



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

Totalsynthese von
(–) $\Delta^9(11)$ -C/D-*cis*-Methylöstradiol
über die Auxiliar-kontrollierte
Aza-Claisen Umlagerung

Dissertation

zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

Nora Friedemann

geboren in Berlin

Mainz, Oktober 2012

Berichtersteller:

Datum der mündlichen Prüfung

21. November 2012

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 2009 bis Oktober 2012 an der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz unter der Betreuung von
----- angefertigt.

Teile der Arbeit wurden in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

Nora Friedemann, Alice Härter, Sebastian Brandes, Steffen Groß, Dorothea Gerlach, Winfried Münch, Dieter Schollmeyer, Udo Nubbemeyer: „Pyrrolidine Auxiliary Controlled Zwitterionic-Aza-Claisen Rearrangement Useful Key Step in Convergent Enantioselective Syntheses“, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 2346-2358.

Nora Friedemann, Astrid Eustergerling, Udo Nubbemeyer: “New Optically Active 4-Alkoxyprolinol Ethers Derived from *trans*-4-Hydroxy-L-proline”, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 837-843.

Kurzzusammenfassung

In der konvergenten Totalsynthese von C/D-*cis*-Östradiol-Derivaten dient die Aza-Claisen Umlagerung als Schlüsselreaktion. Zur Optimierung der Stereoselektivität der Auxiliar-gesteuerten Reaktion wurde eine Reihe neuer Pyrrolidin-Auxiliare synthetisiert. Kurze Synthesesequenzen ermöglichten die Herstellung der Ausgangsmaterialien für die Umlagerung: Das γ,δ -ungesättigte Säurefluorid trägt in ϵ -Position den A-Ring des Steroids und das Allylamin setzt sich aus dem Pyrrolidin-Auxiliar und dem Allylrest zusammen, der zum Aufbau der C/D-Ringe des Steroids dienen soll. Die Kupplung beider Fragmente gelang in hoher Ausbeute (67-99 %) und hoher Stereoselektivität, je nach Wahl des Auxiliars, zu dem einen (d.r. 87/12) oder zu dem anderen (d.r. 8/91) *anti*-Umlagerungsprodukt. Die Aufklärung ihrer Stereozentren gelang über Röntgenkristallstrukturen von Umlagerungsderivaten. Nach Abspaltung des Auxiliars über eine Iodlactonisierung konnte durch den analytischen Vergleich der enantiomeren Iodlactone die Struktur aller *anti*-Umlagerungsprodukte aufgeklärt werden. Die Steroidsynthese wurde fortgeführt, indem nach aromatischer Bromierung der Iodlactone diese reaktiv mit Zink geöffnet wurden und die entstehende Carbonsäure zum Weinrebamid transformiert wurde. Der B-Ring des Steroids wurde über einen Halogen-Metall-Austausch intramolekular geschlossen. Die Tetraloncarbonylgruppe konnte allyliert werden und der C-Ring über eine Metathese Reaktion geschlossen werden. Nach Abspaltung der Alkoholschutzgruppe und Oxidation zum Aldehyd, konnte der D-Ring des $\Delta^9(11)$ -C/D-*cis*-Methylöstradiol mittels radikalischer Cyclisierung in der gewünschten Regio- und Stereoselektivität fertig gestellt werden.

Abstract

During a convergent total synthesis of C/D-*cis*-estradiol derivatives the Aza-Claisen rearrangement serves as key reaction. To optimise the stereoselectivity of the auxiliary-directed reaction several new pyrrolidin auxiliaries were synthesized. Initial short sequences enabled to generate the starting materials for the rearrangement: The γ,δ -unsaturated acid fluoride bearing the steroid's A-ring in ϵ -position and the allylamines composed of the pyrrolidin auxiliary and the allylic chain that will make up the steroid's C- and D-rings. Coupling of the two fragments was accomplished during rearrangement in high yield (67-99 %) and with high stereoselectivity to either of the two *anti*-diastereomers (d.r. 87/12 or 8/91) depending on the choice of auxiliary. The stereoconfiguration of the rearrangement products were elucidated by x-ray analysis of its derivatives. After cleavage of the auxiliary by iodolactonisation the structures of all *anti*-products were deduced by analytical comparison of the enantiomeric iodolactones. The synthesis of estradiol was continued by aromatic bromination and zinc-mediated ring-opening of the iodolactone. The so generated acid was transformed to its Weinreb amide that enabled the steroid's B-ring closure by halogen-metal exchange. Allylation of the tetralone enabled the C-ring closure by metathesis reaction. After deprotection and oxidation of the alcohol the subsequent radical D-ring cyclisation completed the totalsynthesis of $\Delta^9(11)$ -C/D-*cis*-methylestradiol in the desired regio- and stereoselectivity.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	VII
1. Allgemeiner Teil	1
1.1. Einleitung	1
1.2. Steroide.....	2
1.2.1. Allgemeines zu Steroiden.....	2
1.2.2. Biosynthese der Steroide	5
1.2.1. Biomimetische Steroidsynthese	7
1.2.2. Steroidmedikamente und Entwicklung der Zielstruktur	9
1.2.3. C/D- <i>cis</i> -Steroide und ihre Synthesen	11
1.3. Asymmetrische Synthese.....	13
1.3.1. Einleitung asymmetrische Synthese	13
1.3.2. Auxiliare in der asymmetrischen Synthese	14
1.3.3. Prolinderivate als Auxiliare.....	16
1.3.4. C ₂ -symmetrische Auxiliare	16
1.4. Claisen Umlagerung.....	17
1.4.1. Allgemeines	17
1.4.2. Varianten der Claisen Umlagerung.....	19
1.4.3. Aza-Claisen Umlagerungen	21
1.4.4. Zwitterionische Aza-Claisen Umlagerung.....	23
1.4.5. Auxiliar-gesteuerte zwitterionische Aza-Claisen Umlagerung	25
1.5. Stand der Forschung	29
1.5.1. Syntheseplan	29
1.5.2. Stand der Forschung in der Steroidsynthese	31
1.5.3. Stand der Forschung bezüglich der Untersuchung der Stereoselektivität in der Aza-Claisen Umlagerung	35
1.6. Aufgabenstellung.....	37
1.7. Retrosynthese	38
2. Spezieller Teil.....	41
2.1. Auxiliarsynthesen	41

2.1.1.	Syntheseplanung	41
2.1.2.	Synthesen ausgehend von <i>N</i> -Acetyl-4-hydroxyprolin.....	42
2.1.3.	Synthesen ausgehend von <i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-4-hydroxyprolinmethylester.....	44
2.1.4.	Synthese des C ₂ -symmetrischen Pyrrolidinauxiliars nach der Literatur	47
2.2.	Synthese der Allylamine	50
2.3.	Synthese der Carbonsäurehalogenide.....	52
2.4.	Aza-Claisen Umlagerung	54
2.5.	Strukturaufklärung der Umlagerungsprodukte.....	58
2.5.1.	Derivatisierung zum <i>p</i> -Nitrobenzoylester	58
2.5.2.	Hydrierung und Synthese der Iodlactone	60
2.5.3.	Recycling der Pyrrolidin-Auxiliare	64
2.5.4.	Epimerisierung des Hydrierungsdiastereomers 63a zu 60a	65
2.6.	Mechanistische Schlussfolgerung für die Auxiliar-kontrollierte Aza-Claisen Umlagerung....	67
2.7.	Steroidsynthese: B-Ringschluss.....	72
2.7.1.	Vilsmeier Cyclisierung	72
2.7.2.	Bromierung der Iodlactone	72
2.7.3.	Reduktive Öffnung der Iodlactone mit Zink	74
2.7.4.	Derivatisierung der Carbonsäuren.....	75
2.7.5.	B-Ringschluss des Steroids	77
2.8.	Steroidsynthese: C-11 Einbau	79
2.8.1.	Methylenierung des Tetralons	79
2.8.2.	Alternativer Syntheseweg über eine Ringschlussmetathese	82
2.9.	Radikalische Cyclisierungen mit Samariumdiodid.....	84
2.9.1.	Abspaltung der Silylschutzgruppe und Oxidation des Alkohols	84
2.9.2.	Samariumdiodid-initiierte radikalische Cyclisierung.....	86
3.	Zusammenfassung und Ausblick.....	92
4.	Experimenteller Teil	98
4.1.	Material und Methoden	98
4.1.1.	Analytik	98
4.1.2.	Chromatografie.....	100
4.1.3.	Präparative Verfahren und Reagenzien	102
4.2.	Synthesevorschriften	103

4.2.1.	Auxiliarsynthesen ausgehend von <i>N</i> -Acetyl-4-hydroxyprolin	103
4.2.2.	Auxiliarsynthesen ausgehend von <i>N</i> -Cbz-4-Hydroxyprolinmethylester	110
4.2.3.	Synthese des C ₂ -symmetrischen Pyrrolidinauxiliars	123
4.2.4.	Synthese der Allylamine	133
4.2.5.	Synthese der Carbonsäurehalogenide	142
4.2.6.	Aza-Claisen Umlagerung	149
4.2.7.	Abspalten der Silylschutzgruppen	171
4.2.8.	Veresterungen mit <i>p</i> -Nitrobenzoylchlorid	173
4.2.9.	Hydrierung der Styryldoppelbindung	175
4.2.10.	Iodlactonisierung	188
4.2.11.	Epimerisierung von 65a zu 60a	193
4.2.12.	Bromierung	194
4.2.13.	Reduktive Öffnung des Iodlactons mit Zink	200
4.2.14.	Derivatisierung der Säuregruppe	202
4.2.15.	Austausch der Acetyl-Schutzgruppe des Alkohols	206
4.2.16.	Cyclisierung des B-Rings des Steroids	209
4.2.17.	Derivatisierung des Tetralons	211
4.2.18.	Ringschlussmetathese	214
4.2.19.	Abspalten der TBS-Gruppe	215
4.2.20.	Oxidation des Alkohols	218
4.2.21.	Radikalische Cyclisierung mit Samariumdiodid	224
4.2.22.	Röntgenstrukturdaten	234
4.3.	Abkürzungen	240
5.	Literaturverzeichnis	244
6.	Spektrenanhang	253

1. Allgemeiner Teil

1.1. EINLEITUNG

Natürlich vorkommende Steroide und ihre Derivate besitzen ein breites Spektrum an biologischer Aktivität und stellen interessante Zielmoleküle für einen organischen Synthetiker dar. Viele Steroid-Verbindungen werden als Pharmazeutika verwendet, doch ihr breites Wirkspektrum wird oft von Nebenwirkungen begleitet, die aus einer undifferenzierten Wirkweise resultieren. Die Suche nach neuen synthetischen Steroid-Derivaten bietet die Möglichkeit ihre biologische Aktivität mit strukturellen Modifikationen zu beeinflussen. Diese Medikamentenoptimierung soll im besten Fall die Wirkung steigern, gleichzeitig die Nebenwirkungen reduzieren und die Pharmakokinetik und die Applizierbarkeit verbessern. Zum besseren Verständnis der Struktur-Wirk-Beziehung müssen eine Reihe neuer Steroid-Derivate untersucht werden. Den besten Zugang zu einer Vielzahl neuer Steroide bietet eine totalsynthetische Herangehensweise, da über Partialsynthesen neue Steroid-Derivate zu erschließen aufgrund eingehender Forschung zunehmend schwierig geworden ist.¹

Die Ansprüche an Totalsynthesen von pharmazeutischen Wirkstoffen sind sehr hoch, da sie in hoher Reinheit und mit geringem finanziellem Aufwand, das heißt geringer Stufenanzahl erfolgen soll. Enthält der Wirkstoff stereogene Zentren, so muss er enantiomerenrein hergestellt werden, da sich die jeweiligen Enantiomere in ihrer Wirksamkeit grundlegend unterscheiden können. Ein Beispiel hierfür ist der Wirkstoff L-Dopa, welcher zur Behandlung von Morbus Parkinson eingesetzt wird, während D-Dopa inaktiv ist.²

Eine Totalsynthese ist auf eine effizient konzipierte Retrosynthese und ein Repertoire von stereoselektiven Synthesemethoden angewiesen. Der Aufbau stereogener Zentren stellt dabei eine besondere Herausforderung dar. Bei einer achiralen Synthese eines Stereozentrums entsteht stets ein Racemat und nach aufwendiger Trennung der beiden Enantiomere muss die Hälfte des Materials verworfen werden, keine gute Bilanz nach längeren Synthesen. Die asymmetrische Synthese versucht mit Hilfe einer chiralen Umgebung eines der Stereoisomere bevorzugt herzustellen. Hierfür können chirale Katalysatoren, chirale Reagenzien, chirale Ausgangsmaterialien oder Auxiliare eingesetzt werden. Als Auxiliar wird eine chirale Hilfsverbindung bezeichnet, die ihre Stereozentren meist aus leicht verfügbaren Naturstoffen mitbringt. Das Auxiliar wird mit der achiralen Ausgangsverbindung kovalent verknüpft und die Reaktion läuft analog zu chiralen Ausgangsverbindungen unter Substrat-Kontrolle ab. Chirale Katalysatoren oder Reagenzien bieten den Vorteil, dass sie nicht mit dem Ausgangsmaterial verknüpft und abgespalten werden müssen und somit zwei Syntheseschritte gegenüber der Auxiliarmethode eingespart werden können.³

In dieser Arbeit soll die Auxiliar-gesteuerte Aza-Claisen Umlagerung als stereoselektive Schlüsselreaktion in der konvergenten Totalsynthese von *C/D-cis*-Östradiol untersucht werden. Dabei soll im Speziellen der Einfluss verschiedener Pyrrolidin-Auxiliare miteinander verglichen werden.

1.2. STEROIDE

1.2.1. Allgemeines zu Steroiden

Steroide (*steros* griechisch: fest) übernehmen im menschlichen Organismus eine Vielzahl von Aufgaben. Über das Cholesterin werden Membraneigenschaften wie die Fluidität reguliert und Gallensäuren wie die Cholsäure dienen als Emulgatoren und unterstützen so die Verdauungsenzyme. Weiterhin dienen sie als Hormone mit einer Vielzahl von regulatorischen Funktionen wie der Sexualentwicklung, der Steuerung von Fortpflanzung und Stoffwechsel, sowie der Regulation von Immunreaktionen. Das klassische Steroidgerüst findet man auch in Provitaminen, herzaktiven Glykosiden oder Sapogeninen wieder. Sie sind nicht nur aufgrund ihrer biologischen Wirksamkeit von wissenschaftlichem, sondern auch von pharmazeutischem und somit industriellem Interesse.

Das Rückgrat der Steroide beinhaltet ein tetracyclisches Grundgerüst: Das Perhydro-1,2-cyclopentano-phenanthren wird auch als Steran bezeichnet bzw. Gonan, wenn alle vier Ringe *trans* verknüpft sind. Die vier kondensierten Ringe werden mit den Buchstaben A bis D bezeichnet und die Nummerierung der C-Atome wurde von IUPAC entsprechend Abbildung 1.1 vereinheitlicht.⁴ Verschiedene Steroidgerüste besitzen von IUPAC definierte Trivialnamen; Substitutionsderivate der Grundverbindungen werden durch Prä- und Suffixe unterschieden.

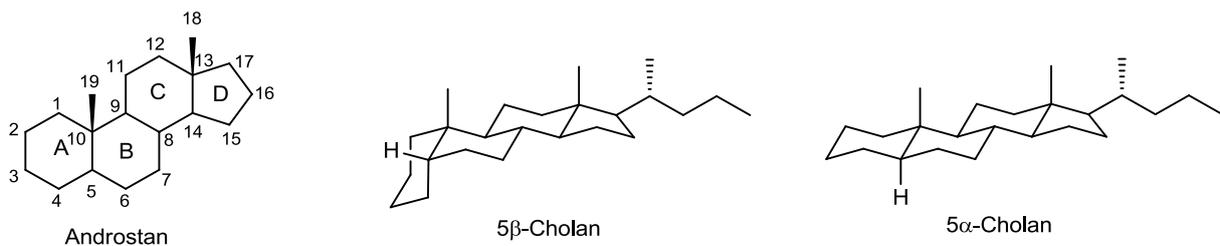


Abbildung 1.1 Steroidnomenklatur

Zur Vereinfachung wird das Steroidgerüst meist planar dargestellt. Substituenten, die nach oben zeigen, genauso wie die als Bezugspunkt definierte anguläre Methylgruppe C-19 an C-10, werden als β -Substituenten bezeichnet. Substituenten unterhalb der Ringebene werden als α -Substituenten bezeichnet. Die Ringe des Hauptgerüsts sind meist *trans*, seltener *cis* verknüpft. Tatsächlich sind die Ringe B und C in natürlich vorkommenden Steroiden nie *cis* verknüpft und nur die Bufadienolide und Cardenolide weisen eine *cis*-Verknüpfung der Ringe C/D auf. Für die Nomenklatur entscheidend ist wiederum die Position der Methylgruppe: Ist das H-Atom an C-5 α -ständig, die Ringverknüpfung somit *trans*, genauso wie die übrigen Ringverknüpfungen, so wird die Verbindung 5 α -Cholestan genannt (Abbildung 1.1 Steroidnomenklatur). Ist das H-Atom dagegen an C-5 β -ständig, die

Verknüpfung *cis*, so wird die Verbindung 5β -Cholestan genannt. Die kondensierten Cyclohexanringe der Steroide nehmen so viele Sesselkonformationen ein wie möglich, um Spannungen zu minimieren. Viele Steroide besitzen jedoch im A- und B-Ring Doppelbindungen, wodurch das Gerüst zunehmend planar wird.⁵

Die Steroide werden nach struktureller Ähnlichkeit klassifiziert. Strukturmerkmal der Sterine ist ein Hydroxylsubstituent am C-3-Atom. Ihr wichtigster Vertreter ist das Cholesterin (Abbildung 1.2), seine Hauptfunktion ist die Regulation der Fluidität von Zellmembranen. Es nimmt eine zentrale Rolle im Steroidstoffwechsel ein, da es Zwischenprodukt aller tierischen Steroidsynthesen ist. Ein wichtiger pflanzlicher Vertreter ist das Stigmasterin, das aus Sojabohnen isoliert werden kann und als Ausgangsmaterial für Steroid-Partialsynthesen genutzt wird.⁶

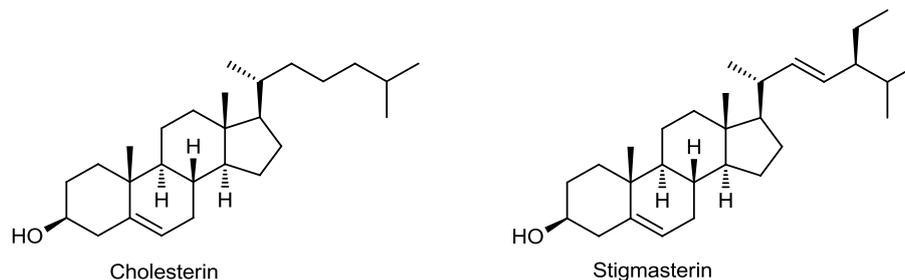


Abbildung 1.2 Sterine

Der Grundkörper der Gallensäuren ist die Cholansäure, die selbst in der Natur nicht vorkommt. Strukturelle Besonderheit ist die *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B. Ihr Hauptvertreter, die Cholsäure besitzt durch die einseitige Ausrichtung der polaren Alkoholgruppen amphiphilen Charakter. Sie dient der Fettverdauung im Darm und liegt in der Gallenflüssigkeit als Konjugat, also als Amid des Taurins (Taurocholsäure) oder des Glycins (Glycocholsäure) vor.

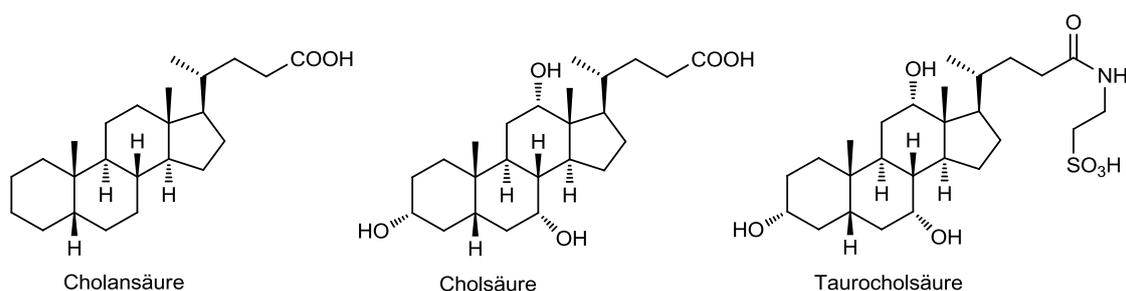


Abbildung 1.3 Gallensäuren

Die Steroidhormone unterteilen sich in die männlichen und weiblichen Sexualhormone und die Nebennierenrindenhormone (Corticoide). Die Corticoide regulieren lebenswichtige Funktionen im menschlichen Organismus; sie unterteilen sich in die Glucocorticoide, die den Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsel beeinflussen und die Mineralocorticoide, die den Elektrolythaushalt regulieren. Das Cortison und das Aldosteron sind als Beispielvertreter in Abbildung 1.4 dargestellt. Corticoide

werden aufgrund ihrer entzündungshemmenden Wirkung als Therapeutika eingesetzt. Die Herstellung erfolgt biochemisch.

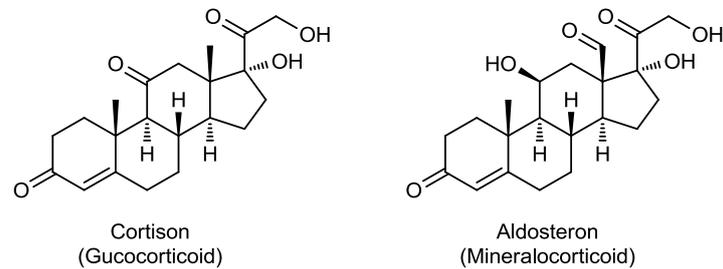


Abbildung 1.4 Nebennierenrindenhormone (Corticoide)

Die Sexualhormone sind für die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale verantwortlich. Die männlichen Sexualhormone werden auch als Androgene bezeichnet. Sie kommen jedoch auch im weiblichen Organismus vor; ihr Hauptvertreter ist das Testosteron. Die weiblichen Follikelhormone besitzen im Vergleich zu den männlichen einen aromatischen A-Ring. Das 17 β -Östradiol ist in Abbildung 1.5 abgebildet, seine oxidierte Form, das Östrogen, besitzt anstelle der Alkohol- eine Ketogruppe. Die weibliche hormonelle Zyklusregulation ist komplex und benötigt weitere Hormone, die Gestagene (Gelbkörperhormone). Ein Beispiel ist das Progesteron, dessen Konzentration während der Schwangerschaft erhöht ist.

Viele Derivate der weiblichen Sexualhormone werden pharmazeutisch als Kontrazeptiva eingesetzt. Besondere Bedeutung hat dabei das 17 α -Ethinylöstradiol, welches durch Grignard-Addition von Acetylen an Östrogen hergestellt wird.

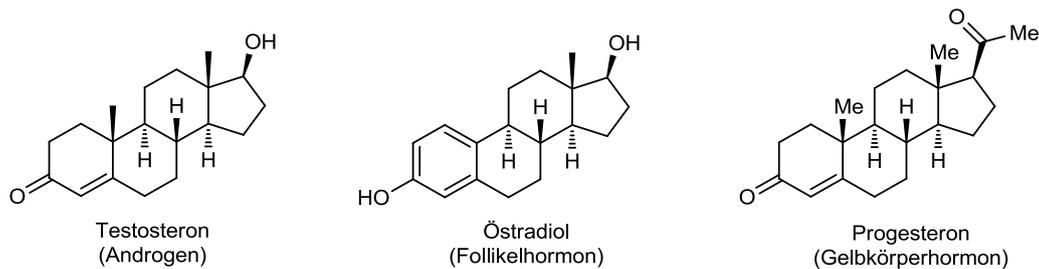


Abbildung 1.5 Sexualhormone

Als herzwirksame Glykoside (Cardiotonica) werden die Steroide bezeichnet, die eine die Kontraktionskraft des Herzmuskels steigernde (positiv inotrope) und die Herzfrequenz senkende (bradykarde) Wirkung besitzen. In kleinen Mengen können sie einen positiven Effekt haben, in großer Dosis sind sie toxisch. Die Substanzen können aus einer Reihe von Pflanzen als wasserlösliche Glykoside isoliert werden und lassen sich auch in dem Hautsekret einiger Kröten finden. Strukturelle Besonderheit der Herzglykoside ist ihre *cis*-Verknüpfung der Ringe A-B und C-D. Sie werden nach der

Größe ihres Strukturmerkmals, des ungesättigten Lactonrings, in Bufadienolide und Cardenolide eingeteilt (Abbildung 1.6).

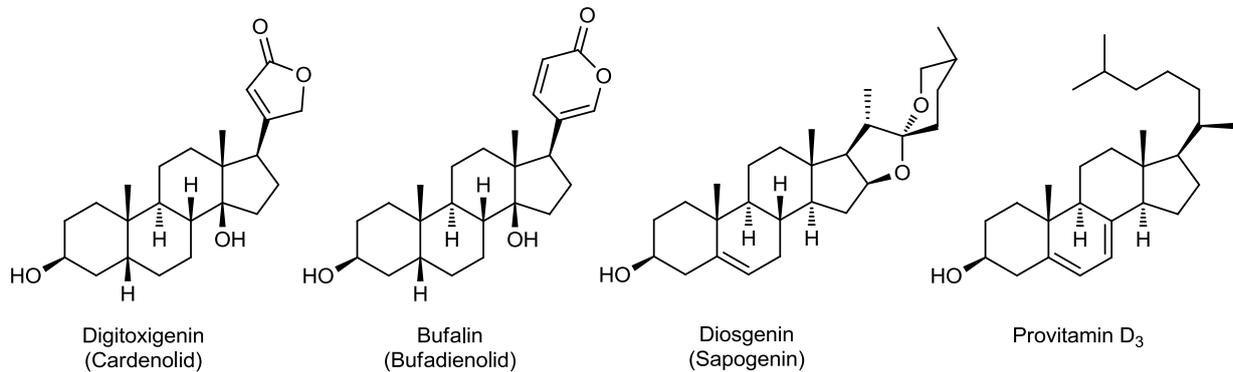


Abbildung 1.6 Herzglykoside, Sapogenin und Provitamin D₃

Die Sapogenine sind Steroidglykoside und wurden wegen ihrer amphiphilen Eigenschaften früher als Tenside genutzt. Sie besitzen ein Spiroketal, das über die C-Atome 16 und 17 mit dem Steroid verbunden ist. Ihr Vertreter Diosgenin wird als Ausgangsmaterial für die Partialsynthese von Progesteron genutzt⁷.

Die Vitamine der D-Reihe stehen in enger struktureller Verwandtschaft mit dem Sterin Ergosterin. Das Provitamin D₃ ist ein Steroid und reagiert photochemisch unter konrotatorischer B-Ringöffnung und [1,7]-H-Shift zum Vitamin D₃ (Cholecalciferon).

Alkaloide, die ein Steroidgrundgerüst enthalten, werden als Steroid-Alkaloid bezeichnet. Sie liegen meist als Glykoside vor. Zu ihnen gehören eine Vielzahl von strukturell unterschiedlichen Verbindungen, darunter die Solanum-, Spirosolan-, Funtumia-, Veratrum-, Salamanderalkaloide und Batrachotoxine.

1.2.2. Biosynthese der Steroide⁸

Im menschlichen Körper sind viele Zelltypen in der Lage Steroide zu synthetisieren, wobei die Cholesterinbiosynthese hauptsächlich in Leber und Darm stattfindet. Ausgangsmaterial für die Biosynthese von Steroiden ist Acetacetyl-CoA (CoA = Coenzym A), welches zusammen mit Acetyl-CoA zu 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA umgesetzt und dann im Cytosol von der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-Reduktase zu Mevalonat reduziert wird. Mevalonat wird durch drei ATP-abhängige Reaktionen in 3-Isopentenylpyrophosphat umgewandelt. Die Squalensynthese beginnt mit der Isomerisierung von Isopentenylpyrophosphat zu Dimethylallylpyrophosphat. Beide werden von der Geranyltransferase zu Geranylpyrophosphat kondensiert, mit Hilfe einer weiteren Einheit Isopentenylpyrophosphat entsteht Farnesylpyrophosphat und zwei dieser Moleküle reagieren unter Verbrauch eines Moleküls NADPH zu Squalen.

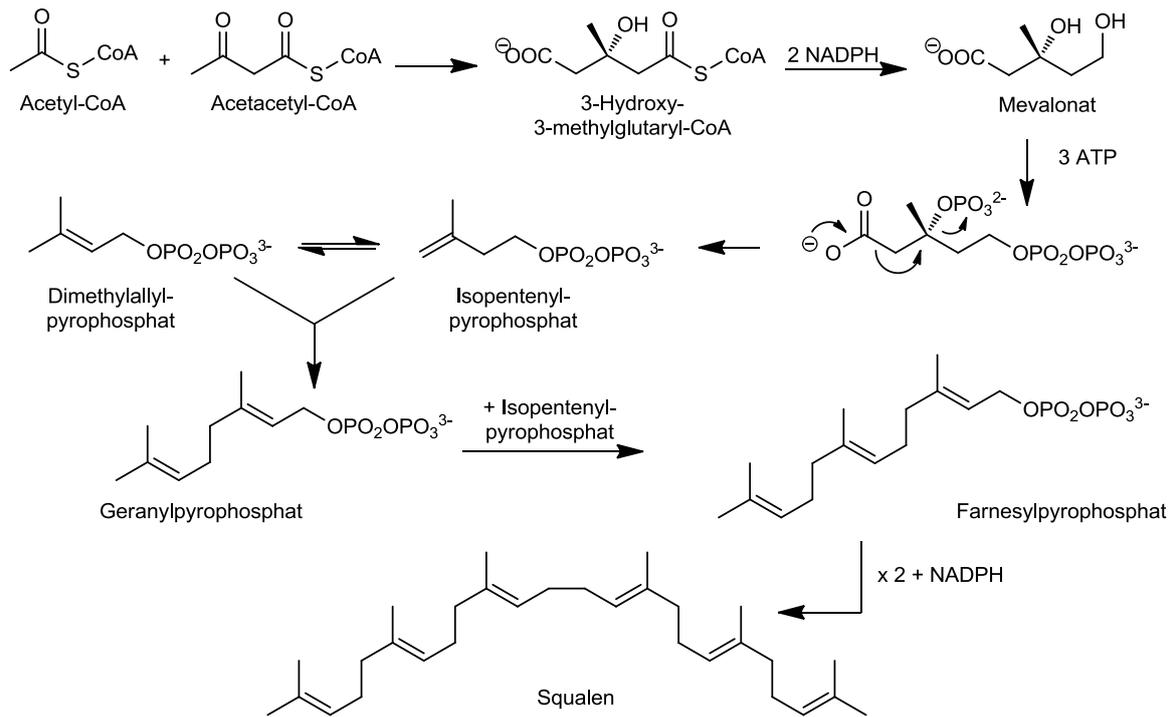


Abbildung 1.7 Biosynthese des Squalens

Nach Epoxidierung des Squalen cyclisiert die Oxidosqualen-Cyclase es zum Lanosterin. Die Cyclisierung des Squalenepoxids beinhaltet eine 6-*exo-tet*, zwei 6-*endo-trig* und eine 5-*endo-trig* Reaktionen. Das entstehende Protosterinkation stabilisiert sich durch eine Eliminierung und mehrere 1,2-H- und 1,2-CH₃-shifts zum Lanosterin. Durch viele weitere Reaktionen, darunter die Demethylierung von C-4, das Verschieben der Doppelbindung im Ring und Hydrierung der Seitenkette, wird das Lanosterin zum Cholesterin umgesetzt. Cholesterin dient als Ausgangsmaterial für die Biosynthese der Corticosteroide, Androgene und Östrogene. Um zunächst die Seitenkette abzubauen wird das Cholesterin zunächst zum 20 α ,22 β -Dihydroxylcholesterin dihydroxyliert. Die Seitenkette wird dann von der Desmolase unter Verbrauch von NADPH abgespalten. Das entstandene Pregenolon kann durch Oxidation der Alkoholgruppe und Isomerisierung der Doppelbindung zum Progesteron umgesetzt werden. Progesteron ist Zwischenprodukt bei der Synthese der Glucocorticoide Cortisol, Corticosteron und Aldosteron. Es dient aber auch als Vorläufer der Östrogene. Hierfür wird das Progesteron zum 17 α -Hydroxyprogesteron hydroxyliert, die Acetylgruppe abgespalten – es entsteht Androstendion, welches entweder durch Reduktion der Carbonylgruppe zum Testosteron umgesetzt werden kann oder mit dem Enzym Aromatase zum Östrogen reagiert. Während Östrogen aus dem Androstendion entsteht, geht Östradiol durch Aromatisierung aus dem Testosteron hervor.

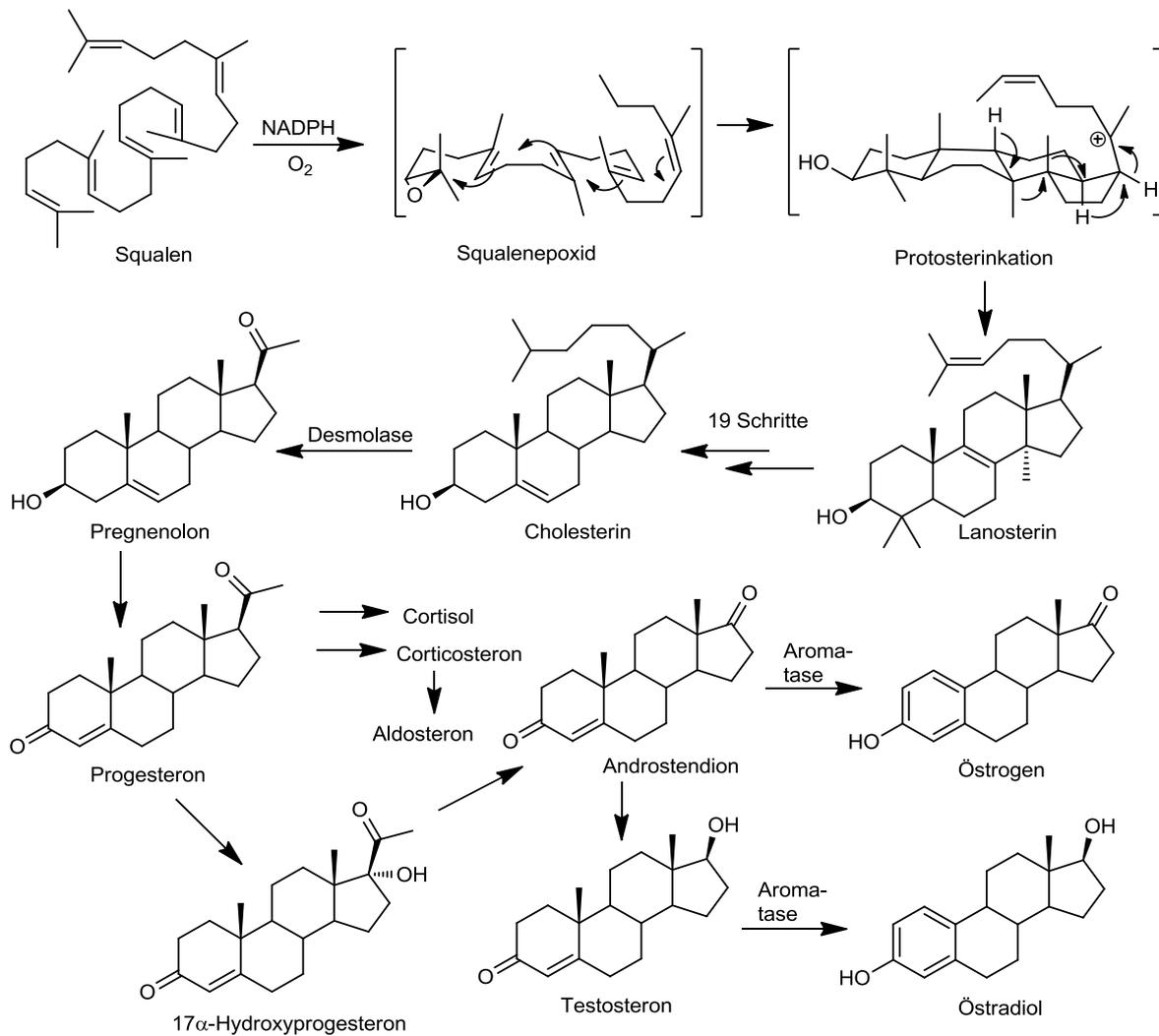


Abbildung 1.8 Steroidbiosynthese

1.2.1. Biomimetische Steroidsynthese

Die biomimetische Steroidsynthese von Johnson et al.⁹ nutzt eine ähnliche kationische Cyclisierungskaskade zum Aufbau des Steroid-Grundgerüsts wie die Natur. Als Cyclisierungsmaterial dient ein Squalen-analoges Doppelbindungssystem mit all-*trans* Doppelbindungen im 1,5-Abstand.

Die konvergente Synthese beginnt mit der Grignard-Addition von 3-Pentynylmagnesiumbromid an Methacrolein. Der Allylalkohol wird mit Orthoessigsäureester zum Vinylallylether **A** umgesetzt, der sofort in einer Claisen Umlagerung zum Ester **B** reagiert. Über eine Sequenz aus Reduktion und Oxidation wird der Aldehyd **C** für die Wittig-Reaktion erhalten. Das Wittig-Reagenz kann ausgehend von Methylfuran hergestellt werden. Durch *ortho*-Lithiierung und Umsetzung mit 1,4-Dibrombutan wird das substituierte Furan **D** erhalten, welches anschließend sauer katalysiert mit Glykol geöffnet wird und die Acetal-geschützten Ketone erhalten werden. Nach Finkelstein Austausch und Reaktion mit Triphenylphosphin kann das Wittig-Reagenz **E** den Aldehyd **C** olefinieren. Dabei wird ein zweites Äquivalent Phenyllithium eingesetzt um die Reaktion zugunsten des *trans*-Produkts zu steuern.

Anschließende saure Spaltung der Acetale und basische Robinson Anellierung erzeugen das Keton **H**, welches mit Methylithium zum instabilen Alkohol **I** reagiert. Dieser kann mit Trifluoressigsäure protoniert und unter Wasserabspaltung zum Carbeniumion reagieren, welches in einer biomimetischen Kaskadenreaktion das Steroidgerüst aufbaut. Das Vinylkation wird mit Ethylcarbonat als Intermediat **J** abgefangen und nach basischer Aufarbeitung zu Keton **L** hydrolysiert. Nach Ozonolyse und basischer Robinson Anellierung wird das Testosteronderivat **M** erhalten.

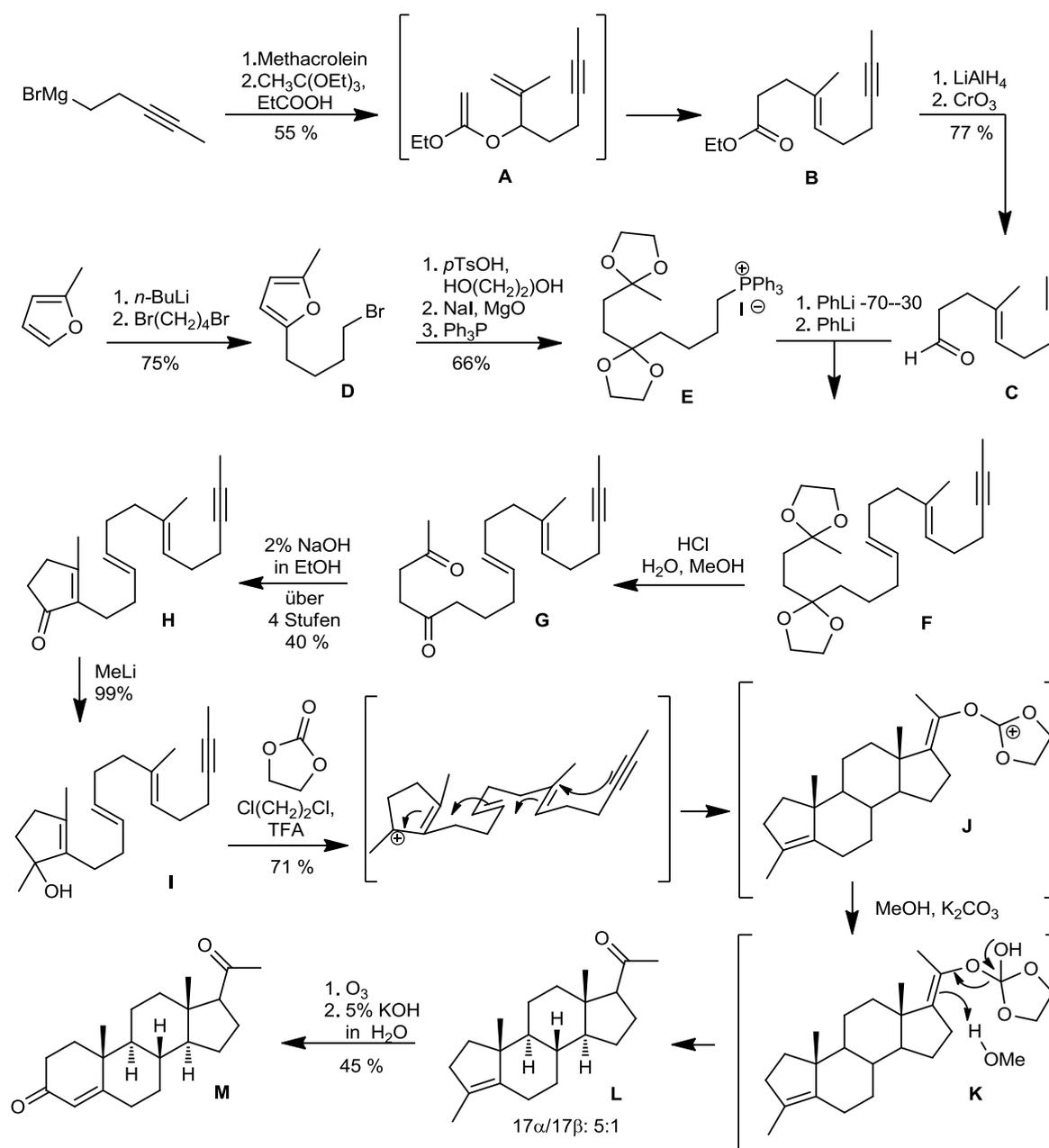


Abbildung 1.9 Biomimetische Steroidsynthese von Johnson et al.

1.2.2. Steroidmedikamente und Entwicklung der Zielstruktur

Entsprechend der großen strukturellen Vielfalt der Steroide und dem damit verbundenen breiten biologischen Wirkungsspektrum sind diese von großem pharmazeutischem Interesse. Die Anwendungen reichen von der Empfängnisverhütung mit weiblichen Sexualhormonen bis zum Missbrauch von Anabolika zum Muskelaufbau.

So werden die Extrakte des Fingerhuts seit dem späten 18. Jahrhundert zur Behandlung von Herzinsuffizienz eingesetzt und wurden bereits in Rezeptsammlungen des Mittelalters erwähnt. Die enthaltenen Herzglykoside besitzen eine positiv inotrope Wirkung (Stärkung der Kontraktionskraft des Herzmuskels). Der Wirkstoff Digoxin (Digacin®, Lenoxin®, Novodigal®, Lanicor®) ist das mit drei Molekülen Digitoxose an C3-glykosilierte Digitoxinogenin (Abbildung 1.6) und kann aus dem Fingergut (*digitalis lanata*) isoliert werden. Auch die Maiglöckchen Blüten (*Convallaria majalis*) enthalten ein herzaktives Glykosid, das Convallatoxin, welches zu den wirksamsten überhaupt gehört.

Im Gegensatz zu den Herzglykosiden fand bei den meisten pharmazeutisch eingesetzten Steroiden eine chemische Wirkstoffoptimierung statt. Die einfachste Optimierung ist die Ethinylierung von Gestagenen und Östrogen, welche eine orale Applikation ermöglicht. So wird Östrogen zum Ethinylöstradiol (Progynon®, Abbildung 1.10), welches in Kombination mit weiteren Steroidhormonen als Kontrazeptivum eingesetzt wird.

Aufgrund der Vielzahl von Funktionen der Steroide im menschlichen Körper wird der therapeutische Einsatz oft von unerwünschten Nebenwirkungen begleitet. Genaue Struktur-Wirkungs-Beziehungen wurden bei Corticoidderivaten ermittelt, um gezielt nur den Glucocorticoid-Rezeptor anzusprechen. Mit der zusätzlichen Doppelbindung im A-Ring des Cortisols wurde zunächst die mineralocorticoide Wirkung herabgesetzt und die glucocorticoide verstärkt. Im Cortisolderivat Flumetasonpivalat (Locacorten®, Abbildung 1.10) helfen darüber hinaus die Fluorsubstituenten an C-6 und C-9 und die Methylierung an C-16 die glucocorticoide Eigenschaften zu erhöhen. Der Pivaloyl-ester steigert die lipophilen Eigenschaft und ermöglicht eine topische Anwendung des Steroids als Entzündungshemmer.

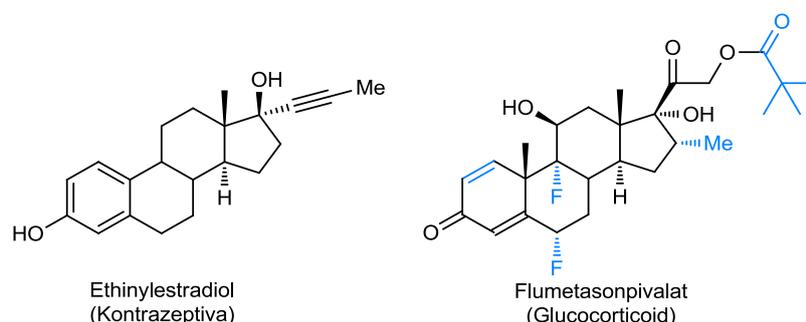


Abbildung 1.10 Steroide in der pharmazeutischen Anwendung

In der Krebstherapie werden zur Behandlung von Östrogen-abhängigen Tumoren, welches ein Drittel aller Mammakarzinome betrifft, Androgene eingesetzt. Ein Beispiel ist Formestan (Lentaron®, Abbildung 1.11); es wirkt als Hemmer des Aromatase-Enzyms im Steroidstoffwechsel und senkt die

Biosynthese von Östrogenen und damit den Östrogenspiegel. Formestan ist ein Suizidinhibitor der Aromatase und reagiert zu einem reaktiven Intermediat, welches kovalent an die Aromatase bindet.¹⁰ Antiandrogene werden dagegen zur Behandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt.

Mifepriston ist bislang das einzige therapeutisch eingesetzte Antigestagen, dessen Wirkung auf die Hemmung des Progesteronrezeptors zurück zu führen ist. Es unterdrückt die normale Entwicklung der Uterusschleimhaut und wird zum Frühschwangerschaftsabbruch eingesetzt. Antigestagene zeigen ein interessantes Potenzial hinsichtlich ihres Einsatzes in der Tumorthherapie. Das dem Mifepriston strukturell ähnliche Onapriston (beide in Abbildung 1.11) besitzt eine starke Wirksamkeit als Progesteronrezeptor-Antagonist und eine geringe anti-glucocorticoide Wirkung. Es sollte zur Behandlung Östrogen-abhängiger Mammakarzinome eingesetzt werden. Klinische Studien¹¹ bestätigten einen stark negativen Effekt auf das Tumorwachstum, die hohe Lebertoxizität des Wirkstoffs verhinderte jedoch seinen Einsatz als Medikament. Durch Modifikation der Positionen 11 und 17 sind eine Reihe von Onapriston Derivaten¹² entwickelt worden, wobei der Substituent an C11 ein wichtiges Element für die Struktur-Wirkungs-Beziehung darzustellen scheint.

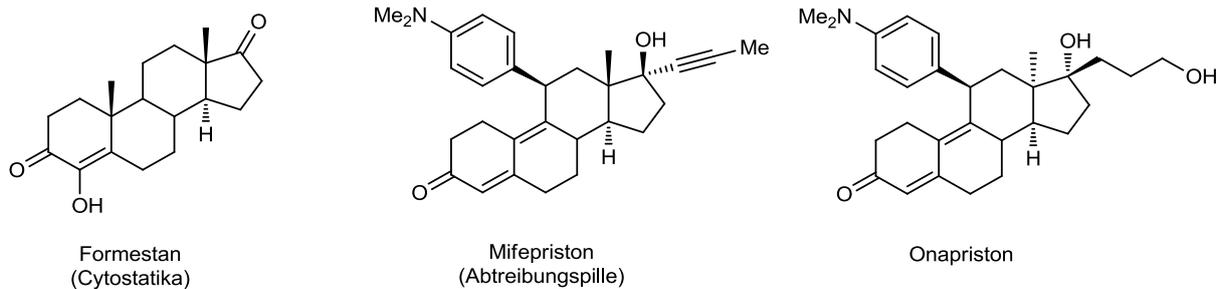


Abbildung 1.11 Steroide zur Behandlung Östrogen-abhängiger Tumore

In Anlehnung an diese Strukturen soll das Ziel dieser Arbeit die Entwicklung einer Steroidsynthese sein, mit welcher das Steroidgerüst durch weitere Substituenten funktionalisiert und variiert werden kann. Die Entwicklung verschiedener Steroid-Derivate kann zur Untersuchung ihrer Struktur-Wirkungs-Beziehung genutzt werden. Es können neue Derivate mit potenzieller Anwendung als Medikament gefunden werden oder Substanzen, die für die biochemische Untersuchung der Signaltransduktion geeignet sind. Um ein ähnliches Wirkpotenzial wie das Onapriston zu erhalten, soll neben anderen Positionen insbesondere die C-11-Position des Steroidgerüsts funktionalisierbar sein und die Ringe C/D sollen ebenfalls *cis* verknüpft sein.

Da die Funktionalisierung des Steroidgerüsts über eine Partialsynthese, je nach Position und Ausgangsmaterial, teilweise sehr aufwendig und schwierig ist, soll in dieser Arbeit eine flexible Steroid-Totalsynthese etabliert werden. Durch veränderte Ausgangsmaterialien und Reaktionsschritte soll es möglich sein eine Diversität an Steroidmolekülen herzustellen, welche auf ihre biologische Aktivität hin untersucht werden können.

Als vereinfachtes, noch nicht weiter funktionalisiertes Zielmolekül soll eine Totalsynthese von C/D-*cis*-Östradiol als Modellverbindung entwickelt werden.

1.2.3. C/D-*cis*-Steroide und ihre Synthesen

Zu den natürlichen C/D-*cis*-verknüpften Steroiden mit biologischer Aktivität gehören die bereits vorgestellten Herzglykoside, die Cardenolide und Bufadienolide. Darüber hinaus wurden nur sehr wenige Vertreter gefunden. Zu ihnen gehören die aus marinen Schwämmen isolierten Xestobergsterole A-C, wovon die Isoformen A (IC_{50} : 0.07 μ M) und B (IC_{50} : 0.11 μ M) die Ausschüttung von Histamin in IgE-stimulierten Mastzellen hemmen¹³. Die Xestobergsterole A und B wurden bereits über verschiedene Partialsynthesen¹⁴ hergestellt. Das strukturverwandte Contignasterol¹⁵ wurde ebenfalls aus marinen Schwämmen isoliert und zeigt eine vergleichbare Hemmung der Histaminausschüttung in aktivierten Mastzellen (IC_{50} : 0.8 μ M).

Eine starke Zytotoxizität weisen die Ritterazine A-M¹⁶ auf, welche aus marinen Manteltieren (*Ritterella tokioka*, *Polyclinidae*) isoliert wurden. Viele dieser Steroid-Alkaloide weisen eine C/D-*cis*-Verknüpfung des Steroidgerüsts auf. Von ihnen wirkt Ritterazin B am stärksten cytotoxisch auf P388 murinen Leukämiezellen (IC_{50} : 0.15 ng/mL). Die C/D-*cis*-Steroide Aglaiaglabretol B¹⁷ (ED_{50} : 0.5-2.6 μ g/mL je nach Tumorzelllinie) und Breynceanothanolic acid¹⁸ (IC_{50} : 10.2-20.0 μ M je nach Tumorzelllinie) zeigen dagegen nur geringfügig Zytotoxizität.

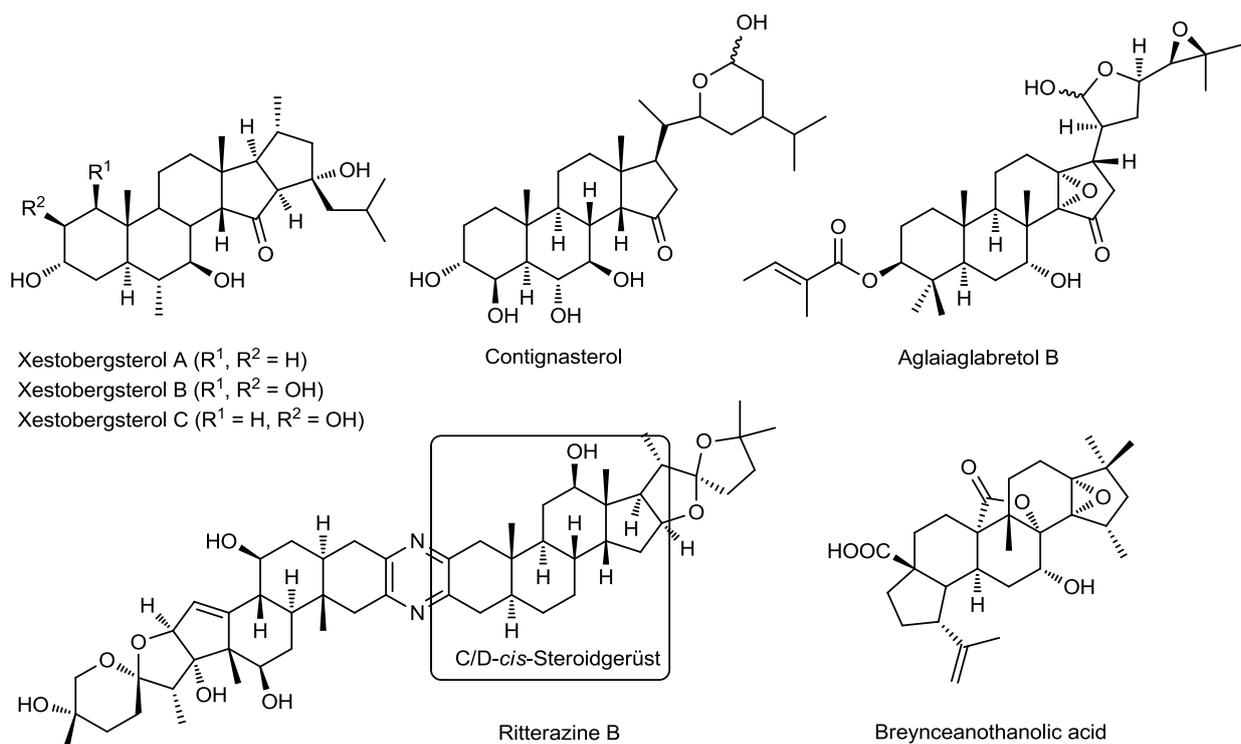


Abbildung 1.12 natürliche C/D-*cis*-Steroide

Die einfachste Synthese des Zielmoleküls C/D-*cis*-Östradiol wurde von Butenandt¹⁹ bereits 1941 entwickelt: Durch einfaches Bestrahlen von Östrogen findet eine Epimerisierung des C-13-Sterozentrums statt. Das erhaltene Lumi-Östron kann dann durch Reduktion der Carbonylgruppe in das C/D-*cis*-Östradiol überführt werden. Die Variationsmöglichkeiten dieser Partialsynthese sind jedoch limitiert, da viele Positionen des Steroidgerüsts in Partialsynthesen nur sehr aufwendig zu funktionalisieren sind und viele funktionelle Gruppen und andere Stereozentren Licht-sensitiv sind.

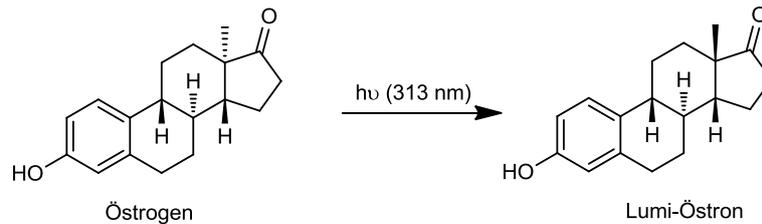


Abbildung 1.13 Synthese von Lumi-Östron

Zu den synthetischen *C/D-cis* Steroiden gehören das bereits vorgestellte Onapriston und seine Derivate. Eine Partialsynthese des Onapristons wurde bereits von Neef et al. entwickelt²⁰.

Eine Diversitäts-orientierte Totalsynthese zum Aufbau eines *C/D-cis*-verknüpften Steroidgerüst ist von Sünemann et al. publiziert worden¹. Sie verfolgt den strategischen Zusammenbau der fertigen Ringe A + CD und schließt zuletzt den B-Ring in einer electrocyclischen Reaktion. Die konvergente Synthesestrategie erlaubt viele Modifikationen am Steroidgerüst. Als Ausgangsmaterial dient das Hajos-Wiechert Keton, dessen Synthese im folgenden Kapitel 1.3.1 diskutiert wird. Dieser Bicyclus wird in einer Birch-Reduktion zum Enolat umgesetzt, das als Trimethylsilylether **A** abgefangen wird. Die anschließende Umsetzung zum Vinyl-(Enol)-Triflat **B** erlaubt die Substitution zur Tetrabutylzinn-substituierten Verbindung **C**. In einer Stille Kupplung wird das Zinn-substituierte C/D-Ringfragment chemoselektiv an das Vinyltriflat des A-Rings **E** gekuppelt. Von Sünemann wurden verschiedene A-Ringe synthetisiert. Das hier gezeigte Beispiel geht vom mono-Glykol-geschützten 1,4-Cyclohexadion **D** aus, das nach α -Bromierung zum Vinyltriflat **E** umgesetzt wird. Die Heck-Reaktion von **F** mit dem Acrylsäure-*tert*-butylester fügt die fehlenden C-Atome 6 und 7 in das Steroidgerüst ein und das konjugierte Doppelbindungssystem von **G** kann in einer 6π -Electrocyclisierung zum thermodynamisch stabilen Steroid **H** reagieren. Nach Abspalten der Schutzgruppen wird das an C-7 funktionalisierte Testosteronderivat **I** erhalten.

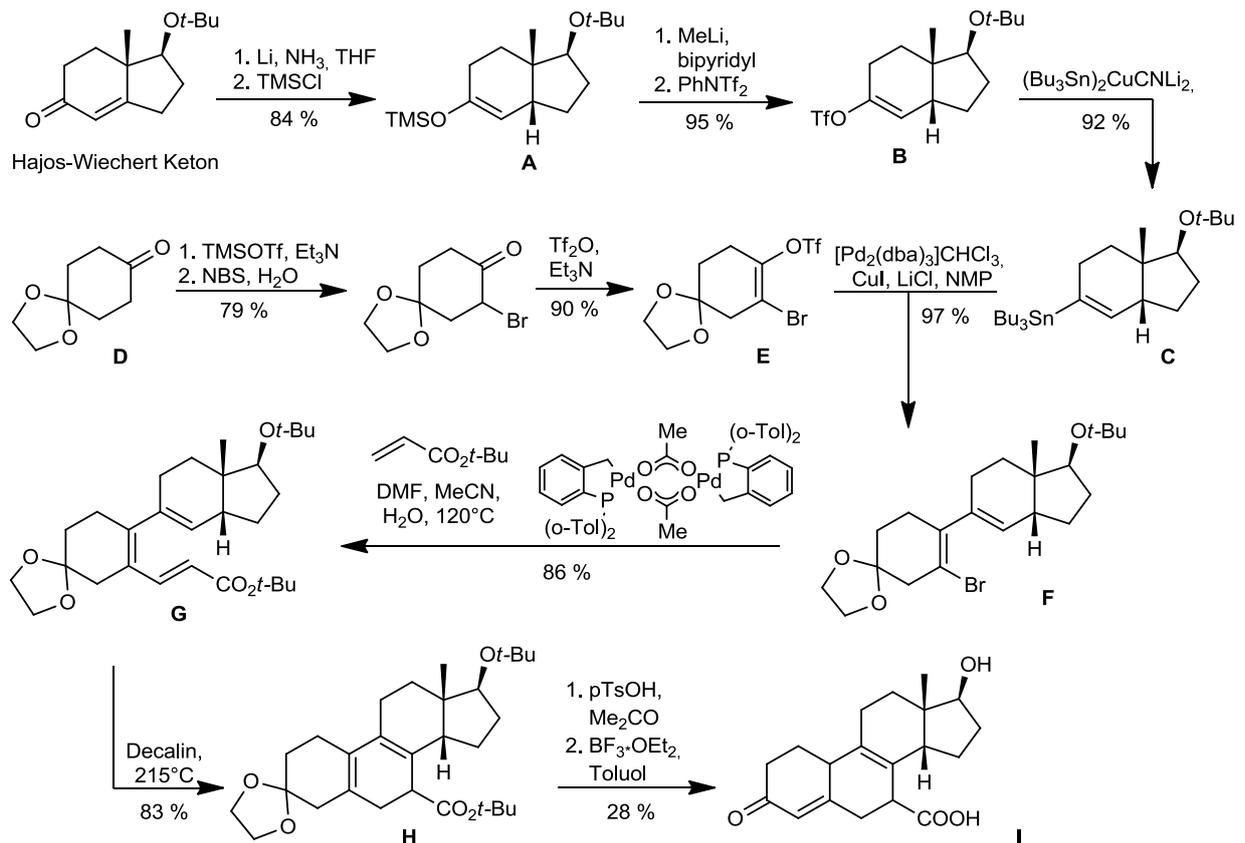


Abbildung 1.14 Steroidsynthese von Sünemann et al.

1.3. ASYMMETRISCHE SYNTHESE

1.3.1. Einleitung asymmetrische Synthese

Bei der racemischen Synthese werden beide Stereoisomere im gleichen Verhältnis erhalten. Die Trennung der beiden Stereoisomere via Racematspaltung ist häufig aufwendig und teuer. Ist nur eines der Stereoisomere erwünscht, muss das andere verworfen werden. Die Ökonomie eines solchen Verfahrens ist sehr begrenzt.

Die asymmetrische Synthese versucht eine Reaktion mit Hilfe einer chiralen Umgebung so zu führen, dass eines der Stereoisomere bevorzugt gebildet wird. Diese chirale Umgebung kann durch chirale Katalysatoren oder Reagenzien, kovalent gebundene Auxiliare oder durch Substrat-eigene Stereozentren (Substrat-Kontrolle) erzeugt werden.

Ein Beispiel für die chirale Katalyse ist der Einsatz von Prolin als Organokatalysator in der Hajos-Parrish-Wiechert Reaktion²¹, die in Abbildung 1.15 dargestellt ist. Das Prolin wird mit 3 mol % nur als Katalysator eingesetzt und reagiert mit dem Triketon zum Enamin. Die intramolekulare Aldolreaktion kann grundsätzlich von zwei Seiten auf die prochirale Carbonylgruppe erfolgen. Berechnungen²²

haben ergeben, dass der Übergangszustand begünstigt ist, indem die Carbonylgruppe über eine Wasserstoffbrückenbindung mit der Säuregruppe des Prolins wechselwirken kann. Der Angriff auf das Keton erfolgt von der *si*-Seite und definiert die Stereochemie der beiden quartären Zentren. Nach Hydrolyse des Prolinimins wird das Hajos-Parrish-Ketol in 93% e.e. erhalten, welches unter Wasserabspaltung zum Hajos-Wiechert-Keton umgesetzt werden kann.

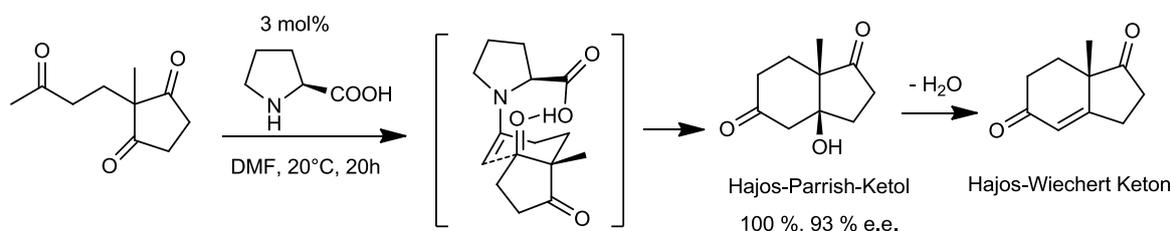


Abbildung 1.15 Prolin als Organokatalysator

Für die Substrat-Kontrolle muss enantiomerenreines Ausgangsmaterial eingesetzt werden, wie in der Alkylierung von (2*S*)-2-Phenylpropanal²³ in Abbildung 1.16 demonstriert: Die Alkylierung mit Ethylmagnesiumbromid erfolgt in einem Bürgi-Dunitz Winkel von 107° zum Carbonylzentrum. Dabei verläuft die Addition entsprechend des Felkin-Anh Modells bevorzugt über die Konformation des Substrats, die den Angriff über das H-Atom und somit über den Weg mit der geringsten sterischen Hinderung zulässt.

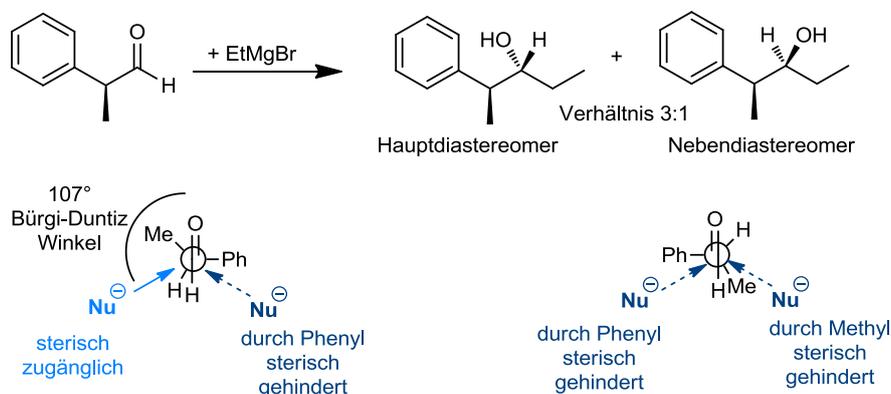


Abbildung 1.16 Substrat kontrollierte Reaktion

1.3.2. Auxiliare in der asymmetrischen Synthese

Eine Substrat-Kontrolle kann im achiralen Ausgangsmaterial auch durch die Anbindung chiraler Hilfsmoleküle (Auxiliare) induziert werden.

Als Auxiliar geeignet sind Moleküle mit bekannten, definierten Stereozentren. Hierfür bieten sich gut verfügbare Naturstoffe des chiralen Pools an, die ihre Stereozentren in reiner Form aus der Natur

mitbringen. Das Auxiliar sollte hieraus in wenigen Syntheseschritten herstellbar sein. Die Anbindung an das Substrat sollte einfach sein und das Abspalten des Auxiliars nach der gewünschten stereoselektiven Transformation sollte ohne Racemisierung und unter milden Bedingungen erfolgen. Idealerweise sollten Auxiliare regenerierbar sein, da sie in der Regel aus teuren Naturstoffen hergestellt werden. Von Vorteil ist, wenn beide Konfigurationen des Auxiliars zugänglich sind und somit die stereoselektive Transformation je nach Wahl des Auxiliarenantiomers dirigierbar ist.

Ein häufig verwendetes Auxiliar mit guter Diastereoselektivität ist das Evans-Auxiliar²⁴ (Abbildung 1.17). Es kann in zwei Syntheseschritten aus einer Aminosäure (Valin oder Phenylalanin) hergestellt werden, indem die Säuregruppe reduziert und die erhaltenen β -Hydroxyamine mit Diethylcarbonat zum Oxazolidinon umgesetzt werden²⁵. Als Substrat können verschiedene Acylreste eingesetzt werden, die über den Stickstoff an das Auxiliar gebunden werden²⁶. Ein großer Vorteil ist die Bildung eines definierten Amidenolats nach Umsetzung mit Basen wie Lithium- oder Natriumdialkylamid. Die Bevorzugung des Z-Enolats von Amiden wird mit der Allylspannung zwischen dem α -Substituenten (in Abbildung 1.17: ein Ethylrest) und dem trivalenten Stickstoff erklärt. Zusätzlich wird das Enolat durch die Chelatisierung der Alkalimetalle über die beiden Carbonylgruppen konformativ fixiert. Das Enolat reagiert diastereoselektiv von der sterisch zugänglicheren Seite mit einem Elektrophil, hier am Beispiel einer Allylierung²⁷ gezeigt. Ist die entgegengesetzte Konfiguration erwünscht, kann das enantiomere Evans-Reagenz eingesetzt werden. Darüber hinaus findet das Evansauxiliar auch in Aldolreaktionen²⁸ oder Diels-Alder Reaktionen²⁹ häufig Verwendung.

Für die Abspaltung des Auxiliars stehen verschiedenen Reagenzien zur Verfügung mit denen das ursprüngliche Carbonsäurederivat unterschiedlich funktionalisiert werden kann. So entstehen bei Einsatz von Alkalibasen die entsprechenden Carboxylate, mit Alkoholaten die entsprechenden Ester oder reduktiv die entsprechenden Alkohole³⁰.

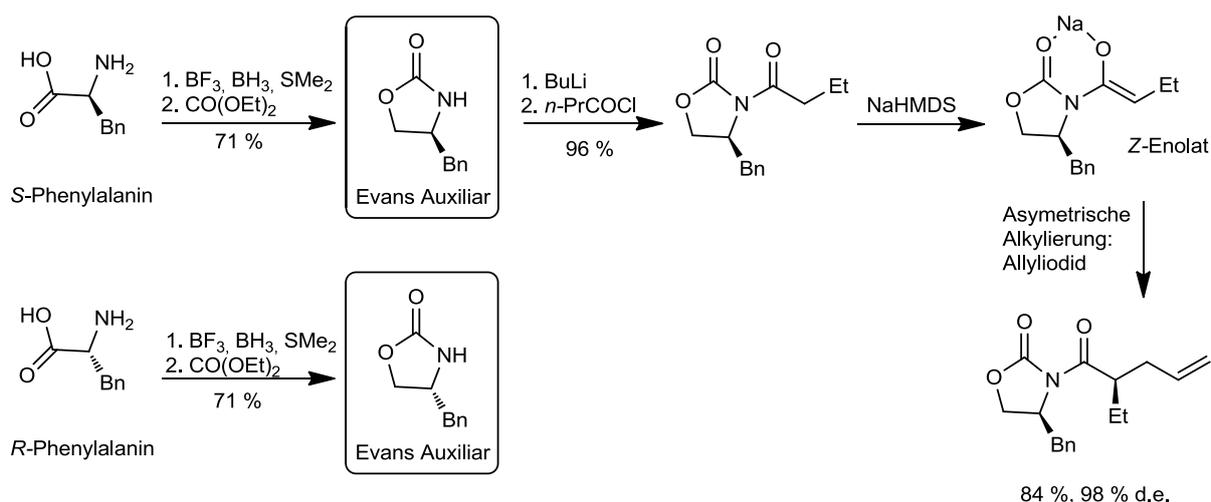


Abbildung 1.17 Synthese und Verwendung des Evans Auxiliars

1.3.3. Prolinderivate als Auxiliare

Alternativ eignen sich für die asymmetrische Alkylierung die von D. Enders eingeführten Hydrazine SAMP ((*S*)-*N*-Amino-*O*-methyl-prolinol) und RAMP³¹ (Abbildung 1.18). Sie sind kommerziell erhältlich oder können ausgehend von der Aminosäure Prolin³² in einer Sequenz aus Reduktion, *N*-Formylierung, Williamson-Veretherung, Verseifung, Cyanat Addition und Hoffmann Abbau hergestellt werden. Für das RAMP, dessen Vorläufer die nicht-natürliche Aminosäure (*R*)-Prolin wäre, bietet sich *R*-Glutaminsäure durch Ringschluss zur (*R*)-Pyroglutaminsäure als Ausgangsmaterial an³³.

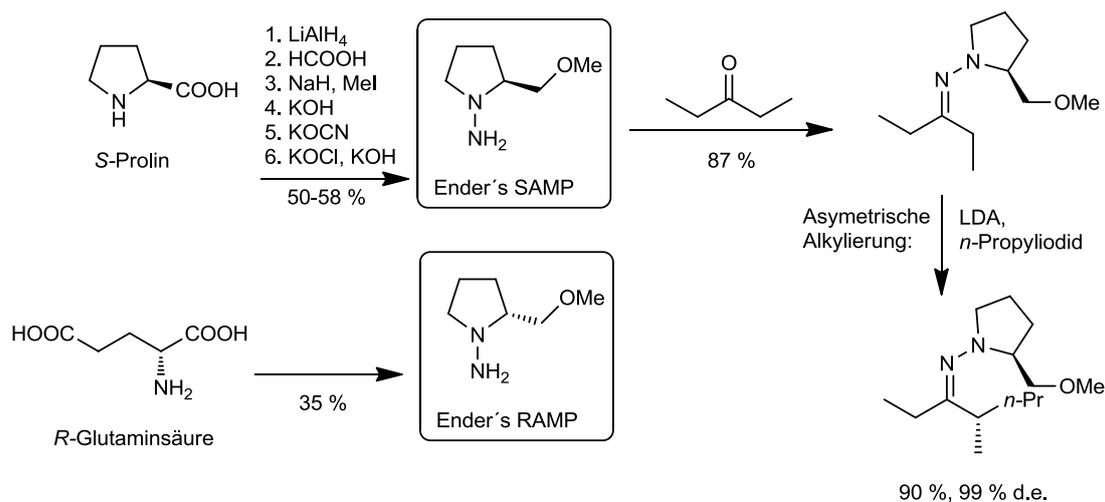


Abbildung 1.18 Synthese und Verwendung von SAMP und RAMP

Als Beispiel einer asymmetrischen Synthese dient die Alkylierung von 3-Pentan³⁴. Dieses reagiert mit SAMP durch einfaches Erwärmen in guten Ausbeuten zum Hydrazone, welches mit LDA zum Aza-Enolat deprotoniert wird, dessen Lithiumion von dem Methylether des Auxiliars komplexiert wird. Die Alkylierung mit *n*-Propyliodid findet nun in guter Diastereoselektivität (99 % d.e.) von der zugänglichen Seite statt. Die Abspaltung des Hydrazons kann ozonolytisch erfolgen unter Rückgewinnung des SAMP-Auxiliars als Nitrosamin in 67 %.

Neben Prolinderivaten eignen sich auch 4-Hydroxyprolinderivate als Auxiliare und fanden bereits Anwendung in unterschiedlichen Reaktionstypen, darunter Alkylierungen³⁵, Cycloadditionen³⁶, Aldolreaktionen³⁷ und Umlagerungen³⁸. Darüber hinaus stellen Pyrrolidine selbst interessante Strukturen dar und werden als Bausteine pharmakologischer Wirkstoffe³⁹ benutzt. Die Synthesen von neuen 4-Hydroxyprolinderivaten und ihre Anwendung in der asymmetrischen Synthese werden im speziellen Teil diskutiert.

1.3.4. C₂-symmetrische Auxiliare

Auxiliare mit einer C₂-Symmetrie sind ebenfalls sehr interessant für die asymmetrische Synthese. Diese Auxiliare besitzen eine C₂-Symmetrie-/Drehachse, das heißt durch Drehen um 180° um eine

interne Symmetrieachse sind sie mit sich selbst abbildbar. Beide Halbräume des Auxiliars sind somit homotop. In Abbildung 1.19 sind C_2 -symmetrische Pyrrolidine mit ihrer Drehachse dargestellt.

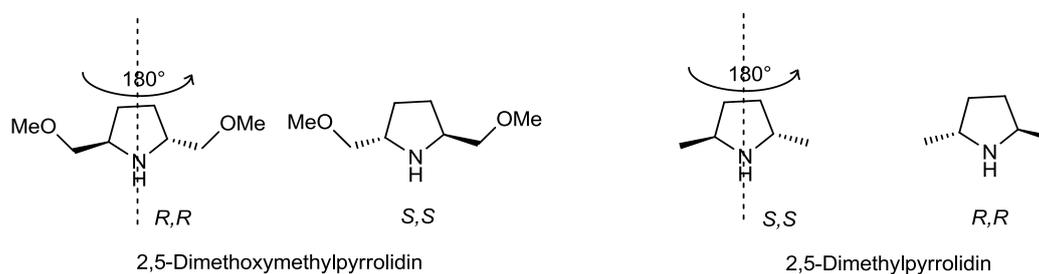


Abbildung 1.19 C_2 -symmetrische Pyrrolidin-Auxiliare

Die *trans*-2,5-disubstituierten Pyrrolidine sind über eine Vielzahl von Synthesewegen⁴⁰ zugänglich. Abbildung 1.20 zeigt eine Synthese von (*R,R*)-2,5-Dimethylpyrrolidin⁴¹. Das achirale Ausgangsmaterial 2,5-Hexadion wird mit Bäckerhefe enzymatisch mit fast vollständiger asymmetrischer Induktion zum (*S,S*)-2,5-Hexadiol umgesetzt. Nach Aktivierung der Alkohole, Cyclisierung mit Benzylamin und hydrogenolytischer Spaltung der Benzylschutzgruppe wird das Auxiliar in guten Ausbeuten erhalten. Eine literaturbekannte Synthese des *trans*-2,5-Dimethoxymethylpyrrolidins wird in dem speziellen Teil dieser Arbeit vorgestellt und die Verbindung anschließend als Auxiliar in der Aza-Claisen Umlagerung verwendet.

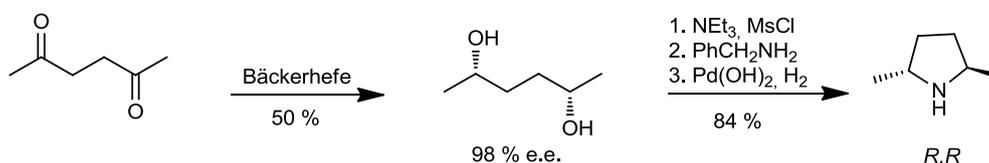


Abbildung 1.20 Synthese von (*R,R*)-2,5-Dimethylpyrrolidin

Die *trans*-2,5-substituierten Pyrrolidine wurden zuerst von Whiteshell in stereoselektive Enamin-Alkylierungen⁴² eingesetzt, bevor sie erfolgreich als Auxiliare für sehr unterschiedliche Reaktionen eingesetzt wurden, darunter Cycloadditionen⁴³, Reduktionen⁴⁴, Radikalreaktionen⁴⁵ und Umlagerungen⁴⁶.

1.4. CLAISEN UMLAGERUNG

1.4.1. Allgemeines

Die Claisen Umlagerung^{47,48} ist die Oxa-Variante der erst später entdeckten Cope Umlagerung und wurde von Claisen zuerst 1912 an Allylaryl- und Allylvinylothern⁴⁹ beschrieben. Die Umlagerungen

werden entsprechend ihrer Heteroatome unterschieden. Die reine Kohlenstoff-Variante wird entsprechend Abbildung 1.21 als Cope Umlagerung bezeichnet und die Oxa-Variante als Claisen Umlagerung. Wird der Sauerstoff gegen Stickstoff ausgetauscht, heißt sie Aza-Claisen Umlagerung gegen Schwefel Thia-Claisen Umlagerung. Im Gegensatz zu der reversiblen Cope Umlagerung sind die Claisen Umlagerungen - abgesehen von einigen Retro-Claisen-Exoten - keine reversiblen Reaktionen und verlaufen stark exotherm, was aus der höheren Bindungsenthalpie der Sauerstoff- oder Stickstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung resultiert.⁵⁰

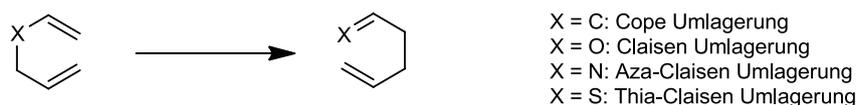


Abbildung 1.21 sigmatrope Umlagerungen

Mechanistisch zählen die Claisen Umlagerungen zu den [3,3] sigmatropen Umlagerungen, welche orbitalkontrolliert verlaufen und nach den Woodward-Hoffmann Regeln thermisch erlaubt sind, wenn eine (antara-antara-faciale) oder supra-supra-faciale Überlappung der beteiligten Orbitale gewährleistet ist. Der Übergangszustand der Reaktion nimmt vorzugsweise eine Sesselkonformation ein, kann jedoch auch über eine Wannenkonformation ablaufen. Dabei ist die Sesselkonformation energieärmer und somit bevorzugt, in der mehr Substituenten äquatorial stehen können.

Der geordnete Sessel-Übergangszustand ermöglicht eine hohe simple Diastereoselektivität der Umlagerungen, wenn die Doppelbindungen des Ausgangsmaterials eine definierte Geometrie aufweisen. In den Umlagerungsbeispielen von Abbildung 1.22 wird die Information der Doppelbindungsgeometrie diastereoselektiv in die Erzeugung der beiden neuen Stereozentren übertragen. Ist das Edukt *trans-trans* substituiert, so entstehen die beiden *syn*-Enantiomere, bei *trans-cis* die beiden *anti*-Produkte.

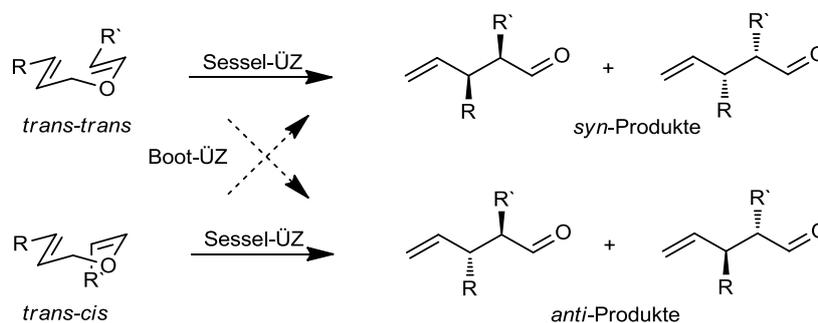


Abbildung 1.22 Simple Diastereoselektivität der Claisen Umlagerungen

Werden in der Claisen Umlagerung chirale Ausgangsmaterialien mit definierter Doppelbindungsgeometrie eingesetzt, so kann die chirale Information auf ein benachbartes Zentrum übertragen werden. Je nach Substitutionsmuster der Doppelbindungen findet ein 1,3-Chiralitätstransfer bei

Verschiebung des Stereozentrums um zwei Bindungen statt oder ein 1,4-Chiralitätstranfer, wenn das neue Stereozentrum drei Bindungen entfernt ist. Der Chiralitätstransfer unterliegt kinetischer Kontrolle und wird von niedrigen Temperaturen begünstigt, welche eine bessere energetische Differenzierung der Übergangszustände ermöglicht. Trotzdem ist der Chiralitätstranfer selbst bei höheren Temperaturen (200 °C) vollständig. Das ursprüngliche Stereozentrum geht verloren beziehungsweise es geht in die Geometrie der neu gebildeten Doppelbindung über.

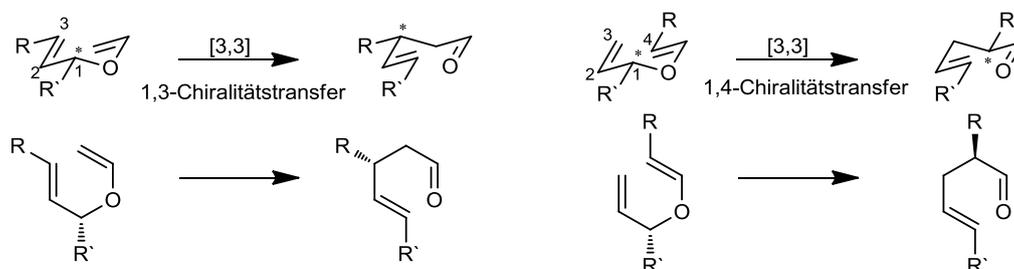


Abbildung 1.23 Chiralitätstransfer der Claisen Umlagerungen

1.4.2. Varianten der Claisen Umlagerung

Die thermische Claisen Umlagerung war zunächst auf schwierig herstellbare Allylvinyether und die limitierte Anzahl von Arylallylether beschränkt und wird heute als klassische Claisen Umlagerung bezeichnet. Erst in den 1960ern etablierte sich die Reaktion zu einer der wichtigsten C-C-Verknüpfungsreaktionen⁵¹, da die Entdeckung neuer Reagenzien es erlaubte, die Schwierigkeiten bei der Herstellung der Ausgangsmaterialien zu umgehen. Mit diesen Reaktionsvarianten war es nun möglich, die Reaktion bei sehr viel milderen Reaktionsbedingungen durchzuführen und somit auch bessere Stereoselektivitäten zu erzielen und thermolabile Substrate einzusetzen.

Die seit 1940 bekannte Carroll Umlagerung nutzt Acetessigsäureallylester als Ausgangsmaterialien, welche durch Umesterung/Kondensation oder durch Reaktion des Allylkohols mit Diketen hergestellt werden können. Die Reaktion benötigt ohne Katalysator sehr hohe Temperaturen (200°C); die Überführung des Substrats mit starken Basen ins Dianion erlaubt es, die Reaktion bei 65°C durchzuführen.^{52,53}

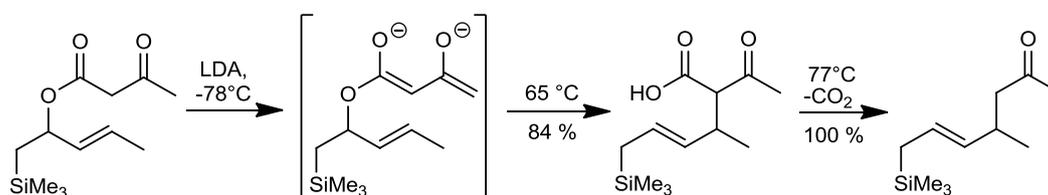
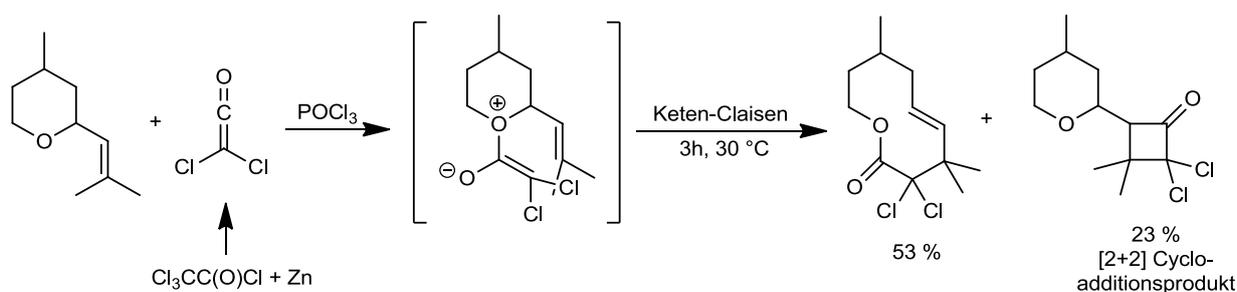


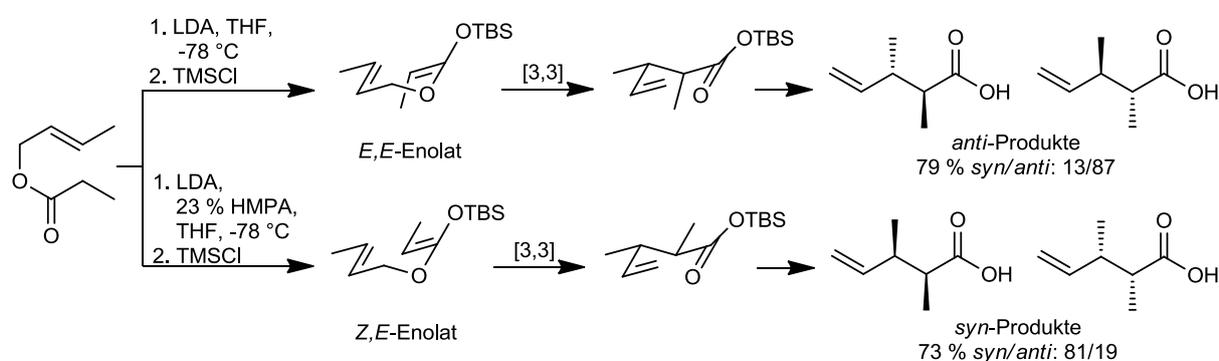
Abbildung 1.24 Carroll Umlagerung

Dieses Prinzip der Ladungsbeschleunigung kann verbessert werden, wenn das umlagernde Intermediat von zwitterionischer Natur ist. In Abbildung 1.25 ist eine Ketten-Claisen Umlagerung dargestellt. Sie nutzt, genau wie die in Kapitel 1.4.4 genauer beschriebene zwitterionische Aza-

Claisen Umlagerung die Addition eines Ketens an einen Allylether zur Erzeugung des umlagernden Intermediats. Beiden Reaktionen ist es gemeinsam, dass die Umlagerung, getrieben durch den intramolekularen Ladungsausgleich, bei niedrigeren Temperaturen abläuft und eine höhere Triebkraft besitzt. Während die ersten Keten-Claisen Umlagerungen von Bellus⁵⁴ auf aktivierte Ketene angewiesen waren, konnten die Anwendungen der Reaktion durch die Aktivierung des Ketens mit Lewis Säuren erweitert werden.⁵⁵



Die Ireland-Claisen Umlagerung^{53,56} ist wahrscheinlich die am weitesten verbreitete Variante der Claisen Umlagerung und verwendet leicht zugängliche Ester-Enolate als Ausgangsmaterialien. Grund für die hohe Triebkraft der Reaktion ist die Mesomerie-Stabilisierung der Esterprodukte; sie erlaubt es die Reaktion bei sehr niedriger Temperatur über geordnete Übergangszustände mit hoher Stereoselektivität durchzuführen. Die kinetische Kontrolle ermöglicht gute Selektivitäten beim Chiralitätstransfer. Darüber hinaus kann über die Reaktionsbedingungen die Enolatgeometrie (*E/Z*) eingestellt werden und somit die Stereochemie zugunsten der *syn*- oder *anti*-Produkte dirigiert werden. Die Ireland-Claisen Umlagerung⁵⁷ in Abbildung 1.26 zeigt den starken Lösungsmittelleffekt bei der Herstellung des Silylketenacetals: Unter Zusatz von HMPA kann anstelle des normalen *E*-Enolats in reinem THF das *Z*-Enolat gebildet werden. Die Umlagerung des *E,E*-Ketenacetals erfolgt vorrangig unter Bildung der *anti*-Produkte (*syn/anti*: 13/87), das *Z,E*-Ketenacetal reagiert zu den *syn*-Produkten (*syn/anti*: 81/19).



Im Gegensatz dazu reagieren die für die Meerwein-Eschenmoser-Variante^{53,58} eingesetzten Allyl-Amide aufgrund der sterischen Hinderung des trivalenten Stickstoffatoms nur zu den Z-Enolaten.

Eine Claisen Umlagerung mit Stickstoffatom unter den sechs involvierten Zentren ist die Overman Umlagerung. Das Ausgangsmaterial kann durch einfache Addition von Trichloracetonitril an einen deprotonierten Alkohol hergestellt werden. In Abbildung 1.27 wird die Reaktion mit guten Ausbeuten und mäßiger Diastereoselektivität im Rahmen der 1,2 asymmetrischen Induktion in der Mikrowelle durchgeführt.⁵⁹

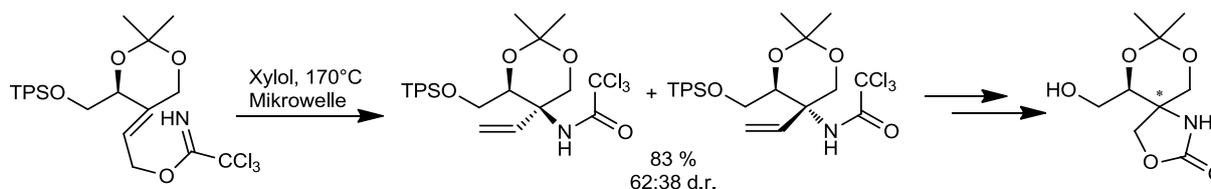


Abbildung 1.27 Overman Umlagerung

Neben den hier ausgewählten Varianten der Claisen Umlagerung können auch Katalysatoren in der Umlagerung eingesetzt werden um die Reaktion zu beschleunigen oder die Reaktionstemperatur herabzusetzen. Für die Steuerung der Stereoselektivität können auch chirale Katalysatoren eingesetzt werden.⁶⁰

1.4.3. Aza-Claisen Umlagerungen^{53,61}

Die thermische Allylaryl-Aza-Claisen Umlagerung benötigt im Vergleich zur klassischen Oxa-Variante eine höhere Aktivierungsenergie⁶² und somit drastische Reaktionsbedingungen. Zur Effizienzsteigerung der Aza-Claisen Umlagerung werden geeigneten Katalysatoren eingesetzt. So finden eine Reihe von Lewis Säuren, darunter Bortrifluorid-Etherat, Zinkchlorid, Aluminiumchlorid und Titanchlorid Verwendung. In der Synthese von Dibenzoazocinderivaten (Abbildung 1.28) setzten Majumdar et al. Bortrifluorid-Etherat als Katalysator in der Aza-Claisen Umlagerung ein. Trotz Reaktionsoptimierung konnte die Ausbeute von 65 % nicht verbessert werden.⁶³

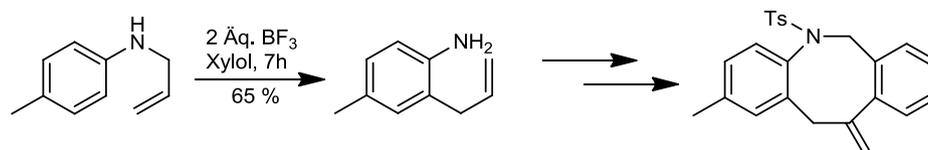


Abbildung 1.28 Arylallyl-Aza-Claisen Umlagerung unter BF_3 -Etherat-Katalyse

Übergangsmetalle werden ebenfalls als Katalysatoren in der Aza-Claisen Umlagerung eingesetzt. Palladium-⁶⁴ und Gold-⁶⁵Komplexe haben sich als geeignet herausgestellt und bieten die Möglichkeit die Reaktion mittels chiraler Liganden stereoselektiv zu gestalten. Ob die Reaktion als Claisen

Umlagerung bezeichnet werden kann oder eher einem anderen Mechanismus zugeordnet werden sollte, muss noch genauer untersucht werden.

Analog zur Claisen Umlagerung kann die Reaktion über die Erzeugung von geladenen Intermediaten beschleunigt werden. Ein Beispiel hierfür ist die Umlagerung von quartären Ammoniumsalzen, wobei die Alkylierung des Stickstoffs *in situ* erfolgen kann. Die Aza-Claisen-Mannich-Tandem-Reaktion von Kuhn et al.⁶⁶ ist in Abbildung 1.29 dargestellt. Die Dominoreaktion ergab die gewünschten Spiroverbindungen mit einer Selektivität von 2:1 d.r. in Bezug auf das neu gebildete Spirozentrum. Die externe 1,3 asymmetrische Induktion zeigt wiederum nur eine mäßige Diastereoselektivität.

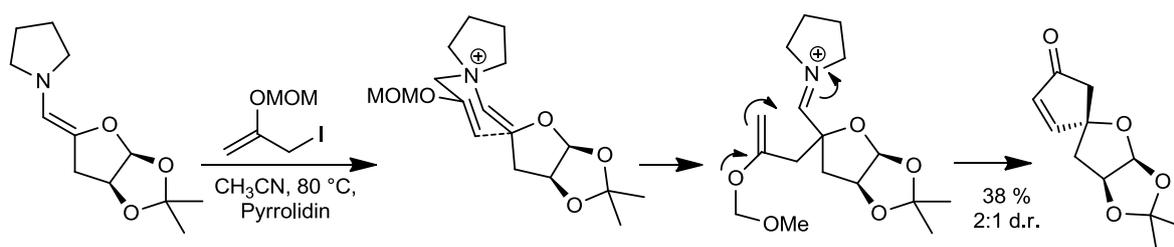


Abbildung 1.29 Umlagerung eines quartären Ammoniumsalzes

In Analogie zur Ireland-Variante der Claisen Umlagerung können auch Amidenoate umgelagert werden. Amidenoate unterscheiden sich von den Esterenoaten, da sie fast ausschließlich (>99:1⁶⁷) *Z*-konfiguriert sind. Grund hierfür ist die π -Allylspannung zwischen dem Enolat-Doppelbindungs-Substituenten und dem dritten Rest (hier ein Allylrest) des Stickstoffs. Vergleichbar mit der in Kapitel 1.4.2 vorgestellten Ireland-Claisen Umlagerung hat Tsunoda⁶⁸ die entsprechende Aza-Variante untersucht. Aufgrund der hohen *Z*-Enolat-Selektivität können sehr gute simple Diastereoselektivitäten erreicht werden, wie in der Umlagerung des *trans*-Allylamins (*syn/anti*: 99.5/0.5; Abbildung 1.30). Einen Nachteil stellt die höhere Reaktionstemperatur dar. Während Ireland-Claisen Umlagerungen bereits bei Raumtemperatur ablaufen, benötigen die Aza-Varianten hohe Temperaturen, da ihre Produkte als stark basische Amid-Anionen durch den weniger elektronegativen Stickstoff deutlich weniger Mesomerie-Stabilisierung erfahren. Die Umlagerung des *cis*-Allylamins erfolgt nur bei noch höheren Temperaturen (180 °C) und schlechterer *syn/anti*-Selektivität (22/78), da die Energieunterschiede zwischen Sessel- und Bootsübergangszustand bei den hohen Reaktionstemperaturen wahrscheinlich in Relation klein sind oder die Umlagerungsprodukte nachträglich epimerisieren.

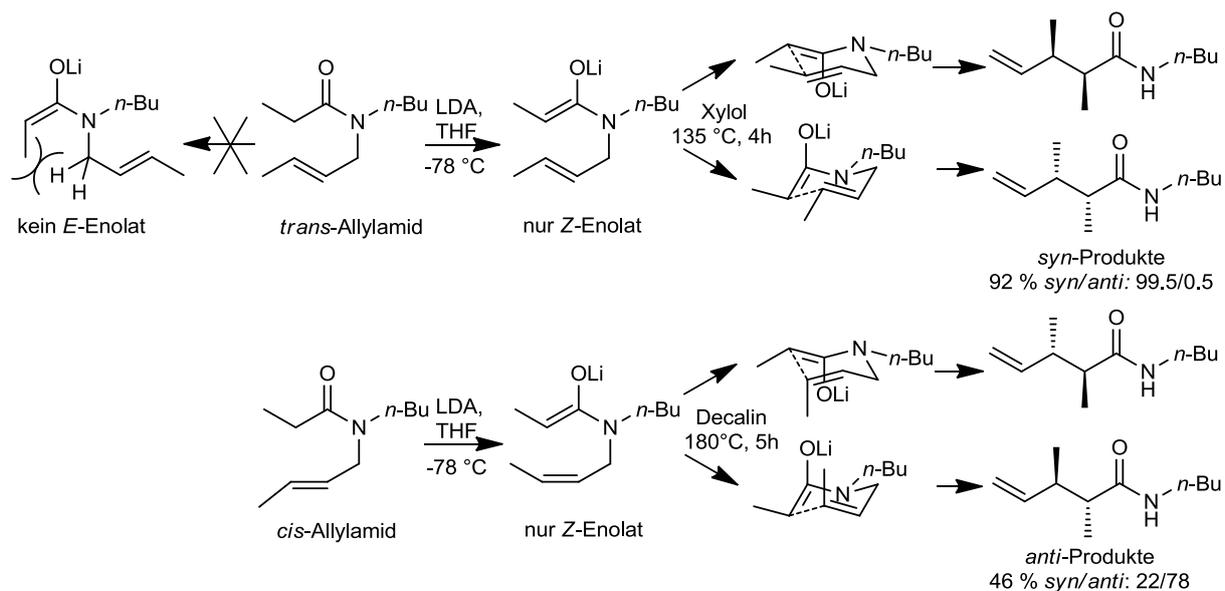


Abbildung 1.30 Amid-Enolat Umlagerung

Im Vergleich zur Claisen Umlagerung bietet der Stickstoff die Möglichkeit über seine dritte Valenz chirale Reste oder Auxiliare anzubinden und so die absolute Stereoselektivität der Umlagerung zu steuern. Auf diese Weise konnten Tsunoda et al.⁶⁹ durch den Einsatz eines *S*-Phenethylrestes am Stickstoff Diastereoselektivitäten von 89/11 d.r. erreichen. Die Umlagerung verläuft wahrscheinlich über den in Abbildung 1.31 gezeigten Sesselübergangszustand. Davies et al. konnten durch das Ausnutzen eines Chiralitätstransfers die Diastereoselektivität auf 96/4 d.r. steigern⁷⁰.

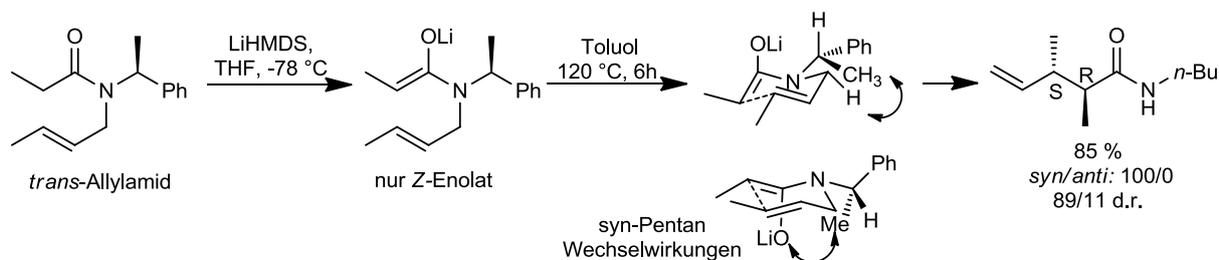


Abbildung 1.31 Auxiliarverwendung in der Amid-Enolat-Aza-Claisen Umlagerung

Die zwitterionische Aza-Claisen Umlagerung stellt einen wesentlichen Bestandteil dieser Arbeit dar und soll im folgenden Kapitel ausführlich erläutert werden.

1.4.4. Zwitterionische Aza-Claisen Umlagerung^{77,53,61}

Diese Variante der Aza-Claisen Umlagerung nutzt wie die Keten-Claisen Umlagerung zwitterionische Intermediate, deren Umlagerung aufgrund der Ladungseliminierung mit einer sehr hohen Triebkraft abläuft. Die Reaktion kann bei Raum- oder niedrigerer Temperatur durchgeführt werden, wodurch eine hohe Stereoselektivität erreicht werden kann. In der Reaktion wird durch Umsetzung eines Säurefluorids mit Trimethylaluminium *in situ* ein Lewis Säure aktiviertes Keten erzeugt (Abbildung

1.32: **A**→**B**). Das Keten kann das tertiäre Allylamin unter Bildung eines zwitterionischen Intermediats **C** acylieren. Die Umlagerung verläuft unter Ladungseliminierung zum Produktamid **D**. Je nach Substitutionsmuster (R^1 , R^4) entstehen bei der Reaktion zwei neue Stereozentren. Einzig den Anwendungsspielraum der Reaktion limitierend ist die notwendige α -Aktivierung des Säurefluorids. Der Rest R^4 sollte elektronenziehend sein um die Bildung des Ketens und Stabilisierung des Enolats zu gewährleisten.

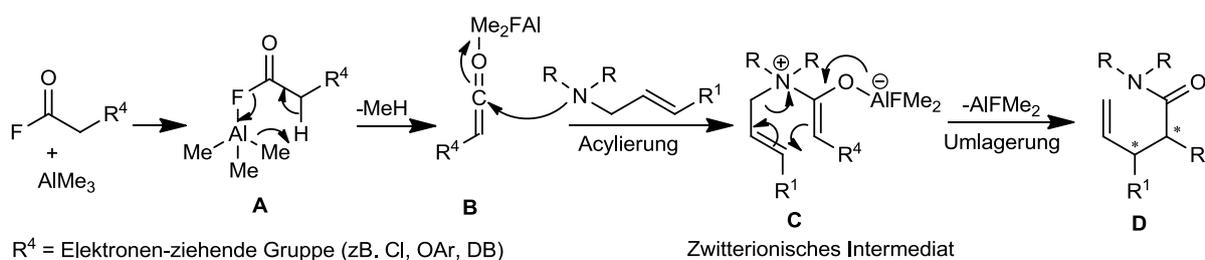


Abbildung 1.32 Zwitterionische Aza-Claisen Umlagerung

Als alternative Acylierungsreagenzien nutzen Cant et al. Arine zur Acylierung des tertiären Allylamins⁷¹. Das *in situ* erzeugte Arin reagiert zum zwitterionischen Intermediat, welches dann umlagert. Die Gruppe konnte an einer Vielzahl von Beispielen mäßige bis sehr gute Ausbeuten erzielen. Darüber hinaus können die zwitterionischen Intermediate auch durch Erhitzen von Propensäureestern mit Allylaminen erzeugt werden.⁷²

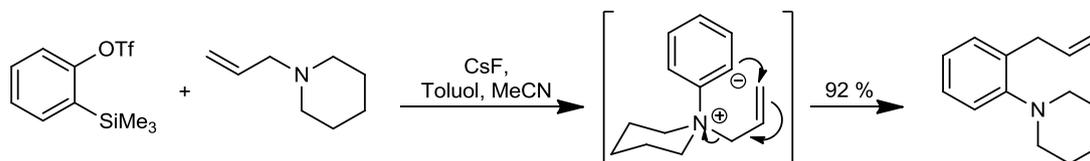


Abbildung 1.33 Zwitterionische Arin-Aza-Claisen Umlagerung

Für eine erfolgreiche Reaktionsführung ist es notwendig, die Anwesenheit von freiem Nukleophil auszuschließen. Bei Einsatz der Säurechloride anstelle von Säurefluoriden findet als Konkurrenzreaktion zur Umlagerung der von Braun Abbau⁷³ statt (Abbildung 1.34). In dieser Nebenreaktion greift das Chlorid das zwitterionische Intermediat vinylog an, unter Abspaltung von Allylchlorid entsteht das entsprechende Amid. Das Fluoridion liegt im Gegensatz zum Chloridion nicht frei vor, sondern wird direkt vom Trimethylaluminium gebunden. Die Bindungsenergie zwischen Fluor und Aluminium ist ungefähr doppelt so hoch im Vergleich zu Chlor und Aluminium⁷⁴; freies, potentiell nukleophiles Fluorid kommt unter den hier gewählten Bedingungen nicht vor.

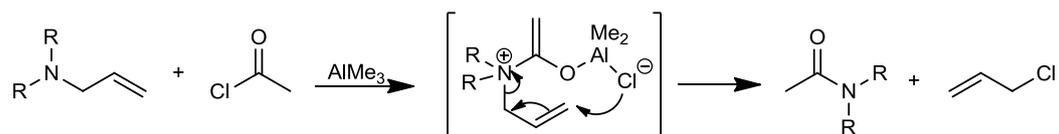


Abbildung 1.34 von Braun Abbau

Für den erfolgreichen Einsatz der Aza-Claisen Umlagerung in der Naturstoffsynthese gibt es zahlreiche Beispiele.⁷⁵ Es können zwei Fälle der Aza-Claisen Umlagerung unterschieden werden: In der cyclischen ist das Allylamin Teil einer Ringstruktur und die Umlagerung erfolgt unter Ringaufweitung. Ist das Ringverknüpfungszentrum neben dem Stickstoff ein Stereozentrum, so findet ein Chiralitätstransfer statt. Die acyclische Umlagerung findet ohne Ringaufweitung statt. Der Stickstoff kann jedoch in die Ringstruktur eines Auxiliars eingebunden sein.

1.4.5. Auxiliär-gesteuerte zwitterionische Aza-Claisen Umlagerung

Analog zur Amidolat-Aza-Claisen Umlagerung bietet sich der Stickstoff als Anker für chirale Gruppen an, um die Stereoselektivität der Umlagerung zu steuern. Diese chirale Gruppe kann Teil der Zielstruktur⁷⁵ sein oder als Auxiliar fungieren und nach Übertragung der stereochemischen Information wieder abgespalten werden. Als Auxiliare wurden von Nubbemeyer et al. Prolinderivate in der Aza-Claisen Umlagerung etabliert.

N. Zhang untersuchte die Stereoselektivität der acyclischen Aza-Claisen Umlagerung in Abhängigkeit von verschiedenen Säurefluoriden und Temperaturen⁷⁶ (Abbildung 1.35). Als Auxiliar diente zunächst der einfache (*S*)-Prolinmethylester. Hierbei zeigte die Umlagerung des *N*-Phthaloylglycinfluorids mit dem Allylamin eine sehr schlechte Diastereoselektivität (1:1 d.r.). Der Einsatz von Azidoacetylfluorid verbesserte die Selektivität auf 1:4 d.r. (20 °C). Mit dem Absenken der Temperatur auf -20 °C konnte diese Diastereoselektivität auf 1:9.5 d.r. nochmals optimiert werden. Die beste Stereoselektivität (1:15 d.r.; 20°C) wurde jedoch mit einem sperrigen Glycinfluorid erhalten, welches *N*-Akzeptor-Schutzgruppen trägt.

Durch Variation des (*S*)-Prolinmethylester-Auxiliars zum TBS-geschützten (*S*)-Prolinol konnten die Diastereoselektivitäten allgemein verbessert werden. So konnte nun auch mit dem Azidoacetylfluorid eine Selektivität von 1:15 d.r. (0°C) erreicht werden.

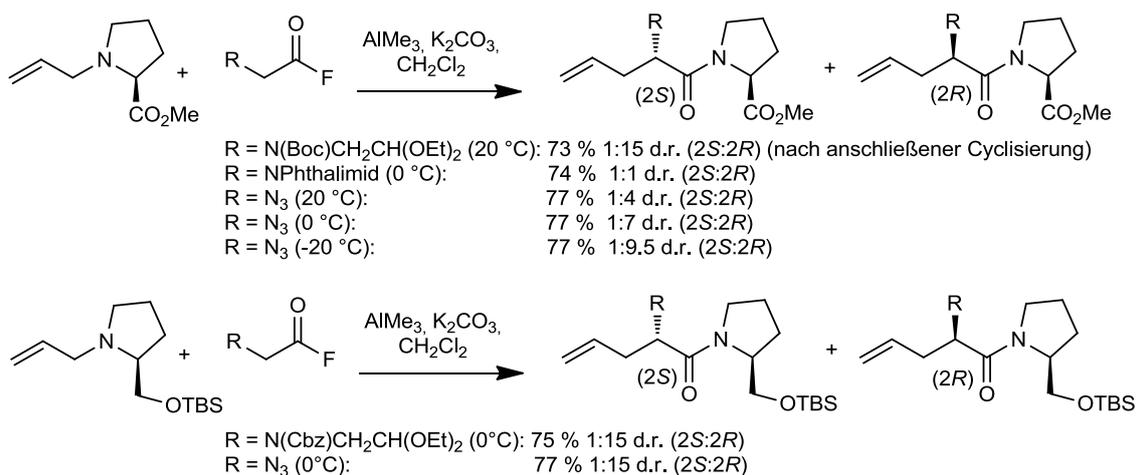


Abbildung 1.35 Diastereoselektivitäten der Aza-Claisen Umlagerung in Abhängigkeit von dem Prolin-Auxiliars, dem Säurefluorids und der Temperatur (von N. Zhang)

Die acyclische Aza-Claisen Umlagerung eines *E*-substituierten Allylamins ist in Abbildung 1.36 gezeigt und wurde von S. Laabs⁷⁷ untersucht. Mit der Derivatisierung des Prolin-Auxiliars kann die Stereoselektivität von 50 % d.e. auf 95 % d.e. wiederum verbessert werden. Das Hauptprodukt der Reaktion ist wahrscheinlich das (2*R*,3*R*)-Produkt, welches als Hauptprodukt einer Umlagerungsserie desselben Allylamins mit Azidoacetylfluorid nachgewiesen werden konnte.

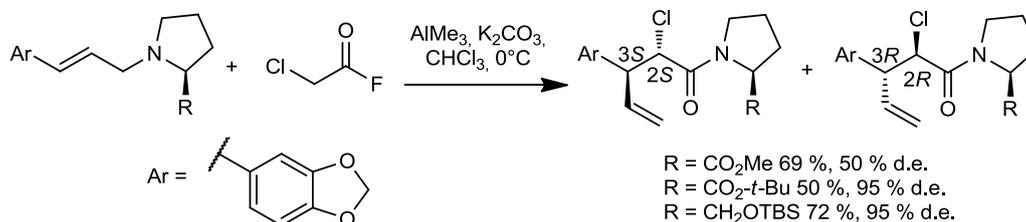


Abbildung 1.36 Prolin-Auxiliar gesteuerte Umlagerung von *E*-konfigurierten Allylaminen (von S. Laabs)

R. Minkwitz synthetisierte im Rahmen seiner Diplomarbeit⁷⁸ ein *Z*-konfiguriertes Allylamin. Nach Umsetzung mit Azidoacetylfluorid in Gegenwart von Trimethylaluminium werden die *syn*-Produkte erhalten, deren Konfiguration über Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden konnte. Im Vergleich zu den von S. Laabs untersuchten *E*-substituierten Allylaminen ist die Selektivität der Allylamine mit *Z*-Geometrie sehr niedrig (1:1.8). Mögliche Gründe für diese Selektivitätsunterschiede werden in Kapitel 2.6 diskutiert.

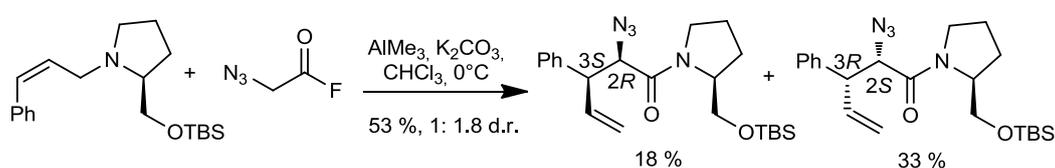


Abbildung 1.37 Umlagerung eines *Z*-konfigurierten Allylamins (von R. Minkwitz)

Zur Optimierung der Stereoselektivität über das Auxiliar wurden von S. Brandes⁸⁰ und A. Härter⁸¹ (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolin-Derivate als Auxiliare in der Aza-Claisen Umlagerung eingesetzt. Ihre Resultate werden in Kapitel 1.5.3 diskutiert, wenn der Stand der Forschung vorgestellt wird.

Die Stereoselektivität der acyclischen Aza-Claisen Umlagerung ist, wenn von einer ausschließlichen Entstehung des *Z*-Enolats ausgegangen wird, von zwei Schritten abhängig: erstens der diastereoselektiven Bildung des zwitterionischen Intermediats (1,2 Induktion) und zweitens dem Übergangszustand der Umlagerung (Chiralitätstransfer).

Die Acylierung kann von beiden diastereotopen Seiten des Stickstoffs erfolgen und resultiert in der Bildung eines neuen Stereozentrums am Stickstoff, wenn dieser zuvor bereits drei unterschiedliche Reste getragen hat. Dies ist der Fall, wenn Prolinderivate als Auxiliare eingesetzt werden, wie in Abbildung 1.38 gezeigt. Das Allylamin kann in zwei Hauptkonformationen in Bezug auf die Lage des freien Elektronenpaares des Stickstoffs vorliegen. Beide Konformationen stehen über die Inversion am Stickstoff miteinander im Gleichgewicht. Die Vorzugskonfiguration des Allylamins ist wahrscheinlich die *trans*-Form (bezüglich R^2 und Allylrest), mit ihr können alle Substituenten des Pyrrolidins eine *pseudo*-äquatoriale Position einnehmen. Das Acylierungs-Hauptprodukt ist somit das *trans*-Addukt. In der *cis*-Konformation von Abbildung 1.38 muss der Allylrest *pseudo*-axial stehen, über ihre Acylierung entsteht das *cis*-Addukt. Die Reste des Pyrrolidins steuern somit die Stereoselektivität der Acylierung. Aufgrund ihres Abstandes zum Stickstoffzentrum spricht man in Bezug auf R^2 von 1,2-asymmetrischer Induktion und bei R^3 von 1,3-asymmetrischer Induktion. Um die Acylierung zum *trans*-Addukt zu optimieren ist wahrscheinlich ein großer Rest R^3 erforderlich, da er die nicht erwünschte Acylierungsseite durch seinen Raumanpruch abschirmt. Der Rest R^2 dagegen sollte klein sein, um als *pseudo*-äquatorialer Substituent die Konformation des Pyrrolidins zu stabilisieren ohne die Acylierung durch zu viel Raumbedarf zu behindern. Leider können die genauen Einflüsse der Reste auf die Konformationsgeometrie nicht eindeutig aus der Theorie abgeleitet werden, da die Energieunterschiede zwischen verschiedenen Briefumschlags-Konformationen in Fünfringen sehr gering sind.

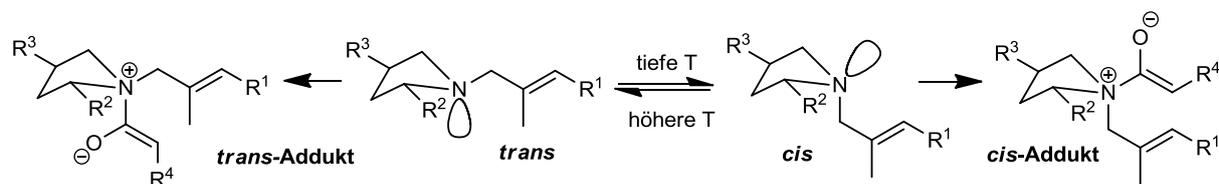


Abbildung 1.38 Bildung des zwitterionischen Intermediats

Die Umlagerung selbst kann über Sessel- oder Bootsübergangszustände ablaufen, wovon die Sesselübergangszustände energieärmer und dadurch wahrscheinlicher sind. Prinzipiell sind für die *trans*- und die *cis*-Addukte je zwei verschiedene Sesselkonformationen möglich, die alle zu den *anti*-Produktamiden **C**, **D** reagieren (Abbildung 1.39). Bei dem Durchlaufen der Bootsübergangszustände entstehen die *syn*-Produktamide **I**, **J** (Abbildung 1.40). In den beiden Sesselkonformationen der *trans*-Addukte **A**, **B** können jeweils gleich viele Substituenten äquatorial stehen. Die einzige Differenzierung

der beiden Sessel ist dadurch gegeben, dass in Sessel **A** der α -verzweigte Rest des Pyrrolidins äquatorial stehen kann im Gegensatz zu Sessel **B**. Auch zwischen den Sesselkonformationen **E** und **F** der *cis*-Addukte ist die 1,2-asymmetrische Induktion des Pyrrolidinsubstituentens die einzige energetische Differenzierung. Somit findet ein Chiralitätstransfer ausgehend von dem neu gebildeten Stereozentrum am Stickstoff statt. Am wahrscheinlichsten ist somit, dass die Umlagerung über das zwitterionische *trans*-Addukt und den Sesselübergangszustand **A** abläuft. Da die Stereoselektivität von beiden Schritten abhängt, ist es schwierig Rückschlüsse auf die einzelne Stereoselektivität der Teilschritte zu ziehen.

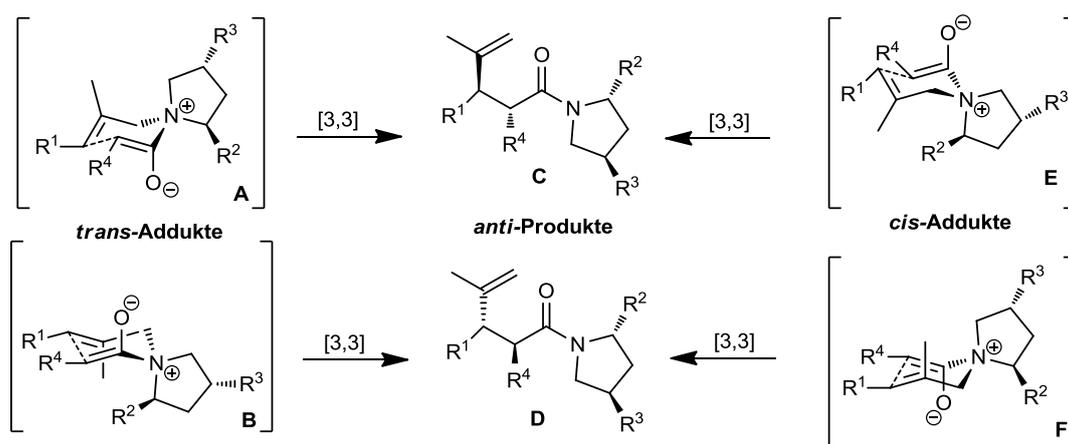


Abbildung 1.39 Sesselförmige Übergangszustände

Analog zu den Sesselübergangszuständen, können das *trans*- und das *cis*-Addukt auch über je zwei verschiedene Bootsübergangszustände (**G**, **H**, **K**, **L**) umlagern. Da die so entstehenden *syn*-Produkte bisher nur in Spuren isoliert werden konnten³, sind die Bootsübergangszustände energetisch nicht bevorzugt. Die *syn*-Produkte **I** und **J** wurden hierbei in gleichen Mengen isoliert, was keinen Rückschluss auf einen favorisierten Übergangszustand zulässt. Alle Übergangszustände zeigen die gleiche negative 1,4-(di)axiale Wechselwirkung zwischen dem Enolatsauerstoff und der Methylgruppe, das Boot **G** besitzt ungünstige *syn*-Pentan-Wechselwirkungen zwischen dem Sauerstoff und dem Rest R², das Boot **H** zwischen R² und dem Wasserstoffatom am Enolatwasserstoff.

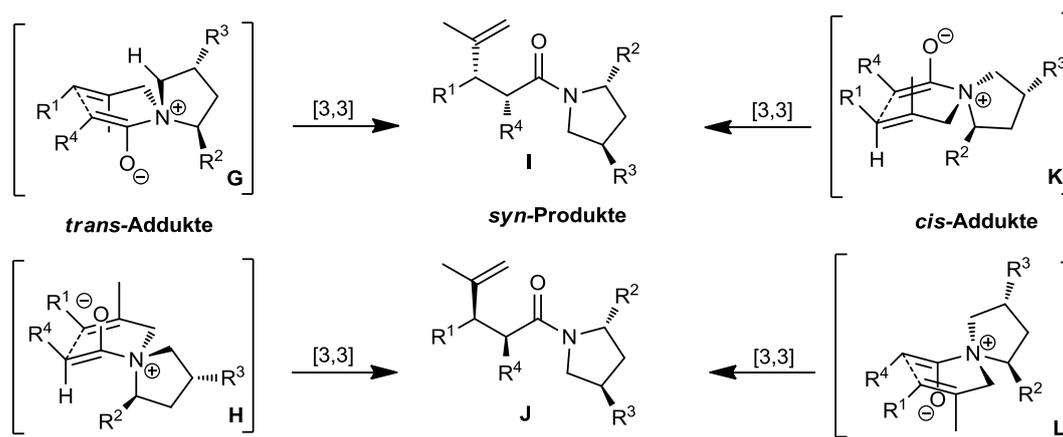


Abbildung 1.40 Bootsformige Übergangszustände

Des Weiteren scheint auch das Säurefluorid große Auswirkungen auf die Stereoselektivität der Umlagerung auszuüben. Gründe hierfür können bei der unterschiedlichen Stabilität bzw. Reaktivität des entstehenden Ketens liegen. Bei weniger reaktiven Ketenen könnte die Acylierung reversibel ablaufen. Das daraus resultierende Acylierungs-Gleichgewicht würde zu den bevorzugten *trans*-Addukten verschoben werden und somit könnte die Selektivität der Umlagerung insgesamt verbessert werden. Weitere Gründe für die Selektivitätsunterschiede verschiedener Säurefluoride könnten eine unerwartete Umlagerung über Bootübergangszustände oder eine nachträgliche Epimerisierung sein, insbesondere wenn das Säurefluorid stark elektronenziehenden α -Substituenten (R^4) trägt.

1.5. STAND DER FORSCHUNG

1.5.1. Synthesepplan

Aufbauend auf den Erkenntnissen zur acyclischen Aza-Claisen Umlagerung in den Arbeiten von S. Laabs, N. Zhang und R. Minkwitz soll nun eine Steroidsynthese entwickelt werden, in der die Umlagerung genutzt werden kann.

Die Totalsynthese des Steroidgrundgerüsts soll möglichst konvergent sein um einerseits die Anzahl linearen Stufen zu senken und andererseits eine hohe Synthese-Flexibilität zu erhalten. Diese Konvergenz würde es ermöglichen durch Variation der einfachen Synthesebausteine das spätere Substitutionsmuster des Steroids zu modifizieren. Auf diese Weise würde eine Vielzahl von Steroid-Derivaten zugänglich werden, die auf ihre biologische Aktivität und ihre Eignung als Wirkstoff getestet werden könnten.

Zur Synthese von Onapriston-analogen Steroiden soll zunächst *C/D-cis*-Östradiol **A** als einfache Modellverbindung dienen um das Synthesekonzept zu testen. Genauso wie beim Onapriston sollen die Ringe C und D der Modellverbindung *cis*-verknüpft sein. Das Synthesekonzept ist in Abbildung

1.41 gezeigt. Abgesehen von C-11 sollen alle C-Atome des Steroids in einer Aza-Claisen Umlagerung des Allylamins **I** mit dem Säurefluorid **G** konvergent verknüpft (C-8/C-14) werden. Über die Auxiliar-Kontrolle der Umlagerung müssen dabei die ersten beiden Stereozentren des Steroids selektiv aufgebaut werden. Das Säurefluorid **G** dient hierbei zum Aufbau des A/B-Ring-Fragments und kann ausgehend von Anisaldehyd hergestellt werden. Allylamin **I** soll zum Aufbau der C- und D-Ringe dienen und kann aus dem Allylalkohol **J** und dem Pyrrolidinderivat **H** konvergent zusammengesetzt werden. Der Allylalkohol **J** kann aus dem einfachen Baustein 1,4-Butandiol aufgebaut werden und das Pyrrolidin-Auxiliar **H** kann ausgehend von (S)-Prolin oder (2S,4R)-4-Hydroxyprolin hergestellt werden. Das C-11 Atom soll zu einem relativ späten Zeitpunkt in der Synthese eingebaut werden, um somit die Möglichkeit zu erhalten, nachträglich das Substitutionsmuster von C-11 zu variieren.

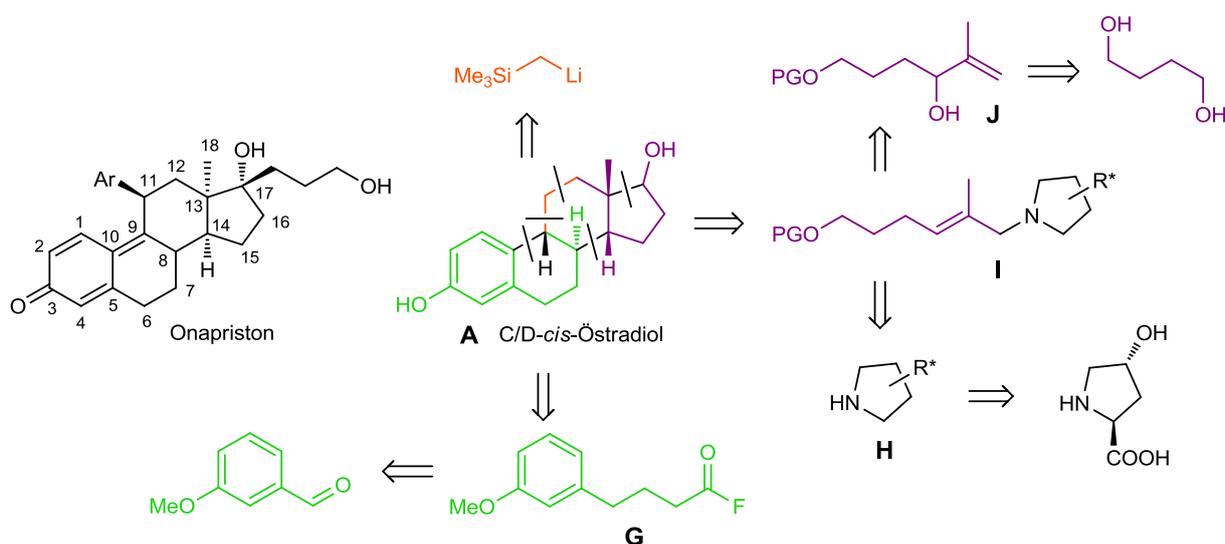
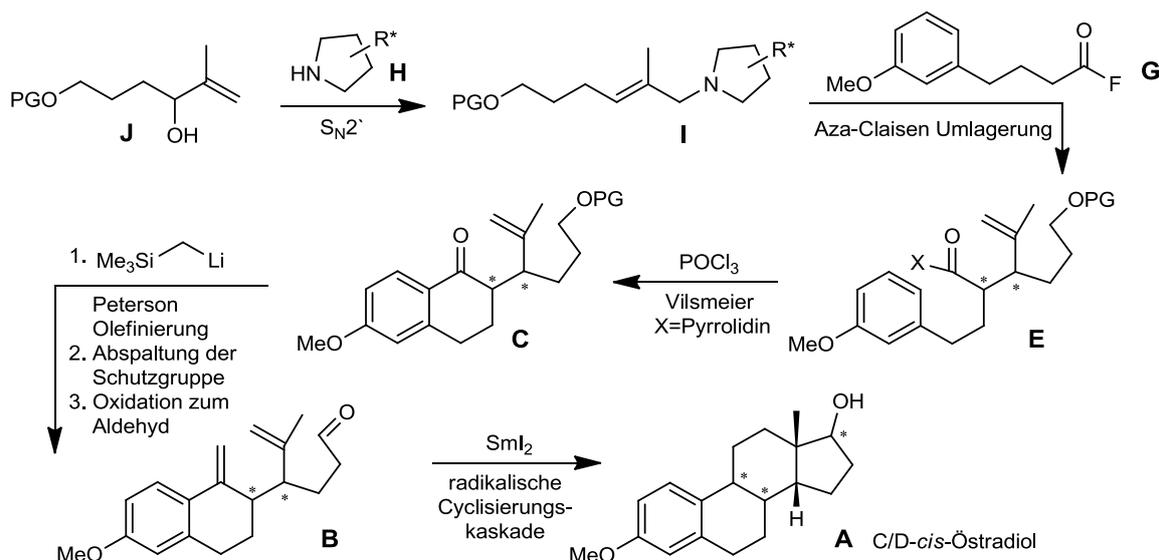


Abbildung 1.41 Synthesekonzept zur Herstellung von Steroiden

Der genauere Synthesepfad in Abbildung 1.42 zeigt die konvergente Verknüpfung des Allylalkohols **J** mit dem Pyrrolidin **H** zum Allylamin **I**. Dieses kann nun in einer Aza-Claisen Umlagerung mit dem Säurefluorid **G** reagieren, wodurch die ersten beiden Stereozentren des Steroids mit Hilfe des Pyrrolidin-Auxiliars **H** aufgebaut werden. Der B-Ringschluss des Steroids soll über eine intramolekulare Vilsmeier-Haak Reaktion erfolgen, indem das Amid **E** (X=Pyrrolidin-Auxiliar) mit Phosphorylchlorid aktiviert wird. Die Tetraloncarbonylgruppe muss anschließend olefiniert werden um so den fehlenden C-11 Baustein in das Steroidgerüst einzubauen. Nach Abspaltung der Schutzgruppe (PG) und Oxidation des freigesetzten Alkohols zum Aldehyd sollen die Ringe C und D in einer von Samariumdiodid-initiierten radikalischen Cyclisierungskaskade geschlossen werden. Die Stereozentren an C-17, C-13 und C-9 sollen hierbei Substrat-kontrolliert aufgebaut werden. Samariumdiodid-vermittelte Reaktionen verlaufen meist mit einer hohen Stereoselektivität. Eine Voraussage über die absolute Stereoselektivität ist aufgrund der Komplexität des Systems und mangelnden Literaturbeispielen nicht möglich.

Abbildung 1.42 Synthesepfad zur Herstellung vom C/D-*cis*-Östradiol als Modellverbindung

1.5.2. Stand der Forschung in der Steroidsynthese

Initial hat sich S. Groß mit der Totalsynthese von C/D-*cis*-Östradiol beschäftigt und die Synthese des Allylamins **I-1** entwickelt⁷⁹. Die Synthese wurde von A. Härter in Bezug auf die Ausbeuten optimiert und wird im speziellen Teil 2.2 ausführlich diskutiert.

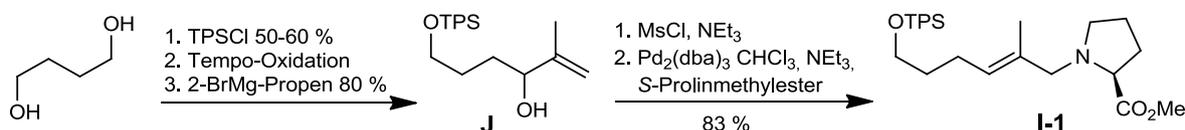
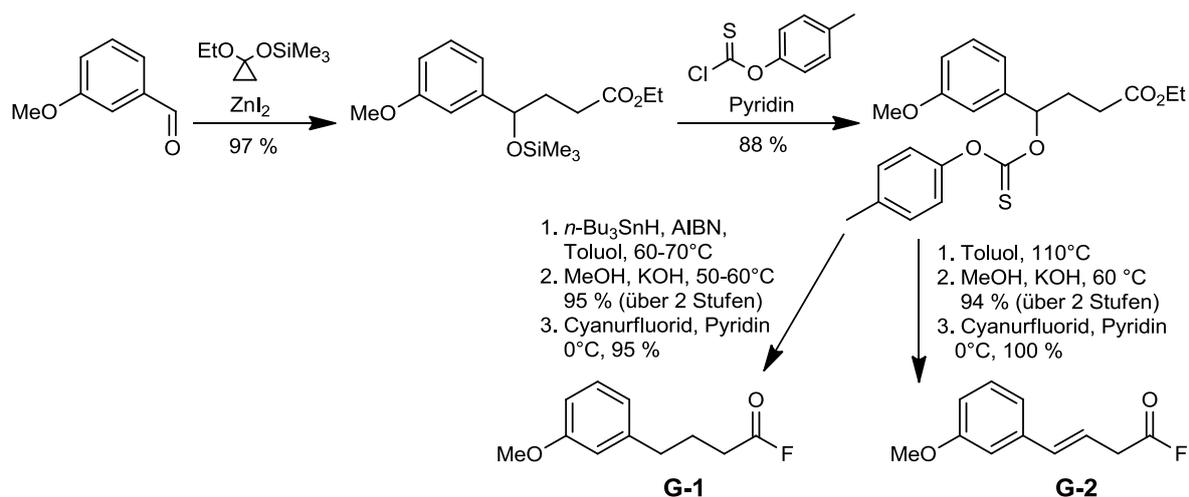
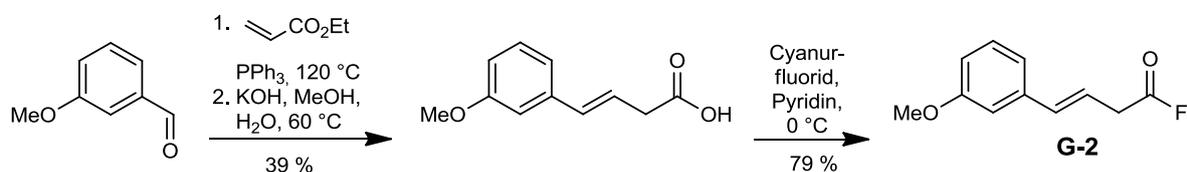


Abbildung 1.43 Synthese des Allylamins mit S-Prolinmethylester als Auxiliar nach S. Groß

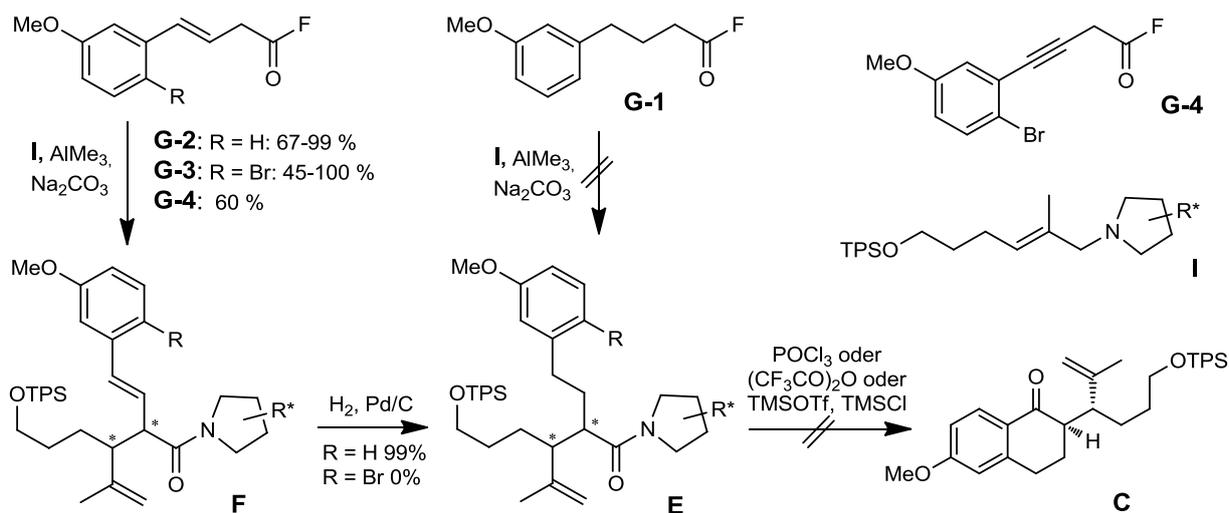
S. Groß konnte auch die Säurefluoride **G-1** und **G-2** herstellen, deren Synthese in Abbildung 1.44 gezeigt ist. Ausgehend von *m*-Anisaldehyd wird durch Homo-enolat-Addition der fehlende C3-Baustein eingefügt. Die Umfunktionalisierung der Silyl-geschützten Hydroxylgruppe zum Thioester erfolgt mit Chlor-thio-ameisensäure-*p*-tolylester unter basischen Bedingungen. Mittels radikalischer Desoxygenierung nach Barton McCombie und anschließender Verseifung wird die Carbonsäure erhalten, welche mit Cyanurfluorid zum Carbonsäurefluorid **G-1** umgesetzt werden kann. Alternativ kann aus dem Thioester das Säurefluorid **G-2** hergestellt werden, indem nach thermischer Eliminierung des Thioester der Ethylester verseift wird und die Carbonsäure anschließend mit Cyanurfluorid zum Carbonsäurefluorid **G-2** umgesetzt wird.

Abbildung 1.44 Erste Synthese der Carbonsäurefluoride **G-1** und **G-2** von S. Groß

S. Brandes entwickelte in seiner Diplomarbeit⁸⁰ eine nur dreistufige Synthese des Säurefluorids **G-2**. Für die Olefinierung der Ausgangsverbindung *m*-Anisaldehyd wird hierbei eine *in situ* erzeugte Wittig-Verbindung genutzt, welche aus der Umsetzung von Triphenylphosphin mit Ethylacrylat resultiert. Nach Verseifung des Esters kann die erhaltene Carbonsäure mit Cyanurfluorid zum Säurefluorid **G-2** umgesetzt werden.

Abbildung 1.45 Vereinfachte Synthese des Säurefluorids **G-2** von S. Brandes

Die ersten Umlagerungsversuche der Säurefluoride **G-1** und **G-2** mit dem Allylamin **I-1** von S. Groß zeigten, dass eine erfolgreiche Aza-Claisen Umlagerung ein aktiviertes Säurefluorid benötigt. Das aliphatische Säurefluorid **G-1** ist zu reaktionsträge und geht keine Umlagerung ein. Die Doppelbindung in β -Position des Säurefluorids **G-2** ermöglicht dagegen sehr gute Ausbeuten in der Aza-Claisen Umlagerung. S. Brandes verfolgte die Steroidsynthese in seiner Diplomarbeit weiter und konnte die Styryldoppelbindung des Umlagerungsprodukts selektiv hydrieren⁸⁰. Eine anschließende Vilsmeier-Cyclisierung des B-Rings misslang jedoch unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Abbildung 1.46 Bisherige Fortschritte in der Synthese des C/D-*cis*-Östradiols

A. Härter synthetisierte daraufhin im Rahmen ihrer Dissertation⁸¹ verschiedene Säurefluoride **G-3** bis **G-5**, die einen Bromsubstituenten im Aromaten enthielten. Der Bromsubstituent sollte es ermöglichen, den B-Ring des Steroids mit Hilfe eines Halogen-Metall-Austauschs und anschließender Addition an das Amid-Carbonyl zu schließen. Die Umlagerungen mit diesen Carbonsäurefluoriden sind alle erfolgreich, nur die vor dem B-Ringschluss notwendige Hydrierung der Styryldoppelbindung ist nun nicht mehr möglich. Wahrscheinlich verhindert der Bromsubstituent durch zu große sterische Hinderung und Desaktivierung des Aromaten eine Hydrierung der Styryldoppelbindung.

Die Synthesen der Carbonsäurefluoride **G-3** und **G-4** sind in Abbildung 1.47 wiedergegeben. Für die Synthese von **G-3** wird *m*-Anisaldehyd zunächst regioselektiv bromiert um das Ausgangsmaterial für die nachfolgende Wittig-Reaktion erhalten. Das Produkt der Wittig Reaktion kann mit Cyanurfluorid zum Carbonsäurefluorid **G-3** umgesetzt werden. Das Carbonsäurefluorid **G-4** besitzt anstelle der Doppelbindung eine Dreifachbindung und sollte somit mehr Raum für einen Hydrierungskatalysator bieten. Die Versuche, die Umlagerungsprodukte zu hydrieren, misslingen jedoch ebenfalls. Die Synthese von **G-4** beginnt ausgehend von *m*-Iodanisol mit einer regioselektiven Bromierung. In einer anschließenden Sonogashira-Kupplung wird der C-4-Baustein angefügt. Nach Oxidation des Alkohols und Umsetzung der Carbonsäure mit Cyanurfluorid wird das Carbonsäurefluorid **G-4** erhalten.

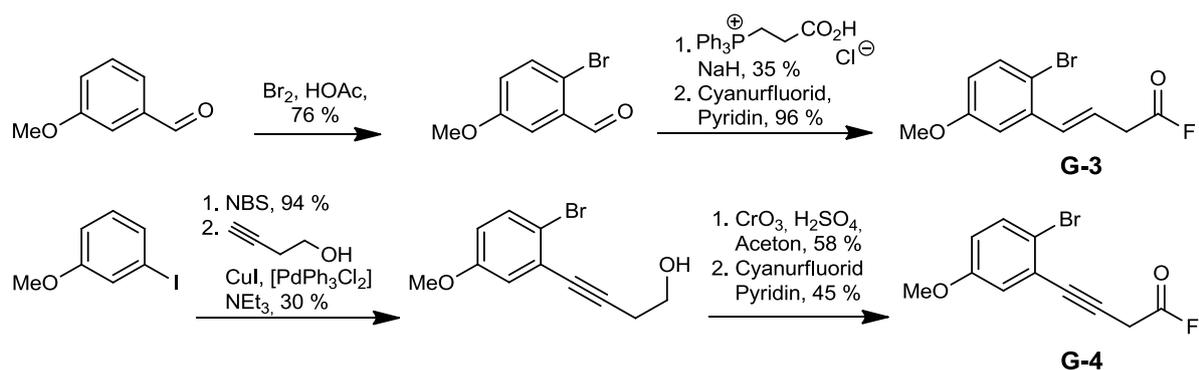


Abbildung 1.47 Synthese der Carbonsäurefluoride G-3 und G-4 von A. Härter

Um eine Hydrierung der Styryldoppelbindung zu umgehen entwickelten A. Härter und A. Lehr die Synthese des Säurefluorids **G-5** (Abbildung 1.48). Dieses enthält eine β,γ -Enoletherdoppelbindung, welche unter sauren Bedingungen hydrolysiert werden kann, trotz des sperrigen Bromsubstituenten im Aromaten. Die Synthese von **G-5** beginnt mit der Umsetzung von Bernsteinsäureanhydrid mit *m*-Methoxyarylmagnesiumbromid. Anschließend wird die erhaltene Säure bromiert. Nach saurer Veresterung der Carbonsäure, kann das unerwünschte aliphatische Bromzentrum mit Zink reaktiv entfernt werden. Das Keton kann nun mit Methyltriflat zu dem zunächst stark Hydrolyse-labilen Methylenolether umgesetzt werden. Nach Verseifung des Esters und Umsetzung des Carboxylats mit Cyanurfluorid wird das Säurefluorid **G-5** erhalten.

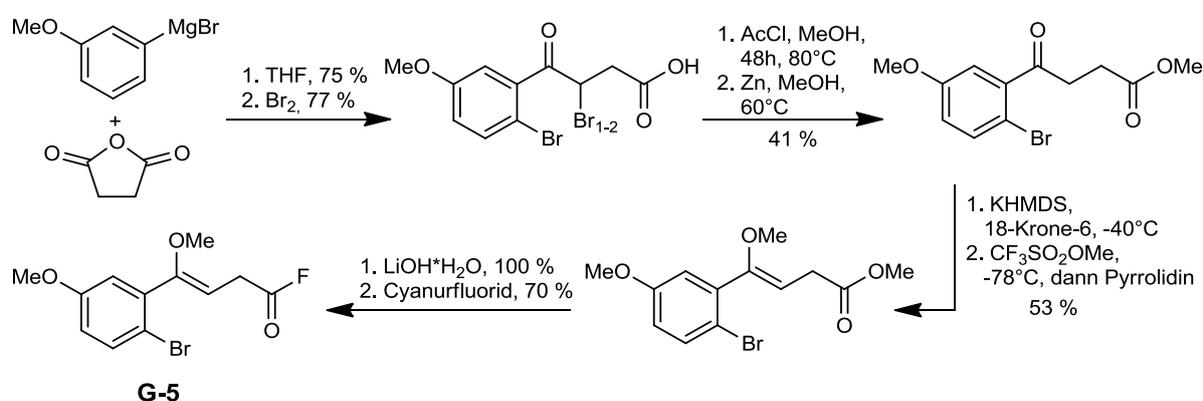


Abbildung 1.48 Synthese des Enolethersäurefluorids G-5

Das Säurefluorid **G-5** zeigt in der Umlagerung mäßige bis gute Ausbeuten (Abbildung 1.49). Die Hydrolyse des vor der Umlagerung sehr labilen Enolethers bewies sich als unvorhergesehen schwierig. A. Härter konnte den Enolether mit Acetylchlorid/Methanol nur bei gleichzeitiger Entfernung der Schutzgruppen des Moleküls spalten. So erhielt sie bei Umsetzung von **F-1** zu 13% das Triol und zu 38 % ein mono-TPS-geschütztes Produkt. V. Sojka hat das Säurefluorid **G-5** unter Verwendung eines stabileren 4-Methoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-Auxiliars zu **F-2** umgelagert⁸². In der anschließenden Hydrolyse des Enolethers **F-2** mit Acetylchlorid/Methanol blieb das Auxiliar erhalten und nur die Silylschutzgruppe wurde abgespalten. Eine Hydrolyse unter milderem

Bedingungen mit Essigsäure zeigte keine Spaltung des Enolethers. Eine Reduktion des Ketons, Schützen der beiden Alkohole und Halogen-Metall-Austausch am Aromaten sollten nun einen B-Ringschluss des Steroids ermöglichen. Eine Optimierung dieses Synthesewegs kann erfolgen, indem die Stabilität der Schutzgruppe erhöht wird. So kann anstelle der Silyl-Schutzgruppe eine *p*-Methoxybenzylschutzgruppe verwendet werden. Diese besitzt unter sauren Bedingungen eine höhere Stabilität, während die Stabilität gegenüber hydrogenolytischen Bedingungen nicht mehr benötigt wird.

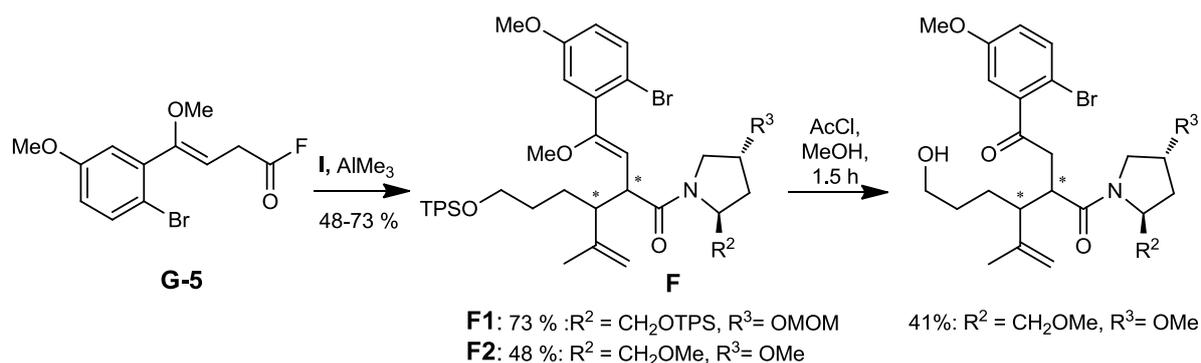


Abbildung 1.49 Aza-Claisen Umlagerung mit Säurefluorid G-5 und folgende Enoletherspaltung

Die Steroidsynthese dieser Arbeit soll hingegen die Strategie verfolgen, den Bromsubstituenten erst nach der Umlagerung und der Hydrierung der Styryldoppelbindung einzufügen. Hierfür muss die erwünschte Doppelbindung als Iodlacton geschützt werden, wodurch gleichzeitig das Pyrrolidin-Auxiliar abgespalten wird und darüber hinaus die Konfiguration der Stereozentren über NOE-Experimente überprüft werden kann. Die entsprechende Retrosynthese wird im folgenden Kapitel 1.7 diskutiert.

1.5.3. Stand der Forschung bezüglich der Untersuchung der Stereoselektivität in der Aza-Claisen Umlagerung

Die Stereoselektivität dieser offenkettigen Aza-Claisen Umlagerung wurde bereits durch den Einsatz verschiedener Pyrrolidin-Auxiliare untersucht. S. Brandes und A. Härter haben in ihren Synthesen Prolinmethylester oder 4-Hydroxyprolinmethylester mit dem Allylalkohol **J** gekuppelt und den Prolinrest anschließend derivatisiert: Differenzierte Substitutionsmuster können erhalten werden, indem zunächst der sekundäre Alkohol mit MOM-Chlorid oder einer Silylschutzgruppe verethert wird. Nach Reduktion des Esters und Silyl- oder MOM-Schützen des erhaltenen Alkohols kann das Allylamin **I** in die Umlagerung eingesetzt werden. Die Allylamine sind in Abbildung 1.51 dargestellt. Die Synthese des Pyrrolidins **I-6** geht auf die Arbeit von A. Eustergerling⁸³ zurück und wird im speziellen Teil (Kapitel 2.1.2) vorgestellt.

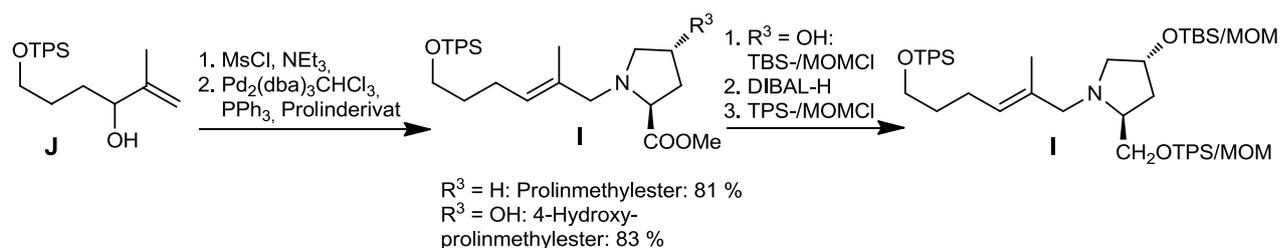
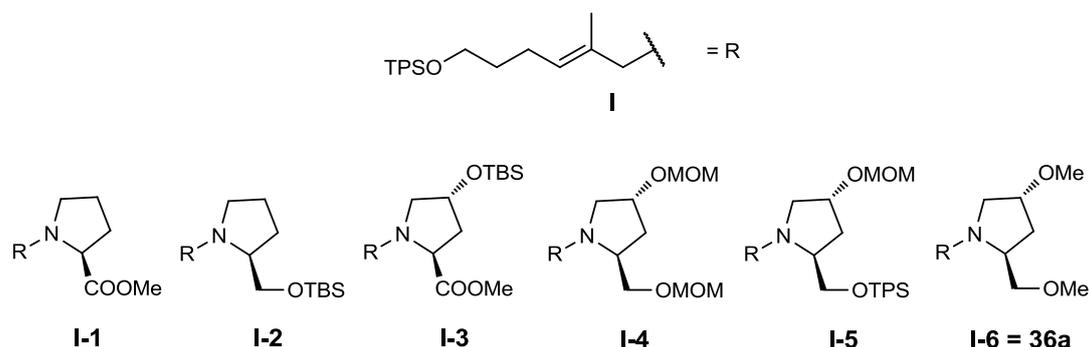


Abbildung 1.50 Derivatisierung des Prolinauxiliars

Die so erhaltenen Allylamine **I-1** bis **I-6** zeigten in der Aza-Claisen Umlagerung gute bis mäßige Ausbeuten, wie in Tabelle 1.1 dargestellt. Durch Trennung der Produkte auf der Kieselgelsäule oder HPLC konnten zwei der vier möglichen Diastereomere isoliert werden. Es zeigte sich, dass bei Verwendung einfacher Prolinderivate als Auxiliare eine Selektivität von 1:2 erreicht werden kann. Durch den Einsatz von 4-Hydroxyprolinderivaten kann die Selektivität auf bis zu 9:2 erhöht werden. Diese höchste Selektivität (9:2 d.r.) wurde erreicht, wenn das Pyrrolidin-Auxiliar einen sterisch anspruchsvollen Substituenten auf der 4-Position und einen kleinen Substituenten auf der 2-Position besaß. Da die Versuche mit sehr unterschiedlichen Säurefluoriden durchgeführt wurden, ist eine Betrachtung der Stereoselektivität unabhängig vom Einfluss des Säurefluorids noch nicht möglich.

Abbildung 1.51 Allylamine mit verschiedenen Pyrrolidin-Auxiliaren **I-1** bis **I-6**

Pyrrolidin-Auxiliar	I-1	I-2	I-3	I-4	I-5	I-5	I-6
Ausbeute (0°C)	97 %	63 %	100 %	50 %	60 %	73 %	100 %
Carbonsäurefluorid	G-2	G-2	G-2	G-3	G-4	G-5	G-2
E : Diastereomerenverhältnis d.r. (0°C)	1:1	2:1	9:2	5:2	Keine Daten	1:1	3:1
Ergebnis von:	Brandes	Brandes	Brandes	Härter	Härter	Härter	Friedemann ³

Tabelle 1.1 Stereoselektivität der Aza-Claisen Umlagerung in Bezug auf das verwendete Pyrrolidin-Auxiliar

Die relative *anti*-Konfiguration der Umlagerungsprodukte konnte S. Brandes über die Synthese der Iodlactone (Abbildung 1.52) und das Messen von NOE-Experimenten nachweisen. Ebenfalls über NOE-Experimente konnte A. Härter die relative Konfiguration der Lactonsubstituenten in Abbildung 1.53 nachweisen. Für einen absoluten Strukturbeweis konnte bislang nur das Mindermengendiastereomer (**I-4+G-3**) röntgenkristallografisch vermessen werden. Der absolute Strukturbeweis für die übrigen Umlagerungsprodukte, insbesondere eines der Hauptdiastereomere steht noch aus.

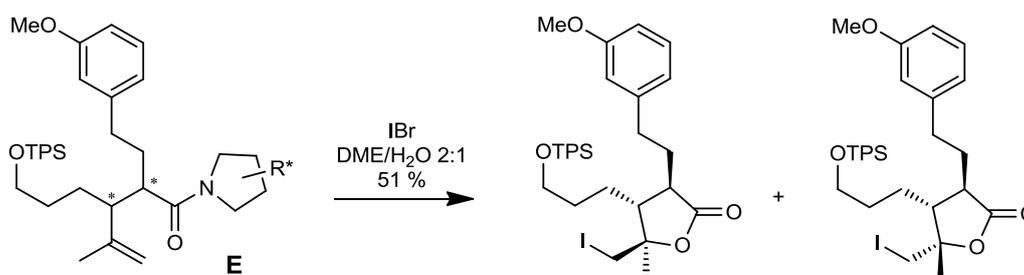


Abbildung 1.52 Synthese der Iodlactone für den NOE-Beweis der relativen Konfiguration von S. Brandes

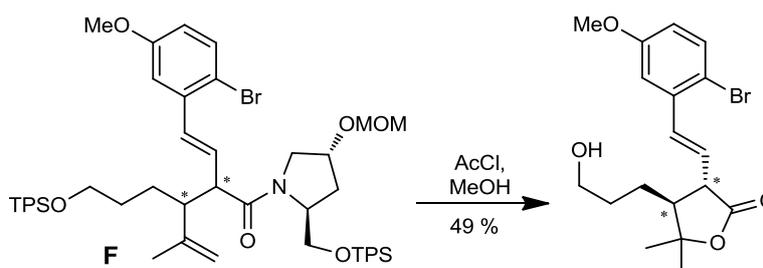


Abbildung 1.53 Synthese des Lactons für den NOE-Beweis der relativen Konfiguration von A. Härter

1.6. AUFGABENSTELLUNG

In dieser Arbeit soll aufbauend auf den Ergebnissen von S. Groß, S. Brandes und A. Härter die konvergente Totalsynthese von enantiomerenreinem C/D-*cis* Östradiol weiter entwickelt werden. Dafür muss ein geeigneter Weg gefunden werden den B-Ring des Steroids zu schließen. Da alle Versuche, die Umlagerungsprodukte mit Bromsubstituenten selektiv zu hydrieren, gescheitert sind, soll der Bromsubstituent nun erst nach erfolgreicher Hydrierung der Styryldoppelbindung eingeführt werden. Hierfür muss die bromierungsgefährdete Doppelbindung zunächst als Iodlacton geschützt werden. Anschließend soll der B-Ring des Steroids über einen Halogen-Metall-Austausch und Addition des Carbanions an eine geeignete Carbonylfunktion geschlossen werden. Die so erhaltene Tetraloncarbonylgruppe muss olefiniert werden, um das fehlende C-11-Atom einzubauen. Abschließend müssen die Ringe C und D des Steroids durch den Einsatz von Samariumdiodid in einer radikalischen Kaskadenreaktion geschlossen werden.

Die Aza-Claisen Umlagerung fungiert in Hinblick auf die Konvergenz und die Stereoselektivität der Totalsynthese als erste Schlüsselreaktion. Mit dieser Reaktion wird ein Carbonsäurefluorid mit einem Allylpyrrolidin konvergent verknüpft und die ersten beiden Stereozentren des Steroids Auxiliarkontrolliert aufgebaut. Die Stereoselektivität der Umlagerung soll im Rahmen dieser Arbeit über die Reaktionstemperatur und die Wahl des Auxiliars systematisch optimiert werden.

Um den Einfluss des Pyrrolidin-Auxiliars auf die Stereoselektivität der Umlagerung genauer zu studieren, sollen verschieden substituierte Pyrrolidine als Auxiliare eingesetzt werden. Als Ausgangsmaterialien für Auxiliare eignen sich günstige Naturstoffe, die bereits definierte Stereozentren besitzen. Analog zu A. Härter, S. Brandes sollen 4-Hydroxyprolin Derivate als Auxiliare dienen, da diese die bisher besten Stereoselektivitäten in der Umlagerung zeigten. Dabei soll durch die Kupplung des fertigen Auxiliars mit dem Allylalkohol die Konvergenz der Synthese erhöht werden und eine universelle Anwendung der Pyrrolidine als Auxiliar möglich werden. Um systematisch den Einfluss der substituierten Positionen 2 und 4 des (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolin-Auxiliars auf die Aza-Claisen Umlagerung zu untersuchen, sollen diese Positionen mit kleinen oder sterisch anspruchsvollen Resten derivatisiert werden. Eine hohe Stabilität der Pyrrolidin-Auxiliare kann erreicht werden, indem die Anbindung der Reste über stabile Etherbindungen stattfindet. Diese würde es erlauben weitere Transformationen mit der Auxiliar-gebundenen Substanz durchzuführen (z.B. Enoletherspaltung), das Auxiliar auch unter harschen Bedingungen abzuspalten (z.B. Amidspaltung) und dieses anschließend zu recyceln.

Da die Auswahl bekannter 4-Hydroxyprolin-Derivate mit unterschiedlichem Substitutionsmuster limitiert ist, sollen zunächst neue Pyrrolidin-Synthesen entwickelt werden. Des Weiteren ist der Einsatz von C-2 symmetrischen Pyrrolidinen in der Umlagerung sehr interessant um mechanistische Einblicke zu gewinnen. Ihre Synthesen sind bereits in der Literatur bekannt¹⁰⁷.

Diese Auxiliare sollen als Allylamine in der Umlagerung eingesetzt werden und ihr Einfluss auf die Stereoselektivität durch chromatografische Trennung der entstehenden Diastereomere untersucht werden. Darüber hinaus soll analysiert werden, inwieweit die Reaktionstemperatur der Umlagerung abgesenkt werden kann, um die Stereoselektivität zu verbessern. Um mechanistische Rückschlüsse zu ziehen und die Syntheseplanung hinsichtlich des Steroids zu überprüfen, müssen die Stereozentren der Umlagerungsprodukte aufgeklärt werden. Dies kann über Kristallstrukturen der Produkte oder ihrer Derivate erfolgen. Sobald ein Diastereomer aufgeklärt ist, können die übrigen Umlagerungsprodukte durch Abspalten des Auxiliars (zum Beispiel über eine Iodlactonisierung) vereinheitlicht und die Substanzen analytisch abgeglichen (Drehwert, NMR) werden, um so alle Strukturen aufzuklären.

1.7. RETROSYNTHESE

Das C/D-*cis*-Östradiol soll mit Hilfe zweier Schlüsselreaktionen aufgebaut werden: Die Auxiliarkontrollierte Aza-Claisen Umlagerung (**G+I** zu **F**) wird zum Aufbau der ersten beiden Stereozentren

genutzt und ist für die Konvergenz der Synthese verantwortlich. Die zweite Schlüsselreaktion ist die radikalische Cyclisierungsreaktion, in der Substrat-kontrolliert drei weitere Stereozentren aufgebaut und zwei Ringe geschlossen werden.

Das *C/D-cis*-Östradiol **A** soll aus dem Vorläufer **B** resultieren. Hierzu müssen die Ringe C und D des Steroids in einer radikalischen Cyclisierungskaskade geschlossen werden, die von Samariumdiodid initiiert werden könnte. Das Samariumdiodid reagiert dabei mit dem Carbonylsauerstoff unter Erzeugung eines Ketylradikal, welches mit der Isopropenyldoppelbindung in einem 5-*exo-trig* Ringschluss den D-Ring schließt. Das neu-entstandene Radikal soll in einer 6-*endo-trig* Cyclisierung den C-Ring des Steroids schließen. Obwohl 5-*exo-trig* Reaktionen gegenüber 6-*endo-trig* Reaktionen meist bevorzugt sind, kann die finale Stabilisierung des 6-*endo-trig* Produkt-Radikals durch den Aromaten ausschlaggebend sein. Die Verbindung **B** kann durch Olefinierung der Tetraloncarbonylgruppe, Abspalten der Silylschutzgruppe und Oxidation der freien Alkoholgruppe aus dem Tetralon **C** erhalten werden. Dieses wiederum kann aus dem Iodlacton **D** hervorgehen: Dafür muss das Iodlacton **D** reaktiv mit Zink geöffnet werden und nach Derivatisierung der erhaltenen Säuregruppe kann ein Halogen-Metall-Austausch am Aromaten durchgeführt werden. Das entstehende Carbanion kann intramolekular mit der Carbonylgruppe reagieren und somit den B-Ring des Steroids zum Tetralon **C** schließen.

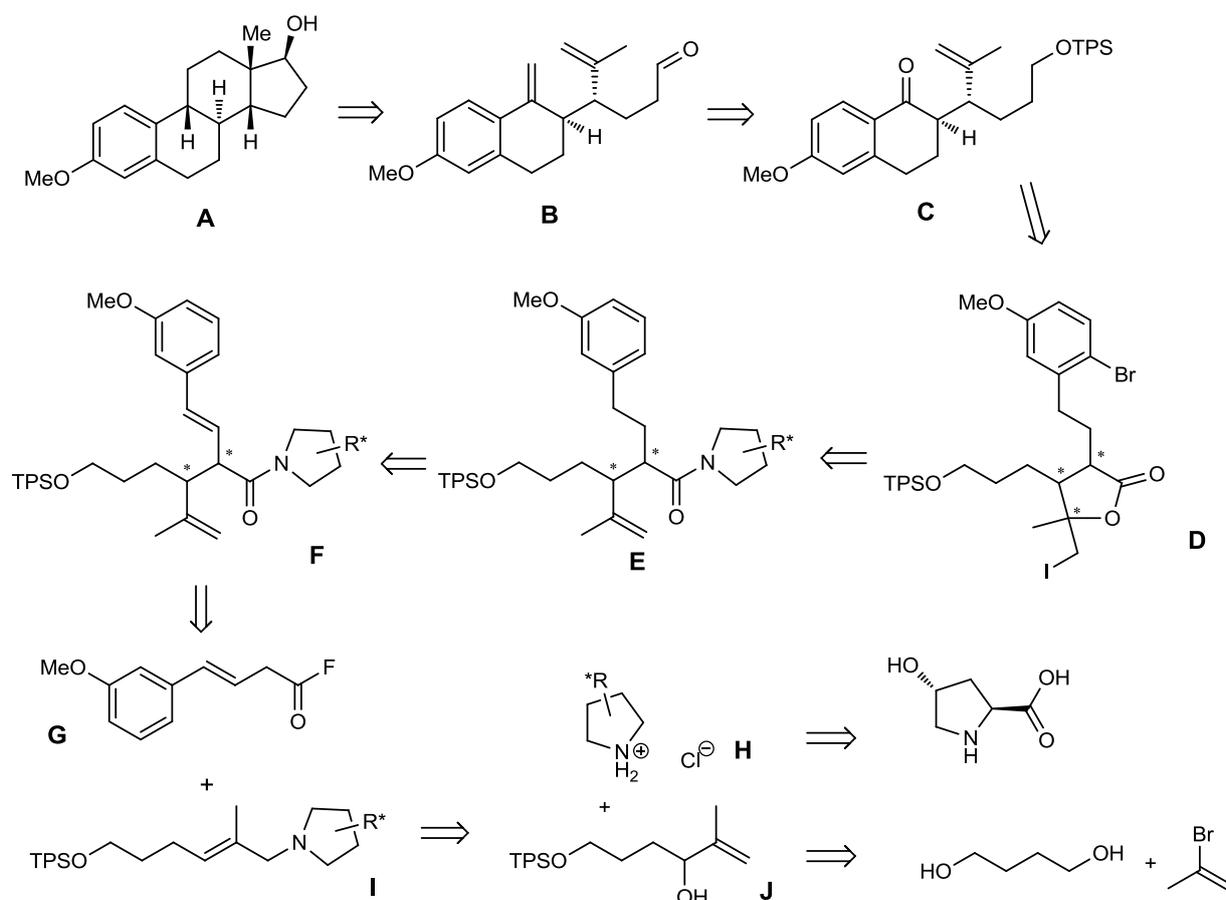


Abbildung 1.54 Retrosynthese

Das Iodlacton **D** kann aus dem Amid **E** erhalten werden, indem zunächst die freie Doppelbindung durch eine Iodcyclisierung geschützt und gleichzeitig das Pyrrolidin-Auxiliar abgespalten wird. Anschließend folgt eine selektive Bromierung des Aromaten. Verbindung **E** kann durch Hydrierung der Styryldoppelbindung aus **F** erhalten werden. Das Amid **F** ist das Produkt einer Aza-Claisen Umlagerung des Allylamins **I** mit dem Säurefluorid **G**. Die Umlagerung dient in Hinsicht auf die Konvergenz der Synthese und durch den Aufbau der ersten beiden Stereozentren des Moleküls als Schlüsselschritt der Synthese. Das Allylamin kann mit Hilfe einer Palladium-katalysierten S_N2' -Reaktion des Pyrrolidins **H** mit dem mesylierten Allylalkohol **J** erhalten werden. Der Allylalkohol kann aus einfachen Bausteinen wie 1,4-Butandiol und 2-Brompropen aufgebaut werden. Als Pyrrolidin-Auxiliar können verschiedene Pyrrolidine **H** eingesetzt werden, für deren Synthese zum Beispiel 4-Hydroxyprolin als Ausgangsmaterial verwendet werden kann.

Die Totalsynthese bietet aufgrund ihrer Konvergenz viele Möglichkeiten zusätzliche Substituenten in das Steroidgerüst einzufügen (Abbildung 1.55). So können je nach Olefinierungsmethode (**C**→**B**), der entsprechend der Onapriston Leitstruktur wichtige C-11 Substituent, zu einem späten Zeitpunkt der Synthese noch flexibel eingefügt und modifiziert werden. Wird das bereits bekannte Enolether-Säurefluorid **G-5** in die Umlagerung eingesetzt, kann die Position 6 modifiziert werden. Eine Modifikation des Allylalkohols **J** kann über das Grignard-Reagenz erfolgen. Auf diese Weise würde die Methylgruppe C-18 des Steroids verändert werden. Bei Einsatz von Äpfelsäure anstelle von 1,4-Butandiol können je nach Reaktionsführung die Atome C-16 oder C-15 des Steroids substituiert werden.

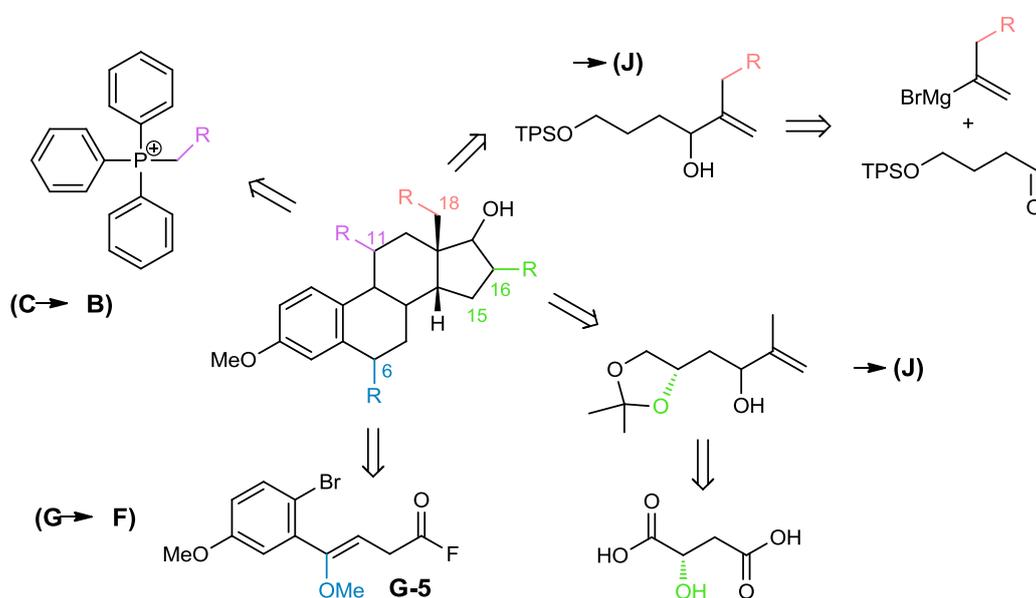


Abbildung 1.55 Flexibilität der Totalsynthese bezüglich der Derivatisierung des Zielsteroids

2. Spezieller Teil

2.1. AUXILIARSYNTHESEN

2.1.1. Syntheseplanung

Um den Einfluss des Auxiliars systematisch zu untersuchen sollen verschiedene Pyrrolidin-Auxiliare **1a-1e** synthetisiert werden. Von diesen sind die Pyrrolidine **1b-1f** noch nicht literaturbekannt. Nur das Pyrrolidin **1a** ist bereits bekannt, seine Synthese jedoch nur unvollständig publiziert. Neben ihrem Einsatz als Auxiliar stellen die Pyrrolidine selbst interessante pharmazeutische Substrukturen dar. So wurde Pyrrolidin **1a** als Baustein pharmakologischer Wirkstoffe eingesetzt³⁹. Kostengünstige Naturstoffe als Ausgangsmaterialien zu nutzen bietet den Vorteil, dass die Stereozentren bereits definiert aufgebaut sind. Bei einer racemischen Synthese dagegen muss das ungewünschte Enantiomer und somit die Hälfte des Produkts verworfen werden. Deshalb ist (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolin ein geeignetes Ausgangsmaterial für die Synthese der Pyrrolidin-Auxiliare.

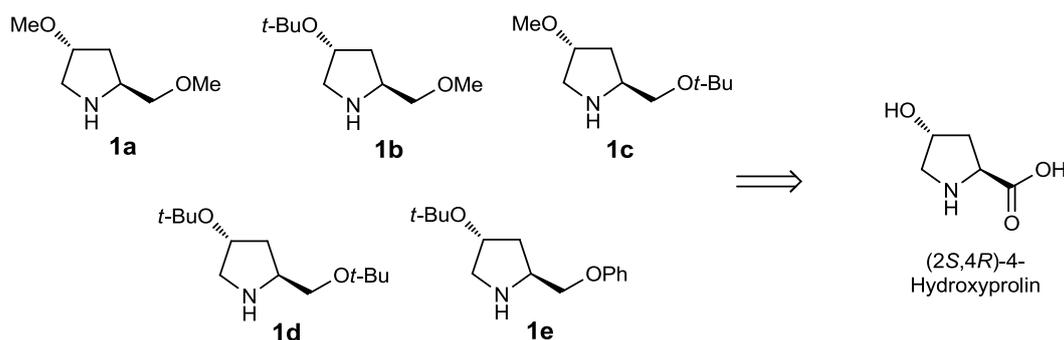


Abbildung 2.1 Syntheseplanung

Die Stereozentren der Zielauxiliare sollen entweder sehr voluminöse oder kleine Substituenten tragen, um den Einfluss der einzelnen Zentren auf die Umlagerung zu untersuchen (Abbildung 2.1). Die Stabilität der Auxiliare soll durch Anbindung der Substituenten mittels stabiler Etherbindungen an das Prolin optimiert werden. Als voluminöser Rest soll der *tert*-Butylether und als kleiner Substituent der Methyl- bzw. Phenylether dienen. Alkylether sind gegenüber einer Vielzahl von Reaktionsbedingungen inert, darunter metallorganische Reaktionen, Reduktionen und Oxidationen. Allein ein sehr niedriger pH-Wert führt zur Spaltung des *tert*-Butylethers.

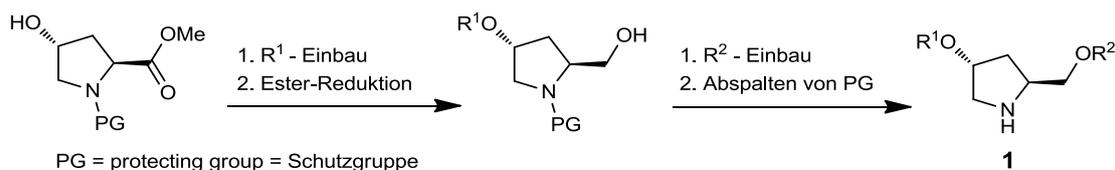
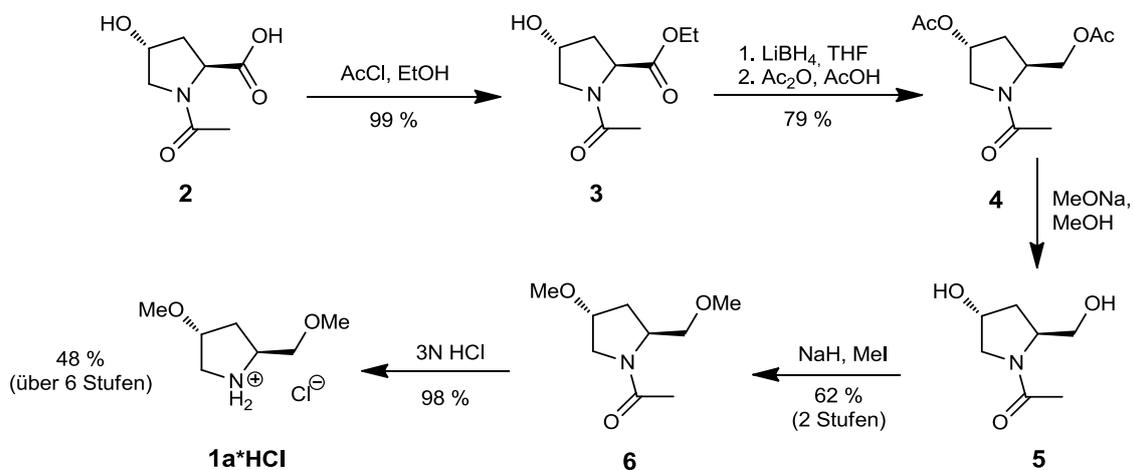


Abbildung 2.2 Synthesestrategie

Strategisch kann die natürliche Differenzierung der Pyrrolidin-Substituenten des 4-Hydroxyprolins genutzt werden: Nach Schützen der Aminogruppe und Veresterung der Säurefunktion kann der sekundäre Alkohol definiert adressiert werden (Abbildung 2.2). Nach Reduktion des Esters kann der freigesetzte primäre Alkohol derivatisiert werden. Anschließend muss die Aminoschutzgruppe abgespalten werden um das Pyrrolidin-Auxiliar fertig zu stellen.

2.1.2. Synthesen ausgehend von *N*-Acetyl-4-hydroxyprolin

Die Auxiliarsynthese baut auf die Arbeit von A. Eustergerling⁸³ und meiner Diplomarbeit³ auf. Die von A. Eustergerling entwickelte Synthese nutzt *N*-Acetyl-geschütztes 4-Hydroxyprolin **2** als Ausgangsmaterial (Abbildung 2.3).

Abbildung 2.3 Synthese von (2*S*,4*R*)-2-Methoxymethyl-4-methoxypyrrolidin hydrochlorid

Durch saure Veresterung⁸⁴ und Reduktion⁸⁵ des Esters mit Lithiumborhydrid wurde das Diol **5** erhalten. Die Substanz ist zu polar für eine Extraktion aus der wässrigen Phase. Um eine Aufarbeitung und Reinigung der Substanz zu ermöglichen, mussten beide Alkoholgruppen zum Diacetat **4** umgesetzt werden⁸⁴. Mittels Zemplén Verseifung⁸⁶ in Methanol konnte das Diol **5** als Reinsubstanz wieder freigesetzt werden und dann mit Methyljodid und Natriumhydrid⁸⁷ verethert werden. Die *N*-Acetylgruppe konnte durch Refluxieren in 3*N* Salzsäure gespalten werden⁸⁸. Die Gesamtausbeute des erhaltenen Hydrochlorids **1a*HCl** betrug 48 %. Das Pyrrolidin **1a**⁸⁹ kann nun als Auxiliar an das Substrat gebunden werden. Im Gegensatz zu den früheren Synthesen, bei denen das Pyrrolidin erst

nach Kupplung mit dem Substrat modifiziert wurde, erhöht sich durch den Einsatz des fertigen Auxiliars die Konvergenz der Synthese.

Nach Herstellung des Diols **5** entsprechend der Vorarbeiten wurde nun versucht die beiden Hydroxylgruppen unter Bortrifluorid-Katalyse doppelt mit *tert*-Butylgruppen zu verethern⁹⁰ um zwei sperrige Substituenten anzubringen. Die Gesamtausbeute der Synthese war nicht zufriedenstellend und die Synthese wurde auf diesem Weg nicht weiter verfolgt. Grund dafür kann die mangelnde Löslichkeit des Diols in Dichlormethan sein. Zur Verbesserung der Löslichkeit des Diols kann die *N*-terminale Acetyl-Schutzgruppe gegen eine *N*-Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe ausgetauscht werden. Diese verbesserte Synthese wird im nächsten Abschnitt 2.1.3 behandelt.

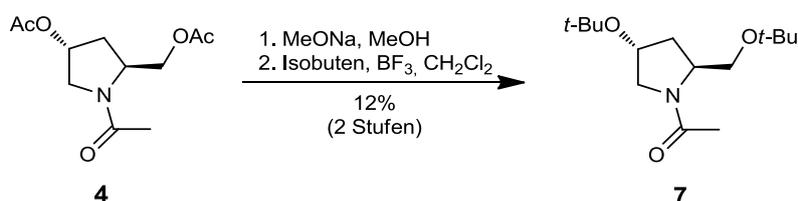


Abbildung 2.4 Di-*tert*-butylierung

Um die 4-Hydroxy-Funktion des Pyrrolidins differenziert zu alkylieren wurde der *N*-Acetyl-4-hydroxyprolinethylester **3** *tert*-butyliert. Die Reaktion mit dem entsprechenden Bundles-Reagenz⁹¹ unter Bortrifluorid-Katalyse zeigte keinen Umsatz zum gewünschten *tert*-Butylether **8**. Alternativ kann Isobuten als *tert*-Butylierungs-Reagenz genutzt werden, hierzu wurde der Alkohol mit mäßigem Erfolg in Dichlormethan gelöst, auf Mikrowellenreaktionsgefäßen verteilt und unter Kühlung kondensiertes Isobuten hinzugegeben. Die Mikrowellenreaktionsgefäße bieten den Vorteil, dass die Reaktion unter leichtem Überdruck durchgeführt werden kann und somit das Gleichgewicht der Reaktion zu den Produkten verschoben wird. Um die Reaktion zu optimieren wurden verschiedene saure Katalysatoren miteinander verglichen: Der Einsatz von Schwefelsäure⁹² zeigte keinen Umsatz zum gewünschten Ether **8** und mit Bortrifluorid⁹⁰ konnten nur Spuren von **8** nachgewiesen werden. Die höchste Ausbeute mit 39 % wurde mit Bortrifluorid und Phosphorsäure⁹³ als Katalysatorsystem erreicht. Der Grund für den geringen Umsatz ist wahrscheinlich wiederum bei der schlechten Löslichkeit des Alkohols im aprotischen Lösungsmittel Dichlormethan zu finden. Um die Polarität des Alkohols zu senken, wird im folgenden Kapitel 2.1.3 die Acetyl-Schutzgruppe des Ausgangsmaterials gegen die unpolare Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe (Cbz-Schutzgruppe) ausgetauscht.

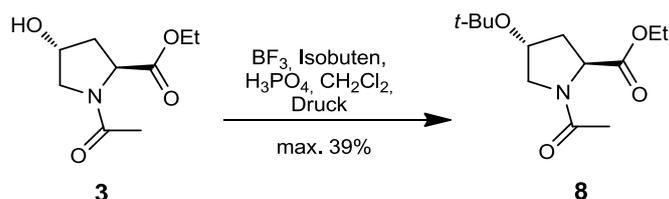
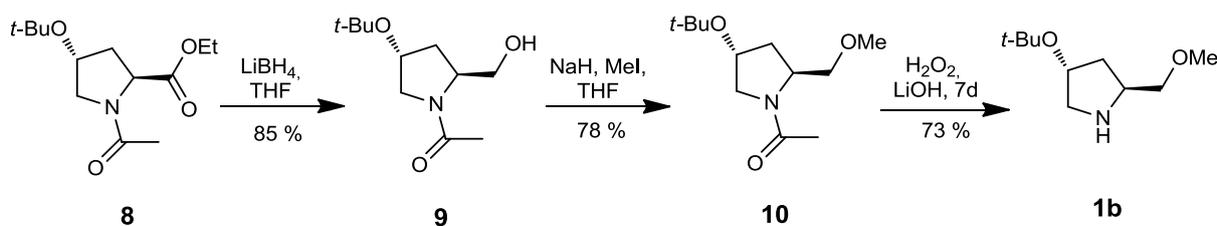


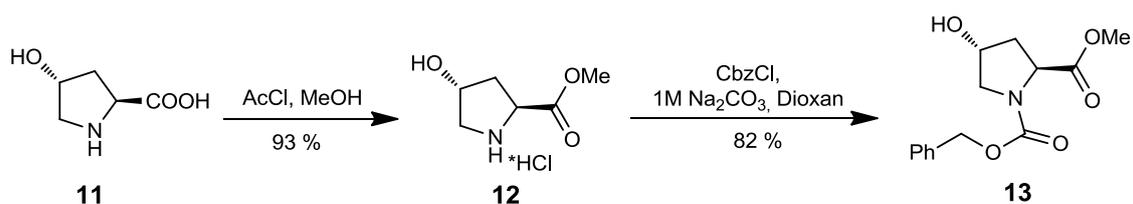
Abbildung 2.5 *tert*-Butylierung von *N*-Acetyl-4-hydroxyprolinethylester

Der *tert*-Butylether **8** wurde anschließend zum gewünschten Pyrrolidin **1b** umgesetzt. In der Reduktion der Esterfunktion von **8** wurde mit Lithiumborhydrid⁸⁵ eine Ausbeute von 85 % erreicht und die basische Methylierung der primären Alkoholgruppe mit Methyljodid⁸⁷ war mit 78 % zufrieden stellend. Die Amidspaltung der *N*-Acetylschutzgruppe von **10** muss im Basischen durchgeführt werden⁹⁴, da der *tert*-Butylether im Säuren nicht stabil ist. Die basische Spaltung war eine sehr langsame Reaktion: Das Amid musste sieben Tage mit Lithiumhydroxid in Anwesenheit von Wasserstoffperoxid⁹⁵ unter Rückfluss erhitzt werden. Die Extraktion des gewünschten Pyrrolidins **1b** aus der wässrigen Phase führte aufgrund seiner hohen Polarität zu einer Reduktion der Ausbeute auf 73 %. Die hier nicht mögliche saure Hydrolyse bietet für gewöhnlich den Vorteil, dass sämtliche Reagenzien: Salzsäure, Wasser und Essigsäure am Rotationsverdampfer entfernt werden können und das Hydrochlorid des Pyrrolidins zurückbleibt. Eine Extraktion ist so nicht nötig und würde die Ausbeute verringern, da die stark polaren Pyrrolidinen oftmals nicht vollständig in die organische Phase überführt werden können. Neben einer Verbesserung der Löslichkeit durch die Wahl einer unpolaren Schutzgruppe kann auch deren Spaltung vereinfacht werden. So gehen die folgenden Synthesen von *N*-Benzyloxycarbonyl-geschütztem 4-Hydroxyprolin aus.

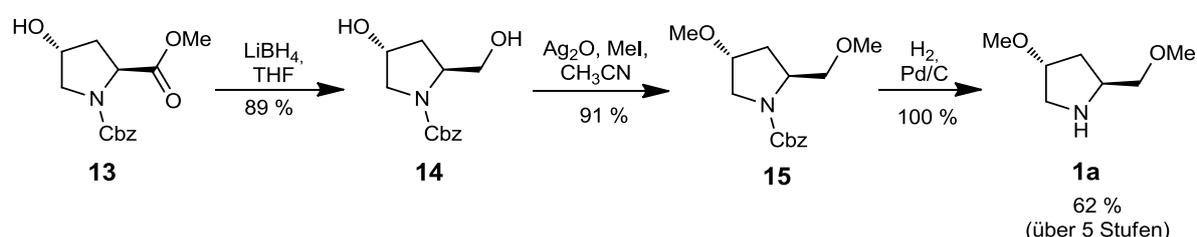
Abbildung 2.6 Synthese des Pyrrolidins **1b**

2.1.3. Synthesen ausgehend von *N*-Benzyloxycarbonyl-4-hydroxyprolinmethylester

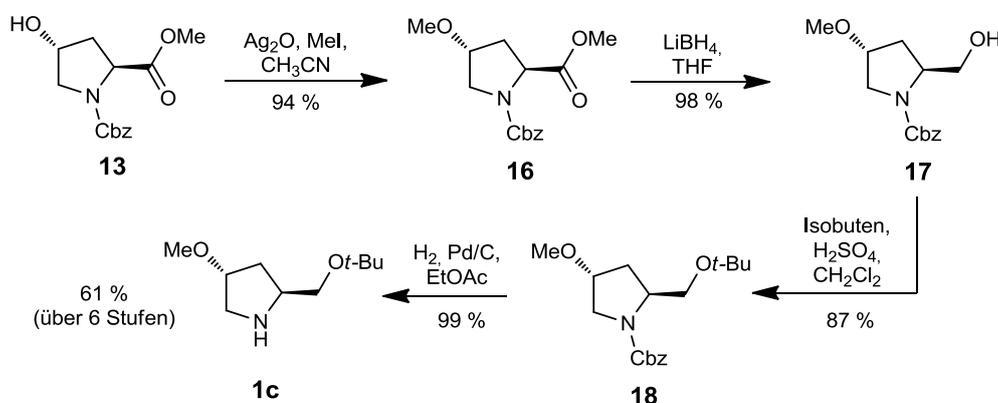
Um das Problem der hohen Polarität des *N*-Acetyl-geschützten Prolins zu umgehen, dient *N*-Benzyloxycarbonyl-4-hydroxyprolin **13** als Ausgangsmaterial für die folgenden Pyrrolidinsynthesen. Hierfür wurde das (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolin **11** entsprechend der Literatur zunächst zum Methylester **12** umgesetzt⁹⁶ und anschließend die Aminofunktion mit der Benzyloxycarbonylgruppe geschützt⁹⁷. Der erhaltene Cbz-geschützte 4-Hydroxyprolinmethylester **13** dient als Ausgangsmaterial für die folgenden Synthesen.

Abbildung 2.7 Synthese von *N*-Cbz-Prolinmethylester **13**

Alternativ zu der vorgestellten Synthese von A. Eustergerling des Pyrrolidins **1a**, konnte dieses auch ausgehend von dem Cbz-geschützten Prolinmethylester **13** hergestellt werden. Die Reaktionssequenz beginnt mit der Reduktion⁹⁸ des Esters **13**. Das so erhaltene Diol **14** konnte dank der unpolaren Cbz-Schutzgruppe problemlos aus der wässrigen Phase extrahiert werden im Gegensatz zum als Acetamid geschützten Diol **5**. Somit können zwei Reaktionsschritte eingespart werden. Die Methylierung wurde unter neutralen Bedingungen mit Methyljodid in Anwesenheit von Silber(I)oxid durchgeführt und die hydrogenolytische Abspaltung der Aminoschutzgruppe von **15** zu **1a** erfolgte Palladium-katalysiert in Anwesenheit von Wasserstoff⁹⁹. Die Gesamtausbeute der Synthese ist mit 62 % höher als die Synthese von A. Eustergerling mit 47 %. Sie erfordert jedoch den stöchiometrischen Einsatz des teuren Silberreagenzes.

Abbildung 2.8 Alternative Synthese des Pyrrolidins **1a**

Für die Synthese des Pyrrolidins **1c** muss ausgehend von Ester **13** zunächst die Hydroxylgruppe methyliert werden. Aufgrund der Epimerisierungsgefahr des Stereozentrums in α -Position zur Carbonylgruppe wurden analog zur Literatur¹⁰⁰ neutrale Bedingungen für die Methylierung gewählt. In Gegenwart von Silber-(I)-oxid und Methyljodid wurden mit 94 % sehr gute Ausbeuten des Methylethers **16** erzielt, ohne dass eine Epimerisierung beobachtet werden konnte. Nach Reduktion⁹⁸ des Esters **16** konnte der entstehende primäre Alkohol **17** mit Isobuten und saurer Katalyse⁹² *tert*-butyliert werden. Die anschließende hydrogenolytische Spaltung⁹⁹ der Cbz-Schutzgruppe lieferte das Pyrrolidin **1c** in quantitativer Ausbeute.

Abbildung 2.9 Synthese des Pyrrolidins **1c**

Ausgehend von Ester **13** konnte entsprechend der Literatur^{90,101} die sekundäre Alkoholfunktion *tert*-butyliert werden. Im Gegensatz zu der *tert*-Butylierung von *N*-Acetylprolinethylester **3** zeigte die Reaktion auch bei Normaldruck eine sehr gute Ausbeute. Gelegentlich wurden Polymerisationsreaktionen des überschüssigen Isobutens beobachtet. In diesem Fall konnte der Prolinester **19** ohne Reduktion der Ausbeute säulenchromatografisch von den Polymeren getrennt werden. Anschließend wurde der Ester **19** mit Lithiumborhydrid⁹⁸ zum entsprechenden primären Alkohol **20** reduziert.

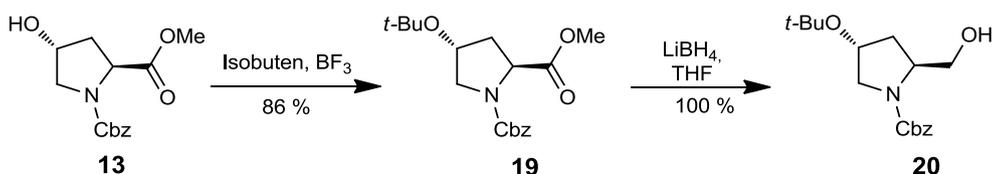


Abbildung 2.10 Synthese von *N*-Cbz-4-*tert*-Butoxy-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin

Die freie Alkoholfunktion von **20** konnte entsprechend Abbildung 2.11 unterschiedlich funktionalisiert werden. Da nach Reduktion des Esters für keines der Stereozentren von **20** eine Epimerisierungsgefahr mehr besteht, wurde der Alkohol **20** zunächst unter klassischen Williamson Veretherungs-Bedingungen mit Natriumhydrid und Methyljodid umgesetzt⁸⁷. Die Reaktion zeigte über Dünnschichtchromatografie kein einheitliches Produkt. Im Massenspektrum konnte der Peak des Bicyclus **21** nachgewiesen werden. Dieses Produkt resultiert aus einem intramolekularen Angriff des deprotonierten Alkohols **20** auf die Carboxylgruppe der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe. Nach Abspaltung von Benzylalkohol entsteht das Carbamat **21**.

Daraus folgt, dass die Synthese des gewünschten Methoxyethers **22** ebenfalls unter neutralen Bedingungen erfolgen muss. Mit Methyljodid in Anwesenheit von Silber(I)-oxid konnte der Methylether **22** in sehr guter Ausbeute erhalten werden. Die *tert*-Butylierung von **20** wurde mit Isobuten und Schwefelsäure als Katalysator⁹² durchgeführt. Wird die Reaktion hingegen von Bortrifluorid⁹⁰ katalysiert, fand nur ein unzureichender Umsatz zum gewünschten di-*tert*-Butylether **23** statt. Der Phenoxysubstituent von **24** konnte über eine Mitsunobu-Reaktion¹⁰² eingeführt werden. Hierbei ist zu vermeiden, mehr als die Äquivalentmenge an Phenol einzusetzen, da die Trennung des Produkts von überschüssigem Phenol aufgrund gleicher Polarität über Säulenchromatografie schwierig ist.

Die Abspaltung der Cbz-Schutzgruppen der Pyrrolidine **22** und **23** wurde unter Transferhydrierungsbedingungen¹⁰³ durchgeführt. Die Methode zeigte vergleichbar gute Resultate wie die Hydrierung mit Palladium auf Kohle unter Wasserstoffatmosphäre. Ungeeignet für das Pyrrolidin **1b** ist aufgrund seiner hohen Polarität die Reinigung durch Extraktion; zudem konnte keine Aufreinigung des bereits sehr sauberen Materials beobachtet werden. Wird anstelle von Ethanol Ethylacetat als Lösungsmittel in der Hydrierung verwendet, so kann eine simple Reinigung und Abtrennung des Katalysators durch Filtration des Reaktionsgemischs über Kieselgel und Magnesiumsulfat erfolgen. Für die Spaltung der Cbz-Schutzgruppe des Pyrrolidins **24** wurden mit 7 Molprozent ungewöhnlich große Mengen des Palladium-Katalysators und eine längere Reaktionszeit benötigt. Der Grund dafür kann eine

ungünstige Komplexierung des Palladiums über den Phenoxyrest sein. Die extractive Aufreinigung des Pyrrolidins **1e** ist sinnvoll, da somit von Phenolrückständen der vorhergehenden Mitsunobu-Reaktion abgetrennt werden kann.

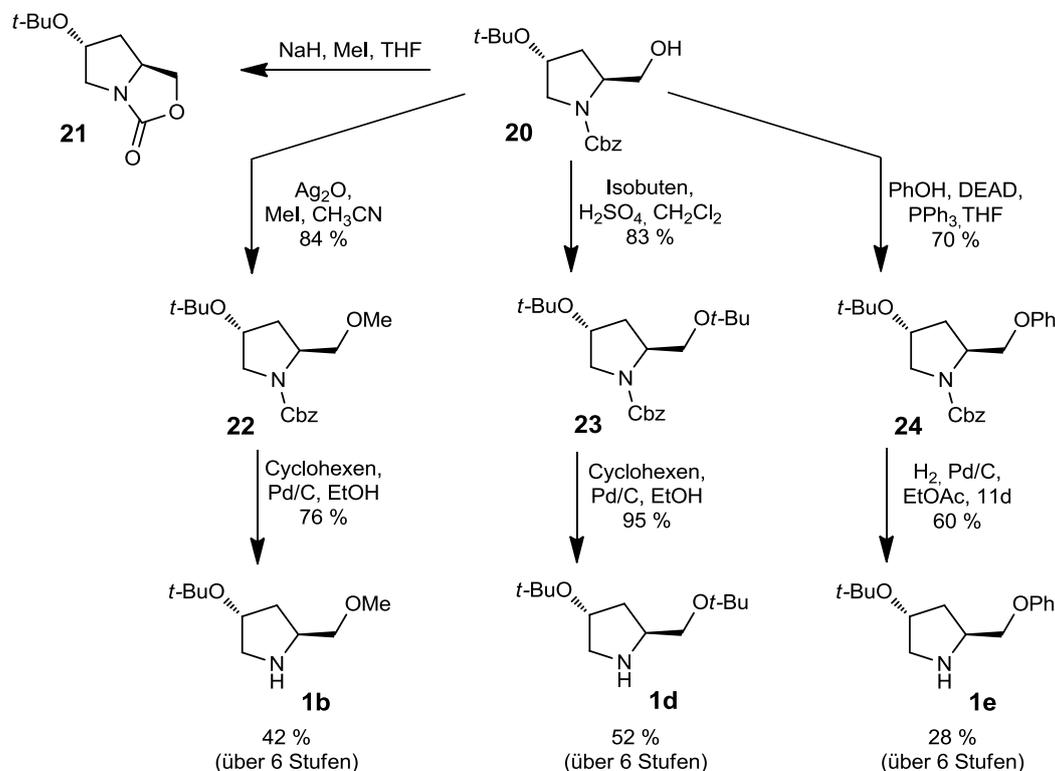
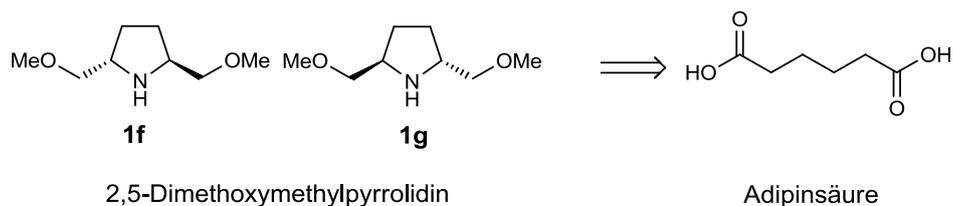


Abbildung 2.11 Synthese der Pyrrolidine **1b**, **1d** und **1e**

Eine Optimierung der Synthese von Pyrrolidinen mit Methoxysubstituenten kann erfolgen, indem anstelle der Cbz-Schutzgruppe eine Benzylschutzgruppe verwendet wird. Dies würde es ermöglichen die Methylierungen auch unter basischen Williamson Veretherungs-Bedingungen durchzuführen. Auf diese Weise könnte man auf den Einsatz des teuren Silbersalzes verzichten.

2.1.4. Synthese des C₂-symmetrischen Pyrrolidinauxiliars nach der Literatur

Zur Untersuchung der Stereoselektivitäts-bestimmenden Effekte soll auch ein C₂-symmetrisches Auxiliar in der Aza-Claisen Umlagerung eingesetzt werden. Aufgrund der guten Erfahrung mit Methoxypyrrolidinen als Auxiliar in der Aza-Claisen Umlagerung soll 2,5-Dimethoxypyrrolidin **1f** als Auxiliar dienen. Die Synthese ausgehend von Naturstoffen ist umständlich und die Zwischenprodukte sind racemisierungsgefährdet, deshalb wurde Adipinsäure als Ausgangsmaterial gewählt. Diese racemische Synthese erfordert die Trennung der entstandenen Enantiomere.


 Abbildung 2.12 C₂-symmetrische Pyrrolidine

Analog zu Gilheany¹⁰⁴ wurde die Adipinsäure in Substanz mit Thionylchlorid zu ihrem Säurechlorid umgesetzt, welches mit Brom anschließend in beiden α-Positionen monobromiert wurde. Nach Umsetzung mit Methanol wurden die drei Stereoisomere des 2,5-Dibromadipinsäuredimethylester **25** erhalten. Die Verbindung *meso*-**25** konnte durch Kristallisation von den beiden Enantiomeren *rac*-**25** abgetrennt werden.

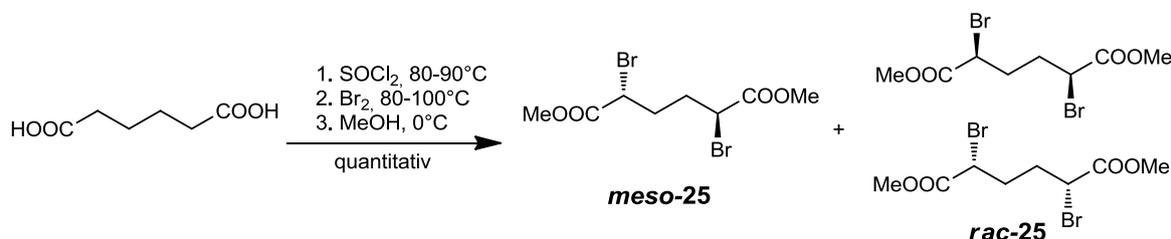


Abbildung 2.13 Synthese des 2,5-Dibromadipinsäuredimethylesters

Der Ringschluss von **25** zum Pyrrolidin erfolgte mit Benzylamin¹⁰⁵. Das Diastereomer *cis*-**26** konnte säulenchromatografisch abgetrennt werden und die Zuordnung der Diastereomere erfolgte nach Effenberger¹⁰⁶. Alle Versuche, die Enantiomere **26f** und **26g** zu kristallisieren oder über chirale HPLC-Säulen (Chirobiotic-V) zu trennen, zeigten keinen Erfolg. Auch nach Reduktion der Esterfunktionen war keine Trennung der Enantiomere **27f** und **27g** oder der Monoester **28f** und **28g** möglich.

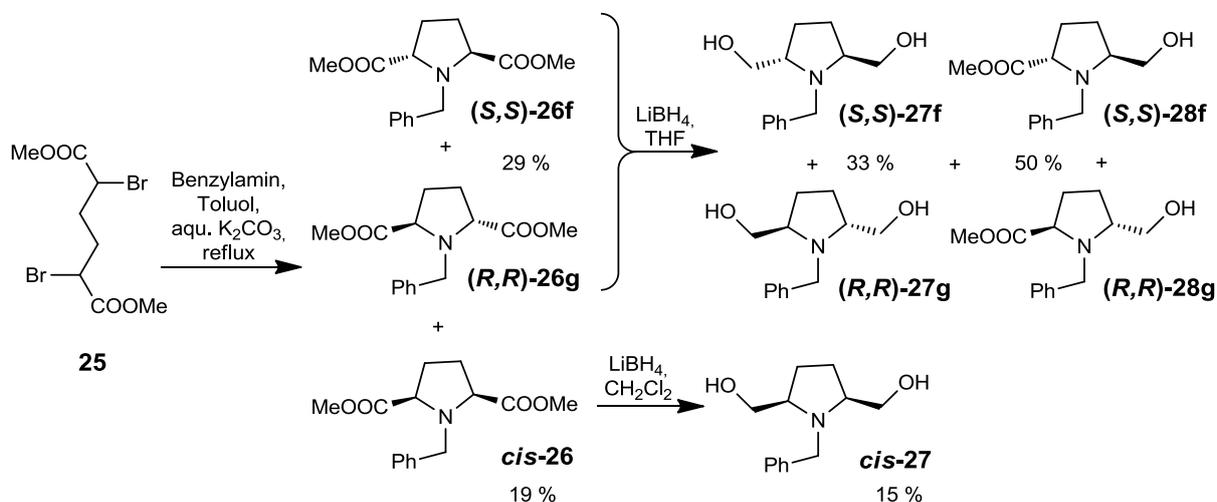


Abbildung 2.14 Ringschluss mit Benzylamin

Um die Trennung der Enantiomere zu vereinfachen wurde die Substanz **25** nach Yamamoto¹⁰⁷ mit L(–)-Phenethylamin cyclisiert. Dank des zusätzlichen Stereozentrums entstehen nun die Diastereomere **29f**, **29g** und **cis-29**, welche über fraktionierte Kristallisation getrennt werden können. Alternativ zu dem literaturbekannten Trennverfahren konnten die Diastereomere auch über präparative HPLC (Polygosil) mit sehr hoher Reinheit getrennt werden. Bei unvollständigem Reaktionsumsatz konnten sogar alle Substanzen **meso-25**, **rac-25**, **29f**, **29g** und **cis-29** gleichzeitig voneinander getrennt werden. Somit können auch die nicht-kristallisierenden Verbindungen **cis-29** und das Edukt **rac-25** in sauberer Form erhalten werden. Grund für die schlechten Ausbeuten der Cyclisierung war die mangelnde Aufreinigung von **25**. Der Produktanteil der gewünschten C₂-symmetrischen Pyrrolidine kann durch Einsatz von **rac-25**, welches in der Mutterlauge von **meso-25** zurückbleibt, erhöht werden.

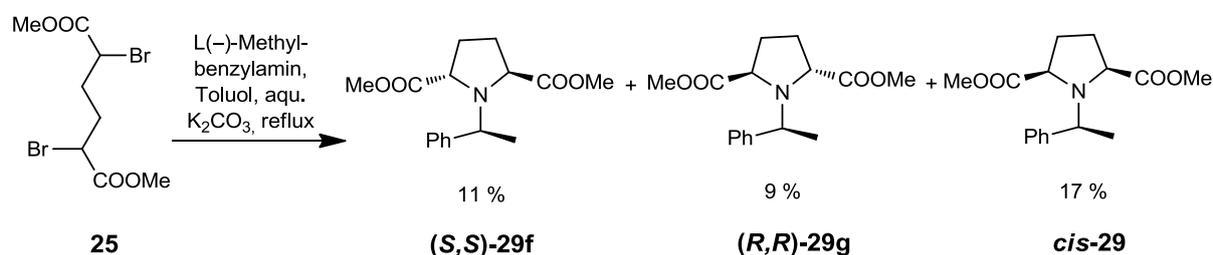


Abbildung 2.15 Ringschluss mit L(–)-Phenethylamin nach Yamamoto

Die anschließende Funktionalisierung von **29f** zu Pyrrolidin **1f** umfasste die Reduktion der beiden Estergruppen, Methylierung der primären Alkoholgruppen von **30** nach Williamson und hydrogenolytischer Abspaltung der Aminoschutzgruppe. Die Abspaltung der Schutzgruppe sollte entsprechend der Literatur mit quantitativer Ausbeute gelingen. Grund für die hier reduzierte Ausbeute war eine umständliche Aufarbeitung, die sich vermeiden lässt.

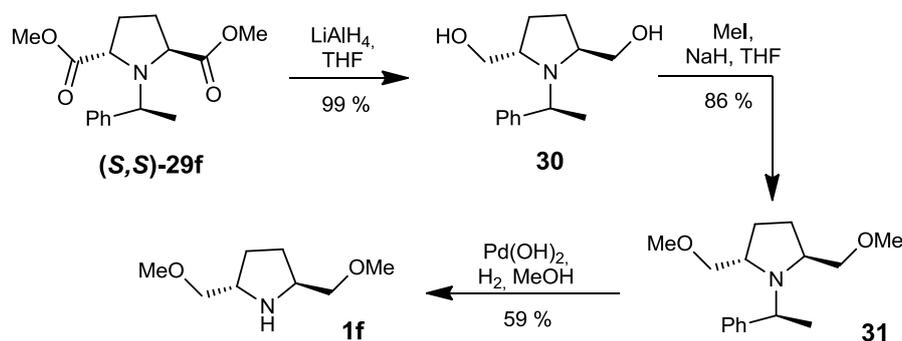
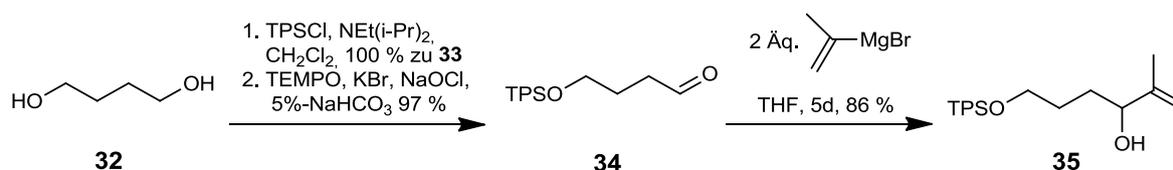


Abbildung 2.16 Synthese des Pyrrolidins **1f** nach Yamamoto

2.2. SYNTHESE DER ALLYLAMINE

Die Synthese des Allylamins baut auf den bisherigen Arbeiten^{79,80,81} auf und nutzt 1,4-Butandiol **32** als Ausgangsmaterial. Dieses wurde unter Katalyse von Hünig Base mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid zum mono-geschützten Butandiol **33** umgesetzt¹⁰⁸. Silylschutzgruppen können selektiv über Fluoridionen abgespalten werden und sind sonst gegenüber sehr vielen Reaktionsbedingungen stabil; einzige Ausnahme ist ein saurer pH-Wert (TPS: pH<5). Ihre Stabilität steigt mit der Größe ihrer Substituenten; die *tert*-Butyldiphenylsilylschutzgruppe ist somit eine der stabilsten Silylschutzgruppen¹⁰⁹. Ein großer präparativer Vorteil ist die UV-Absorption der Phenylgruppen, die eine einfache Detektion (HPLC, Dünnschichtchromatografie) ermöglicht. Der Alkohol **33**¹¹⁰ konnte mit Hilfe einer TEMPO-Oxidation¹¹¹ zum Aldehyd **34**¹¹² umgesetzt werden. Diese Oxidationsmethode hat sich aufgrund des kostengünstigen Oxidationsmittels Natriumhypochlorit und seiner geringen Toxizität bewährt. Die Synthese des Allylalkohols **35** erfolgte über Grignard-Reaktion des Aldehyds **34** mit Isopropenylmagnesiumbromid¹¹³, welches aus 2-Brompropen und Magnesium generiert wurde.

Abbildung 2.17 Synthese des Allylalkohols **35**

Die Synthese des Allylamins **36** wurde gegenüber den Vorarbeiten^{3,79,80,81} abgewandelt. Nach wie vor wurde der Allylalkohol **35** zuerst durch Mesylierung aktiviert und in der Palladium-katalysierten S_N2'-Reaktion¹¹⁴ zum Allylamin **36** umgesetzt. Da in den Vorarbeiten als Pyrrolidin nur leicht zugängliche Prolinester oder 4-Hydroxyprolinester benutzt wurden, konnten drei Äquivalente dieses Pyrrolidins eingesetzt werden. Die aufwendiger synthetisierten Pyrrolidine **1a-1e** sollen dagegen nur in minimalem Überschuss eingesetzt werden. Die Ausbeuten der Reaktionen nach Reaktionsbedingungen von A. Härter variierten zunächst stark. Als Nebenprodukt konnte das doppelt-mesylierte Pyrrolidin **37** isoliert werden. Daraus folgt, dass ein Nachteil der vereinfachten Eintopfreaktion die Anwesenheit von überschüssigen Mesylchlorid im zweiten Schritt, der Palladium-katalysierten Umsetzung mit dem Pyrrolidin, ist. Deswegen wurde die Synthese entsprechend Abbildung 2.18 nach M. Vanecek¹¹⁵ mit äquimolaren Mengen Mesylchlorid und einer schnellen Zugabe des Mesylat-Reaktionsgemischs zum Pyrrolidin optimiert.

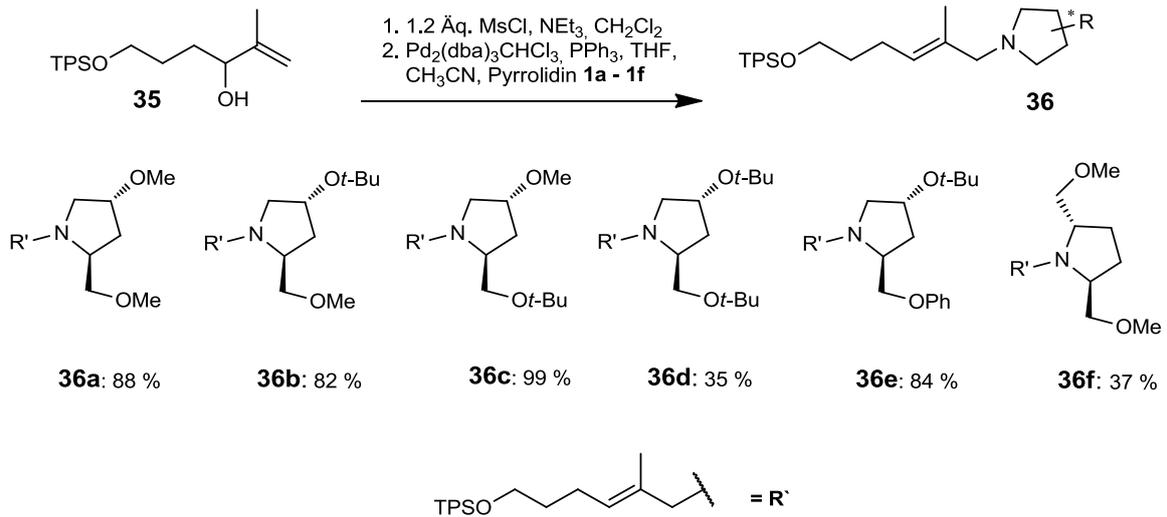


Abbildung 2.18 Synthese der Allylamine 36a-36f

Die Ausbeuten der Allylamine **36a-c** und **36e** waren hoch (88-99 %). Werden dagegen die sterisch stark gehinderten Amine **36d** und **36f** eingesetzt, wurde kein vollständiger Umsatz des Allylalkohols beobachtet und die Ausbeuten waren deutlich niedriger (**36d**: 35 %, **36f**: 37 %). Das S_N2 -Produkt **38** wurde nur in der Reaktion von Pyrrolidin **1d** mit dem Allylalkohol **35** beobachtet.

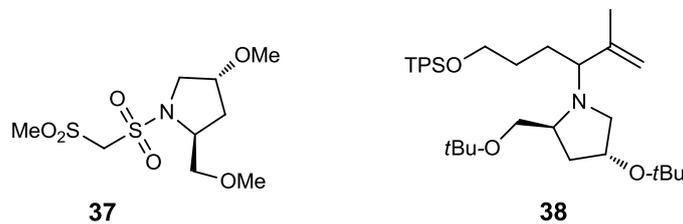
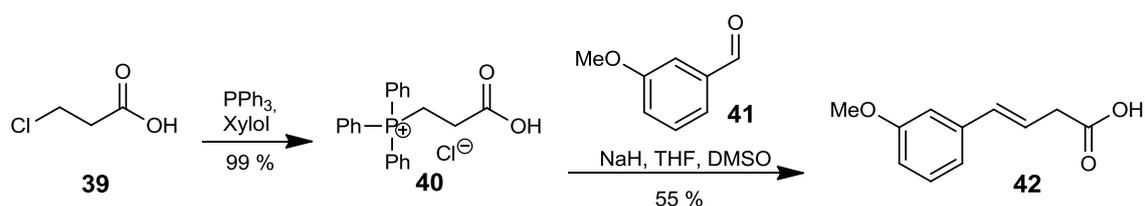


Abbildung 2.19 Nebenprodukte der Palladium-katalysierten Aminierung

2.3. SYNTHESE DER CARBONSÄUREHALOGENIDE

Die Carbonsäure **42** wurde über eine Wittig Reaktion hergestellt. Das benötigte Wittig-Reagenz **40** konnte seinerseits durch eine Substitutionsreaktion von Triphenylphosphin mit 3-Chlorpropansäure **39** hergestellt werden¹¹⁶. Die Wittig Reaktion zu **42**¹¹⁷ erfolgte nach Mischen des Wittig-Reagenzes **39** in DMSO mit dem *m*-Anisaldehyds **41** in THF durch Umsetzung mit Natriumhydrid. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte über einen Säure-Base-Trennungsgang und anschließender *reverse phase* HPLC-Trennung. Hierbei wurde von Ausgangsmaterial **40**, DMSO und Doppelbindungs-Regioisomeren abgetrennt. Die Ausbeute der reinen Säure **42** betrug 55 %.

Abbildung 2.20 Herstellung der Säure **42**

Bei der Aufreinigung des Produkts über einen Säure-Base-Trennungsgang ist die Eiskühlung der Säure-Base Reaktionen sehr wichtig. Wenn dies vernachlässigt wurde, konnten unterschiedliche Nebenprodukte isoliert werden. Ein Beispiel ist die Disäure **43**, welche das Michael Additionsprodukt zweier Säuremoleküle darstellt.

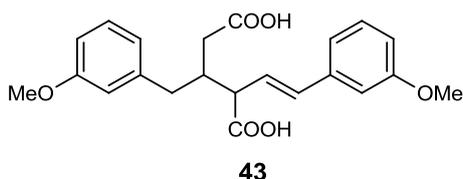
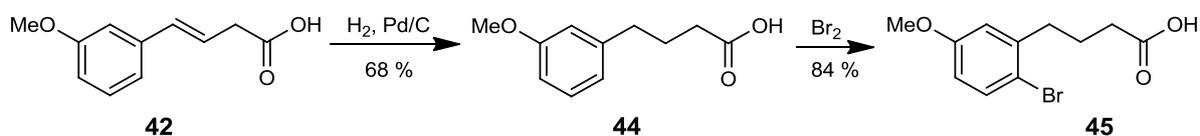


Abbildung 2.21 Isoliertes Nebenprodukt der Wittig-Reaktion

Die Carbonsäure **42** konnte durch einfache Hydrierung¹¹⁸ und Bromierung¹¹⁹ zur Säure **45** transformiert werden. Der Einsatz eines Halogenids dieser Säure in der Aza-Claisen Umlagerung wäre ideal in Hinblick auf die somit verkürzte Synthese des *C/D-cis*-Östradiols.

Abbildung 2.22 Synthese der Carbonsäure **45**

Für die Umsetzung der Carbonsäuren zu ihren Säurefluoriden hat sich in unserer Arbeitsgruppe Cyanurfluorid **46** als Fluorierungsmittel bewährt. Cyanurfluorid kann aus einer Mischung von Cyanurchlorid, Natriumfluorid und Sulfolan bei hohen Temperaturen destillativ abgetrennt werden¹²⁰. Die hohen Temperaturen können über eine Mikrowelle oder einen Heizpilz erzeugt werden. Ein großer Ansatz, wie er mit Hilfe eines Heizpilzes durchgeführt werden kann, bietet den Vorteil, dass trotz einer niedrigen Ausbeute ausreichend Cyanurfluorid erhalten wird. Schwefelsäure kann als Katalysator eingesetzt werden und auch eine abflauende Reaktion wieder in Gang setzen. Ihr Einsatz ist aufgrund der entstehenden gasförmigen Flusssäure nicht ungefährlich und mit erhöhten Sicherheitsmaßnahmen verbunden.

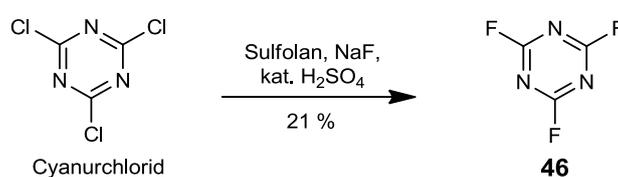
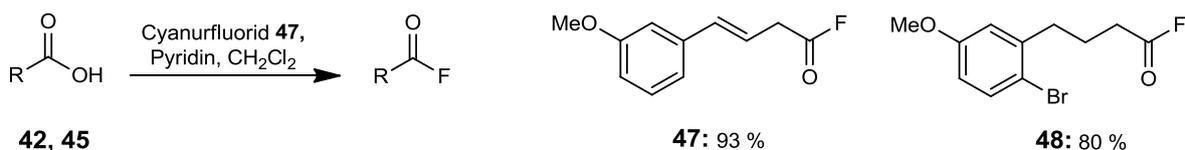
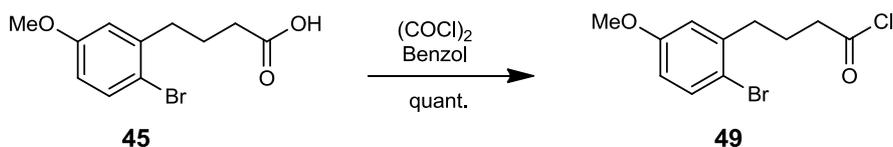


Abbildung 2.23 Synthese von Cyanurfluorid

Die Synthese der Säurefluoride **47** und **48** konnte durch die Umsetzung ihrer Carbonsäuren **42** und **45** mit Pyridin und Cyanurfluorid **46** erfolgen¹²⁰. Die Ausbeuten der Reaktionen waren sehr hoch, wenn darauf geachtet wurde, dass das Säurefluorid beim Ausfällen der Pyridiniumsalze mit Petrolether durch ausreichend Dichlormethan (ca. 10 %) gelöst blieb. Die Haltbarkeit des Säurefluorids **47** konnte im Tiefkühler bei -20°C auf mehrere Wochen ausgedehnt werden.

Abbildung 2.24 Synthese der Säurefluoride **47, 48**

Das Säurechlorid **49** konnte durch Umsetzung der Säure **45** mit Oxalylchlorid in Benzol erhalten werden¹²¹. Die Reaktion ist in Abbildung 2.25 dargestellt.

Abbildung 2.25 Synthese des Säurechlorids **49**

2.4. AZA-CLAISEN UMLAGERUNG

Die Aza-Claisen Umlagerung ist die Schlüsselreaktion der Synthese von *C/D-cis*-Östradiol. Die in Kapitel 1.7 vorgestellte Retrosynthese lässt sich mit dem Einsatz der aliphatischen Säurehalogenide **48**, **49** verkürzen, da die Hydrierung der Styryldoppelbindung und die spätere Einführung des Bromsubstituenten in den Aromaten wegfallen. Durch den Umsatz von Säurefluorid **48** mit dem Allylamin **36a** unter Standardbedingungen (Abbildung 2.27) konnten die Ergebnisse von S. Groß bestätigt werden, dass aliphatische Säurefluoride keine ausreichende Aktivität in der Aza-Claisen Umlagerung besitzen. Da das Allylamin nach der Reaktion zurückgewonnen werden konnte, scheint das Säurefluorid keine ausreichende Acylierungs-Aktivität zu besitzen. Das Säurefluorid muss für die Acylierung zunächst mit Trimethylaluminium unter Eliminierung von Methan zum Keten reagieren, wie in Abbildung 2.27 gezeigt ist. Wiederum zeigte sich, dass ein umlagerndes Säurefluorid einen elektronenziehenden α -Substituenten benötigt, um die Acylierungsaktivität des Ketens zu steigern.

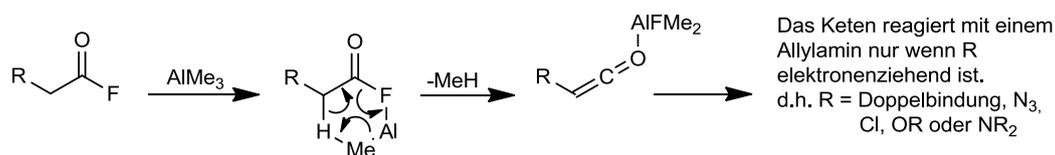
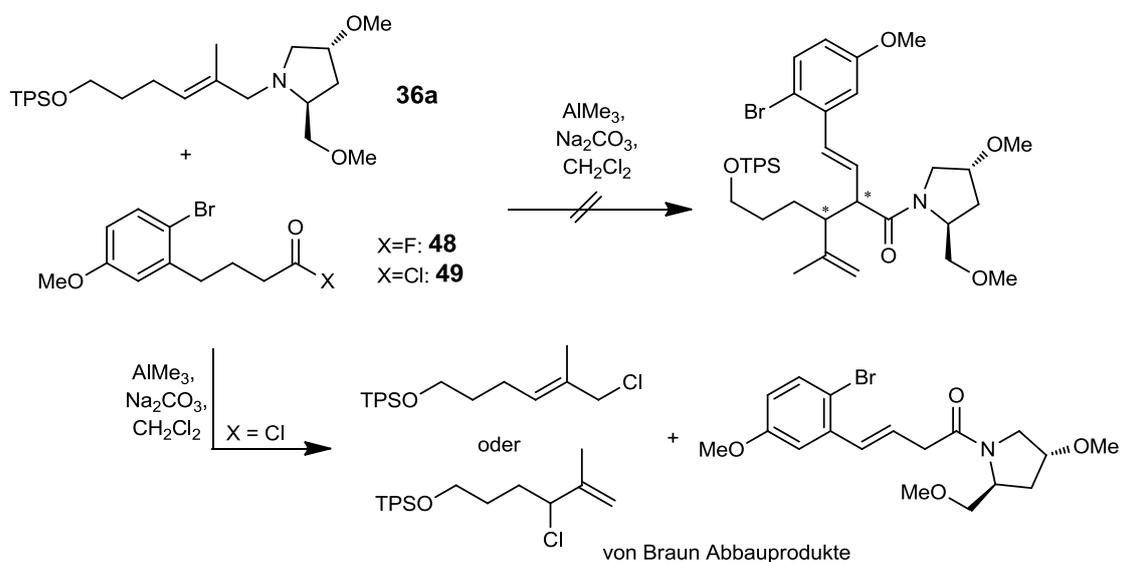


Abbildung 2.26 Limitation der Aza-Claisen Umlagerung auf aktivierte Säurefluoride

Eine Aktivitätssteigerung der Acylierung kann erreicht werden, wenn anstelle der Säurefluoride die Säurechloride eingesetzt werden. In der Umlagerung von Säurechlorid **49** mit dem Allylamin **36a** wurde ein Reaktionsumsatz festgestellt. Allerdings konnte kein Umlagerungsamid isoliert werden. Es konnten lediglich die von Braun-Abbauprodukte massenspektroskopisch nachgewiesen werden⁷³.

Abbildung 2.27 Aza-Claisen Umlagerung der aliphatischen Säurehalogenide **48**, **49**

Entsprechend des Synthesepfades von Kapitel 1.7 wurde in allen folgenden Aza-Claisen Umlagerungen das Säurefluorid **47** verwendet, welches in β -Position eine Doppelbindung trägt (Abbildung 2.29). Die Umlagerungen des Säurefluorids **47** mit verschiedenen Allylaminen **36** zeigten sehr hohe Ausbeuten (68-99 %). Im Gegensatz zu Ketenen mit einem α -Halogensubstituenten scheint das Keten von einem α -Doppelbindungs-Substituenten besser stabilisiert zu werden. Hinweis dafür ist die benötigte Äquivalentmenge Säurefluorid, die im Fall von Chloracetylfluorid¹¹⁵ viel höher ist als bei Verwendung von Säurefluorid **47**. Als Nebenprodukt der Umlagerung konnte der Methylester **50** von **47** isoliert werden, ohne dass Methanol zum Quenchen der Reaktion benutzt wurde. Nach welchem Mechanismus der Ester entsteht ist bislang unklar.

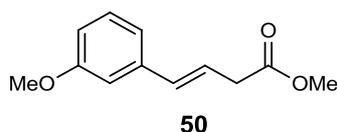


Abbildung 2.28 Nebenprodukt der Umlagerung: Der Methylester des eingesetzten Säurefluorids

Die Aza-Claisen Umlagerung fungiert in der C/D-*cis*-Östradiol-Synthese als Schlüsselreaktion, da mit ihr die ersten beiden Stereozentren des Steroids aufgebaut werden. Mit dem Vergleich verschiedener Pyrrolidin-Auxiliare soll die Stereoselektivität der Reaktion genauer untersucht und optimiert werden. Hierzu wurden die Allylamine **36a-f**, welche mit unterschiedlichen Pyrrolidin-Auxiliaren **1a-f** funktionalisiert sind, mit dem Säurefluorid **47** und Trimethylaluminium umgesetzt. Die Ausbeuten der Reaktion waren sehr hoch und sind in Tabelle 2.1 wiedergegeben. Lediglich, wenn das Allylamin durch sterisch anspruchsvolle Pyrrolidin-Substituenten (**36f**) schwer zugänglich für die Acylierung war, konnte kein vollständiger Reaktionsumsatz beobachtet werden und die Ausbeute sank auf 67 %. Auch die Reaktionstemperatur der Umlagerung, welche durch Absenken zum Optimieren der Stereoselektivität ausgenutzt werden kann, wurde systematisch an Allylamin **36b** untersucht: Bei Absenken der Reaktionstemperatur von 0°C auf -20°C konnte die Stereoselektivität leicht verbessert werden ohne die Ausbeute zu reduzieren. Auch bei für Claisen Umlagerungen ungewöhnlich tiefen Temperaturen von -50°C fand die Umlagerung noch statt. Die Ausbeute sank jedoch durch unvollständigen Umsatz auf 68 %, gleichzeitig erfolgte eine weitere Verbesserung der Stereoselektivität. Bei einer Reaktionstemperatur von -78°C wurde dagegen keine Umlagerung mehr beobachtet. Eine Reaktionstemperatur von -20° bis -30° scheint ein guter Kompromiss zur gleichzeitigen Optimierung von Ausbeute und Stereoselektivität zu sein.

Bei der Umlagerung entstehen zwei neue Stereozentren, in α - und β -Position zum Produkt-Amid. Die vier neuen Diastereomere können entsprechend Abbildung 2.29 in die *syn*-Produkte (**51**, **52a-f**) und die *anti*-Produkte (**53**, **54a-f**) unterteilt werden. Zur Analyse der Stereoselektivität wurden die Diastereomeregemische der Rohprodukte über HPLC getrennt. Die ¹H-NMR-Spektren jedes Diastereomers zeigen einen doppelten Signalsatz, der auf die Amid-Mesomerie zurückzuführen ist. Die Ergebnisse sind unter Vorgriff der Strukturaufklärung der Stereozentren, welche in dem folgenden Kapitel 2.5 behandelt wird, in Tabelle 2.1 dargestellt.

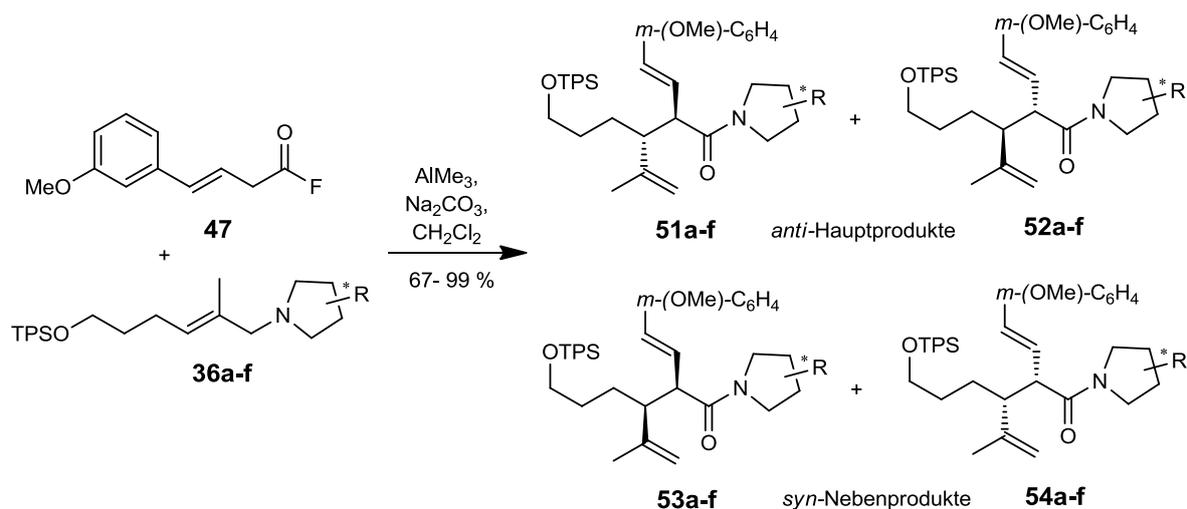


Abbildung 2.29 Aza-Claisen Umlagerung

Die Allylamine sind in Abbildung 2.30 und Tabelle 2.1 entsprechend steigender Diastereoselektivität sortiert. Hauptprodukte waren immer die *anti*-Produkte **51** und **52**. Die *syn*-Produkte **53** und **54** konnten nur in Spuren isoliert werden. Bei Umlagerungen mit sehr hoher Stereoselektivität konnten **53f** und **53b** nicht mehr nachgewiesen werden. Da die *anti*-Produkte aus der Umlagerung über Sesselübergangszustände resultieren, müssen diese gegenüber den Bootsübergangszuständen erwartungsgemäß deutlich bevorzugt sein (entsprechend Kapitel 1.4.5). Bei genauer Betrachtung der Stereoselektivität der Pyrrolidin-Allylamine **36c-e**, die ausgehend von 4-Hydroxyprolin synthetisiert worden sind, fällt auf, dass die niedrigsten Selektivitäten erhalten wurden, wenn das Pyrrolidin auf der 4-Position einen kleinen Rest (-OMe) trug. So konnte mit Allylamin **36c** eine Selektivität von 3.7:1 (**51c:52c**) und mit **36a** eine Selektivität von 3.8:1 (**51a:52a**) bei -20°C erhalten werden. Ein sterisch anspruchsvoller Rest (-O-*tert*-Bu) auf der 4-Position des Pyrrolidin-Auxiliars steigerte die Stereoselektivität auf 4.0:1 (**51b:52b**) bis 7.5:1 (**51e:52e**). Bei gleichem Rest in der 4-Position des Pyrrolidins (-O-Me oder -O-*tert*-Bu) konnte eine Steigerung der Stereoselektivität festgestellt werden, wenn der Rest in 2-Position des Pyrrolidins kleiner wurde: Während der Selektivitätsunterschied der von **36c** (2: O-*tert*-Bu) zu **36a** (2: OMe) noch sehr klein ist, ist die Steigerung von 4.0:1 (**51b:52b**, 2: O-*tert*-Bu) auf 5.6:1 (**51b:52b**, 2: OMe) beachtlich. Eine weitere Steigerung konnte erreicht werden, wenn anstelle des kleinen, aber dreidimensionalen Methoxysubstituenten der zweidimensionale Phenoxy substituent mit der 2-Position verknüpft war: 7.5:1 (**51e:52e**). Die hier diskutierten Selektivitäten wurden bei -20°C erhalten, diese Temperatur ist bislang der beste Kompromiss zwischen hoher Ausbeute und guter Selektivität.

In Tabelle 2.1 mitaufgeführt ist die Umlagerung des Allylamins **36f**, welches ein C_2 -symmetrisches Pyrrolidin-Auxiliar trägt und die beste Stereoselektivität (1:11.2, **51f:52f**; -20°C) aufzeigte. Das Hauptprodukt dieser Umlagerung war nicht das Amid **51**, welches das Hauptprodukt aller Umlagerungen ist, die mit 4-Hydroxyprolinderivaten als Auxiliar durchgeführt worden sind, sondern das Amid **52**.

Wie der Einfluss des Pyrrolidin-Auxiliars auf die Stereoselektivität der Aza-Claisen Umlagerung mechanistisch erklärt werden kann, soll nach der Strukturaufklärung der Umlagerungsprodukte in Kapitel 2.6 diskutiert werden.

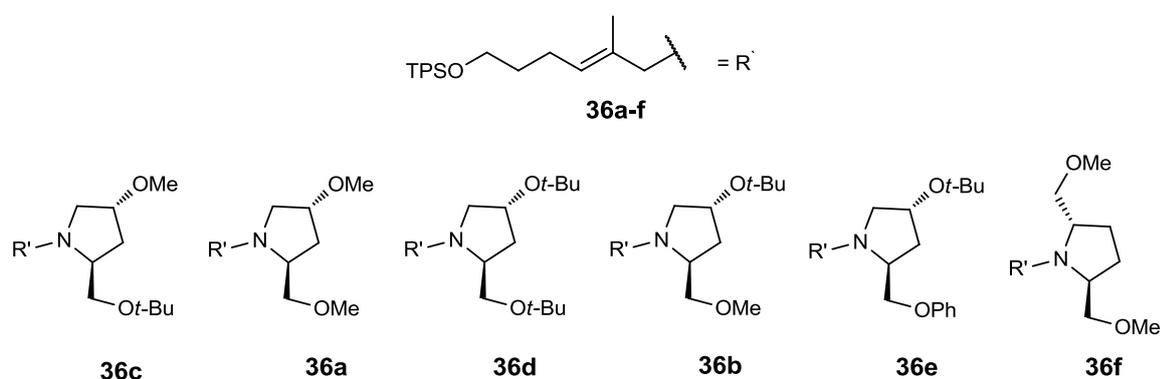


Abbildung 2.30 Allylamine 36a-f, sortiert nach steigender Diastereoselektivität

Allylamin	T	Ausbeute	Diastereoselektivität (d.r.)					
			<i>syn/anti</i>	<i>anti/anti</i>	51	52	53^[b]	54^[b]
36c	0	85	93:7	2.9:1	68.9	23.9	3.8	3.4
36c	-20	86	94:6	3.7:1	74.0	20.5	3.3	2.2
36a	0	86	96:4	3:1	71.9	24.1	2.4	1.6
36a	-20	92	98:2	3.8:1	77.5	20.4	1.5	0.6
36d	0	97	95:5	3.9:1	75.4	19.3	2.7	2.7
36d	-20	97	96:4	4.0:1	77.0	19.1	1.9	2.0
36b	0	99	95:5	5.3:1	80.2	15.2	2.4	2.1
36b	-20	93	98:2	5.6:1	83.0	15.4	1.1	0.5
36b	-50	68 ^[a]	>99:1	6.0:1	85.7	14.3	n. d.	n. d.
36b	-78	0 ^[a]	-	-	-	-	-	-
36e	0	88	97:3	4.8:1	80.4	16.5	2.0	1.1
36e	-20	85	98:2	7.5:1	86.8	11.6	1.2	0.4
36f	0	68 ^[a]	>98:2	1:7.7	11.3	87.3	n. d.	1.4
36f	-20	71 ^[a]	>98:2	1:11.2	8.1	90.5	n. d.	1.5

Tabelle 2.1 Ergebnisse der Aza-Claisen Umlagerung von Säurefluorid **47** und Allylamin **36a-f**:
n.d. nicht detektiert; [a] ohne vollständigen Umsatz, [b] die Strukturen der *syn*-Produkte wurden nur im Fall von **53a** und **54a** aufgeklärt

Mit diesen Resultaten ist es nun möglich je nach Wahl des Auxiliars die *anti*-Produkte **51** oder **52** mit guter asymmetrischer Induktion (7.5:1 und 1:11) als Hauptprodukt zu erhalten. Der Zugang zu **52** ist

besonders in Hinblick auf die Synthese von *C/D-cis*-Östradiol wichtig, da diese Stereokonfiguration der des biologisch aktiven Materials entspricht.

2.5. STRUKTURAUFKLÄRUNG DER UMLAGERUNGSPRODUKTE

2.5.1. Derivatisierung zum *p*-Nitrobenzylester

Die Aufklärung der Konfiguration der Umlagerungsprodukte ist nicht nur für die Totalsynthese selbst essentiell, sondern auch um mechanistische Rückschlüsse zu ziehen und den Einfluss der Substituenten der Pyrrolidin-Auxiliare auf die Stereoselektivität der Umlagerung zu bestimmen. Eine absolute Bestimmung der Konfiguration der neuen Zentren kann über die Röntgenstrukturanalyse von Kristallen der Amide erfolgen, da die Stereozentren der kovalent gebundenen Pyrrolidine bekannt sind.

Da keines der Umlagerungsprodukte kristallisierte, musste eine Derivatisierung zu einem besser kristallisierenden Material vorgenommen werden. Die Herstellung eines Nitroesters verspricht eine einfache Reaktionsführung, da der primäre Alkohol für die Veresterung nach Abspalten der Silylschutzgruppe leicht erhalten werden kann. Hierfür wurde aus dem Umlagerungsprodukt **52b** durch Reaktion mit Tetrabutylammoniumfluorid¹²² der Alkohol **55b** freigesetzt. Die Veresterung mit *p*-Nitrobenzoylchlorid^{123,81} war eine sehr langsame Reaktion. Erst nach einer Reaktionszeit von einer Woche konnte der Ester **56b** in guter Ausbeute erhalten werden, ohne dass eine Epimerisierung des α -Amid-Zentrums beobachtet wurde.

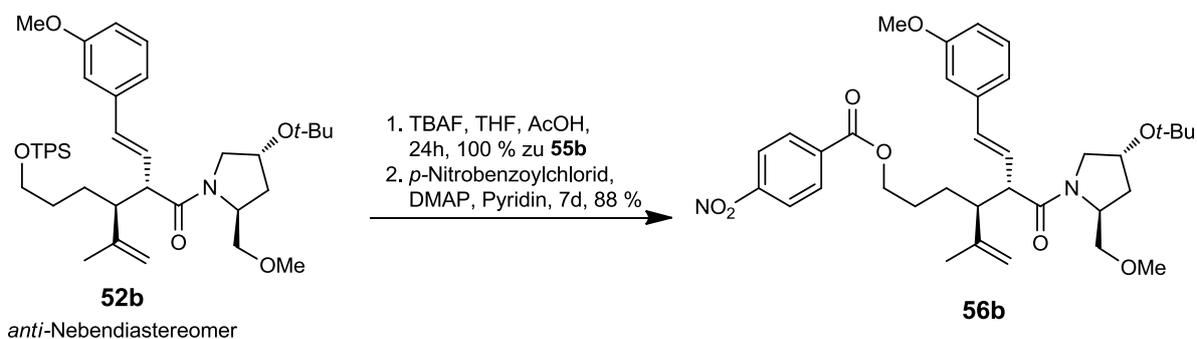
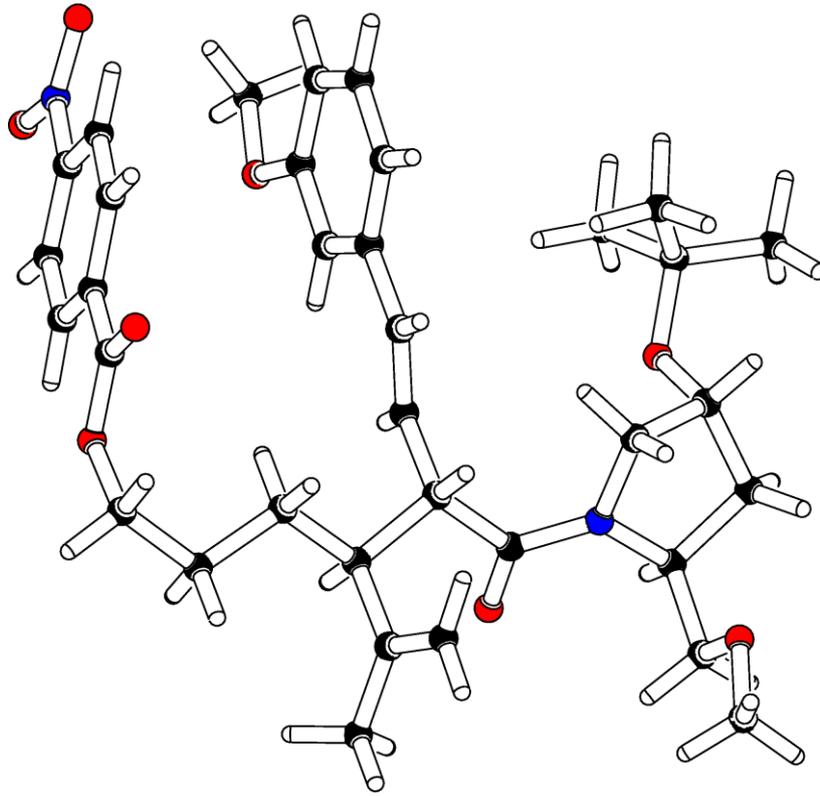
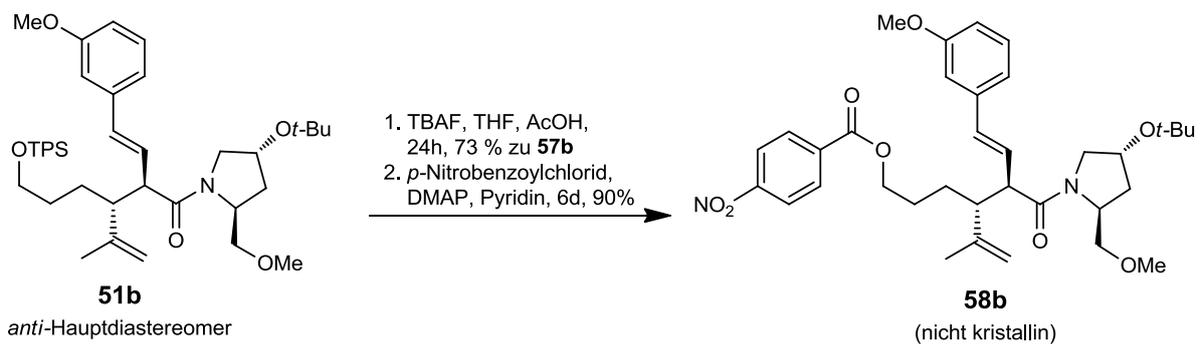


Abbildung 2.31 Derivatisierung zum *p*-Nitrobenzylester **56b**

Der Ester **56b** kristallisierte und mittels Röntgenstrukturanalyse konnten die Stereozentren entsprechend Abbildung 2.32 aufgeklärt werden¹²⁴. Mit der Aufklärung der Struktur, des Nebendiastereomers **52b**, kann noch kein unmittelbarer Rückschluss auf die Konfigurationen der übrigen Umlagerungsprodukte getroffen werden.

Abbildung 2.32 Röntgenkristallstruktur des *p*-Nitrobenzylester **56b**

Um auch die vermutete *anti*-Konfiguration des Hauptdiastereomers **51b** zu bestätigen, wurde das Umlagerungsprodukt in der gleichen Reaktionssequenz zum Alkohol **57b** umgesetzt und anschließend zu **58b** verestert. Im Gegensatz zu Ester **56b** kristallisierte der Ester **58b** nicht aus und die Konfiguration der neuen Stereozentren des Moleküls konnten auf diesem Weg nicht zugeordnet werden.

Abbildung 2.33 Derivatisierung zum *p*-Nitrobenzylester **58b**

2.5.2. Hydrierung und Synthese der Iodlactone

Die Synthese der Esterderivate **56b** und **58b** zur Strukturaufklärung ist ein aufwendiges Verfahren, da es zwei Syntheseschritte umfasst und die Esterprodukte nicht unbedingt kristallisieren. In diesen Fällen kann die Struktur nicht aufgeklärt werden. Außerdem ist die Umfunktionalisierung der Alkoholschutzgruppe kein Fortschritt in Bezug auf die Synthese des Steroid-Derivats.

Um auf einem anderen Weg die Stereozentren aller Umlagerungsprodukte aufzuklären bietet es sich an, die Diastereomere **51** und **52** mittels Abspaltung des Pyrrolidin-Auxiliars in konstitutionell und geometrisch einheitliche und damit vergleichbare Moleküle umzuwandeln ohne die neuen Stereozentren zu modifizieren. Da die Stereozentren des *anti*-Umlagerungsprodukts **56b** bekannt sind, kann durch Vergleich der Daten (NMR-Spektren, Drehwert) bei kompletter Übereinstimmung auf die gleiche Struktur geschlossen werden. Handelt es sich bei dem Hauptdiastereomer **51** um das zweite *anti*-Umlagerungsprodukt, so sollte das Enantiomerenpaar (**51**, **52**) die gleichen spektroskopischen Daten besitzen und sich nur im Vorzeichen des Drehwertes unterscheiden. Folgerichtig kann auf diesem Weg dann auch die absolute Konfiguration des Hauptprodukts aufgeklärt werden.

Um der geplanten Steroidsynthese von Kapitel 1.7 zu folgen muss die Styryldoppelbindung der Umlagerungsprodukte chemoselektiv reduziert werden. Die Hydrierung kann nach S. Brandes⁷⁹ mittels Rühren unter Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck mit Palladium auf Kohle als Katalysator erreicht werden. Dabei wurde beobachtet, dass die Umlagerungs-Hauptdiastereomere **51a-e** schneller zum Hydrierungsprodukt **59a-e** reagieren als die Nebendiastereomere **52a-e** zu **60a-e**. Die Ausbeuten waren meist sehr hoch. Bei den Hydrierungen von **51a**, **52b** und **51c** konnten die zweifach hydrierten Nebenprodukte **61a**, **62b** und **61c** isoliert werden. Detaillierte Informationen sind in Tabelle 2.2 wiedergegeben.

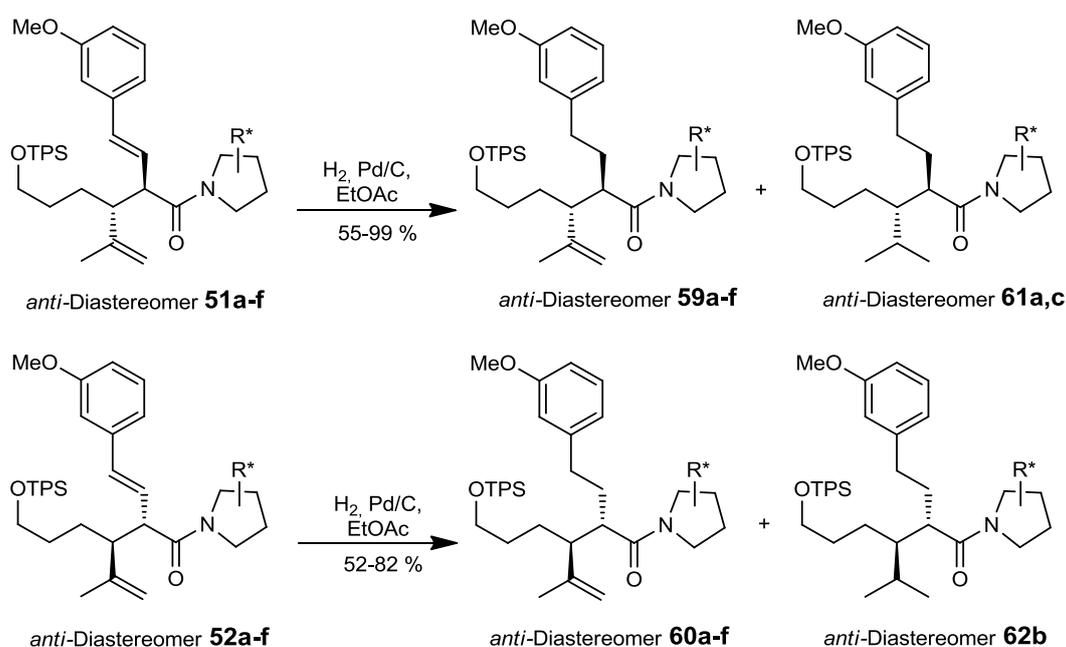


Abbildung 2.34 Hydrierung der Styryldoppelbindung

Die Amidverseifung zum Abspalten der Pyrrolidin-Auxiliare von **59** und **60** kann Basen- oder Säurenkatalysiert erfolgen, fordert jedoch wahrscheinlich sehr drastische Reaktionsbedingungen. Zu den möglichen Nebenreaktionen gehören Schutzgruppenabspaltungen und die Epimerisierung des Stereozentrums in α -Carbonylposition. Eine milde Abspaltungsvariante für γ,δ ungesättigten *N,N*-Dialkylamide ist die Iodcyclisierung¹²⁵, deren Mechanismus in Abbildung 2.35 dargestellt ist. Die Reaktion der Doppelbindung zum Iodoniumion **A** kann mit Hilfe verschiedener Reagenzien, wie Iod, Iodbromid oder *N*-Iodsuccinimid, erreicht werden. Anschließend erfolgt ein 5-*exo-trig* Ringschluss des Amid-Carbonylsauerstoffs zum Intermediat **B**. Das Olefin ist prochiral und kann von zwei Seiten vom Iod angegriffen werden. Es entsteht ein neues Stereozentrum. Bei fehlender Selektivität sind daher stets zwei diastereomere Intermediate **B** zu erwarten. Die saure Hydrolyse des Imminiumions verläuft über das Intermediat **C** unter Abspaltung des Pyrrolidins **1** und Bildung der γ -Butyrolactone **63** und **64**.

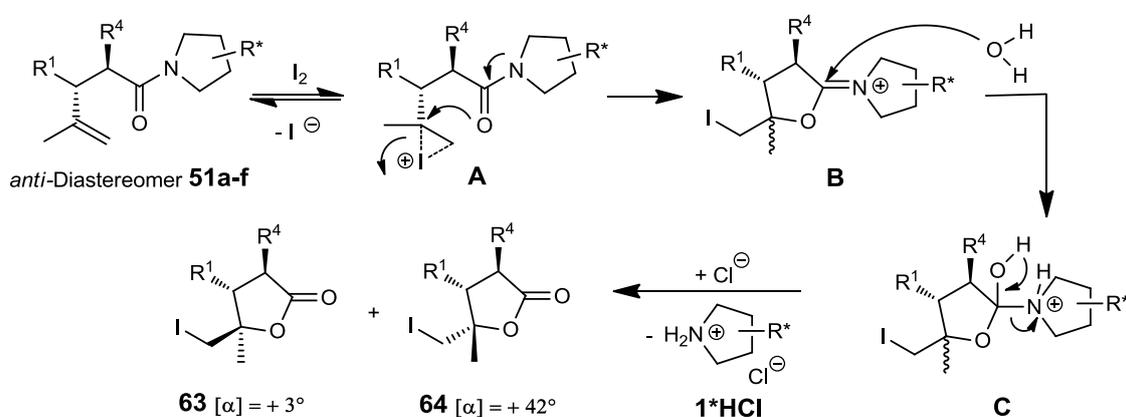


Abbildung 2.35 Mechanismus der Iodcyclisierung

Die ersten Iodcyclisierungen nach Vorschriften von S. Brandes⁷⁹ zeigten einen sehr geringen Umsatz. Die Reaktionsoptimierung gelang nicht durch die Wahl des Iod-Reagenzes, sondern mit Hilfe des Lösungsmittelgemischs (THF/MeOH/H₂O)¹²⁶ und der Zugabe von 2.5 Äquivalenten Salzsäure. Die Salzsäure kann durch Protonierung des Pyrrolidinamins **C** eine vollständige Abspaltung fördern und eine Rückreaktion verhindern. Die Ausbeuten der Iodcyclisierung waren unterschiedlich 39-93 % und sind in Tabelle 2.2 wiedergegeben. In den Fällen niedriger Ausbeuten konnte ein unvollständiger Reaktionsumsatz oder die Abspaltung der Silylschutzgruppe beobachtet werden. Die Iodcyclisierung von **59** verlief unter Bildung eines neuen Stereozentrums zu den Diastereomeren **63** und **64** in gleichem Verhältnis (2.5:1 bis 1:1.2), welche über präparative HPLC getrennt werden konnten. Wurde dagegen das Hydrierungsprodukt **60** des Nebendiastereomers **52** iodcyclisiert, entstanden die zu **63** und **64** enantiomeren Produkte **ent-63** und **ent-64**. Die Enantiomerenpaare unterschieden sich nur im Vorzeichen des Drehwerts. Die Iodlactone **63** und **64** besaßen immer einen positiven Drehwert, die Iodlactone **ent-63** und **ent-64** im Gegensatz dazu einen negativen. Alle weiteren spektroskopischen Daten stimmten überein. Nach der Cyclisierung der Struktur **52b**, deren Stereozentren als *p*-Nitrobenzoyl-ester **56b** aufgeklärt sind, kann nun auf die Konfiguration aller Iodlactone rückgeschlossen werden.

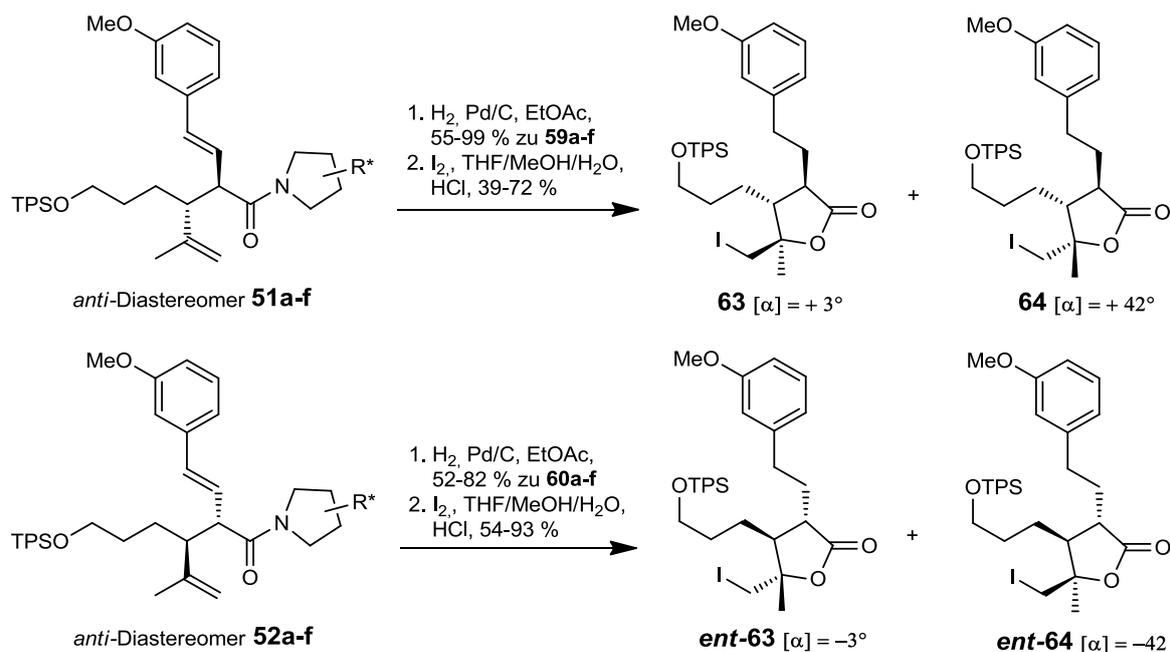


Abbildung 2.36 Hydrierung der Styryldoppelbindung und Iodlactonisierung

Ausgangs- material	Hydrierung		Iodcyclisierung		Drehwerte	
	59/60 (%)	61/62 (%)	(ent)-63+(ent)-64 (%)	d.r. (63:64)	[α] _D (63)	[α] _D (64)
51a	72	5	72	1:1.0	+2.0°	+42.9°
52a	61	-	67	1:1.0	-2.0°	-43.1°
53a	92 (65a)	-	-	-	-	-
51b	55	-	65	1:1.3	+3.0°	+39.5°
52b	52	8	93	2.5:1	-1.9°	-39.4°
51c	82	12	48	1:1.2	+2.8°	+43.4°
52c	71	-	63	1:1.0	-2.3°	-44.0°
51d	99	-	39	1:1.1	+4.4°	+45.8°
51e	96	-	68	1:1.2	+3.6°	+42.4°
52e	68	-	54	1:1.2	+3.2°	-43.2°
52f	82	-	54	1.6:1	-2.2°	-44.0°

Tabelle 2.2 Hydrierung und Iodcyclisierung der Umlagerungsprodukte

Die NOESY-Analysen der Iodlactone **63** und **64** sind in Abbildung 2.37 dargestellt. Über die Wechselwirkung der Protonen durch den Raum kann die relative Konfiguration der Substituenten der Iodlactone nachgewiesen werden. Da beide Protonen des Lactonrings entweder mit der Methylgruppe oder mit der Iodmethylengruppe wechselwirkten, müssen beide Protonen stets *anti* zueinander stehen. Die relative Anordnung der Stereozentren C3 und C4 ist also in allen Iodlactonen

identisch. Damit müssen auch die Amide aus der Umlagerungsreaktion hier dieselbe 2,3-anti-Geometrie aufweisen. Mit der Kristallstruktur von Amidderivat **56b**, den Iodcyclisierungen aller *anti*-Umlagerungsprodukte und der NOEDS-Analyse der diastereomeren Iodlactone ist die Aufklärung der neuen stereogenen Zentren der *anti*-Umlagerungsprodukte zweifelsfrei abgeschlossen.

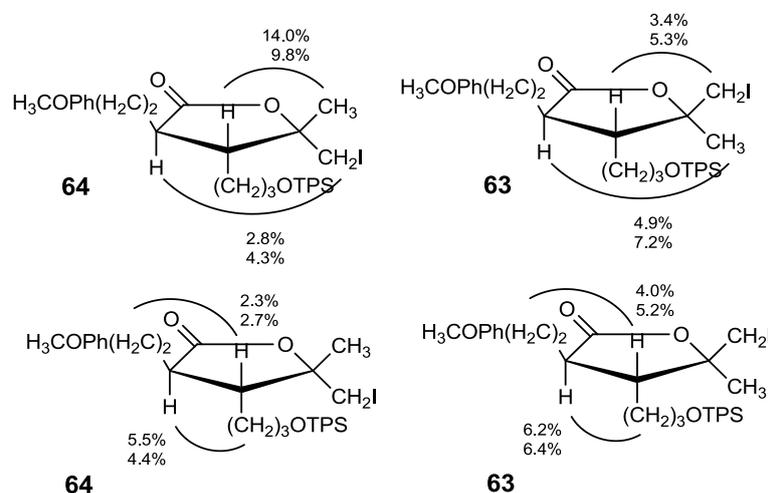


Abbildung 2.37 NOE-Experimente zur Untersuchung der relativen Konfiguration der Iodlactone

Zusätzlich gelang es Kristalle der Iodlactone **64**¹²⁷ und *ent*-**64**¹²⁸ zu gewinnen und mittels Kristallstrukturanalyse auch in ihnen die absolute Konfiguration aufzuklären. Ihre Strukturen sind in Abbildung 2.38 gezeigt. Unabhängig vom zuvor beschriebenen Weg konnten somit die Stereozentren aller Iodlactone und damit auch die Stereozentren der *anti*-Umlagerungsamide eindeutig bewiesen werden.

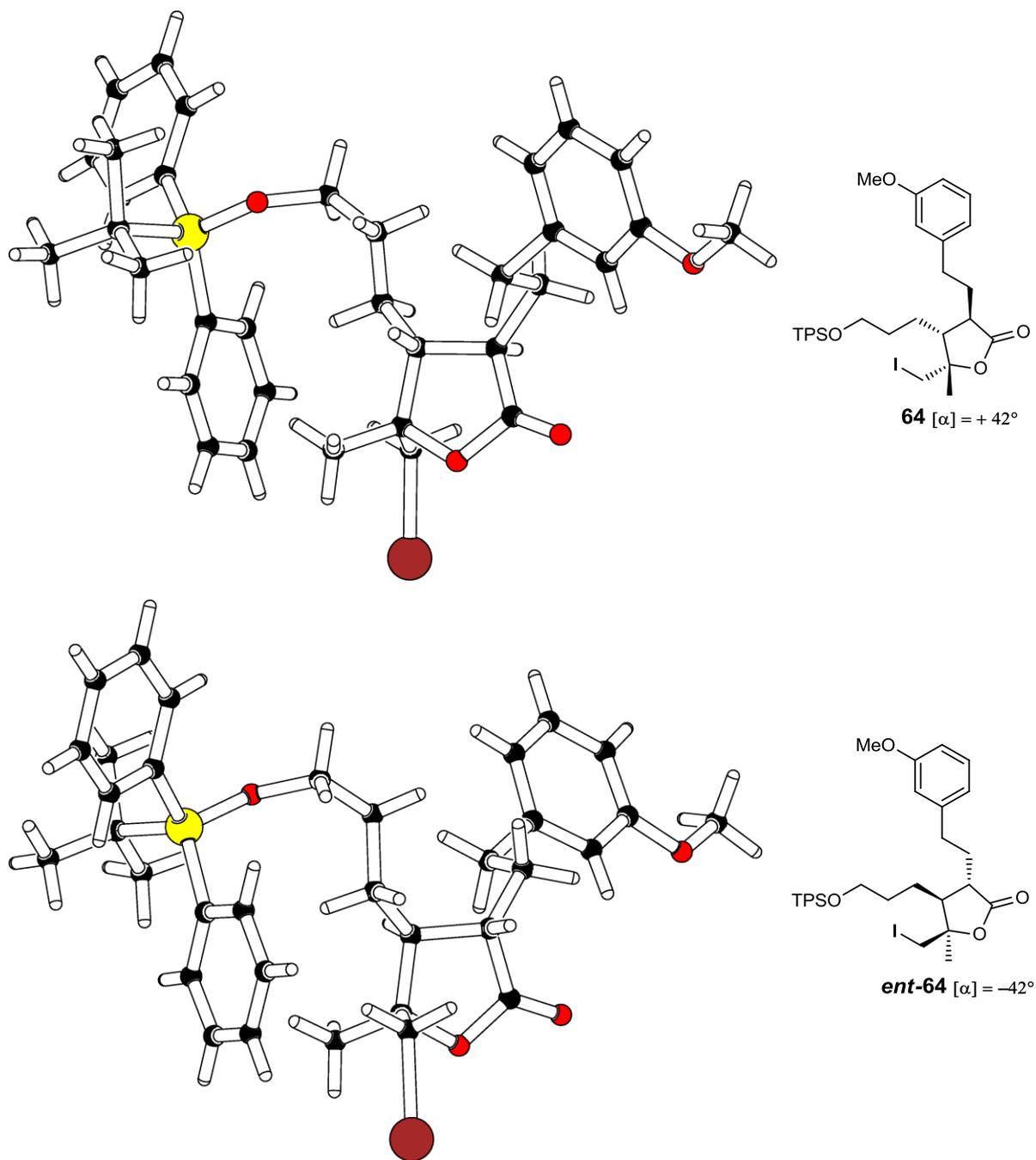


Abbildung 2.38 Kristallstrukturen der Iodlactone **64** (oben) und *ent*-**64** (unten)

2.5.3. Recycling der Pyrrolidin-Auxiliare

Nach Freisetzung der Pyrrolidine **1** über die Iodcyclisierung, können diese regeneriert werden. Hierzu bietet es sich an, die wässrige Phase der Reaktionsaufarbeitung auf pH 2-3 anzusäuern. Die genaue Einstellung des pH-Werts ist wichtig, da ein zu saures Milieu die Abspaltung der *tert*-Butoxygruppe der Auxiliare **1b**, **1c**, **1d** und **1e** katalysiert. Das Pyrrolidinamin wird protoniert und bleibt als Ammoniumion in der wässrigen Phase, während das Iodlacton durch Extraktion abgetrennt werden kann. Nach Einstellen eines basischen pH-Werts können die Pyrrolidine **1b-1e** durch intensive

Extraktion der wässrigen Phase in sauberer Form abgetrennt werden. Auf diese Weise konnte Pyrrolidin **1e** in 89 % regeneriert werden. Da die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Amine je nach Protonierungsgrad und Hydratwasseranteil sehr breit werden können, wurde Pyrrolidin **1c** anschließend Cbz-geschützt und konnte so nach chromatografischer Reinigung in 57 % isoliert werden.

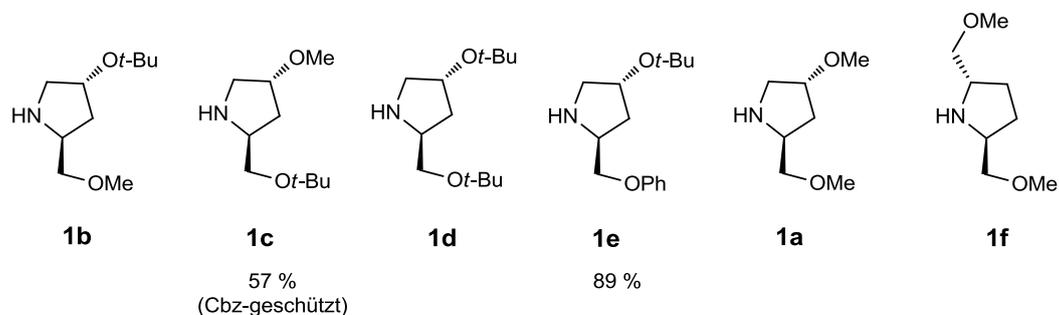


Abbildung 2.39 Auxiliar-Recycling

Die Pyrrolidine **1a** und **1f** sind zu polar um aus der wässrigen Phase extrahiert werden zu können. Nach Einengen der sauren wässrigen Phase können die Auxiliare durch Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester *N*-terminal geschützt werden und als Cbz-geschützte Pyrrolidine gereinigt werden. Die hydrogenolytische Abspaltung setzt die Pyrrolidine anschließend in reiner Form frei.

2.5.4. Epimerisierung des Hydrierungsdiastereomers **63a** zu **60a**

Die Strukturaufklärung der *syn*-Mindermengendiastereomere ist im Verhältnis zu den Hauptdiastereomeren von untergeordneter Relevanz, da sie mit maximal 7 % nur einen geringen Teil der Gesamtausbeute der Umlagerung darstellen. Darüber hinaus sind die Mengen beider *syn*-Diastereomere **53** und **54** immer relativ gleich hoch und mit ihrer Strukturaufklärung kann kein Rückschluss auf einen bevorzugten Bootsübergangszustand gezogen werden.

Nach der Strukturaufklärung der *anti*-Umlagerungsprodukte kann eine Aufklärung der *syn*-Produkte sehr einfach realisiert werden. Hierfür muss die Styryldoppelbindung des unbekanntes *syn*-Diastereomers **53a** zu **65a** hydriert werden. Anschließend kann das Stereozentrum in α -Carbonylposition epimerisiert werden, indem das Amid Basen-katalysiert ins Enolat überführt wird und dann durch Neutralisation reprotoniert wird. Das Epimerisierungsprodukt muss mit einem der beiden hydrierten *anti*-Umlagerungsprodukte **59a** oder **60a** identisch sein.

Die Racemisierung war schwieriger zu erreichen als erwartet: So konnte das Amid **65a** mit Lithiumhexamethyldisilazid bei 22°C, *n*-Butyllithium/Kalium-*tert*-butanolat bei 0°C oder *tert*-Butyllithium bei -78°C umgesetzt werden, ohne dass eine Epimerisierung eintrat. Grund dafür kann entweder die schwache Acidität des Amids **65a** sein oder die Protonierung des Enolats findet stereoselektiv statt. Erst nach dem 21-stündigen Erhitzen von **65a** mit Kaliumhexamethyldisilazid auf

65°C konnten 11 % des eingesetzten Materials epimerisiert werden. Die Trennung der Diastereomere gelang über präparative HPLC und ermöglicht den Vergleich der NMR Spektren der Diastereomere.

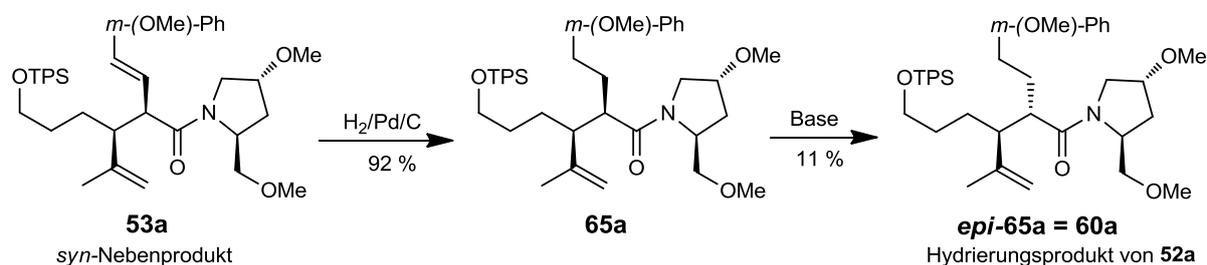


Abbildung 2.40 Epimerisierung von 63a zu 60a

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Abbildung 2.41) der drei bekannten Hydrierungsdiastereomere unterscheiden sich am stärksten in der Lage der Methoxygruppen des Auxiliars. Diese Signale von **59a** liegen eng um 3.3 ppm (blau); **60a** zeigt für beide Methoxygruppen ein gemeinsames Signal bei 3.3 ppm (grün) und bei dem *syn*-Diastereomer **65a** sind die Signale stark entartet bei 3.2 und 3.4 ppm.

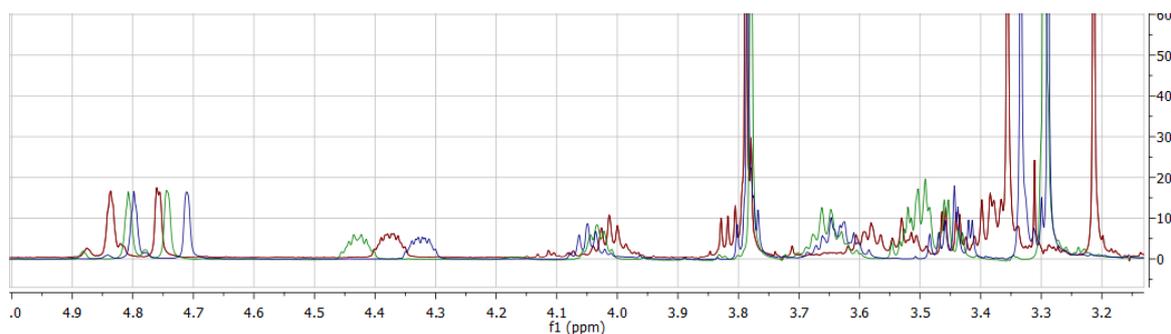


Abbildung 2.41 Überlagerte Spektren der drei Hydrierungsdiastereomere 59a (blau), 60a (grün) und 65a (rot)

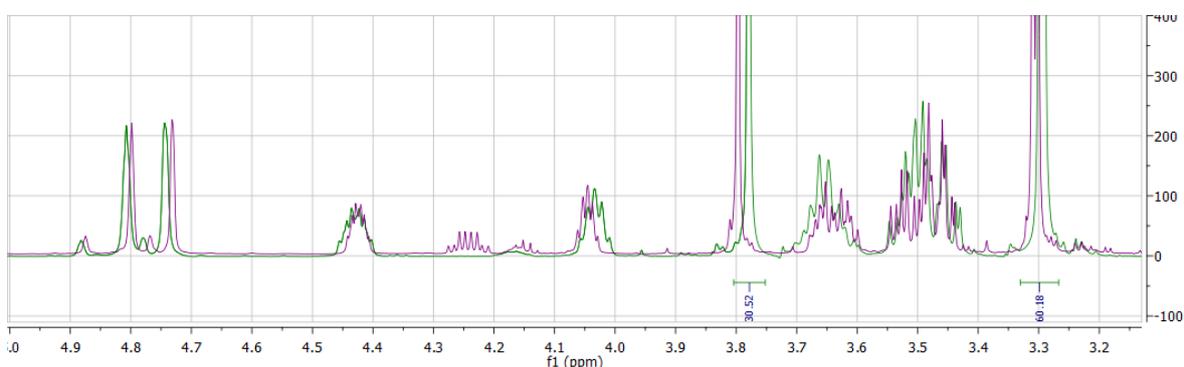


Abbildung 2.42 Überlagerte identische Spektren von 60a (grün) und *epi*-65a (violett)

Das Spektrum des Epimerisierungsprodukts *epi*-65a zeigt eine starke Übereinstimmung mit dem Spektrum von **60a**, da beide Methoxygruppen des Pyrrolidins einen gemeinsamen Peak bei 3.3 ppm

zeigen und auch die übrigen Peaks die gleichen chemische Verschiebungen besitzen. In Abbildung 2.42 und Abbildung 2.43 sind die übereinander gelegten Gesamtspektren von **60a** und *epi*-**65a** zu sehen.

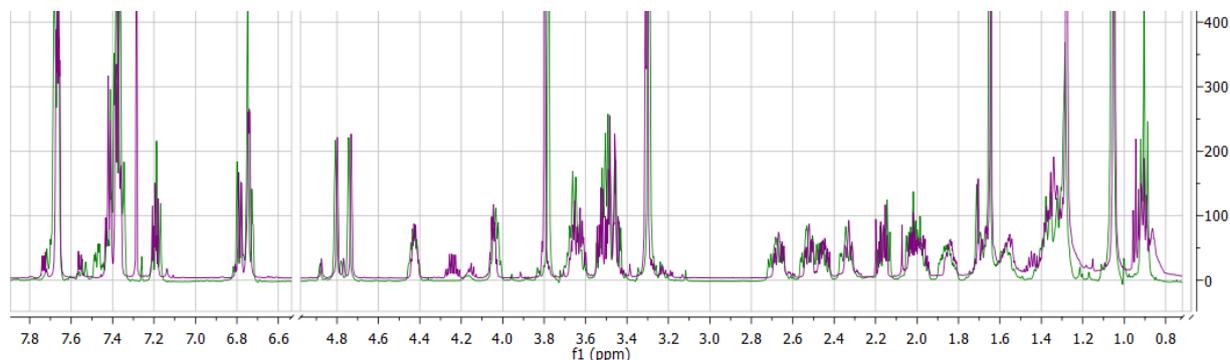


Abbildung 2.43 Gesamtspektren von **60a** (grün) und *epi*-**65a** (violett)

Die Ähnlichkeit der Spektren erlaubt die Schlussfolgerung, dass das *syn*-Diastereomer **65a** die in Abbildung 2.40 gezeigte Struktur besitzt, da bei der Epimerisierung des Stereozentrums in α -Position die Verbindung **60a** erhalten wird. Über das Ausschlussverfahren kann nun auf die Struktur des verbleibenden *syn*-Diastereomers **54a** geschlossen werden. Die Aufklärung weiterer *syn*-Diastereomere blieb bisher aus und die bisherige Zuordnung als **53** oder **54** Umlagerungsdiastereomer ist willkürlich getroffen.

2.6. MECHANISTISCHE SCHLUSSFOLGERUNG FÜR DIE AUXILIAR-KONTROLLIERTE AZA-CLAISEN UMLAGERUNG

Die in Kapitel 2.4 vorgestellten Selektivitäten der Auxiliar-kontrollierte Aza-Claisen Umlagerung und die Strukturaufklärung der Umlagerungsprodukte lassen folgende Rückschlüsse auf den Mechanismus und den Einfluss des Auxiliars zu: So zeigt sich, dass bei Gebrauch von (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolinderivaten als Auxiliar die besten Stereoselektivitäten erzielt werden können, wenn die 4-Position des Pyrrolidins einen sterisch anspruchsvollen Rest und die 2-Position einen kleinen Rest trägt (7.5: 1 (**51e**:**52e**), R²: CH₂OPh, R³: O-*t*-Bu, -20°C). Diese Ergebnisse stimmen mit den Resultaten der Vorarbeiten überein und untermauern die in Kapitel 1.4.4 aufgestellte Hypothese, dass ein großer Rest in 4-Position eine Acylierung zum *trans*-Addukt dirigiert, im Gegensatz zu einem kleinen Rest in 4-Position. Der Rest R² stabilisiert die 5-Ring-Konformation des Allylamins für die Acylierung, indem er sich äquatorial anordnet. Er hindert eine *trans*-Acylierung am wenigsten, wenn er klein ist. Ein großer Rest R² würde einer *trans*-Acylierung im Weg stehen, da diese von derselben Seite des Pyrrolidins erfolgen muss. Ob sich der sterische Anspruch des Pyrrolidinsubstituenten R² insgesamt stärker auf die Acylierung oder die Bevorzugung eines Sesselsübergangszustandes ausübt, kann nicht differenziert analysiert werden.

Der wahrscheinlich bevorzugte Sesselübergangszustand **A** (bzw. **F**), welcher durch die Besetzung der äquatorialen Position am Stickstoff mit dem verzweigten Pyrrolidinrest den energieärmeren Übergangszustand darstellt, kann auch als Chiralitätstransfer des durch die Acylierung neu entstandenen Stereozentrums am Stickstoff betrachtet werden. Da der Chiralitätstransfer allgemein bei Claisen Umlagerungen sehr gute Selektivitäten zeigt⁴⁸, ist es wahrscheinlich, dass eine selektive Acylierung für die Gesamtselektivität der Umlagerung ausschlaggebend ist. Demnach entsteht das *anti*-Hauptprodukt **51** über eine Acylierung zum *trans*-Addukt und anschließende Umlagerung über Sessel **A**. Das *anti*-Nebenprodukt dagegen würde durch die Acylierung zum *cis*-Addukt und anschließender Umlagerung über Sesselübergangszustand **F** gebildet werden.

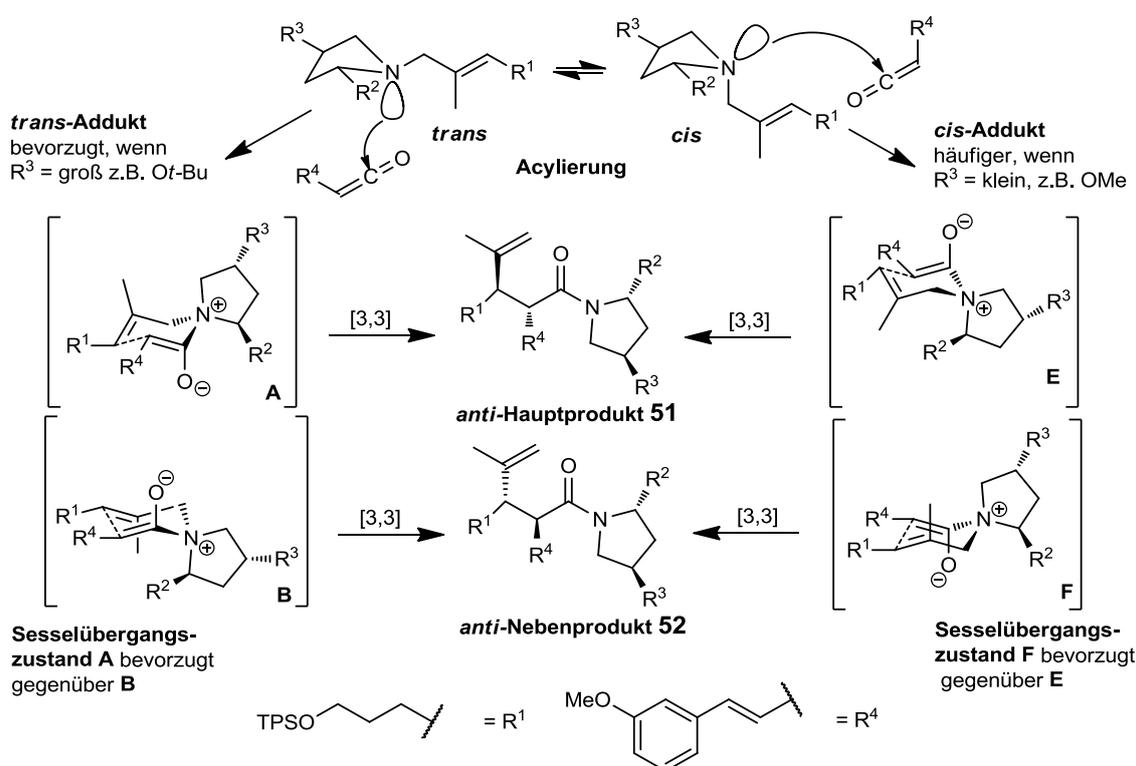


Abbildung 2.44 Mechanistische Rückschlüsse

Die Selektivität der Aza-Claisen Umlagerung ist jedoch nicht allein vom Auxiliar abhängig. Einen großen Einfluss kann auch das Säurefluorid haben, wie bereits von N. Zhang⁷⁶ gezeigt und in Kapitel 1.4.5 diskutiert. Zum anderen können auch die Allyl-Substituenten des Allylamins die Selektivität der Umlagerung beeinflussen:

Zum Vergleich der Stereoselektivität unterschiedlich substituierter Allylamine **66-70** sind die Diastereoselektivitäten der Umlagerungen von N. Zhang, S. Laabs, S. Brandes und R. Minkwitz in Abbildung 2.45 und in Tabelle 2.3 angegeben. Als Auxiliar fungierte in allen Umlagerungen das TBS-geschützte-(*S*)-Prolinol. Als Säurefluorid diente in allen Umlagerungen das Azidoacetylfluorid. Nur für das Allylamin **68** sind keine Daten mit diesem Säurefluorid vorhanden, deswegen kann nur mit der Selektivität des Säurefluorids **47** verglichen werden.

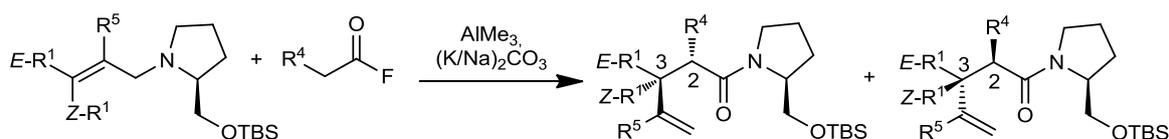


Abbildung 2.45 Aza-Claisen Umlagerung verschieden substituierter Allylamine

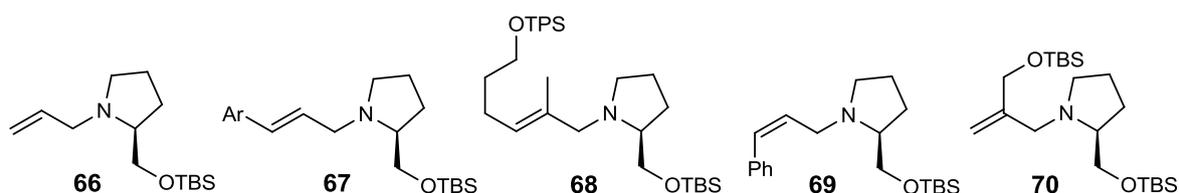


Abbildung 2.46 Verschieden substituierte Allylamine 66-70

Allylamin	66	67	68	69	70
Säurefluorid	R ⁴ = N ₃	R ⁴ = N ₃	R ⁴ = <i>E</i> -(CH) ₂ - <i>m</i> -OMeC ₆ H ₄	R ⁴ = N ₃	R ⁴ = N ₃
Ausbeute	77 %	57 %	63 %	53 %	79 %
d.r.	1:15 (2 <i>S</i> :2 <i>R</i>)	diastereoselektiv (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	1:2 n. b.	1:1.8 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> :2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	diastereoselektiv (2 <i>R</i>)
Resultat von:	Zhang	Laabs	Brandes	Minkwitz	Zhang

Tabelle 2.3 Stereoselektivität der Aza-Claisen Umlagerung in Bezug auf das verwendete Allylamin (n. b. = nicht bestimmt, diastereoselektiv = es wurde nur ein Diastereomer gefunden)

Anhand der Tabelle wird erkennbar, dass sowohl die Umlagerung des nicht-substituierten Allylamins **66** (1:15 d.r., N. Zhang⁷⁶) als auch die Umlagerung des *E*-substituierten Allylamins **67** (>1:20 d.r., S. Laabs⁷⁷) sehr hohe Selektivitäten aufzeigten. Das dreifach substituierte Allylamin **68** (R⁵ = Me) ist das einzige, welches für die Steroidsynthese in Frage kommt, da die Methylgruppe R⁵ der späteren Steroidmethylgruppe C-18 entspricht. Die Umlagerungselektivität von **68** war sehr niedrig (1:2, S. Brandes⁸⁰). Vergleichbar hierzu ist die Selektivität des *Z*-konfigurierten Allylamins **69** (1:1.8, R. Minkwitz⁷⁸). Grund für diese vergleichsweise niedrigen Selektivitäten könnte eine weniger selektive Acylierung sein. In Abbildung 2.47 sind mögliche Konformationen des Allylamins vor der Acylierung gezeigt.

Insbesondere in den Konformationen *trans*-2 und *cis*-2 zeigt sich, dass ein sterisch anspruchsvoller Substituent $Z-R^1$ die Acylierung zu Gunsten des *cis*-Addukt beeinflussen könnte. In der Konformation *trans*-1 besitzt der Substituent R^5 eine *syn*-periplanare Wechselwirkung mit dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs. Eine Acylierung des Stickstoffs zum *trans*-Addukt wird somit sterisch gehindert. Im Gegensatz dazu wird eine Acylierung von *cis*-1 von R^5 nicht gehindert. Wiederum würde sich das Acylierungsverhältnis zu Gunsten des *cis*-Addukt verschieben. Bei der soeben diskutierten Betrachtung ist entweder R^5 oder $Z-R^1$ substituiert, über die gleichzeitige Substitution beider Positionen kann noch keine Hypothese aufgestellt werden. Diese Hypothese könnte der Grund für die niedrigeren Selektivitäten im Fall der Methyl-substituierten Doppelbindung (R^5 : Me) sein, welche die Entwicklung der komplexeren Pyrrolidin-Auxiliare **1a-1e** forderte um eine ausreichende Selektivität zu gewährleisten.

Im Widerspruch zu dieser Hypothese stehen die Resultate von N. Zhang⁷⁶, die ebenfalls in der Tabelle 2.3 gezeigt sind. Er lagerte das Allylamin **70** um und konnte trotz eines großen Substituenten R^5 eine diastereoselektive Umlagerung erzielen. Ob der nicht vorhandene Substituent R^1 die Selektivität positiv beeinflusst oder die eben aufgestellte Hypothese verworfen werden muss, sollte durch weitere Experimente untersucht werden.

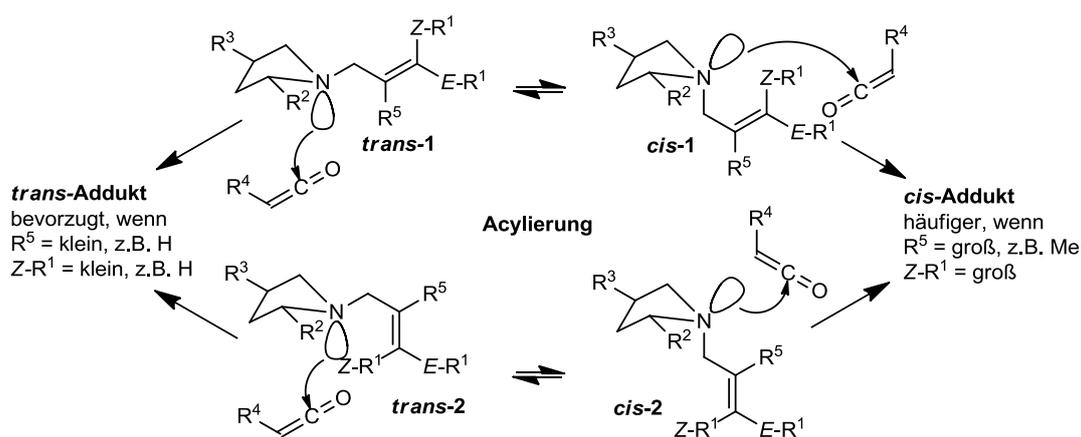


Abbildung 2.47 Sterisch gehinderte Acylierungen, wenn R^5 , $Z-R^1 \neq H$

Während bei Umlagerungen mit Auxiliaren, die ausgehend von 4-Hydroxyprolin hergestellt sind, das *anti*-Produktamid **51** das Hauptprodukt ist, wird bei Umlagerungen mit dem C_2 -symmetrischen Pyrrolidin-Auxiliar das *anti*-Produktamid **52** erhalten. Die Stereoselektivität des C_2 -symmetrischen Auxiliars ist dabei für dieses System bisher am höchsten (1:11.2, **51f:52f**; -20°C).

Der Vorteil der C_2 -symmetrischen Pyrrolidine ist eine Vereinfachung des Mechanismus: Da beide Acylierungshalbräume des Auxiliars homotop sind oder beide Pyrrolidinreste am Stickstoff gleich sind, wird bei der Acylierung nur ein Addukt erhalten. Das gefundene Hauptprodukt **52** kann somit nur über den Übergangszustand **N** entstehen. Bei genauer Betrachtung des Übergangszustands **M** zeigt sich eine starke Abstoßung zwischen der Methylgruppe des Allylrestes und der Methoxygruppe (R^2 : CH_2OMe) des Pyrrolidins. Die starke Bevorzugung von Sesselübergangszustand **N** und die hohe Stereoselektivität sind somit wahrscheinlich Substrat-spezifisch und treffen nur auf Allylamine mit **70**

einer Methylgruppe (R^5) an der Doppelbindung zu. Damit kann die hohe Selektivität dieser Umlagerung nicht für alle Allylamine verallgemeinert werden. Die Methylgruppe (R^5), welche die Selektivität der Umlagerungen mit 4-Hydroxyprolinderivaten wahrscheinlich verschlechterte, führt somit zu einer Verbesserung der Stereoselektivität mit dem Auxiliar **1f**. Auf diese Weise ist die Wahl des selektivsten Auxiliars auch vom Substitutionsmuster des Allylamins abhängig.

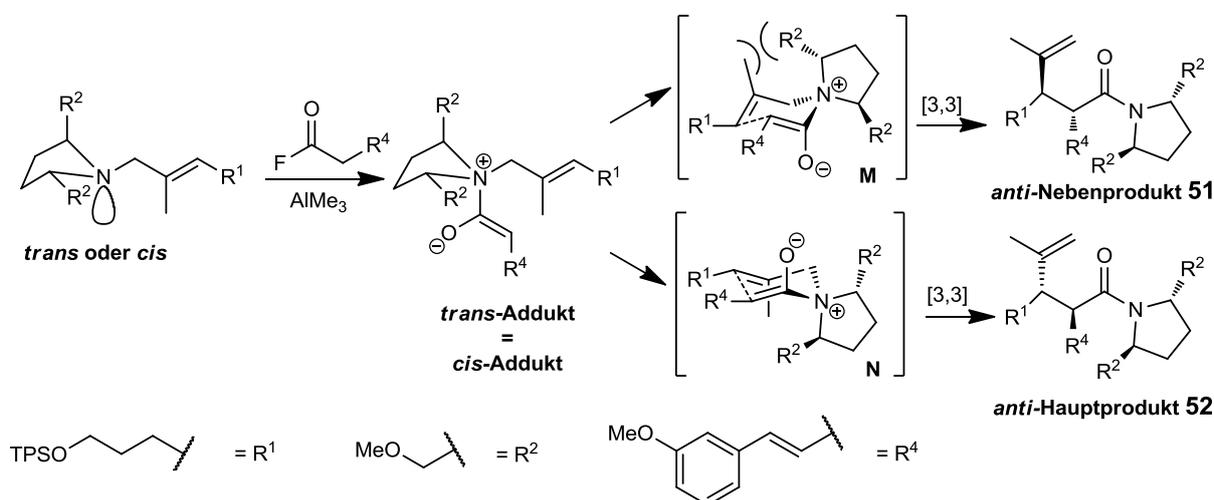


Abbildung 2.48 Mechanismus der Umlagerung mit C₂-symmetrischen Pyrrolidinen

Mit diesen Resultaten ist es nun möglich je nach Wahl des Auxiliars die *anti*-Produkte **51** oder **52** mit guter asymmetrischer Induktion (7.5:1 und 1:11) als Hauptprodukt zu erhalten. Der Zugang zu **52** ist in Hinblick auf die Synthese von C/D-*cis*-Östradiol besonders wichtig, da dessen absolute Konfiguration der des biologisch aktiven Materials entspricht. Aufgrund der Menge der vorhandenen Substanz **51** wird die Synthese ausgehend von dem unnatürlich konfigurierten Diastereomer **51** fortgesetzt. Da es sich bei **51** und **52** nach Abspaltung des Auxiliars um Enantiomere handelt, sollten sie sich in ihrer Reaktivität in den folgenden Transformationen nicht unterscheiden. Zur Entwicklung der Steroidtotalsynthese dient das bekannte C/D-*cis*-Östradiol als Modell-Zielsubstanz, welches für eine Untersuchung der biologischen Aktivität nicht von Interesse ist, deswegen erfüllt auch die Synthese des Enantiomers den Zweck der Entwicklung der Synthese.

2.7. STEROIDSYNTHESE: B-RINGSCHLUSS

2.7.1. Vilsmeier Cyclisierung

Nach der Hydrierung der Umlagerungsprodukte muss der B-Ring des Steroids geschlossen werden. Dies könnte analog zu den Versuchen von S. Brandes über eine intramolekulare Vilsmeier Reaktion zu **71** erreicht werden. Da unter den von S. Brandes gewählten Bedingungen keine Cyclisierung eintrat⁸⁰, wurden nun drastischere Reaktionsbedingungen verwendet. Dennoch konnte bei Raumtemperatur in Benzol weder mit Phosphorylchlorid (1.5 Äq.) noch mit Trifluorsulfonsäureanhydrid (2 Äq.) ein Umsatz von **59a** beobachtet werden. Bei Refluxieren von **59a** in Benzol (80°C) mit Phosphorylchlorid (3 Äq.) oder Trifluorsulfonsäureanhydrid (5 Äq.) konnte ebenfalls kein B-Ringschluss erzielt werden. Es zeigte sich lediglich eine Abspaltung der Silylschutzgruppe oder des Auxiliars.

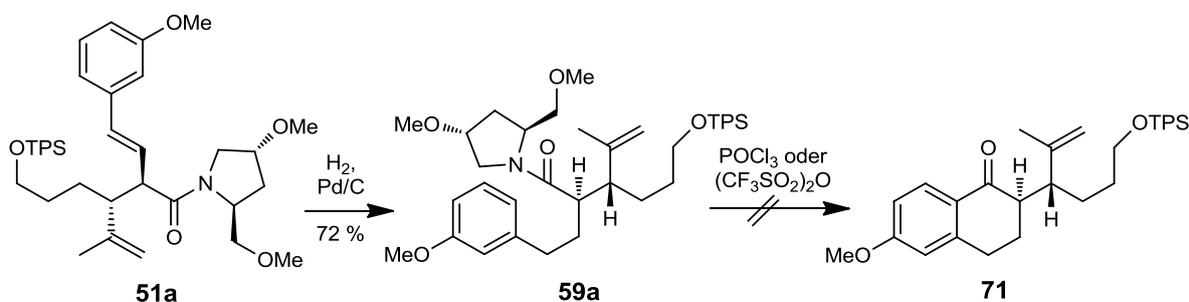


Abbildung 2.49 Versuchter B-Ringschluss durch Vilsmeier Cyclisierung

Da ein B-Ringschluss über eine Vilsmeier Reaktion nicht gelang, soll nun versucht werden den Ring über eine intramolekulare Grignard-Reaktion zu schließen. Hierfür wird ein Bromsubstituent im Aromaten benötigt, der über einen Halogen-Metall-Austausch zum Carbanion reagieren kann. Das Carbanion muss anschließend an eine geeignete Carboxylfunktion addieren. Besonders effizient wäre eine frühe Einführung des Bromsubstituenten in den A-Ring des Steroids. Entsprechende Versuche von A. Härter scheiterten jedoch daran, dass eine chemoselektive Hydrierung der Styryldoppelbindung nicht möglich war. Von daher soll der Bromsubstituent nun erst nach der selektiven Hydrierung eingeführt werden. Hierfür muss das zweite Olefin geschützt werden, was im Iodlacton, das zur Aufklärung der Stereochemie der Umlagerungsprodukte diente, bereits gegeben ist. Das Iodlacton dient somit als Startpunkt für die weitere Synthese des Steroids.

2.7.2. Bromierung der Iodlactone

Die elektrophile aromatische Bromierung am Kern der Iodlactone **63** und **64** konnte mit einem Äquivalent Brom in Eisessig¹¹⁹ erreicht werden. Wurde die Bromierung mit dem Iodlacton Diastereomer **63** durchgeführt, konnte das gewünschte Produkt **72** in maximal 25 % als Nebenprodukt isoliert werden. Hauptprodukt war die bromierte Verbindung **73**, bei der die

Silylschutzgruppe durch eine Acetatgruppe ausgetauscht ist. Analog war das bromierte Acetat **75**, das Hauptprodukt der Bromierung von **64**. Der Anteil der Silyl-geschützten Verbindungen **72** bzw. **74** kann mit kurzen Reaktionszeiten, Optimierung der Lösungsmittelmenge und Absenken der Reaktionstemperatur erhöht werden, dennoch bleiben die Acetate **73** und **75** die Hauptprodukte. Ihr Anteil kann mit einer langen Reaktionszeit und reduzierter Menge Lösungsmittel erhöht werden, bis **72** bzw. **74** nur noch in Spuren gefunden werden. So konnte bei einem gleichzeitigen Umsatz der Iodlactone **63** und **64**, mit einer Konzentration von 0.24 M und einer Reaktionszeit von 1.5 Stunden mit 88 % hauptsächlich die Acetat-geschützten Iodlactone **73** und **75** isoliert werden. Die Silyl-geschützten Produkte wurden nur in 5 % Ausbeute isoliert. Dies sind somit die optimalen Reaktionsbedingungen um ein einheitliches Produkt zu erhalten. Trotzdem ist es ratsam den Fortschritt der Reaktion über Dünnschichtchromatografie zu überprüfen.

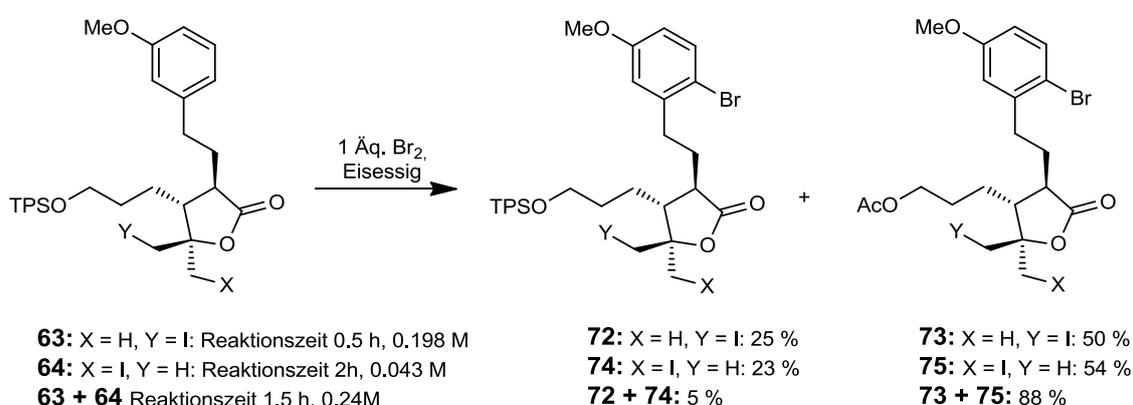


Abbildung 2.50 Monobromierung

Wird das Iodlacton **63** mit zwei Äquivalenten Brom umgesetzt, wurden die dibromierten Regioisomere **76** und **77** erhalten. Dabei ist der Anteil von **77** (66 %) höher als der von **76** (15 %), da die zweite Bromierung an der sterisch zugänglicheren Seite des Aromaten stattfinden kann.

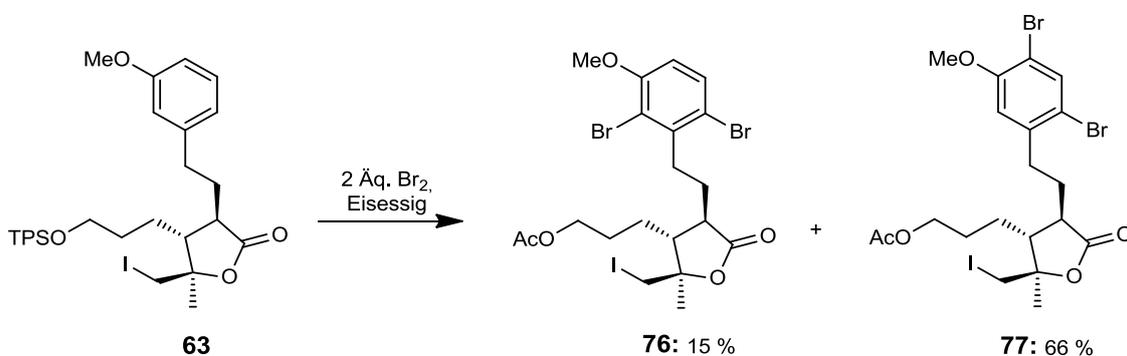


Abbildung 2.51 Dibromierung

Die Verbindung **77** ist kristallin und die Röntgenkristallstruktur in Abbildung 2.52 beweist nochmals die absolute Konfiguration der Substituenten des Iodlactons.

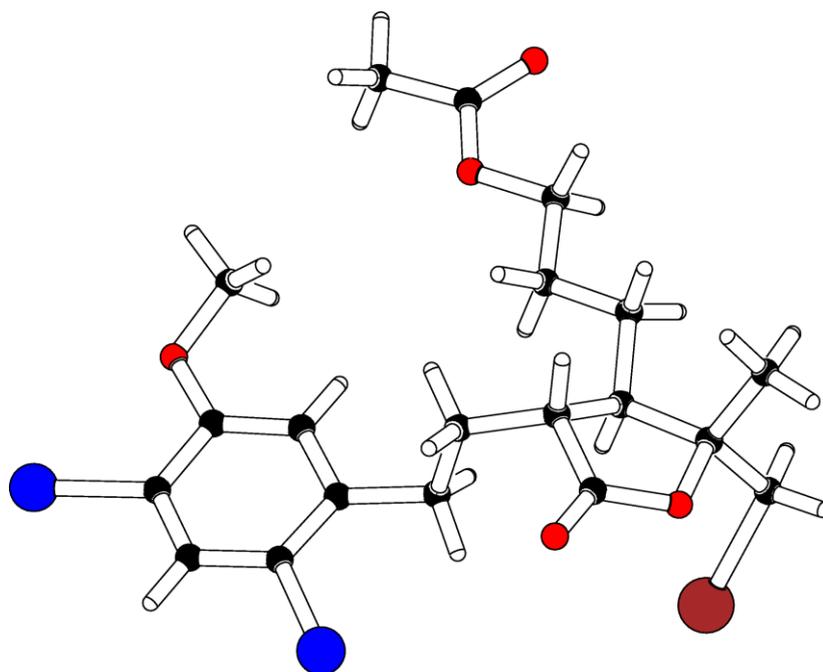


Abbildung 2.52 Röntgenkristallstruktur von 77

2.7.3. Reduktive Öffnung der Iodlactone mit Zink

Der B-Ringschluss des Steroids soll über einen Halogen-Metall-Austausch am Aromaten erfolgen. Das entstehende Carbanion kann sich an die Carboxylgruppe addieren und den B-Ring schließen. Da das Iodatomen genauso wie das Bromatom gegen ein Metall ausgetauscht werden kann und die Addition an die dabei entstehende Carbonsäure nicht mehr möglich ist, muss das Iodlacton zunächst reaktiv geöffnet werden und die Carbonsäure geeignet transformiert werden, bevor der Halogen-Metall-Austausch durchgeführt werden kann.

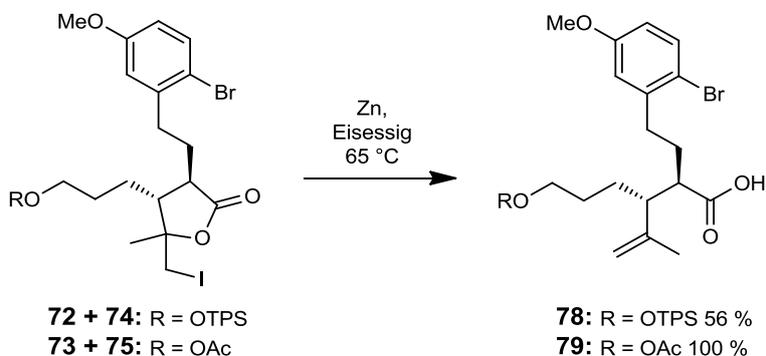


Abbildung 2.53 Reduktive Ringöffnung des Iodlactons mit Zink

Die Öffnung des Iodlactons konnte mit Zink erreicht werden¹²⁹. Das Zink insertiert in die Iod-Kohlenstoff-Bindung unter Bildung eines Carbanions am Kohlenstoff; dieses kann sich durch Eliminierung zum Carboxylat stabilisieren. Da das quartäre Stereozentrum verloren geht, wurde bei Umsetzung von **72** und **74** das gleiche Silyl-geschützte Produkt **78** in mäßigen Ausbeuten erhalten. Bei Verwendung der Acetate **73** und **75** entstand **79** in sehr guten Ausbeuten, was für die Nutzung des Weges über die Acetate spricht.

2.7.4. Derivatisierung der Carbonsäuren

Die Carbonsäuren **78** und **79** müssen transformiert werden, um eine nukleophile Addition des lithiierten Aromatens an die Carboxylgruppe zu ermöglichen. Als einfachstes Säurederivat bietet sich die Herstellung des Methylesters **80** an. Die Silyl-geschützte Verbindung **78** konnte mit EDCI¹³⁰ verestert werden. Die Ausbeute der Reaktion war sehr niedrig. Eine Reaktionsoptimierung kann wahrscheinlich durch den Einsatz von Diazomethan stattfinden. Alternativ kann das leichter zugängliche Acetat **79** unter sauren Bedingungen mit Methanol verestert werden. Produkt der Reaktion war nicht der gewünschte Methylester **82**, sondern das Lacton **81**. Durch Erhitzen mit Acetylchlorid⁸³ konnte das Lacton **81** in guten Ausbeuten (55 %) erhalten werden. Auch unter Einsatz einer schwächeren Säure wie *p*-Toluolsulfonsäure oder Essigsäure fand kein Umsatz zum gewünschten Methylester statt, sondern nur eine verlangsamte Reaktion zum Lacton **81**. Die Entstehung des Lactons zeigt die hohe Nukleophilie der Doppelbindung im Vergleich zum Aromaten, (der in diesem Fall zusätzlich als Bromaromat desaktiviert ist). Dieser Befund unterstützt die bisherige Vermutung, dass eine mögliche Friedel-Crafts Reaktion zum Schließen des B-Rings, wie sie in der Literatur benutzt wird¹¹⁹, offensichtlich gegenüber einer 5-Ring-Lactonisierung zu **81** nicht bevorzugt wäre. Letztendlich gelang die Synthese des Methylesters **82** in guten Ausbeuten mit Diazomethan¹³¹ als mildem Veresterungsreagenz.

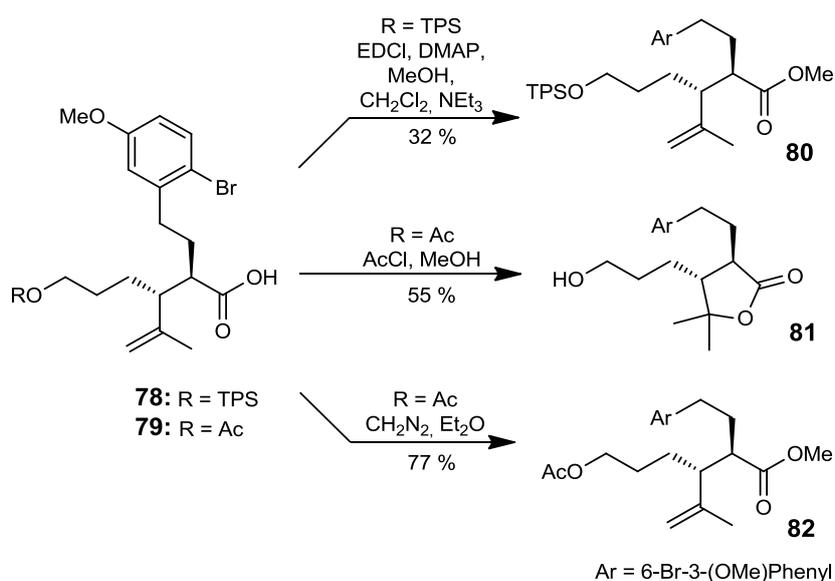
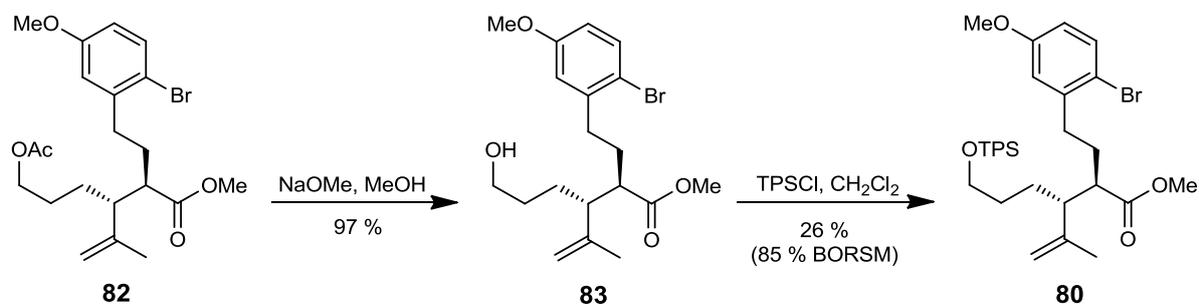
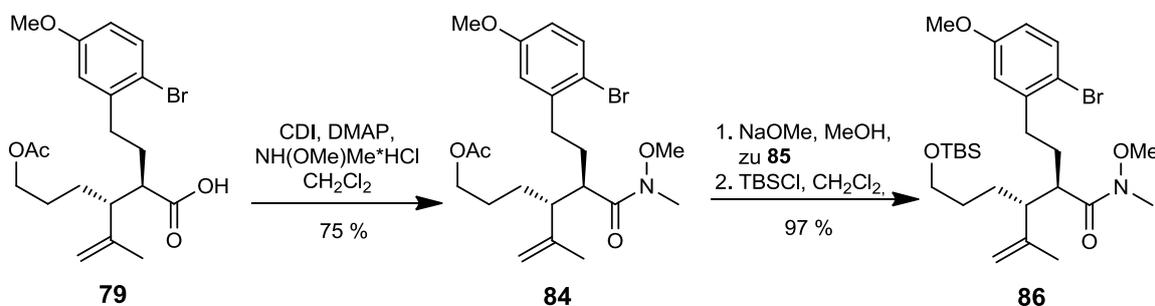


Abbildung 2.54 Veresterung der Carbonsäure

Nachfolgend muss die Alkoholschutzgruppe ausgetauscht werden. Das terminale Acetat konnte mit Hilfe von Zemplén-Bedingungen zum Alkohol **83** verseift werden. Die anschließende Reaktion des Alkohols mit 2.5 Äquivalenten *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid ist ungewöhnlich langsam. So wurden nach 12 Tagen Reaktionszeit 69 % des Edukts zurückgewonnen und nur 26 % des Silyl-geschützten Materials **80** erhalten.

Abbildung 2.55 Synthese von **80**

Alternativ zu dem Methylester **80** kann das Weinrebamid **86** in die Halogen-Metall-Austausch Reaktion eingesetzt werden. Mit der Weinrebamidfunktion können Mehrfachadditionen an die Carbonylgruppe sicher vermieden werden. Die Säure **79** wurde zunächst mit Carbonyldiimidazol als Aktivester aktiviert und anschließend mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin umgesetzt¹³². Die Bildung des Amids **84** benötigte eine Reaktionszeit von zwei Tagen bei erhöhter Temperatur von 40 °C.

Abbildung 2.56 Darstellung des Weinrebamids **84** und **86**

Das Weinrebamid **84** ist kristallin und seine Kristallstruktur ist in Abbildung 2.57 dargestellt. Mit Hilfe der Röntgenstruktur konnte nachgewiesen werden, dass keines der Stereozentren epimerisiert ist. Analog zum Methylester **82** muss die Acetatschutzgruppe des Weinrebamids **84** ausgetauscht werden. Die Verseifung des Acetats wurde unter Zemplén Bedingungen mit Natriummethanolat in Methanol durchgeführt. Anstatt des *tert*-Butyldiphenylsilylchlorids wurde die Silylierung diesmal mit dem kleineren *tert*-Butyldimethylsilylchlorid durchgeführt, wodurch der Reaktionsumsatz stark erhöht und die Reaktionszeit verkürzt werden konnten. Das TBS-geschützte Weinrebamid **86** wurde aus dem Acetat **79** mit 73 % Ausbeute über drei Stufen erhalten, dies ist somit die erfolgreichste Reaktionssequenz.

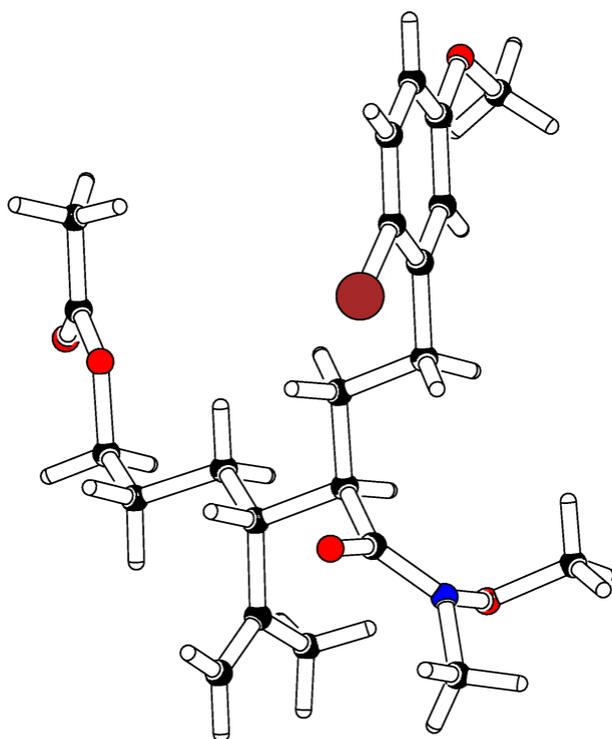
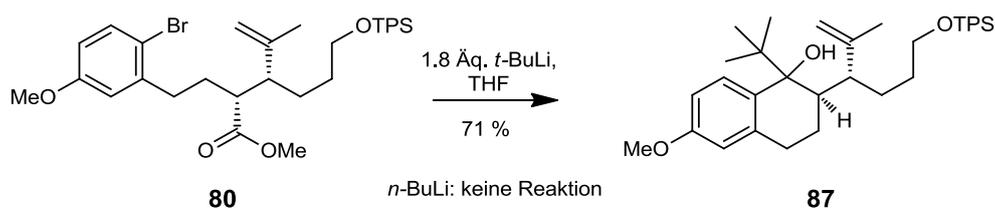


Abbildung 2.57 Röntgenkristallstruktur des Weinrebamids **84**

2.7.5. B-Ringschluss des Steroids

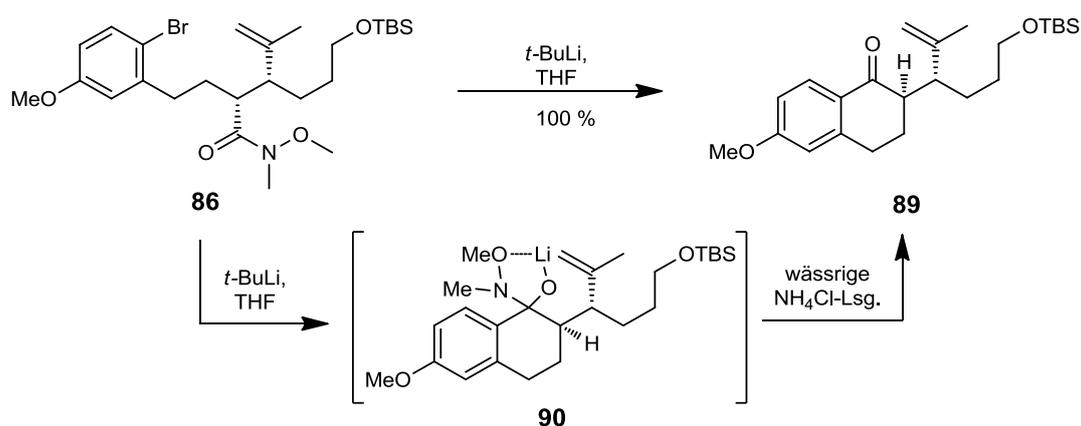
Für den Ringschluss des Esters **80** muss ein Halogen-Metall-Austausch am Aromaten durchgeführt werden. Die so erhaltene Organometall-Spezies addiert sich intramolekular an die Carbonylfunktion. Nach Eliminierung der Fluchtgruppe entsteht das gewünschte Tetralon **89**. Die Umsetzung von **80** zur Grignard-Verbindung mit Magnesium ist grundsätzlich möglich, die Oberflächen-Reaktivität des festen Magnesiums ist dabei gering und der Reaktionsstart benötigt vergleichbar hohe Temperaturen (25°C). Bei höherer Temperatur reagieren metallorganische Verbindungen zunehmend stärker als Base. Eine Deprotonierung des Edukts **80** oder des Produkts **89** zum Enolat gilt es dabei unbedingt zu vermeiden um eine Epimerisierung des Stereozentrums in α -Position zur Carbonylgruppe zu verhindern.

Bei tiefen Temperaturen (-78°C) kann der Halogen-Metall-Austausch mit Butyllithium¹³³ durchgeführt werden. Die Umsetzung von **80** mit *n*-Butyllithium zeigte sowohl bei -78°C als auch bei -30°C über einen Zeitraum von 12 Stunden keine Reaktion. Mit Hilfe von Komplexliganden wie Tetramethylethyldiamin kann die Reaktivität des *n*-Butyllithium Hexamers erhöht werden. Da die monomeren *n*-Butyllithium-Komplexe basischer sind, wurde diese Methode der Reaktivitätssteigerung nicht getestet.

Abbildung 2.58 B-Ringschluss und anschließende Addition von *tert*-Butyllithium

Wird der Halogen-Metall-Austausch anstelle von *n*-Butyllithium mit dem reaktiveren *tert*-Butyllithium durchgeführt, fand der B-Ringschluss des Steroids statt. Die entstehende Carbonylgruppe des Tetralons zeigte jedoch gegenüber *tert*-Butyllithium eine hohe Reaktivität und addierte zum Derivat **87** trotz der sterischen Hinderung des *tert*-Butyllithiums. Wenn die Reaktion mit weniger als einem Äquivalent *tert*-Butyllithium durchgeführt wurde, konnte ebenfalls nur das Derivat **87** gefunden werden und keine Spur des gewünschten Tetralons **89**. Daraus kann geschlossen werden, dass unmittelbar nach dem Halogen-Metall-Austausch die Additions-Eliminierungssequenz zum Tetralon abläuft. Das Methanolat ist hier eine exzellente Fluchtgruppe. Das unter den Reaktionsbedingungen freigesetzte Keton addiert dann rasch vorhandenes *tert*-Butyllithium; der Halogen-Metall-Austausch ist im Vergleich offenbar deutlich langsamer.

Die erschöpfende Alkylierung des Carbonylderivats kann durch den Einsatz des Weinrebamids **86** anstelle des Methylesters **80** vermieden werden. Nach der Addition des metallierten Aromaten an die Carbonylgruppe bleibt das tetraedische Additionsintermediat stabil. Grund für die Stabilisierung des Additionsintermediats **90** ist die Komplexierung des Lithiums über die Methoxygruppe des Weinrebamids. Die Freisetzung des Ketons erfolgt nicht unter den Reaktionsbedingungen, sondern erst während der wässrigen Aufarbeitung. Das Tetralon **89** entsteht somit erst nach der Vernichtung des *tert*-Butyllithiums.

Abbildung 2.59 B-Ringschluss zu Tetralon **89**

Das Tetralon **89** konnte über die Umsetzung von **86** mit *tert*-Butyllithium in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Die α -Carbonyl Protonen des Tetralons sind acider, als die der Ausgangsmateriale

86 oder **80**, da die Doppelbindung des deprotonierten Enolats in Konjugation mit dem aromatischen System stehen würde. Trotzdem konnte keine Epimerisierung über NMR-Spektren festgestellt werden. Die Kristallstruktur von **89** ist in Abbildung 2.60 dargestellt und beweist die konservierte Konfiguration des Tetralons.

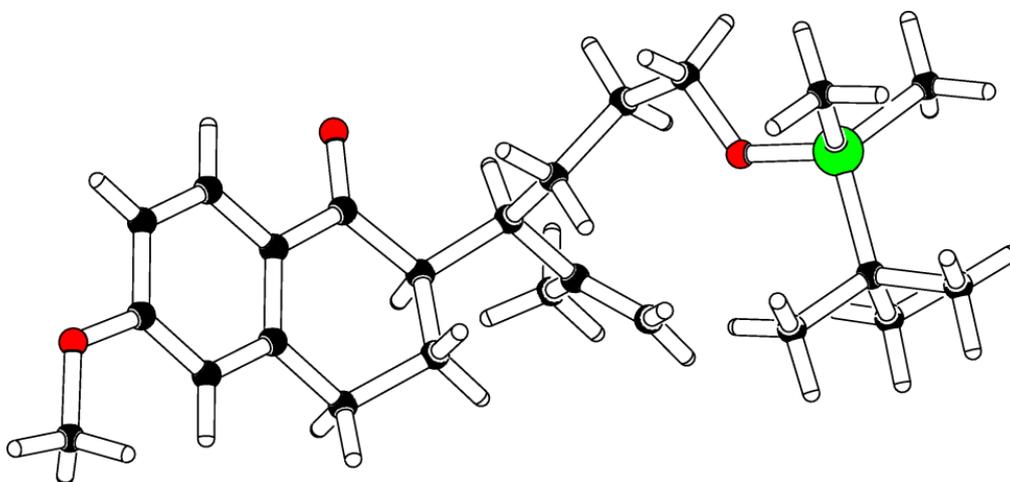


Abbildung 2.60 Röntgenkristallstruktur von Tetralon **89**

2.8. STEROIDSYNTHESE: C-11 EINBAU

Nach Abschluss der Cyclisierung des B-Rings kann nun das noch fehlende C-11 Atom eingebaut werden. Da der Synthesepfad aus Kapitel 1.7 eine Kaskade aus radikalischen 5-*exo* und 6-*endo* Cyclisierungen vorsieht, genügt eine Methylierung des Tetralons zum Einbau des nicht-funktionalisierten C-11 Atoms. Insbesondere bei Einbau eines Aryl-substituierten C-11s (zur Herstellung von Onapriston Derivaten) besteht die Gefahr, dass der letzte Cyclisierungsschritt nicht die gewünschte Regioselektivität aufweist. Hier soll zusätzlich eine alternative Sequenz getestet werden, indem ein Allylbaustein als Grignard-Reagenz an das Keton addiert wird. Eine Ringschluss-Metathese liefert dann den gewünschten C-Ring. Die finale radikalische Cyclisierung bräuchte nur noch den D-Ring zu schließen. Der alternative Weg wird in Kapitel 2.8.2 ausführlich diskutiert.

2.8.1. Methylierung des Tetralons

Das Tetralon **89** muss entsprechend des Synthesepfadens in Kapitel 1.7 zu **91** olefiniert werden, um so die fehlenden C- und D-Ringschlüsse in der radikalischen Cyclisierungskaskade zu ermöglichen.

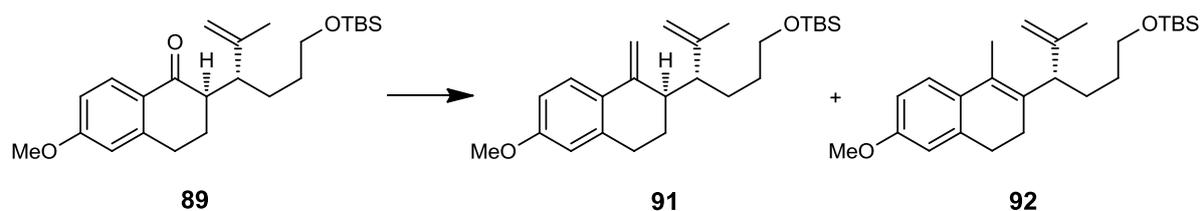


Abbildung 2.61 Olefinierung des Tetralons

Die Einführung einer *exo*-Methylengruppe gelang N. Zhang⁷⁶ an einem ähnlichen Molekül über die Peterson Olefinierungsmethode. Das Peterson-Reagenz Trimethylsilylmagnesiumchlorid oder die entsprechende Lithiumverbindung reagieren mit der Tetraloncarbonylgruppe in einer Grignard-Addition. Das β -Hydroxysilan kann anschließend basisch über einen intramolekularen Ringschluss *syn*-eliminiert oder sauer nach Protonierung des Alkohols *anti*-eliminiert werden.

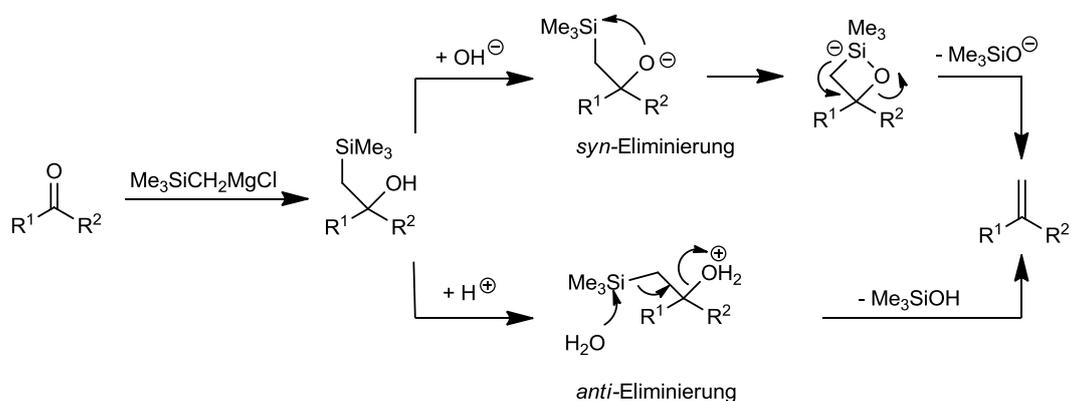


Abbildung 2.62 Mechanismus der Peterson-Olefinierungssequenz

Verschiedene Versuche, das Tetralon **89** mit dem Peterson-Reagenz zur Reaktion zu bringen, misslangen. Weder mit der Magnesium- noch mit der Lithium-Verbindung konnte eine Reaktion beobachtet werden. Auch mit großen Äquivalentmengen des Reagenzes, bei hoher Temperatur und mit zusätzlicher Aktivierung durch die Lewis Säure Certrichlorid¹³⁴ konnte nur das Ausgangsmaterial in reiner Form regeneriert werden. Warum die Addition des kleinen Silylreagenzes im Gegensatz zum sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyllithium oder zum Allylmagnesiumchlorid nicht funktionierte, kann noch nicht erklärt werden. Details zur Peterson-Olefinierung sind in Tabelle 2.4 aufgelistet.

Das Tetralon **89** zeigte in der Umsetzung nach Wittig mit Methyltriphenylphosphonium^{73,135} eine sehr schwache Reaktivität. Ein annähernd vollständiger Umsatz konnte erst nach vier Tagen erreicht werden. Mit der säulenchromatografischen Trennung des Rohprodukts an Kieselgel wurden mindestens drei Produkte erhalten, deren Strukturen noch nicht aufgeklärt sind. Eines von ihnen ist wahrscheinlich das 1,2-Dihydronaphthalin **92**. Da die Carbonylgruppe des Tetralons **89** mit dem Methoxysubstituenten über den Aromaten in Konjugation steht, besitzt die Carbonylgruppe eine mit Estern vergleichbar schwache Carbonylaktivität. Die Aktivität von Estern ist allgemein zu gering für

eine Wittig-Reaktion, was auch im vorliegenden Fall eine erfolgreiche Umsetzung nach Wittig verhindert.

Methode	Reagenz	Zeit (h)	Lsgm	T (°C)	Ausbeute (%)
Peterson	Me ₃ SiCH ₂ MgCl ^[a] (2 Äq.)	36	THF	-78 bis 25	keine Reaktion
	Me ₃ SiCH ₂ MgCl ^[a] (4 Äq.)	6	THF	0 bis 66	keine Reaktion
	Me ₃ SiCH ₂ MgCl ^[a] (3 Äq.), <i>t</i> -BuLi ^[b] (2 Äq.)	6	THF	-78	keine Reaktion
	Me ₃ SiCH ₂ Li ^[c] (1.5 Äq.)	96	THF	-78 bis 25	keine Reaktion
	Me ₃ SiCH ₂ Li ^[c] (1.5 Äq.), CeCl ₃ ^[d] (1.75 Äq.)	48	THF	-78 bis 25	keine Reaktion
Wittig	CH ₃ PPh ₃ Br (10 Äq.), <i>n</i> -BuLi (9.5 Äq.)	96	THF	0 bis 25	Spuren 92
Lombardo	CH ₂ I ₂ (3 Äq.), Zn (9 Äq.), AlMe ₃ ^[e] (0.6 Äq.)	48	THF	0 bis 25	keine Reaktion
Tebbe	Cp ₂ TiClAlMe ₃ ^[f] (1.2 Äq.)	24	THF	0 bis 25	Spuren 91+92
Petasis	Cp ₂ TiMe ₂ (2.5 Äq.) I	23	Tol.	65	90 % 91
Grignard	AllylMgCl ^[g] (1.6 Äq.)	4	THF	-78 bis -20	96 % 94

Tabelle 2.4 Reaktionen des Tetralons **89** in THF: keine Reaktion: nur Ausgangsmaterial regeneriert; [a] 1.3 M in THF, [b] 1.9 M in THF, [c] 1 M in Pentan, [d] eingesetzt als Heptahydrat: das Hydratwasser wurde durch Erhitzen im Vakuum vor der Reaktion entfernt, [e] 2 M in Heptan, [f] 1 M in Toluol, [g] 1.7 M in THF

Die Olefinierung von Estern und wenig aktiven Ketonen kann mit den metallorganischen Reagenzien von Lombardo, Tebbe oder Petasis gelingen. Die Umsetzung des Tetralons **89** unter Lombardo-Bedingungen¹³⁶ zeigte keine Reaktion und die Reaktion des Tetralons mit dem Tebbe-Reagenz¹³⁷ ohne Zusatz von Base bei Raumtemperatur war sehr langsam. Auf der Dünnschichtchromatografie konnten Spuren der Produkte **91** und **92** nachgewiesen werden. Unter Verwendung des Petasis-Reagenz **93**^{138,139} konnte das Produkt **91** jedoch mit 90 % Ausbeute isoliert werden.

Das eigentliche Olefinierungsintermediat, das Schrock Carben, kann sowohl basen-katalysiert aus dem Tebbe-Reagenz als auch durch Abspaltung von Methan aus dem Petasis-Reagenz freigesetzt werden. Das Schrock-Carben reagiert mit der Carbonylkomponente in einer Cycloaddition und anschließender Ringöffnung zum Olefin. Triebkraft ist die hohe Affinität des Titans zum Sauerstoff, ähnlich der des Phosphors zum Sauerstoff in der Wittig oder Horner Reaktion.

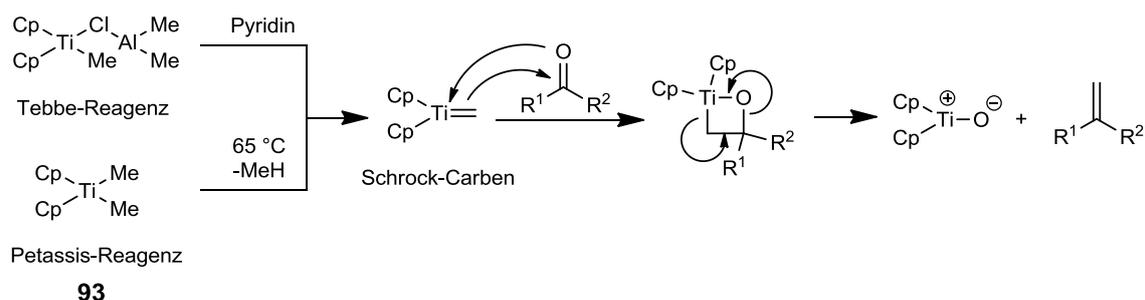
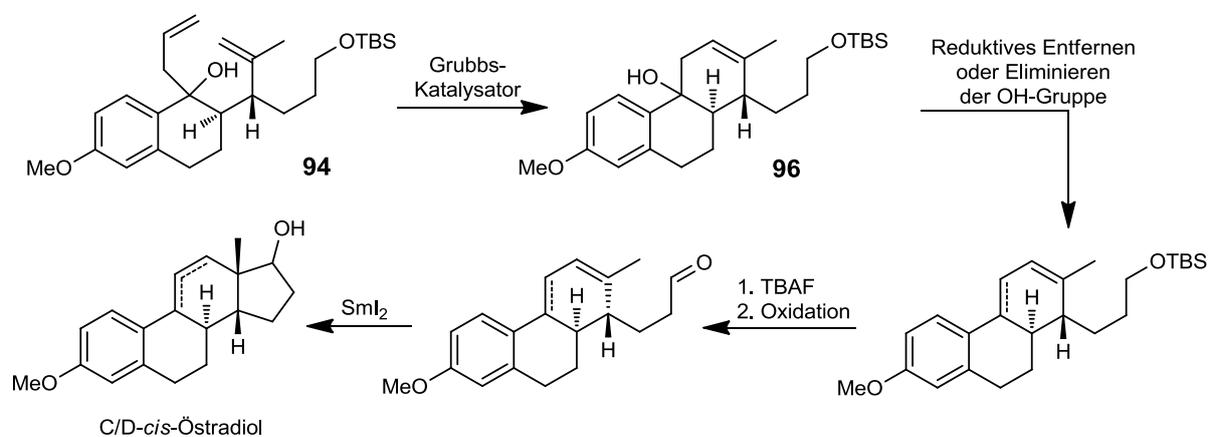


Abbildung 2.63 Olefinierungsmechanismus über Schrock-Carbene

2.8.2. Alternativer Syntheseweg über eine Ringschlussmetathese

Eine allylierte Verbindung **94** könnte ebenfalls zum C/D-*cis*-Östradiol umgesetzt werden. In Abbildung 2.64 ist eine Synthesesequenz vorgestellt, die den sequentiellen Ringaufbau vorsieht: Zunächst wird der C-Ring über eine Metathesereaktion geschlossen. Nach Entfernen der quartären Alkoholfunktion von **96** über Reduktion oder Eliminierung, kann analog zum Synthesepfad von Kapitel 1.7 verfahren werden: Das Freisetzen der primären Alkoholfunktion und die anschließende Oxidation zum Aldehyd liefert das Substrat für die Samariumdiodid-vermittelte, radikalische Cyclisierungsreaktion, bei der in diesem Fall nur der D-Ring des Steroids in einer 5-*exo-trig*-Reaktion geschlossen werden muss.

Abbildung 2.64 Alternative Synthese von C/D-*cis*-Östradiol ausgehend von **84**

Im Gegensatz zu den vergeblichen Umsetzungen des Tetralons **89** mit den Peterson-Reagenzien war die Grignard-Reaktion mit Allylmagnesiumchlorid erfolgreich. Nach nur vier Stunden Reaktionszeit konnte das allylierte Material in 96 % Ausbeute isoliert werden. Dabei konnte für die quartäre Hydroxylgruppe keine einheitliche Konfiguration über NOE-Experimente nachgewiesen werden, so liegen wahrscheinlich beide Diastereomere vor.

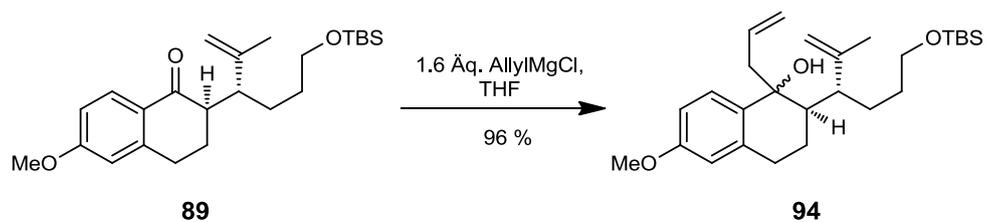


Abbildung 2.65 Allylierung des Tetralons 82 zu 84

In der Synthese kann im Prinzip beliebig erst die quartäre Alkoholfunktion entfernt oder der C-Ringschluss durchgeführt werden. Bei der Mesylierung des Alkohols wird in beiden Fällen ein Eliminierungs-gefährdetes Zwischenprodukt hergestellt, da im Eliminierungsprodukt alle Doppelbindungen in Konjugation stehen können. Dieses Eliminierungsprodukt wäre konformativ sehr rigide und wahrscheinlich zu starr um eine Metathesereaktion einzugehen. Deshalb soll hier die Ringschlussmetathese⁷⁶ vor der Entfernung des Alkohols durchgeführt werden. Die Umsetzung von **94** mit dem Grubbs-Katalysator der ersten Generation zeigte einen erfolgreichen C-Ringschluss bei gleichzeitiger Eliminierung des Alkohols. Die Reaktion benötigte für einen vollständigen Umsatz zu **95** zwei Tage. Auf der Dünnschichtkarte konnte neben den Verbindungen **94** und **95** das polare Zwischenprodukt **96** beobachtet werden, welches bei unvollständigem Umsatz der Reaktion auch isoliert werden konnte. Wahrscheinlich findet die Metathesereaktion vor der Eliminierung statt. Eine Reaktionsoptimierung, welche die Eliminierungsreaktion unterdrückt, ist noch nicht gefunden.

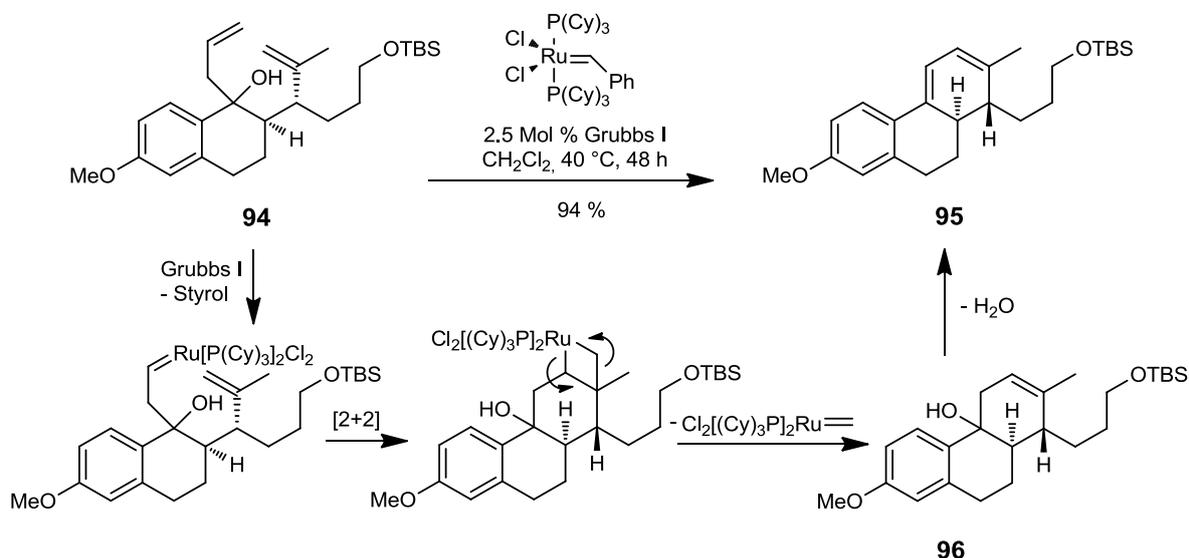


Abbildung 2.66 Ringschlussmetathese zu 95 und ihr Mechanismus

Der Mechanismus der Metathesereaktion ist verkürzt in Abbildung 2.66 gezeigt. Der Grubbs I Katalysator wird über Cycloaddition und Cycloreversion unter Abspaltung von Styrol wahrscheinlich an den besser zugänglichen Allylrest gebunden. Über die anschließende intramolekulare Sequenz von Cycloaddition und -reversion wird der Sechsring C geschlossen. Der freigesetzte Katalysator kann in

einem neuen Zyklus mit dem Substrat **94** reagieren, diesmal unter Abspaltung von Ethen anstelle von Styrol.

Das Produkt **95** kann nach dem Freisetzen und Oxidieren der Alkoholgruppe analog in die radikalische Cyclisierungsreaktion eingesetzt werden. Die zusätzliche Doppelbindung im Zielmolekül kann anschließend zum Funktionalisieren der C-11 Position des Steroids genutzt werden.

2.9. RADIKALISCHE CYCLISIERUNGEN MIT SAMARIUMDIIODID

Für die finale Cyclisierung der Ringe C und D von **91** oder nur des D-Rings von Dien **95** müssen zunächst die Silyl-geschützten Alkoholgruppen in die entsprechenden Aldehyde überführt werden. Der jeweilige Aldehyd kann anschließend mit Samariumdiodid zum Ketylradikal umgesetzt werden, welches die radikalischen Cyclisierungen initiieren soll.

2.9.1. Abspaltung der Silylschutzgruppe und Oxidation des Alkohols

Die Abspaltung der TBS-Schutzgruppe von Verbindung **91** (bzw. **95**) konnte mit Tetrabutylammoniumfluorid¹²² zum Alkohol **97** (bzw. **103**) erreicht werden. Für die Oxidation der primären Alkoholfunktion stehen verschiedene Oxidationsvarianten¹⁴⁰ zur Verfügung. So konnte der primäre Alkohol **97** über die Swern-Methode¹⁴¹ oxidiert werden: Wurde weniger als ein Äquivalent Swern-Reagenz eingesetzt, konnte der Aldehyd **98** bei unvollständigem Umsatz in 56 % Ausbeute isoliert werden. Bei Anwesenheit von überschüssigen Oxidationsmittel in der Swern-Reaktion ging der gewünschte Aldehyd **98** weitere Reaktionen mit dem Oxidationsmittel ein. Wurden zwei Äquivalente Swern-Reagenz verwendet, konnten nur noch die zum Teil chlorierten Verbindungen **99-102** isoliert werden. Bessere Ergebnisse (78 % Ausbeute) für die Oxidation von **97** wurden mit der Methode nach Ley¹⁴² erzielt. Die TPAP-Oxidation bietet den Vorteil, dass die Reagenzien im Gegensatz zur Swern-Oxidation besser dosiert werden konnten und keine Nebenreaktionen beobachtet werden konnten. Eine Übersicht der Oxidations-Resultate ist in Tabelle 2.5 gegeben.

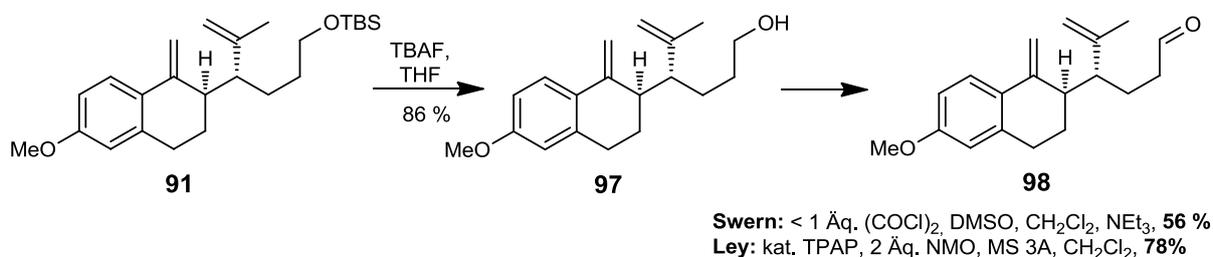


Abbildung 2.67 Abspalten der Silylschutzgruppe von **82** und Swern Oxidation

Ist in der Swern-Reaktion überschüssiges Oxidationsmittel vorhanden, so reagierte dieses mit dem gewünschten Aldehyd **98** zu den Substanzen **99-102**. Ein möglicher Mechanismus zur Entstehung der Nebenprodukte **99-102** ist in Abbildung 2.68 dargestellt. Die Styryldoppelbindung ist besonders elektronenreich, da sie mit der Methoxygruppe des Aromaten in Konjugation steht. Die Doppelbindung reagiert entweder **a)** mit dem Chloratom des *in situ* gebildeten Swern-Reagenzes unter Bildung eines positiv geladenen Intermediats **A** oder **b)** mit einem Proton zum Intermediat **B**. Das Intermediat **A** kann sich anschließend durch die Eliminierung eines Protons stabilisieren. Die Abspaltung von H-8 (**d**) liefert das Produkt **101** und bei Eliminierung von H-11 (**c**) entstehen die Produkte **99** und **100**. Die Bildung von **100** ist gegenüber **99** bevorzugt, da in **99** eine starke sterische Abstoßung zwischen dem Chloratom und dem H-Atom des Aromaten vorhanden ist. Die Zuordnung der Strukturen **90** und **91** fand unter Zuhilfenahme von NOE-Experimenten statt. Das Intermediat **B** kann entweder durch Eliminierung von H-11 (**e**) zurück zu dem Ausgangsaldehyd **98** reagieren oder durch Abspaltung von H-8 (**f**) zum Aldehyd **102** reagieren.

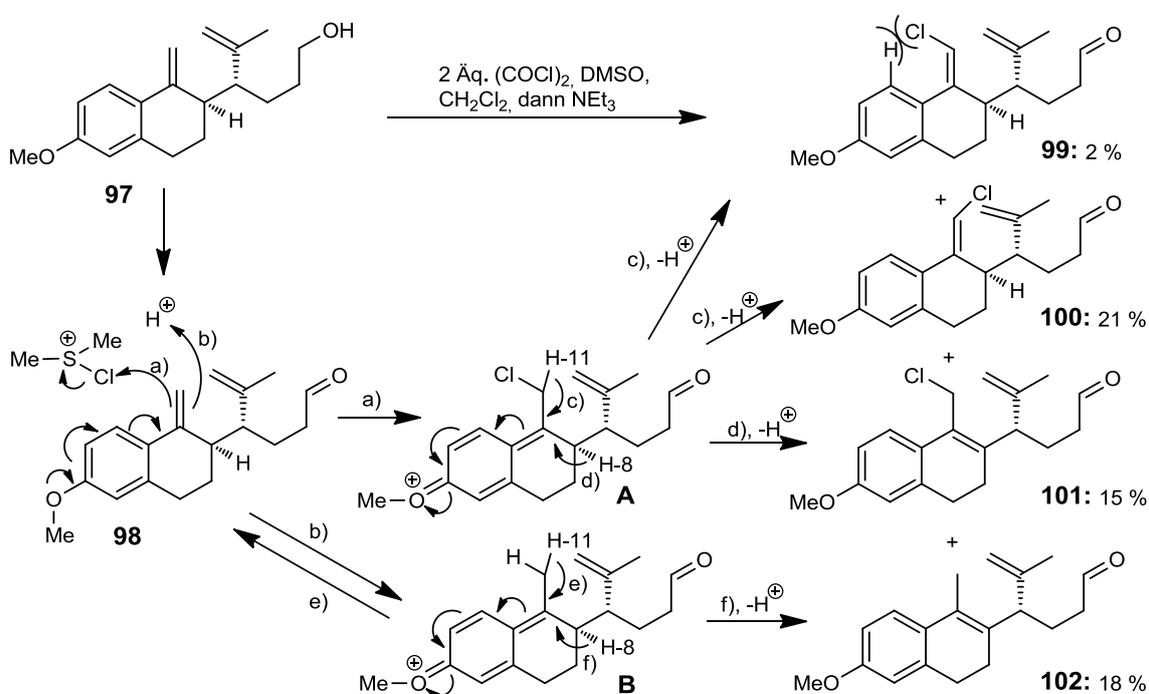


Abbildung 2.68 Entstehung der Nebenprodukte **99-102** bei Verwendung von überschüssigem Oxidationsmittel in der Swern Reaktion

Das Dien **95** ist bereits sehr oxidationsempfindlich gegenüber Sauerstoff. Die Abspaltung der Silylschutzgruppe¹²² zum Alkohol **103** konnte mit Tetrabutylammoniumfluorid durchgeführt werden. Bei der nachfolgenden Swern-Oxidation⁹⁶ des Alkohols wurde nur der aromatische Aldehyd **104** isoliert. Wiederum konnte mit der Ley-Oxidation ein besseres Ergebnis erzielt und der Aldehyd **105** mit 78 % Ausbeute erhalten werden. Die gesammelten Ergebnisse aller Oxidationen sind in Tabelle 2.5 wiedergegeben. Aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit des Diens **95** wurden bei allen Folgereaktionen auch die jeweils dehydrierten Verbindungen gefunden. Diese besitzen immer eine

sehr ähnliche Polarität wie die nicht-aromatische Substanz. Eine vollständige Abtrennung ist deswegen schwierig.

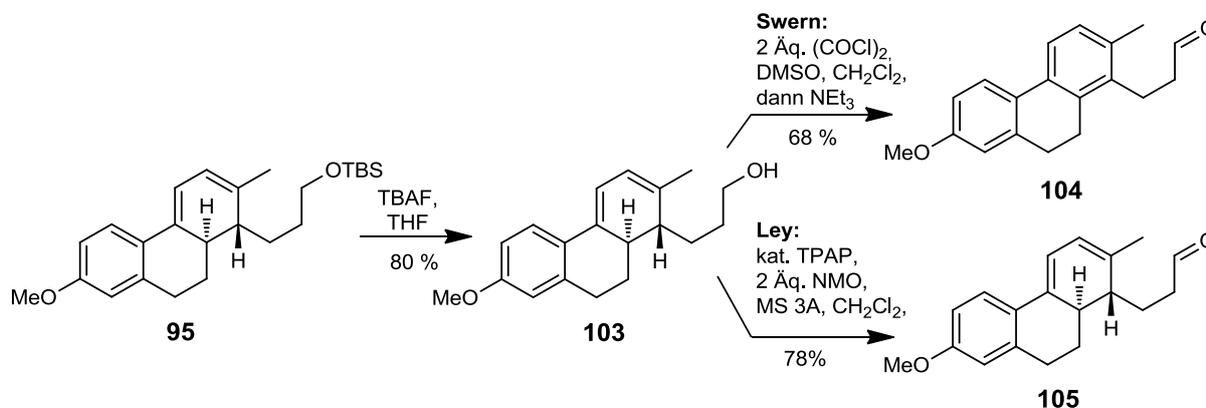


Abbildung 2.69 Abspalten der Silylschutzgruppe und Oxidation von 85

Methode	Alkohol	Reagenz	Produkte und Ausbeute (%)
Swern	97	(COCl) ₂ (2 Äq.), DMSO (2.05 Äq.), dann NEt ₃	99 (2 %), 100 (21 %), 101 (15 %), 102 (18 %)
Swern	97	(COCl) ₂ (<1 Äq.), DMSO (<1 Äq.), dann NEt ₃	98 (56 %)
Swern	103	(COCl) ₂ (2 Äq.), DMSO (2.05 Äq.), dann NEt ₃	104 (68 %)
Ley	97	TPAP (0.05 Äq.), NMO (2 Äq.)	98 (78 %)
Ley	103	TPAP (0.05 Äq.), NMO (1.8 Äq.)	105 (59 %)

Tabelle 2.5 Zusammenfassung der Oxidationsversuche in Dichlormethan

2.9.2. Samariumdiodid-vermittelte radikalische Cyclisierung

Der C- und D-Ring des Steroids sollen in einer radikalischen Kaskadenreaktion geschlossen werden, die von Samariumdiodid eingeleitet werden kann. Wie alle Lanthanoide bevorzugt das Samarium die Oxidationsstufe +3. Als Samarium (II) im Samariumdiodid ist es ein starker Elektronen-Donator und wird als Ein-Elektronen-Transferreagenz genutzt. Das Samarium (II) kann auf diese Weise unterschiedliche Reaktionstypen^{143,144} einleiten: Neben der einfachen Reduktion von Carbonyl-derivaten kann das Samariumdiodid für verschiedene C-C-Verknüpfungsreaktionen verwendet werden, darunter Barbier Additionen, Pinacol Kupplungen und Reformatzky Reaktionen. In unserer Steroidsynthese soll es eine intramolekulare Carbonyl/Alken-Cyclisierung¹⁴⁵ mit anschließender Tandem-Alken-Kupplung¹⁴⁶ einleiten, die in Abbildung 2.70 gezeigt ist.

Hierbei soll das Samarium(II) ein Elektron auf den Aldehyd übertragen und ein Ketylradikal erzeugen. Dieses kann in einer 5-*exo-trig* Reaktion mit der Doppelbindung reagieren und den D-Ring des

Steroids schließen. Die *cis*-Anbindung des Fünfrings ist klassisch für radikalische Cyclisierungen und die absolute Konfiguration soll Substrat-kontrolliert vom γ -Stereozentrum dirigiert werden. Anschließend kann das entstandene Radikal in einer *6-endo-trig* Reaktion den C-Ring des Steroids schließen und sich über die Benzylposition stabilisieren. Durch die Oxidation eines weiteren Ions Samarium (II) zu Samarium (III) wird aus dem Benzylradikal ein Benzylanion, welches durch wässrige Lösungsmittelzusätze oder in der Aufarbeitung protoniert wird. Bei der Protonierung entsteht ein weiteres Stereozentrum in Benzylposition.

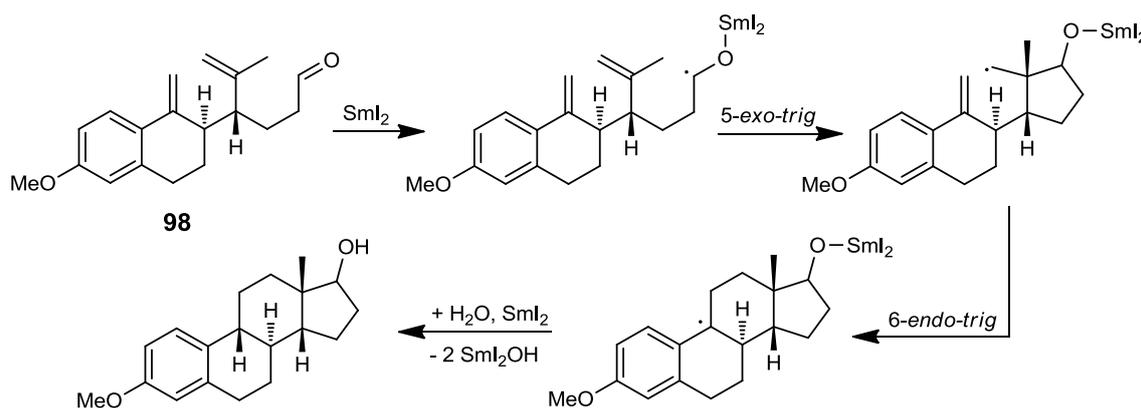


Abbildung 2.70 Mechanismus der Samariumdiodid initiierte Cyclisierungskaskade

Die Reaktionsführung der Samarium-(II)-Chemie unterscheidet sich im Wesentlichen durch den Einsatz verschiedener Lösungsmittelzusätze, die das Reduktionspotenzial des Samariumdiodids beeinflussen. Das Reduktionspotenzial von Samariumdiodid in THF ist -1.33 ± 0.01 eV und kann mit dem Zusatz von HMPA (Hexamethylphosphorsäuretriamid) als Komplexliganden erhöht werden, bis es mit 2.05 eV bei 4 Äquivalenten HMPA sein Maximum erreicht¹⁴⁷. Alternativ zu dem sehr giftigen HMPA, steht DMPU (Dimethylpropylenharnstoff) als weiteres Elektronendonator-Additiv zur Verfügung. Die Ausbeuten mit DMPU sind jedoch häufig niedriger im Vergleich zu HMPA¹⁴⁸. Protonendonatoren, darunter Wasser oder Alkohole stellen eine weitere Klasse der Additive dar. Auch sie erhöhen das Reduktionspotential des Samariums und beeinflussen die Reaktionskinetik von Carbonylreduktionen^{147,149}.

Die ersten Cyclisierungsversuche mit nach Kagans Methode hergestelltem Samariumdiodid¹⁵⁰ wurden mit dem Aldehyd **100** durchgeführt. Dabei wurde beobachtet, dass mit Zusatz von Wasser nur eine einfache Reduktion des Aldehyds zum Alkohol stattfand. Wird HMPA als Additiv eingesetzt, wurde dagegen ein unerwarteter *6-endo-trig* Ringschluss beobachtet. In Abbildung 2.71 ist der angenommene Reaktionsablauf dargestellt: Das durch Reduktion mit Samariumdiodid entstandene Ketylradikal **A** reagiert nicht mit dem substituierten C-Atom der Doppelbindung unter Fünfringschluss, sondern mit dem besser zugänglichen zum Sechsring. Wahrscheinlich findet der sonst bevorzugte Fünfringschluss nicht statt, da die zweifach substituierte Doppelbindung sterisch unzugänglich ist. Das tertiäre Radikal **B** muss anschließend ein H-Atom abstrahieren um zum Ringschlussprodukt **106** zu reagieren. Das H-Atom kann hierbei unter Bildung des Reduktionsprodukts **106** auf ein Ketylradikal **A** übertragen werden. In der Literatur finden die

meisten radikalischen Cyclisierungen¹⁴⁵ mit Alkenen an nicht-substituierten oder einfach substituierten Doppelbindungszentren statt. Cyclisierungen mit doppelt substituierten Zentren sind im Gegensatz dazu sehr selten¹⁵¹.

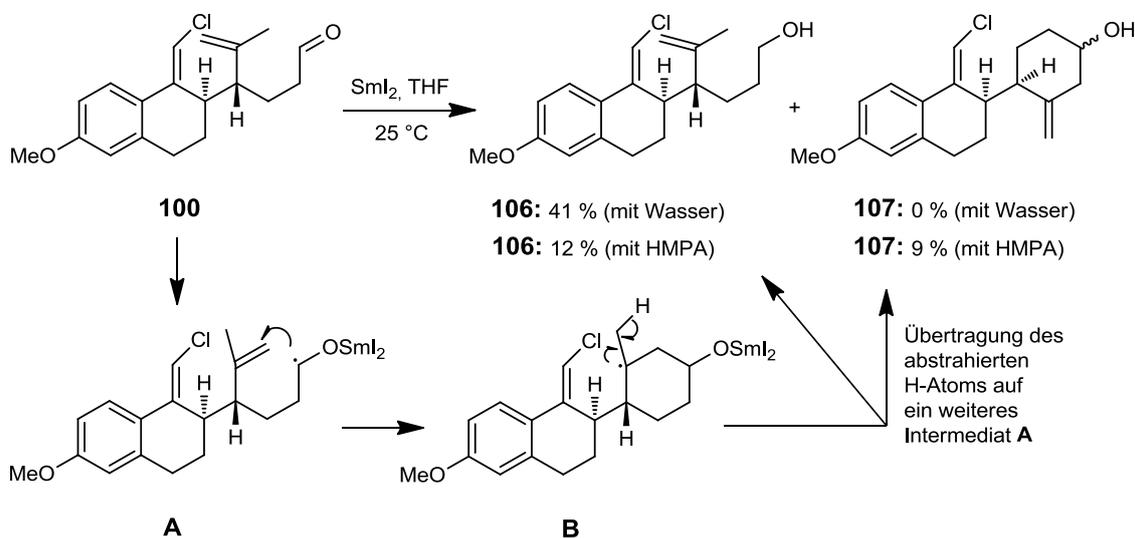
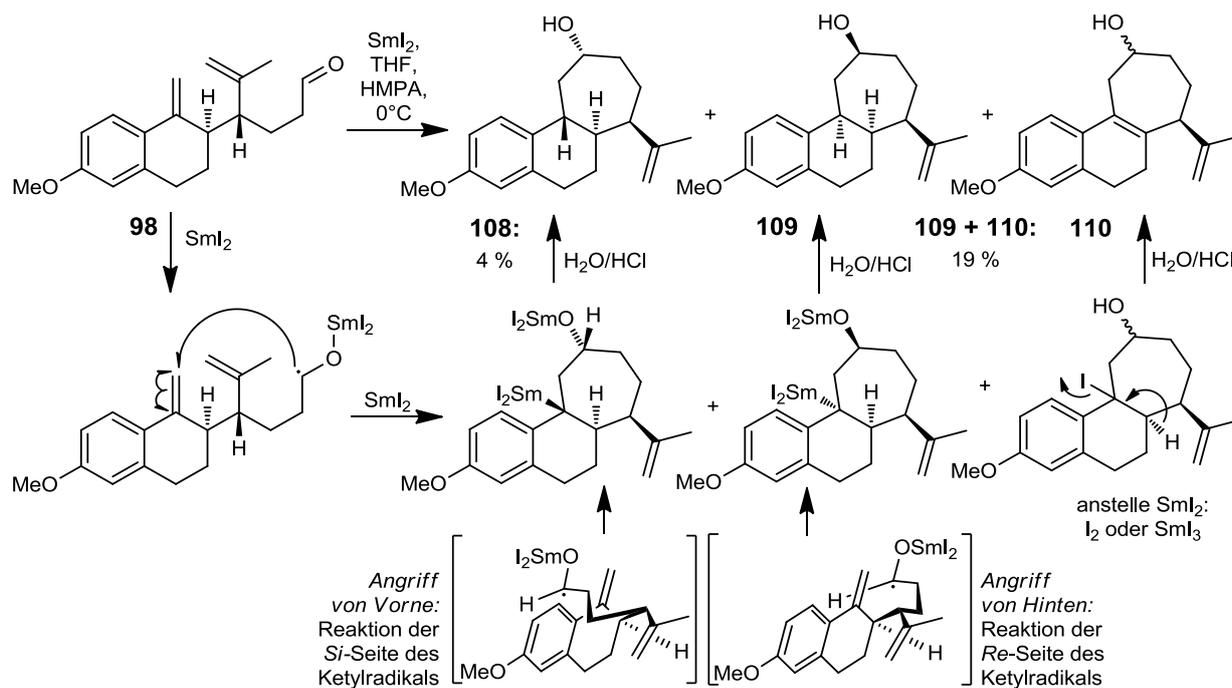
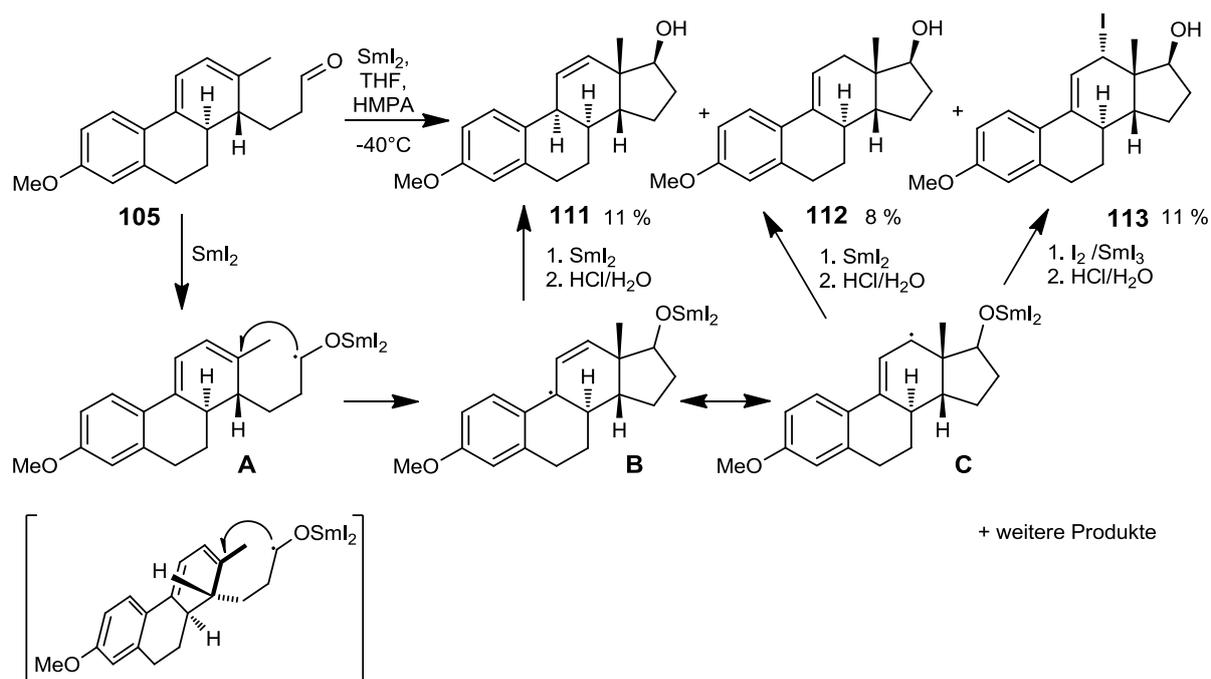


Abbildung 2.71 Cyclisierung von Aldehyd **100** mit Samariumdiiodid

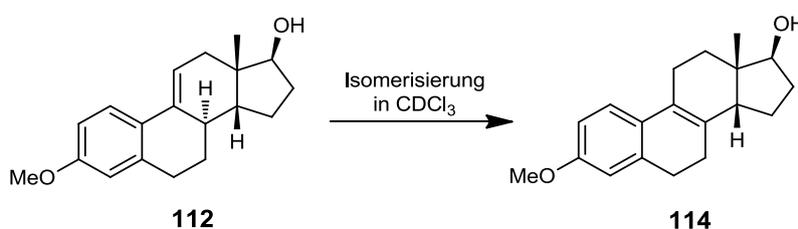
Bei der Cyclisierung des Aldehyds **98**, der im Unterschied zu **100** keinen Chlorsubstituenten trägt, wurden dagegen Siebenringe erhalten. In Abbildung 2.72 ist gezeigt, dass das zunächst gebildete Ketylradikal wiederum mit keinem der doppelt substituierten sp^2 -Zentren reagiert. Es bevorzugt nun die Reaktion mit der elektronenreichen Styryldoppelbindung gegenüber der Propenylgruppe, wenn diese keinen Chlorsubstituenten trägt. Wahrscheinlich ist hierfür die Sterik verantwortlich, aber auch elektronische Effekte werden ihren Einfluss haben. Die radikalische Addition an die Doppelbindung kann hierbei von beiden diastereotopen Seiten des Ketylradikals erfolgen. Das entstehende Benzylradikal wird von Samariumdiiodid abgefangen und bei der Hydrolyse gegen Wasserstoff ausgetauscht. Auf diese Weise entstehen zwei neue Stereozentren: an der Alkoholfunktion und in Benzylposition. Die beiden Produkte **108** und **109** wurden über NOE-Experimente analysiert und weisen wahrscheinlich eine *anti*-Konfiguration in Bezug auf den neuen Wasserstoff und die Alkoholfunktion auf. Das dritte Produkt **110** entsteht wahrscheinlich, indem das Benzylradikal von Iod oder SmI_3 abgefangen und der Iodsubstituent anschließend eliminiert wird. Die Ausbeute der Reaktion und ihre Selektivität waren sehr niedrig. Neben den Produkten **108-110** wurden weitere Substanzen gefunden, deren Mengen für eine Strukturaufklärung nicht ausreichten.

Abbildung 2.72 Cyclisierung von Aldehyd **98** mit Samariumdiiodid

Die radikalische Cyclisierung von Aldehyd **105** lieferte das gewünschte Steroidgerüst, wie in Abbildung 2.73 dargestellt. Das Ketylradikal **A** schließt in einer *5-exo-trig* Reaktion den D-Ring des Steroids. Der Angriff erfolgt wahrscheinlich von der *Re*-Seite des Ketylradikals auf die *Re*-Seite der Doppelbindung und wird von dem Stereozentrum an C-14 gesteuert. Das entstehende Allyl-Radikal ist delokalisiert und besitzt zwei mesomere Grenzformeln **B**, **C**. Abhängig davon, welche mit dem zweiten Äquivalent Samariumdiiodid reagiert, entstehen die Produkte **111** und **112**. Wiederum scheint in der Reaktionslösung ein Oxidationsmittel wie Iod oder Samariumtriiodid anwesend zu sein, welches ebenfalls mit dem Intermediat **B/C** zu **113** reagiert. Welchen Substituenten die Verbindung **113** an C-12 trägt, konnte noch nicht eindeutig festgestellt werden, da unter den Bedingungen im Massenspektrometer der Substituent zum Allylkation eliminiert. Die chemische Verschiebung im ^{13}C -Spektrum (C-12: 41.09 ppm) lässt jedoch darauf schließen, dass es sich um ein Iodatome handelt. Die Aufklärung der Stereozentren gelang über NOE-Experimente und den Vergleich mit Literaturdaten strukturverwandter Steroide¹⁵². Da verschiedene Signale überlagern, sollte die Strukturaufklärung durch weitere NOE-Experimenten oder Röntgenkristallographie bestätigt werden. Die Ausbeuten der Reaktion sind niedrig und müssen noch optimiert werden.

Abbildung 2.73 Erfolgreiche Cyclisierung von Aldehyd **105**

Bei der Aufarbeitung der Reaktion wurde festgestellt, dass die Styryldoppelbindung des Methylöstradiols **112** Protonen-katalysiert zum Derivat **114** isomerisiert. Die Isomerisierung wurde bereits von A. Fürst und G. Saucy beobachtet¹⁵², welche *tert*-Butyl-geschütztes **112** zum Abspalten der Schutzgruppe mit *p*-Toluolsulfonsäure umsetzten.

Abbildung 2.74 Isomerisierung der $\Delta^9(11)$ -Doppelbindung zur $\Delta^9(8)$ -Doppelbindung

Für die Reaktionsoptimierung der radikalischen Cyclisierung stehen verschiedene Parameter zu Verfügung. Neben dem bisher als Lösungsmitteladditiv eingesetzten HMPA können auch DMPU, Methanol, *tert*-Butanol oder Wasser einzeln oder in Kombination getestet werden. Darüber hinaus sollte der Einfluss der Temperatur auf die Reaktion systematisch getestet werden. Da einige Nebenprodukte über Oxidationsprozesse entstanden sind, sollte die Qualität des Samariumdiiodid verbessert werden und nur noch frisch hergestelltes Reagenz verwendet werden. Zum anderen kann versucht werden über die Reaktionsführung eine Optimierung zu erreichen: Wird der Aldehyd zum Samariumdiiodid gegeben, sollte immer Samariumdiiodid im Überschuß vorhanden sein und der Anteil an Iod und Samariumtriodid relativ klein sein.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass der vollständige Aufbau des C/D-*cis*-Dehydroöstradiol-methylethers auf dem angestrebten Weg gelingt.

3. Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit zur Totalsynthese von *C/D-cis*-Östradiol wurde die Auxiliar-kontrollierte Aza-Claisen Umlagerung, die zum Aufbau der Stereozentren als Schlüsselschritt der Synthese dient, genauer untersucht und optimiert. In dieser Umlagerung wird ein Säurefluorid mit einem Allylamin, welches ein Pyrrolidin-Auxiliar trägt, konvergent verknüpft. Die Synthesestrategie baut auf die Arbeiten von A. Härter, S. Brandes und S. Groß auf, die die Umlagerung ebenfalls unter dem Aspekt der Steroidsynthese untersuchten.

Um die Stereoselektivität der Umlagerung über die Wahl des Auxiliars zu verbessern und den jeweiligen Einfluss der Pyrrolidinsubstituenten auf die Stereoselektivität zu untersuchen sind die Pyrrolidine **1a-1f** entsprechend Abbildung 3.1 synthetisiert worden. Die Strukturen **1b-1e** und ihre Synthesen waren bislang noch nicht in der Literatur beschrieben. Sie können als Auxiliar oder als Baustein pharmakologisch wirksamer Verbindungen genutzt werden.

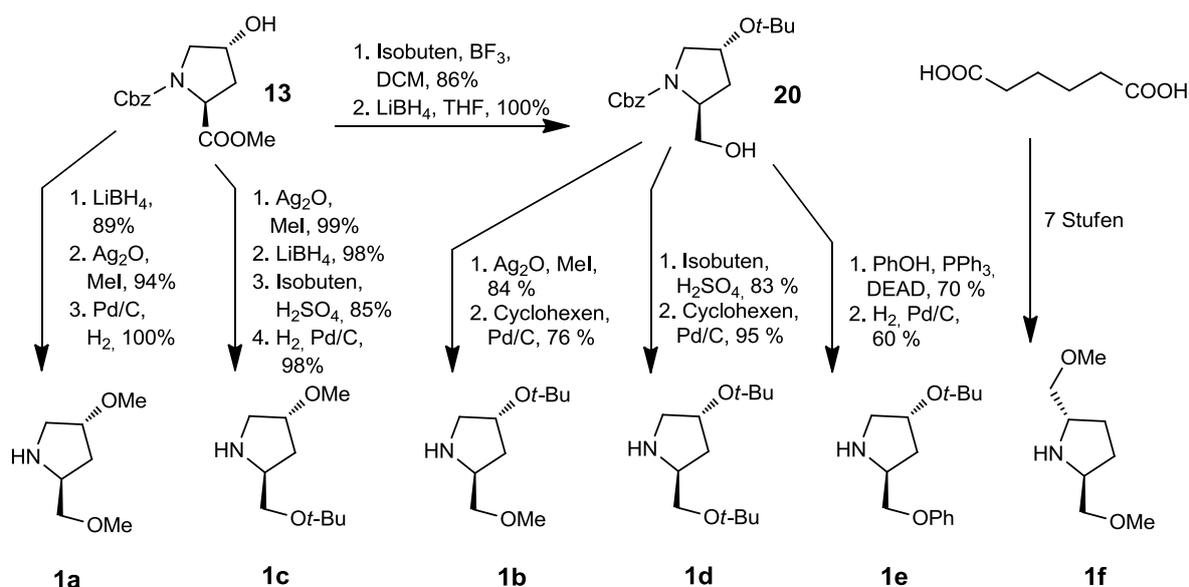


Abbildung 3.1 Synthese der Pyrrolidin-Auxiliare

Die Ausgangsmaterialien für die Aza-Claisen Umlagerung, das Allylamin **36** und das Säurefluorid **48**, konnten in wenigen Stufen synthetisiert werden. Die Kupplung von Auxiliar und Allylalkohol und die Aza-Claisen Umlagerung sind die konvergenten Verknüpfungsschritte der Synthese. Die Umlagerungsprodukte konnten über HPLC getrennt und die Diastereoselektivitäten bestimmt werden. Die Stereoselektivität der Umlagerung konnte über die Temperatur (-20°C) optimiert werden, bei tieferen Temperaturen sank der Umsatz und bei höheren die Stereoselektivität. Werden 4-Hydroxyprolinderivate als Auxiliar verwendet, konnte die beste Stereoselektivität (d.r. **51/52**: 87/12) mit Auxiliar **1e** erreicht werden, welches einen kleinen Rest in 2-Position und einen sterisch anspruchsvollen an 4-Position des Pyrrolidinrings trägt.

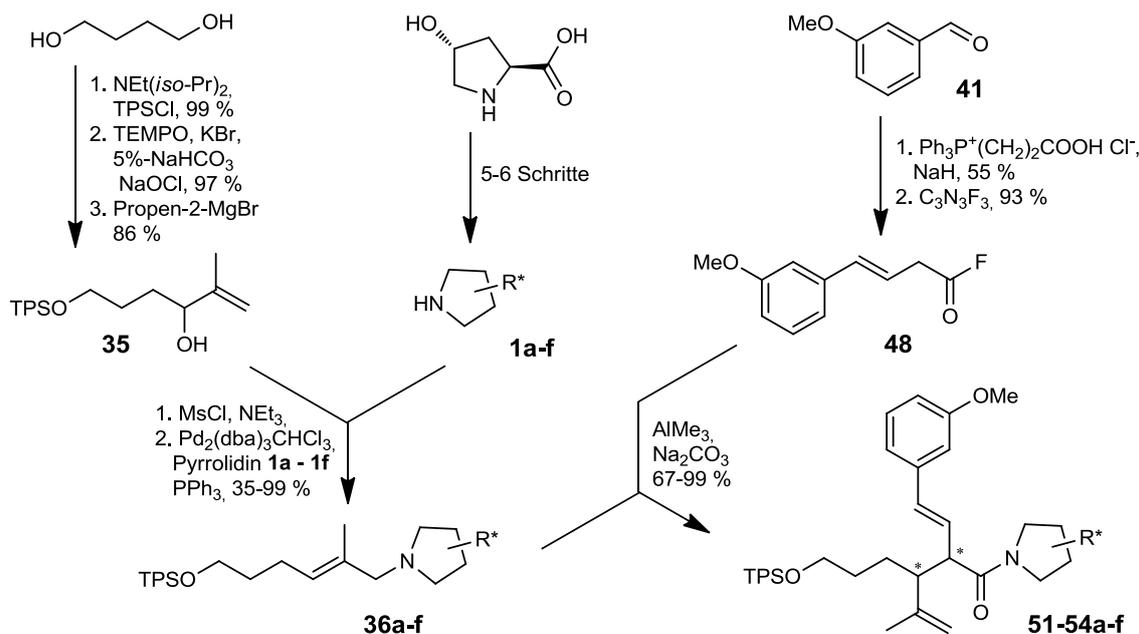
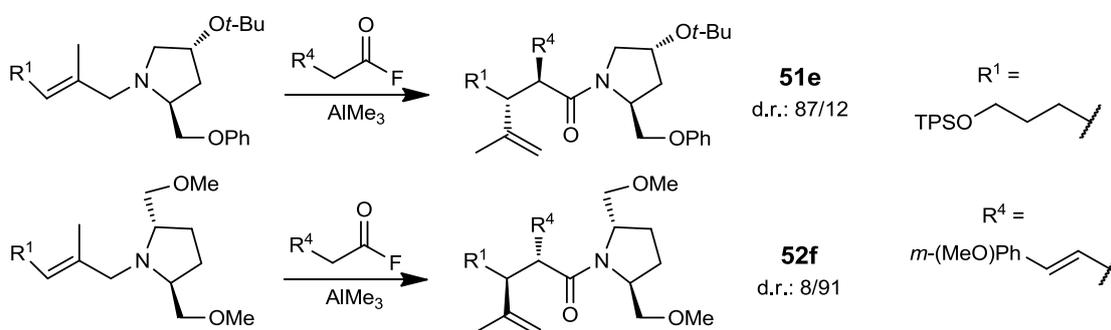


Abbildung 3.2 Aza-Claisen Umlagerung und Synthese ihrer Ausgangsmaterialien

Während die 4-Hydroxyprolinerivate **1a-1e** die Umlagerung zum *anti*-Produkt **51** steuern, wurde bei Verwendung des C_2 -symmetrischen Pyrrolidins **1f** das *anti*-Produkt **52** mit der besten asymmetrischen Induktion von (d.r. **51/52**: 8/91) erhalten. Da bei der Acylierung des C_2 -symmetrischen Pyrrolidins in der Aza-Claisen Umlagerung nur ein Intermediat entsteht, können eindeutige Rückschlüsse auf den Sessellübergangszustand der Umlagerung gezogen werden. Die hohe Stereoselektivität ist dabei wahrscheinlich auch von der Methylgruppe des Allylrestes abhängig und kann eventuell nicht für alle Systeme verallgemeinert werden.

Der synthetische Zugang zu beiden *anti*-Umlagerungsprodukten je nach Wahl des Auxiliars ist von großer Bedeutung. In der anschließenden Steroidsynthese wird bei Verwendung des Pyrrolidins **1f** die natürliche Stereokonfiguration erhalten um das biologisch aktive Steroid zu synthetisieren.

Abbildung 3.3 Das Auxiliar dirigiert die bevorzugte Umlagerung zu **51** oder **52**

Die Strukturaufklärung der Umlagerungsprodukte gelang über die Synthese von Derivaten. Mit Kristallen des *p*-Nitrobenzoylestere **56b** und der Iodlactone **64** und *ent*-**64** konnten

Röntgenkristallstrukturen erhalten werden. Über den Vergleich der Drehwerte der enantiomeren Iodlactone konnten die übrigen Strukturen der *anti*-Umlagerungsprodukte aufgeklärt werden. Die Strukturaufklärung der *syn*-Diastereomere wurde über die Epimerisierung des hydrierten Umlagerungsprodukts **65a** zu **60a** erreicht. Diese Methode wurde bisher noch nicht zur Aufklärung weiterer *syn*-Diastereomere verwendet.

Das mögliche Recycling der Pyrrolidin-Auxiliare nach der Iodcyclisierung konnte im Fall von Pyrrolidin **1c** und **1e** gezeigt werden.

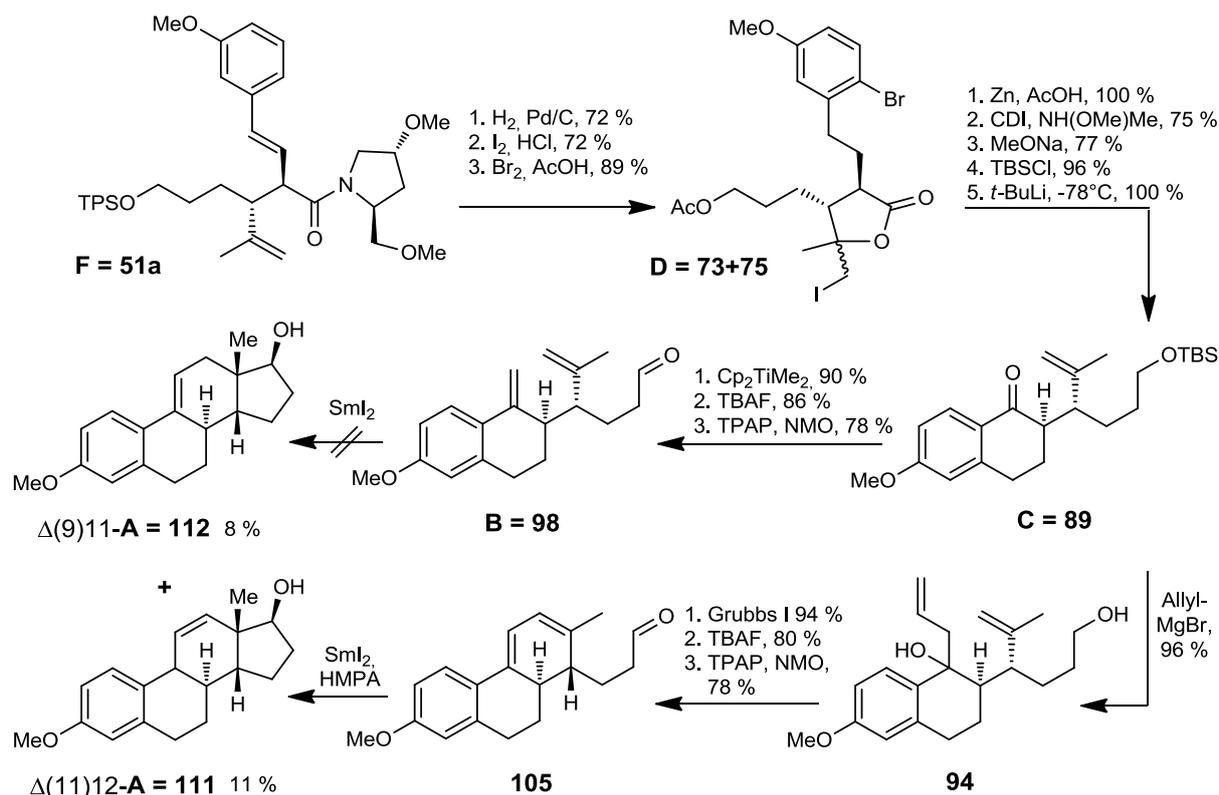


Abbildung 3.4 Weitere Schritte in der Steroidsynthese

Die Steroidsynthese konnte in dieser Arbeit entsprechend des Synthesepfades von Kapitel 1.7 entscheidend voran gebracht und schließlich, wie in Abbildung 3.4 gezeigt, abgeschlossen werden. Die selektive Bromierung des Aromaten konnte nach der Aza-Claisen Umlagerung am Iodlacton durchgeführt werden. Nach Öffnung der Iodlactone **73** und **75** konnte die erhaltene Säurefunktion zum Weinrebamid transformiert werden. Der Austausch der Schutzgruppe des primären Alkohols ermöglichte den B-Ringschluss zum Tetralon **89**. Die Funktionalisierung der Tetraloncarbonylgruppe gelang mit dem Petasis-Reagenz und dem Allyl-Grignard-Reagenz. Die Metathesereaktion konnte mit dem Grubbs-I-Katalysator bei gleichzeitiger Eliminierung des Alkohols durchgeführt werden. Die nachfolgenden Silylabspaltungen wurden in guten Ausbeuten realisiert und die Oxidation der beiden Alkohole gelang mit TPAP/NMO. Die radikalische Cyclisierung von **98** fand nicht mit der gewünschten Regioselektivität statt. Dagegen konnte **105** mit Samariumdiiodid zum C/D-*cis*-Östradiolderivat **112** und **111** umgesetzt werden. Die Cyclisierungsreaktion kann sicherlich noch optimiert werden um die

Ausbeute und die Selektivität der Reaktion zu verbessern. Die zusätzliche Doppelbindung von **112** kann genutzt werden um die C11-Position des Östradiolderivats zu funktionalisieren. Die Anzahl der Stufen und die Ausbeuten zur Berechnung der Gesamtausbeute des $\Delta^9(11)$ -Methylöstradiol **112** unterscheiden sich je nach Wahl des Auxiliars. Die höchste Ausbeute wurde mit dem 4-Methoxy-2-methoxymethylpyrrolidin **1a** als Auxiliar erhalten. Somit konnte das $\Delta^9(11)$ -Methylöstradiol **112** ausgehend vom Butandiol in 19 linearen Stufen mit einer Gesamtausbeute von 0.6 % hergestellt werden. Die konvergente Gesamtausbeute beträgt 0.2 % und umfasst 28 Stufen. Das $\Delta^{11(12)}$ -Methylöstradiol **111** konnte in 19 linearen Stufen (0.8 %) und 28 konvergenten Stufen (0.3 %) hergestellt werden.

Nach der erfolgreichen Totalsynthese der Modellverbindung können nun verschiedene Positionen des Steroidgerüsts funktionalisiert werden.

Um die wichtige 11-Position des Steroids zu substituieren kann die Allylierung des Tetralons **89** mit substituierten Allylorganen anstelle des symmetrischen Allylmagnesiumchlorids durchgeführt werden. Hierbei wird es schwierig sein, die Regioselektivität der Grignard-Addition zu steuern. Alternativ kann die Doppelbindung des Östradiolderivats **112** zum Funktionalisieren von C-11 genutzt werden, wie in Abbildung 3.5 gezeigt. Hierfür kann die Doppelbindung hydroboriert werden und die Alkylboronsäure anschließend in einer Suzuki Reaktion¹⁵³ gekuppelt werden. Die zweite vorgestellte Sequenz sieht eine Epoxidierung¹⁵⁴ der Doppelbindung vor. Im Anschluss kann das Epoxid mit einem Grignard-Reagenz regioselektiv geöffnet werden. Die Alkoholfunktion könnte eventuell sehr schnell eliminieren, da die entstehende Doppelbindung mit dem A-Ring-Aromaten in Konjugation stehen würde. Nach reduktiver Desoxygenierung oder Hydrierung der Doppelbindung würde ebenfalls das an C-11 arylierte Material erhalten werden.

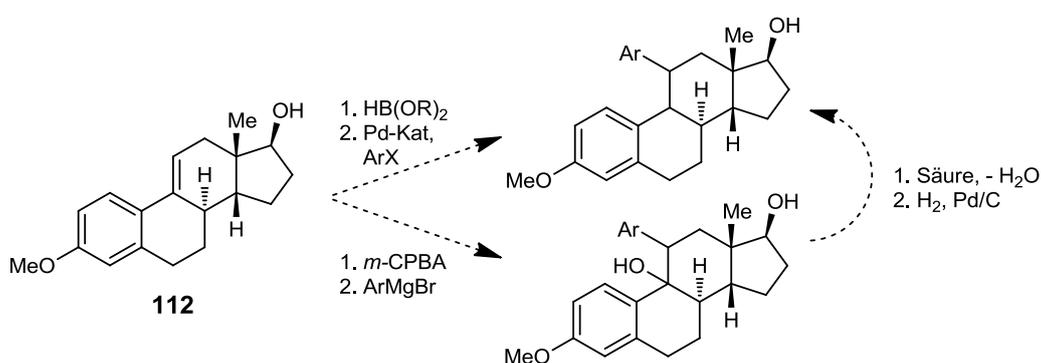


Abbildung 3.5 Möglichkeiten zur Funktionalisierung von **112**

Mit dem von A. Härter und V. Sojka entwickelten Säurefluorid **G-5** kann am C-6-Atom des Steroids eine Hydroxylgruppe erhalten werden, wie in Abbildung 3.6 dargestellt. Nach der erfolgreichen Enoletherspaltung des Umlagerungsprodukts fehlen die Reduktion der Carbonylgruppe und das Blockieren der beiden Alkoholfunktionen. Danach sollte es möglich sein den B-Ring des Steroids mit *tert*-Butyllithium zu schließen und das Steroid analog zu dem Syntheseweg in Abbildung 3.4 fertig zu stellen.

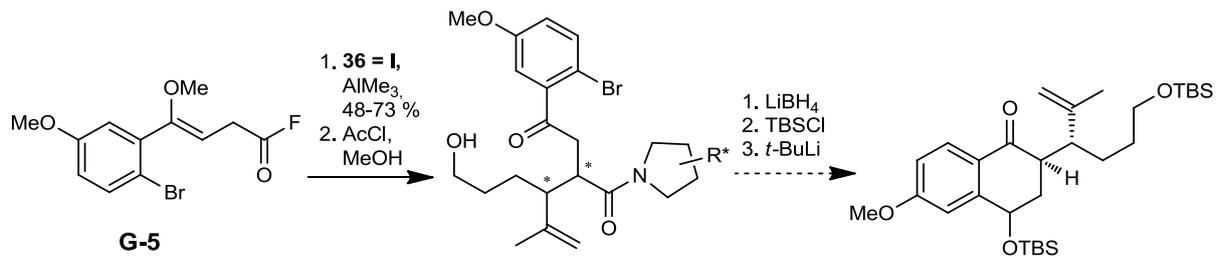


Abbildung 3.6 Funktionalisierung der 6-Position des Steroids

Um die Positionen 15 und 16 des Steroids zu funktionalisieren kann in der Synthese des Allylalkohols anstelle von 1,4-Butandiol Äpfelsäure eingesetzt werden. Nach Reduktion der Säuregruppen¹⁵⁵, kann das Triol entweder als 5-Ring-Acetonid¹⁵⁶ oder als 6-Ring-Benzylidenacetal¹⁵⁷ geschützt werden. Wird das 5-Ring Acetonid in die Synthese eingesetzt, kann die 16 Position des Steroids derivatisiert werden; mit dem Benzylidenacetal erhält die 15 Position eine Hydroxylgruppe. Analog zur Synthese des Allylalkohols **35 = J** kann der freie Alkohol oxidiert und in einer Grignard Reaktion mit 2-Propenylmagnesiumbromid umgesetzt werden. Nach erfolgreicher Synthese erhalten die Steroidpositionen 15 oder 16 über diese *ex chiral pool* Synthese eine stereo-definierte Hydroxylfunktion, die vielfältig transformiert werden kann.

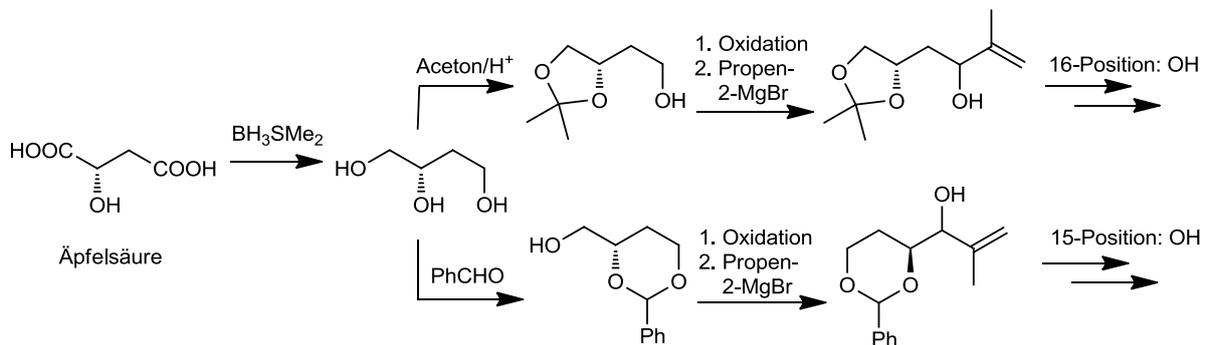


Abbildung 3.7 Funktionalisieren der Steroidpositionen 15 oder 16

Zu Beginn der Synthese sollte die TPS-Schutzgruppe des primären Alkohols gegen eine noch stabilere Schutzgruppe ausgetauscht werden. Die Auswahl an Schutzgruppen, die unter sauren, basischen und hydrogenolytischen Bedingungen stabil sind, ist sehr klein. Die Stabilität des *tert*-Butylethers als Schutzgruppe ist im Sauren höher, er kann bei sehr niedrigem pH-Wert abgespalten werden. Alternativ kann der Alkohol als 2,4,6-Trimethylbenzoat blockiert werden. Dieser Ester zeigt eine hohe Stabilität im Sauren ebenfalls bis pH 1 und im Basischen. Er ist stabil gegenüber Lithiumorganen und Hydrierungsbedingungen und kann mit Lithiumaluminiumhydrid reaktiv abgespalten werden¹⁰⁹. Eine weitere Möglichkeit ist durch die Verwendung des *p*-Methoxybenzylethers (PMB-Ether) als Schutzgruppe gegeben. Die PMB-Gruppe gilt als sehr stabile Schutzgruppe, die nur durch drastische Hydrierungsbedingungen abgespalten werden kann und wahrscheinlich die Hydrierung der Styryldoppelbindung übersteht. Sie kann jedoch auch oxidativ mit Iod oder Brom abgespalten werden und ist labil gegenüber essigsaurem Milieu. Ob sie von Vorteil gegenüber der

Silylschutzgruppe ist, bleibt somit fraglich, zumal Halogenierungs- und saure Reaktionsbedingungen im Rahmen der Iodlacton-Funktionalisierung verwendet werden.

Insgesamt bietet die hier entwickelte Steroidsynthese zahlreiche Variationsmöglichkeiten. Die Synthese von definiert substituierten Derivaten kann auf dieser Arbeit aufbauen.

4. Experimenteller Teil

4.1. MATERIAL UND METHODEN

4.1.1. Analytik

4.1.1.1. ¹H-NMR-Spektroskopie

Alle Proben wurden an Spektrometern der Firma Bruker bei Raumtemperatur gemessen. Zum Einsatz kamen die Geräte AM 300 (300.1 MHz), AV 400 (400.4 MHz), ARX 400 (400.1 MHz) und AV600 (600.1 MHz). Das verwendete deuterierte Lösungsmittel ist mit dem jeweiligen Spektrum in Klammern angegeben. Die chemische Verschiebung (δ) ist eine dimensionslose, charakteristische Größe. Sie bezieht sich auf das Resonanzsignal des Lösungsmittels ($\text{CDCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$, $\text{CD}_2\text{Cl}_2 = 5.32 \text{ ppm}$, $\text{CD}_3\text{OD} = 4.84 \text{ ppm}$ oder $\text{DMSO-D}_6 = 2.50 \text{ ppm}$) und wird in ppm angegeben. Bei der Beschreibung der Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, p = Pentett/Quintett, sext = Sextett, sept = Septett und m = Multiplett, br = verbreitertes Signal. Aufgelöste Kopplungsmuster sind durch aufeinanderfolgende Abkürzungen beschrieben (z.B. dd = Dublett vom Dublett, dt = Dublett vom Triplett). Bei zentrosymmetrischen Signalen ist der Signalschwerpunkt, bei Multipletts der Resonanzbereich angegeben. Die Kopplungskonstanten ${}^nJ_{XY}$ sind in Hz angegeben. Dabei steht n für die Anzahl der Bindungen zwischen den koppelnden Kernen XY. ${}^2J_{HH}$ (n = 2) gibt die geminale Kopplung und ${}^3J_{HH}$ (n = 3) die vicinale Kopplung an. ${}^4J_{HH}$ (n = 4) steht für eine Fernkopplung. Die Zuordnung der Signale zu den Protonen erfolgt über deren Nummerierung, welche mit den entsprechenden Spektren angegeben ist. Zur sicheren Zuordnung wurden bei komplexeren ¹H-NMR-Spektren COSY, HSQC, HMBC und/oder NOESY-Spektren aufgenommen. Die Spektren der Amide weisen zum Teil einen doppelten Signalsatz vor. Der zweite Signalsatz ist, falls erkennbar, in [] angegeben.

4.1.1.2. ¹³C-NMR-Spektroskopie

Die ¹³C-NMR-Spektren wurden mit AV600 (150.9 MHz), ARX 400, AV 400 (100.6 MHz) oder AM 300-Spektrometern (75.4 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Die Spektren sind alle ¹H-breitbandentkoppelt und zur eindeutigen Zuordnung wurden zusätzlich DEPT-, HSQC- und/oder HMBC-Spektren aufgenommen. Für die Messung wurden die Substanzen in der Regel in Deuteriochloroform gelöst. Die chemische Verschiebung (δ) ist ebenfalls in ppm angegeben. Sie bezieht sich auf das Resonanzsignal des Lösungsmittels (CDCl_3 , (t) = 77.0 ppm, CD_2Cl_2 , (p) = 54.0 ppm, CD_3OD (sept) = 49.0 ppm und DMSO-D_6 (sept) = 39.43). Die Zuordnung der Signale erfolgt ebenfalls gemäß der Nummerierung des Moleküls.

4.1.1.3. Massenspektrometrie

Die Massenspektren wurden an den Geräten MAT 95 der Firma Finnigan (FD-Modus) und QTOF Ultima 3 der Firma Waters Micromasses (ESI-Modus) durchgeführt. Angegeben sind jeweils die physikalischen Masse/Ladungsverteilungen (m/z -Werte) der Molekülkationen. Der Molekülpeak ist mit M^+ gekennzeichnet. Die Bedingungen der Messungen, wie Temperatur und Art der Ionisierung, ist den analytischen Daten zu entnehmen.

4.1.1.4. Infrarotspektren

Infrarot-Spektren wurden mit einem Fourier Transform Infrarotspektrometer (FT/IR-400plus) mit der „single reflection horizontal ATR“ (ZnSe-Kristall) Einheit der Firma Jasco aufgenommen und mit dem Jasco Spectra Manager für Windows ausgewertet. Die Wellenzahlen ($\tilde{\nu}$) der Absorptionsbande wurden in cm^{-1} angegeben. Für die Charakterisierung der Bandenintensität wurden die folgenden Abkürzungen verwendet: s = stark (strong), m = mittel (medium), w = schwach (weak), br = breit (broad).

4.1.1.5. Elementaranalysen

Die Elementaranalysen zur Bestimmung des Gehalts an Wasserstoff, Kohlenstoff und Stickstoff einer synthetisierten Verbindung wurden mit einem varioEL der Firma Foss-Heraeus durchgeführt. Während die Vermessung von Feststoffen sehr gute Resultate liefert, zeigen die Elementaranalysen von öligen Substanzen zum Teil starke Abweichungen vom erwarteten Wert. Der Grund hierfür liegt wahrscheinlich bei in den Ölen enthaltenen Lösungsmittelresten. Die abweichenden Werte sind trotzdem mit den jeweiligen Substanzen angegeben.

4.1.1.6. Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden mit einem Elektrothermal Schmelzpunktbestimmungsgerät IA 9100 gemessen. Literaturwerte sind, falls bekannt, mit den jeweiligen Schmelzpunkten angegeben. Die Angabe des Literaturzitats erfolgt als Nummer in eckigen Klammern [] und verweist auf die Zitatnummer im Literaturverzeichnis.

4.1.1.7. Polarimetrie

Drehwerte wurden mit einem Polarimeter des Typs 241 der Firma Perkin-Elmer bestimmt. Als Lösungsmittel wurde Uvasol-Methylenchlorid verwendet. Für die gewünschte Konzentration wurde eine exakte Einwaage von etwa 20 mg Substanz mit 2.0 mL Uvasol aufgefüllt. Die genauen Konzentrationen (in g/100 mL) und die Messtemperatur sind mit den Drehwerten in Klammern angegeben. Die Drehwerte wurden mit einer Halogenlampe bei den Wellenlängen $\lambda = 578 \text{ nm}$ und $\lambda = 546 \text{ nm}$ bestimmt und mit Hilfe der Drude Gleichung auf die Natrium-D-Linie (589 nm) extrapoliert. Der spezifische Drehwert berechnet sich wie folgt:

$$[\alpha]_D = \frac{\alpha[589] \cdot 100}{c \cdot d}$$

$$\alpha[589] = \frac{A \cdot \alpha[546]}{A + 1.3727}$$

$$A = \frac{\alpha[578]}{\alpha[546] - \alpha[578]}$$

$[\alpha]_D$ = spezifischer Drehwert

D = Natrium D-Linie ($\lambda = 589.3 \text{ nm}$),

$\alpha[\lambda]$ = gemessener Drehwert in °

λ = Wellenlänge in nm

c = Konzentration in g/100 mL

d = Küvettenlänge (1 dm)

Literaturwerte sind, falls bekannt, mit den Drehwerten angegeben. Die Quellenangabe erfolgt als Nummer in eckigen Klammern [] und verweist auf die Zitatnummer im Literaturverzeichnis.

4.1.2. Chromatografie

4.1.2.1. Dünnschichtchromatografie

Für die Dünnschichtchromatografie wurden Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien 60 F254 der Firma Merck benutzt. Die Detektion der Substanz erfolgte durch Fluoreszenz Auslöschung bei 254nm und mittels Anfärben mit Färbereagenzien.

Färbereagenz	Zubereitung	Anwendung
Iod	Eine verschließbare Kammer mit wenigen Kristallen Iod und Kieselgel	Sehr viele organische Verbindungen
Kaliumpermanganat	KMnO ₄ (0.05 % in Wasser)	Leicht oxidierbare Substanzen, halogenierte Substanzen färben langsam
Bromkresolgrün	40 mg Bromkresolgrün, 100 mL Ethanol, 0.1 N NaOH zugeben, bis sich die Lösung eben violett färbt.	Indikator für Säuren (gelb) und Basen (blau)
Ninhydrin	0.32 g Ninhydrin, 100 mL <i>n</i> -Butanol, 3 mL Eisessig, DC-Karte nach Eintauchen erhitzen	Amine, Aminosäuren, Aminozucker
Vanillin	1) 5 mL konz. H ₂ SO ₄ in 100 mL Ethanol, 2) 1 g Vanillin in 100 mL Ethanol. DC-Karte nach dem Eintauchen erhitzen	Amine, Amide
Schlittlers	3 mL Hexachlorplatinssäure (10 % in Wasser), 100 mL Wasser, 45 mL KI (10 % in Wasser)	Amine, Amide
Seebach	1 g CeSO ₄ , 2.5 g Phosphormolybdänsäure, 8 mL konz. H ₂ SO ₄ , auf 100 mL mit Wasser auffüllen. DC-Karte nach dem Eintauchen erhitzen	Steroide, Terpene, Alkaloide, Aromaten, sehr empfindliche Methode

Anisaldehyd	1 mL Anisaldehyd, 2 mL konz. H ₂ SO ₄ , 100 mL Eisessig, DC-Karte nach dem Eintauchen erhitzen	Zucker Steroide, Terpene, Phenole, halogenhaltige Verbindungen färben schwach
-------------	--	---

4.1.2.2. Säulenchromatografie

Für die präparative Säulenchromatografie von Substanzen wurde als stationäre Phase Kieselgel der Firma Macherey-Nagel mit einer Korngröße von 0.040-0.063 mm (MN Kieselgel 60 M) verwendet. Als Eluent dienten Lösungsgemische, die bei den jeweiligen Aufreinigungen angegeben sind. Ihr Mischungsverhältnis wurde so gewählt, dass der R_f -Wert der zu trennenden Substanz unter 0.35 lag. Amine mit einem konzentrationsabhängigen R_f -Wert wurden unter Zusatz von 1 % Triethylamin zum Laufmittel aufgetrennt.

4.1.2.3. HPLC

Die HPLC-Trennungen wurden mit Modulsystemen der Firma Knauer (Pumpe 64, UV- und RI-Detektoren, Schreiber), Waters/Millipore (Injektionssystem U6K9) durchgeführt. Die für die analytischen und präparativen Trennungen verwendeten Säulen sind in der Tabelle angegeben. Das Säulenmaterial, Lösungsmittel, Flow und Druck sind bei den jeweiligen Trennungen angegeben. RT = Retentionszeit, k = Retentionsfaktor = $(RT - t_0)/t_0$, t_0 = Totzeit.

Säulenmaterial	Korngröße	Hersteller	ID (a= analytisch, p = präparativ)
Gemini-NX C18 110Å	5 µm	Phenomenex	4.6x250 mm (a) 30x250 mm (p)
Polygosil 60	5 µm	Macherey-Nagel, Wini	32x237 mm (p)
Nucleosil 50	5 µm	Macherey-Nagel	4.0x250 mm (a) 32x238 mm (p)
Nucleosil 100	7 µm	Macherey-Nagel	4.0x250 mm (a) 32x237 mm (p)
Chirobiotic-V	5 µm	Astec	4.6x250 mm (a)
	10 µm		32x215 mm (p)

4.1.3. Präparative Verfahren und Reagenzien

4.1.3.1. Lösungsmittel und verwendete Reagenzien

Die Lösungsmittel **Toluol**, **Acetonitril**, **Diethylether**, **Dichlormethan** und **Tetrahydrofuran** wurden mit Hilfe der Lösungsmitteltrocknungsanlage (MB SPS-800) von MBraun getrocknet.

Methanol p.a., **Ethanol** p.a., **DMSO** über Molsieb, **Methanol** über Molsieb sind in ausreichender Reinheit kommerziell erhältlich. Welcher Reinheitsgrad des Methanols benutzt wurde, ist den entsprechenden Synthesevorschriften zu entnehmen.

Xylol wurde getrocknet, indem es über Natrium mit Benzophenon als Indikator unter Reflux erhitzt und anschließend bei Normaldruck destilliert wurde.

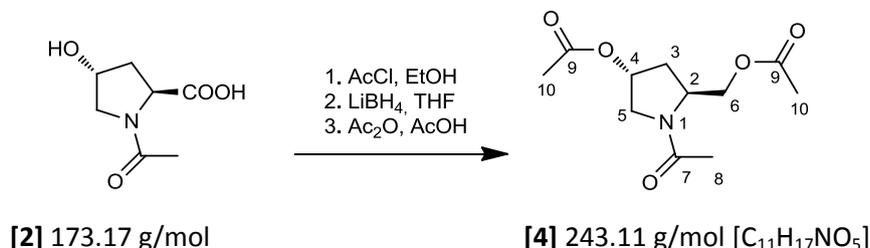
Die Substanzen wurden an der Ölpumpe getrocknet oder durch azeotrope Destillation mit Dichlormethan oder Toluol getrocknet.

Ausgangsmaterialien wurden von den Firmen Acros, Aldrich, Fluka, Janssen, Merck und ABCR-Feinchemikalien bezogen.

4.1.3.2. Präparative Methoden

Alle Reaktionen in nicht-wässrigem Medium wurden unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die Reaktionsapparatur wurde dazu unter Vakuum mit einer Heizpistole ausgeheizt und nach dem Abkühlen mit Argon belüftet. Es wurde mit Magnetrührkern gerührt soweit nicht anders angegeben.

4.2. SYNTHESEVORSCHRIFTEN

4.2.1. Auxiliarsynthesen ausgehend von *N*-Acetyl-4-hydroxyprolin4.2.1.1. (2*S*,4*R*)-*N*-Acetyl-4-acetoxy-2-(acetoxymethyl)pyrrolidin **4**

(2*S*,4*R*)-*N*-Acetyl-4-hydroxyprolin **2** (1.0 g, 5.78 mmol, 1.0 Äq.) in Ethanol (p.a., 20 mL) wurde über Nacht mit Acetylchlorid (0.4 mL, 4.41 mmol, 0.76 Äq.) unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das hellgelbe Öl ohne weitere Aufarbeitung in die nachfolgende Reduktion eingesetzt. Hierzu wurde der Ester **3** in THF (23 mL) auf 0°C gekühlt, bevor das Lithiumborhydrid (652 mg, 30.06 mmol, 5.2 Äq.) im Argon-Gegenstrom zugegeben und die Reaktion über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde. Zum Vernichten des überschüssigen Reduktionsmittels wurden Methanol (8 mL) und Acetylchlorid (2 mL) langsam unter Eiskühlung zugegeben. Nachdem die Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurden, erhielt man einen weißen klebrigen Feststoff. Um eine Extraktion dieser sehr polaren Substanz **5** zu ermöglichen, wurde sie acetyliert: Das Diol **5** wurde in Essigsäure (13 mL) unter Zusatz von Essigsäureanhydrid (5 mL, 5.9 g, 57.8 mmol, 10 Äq.) über Nacht bei 70 °C gerührt. Danach wurde die Essigsäure im Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit NaHCO₃-Lösung (ges.) gewaschen. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt konnte säulenchromatografisch an Kieselgel (100 g, EE/PE 5:1) gereinigt werden. Es wurden 1.1 g (4.52 mmol, 78.3 % d. Theo.) des Esters **4** als hellgelbes Öl mit fruchtigem Geruch isoliert.

R_f = 0.24 (EE) Ninhydrin, Iod.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 2.00 (s, 6H, H-10), 2.01 (s, 3H, H-8), 2.11 (m, 1.7H, H-3), 2.21 (m, 0.3H, H-3), 3.47 (dd, ³J_{HH} = 3.3 Hz, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 0.7H, H-6), 3.71 (dd, ³J_{HH} = 5.8 Hz, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 0.7H, H-6), 3.87 (m, 0.6H, H-6), 3.99 (dd, ³J_{HH} = 5.8 Hz, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 0.3H, H-5), 4.07 (dd, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 0.3H, H-5), 4.15 (dd, ³J_{HH} = 3.2 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 0.7H, H-5), 4.21 (m, 0.3H, H-4), 4.27 (dd, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 0.7H, H-5), 4.40 (m, 0.7H, H-4), 5.24 (m, 0.7H, H-2), 5.27 (m, 0.3H, H-2).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 20.75, 20.85 [20.64, 21.40] (C-10), 22.79 [22.11] (C-8), 33.47 [35.27] (C-3), 53.26 [50.73] (C-6), 54.05 [55.20] (C-4), 64.14 [65.25] (C-5), 72.31 [71.32] (C-2), 169.50 (C-7), 170.46, 170.49 [170.35] (C-9).

IR (ü (cm⁻¹)): 2949 (m), 1735 (s), 1645 (s), 1415 (s), 1365 (m), 1223 (b), 1025 (s), 968 (w).

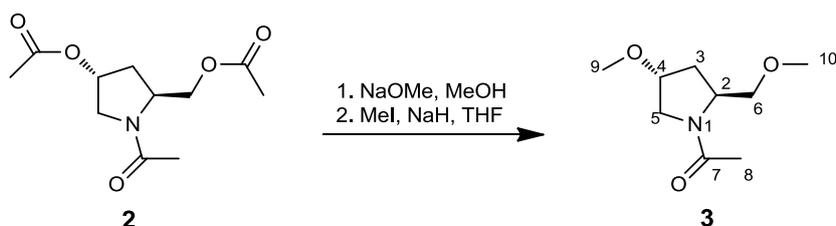
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $C_{11}H_{17}NO_5^{23}Na$ berechnet: 266.1004, gefunden: 266.1001.

EA berechnet: C 54.31 %, H 7.04 %, N 5.76 % gefunden: C 53.71 %, H 7.96 %, N 6.41 %

$[\alpha]_D = -24.3^\circ$ ($c = 1.53$, $23^\circ C$) Literatur: $[\alpha]_D = -35.4^\circ$ ($c = 1.01$, $23^\circ C$, CH_2Cl_2) [83].

Bekannte Substanz [83].

4.2.1.2. (2S,4R)-N-Acetyl-4-methoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin 6



[4] 243.11 g/mol

[6] 187.12 g/mol [$C_9H_{17}NO_3$]

Das Diacetat **4** (5.60 g, 23.14 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (p.a., 350 mL) wurde mit Natriummethanolat (30 % in Methanol, 1.3 mL, 7.0 mmol, 0.3 Äq.) bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Zum Entfernen des Natriummethanolats wurde die Reaktionslösung über den Ionenaustauscher Amberlite IRC 50 filtriert bis ein neutraler pH erreicht war. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand erneut in Methanol gelöst und filtriert um Überreste des Ionenaustauschers zu entfernen. Das Produkt **5** wurde durch mehrfaches Lösen und Unter-Vakuum-Entfernen von Dichlormethan und Toluol getrocknet. Für die anschließende Methylierung wurde das Diol **5** mit Hilfe eines Ultraschallbades in THF (110 mL) gelöst (1h). Zum Aktivieren wurde das Natriumhydrid (4.63 g, 115.7 mmol, 5 Äq. 60 % in Mineralöl) zweimal mit Hexan gewaschen. Zum Natriumhydrid wurde die Lösung des Diols und Methyljodid (7.2 mL, 115.7 mmol, 5 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung langsam (evtl. starke Gasentwicklung) auf $80^\circ C$ erwärmt (2h). Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wurden $NaHCO_3$ -Lösung (ges., 20 mL) und Wasser (100 mL) zugegeben und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (1x) und mit Dichlormethan (5x) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung der Substanz durch Kugelrohrdestillation im Hochvakuum ($110^\circ C$, 5.2×10^{-2} bar) wurden 2.65 g (14.2 mmol, 61.7 % d. Theo.) des Produkts **6** als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.21$ (EE/ CH_2Cl_2 1:3) Vanillin, Iod.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, COSY) δ [ppm]: 2.00 (ddd, $^3J_{HH} = 0.8$ Hz, $^3J_{HH} = 5.6$ Hz, $^2J_{HH} = 13.1$ Hz, 1H, H-3), 2.04 [2.11] (s, 3H, H-8), 2.17 (ddd, $^3J_{HH} = 4.8$ Hz, $^3J_{HH} = 5.8$ Hz, $^2J_{HH} = 13.1$ Hz, 1H, H-3), 3.31 (s, 3H, H-9 oder H-10), 3.32 (s, 3H, H-9 oder H-10), 3.35-3.43 (m, 2H, H-5), 3.61-3.66 (m, 1.5H, H-6), 3.88 (dd, $^3J_{HH} = 3.5$ Hz, $^2J_{HH} = 12.7$ Hz, 0.5H, H-6), 4.09 (m, 1H, H-4), 4.31 [4.01] (m, 1H, H-2).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, HSQC) δ [ppm]: 22.89 [21.54] (C-8), 33.38 [35.50] (C-3), 53.20 [49.92] (C-5 oder 6), 55.49 [56.71] (C-2), 56.64 [56.62], 58.99 [59.10] (C-9, C-10), 72.69 [74.87] (C-5 oder C-6), 78.72 [77.81] (C-4), 169.37 [169.73] (C-7).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 2922 (b), 2853 (s), 1658 (s), 1460 (s), 1377(s), 1200 (b), 1146 (b), 722 (s), 637 (s).

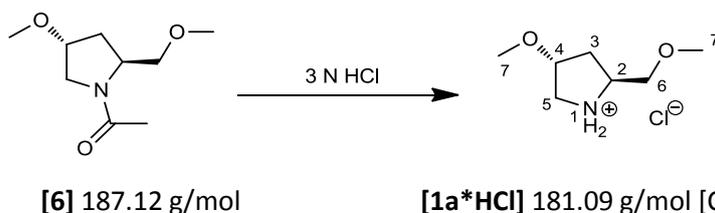
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $C_9H_{17}NO_3^{23}Na$ berechnet: 210.1106, gefunden: 210.1114.

EA berechnet: C 57.73 %, H 9.15 %, N 7.48 % gefunden: C 55.56 %, H 9.68 %, N 7.39 %.

$[\alpha]_D = -42.7^\circ$ ($c = 0.98$, $23^\circ C$) Literatur: $[\alpha]_D = -43.4^\circ$ ($c = 1.09$, $23^\circ C$, CH_2Cl_2) [83].

Bekannte Substanz [83].

4.2.1.3. (2S,4R)-4-Methoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin Hydrochlorid **1a*HCl**



Das Amid **6** (3.27 g, 17.5 mmol) wurde in 3N Salzsäure gelöst (200 mL) und 15 Stunden unter Reflux erhitzt. Das Amin war zu polar um aus wässriger Phase extrahiert werden zu können. Deshalb wurde die Salzsäure am Rotationsverdampfer entfernt. Es konnten 3.13 g (17.3 mmol, 98.2 % d. Theo.) des Hydrochlorids **1a*HCl** erhalten werden, welches im Kühlschrank auskristallisierte.

R_f = zu polare Substanz

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 1.92 (ddd, $^3J_{HH} = 4.3$ Hz, $^3J_{HH} = 10.7$ Hz, $^2J_{HH} = 13.9$ Hz, 1H, H-3), 2.32 (dd, $^3J_{HH} = 6.61$ Hz, $^2J_{HH} = 13.9$ Hz, 1H, H-3), 3.38 (s, 3H, H-7), 3.43 (m, 2H, H-6), 3.46 (s, 3H, H-7), 3.55 (dd, $^3J_{HH} = 7.16$ Hz, $^2J_{HH} = 10.7$ Hz, 1H, H-5), 3.72 (dd, $^3J_{HH} = 3.28$ Hz, $^2J_{HH} = 10.7$ Hz, 1H, H-5), 3.97 (m, 1H, H-2), 4.20 (m, 1H, H-4).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 33.48 (C-3), 51.18 (C-6), 56.93 (C-7), 59.40 (C-7), 59.46 (C-2), 71.73 (C-5), 80.18 (C-4).

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD , COSY) δ [ppm]: 1.81 (m, 1H, H-3), 2.18 (m, 1H, H-3), 3.25 (s, 3H, H-7), 3.30 (m, 2H, H-6), 3.33 (s, 3H, H-7), 3.49 (m, 1H, H-5), 3.60 (m, 1H, H-5), 3.85 (m, 1H, H-2), 4.09 (m, 1H, H-4).

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD , HSQC, HMBC) δ [ppm]: 33.43 (C-3), 51.13 (C-6), 56.88 (C-7), 59.34 (C-7), 59.41 (C-2), 71.68 (C-5), 80.13 (C-4).

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 3747 (b), 3593 (b), 3082 (b), 2889 (s), 2851 (s), 2758 (b), 2360 (s), 1100 (s), 1039 (s), 979 (b).

MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (%): 145.0 (4) [M], 146 (12) [MH^+], 328 (100) [M_2HClH^+], 329 (95) [$M_2HClH^+_2$], 509 (10) [$M_3(HCl)_2$], 510 (18) [$M_3(HCl)_2H^+$], 511 (13) [$M_3(HCl)_2H^+_2$].

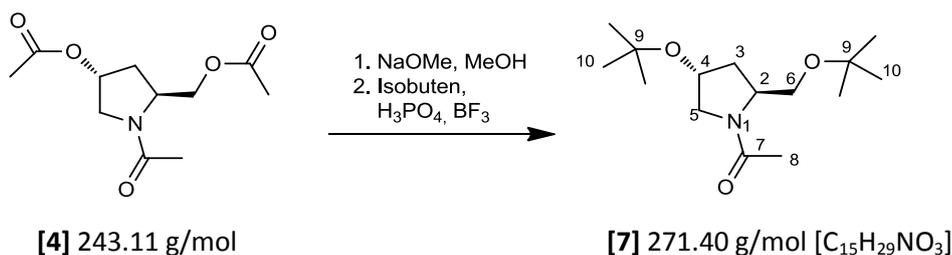
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung $C_7H_{16}NO_2$: berechnet: 146.1181, gefunden: 146.1194.

EA berechnet: C 46.28 %, H 8.88 %, N 7.71 % gefunden: C 42.48 %, H 9.75 %, N 7.22 %.

Schmelzpunkt: $82^\circ C$ (auskristallisiert aus Substanz).

$[\alpha]_D = +10.5^\circ$ ($c = 0.95$, $23^\circ C$).

Literaturbekannte Substanz [89]

4.2.1.4. (2*R*,4*S*)-*N*-Acetyl-4-*tert*-butoxy-2-(*tert*-butoxymethyl)pyrrolidin 7

Das Diacetat **4** (1.53 g, 6.30 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (100 mL) wurde mit Natriummethanolat (30 % in Methanol, 0.35 mL, 1.89 mmol, 0.3 Äq.) 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zum Entfernen des Natriummethanolats wurde die Reaktionslösung über den Ionenaustauscher Amberlite IRC 50 filtriert bis ein neutraler pH erreicht war. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand erneut in Methanol gelöst und filtriert um Überreste des Ionenaustauschers zu entfernen. Das Produkt wurde durch mehrfaches Lösen und Unter-Vakuum-Entfernen von Dichlormethan und Toluol getrocknet.

In einem Mikrowellengefäß à 10 mL wurde das Diol **5** (1.0 g, 6.30 mmol) in Dichlormethan (5 mL) vorgelegt und mit einer Eis-Kochsalz-Mischung auf -10°C gekühlt. Es wurde flüssiges Isobuten (5 mL, nach TK-Kühlung der Druckflasche auf -25°C) zugeben und das Druckgefäß verschlossen. Anschließend wurden 0.24 mL Bortrifluorid und 1 mL konz. Phosphorsäure (Herstellung: 0.4 g P₂O₅ auf 1.1 g H₃PO₄) mit einer Spritze durch das Septum zugegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Druck wurde durch Einstechen des Septums abgelassen, die Lösung durch Zugabe von wenig Na₂CO₃-Lösung (ges.) neutralisiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan (4x) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde an 50 g Kieselgel (Essigester) und mittels Kugelrohrdestillation (3.8 x 10⁻² mbar, 110°C) gereinigt, wobei 0.2 g (0.74 mmol, 11.7 % d. Theo.) des di-*tert*-Butylethers **7** als farblose Flüssigkeit erhalten wurden.

R_f = 0.38 (EE) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY) δ[ppm]: 1.11 [1.14] (s, 9H, H-10), 1.15 [1.16] (s, 9H, H-12), 1.83 (ddd, ³J_{HH} = 9.0 Hz, ³J_{HH} = 9.0 Hz, ²J_{HH} = 12.4 Hz, 1H, H-3), 1.98 [2.07] (s, 3H, H-8), 2.05 (m, 1H, H-3), 3.11 [3.33] (dd, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ²J_{HH} = 10.0 Hz, 1H, H-5), 3.26 (dd, ³J_{HH} = 2.6 Hz, ²J_{HH} = 9.4 Hz, 1H, H-6), 3.61 (dd, ³J_{HH} = 3.9 Hz, ²J_{HH} = 9.4 Hz, 1H, H-6), 3.62 [3.78] (dd, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ²J_{HH} = 9.9 Hz, 1H, H-5), 4.24 [3.97] (m, 1H, H-2), 4.57 [4.37] (m, 1H, H-4).

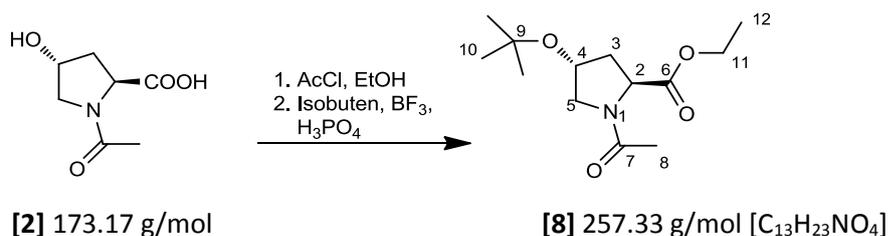
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 22.70 [21.62] (C-8), 27.45 [27.30] (C-10), 28.27 [28.18] (C-12), 36.61 [37.55] (C-3), 54.82 [54.45] (C-5), 56.32 [57.60] (C-2), 62.43 [52.88] (C-6), 69.82 [68.62] (C-4), 72.58, 73.49 [73.09, 74.13] (C-9, C-11), 169.15 [169.39] (C-7).

IR (ũ (cm⁻¹)): 3564 (b), 2972 (s), 2862 (m), 1748 (w), 1644 (s), 1416 (s), 1390 (s), 1363 (s), 1233 (m), 1193 (s), 1082 (b), 1023 (m), 959 (w), 902 (m), 875 (m), 805 (w), 747 (w), 620 (w), 608 (w).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₂H₂₃NO₃ berechnet: 294.2045, gefunden: 294.2058.

EA berechnet: C 66.38 %, H 10.77 %, N 5.16 % gefunden: C 63.66 %, H 12.28 %, N 6.72 %.

[α]_D = -33.9° (c = 1.00, 24°C).

4.2.1.5. (2*S*,4*R*)-*N*-Acetyl-4-*tert*-butoxy-2-(ethoxycarbonyl)pyrrolidin **8**

Das (2*S*,4*R*)-*N*-Acetyl-4-hydroxyprolin **2** (2.58 g, 14.91 mmol) wurde in Ethanol (p.a., 20 mL) über Nacht mit Acetylchlorid (0.8 mL, 11.33 mmol, 0.76 Äq.) unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das hellgelbe Öl ohne weitere Aufarbeitung in die nachfolgende *tert*-Butylierung eingesetzt.

Die Isobutenflasche wurde im Tiefkühler auf -25°C gekühlt. Je 2.5 mL des nun flüssigen Gases wurden auf sechs Mikrowellen-Gefäße à 10 mL verteilt, welche ihrerseits mit drucksicherem Septum verschlossen wurden. Nach Kühlung der Mikrowellen-Gefäße auf 0°C wurde 1-Acetyl-4-hydroxyprolinethylester **3** (3.0 g, 14.91 mmol) in Dichlormethan (30 mL) gelöst und gleichmäßig mit Hilfe einer Spritze auf die sechs Gefäße verteilt. Zusätzlich wurden BF₃ Etherat (0.12 mL) und konz. H₃PO₄ (0.05 mL, Herstellung: 0.4 g P₂O₅ gelöst in 1.1 g H₃PO₄) als Katalysator in jedes Mikrowellen-Gefäß gegeben. Die Reaktionsmischungen wurden anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit NaHCO₃-Lösung (ges.) und Wasser neutralisiert und die wässrige Phase mit Essigester (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Trennung vom Edukt mit Hilfe einer Kieselgelsäule (EE) konnten 1.48 g (5.75 mmol, 39 % d. Theo.) der Verbindung **8** als farbloses Öl isoliert werden.

R_f = 0.32 (EE) Iod.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.15 [1.14] (s, 9H, H-10), 1.24 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, H-12), 2.03 [1.93] (s, 3H, H-8), 2.08 [2.21] (m, 2H, H-3), 3.25 [3.39] (dd, ³J_{HH} = 5.5 Hz, ²J_{HH} = 10.0 Hz, 1H, H-5), 3.77 [3.71] (dd, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ²J_{HH} = 10.0 Hz, 1H, H-5), 4.15 (m, 2H, H-11), 4.33 [4.25] (m, 1H, H-4), 4.48 [4.40] (dd, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1H, H-2).

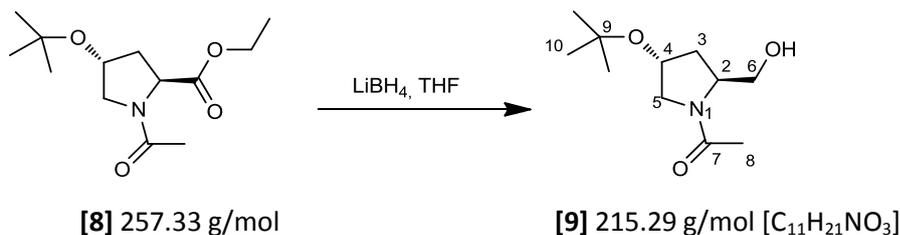
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 14.02 [14.08] (C-12), 22.14 [21.49] (C-8), 28.15 (C-10), 37.11 [38.98] (C-3), 54.42 [53.10] (C-5), 57.23 [58.81] (C-2), 61.03 [61.54] (C-11), 69.29 [67.88] (C-4), 74.06 [73.99] (C-19), 74.06 [73.99] (C-9), 169.30 [169.62] (C-7), 172.37 [172.09] (C-6).

IR (ū cm⁻¹): 3584 (b), 2975 (s), 2880 (b), 1740 (s), 1653 (s), 1416 (s), 1365 (m), 1261 (w), 1186(s), 1081 (s), 1025 (m), 902 (w), 867 (w), 750 (w), 629 (w).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₃H₂₃NO₄ berechnet: 280.1525, gefunden: 280.1532.

EA berechnet: C 60.68 %, H 9.01 %, N 5.44 % gefunden: C 58.84 %, H 8.97 %, N 6.47 %.

[α]_D = -36.2° (c = 1.30, 24°C).

4.2.1.6. (2*R*,4*S*)-*N*-Acetyl-4-*tert*-butoxy-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin **9**

Der Esters **8** (200 mg, 0.77 mmol, 1 Äq.) in Tetrahydrofuran wurde im Eisbad gekühlt und LiBH₄ (67.7 mg, 3.10 mmol, 4 Äq.) im Argon-Gegenstrom zugegeben und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde Wasser zugegeben, bis die Wasserstoffentwicklung nachließ und mit 1N Salzsäure neutralisiert. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Essigester (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (EE/MeOH 9:1) konnten 140 mg (0.65 mmol, 85 % d. Theo.) der Verbindung **9** isoliert werden.

R_f = 0.39 (EE/MeOH 4:1) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.14 [1.12] (s, 9H, H-10), 1.75 [2.14] (dt, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H, H-3), 1.92 (ddd, ³J_{HH} = 5.6 Hz, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H, H-3), 2.02 [2.05] (s, 3H, H-8), 3.25 [3.35] (dd, ³J_{HH} = 4.4 Hz, ²J_{HH} = 10.7 Hz, 1H, H-5), 3.48 [3.53] (dd, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, H-6), 3.61 (m, 2H, H-5, H-6), 4.22 [4.33, 3.94] (m, 2H, H-2, H-4).

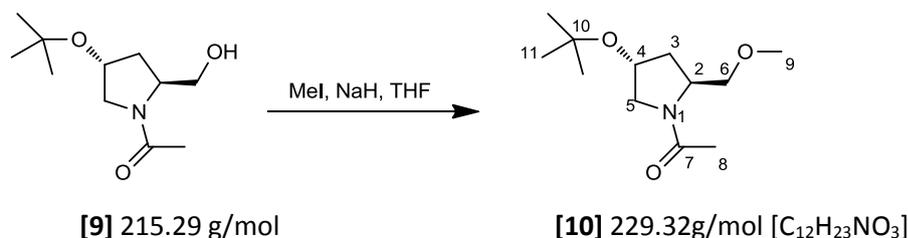
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 22.86 [21.54] (C-8), 28.17 (C-10), 36.64 [37.10] (C-3), 56.03 [53.10] (C-5), 59.51 [58.89] (C-2), 66.41 [64.20] (C-6), 68.76 [68.45] (C-4), 73.92 [73.55] (C-9), 171.67 [169.76] (C-7).

IR (ū (cm⁻¹)): 3380 (b), 2974 (m), 2873 (w), 1619 (s), 1420 (s), 1391 (w), 1363 (s), 1233 (w), 1191 (s), 1095 (b), 1047 (b), 902 (m), 732 (m), 625 (w).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₁H₂₁NO₃ berechnet: 238.1419, gefunden: 238.1423.

EA berechnet: C 61.37 %, H 9.83 %, N 6.51 % gefunden: C 59.23 %, H 10.46 %, N 7.94 %.

[α]_D = -17.3° (c = 0.98, 25°C).

4.2.1.7. (2*R*,4*S*)-*N*-Acetyl-4-*tert*-butoxy-(2-methoxymethyl)pyrrolidin **10**

Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 372 mg, 9.29 mmol, 2 Äq.) wurde mit Hexan gewaschen und eine Lösung des Alkohol **9** (955 mg, 4.44 mmol, 1 Äq.) in THF (30 mL) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor Methyljodid (0.58 mL, 9.29 mmol, 2 Äq.) über eine Spritze zugegeben wurde. Nach 15 Stunden Rühren bei Raumtemperatur

wurde die Reaktionsmischung für 2 Stunden unter Reflux erhitzt. Zu dem abgekühlten Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung Wasser gegeben, bis die Wasserstoffentwicklung aufhörte. Anschließend wurde mit Salzsäure (1M) neutralisiert. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Essigester (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges.) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung des Rohprodukts an 100 g Kieselgel (EE) und nachfolgender Kugelrohrdestillation (3.4×10^{-2} , $100\text{--}110^\circ\text{C}$), konnten 799 mg (3.48 mmol, 78.4 % d. Theo.) der Verbindung **10** als gelbes Öl isoliert werden.

$R_f = 0.29$ (EE) Schlittler.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.15 [1.13] (s, 9H, H-11), 1.84 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 12.5$ Hz, 1H, H-3), 1.98 [2.05] (s, 3H, H-8), 2.06 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 12.5$ Hz, 1H, H-3), 3.12 [3.36] (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, 1H, H-5), 3.27 [3.30] (s, 3H, H-9), 3.32 [3.27] (dd, $^3J_{\text{HH}} = 2.9$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, 1H, H-6), 3.52 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, 1H, H-6), 3.61 [3.55] (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, 1H, H-5), 4.24 [4.00] (m, 1H, H-2), 4.39 [4.28] (m, 1H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) δ [ppm]: 22.76 [21.52] (C-8), 28.25 (C-11), 36.43 [37.44] (C-3), 54.86 [52.83] (C-5), 55.48 [56.78] (C-2), 59.02 [59.13] (C-9), 69.51 [68.43] (C-4), 73.12 [73.55] (C-6), 74.86 (C-10), 169.38 (C-7).

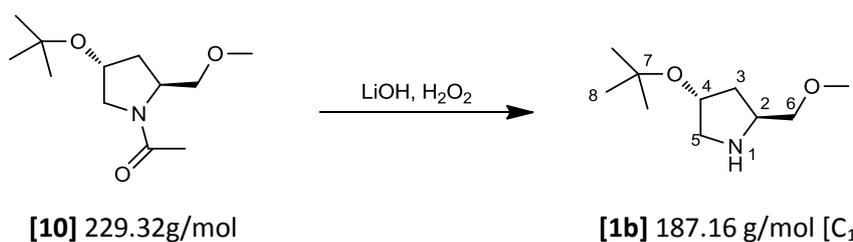
IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 3474 (b), 2974 (s), 2916 (m), 2862 (m), 2792 (w), 1634 (s), 1416 (s), 1363 (s), 1232 (w), 1191 (s), 1096 (b), 1057 (w), 967 (m), 898 (m), 758 (w), 622 (w), 606 (w).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ berechnet: 252.1576, gefunden: 252.1586.

EA berechnet: C 62.85 %, H 10.11 %, N 6.11 % gefunden: C 61.30 %, H 9.92 %, N 6.82 %.

$[\alpha]_D = -23.6^\circ$ ($c = 1.10$, 24°C).

4.2.1.8. (2S,4R)-4-tert-Butoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin **1b**



Das Amid **10** (451 g, 1.97 mmol) wurde in NaOH-Lösung (5 mL, 3M in Ethanol, Wasser (1:1)) gelöst und unter Argon mit H_2O_2 -Lösung (0.5 mL, 30 %ig, aq.) versetzt. Nach sieben Tagen des Erhitzens unter Reflux wurde mit Zitronensäure ein pH von 2-3 eingestellt. (Bei niedrigerem pH-Wert ist die *tert*-Butylgruppe nicht stabil.) Das Ausgangsmaterial konnte durch Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan (3x) abgetrennt werden. Nachdem die wässrige Phase mit NaHCO_3 basisch gestellt wurde, konnten 270 mg (1.44 mmol, 73.2 % d. Theo.) des Pyrrolidin **1b** durch Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan (9x) als Reinprodukt erhalten werden. Das farblose Öl kristallisierte bei -20°C partiell aus.

$R_f = 0.0$ (EE) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.15 (s, 9H, H-8), 1.62-1.75 (m, 2H, H-3), 2.61 (s, 1H, H-1), 2.73 (dd, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ²J_{HH} = 11.1 Hz, 1H, H-5), 3.13 (dd, ³J_{HH} = 5.8 Hz, ²J_{HH} = 11.1 Hz, 1H, H-5), 3.27 (dd, ³J_{HH} = 6.6 Hz, ²J_{HH} = 9.3 Hz, 1H, H-6), 3.33 (s, 3H, H-9), 3.34 (dd, ³J_{HH} = 4.3 Hz, ²J_{HH} = 9.3 Hz, 1H, H-6), 3.46 (m, 1H, H-2), 4.13 (m, 1H, H-4).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 28.39 (C-8), 37.32 (C-3), 54.74 (C-5), 56.68 (C-2), 58.97 (C-9), 71.81 (C-4), 73.30 (C-7), 75.84 (C-6).

IR (ū (cm⁻¹)): 2975 (b), 2928 (m), 2875 (m), 1651 (w), 1460 (b), 1389 (w), 1362 (s), 1192 (s), 1093 (b), 1010 (b), 903 (m), 811 (m), 742 (w), 608 (w).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₂H₂₃NO₂ berechnet: 188.1646, gefunden: 188.1651.

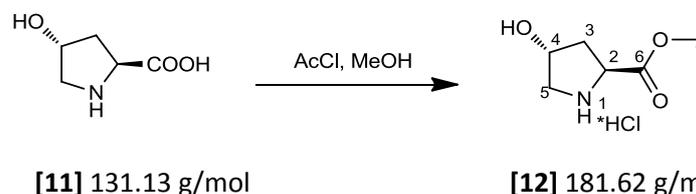
EA berechnet: C 64.13 %, H 11.30 %, N 7.48 % gefunden: C 57.07 %, H 10.27 %, N 7.36 %.

Schmelzpunkt: 113°C (auskristallisiert aus Substanz).

[α]_D = - 2.1° (c = 1.00, 22°C).

4.2.2. Auxiliarsynthesen ausgehend von *N*-Cbz-4-Hydroxyprolinmethylester

4.2.2.1. (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolinmethylester Hydrochlorid **12**



Zu einer Suspension von 4-Hydroxyprolin (20.0 g, 0.152 mol, 1 Äq.) in Methanol (120 mL, p.a.) wurde Acetylchlorid (16.2 mL, 0.228 mol, 1.5 Äq.) langsam über eine Spritze zugeben. Die Reaktionsmischung wurde acht Stunden unter Reflux erhitzt. Anschließend wurde die Lösung im Vakuum auf die Hälfte reduziert, Diethylether (120 mL) zugegeben und die Lösung für eine vollständige Kristallisation des Produkts über Nacht bei 4°C im Kühlschrank aufbewahrt. Die entstandenen farblosen Kristalle wurden filtriert, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. So konnten 25.8 g (0.142 mmol, 93.5 % d. Theo.) des 4-Hydroxy-L-prolinmethylesters als Hydrochlorid **12** erhalten werden.

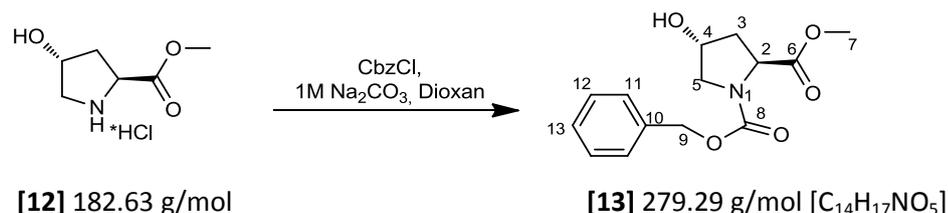
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ[ppm]: 2.17 (ddd, ³J_{HH} = 4.2 Hz, ³J_{HH} = 10.8 Hz, ²J_{HH} = 13.7 Hz, 1H, H-3), 2.38 (ddt, ³J_{HH} = 1.6 Hz, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ²J_{HH} = 13.7 Hz, 1H, H-3), 3.28 (m, 1H, H-5), 3.43 (dd, ³J_{HH} = 3.7 Hz, ²J_{HH} = 12.2 Hz, 1H, H-5), 3.82 (s, 3H, H-7), 4.55-4.60 (m, 2H, H-2, H-4).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD, DEPT) δ[ppm]: 38.56 (C-3), 54.02 (C-7), 55.02 (C-5), 59.45 (C-2), 70.63 (C-4), 170.63 (C-6).

MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (% RA): 146.20 (100) [M-Cl], 145.20 (49) [M-HCl].

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe [96].

4.2.2.2. (2S,4R)-N-(Benzyloxycarbonyl)-4-hydroxyprolinmethylester **12**



Das Hydrochlorid **12** (1 g, 5.48 mmol, 1 Äq.) in Dioxan (6 mL) wurde im Eisbad auf 0°C gekühlt, dann erfolgte die Zugabe von Na₂CO₃-Lösung (12.2 mL, 1M) und Chlorameisensäurebenzylester (1.2 mL, 8.23 mmol, 1.5 Äq., 1.40 g). Die Reaktionsmischung wurde eine Stunde bei 0°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 1M HCl auf pH 2 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Essigester (3x) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges.) und Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde an 200 g Kieselgel mit einer Gradientenelution (EE/PE 1:1, dann EE/PE 2:1) gereinigt, wobei 1.26 g (4.51 mmol, 82.3 % d. Theo.) des *N*-Cbz-4-Hydroxyprolinmethylesters **13** als farbloses Öl erhalten wurden.

R_f = 0.14 (EE/PE 1:1) Iod.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 2.05 (m, 1H, H-3), 2.28 (m, 1H, H-3), 2.95 [2.85] (br. s, 1H, O-H), 3.53 [3.73] (s, 3H, H-7), 3.62 (m, 2H, H-5), 4.43 (m, 1H, H-4), 4.48 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ²J_{HH} = 15.8 Hz, 1H, H-2), 4.97, 5.09, 5.14, 5.17 (d, ²J_{HH} = 12.4 Hz, 2H, H-9), 7.26-7.34 (m, 5H, H-11 bis H-13).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ[ppm]: 39.04 [38.29] (C-3), 52.06 [52.32] (C-7), 55.13 [54.54] (C-5), 57.64 [57.85] (C-2), 67.23 [67.18] (C-9), 69.15 [69.90] (C-4), 127.71 [127.79] (C-Aromat), 127.95 (C-Aromat), 128.33 [128.39] (C-Aromat), 136.11 [136.28] (C-10), 154.56 [155.02], (C-8), 173.06 [173.19] (C-6).

IR (ū (cm⁻¹)): 1742 (s), 1695 (s), 1682 (s), 1415 (s), 1353 (m), 1272 (w), 1201 (s), 1167(s), 1117 (s), 1082 (m), 988 (w), 769 (m), 739 (m), 697 (s).

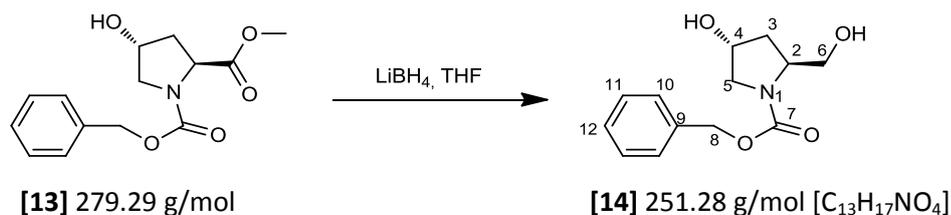
MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (% RA): 279.20 (100) [M], 425.3 (17) [2M-1(Cbz) +H], 704.28 (23) [3M-(Cbz)]. Cbz = Benzyloxycarbonyl.

[α]_D = -60.7° (c = 1.04, 23°C)

[α]_D = -57.1° (c = 1.04, 21°C, CH₂Cl₂) [97].

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe [97].

4.2.2.3. (2S,4R)-N-(Benzyloxycarbonyl)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin **14**



Der Cbz-geschützte Prolinester **13** (1.7 g, 6.09 mmol, 1 Äq.) in THF (50 mL) wurde mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, bevor Lithiumborhydrid (530 mg, 24.3 mmol, 4 Äq.) zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Hydrolyse wurde unter

Eiskühlung Wasser hinzugegeben und die wässrige Phase mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges.) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es konnten 1.36 g (5.41 mmol, 89.1 % d. Theo.) des Diols **14** als farbloses Öl isoliert werden.

R_f = 0.36 (EE) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.73 (m, 1H, H-3), 2.07 (m, 1H, H-3), 3.50 (dd, ³J_{HH} = 3.6 Hz, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, H-6), 3.68 (m, 2H, H-5, H-6), 3.78 (d, ²J_{HH} = 11.8 Hz, 1H, H-5), 4.21 (m, 1H, H-4), 4.41 (m, 1H, H-2), 5.15 (br. s, 2H, H-8), 7.31-7.37 (m, 5H, H-10 bis H-12).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 37.28 (C-3), 55.54 (C-6), 59.28 (C-4), 66.20 (C-5), 67.33 (C-8), 69.11 (C-2), 127.81, 128.05, 128.45 (C-10 bis C-12), 136.18 (C-9), 157.11 (C-7).

IR (ν̄ (cm⁻¹)): 3400 (b), 2947 (s), 2884 (s), 1672 (s, b), 1414 (s, b), 1338 (s, b), 1192 (s), 1116 (s), 1080 (s), 1050 (s), 980 (s), 910 (m), 769 (m), 733 (s), 696 (s), 662 (m).

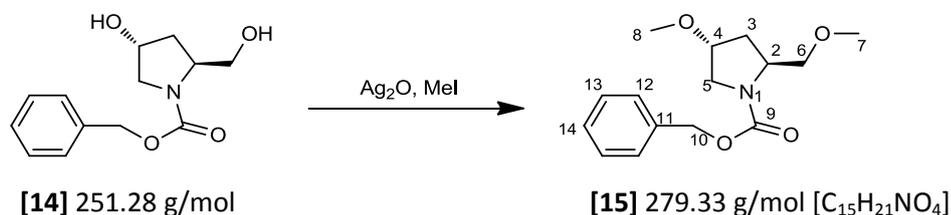
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₃H₁₇NO₄²³Na berechnet: 274.1055, gefunden: 274.1052.

EA berechnet: C 62.14 %, H 6.82 %, N 5.57 % gefunden: C 65.11 %, H 7.05 %, N 6.41 %.

[α]_D = -42.4° (c = 1.45, 23°C).

Literaturbekannte Substanz [98].

4.2.2.4. (2S,4R)-N-(Benzyloxycarbonyl)-2-(methoxymethyl)-4-methoxypyrrolidin **15**



Zu dem Diol **14** (1.36 g, 5.43 mmol, 1 Äq.) in Acetonitril (30 mL) wurden Silber-(I)-oxid (2.52 g, 10.86 mmol, 2 Äq.) und Methyljodid (30 mL) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Reflux erhitzt. Da der Reaktionsumsatz noch nicht vollständig war, wurde Silber-(I)-oxid (1.67 g, 7.2 mmol) nachdosiert und die Reaktionsmischung für weitere 3 Stunden refluxiert. Nun wurde der Feststoff durch Filtration abgetrennt, NaHCO₃-Lösung (ges.) zum Filtrat gegeben und die wässrige Phase mit Essigester (5x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (EE) konnten 1.37 g (4.92 mmol, 90.5 % d. Theo.) der Verbindung **15** als farbloses Öl erhalten werden.

R_f = 0.52 (EE) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.99-2.18 (m, 2H, H-3), 3.33 [3.26] 3.30 [3.29] (s, 6H, H-7, H-8), 3.39-3.79 (m, 4H, H-5, H-6), 3.97 (m, 1H, H-4), 4.10 (m, 1H, H-2), 5.10, 5.15, 5.21 (m, ²J_{HH} = 12.8 Hz, 2H, H-10), 7.29-7.36 (m, 5H, H-12 bis H-14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) δ [ppm]: 33.81 [35.07] (C-3), 51.60 (C-5), 56.18 [55.53] (C-2), 59.09, 56.58 (C-7, C-8) 66.61 [66.85] (C-9), 72.88 [73.87] (C-6), 78.66 [78.22] (C-4), 127.70, 127.82, 128.37 (C-12 bis C-14), 136.79 (C-10), 154.93 (C-9).

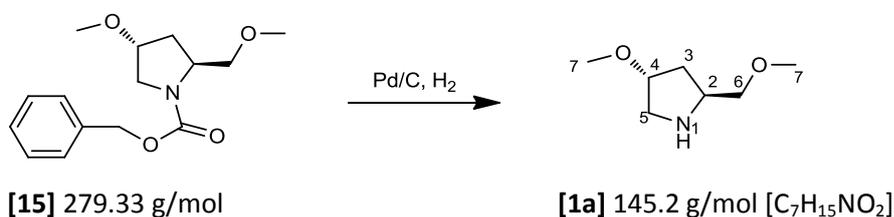
IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 2937 (m), 2892 (m), 2826 (w), 1698 (s), 1446 (m), 1411 (s), 1354 (m), 1200 (m), 1176 (m), 1104 (s), 1075 (s), 965 (w), 770 (m), 737 (m), 697 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4^{23}\text{Na}$ berechnet: 302.1368, gefunden: 302.1371.

EA berechnet: C 64.50 %, H 7.58 %, N 5.01 % gefunden: C 63.58 %, H 7.38 %, N 5.41 %.

$[\alpha]_D = -34.1^\circ$ ($c = 1.03$, 23°C).

4.2.2.5. (2*S*,4*R*)-4-Methoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin **1a**



Das Cbz-geschützte Pyrrolidin **15** (1.24 g, 4.43 mmol) in Essigester (40 mL) wurde mit 5 %-Pd/C (235 mg, 0.11 mmol, 2.5 mol%) über Nacht unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wurde der Katalysator durch Filtration abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Auf diese Weise konnten 0.652 g (4.46 mmol, 100 % d. Theo.) des Amins **1a** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.05$ (EE/PE 1:1) Schlittler.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.47 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 13.6$ Hz, 1H, H-3), 1.85 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 13.6$ Hz, 1H, H-3), 2.13 (s, 1H, H-1), 2.88 (ddd, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.9$ Hz, 1H, H-5), 2.95 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.9$ Hz, 1H, H-5), 3.21 (s, 3H, H-7), 3.19-3.27 (m, 2H, H-5), 3.28 (s, 3H, H-7), 3.39 (m, 1H, H-2), 3.82 (m, 1H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) δ [ppm]: 34.49 (C-3), 51.81 (C-5), 56.20 (C-2 oder C-7), 56.27 (C-2 oder C-7), 58.83 (C-7), 75.82 (C-6), 81.78 (C-4).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 3340 (br, w), 2928 (m), 2878 (m), 2823 (w), 1650 (w), 1453 (m), 1390 (w), 1368 (w), 1193 (m), 1098 (s), 809 (w).

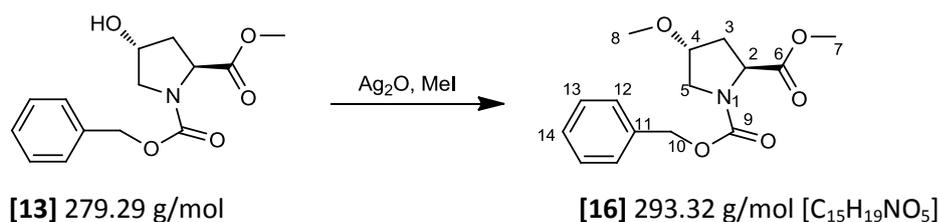
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}_2$ berechnet: 146.1181, gefunden: 146.1191.

EA berechnet: C 57.90 %, H 10.41 %, N 9.65 % gefunden: C 55.99 %, H 9.29 %, N 9.22 %.

$[\alpha]_D = +17.20^\circ$ ($c = 1.00$, 25°C).

Literaturbekannte Substanz [89].

4.2.2.6. (2S,4R)-N-(Benzyloxycarbonyl)-4-methoxy-2-(methoxycarbonyl)pyrrolidin **16**



Der Prolinester **13** (1.70 g, 6.09 mmol, 1 Äq.) in Acetonitril (30 mL) wurde mit Silber(I)-oxid (1.41 g, 6.09 mmol, 1 Äq.) und Methyljodid (30 mL) für sechs Stunden unter Reflux erhitzt. Dann wurde der Feststoff durch Filtration abgetrennt, dem Filtrat NaHCO₃-Lösung (ges.) zugegeben und die Mischung mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), über Kieselgel filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 1.68 g (5.72 mmol, 93.9 % d. Theo.) der Substanz **16** als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.40 (EE/PE 1:1) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 2.06 (m, 1H, H-3), 2.36 (m, 1H, H-3), 2.29 [2.30] (s, 3H, H-8), 3.53 [3.74] (s, 3H, H-7), 3.63 [3.72] (m, 2H, H-5), 3.98 (m, 1H, H-4), 4.43 (m, 1H, H-2), 5.00, 5.11, 5.16, 5.19 (d, ²J_{HH} = 12.4 Hz, 2H, H-10), 7.28-7.35 (m, 5H, H-12 bis H-14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 35.10 [36.33] (C-3), 51.29 [51.43] (C-5), 52.01 [52.27] (C-7), 56.62 [56.64] (C-8), 57.63 [57.86] (C-2), 67.08 [67.11] (C-10), 77.92 [78.63] (C-4), 127.73, [127.83], 127.88 [127.93], 128.30 [128.38] (C-12 bis C-14), 136.28 [136.41] (C-11), 154.27 [154.27] (C-9), 172.96 [173.10] (C-6).

IR (ū cm⁻¹): 2951 (m), 2897 (m), 1747 (s), 1703 (s), 1414 (s), 1352 (m), 1203 (s), 1167(s), 1117 (s), 1094 (s), 1063 (m), 1014 (w), 989 (w), 914 (w), 769 (m), 737 (m), 698 (s), 607 (m).

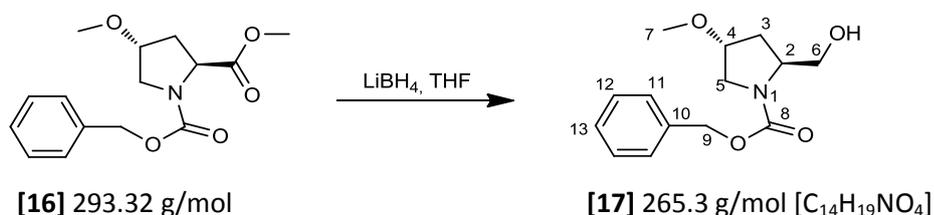
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₅H₁₉NO₅²³Na berechnet: 316.1161, gefunden: 316.1154.

EA berechnet: C 61.42 %, H 6.53 %, N 4.78 % gefunden: C 64.93 %, H 7.83 %, N 5.81 %.

[α]_D = -45.3° (c = 1.22, 23°C) [α]_D = -47.7° (c = 0.1, 26°C, Ethanol) [100].

Literaturbekannte Substanz [100].

4.2.2.7. (2S,4R)-N-(Benzyloxycarbonyl)-2-(hydroxymethyl)-4-methoxypyrrrolidin **17**



Zu dem Ester **16** (1.68 g, 5.73 mmol, 1 Äq.) in THF (80 mL) wurde bei 0°C Lithiumborhydrid (250 mg, 11.5 mmol, 2 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit Eiswasser gequench und die heterogene Mischung mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges.) gewaschen,

getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Somit konnten 1.48 g (5.59 mmol, 97.6 % d. Theo.) des Alkohols **17** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.36$ (EE) Schlittler.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.66 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 13.6$ Hz, 1H, H-3), 2.15 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 13.6$ Hz, 1H, H-3), 3.28 (s, 3H, H-7), 3.43 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.3$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 12.1$ Hz, 1H, H-5), 3.59 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz, 1H, H-6), 3.70 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.2$ Hz, 1H, H-5), 3.75 (m, 1H, H-6), 3.86 (m, 1H, H-4), 4.11 (m, 1H, H-2), 4.58 [4.56] (s, 1H, O-H), 5.12, 5.15 (d, $^2J_{\text{HH}} = 15.3$ Hz, 2H, H-9), 7.31-7.36 (m, 5H, H-11 bis H-13).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC) δ [ppm]: 33.88 (C-3), 52.24 (C-5), 56.29 (C-7), 59.41 (C-2), 66.34 (C-6), 67.29 (C-9), 78.00 (C-4), 127.83, 128.04, 128.45 (C-11 bis C-13), 136.27 (C-10), 156.98 (C-8).

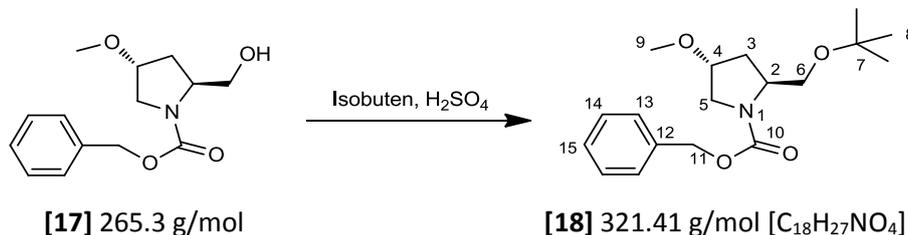
IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 3432 (br), 2936 (m), 2897 (m), 1696 (s), 1681 (s), 1417 (s), 1355 (s), 1198 (m), 1115 (s), 1099 (s), 1075 (s), 975 (m), 770 (m), 752 (m), 698 (s), 605 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4^{23}\text{Na}$ berechnet: 288.1212, gefunden: 288.1207.

EA berechnet: C 63.38 %, H 7.22 %, N 5.28 % gefunden: C 62.08 %, H 8.07 %, N 5.52 %.

$[\alpha]_D = -33.3^\circ$ ($c = 1.36$, 25°C).

4.2.2.8. (2S,4R)-N-(Benzyloxycarbonyl)-2-(tert-butoxymethyl)-4-methoxypyrrolidin **18**



Der Alkohol **17** (1.11 g, 4.17 mmol) in Dichlormethan (30 mL) und Isobuten (10 mL) wurde mit Schwefelsäure (konz., 0.01 mL) versetzt und die Reaktionsmischung wurde acht Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde mit NaHCO_3 -Lösung (ges.) neutralisiert und die Mischung mit Dichlormethan (1x) extrahiert. Die organische Phase wurde mit NaCl -Lösung (ges.) gewaschen die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (EE/PE 1:2) konnten 1.17 g (3.62 mmol, 86.9 % d. Theo.) des Produkts **18** als farbloses Öl isoliert werden.

$R_f = 0.38$ (EE/PE 1:4) Schlittler.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.06 [1.12] (s, 9H, H-8), 2.03 (m, 1H, H-3), 2.14 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, 1H, H-3), 3.29 [3.30] (s, 3H, H-9), 3.35-3.65 (m, 4H, H-5, H-6), 4.04 (m, 2H, H-2, H-4), 5.06, 5.21 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.4$ Hz H-11), 5.12 (s, 1H, H-11), 7.27-7.37 (m, 5H, H-13 bis H-15).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) δ [ppm]: 27.43 [27.36] (C-8), 33.97[35.20] (C-3), 51.74 (C-5), 56.65(C-9), 56.95 [56.27] (C-2), 62.15 [63.07] (C-6), 66.46 [66.78] (C-11), 72.74 (C-7), 78.92 [78.35] (C-

4), 127.66, [127.75], 127.96 [127.87], 128.35 (C-13 bis C-15), 136.95 [136.70] (C-12), 154.69 [154.83] (C-10).

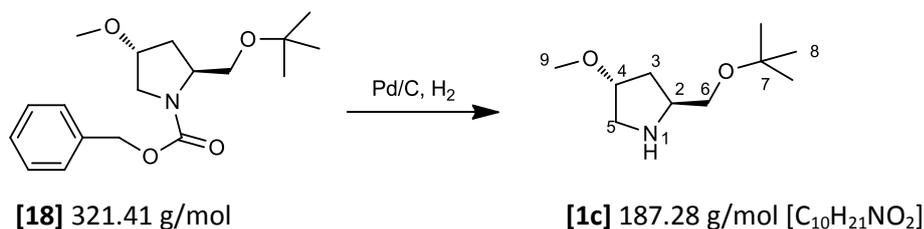
IR ($\ddot{\nu}$ (cm⁻¹)): 2974 (m), 2937 (m), 1702 (s), 1446 (w), 1414 (s), 1362 (s), 1235 (w), 1195 (s), 1107 (s), 1078 (s), 994 (w), 918 (w), 770 (m), 752 (m), 735 (s), 698 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₈H₂₇NO₄²³Na berechnet: 344.1838, gefunden: 344.1831.

EA berechnet: C 67.26 %, H 8.47 %, N 4.36 % gefunden: C 67.01 %, H 9.57 %, N 9.79 %.

[α]_D = -44.4° (c = 1.02, 25°C).

4.2.2.9. (2S,4R)-2-(tert-Butoxymethyl)-4-methoxypyrrolidin 1c



Das Cbz-geschützte Amin **18** (1.44 g, 4.47 mmol) in Essigester (40 mL) wurde über Nacht mit 5 %-Pd/C (238 mg, 0.112 mmol, 2.5 mol%) unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach Abtrennen des Katalysators durch Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum konnten 0.836 g (4.46 mmol, 99 % d. Theo.) des Pyrrolidins **1c** als farbloses Öl isoliert werden.

R_f = 0.07 (EE/PE 1:1) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ [ppm]: 1.11 (s, 9H, H-8), 1.53 (ddd, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ²J_{HH} = 13.7 Hz, 1H, H-3), 1.83 (dddd, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ²J_{HH} = 13.7 Hz, 1H, H-3), 2.30 (s, 1H, H-1), 2.84 (ddd, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, ³J_{HH} = 3.2 Hz, ²J_{HH} = 11.7 Hz, 1H, H-5), 3.06 (dd, ³J_{HH} = 5.2 Hz, ²J_{HH} = 11.7 Hz, 1H, H-5), 3.22 (s, 3H, H-9), 3.22-3.29 (m, 2H, H-6), 3.31 (m, 1H, H-2), 3.84 (m, 1H, H-4).

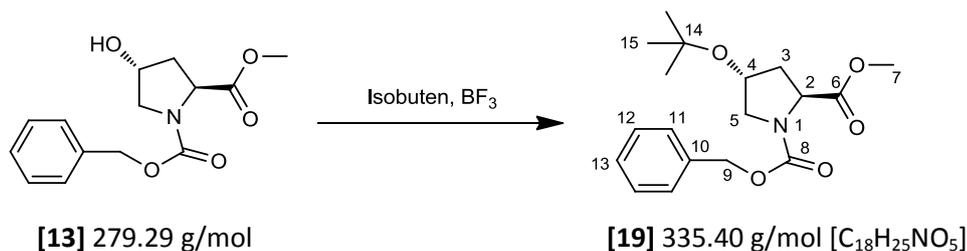
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ [ppm]: 27.40 (C-8), 34.71 (C-3), 52.09 (C-5), 56.34 (C-9), 57.11 (C-2), 64.44 (C-6), 72.48 (C-7), 81.77 (C-4).

IR ($\ddot{\nu}$ (cm⁻¹)): 3342 (br, w), 2937 (m), 2929 (m), 2872 (w), 1651 (w), 1464 (w), 1390 (m), 1363 (s), 1232 (m), 1197 (s), 1079 (s), 878 (w), 810 (m), 732 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₀H₂₂NO₂ berechnet: 188.1651, gefunden: 188.1653.

EA berechnet: C 64.13 %, H 11.30 %, N 7.48 % gefunden: C 61.05 %, H 10.95 %, N 7.65 %.

[α]_D = +6.9° (c = 1.06, 25°C).

4.2.2.10. (2*S*,4*R*)-*N*-(Benzyloxycarbonyl)-4-*tert*-butoxy-2-(methoxycarbonyl)pyrrolidin **19**

Der *N*-Cbz-Prolinmethylester **13** (1.26 g, 4.51 mmol) in Dichlormethan (25 mL) wurde im Eisbad auf 0°C gekühlt, bevor BF₃ Etherat (0.1 mL) und Isobuten (10 mL) zugegeben wurden. Hierzu wurde das Isobuten in der Gasflasche bei -25°C kondensiert, mit Hilfe eines Messzylinders dosiert und zum Reaktionsgemisch gegeben. Die Reaktion wurde mehrere Stunden im Eisbad und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit NaHCO₃-Lösung (ges., 5 mL) gewaschen. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase getrocknet (NaSO₄) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde an 200 g Kieselgel (EE/PE 1:4) gereinigt, wonach 1.3 g (3.88 mmol, 85.9 % d. Theo.) des reinen *N*-Cbz-4-*tert*-Butoxyprolinmethylesters **19** als farbloses Öl erhalten wurden.

R_f = 0.26 (EE/PE 1:4) Vanillin.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 1.14 [1.13] (s, 9H, H-15), 2.09 (m, 2H, H-3), 3.24 (dd, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ²J_{HH} = 10.7 Hz, 0.5H, H-5), 3.33 (dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ²J_{HH} = 10.9 Hz, 0.5H, H-5), 3.71 [3.51] (s, 3H, H-7), 3.74 (m, 1H, H-5), 4.25 (m, 1H, H-4), 4.38 (dd, ³J_{HH} = 5.2 Hz, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 0.5H, H-2), 4.43 (dd, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 0.5H, H-2), 4.98, 5.07, 5.14, 5.16 (d, ²J_{HH} = 12.4 Hz, 2H, H-9), 7.25-7.32 (m, 5H, H-11 bis H-13).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ[ppm]: 28.12 (C-15), 37.52 [38.48] (C-3), 51.95 [52.20] (C-7), 53.08 [53.74] (C-5), 57.53 [57.73] (C-2), 66.92 [66.99] (C-9), 68.32 [69.06] (C-4), 73.94 [74.00] (C-14), 127.68 [127.76] (C-Aromat), 127.82 [127.87] (C-Aromat), 127.27 [127.34] (C-Aromat), 136.35 [136.48] (C-10), 154.09 [154.81] (C-8), 173.09 [173.21] (C-6).

IR (ū (cm⁻¹)): 1745 (s), 1705 (s), 1412 (s), 1352 (s), 1187 (s), 1101 (s), 1079 (m), 1014 (m), 893 (w), 769 (m), 740 (m), 697 (s).

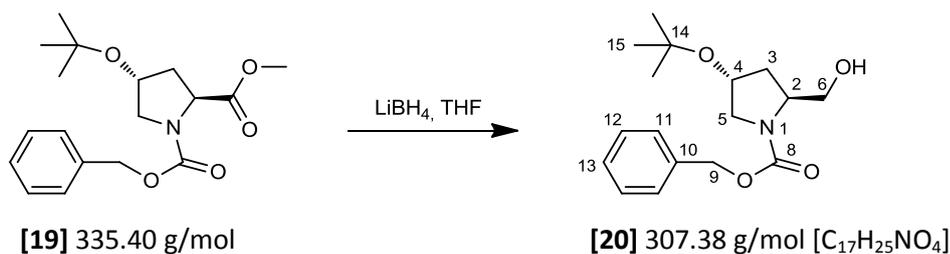
MS [FD, 5kV/8mA/min] m/z (% RA): 335.25 (100) [M], 336.25 (25) [M+H].

EA berechnet: C 64.46 %, H 7.51 %, N 4.18 % gefunden: C 64.10 %, H 7.92 %, N 4.42 %.

[α]_D = -26.9° (c = 1.04, 23°C) [α]_D = -25.6° (c = 1.3, 20°C, CHCl₃) [90].

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe [90, 101]

4.2.2.11. (2S,4R)-N-(Benzyloxycarbonyl)-4-tert-butoxy-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin **20**



Der Prolinester **19** (1.25 g, 3.72 mmol, 1 Äq.) in Tetrahydrofuran (20 mL) wurde auf 0°C gekühlt und Lithiumborhydrid (325 mg, 14.9 mmol, 4 Äq.) im Argon-Gegenstrom zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Um überschüssiges Reagenz zu vernichten wurde Wasser und 1M Salzsäure zugegeben, bis ein neutraler pH-Wert erreicht war. Die wässrige Phase wurde mit Essigester (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt; das Rohprodukt wurde an Kieselgel (EE/PE 1:1) gereinigt. Es konnten 1.14 g (3.72 mmol, 100 % d. Theo.) der Verbindung **20** als farbloses Öl isoliert werden.

R_f = 0.31 (EE/PE 1:1) Vanillin, Iod.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.17 (s, 9H, H-15), 1.76 (m, 1H, H-3), 1.96 (ddd, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H, H-3), 3.36 (dd, ³J_{HH} = 4.1 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, H-6), 3.56 (dd, ³J_{HH} = 5.6 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, H-6), 3.58 (dd, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, H-5), 3.70 (dd, ³J_{HH} = 2.4 Hz, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, H-5), 4.14 (m, 1H, H-4), 4.19 (m, 1H, H-2), 4.31 [4.02] (s, 1H, O-H), 5.13 (s, 2H, H-9), 7.35 (m, 5H, H-11 bis H-13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 28.24 (C-15), 36.87 (C-3), 54.55 (C-6), 59.36 (C-4), 66.55 (C-5), 67.14 (C-9), 68.71 (C-2), 73.83 (C-14), 127.76, 127.98, 128.43 (C-11 bis C-13), 136.41 (C-10), 156.91 (C-8).

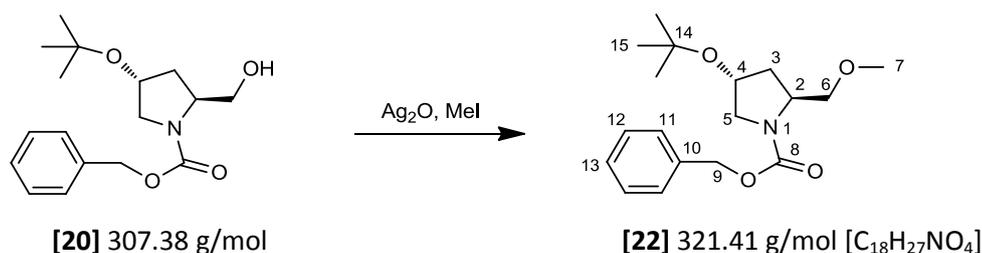
IR (ū cm⁻¹): 3431 (b), 2973 (s), 2875 (b), 1701 (s), 1681 (s), 1415 (s), 1360 (m), 1260 (w), 1189 (s), 1103 (s), 1070 (s), 1025 (s), 901 (w), 769 (w), 750 (m), 697 (w).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₇H₂₅NO₄ berechnet: 330.1681, gefunden: 330.1679.

EA berechnet: C 66.43 %, H 8.20 %, N 4.56 % gefunden: C 65.36 %, H 8.35 %, N 5.40 %.

[α]_D = -23.3° (c = 1.13, 22°C).

4.2.2.12. (2S,4R)-N-(Benzyloxycarbonyl)-4-tert-butoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin **22**



Zu dem Alkohol **20** (0.58 g, 1.89 mmol, 1 Äq.) in Acetonitril (10 mL, p.a.) und Methyljodid (10 mL) wurde Silber-I-oxid (0.88 g, 2 Äq.) im Argon-Gegenstrom zugegeben und die Reaktionsmischung bei 40-50°C über Nacht (26 h) unter Reflux erhitzt. Da über eine DC-Kontrolle noch Edukt zu erkennen war, wurden Silber-I-oxid (0.44 g) und Methyljodid (5 mL) nachdosiert und weitere 24 h bei 50°C unter Reflux erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch zunächst filtriert, der Feststoff mit Essigester gewaschen und das Filtrat eine Stunde mit NaHCO₃-Lösung (ges., 30 mL) gerührt, um überschüssiges Methyljodid zu vernichten. Die wässrige Phase wurde anschließend mit Essigester (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung an Kieselgel (EE/PE 1:4) konnten 0.51 g (1.59 mmol, 84.0 % d. Theo.) des Produkts **22** als farbloses Öl isoliert werden.

R_f = 0.28 (EE/PE 1:4) Vanillin.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY) δ[ppm]: 1.72 (s, 9H, H-15), 1.92 (m, 1H, H-3), 2.09 (ddd, ³J_{HH} = 2.9 Hz, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ²J_{HH} = 12.6 Hz, 1H, H-8), 3.21 (dd, ³J_{HH} = 6.4 Hz, ²J_{HH} = 10.5 Hz, 1H, H-5), 3.34 [3.27] (s, 3H, H-7), 3.41 (m, 1H, H-6), 3.54 (m, 1H, H-6), 3.60 (dd, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ²J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, H-5), 4.09 (m, 1H, H-2), 4.33 (m, 1H, H-4), 5.12 (m, 2H, H-9), 7.28-7.36 (m, 5H, H-11 bis H-13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 28.29 (C-15), 36.55 [37.33] (C-3), 53.36 [53.92] (C-5), 56.19 [55.51] (C-2), 59.11 (C-7), 66.54 [66.70] (C-9), 69.31 [68.64] (C-4), 73.33 [74.15] (C-6), 73.33 (C-14), 127.69, 127.80, 128.37 (C-11 bis C-13), 136.87 (C-10), 154.89 (C-8).

IR (ũ (cm⁻¹)): 2974 (s), 2935 (m), 2875 (m), 1700 (s), 1450 (w), 1410 (s), 1360 (m), 1192 (s), 1101(s), 1069 (s), 1027 (w), 902 (w), 770 (w), 747 (w), 697 (w).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₈H₂₇NO₄ berechnet: 344.1838, gefunden: 344.1839.

EA berechnet: C 67.26 %, H 8.47 %, N 4.36 % gefunden: C 66.68 %, H 8.50 %, N 4.58 %.

[α]_D = -21.1° (c = 1.23, 22°C).

Synthese nach [100].

4.2.2.13. (2S,4R)-4-tert-Butoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin **1b**

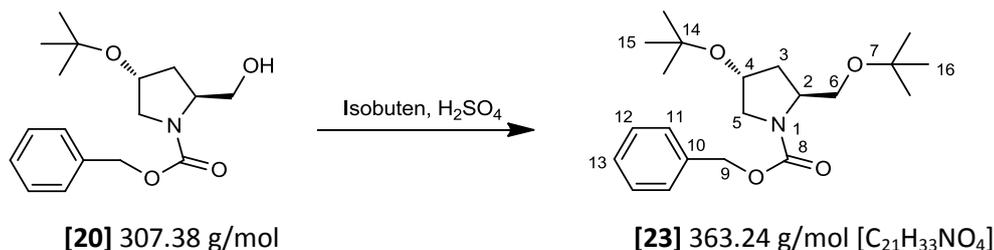


Die Cbz-geschützte Substanz **22** (5.33 g, 16.58 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Ethanol (20 mL) und Cyclohexen (20 mL) gelöst und Pd/C (10 %, 1.2 g, 1.13 mmol, 0.07 Äq.) im Argon-Gegenstrom hinzugegeben. Es wurde eine Stunde auf 77 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Katalysator abfiltriert. Mit Hilfe von 1 N Salzsäure und 0.5 M Zitronensäure wurde ein pH-Wert von 2-3 eingestellt. (Ein zu niedriger pH-Wert führt zur Abspaltung der *tert*-Butylgruppe). Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert und die organischen Phasen verworfen. Mit Na₂CO₃-Lösung

(ges.) wurde der pH-Wert der wässrigen Phase auf 9-10 eingestellt und mit Dichlormethan (9x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Somit wurden 2.35 g (12.55 mmol, 75.7 % d. Theo.) des Pyrrolidins **1b** als gelbes Öl erhalten, welches nach langem Stehen auskristallisiert.

Analytische Daten siehe Kapitel 4.2.1.8.

4.2.2.14. (2*S*,4*R*)-*N*-(Benzyloxycarbonyl)-2-(*tert*-butoxymethyl)-4-*tert*-butoxy-pyrrolidin **23**



Zu dem Prolinol **20** (1.0 g, 3.25 mmol) in Dichlormethan (20 mL) wurden kondensiertes Isobuten (10 mL) und Schwefelsäure (0.01 mL, konz.) gegeben. Nach zweiwöchiger Reaktionszeit unter Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit wenig NaHCO_3 -Lösung (ges.) neutralisiert, getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel entfernt. Von einer Extraktion war abzusehen, da das Molekül starke Tensid-Eigenschaften besitzt. Nach Reinigung an Kieselgel (EE/PE 1:4) wurden 984 mg (2.71 mmol, 83.4 % d. Theo.) der Substanz **23** als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.41$ (EE/PE 1:4) Vanillin.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.08 [1.13] (s, 9H, H-16), 1.17 (s, 9H, H-15), 1.90 (m, 1H, H-3), 2.07 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ Hz, 1H, H-3), 3.14 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, 0.5H, H-5), 3.22 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 10.7$ Hz, 0.5H, H-5), 3.33 (m, 1.5H, H-6), 3.55 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.3$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 9.4$ Hz, 0.5H, H-6), 3.62 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, 1H, H-5), 4.04 [3.99] (m, 2H, H-2), 4.46 (m, 1H, H-4), 5.08, 5.10, 5.14, 5.19 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.6$ Hz, 2H, H-9), 7.29-7.35 (m, 5H, H-11 bis H-13).

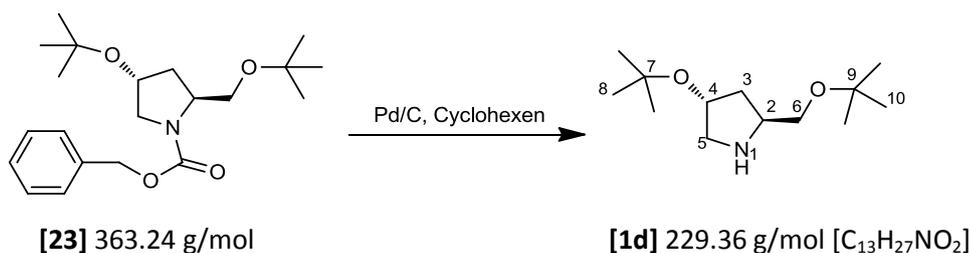
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) δ [ppm]: 27.45 [27.39] (C-16), 28.28 (C-15), 36.67 [37.43] (C-3), 53.14 [53.75] (C-5), 57.05 [56.33] (C-2), 62.53 [63.29] (C-6), 66.40 [66.63] (C-9), 69.55 [68.75] (C-4), 72.65, 73.41 (C-14, C-7), 127.65, 127.74, 127.84, 127.92, 128.35 (C-11 bis C-13), 137.03 [136.84] (C-10), 154.68 [154.54] (C-8).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 2972 (s), 2935 (m), 2872 (w), 1702 (s), 1412 (s), 1362 (s), 1193 (s), 1107 (s), 1069 (s), 1022 (m), 904 (w), 873 (w), 769 (w), 697 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ berechnet: 386.2307, gefunden: 386.2295.

EA berechnet: C 69.39 %, H 9.15 %, N 3.85 % gefunden: C 69.42 %, H 9.42 %, N 4.19 %.

$[\alpha]_D = -28.6^\circ$ ($c = 2.12$, 22.5°C).

4.2.2.15. (2*S*,4*R*)-2-(*tert*-Butoxymethyl)-4-*tert*-butoxy-pyrrolidin **1d**

Die Cbz-geschützte Substanz **23** (3.63 g, 10.0 mmol) in Ethanol (p.a., 15 mL) wurde mit Cyclohexen (15 mL) und 10 %-Pd/C (0.724 g, 6.8 mol %) für zwei Stunden auf 80-100°C erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Katalysator abfiltriert und der Feststoff mit Diethylether gewaschen. Mit Hilfe von 1 N Salzsäure und 0.5 M Zitronensäure wurde ein pH-Wert von 2-3 eingestellt. (Ein zu niedriger pH-Wert führt zur Abspaltung der *tert*-Butylgruppe.). Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert und die organischen Phasen wurden verworfen. Mit Na₂CO₃-Lösung (ges.) wurde der pH-Wert der wässrigen Phase auf 9-10 eingestellt und es wurde mit Dichlormethan (5x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Auf diese Weise konnten 2.18 g (9.50 mmol, 95.1 % d. Theo.) des Produkts **1d** als leicht gelbes Öl erhalten werden, eine weitere Aufreinigung des Produkts war nicht nötig.

R_f = 0.07 (EE/PE 1:4) Vanillin.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.17 (s, 18H, H-8, H-10), 1.70 (t, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 2H, H-3), 2.16 (s, 1H, H-1), 2.71 (dd, ³J_{HH} = 5.5 Hz, ²J_{HH} = 10.9 Hz, 1H, H-5), 3.18 (dd, ³J_{HH} = 6.1 Hz, ²J_{HH} = 10.9 Hz, 1H, H-5), 3.25 (dd, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ²J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-6), 3.36 (m, 2H, H-2, H-6), 4.14 (m, 1H, H-4).

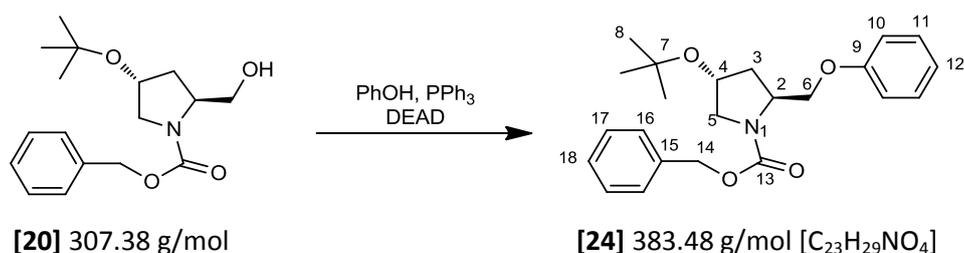
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 27.44, 28.34 (C-8, C-10), 37.33 (C-3), 54.67 (C-5), 57.40 (C-2), 64.48 (C-6), 71.71 (C-4), 72.49, 73.13 (C-7, C-9).

IR (ū (cm⁻¹)): 2972 (s), 2935 (m), 2870 (w), 1472 (w), 1389 (m), 1362 (s), 1255 (w), 1233 (w), 1194 (s), 1079 (b), 1020 (b), 879 (m), 810 (m), 750 (w).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₃H₂₇NO₂ berechnet: 230.2120, gefunden: 230.2120.

EA berechnet: C 68.08 %, H 11.87 %, N 6.11 % gefunden: C 62.30 %, H 12.63 %, N 7.30 %.

[α]_D = +1.1° (c = 1.27, 22.5°C).

4.2.2.16. (2*S*,4*R*)-*N*-(Benzyloxycarbonyl)-4-*tert*-butoxy-2-(phenoxymethyl)pyrrolidin **24**

Der Alkohol **20** (5.07 g, 16.49 mmol, 1.0 Äq.) in THF (400 mL) wurde mit Phenol (1.86 g, 19.79 mmol, 1.2 Äq.), Triphenylphosphin (5.19 g, 19.79 mmol, 1.2 Äq.) und Azodicarbonsäurediethylester (3.45 g, 19.79 mmol, 3.08 mL, 1.2 Äq.) für eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Wenn über

Dünnschichtchromatografie noch Eduktalkohol nachgewiesen werden konnte, wurde eine zusätzliche Menge Triphenylphosphin (2.16 g, 8.25 mmol, 0.5 Äq.) und Azodicarbonsäurediethylester (1.44 g, 8.25 mmol, 1.28 mL, 0.5 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung weitere 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde NaHCO₃-Lösung (ges.) zugegeben und die Mischung mit Diethylether extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch Reinigung des Rohprodukts über Säulenchromatografie (EE/PE 1:10) konnten 4.43 g (11.55 mmol, 70.0 % d. Theo.) des Produkts **24** als farbloses Öl isoliert werden.

R_f = 0.29 (EE/PE 1:4) Schliittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.22 (s, 9H, H-8), 2.06 (m, 1H, H-3), 2.24 (ddd, ³J_{HH} = 2.8 Hz, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ²J_{HH} = 12.8 Hz, 1H, H-3), 3.27 (dd, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ²J_{HH} = 10.6 Hz, 0.6H, H-5), 3.38 (dd, ³J_{HH} = 5.6 Hz, ²J_{HH} = 10.4 Hz, 0.4H, H-5), 3.69 (dd, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ²J_{HH} = 10.4 Hz, 1H, H-5), 4.04 (m, 0.8H, H-6), 4.04 (dd, ³J_{HH} = 1.9 Hz, ²J_{HH} = 9.8 Hz, 0.6H, H-6), 4.22 (dd, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ²J_{HH} = 9.6 Hz, 0.6H, H-6), 4.33 [4.27] (m, 1H, H-2), 4.54 [4.47] (m, 1H, H-4), 5.09-5.22 (m, 2H, H-9), 6.81-6.97 (m, 1H, H-10, H-12), 7.22-7.29 (m, 2H, H-11), 7.30-7.37 (m, 5H, H-16 bis H-18).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 28.29 (C-8), 36.56 [37.36] (C-3), 53.29 [53.96] (C-5), 55.80 [54.98] (C-2), 66.66 [66.98] (C-14), 68.20 [68.58] (C-6), 69.38 [68.86] (C-4), 73.64 (C-7), 114.37 (10), 120.79 (12), 127.70, [127.84], 128.00, 128.39, [128.47] (C-16 bis C-18), 129.43 (C-11), 136.73 [136.53] (C-15), 154.92 [154.98] (C-13), 158.63 [158.45] (C-9).

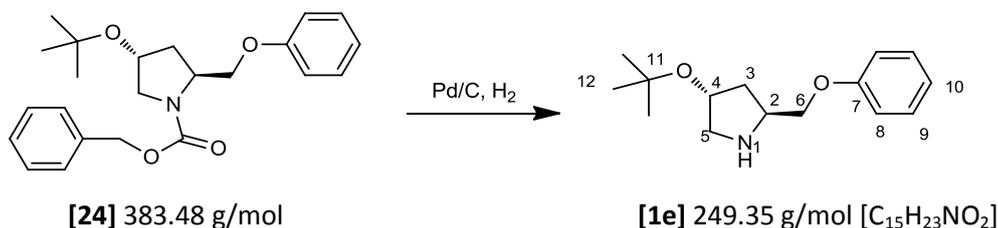
IR (ū (cm⁻¹)): 2973 (m), 2872 (m), 1700 (s), 1599 (m), 1497 (s), 1411 (s), 1362 (s), 1239 (br), 1193 (s), 1172 (m), 1106 (s), 1075 (s), 1027 (w), 751 (s), 691 (s), 668 (w).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₂₃H₂₉NO₄²³Na berechnet: 406.1994, gefunden: 406.1980.

EA berechnet: C 72.04 %, H 7.62 %, N 3.65 % gefunden: C 71.83 %, H 7.98 %, N 3.74 %.

[α]_D = -31.51° (c = 1.08 g/100mL, 22°C).

4.2.2.17. (2*S*,4*R*)-4-*tert*-Butoxy-2-(phoxymethyl)pyrrolidin **1e**



Zu einer Lösung des Cbz-geschützten Pyrrolidins **24** (4.64 g, 12.11 mmol, 1.0 Äq.) in Essigester (60 mL) wurden 5 % und 10 % Pd/C (0.07 Äq.) hinzugegeben und die Reaktion wurde für 11 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abtrennung des Katalysators durch Filtration wurde die organische Phase mit einer NaCl (ges.)/Zitronensäure-Lösung (pH 2-3) extrahiert (9x), die organische Phase verworfen und die wässrige Phase mit Na₂CO₃-Lösung (ges.) auf einen pH von 12 eingestellt und mit Dichlormethan extrahiert (7x). Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und

die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ohne weitere Aufreinigung konnten 1.80 g (7.24 mmol, 59.7 % d. Theo.) des Pyrrolidins **1e** als farbloses Öl isoliert werden.

$R_f = 0.04$ (EE/PE 1:4) Schlittler.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.19 (s, 9H, H-12), 1.84 (m, 2H, H-3), 2.83 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.1$ Hz, 1H, H-5), 3.20 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.1$ Hz, 1H, H-5), 3.48 (s, 1H, H-1), 3.70 (m, 1H, H-2), 3.88 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 9.2$ Hz, 1H, H-6), 3.93 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 9.2$ Hz, 1H, H-6), 4.23 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, 1H, H-4) 6.89 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, 2H, H-8), 6.93 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.27 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, 2H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) δ [ppm]: 28.35 (C-12), 37.40 (C-3), 54.75 (C-5), 56.26 (C-2), 70.71 (C-6), 71.72 (C-4), 73.36 (C-11), 114.40 (C-8), 120.65 (C-10), 129.29 (C-9), 158.75 (C-7).

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 3337 (br), 2972 (s), 2937 (m), 2870 (w), 1600 (s), 1587 (w), 1497 (s), 1470 (w), 1389 (m), 1363 (s), 1243 (s, b), 1192 (s), 1078 (s), 1036 (s), 886 (w), 810 (w), 753 (s), 691 (s).

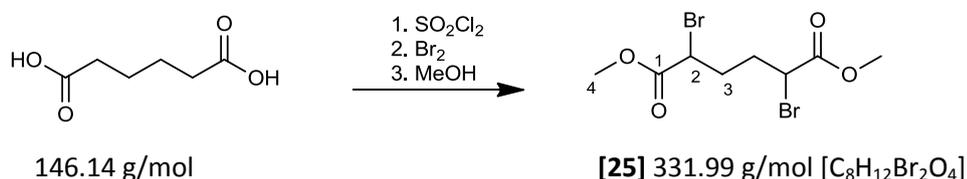
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ berechnet: 250.1807, gefunden: 250.1797.

EA berechnet: C 72.25 %, H 9.30 %, N 5.62 % gefunden: C 70.17 %, H 8.75 %, N 4.87 %.

$[\alpha]_D = +0.2^\circ$ ($c = 1.01$, 23°C , sehr schlechte Transmission: 50-60).

4.2.3. Synthese des C_2 -symmetrischen Pyrrolidinauxiliars

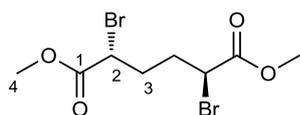
Synthese von 2,5-Dibromadipinsäuredimethylester **25**



Im 1-L-Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler wurde Adipinsäure (197 g, 1.35 mol, 1.0 Äq.) vorgelegt und unter starkem Rühren und Kühlen Thionylchlorid (197 mL, 323 g, 2.71 mol, 2.0 Äq.) innerhalb von 2 Stunden zugetropft. Es wurde auf $70\text{--}80^\circ\text{C}$ erwärmt bis die Gasentwicklung aufhörte. Da noch feste Adipinsäure im Kolben sichtbar war, wurde nochmals Thionylchlorid (100 mL, 164 g, 1.38 mol, 1.03 Äq.) zugegeben, 3 Stunden auf $70\text{--}80^\circ\text{C}$ erwärmt und über Nacht abkühlen lassen. Es wurde auf $80\text{--}100^\circ\text{C}$ erwärmt und Brom (152 mL, 473 g, 2.96 mol, 2.2 Äq.) über 12 Stunden zugetropft. Nach vollendeter Bromzugabe wurde weitere 3 Stunden erhitzt und dann auf Raumtemperatur abkühlen lassen. Es wurde über einen Zeitraum von zwei Tagen Stickstoff durch die Reaktionslösung geleitet bis der Überschuss an Brom entfernt war. Die Abluft wurde in Na_2SO_3 -Lösung (ges.) eingeleitet um das Brom zu vernichten. Die entstandene braune Masse wurde langsam unter Eiskühlung in Methanol (275 mL) eingetropt, die dabei entstehende Salzsäure wurde zur Vernichtung in Natronlauge eingeleitet. Leider konnte das Produkt nicht zur Kristallisation gebracht werden. Daraufhin wurden flüchtige Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt. Monate später ist das *meso*-Produkt auskristallisiert und konnte durch Filtration von dem racemischen Produkt abgetrennt

werden. Für die Analytik wurden die Produkte auf der präparativen HPLC getrennt: Nucleosil 50-5, (ID 32x238 mm), (EE/Hexan 10:90), 64 mL/min, 57 bar. besser: Polygosil 60-5 (ID 32x237 mm), (EE/Hexan 10:90), 64 mL/min, 60 bar.

4.2.3.1. meso-2,5-Dibromadipinsäuredimethylester meso-25



[meso-25] 331.99 g/mol [C₈H₁₂Br₂O₄]

R_f= 0.66 (EE) UV, Iod.

Farblose Kristalle.

k = 1.9, RT = 8 min (Nucleosil 50-5), k = 1.9, RT = 8 min (Polygosil 60-5).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 2.01-2.06 (m, 2H, H-3), 2.26-2.30 (m, 2H, H-3), 3.77 (s, 6H, H-4), 4.24 (m, 2H, H-2).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 32.33 (C-3), 44.18 (C-2), 53.08 (C-4), 169.54 (C-1).

IR (ū (cm⁻¹)): 3003 (w), 2954 (m), 2848 (w), 1736 (s, b), 1436 (s), 1270 (s), 1236 (m), 1196 (m), 1153 (s, b), 972 (m), 897 (w), 807 (w), 705 (w).

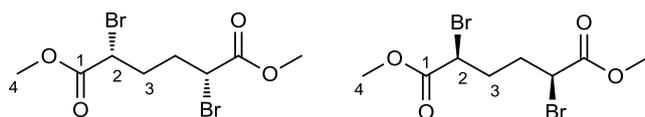
MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (% RA): 332.16 (100) [M].

EA berechnet: C 28.94 %, H 3.64 % gefunden: C 28.91 %, H 3.71 %.

Schmelzpunkt: 74°C Literaturwert: 76-77°C [104].

Literaturbekannte Substanz: [104].

4.2.3.2. D/L-2,5-Dibromadipinsäuredimethylester rac-25



[rac-25] 331.99 g/mol [C₈H₁₂Br₂O₄]

R_f= 0.66 (EE) UV, Iod.

Gelbes Öl

k = 2.2, RT = 9 min (Nucleosil 50-5), k = 2.2, RT = 9 min (Polygosil 60-5).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 2.12-2.22 (m, 4H, H-3), 3.78 (s, 6H, H-4), 4.25 (m, 2H, H-2).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 32.15 (C-3), 44.09(C-2), 53.12 (C-4), 169.60 (C-1).

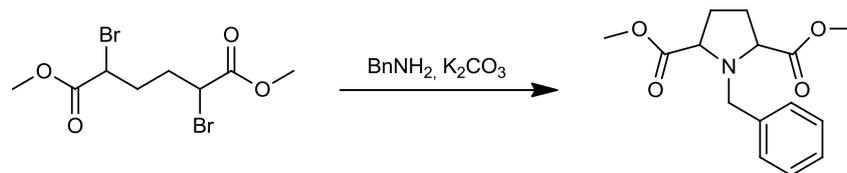
IR (ū (cm⁻¹)):3010 (w), 2954 (m), 2848 (w), 1736 (s, b), 1436 (s), 1272 (s), 1196 (m), 1154 (s, b), 990 (m), 895 (w), 804 (w), 755 (w), 705 (w).

MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (% RA): 332.11 (100) [M].

EA berechnet: C 28.94 %, H 3.64 % gefunden: C 30.75 %, H 3.81 %.

Literaturbekannte Substanz: [104].

Synthese von *N*-Benzyl-2,5-bis(methoxycarbonyl)pyrrolidin **26**

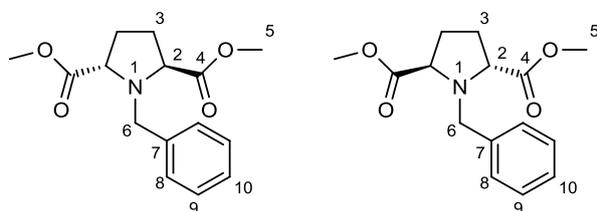


[25] 331.99 g/mol

[26] 277.13 g/mol [C₁₅H₁₉NO₄]

Der 2,5-Dibromadipinsäuredimethyldiester **25** (20.5 g, 0.062 mol, 1.0 Äq.) wurde in einem 500 mL-1-Halskolben in Toluol gelöst (200 mL). Hinzu wurde Benzylamin (6.77 mL, 6.65 g, 0.062 mol, 1.0 Äq.) und gesättigte Kaliumcarbonatlösung (8.6 g, 0.062 mol, 1.0 Äq. in ca. 50mL Wasser) gegeben. Die Suspension wurde 24 Stunden unter Reflux erhitzt und dann gesättigte Kaliumcarbonatlösung (4.3 g, 0.031 mol, 0.5 Äq.) nachdosiert und weitere 12 Stunden unter Reflux erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt und die organische Phase wurde mit NaHCO₃-Lösung (ges., 2x) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (EE/PE 1:4) wurden zwei Produktfraktionen erhalten, die entsprechend der Literatur [106] dem racemischen *trans*-Pyrrolidin (**(S,S)**-**26f**/**(R,R)****26g**) (4.99 g, 0.018 mol, 29.0 % d. Theo.) und dem *cis*-Pyrrolidin **cis**-**26** (3.27 g, 0.012 mol, 19.0 % d. Theo.) zugeordnet werden konnten. Eine Trennung der Enantiomere über chirale HPLC konnte nach vielen Versuchen nicht erreicht werden.

4.2.3.3. *D/L-N*-Benzyl-2,5-bis(methoxycarbonyl)pyrrolidin (**(S,S)**-**26f**/**(R,R)****26g**)



[(S,S)-26f/(R,R)26g]

277.13 g/mol [C₁₅H₁₉NO₄]

Racemat, *trans*

R_f = 0.53 (EE/PE 1:2) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 1.93 (m, 2H, H-3), 2.30 (m, 2H, H-3), 3.64 (s, 6H, H-5), 3.78 (d, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H, H-6), 3.84 (m, 2H, H-2), 3.96 (d, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H, H-6), 7.23-7.32 (m, 5H, H-8-10).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 28.31 (C-3), 51.46 (C-5), 54.03 (C-6), 63.31 (C-2), 127.14 (C-10), 128.14 (C-8 oder C-9), 128.95 (C-8 oder C-9), 138.36 (C-7), 174.56 (C-4).

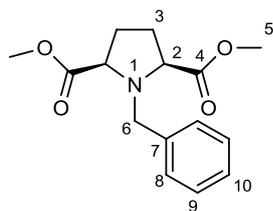
IR (ũ (cm⁻¹)): 3045 (w), 2952 (m), 2856 (w), 1737 (s, b), 1454 (m), 1435 (m), 1360 (m), 1200 (s), 1148 (s, b), 1111 (m), 745 (s), 702 (s).

MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (% RA): 277.301 (100) [M], 278.301 (18) [M+H], 555.55 (2.4) [M₂ + H].

EA berechnet: C 64.97 %, H 6.91 %, N 5.05 % gefunden: C 60.68 %, H 6.33 %, N 5.20 %.

Literaturbekannte Substanz, Zuordnung nach [106], Synthese nach [105].

4.2.3.4. meso-N-Benzyl-2,5-bis(methoxycarbonyl)pyrrolidin cis-26



[cis-26] 277.13 g/mol [C₁₅H₁₉NO₄]

Cis

R_f = 0.38 (EE/PE 1:2) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 2.06 (m, 2H, H-3), 3.44 (m, 2H, H-2), 3.57 (s, 6H, H-5), 3.92 (s, 2H, H-6), 7.23-7.33 (m, 5H, H-8 bis H-10).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 28.45 (C-3), 51.61 (C-5), 57.51 (C-6), 65.19(C-2), 127.10 (C-10), 127.87 (C-8 oder C-9), 129.42 (C-8 oder C-9), 137.03 (C-7), 173.61 (C-4).

IR (ū (cm⁻¹)): 3027 (w), 2951 (s), 2845 (w), 1731 (s), 1496 (w), 1454 (m), 1435 (m), 1365 (b), 1281 (s), 1198 (s, b), 1171 (s), 1150 (s), 1074 (m), 915 (w), 753 (s), 701 (s).

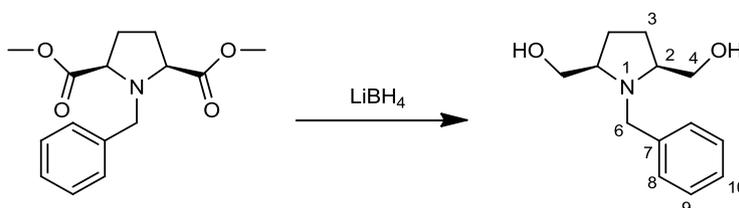
MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (% RA): 277.319 (100) [M], 278.324 (25) [M+H], 554.557 (20) [M₂], 555.568 (50) [M₂ + H].

EA berechnet: C 64.97 %, H 6.91 %, N 5.05 % gefunden: C 64.26 %, H 6.49 %, N 5.43 %.

Literaturbekannte Substanz, Zuordnung nach [106], Synthese nach [105].

Reduktion der Estergruppen von meso-N-Benzyl-2,5-bis(methoxycarbonyl)pyrrolidin

4.2.3.5. meso-N-Benzyl-2,5-bis(hydroxymethyl)pyrrolidin cis-27



[cis-26] 277.13 g/mol

[cis-27] 221.3 g/mol [C₁₃H₁₉NO₂]

Der *cis*-Diester **cis-26** (2.42 g, 8.7 mmol, 1.0 Äq.) wurde aus Versehen statt in THF in Dichlormethan (50 mL) gelöst und im Eisbad gekühlt, während LiBH₄ (1.14 g, 52.4 mmol, 6.0 Äq.) im Argon-Gegenstrom zugegeben wurde. Die Reaktion wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie mit Eiswasser gequench und mit Salzsäure (1N) neutralisiert wurde. Die wässrige Phase wurde mit Essigester extrahiert (3x), die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung an Kieselgel (EE, dann MeOH) konnten 297 mg (1.03 mmol, 15.4 % d. Theo.) des *cis*-Diols **cis-27** isoliert werden. Die Ausbeute kann sicher durch den Einsatz des richtigen Lösungsmittels gesteigert werden.

R_f = 0.27 (EE/MeOH 1:3) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 1.77-1.81 (m, 2H, H-3), 1.83-1.90 (m, 2H, H-3), 3.04 (m, 2H, H-2), 3.35 (dd, ³J_{HH} = 3.4 Hz, ²J_{HH} = 10.9 Hz, 2H, H-4), 3.43 (dd, ³J_{HH} = 4.4 Hz, ²J_{HH} = 10.9 Hz, 2H, H-4), 3.81 (s, 2H, H-6), 7.27-7.36 (m, 5H, H-8 bis H-10).

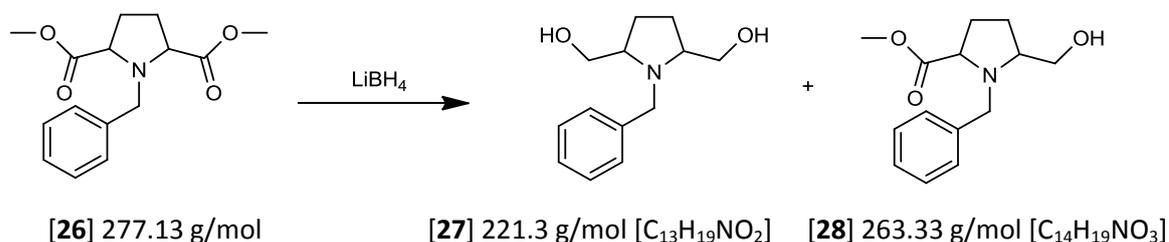
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 26.98 (C-3), 58.32 (C-6), 63.26 (C-4), 65.91 (C-2), 127.27 (C-10), 128.42 (C-8 oder C-9), 128.87 (C-8 oder C-9), 139.15 (C-7).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 3376 (b), 2937 (s), 2872 (m), 1495 (m), 1453 (m), 1401 (m), 1343 (m), 1203 (m), 1107 (w), 1071 (w), 1028 (s, b), 749 (s), 700 (s).

MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (% RA): 221.275 (100) [M], 222.295 (94) [M+H], 443.512 (45) [M₂ +H].

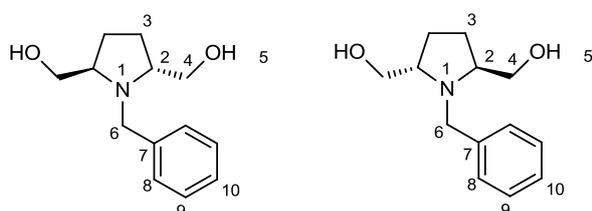
EA berechnet: C 70.56 %, H 8.65 %, N 6.33 % gefunden: C 70.02 %, H 8.25 %, N 6.75 %.

Reduktion der Estergruppen von D/L-N-Benzyl-2,5-bis(methoxycarbonyl)pyrrolidin



Der racemische Diester **26** (3.85 g, 13.9 mmol, 1.0 Äq.) in THF (75 mL) wurde im Eisbad gekühlt und LiBH_4 (1.83 g, 83.3 mmol, 6.0 Äq.) im Argon-Gegenstrom zugegeben. Die Reaktion wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie mit Eiswasser gequench und mit Salzsäure (1N) neutralisiert wurde. Die wässrige Phase wurde mit Essigester extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung an Kieselgel (EE) wurde das Diol **27** (1.02 g, 4.61 mmol, 33.2 % d. Theo.) und der Monoester **28** (1.83 g, 6.95 mmol, 50.0 % d. Theo.) jeweils als Racemat isoliert. Eine Trennung der Enantiomere über chirale HPLC konnte nicht erreicht werden.

4.2.3.6. D/L-N-Benzyl-2,5-bis(hydroxymethyl)pyrrolidin (S,S)-27f/(R,R)-27g



[(**S,S**)-27f/(**R,R**)-27g]

221.3 g/mol [$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$]

Racemat, *trans*

$R_f = 0.26$ (EE/MeOH 1:3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.78-1.85 (m, 2H, H-3), 2.00-2.06 (m, 2H, H-3), 3.30 (br. s, 2H, OH), 3.34 (m, 2H, H-2), 3.56 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.1$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz, 2H, H-4), 3.64 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.4$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz, 2H, H-4), 3.80 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.6$ Hz, 1H, H-6), 4.13 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.6$ Hz, 1H, H-6), 7.28-7.39 (m, 5H, H-8 bis H-10).

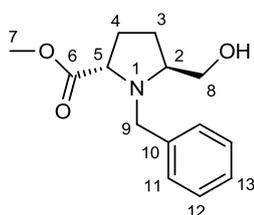
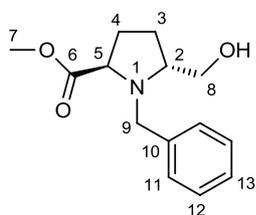
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 26.40 (C-3), 51.46 (C-5), 51.69 (C-6), 61.31 (C-4), 63.14 (C-2), 127.54 (C-10), 128.56 (C-8 oder C-9), 128.60 (C-8 oder C-9), 137.37 (C-7).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 3359 (b, s), 2921 (s), 2876 (m), 1571 (s, b), 1453 (m), 1407 (s), 1373 (m), 1216 (w), 1030 (s, b), 740 (s), 700 (s).

MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (% RA): 221.272 (1.5) [M], 222.270 (16) [M+H], 443.425 (100) [M₂ +H].

EA berechnet: C 70.56 %, H 8.65 %, N 6.33 % gefunden: C 63.02 %, H 7.44 %, N 5.66 %.

4.2.3.7. D/L-N-Benzyl-2-(hydroxymethyl)-5-(methoxycarbonyl)pyrrolidin (S,S)-28f/(R,R)-28g



[(S,S)-28f/(R,R)-28g]

263.33 g/mol [C₁₄H₁₉NO₃]

Racemat, *trans*

R_f = 0.53 (EE/MeOH 1:3)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.79 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.9 Hz, ²J_{HH} = 12.6 Hz, H-3), 1.89 (m, 1H, H-4), 2.02 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, ²J_{HH} = 12.8 Hz, H-3), 2.21 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 9.6 Hz, ³J_{HH} = 9.6 Hz, ²J_{HH} = 12.0 Hz, H-4), 2.50 (br. s, 1H, O-H), 3.42 (m, 1H, H-8), 3.45 (m, 1H, H-5), 3.64 (dd, 1H, ³J_{HH} = 3.4 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, H-8), 3.68 (m, 1H, H-2), 3.68 (s, 3H, H-7), 3.75 (d, 1H, ²J_{HH} = 13.4 Hz, H-9), 3.92 (d, 1H, ²J_{HH} = 13.4 Hz, H-9), 7.23-7.33 (m, 5H, H-11 - H-13).

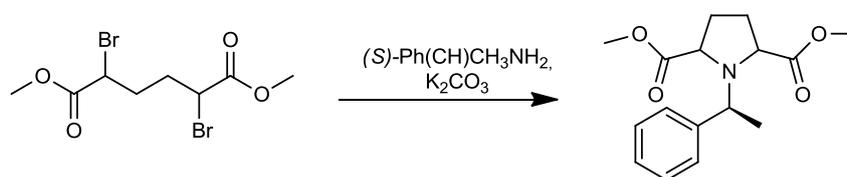
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 26.87 (C-4), 28.53 (C-3), 51.07 (C-7), 52.72 (C-9), 62.03 (C-8), 62.55 (C-5), 63.38 (C-2), 127.16 (C-13), 128.38 (C-11 oder C-12), 128.45 (C-11 oder C-12), 138.96 (C-10), 174.20 (C-6).

IR (ū (cm⁻¹)): 3466 (b), 2951 (m), 2872 (w), 1733 (s, b), 1454 (m), 1434 (m), 1359 (m), 1198 (s, b), 1160 (s, b), 1077 (m), 1029 (m), 997 (w), 747 (s), 701 (s).

MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (% RA): 249.25 (100) [M], 250.272 (27) [M+H], 497.47 (53) [M₂ -H], 499.465 (49) [M₂ +H].

EA berechnet: C 67.45 %, H 7.68 %, N 5.62 % gefunden: C 67.55 %, H 7.54 %, N 6.16 %

Synthese von 1-[(S)-1-Phenylethyl]-2,5-bis(methoxycarbonyl)pyrrolidin **29**



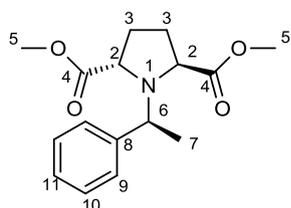
[25] 331.99 g/mol

[29] 291.34 g/mol [C₁₆H₂₁NO₄]

Das Rohprodukt des 2,5-Dibromadipinsäuredimethylester **25** (66.6 g, 0.2 mol) in Toluol (140 mL) wurde mit S-Phenethylamin (24.2 g, 0.2 mol) und K₂CO₃-Lösung (33.2 g, 0.24 mol in 66 mL Wasser) für 20 Stunden unter Reflux erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (2x). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen (ges., 2x), getrocknet (MgSO₄), über Kieselgel filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Diastereomere wurden mittels präparativer HPLC getrennt: Nucleosil 50-5, (ID 32x238 mm), (EE/Hexan 10:90), 64 mL/min, 57 bar. besser: Polygosil 60-5 (5 μm,

ID 32x237 mm), (EE/Hexan 10:90), 64 mL/min, 60 bar. Auf diese Weise wurden 6.26 g (21.5 mmol, 10.7 % d. Theo.) des *S,S*-Produkts **29f**, 5.15 g (17.7 mmol, 8.8 % d. Theo.) des *R,R*-Produkts **29g** und 10.0 g (34.3 mmol, 17.2 % d. Theo.) des *cis*-Produkts **cis-29** erhalten.

4.2.3.8. (2*S*,5*S*)-1-[(*S*)-1-Phenylethyl]-2,5-bis(methoxycarbonyl)pyrrolidin (*S,S*)-29f



[(*S,S*)-29f] 291.34 g/mol [C₁₆H₂₁NO₄]

R_f = 0.36 (EE/PE 1:4) Schlittler.

k = 1.7, RT = 7 min (Nucleosil 50-5), k = 1.6, RT = 7 min (Polygosil 60-5).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 1.28 (d, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 3H, H-7), 1.76-1.85 (m, 2H, H-3), 2.27-2.38 (m, 2H, H-3), 3.64 (s, 6H, H-5), 3.77 (m, 1H, H-2), 3.78 (m, 1H, H-2), 3.99 (q, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 1H, H-6), 7.20-7.32 (m, 5H, H-9 bis H-11).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 23.39 (C-3), 29.18 (C-7), 51.44 (C-5), 59.79 (C-6), 62.84 (C-2), 127.15 (C-11), 127.22 (C-9 oder C-10), 128.24 (C-9 oder C-10), 144.60 (C-8), 175.81 (C-6).

IR (ū (cm⁻¹)): 2952 (m), 2880 (w), 1730 (s, b), 1454 (m), 1434 (m), 1357 (m), 1193 (s, b), 1151 (s, b), 1093 (m), 1053 (m), 1009 (m), 767 (s), 703 (s).

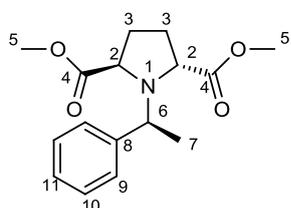
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₆H₂₁NO₄²³Na berechnet: 314.1368, gefunden: 314.1371.

EA berechnet: C 65.96 %, H 7.27 %, N 4.81 % gefunden: C 65.31 %, H 7.40 %, N 5.43 %

[α]_D = -101.6° (c = 1.03, 23°C) Literaturwert: [α]_D = -107° (c = 1.0, 20°C, CHCl₃) [107].

Literaturbekannte Substanz und Synthese [107].

4.2.3.9. (2*R*,5*R*)-1-[(*S*)-1-Phenylethyl]-2,5-bis(methoxycarbonyl)pyrrolidin (*R,R*)-29g



[(*R,R*)-29g] 291.34 g/mol [C₁₆H₂₁NO₄]

R_f = 0.21 (EE/PE 1:4) Schlittler.

k = 3.1, RT = 11 min (Nucleosil 50-5), k = 3.0, RT = 12 min (Polygosil 60-5).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 1.37 (d, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 3H, H-7), 1.78-1.86 (m, 2H, H-3), 2.30-2.42 (m, 2H, H-3), 3.46 (s, 6H, H-5), 3.95 (m, 1H, H-2), 3.96 (m, 1H, H-2), 3.99 (q, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 1H, H-6), 7.19-7.33 (m, 5H, H-9 bis H-11).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 22.24 (C-3), 29.17 (C-7), 51.32 (C-5), 60.48 (C-6), 63.51 (C-2), 127.39 (C-11), 127.90 (C-9 oder C-10), 128.39 (C-9 oder C-10), 143.72 (C-8), 175.17 (C-6).

IR (ū (cm⁻¹)): 2951 (m), 2847 (w), 1731 (s, b), 1455 (m), 1434 (m), 1355 (w), 1279 (m), 1194 (s, b), 1154 (s, b), 1092 (w), 1061 (m), 1008 (m), 763 (s), 701 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $C_{16}H_{21}NO_4^{23}Na$ berechnet: 314.1368, gefunden: 314.1380.

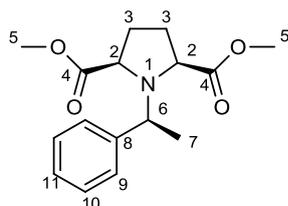
EA berechnet: C 65.96 %, H 7.27 %, N 4.81 % gefunden: C 64.77 %, H 7.45 %, N 5.43 %.

$[\alpha]_D = +30.8^\circ$ ($c = 1.20$, $23^\circ C$) Literaturwert: $[\alpha]_D = +33.7^\circ$ ($c = 1.0$, $20^\circ C$, $CHCl_3$) [107].

Schmelzpunkt: $64^\circ C$ ($Et_2O/Hexan -20^\circ C$) Literaturwert: $65-66^\circ C$ ($Et_2O/Hexan$) [107].

Literaturbekannte Substanz und Synthese [107].

4.2.3.10. (S,R)-1-[(S)-1-Phenylethyl]-2,5-bis(methoxycarbonyl)pyrrolidin cis-29



[cis-29] 291.34 g/mol [$C_{16}H_{21}NO_4$]

$R_f = 0.21$ (EE/PE 1:4) Schlittler.

$k = 3.3$, $RT = 11.5$ min (Nucleosil 50-5), $k = 3.4$, $RT = 13$ min (Polygosil 60-5).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 1.38 (d, $^3J_{HH} = 6.9$ Hz, 3H, H-7), 1.90-2.07 (m, 4H, H-3), 3.58 (s, 3H, H-5), 3.59 (s, 3H, H-5), 3.58 (m, 1H, H-2), 3.67 (m, 1H, H-2), 4.07 (q, $^3J_{HH} = 6.8$ Hz, 1H, H-6), 7.19-7.34 (m, 5H, H-9 bis H-11).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 18.59 (C-3), 29.57, 29.51 (C-7), 51.62 (C-5), 60.14 (C-6), 62.65, 63.15 (C-2), 127.08 (C-11), 127.87 (C-9 oder C-10), 127.98 (C-9 oder C-10), 142.52 (C-8), 174.77, 175.04 (C-6).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 2951 (m), 2880 (w), 1730 (s, b), 1453 (m), 1435 (m), 1358 (m), 1281 (s), 1195 (s, b), 1154 (s, b), 1092 (m), 1073 (m), 1008 (m), 765 (s), 702 (s).

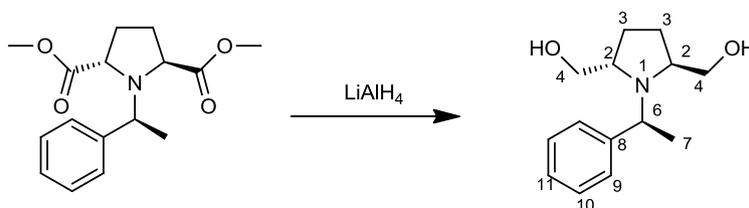
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $C_{16}H_{21}NO_4^{23}Na$ berechnet: 314.1368, gefunden: 314.1362.

EA berechnet: C 65.96 %, H 7.27 %, N 4.81 % gefunden: C 65.58 %, H 7.45 %, N 5.60 %.

$[\alpha]_D = -4.7^\circ$ ($c = 0.95$, $23^\circ C$) Literaturwert: $[\alpha]_D = -19.0^\circ$ ($c = 1.0$, $20^\circ C$, $CHCl_3$) [107].

Literaturbekannte Substanz und Synthese [107].

4.2.3.11. (2S,5S)-1-[(S)-1-Phenylethyl]-2,5-bis(hydroxymethyl)pyrrolidin 30



[(S,S)-29f] 291.34 g/mol

[30] 235.32 g/mol [$C_{14}H_{21}NO_2$]

Der Diester **(S,S)-29f** (3.88 g, 13.32 mmol, 1.0 Äq.) wurde in THF (35 mL) gelöst und langsam zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (1.46 g, 38.5 mmol, 2.9 Äq.) in THF (18 mL) getropft. Nach vollendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 1.5 Stunden unter Reflux erhitzt. Danach wurden

unter Eiskühlung Methanol (3.5 mL), Natronlauge (15 %, 1.5 mL) und Wasser (4.4 mL) zugegeben. Die Mischung wurde filtriert und der Feststoff mit Dichlormethan (20 mL) gewaschen. Die Filtrate wurden vereinigt und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 3.11 g (13.2 mmol, 99 % d. Theo.) eines kristallinen Feststoffs **30** erhalten, der nicht weiter aufgereinigt werden musste. Für die Analytik wurde das Produkt aus EE/Hexan umkristallisiert.

$R_f = 0.37$ (EE) Schlittler.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.37 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 3H, H-7), 1.70-1.78 (m, 2H, H-3), 1.99-2.10 (m, 2H, H-3), 2.33 (br. s, 2H, H-O), 3.24 (m, 2H, H-2), 3.50 (d, $^2J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, 4H, H-4), 4.08 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 1H, H-6), 7.20-7.36 (m, 5H, H-9 bis H-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 23.94(C-3), 28.56(C-7), 57.61 (C-6), 61.16 (C-2), 64.09 (C-4), 126.63(C-9 oder C-10), 126.79 (C-11), 128.44 (C-9 oder C-10), 146.05 (C-8).

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 3338 (br. s), 2953 (m), 2877 (w), 1451 (m), 1371 (w), 1220 (m), 1145 (m), 1084 (w), 1028 (s), 909 (m), 764 (s), 730 (s), 702 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ berechnet: 236.1651, gefunden: 236.1650.

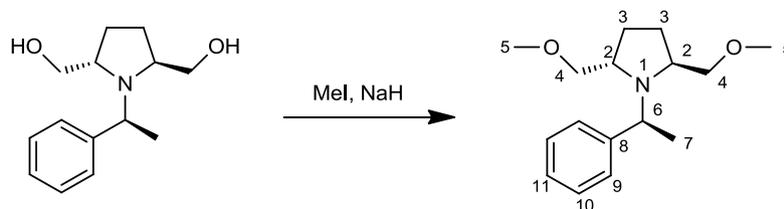
EA berechnet: C 71.46 %, H 8.99 %, N 5.95 % gefunden: C 71.35 %, H 9.08 %, N 6.05 %.

$[\alpha]_D = -17.4^\circ$ ($c = 1.08$, 24°C) Literaturwert: $[\alpha]_D = -18.0^\circ$ ($c = 1.0$, 20°C , CHCl_3) [107].

Schmelzpunkt: 77°C Literaturwert: $77-78^\circ\text{C}$ (EE/Hexan) [107].

Literaturbekannte Substanz und Synthese [107].

4.2.3.12. (2S,5S)-1-[(S)-1-Phenylethyl]-2,5-bis(methoxymethyl)pyrrolidin **31**



[30] 235.32 g/mol

[31] 263.38 g/mol [$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$]

Das Natriumhydrid (2.38 g, 59.7 mmol, 5 Äq., 60 % in Mineralöl) wurde unter Argon dreimal mit Hexan gewaschen (10 mL), bevor unter Eiskühlung eine Lösung des Diols **30** (2.81 g, 11.9 mmol, 1.0 Äq.) in THF (60 mL) und Methyljodid (8.47 g, 59.7 mmol, 5 Äq.) langsam zugetropft wurden. Die Reaktion wurde eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann 1.5 Stunden unter Reflux erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser (100 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Kugelrohrdestillation im Hochvakuum ($125-130^\circ\text{C}$ / 9.0×10^{-2} mbar) wurden 2.68 g (10.17 mmol, 85.5 % d. Theo.) des Dimethylethers **31** erhalten. Die Reinheit des Produkts wurde über analytische HPLC bestätigt: Nucleosil 50-5 (ID 4x125 mm), (Hexan/EE 95:5), 2 mL/min, 74 bar, $k = 1.7$, RT = 4 min.

$R_f = 0.48$ (EE/PE 1:4) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 1.37 (d, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 3H, H-7), 1.71-1.80 (m, 2H, H-3), 1.93-2.04 (m, 2H, H-3), 3.12-3.31 (m, 6H, H-2, H-4), 3.26 (s, 6H, H-5), 4.03 (q, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 1H, H-6), 7.18-7.38 (m, 5H, H-9 bis H-11).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 25.01 (C-3), 27.28 (C-7), 57.81 (C-6), 58.88 (C-2, C-4), 75.33 (C-5), 126.35 (C-11), 126.84 (C-9 oder C-10), 128.10 (C-9 oder C-10), 146.99 (C-8).

IR (ũ (cm⁻¹)): 2974 (m), 2874 (w), 2823 (w), 1491 (w), 1451 (s), 1370 (w), 1347 (w), 1303 (w), 1226 (m), 1196 (m), 1148 (w), 1111 (s), 963 (s), 764 (s), 702 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₆H₂₆NO₂ berechnet: 264.1964, gefunden: 264.1953.

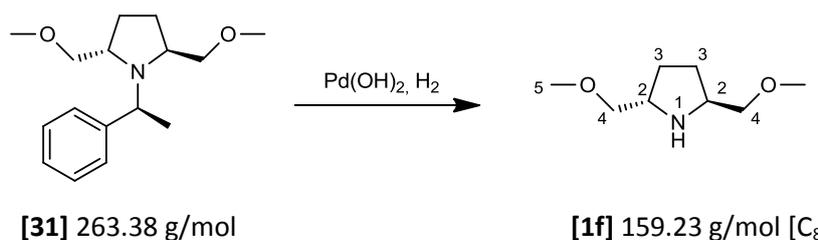
EA berechnet: C 72.96 %, H 9.57 %, N 5.32 % gefunden: C 72.61 %, H 9.28 %, N 6.25 %.

[α]_D = -63.5° (c = 1.08, 24°C) Literaturwert: [α]_D = -67.5° (c = 1.0, 20°C, CHCl₃) [107].

Siedepunkt: 125-130°C / 9.0 x 10⁻² mbar Literaturwert.: 140-145°C / 0.2 Torr [107].

Literaturbekannte Substanz und Synthese [107].

4.2.3.13. (2S,5S) -2,5-Bis(methoxymethyl)pyrrolidin **1f**



Das Amin **31** (2.58 g, 9.78 mmol, 1.0 Äq.) wurde im Methanol (20 mL) gelöst und Pd(OH)₂ (20 % auf C, 686 mg, 0.978 mmol, 0.1 Äq.) hinzugegeben. Der Gasraum wurde mit Wasserstoff geflutet und ein Ballon als Wasserstoffreservoir aufgesteckt. Nach 24 Stunden Reaktionszeit wurde die Reaktionsmischung über MgSO₄ und Kieselgel abfiltriert, wobei sich leider ein Teil des Kieselgels im Methanol gelöst hat. Deshalb musste das Produkt mehrfach in Diethylether gelöst und filtriert werden um vom Kieselgel abzutrennen. Das umständliche Prozedere reduzierte die wahrscheinlich quantitative Ausbeute auf 915 mg (5.75 mmol, 58.8 % d. Theo.). Es war keine weitere Aufreinigung des Produkts **1f** notwendig. Die Synthese kann optimiert werden, indem sie entweder in Ethylacetat durchgeführt wird oder der Katalysator ohne Zusatz von Mg SO₄ und Kieselgel abfiltriert wird.

R_f = 0.21 (EE) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 1.33-1.43 (m, 2H, H-3), 1.80-1.88 (m, 2H, H-3), 2.48 (br. s, 1H, H-1), 3.21 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ²J_{HH} = 9.2 Hz, 2H, H-4), 3.26 (dd, ³J_{HH} = 4.5 Hz, ²J_{HH} = 9.2 Hz, 2H, H-4), 3.29 (s, 6H, H-5), 3.31-3.37 (m, 2H, H-2).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 27.71 (C-3), 56.65 (C-4), 58.81 (C-2), 76.05 (C-5).

IR (ũ (cm⁻¹)): 3358 (w), 2928 (m), 2872 (m), 2815 (m), 1453 (m), 1414 (w), 1385 (w), 1335 (w), 1198 (s), 1100 (br. s), 967 (m), 935 (m), 777 (w).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₈H₁₈NO₂ berechnet: 160.1338, gefunden: 160.1348.

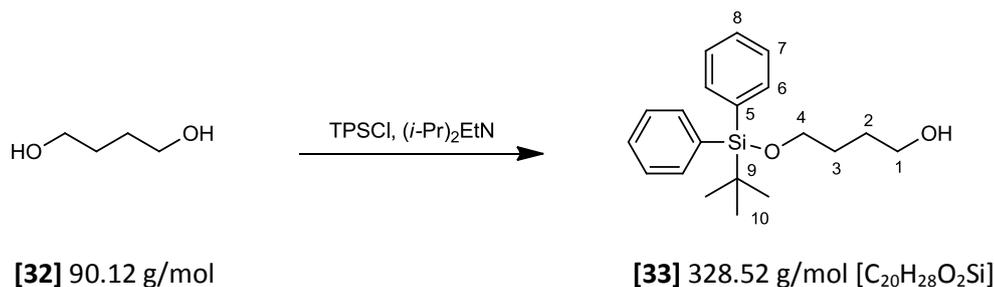
EA berechnet: C 60.35 %, H 10.76 %, N 8.80 % gefunden: C 55.70 %, H 9.66 %, N 8.00 %.

$[\alpha]_D = +8.2^\circ$ ($c = 1.20$, 23°C) Literaturwert: $[\alpha]_D = +7.8^\circ$ ($c = 3.0$, 20°C , Ethanol) [107].

Literaturbekannte Substanz und Synthese [107].

4.2.4. Synthese der Allylamine

4.2.4.1. 4-(*tert*-Butyl-diphenylsilyloxy)-butan-1-ol **33**



Das 1,4-Butandiol wurde durch azeotropes Destillieren von Wasser mit Toluol und Dichlormethan unter vermindertem Druck getrocknet. Danach wurde das Butandiol (5.0 g, 55.5 mmol, 3.0 Äq.) in Hünig Base (10 mL, 60.5 mmol, 3.1 Äq.) und Dichlormethan (10 mL) gelöst. Über einen Tropftrichter erfolgte unter schnellem Rühren die sehr langsame Zugabe von *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (5 mL, 18.5 mmol, 1.0 Äq.). Anschließend wurde die Lösung zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in Diethylether aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (400 g, EE/PE 1:5) konnten 6.1 g (18.5 mmol, 99.9 % d. Theo.) der Verbindung **33** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.28$ (EE/PE 1:4) UV.

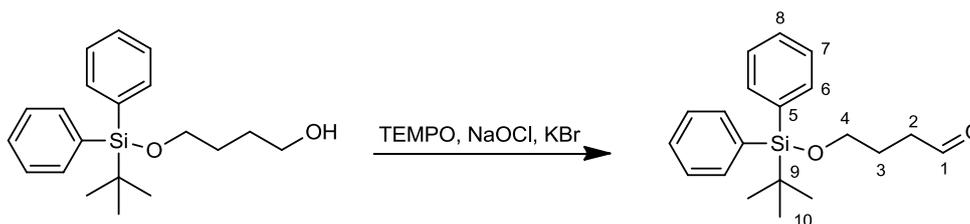
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.05 (s, 9H, H-10), 1.67 (m, 4H, H-2, H-3), 2.03 (s, 1H, O-H), 3.66 (t, ³ $J_{HH} = 5.9$ Hz, 2H, H-1), 3.70 (t, ³ $J_{HH} = 5.8$ Hz, 2H, H-4), 7.36–7.46 (m, 6H, H-7, H-8), 7.66–7.69 (m, 4H, H-6).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 19.12 (C-9), 26.78 (C-10), 29.22 (C-3), 29.76 (C-2), 62.72 (C-4), 63.97 (C-1), 127.62 (C-8), 129.60 (C-7), 133.59 (C-5), 135.52 (C-6).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3350 (b), 2930 (s), 2857 (s), 1959 (w), 1890 (w), 1825 (w), 1472 (s), 1427 (s), 1390 (m), 1108 (b, s), 1062 (s), 823 (s), 795 (w), 739 (s), 699 (s), 613 (s).

MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (%): 271.32 (70) [M⁺ (-C₄H₉)], 329.36 (86) [MH⁺], 599.46 (49) [M₂H⁺ (-C₄H₉)], 657.56 (100) [M₂], 658.55 (66) [M₂H⁺].

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe [110].

4.2.4.2. 4-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-butan-1-ol **34**[**33**] 328,52 g/mol[**34**] 326.5 g/mol [C₂₀H₂₆O₂Si]

Der Alkohol **8** (11.88 g, 36.16 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (80 mL) und NaHCO₃-Lösung (5 %-ig, 160 mL) wurde mit Kaliumbromid (4.7 g, 39.78 mmol, 1.1 Äq.) und TEMPO (120 mg, 0.76 mmol, 0.02 Äq.) versetzt. Nach Kühlung der Lösung mit einem Eisbad wurde unter starkem Rühren Natriumhypochlorit-Lösung (13 %-ig, 53 mL) zugetropft. Den vollständigen Umsatz erkennt man an der roten Farbe der Reaktionslösung, wenn diese überschüssiges Oxidationsmittel enthält. Dieses konnte mit Na₂S₂O₃-Lösung (ges.) vernichtet werden, erkennbar daran, dass sich die Lösung entfärbte. Die Lösung wurde nach der Phasentrennung mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 11.43 g (34.9 mmol, 96.6 % d. Theo.) der Verbindung **9** als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.50 (EE/PE 1:4) UV.

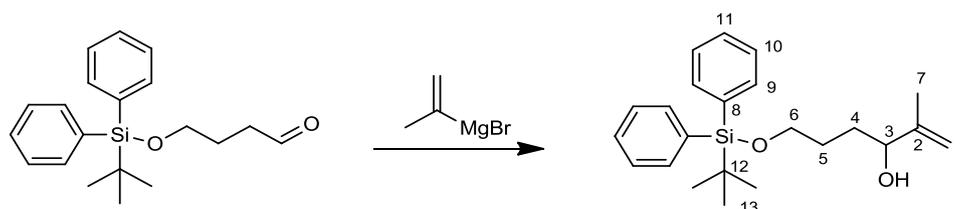
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 1.05 (s, 9H, H-10), 1.89 (tt, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-3), 2.56 (dt, ³J_{HH} = 1.7 Hz, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-2), 3.69 (t, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 2H, H-4), 7.37-7.46 (m, 6H, H-7, H-8), 7.64-7.66 (m, 4H, H-6), 9.80 (t, ³J_{HH} = 1.7 Hz, 1H, H-1).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 19.14 (C-9), 25.20 (C-3), 26.77 (C-10), 40.71 (C-2), 62.89 (C-4), 127.65 (C-8), 129.64 (C-7), 133.53 (C-5), 135.49 (C-6), 202.48 (C-1).

IR (ū (cm⁻¹)): 3071 (m), 2964 (s), 2931 (s), 2858 (s), 2718 (w), 1893 (w), 1820 (w), 1472 (s), 1726 (s), 1472 (m), 1428 (s), 1390 (m), 1362 (m), 1189 (w), 1111 (s, b), 1017 (m), 823 (s), 739 (s), 702 (s), 688 (s), 614 (s).

MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (%): 269.29 (100) [M⁺ (-C₄H₉)], 325.32 (31) [M⁺ (-H)], 327.35 (14) [MH⁺], 595.39 (20) [M₂⁺ (-C₄H₉)].

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe [112].

4.2.4.3. 6-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylhex-1-en-3-ol **35**[**34**] 326.5 g/mol[**35**] 368.58 [C₂₃H₃₂O₂Si]

In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Argonzugang und Tropftrichter wurde Magnesium (2.22 g, 91.0 mmol, 2.6 Äq.) vorgelegt und die Apparatur im Vakuum ausgeheizt. Über einen Tropftrichter wurde 2-Brompropen (7.6 mL, 85.6 mmol, 2.5 Äq.) in THF (60 mL) zugegeben. Hierbei wurden zunächst 5 mL der Lösung zugegeben und auf das Anspringen der Grignard-Reaktion gewartet. Dieses ließ sich durch ein Erwärmen und Trüben der Reaktionslösung beobachten. Falls die Reaktion nicht sofort angesprungen war, wurde eine Spatelspitze Iod oder wenige Tropfen Brom zugegeben und erwärmt. Nach Anspringen der Reaktion wurde die Reaktionsmischung gerührt und die übrige Brompropen-Lösung zugetropft. Anschließend wurde die Reaktionslösung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der Aldehyd **34** 11.4 g (34.9 mol, 1 Äq.) wurde durch Entfernen von Toluol im Vakuum getrocknet, im Tropftrichter mit THF (100 mL) verdünnt und innerhalb von einer Stunde zu der Lösung des Grignard-Reagenzes getropft. Die Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Quenchen der Reaktion erfolgte im Eisbad mit Ammoniumchlorid-Lösung (ges.). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung des Rohprodukts an Kieselgel (PE/EE 5:1), wurden 11.1 g (30.1 mmol, 86.3 % d. Theo.) der Verbindung **35** als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.43 (PE/EE 4:1) UV.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 1.05 (s, 9H, H-13), 1.57-1.68 (m, 4H, H-4, H-5), 1.73 (s, 3H, H-7), 2.06 (m, 1H, O-H), 3.69 (t, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 2H, H-6), 4.01 (m, 1H, H-3), 4.84 (m, 1H, H-1), 4.95 (m, 1H, H-1), 7.36-7.45 (m, 6H, H-10, H-11), 7.66-7.69 (m, 4H, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 17.66 (C-7), 19.14 (C-12), 26.80 (C-13), 28.50 (C-4), 31.68 (C-5), 63.90 (C-6), 75.49 (C-3), 110.89 (C-1), 127.59 (C-11), 129.59 (C-10), 133.67 (C-8), 135.52 (C-9), 147.43 (C-2).

IR (ū (cm⁻¹)): 3375 (b), 3071 (m), 2931 (s), 2857 (s), 1961 (w), 1893 (w), 1823 (w), 1651 (w), 1472 (m), 1428 (s), 1390 (m), 1189 (w), 1110 (s, b), 997 (m), 900 (m), 740 (s), 701 (s), 688 (s), 612 (s).

MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (%): 311.29 (68) [M⁺ (-C₄H₉)], 369.37 (100) [MH⁺], 738.55 (10) [M₂H⁺].

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₂₃H₃₂O₂Si²³Na berechnet: 391.2069, gefunden: 391.2079.

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe [113].

4.2.4.4. Synthese von Pd(dba)₂

Dibenzylidenaceton (22.0 g, 0.094 mol) und Natriumacetat (18.5 g) wurden in Methanol (p.a., 700 mL) gelöst. Bei 50°C wurde Palladiumdichlorid (5.0 g, 0.028 mol) zugegeben und die Lösung wurde vier Stunden bei 40°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der ausgefallene Feststoff filtriert und der Feststoff mit Aceton und Wasser gewaschen. Nach Trocknen des Feststoffs im Vakuum wurde der Komplex mit 18.4 g quantitativ isoliert.

Literaturbekannte Substanz und Synthese: [158]

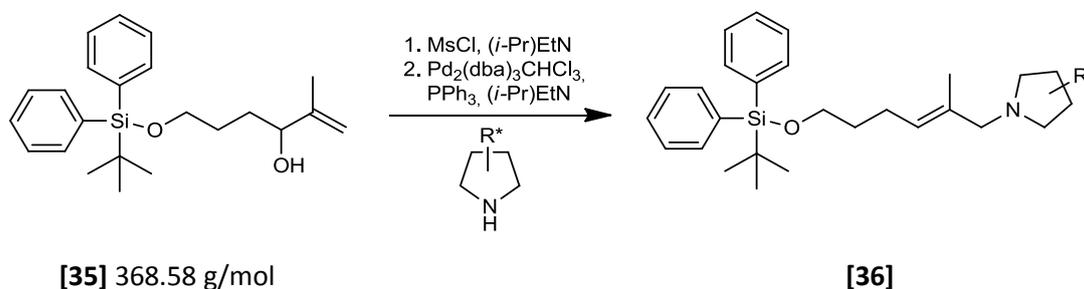
4.2.4.5. Synthese von $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$

In einem Schlenkcolben wurde unter Argon Chloroform (p.a., 25 mL) unter Rückfluss erwärmt. Anschließend wurde Palladiumbis(dibenzyliden)acetat (0.5 g) im Argon-Gegenstrom zugegeben. Die violette Lösung wurde heiß filtriert und das Filtrat für eine vollständige Kristallisation über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Die ausgefallenen Kristalle wurden mit Hilfe eines Büchnertrichters filtriert und mit Diethylether gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wurden 277 mg (30.7 % d. Theo.) des Komplexes $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ isoliert.

Schmelzpunkt: 139°C Literaturwert: 122-124°C [158].

Literaturbekannte Substanz und Synthese: [158]

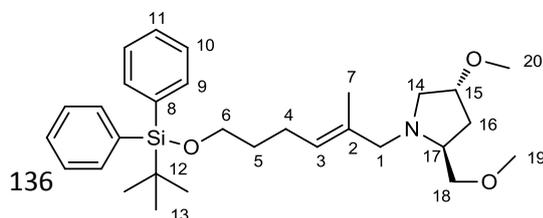
Allgemeine Synthesevorschrift: Palladium-katalysierte Aminierung



Zu einer Lösung des Alkohols **35** (1.0 Äq.) in Acetonitril (0.06 M) wurde Ethyldiisopropylamin (5.2 Äq.) hinzugegeben und die Mischung mit einem Eis/Kochsalzbad gekühlt. Methansulfonylchlorid (1.2 Äq.) wurde langsam mit einer Spritze zugegeben und die Reaktionsmischung weitere drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Verlauf der Reaktion konnte mittels DC überprüft werden. Der Allylalkohol färbte mit Anisaldehyd braun-grün-schwarz und das Mesylierungsprodukt ist blau-schwarz. In einem neuen Schlenkcolben wurde das Amin (1.3 Äq.) in Acetonitril (0.08 M) und Ethyldiisopropylamin (3 Äq.) gelöst. Zu dieser Lösung wurde die Lösung der Mesylierung schnell mit Hilfe eines Trichters überführt und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (0.025 Äq.) und PPh_3 (0.10 Äq.) im Argon-Gegenstrom zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht (20 h) bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde Na_2CO_3 -Lösung (ges.) zugegeben und die wässrige Phase mit Diethylether (4x) extrahiert. Das Rohprodukt wurde durch Chromatografie an Kieselgel gereinigt.

4.2.4.6. (2*S*,4*R*)-1-[(*E*)-6-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methyl-hex-2-enyl]-4-methoxy-2-(methoxymethyl) pyrrolidin **36a**

Reaktion des Allylalkohols **35** (6.60 g, 17.89 mmol) mit Pyrrolidin **1a** (4.22 g, 23.25 mmol, 1.3 Äq.) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Säulenchromatografische Reinigung des Produkts (EE/PE, 1:2). Ausbeute: 7.83 g (15.79 mmol, 88.3 % d. Theo.) als farbloses Öl.



[36a] 495.77g/mol [$\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{Si}$]

$R_f = 0.40$ (EE/PE 1:2) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 1.06 (s, 9H, H-13), 1.61 (m, 2H, H-5), 1.63 (s, 3H, H-7), 1.86 (dt, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ²J_{HH} = 13.3 Hz, 1H, H-16), 1.94 (ddd, ³J_{HH} = 4.0 Hz, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H, H-16), 2.09 (q, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1H, H-4), 2.16 (dd, ³J_{HH} = 5.6 Hz, ²J_{HH} = 10.1 Hz, 1H, H-18), 2.75 (d, ²J_{HH} = 12.4 Hz, 1H, H-1), 2.77 (m, 1H, H-15), 3.23 (dd, ³J_{HH} = 4.0 Hz, ²J_{HH} = 9.9 Hz, 1H, H-18), 3.27 (s, 3H, H-19), 3.33 (br. d, ²J_{HH} = 12.2 Hz, 1H, H-14), 3.34 (s, 3H, H-19), 3.39 (dd, ³J_{HH} = 4.4 Hz, ²J_{HH} = 9.6 Hz, 1H, H-14), 3.66 (t, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2H, H-6), 3.86 (m, 1H, H-17), 5.28 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H, H-3), 7.35-7.47 (m, 6H, H-10, H-11), 7.65-7.67 (m, 4H, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 14.99 (C-7), 19.18 (C-12), 24.02 (C-4), 26.82 (C-13), 32.46 (C-5), 35.42 (C-16), 56.64 (C-19), 59.08 (C-19), 59.63 (C-18), 61.96 (C-15), 63.38 (C-6), 64.31 (C-1), 75.66 (C-14), 78.82 (C-17), 126.56 (C-3), 127.53 (C-10), 129.45 (C-11), 133.95 (C-2), 134.02 (C-8), 135.51 (C-9).

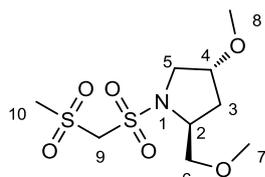
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 2929 (m), 2857 (m), 2360 (w), 1471 (w), 1428 (w), 1324 (m), 1175 (w), 1105 (s), 823 (w), 740 (m), 701 (s), 613(m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₃₀H₄₆NO₃Si berechnet: 496.3247, gefunden: 496.3258.

[α]_D = -26.5° (c = 0.86, 23°C).

4.2.4.7. (2S,4R)-4-Methoxy-2-(methoxymethyl)-1-(((methylsulfonyl)methyl)sulfonyl)pyrrolidin **37**

Das Nebenprodukt **37** konnte bei der Reaktion des Allylkohols **35** (2.57 g, 7.00 mmol) mit 4 Äquivalenten Methansulfonylchlorid (2.2 mL, 3.21 g, 4.0 Äq.) und anschließender langsamer Zugabe der Mesylierungsmischung zum Pyrrolidin **1a** (1.4 g, 7.7 mmol, 1.1 Äq.) nach allgemeiner Synthesevorschrift isoliert werden. Säulenchromatografische Reinigung des Produkts (EE/PE, 1:2). Ausbeute: 588 mg (1.95 mmol, 25.3 % d. Theo.) als farbloses Öl.



[37] 301.38 g/mol [C₉H₁₉NO₆S₂]

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

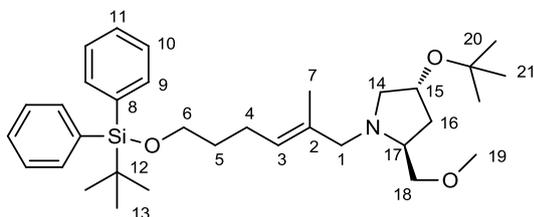
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.88 (ddd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ²J_{HH} = 13.8 Hz, 1H, H-3), 2.26 (ddt, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ²J_{HH} = 13.8 Hz, 1H, H-3), 3.20 (s, 3H, H-10), 3.30 (s, 3H, H-7 oder H-8), 3.36 (s, 3H, H-7 oder H-8), 3.42 (dd, ³J_{HH} = 3.4 Hz, ²J_{HH} = 12.6 Hz, 1H, H-5), 3.48 (dd, ³J_{HH} = 2.2 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, 2H, H-6), 3.77 (ddd, ³J_{HH} = 1.3 Hz, ³J_{HH} = 2.1 Hz, ²J_{HH} = 12.6 Hz, 1H, H-5), 3.89 (m, 1H, H-4), 4.18 (tt, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-2), 4.55 (d, ²J_{HH} = 14.9 Hz, 1H, H-9), 4.80 (d, ²J_{HH} = 14.9 Hz, 1H, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 34.20 (C-3), 42.22 (C-10), 54.23 (C-5), 56.18 (C-2), 58.38 (C-7 oder C-8), 58.99 (C-7 oder C-8), 69.00 (C-9), 74.74 (C-6), 79.08 (C-4).

MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (% RA): 302.29 (5) [M+H], 585.79 (100) [2M-H₂O].

4.2.4.8. (2S,4R)-1-[(E)-6-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methyl-hex-2-enyl]-4-tert-butoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin **36b**

Reaktion des Allylkohols **35** (2.08 g, 5.64 mmol) mit Pyrrolidin **1b** (1.58 g, 8.45 mmol, 1.5 Äq.) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Säulenchromatografische Reinigung des Produkts (EE/PE, 1:4). Ausbeute: 2.50 g (4.64 mmol, 82.3 % d. Theo.) als farbloses Öl.



[36b] 537.85 g/mol [C₃₃H₅₁NO₃Si]

R_f = 0.36 (EE/PE 1:4) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY) δ[ppm]: 1.06 (s, 9H, H-13), 1.17 (s, 9H, H-21), 1.60 (p, 2H, H-5), 1.81 (ddd, ³J_{HH} = 5.8 Hz, ³J_{HH} = 9.1 Hz, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-3), 1.96 (ddd, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ²J_{HH} = 13.3 Hz, 1H, H-3), 2.06 (dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ²J_{HH} = 9.2 Hz, 1H, H-14), 2.10 (q, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 2H, H-4), 2.71 (d, ²J_{HH} = 12.3 Hz, 1H, H-1), 2.73 (m, 1H, H-17), 3.11 (dd, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ²J_{HH} = 9.2 Hz, 1H, H-14), 3.26 (dd, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ²J_{HH} = 9.5 Hz, 1H, H-18), 3.31 (d, ²J_{HH} = 12.7 Hz, 1H, H-1), 3.34 (s, 3H, H-19), 3.36 (dd, ³J_{HH} = 4.3 Hz, ³J_{HH} = 9.5 Hz, 1H, H-18), 3.67 (t, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2H, H-6), 4.14 (m, 1H, H-15), 5.28 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H-3), 7.36-7.44 (m, 6H, H-9, H-11), 7.66-7.69 (m, 4H, H-10).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 15.14 (C-7), 19.20 (C-12), 24.05 (C-4), 26.84 (C-13), 28.44 (C-21), 32.48 (C-5), 37.96 (C-16), 59.08 (C-19), 61.65 (C-14), 62.19 (C-17), 63.41 (C-6), 64.42 (C-1), 69.13 (C-15), 73.19 (C-20), 75.74 (C-18), 126.69 (C-3), 127.55, 129.46 (C-9, C-11), 133.89, 134.05 (C-2, C-8), 135.53 (C-10).

IR (ū cm⁻¹): 2930 (m), 2858 (m), 2798 (w), 1472 (w), 1428 (m), 1388 (w), 1362 (m), 1194 (s), 1105 (s), 823 (m), 738 (m), 701 (s), 687 (m), 612 (m).

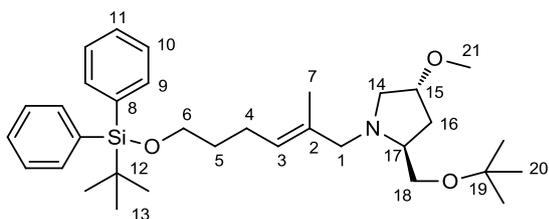
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₂H₂₃NO₃ berechnet: 538.3716, gefunden: 538.3722.

EA berechnet: C 73.69 %, H 9.56 %, N 2.60 % gefunden: C 73.17 %, H 9.75 %, N 3.57 %.

[α]_D = -30.5° (c = 1.76, 22°C).

4.2.4.9. (2S,4R)-1-[(E)-6-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methyl-hex-2-enyl]-2-(tert-butoxymethyl)-4-methoxypyrrolidin **36c**

Reaktion des Allylkohols **35** (1.12 g, 3.04 mmol) mit dem Pyrrolidin **1c** (740 mg, 3.95 mmol 1.3 Äq.) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Aufreinigung des Produkts mittels Säulenchromatografie (EE/PE, 1:7). Ausbeute: 1.63 g (3.02 mmol, 99.4 % d. Theo.) als farbloses Öl.



[36c] 537.85 g/mol [C₃₃H₅₁NO₃Si]

R_f = 0.22 (EE/PE 1:4) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.06 (s, 9H, H-13), 1.18 (s, 9H, H-21), 1.61 (p, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-5), 1.64 (s, 3H, H-7), 1.80 (dd, ³J_{HH} = 6.4 Hz, ²J_{HH} = 13.5 Hz, 1H, H-3), 1.97 (ddd, ³J_{HH} = 4.1 Hz, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, H-3), 2.11 (ddd, ³J_{HH} = 3.0 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ²J_{HH} = 14.2 Hz, 1H, H-4), 2.17 (m, 1H, H-14), 2.76 (m, 1H, H-17), 2.76 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, H-1), 3.18 (m, 1H, H-18), 3.23 (m, 1H, H-14), 3.28 (s, 3H, H-21), 3.42 (m, 1H, H-18), 3.42 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, H-1), 3.67 (t, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2H, H-6), 3.86 (m, 1H, H-15), 5.30 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H-3), 7.36-7.45 (m, 6H, H-9, H-11), 7.62-7.70 (m, 4H, H-10).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 15.07 (C-7), 19.19 (C-12), 24.05 (C-4), 26.83 (C-13), 27.52 (C-20), 32.51 (C-5), 35.86 (C-16), 56.69 (C-21), 59.75 (C-14), 62.63 (C-17), 63.42 (C-6), 64.55 (C-1), 65.46 (C-18), 72.57 (C-19), 78.87 (C-15), 126.46 (C-3), 127.55 (C-9 oder C-11), 129.47 (C-9 oder C-11), 133.89 (C-2 oder C-8), 134.06 (C-2 oder C-8), 135.53 (C-10).

IR (ν̄ (cm⁻¹)): 3071 (w), 2970 (m), 2930 (m), 2858 (w), 1472 (w), 1428 (m), 1388 (w), 1362 (m), 1337 (w), 1197 (m), 1109 (s), 1087 (s), 883 (w), 823 (m), 740 (m), 702 (s), 686 (m), 613 (m).

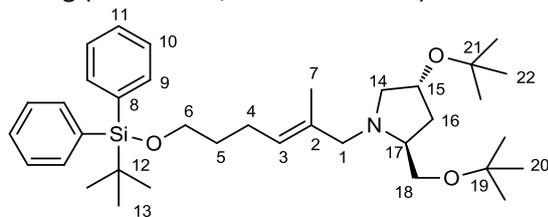
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₃₃H₅₂NO₃Si berechnet: 538.3716, gefunden: 538.3726.

EA berechnet: C 73.69 %, H 9.56 %, N 2.60 % gefunden: C 72.48 %, H 9.34 %, N 3.57 %.

[α]_D = -25.30° (c = 0.95, 25°C).

4.2.4.10. (2*S*,4*R*)-1-[(*E*)-6-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methyl-hex-2-enyl]-4-*tert*-butoxy-2-(*tert*-butoxymethyl)pyrrolidin **36d**

Reaktion des Allylalkohols **2** (2.0 g, 5.64 mmol) mit Pyrrolidin **1d** (1.94 g, 8.45 mmol, 1.5 Äq.) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Reinigung des Produkts über präparative HPLC: Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (EE/Hexan/NEt₃: 1:9:0.001), 40 mL/min, 37 bar, k(**36d**) = 3.2, RT = 5.8 min. Ausbeute: 1.15 g (1.98 mmol, 35.2 % d. Theo.) und das S_N2 Nebenprodukt **38** als farbloses Öl.



[36d] 579.93 g/mol [C₃₆H₅₇NO₃Si]

R_f = 0.11 (EE/PE 1:10) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, HMBC) δ[ppm]: 1.05 (s, 9H, H-13), 1.16 (s, 9H, H-22), 1.18 (s, 9H, H-20), 1.60 (p, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 2H, H-5), 1.64 (s, 3H, H-7), 1.86 (m, 2H, H-16), 2.09 (m, 3H, H-14, H-4), 2.67 (m, 1H, H-17), 2.72 (d, ²J_{HH} = 12.2 Hz, 1H, H-1), 3.09 (dd, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ²J_{HH} = 9.1 Hz, 1H, H-14), 3.15 (dd, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ²J_{HH} = 8.6 Hz, 1H, H-18), 3.38 (d, ²J_{HH} = 12.2 Hz, 1H, H-1), 3.36 (dd, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H-18), 3.66 (t, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 2H, H-6), 4.14 (m, 1H, H-15), 5.28 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H-3), 7.35-7.44 (m, 6H, H-9, H-11), 7.66-7.68 (m, 4H, H-10).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 15.20 (C-7), 19.20 (C-12), 24.06 (C-4), 26.84 (C-13), 27.54 (C-20), 28.44 (C-22), 32.51 (C-5), 38.32 (C-16), 61.68 (C-14), 62.73 (C-17), 63.43 (C-6), 64.81 (C-1), 65.70 (C-18), 69.23 (C-15), 72.49 (C-19), 73.11 (C-21), 126.62 (C-3), 127.54, 129.46 (C-9, C-11), 134.06 (C-2, C-8), 135.53 (C-10).

IR (\ddot{u} cm^{-1}): 2971 (s), 2931 (m), 2858 (m), 1472 (m), 1428 (m), 1388 (m), 1362 (s), 1195 (s), 1092 (b), 1022 (s), 882 (m), 823 (m), 739 (s), 701 (s), 613 (s).

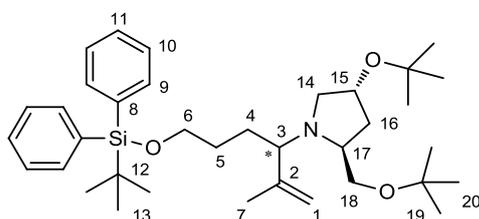
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ berechnet: 580.4186, gefunden: 580.4180.

EA berechnet: C 74.56 %, H 9.91 %, N 2.42 % gefunden: C 74.07 %, H 9.92 %, N 2.38 %.

$[\alpha]_D = -31.9^\circ$ ($c = 0.98$, 23°C).

4.2.4.11. S_N2 -Nebenprodukt: (2*S*,4*R*)-4-(*tert*-Butoxy)-2-(*tert*-butoxymethyl)-1-[6-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-methylhex-1-en-3-yl]pyrrolidin 38

HPLC Trennung: Nucleosil100-7 Diol (32 x 237), (2-Propanol/Hexan/ NEt_3 : 2:98:0.001), 80 ml/min, 49 bar, $c=5$, $\text{RI}=32$, UV, 2.56 (254 nm), $\text{RT} = 2.0$ Minuten (mit der Totzeit)



[38] 579.41 g/mol [$\text{C}_{36}\text{H}_{57}\text{NO}_3\text{Si}$]

Doppelter Signalsatz, da zwei Diastereomere:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.05 (s, 9H, H-13), 1.15, 1.18, 1.17, 1.19 (s, 18H, H-20), 1.45 (m, 2H, H-5), 1.53, 1.62 (m, 2H, H-4), 1.66, 1.69 (s, 3H, H-7), 1.76 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 12.6$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 15.8$ Hz, H-16), 2.36, 2.41 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H-14), 2.92 (m, 1H, H-14), 3.00 (m, 3H, H-3, H-18, H-17), 3.22 (m, 0.5H, H-18), 3.29 (dd, 0.5H, $^3J_{\text{HH}} = 2.9$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, H-18), 3.66 (m, 2H, H-6), 4.14 (m, 1H, H-15), 4.78 (br. s, 1H, H-1), 4.84 (br. s, 1H, H-1), 7.35-7.44 (m, 6H, H-9 und H-11), 7.65-7.68 (m, 4H, H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) δ [ppm]: 18.45, 18.92 (C-7), 19.19 (C-12), 25.31, 27.89 (C-4), 26.85 (C-13), 27.56, 28.42, (C-20), 29.70, 29.77 (C-5), 36.97, 37.46 (C-16), 57.39, 57.68 (C-14), 59.04, 60.22 (C-3), 63.96 (C-6), 65.41, 66.13 (C-18), 68.97, 69.49 (C-17), 69.40, 69.44 (C-15), 72.37, 72.42, 73.10, 73.13 (C-19), 113.60, 114.12 (C-1), 127.56 (C-9), 129.47 (C-11), 134.03 (C-8), 135.54 (C-10), 144.93, 145.71 (C-2).

IR (\ddot{u} cm^{-1}): 2971 (s), 2931 (m), 2857 (m), 1472 (m), 1428 (m), 1389 (m), 1362 (s), 1196 (s), 1106 (b), 1078 (b), 895 (m), 823 (m), 739 (s), 700 (s), 613 (s).

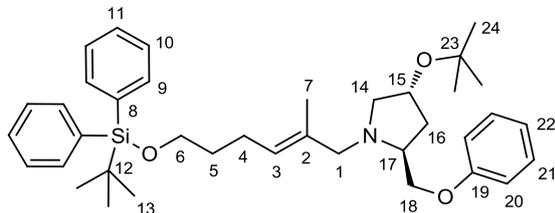
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{NO}_3\text{Si}$ berechnet: 580.4186 gefunden: 580.4174.

EA berechnet: C 74.56 %, H 9.91 %, N 2.42 % gefunden: C 74.54 %, H 10.30 %, N 4.20 %

$[\alpha]_D = -6.2^\circ$ (23.9 mg/2 ml, 23°C).

4.2.4.12. (2S,4R)-1-[(E)-6-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methyl-hex-2-enyl]-4-(tert-butoxy)-2-(phoxymethyl)pyrrolidin 36e

Reaktion des Allylkohols **35** (1.73 g, 4.70 mmol) mit Pyrrolidin **1e** (1.52 g, 6.11 mmol, 1.3 Äq.) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Reinigung des Produkts durch Säulenchromatografie (EE/PE, 1:10). Ausbeute: 2.37 g (3.95 mmol, 84.0 % d. Theo.) als farbloses Öl.



[36e] 599.92 g/mol [C₃₈H₅₃NO₃Si]

R_f = 0.46 (EE/PE 1:4) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.07 (s, 9H, H-13), 1.20 (s, 9H, H-21), 1.60 (p, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 2H, H-5), 1.66 (s, 3H, H-7), 1.95 (ddd, ³J_{HH} = 6.2 Hz, ³J_{HH} = 9.0 Hz, ²J_{HH} = 13.3 Hz, 1H, H-16), 2.04 (m, 1H, H-16), 2.11 (m, 2H, H-4), 2.18 (dd, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ²J_{HH} = 8.9 Hz, 1H, H-14), 2.85 (d, ²J_{HH} = 12.3 Hz, 1H, H-1), 3.02 (m, 1H, H-17), 3.16 (dd, ³J_{HH} = 6.4 Hz, ²J_{HH} = 9.2 Hz, 1H, H-14), 3.38 (d, ²J_{HH} = 12.2 Hz, 1H, H-1), 3.67 (t, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 2H, H-6), 3.79 (dd, ³J_{HH} = 6.4 Hz, ²J_{HH} = 9.2 Hz, 1H, H-18), 3.95 (dd, ³J_{HH} = 4.6 Hz, ²J_{HH} = 9.2 Hz, 1H, H-18), 4.22 (m, 1H, H-15), 5.33 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H-3), 6.92 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 2H, H-20), 6.97 (t, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-22), 7.29 (dd, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 2H, H-21), 7.37-7.46 (m, 6H, H-10, H-11), 7.68-7.70 (m, 4H, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 15.10 (C-7), 19.20 (C-12), 24.05 (C-4), 26.84 (C-13), 28.44 (C-24), 32.45 (C-5), 38.13 (C-16), 61.60 (C-17, C-14), 63.38 (C-6), 64.61 (C-1), 69.15 (C-15), 71.05 (C-18), 73.26 (C-19), 114.48 (C-20), 120.56 (C-22), 126.88 (C-3), 127.55 (C-10), 129.35 (C-21), 129.47 (C-11), 133.86, 134.03 (C-2, C-8), 135.53 (C-9), 158.99 (C-19).

IR (ν̄ (cm⁻¹)): 3069 (w), 2930 (s), 2858 (s), 2798 (w), 1600 (m), 1587 (w), 1497 (m), 1472 (m), 1428 (m), 1389 (w), 1362 (m), 1243 (s), 1192 (s), 1106 (s, br), 1039 (m), 823 (m), 752 (s), 701 (s), 690 (s), 613 (s).

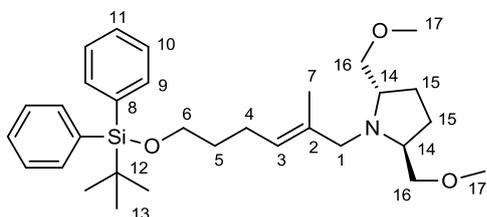
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₃₈H₅₄NO₃Si berechnet: 600.3873, gefunden: 600.3851.

EA: berechnet: C 76.08 %, H 8.90 %, N 2.33 % gefunden: C 75.85 %, H 8.79 %, N 2.37 %.

[α]_D = -32.5° (c = 1.02, 24°C).

4.2.4.13. (2S,5S)-1-[(E)-6-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methyl-hex-2-enyl]-2,5-di(methoxymethyl)pyrrolidin 36f

Reaktion des Allylkohols **35** (1.44 g, 3.92 mmol) mit Pyrrolidin **1f** (811 mg, 5.10 mmol, 1.3 Äq.) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Reinigung des Produkts mittels präparativer HPLC: Nucleosil 100-7 Diol (ID 32x237 mm), (2-Propanol/Hexan/NEt₃: 2:98:0.001) 80 mL/min, 49 bar, k(**36f**) = 1.9, RT = 4 min. Ausbeute: 0.74 g (1.45 mmol, 37.0 % d. Theo.) als farbloses Öl.



[36f] 509.8 g/mol [C₃₁H₄₇NO₃Si]

R_f = 0.42 (EE/PE 1:1) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.06 (s, 9H, H-13), 1.62 (m, 2H, H-5), 1.63 (s, 3H, H-7), 1.66 (m, 2H, H-15), 1.93 (m, 2H, H-15), 2.13 (q, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 2H, H-4), 3.06 (m, 2H, H-14), 3.20 (m, 2H, H-1), 3.20 (dd, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ²J_{HH} = 9.0 Hz, 2H, H-16), 3.30 (s, 6H, H-17), 3.35 (dd, ³J_{HH} = 3.9 Hz, ²J_{HH} = 9.2 Hz, 2H, H-16), 3.67 (t, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2H, H-6), 5.32 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H-3), 7.36-7.45 (m, 6H, H-10, H-11), 7.67-7.69 (m, 4H, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 14.64 (C-7), 19.20 (C-12), 24.06 (C-4), 26.83 (C-13), 27.16 (C-15), 32.57 (C-5), 57.04 (C-1), 58.97 (C-17), 60.38 (C-14), 63.43 (C-6), 74.25 (C-16), 125.57 (C-3), 127.55, 129.48 (C-9, C-11), 134.07 (C-8), 134.65 (C-2), 135.54 (C-10).

IR (ū (cm⁻¹)): 2930 (s), 2858 (s), 1461 (m), 1428 (m), 1389 (w), 1362 (w), 1195 (m), 1110 (b), 1008 (w), 882 (m), 823 (m), 740 (s), 702 (s), 613 (s).

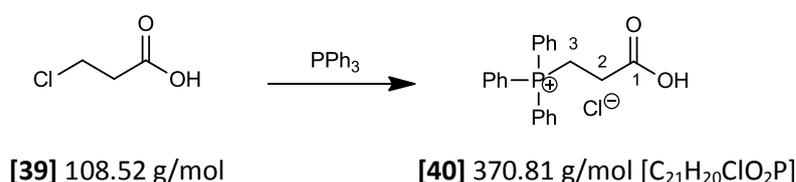
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₃₁H₄₈NO₃Si berechnet: 510.3403, gefunden: 510.3395.

EA berechnet: C 73.04 %, H 9.29 %, N 2.75 % gefunden: C 73.08 %, H 9.54 %, N 3.54 %.

[α]_D = -36.1° (c = 1.32, 23°C).

4.2.5. Synthese der Carbonsäurehalogenide

4.2.5.1. 2-Carboxyethyl)triphenylphosphoniumchlorid **40**



Triphenylphosphin (15.74 g, 0.06 mol, 1.0 Äq.) und 3-Chlorpropionsäure **39** (7.48 g, 0.07 mol, 1.2 Äq.) wurden in abs. Xylol (120 mL) gelöst und 21 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die obere Xylol-Phase verworfen, der Feststoff in Dichlormethan (150 mL) gelöst (min. 1h) und in einen Tropftrichter überführt. In einer geschlossenen Apparatur wurde das Produkt durch langsames Eintropfen in Diethylether (600 mL) unter starkem Rühren ausgefällt und schnell am Büchnertrichter (hygroskopisch!) kurz abgesaugt und am Rotationsverdampfer im Vakuum getrocknet. Es wurden 21.92 g (59.1 mmol, 98.5 % d. Theo.) der Verbindung **40** als weißer, hygroskopischer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 3.04 (m, 2H, H-3), 3.73 (m, 2H, H-2), 7.68-7.81 (m, 15H, H-Ar).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 19.27 (C-3), 28.07 (C-2), 117.00 (C-Ph), 117.87 (C-Ph), 130.51 (C-Ph), 130.64 (C-Ph), 133.51 (C-Ph), 133.61 (C-Ph), 135.28 (C-Ph), 135.31 (C-Ph), 171.46 (C-1).

IR (ū (cm⁻¹)): 3060 (w), 2894 (m), 2782 (m), 1716 (s), 1438 (m), 1387 (m), 1192 (s), 1111 (s), 919 (s), 802 (m), 723 (br. s), 689 (s), 642 (w).

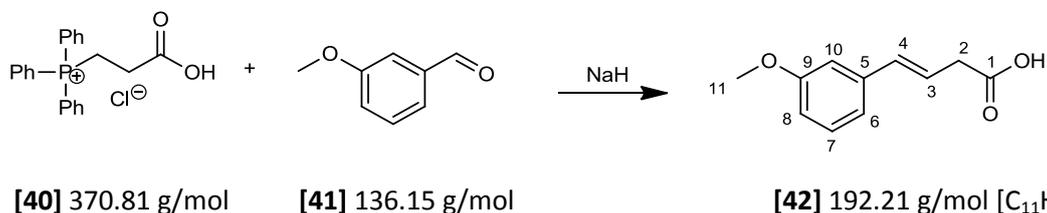
MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (% RA): 335.284 (100) [M⁺ -Cl⁻], 669.493 (100) [2M⁺ -H⁺ -2Cl⁻].

Schmelzpunkt: 198-199°C

Literaturwert: 196-198°C [116, 81].

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe [116].

4.2.5.2. (E)-4-(3-Methoxyphenyl)but-3-ensäure **42**



Der Aldehyd **41** (4.0 g, 29.4 mmol, 3.58 mL, 1.0 Äq.) in THF (120 mL) wurde zu einer Lösung der Wittig-Verbindung **40** (12.0 g, 32.4 mmol, 1.1 Äq.) in abs. DMSO (120 mL) mit einer Kanüle transferiert. Bei 0°C wurde Natriumhydrid (60 % in Paraffinöl, 2.59 g, 64.7 mmol, 2.2 Äq.) im Argon-Gegenstrom zugegeben und die Reaktion über Nacht (20 h) bei Raumtemperatur gerührt. Das Quenchen erfolgte bei 0°C mit NaOH-Lösung (8 %, 200 mL). Die wässrige Phase wurde mit Toluol (1x), Diethylether (1x) und Dichlormethan (4x) extrahiert und die organischen Phasen wurden verworfen. Die wässrige Phase wurde unter Eiskühlung mit halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert (pH 1-2) und mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Salzsäure (1N) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt, ein gelbes Öl, kristallisierte nicht aus und konnte somit nicht über Umkristallisation gereinigt werden. Die Säure **42** wurde über präparative HPLC gereinigt: Gemini NX C18 110-5 (ID 250x30 mm), (MeOH/H₂O 3:1 + 0.1 % Trifluoressigsäure), 42 mL/min, 122 bar, RT (**42**) = 1.7 min. Es wurden 3.11 g (16.2 mmol, 55.1 % d. Theo.) der Säure **42** erhalten.

R_f = 0.33 (EE/MeOH 10:1) Bromkresolgrün.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 3.29 (dd, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4, 2H, H-2), 3.81 (s, 3H, H-11), 6.29 (dt, ³J_{HH} = 15.9 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 1H, H-3), 6.49 (d, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-4), 6.79 (ddd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, 1H, H-10), 6.91 (t, ⁴J_{HH} = 2.0 Hz, 1H, H-6), 6.97 (d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H, H-8), 7.22 (t, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-9), 10.15 (br. s, 1H, O-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 37.96 (C-2), 55.16 (C-11), 111.53 (C-10), 113.37 (C-2), 118.98 (C-3), 121.08 (C-6), 129.50 (C-7), 133.85 (C-4), 138.02 (C-5), 159.72 (C-9), 178.09 (C-1).

IR (ū (cm⁻¹)): 2940 (w), 2936 (m), 1781 (m), 1704 (s), 1601 (m), 1579 (m), 1490 (m), 1432 (m), 1289 (w), 1263 (s), 1220 (m), 1152 (m), 1039 (s), 968 (m), 906 (s), 777 (m), 727 (s), 689 (m), 649 (m).

MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (% RA): 192.3 (100) [M].

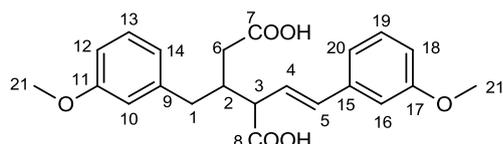
EA berechnet: C 68.74 %, H 6.29 %, gefunden: C 68.34 %, H 7.14 %.

Schmelzpunkt: 94.5°C Literaturwert: 96.5-97.5°C aus EtOAc/Diisopropylether [117].

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe [117].

Nebenprodukte der Säureherstellung:

Die Synthese lieferte verschiedene Nebenprodukte, insbesondere wenn beim Quenchen und beim Umstellen des pH-Werts nicht ausreichend gekühlt wurde. Die Nebenprodukte konnten über präparative HPLC gereinigt werden. Die Verbindungen sind racemisch und die relative Konfiguration der Stereozentren wurde nicht aufgeklärt.

4.2.5.3. 3-(3-Methoxybenzyl)-2-(3-methoxystyryl)glutarsäure 43a

[43a] 384.42 g/mol [C₂₂H₂₄O₆]

RT = 2.4 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 2.35 (dd, ³J_{HH} = 4.5 Hz, ²J_{HH} = 16.0 Hz, 1H, H-6), 2.50 (dd, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ²J_{HH} = 16.0 Hz, 1H, H-6), 2.63 (dd, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ²J_{HH} = 13.9 Hz, 1H, H-1), 2.74 (dd, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ²J_{HH} = 13.9 Hz, 1H, H-1), 3.02 (m, 1H, H-2), 3.31 (dd, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ³J_{HH} = 9.6 Hz, 1H, H-3), 3.81 (s, 3H, H-21), 3.84 (s, 3H, H-21), 6.32 (dd, ³J_{HH} = 9.7 Hz, ³J_{HH} = 15.8 Hz, 1H, H-4), 6.47 (d, ³J_{HH} = 15.8 Hz, 1H, H-5), 6.78 (s, 1H, H-10), 6.82 (m, 3H, H-12, H-14, H-18), 6.96 (s, 1H, H-16), 7.03 (d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-20), 7.25 (t, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-19 oder H-13), 7.26 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-19 oder H-13).

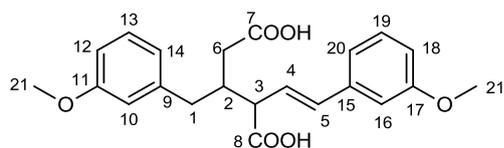
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 34.99 (C-6), 38.80 (C-2), 39.04 (C-1), 51.55 (C-3), 55.12, 55.22 (C-21), 111.68 (C-16), 112.10 (C-12 oder C-18), 113.66 (C-12 oder C-18), 114.79 (C-10), 119.14 (C-20), 121.59 (C-14), 122.91 (C-4), 129.59 (C-13, C-19), 135.42 (C-5), 137.69 (C-15), 140.09 (C-9), 171.33 (C-11, C-17), 179.26 (C-7), 179.91 (C-8).

IR (ū cm⁻¹): 1701 (b), 1598 (m), 1583 (m), 1489 (w), 1434 (m), 1288 (m), 1260 (s), 1154 (s), 1042 (m), 972 (m), 909 (s), 777 (m), 730 (s), 695 (m), 649 (w).

MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (% RA): 384.2 (100) [M], 385.2 (28) [MH⁺].

EA berechnet: C 68.74 %, H 6.29 % gefunden: C 67.13 %, H 6.40 %.

Schmelzpunkt: 115-120°C.

4.2.5.4. 3-(3-Methoxybenzyl)-2-(3-methoxystyryl)glutarsäure 43b

[43b] 384.42 g/mol [C₂₂H₂₄O₆]

RT = 2.7 min.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆ = 2.50 ppm, COSY) δ[ppm]: 2.16 (dd, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ²J_{HH} = 16.4 Hz, 1H, H-6), 2.27 (dd, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ²J_{HH} = 16.4 Hz, 1H, H-6), 2.53 (m, 1H, H-1), 2.57 (m, 1H, H-2), 2.76 (dd, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ²J_{HH} = 16.4 Hz, 1H, H-1), 3.27 (dd, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ³J_{HH} = 9.0 Hz, 1H, H-3), 3.71 (s, 3H, H-21), 3.76 (s, 3H, H-21), 6.33 (dd, ³J_{HH} = 9.2 Hz, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-4), 6.43 (d, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-5), 6.75 (s,

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.97 (quint., $^3J_{\text{HH}}=7.5$ Hz, 2H, H-3), 2.38 (t, $^3J_{\text{HH}}=7.4$ Hz, 2H, H-2), 2.66 (t, $^3J_{\text{HH}}=7.6$ Hz, 2H, H-4), 3.80 (s, 3H, H-11), 6.75 (br. s, 1H, H-10), 6.76 (m, 1H, H-6), 6.79 (d, $^3J_{\text{HH}}=7.5$ Hz, 1H, H-8), 7.21 (t, $^3J_{\text{HH}}=7.4$ Hz, 1H, H-7), 11.80 (br. s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-D_6) δ [ppm]: 34.94 (C-6), 36.58 (C-1), 39.20 (C-2), 51.59 (C-3), 54.77, 55.00 (C-21), 111.31 (C-16), 111.44 (C-12), 113.40 (C-18), 114.81 (C-10), 118.80 (C-20), 121.28 (C-14), 126.36 (C-4), 129.32 (C-13 oder C-19), 129.55 (C-13 oder C-19), 132.98 (C-5), 137.93 (C-15), 141.39 (C-9), 159.16 (C-11 oder C-17), 159.48 (C-11 oder C-17), 173.38 (C-7), 174.11 (C-8).

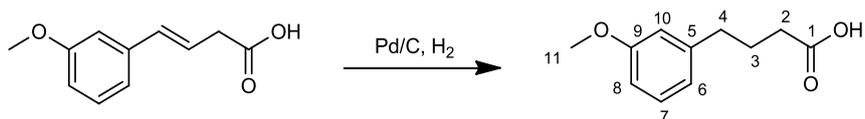
IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 1702 (b), 1576 (w), 1497 (w), 1419 (m), 1284 (m), 1230 (s), 1153 (s), 1041 (m), 906 (s), 778 (m), 727 (s), 691 (m), 647 (w).

MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (% RA): 384.2 (100) [M], 385.2 (32) [MH^+].

EA berechnet: C 68.74 %, H 6.29 % gefunden: C 68.20 %, H 6.36 %.

Schmelzpunkt: 160°C.

4.2.5.5. 4-(3-Methoxyphenyl)butansäure **44**



[42] 192.21 g/mol

[44] 194.23 g/mol [$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$]

Die Säure **42** (1.16 g, 6.01 mmol, 1 Äq.) wurde zusammen mit 10 % Pd/C (320 mg, 0.3 mmol, 0.05 Äq.) vorgelegt und in Dichlormethan (40 mL) gelöst. Der Gasraum wurde mit Wasserstoff gefüllt und ein Wasserstoffballon darauf gesteckt. Nach 8 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wurde über eine Kieselgel-beladene Fritte filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 798 mg (4.10 mmol, 68 % d. Theo.) der Säure **44** in erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.97 (quint., $^3J_{\text{HH}}=7.5$ Hz, 2H, H-3), 2.38 (t, $^3J_{\text{HH}}=7.4$ Hz, 2H, H-2), 2.66 (t, $^3J_{\text{HH}}=7.6$ Hz, 2H, H-4), 3.80 (s, 3H, H-11), 6.75 (br. s, 1H, H-10), 6.76 (m, 1H, H-6), 6.79 (d, $^3J_{\text{HH}}=7.5$ Hz, 1H, H-8), 7.21 (t, $^3J_{\text{HH}}=7.4$ Hz, 1H, H-7), 11.80 (br. s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 26.06 (C-3), 33.28 (C-2), 34.96 (C-4), 55.07 (C-11), 111.27 (C-10), 114.15 (C-8), 120.84 (C-6), 129.32 (C-7), 142.80 (C-5), 159.58 (C-9), 179.57 (C-1).

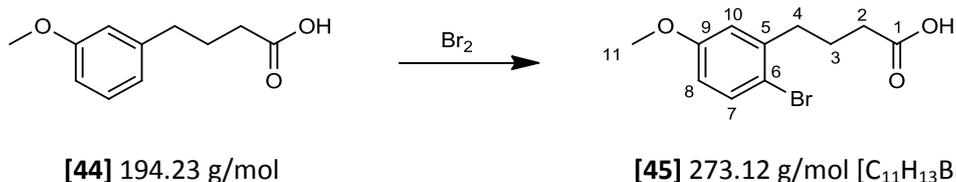
IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 3045 (b), 2939 (s), 2836 (w), 1737 (s), 1705 (s), 1601 (m), 1584 (m), 1489 (m), 1437 (m), 1259 (s), 1151 (m), 1039 (s), 778 (s), 695 (s).

MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (% RA): 194.28 (100) [M].

Schmelzpunkt: nicht messbar (Öl mit Kristalliten) Literaturwert: 49-50°C [118].

Literaturbekannte Substanz: [118].

4.2.5.6. (E)-4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)butansäure 45



Die Säure **44** (691 mg, 3.56 mmol, 1 Äq.) wurde in Chloroform (14 mL) gelöst. Die Menge des Broms (454 mg, 2.86 mmol, 0.8 Äq. 0.146 µl) wurde durch Abwiegen in der Spritze kontrolliert, in der Spritze mit Chloroform (2.3 mL) verdünnt und langsam, über einen Zeitraum von 15 Minuten zu der Säure getropft. Nach 30 Minuten wurde die Reaktionsmischung in Diethylether (100 mL) gelöst, die Lösung mit kaltem Wasser gewaschen (3x), die organische Phase getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittelgemisch im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in wenig Essigester gelöst und mit Petrolether überschichtet und konnte somit durch Auskristallisieren im Eisbad aufgereinigt werden. Es konnten 657 mg (2.41 mmol, 84 % d. Theo.) des Produkts **45** als farblose Kristalle isoliert werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 1.97 (quint., ³J_{HH}=7.6 Hz, 2H, H-3), 2.43 (t, ³J_{HH}= 7.5 Hz, 2H, H-2), 2.75 (t, ³J_{HH}= 7.7 Hz, 2H, H-4), 3.77 (s, 3H, H-11), 6.64 (dd, ⁴J_{HH}= 3.0 Hz, ³J_{HH}= 8.8 Hz, 1H, H-8), 6.77 (d, ⁴J_{HH}= 3.0 Hz, 1H, H-10), 7.40 (d, ³J_{HH}= 8.8 Hz, 1H, H-7), 11.82 (br. s. 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 24.58 (C-3), 33.28 (C-2), 35.31 (C-4), 55.34 (C-11), 113.32 (C-8), 114.78 (C-6), 116.03 (C-10), 133.26 (C-7), 141.41 (C-5), 158.83 (C-9), 179.73 (C-1).

IR (ū (cm⁻¹)): 3068 (b), 2935 (s), 2839 (w), 1702 (s), 1591 (m), 1573 (m), 1473 (m), 1461 (m), 1437 (m), 1420 (m), 1302 (m), 1281 (m), 1240 (s), 1202 (s), 1167 (s), 1039 (s), 1013 (s), 906 (br.), 831 (m), 816 (m), 731 (s), 619 (m).

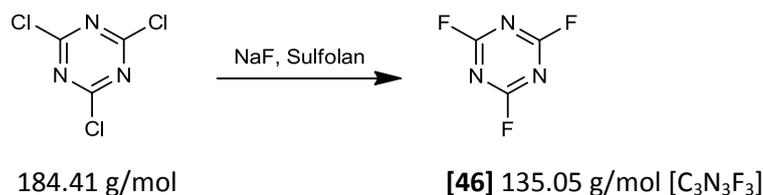
MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (% RA): 272.27 (100) [M], 274.27 (97) [M].

EA berechnet: C 48.37 %, H 4.80 %, gefunden: C 50.19 %, H 4.83 %,

Schmelzpunkt: 87°C Literaturwert: 94-95°C [119]

Literaturbekannte Substanz: [119].

4.2.5.7. Synthese von Cyanurfluorid 46



Zur Sicherheit sollte eine Wanne mit 10 %-iger Calciumgluconat Lösung bereit gehalten werden um im Notfall schnell erste Hilfe Maßnahmen einleiten zu können.

In einem 250-mL-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Destillationsaufsatz mit zwei Gaswaschflaschen (einmal mit Blaugel und einmal mit Natronlauge gefüllt), wurden Natriumfluorid (218.6 g, 5.21 mol, 12 Äq.) und Sulfolan (70 mL) vorgelegt und 10 Minuten gerührt. Es wurde

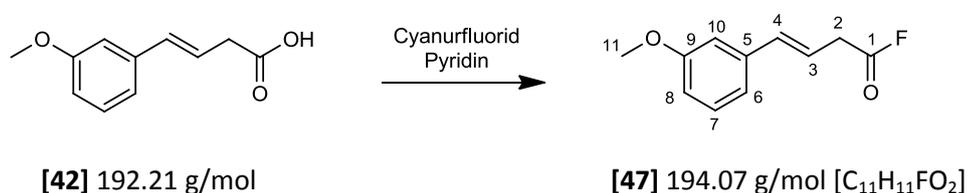
Schwefelsäure (1 mL, konz.) zugegeben und weitere 10 Minuten gerührt. Nun wurde Cyanurchlorid (80 g, 0.43 mol, 1.0 Äq.) zugegeben. (Der Gasraum im Kolben sollte möglichst klein sein.) Der Tropftrichter wurde mit Schwefelsäure (5 mL, konz.) gefüllt und der Kolben unter starkem Rühren mit einem Heizpilz (für 500 mL-Kolben) geheizt (Regler 3, Stufe 5-6). Es dauerte eine Weile bis die Destillation begann. Immer wenn die Destillation zum Erliegen kam wurden wenige Tropfen der Schwefelsäure zugetropft. Das Rohprodukt wurde destillativ gereinigt, wonach 11.9 g (88 mmol, 20.5 % d. Theo.) Cyanurfluorid erhalten wurden.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 173.54 (dt, $^1J_{13\text{C}, 19\text{F}} = 240.9$ Hz, $^3J_{13\text{C}, 19\text{F}} = 18.7$ Hz).

Siedepunkt: 65-75°C.

Literaturbekannte Substanz: [120].

4.2.5.8. (E)-4-(3-methoxyphenyl)but-3-ensäurefluorid **47**

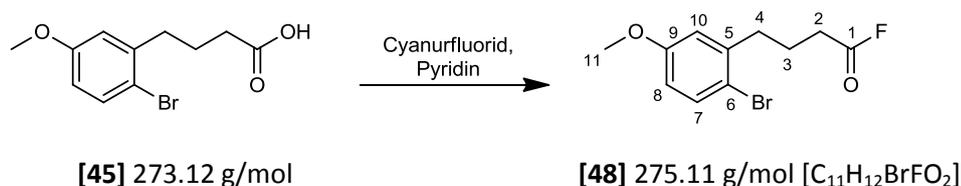


Die Säure **42** (400 mg, 2.08 mmol, 1 Äq.) in Dichlormethan (30 mL) wurde unter Eiskühlung mit Pyridin (85 μL , 3.18 mmol, 0.51 Äq.) und Cyanurfluorid (92 μL , 3.10 mmol, 0.50 Äq.) versetzt. Direkt nach der Zugabe entstand ein weißer Niederschlag. Die Reaktion wurde 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Für die Aufarbeitung wurde zu der Reaktionslösung Petrolether (30 mL) gegeben und vom Feststoff über eine Fritte abgetrennt. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer auf ca. 10 % des Volumens reduziert, der Rückstand in 40 mL Pentan aufgenommen und die Lösung für 5 Minuten ins Ultraschallbad gehalten. Um das Ausfällen des Pyridin-Cyanursäure-Komplexes zu vervollständigen wurde der Kolben kurz auf Eis gestellt, bevor erneut über eine Fritte vom Feststoff abgetrennt wurde. Die Lösungsmittel des Filtrats wurden am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 364 mg (1.87 mmol, 90.1 % d. Theo.) der Verbindung **47** als farbloses oder leicht gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 3.42 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 2H, H-2), 3.80 (s, 3H, H-11), 6.19 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 1H, H-3), 6.53 (d, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, 1H, H-4), 6.81 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, 1H, H-6), 6.90 (t, $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, 1H, H-10), 6.96 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 1H, H-8), 7.23 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 1H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 35.8 (C-2, $^2J_{\text{CF}} = 55$ Hz), 55.2 (C-11), 111.7 (C-8), 113.7 (C-10), 118.2 (C-3, $^2J_{\text{CF}} = 3.2$ Hz), 119.0 (C-6), 129.6 (C-7), 135.3 (C-4), 137.4 (C-5), 159.8 (C-9), 161.2 (C-1, $^1J_{\text{CF}} = 361.9$ Hz).

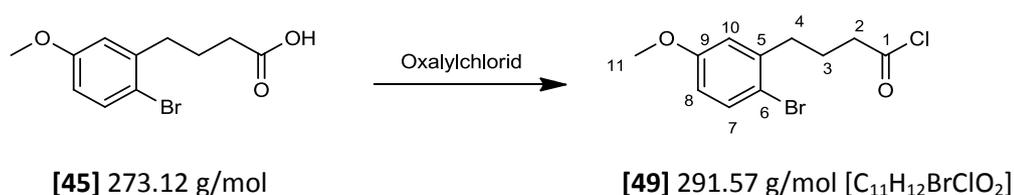
Literaturbekannte Substanz: [120].

4.2.5.9. (E)-4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)butansäurefluorid 48

Die Säure **45** (200 mg, 0.732 mmol, 1 Äq.) in Dichlormethan (10 mL) wurde unter Eiskühlung mit Pyridin (41 µL, 0.512 mmol, 0.70 Äq.) und Cyanurfluorid (45 µL, 0.512 mmol, 0.70 Äq.) versetzt. Direkt nach der Zugabe entstand ein weißer Niederschlag. Die Reaktion wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Für die Aufarbeitung wurde zu der Reaktionslösung Petrolether (10 mL) gegeben und vom Feststoff über eine Fritte abgetrennt. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer auf ca. 10 % des Volumens reduziert, der Rückstand in 10 mL Pentan aufgenommen und die Lösung für 5 Minuten ins Ultraschallbad gehalten. Um das Ausfällen des Pyridin-Cyanursäure-Komplexes zu vervollständigen wurde der Kolben für 15 Minuten in den Tiefkühler gestellt, bevor erneut über eine Fritte vom Feststoff abgetrennt wurde. Die Lösungsmittel des Filtrats wurden am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 160 mg (0.58 mmol, 79.5 % d. Theo.) der Verbindung **48** als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 2.01 (quint., ³J_{HH}=7.5 Hz, 2H, H-3), 2.56 (t, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 2H, H-2), 2.79 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-4), 3.78 (s, 3H, H-11), 6.66 (dd, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 1H, H-8), 6.75 (d, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-10), 7.42 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 1H, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 23.93 (C-3), 31.24 (³J_{CF} = 50.6 Hz, C-2), 34.85 (C-4), 55.38 (C-11), 113.54 (C-8), 114.69 (C-6), 116.11 (C-10), 133.44 (C-7), 140.71 (C-5), 158.97 (C-9), 163.22 (²J_{CF} = 360.3 Hz, C-1).

4.2.5.10. (E)-4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)butansäurechlorid 49

Zu der Säure **45** (200 mg, 0.732 mmol, 1 Äq.) in Benzol (über MS getrocknet, 7 mL) wurde Oxalylchlorid (465 mg, 0.3 mL, 5 Äq.) bei Raumtemperatur gegeben und die Reaktionslösung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung zweimal mit trockenem Benzol versetzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Auf diese Weise wurden 234 mg (0.732 mmol, 100 % d. Theo.) des Säurechlorids **49** in leicht verunreinigter Form erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 2.03 (quint., ³J_{HH}=7.5 Hz, 2H, H-3), 2.76 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-4), 2.95 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-2), 3.78 (s, 3H, H-11), 6.66 (dd, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H-8), 6.74 (d, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-10), 7.42 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 25.00 (C-3), 34.66 (C-4), 46.15 (C-2), 55.40 (C-11), 113.57 (C-8), 114.68 (C-6), 116.10 (C-10), 133.45 (C-7), 140.63 (C-5), 158.96 (C-9), 173.55 (C-1).

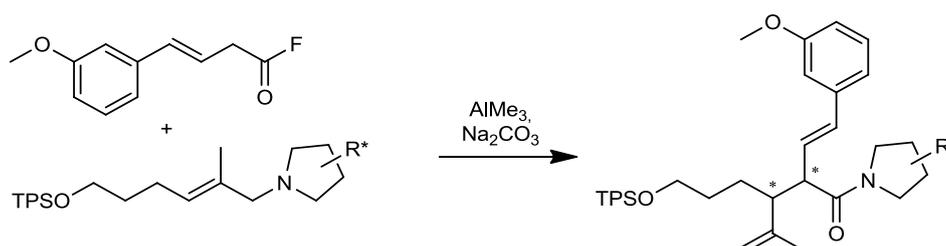
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3010 (w), 2936 (s), 2839 (w), 1795 (s), 1741 (s), 1595 (m), 1573 (m), 1473 (s), 1402 (m), 1279 (m), 1241(s), 1163 (s), 1057 (s), 1013 (s), 964 (w), 934 (m), 803 (m), 731 (s), 700 (m).

MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (% RA): 290.197 (100) [M], 292.209 (58) [M], 294.197 (11) [M].

Literaturbekannte Substanz: [121]

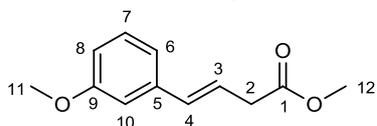
4.2.6. Aza-Claisen Umlagerung

Allgemeine Synthesevorschrift für die Aza-Claisen Umlagerung



Eine Lösung des Allylamins **36** (1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (0.08 M) und eine Lösung des Säurefluorids **47** (1.5 Äq.) in CH₂Cl₂ (0.10 M) wurden nacheinander in einen ausgeheizten Kolben mit Na₂CO₃ (5 Äq.) überführt. Die Reaktionsmischung wurde auf die gewünschte Temperatur gekühlt, bevor AlMe₃ (2 Äq., 2 M in Toluol) innerhalb von 15 Minuten mit einer Spritze zugegeben wurde. Nach 12 Stunden Rühren bei gewünschter Reaktionstemperatur wurde die Reaktion bei Raumtemperatur mit 3 Tropfen Wasser hydrolysiert und weitere 15 Minuten gerührt. Die Hydrolyse ist beendet, sobald die Gasentwicklung stoppt. Die Reaktionsmischung wurde getrocknet (MgSO₄) und über MgSO₄ und Kieselgel filtriert. Die erhaltenen Diastereomere konnten über HPLC voneinander getrennt werden.

4.2.6.1. Nebenprodukt aller Umlagerungen: (*E*)-4-(3-Methoxyphenyl)but-3-ensäuremethylester **50**



[50] 206.24 g/mol [C₁₂H₁₄O₃]

R_f = 0.42 (EE/PE 1:4)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 3.29 (dd, 2H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9, H-2), 3.72 (s, 3H, H-11), 3.81 (s, 3H, H-12) 6.30 (dt, 1H, ³J_{HH} = 15.8 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, H-3), 6.47 (d, 1H, ³J_{HH} = 15.8 Hz, H-4), 6.79 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz, H-6), 6.91 (br. s, 1H, H-10), 6.97 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, H-8), 7.23 (t, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, H-7).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 38.13 (C-2), 51.89 (C-12), 55.15 (C-11), 111.44 (C-10), 113.23 (C-8), 118.92 (C-3), 121.92 (C-6), 129.46 (C-7), 133.31 (C-4), 138.17 (C-5), 159.71 (C-9), 171.91 (C-1).

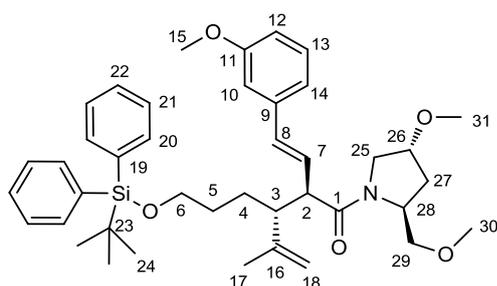
MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (% RA): 206.3 (100) [M].

4.2.6.2. Aza-Claisen Umlagerung mit 4-Methoxy-2-methoxymethylpyrrolidin 1a als

Auxiliar

3-(3-tert-Butyldiphenylsilyloxypropyl)-1-[(2S,4R)-4-methoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-[E-2-(3-methoxyphenyl)-ethenyl]-4-methyl-4-pentenon-1 51a-54a: Bei einer Reaktionstemperatur von -20°C : Reaktion des Allylamins **36a** (10.10 g, 20.37 mmol) mit Säurefluorid **47** (5.94 g, 30.56 mmol, 1.5 Äq.) und AlMe_3 (20.4 mL, 40.74 mmol, 2 Äq., 2 M in Toluol) nach Standardvorschrift. Ausbeute: 12.49 g (18.64 mmol, 91.5 % d. Theo., -20°C). Bei einer Reaktionstemperatur von 0°C : Reaktion des Allylamins **36a** (476 mg, 0.99 mmol) mit dem Säurefluorid **47** (267 mg, 1.38 mmol, 1.4 Äq.) und AlMe_3 (0.96 mL, 1.92 mmol, 2 Äq., 2 M in Toluol) nach Standardprozedur. Ausbeute: 554 mg (0.82 mmol, 86.2 % d. Theo., 0°C) als farbloses Öl. Trennung der Diastereomere über präparative HPLC (1): Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (2-Propanol/Hexan 3:97); (2): Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (EE/Hexan 1:4), 98 mL/min, 97 bar. d.r. **51a/52a/53a/54a**: 71.9/24.1/2.4:1.6 (0°C), 77.5/20.4/1.5:0.6 (-20°C). Die absolute Konfiguration der Mindermengendiastereomere *2,3-syn-1* und *2,3-syn-2* **53a** und **54a** wurde durch Epimerisierung des Hydrierungsprodukts **65a** zu **60a** (*epi-65a*) nachgewiesen.

anti-(2R,3R) 51a:



[51a] 669.96 g/mol $[\text{C}_{41}\text{H}_{55}\text{NO}_5\text{Si}]$

$R_f = 0.18$ (EE/PE 1:2) Schlittler.

HPLC (1): $k = 7.3$, $RT = 12.5$ min; HPLC (2): $k = 2.0$, $RT = 23$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 0.97 (s, 9H, H-24), 1.41 [1.52] (m, 2H, H-4), 1.30 [1.65] (m, 2H, H-5), 1.70 [1.74] (s, 3H, H-17), 1.91 [2.02] (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ Hz, 1H, H-27), 2.19 [2.09] (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 12.9$ Hz, 1H, H-27), 2.67 [2.75] (td, $^3J_{\text{HH}} = 3.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.7$ Hz, 1H, H-3), 3.22 [3.25] (s, 3H, H-30 oder H-31), 3.25 (t, $^3J_{\text{HH}} = 9.9$ Hz, 1H, H-2), 3.33 [3.36] (s, 3H, H-30 oder H-31), 3.42-3.46 (m, 2H, H-29, H-25), 3.53 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, 1H, H-29), 3.59 (m, 2H, H-6), 3.75 [3.82] (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, 1H, H-25), 3.79 (s, 3H, H-15), 4.08 [4.02] (m, 1H, H-26), 4.29 [4.22] (m, 1H, H-28), 4.76 [4.82] (br. s, 1H, H-18), 4.84 [4.86] (br. s, 1H, H-18), 6.14 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, 1H, H-7), 6.43 [6.43] (d, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, 1H, H-8), 6.78 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, 1H, H-12), 6.89 (t, $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, 1H, H-10), 6.93 (br. d, $^3J_{\text{HH}} = 7.70$ Hz, 1H, H-14), 7.21 [7.20] (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 1H, H-13), 7.30-7.40 (m, 6H, H-21, H-22), 7.60-7.62 (m, 4H, H-20).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) δ [ppm]: 19.1 (C-23), 20.9 [21.1] (C-17), 26.8 [27.1] (C-24), 26.9 (C-4) 30.0 [30.1] (C-5), 33.4 (C-27), 48.4 [48.3] (C-3), 52.1 (C-25), 53.3 (C-2), 55.2 (C-15), 55.9 (C-28), 57.0 [56.8] (C-30 oder C-31), 59.2 (C-30 oder C-31), 63.9 [64.0] (C-6), 72.4 (C-29), 78.7 (C-26), 111.3 [111.2] (C-10), 112.6 (C-18), 113.4 [113.5] (C-12), 119.1 (C-14), 127.5 (C-21), 128.3 (C-7), 129.4 (C-22), 129.5

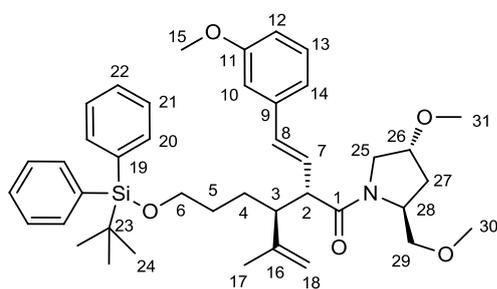
(C-13), 132.6 (C-8), 134.0 [133.9] (C-19), 135.5 (C-20), 138.3 (C-9), 145.9 (C-16), 159.8 (C-11) 171.5 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3058 (w), 2930 (br), 2845 (m), 1635 (br), 1596 (m), 1471 (s), 1427 (s), 1289 (m), 1262 (m), 1187 (w), 1160 (w), 1110 (br), 1053 (m), 972 (w), 903 (w), 840 (w), 778 (m), 743 (m), 703 (s), 615 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₁H₅₆NO₅Si berechnet: 670.3928, gefunden: 670.3934.

$[\alpha]_D = +28.9^\circ$ ($c = 1.01$, 24°C).

anti-(2S,3S) 52a:



[52a] 669.96 g/mol [C₄₁H₅₅NO₅Si]

R_f = 0.18 (EE/PE 1:2) Schlittler.

HPLC (1): $k = 11.0$, RT = 18 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ [ppm]: 0.97 [0.96] (s, 9H, H-24), 1.40 [1.52] (m, 2H, H-4), 1.27 [1.64] (m, 2H, H-5), 1.68 [1.70] (s, 3H, H-17), 1.94 (ddd, ³J_{HH} = 5.5 Hz, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ²J_{HH} = 13.5 Hz, 1H, H-27), 2.16 (ddd, ³J_{HH} = 4.6 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H, H-27), 2.67 [2.60] (td, ³J_{HH} = 3.4 Hz, ³J_{HH} = 11.0 Hz, 1H, H-3), 3.21 (t, ³J_{HH} = 9.9 Hz, 1H, H-2), 3.25 [3.29] (s, 3H, H-30 oder H-31), 3.30 [3.28] (s, 3H, H-30 oder H-31), 3.41 (dd, 1H, ³J_{HH} = 2.5 Hz, ²J_{HH} = 9.3 Hz, H-29), 3.48 (dd, 1H, ³J_{HH} = 4.6 Hz, ²J_{HH} = 9.5 Hz, H-29), 3.58 (m, 1H, H-25), 3.60 (m, 2H, H-6), 3.65 [3.72] (dd, 1H, ³J_{HH} = 5.8 Hz, ²J_{HH} = 10.4 Hz, H-25), 3.78 (s, 3H, H-15), 4.09 [4.00] (m, 1H, H-26), 4.34 [4.18] (m, 1H, H-28), 4.79 [4.80] (br. s, 1H, H-18), 4.82 [4.85] (br. s, 1H, H-18), 6.17 [6.32] (dd, 1H, ³J_{HH} = 9.8 Hz, ³J_{HH} = 15.9 Hz, H-7), 6.43 [6.40] (d, 1H, ³J_{HH} = 15.9 Hz, H-8), 6.77 (dd, 1H, ³J_{HH} = 2.4 Hz, ⁴J_{HH} = 8.2 Hz, H-12), 6.89 (t, 1H, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, H-10), 6.93 (br. d, 1H, ³J_{HH} = 7.70 Hz, H-14), 7.19 [7.20] (t, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, H-13), 7.30-7.40 (m, 6H, H-21, H-22), 7.60-7.63 (m, 4H, H-20).

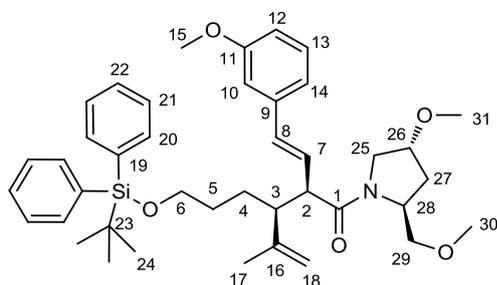
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ [ppm]: 19.1 (C-23), 20.1 [20.5] (C-17), 26.7 [26.9] (C-24), 26.8 (C-4) 30.0 [30.1] (C-5), 33.3 (C-27), 48.5 (C-3), 51.9 (C-25), 53.4 (C-2), 55.2 (C-15), 55.7 (C-28), 56.6 [56.7] (C-30 oder C-31), 58.8 [59.3] (C-30 oder C-31), 63.8 [63.7] (C-6), 72.8 (C-29), 78.8 [78.7] (C-26), 111.0 [110.9] (C-10), 113.0 [113.1] (C-18), 113.6 [113.4] (C-12), 119.2 [119.0] (C-14), 127.5 (C-21), 128.1 (C-7), 129.4 (C-22), 129.5 (C-13), 132.6 (C-8), 134.0 [133.9] (C-19), 135.5 (C-20), 138.2 [138.3] (C-9), 145.1 [145.2] (C-16), 159.7 (C-11), 172.4 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3076 (w), 2929 (br), 2862 (m), 1634 (s), 1604 (m), 1471 (br), 1427 (s), 1261 (m), 1194 (w), 1156 (w), 1108 (br), 1045 (m), 971 (w), 893 (w), 823 (w), 801 (m) 742 (m), 703 (s), 688 (w), 614 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₁H₅₆NO₅Si berechnet: 670.3928, gefunden: 670.3915.

$[\alpha]_D = -18.4^\circ$ ($c = 1.09$, 23°C).

syn-(2R,3S) 53a:



[53a] 669.96 g/mol [$\text{C}_{41}\text{H}_{55}\text{NO}_5\text{Si}$]

$R_f = 0.24$ (EE/PE 1:2) Schlittler.

HPLC (1): $k = 5.7$, $RT = 10$ min; HPLC (2): $k = 1.1$ $RT = 16$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.04 (s, 9H, H-24), 1.35-1.54 (m, 4H, H-5, H-6), 1.58 [1.62] (s, 3H, H-17), 1.98 [2.07] (ddd, $^3J_{HH} = 6.1\text{Hz}$, $^3J_{HH} = 8.6\text{Hz}$, $^2J_{HH} = 13.0\text{Hz}$, 1H, H-27), 2.20 [2.07] (ddd, $^3J_{HH} = 4.2\text{Hz}$, $^3J_{HH} = 6.0\text{Hz}$, $^2J_{HH} = 12.9\text{Hz}$, 1H, H-27), 2.73 (td, $^3J_{HH} = 2.5\text{Hz}$, $^3J_{HH} = 10.7\text{Hz}$, 1H, H-3), 3.17 (t, $^3J_{HH} = 9.7\text{Hz}$, 1H, H-2), 3.24 [3.32] (s, 3H, H-30 oder H-31), 3.31 [3.28] (s, 3H, H-30 oder H-31), 3.46 [3.35] (dd, $^3J_{HH} = 2.8\text{Hz}$, $^2J_{HH} = 9.7\text{Hz}$, 1H, H-29), 3.55-3.60 (m, 2H, H-29, H-25), 3.58-3.69 (m, 2H, H-6), 3.76 [3.91] (dd, $^3J_{HH} = 6.1\text{Hz}$, $^2J_{HH} = 10.4\text{Hz}$, 1H, H-25), 3.79 (s, 3H, H-15), 4.11 [4.03] (m, 1H, H-26), 4.35 [4.27] (m, 1H, H-28), 4.79 (br. s, 1H, H-18), 4.79 [4.82] (br. s, 1H, H-18), 6.10 [6.07] (dd, $^3J_{HH} = 8.9\text{Hz}$, $^3J_{HH} = 15.9\text{Hz}$, 1H, H-7), 6.32 [6.33] (d, $^3J_{HH} = 15.9\text{Hz}$, 1H, H-8), 6.76 (dd, $^3J_{HH} = 2.5\text{Hz}$, $^4J_{HH} = 8.2\text{Hz}$, 1H, H-12), 6.86 (m, 1H, H-10), 6.91 [6.90] (br. d, $^3J_{HH} = 7.7\text{Hz}$, 1H, H-14), 7.20 [7.19] (t, $^3J_{HH} = 7.9\text{Hz}$, 1H, H-13), 7.35-7.43 (m, 6H, H-21, H-22), 7.64-7.68 (m, 4H, H-20).

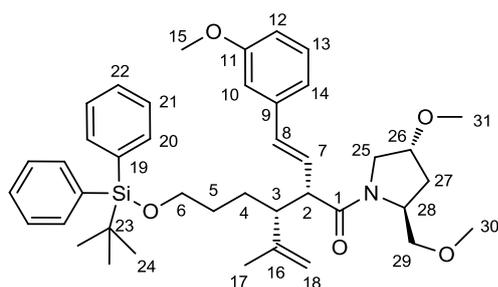
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) δ [ppm]: 18.26 (C-17), 19.14 (C-23), 26.81 (C-24), 27.17 (C-4), 30.60 [30.74] (C-5), 33.37 [35.33] (C-27), 49.58 (C-3), 51.97 (C-25 oder C-2), 52.24 (C-2 oder C-25), 55.13 (C-15), 55.98 (C-28), 56.81 [56.74] (C-30 oder C-31), 59.2 [59.06] (C-30 oder C-31), 63.82 [63.95] (C-6), 72.36 [75.81] (C-29), 78.65 [77.47] (C-26), 111.34 [111.28] (C-10), 112.95 [113.05] (C-12), 114.51 (C-18), 118.95 (C-14), 127.50 (C-21), 128.63 (C-7), 129.36 (C-13), 129.40 (C-22), 130.57 [130.50] (C-8), 133.97 (C-19), 135.50 [135.47] (C-20), 138.56 (C-9), 143.82 [144.03] (C-16), 159.65 (C-11), 171.48 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 3058 (w), 2924 (br), 2855 (m), 1733 (w), 1636 (s), 1599 (w), 1480 (w), 1462 (s), 1428 (s), 1364 (w), 1262 (m), 1194 (w), 1156 (w), 1108 (br), 1045 (w), 970 (w), 893 (w), 823 (w), 782 (m), 742 (m), 703 (s), 688 (m), 612 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{NO}_5\text{Si}$ berechnet: 670.3928, gefunden: 670.3925.

EA berechnet: C 74.22 %, H 8.63 %, N 1.97 % gefunden: C 72.56 %, H 9.63 %, N 2.05 %.

$[\alpha]_D = -1.3^\circ$ ($c = 1.03$, 22°C).

syn-(2*S*,3*R*) 54a:**[54a]** 669.96 g/mol [C₄₁H₅₅NO₅Si]R_f = 0.24 (EE/PE 1:2) Schlittler.

HPLC (1): k = 7.0, RT = 12 min; HPLC (2): k = 1.4 RT = 18 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.05 [1.04] (s, 9H, H-24), 1.37-1.43 (m, 2H, H-4), 1.43-1.56 (m, 2H, H-5), 1.58 (s, 3H, H-17), 1.96 (ddd, ³J_{HH} = 5.4 Hz, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H, H-27), 2.17 (ddd, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ³J_{HH} = 10.7 Hz, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H, H-27), 2.72 [2.63] (td, ³J_{HH} = 4.3 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, 1H, H-3), 3.14 (t, ³J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, H-2), 3.19 [3.30] (s, 3H, H-30), 3.26 [3.20] (s, 3H, H-31), 3.42 (dd, ³J_{HH} = 2.7 Hz, ²J_{HH} = 9.4 Hz, 1H, H-29), 3.55-3.68 (m, 4H, H-6, H-25, H-29), 3.71 [3.91] (dd, ³J_{HH} = 5.8 Hz, ²J_{HH} = 10.4 Hz, 1H, H-25), 3.79 [3.79] (s, 3H, H-15), 4.10 [3.98] (m, 1H, H-26), 4.35 [4.27] (m, 1H, H-28), 4.78 (br. s, 1H, H-18), 4.80 (br. s, 1H, H-18), 6.11 (dd, ³J_{HH} = 9.1 Hz, ³J_{HH} = 16.0 Hz, 1H, H-7), 6.31 [6.30] (d, ³J_{HH} = 16.0 Hz, 1H, H-8), 6.75 (dd, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-12), 6.86 [6.88] (m, 1H, H-10), 6.90 [6.91] (br. d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-14), 7.18 [7.19] (t, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-13), 7.35-7.44 (m, 6H, H-21, H-22), 7.64-7.68 (m, 4H, H-20).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 18.32 (C-17), 19.16 (C-23), 26.82 (C-4, C-24), 30.51 [30.61] (C-5), 33.49 [35.61] (C-27), 50.21 (C-3), 52.04 (C-25), 52.20 (C-2), 55.14 (C-15), 55.98 (C-28), 56.67 (C-31), 58.84 (C-30), 64.08 [63.90] (C-6), 72.51 (C-29), 78.61 (C-26), 111.27 [111.20] (C-10), 113.08 [112.95] (C-12), 114.52 [114.59] (C-18), 119.03 (C-14), 127.52 (C-21 oder C-22), 128.29 (C-7), 129.31 (C-13), 129.44 (C-21 oder C-22), 130.81 (C-8), 133.93 [134.02] (C-19), 135.48 (C-20), 138.50 (C-9), 143.76 (C-16), 159.62 (C-11), 171.43 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹): 3076 (w), 2926 (br), 2862 (m), 1733 (w), 1685 (m), 1635 (s), 1599 (m), 1480 (w), 1462 (s), 1427 (s), 1373 (m), 1262 (m), 1155 (w), 1109 (br), 1053 (w), 968 (w), 892 (w), 823 (w), 779 (m), 742 (m), 703 (s), 688 (m), 614 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₁H₅₆NO₅Si berechnet: 670.3928, gefunden: 670.3925.

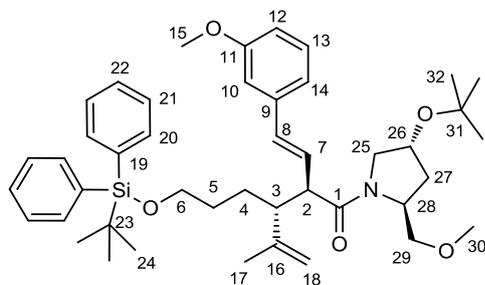
EA berechnet: C 74.22 %, H 8.63 %, N 1.97 % gefunden: C 72.39 %, H 9.50 %, N 2.01 %.

[α]_D = -19.5° (c = 1.02, 22°C).

4.2.6.3. Aza-Claisen Umlagerung mit 4-tert-Butoxy-2-methoxymethylpyrrolidin **1b** als Auxiliar

1-[(2*S*,4*R*)-4-tert-Butoxy-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl]-3-(3-tert-butylidiphenylsilyloxypropyl)-2-[E-2-(3-methoxyphenyl)-ethenyl]-4-methyl-4-pentenon-1 **51b-54b:** Reaktion des Allylamins **36b** (200 mg, 0.37 mmol) mit dem Säurefluorid **47** (108 mg, 0.56 mmol, 1.5 Äq.) und AlMe₃ (0.37 mL, 0.74 mmol, 2 Äq.) nach allgemeiner Synthesevorschrift bei 0°C, -20 °C und -40 °C. Trennung der Diastereomeren mittels präparativer HPLC: 1) Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (EE/Hex 15:85), 98 mL/min, 100 bar; 2) Chirobiotic-Vancomycin (ID 32x215 mm), (EE/Hex 15:85), 98 mL/min, 38 bar. Ausbeute: 268 mg (0.38 mmol, 99 % d. Theo.), d.r. **51b/52b/53b/54b**: 80.2/15.2/2/2.5 (0°C), 244 mg (0.34 mmol, 92.5 % d. Theo.), d.r. **51b/52b/53b/54b**: 83/15.4/0.5/1 (-20°C), 188 mg (0.26 mmol, 68 % d. Theo.), d.r. **51b/52b/53b/54b**: 85.7/14.3/<0.5/<0.5 (-50°C) als farbloses Öl. Die absolute Konfiguration der neuen Stereozentren von **53b** und **54b** wurde noch nicht aufgeklärt.

anti-(2*R*,3*R*) **51b**:



[51b] 712.04 g/mol [C₄₄H₆₁NO₅Si]

R_f = 0.12 (EE/PE 1:4) Schlittler.

HPLC (1): k = 7.3, RT = 15 min. HPLC (2): k = 13.0, RT = 8.5 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 0.98 (s, 9H, H-24), 1.21 [1.18] (s, 9H, H-32), 1.29 (m, 1H, H-4), 1.41 (m, 1H, H-5), 1.53 (m, 1H, H-5), 1.66 (m, 1H, H-4), 1.71 [1.69] (s, 3H, H-17), 1.85 (ddd, ³J_{HH} = 2.7 Hz, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ²J_{HH} = 12.4 Hz, 1H, H-27), 2.10 (ddd, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ³J_{HH} = 6.6 Hz, ²J_{HH} = 12.4 Hz, 1H, H-27), 2.67 [2.77] (dt, ³J_{HH} = 3.3 Hz, ³J_{HH} = 10.6 Hz, 1H, H-3), 3.24 (m, 1H, H-2), 3.24 [3.31] (s, 3H, H-30), 3.24 (dd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ²J_{HH} = 9.8 Hz, 1H, H-25), 3.41 (dd, ³J_{HH} = 2.9 Hz, ²J_{HH} = 9.6 Hz, 1H, H-29), 3.50 (dd, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ²J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, H-29), 3.60 (m, 2H, H-6), 3.75 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ²J_{HH} = 9.6 Hz, 1H, H-25), 3.79 (s, 3H, H-15), 4.26 [4.31] (m, 1H, H-28), 4.39 [4.18] (m, 1H, H-26), 4.76 (br. s, 1H, H-18), 4.84 (br. s, 1H, H-18), 6.16 [6.11] (dd, ³J_{HH} = 9.4 Hz, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-7), 6.44 [6.42] (d, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-8), 6.79 [6.77] (ddd, ⁴J_{HH} = 0.7 Hz, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H-12), 6.90 [6.88] (t, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, 1H, H-10), 6.95 (br. d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-14), 7.22 [7.20] (t, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-13), 7.30-7.40 (m, 6H, H-21, H-22), 7.60-7.63 (m, 4H, H-20).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 19.08 (C-17), 20.88 (C-23), 26.74 (C-24), 28.26 (C-4), 28.35 (C-32), 29.92 (C-5), 36.12 (C-27), 47.42 (C-3), 53.00 (C-2), 53.61 (C-25), 55.16 (C-15), 55.75 (C-28), 59.13 (C-30), 63.86 (C-6), 69.46 (C-26), 72.58 (C-29), 73.66 (C-31), 111.21 (C-10), 112.57 (C-12), 113.32 (C-18), 119.04 (C-14), 127.47 (C-21), 128.36 (C-7), 129.38 (C-22), 129.45 (C-13), 132.40 (C-8), 133.93 (C-19), 135.47 (C-20), 138.28 (C-9), 145.84 (C-16), 159.74 (C-11), 171.14 (C-1).

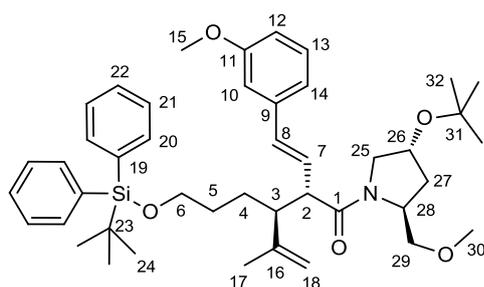
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3072 (m), 3047 (m), 2930 (s), 2857 (s), 1738 (w), 1635 (b), 1599 (w), 1471 (w), 1427 (s), 1363 (m), 1261 (s), 1193 (s), 1105 (b), 1045 (s), 971 (s), 893 (m), 822 (m), 740 (s), 702 (s), 687 (s), 613 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₄H₆₂NO₅Si berechnet: 712.439, gefunden: 712.4393.

EA berechnet: C 74.22 %, H 8.63 %, N 1.97 % gefunden: C 71.49 %, H 8.87 %, N 1.76 %

$[\alpha]_D = +17.0^\circ$ ($c = 0.95$, 24°C).

anti-(2S,3S) 52b:



[52b] 712.04 g/mol [C₄₄H₆₁NO₅Si]

R_f = 0.12 (EE/PE 1:4) Schlittler.

HPLC (1): $k = 7.3$, RT = 15 min. HPLC (2): $k = 17.0$, RT = 11 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ [ppm]: 0.98 [0.97] (s, 9H, H-24), 1.18 [1.19] (s, 9H, H-32), 1.29 (m, 1H, H-4), 1.40 (m, 1H, H-5), 1.53 (m, 1H, H-5), 1.66 (m, 1H, H-4), 1.69 (s, 3H, H-17), 1.84 (dt, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ²J_{HH} = 12.5 Hz, 0.8H, H-27), 1.95 (dt, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ²J_{HH} = 12.6 Hz, 0.2H, H-27), 2.09 [2.12] (ddd, ³J_{HH} = 2.2 Hz, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ²J_{HH} = 12.5 Hz, 1H, H-27), 2.67 [2.60] (dt, ³J_{HH} = 3.4 Hz, ³J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, H-3), 3.19 (t, ³J_{HH} = 10.0 Hz, 1H, H-2), 3.31 [3.30] (s, 3H, H-30), 3.20 (dd, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ²J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, H-25), 3.36 (dd, ³J_{HH} = 2.8 Hz, ²J_{HH} = 9.5 Hz, 1H, H-29), 3.43 (dd, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ²J_{HH} = 9.5 Hz, 1H, H-29), 3.60 (m, 2H, H-6), 3.71 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ²J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, H-25), 3.79 [3.79] (s, 3H, H-15), 4.32 [4.12] (tdd, ³J_{HH} = 2.3 Hz, ³J_{HH} = 4.6 Hz, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 1H, H-28), 4.43 [4.22] (m, 1H, H-26), 4.79 [4.81] (br. s, 1H, H-18), 4.83 [4.86] (t, ³J_{HH} = 1.5 Hz, 1H, H-18), 6.16 [6.32] (dd, ³J_{HH} = 9.6 Hz, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-7), 6.42 [6.40] (d, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-8), 6.78 (dd, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H-12), 6.90 [6.92] (t, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, 1H, H-10), 6.94 (br. d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-14), 7.20 [7.20] (t, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-13), 7.30-7.40 (m, 6H, H-21, H-22), 7.60-7.64 (m, 4H, H-20).

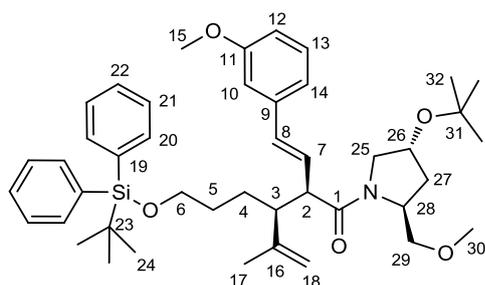
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 19.11 (C-17), 20.23 (C-23), 26.75 (C-24), 28.29 (C-4), 28.34 (C-32), 30.04 (C-5), 36.15 (C-27), 48.52 (C-3), 53.27 (C-2), 53.93 (C-25), 55.18 (C-15), 55.72 (C-28), 58.91 (C-30), 63.84 (C-6), 69.63 (C-26), 73.21 (C-29), 73.59 (C-31), 110.99 (C-10), 112.94 (C-12), 113.57 (C-18), 119.21 (C-14), 127.49 (C-21), 128.24 (C-7), 129.36 (C-22), 129.40 (C-13), 132.61 (C-8), 133.96 (C-19), 135.49 (C-20), 138.20 (C-9), 145.24 (C-16), 159.69 (C-11), 170.95 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3071 (m), 2930 (s), 2857 (s), 1726 (w), 1632 (b), 1599 (m), 1471 (m), 1427 (s), 1390 (w), 1363 (m), 1261 (s), 1194 (s), 1105 (b), 1045 (s), 971 (s), 908 (m), 823 (m), 778 (m), 734 (s), 703 (s), 686 (s), 610 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₄H₆₂NO₅Si berechnet: 712.4397, gefunden: 712.4391.

$[\alpha]_D = -6.5^\circ$ ($c = 1.13$, 24°C).

syn-(2R,3S) 53b oder syn-(2S,3R) 54b:



[53b/54b] 712.04 g/mol [C₄₄H₆₁NO₅Si]

R_f = 0.12 (EE/PE 1:4) Schlittler.

HPLC (1): k = 5.7, RT = 10 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.04 [1.03] (s, 9H, H-24), 1.18 [1.16] (s, 9H, H-32), 1.40 (m, 2H, H-4), 1.52 (m, 2H, H-5), 1.57 (s, 3H, H-17), 1.86 [2.02] (dt, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ²J_{HH} = 12.5 Hz, 1H, H-27), 2.09 [2.14] (ddd, ³J_{HH} = 2.2 Hz, ³J_{HH} = 6.6 Hz, ²J_{HH} = 12.5 Hz, 1H, H-27), 2.71 [2.63] (m, 1H, H-3), 3.14 (t, ³J_{HH} = 9.8 Hz, 1H, H-2), 3.20 [3.31] (s, 3H, H-30), 3.32 (dd, ³J_{HH} = 3.1 Hz, ²J_{HH} = 9.8 Hz, 1H, H-25), 3.37 (dd, ³J_{HH} = 2.6 Hz, ²J_{HH} = 9.5 Hz, 1H, H-29), 3.54 (dd, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ²J_{HH} = 9.5 Hz, 1H, H-29), 3.59 [3.65] (m, 2H, H-6), 3.77 (dd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ²J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, H-25), 3.79 (s, 3H, H-15), 4.33 (m, 1H, H-28), 4.45 [4.21] (m, 1H, H-26), 4.77 (br. s, 1H, H-18), 4.78 (br. s, 1H, H-18), 6.08 (dd, ³J_{HH} = 9.2 Hz, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-7), 6.29 [6.27] (d, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-8), 6.75 (ddd, ⁴J_{HH} = 0.6 Hz, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H-12), 6.86 [6.87] (t, ⁴J_{HH} = 2.0 Hz, 1H, H-10), 6.90 (br. d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-14), 7.18 (t, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-13), 7.34-7.43 (m, 6H, H-21, H-22), 7.64-7.67 (m, 4H, H-20).

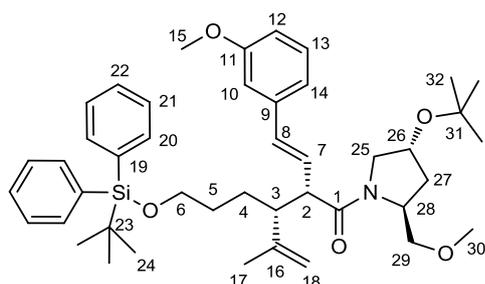
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 18.31 (C-17), 19.24 (C-23), 26.89 (C-24, C-4), 28.41 (C-32), 30.59 (C-5), 36.40 (C-27), 50.36 (C-3), 52.18 (C-2), 54.03 (C-25), 55.24 (C-15), 56.08 (C-28), 58.99 (C-30), 64.14 (C-6), 69.55 (C-26), 73.04 (C-29), 73.73 (C-31), 111.30 (C-10), 113.22 (C-12), 114.57 (C-18), 119.15 (C-14), 127.59 (C-21), 128.49 (C-7), 129.36 (C-13), 129.52 (C-22), 130.92 (C-8), 134.11 (C-19), 135.56 (C-20), 138.60 (C-9), 143.85 (C-16), 159.68 (C-11), 171.53 (C-1).

IR (ν̄[cm⁻¹]): 3077 (m), 3059 (m), 2927 (s), 2855 (s), 1740 (w), 1636 (b), 1601 (m), 1461 (m), 1428 (s), 1363 (m), 1263 (s), 1194 (s), 1109 (b), 1050 (s), 971 (m), 897 (m), 824 (m), 782 (m), 739 (s), 703 (s), 686 (s), 620 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₄H₆₂NO₅Si berechnet: 712.4397, gefunden: 712.4402.

[α]_D = -5.9° (c = 0.56, 24°C).

syn-(2R,3S) 53b oder syn-(2S,3R) 54b



[53b/54b] 712.04 g/mol [C₄₄H₆₁NO₅Si]

R_f = 0.12 (EE/PE 1:4) Schlittler.

HPLC (1): $k = 5.0$, RT = 9 min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.04 [1.03] (s, 9H, H-24), 1.20 [1.16] (s, 9H, H-32), 1.42 (m, 2H, H-4), 1.50 (m, 2H, H-5), 1.57 [1.59] (s, 3H, H-17), 1.88 [1.94] (dt, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 12.5$ Hz, 1H, H-27), 2.16 [2.06] (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 12.5$ Hz, 1H, H-27), 2.71 [2.77] (dt, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.7$ Hz, 1H, H-3), 3.14 (t, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, 1H, H-2), 3.26 [3.33] (s, 3H, H-30), 3.31 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 9.8$ Hz, 1H, H-25), 3.41 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 2.8$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, 1H, H-29), 3.51 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, 1H, H-29), 3.62 (m, 2H, H-6), 3.78 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, 1H, H-25), 3.80 (s, 3H, H-15), 4.31 (m, 1H, H-28), 4.42 [4.23] (m, 1H, H-26), 4.77 (br. s, 1H, H-18), 4.78 (br. s, 1H, H-18), 6.09 [6.04] (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, 1H, H-7), 6.30 (d, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, 1H, H-8), 6.76 [6.75] (ddd, $^4J_{\text{HH}} = 0.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, 1H, H-12), 6.86 [6.84] (t, $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, 1H, H-10), 6.90 (br. d, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 1H, H-14), 7.20 [7.18] (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 1H, H-13), 7.36-7.43 (m, 6H, H-21, H-22), 7.64-7.67 (m, 4H, H-20).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC) δ [ppm]: 18.37 (C-17), 19.20 (C-23), 26.88 (C-24), 27.31 (C-4), 28.41 (C-32), 30.65 (C-5), 36.32 (C-27), 49.74 (C-3), 51.91 (C-2), 53.74 (C-25), 55.21 (C-15), 55.95 (C-28), 59.17 (C-30), 63.86 (C-6), 69.54 (C-26), 72.70 (C-29), 73.74 (C-31), 111.40 (C-10), 112.98 (C-12), 114.52 (C-18), 119.02 (C-14), 127.56 (C-21), 128.75 (C-7), 129.43 (C-22), 129.43 (C-13), 130.51 (C-8), 134.06 (C-19), 135.58 (C-20), 138.67 (C-9), 143.90 (C-16), 159.71 (C-11), 171.49 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$): 3071 (m), 2928 (s), 2856 (s), 1733 (w), 1635 (b), 1600 (m), 1457 (m), 1428 (s), 1363 (m), 1262 (s), 1194 (s), 1108 (b), 1049 (s), 970 (s), 895 (m), 824 (m), 778 (m), 736 (s), 703 (s), 688 (s), 614 (m).

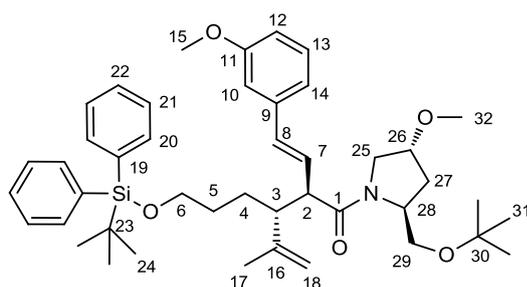
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{NO}_5\text{Si}$ berechnet: 712.4397, gefunden: 712.4410.

$[\alpha]_D = -7.1^\circ$ ($c = 0.60$, 24°C).

4.2.6.4. Aza-Claisen-Umlagerung mit 2-tert-Butoxy-4-methoxymethylpyrrolidin 1c als Auxiliar

1-[(2S,4R)-2-tert-Butoxymethyl-4-methoxy-pyrrolidin-1-yl]-3-(3-tert-butylidiphenylsilyloxypropyl)-2-[E-2-(3-methoxyphenyl)-ethenyl]-4-methyl-4-pentenon-1 51c-54c: Reaktion des Allylamins **36c** (517 mg, 0.96 mmol) mit dem Säurefluorid **47** (280 mg, 1.44 mmol, 1.5 Äq.) und AlMe_3 (0.96 mL, 1.92 mmol, 2 Äq.) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Trennung der Diastereomere über präparative HPLC: Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (2-Propanol/Hex 1.5:98.5), 80 mL/min, 80 bar. Ausbeute: 581 mg (0.82 mmol, 84.9 % d. Theo.), d.r. **51c/52c/53c/54c**: 68.9/23.9/3.8/3.4 (0°C); 590 mg (0.83 mmol, 86.2 % d. Theo.), d.r. **51c/52c/53c/54c**: 74/20.5/3.3/2.2 (-20°C), farbloses Öl. Die absolute Konfiguration der neuen Stereozentren von **53c** und **54c** wurde noch nicht bewiesen.

anti-(2R,3R) 51c



[51c] 712.04 g/mol [C₄₄H₆₁NO₅Si]

R_f = 0.16 (EE/PE 1:2) Schlittler

HPLC: k = 4.8, RT = 11.5 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 0.98 (s, 9H, H-24), 1.00 (s, 9H, H-31), 1.32 (m, 1H, H-4), 1.42 (m, 1H, H-5), 1.54 (m, 1H, H-5), 1.66 (m, 1H, H-4), 1.72 [1.76] (s, 3H, H-17), 1.88 (ddd, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ³J_{HH} = 8.9 Hz, ²J_{HH} = 12.6 Hz, 1H, H-27), 2.23 (ddd, ³J_{HH} = 2.8 Hz, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ²J_{HH} = 12.6 Hz, 1H, H-27), 2.70 (dt, ³J_{HH} = 3.3 Hz, ³J_{HH} = 10.7 Hz, 0.9H, H-3), 2.79 (dt, ³J_{HH} = 3.4 Hz, ³J_{HH} = 10.8 Hz, 0.1H, H-3), 3.26 (t, ³J_{HH} = 10.0 Hz, 1H, H-2), 3.29 (dd, ³J_{HH} = 2.5 Hz, ²J_{HH} = 9.3 Hz, 1H, H-29), 3.34 (s, 3H, H-32), 3.43 (dd, ³J_{HH} = 5.1 Hz, ²J_{HH} = 10.1 Hz, 1H, H-25), 3.61 (m, 2H, H-6), 3.63 (m, 1H, H-29), 3.79 [3.79] (s, 3H, H-15), 3.81 (dd, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ²J_{HH} = 8.6 Hz, 1H, H-25), 4.20 (m, 1H, H-26), 4.30 [4.08] (m, 1H, H-28), 4.78 (br. s, 1H, H-18), 4.86 [4.88] (br. s, 1H, H-18), 6.13 (dd, ³J_{HH} = 9.6 Hz, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-7), 6.44 [6.46] (d, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-8), 6.79 (ddd, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H-12), 6.89 (m, 1H, H-10), 6.93 (br. d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-14), 7.21 (t, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-13), 7.30-7.41 (m, 6H, H-21, H-22), 7.61-7.64 (m, 4H, H-20).

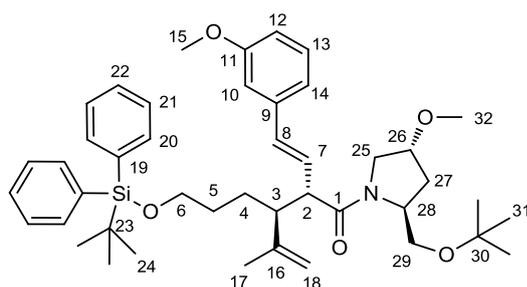
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 19.08 (C-23), 20.85 (C-17), 26.73 (C-24), 26.90 (C-4), 27.42 (C-31), 29.95 (C-5), 33.57 (C-27), 47.33 (C-3), 52.36 (C-25), 53.36 (C-2), 55.11 (C-15), 56.65 (C-28), 56.93 (C-32), 61.62 (C-29), 63.87 (C-6), 72.51 (C-30), 79.06 (C-26), 110.99 (C-10), 112.53 (C-18), 113.44 (C-12), 119.09 (C-14), 127.47 (C-21), 128.63 (C-7), 129.38 (C-13, C-22), 132.51 (C-8), 133.96 (C-19), 135.48 (C-20), 138.19 (C-9), 145.88 (C-16), 159.70 (C-11), 170.76 (C-1).

IR (ν̄ (cm⁻¹)): 3070 (w), 2931 (s), 2858 (s), 1634 (s), 1598 (m), 1488 (m), 1427 (s), 1362 (m), 1260 (m), 1193 (s), 1105 (b), 1043 (s), 972 (m), 823 (w), 783 (m), 739 (s), 702 (s), 687 (m), 613 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₄H₆₁NO₅²³NaSi berechnet: 734.4217, gefunden: 734.4243.

[α]_D = +11.0° (c = 1.02, 21.5°C).

anti-(2S,3S) 53c



[53c] 712.04 g/mol [C₄₄H₆₁NO₅Si]

R_f = 0.16 (EE/PE 1:2) Schlittler.

HPLC: $k = 7.3$, RT = 16.5 min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 0.98 [0.97] (s, 9H, H-24), 1.15 [1.12] (s, 9H, H-31), 1.31 (m, 1H, H-4), 1.40 (m, 1H, H-5), 1.53 (m, 1H, H-5), 1.64 (m, 1H, H-4), 1.69 (s, 3H, H-17), 1.89 [2.00] (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ Hz, 1H, H-27), 2.16 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ Hz, 0.7H, H-27), 2.24 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 2.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ Hz, 0.3H, H-27), 2.68 [2.61] (dt, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 11.2$ Hz, 1H, H-3), 3.22 (t, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, 1H, H-2), 3.26 [3.30] (s, 3H, H-32), 3.34 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 2.8$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 9.1$ Hz, 1H, H-29), 3.45 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 9.1$ Hz, 1H, H-29), 3.54 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, 1H, H-25), 3.60 (m, 2H, H-6), 3.69 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, 1H, H-25), 3.79 [3.78] (s, 3H, H-15), 4.17 [4.05] (m, 1H, H-26), 4.36 [4.13] (m, 1H, H-28), 4.80 (br. s, 1H, H-18), 4.82 [4.85] (br. s, 1H, H-18), 6.17 [6.33] (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, 1H, H-7), 6.43 [6.40] (d, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, 1H, H-8), 6.77 (dd, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 1H, H-12), 6.91 (m, 1H, H-10), 6.94 (br. d, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, 1H, H-14), 7.20 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 1H, H-13), 7.30-7.40 (m, 6H, H-21, H-22), 7.60-7.64 (m, 4H, H-20).

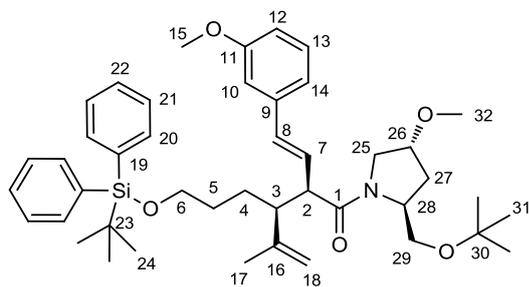
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC) δ [ppm]: 19.10 (C-23), 20.27 (C-17), 26.75 (C-24), 26.80 (C-4), 27.53 (C-31), 30.06 (C-5), 33.63 (C-27), 48.30 [49.19] (C-3), 52.04 [50.22] (C-25), 53.36 [52.96] (C-2), 55.17 [55.14] (C-15), 56.51 [57.08] (C-28), 56.70 [56.77] (C-32), 62.42 [64.34] (C-29), 63.85 [63.79] (C-6), 72.52 [73.11] (C-30), 79.14 [77.47] (C-26), 111.00 [110.88] (C-10), 113.15 [113.20] (C-18), 113.57 [113.51] (C-12), 119.20 [119.17] (C-14), 127.50 (C-21), 128.27 [129.65] (C-7), 129.40 (C-13, C-22), 132.58 [132.33] (C-8), 133.98 [134.01] (C-19), 135.50 (C-20), 138.21 [138.15] (C-9), 145.11 [145.16] (C-16), 159.72 (C-11), 170.72 [171.96] (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 3076 (w), 2923 (s), 2854 (s), 1634 (s), 1599 (m), 1463 (m), 1427 (s), 1362 (m), 1261 (m), 1194 (s), 1105 (b), 1044 (s), 972 (m), 823 (w), 781 (w), 702 (s), 688 (m), 613 (w).

MS [ESI-HRMS] Hochoauflösung: $\text{C}_{44}\text{H}_{61}\text{NO}_5^{23}\text{NaSi}$ berechnet: 734.4217, gefunden: 734.4202.

$[\alpha]_D = -32.3^\circ$ ($c = 0.99$, 21.5°C).

***syn*-(2R,3S) 53c oder *syn*-(2S,3R) 54c:**



[53c/54c] 712.04 g/mol [$\text{C}_{44}\text{H}_{61}\text{NO}_5\text{Si}$]

$R_f = 0.24$ (EE/PE 1:2) Schlittler.

HPLC: $k = 3.5$, RT = 9 min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.01 (s, 9H, H-24), 1.04 [1.03] (s, 9H, H-31), 1.33 (m, 2H, H-4), 1.49 (m, 2H, H-5), 1.56 [1.59] (s, 3H, H-17), 1.92 [2.00] (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ Hz, 1H, H-27), 2.23 [2.17] (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ Hz, 1H, H-27), 2.74 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 2.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz, 1H, H-3), 3.16 (t, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, 1H, H-2), 3.32 [3.29] (s, 3H, H-32), 3.29 (m, 1H, H-29), 3.52 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, 1H, H-25), 3.58 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.4$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, 1H, H-29),

3.66 (m, 2H, H-6), 3.79 [3.80] (s, 3H, H-15), 3.80 (m, 1H, H-25), 4.19 [4.07] (m, 1H, H-26), 4.33 [4.18] (m, 1H, H-28), 4.77 [4.79] (br. s, 1H, H-18), 4.77 [4.81] (br. s, 1H, H-18), 6.06 (dd, $^3J_{HH} = 9.3$ Hz, $^3J_{HH} = 15.9$ Hz, 1H, H-7), 6.30 [6.33] (d, $^3J_{HH} = 15.9$ Hz, 1H, H-8), 6.76 (dd, $^4J_{HH} = 2.5$ Hz, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz, 1H, H-12), 6.84 (m, 1H, H-10), 6.88 (br. d, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, 1H, H-14), 7.19 (t, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, 1H, H-13), 7.34-7.43 (m, 6H, H-21, H-22), 7.63-7.67 (m, 4H, H-20).

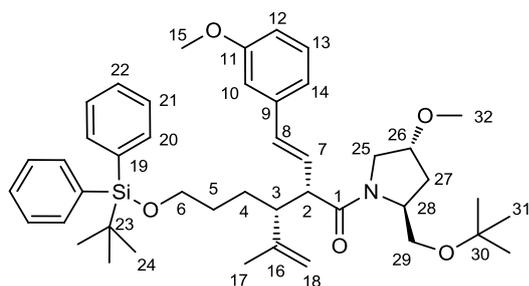
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC) δ [ppm]: 18.20 [18.46] (C-17), 19.18 (C-23), 26.85 (C-31), 27.09 (C-4), 27.42 (C-24), 30.65 (C-5), 33.60 (C-27), 49.63 (C-3), 52.21 (C-2), 52.58 (C-25), 55.16 (C-15), 56.80 (C-28), 56.90 (C-32), 61.74 (C-29), 63.87 (C-6), 72.68 (C-30), 79.06 (C-26), 111.21 (C-10), 113.06 (C-18), 114.45 (C-12), 119.04 (C-14), 127.54 (C-21), 129.03 (C-7), 129.32, 129.43 (C-13, C-22), 130.65 (C-8), 134.08 (C-19), 135.56 (C-20), 138.61 (C-9), 143.92 (C-16), 159.66 (C-11), 171.15 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 3076 (w), 2962 (s), 2930 (s), 2855 (w), 1636 (s), 1598 (m), 1428 (s), 1362 (m), 1264 (m), 1194 (s), 1111 (b), 1046 (w), 968 (w), 739 (m), 703 (s), 686 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{44}\text{H}_{61}\text{NO}_5^{23}\text{NaSi}$ berechnet: 734.4217, gefunden: 734.4220.

$[\alpha]_D = -7.8^\circ$ ($c = 1.01$, 21.5°C).

syn-(2R,3S) 53c oder syn-(2S,3R) 54c:



[53c/54c] 712.04 g/mol [$\text{C}_{44}\text{H}_{61}\text{NO}_5\text{Si}$]

$R_f = 0.16$ (EE/PE 1:2) Schlittler.

HPLC: $k = 6.5$, RT = 15 min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.04 (s, 9H, H-24), 1.07 (s, 9H, H-31), 1.36-1.44 (m, 2H, H-4), 1.44-1.55 (m, 2H, H-5), 1.57 (s, 3H, H-17), 1.90 [2.07] (ddd, $^3J_{HH} = 6.3$ Hz, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, $^2J_{HH} = 12.8$ Hz, 1H, H-27), 2.19 [2.23] (ddd, $^3J_{HH} = 3.7$ Hz, $^3J_{HH} = 6.2$ Hz, $^2J_{HH} = 12.8$ Hz, 1H, H-27), 2.72 [2.65] (dt, $^3J_{HH} = 4.0$ Hz, $^3J_{HH} = 10.5$ Hz, 1H, H-3), 3.11 (t, $^3J_{HH} = 9.6$ Hz, 1H, H-2), 3.26 [3.22] (s, 3H, H-32), 3.35 (dd, $^3J_{HH} = 2.6$ Hz, $^2J_{HH} = 9.2$ Hz, 1H, H-29), 3.55 (m, 1H, H-25), 3.57 (m, 1H, H-29), 3.65 [3.55] (m, 2H, H-6), 3.73 (dd, $^3J_{HH} = 6.3$ Hz, $^2J_{HH} = 10.2$ Hz, 1H, H-25), 3.79 [3.79] (s, 3H, H-15), 4.16 [4.04] (m, 1H, H-28), 4.36 [4.21] (m, 1H, H-26), 4.77 (br. s, 1H, H-18), 4.79 [4.76] (br. s, 1H, H-18), 6.08 (dd, $^3J_{HH} = 9.1$ Hz, $^3J_{HH} = 15.9$ Hz, 1H, H-7), 6.30 (d, $^3J_{HH} = 15.9$ Hz, 1H, H-8), 6.75 (dd, $^4J_{HH} = 2.5$ Hz, $^3J_{HH} = 8.3$ Hz, 1H, H-12), 6.85 (m, 1H, H-10), 6.90 (br. d, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, 1H, H-14), 7.18 (t, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, 1H, H-13), 7.32-7.43 (m, 6H, H-21, H-22), 7.63-7.67 (m, 4H, H-20).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC) δ [ppm]: 18.33 (C-17), 19.18 (C-23), 26.85 (C-24), 27.47 (C-4), 27.59 (C-31), 30.59 (C-5), 33.68 (C-27), 50.06 (C-3), 52.23 (C-25), 52.23 (C-2), 55.19 (C-15), 56.78 (C-28), 56.87 (C-32), 62.10 (C-29), 64.11 (C-6), 72.58 (C-30), 79.01 (C-26), 111.31 (C-10), 113.13 (C-

18), 114.56 (C-12), 119.08 (C-14), 127.54 (C-21), 128.43 (C-7), 129.33, 129.45 (C-13, C-22), 130.79 (C-8), 134.01 (C-19), 135.52 (C-20), 138.59 (C-9), 143.83 (C-16), 159.67 (C-11), 171.17 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3068 (w), 2928 (s), 2856 (s), 1634 (s), 1599 (m), 1463 (m), 1427 (s), 1362 (m), 1261 (m), 1193 (m), 1156 (m), 1104 (b), 1046 (s), 970 (m), 823 (w), 778 (m), 738 (s), 701 (s), 687 (m), 613 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₄H₆₁NO₅²³NaSi berechnet: 734.4217, gefunden: 734.4200.

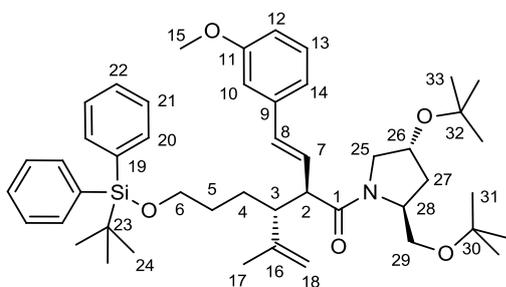
$[\alpha]_D = -8.2^\circ$ ($c = 1.11$, 21.5°C).

4.2.6.5. Aza-Claisen Umlagerung mit 4-tert-Butoxy-2-tert-butoxymethylpyrrolidin 1d als Auxiliar

1-[(2S,4R)-4-tert-Butoxy-2-tert-butoxymethyl-pyrrolidin-1-yl]-3-(3-tert-butylidiphenylsilyloxypropyl)-2-[E-2-(3-methoxyphenyl)-ethenyl]-4-methyl-4-pentenon-1 51d-54d:

Reaktion des Allylamins **36d** (100 mg, 0.172 mmol) mit Säurefluorid **47** (50 mg, 0.257 mmol, 1.5 Äq.) und AlMe₃ (0.17 mL, 0.344 mmol, 2 Äq.) nach Standardsynthesevorschrift. Aufreinigung der Diastereomere über präparative HPLC: 1) Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (EE/Hex 1:9), 98 mL/min, 99 bar. 2) Chirobiotic-Vancomycin (ID 32x215 mm), (EE/Hex 15:85), 98 mL/min, 38 bar. Ausbeute: 251 mg (0.33 mmol, 96.8 % d. Theo.), d.r. **51d/52d/53d/54d**: 75.4/19.3/2.7/2.7 (0°C), 251 mg (0.33 mmol, 96.8 % d. Theo.), d.r. **51d/52d/53d/54d**: 77/19.1/1.9/2 (-20°C) als farbloses Öl. Die absolute Konfiguration der Stereozentren von **53d** und **54d** in Bezug auf das Auxiliar wurde noch nicht nachgewiesen.

anti-(2R,3R) 51d:



[51d] 754.12 g/mol [C₄₇H₆₇NO₅Si]

R_f = 0.26 (EE/PE 1:4) Schlittler.

HPLC (1): $k = 7.3$, RT = 11.5 min. HPLC (2): $k = 2.3$, RT = 6 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ [ppm]: 0.97 (s, 9H, H-24), 1.00 [1.15] (s, 9H, H-31), 1.20 [1.20] (s, 9H, H-33), 1.28 (m, 1H, H-4), 1.40 (m, 1H, H-5), 1.53 (m, 1H, H-5), 1.64 (m, 1H, H-4), 1.70 [1.74] (s, 3H, H-17), 1.82 (dt, ³J_{HH} = 9.1 Hz, ²J_{HH} = 12.2 Hz, 1H, H-27), 2.05 (dd, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-27), 2.67 (dt, ³J_{HH} = 3.3 Hz, ³J_{HH} = 10.6 Hz, 0.9H, H-3), 2.78 (dt, ³J_{HH} = 3.3 Hz, ³J_{HH} = 11.2 Hz, 0.1H, H-3), 3.18 (dd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ²J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, H-25), 3.23 (dd, ³J_{HH} = 2.4 Hz, ²J_{HH} = 9.4 Hz, 1H, H-29), 3.24 (t, ³J_{HH} = 10.4 Hz, 1H, H-2), 3.59 (m, 2H, H-6), 3.64 (dd, ³J_{HH} = 3.7 Hz, ²J_{HH} = 9.4 Hz, 1H, H-29), 3.76 (m, 1H, H-25), 3.77 [3.78] (s, 3H, H-15), 4.22 (m, 1H, H-28), 4.57 [4.41] (m, 1H, H-26), 4.76 (br. s, 1H, H-18), 4.83 [4.85] (br. s, 1H, H-18), 6.11 (dd, ³J_{HH} = 9.6 Hz, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-7), 6.44 (d, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-8), 6.76 (ddd, ⁴J_{HH} = 0.6 Hz, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H-12), 6.87 (t, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 1H, H-10), 6.92 (br.

d, $^3J_{HH} = 7.7$ Hz, 1H, H-14), 7.19 (t, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, 1H, H-13), 7.29-7.39 (m, 6H, H-21, H-22), 7.59-7.62 (m, 4H, H-20).

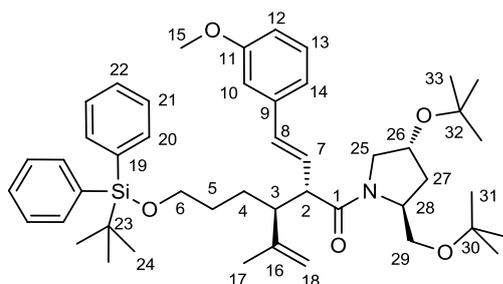
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC) δ [ppm]: 20.87 (C-17), 26.71 (C-24), 26.82 (C-4), 27.42 (C-31), 28.30 (C-33), 29.91 (C-5), 36.32 (C-27), 47.34 (C-3), 53.13 (C-2), 53.53 (C-25), 55.09 (C-15), 56.52 (C-28), 61.86 (C-29), 63.86 (C-6), 69.78 (C-26), 72.33 (C-30), 73.50 (C-32), 110.99 (C-10), 112.51 (C-18), 113.34 (C-12), 119.04 (C-14), 127.45 (C-21), 128.70 (C-7), 129.35 (C-13, C-22), 132.35 (C-8), 133.93 (C-19), 135.45 (C-20), 138.27 (C-9), 145.85 (C-16), 159.67 (C-11), 170.74 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3071 (w), 2933 (s), 2857 (s), 2238 (w), 1633 (s), 1599 (m), 1470 (m), 1427 (s), 1363 (m), 1260 (m), 1194 (s), 1106 (b), 1041 (s), 972 (m), 907 (s), 823 (w), 782 (m), 731 (s), 702 (s), 688 (m), 614 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{47}\text{H}_{68}\text{NO}_5\text{Si}$ berechnet: 754.4867, gefunden: 754.4875.

$[\alpha]_D = +1.0^\circ$ ($c = 1.12$, 24°C).

anti-(2S, 3S) 52d:



[52d] 754.12 g/mol [$\text{C}_{47}\text{H}_{67}\text{NO}_5\text{Si}$]

$R_f = 0.26$ (EE/PE 1:4) Schlittler.

HPLC (1): $k = 9.6$, RT = 23 min. HPLC (2): $k = 3.4$, RT = 8 min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 0.97 [0.96] (s, 9H, H-24), 1.16 [1.12] (s, 9H, H-31), 1.19 [1.18] (s, 9H, H-33), 1.29 (m, 1H, H-4), 1.38 (m, 1H, H-5), 1.52 (m, 1H, H-5), 1.65 (m, 1H, H-4), 1.69 [1.68] (s, 3H, H-17), 1.80 (dt, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, $^2J_{HH} = 12.2$ Hz, 0.8H, H-27), 1.93 (dt, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, $^2J_{HH} = 12.3$ Hz, 0.2H, H-27), 2.05 (ddd, $^3J_{HH} = 0.8$ Hz, $^3J_{HH} = 6.8$ Hz, $^2J_{HH} = 12.2$ Hz, 0.8H, H-27), 2.16 (dd, $^3J_{HH} = 6.8$ Hz, $^2J_{HH} = 12.3$ Hz, 0.2H, H-27), 2.67 [2.61] (dt, $^3J_{HH} = 3.4$ Hz, $^3J_{HH} = 11.1$ Hz, 1H, H-3), 3.21 (m, 1H, H-2), 3.26 (m, 1H, H-25), 3.26 (m, 1H, H-29), 3.49 (dd, $^3J_{HH} = 3.7$ Hz, $^2J_{HH} = 9.1$ Hz, 1H, H-29), 3.59 (m, 2H, H-6), 3.71 (dd, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, $^2J_{HH} = 9.4$ Hz, 1H, H-25), 3.79 [3.77] (s, 3H, H-15), 4.31 [4.07] (m, 1H, H-28), 4.61 [4.38] (m, 1H, H-26), 4.80 (br. s, 1H, H-18), 4.81 [4.84] (br. s, 1H, H-18), 6.14 (dd, $^3J_{HH} = 9.6$ Hz, $^3J_{HH} = 15.9$ Hz, 0.8H, H-7), 6.32 (dd, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, $^3J_{HH} = 15.9$ Hz, 0.2H, H-7), 6.42 [6.39] (d, $^3J_{HH} = 15.9$ Hz, 1H, H-8), 6.77 (ddd, $^4J_{HH} = 0.8$ Hz, $^4J_{HH} = 2.5$ Hz, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz, 1H, H-12), 6.91 (t, $^4J_{HH} = 1.9$ Hz, 1H, H-10), 6.94 (br. d, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, 1H, H-14), 7.19 [7.18] (t, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, 1H, H-13), 7.30-7.40 (m, 6H, H-21, H-22), 7.59-7.63 (m, 4H, H-20).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 20.33 (C-17), 26.75 (C-24), 27.43 (C-4), 27.55 (C-31), 28.31 (C-33), 30.07 (C-5), 36.41 (C-27), 48.30 (C-3), 53.24 (C-2), 53.61 (C-25), 55.18 (C-15), 56.51 (C-28), 62.75 (C-29), 63.86 (C-6), 69.89 (C-26), 72.30 (C-30), 73.47 (C-32), 110.98 (C-10), 113.10 (C-18), 113.57 (C-12), 119.23 (C-14), 127.48 (C-21), 128.33 (C-7), 129.38 (C-13, C-22), 132.60 (C-8), 133.97 (C-19), 135.48 (C-20), 138.22 (C-9), 145.12 (C-16), 159.68 (C-11), 170.74 (C-1).

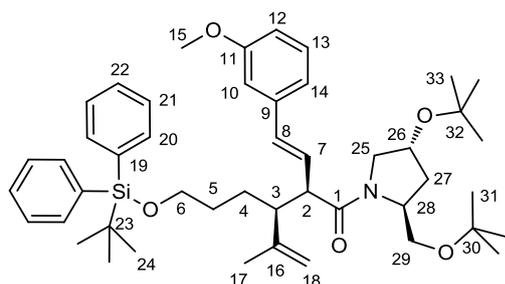
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3071 (w), 2932 (s), 2857 (s), 2238 (w), 1737 (w), 1631 (s), 1598 (m), 1471 (m), 1427 (s), 1363 (m), 1260 (m), 1194 (s), 1107 (b), 1041 (m), 972 (w), 908 (s), 823 (w), 781 (m), 731 (s), 702 (s), 687 (s), 613 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₇H₆₈NO₅Si berechnet: 754.4867, gefunden: 754.4866.

EA berechnet: C 74.86 %, H 8.96 %, N 1.86 % gefunden: C 74.28 %, H 8.92 %, N 2.28 %.

$[\alpha]_D = -24.7^\circ$ ($c = 0.99$, 24°C).

syn-(2R,3S) 53d oder syn-(2S,3R) 54d:



[53d/54d] 754.12 g/mol [C₄₇H₆₇NO₅Si]

R_f = 0.26 (EE/PE 1:4) Schlittler.

HPLC (1): $k = 4.2$, RT = 11 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ [ppm]: 1.02 [1.02] (s, 9H, H-24), 1.04 [1.16] (s, 9H, H-31), 1.20 [1.17] (s, 9H, H-33), 1.28 (m, 1H, H-4), 1.35 (m, 1H, H-5), 1.42 (m, 1H, H-5), 1.49 (m, 1H, H-4), 1.56 (s, 3H, H-17), 1.86 (dt, ³J_{HH} = 9.1 Hz, ²J_{HH} = 12.2 Hz, 1H, H-27), 2.09 (dd, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, H-27), 2.72 [2.78] (dt, ³J_{HH} = 3.1 Hz, ³J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, H-3), 3.14 (t, ³J_{HH} = 9.9 Hz, 1H, H-2), 3.27 (dd, ³J_{HH} = 2.6 Hz, ²J_{HH} = 9.5 Hz, 1H, H-25), 3.27 (dd, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ²J_{HH} = 9.6 Hz, 1H, H-29), 3.59 (dd, ³J_{HH} = 4.0 Hz, ²J_{HH} = 9.4 Hz, 1H, H-29), 3.64 (m, 2H, H-6), 3.80 (m, 1H, H-25), 3.79 [3.80] (s, 3H, H-15), 4.27 [4.14] (m, 1H, H-28), 4.60 [4.40] (m, 1H, H-26), 4.76 (br. s, 1.6H, H-18), 4.78 (br. s, 0.4H, H-18), 6.04 (dd, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ³J_{HH} = 16.0 Hz, 0.2H, H-7), 6.05 (dd, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 0.8H, H-7), 6.31 (d, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-8), 6.75 (ddd, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H-12), 6.83 (t, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, 1H, H-10), 6.88 (br. d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-14), 7.18 (t, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-13), 7.36-7.41 (m, 6H, H-21, H-22), 7.62-7.67 (m, 4H, H-20).

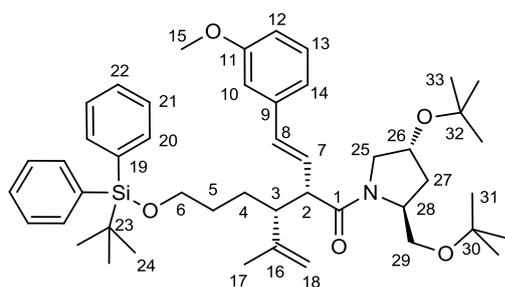
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 19.21 (C-17), 26.90 (C-24), 27.23 (C-4), 27.52 (C-31), 28.32 (C-5), 28.40 (C-33), 36.52 (C-27), 49.74 (C-3), 52.09 (C-2), 53.75 (C-25), 55.19 (C-15), 56.83 (C-28), 62.07 (C-29), 63.89 (C-6), 69.88 (C-26), 72.55 (C-30), 73.60 (C-32), 111.24 (C-10), 113.01 (C-18), 114.43 (C-12), 119.04 (C-14), 127.57 (C-21), 129.13 (C-7), 129.33 (C-13), 129.43 (C-22), 130.53 (C-8), 134.09 (C-19), 135.59 (C-20), 138.72 (C-9), 143.97 (C-16), 159.67 (C-11), 171.15 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3070 (w), 2931 (s), 2857 (s), 2236 (w), 1737 (w), 1636 (s), 1599 (m), 1471 (m), 1427 (s), 1363 (m), 1262 (s), 1195 (s), 1109 (b), 1042 (s), 971 (w), 908 (m), 823 (w), 785 (m), 735 (s), 703 (s), 688 (m), 615 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₇H₆₈NO₅Si berechnet: 754.4867, gefunden: 754.4884.

$[\alpha]_D = -21.3^\circ$ ($c = 0.18$, 24°C, CH₂Cl₂).

syn-(2R,3S) 53d oder syn-(2S,3R) 54d:



[53d/54d] 754.12 g/mol [C₄₇H₆₇NO₅Si]

R_f = 0.26 (EE/PE 1:4) Schlittler.

HPLC (1): k = 7.9, RT = 20 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.03 [1.04] (s, 9H, H-24), 1.07 [1.13] (s, 9H, H-31), 1.19 [1.17] (s, 9H, H-33), 1.38 (m, 2H, H-4), 1.58 (m, 2H, H-5), 1.56 [1.58] (s, 3H, H-17), 1.82 [2.00] (dt, ³J_{HH} = 9.1 Hz, ²J_{HH} = 12.2 Hz, 1H, H-27), 2.03 [2.18] (ddd, ³J_{HH} = 1.0 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ²J_{HH} = 12.8 Hz, 1H, H-27), 2.71 [2.65] (m, 1H, H-3), 3.14 (t, ³J_{HH} = 9.9 Hz, 1H, H-2), 3.26 (dd, ³J_{HH} = 2.5 Hz, ²J_{HH} = 9.3 Hz, 1H, H-29), 3.28 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ²J_{HH} = 9.5 Hz, 1H, H-25), 3.58 (dd, ³J_{HH} = 3.8 Hz, ²J_{HH} = 9.2 Hz, 1H, H-29), 3.64 (m, 2H, H-6), 3.77 (dd, ³J_{HH} = 1.5 Hz, ²J_{HH} = 8.6 Hz, 1H, H-25), 3.80 [3.79] (s, 3H, H-15), 4.31 [4.16] (m, 1H, H-28), 4.62 [4.40] (m, 1H, H-26), 4.77 [4.75] (br. s, 2H, H-18), 6.11 (dd, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-7), 6.44 (d, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-8), 6.75 (ddd, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H-12), 6.85 [6.84] (t, ⁴J_{HH} = 2.0 Hz, 1H, H-10), 6.90 (br. d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-14), 7.18 [7.18] (t, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-13), 7.31-7.43 (m, 6H, H-21, H-22), 7.62-7.66 (m, 4H, H-20).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 19.19 (C-17), 26.85 (C-24), 27.48 (C-4), 27.62 (C-31), 28.32 (C-5), 28.36 (C-33), 36.54 (C-27), 50.19 (C-3), 52.16 (C-2), 53.76 (C-25), 55.21 (C-15), 56.93 (C-28), 62.54 (C-29), 64.12 (C-6), 69.83 (C-26), 72.40 (C-30), 73.58 (C-32), 111.25 (C-10), 113.18 (C-18), 114.53 (C-12), 119.13 (C-14), 127.60 (C-21), 128.58 (C-7), 129.31 (C-13), 129.44 (C-22), 130.81 (C-8), 134.12 (C-19), 135.51 (C-20), 138.59 (C-9), 143.82 (C-16), 159.64 (C-11), 171.24 (C-1).

IR (ν̄ (cm⁻¹)): 3072 (m), 2970 (m), 2929 (s), 2857 (s), 1740 (w), 1635 (b), 1599 (w), 1470 (w), 1427 (s), 1363 (m), 1262 (s), 1195 (s), 1107 (b), 1041 (m), 970 (m), 904 (w), 824 (m), 780 (m), 737 (s), 702 (s), 688 (s), 611 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₇H₆₈NO₅Si berechnet: 754.4867, gefunden: 754.4886.

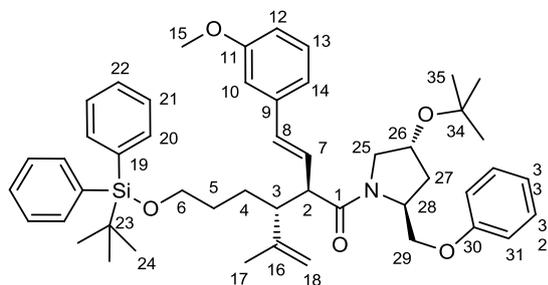
[α]_D = -10.1° (c = 0.50, 24°C).

4.2.6.6. Aza-Claisen Umlagerung mit 4-tert-Butoxy-2-phenoxyethyl 1e als Auxiliar

1-[(2S,4R)-4-tert-Butoxy-2-phenoxyethyl-pyrrolidin-1-yl]-3-(3-tert-butyl-diphenylsilyloxypropyl)-2-[E-2-(3-methoxyphenyl)-ethenyl]-4-methyl-4-pentenon-1 51e-54e: Reaktion des Allylamins **36e** (1.0 g, 1.67 mmol) mit dem Säurefluorid **47** (486 mg, 2.50 mmol, 1.5 Äq.) und AlMe₃ (1.68 mL, 3.37 mmol, 2 Äq.) nach allgemeiner Synthesvorschrift. Trennung der Diastereomeren über präparative HPLC: Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (2-Propanol/Hex 2:98) 70 mL/min, 69 bar. Ausbeute: 1.14 g (1.47 mmol, 87.5 % d. Theo.), d.r. **51e/52e/53e/54e**: 80.4/16.5/2/1.1 (0°C), 1.1 g (1.43 mmol, 84.7 % d.

Theo.), dr **51e/52e/53e/54e**: 86.8/11.6/1.2/0.4 (-20°C) als farbloses Öl. Die absolute Konfiguration der Stereozentren der Mindermengendiastereomere **53e** und **54e** wurde noch nicht bestimmt.

anti-(2R,3R) 51e:



[51e] 774.11 g/mol [C₄₉H₆₃NO₅Si]

R_f = 0.24 (EE/PE 1:4) Schlittler.

HPLC: k = 1.7, RT = 6 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.00 (s, 9H, H-24), 1.25 (s, 9H, H-35), 1.33 (m, 1H, H-4), 1.43 (m, 1H, H-5), 1.56 (m, 1H, H-5), 1.68 (m, 1H, H-4), 1.75 (s, 3H, H-17), 1.99 (dt, ³J_{HH} = 8.9 Hz, ²J_{HH} = 12.6 Hz, 1H, H-27), 2.24 (ddd, ³J_{HH} = 1.8 Hz, ³J_{HH} = 6.6 Hz, ²J_{HH} = 12.5 Hz, 1H, H-27), 2.70 (dt, ³J_{HH} = 3.4 Hz, ³J_{HH} = 10.6 Hz, 1H, H-3), 3.28 (t, ³J_{HH} = 9.9 Hz, 1H, H-2), 3.31 (dd, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ²J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, H-25), 3.63 (m, 2H, H-6), 3.75 (s, 3H, H-15), 3.84 (dd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ²J_{HH} = 9.6 Hz, 1H, H-25), 4.03 (dd, ³J_{HH} = 2.6 Hz, ²J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, H-29), 4.24 (dd, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ²J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, H-29), 4.49 (m, 1H, H-28), 4.58 (m, 1H, H-26), 4.80 [4.83] (br. s, 1H, H-18), 4.88 [4.85] (br. s, 1H, H-18), 6.14 [6.15] (dd, ³J_{HH} = 9.4 Hz, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-7), 6.43 [6.54] (d, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-8), 6.80 (dd, ⁴J_{HH} = 2.3 Hz, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 1H, H-12), 6.83-6.85 (m, 3H, H-31, H-33), 6.88 (d, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-10, H-14), 7.17 (dd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 2H, H-32), 7.19 (t, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-13), 7.32-7.42 (m, 6H, H-21, H-22), 7.63-7.72 (m, 4H, H-20).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 19.08 (C-17), 20.92 (C-23), 26.74 (C-24), 26.79 (C-4), 28.35 (C-35), 29.92 (C-5), 36.18 (C-27), 47.46 (C-3), 53.07 (C-2), 53.61 (C-25), 55.08 (C-15), 55.36 (C-28), 63.85 (C-6), 67.70 (C-29), 69.49 (C-26), 73.79 (C-34), 111.00 (C-10), 112.59 (C-18), 113.54 (C-12), 114.53 (C-31), 119.17 (C-14), 120.67 (C-33), 127.48 (C-21), 127.96 (C-7), 127.48, 127.96 (C-13, C-32, C-22), 132.60 (C-8), 133.92 (C-19), 135.47 (C-20), 138.11 (C-9), 145.88 (C-16), 158.57 (C-30), 159.67 (C-11), 171.51 (C-1).

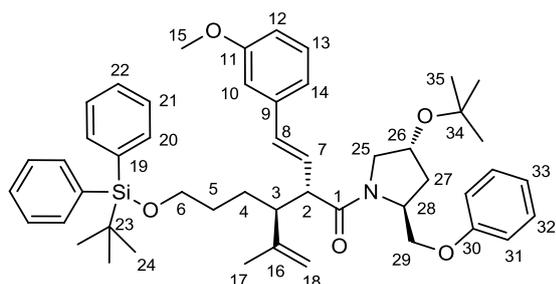
IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹): 3068 (w), 2931 (s), 2857 (w), 1636 (s), 1599 (m), 1497 (s), 1471 (m), 1428 (s), 1363 (w), 1262 (m), 1244 (s), 1191 (s), 1110 (b), 1041 (m), 972 (w), 824 (m), 755 (m), 702 (s), 690 (s), 615 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₉H₆₄NO₅Si berechnet: 774.4554, gefunden: 774.4567.

EA berechnet: C 76.03 %, H 8.20 %, N 1.81 % gefunden: C 74.90 %, H 8.16 %, N 1.84 %.

[α]_D = +19.7° (c = 1.07, 21 °C).

anti-(2S,3S) 52e:



[52e] 774.11 g/mol [C₄₉H₆₃NO₅Si]

R_f = 0.17 (EE/PE 1:4) Schlittler.

HPLC: k = 2.6, RT = 8 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.01 (s, 9H, H-24), 1.25 [1.23] (s, 9H, H-35), 1.32 (m, 1H, H-4), 1.39 (m, 1H, H-5), 1.51 (m, 1H, H-5), 1.68 (m, 1H, H-4), 1.57 [1.75] (s, 3H, H-17), 2.00 (dt, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ²J_{HH} = 12.7 Hz, 1H, H-27), 2.25 (ddd, ³J_{HH} = 2.1 Hz, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ²J_{HH} = 12.6 Hz, 1H, H-27), 2.67 (dt, ³J_{HH} = 3.4 Hz, ³J_{HH} = 11.0 Hz, 1H, H-3), 3.26 (t, ³J_{HH} = 10.0 Hz, 1H, H-2), 3.43 (dd, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ²J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, H-25), 3.61 (m, 2H, H-6), 3.81 [3.77] (s, 3H, H-15), 3.88 (dd, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ²J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, H-25), 3.96 (dd, ³J_{HH} = 2.4 Hz, ²J_{HH} = 9.5 Hz, 1H, H-29), 4.16 (dd, ³J_{HH} = 4.3 Hz, ²J_{HH} = 9.5 Hz, 1H, H-29), 4.50 [4.92] (br. s, 1H, H-18), 4.59 (m, 1H, H-28), 4.69 (m, 1H, H-26), 4.71 [4.87] (br. s, 1H, H-18), 6.14 (dd, ³J_{HH} = 9.5 Hz, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-7), 6.48 (d, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-8), 6.81 (dd, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H-14), 6.92 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 2H, H-31), 6.96 (m, 1H, H-33), 6.98 (s, 1H, H-10/H-12), 7.00 (s, 1H, H-10/H-12), 7.23 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-13), 7.30-7.42 (m, 8H, H-21, H-22, H-32), 7.63-7.66 (m, 4H, H-20).

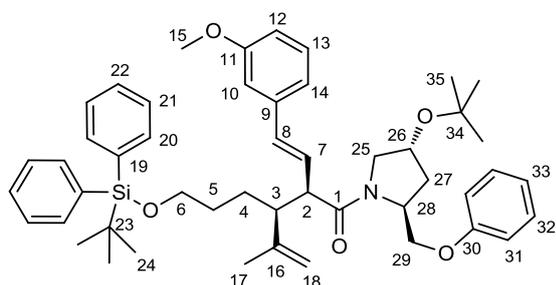
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 19.05 (C-23), 19.89 (C-17), 26.67 (C-4), 26.71 (C-24), 28.31 (C-35), 29.97 (C-5), 36.18 (C-27), 48.74 (C-3), 53.25 (C-2), 54.00 (C-25), 55.11 (C-15), 55.17 (C-28), 63.72 (C-6), 68.09 (C-29), 69.67 (C-26), 73.69 (C-34), 110.97 (C-10), 113.15 (C-18), 113.56 (C-12), 114.23 (C-31), 119.17 (C-14), 120.63 (C-33), 127.45 (C-21), 128.10 (C-7), 129.36, 129.55 (C-13, C-32, C-22), 132.66 (C-8), 133.87 (C-19), 135.43 (C-20), 138.11 (C-9), 144.71 (C-16), 158.69 (C-30), 159.66 (C-11), 171.29 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹): 3076 (w), 2932 (s), 2858 (w), 1636 (s), 1599 (m), 1497 (s), 1463 (m), 1427 (s), 1363 (w), 1262 (m), 1247 (s), 1192 (s), 1110 (b), 1042 (m), 972 (w), 823 (m), 756 (m), 702 (s), 690 (s), 614 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₉H₆₄NO₅Si berechnet: 774.4554, gefunden: 774.4565.

[α]_D = -22.1° (c = 1.04, 21 °C).

syn-(2R,3S) 53e oder syn-(2S,3R) 54e:



[53e/54e] 774.11 g/mol [C₄₉H₆₃NO₅Si]

R_f = 0.35 (EE/PE 1:4) Schlittler.

HPLC: $k = 1.0$, RT = 4 min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.05 (s, 9H, H-24), 1.23 (s, 9H, H-35), 1.41 (m, 2H, H-4), 1.43-1.56 (m, 2H, H-5), 1.58 (s, 3H, H-17), 1.99 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 12.6$ Hz, 1H, H-27), 2.26 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 12.6$ Hz, 1H, H-27), 2.72 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz, 1H, H-3), 3.16 (m, 1H, H-2), 3.37 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, 1H, H-25), 3.62 (m, 2H, H-6), 3.74 (s, 3H, H-15), 3.85 (m, 1H, H-25), 4.03 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 9.8$ Hz, 1H, H-29), 4.21 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 9.9$ Hz, 1H, H-29), 4.52 (m, 1H, H-28), 4.60 (m, 1H, H-26), 4.77 (br. s, 1H, H-18), 4.79 (br. s, 1H, H-18), 6.07 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, 1H, H-7), 6.26 [6.28] (d, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, 1H, H-8), 6.75 (m, 1H, H-12), 6.78 (m, 2H, H-10, H-33), 6.86 (m, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 3H, H-14, H-31), 7.17 (m, 3H, H-13, H-32), 7.36-7.43 (m, 6H, H-21, H-22), 7.61-7.72 (m, 4H, H-20).

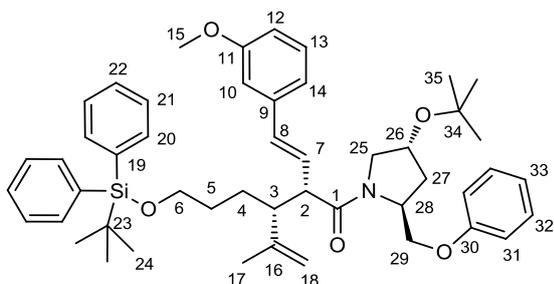
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) δ [ppm]: 18.38 (C-17), 19.20 (C-23), 26.88 (C-24), 27.32 (C-4), 28.40 (C-35), 30.62 (C-5), 36.28 (C-27), 49.78 (C-3), 51.85 (C-2), 53.71 (C-25), 55.14 (C-15), 55.50 (C-28), 63.82 (C-6), 67.77 (C-29), 69.55 (C-26), 73.87 (C-34), 111.19 (C-10), 113.16 (C-12), 114.57 (C-18, C-31), 119.11 (C-33), 120.78 (C-14), 127.56 (C-21), 128.35 (C-7), 129.32, 129.43 (C-13, C-32, C-22), 130.65 (C-8), 134.03 (C-19), 135.54 (C-20), 138.47 (C-9), 143.78 (C-16), 158.52 (C-30), 159.62 (C-11), 171.86 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 3070 (w), 2935 (s), 2857 (w), 1636 (s), 1599 (m), 1495 (s), 1471 (m), 1428 (s), 1363 (w), 1266 (m), 1247 (m), 1192 (m), 1110 (b), 1043 (m), 969 (w), 823 (m), 753 (m), 702 (s), 689 (s), 610 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{49}\text{H}_{64}\text{NO}_5\text{Si}$ berechnet: 774.4554, gefunden: 774.4532.

$[\alpha]_D = -6.2^\circ$ ($c = 0.98$, 20°C).

***syn*-(2*R*,3*S*) 53e oder *syn*-(2*S*,3*R*) 54e:**



[53e/54e] 774.11 g/mol [$\text{C}_{49}\text{H}_{63}\text{NO}_5\text{Si}$]

$R_f = 0.19$ (EE/PE 1:4) Schlittler.

HPLC: $k = 2.2$, RT = 7 min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.00 (s, 9H, H-24), 1.21 (s, 9H, H-35), 1.29-1.37 (m, 2H, H-4), 1.35-1.49 (m, 2H, H-5), 1.55 (s, 3H, H-17), 1.97 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ Hz, 1H, H-27), 2.22 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ Hz, 1H, H-27), 2.68 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 4.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, 1H, H-3), 3.16 (t, $^3J_{\text{HH}} = 9.8$ Hz, 1H, H-2), 3.41 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 9.8$ Hz, 1H, H-25), 3.32-3.62 (m, 2H, H-6), 3.80 (s, 3H, H-15), 3.87 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, 1H, H-25), 4.01 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 2.6$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, 1H, H-29), 4.18 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, 1H, H-29), 4.54 (m, 1H, H-28), 4.63 (m, 1H, H-26), 4.74 (br. s, 1H, H-18), 4.76 (br. s, 1H, H-18), 6.09 [6.42] (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, 1H, H-7), 6.31 (d, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, 1H, H-8), 6.76 (dd, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 1H, H-12), 6.81-6.87 (m, 3H, H-31, H-33, H-10),

6.91 (d, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, 1H, H-14), 7.15 (dd, $^3J_{HH} = 7.3$ Hz, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 2H, H-32), 7.19 (m, 1H, H-13), 7.31-7.42 (m, 6H, H-21, H-22), 7.59-7.68 (m, 4H, H-20).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) δ [ppm]: 18.30 (C-17), 19.14 (C-23), 26.75 (C-4), 26.82 (C-24), 28.37 (C-35), 30.48 (C-5), 36.30 (C-27), 50.17 (C-3), 52.15 (C-2), 53.98 (C-25), 55.20 (C-15), 55.59 (C-28), 63.79 (C-6), 67.95 (C-29), 69.53 (C-26), 73.84 (C-34), 111.29 (C-10), 113.22 (C-12), 114.39 (C-31), 114.53 (C-18), 119.11 (C-14), 120.86 (C-33), 127.51 (C-21), 128.27 (C-7), 129.35, 129.44, 129.49 (C-13, C-32, C-22), 131.01 (C-8), 134.05 (C-19), 135.51 (C-20), 138.49 (C-9), 143.72 (C-16), 158.49 (C-30), 159.66 (C-11), 171.81 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 3070 (w), 2935 (s), 2858 (w), 1636 (s), 1599 (m), 1496 (s), 1465 (m), 1428 (s), 1363 (w), 1262 (m), 1243 (s), 1192 (s), 1109 (b), 1044 (m), 971 (w), 900 (w), 824 (m), 754 (m), 702 (s), 689 (s), 615 (s).

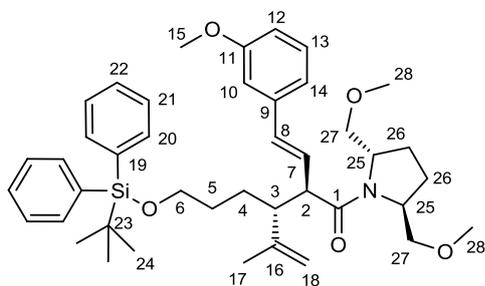
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{49}\text{H}_{64}\text{NO}_5\text{Si}$ berechnet: 774.4554, gefunden: 774.4566.

$[\alpha]_D = -12.4^\circ$ ($c = 0.86$, 20°C)

4.2.6.7. Aza-Claisen Umlagerung mit dem C_2 -symmetrischen Auxiliar **1f**

3-(3-tert-Butyldiphenylsilyloxypropyl)-1-[(2S,5S)-2,5-di(methoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-[E-2-(3-methoxyphenyl)-ethenyl]-4-methyl-4-pentenon-1 **51f-54f**. Reaktion des Allylamins **36f** (200 mg, 0.392 mmol) mit Säurefluorid **47** (114 mg, 0.589 mmol, 1.5 Äq.) und AlMe_3 (0.39 mL, 0.785 mmol, 2 Äq.) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Aufreinigung der Diastereomeren über präparative HPLC: Chirobiotic-Vancomycin (ID 32x215 mm), (2-Propanol/Hex 1.5:98.5), 60 mL/min. Ausbeute: 181 mg (0.27 mmol, 67.5 % d. Theo.), d.r. **51f/52f/53f/54f**: 11.3/87.3/1.4 (0°C), 190 mg (0.28 mmol, 70.7 % d. Theo.), d.r. **51f/52f/53f/54f**: 8.1/90.5/1.5 (-20°C) als farbloses Öl. Nur ein Mindermengen-Diastereomer **53f** oder **54f** wurde gefunden, dessen relative Konfiguration in Bezug auf das Auxiliar nicht nachgewiesen wurde.

anti-(2R,3R) **51f**:



[51f] 683.99 g/mol [$\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{NO}_5\text{Si}$]

$R_f = 0.41$ (EE/PE 1:2) Schlittler.

HPLC: $k = 7.7$, $\text{RT} = 13$ min.

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 3071 (w), 2927 (s), 2856 (s), 1633 (b), 1599 (w), 1463 (w), 1428 (m), 1407 (s), 1262 (s), 1193 (m), 1156 (m), 1112 (b), 1049 (s), 971 (s), 938 (w), 893 (m), 824 (m), 779 (s), 740 (s), 703 (s), 688 (s), 613 (s).

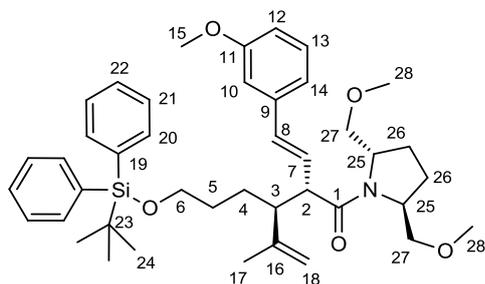
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.04 (s, 9H, H-24), 1.43 (m, 2H, H-4), 1.55 (m, 2H, H-5), 1.58 (s, 3H, H-17), 1.94 (m, 3H, H-26), 2.13 (m, 1H, H-26), 2.60 (m, 1H, H-3), 3.18 (m, 2H, H-27), 3.17, (s, 3H, H-28), 3.24 (m, 1H, H-2), 3.33 (s, 3H, H-28), 3.41 (dd, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ²J_{HH} = 9.1 Hz, 1H, H-27), 3.51 (dd, ³J_{HH} = 2.9 Hz, ²J_{HH} = 9.1 Hz, 1H, H-27), 3.65 (m, 2H, H-6), 3.80 (s, 3H, H-15), 4.10 (m, 1H, H-25), 4.22 (m, 1H, H-25), 4.74 (br. s, 1H, H-18), 4.79 (br. s, 1H, H-18), 6.23 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ³J_{HH} = 16.0 Hz, 1H, H-7), 6.29 (d, ³J_{HH} = 16.0 Hz, 1H, H-8), 6.76 (dd, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H-12), 6.87 (m, 1H, H-10), 6.91 (br. d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-14), 7.19 (t, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-13), 7.30-7.44 (m, 6H, H-21, H-22), 7.63-7.66 (m, 4H, H-20).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 19.19 (C-23), 18.54 (C-17), 26.85 (C-24), 26.17 (C-4), 27.43 (C-26), 30.59 (C-5), 51.66 (C-3), 52.26 (C-2), 55.20 (C-15), 57.06 (C-25), 58.16 (C-25), 58.67 (C-28), 59.67 (C-28), 64.06 (C-6), 71.28 (C-27), 74.36 (C-27), 111.29 (C-10), 113.02 (C-12), 114.71 (C-18), 119.03 (C-14), 127.57 (C-21), 129.51 (C-22, C-13), 129.67 (C-7), 130.67 (C-8), 133.99 (C-19), 135.51 (C-20), 138.64 (C-9), 143.61 (C-16), 159.72 (C-11), 172.65 (C-1).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₂H₅₇NO₅Si²³Na berechnet: 706.3904, gefunden: 706.3915.

[α]_D = -30.6° (c = 1.15, 24°C, nicht vollständig von *anti*-(2S,3S) getrennt).

***anti*-(2S, 3S) 52f:**



[52f] 683.99 g/mol [C₄₂H₅₇NO₅Si]

R_f = 0.32 (EE/PE 1:2) Schlittler.

HPLC: k = 6.7, RT = 14 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 0.97 (s, 9H, H-24), 1.29 (m, 1H, H-4), 1.38 (m, 1H, H-5), 1.50 (m, 1H, H-5), 1.68 (s, 3H, H-17), 1.72 (m, 1H, H-4), 1.94 (m, 3H, H-26), 2.07 (m, 1H, H-26), 2.59 (td, ³J_{HH} = 3.4 Hz, ³J_{HH} = 11.5 Hz, 1H, H-3), 3.11 (dd, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ²J_{HH} = 9.3 Hz, 1H, H-27), 3.17 (dd, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ²J_{HH} = 9.1 Hz, 1H, H-27), 3.23 (t, ³J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, H-2), 3.32, (s, 3H, H-28), 3.33 (s, 3H, H-28), 3.47 (dd, ³J_{HH} = 3.0 Hz, ²J_{HH} = 9.2 Hz, 1H, H-27), 3.55 (dd, ³J_{HH} = 3.2 Hz, ²J_{HH} = 9.2 Hz, 1H, H-27), 3.61 (m, 2H, H-6), 3.79 (s, 3H, H-15), 4.02 (m, 1H, H-25), 4.23 (m, 1H, H-25), 4.83 (br. s, 1H, H-18), 4.85 (br. s, 1H, H-18), 6.32 (dd, ³J_{HH} = 9.2 Hz, ³J_{HH} = 16.0 Hz, 1H, H-7), 6.44 (d, ³J_{HH} = 16.0 Hz, 1H, H-8), 6.79 (dd, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H-12), 6.93 (m, 1H, H-10), 6.96 (br. d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-14), 7.21 (t, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-13), 7.31-7.41 (m, 6H, H-21, H-22), 7.61-7.64 (m, 4H, H-20).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 19.06 (C-23), 19.67 (C-17), 26.72 (C-24), 26.76 (C-4), 27.07 (C-26), 30.18 (C-5), 50.22 (C-3), 53.41 (C-2), 55.14 (C-15), 56.60 (C-25), 58.27 (C-25), 58.60 (C-28), 59.19 (C-28), 63.71 (C-6), 71.16 (C-27), 74.29 (C-27), 110.98 (C-10), 113.48 (C-12), 113.91 (C-18), 119.13 (C-14), 127.48 (C-21), 129.39 (C-22), 129.44 (C-7, C-13), 132.67 (C-8), 133.93 (C-19), 135.47 (C-20), 138.16 (C-9), 144.42 (C-16), 159.76 (C-11), 172.26 (C-1).

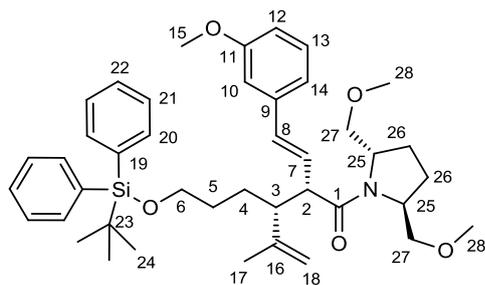
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3071 (w), 2931 (s), 2858 (s), 1632 (b), 1599 (w), 1463 (w), 1427 (s), 1408 (s), 1260 (s), 1193 (m), 1156 (m), 1110 (b), 1045 (s), 974 (s), 908 (m), 823 (m), 731 (s), 702 (s), 687 (s), 614 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₂H₅₈NO₅Si berechnet: 684.4084, gefunden: 684.4067.

EA berechnet: C 73.75 %, H 8.40 %, N 2.05 % gefunden: C 63.47 %, H 8.39 %, N 2.00 %

$[\alpha]_D = -40.7^\circ$ ($c = 1.03$, 23°C).

syn-(2R,3S) 53f oder syn-(2S,3R) 54f:



[53f/54f] 683.99 g/mol [C₄₂H₅₇NO₅Si]

R_f = 0.32 (EE/PE 1:2) Schlittler.

HPLC: k = 6.0, RT = 10 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ [ppm]: 0.96 (s, 9H, H-24), 1.22 (m, 2H, H-4), 1.29 (m, 2H, H-5), 1.75 (s, 3H, H-17), 1.91 (m, 3H, H-26), 2.00 (m, 1H, H-26), 2.78 (td, ³J_{HH} = 3.4 Hz, ³J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, H-3), 3.18 (m, 1H, H-27), 3.24 (m, 1H, H-27), 3.25 (s, 3H, H-28), 3.23 (m, 1H, H-2), 3.37 (s, 3H, H-28), 3.41 (dd, ³J_{HH} = 3.5 Hz, ²J_{HH} = 9.3 Hz, 1H, H-27), 3.58 (m, 1H, H-27), 3.59 (m, 2H, H-6), 3.78 (s, 3H, H-15), 3.99 (m, 1H, H-25), 4.18 (m, 1H, H-25), 4.84 (br. s, 1H, H-18), 4.89 (br. s, 1H, H-18), 6.08 (dd, ³J_{HH} = 9.6 Hz, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-7), 6.48 (d, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-8), 6.79 (dd, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 1H, H-12), 6.87 (m, 1H, H-10), 6.93 (br. d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-14), 7.21 (t, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-13), 7.29-7.39 (m, 6H, H-21, H-22), 7.59-7.62 (m, 4H, H-20).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ [ppm]: 19.13 (C-23), 21.70 (C-17), 22.69 (C-5), 25.08 (C-26), 26.77 (C-4, C-24), 38.91 (C-3), 46.55 (C-2), 55.20 (C-15), 56.69 (C-25), 57.04 (C-25), 58.95 (C-28), 59.06 (C-28), 63.98 (C-6), 70.72 (C-27), 75.02 (C-27), 111.37 (C-10), 112.96 (C-18), 113.38 (C-12), 119.00 (C-14), 127.51 (C-21), 128.57 (C-7), 129.42 (C-22), 129.53 (C-13), 132.53 (C-8), 134.00 (C-19), 135.52 (C-20), 138.26 (C-9), 146.81 (C-16), 159.77 (C-11), 171.54 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 2924 (s), 2853 (s), 1735 (b), 1635 (b), 1463 (w), 1428 (m), 1406 (m), 1262 (s), 1193 (m), 1157 (m), 1113 (b), 1050 (w), 972 (w), 823 (m), 776 (m), 740 (m), 703 (s), 688 (s), 615 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₂H₅₇NO₅Si berechnet: 706.3904, gefunden: 706.3911.

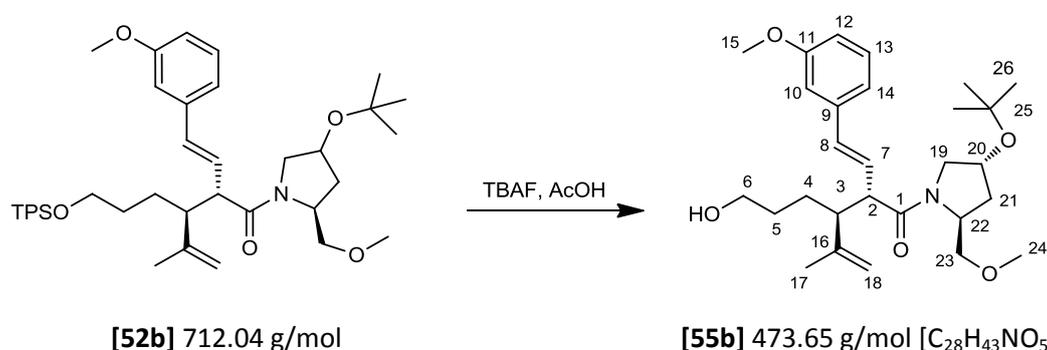
$[\alpha]_D = +3.9^\circ$ ($c = 0.13$, 24°C).

4.2.7. Abspalten der Silylschutzgruppen

Allgemeine Synthesevorschrift zum Spalten von TPS- oder TBS-Ethern

Zu dem Silyl-geschützten Alkohol (1 Äq.) in THF wurde TBAF (1 M in THF mit 5% H₂O, 2.2 Äq.) und ein Tropfen Essigsäure gegeben. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde wässrige NH₄Cl-Lösung (4 mL, ges.) hinzugegeben und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt konnte über Säulenchromatografie (EE) gereinigt werden.

4.2.7.1. (2S,3S)-1-[(2S,4R)-4-tert-Butoxy-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl]-3-(3-hydroxypropyl)-2-[E-2-(3-methoxyphenyl)-ethenyl]-4-methyl-4-pentenon-1 **55b**



Reaktion des TPS-geschützten Alkohols **52b** (150 mg, 0.21 mmol, 1 Äq.) in THF (25 mL) mit TBAF (1 M in THF, 0.46 mL, 0.46 mmol, 2.2 Äq.) und einem Tropfen Essigsäure. Das Rohprodukt konnte über Säulenchromatografie (EE) gereinigt werden. Ausbeute: 105 mg (0.21 mmol, 100 % d. Theo.) als farbloses Öl.

R_f = 0.33 (EE) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.15 [1.16] (s, 9H, H-26), 1.27 (m, 1H, H-4), 1.38 (m, 1H, H-5), 1.51 (m, 1H, H-5), 1.59 (m, 1H, H-4), 1.69 [1.71] (s, 3H, H-17), 1.81 [1.93] (dt, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 12.6 Hz, 1H, H-21), 2.06 (ddd, ³J_{HH} = 2.6 Hz, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ²J_{HH} = 12.9 Hz, 1H, H-21), 2.65 [2.58] (dt, ³J_{HH} = 3.2 Hz, ³J_{HH} = 10.9 Hz, 1H, H-3), 3.19 (t, ³J_{HH} = 9.9 Hz, 1H, H-2), 3.28 [3.27] (s, 3H, H-24), 3.29 (m, 1H, H-19), 3.33 (dd, ³J_{HH} = 2.8 Hz, ²J_{HH} = 9.6 Hz, 1H, H-23), 3.42 (dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ²J_{HH} = 9.5 Hz, 1H, H-23), 3.57 (m, 2H, H-6), 3.68 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ²J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, H-19), 3.79 (s, 3H, H-15), 4.29 (ddd, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ³J_{HH} = 4.5 Hz, ³J_{HH} = 2.1 Hz, 1H, H-22), 4.40 (m, 1H, H-20), 4.79 [4.81] (br. s, 1H, H-18), 4.83 [4.85] (t, ³J_{HH} = 1.5 Hz, 1H, H-18), 6.14 [6.29] (dd, ³J_{HH} = 9.6 Hz, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-7), 6.41 [6.38] (d, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-8), 6.76 (ddd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, 1H, H-12), 6.73 [6.91] (t, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, 1H, H-10), 6.93 (br. d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-14), 7.19 (t, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-13).

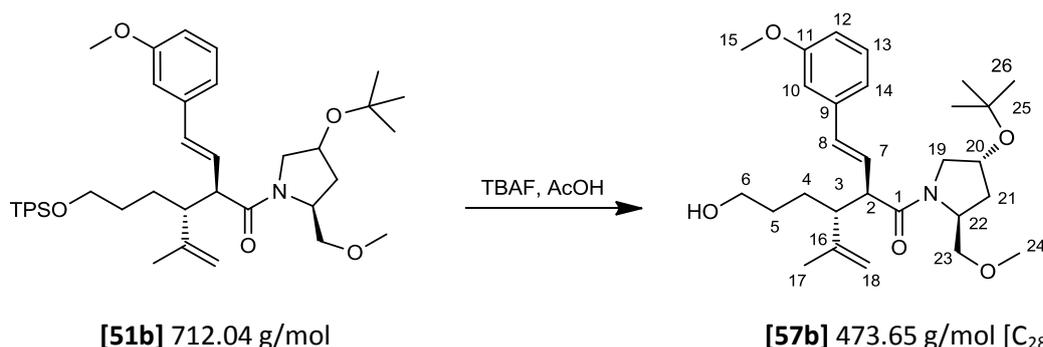
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 20.41 (C-17), 26.57 (C-4), 28.29 (C-26), 30.18 (C-5), 36.12 (C-21), 48.33 (C-3), 53.15 (C-2), 53.94 (C-19), 55.18 (C-15), 55.73 (C-22), 58.90 (C-24), 62.80 (C-6), 69.58 (C-20), 73.15 (C-29), 73.59 (C-25), 111.09 (C-10), 112.95 (C-18), 113.50 (C-12), 119.13 (C-14), 128.00 (C-7), 129.40 (C-13), 132.72 (C-8), 138.14 (C-9), 145.21 (C-16), 159.68 (C-11), 170.89 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3444 (b), 2937 (s), 2871 (s), 1623 (b), 1430 (b), 1363 (m), 1261 (s), 1193 (s), 1096 (s), 1047 (s), 971 (s), 894 (b), 778 (m), 731 (s), 688 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₂₈H₄₃NO₅Na berechnet: 496.3039, gefunden: 496.3036.

$[\alpha]_D = -10.9^\circ$ ($c = 1.03$, 23°C).

4.2.7.2. (2R,3R)-1-[(2S,4R)-4-tert-Butoxy-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl]-3-(3-hydroxypropyl)-2-[E-2-(3-methoxyphenyl)-ethenyl]-4-methyl-4-pentenon-1 57b



Reaktion des TPS-geschützten Alkohols **51b** (162 mg, 0.22 mmol, 1 Äq.) in THF (25 mL) mit TBAF (1 M in THF, 0.46 mL, 0.46 mmol, 2.2 Äq.) und einem Tropfen Essigsäure. Das Rohprodukt konnte über Säulenchromatografie (EE) gereinigt werden. Ausbeute: 76 mg (0.16 mmol, 72.9 % d. Theo.) als farbloses Öl.

$R_f = 0.33$ (EE) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.17 [1.12] (s, 9H, H-26), 1.27 (m, 1H, H-4), 1.38 (m, 1H, H-5), 1.52 (m, 1H, H-5), 1.62 (m, 1H, H-4), 1.70 [1.74] (s, 1H, H-17), 1.82 (dt, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ³J_{HH} = 12.5 Hz, 1H, H-21), 2.06 (ddd, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ³J_{HH} = 6.2 Hz, ²J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H-21), 2.65 [2.73] (dt, ³J_{HH} = 3.1 Hz, ³J_{HH} = 10.5 Hz, 1H, H-3), 3.20 (m, 1H, H-19), 3.21 (s, 3H, H-24), 3.34 (t, ³J_{HH} = 9.0 Hz, 1H, H-2), 3.37 (dd, ³J_{HH} = 2.3 Hz, ²J_{HH} = 9.2 Hz, 1H, H-23), 3.48 (dd, ³J_{HH} = 5.2 Hz, ²J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, H-23), 3.55 (m, 2H, H-6), 3.70 (dd, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ²J_{HH} = 9.6 Hz, 1H, H-19), 3.79 [3.76] (s, 3H, H-15), 4.23 (m, 1H, H-22), 4.34 (m, 1H, H-20), 4.76 (br. s, 1H, H-18), 4.83 (t, ³J_{HH} = 1.5 Hz, 1H, H-18), 6.13 [6.08, ³J_{HH} = 9.4 Hz, ³J_{HH} = 16.1 Hz,] (dd, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-7), 6.42 (d, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-8), 6.77 (dd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, 1H, H-14), 6.88 [6.86] (br. s., 1H, H-10), 6.93 (br. d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-12), 7.20 (t, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 20.95 (C-17), 26.45 (C-4), 28.21 (C-26), 29.97 (C-5), 36.07 (C-21), 47.06 (C-3), 52.73 (C-2), 53.67 (C-19), 55.14 (C-15), 55.75 (C-22), 59.08 (C-24), 62.62 (C-6), 69.42 (C-20), 72.51 (C-29), 73.65 (C-25), 111.29 (C-10), 112.55 (C-18), 113.22 (C-14), 118.93 (C-12), 127.94 (C-7), 129.46 (C-13), 132.51 (C-8), 138.20 (C-9), 145.76 (C-16), 159.70 (C-11), 171.08 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3436 (b), 2970 (s), 2938 (s), 2864 (m), 1624 (b), 1430 (b), 1363 (m), 1261 (s), 1193 (s), 1096 (s), 1048 (s), 971 (s), 894 (b), 781 (m), 732 (s), 689 (m).

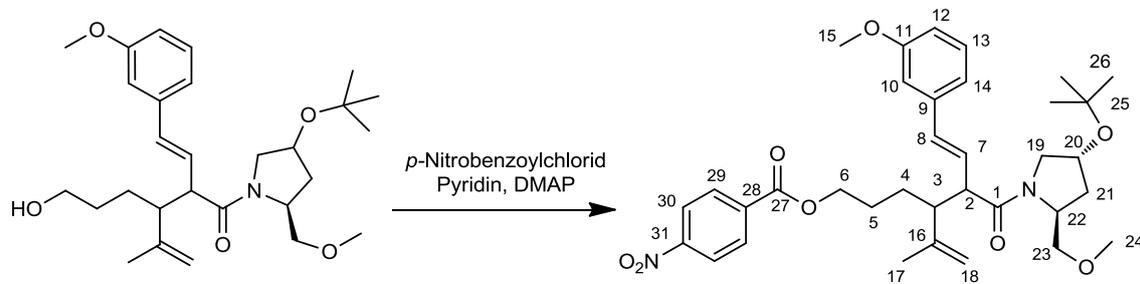
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₂₈H₄₄NO₅ berechnet: 474.3219, gefunden: 474.3231.

$[\alpha]_D = +11.5^\circ$ ($c = 1.14$, 22°C).

Literatur: [81,122].

4.2.8. Veresterungen mit *p*-Nitrobenzoylchlorid

Allgemeine Synthesevorschrift zum Verestern mit *p*-Nitrobenzoylchlorid



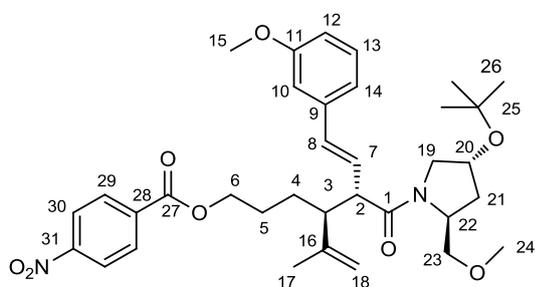
[55b/57b] 473.65 g/mol

[56b/58b] 622.75 g/mol [C₃₅H₄₆N₂O₈]

Zu dem Alkohol **55b/57b** (1 Äq.) in Pyridin (0.07 M) wurden DMAP (0.1 Äq.) und *p*-Nitrobenzoylchlorid (2 Äq.) im Argon-Gegenstrom zugegeben. Nach 7 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wurde das Pyridin im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ether gelöst. Die organische Phase wurde zweimal mit wässriger NaHCO₃-Lösung (ges.) und einmal mit wässriger NaCl-Lösung (ges.) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt konnte säulenchromatografisch gereinigt werden (EE/PE, 1:2).

4.2.8.1. (2*S*,3*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-*tert*-Butoxy-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl]-2-[*E*-2-(3-methoxyphenyl)-ethenyl]-4-methyl-3-[3-(4-nitrophenyl)carbonyloxypropyl]-4-penten-1 **56b**

Reaktion des Alkohols **55b** (95.0 mg, 0.20 mmol, 1 Äq.) in Pyridin (3 mL) mit DMAP (2.4 mg, 0.02 mmol, 0.1 Äq.) und *p*-Nitrobenzoylchlorid (74.4 mg, 0.40 mmol, 2 Äq.). Das Rohprodukt konnte säulenchromatografisch gereinigt werden (EE/PE, 1:2). Auf diese Weise konnten 109 mg (0.18 mmol, 87.7 % d. Theo.) des Esters **56b** als farbloses Öl isoliert werden, welches aus EE/PE in langen Nadeln auskristallisierte.



[56b] 622.75 g/mol [C₃₅H₄₆N₂O₈]

R_f = 0.15 (EE/PE 1:4) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.14 [1.16] (s, 9H, H-26), 1.34 (m, 1H, H-4), 1.62 (m, 1H, H-5), 1.76 (m, 1H, H-5), 1.78 (m, 1H, H-4), 1.72 (s, 3H, H-17), 1.81 [1.93] (dt, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ²J_{HH} = 12.6 Hz, 1H, H-21), 2.06 (ddd, ³J_{HH} = 2.5 Hz, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ²J_{HH} = 12.5 Hz, 1H, H-21) 2.71 [2.62] (dt, ³J_{HH} = 2.3 Hz,

$^3J_{HH} = 11.0$ Hz, 1H, H-3), 3.21 (t, $^3J_{HH} = 10.0$ Hz, 1H, H-2), 3.28 [3.25] (s, 3H, H-24), 3.30 (m, 1H, H-19), 3.33 (dd, $^3J_{HH} = 2.5$ Hz, $^2J_{HH} = 9.6$ Hz, 1H, H-23), 3.42 (dd, $^3J_{HH} = 4.6$ Hz, $^2J_{HH} = 9.4$ Hz, 1H, H-23), 3.68 (dd, $^3J_{HH} = 7.3$ Hz, $^2J_{HH} = 9.7$ Hz, 1H, H-19), 3.76 (s, 3H, H-15), 4.26 (m, 1H, H-22), 4.30 (m, 2H, H-6), 4.41 (m, 1H, H-20), 4.83 [4.85] (br. s, 1H, H-18), 4.87 [4.89] (br. s, 1H, H-18), 6.13 [6.29] (dd, $^3J_{HH} = 9.6$ Hz, $^3J_{HH} = 15.9$ Hz, 1H, H-7), 6.42 [6.44] (d, $^3J_{HH} = 15.9$ Hz, 1H, H-8), 6.77 (dd, $^3J_{HH} = 8.1$ Hz, $^4J_{HH} = 2.0$ Hz, 1H, H-12), 6.83 (m, 1H, H-10), 6.89 (br. d, $^3J_{HH} = 7.7$ Hz, 1H, H-14), 7.17 (t, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, 1H, H-13), 8.00-8.05 (m, 4H, H-29, H-30).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC) δ [ppm]: 20.31 (C-17), 25.93 (C-4), 26.49 (C-5), 28.26 (C-26), 36.13 (C-21), 47.91 (C-3), 52.90 (C-2), 53.95 (C-19), 55.10 (C-15), 55.75 (C-22), 58.87 (C-24), 65.41 (C-6), 69.56 (C-20), 73.15 (C-23), 73.55 (C-25), 111.48 (C-10), 113.02 (C-18), 113.25 (C-12), 118.96 (C-14), 123.33 (C-30), 127.90 (C-7), 129.39 (C-13), 130.35 (C-29), 132.87 (C-8), 135.50 (C-28), 137.91 (C-9), 144.76 (C-16), 150.21 (C-31), 159.69 (C-11), 164.50 (C-27), 170.50 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 2971 (s), 1724 (s), 1633 (b), 1527 (s), 1420 (b), 1348 (m), 1273 (s), 1194 (m), 1120 (m), 1101 (s), 1046 (w), 972 (m), 897 (b), 783 (m), 719 (s), 688 (w).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ berechnet: 645.3152, gefunden: 645.3143.

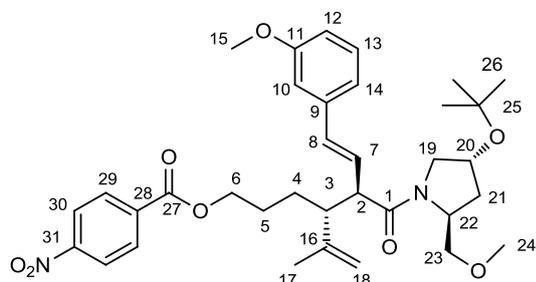
EA berechnet: C 67.50 %, H 7.45 %, N 4.50 % gefunden: C 67.72 %, H 7.42 %, N 4.59 %.

$[\alpha]_D = -3.3^\circ$ ($c = 0.91$, 23°C).

Schmelzpunkt: 93°C .

4.2.8.2. (2R,3R)-1-[(2S,4R)-4-tert-Butoxy-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl]-2-[E-2-(3-methoxyphenyl)-ethenyl]-4-methyl-3-[3-(4-nitrophenyl)carbonyloxypropyl]-4-pentenon-1 58b

Reaktion des Alkohols **57b** (72 mg, 0.15 mmol, 1 Äq.) in Pyridin (3 mL) mit DMAP (0.4 mg, 0.003 mmol, 0.02 Äq.) und *p*-Nitrobenzoylchlorid (56 mg, 0.30 mmol, 2 Äq.). Die Reaktion wurde 14 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt konnte säulenchromatografisch gereinigt werden (EE/PE, 1:2). Auf diese Weise konnten 85 mg (0.14 mmol, 90.0 % d. Theo.) des Esters **58b** als farbloses Öl isoliert werden, welches nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.



[58b] 622.75 g/mol [$\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8$]

$R_f = 0.58$ (EE) Schlittler.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.18 [1.15] (s, 9H, H-26), 1.36 (m, 1H, H-4), 1.65 (m, 1H, H-5), 1.73 (s, 1H, H-17), 1.77 (m, 2H, H-4, H-5), 1.83 (dt, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, $^3J_{HH} = 12.5$ Hz, 1H, H-21), 2.07 (ddd, $^3J_{HH} = 2.0$ Hz, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, $^2J_{HH} = 12.5$ Hz, 1H, H-21), 2.72 [2.79] (dt, $^3J_{HH} = 2.1$ Hz, $^3J_{HH} = 10.7$ Hz, 1H, H-3), 3.21 (s, 3H, H-24), 3.21 (m, 1H, H-19), 3.25 (t, $^3J_{HH} = 9.9$ Hz, 1H, H-2), 3.38 (dd, $^3J_{HH} = 2.4$ Hz,

$^2J_{HH} = 9.6$ Hz, 1H, H-23), 3.47 (dd, $^3J_{HH} = 5.3$ Hz, $^2J_{HH} = 9.7$ Hz, 1H, H-23), 3.72 (dd, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, $^2J_{HH} = 9.6$ Hz, 1H, H-19), 3.77 (s, 3H, H-15), 4.24 (m, 1H, H-22), 4.30 (m, 2H, H-6), 4.37 (m, 1H, H-20), 4.80 [4.76] (br. s, 1H, H-18), 4.88 [4.90] (br. s, 1H, H-18), 6.12 [6.07, $^3J_{HH} = 9.6$ Hz, $^3J_{HH} = 16.0$ Hz] (dd, $^3J_{HH} = 9.5$ Hz, $^3J_{HH} = 15.9$ Hz, 1H, H-7), 6.44 (d, $^3J_{HH} = 15.9$ Hz, 1H, H-8), 6.79 (dd, $^4J_{HH} = 2.3$ Hz, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, 1H, H-14), 6.83 (m, 1H, H-10), 6.89 (br. d, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, 1H, H-12), 7.19 (t, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, 1H, H-13), 7.99-8.05 (m, 4H, H-29, H-30).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) δ [ppm]: 20.99 (C-17), 25.79 (C-5), 26.52 (C-4), 28.30 (C-26), 36.10 (C-21), 46.80 (C-3), 52.61 (C-2), 53.65 (C-19), 55.11 (C-15), 55.81 (C-22), 59.11 (C-24), 65.45 (C-6), 69.42 (C-20), 72.49 (C-23), 73.68 (C-25), 111.69 (C-10), 112.80 (C-18), 112.95 (C-14), 118.83 (C-12), 123.33 (C-30), 128.00 (C-7), 129.56 (C-13), 130.35 (C-29), 132.73 (C-8), 135.51 (C-28), 138.00 (C-9), 145.33 (C-16), 150.20 (C-31), 159.75 (C-11), 164.51 (C-27), 170.74 (C-1).

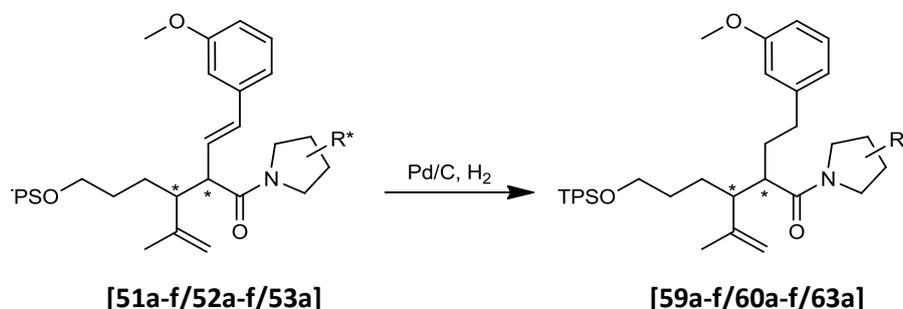
IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 2972 (s), 1724 (s), 1634 (b), 1527 (s), 1415 (b), 1348 (m), 1273 (s), 1193 (m), 1120 (m), 1101 (s), 1046 (w), 972 (w), 899 (b), 784 (m), 720 (s), 689 (w).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_8$ berechnet: 623.3332, gefunden: 623.3348.

$[\alpha]_D = +3.38^\circ$ ($c = 1.12$, 23°C).

4.2.9. Hydrierung der Styryldoppelbindung

Allgemeine Synthesevorschrift für die Hydrierung der Styryldoppelbindung:

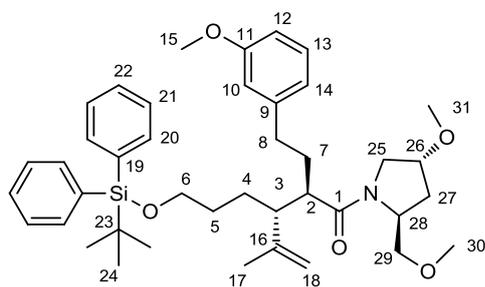


Die Umlagerungsprodukte **51/52/53** (1 Äq.) wurden in Essigester gelöst (0.01-0.08 M) und Pd/C (0.025-0.05 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 24h bei Raumtemperatur gerührt, wobei der Reaktionsverlauf über Dünnschichtchromatografie überprüft wurde. Der Katalysator wurde durch Filtration über MgSO_4 entfernt und das Rohprodukt, wenn nötig, über präparative HPLC aufgereinigt.

4.2.9.1. *2R,3R*-3-(3-*tert*-Butyldiphenylsilyloxypropyl)-1-[(2*S*,4*R*)-4-methoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-[2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentenon-1 **59a**:

Reaktion des Amids **51a** (1.10 g, 1.64 mmol) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Reinigung des Produkts über präparative HPLC: Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (2-Propanol/Hexan 5:95) 60 mL/min, 63 bar, k (**59a**) = 2.2, RT (**59a**) = 8 min und k (**61a**) = 1.8, RT (**61a**) = 7 min. Es konnten 794 mg

(1.18 mmol, 72.0 % d. Theo.) des einfach hydrierten Produkts **59a** als farbloses Öl und 53 mg (0.08 mmol, 5.0 % d. Theo.) des zweifach hydrierten Produkts **61a** als farbloses Öl isoliert werden.



[59a] 671.98 g/mol [C₄₁H₅₇NO₅Si]

R_f = 0.21 (EE/PE 1:2) Schlittler.

k (**59a**) = 2.2, RT (**59a**) = 8 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.04 (s, 9H, H-24), 1.34 (m, 2H, H-5, H-4), 1.54 (m, 1H, H-5), 1.64 (s, 3H, H-17), 1.70 (m, 1H, H-4), 1.92 (m, 3H, H-7, H-27), 2.19 (ddd, ³J_{HH} = 4.3 Hz, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ²J_{HH} = 12.9 Hz, 1H, H-27) 2.36 (m, 1H, H-3), 2.40 (m, 1H, H-8), 2.47 (dt, ³J_{HH} = 4.0 Hz, ²J_{HH} = 9.9 Hz, 1H, H-2), 2.69 (ddd, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ³J_{HH} = 9.5 Hz, ²J_{HH} = 14.2 Hz, 1H, H-8), 3.31 (m, 1H, H-25), 3.30 (s, 3H, H-31), 3.34 (s, 3H, H-30), 3.43 (dd, ³J_{HH} = 2.5 Hz, ²J_{HH} = 9.4 Hz, 1H, H-29), 3.46 (dd, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ²J_{HH} = 10.3 Hz, 1H, H-25), 3.64 (m, 2H, H-6), 3.78 (dd, ³J_{HH} = 3.6 Hz, ²J_{HH} = 5.6 Hz, 1H, H-29), 3.79 (s, 3H, H-15), 4.05 (m, 1H, H-26), 4.33 (m, 1H, H-28), 4.71 [4.78] (br. s, 1H, H-18), 4.80 [4.84] (br. s, 1H, H-18), 6.73 (m, 1H, H-12), 6.74 (m, 1H, H-10), 6.77 (br. d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H, H-14), 7.20 (dd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 1H, H-13), 7.34-7.42 (m, 6H, H-21, H-22), 7.64-7.67 (m, 4H, H-20).

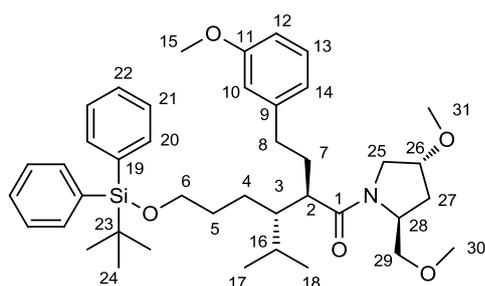
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 19.19 (C-23), 21.15 (C-17), 25.55 (C-4), 26.84 (C-24), 30.27 (C-5), 31.85 (C-7), 33.10 (C-8), 33.54 (C-27), 46.70 (C-2), 47.84 (C-3), 52.25 (C-25), 55.06 (C-15), 55.71 (C-28), 56.85 (C-31), 58.90 (C-30), 63.97 (C-6), 72.51 (C-29), 78.62 (C-26), 111.12 (C-12), 112.51 (C-18), 114.06 (C-10), 120.69 (C-14), 127.53 (C-21), 129.23 (C-13), 129.44 (C-22), 134.02 (C-19), 135.51 (C-20), 143.72 (C-9), 145.95 (C-16), 159.62 (C-11), 173.64 (C-1).

IR (ν̄ (cm⁻¹)): 3076 (m), 2931 (s), 2858 (s), 1638 (b), 1581 (m), 1491 (m), 1427 (s), 1361 (w), 1259 (s), 1194 (m), 1110 (b), 1046 (s), 894 (m), 823 (m), 778 (m), 741 (s), 702 (s), 615 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₁H₅₈NO₅Si berechnet: 672.4084, gefunden: 672.4094.

[α]_D = +3.5° (c = 1.26, 24°C).

4.2.9.2. Nebenprodukt: 2R,3R-3-(3-tert-Butyldiphenylsilyloxypropyl)-1-[(2S,4R)-4-methoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-[2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentanon-1 **61a:**



[61a] 673.98 g/mol [C₄₁H₅₉NO₅Si]

R_f = 0.21 (EE/PE 1:2) Schlittler.

k (**61a**) = 1.8, RT (**61a**) = 7 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 0.81 (d, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 3H, H-18), 0.83 (d, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 3H, H-17), 1.04 (s, 9H, H-24), 1.38 (m, 2H, H-4), 1.46 (m, 1H, H-3), 1.55 (m, 2H, H-5), 1.64 (m, 1H, H-16), 1.78 (m, 1H, H-7), 1.97 (ddd, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ²J_{HH} = 13.3 Hz, 1H, H-27), 2.05 (m, 1H, H-7), 2.19 (ddd, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H, H-27), 2.36 (dt, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ²J_{HH} = 13.8 Hz, 1H, H-8), 2.45 (ddd, ³J_{HH} = 3.0 Hz, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ²J_{HH} = 10.5 Hz, 1H, H-2), 2.70 (ddd, ³J_{HH} = 4.5 Hz, ³J_{HH} = 9.2 Hz, ²J_{HH} = 13.6 Hz, 1H, H-8), 3.29 (s, 3H, H-31), 3.34 (s, 3H, H-30), 3.05 (dd, ³J_{HH} = 4.2 Hz, ²J_{HH} = 10.6 Hz, 1H, H-29), 3.45 (dd, ³J_{HH} = 2.3 Hz, ²J_{HH} = 9.3 Hz, 1H, H-25), 3.48 (dd, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ²J_{HH} = 10.3 Hz, 1H, H-29), 3.62 (dt, ³J_{HH} = 2.2 Hz, ²J_{HH} = 6.3 Hz, 2H, H-6), 3.78 (s, 3H, H-15), 3.82 (dd, ³J_{HH} = 4.5 Hz, ²J_{HH} = 9.4 Hz, 1H, H-25), 4.04 (m, 1H, H-28), 4.33 (m, 1H, H-26), 6.72 (m, 1H, H-14), 6.73 (m, 1H, H-10), 6.76 (br. d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H, H-12), 7.18 (dd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 1H, H-13), 7.34-7.42 (m, 6H, H-21, H-22), 7.65-7.67 (m, 4H, H-20).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 19.04 (C-23), 19.13, 21.15 (C-17, C-18), 23.31 (C-4), 26.82 (C-24), 30.13 (C-16), 31.07 (C-7), 33.25, 33.44, 33.56 (C-27, C-8, C-5), 45.43 (C-3), 45.47 (C-2), 52.11 (C-29), 55.05 (C-15), 55.82 (C-26), 56.74, 58.91 (C-31, C-30), 64.20 (C-6), 72.46 (C-25), 78.72 (C-28), 111.09 (C-12), 114.14 (C-10), 120.80 (C-14), 127.51 (C-21), 129.19 (C-13), 129.41 (C-22), 134.04 (C-19), 135.50 (C-20), 143.80 (C-9), 159.57 (C-11), 174.35 (C-1).

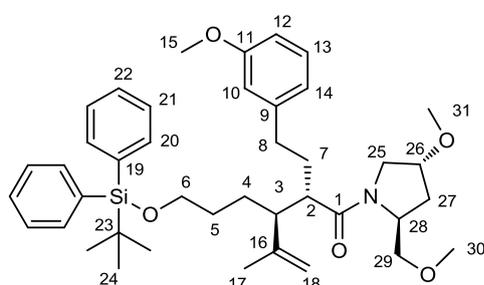
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3076 (m), 2930 (s), 2864 (s), 1733 (w), 1635 (b), 1602 (m), 1454 (m), 1427 (s), 1361 (w), 1259 (s), 1193 (w), 1105 (b), 1045 (m), 823 (m), 779 (m), 738 (s), 701 (s), 613 (m).

MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (% RA): 673.8(100) [M].

[α]_D = -0.3° (c = 1.01, 23°C).

4.2.9.3. 2S,3S-3-(3-tert-Butyldiphenylsilyloxypropyl)-1-[(2S,4R)-4-methoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-[2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentenon-1 60a

Reaktion des Amids **52a** (305 mg, 0.46 mmol) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Aufreinigung des Produkts über präparative HPLC: Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (2-Propanol/Hexan 2:98) 70 mL/min, 72 bar, k (**60a**) = 27.9, RT (**60a**) = 50 min. Ausbeute: 185 mg (0.28 mmol, 60.5 % d. Theo.) als farbloses Öl.



[60a] 671.98 g/mol [C₄₁H₅₇NO₅Si]

R_f = 0.10 (EE/PE 1:4) Schlittler.

k (**60a**) = 27.9, RT (**60a**) = 50 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.06 (s, 9H, H-24), 1.35 (m, 1H, H-4), 1.41 (m, 1H, H-5), 1.57 (m, 1H, H-5), 1.65 (s, 3H, H-17), 1.69 (m, 1H, H-4), 1.85 (m, 1H, H-7), 1.97 (m, 1H, H-7), 2.02 (ddd, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-27), 2.16 (dt, ³J_{HH} = 5.5 Hz, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H, H-27), 2.34 (m, 1H, H-3), 2.46 (ddd, ³J_{HH} = 6.3 Hz, ³J_{HH} = 10.7 Hz, ²J_{HH} = 13.6 Hz, 1H, H-8), 2.53 (td, ³J_{HH} = 3.4 Hz, ²J_{HH}

= 10.5 Hz, 1H, H-2), 2.68 (ddd, $^3J_{HH} = 4.8$ Hz, $^3J_{HH} = 10.8$ Hz, $^2J_{HH} = 15.5$ Hz, 1H, H-8), 3.30 (s, 6H, H-30, H-31), 3.45 (dd, $^3J_{HH} = 2.8$ Hz, $^2J_{HH} = 9.3$ Hz, 1H, H-29), 3.49 (dd, $^3J_{HH} = 6.4$ Hz, $^2J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H-25), 3.51 (m, 1H, H-29), 3.53 (m, 1H, H-25), 3.65 (m, 2H, H-6), 3.78 (s, 3H, H-15), 4.04 (m, 1H, H-26), 4.43 [4.17] (m, 1H, H-28), 4.75 [4.78] (br. s, 1H, H-18), 4.81 [4.88] (br. s, 1H, H-18), 6.74 (m, 2H, H-10, H-12), 6.79 (br. d, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, 1H, H-14), 7.19 [7.20] (t, $^3J_{HH} = 7.7$ Hz, 1H, H-13), 7.34-7.55 (m, 6H, H-21, H-22), 7.66-7.72 (m, 4H, H-20).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) δ [ppm]: 19.09 (C-23), 20.39 (C-17), 25.66 (C-4), 26.76 (C-24), 30.31 (C-5), 31.40 (C-7), 33.09 (C-27), 33.63 (C-8), 46.75 (C-2), 49.06 (C-3), 52.45 (C-25), 54.95 (C-15), 55.25 (C-28), 56.50 (C-30), 58.67 (C-31), 63.86 (C-6), 72.72 (C-29), 78.93 (C-26), 111.30 (C-10), 112.76 (C-18), 113.70 (C-12), 120.61 (C-14), 127.47 (C-21), 129.14 (C-13), 129.39 (C-22), 133.8 (C-19), 135.42 (C-20), 143.69 (C-9), 145.08 (C-16), 159.50 (C-11), 173.37 (C-1).

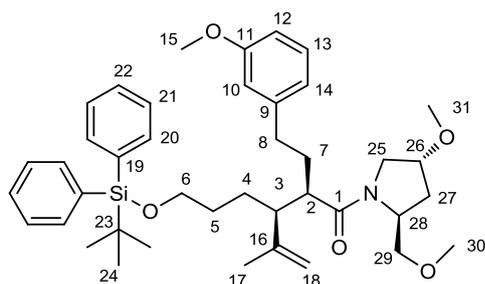
IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 3071 (w), 2931 (s), 2858 (s), 1632 (s), 1478 (w), 1455 (m), 1428 (m), 1259 (s), 1191 (w), 1152 (w), 1105 (b), 1044 (m), 908 (m), 823 (m), 777 (m), 729 (s), 701 (s), 612 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{NO}_5^{23}\text{NaSi}$ berechnet: 694.3904, gefunden: 694.3938.

$[\alpha]_D = -12.49^\circ$ ($c = 1.04$, 22°C).

4.2.9.4. 2R,3S-3-(3-tert-Butyldiphenylsilyloxypropyl)-1-[(2S,4R)-4-methoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-[2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentenon-1 65a

Reaktion des Amids **53a** (487 mg, 0.73 mmol) nach allgemeiner Synthesevorschrift Aufreinigung durch simple Filtration über Kieselgel und Reinheitsüberprüfung des Produkts mittels analytischer HPLC: Nucleosil 50-5 (ID 4x125 mm), (EE/Hexan 25:75) 2 mL/min, 83 bar, RT (**65a**) = 4 min. Ausbeute: 452 mg (0.67 mmol, 92.1 % d. Theo.) als farbloses Öl.



[65a] 671.98 g/mol [$\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{NO}_5\text{Si}$]

$R_f = 0.24$ (EE/PE 1:4) Schlittler.

RT (**65a**) = 4 min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.02 [1.03] (s, 9H, H-24), 1.52 (s, 3H, H-17), 1.30-1.49 (m, 4H, H-4, H-5), 1.52 [1.62] (s, 3H, H-17), 1.74-1.80 (m, 1H, H-7), 1.84-1.90 (m, 1H, H-7), 1.96 (ddd, 1H, $^3J_{HH} = 5.5$ Hz, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, $^2J_{HH} = 12.7$ Hz, H-27), 2.19 (ddd, 1H, $^3J_{HH} = 4.9$ Hz, $^3J_{HH} = 6.1$ Hz, $^2J_{HH} = 12.7$ Hz, H-27), 2.29-2.37 (m, 1H, $^3J_{HH} = \text{H-8, H-3, H-2}$), 2.70 (ddd, 1H, $^3J_{HH} = 4.8$ Hz, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, $^2J_{HH} = 13.5$ Hz, H-8), 3.22 (s, 3H, H-31), 3.36 [3.31] (s, 3H, H-30), 3.38-3.42 (m, 2H, H-25), 3.46 (m, 1H, $^3J_{HH} = 2.5$ Hz, $^2J_{HH} = 9.4$ Hz, H-29), 3.50-3.63 (m, 2H, H-6), 3.79 [3.78] (s, 3H, H-15), 3.83 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 4.5$ Hz, $^2J_{HH} = 9.4$ Hz, H-29), 4.02 (m, 1H, H-26), 4.39 (ddd, 1H, $^3J_{HH} = 4.5$ Hz, $^3J_{HH} = 7.2$ Hz, $^3J_{HH} = 8.9$ Hz, H-28), 4.77

[4.83] (br. s, 1H, H-18), 4.85 [4.88] (br. s, 1H, H-18), 6.70-6.74 (m, 2H, H-10, H-12), 6.76 (br. d, 1H, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, H-14), 7.19 (m, 1H, H-13), 7.34-7.42 (m, 6H, H-21, H-22), 7.62-7.65 (m, 4H, H-20).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC) δ [ppm]: 17.53 (C-17), 19.11 (C-23), 26.66 (C-4), 26.79 (C-24), 30.65 (C-5), 32.85 (C-8), 32.94 (C-7), 33.48 (C-27), 45.39 (C-2 oder C-3), 50.49 (C-2 oder C-3), 52.29 (C-25), 55.03 (C-15), 55.64 (C-28), 56.68 (C-30), 58.86 (C-31), 63.78 (C-6), 72.46 (C-29), 78.48 (C-26), 111.08 (C-10), 114.08 (C-14), 114.75 (C-18), 120.72 (C-12), 127.51 (C-21), 129.16 (C-13), 129.39 (C-22), 133.97 (C-19), 135.48 (C-20), 143.62 (C-9), 144.10 (C-16), 159.58 (C-11), 174.16 (C-1).

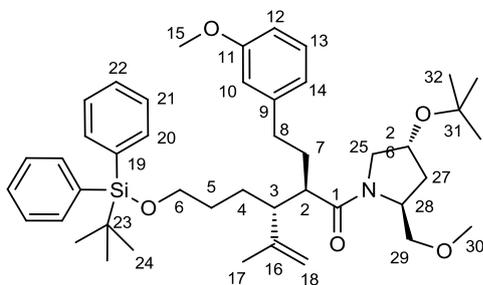
IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 2930 (s), 2855 (s), 1739 (m), 1635 (s), 1581 (m), 1455 (m), 1427 (s), 1374 (w), 1257 (s), 1193 (m), 1104 (b), 1045 (m), 893 (m), 823 (m), 779 (s), 739 (s), 701 (s), 614 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{NO}_5\text{Si}$ berechnet: 672.4084 gefunden: 672.4086.

$[\alpha]_D = -2.5^\circ$ ($c = 1.05$, 22°C).

4.2.9.5. anti-(2R,3R)-1-[(2S,4R)-4-tert-Butoxy-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl]-3-(3-tert-butyl-diphenylsilyloxypropyl)-2-[2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentenon-1 59b

Reaktion des Amids **51b** (1.8 g, 2.6 mmol) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Aufreinigung des Produkts mittels präparativer HPLC: Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (2-Propanol/Hexan 2:98) 60 mL/min, 62 bar, k (**59b**) = 2.0, RT (**59b**) = 9 min. Ausbeute: 1.02 g (1.43 mmol, 54.9 % d. Theo.) als farbloses Öl.



[59b] 714.06 g/mol [$\text{C}_{44}\text{H}_{63}\text{NO}_5\text{Si}$]

$R_f = 0.14$ (EE/PE 1:4) Schlittler.

k (**59b**) = 2.0, RT (**59b**) = 9 min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.04 [1.03] (s, 9H, H-24), 1.17 [1.18] (s, 9H, H-32), 1.33 (m, 1H, H-4), 1.37 (m, 1H, H-5), 1.53 (m, 1H, H-5), 1.68 (m, 1H, H-4), 1.62 (s, 3H, H-17), 1.83 (dt, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, $^3J_{HH} = 12.5$ Hz, 1H, H-27), 1.92 (m, 2H, H-7), 2.08 (ddd, $^3J_{HH} = 2.3$ Hz, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, $^2J_{HH} = 12.4$ Hz, 1H, H-27) 2.36 (m, 1H, H-2), 2.39 (m, 1H, H-8), 2.46 (dt, $^3J_{HH} = 4.0$ Hz, $^2J_{HH} = 9.3$ Hz, 1H, H-3), 2.69 (ddd, $^3J_{HH} = 5.0$ Hz, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, $^2J_{HH} = 13.9$ Hz, 1H, H-8), 3.05 (dd, $^3J_{HH} = 6.7$ Hz, $^2J_{HH} = 9.7$ Hz, 1H, H-25), 3.35 (s, 3H, H-30), 3.40 (dd, $^3J_{HH} = 2.7$ Hz, $^2J_{HH} = 9.4$ Hz, 1H, H-29), 3.42 (dd, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, $^2J_{HH} = 9.8$ Hz, 1H, H-25), 3.63 (m, 2H, H-6), 3.71 (dd, $^3J_{HH} = 4.7$ Hz, $^2J_{HH} = 9.4$ Hz, 1H, H-29), 3.78 (s, 3H, H-15), 4.29 (m, 1H, H-28), 4.35 (m, 1H, H-26), 4.70 [4.83] (br. s, 1H, H-18), 4.79 [4.78] (br. s, 1H, H-18), 6.72 (m, 1H, H-12), 6.73 (m, 1H, H-10), 6.77 (br. d, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, 1H, H-14), 7.19 (dd, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, $^3J_{HH} = 8.9$ Hz, 1H, H-13), 7.34-7.42 (m, 6H, H-21, H-22), 7.64-7.67 (m, 4H, H-20).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC) δ [ppm]: 19.19 (C-23), 21.10 (C-17), 25.48 (C-4), 26.85 (C-24), 28.31 (C-32), 30.28 (C-5), 31.60 (C-7), 33.01 (C-8), 36.30 (C-27), 46.37 (C-3), 47.88 (C-2), 54.08 (C-

25), 55.05 (C-15), 55.47 (C-28), 58.98 (C-30), 64.00 (C-6), 69.32 (C-26), 72.88 (C-29), 73.52 (C-31), 111.02 (C-12), 112.63 (C-18), 114.15 (C-10), 120.68 (C-14), 127.54 (C-21), 129.25 (C-13), 129.45 (C-22), 134.04 (C-19), 135.52 (C-20), 143.74 (C-9), 145.82 (C-16), 159.62 (C-11), 173.59 (C-1).

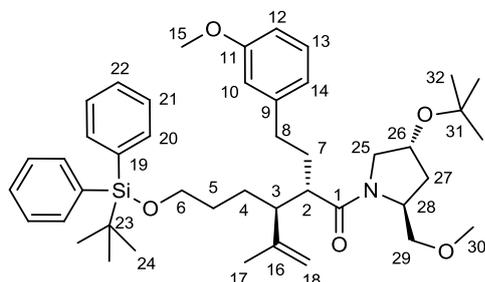
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3070 (m), 2931 (s), 2858 (s), 1733 (w), 1637 (b), 1602 (m), 1454 (m), 1427 (s), 1363 (m), 1259 (s), 1192 (s), 1108 (b), 1047 (m), 970 (w), 893 (m), 823 (m), 777 (m), 740 (s), 702 (s), 613 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₄H₆₄NO₅Si berechnet: 714.4554, gefunden: 714.4525.

$[\alpha]_D = +6.41^\circ$ (c = 1.51, 24°C).

4.2.9.6. *anti*-(2*S*,3*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-*tert*-Butoxy-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl]-3-(3-*tert*-butyldiphenylsilyloxypropyl)-2-[2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentenon-1 **60b**

Reaktion des Amids **52b** (179 mg, 0.25 mmol) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Aufreinigung des Produkts mittels präparativer HPLC: Nucleosil 50-5 (ID 32x250 mm), (2-Propanol/Hexan 1.5:98.5) 60 ml/min, 57 bar, k (**60b**) = 3.4, RT (**60b**) = 11 min, k (**62b**) = 2.6, RT (**62b**) = 9 min. Auf diese Weise konnten 94 mg (0.13 mmol, 52.4 % d. Theo.) des einfach hydrierten Materials **60b** als farbloses Öl und 14 mg (0.02 mmol, 7.8 % d. Theo.) des doppelt hydrierten Produkts **62b** als farbloses Öl erhalten werden.



[60b] 714.06 g/mol [C₄₄H₆₃NO₅Si]

R_f = 0.10 (EE/PE 1:4) Schlittler.

RT (**60b**) = 11 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ [ppm]: 1.04 (s, 9H, H-24), 1.18 [1.19] (s, 9H, H-32), 1.33 (m, 1H, H-4), 1.35 (m, 1H, H-5), 1.54 (m, 1H, H-5), 1.64 (s, 3H, H-17), 1.67 (m, 1H, H-4), 1.83 (m, 1H, H-7), 1.89 (ddd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ²J_{HH} = 12.7 Hz, 1H, H-27), 1.98 (ddd, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ³J_{HH} = 10.8 Hz, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H, H-7), 2.11 (ddd, ³J_{HH} = 3.2 Hz, ³J_{HH} = 6.4 Hz, ²J_{HH} = 12.7 Hz, 1H, H-27), 2.31 (m, 1H, H-3), 2.43 (dd, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ²J_{HH} = 13.4 Hz, 1H, H-8), 2.50 (ddd, ³J_{HH} = 4.2 Hz, ³J_{HH} = 9.6 Hz, ³J_{HH} = 11.6 Hz, 1H, H-2), 2.66 (ddd, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ³J_{HH} = 11.3 Hz, ²J_{HH} = 13.3 Hz, 1H, H-8), 3.22 (dd, ³J_{HH} = 5.6 Hz, ²J_{HH} = 10.0 Hz, 1H, H-25), 3.30 [3.31] (s, 3H, H-30), 3.40 (dd, ³J_{HH} = 3.0 Hz, ²J_{HH} = 9.4 Hz, 1H, H-29), 3.45 (dd, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ²J_{HH} = 9.4 Hz, 1H, H-29), 3.59 (dd, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ²J_{HH} = 10.0 Hz, 1H, H-25), 3.65 (m, 2H, H-6), 3.78 (s, 3H, H-15), 4.35 (m, 1H, H-26), 4.40 (m, 1H, H-28), 4.73 [4.77] (br. s, 1H, H-18), 4.79 [4.87] (br. s, 1H, H-18), 6.72 (m, 1H, H-12), 6.74 (m, 1H, H-10), 6.78 (br. d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-14), 7.18 (dd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 1H, H-13), 7.33-7.42 (m, 6H, H-21, H-22), 7.64-7.67 (m, 4H, H-20).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ [ppm]: 19.14 (C-23), 20.47 (C-17), 25.72 (C-4), 26.82 (C-24), 28.29 (C-32), 30.36 (C-5), 31.53 (C-7), 33.90 (C-8), 36.13 (C-27), 46.89 (C-2), 49.08 (C-3), 54.56 (C-25), 55.05 (C-15), 55.27 (C-28), 58.79 (C-30), 63.94 (C-6), 69.58 (C-26), 72.96 (C-29), 73.54 (C-31), 111.37 (C-12),

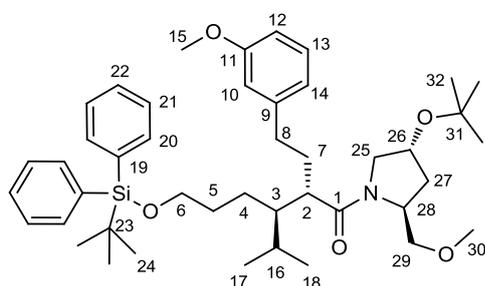
112.79 (C-18), 113.71 (C-10), 120.69 (C-14), 127.52 (C-21), 129.20 (C-13), 129.44 (C-22), 133.96 (C-19), 135.49 (C-20), 143.78 (C-9), 145.23 (C-16), 159.55 (C-11), 173.51 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3076 (w), 2930 (s), 2857 (s), 1731 (w), 1637 (b), 1602 (m), 1454 (m), 1427 (s), 1363 (m), 1259 (s), 1187 (s), 1106 (b), 1045 (m), 970 (w), 892 (m), 823 (m), 778 (m), 740 (s), 701 (s), 613 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₄H₆₃NO₅Si²³Na berechnet: 736.4373, gefunden: 736.4370.

$[\alpha]_D = -7.25^\circ$ (c = 0.82, 23°C).

4.2.9.7. Nebenprodukt: anti-(2S,3S)-1-[(2S,4R)-4-tert-Butoxy-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl]-3-(3-tert-butyl-diphenylsilyloxypropyl)-2-[2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentanon-1 **62b**



[62b] 716.08 g/mol [C₄₄H₆₅NO₅Si]

R_f = 0.10 (EE/PE 1:4) Schlittler.

k (**62b**) = 2.6, RT (**62b**) = 9 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ [ppm]: 0.83 (d, ³J_{HH} = 2.7 Hz, 3H, H-17 oder H-18), 0.85 (d, ³J_{HH} = 2.7 Hz, 3H, H-17 oder H-18), 1.04 (s, 9H, H-24), 1.18 (s, 9H, H-32), 1.30 (m, 2H, H-4), 1.39 (m, 1H, H-3), 1.54 (m, 2H, H-5), 1.62 (m, 1H, H-16), 1.65 (m, 2H, H-7), 1.90 (ddd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ²J_{HH} = 12.7 Hz, 1H, H-27), 2.10 (ddd, ³J_{HH} = 3.3 Hz, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ²J_{HH} = 12.7 Hz, 1H, H-27), 2.39 (m, 1H, H-8), 2.48 (m, 1H, H-2), 2.66 (m, 1H, H-8), 3.23 (dd, ³J_{HH} = 5.4 Hz, ²J_{HH} = 10.3 Hz, 1H, H-25), 3.27 (s, 3H, H-30), 3.37 (dd, ³J_{HH} = 2.6 Hz, ²J_{HH} = 9.4 Hz, 1H, H-29), 3.57 (dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ²J_{HH} = 9.4 Hz, 1H, H-29), 3.60 (m, 2H, H-6), 3.62 (dd, ³J_{HH} = 6.4 Hz, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, H-25), 3.78 [3.79] (s, 3H, H-15), 4.38 (m, 1H, H-26), 4.42 (m, 1H, H-28), 6.72 (m, 1H, H-14), 6.72 (m, 1H, H-10), 6.77 (br. d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-12), 7.17 (dd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 1H, H-13), 7.32-7.41 (m, 6H, H-21, H-22), 7.63-7.66 (m, 4H, H-20).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ [ppm]: 18.97 (C-18), 19.15 (C-23), 21.30 (C-17), 23.62 (C-4), 24.70 (C-7), 26.82 (C-24), 28.34 (C-32), 29.67 (C-16), 33.56 (C-5), 34.43 (C-8), 36.24 (C-27), 46.08 (C-3), 46.50 (C-2), 54.46 (C-25), 55.11 (C-15), 55.46 (C-28), 58.86 (C-30), 64.23 (C-6), 69.72 (C-26), 72.88 (C-29), 73.60 (C-31), 111.31 (C-12), 113.89 (C-10), 120.86 (C-14), 127.54 (C-21), 129.21 (C-13), 129.45 (C-22), 134.05 (C-19), 135.53 (C-20), 143.97 (C-9), 159.56 (C-11), 174.42 (C-1).

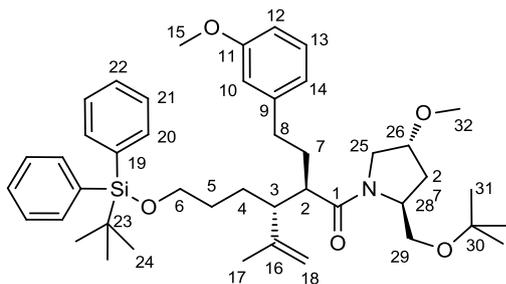
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 2927 (s), 2855 (s), 1732 (m), 1638 (s), 1602 (br), 1463 (br), 1428 (s), 1363 (m), 1260 (s), 1189 (s), 1107 (br), 824 (m), 781 (m), 740 (s), 702 (s), 610 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₄H₆₅NO₅Si²³Na berechnet: 738.4530, gefunden: 738.4545.

$[\alpha]_D = -8.76^\circ$ (c = 0.92, 23°C).

4.2.9.8. anti-(2R,3R)-1-[(2S,4R)-2-tert-Butoxymethyl-4-methoxy-pyrrolidin-1-yl]-3-(3-tert-butyl-diphenylsilyloxypropyl)-2-[2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentenon-1 59c

Reaktion des Amids **51c** (752 mg, 1.06 mmol) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Reinigung des Produkts über präparative HPLC: Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (2-Propanol/Hex 1.5:98.5) 90 ml/min, 105 bar, k (**59c**) = 5.0, RT (**59c**) = 18 min, k (**61c**) = 3.0. Es konnten 617 mg (0.86 mmol, 81.8 % d. Theo.) des einfach hydrierten Produkts **59c** und 92 mg (0.13 mmol, 12.2 % d. Theo.) des zweifach hydrierten Produkts **61c** als farbloses Öl isoliert werden.



[59c] 714.06 g/mol [C₄₄H₆₃NO₅Si]

R_f = 0.18 (EE/PE 1:4) Schlittler.

k (**59c**) = 5.0, RT (**59c**) = 18 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.04 (s, 9H, H-24), 1.14 (s, 9H, H-31), 1.33 (m, 1H, H-4), 1.38 (m, 1H, H-5), 1.54 (m, 1H, H-5), 1.64 (s, 3H, H-17), 1.70 (m, 1H, H-4), 1.87 (ddd, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ³J_{HH} = 8.9 Hz, ²J_{HH} = 12.7 Hz, 1H, H-27), 1.88 (m, 1H, H-7), 1.97 (m, 1H, H-7), 2.19 (ddd, ³J_{HH} = 3.4 Hz, ³J_{HH} = 6.3 Hz, ²J_{HH} = 12.6 Hz, 1H, H-27), 2.35 (m, 1H, H-3), 2.42 (m, 1H, H-8), 2.48 (m, 1H, H-2), 2.72 (m, 1H, H-8), 3.30 (s, 3H, H-32), 3.30 (dd, ³J_{HH} = 6.1 Hz, ²J_{HH} = 10.0 Hz, 1H, H-25), 3.36 (dd, ³J_{HH} = 2.6 Hz, ²J_{HH} = 9.0 Hz, 1H, H-29), 3.55 (dd, ³J_{HH} = 6.4 Hz, ²J_{HH} = 10.1 Hz, 1H, H-25), 3.63 (m, 2H, H-6), 3.75 (dd, ³J_{HH} = 4.2 Hz, ²J_{HH} = 9.0 Hz, 1H, H-29), 3.78 (s, 3H, H-15), 4.14 (p, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 1H, H-26), 4.33 [4.18] (m, 1H, H-28), 4.71 [4.77] (br. s, 1H, H-18), 4.80 [4.83] (br. s, 1H, H-18), 6.73 (m, 2H, H-10, H-12), 6.78 (br. d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H, H-14), 7.19 (dd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 1H, H-13), 7.33-7.42 (m, 6H, H-21, H-22), 7.64-7.67 (m, 4H, H-20).

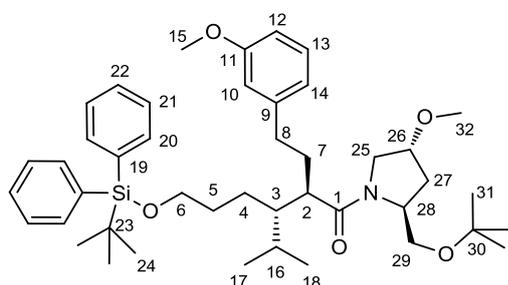
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 19.17 (C-23), 21.18 (C-17), 25.52 (C-4), 26.84 (C-31), 27.59 (C-24), 30.31 (C-5), 31.95 (C-7), 33.36 (C-8), 33.75 (C-27), 46.68 (C-2), 47.94 (C-3), 52.42 (C-25), 55.06 (C-15), 56.46 (C-28), 56.92 (C-32), 61.80 (C-29), 64.00 (C-6), 72.57 (C-30), 78.93 (C-26), 111.10 (C-10), 112.48 (C-18), 114.05 (C-12), 120.86 (C-14), 127.53 (C-21), 129.18 (C-13), 129.32, 129.44 (C-22), 134.01 (C-19), 135.51 (C-20), 138.61 (C-9), 143.79 (C-16), 159.61 (C-11), 173.49 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹): 3071 (w), 2932 (s), 2858 (s), 1636 (s), 1601 (w), 1584 (m), 1487 (m), 1427 (s), 1362 (m), 1258 (m), 1194 (s), 1104 (b), 998 (w), 823 (w), 777 (m), 738 (m), 701 (s), 614 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₄H₆₃NO₅²³NaSi gefunden: 736.4373, berechnet: 736.4377.

[α]_D = - 7.42° (c = 0.98, 24°C).

4.2.9.9. anti-(2R,3R)-1-[(2S,4R)-2-tert-Butoxymethyl-4-methoxy-pyrrolidin-1-yl]-3-(3-tert-butyl-diphenylsilyloxypropyl)-2-[2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentanon-1 61c



[61c] 716.08 g/mol [C₄₄H₆₅NO₅Si]

R_f = 0.22 (EE/PE 1:4) Schlittler.

k (**61c**) = 3.0

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 0.82(d, 3H ³J_{HH} = 9.6 Hz, H-17), 0.84 (d, 3H ³J_{HH} = 9.6 Hz, H-18), 1.04 [1.05] (s, 9H, H-24), 1.16 [1.18] (s, 9H, H-31), 1.45 (m, 2H, H-4), 1.46 (m, 1H, H-3), 1.55 (m, 2H, H-5), 1.65 (m, 1H, H-16), 1.75 (m, 1H, H-7), 1.92 (m, 1H, H-27), 2.07 (m, 1H, H-7), 2.20 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 3.9 Hz, ³J_{HH} = 6.2 Hz, ²J_{HH} = 12.8 Hz, H-27), 2.37 (m, 1H, H-8), 2.47 (m, 1H, H-3), 2.74 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 4.5 Hz, ³J_{HH} = 9.4 Hz, ²J_{HH} = 13.7 Hz, H-8), 3.30 [3.21] (s, 3H, H-32), 3.38 (dd, 1H, ³J_{HH} = 2.6 Hz, ²J_{HH} = 9.0 Hz, H-29), 3.40 (dd, 1H, ³J_{HH} = 4.4 Hz, ²J_{HH} = 10.4 Hz, H-25), 3.57 (dd, 1H, ³J_{HH} = 6.1 Hz, ²J_{HH} = 10.5 Hz, H-25), 3.61 (m, 2H, H-6), 3.78 [3.79] (s, 3H, H-15), 3.80 (m, 1H, H-29), 4.13 [4.06] (m, 1H, H-26), 4.35 [4.23] (ddd, 1H, ³J_{HH} = 3.9 Hz, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ³J_{HH} = 8.1 Hz, H-28), 6.72 (m, 1H, H-14), 6.74 (m, 1H, H-10), 6.79 (br. d, 1H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, H-12), 7.18 (t, 1H, ³J_{HH} = 8.1 Hz, H-13), 7.33-7.42 (m, 6H, H-21, H-22), 7.65-7.68 (m, 4H, H-20).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 19.15 (C-23), 19.12, 21.10 (C-18, C-17), 22.61 (C-4), 23.33 (C-5), 26.81 (C-24), 27.58 (C-31), 30.16 (C-16), 31.05 (C-7), 33.62, 33.83 (C-27, C-8), 45.46, 45.50 (C-2, C-3), 52.29 (C-25), 55.04 (C-15), 56.58 (C-28), 56.77 (C-32), 61.72 (C-29), 64.20 (C-6), 72.57 (C-30), 79.01 (C-26), 111.03 (C-10), 114.16 (C-14), 120.97 (C-12), 127.50 (C-21), 129.13 (C-13), 129.39 (C-22), 134.05 (C-19), 135.50 (C-20), 143.88 (C-9), 159.57 (C-11), 174.14 (C-1).

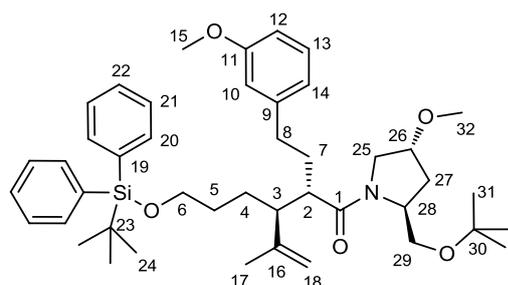
IR (ν̄ (cm⁻¹)): 3076 (w), 2962 (s), 2931 (s), 2860 (s), 1636 (s), 1601 (m), 1584 (m), 1465 (m), 1428 (s), 1389 (w), 1362 (s), 1259 (s), 1195 (s), 1105 (b), 1053 (w), 998 (w), 823 (m), 740 (m), 702 (s), 615 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₄H₆₆NO₅Si berechnet: 716.4710, gefunden: 716.4695.

[α]_D = -14.26° (c = 0.99, 24°C).

4.2.9.10. anti-(2S,3S)-1-[(2S,4R)-2-tert-Butoxymethyl-4-methoxy-pyrrolidin-1-yl]-3-(3-tert-butyl-diphenylsilyloxypropyl)-2-[2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentenon-1 60c

Reaktion des Amids **52c** (232 mg, 0.33 mmol) nach allgemeiner Synthesevorschrift Reinigung des Produkts über präparative HPLC: Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (2-Propanol/Hexan 2:98) 70 mL/min, 72 bar, k (**60c**) = 4.5, RT (**60c**) = 11 min. Ausbeute: 165 mg (0.23 mmol, 70.9 % d. Theo.) als farbloses Öl.



[60c] 714.06 g/mol [C₄₄H₆₃NO₅Si]

R_f = 0.20 (EE/PE 1:4) Schlittler.

k (**60c**) = 4.5, RT (**60c**) = 11 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.04 (s, 9H, H-24), 1.15 [1.16] (s, 9H, H-31), 1.36 (m, 2H, H-5, H-4), 1.58 (m, 1H, H-5), 1.65 (s, 3H, H-17), 1.67 (m, 1H, H-4), 1.83 (m, 1H, H-7), 1.97 (ddd, ³J_{HH} = 4.6 Hz, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ²J_{HH} = 12.9 Hz, 1H, H-27), 2.00 (m, 1H, H-7), 2.15 (ddd, ³J_{HH} = 4.0 Hz, ³J_{HH} = 6.1 Hz, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H, H-27), 2.33 (m, 1H, H-3), 2.44 (ddd, ³J_{HH} = 6.3 Hz, ³J_{HH} = 10.6 Hz, ²J_{HH} = 13.6 Hz, 1H, H-8), 2.51 (m, 1H, H-2), 2.66 (ddd, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ³J_{HH} = 10.9 Hz, ²J_{HH} = 13.6 Hz, 1H, H-8), 3.29 (s, 3H, H-32), 3.37 (dd, ³J_{HH} = 5.2 Hz, ²J_{HH} = 9.0 Hz, 1H, H-29), 3.40 (dd, ³J_{HH} = 3.9 Hz, ²J_{HH} = 10.2 Hz, 1H, H-25), 3.44 (dd, ³J_{HH} = 3.1 Hz, ²J_{HH} = 9.1 Hz, 1H, H-29), 3.56 (dd, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ²J_{HH} = 10.6 Hz, 1H, H-25), 3.63 (m, 2H, H-6), 3.78 (s, 3H, H-15), 4.08 (m, 1H, H-26), 4.40 (m, 1H, H-28), 4.73 [4.76] (br. s, 1H, H-18), 4.80 [4.87] (br. s, 1H, H-18), 6.72 (m, 2H, H-10, H-12), 6.77 (br. d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-14), 7.18 [7.18] (t, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H-13), 7.33-7.49 (m, 6H, H-21, H-22), 7.64-7.67 (m, 4H, H-20).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 19.15 (C-23), 20.72 (C-17), 25.63 (C-4), 26.81 (C-24), 27.52 (C-31), 30.38 (C-5), 31.35 (C-7), 33.54 (C-27), 33.65 (C-8), 46.67 (C-2), 48.87 (C-3), 52.55 (C-25), 55.03 (C-15), 56.16 (C-28), 56.66 (C-32), 62.29 (C-29), 63.95 (C-6), 72.55 (C-30), 79.19 (C-26), 111.35 (C-10), 112.76 (C-18), 113.74 (C-12), 120.69 (C-14), 127.51 (C-21), 129.18 (C-13), 129.42 (C-22), 133.97 (C-19), 135.47 (C-20), 143.77 (C-16), 145.22 (C-9), 159.54 (C-11), 173.27 (C-1).

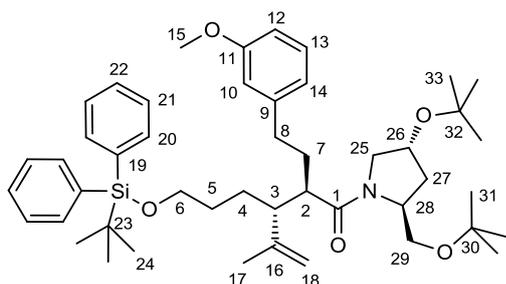
IR (ν̄ (cm⁻¹)): 3071 (w), 2931 (s), 2859 (s), 1634 (s), 1601 (w), 1487 (w), 1454 (m), 1428 (s), 1362 (m), 1259 (m), 1193 (s), 1105 (b), 1041 (m), 891 (w), 822 (m), 779 (m), 737 (s), 701 (s), 614 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₄H₆₃NO₅²³NaSi berechnet: 736.4373, gefunden: 736.4385.

[α]_D = -19.53° (c = 1.00, 22°C).

4.2.9.11. *anti*-(2*R*,3*R*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-*tert*-Butoxy-2-*tert*-butoxymethyl-pyrrolidin-1-yl]-3-(3-*tert*-butyldiphenylsilyloxypropyl)-2-[2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentenon-1 **59d**

Reaktion des Amids **51d** (169 mg, 0.224 mmol) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Aufreinigung des Produkts durch einfache Filtration über Kieselgel. Ausbeute: 167 mg (0.221 mmol, 98.5 % d. Theo.) als farbloses Öl.



[59d] 756.14 g/mol [C₄₇H₆₉NO₅Si]

R_f = 0.32 (EE/PE 1:4) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.04 (s, 9H, H-24), 1.16 (s, 9H, H-31), 1.18 (s, 9H, H-31), 1.33 (m, 1H, H-4), 1.36 (m, 1H, H-5), 1.54 (m, 1H, H-5), 1.63 (s, 3H, H-17), 1.69 (m, 1H, H-4), 1.81 (dt, ³J_{HH} = 9.1 Hz, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, H-27), 1.85-1.91 (m, 1H, H-7), 1.91-1.99 (m, 1H, H-7), 2.02 (dd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ²J_{HH} = 12.6 Hz, 1H, H-27), 2.32-2.49 (m, 3H, H-8, H-3, H-2), 2.72 (ddd, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ²J_{HH} = 14.0 Hz, 1H, H-8), 3.03 (dd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ²J_{HH} = 9.5 Hz, 1H, H-25), 3.29 (dd, ³J_{HH} = 2.5 Hz, ²J_{HH} = 9.5 Hz, 1H, H-29), 3.51 (dd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ²J_{HH} = 9.4 Hz, 1H, H-25), 3.62 (m, 2H, H-6), 3.77 (s, 3H, H-15), 3.78 (dd, ³J_{HH} = 3.8 Hz, ²J_{HH} = 9.1 Hz, 1H, H-29), 4.29 (m, 1H, H-28), 4.55 [4.40] (m, 1H, H-26), 4.71 [4.77] (br. s, 1H, H-18), 4.79 [4.83] (br. s, 1H, H-18), 6.73 (m, 2H, H-10, H-12), 6.80 (br. d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H, H-14), 7.18 [7.17] (dd, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-13), 7.33-7.42 (m, 6H, H-21, H-22), 7.64-7.67 (m, 4H, H-20).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 19.14 (C-23), 20.98 (C-17), 25.44 (C-4), 26.81 (C-24), 27.59 (C-31), 28.27 (C-31), 30.26 (C-5), 31.76 (C-7), 33.14 (C-8), 36.53 (C-27), 46.32 (C-2), 47.89 (C-3), 53.83 (C-25), 54.98 (C-15), 56.24 (C-28), 62.13 (C-29), 63.97 (C-6), 69.55 (C-26), 72.38 (C-30), 73.40 (C-30), 110.90 (C-10), 112.50 (C-18), 114.13 (C-12), 120.86 (C-14), 127.51 (C-21), 129.15 (C-13), 129.42 (C-22), 134.00 (C-19), 135.49 (C-20), 143.80 (C-9), 145.86 (C-16), 159.59 (C-11), 173.47 (C-1).

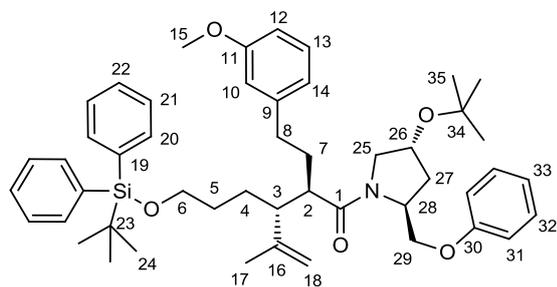
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3071 (w), 2968 (s), 2929 (s), 2858 (s), 1635 (s), 1471 (w), 1450 (m), 1427 (s), 1390 (m), 1362 (m), 1258 (m), 1193 (s), 1106 (b), 907(w), 822 (w), 776 (m), 734 (s), 701 (s), 614 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₇H₆₉NO₅²³NaSi berechnet: 778.4843, gefunden: 778.4836.

[α]_D = -2.61° (c = 1.03, 22°C).

4.2.9.12. *anti*-(2*R*,3*R*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-*tert*-Butoxy-2-phenoxyethyl-pyrrolidin-1-yl]-3-(3-*tert*-butyldiphenylsilyloxypropyl)-2-[2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentenon-1 **59e**.

Reaktion des Amids **51e** (1.88 g, 2.43 mmol) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Aufreinigung des Produkts durch einfache Filtration über Kieselgel (2-Propanol/Hexan 2:98). Ausbeute: 1.812 g (2.33 mmol, 96.1 % d. Theo.) als farbloses Öl.



[59e] 776.13 g/mol [C₄₉H₆₅NO₅Si]

R_f = 0.30 (EE/PE 1:4) Schlittler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.05 (s, 9H, H-24), 1.21 (s, 9H, H-31), 1.32 (m, 1H, H-4), 1.39 (m, 1H, H-5), 1.52-1.60 (m, 1H, H-5), 1.65 (s, 3H, H-17), 1.63-1.73 (m, 1H, H-4), 1.90 (m, 2H, H-7), 1.95 (dt, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ²J_{HH} = 9.6 Hz, 1H, H-27), 2.21 (ddd, ³J_{HH} = 2.3 Hz, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ²J_{HH} = 12.9 Hz, 1H, H-27), 2.37 (m, 2H, H-3, H-8), 2.49 (td, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H-2), 2.60 (m, 1H, H-8), 3.12 (dd, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ²J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, H-25), 3.51 (dd, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ²J_{HH} = 9.6 Hz, 1H, H-25), 3.64 (m, 2H, H-6), 3.71 (s, 3H, H-15), 4.01 (dd, ³J_{HH} = 2.4 Hz, ²J_{HH} = 9.5 Hz, 1H, H-29), 4.42 (dd, ³J_{HH} = 4.4 Hz, ²J_{HH} = 9.5 Hz, 1H, H-29), 4.49 (m, 1H, H-28), 4.56 (m, 1H, H-26), 4.73 (br. s, 1H, H-18), 4.81 (br. s, 1H, H-18), 6.59 (m,

2H, H-12, H-10), 6.69 (dd, $^4J_{HH} = 2.1$ Hz, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, 1H, H-14), 6.93 (t, $^3J_{HH} = 7.3$ Hz, 1H, H-33), 6.96 (d, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, 2H, H-31), 7.11 (t, $^3J_{HH} = 8.1$ Hz, 1H, H-13), 7.27 (dd, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, 2H, H-32), 7.35-7.44 (m, 6H, H-21, H-22), 7.65-7.68 (m, 4H, H-20).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC) δ [ppm]: 19.18 (C-23), 21.11 (C-17), 25.54 (C-4), 26.84 (C-24), 28.30 (C-35), 30.25 (C-5), 31.40 (C-7), 32.99 (C-8), 36.21 (C-27), 46.40 (C-3), 47.93 (C-2), 53.99 (C-25), 54.99 (C-15 oder C-28), 55.07 (C-15 oder C-28), 63.97 (C-6), 67.78 (C-29), 69.34 (C-26), 73.67 (C-34), 110.97 (C-12), 112.68 (C-18), 113.99 (C-14), 114.39 (C-31), 120.68 (C-10 oder C-33), 120.77 (C-10 oder C-33), 127.54 (C-21), 129.11 (C-13), 129.46 (C-32 oder C-22), 129.51 (C-32 oder C-22), 133.99 (C-19), 135.51 (C-20), 143.37 (C-9), 145.82 (C-16), 158.64 (C-30), 159.52 (C-11), 174.01 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 3076 (w), 2931 (s), 2855 (s), 1636 (s), 1600 (m), 1497 (s), 1467 (m), 1427 (s), 1363 (w), 1243 (s), 1188 (m), 1106 (b), 1041 (m), 899 (m), 823 (w), 737 (s), 702 (s), 615 (s).

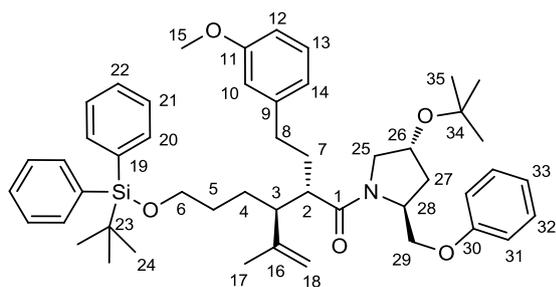
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{49}\text{H}_{66}\text{NO}_5\text{Si}$ berechnet: 776.4710, gefunden: 776.4714.

EA berechnet: C 75.73 %, H 8.56 %, N 1.80 % gefunden: C 74.52 %, H 8.59 %, N 1.72 %.

$[\alpha]_D = +4.3^\circ$ ($c = 1.02$, 22°C).

4.2.9.13. *anti*-(2*S*,3*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-*tert*-Butoxy-2-phenoxyethyl-pyrrolidin-1-yl]-3-(3-*tert*-butyldiphenylsilyloxypropyl)-2-[2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentenon-1 **60e**.

Reaktion des Amids **52e** (198 mg, 0.255 mmol) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Aufreinigung des Produkts mittels präoperativer HPLC: Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (2-Propanol/Hexan 2:98), 70 mL/min, 80 bar, k (**60e**) = 9.0, RT (**60e**) = 10 min. Ausbeute: 135 mg (0.17 mmol, 68.3 % d. Theo.) als farbloses Öl.



[60e] 776.13 g/mol [$\text{C}_{49}\text{H}_{65}\text{NO}_5\text{Si}$]

$R_f = 0.24$ (EE/PE 1:4) Schlittler.

k (**60e**) = 9.0, RT (**60e**) = 10 min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.05 (s, 9H, H-24), 1.24 (s, 9H, H-31), 1.34 (m, 2H, H-4, H-5), 1.46-1.50 (m, 1H, H-5), 1.53 (s, 3H, H-17), 1.63-1.73 (m, 1H, H-4), 1.92 (m, 2H, H-7), 2.03 (ddd, $^3J_{HH} = 7.3$ Hz, $^3J_{HH} = 9.1$ Hz, $^2J_{HH} = 12.9$ Hz, 1H, H-27), 2.25 (ddd, $^3J_{HH} = 3.2$ Hz, $^3J_{HH} = 6.4$ Hz, $^2J_{HH} = 12.7$ Hz, 1H, H-27), 2.33 (m, 1H, H-3), 3.52 (m, 2H, H-2, H-8), 2.71 (ddd, $^3J_{HH} = 5.0$ Hz, $^3J_{HH} = 11.1$ Hz, $^2J_{HH} = 13.7$ Hz, 1H, H-8), 3.30 (dd, $^3J_{HH} = 5.7$ Hz, $^2J_{HH} = 9.9$ Hz, 1H, H-25), 3.61 (m, 2H, H-6), 3.74 (dd, $^3J_{HH} = 6.3$ Hz, $^2J_{HH} = 10.3$ Hz, 1H, H-25), 3.80 (s, 3H, H-15), 3.99 (dd, $^3J_{HH} = 2.4$ Hz, $^2J_{HH} = 9.5$ Hz, 1H, H-29), 4.15 (dd, $^3J_{HH} = 4.5$ Hz, $^2J_{HH} = 9.5$ Hz, 1H, H-29), 4.46 (br. s, 1H, H-18), 4.58 (m, 1H, H-26), 4.63 (br. s, 1H, H-18), 4.64 (m, 1H, H-28), 6.76 (m, 1H, H-12), 6.77 (s, 1H, H-10), 6.82 (d, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, 1H, H-14), 6.91 (d, $^3J_{HH} =$

7.9 Hz, 1H, H-31), 6.96 (t, $^3J_{HH} = 7.3$ Hz, 1H, H-33), 7.21 (t, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, 1H, H-13), 7.30 (dd, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, $^3J_{HH} = 8.4$ Hz, 2H, H-32), 7.34-7.43 (m, 8H, H-21, H-22), 7.64-7.68 (m, 4H, H-20).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) δ [ppm]: 19.13 (C-23), 20.07 (C-17), 25.89 (C-4), 26.80 (C-24), 28.30 (C-35), 30.24 (C-5), 31.99 (C-7), 33.99 (C-8), 36.14 (C-27), 47.14 (C-3), 49.47 (C-2), 54.66 (C-25 oder C-28), 54.76 (C-25 oder C-28), 55.03 (C-15), 63.83 (C-6), 67.76 (C-29), 69.64 (C-26), 73.65 (C-34), 111.38 (C-12), 112.98 (C-18), 113.71 (C-10), 114.71 (C-31), 120.55 (C-14 oder C-33), 120.64 (C-14 oder C-33), 127.50 (C-21), 129.22 (C-13, C-22 oder C-32), 129.37 (C-13, C-22 oder C-32), 129.42 (C-13, C-22 oder C-32), 133.94 (C-19), 135.46 (C-20), 143.65 (C-9), 144.91 (C-16), 158.69 (C-30), 159.56 (C-11), 173.70 (C-1).

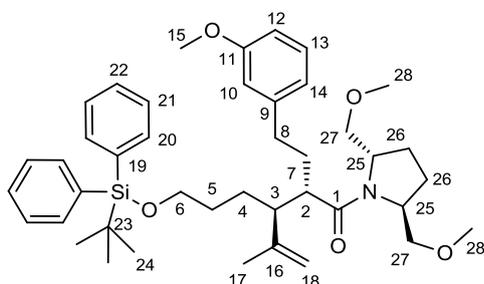
IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 3068 (w), 2934 (s), 2858 (s), 1636 (s), 1600 (m), 1497 (s), 1455 (m), 1427 (s), 1363 (w), 1247 (s), 1186 (m), 1106 (b), 1042 (m), 900 (m), 823 (w), 737 (s), 701 (s), 615 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{49}\text{H}_{66}\text{NO}_5\text{Si}$ berechnet: 776.4710, gefunden: 776.4728.

$[\alpha]_D = -12.2^\circ$ ($c = 1.02$, 22°C).

4.2.9.14. *anti*-(2*S*,3*S*)-3-(3-*tert*-Butyldiphenylsilyloxypropyl)-1-[(2*S*,5*S*)-2,5-di(methoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-[2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentenon-1 **60f**

Reaktion des Amids **52f** (241 mg, 0.352 mmol) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Aufreinigung mittels präparativer HPLC: Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (2-Propanol/Hexan 1.5:98.5) 90 mL/min, 105 bar, $k = 11.3$, RT = 19 min. Ausbeute: 197 mg (0.29 mmol, 81.5 % d. Theo.) als farbloses Öl.



[60f] 686.01 g/mol [$\text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{NO}_5\text{Si}$]

$R_f = 0.10$ (EE/PE 1:4) Schlittler.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.04 (s, 9H, H-24), 1.33 (m, 1H, H-5), 1.41 (m, 1H, H-4), 1.61 (m, 1H, H-5), 1.64 (m, 1H, H-4), 1.72 (s, 3H, H-17), 1.76 (m, 1H, H-7), 1.95 (m, 3H, H-26), 2.05 (m, 2H, H-26, H-7), 2.23 (m, 1H, H-3), 2.52 (ddd, $^3J_{HH} = 6.1$ Hz, $^3J_{HH} = 11.0$ Hz, $^2J_{HH} = 13.5$ Hz, 1H, H-8), 2.62 (m, 1H, H-2), 2.66 (m, 1H, H-8), 3.16 (t, $^{3/2}J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H-27), 3.24 (dd, $^3J_{HH} = 7.5$ Hz, $^2J_{HH} = 9.2$ Hz, 1H, H-27), 3.25 (m, 1H, H-27), 3.28 (s, 3H, H-28), 3.28 (s, 3H, H-28), 3.57 (dd, $^3J_{HH} = 3.1$ Hz, $^2J_{HH} = 9.2$ Hz, 1H, H-27), 3.63 (m, 2H, H-6), 3.78 (s, 3H, H-15), 3.96 (m, 1H, H-25), 4.27 (m, 1H, H-25), 4.76 (br. s, 1H, H-18), 4.89 (br. s, 1H, H-18), 6.75 (m, 2H, H-10, H-12), 6.79 (br. d, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, 1H, H-14), 7.19 (t, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, 1H, H-13), 7.33-7.42 (m, 6H, H-21, H-22), 7.64-7.67 (m, 4H, H-20).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC) δ [ppm]: 19.14 (C-23), 21.48 (C-17), 24.67 (C-4), 24.91 (C-26), 26.83 (C-24), 26.99 (C-26), 29.86 (C-7), 30.79 (C-5), 33.91 (C-8), 49.05 (C-2), 49.44 (C-3), 55.07 (C-15), 56.80 (C-25), 57.20 (C-25), 58.67 (C-28), 58.98 (C-28), 64.08 (C-6), 71.09 (C-27), 74.32 (C-27), 111.32 (C-10), 112.98 (C-18), 113.78 (C-12), 120.69 (C-14), 127.53 (C-21), 129.23 (C-13), 129.45 (C-22), 133.94 (C-19), 135.49 (C-20), 143.99 (C-9), 144.65 (C-16), 159.60 (C-11), 174.01 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3071 (w), 2932 (s), 2858 (s), 1635 (s), 1601 (w), 1487 (m), 1455 (m), 1428 (s), 1410 (s), 1260 (s), 1194 (s), 1191 (m), 1152 (m), 1111 (s), 1044 (w), 893 (m), 823 (m), 779 (m), 739 (s), 701 (s), 614 (m).

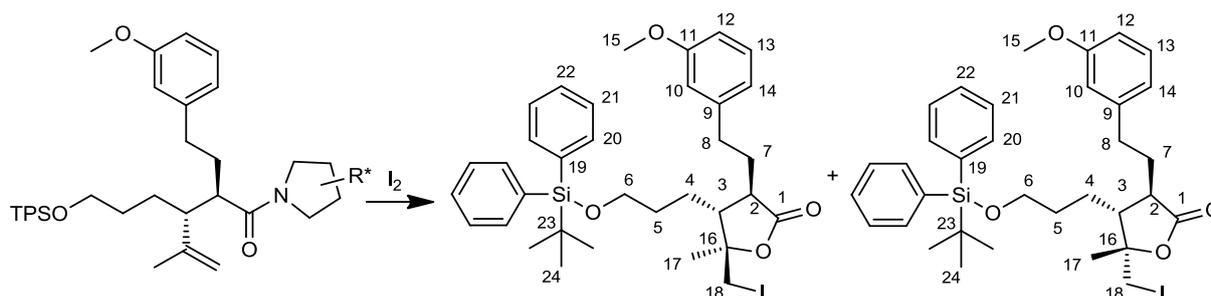
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₄₂H₅₉NO₅²³NaSi berechnet: 708.4060, gefunden: 708.4084.
[α]_D = - 20.7° (c = 1.03, 24°C).

4.2.10. Iodlactonisierung

Allgemeine Synthesevorschrift:

Die Amide **59** bzw. **60** (1 Äq.) wurden in THF/Methanol/Wasser (8/1/1, 0.01 M) und Salzsäure (2.5 Äq.) gelöst. Iod (3 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktion 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einem Überschuss Diethylether verdünnt und die organische Phase zweimal mit Na₂S₂O₃-Lösung (10 % in Wasser) und einer NaCl/Zitronensäure-Lösung (ges., pH: 2-3) gewaschen um die das Pyrrolidinauxiliar **1** in die wässrige Phase zu überführen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt. Die Diastereomere konnten über präparative HPLC getrennt werden: Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), 70 mL/min, 82 bar, (EE/Hexan 15:85).

Recycling des Auxiliars 1: Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Na₂CO₃ (ges.) auf pH 12 eingestellt. Nach wiederholter Extraktion mit Dichlormethan (8-10x) wurden die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das erhaltene Pyrrolidin **1**, zeigte ausreichende Reinheit (NMR-Spektren) um erneut als Auxiliar eingesetzt zu werden. Die Ausbeute variiert (60-90 % d. Theo.) und das Produkt enthält Restmengen an Wasser.

Iodlactonisierung des Amids **59**:**[59]****[63]** 670.69 g/mol [C₃₄H₄₃I₂O₄Si]**[64]** 670.69 g/mol [C₃₄H₄₃I₂O₄Si]

Iodcyclisierung des Amids **59a**: Reaktion des Amids **59a** (9.89 g, 14.72 mmol) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Ausbeute: 7.08 g (10.56 mmol, 71.7 % d. Theo.), d.r. **63/64**: 1:1:1.

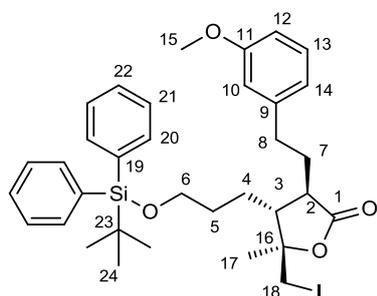
Iodcyclisierung des Amids **59b**: Reaktion des Amids **59b** (649 mg, 0.909 mmol) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Ausbeute: 394 mg (0.587 mmol, 64.6 % d. Theo.), d.r. **63/64**: 1:1.3. Pyrrolidin **1b**-Recycling nach anschließendem Cbz-Schützen: Ausbeute: 158 mg (0.513 mmol, 56.5 % d. Theo.).

Iodcyclisierung des Amids **59c**: Reaktion des Amids **59c** (609 mg, 0.853 mmol) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Ausbeute: 275 mg (0.41 mmol, 48.1 % d. Theo.), d.r. **63/64**: 1:1:2.

Iodcyclisierung des Amids **59d**: Reaktion des Amids **59d** (164 mg, 0.216 mmol) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Ausbeute: 56 mg (0.083 mmol, 38.6 % d. Theo.), d.r. **63/64**: 1:1:1.

Iodcyclisierung des Amids **59e**: Reaktion des Amids **59e** (1.90 g, 2.45 mmol) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Ausbeute: 1.13 g (1.68 mmol, 68.4 % d. Theo.), d.r. **63/64**: 1:1.2. Gemeinsames Recycling des Pyrrolidin **1b** der Iodlactonisierungen von **59e** und **60e**: Ausbeute: 575 mg (2.3 mmol, 89.0 % d. Theo.).

4.2.10.1. (3R,4R,5R)-4-(3-tert-Butyldiphenylsilyloxypropyl)-5-(iodmethyl)-3-([3-methoxyphenethyl]-5-methyl-2(3H)-furanon **63:**



Farbloses Öl.

[63] 670.69 g/mol [C₃₄H₄₃I₂O₄Si]R_f = 0.37 (EE/PE 1:4) Seebach.HPLC: k(**63**) = 1.3, RT = 4.6 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.06 (s, 9H, H-24), 1.39 (s, 3H, H-17), 1.53 (m, 4H, H-4, H-5), 1.98 (m, 2H, H-7), 2.30 (m, 1H, H-3), 2.39 (ddd, ³J_{HH} = 4.5 Hz, ³J_{HH} = 6.4 Hz, ³J_{HH} = 11.1 Hz, 1H, H-2), 2.71 (ddd, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ³J_{HH} = 9.6 Hz, ²J_{HH} = 13.7 Hz, 1H, H-8), 2.90 (ddd, ³J_{HH} = 6.4 Hz, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ²J_{HH} = 13.8 Hz, 1H, H-8), 3.29 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, H-18), 3.50 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, H-18), 3.66 (m, 2H, H-

6), 3.78 (s, 3H, H-15), 6.73 (m, 1H, H-12) 6.75 (s, 1H, H-10), 6.79 (br. d, $^3J_{HH} = 7.7$ Hz, 1H, H-14), 7.19 (t, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, 1H, H-13), 7.36-7.46 (m, 6H, H-21, H-22), 7.64-7.65 (m, 4H, H-20).

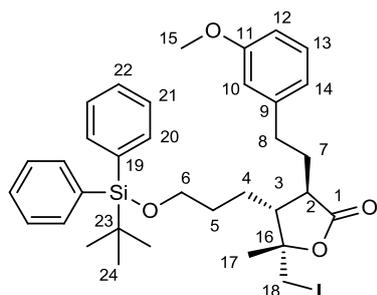
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) δ [ppm]: 16.00 (C-18), 19.18 (C-23), 20.62 (C-17), 26.21 (C-4), 26.87 (C-24), 30.98 (C-7 oder C-5), 30.91 (C-7 oder C-5), 32.49 (C-8), 45.45 (C-2), 47.15 (C-3), 55.16 (C-15), 63.33 (C-6), 82.70 (C-16), 111.53 (C-12), 114.11 (C-10), 120.78 (C-14), 127.71 (C-21), 129.43 (C-13), 129.76 (C-22), 133.59 (C-19), 135.52 (C-20), 142.91 (C-9), 159.69 (C-11), 176.09 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 2931 (s), 2858 (s), 1771 (b), 1601 (m), 1585 (m), 1489 (m), 1456 (m), 1428 (m), 1385 (w), 1262 (s), 1154 (m), 1110 (b), 1052 (s), 958 (w), 823 (w), 784 (w), 741 (s), 702 (s), 614 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{O}_4^{23}\text{NaSi}^{127}\text{I}$ berechnet: 693.1873, gefunden: 693.1884.

$[\alpha]_D = +2.0^\circ$ ($c = 1.02$, 23°C).

4.2.10.2. (3R,4R,5S)-4-(3-tert-Butyldiphenylsilyloxypropyl)-5-(iodmethyl)-3-([3-methoxy]phenethyl)-5-methyl-2(3H)furanon **64**



Farbloses Öl/farblose Kristalle

[64] 670.69 g/mol [$\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{IO}_4\text{Si}$]

$R_f = 0.42$ (EE/PE 1:4) Seebach.

HPLC: $k(\mathbf{64}) = 1.0$, RT = 4 min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.04 (s, 9H, H-24), 1.50 (s, 3H, H-17), 1.55 (m, 4H, H-4, H-5), 1.90 (m, 2H, H-7), 2.12 (m, 1H, H-3), 2.53 (ddd, $^3J_{HH} = 4.9$ Hz, $^3J_{HH} = 6.7$ Hz, $^3J_{HH} = 11.7$ Hz, 1H, H-2), 2.68 (ddd, $^3J_{HH} = 7.2$ Hz, $^3J_{HH} = 9.2$ Hz, $^2J_{HH} = 13.6$ Hz, 1H, H-8), 2.87 (ddd, $^3J_{HH} = 6.8$ Hz, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, $^2J_{HH} = 13.7$ Hz, 1H, H-8), 3.20 (d, $^2J_{HH} = 11.2$ Hz, 1H, H-18), 3.24 (d, $^2J_{HH} = 11.2$ Hz, 1H, H-18), 3.65 (m, 2H, H-6), 3.76 (s, 3H, H-15), 6.72 (m, 2H, H-10, H-12), 6.75 (br. d, $^3J_{HH} = 7.7$ Hz, 1H, H-14), 7.17 (m, 1H, H-13), 7.34-7.44 (m, 6H, H-21, H-22), 7.61-7.71 (m, 4H, H-20).

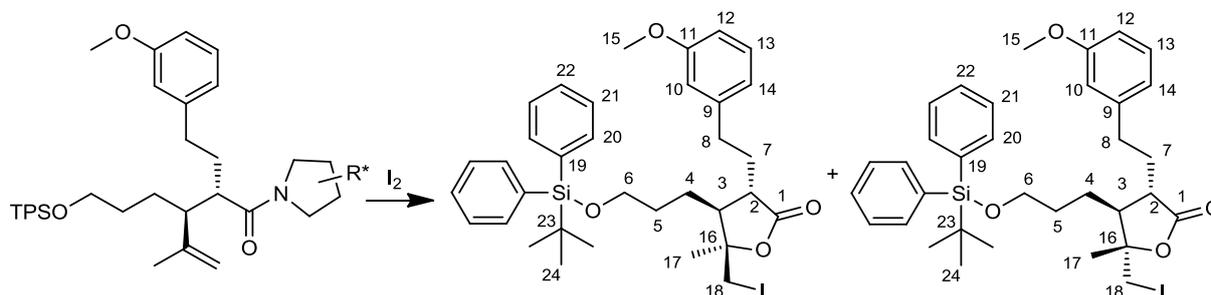
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) δ [ppm]: 10.12 (C-18), 19.17 (C-23), 25.44 (C-4), 26.89 (C-24), 28.67 (C-17), 31.37 (C-7, C-5), 32.47 (C-8), 45.31 (C-2), 49.34 (C-3), 55.15 (C-15), 63.30 (C-6), 82.59 (C-16), 111.54 (C-12), 114.12 (C-10), 120.77 (C-14), 127.73 (C-21), 129.45 (C-13), 129.78 (C-22), 133.57 (C-19), 135.53 (C-20), 142.82 (C-9), 159.69 (C-11), 176.61 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 2930 (s), 2857 (s), 1771 (b), 1601 (m), 1581 (m), 1489 (m), 1457 (m), 1428 (m), 1382 (w), 1261 (s), 1151 (m), 1110 (b), 1044 (m), 952 (w), 823 (w), 783 (w), 741 (s), 702 (s), 612 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{O}_4\text{Na}^{23}\text{Si}^{127}$ berechnet: 693.1873, gefunden: 693.1880.

Schmelzpunkt: 93.5°C .

$[\alpha]_D = +42.9^\circ$ ($c = 0.58$, 23°C).

Iodlactonisierung des Amids **60**:[**60**][**ent-63**] 670.69 g/mol [C₃₄H₄₃I₂O₄Si][**ent-64**] 670.69 g/mol [C₃₄H₄₃I₂O₄Si]

Iodcyclisierung des Amids **60a**: Reaktion des Amids **60a** (192 mg, 0.286 mmol) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Ausbeute: 128 mg (0.191 mmol, 66.9 % d. Theo.), d.r. **ent-63/ent-64**: 1.01:1.

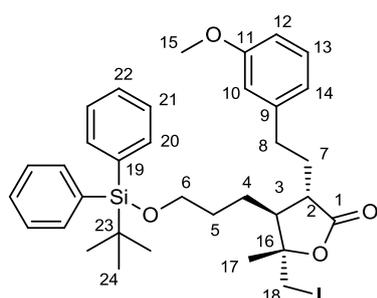
Iodcyclisierung des Amids **60b**: Reaktion des Amids **60b** (95 mg, 0.133 mmol) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Ausbeute: 83 mg (0.123 mmol, 92.8 % d. Theo.), d.r. **ent-63/ent-64**: 2.5:1.

Iodcyclisierung des Amids **60c**: Reaktion des Amids **60c** (172 mg, 0.241 mmol) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Ausbeute: 102 mg (0.153 mmol, 63.3 % d. Theo.), d.r. **ent-63/ent-64**: 1:1.0.

Iodcyclisierung des Amids **60e**: Reaktion des Amids **60e** (105 mg, 0.136 mmol) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Ausbeute: 48.8 mg (0.073 mmol, 53.6 % d. Theo.), d.r. **ent-63/ent-64**: 1:1.2.

Iodcyclisierung des Amids **60f**: Reaktion des Amids **60f** (202 mg, 0.295 mmol) nach allgemeiner Synthesevorschrift. Ausbeute: 106 mg (0.158 mmol, 53.6 % d. Theo.), d.r. **ent-63/ent-64**: 1.6:1.

4.2.10.3. (3*S*, 4*S*, 5*S*)-4-(3-*tert*-Butyldiphenylsilyloxypropyl)-5-(iodmethyl)-3-([3-methoxy]phenethyl)-5-methyl-2(3*H*)furanon **ent-63:**



Farbloses Öl.

[**ent-63**] 670.69 g/mol [C₃₄H₄₃I₂O₄Si]R_f = 0.37 (EE/PE 1:4) Seebach.HPLC: k(**ent-63**) = 1.3, RT = 4.6 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.07 (s, 9H, H-24), 1.40 (s, 3H, H-17), 1.53 (m, 4H, H-4, H-5), 2.00 (m, 2H, H-7), 2.32 (m, 1H, H-3), 2.40 (ddd, ³J_{HH} = 4.6 Hz, ³J_{HH} = 6.4 Hz, ³J_{HH} = 11.1 Hz, 1H, H-2), 2.73 (m, 1H, H-8), 2.92 (ddd, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ²J_{HH} = 13.9 Hz, 1H, H-8), 3.31 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, H-18), 3.51 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, H-18), 3.69 (m, 2H, H-6), 3.79 (s, 3H, H-15), 6.74 (m, 1H, H-12), 6.77 (s, 1H, H-10), 6.80 (br. d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-14), 7.20 (t, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, H-13), 7.38-7.47 (m, 6H, H-21, H-22), 7.65-7.67 (m, 4H, H-20).

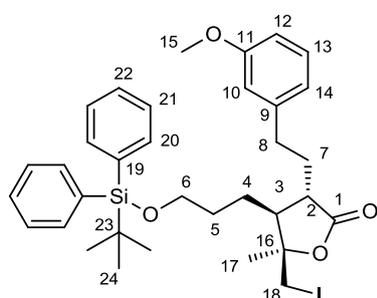
¹³C-NMR (70 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 15.98 (C-18), 19.15 (C-23), 20.59 (C-17), 26.18 (C-4), 26.85 (C-24), 30.88 (C-7 oder C-5), 30.95 (C-7 oder C-5), 32.47 (C-8), 45.42 (C-2), 47.14 (C-3), 55.12 (C-15), 63.32 (C-6), 82.67 (C-16), 111.51 (C-12), 114.11 (C-10), 120.76 (C-14), 127.70 (C-21), 129.41 (C-13), 129.74 (C-22), 133.58 (C-19), 135.50 (C-20), 142.89 (C-9), 159.69 (C-11), 176.04 (C-1).

IR (ν̄ (cm⁻¹)): 3069 (w), 2927 (s), 2855 (s), 1770 (b), 1600 (m), 1584 (m), 1489 (m), 1456 (m), 1427 (m), 1385 (w), 1261 (s), 1153 (m), 1109 (b), 1052 (m), 956 (w), 823 (w), 784 (w), 739 (s), 700 (s), 613 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₃₄H₄₃O₄²³NaSi¹²⁷I berechnet: 693.1873, gefunden: 693.1905.

[α]_D = -2.3° (c = 1.01, 22°C).

4.2.10.4. (3S, 4S, 5R)-4-(3-tert-Butyldiphenylsilyloxypropyl)-5-(iodmethyl)-3-([3-methoxy]phenethyl)-5-methyl-2(3H)furanon ent-64:



Farlose Kristalle.

[ent-64] 670.69 g/mol [C₃₄H₄₃IO₄Si]

R_f = 0.42 (EE/PE 1:4) Seebach.

HPLC: k(ent-64) = 1.0, RT = 4 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 1.08 (s, 9H, H-24), 1.53 (s, 3H, H-17), 1.59 (m, 4H, H-4, H-5), 1.94 (m, 2H, H-7), 2.16 (m, 1H, H-3), 2.57 (ddd, ³J_{HH} = 5.2 Hz, ³J_{HH} = 6.6 Hz, ³J_{HH} = 11.7 Hz, 1H, H-2), 2.71 (m, 1H, H-8), 2.90 (m, 1H, H-8), 3.24 (d, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, H-18), 3.27 (d, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, H-18), 3.69 (m, 2H, H-6), 3.78 (s, 3H, H-15), 6.75 (m, 2H, H-10, H-12), 6.78 (br. d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-14), 7.20 (dd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 1H, H-13), 7.38-7.47 (m, 6H, H-21, H-22), 7.65-7.67 (m, 4H, H-20).

¹³C-NMR (70 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 10.12 (C-18), 19.13 (C-23), 25.41 (C-4), 26.87 (C-24), 28.64 (C-17), 31.34 (C-7, C-5), 32.44 (C-8), 45.28 (C-2), 49.32 (C-3), 55.11 (C-15), 63.29 (C-6), 82.54 (C-16), 111.52 (C-12), 114.10 (C-10), 120.75 (C-14), 127.70 (C-21), 129.42 (C-13), 129.75 (C-22), 133.56 (C-19), 135.50 (C-20), 142.80 (C-9), 159.69 (C-11), 176.55 (C-1).

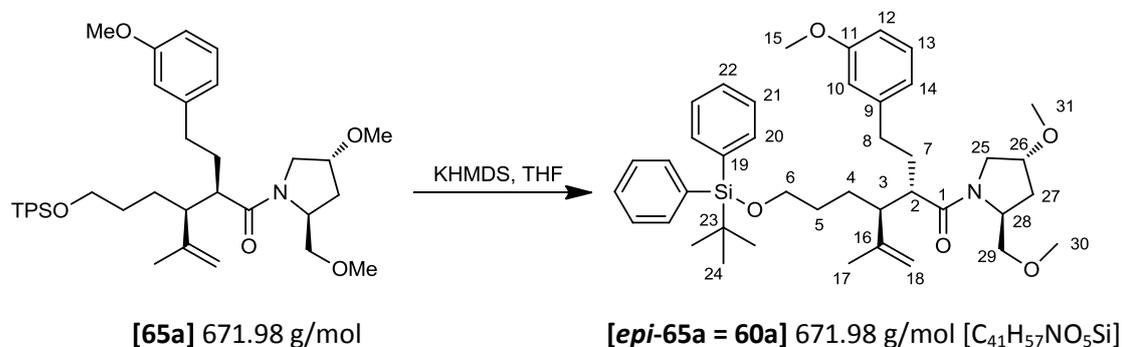
IR (ν̄ (cm⁻¹)): 3048 (w), 2927 (s), 2855 (s), 1770 (b), 1601 (m), 1585 (m), 1489 (m), 1456 (m), 1427 (m), 1382 (w), 1260 (s), 1151 (m), 1108 (b), 1043 (m), 951 (w), 823 (w), 782 (w), 740 (s), 700 (s), 613 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₃₄H₄₃O₄²³NaSi¹²⁷I berechnet: 693.1873, gefunden: 693.1867.

Schmelzpunkt: 96.5°C.

[α]_D = -44.03° (c = 0.89, 22 °C).

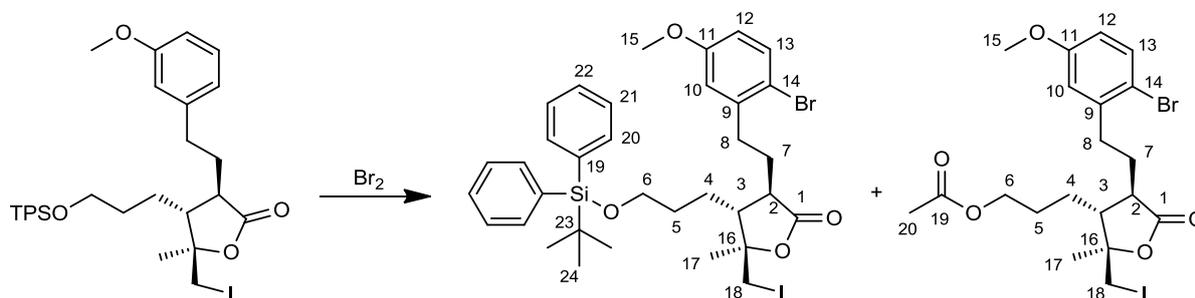
4.2.11. Epimerisierung von 65a zu 60a

4.2.11.1. 2*S*,3*S*-3-(3-*tert*-Butyldiphenylsilyloxypropyl)-1-[(2*S*,4*R*)-4-methoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-[2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentenon-1 **60a** über Epimerisierung

Das *syn*-Hydrierungsprodukt **65a** (172 mg, 0.256 mmol, 1.0 Äq.) wurde an der Ölpumpe getrocknet, in THF (15 mL) gelöst, KHMDS-Lösung (0.7 M in Toluol, 0.73 mL, 0.512 mmol, 2.0 Äq.) mit einer Spritze zugegeben und die Reaktionsmischung 20 Stunden unter Reflux erhitzt. Danach wurde nochmals KHMDS-Lösung (0.7 M in Toluol, 0.5 mL, 0.35 mmol, 1.4 Äq.) zugegeben und weitere 1.5 Stunden unter Reflux erhitzt. Zum Aufarbeiten wurde Ammoniumchlorid-Lösung (ges.) zugegeben und die wässrige Phase mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die beiden Diastereomere konnten über Säulenchromatografie (EE/PE 1:4 -1:2) getrennt werden. Auf diese Weise wurden 111 mg (0.165 mmol, 64.5 % der Theorie) der Ausgangsverbindung und 19 mg (0.0283 mmol, 11.0 % der Theorie) der epimerisierten Verbindung ***epi*-65a = 60a** erhalten. Diese wurde nochmals mittels präparativer HPLC gereinigt. Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (EE/Hexan 1:3) analytisch: 2 mL/min, 79 bar, RT = 5 min, k = 4.

Die analytischen Daten von **60a** sind in Kapitel 4.2.9.3 angegeben.

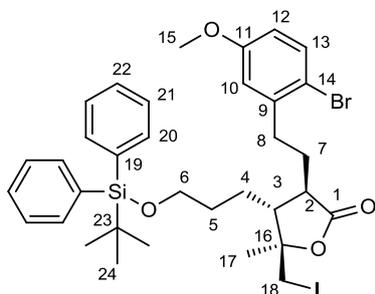
4.2.12. Bromierung

Monobromierung des Iodlactons **63**:[**63**] 670.69 g/mol[**72**] 749.59 g/mol [C₃₄H₄₂BrIO₄Si][**73**] 553.23 g/mol [C₂₀H₂₆BrIO₅]

Das Iodlacton **63** (290 mg, 0.432 mmol) wurde in Eisessig (10 mL) gelöst und das Brom (0.432 mmol, 1 Äq.) in Eisessig (0.97 mL, 0.45 M) zugegeben und 26 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Essigsäure im Vakuum entfernt wurde. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und überschüssiges Brom mit Na₂S₂O₃-Lösung (10 %) vernichtet. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan (3x) wurden die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt konnte an Kieselgel (EE/PE 1:10-1:4) gereinigt werden. Auf diese Weise wurden 74 mg (0.098 mmol, 22.7 % d. Theo.) des TPS-geschützten Produkts und 129 mg (0.233 mmol, 53.9 % d. Theo.) des Acetyl-geschützten Produkts isoliert.

Monobromierung beider Iodlactone 63 und 64: Nach analoger Umsetzung der Iodlactone **63**, **64** (8.02 g, 11.96 mmol, 1 Äq.) in Eisessig (100 mL) mit Brom (1.91 g, 0.61 mL, 11.96 mmol, 1 Äq.) wurden nach einer Reaktionszeit von 1.5 Stunden 454 mg (0.606 mmol, 5.1 % d. Theo) der TPS-geschützten Produkte **72**, **74** und 5.81 g (10.50 mmol, 87.8 % d. Theo.) des Acetyl-geschützten Produkte **73**, **75** isoliert.

4.2.12.1. (3R,4R,5R)-3-([6-Brom-3-methoxy]phenethyl)-4-(3-tert-butyl-diphenylsilyloxypropyl)-5-(iodmethyl)-5-methyl-2(3H)-furanon **72**

[**72**] 749.59 g/mol [C₃₄H₄₂BrIO₄Si]R_f = 0.52 (EE/PE 1:2) Seebach.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.06 (s, 9H, H-24), 1.42 (s, 3H, H-17), 1.57 (m, 4H, H-4, H-5), 1.92 (m, 1H, H-7), 2.03 (m, 1H, H-7), 2.42 (m, 2H, H-3, H-2), 2.76 (ddd, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ³J_{HH} = 11.2 Hz, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H, H-8), 3.06 (ddd, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ³J_{HH} = 11.3 Hz, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H, H-8), 3.32 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, H-18), 3.52 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, H-18), 3.69 (m, 2H, H-6), 3.77 (s, 3H, H-15), 6.65 (dd, ³J_{HH} =

8.8 Hz, $^4J_{HH} = 3.0$ Hz, 1H, H-12), 6.84 (d, $^4J_{HH} = 3.0$ Hz, 1H, H-10), 7.37-7.46 (m, 7H, H-21, H-22, H-13), 7.65-7.67 (m, 4H, H-20).

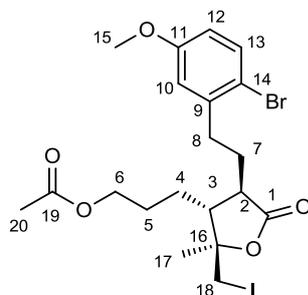
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) δ [ppm]: 15.97 (C-18), 19.14 (C-23), 20.68 (C-17), 26.37 (C-4), 26.85 (C-24), 29.14 (C-7), 31.00 (C-5), 33.18 (C-8), 45.68 (C-2), 46.89 (C-3), 55.43 (C-15), 63.44 (C-6), 82.92 (C-16), 113.87 (C-12), 114.53 (C-14), 115.91 (C-10), 127.68 (C-21), 129.70 (C-22), 133.26 (C-19), 135.49 (C-20), 141.57 (C-9), 159.00 (C-11), 176.13 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 2931 (s), 2857 (s), 1771 (b), 1594 (m), 1572 (m), 1472 (s), 1428 (m), 1384 (w), 1361 (w), 1268 (m), 1241 (m), 1160 (b), 1111 (b), 1054 (m), 1025 (m), 956 (w), 823 (s), 738 (s), 702 (s), 615 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{O}_4^{23}\text{NaBr}^{127}\text{Si}$ berechnet: 771.0978, gefunden: 771.1001.

$[\alpha]_D = +0.13^\circ$ ($c = 1.01$, 22°C).

4.2.12.2. (3R,4R,5R)-4-(3-Acetoxypropyl)-3-([6-brom-3-methoxy]phenethyl)-5-(iodmethyl)-5-methyl-2(3H)-furanon 73



[73] 553.23 g/mol [$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{BrIO}_5$]

$R_f = 0.26$ (EE/PE 1:2) Seebach.

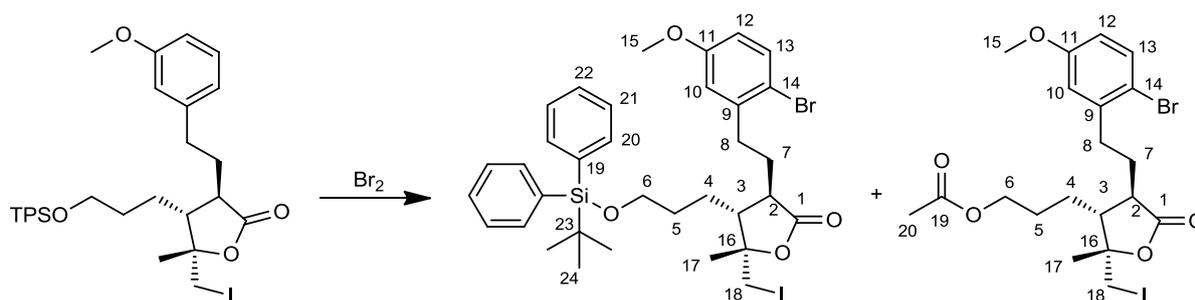
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.44 (s, 3H, H-17), 1.61 (m, 2H, H-4), 1.69 (m, 2H, H-5), 1.88-2.02 (m, 2H, H-7), 2.04 (s, 3H, H-20), 2.39-2.49 (m, 2H, H-2, H-3), 2.72 (ddd, $^3J_{HH} = 5.9$ Hz, $^3J_{HH} = 11.1$ Hz, $^2J_{HH} = 13.2$ Hz, 1H, H-8), 3.02 (ddd, $^3J_{HH} = 5.0$ Hz, $^3J_{HH} = 11.1$ Hz, $^2J_{HH} = 13.2$ Hz, 1H, H-8), 3.37 (d, $^2J_{HH} = 11.3$ Hz, 1H, H-18), 3.54 (d, $^2J_{HH} = 11.3$ Hz, 1H, H-18), 3.75 (s, 3H, H-15), 4.04 (m, 2H, H-6), 6.62 (dd, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, $^4J_{HH} = 3.1$ Hz, 1H, H-12), 6.81 (d, $^4J_{HH} = 3.1$ Hz, 1H, H-10), 7.37 (d, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, 1H, H-13).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) δ [ppm]: 15.82 (C-18), 20.64 (C-17), 20.86 (C-20), 26.43 (C-4), 27.09 (C-5), 29.04 (C-7), 32.99 (C-8), 45.42 (C-3), 46.60 (C-2), 55.37 (C-15), 63.82 (C-6), 82.62 (C-16), 113.76 (C-12), 114.36 (C-14), 115.94 (C-10), 133.20 (C-13), 141.35 (C-9), 158.96 (C-11), 170.87 (C-19), 175.70 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 2938 (s), 2863 (s), 1767 (b), 1733 (b), 1594 (m), 1572 (m), 1384 (m), 1364 (m), 1238 (b), 1160 (s), 1044 (s), 956 (m), 870 (w), 808 (w), 734 (w), 614 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5^{23}\text{Na}^{127}\text{IBr}$ berechnet: 574.9906, gefunden: 574.9915.

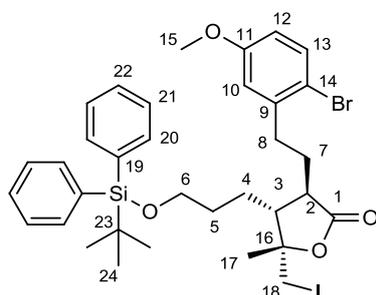
$[\alpha]_D = 0.0^\circ$ ($c = 1.01$, 20°C).

Monobromierung des Iodlactons **64**

[64] 670.69 g/mol

[74] 749.59 g/mol [C₃₄H₄₂BrIO₄Si]

[75] 553.23 g/mol [C₂₀H₂₆BrIO₅]

Das Iodlacton **64** (398 mg, 0.593 mmol, 1 Äq.) wurde in Eisessig (5 mL) gelöst und das Brom (0.593 mmol, 1 Äq.) in Eisessig (1.32 mL, 0.45 M) langsam zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Brom wurde mit Na₂S₂O₃-Lösung (10%, 20 mL) vernichtet und die Lösung mit Diethylether extrahiert (50 mL, 5x). Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (EE/PE 1:10 – 1:4) gereinigt. Auf diese Weise konnten 112 mg (0.149 mmol, 25.2 % d. Theo.) des TPS-geschützten Produkts und 164 mg (0.296 mmol, 50.0 % d. Theo.) des Acetyl-geschützten Produkts isoliert werden.

4.2.12.3. (3*R*,4*R*,5*S*)-3-([6-Brom-3-methoxy]phenethyl)-4-(3-*tert*-butyldiphenylsilyloxypropyl)-5-(iodmethyl)-5-methyl-2(3*H*)-furanon **74**

[74] 749.59 g/mol [C₃₄H₄₂BrIO₄Si]

 R_f = 0.62 (EE/PE 1:2) Seebach.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.08 (s, 9H, H-24), 1.55 (s, 3H, H-17), 1.62 (m, 4H, H-4, H-5), 1.88 (m, 1H, H-7), 2.00 (m, 1H, H-7), 2.22 (m, 1H, H-3), 2.63 (ddd, ³J_{HH} = 4.1 Hz, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ³J_{HH} = 11.6 Hz, 1H, H-2), 2.77 (ddd, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ³J_{HH} = 10.9 Hz, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-8), 3.03 (ddd, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ³J_{HH} = 11.0 Hz, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-8), 3.26 (d, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, H-18), 3.30 (d, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, H-18), 3.70 (m, 2H, H-6), 3.77 (s, 3H, H-15), 6.65 (dd, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-12), 6.85 (d, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-10), 7.37-7.48 (m, 7H, H-21, H-22, H-13), 7.66-7.75 (m, 4H, H-20).

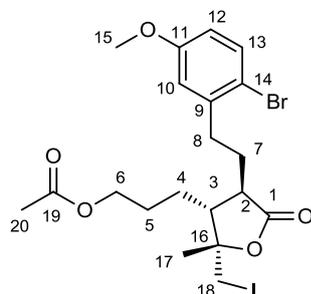
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 10.14 (C-18), 19.11 (C-23), 25.49 (C-4), 26.86 (C-24), 28.63 (C-17), 29.55 (C-7), 31.37 (C-5), 33.03 (C-8), 45.55 (C-2), 49.10 (C-3), 55.42 (C-15), 63.39 (C-6), 82.77 (C-16), 113.92 (C-12), 114.46 (C-14), 115.94 (C-10), 127.65 (C-21), 129.71 (C-22), 133.26 (C-19), 135.49 (C-20), 141.42 (C-9), 158.98 (C-11), 176.69 (C-1).

IR (ν̄ (cm⁻¹)): 2930 (s), 2857 (s), 1769 (b), 1594 (m), 1572 (m), 1471 (s), 1427 (m), 1382 (w), 1361 (w), 1268 (m), 1241 (m), 1110 (b), 1072 (m), 950 (w), 822 (s), 738 (s), 700 (s), 609 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₃₄H₄₂O₄²³NaBr¹²⁷Si berechnet: 771.0978, gefunden: 771.0967.

$[\alpha]_D = +29.3^\circ$ ($c = 1.01$, 22°C).

4.2.12.4. (3R,4R,5S)-4-(3-Acetoxypropyl)-3-([6-brom-3-methoxy]phenethyl)-5-(iodmethyl)-5-methyl-2(3H)-furanon 75



[75] 553.23 g/mol [$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{BrIO}_5$]

$R_f = 0.38$ (EE/PE 1:2) Seebach.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.58 (s, 3H, H-17), 1.61-1.76 (m, 4H, H-4, H-5), 1.83-1.99 (m, 2H, H-7), 2.04 (s, 3H, H-20), 2.24 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 11.6$ Hz, 1H, H-3), 2.64 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 4.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz, 1H, H-2), 2.73 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.7$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, 1H, H-8), 2.99 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, 1H, H-8), 3.30 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.2$ Hz, 1H, H-18), 3.34 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.2$ Hz, 1H, H-18), 3.75 (s, 3H, H-15), 4.05 (m, 2H, H-6), 6.62 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, 1H, H-12), 6.81 (d, $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, 1H, H-10), 7.37 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, 1H, H-13).

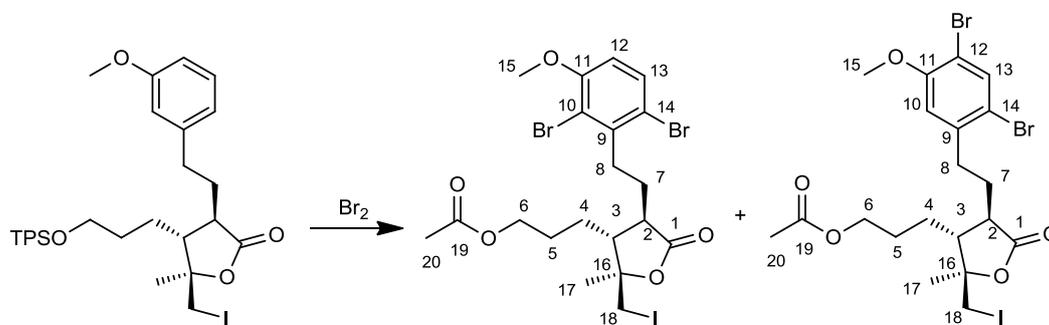
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) δ [ppm]: 9.82 (C-18), 20.86 (C-20), 25.49 (C-4), 27.51 (C-5), 28.60 (C-17), 29.48 (C-7), 32.94 (C-8), 45.37 (C-3), 48.85 (C-2), 55.38 (C-15), 63.74 (C-6), 82.49 (C-16), 113.86 (C-12), 114.33 (C-14), 115.99 (C-10), 133.24 (C-13), 141.25 (C-9), 158.99 (C-11), 170.87 (C-19), 176.23 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 2935 (s), 2863 (w), 1767 (b), 1735 (b), 1594 (m), 1572 (m), 1472 (s), 1383 (m), 1364 (m), 1240 (b), 1160 (s), 1128 (m), 1027 (b), 954 (w), 813 (w), 739 (w), 703 (s), 614 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5^{23}\text{Na}^{127}\text{I}\text{Br}$ berechnet: 574.9906, gefunden: 574.9881.

$[\alpha]_D = +54.3^\circ$ ($c = 1.00$, 20°C).

Dibromierung des Iodlactons 63:



[63] 670.69 g/mol

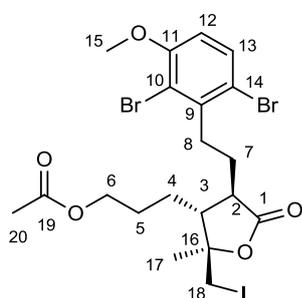
[76] 632.12 g/mol [$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{IO}_5$]

[77] 632.12 g/mol [$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{IO}_5$]

Das Iodlacton **63** (111 mg, 0.166 mmol, 1 Äq.) wurde in Eisessig (15 mL) gelöst und Brom (0.17 mL, 53 mg, 0.331 mmol, 2 Äq.) in Eisessig (10 mL) innerhalb von 2 Minuten hinzuge tropft. Die

Reaktionsmischung wurde 25 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Essigsäure im Vakuum entfernt wurde. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und überschüssiges Brom mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10 %) vernichtet. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden zwei Regiosomere des dibromierten Iodlactons erhalten, welche über präparative HPLC getrennt werden konnten: Nucleosil 50-5 (ID 32 x250 mm), (EE/Hexan 25:75), 64 ml/min, 69 bar, UV (254nm) = 0.64. Ausbeute: **76**: 16 mg (0.025 mmol, 15.2 % d. Theo.), **77**: 69 mg (0.110 mmol, 66.0 % d. Theo.).

4.2.12.5. (3R,4R,5R)-4-(3-Acetoxypropyl)-3-([2,6-dibrom-3-methoxy]phenethyl)-5-(iodmethyl)-5-methyl-2(3H)-furanon 76



Farbloses Öl.

[76] 632.12 g/mol [$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{IO}_5$]

R_f = 0.07 (EE/PE 1:4) Seebach.

HPLC (**76**): $k = 4.4$, RT = 8 min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.49 (s, 1H, H-17), 1.54-1.68 (m, 2H, H-4), 1.69-1.78 (m, 2H, H-5), 1.85-2.03 (m, 2H, H-7), 2.06 (s, 3H, H-20), 2.53 (m, 2H, H-2, H-3), 3.08 (td, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 12.4$ Hz, 1H, H-8), 3.36 (td, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 12.4$ Hz, 1H, H-8), 3.41 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.3$ Hz, 1H, H-18), 3.58 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.3$ Hz, 1H, H-18), 3.87 (s, 3H, H-15), 4.09 (m, 2H, H-6), 7.67 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, 1H, H-12), 7.46 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, 1H, H-13).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) δ [ppm]: 15.95 (C-18), 20.90, 20.98 (C-17, H-20), 26.76 (C-4), 27.22 (C-5), 27.32 (C-7), 34.09 (C-8), 45.95, 46.66 (C-2, C-3), 56.53 (C-15), 63.97 (C-6), 82.70 (C-16), 111.00 (C-12), 114.83 (C-10), 115.33 (C-14), 131.92 (C-13), 141.08 (C-9), 155.64 (C-11), 171.01 (C-19), 175.34 (C-1).

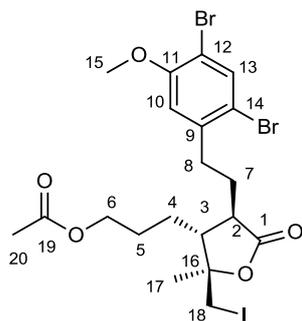
IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 2941 (s), 2863 (s), 1771 (b), 1734 (b), 1559 (m), 1456 (s), 1432 (s), 1384 (w), 1364 (s), 1271 (b), 1238 (b), 1160 (s), 1072 (m), 1048 (s), 956 (w), 800 (m), 733 (m), 636 (m).

MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (% RA): 632.2 (100) [M].

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_5^{23}\text{Na}^{127}\text{IBr}_2$ berechnet: 652.9011 gefunden: 652.9017.

$[\alpha]_D = -18.51^\circ$ ($c = 1.04$, 21.5°C)

4.2.12.6. (3R,4R,5R)-4-(3-Acetoxypropyl)-3-([4,6-dibrom-3-methoxy]phenethyl)-5-(iodmethyl)-5-methyl-2(3H)-furanon **77**



Farblose Kristalle.

[77] 632.12 g/mol [C₂₀H₂₅Br₂IO₅]

R_f = 0.07 (EE/PE 1:4) Seebach.

HPLC (**77**): k = 5.7, RT = 9 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.45 (s, 1H, H-17), 1.50-1.61 (m, 2H, H-4), 1.67-1.75 (m, 2H, H-5), 1.86-2.03 (m, 2H, H-7), 2.05 (s, 3H, H-20), 2.44 (m, 2H, H-2, H-3), 2.74 (ddd, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ³J_{HH} = 11.2 Hz, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H, H-8), 3.04 (ddd, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ³J_{HH} = 11.3 Hz, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H, H-8), 3.38 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, H-18), 3.56 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, H-18), 3.86 (s, 3H, H-15), 4.06 (m, 2H, H-6), 6.82 (s, 1H, H-10), 7.65 (s, 1H, H-13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 15.78 (C-18), 20.65, 20.91 (C-17, H-20), 26.47 (C-4), 27.16 (C-5), 28.97 (C-7), 32.92 (C-8), 45.34, 46.63 (C-2, C-3), 56.46 (C-15), 63.81 (C-6), 82.75 (C-16), 109.93 (C-12), 113.77 (C-10), 114.31 (C-14), 136.07 (C-13), 140.82 (C-9), 155.38 (C-11), 170.90 (C-19), 175.74 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 2938 (s), 2863 (m), 1767 (b), 1733 (b), 1582 (w), 1472 (s), 1371 (s), 1246 (b), 1164 (s), 1055 (s), 1038 (s), 957 (m), 912 (w), 877 (w), 730 (s), 675 (s), 647 (m).

MS [FD, 5kV/10mA/min]: m/z (% RA): 632.1 (100) [M].

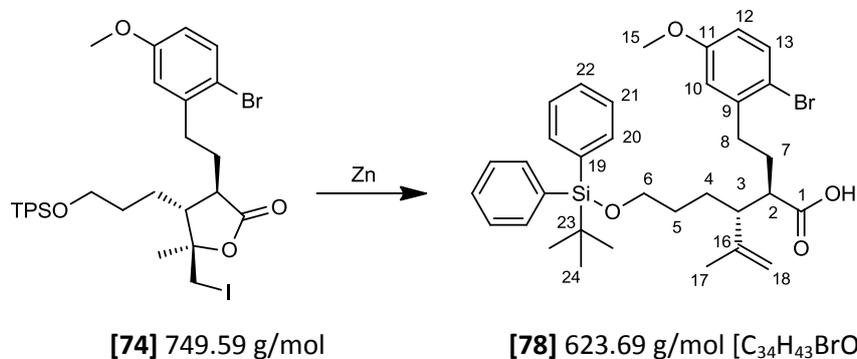
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₂₀H₂₅O₅²³Na¹²⁷IBr₂ berechnet: 652.9011, gefunden: 652.9019.

EA berechnet: C 38.00 %, H 3.99 % gefunden: C 38.01 %, H 4.09 %.

Schmelzpunkt: 114°C.

[α]_D = -0.5° (c = 1.01, 21.5°C).

4.2.13. Reduktive Öffnung des Iodlactons mit Zink

4.2.13.1. (2*R*,3*R*)-1-3-(3-*tert*-Butyldiphenylsilyloxypropyl)-2-[*E*-2-(2-brom-5-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentensäure-1 **78**

Das bromierte Iodlacton **74** (187 mg, 0.249 mmol, 1 Äq.) wurde in Eisessig (1 mL) gelöst und Zinkpulver (163 mg, 2.49 mmol, 10 Äq.) zugegeben. Ein Rückflusskühler wurde aufgesetzt und die Reaktion für 17 Stunden auf 65 °C erwärmt. Danach wurde Salzsäure (1 M) zugegeben und die Reaktionsmischung in den Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (6x). Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel (EE/PE 1:4) gereinigt. Auf diese Weise wurden 86 mg (0.138 mmol, 55.5 % d. Theo.) des Produkts **78** erhalten.

R_f = 0.31 (EE/PE 1:2) Seebach.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 1.05 (s, 9H, H-24), 1.30-1.42 (m, 2H, H-4), 1.50-1.59 (m, 2H, H-5), 1.66 (s, 3H, H-17), 1.81-1.99 (m, 2H, H-7), 2.07 (s, 3H, H-20), 2.32 (m, 1H, H-3), 2.51 (td, ³J_{HH} = 3.4 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, 1H, H-2), 2.73 (m, 2H, H-8), 3.64 (m, 2H, H-6), 3.77 (s, 3H, H-15), 4.74 (s, 1H, H-18), 4.83 (s, 1H, H-18), 6.65 (dd, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-12), 6.79 (d, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-10), 7.35-7.43 (m, 7H, H-21, H-22, H-13), 7.66-7.68 (m, 4H, H-20).

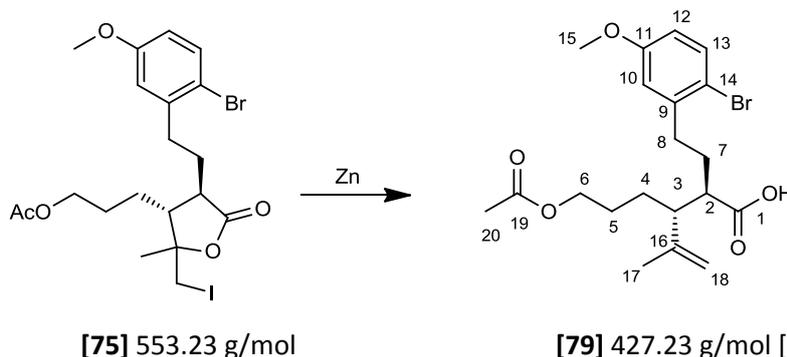
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 18.76 (C-17), 20.84 (C-20), 20.99 (C-4), 26.14 (C-5), 29.57 (C-7), 34.46 (C-8), 48.90, 49.14 (C-3, C-2), 55.39 (C-15), 64.49 (C-6), 110.55 (C-12), 113.44 (C-18), 114.38 (C-14), 116.06 (C-10), 133.30 (C-13), 141.64 (C-9), 144.20 (C-16), 158.88 (C-11), 177.78 (C-19), 181.26 (C-1).

IR (ν̄ (cm⁻¹)): 3072 (b), 2933 (s), 2857 (s), 1703 (b), 1644 (m), 1594 (m), 1572 (m), 1472 (s), 1428 (m), 1277 (m), 1279 (s), 1240 (s), 1163 (s), 1110 (s), 1009 (s), 906 (s), 822 (m), 733 (s), 701 (s) 614 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₃₄H₄₃O₄²³NaSiBr berechnet: 645.2012, gefunden: 645.2037.

[α]_D = + 7.6° (c = 1.02, 23°C).

4.2.13.2. anti-(2R,3R)-3-(3-Acetoxypropyl)-2-[2-(2-brom-5-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentensäure-1 **79**



Das bromierte Iodlacton **75** (5.97 g, 10.79 mmol, 1 Äq.) wurde in Eisessig (40 mL) gelöst und Zinkpulver (7.05 g, 107.9 mmol, 10 Äq.) zugegeben. Ein Rückflusskühler wurde aufgesetzt und die Reaktion für 24 Stunden auf 65 °C erwärmt. Danach wurde Salzsäure (1 M) zugegeben und die Reaktionsmischung in den Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (5x). Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel (EE/PE 1:2) gereinigt. Auf diese Weise wurden 4.68 g (10.79 mmol, 100 % d. Theo. (enthält noch Lösungsmittelreste)) des Produkts erhalten.

R_f = 0.25 (EE/PE 1:2) Seebach.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 1.30-1.38 (m, 1H, H-4), 1.41-1.64 (m, 2H, H-5), 1.54-1.64 (m, 1H, H-4), 1.66 (s, 3H, H-17), 1.81-1.95 (m, 2H, H-7), 2.03 (s, 3H, H-20), 2.33 (m, 1H, H-3), 2.50 (td, ³J_{HH} = 3.9 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, 1H, H-2), 2.66 (ddd, ³J_{HH} = 6.3 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ²J_{HH} = 13.4 Hz, 1H, H-8), 2.74 (ddd, ³J_{HH} = 5.8 Hz, ³J_{HH} = 10.4 Hz, ²J_{HH} = 13.4 Hz, 1H, H-8), 3.76 (s, 3H, H-15), 4.02 (m, 2H, H-6), 4.77 (s, 1H, H-18), 4.85 (s, 1H, H-18), 6.63 (dd, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-12), 6.77 (d, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-10), 7.39 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H-13).

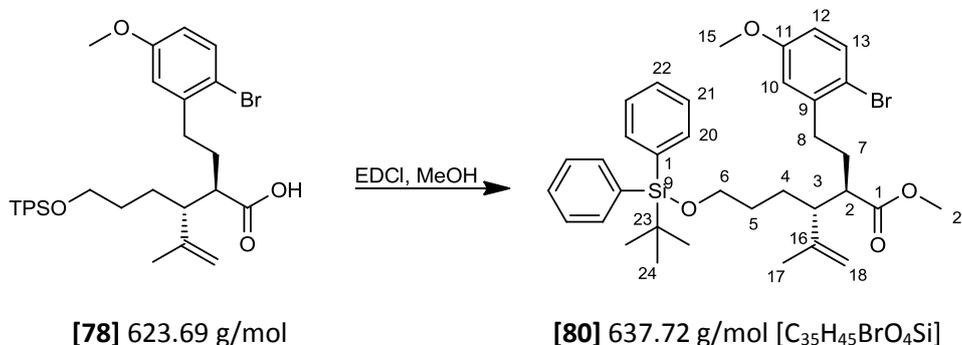
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 18.73 (C-17), 20.95 (C-20), 25.51 (C-4), 26.20 (C-5), 29.64 (C-7), 34.48 (C-8), 48.98, 49.14 (C-3, C-2), 55.38 (C-15), 64.30 (C-6), 113.39 (C-12), 114.31 (C-18), 114.62 (C-14), 116.04 (C-10), 133.29 (C-13), 141.68 (C-9), 144.28 (C-16), 158.88 (C-11), 171.22 (C-19), 180.77 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3084 (b), 2937 (s), 2855 (s), 1735 (b), 1705 (b), 1595 (m), 1572 (m), 1472 (s), 1366 (m), 1279 (s), 1240 (b), 1164 (s), 1050 (s), 896 (m), 812 (w).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₂₀H₂₇O₅²³NaBr berechnet: 449.0940, gefunden: 449.0926.

[α]_D = +14.0° (c = 1.01, 22°C).

4.2.14. Derivatisierung der Säuregruppe

4.2.14.1. (2R,3R)-3-(3-tert-Butyldiphenylsilyloxypropyl)-2-[2-(2-brom-5-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentensäure-1-methylester **80** über EDCl-Verestern

Veresterung mit EDCl: Die Säure **78** (80.3 mg, 0.1287 mmol, 1 Äq.) wurde in Dichlormethan (50 mL) gelöst und DMAP (1.8 mg, 0.0129 mmol, 0.1 Äq.), Methanol (0.10 mL, 0.258 mmol, 2 Äq.), Triethylamin (0.21 mL, 0.154 mmol, 1.2 Äq.) und 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (= EDCl, 32 mg, 0.154 mmol, 1.2 Äq.) wurden im Argon-Gegenstrom zugegeben. Nach sechs Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit Salzsäure (1N) und NaCl-Lösung (ges.) gewaschen. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (EE/PE 1:8) gereinigt, wonach 26 mg (0.041 mmol, 31.7 % d. Theo.) des gewünschten Esters **80** erhalten wurden.

R_f = 0.64 (EE/PE 1:4) Seebach.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.02 (s, 9H, H-24), 1.26-1.38 (m, 2H, H-4, H-5), 1.47-1.56 (m, 1H, H-5), 1.58 (m, 1H, H-4), 1.62 (s, 3H, H-17), 1.78-1.93 (m, 2H, H-7), 2.07 (s, 3H, H-20), 2.27 (td, ³J_{HH} = 3.4 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, 1H, H-3), 2.49 (td, ³J_{HH} = 4.0 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, 1H, H-2), 2.62 (ddd, ³J_{HH} = 2.8 Hz, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ⁴J_{HH} = 9.3 Hz, 2H, H-8), 3.62 (m, 2H, H-6), 3.65 (s, 3H, H-25), 3.77 (s, 3H, H-15), 4.66 (s, 1H, H-18), 4.77 (s, 1H, H-18), 6.63 (dd, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-12), 6.75 (d, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-10), 7.33-7.42 (m, 7H, H-21, H-22, H-13), 7.63-7.66 (m, 4H, H-20).

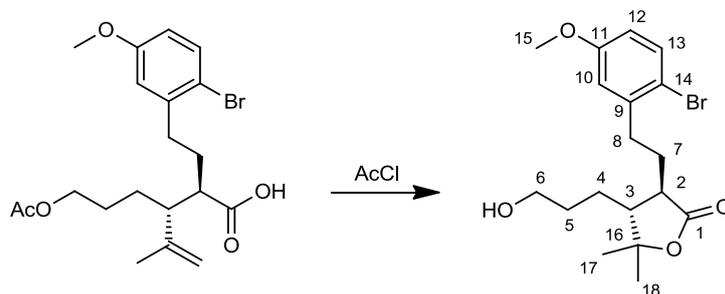
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 18.43 (C-17), 19.18 (C-23), 25.52 (C-4), 26.83 (C-24), 30.06 (C-5, C-7), 34.64 (C-8), 49.48 (C-3), 49.71 (C-2), 51.26 (C-25), 55.40 (C-15), 63.66 (C-6), 113.40 (C-12), 113.66 (C-18), 114.70 (C-14), 115.90 (C-10), 127.56 (C-21), 129.50 (C-22), 133.26 (C-13), 133.93 (C-19), 135.53 (C-20), 141.94 (C-9), 145.16 (C-16), 158.90 (C-11), 175.32 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹): 3076 (b), 2930 (s), 2857 (s), 1735 (s, br), 1598 (w), 1572 (w), 1472 (m), 1428 (m), 1278 (m), 1241 (s), 1192 (m), 1162 (s), 1111 (s, br), 1015 (w), 895 (w), 822 (m), 742 (m), 702 (s) 614 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₃₅H₄₅O₄²³NaSiBr berechnet: 659.2168, gefunden: 659.2186.

[α]_D = + 8.5° (c = 1.24, 21°C).

4.2.14.2. (3R,4R)-3-[2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-ethyl]-dihydro-4-(3-hydroxypropyl)-5,5-dimethylfuran-2(3H)-on **81**



[79] 427.23 g/mol

[81] 385.29 g/mol [C₁₈H₂₅BrO₄]

Saure Veresterung zum Lacton: Die Säure **79** (69 mg, 0.162 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Methanol gelöst (20 mL) und mit Acetylchlorid (0.14 mL, 12.7 mg, 0.162 mmol, 1.0 Äq.) 19 Stunden unter Reflux erhitzt. Flüchtige Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wurde an Kieselgel (EE/PE 1:2) gereinigt. Es konnten 34 mg (0.088 mmol, 54.5 % d. Theo.) des Lactons **81** und nur Spuren des Methylesters isoliert werden.

R_f = 0.42 (EE) Seebach.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.27 (s, 3H, H-17 oder H-18), 1.47 (s, 3H, H-17 oder H-18), 1.50-1.68 (m, 4H, H-5, H-4), 1.85 (br. s, 1H, H-O), 1.85-1.95 (m, 1H, H-7), 1.96-2.05 (m, 2H, H-3, H-7), 2.41 (ddd, ³J_{HH} = 4.0 Hz, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ³J_{HH} = 11.5 Hz, 1H, H-2), 2.72 (ddd, ³J_{HH} = 5.8 Hz, ³J_{HH} = 11.0 Hz, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-8), 3.02 (ddd, ³J_{HH} = 5.2 Hz, ³J_{HH} = 11.1 Hz, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-8), 3.65 (td, ³J_{HH} = 3.0 Hz, ²J_{HH} = 10.1 Hz, 2H, H-6), 3.76 (s, 3H, H-15), 6.63 (dd, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 3.1 Hz, 1H, H-12), 6.83 (d, ⁴J_{HH} = 3.1 Hz, 1H, H-10), 7.38 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 1H, H-13).

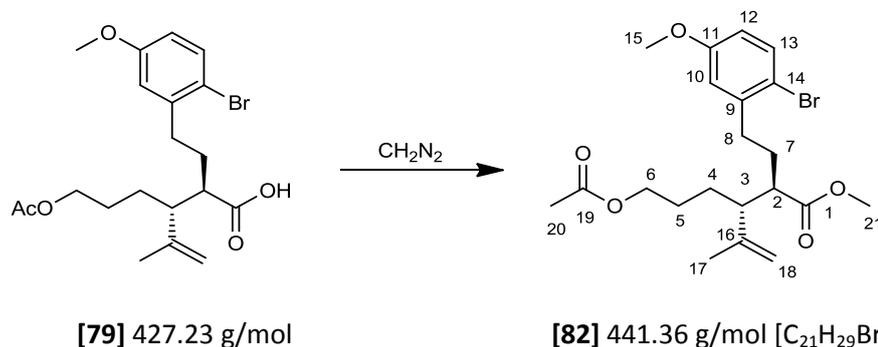
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 22.04 (C-17/C-18), 25.97 (C-4), 28.74 (C-17/C-18), 28.95 (C-7), 31.24 (C-5), 33.08 (C-8), 45.46 (C-2), 49.58 (C-3), 55.43 (C-15), 62.58 (C-6), 84.79 (C-16), 113.77 (C-12), 114.50 (C-14), 115.97 (C-10), 133.24 (C-13), 141.74 (C-9), 159.00 (C-11), 177.43 (C-1).

IR (ν̄ (cm⁻¹)): 3462 (b), 2932 (s), 2863 (s), 1752 (b, s), 1595 (m), 1572 (m), 1472 (s), 1376 (m), 1261 (s), 1241 (s), 1162 (s), 1127 (s), 1051 (b, s), 1017 (b), 944 (m), 872 (w), 804 (b, s), 605 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₈H₂₅O₄²³NaBr berechnet: 407.0834, gefunden: 407.0831.

[α]_D = +28.7° (c = 1.25, 23°C).

4.2.14.3. (2R,3R)-3-(3-Acetoxypropyl)-2-[2-(2-brom-5-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentensäure-1-methylester **82**



Veresterung mit Diazomethan: Diethylether (10 mL) und KOH (40 % in Wasser, 10 mL) wurden im Becherglas gemischt und im Eisbad gekühlt. Unter Umschwenken wurde *N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoff (796 mg, 7.722 mmol, 20 Äq.) portionsweise zugegeben; nach 10 Minuten Reaktionszeit bei 0°C unter Umschwenken färbt sich die etherische Phase gelb. Die Hälfte der Diazomethan-Ether-Phase wurde zu der Säure **79** (165 mg, 0.386 mmol) in 20 mL Diethylether dekantiert. (Die wässrige KOH-Phase darf nicht mitüberführt werden, da die deprotonierte Säure nicht mehr von Diazomethan methyliert werden kann.) Nach einstündiger Reaktionszeit bei 0°C wurde halbgesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt konnte an Kieselgel (EE/PE 1:4) gereinigt werden. Auf diese Weise konnten 131 mg (0.297 mmol, 76.9 % d. Theo.) des Esters **82** erhalten werden.

R_f = 0.60 (EE/PE 1:2) Seebach.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.25-1.34 (m, 1H, H-4), 1.36-1.46 (m, 1H, H-5), 1.50-1.60 (m, 2H, H-4, H-5), 1.62 (s, 3H, H-17), 1.80-1.87 (m, 2H, H-7), 2.00 (s, 3H, H-20), 2.29 (dt, ³J_{HH} = 3.1 Hz, ³J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, H-3), 2.49 (td, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ³J_{HH} = 9.6 Hz, 1H, H-2), 2.54-2.66 (m, 2H, H-8), 3.64 (s, 3H, H-21), 3.75 (s, 3H, H-15), 3.99 (m, 2H, H-6), 4.69 (s, 1H, H-18), 4.79 (s, 1H, H-18), 6.60 (dd, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-12), 6.73 (d, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-10), 7.37 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 1H, H-13).

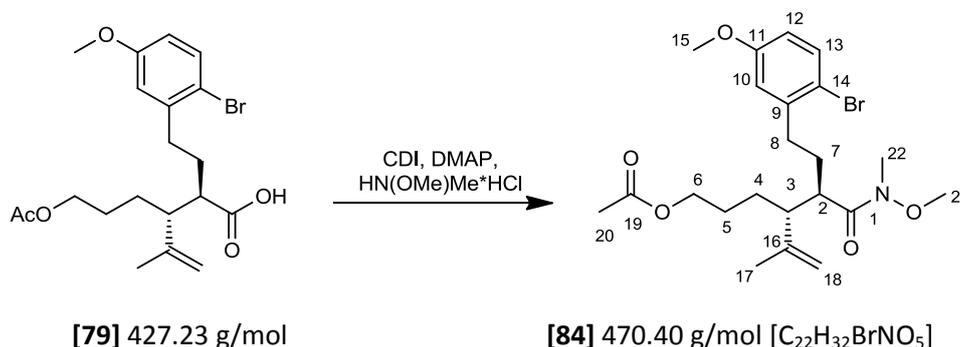
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 18.44 (C-17), 20.88 (C-20), 25.47 (C-4), 26.14 (C-5), 29.84 (C-7), 34.49 (C-8), 49.12 (C-3), 49.36 (C-2), 51.23 (C-21), 55.30 (C-15), 64.19 (C-6), 113.30 (C-12), 113.91 (C-18), 114.54 (C-14), 115.91 (C-10), 133.19 (C-13), 141.72 (C-9), 144.63 (C-16), 158.83 (C-11), 170.99 (C-19), 174.98 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3073 (w), 2947 (br), 2871 (w), 1733 (b), 1595 (m), 1572 (m), 1472 (s), 1364 (m), 1279 (m), 1238 (b), 1162 (s), 1047 (s), 1013 (s), 897 (m), 802 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₂₁H₂₉O₅²³NaBr berechnet: 463.1096 gefunden: 463.1114.

[α]_D = +14.1° (c = 1.01, 23°C).

4.2.14.4. (2R,3R)-3-(3-Acetoxypropyl)-2-[2-(2-brom-5-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentensäure-1-(N,O-dimethylhydroxyl)amid **84**



Darstellung des Weinrebamids: Die Säure **79** (3.67 g, 8.58 mmol, 1.0 Äq.) wurde mehrmals in Dichlormethan gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Danach wurde die Säure an der Ölpumpe getrocknet, in Dichlormethan (75 mL) gelöst und anschließend wurden Carbonyldiimidazol (1.81 g, 11.15 mmol, 1.3 Äq.) und DMAP (52 mg, 0.429 mmol, 0.05 Äq.) im Argon-Gegenstrom zugegeben. Die Reaktion wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor das *N,O*-Dimethylhydroxylamin hydrochlorid (2.51 g, 25.74 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben wurde. Die Reaktion wurde 3 Tage unter Reflux erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (5x). Die vereinigten wässrigen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (EE/PE, 1:3-1:2) gereinigt, wobei 3.03 g (6.43 mmol, 75.0 % d. Theo.) des Weinrebamids **84** erhalten wurden. Das Produkt kristallisierte in Form von farblosen Plättchen.

R_f = 0.19 (EE/PE 1:2) Seebach.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.31-1.40 (m, 1H, H-5), 1.40-1.45 (m, 1H, H-4), 1.56-1.60 (m, 1H, H-4), 1.60-1.67 (m, 1H, H-5), 1.67 (s, 3H, H-17), 1.77-1.93 (m, 2H, H-7), 2.01 (s, 3H, H-20), 2.38 (ddd, ³J_{HH} = 3.0 Hz, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, H-3), 2.59 (m, 2H, H-8), 3.02 (br. s, 1H, H-2), 3.17 (s, 3H, H-22), 3.66 (s, 3H, H-21), 3.74 (s, 3H, H-15), 4.01 (m, 2H, H-6), 4.73 (s, 1H, H-18), 4.81 (s, 1H, H-18), 6.60 (dd, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-12), 6.74 (d, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-10), 7.36 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H-13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 20.23 (C-17), 20.94 (C-20), 25.01 (C-5), 26.30 (C-4), 29.14 (C-7), 32.25 (C-22), 34.30 (C-8), 43.74 (C-2), 47.81 (C-3), 55.35 (C-15), 61.23 (C-21), 64.44 (C-6), 113.07 (C-18), 113.34 (C-12), 114.68 (C-14), 115.56 (C-10), 133.09 (C-13), 142.19 (C-9), 145.09 (C-16), 158.89 (C-11), 171.07 (C-19), 176.10 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 2970 (s), 2937 (b), 1737 (b), 1658 (b), 1572 (w), 1471 (s), 1384 (m), 1279 (m), 1239 (b), 1165 (s), 1049 (s), 996 (s), 895 (m), 809 (m), 733 (m).

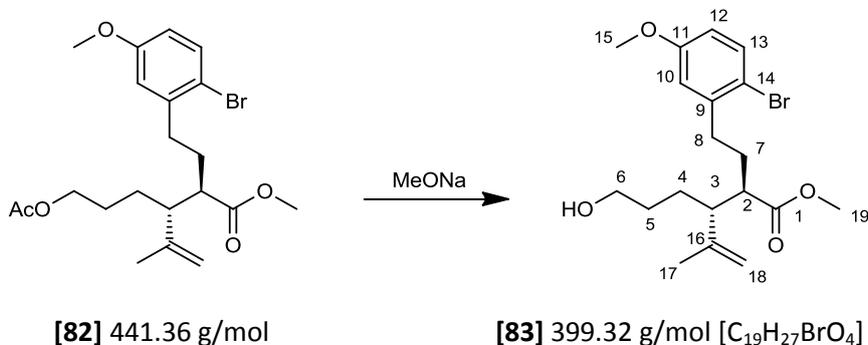
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₂₂H₃₃NO₅Br berechnet: 470.1542, gefunden: 470.1549.

[α]_D = +3.7° (c = 1.03, 21°C).

Schmelzpunkt: 69°C.

Synthese analog zur Literatur [132].

4.2.15. Austausch der Acetyl-Schutzgruppe des Alkohols

4.2.15.1. (2R,3R)-3-(3-Hydroxypropyl)-2-[2-(2-brom-5-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentensäure-1-methylester **83**

Zemplén Verseifung: Der Ester **82** (166 mg, 0.377 mmol, 1.0 Äq.) wurde in wasserfreiem Methanol (über MS, 15 mL) gelöst und ein Tropfen Natriummethanolat (30 % in Methanol, ca. 0.01 mL, 0.059 mmol, 0.16 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit NaCl-Lösung (ges.) gewaschen. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan (4x) wurden die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt ist sehr rein und konnte für die Analytik an Kieselgel (EE/PE 1:3) gereinigt werden. Somit konnten 145 mg (0.363 mmol, 96.5 % d. Theo.) des Alkohols **83** isoliert werden.

R_f = 0.14 (EE/PE 1:2) Seebach.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.26-1.56 (m, 4H, H-5, H-4), 1.61 (s, 3H, H-17), 1.76-1.88 (m, 2H, H-7), 2.27 (td, ³J_{HH} = 3.4 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, 1H, H-3), 2.48 (td, ³J_{HH} = 4.2 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, 1H, H-2), 2.59 (m, 2H, H-8), 3.55 (m, 2H, H-6), 3.63 (s, 3H, H-19), 3.74 (s, 3H, H-15), 4.67 (s, 1H, H-18), 4.76 (s, 1H, H-18), 6.59 (dd, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-12), 6.72 (d, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-10), 7.35 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H-13).

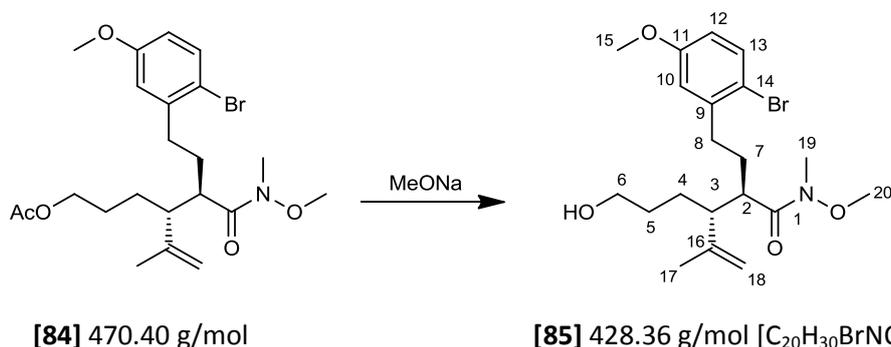
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 18.43 (C-17), 25.34 (C-4), 29.90 (C-5 oder C-7), 30.16 (C-5 oder C-7), 34.48 (C-8), 49.31 (C-3 oder C-2), 49.48 (C-3 oder C-2), 51.21 (C-21), 55.28 (C-15), 62.49 (C-6), 113.30 (C-12), 113.64 (C-18), 114.54 (C-14), 115.86 (C-10), 133.15 (C-13), 141.75 (C-9), 144.96 (C-16), 158.79 (C-11), 170.99 (C-19), 175.23 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹): 3441 (b, OH), 3076 (w), 2934 (s), 2863 (s), 1732 (b), 1644 (w), 1595 (m), 1572 (m), 1472 (s), 1450 (s), 1376 (w), 1278 (s), 1240 (b), 1193 (m), 1162 (s), 1055 (s), 1013 (s), 895 (m), 800 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₉H₃₄O₄²³NaBr berechnet: 421.0990, gefunden: 421.0984.

[α]_D = +13.8° (c = 1.04, 23°C).

4.2.15.2. (2R,3R)-3-(3-Hydroxypropyl)-2-[2-(2-brom-5-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentensäure-1-(N,O-dimethylhydroxyl)amid **85**



Zemplén Verseifung: Das Acetat **84** (822 mg, 1.747 mmol, 1.0 Äq.) wurde in wasserfreiem Methanol (über MS, 20 mL) gelöst und ein Tropfen Natriummethanolat (30 % in Methanol, 0.03 mL, 0.175 mmol, 0.1 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit NaCl-Lösung (ges.) gewaschen. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan (4x) wurden die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ohne weitere Aufreinigung konnten 580 mg (1.35 mmol, 77.5 % d. Theo.) des Alkohols **85** isoliert werden.

R_f = 0.42 (EE) Seebach.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.33-1.39 (m, 2H, H-5, H-4), 1.48-1.57 (m, 1H, H-5), 1.62-1.68 (m, 1H, H-4), 1.67 (s, 3H, H-17), 1.75 (br. s, 1H, O-H), 1.82-1.91 (m, 2H, H-7), 2.48 (ddd, ³J_{HH} = 3.4 Hz, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, H-3), 2.59 (m, 2H, H-8), 3.03 (br. s, 1H, H-2), 3.17 (s, 3H, H-19), 3.57 (m, 2H, H-6), 3.66 (s, 3H, H-20), 3.74 (s, 3H, H-15), 4.73 (s, 1H, H-18), 4.80 (s, 1H, H-18), 6.59 (dd, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-12), 6.75 (d, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-10), 7.35 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 1H, H-13).

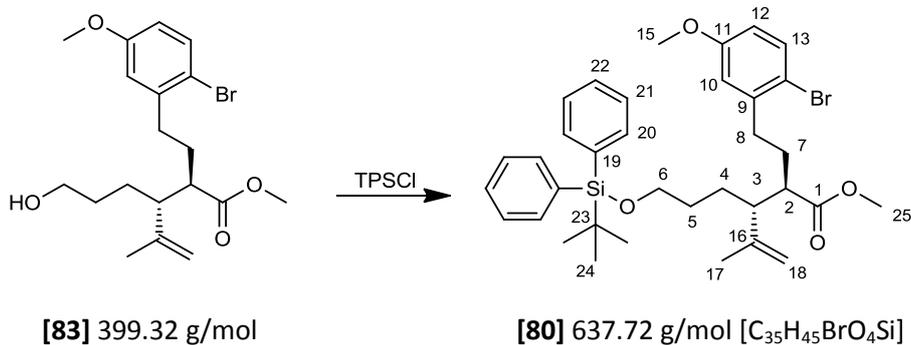
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 20.23 (C-17), 24.83 (C-4), 29.25 (C-7), 30.38 (C-5), 32.25 (C-19), 34.32 (C-8), 43.81 (C-2), 48.04 (C-3), 55.36 (C-15), 61.23 (C-20), 62.76 (C-6), 112.91 (C-18), 113.38 (C-12), 114.69 (C-14), 115.51 (C-10), 133.07 (C-13), 142.23 (C-9), 145.41 (C-16), 158.89 (C-11), 176.33 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3438 (b, OH), 3076 (w), 2935 (s), 2864 (s), 1643 (b), 1594 (w), 1571 (w), 1471 (s), 1278 (s), 1240 (s), 1165 (m), 1055 (s), 999 (s), 908 (s), 802 (m), 729 (s, b).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₂₀H₃₀NO₄²³NaBr berechnet: 450.1256 gefunden: 450.1263.

[α]_D = +2.8° (c = 1.07, 22°C).

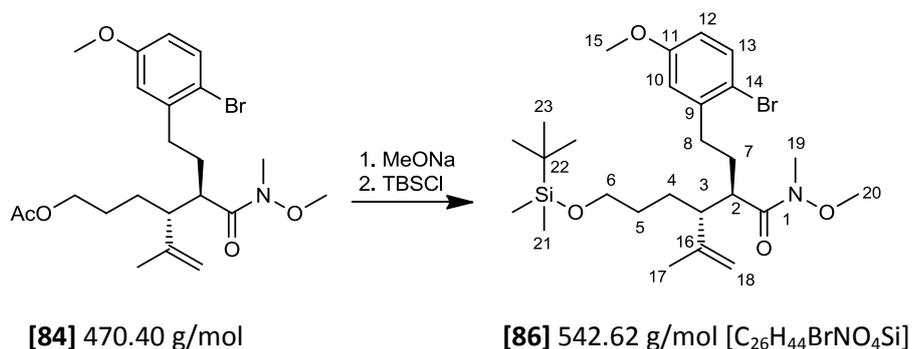
4.2.15.3. (2R,3R)-3-(3-tert-Butyldiphenylsilyloxypropyl)-2-[2-(2-brom-5-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentensäure-1-methylester **80 über TPS-Schützen**



TPS-Schützen: Der Alkohol **83** (140 mg, 0.351 mmol, 1 Äq.) wurde in Dichlormethan (20 mL) gelöst und es wurden Hünig Base (0.17 mL, 1.053 mmol, 3 Äq.) und *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (0.095 mL, 0.351 mmol, 1 Äq.) zugegeben. Nach zwei Stunden Reaktionszeit wurde noch Edukt festgestellt und nochmals *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (0.15 mL, 0.527 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Nachdem die Reaktion 12 Tage bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde mit Wasser gequencht und die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde erst an Kieselgel (EE/PE 1:4) und danach mittels präparativer HPLC gereinigt: Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (EE/Hexan 3:97), 60 mL/min, 63 bar, k = 2.1, RT = 8 min. Somit konnten 59 mg (0.0925 mmol, 26.4 % d. Theo. und BORSM: 84.9 % d. Theo.) des gewünschten Produkts **80** und 97 mg (0.242 mmol, 68.9 % d. Theo.) des Eduktalkohols **83** isoliert werden.

Die analytischen Daten sind in Kapitel 4.2.14.1 zu finden

4.2.15.4. (2R,3R)-3-(3-tert-Butyldimethylsilyloxypropyl)-2-[2-(2-brom-5-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentensäure-1-(N,O-dimethylhydroxyl)amid **84**



TBS-Schützen: Der Ester **84** (2.84 g, 6.04 mmol, 1 Äq.) wurde in wasserfreiem Methanol (75 mL, über Molsieb) gelöst und mit Natriummethanolat (30% in MeOH, 0.06 mL, 0.302 mmol, 0.05 Äq.) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Methanol im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde dreimal in trockenem Dichlormethan gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt um Methanol-Rückstände zu entfernen. Der Alkohol wurde direkt weiter eingesetzt und hierfür in Dichlormethan (80mL) gelöst und es wurden Imidazol (822 mg, 12.08 mmol, 2.0 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (1.365 g, 9.06 mmol, 1.5 Äq.) im Argon-Gegenstrom zugegeben. Nach 208

48 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde Methanol (1 mL) zugegeben und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde mit NaHCO₃-Lösung (ges.) in den Scheidetrichter überführt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (5x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach Reinigung an Kieselgel (EE/PE 1:3) konnten 3.17 g (5.84 mmol, 96.6 % d. Theo.) des Produkts **86** isoliert werden.

$R_f = 0.42$ (EE) Seebach.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ [ppm]: 0.01 (s, 0.85 (s, 9H, H-23), 1.28-1.36 (m, 2H, H-5, H-4), 1.44-1.50 (m, 1H, H-5), 1.60-1.63 (m, 1H, H-4), 1.66 (s, 3H, H-17), 1.84-1.89 (m, 2H, H-7), 2.48 (m, 1H, H-3), 2.59 (m, 2H, H-8), 3.03 (br. s, 1H, H-2), 3.16 (s, 3H, H-19), 3.50-3.59 (m, 2H, H-6), 3.66 (s, 3H, H-20), 3.74 (s, 3H, H-15), 4.72 (s, 1H, H-18), 4.79 (s, 1H, H-18), 6.59 (dd, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-12), 6.74 (d, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-10), 7.35 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H-13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ [ppm]: -5.36 (C-21), -5.37 (C-21), 18.23 (C-22), 20.01 (C-17), 24.96 (C-4), 25.88 (C-23), 29.38 (C-7), 30.41 (C-5), 32.21 (C-19), 34.31 (C-8), 43.85 (C-2), 48.16 (C-3), 55.30 (C-15), 61.20 (C-20), 63.08 (C-6), 112.87 (C-18), 113.35 (C-12), 114.69 (C-14), 115.38 (C-10), 133.03 (C-13), 142.25 (C-9), 145.47 (C-16), 158.86 (C-11), 176.37 (C-1).

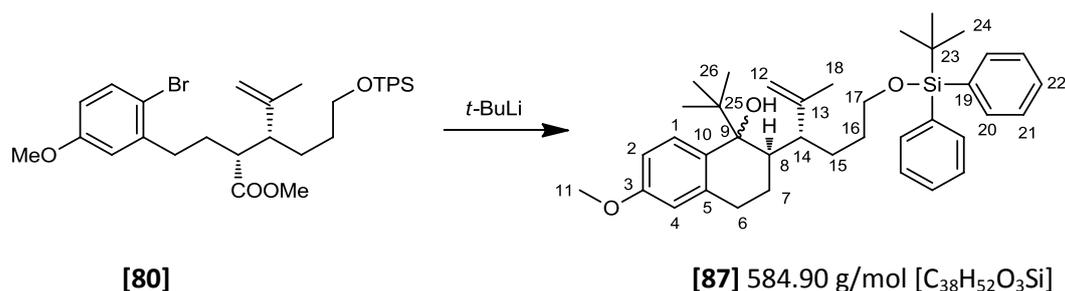
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 2935 (s), 2857 (s), 1661 (b), 1594 (w), 1572 (w), 1471 (s), 1383 (m), 1241 (s), 1164 (m), 1095 (s), 1003 (b), 893 (w), 834 (s), 809 (s), 774 (s) 731 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₂₆H₄₄NO₄²³NaBrSi berechnet: 564.2121 gefunden: 564.2105.

$[\alpha]_D = +6.4^\circ$ (c = 1.02, 22°C).

4.2.16. Cyclisierung des B-Rings des Steroids

4.2.16.1. (2R)-1-tert-Butyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-[(R)-6-tert-butylphenylsiloxy-2-methylhex-1-en-3-yl]-6-methoxynaphthalen-1-ol **87**



Der Ester **80** (49 mg, 0.077 mmol, 1.0 Äq.) wurde in THF (10 mL) gelöst und mit Hilfe des Kryostaten auf -80°C gekühlt, bevor *tert*-Butyllithium (1.7 M in Pentan, 0.08 mL, 0.136 mmol, 1.8 Äq.) langsam zugegeben wurde. Nach 1.5 Stunden Reaktionszeit wurde die Reaktion mit Hilfe von NH₄Cl-Lösung (ges.) gequench und aufgetaut. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (4x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (EE/PE 1:10) wurden 32 mg (0.055 mmol, 71.1 % d. Theo) des Alkohols **87** erhalten.

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

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 0.91 (s, 9H, H-24), 1.03 (s, 9H, H-26), 1.25-1.57 (m, 5H, H-7, H-15, H-16), 1.81 (s, 3H, H-18), 2.04-2.11 (m, 1H, H-7), 2.41 (m, 2H, H-8, H-14), 2.50 (s, 1H, O-H), 2.61 (m, 2H, H-6), 3.60 (m, 2H, H-17), 3.80 (s, 3H, H-11), 4.64 (s, 1H, H-12), 4.82 (s, 1H, H-12), 6.59 (d, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, $^4J_{HH} = 2.7$ Hz, 1H, H-4), 6.72 (dd, $^4J_{HH} = 2.7$ Hz, 1H, H-2), 7.32-7.43 (m, 6H, H-21, H-22), 7.48 (d, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, 1H, H-1), 7.62-7.65 (m, 4H, H-20).

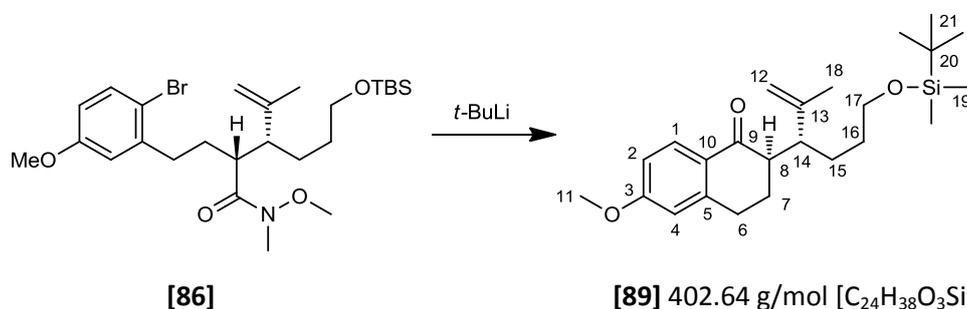
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC) δ [ppm]: 19.17 (C-23), 21.23 (C-18), 22.87 (C-7), 25.98 (C-15), 26.48 (C-24), 26.87 (C-26), 28.27 (C-6), 30.62 (C-16), 41.67 (C-25), 42.16 (C-8), 45.87 (C-14), 55.05 (C-11), 63.60 (C-17), 79.04 (C-9), 110.35 (C-2), 112.14 (C-4), 112.50 (C-12), 127.54 (C-21), 129.21 (C-1), 129.46 (C-22), 133.56 (C-10), 133.95 (C-19), 135.56 (C-20), 140.68 (C-5), 149.50 (C-13), 157.81 (C-3).

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 3538 (br), 3076 (w), 2936 (s), 2855 (s), 1608 (m), 1497 (s), 1472 (m), 1428 (m), 1258 (s), 1242 (m), 1111 (s), 1087 (s), 1031 (m), 1006 (s), 909 (s), 822 (s), 736 (s), 701 (s), 688 (s), 615 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{Si}^{23}\text{Na}$ berechnet: 607.3583, gefunden: 607.3579.

$[\alpha]_D = +15.1^\circ$ ($c = 1.38$, 23°C).

4.2.16.2. (*R*)-3,4-Dihydro-2-((*R*)-6-*tert*-butyldimethylsiloxy-2-methylhex-1-en-3-yl)-6-methoxynaphthalen-1(2*H*)-on **89**



Das Weinrebamid **86** (3.05 g, 5.621 mmol, 1 Äq.) wurde in THF (150 mL) gelöst, auf -78°C gekühlt und *tert*-Butyllithium (1.9 M in Pentan, 3.90 mL, 7.41 mmol, 1.3 Äq.) über einen Zeitraum von 30 Minuten zugetropft. Nach 3 Stunden Reaktionszeit wurde bei immer noch -78°C NH_4Cl -Lösung (ges.) zugegeben und schnell auf Raumtemperatur erwärmen lassen. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (4x), die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (EE/PE 1:20 bis 1:10) gereinigt, wonach 2.22 g (5.616 mmol, 100 % d. Theo.) des Tetralons **89** erhalten wurden. Das Produkt kristallisierte im Tiefkühler (-18°C) aus.

$R_f = 0.51$ (EE/PE 1:4) Seebach färbt schwach an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 0.01 (s, 6H, H-19), 0.87 (s, 9H, H-21), 1.34-1.59 (m, 4H, H-15, H-16), 1.75 (s, 3H, H-18), 1.93 (dtd, $^3J_{HH} = 4.4$ Hz, $^3J_{HH} = 10.2$ Hz, $^2J_{HH} = 10.3$ Hz, 1H, H-7), 2.11 (ddd, $^3J_{HH} = 4.5$ Hz, $^3J_{HH} = 10.0$ Hz, $^2J_{HH} = 14.3$ Hz, 1H, H-7), 2.49 (dt, $^3J_{HH} = 4.5$ Hz, $^3J_{HH} = 10.3$ Hz, 1H, H-8), 2.85 (m, 2H, H-6, H-14), 2.96 (td, $^3J_{HH} = 5.0$ Hz, $^2J_{HH} = 16.7$ Hz, 1H, H-6), 3.50-3.62 (m, 2H, H-17), 3.84

(s, 3H, H-11), 4.64 (s, 1H, H-12), 4.87 (s, 1H, H-12), 6.66 (d, $^4J_{HH} = 2.7$ Hz, 1H, H-4), 6.80 (dd, $^4J_{HH} = 2.5$ Hz, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, 1H, H-2), 7.97 (d, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, 1H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC) δ [ppm]: -5.31 (C-19), 18.27 (C-20), 21.65 (C-18), 23.87 (C-7), 24.85 (C-15), 25.92 (C-21), 28.63 (C-6), 31.09 (C-16), 44.00 (C-14), 49.99 (C-8), 55.33 (C-11), 63.16 (C-17), 111.80 (C-12), 112.31 (C-4), 112.98 (C-2), 126.54 (C-10), 129.87 (C-1), 145.57 (C-13), 146.17 (C-5), 163.20 (C-3), 198.21 (C-9).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 2962 (w), 2931 (s), 2856 (s), 1675 (s), 1600 (m), 1494 (s), 1462 (m), 1350 (m), 1270 (s), 1250 (s), 1098 (s), 1030 (w), 892 (m), 836 (s), 774 (s), 668 (w).

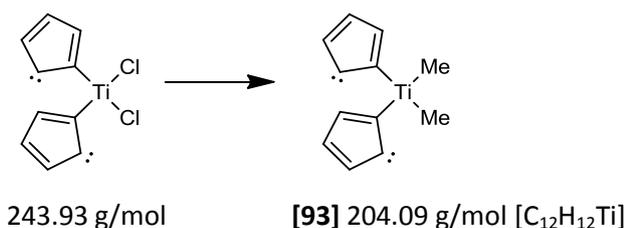
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}^{23}\text{Na}$ berechnet: 425.2488, gefunden: 425.2496.

$[\alpha]_D = -9.9^\circ$ ($c = 1.27$, 21°C).

Schmelzpunkt: 37°C

4.2.17. Derivatisierung des Tetralons

4.2.17.1. Herstellung des Petasis-Reagenzes **93**



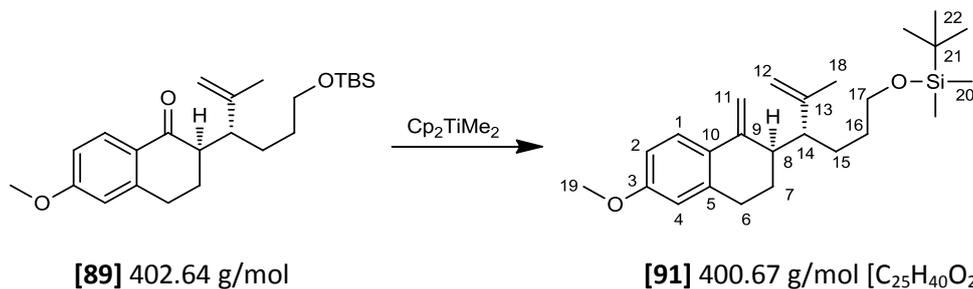
Im 250 mL Schlenkcolben wurde Titanocendichlorid (3.86 g, 15.5 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (100 mL) gelöst, auf -40°C gekühlt und tropfenweise Methyllithium (1.6 M in Diethylether, 21.6 mL, 34.6 mmol, 2.23 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde innerhalb von 80 Minuten auf ca. 0°C erwärmt. Dann wurde erneut auf -40°C gekühlt und durch vorsichtige Zugabe von Wasser (35 mL) gequencht. Die organische Phase wurde mit Wasser (2x) und mit NaCl-Lösung (ges., 1x) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisation aus Pentan konnte **93** als orangene Kristalle isoliert werden, die jedoch trotz Argonatmosphäre und Aufbewahrung bei -18°C zu einem braunen Pulver zerfielen.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ [ppm]: 0.07 (s, 6H, CH_3), 5.68 (s, 10H, Cp).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6) δ [ppm]: 46.10 (CH_3), 113.23 (Cp).

Literaturbekannte Substanz und Synthese: [138].

4.2.17.2. 1-tert-Butyldimethylsilyl-(R)-4-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-1-methylidennaphthalen-2-yl]-5-methylhex-5-en-1-ol **91**



Methylierung: Das Tetralon **89** (316 mg, 0.785 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Toluol (25 mL) gelöst und das Petasis-Reagenz (359 mg, 1.727 mmol, 2.2 Äq., schon nicht mehr orange) im Argon-Gegenstrom zugegeben. Die Reaktion wurde für 20 Stunden auf 65°C erwärmt. Zum Vervollständigen der Reaktion wurde nochmals Petasis-Reagenz zugegeben (98 mg, 0.471 mmol, 0.6 Äq.) und weitere 3 Stunden auf Reflux erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wurde mit Petrolether (40 mL) verdünnt, die Feststoffe abfiltriert und mit Petrolether gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel (EE/PE 1:20 bis 1:10) gereinigt. Auf diese Weise wurden 284 mg (0.709 mmol, 90.3 % d. Theo.) des Produkts **91** erhalten werden.

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

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 0.04 (s, 6H, H-19), 0.90 (s, 9H, H-21), 1.24-1.34 (m, 2H, H-15, H-16), 1.43-1.54 (m, 1H, H-16), 1.60 (d, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz 3H, H-18), 1.65-1.72 (m, 1H, H-15), 1.93 (m, 1H, H-7), 2.06-2.11 (m, 2H, H-7, H-14), 2.48 (dt, ³J_{HH} = 3.8 Hz, ³J_{HH} = 10.4 Hz, 1H, H-8), 2.71 (ddd, ³J_{HH} = 2.8 Hz, ³J_{HH} = 6.1 Hz, ²J_{HH} = 17.5 Hz, 1H, H-6), 2.88 (ddd, ³J_{HH} = 5.6 Hz, ³J_{HH} = 11.8 Hz, ²J_{HH} = 17.5 Hz, 1H, H-6), 3.58 (t, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 2H, H-17), 3.80 (s, 3H, H-19), 4.64 (d, ²J_{HH} = 2.2 Hz, 1H, H-12), 4.67 (dd, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, ²J_{HH} = 2.2 Hz, 1H, H-12), 4.64 (d, ²J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-11), 5.15 (d, ²J_{HH} = 1.3 Hz, 1H, H-11), 6.61 (d, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, 1H, H-4), 6.71 (dd, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H-2), 7.41 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H-1).

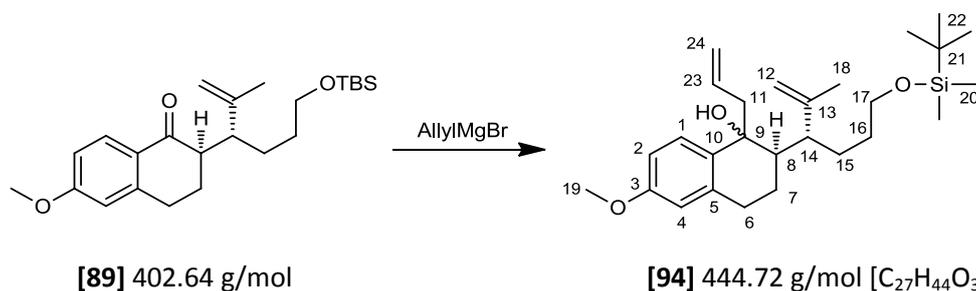
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: -5.26 (C-20), 18.32 (C-21), 18.62 (C-18), 25.12 (C-7), 25.26 (C-15), 25.71 (C-6), 25.96 (C-21), 30.93 (C-16), 44.32 (C-8), 46.22 (C-14), 55.14 (C-19), 63.05 (C-17), 106.89 (C-11), 112.40 (C-2), 112.55 (C-12), 112.82 (C-4), 126.75 (C-1), 127.97 (C-10), 137.50 (C-9), 145.82 (C-13), 146.86 (C-5), 158.87 (C-3).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3076 (w), 2928 (s), 2856 (s), 1606 (s), 1497 (s), 1463 (m), 1274 (m), 1255 (s), 1234 (s), 1099 (s), 878 (m), 836 (s), 775 (s), 668 (w).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₂₅H₄₁O₂Si berechnet: 401.2876, gefunden: 401.2872.

[α]_D = +108.5° (c = 1.00, 24°C).

4.2.17.3. (2R)-1-Allyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-((R)-6-tert-butyl-dimethylsiloxy-2-methylhex-1-en-3-yl)-6-methoxynaphthalen-1-ol **94**



Allylierung: Das Tetralon **89** (1.0 g, 2.484 mmol, 1.0 Äq.) wurde in THF (125 mL) gelöst und auf -78°C gekühlt. Allylmagnesiumchlorid (1.7 M in THF, 2.4 mL, 4.08 mmol, 1.6 Äq.) wurde innerhalb von 20 Minuten zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde innerhalb von 4 Stunden auf -20°C auftauen gelassen, danach wiederum auf -78°C gekühlt um die Reaktion mit NH₄Cl-Lösung (ges.) zu quenchen. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (4x), die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (EE/PE 1:20 bis 1:10) konnten 1.06 g (2.39 mmol, 96.3 % d. Theo.) des allylierten Tetralons **94** isoliert werden. Aus NOE-Experimenten wurde geschlossen, dass das Stereozentrum der Hydroxylgruppe nicht einheitlich konfiguriert ist.

R_f = 0.33 (EE/PE 1:10) Seebach.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 0.04 (s, 6H, H-20), 0.89 (s, 9H, H-22), 1.20-1.46 (m, 3H, H-15, H-16), 1.68-1.74 (m, 1H, H-16), 1.76 (s, 3H, H-18), 1.79-1.87 (m, 1H, H-7), 1.95-2.05 (m, 1H, H-7), 2.09 (m, 1H, H-8), 2.33 (ddd, ³J_{HH} = 3.4 Hz, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, H-14), 2.54 (t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 2H, H-11), 2.64 (td, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ²J_{HH} = 18.0 Hz, 1H, H-6), 2.78 (ddd, ³J_{HH} = 6.1 Hz, ³J_{HH} = 9.6 Hz, ²J_{HH} = 17.2 Hz, 1H, H-6), 3.02 (s, 1H, O-H), 3.57 (t, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 2H, H-17), 3.79 (s, 3H, H-19), 4.63 (s, 1H, H-12), 4.79 (s, 1H, H-12), 5.02 (d, ³J_{HH} = 17.0 Hz, 1H, H-24), 5.03 (d, ³J_{HH} = 10.5 Hz, 1H, H-24), 5.75 (dddd, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ³J_{HH} = 10.8 Hz, ³J_{HH} = 16.8 Hz, 1H, H-23), 6.58 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, H-4), 6.76 (dd, 1H, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H-2), 7.50 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H-1).

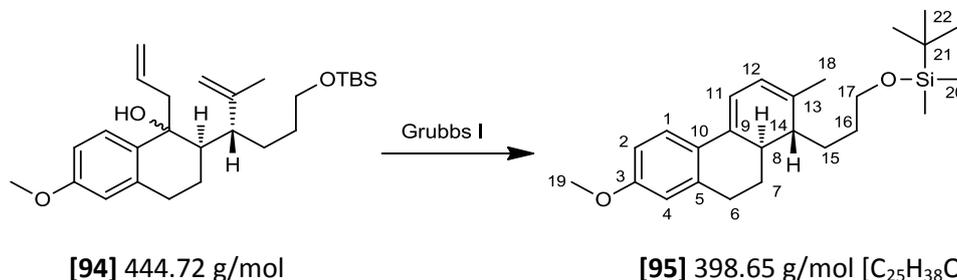
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: -5.29 (C-20), 18.30 (C-21), 19.17 (C-18), 21.29 (C-7), 25.54 (C-16), 25.94 (C-22), 26.39 (C-6), 30.33 (C-15), 41.70 (C-14), 44.74 (C-8), 48.35 (C-11), 55.05 (C-19), 63.04 (C-17), 76.42 (C-9), 112.12 (C-2), 112.63, 112.66 (C-4, C-12), 117.30 (C-24), 127.61 (C-1), 134.50 (C-23), 135.35 (C-10), 137.32 (C-5), 150.82 (C-13), 158.09 (C-3).

IR (ν̄ (cm⁻¹)): 3532 (b), 2954 (s), 2927 (s), 2856 (s), 1636 (w), 1608 (m), 1498 (s), 1472 (m), 1438 (w), 1254 (s), 1094 (b, s), 1040 (b, m), 1004 (m), 911 (m), 836 (s), 808 (m), 774 (s), 733 (m), 664 (w).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₂₇H₄₄O₃Si²³Na berechnet: 467.2957, gefunden: 467.2958.

[α]_D = + 56.8° (c = 1.05, 21°C).

4.2.18. Ringschlussmetathese

4.2.18.1. 1-tert-Butyldimethylsilyl-3-((1R,10aR)-1,9,10,10a-tetrahydro-7-methoxy-2-methylphenanthren-1-yl)propan-1-ol **95**

Das allylierte Tetralon **94** (240 mg, 0.539 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Dichlormethan (30 mL) gelöst und Grubbs I Katalysator (= Benzyliden bis(tricyclohexylphosphin)dichlorruthenium, 11 mg, 0.0135 mmol, 0.025 Äq.) im Argon- Gegenstrom zugegeben. Nach 22 Stunden Erhitzen unter Reflux wurde nochmals Grubbs I Katalysator (11 mg, 0.0135 mmol, 0.025 Äq.) zugegeben und weitere 24 Stunden refluxiert. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel (EE/PE 1:20) gereinigt. Auf diese Weise wurden 202 mg (0.507 mmol, 94.0 % d. Theo.) des Produkts **95** erhalten.

Oxidationsempfindlich (C-Ring Aromatisierung), nichtkristalliner Feststoff, erstarrt bei -18°C.

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

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 0.08 (s, 6H, H-20), 0.92 (s, 9H, H-22), 1.43-1.80 (m, 5H, H-7, H-15, H-16), 1.86 (s, 3H, H-18), 2.11 (m, 1H, H-7), 2.25 (br. d, ³J_{HH} = 15.8 Hz, 1H, H-14), 2.50 (br. t, ³J_{HH} = 14.1 Hz, 1H, H-8), 2.80 (dd, ³J_{HH} = 3.3 Hz, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 2H, H-6), 3.66 (m, 2H, H-17), 3.80 (s, 3H, H-19), 5.87 (d, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1H, H-12), 6.32 (dd, ⁴J_{HH} = 2.4 Hz, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 1H, H-11), 6.61 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, H-4), 6.73 (dd, 1H, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H-2), 7.57 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H-1).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: -5.31 (C-20), 18.33 (C-21), 21.11 (C-18), 24.91 (C-15), 25.95 (C-22), 28.06 (C-16), 29.01 (C-7), 30.93 (C-6), 38.63 (C-8), 43.19 (C-14), 55.19 (C-19), 63.56 (C-17), 112.77, 112.99 (C-2, C-4), 114.75 (C-11), 122.14 (C-12), 124.45 (C-1), 127.53 (C-10), 133.35 (C-9), 137.88 (C-13), 138.41 (C-5) 158.28 (C-3).

IR (ν̄ (cm⁻¹)): 3026 (w), 2929 (s), 2855 (s), 1607 (s), 1570 (w), 1495 (s), 1471 (m), 1443 (w), 1260 (m), 1251 (s), 1232 (s), 1096 (b, s), 1052 (w), 960 (m), 833 (s, b), 812 (s), 774 (s), 715 (w), 660 (w).

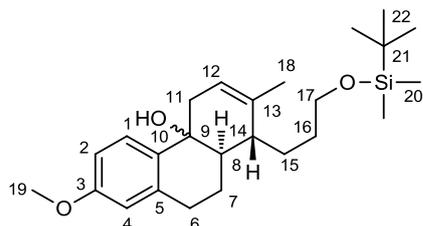
MS [FD, 5kV/8mA/min]: m/z (% RA): 396.267 (100) [M⁺-H₂], 397.268 (M⁺-H) 398.256 (9) [M⁺].

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₂₅H₃₉O₂Si berechnet: 399.2719, gefunden: 399.2716.

[α]_D = + 216.6° (c = 1.03, 26°C).

Schmelzpunkt: 35°C.

4.2.18.2. Zwischenprodukt der Metathesereaktion: (1R,10aR)-1-(3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)propyl)-7-methoxy-2-methyl-1,4,4a,9,10,10a-hexahydrophenanthren-4a-ol **96**



Farbloses Öl, elimierungsempfindlich.

[96] 416.67 g/mol [C₂₅H₄₀SiO₃]

R_f = 0.32 (EE/PE 1:4) Seebach.

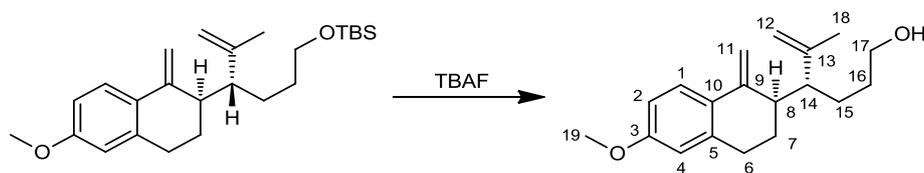
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 0.05 (s, 6H, H-20), 0.90 (s, 9H, H-22), 1.24-1.51 (m, 2H, H-16), 1.62-1.69 (m, 3H, H-7, H-14, H-15), 1.74 (s, 3H, H-18), 1.76 (m, 1H, H-15), 1.88 (m, 1H, H-7), 1.99 (m, 1H, O-H), 2.16 (br. s, 1H, H-8), 2.23 (ddd, ³J_{HH} = 3.1 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ³J_{HH} = 16.8 Hz, 1H, H-11), 2.74-2.89 (m, 3H, H-6, H-11), 3.61 (td, J_{HH} = 1.6 Hz, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 2H, H-17), 3.79 (s, 3H, H-19), 5.53 (dd, ³J_{HH} = 1.4 Hz, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H-12), 6.63 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, H-4), 6.79 (dd, 1H, ⁴J_{HH} = 2.8 Hz, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H-2), 7.47 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H-1).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: -5.31 (C-20), 18.32 (C-21), 21.42 (C-7), 21.86 (18), 23.80 (C-15), 25.93 (C-22), 27.44 (C-16), 30.59 (C-6), 38.55 (C-11), 40.41 (C-8), 41.92 (C-14), 55.18 (C-19), 63.43 (C-17), 69.00 (C-9), 112.74 (C-2), 113.06 (C-4), 120.81 (C-12), 127.41 (C-1), 133.40 (C-10), 136.76 (C-13), 138.33 (C-5) 158.64 (C-3).

MS [FD, 5kV/8mA/min]: m/z (% RA): 396.267 (100) [M⁺-H₂, -H₂O], 397.268 (M⁺ -H, -H₂O), 398.256 (9) [M⁺-H₂O], 414.188 (23) [M⁺ -H₂].

4.2.19. Abspalten der TBS-Gruppe

4.2.19.1. (R)-4-((R)-1,2,3,4-Tetrahydro-6-methoxy-1-methylidennaphthalen-2-yl)-5-methylhex-5-en-1-ol **97**



[91] 400.67 g/mol

[97] 286.41 g/mol [C₁₉H₂₆O₂]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift zum Spalten von Silylschutzgruppen in Kapitel 4.2.7 wurde der TBS-geschützte Alkohol **91** (541 mg, 1.35 mmol, 1.0 Äq.) in THF (50 mL) mit TBAF (1 M mit 5% H₂O, 2.97 mL, 2.97 mmol, 2.2 Äq.) und Essigsäure (99.8 %, 1 Tropfen) umgesetzt. Die Reaktion wurde 44 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (EE/PE 1:4) wurden 334 mg (1.166 mmol, 86.3 % d. Theo.) des gewünschten Alkohols **97** isoliert.

R_f = 0.25 (EE/PE 1:2) Seebach.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.29-1.38 (m, 2H, H-15, H-16), 1.48-1.57 (m, 1H, H-16), 1.60 (br. s, 3H, H-18), 1.64-1.69 (m, 1H, H-15), 1.93 (m, 1H, H-7), 2.06-2.13 (m, 2H, H-7, H-14), 2.48 (dt, ³J_{HH} = 3.8 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, 1H, H-8), 2.71 (ddd, ³J_{HH} = 3.0 Hz, ³J_{HH} = 6.2 Hz, ²J_{HH} = 17.5 Hz, 1H, H-6), 2.86 (ddd, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ³J_{HH} = 12.0 Hz, ²J_{HH} = 17.5 Hz, 1H, H-6), 3.58-3.63 (m, 2H, H-17), 3.78 (s, 3H, H-19), 4.33 (d, ²J_{HH} = 2.0 Hz, 1H, H-12), 4.68 (dd, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, ²J_{HH} = 2.1 Hz, 1H, H-12), 4.74 (br. s, 1H, H-11), 5.16 (d, ²J_{HH} = 1.3 Hz, 1H, H-11), 6.61 (d, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, 1H, H-4), 6.70 (dd, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H-2), 7.40 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H-1).

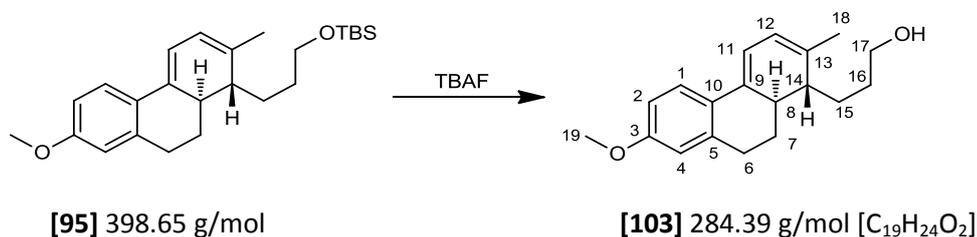
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 18.65 (C-18), 25.00 (C-7), 25.22 (C-15), 25.69 (C-6), 30.85 (C-16), 44.24 (C-8), 46.22 (C-14), 55.07 (C-19), 62.87 (C-17), 106.95 (C-11), 112.39 (C-2), 112.62 (C-12), 112.77 (C-4), 126.70 (C-1), 127.87 (C-10), 137.36 (C-5), 145.63 (C-13), 146.68 (C-9), 158.83 (C-3).

IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹): 3343 (br), 2927 (s), 2872 (m), 1644 (w), 1605 (s), 1496 (s), 1453 (m), 1373 (m), 1316 (m), 1272 (s), 1232 (s), 1153 (m), 1105 (m), 1062 (m), 1035 (s), 879 (s), 843 (s), 819 (s), 731 (s), 668 (w).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₉H₂₇O₂ berechnet: 287.2011, gefunden: 287.2008.

[α]_D = +120.5° (c = 1.00, 25.5°C).

4.2.19.2. 3-((1R,10aR)-1,9,10,10a-Tetrahydro-7-methoxy-2-methylphenanthren-1-yl)propan-1-ol **103**



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift zum Spalten von Silylschutzgruppen in Kapitel 4.2.7 wurde der TBS-geschützte Alkohol **95** (193 mg, 0.484 mmol, 1.0 Äq.) in THF (50 mL) mit TBAF (1 M mit 5% H₂O, 0.97 mL, 0.968 mmol, 2.0 Äq.) umgesetzt und die Reaktion 42 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (EE/PE 1:4 bis 1:2) wurden 110 mg (0.387 mmol, 80.0 % d. Theo.) des gewünschten Alkohols **103** isoliert.

R_f = 0.20 (EE/PE 1:2) Seebach.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.44-1.56 (m, 2H, H-7, H-16), 1.56-1.63 (m, 3H, H-15, H-16), 1.85 (s, 3H, H-18), 1.93 (br. s, 1H, H-O), 2.08 (m, 1H, H-7), 2.25 (br. d, ³J_{HH} = 15.5 Hz, 1H, H-14), 2.48 (br. dd, ³J_{HH} = 12.5 Hz, ³J_{HH} = 15.3 Hz, 1H, H-8), 2.79 (dd, ³J_{HH} = 3.1 Hz, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 2H, H-6), 3.67 (t, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2H, H-17), 3.79 (s, 3H, H-19), 5.87 (d, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1H, H-12), 6.29 (dd, ⁴J_{HH} = 2.4 Hz, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 1H, H-11), 6.60 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, H-4), 6.72 (dd, 1H, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H-2), 7.55 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H-1).

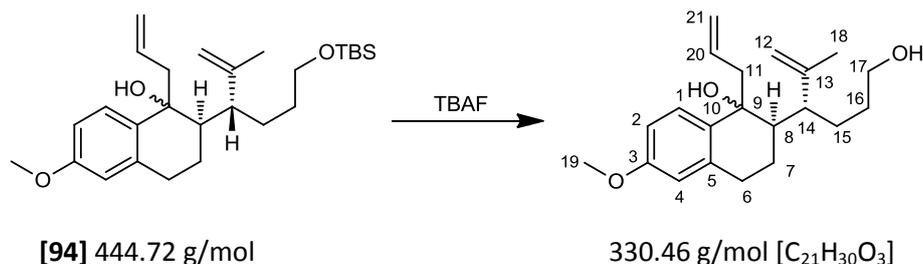
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 21.06 (C-18), 24.98 (C-15), 27.94 (C-16), 29.08 (C-7), 30.81 (C-6), 38.64 (C-8), 43.10 (C-14), 55.11 (C-19), 63.38 (C-17), 112.70, 112.89 (C-2, C-4), 114.65 (C-11), 122.17 (C-12), 124.38 (C-1), 127.42 (C-10), 133.28 (C-9), 137.24 (C-13), 138.24 (C-5) 158.18 (C-3).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3343 (br, s), 3027 (w), 2940 (s), 2834 (s), 1607 (s), 1570 (w), 1495 (s), 1465 (w), 1442 (m), 1269 (s), 1232 (s), 1160 (m), 1136 (w), 1050 (s, br), 1028 (s), 909 (s), 832 (m), 810 (s), 729 (s).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₉H₂₅O₂ berechnet: 285.1855, gefunden: 285.1847.

$[\alpha]_D^{25} = +278.2^\circ$ ($c = 1.01$, 25°C).

4.2.19.3. (2R)-1-Allyl-1,2,3,4-Tetrahydro-2-((R)-6-hydroxy-2-methylhex-1-en-3-yl)-6-methoxynaphthalen-1-ol



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift zum Spalten von Silylschutzgruppen in Kapitel 4.2.7 wurde der TBS-geschützte Alkohol **94** (130 mg, 0.293 mmol, 1.0 Äq.) in THF (15 mL) mit TBAF (1 M in THF mit 5% H₂O, 0.59 mL, 0.586 mmol, 2.0 Äq.) und einem Tropfen Essigsäure umgesetzt. Die Reaktion wurde 42 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (EE/PE 1:2) wurden 97 mg (0.293 mmol, 100 % d. Theo.) des gewünschten Alkohols isoliert.

R_f = 0.14 (EE/PE 1:2) Seebach.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ [ppm]: 1.20-1.46 (m, 3H, H-15, H-16), 1.27-1.39 (m, 2H, H-15, H-16), 1.44-1.51 (m, 1H, H-16), 1.69-1.75 (m, 2H, H-7, H-15), 1.75 (s, 3H, H-18), 1.85-1.99 (m, 2H, H-7, H-8), 2.31 (br. s, 1H, OH), 2.41 (ddd, ³J_{HH} = 2.9 Hz, ³J_{HH} = 5.4 Hz, ³J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, H-14), 2.59 (m, 1H, H-6), 2.62 (d, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-11), 2.71 (dt, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ²J_{HH} = 16.7 Hz, 1H, H-6), 3.14 (s, 1H, O-H), 3.57 (m, 2H, H-17), 3.76 (s, 3H, H-19), 4.67 (s, 1H, H-12), 4.78 (s, 1H, H-12), 4.96 (d, ³J_{HH} = 10.2 Hz, 1H, H-21), 4.98 (d, ³J_{HH} = 17.3 Hz, 1H, H-21), 5.52 (ddt, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 17.3 Hz, 1H, H-20), 6.55 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, H-4), 6.75 (dd, 1H, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H-2), 7.45 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ [ppm]: 20.06 (C-18), 21.01 (C-7), 24.59 (C-15), 28.01 (C-6), 29.84 (C-16), 42.31 (C-8), 43.82 (C-14), 47.05 (C-11), 55.03 (C-19), 62.14 (C-17), 76.02 (C-9), 111.89 (C-12), 112.37 (C-2), 112.59 (C-4), 117.60 (C-21), 127.92 (C-1), 134.35 (C-20), 134.56 (C-10), 138.01 (C-5), 149.66 (C-13), 158.10 (C-3).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3529 (m, s), 3532 (b, s), 2936 (s), 2879 (s), 1638 (w), 1608 (s), 1499 (s), 1440 (m), 1373 (w), 1323 (s), 1279 (m), 1255 (b, s), 1043 (b, m), 1000 (m), 912 (s), 888 (s), 819 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₂₁H₃₀O₃²³Na berechnet: 353.2093, gefunden: 353.2094.

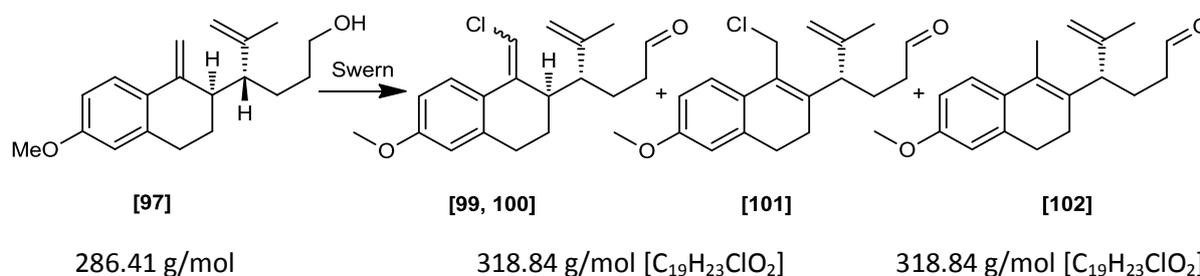
$[\alpha]_D^{25} = +32.0^\circ$ ($c = 1.00$, 23°C).

4.2.20. Oxidation des Alkohols

Allgemeine Synthesevorschrift für die Swern Oxidationen

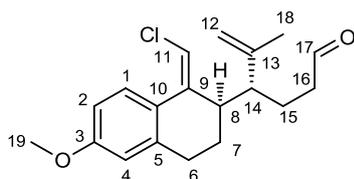
In einem Schlenkcolben wurde Oxalylchlorid (2.0 Äq.) in Dichlormethan (10 mL) gelöst und bei -78°C abs. Dimethylsulfoxid (2.05 Äq.) in Dichlormethan (1 mL) langsam zugetropft. Nach einer Stunde Reaktionszeit bei -78°C wurde der Alkohol (1.0 Äq.) in Dichlormethan (10 mL) über einen Zeitraum von 30 Minuten zugetropft. Die Reaktion wurde eine Stunde gerührt, bevor Triethylamin (9.0 Äq.) langsam zugetropft wurde. Die Reaktion wurde 2 Stunden bei -55°C bis -45°C gerührt. Danach wurde die organische Phase mit NaHCO_3 -Lösung (ges., 2x) und mit NaCl -Lösung (ges., 1x) gewaschen und 30 Minuten über NaSO_4 getrocknet. Die anschließende Reinigung des Rohprodukts erfolgte an Kieselgel. Synthese nach [141].

Swern-Oxidation von **97** mit 2 Äquivalenten Swern Reagenz:



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift wurde das Oxalylchlorid (0.18 mL, 262 mg, 2.067 mmol, 2.0 Äq.) in Dichlormethan (10 mL) mit abs. Dimethylsulfoxid (0.15 mL, 166 mg, 2.118 mmol, 2.05 Äq.) in Dichlormethan (1 mL) bei -78°C umgesetzt, bevor der Alkohol **97** (296 mg, 1.034 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (10 mL) zugegeben wurde. Nach einer Stunde erfolgte die Zugabe von Triethylamin (1.29 mL, 941 mg, 9.30 mmol, 9.0 Äq.). Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (EE/PE 1:10) gereinigt, wonach 6 mg (0.017 mmol, 1.7 % d. Theo.) des Aldehyds **99**, 70 mg (0.220 mmol, 21.2 % d. Theo.) des Aldehyds **100**, 48 mg (0.151 mmol, 14.6 % d. Theo.) des Aldehyds **101** und 54 mg (0.190 mmol, 18.4 % d. Theo.) des Aldehyds **102** erhalten wurden.

4.2.20.1. (*R*)-4-((*R,Z*)-1-(Chlormethyliden)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxynaphthalen-2-yl)-5-methylhex-5-enal **99**



[99] 318.84 g/mol $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClO}_2]$

$R_f = 0.50$ (EE/PE 1:2) Seebach.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, NOESY) δ [ppm]: 1.42-1.52 (m, 1H, H-15), 1.55 (s, 3H, H-18), 1.92-1.99 (m, 1H, H-15), 1.99-2.22 (m, 3H, H-7, H-8), 2.22-2.45 (m, 2H, H-16), 2.45 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 3.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, 1H, H-14), 2.76-2.92 (m, 2H, H-6), 3.81 (s, 3H, H-19), 4.24 (br. s, 1H, H-12), 4.72 (br. s, 1H, H-218)

12), 5.92 (s, 1H, H-11), 6.66 (d, $^4J_{HH} = 2.7$ Hz, 1H, H-4), 6.73 (dd, $^4J_{HH} = 2.7$ Hz, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, 1H, H-2), 7.82 (d, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, 1H, H-1), 9.73 (s, 1H, H-17).

NOE (zwischen H-11 und H-1): H-11 zu H-1: 0.2 %; H-1 zu H-11: 0.3 %.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 18.10 (C-18), 21.53 (C-5), 25.39, 25.53 (C-7, C-6), 42.02 (C-8), 44.95 (C-16), 46.25 (C-14), 55.12 (C-19), 109.16 (C-11), 111.12 (C-2), 113.07 (C-4), 114.31 (C-12), 123.81 (C-10), 130.81 (C-1), 138.91 (C-5), 139.33 (C-9), 144.11 (C-13), 158.93 (C-3), 202.23 (C-17).

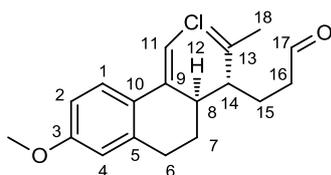
IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 3069 (w), 2929 (s), 2848 (m), 2722 (w), 1723 (s), 1606 (s), 1496 (s), 1463 (m), 1375 (w), 1276 (s), 1249 (s), 1163 (w), 1034 (s), 892 (s), 815 (s), 667(w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]: m/z (% RA): 318.541 (100) [M^+], 319.56 (14) [M^+].

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Cl}$ berechnet: 319.1465, gefunden: 319.1453.

$[\alpha]_D = +85.3^\circ$ ($c = 0.33$, 25.0°C).

4.2.20.2. (R)-4-((R,E)-1-(Chlormethyliden)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxynaphthalen-2-yl)-5-methylhex-5-enal **100**



[100] 318.84 g/mol [$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClO}_2$]

$R_f = 0.55$ (EE/PE 1:2) Seebach.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, NOESY) δ [ppm]: 1.57 (m, 1H, H-15), 1.67 (s, 3H, H-18), 1.85-1.94 (m, 1H, H-7), 1.94-2.02 (m, 1H, H-15), 2.12 (m, 2H, H-7, H-14), 2.28 (m, 1H, H-16), 2.39 (m, 1H, H-16), 2.73 (ddd, $^3J_{HH} = 2.5$ Hz, $^3J_{HH} = 6.1$ Hz, $^2J_{HH} = 17.5$ Hz, 1H, H-6), 2.91 (ddd, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, $^3J_{HH} = 11.9$ Hz, $^2J_{HH} = 17.7$ Hz, 1H, H-6), 3.22 (dt, $^3J_{HH} = 3.9$ Hz, $^2J_{HH} = 10.2$ Hz, 1H, H-8), 3.79 (s, 3H, H-19), 4.27 (br. s, 1H, H-12), 4.69 (br. s, 1H, H-12), 6.13 (s, 1H, H-11), 6.64 (d, $^4J_{HH} = 2.7$ Hz, 1H, H-4), 6.69 (dd, $^4J_{HH} = 2.7$ Hz, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 1H, H-2), 7.13 (d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 1H, H-1), 9.73 (s, 1H, H-17).

NOE (zwischen H-11 und H-1): H-11 zu H-1: 12.1 %; H-1 zu H-11: 11.3 %

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC) δ [ppm]: 18.95 (C-18), 21.32 (C-15), 24.49 (C-7), 25.21 (C-6), 37.59 (C-8), 41.85 (C-16), 45.22 (C-14), 55.13 (C-19), 111.10 (C-11), 112.55 (C-2), 113.10 (C-4), 113.54 (C-12), 126.33 (C-1), 126.82 (C-10), 137.37 (C-5), 142.01 (C-9), 144.32 (C-13), 159.16 (C-3), 202.28 (C-17).

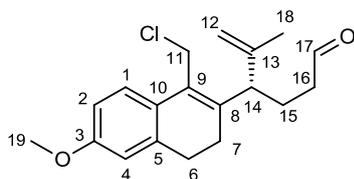
IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 3072 (w), 2941 (s), 2835 (m), 2720 (w), 1721 (s), 1604 (s), 1567 (m), 1496 (s), 1454 (m), 1321 (m), 1278 (s), 1254 (s), 1236 (s), 1159 (w), 1129 (m), 1036 (s), 893 (s), 792 (s), 733(w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]: m/z (% RA): 318.541 (100) [M^+], 319.56 (14) [M^+].

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Cl}$ berechnet: 319.1465, gefunden: 319.1480.

$[\alpha]_D = +164.8^\circ$ ($c = 1.02$, 24.0°C).

4.2.20.3. (S)-4-(4-(Chlormethyl)-1,2-dihydro-7-methoxynaphthalen-3-yl)-5-methylhex-5-enal 101



[101] 318.84 g/mol [C₁₉H₂₃ClO₂]

R_f = 0.55 (EE/PE 1:2) Seebach.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.73 (s, 3H, H-18), 1.80-1.89 (m, 1H, H-15), 2.03-2.17 (m, 3H, H-7, H-15), 2.40-2.60 (m, 2H, H-16), 2.64 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 2H, H-6), 3.38 (dd, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ³J_{HH} = 9.8 Hz, 1H, H-14), 3.81 (s, 3H, H-19), 4.52 (d, ²J_{HH} = 11.7 Hz, 1H, H-11), 4.62 (d, ²J_{HH} = 11.7 Hz, 1H, H-11), 4.89 (br. s, 1H, H-12), 4.98 (br. s, 1H, H-12), 6.70 (d, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, 1H, H-4), 6.80 (dd, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 1H, H-2), 7.43 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 1H, H-1), 9.78 (s, 1H, H-17).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 22.03 (C-15), 22.98, 23.12 (C-7, C-18), 28.51 (C-6), 40.18 (C-11), 42.03 (C-16), 46.82 (C-14), 55.24 (C-19), 111.26, 111.31 (C-2, C-12), 113.38 (C-4), 124.40 (C-1), 126.90 (C-10), 129.18 (C-9), 137.62 (C-5), 140.41 (C-8), 145.17 (C-13), 158.50 (C-3), 202.01 (C-17).

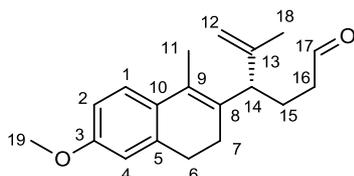
IR (ν̄ (cm⁻¹)): 3083 (w), 2939 (s), 2830 (s), 2723 (m), 1720 (s), 1608 (s), 1570 (m), 1500 (s), 1458 (s), 1432 (m), 1304 (m), 1282 (m), 1253 (s), 1192 (m), 1153 (m), 1131 (m), 1070 (m), 1038 (s), 897 (s), 813 (s), 730 (s), 676 (m).

MS [FD, 5kV/8mA/min]: m/z (% RA): 318.541 (100) [M⁺], 319.56 (14) [M⁺].

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₉H₂₄O₂Cl berechnet: 319.1465, gefunden: 319.1453.

[α]_D = -188.8° (c = 1.03, 25.0°C).

4.2.20.4. (S)-4-(1,2-Dihydro-7-methoxy-4-methylnaphthalen-3-yl)-5-methylhex-5-enal 102



[102] 284.39 g/mol [C₁₉H₂₄O₂]

R_f = 0.61 (EE/PE 1:2) Seebach.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.70 (br. s, 3H, H-18), 1.79-1.88 (m, 1H, H-15), 1.94-2.05 (m, 3H, H-7, H-15), 2.08 (s, 3H, H-11), 2.42 (td, ³J_{HH} = 1.3 Hz, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 1H, H-16), 2.63 (m, 2H, H-6), 3.36 (dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, 1H, H-14), 3.81 (s, 3H, H-19), 4.84 (br. s, 1H, H-12), 4.92 (br. s, 1H, H-12), 6.70 (d, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, 1H, H-4), 6.75 (dd, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-2), 7.23 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-1), 9.75 (s, 1H, H-17).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 14.49 (C-11), 22.44, 22.54 (C-7, C-15), 22.81 (C-18), 29.17 (C-6), 42.04 (C-16), 46.71 (C-14), 55.22 (C-19), 110.12 (C-12), 110.90 (C-2), 113.05 (C-4), 124.39 (C-1), 127.88 (C-9), 130.13 (C-10), 132.90 (C-8), 137.73 (C-5), 146.56 (C-13), 157.97 (C-3), 202.41 (C-17).

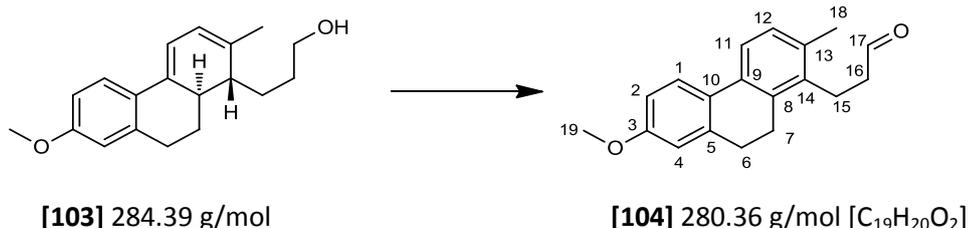
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3080 (w), 2929 (s), 2831 (m), 2724 (w), 1723 (s), 1606 (s), 1571 (m), 1497 (s), 1450 (m), 1277 (m), 1251 (s), 1163 (w), 1069 (m), 1034 (s), 890 (s), 808 (s), 732(m).

MS [FD, 5kV/8mA/min]: m/z (% RA): 284.589 (100) [M⁺], 285.586 (15) [M⁺].

$[\alpha]_D = -142.9^\circ$ ($c = 1.00$, 25.5°C).

Swern-Oxidation von **103** mit 2 Äquivalenten Swern Reagenz:

4.2.20.5. 3-(9,10-Dihydro-2-methoxy-7-methylphenanthren-8-yl)propanal **104**



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift wurde das Oxalylchlorid (0.065 mL, 96 mg, 0.769 mmol, 2.0 Äq.) in Dichlormethan (10 mL) mit abs. Dimethylsulfoxid (0.055 mL, 61 mg, 0.780 mmol, 2.05 Äq.) in Dichlormethan (1 mL) bei -78°C umgesetzt, bevor der Alkohol **103** (108 mg, 0.380 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (10 mL) zugegeben wurde. Anschließend wurde Triethylamin (0.474 mL, 346 mg, 3.42 mmol, 9.0 Äq.) zugegeben. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (EE/PE 1:10) gereinigt, wonach 72 mg (0.257 mmol, 67.6 % d. Theo.) des aromatisierten Aldehyds **104** erhalten wurden.

$R_f = 0.46$ (EE/PE 1:2) Seebach.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ [ppm]: 2.37 (s, 3H, H-18), 2.64 (t, ³ $J_{HH} = 3.8$ Hz, 2H, H-15), 2.83 (s, 4H, H-6, H-7), 3.06 (t, ³ $J_{HH} = 8.1$ Hz, 2H, H-16), 3.85 (s, 3H, H-19), 6.80 (d, ⁴ $J_{HH} = 2.7$ Hz, 1H, H-4), 6.86 (dd, ⁴ $J_{HH} = 2.7$ Hz, ³ $J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H-2), 7.13 (d, ³ $J_{HH} = 7.9$ Hz, 1H, H-12), 7.52 (d, ³ $J_{HH} = 7.9$ Hz, 1H, H-11), 7.65 (d, ³ $J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H-1), 9.88 (s, 1H, H-17).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ [ppm]: 20.01 (C-18), 21.60 (C-15), 24.89, 29.32 (C-6, C-7), 43.40 (C-16), 55.19 (C-19), 112.32 (C-2), 112.89 (C-4), 121.52 (C-11), 124.96 (C-1), 127.75 (C-10), 128.71 (C-12), 132.86 (C-9), 134.47, 134.56 (C-8, C-13), 135.77 (C-14), 138.22 (C-5), 158.74 (C-3), 201.40 (C-17).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 2958 (s), 2833 (s), 2722 (m), 1719 (s), 1608 (s), 1504 (s), 1471 (s), 1387 (w), 1314 (m), 1274 (s), 1139 (m), 1084 (m), 1037 (s), 866 (w), 809 (s), 739 (w).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₉H₂₀O₂²³Na berechnet: 303.1361, gefunden: 303.1362.

$[\alpha]_D = -2.7^\circ$ ($c = 1.04$, 25 °C).

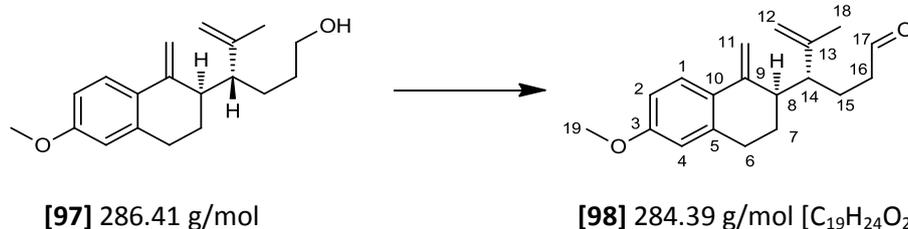
Allgemeine Vorschrift für die Oxidation nach Ley mit TPAP/NMO:

In einem Schlenkkolben wurde Molsieb 3Å (1/4 Teelöffel, Körnchen) vorgelegt und der Kolben im Vakuum ausgeheizt und mit Argon belüftet. Der Alkohol (1 Äq.) wurde an der Ölpumpe getrocknet, in Dichlormethan (5 mL) gelöst und die Lösung unter Zuhilfenahme weiterer 5 mL Dichlormethan in den Schlenkkolben transferiert. Anschließend wurde *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (= NMO, 1.8 Äq.) im

Argon-Gegenstrom zugegeben und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, um die Lösung nochmal zu trocknen. Diese Vorsichtsmaßnahme wurde ergriffen, da es sich bei dem NMO um eine ältere Charge handelt, die eventuell unerwünschtes Hydratwasser enthält. Nach der Zugabe von Tetrapropylammoniumperruthenat (= TPAP, 0.05 Äq.) wurde die Reaktion 1-2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Molsieb abfiltriert und die Lösung mit Dichlormethan und Na₂S₂O₃-Lösung (ges.) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert und die gesammelten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (ges.) gewaschen. Die NaCl-Phase wurde wiederum mit Dichlormethan (3x) extrahiert und die gesammelten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Synthese nach [142].

4.2.20.6. (R)-4-((R)-1,2,3,4-Tetrahydro-6-methoxy-1-methylnaphthalen-2-yl)-5-methylhex-5-enal **98**



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift für die TPAP-Oxidation wurde der Alkohol **97** (235 mg, 0.827 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (15 mL) mit NMO (175 mg, 1.489 mmol, 1.8 Äq.) und TPAP (14.5 mg, 0.0414 mmol, 0.05 Äq.) eine Stunde bei Raumtemperatur umgesetzt. Da über die Dünnschichtchromatografie noch Edukt nachgewiesen werden konnte, wurde nochmal NMO (20 mg, 0.171 mmol, 0.2 Äq.) und eine Spatelspitze TPAP zugegeben. Nach Aufreinigung des Rohprodukts an Kieselgel (EE/PE 1:4) konnten 138 mg (0.490 mmol, 59.2 % d. Theo.) des gewünschten Aldehyds **98** isoliert werden. Der Aldehyd kann bei -20 °C zur Kristallisation gebracht werden.

R_f = 0.67 (EE/PE 1:2) Seebach.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 1.52 (dddd, ⁴J_{HH} = 5.3 Hz, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 12.2 Hz, ³J_{HH} = 13.8 Hz, 1H, H-15), 1.59 (br. s, 3H, H-18), 1.91-2.15 (m, 4H, H-7, H-14, H-15), 2.26-2.35 (m, 1H, H-16), 2.41 (dddd, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 17.9 Hz, 1H, H-16), 2.51 (dt, ³J_{HH} = 3.8 Hz, ³J_{HH} = 10.4 Hz, 1H, H-8), 2.74 (ddd, ³J_{HH} = 2.6 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ²J_{HH} = 17.4 Hz, 1H, H-6), 2.91 (ddd, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ³J_{HH} = 12.1 Hz, ²J_{HH} = 17.6 Hz, 1H, H-6), 3.79 (s, 3H, H-19), 4.33 (d, ²J_{HH} = 1.9 Hz, 1H, H-12), 4.71 (m, 1H, H-12), 4.75 (br. s, 1H, H-11), 5.16 (d, ²J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-11), 6.61 (d, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, 1H, H-4), 6.70 (dd, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H-2), 7.39 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H-1), 9.75 (t, ³J_{HH} = 1.3 Hz, 1H, H-17).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 18.66 (C-18), 21.49 (C-15), 25.06 (C-7), 25.60 (C-6), 42.24 (C-16), 44.20 (C-8), 45.93 (C-14), 55.15 (C-19), 107.20 (C-11), 112.56 (C-2), 112.79 (C-4), 113.53 (C-12), 126.74 (C-1), 127.67 (C-10), 137.22 (C-5), 144.94 (C-13), 146.45 (C-9), 158.95 (C-3), 202.51 (C-17).

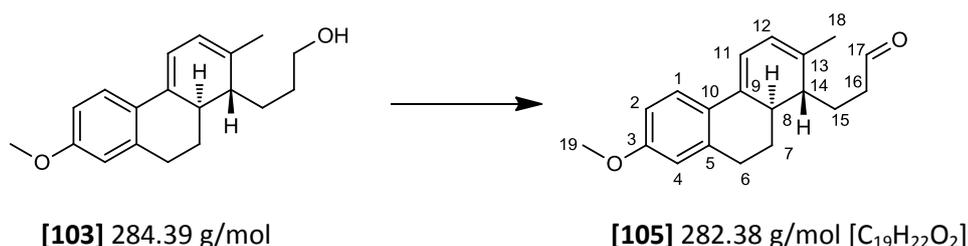
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3074 (w), 2930 (s), 2835 (w), 2721 (m), 1721 (s), 1605 (s), 1496 (s), 1454 (m), 1315 (w), 1273 (s), 1233 (s), 1161 (w), 1102 (w), 1134 (s), 883 (s, br), 821 (s), 730 (w).

MS [ESI-HRMS] Hoचाуflösung: C₁₉H₂₅O₂ berechnet: 285.1855, gefunden: 285.1859.

[α]_D²⁰ = +138.9° (c = 1.05, 23.5°C).

Schmelzpunkt: 60 °C.

4.2.20.7. 3-((1R,10aR)-7-Methoxy-2-methyl-1,9,10,10a-tetrahydrophenanthren-1-yl)propanal **105**



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift für die TPAP-Oxidation wurde der Alkohol **103** (173 mg, 0.605 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (15 mL) mit NMO (128 mg, 1.089 mmol, 1.8 Äq.) und TPAP (10.6 mg, 0.0302 mmol, 0.05 Äq.) eine Stunde bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Aufreinigung des Rohprodukts an Kieselgel (EE/PE 1:4) konnten 135 mg (0.474 mmol, 78.4 % d. Theo.) des gewünschten Aldehyds **105** isoliert werden.

R_f = 0.59 (EE/PE 1:2) Seebach.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, COSY) δ [ppm]: 1.56 (m, 1H, H-7), 1.82 (s, 3H, H-18), 1.95 (ddd, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ²J_{HH} = 14.7 Hz, 1H, H-15), 2.03 (m, 1H, H-7), 2.11 (ddt, ³J_{HH} = 4.1 Hz, ³J_{HH} = 10.9 Hz, ²J_{HH} = 14.8 Hz, 1H, H-15), 2.36 (m, 1H, H-14), 2.38 (m, 1H, H-8), 2.44 (m, 1H, H-16), 2.57 (br. dd, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ³J_{HH} = 10.9 Hz, ²J_{HH} = 17.6 Hz, 1H, H-16), 2.81 (m, 2H, H-6), 3.79 (s, 3H, H-19), 5.89 (br. d, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 1H, H-12), 6.27 (br. d, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1H, H-11), 6.60 (d, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, 1H, H-4), 6.73 (dd, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 1H, H-2), 7.54 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 1H, H-1), 9.84 (s, 1H, H-17).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, HSQC) δ [ppm]: 21.11 (C-18), 21.35 (C-15), 29.50 (C-7), 30.76 (C-6), 38.81 (C-8), 39.62 (C-16), 42.76 (C-14), 55.20 (C-19), 112.84 (C-2), 112.97 (C-4), 114.61 (C-11), 122.80 (C-12), 124.53 (C-1), 127.36 (C-10), 133.34 (C-5), 135.58 (C-13), 138.18 (C-9), 158.41 (C-3), 202.28 (C-17).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 2931 (s), 2834 (s), 2722 (w), 1720 (s), 1606 (s), 1496 (s), 1466 (m), 1443 (m), 1270 (m), 1233 (s), 1162 (m), 1047 (s), 834 (m), 812 (s).

MS [FD, 5kV/8mA/min]: m/z (% RA): 280.252 (100) [M⁺-H₂], 282.245 (5) [M⁺].

MS [ESI-HRMS] Hoचाуflösung: C₁₉H₂₂O₂²³Na berechnet: 305.1517, gefunden: 305.1515.

[α]_D²⁰ = +220.0° (c = 0.96, 27 °C).

4.2.21. Radikalische Cyclisierung mit Samariumdiiodid

Herstellung des Samariumdiiodids nach Kagan:

Das 1,2-Diodethan (10 g) wurde von Iod gereinigt, indem es in Diethylether (200 mL) gelöst und die organische Phase mit Na₂S₂O₃-Lösung (ges., 5x) und mit NaCl-Lösung (ges., 1x) gewaschen wurde. Nach Trocknen der organischen Phase (Na₂SO₄) und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das 1,2-Diodethan im Hochvakuum getrocknet. Das Samarium (1.65 g, 11.0 mmol) und das 1,2-Diodethan (1.55 g, 5.5 mmol) wurden an der Luft abgewogen und in einem ausgeheizten, mit Argon gefüllten 100 mL-Schlenkcolben mit Magnetrührfisch gegeben. Der Reaktionskolben wurde dreimal evakuiert und mit Argon gefüllt, bevor Tetrahydrofuran (55 mL) zugegeben wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur gerührt und zum Entfernen des entstehenden Ethens dreimal auf 300 mbar evakuiert und anschließend mit Argon gefüllt. Nach Rühren der Reaktion über Nacht bei Raumtemperatur wurde 30 Minuten vor Gebrauch des tiefblauen Reagenzes das Rühren eingestellt.

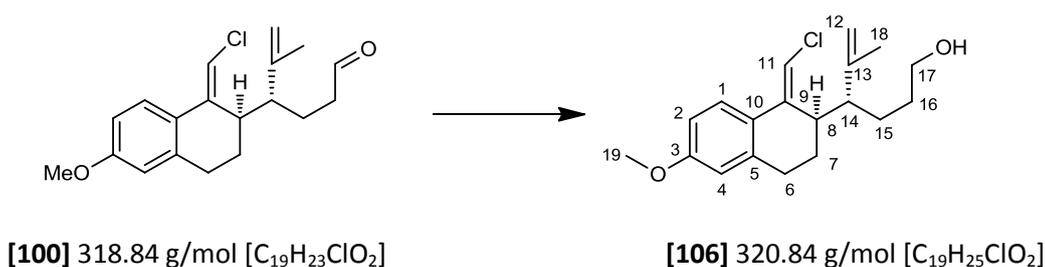
Literaturbekannte Synthese und Substanz: [150].

Allgemeine Arbeitsvorschrift zum Cyclisieren mit Samariumdiiodid

Der Aldehyd (1 Äq.) wurde im angegebenen Lösungsmittel gelöst und in 3 Zyklen entgast: Dazu wurde die Lösung in flüssigem Stickstoff eingefroren, mit Ölpumpenvakuum evakuiert und anschließend vorsichtig aufgetaut. Nun wird der Unterdruck mit Argon ausgeglichen und ein neuer Zyklus begonnen. Zu der entgasten Lösung wird die blaue Samariumdiiodid-Lösung über einen Zeitraum von 30-45 Minuten bei angegebener Temperatur zugetropft. Die blauen Tropfen entfärben sich sofort nach dem Eintropfen. Es wurde solange zu getropft bis die Lösung mehrere Minuten zum Entfärben benötigt und über Dünnschichtchromatografie kein Edukt mehr festgestellt werden konnte. Nach der Zugabe wurde die Reaktion eine weitere Stunde bei der angegebenen Temperatur gerührt. Für die Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit Dichlormethan (30 mL) und Salzsäure (1N, 30 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Nach Trocken (MgSO₄) und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, wurde das Rohprodukt an Kieselgel gereinigt.

Umsetzung von Aldehyd 100 mit Samariumdiiodid ohne HMPA

4.2.21.1. (R)-4-((R,E)-1-(Chlormethylen)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxynaphthalen-2-yl)-5-methylhex-5-enol



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift zum Cyclisieren mit Samariumdiodid wurde der Aldehyd **1** (9.6 mg, 0.03011 mmol) in THF (10 mL) und Wasser (0.5 mL) gelöst und in 3 Zyklen entgast. Anschließend wurde die Samariumdiodid-Lösung über einen Zeitraum von 30 Minuten bei Raumtemperatur zugetropft und eine weitere Stunde gerührt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (EE/PE 1:4) gereinigt, wobei 4 mg (0.0125 mmol, 41.4 % d. Theo.) des Alkohols **1** isoliert wurden.

$R_f = 0.44$ (EE/PE 1:2) Seebach.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , COSY) δ [ppm]: 1.29-1.35 (m, 1H, H-16), 1.36-1.42 (m, 1H, H-5), 1.48-1.55 (m, 1H, H-16), 1.62-1.67 (m, 1H, H-15), 1.69 (s, 3H, H-18), 1.87 (dddd, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 11.9$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ Hz, 1H, H-7), 2.08 (m, 1H, H-7), 2.12 (td, $^3J_{\text{HH}} = 2.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, 1H, H-14), 2.71 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, 1H, H-6), 2.85 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 17.6$ Hz, 1H, H-6), 3.19 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 3.9$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, 1H, H-8), 3.60 (m, 2H, H-17), 3.79 (s, 3H, H-19), 4.26 (br. s, 1H, H-12), 4.66 (br. s, 1H, H-12), 6.13 (s, 1H, H-11), 6.63 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, 1H, H-4), 6.69 (dd, $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, 1H, H-2), 7.15 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, 1H, H-1).

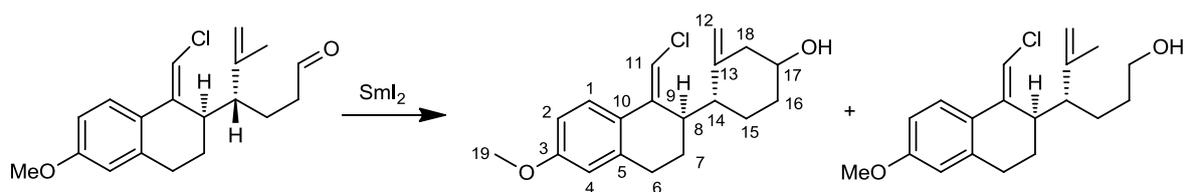
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC) δ [ppm]: 18.98 (C-18), 24.50 (C-7), 25.11 (C-15), 25.35 (C-6), 30.62 (C-16), 37.71 (C-8), 45.56 (C-14), 55.19 (C-19), 62.98 (C-17), 111.08 (C-11), 112.45 (C-2), 112.77 (C-12), 113.14 (C-4), 126.40 (C-1), 127.10 (C-10), 137.49 (C-5), 142.31 (C-9), 145.19 (C-13), 159.12 (C-3).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 3368 (br, OH), 2921 (s), 2851 (s), 1739 (s), 1643 (s), 1533 (w), 1464 (s), 1377 (m), 1260 (m), 1168 (m), 1076 (s), 1036 (s), 967 (w), 803 (w), 720 (w).

MS [ESI]: m/z (% BPI): 320.28 (76) [M]. (HRMS nicht möglich)

$[\alpha]_D^{25} = +13.8^\circ$ ($c = 0.27$, 24.5°C).

Umsetzung von Aldehyd **100** mit Samariumdiodid unter Zusatz von HMPA



[100] 318.84 g/mol

[107] 318.84 g/mol [$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClO}_2$]

[106] 320.84 g/mol [$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClO}_2$]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift zum Cyclisieren mit Samariumdiodid wurde der Aldehyd **100** (10.9 mg, 0.0342 mmol) in THF (2 mL) und HMPA (0.25 mL) gelöst und in 3 Zyklen entgast. Anschließend wurde die blaue Samariumdiodid-Lösung über einen Zeitraum von einer halben Stunde bei Raumtemperatur zugetropft. Die Reaktion wurde eine Stunde gerührt, das Rohprodukt an Kieselgel (EE/PE 1:4) gereinigt und die Hauptfraktion nochmal über präparative HPLC gereinigt (Nucleosil 50-5, ID=32x238 mm, EE/Hex1:4, 50 mL/min, 52 bar), wobei drei Verbindungen isoliert wurden: 1.3 mg (0.0041 mmol, 11.8 % d. Theo.) des Alkohols **106**, 1.0 mg (0.0031 mmol, 9.2 % d. Theo.) des Ringschlussprodukts **107** und mindestens eine weitere unbekannte Substanz.

4.2.21.2. (4R)-4-((R,E)-1-(Chloromethylen)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-methylcyclohexanol

R_f = 0.23 (EE/PE 1:2) Seebach.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.65-1.68 (m, 1H, H-16), 1.71-1.75 (m, 1H, H-15), 1.79-1.84 (m, 2H, H-15, H-16), 1.92 (m, 1H, H-7), 2.10 (m, 1H, H-7), 2.18 (d, ³J_{HH} = 14.1 Hz, 1H, H-18), 2.27 (d, ³J_{HH} = 11.0 Hz, 1H, H-14), 2.76 (dd, ³J_{HH} = 5.6 Hz, ²J_{HH} = 17.0 Hz, 1H, H-6), 2.84-2.90 (m, 2H, H-6, H-18), 3.49 (dt, ³J_{HH} = 3.6 Hz, ²J_{HH} = 11.0 Hz, 1H, H-8), 3.79 (s, 3H, H-19), 4.10 (br. s, 1H, H-17), 4.35 (br. s, 1H, H-12), 4.65 (br. s, 1H, H-12), 6.18 (s, 1H, H-11), 6.64 (d, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, 1H, H-4), 6.70 (dd, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 1H, H-2), 7.17 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 1H, H-1).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, HSQC) δ[ppm]: 22.33 (C-18), 24.40 (C-7), 24.98 (C-6), 28.13 (C-16), 33.49 (C-8), 39.97 (C-18), 41.17 (C-14), 55.21 (C-19), 67.56 (C-17), 111.14 (C-11), 112.58 (C-2, C-12), 113.21 (C-4), 126.43 (C-1), 126.47 (C-10), 137.13 (C-5), 141.80 (C-9), 145.08 (C-13), 159.21 (C-3).

IR (ν̄ (cm⁻¹)): 3427 (br, OH), 2927 (s), 2850 (s), 1702 (s), 1606 (s), 1498 (s), 1465 (m), 1280 (m), 1255 (s), 1161 (w), 1038 (s), 895 (s), 793 (s), 668 (w).

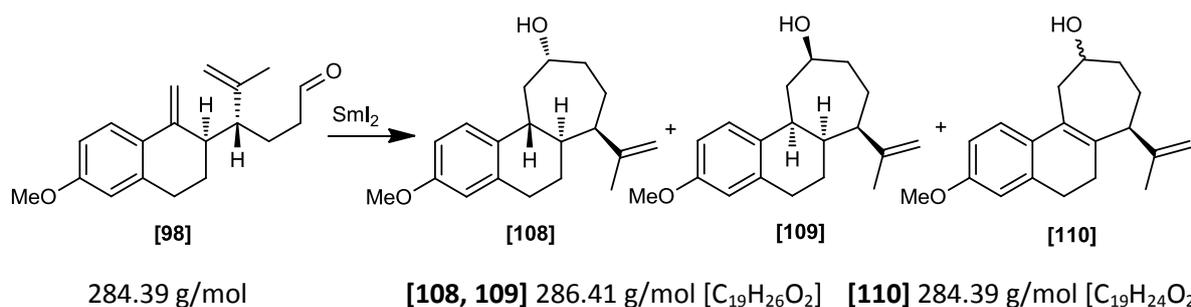
MS [FD, 5kV/8mA/min]: m/z (% RA): 318.414 (100) [M⁺].

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₉H₂₃O₂²³NaCl berechnet: 341.1284, gefunden: 341.1279.

[α]_D = +70.1° (c = 0.08, 23.5°C).

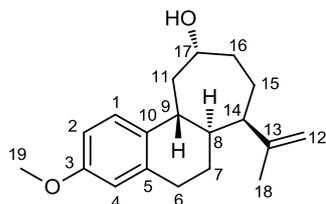
Die analytischen Daten von **106** sind in Kapitel 4.2.21.1 angegeben.

Umsetzung von Aldehyd **98** mit Samariumdiodid mit HMPA



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift zum Cyclisieren mit Samariumdiodid wurde der Aldehyd **98** (25 mg, 0.0879 mmol) in THF (4 mL) und HMPA (0.2 mL) gelöst und in 3 Zyklen entgast. Anschließend wurde die Lösung auf 0°C gekühlt und die Samariumdiodid-Lösung über einen Zeitraum von einer halben Stunde zugetropft. Die Reaktion wurde eine Stunde gerührt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (EE/PE 1:4) und die Hauptfraktion nochmal über präparative HPLC (1: Nucleosil 50-5, ID=32x238 mm, EE/Hex 15:85, 48 mL/min, 48 bar) gereinigt. Hierbei wurden 1.0 mg (3.49 μmol, 4.0 % d. Theo.) des Ringschlussprodukts **108** und 4.8 mg (16.8 μmol, 19.1 % d. Theo.) einer Mischfraktion von **109** und **110** erhalten werden. Diese konnten über präparative HPLC (2: Nucleosil 50-5, ID=32x238 mm, 2-Propanol/Hex 1:99, 40 mL/min, 39 bar) angetrennt werden, so dass saubere Fraktionen für die Analytik erhalten wurden.

4.2.21.3. (6aR,7R,10R,11aR)-3-Methoxy-7-(prop-1-en-2-yl)-6,6a,7,8,9,10,11,11a-octahydro-5H-cyclohepta[a]naphthalen-10-ol 108



[108] 286.41 g/mol [C₁₉H₂₆O₂]

R_f = 0.38 (EE/PE 1:2) Seebach.

HPLC: k = 9.7, RT = 15 min.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY) δ[ppm]: 1.27-1.32 (m, 1H, H-7), 1.52-1.55 (m, 1H, H-15), 1.61 (ddd, ³J_{HH} = 3.6 Hz, ³J_{HH} = 11.7 Hz, ²J_{HH} = 14.9 Hz, 1H, H-11), 1.70 (ddd, ³J_{HH} = 3.6 Hz, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ²J_{HH} = 12.9 Hz, 1H, H-7), 1.78 (br. t, ³J_{HH} = 13.5 Hz, 1H, H-16), 1.86 (ddd, ³J_{HH} = 4.5 Hz, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ³J_{HH} = 12.7 Hz, 1H, H-8), 2.97 (m, 1H, H-16), 2.06 (d, ²J_{HH} = 14.6 Hz, 1H, H-11), 2.60 (dt, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ³J_{HH} = 11.9 Hz, 1H, H-14), 2.64-2.67 (m, 2H, H-6), 3.26 (dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 11.6 Hz, 1H, H-9), 3.77 (s, 3H, H-19), 4.20 (br. s, 1H, H-17), 4.68 (br. s, 1H, H-12), 4.73 (br. s, 1H, H-12), 6.59 (d, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, 1H, H-4), 6.73 (dd, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-2), 7.08 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-1).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 20.56 (C-18), 22.86 (C-15), 29.00 (C-7), 31.43 (C-6), 31.92 (C-16), 32.85 (C-9), 44.29 (C-8), 49.61 (C-14), 52.11 (C-11), 55.16 (C-19), 68.25 (C-17), 112.22, 112.37 (C-2, C-12), 112.73 (C-4), 130.51 (C-1), 133.81 (C-10), 140.15 (C-5), 148.49 (C-13), 156.91 (C-3).

NOEs: Das Signal in der vertikalen Spalte wurde auf 100 % geeicht:

Signal = 100 %	H-8	H-9	H-12	H-14	H-17	H-18
H-8	-	1.7 %	0.6 %	8.8%	2.8%	0.9 %
H-9	1.5 %	-	1.6 %	0.8 %	1.0 %	3.5 %
H-12 (4.73 ppm)	0.5 %	1.8 %	-	4.2 %	0.9 %	1.6 %
H-14	6.0 %	0.9 %	4.7 %	-	0.8 %	3.5 %
H-17	1.0 %	1.1 %	1.0 %	0.9 %	-	2.1 %
H-18	0.3 %	1.2 %	0.5 %	1.1 %	0.6 %	-

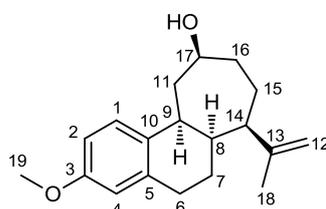
IR (ν̄ (cm⁻¹)): 3426 (br, OH), 2922 (s), 2850 (s), 1732 (w), 1609 (m), 1501 (s), 1456 (m), 1267 (s), 1242 (m), 1154 (w), 1040 (s), 889 (s), 731 (w), 669 (w).

MS [ESI-HRMS] Hochoauflösung: C₁₉H₂₇O₂

berechnet: 287.2011, gefunden: 287.2002.

[α]_D = -79.2° (c = 0.08, 24°C).

4.2.21.4. (6aR,7R,10S,11aS)-3-Methoxy-7-(prop-1-en-2-yl)-6,6a,7,8,9,10,11,11a-octahydro-5H-cyclohepta[a]naphthalen-10-ol 109



[109] 286.19 g/mol [C₁₉H₂₆O₂]

R_f = 0.38 (EE/PE 1:2) Seebach.

HPLC (1): $k = 10.3$, RT = 16 min; HPLC (2): $k = 19.6$, RT = 33 min.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , COSY, NOESY) δ [ppm]: 1.61-1.72 (m, 4H, H-7, H-15, H-16), 1.77 (s, 3H, H-18), 1.80-1.82 (m, 1H, H-11), 2.18-2.43 (m, 3H, H-8, H-11, H-16), 2.06 (br. d, $^3J_{\text{HH}} = 10.7$ Hz, 1H, H-14), 2.75 (m, 1H, H-6), 2.89 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, 1H, H-6), 3.26 (br. d, $^3J_{\text{HH}} = 10.7$ Hz, 1H, H-9), 3.79 (s, 3H, H-19), 4.15 (br. s, 1H, H-17), 4.66 (br. s, 1H, H-12), 4.86 (br. s, 1H, H-12), 6.62 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, 1H, H-4), 6.73 (dd, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, 1H, H-2), 7.07 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, 1H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC) δ [ppm]: 17.78 (C-7), 23.48 (C-18), 24.08 (C-15), 29.83 (C-6), 36.20 (C-16), 37.24 (C-9), 38.73 (C-8), 42.09 (C-11), 50.58 (C-14), 55.19 (C-19), 69.68 (C-17), 109.76 (C-12), 112.06 (C-2), 113.10 (C-4), 129.68 (C-1), 136.60 (C-10), 137.32 (C-5), 149.74 (C-13), 157.39 (C-3).

NOEs: Das Signal in der vertikalen Spalte wurde auf 100 % geeicht:

Signal = 100 %	H-8, (H-11, H-16)	H-9	H-12	H-14	H-17	H-18
H-8, (H-11, H-16)	-	2.0 %	0.4 %	(2.0 %)	2.3%	(3.3 %)
H-9	(6.1 %)	-	1.1 %	4.9 %	1.1 %	1.8 %
H-12 (4.66 ppm)	1.2 %	1.1 %	-	1.4 %	1.2 %	3.2 %
H-14	6.2 %	4.8 %	1.3 %	-	0.9 %	4.2 %
H-17	(8.3 %)	1.3 %	1.3 %	1.1 %	-	2.0 %
H-18	3.3 %	0.6 %	1.0 %	1.4 %	1.4 %	-

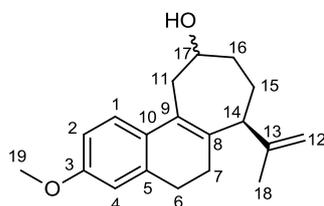
IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 3423 (br, OH), 2927 (s), 2853 (s), 1739 (m), 1608 (m), 1498 (s), 1464 (s), 1434 (s), 1277 (s), 1257 (s), 1230 (s), 1164 (s), 1042 (s), 890 (m), 819 (w), 668 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]: m/z (% RA): 286.15 (100) [M^+].

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_2$ berechnet: 287.2011, gefunden: 287.2014.

$[\alpha]_{\text{D}} = -7.6^\circ$ ($c = 0.06$, 23°C).

4.2.21.5. (7S)-3-Methoxy-7-(prop-1-en-2-yl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5H-cyclohepta[a]naphthalen-10-ol 110



[110] 284.39 g/mol [$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$]

$R_f = 0.38$ (EE/PE 1:2) Seebach.

HPLC (1): $k = 10.3$, RT = 16 min; HPLC (2): $k = 18.4$, RT = 31 min.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , COSY, NOESY) δ [ppm]: 1.53-1.59 (m, 1H, H-16), 1.72 (ddt, $^3J_{\text{HH}} = 3.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.3$ Hz, 1H, H-15), 1.81 (s, 3H, H-18), 1.94 (m, 1H, H-15), 2.07-2.18 (m, 3H, H-6, H-16), 2.60-2.71 (m, 2H, H-7), 2.80 (m, 1H, H-11), 2.90 (m, 1H, H-11), 2.93 (m, 1H, H-14), 3.80 (s, 3H, H-19), 4.08 (br. s, 1H, H-17), 4.89 (s, 1H, H-12), 4.90 (s, 1H, H-12), 6.69 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, 1H, H-4), 6.74 (dd, $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, 1H, H-2), 7.32 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, 1H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC) δ [ppm]: 22.04 (C-18), 26.26 (C-15), 29.28 (C-6), 29.58 (C-7), 34.84 (C-16), 36.16 (C-11), 52.56 (C-14), 55.28 (C-19), 69.17 (C-17), 110.93 (C-2), 111.75 (C-11), 113.13 (C-4), 124.00 (C-1), 127.39 (C-9), 130.97 (C-10), 137.56 (C-5), 138.26 (C-8), 146.50 (C-13), 157.83(C-3).

NOEs: Das Signal in der vertikalen Spalte wurde auf 100 % geeicht:

Signal = 100	H-12	H-14, (H-11)	H-17	H-18
H-12 (4.73)	-	1.6 %	1.7 %	2.9 %
H-14, (H-11)	2.0 %	-	1.8 %	3.9 %
H-17	2.6 %	3.0 %	-	1.2 %
H-18	1.8 %	1.6 %	0.5 %	-

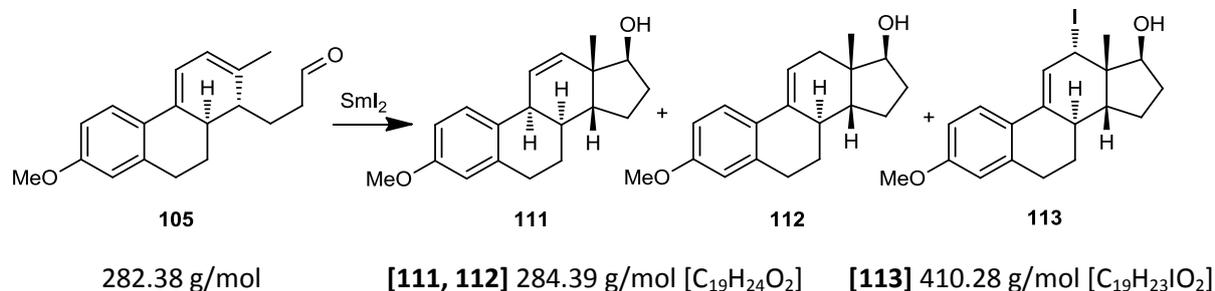
IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 3382 (br, OH), 2927 (s), 2853 (s), 1739 (s), 1607 (m), 1498 (s), 1465 (s), 1434 (s), 1304 (w), 1267 (s), 1283 (s), 1167 (s), 1072 (w), 1039(s), 896 (w), 701 (w), 669 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]: m/z (% RA): 284.17 (100) [M^+].

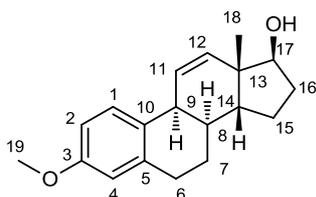
MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2^{23}\text{Na}$ berechnet: 307.1674, gefunden: 307.1682.

$[\alpha]_D = +60.1^\circ$ ($c = 0.08$, 23°C).

Umsetzung von Aldehyd 105 mit Samariumdiodid mit HMPA



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift zum Cyclisieren mit Samariumdiodid wurde der Aldehyd **1** (35 mg, 0.124 mmol) in THF (4 mL) und HMPA (0.25 mL) gelöst und in 3 Zyklen entgast. Anschließend wurde die Lösung auf -40°C gekühlt und die Samariumdiodid-Lösung über einen Zeitraum von einer halben Stunde zugetropft. Die Reaktion wurde eine Stunde gerührt, bis sich die Lösung auf -20°C erwärmt hat. Das anschließende Quenchen der Reaktion erfolgte ebenfalls bei -20°C . Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (EE/PE 1:4) gereinigt und die Hauptfraktion nochmal über präparative HPLC gereinigt (Nucleosil 50-5, ID=32x238 mm, EE/Hex 15:85, 48 mL/min, 47 bar). Hierbei wurden drei Hauptprodukte isoliert: 3.7 mg (0.013 mmol, 10.5 % d. Theo.) des Alkohols **111**, 2.9 mg (0.0102 mmol, 8.2 % d. Theo.) des Alkohol **112**, 5.4 mg (0.0132 mmol, 10.6 % d. Theo.) eines Alkohols **113**, der wahrscheinlich einen Iodsubstituenten trägt. Darüber hinaus wurde eine Mischfraktion von 2.1 mg (7.38 μm , 6.0 % d. Theo.) erhalten, die die Verbindungen **112** und **114** im Verhältnis 2:3 (NMR-Integration) enthält.

4.2.21.6. (8 α ,9 α ,13 β ,14 β ,17 β)-3-Methoxyöstra-1,3,5(10),11(12)-tetraen-17-ol 111[111] 284.39 g/mol [C₁₉H₂₄O₂]R_f = 0.61 (EE/PE 1:2) Seebach.

HPLC: k = 11.0, RT = 12 min.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY) δ[ppm]: 1.09 (s, 3H, H-18), 1.60-1.67 (m, 3H, H-7, H-15, H-16), 1.80-1.86 (m, 4H, H-7, H-14, H-16, H-15), 2.02 (m, 1H, H-8), 2.72-2.76 (m, 2H, H-6), 3.40 (m, 1H, H-9), 3.73 (m, 1H, H-17), 3.78 (s, 3H, H-19), 5.51 (dd, ³J_{HH} = 2.7 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, 1H, H-12), 5.94 (dd, ³J_{HH} = 2.7 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, 1H, H-11), 6.61 (d, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, 1H, H-4), 6.75 (dd, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-2), 7.13 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-1).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ[ppm]: 26.49, 26.68 (C-15, C-16), 27.02 (C-18), 29.81 (C-6), 32.03 (C-7), 35.53 (C-9), 37.75 (C-8), 44.68 (C-13), 46.28 (C-14), 55.21 (C-19), 81.68 (C-17), 112.37 (C-4), 113.12 (C-2), 128.80 (C-12), 129.87 (C-1), 132.36 (C-10), 134.44 (C-11), 138.13 (C-5), 157.46 (C-3).

NOEs: Das Signal in der vertikalen Spalte wurde auf 100 % geeicht:

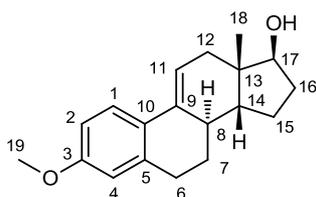
Signal = 100 %	H-8	H-14 (+ H-7/15/16)	H-9	H-17	H-18
H-8	-	(4.3 %)	3.9 %	0.6 %	1.3 %
H-14 (+ H-7/15/16)	(1.7 %)	-	0.4 %	(1.8 %)	(3.4 %)
H-9	5.2 %	1.5 %	-	1.8 %	1.2 %
H-17	0.8 %	(6.1 %)	1.8 %	-	5.8 %
H-18	0.8 %	(5.6 %)	0.6 %	2.9 %	-

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3408 (b, OH), 2927 (s), 2869 (s), 1735 (w), 1715 (w), 1608 (s), 1499 (s), 1457 (s), 1255 (s), 1234 (m), 1154 (w), 1092 (w), 1039 (s), 799 (w), 668 (w).

MS [ESI-HRMS] Hochoauflösung: C₁₉H₂₅O₂ berechnet: 285.1855, gefunden: 285.1856.

[α]_D = +59.3° (c = 0.1, 28 °C).

Strukturverwandte Substanz siehe [159].

4.2.21.7. (8 α ,13 β ,14 β ,17 β)-3-Methoxyöstra-1,3,5(10), 9(11)-tetraen-17-ol 112[112] 284.18 g/mol [C₁₉H₂₄O₂]R_f = 0.54 (EE/PE 1:2) Seebach.

HPLC: k = 12.4, RT = 13.5 min.

¹H-NMR (600 MHz, CD₂Cl₂, COSY, NOESY) δ [ppm]: 0.94 (s, 3H, H-18), 1.38-1.45 (m, 2H, H-7, H-15), 1.51-1.59 (m, 2H, H-14, H-16), 1.92 (tdd, ³J_{HH} = 2.1 Hz, ³J_{HH} = 4.1 Hz, ³J_{HH} = 9.5 Hz, 1H, H-8), 2.03 (ddd, ³J_{HH} = 4.3 Hz, ³J_{HH} = 8.9 Hz, ²J_{HH} = 12.4 Hz, 1H, H-7), 2.05-2.11 (m, 4H, H-12, H-15, H-16), 2.77 (m, 2H, H-6), 3.76 (s, 3H, H-19), 3.87 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 1H, H-17), 6.14 (dt, ⁴J_{HH} = 3.6 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H-11), 6.60 (d, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, 1H, H-4), 6.69 (dd, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H-2), 7.47 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H-1).

¹³C-NMR (151 MHz, CD₂Cl₂, HSQC, HMBC) δ [ppm]: 22.43 (C-18), 28.55 (C-15), 30.06 (C-7), 31.06 (C-6), 32.04 (C-16), 34.82 (C-12), 40.38 (C-8), 44.08 (C-13), 49.36 (C-14), 55.65 (C-19), 80.18 (C-17), 112.90 (C-2), 113.38 (C-4), 117.93 (C-11), 125.13 (C-1), 128.69 (C-10), 136.05 (C-9), 138.64 (C-5), 158.84 (C-3).

NOEs: Das Signal in der vertikalen Spalte wurde auf 100 % geeicht:

Signal = 100 %	H-8	H-14 + H-16	H-17	H-18
H-8	-	2.3 %	2.1 %	1.3 %
H-14 + H-16	1.0 %	-	0.8 %	4.2 %
H-17	2.1 %	1.8 %	-	1.4 %
H-18	0.5 %	4.0 %	0.6 %	-

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY) δ [ppm]: 0.98 (s, 3H, H-18), 1.39-1.44 (m, 1H, H-15), 1.45-1.50 (m, 1H, H-7), 1.55-1.62 (m, 2H, H-14, H-16), 1.95 (m, 1H, H-8), 1.99-2.07 (m, 2H, H-7, H-15), 2.08 (m, 2H, H-12), 2.10-2.15 (m, 1H, H-16), 2.78 (m, 2H, H-6), 3.79 (s, 3H, H-19), 3.91 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 1H, H-17), 6.14 (dd, ⁴J_{HH} = 4.6 Hz, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 1H, H-11), 6.61 (d, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, 1H, H-4), 6.73 (dd, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 1H, H-2), 7.49 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 1H, H-1).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ [ppm]: 22.04 (C-18), 28.15 (C-15), 29.51 (C-7), 30.56 (C-6), 31.53 (C-16), 34.22 (C-12), 39.72 (C-8), 43.60 (C-13), 48.67 (C-14), 55.23 (C-19), 79.93 (C-17), 112.53 (C-2), 113.01 (C-4), 117.41 (C-11), 124.76 (C-1), 128.23 (C-10), 135.46 (C-9), 137.96 (C-5), 158.30 (C-3).

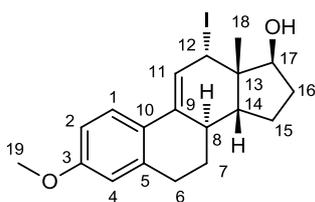
IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹): 3403 (b, OH), 2924 (s), 2853 (s), 1738 (w), 1606 (s), 1571 (w), 1497 (s), 1464 (s), 1279 (s), 1257 (s), 1232 (s), 1162 (m), 1076 (m), 1036 (s), 812 (m), 716 (w).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₉H₂₅O₂

berechnet: 285.1855, gefunden: 285.1846.

$[\alpha]_D = -33.2^\circ$ (c = 0.19, 24 °C).

Strukturverwandte Substanzen, weitere Daten siehe [152], [160].

4.2.21.8. (8 α ,14 β)-12-Iod-3-Methoxyöstra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ol 113

[113] 410.28 g/mol [C₁₉H₂₃I O₂]

R_f = 0.46 (EE/PE 1:2) Seebach.

HPLC: k = 13.4, RT = 14.5 min.

¹H-NMR (600 MHz, CD₂Cl₂, COSY, NOESY) δ [ppm]: 1.13 (s, 3H, H-18), 1.30-1.41 (m, 1H, H-7), 1.47 (ddd, ³J_{HH} = 3.2 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H, H-15), 1.55 (m, 1H, H-14), 1.60-1.67 (m, 1H, H-16), 2.86 (t, ³J_{HH} = 10.9 Hz, 1H, H-8), 2.05-2.16 (m, 2H, H-15, H-7), 2.32 (ddd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ³J_{HH} = 12.9 Hz, ²J_{HH} = 19.4 Hz, 1H, H-16), 2.86-2.90 (m, 2H, H-6), 3.14 (br. s, 1H, H-12), 3.74 (s, 3H, H-19), 4.56 (dd, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ³J_{HH} = 15.0 Hz, 1H, H-17), 5.98 (s, 1H, H-11), 6.60 (m, 2H, H-2, H-4), 7.42 (d, ³J_{HH} = 9.5 Hz, 1H, H-1).

¹³C-NMR (151 MHz, CD₂Cl₂, HSQC, HMBC) δ [ppm]: 20.55 (C-18), 26.25 (C-15), 30.69, 30.94 (C-6, C-7), 32.12 (C-16), 39.48 (C-8), 41.09 (C-12), 45.73 (C-14), 51.33 (C-13), 55.65 (C-19), 73.69 (C-17), 113.04, 113.46 (C-2, C-4), 120.63 (C-11), 125.41 (C-1), 128.67 (C-9), 134.60 (C-10), 137.91 (C-5), 159.02 (C-3).

NOEs: Das Signal in der vertikalen Spalte wurde auf 100 % geeicht:

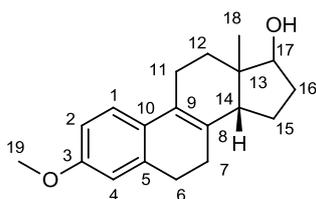
Signal = 100 %	H-8	H-14 (+ H-15/16)	H-12	H-17	H-18
H-8	-	2.2	0.8	7.2	1.3
H-14 (+ H-7/15/16)	2.1	-	7.4	(3.3)	5.3
H-12	0.7	6.0	-	1.9	15.0
H-17	6.8	2.6	1.9	-	1.2
H-18	0.7	2.3	8.1	0.6	-

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3449 (b, OH), 2924 (s), 2853 (s), 1724 (w), 1606 (s), 1497 (s), 1464 (s), 1377 (m), 1276 (s), 1255 (s), 1233 (s), 1164 (w), 1073 (m), 1054 (s), 1036 (s), 953 (m), 890 (m), 811 (m), 713 (m).

MS [FD, 5kV/8mA/min]: m/z (% RA): 284.1 (100) [M⁺-I].

MS [ESI]: m/z (% BPI): 433.28 (3.6) [M + Na], 305.23 (4.5) [M-HI + Na].

$[\alpha]_D^{25}$ = -40.5° (c = 0.36, 24 °C).

4.2.21.9. (14*B*)-3-Methoxyöstra-1,3,5(10),8-tetraen-17-ol 114**[114]** 284.39 g/mol [C₁₉H₂₄O₂]R_f = 0.54 (EE/PE 1:2) Seebach.

Anderer Lauf: HPLC: k = 8.4, RT = 9.4 min.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, COSY) δ[ppm]: 1.00 (s, 3H, H-18), 1.41-1.54 (m, 3H, H-12, H-15), 1.61-1.66 (m, 1H, H-16), 2.06-2.13 (m, 1H, H-7), 2.15-2.20 (m, 1H, H-16), 2.21-2.30 (m, 3H, H-7, H-14, H-15), 2.33-2.43 (m, 2H, H-11), 2.72 (m, 2H, H-6), 3.80 (s, 3H, H-19), 3.83 (dd, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ³J_{HH} = 10.7 Hz, 1H, H-17), 6.69 (d, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, 1H, H-4), 6.72 (dd, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-2), 7.12 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-1).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC, NOESY) δ[ppm]: 18.42 (C-18), 22.27 (C-11), 28.34 (C-7), 28.91 (C-6), 29.26 (C-12), 29.63 (C-15), 32.29 (C-16), 43.63 (C-13), 48.08 (C-14), 55.26 (C-19), 80.74 (C-17), 110.81 (C-2), 113.38 (C-4), 122.78 (C-1), 123.77 (C-9), 129.44 (C-10), 134.56 (C-8), 137.03 (C-5), 157.74 (C-3).

NOEs: Das Signal in der vertikalen Spalte wurde auf 100 % geeicht: Mit den gemessenen Werte können die Stereozentren nicht aufgeklärt werden.

Signal = 100 %	H-17	H-18
H-17	-	3.3 %
H-18	1.1 %	-

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3442 (b, OH), 2926 (s), 2875 (s), 2831 (m), 1725 (w), 1606 (s), 1572 (w), 1498 (s), 1465 (s), 1430 (m), 1375 (w), 1304 (w), 1250 (s), 1163 (s), 1087 (m), 1037 (s), 863 (w), 812 (m).

MS [ESI-HRMS] Hochauflösung: C₁₉H₂₅O₂ berechnet: 285.1855, gefunden: 285.1851.

[α]_D = + 38.4° (c = 0.38, 28 °C).

Strukturverwandte Substanz, weitere Daten siehe [152].

4.2.22. RöntgenstrukturdatenKristalldaten für Nitroester 56b CCDC 854399

Summenformel	$C_{35}H_{46}N_2O_8$
Molgewicht	627.74 g mol^{-1}
Absorption	$\mu = 0.71 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.05 x 0.4 x 0.6 mm^3 farblose Platte
Raumgruppe	$P 2_1$ (monoklin)
Gitterkonstanten	(berechnet aus 25 Reflexen mit $30^\circ < \theta < 48^\circ$)
	$a = 13.825(3) \text{ \AA}$, $b = 5.846(2) \text{ \AA}$, $\beta = 93.982(10)$, $c = 20.934(4) \text{ \AA}$, $V = 1687.9(8) \text{ \AA}^3$, $z = 2$, $F(000) = 668$
Temperatur	-80°C
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.225 \text{ g cm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer	Turbo Cad4
Strahlung	Cu- K_α Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega/2\theta$ -scans
Scan – Breite	$1.1^\circ + 0.14 \cdot \tan(\theta)$
Meßbereich	$2^\circ \leq \theta < 70^\circ$ $0 \leq h \leq 16 \quad 0 \leq k \leq 6 \quad -25 \leq l \leq 25$
Reflexzahl:	
gemessen	7190 (mit Friedel Paaren)
unabhängige	6220 ($R_{\text{int}} = 0.0337$)
beobachtete	5335 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur. Intensitätsschwankungen mit kubischen Spline korrigiert
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 412 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1393 \cdot P)^2 + 0.4 \cdot P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_o^2)/3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert. Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.2092$ ($R1 = 0.0599$ für beobachtete Reflexe, 0.0746 für alle Reflexe)
Fitgüte	$S = 1.084$
maximale Änderung der Parameter	$0.001 \cdot \text{e.s.d}$
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese:	$0.34, -0.30 \text{ e\AA}^{-3}$

Kristalldaten für Iodlacton *ent-64***CCDC 854401**

Summenformel	C ₃₄ H ₄₃ O ₄ ISi
Molgewicht	670.67 gmol ⁻¹
Raumgruppe	P 2 ₁ (monoklin)
Absorption	$\mu = 1.05 \text{ mm}^{-1}$ Korrektur mit MULABS
Transmission	T _{min} = 0.674, T _{max} = 0.842
Kristallgröße	0.07 x 0.37 x 0.53 mm ³ farblose Platte
Gitterkonstanten	(berechnet aus 15310 Reflexen mit 2.2° < θ < 28°)
	a = 9.8406(6) Å, b = 9.9714(4) Å, β = 105.108(5), c = 17.2980(9)Å, V = 1638.7(2)Å ³ , z = 2, F(000) = 692
Temperatur	-80°C
Dichte	d _{rön} = 1.359 gcm ⁻³

Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS2T
Strahlung	Mo-K α Graphitmonochromator
Scan – Typ	ω scans
Scan – Breite	1°
Meßbereich	2° ≤ θ ≤ 27° -12 ≤ h ≤ 12 -12 ≤ k ≤ 12 -22 ≤ l ≤ 22
Reflexzahl:	
gemessen	16719
unabhängige	7329 (R _{int} = 0.0332)
beobachtete	5658 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 367 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: w=1/[$\sigma^2(F_o^2) + (0.0951*P)^2+0.14*P$] wobei P=(Max(F _o ² ,0)+2*F _o ²)/3. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.1487 (R1 = 0.0473 für beobachtete Reflexe, 0.0594 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.037
Flack Parameter	x = -0.03(2)
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.6, -0.5 eÅ ⁻³

Kristalldaten für Iodlacton 64

CCDC 855461

Summenformel	C ₃₄ H ₄₃ O ₄ SiI
Molgewicht	670.68 g mol ⁻¹
Raumgruppe	P 2 ₁ (monoklin)
Absorption	μ = 1.02 mm ⁻¹ Korrektur mit SADABS
Transmission	T _{min} = 0.602, T _{max} = 0.746
Kristallgröße	0.01 x 0.1 x 0.1 mm ³ farblose Platte
Gitterkonstanten	(berechnet aus 1222 Reflexen mit 2.4° < θ < 16.3°)
a = 9.845(5)Å, b = 10.007(6)Å, β = 106.16(1)°, c = 17.800(11)Å V = 1684(3)Å ³ , z = 2, F(000) = 692	
Temperatur	25°C
Dichte	d _{rön} = 1.322 g cm ⁻³

Datensammlung

Diffraktometer	SMART CCD
Strahlung	Mo-K _α Graphitmonochromator
Scan – Typ	ω, φ scans
Scan – Breite	0.5°
Meßbereich	2° ≤ θ ≤ 28° -13 ≤ h ≤ 11 -13 ≤ k ≤ 13 -23 ≤ l ≤ 23
Reflexzahl:	
gemessen	16481
unabhängige	8069 (R _{int} = 0.0999)
beobachtete	2160 (F /σ(F) > 4.0)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 366 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: w=1/[σ ² (F _o ²) + (0.0528*P) ²] wobei P=(Max(F _o ² ,0)+2*F _o ²)/3. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.1612 (R1 = 0.0553 für beobachtete Reflexe, 0.2616 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 0.848
Flack Parameter	x = -0.01(2) richtiges Enantiomer
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.43, -0.18 eÅ ⁻³

Kristalldaten für dibromiertes Iodlacton 77

Summenformel	$C_{20}H_{25}O_5Br_2I$
Molgewicht	632.1 gmol^{-1}
Raumgruppe	C 2 (monoklin)
Absorption	$\mu = 4.84 \text{ mm}^{-1}$ Korrektur mit 6 Flächen
Transmission	$T_{\min} = 0.4455, T_{\max} = 0.9355$
Kristallgröße	$0.014 \times 0.1 \times 0.2 \text{ mm}^3$ farblose Nadel
Gitterkonstanten	(berechnet aus 33874 Reflexen mit $2.57^\circ < \theta < 29.4^\circ$)
	$a = 13.1116(8)\text{\AA}, b = 7.4664(3)\text{\AA}, \beta = 97.551(5)^\circ, c = 23.965(2)\text{\AA}, V = 2325.7(2)\text{\AA}^3, z = 4, F(000) = 133$
Temperatur	-80°C
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.805 \text{ gcm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS2T
Strahlung	Mo-K α Graphitmonochromator
Scan – Typ	ω -scans
Scan – Breite	1°
Meßbereich	$2^\circ \leq \theta \leq 28^\circ$ $-17 \leq h \leq 17 \quad -9 \leq k \leq 9 \quad -31 \leq l \leq 31$
Reflexzahl:	
gemessen	22602
unabhängige	5464 ($R_{\text{int}} = 0.1181$)
beobachtete	4236 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 257 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1054 * P)^2 + 9.84 * P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_o^2) / 3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR_2 = 0.2005$ ($R_1 = 0.0699$ für beobachtete Reflexe, 0.0907 für alle Reflexe)
Fitgüte	$S = 1.061$
Flack Parameter	$x = -0.0(2)$
maximale Änderung der Parameter	$0.001 * \text{e.s.d}$
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	$1.71, -1.39 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ am I1

Kristalldaten für Weinrebamid 84

Summenformel	$C_{22}H_{32}BrNO_5$
Molgewicht	470.40 gmol^{-1}
Raumgruppe	$P 2_1$ (monoklin)
Absorption	$\mu = 1.813 \text{ mm}^{-1}$ Korrektur mit MULABS
Transmission	$T_{\min} = 0.4232, T_{\max} = 0.9310$
Kristallgröße	$0.04 \times 0.40 \times 0.8 \text{ mm}^3$ farblose Platte
Gitterkonstanten	(berechnet aus 16476 Reflexen mit $3.1^\circ < \theta < 29.2^\circ$)
	$a = 7.5312(6)\text{\AA}, b = 13.5950(6)\text{\AA}, \beta = 96.825(6)^\circ, c = 22.692(2)\text{\AA}, V = 2306.9(3)\text{\AA}^3, z = 4, F(000) = 984$
Temperatur	-80°C
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.354 \text{ gcm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS2T
Strahlung	Mo- K_α Graphitmonochromator
Scan – Typ	ω scans
Scan – Breite	1°
Meßbereich	$3^\circ \leq \theta \leq 28^\circ$ $-9 \leq h \leq 9 \quad -17 \leq k \leq 16 \quad -29 \leq l \leq 29$
Reflexzahl:	
gemessen	19440
unabhängige	10290 ($R_{\text{int}} = 0.0539$)
beobachtete	6813 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 533 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0680 * P)^2]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_o^2) / 3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.1289$ ($R1 = 0.0467$ für beobachtete Reflexe, 0.0856 für alle Reflexe)
Fitgüte	$S = 0.997$
Flack Parameter	$x = 0.004(8)$
maximale Änderung der Parameter	$0.001 * \text{e.s.d}$
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	$0.37, -0.62 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$
Bemerkung	asymmetrische Einheit enthält zwei unabhängige Moleküle

Kristalldaten für Tetralon 89

Summenformel	$C_{24}H_{38}O_3Si$
Molgewicht	402.64 $g\text{mol}^{-1}$
Raumgruppe	$P 2_1 2_1 2_1$ (orthorhombisch)
Absorption	$\mu = 0.12 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.05 x 0.13 x 0.46 mm^3 farbloser Block
Gitterkonstanten	(berechnet aus 5661 Reflexen mit $3.26^\circ < \theta < 29.01^\circ$)
a = 7.8652(4)Å, b = 10.2767(7)Å, c = 30.398(2)Å, V = 2457.0(3)Å ³ , z = 4	F(000) = 880
Temperatur	-80°C
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.088 \text{ gcm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Strahlung	Mo-K α Graphitmonochromator
Scan – Typ	ω scans
Scan – Breite	1°
Meßbereich	$2^\circ \leq \theta \leq 28^\circ$ $-10 \leq h \leq 9$ $-11 \leq k \leq 13$ $-37 \leq l \leq 40$
Reflexzahl:	
gemessen	11951
unabhängige	5874 ($R_{\text{int}} = 0.1080$)
beobachtete	2390 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 260 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0425*P)^2]$ wobei $P=(\text{Max}(F_o^2,0)+2*F_c^2)/3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.1425$ ($R1 = 0.0613$ für beobachtete Reflexe, 0.1767 für alle Reflexe)
Fitgüte	$S = 0.872$
Flack Parameter	$x = 0.2(2)$
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.25, -0.27 eÅ^{-3}

4.3. ABKÜRZUNGEN

*	stereogenes Zentrum
Å	Ångström
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Äq.	Moläquivalent
Ar	Aryl
ATP	Adenosintriphosphat
b, br.	engl. broad (breites Signal in der Infrarotspektroskopie und ¹ H-NMR Spektroskopie)
BORSM	engl. based on recovered starting material (zurückgewonnenes Edukt in der Ausbeuteberechnung einbezogen)
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration (bezüglich des Drehwerts in g/100 mL, sonst mol/L)
°C	Grad Celsius
ca.	circa
Cbz-	Benzyloxycarbonyl-
CDCC	Cambridge Crystallographic Data Centre: weitere Daten können über die entsprechende Nummer via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif heruntergeladen werden.
CDCl ₃	Deuterochloroform
CD ₂ Cl ₂	Deuterodichlormethan
CD ₃ OD	Deuteroethanol
CDI	Carbonyldiimidazol
CoA	Coenzym A
d	Dublett (¹ H-NMR-Spektroskopie)
DC	Dünnschichtchromatografie
DCM	Dichlormethan
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
d.h.	das heißt
d.e.	Diastereomenüberschuß (engl. diastereomeric excess)
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO-D ₆	Deuterodimethylsulfoxid
d.r.	Diastereomenverhältnis (engl. diastereomeric ratio)
d. Theo.	der Theorie

EA	Elementaranalyse
e.e.	Enantiomerenüberschuss (engl. Enantiomeric excess), $e.e. = (m_1 - m_2) / (m_1 + m_2) * 100\%$; m_1 und m_2 sind die Massen der bei der Reaktion entstandenen Enantiomere 1 und 2
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EE	Essigester
engl.	Englisch
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
FD	Felddesorption
FTIR	Fourier Transformation Infrarot
g	Gramm
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
Hex	Hexan
HMBC	engl. Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	engl. High Performance Liquid Chromatography
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektroskopie (engl. High Resolution Mass Spectroscopy)
HSQC	engl. Heteronuclear Single Quantum Corherence
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
<i>iso</i> -	Ω -Methylverzweigung (<i>iso</i> -Pr: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, <i>iso</i> -Bu: $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, <i>iso</i> -Pentyl: $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2\dots$)
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
$^n J_{xy}$	Kopplungskonstante der koppelnden Kerne XY über n Bindungen
k	Retentionsfaktor = $RT - t_0 / t_0$
kat.	katalytisch
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert
KPG	Kern gezogene Präzisionsglasgeräte (Mechanischer Rührmotor)
L	Liter
LDA	Lithiumdi <i>iso</i> -propylamid
Lit.	Literatur
Lsg.	Lösung
Lsgm.	Lösungsmittel
<i>m</i> -	<i>meta</i> (1,3)-Substitutionsmuster des Aromaten
m	engl. medium (mittelstarkes Signal in der Infrarotspektroskopie)
m	Multiplett (^1H -NMR-Spektroskopie)
M	Molar (Konzentration in mol/Liter)
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
mg	Milligramm
Me-	Methyl

min	Minuten
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
Ms-	Methansulfonyl-
MS [FD]	Massenspektroskopie mit Felddesorptions-Ionisierung
MS [ESI]	Massenspektroskopie mit Elektronenspray-Ionisierung
MS	Molsieb
<i>n</i> -	<i>normal</i> (unverzweigte Kohlenwasserstoffkette)
N	Normalität einer Säure (entspricht bei einprotonigen Säuren der Molarität)
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernmagnetische Resonanz (engl. nuclear magnetic resonance)
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
NOESY	engl. Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
<i>o</i> -	<i>ortho</i> (1,2)-Substitutionsmuster des Aromaten
<i>p</i> -	<i>para</i> (1,4)-Substitutionsmuster des Aromaten
p. a.	pro analysis, Reinheitsgrad
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe (engl. protecting group)
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl-
ppm	parts per million
Pr	Propyl
q	Quartett (¹ H-NMR-Spektroskopie)
RAMP	(<i>R</i>)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (auch Enders-Reagenz)
R _f	engl. retention factor (Dünnschichtchromatografie: Laufhöhe Substanz/Laufhöhe Lsgm.)
RT	Retentionszeit = Eluationszeit
s	engl. strong (starkes Signal in der Infrarotspektroskopie)
s	Singulett (¹ H-NMR-Spektroskopie)
SAMP	(<i>S</i>)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin
Sdp.	Siedepunkt
<i>sek</i> -	sekundärer (<i>sek</i> -Butyl: -CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃)
Smp.	Schmelzpunkt
T	Temperatur
t	Triplett (¹ H-NMR-Spektroskopie)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
<i>t</i> -, <i>tert</i> -	<i>tertiär</i>
THF	Tetrahydrofuran
Tol.	Toluol

TPAP	Tetrapropylammoniumper Ruthenat
TPS-	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl-
w	engl. weak (schwaches Signal in der Infrarotspektroskopie)
z.B.	zum Beispiel
$[\alpha]_D$	spezifischer Drehwert in Bezug auf die Natrium-D-Linie (589.3 nm)
μ	mikro
λ	Wellenlänge in nm
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl in cm^{-1}

Die Abkürzung der Elemente (z.B. H = Wasserstoff) wurden entsprechend des Periodensystems benutzt.

5. Literaturverzeichnis

- ¹ Sünemann, H. W.; Hofmeister, A.; Magull, J.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3739-3756.
- ² Hornykiewicz, O. *Amino Acids*, **2002**, *23*, 65–70
- ³ Friedemann, N. *Enantioselektive Synthese von Steroidvorstufen*, Diplomarbeit, Universität Mainz, **2009**.
- ⁴ Bhat, S. V.; Nagasampagi, B. A.; Sivakumar, M. *Chemistry of Natural Products*, Springer, Berlin Heidelberg, 1st edition, **2004**. Nuhn, P. *Naturstoffchemie*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, 4. Aufl., **2006**.
- ⁵ Habermehl, G.; Hammann, P. E.; Krebs, H. C.; Ternes, W. *Naturstoffchemie*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 3. Aufl., **2008**.
- ⁶ Beyer, H.; Walter, W. *Lehrbuch der Organischen Chemie*, Hirzel Verlag, Stuttgart, 23. Aufl. **1998**.
- ⁷ Djerassi, C. *Steroids*, **1992**, *57*, 631-641.
- ⁸ Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L. „Biochemie“, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin, 5te Aufl., **2003**. Abe, I.; Rohmer, M.; Prestwich, G. D. *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 2189-2206.
- ⁹ Johnson, W. S.; Gravestock, M. B.; McCarry, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4332-4334. Gravestock, M. B.; Johnson, W. S.; McCarry, B. E.; Parry, R. J.; Ratcliff, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4274-4282. Johnson, W. S.; Hughes, L. R.; Kloek, J. A.; Niem, T.; Shenvi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1281-1282. Johnson, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 9-17. Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134-7186.
- ¹⁰ Knabe, J.; Hölte, H.-D. *Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 14. Aufl. **1999**. Steinhilber, D.; Schubert-Zsilavecz, M.; Roth, H. J. *Medizinische Chemie*, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 1. Aufl. **2005**.
- ¹¹ Robertson, J. F. R.; Willsher, P. C.; Winterbottom, L.; Blamey, R. W.; Thorpe, S. *Eur. J. Cancer*, **1999**, *35*, 214-218.
- ¹² Winneker, R. C.; Fensome, A.; Zhang, P.; Yudit, M. R.; McComas, C. C.; Unwalla, R. J. *Steroids*, **2008**, *73*, 689-701.
- ¹³ Takei, M.; Umeyama, A.; Shoji, N.; Arihara, S.; Endo, K. *Experientia*, **1993**, *49*, 145-149.
- ¹⁴ Nakamura, A.; Kaji, Y.; Saida, K.; Ito, M.; Nagatoshi, Y.; Hara, N.; Fujimoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6373-6376. Kaji, Y.; Koami, T.; Nakamura, A.; Fujimoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1480-1483. Krafft, M. E.; Dasse, O.A.; Fu, Z.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2475-2485. Jung, M. E.; Johnson, T. W. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 1449-1481.
- ¹⁵ Takei, M.; Vidl, D. A.; Burgoyne, D. L.; Andersen, R. J. *J. Pharm. Sci.* **1994**, *83*, 1234-1235.
- ¹⁶ Struktur: Fukuzawa, S.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 608-614. Cytotoxizität: Fukuzawa, S.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 6707-6716. Synthese Ritterazine N: Taber, D. F.; Joerger, J.-M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4155–4159.
- ¹⁷ Su, B.-N.; Chai, H.; Mi, Q.; Riswan, S.; Kardono, L. B. S.; Afriastini, J. J.; Santarsiero, B. D.; Mesecar, A. D.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A.; Swanson, S. M.; Kinghorn, A. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 960–972.
- ¹⁸ Liu, Y.-P.; Cai, X.-H.; Feng, T.; Li, Y.; Li, X.-N.; Luo, X.-D. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1161–1168.
- ¹⁹ Butenandt, A.; Wolff, A.; Karlson, P. *Ber. d. D. Chem. Gesell.* **1941**, *7*, 1308-1312.
- ²⁰ Neef, G.; Sauer, G.; Seeger, A.; Wiechert, R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3425-3428. Ottow, E.; Neef, G.; Rohde, R. Patent EP0447014 (*Chem. Abstr.* 1991, 115, 256466).

- ²¹ Hajos, Z. G.; Parish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621. Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497. Buchschacher, T.; Cassal, J.-M.; Fürst, A.; Meier, W. *Helv. Chim. Acta*, **1975**, *58*, 969-973.
- ²² Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911-12912.
- ²³ Cram, D. J.; Davis, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3871-3875. Matsumoto, T.; Tanaka, I.; Fukui, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 3378-3382.
- ²⁴ Evans, D. A. *Aldrichim. Acta*, **1982**, *15*, 23-32.
- ²⁵ Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**; *108*, 6757-6761.
- ²⁶ Matsumura, D.; Toda, T.; Hayamizu, T.; Sawamura, K.; Takao, K.; Tadano, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3356-3358.
- ²⁷ Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Jones, T. K.; Kaldor, S. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6260-6268.
- ²⁸ Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392-393.
- ²⁹ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238-1256.
- ³⁰ Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Aldrichim. Acta*, **1997**, *30*, 3-12.
- ³¹ Enders, D.; Kirchhoff, J. H.; Köbberling, J.; Pfeiffer, T. H., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1241-1244.
- ³² Enders, D.; Kipphardt, H.; Fey, P. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 173-182. Enders, D.; Fey, P.; Kipphardt, H. *Org. Prep. Proced. Int.* **1985**, *17*, 1-9.
- ³³ Enders, D.; Bettray, W. in *Asymmetric Synthesis – The Essentials*, Christmann, M.; Bräse, S. (Editors), Wiley, Weinheim, 2nd edition, **2008**.
- ³⁴ Enders, D.; Kipphardt, H.; Fey, P. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 183-202. Dieter Enders, D.; Papadopoulos, K.; Rendenbach, B. E. M. *Tet. Lett.* **1986**, *27*, 3491-3494.
- ³⁵ Andersson, F.; Hedenström, E. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 2539-2545.
- ³⁶ Barluenga, J.; Aznar, J. F.; Ribas, C.; Valdés, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6746-6753.
- ³⁷ Bellis, E.; Kokotos, V. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 8669-8676. Font, D.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4653-4655.
- ³⁸ Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2253-2330.
- ³⁹ Peters, J.-U.; Hoffmann, T.; Schnider, P.; Stadler, H.; Koblet, A.; Alker, A.; Poli, S. M.; Ballard, T. M.; Spooren, W.; Steward, L.; Sleight, A. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3405-3408.
- ⁴⁰ Pichon, M.; Figadère, B. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 927-964.
- ⁴¹ Short, R. P.; Kennedy, R. M.; Masamune, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1755-1756.
- ⁴² Whitesell, J. K.; Felman, S. W. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1663-1664. Whitesell, J. K. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 280-284. Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581-1590. Kawanami, Y.; Ito, Y.; Kitagawa, T.; Taniguchi, Y.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 857-860.
- ⁴³ Marqués-López, E.; Martín-Zamora, E.; Díez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2960-2972. Kawanami, Y.; Katsuki, V.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 4190-4192.
- ⁴⁴ Kawanami, Y.; Fujita, I.; Asahara, S.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 3598-3602
- ⁴⁵ Georgieva, M. K.; Duarte, F. J. S.; Bakalova, S. M.; Santos, A. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4841-4850. Giese, B.; Hofmann, U.; Roth, M.; Velt, A.; Wyss, C.; Zehnder, M.; Zipse, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2445-2448.
- ⁴⁶ Yamazaki, T.; Welch, J. T.; Plummer, J. S.; Gimi, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4267-4270.

- ⁴⁷ Review Claisen Umlagerung: Majumdar, K. C.; Alam, S.; Chattopadhyay, B. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 597-643. Martín Castro, A. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002.
- ⁴⁸ Ito, H.; Taguchi, T. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 43-50. Höck, S.; Koch, F.; Borschberg, H.-J. *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, *15*, 1801-1808.
- ⁴⁹ Claisen, L. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157-3166.
- ⁵⁰ Frauenrath, H. *Stereoselective Synthesis (Houben-Weyl)*, Bd. 21d, 6, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4. Aufl., **1996**, 3301-3756.
- ⁵¹ Review: Ilardi, E. A.; Craig E. Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 3133-3148. Nubbemeyer, U. *Synthesis*, **2003**, *7*, 961-1008.
- ⁵² Wilson, S. R.; Price, M. F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 722-725.
- ⁵³ Hiersemann, M.; Nubbemeyer, U. *The Claisen Rearrangement*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, **2007**.
- ⁵⁴ Malherbe, R.; Rist, G.; Bellus, D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 860-869. Malherbe, R.; Bellus, D. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3096-3099.
- ⁵⁵ Diederich, M.; Nubbemeyer, U. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1095-1098. Diederich, M.; Nubbemeyer, U. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1095-1098.
- ⁵⁶ Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, *94* 5897-5898. Pereira, S.; Srebnik, M. *Aldrichim. Acta*, **1993**, *26*, 16-29.
- ⁵⁷ Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868-2877.
- ⁵⁸ Linton, E. C.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16162-16163. Qu, H.; Gu, X.; Min, B. J.; Liu, Z.; Hruby, V. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4215-4218.
- ⁵⁹ Martinkova, M.; Gonda, J.; Uhrikova, A.; Raschmanova, J. Š.; Kuchar, J. *Carbohydr. Res.* **2012**, *352*, 23-36.
- ⁶⁰ Majumdar, K. C.; Alam, S.; Chattopadhyay, B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 597-643; Marié, J.-C.; Xiong, Y.; Min, G. K.; Yeager, A. R.; Taniguchi, T.; Berova, N.; Schaus, S. E.; Porco Jr., J. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4584-4590; Linton, E. C.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16162-16163; Uyeda, C.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5062-5075; Troendlin, J.; Rehbein, J.; Hiersemann, M.; Trapp, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16444-16450.
- ⁶¹ Review: Majumdar, K. C.; Bhattacharyya, T.; Chattopadhyay, B.; Sinha, B. *Synthesis* **2009**, 2117-2142.
- ⁶² Marcinkiewicz, S.; Green, J.; Mamalis, P. *Tetrahedron* **1961**, *14*, 208.
- ⁶³ Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, B.; Samanta, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3178-3181.
- ⁶⁴ DeKorver, K. A.; Hsung, R. P.; Lohse, A. G.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1840-1843.
- ⁶⁵ Istrate, F. M.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3181-3184.
- ⁶⁶ Kuhn, C.; Skaltsounis, L.; Monneret, C.; Florent, J.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2585-2595.
- ⁶⁷ Evans, D. A.; Takacs, J. M.; McGee, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartroli, J. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109-1127.
- ⁶⁸ Tsunoda, T.; Sasaki, O.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 727-730.
- ⁶⁹ Tsunoda, T.; Sakai, M.; Sasaki, O.; Sako, Y.; Hondo, Y.; Itô, S. *Tetrahedron Letters*, **1992**, *33*, 1651-1654.

- ⁷⁰ Davies, S. G.; Garner, A. C.; Nicholson, R. L.; Osborne, J.; Savory, E. D.; Smith, A. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2134–2135. Davies, S. G.; Garner, A. C.; Nicholson, R. L.; Osborne, J.; Roberts, P. M.; Savory, E. D.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2604–2611.
- ⁷¹ Cant, A. A.; Bertrand, G. H. V.; Henderson, J. L.; Roberts, L.; Greaney, M. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5199–5202.
- ⁷² Mariano, P. S.; Dunaway-Mariano, D.; Huesmann, P. L.; Beamer, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4299–4302. Baxter, E. W.; Labaree, D.; Ammon, H. L.; Mariano, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7682–7692.
- ⁷³ Cooley, J. H.; Evain, E. J. *Synthesis* **1989**, 1–7. Braun; J. V. *Chem. Ber.* **1904**, *37*, 3210–3213.
- ⁷⁴ Darwent, D. deB. *Bond Dissociation Energies in Simple Molecules*, Catholic University of America, Washington D. C., National Standard Reference Data System, **1970**.
- ⁷⁵ Sudau, A.; Münch, W.; Bats, J.-W.; Nubbemeyer, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3315–3325. Sudau, A.; Münch, W.; Bats, J.-W.; Nubbemeyer, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3304–3314. Sudau, A.; Münch, W.; Bats, J.-W.; Nubbemeyer, U. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 611–621; Sudau, A.; Nubbemeyer, U. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1178–1181; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1140–1143; Sudau, A.; Münch, W.; Bats, J. W.; Nubbemeyer, U. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1710–1720.
- ⁷⁶ Zhang, N.; Münch, W.; U. Nubbemeyer, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1335–1354. Zhang, N.; Nubbemeyer, U. *Synthesis* **2002**, *2*, 242–252.; Zhang, N. *Synthesis and Functionalization of Optically Active C-Allylglycine Derivatives*, Dissertation, Freie Universität Berlin, **2003**.
- ⁷⁷ Laabs, S.; Münch, W.; Bats, J.-W.; Nubbemeyer, U. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1317–1334. S. Laabs, *Diastereoselektive Synthese von cis-3-Arylprolinderivaten durch auxiliarkontrollierte zwitterionische Aza-Claisen Umlagerung*, Dissertation, Freie Universität Berlin **2001**.
- ⁷⁸ Minkwitz, R. *Diastereoselektive Synthesis of D-trans-3-Arylproline through Auxiliary-Controlled Aza-Claisen Rearrangement*, Diplomarbeit, Freie Universität Berlin, **2001**.
- ⁷⁹ Groß, S. *Auxiliargesteuerte, diastereoselektive zwitterionische Aza-Claisen Umlagerung zur Synthese von Naturstoffintermediaten*, Diplomarbeit, Freie Universität Berlin, **2000**.
- ⁸⁰ Brandes, S. *Auxiliarkontrollierte zwitterionische Aza-Claisen Umlagerung zur Synthese von Östradiolvorstufen*, Diplomarbeit, Freie Universität Berlin, **2001**.
- ⁸¹ Härter, A. *Aufbau und Kupplung von Schlüsselintermediaten zur enantioselektiven Steroidsynthese*, Promotionsarbeit, Universität Mainz, **2006**.
- ⁸² Sojka, V. *Enantioselektive Synthese von C-6 substituierten Vorstufen des C/D-cis-Östradiols*, Examensarbeit, Universität Mainz, **2012**.
- ⁸³ Eustergerling, A. *Synthese von optisch aktiven Prolinolderivaten* Examensarbeit, Universität Mainz, **2007**. Friedemann, N.; Eustergerling, A.; Nubbemeyer, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 837–843.
- ⁸⁴ Literatur bekannte Substanz **3**: Thanning, M.; Wistrand, L.-G. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1711–1717.
- ⁸⁵ LiBH₄-Reduktion: Baker, G. L.; Fritschel, S. J.; Stille, J. R.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2954–2960.
- ⁸⁶ Zemplénverseifung: Reinhard, B.; Faillard, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 193–203.
- ⁸⁷ Williamson Ethersynthese: Smith, E. M.; Swiss, G. F.; Neustadt, B. R.; Gold, E. H.; Sommer, J. A.; Brown, A. D.; Chiu, P. J. S.; Moran, R.; Sybertz, E. J.; Baum, T. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 875–885.
- ⁸⁸ Amidverseifung: Dilbeck, G. D.; Field, L. Gallo, A. A.; Gargiulo, R. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4593–4596.
- ⁸⁹ Literatur bekannte Substanz **1a**: Fujisawa, T.; Watanabe, M.; Sato, T. *Chem. Lett.* **1984**, 2055–2058.

- ⁹⁰ *Tert*-Butylierung mit BF₃; Literaturbekannte Substanz **19**: Häusler, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1231-1237.
- ⁹¹ Armstrong, A.; Brackenridge, I.; Jackson, R. F. W.; Kirk, J.M. *Tet. Lett.* **1988**, 29, 2483-2486.
- ⁹² Kern, A.; Bovermann, G.; Jung, G.; Wanning, M.; Zähler, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 361-365. Beyermann, H. C.; Bontekoe, J. S. *Proc. Chem. Soc.*, **1961**, 249.
- ⁹³ Micheli, R. A.; Hajos, Z. G.; Cohen, N.; Parrish, D. R.; Portland, L. A.; Sciamanna, W.; Scott, M. A.; Wehrli, P. A. *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 675-681.
- ⁹⁴ Lee, J. C.; Cha, J. K. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 10175-10184. Opolzer, W.; Moretti, R.; Zhou, C. *Helvetica Chimica Acta* **1994**, 77, 2363-2380.
- ⁹⁵ Vaughn, H. L.; Robbins, M. D. *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 1187-1189.
- ⁹⁶ Literaturbekannte Substanz **12**: Sudau, A. *Synthesis and Reactions of Planar Chiral Azoninones - Total Syntheses of Pumiliotoxins*, Promotionsarbeit, Freie Universität Berlin, **2002**.
- ⁹⁷ Literaturbekannte Substanz **13**: Bisang, C.; Jiang, L.; Freund, E.; Emery, F.; Bauch, C.; Matile, H.; Pluschke, G.; Robinson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 7439-7449.
- ⁹⁸ Literaturbekannte Substanz **14**: Gregson, S. J.; Howard, P. W.; Corcoran, K. E.; Barcella, S.; Yasin, M. M.; Hurst, A. A.; Jenkins, T. C.; Kelland, L. R.; Thurston, D. E. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1845-1848. Govindaraju, T.; Kumar, V. A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2321-2330. Ceulemans, G.; van Aerschot, A.; Herdewijn, P. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1996**, 61, S234-S237. Kumar, V. A.; Meena *Nucleosides Nucleotides*, **2003**, 22, 1285-1288.
- ⁹⁹ Pd-Katalysierte Hydrierung in EtOAc: Vanek, V.; Budesinsky, M.; Rinnova, M.; Rosenberg, I. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 862-876. Palomo, C.; Vera, S.; Mielgo, A.; Gomez-Bengoa, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5984-5987.
- ¹⁰⁰ Ag₂O-Methylierung: Finch, N.; Fitt, J. J.; Hsu, I. H. S. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 206-215. Literaturbekannte Substanz **16**: Romines, W. H.; Kania, R. S.; Lou, J.; Cripps, S.; Zhou, R.; He, M. US Patent US2004/19065A1 (*Chem. Abstr.* **2003**, 139, 246009.); Fraley, M. E.; Arrington, K. L.; Bilodeau, M. T.; Hartman, G. D.; Hoffman, W. F.; Kim, Y.; Hungate, R. W. US Patent US6306874B1 (*Chem. Abstr.* **2001**, 134, 326411); Tomio, K.; Nobuyuki, O.; Kazumasa, A.; Akira, N.; Takayoshi, N. EP Patent EP1541571A1 (*Chem. Abstr.* **2004**, 140, 146132), Smith, E. M.; Swiss, G. F.; Neustadt, B. R.; Gold, E. H.; Sommer, J. A.; Brown, A. D.; Chiu, P. J. S.; Moran, R.; Sybertz, E. J.; Braun, T., *J. Med.Chem*, **1988**, 31, 875-885.
- ¹⁰¹ Alec, F. R.; John, T. R. WO PatentWO2006/97260A1 (*Chem. Abstr.* **2006**, 145, 336268); Alec, F. R.; John, T. R. WO Patent WO2007/121918A2 (*Chem. Abstr.* **2007**, 147, 502585).
- ¹⁰² Quintard, A.; Belot, S.; Marchai, E.; Alexakis, A. *Eur.J. Org. Chem.* **2010**, 5, 927-936. Quintard, A.; Langlois, J.-B.; Emery, D.; Mareda, J.; Guenee, L.; Alexakis, A. *Chem.-- Eur. J.* **2011**, 17, 13433-13437.
- ¹⁰³ Transferhydrierung: Jackson, A. E.; Johnstone, R. A. W. *Synthesis*, **1976**, 685-687.
- ¹⁰⁴ Literaturbekannte Substanz **25**: Daly, A. M. Gilheany; D. G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 127-137.
- ¹⁰⁵ Kubyshkin, V. S.; Mikhailiuk P. K.; Komarov, I. V. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 4061-4063.
- ¹⁰⁶ Zuordnung der Diastereomere: Effenberger, F.; Isak, H. *Chem. Ber.* **1989**, 122, 545-551.
- ¹⁰⁷ Literaturbekannte Substanzen **29-31**, **1f**, **1g**: Yamamoto, Y.; Hoshino, J.; Fujimoto, Y.; Ohmoto, J.; Sawada, S. *Synthesis*, **1993**, 298-302.
- ¹⁰⁸ Literaturbekannte Substanz, Synthese **33**: Carter, R. G.; Weldon, D. J. *Org. Lett.* **2000**, 3, 3913-3916; McGarvey, G. J.; Stephanian, M. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5461-5464; Francais, A.; Leyva-

Perez, A.; Etxebarria-Jardi, G.; Pena, J.; Ley, S. V. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 329-343.; Zhu, G. Negishi, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2771-2774.

¹⁰⁹ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley Sons, New York, 3rd ed. **1999**.

¹¹⁰ Literaturbekannte Substanz **33**: Freeman, F.; Kim, D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1722-1727.

¹¹¹ De Nooy, A. E. J.; Besemer, A. C.; van Bekkum, H. *Synthesis*, **1996**, 1153-1174.

¹¹² Literaturbekannte Substanz **34**: über TPAP-Oxidation: Pinkerton, A. B.; Huang, D.; Cube, R. V.; Hutchinson, J. H.; Struthers, M.; Ayala, J. M.; Vicario, P. P.; Patel, S. R.; Wisniewski, T.; DeMartino, J. A.; Vernier, J.-M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 807-813; über Swern Oxidation: Heumann, L.; Keck, G. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4275-4278; Zhu, G. Negishi, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2771-2774; Nemoto, H.; Shiraki, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1347-1353. Breen, A. P.; Murphy, J. A.; Patterson, C. W.; Wooster, N. F. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 10643-10654.

¹¹³ Literaturbekannte Substanz **35**: Johnson, W. S.; Lindell, S. D.; Steele, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5852-5853; gleiche Synthesesequenz mit mono-TBS-geschütztem 1,4-Butandiol: Nakashima, K.; Okamoto, S.; Sono, M.; Tori, M. *Molecules*, **2004**, *9*, 541-549.

¹¹⁴ Gatti, R. G. P.; Larsson, A. L. E.; Bäckvall, J.-E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 577-584. Rajesh, S.; Banerji, B.; Iqbal, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7852-7857.

¹¹⁵ Vanecek, M., *Untersuchungen zur asymmetrischen Totalsynthese von Cripowellin* Promotionsarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2009**.

¹¹⁶ Literaturbekannte Substanz **40**: Narayana, K. S.; Berlin, K. D. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2240-2243. Denney, D. B.; Smith, L. C. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 3404-3408.

¹¹⁷ Literaturbekannte Substanz **42**: Ozaki, F.; Matsukura, M.; Kabasawa, Y.; Ishibashi, K.; Ikemori, M.; Hamano, S.; Minami, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2735-2740; Barnes, R. A.; Bush, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4705-4709. Fumihiro, O.; Matsukura, M.; Kabasawa, Y.; Ishibashi, K.; Ikemori, M. *Chem. Pharm.* **1992**, *40*, 10, 2735-2740.

¹¹⁸ Literaturbekannte Substanz **44**: Kumar, P. *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, *29*, 477-480. Chuang, H. *Chem. Ber.*, **1936**, *69*, 1505-1507.

¹¹⁹ Literaturbekannte Substanz **45**: Chatterjee, A.; Hazra, B. G. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 2513-2519. Barnes, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4706-4708.

¹²⁰ Literaturbekannte Substanz **46**, **47**: Groß, S.; Laabs, S.; Scherrmann, A.; Sudau, A.; Zhang, N.; Nubbemeyer, U. *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 711-714.

¹²¹ Kuo, F.; Clodfelter, D. K.; Priest, T. R. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2007**, *50*, 706-710.

¹²² Hanessian, S.; Lavalee, P. *Can. J. Chem.*, **1975**, *53*, 2975-2977.

¹²³ Becker, H. G. O.; Berger, W.; Domschke, G. *Organikum*, Wiley-VCH -Verlag GmbH, Weinheim, 22. Aufl. **2004**.

¹²⁴ *p*-Nitrobenzoyl ester **56b**: **CCDC 854399** zusätzliche kristallographische Daten stehen unter folgendem Link zur Verfügung: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif

¹²⁵ Oberinde, M. S.; Hunter, V. S.; Bremner, W.; Organ, M. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 175-182; Liu, Z.; Qu, H.; Gu, X.; Lee, K.-S.; Grossmann, B.; Kumirov, V. K.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3518-3520; Nonaka, H.; Ogawa, N.; Maeda, N.; Wang, Y.-G.; Kobayashi, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5212-5223; Blot, V.; Reboul, V.; Metzner, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1934-1939; Noguchi, N.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2039-2042; Tamaru, Y.; Mizutani, M.; Furukawa, Y.; Kawamura, S.; Yoshida, Z.; Yanagi, K.; Minobe, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1079-1085.

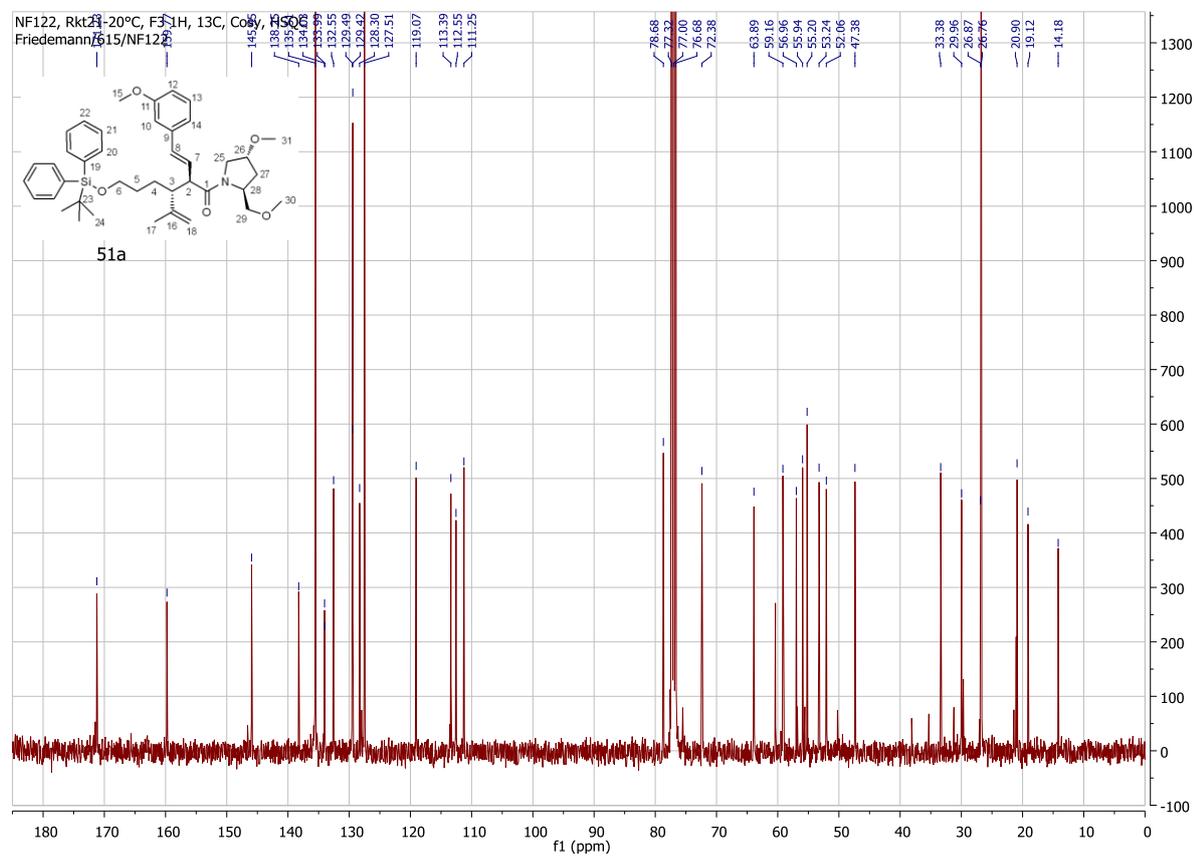
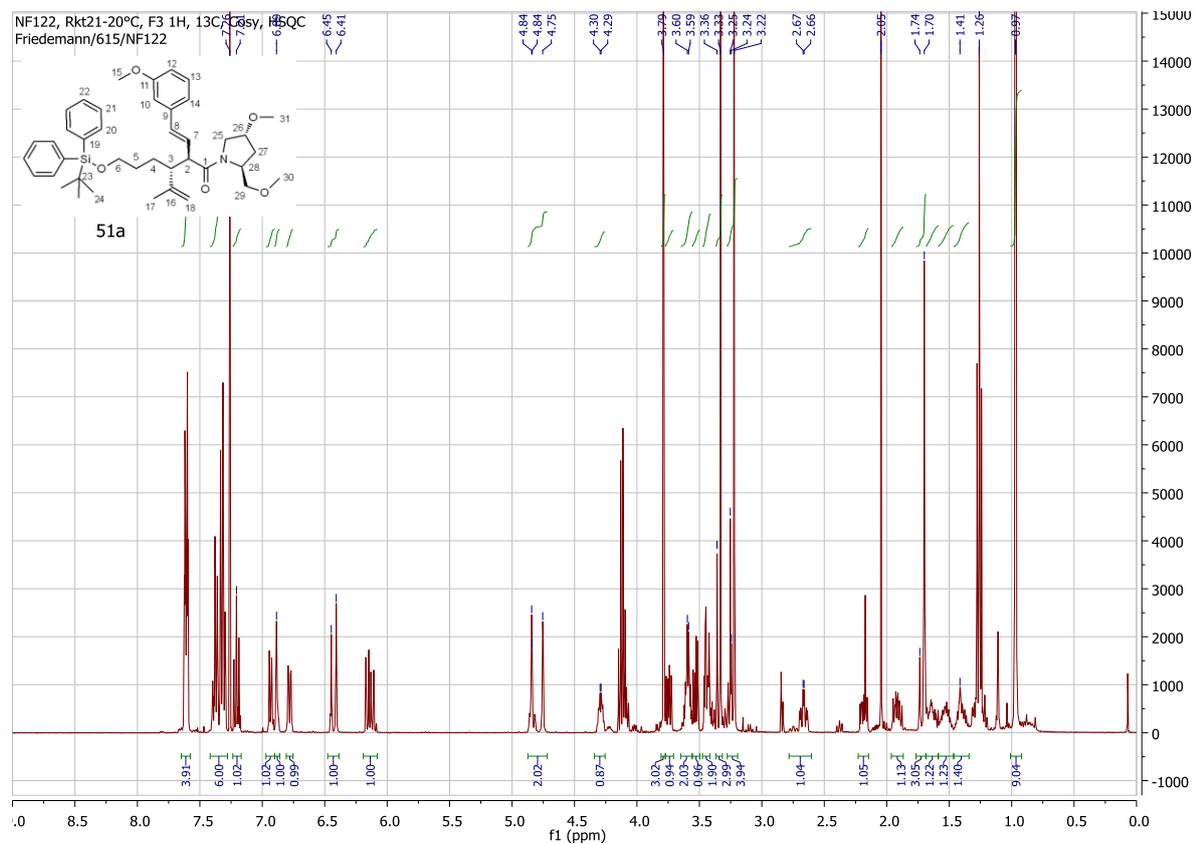
- ¹²⁶ Lösungsmitteloptimierung der Iodlactonisierung: Blot, V.; Reboul, V.; Metzner, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1196-1201.
- ¹²⁷ Iodlacton **64**: **CCDC 855461** zusätzliche kristallographische Daten stehen unter folgendem Link zur Verfügung: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif
- ¹²⁸ Iodlacton **ent-64**: **CCDC 854401** zusätzliche kristallographische Daten stehen unter folgendem Link zur Verfügung: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif
- ¹²⁹ Metz, P.; Hungerhoff, B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4442-4448.
- ¹³⁰ Béguin, C.; Duncan, K. K.; Munro, T. A.; Ho, D. M.; Xu, W.; Liu-Chen, L.-Y.; Carlezon Jr., W. A.; Cohen, B. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1370-1380.
- ¹³¹ Arndt, F. *Org. Synth.* **1935**, Vol. *15*, 3; **1943** Coll. Vol. *2*, 165-166. Nubbemeyer, U. Laborbuch.
- ¹³² Beaulieu, M.-A.; Sabot, C.; Achache, N.; Guérard, K. C.; Canesi, S. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11224-11228.
- ¹³³ Hurt, C. R.; Lin, R.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 225-233.
- ¹³⁴ Johnson, C. R.; Tait, B. D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 281-283.
- ¹³⁵ Smith, III A. B.; Kim, D.-S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2547-2557; Ohta, T. Ikegami, H. Miyake, T. Takaya, H. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *502*, 169-176.
- ¹³⁶ Mincione, E.; Pearson, A. J.; Bovicelli, P.; Chandler, M.; Heywood, G. C. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2929-2932. Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2417-2420.
- ¹³⁷ Pine, S. H.; Kim, G.; Lee, V. *Org. Synth.* **1993**, Coll. Vol. *8*, 512; **1990**, Vol. *69*, 72.
- ¹³⁸ Synthese des Petasis-Reagenzes **93**: Doxsee, K. M.; Juliette, J. J. *Polyhedron* **2000**, *19*, 879-890. Payack, J. F.; Hughes, D. L.; Cai, D.; Cottrell, I. F.; Verhoeven, T.R. *Org. Synth.* **2002**, *79*, 19.
- ¹³⁹ Waschke, D.; Thimm, J.; Thiem J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3628-3631. Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392-6394.
- ¹⁴⁰ Armesto, D.; Ramos, A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1159-1168. Xue, Y.-P.; Li, W.-D. *Z. J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 57-64. Tietze, L. F.; Brasche, G.; Grube, A.; Böhnke, N.; Stadler, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8543-8563.
- ¹⁴¹ Mann, S.; Carillon, S.; Breyne, O.; Marquet, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 439-450. Stanssens, D.; De Keukeleire, D.; Vandewalle, M. *Tetrahedron: Asymm.* **1990**, *1*, 547-560. Rönn, M.; Andersson, P. G.; Bäckvall, J.-E. *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 524-527.
- ¹⁴² Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis*, **1994**, 639-666.
- ¹⁴³ Linker, T.; Schmittel, M. *Radikale und Radikalanionen in der Organischen Synthese*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 1. Aufl., **1998**.
- ¹⁴⁴ Review Sml₂: Molander, G. A.; Harris C. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307-338. Nicolaou, K. C.; Ellery, S. P.; Chen, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140-7165. Steel, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2727-2751. Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351-10372. Edmonds, D. J.; Johnston, D.; Procter, D. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371.
- ¹⁴⁵ Cyclisieren mit Sml₂: Molander, G. A.; McKie, J. A.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3186-3192. Fevig, T. L.; Elliott, R. L.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5064-5067. Findley, T. J. K.; Sucunza, D.; Miller, L. C.; Helm, M. D.; Helliwell, M.; Davies, D. T.; Procter, D. J. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 2433-2451. Sautier, B.; Lyons, S. E.; Webb, M. R.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 146-149. Kan, T.; Nara, S.; Ozawa, T.; Shirahama, H.; Matsuda, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 355-357.
- ¹⁴⁶ Tandem-Cyclisierungen mit Sml₂: Parmar, D.; Price, K.; Spain, M.; Matsubara, H.; Bradley, P. A.; Procter, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2418-2420. Parmar, D.; Matsubara, H.; Price, K.; Spain, M.;

- Procter, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12751–12757. Boffey, R. J.; Whittingham, W. G.; Kilburn, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 487–496.
- ¹⁴⁷ Flower, R. A. *Synlett* **2008**, 1427–1439.
- ¹⁴⁸ Boffey, R. J.; Whittingham, W. G.; Kilburn, J. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 487–496.
- ¹⁴⁹ Dahlen, A.; Hilmersson, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5565–5569.
- ¹⁵⁰ Herstellung Sml₂: Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693–2698. Szostak, M.; Spain, M.; Procter, D. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3049–3059.
- ¹⁵¹ Enholm, E. J.; Satıcı, H.; Trivellas, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5841–5843. Banwell, M. G.; Hockless, D. C. R.; McLeod, M. D. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 50–59. Nakata, T. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1955–1972.
- ¹⁵² Cohen, N.; Banner, B. L.; Eichel, W. F.; Parrish, D. R.; Saucy, G.; Cassal, J.-M.; Meier, W. Fürst, A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 681–685.
- ¹⁵³ Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417–1492.
- ¹⁵⁴ Kürti, L.; Czakó, B.; Corey, E. *J. Org. Lett.* **2008**, *10*, 5247–5250. Collins, D. J.; Sjövall, J. *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 339–360.
- ¹⁵⁵ Lei, P.-S.; Ogawa, Y.; Kovac, P. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 485–500.
- ¹⁵⁶ Nilewski, C.; Deprez, N. R.; Fessard, T. C.; Li, D. B.; Geisser, R. W.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7940–7943.
- ¹⁵⁷ Liu, G.; Wu, T.-J.; Ruan, Y.-P.; Huang, P.-Q. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5755–5768. Banwell, M. G.; Loong, D. T. *J. Heterocycles* **2004**, *62*, 713–734.
- ¹⁵⁸ Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis*, John Wiley and Sons, Sussex England, 2nd ed. **2002**.
- ¹⁵⁹ Lutz F. Tietze, L. F.; Thomas Nöbel, T.; Spescha, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8971–8977.
- ¹⁶⁰ Cai, Z. Y.; Covey, D. F. *Steroids*, 2007, *72*, 351–359.

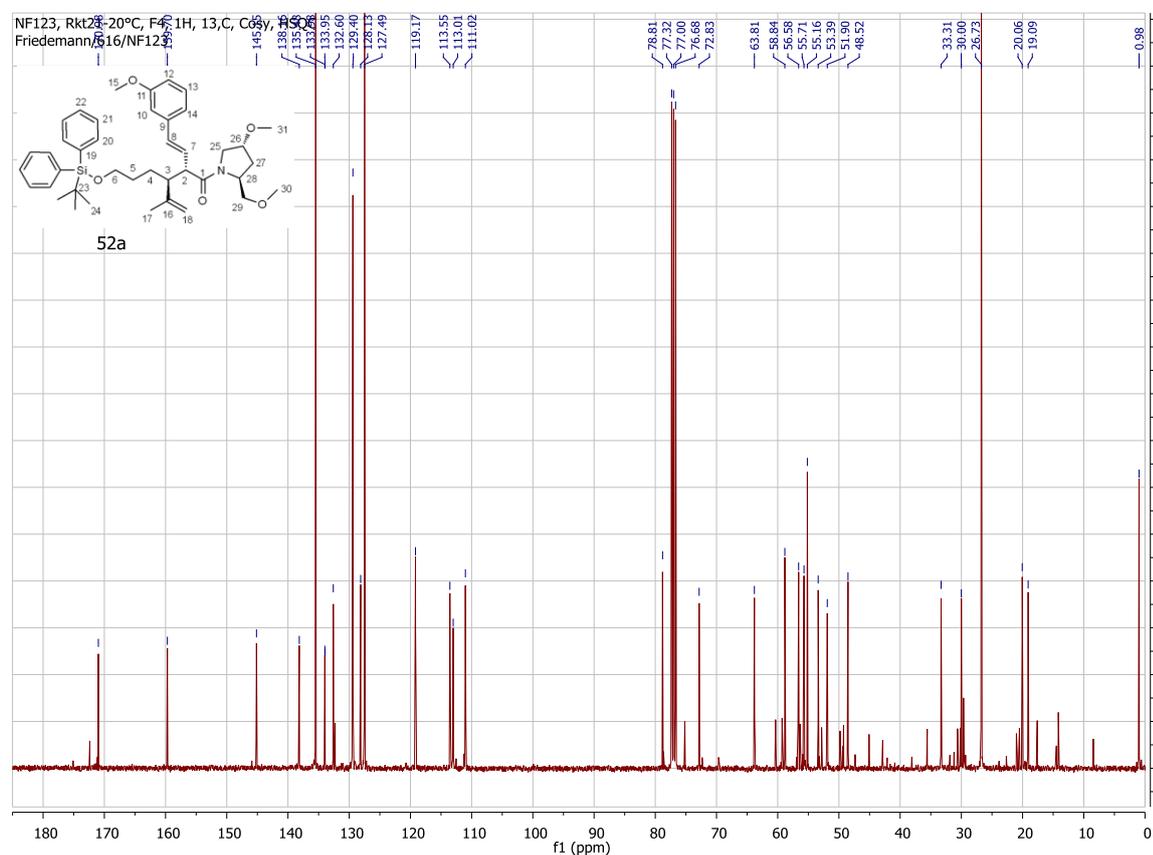
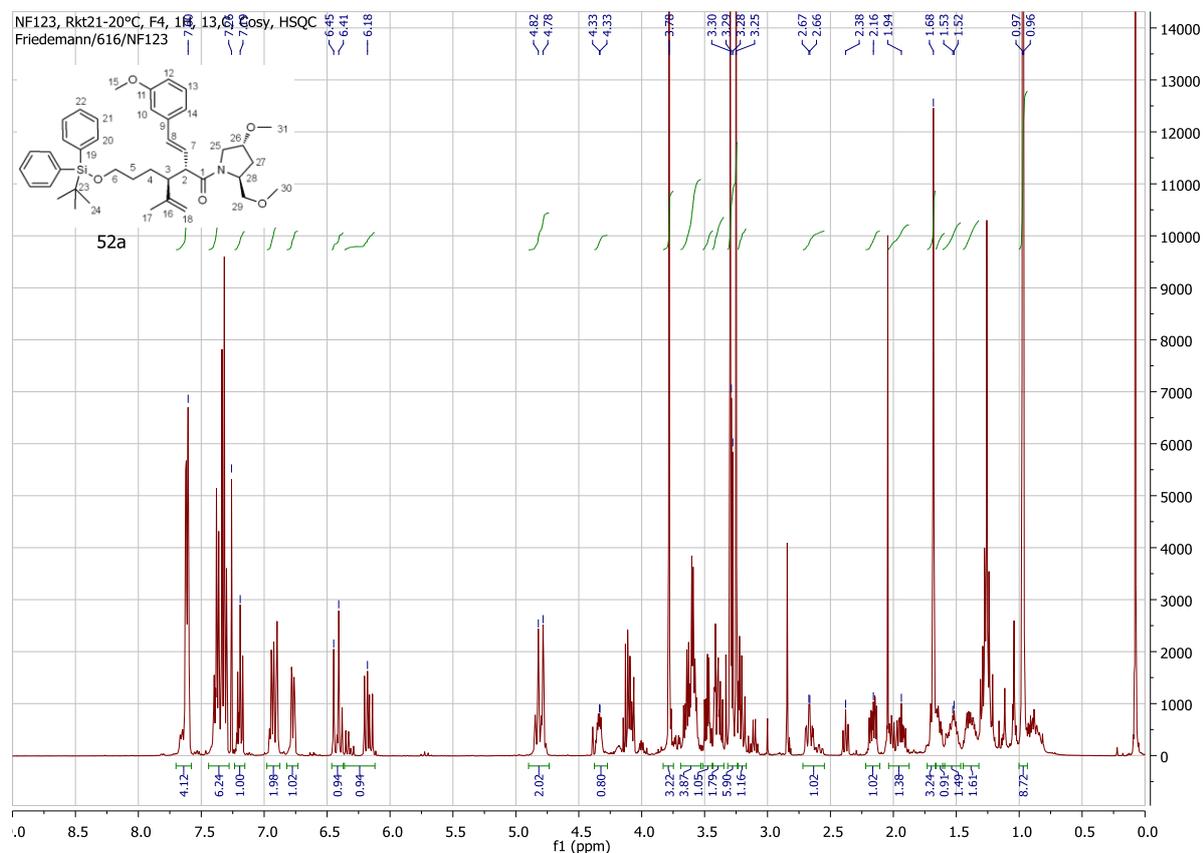
6. Spektrenanhang

51a: <i>anti</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxypropyl)-1-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-methoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-[E-2-(3-methoxyphenyl)-ethenyl]-4-methyl-4-pentenon-1	254
52a: <i>anti</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxypropyl)-1-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-methoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-[E-2-(3-methoxyphenyl)-ethenyl]-4-methyl-4-pentenon-1	255
53a: <i>syn</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxypropyl)-1-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-methoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-[E-2-(3-methoxyphenyl)-ethenyl]-4-methyl-4-pentenon-1	256
54a: <i>syn</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxypropyl)-1-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-methoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-[E-2-(3-methoxyphenyl)-ethenyl]-4-methyl-4-pentenon-1	257
63: (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4-(3- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxypropyl)-5-(iodmethyl)-3-([3-methoxy]phenethyl)-5-methyl-2(3 <i>H</i>)-furanon.....	258
64: (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(3- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxypropyl)-5-(iodmethyl)-3-([3-methoxy]phenethyl)-5-methyl-2(3 <i>H</i>)furanon	259
84: (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-Acetoxypropyl)-2-[2-(2-brom-5-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentensäure-1-(<i>N</i> , <i>O</i> -dimethylhydroxyl)amid 84	260
89: (<i>R</i>)-3,4-Dihydro-2-((<i>R</i>)-6- <i>tert</i> -butyldimethylsiloxy-2-methylhex-1-en-3-yl)-6-methoxynaphthalen-1(2 <i>H</i>)-on	261
103: 3-((1 <i>R</i> ,10 <i>aR</i>)-1,9,10,10 <i>a</i> -Tetrahydro-7-methoxy-2-methylphenanthren-1-yl)propan-1-ol	262
111: (+)- Δ 11(12)- <i>C/D-cis</i> -Methylöstradiol.....	263
112: (–)- Δ 9(11)- <i>C/D-cis</i> -Methylöstradiol	264

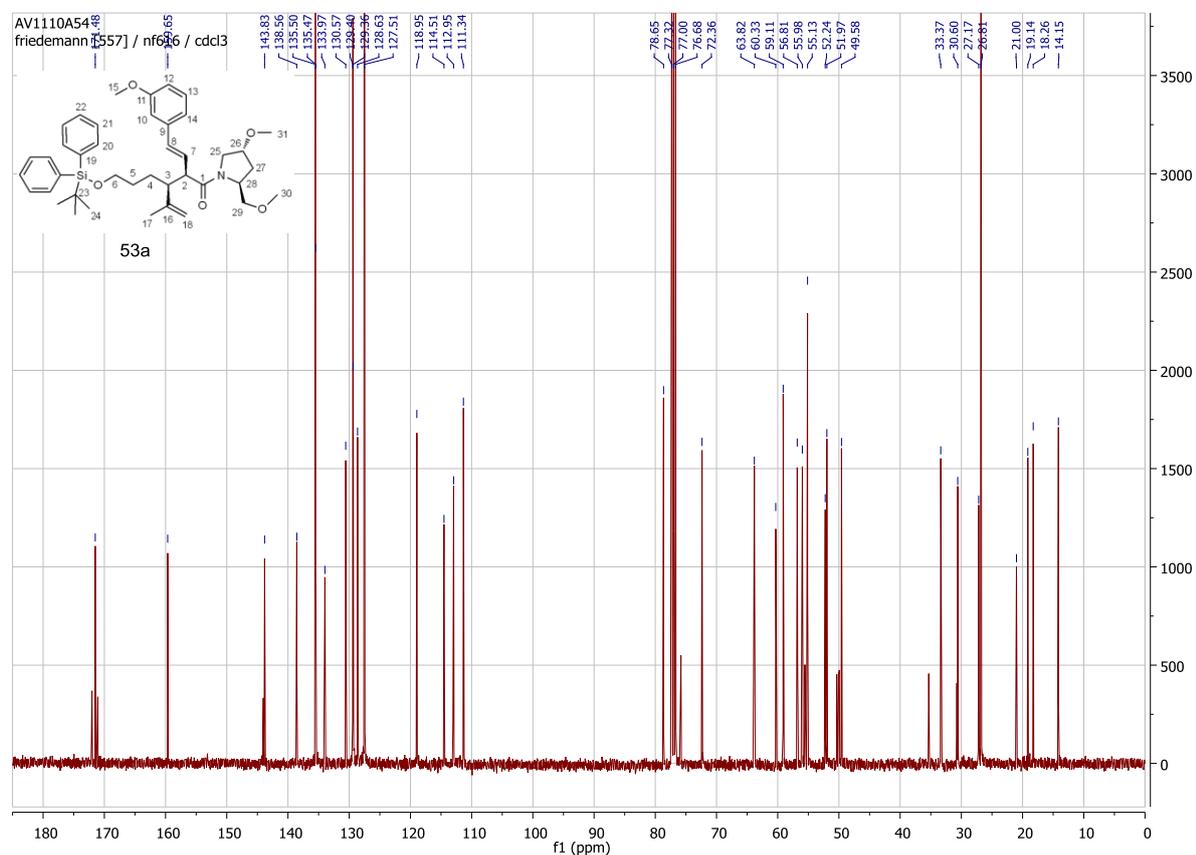
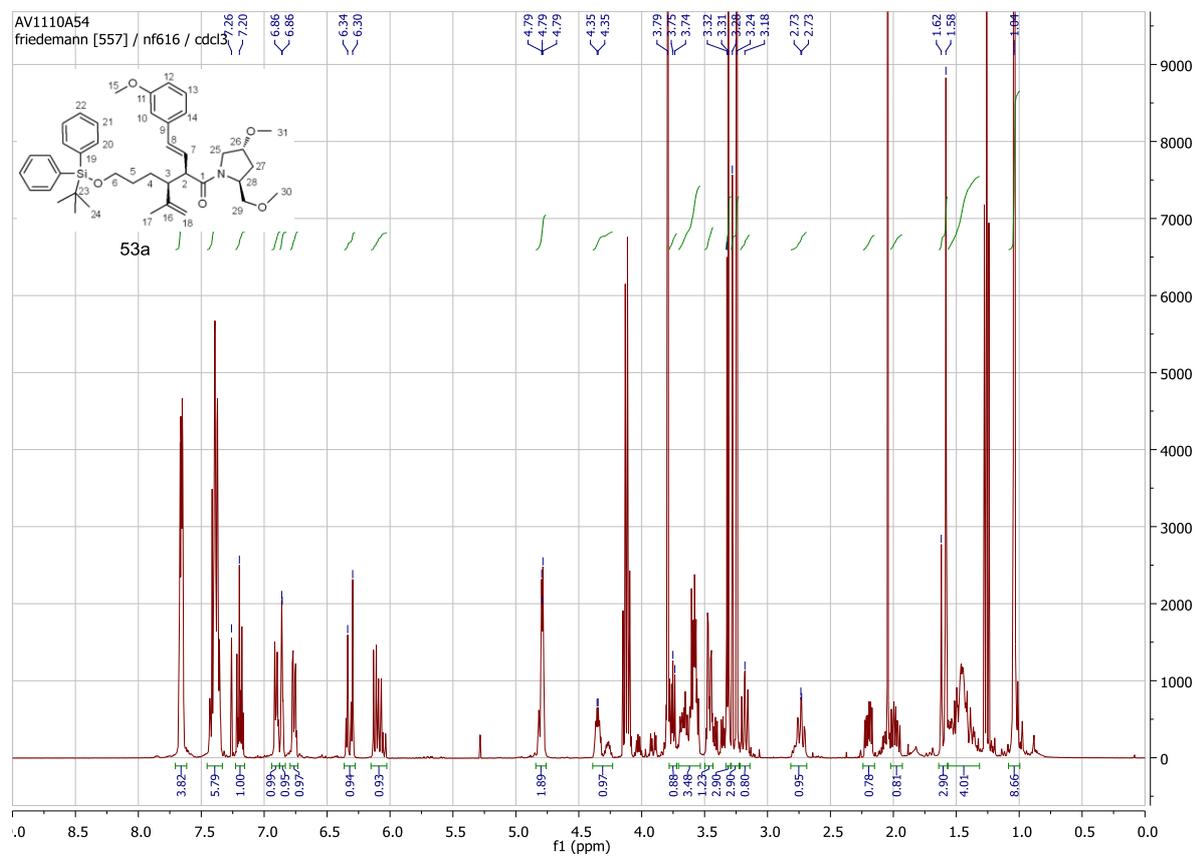
51a: *anti*-(2*R*,3*R*)-3-(3-*tert*-Butyldiphenylsilyloxypropyl)-1-[(2*S*,4*R*)-4-methoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-[*E*-2-(3-methoxyphenyl)-ethenyl]-4-methyl-4-pentenon-1



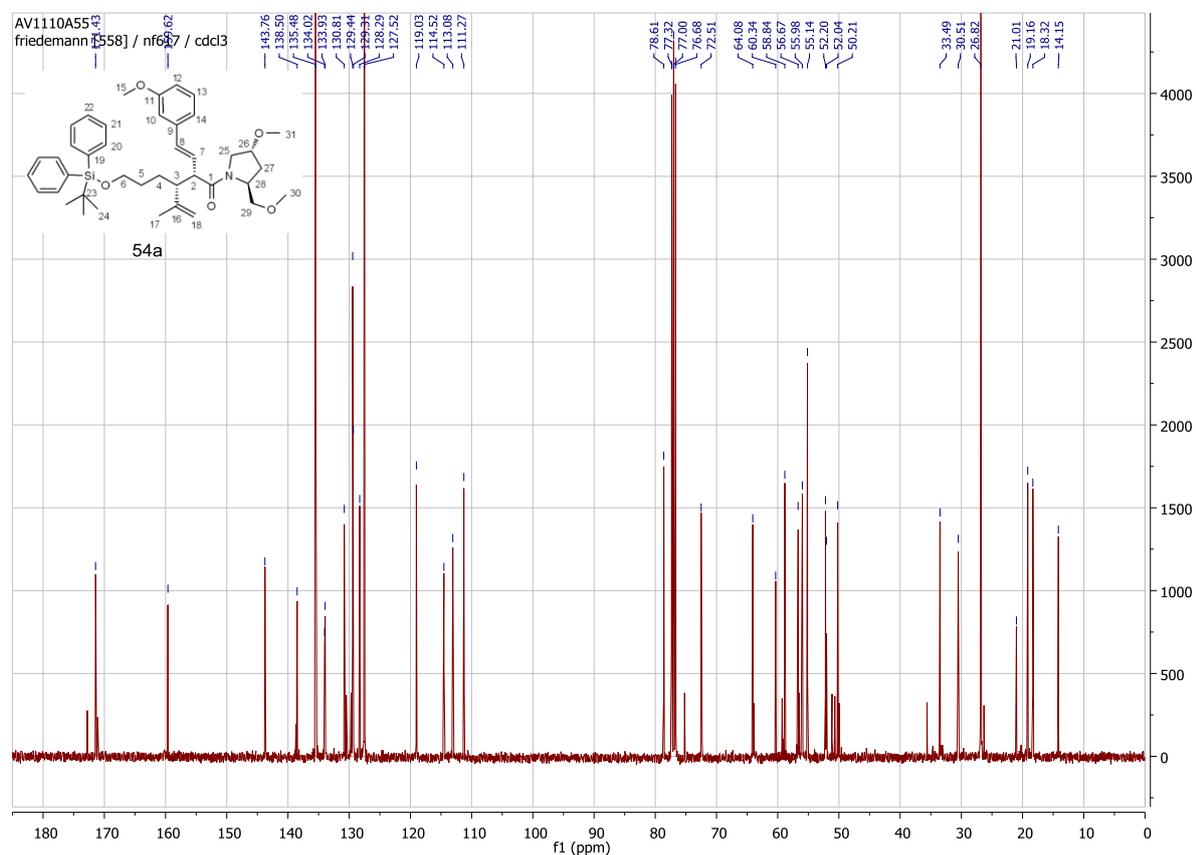
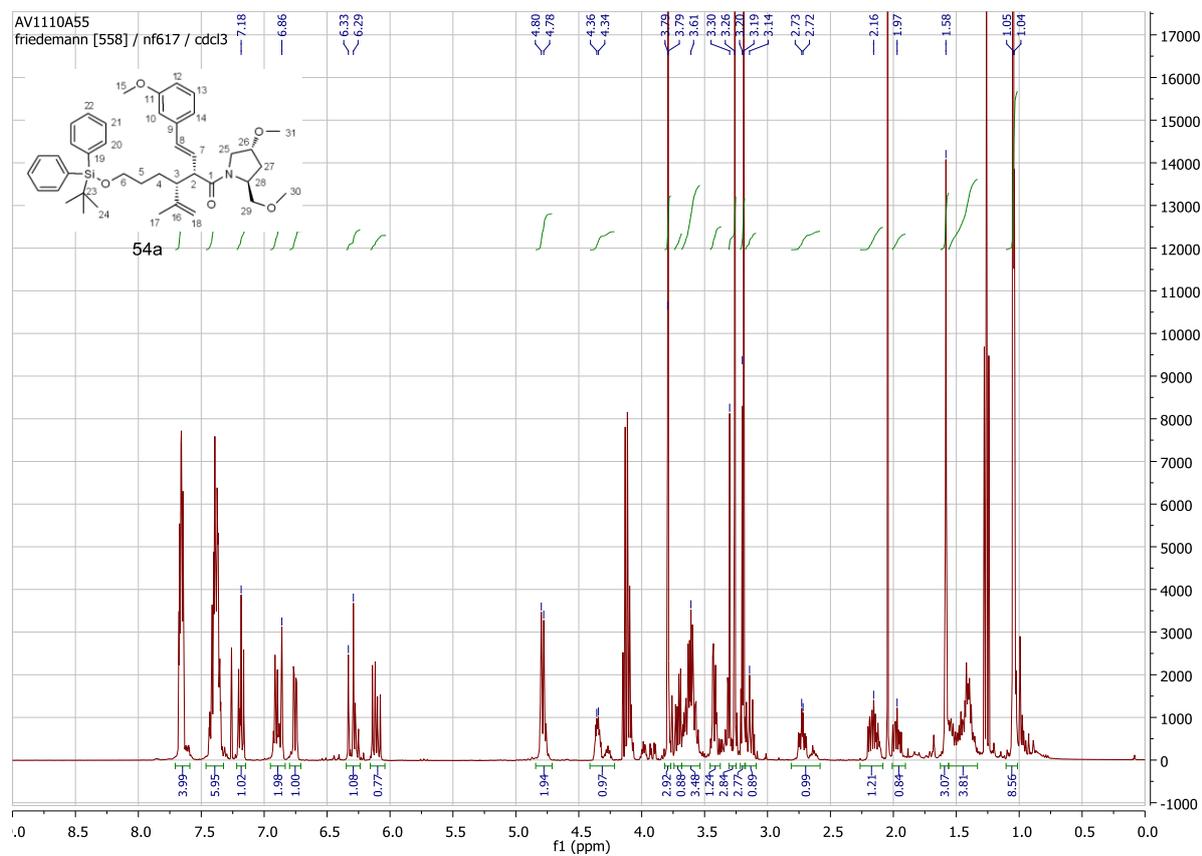
52a: *anti*-(2*S*,3*S*)-3-(3-*tert*-Butyldiphenylsilyloxypropyl)-1-[(2*S*,4*R*)-4-methoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-[E-2-(3-methoxyphenyl)-ethenyl]-4-methyl-4-penten-1



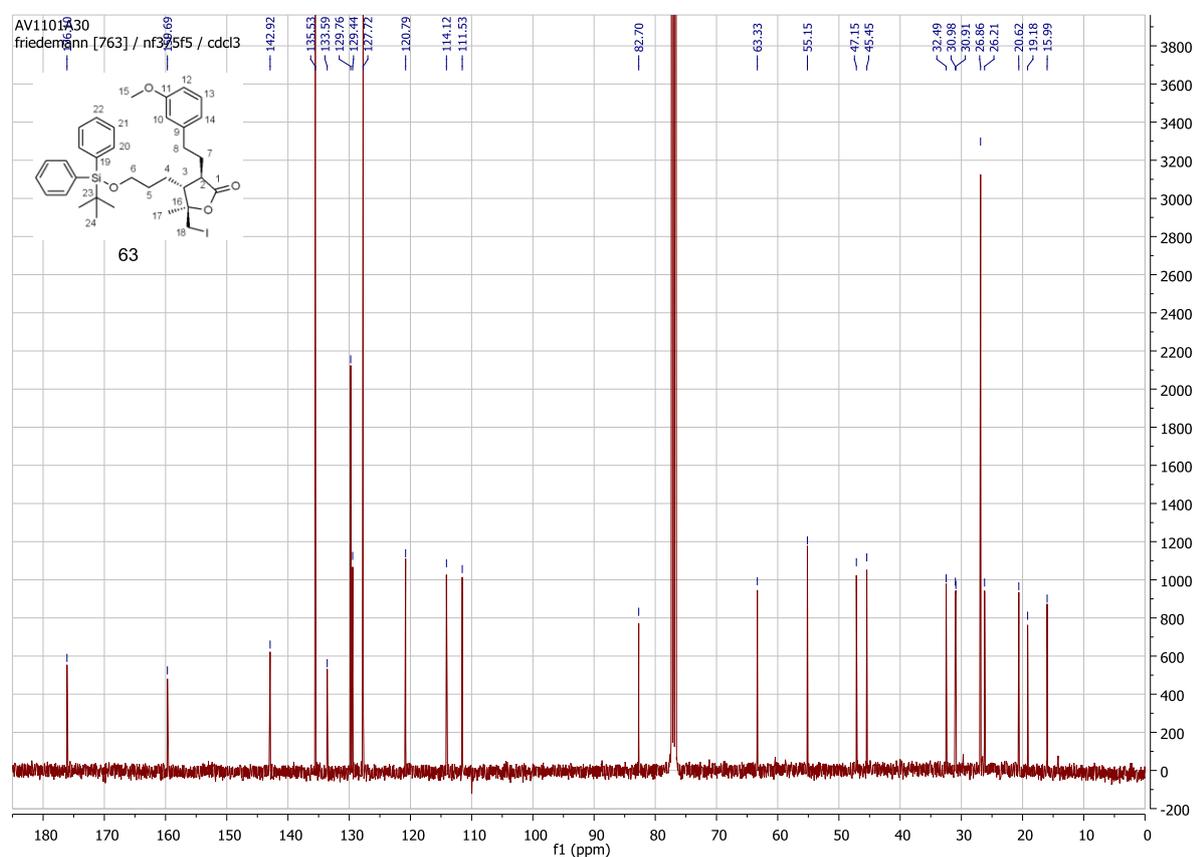
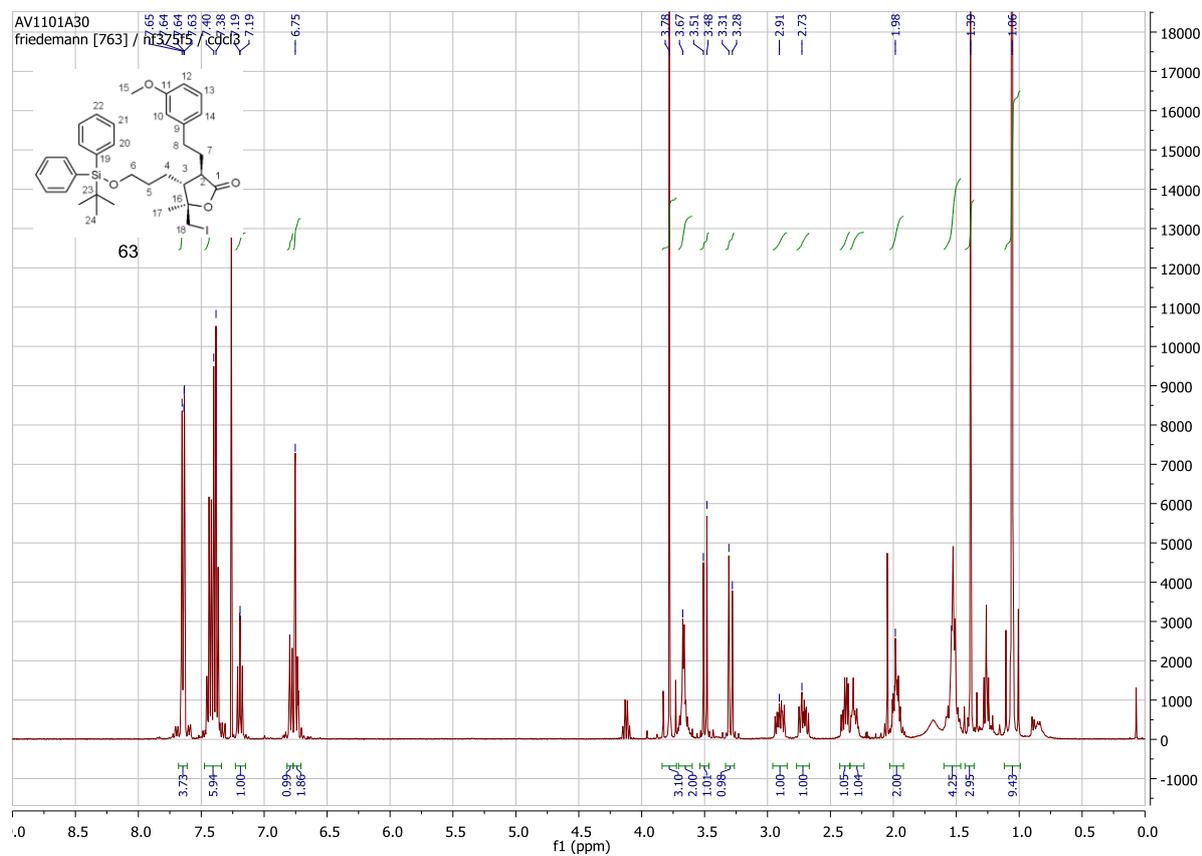
53a: *syn*-(2*R*,3*S*)-3-(3-*tert*-Butyldiphenylsilyloxypropyl)-1-[(2*S*,4*R*)-4-methoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-[E-2-(3-methoxyphenyl)-ethenyl]-4-methyl-4-pentenon-1



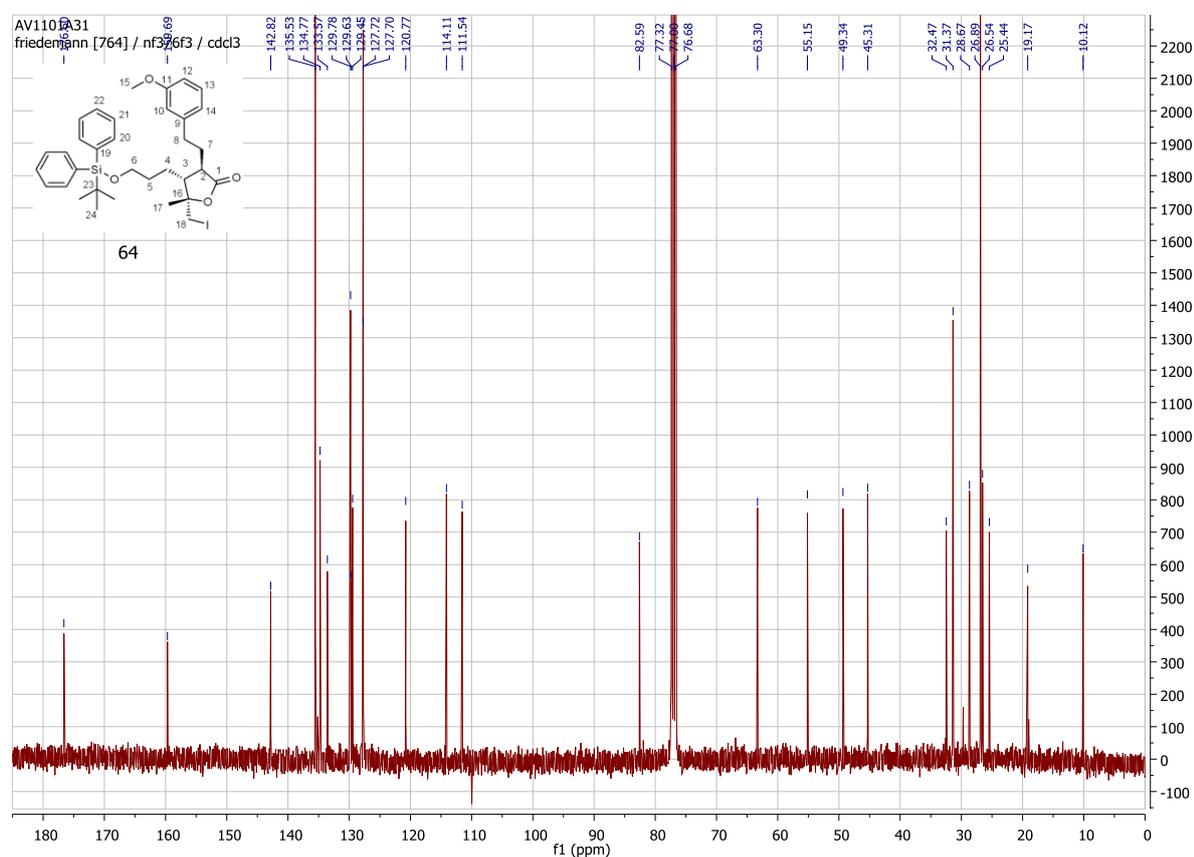
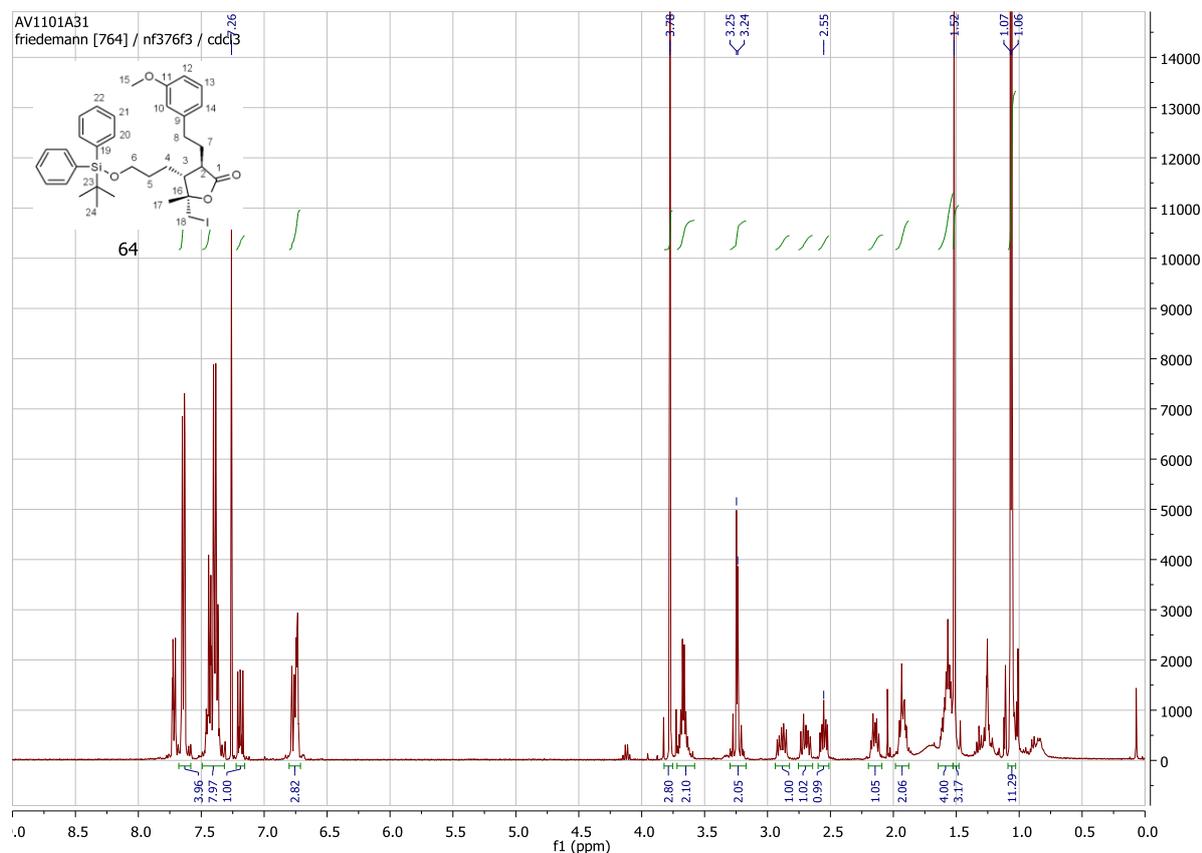
54a: *syn*-(2*S*,3*R*)-3-(3-*tert*-Butyldiphenylsilyloxypropyl)-1-[(2*S*,4*R*)-4-methoxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-[E-2-(3-methoxyphenyl)-ethenyl]-4-methyl-4-penten-1



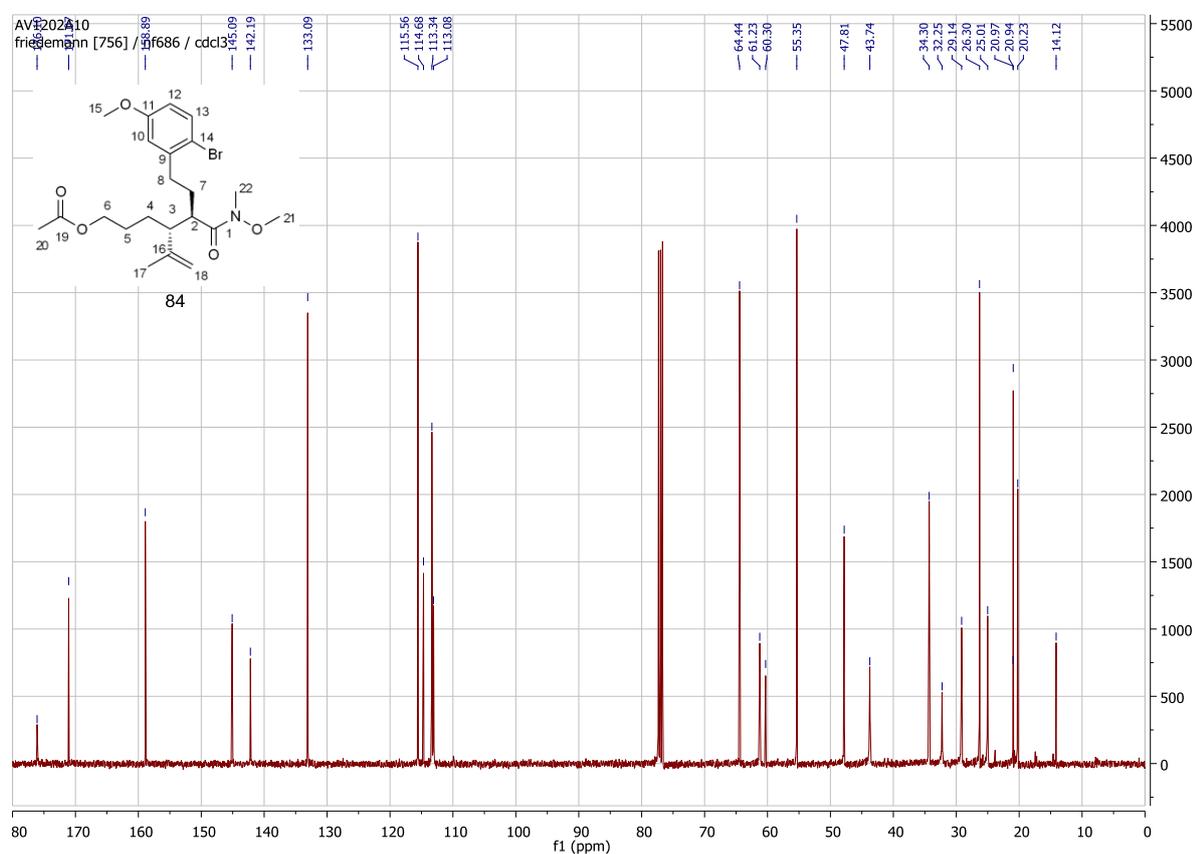
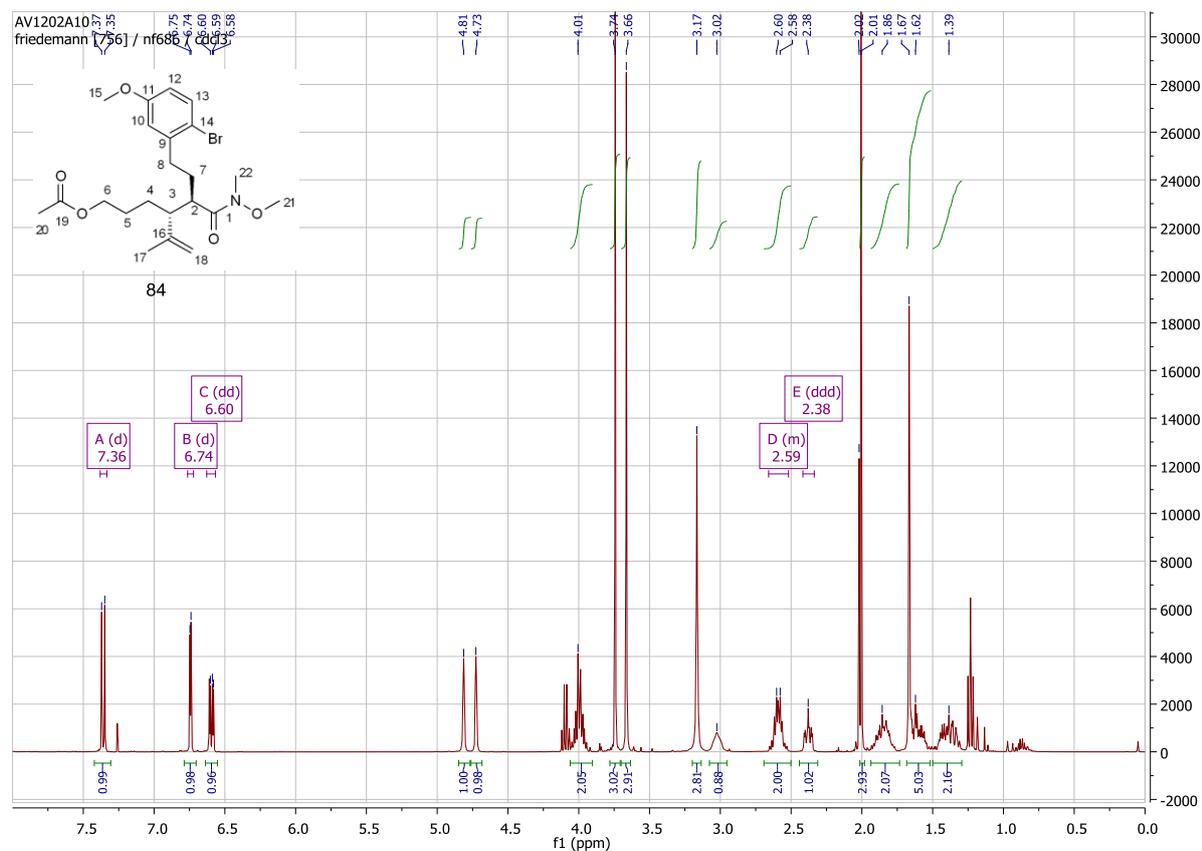
63: (3*R*,4*R*,5*R*)-4-(3-*tert*-Butyldiphenylsilyloxypropyl)-5-(iodomethyl)-3-([3-methoxy]phenethyl)-5-methyl-2(3*H*)-furanon



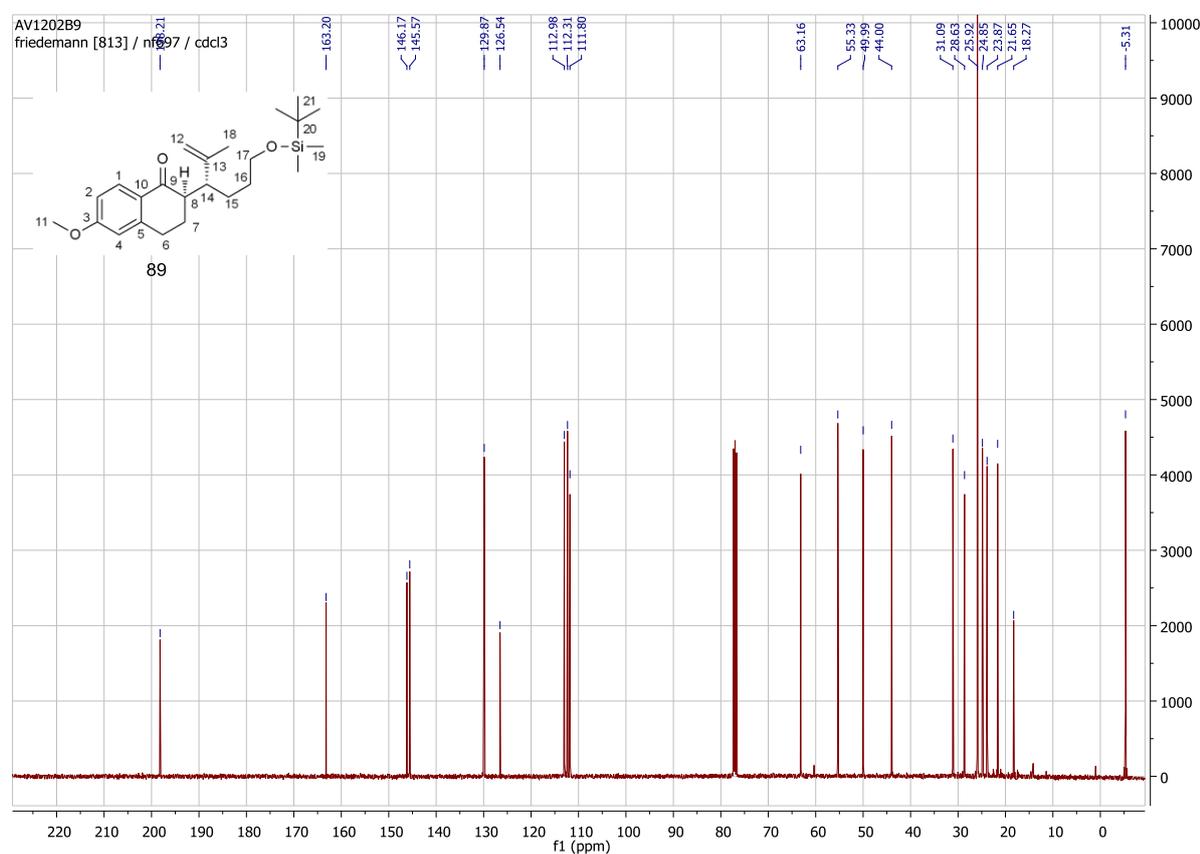
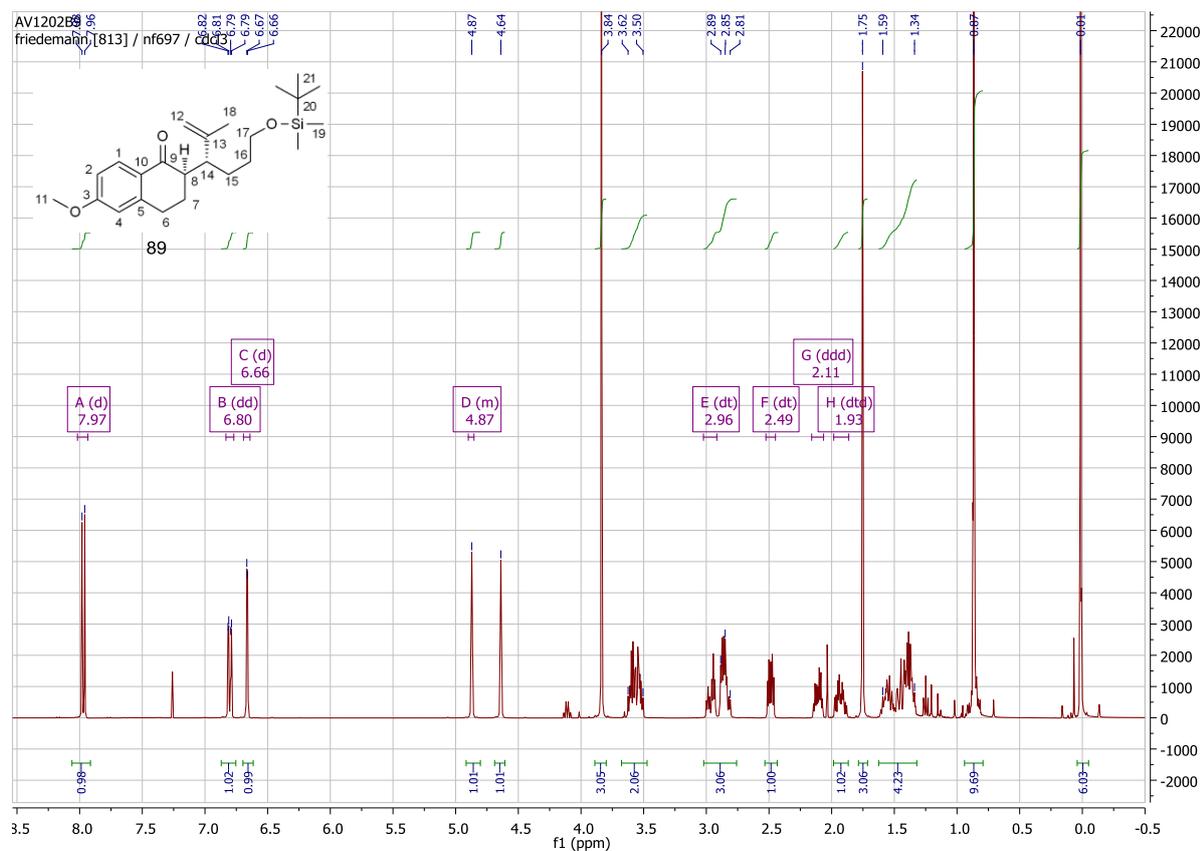
64: (3*R*,4*R*,5*S*)-4-(3-*tert*-Butyldiphenylsilyloxypropyl)-5-(iodomethyl)-3-([3-methoxy]phenethyl)-5-methyl-2(3*H*)furanon



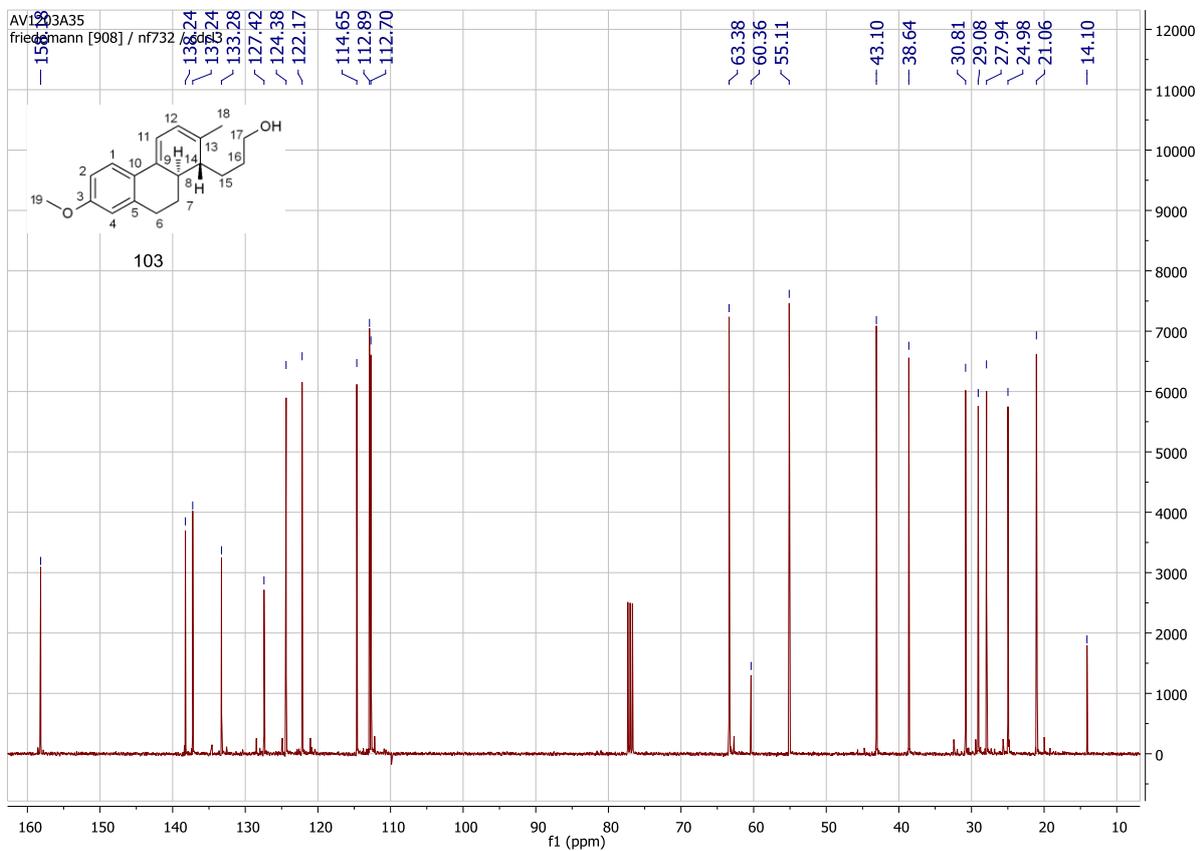
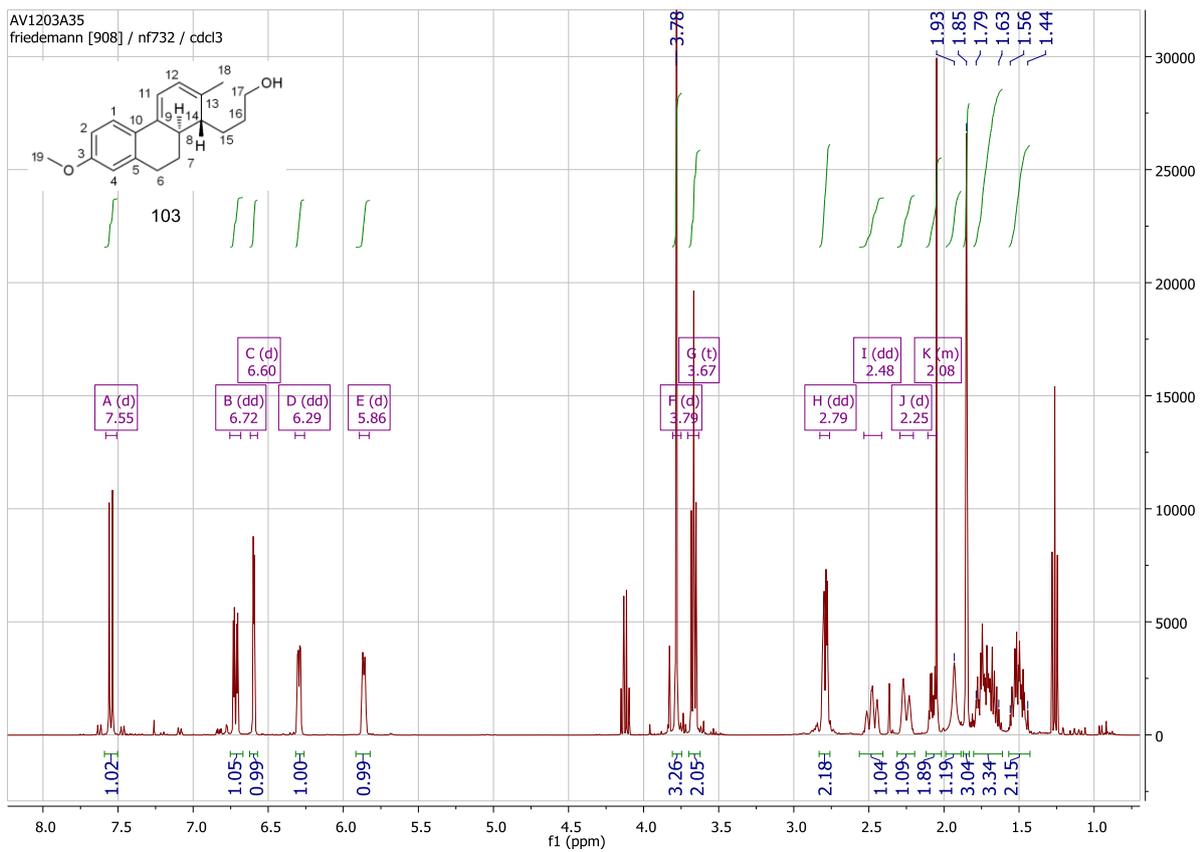
84: (2*R*,3*R*)-3-(3-Acetoxypropyl)-2-[2-(2-brom-5-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-4-pentensäure-1-(*N*,*O*-dimethylhydroxyl)amid 84



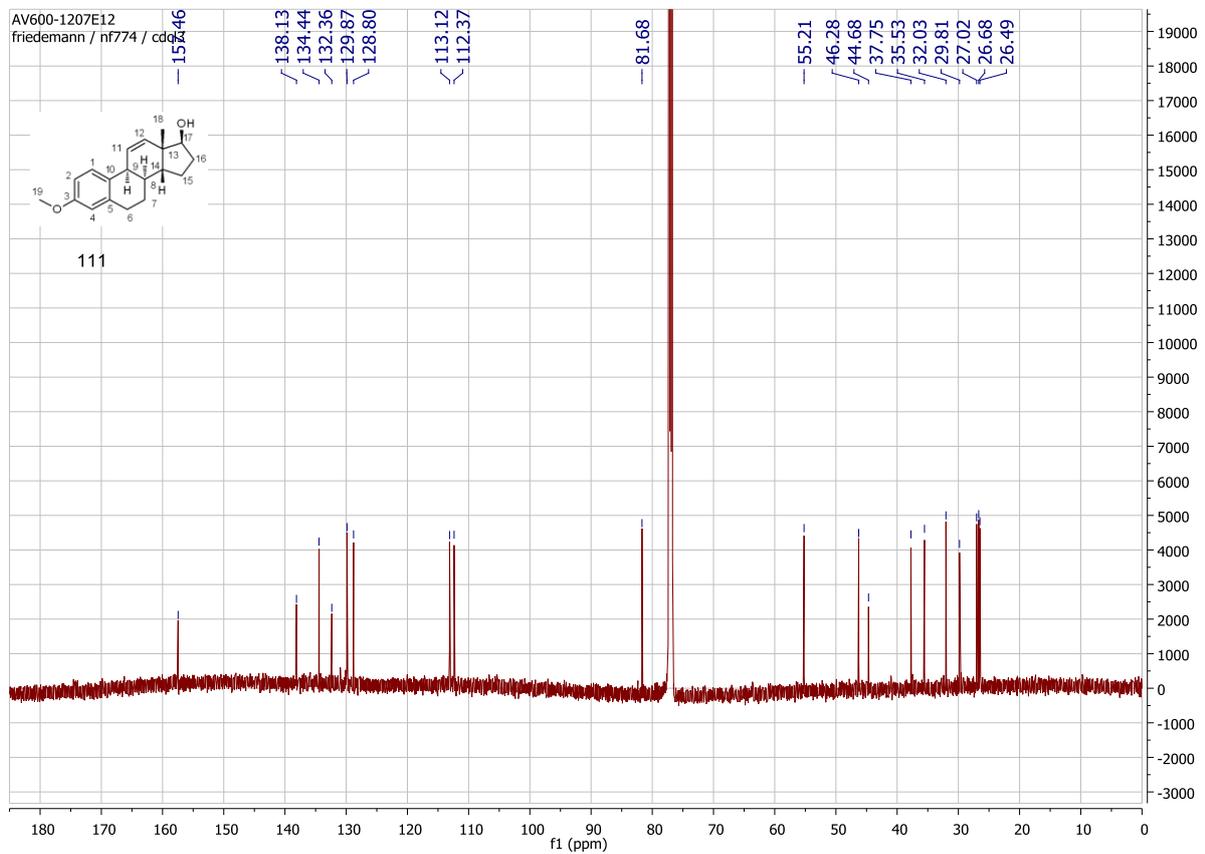
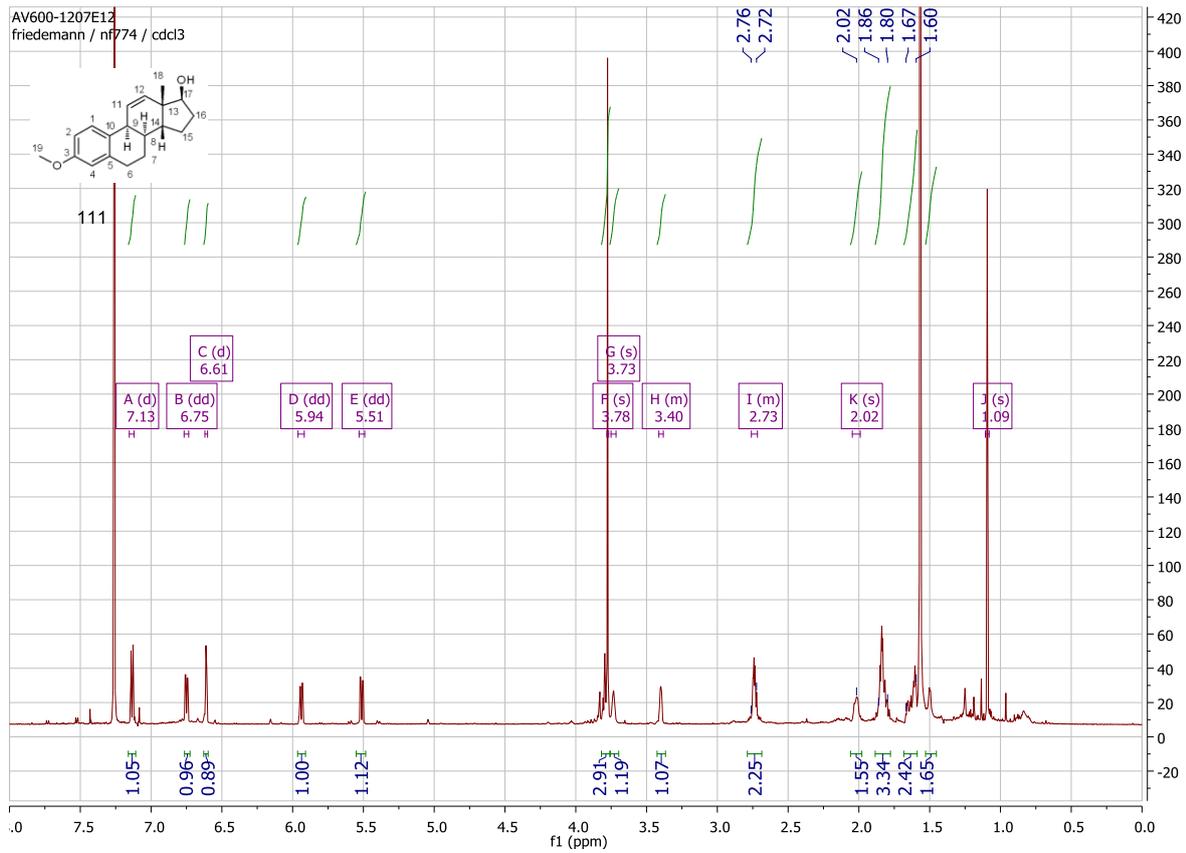
89: (R)-3,4-Dihydro-2-((R)-6-tert-butylidimethylsiloxy-2-methylhex-1-en-3-yl)-6-methoxynaphthalen-1(2H)-on



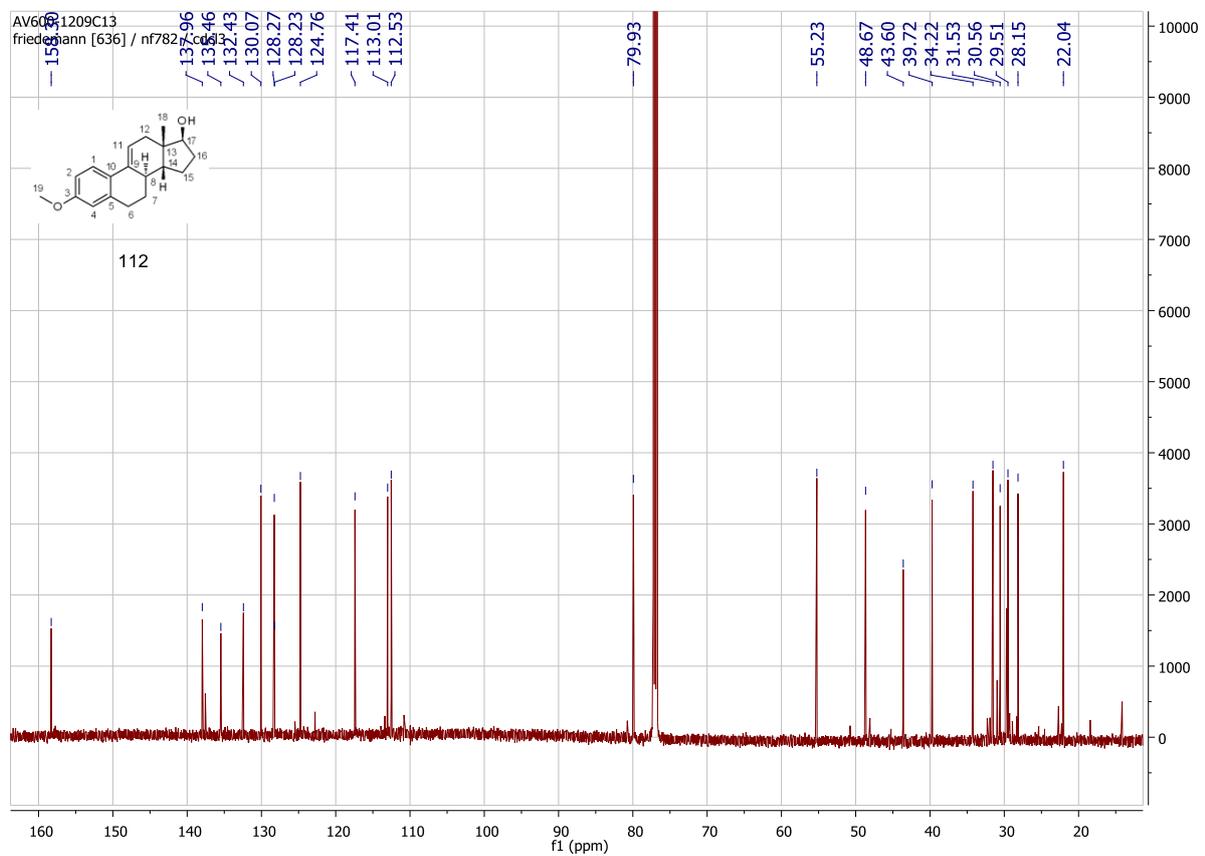
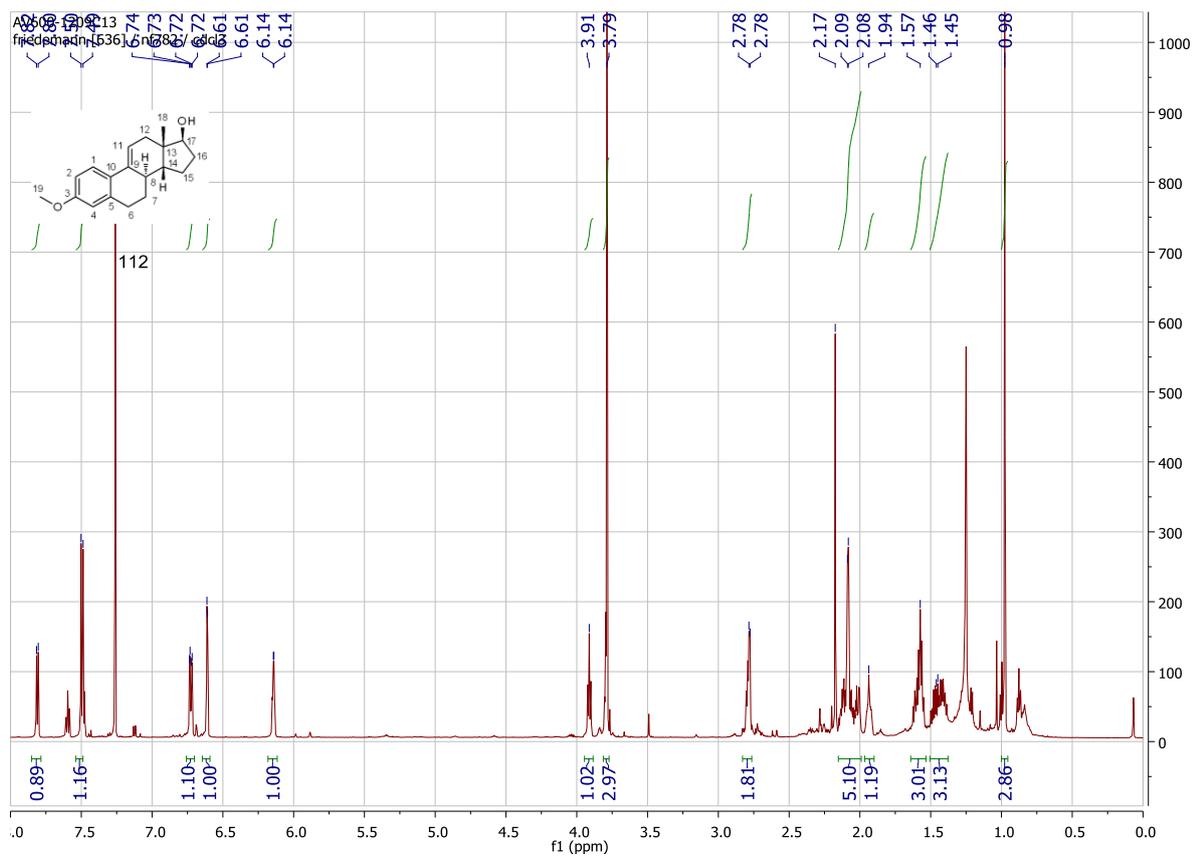
103: 3-((1*R*,10*aR*)-1,9,10,10*a*-Tetrahydro-7-methoxy-2-methylphenanthren-1-yl)propan-1-ol



111: (+)- Δ 11(12)-C/D-*cis*-Methylöstradiol



112: (–)- $\Delta^9(11)$ -C/D-*cis*-Methylöstradiol



Hiermit versichere ich gemäß § 10 Abs. 3d der Promotionsordnung vom 24.07.2007, dass ich die als Dissertation vorgelegte Arbeit selbst angefertigt und alle benutzten Hilfsmittel (Literatur, Apparaturen, Material) in der Arbeit angegeben habe.