



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

Untersuchungen zur stereoselektiven Totalsynthese von Virginiae Butanolid A

Dissertation

zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der

Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

Moritz Brüggemann

geboren in Schrobenhausen

Mainz, November 2020

Berichterstatter:

Prof. Dr. [REDACTED]

Prof. Dr. [REDACTED]

Datum der mündlichen Prüfung

21. Dezember 2020

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von
Februar 2011 bis November 2020 an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
unter der Betreuung von Prof. Dr. [REDACTED] angefertigt.

Abstract

Streptomyces species are gram-positive filamentous bacteria that are well known for producing a vast variety of bioactive compounds, including more than 70% of commercially important antibiotics. Previous studies have shown that antibiotic production and/or morphological differentiation in some *Streptomyces* species is controlled by low-molecular-weight compounds called “ γ -butyrolactone auto-regulators”. Focusing on *Streptomyces virginiae*, Virginiae Butanolide A displays the highest bioactivity concerning regulation of antibiotics production.

The stereoselective total synthesis of Virginiae Butanolide A precursors using a zwitterionic Aza Claisen rearrangement as a key step to introduce two of the stereogenic centres is the major topic of the present synthesis. Starting from 5-methyl hexanoic acid an allyl amine was generated using an eight-step-sequence. Then, the *aza-Claisen* rearrangement enabled reaction of the allyl amine and an acid fluoride to form a 2, 3, 4 trisubstituted amide with high simple diastereoselectivity and high 1,2-asymmetric induction. In this connection, the stereogenic centre of the allyl amine caused the passing of a single chair-like transition state within the rearrangement. In combination with a defined Z-enolate geometry a single diastereomer was obtained in very high yields. Finally, in a five-step sequence the key intermediate amide was transformed into a cyclic iodomethyl ether, already including the three stereogenic centres and suitable functional groups ready for generation of Virginiae Butanolide A via prospective reactions.

Zusammenfassung

Streptomyces stellen eine Gattung grampositiver Actinobakterien dar, welche vor allem für die Herstellung einer enormen Vielfalt von bioaktiven Verbindungen bekannt sind. Mehr als 70% der kommerziellen Antibiotika haben ihren strukturellen Ursprung in *Streptomyces*. Studien zufolge wird die Produktion der Antibiotika in *Streptomyces* durch sogenannte γ -Butyrolacton-Autoregulatoren kontrolliert. Virginiae Butanolid A zeigt unter den Virginiae Butanoliden die höchste Aktivität hinsichtlich der Antibiotika-produktion. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der stereoselektiven Totalsynthese von Virginiae Butanolid A-Vorstufen. Die zwitterionische *Aza-Claisen*-Umlagerung fungiert hier als Schlüsselreaktion, besonders in Bezug auf den Aufbau von zwei stereogenen Zentren. Ausgehend von 5-Methylhexansäure konnte ein Allylamin über acht Stufen hergestellt werden. Die zwitterionische *Aza-Claisen*-Umlagerung des Allylamins mit einem Säurefluorid hat die Bildung eines Amids, mit hoher simpler Diastereoselektivität und hoher 1,2-asymetrischer Induktion zur Folge. In diesem Zusammenhang führt das stereogene Zentrum des Allylamins dazu, dass bei der Umlagerung ein einziger Sesselübergangszustand durchlaufen wird. In Kombination mit einer definierten Z-Enolatgeometrie konnte in sehr hohen Ausbeuten ein einziges Diastereomer durch den Schlüsselschritt dieser Synthese erhalten werden. Abschließend konnte das Amid in fünf Schritten in einen cyclischen Iodether überführt werden, welcher bereits die Stereotriade und die funktionellen Gruppen enthält, um in weiteren Reaktionsschritten Virginiae Butanolid A zu generieren.

Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeiner Teil	1
1.1. Einleitung.....	1
1.2. Erzeugung von Sekundärmetaboliten durch <i>Streptomyces</i>	2
1.3. Virginiamycine	3
1.4. γ -Butyrolactone	4
1.5. Stand der Forschung.....	6
1.5.1. Biosynthese von Virginiae Butanolid A	6
1.5.2. Totalsynthese von Virginiae Butanolid A nach <i>Mori et al.</i>	8
1.6. <i>Claisen</i> -Umlagerungen	10
1.6.1. Mechanismus und stereochemische Betrachtung.....	10
1.6.2. Varianten der <i>Claisen</i> -Umlagerung.....	12
1.6.3. Die zwitterionische <i>Aza-Claisen</i> -Umlagerung.....	14
1.6.4. Stereochemische Betrachtung der zwitterionischen <i>Aza-Claisen</i> -Umlagerung.....	17
2. Spezieller Teil.....	22
2.1. Aufgabenstellung	22
2.2. Retrosynthese von Virginiae Butanolid A	22
2.3. Konvergenter Synthesepfad von 6- <i>epi-ent</i> -Virginiae Butanolid A.....	26
2.3.1. Synthese des Allylamins	27
2.3.1.1 Synthese des Alkins.....	27
2.3.1.2 Synthese des Weinrebamids.....	28
2.3.1.3 Kupplung des Alkins mit dem Weinrebamid.....	29
2.3.1.4 Kupplung des Alkins mit dem Säurechlorid	32
2.3.1.5 Kupplung eines Alkens.....	35
2.3.1.6 Kupplung mit dem Aldehyd und Oxidation.....	38
2.4. Linearer Synthesepfad von 6- <i>epi-ent</i> -Virginiae Butanolid A	42
2.4.1. Synthese des Allylamins	44
2.4.2. <i>Aza-Claisen</i> -Umlagerung.....	48
2.4.2.1 Darstellung des Säurefluorids.....	48
2.4.2.2 <i>Aza-Claisen</i> -Umlagerung.....	49
2.4.3. Amidspaltung.....	50
2.4.3.1 Reduktion des Amids zum Alkohol	50
2.4.3.2 Spaltung des Amids	53
2.4.3.3 Reduktion zum Alkohol	56
2.4.4. Ringschluss	57
2.4.4.1 Ringschluss durch Ozonolyse	57

2.4.4.2	Ringschluss durch Iodzyklisierung	59
2.5.	Zusammenfassung und Ausblick	61
2.5.1.	Ergebnisse der konvergenten Synthese	61
2.5.2.	Ergebnisse der linearen Synthese.....	63
2.5.3.	Ausblick.....	65
3.	Experimenteller Teil.....	68
3.1.	Präparative Methoden und Reagenzien.....	68
3.1.1.	Chemikalien.....	68
3.1.2.	Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln	68
3.1.3.	Präparative Methoden.....	68
3.2.	Analytische Methoden zur Strukturbestimmung.....	69
3.2.1.	NMR-Spektroskopie	69
3.2.2.	IR-Spektroskopie.....	69
3.2.3.	Massenspektroskopie.....	70
3.2.4.	Polarimetrie.....	70
3.3.	Chromatographie	71
3.3.1.	Säulenchromatographie	71
3.3.2.	Dünnschichtchromatographie	71
3.4.	Synthesen und Charakterisierung.....	72
3.4.1.	5-Methylhexansäure- <i>N,O</i> -dimethylhydroxylamid.....	72
3.4.2.	5-Methylhexansäurechlorid.....	73
3.4.3.	5-Methylhexanal	74
3.4.4.	(<i>S</i>)-Prolinmethylesterhydrochlorid	75
3.4.5.	(<i>S</i>)- <i>N</i> -Propargylprolinmethylester	76
3.4.6.	(<i>S</i>)- <i>N</i> -Propargylprolinol.....	77
3.4.7.	(<i>S</i>)- <i>N</i> -Propargyl-2-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxymethyl)-pyrrolidin	78
3.4.8.	[(<i>2S</i>)-2-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxymethyl)-pyrrolidinyl]-8-methylnon-2-in-4-on (Variante A)	79
3.4.9.	[(<i>2S</i>)-2-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxymethyl)-pyrrolidinyl]-8-methylnon-2-in-4-on (Variante B)	81
3.4.10.	[(<i>2S</i>)-2-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxymethyl)-pyrrolidinyl]-8-methylnon-2-in-4-ol	82
3.4.11.	[(<i>2S</i>)-2-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxymethyl)-pyrrolidinyl]-8-methylnon-2-in-4-on (Variante C)	83
3.4.12.	(<i>S</i>)- <i>N</i> -3-Bromallyl-2-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxymethyl)-pyrrolidin	84
3.4.13.	7-Methyl-1-octen-3-on.....	85
3.4.14.	7-Methyl-1-octen-3-ol	87
3.4.15.	<i>Tert</i> -butyl, dimethyl((7-methyloct-1-en-3-yl)oxy)silan	88

3.4.16.	3-Benzyl-7-methyl-1-octen	89
3.4.17.	2-Benzyl-6-methyl-1-heptanal	91
3.4.18.	4-Benzyl-8-methyl-1-nonen-3-ol.....	92
3.4.19.	(<i>E</i>)-4-Benzyl-8-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-2-nonen	94
3.4.20.	(<i>E</i>)-4-Benzyl-1-chlor-8-methyl-2-nonen	95
3.4.21.	(<i>E</i>)-4-Benzyl-8-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-2-nonen	97
3.4.22.	(2-carboxyethyl)-triphenylphosphoniumchlorid.....	98
3.4.23.	(<i>E</i>)-4-Phenylbut-3-ensäure	99
3.4.24.	Cyanurfluorid.....	100
3.4.25.	(<i>E</i>)-4-Phenylbut-3-ensäurefluorid	101
3.4.26.	(<i>E</i>)-4-Benzyl-8-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-2-(2-phenylethenyl)- 3-ethenyl-nonan-1-on	102
3.4.27.	(<i>E</i>)-4-((1-Benzyl)-5-methylhexyl)-5-iodmethyl- 3-(2-phenylethenyl)- γ -butyrolacton.....	104
3.4.28.	(<i>E</i>)-4-Benzyl-8-methyl-2-(2-phenylethenyl)- 3-ethenyl-nonansäure	107
3.4.29.	(<i>E</i>)-4-Benzyl-8-methyl-2-(2-phenylethenyl)- 3-ethenyl-nonan-1-ol (Variante A).....	108
3.4.30.	(<i>E</i>)-4-Benzyl-8-methyl-2-(2-phenylethenyl)- 3-ethenyl-nonansäuremethylester.....	110
3.4.31.	(<i>E</i>)-4-Benzyl-8-methyl-2-(2-phenylethenyl)- 3-ethenyl-nonan-1-ol (Variante A).....	112
3.4.32.	(<i>E</i>)-3-((1-Benzyl)-5-methylhexyl)-2-iodmethyl- 4-(2-phenylethyl)-tetrahydrofuran	113
4.	Literaturverzeichnis	115
5.	Abkürzungsverzeichnis	118
6.	Schemataverzeichnis.....	124
7.	Abbildungsverzeichnis	126
8.	Tabellenverzeichnis	127
9.	Spektrenanhang	128

1. Allgemeiner Teil

1.1 Einleitung

Naturstoffen wird seit mehreren Jahrhunderten eine entscheidende Bedeutung für das Wohl von Mensch und Tier beigemessen. Bis zum heutigen Zeitpunkt gelten sie bei der Entwicklung von Medikamenten als die ergiebigste Quelle für Leitstrukturen. Neben ihrer biologischen Wirkung zeigen sie eine enorme Vielfalt an chemischen Strukturen auf. Großes Interesse gilt Verbindungen, welche antitumor, antivirale oder antibakterielle Aktivität besitzen. Die Entdeckung pflanzlicher und mikrobieller Stoffwechselprodukte, sogenannter Metaboliten, stellt oftmals den Ursprung der Totalsynthese von Naturstoffen und deren Derivaten dar.¹ Metaboliten werden häufig ihrer biologischen Funktion nach als Primär- bzw. Sekundärmetaboliten betitelt. Zu den Primärmetaboliten, welche für den Lebenserhalt und das Wachstum notwendig sind, zählen beispielsweise Aminosäuren, Zucker und Fette. Sekundärmetaboliten erwecken dagegen den Anschein generell nicht überlebenswichtig zu sein, dennoch erweisen sie sich für den Organismus als außerordentlich nützlich. Augenmerk liegt vor allem auf denen, welche eine biochemische Wirkung auf den Menschen besitzen, was für die pharmazeutische Forschung von großem Interesse ist. Das weltbekannte Antibiotikum *Penicillin* zum Beispiel, für dessen Entdeckung *A. Fleming* der Nobelpreis verliehen wurde, gilt nach wie vor als ein Meilenstein in der Naturstoffchemie.²

1.2 Erzeugung von Sekundärmetaboliten durch *Streptomyces*

Streptomyces stellen eine Gattung grampositiver Actinobakterien dar, die der Familie der *Streptomycetaceae* angehören.³ Auffallend durch ihre morphologische Komplexität wachsen sie insbesondere in Erdböden zu Keimfäden heran, um anschließend fadenförmige Hyphen bzw. Sporen auszubilden (Abb 1).⁴

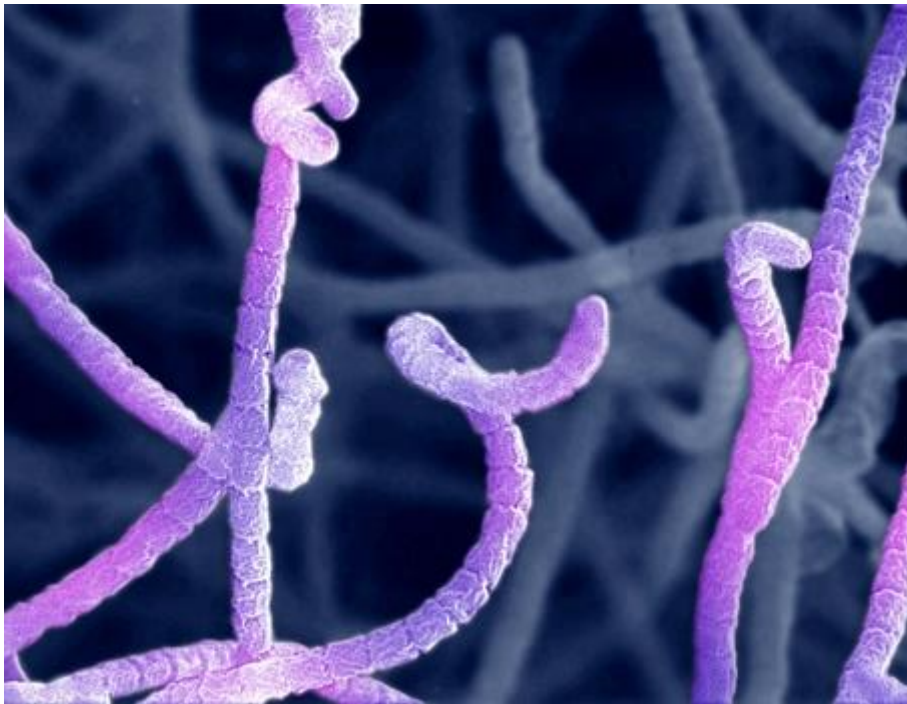
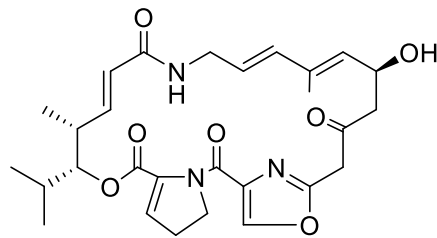


Abb. 1: *Streptomyces virginiae*.⁵

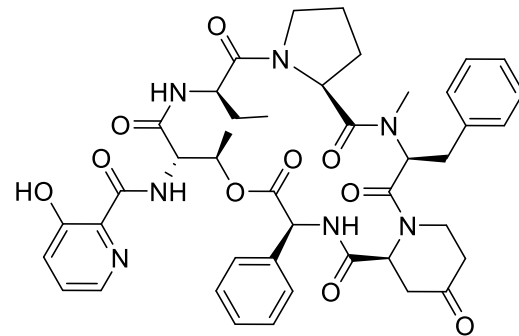
An Bedeutung gewinnen *Streptomyces* vor allem durch ihre besondere Fähigkeit, Sekundärmetaboliten in Form von Antibiotika, Antimykotika und Immunsuppressiva generieren zu können. Die Identifizierung der ersten antibakteriell wirkenden Sekundärmetaboliten, wie beispielsweise dem Antibiotikum *Streptomycin* aus *Streptomyces griseus*, gelang in den 1940er Jahren.⁴ Die Charakterisierung der Virginiamycine aus *Streptomyces virginiae* erfolgte 1952.⁶

1.3 Virginiamycine

Virginiamycine lassen sich strukturell in ungesättigte Polymakrolactone, wie das Virginiamycin M₁, und Hexadepsipeptide, wie das Virginiamycin S₁, unterteilen (Abb. 2).⁷



Virginiamycin M₁



Virginiamycin S₁

Abb. 2: Virginiamycine.

Individuell zeigen beide Virginiamycine eine bakterienhemmende Wirkung auf, welche sich jedoch durch Kombination in einem synergistischen Effekt drastisch verstärkt. Hierdurch entsteht ein Bakterizid, welches durch Bindung an die Peptidyltransferase fremder bakterieller Ribosomen deren Wachstum verhindert. Auf diese Weise ist es sogar möglich, multiresistente, pathogene Bakterien erfolgreich durch die Beeinträchtigung ihrer Zellvermehrung zu bekämpfen. Dies geschieht durch die Bindung an die Ribosom-Untereinheit 50-S des pathogenen Bakteriums, wodurch dessen Proteinbiosynthese entscheidend unterdrückt wird.⁷ Aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit sind Virginiamycine trotz ihrer vielversprechenden Wirkung jedoch nur begrenzt therapeutisch einsetzbar. Bislang konnten totalsynthetisch dreißig verschiedene Antibiotika aus *Streptomyces* hergestellt werden.⁵ Bemerkenswert ist, dass 70% der aktuell eingesetzten Antibiotika auf Strukturen beruhen, deren Ursprung in *Streptomyces* zu finden ist.⁸

1.4 γ -Butyrolactone⁷

Ebenfalls durch *Streptomyces* gebildete Sekundärmetaboliten, sogenannte γ -Butyrolactonautoregulatoren, sind für die Produktionskontrolle dieser Antibiotika verantwortlich. Diese hormonähnlichen Signalmoleküle sind in der Lage, die Antibiotikabildung gezielt zu regulieren. Sie besitzen ein 2,3-disubstituiertes Butanolid-Grundgerüst, ein relativ geringes Molekulargewicht und lassen sich aufgrund ihrer unterschiedlichen C2-Seitenketten in drei Klassen einteilen:

i) A-Faktor aus *Streptomyces griseus*, ist die bisher einzige Verbindung aus der gleichnamigen Klasse, welche sich durch eine 6-Ketoeinheit auszeichnet (Abb. 3).

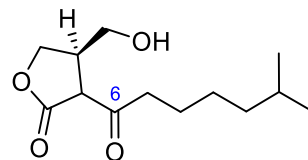
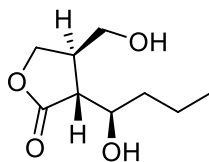
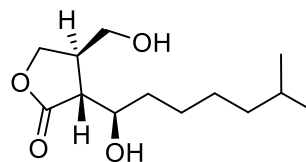


Abb. 3: A-Faktor aus *S. griseus*.

ii) IM-2 aus *Streptomyces lavendulae* und SCB1 aus *Streptomyces coelicolor* gehören der Klasse des IM-2 Typs an, welche sich durch eine (6*R*)-OH-Einheit auszeichnet (Abb. 4).



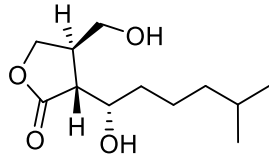
IM-2 aus *S. lavendulae*



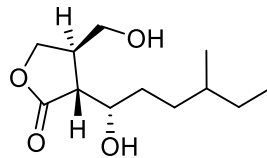
SCB1 aus *S. coelicolor*

Abb. 4: γ -Butyrolactone des IM-2 Typs.

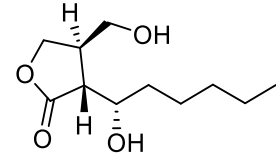
iii) Die Klasse der Virginiae Butanolide stammen aus *Streptomyces virginiae* und zeichnen sich durch eine (6S)-Hydroxygruppe an der Seitenkette aus (Abb. 5).



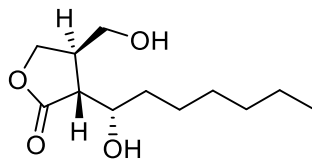
Virginiae Butanolid A



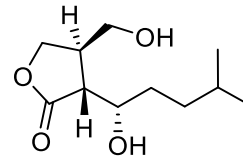
Virginiae Butanolid B



Virginiae Butanolid C



Virginiae Butanolid D



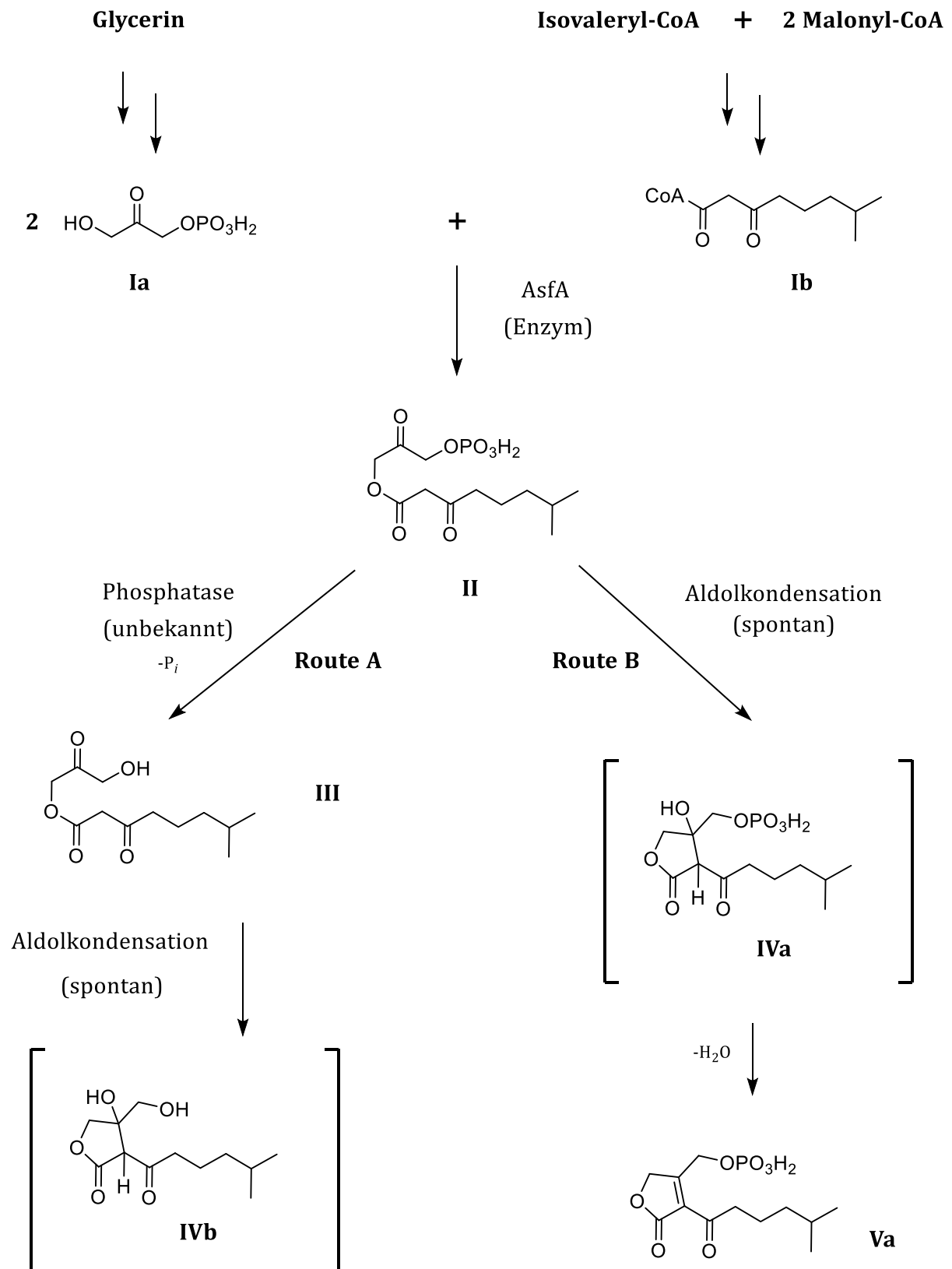
Virginiae Butanolid E

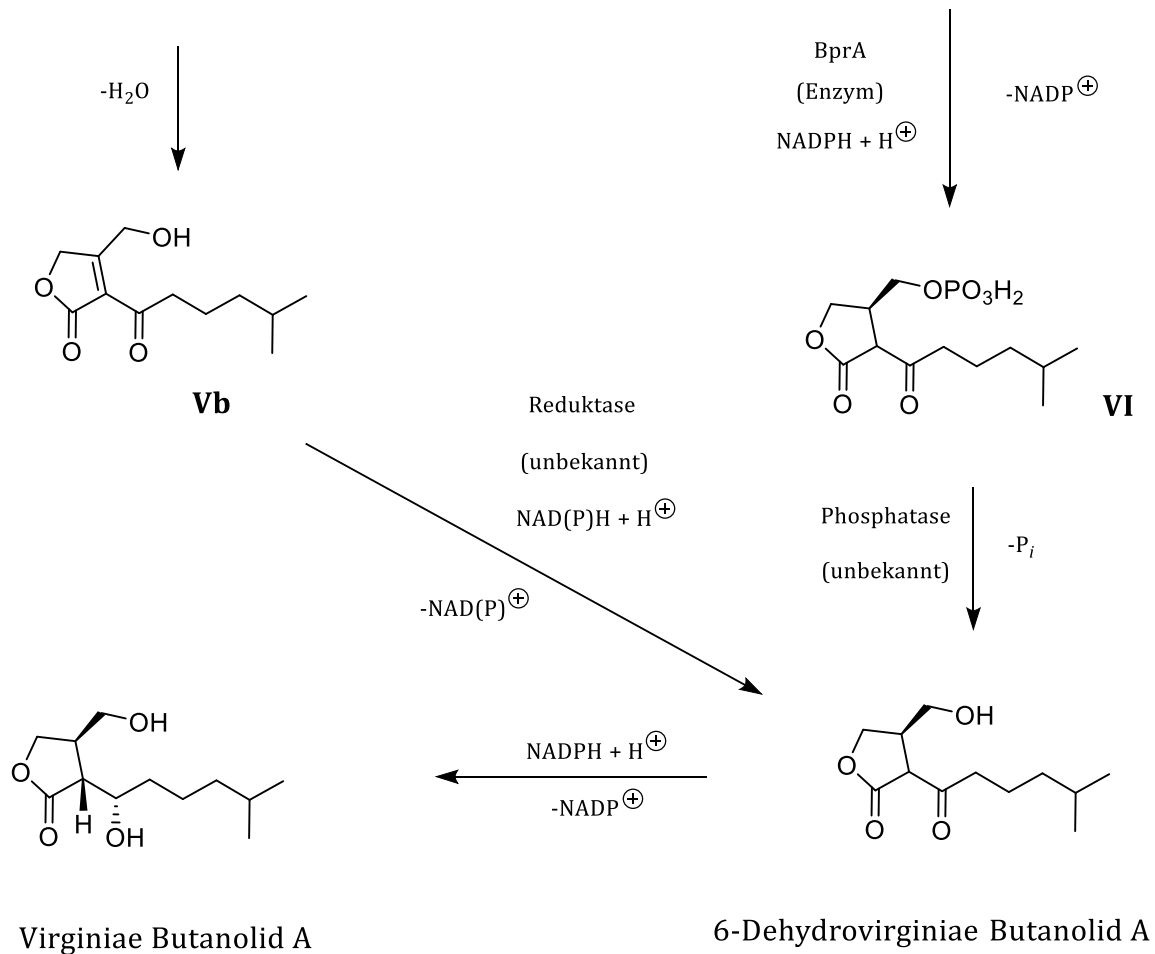
Abb. 5: Virginiae Butanolide A-E aus *S. virginiae*.

Virginiae Butanolid A zeigt unter den Virginiae Butanoliden die höchste Aktivität hinsichtlich der Produktion von Virginiamycin M₁ und S₁. Dies lässt sich durch die spezifische Bindung an das Rezeptorprotein BarA erklären, ein Negativregulator der Virginiamycinproduktion, welcher in Abwesenheit des Butanolids an der DNA gebunden vorliegt. Dieser löst sich von spezifischen DNA-Sequenzen in Promoterregionen durch die Bindung von Virginiae Butanolid A, wodurch die Biosynthese von Enzymen gestartet wird, welche für die Produktion der Virginiamycine verantwortlich sind.

1.5 Stand der Forschung

1.5.1 Biosynthese von Virginiae Butanolid A





Schema 1: Mögliche Biosynthese von Virginiae Butanolid A.

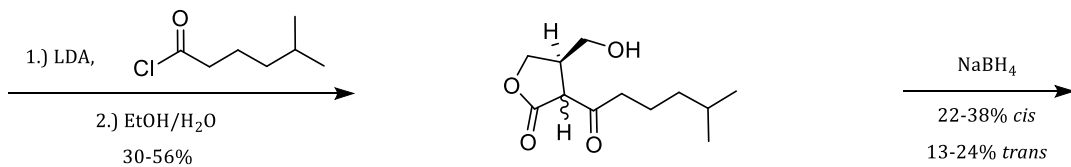
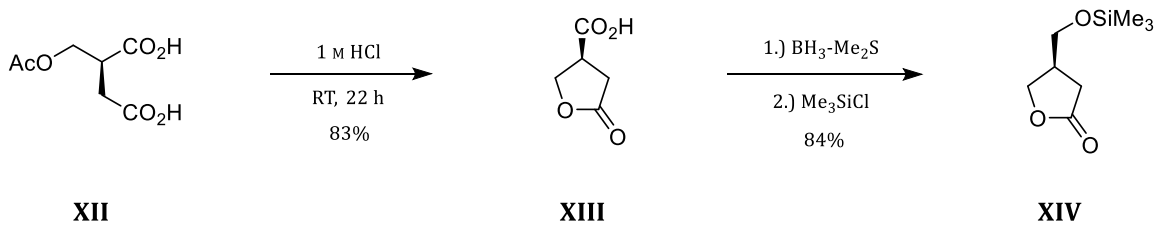
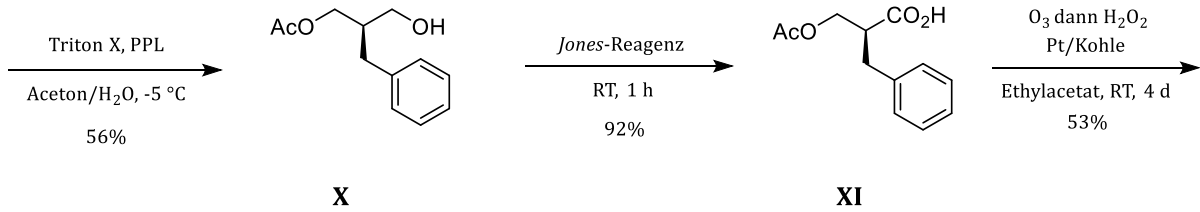
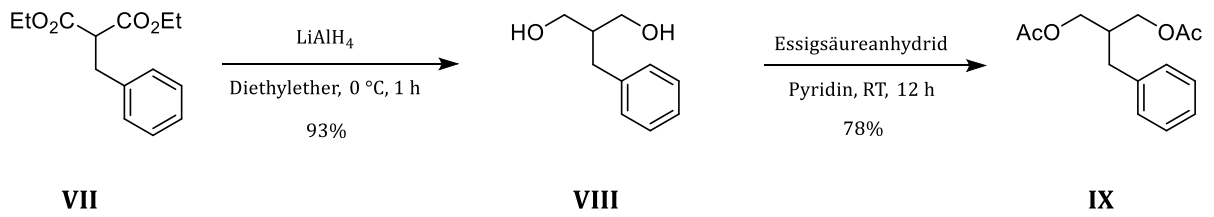
Erste Untersuchungen zur Aufklärung der Biosynthese von Virginiae Butanolid A stammen aus der Forschungsgruppe von *Y. Yamada*.⁹ 1990 wurden zwei mögliche Routen A und B zur Bildung des Autoregulators formuliert, welche sich in der Reihenfolge der einzelnen Reaktionsschritte unterscheiden. Auf diesen Erkenntnissen basierend konnte 2007 von *J.-Y. Kato et al.* die in Schema 1 dargestellte Route B verifiziert werden.¹⁰ Zu Beginn der Virginiae Butanolid A Biosynthese werden die aus Glycerin entstehende C3-Einheit **Ia** und das β -Keto-Derivat **Ib**, welches aus Isovaleryl- und Malonyl-CoA gebildet wird, enzymatisch durch *AsfA* verknüpft.¹¹ Route B führt über eine nichtenzymatische, intramolekulare Aldolkondensation, eine NAD(P)H-abhängige enzymkatalysierte (*BprA*) Reduktion und eine anschließende Dephosphorylierung zur Bildung des 6-Dehydrovirginiae Butanolids A.¹² *Nihira et al.* entschlüsselten 1999 die anschließende stereoselektive Reduktion, welche schließlich für die Entstehung von Virginia Butanolid A verantwortlich ist (Schema 1).¹³

1.5.2 Totalsynthese von Virginiae Butanolid A nach *Mori et al.*¹⁴

Die erste Totalsynthese zu Virginiae Butanolid A wurde 1990 von *Mori et al.* veröffentlicht. Bis zum heutigen Zeitpunkt stellt sie die einzige literaturbekannte Synthese dar (Schema 2). Sie beruht auf der Entwicklung einer enantioselektiven Synthese von (-)-(S)-Paraconsäure **XIII** durch den Einsatz spezieller Enzyme.

Von Diethylbenzylmalonat **VII** ausgehend wird Diol **VIII** durch die Verwendung von LiAlH_4 generiert. Nach der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid wird das erhaltene Diacetat **IX** mit Hilfe des Enzyms PPL asymmetrisch hydrolysiert. Oxidation des Alkohols **X** mittels *Jones*-Reagenz¹⁵ zur Säure **XI** und der darauffolgende Abbau des Aromaten durch die Verwendung von Ozon und anschließender Wasserstoffperoxidbehandlung generiert Dicarbonsäure **XII**. Eine saure Umesterung liefert schließlich den Grundbaustein für die Synthese von Virginiae Butanolid A in Form von (-)-(S)-Paraconsäure **XIII**.¹⁶ Die selektive Reduktion der Säure und die anschließende Schützung des freien Alkohols resultiert in der Bildung des Silylethers **XIV**. Im nächsten Schritt wird das Lacton **XIV** mit Hilfe von LDA deprotoniert und das gebildete Enolat mit dem Säurechlorid gekuppelt. Die Silylschutzgruppe wird abgespalten und das entstandene β -Diketon mit NaBH_4 zu Virginiae Butanolid A und dem entsprechenden Stereoisomer **63** reduziert.

Die Totalsynthese nach *Mori et al.* hat großen Anteil an der Strukturaufklärung von Virginiae Butanolid A, neben den mäßigen Ausbeuten bezüglich der letzten Stufen mangelt es dieser Synthese jedoch besonders an einer zuverlässig hohen Stereoselektivität. Vor allem die Stereozentren an der Hydroxy- und neben der Carboxylgruppe können nicht gezielt erzeugt werden, wodurch nur ein Gemisch der *cis/trans*-Isomeren erhalten werden kann.



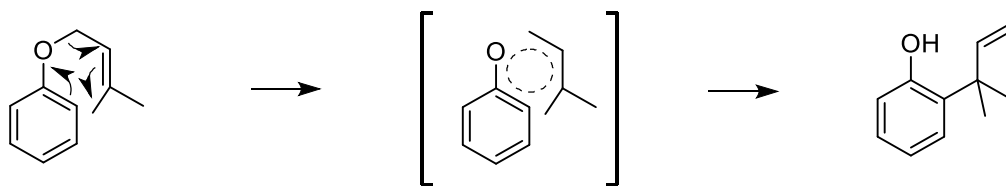
6-Dehydrovirginiae Butanolid A

Schema 2: Totalsynthese von Virginiae Butanolid A nach Mori et al.¹⁴

1.6 Claisen-Umlagerungen

1.6.1 Mechanismus und stereochemische Betrachtung

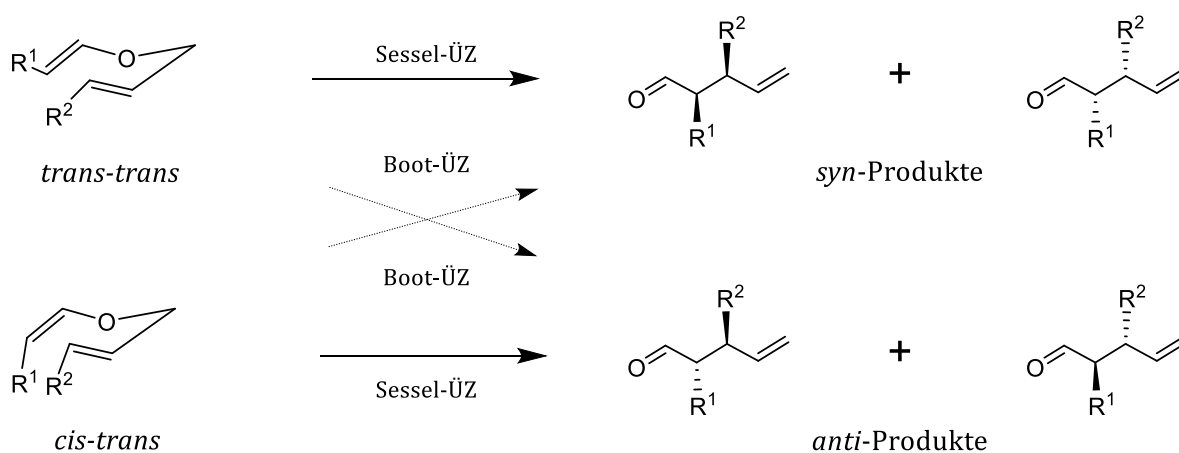
Die thermische Umlagerung von Allylaryl- und Allylvinylothern wurde erstmals 1912 von *L. Claisen* beschrieben.¹⁷ Sie liefert als Produkt γ,δ -ungesättigte Carbonylverbindungen und wird oftmals als Oxa-Variante der *Cope*-Umlagerung bezeichnet, obwohl diese erst Jahre später entdeckt wurde.¹⁸ Umlagerungen der genannten Ether nach *Claisen* erfordern sehr hohe Temperaturen, wodurch deren Anwendung in der organischen Synthese stark eingeschränkt ist. Insbesondere in den 1970er Jahren konnte die *Claisen*-Umlagerung durch Entwicklung verschiedener Varianten mit mildereren Reaktionsbedingungen zu einer wichtigen Methode etabliert werden, um zwei Kohlenstoffzentren stereoselektiv miteinander zu verknüpfen (Schema 3).



Schema 3: *Claisen*-Umlagerung eines Allylarylethers.

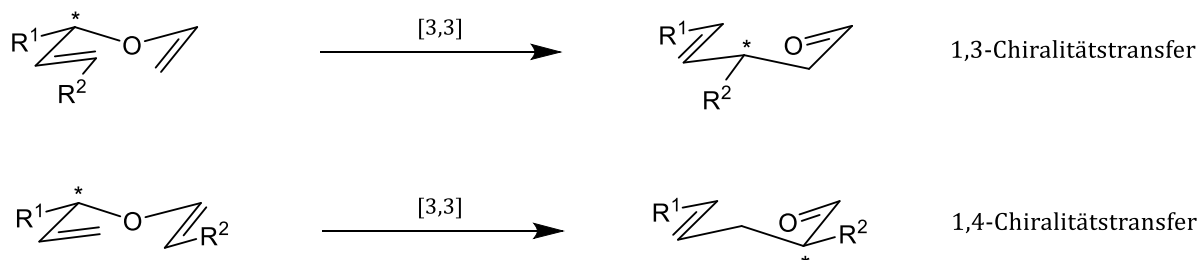
Die *Claisen*-Umlagerungen zählen mechanistisch betrachtet zu den [3,3]-sigmatropen Umlagerungen, welche über einen hochgeordneten Übergangszustand verlaufen, der durch die *Woodward-Hoffmann*¹⁹ Regeln bestimmt wird. Diese sind nach besagten Regeln thermisch erlaubt, wenn die Orbitalsymmetrie während der Reaktion erhalten bleibt, was durch antarafaciale oder suprafaciale Überlappung der beteiligten Orbitale gewährleistet wird. Dabei wird ein sechsgliedriger Übergangszustand durchlaufen, der eine Sessel- oder Wannenkonformation annehmen kann. Bevorzugt ist dabei meist die Sesselkonformation, da mögliche Substituenten eine äquatoriale Position einnehmen können. Insbesondere bei cyclischen Systemen können strukturelle Zwänge jedoch dazu führen, dass der bootsförmige Übergangszustand durchlaufen wird.

Durch die Verwendung von endständig substituierten Ausgangsmaterialien mit definierter Doppelbindungsgeometrie wird durch den hochgeordneten Übergangszustand die definierte Geometrie der Doppelbindungen in die diastereoselektive Erzeugung zweier benachbarter Stereozentren übertragen.²⁰ Aufgrund dieser sogenannten simplen Diastereoselektivität liefern *trans-trans* konfigurierte Ausgangsverbindungen die *syn*-Produkte und *cis-trans* konfigurierte die *anti*-Produkte (Schema 4).



Schema 4: Simple Diastereoselektivität der *Claisen*-Umlagerung.

Wird in der *Claisen*-Umlagerung ein optisch aktives Ausgangsmaterial mit gesicherter Doppelbindungsgeometrie eingesetzt, ermöglicht der definierte Übergangszustand einen Chiralitätstransfer.²¹ Je nach Substitutionsmuster der Doppelbindungen wird hier von einem 1,3- bzw. 1,4-Chiralitätstransfer gesprochen (Schema 5).²²



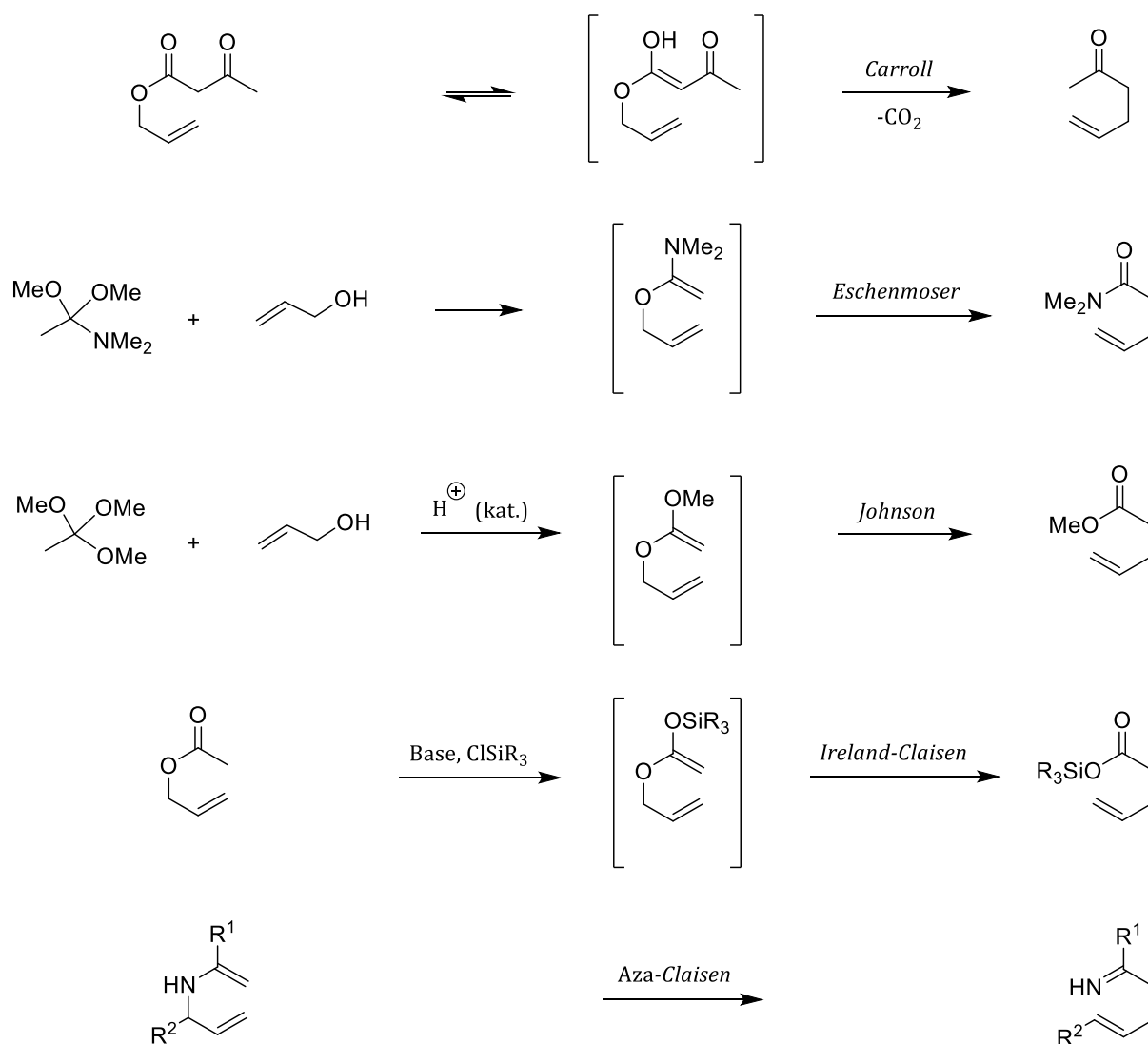
Schema 5: Chiralitätstransfer im Zuge der *Claisen*-Umlagerung.

Dieser unterliegt kinetischer Kontrolle und wird somit von niedrigeren Temperaturen begünstigt, wodurch eine bessere energetische Differenzierung der Übergangszustände erzielt werden kann. Bemerkenswerterweise findet der Chiralitätstransfer selbst bei höheren Temperaturen komplett statt, wodurch die Information des ursprünglichen Stereozentrums vollständig in die Geometrie des neu gebildeten übergeht.

1.6.2 Varianten der *Claisen*-Umlagerung

Bei der ersten und ältesten Variante der *Claisen*-Umlagerung handelt es sich um einen Umlagerungstyp, der thermisch über einen neutralen Übergangszustand verläuft. Diese wurde 1940 von *Carroll* als Synthese eines γ,δ -ungesättigten Ketons durch die Umlagerung und anschließende Decarboxylierung eines β -Ketoesters publiziert (Schema 6).²³ Durch die harschen Reaktionsbedingungen findet die Reaktion in der organischen Synthese jedoch kaum Anwendung. Die Zugabe von katalytischen Mengen an Base ermöglicht die Umlagerung des korrespondierenden Enolats bei wesentlich tieferen Temperaturen, wodurch sich die Verwendung der *Carroll*-Variante in der Naturstoffsynthese weitaus attraktiver gestaltet. Dies machte sich *D. Enders* zu Nutze, als er die Totalsynthese des Antibiotikums (-)-Malyngolid vollendete.²⁴ Auch *A. Echavarren* gelang durch eine Umlagerung nach *Carroll* die Totalsynthese des Antibiotikums (\pm)-4-*epi*-Acetomycin.²⁵

1964 publizierte *A. Eschenmoser* die optimierte, von *H. Meerwein* entdeckte Umlagerung von Allylalkoholen mit Orthoamidacetalen, welche in der Bildung eines γ, δ ungesättigten Amids resultiert.²⁶ Hierfür wurden im Gegensatz zu den Vorgängervarianten niedrigere Temperaturen benötigt, was unter anderem bei der Totalsynthese von (\pm)-8-Deoxyanisatin genutzt wurde.²⁷ Darauf erfolgte die Veröffentlichung der Umlagerung von Allylalkoholen mit Orthoestern nach *Johnson*²⁸ und der Umlagerung eines Esterenolats nach *Ireland*²⁹. Durch die Verwendung starker Basen konnten entsprechende Esterenolate bereits bei tiefen Temperaturen zur entsprechenden Carbonsäure umgelagert werden. Praktische Anwendung fand die *Ireland-Claisen*-Umlagerung bei der von *E. J. Corey* entwickelten enantioselektiven Totalsynthese von Aspidophytin.³⁰



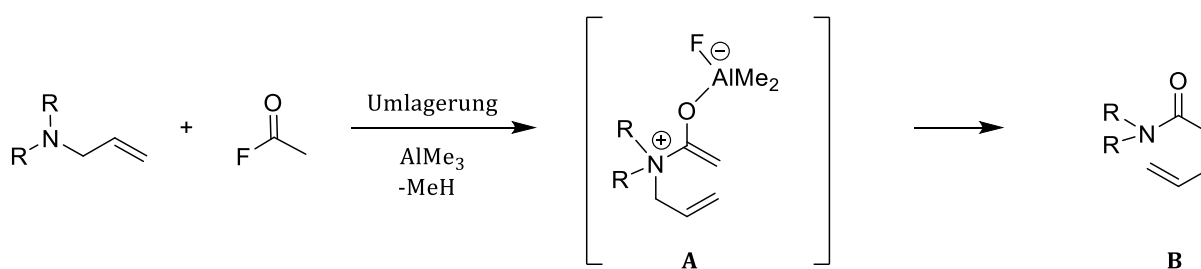
Schema 6: Varianten der *Claisen*-Umlagerung.

Die *Aza-Claisen*-Umlagerung benötigt im Vergleich zur Oxa-Variante eine weitaus höhere Aktivierungsenergie. Viele weitere Varianten, wie die *Overman*-Umlagerung, die *Tsunoda*-Amidenolat-Umlagerung, die *Thio-Claisen*-Umlagerung und andere können ebenfalls genannt werden, diese Arbeit soll sich jedoch auf ein weiteres Beispiel, die zwitterionische *Aza-Claisen*-Umlagerung, beschränken.³¹

1.6.3 Die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung

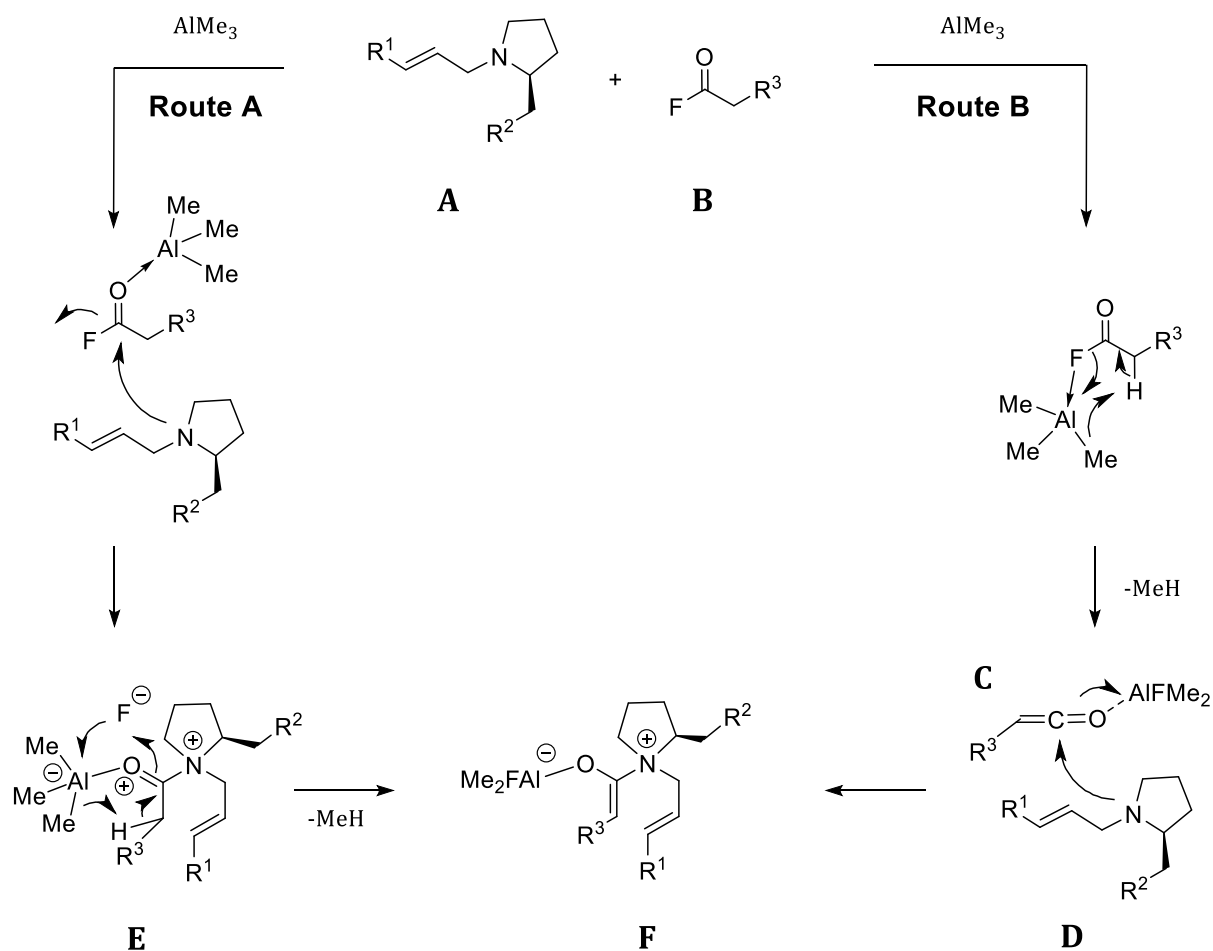
Die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung stellt eine besondere Variante der Aza-Claisen-Umlagerung dar. Tertiäre Allylamine werden hierbei mit einem Säurefluorid und Trimethylaluminium umgesetzt. Aus AlMe_3 und dem Säurefluorid entsteht unter Methanabspaltung zunächst ein aktiviertes Keten, welches sich an das freie Elektronenpaar des Allylamins zum zwitterionischen Intermediat addiert. Das Bestreben dieser Intermediate, einen Ladungsausgleich zu realisieren, dient als Triebkraft der Reaktion und begünstigt somit mildere Reaktionsbedingungen sowie folglich höhere Stereoselektivitäten.

Durch die Verwendung von Säurefluoriden entsteht über den zwitterionischen Übergangszustand **A** das gewünschte 4-Pentensäureamid **B** (Schema 7).^{32/33}



Schema 7: Zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung.

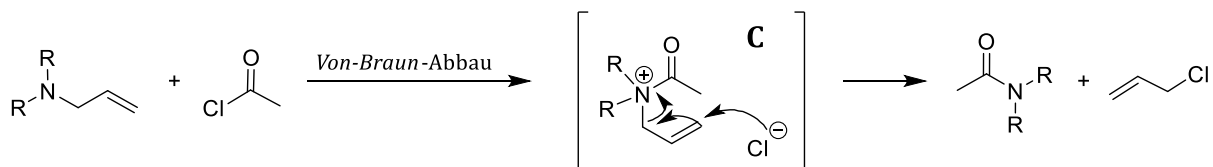
Schema 8 stellt zwei mögliche Mechanismen zur Bildung des zwitterionischen Intermediats **F** dar.³³ In Route A aktiviert das Trimethylaluminium zunächst das Säurefluorid **B**, wodurch dieses nukleophil von *N*-Allylamin **A** angegriffen werden könnte. Die Entstehung des Acylammoniumions **E** würde unter Abspaltung von Methan schließlich zum Enolat **F** führen. In Route B wäre zunächst die Bildung des Ketens **C** Resultat aus der Koordination des Trimethylaluminiums an das Säurefluorid **B**, wodurch nach einem nukleophilen Angriff des *N*-Allylamins **A** ebenfalls das Intermediat **F** gebildet werden könnte.



Schema 8: Zwei mögliche Routen zur Bildung des zwitterionischen Intermediats.

Es gelang der Arbeitsgruppe *Nubbemeyer* die zwitterionische *Aza-Claisen-Umlagerung* weiter zu entwickeln und diese bei wesentlich niedrigeren Temperaturen für die organische Synthese zu nutzen. Im weiteren Verlauf der Untersuchungen zeigte sich, dass das Stickstoffatom einen hervorragendes Verknüpfungselement für Katalysatoren oder chirale Auxiliare darstellt, wodurch erneutes Interesse für diese Reaktion aufkam.³⁴

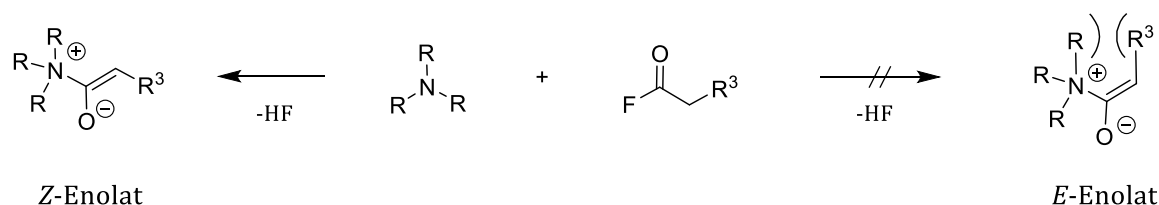
Die Abwesenheit freier Nucleophile ist für eine erfolgreiche Reaktionsführung unabdingbar. So findet bei der Verwendung von Säurechloriden häufig der sogenannte *Von-Braun-Abbau* statt. Säurechlorid und Allylamin reagieren dabei ohne AlMe_3 direkt zum Acylammoniumsalz. Es folgt der Angriff des freien Chloridions an der endständigen Doppelbindung des gebildeten Intermediats **C**, wodurch es zur Entstehung von entsprechenden Amiden und Allylchlorid kommt (Schema 9). Durch die etwa doppelt so große Bindungsenergie wird das Fluoridion, im Gegensatz zum Chloridion, direkt vom Trimethylaluminium gebunden. Die Verwendung von Säurefluoriden verhindert somit meist den *Von-Braun-Abbau* als unerwünschte Konkurrenzreaktion.³⁵



Schema 9: Der *Von-Braun-Abbau*.

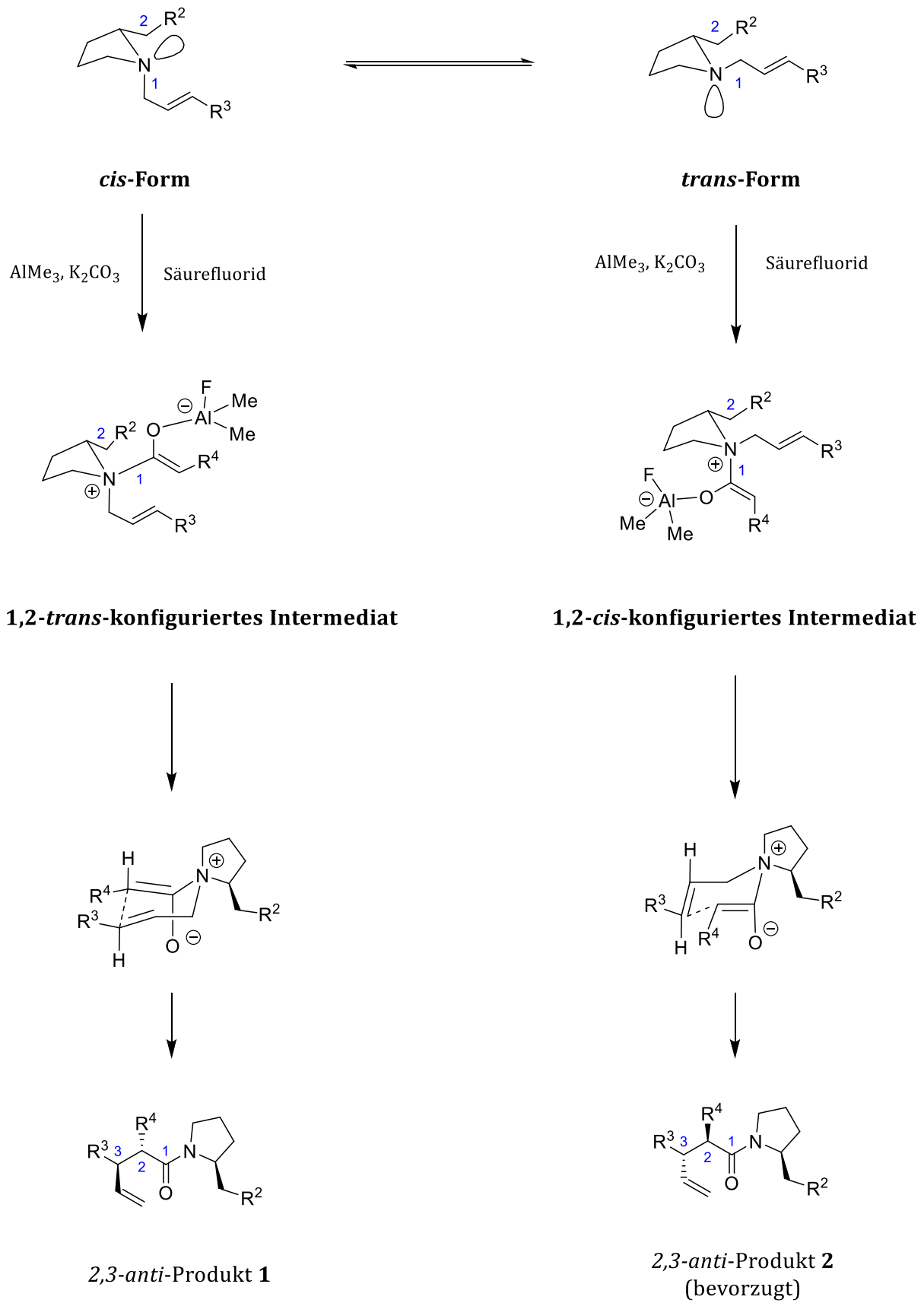
1.6.4 Stereochemische Betrachtung der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung

Während der Addition des Säurefluorids an das Amin kommt es zur Ausbildung eines Enolats, welches einen bedeutenden Einfluss auf die Stereoselektivität der Reaktion ausübt. Sterisch bedingt wird ausschließlich das *Z*-Enolat während der Reaktion gebildet (Schema 10).³³



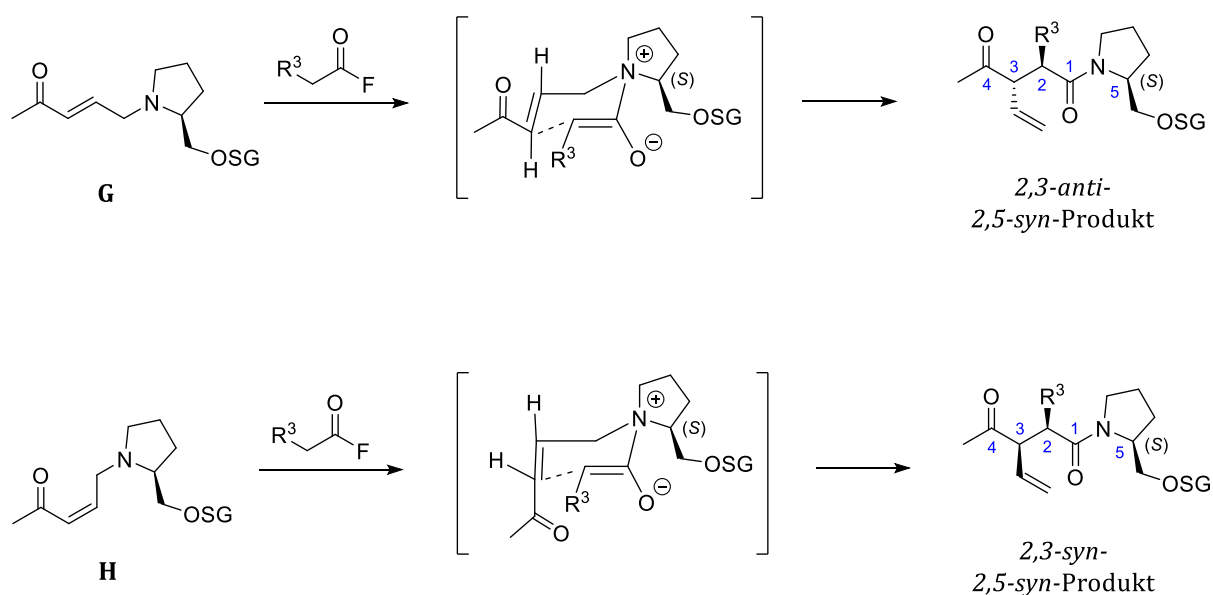
Schema 10: Selektive Enolatbildung.

Je nach Ausrichtung des freien Elektronenpaares am Stickstoff kann das Allylamin **A** in *cis*- bzw. *trans*-Form vorliegen. Dadurch ist die Bildung von zwei diastereomeren, zwitterionischen Intermediaten am *N*-Alkylpyrrolinderivat möglich, welche jedoch nicht im Gleichgewicht nebeneinander vorliegen. Die *trans*-Form sollte wegen der quasi äquatorial angeordneten Substituenten deutlich bevorzugt sein. Folglich ergibt die Acylierung dann das 1,2-*cis*-Acylammoniumenolat. Die simple Diastereoselektivität wird folglich durch die Konfiguration der Allylamin-Doppelbindung und der Konformation des Übergangszustandes bestimmt. Übersichtshalber sollen im Folgenden nur *E*-konfigurierte Allylamine und deren Sesselübergangszustände betrachtet werden. Beide Intermediate können jeweils zwei diastereomorphe, sesselförmige Übergangszustände durchlaufen. Bei 2-substituierten Pyrrolidinen wird jeweils die in Schema 11 bevorzugte Sesselkonformation durchlaufen, bei der sich das tertiäre Kohlenstoffatom neben dem Stickstoff äquatorial ausrichten kann. Daraus resultieren bei beiden Intermediaten 2,3 *anti*-Produkte, wovon durch die anfangs begünstigte *trans*-Form das 2,3 *anti*-Produkt **2** bevorzugt entsteht.



Schema 11: Stereochemischer Einfluss der Acylierung durch Stickstoffinversion.

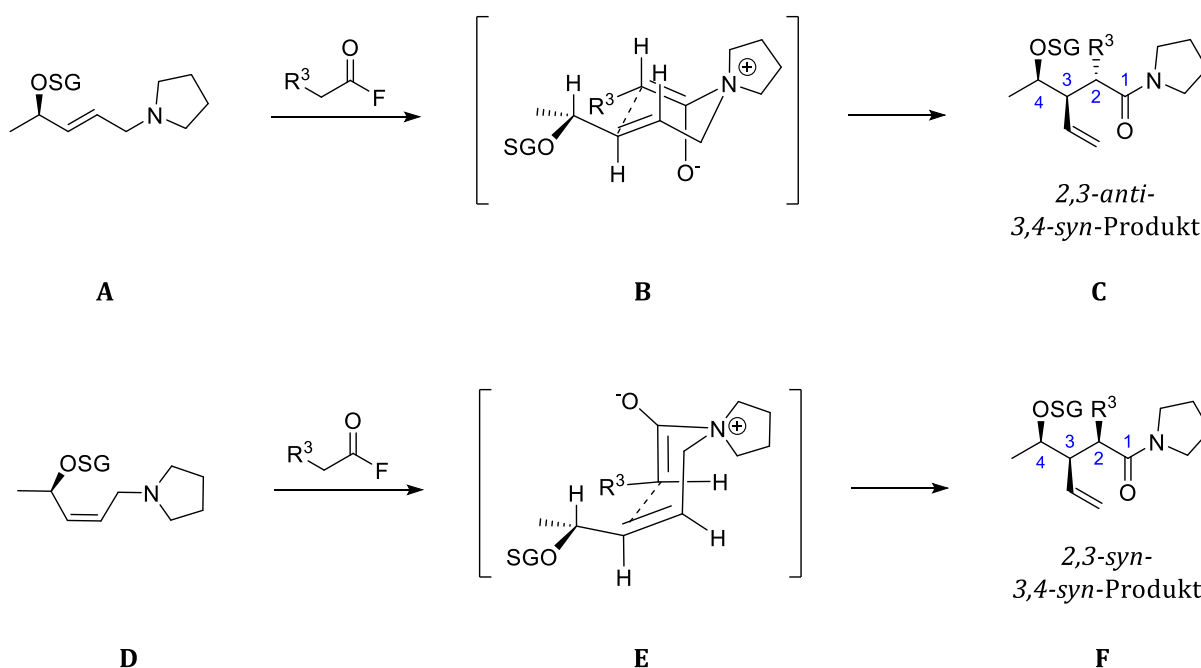
Die bevorzugte Entstehung eines einzigen *syn*- bzw. *anti*-Diastereomers kann somit durch die Verwendung eines geeigneten Auxiliars und einer definierten Doppelbindungsgeometrie erzielt werden. Es wird überwiegend ein Übergangszustand durchlaufen, bei dem der chirale, (*S*)-konfigurierte Rest des Auxiliars am geringsten mit den Substituenten des Sessels interferiert. Dies ist deutlich zu erkennen bei den Verbindungen **G** und **H** in Schema 12.



Schema 12: Beispiele für die stereochemische Beeinflussung durch das Auxiliar.

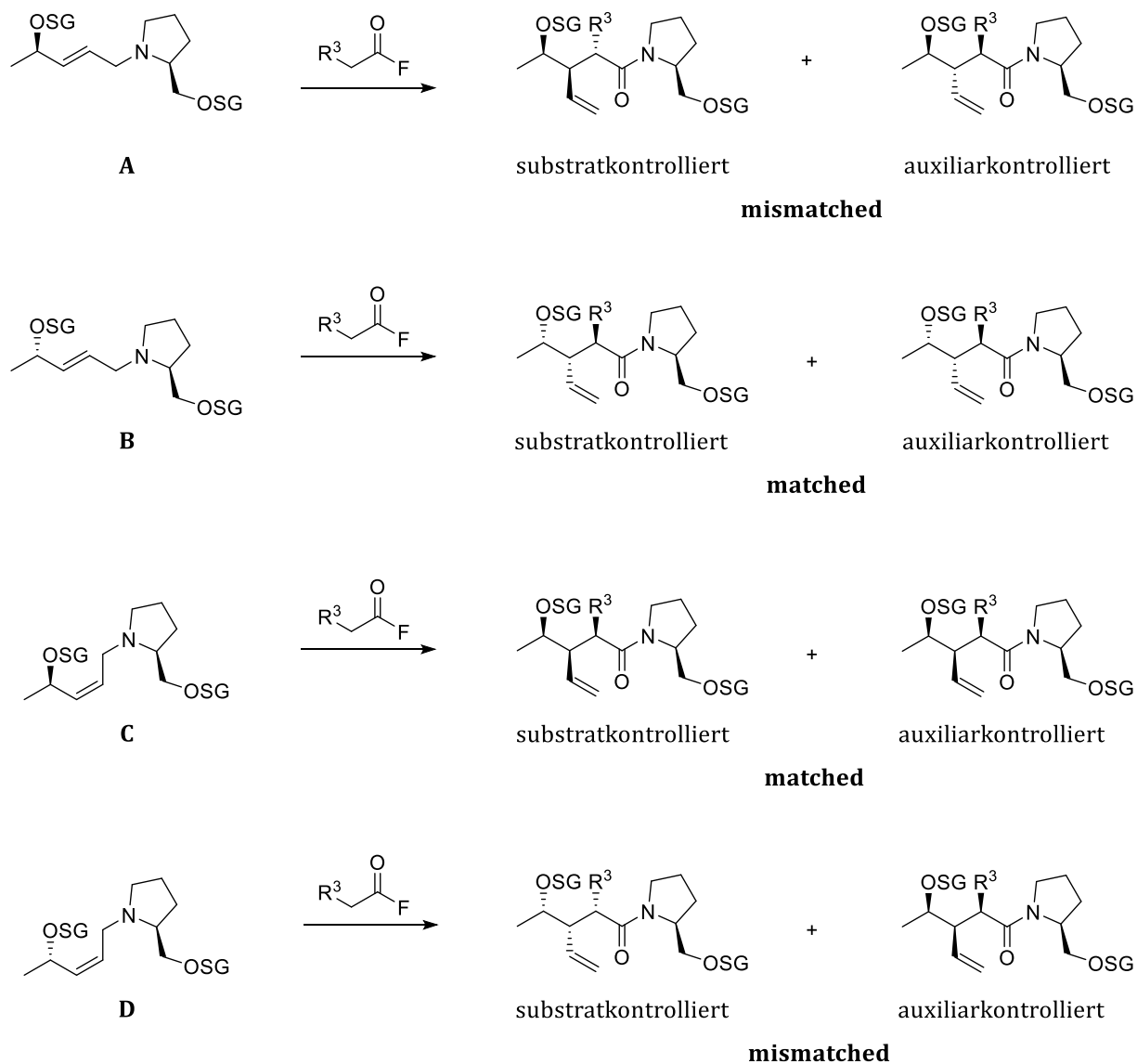
Falls sich ein definiertes Stereozentrum, in Kombination mit einem Heteroatom, neben der Doppelbindung in δ -Position zum Stickstoff befindet, ist eine alternative stereochemische Beeinflussung durch das Substrat möglich. Das in Schema 11 beschriebene 1,2-*cis*-Intermediat kann die anschließende Umlagerung, je nach Konfiguration der Doppelbindung und des chiralen Zentrums, bevorzugt über einen einzigen Sesselübergangszustand durchlaufen, wodurch die Bildung eines einzigen 2,3-*anti*- bzw. 2,3-*syn*-Diastereomers begünstigt wäre.³³

Wird beispielsweise von Allylamin **A** ausgegangen, welches eine *trans*-konfigurierte Doppelbindung und ein (*R*)-konfiguriertes Stereozentrum enthält, würde die Umlagerung hauptsächlich über den Übergangszustand **B** verlaufen und vorwiegend in der Bildung des 2,3-*anti*-Produkts **C** resultieren. Dementsprechend würde Allylamin **D**, aufgrund seiner *cis*-Doppelbindung, vorwiegend über den Übergangszustand **E** zur Bildung des 2,3-*syn*-Produkts **F** führen (Schema 13).



Schema 13: Beispiele für die stereochemische Beeinflussung des Allylamins.

Somit kann durch die richtige Kombination eines geeigneten Allylamins und eines passenden Auxiliars eine sogenannte doppelte Diastereoselektivität erzeugt werden, wodurch die Selektivität zusätzlich deutlich erhöht werden kann. Von einer „matched“ Kombination wird bei den Allylaminen **B** und **D** in Schema 14 gesprochen. Bei den Verbindungen **A** und **C** arbeiten die Selektivitätsinduktoren des Substrats und des Auxiliars gegeneinander, es handelt sich um eine „mismatched“ Kombination. Durch die Verwendung geeignet konfiguierter und substituierter Auxiliare kann bei Bedarf versucht werden, den Einfluss des Substratsubstituenten in δ -Position zum Stickstoffzentrum zu unterbinden.



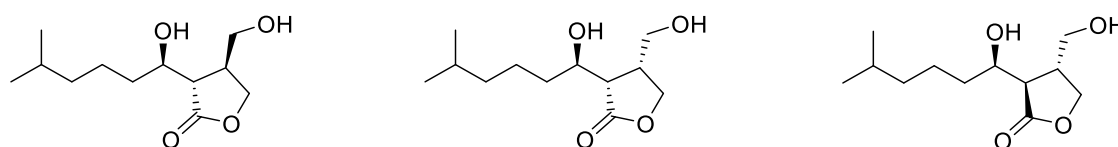
Schema 14: Beispiele für doppelte Diastereoselektivität.

Die in diesem Kapitel aufgeführten stereochemischen Aspekte verdeutlichen, dass mit Hilfe der *Aza-Claisen-Umlagerung* ein flexibler und gezielter Aufbau verschiedener stereogener Zentren möglich ist, was immer wieder gerne in der Synthese von Naturstoffen genutzt wird und auch in der vorliegenden Arbeit zum Tragen kommen soll.

2. Spezieller Teil

2.1 Aufgabenstellung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der stereoselektiven Totalsynthese des Naturstoffs Virginiae Butanolid A und dessen Diastereomeren (Abb. 6). Die zwitterionische *Aza-Claisen*-Umlagerung fungiert hier als Schlüsselreaktion, besonders in Bezug auf Flexibilität und Stereoselektivität. Durch die Verwendung eines chiralen Auxiliars und die Umlagerung eines geeigneten Allylamins sollte grundsätzlich der Aufbau jedes gewünschten Stereoisomers möglich sein.



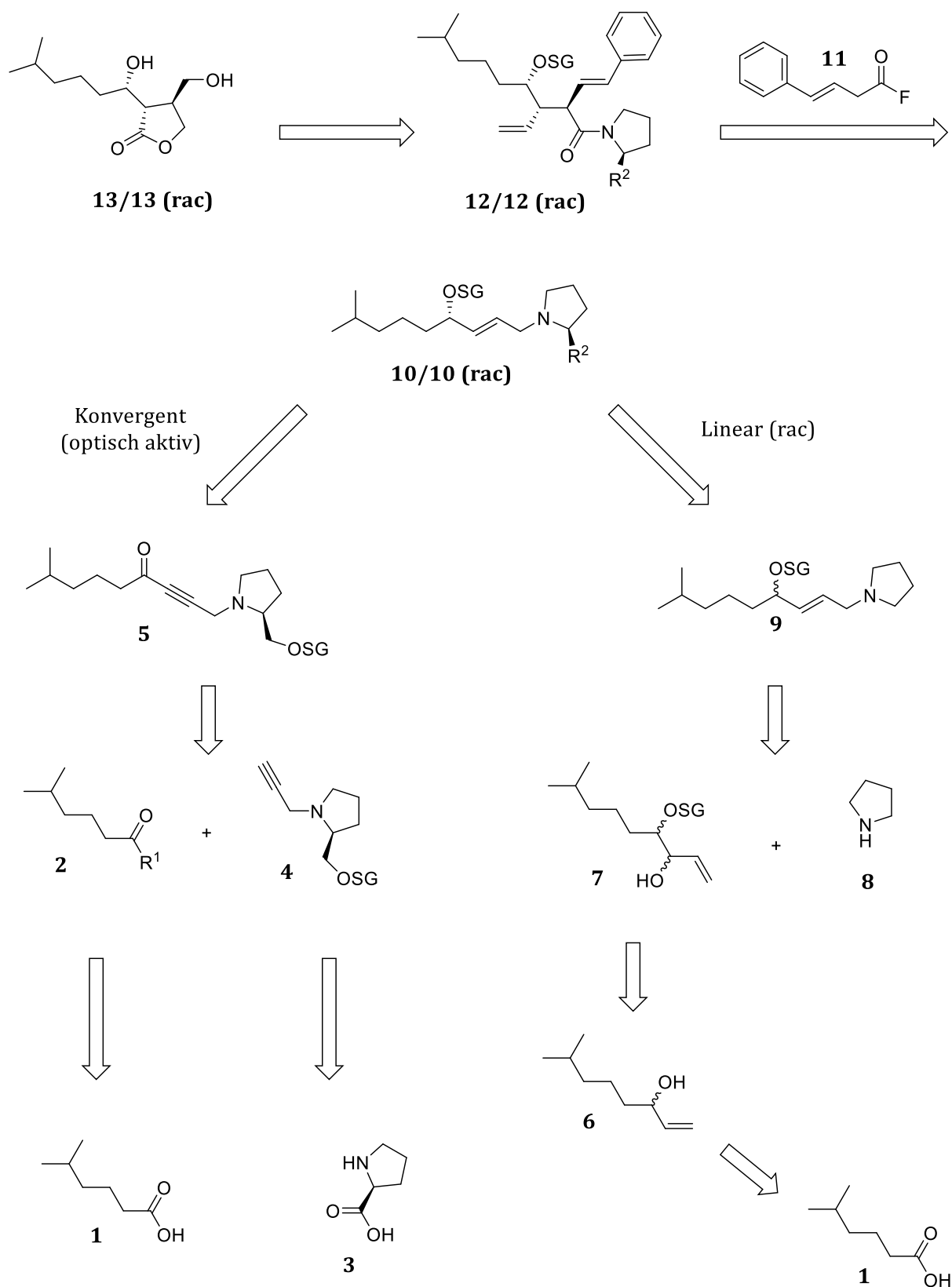
ent-Virginia Butanolid A 4-*epi-ent*-Virginia Butanolid A 6-*epi*-Virginia Butanolid A

Abb. 6: Stereoisomere von Virginiae Butanolid A.

2.2 Retrosynthese von Virginiae Butanolid A und Diastereomeren

Basierend auf den Ergebnissen der Diplomarbeit ist die Retrosynthese von 6-*epi-ent*-Virginiae Butanolid A **13** in Schema 15 dargestellt.³⁶ Dieses sollte zunächst aus dem Amid **12** erhalten werden, welches bereits die drei Stereozentren des Zielmoleküls enthält. Die Amidgruppierung könnte vorerst zum Alkohol reduziert werden, welcher nach Ozonolyse der endständigen Doppelbindung einen Ringschluss mit dem entstehenden Aldehyd zum Lactol eingehen sollte. Anschließende Oxidation des Lactols, Reduktion des Aldehyds und finale Entschützung unter milden Bedingungen würde zur Bildung des gewünschten Endprodukts führen.

Die Instabilität des β -Hydroxy-Lactons lässt dessen Aufbau zum Ende durchaus sinnvoll erscheinen. Die zwitterionische *Aza-Claisen*-Umlagerung von Allylamin **10** und Säurefluorid **11** sollte die Bildung des Umlagerungsprodukts **12** zur Folge haben.



Schema 15: Retrosynthese von 6-*epi-ent*-Virginiae Butanolid A 13.

(R¹ = NMeOMe/Cl, R² = H/CH₂OSG)

Das Allylamin **10**, welches als Schlüsselement der Synthese betrachtet werden kann, soll entweder durch einen linearen, racemischen oder einen konvergenten, optisch aktiven Syntheseweg erhalten werden. Die gewünschten stereogenen Zentren werden hier unter den in Abschnitt 1.4.4 erläuterten stereochemischen Aspekten selektiv aufgebaut.

In der konvergenten Syntheseroute könnte das optisch aktive Allylamin **10** durch selektive Reduktion und anschließende Schützung des Kupplungsproduktes **5** aus Alkin **4** und Carbonylverbindung **2** erhalten werden. Ausgehend von (*S*)-Prolin (**3**) wäre Verbindung **4** das Produkt einer vierstufigen Synthese. Zu Beginn dieser könnte das Hydrochlorid des Esters synthetisiert werden, welcher anschließend noch propargyliert, zum Alkohol reduziert und schließlich geschützt werden müsste. Die Darstellung des Ketons **2** wäre aus der bekannten Säure **1** möglich.

Bei der linearen Syntheseroute stand vor allem im Vordergrund, das Allylamin vorerst ohne Auxiliar sowie ohne Kupplungsreaktion zu generieren und so zunächst eine reproduzierbare, racemische Totalsynthese von 6-*epi-ent*-Virginiae Butanolid A **9** zu etablieren, um diese dann im Anschluss enantioselektiv zu überarbeiten. Ohne die Verwendung eines Auxiliars kann zudem eindeutig die Selektivität des Substrats bei der *Aza-Claisen*-Umlagerung untersucht werden.

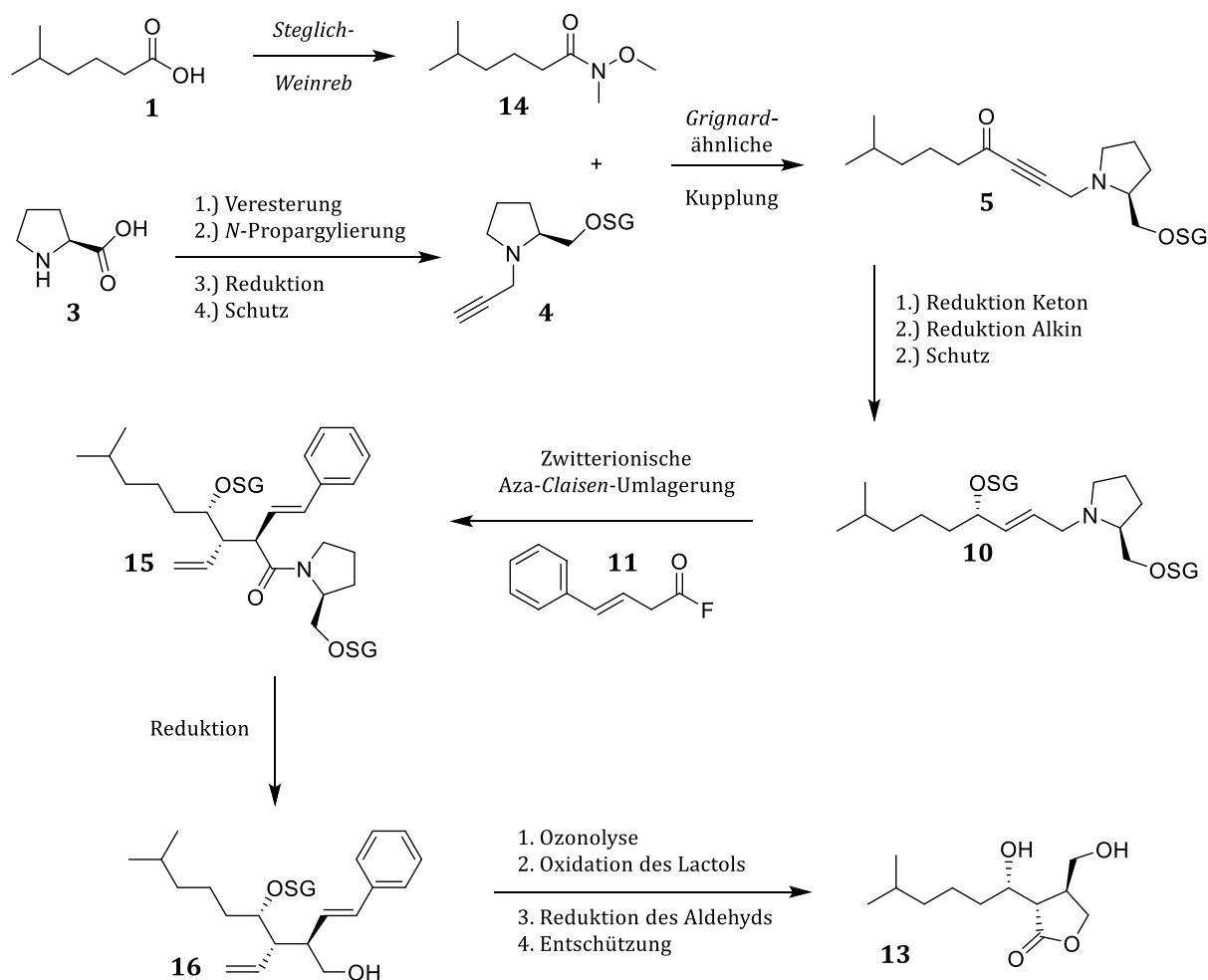
Insbesondere bei der Synthese des racemischen Allylamins **9** werden die Unterschiede zur konvergenten Synthese deutlich. Dieses soll in einer linearen Synthese aus der bekannten Säure **1** aufgebaut werden, welche zu Beginn in den Aldehyd überführt und in einer *Grignard*-Reaktion den Allylalkohol **6** bilden könnte. Anschließende Schützung des Alkohols **6**, darauffolgende Ozonolyse und eine weitere *Grignard*-Reaktion, würden danach in der Bildung des Alkohols **7** resultieren. Eine entsprechende Substitutionsreaktion mit Pyrrolidin **8** hätte schließlich den Erhalt des gewünschten Allylamins **9** zur Folge.

Die in Schema 15 dargestellte Retrosynthese erlaubt den flexiblen Aufbau der Stereotriade der gewünschten β -Hydroxy- γ -Butyrolactone. Unter Anwendung der Aza-*Claisen*-Umlagerung auf ein geeignetes Allylamin könnte in Kombination mit dem jeweils passenden Auxiliar eine Vielzahl von Virginiae Butanoliden synthetisiert werden. Des Weiteren bietet die konvergente Synthese die Möglichkeit, unterschiedliche Substituenten effektiv einzufügen, wodurch nicht nur die Herstellung der Stereoisomere von Virginiae Butanolid A realisierbar wäre. Zusätzlich könnten auch die Virginiae Butanolide B-E (siehe Seite 5) und eine weitere Bandbreite an Derivaten synthetisiert und deren biologische Aktivität geprüft werden.

2.3 Konvergenter Syntheseplan von 6-*epi-ent*-Virginiae Butanolid A

Abhängig von der absoluten Konfiguration des gewünschten Zielmoleküls, besteht die Aufgabe zunächst darin, ein geeignetes Allylamin zu synthetisieren, durch welches die stereochemische Information entsprechend auf das Endprodukt übertragen werden kann.

Hat die Totalsynthese beispielsweise 6-*epi-ent*-Virginiae Butanolid A **13** zum Ziel, steht vorerst die Synthese des passenden Allylamins **10** im Vordergrund. In 4 Stufen kann dieses aus der Kupplung des Alkins **4** mit dem Weinrebamid **14**, anschließender selektiver Reduktion zum Allylalkohol und dessen Schützung erhalten werden.



Schema 16: Konvergenter Syntheseplan für 6-*epi-ent*-Virginiae Butanolid A **13**.

Umlagerungsprodukt **15** wird aus der zwitterionischen *Aza-Claisen-Umlagerung* des Allylamins **10** mit dem Säurefluorid **11** generiert. Unter Abspaltung des Auxiliars folgt eine Reduktion zum Alkohol **16**. Durch Ozonolyse und anschließende Oxidation kann schließlich das Lacton erhalten werden. Die Reduktion der erhaltenen Aldehydfunktion durch Natriumborhydrid und erfolgreiche Entschützung ergeben abschließend das gewünschte *6-epi-ent-Virginiae* Butanolid **A 13** (Schema 16).

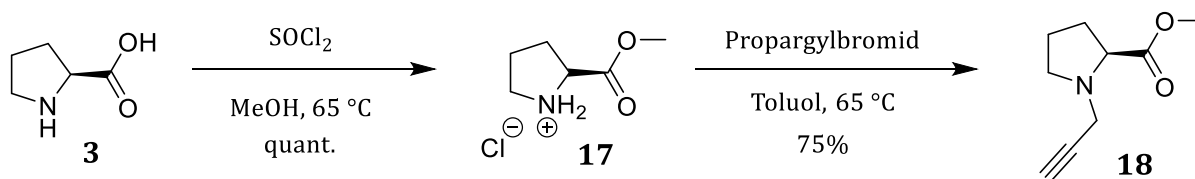
2.3.1 Synthese des Allylamins

In dem vorgestellten Synthesekonzept ist der Aufbau der Allylamine von großer Bedeutung. Ihre Struktur vereint nicht nur substrat- und auxiliarspezifische Stereoinformationen, sondern auch charakteristische Seitenketten, welche folglich ins Endprodukt übertragen werden.

2.3.1.1 Synthese des Alkins³⁷

Bei der Synthese des Alkins **20** wurde nach einer Vorschrift von *C. Heescher* verfahren. Die günstige und enantiomerenreine Verfügbarkeit von (*S*)-Prolin (**3**) macht dessen Verwendung als chirales Ausgangsmaterial für eine Vielzahl von Auxiliarsynthesen interessant.

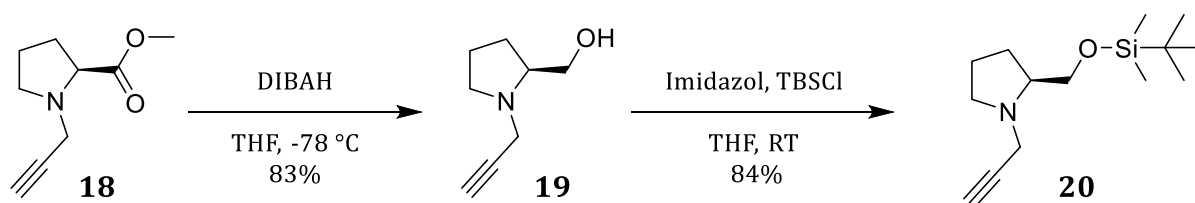
Nach einer Standardmethode führt die Aktivierung der Carbonylgruppe von (*S*)-Prolin durch Thionylchlorid in Methanol zur quantitativen Veresterung des Ausgangsmaterials.³⁸ Die Entstehung von HCl ist für die Bildung des stabilen Hydrochlorids **17** verantwortlich, welches direkt in der folgenden Stufe eingesetzt werden kann (Schema 17).



Schema 17: Veresterung und Propargylierung von (*S*)-Prolin.

Die Alkylierung führt in hohen Ausbeuten zu Propargylamin **18**. Triethylamin generiert hierbei im Gleichgewicht das freie Amin, welches in einer S_N2-Reaktion nukleophil am Propargylbromid angreifen kann (Schema 17).³⁹

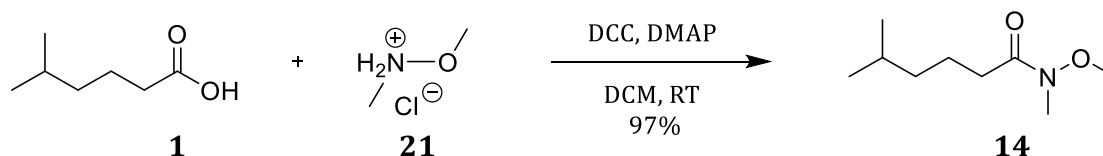
Die Reduktion des (*S*)-*N*-Propargylprolinmethylesters (**18**) zum Alkohol **19** erfolgt reibungslos mit Diisobutylaluminiumhydrid.⁴⁰ Ohne weitere Reinigung kann der entstandene Alkohol **18** abschließend mit einem TBS-Schutz versehen werden (Schema 18). Das fertige Alkin **20** wird in der nächsten Stufe mit dem Weinrebamid **14** gekuppelt, wodurch die Vorstufe des Allylamins entsteht.



Schema 18: Reduktion des Esters zum Alkohol und Schützung.

2.3.1.2 Synthese des Weinrebamids⁴¹

Das Weinrebamid eignet sich grundsätzlich für den nächsten Syntheseschritt, da es in der folgenden Stufe, unter Erhalt der Carbonylfunktion, mit entsprechenden Organometallreagenzien gekuppelt werden soll. Nach *W. Steglich* konnte Weinrebamid **14** direkt aus der Säure **1** hergestellt werden (Schema 19).⁴²



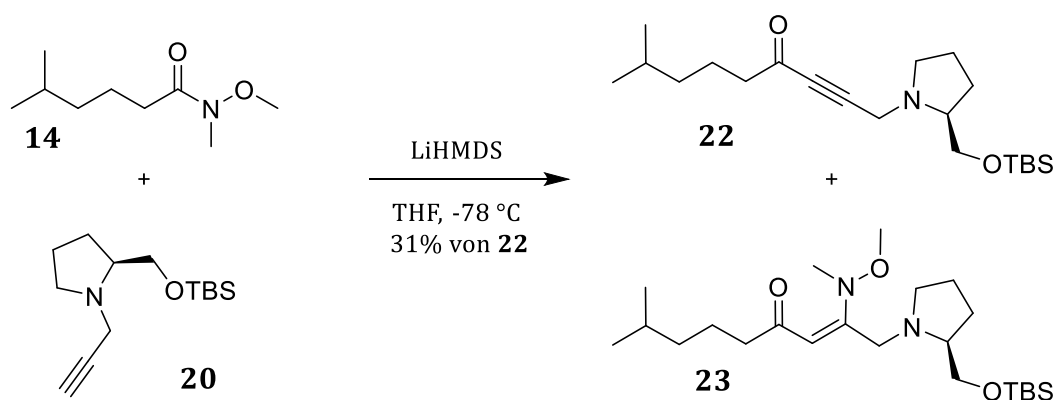
Schema 19: Synthese des Weinrebamids.

Die Säure wurde gemeinsam mit dem Hydrochlorid **21** und den Additiven bei 0 °C mit Dicyclohexylcarbodiimid aktiviert. Dies führt durch den nukleophilen Angriff des deprotonierten Weinrebsalzes zur Bildung des Weinrebamids **14**. Der Umsatz der Reaktion kann durch die Zugabe von Triethylamin und katalytische Mengen *N,N*-Dimethylaminopyridin erheblich beschleunigt werden. Bei Ansätzen ab 20 g ist der

Einsatz eines KPG-Rührers durchaus sinnvoll. Aufgrund von destillativer Aufreinigung konnte das Produkt in sehr hohen Ausbeuten, frei von jeglichen Harnstoffnebenprodukten erhalten werden, was bei säulenchromatographischer Reinigung nicht immer der Fall war.

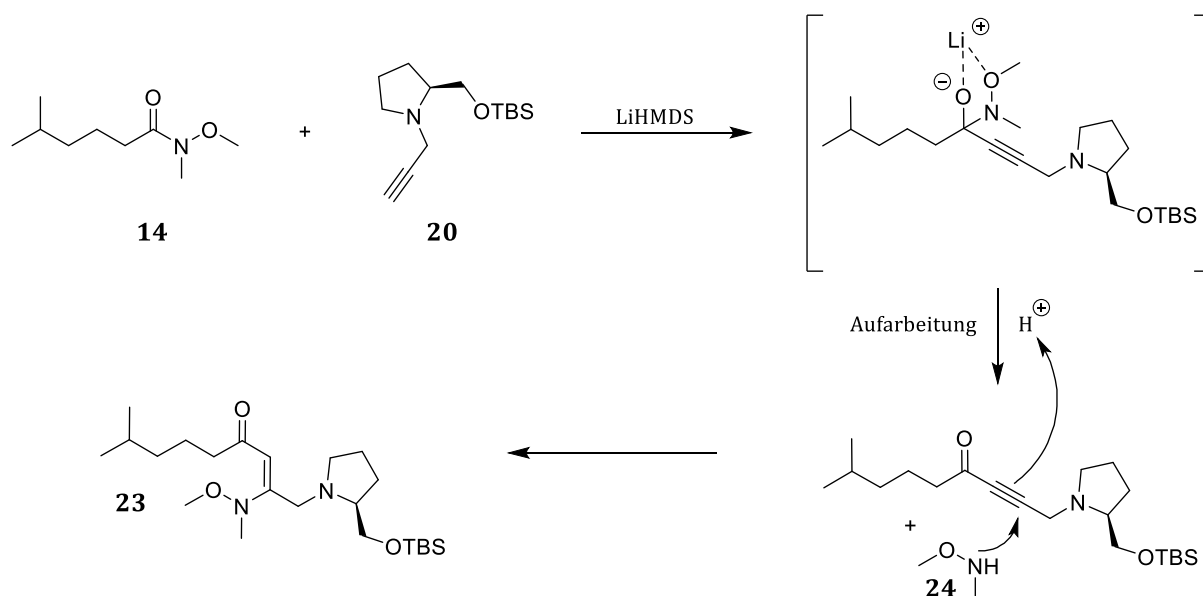
2.3.1.3 Kupplung des Alkins mit dem Weinrebamid

Bereits in der Diplomarbeit konnte das Propargylamin in nur moderaten Ausbeuten nukleophil an das Weinrebamid gekuppelt werden.³⁶ Dabei wurde zunächst das aktivierte Alkin durch die Deprotonierung mit LiHMDS generiert, worauf langsames Zutropfen des Weinrebamids **14** in der Bildung des gewünschten Kupplungsproduktes **22** resultierte (Schema 20).



Schema 20: Kupplungsergebnisse der Diplomarbeit.

Die niedrigen Ausbeuten waren unter anderem auf die Bildung von Vinylketon **23** zurückzuführen, welches offenbar durch eine *Michael*-Addition des während der Aufarbeitung freigesetzten Hydroxylamins **24** entstand (Schema 21).⁴³

**Schema 21: Nebenreaktion der Kupplung.**³⁶

Trotz der ungünstigen Ausgangssituation sollte im Zuge dieser Arbeit zunächst an dieser Stelle angeknüpft werden, um eine Lösung für eine erfolgreiche Kupplung zu finden, da es diesbezüglich noch genügend vielversprechende Synthesansätze zu untersuchen gab.

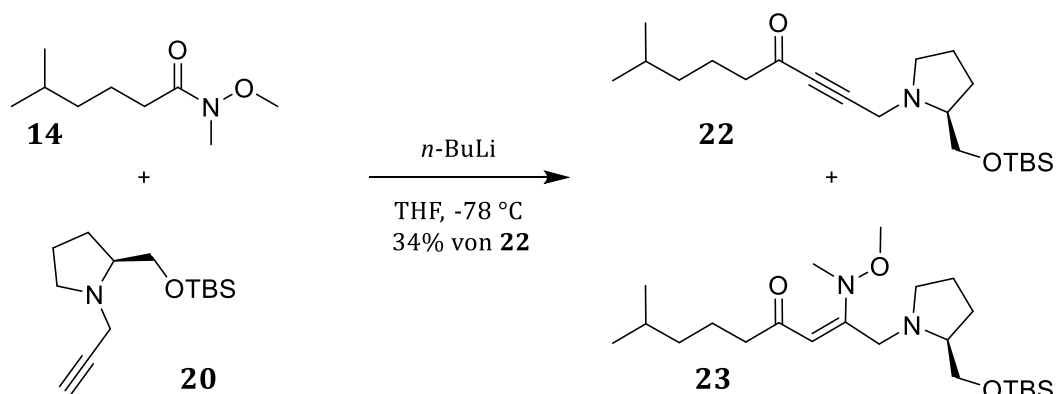
Vorerst wurde eine Vielzahl von Basen zur Deprotonierung des Alkins **20** getestet, welches mit dem Weinrebamid **14** in unterschiedlichsten Lösungsmitteln und bei verschiedensten Temperaturen gekuppelt werden sollte. Dabei wurde nicht nur das Mengenverhältnis von aktiviertem Auxiliar und Amid, sondern auch die Abfolge und Geschwindigkeit der Zugabe ausgiebig variiert (Tab. 1).

Tabelle 1: Versuchsreihe der Kupplung des Weinrebamids an das Alkin.

($\ddot{A}q_1$ = Äquivalente Alkin **20**, $\ddot{A}q_2$ = Äquivalente Base, t_1 = Reaktionszeit Deprotonierung, T_1 = Temperatur Deprotonierung, $\ddot{A}q_3$ = Äquivalente Weinrebamid **14**, t_2 = Reaktionszeit Kupplung, LM = Lösungsmittel, T_2 = Temperatur Kupplung)

	$\ddot{A}q_1$	Base	$\ddot{A}q_2$	t_1 (h)	T_1 (°C)	$\ddot{A}q_3$	t_2 (h)	LM	T_2 (°C)	%
1	1	LiHMDS	1.3	1	-78	1.2	3	Hexan	-78 - 0	13
2	1	LiHMDS	1.2	3	-78	1.2	3	Et ₂ O	-78 - RT	21
3	1	LiHMDS	1.2	3	-78 bis - 40	1.3	16	THF	-40 - RT	31
4	1	LiHMDS	1.2	3	-78	1.3	16	Toluol	-78 - RT	-
5	1	NaHMDS	1.1	3	-78	1.2	16	THF	-78 - RT	-
7	1	KHMDS	1.2	4	-78 bis - 40	1.2	16	THF	-40 - RT	-
8	1	<i>n</i> -BuLi	1.2	3	-78 - 0	1.1	16	THF	0	34
9	1	<i>n</i> -BuLi	2	3	-78 bis - 30	1.1	16	Hexan	-30 - 0	29
10	1	<i>n</i> -BuLi	2	4	-78 bis - 20	1.1	16	Toluol	-20 - 0	-
11	1	<i>t</i> -BuLi	1.2	3	-78 - 0	1.1	16	THF	0	12
12	1	<i>iPr</i> -MgCl	1.2	3	-78 bis - 30	1	16	THF	-30 - RT	-
13	1	<i>t</i> -BuOK	1.2	3	-78 bis - 40	1.4	16	THF	0 - RT	-
14	1	LDA	1.2	4	-78 bis - 30	1.1	16	THF	0 - RT	-

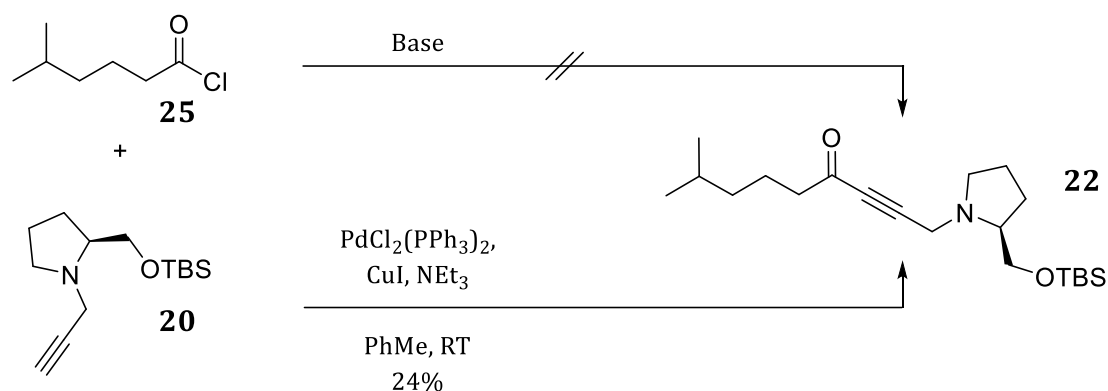
Besonderes Augenmerk wurde darüber hinaus auf die Art der Aufarbeitung gelegt, bei der es geeignete Bedingungen zu schaffen galt, unter denen das entstehende Hydroxylamin **24** protoniert und folglich inaktiv von dem nicht protonierten Produkt **22** abgetrennt werden sollte. Trotz all dieser Bemühungen konnte jedoch kaum eine Optimierung dieser Kupplungsvariante entwickelt werden (Schema 22).



Schema 22: Kupplung des Alkins mit dem Weinrebamid.

2.3.1.4 Kupplung des Alkins mit dem Säurechlorid

Aufgrund der unbefriedigenden Ergebnisse der Kupplung des Alkins mit dem Weinrebamid wurde bereits in der Diplomarbeit auf die alternative Kupplung mit dem Säurechlorid ausgewichen (Schema 23).⁴⁴ Weitere Versuche das Alkin **20** unter Verwendung von herkömmlichen Basen an das Säurechlorid **25** zu koppeln waren jedoch ebenfalls erfolglos (Tab. 2).⁴⁵



Schema 23: Kupplung des Alkins mit dem Säurechlorid.

Tabelle 2: Versuchsreihe der Kupplung des Säurechlorids an das Alkin.

($\ddot{A}q_1$ = Äquivalente Alkin **20**, $\ddot{A}q_2$ = Äquivalente Base, t_1 = Reaktionszeit Deprotonierung, T_1 = Temperatur Deprotonierung, $\ddot{A}q_3$ = Äquivalente Säurechlorid **25**, t_2 = Reaktionszeit Kupplung, LM = Lösungsmittel, T_2 = Temperatur Kupplung)

	$\ddot{A}q_1$	Base	$\ddot{A}q_2$	t_1 (h)	T_1 (°C)	$\ddot{A}q_3$	t_2 (h)	LM	T_2 (°C)	%
1	1	LiHMDS	1.1	4	-78 bis - 40	1.2	16	THF	-40 - RT	-
2	1	LiHMDS	1.2	4	-78 bis - 40	1.1	16	Hexan	-40 - RT	-
3	1	LiHMDS	1.2	4	-78 bis - 40	1.3	16	Toluol	-40 - RT	-
4	1	<i>n</i> -BuLi	1.2	4	-78 bis - 30	1.1	16	THF	-30 - 0	-
5	1	<i>n</i> -BuLi	1.2	4	-78 bis - 30	1.1	16	Hexan	-30 - 0	-
6	1	<i>t</i> -BuLi	1.1	4	-78 bis - 30	1.1	16	THF	-30 - 0	-
7	1	<i>t</i> -BuLi	1.1	4	-78 bis - 30	1.1	16	Hexan	-30 - 0	-
8	1	<i>iPr</i> -MgCl	1.2	4	-78 bis - 30	1.1	16	THF	-30 - 0	-

Durch die Wahl unterschiedlichster Reaktionsbedingungen nach *Sonogashira-Hagihara*⁴⁶ konnte ebenso keine Verbesserung hinsichtlich der Ausbeuten erzielt werden (Schema 23, Tab. 3).

Tabelle 3: Versuchsreihe der Kupplung nach *Sonogashira-Hagihara*.

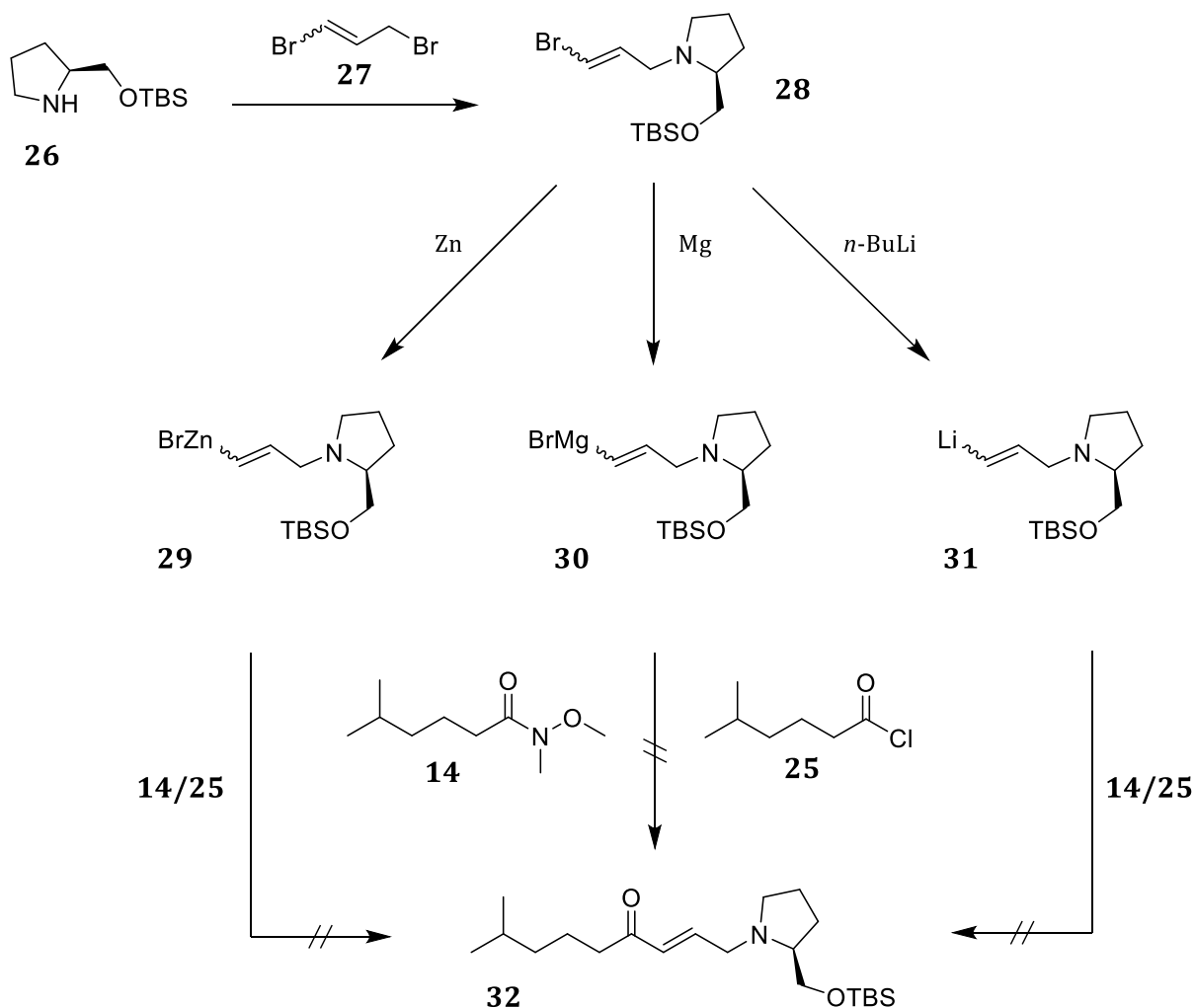
($\ddot{A}q_1$ = Äquivalente Alkin **20**, $\ddot{A}q_2$ = Äquivalente Katalysator, $\ddot{A}q_3$ = Äquivalente Kupferiodid, $\ddot{A}q_4$ = Äquivalente Säurechlorid **25**, t = Reaktionszeit Kupplung, LM = Lösungsmittel, T = Temperatur Kupplung)

	$\ddot{A}q_1$	Katalysator	$\ddot{A}q_2$	$\ddot{A}q_3$	Base	$\ddot{A}q_4$	t (h)	LM	T (°C)	%
1	1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	5 mol%	2 mol%	Et ₃ N	1.2	16 h	THF	0 - RT	-
2	1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	5 mol%	2 mol%	Et ₃ N	1.1	16 h	Et ₂ O	0 - RT	-
3	1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	5 mol%	2 mol%	Et ₃ N	1.3	16 h	Toluol	0 - RT	24
4	1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	5 mol%	5 mol%	DIPEA	1.2	16 h	THF	0 - RT	-
5	1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	5 mol%	5 mol%	DIPEA	1.1	16 h	Et ₂ O	0 - RT	-
6	1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	5 mol%	5 mol%	DIPEA	1.2	16 h	Toluol	0 - RT	13

Zahlreiche Versuche ein Alkin an ein Säurederivat unter Erhalt der Carbonylfunktion zu kuppeln erbrachten nicht die gewünschten Resultate. Die besten Ergebnisse der Kupplungsreaktion wurden durch die Verwendung des Weinrebamids erzielt. Da die Addition des entstehenden Hydroxylamins an das Alkin nicht zu unterbinden war, wurde zunächst ein anderer Syntheseweg eingeschlagen. Bei diesem sollte nicht die Alkin- sondern die Alkenfunktion, welche ohnehin für die Umlagerung vorgesehen ist, mit einem Keton verknüpft werden.

2.3.1.5 Kupplung eines Alkens

Die Herstellung des Allylamins **32** sollte in 2 Schritten erfolgen. Zunächst war die Allylierung der Verbindung **26** geplant, welche großzügiger Weise von *Carolyn Heescher* zur Verfügung gestellt wurde.³⁷ Das so generierte Alken **28** sollte dann in einer *Grignard*-ähnlichen Kupplung mit der entsprechenden Carbonylverbindung in der Entstehung des Allylamins **32** resultieren.



Schema 24: Kupplung von Alkenen mit Carbonylkomponenten.

Um das Alken **32** mit dem Säurechlorid bzw. Weinrebamid kuppeln zu können, bedarf es zunächst einer Aktivierung der Doppelbindung. Dies kann beispielsweise durch die Überführung in eine Grignardverbindung, durch die Zugabe von Magnesium bzw. Zink, erfolgen (Schema 24).⁴⁷ Des Weiteren ist unter Verwendung von *n*-BuLi ein Halogen-Metall-Austausch möglich, welcher in der Bildung der reaktiven Lithiumverbindung **31** resultiert. Wie jedoch in Schema 24 bzw. Tabelle 4 zu erkennen ist, scheiterten auch jegliche Bemühungen ein aktiviertes Alken an das Weinrebamid bzw. das Säurechlorid zu kuppeln.

Tabelle 4: Versuchsreihe der Kupplung des Weinrebamids/Säurechlorids an ein Alken.

($\ddot{A}q_1$ = Äquivalente Metallorganische Verbindung, $\ddot{A}q_2$ = Äquivalente Carbonylverbindung,
t = Reaktionszeit, T = Temperatur, LM = Lösungsmittel)

	Edukt ₁	$\ddot{A}q_1$	Edukt ₂	$\ddot{A}q_2$	t (h)	LM	T (°C)	%
1	25	1	15	1.2	4	Et ₂ O	-20 - RT	-
2	25	1	19	1.1	4	Et ₂ O	-30 - RT	-
3	27	1	15	1.1	4	THF	-30 - RT	-
4	27	1	19	1.2	3	Et ₂ O	-30 - RT	-
5	26	1	15	1.1	4	THF	-40 - RT	-
6	26	1	15	1.1	4	Hexan	-40 - RT	-

Es wird angenommen, dass durch die Chelatisierung des aktivierten Allylamins eine Addition an die Carbonylkomponente verhindert wird (Abb. 7), da der Stickstoff vermutlich eine zu starke Bindung zu dem Metall eingeht.⁴⁸

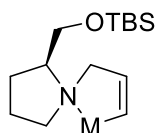
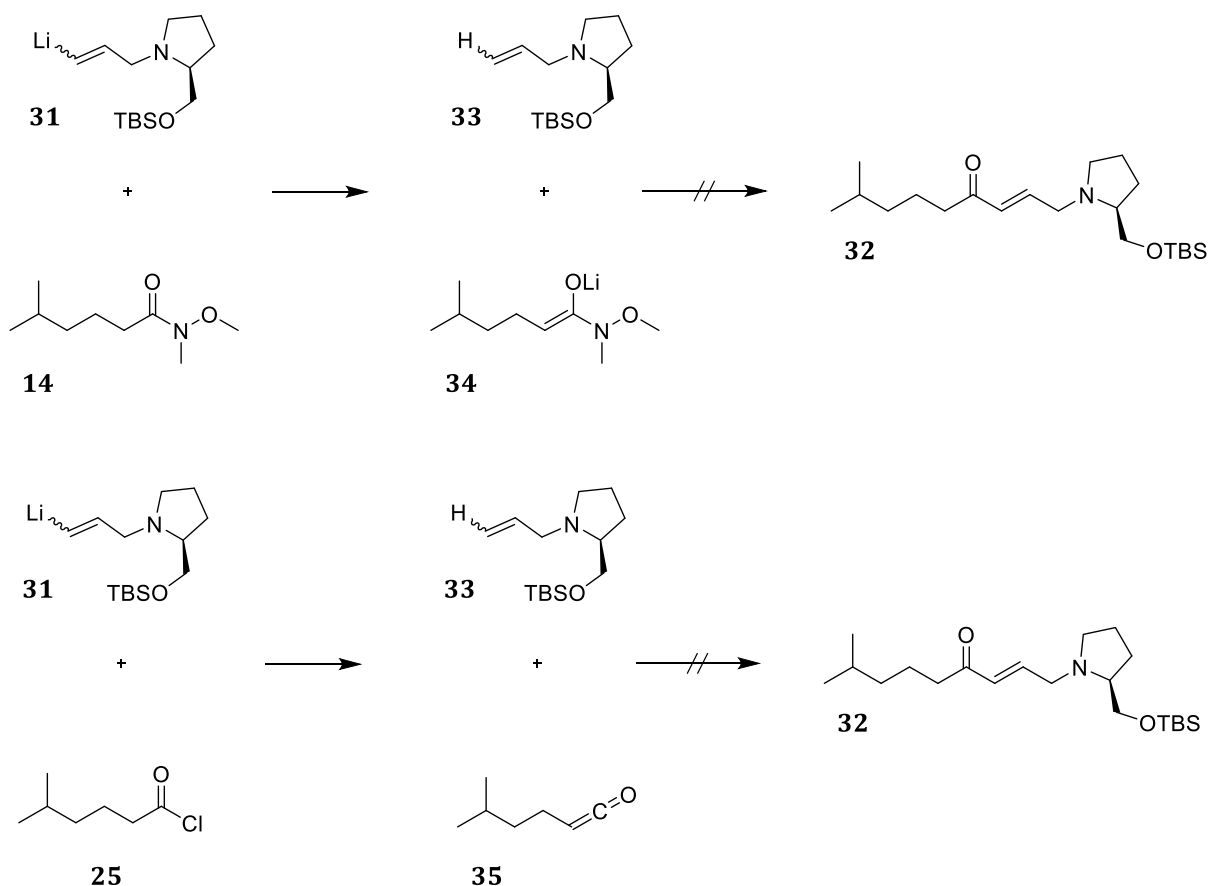


Abb. 7: Chelatisierung des Allylamins (M = Metall).

Des Weiteren besteht die Gefahr einer Umprotonierung, welche ebenso in der Unterbindung einer erfolgreichen Kupplungsreaktion resultieren würde (Schema 25).⁴⁹

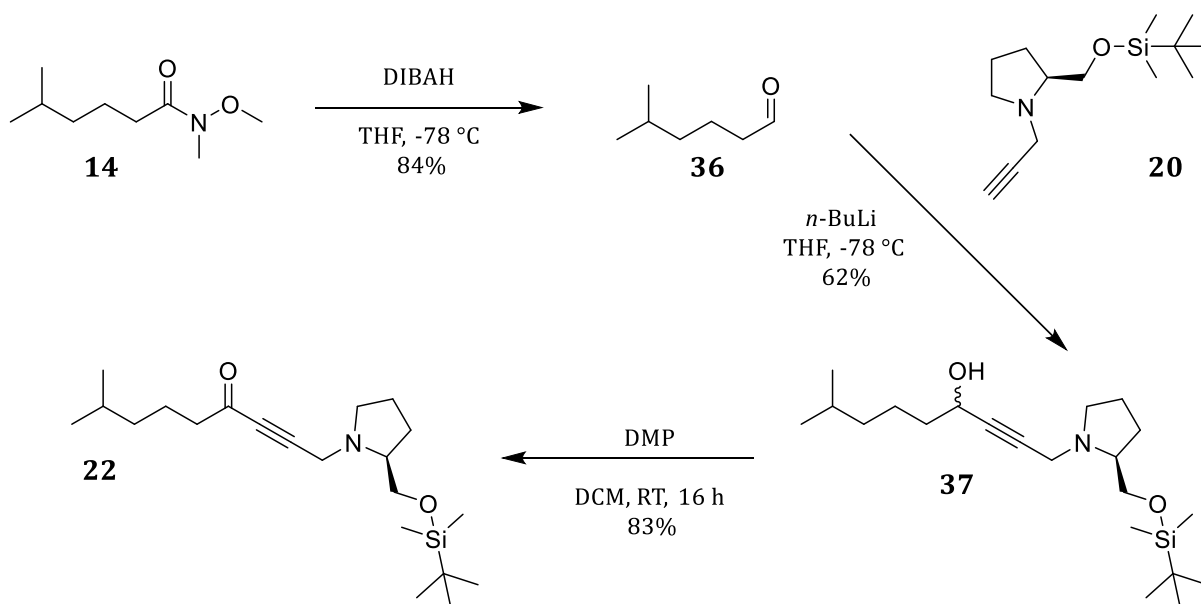


Schema 25: Umprotonierung des Alkens.

2.3.1.6. Kupplung mit dem Aldehyd und anschließende Oxidation

Der direkte Weg zum Propargylketon **22** hat sich weiterhin als sehr schwierig herausgestellt. Die besten Ergebnisse der Kupplung waren auf die Reaktionen mit dem Weinrebamid zurückzuführen, weshalb darauf die Kupplung mit dem Aldehyd **36** untersucht wurde. Bei ähnlicher Reaktivität besteht der Vorteil darin, dass kein störendes Nukleophil, wie bei der Kupplung mit dem Weinrebamid, freigesetzt wird, welches sich an ein Alkin addieren kann. Der aus der Addition an den Aldehyd entstehende Propargylalkohol ist demgegenüber inert. Durch darauffolgende Oxidation des Alkohols zum Keton wäre folglich der Erhalt des gewünschten Alkins **22** möglich.

Aldehyd **36** wurde erfolgreich aus der Reduktion des bereits synthetisierten Weinrebamids **14** erhalten.³⁸ In ersten Versuchsserien wurden die höchsten Ausbeuten (58%) durch die Kupplung des Alkins **20** und *n*-BuLi an den Aldehyd **36** erzielt. Hierbei wird zwar der Alkohol generiert, dieser kann jedoch in einer *Dess-Martin*-Periodinan-Oxidation⁵⁰ wieder zum gewünschten Keton **22** oxidiert werden (Schema 26). Vorteil dieser Methode ist der Erhalt eines weitaus reaktionsträgeren Produkts **37**, welches keine weiteren Additionsreaktionen wie das in Schema 21 beschriebene *Michael*-System **22** eingehen kann.



Schema 26: Kupplung des Alkins mit dem Aldehyd und anschließende Oxidation.

Bei den Versuchen den Aldehyd **36** mit dem Alkin **20** zu kuppeln, wurde zunächst eine große Bandbreite an Basen zur Deprotonierung des Alkins **20** getestet, welches mit der Carbonylkomponente **36** unter verschiedenen Bedingungen reagieren sollte (Tab. 5). Dabei wurde nicht nur das Mengenverhältnis von aktiviertem Alkin und Aldehyd, sondern auch die Abfolge und Geschwindigkeit der Zugabe variiert.

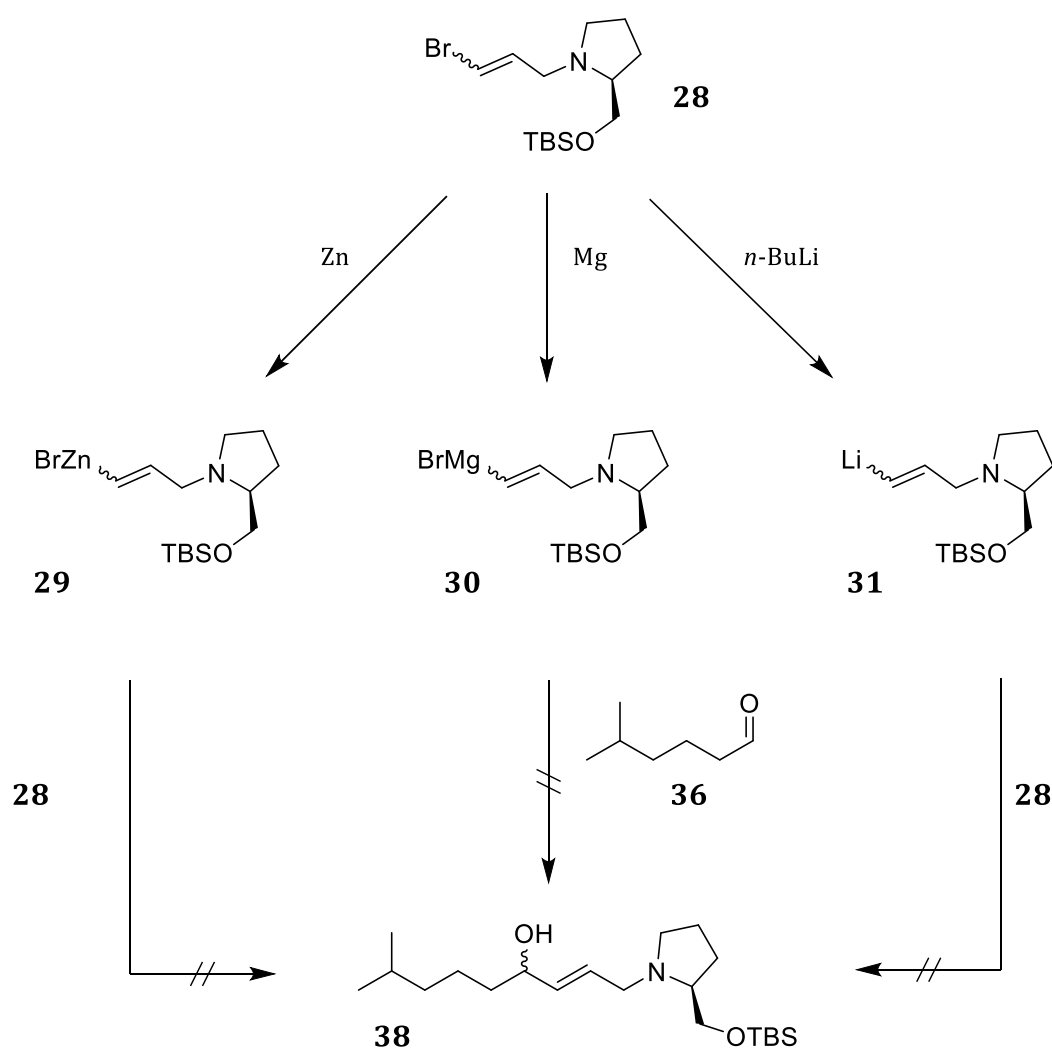
Tabelle 5: Versuchsreihe der Kupplung des Aldehyds an das Alkin.

($\ddot{A}q_1$ = Äquivalente Alkin **20**, $\ddot{A}q_2$ = Äquivalente Base, t_1 = Reaktionszeit Deprotonierung, T_1 = Temperatur Deprotonierung, $\ddot{A}q_3$ = Äquivalente Aldehyd **36**, t_2 = Reaktionszeit Kupplung, LM = Lösungsmittel, T_2 = Temperatur Kupplung)

	$\ddot{A}q_1$	Base	$\ddot{A}q_2$	t_1 (h)	T_1 (°C)	$\ddot{A}q_3$	t_2 (h)	LM	T_2 (°C)	%
1	1	<i>n</i> -BuLi	2	3	-78 - 0	1.1	16	THF	0 - RT	62
2	1	<i>n</i> -BuLi	2	3	-78 - 0	1.1	16	Hexan	0 - RT	44
3	1	<i>t</i> -BuLi	1.4	3	-78 - 0	1.1	16	THF	0 - RT	7
4	1	LiHMDS	1.5	4	-78 - 0	1.2	16	THF	-78 - RT	16
5	1	LiHMDS	1.4	3	-78 - 0	1.2	16	Hexan	-78 - RT	20
7	1	LDA	1.3	3	-78 - 0	1.1	16	THF	0 - RT	-
8	1	<i>iPr</i> -MgCl	1.2	3	-78 - 0	1.1	16	THF	0 - RT	-

Wie schon bei den Kupplungsversuchen mit dem Weinrebamid und dem Säurechlorid konnte jedoch auch hier kaum eine Optimierung dieser Kupplungsvariante entwickelt werden. Ein Grund dafür könnte unter anderem die Reversibilität der Alkin-Addition sein.

Ebenso konnte kein Fortschritt bei dem Versuch, den Aldehyd **36** mit einem Alken zu kuppeln, verzeichnet werden (Schema 27/Tab. 6).^{51,52} Auch hier wird angenommen, dass durch die Chelatisierung bzw. Umprotomierung des aktivierten Allylamins eine Addition an die Carbonylkomponente verhindert wird (Abb. 7).



Schema 27: Kupplung von Alkenen mit dem Aldehyd.

Tabelle 6: Versuchsreihe der Kupplung des Aldehyds an ein Alken.

($\ddot{A}q_1$ = Äquivalente Metallorganische Verbindung, $\ddot{A}q_2$ = Äquivalente Aldehyd, t = Reaktionszeit, T = Temperatur, LM = Lösungsmittel)

	Edukt ₁	$\ddot{A}q_1$	Edukt ₂	$\ddot{A}q_2$	t (h)	LM	T (°C)	%
1	25	1	28	1.2	4	Et ₂ O	-20 - RT	-
2	27	1	28	1.2	4	Et ₂ O	-30 - RT	-
3	26	1	28	1.1	4	Et ₂ O	-40 - RT	-
4	26	1	28	1.3	4	THF	-40 - RT	-

Aufgrund der geringen Ausbeuten und der mäßigen Reproduzierbarkeit der beschriebenen Kupplungsreaktionen wurde schließlich ein alternativer Syntheseweg verfolgt.

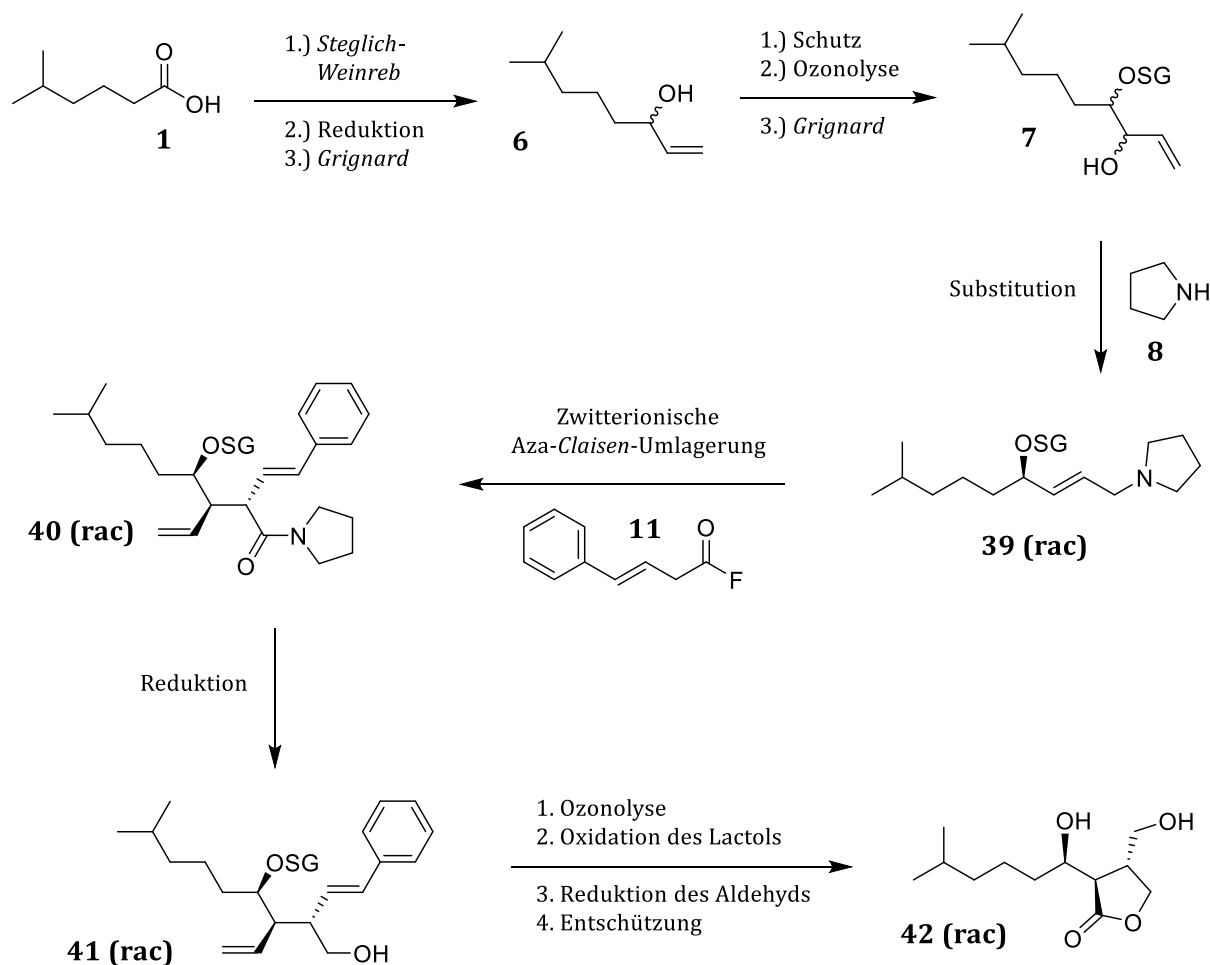
2.4 Linearer Synthesepfad von 6-*epi*-Virginiae Butanolid A (**rac**)

Unabhängig von der absoluten Konfiguration des gewünschten Zielmoleküls besteht bei der linearen Synthese zunächst die Aufgabe darin, ein geeignetes Allylamin ohne die Verwendung einer Kupplungsreaktion zweier größerer Bausteine zu synthetisieren. Nachdem eine reproduzierbare racemische Totalsynthese von zum Beispiel 6-*epi*-Virginiae Butanolid A fertiggestellt worden ist, soll diese im Anschluss enantioselektiv ausgelegt vervollständigt werden.

Trotz des Erhalts eines racemischen Endprodukts, besteht die Aufgabe bei der linearen Synthese ebenfalls darin, ein geeignetes Allylamin zu synthetisieren, durch welches die stereochemische Information entsprechend auf das Endprodukt übertragen werden kann.

Hat die lineare Totalsynthese beispielsweise das racemische 6-*epi*-Virginiae Butanolid **A 42** zum Ziel, steht vorerst die Synthese des passenden Allylamins **39 (rac)** im Vordergrund. In acht Stufen kann Allylamin **39 (rac)** aus der bereits verwendeten Säure **1** erhalten werden. Der aus dem Weinrebamid **14** generierte Aldehyd wird hierbei einer *Grignard*-Reaktion und einer anschließenden Schützung unterworfen. Es folgen eine Ozonolyse und eine weitere *Grignard*-Reaktion, welche die Bildung des Alkohols **7** zur Folge haben. Dieser wird unter Allylinversion chloriert und durch Pyrrolidin **8** substituiert.

Die Umsetzung des Allylamins **39** mit dem Säurefluorid **11** erzeugt im Anschluss diastereoselektiv das Umlagerungsprodukt **40 (rac)**, welches nachfolgend zum Alkohol **41 (rac)** reduziert werden kann. Die aus der Ozonolyse resultierende Bildung des Aldehyds könnte unter Ringschluss zur Entstehung des Lactols führen, welches durch Oxidation zum Lacton, Reduktion des Aldehyds und abschließende Entschützung in der Bildung des gewünschten 6-*epi*-Virginiae Butanolid **A 42 (rac)** enden sollte (Schema 28).

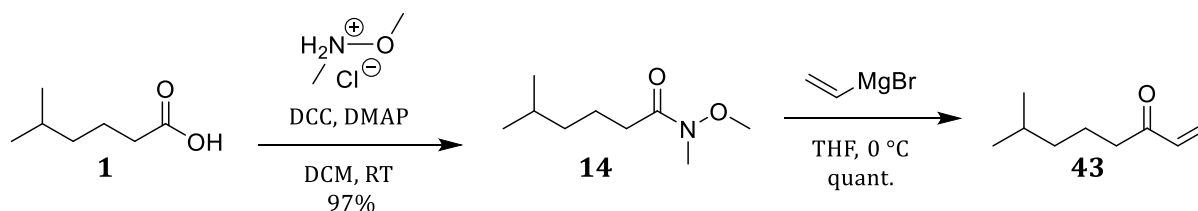


Schema 28: Linearer Synthesepfad für 6-*epi*-Virginiae Butanolid A 42 (rac).

Unabhängig von der Verwendung eines Auxiliars kann hier der direkte Einfluss des Substrats auf die *Aza-Claisen-Umlagerung* untersucht werden, welcher eine entscheidende Rolle für den gezielten Aufbau der gewünschten Stereotriade von Virginiae Butanolid A und dessen Derivaten spielt.

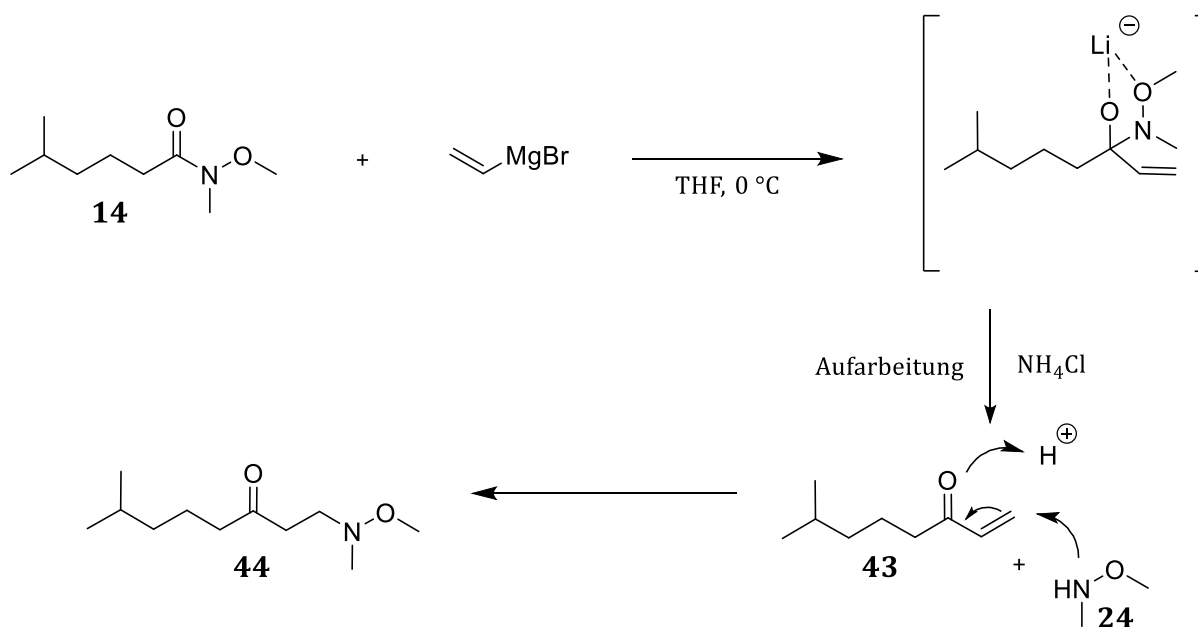
2.4.1 Synthese des Allylamins

Wie bereits in Abschnitt 2.3.1.2 beschrieben, konnte das Weinrebamid **14** problemlos aus der Säure **1** erhalten werden. Die anschließende Umsetzung mit Vinylmagnesium-bromid lieferte Vinylketon **43** in quantitativen Ausbeuten (Schema 29).



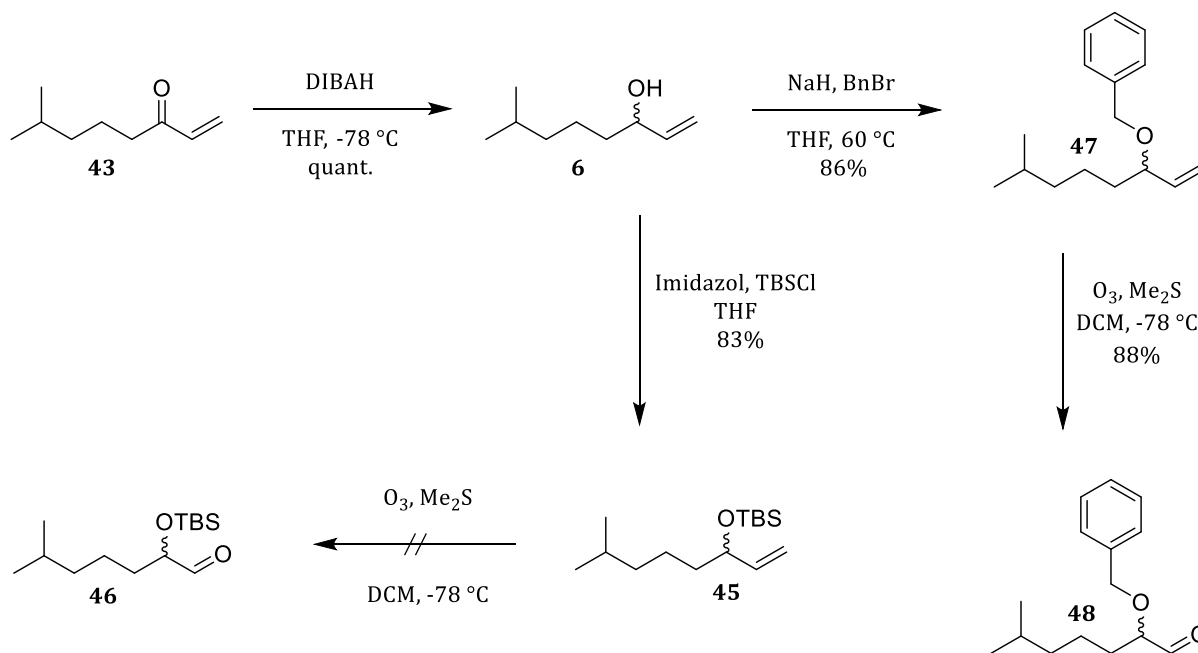
Schema 29: Synthese des Vinylketons.

Hierbei ist auf eine ausreichend saure Aufarbeitung zu achten, um eine vollständige Protonierung des freiwerdenden Hydroxylamins **17** zu gewährleisten, welche eine *Michael*-Addition an das entstehende Vinylketon **36** verhindert. Wurde anfänglich wässrige Ammoniumchlorid-Lösung für die Aufarbeitung verwendet, führte dies ausschließlich zur Entstehung des Additionsprodukts **44** (Schema 30).



Schema 30: Nebenreaktion der *Grignard*-Reaktion.

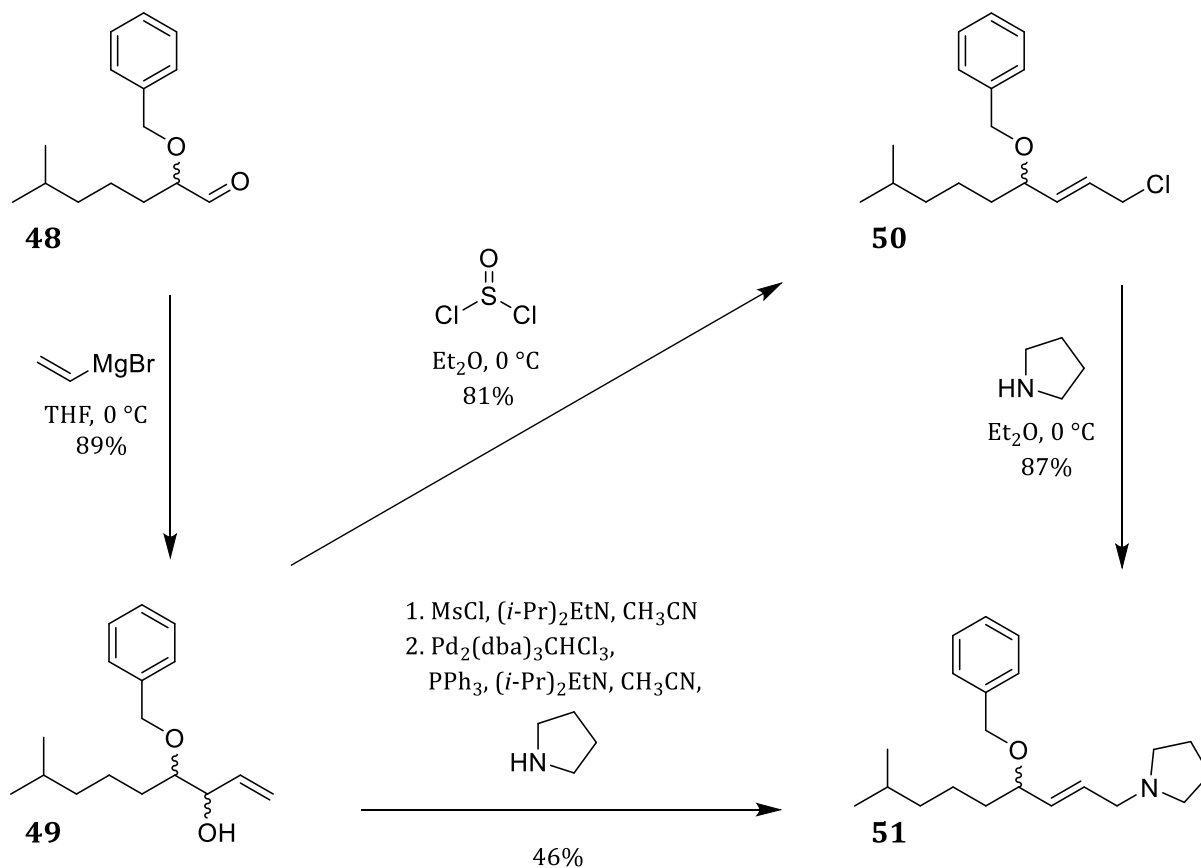
Die anschließende Reduktion mit DIBAH in THF liefert in quantitativer Ausbeute Alkohol **6**, welcher darauf erfolgreich mit einer TBS-Schutzgruppe versehen werden konnte. Die Umsetzung zum Aldehyd, mittels Ozonolyse führte unter anderem durch den Verlust der Schutzgruppe nicht zum gewünschten Produkt **46**, weswegen auf eine andere Schutzgruppe ausgewichen wurde (Schema 31).



Schema 31: Reduktion, Schutz und Ozonolyse.

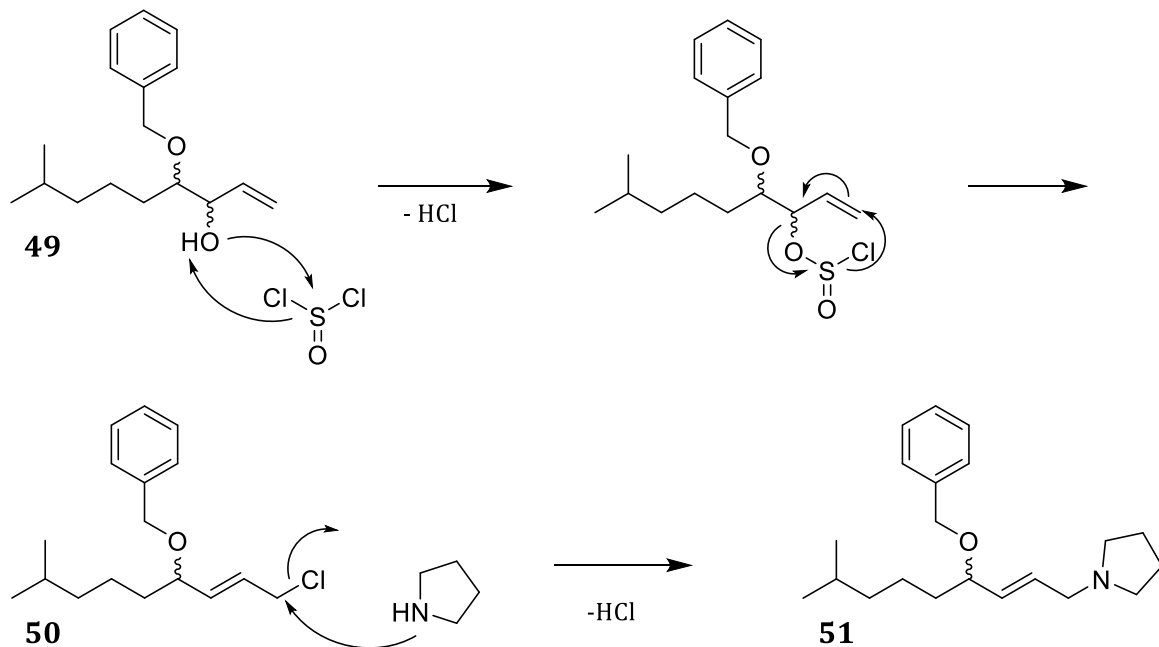
Die Benzylschutzgruppe zeichnet sich nicht nur durch ihre Säure-Base-Stabilität, sondern auch durch eine praktische Handhabung aufgrund von UV-Aktivität aus. Um hohe Ausbeuten bei der Einführung der Benzylschutzgruppe zu gewährleisten, ist es notwendig, den Alkohol **6** zunächst über einige Stunden mit reinem NaH zu deprotonieren, bevor schließlich Benzylbromid zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt wurde. Die Umsetzung des Benzylethers **47** zum Aldehyd **48** lässt sich unterdessen mit der Benzylschutzgruppe einwandfrei durchführen. Es empfiehlt sich diesen ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe einzusetzen (Schema 31).

Um aus dem Aldehyd **48** den Alkohol **49** zu generieren, wurde erneut auf die bewährte *Grignard*-Reaktion zurückgegriffen. Nach einer Vorschrift von *N. Friedemann*⁵³ wurde das Allylamin **51** zunächst durch eine Mesylierungs-Substitutions-Sequenz generiert. Auf diese Weise konnten jedoch keine Ausbeuten über 46% erzielt werden, weshalb eine alternative Reaktionsabfolge untersucht wurde (Schema 32).



Schema 32: Synthese des Allylamins.

Mit Thionylchlorid konnte unter Allylinversion und Ersetzen der Hydroxygruppe endständig chloriert werden. Ohne weitere Aufreinigung ließ sich darauf mit Pyrrolidin das Allylamin **51** generieren (Schema 33).

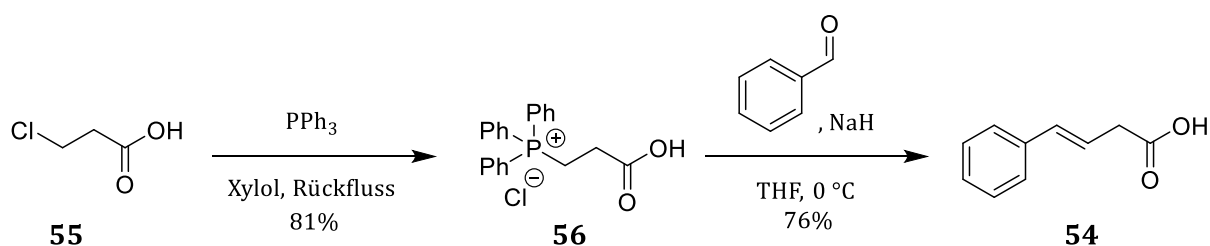


Schema 33: Reaktionsmechanismus der Chlorierung und der Substitution.

2.4.2 Aza-Claisen-Umlagerung

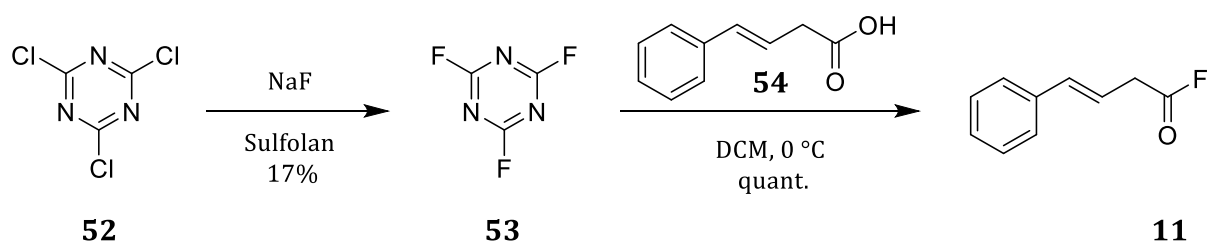
2.4.2.1 Darstellung des Säurefluorids⁵³

Nach einer modifizierten Vorschrift von *N. Friedemann* wurde Carbonsäure **54** in zwei Reaktionsschritten erhalten. Verbindung **56** konnte durch eine Substitution von Triphenylphosphin und 3-Chlorpropansäure (**55**) hergestellt werden, welche darauf in einer *Wittig*-Reaktion mit Benzaldehyd in der Bildung der gewünschten Säure **54** resultierte (Schema 34).⁵⁴

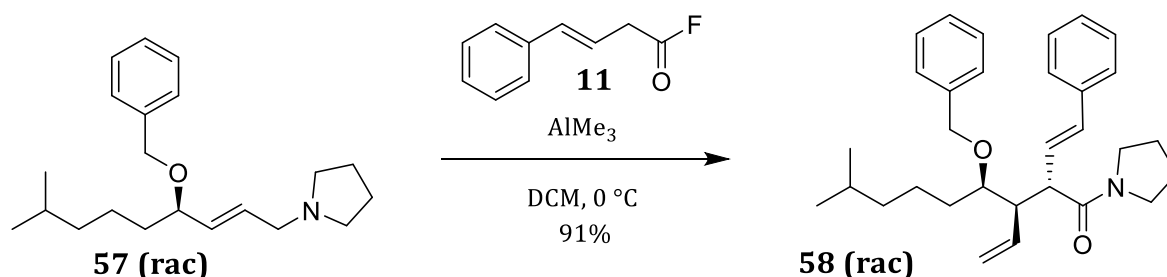


Schema 34: Synthese der Carbonsäure.

In der Arbeitsgruppe *Nubbemeyer* hat sich Cyanurfluorid (**53**) als Fluorierungsmittel bewährt (Schema 35). Aus einer Reaktionsmischung von Cyanurchlorid **52** und Natriumfluorid in Sulfolan kann **53** destillativ abgetrennt werden.



Schema 35: Synthese des Säurefluorids.

2.4.2.2 Aza-Claisen-Umlagerung⁵³

Schema 36: Aza-Claisen-Umlagerung.

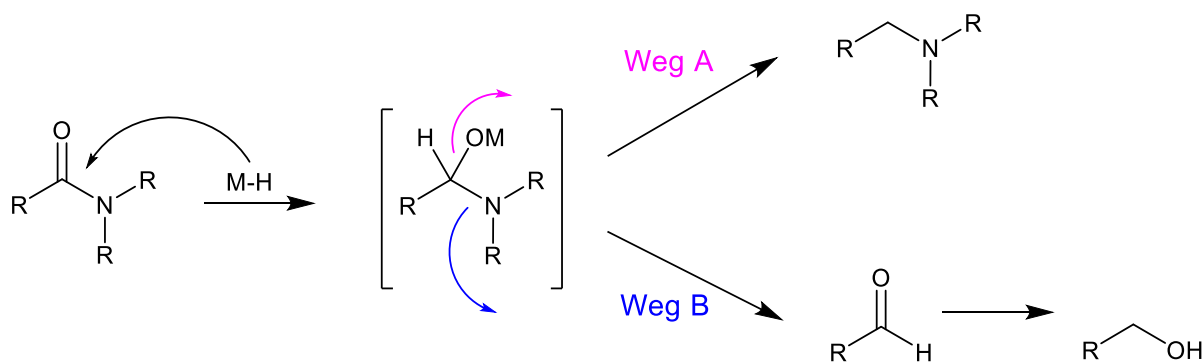
Die Aza-Claisen-Umlagerung stellt die Schlüsselreaktion der Totalsynthese von Virginiae Butanolid A dar. Diese wurde erfolgreich nach einer Vorschrift von *N. Friedemann* durchgeführt. Theoretisch hätte zum Beispiel auch But-3-ensäurefluorid für die Umlagerung verwendet werden können. Wichtig ist hier jedoch die hohe Aktivierung des Säurefluorids, welche durch die konjugierte Stabilisierung des entstehenden Ketens aufgrund des Phenyrrings weitaus besser gegeben ist. Zudem lässt sich Säurefluorid **11** durch sein größeres Molekulargewicht sowie der damit verbundenen geringeren Flüchtigkeit einfacher herstellen und handhaben. Des Weiteren besteht die Möglichkeit die Doppelbindungen des entstehenden Amids, aufgrund von unterschiedlichen Reaktivitäten, in Folgereaktionen unabhängig voneinander zu adressieren (Schema 36).

Die Entstehung nur eines Enantiomerenpaares zeigt hier die bemerkenswerte Diastereoselektivität der Aza-Claisen-Umlagerung auf, welche dabei ausschließlich auf die hohe substratinduzierte Kontrolle zurückzuführen ist. Aufgrund der in Kapitel 1.6.4 beschriebenen stereochemischen Aspekte, wird durch die definierte *trans*-Doppelbindungsgeometrie von Allylamin **57** (**rac**) die Entstehung des Enantiomerenpaares **58** (**rac**) angenommen, was jedoch noch zu überprüfen ist. Durch diesen hohen Grad an Selektivität eignet sich die Aza-Claisen-Umlagerung hervorragend für den Aufbau einer Stereotriade, vor allem im Bereich der Naturstoffsynthese.

2.4.3 Amidspaltung

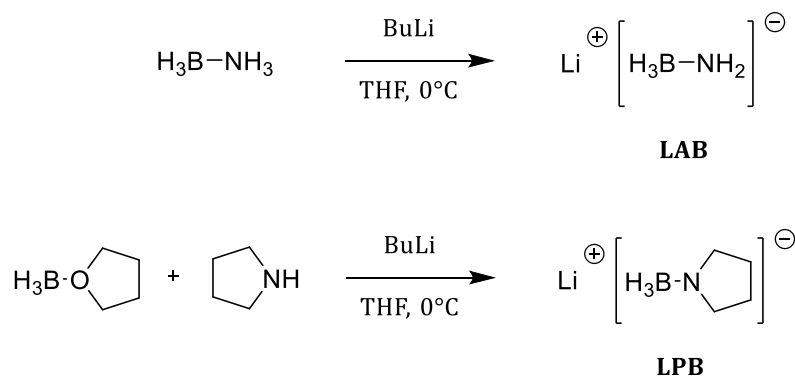
2.4.3.1 Reduktion des Amids zum Alkohol

Einen bedeutenden Schritt in der Synthese von Virginiae Butanolid A stellt die Spaltung des Amids dar. Bei Verwendung eines Auxiliars könnte dieses hier zurückgewonnen werden. Zunächst wurden Versuche unternommen das Amid gezielt zum primären Alkohol zu reduzieren. Die Schwierigkeit liegt hierbei in der Chemoselektivität der Reaktion. Gängige Reduktionsmittel, wie Aluminiumhydride reduzieren tertiäre Amide meist zu tertiären Aminen (Schema 37).



Schema 37: Verschiedene Reduktionswege tertiärer Amide.

Für die selektive Reduktion zu primären Alkoholen stehen weitaus weniger Methoden zur Verfügung. Üblicherweise wird hierfür die Superhydrid-Reduktion mit Lithium-triethylborhydrid nach *Brown*⁵⁵ verwendet, welche leider keinen Erfolg erbrachte. Auch die Umsetzung mit diversen Metall-Amid-Boran-Komplexen, wie Lithiumpyrrolidinborhydrid (LPB) und Lithiumamidborhydrid (LAB), nach einer Vorschrift von *A. Scherrmann*⁵⁶ brachte nicht die gewünschten Ergebnisse, ebenso wie die Verwendung von DIBAH und Red-Al®.^{57, 58}

**Schema 38: Herstellung von LAB und LPB.**

Keine der durchgeführten Reduktionsmethoden hatte die Bildung des gewünschten Alkohols zur Folge (Schema 39). Entweder konnte keine Umsetzung des Edukts festgestellt werden, oder die Reaktionsbedingungen mussten so harsch gewählt werden, wodurch hauptsächlich die Zersetzung des Ausgangsmaterials eintrat (Tabelle 7). In der massenspektrometrischen Analyse war das Amin in Spuren zu erkennen, welches jedoch nicht isoliert werden konnte. Es wird angenommen, dass die Ursache der geringen Reaktivität des Amids in der sterischen Hinderung des benachbarten Styrylrests liegt, weshalb auf eine alternative Methode zur Gewinnung des primären Alkohols ausgewichen wurde.

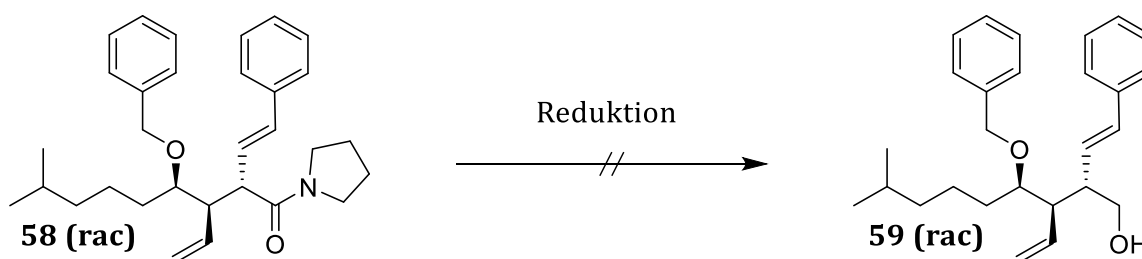
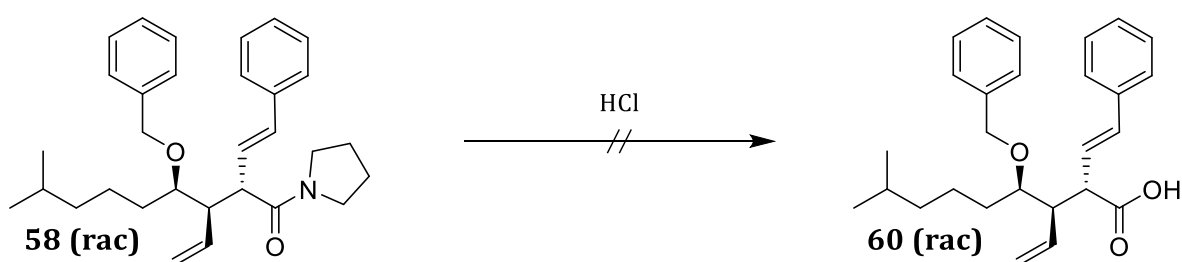
**Schema 39: Reduktion des Amids.**

Tabelle 7: Versuchsreihe der Amidreduktion.

	Reduktionsmittel	Äquivalente	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Temperatur	Ausbeute
1	Superhydrid®	3.1	Hexan	16 h	0 °C - RT	-
2	Superhydrid®	4	THF	16 h	60 °C	-
3	Superhydrid®	6	THF	16 h	80 °C	-
4	Red-Al®	4	THF	16 h	0 °C - RT	-
5	Red-Al®	8	THF	16 h	0 °C - 40 °C	-
6	DIBAH	1.2	THF	16 h	-78 °C - RT	-
7	DIBAH	4	THF	16 h	-78 °C - 40 °C	-
8	LPB	1.2	Hexan	16 h	0 °C - RT	-
9	LPB	3.2	THF	16 h	0 °C - RT	-
10	LPB	10	THF	16 h	0 °C - 80 °C	-
11	LAB	10	Hexan	16 h	0 °C - RT	-
12	LAB	10	THF	16 h	0 °C - RT	-
13	LAB	10	THF	16 h	0 °C - 70 °C	-

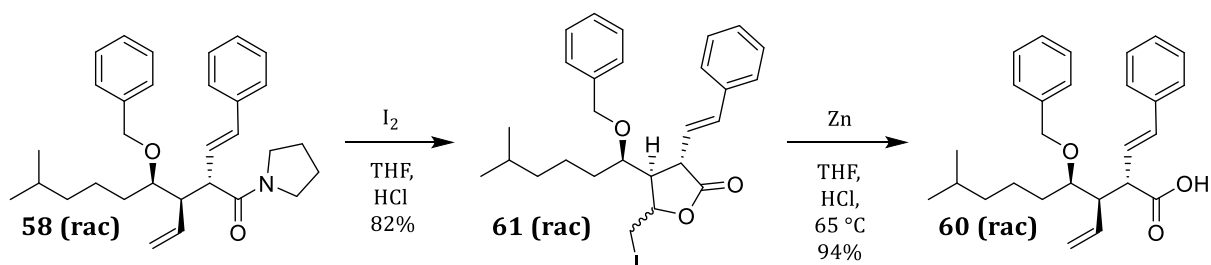
2.4.3.2 Spaltung des Amids

Zunächst wurden Versuche unternommen das Amid **58 (rac)** hydrolytisch zur Carbonsäure **60 (rac)** zu spalten. Wie bei der Reduktion konnte auch hier die geringe Reaktivität des sperrigen Amids beobachtet werden. Erst bei Temperaturen von über 100 °C und der Verwendung von beachtlichen Mengen an Salzsäure war eine Umsetzung des Edukts zu erkennen, welche jedoch nur in der Bildung von Zersetzungsprodukten resultierte (Schema 40).



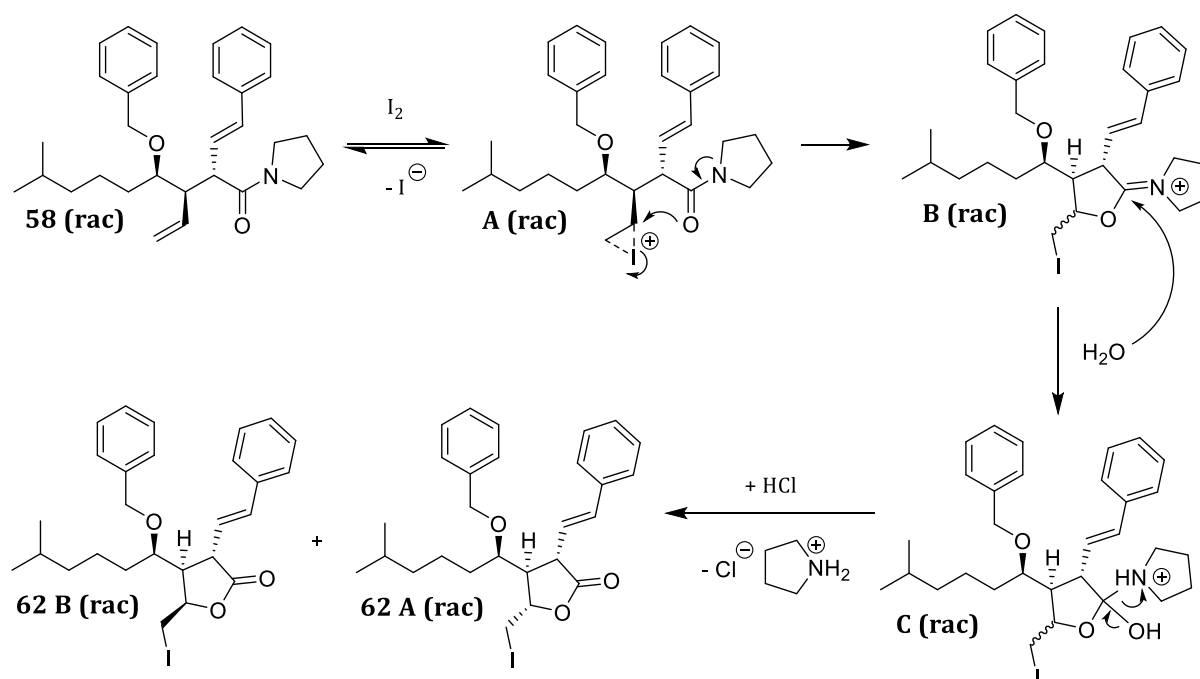
Schema 40: Verseifung des Amids.

Angelehnt an eine Vorschrift von *N. Friedemann*⁵³ konnte nach *Metz*⁵⁹ das Amid **58 (rac)** schließlich durch eine Iodlactonisierung gespalten und im Anschluss wieder reductiv geöffnet werden. Auf diese Weise war es möglich Amid **58 (rac)** in die entsprechende Säure **60 (rac)** zu transformieren (Schema 41).



Schema 41: Iodlactonisierung und Ringöffnung.

Durch die Zugabe von Iod wird die Doppelbindung von Verbindung **58 (rac)** zum Iodoniumion **A (rac)**. Über einen 5-*exo-trig* Ringschluss des Amid-Carbonylsauerstoffs erfolgt anschließend die Bildung von Intermediat **B (rac)**. Das prochirale Olefin kann durch das Iod von zwei Seiten angegriffen werden, wodurch ein neues Stereozentrum entsteht. Daher sind bei fehlender Selektivität stets zwei diastereomere Intermediate **B (rac)** zu erwarten. Unter Abspaltung von Pyrrolidin verläuft die saure Hydrolyse des Imminiums über das Intermediat **C (rac)** und resultiert abschließend in der Bildung der entsprechenden Iodlactone. Da bei dieser Reaktion das Enantiomerenpaar **58 (rac)** eingesetzt wurde erhielt man die beiden diastereomeren Enantiomerenpaare **62 A (rac)** und **62 B (rac)** (Schema 42). Die beiden Enantiomerenpaare wurden säulenchromatographisch getrennt und mit Hilfe der NMR-Spektren analysiert.



Schema 42: Mechanismus der Iodlactonisierung.

In Abbildung 8 sind die NOESY-Analysen von jeweils einer Verbindung der Enantiomerenpaare dargestellt. Aufgrund der eingeschränkten Rotation des Fünfrings kann über die Wechselwirkung der Protonen durch den Raum, die relative Konfiguration der im Ring enthaltenen Stereozentren aufgeklärt werden. Bei Verbindung **62 A** kann eindeutig die Kopplung zwischen dem Protonen H-8 mit jeweils H-16, H-17 und H-19 festgestellt werden. Zusätzlich ist sichtlich eine Kopplung der Protonen H-14 und H-18 zu erkennen, welche wiederum keine Kopplung zu H-16, H-17, H-19 und H-8 aufweisen. Somit konnte die Verbindung **62 A** eindeutig der in Abb. 8 aufgezeigten Struktur zugeordnet werden. Im NOESY-Spektrum der Verbindung **62 B** kann eine Kopplung der Protonen H-8 mit jeweils H-16 und H-17 beobachtet werden. Zusätzlich ist eine Kopplung zwischen H-14 und H-19 zu erkennen. Somit müssen H-8 und H-14 *anti* zu einander stehen, was in Abbildung 8 durch die Struktur von **62 B** dargestellt ist.

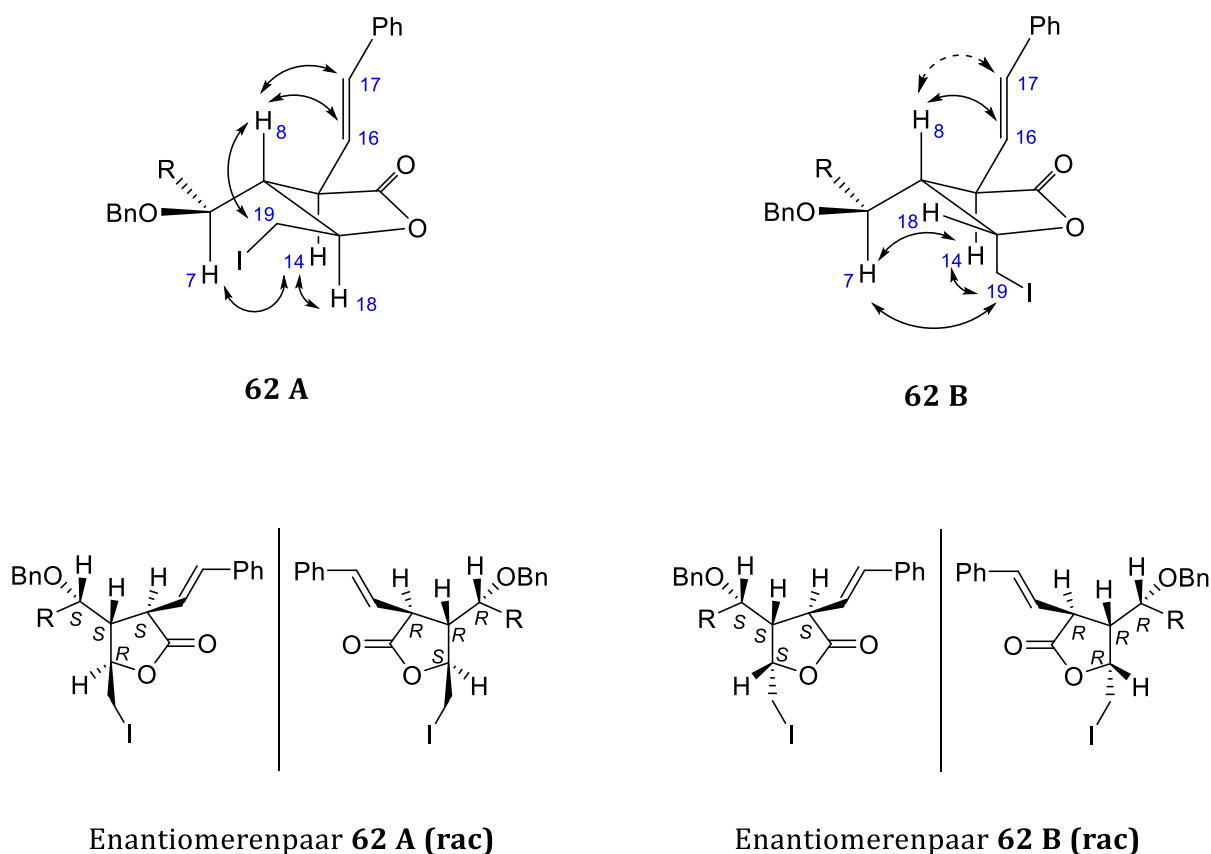
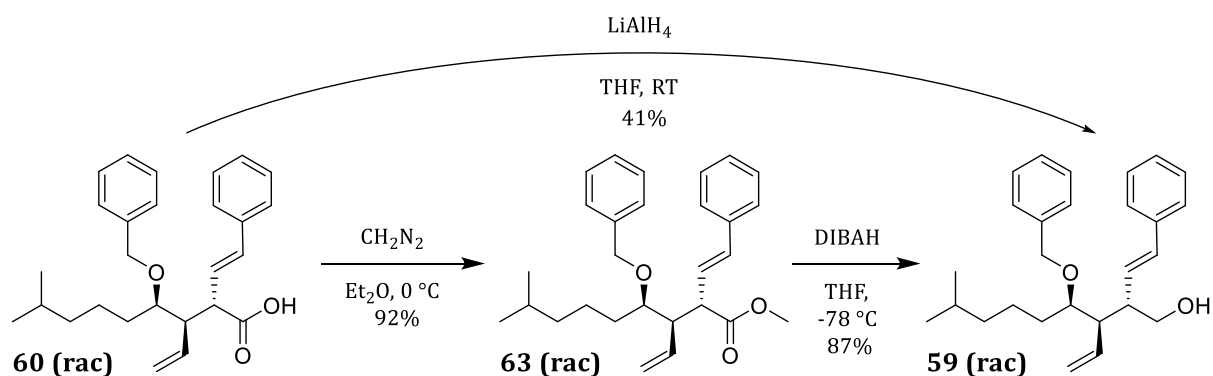


Abb. 8: NOE-Kontakte der Enantiomerenpaare.

2.4.3.3 Reduktion zum Alkohol

Unter den gängigen Methoden (u.a. mit LiAlH_4 , s. Kapitel 3) die entstandene Säure **60 (rac)** direkt zum Alkohol **59 (rac)** zu reduzieren, epimerisierte das gewünschte Produkt unter anderem und es konnten lediglich Ausbeuten um 41% erzielt werden. Deshalb wurde Verbindung **60 (rac)** zunächst mit Diazomethan verestert und dann erfolgreich zum Alkohol **59 (rac)** umgesetzt (Schema 43).

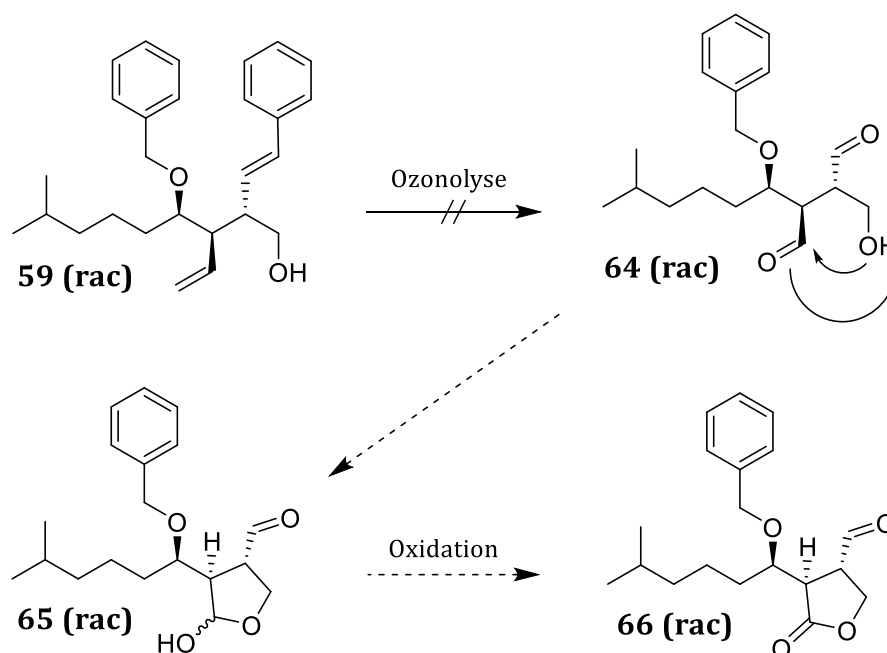


Schema 43: Veresterung und Reduktion.

2.4.4 Ringschluss

2.4.4.1 Ringschluss durch Ozonolyse

Der Aufbau der β -Hydroxy-Lactonstruktur von Virginiae Butanolid A wurde zunächst durch die Ozonolyse des Alkohols **59** angestrebt (Schema 44). Die beiden entstehenden Aldehyde können durch ihre räumliche Anordnung zur Alkoholgruppierung differenziert werden. Der aus der endständigen Doppelbindung generierte Aldehyd befindet sich in einem günstigen Fünfringabstand zur Alkoholgruppierung. Der entsprechende Ringschluss würde in der selektiven Bildung des Fünfringlactols **65** resultieren, welches darauf zum β -Hydroxy-Lacton **66** oxidiert werden könnte.



Schema 44: Ringschluss durch Ozonolyse und anschließende Oxidation.

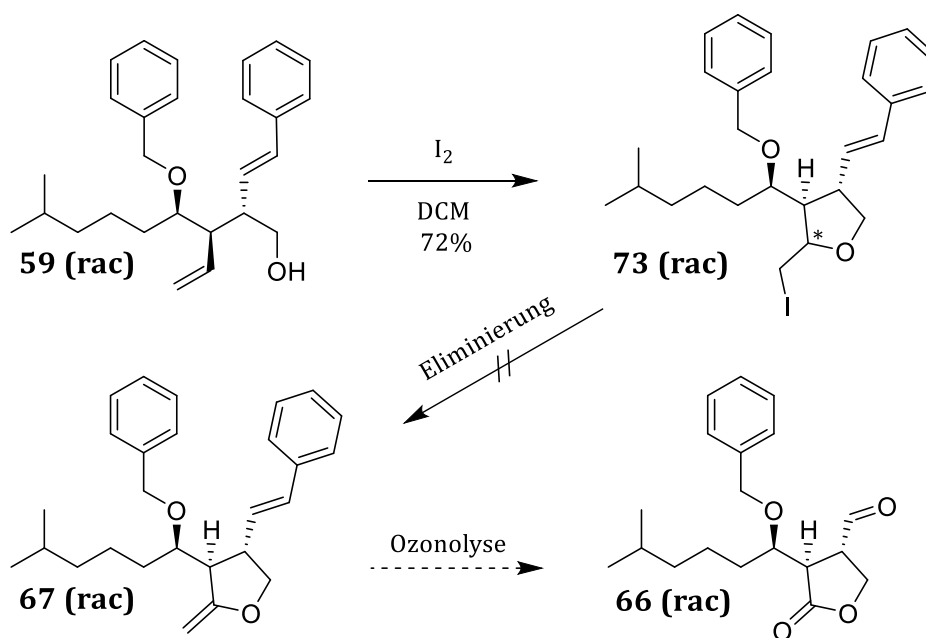
Jedoch erbrachte keiner der in Tabelle 8 aufgeführten Versuche das gewünschte Ergebnis. Während der Ozonolyse entstehen nicht nur die beiden Aldehyde an den Doppelbindungspositionen des Ausgangsmaterials, sondern auch Benz- und Formaldehyd durch die Spaltung der entsprechenden Ozonide. Es wird angenommen, dass die vier reaktiven Aldehyde diverse Aldolreaktionen eingehen, da im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stets eine Vielzahl von unterschiedlichen Aldehydsignalen zu erkennen war.

Tabelle 8: Versuchsreihe der Ozonolyse.

	Lösungsmittel	Temperatur	Reaktionszeit	Aufarbeitung	Ausbeute
1	DCM	-78 °C - RT	16 h	Me ₂ S	-
2	DCM	-78 °C - RT	16 h	PPh ₃	-
3	DCM	-78 °C - RT	16 h	Zn, Essigsäure	-
4	MeOH	-78 °C - RT	16 h	Me ₂ S	-
5	MeOH	-78 °C - RT	16 h	PPh ₃	-
6	MeOH	-78 °C - RT	16 h	Zn, Essigsäure	-
7	Et ₂ O	-78 °C - RT	16 h	Me ₂ S	-
8	Et ₂ O	-78 °C - RT	16 h	PPh ₃	-
9	Et ₂ O	-78 °C - RT	16 h	Zn, Essigsäure	-

2.4.4.2 Ringschluss durch Iodzyklisierung

Alternativ wurden Versuche unternommen die β -Hydroxy-Lactonstruktur von Virginiae Butanolid A anhand der in Schema 45 dargestellten Sequenz zu realisieren. Konnte der Ringschluss zum Iodether **73 (rac)** noch vollzogen werden, gab es keine Erfolge im Hinblick auf die Eliminierung (Tabelle 9). Die Verwendung von sperrigen Basen (DBU) oder Trimethylsilylamiden führte auch hier nur unter hohen Temperaturen zu einer Reaktion des Ausgangsmaterials, was schließlich nur in der Zersetzung des Iodethers resultierte. Eine Versuchsreihe mit Natriummethanolat erbrachte ebenfalls nicht die gewünschten Ergebnisse. Hier konnte unter anderem eine Substitution des Iods beobachtet werden.



Schema 45: Ringschluss durch Iodzyklisierung.

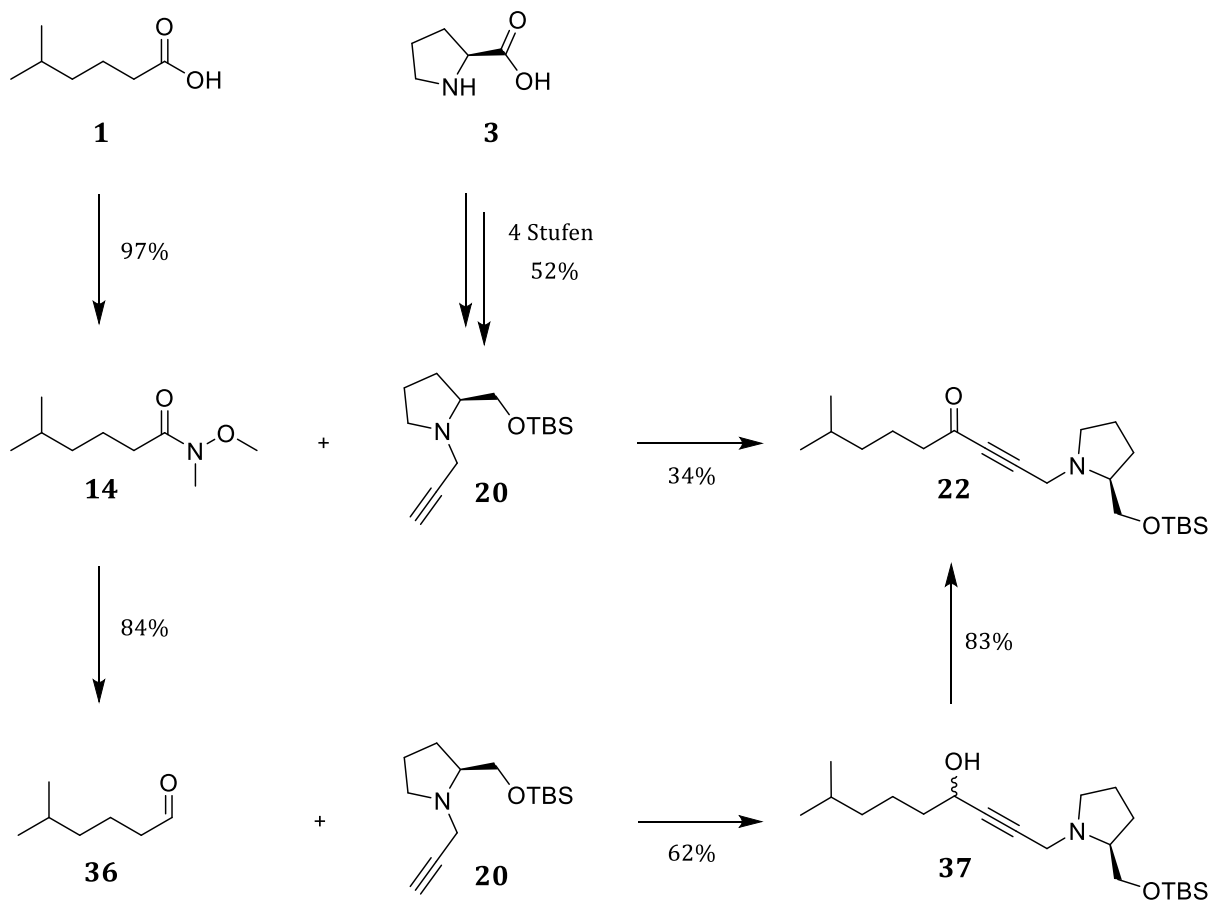
Tabelle 9: Versuchsreihe der Eliminierung.

	Base	Äquivalente	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Temperatur	Ausbeute
1	DBU	2.2	Hexan	16 h	RT	-
2	DBU	5	THF	16 h	60 °C	-
3	DBU	7	THF	16 h	80 °C	-
4	DBU	9	DMF	16 h	120 °C	-
5	LiHMDS	2.1	THF	16 h	RT	-
6	LiHMDS	4.1	THF	16 h	60 °C	-
7	LiHMDS	6	Toluol	16 h	110 °C	-
8	KHMDS	2.2	Hexan	16 h	RT	-
9	KHMDS	3.2	Toluol	16 h	100 °C	-
10	NaOMe	2.1	THF	16 h	40 °C	-
11	NaOMe	3.8	MeOH	16 h	70 °C	-

2.5 Zusammenfassung und Ausblick

2.5.1 Ergebnisse der konvergenten Synthese

In der vorliegenden Arbeit wurde die stereoselektive Totalsynthese des Naturstoffs Virginiae Butanolid A untersucht. Als Schlüsselschritt der Synthese trägt hier die zwitterionische *Aza-Claisen-Umlagerung* durch Substrat- und Auxiliarkontrolle zum flexiblen Aufbau der Stereotriade des Zielmoleküls bei.



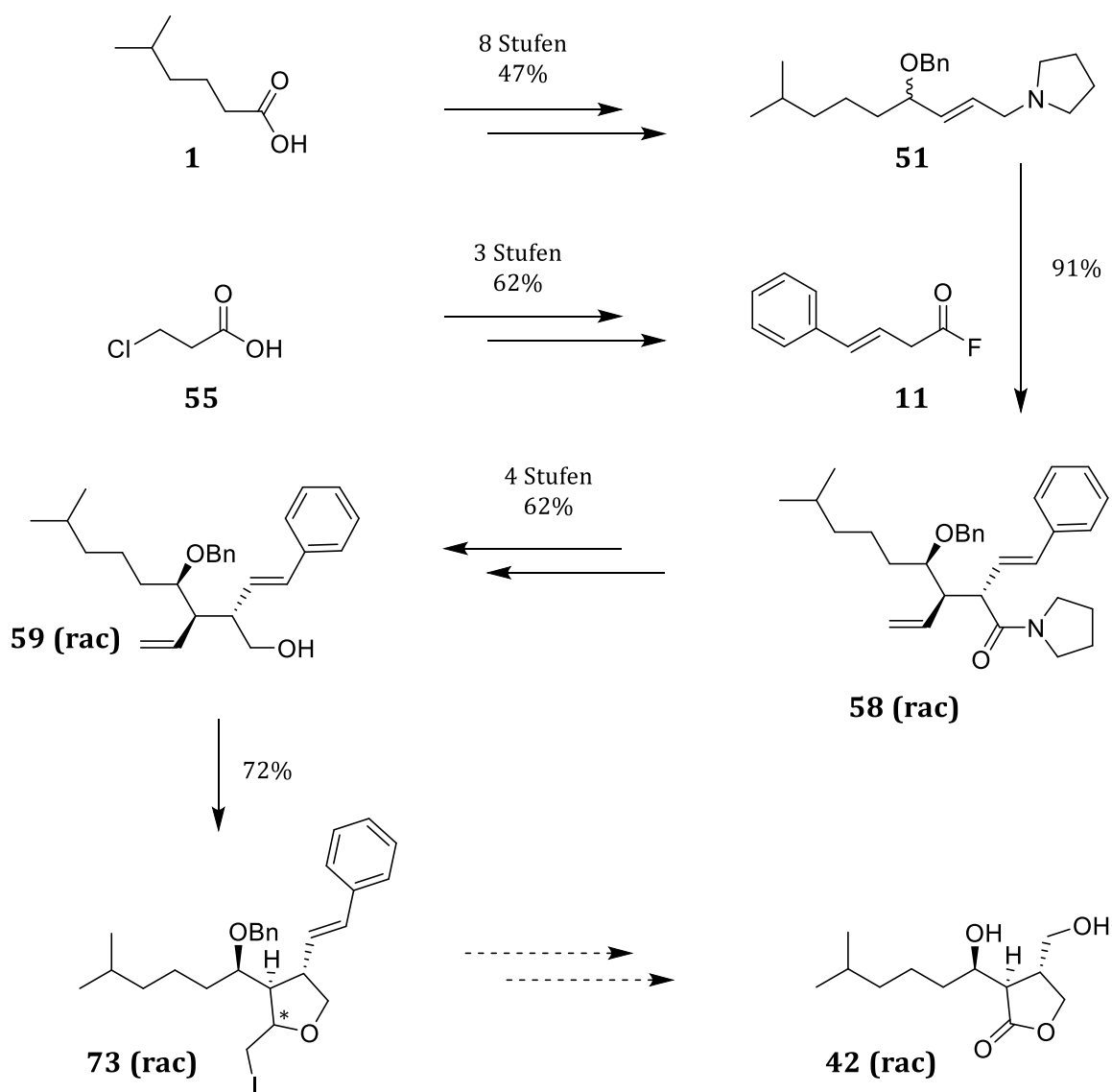
Schema 46: Ergebnisse der konvergenten Syntheseroute.

Zunächst sollte basierend auf den Ergebnissen der Diplomarbeit eine konvergente, stereoselektive Route über eine auxiliär- und substratkontrollierte Umlagerung erforscht werden. Der Erhalt des für die Synthese so bedeutenden Allylamins wurde erneut über metallorganische Kupplungsreaktionen angestrebt. Die erforderlichen Ausgangsmaterialien konnten in wenigen Schritten und in hohen Ausbeuten synthetisiert werden (Schema 46).

Die besten Ergebnisse wurden durch die Kupplung des Alkins **20** mit dem Aldehyd **36** unter Verwendung von *n*-BuLi in THF erhalten. Die Ausbeuten der Kupplungsreaktionen und vor allem deren Reproduzierbarkeit konnten jedoch kaum verbessert werden, weshalb schließlich ein alternativer Syntheseweg eingeschlagen wurde.

2.5.2 Ergebnisse der linearen Synthese

Primäres Ziel der linearen Synthese war es zunächst eine racemische, reproduzierbare Totalsynthese von 6-*epi*-Virginiae Butanolid A zu entwickeln und diese dann anschließend enantioselektiv ausgelegt zu vervollständigen. Auf diesem Wege war es möglich Allylamin **51** in 47% über acht Stufen aus der bereits bekannten Säure **1** zu erhalten (Schema 47).

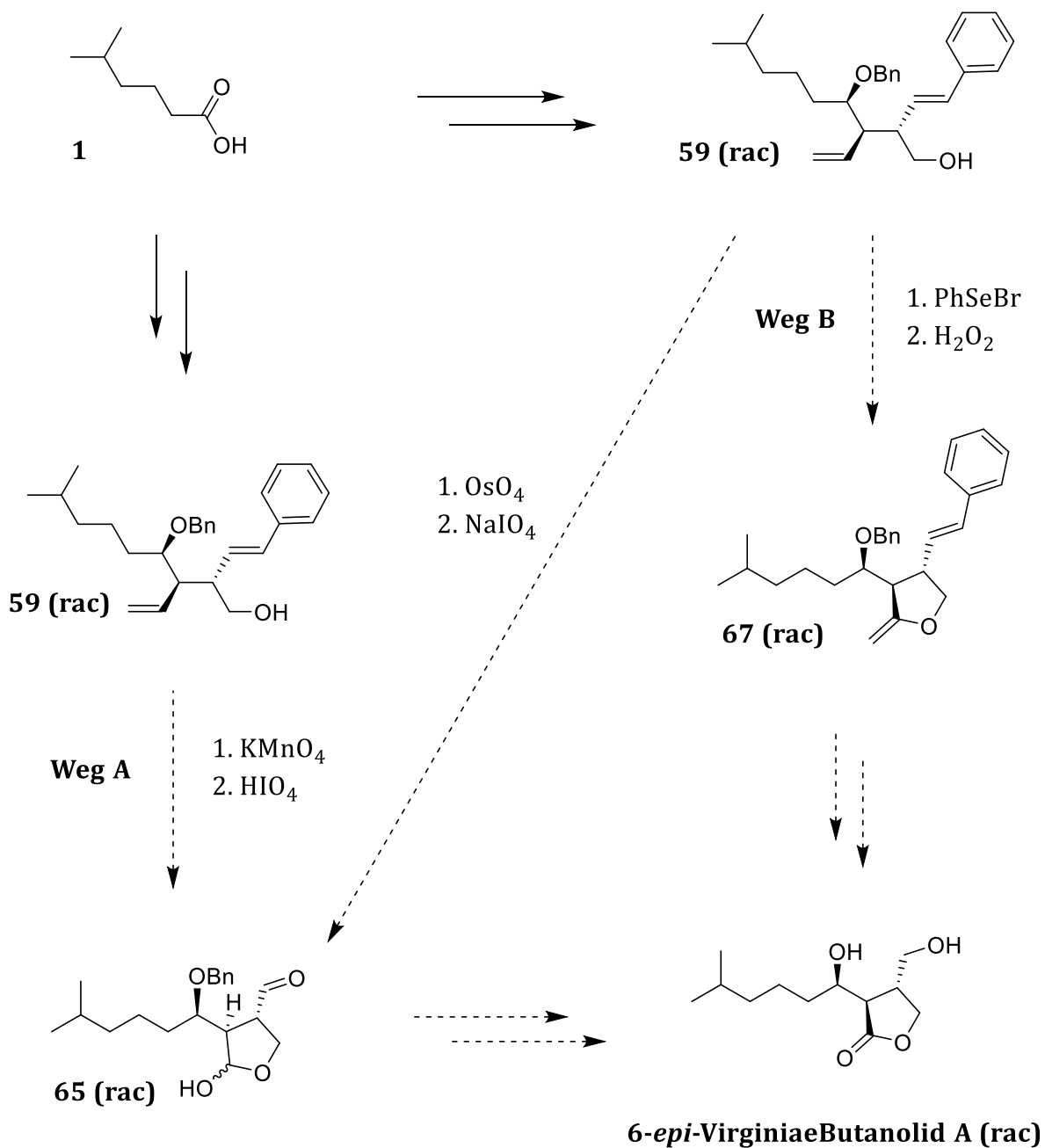


Schema 47: Ergebnisse der linearen Syntheseroute.

Säure **55** liefert über drei Stufen das Säurefluorid **11**, welches anschließend erfolgreich in einer *Aza-Claisen*-Umlagerung mit Allylamin **51** zum Amid **58 (rac)** umgesetzt werden konnte. Besonders die außerordentlich hohe Stereoselektivität der Umlagerung soll hier erwähnt werden, welche ausschließlich substratbedingt die Entstehung von nur einem Enantiomerenpaar ermöglicht. In einer Ausbeute von 62% konnte Alkohol **59 (rac)** über vier Stufen aus dem Umlagerungsprodukt **58 (rac)** generiert werden. Darauf folgte die Synthese des Iodethers **73 (rac)** mit 72%, in dem bereits das Kernsegment von 6-*epi*-Virginiae Butanolid A zu erkennen ist.

2.5.3 Ausblick

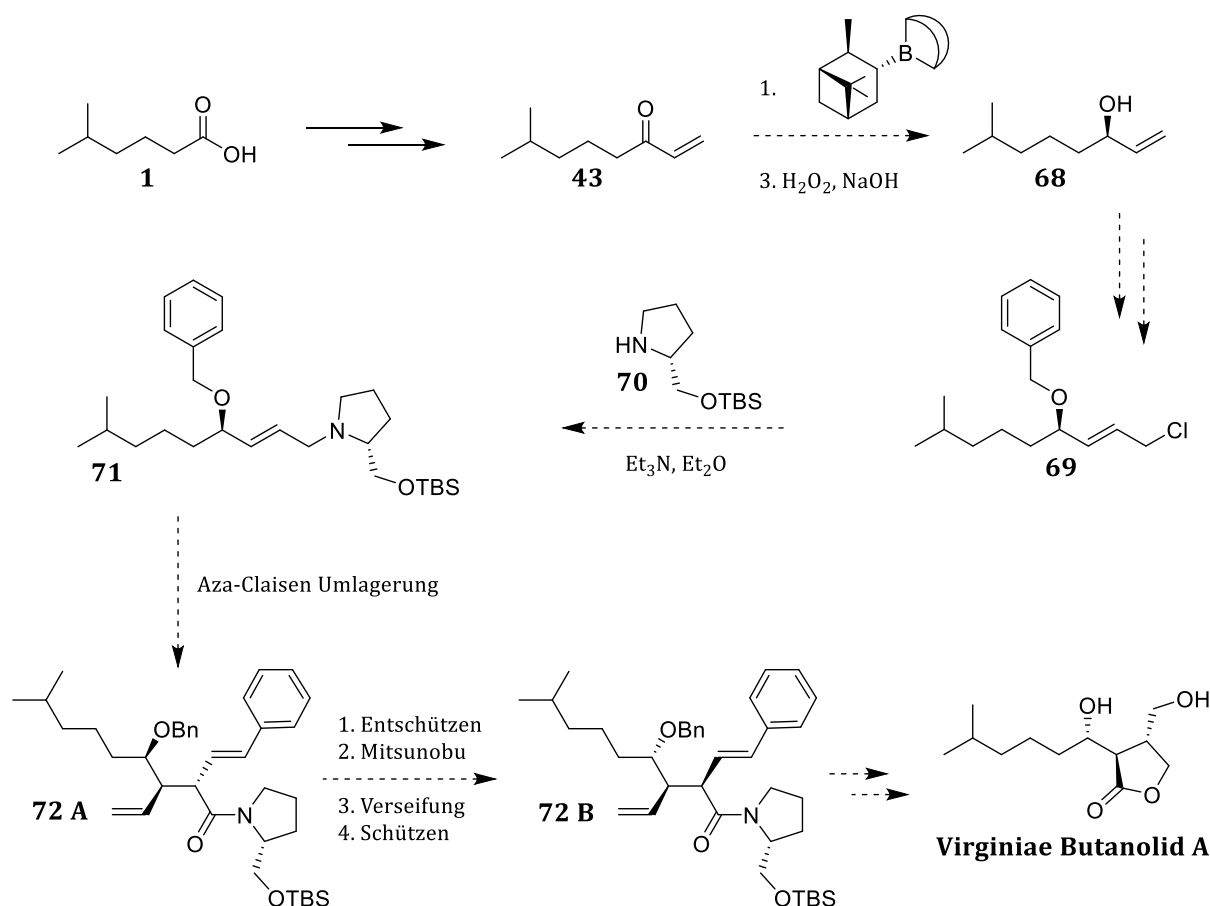
Weiterführende Forschungen auf diesem Gebiet sollten sich zunächst mit der Fertigstellung der linearen, racemischen Totalsynthese beschäftigen. Zum einen bieten sich hier Alternativen sowohl zur Ozonolyse-, als auch zur Eliminierungsreaktion an (Schema 48).



Schema 48: Ergebnisse der linearen Syntheseroute und Ausblick.

Durch eine Dihydroxylierung des Alkohols **59 (rac)** mit KMnO_4 (bzw. OsO_4/NMO) und einer anschließenden Glycolspaltung mit HIO_4 (bzw. NaIO_4) könnte Lactol **65 (rac)** synthetisiert werden. Alternativ sollte die Umsetzung des Alkohols **59 (rac)** mit Phenylselenenylbromid den Ringschluss zum entsprechenden Selenether ergeben, welcher unter oxidativen Bedingungen eine Eliminierung eingehen und in der Bildung von Verbindung **67 (rac)** resultieren würde. Durch die entsprechenden Folgereaktionen beider Synthesewege A und B wäre die Darstellung des racemischen 6-*epi*-Virginiae Butanolids A möglich (siehe Synthesepan Kapitel 2.4).

Im Anschluss an eine vollendete, racemische Totalsynthese von 6-*epi*-Virginiae Butanolid A sollten sich weitere Untersuchungen auf die Darstellung eines enantiomerenreinen Allylamins **71** konzentrieren. In Bezug auf die Umlagerung könnten dadurch eindeutige Informationen über die stereodirigierende Kontrolle des Substrats und des Auxiliars gewonnen werden, womit die selektive Synthese enantiomerenreiner Virginiae Butanolide realisierbar wäre.



Schema 49: Mögliche Herstellung von enantiomerenreinem Virginiae Butanolid A.

Die stereoselektive Reduktion des Ketons **43** nach *Midland*⁶⁰ und die Verwendung des Auxiliars **70** für die Substitutionsreaktion des Chlorids **69** würden beispielsweise in der Entstehung des Allylamins **71** resultieren. Durch erfolgreiches Entschützen, einer Reaktion nach *Mitsunobu*⁶¹ mit anschließender Verseifung und erneutem Schützen, könnte man Verbindung **72 B** gewinnen. Diese würde die nötige Stereotriade enthalten, um mittels der aufgezeigten Syntheseschritte, enantiomerenreines Virginiae Butanolid A zu generieren (Schema 49).

3. Experimenteller Teil

3.1 Präparative Methoden und Reagenzien

3.1.1 Chemikalien

Alle Chemikalien wurden von den Firmen *Aldrich*, *Merck* und *Acros Organics*, die deuterierten Lösungsmittel CDCl_3 und CD_3OD von der Firma *Deutero* bezogen.

3.1.2 Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln

Die Lösungsmittel Toluol, Diethylether, Dichlormethan und Tetrahydrofuran wurden mit Hilfe der Lösungsmitteltrocknungsanlage (MB SPS-800) von MBraun getrocknet. Methanol p.a., Ethanol p.a., DMSO über Molsieb und DMF über Molsieb sind in ausreichender Reinheit kommerziell erhältlich. Die Substanzen wurden an der Ölpumpe oder durch azeotrope Destillation mit Dichlormethan oder Toluol getrocknet. Ausgangsmaterialien wurden von den Firmen Acros, Aldrich, Fluka, Janssen, Merck und ABCR-Feinchemikalien bezogen.

3.1.3 Präparative Methoden

Alle Reaktionen im nichtwässrigen Medium wurden unter Ausschluss von Wasser und Sauerstoff durchgeführt. Unter Argonatmosphäre wurden hierfür ausschließlich absolute Lösungsmittel verwendet. Hierzu wurden die jeweiligen Glasapparaturen mit Hilfe einer Heißluftpistole im Vakuum ausgeheizt und mit Argon geflutet. Alle Reaktionsansätze wurden magnetisch gerührt.

3.2 Analytische Methoden zur Strukturbestimmung

3.2.1 NMR-Spektroskopie

Alle NMR-Spektren wurden an Geräten der Firma *Bruker* bei Raumtemperatur aufgenommen. Die ^1H -Kernresonanz- und ^{13}C -NMR-Spektren wurden entweder mit einem *Bruker Avance III HD 300* (300 MHz), einem *Bruker Avance II 400* (400 MHz) oder einem *Bruker Avance III 600* (600 MHz) aufgenommen. Die ^{13}C -NMR-Spektren sind ^1H -Breitband entkoppelt. Die chemischen Verschiebungen δ wurden dabei jeweils auf das Protonensignal des Lösungsmittels (CDCl_3 bei 7.26 ppm (^1H -Messung) und 77.16 ppm (^{13}C -Messung), CD_3OD bei 4.87 bzw. 49.0 ppm) geeicht.

Die Auswertung der Spektren erfolgte mit dem Programm *MestReNova* für *Windows*. Um eine Zuordnung der Signale zu den entsprechenden Kernen zu erleichtern, wurden diese in den Molekülen mit Nummern versehen. Die erhaltenen Signale wurden ihrer Multiplizität nach als Singulett (s), Dublett (d), Triplett (t), Quartett (q), Multiplett (m), Dublett von Dublett (dd), Dublett von Triplett (dt) oder Triplett von Dublett (td) benannt. Bei zentrosymmetrischen Signalen wurde der Signalschwerpunkt und bei Multipletts der Signalbereich vermerkt. Die Kopplungskonstanten nJ wurden in Hz angegeben, wobei n für die Anzahl der Bindungen steht, über welche die Kerne miteinander koppeln.

3.2.2 IR-Spektroskopie

Aufgenommen wurden die Infrarot-Spektren an einem *Fourier Transform Infrarot Spektrometer (FT/IR 400plus)* der Firma *Jasco*, das mit einem *single reflection horizontal ATR* (ZnSe-Kristall) ausgestattet ist. Die Spektren wurden mit dem *Jasco Spectra Manager* für *Windows* bearbeitet. Absorptionsbanden wurden in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben und ihre Intensität wurde durchfolgende Abkürzungen beschrieben: vs = sehr stark (very strong), s = stark (strong), m = mittel (medium), w = schwach (weak). Zusätzlich wurden breite Banden mit br = breit (broad) gekennzeichnet.

3.2.3 Massenspektrometrie

Die FD-Massenspektren wurden mit einem *Finnigan* MAT 95 der Firma *Micromass* im FD-Modus aufgenommen. Bedingungen (z. B. Temperatur der Ionenquelle, Ionisierungsenergie etc.) unter denen die Aufnahme durchgeführt wurde, können den einzelnen analytischen Daten entnommen werden. Der Molekülpeak wurde mit M^+ gekennzeichnet und die physikalischen Masse-Ladungsverteilungen (m/z -Werte) der Molekülkationen im analytischen Teil aufgeführt. Elektrosprayionisations- (ESI-) Messungen wurden an einem Gerät der Firma *Waters Micromass* der Bezeichnung *QTOF Ultima 3* durchgeführt. Angegeben wurde der relative prozentuale Anteil (% RA) eines Masse-Ladungs-Verhältnisses (m/z).

3.2.4 Polarimetrie

Messung der Drehwinkel erfolgte an einem Polarimeter *Modul 241* der Firma *Perkin-Elmer* bei $[\alpha]_{546}$ und $[\alpha]_{578}$. Die spezifischen Drehwerte wurden wie folgt berechnet:

$$A = \frac{\alpha_{578 \text{ gemessen}}}{\alpha_{578 \text{ gemessen}} - \alpha_{546 \text{ gemessen}}}$$

$$\alpha_{D \text{ gemessen}} = \frac{A \times \alpha_{546 \text{ gemessen}}}{A + 1.3727}$$

$$[\alpha]_D^{23} = \frac{\alpha_{D \text{ gemessen}} \times 2000}{\text{Einwaage [mg]}}$$

3.3 Chromatographie

3.3.1 Säulenchromatographie

Kieselgel der Firma *Merck* wurde als stationäre Phase zur präparativen Flash-Chromatographie (Partikelgröße 0.040–0.063 mm; 230–400 mesh ASTM) verwendet. Die verschiedenen Lösungsmittelgemische, die als Eluenten verwendet wurden, sind bei den jeweiligen Experimenten in Volumenprozent mit angegeben. Bei der Wahl des Eluents wurde darauf geachtet, dass die R_f -Werte der zu trennenden Substanzen den Wert von 0.35 nicht überschritten.

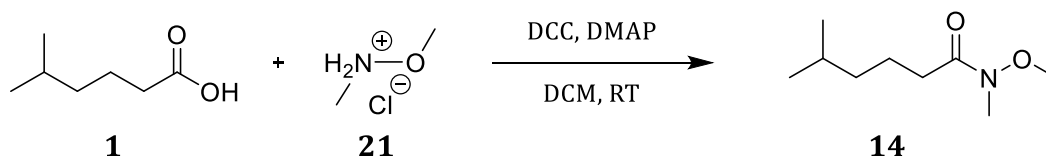
3.3.2 Dünnschichtchromatographie

Reaktionskontrollen wurden per Dünnschichtchromatographie durchgeführt. Dabei wurden mit Kieselgel 60 beschichtete Aluminiumplatten verwendet, die den Fluoreszenzindikator F254 der Firma *Merck* enthielten. Die Detektion im UV-Licht erfolgte bei einer Wellenlänge von $\lambda = 254$ nm.

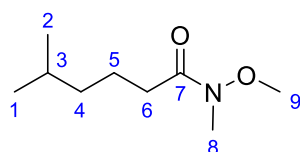
Färbereagenz	Zusammensetzung
Bromkresolgrün	40 mg Bromkresolgrün, 100 ml Ethanol, 0.1 M NaOH solange zugeben, bis sich die Lösung blau färbt
Cer-Reagenz	10 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, 25 g Phosphormolybdänsäure, 80 ml konz. H_2SO_4 , mit dest. H_2O auf 1 l auffüllen
Kaliumpermanganat-Lösung	KMnO_4 als 0.05%-ige, wässrige Lösung
Ninhydrin	200 mg Ninhydrin, 100 ml Ethanol
Schlittlers-Reagenz	3 ml wässrige 10%-ige H_2PtCl_6 -Lösung, 100 ml dest. Wasser, 100 ml wässrige 10%-ige KI-Lösung
Vanillin-Lösung	1. 5 ml konz. H_2SO_4 in 100 ml Ethanol 2. 1 g Vanillin in 100 ml Ethanol

3.4 Synthesen und Charakterisierung

3.4.1 5-Methylhexansäure-*N,O*-dimethylhydroxylamid⁴¹



Zu einer Lösung aus 19.5 g (150 mmol, 1.0 Äq) Säure **1** in 400 ml Dichlormethan wurden bei 0 °C 20.5 g *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (210 mmol, 1.4 Äq), 30.0 ml Triethylamin (210 mmol, 1.4 Äq), 2.6 g DMAP (21 mmol, 0.14 Äq) und 42.0 g DCC (210 mmol, 1.0 Äq) gegeben. Die Kühlung wurde anschließend entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur weiter gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über eine Glasfritte mit Celite filtriert, mit 120 ml HCl (0.5 M) und dann mit 120 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die etherische Phase wurde daraufhin über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, wodurch 56.3 g eines braunen Öls gewonnen werden konnten, in dem sich farblose Kristalle befanden. Die Destillation lieferte 23.6 g (146 mmol, 97%) des gewünschten Amids **14** in Form eines farblosen Öls.



MW: 173.25 g/mol

C₉H₁₉NO₂

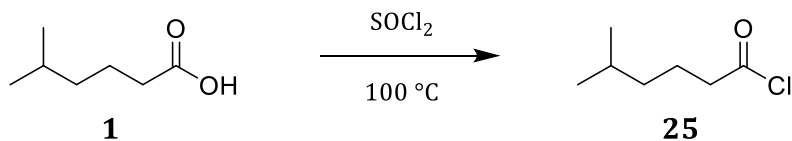
R_f-Wert: 0.54 (PE/EE 4:1) Cer-Reagenz, KMnO₄.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

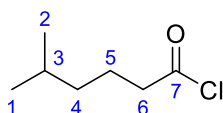
3.68 (s, 3H, H-9), 3.18 (s, 3H, H-8), 2.39 (t, ³J = 7.6 Hz, 2H, H-6), 1.69–1.51 (m, 3H, H-5, H-3), 1.28–1.17 (m, 2H, H-4), 0.88 (d, ³J = 6.6 Hz, 6H, H-1, H-2).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe.³⁶

3.4.2 5-Methylhexansäurechlorid



416 mg (3.19 mmol, 1.0 Äq) der Säure **1** und 1.4 ml Thionylchlorid (19 mmol, 6.0 Äq) wurden in einem 10 ml Rundkolben auf $100\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und drei Stunden gerührt. Anschließend wurde das restliche Thionylchlorid abdestilliert. Es konnten 401 mg (2.73 mmol, 86%) der Verbindung **25** in Form einer klaren Flüssigkeit gewonnen werden.



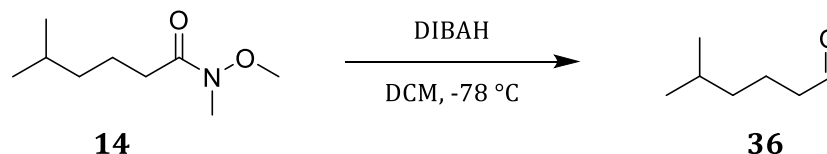
MW: 148.63 g/mol

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ClO}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]:

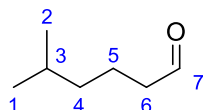
2.86 (t, $^3J = 7.3\text{ Hz}$, 2H, H-6), 1.76–1.66 (m, 2H, H-5), 1.62–1.49 (m, 1H, H-3),
1.26–1.18 (m, 2H, H-4), 0.89 (d, $^3J = 6.6\text{ Hz}$, 6H, H-1, H-2).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe.³⁶

3.4.3 5-Methylhexanal³⁶

1.65 g (9.53 mmol, 1.00 Äq) des Weinrebamids **14** wurden in 30 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf -78 °C gekühlt. 16 ml (17 mmol, 2.25 Äq) einer DIBALH-Lösung (1.1 M in Cyclohexan) wurden langsam zugetropft.

Nach drei Stunden wurde die Reaktionslösung langsam mit 20 ml Salzsäure (2 M) hydrolysiert und zwei weitere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und es konnten 0.92 g (8.0 mmol, 84%) des leicht flüchtigen Aldehyds **36** in Form einer klaren Flüssigkeit erhalten werden, welche einen sehr charakteristischen Geruch besitzt.



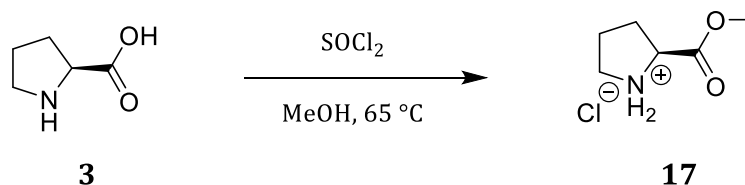
MW: 114.19 g/mol

C₇H₁₄O

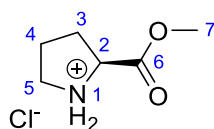
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

9.76 (t, ³J = 1.8 Hz, 1H, H-7), 2.41 (td, ³J = 7.4 Hz, 1.8 Hz, 2H, H-6), 1.69–1.49 (m, 3H, H-5, H-3), 1.25–1.16 (m, 2H, H-4), 0.89 (d, ³J = 6.6 Hz, 6H, H-1, H-2).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe.³⁶

3.4.4 (S)-Prolinmethylesterhydrochlorid³⁷

7.7 g (66 mmol, 1.0 Äq) Prolin **3** wurden in einem 250 ml Rundkolben in 120 ml abs. Methanol gelöst und auf 50 °C erwärmt. Anschließend wurden langsam 8.37 ml (116 mmol, 1.8 Äq) Thionylchlorid über einen Zeitraum von einer Stunde zugetropft, so dass die Lösung leicht siedete und eine Gasentwicklung zu beobachten war. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung auf 65 °C erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu erkennen war. Nach 24 Stunden wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, wobei der Rückstand zweimal in Methanol aufgenommen und eingengt wurde. Es konnten 10.9 g (65.8 mmol, quant.) des Esters **17** in Form eines zähen, hellgelben Öls gewonnen werden.



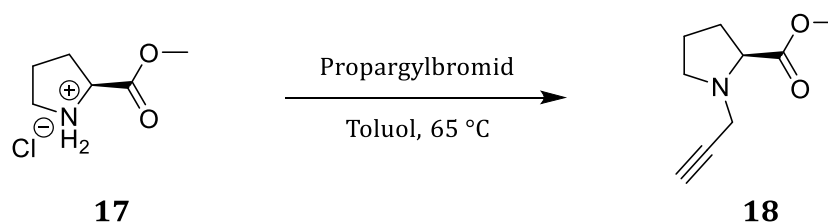
MW: 165.54 g/mol

C₇H₁₂NO₂Cl

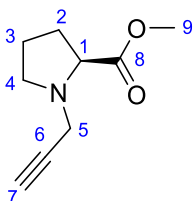
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ [ppm]:

4.55–4.45 (m, 1H, H-**2**), 3.90 (s, 3H, H-**7**), 3.50–3.41 (m, 2H, H-**5**), 2.55–2.44 (m, 1H, H-**3a**), 2.26–2.09 (m, 3H, H-**3b**, H-**4**).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe.³⁷

3.4.5 (S)-N-Propargylprolinmethylester³⁷

4.8 g (30 mmol, 1 Äq) des zähflüssigen Hydrochlorids **17** wurden in 14 ml abs. Toluol vorgelegt. Nach der Zugabe von 2 g trockenem Magnesiumsulfat wurden zunächst 6.0 g (59 mmol, 2 Äq) Triethylamin und anschließend 7.1 g (59 mmol, 2 Äq) Propargylbromid zugetropft. Die Mischung wurde für vier Stunden auf 65 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 10 ml ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und anschließend dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die etherischen Phasen wurden vereinigt, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Es konnten 3.8 g (23 mmol, 75%) des Esters **18** in Form einer braunen Flüssigkeit erhalten werden.



MW: 167.10 g/mol

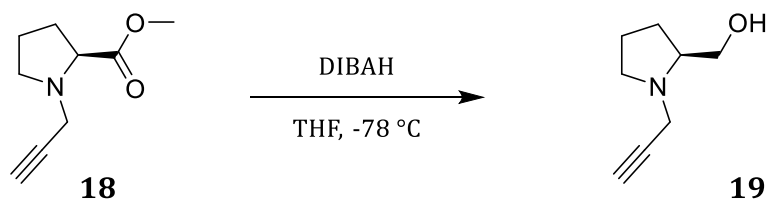
C₉H₁₃NO₂

R_f-Wert: 0.39 (PE/EE 4:1) Ninhydrin.

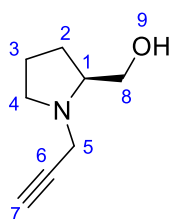
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

3.70 (s, 3H, H-9), 3.57 (d, 2H, ⁴J = 2.3 Hz, H-5), 3.41 (dd, 1H, ³J = 6.5 Hz, ³J = 6.5 Hz, H-1), 3.08–2.99 (m, 1H, H-4a), 2.74–2.58 (m, 1H, H-4b), 2.19 (dd, 1H, ⁴J = 2.3 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, H-7), 2.16–2.08 (m, 1H, H-2a), 2.00–1.74 (m, 3H, H-2b, H-3).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe.³⁷

3.4.6 (S)-N-Propargylprolinol³⁷

Es wurden 47 ml (47 mmol, 2 Äq) einer 1 M DIBAL-Lösung mit Hilfe eines Kryostats auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wurden 3.87 g (23.3 mmol, 1 Äq) des Esters **12** in 50 ml abs. THF gelöst und über einen Zeitraum von 30 Minuten in das Reaktionsgefäß getropft. Über Nacht wurde die Reaktionsmischung bei -78 °C gerührt. Es wurde langsam auf -15 °C erwärmt und weitere vier Stunden gerührt. Darauf wurden zunächst 3.7 ml MeOH, dann langsam 3.7 ml 2 M NaOH-Lösung zugegeben. Bei einer Temperatur von 0 °C wurde langsam Natrium-Kalium-Tartrat-Lösung (ca. 8 ml) zugegeben, bis die Bildung eines farblosen Niederschlags zu beobachten war. Die organische Phase wurde abdekantiert und der Rückstand dreimal mit 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Auf diese Weise konnten 2.69 g (19.6 mmol, 83%) des Alkohols **13** in Form eines gelben Öls isoliert werden.



MW: 139.20 g/mol

C₈H₁₃NO

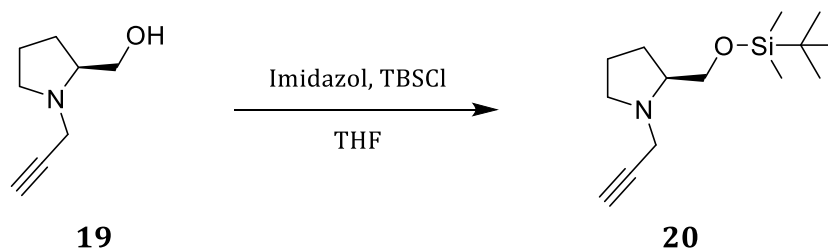
R_f-Wert: 0.40 (PE/EE 1:4) Ninhydrin.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

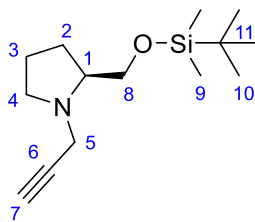
3.67–3.58 (m, 1H, H-5a), 3.52 (dd, ²J = 17.3 Hz, ³J = 2.4 Hz, 1H, H-8a), 3.47–3.39 (m, 1H, H-1), 3.06–2.98 (m, 2H, H-8b, H-5b), 2.91–2.84 (m, 1H, H-4a), 2.84–2.78 (m, 1H, H-4b), 2.19 (dd, ⁴J = 2.4 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, H-7), 1.95–1.70 (m, 4H, H-2, H-3).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe.³⁷

3.4.7 (S)-N-Propargyl-2-(tert-butyl dimethylsilyloxymethyl)-pyrrolidin³⁷



0.77 g (11 mmol, 2.0 Äq) Imidazol und kat. Mengen DMAP wurden unter Rühren in 30 ml abs. THF gelöst. Anschließend wurden 0.77 g (5.6 mmol, 1.0 Äq) des in 15 ml THF gelösten Alkohols **19** in den Reaktionskolben gegeben und auf 0 °C abgekühlt. Daraufhin wurden 0.92 g (6.2 mmol, 1.1 Äq) TBS-Chlorid, welches in 2.5 ml abs. THF gelöst worden war, langsam zutropft. Es wurde über Nacht gerührt, wobei auf weitere Kühlung verzichtet wurde. Nach Beendigung der Reaktion wurde unter Kühlung mit 15 ml Wasser hydrolysiert, wobei der zuvor ausgefallene Niederschlag in Lösung ging. Die wässrige Phase wurde viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. 1.5 g eines braunen Öls wurden mit Hilfe eines Kugelrohrfens destillativ gereinigt, wodurch 1.2 g (4.7 mmol, 84%) der Verbindung **20** in Form eines gelben Öls erhalten werden konnten.



MW: 253.46 g/mol

C₁₄H₂₇NOSi

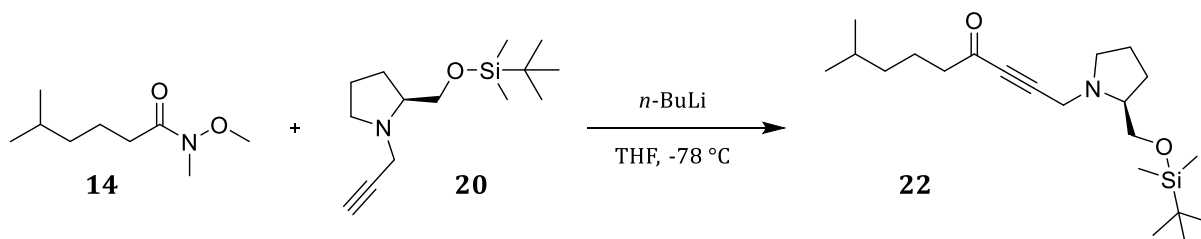
R_f-Wert: 0.71 (PE/EE 1:4) Ninhydrin, KMnO₄.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

3.65–3.57 (m, 3H, H-8a, H-5), 3.54–3.48 (m, 1H, H-8b), 3.04–2.81 (m, 1H, H-4a),
2.80–2.70 (m, 1H, H-1), 2.66–2.57 (m, 1H, H-4b), 2.17 (dd, ⁴J = 2.4 Hz, ⁴J = 2.4 Hz,
1H, H-7), 1.97–1.60 (m, 4H, H-2, H-3), 0.98 (s, 9H, H-10), 0.05 (s, 6H, H-9).

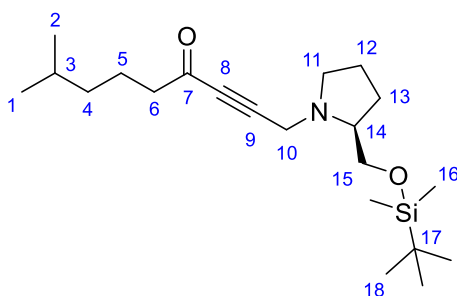
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe.³⁷

3.4.8 1-[(2S)-2-(tert-butyldimethylsiloxymethyl)pyrrolidinyl]-8-methylnon-2-in-4-on (Variante A)³⁶



In 5 ml abs. THF wurden 169 mg (0.667 mmol, 1.0 Äq) des Amins **20** gelöst. Anschließend wurden bei -78 °C 1.3 ml (1.3 mmol, 2.0 Äq) *n*-BuLi-Lösung (1 M in THF) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C drei Stunden gerührt und dann auf -30 °C abgekühlt. Vorsichtig wurden 127 mg (0.733 mmol, 1.1 Äq) des Weinrebamids **14** hinzugefügt. Es wurde über Nacht bei 0 °C gerührt. Am nächsten Tag wurde das Reaktionsgemisch mit 10 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und mit 30 ml Ethylacetat verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde viermal mit Diethylether extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Es entstanden 389 mg eines braunen Öls, welches chromatographisch über Kieselgel (PE/EE 10:1) gereinigt wurde. Es konnten neben 90 mg des Edukts **20**, 83 mg (0.23 mmol, 34%) des Produkts **22** in Form eines gelben Öls gewonnen werden.



MW: 365.63 g/mol

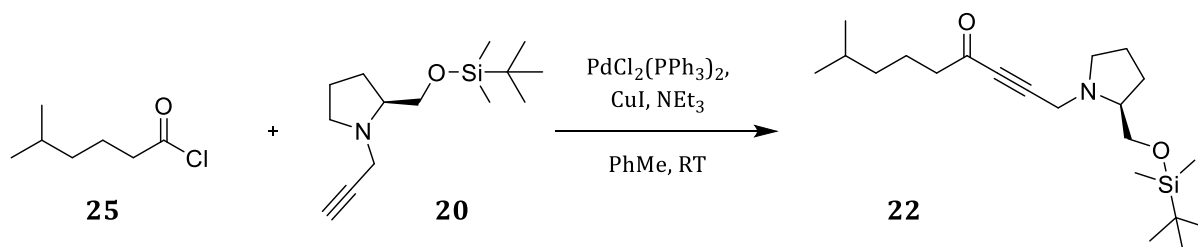
C₂₁H₃₉NO₂Si

R_f-Wert: 0.62 (PE/EE 4:1) KMnO₄, Vanillin.

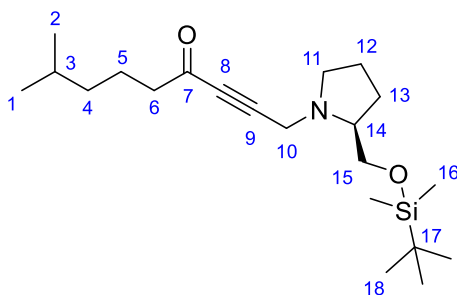
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

3.85–3.76 (m, 2H, H-10), 3.58–3.51 (m, 2H, H-15), 3.04–2.96 (m, 1H, H-11a),
2.83–2.74 (m, 1H, H-14), 2.65–2.57 (m, 1H, H-11b), 2.51 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H, H-6),
1.92–1.81 (m, 1H, H-13a), 1.78–1.69 (m, 2H, H-12), 1.69–1.61 (m, 2H, H-5),
1.58–1.50 (m, 1H, H-3), 1.49–1.41 (m, 1H, H-13b), 1.21–1.14 (m, 2H, H-4),
0.88–0.86 (m, 12H, H-1, H-18), 0.86 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, H-2), 0.04 (s, 6H, H-16).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe.³⁶

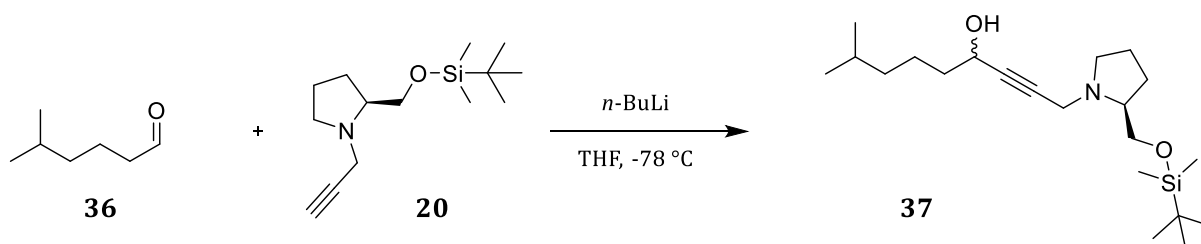
3.4.9 1-[(2*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsiloxymethyl)-pyrrolidinyl]-8-methylnon-2-in-4-on (Variante B)³⁶

27 mg (0.040 mmol, 5 mol%) des Katalysators $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ wurden zusammen mit einer Spatelspitze Kupferiodid und 0.17 ml (0.13 g, 1.2 mmol, 1.5 Äq) Triethylamin in 15 ml trockenem Toluol suspendiert und für 15 Minuten gerührt. Es wurden 140 mg (0.941 mmol, 1.2 Äq) des Säurechlorids **25** dazu gegeben und weitere 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Abschließend wurden noch 198 mg (0.776 mmol, 1.0 Äq) des Alkins **20** hinzugefügt und über Nacht weiter gerührt. Am nächsten Tag wurde das Reaktionsgemisch mit 15 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung hydrolysiert und viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Es entstanden 273 mg eines braunen Öls, welches chromatographisch über Kieselgel (PE/EE 10:1) gereinigt wurde. Es konnten 68 mg (0.19 mmol, 24%) des Produkts **22** in Form eines gelben Öls gewonnen werden.

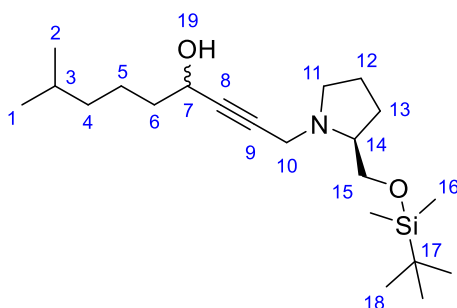


MW: 365.63 g/mol

$\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{NO}_2\text{Si}$

3.4.10 1-[(2*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsiloxymethyl)-pyrrolidinyl]-8-methylnon-2-in-4-ol³⁶

In 5 ml abs. THF wurden 158 mg (0.625 mmol, 1.0 Äq) des Alkins **20** gelöst. Anschließend wurden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 0.7 ml (0.7 mmol, 2.0 Äq) $n\text{-BuLi}$ -Lösung (1 M in THF) dazu getropft. Das Reaktionsgemisch wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ für drei Stunden gerührt und dann auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Vorsichtig wurden 79 mg (0.69 mmol, 1.1 Äq) des Aldehyds **36** hinzugefügt und über Nacht bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Am nächsten Tag wurde das Reaktionsgemisch mit 10 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und mit 30 ml Ethylacetat verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Es entstanden 321 mg eines braunen Öls, das chromatographisch über Kieselgel (PE/EE 3:1) gereinigt wurde. Es konnten 143 mg (0.388 mmol, 62%) des Produkts **37** in Form eines gelben Öls gewonnen werden. Es entstand ein Diastereomergemisch (1:1). Eine Trennung per HPLC war nicht möglich.



MW: 367.64 g/mol

$\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{NO}_2\text{Si}$

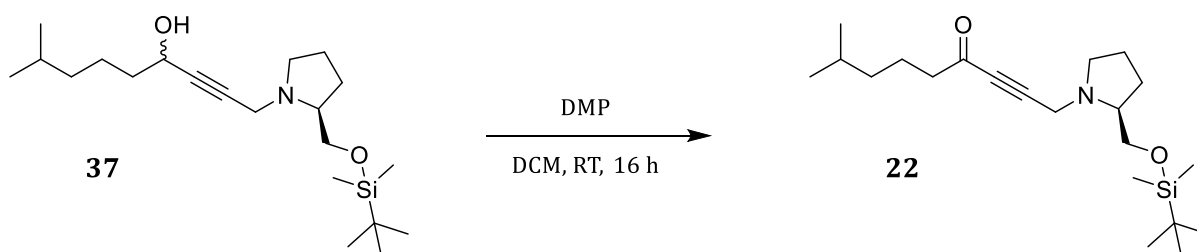
R_f -Wert: 0.43 (PE/EE 1:1) KMnO_4 , Cer.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, HH-COSY) δ [ppm]:

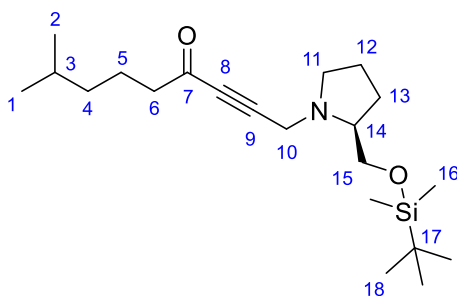
4.32 (td, ³J = 6.7, 1.2 Hz, 1H, H-7), 3.67–3.55 (m, 4H, H-10, H-15), 3.03–2.94 (m, 1H, H-11a), 2.93–2.83 (m, 1H, H-14), 2.73–2.63 (m, 1H, H-11b), 1.97–1.85 (m, 1H, H-13a), 1.80–1.70 (m, 2H, H-12), 1.68–1.58 (m, 2H, H-5), 1.58–1.53 (m, 1H, H-3), 1.52–1.42 (m, 3H, H-13b, H-6), 1.25–1.17 (m, 2H, H-4), 0.91 (s, 9H, H-18), 0.89 (d, ³J = 6.6 Hz, 6H, H-1, H-2), 0.08 (s, 6H, H-16).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe.³⁶

3.4.11 1-[(2*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsiloxymethyl)-pyrrolidinyl]-8-methylnon-2-in-4-on (Variante C)⁵⁰



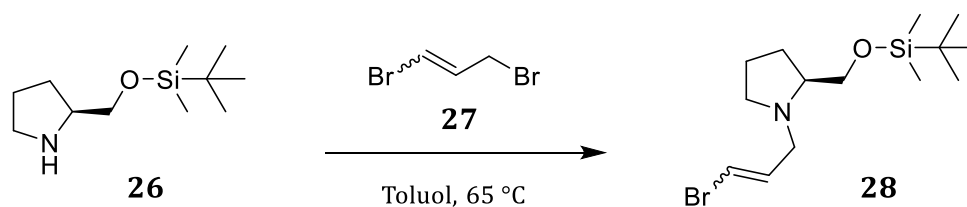
18 mg (0.049 mmol, 1.0 Äq) des Alkohols **37** wurden in 5 ml DCM gelöst und mit 42 mg (0.098 mmol, 2.0 Äq) DMP versetzt und für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zur Aufarbeitung mit 5 ml Diethylether verdünnt und auf ein Drittel des Volumens eingengt. Anschließend wurde der Rückstand in 10 ml Diethylether aufgenommen, zweimal mit je 10 ml einer Na₂S₂O₃/NaHCO₃-Lösung (1:1), sowie je einmal mit 10 ml Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden daraufhin mit 20 ml Diethylether extrahiert und die organische Phase erneut mit je 10 ml Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Abschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es entstanden 43 mg eines braunen Öls, welches chromatographisch über Kieselgel (PE/EE 10:1) gereinigt wurde. Es konnten 15 mg (0.041 mmol, 83%) des Produkts **22** in Form eines leicht gelben Öls gewonnen werden.



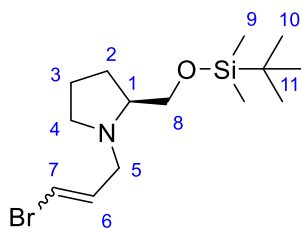
MW: 365.63 g/mol

C₂₁H₃₉NO₂Si

3.4.12 (S)-N-3-Bromallyl-2-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)-pyrrolidin³⁷



300 mg (1.35 mmol, 1.0 Äq) des Amins **26** wurden in 80 ml abs. Toluol vorgelegt. Unter Rühren wurden zunächst 0.20 ml (1.4 mmol, 1.0 Äq) Triethylamin und anschließend 0.17 ml (1.6 mmol, 1.2 Äq) 1,3-Dibrompropen zugetropft. Die Mischung wurde auf 65 °C erwärmt. Nach beendeter Reaktion wurde der Feststoff abfiltriert und mit ausreichend Toluol gewaschen. Das Reaktionsgemisch wurde mit 20 ml ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und anschließend dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die etherischen Phasen wurden vereinigt, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Es konnten 302 mg (0.905 mmol, 67%) des Bromids **28** in Form eines gelben Feststoffs erhalten werden.



MW: 334.38 g/mol

C₁₄H₂₈BrNOSi

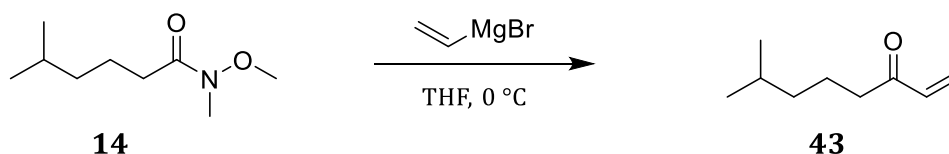
R_f-Wert: 0.39 (PE/EE 4:1) Ninhydrin.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

6.32–6.24 (m, 2H, H-6, H-7), 3.68–3.59 (m, 2H, H-8), 3.50–3.40 (m, 1H, H-5a), 3.27 (dd, ²J = 15.3 Hz, ³J = 6.5 Hz, 1H, H-5b), 3.08–2.99 (m, 1H, H-1), 2.67–2.63 (m, 1H, H-4a), 2.34 (m, 1H, H-4b), 1.95–1.87 (m, 1H, H-2a), 1.77–1.69 (m, 2H, H-3), 1.60–1.50 (m, 1H, H-2b), 0.89 (s, 9H, H-10), 0.05 (s, 6H, H-9).

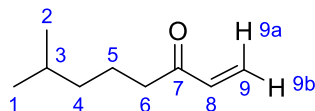
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe.³⁷

3.4.13 7-Methyl-1-octen-3-on⁶²



In einen ausgeheizten 10 ml Kolben wurden zu einer Lösung aus 200 mg Weinrebamid **14** (1.15 mmol, 1.0 Äq) in 2 ml abs. THF bei 0 °C, 2.80 ml (1.96 mmol, 1.7 Äq) Vinylmagnesiumbromidlösung (0.7 M in THF) gegeben. Anschließend wurde die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur weiter gerührt. Zügig wurde die Reaktionsmischung dann in ein Becherglas geschüttet, welches eine Mischung aus 1 M HCl-Lösung und Eiswasser (1:1) enthielt.

Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige weitere dreimal mit Diethylether extrahiert. Daraufhin wurde die etherische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt, woraufhin 198 mg eines gelben Öls gewonnen werden konnten. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 20:1) lieferte 162 mg (1.15 mmol, quant.) des gewünschten Produkts **43** in Form eines klaren Öls.



MW: 140.23 g/mol

C₉H₁₆O

R_f-Wert: 0.52 (PE/EE 10:1) Cer-Reagenz, KMnO₄.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, HH-COSY) δ [ppm]:

6.35 (dd, ³J = 17.7 Hz, ³J = 10.5 Hz, 1H, H-8), 6.21 (dd, ³J = 17.7 Hz, ²J = 1.3 Hz, 1H, H-9a), 5.81 (dd, ³J = 10.5 Hz, ²J = 1.3 Hz, 1H, H-9b), 2.57 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H, H-6), 1.67–1.49 (m, 3H, H-5, H-3), 1.23–1.12 (m, 2H, H-4), 0.88 (d, ³J = 6.6 Hz, 6H, H-1, H-2).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HMBC, HSQC) δ [ppm]:

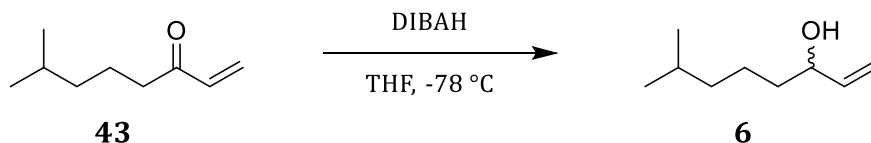
201.3 (C-7), 136.7 (C-8), 128.0 (C-9), 40.0 (C-6), 38.6 (C-4), 28.0 (C-3), 22.6 (C-1, C-2), 22.0 (C-5).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)):

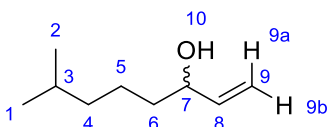
2945 (s), 2857 (m), 2207 (w), 1703 (s), 1455 (m), 1356 (m), 985 (m), 906 (m), 620 (m).

HRMS (ESI) für C₉H₁₆ONa:

Ber.: 163.1099 **Gef.:** 163.1074.

3.4.14 7-Methyl-1-octen-3-ol⁶³

13.1 g (93.4 mmol, 1.0 Äq) des Ketons **43** wurden in einem 2 l Kolben in 850 ml abs. THF gelöst und mit Hilfe eines Kryostats auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wurden 187 ml (187 mmol, 2.0 Äq) einer DIBALH-Lösung (1 M in THF) über einen Zeitraum von 30 Minuten in das Reaktionsgefäß getropft. Über Nacht wurde die Reaktionsmischung bei -78 °C gerührt. Es wurde langsam auf -15 °C erwärmt und zunächst wurden 156 ml destilliertes Wasser, dann langsam 178 ml 2 M HCl-Lösung zugegeben. Als die Reaktionsmischung eine Temperatur von 0 °C erreicht hatte, wurde behutsam 6 M HCl-Lösung (ca. 84 ml) zugegeben, bis der pH-Wert im leicht sauren Bereich lag. Der Rückstand wurde dreimal mit je 500 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und abschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 15:1) konnten 13.29 g (93.40 mmol, quant.) einer klaren Flüssigkeit **6** isoliert werden.



MW: 142.24 g/mol

C₉H₁₈O

R_f-Wert: 0.35 (PE/EE 8:1) Cer-Reagenz, KMnO₄.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, HH-COSY) δ [ppm]:

5.86 (ddd, ³J = 17.2, 10.4, 6.3 Hz, 1H, H-**8**), 5.21 (dd, ³J = 17.2 Hz, ²J = 1.4 Hz, 1H, H-**9a**), 5.10 (dd, ³J = 10.4 Hz, ²J = 1.4 Hz, 1H, H-**9b**), 4.15–4.04 (m, 1H, H-**7**), 1.56–1.46 (m, 3H, H-**6**, H-**3**), 1.40–1.30 (m, 2H, H-**5**), 1.25–1.18 (m, 2H, H-**4**), 0.87 (d, ³J = 6.6 Hz, 6H, H-**1**, H-**2**).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HMBC, HSQC) δ [ppm]:

141.5 (C-8), 114.7 (C-9), 73.4 (C-7), 39.0 (C-4), 37.4 (C-6), 28.1 (C-3), 23.3 (C-5),
22.7 (C-1, C-2).

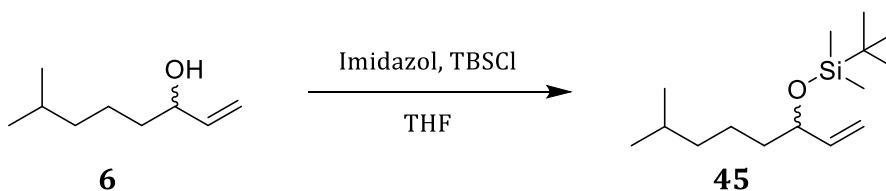
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)):

3727 (w), 3019 (s), 2889 (m), 1468 (w), 1703 (s), 1309 (m), 1205 (m), 1100 (m),
995 (m), 921 (m), 606 (m).

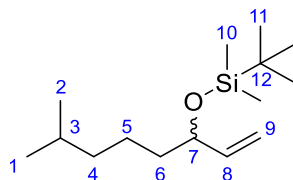
HRMS (ESI) für C₉H₁₈ONa:

Ber.: 165.1250 **Gef.:** 165.1247.

3.4.15 *Tert*-butyl-dimethyl((7-methyloct-1-en-3-yl)oxy)silan⁶³



2.31 g (33.9 mmol, 2.0 Äq) Imidazol und kat. Mengen DMAP wurden unter Rühren in 100 ml abs. THF gelöst. Anschließend wurden 2.35 g (16.5 mmol, 1.0 Äq) des in 50 ml THF gelösten Alkohols **6** in den Reaktionskolben gegeben und auf 0 °C abgekühlt. Daraufhin wurden 2.76 g (18.6 mmol, 1.1 Äq) TBS-Chlorid, welches in 8 ml abs. THF gelöst worden war, langsam zugetropft. Es wurde über Nacht gerührt, wobei auf weitere Kühlung verzichtet wurde. Nach Beendigung der Reaktion wurde unter Kühlung mit 50 ml Wasser hydrolysiert, wobei der zuvor ausgefallene farblose Niederschlag in Lösung ging. Die wässrige Phase wurde viermal mit Diethylether extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (PE) lieferte 7.03 g (27.4 mmol, 83%) des Silylethers **45** in Form eines klaren Öls.



MW: 256.51 g/mol

C₁₅H₃₂OSi

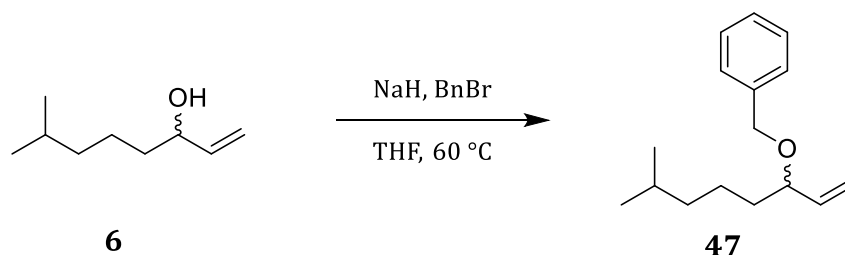
R_f-Wert: 0.30 (PE) Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

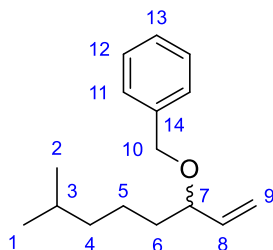
5.85–5.71 (m, 1H, H-8), 5.15–4.95 (m, 2H, H-9), 4.12–4.00 (m, 1H, H-7), 1.58–1.13 (m, 7H, H-6, H-5, H-4, H-3), 0.92–0.86 (m, 15H, H-1, H-2, H-11), 0.01 (s, 6H, H-10).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe.⁶³

3.4.16 3-Benzyloxy-7-methyl-1-octen



100 mg (0.703 mmol, 1.0 Äq) des klaren Vinylalkohols **6** wurden in einem ausgeheizten 250 ml Schlenkkolben in 80 ml absolutiertem THF vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und vorsichtig wurden 36.9 mg trockenes NaH (1.54 mmol, 2.2 Äq) zugegeben. Für sechs Stunden wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur gerührt, bevor auf 0 °C abgekühlt wurde und 155 mg Benzylbromid (0.906 mmol, 1.3 Äq) dazu gegeben wurden. Über Nacht wurde bis zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit 30 ml ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und anschließend dreimal mit je 60 ml Diethylether extrahiert. Die etherischen Phasen wurden vereinigt, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Es wurden 139 mg (0.598 mmol, 86%) einer klaren Flüssigkeit **47** erhalten.



MW: 232.37 g/mol

C₁₆H₂₄O

R_f-Wert: 0.28 (PE) Cer-Reagenz.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

7.36–7.24 (m, 5H, H-11, H-12, H-13), 5.74 (ddd, ³J = 17.0, 10.4, 7.8 Hz, 1H, H-8), 5.25–5.17 (m, 2H, H-9), 4.60 (d, ²J = 11.9 Hz, 1H, H-10a), 4.36 (d, ²J = 11.9 Hz, 1H, H-10b), 3.72 (ddd, ³J = 7.8, 6.9, 6.0 Hz, 1H, H-7), 1.69–1.60 (m, 1H, H-6a), 1.56–1.46 (m, 2H, H-6b, H-3), 1.40–1.30 (m, 2H, H-5), 1.19–1.12 (m, 2H, H-4), 0.87 (s, 3H, H-2), 0.85 (s, 3H, H-1).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

139.4 (C-8), 139.0 (C-14), 128.4 (C-11), 127.9 (C-12), 127.5 (C-13), 117.1 (C-9), 80.7 (C-7), 70.2 (C-10), 39.0 (C-4), 35.9 (C-6), 28.1 (C-3), 22.8 (C-5), 22.7 (C-1, C-2).

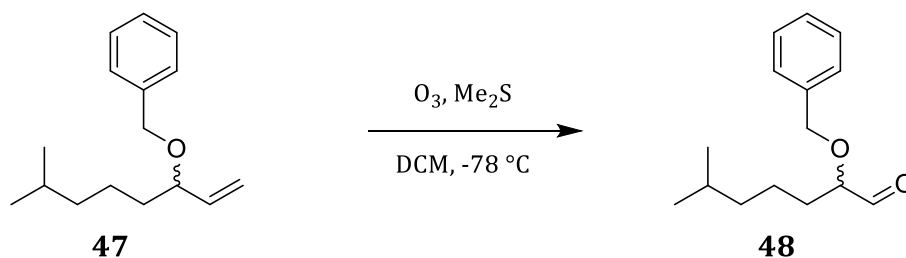
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)):

3082 (w), 3031 (w), 2953 (s), 2867 (s), 1496 (m), 1455 (s), 1385 (m), 1366 (m), 1205 (w), 1069 (s), 1029 (w), 994 (w), 925 (s), 733 (s), 697 (s).

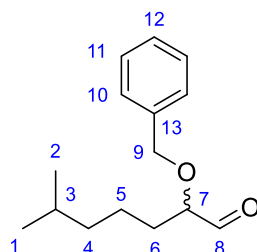
HRMS (ESI) für C₁₆H₂₄ONa:

Ber.: 255.1719 **Gef.:** 255.1737.

3.4.17 2-Benzyloxy-6-methyl-1-heptanal



Alken **47** (15.0 g, 64.6 mmol, 1.0 Äq) wurde in 250 ml abs. DCM gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wurde erst O₂ für 10 Minuten, dann O₃/O₂ für etwa vier Stunden durch die Reaktionslösung geleitet bis eine bläuliche Verfärbung im Kolben zu erkennen war. Daraufhin wurden für jeweils zehn Minuten O₂ und Argon durch die Reaktionslösung geleitet, welche im Anschluss mit 11.7 ml (9.94 g, 160 mmol, 2.5 Äq) Dimethylsulfid versetzt und ohne weitere Kühlung über Nacht gerührt wurde. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und es konnten ohne weitere Aufreinigung 13.3 g (56.9 mmol, 88%) eines klaren Öls **48** isoliert werden.



MW: 234.34 g/mol

C₁₅H₂₂O₂

R_f-Wert: 0.34 (PE/EE 20:1) DNPH-Reagenz.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

9.65 (d, ³J = 2.2 Hz, 1H, H-8), 7.39–7.27 (m, 5H, H-10, H-11, H-12), 4.69 (d, ²J = 11.7 Hz, 1H, H-9a), 4.54 (d, ²J = 11.7 Hz, 1H, H-9b), 3.77 (ddd, ³J = 7.6, 5.6, 2.2 Hz, 1H, H-7), 1.70–1.62 (m, 2H, H-6), 1.57–1.48 (m, 1H, H-3), 1.47–1.35 (m, 2H, H-5), 1.21–1.12 (m, 2H, H-4), 0.87 (s, 3H, H-2), 0.85 (s, 3H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm]:

204.1 (C-8), 137.5 (C-13), 128.6 (C-10), 128.2 (C-12), 128.2 (C-11), 83.6 (C-7), 72.6 (C-9), 38.7 (C-4), 30.4 (C-6), 27.9 (C-3), 22.7 (C-1, C-2), 22.6 (C-5).

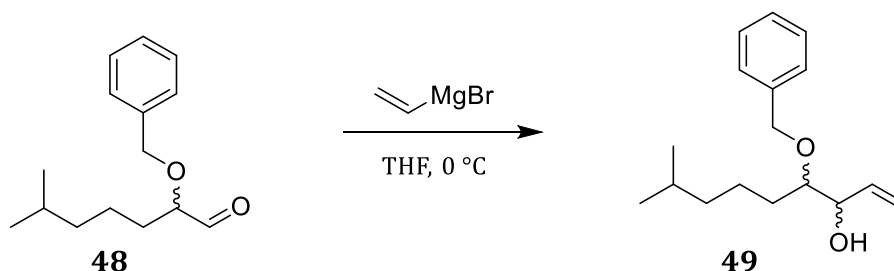
IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})):

3031 (w), 2955 (s), 2869 (s), 2255 (w), 1730 (s), 1586 (w), 1498 (w), 1456 (m), 1367 (m), 1166 (m), 1109 (m), 1028 (m), 910 (s), 733 (s), 698 (s).

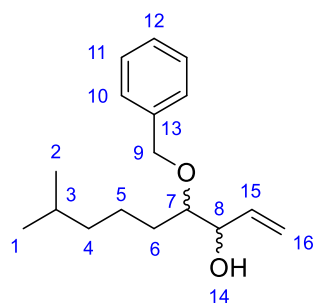
HRMS (ESI) für $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_3$:

Ber.: 267.1955 **Gef.:** 267.2681.

3.4.18 4-Benzoyloxy-8-methyl-1-nonen-3-ol



In einen ausgeheizten 100 ml Kolben wurden zu einer Lösung aus 150 mg des Aldehyds **48** (0.640 mmol, 1.0 Äq) in 30 ml abs. THF bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ 1.56 ml 0.7 M Vinylmagnesiumbromidlösung (1.09 mmol, 1.7 Äq) gegeben. Anschließend wurde die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur weiter gerührt. Zügig wurde die Reaktionsmischung in ein Becherglas gegeben, welches eine Mischung aus entionisiertem Wasser und Eis (1:1) enthielt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige weitere dreimal mit Diethylether extrahiert. Daraufhin wurde die etherische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, woraufhin 198 mg eines gelben Öls gewonnen werden konnten. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 10:1) lieferte 150 mg (0.570 mmol, 89%) des gewünschten Produkts **49** in Form eines klaren Öls.



MW: 262.39 g/mol

C₁₇H₂₆O₂

R_f-Wert: 0.3 (PE/EE 10:1) Cer-Reagenz, KMnO₄.

Aufgrund der beiden Stereozentren liegt Molekül **49** als Diastereomerenmischung im Verhältnis 1:3 (A:B) vor:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

7.39–7.27 (m, 5H, H-10, H-11, H-12), 5.95–5.84 (m, 1H, H-15), 5.41–5.18 (m, 2H, H-16), 4.67–4.54 (m, 2H, H-9), 4.31 (m, 1/4H, H-8B), 4.09 (m, 3/4H, H-8A), 3.46 (dt, ³J = 7.9, 3.8 Hz, 1/4H, H-7B), 3.37 (td, ³J = 6.1, 4.9 Hz, 3/4H, H-7A), 2.40 (s, 1H, H-14), 1.67–1.46 (m, 3H, H-3, H-6), 1.50–1.31 (m, 2H, H-5), 1.22–1.19 (m, 2H, H-4), 0.93–0.87 (m, 6H, H-1, H-2).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

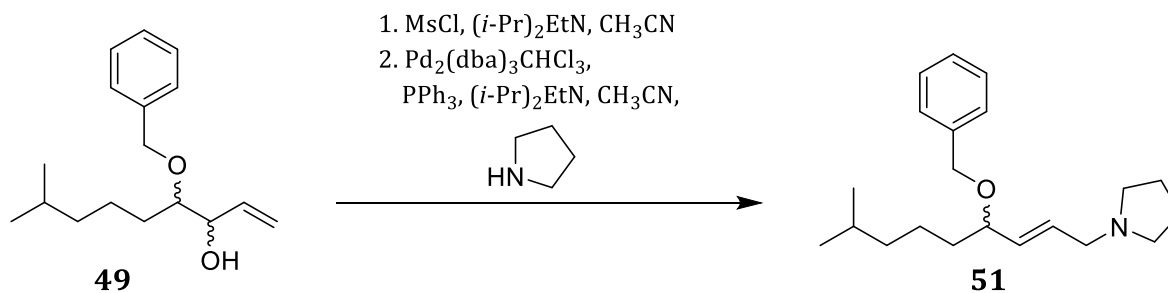
138.5 (C-13B), 138.4 (C-13A), 137.8 (C-15A), 136.8 (C-15B), 128.6/128.0/127.9 (C-10, C-11, C-12), 116.9 (C-16A), 116.6 (C-16B), 82.4 (C-8A), 82.2 (C-8B), 74.5 (C-7A), 73.3 (C-7B), 72.8 (C-9A), 72.3 (C-9B), 39.3 (C-4A), 39.1 (C-4B), 30.7 (C-6A), 29.6 (C-6B), 28.0 (C-3), 23.6 (C-5B), 23.0 (C-5A), 22.8/ 22.7 (C-1A, C-2A), 22.7 (C-1B, C-2B).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)):

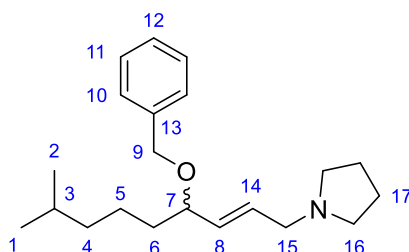
3481 (s, br), 3066 (w), 3033 (w), 2952 (s), 2867 (s), 2249 (w), 1455 (m), 1384 (m), 1366 (m), 1093 (s), 1066 (s), 1028 (m), 991 (m), 910 (s), 732 (vs), 698 (s).

HRMS (ESI) für C₁₇H₂₆O₂Na:

Ber.: 285.1825 **Gef.:** 285.1825.

3.4.19 (E)-4-Benzyloxy-8-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-nonen⁵³

Nach einer Vorschrift von *N. Friedemann* wurden zu einer Lösung von 235 mg des Allylalkohols **49** (0.895 mmol, 1.0 Äq) in 100 ml Acetonitril 580 mg Diisopropylethylamin (4.49 mmol, 5.0 Äq) hinzugegeben und der Reaktionskolben mit einem Eis/Kochsalzbad gekühlt. Langsam wurden 123 mg Methansulfonylchlorid (1.07 mmol, 1.2 Äq) mit einer Spritze dazu getropft und die Reaktionsmischung wurde weitere vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. In einem separaten Schlenkkolben wurden 83 mg Pyrrolidin (1.2 mmol, 1.3 Äq) und 347 mg Diisopropylethylamin (2.69 mmol, 3.0 Äq) in 100 ml Acetonitril gelöst. Mit Hilfe eines Trichters wurde zu dieser Lösung der Ansatz der Mesylierung rasch zugegeben und 23 mg Pd₂(dba)₃CHCl₃ (0.02 mmol, 2.5 mol%) sowie 23 mg PPh₃ (0.090 mmol, 0.10 Äq) wurden im Argongegenstrom dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 20 Stunden über Nacht gerührt, anschließend mit Na₂CO₃-Lösung gequench und die wässrige Phase viermal mit Diethylether extrahiert. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und es konnten nach der säulenchromatographischen Reinigung (EE/MeOH 10:1) 130 mg (0.412 mmol, 46%) des Allylamins **51** in Form eines gelben Öls erhalten werden.



MW: 315.50 g/mol

C₂₁H₃₃NO

R_f-Wert: 0.2 (EE/MeOH 10:1) Schlittler, KMnO₄.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ [ppm]:

7.35–7.30 (m, 4H, H-10, H-11), 7.29–7.23 (m, 1H, H-12), 5.80 (dt, ³J = 15.5, 6.7 Hz, 1H, H-14), 5.59 (dd, ³J = 15.5, 7.7 Hz, 1H, H-8), 4.56 (d, ²J = 11.7 Hz, 1H, H-9a), 4.35 (d, ²J = 11.7 Hz, 1H, H-9b), 3.75 (dt, ³J = 7.7, 6.3 Hz, 1H, H-7), 3.25 (d, ³J = 6.7 Hz, 2H, H-15), 2.73–2.60 (m, 4H, H-16), 1.92–1.80 (m, 4H, H-17), 1.69–1.60 (m, 1H, H-6a), 1.53–1.41 (m, 3H, H-6b, H-3), 1.38–1.22 (m, 2H, H-5), 1.18–1.09 (m, 2H, H-4), 0.85 (s, 3H, H-2), 0.84 (s, 3H, H-1).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ [ppm]:

138.9 (C-13), 135.6 (C-14), 128.5 (C-8), 128.5 (C-10), 127.9 (C-11), 127.6 (C-12), 79.7 (C-7), 70.3 (C-9), 57.6 (C-15), 53.8 (C-16), 38.9 (C-4), 36.0 (C-6), 28.1 (C-3), 23.6 (C-17), 23.3 (C-5), 22.7 (C-1, C-2).

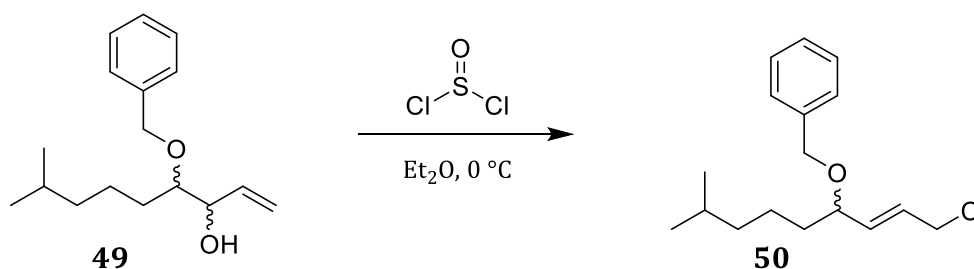
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)):

3422 (w), 2955 (s), 2866 (s), 1608 (s), 1455 (s), 1366 (m), 1092 (s), 1028 (w), 984 (m), 735 (s), 699 (s), 619 (s).

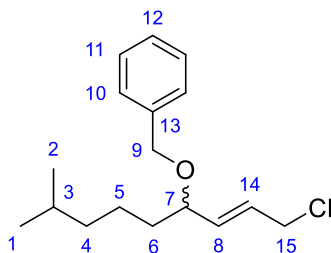
HRMS (ESI) für C₂₁H₃₄NO:

Ber.: 316.2635 **Gef.:** 316.2638.

3.4.20 (E)-4-Benzoyloxy-1-chlor-8-methyl-2-nonen⁵¹



1.02 g (3.80 mmol, 1.0 Äq) des Allylalkohols **49** und 100 ml Diethylether wurden in einem 250 ml Kolben vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von 1.4 ml Thionylchlorid (19 mmol, 5.0 Äq) wurde das Reaktionsgemisch für fünf Stunden gerührt. Anschließend wurden das Lösungsmittel und restliches Thionylchlorid abdestilliert. Es konnten 0.865 g (3.08 mmol, 81%) einer klaren Flüssigkeit **50** gewonnen werden.



MW: 280.84 g/mol

C₁₇H₂₅ClO

R_f-Wert: 0.3 (PE/EE 30:1) Cer-Reagenz, KMnO₄.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

7.38–7.25 (m, 5H, H-10, H-11, H-12), 5.80 (dt, ³J = 15.4, 6.7 Hz, H1, H-14), 5.69 (dd, ³J = 15.4, 7.4 Hz, 1H, H-8), 4.58 (d, ²J = 11.7 Hz, 1H, H-9a), 4.36 (d, ²J = 11.7 Hz, 1H, H-9b), 4.09 (d, ³J = 6.7 Hz, 2H, H-15), 3.77 (dt, ³J = 7.4, 6.0 Hz, 1H, H-7), 1.68–1.58 (m, 1H, H-6a), 1.56–1.43 (m, 2H, H-6b, H-3), 1.41–1.26 (m, 2H, H-5), 1.18–1.10 (m, 2H, H-4), 0.85 (s, 3H, H-2), 0.84 (s, 3H, H-1).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

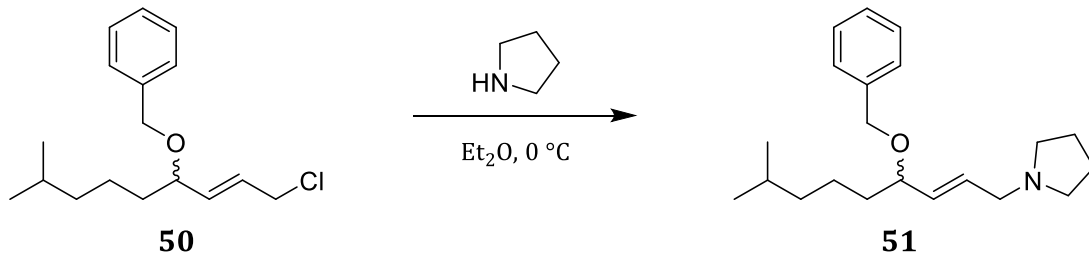
138.7 (C-13), 135.9 (C-14), 128.5 (C-8), 128.5 (C-10), 127.9 (C-11), 127.7 (C-12), 78.9 (C-7), 70.4 (C-9), 44.6 (C-15), 38.9 (C-4), 35.8 (C-6), 28.1 (C-3), 23.2 (C-5), 22.7/22.8 (C-1, C-2).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)):

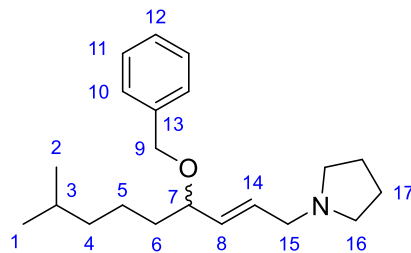
3382 (w), 2953 (s), 2868 (s), 1455 (s), 1367 (s), 1248 (m), 1093 (s), 971 (s), 855 (w), 736 (s), 698 (s).

HRMS (ESI) für C₁₇H₂₅O:

Ber.: 245.1905 **Gef.:** 245.1900.

3.4.21 (*E*)-4-Benzyloxy-8-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-2-nonen

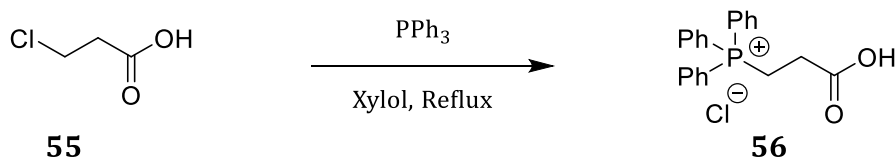
120 ml Diethylether und 1.53 g (5.45 mmol, 1.0 Äq) des Allylchlorids **50** wurden in einem 250 ml Kolben vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von 0.788 g Pyrrolidin (11.1 mmol, 2.0 Äq) wurde die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Anschließend wurden das Lösungsmittel und restliches Pyrrolidin abdestilliert. Die säulenchromatographische Reinigung (EE/MeOH 10:1) lieferte 1.50 g (4.74 mmol, 87%) des Allylamins **51** in Form eines gelben Öls.



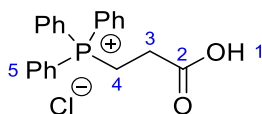
MW: 315.50 g/mol

C₂₁H₃₃NO

R_f-Wert: 0.2 (EE/MeOH 10:1) Schlittler, KMnO₄.

3.4.22 (2-Carboxyethyl)-triphenylphosphoniumchlorid⁵³

Zu einer Lösung von 5.0 g (46 mmol, 1.0 Äq) 3-Chlorpropionsäure (**55**) in 30 ml Xylol wurden 9.68 g (36.9 mmol, 0.8 Äq) Triphenylphosphin gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde drei Tage unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abdekantiert und die feste Phase mit 5 ml Diethylether gewaschen. Zum Auskristallisieren wurde das entstandene Harz in 20 ml Dichlormethan gelöst und 16 Stunden bei -28 °C aufbewahrt. Die entstandenen Kristalle wurden anschließend abfiltriert und dreimal mit je 35 ml Diethylether gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurden 13.9 g (37.4 mmol, 81%) des *Wittig*-Salzes **56** als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.



MW: 370.81 g/mol

C₂₁H₂₀ClO₂P

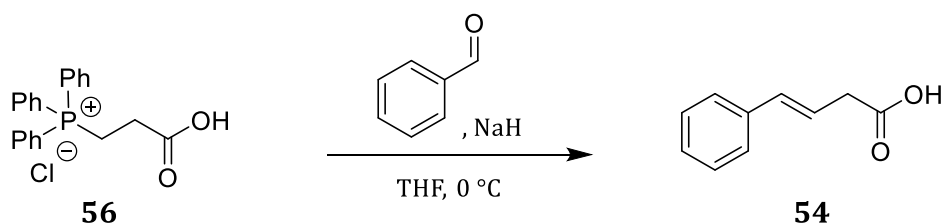
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

7.95–7.72 (m, 15H, H-5), 3.77–3.65 (m, 2H, H-3), 2.79–2.67 (m, 2H, H-4).

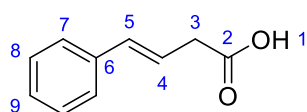
Schmelzpunkt:

197 °C (Lit.: 196–198 °C).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe.⁶⁵

3.4.23 (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäure⁶⁶

5.52 g (14.9 mmol, 1 Äq) des *Wittig*-Salzes **56** wurden in einem 250 ml Kolben bei 0 °C in 50 ml THF suspendiert. Nach der Zugabe von 1.42 g Benzaldehyd (13.4 mmol, 0.9 Äq) wurden dem Reaktionsgemisch 1.49 g (37.3 mmol, 2.5 Äq) Natriumhydrid (60% in Paraffinöl) zugegeben. Nach 30 Minuten wurde die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Aufgearbeitet wurde mit 50 ml 10%iger Natronlauge worauf die wässrige Phase mit 30 ml Toluol, 30 ml Diethylether und viermal je 20 ml Dichlormethan extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 ml 10%iger Natronlauge gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen mit 4 M Salzsäure sauer gestellt. Anschließend wurden sie dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 100 ml 1 M Salzsäure gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 8:1 + 0.5% Essigsäure) lieferte 1.83 g (11.3 mmol, 76%) der Säure **54** als leicht gelblichen Feststoff.



MW: 162.19 g/mol

C₁₀H₁₀O₂

R_f-Wert: 0.3 (EE/PE 2:1) Cer, KMnO₄.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

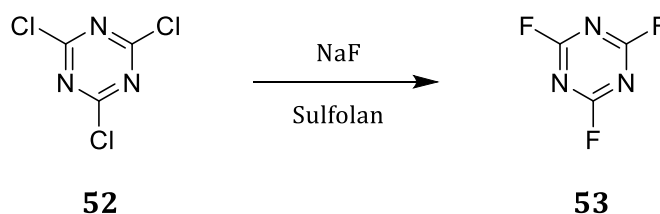
7.40–7.20 (m, 5H, H-7, H-8, H-9), 6.53 (dt, ³J = 15.9, 1.5 Hz, H1, H-5), 6.29 (dt, ³J = 15.9, 7.1 Hz, 1H, H-4), 3.31 (dd, ³J = 7.1, 1.5 Hz, 2H, H-3).

Schmelzpunkt:

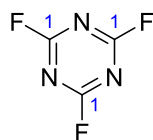
80 °C (Lit.: 81–83 °C).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe.⁶⁵

3.4.24 Cyanurfluorid⁵³



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Claisenaufsatz und einem Tropftrichter (befüllt mit 10 ml konz. H₂SO₄) wurden 220 g (5.22 mol, 12 Äq) NaF und 70 ml Sulfolan gründlich miteinander vermischt. Langsam wurden 1 ml H₂SO₄ sowie 80 g (0.43 mol, 1.0 Äq) Cyanurchlorid (**52**) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit einem Heizpilz langsam auf 200 °C geheizt. Bei besagter Temperatur begann nach etwa zehn Minuten Destillat überzugehen. Nach einer Stunde Destillation war nur noch ein schwacher Übergang an Destillat zu beobachten, weswegen durch Zugabe einiger Tropfen H₂SO₄ die Reaktion wieder gestartet werden musste. Dieser Vorgang wurde noch einige Male wiederholt bis die Destillation nahezu vollständig zum Erliegen kam. Zur weiteren Reinigung wurde das so erhaltene Rohprodukt anschließend über eine Vigreuxkolonne bei Normaldruck und einer Siedetemperatur von 70 °C destilliert. Es konnten 9.87 g (73.1 mmol, 17%) des Cyanurfluorids (**53**) als farblose Flüssigkeit erhalten werden.



MW: 135.05 g/mol

C₃F₃N₃

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

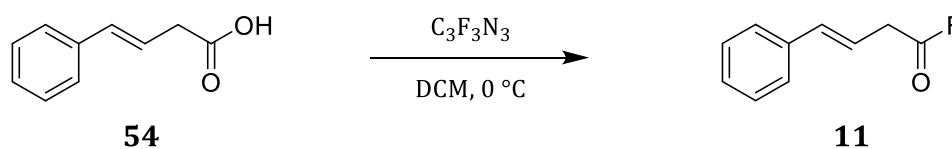
173.6 (dt, ¹J_{CF} = 240.9 Hz, ³J_{CF} = 18.7 Hz, C-1).

Siedepunkt:

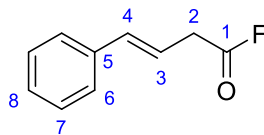
70 °C (Lit.: 72–73 °C).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe.⁵³

3.4.25 (E)-4-Phenylbut-3-ensäurefluorid⁵³



In 30 ml Dichlormethan wurden 350 mg der Säure **54** (2.16 mmol, 1.0 Äq) unter Eiskühlung mit 89 µl Pyridin (1.1 mmol, 0.51 Äq) und 93 µl Cyanurfluorid (1.1 mmol, 0.50 Äq) versetzt. Ein farbloser Niederschlag entstand direkt nach der Zugabe. Die Reaktion wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Für die Aufarbeitung wurden zu der Reaktionslösung 10 ml Petrolether gegeben und der 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 fünf 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 abfiltriert wurde. Am Rotationsverdampfer wurden die Lösungsmittel des Filtrats entfernt. Es wurden 355 mg (2.16 mmol, quant.) der Verbindung **11** als farbloses Öl erhalten.



MW: 164.18 g/mol

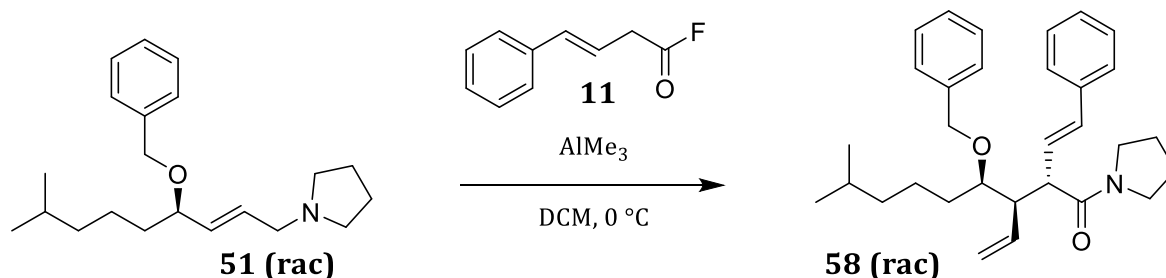
C₁₀H₉FO

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

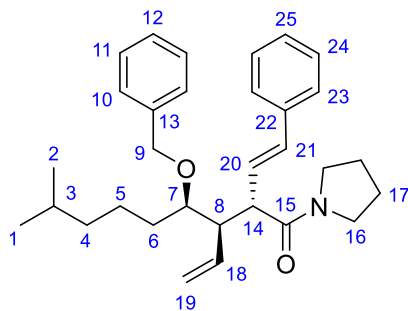
7.39–7.26 (m, 5H, H-6, H-7, H-8), 6.58 (dt, ³J = 15.9, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, H-4), 6.21 (dt, ³J = 15.9, 7.0 Hz, 1H, H-3), 3.44 (dd, ³J = 7.0, ⁴J = 1.5 Hz, 2H, H-2).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe.⁶⁵

3.4.26 (E)-4-Benzyloxy-8-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-2-(2-phenylethenyl)-3-ethenyl-nonan-1-on⁵³



500 mg (1.58 mmol, 1.0 Äq) des Allylamins **51 (rac)** in 30 ml Dichlormethan und 519 mg (3.16 mmol, 2.0 Äq) des Säurefluorids **11** wurden nacheinander in einen ausgeheizten Kolben mit 873 mg (7.90 mmol, 5.0 Äq) Natriumcarbonat überführt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C abgekühlt, bevor 1.58 ml (3.16 mmol, 2.0 Äq) AlMe₃ (2 M in Toluol) innerhalb von 15 Minuten mit einer Spritze dazu gegeben wurden. Die Kühlung wurde entfernt und es wurde über Nacht weiter gerührt. Am folgenden Tag wurde das Reaktionsgemisch mit wenigen Tropfen Wasser hydrolysiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und über Kieselgel filtriert. Eine säulenchromatographische Aufreinigung über Kieselgel (PE/EE 4:1) ergaben 662 mg (1.44 mmol, 91%) des Amids **58 (rac)** in Form eines gelben Öls.



MW: 459.67 g/mol

C₃₁H₄₁NO₂

R_f-Wert: 0.2 (PE/EE 4:1) Schlittler, KMnO₄.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ [ppm]:

7.42–7.19 (m, 10H, H-10, H-11, H-12, H-23, H-24, H-25), 6.32–6.22 (m, 2H, H-20, H-21), 5.94–5.82 (m, 1H, H-18), 5.24–5.13 (m, 2H, H-19), 4.67 (d, ²J = 11.9 Hz, 1H, H-9a), 4.32 (d, ²J = 11.9 Hz, 1H, H-9b), 3.74–3.64 (m, 1H, H-14), 3.59–3.52 (m, 1H, H-7), 3.52–3.45 (m, 2H, H-16a), 3.42 (td, ³J = 6.9, ²J = 2.0 Hz, 2H, H-16b), 2.82 (m, 1H, H-8), 1.96–1.85 (m, 2H, H-17a), 1.85–1.75 (m, 2H, H-17b), 1.71–1.69 (m, 1H, H-6a), 1.58–1.42 (m, 2H, H-6b, H-3), 1.40–1.26 (m, 1H, H-5), 1.25–1.09 (m, 3H, H-4, H-5), 0.86 (s, 3H, H-2), 0.85 (s, 3H, H-1).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ [ppm]:

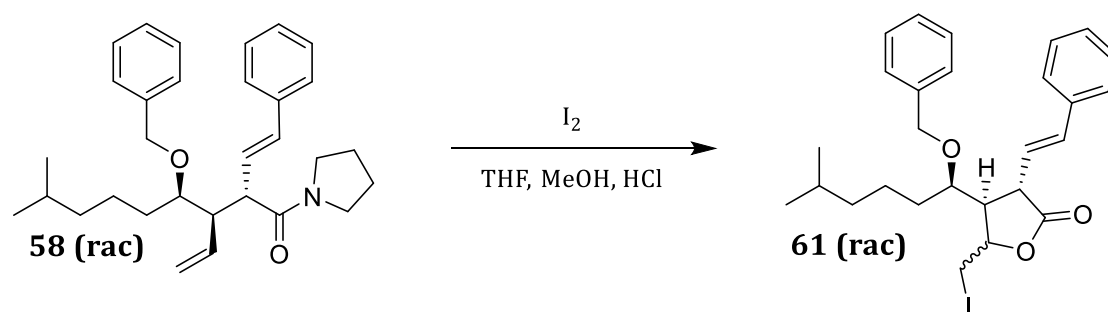
171.3 (C-15), 139.7 (C-13), 136.9 (C-22), 135.0 (C-18), 132.8 (C-21), 128.6/128.4/127.5/127.3/127.2/126.3 (C-10, C-11, C-12, C-23, C-24, C-25), 128.3 (C-20), 118.9 (C-19), 78.8 (C-7), 71.2 (C-9), 50.8 (C-14), 50.2 (C-8), 46.5 (C-16a), 45.7 (C-16b), 39.2 (C-4), 31.6 (C-6), 27.9 (C-3), 26.0 (C-17a), 24.4 (C-17b), 23.3 (C-5), 22.8/22.5 (C-1, C-2).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)):

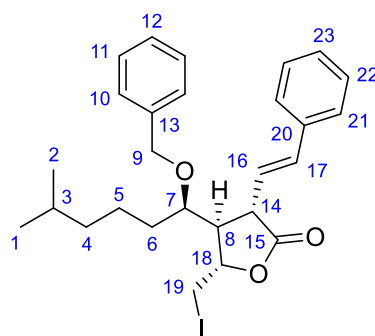
3063 (w), 3027 (w), 2953 (s), 2869 (s), 2235 (m), 1714 (w), 1629 (vs), 1438 (s), 1093 (s), 1068 (s), 972 (m), 909 (vs), 731 (vs), 695 (vs), 647 (s).

HRMS (ESI) für C₃₁H₄₂NO₂:

Ber.: 460.3210 **Gef.:** 460.3210.

3.4.27 (E)-4-((1-Benzoyloxy)-5-methylhexyl)-5-iodmethyl-3-(2-phenylethenyl)- γ -butyrolacton⁵³

0.20 g (0.44 mmol, 1.0 Äq) des Amids **58 (rac)** wurden in 35 ml THF, 4.5 ml Methanol, 4.5 ml Wasser und 0.2 ml Salzsäure gelöst. 360 mg Iod (1.42 mmol, 3.2 Äq) wurden zugegeben und die Reaktion wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einem Überschuss Diethylether verdünnt und die organische Phase zweimal mit $Na_2S_2O_3$ -Lösung (10% in Wasser) und einer NaCl/Zitronensäure-Lösung (ges., pH: 2–3) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet ($MgSO_4$) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung über Kieselgel (PE/EE 10:1) ergab 192 mg (0.361 mmol, 82%) des Iodlactons **61 (rac)** in Form eines gelben Öls. Durch eine weitere säulenchromatographische Aufreinigung über Kieselgel (PE/EE 30:1) konnte das Diastereomeren-gemisch (1:1) getrennt werden.

62 A (rac):

MW: 532.46 g/mol

 $C_{27}H_{33}IO_3$ R_f-Wert: 0.4 (PE/EE 4:1) Cer, KMnO₄.**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY) δ [ppm]:

7.44–7.23 (m, 10H, H-10, H-11, H-12, H-21, H-22, H-23), 6.35 (d, ³J = 15.8 Hz, 1H, H-17), 6.09 (dd, ³J = 15.8, 8.3 Hz, 1H, H-16), 4.70 (d, ²J = 11.9 Hz, 1H, H-9a), 4.41 (d, ²J = 11.9 Hz, 1H, H-9b), 4.25 (m, 1H, H-18), 3.69 (dd, ²J = 11.1, ³J = 3.5 Hz, 1H, H-19a), 3.53 (m, 1H, H-7), 3.39 (dd, ²J = 11.1, ³J = 4.3 Hz, 1H, H-19b), 3.31 (m, 1H, H-14), 2.51 (m, 1H, H-8), 1.74–1.63 (m, 1H, H-6a), 1.61–1.43 (m, 2H, H-6b, H-3), 1.43–1.25 (m, 2H, H-5), 1.18–1.10 (m, 2H, H-4), 0.86–0.79 (m, 6H, H-1, H-2).

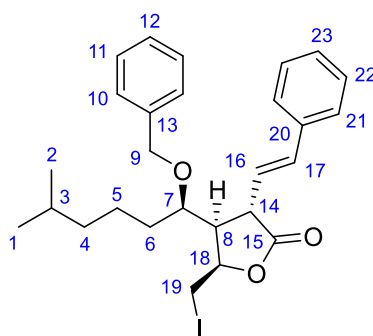
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ [ppm]:

175.2 (C-15), 139.7/136.1 (C-13, C-20), 135.4 (C-17), 128.8/128.6/128.3/128.3/128.2/128.2 (C-10, C-11, C-12, C-21, C-22, C-23), 126.6 (C-16), 78.0 (C-18), 77.9 (C-7), 71.5 (C-9), 50.2 (C-8), 47.7 (C-14), 39.1 (C-4), 31.3 (C-6), 28.0 (C-3), 22.7/22.6 (C-1, C-2), 22.4 (C-5), 11.2 (C-19).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)):

3027 (m), 2954 (s), 2867 (s), 2252 (m), 1775 (vs), 1497 (m), 1453 (m), 1336 (m), 1206 (s), 1167 (vs), 1068 (s), 965 (m), 906 (vs), 727 (vs), 698 (vs), 649 (s).

HRMS (ESI) für C₂₇H₃₃IO₃Na:**Ber.:** 555.1367 **Gef.:** 555.1368.

62 B (rac):

MW: 532.46 g/mol

 $C_{27}H_{33}IO_3$ R_f-Wert: 0.4 (PE/EE 4:1) Cer, KMnO₄.**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY) δ [ppm]:

7.43–7.23 (m, 10H, H-10, H-11, H-12, H-21, H-22, H-23), 6.47 (d, ³J = 15.8 Hz, 1H, H-17), 5.94 (dd, ³J = 15.7, 8.4 Hz, 1H, H-16), 4.83 (m, 1H, H-18), 4.67 (d, ²J = 11.5 Hz, 1H, H-9a), 4.37 (d, ²J = 11.5 Hz, 1H, H-9b), 3.87 (m, 1H, H-7), 3.70–3.61 (m 2H, H-14, H-19a), 3.39 (dd, ²J = 11.3, ³J = 8.8 Hz, 1H, H-19b), 2.92 (m, 1H, H-8), 1.83–1.72 (m, 2H, H-6), 1.56 (m, 1H, H-3), 1.50–1.33 (m, 2H, H-5), 1.28–1.10 (m, 2H, H-4), 0.93–0.85 (m, 6H, H-1, H-2).

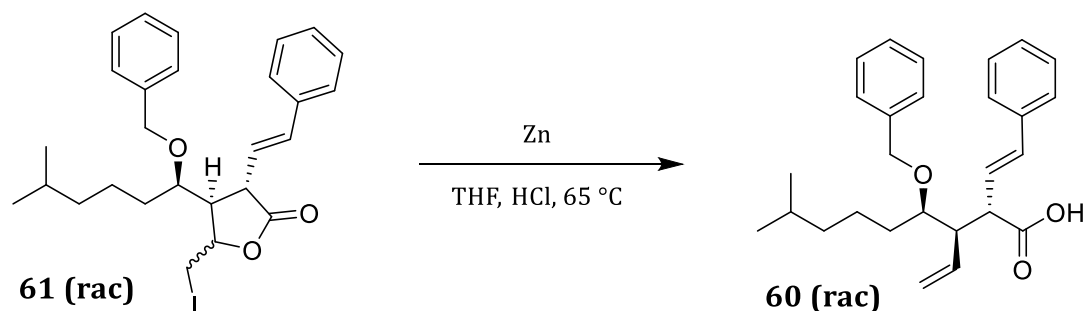
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ [ppm]:

175.5 (C-15), 137.8/136.1 (C-13, C-20), 136.1 (C-17), 128.8/128.7/128.3/128.2/127.9/126.6 (C-10, C-11, C-12, C-21, C-22, C-23), 123.3 (C-16), 79.6 (C-18), 76.1 (C-7), 71.2 (C-9), 48.3 (C-8), 45.2 (C-14), 39.0 (C-4), 31.0 (C-6), 28.1 (C-3), 22.7/22.5 (C-1, C-2), 22.3 (C-5), 4.5 (C-19).

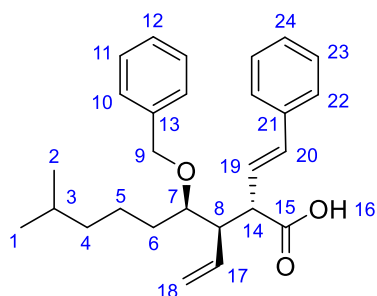
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)):

3027 (m), 2954 (s), 2867 (s), 2252 (m), 1775 (vs), 1497 (m), 1453 (m), 1336 (m), 1206 (s), 1167 (vs), 1068 (s), 965 (m), 906 (vs), 727 (vs), 698 (vs), 649 (s).

HRMS (ESI) $C_{27}H_{33}IO_3Na$:**Ber.:** 555.1367**Gef.:** 555.1368.

3.4.28 (*E*)-4-Benzyloxy-8-methyl-2-(2-phenylethenyl)-3-ethenyl-nonansäure⁵³

0.39 g (0.73 mmol, 1.0 Äq) des Iodlactons **61 (rac)** wurden in 100 ml THF gelöst und mit 962 mg (14.6 mmol, 20 Äq) Zinkstaub sowie 4 ml Salzsäure (4 M) versetzt. Ein Rückflusskühler wurde angebracht und die Reaktion für 24 Stunden auf 65 °C erwärmt. Danach wurde Salzsäure (1 M) zugegeben und die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (PE/EE 5:1) gereinigt, wodurch 281 mg (0.691 mmol, 94%) der Säure **60 (rac)** als leicht gelbliches Öl erhalten werden konnten.



MW: 406.57 g/mol

C₂₇H₃₄O₃

R_f-Wert: 0.2 (PE/EE 4:1) Cer, KMnO₄.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) δ [ppm]:

7.40–7.21 (m, 10H, H-10, H-11, H-12, H-22, H-23, H-24), 6.38 (d, ³J = 15.8 Hz, 1H, H-20), 6.11 (dd, ³J = 15.8, 9.7 Hz, 1H, H-19), 5.91 (m, 1H, H-17), 5.22–5.11 (m, 2H, H-18), 4.62 (d, ²J = 11.6 Hz, 1H, H-9a), 4.30 (d, ²J = 11.6 Hz, 1H, H-9b), 3.55–3.47 (m, 2H, H-7, H-14), 2.58 (m, 1H, H-8), 1.70–1.59 (m, 1H, H-6a), 1.57–1.36 (m, 2H, H-3, H-6b), 1.34–1.20 (m, 2H, H-5), 1.19–1.11 (m, 2H, H-4), 0.87 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, H-2), 0.86 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, H-1).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) δ [ppm]:

179.2 (C-15), 139.1 (C-13), 136.6 (C-21), 134.8 (C-17), 134.5 (C-20), 128.7/128.5/128.0/127.6/127.5/126.6 (C-10, C-11, C-12, C-22, C-23, C-24), 125.7 (C-19), 119.9 (C-18), 78.3 (C-7), 71.4 (C-9), 52.3 (C-14), 50.5 (C-8), 39.2 (C-4), 31.6 (C-6), 27.9 (C-3), 23.3 (C-5), 22.9/22.6 (C-1, C-2).

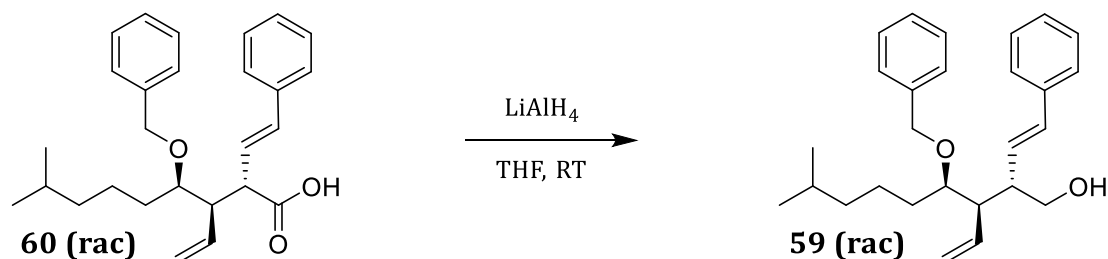
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)):

3028 (m,b), 2953 (s, br), 2868 (s), 1706 (vs), 1497 (m), 1454 (s), 1279 (s), 1200 (s), 1091 (s), 1028 (s), 970 (s), 910 (vs), 733 (vs), 694 (vs).

HRMS (ESI) für C₂₇H₃₅O₃:

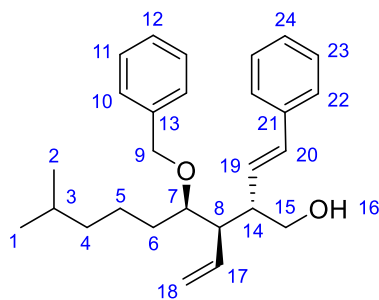
Ber.: 407.2581 **Gef.:** 407.2579.

3.4.29 (E)-4-Benzyloxy-8-methyl-2-(2-phenylethenyl)-3-ethenyl-nonan-1-ol (Variante A)



102 mg (0.251 mmol, 1.0 Äq) der Säure **60 (rac)** wurden in einem 50 ml Kolben in 10 ml abs. THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden 38 mg (1.0 mmol, 4.0 Äq) Lithiumaluminiumhydrid über einen Zeitraum von zehn Minuten in das Reaktionsgefäß gegeben. Über Nacht wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur gerührt.

Am folgenden Tag wurden bei 0 °C zunächst 8 ml entionisiertes Wasser, dann langsam 2 M HCl-Lösung zugegeben bis der pH-Wert im leicht sauren Bereich lag. Der Rückstand wurde dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es konnten 39 mg (0.10 mmol, 41%) einer klaren Flüssigkeit **59 (rac)** isoliert werden.



MW: 392.58 g/mol

C₂₇H₃₆O₂

R_f-Wert: 0.2 (PE/EE 4:1) Cer, KMnO₄.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

7.40–7.22 (m, 10H, H-10, H-11, H-12, H-22, H-23, H-24), 6.39 (d, ³J = 15.9 Hz, 1H, H-20), 6.04 (dd, ³J = 15.9, 9.6 Hz, 1H, H-19), 5.90 (ddd, ³J = 17.2, 10.2, 10.2 Hz, 1H, H-17), 5.23 (dd, ³J = 10.2, ²J = 2.1 Hz, 1H, H-18a), 5.12 (dd, ³J = 17.2, ²J = 2.1 Hz, 1H, H-18b), 4.63 (d, ²J = 11.5 Hz, 1H, H-9a), 4.37 (d, ²J = 11.5 Hz, 1H, H-9b), 3.75 (dd, ³J = 11.0, ²J = 4.3 Hz, 1H, H-15a), 3.56–3.47 (m, 2H, H-7, H-15b), 2.74 (dd, ³J = 9.6, 7.6, 4.3 Hz, 1H, H-14), 2.23 (m, 1H, H-8), 1.84 (s, 1H, H-16), 1.70–1.59 (m, 1H, H-6a), 1.58–1.40 (m, 2H, H-3, H-6b), 1.37–1.18 (m, 2H, H-5), 1.20–1.12 (m, 2H, H-4), 0.87 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, H-2), 0.86 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, H-1).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

139.2 (C-13), 137.1 (C-21), 136.7 (C-17), 133.7 (C-20), 130.8 (C-19), 128.7/128.5/128.4/127.6/127.5/126.3 (C-10, C-11, C-12, C-22, C-23, C-24), 118.3 (C-18), 79.9 (C-7), 71.6 (C-9), 65.0 (C-15), 50.0 (C-8), 47.0 (C-14), 39.2 (C-4), 31.7 (C-6), 27.9 (C-3), 23.5 (C-5), 22.9/22.6 (C-1, C-2).

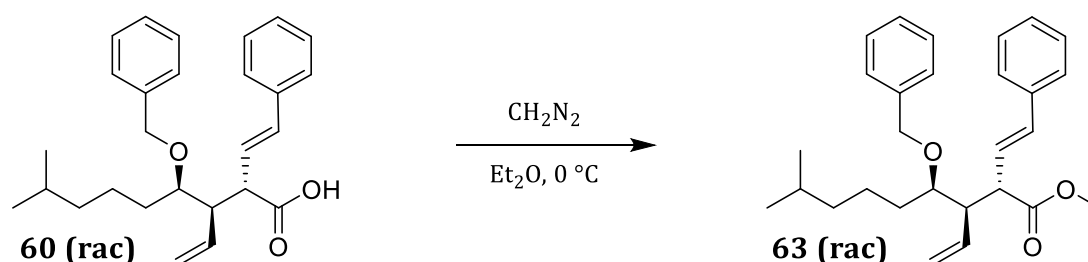
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)):

3428 (m, b), 2954 (s), 2870 (s), 2251 (m), 1717 (s), 1494 (m), 1452 (m), 1366 (m),
1273 (s), 1096 (s), 1068 (s), 1004 (s), 971 (m), 906 (vs), 729 (vs), 649 (s).

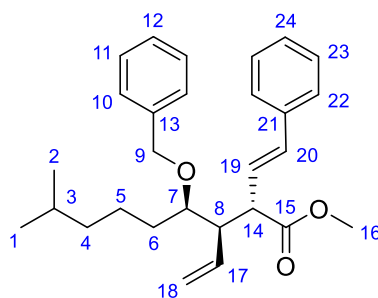
HRMS (ESI) für C₂₇H₃₇O₂:

Ber.: 393.2788 **Gef.:** 393.2793.

3.4.30 (E)-4-Benzyloxy-8-methyl-2-(2-phenylethenyl)-3-ethenyl-nonansäuremethylester



20 ml Diethylether und 20 ml KOH (40% in Wasser) wurden in einem Becherglas gemischt und durch ein Eisbad gekühlt. Portionsweise wurden unter Umschwenken 1.8 g (0.017 mol, 20 Äq) *N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoff zugegeben. Die etherische Phase färbte sich nach zirka zehn Minuten gelb. Die Hälfte der Diazomethan-Ether-Phase wurde zu 342 mg (0.841 mmol, 1 Äq) der Säure **60** in 20 ml Diethylether dekantiert. Die überschüssige Diazomethan-lösung wurde vorsichtig durch die Zugabe von Essigsäure vernichtet bis keine gelbe Farbe mehr zu erkennen war. Nach einstündiger Reaktionszeit bei 0 °C wurde halbgesättigte NaHCO₃-Lösung dazugegeben und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung über Kieselgel (PE/EE 20:1) ergab 324 mg (0.770 mmol, 92%) des Esters **63** in Form eines gelben Öls.



MW: 420.59 g/mol

C₂₈H₃₆O₃

R_f-Wert: 0.6 (PE/EE 4:1) Cer, KMnO₄.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

7.39–7.20 (m, 10H, H-10, H-11, H-12, H-22, H-23, H-24), 6.33 (d, ³J = 15.9 Hz, 1H, H-20), 6.13 (dd, ³J = 15.9, 9.7 Hz, 1H, H-19), 5.90 (ddd, ³J = 17.2, 10.1, 10.1 Hz, 1H, H-17), 5.21–5.03 (m, 2H, H-18), 4.61 (d, ²J = 11.6 Hz, 1H, H-9a), 4.30 (d, ²J = 11.6 Hz, 1H, H-9b), 4.37 (d, ²J = 11.6 Hz, 1H, H-9b), 3.62 (s, 3H, H-16), 3.58–3.47 (m, 2H, H-7, H-14), 2.58 (m, 1H, H-8), 1.71–1.57 (m, 1H, H-6a), 1.56–1.36 (m, 2H, H-3, H-6b), 1.34–1.09 (m, 4H, H-5, H-4), 0.87 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, H-2), 0.86 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, H-1).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

173.8 (C-15), 139.2 (C-13), 136.7 (C-21), 135.3 (C-17), 134.1 (C-20), 128.7/128.5/127.8/127.5/127.4/126.5 (C-10, C-11, C-12, C-22, C-23, C-24), 126.3 (C-19), 118.7 (C-18), 78.2 (C-7), 71.4 (C-9), 52.6 (C-14), 51.7 (C-16), 50.7 (C-8), 39.2 (C-4), 31.6 (C-6), 27.9 (C-3), 23.3 (C-5), 22.9/22.6 (C-1, C-2).

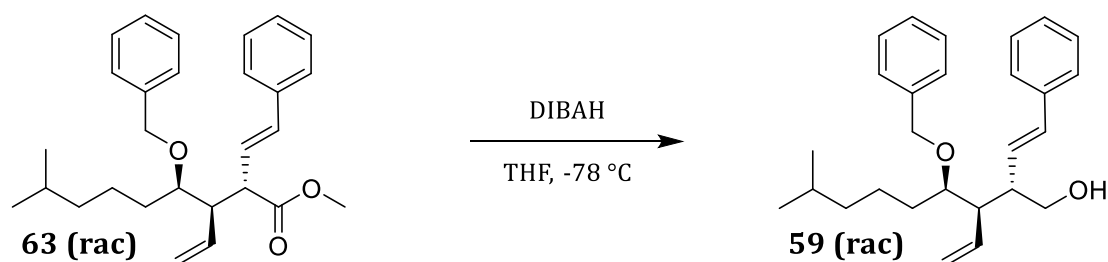
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)):

2928 (vs), 28658 (vs), 1777 (vs), 1735 (vs), 1461 (s), 1168 (s), 1068 (s), 913 (m), 742 (vs), 698 (vs), 617 (vs).

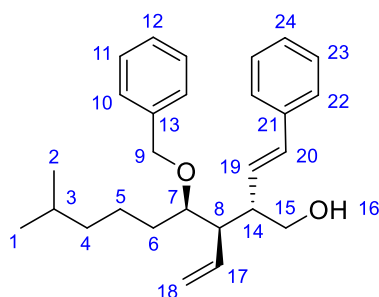
HRMS (ESI) für C₂₈H₃₇O₃:

Ber.: 421.2737 **Gef.:** 421.2733.

3.4.31 (*E*)-4-Benzyloxy-8-methyl-2-(2-phenylethenyl)-3-ethenyl-nonan-1-ol (Variante B)

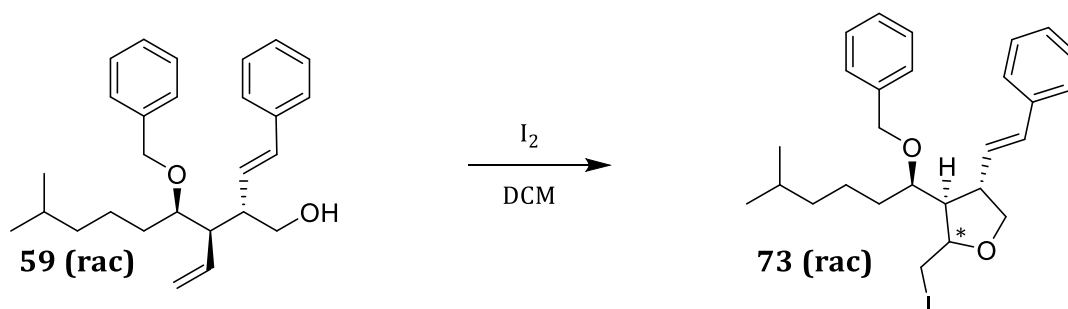


108 mg (0.257 mmol, 1.0 Äq) des Esters **63 (rac)** wurden in einem 50 ml Kolben in 10 ml abs. THF gelöst und auf -12 °C abgekühlt. Anschließend wurden 1.20 ml (1.04 mmol, 4.0 Äq) einer DIBAH-Lösung (1 M in THF) über einen Zeitraum von fünf Minuten in das Reaktionsgefäß getropft. Über Nacht wurde die Reaktionsmischung bei 0 °C gerührt. Am folgenden Tag wurden zunächst 8 ml entionisiertes Wasser, dann wurde langsam 2 M HCl-Lösung zugegeben bis der pH-Wert im leicht sauren Bereich lag. Der Rückstand wurde dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es konnten 90 mg (0.23 mmol, 87%) einer klaren Flüssigkeit **59 (rac)** isoliert werden.

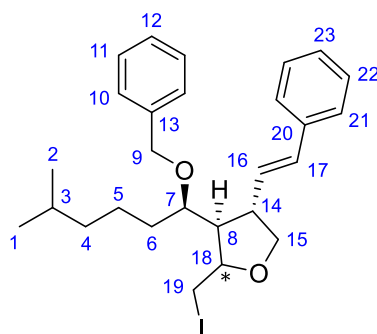


MW: 392.58 g/mol

C₂₇H₃₆O₂

3.4.32 (E)-3-((1-Benzyloxy)-5-methylhexyl)-2-iodmethyl-4-(2-phenylethyl)-tetrahydrofuran

In 40 ml DCM wurden 60 mg (0.15 mmol, 1 Äq) des Alkohols **59 (rac)** gelöst. 388 mg Iod (1.5 mmol, 10 Äq) wurden dazu gegeben und die Reaktion wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einem Überschuss DCM verdünnt und zweimal mit $Na_2S_2O_3$ -Lösung (10% in Wasser) und einer NaCl/Zitronensäure-Lösung (ges., pH: 2–3) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet ($MgSO_4$) und die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung über Kieselgel (PE/EE 5:1) ergab 57 mg (0.11 mmol, 72%) der Verbindung **73 (rac)** in Form eines gelben Öls.



MW: 518.48 g/mol

$C_{27}H_{35}IO_2$

R_f -Wert: 0.2 (PE/EE 4:1) Cer, $KMnO_4$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

7.43–7.12 (m, 10H, H-10, H-11, H-12, H-21, H-22, H-23), 6.32 (d, ³J = 15.8 Hz, 1H, H-17), 6.11 (dd, ³J = 15.8, 9.0 Hz, 1H, H-16), 4.63 (d, ²J = 11.6 Hz, 1H, H-9a), 4.42 (d, ²J = 11.6 Hz, 1H, H-9b), 3.98 (dd, ²J = 8.6 Hz, ³J = 7.5 Hz, 1H, H-15a), 3.91 (ddd, ³J = 7.3, 6.1, 3.1 Hz, 1H, H-18), 3.80 (dd, ³J = 8.6, 8.6 Hz, 1H, H-15b), 3.61 (dd, ²J = 10.5 Hz, ³J = 3.1 Hz, 1H, H-19a), 3.50 (m, 1H, H-7), 3.34 (dd, ²J = 10.5 Hz, ³J = 6.1 Hz, 1H, H-19b), 2.92 (m, 1H, H-14), 2.11 (m, 1H, H-8), 1.67–1.54 (m, 2H, H-6), 1.54–1.39 (m, 1H, H-3), 1.36–1.18 (m, 2H, H-5), 1.15–1.02 (m, 2H, H-4), 0.81 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, H-2), 0.78 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, H-1).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

141.8/138.3 (C-13, C-20), 131.7 (C-17), 129.7 (C-16), 128.6/128.5/128.5/128.4/128.0/127.8 (C-10, C-11, C-12, C-21, C-22, C-23), 81.1 (C-18), 79.8 (C-7), 72.7 (C-15), 71.0 (C-9), 47.9 (C-14), 42.6 (C-8), 39.2 (C-4), 32.2 (C-3), 28.0 (C-6), 22.7 (C-1, C-2), 22.2 (C-5), 12.4 (C-19).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)):

3027 (m), 2929 (vs), 2867 (vs), 2247 (w), 1722 (s), 1603 (m), 1496 (s), 1454 (s), 1336 (m), 1365 (m), 1068 (vs), 967 (m), 909 (vs), 733 (vs), 697 (vs), 610 (s).

HRMS (ESI) für C₂₇H₃₆IO₂:

Ber.: 519.1754 **Gef.:** 519.1743.

4. Literaturverzeichnis

- 1 Harvey L. A.; *Drug Discovery Today*. **2008**, *13*, 894–901.
- 2 Hare, R. *The Birth of Penicillin*, Allen and Unwin, London. **1970**.
- 3 De Lima Procópio, R. E.; Reis da Silva, I.; Martins, M. K.; de Azevedo, J. L.; de Araújo, J. M. *Braz. J. Infect. Dis.* **2012**, *16*(5), 466-471.
- 4 Atta, H. M. *J. Saudi Chem. Soc.* **2015**, *19*, 12-22.
- 5 Science VU/Frederick Mertz/Visuals Unlimited, Inc. **2007**
- 6 Wright, P. M.; Seiple, I. B.; Myers, A. G. *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8984–9014.
- 7 Fiero F.; Martin JF.; Kerala, India.; *Research Signpost.* **2002**, 99–119.
- 8 Lee, C.-K.; Kamitani, Y.; Nihara, T.; Yamada, Y. *J. Bacteriol.* **1999**, 3293–3297.
- 9 Sakuda, S.; Higashi, A.; Tanaka, S.; Nihara T.; Yamada, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 663–668.
- 10 Kato, J.; Funa, N.; Watanabe, H.; Ohnishi, Y.; Horinouchi, S. *PNAS.* **2007**, *104*(7), 2378–2383.
- 11 Sakuda, S.; Tanaka, S.; Mizuno, K.; Sukcharoen, O.; Nihira, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1993** (19), 2309–2316.
- 12 Jun - ya Kato.; Nobutaka Funa; Hidenori Watanabe; *PNAS*, **2007**, *104*, 2378–2383.
- 13 Shikura, S.; Nihara, T.; Yamada, Y. *FEMS Microbiology Letters.* **1999**, *171*, 183–189.
- 14 Mori, K.; Chiba, N. *Liebigs Ann. Chem.* **1990** (1), 31–37.
- 15 Jones, E. R. H.; *J. Chem. Soc.* **1953**, *92*, 457.
- 16 Mori, K.; Chiba, N. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 957–962.
- 17 Claisen L. R.; *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157–3166.
- 18 Cope, A.C.; Hardy E. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 441–444.
- 19 R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2511–2513.
- 20 Frauenrath, H. *Stereoselective Synthesis (Houben - Weyl)*, Bd. 21d, 6, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4. Aufl., **1996**, 3301–3756.
- 21 Hill, R. K.; *Asymmetric Synthesis*, Ed. J. D. Morrison, Academic Press, New York, **1984**, 503.
- 22 Dietrich M.; *Dissertation*, Freie Universität Berlin, **2000**.

- 23 Carroll M. F.; *J. Chem. Soc.* **1940**, 704–760.
- 24 Enders, D.; Knopp, M. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 5805–5818.
- 25 Echavarren, A. M.; De Mendoza, J.; Prados, P.; Zapata, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6421–6424.
- 26 Wick, A. E.; Felix, D.; Stehen, K.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta*, **1964**, *47*, 2425–2429.
- 27 Loh, T. P.; Hu, Q. Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 279–281.
- 28 Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T. R.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741–743.
- 29 Ireland R. E.; Mueller R. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897–5898.
- 30 He, F.; Bo, Y.; Altom, J. D.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771–6772.
- 31 Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 597–599.
- 32 Diederich M.; Nubbemeyer U.; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1095–1098.
- 33 Nubbemeyer U.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3677–3686.
- 34 Hiersemann, M.; Nubbemeyer, U. *The Claisen Rearrangement*, Wiley - VCH Verlag GmbH, Weinheim, **2007**.
- 35 Braun, M. *Stereoselective Synthesis (Houben - Weyl)*, Bd. 21d, 6, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4. Aufl., **1995**, 1644–1660.
- 36 Brüggemann M.; *Diplomarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2010**.
- 37 Heescher C.; *Diplomarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2009**.
- 38 Hoogwater, D. A.; Peereboom, M. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 5325–5332.
- 39 Montgomery, J.; Chevliakov, M. V.; Briemann, H. L. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 16449–16462.
- 40 Barrett, A. G. M.; Pilipauskas, D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5170–5173.
- 41 Gosh.; Arun K.; *Org. Lett.*, **2007**, *9* (8), 1437–1440.
- 42 B. Neises.; W. Steglich.; *Angew. Chem.*, **1978**, *90*, 556–557.
- 43 A. Choudhury.; M. Breslav.; *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 3069–3072.
- 44 Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Letters*, **1975**, *16*, 4467–4470.
- 45 C. Gropp; N. Trapp and François Diederich; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 14444–14449.
- 46 Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4467–4470.

- 47 Burke, S. D.; Schoenen, F. J.; Nair, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4143–4146.
- 48 J. C. Walter, *Masterarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2016**.
- 49 C. Gomez et al. *Tetrahedron.*, **1998**, 54, 6177–6184.
- 50 Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155–4156.
- 51 Knorr, R.; Freudenreich, J.; von Roman, T.; Mehlstäubl, J.; Böhrer, P. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 8837–8854.
- 52 Crilley, M. M. L.; Golding, B. T.; Pierpoint, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1988**, 2061–2067.
- 53 Friedemann N.; *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2012**.
- 54 M. Kaiser, *Modulbericht*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, **2016**.
- 55 H. C. Brown, S. C. Kim *Synthesis* **1977**, 635.
- 56 Scherrmann A.; *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2007**.
- 57 G.B. Fisher, J.C. Fuller, J. Harrison, Ch.T. Goralski, B. Singaram*: *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1091–1094.
- 58 A.G. Myers*, B.H. Yang, L. McKinstry, D.J. Kopecky, J.L. Gleason: *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6496–6511.
- 59 Metz, P.; Hungerhoff, B. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4442–4448.
- 60 M. M. Midland, P. E. Lee *J. Org. Chem.*; **1985**; 50 (17); 3239–3241.
- 61 Mitsunobu, O.; Yamada, Y.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40 (10): 2380–2382.
- 62 G. Andersson, A. Brundin, K. Andersson; *J. Chem. Ecol.* **1979**, 5, 321–333.
- 63 Gowravaram Sabitha,* S. Siva Sankara Reddy, Vangala Bhaskar, Jhillu S. Yadav, *Synthesis* **2010**, No. 7, 1217–1222.
- 64 Laura A. Brozek, Michael J. Ardolino, and James P. Morken*, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16778–16781.
- 65 S. Wegmann, *Masterarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2017**.
- 66 Yu Kawamata, Takuya Hashimoto and Keiji Maruoka*, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 5206–5209.

5. Abkürzungsverzeichnis

A	Ampere
Å	Angström
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
AcOH	Essigsäure
Al	Aluminium
AlMe ₃	Trimethylaluminium
B	Bor
BBr ₃	Bortribromid
Ber.	Berechnet
BH ₃	Borhydrid
br	breit
BuLi	Butyllithium
bzw.	Beziehungsweise
C	Kohlenstoff
ca.	circa
CDCl ₃	Deuteriochloroform
CD ₃ OD	Deuteromethanol
Ce(SO ₄) ₂	Cer(IV)-sulfat
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
cm	Zentimeter
CoA	Coenzym A
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CrO ₃	Chromtrioxid
Cu	Kupfer

CuSO ₄	Kupfersulfat
d	Dublett
d	Tag
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
dest.	destilliert
d.h.	das heißt
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
d.Th.	der Theorie
EA	Elementaranalyse
EE	Essigsäureethylester
engl.	englisch
eq	Moläquivalent
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	lat. et alia
etc.	et cetera
FD	Felddesorption
g	Gramm
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde(n)
H ₂	Wasserstoff

HBr	Bromwasserstoff
HCl	Salzsäure
H ₂ O	Wasser
HPLC	engl. High Performance Liquid Chromatography
H ₂ SO ₄	Schwefelsäure
Hz	Hertz
I	Iod
<i>iPr</i> -MgCl	Isopropylmagnesiumchlorid
IR	Infrarotspektroskopie
IUPAC	engl. International Union of Pure and Applied Chemistry
K	Kalium
Kat.	Katalysator
kat.	katalytisch
K ₂ CO ₃	Kaliumcarbonat
KI	Kaliumiodid
KMnO ₄	Kaliumpermanganat
konz.	konzentriert
l	Liter
lat.	latein
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Li	Lithium
LiAlH ₄	Lithiumaluminiumhydrid
LiHMDS	Lithium bis (trimethylsilyl) amid
M	Molar
m	Multipllett
m	Masse
Me	Methyl

MeH	Methan
MeOH	Methanol
MgSO ₄	Magnesiumsulfat
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minuten
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MS	Massenspektrometrie
MW	engl. Molecular weight
N	Normal
N ₂	Stickstoff
Na	Natrium
NaBH ₄	Natriumborhydrid
NaCl	Natriumchlorid
Na ₂ CO ₃	Natriumcarbonat
NADP	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NaH	Natriumhydrid
NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
NaOH	Natriumhydroxid
NEt ₃	Triethylamin
nm	Nanometer
NMR	engl. Nuclear Magnetic Resonance
OH	Hydroxyl
Ox.	Oxidation
P	Phosphor
p. a.	pro analysis

Pd	Palladium
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PPL	pig pancreatic lipase
ppm	parts per million
Pt	Platin
quant.	quantitative
R	Rest
Red-Al®	Natrium-bis-(2-methoxy-ethoxy)-aluminium-dihydrid
R _f	engl. retention factor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s	small
Sdp.	Siedepunkt
sec	Sekunde
Si	Silicium
SG	Schutzgruppe
Smp.	Schmelzpunkt
SnCl ₄	Zinntetrachlorid
SO ₂	Schwefeldioxid
SOCl ₂	Thionylchlorid
t	Triplett
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBS-Cl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
<i>tert</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett

ÜZ	Übergangszustand
w	engl. weak
z.B.	zum Beispiel
ZnSe	Zinkselenid

6. Schemataverzeichnis

Schema 1: Mögliche Biosynthese von Virginiae Butanolid A.....	6
Schema 2: Totalsynthese von Virginiae Butanolid A nach <i>Mori et al.</i>	9
Schema 3: <i>Claisen</i> -Umlagerung eines Allylarylethers.....	10
Schema 4: Simple Diastereoselektivität der <i>Claisen</i> -Umlagerung.....	11
Schema 5: Chiralitätstransfer im Zuge der <i>Claisen</i> -Umlagerung.....	11
Schema 6: Varianten der <i>Claisen</i> -Umlagerung.....	13
Schema 7: Zwitterionische <i>Aza-Claisen</i> -Umlagerung.....	14
Schema 8: Zwei mögliche Routen zur Bildung des zwitterionischen Intermediats.....	15
Schema 9: Der <i>Von-Braun</i> -Abbau.....	16
Schema 10: Selektive Enolatbildung.....	17
Schema 11: Stereochemischer Einfluss der Acylierung durch Stickstoffinversion.....	18
Schema 12: Beispiele für die stereochemische Beeinflussung durch das Auxiliar.....	19
Schema 13: Beispiele für die stereochemische Beeinflussung des Allylamins.....	20
Schema 14: Beispiele für doppelte Diastereoselektivität.....	21
Schema 15: Retrosynthese von 6- <i>epi-ent</i> -Virginiae Butanolid A 13.....	23
Schema 16: Konvergenter Synthesepfad für 6- <i>epi-ent</i> -Virginiae Butanolid A 13.....	26
Schema 17: Veresterung und Propargylierung von (<i>S</i>)-Prolin.....	27
Schema 18: Reduktion des Esters zum Alkohol und Schützung.....	28
Schema 19: Synthese des Weinrebamids.....	28
Schema 20: Kupplungsergebnisse der Diplomarbeit.....	29
Schema 21: Nebenreaktion der Kupplung.....	30
Schema 22: Kupplung des Alkyls mit dem Weinrebamid.....	32
Schema 23: Kupplung des Alkyls mit dem Säurechlorid.....	32
Schema 24: Kupplung von Alkenen mit Carbonylkomponenten.....	35
Schema 25: Umprotonierung des Alkyls.....	37
Schema 26: Kupplung des Alkyls mit dem Aldehyd und anschließende Oxidation.....	38
Schema 27: Kupplung von Alkenen mit dem Aldehyd.....	40
Schema 28: Linearer Synthesepfad für 6- <i>epi</i> -Virginiae Butanolid A 42 (<i>rac</i>).....	43
Schema 29: Synthese des Vinylketons.....	44
Schema 30: Nebenreaktion der <i>Grignard</i> -Reaktion.....	44
Schema 31: Reduktion, Schutz und Ozonolyse.....	45
Schema 32: Synthese des Allylamins.....	46
Schema 33: Reaktionsmechanismus der Chlorierung und der Substitution.....	47
Schema 34: Synthese der Carbonsäure.....	48
Schema 35: Synthese des Säurefluorids.....	48
Schema 36: <i>Aza-Claisen</i> -Umlagerung.....	49

Schema 37: Verschiedene Reduktionswege tertiärer Amide.....	50
Schema 38: Herstellung von LAB und LPB.....	51
Schema 39: Reduktion des Amids.....	51
Schema 40: Verseifung des Amids.....	53
Schema 41: Iodlactonisierung und Ringöffnung.....	53
Schema 42: Mechanismus der Iodlactonisierung.....	54
Schema 43: Veresterung und Reduktion.....	56
Schema 44: Ringschluss durch Ozonolyse und anschließende Oxidation.....	57
Schema 45: Ringschluss durch Iodzyklisierung.....	59
Schema 46: Ergebnisse der konvergenten Syntheseroute.....	61
Schema 47: Ergebnisse der linearen Syntheseroute.....	63
Schema 48: Ergebnisse der linearen Syntheseroute und Ausblick.....	65
Schema 49: Mögliche Herstellung von enantiomerenreinem Virginia Butanolid A.....	66

7. Abbildungsverzeichnis

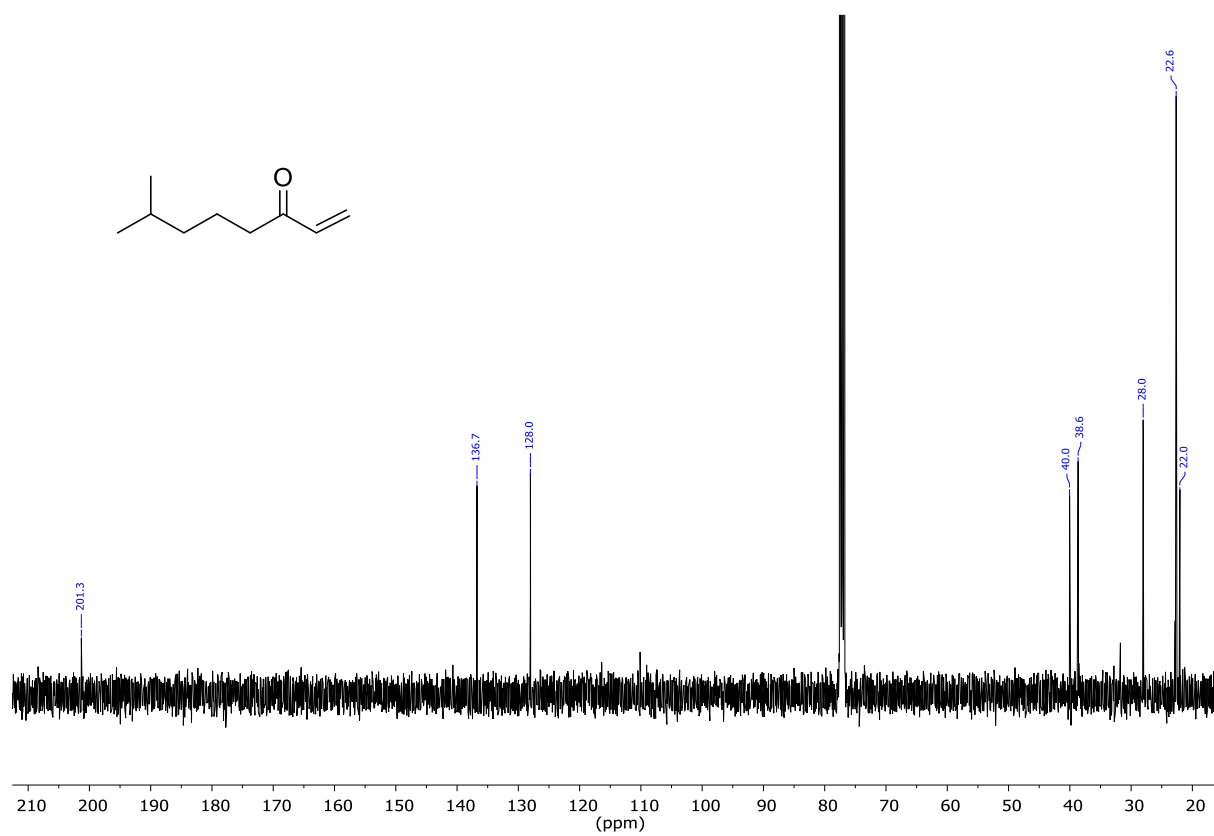
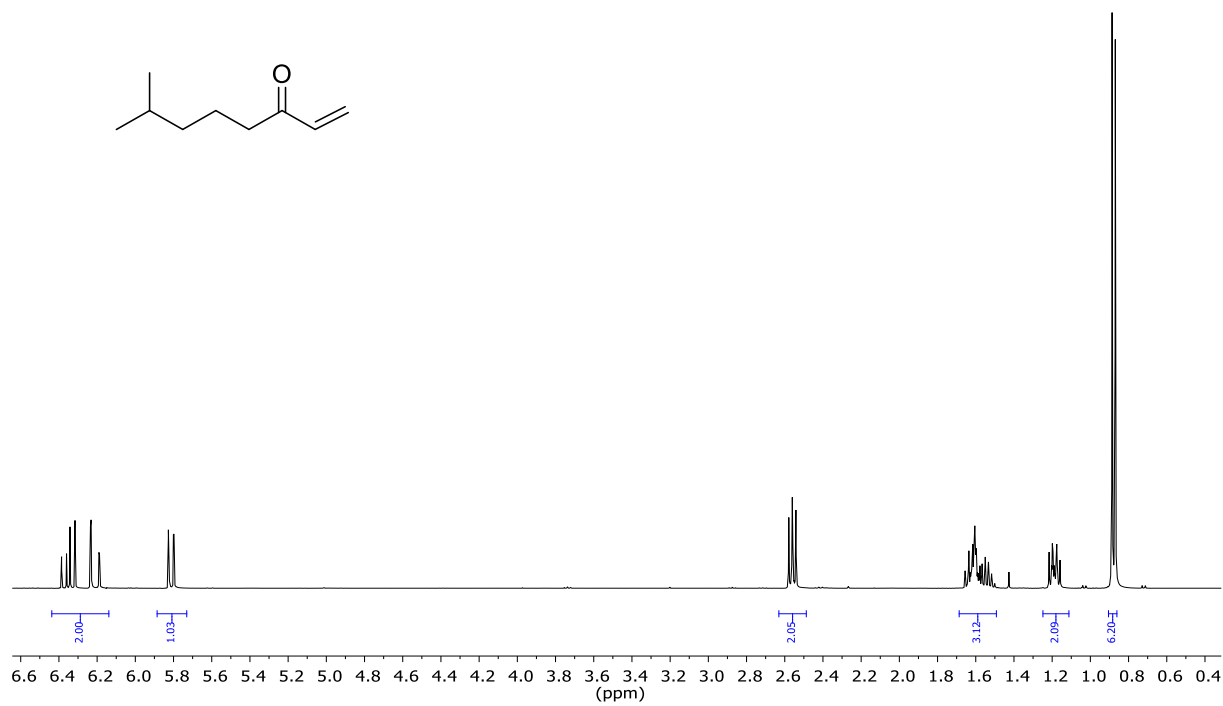
Abbildung 1: <i>Streptomyces virginiae</i>	2
Abbildung 2: Virginiamycine.	3
Abbildung 3: A-Faktor aus <i>S. griseus</i>	4
Abbildung 4: γ -Butyrolactone des IM-2 Typs.....	4
Abbildung 5: Virginiae Butanolide A–E aus <i>S. virginiae</i>	5
Abbildung 6: Stereoisomere von Virginiae Butanolid A.....	22
Abbildung 7: Chelatisierung des Allylamins (M = Metall).	37
Abbildung 8: NOE-Kontakte der Enantiomerenpaare.	55

8. Tabellenverzeichnis

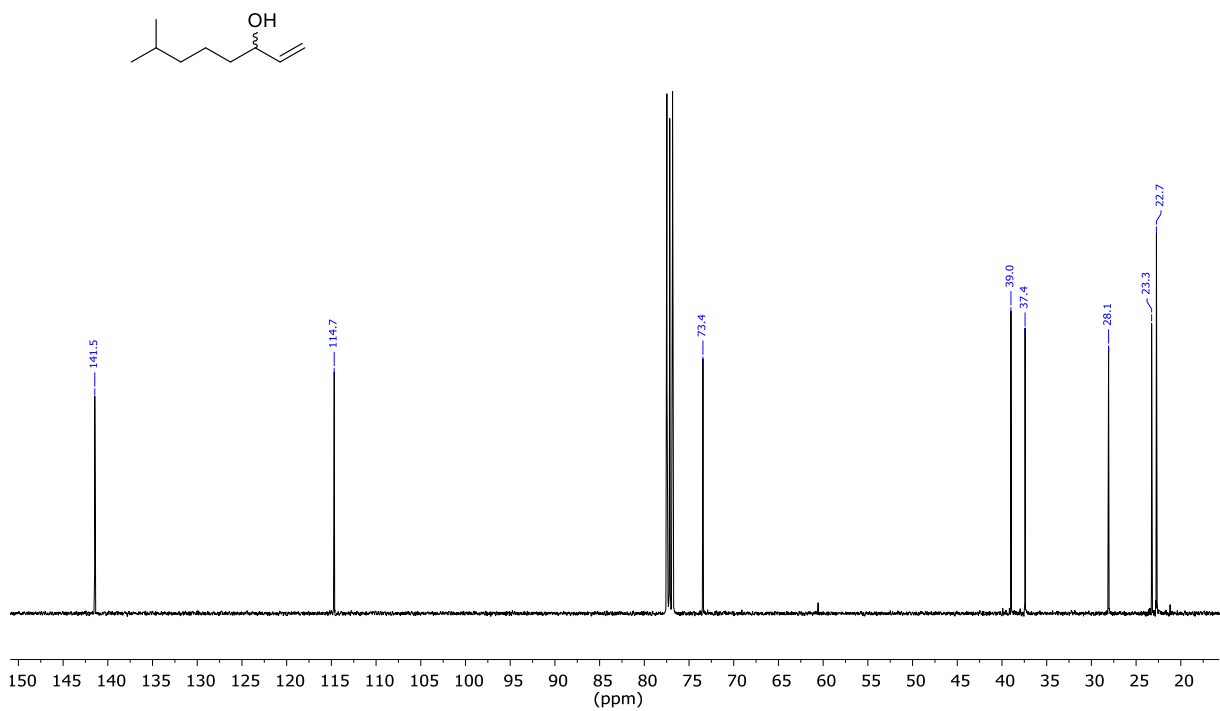
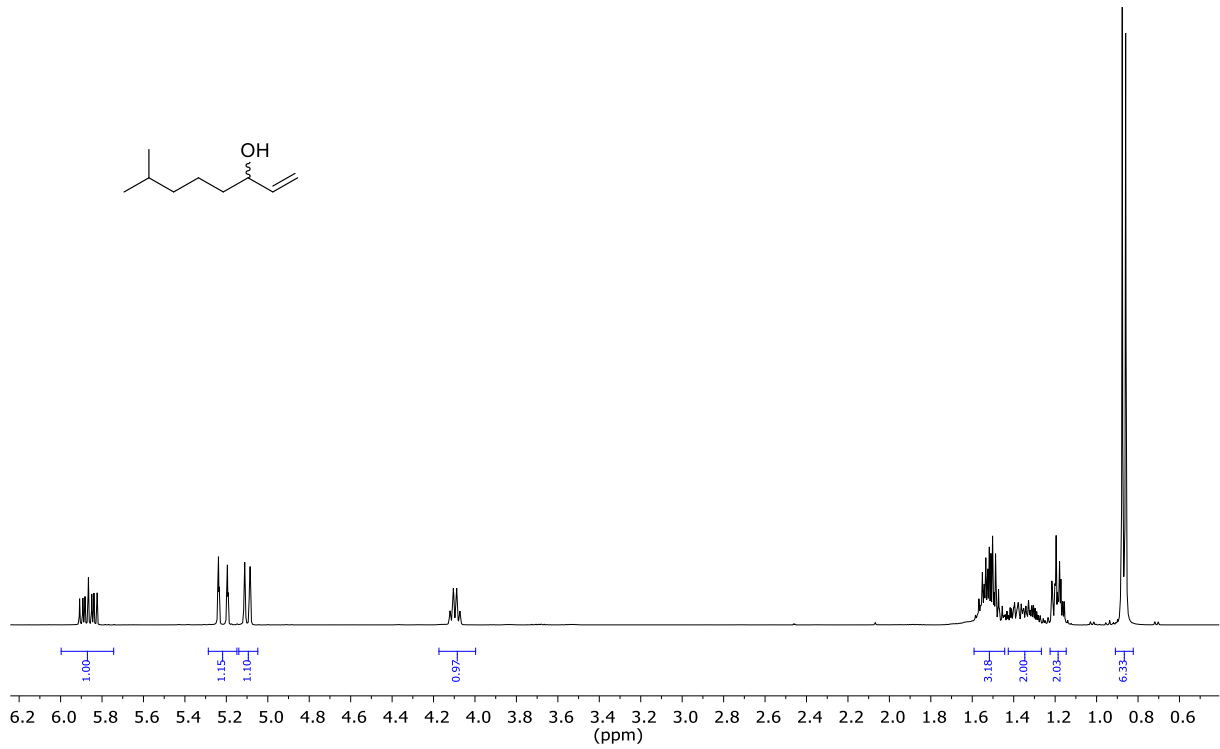
Tabelle 1: Versuchsreihe der Kupplung des Weinrebamids an das Alkin.....	31
Tabelle 2: Versuchsreihe der Kupplung des Säurechlorids an das Alkin.	33
Tabelle 3: Versuchsreihe der Kupplung nach <i>Sonogashira-Hagihara</i>	34
Tabelle 4: Versuchsreihe der Kupplung des Weinrebamids/Säurechlorids an ein Alken.....	36
Tabelle 5: Versuchsreihe der Kupplung des Aldehyds an das Alkin.....	39
Tabelle 6: Versuchsreihe der Kupplung des Aldehyds an ein Alken.	41
Tabelle 7: Versuchsreihe der Amidreduktion.....	52
Tabelle 8: Versuchsreihe der Ozonolyse.....	58
Tabelle 9: Versuchsreihe der Eliminierung.....	60

9. Spektrenanhang

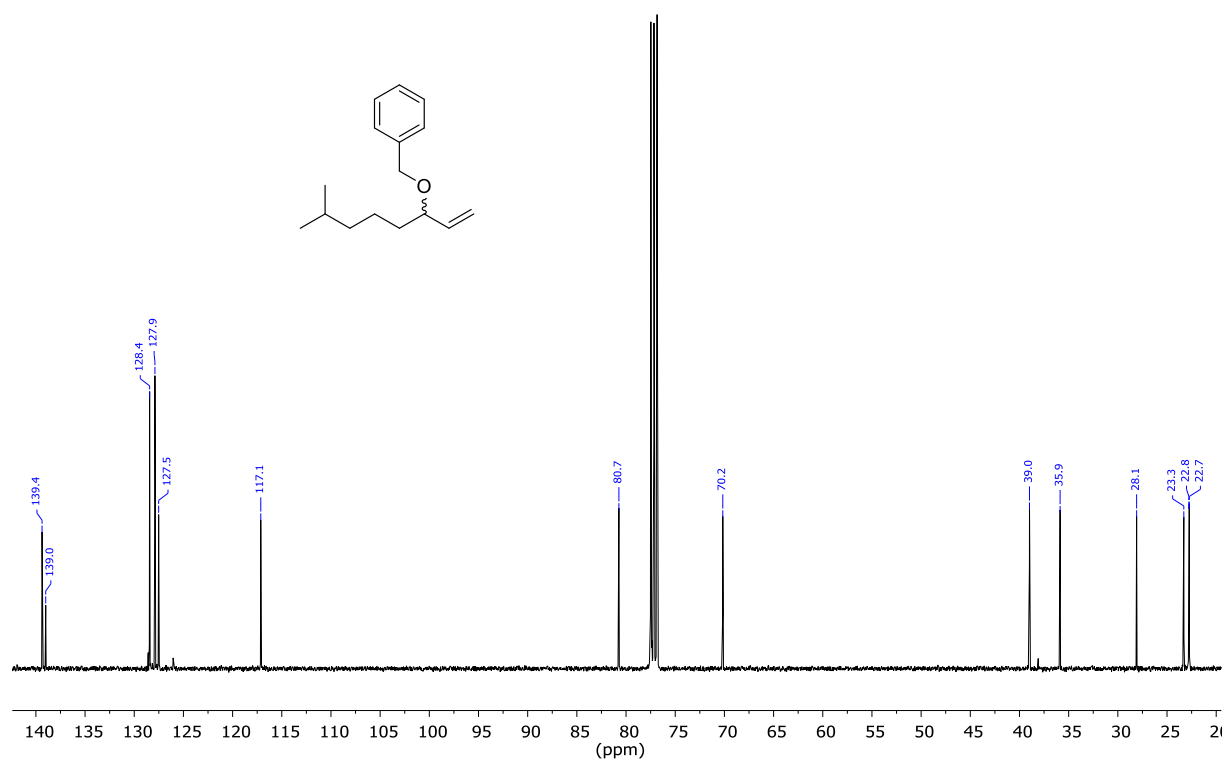
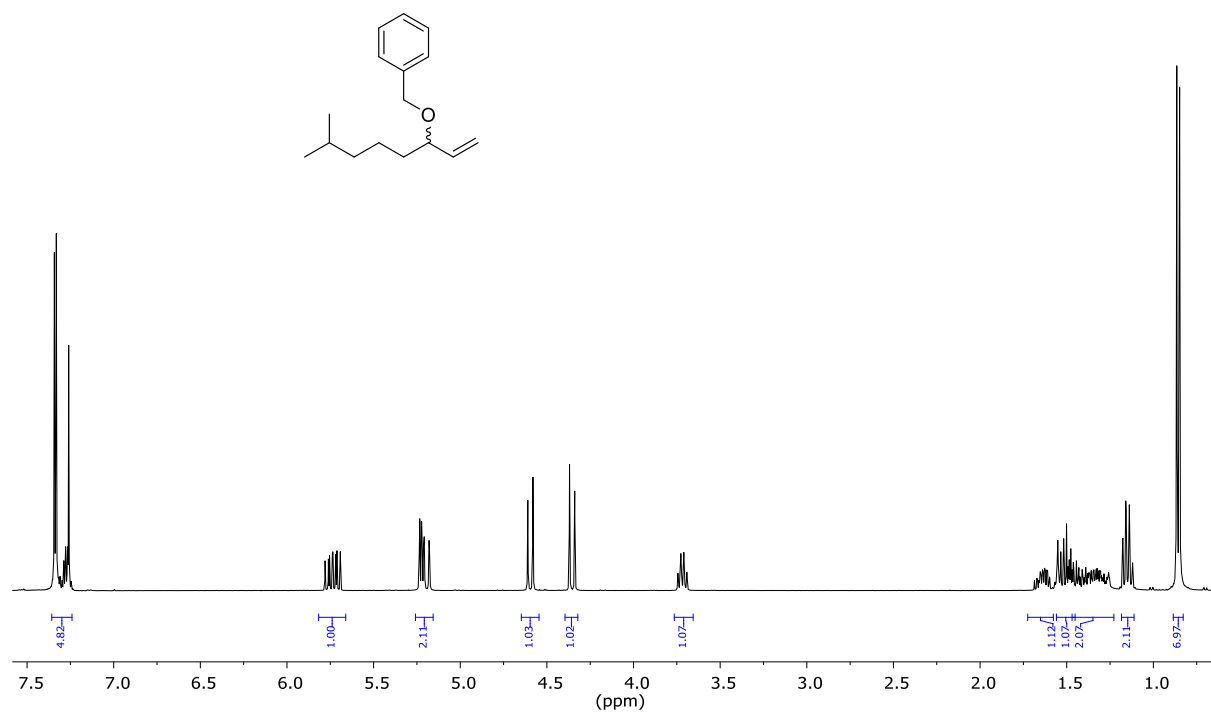
43: 7-Methyl-1-octen-3-on



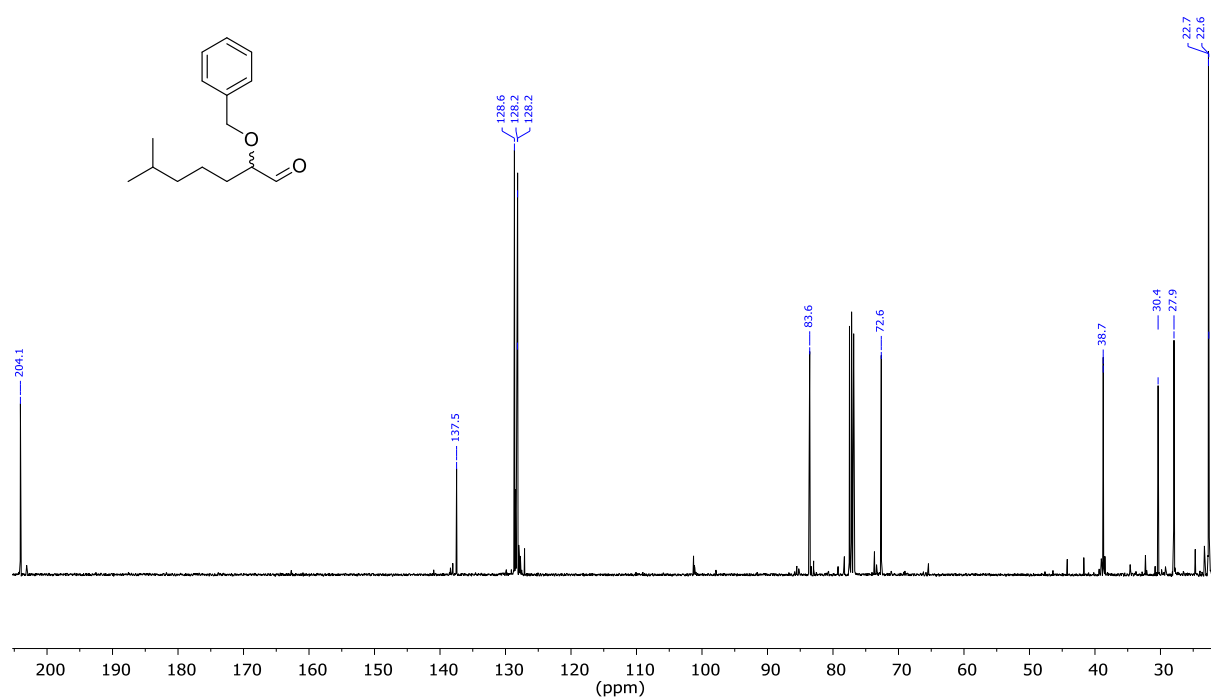
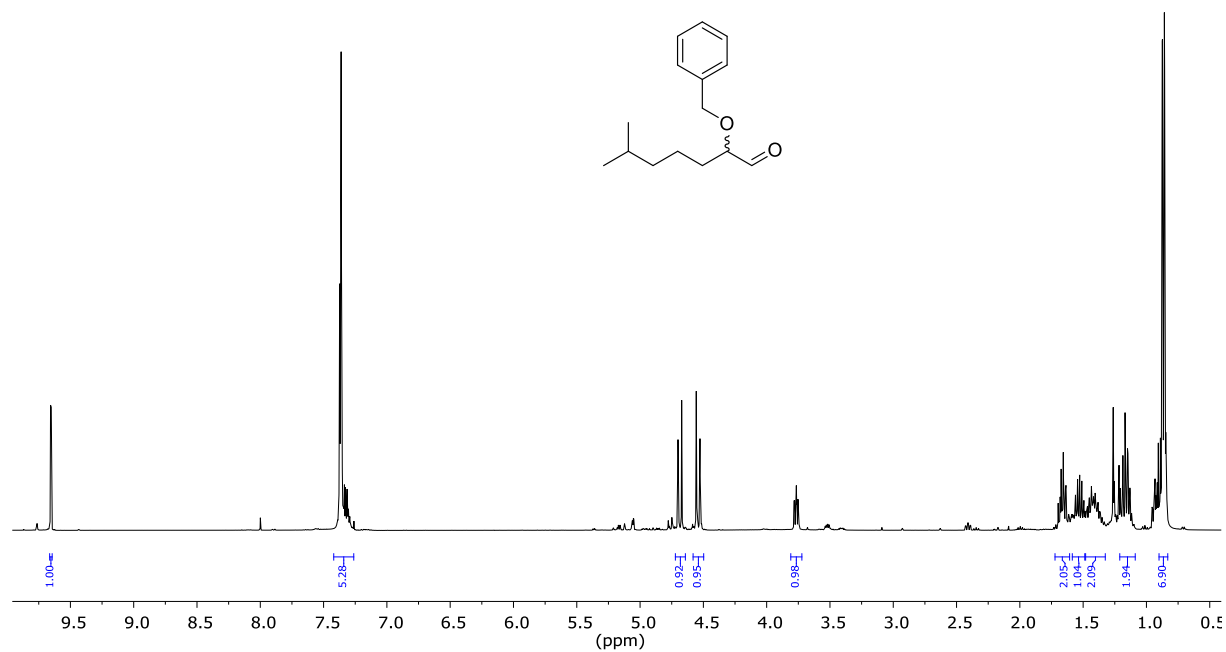
6: 7-Methyl-1-octen-3-ol



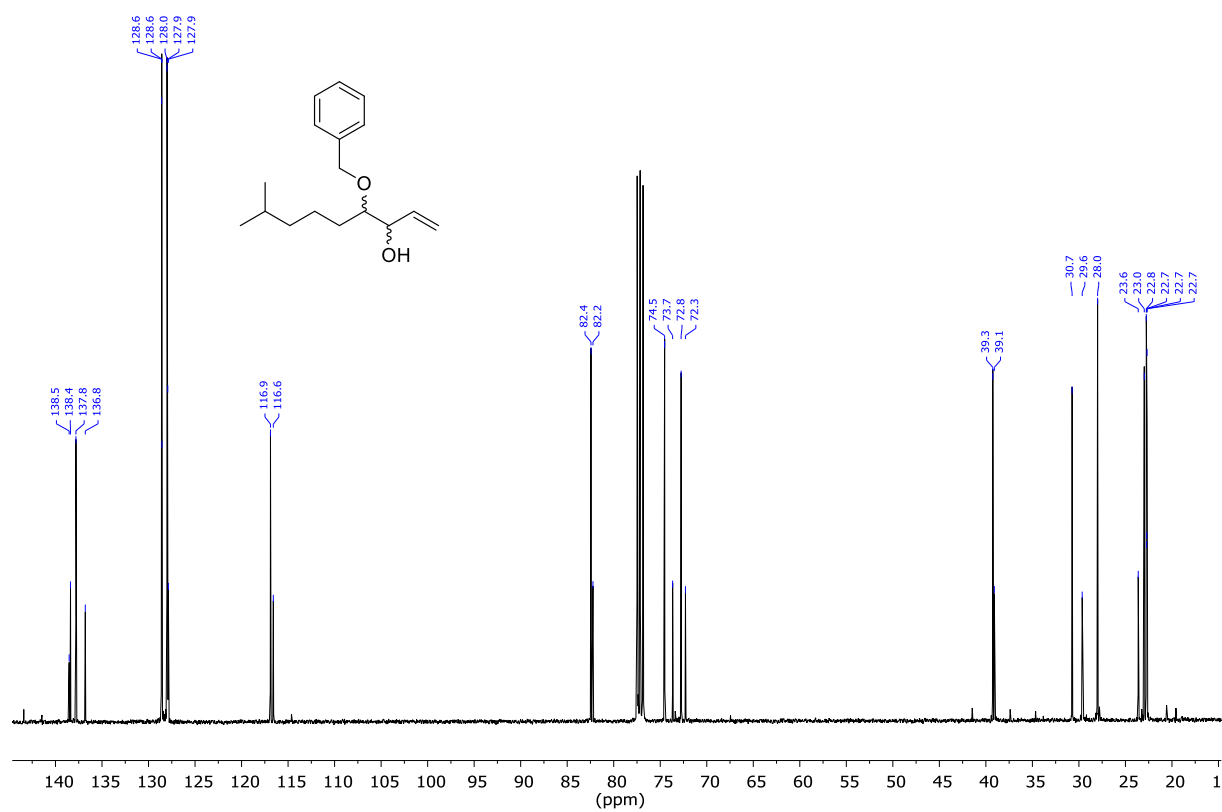
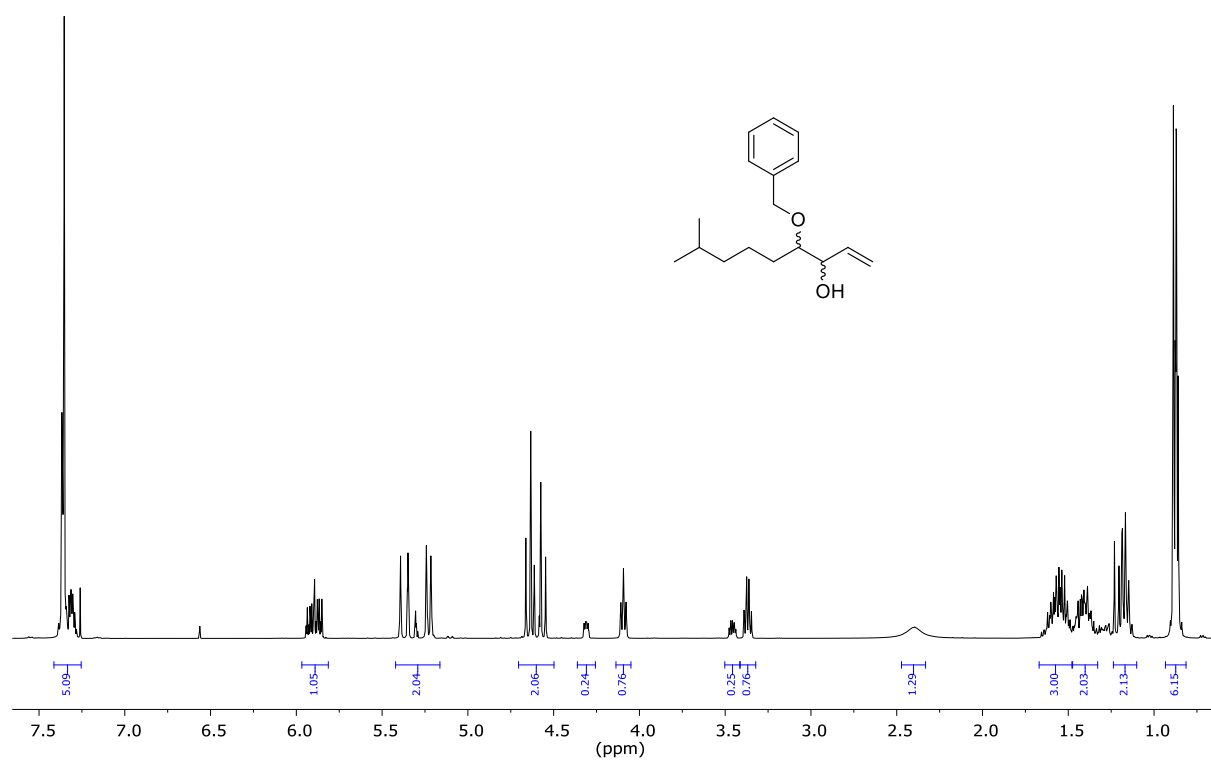
47: 3-Benzyloxy-7-methyl-1-octen



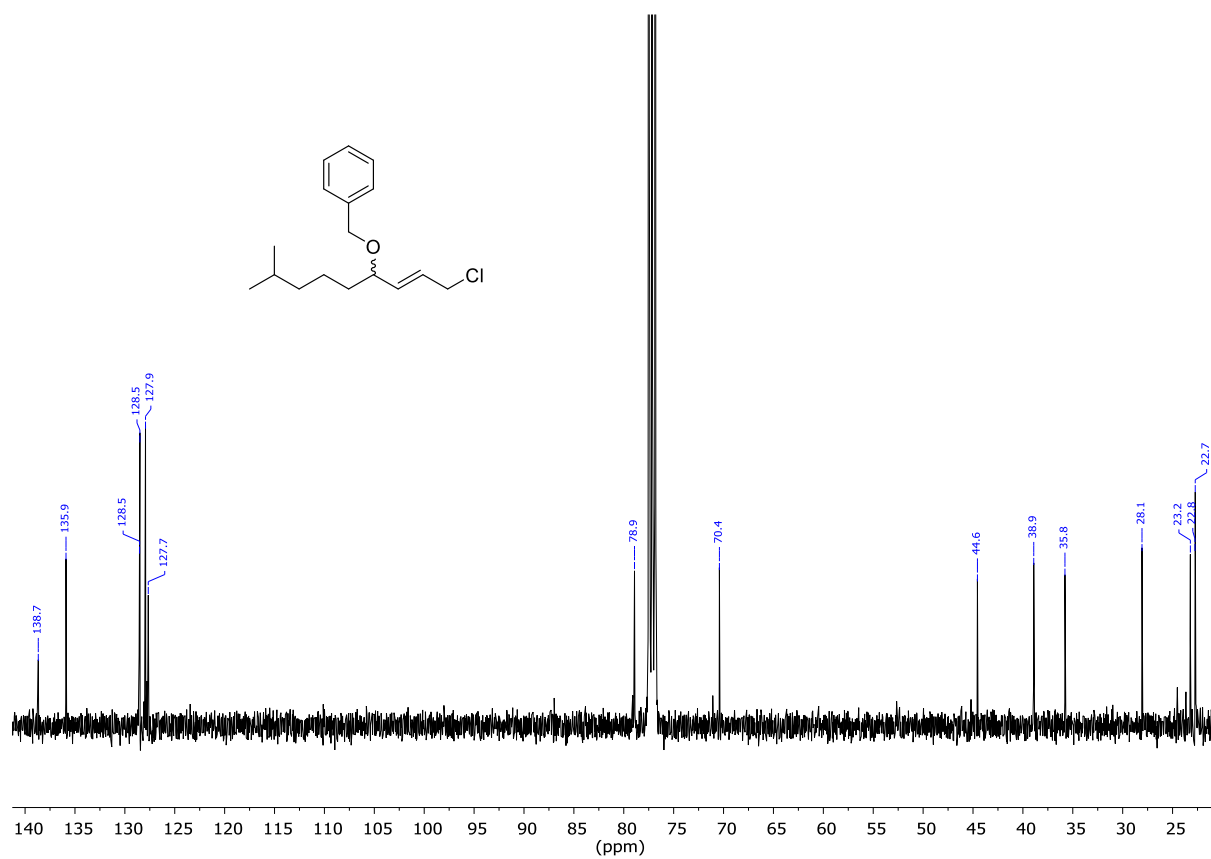
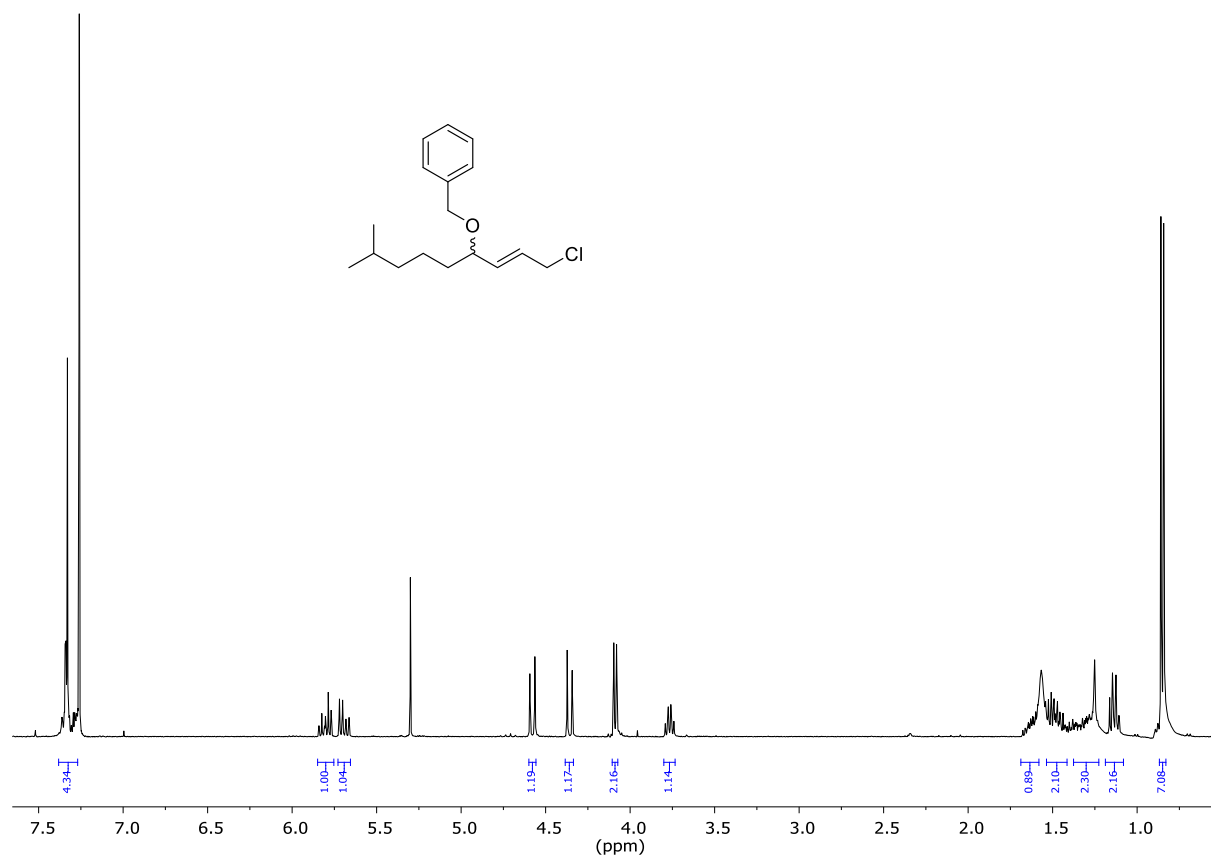
48: 2-Benzyloxy-6-methyl-1-heptanal



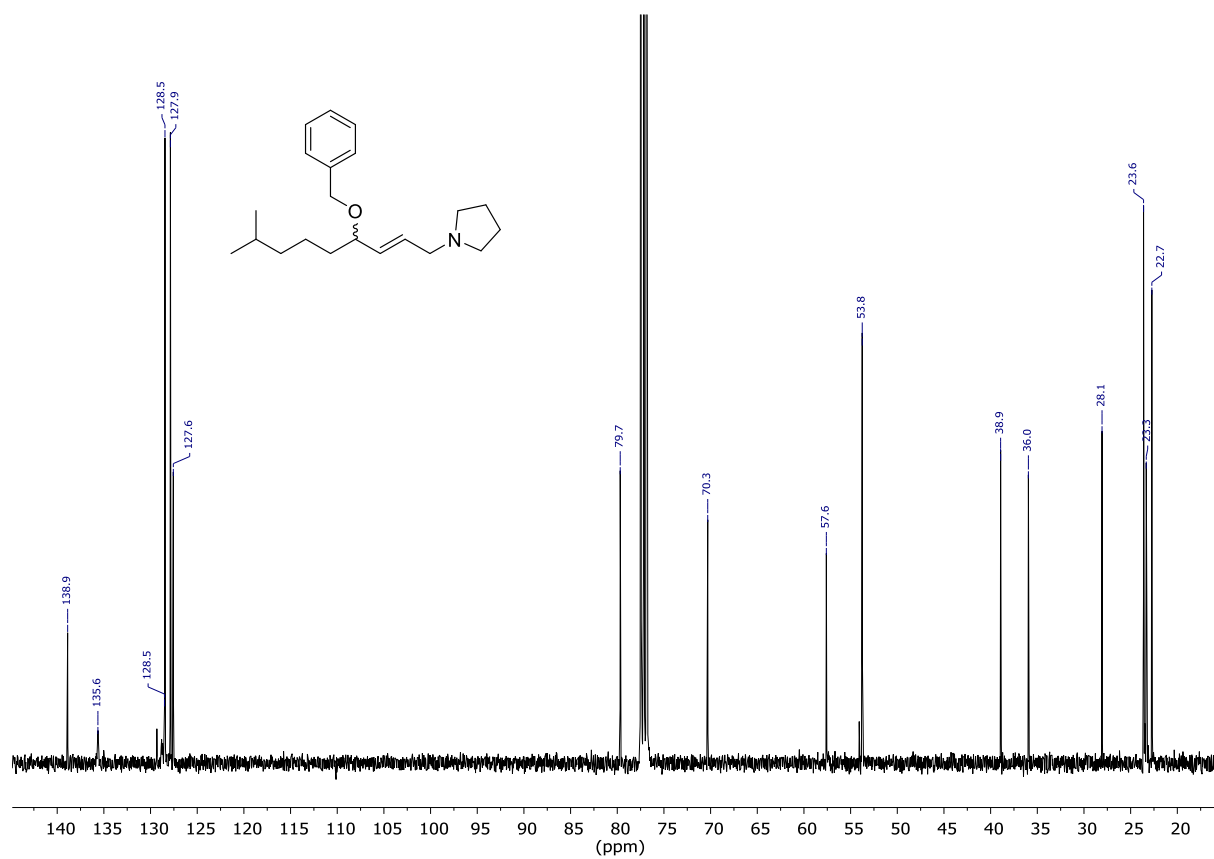
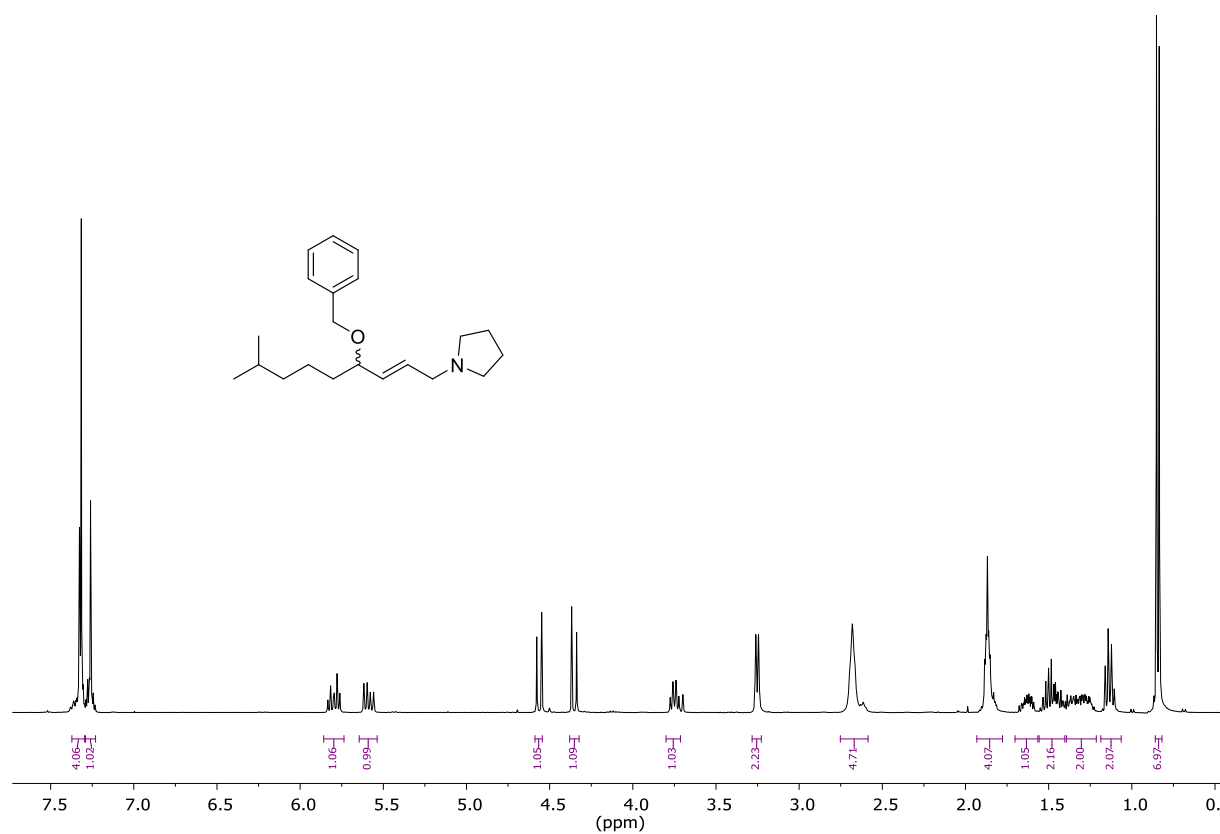
49: 4-Benzyloxy-8-methyl-1-nonen-3-ol

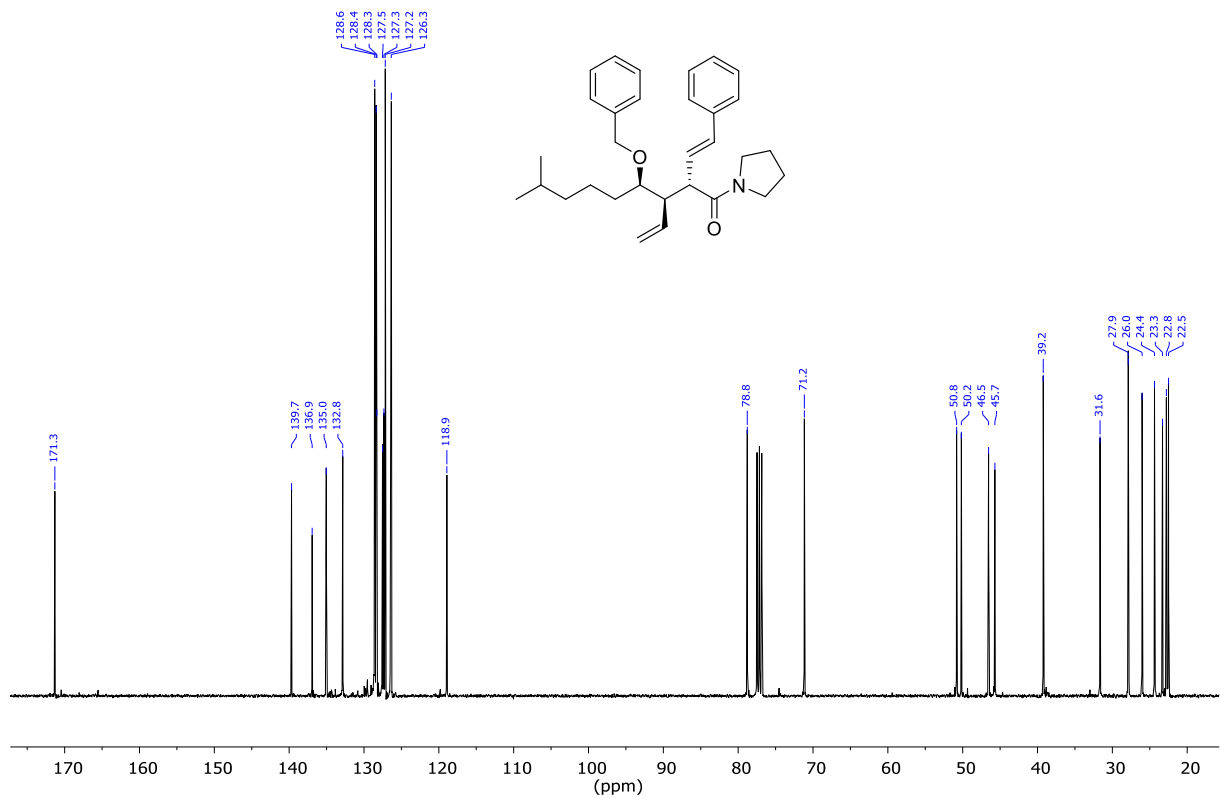
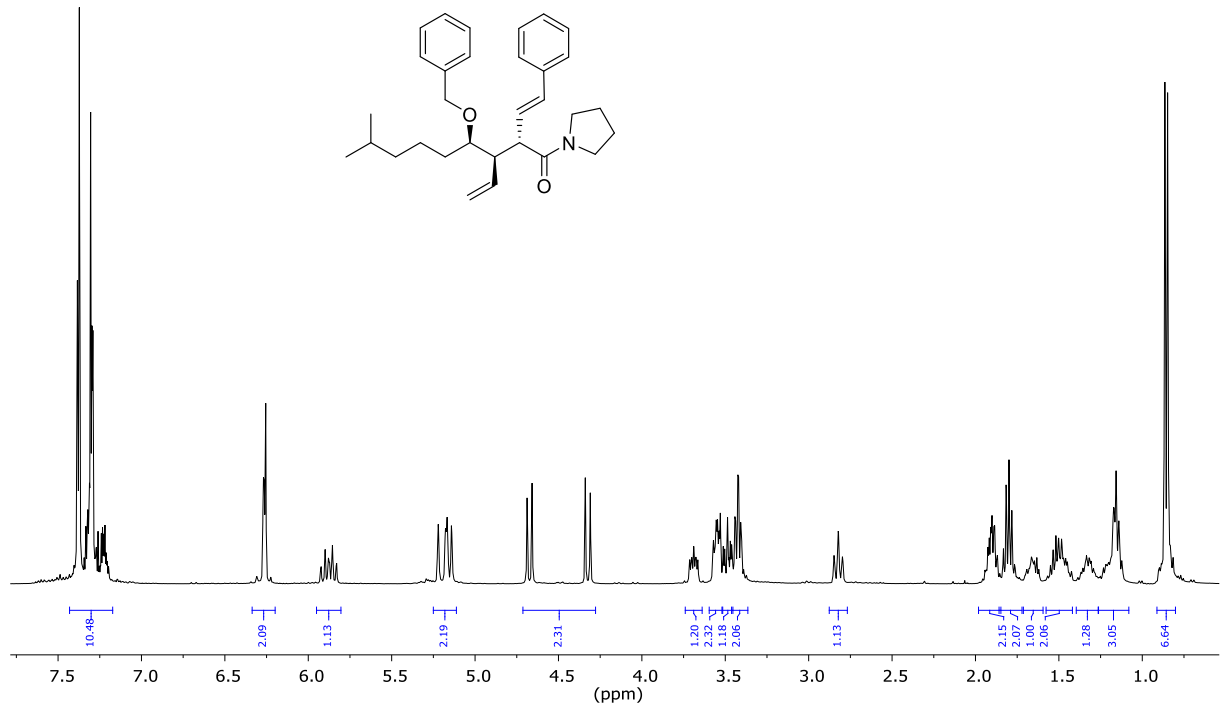


50: (E)-4-Benzoyloxy-1-chloro-8-methyl-2-nonen

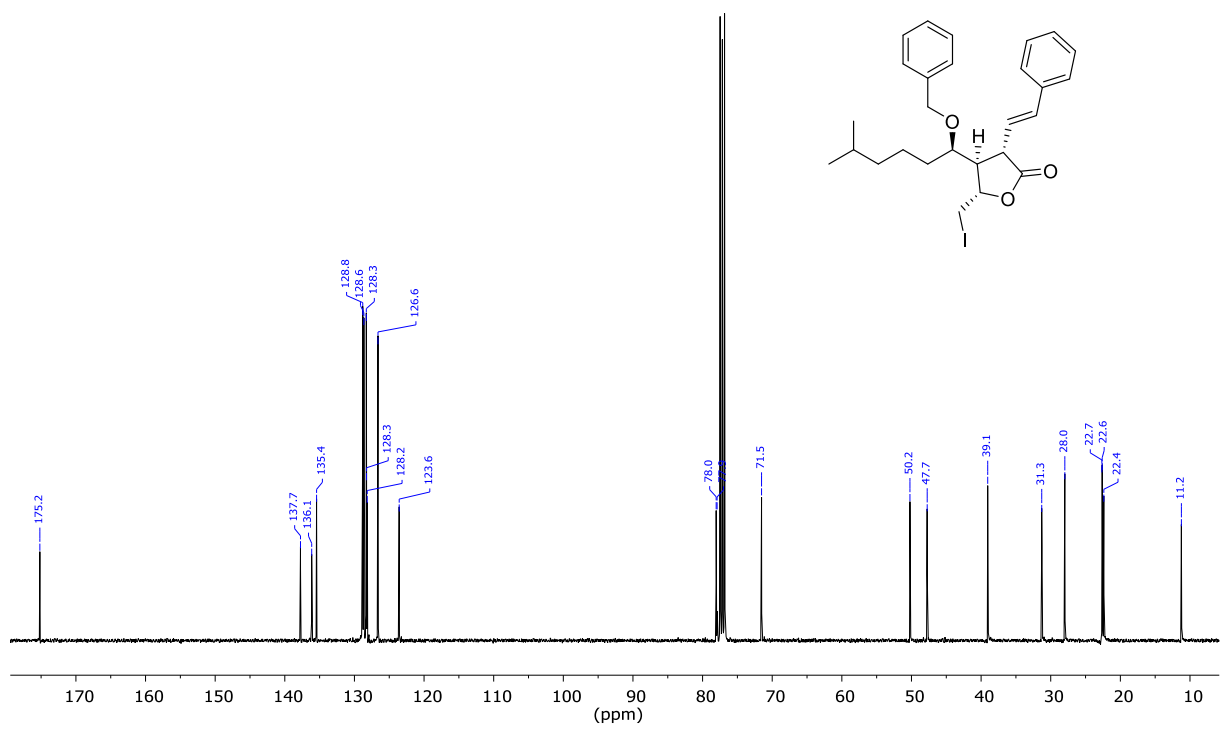
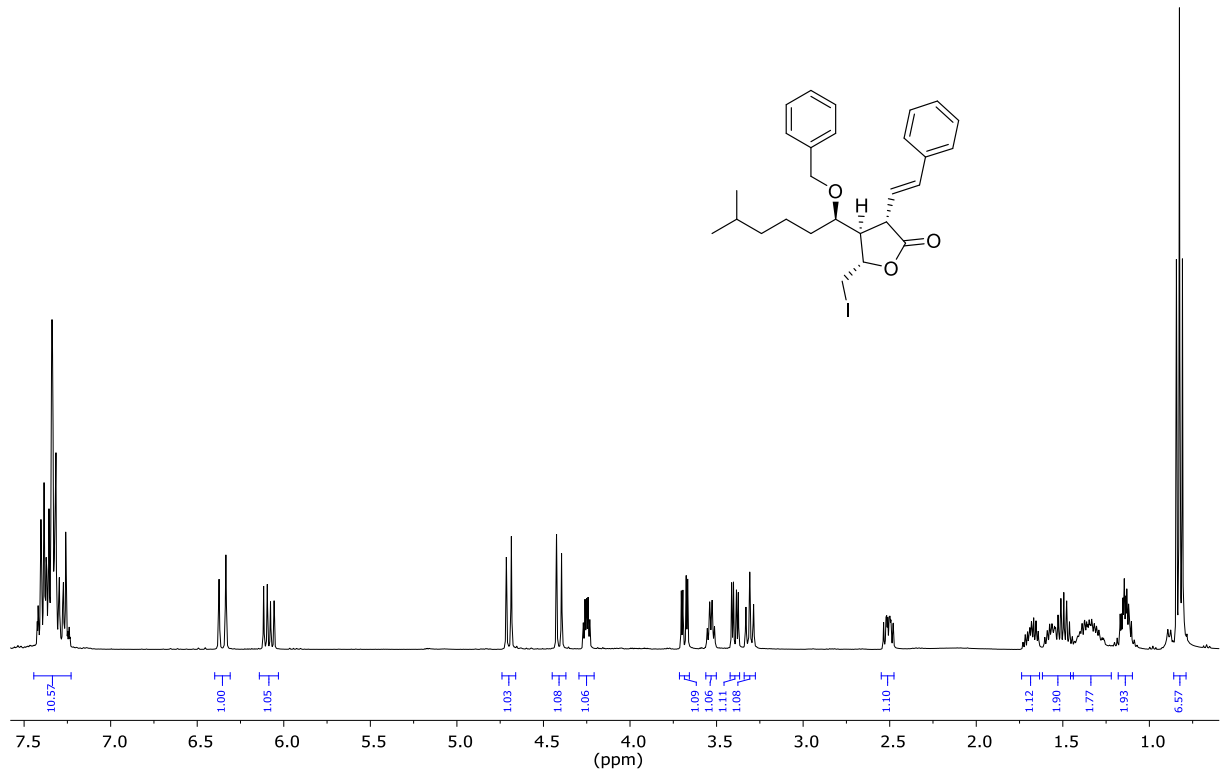


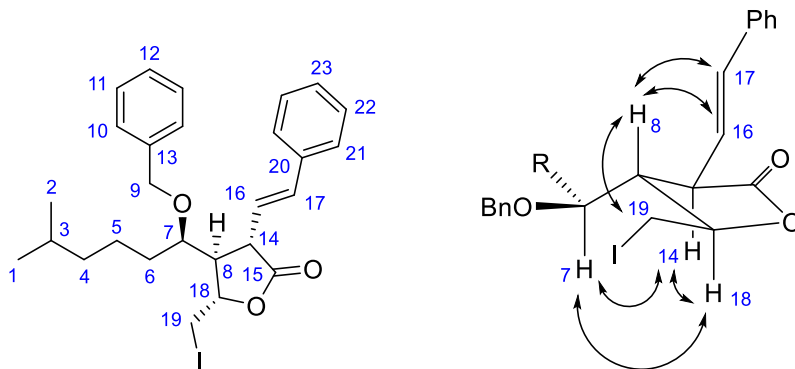
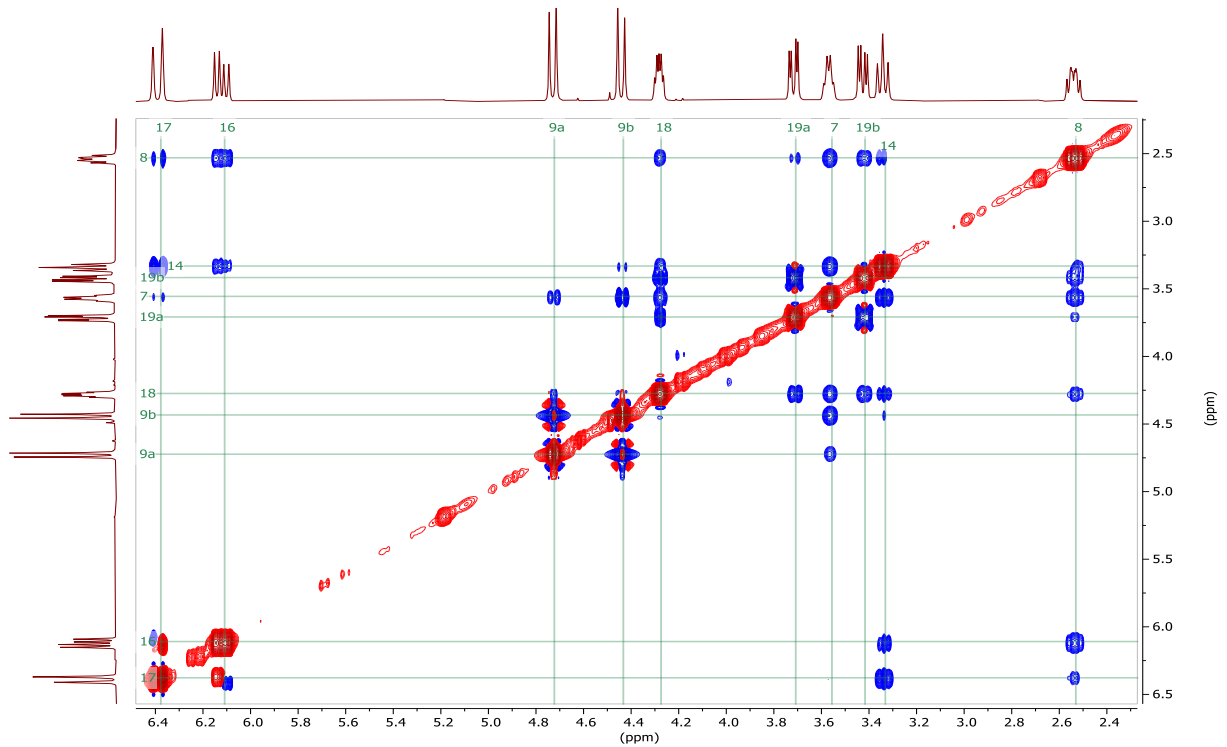
51: (E)-4-Benzyloxy-8-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-2-nonen



58 (rac): (E)-4-Benzyloxy-8-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-2-(2-phenylethenyl)-3-ethenyl-nonan-1-on

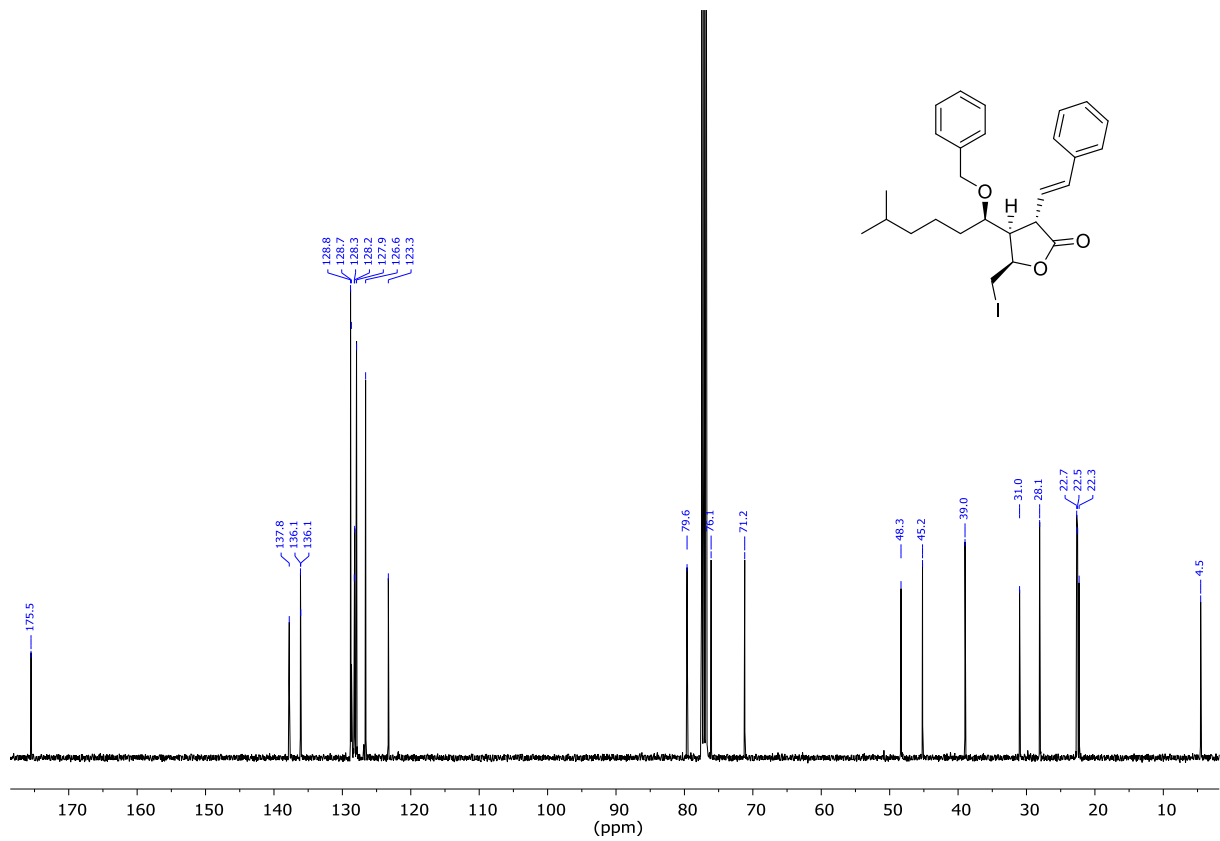
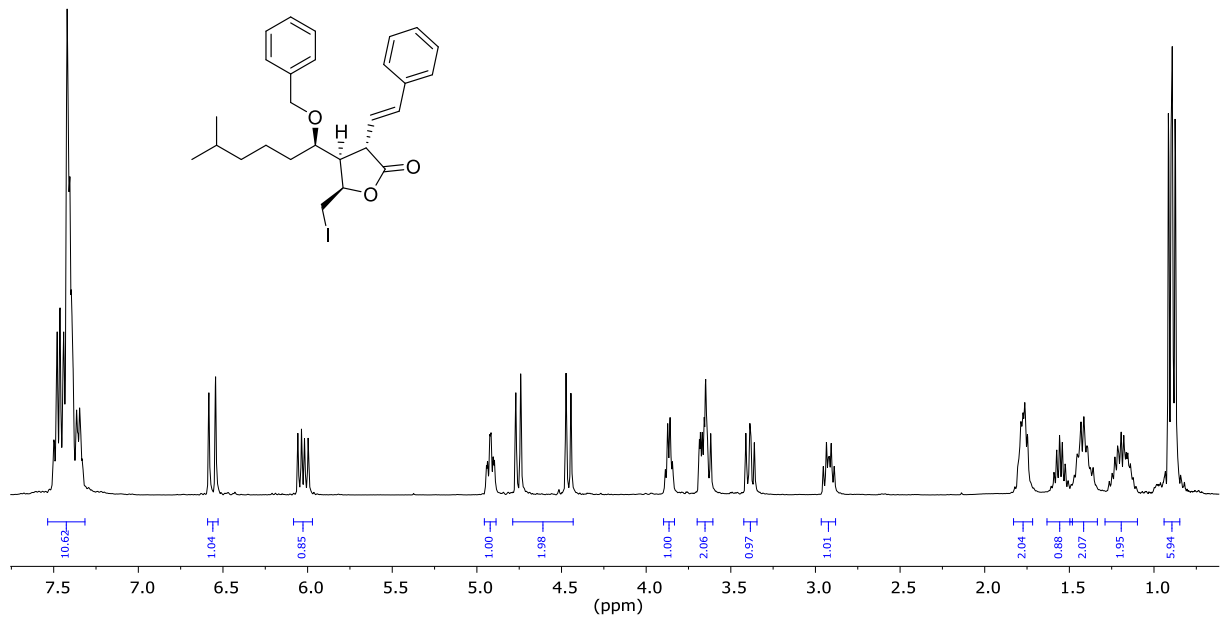
62 A (rac): (E)-4-((1-Benzyloxy)-5-methylhexyl)-5-iodomethyl-3-(2-phenylethenyl)- γ -butyrolacton

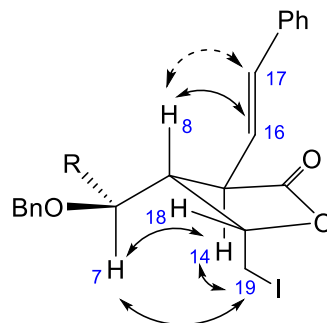
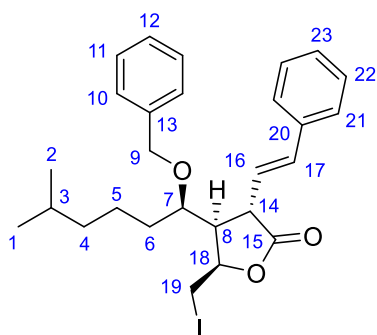
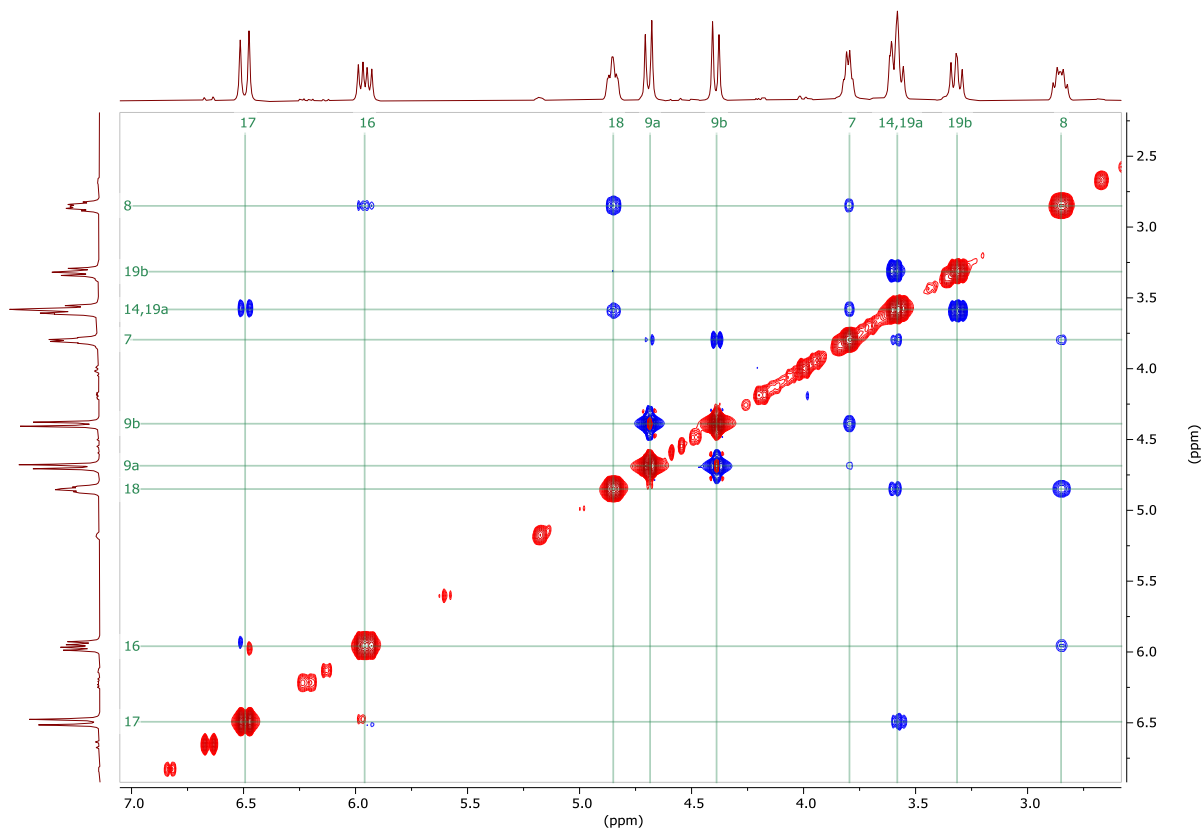




H	17	16	18	19a	7	19b	14	8
17		³ J					⁴ J	NOE
16	³ J						³ J	NOE
18				³ J	NOE	³ J	NOE	³ J
19a			³ J					NOE
7			NOE				NOE	³ J
19b			³ J					NOE
14	⁴ J	³ J	NOE		NOE			³ J
8	NOE	NOE	³ J	NOE	³ J	NOE	³ J	

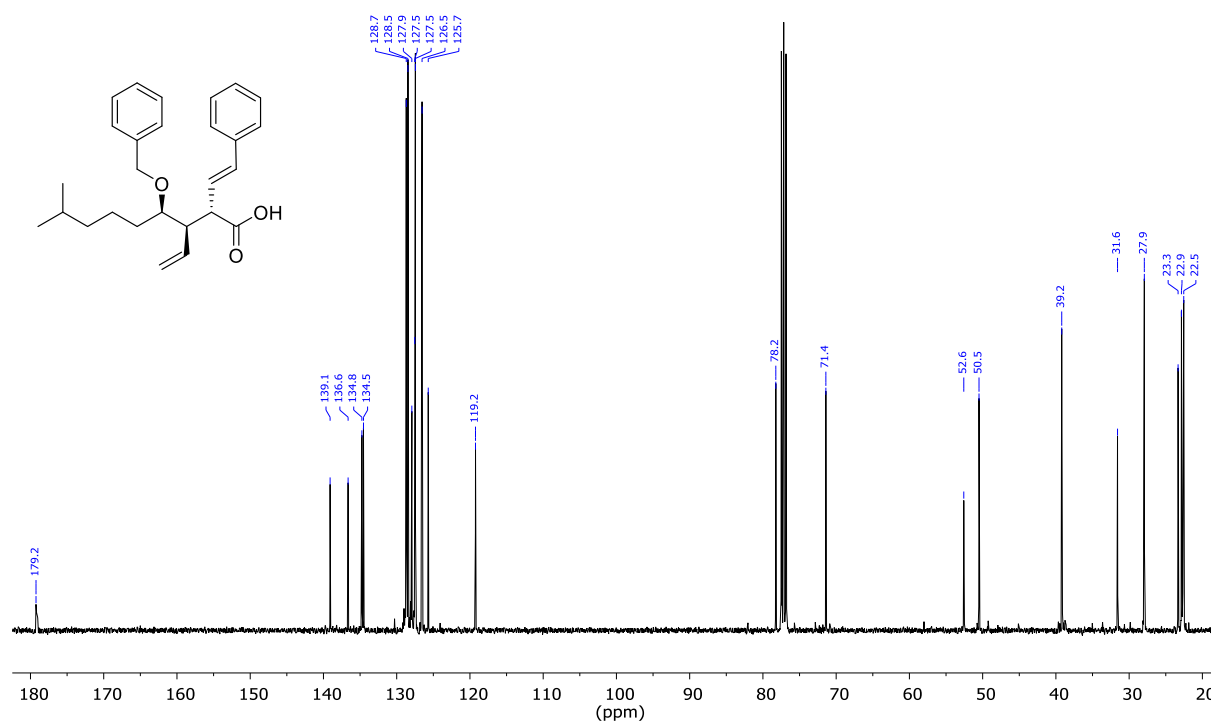
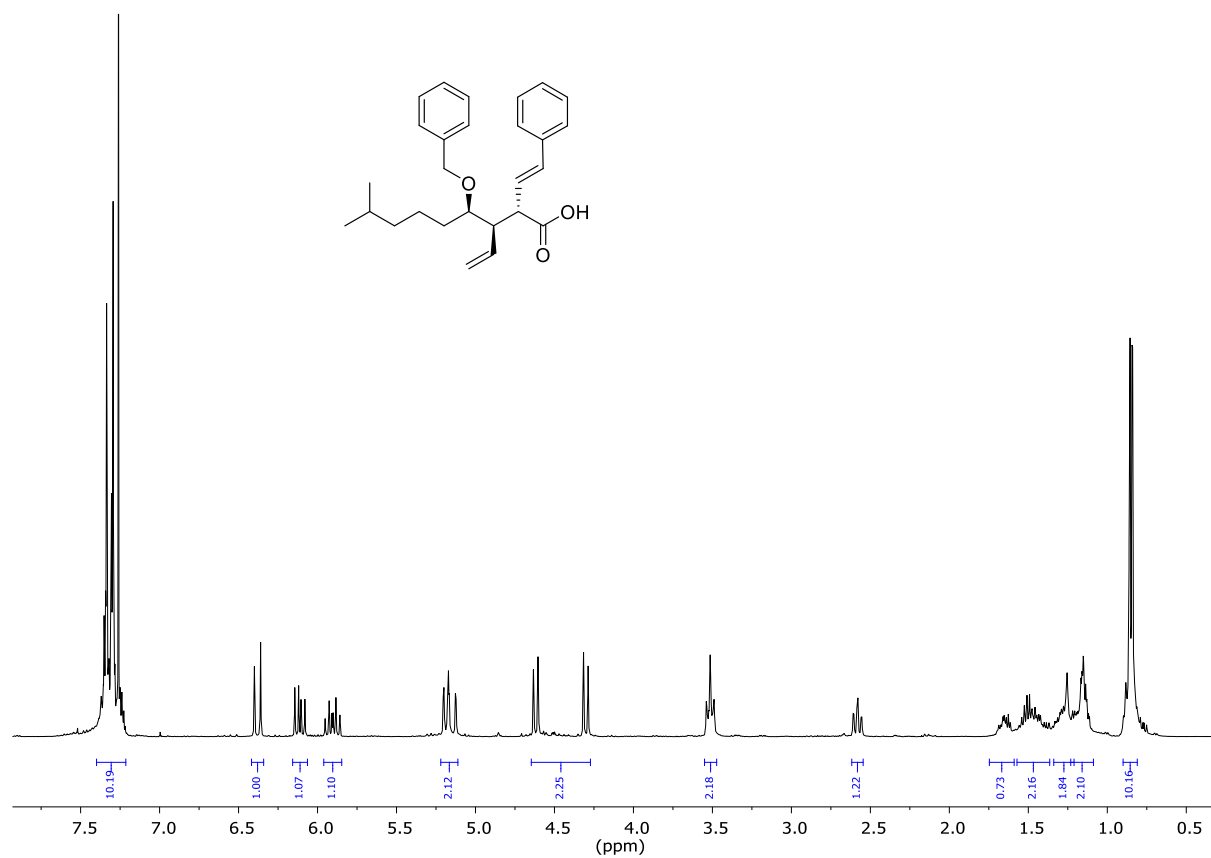
62 B (rac): (E)-4-((1-Benzyloxy)-5-methylhexyl)-5-iodomethyl-3-(2-phenylethenyl)- γ -butyrolacton



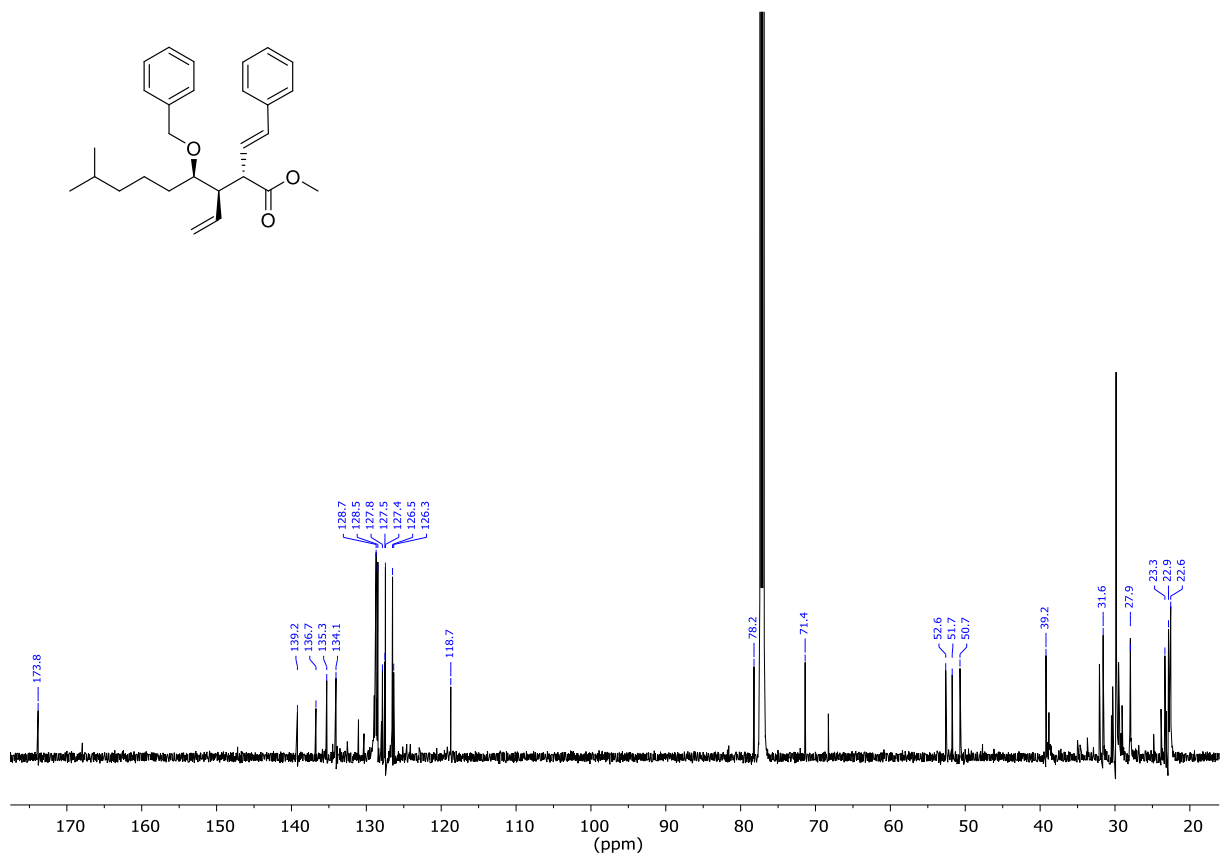
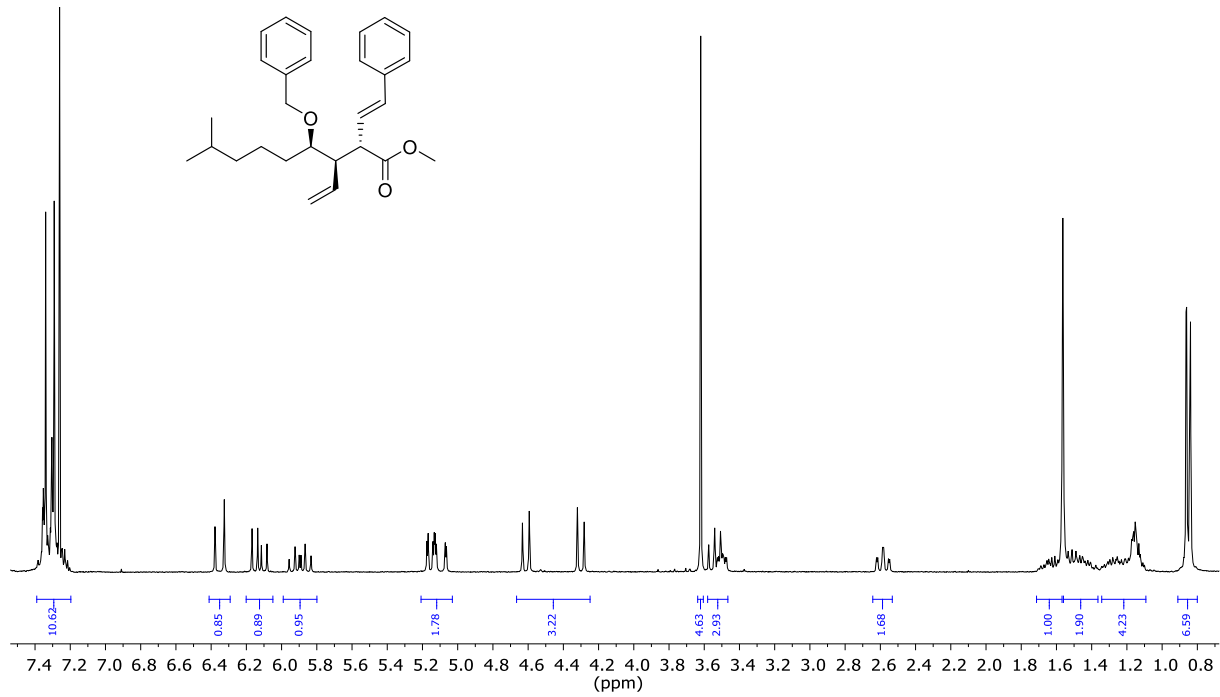


H	17	16	18	19a	7	19b	14	8
17		³ J					⁴ J	
16	³ J							NOE
18				³ J				³ J
19a			³ J		NOE		NOE	
7				NOE		NOE	NOE	³ J
19b					NOE		NOE	
14	⁴ J			NOE	NOE	NOE		
8		NOE	³ J	³ J	³ J			

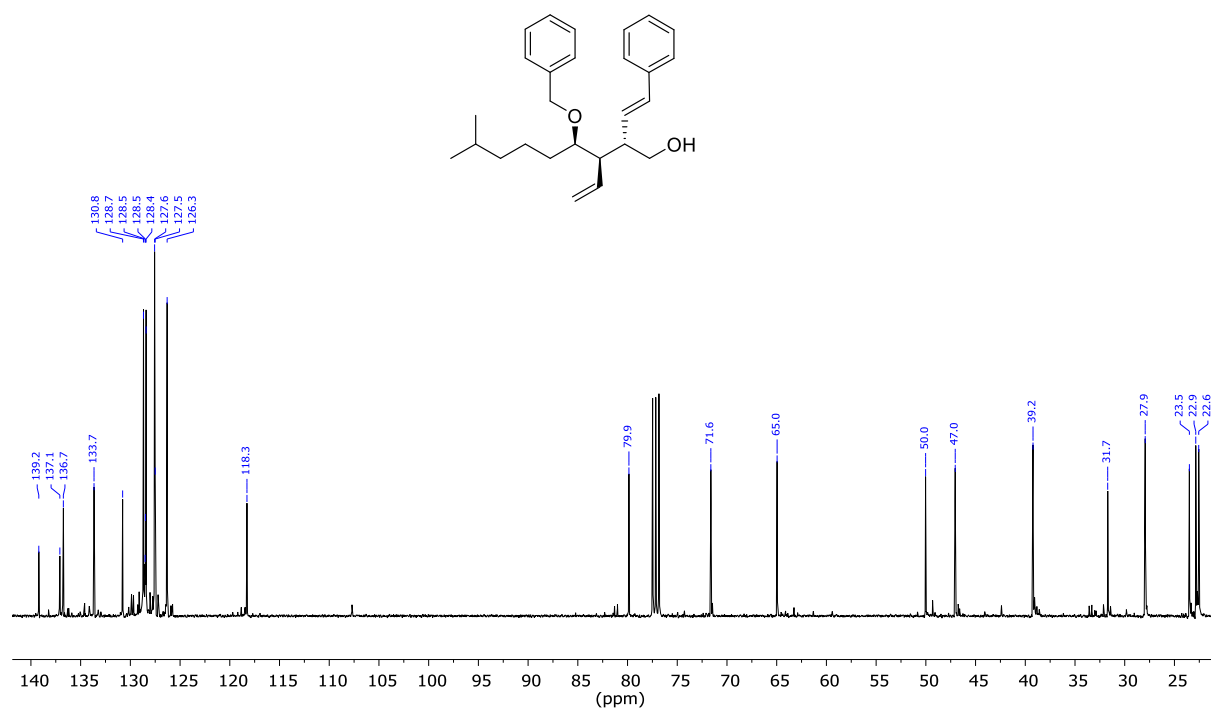
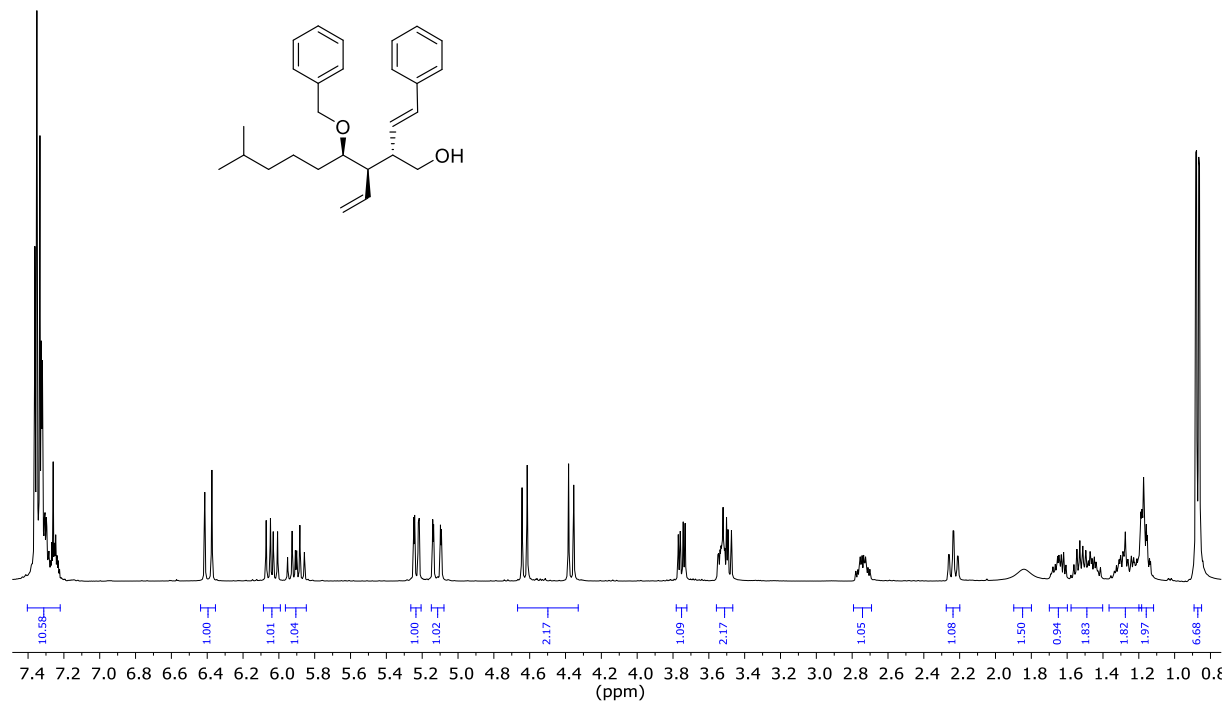
60 (rac): (E)-4-Benzyloxy-8-methyl-2-(2-phenylethenyl)-3-ethenyl-nonansäure



63 (rac): (E)-4-Benzyloxy-8-methyl-2-(2-phenylethenyl)-3-ethenyl-nonansäuremethylester



59 (rac): (E)-4-Benzyloxy-8-methyl-2-(2-phenylethenyl)-3-ethenyl-nonan-1-ol



73 (rac): **(*E*)-3-((1-Benzyloxy)-5-methylhexyl)-2-iodmethyl-4-(2-phenylethyl)-tetrahydrofuran**

