

Aufbau und Kupplung von Schlüsselintermediaten zur enantioselektiven Steroidsynthese



Dissertation
zur Erlangung des Grades

“Doktor der Naturwissenschaften”

am Fachbereich Chemie und Pharmazie der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
vorgelegt von

Alice Härter
geboren in Simmern

Mainz 2006

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2003 bis Dezember 2006
an der Johannes-Gutenberg-Universität
unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. U. Nubbemeyer angefertigt.

für Frank

Es gibt keine einfachen Lösungen für sehr komplizierte Probleme. Man muss den Faden
geduldig entwirren, damit er nicht reisst.

von Michael Gorbatschow

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeiner Teil	1
1.1	Einleitung	1
1.2	Steroide	3
1.2.1	Allgemeines zu Steroiden	3
1.2.2	Biosynthese der Steroide	7
1.2.3	Partial-und Totalsynthesen von Steroiden	9
1.2.4	C/D- <i>cis</i> -verknüpfte Steroide im Speziellen	12
1.2.5	Überlegungen zur Totalsynthese von C/D- <i>cis</i> -verknüpften Steroiden mit der auxiliar kontrollierten Aza-Claisen-Umlagerung als Schlüsselreaktion	17
1.3	Claisen-Umlagerung	18
1.3.1	Die "klassische" Claisen-Umlagerung	18
1.3.2	Die Stereoselektivität der Claisen-Umlagerung	19
1.3.3	Die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung	20
1.3.4	Auxiliar kontrollierte Aza-Claisen Umlagerungen	22
1.4	Retrosynthese von C/D- <i>cis</i> Östradiol	27
1.5	Zusammenstellung bisheriger Ergebnisse	28
1.6	Aufgabenstellung	32
2	Spezieller Teil	33
2.1	Synthese des Allylamins	33
2.1.1	Syntheseplanung	33
2.1.2	Synthese des Allylalkohols 4	34
2.1.3	Verknüpfung zum Allylamin	37
2.1.4	Variationen des Auxiliars am Allylamin	39
2.2	Synthesen der Carbonsäuren	41
2.2.1	Syntheseplanung	41
2.2.2	Synthese der Carbonsäure 19	43
2.2.3	Synthese der Carbonsäure 26	47
2.2.4	Synthese des Carboxylats 42	49
2.2.4.1	Syntheseversuche zum 4-Oxocarbonsäureester 39	49
2.2.4.2	Synthese des 4-Oxocarbonsäureesters 39	55
2.2.4.3	Synthese des Enolethers 40	57
2.3	Synthese der Säurefluoride	62

2.3.1	Verbesserte Synthese des Cyanurfluorids	62
2.3.2	Synthese der Säurefluoride 20 , 46 und 47	64
2.4	Aza-Claisen-Umlagerung	67
2.4.1	Aza-Claisen-Umlagerung zu 48 und dessen Strukturaufklärung	69
2.4.2	Aza-Claisen-Umlagerung zu 49 und dessen Strukturaufklärung	72
2.4.3	Aza-Claisen-Umlagerung zu 50	75
2.4.4	Aza-Claisen-Umlagerung zu 51	76
2.5	Selektive Hydrierung der Styryl-Doppelbindung	78
2.6	Enoletherspaltung von 51	82
3	Zusammenfassung und Ausblick	89
4	Experimenteller Teil	95
4.1	Allgemeines und Messgeräte	95
4.2	Synthesevorschriften	99
4.2.1	Synthese des Allylamins 7	99
4.2.1.1	Synthese von 4-(<i>t</i> -Butyl-diphenylsilyloxy)-butan-1-ol (2)	99
4.2.1.2	Synthese von 4-(<i>t</i> -Butyl-diphenylsilyloxy)-butan-1-al (3)	100
4.2.1.3	Synthese von 6-(<i>t</i> -Butyl-diphenyl-silyloxy)-2-methyl-hex-1-en-3-ol (4)	101
4.2.1.4	Synthese von 4(R)-Hydroxy-S-prolinmethylesterhydrochlorid (6)	102
4.2.1.5	Synthese von Pd(dba) ₂ [1]	103
4.2.1.6	Synthese von [Pd ₂ (dba) ₃ (CHCl ₃)] [1]	103
4.2.1.7	Synthese von 1-[(E)-6-(<i>t</i> -Butyl-diphenyl-silyloxy)-2-methyl-hex-2-enyl]-(R)-4-hydroxy-pyrrolidin-(S)-2-carbonsäuremethylester (7)	104
4.2.2	Synthese des Allylamins 11	106
4.2.2.1	Synthese von 1-[(E)-6-(<i>t</i> -Butyl-diphenyl-silyloxy)-2-methyl-hex-2-enyl]-4-(R)-(hydroxy)-(S)-2-hydroxymethylpyrrolidin (18)	106
4.2.2.2	Synthese von 1-[(E)-6-(<i>t</i> -Butyl-diphenyl-silyloxy)-2-methyl-hex-2-enyl]-4-(R)-(methoxymethoxy)-(S)-2-methoxymethoxymethyl-pyrrolidin (11)	107
4.2.3	Synthese des Allyamins 10	109
4.2.3.1	Synthese von 1-[(E)-6-(<i>t</i> -Butyl-diphenyl-silyloxy)-2-methyl-hex-2-enyl]-4-(R)-(methoxymethoxy)-2-(S)-carbonsäuremethylester-pyrrolidin (8)	109
4.2.3.2	Synthese von 1-[(E)-6-(<i>t</i> -Butyl-diphenyl-silyloxy)-2-methyl-hex-2-enyl]-4-(R)-(methoxymethoxy)-2-(S)-hydroxymethyl-pyrrolidin (9)	110
4.2.3.3	Synthese von 1-[(E)-6-(<i>t</i> -Butyl-diphenyl-silyloxy)-2-methyl-hex-2-enyl]-4-(R)-(methoxymethoxy)-2-(S)- <i>t</i> -butyl-diphenyl-siloxy-methyl-pyrrolidin (10)	112

4.2.4	Fehlgeschlagene Heck-Reaktionen und Wittigreaktionen zur Synthese der Säure 19	114
4.2.4.1	Synthese von 2-Brom-5-methoxybenzylbromid (15)	114
4.2.4.2	Synthese von 2-Brom-5-methoxybenzyljodid (16)	115
4.2.4.3	Versuchsvorschriften der Heck-Reaktion	116
4.2.4.4	Allgemeine Versuchsvorschrift der fehlgeschlagenen Wittigreaktionen	116
4.2.5	Synthese der Carbonsäure 19	118
4.2.5.1	Synthese von 2-Brom-5-methoxybenzaldehyd (13) [2]	118
4.2.5.2	Synthese von (2-Carboxyethyl)triphenylphosphoniumchlorid (28) [3]	119
4.2.5.3	Synthese von (E)-4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)but-3-ensäure (19) [4]	120
4.2.6	Synthese der Carbonsäure 26	122
4.2.6.1	Synthese von 3-Iod-4-bromanisol (24) [5]	122
4.2.6.2	Synthese von 3-(2-Brom-5-methoxyphenyl)but-3-in-1-ol (25)	123
4.2.6.3	Synthese von 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)but-3-ensäure (26)	124
4.2.7	Fehlgeschlagene Synthesewege zu 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-oxobuttersäure 39a	126
4.2.7.1	Stetter-Reaktion zu 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-oxobuttersäureester	126
4.2.7.2	Synthese des geschützten Cyanhydrins 29 und dessen Umsetzung mit Ethylacrylat	127
4.2.7.3	Syntheseversuch von 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-(trimethylsilyloxy)-buttersäureethylester 33	130
4.2.7.4	Umsetzung von 3-Iod-4-bromanisol mit Bernsteinsäureanhydrid	132
4.2.7.5	Umsetzung von 3-Iod-4-bromanisol (24) mit 3-Chlorocarbonyl-propionsäureethylester (35)	133
4.2.7.6	Grignard-Reaktion: Umsetzung von 3-Bromanisol (17) mit 3-Chlorocarbonyl-propionsäureethylester	136
4.2.8	Synthese der Carbonsäure 39	137
4.2.8.1	Synthese von 4-(3-Methoxyphenyl)-4-oxobuttersäure (36)	137
4.2.8.2	Synthese einer Mischung aus 3,3-Dibrom-4-(2-brom-5-methoxyphenyl)-4-oxobuttersäure (37) und 3-Brom-4-(2-brom-5-methoxyphenyl)-4-oxobuttersäure (38)	141
4.2.8.3	Synthese von 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-oxobuttersäuremethylester (39)	143
4.2.8.4	Synthese von 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-oxobuttersäure (39a)	144
4.2.8.5	Synthese von N-Methyl-N-nitroso-harnstoff [6]	145

4.2.8.6	4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-oxobuttersäuremethylester (39)	146
4.2.8.7	Synthese von (Z)-4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-methoxy-but-3-ensäuremethylester (40)	146
4.2.8.8	Synthese einer Mischung aus (Z)-4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-methoxy-but-3-ensäuremethylester (40) und (Z)-4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-methoxy-2-methylbut-3-ensäuremethylester (41)	148
4.2.8.9	Syntheseversuch: Umsetzung des Esters 39 mit Trimethylorthoformiat zum Methylenolether 40	149
4.2.8.10	Synthese von 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-methoxy-lithium-but-3-enoat (42)	150
4.2.9	Synthese der Säure 45	152
4.2.9.1	Synthese von 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4- <i>t</i> -butyldimethylsilyloxy-but-3-ensäuremethylester (44)	152
4.2.9.2	Syntheseversuch von 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4- <i>t</i> -butyldisilyloxy-lithium-but-3-enoat (45)	154
4.2.10	Verbesserte Synthese von Cyanurfluorid	155
4.2.11	Synthese der Säurefluoride	156
4.2.11.1	Synthese von (<i>E</i>)-4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-but-3-enoylfluorid (20)	156
4.2.11.2	Synthese von 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)but-3-ensäurefluorid (46)	157
4.2.11.3	Synthese von (Z)-4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-methoxybut-3-ensäurefluorid (47)	158
4.2.12	Aza-Claisen Umlagerungen	159
4.2.12.1	Allgemeine Synthesevorschrift zur Aza-Claisen-Umlagerung	159
4.2.12.2	Synthese von 2-[2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)- <i>E</i> -ethenyl]-3-(3- <i>t</i> -butyldiphenylsilyloxypropyl)-4-methyl-4-pentensäure-N-(4-methoxymethoxy-2-methoxymethoxymethyl)-pyrrolidinamid (48)	159
4.2.12.3	Synthese von 2-[2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)- <i>E</i> -ethenyl]-3-(3- <i>t</i> -butyldiphenylsilyloxypropyl)-4-methyl-4-pentensäure-N-(4-methoxymethoxy-2- <i>t</i> -butyldiphenylsilyloxymethyl)-pyrrolidinamid (49)	162
4.2.12.4	Synthese von 2-[2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)- <i>E</i> -ethinyl]-3-(3- <i>t</i> -butyldiphenylsilyloxypropyl)-4-methyl-4-pentensäure-N-(4-methoxymethoxy-2- <i>t</i> -butyldiphenylsilyloxymethyl)-pyrrolidinamid (50)	165

4.2.12.5	Synthese von 2-[2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-2-methoxy- <i>E</i> -ethenyl]-3-(3- <i>t</i> -butyldiphenylsilyloxypropyl)-4-methyl-4-pentensäure- <i>N</i> -(4-methoxymethoxy-2- <i>t</i> -butyldiphenylsilyloxymethyl)-pyrrolidinamid (51)	167
4.2.13	Strukturaufklärung der Umlagerungsprodukte	170
4.2.13.1	Synthese von 3-[2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-ethenyl]-4-(3-hydroxypropyl)-5,5-dimethylfuran-2(3H)-on (52)	170
4.2.13.2	Synthese von 2-[2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)- <i>E</i> -ethenyl]-3-(3-hydroxypropyl)-4-methyl-pentensäure- <i>N</i> -(4-methoxymethoxy-2-hydroxymethyl)-pyrrolidinamid(58)	172
4.2.13.3	Synthese von 2-[2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)- <i>E</i> -ethenyl]-3-(3- <i>m</i> -Nitrobenzoyloxy-propyl)-4-methyl-pentensäure- <i>N</i> -(4-methoxymethoxy-2- <i>m</i> -Nitrobenzoyloxy-methyl)-pyrrolidinamid (60)	173
4.2.14	Hydrierungsversuche	176
4.2.14.1	Hydrierungsversuche mit H ₂ -Gas und Katalysator	176
4.2.14.2	Hydrierungsversuche mit Dikalium-azodicarboxylat (PADA)[7]	183
4.2.15	Versuch der Enoletherspaltung am Umlagerungsprodukt 51b	185
4.2.16	Enoletherspaltung der Verbindung 51a und 51b	187
4.2.16.1	Enoletherspaltung von Verbindung 51a (sauer aufgearbeitet)	187
4.2.16.2	Enoletherspaltung von Verbindung 51a (basisch aufgearbeitet) und weitere Umsetzung mit Benzoylchlorid	189
4.2.16.3	Enoletherspaltung von Verbindung 51b	194
4.2.16.4	Synthese von 2-[2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-2-methoxy- <i>E</i> -ethenyl]-3-(3-benzoyloxy-propyl)-4-methyl-4-pentensäure- <i>N</i> -(4-benzoyloxy-2-benzoyloxymethyl)-pyrrolidinamid (71b)	196
5	Röntgenstrukturdaten	198
5.1	Röntgenstrukturdaten vom Umlagerungsprodukt 48b	198
	Bibliography	203

Aufbau und Kupplung von Schlüsselintermediaten zur enantioselektiven Steroidsynthese

Steroide sind im Organismus weit verbreitete, vielfältig substituierte Naturstoffe mit einem breiten biologischen Wirkungsspektrum. *C/D-cis*-verknüpfte Steroide kommen in der Natur zwar selten vor, sie sind aber in ihrer pharmakologischen Aktivität nicht weniger interessant. Total- bzw. Partialsynthesen sind bisher in der Literatur kaum beschrieben worden.

Die Arbeit beschäftigt sich mit grundlegenden Reaktionen zur enantioselektiven Synthese eines 13,14-*cis*-verknüpften Steroids. Als Fernziel wurde *C/D-cis*-verknüpftes Östradiol ausgewählt mit der Option, das Substitutionsmuster dieses Steroids vielfältig variieren zu können. Der Syntheseplan beinhaltet zunächst den Aufbau des Kohlenstoffgerüsts im Sinne einer konvergenten Synthese, abschließende Cyclisierungen sollten dann das vollständige Molekül ergeben. Im Rahmen dieser Arbeit wurde zunächst das *C/D*-Ringfragment als Allylamin hergestellt. Das Amin ist dabei als chirales Auxiliar ausgelegt. Als *A,B*-Ringfragment wurden eine Reihe δ -Aryl- β , γ -ungesättigte Carbonsäurefluoride synthetisiert. Im Verknüpfungsschritt, einer zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung, konnten nun beide Fragmente mit hoher Selektivität, aber mäßiger induzierter Diastereoselektivität gekuppelt werden. Das Entfernen der β , γ -Doppelbindung im Produkt erwies sich als erhebliche Hürde, die jedoch durch die Verwendung eines Enolethers genommen werden konnte. Das im Rahmen der Arbeit hergestellte Material sollte nun in wenigen Stufen zum *C/D-cis*-verknüpften Steroid umgesetzt werden können.

Generation and Coupling of key intermediates for enantioselective Steroid Synthesis

Steroids are known as a class of natural products displaying various substitution patterns. Steroids are characterized by high biological activities. Because of the high biological properties, Steroids are found throughout the organism. Despite of the exceptional ring fusion, *C/D-cis* connected steroids are known as compounds with interesting pharmacological properties, too. However, until now, total and partial syntheses of such compounds are sparsely found in the literature. Attempting the flexible total synthesis of optically active *C/D-cis* fused steroids, the present thesis describes basic investigations to assemble the carbon backbone. *C/D-cis* Estradiol has been chosen as a preliminary model target molecule. A first convergent strategy has been developed. Starting from 1,4-butanediol, an allylamine has been generated as the *C/D*-ring subunit. The amine moiety displays a chiral auxiliary substitution pattern.

Several 4-Aryl-3-butenic acid fluorides had been built-up as the second *A/B* ring fragment. Then, a zwitterionic Aza-Claisen rearrangement served as the key step to connect both fragments upon generating two stereogenic centers with high yield. The simple diastereoselectivity of this reaction was found to be high, in contrast, the auxiliary induced selectivity was moderate. Various attempts to remove the styryl double bond failed. Finally the enolether cleavage of one rearrangement product succeeded to yield a benzophenone fragment ready to close the B-ring. Several steps promise should enable future to finish the total synthesis of the *C/D-cis* Estradiol.

Symbole und Abkürzungen

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Ac ₂ O	Acetanhydrid
AcCl	Acetylchlorid
AcOH	Essigsäure
AlMe ₃	Trimethylaluminium
aq.	<i>engl.</i> aqueous, wässrig
Ar	Argon
ber.	berechnet
BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
dest.	destilliert
d.h.	das heißt
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
Diglyme	Diethylglycoldimethylether
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMS	Dimethylsulfat
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat
EI	Elektronenstoßionisation
eq.	Moläquivalent
Et	Ethyl
Et ₃ N	Triethylamin
EtOH	Ethanol
FTIR	Fourier Transformation Infrarot
g	Gramm
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
GHz	Gigahertz
h	Stunde
Hex	Hexan

HPLC	High Performance Liquid Chromatographie
Hz	Hertz
Ig	Immunglobulin
IR	Infrarot
kat.	katalytisch
KBr	Kaliumbromid
KHMDS	Kalium-hexamethyldisilazid
konz.	konzentriert
KPG	Kern gezogene Präzisionsglasgeräte
LDA	Lithium-diisopropylamid
LiHMDS	Lithium-hexamethyldisilazid
Lit.	Literatur
M	molar
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
mg	Milligramm
MeH	Methan
MeOH	Methanol
Mes	Methansulfonyl
MesCl	Methansulfonylchlorid
MeOTf	Trifluormethansulfonsäuremethylester
min	Minute
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
mol	Mol
MOM	Methoxymethyl
MOMCl	Methoxymethylchlorid
MS	Massenspektroskopie
n	nano
NBS	N-Bromsuccinimid
nm	Nanometer
NMR	<i>engl.</i> Nuclear Magnetic Resonance, Kernmagnetische Resonanzspektroskopie
NOEDS	Nuclear Overhauser Effect Differenz Spektroskopie
Pd ₂ (dba) ₃	Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe (<i>engl.</i> protecting group)
Ph	Phenyl
P _i	anorganisches Phosphat

PP	Pyrophosphat
PPh ₃	Triphenylphosphin
R _f	<i>engl.</i> Retention Factor
RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>t</i> -Butyldimethylsilyl-
TBSCl	<i>t</i> -Butyldimethylsilylchlorid
TEA	Triethylamin
TEMPO	2,2,6,6,-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
<i>t</i>	Tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl-
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
TMSI	Trimethylsilyliodid
TosCl	Toluolsulfonsäurechlorid
TosOH	Toluolsulfonsäure
TPSCl	<i>t</i> -Butyl-diphenylsilylchlorid
W	Watt
μ	mikro

Kapitel 1

Allgemeiner Teil

1.1 Einleitung

Ein Ziel des Naturstoffsynthetikers ist es, wirkungsvolle Substanzen im Labor zu synthetisieren, die nur schwer aus der Natur zu isolieren sind. Dabei handelt es sich in der Regel um asymmetrische Synthesen von chiralen Naturstoffen.

Viele Verbindungen kommen in der Natur nur in Form eines Enantiomeren vor. Da Enantiomere mit einer chiralen Umgebung jeweils unterschiedlich in Wechselwirkung treten, ist es verständlich, dass auch die biologische Aktivität der beiden Enantiomeren von Natur- und Wirkstoffen verschieden sein kann. Enantiomerenpaare unterscheiden sich z.B. im Geschmack (S-Asparagin: bitter, R-Asparagin: süß), Geruch (S-Limonen: Zitrone, R-Limonen: Orange) etc.

Ein Beispiel für die unterschiedliche therapeutische Wirksamkeit von Enantiomeren ist das Contergan®[8]. Contergan® wurde 1956 als Schlaf- und Beruhigungsmittel in Deutschland zugelassen. Aufgrund der guten Verträglichkeit und der geringen Toxizität wurde das Medikament rezeptfrei u.a. schwangeren Frauen zur Linderung der morgendlichen Übelkeit empfohlen. Ab Oktober 1959 häuften sich die Meldungen über aufgetretene Nervenschäden nach längerer Einnahme von Contergan®. Außerdem wurde eine deutliche Zunahme von Missbildungen bei Neugeborenen beobachtet.

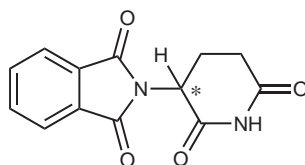


Abbildung 1.1: Thalidomid, Wirkstoff im Beruhigungsmittel Contergan®.

Das Beruhigungsmittel Contergan® enthält den Wirkstoff Thalidomid (Abb. 1.1) als Racemate. 1979 veröffentlichten deutsche Wissenschaftler eine umstrittene Studie [9], nach der allein das (S)-Enantiomer fruchtschädigend wirken sollte. Obwohl bis heute nicht geklärt ist, ob diese Studie Gültigkeit besitzt, steht jedoch fest, dass die Katastrophe durch die Verabreichung des (R)-Enantiomers nicht hätte verhindert werden können, da im Blutplasma eine schnelle Racemisierung erfolgt.

Trotzdem war dieses Unglück Anlass zur neuen Zielsetzung für den Naturstoffsynthetiker, nämlich die Herstellung möglichst enantiomerenreiner Verbindungen.

Die Gewinnung enantiomerenreiner Produkte kann auf unterschiedliche Weise gelingen. Eine Möglichkeit ist die asymmetrische Synthese. Im Rahmen einer asymmetrischen Synthese werden Reaktionen genutzt, bei denen aus einer prochiralen eine chirale Gruppierung so erzeugt wird, dass die stereoisomeren Produkte (Enantiomere oder Diastereomere) in ungleichen Mengen entstehen. Dies kann durch Verwendung von chiralen-Solventien, -Katalysatoren, -Substraten oder chiralen Auxiliaren erreicht werden. Unter Auxiliaren versteht man chirale Hilfsgruppen, welche kovalent an ein Molekül mit prostereogenem Zentrum gebunden sind und so die Diastereoselektivität der Reaktion beeinflussen. Bei Auxiliaren handelt es sich meist um Verbindungen (Alkohole oder Amine), die direkt oder in wenigen Schritten modifiziert aus dem sogenannten „chiral pool“ stammen. Damit eine asymmetrische Synthese durch Einsatz von Auxiliaren effizient nutzbar ist, müssen einige Kriterien erfüllt sein:

- die Synthese muss zum gewünschten Enantiomeren in hoher optischer Reinheit und hoher chemischer Ausbeute führen
- das enantiomerenreine Hilfsreagenz (Auxiliar) sollte einfach, billig und möglichst in Form beider Enantiomeren zugänglich sein
- der Einbau des Auxiliars muß möglichst einfach und mit hoher Ausbeute gelingen
- nach der Synthese muß das Auxiliar vom optisch aktiven Produkt leicht abspaltbar sein
- das Auxiliar sollte im günstigsten Fall recycelt werden können

Fernziel dieser Arbeit ist die asymmetrische Synthese eines 13,14-*cis*-verknüpften Steroids. Die Synthese ist durch einen anfangs konvergenten Syntheseweg gekennzeichnet. Die chiralen Zentren sollen durch eine auxiliarkontrollierte Aza-Claisen-Umlagerung eines achiralen Säurefluorids und eines chiral modifizierten Allylamins selektiv aufgebaut werden. Als Auxiliar dient ein aus 4(R)-Hydroxy-S-prolin hergestelltes Derivat, welches nach der Umlagerung leicht abzuspalten sein sollte. Geeignete Folgeprozesse sollten in wenigen Stufen zum gewünschten Produkt führen.

1.2 Steroide

1.2.1 Allgemeines zu Steroiden

Die Grundstruktur der Steroide leitet sich von Gonan (bzw. Steran) ab (Abb. 1.2). Es besteht aus vier kondensierten Ringen, welche mit den Buchstaben A, B, C und D benannt werden. Die Kohlenstoffe werden wie in Abbildung 1.2 gezeigt nummeriert. Von diesem alicyclischen Kohlenwasserstoff lassen sich unter Berücksichtigung der Substituenten alle Steroide ableiten.

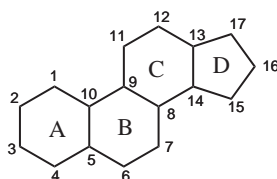


Abbildung 1.2: Steroid-Grundgerüst: Gonan.

Die Ringe im Steroid können prinzipiell *cis*- oder *trans*-verknüpft sein. Bei *cis*-verknüpften Ringen stehen die angulären H-Atome ebenfalls *cis*. Bei *trans*-verknüpften Ringen sind die H-Atome entsprechend *trans* angeordnet. Dies ist in Abbildung 1.3 am Beispiel von Decalin dargestellt.

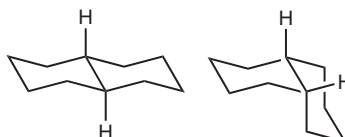


Abbildung 1.3: *trans*-Decalin (links), *cis*-Decalin (rechts)

Tatsächlich treten in den natürlichen Steroiden jedoch nur bestimmte Ringverknüpfungsmuster auf. Die Ringe A und B können *cis*- oder *trans*-verknüpft sein, die Ringe B und C sind immer *trans*-ständig und die Ringe C und D sind meistens-, aber nicht immer-, *trans*-verknüpft. Bei der Nomenklatur der Steroide spielt die Stellung der Substituenten und der H-Atome eine Rolle. Das Prinzip soll im Folgenden an Cholestan (Abb. 1.4) erklärt werden. Als Bezugspunkt wurde die anguläre Methylgruppe am C-Atom 10 festgelegt. Alle Substituenten und H-Atome die sich mit dieser auf der Vorderseite des Moleküls befinden, werden als β -ständig bezeichnet. Die Substituenten auf der Rückseite des Moleküls stehen in α -Position. Demzufolge bezeichnet man Cholestan, dessen Ringe A und B *trans*-verknüpft sind, als 5α -Cholestan. Bei 5β -Cholestan sind die Ringe A und B *cis*-verknüpft. In den übrigen Substituenten unterscheiden sich die Verbindungen nicht (Abb. 1.5). [10]

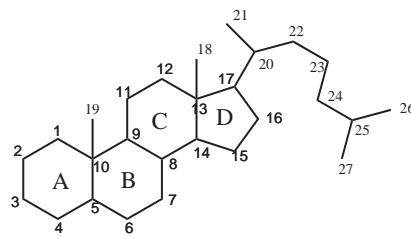


Abbildung 1.4: *Cholestan*

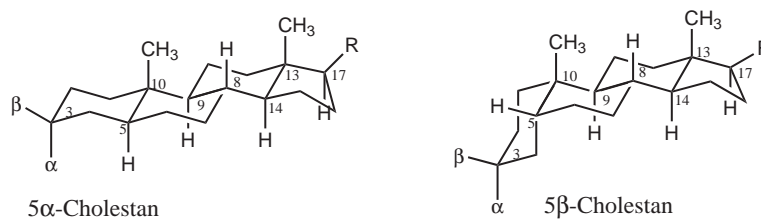


Abbildung 1.5: *5α- und 5β-Cholestan*

Die Steroide werden in die Sterine, Gallensäuren, Hormone, Herzgifte, Sapogenine und Alkaloide unterteilt. Diese Untereinheiten fassen Verbindungen zusammen, die ein ähnliches Grundgerüst haben. Die Einteilung der Steroide ist in Abb. 1.6 dargestellt. Die Grundgerüste der Untereinheiten sind in Abb. 1.7 aufgezeigt.

Sterine sind sowohl im tierischen Organismus (Zoosterine), als auch in Pflanzen bzw. Mikroorganismen (Phyosterine) und Algen bzw. Pilzen (Mycosterine) zu finden. Das Gerüst entspricht dem des Cholestans.

Die Gallensäuren leiten sich von der Cholansäure ab. Sie spielen aufgrund ihrer Grenzflächenaktivität bei der Emulgierung und Verdauung von Fetten eine Rolle.

Die Klasse der Hormone lässt sich nochmals in Sexualhormone und Corticoide (Nebennierenrinden-Hormone) aufteilen. Die Sexualhormone bestehen aus den männlichen (Grundgerüst ist das Androstan) und den weiblichen Sexualhormonen. Die weiblichen Hormone bestehen wiederum aus den Follikelhormonen (Grundgerüst ist das 1,3,5(10)-Östratrien) und den Gelbkörperhormonen (Grundgerüst ist das Pregnan). Die Corticoide (Nebennierenrinden-Hormone), deren Bildungsstätte bereits aus der Bezeichnung hervorgeht, leiten sich wie die Gelbkörperhormone von Pregnan ab. Man unterscheidet die Mineralcorticoide (Regulierung des Mineral- und Wasserhaushaltes im Organismus) und die Glukokorticoide (entzündungshemmende-, antiallergische-, antirheumatische- und immunsuppressive Wirkung) aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkung.

Die Herzgifte unterteilen sich in die Kardenolide und die Bufadienolide. Die Kardenolide enthalten am C-Atom 17 einen α, β -ungesättigten Lactonfünfring, während die Bufadienolide an der gleichen Stelle einen doppelt ungesättigten Lactonsechsring besitzen. Während die zuvor

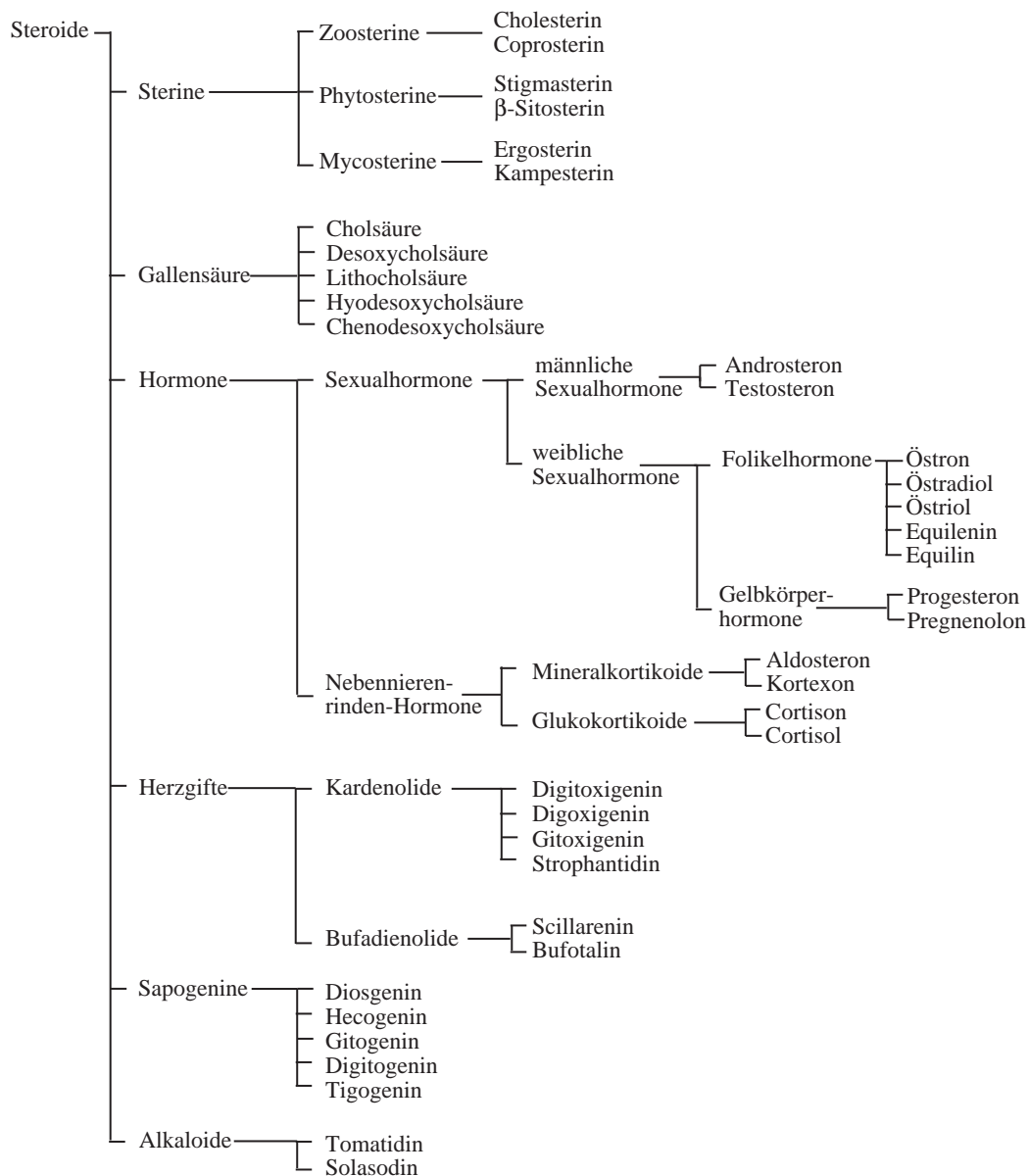


Abbildung 1.6: Einteilung der Steroide aus [11]

besprochenen Verbindungstypen bei den Ringen C und D eine *trans*-Verknüpfung aufzuweisen haben, finden wir bei den Herzgiften an dieser Stelle eine *cis*-Verknüpfung. Herzwirksame Glycoside kommen in verschiedenen Pflanzenteilen (Samen, Wurzeln, Blätter), sowie in den Hautdrüsen verschiedener Krötenarten vor.

Der Name Sapogenin leitet sich von einer seifenähnlichen Schaumbildung ab, die beim Benetzen mit Wasser beobachtet wird (sapo = Seife). Sapogenin bindet an den C-Atomen 16 und 17 ein Spiroketal.

Einige Alkaloide der Solanum- und Veratrumarten enthalten ebenfalls das Steroidgerüst. Die

wichtigsten Verbindungen dieser Art sind Solasodin und Tomatidin. [11]

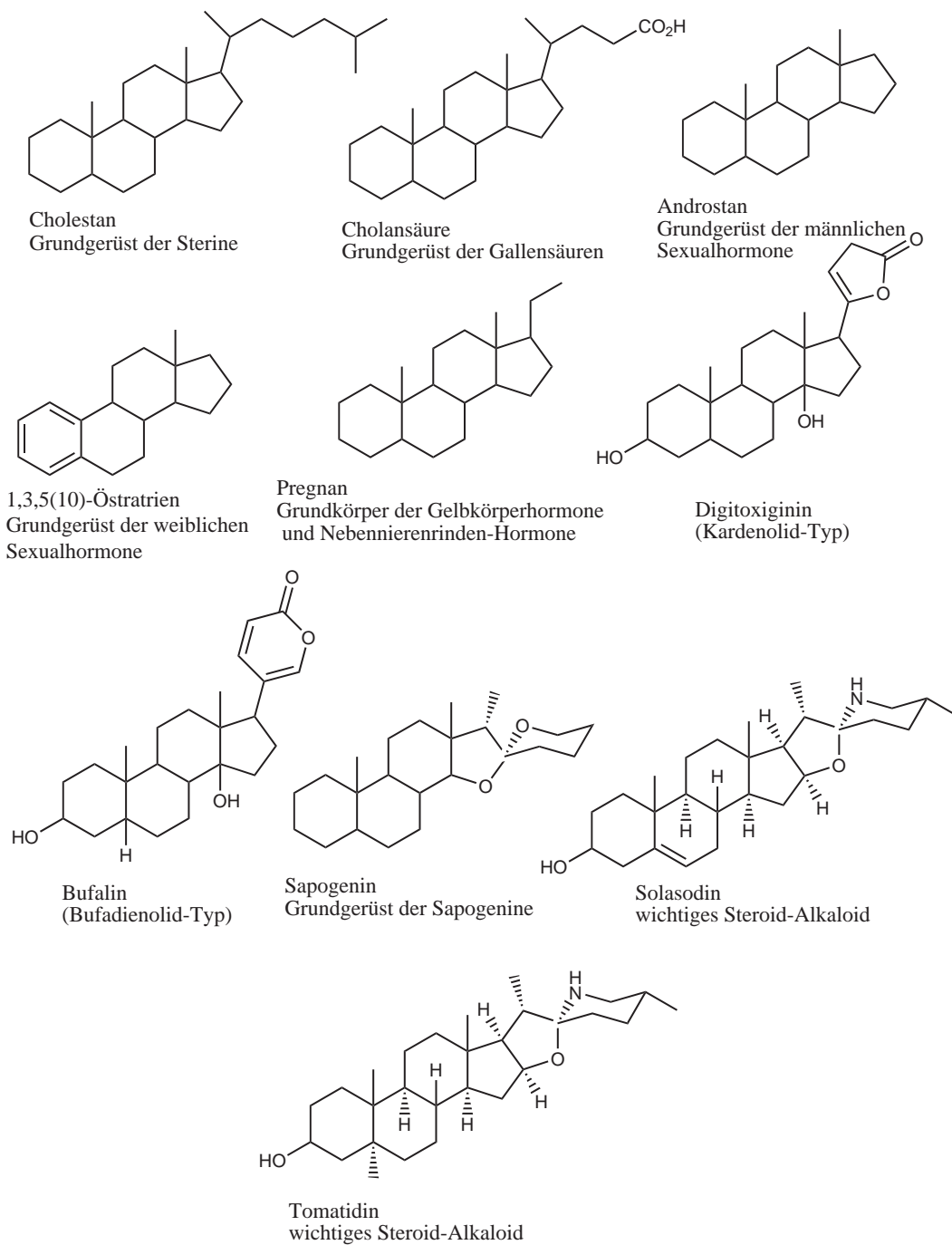


Abbildung 1.7: Grundgerüste der Steroidklassen.

1.2.2 Biosynthese der Steroide

Die Steroide gehören zu der Stoffklasse der Terpene, welche aus C_5 -Isopreneinheiten aufgebaut sind. Man spricht je nach Anzahl der Isopreneinheiten von Hemiterpenen (C_5), Monoterpenen (C_{10}), Sesquiterpenen (C_{15}), Diterpenen (C_{20}) usw.. Bei den aktiven Isopreneinheiten, die zum Aufbau der Terpene dienen, handelt es sich um Dimethylallylpyrophosphat und Isopentenylpyrophosphat (siehe Abb. 1.8).

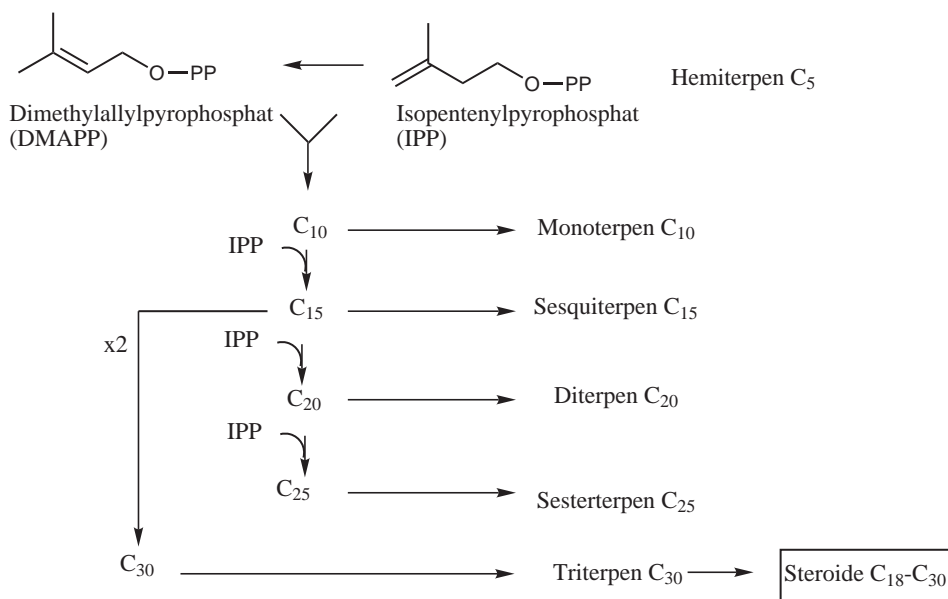


Abbildung 1.8: Schematische Darstellung der Terpenbiosynthese.

Cholesterin ist im tierischen Organismus die Vorstufe aller Steroidhormone. Als primärer Bestandteil der Zellen befindet es sich in allen tierischen Organen und Flüssigkeiten, besonders reichlich in Gehirn, Rückenmark und Nebennieren, weiterhin im Lebertran und im Wollfett.

Die Biosynthese startet mit der Kondensation von drei Molekülen Acetyl-CoA zu 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (Abb. 1.9). Dieses wird durch das Schlüsselenzym 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA-Reduktase zu Mevalonsäure reduziert, die durch Phosphorylierung und Abspaltung von CO_2 und H_2O die biologische Isoprenvorstufe Isopentenylpyrophosphat liefert. Die Polymerisierung des aktiven „Isoprens“ beginnt mit der Umlagerung zu Dimethylallylpyrophosphat und der Eliminierung von Pyrophosphat. Das Prenylkation leitet die Polymerisation ein, die hier bei Farnesylpyrophosphat stehen bleibt.

Durch reduktive Dimerisierung von zwei Molekülen Farnesylpyrophosphat entsteht der Kohlenwasserstoff Squalen, ein Triterpen. Das Squalen lässt sich in einer Weise schreiben, die schon die Möglichkeit der Cyclisierung andeutet. Der Ringschluss wird vorbereitet durch eine Epoxidbildung an der ersten Doppelbindung. Man nimmt an, dass das Epoxid durch ein

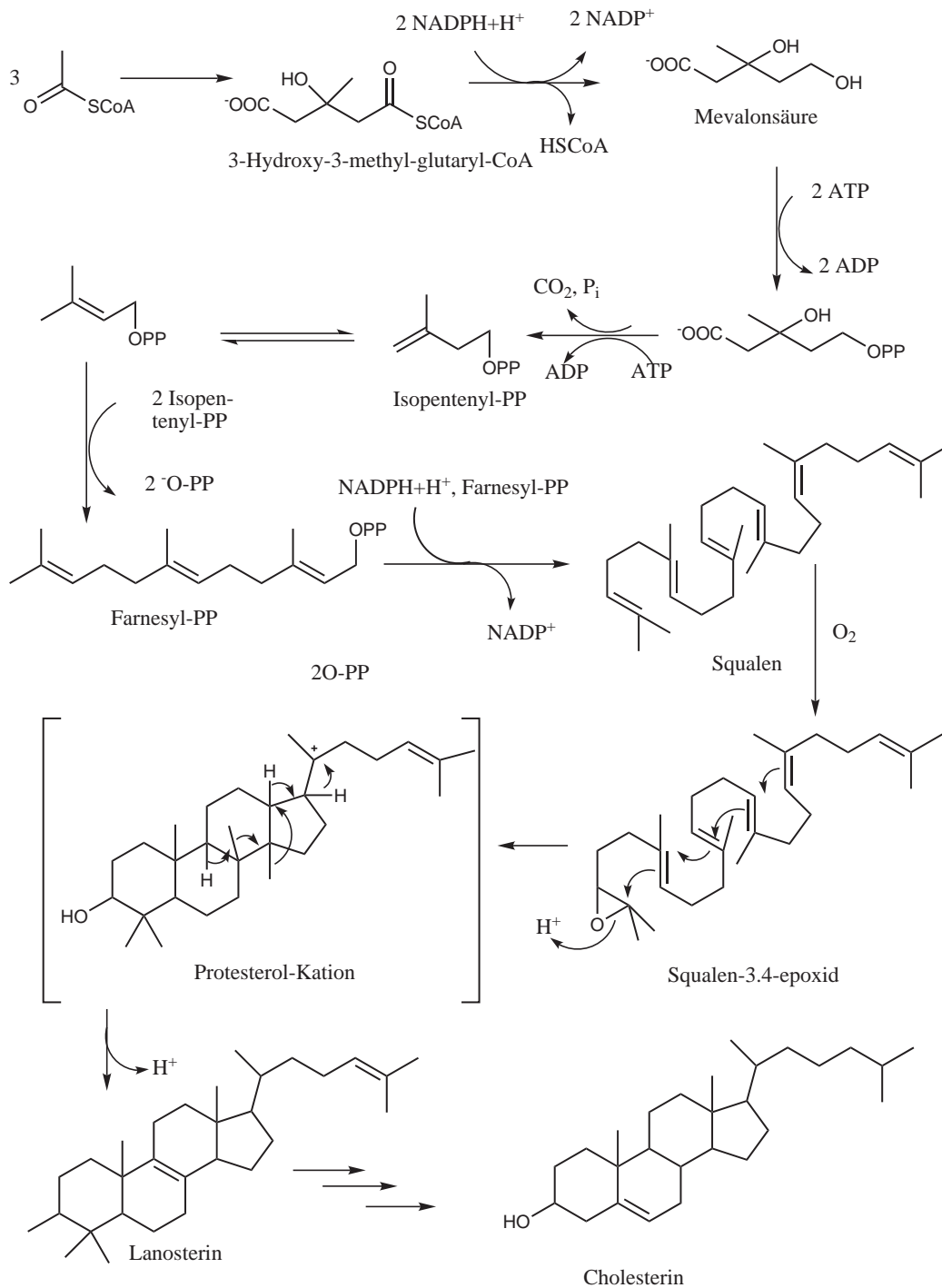


Abbildung 1.9: Biosynthese von Cholesterin.

Proton geöffnet wird, und dass das Carbokation in der angegebenen Weise cyclisiert. Dabei entsteht formal zuerst ein Protosterol-Kation, das wahrscheinlich an das Enzym gebunden bleibt. Dann erfolgen Hydridverschiebungen von C-17 nach C-20 und von C-13 nach

C-17, die Methylgruppenwanderungen von C-14 nach C-13 und C-8 nach C-14. An C-9 wird schließlich ein Proton eliminiert, und es entsteht als erstes fassbares Produkt das Lanosterin. Bis zum Cholesterin sind es jetzt noch ca. 20 enzymatische Reaktionen [12].

Cholesterin hat mit 27 Kohlenstoffatomen wenigstens sechs Kohlenstoffatome mehr als alle Steroidhormone. Daher wird in der Biosynthese ein C₆-Fragment aus der Seitenkette abgespalten und der verbleibende Rest zu einer Ketofunktion oxidiert. Es entsteht der C₂₁-Körper Pregnenolon, aus dem sich alle Steroidhormone ableiten (Abb. 1.10).

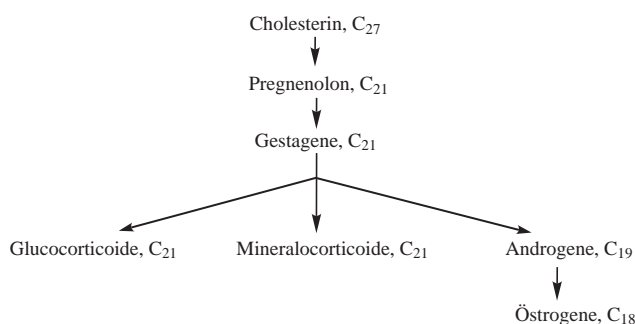


Abbildung 1.10: Biosynthetische Beziehungen zwischen den Steroidhormonen.

1.2.3 Partial- und Totalsynthesen von Steroiden

Bei Partialsynthesen von Steroiden greift man auf billige Steroid-Rohstoffe wie z.B. das Diosgenin (welches in großen Mengen aus der mexikanischen Dioscorea-Wurzel isoliert wird), Stigmasterin (aus Sojabohnenöl) oder Cholesterin (aus dem Rückenmark von Schweinen oder Rindern) als Ausgangsverbindung zurück. Durch gezielte Reaktionen verändert man das Substitutionsmuster der Verbindung. Mit Hilfe der natürlichen Rohstoffquellen ist es so möglich eine große Palette von Steroiden synthetisch herzustellen (Abb. 1.11). 16-Dehydropregnenolon (aus Diosgenin), Pregnenolon (aus Stigmasterin), Androstennolon (aus 16-Dehydropregnenolon bzw. Cholesterin) und Reichsteins Substanz S (aus 16-Dehydropregnenolon) sind wichtige Zwischenprodukte, die für die Steroidhormonsynthesen eingesetzt werden. Weitere für Steroidsynthesen genutzte Rohstoffe sind in Tabelle 1.1 aufgeführt. Nicht alle Partialsynthesen führen mit einem vertretbaren Aufwand zum gewünschten Endprodukt. Durch große Fortschritte auf dem Gebiet der stereoselektiven Synthesen und steigende Preise für Rohstoffe von Partialsynthesen wurden zahlreiche Steroidtotalsynthesen entwickelt. Vor allem Östrogene werden zu einem nicht unbeträchtlichen Anteil heute total-synthetisch gewonnen. Bei diesen Totalsynthesen kann man z.B. von mono- oder bicyclischen Systemen ausgehen und die anderen Ringelemente ankondensieren (z.B. AB → ABC → ABCD). Die erste Totalsynthese eines Steroids war die Synthese des d/l-Equilenins von Bach-

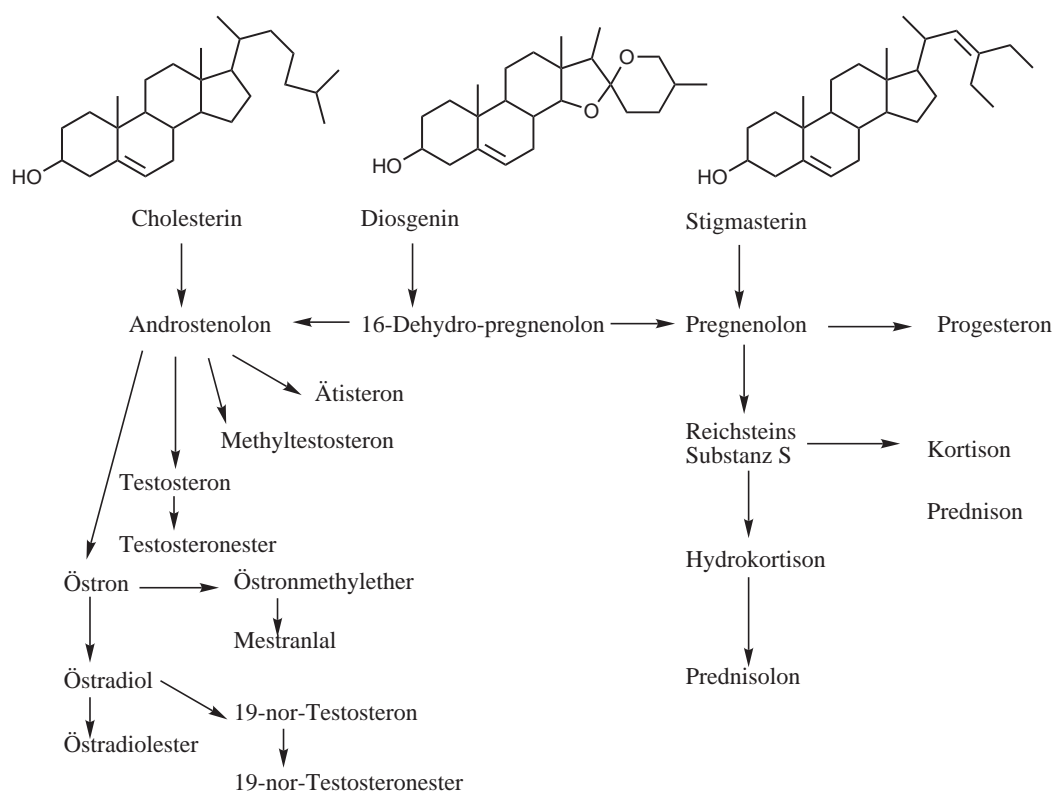


Abbildung 1.11: Partialsynthetisch zugängliche Steroidhormone [11]

Steroid	Rostoffquelle
Diosgenin	Dioscorea-Arten (Mexiko)
Solasodin	Solanum marginatum (Äthiopien/Ostafrika)
Hecogenin	Agave sisalana (Kenia)
Stigmasterin und Sitosterin	Sojabohne, Zuckerrohrwachs und Tallöl
Sarsasapogenin	Yucca
Gallensäuren	Rindergalle
Cholesterin	Rückenmark von Rindern, Wollfett von Schafen, Fischöle
Lanosterin	Wollfett von Schafen
Ergosterin	Hefen

Tabelle 1.1: Rohstoffquellen für die Partialsynthesen von Steroiden

mann (Abb. 1.12).

Die lineare Synthese von Bachmann startet mit dem Butenandt-Keton **A**. Nach Claisen-Kondensation und Decarbonylierung kommt man zu dem β -Ketoester **B**, welcher durch Deprotonierung und Methylierung in α -Position zu dem α -Methyl- β -ketoester **C** umgesetzt wird. Durch eine Reformatzky-Reaktion, mit anschließender Dehydratisierung und Versei-

fung, gelangt man zu der α,β -ungesättigten-Säure **D**, welche nach Reduktion mit Na/Hg in die gesättigte Säure **E** überführt wird. Nach Veresterung beider Carbonsäuren mit CH_2N_2 , wird die primäre Carbonsäure basisch verseift und in ein Säurechlorid überführt. Durch die Arndt-Eistert-Reaktion gelangt man dann zu der um eine Methylengruppe verlängerten Carbonsäure **G**. Eine Dieckmann-Kondensation bildet dann das fertige Equilenin.

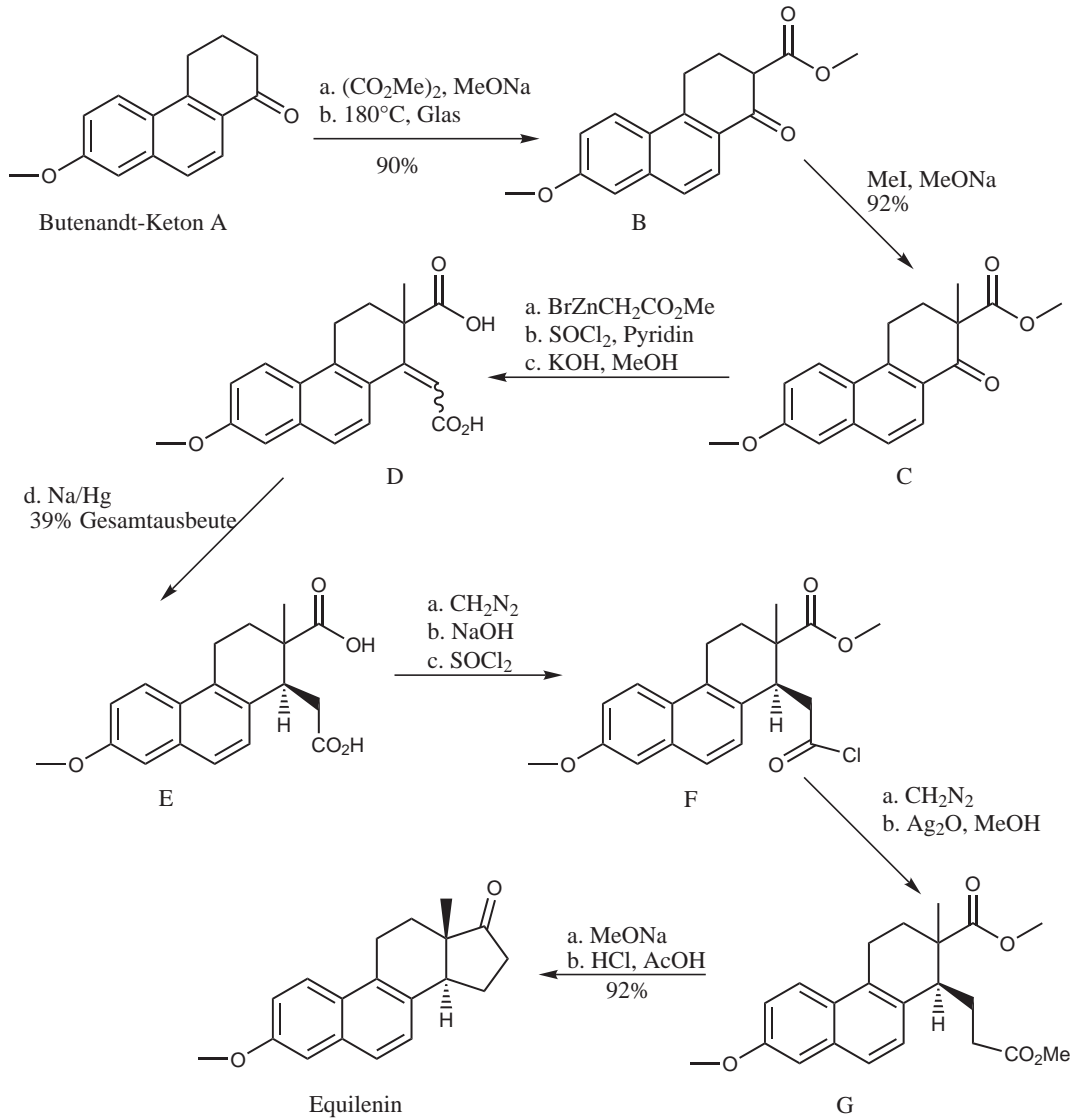


Abbildung 1.12: Totalsynthese von Equilenin nach Bachmann[13].

1.2.4 C/D-*cis*-verknüpfte Steroide im Speziellen

Synthesen, Vorkommen und Wirkung

Totalsynthesen von C/D-*cis*-verknüpften Steroiden sind selten. Die einfachste Methode an C/D-*cis*-verknüpfte Steroide zu gelangen, ist die Methode nach Butenandt [14].

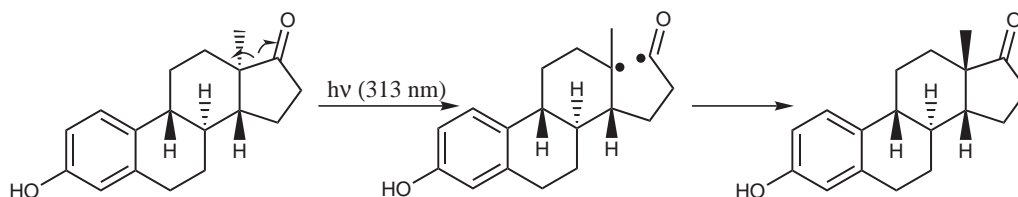


Abbildung 1.13: Synthese von Lumi-Östron nach Butenandt.

Bestrahlung von Östron mit monochromatischem Licht der Wellenlänge 313 nm ermöglicht die radikalische Spaltung der Bindung zwischen den Kohlenstoffen 13 und 17. Es bildet sich das stabilste Radikalpaar. Anschließend kommt es zur Rekombination unter Bildung des thermodynamisch stabilsten Produkts. Man erhält in guten Ausbeuten das C/D-*cis*-verknüpfte Östron (Lumi-Östron).

Diese Methode ist auf Östron beschränkt, da bei Steroiden mit mehreren funktionellen Gruppen, welche ebenfalls das ultraviolette Licht absorbieren, Fragmentierungen auftreten würden. Daher ist immer dann eine Totalsynthese notwendig, wenn das Zielmolekül nicht leicht aus Lumi-Östron herzustellen ist.

Ein prominenter Vertreter der synthetischen C/D-*cis*-verknüpften Steroide ist das Onapriston. Das Onapriston ist ein hochwirksames *Anti*-Progesteron mit einer geringen antiglucocorticoiden Wirkung. Das Einsatzgebiet könnte daher die Behandlung von hormonabhängigen Mammakarzinomen sein. Allerdings wirkt das Onapriston aufgrund des N,N-Dimethylanilin-Substituenten leberschädigend.

Um die Wirksamkeit von Onapriston zu untersuchen und um Derivate zu entwickeln die ähnliche cytostatische Wirkungen zeigen, ist eine Synthese von großem Interesse. Neef et al. [15] entwickelte eine Partialsynthese von Onapriston ausgehend von Methylöstradiol [16]. Bei dieser Synthese kommt die Isomerisierung der *trans*-C/D-Verknüpfung nach Butenandt zum Einsatz (Abb. 1.13).

Der A-Ring des Methylöstradiols **A** wird zunächst in einer Birch-Reduktion zum Cyclohexanon **B** hydriert und nach Reaktion mit Brom und 2-facher Dehydrobromierung mit Pyridin zum Dienon-System **C** umgesetzt. Die Ketalisierung verschiebt das Doppelbindungssystem (**D**) und die anschließende Reaktion mit Wasserstoffperoxid führt zum α -konfigurierten Epoxid **E**. Nach Oxidation der Alkoholfunktion an Position 17 zum Keton erfolgt die Isomerisierung der Ringe C und D nach Butenandt. Die Einführung des Aromaten erfolgt

jetzt durch eine S_N2' -Reaktion von der β -Seite her (**G**). Ausschlaggebend dafür ist die Konfiguration des Epoxides. In den folgenden Schritten wird die Seitenkette in Position 17 eingeführt. Durch Säurekatalyse wird das Dienon-System des Onapriston wiederhergestellt.

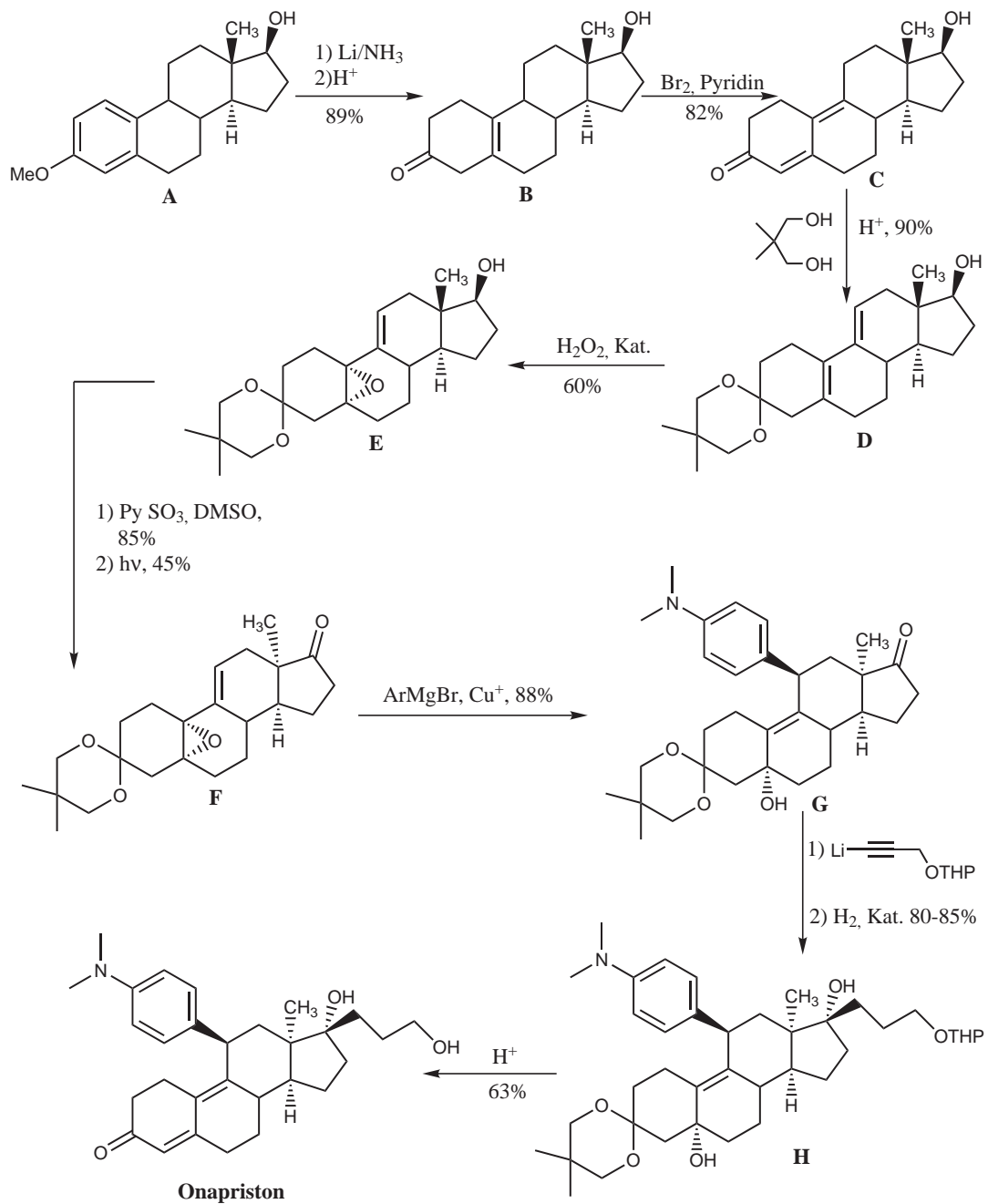


Abbildung 1.14: Partialsynthese von Onapriston von Neef et al.

Obwohl man mit dieser Partialsynthese in relativ wenigen Stufen zum Zielmolekül gelangt, beträgt die Gesamtausbeute nur 2%. Dabei ist die photochemische Isomerisierung der

C/D-Verknüpfung nach Butenandt die Reaktion mit der geringsten Ausbeute.

In der Natur zählen die C/D-*cis*-verknüpften Steroide zu den Exoten. Neben den schon angesprochenen Kardenoliden und Bufadienoliden wurden in den letzten Jahren noch einige Vertreter aus marinen Schwämmen isoliert. Beispielsweise wurde Xestobergsterol 1992 aus dem Xestospongia Bergquistia Fromont isoliert. Das Xestobergsterol existiert in drei Derivaten A-C (Abb. 1.15).

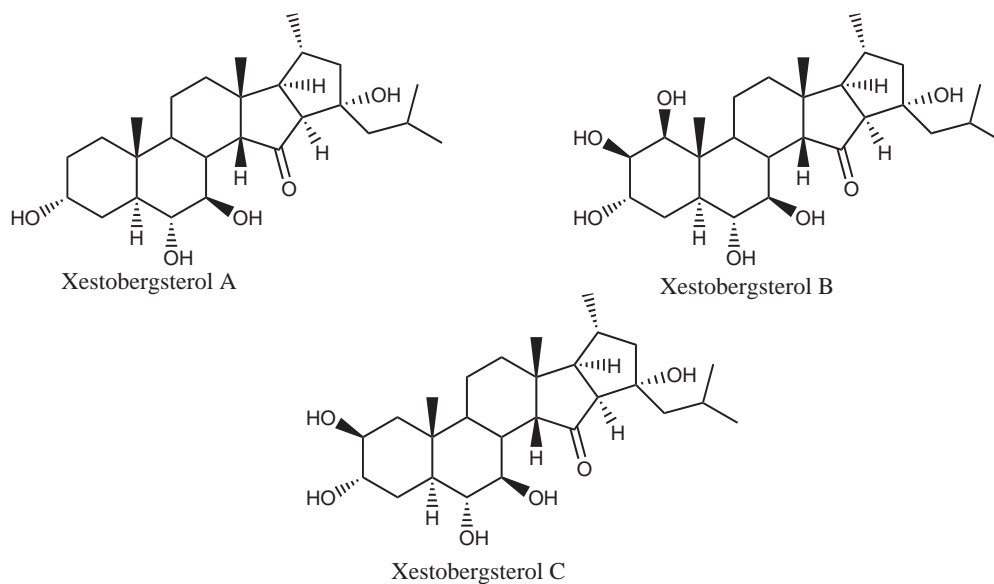


Abbildung 1.15: Xestobergsterole.

Bei dem Xestobergsterol handelt es sich um ein pentacyclisches Steroid, welches neben der "ungewöhnlichen" C/D-*cis*-Verknüpfung eine Keto-Funktion in Position **15** trägt. Die Derivate A und B zeigen eine ungewöhnlich starke Inhibierung von Histamin bei anti-IgE induzierten Mastzellen von Ratten. Der IC₅₀-Wert liegt zwischen 50 nM und 100 nM. Das bedeutet, dass diese Verbindungen eine um 3000-bis 5000-mal stärkere Inhibierung von Histamin erreichen als die zur Zeit bekannten Antiallergika (Dinatrium-chromoglycate IC₅₀ 262 μM). Aus diesem Grund ist das Interesse seit den letzten 15 Jahren groß, die hochsubstituierten Steroide synthetisch herstellen zu können. Bisher wurden einige Partial-Synthesen entwickelt [17] [18].

M. E. Jung et al. entwickelten eine Synthese von Xestobergsterol A in 24 Stufen ausgehend von Stigmasterol [19]. Die Synthese ist vereinfacht in Abb. 1.16 dargestellt.

Das Stigmasterol wird in sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 64% zum Cyclopropylmethylether **A** umgesetzt. Dieser wird in der darauffolgenden Reaktion mit Essigsäure gespalten (**B**). Durch eine Oxidation in Allylstellung gelangt man zu dem α,β -ungesättigten Keton **C**. Nach Reduktion mit Natriumborhydrid und Reaktion mit Acetanhydrid erhält man den Acetat geschützten Allylalkohol **D**. Dieser reagiert nach einer Hydroborierung und

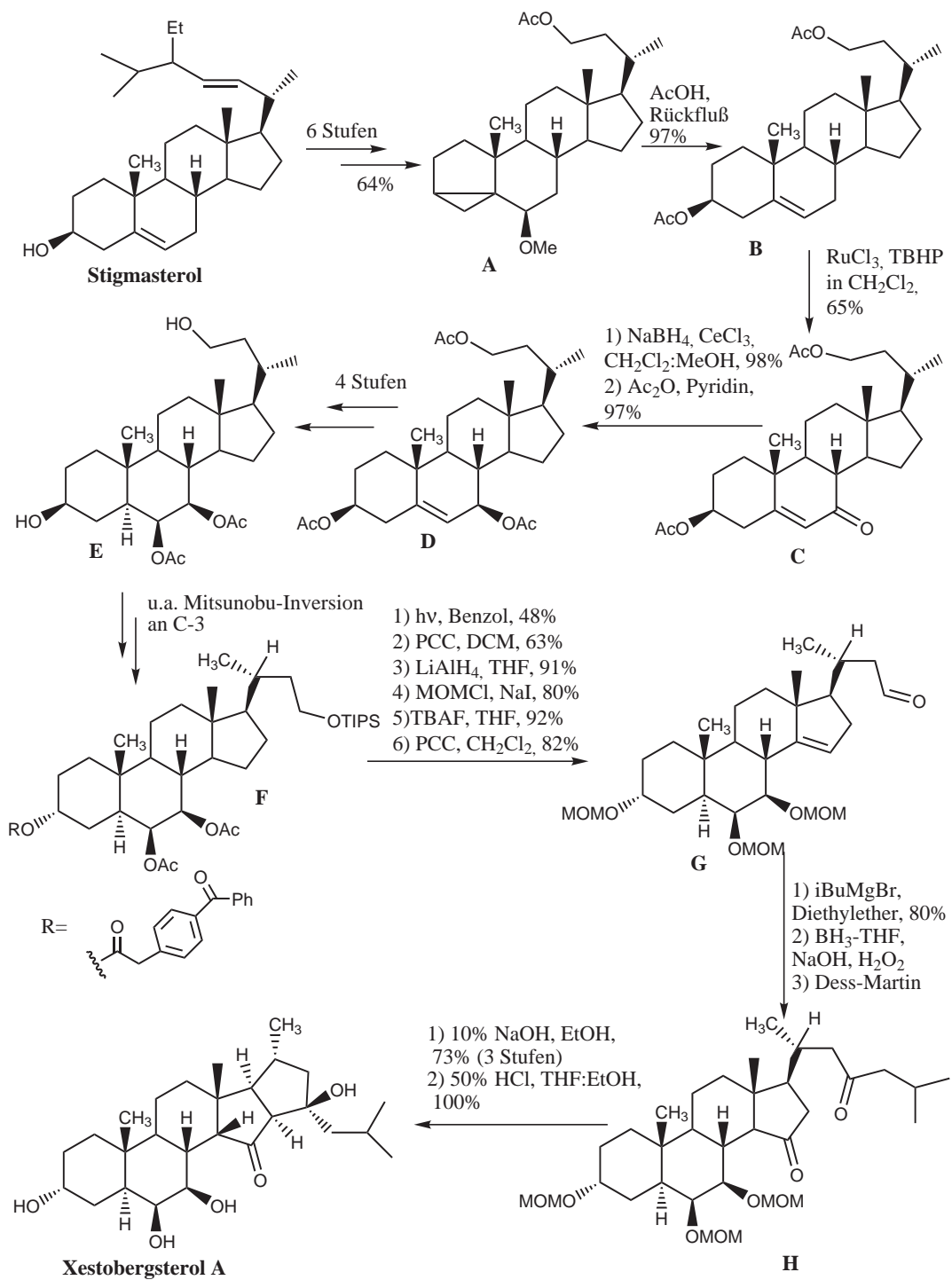


Abbildung 1.16: Partialsynthese von Xestobersterol A von M. E. Jung

entsprechenden Schutzgruppen-Operationen zum Diol **E**. Der α -ständige Alkohol in Position 3 wird durch eine Mitsunobu-Reaktion invertiert. Durch Bestrahlung kommt es zur Radikalreaktion des Benzophenonessigsäureesters [20] [21] [22]. Ein Wasserstoff-Transfer von

C-14 zum Benzophenonrest lässt das stabile Diphenylmethanolradikal entstehen. Nach einem zweiten H-Transfer gelangt man zum 14,15-ungesättigten Steroid. Zur besseren Aufreinigung wurde der Benzophenollessigsäureester wieder zum Benzophenonessigsäureester oxidiert und anschließend reaktiv gespalten. Nach Schützen der Alkoholfunktionen mit MOMCl, entschützen der Alkoholfunktion an C-23 und Oxidation zum Aldehyd, gelangt man zum Intermediat **G**. Durch Grignard-Reaktion, Hydroborierung der C-14/C-15-Doppelbindung und Oxidation der daraus resultierenden Alkoholfunktion erhält man das Diketon **H**. Um die *cis*-Verknüpfung der Ringe C und D neben dem fünf-gliedrigen E-Ring zu generieren, kommt eine intramolekulare Aldol-Kondensation mit NaOH zur Anwendung.

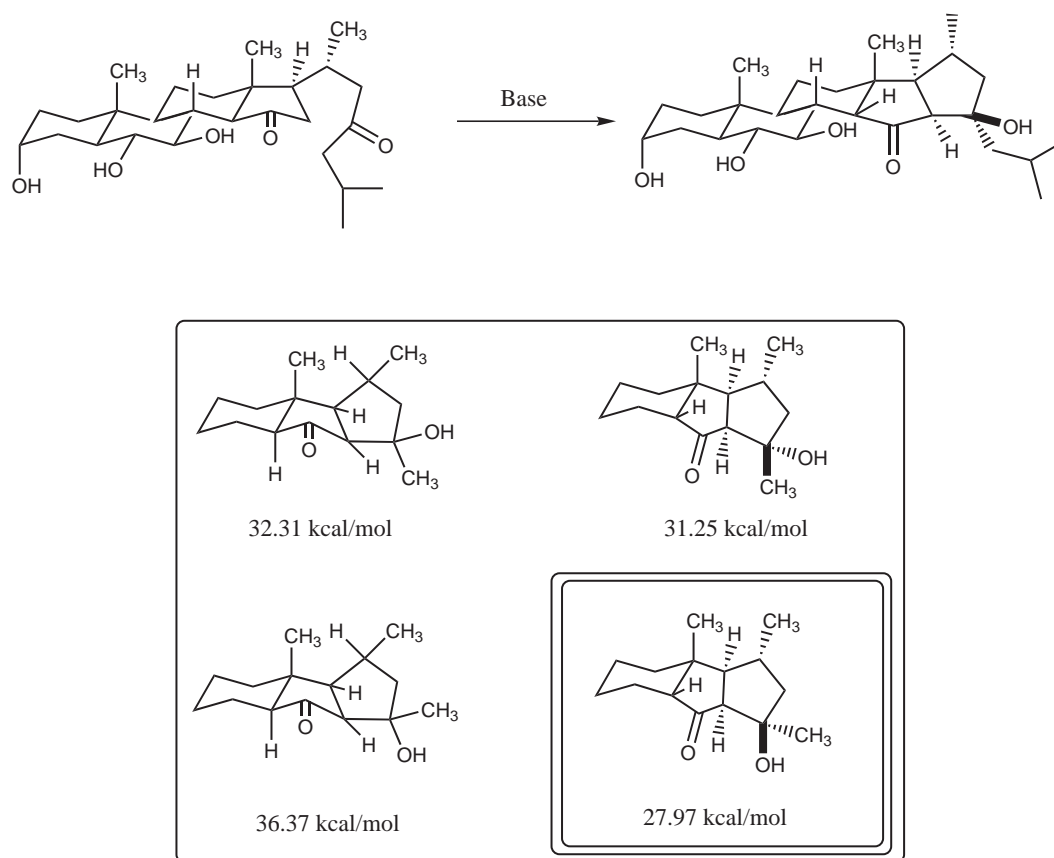


Abbildung 1.17: MM2 Berechnungen zur C/D-*cis*-Verknüpfungen von M. E. Jung et al. [19].

Potenziell können aus dieser Aldol-Kondensation zwölf Isomere gebildet werden. Acht der zwölf möglichen Produkte sind überbrückt und daher als Produkt zu energiereich. Die vier übrigen Isomere sind in Abb. 1.17 aufgezeigt. Das *cis*-Isomer, so wie es im Xestobergsterol vorliegt, ist Berechnungen zu Folge [19] um mindestens 3 kcal/mol stabiler als alle anderen Isomere. Es sollte daher aus der Aldol-Reaktion als einziges Produkt entstehen. Die Berechnungen wurden durch die Synthese bestätigt. Das gewünschte Diastereomer wurde in sehr guten Ausbeuten erhalten. Zum Schluss werden alle Schutzgruppen sauer abgespalten.

Die Partialsynthese von Xestobersterol nach M. E. Jung ist mit 24 Stufen äußerst aufwändig. Die Generierung der *C/D-cis*-Verknüpfung und des E-Rings mittels einer intramolekularen Aldol-Kondensation ist zwar sehr effektiv, aber auf Xestobersterol und Derivate mit einer Ketogruppe in Position 15 beschränkt.

Daher bleibt eine Totalsynthese zur Herstellung von *C/D-cis*-verknüpften Steroiden mit der Möglichkeit das Substitutionsmuster vielfältig zu variieren, noch zu entwickeln.

1.2.5 Überlegungen zur Totalsynthese von *C/D-cis*-verknüpften Steroiden mit der auxiliar kontrollierten Aza-Claisen-Umlagerung als Schlüsselreaktion

Ziel dieser Arbeit ist die Synthese eines *C/D-cis*-verknüpften Steroids, welches im Substitutionsmuster vielfältig variiert werden kann. Als Schlüsselreaktion dient die auxiliar kontrollierte Aza-Claisen-Umlagerung, die es ermöglicht, benachbarte stereogene Zentren enantioselektiv aufzubauen. Im Hinblick auf das Zielmolekül müssen hier die Zentren 8 und 13 definiert aufgebaut werden. Ausgangsmaterial für die Umlagerung bildet ein achirales Säurefluorid und ein an ein chirales Auxiliär gebundenes Allylamin. Die chirale Information wird vom Auxiliär auf das Molekül übertragen (Abb. 1.18). Die dazugehörige Retrosynthese wird im Kapitel 1.4 vorgestellt.

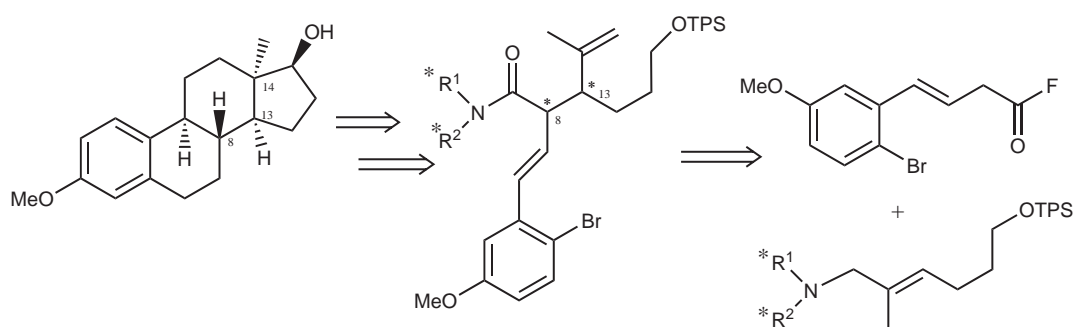


Abbildung 1.18: Synthese eines 13,14-*cis*-verknüpften Steroids mit der Aza-Claisen-Umlagerung als Schlüsselreaktion.

1.3 Claisen-Umlagerung

1.3.1 Die "klassische" Claisen-Umlagerung

Im Jahre 1912 entdeckte L. Claisen eine Umlagerungsreaktion, die bei Allyl-Vinyl-Ethern und Allyl-Aryl-Ethern auftritt und zu den konzertierten, pericyclischen Reaktionen gehört [23]. Bei dieser Reaktion kommt es zu einer [3,3]-sigmatropen Verschiebung, wodurch eine Kohlenstoff-Heteroatom-Bindung gebrochen und eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung geknüpft wird (Abb. 1.19). Handelt es sich bei dem Heteroatom um Sauerstoff, so spricht man von der "klassischen" Claisen-Umlagerung. Ersetzt man den Sauerstoff durch Stickstoff bzw. Schwefel, spricht man von der Aza-Claisen bzw. Thia-Claisen-Umlagerung.

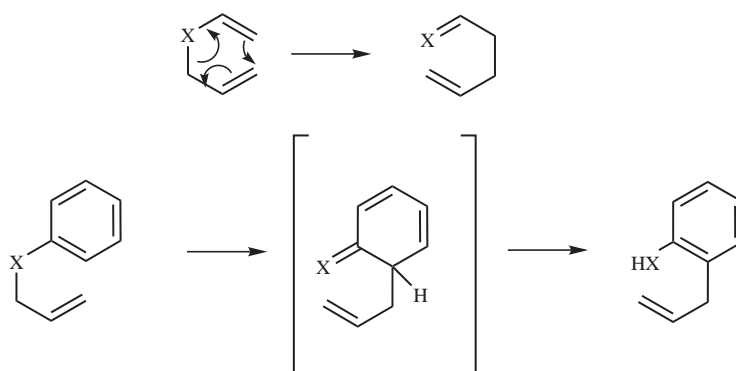


Abbildung 1.19: Die Claisen Umlagerung mit Allyl-Vinyl- bzw. Allyl-Aryl-Ethern.

Die Claisen-Umlagerung folgt den Woodward-Hoffmann-Regeln. Nach diesen Regeln ist die [3,3]-sigmatrope Verschiebung thermisch erlaubt und verläuft daher suprafacial-suprafacial über einen aromatischen Übergangszustand. Prinzipiell sind zwei Konformationen im Übergangszustand möglich: die Sessel- und die Bootkonformation (Abb. 1.20).



Abbildung 1.20: Mögliche Übergangszustände in thermisch erlaubten Claisen-Umlagerungen.

Beim sesselförmigen Übergangszustand ist u.a. die Gerüstspannung aufgrund der gestaffelten Anordnung der Substituenten geringer als im bootförmigen Übergangszustand. Acyclische Claisen-Umlagerungen durchlaufen daher in der Regel sesselförmige Übergangszustände

[24]. Der antarafacial-antarafacial Prozess wäre nach den Woodward-Hoffmann-Regeln auch erlaubt, jedoch ist das aus sterischen Gründen nicht denkbar.

1.3.2 Die Stereoselektivität der Claisen-Umlagerung

Die zuvor beschriebenen geordneten Übergangszustände ermöglichen bei definierter Olefin-geometrie, je nach Substitutionsmuster, einen 1,3- bzw. 1,4-Chiralitätstransfer (Abb. 1.21). Bei substituiertem Allylteil verschiebt sich das Chiralitätszentrum von Position 1 nach Position 3 und bei substituierten Vinylteil entsprechend von Position 1 nach 4. Das eigentliche Chiralitätszentrum geht dabei verloren. Die chirale Information bleibt jedoch im neuen Zentrum erhalten.

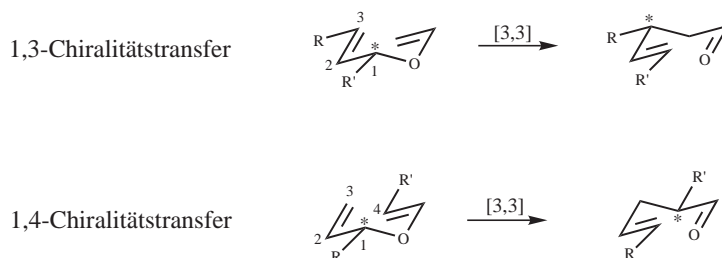


Abbildung 1.21: Chiralitätstransfer bei der Claisen-Umlagerung.

Des Weiteren weist die Claisen-Umlagerung eine hohe simple Diastereoselektivität auf, d.h. bei jeweils einfacher, endständiger Substitution der beiden Doppelbindungen der Allyl-Vinyl-Ether werden gleichzeitig zwei benachbarte Stereozentren diastereoselektiv erzeugt (Abb. 1.22). Die definierten Doppelbindungskonfigurationen von Allyl- und Vinylteil werden dabei durch den hochgeordneten Übergangszustand in die Produktkonfiguration übertragen.

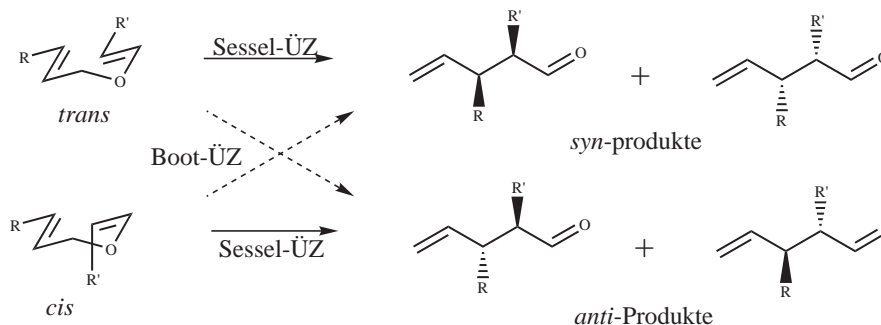


Abbildung 1.22: Simple Diastereoselektivität bei der Claisen-Umlagerung.

Um eine absolute Konfiguration festlegen zu können, werden beispielsweise chirale Auxiliare verwendet. Auxiliare sind chirale Gruppen, welche kovalent an ein Molekül mit prostereogenen Zentrum gebunden sind und so die Diastereoselektivität der Reaktion beeinflussen. Der Erhalt des stereogenen Zentrums des Auxiliars während der Umlagerung ermöglicht grundsätzlich eine Trennung/Analyse der Produktdiastereomeren (z.B. mittels HPLC/NMR).

1.3.3 Die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung

Die Allyl-Vinyl-Verbindungen mit Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel als Heteroatom benötigen hohe Reaktionstemperaturen ($\geq 150\text{ }^\circ\text{C}$) um in einer [3,3]-sigmatropen Umlagerungsreaktion zu reagieren. Daher können Systeme mit thermolabilen Gruppen nicht klassisch umgelagert werden. Zu diesem Zweck wurden neue Varianten der Claisen-Umlagerung entwickelt, wie z.B. die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung, welche in der Arbeitsgruppe Nubbemeyer etabliert wurde (Abb. 1.23). Diese läuft in vielen Fällen schon bei Raumtemperatur und darunter ab.

In der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung setzt man tertiäre Allylamine mit Säurefluoriden in Gegenwart von Trimethylaluminium als Lewis-Säure um [25].

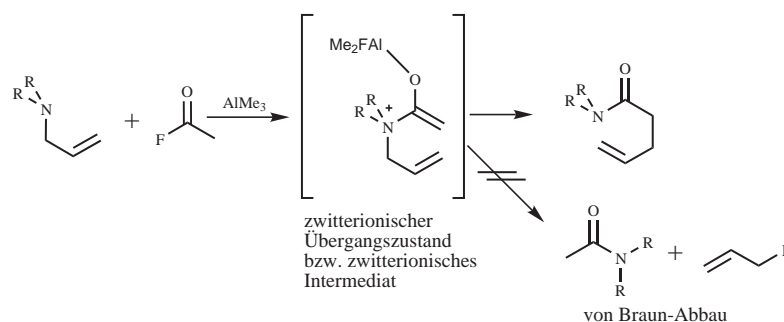


Abbildung 1.23: Die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung.

Der bei Verwendung von Säurechloriden beobachtete "von Braun-Abbau" stellt nach der verbesserten Variante und Einsatz von Säurefluoriden kein Problem mehr dar. Das Fluor-Anion liegt im Gegensatz zum Chlorid nie als freies Nukleophil vor. Es reagiert entweder als Base oder wird unmittelbar von der Lewissäure als Dimethylaluminiumfluorid gebunden. Eine Dissoziation einer Aluminium-Fluor-Bindung erscheint im Gegensatz zu der einer Aluminium-Chlor-Bindung unwahrscheinlich, da die Bindungsenergie ca. doppelt so groß ist.

Das Allylamin reagiert mit dem Säurefluorid erst bei Zugabe von Trimethylaluminium (Abb. 1.24). Prinzipiell sind zwei Reaktionsmechanismen denkbar. Bei der ersten Möglichkeit reagiert das Säurefluorid mit der Lewissäure unter Abspaltung von Methan zu einem Keten, welches dann nukleophil vom Allylamin angegriffen wird. Es wäre aber auch möglich, dass

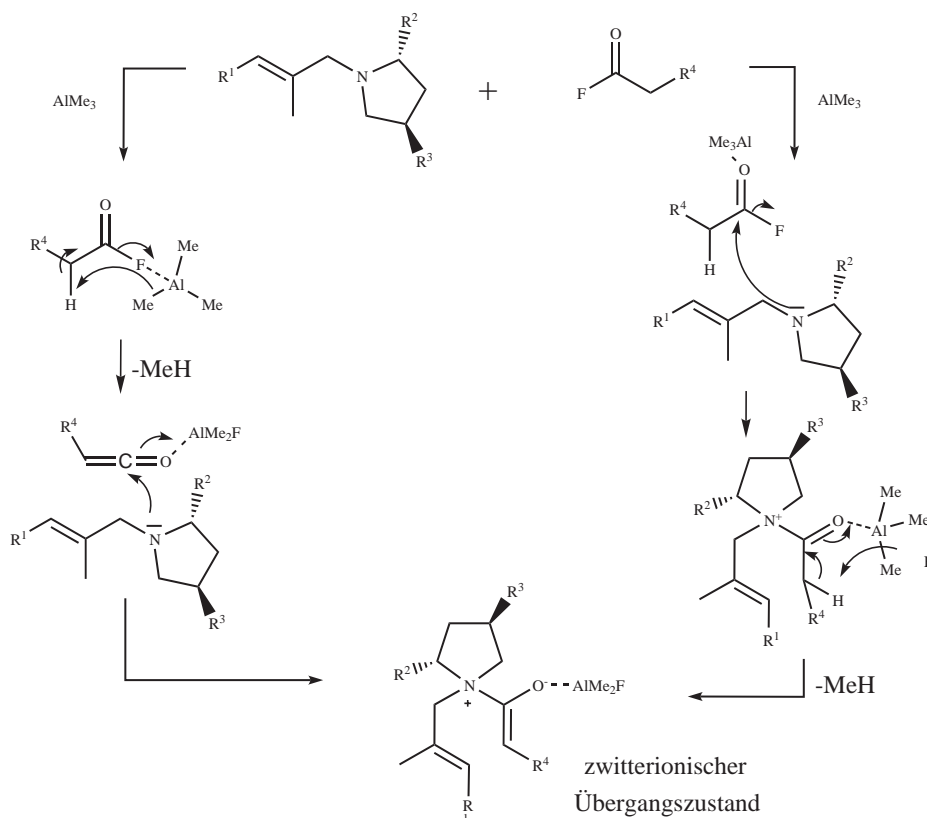


Abbildung 1.24: Bildung des zwitterionischen Übergangszustandes.

die Lewisäure das Säurefluorid aktiviert, so dass das Allylamin nukleophil angreifen kann. Anschließend würde Methan abgespalten werden und man käme auch zum zwitterionischen Intermediat. Allerdings liegt in dem zweiten Reaktionsmechanismus Fluorid für kurze Zeit frei vor. Das macht den ersten Reaktionsweg wahrscheinlicher, da eine Abspaltung von Silyl-schutzgruppen, welche durch frei vorliegendes Fluorid sicher zu beobachten wären, noch nie nachgewiesen wurde.

Um eine hohe simple Diastereoselektivität zu erreichen, müssen die Doppelbindungen im Intermediat einheitlich konfiguriert sein. Bei der Enolatbildung sind prinzipiell das E- und das Z-Enolat denkbar, jedoch kann das E-Enolat aus sterischen Gründen ausgeschlossen werden (Abb. 1.25). Es würde bei dessen Bildung zu einer starken Abstoßung zwischen der Ammoniumgruppe und dem Rest R^4 kommen.

Das Intermediat reagiert nach Erreichen des zwitterionischen Übergangszustands im weiteren Verlauf der [3,3]-sigmatropen Umlagerung zu 4-Pentensäureamiden. Triebkraft und Ursache für die geringe Reaktionstemperatur ist die Ladungseliminierung, sowie die Bildung einer stabilen Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung.

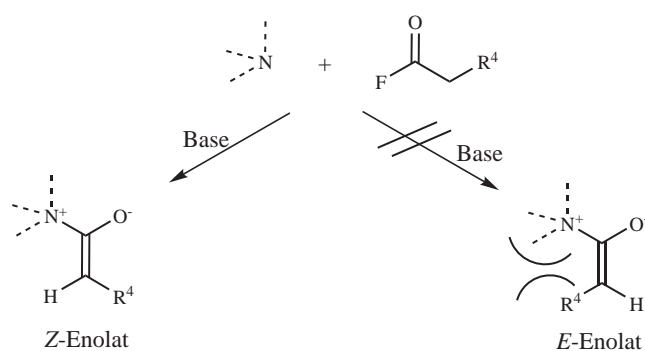


Abbildung 1.25: Selektivität der Enolatbildung.

1.3.4 Auxiliär kontrollierte Aza-Claisen Umlagerungen

Wie schon in Kapitel 1.3.2 erwähnt, können chirale Auxiliare dazu verwendet werden die Claisen-Umlagerung in ihrer Diastereoselektivität zu steuern. In der Arbeitsgruppe Nubbe-meyer werden dazu Pyrrolidinderivate, welche u.a. aus S-Prolin oder R-4-Hydroxy-S-prolin synthetisiert werden, verwendet. Das chirale Prolinderivat wird dazu in ein tertiäres Allylamin überführt und als solches in der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung eingesetzt. Die Substituenten am Auxiliär sind dann in der Lage, stereodirigierend in die Reaktion einzugreifen. Im ersten Schritt, der Ausbildung des zwitterionischen Intermediats, kommt es schon auf die dirigierende Wirkung des Auxiliars an (Abb. 1.26).

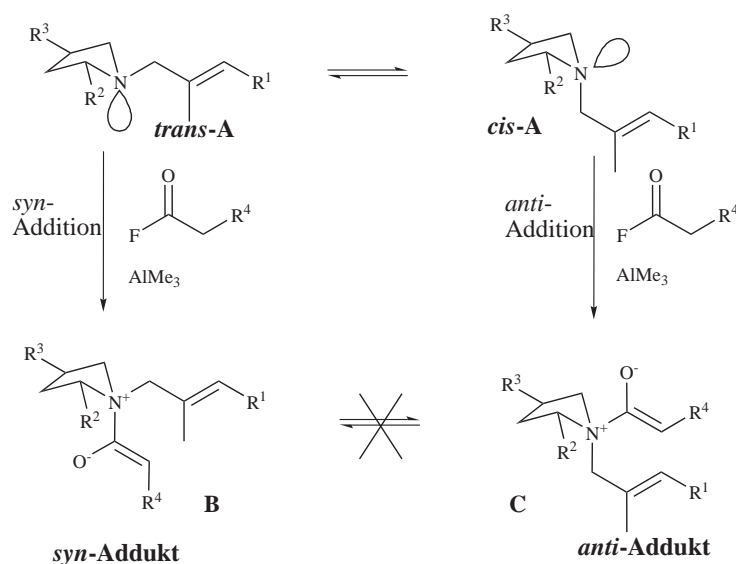


Abbildung 1.26: Addition des Säurefluorids an das Allylamin.

Das Allylamin kann in zwei diastereomeren Formen, **trans-A** bzw. **cis-A**, vorliegen. *Trans*

bzw. *cis* bezieht sich hier auf die Stellung der Allylkette in Bezug auf R^2 . Die beiden Stereoisomere können aufgrund der Stickstoffinversion ineinander überführt werden, falls die Substituenten R^2 und R^3 diese Umwandlung nicht durch sterische Einflüsse stark behindern. Bei freier Beweglichkeit kann sich daher das Säurefluorid bzw. das Keten von zwei diastereotopen Seiten her an das Allylamin anlagern, nämlich *syn* oder *anti* zum Rest R^2 . Folglich können zwei diastereomere zwitterionische Intermediate gebildet werden. Das ***syn*-Addukt** entsteht aus einer *syn*-Addition des Säurefluorids/Ketens an die ***trans*-A Verbindung**. Das ***anti*-Addukt** entsteht aus einer *anti*-Addition an die ***cis*-A Verbindung**. Die beiden zwitterionischen Acylammoniumenolate können nun nicht mehr ineinander überführt werden. Daher ist es für die Stereoselektivität der Aza-Claisen-Umlagerung schon hier entscheidend, welche Anfangskonfiguration (*trans*-A oder *cis*-A) reagiert. Anzumerken bleibt aber, dass eine Reversibilität der Acylierung nicht ausgeschlossen werden kann, da die coplanare Methylgruppe der Seitenkette eine weitere schnelle Umsetzung des Intermediates erschwert.

In ***trans*-A** stehen alle Substituenten in quasi-äquatorialer Position, während sich in ***cis*-A** die voluminöse Allylkette quasi-axial neben dem R^2 befindet. Aus diesem Grund sollte ***trans*-A** den energieärmsten Zustand darstellen. Man spricht hier von einer 1,2- bzw. 1,3-asymmetrischen Induktion, da die stereogene Information des asymmetrischen Kohlenstoffs in 2- bzw. 4-Position des Pyrrolidinringes direkt die Diastereoselektivität der Acylierung steuert. Aus der Lage des Gleichgewichtes kann aber auf Grund thermodynamischer Betrachtungen des Übergangszustandes nicht auf eine Produktverteilung geschlossen werden [26]. Folgt man dieser Hypothese, so muss die konformationelle Mobilität des Stickstoffzentrums des Allylamins noch in Betracht gezogen werden (Abb. 1.27). Die Inversion am Stickstoff

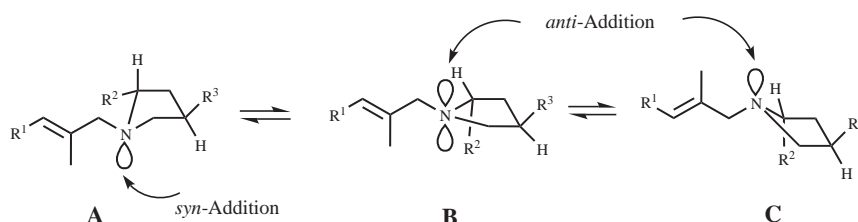


Abbildung 1.27: Stickstoffinversion am Pyrrolidinring.

kann als Gleichgewichtsprozess angesehen werden, indem sich die sp³-hybridisierte Grenzform **A** über die sp²-hybridisierte Form **B** in die zweite sp³-Grenzform **C** umwandelt. Die Addition an das freie Elektronenpaar erfolgt in **A** *syn* zu R^2 und in **B** und **C** *anti* zu R^2 , für den Fall das $R^3 = H$. Da in **A** alle voluminösen Substituenten äquatorial angeordnet sind, sollte die *syn*-Addition bevorzugt sein. Um das Gleichgewicht weiter in Richtung **A** zu verschieben, kann man den Substituenten R^2 in **B** und **C** vergrößern. Damit sollte der sterische Raumbedarf von R^2 so groß sein, dass er sich äquatorial anordnet. Durch Vergrößerung von R^3 kann zudem noch die „*anti*“-Seite abgeschirmt werden, so dass eine *anti*-Addition nicht mehr

möglich ist. Eine hohe 1,2 (1,3) asymmetrische Induktion im Rahmen der N-Acylierung wäre so weitestgehend sichergestellt.

Den letzten Schritt der Reaktion stellt die Umlagerung dar, die wie bereits schon erwähnt über einen sesselförmigen oder bootförmigen Übergangszustand verlaufen kann. Verläuft die Umlagerung des Zwitterions über einen einheitlichen Übergangszustand (Sessel oder Boot), so wird die Konfiguration des chiralen Ammoniumzentrums durch den 1,3- bzw. 1,4-Chiralitätstransfer in die Produktkonfiguration übertragen. Die möglichen Übergangszustände und die daraus resultierenden Produkte sind in der Abbildung 1.28 und Abbildung 1.29 gezeigt.

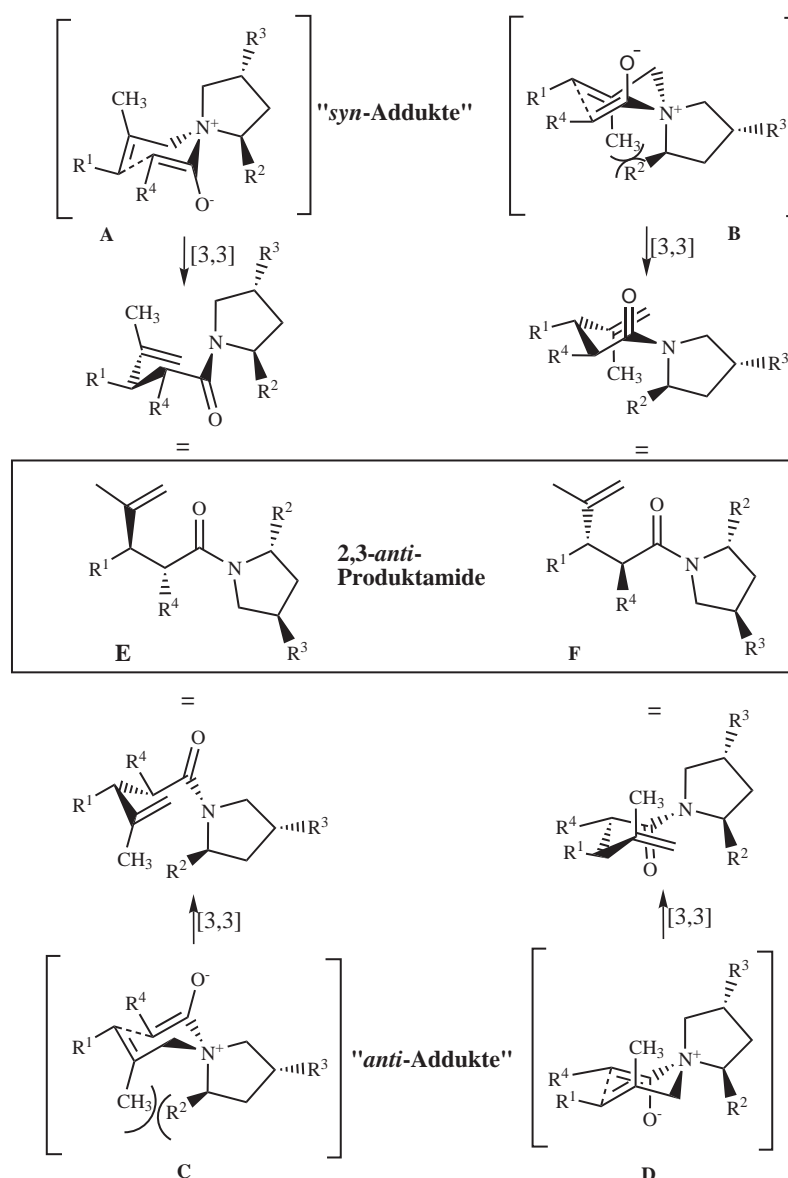


Abbildung 1.28: Mögliche sesselförmige Übergangszustände der Aza-Claisen-Umlagerung.

Beim Durchlaufen eines energetisch günstigen sesselförmigen Übergangszustandes sind,

abhängig von der Acylierung, je zwei sesselförmige Übergangszustände möglich (**A-D**, Abb. 1.28). Diese führen zu zwei diastereomeren Produktamiden (**E** und **F**), welche jeweils in Position 2 und 3 *anti* konfiguriert sind. In **A** und **D** ist die sterisch anspruchsvollere Kettenverzweigung des Pyrrolidinringes äquatorial angeordnet und die kleinere CH_2 -Gruppe axial. In **B** und **C** finden wir die umgekehrte Situation (CHR^2 axial und CH_2 äquatorial). Da es für große Substituenten aus sterischen Gründen günstiger ist (Minimierung der 1,3-diaxialen Wechselwirkungen) sich äquatorial anzuordnen, sollten die Konformationen **A** und **D** stark bevorzugt sein. Nach der Umlagerung sollten also die Amide **E** und **F** gebildet werden. Das Diastereomerenverhältnis ist daher schon von der Bildung der Addukte *syn/anti* abhängig.

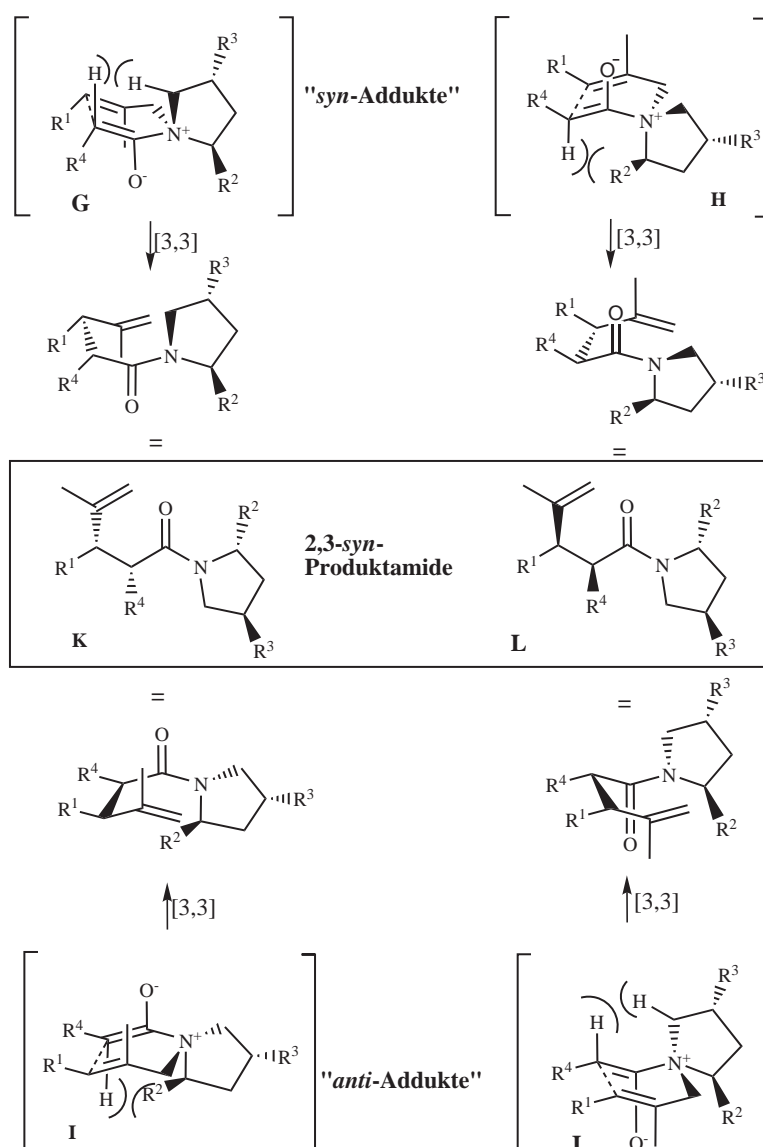


Abbildung 1.29: Mögliche bootförmige Übergangszustände der Aza-Claisen-Umlagerung.

Das Passieren von bootförmigen Übergangszuständen ist bei acyclischen Claisen-Umlagerungen eher unwahrscheinlich. Dennoch sind prinzipiell auch hier vier unterschiedliche Bootkonformationen möglich (**G-J**, Abb 1.29), welche zu zwei Diastereomeren Produktamiden (**K** und **L**) führen können. Die relative Anordnung der Substituenten R^1 und R^4 sind jeweils *syn*. Alle bootförmigen Übergangszustände sollten sterisch, durch Wechselwirkungen zwischen der Methylgruppe und des Enolsauerstoffs gehindert sein. Bei den Übergangszuständen **G** und **J** kommt es außerdem zu 1,3-Wechselwirkungen zwischen den endo Wasserstoffen und bei **H** und **I** zwischen dem endo Wasserstoff und R^2 . Gelingt also eine diastereoselektive Addukt-Bildung, so sollte sich beim Durchlaufen eines energetisch günstigeren sesselförmigen Übergangszustandes aufgrund der hohen Auxiliarkontrolle nach der Umlagerung nur ein Diastereomer bilden. Nach Abspaltung des Auxiliars würde dies einer enantioselektiven Aza-Claisen-Umlagerung entsprechen!

Tetralons **C** aufgebaut werden. Das Tetralon **C** kann durch einen Halogen-Metall-Austausch und anschließende Cyclisierung aus dem Amid **D** erhalten werden. **D** lässt sich mit Hilfe der Retro-Aza-Claisen-Umlagerung aus einem Säurefluorid **F** und einem Allylamin **E** herstellen. Da beide Moleküle achiral sind, muss zur asymmetrischen Induktion ein Auxiliar verwendet werden. Die Aza-Claisen-Umlagerung kann innerhalb der Synthese als Schlüsselreaktion bezeichnet werden, da durch diesen Schritt zwei Chiralitätszentren selektiv aufgebaut werden sollen. Aus den vorhergehenden Arbeiten ist bekannt, dass das Säurefluorid aktiviert sein muss, damit die Umlagerung funktioniert. Dies wurde in der Vergangenheit durch eine zusätzliche Doppelbindung erreicht. Potenziell sind aber auch andere Möglichkeiten der Aktivierung denkbar. R¹ ist ein Wasserstoff oder eine Methoxygruppe bei einer Aktivierung durch einer Styryl-Doppelbindung. Eine Aktivierung ist aber auch durch eine Dreifachbindung denkbar. Das Allylamin **E** kann durch Kupplung von Prolinolderivaten und dem Allylkohol **G** hergestellt werden. Die Variationen am Auxiliar sollen im Anschluss an die Kupplung am fertigen Allylamin unternommen werden (analog S. Brandes). Der Allylkohol **G** lässt sich aus 1,4-Butandiol und 2-Brompropen synthetisieren (Grignard-Addition an 4-Hydroxybutanal).

1.5 Zusammenstellung bisheriger Ergebnisse

S. Groß und S. Brandes lieferten in ihren Diplomarbeiten grundlegende Ergebnisse für diese Arbeit, welche in diesem Kapitel kurz zusammengefasst werden.

S. Groß beschäftigte sich als erstes mit dem Thema der Synthese eines C/D-*cis*-verknüpften Steroids in der Arbeitsgruppe Nubbemeyer. Er entwickelte die Synthese des Allylamins und untersuchte die Durchführbarkeit einer Aza-Claisen-Umlagerung mit dem sterisch anspruchsvollen Allylamin und unterschiedlichen Säurefluoriden. Der von S. Groß erstellte Reaktionsweg zum Allylamin **66** wurde in dieser Arbeit nahezu vollständig übernommen und wird in Kap. 2.1 vorgestellt.

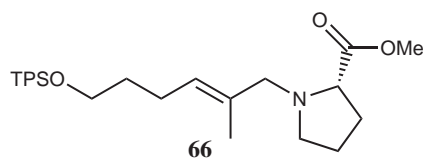


Abbildung 1.31: Allylamin **66** von S. Groß.

Er entwickelte außerdem die Synthese der Carbonsäuren **64** und **65** ausgehend vom Thiocarbonat **63**. So war es ihm möglich beide Carbonsäuren in zwei Stufen aus einem Intermediat herzustellen. Die Synthese ist in Abb. 1.32 dargestellt.

Ausgehend von *m*-Anisaldehyd gelangt man durch Homoenolat-Addition zum TMS-Ether

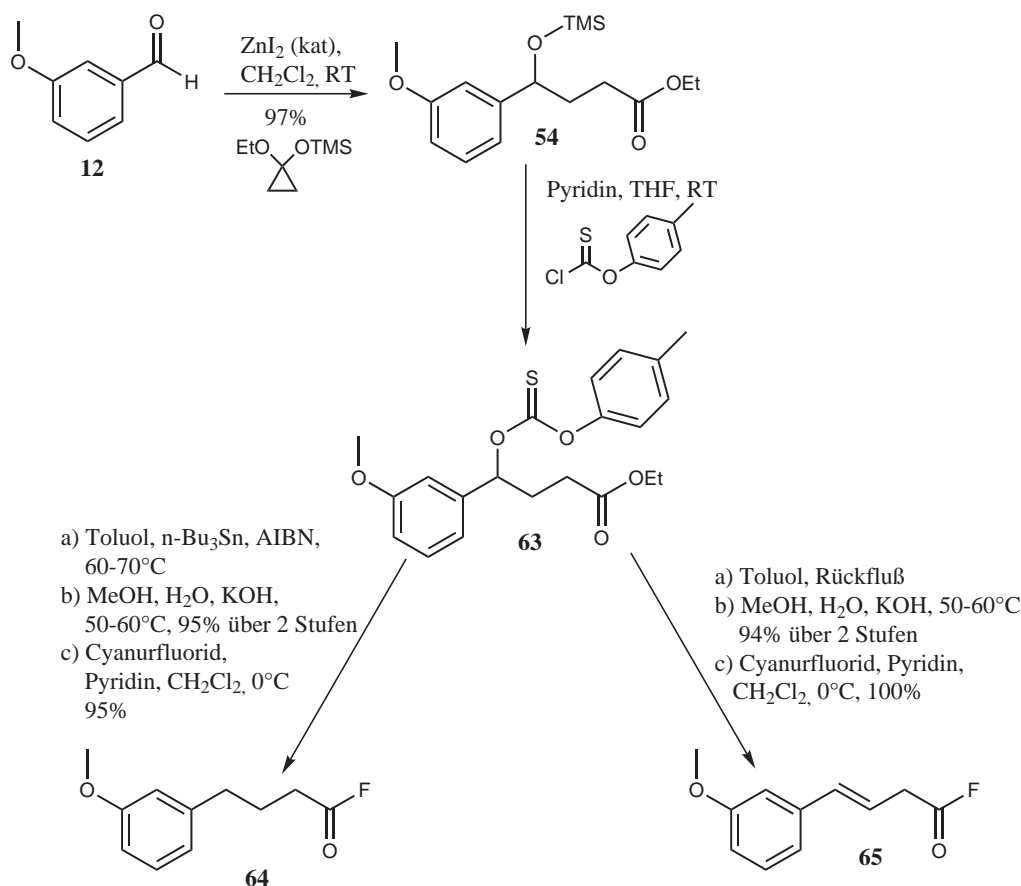


Abbildung 1.32: Synthese der Carbons\u00e4urefluoride **64** und **65** von S. Gro\u00df.

54. Dieser reagiert unter basischen Bedingungen mit Chlor-thioameisens\u00e4ure-p-tolyl-ester zum Thiocarbonat **63**. Durch radikalische Desoxygenierung nach Barton und McCombie [27] und anschließender Verseifung des Esters, gelangt man zur ges\u00e4tigten Carbons\u00e4ure, die mittels Cyanurfluorid zum Carbons\u00e4urefluorid **64** umgesetzt wird. Erhitzt man das Thiocarbonat **63** in Toluol, kommt es zu einer thermischen Eliminierung. Nach verseifen des Esters und Reaktion mit Cyanurfluorid erh\u00e4lt man das unges\u00e4tigte Carbons\u00e4urefluorid **65**.

S. Gro\u00df fand bei der Aza-Claisen-Umlagerung der Carbons\u00e4urefluoride **64** und **65** mit dem Allylamin **66** heraus, dass f\u00fcr das Gelingen der Umlagerung eine Aktivierung des Carbons\u00e4urefluorids in Form einer Doppelbindung notwendig ist. Die Reaktion verlief mit dem unges\u00e4tigten S\u00e4urefluorid in nahezu quantitativen Ausbeuten. Bei dem ges\u00e4tigten S\u00e4urefluorid wurde kein Umsatz erreicht.

S. Gro\u00df erhielt bei der Umlagerung mit dem Allylamin **66** und dem S\u00e4urefluorid **65** zwei Diastereomere im Verh\u00e4ltnis 1:6. Durch eine Iodlactonisierung des hydrierten Umlagerungsproduktes war es m\u00f6glich durch NOESY-Experimente die relative Konfiguration der neu gebildeten Chiralit\u00e4tszentren festzustellen. Es stellte sich heraus, dass es sich bei beiden Diastereomeren um die 2,3-*anti*-Produktamide handelte und daher die Umlagerung \u00fcber

einen sesselförmigen Übergangszustand laufen muss.

S. Brandes hat, durch Variation des Auxiliars, versucht die Selektivität der Aza-Claisen-Umlagerung zu steigern. Er verwendete das Säurefluorid **65** von S. Groß, entwickelte jedoch eine kürzere und effektivere Synthese des Moleküls.

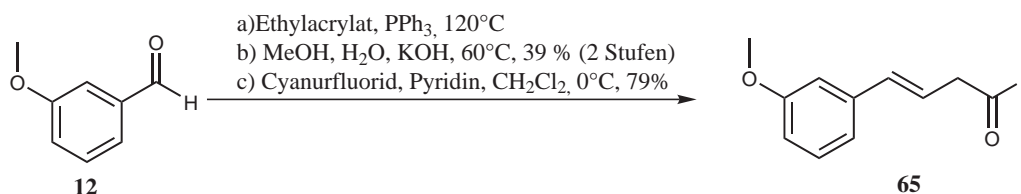


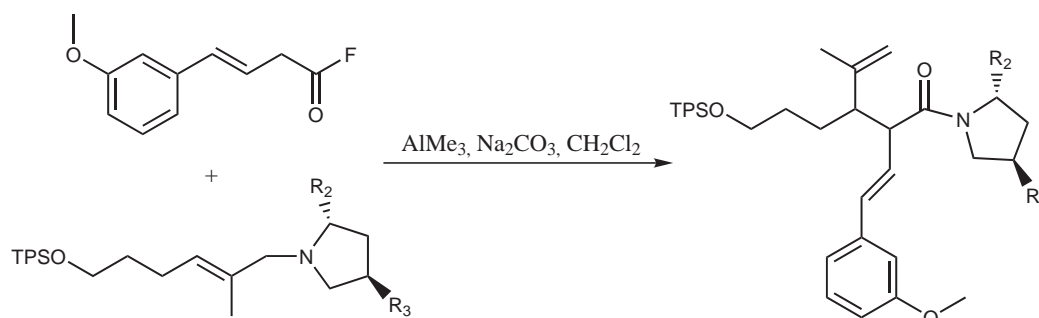
Abbildung 1.33: Synthese des Carbonsäurefluorids **65** von S. Brandes.

Ausgehend von *m*-Anisaldehyd gelangt man durch eine Wittigreaktion mit Ethylacrylat und anschließender Verseifung zur ungesättigten Carbonsäure, die mittels Cyanurfluorid zum Carbonsäurefluorid **65** umgesetzt wurde. Obwohl die Wittigreaktion nur in moderaten Ausbeuten verläuft, konnte die Gesamtausbeute bis zur Carbonsäure **65** auf diese Weise um 11% gesteigert werden.

Das Säurefluorid **65** wurde mit am Auxiliar unterschiedlich substituierten Allylaminen umgelagert (Ergebnisse in Tab. 1.2). Die Allylamine wurden weitestgehend analog der Synthese von S. Groß synthetisiert. Die Variationen am Auxiliar wurden am fertigen Allylamin durchgeführt. Die Diastereoselektivität der Umlagerungsreaktion konnte durch NOEDS-Experimente nach Iodlactonisierung der hydrierten Umlagerungsprodukte bestimmt werden. Es gelang so zu zeigen, dass die Umlagerungsreaktion ausschließlich über einen sesselförmigen Übergangszustand abläuft. Folglich entstehen die zwei diastereomeren 2,3-*anti*-Produktamide.

Durch Variation des Auxiliars konnte ein Produktverhältnis der Diastereomeren von 9:2 erreicht werden. Bei diesem Experiment wurde ein Substituent mittlerer Größe für R^2 ($-\text{CO}_2\text{Me}$) und ein voluminöser Rest für R^3 ($-\text{OTPS}$) gewählt.

Als Ursache für die mäßige asymmetrische Induktion gibt S. Brandes eine mögliche Auf-



R ²	R ³	Gesamtausbeute	Diastereomerenverhältnis
-CO ₂ Me	-H	97%	1:1
-CH ₂ -OTBS	-H	62.5%	wenigstens 2:1
-CO ₂ Me	-OTPS	100%	9:2

Tabelle 1.2: Ergebnisse der Umlagerungsreaktionen von S. Brandes

hebung der Differenzierung der beiden Sesselkonformationen des Addukts an. Diese sollten sich (vgl. Kap. 1.34) durch die Stellung der CH₂-Gruppe und der voluminösen CHR²-Gruppe am Ammoniumzentrum (bevorzugt sollte sein: R² äquatorial, da voluminös und CH₂ axial, da klein) unterscheiden. Durch die Größe von R³ könnte die Konfiguration **A**, in der CH₂CHR³ axial steht, ähnlich sterisch gehindert sein wie Konfiguration **B**, in der CHR² axial positioniert ist (Abb. 1.34). Demnach würden beide diastereomeren *trans*-Produkte entstehen.

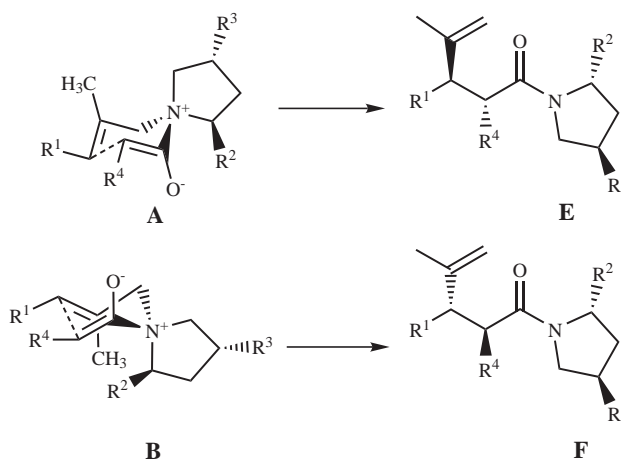


Abbildung 1.34: Mögliche Übergangszustände einer *syn*-Addition mit großem Substituenten in 4-Position des Pyrrolidinrings.

Das Hydrieren der Styryl-Doppelbindung verlief bei S. Brandes und S. Groß problemlos. Der Versuch den B-Ring, mittels einer Bischler-Napieralski- bzw. Vilsmeier-analogen-Reaktion zum Tetralongerüst, zu schließen scheiterte bei S. Brandes mehrfach.

1.6 Aufgabenstellung

Aufbauend auf die Ergebnisse von S. Brandes und S. Groß soll innerhalb dieser Arbeit die Synthese des 13,14-*cis*-verknüpften Östradiols analog der Retrosynthese weitergeführt werden.

Der erste Baustein der konvergenten Synthese, das Allylamin, wird auf die bekannte Weise hergestellt. Durch variieren des Auxiliars soll die asymmetrische Induktion bei der Aza-Claisen-Umlagerung gesteigert werden.

Der zweite Baustein, das Säurefluorid, soll so variiert werden, dass eine Cyclisierung nach der Umlagerung möglich wird. Dazu soll ein Bromsubstituent am Aromaten eingeführt werden. Durch einen Halogen-Metall-Austausch und intramolekulare Grignard-Addition an das Amid sollte so die Reaktion zum Tetralongerüst leicht durchzuführen sein.

Kapitel 2

Spezieller Teil

2.1 Synthese des Allylamins

2.1.1 Syntheseplanung

Die Synthese des Allylamins war durch die Arbeit von S. Brandes und S. Groß weitestgehend vorgegeben.

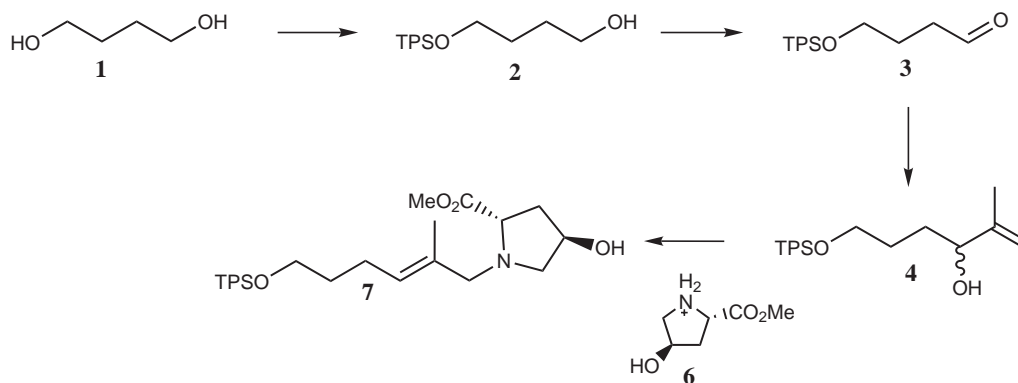


Abbildung 2.1: Synthese des Allylamins.

Ausgehend vom 1,4-Butandiol (1) kann durch TPS-Schutz einer Alkoholfunktion, Oxidation der freien OH-Gruppe zum Aldehyd und Grignard-Reaktion mit 2-Brompropen der Allylalkohol **4** synthetisiert werden (Abb. 2.1). Anschließend wird das Allylamin mit dem 4(R)-Hydroxy-S-prolinmethylesterhydrochlorid (**6**) in einer Pd(0)-katalysierten Kupplung zum Allylamin umgesetzt. Die Derivatisierung des Auxiliars sollte nach der Kupplung erfolgen. Aus den Ergebnissen von S. Brandes war bekannt, dass bei zu großem R³-Rest (-O-TPS) die simple Diastereoselektivität der folgenden Aza-Claisen Umlagerung hoch ist, die asymmetrische

Induktion jedoch nicht. Nach den in Kapitel 1.5 vorgestellten Hypothesen, sollte die asymmetrische Induktion gesteigert werden können, wenn man den R^3 -Rest am Auxiliar verkleinert und den R^2 -Rest weiter bei einer voluminösen CH_2OTPS -Gruppe belässt. So sollte die Differenzierung der beiden *syn*-Addukte im sesselförmigen Übergangszustand gewährleistet sein (Kap. 1.34).

Andererseits ist aus vorhergehenden Arbeiten auch bekannt, dass man für gute Induktionen bei der Aza-Claisen-Umlagerung nicht immer besonders große Substituenten am Auxiliar benötigt. So sollte die Induktion möglicherweise auch verbessert werden können, wenn man für beide Substituenten (R^2 und R^3) wenig voluminöse, identische Gruppen wählt. Durch die CH_2 -Gruppe sollte auch hier die Differenzierung in den *syn*-Addukten gewährleistet sein. Aus diesen Überlegungen heraus sollten zwei unterschiedliche Allylamine hergestellt werden (**10** und **11**), deren asymmetrische Induktion in der Aza-Claisen-Umlagerung überprüft werden sollte (Abb. 2.2).

Verbindung **10** besitzt mit *t*-Butyldiphenylsilyl in R^2 -Position eine voluminöse Gruppe und in R^3 -Position einen relativ kleinen MOM-Substituenten. Bei Verbindung **11** sind die Schutzgruppen R^2 und R^3 identisch. Hier wurde ebenfalls die MOM-Gruppierung gewählt. Die Wahl fiel auf MOM und TPS, da beide Substituenten unter relativ vielen Reaktionsbedingungen stabil sind. Sie können aber auch bei Bedarf unabhängig voneinander abgespalten werden.

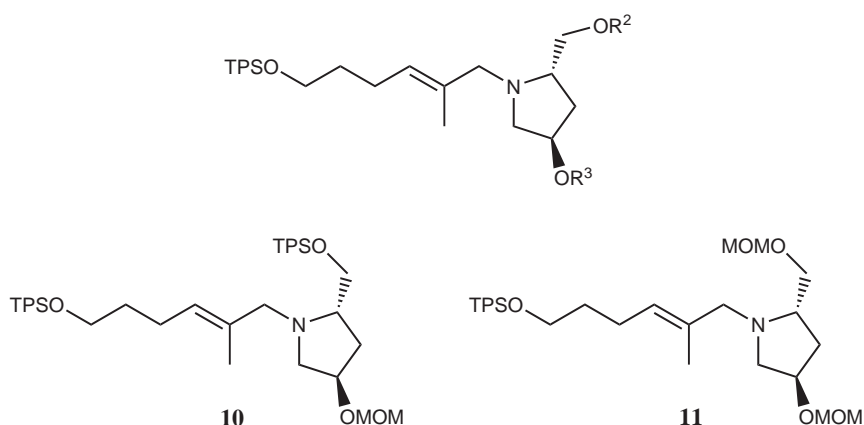


Abbildung 2.2: Allylamine **10** und **11**.

2.1.2 Synthese des Allylalkohols **4**

Die Schutzgruppe der Alkoholfunktion sollte gegenüber einer Vielzahl von Reaktionsbedingungen resistent sein. Es bot sich an, die Alkoholfunktion durch eine Silylschutzgruppe zu maskieren, da diese selektiv mit Fluoridionen gespalten werden kann. Im Allgemeinen nimmt die Stabilität einer Silylschutzgruppe im sauren Milieu mit der Größe der Substituenten am Si-Atom zu. Als besonders stabile Silylschutzgruppe, aufgrund ihrer sterischen Hinderung,

gilt die *t*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe (TPS). Sie ist unter basischen und oxidierenden Bedingungen stabil und zeigt außerdem im Vergleich zu anderen Silylschutzgruppen wenig Wanderungstendenz zwischen Alkoholfunktionen im basischen Milieu [28][29]. Ein weiterer Vorteil ist die UV-Aktivität der Gruppe auf dem Dünnschichtchromatogramm. So ist zu jeder Zeit eine einfache Reaktionskontrolle möglich.

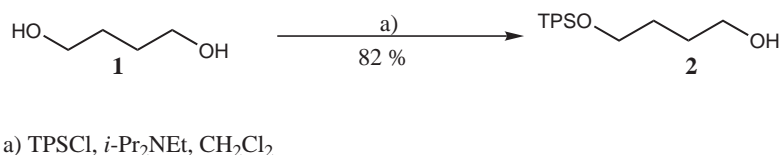


Abbildung 2.3: TPS-Schutz von 1,4-Butandiol.

Brandes und Groß stellten den einfach geschützten Alkohol in einer stöchiometrischen Reaktion mit 0.75 Äquivalenten TPSCl in THF in Gegenwart von Imidazol da. Sie erreichten mit dieser Methode eine Ausbeute von 65% d. Th. bezogen auf TPSCl. Um die Ausbeute zu steigern, sollte die Reaktion in Methylenchlorid mit Diisopropyl-ethylamin als Base durchgeführt werden [30]. Dazu wurde das Diol in Methylenchlorid mit ca. 0.35 Äquivalenten *t*-Butyldiphenylsilylchlorid (TPSCl) in Anwesenheit von Hünig-Base (Diisopropylethylamin) bei Raumtemperatur umgesetzt. Es wurden 82% des Produkts bezogen auf TPSCl erhalten. Somit konnte die Ausbeute bereits im ersten Schritt deutlich gesteigert werden.

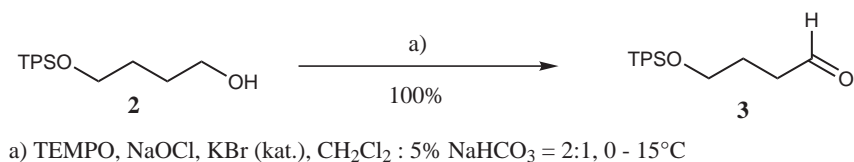


Abbildung 2.4: Oxidation der Verbindung 2 zum Aldehyd.

Die freie primäre Alkoholfunktion sollte in der nächsten Reaktion zum Aldehyd oxidiert werden. Dazu wurde die TEMPO-Oxidation [31] ausgewählt, da sie ein sehr mildes und ökonomisches Verfahren darstellt. Alternativen zur TEMPO-Oxidation wären z.B. die Swern-Oxidation [32] [33], Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan [34], Pyridiniumchlorochromat (PCC) [35] [36] oder das aus Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) bestehende Oxidationssystem [37].

Bei der TEMPO-Oxidation werden zwei Oxidationsmittel eingesetzt: Das Natriumhypochlorit reagiert zunächst mit dem Kaliumbromid zum Kaliumbromat. Dieses bildet mit dem zweiten Oxidationsmittel, dem 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-Radikal (TEMPO) das eigentliche Oxidans, das Nitrosoniumion **A**. In der organischen Phase addiert sich der zu oxidierende Alkohol nukleophil an die N⁺=O-Doppelbindung des Nitrosonium-Ions. Wahrscheinlicher ist

hier der Angriff am Stickstoff als der am Sauerstoff. Durch β -Eliminierung würde aber aus beiden Zwischenstufen der Aldehyd entstehen. Begleitprodukte wären entweder das Hydroxylamin **D** oder das tautomere N-Oxid **E**, welches durch eine [1,2]-Umlagerung sofort zum Hydroxylamin isomerisieren würde. **D** wird anschließend durch das Co-Oxidans Natriumhypochlorit über das TEMPO-Radikal zum Nitrosoniumsalz **A** reoxidiert.

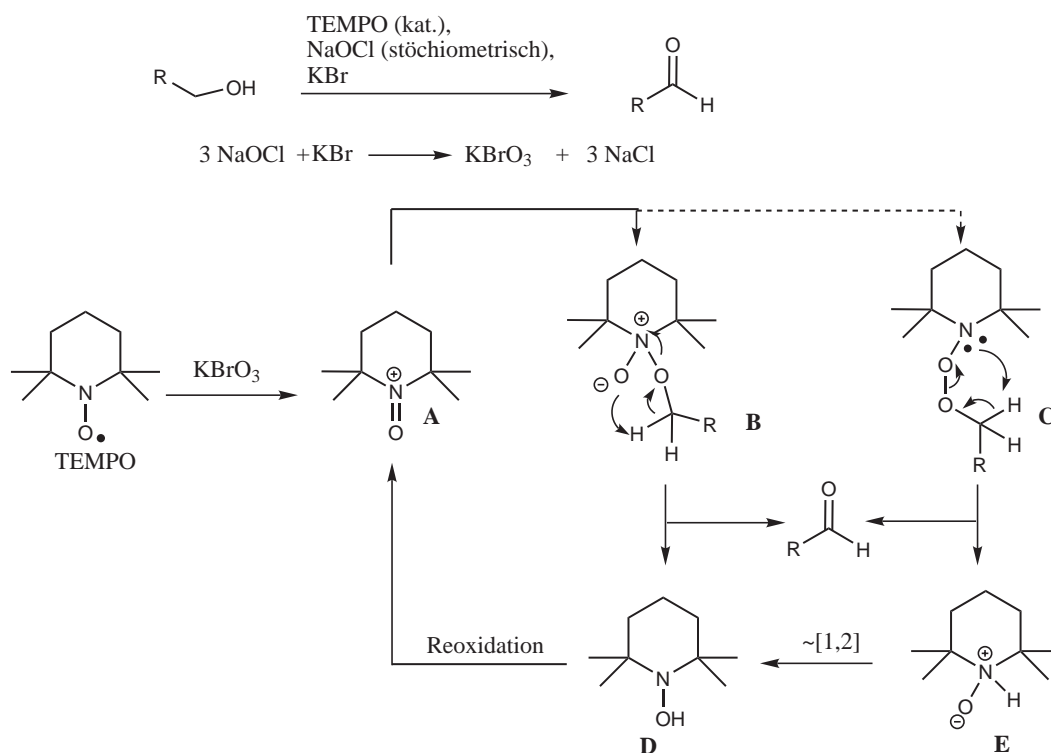


Abbildung 2.5: Mechanismus der TEMPO-Oxidation [38].

Die TEMPO-Oxidation ist eine Zwei-Phasen-Reaktion. Es ist daher sehr wichtig, dass die Phasen gut durchmischt werden. Somit empfiehlt sich der Einsatz eines KPG-R\u00fchrers. Die Temperatur sollte nicht \u00fcber 15°C steigen, da sonst Nitrosonium-Ionen das Wasser zu Wasserstoffperoxid oxidieren k\u00f6nnten. Der Reaktionskolben wurde aus diesem Grund mit einem Eisbad gek\u00fchlt. Da die Reaktion pH-abh\u00e4ngig ist, wurde die Reaktion mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-L\u00f6sung gepuffert [39]. Nach der Reaktion ist keine Aufreinigung des Aldehyds notwendig. Aufgrund der w\u00e4ssrigen Reaktionsbedingungen enth\u00e4lt die Rohsubstanz oftmals noch Wasser oder der Aldehyd liegt als Hydrat vor. Da die n\u00e4chste Reaktion eine hydrolyseempfindliche Grignard-Reaktion ist, muss das Roh\u00f6l zum Trocknen \u00fcber Molsieb gelagert werden.

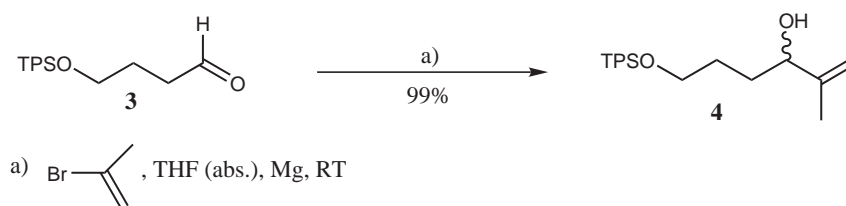


Abbildung 2.6: Grignard-Reaktion zum Allylkohol **4**.

Mittels einer Grignard-Reaktion soll der Allylkohol **4** fertiggestellt werden. Dazu wird 3-Brompropen in das Grignard-Reagenz überführt und mit dem Aldehyd **3** anschließend zur Reaktion gebracht. Die Umsetzung verläuft nach 5-tägiger Reaktion nahezu quantitativ.

2.1.3 Verknüpfung zum Allylamin

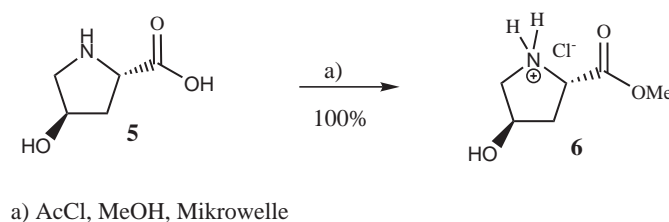


Abbildung 2.7: Synthese von Verbindung **6**.

Das 4(R)-Hydroxy-S-prolin (**5**) wurde in der Vergangenheit sauer katalytisch in Methanol mit Acetylchlorid zu 4(R)-Hydroxy-S-prolinmethylester (**6**) umgesetzt. Da die Reaktion sehr lange dauert, wurde die Umsetzung in einem Druckgefäß in der Mikrowelle (CEM-Discover) durchgeführt. Die Reaktionszeit konnte dabei von mehreren Tagen auf 3 Stunden reduziert werden. Dazu wurde eine geeignete Menge 4(R)-Hydroxy-S-prolin in Methanol gelöst und mit Acetylchlorid versetzt. Die Mischung wurde in der Mikrowelle bei 150 Watt und 110°C gerührt. Das Druckgefäß wurde mit Druckluft gekühlt, um den Energieeintrag zu maximieren. Während der Reaktion stieg der Druck auf maximal 6 bar an. Zur Aufarbeitung wurde nur das Methanol destillativ am Rotationsverdampfer entfernt. Es war keine weitere Aufreinigung nötig.

Um die Bausteine **6** und **4** in einer Pd(0) katalysierten Aminierung umzusetzen, erwies es sich als notwendig, den Allylkohol zu aktivieren. Das Mesylat ist eine hervorragende Abgangsgruppe und ermöglicht so die Bildung des Allyl-Palladiumkomplexes (Abb. 2.9). Dieser wird von dem Stickstoffatom des Pyrrolidinringes nukleophil angegriffen. Andere Abgangsgruppen, wie z.B. das Chlorid ergaben schlechtere Ausbeuten [40]. Das Mesylat wird *in situ* mit MesCl in Methylenchlorid in Gegenwart von Triethylamin und DMAP generiert. Eine

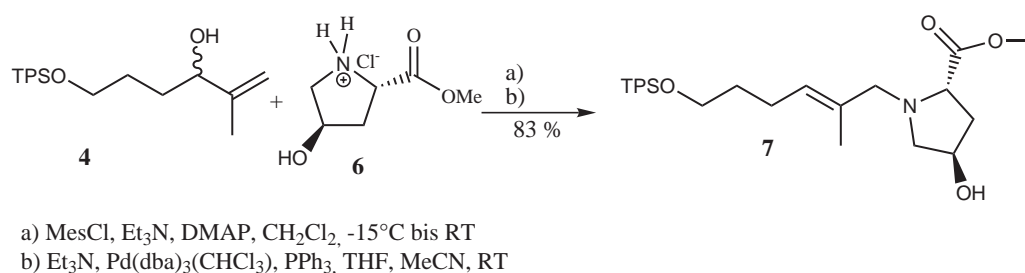


Abbildung 2.8: Pd(0)-kat. Aminierung zum Allylamin 7.

Reaktionskontrolle ist mittels DC möglich. Das Produkt färbt auf der DC-Karte mit Anisaldehyd als Färbereagenz blau-violett und das Edukt grünlich. Im R_f -Wert unterscheiden sich die Substanzen nicht. Das Mesylat wurde anschließend bei Raumtemperatur zu einer Lösung aus 4(R)-Hydroxy-S-prolinmethylester (6) in THF/Acetonitril und Triethylamin gegeben. Nach Zugabe von Pd(dba)₃(CHCl₃)[41] und PPh₃ wurde die Reaktion bei RT gerührt. Man erhält über beide Stufen 83% Ausbeute.

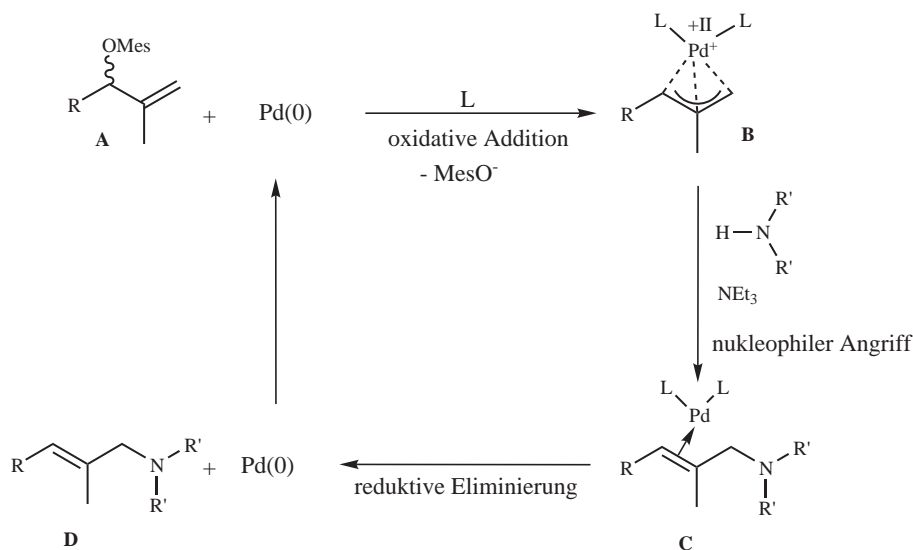


Abbildung 2.9: Mechanismus der Palladium(0)-katalysierten Aminierung ($L = PPh_3$).

In Gegenwart stabilisierender Liganden wie z.B. Phosphanen reagiert Pd(0) mit Allylelektrophilen wie z.B. Allylmesylenen **A** unter Ausbildung von π -Allyl-Palladiumkomplexen (η^3 -Komplex **B**). Es handelt sich dabei um eine oxidative Addition des Palladium, welches danach die formale Oxidationszahl +2 trägt. Allyl-Palladium-Komplexe sind Elektrophile, welche mit Nucleophilen wie z.B. Aminen unter Substitution reagieren. Das Nucleophil greift dabei den Allyl-Palladiumkomplex regioselektiv an der sterisch weniger gehinderten Seite an. Durch anschließende reduktive Eliminierung wird das Substitutionsprodukt (**D**) und Palladium(0),

welches erneut reagieren kann, erhalten (Abb.2.9). Das Amin wird als Hydrochlorid in die Reaktion eingesetzt und *in situ* durch Triethylamin deprotoniert. Der freie Aminoester neigt zur raschen Dimerisierung zum Bislactam, welches dann inaktiv wäre [42].¹

2.1.4 Variationen des Auxiliars am Allylamin

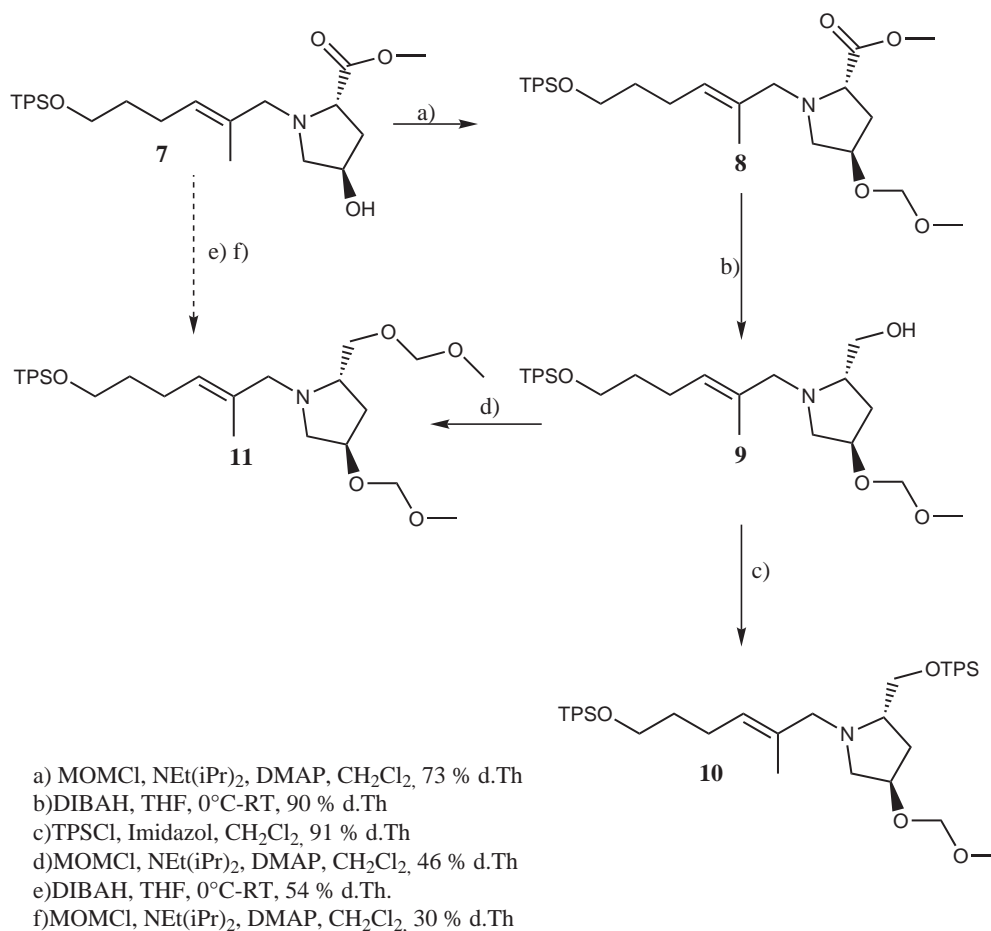


Abbildung 2.10: Variation des Auxiliars zu den Allylaminen **10** und **11**.

Um das Allylamin **10** zu erhalten, wurde zuerst die Alkoholfunktion in **7** mit Methoxymethylchlorid (MOMCl) in Gegenwart von Hünig-Base und DMAP geschützt (Abb. 2.10). Die Reaktion konnte mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt werden. Während der 7-tägigen Reaktionszeit wurde mehrfach MOMCl nachdosiert, so dass in der Summe ca. 4 Äquivalente MOMCl nötig waren. Die Reaktion ergab nach säulenchromatographischer Reinigung 73% an MOM-Ester **8**.

¹Der Palladium-Katalysator wurde in zwei Stufen aus PdCl₂ und Dibenzylidenaceton (dba) hergestellt [1]. Das dba kann leicht in einer Aldolreaktion aus Aceton und Benzaldehyd hergestellt werden [6].

Die Reduktion des Methylesters erfolgte dann mit DIBAH. Hier hat es sich als günstig erwiesen das DIBAH gekühlt im Kolben vorzulegen und Verbindung **8** langsam in THF gelöst zuzugeben. Die Reaktionszeit konnte so deutlich verringert werden. Für die Aufarbeitung hat sich bewährt die Al-Reagenzien als Al_2O_3 auszufällen. Die Produktlösung konnte so einfach durch dekantieren abgetrennt werden. Auf diese Weise wurde die Ausbeute optimiert.

Um das Allylamin **10** fertigzustellen, wurde der primäre Alkohol mit TPSCl in Anwesenheit von Imidazol in Dichlormethan geschützt. Es wurde nach säulenchromatographischer Reinigung eine Ausbeute von 91% d.Th. erhalten. Verbindung **10** ist stabil. Es sollte jedoch bei längerer Lagerung über Argon im Tiefkühlfach bei -20°C aufbewahrt werden, um Oxidationen durch Luftsauerstoff vorzubeugen. Diese bewirken unter anderem eine Farbvertiefung des Produkts von farblos nach gelb bis hin zu braun.

Zur Synthese des doppelt MOM-geschützten Allylamins **11** wurde zunächst ein zweistufiger Ansatz verfolgt. Nach Reduktion des Methylesters **7** zum Alkohol wurden beide OH-Gruppen in einem Schritt geschützt. Die Ausbeute über beide Stufen lag jedoch nur bei enttäuschenden 16%. Trotz des längeren Weges erwies sich das dreistufige Verfahren als insgesamt günstiger. Dazu wurde zunächst die sek. OH-Gruppe in **7** als MOM-Ether geschützt. Nach Reduktion der Esterfunktion in **8** und Veretherung wurde das 2-fach MOM-geschützte Allylamin **11** mit insgesamt 30% Ausbeute erhalten.

2.2 Synthesen der Carbonsäuren

2.2.1 Syntheseplanung

An die Carbonsäure sind verschiedene Anforderungen geknüpft. Sie muss zum Einen mit dem Allylamin in einer Aza-Claisen-Umlagerung reagieren. Dazu ist eine zusätzliche Aktivierung des Bausteins notwendig. Dies wurde in der Vergangenheit durch eine zusätzliche Doppelbindung in β , γ -Position zur Carbonsäure erreicht.

Zum Zweiten muss genau diese Doppelbindung im Umlagerungsamid wieder gut zugänglich für eine Hydrierung bzw. Olefinspaltung sein. Würde man das doppelt-ungesättigte Amid in einer Cyclisierungsreaktion einsetzen, käme es zu einer Aromatisierung des B-Rings, und eine weitere Umsetzung analog der Retrosynthese wäre nicht mehr möglich.

Zuletzt muss die Carbonsäure eine spätere Cyclisierung des Umlagerungsprodukts zum Tetralongerüst ermöglichen. Mit Hilfe eines Brom-Substituenten am Aromaten sollte eine intramolekulare Grignard-Reaktion zum gewünschten Produkt führen. (Abb. 2.11)

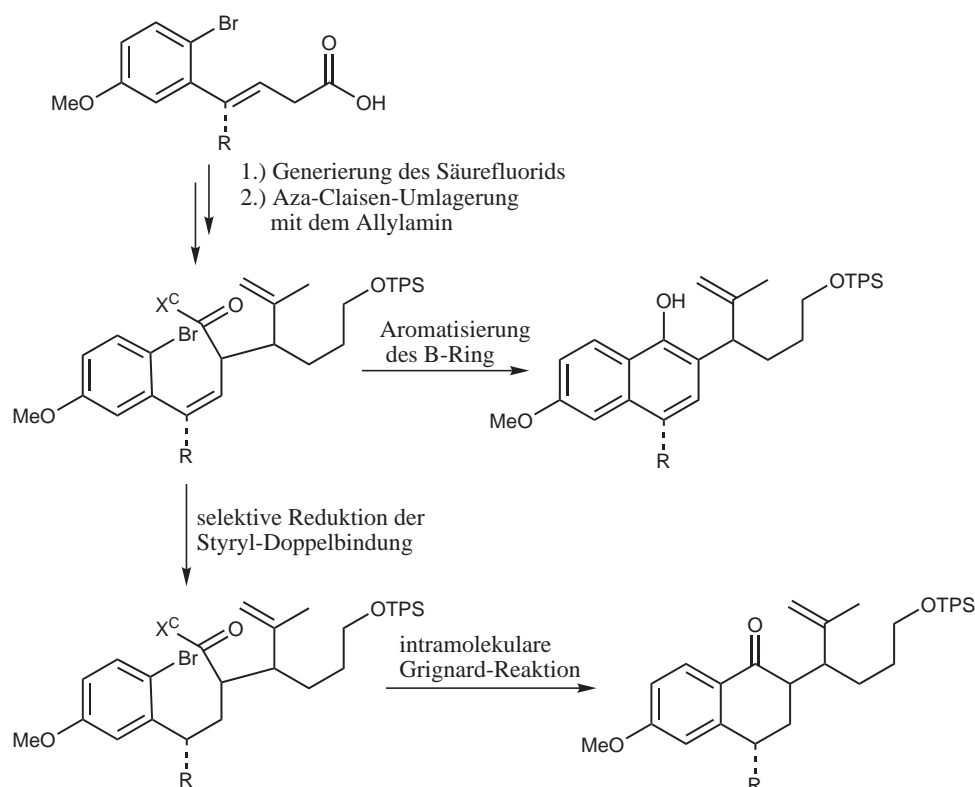


Abbildung 2.11: Syntheseplanung der Carbonsäure.

Diese Kriterien waren der Anlass zur Synthese von drei unterschiedlichen Carbonsäuren (Abb. 2.12). Die Verbindungen **19**, **26** und **42** erfüllen augenscheinlich bereits zwei der drei

Bedingungen: Sie sind β , γ -ungesättigt und tragen einen Brom-Substituenten am Aromaten. Die Carbonsäuren unterscheiden sich lediglich in der Geometrie der ungesättigten Kette und in den Möglichkeiten, die Doppelbindung durch Hydrierung oder saure Hydrolyse zu entfernen.

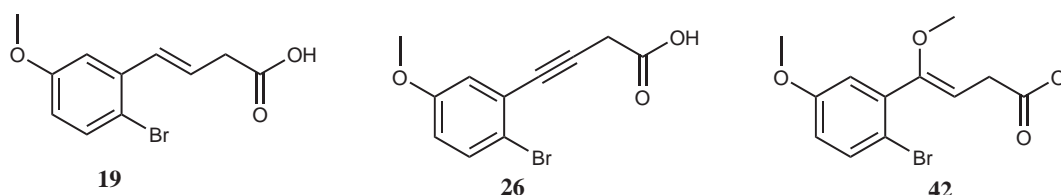


Abbildung 2.12: Carbonsäuren.

Die Carbonsäure **19** entspricht bis auf den Bromsubstituenten der von S. Brandes verwendeten Carbonsäure. Da bei S. Brandes lediglich die Cyclisierung mittels Bischler-Napieralski zum Teralongerüst scheiterte, ist die Synthese von **19** die logische Schlussfolgerung aus seinen Ergebnissen.

26 besitzt statt der Doppelbindung eine Dreifachbindung. Diese sollte aufgrund der linearen Geometrie mehr Raum für den Hydrierungs-Katalysator bieten.

Bei dem Carboxylat **42** handelt es sich um ein Methyl-Enolether. Dieser sollte unter sauren Bedingungen zum korrespondierenden Keton reagieren. Um zu vermeiden, dass der B-Ring bei der Cyclisierung aromatisiert, muss das Keton zuvor reduziert werden. Die Verwendung der Carbonsäure **42** würde zusätzlich einen Substituenten in Position 6 des Steroids einführen und somit weitere Variationen des Substitutionsmusters im Produktsteroid ermöglichen.

Die Carbonsäuren **19**, **26** und **42** können potenziell durch die Reaktion eines C_3 -Bausteins an ein Benzylderivat, oder eines C_4 -Bausteins an ein Arylderivat, aufgebaut werden. Dabei bleibt zu überlegen, ob die Bromierung des Aromaten sinnvollerweise vor oder im Anschluss an die Reaktion des C_3 / C_4 -Bausteins mit dem Benzyl-/Aryl-Derivat stattfinden soll. Da die Mehrfachbindungen in den Carbonsäuren mit dem Brom in einer Additionsreaktion reagiert, muss die Substitution am Aromaten in jedem Fall vor der Generierung der Doppel- bzw. Dreifachbindung stattfinden.

2.2.2 Synthese der Carbonsäure 19

Zur Synthese der Carbonsäure **19** bietet es sich an, eine C₃-Kette an einen Aldehyd mittels einer Wittig-Reaktion zu knüpfen. Die Synthese der Carbonsäure **19** sollte daher von *m*-Anisaldehyd starten. Das Brom am Aromaten muss vor der Wittig-Reaktion eingeführt werden, da andernfalls das Brom an die Doppelbindung addieren würde (Abb. 2.13).

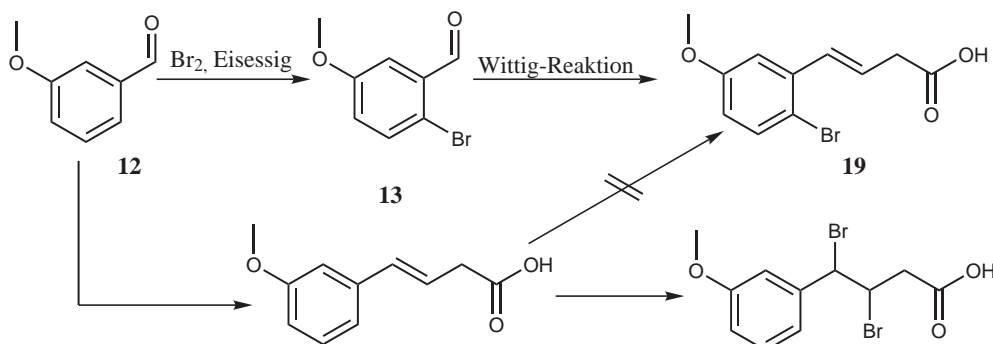


Abbildung 2.13: Synthese der Carbonsäure **19**.

Die Bromierung des *m*-Anisaldehyds zu **13** gelang in guten Ausbeuten von 76% [2]. Die Verluste entstehen wahrscheinlich durch Mehrfachbromierungen. Das Rohprodukt wurde aus der Reaktionslösung gefällt und bedarf keiner weiteren Aufreinigung.

Die anschließende Wittig-Reaktion stellte sich als recht knifflige Aufgabe heraus:

Zunächst wurde das von S. Brandes für die nicht-bromierte Verbindung vorgestellte Verfahren getestet. Dabei wird der Aldehyd mit Ethylacrylat und Triphenylphosphin bei 130°C umgesetzt. S. Brandes erhielt dabei Ausbeuten von ca. 40% (Abb. 2.14) [43].

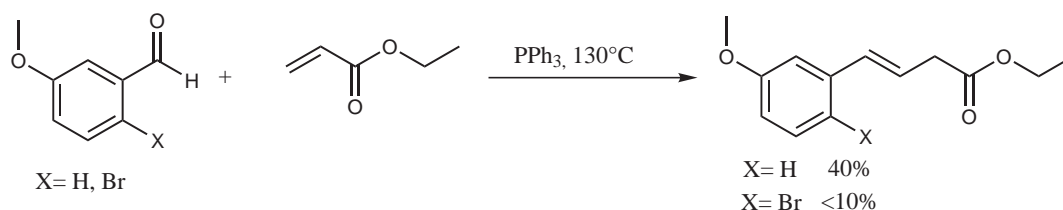
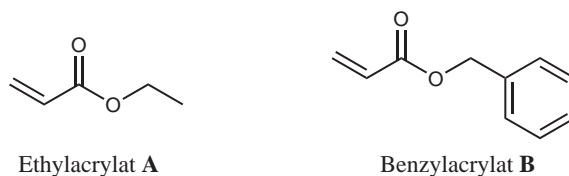


Abbildung 2.14: Wittig-Reaktion.

Bei analoger Durchführung mit dem bromierten Anisaldehyd **13** wurde das Produkt nur in Spuren unter 10% Ausbeute erhalten. Im Folgenden wurde das Acrylat (Ethylacrylat: K_p = 100°C; Benzylacrylat: K_p = 237°C), das Phosphin, das Lösemittel und die Temperatur variiert. Die Reaktion wurde in der Mikrowelle, sowohl in einer offenen Apparatur, als auch in einem Druckgefäß, und im Ultraschallbad durchgeführt. Doch leider ließen sich die Ausbeuten

in keinem der Experimente verbessern. Es wurde bei den meisten Experimenten Kondensationsprodukte vom Acrylat isoliert. Der Aldehyd reagierte in der Regel nicht. Die Experimente sind in Tabelle 2.1 zusammengefasst.



Nr.	Phosphan	Acrylat	Lösemittel	Reaktionsbedingungen	Umsatz
1	PPh ₃	A	-	bei 120°C Acrylat langsam (6h) zudosiert,	ca. 10%
2	PPh ₃	A	-	Ultraschallbad bei 50°C	-
3	PPh ₃	B	-	120°C	?
4	PPh ₃	B	Diglyme	130°C	?
5	PBu ₃	B	Diglyme	130°C	?
6	PBu ₃	B	-	bei 60°C Acrylat langsam (2.5 h) zudosiert	?
7	PBu ₃	B	-	bei 70°C Acrylat schnell (45 sec) zudosiert	?
8	PBu ₃	A	Diglyme	RT	-
9	PPh ₃	A	-	Discover Druckgefäß: 300 W, 155°C, 5 min	-
10	PPh ₃	A	-	s.o. : 300 W, 200°C, 20 min	-
11	PPh ₃	A	Diglyme	s.o. : 300 W, 200°C, 25 min	-
12	PPh ₃	A	-	Mars : 300 W, 150°C, 25 min	-
13	PPh ₃	A	Pyridin	Mars : 300 W, 150°C, 25 min	-

Tabelle 2.1: Zusammenstellung der fehlgeschlagenen Wittig-Reaktionen. ? = unbekannte Produkte; - = keine Reaktion.

Alternativ bot es sich an, die fehlende C₃-Kette mittels einer Heck-Reaktion an das geeignet substituierte Anisol anzuknüpfen. *m*-Methyl-Anisol wurde zunächst nach der Vorschrift von T. R. Hoye [44] mit NBS in Dichlormethan, unter Bestrahlung, zweifach zu 2-Brom-5-methoxybenzylbromid (**15**) bromiert. Der farblose Feststoff wurde dann in einer Heck-Reaktion mit Palladiumacetat, Ethylacrylat und Tributylamin eingesetzt.

Jedoch konnte auch auf diesem Weg das Produkt nur in Spuren nachgewiesen werden. Um die Reaktion mit der Benzylposition weitestgehend sicherzustellen, wurde das Benzylbromid **15** nach Finkelstein [45] in das Benzyljodid **16** überführt. Die Heck-Reaktion mit dem Iodid **16** ergibt jedoch auch kein gewünschtes Kupplungsprodukt. Möglicherweise reagiert das Benzylhalogenid **15** bzw. **16** vor der Insertion des Palladiums in einer nukleophilen Substitution mit dem Amin oder dem PPh₃. Das Amin oder das Phosphin wird durch diese Reaktion quaternisiert [46]. Derartige Reaktionen sollten zwar reversibel sein, könnten aber dennoch stören.

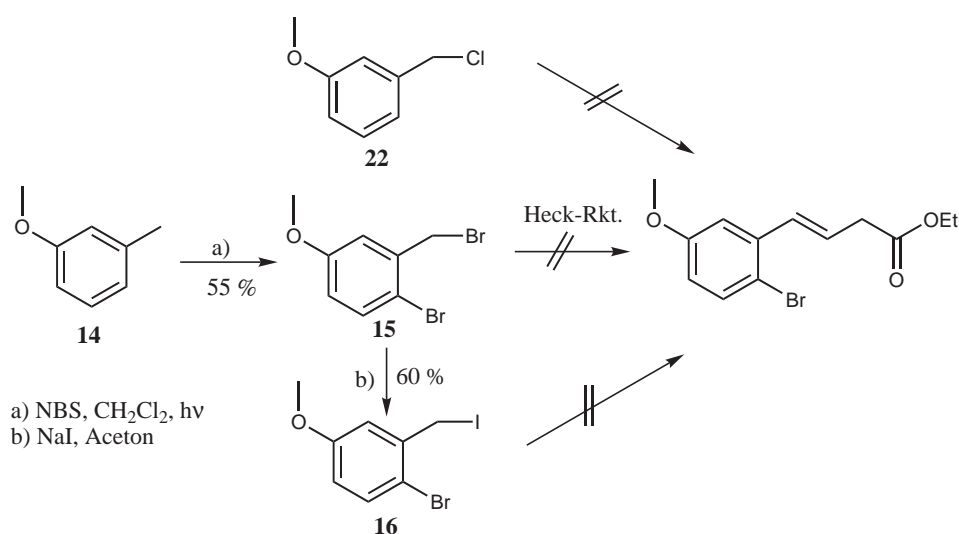


Abbildung 2.15: Heck-Reaktion.

Um zu vermeiden, dass das als Base vorgesehene Amin als Nukleophil reagiert, wurden alternativ Hünig-Base bzw. Cs₂CO₃ eingesetzt. Dies hatte jedoch keinen Einfluss auf die Reaktion. Um soweit wie möglich auszuschließen, dass das Arylbromid durch seine Größe die Heck-Kupplung unterbindet oder gar durch seine Aktivität in das Geschehen eingreift, wurde auch das korrespondierende Ar-Cl **22** (gekauft) getestet. Auch dieser Weg schlug fehl. In Tabelle 2.2 sind die Ergebnisse zusammengestellt.

Nr.	Bromid	Basen	Reaktionsbedingungen	Umsatz
1	15	Bu ₃ N	100°C, über Nacht	unter 10%
2	15	Bu ₃ N	50°C, 5 h	-
3	15	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin	100°C, 6h	-
4	15	Cs ₂ CO ₃	80°C, über Nacht	?
5	21	Bu ₃ N	100°C, 0.5 h	-
6	21	Et ₃ N	100°C, 5 h	-
7	21	N(iPr) ₂ Et	100°C, 1 Tag	-
8	16	N(iPr) ₂ Et	100°C, 3 h	-
9	22	Bu ₃ N	Mars, 300-1200 W, bei 100°C, 30 min	-

Tabelle 2.2: Zusammenstellung der fehlgeschlagenen Heck-Reaktionen ? = unbekannte Produkte; - = keine Reaktion.

Sämtliche Ansätze den Ester herzustellen scheiterten an konkurrierenden Kondensationsreaktionen. Derartige Reaktionen sollten zu vermeiden sein, wenn die Säure **19** direkt (und nicht der Ester) hergestellt wird (acides O-H).

Die Synthese gelingt, wenn man den Aldehyd **13** mit (2-Carboxyethyl)triphenylphosphoniumchlorid (**28**) und Natriumhydrid als Base in einer Wittig-Reaktion umsetzt [4]. Die Säure **19** kann auf diese Weise mit 85% Rohausbeute hergestellt werden.

Das (2-Carboxyethyl)triphenylphosphoniumchlorid (**28**) wurde in einer Stufe aus Triphenylphosphin und β -Chlorpropionsäure in nahezu quantitativer Ausbeute hergestellt. Anschließend wurde der 2-Brom-5-methoxybenzaldehyd in THF/DMSO mit dem Phosphoniumsalz **28** und Natriumhydrid als Base umgesetzt. Die Wittig-Reaktion führt zu einer Mischung aus den *cis/trans* Olefinen beider Regioisomere von Verbindung **19** (Abb. 2.16).

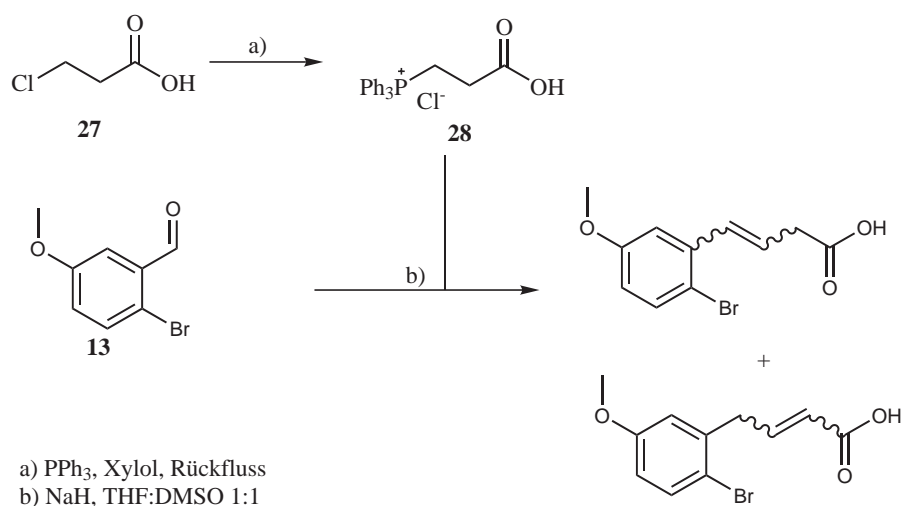
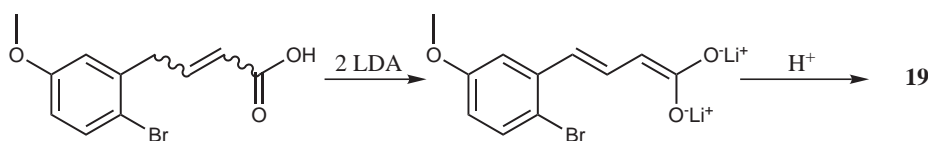


Abbildung 2.16: Wittig-Reaktion zur Carbonsäure **19** und dessen Doppelbindungs- und Regioisomeren.

Durch Umkristallisation aus Dichlormethan gelingt es, **19** als saubere Verbindung zu isolieren. Die Ausbeute an Verbindung **19** kann wahrscheinlich gesteigert werden, indem man die Mischung in einem geeigneten Lösemittel löst und mit 2 Äquivalenten LDA oder BuLi versetzt. Alle Isomere sollten dann zu dem Bisanion reagieren. Durch Zugabe von Protonen sollte, nach steigender Basizität, zuerst die α -Position und anschließend die Carboxylfunktion protoniert werden. Produkt wäre dann ausschließlich das Isomer **19**. (Abb. 2.17)

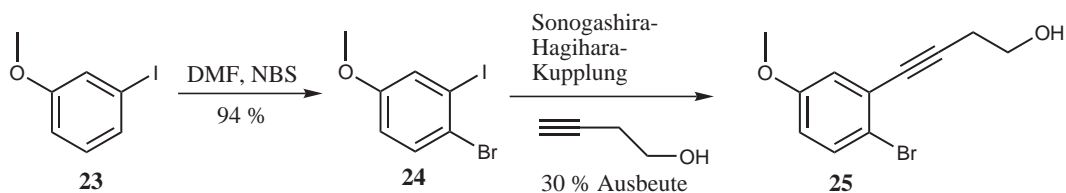
Generell ist auch denkbar, die Mischung aus den vier Isomeren in die weitere Synthese einzusetzen, da alle Isomere in der Aza-Claisen-Umlagerung zum gleichen zwitterionischen Intermediat führen.

Abbildung 2.17: Isomerisierung zu **19**.

2.2.3 Synthese der Carbonsäure **26**

Bei Carbonsäure **26** bietet sich eine Kupplungsreaktion des C₄-Alkin-Bausteins an ein Aryl-Derivat mittels einer Sonogashira-Hagihara-Reaktion an [47]. Die Bromierung des Aromaten muss auch hier wieder vor der Kupplung durchgeführt werden, da die Dreifachbindung mit dem Brom Additionsreaktionen eingeht.

Ausgangsmaterial für die Carbonsäure **26** war 3-Iodanisol. Durch eine elektrophile Substitution mit NBS in DMF wurde 3-Iod-4-bromanisol (**24**) in sehr guten Ausbeuten von 94% erhalten [5]. Das Halogen **24** wurde anschließend in einer Sonogashira-Hagihara-Kupplung mit 3-Butinol zum Alkohol **25** umgesetzt (Abb. 2.18).

Abbildung 2.18: Synthese des Alkohols **25**.

Die Ausbeute betrug im ersten Experiment 30%. Es ist wahrscheinlich, dass sich diese noch erheblich steigern lässt.

Der Mechanismus der Sonogashira-Hagihara-Kupplung (Abb. 2.19) verläuft über ein Cu-Acetylid. Nach der Bildung eines π -Komplexes aus dem katalytisch wirksamen Pd(0)-Komplex und dem Arylierungsmittel, folgt die oxidative Addition unter Ausbildung eines Pd(II)-Komplexes mit σ -gebundenem Arylrest. Durch Ummetallierung entsteht aus dem Cu-Acetylid die Alkynyl-Pd-Verbindung. Nach reduktiver Eliminierung und anschließendem Zerfall des π -Komplexes entsteht das Kupplungsprodukt und die ungesättigte Pd(0)-Spezies, die den katalytischen Cyclus erneut eröffnet.

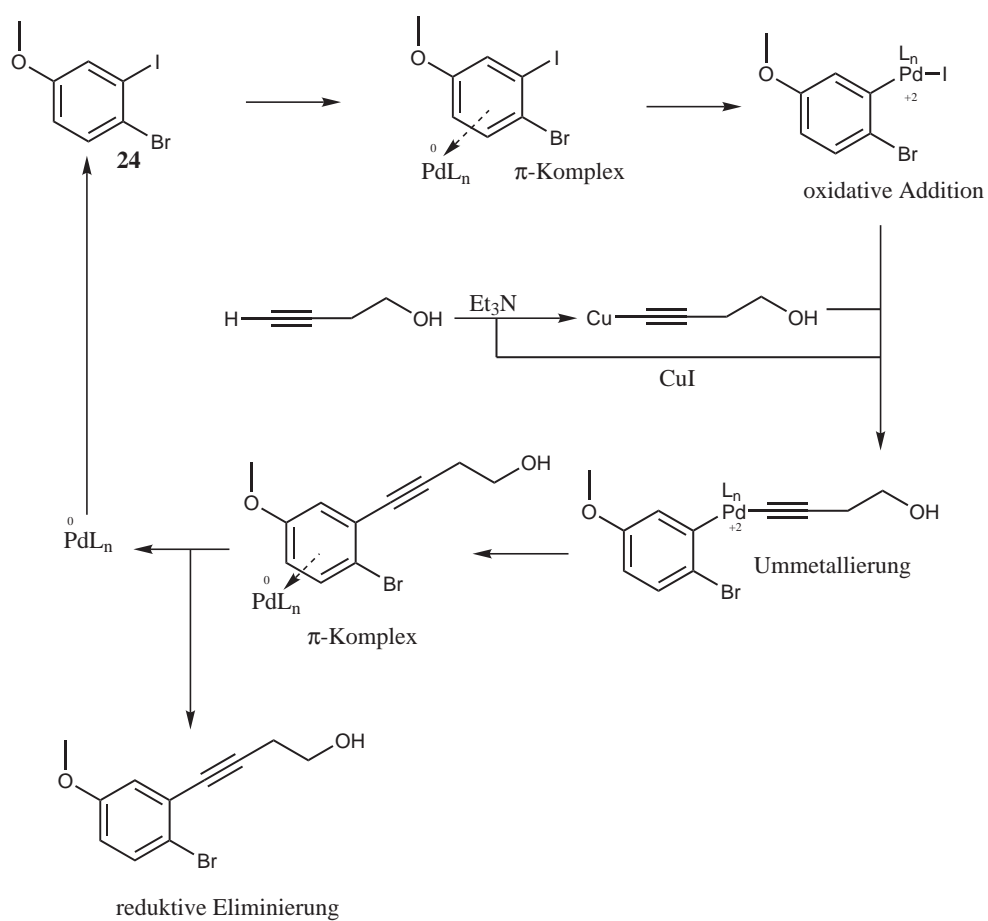


Abbildung 2.19: Mechanismus der Sonogashira-Hagihara-Kupplung [38].

Das Produkt der Kupplungs-Reaktion **25** wurde anschließend in einer Jones-Oxidation zur Säure **26** umgesetzt. Die Reaktion verlief mit moderaten Ausbeute von 58%. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass sich auch diese noch optimieren lässt.

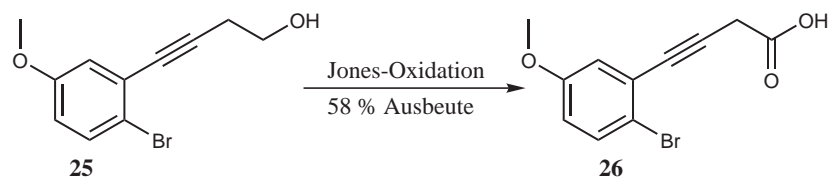


Abbildung 2.20: Jones-Oxidation zur Carbonsäure **26**.

2.2.4 Synthese des Carboxylats 42

Der Enolether **42** sollte ausgehend von dem 4-Oxocarbonsäureester **39** hergestellt werden. Bei der Synthese von **39** ist sowohl die Verknüpfung eines C₃-Bausteins an ein *m*-Anisaldehyd-Derivat, als auch die Verknüpfung eines C₄-Bausteins an ein Phenylhalogenid-Derivat denkbar. Da in **39** die Doppelbindung noch nicht generiert ist, kann die Bromierung des Aromaten wahlweise vor oder im Anschluss an die Verknüpfung der Alkylkette mit dem Aromaten durchgeführt werden.

Das Keton in **39** sollte in der Folgereaktion sauer oder alkalisch enolisiert werden. Durch alkalische Verseifung der Esterfunktion sollte dann das Carboxylat **42** erhalten werden (Abb. 2.21).

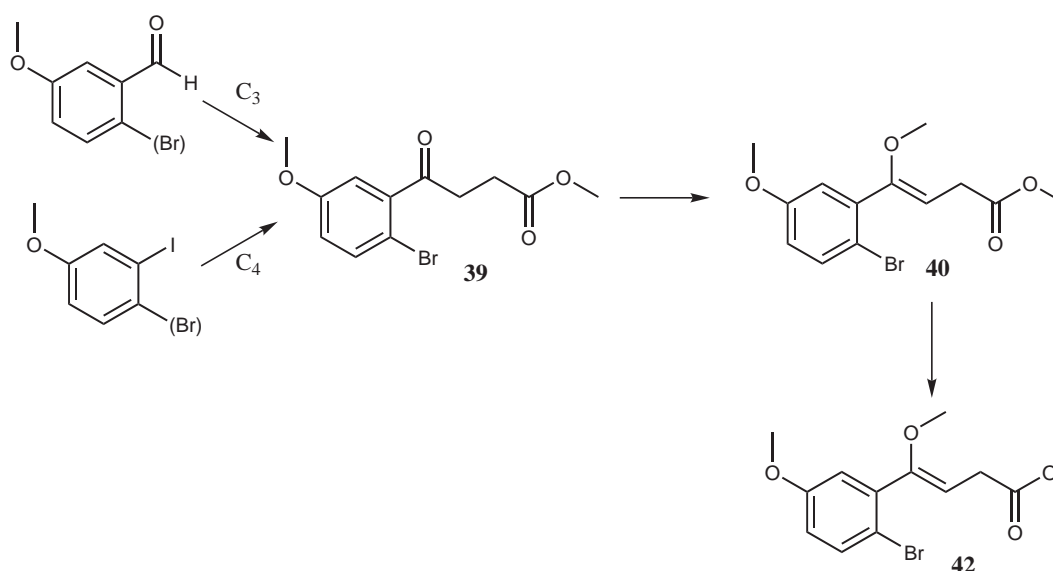


Abbildung 2.21: Synthese des Carboxylats **42**.

2.2.4.1 Syntheseveruche zum 4-Oxocarbonsäureester **39**

Stetter-Reaktion

Da der Aldehyd **13** in großen Mengen zur Verfügung stand, bot es sich an, die Carbonsäure **39** durch eine Stetter-Reaktion herzustellen. Die Literaturangaben zur Umsetzung von *ortho*-substituierten und alkoxy-substituierten aromatischen Aldehyden sind spärlich [48]. Es wurde lediglich von wenigen Umsetzungen mit mäßigen Resultaten berichtet. Gründe dafür wurden nicht diskutiert.

Der Aldehyd **13** wurde analog der Vorschrift in [49] mit kat. Mengen von NaCN in DMF und Ethylacrylat bei 40°C umgesetzt. Nach 1 h wurde eine Reaktionskontrolle mittels DC

durchgeführt. Es konnten jedoch ausschließlich die Edukt-Signale detektiert werden. Nach weiteren 16 h bei 40°C wurde der Reaktionsansatz aufgearbeitet. Es konnten jedoch nur die Edukte isoliert werden. Das Experiment wurde mit t-Butylacrylat ($K_p = 138^\circ\text{C}$) wiederholt, jedoch mit dem gleichen Ergebnis.

Der Mechanismus der Stetter-Reaktion [48] ist in Abb. 2.22 dargestellt. Die Reaktion startet mit einem Aldehyd und kat. Mengen an Cyanid und bildet intermediär ein Cyanhydrin, welches im Gleichgewicht zu einem Carbanion steht. Das durch das Nitril stabilisierte Carbanion reagiert mit einem α,β -ungesättigten Ester in einer Michael-Addition. Nach Umprotonierung und Cyanidabspaltung entsteht der 4-Oxocarbonsäureester. Auf die gleiche Weise können γ -Diketone und 4-Oxonitrile synthetisiert werden. Die Bildung des Acyloins ist eine reversible, kinetisch kontrollierte Reaktion. Die Addition ist irreversibel und thermodynamisch kontrolliert.

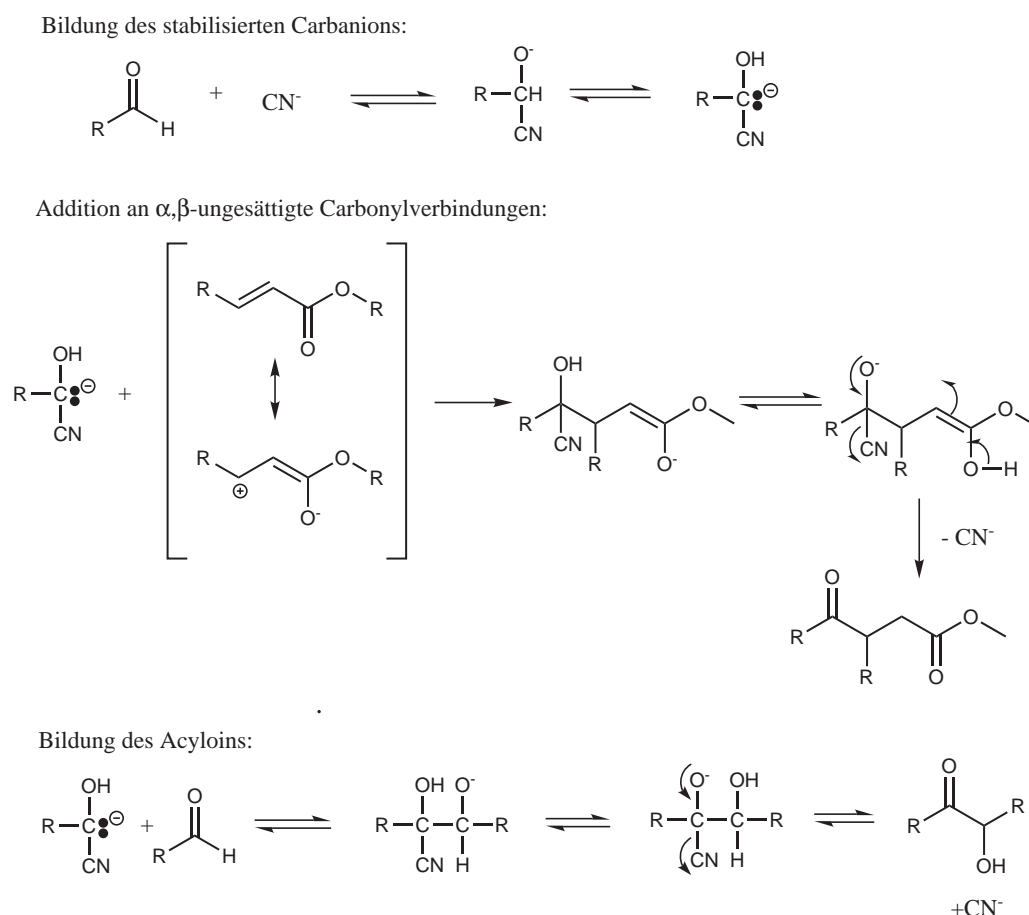


Abbildung 2.22: Mechanismus der Stetter-Reaktion.

Alternativ wurde ein schrittweises Vorgehen zur herkömmlichen Stetter-Reaktion getestet (Abb. 2.23). Dazu wurde zunächst der Aldehyd **13** mit ZnI_2 und TMSCN in das korrespondierende Cyanhydrin **29** überführt. Die Transformation gelang glatt mit 90% Ausbeute. Im folgenden Schritt wurde das Cyanhydrin zunächst mit KHMDS deprotoniert und dann mit Ethylacrylat umgesetzt. Trotz Variation der Reaktionsbedingungen konnte kein Addukt (Keton oder Cyanhydrin) isoliert werden. Ebenso scheiterten diverse Versuche, Cyanhydrinerzeugung und Addition als Eintopfprozess zu führen.

Das Ersetzen des Acrylats durch die β -Brompropionsäure führte zu sehr langsamen Transformationen. Das Erhitzen eines Ansatzes auf ca. 40°C lieferte zwar deutliche Umsätze, leider wurden jedoch auch im erheblichen Maße Nebenprodukte gebildet, die die Isolierung und Reinigung der Ketosäure letztlich verhinderten.

Zusammenfassend ist zu vermuten, dass die Abschirmung des Carbanions oder die Desaktivierung des Nucleophils durch das *o*-Bromatom den Erfolg im Rahmen der Stetter-Reaktion verhinderte.

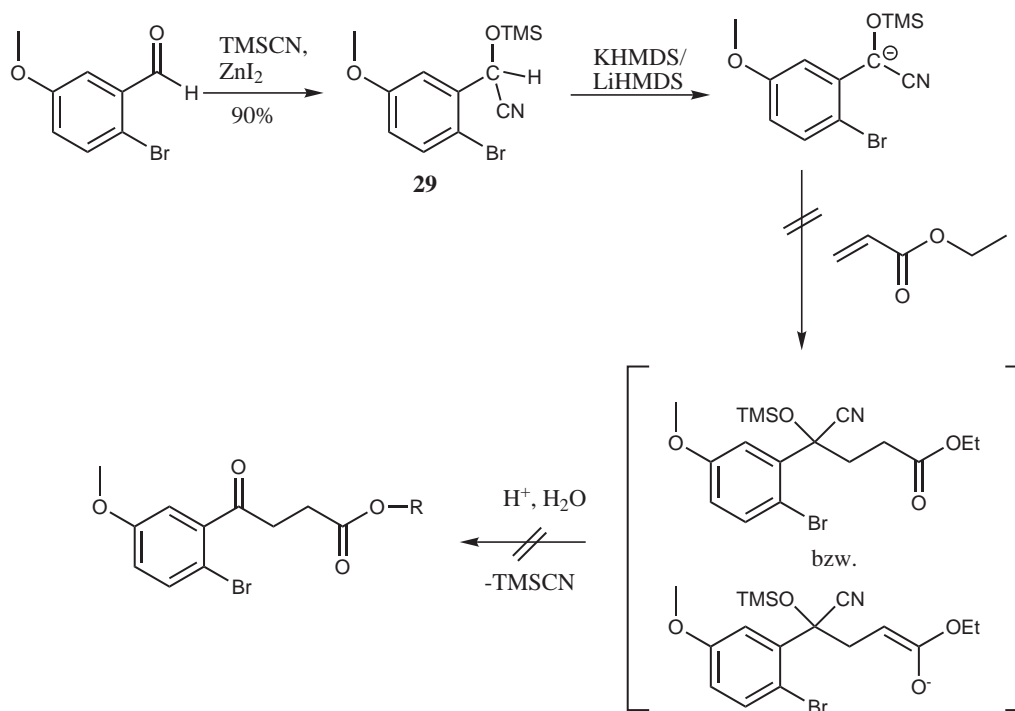


Abbildung 2.23: Reaktion zum geschützten Cyanhydrin **29** und die Reaktion mit einem Nucleophil.

Homoenolat-Addition

Die Homoenolatreaktion nutzt die Carbonylgruppe des Anisaldehyds nicht nach Umpolung als Nucleophil, sondern direkt als Elektrophil. Das *o*-Bromatom wirkt sich natürlich auch hier sterisch negativ aus, aktiviert aber als e^- -Akzeptor die Aldehydgruppe. S. Groß

fürte in seiner Diplomarbeit [40] eine Homoenolat-Addition an *m*-Anisaldehyd zu 4-(3-Methoxyphenyl)-4-(trimethylsilyloxy)-buttersäureethylester (**54**) durch (Abb. 2.24). Die Reaktion verlief in hervorragenden Ausbeuten von 97%.

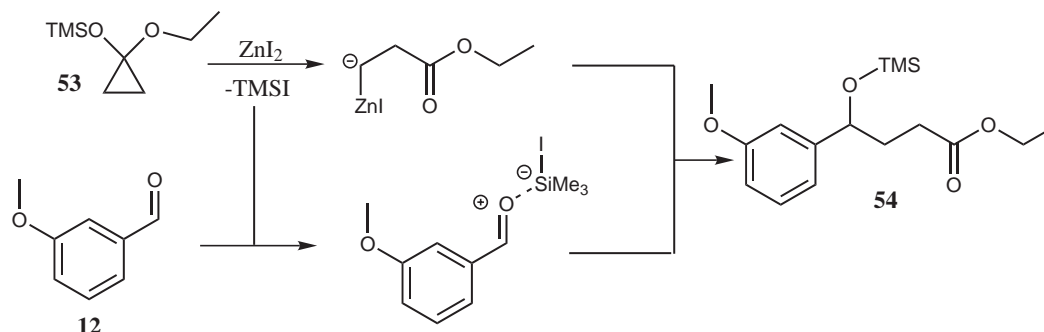


Abbildung 2.24: Mechanismus der Homoenolat-Addition

Der Aldehyd wird dabei mit 1-Ethoxy-1-(trimethylsilyloxy)-cyclopropan (**53**) und katalytischen Mengen an ZnI₂ umgesetzt. Das Silyloxycyclopropan **53** reagiert zuerst mit dem ZnI₂ Reformatzky-analog zum Zink-Homoenolat und Trimethylsilyliodid (TMSI). Das TMSI aktiviert als Lewis-Säure den Aldehyd und ermöglicht so einen nukleophilen Angriff des Homoenolats.

Das Silyloxycyclopropan **53** ist kommerziell erhältlich, kann aber auch präparativ leicht synthetisiert werden [50].

Aufbauend auf diesen Ergebnissen sollte der Aldehyd **13** in einer analogen Reaktion umgesetzt werden. Das Produkt der Addition wäre dann in zwei Stufen (Entschützen + Oxidation) zum gewünschten Keton **39** als Ethylester umzusetzen (Abb. 2.25).

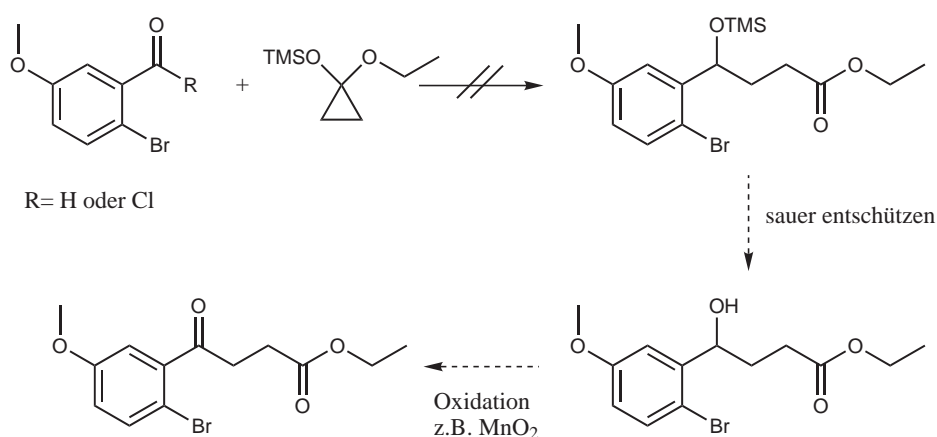


Abbildung 2.25: Homoenolat-Addition: fehlgeschlagener Syntheseweg zum 4-Oxoester **39**.

Obwohl die Reaktion mit *m*-Anisaldehyd nahezu quantitativ verlief, konnte mit dem bromierten Derivat **13** kein Produkt isoliert werden.

Per DC war bei RT nach zwei Tagen keine Reaktion detektierbar. Anschließend wurde die Reaktion einen Tag bei 50°C gerührt. Im ¹H-NMR-Spektrum des aufgearbeiteten Rohmaterials war weiterhin kein Produkt erkennbar. Um den nukleophilen Angriff des Zink-Homoenolats zu erleichtern und den Akzeptor-Charakter am Carbonyl-C zu erhöhen, wurde die Reaktion mit dem 2-Brom-4-methoxy-benzoesäurechlorid (**32**) wiederholt. Jedoch konnte auch auf diese Weise kein Produkt isoliert werden. Die Reaktionslösung färbte sich nach der Aufarbeitung schwarz. Es wurden nur Zersetzungsprodukte gefunden.

Grignard-Reaktion

Ein weiterer Ansatz zum Aufbau der Carbonsäure **39a** besteht darin, die vollständige C₄-Kette mit dem aromatischen Kernfragment zu verknüpfen. Hier besteht die Möglichkeit auf Grignard-Reagenzien und aktivierte Carbonsäurederivate zurückzugreifen, was die Triebkraft der Kupplung maximiert. Erste Experimente wurden dahingehend unternommen, dass für die spätere Cyclisierung wichtige Bromatom gleich mitzubringen. Als Startmaterial wurde daher das 3-Iod-4-bromanisol verwendet. Hier bestand die Option die höhere Geschwindigkeit des I-Metallaustausches gegenüber der des Br-Metallaustausches für die regioselektive Acylierung zu **39a** zu nutzen.

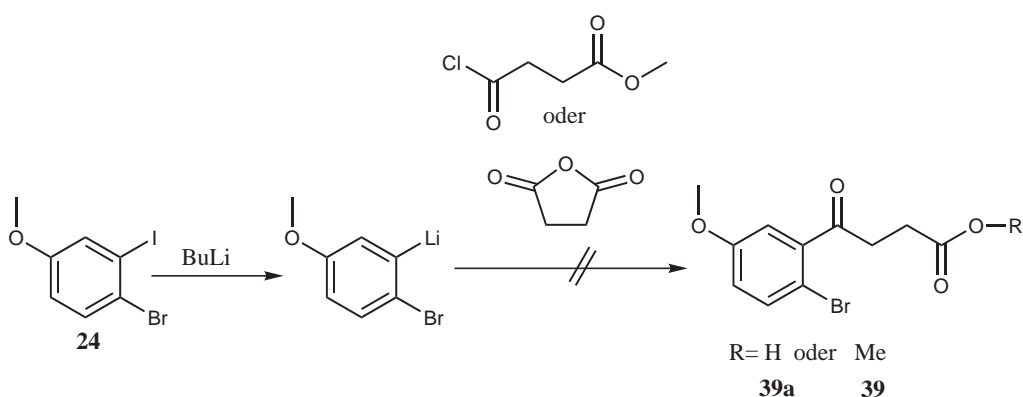


Abbildung 2.26: Syntheserversuch: Grignard-Reaktion zu **39a** bzw. **39**.

3-Iod-4-bromanisol (**24**) wurde in THF bei -100°C mit BuLi versetzt. Zum Anion wurde anschließend Bernsteinsäureanhydrid in THF gegeben. Die Reaktion wurde 3h bei tiefer Temperatur gerührt und anschließend bei -85 °C gequenchet. Es konnte kein Produkt isoliert werden. Um die mögliche Arinbildung zu bremsen, wurde Magnesiumbromidethyletherat zugesetzt. Dies hatte jedoch keinen Einfluß auf den Reaktionsverlauf. Auch der Versuch das Anion mit 3-Chlorocarbonyl-propansäureethylester umzusetzen, welches in zwei Stufen aus

Bernsteinsäureanhydrid synthetisiert wurde, schlug fehl. Weder durch Zusatz von CuI noch durch ZnCl₂ konnte Produkt gewonnen werden.

Die Nebenprodukte konnten in keinem der Experimente eindeutig identifiziert werden. Jedoch ist anzunehmen, dass das Arylanion gleich mehrmals mit dem Anhydrid/Säurechlorid reagiert. Wahrscheinlich besteht keine 100%ige Halogen-Metall-Austausch-Selektivität. Da auch eine intermediäre Arinbildung mit anschließender unselektiver Acylierung nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde dieser Weg verworfen.

2.2.4.2 Synthese des 4-Oxocarbonsäureesters 39

Alle bisherigen Ansätze haben gezeigt, dass offenbar der *o*-Bromsubstituent den glatten Aufbau der C₄-Seitenkette verhindert. Aus diesem Grund sollte zuerst der unbromierte Ester **36** synthetisiert werden und anschließend das Brom in einer elektrophilen Substitution eingeführt werden.

Grundsätzlich bieten sich wieder zwei Wege an: die Einführung der C₄-Kette in ein *m*-Halogen-Anisol oder die Einführung der C₃-Kette in *m*-Anisaldehyd. Die Synthese des Esters **36** gelang ausgehend von 3-Iodanisol und Bernsteinsäureanhydrid in Gegenwart von BuLi. Die Ausbeute betrug 70% d. Th.. Die Grignard-Reaktion mit 3-Bromanisol, Bernsteinsäureanhydrid und Mg lieferte das gleiche Produkt mit ähnlichen Ausbeuten (75% d. Th.). Für den C₃-Weg wurde zunächst der Anisaldehyd durch Homoenolat-Addition nach S. Groß in den Hydroxyester **54** überführt. Nach Desilylierung und Lactonisierung mit MeOH/ HCl gelang die Synthese der Säure **36** nach abschließender Jones-Oxidation. Die Gesamtausbeute betrug 88% über drei Stufen. (Abb. 2.27)

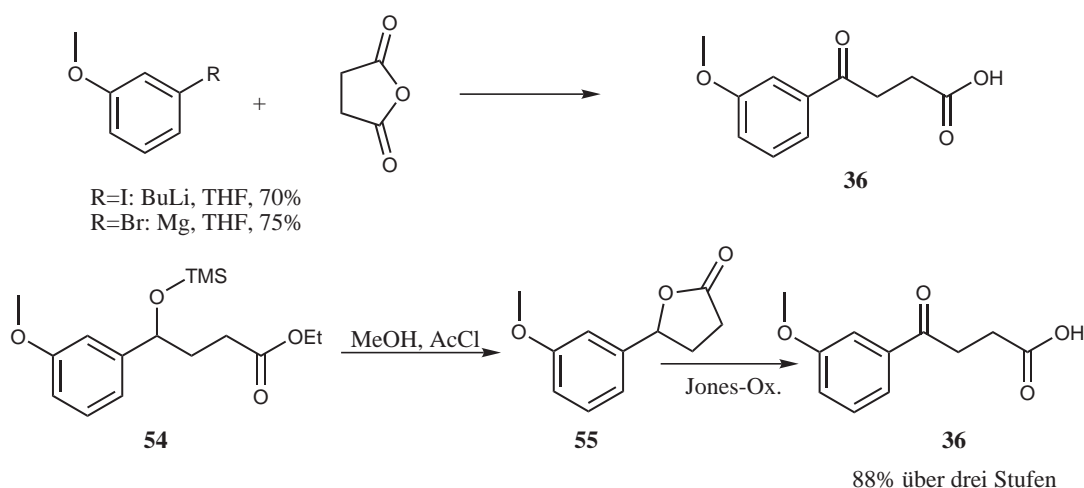


Abbildung 2.27: Synthesemöglichkeiten der 4-Oxosäure **36**.

Betrachtet man jedoch den Arbeitsaufwand und die Kosten für die Chemikalien, so ist die Grignard-Reaktion von 3-Bromanisol mit Bernsteinsäureanhydrid die wirtschaftlichste Methode zur Herstellung der Säure **36**.

Die selektive Bromierung (AcOH/ Br₂) des Aromaten in Ketosäure **36** gelingt nicht auf direktem Wege. Setzt man das Ausgangsmaterial mit nur einem Äquivalent Brom um, so findet man ausschließlich die Seitenkettenhalogenierung neben der Ketogruppe. Die Reaktionsbedingungen induzieren offenbar eine rasche Keto-Enol-Tautomerie des Arylketons, so dass die elektronenreiche Enoldoppelbindung chemoselektiv zuerst reagiert. Bei Einsatz von zwei Äquivalenten Brom findet man eine Mischung von doppelt Seitenkettenbromiertem Produkt und Aromatenbromierung in *o*-Position zum Keton. Erst bei Verwendung von drei Äquiva-

lenten Brom gelingt die vollständige Arylbromierung. Eine Mischung aus Di- und Tribromid kann in hohen Ausbeuten isoliert werden. Höhere Brom-Überschüsse führen zur Mehrfachhalogenierung des aromatischen Kerns.

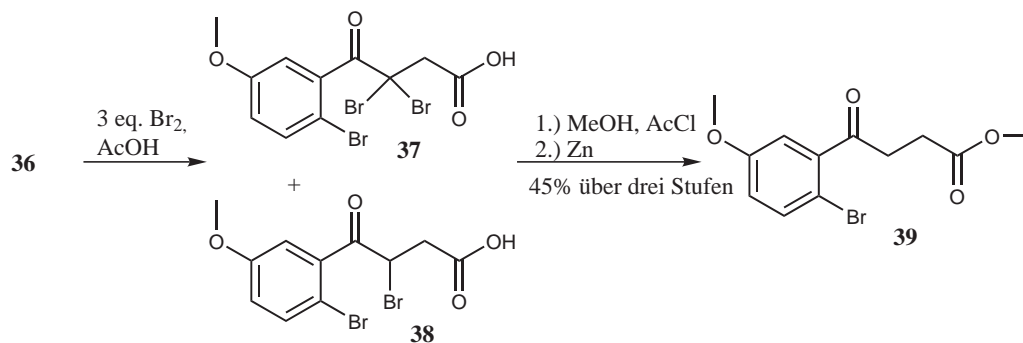


Abbildung 2.28: Synthese von Verbindung **39**.

Die überflüssigen Seitenketten-Bromatome müssen nun wieder entfernt werden. Dazu wird die Mischung aus **37** und **38** zur Veresterung in Methanol gelöst und mit AcCl unter Rückfluss gekocht. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wurde zu der abgekühlten Reaktionslösung Zn -Staub portionsweise zugegeben, wodurch ausschließlich die Bromatome der Kette reaktiv entfernt werden. So wurden 45% des Esters **39** über drei Stufen erhalten.

Im Zuge der Untersuchungen stellte sich heraus, dass es ratsam ist, die Veresterung vor der Reduktion durchzuführen. Das Zink wird zwischen den Sauerstoffen des Ketons und der Carbonsäure chelatisiert (Abb. 2.29). Das Chelat bleibt trotz Aufarbeitung nach der Zn -Reduktion stabil. Die anschließende Veresterung mit Diazomethan gelang nur in moderaten Ausbeuten von 72%. In Methanol und AcCl wurde nach einem Tag bei 50°C kein Produkt isoliert. Die Gesamtausbeute über die drei Stufen beträgt 39%. Der präparative Aufwand ist in der umgekehrten Reihenfolge (Reduktion-Veresterung) daher erheblich größer und die Ausbeute geringer.

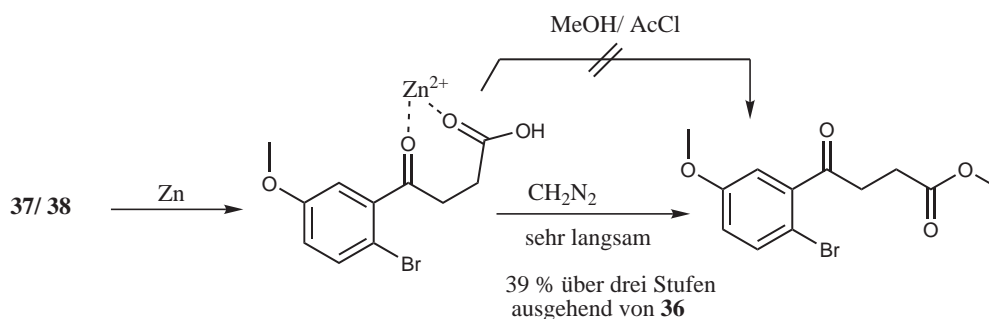


Abbildung 2.29: Veresterung von Zn^{2+} -Chelat-Komplex.

2.2.4.3 Synthese des Enolethers **40**

Die Synthese des Enolethers **40** erwies sich als schwierige Aufgabe.

Zunächst wurde die sauer kat. Ketalisierung/ Eliminierung analog Taylor getestet [51]. Taylor berichtete, dass 4-Phenyl-4-oxobuttersäurephenylester mit *o*-Ameisensäuretrimethylester und $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ mit 78% Ausbeute in den Enolether überführt werden konnte.

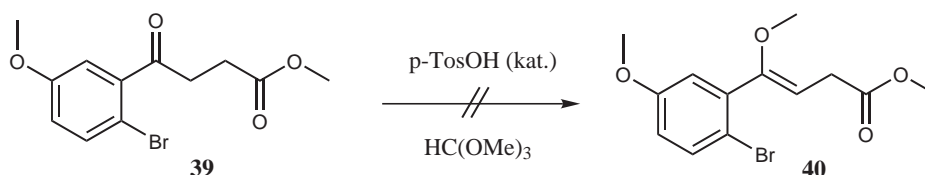


Abbildung 2.30: Enoletherbildung mit Orthoameisensäuretrimethylester und *TosOH*.

Unter den Taylorschen Reaktionsbedingungen kam es jedoch ausgehend von Ketoester **39** zu keiner Reaktion. Mögliche Ursache ist wiederum die sterische Hinderung durch das *o*-Bromatom, welches die intermediäre Ketalisierung unterdrücken könnte.

Alternativ wurde deshalb die Synthese im Basischen über das Enolat untersucht. Bei diesem Vorgehen muss nicht der besonders schwierig zugängliche Carbonyl-Kohlenstoff des Ketons, sondern das um eine Bindung weiter entfernte O- bzw. CH_2 -Zentrum in die Reaktion eingreifen.

Im Rahmen der basischen Synthese wird zunächst das Keton mit einer geeigneten Base deprotoniert. Das so erzeugte Enolat ist ein ambidentes Nukleophil und kann sowohl am Sauerstoff, als auch am Kohlenstoff alkyliert werden. Die bevorzugte Produktbildung wird durch das Pearson-Konzept beschrieben. Der harte Sauerstoff reagiert bevorzugt mit einem harten Elektrophil und der weiche Kohlenstoff entsprechend mit einem weichen Elektrophil. Um die Reaktion in Richtung des Enolethers (O-Alkylierung) zu lenken, muss daher die Verwendung des Lösemittels, Alkylierungsmittels und der Base gut geeignet kombiniert werden [52].

Die hier untersuchte Transformation birgt noch eine weitere Hürde:

Gibt man zu einer Lösung des dem 4-Oxo-Ester **39** eine Base, so wird zuerst das Enolat gebildet. Das Alkylierungsreagenz addiert daraufhin an den Sauerstoff des Enolats. Der Enolether seinerseits ist nun Ausgangsmaterial für eine weitere Deprotonierung. Die Protonen in α -Position des Esters sind sehr acide und können durch die Base oder durch Umprotonierung des Enolats abgespalten werden. Dieses Allylanion kann dann ein zweites Mal alkyliert (C oder O) werden. Man muss also mit einer Produktmischung aus dem Methylenolether **40**, dem alkylierten Methylenolether **41** und dem Edukt-Ester **39** rechnen.²

²Da aus anderen Forschungsarbeiten der Arbeitsgruppe Nubbemeyer bekannt ist, dass α -substituierte Säurefluoride nicht in einer Aza-Claisen-Umlagerung reagieren, wurde der Versuch unternommen eine Mischung aus **40** und **41** in eine Umlagerung einzusetzen, in der Hoffnung, dass nur Verbindung **40** reagiert. Scheinbar blockiert **41** jedoch die Reaktion, da auf diese Weise kein Produkt bei der Umlagerung isoliert werden konnte.

Die unterschiedlichen Alkylierungsexperimente sind in Tabelle 2.3 zusammengefasst. Es stellte sich rasch heraus, dass unter diversen Reaktionsbedingungen sowohl **40** als auch **41** in einem Ansatz gebildet werden. Beide Enoether lassen sich säulenchromatographisch nur unter hohem Zeitaufwand und großen Verlusten trennen (HPLC). Aus diesem Grund war es zwingend notwendig das Entstehen von **41** möglichst vollständig zu unterdrücken.

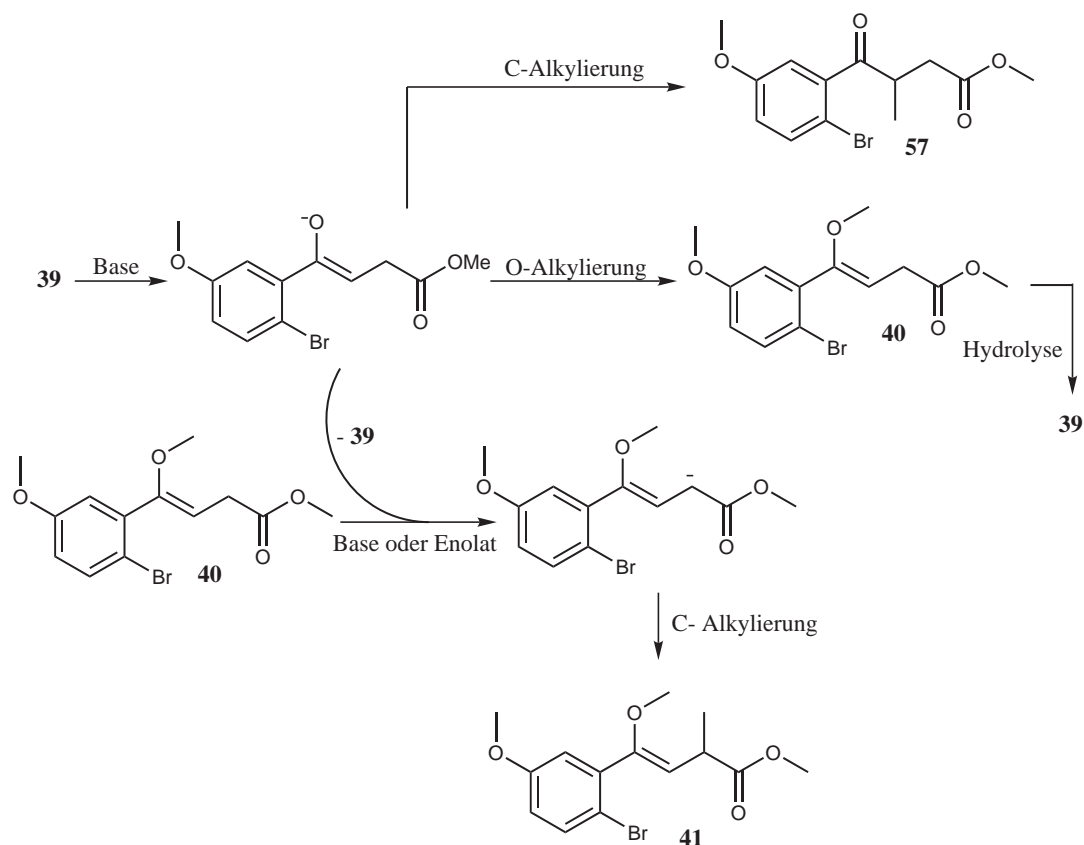
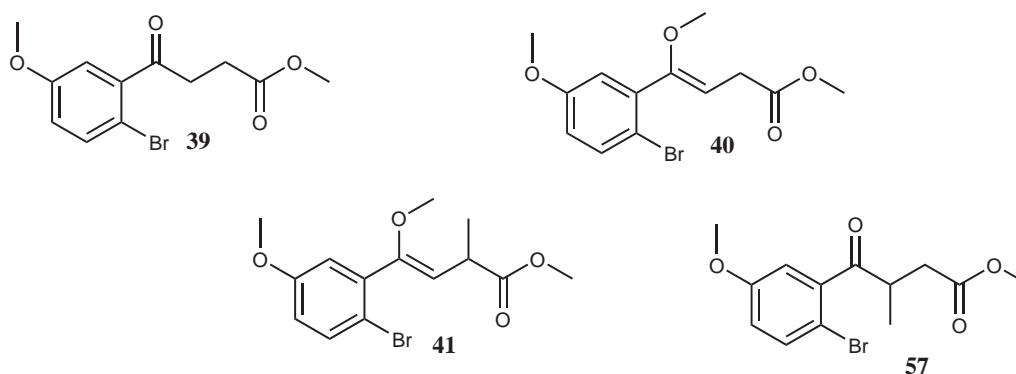


Abbildung 2.31: Enolisierung und Alkylierung des 4-Oxo-Esters **39**.

Dazu sollte das Enolat möglichst sofort mit dem Alkylierungsmittel reagieren, damit keine Umprotonierung oder Deprotonierung des Produktes durch das Enolat oder die Base stattfinden kann. Um die optimalen Bedingungen herauszufinden, wurden im Folgenden das Lösemittel, die Base, das Alkylierungsmittel und die Temperatur variiert. Zudem wurde der Einfluss der Zutropfgeschwindigkeit des Alkylierungsmittels untersucht. Eine Reaktionskontrolle ist mittels Dünnschichtchromatographie möglich. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden in CD_2Cl_2 aufgenommen, da die Acidität von CDCl_3 ausreicht, um das Produkt **40** zu protonieren und das Keton zu regenerieren.

Drei verschiedene Alkylierungsmittel wurden getestet. Das Meerweinsalz (Me_3OBF_4) lieferte bei keinem Experiment Produkt. Es erscheint daher für die Umsetzung ungeeignet. Mit Me_2SO_4 erhält man in den meisten Fällen erhebliche Mengen des doppelten Alkyli-



Nr.	LM	Base	Alkylierungsmittel	Temp.	Verhältnis: 39/40/41/57
1	THF	LDA	Me ₂ SO ₄	bei -78°C	100/0/0/0
2	DMF	t-BuOK	Me ₂ SO ₄	-20°C	100/0/0/0
3	DMF	t-BuOK	Me ₂ SO ₄	0°C	bis zu 5/10/2/0
4	DMF	t-BuOK/ 18-Krone-6	Me ₂ SO ₄	0°C	12/10/4/0
5	DMSO	t-BuOK	Me ₃ OBF ₄	0°C	100/0/0/0
6	DMSO	t-BuOK	Me ₃ OBF ₄	RT	100/0/0/0
7	DMF	NaH	Me ₂ SO ₄	RT	10/1/0/0
8	DMF	KHMDS	Me ₂ SO ₄	RT	9/1/0/0
9	Toluol	KHMDS	Me ₂ SO ₄	-15°C	10/8/0/5
10	Toluol	KHMDS	Me ₂ SO ₄	-15°C	11/10/0/4
11	Toluol	KHMDS	Me ₂ SO ₄	0°C	6/5/0/3
12	Toluol	KHMDS	Me ₃ OBF ₄	-15°C	100/0/0/0
13	Toluol	KHMDS	MeOTf	-15°C	1/1/0/6
14	Toluol	KHMDS/ 18-Krone-6	MeOTf	-40°C	4/10/3/2
15	Toluol	KHMDS/ 18-Krone-6	MeOTf	-78°C	3/10/0/in Spuren

Tabelle 2.3: Ergebnisse der Enoether-Synthesen.

ringprodukts **41**. Ausschließlich in Toluol und mit KHMDS als Base kann die Nebenreaktion zurückgedrängt werden. Allerdings ist dann die Bildung des C-alkylierten Ketons **57** zu beobachten.

Die besten Ergebnisse wurden mit MeOTf als Alkylierungsmittel in Toluol und KHMDS/18-Krone-6 als Base erreicht. Die Reaktion wurde bei tiefer Temperatur durchgeführt, um die Nebenreaktionen zurückzudrängen. Dabei ist darauf zu achten, dass das Alkylierungsmittel bei -78°C schnell zugegeben wird, da andernfalls auch das zweifach alkylierte Nebenprodukt **41** entsteht. Neben dem Produkt **40** wurden noch Spuren von Verbindung **57** und 23%

Ausgangsmaterial **39** gefunden. Der Enolether **40** konnte durch Flashchromatographie an Kieselgel isoliert werden. Es wurde nur das *trans*-Olefin nachgewiesen.

Der reine Enolether **40** wurde in der nächsten Stufe basisch in THF und Methanol mit LiOH·H₂O verseift. Die Reaktion konnte mittels Dünnschichtchromatographie überprüft werden. Die Reaktionsdauer liegt bei ca. fünf Tagen, währenddessen portionsweise von Zeit zu Zeit LiOH·H₂O nachdosiert wurde. Zur Aufarbeitung wurde ausschließlich das Lösemittel destillativ entfernt und das Wasser mit Toluol azeotrop abdestilliert. Im ¹H-NMR findet man für jedes Proton zwei Signalsätze, was eventuell auf die beiden Doppelbindungsisomere hindeutet. Die Entstehung beider Isomere ist unter den basischen Bedingungen wahrscheinlich. Auf eine vollständige Analytik wurde verzichtet, da sich das Carboxylat **42** bei Protonierung zersetzt. Die Verbindung wurde daher nach der Aufarbeitung sofort weiter zum Säurefluorid umgesetzt.

Versuch der Synthese von 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-*t*-butyldimethylsilyloxy-but-3-ensäureanion (**45**)

Da die Synthese des Methylenolethers **40** zunächst stets von der C-Alkylierung und der Bildung von **41** begleitet war, sollte ein Silylenolether synthetisiert werden. Aufgrund der hohen Affinität des Sauerstoffs zum Silicium findet man ausschließlich die O-Silylierung.³ Die Silylgruppe des Enolethers sollte relativ stabil sein, jedoch sterisch nicht zu anspruchsvoll. Im Allgemeinen nimmt die Stabilität einer Silylschutzgruppe im saurem Milieu mit der Größe der Substituenten am Siliziumatom zu. Als besonders stabile Silylschutzgruppe, aufgrund ihrer sterischen Hinderung gilt die TPS-Gruppe. Sie ist unter basischen und oxidierenden Bedingungen stabil und zeigt außerdem im Vergleich zu anderen Silylschutzgruppen wenig Wanderungstendenz zwischen Alkoholfunktionen in basischem Milieu [28] [29]. Allerdings sollte der zusätzliche sterische Anspruch bei der Aza-Claisen-Umlagerung nicht zu groß sein. Daher fiel die Wahl auf TBS als ein Kompromiss aus Stabilität und sterischem Anspruch.

Die Synthese des Silylenolethers **44** wurde mit zwei Basen durchgeführt. Mit NaH wurden laut ¹H-NMR 30% und mit KHMDS 70% Produkt erhalten. Da es sich bei NaH um einen Feststoff handelt, könnten sich die zwei Phasen ungünstig auf die Reaktion ausgewirkt haben. Bei beiden Reaktionen wurden keine Nebenprodukte wie Mehrfachsilylierungen etc. festgestellt. Das Produkt konnte säulenchromatographisch an Kieselgel mit PE/EE und Triethylamin isoliert werden.

Die anschließende basische Verseifung in THF/Methanol mit LiOH lieferte jedoch nicht das

³Nach der basischen Verseifung sollte dann getestet werden ob die Silylgruppe einer Reaktion mit Cyanurfluorid zum entsprechenden Säurefluorid standhält. Obwohl nach dem Mechanismus von Abb. 2.37 zeitweilig freies Fluorid vorliegt, sollte dieses als Gegenion an das Pyridiniumsalz gebunden sein.

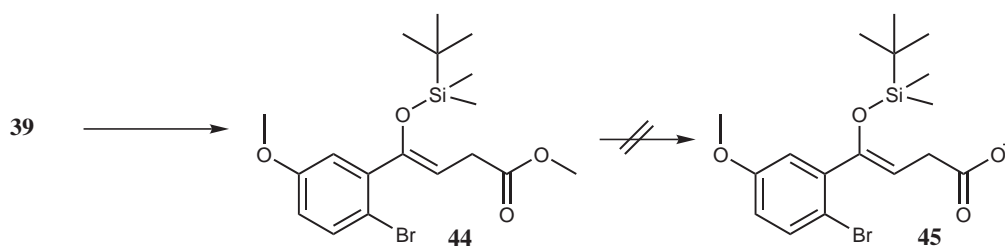


Abbildung 2.32: Synthese eines Silylenolethers.

gewünschte Produkt **45**, sondern das entsprechende Keton. Offenbar ist der Silylenolether **44** nicht ausreichend stabil im basischen Milieu und das Enolat fungiert als zu aktive Fluchtgruppe.

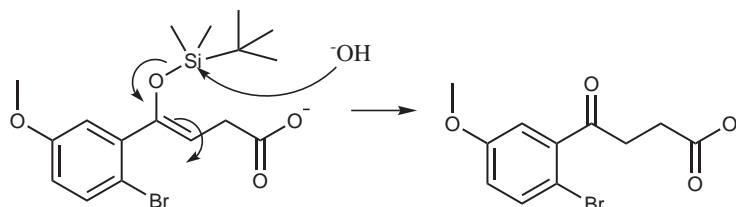


Abbildung 2.33: Reaktion des Silylenolether unter basischen Bedingungen.

Ein Austausch der Silylgruppe gegen das stabilere TPS wurde aus den bereits diskutierten Gründen nicht unternommen. Die Synthese eines Silylenolethers wurde daraufhin nicht weiter verfolgt.

2.3 Synthese der Säurefluoride

In der Arbeitsgruppe Nubbemeyer hat sich Cyanurfluorid als mildes Fluorierungsmittel zur Generierung von Säurefluoriden bewährt. Die Reaktion wird generell bei 0°C und im basischen Milieu durchgeführt. Anders als unter den Bedingungen von Olah et al. [53] (KF oder KF/HF und hohe Temperaturen) ist mit Hilfe von Cyanurfluorid auch eine Überführung von großen, säureempfindlichen Molekülen ins Säurefluorid möglich. Da das Cyanurfluorid sehr teuer ist, hat es sich bewährt es selbst zu synthetisieren.

2.3.1 Verbesserte Synthese des Cyanurfluorids

Das Cyanurfluorid wurde bislang in der Arbeitsgruppe Nubbemeyer aus Cyanurchlorid und Natriumfluorid (6 eq.) in Sulfolan (8 eq.) hergestellt. Die Substanzen wurden in einem Rundkolben gemischt und das Cyanurfluorid über eine Kolonne abdestilliert [54]. Der Reaktionskolben durfte nicht zu groß gewählt werden, da das große Volumen der Gasphase die Destillation erschwerte. Zu rasches Erhitzen führt dazu, dass man das monofluorierte bzw. difluorierte Produkt destilliert. Zu langsames Erhitzen führt zu Nebenreaktionen des Sulfolans. Es war daher immer eine Reinigungsdestillation nach der Umsetzung notwendig. Die Synthese verlief in schwankenden Ausbeuten zwischen 30 und 80%. Die Durchführung dauerte zwischen 4-6 h und die Ansatzgröße musste, um maximale Ausbeuten zu bekommen, mindestens 0.5 mol Cyanurchlorid betragen.

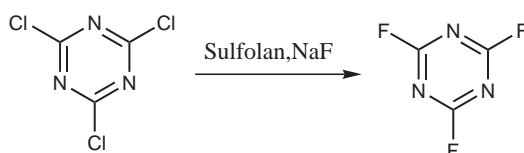


Abbildung 2.34: Synthese von Cyanurfluorid.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte in Zusammenarbeit mit M. Arampoglou [55] die Synthese mit Hilfe der Mikrowelle optimiert werden. Dazu wurde das Cyanurchlorid mit 6 eq. Natriumfluorid und 2 eq. Sulfolan in einem 100 ml Rundkolben gemischt und in die Mikrowellenkammer gestellt. Eine Destillationsapparatur wurde auf den Kolben aufgesetzt (Abb. 2.35). Es wurde ohne Kolonne destilliert, da verschiedene Experimente die Vermutung zuließen, dass bei zu langsamer Destillation das Sulfolan Nebenreaktionen eingeht, welche die Ausbeute vermindern. An der Mikrowelle Discover (CEM) wurde das Leistung/Zeit-Programm ausgewählt, d.h. dass die eingestellte Leistung für den angegebenen Zeitraum konstant gehalten wird. Erst bei Erreichen der Mikrowellenofen internen Maximaltemperatur von 300°C

schaltet das Gerät automatisch ab. Die Temperaturmessung erfolgte durch IR-Messung an der Kolbenwand.

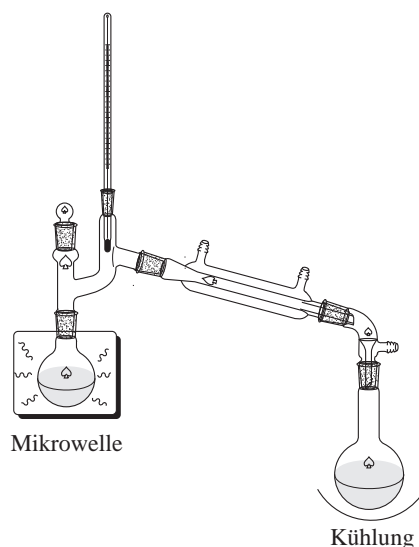


Abbildung 2.35: Versuchsaufbau bei der mikrowellen-unterstützten Synthese von Cyanurfluorid.

Die Leistung wurde bei Versuchsbeginn auf 130 W eingestellt und der Kolben wurde mit Druckluft gekühlt. Die Temperatur im Kolben beträgt nach wenigen Sekunden 148°C und das Cyanurfluorid beginnt bei einer Siedetemperatur von 77°C zu destillieren. Im Anschluss muß die Leistung immer weiter erhöht werden, damit das Cyanurfluorid weiter destilliert. Zuletzt beträgt die Temperatur im Kolben 285°C. In Tabelle 2.3 ist das genaue Destillationsprotokoll dargestellt.

Leistung [W]	T [°C] im Kolben	Destillationstemperatur [°C]	Druckluftkühlung des Kolben
130	143-148	72-77	ja
140	137-148	70-72	ja
145	142	55	ja
150	140	55	ja
155	140	63	ja
160	140	60	ja
165	145-148	55-63	ja
170	140	45	ja
140	161-280	48-78	nein
170	285	65	nein

Tabelle 2.4: Destillationsprotokoll der Cyanurfluorid-Mikrowellensynthese

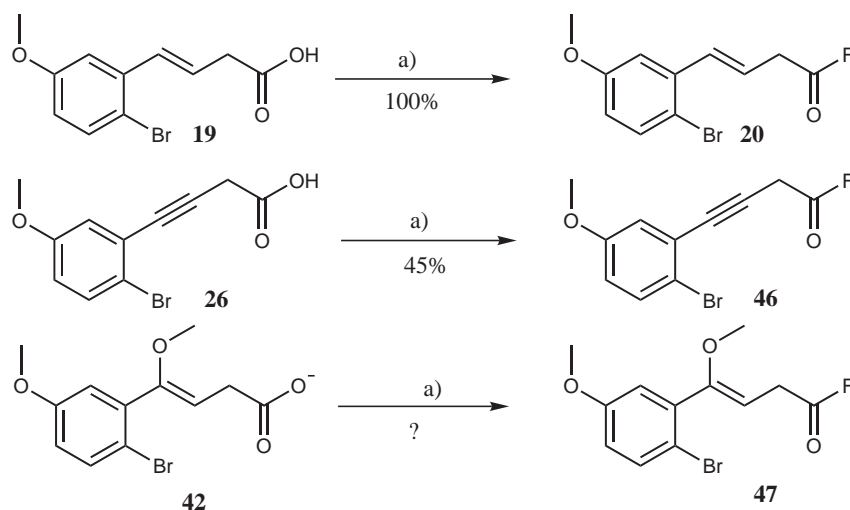
Die gesammte Destillation dauerte ca. 70 min. Es wurden 90% sauberes Cyanurfluorid erhalten, welches keine weitere Aufreinigung benötigt.

Durch die mikrowellen-unterstützte Synthese von Cyanurfluorid konnten somit Lösemittelvolumen und Reaktionszeit erheblich verringert werden. Zudem bekommt man auch bei kleinen Reaktionsansätzen reproduzierbare hohe Ausbeuten.

2.3.2 Synthese der Säurefluoride 20, 46 und 47

Die Darstellung der Säurefluoride erfolgte durch Umsetzung der Carbonsäuren mit Cyanurfluorid in Methylenchlorid in Gegenwart von Pyridin bei 0°C. Es bilden sich das Säurefluorid und das Pyridiniumsalz der Mono- oder Difluor-Cyanursäure.

Grundsätzlich sind Säurefluoride nicht so hydrolyseempfindlich wie die korrespondierenden Chloride. Die Salze können also prinzipiell mit Wasser aus dem Ansatz heraus gewaschen werden. Im Arbeitskreis hat sich jedoch ein alternatives Verfahren durchgesetzt, das sowohl für stabile als auch für empfindliche Fluoride genutzt werden kann [54]: Alle Salze werden durch Zugabe von trockenem PE oder Toluol (ggf. nach Abdestillieren des Dichlormethans) ausgefällt. Die unpolaren (lipophilen) Acylfluoride bleiben dabei in Lösung. Durch Filtration können so leicht Säurefluorid und Cyanursäuresalz, sowie ggf. nicht umgesetzte Carbonsäure (als Salz) getrennt werden. Die auf diesem Wege erhaltenen rohen Säurefluoride lassen sich leicht mittels NMR-Spektroskopie untersuchen und werden ohne weitere Aufreinigung direkt in die Umlagerungen eingesetzt.



a) Cyanurfluorid, Pyridin, CH₂Cl₂, 0°C

Abbildung 2.36: Synthese der Säurefluoride 20, 46 und 47.

Die Umsetzung der Carbonsäure **19** mit Cyanurfluorid verlief in nahezu quantitativen Ausbeuten.

Das Säurefluorid **46** wurde nur einmal synthetisiert. Die Ausbeute betrug dabei 45%. Es ist anzunehmen, dass sich die Ausbeute steigern lässt.

Die Reaktion mit dem Carboxylat **42** verlief mit schwankenden Ausbeuten. Es kam bei der Umsetzung zu unbekannt Nebenreaktionen, welche zu olefinhaltigen Verbindungen führten. Es ist jedoch unklar, was die Ursache dieser Nebenreaktionen ist. Möglicherweise könnte noch enthaltenes Wasser im Carboxylat **42** HF aus dem Cyanurfluorid freisetzen. Dieses könnte den Enoether zum Keton spalten, welcher dann weitere Reaktionen eingeht. Da das Carboxylat bisher durch azeotropes Abdestillieren mit Toluol getrocknet wurde, könnte ein intensiveres Trocknungsverfahren, beispielsweise durch Rühren über Molsieb, die Ausbeute erhöhen. Die Rohsubstanz wurde ohne weitere Aufreinigung in die Aza-Claisen-Umlagerung eingesetzt. Ausschließlich die typischen Fluor-Kohlenstoff-Kopplungen im ^{13}C -Spektrum gaben Sicherheit darüber, dass das Säurefluorid in der Mischung vorhanden ist. Über die Menge an enthaltenem Säurefluorid konnte keine Aussage gemacht werden.

Das Cyanurfluorid reagiert mit den Carbonsäuren entsprechend Abb 2.37 zum Carbonsäurefluorid. Die durch das Pyridin deprotonierte Säure greift im ersten Schritt nukleophil am Cyanurfluorid an und bildet den Cyanursäureester. Das abgespaltene Fluoridion greift dann wiederum nukleophil den Ester an und es bildet sich das Säurefluorid und schwer lösliche Pyridiniumsalze.

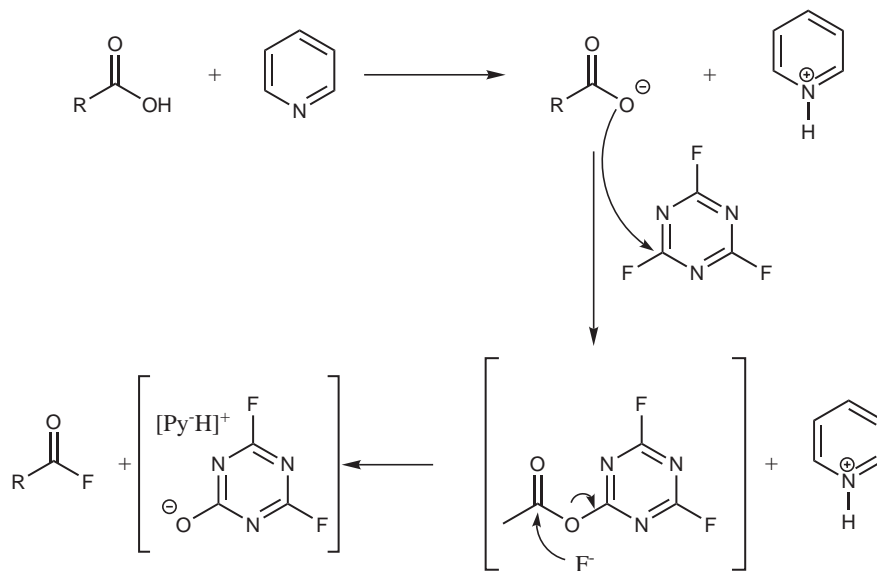


Abbildung 2.37: Mechanismus der Säurefluoridgenerierung mit Cyanurfluorid.

Die Reaktion kann theoretisch dreimal an einem Äquivalent Cyanurfluorid durchgeführt werden, weshalb Cyanurfluorid in substöchiometrischen Mengen eingesetzt wird.

Es wurde auf eine vollständige Analytik verzichtet und lediglich ein ^1H - und ^{13}C -NMR-

Spektrum aufgenommen. Das ^{13}C -Spektrum ist aufgrund der Fluor-Kohlenstoff-Kopplung charakteristisch für eine erfolgreiche Reaktion. Die direkte Kopplung liegt normalerweise im Bereich von 150 bis -400 Hz und die geminale Kopplung mit dem α -Kohlenstoffatom liegt zwischen 10 und -60 Hz. Im ^1H -NMR-Spektrum ist eine $^3J_{\text{HF}}$ -Kopplung das Indiz für ein Säurefluorid.

2.4 Aza-Claisen-Umlagerung

Mit den Allylaminen **10** und **11** und den Säurefluoriden **20**, **46** und **47** standen nun Ausgangsmaterialien für die Aza-Claisen-Umlagerung zur Verfügung. Alle drei Säurefluoride beinhalten eine Styryl-Doppelbindung, die eine Umlagerung ermöglichen sollte.

Die Umlagerungsreaktionen wurden alle mit der von M. Diederich und U. Nubbemeyer entwickelten zweiphasigen Methode durchgeführt [56].

Bei dieser Methode wird das Allylamin in Dichlormethan in Gegenwart von festem Natriumcarbonat mit dem Säurefluorid gemischt. Durch Zugabe von Trimethylaluminium bei 0°C startet die Reaktion. Die Reaktion wurde in der Regel über Nacht bei RT gerührt und anschließend aufgearbeitet. Die Rohprodukte konnten säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch von PE/EE aufgereinigt werden. Die Ergebnisse der Umlagerungen sind in Tab. 2.5 zusammengestellt.

Bei allen Umlagerungsreaktionen, ausgenommen bei der Umlagerung zu **50** ließen sich durch HPLC-Trennungen je zwei der vier möglichen Diastereomere in unterschiedlichen Verhältnissen isolieren. Die Diastereomere unterscheiden sich im ¹H-NMR-Spektrum geringfügig. Jedes dieser Diastereomere wies im ¹H-NMR-Spektrum jedoch weiterhin doppelte Signalsätze auf. Dabei handelt es sich um die Amidmesomerie, die bei diesen Systemen stets auftritt. Da dieses Gleichgewicht langsamer als die NMR-Messung ist, werden immer zwei Signalsätze je Verbindung bei RT detektiert. Durch Temperaturerhöhung während der Messung konnte bislang nie die Koaleszenz erreicht werden.

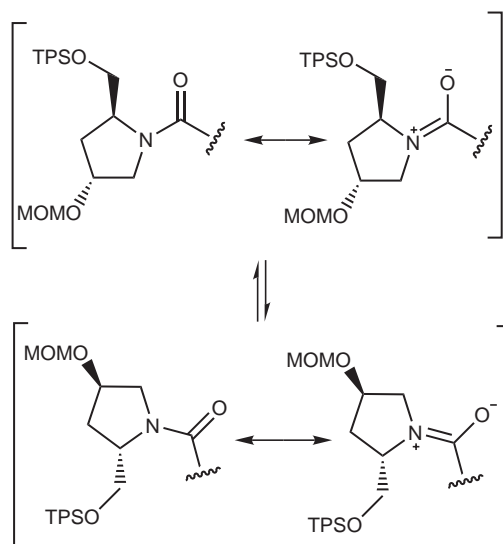
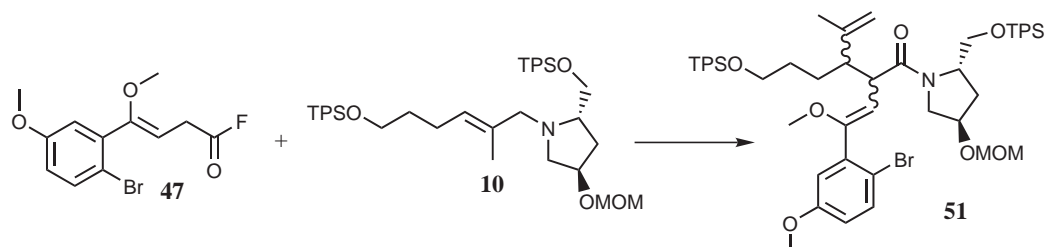
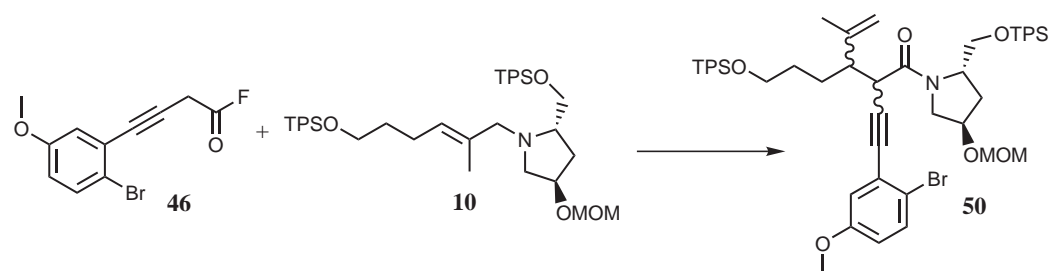
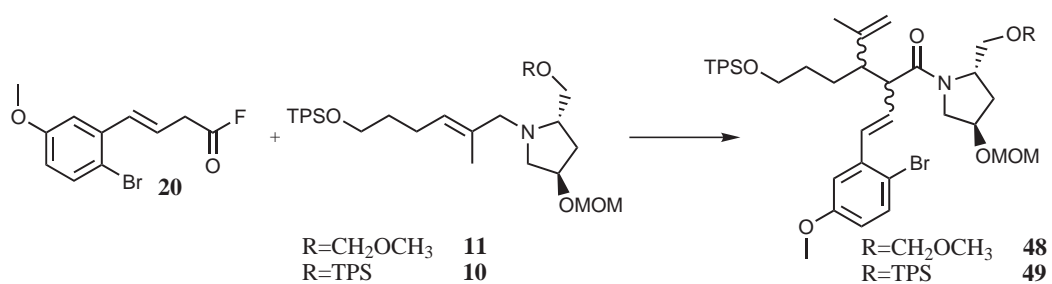
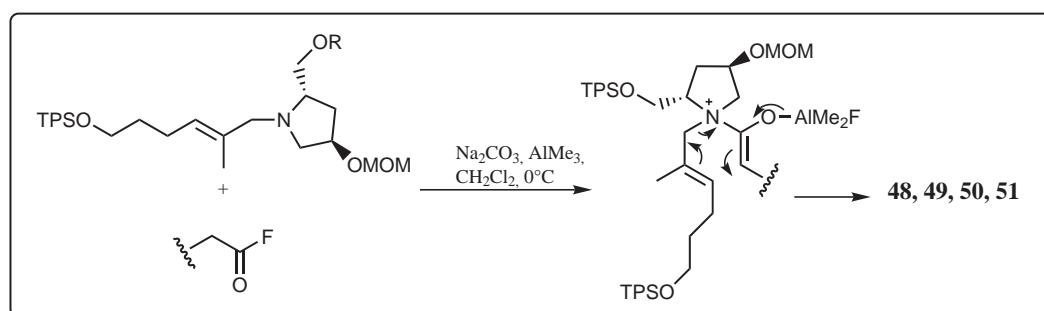


Abbildung 2.38: Mögliche Amidmesomerie bei Umlagerungsprodukten.

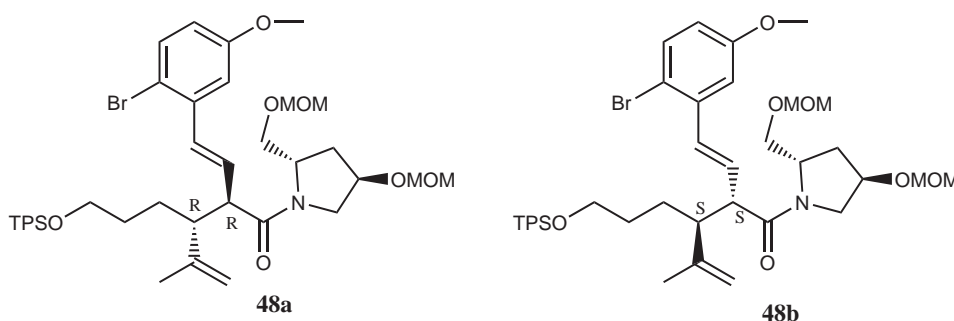


Allylamin	Säurefluorid	Gesamtausbeute	Diastereomerenverhältnis	Produktbezeichnung
11	20	50%	5:2	48
10	20	95%	3:2	49
10	46	60%	?	50
10	47	73%	1:1	51

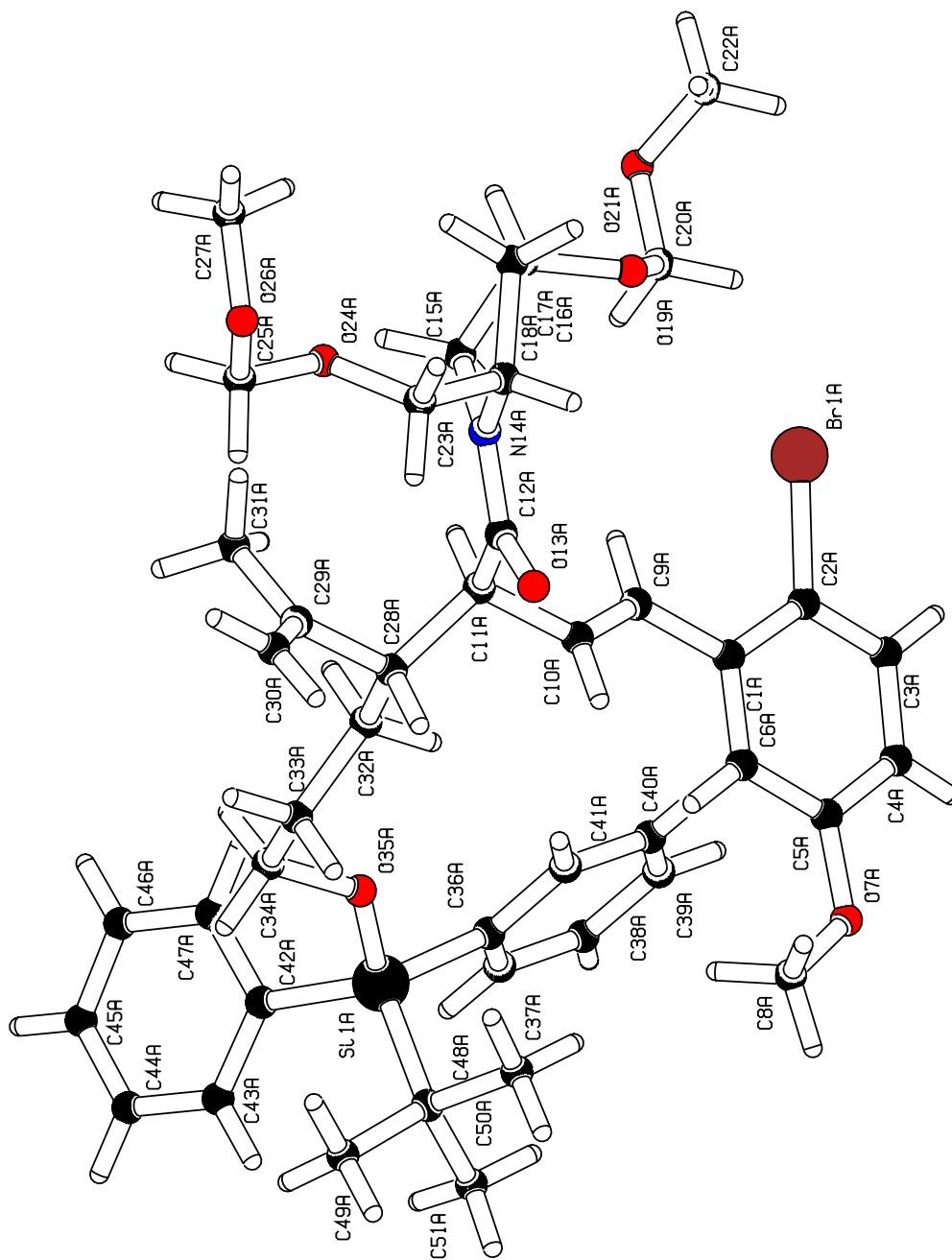
Tabelle 2.5: Ergebnisse der Umlagerungsreaktionen.

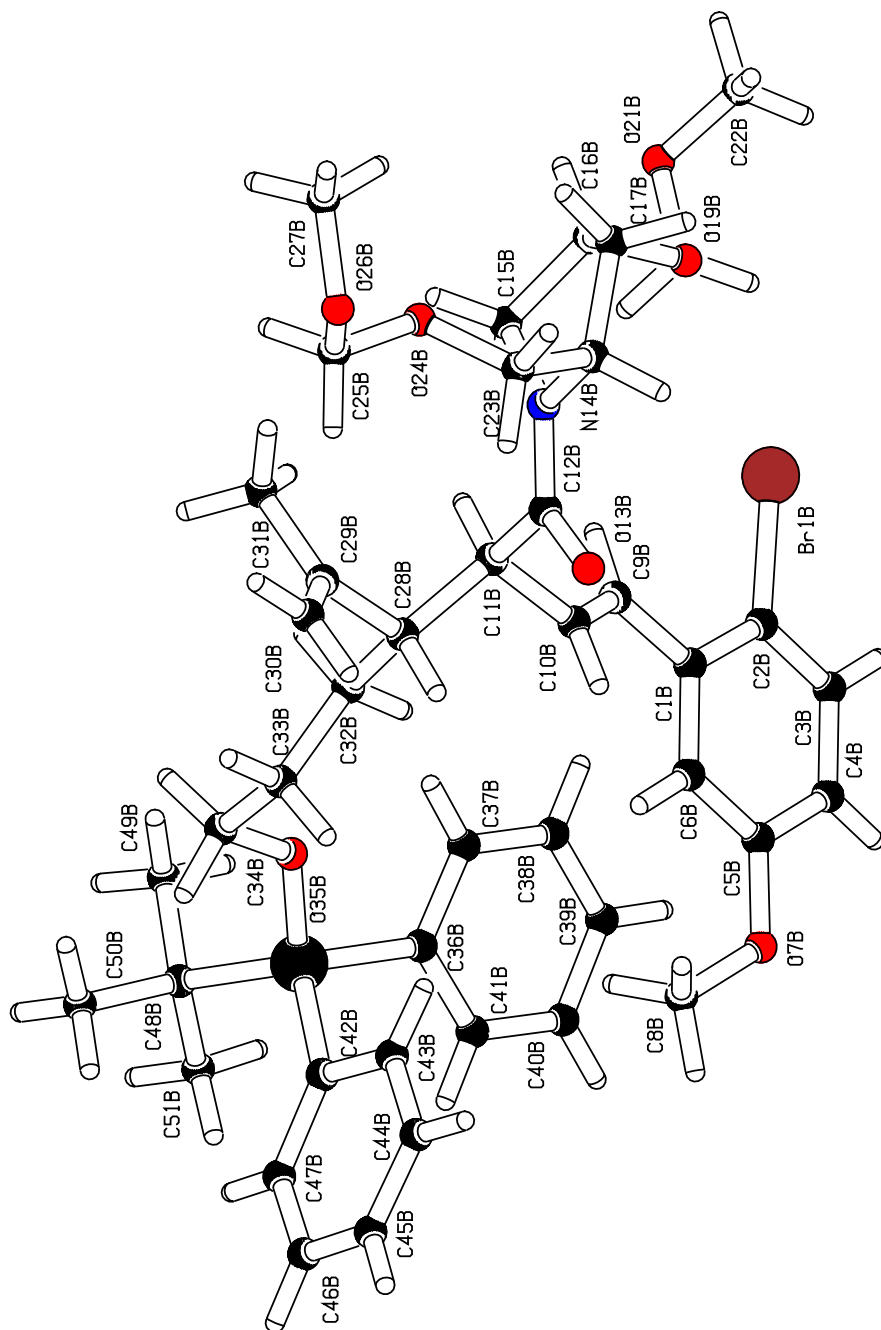
2.4.1 Aza-Claisen-Umlagerung zu **48** und dessen Strukturaufklärung

Die Ausbeute der Umlagerungsreaktion des Säurefluorids **20** mit dem Allylamin **11** lag nur bei moderaten 50%. Allerdings wurde das Experiment nur einmal durchgeführt, so dass es wahrscheinlich ist, dass sie sich noch steigern lässt. Das Diastereomerenverhältnis **48a** zu **48b** betrug 5:2. Das Mindermengendiastereomer **48b** konnte ohne Derivatisierung zur Kristallisation gebracht werden. Mittels Röntgenstrukturanalyse konnte so die absolute Konfiguration sicher bestimmt werden. Es handelt sich bei dem Produkt **48b** um das 2(S),3(S)-Produktamid, bei der die neu generierten Stereozentren entgegen der gewünschten Anordnung konfiguriert sind.



Das Diastereomer existiert in zwei Konformationen. In einer Konformation steht die *t*-Butylgruppe nahezu senkrecht zur Kette (Torsionswinkel: C34A-O35A-Si1A-C48A -90.9°) und in der zweiten Konformation in einem Torsionswinkel von 69.9(5)°. Ansonsten unterscheiden sich die Konformationen kaum (Weitere Daten in Kapitel 5). Das Hauptdiastereomer **48a** konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Da aber die bisherigen Umlagerungen bei S. Brandes bewiesenermaßen über einen sesselförmigen Übergangszustand liefen (Kap. 1.5) ist anzunehmen, dass es sich bei **48a** um das 2(R),3(R)-*anti*-Produktamid handelt.





2.4.2 Aza-Claisen-Umlagerung zu **49** und dessen Strukturaufklärung

Die Ausbeute der Umlagerungsreaktion des Säurefluorids **20** mit dem Allylamin **10** war nahezu quantitativ. Die isolierten Diastereomere **49a** und **49b** liegen im Verhältnis 3:2 vor. Es konnte allerdings keines der Diastereomere zur Kristallisation gebracht werden. Daher ist die absolute Konfiguration der Diastereomere nicht geklärt.

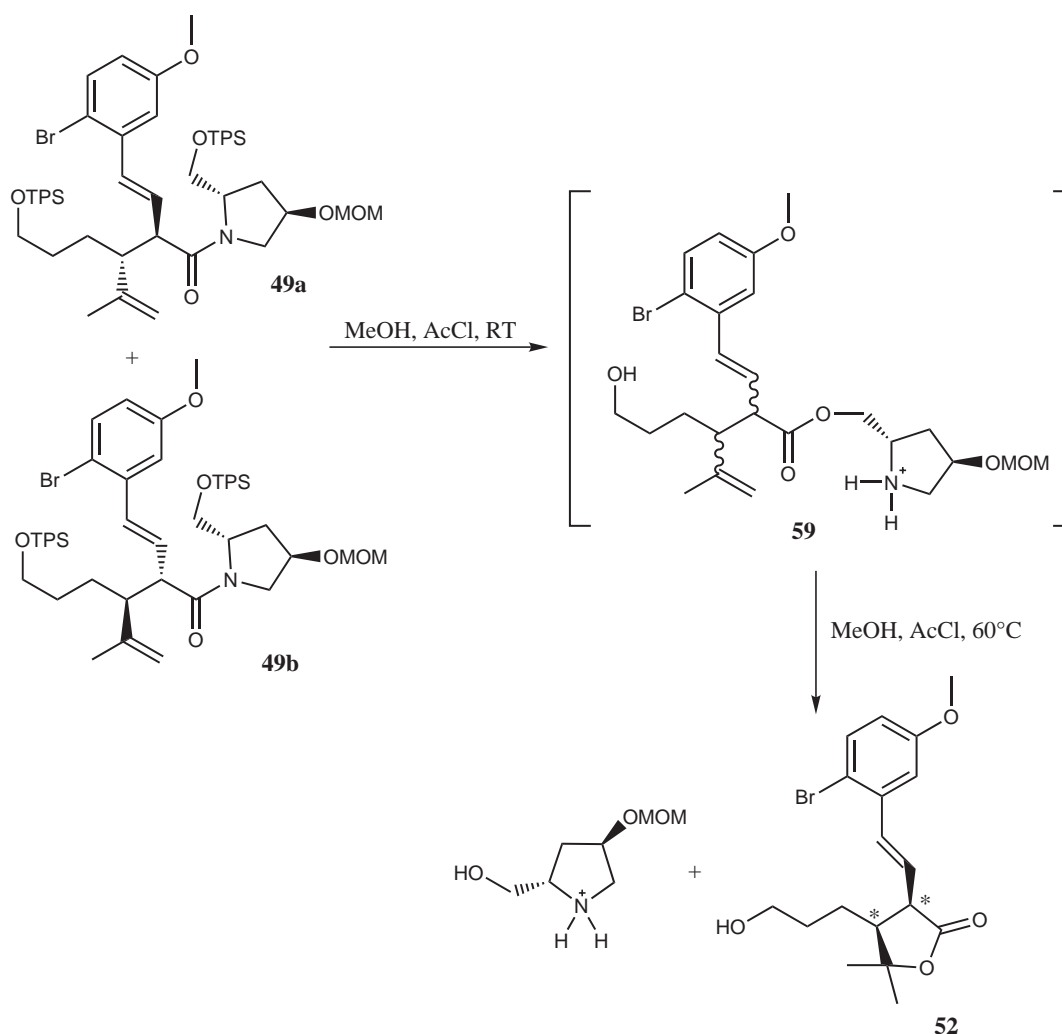


Abbildung 2.39: Reaktion des Umlagerungsproduktes **49** zum Lacton **52**.

Um die relative Anordnung der beiden Diastereomere aufzuklären wurde das Diastereomeren-Gemisch in Methanol gelöst und mit AcCl versetzt. Bei 60°C reagiert das Gemisch mit 49% Ausbeute zum cyclischen Lacton **52** (Abb. 2.39).

Unter den saueren Bedingungen werden zuerst aus dem Gemisch aus **49a** und **49b** die TPS-Schutzgruppen abgespalten. Anschließend führt der primäre Alkohol am Auxiliar eine Umlagerung zum Ammoniumsalz **59** durch. Diese Reaktion findet bereits innerhalb kurzer Zeit

bei RT statt. Erst durch erwärmen kommt es dann zur Additionsreaktion an der terminalen Doppelbindung zum Lacton **52**.

Das $^1\text{H-NMR}$ zeigt ein stark vereinfachtes Spektrum, welches auf eine einheitliche, diastereomerenreine Verbindung schließen lässt. Da beide aus der Aza-Claisen-Umlagerung neu gebildeten Chiralitätszentren bestehen bleiben, konnte mit Hilfe von NOE-Experimenten die relative Konfiguration beider benachbarten Zentren nachgewiesen werden. Die Daten zeigen deutlich, dass es sich um ein Enantiomergemisch der *trans*-Produkte handeln muss.

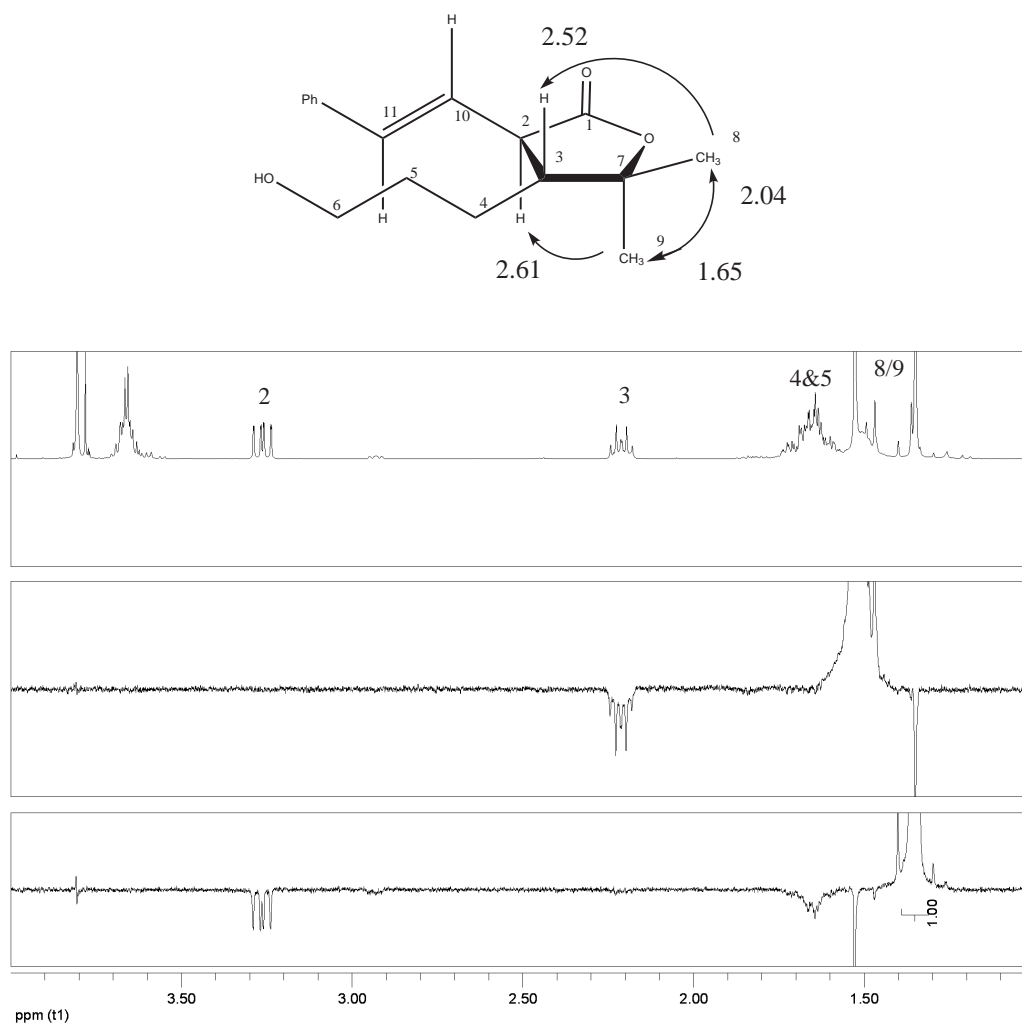


Abbildung 2.40: NOE-Experimente mit dem Lacton **52**: oben $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum; mittig NOE-Experiment bei 1.52 ppm; unten NOE-Experiment bei 1.35 ppm.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist bewiesen, dass die Aza-Claisen-Umlagerung ausschließlich über einen sesselförmigen Übergangszustand läuft. Dieses Ergebnis stimmt mit denen von S. Brandes überein [57]. Die asymmetrische Induktion lässt jedoch mit einem Diastereomerenverhältnis der *trans*-Addukte von 3:2 stark zu wünschen übrig.

Um die absolute Konfiguration der beiden Produktfraktionen doch noch zu bestimmen, sollte die Hauptfraktion **49a** derivatisiert werden, um sie dann möglicherweise zur Kristallisation zu bringen. Es ist bekannt, dass Benzoate und insbesondere Nitrobenzoate gut kristallisieren, da sie sich gut in einem Kristallgitter packen lassen. Daher sollten beide TPS-Schutzgruppen von **49a** durch *m*-Nitrobenzoyl-Gruppen ersetzt werden.

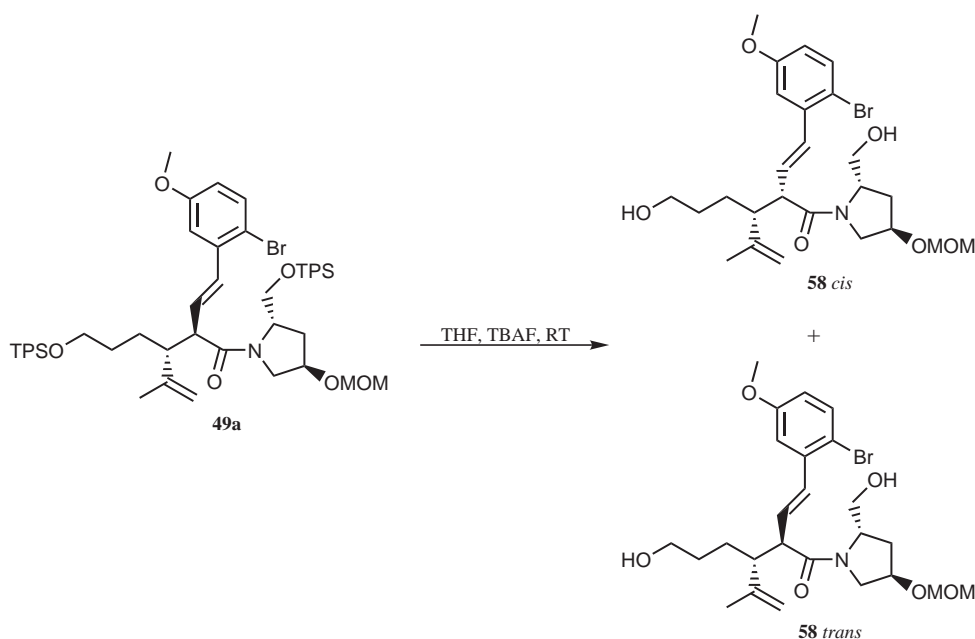


Abbildung 2.41: Reaktion des Diastereomers **49a** mit TBAF.

Dazu wurden beide TPS-Schutzgruppen des Umlagerungsproduktes **49a** mit TBAF abgespalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnten zwei Produktfraktionen isoliert werden. Dabei handelt es sich sehr wahrscheinlich um zwei Diastereomere. Da aufgrund der Lactonisierung und der NOE-Experimente ausgeschlossen werden kann, dass das zweite Diastereomer aus der Umlagerung entstanden ist, bleibt nur eine Epimerisierung des Diastereomers **49a** während der Reaktion mit TBAF.

Aus der Synthese des Enolethers ist bekannt, dass die Protonen des CH₂-Zentrums benachbart zur Styryl-Doppelbindung äußerst acide sind. Gleiches gilt dann natürlich auch für die α -Position zum Amid im Umlagerungsprodukt. Da das Fluorid aus dem TBAF im organischen Lösemittel als Base fungiert, sind die Bedingungen einer Epimerisierung der Position 2 gegeben. Bei den zwei Fraktionen handelt es sich also zum Einen um den erwarteten 2,3-*anti*-Dialkohol und zum Andern um den entsprechenden 2,3-*cis*-Dialkohol, welcher sich ausschließlich in der Konfiguration im Zentrum 2 unterscheidet. Zu der Frage bei welcher Fraktion es sich um das epimerisierte Material handelt, kann nach wie vor keine Aussage getroffen werden.

In der darauffolgenden Stufe wurden daher beide Fraktionen getrennt voneinander mit

m-Nitrobenzoesäurechlorid in Pyridin umgesetzt.

Allerdings konnte nur aus einer der beiden Reaktionen relativ sauberes Nitrobenzoat **60** isoliert werden. Trotz mehrerer säulenchromatographischer Reinigungen und Extraktionen war es nicht möglich das *m*-Nitrobenzoat der anderen Fraktion sauber zu isolieren.

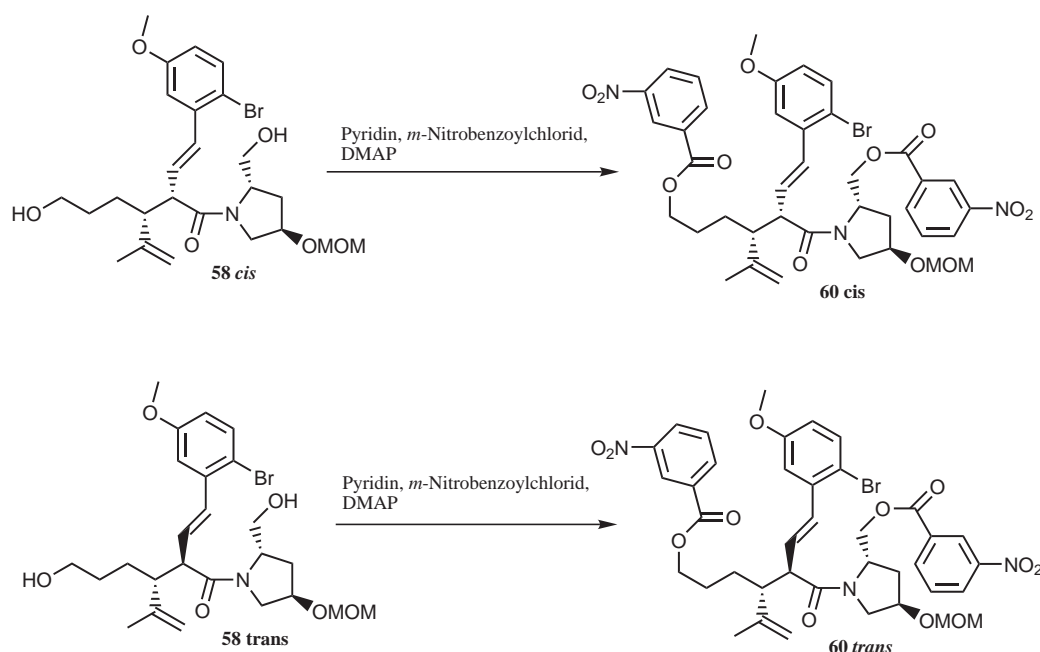


Abbildung 2.42: Reaktion der Diastereomeren **58 cis** und **58 trans** mit 3-Nitrobenzoesäurechlorid.

Leider ist es auch nicht gelungen die *m*-Nitrobenzoate zur Kristallisation zu bringen. So bleibt die absolute Konfiguration der Produktamide **49a** und **49b** weiterhin ungeklärt. Aus Substanzmangel konnten keine weiteren Experimente zur Konfigurationsaufklärung unternommen werden.

2.4.3 Aza-Claisen-Umlagerung zu **50**

Die Aza-Claisen-Umlagerung zu **50** verlief mit einer Gesamtausbeute von 60%. Nach der Säulenchromatographie wurden drei Produktfraktionen unterschiedlicher Reinheit isoliert. Die Produktfraktionen wurden aus Substanzmangel keiner weiteren Reinigung unterzogen. Anhand einer analytischen HPLC-Trennung kann aber vermutet werden, dass es sich um mindestens zwei, vermutlich um drei oder vier unterschiedliche Diastereomere handelt. Die Hauptfraktion, welche laut NMR-Spektrum und DC am einheitlichsten wirkte, wurde analysiert und in anschließende Hydrierungsreaktionen eingesetzt.

Der Grund dafür, dass die Umlagerung mit dem Alkin weniger selektiv ist, liegt nach den



Abbildung 2.43: Aza-Claisen-Umlagerung mit dem Säurefluorid **46**.

schon diskutierten Problemen der Enoether-Synthese **40** auf der Hand (Kap. 2.2.4.3). Die Dreifachbindung des Umlagerungsproduktes **50** ist durch den erhöhten s-Charakter elektronegativer als eine Doppelbindung. Das bedeutet auch, dass die 2-Position des Umlagerungsproduktes **50** noch acider als die der anderen Umlagerungsprodukte ist. Die basischen Bedingungen der Umlagerungsreaktion reichen daher vermutlich schon aus, um das Zentrum zu epimerisieren. Die Zahl der Diastereomeren lässt also keinen Schluss auf Zahl der durchlaufenden Übergangszustände zu. Vielmehr ist wahrscheinlich, dass auch hier nur die *trans*-Addukte das Produkt der Aza-Claisen-Umlagerung waren. Durch Deprotonierung der 2-Position und unselektiver Reprotonierung können dann alle vier möglichen Produktdiastereomere entstehen.

2.4.4 Aza-Claisen-Umlagerung zu **51**

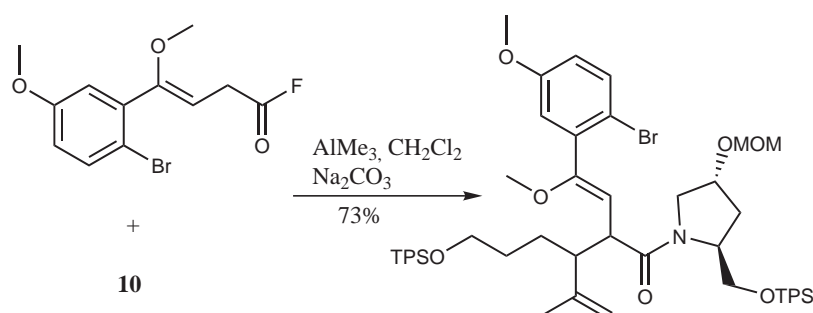


Abbildung 2.44: Aza-Claisen-Umlagerung des Säurefluorids **47** mit dem Allylamin **10**.

Die Aza-Claisen-Umlagerung des Säurefluorids **47** mit dem Allylamin **10** wurde analog der übrigen Umlagerungen durchgeführt. Die Reaktion ist langsamer als die vorher besprochenen Umlagerungen. Ursache dafür könnte die durch die Methoxy-Gruppe elektronenreiche Doppelbindung sein, die eine Ketenbildung erschwert.

Als Produkt aus der Umlagerung erhält man nach Flashchromatographie über Kieselgel den Enolether **51**. Die Ausbeute beträgt, bezogen auf umgesetztes Allylamin **10** 73%. Nicht umgesetztes Allylamin konnte wieder zurückgewonnen werden.

Da der Enolether in **40** und **42** schon bei Kontakt mit Chloroform zum Keton reagierte lag die Vermutung nahe, dass auch das Umlagerungsprodukt **51** unter milden Bedingungen zum Keton reagiert. Der Enolether erwies sich jedoch entgegen dieser Annahme als sehr stabil. Weder die leicht sauren Bedingungen der Säulenchromatographie, noch die der HPLC-Reinigung reichen aus, um ihn zum Keton zu spalten. Die Stabilität lässt sich wahrscheinlich wieder auf die sterische Umgebung zurückführen.

Über die chirale HPLC konnten zwei unterschiedliche Produktfraktionen im Verhältnis 1:1 isoliert werden, welche sich deutlich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum unterscheiden. Bei diesen Fraktionen handelt es sich um Diastereomere. Aufgrund von Substanzmangel wurden noch keine Experimente durchgeführt um die Konfiguration der Produktamide aufzuklären. Im Hinblick auf die bisherigen Ergebnisse besteht jedoch der starke Verdacht, dass es sich um die 2,3-*anti*-Produktamide handeln muss.

2.5 Selektive Hydrierung der Styryl-Doppelbindung

Im Anschluss an die Strukturbeweise sollte die Styryl-Doppelbindung in den Umlagerungsprodukten selektiv hydriert werden, um danach den Ring B des Steroids zum Tetralongerüst schließen zu können. Es wurden Experimente mit dem Diastereomerenmischung **49**, mit dem Lacton **52**, dem Umlagerungsprodukt **50** und der Carbonsäure **26** durchgeführt, wobei unterschiedliche Hydrierungsbedingungen in den Experimenten getestet wurden:

1) Normaldruck

Bei den Reaktionen unter Normaldruck wurde zuerst H₂-Gas durch die Reaktionslösung geleitet um die Lösung mit dem Gas zu sättigen und die Apparatur zu fluten. Anschließend wurde ein mit H₂-Gas gefüllter Ballon auf die Apparatur aufgesetzt. Es wurde bei RT gerührt.

2) höherer Druck

Die Reaktionen bei höherem Druck wurden im Autoklaven durchgeführt. Dazu wurde der Autoklav und der Reaktionskolben zuerst mit H₂-Gas gespült und anschließend wurde die Mischung unter dem entsprechenden Druck bei RT magnetisch gerührt.

In Tabelle 2.6 sind die Ergebnisse der Experimente zusammengefasst. In keinem der Experimente konnte das hydrierte Produkt isoliert werden.

Verb.	Kat.	Lösemittel	Bedingungen	Reaktion
49	Pd/C	THF	Normaldruck, 2 Tage	keine Reaktion
49	Pd/C	EE	4-6 bar, 8 Tage	terminale Doppelbindung nahezu vollständig hydriert, Styryl-Doppelbindung kaum
49	Pd/C	MeOH	Normaldruck, 1 Tag	beide Doppelbindungen hydriert + TPS abgespalten
49	Raney-Ni	MeOH	Normaldruck, 1 Tag	keine Reaktion
49	Pd/C	<i>i</i> -Prop	Normaldruck, 1 Tag	keine Reaktion
52	Pd/C	EE	3.5 bar, 1 Tag	keine Reaktion
52	Pd/C	MeOH	Normaldruck, 1 Tag	Brom am Aromaten substituiert
50	Pd/C	EE	Normaldruck, 1 Tag	keine Reaktion
26	Pd/C	EE	Normaldruck, 2 Tage	Olefine; Brom am Aromaten schon teilweise substituiert
26	Pd/C	MeOH	Normaldruck, 3 h	Brom substituiert und Dreifachbindung hydriert
26	Pd/C	MeOH	Normaldruck, 0°C 1 h	Brom substituiert und Dreifachbindung teilweise hydriert
26	Pd/C	<i>i</i> -Prop.	Normaldruck, 2 h	Brom substituiert und Dreifachbindung hydriert
26	-	MeOH	PADA, AcOH, 6 Tage	Bildung von Olefin + Produkt

Tabelle 2.6: Ergebnisse der Hydrierungsreaktionen.

Bei den Hydrierungsreaktionen von **49** konnte kein Produkt isoliert werden (Tab. 2.6). Die meisten Reaktionen des Umlagerungsproduktes **49** ergaben keinen Umsatz. Bei den Reaktionen unter Druck wurde die terminale Doppelbindung bevorzugt hydriert, ebenso bei Methanol als Lösemittel. Raney-Nickel scheint als Katalysator nicht geeignet.

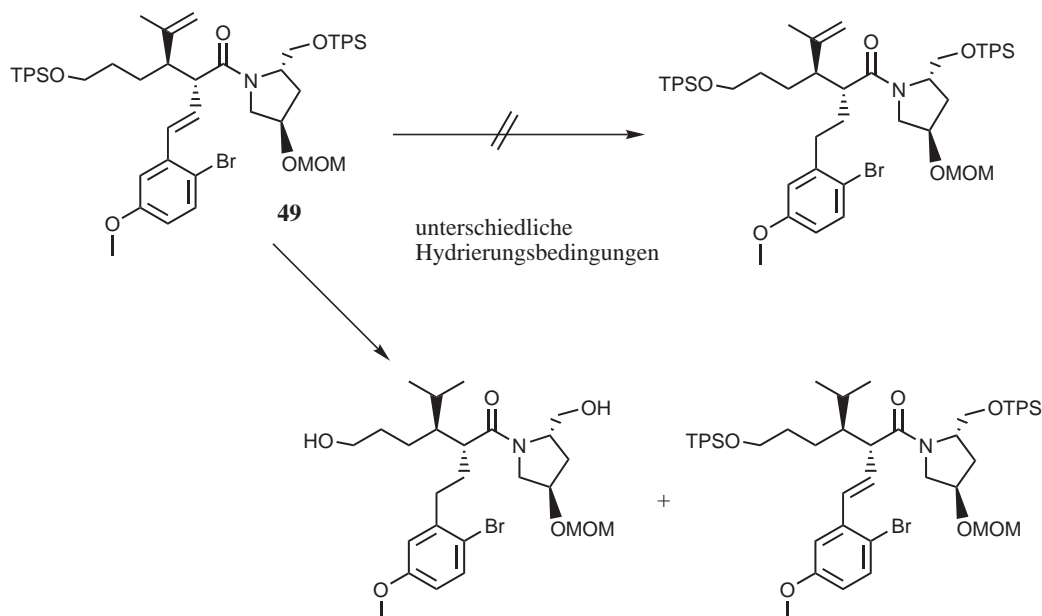


Abbildung 2.45: Hydrierungsversuche des Umlagerungsproduktes **49**.

Das Lacton **52** zeigte unter Druck in EE keine Reaktion. Unter Normaldruck in Methanol wurde das Brom am Aromaten vor der Doppelbindung reduziert.

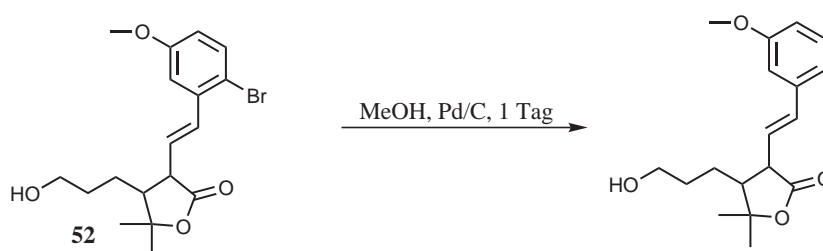


Abbildung 2.46: Hydrierungsversuch des Lactons **52**.

Bei dem Umlagerungsprodukt **50** sollte der Raum für den Hydrierungskatalysator durch die lineare Geometrie von Dreifachbindung/Aromat größer sein. Jedoch konnte auch hier kein Hydrierungsprodukt isoliert werden.

Es wurde ein Experiment mit dem Umlagerungsprodukt **50** unter Normaldruck durchgeführt, sowie zahlreiche Experimente mit der Carbonsäure **26** als leichter zugänglicher und daher

günstigere Modellsubstanz.

Bei dem Versuch **50** in EE mit Pd/C bei Normaldruck zu hydrieren, konnte kein Umsatz festgestellt werden.

Weitere Experimente mit der Carbonsäure **26** ergaben, dass das Brom am Aromaten vor der Dreifachbindung reduziert wird.

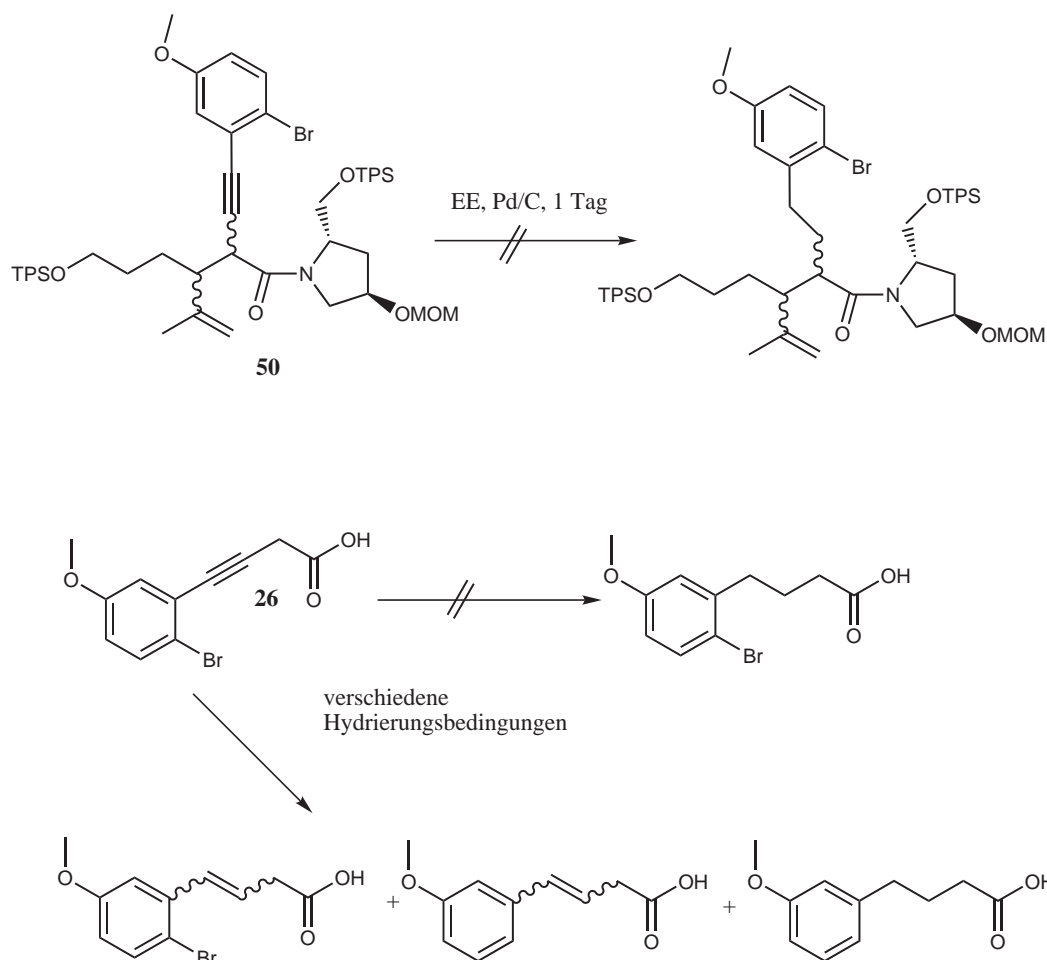


Abbildung 2.47: Hydrierungsversuch des Umlagerungsprodukts **50** und der Carbonsäure **26**.

Zusätzlich zu den Experimenten die bereits zur Hydrierung von **49** getestet wurden, wurde versucht, die Carbonsäure **26** mit PADA zur Reaktion zu bringen. PADA lässt sich in einer Stufe aus Azodicarbonamid und KOH herstellen. Der leuchtend gelbe Feststoff wird dann zu einer Lösung des Alkins in Methanol gegeben. Die Reaktion startet, wenn die Mischung mit Essigsäure versetzt wird. Das gebildete Diimin reagiert dann mit der Dreifachbindung in einer *syn*-Addition. Stickstoff und Kohlendioxid als gasförmige Produkte bilden die Triebkraft der Reaktion. (Abb. 2.48)

Da die Reaktion schon mit der sterisch wenig anspruchsvollen Säure **26** sehr langsam verläuft und zudem mehr als 20 eq. PADA benötigt wurden um 16% Produkt zu erhalten, wurde die

Reaktion als nicht effektiv eingestuft.

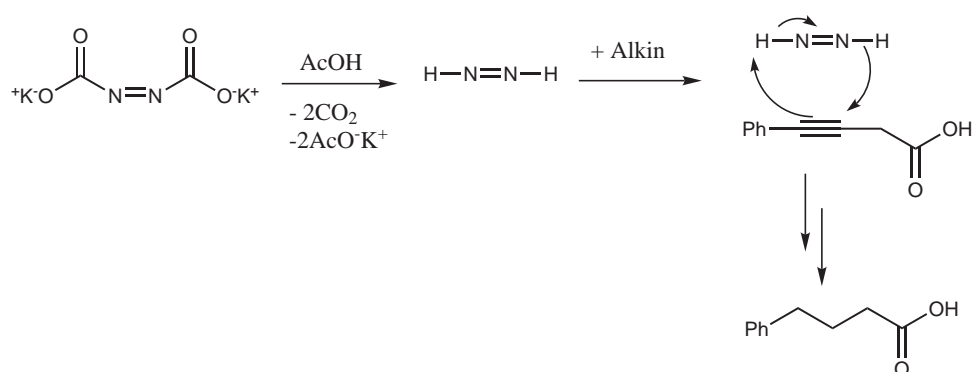


Abbildung 2.48: Mechanismus der Diimin-Reduktion.

Als Ursache dafür, dass die Hydrierung scheitert, wird angenommen, dass der sterische Anspruch der Styryl-Doppelbindung bzw. Dreifachbindung zu groß ist. Zusätzlich zum Brom am Aromaten macht das Auxiliar mit dem TPS-Substituenten den Raum für den Katalysator sehr klein, so dass möglicherweise eine Anbindung des Olefins gemäß des Mechanismus in Abb. 2.49 an die Oberfläche des Katalysators erst möglich ist, wenn das Brom am Aromaten substituiert ist.

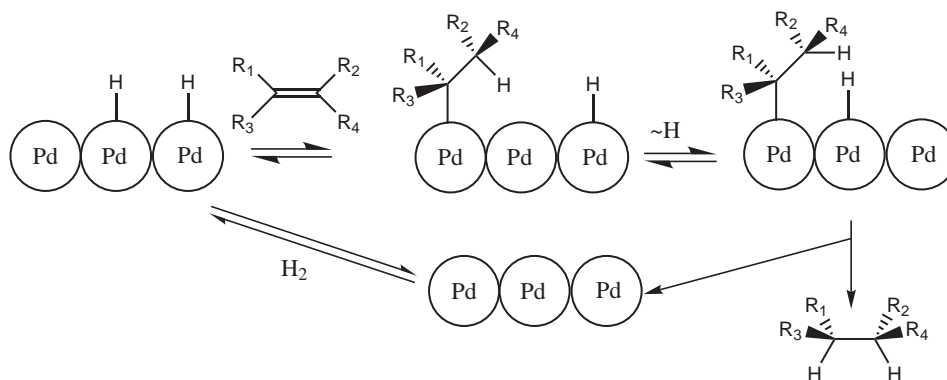


Abbildung 2.49: Mechanismus der Pd-katalysierten Hydrierung.

2.6 Enoletherspaltung von 51

Die Umlagerungsprodukte **51a** und **51b** beinhalten jeweils eine Methylenolethergruppierung. Enolether sind normalerweise säurelabil und benötigen keine drastischen Bedingungen, um zum korrespondierenden Keton gespalten zu werden. Im Gegensatz zu den im Verlauf von Synthese und Charakterisierung des Esters **40** gesammelten Erfahrungen (Solvolyse schon in CDCl_3) erwiesen sich die Amide **51a** und **51b** als sehr stabil. Weder die schwach sauren Bedingungen der Säulenchromatographie noch die der HPLC-Reinigung lieferten das erwartete Keton. Möglicherweise wird unter sauren Bedingungen - wenn überhaupt - zuerst das basischere Amid am Sauerstoff reversibel protoniert. Eine hier notwendige zweite Protonierung am Enol-Sauerstoff ist (aufgrund der räumlichen Nähe) dann unter milden Bedingungen unwahrscheinlich.

Das Spalten des Enolethers erfordert offenbar drastischere Bedingungen. Dazu wurde das Diastereomer **51b** in Methanol/Wasser gelöst und mit 5 eq. Eisessig versetzt (Das Wasser sollte verhindern, dass sich das Dimethylketal bildet). Die Mischung wurde bei RT gerührt. Da laut DC nach 3 h kein Umsatz zu detektieren war wurde TosOH zugesetzt. Nach ca. 16 h bei RT wurde basisch mit Triethylamin aufgearbeitet um zu verhindern, dass beim Einengen der Mischung die Säurekonzentration steigt und ein Lacton analog zu **52** gebildet wird. Nach Flashchromatographie des Rohöls wurde jedoch wieder der Enolether isoliert. Ausschließlich eine der beiden TPS-Gruppen wurde abgespalten.

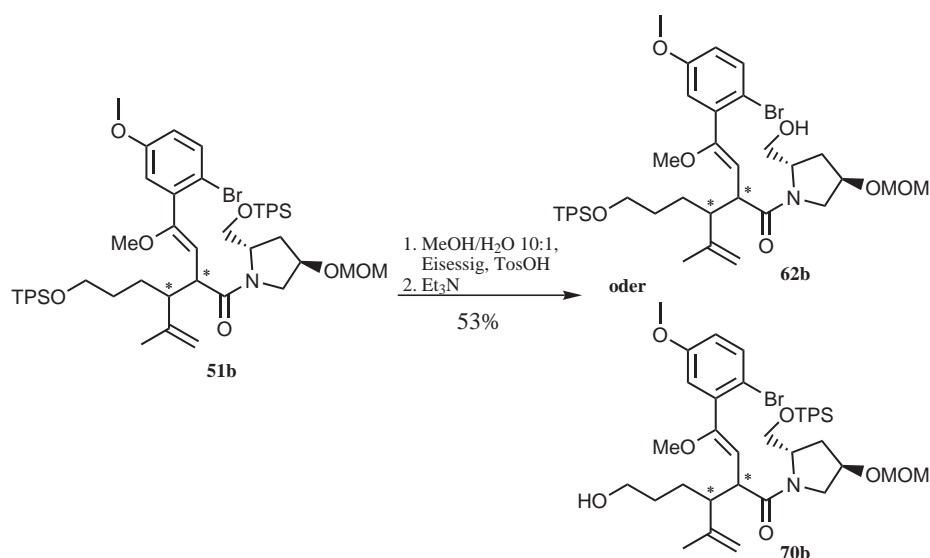


Abbildung 2.50: Reaktion des Enolethers **51b** im sauer/wässrigem Medium.

Im zweiten Versuch den Enolether **51** zu spalten wurden die beiden Diastereomere getrennt in Methanol mit 3 eq. AcCl umgesetzt. Durch die wasserfreien Bedingungen sollten die Edukte besser solvatisiert sein. Es wurde jeweils nach 1.5 h der Umsatz mittels NMR-Spektroskopie

kontrolliert. Der Enolether war jedoch in beiden Ansätzen noch nicht gespalten. Die Reaktion wurde daraufhin mit beiden Diastereomeren fortgesetzt und von Zeit zu Zeit mittels DC kontrolliert.

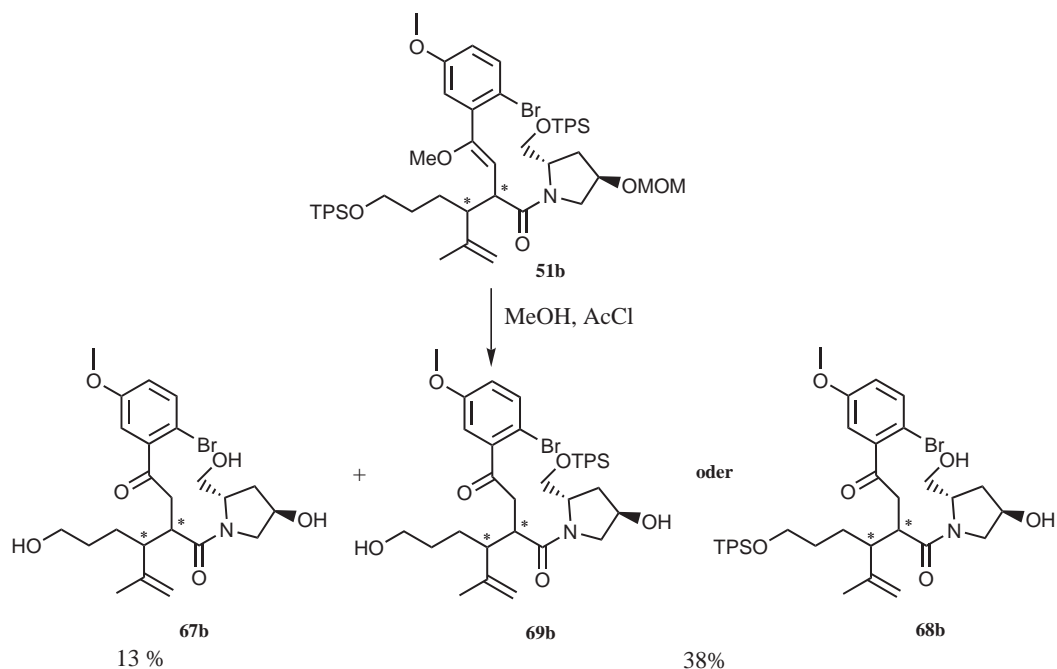


Abbildung 2.51: Enoletherspaltung des Umlagerungsproduktes **51b**.

Die Reaktion des Diastereomers **51b** wurde nach einem Tag aufgearbeitet. Dazu wurde ausschließlich das Lösemittel und das AcCl am Rotationsverdampfer abdestilliert. Nach Flashchromatographie wurde neben dem doppelt TPS- und MOM-entschützten Keton **67b** hauptsächlich das einfach TPS- und MOM-entschützte Keton **68b** bzw. **69b** isoliert. Welche der TPS-Schutzgruppe abgespalten wurde, ist aus den bisherigen analytischen Daten nicht zu erkennen (Abb. 2.51).

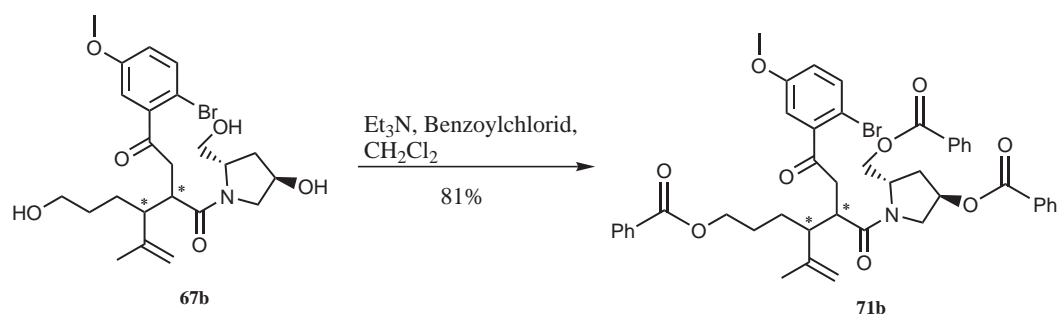


Abbildung 2.52: Umsetzung des Triols **67b** zum Trisbenzoat.

Das Triol **67b** wurde anschließend mit Benzoylchlorid und Triethylamin zum Trisbenzoat **71b** umgesetzt. Die Umsetzung verlief glatt mit 81% Ausbeute. Die erhoffte Kristallisation des Produkts, zur Aufklärung der absoluten Konfiguration, blieb allerdings aus.

Der Ansatz des Diastereomers **51a** wurde erst nach 5 Tagen aufgearbeitet. Nach Flashchromatographie wurde das doppelt TPS- und MOM-entschützte Keton **67a** in 16%iger Ausbeute isoliert. Die Hauptmenge wurde erst durch waschen der Kieselgelsäule mit MeOH/Et₃N eluiert. Es handelte sich dabei um eine Mischung aus unterschiedlichen Produkten. Es ist jedoch nicht gelungen die Verbindungen zu trennen und zu analysieren.

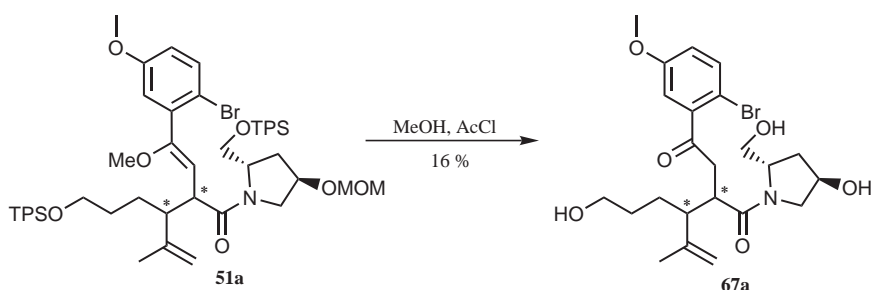


Abbildung 2.53: Enoletherspaltung des Umlagerungsproduktes **51a**.

Vergleicht man die Reaktionen der Diastereomeren, so fällt auf, dass diese deutlich unterschiedlich reagieren.

Das Diastereomer **51b** reagiert schneller und in deutlich höheren Ausbeuten zum Keton während die Reaktion des Diastereomeren **51a** langsamer verläuft und hauptsächlich zu polaren Produkten führt. Bei den polaren Produkten könnte es sich potentiell um protonierte Amine handeln, welche durch eine intramolekulare Umesterungreaktion entstehen (Abb. 2.54). Diese Reaktionsweise der Umlagerungsamide ist durch die Arbeit von S. Laabs [42] bekannt und wurde bereits bei der Lactonisierungsreaktion zu **52** beobachtet. Es handelt sich dabei um eine Gleichgewichtsreaktion. Im Basischen sollte das Gleichgewicht jedoch vollständig auf der Seite des Amids liegen.

Da bei der Reaktion nicht basisch aufgearbeitet wurde, könnten Ester mit unterschiedlichen Schutzgruppenmustern Bestandteil der polaren Fraktion sein. Die Ester sind aufgrund des protoniertenamins äußerst polar und sollten nur schwer von der Kieselgelsäule eluiert werden können.

Im Hinblick auf diese Überlegungen wurde das Diastereomer **51a** erneut in MeOH gelöst. Die Lösung wurde mit Acetylchlorid versetzt und sechs Tage bei RT gerührt. Diesesmal wurde basisch mit Triethylamin aufgearbeitet um das Gleichgewicht auf die Seite des Amids zu verschieben.

Das Rohprodukt war laut DC uneinheitlich. Im ¹H-NMR-Spektrum waren die Signale stark verbreitert. In Analogie zur Umsetzung des Diastereomers **51b** wurde angenommen, dass es sich um eine Mischung von gespaltenem Enoletherprodukten handelt, die sich durch Anzahl und Position der abgespaltenen Schutzgruppen unterscheiden. Das Rohprodukt wurde daher

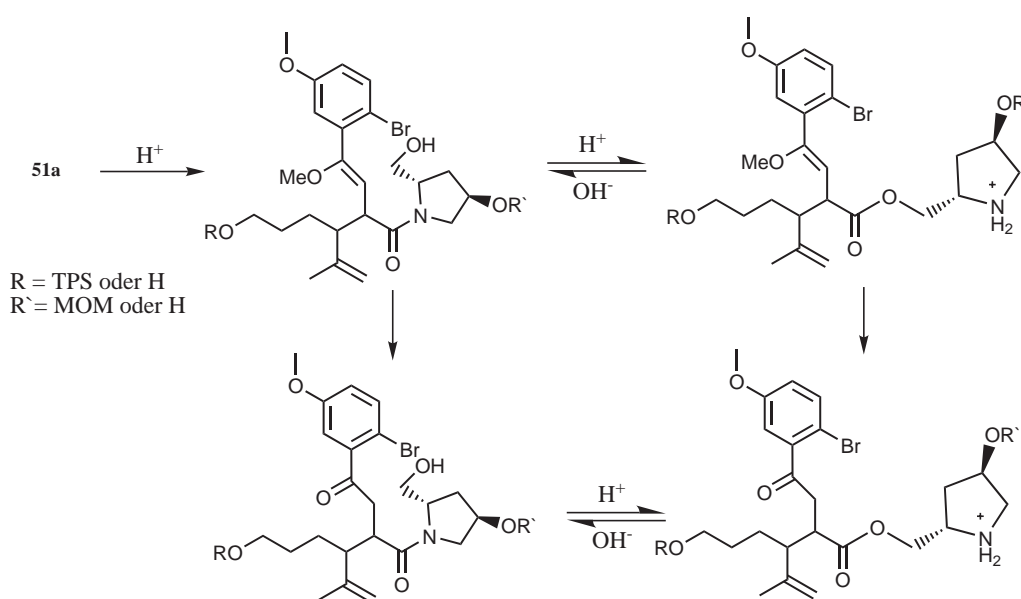


Abbildung 2.54: Umesterung des Umlagerungsproduktes **51a** unter sauren Bedingungen.

ohne Aufreinigung mit Benzoylchlorid und Triethylamin umgesetzt. Auf diese Weise sollten die freien OH-Gruppen zu Benzoessäureestern reagieren. Durch die größere Masse der Moleküle und durch die abnehmende Polarität der Produkte sollte so die Aufreinigung erleichtert werden. Nach Säulenchromatographie wurden ausschließlich Lactone isoliert (Abb. 2.55). Hauptprodukt war das Enolether-Lacton **74a** mit einer *E*-konfigurierten Doppelbindung. Zusätzlich wurde noch das entsprechend *Z*-konfigurierte Lacton **72a** und das Keton **73a** isoliert. Mit Hilfe von NOE-Experimenten wurde die relative Konfiguration aller Lactone aufgeklärt. Die Daten zeigen, dass es sich jeweils um die *trans*-Produkte handelt. Dieses Ergebnis bestärkt die Annahme, dass auch die Umlagerung des Enolethers **47** einheitlich über einen sesselförmigen Übergangszustand verläuft.

Überraschend ist bei diesem Befund zum Einen, dass offenbar bei der Solvolyse des Amids **51a** die gewöhnliche alkylsubstituierte Doppelbindung im Säuren vor dem elektronenreichen Enolether eine Additionsreaktion eingeht. Der Enolether übersteht zumindest teilweise die schon recht drastischen Reaktionsbedingungen, was die Isolierung der Lactone **72a** und **74a** belegt. Offenbar ist im Amid **51a** die Enoletherfunktion erheblich besser abgeschirmt als im Amid **51b**. Darüber hinaus scheint die 5-*exo*-*trig*-Reaktion der Säurefunktion des Amids mit der Doppelbindung durch die relative Konfiguration der stereogenen Zentren die Lactonbildung zu fördern.

Zum Andern überrascht die Isolierung des Lactons **74a**, welches eine *E* konfigurierte Enol-Doppelbindung besitzt. Die Isomerisierung der Doppelbindung muß unter den sauren Bedingungen erfolgt sein, da einheitliches *Z*-konfiguriertes Ausgangsmaterial **51a** eingesetzt wurde. Der Befund läßt sich erklären, wenn man von einer reversiblen Protonierung der Enol-

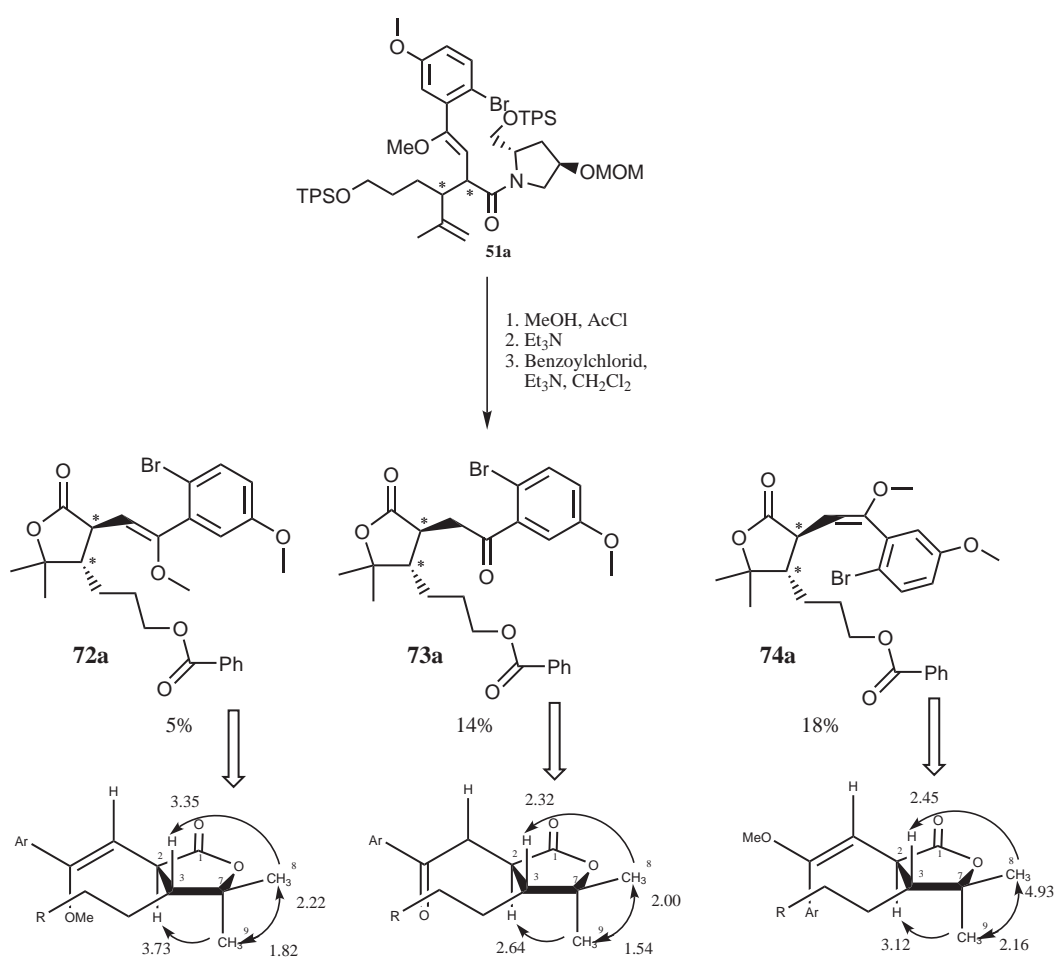


Abbildung 2.55: Enoletherspaltung des Umlagerungsproduktes **51a**.

Doppelbindung ausgeht. Ein Proton kann wieder eliminiert werden, wenn die C-H-Bindung parallel zum σ^* -Orbital des benachbarten Oxoniumions steht (Abb. 2.56). Dazu ergeben sich zwei mögliche Konformationen **A** und **B**. Die Konformation **A** ist sterisch begünstigt aber aufgrund der repulsiven Wechselwirkung der Carbonylgruppe des Lactons und des Oxoniumions elektronisch ungünstig. Bei Eliminierung des Protons H_A entsteht das Lacton **72a**. Die Konformation **B** ist zwar sterisch weniger günstig aber in elektronischer Hinsicht zu bevorzugen, da es zu keiner Wechselwirkung des Oxoniumions mit der Carbonylgruppe kommt. Bei Eliminierung des Protons H_B entsteht das *E*-konfigurierte Lacton **74a**, welches auch hauptsächlich gefunden wird.

Der Enolether in **74a** wird, in CDCl₃ gelöst, langsam zum Keton gespalten. Man erhält dann das Lacton **73a**. Offenbar ist der *E*-konfigurierte Enolether weniger stabil als der *Z*-konfigurierte.

Auf der Grundlage der in diesem Kapitel beschriebenen Experimente ergibt sich folgendes Bild:

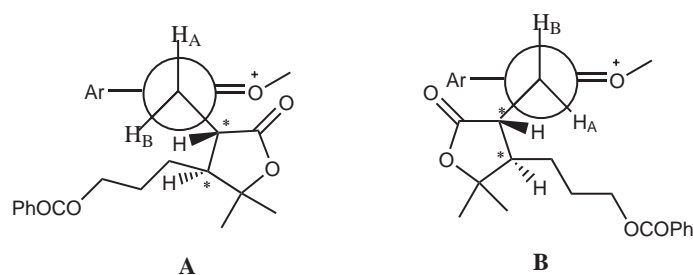


Abbildung 2.56: Newman-Projektion.

Beide Diastereomere spalten unter den saueren Bedingungen zuerst die TPS-Schutzgruppe am Auxiliar ab. Unter den Bedingungen ist dann eine Umesterung analog Abb. 2.54 möglich, es handelt sich dabei potentiell um eine Gleichgewichtsreaktion. Durch das protonierte Amin sollte die Abspaltung weiterer Schutzgruppen am Ester erschwert sein. Dies würde die drastischen Bedingungen erklären, die nötig sind um den Enolether oder weitere Schutzgruppen zu spalten (siehe erstes Experiment zur Enoletherspaltung mit Eisessig, Methanol, TosOH und Wasser). Ab jetzt reagieren die Diastereomere **51a** und **51b** unterschiedlich weiter.

51b reagiert unter Abspaltung weiterer Schutzgruppen hauptsächlich zum Keton. Das Keton läßt sich dann mit Benzoylchlorid zu den entsprechenden Benzoaten umsetzen. Die relative Konfiguration der stereogenen Zentren ist offenbar für die 5-exo-trig Reaktion der Lactonbildung ungünstig.

Das Diastereomer **51a** reagiert (eventuell nach Verlust aller Schutzgruppen) unter Abspaltung des Auxiliars zuerst zum Lacton. Anschließend wird die Doppelbindung am Enolether protoniert. Der darauffolgende Protonenverlust liefert in einer offenbar kinetisch kontrollierten Reaktion den *E*-konfigurierten Enolether **74a**. Dieser ist weniger stabil und reagiert bereits in CDCl_3 zum Keton **73a**. Die Reaktion ist allerdings sehr langsam. Die relative Anordnung der stereogenen Zentren in **51a** begünstigt offenbar die Lactonbildung.

Substanzverluste können durch eine mögliche Hydrolyse des Esters zur Säure entstehen. Diese würde mit dem Benzoylchlorid zum Anhydrid reagieren, welches dann auf der Kieselgelsäule wieder hydrolysiert und aufgrund der Polarität nur schwer zu eluieren ist.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Spaltung des Enolethers möglich ist, aber bislang noch drastische Bedingungen erfordert. Damit ist es gelungen, die Voraussetzungen für die Cyclisierung des B-Ringes des Steroids zu schaffen, denn die für die Umlagerung notwendige, für die intramolekulare Grignard-Addition hinderliche Doppelbindung kann entfernt werden.

Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Reaktivität beider Diastereomere **51** muß festgehalten werden, dass grundsätzlich sowohl die Amide **67a/b** als auch das Lacton (Typ **73a**) für die anvisierten Folgeprozesse genutzt werden können:

Nach Reduktion der Ketogruppe und geeignetem Schutz aller OH-Funktionen sollte die intramolekulare Grignard-Addition den B-Ringschluß ermöglichen. Die neu erzeugte Keto-

funktion könnte dann mittels Peterson-Olefinierung in die Methylengruppe überführt werden. Während aus den Amiden **67** direkt die in der Retrosynthese aufgeführten Bausteine **B** erhalten werden, müsste die tertiäre OH-Gruppe aus dem Lacton noch nach Hofmann-Eliminierung in die Doppelbindung überführt werden.

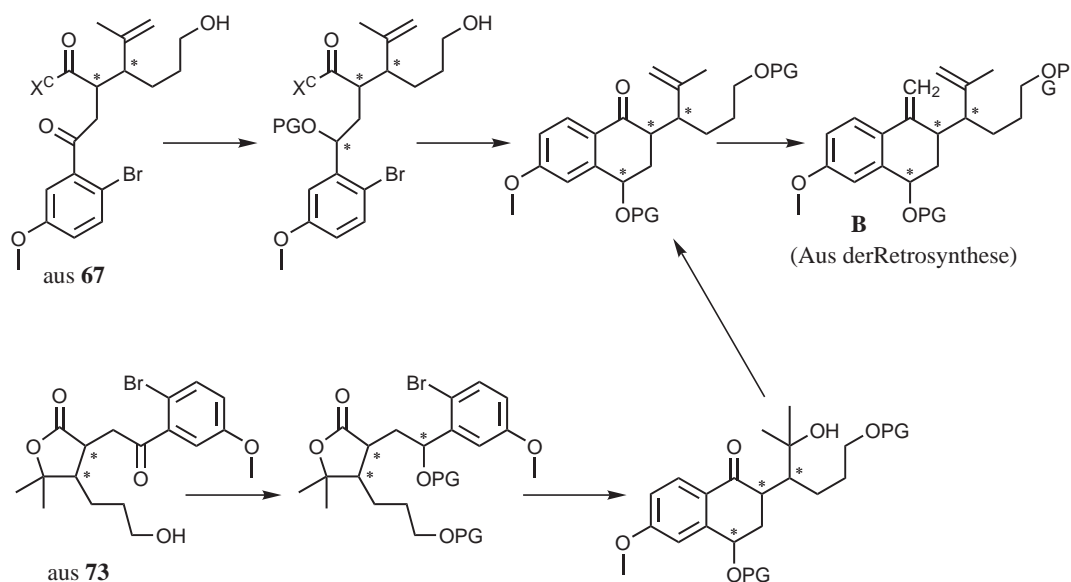


Abbildung 2.57: Weitere Umsetzung der Ketone.

Kapitel 3

Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Totalsynthese eines 13,14-*cis* verknüpften Steroids mit der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung als Schlüsselschritt entscheidend weiterentwickelt.

Es wurden zwei unterschiedliche Allylamine und drei Säurefluoride synthetisiert, welche die Schlüsselbausteine der konvergenten Synthesestrategie zum 13,14-*cis*-Östradiol bilden.

Die Allylamine wurden über den von S. Groß und S. Brandes ausgearbeiteten Syntheseweg erhalten.

Sie unterscheiden sich ausschließlich im Substitutionsmuster des Auxiliars und damit in der dirigierenden Funktion bei der Aza-Claisen-Umlagerung.

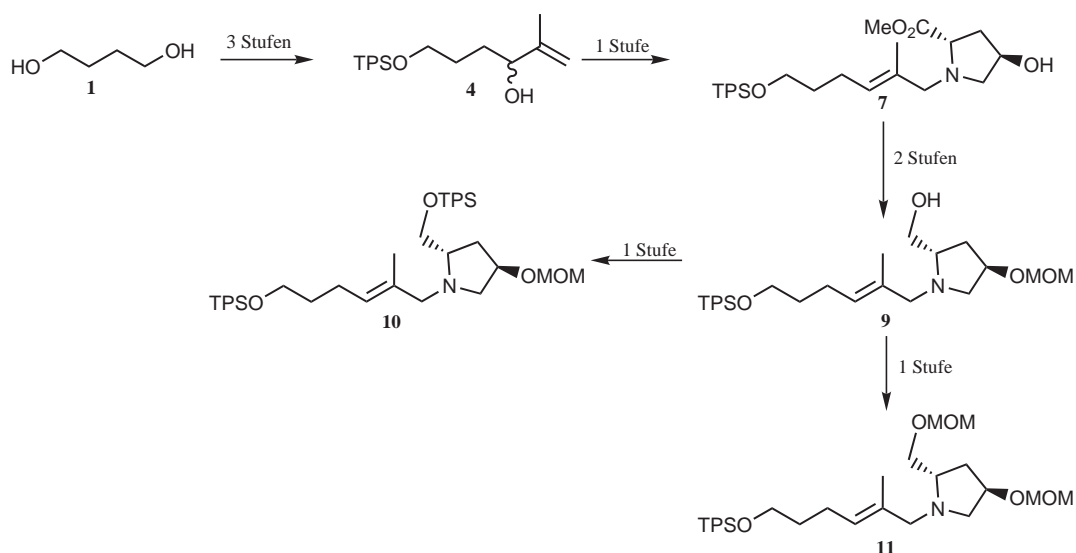


Abbildung 3.1: Synthese der Allylamine 10 und 11.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse von S. Brandes und S. Groß waren an das zu synthetisierende Säurefluorid besondere Bedingungen geknüpft:

- Eine zusätzliche Styryl-Doppelbindung war zur Aktivierung für das Gelingen der Aza-Claisen-Umlagerung notwendig
- Diese Styryl-Doppelbindung muss jedoch nach der Umlagerung hydriert werden können
- Ein Brom-Substituent in α -Position soll die Cyclisierung durch intramolekulare Grignard-Reaktion zum Tetralongerüst ermöglichen

Es gelang die Carbonsäuren **19**, **26** und **42** in wenigen Stufen aus günstigen Ausgangsmaterialien herzustellen. Die Carbonsäuren unterscheiden sich in der Auslegung der ungesättigten Einheiten als Alken, Alkin und Enolether.

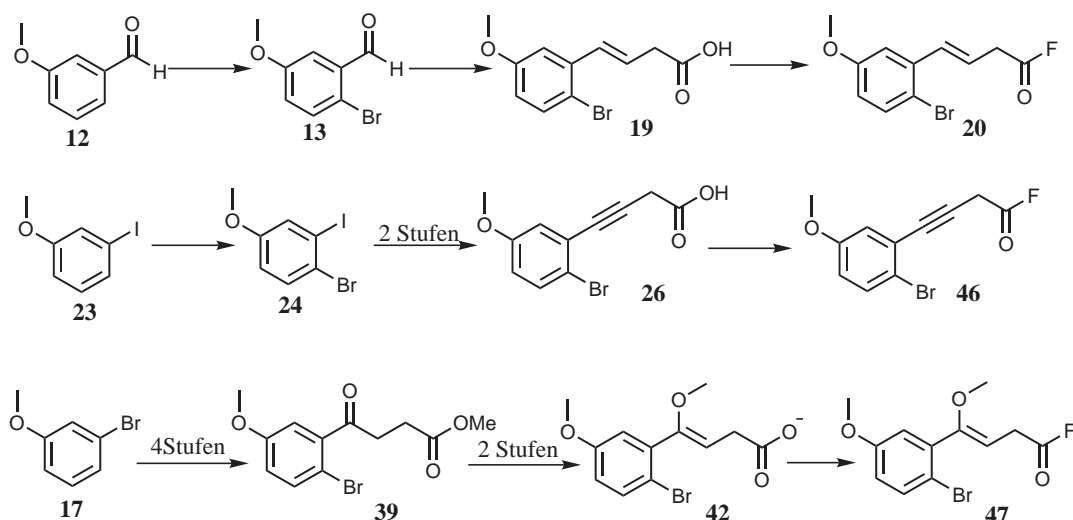


Abbildung 3.2: Synthese der Carbonsäuren.

Speziell die Synthese der Carbonsäure **39** und die anschließende Umsetzung zum Säurefluorid **47** muss in Zukunft noch genauer untersucht werden. Die Synthese des Enolethers aus dem Keton **39** wurde zwar innerhalb dieser Arbeit aufwändig untersucht, könnte jedoch möglicherweise durch weitere Variationen der Reaktionsbedingungen bzw. Reagenzien verbessert werden. Die Umsetzung des Carboxylats **42** zum Säurefluorid verläuft bisher nur in mäßigen Ausbeuten. Grund könnte noch enthaltenes Rest-Wasser im Carboxylat sein. Eine intensivere Trocknung durch längeres Rühren über Molsieb würde sich anbieten.

Die entsprechenden Säurefluoride wurden mit Cyanurfluorid aus den Carbonsäuren generiert. In diesem Zusammenhang ist es gelungen, in Zusammenarbeit mit M. Arampoglou die Synthese von Cyanurfluorid im Mikrowellenreaktor entscheidend zu verbessern.

Die Säurefluoride wurden alle mit dem Allylamin **10** in einer Aza-Claisen-Umlagerung umgesetzt. Ausschließlich das Säurefluorid **20** wurde zusätzlich noch mit Amin **11** umgelagert. Die chemischen Ausbeuten der verschiedenen Umlagerungen liegen zwischen 50-95%. Bei allen Umsetzungen konnten durch Trennung über die HPLC zwei Diastereomere isoliert werden. Bei dem Umlagerungsprodukt **50** wurde auf eine Trennung verzichtet (mindestens 3 Diastereomere).

NOE-Experimente am Lacton **52** und eine Röntgenstrukturanalyse des Diastereomeren **48b** lassen darauf schließen, dass in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von S. Brandes die Aza-Claisen-Umlagerung ausschließlich über einen sesselförmigen Übergangszustand verläuft. Es konnten daher sehr gute simple Diastereoselektivitäten mit den Allylaminen erreicht werden, jedoch nur schwache asymmetrische Induktionen (5:2 - 1:1).

Aus verschiedenen Experimenten ist zu schließen, dass die Position 2 im Umlagerungsprodukt leicht basisch zu epimerisieren ist. Daher muss in Zukunft unbedingt darauf geachtet werden dass, solange die Styryl-Doppelbindung nicht gespalten wurde, das Molekül keinen basischen Bedingungen ausgesetzt wird.

Um die asymmetrische Induktion zu verbessern, sind weitere Experimente mit unterschiedlichen Auxiliaren notwendig. Nach den bisherigen Ergebnissen scheint es, dass kleine Substituenten für R² am Auxiliar bessere Selektivitäten hervorbringen als große. Es muß jedoch auch damit gerechnet werden, dass die Selektivität der Aza-Claisen-Umlagerung in diesem speziellen Fall an ihre Grenzen stößt. Die stets axial stehende Methyl-Gruppe im zwitterionischen Übergangszustand verhindert möglicherweise einen einheitlichen Reaktionsverlauf und produziert daher schlechte Induktionen.

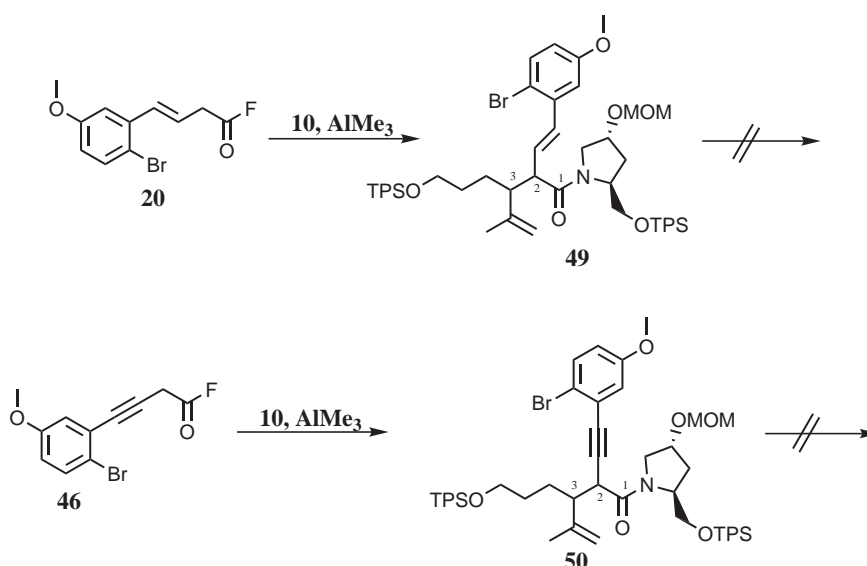


Abbildung 3.3: Aza-Claisen-Umlagerung der Säurefluoride **20** und **46** und Hydrierungsversuche.

Die selektive Hydrierung der Styryl-Doppelbindung bei den Umlagerungsprodukten **49** und **50** gelang nicht. Es ist anzunehmen, dass der sterische Anspruch an das Molekül durch den zusätzlichen Bromsubstituenten soweit erhöht ist, dass weder genügend Raum für den katalysatorgebundenen Wasserstoff noch für das Diimin zum Reagieren bleibt.

Das Umlagerungsprodukt **51** besitzt nicht wie die anderen Umlagerungsprodukte ein gewöhnliches Olefinsystem, sondern eine Enoetherfunktion. Dieser zeichnet sich durch eine hohe Stabilität aus, die man nach der Labilität eben dieser Funktion im Ester **40** nicht erwarten durfte. Es ist zwar gelungen den Enoether unter drastischen Bedingungen zum Keton zu spalten, allerdings kommt es neben der Abspaltung von Schutzgruppen auch zur Lactonisierung des Amids. NOE-Experimente der Lactone **72a**, **73a** und **74a** belegen, dass es sich bei dem Diastereomer **51a** um das *trans*-konfigurierte Umlagerungsprodukt handeln muß. Dieser Befund bestärkt die Vermutung, dass auch die Umlagerung des Enoethers über einen sesselförmigen Übergangszustand verläuft. Die Reaktionsweise der beiden Diastereomere unterscheiden sich deutlich. Die Isolierung der zahlreichen Produkte ist schwierig und die weitere Umsetzung des Lactons unwirtschaftlich. Daher sollte dieser grundsätzlich gangbare Weg optimiert werden.

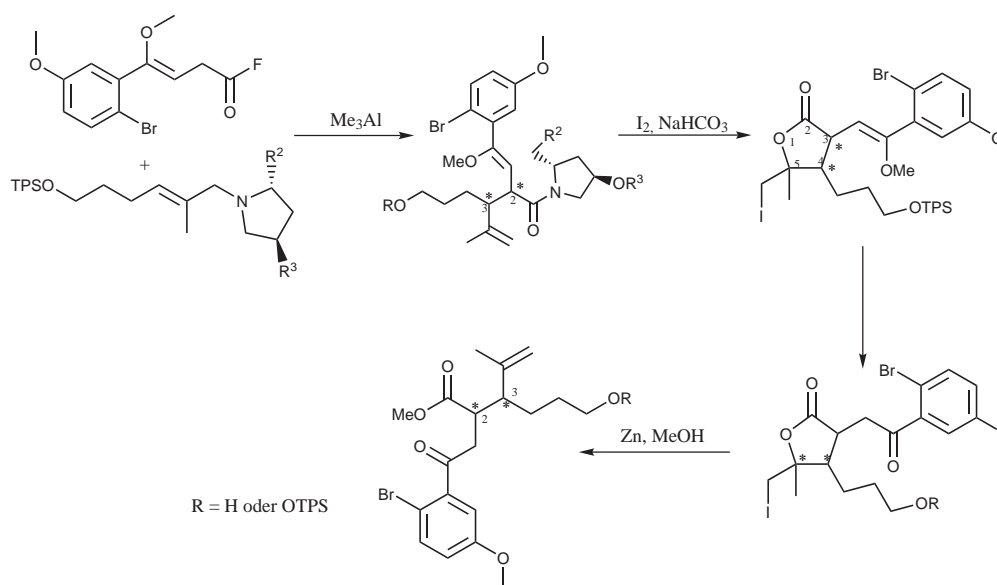


Abbildung 3.4: Alternativer Reaktionsweg zum Keton.

Dies sollte möglich sein, wenn man unmittelbar nach Umlagerung eine Iodlactonisierung (NaHCO_3 als schwache Base damit keine Epimerisierung in Pos. 2 stattfinden kann) durchführt. Aus dieser Reaktion werden wahrscheinlich beide Diastereomere bezüglich Position 5 erhalten. Anschließend kann der Enoether unter sauren Bedingungen gespalten werden. Dabei können lediglich zwei Produkte entstehen, die sich durch eine TPS-Gruppe unterscheiden. Durch Reduktion mit Zn in Methanol sollte dann das Keton erhalten werden, welches

dann nach Reduktion und Schutz der freien OH-Gruppen analog der Retrosynthese weiter reagieren kann.

Da das Bromatom am Aromaten viele Reaktionen deutlich erschwert (Enolethersynthese, Enoletherspaltung) sollte man einen alternativen Reaktionsweg in Betracht ziehen, bei dem das Brom erst nach der Umlagerung eingeführt wird.

Die Umlagerung des unbromierten Enolethers mit einem Allylamin sollte analog zu **51** zum Umlagerungsprodukt (als Enolether) führen. Allerdings ist anzunehmen, dass die Enoletherspaltung bereits unter mildereren Bedingungen stattfindet. Nach Iodcyclisierung, sollte die Bromierung am Aromaten (und eventuell in Nachbarschaft zum Keton) möglich sein. Nach Zn-Reduktion in Methanol sollte man dann ebenfalls das gewünschte Keton erhalten.

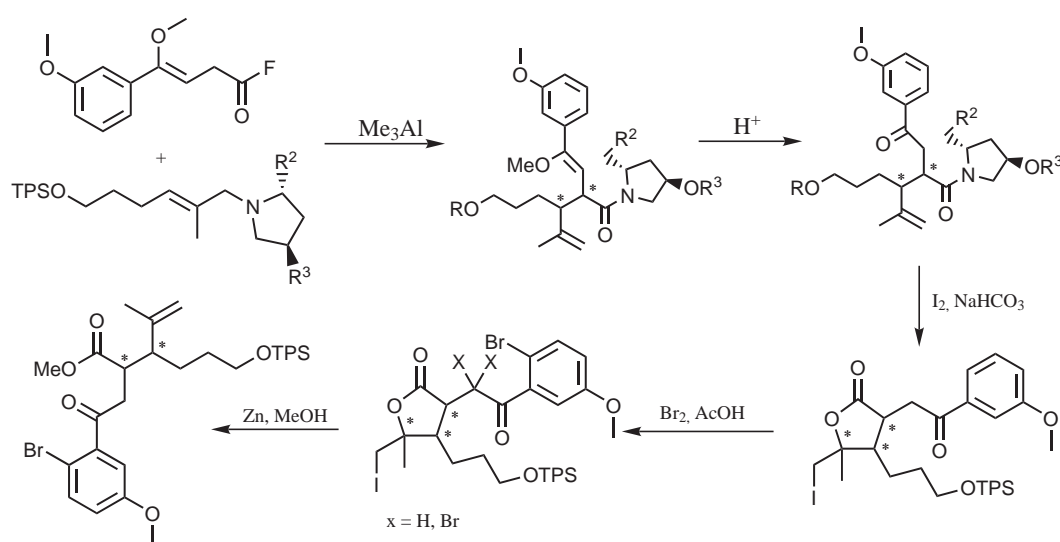


Abbildung 3.5: Alternativer Reaktionsweg zum Keton.

Das Keton muss im Folgenden zum Alkohol reduziert und anschließend geschützt werden ($R = \text{OPG}$). Alternativ könnte man das Keton, nach dem Schützen der freien OH-Gruppen, auch mittels der Barton-McCombie-Reaktion [27] defunktionalisieren ($R = \text{H}$).

Anschließend kann die Synthese entsprechend der zu Beginn vorgestellten Retrosynthese (Kap. 1.4) fortgesetzt werden (Abb. 3.6).

Mit Hilfe einer intramolekularen Grignard-Reaktion sollte der B-Ring zum Tetralongerüst geschlossen werden können. Die Exo-Methylen-Einheit kann via Wittig oder Peterson-Olefinierung eingeführt werden. Diese Strategie war bereits bei ähnlichen Systemen erfolgreich [58]. In diesem Schritt kann man das Substitutionsmuster an Position 11 des Steroids leicht variieren, um z.B. Onapriston-Derivate zu generieren. Nach Abspalten der TPS-Gruppe und Oxidation des Alkohols zum Aldehyd sollten die beiden anderen Ringe (C und D) mittels einer radikalischen Kaskaden-Reaktion zum Steroid-Gerüsts geschlossen werden können.

Die radikalische Kaskaden-Reaktion könnte mit SmI_2 durchgeführt werden (Abb. 3.7). Das SmI_2 generiert im ersten Schritt ein Ketylradikal. Nach den Regeln von Baldwin [59] wäre

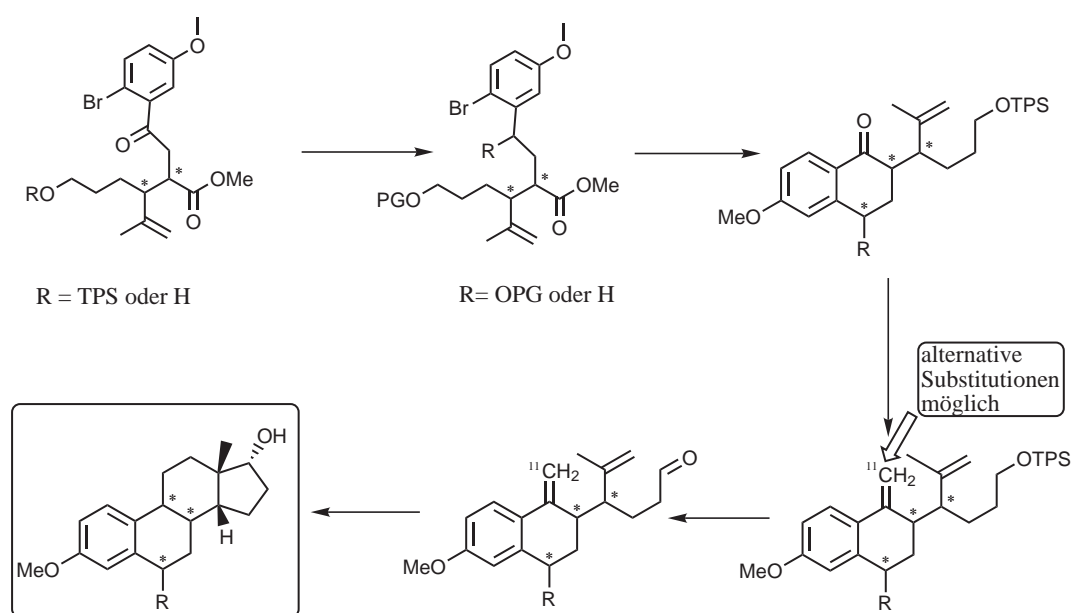


Abbildung 3.6: *Ausblick.*

eine radikalische Fünfringbildung gegenüber einer Sechsringbildung bevorzugt. Solche intramolekularen Anellierungsreaktionen verlaufen selektiv zu *cis*-substituierten Cyclopentanderivaten [60] [61]. Das intermediär entstehende, primäre Radikal schließt dann den C-Ring des Steroids. Die Sechsringbildung sollte aufgrund des dabei entstehenden stabilen Benzylradikals gegenüber einem Fünfringschluss bevorzugt sein. Durch erneute Elektronenübertragung wäre die Bildung des Steroidgerüsts dann abgeschlossen. Dann wäre auch die Möglichkeit zur Aufklärung der absoluten Konfiguration gegeben, da so ein Vergleich der Drehwerte mit bekannten Derivaten von *C/D-cis*-Östradiol möglich wäre.

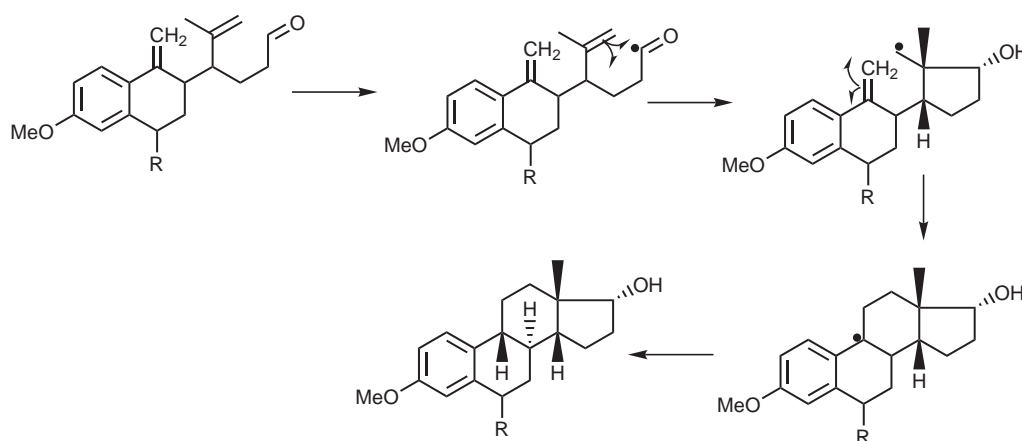


Abbildung 3.7: *Radikalische Kaskaden-Reaktion.*

Kapitel 4

Experimenteller Teil

4.1 Allgemeines und Messgeräte

Alle Reaktionen im nicht wässrigen Medium wurden unter Argonathmosphäre durchgeführt. Die Reaktionsapparatur wurde dazu unter Vakuum mit einer Heizpistole ausgeheizt, und nach dem Abkühlen mit Argon belüftet. Alle Reagenzien wurden im Argongegenstrom zugegeben. Wenn nicht anders angegeben wurde mit einem Magnetrührkern gerührt.

Alle verwendeten **Lösemittel** wurden destilliert mit Ausnahme vom DMF, Methanol und Sulfolan, welche in ausreichender Qualität käuflich erworben wurden. Die Trocknung der Lösemittel erfolgte durch Routinemethoden [6] [49]:

- Das THF wurde unter Argonathmosphäre über Natrium und Benzophenon getrocknet und bei Normaldruck destilliert
- Dichlormethan und Chloroform wurden bei wasserempfindlichen Reaktionen über eine Säule mit ausgeheiztem Aluminiumoxid gegeben. Alternativ wurde das Dichlormethan über Calciumhydrid gekocht und unter Normaldruck destilliert
- Triethylamin wurde über Kaliumhydroxid gekocht und bei Normaldruck destilliert
- Xylol wurde über Natrium getrocknet und bei Normaldruck destilliert
- Pyridin wurde über Kaliumhydroxid drei Stunden gekocht und anschließend bei Normaldruck destilliert
- Dimethylsulfoxid wurde über Calciumhydrid gekocht, und anschließend im Vakuum destilliert
- Diethylether wurde über Natrium gekocht und bei Normaldruck destilliert

- Aceton wurde über Phosphor[V]-oxid gekocht und bei Normaldruck destilliert
- Toluol wurde über Natrium gekocht und bei Normaldruck destilliert. Als Indikator für Wasserfreiheit wurde Benzophenon zugesetzt

Die absoluten Lösungsmittel wurden über aktivierten Molekularsieb 4 Å gelagert.

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

Zur **analytischen Dünnschichtchromatographie** wurden kieselgelbeschichtete Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ der Firma Merck verwendet. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzlöschung bei 254 nm oder durch Anfärben der DC-Karte. Die Färbereagenzien sind in der Tabelle 4.1 aufgelistet.

Färbereagenz	Zubereitung	Anwendung
Kaliumpermanganat	0.05%-Lösung in H ₂ O	leicht oxidierbare Substanzen, halogenierte Verbindungen färben häufig langsam an
Anisaldehyd	1 ml Anisaldehyd, 2 ml konz. H ₂ SO ₄ , 100 ml Eisessig; DC-Karte nach eintauchen erhitzen	Zucker, Steroide, Terpene, Phenole, halogenhaltige Verbindungen färben meist schwächer
Bromkresolgrün	40 mg Bromkresolgrün, 100 ml Ethanol, 0,1 N NaOH zugeben, bis die Lösung sich eben blau färbt.	Indikator, Säuren (gelb) Basen (blau) häufig nützlich für Amine
Ninhydrin	0.32 g Ninhydrin, 100 ml n-BuOH, 3 ml Eisessig	Aminosäuren, Amine, Aminozucker
Schlittlers-Reagenz	3 ml 10% Hexachloroplatinsäure; 100 ml H ₂ O; 45 ml 10% KI-Lösung in H ₂ O	Amine, Amide

Tabelle 4.1: Färbereagenzien für die Dünnschichtchromatographie.

Die Dünnschichtchromatogramme wurden in der Regel in einem Lösemittelgemisch aus Essigsäureethylester (EE) und Petrolether (PE) entwickelt. Bei polaren Substanzen wurden Gemische aus EE und Methanol verwendet.

Zur **präparativen Säulenchromatographie** wurde als stationäre Phase Kieselgel der Korngröße 0.040 -0.063 nm (Kieselgel 60, Fa. Merck) verwendet. Als Eluens dienten in der Regel Gemische aus EE und PE. Dabei wurde das Mischungsverhältnis so gewählt, dass die

zu trennenden Substanzen einen R_f -Wert von unter 0.35 aufwiesen. Bei säureempfindlichen Substanzen wurde zu dem Fließmittel 2-3% Triethylamin zugesetzt.

HPLC-Trennungen wurden mit Modulsystemen der Firma Knauer (Pumpe 64, UV- und RI-Detektoren, Schreiber), Waters/Millipore (Injektionssystem U6K9) durchgeführt. Integrationen wurden mittels Chromstar LC 42 der Firma Bruker durchgeführt. Die präparative HPLC-Trennung wurde mit einer Knauer-Säule (32x250 mm oder 65x300 mm), gepackt mit 5 μ m Nucleosil 50 durchgeführt. Für die analytische HPLC-Trennung wurde eine mit 5 μ m Nucleosil 50 gepackte Knauer-Säule (4x125) verwendet.

Die **Infrarot Spektren** wurden mit einem Fourier Transform Infrarot Spektrometer (FT/IR-400plus) mit der single reflection horizontale ATR (ZnSe-Kristall) Einheit der Firma Jasco aufgenommen und mit Jasco Spectra Manager für Windows bearbeitet. Die Wellenzahl-Angabe der Absorptionsbanden erfolgte in cm^{-1} . Die Bandenintensität wird durch folgende Abkürzungen charakterisiert: s = stark (strong), m = mittel (medium), w = wenig intensiv (weak), br = breit (broad).

Massenspektren wurden mit dem Gerät MAT 95 der Firma Finnigan im FD-Modus durchgeführt. Angegeben sind die jeweiligen physikalischen Masse-/Ladungsverteilungen (m/z-Wert) der Molekülkationen. Dabei ist der Molpeak mit M^+ gekennzeichnet.

Die **Elementaranalysen** zur Bestimmung des Gehalts an Wasserstoff, Kohlenstoff und Stickstoff in der synthetisierten Verbindungen wurden mit einem varioEL der Firma Foss-Heraeus durchgeführt.

Die **NMR-Spektroskopie** wurde an Geräten der Firma Bruker durchgeführt. Zum Einsatz kamen AM 300, AMX 400 und ARX 400.

Das verwendete Lösemittel ist in Klammern angegeben. Die chemische Verschiebung δ wird als dimensionslose, charakteristische Größe in ppm angegeben und bezieht sich auf das Resonanzsignal des Lösemittels. Alle Spektren wurden bei RT gemessen.

Zur Beschreibung der Signalmultiplizität bei der **$^1\text{H-NMR-Spektroskopie}$** wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett. Aufgelöste Kopplungsmuster sind durch direkt aufeinanderfolgende Abkürzungen beschrieben, z.B. dd = Dublett von Dublett. Die Kopplungskonstanten wurden mit $^nJ_{HH}$ = Hz angegeben. Dabei beschreibt n die Zahl der Bindungen zwischen den koppelnden Kernen, d.h. $^2J_{HH}$ = geminale Kopplung, $^3J_{HH}$ = vicinale Kopplung und $^{\geq 4}J_{HH}$ = Fernkopplung. Zur sicheren Zuordnung wurden bei komplexen $^1\text{H-NMR-Spektren}$ HH-COSY-Spektren aufgenommen.

Alle **$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$** sind ^1H -breitbandentkoppelt. Zur sicheren Zuordnung wurden DEPT-Spektren aufgenommen.

Die Zuordnung der Signale erfolgt bezüglich der Nummerierung des Moleküls. Die Nummerierung der Moleküle ist willkürlich und unabhängig von der Nomenklatur.

Bei den Umlagerungsprodukten ist folgendes zu beachten: Aufgrund der Amidmesomerie kommt es zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Verdopplung der Signalsätze. Auf diese wird nur eingegangen, wenn der 2. weniger intensive Signalsatz eindeutig zuzuordnen ist. Nur in diesem Fall wird die Lage des 2. Signals in Klammern [] hinter dem des intensiveren angegeben. Die Kopplungskonstanten unterscheiden sich nicht.

Die **Schmelzpunktbestimmung** wurde an einem Gerät der Firma Stuart Scientific (Bibby, SMP 10) durchgeführt und unkorrigiert angegeben.

Zur Bestimmung der Drehwerte wurde ein **Polarimeter** des Typs 241 der Firma Perkin-Elmer verwendet. Die spezifischen Drehwerte berechnen sich aus :

$$[\alpha]_D^T = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot d} \quad (4.1)$$

α = gemessener Drehwert in °

T = Messtemperatur in °C

D = Natrium D-Linie (589.3 nm)

c = Konzentration in g/100 ml

Die jeweilige Konzentration und das Lösemittel sind in Klammern angegeben.

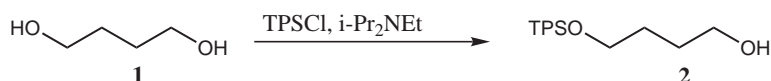
Die **Mikrowellenreaktionen** wurden in der Regel in dem Mono-Mode Gerät Discover der Firma CEM durchgeführt. Die Reaktionsführung war, wenn nicht anders beschrieben so eingestellt, dass die eingestellte Temperatur nicht überschritten wird. Die Leistung wurde entsprechend variiert. Alle Reaktionen wurden magnetisch gerührt. Einige Reaktionen wurden auch in dem Multi-Mode Gerät Mars der Firma CEM durchgeführt.

Der verwendete Gerätetyp ist in der entsprechenden Versuchsdurchführung genannt.

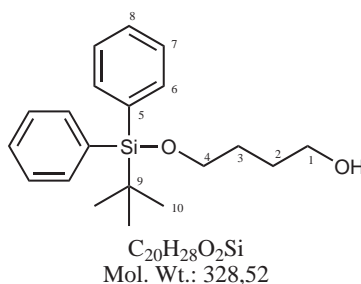
4.2 Synthesevorschriften

4.2.1 Synthese des Allylamins 7

4.2.1.1 Synthese von 4-(*t*-Butyl-diphenylsilyloxy)-butan-1-ol (2)



7.5 g 1,4-Butandiol (83.2 mmol, 2.9 eq) wurden mit 15 ml *i*-Pr₂NEt (90.7 mmol, 3.1 eq) und 15 ml Methylenchlorid gemischt. Zu der Lösung wurden 7.5 ml (28.8 mmol, 1 eq) TPSCl tropfenweise zugegeben. Nachdem die Lösung zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde das Lösemittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in Diethylether aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und der Diethylether anschließend abdestilliert. Das farblose Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EE/PE: 1/5) gereinigt. Es wurden 7.8 g (23.8 mmol, 82% d. Th.) der Verbindung **2** als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.06 (s, 9H, H-10), 1.66 (m, 4H, H-2 und H-3), 2.32 (s, 1H, OH), 3.65 (t, 2H, ³J_{HH} = 5.9 Hz, H-1), 3.70 (t, 2H, ³J_{HH} = 5.9 Hz, H-4), 7.33-7.46 (m, 6H, H-7 und H-8), 7.64-7.71 (m, 4H, H-6).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 19.2 (C-9), 26.9 (C-10), 29.2 (C-3), 29.7 (C-2), 62.7 (C-4), 64.0 (C-1), 127.7 (C-8), 129.6 (C-7), 133.7 (C-5), 135.6 (C-6).

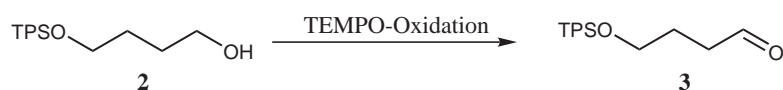
MS (80 eV, EI, 130C):

271 (30) [M⁺ - C₄H₉], 229 (28), 199 (100) [M⁺ - C₄H₉, -C₄H₈O].

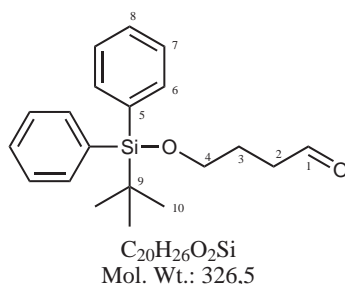
R_f-Wert: 0,21 (Hex:EE = 3:1)

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe [30]

4.2.1.2 Synthese von 4-(*t*-Butyl-diphenylsilyloxy)-butan-1-al (**3**)



11.2 g (34.0 mmol, 1eq) Alkohol **2** wurden in 75 ml Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 150 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 4.46 g (37.5 mmol, 1.1 eq) Kaliumbromid und katalytischen Mengen TEMPO wurde die Lösung auf 0°C gekühlt. Das Zwei-Phasen-Gemisch wurde sehr schnell mit einem KPG-Rührer gerührt, während 28.6 ml 13%ige Natriumhypochlorit-Lösung zugetropft wurden. Nach vollendeter Zugabe wurde das Reaktionsende nach weiteren drei Minuten dünnschichtchromatographisch festgestellt. Zur Aufarbeitung wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Nach abdestillieren des Lösemittels wurden 11.03 g (33,7 mmol, 99% d.Th) der Verbindung **3** eines farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.07 (s, 9H, H-10), 1.89 (quintett, 2H, ³J_{HH} = 6.5 Hz, H-3), 2.55 (dt, 1H, ³J_{HH} = 1.7 Hz, ³J_{HH} = 6.9 Hz, H-2), 3.69 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.0 Hz, H-4), 7.36-7.49 (m, 6H, H-7 und H-8), 7.66-7.71 (m, 4H, H-6), 9.81 (s, 1H, H-1).

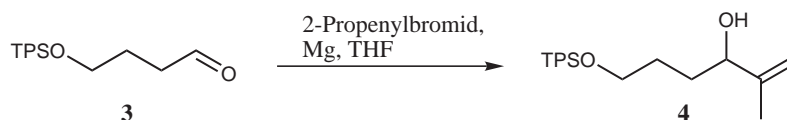
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 18.9 (C-9), 25.0 (C-3), 26.6 (C-10), 40.5 (C-2), 62.7 (C-4), 127.4 (C-8), 129.4 (C-7), 133.3 (C-5), 135.3 (C-6), 202.3 (C-1).

MS (80 eV, EI, 95°C):

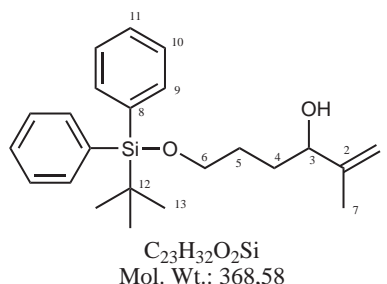
325 (>1) [M⁺-H], 311 (>1) [M⁺-CH₃], 283 (>1) [M⁺-C₃H₆] (McLafferty), 269 (60) [M⁺C₄H₉], 199 (100) [Ph₂SiOH⁺].

R_f-Wert: 0,50 (PE:EE = 5:1)

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe [40]

4.2.1.3 Synthese von 6-(*t*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-2-methyl-hex-1-en-3-ol (**4**)

In einen Dreihalskolben, ausgestattet mit einem Tropftrichter und einem Rückflusskühler wurden 5.4 g (0.224 mol) Magnesium-Späne gegeben und mit 50 ml THF überschichtet. 26.87 g (0.222 mol) 2-Brompropen wurden in 100 ml THF gelöst und die Lösung in den Tropftrichter überführt. Von der Lösung wurden ca. 10 ml zu den Magnesium-Spänen getropft, ohne diese zu rühren. Falls die Reaktion nicht sofort angesprungen ist, wurde eine Spatelspitze Iod zum Anätzen des Magnesiums zugegeben. Das Anspringen der Reaktion erkennt man daran, dass sich die Lösung trübt und durch auftreten einer Wärmeentwicklung. Nach Anspringen der Reaktion wurde die Mischung mit einem Magnetrührkern gerührt und das übrige Brompropen innerhalb einer halben Stunde zu der Lösung getropft. Nach vollendeter Zugabe wurde noch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 18.25 g (55.9 mmol, 1eq) des Aldehyds **3** gelöst in 150 ml THF innerhalb einer Stunde zu der Lösung getropft. Die Reaktion wurde 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden langsam 350 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zur eisgekühlten Reaktionsmischung getropft. Die Phasen wurden anschließend getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE 5:1) gereinigt. Es wurden 20.5 g (55.6 mmol, 99% d.Th) des Allylalkohols **4** als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.08 (s, 9H, H-13), 1.55-1.73 (m, 4H, H-4 und H-5), 1.73 (s, 3H, H-7), 2.12 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ Hz, OH), 3.70 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, H-6), 4.09 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$, H-3), 4.83 (s, 1H, H-1), 4.95 (s, 1H, H-1), 7.35-7.46 (m, 6H, H-10 und

H-11), 7.65-7.72 (m, 4H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 17.6 (C-7), 19.1 (C-12), 26.8 (C-13), 28.5 (C-4), 31.7 (C-5), 63.9 (C-6), 75.5 (C-3), 110.9 (C-1), 127.6 (C-11), 129.5 (C-10), 133.7 (C-8), 135.5 (C-9), 147.4 (C-2).

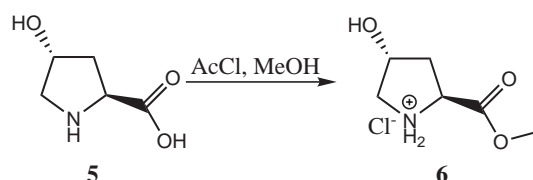
MS (80 eV, EI, 110°C):

368 (<1) [M^+], 327 (<1) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$], 311 (8) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 229 (8), 199 (68), 95 (100) [$\text{C}_7\text{H}_{11}^+$].

R_f -Wert: 0.31 (PE:EE = 5:1)

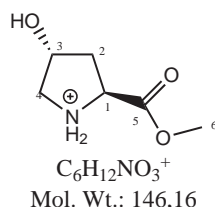
Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe [40]

4.2.1.4 Synthese von 4(R)-Hydroxy-S-prolinmethylesterhydrochlorid (6)



Die Reaktion wurde in der Mikrowelle Discover (CEM) in einer Druckapparatur durchgeführt.

5g (0.038 mol) 4(R)-Hydroxy-(S)-prolin wurden in 30 ml Methanol (p.a.) suspendiert. 5.4 ml (0.076 mol) Acetylchlorid wurden unter Eiskühlung zu der Suspension getropft. Die Lösung wurde bei maximal 150 Watt und 110°C für 180 Minuten in der Mikrowelle gerührt. Dabei wurde ein maximaler Druck von 6 bar erreicht. Das Lösemittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 6.9 g (0.038 mol, 100% d.Th) der Verbindung **6** als farbloser Feststoff erhalten. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ [ppm] = 2.14-2.20 (m, 1H, H-2), 2.35-2.50 (m, 1H, H-4),

3.33 (d, 1H, $^3J_{HH} = 12.4$ Hz, H-4), 3.49 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 3.1$ Hz; $^3J_{HH} = 12.4$ Hz, H-2), 3.86 (s, 3H, H-6), 4.55-4.68 (m, 2H, H-1 und H-3), 4.78 (s, 3H, NH₂, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD) δ [ppm] = 38.5 (C-2), 54.0 (C-6), 55.0 (C-4), 59.4 (C-1), 70.6 (C-3), 170.5 (C-5).

MS (pos. FAB, Matrix MNBA/CH₃OH):

146 (100) [M⁺-Cl], 86 (16), 68 (8), 63 (8), 51 (10), 39 (10), 31 (7) [O-Me⁺].

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe [62]

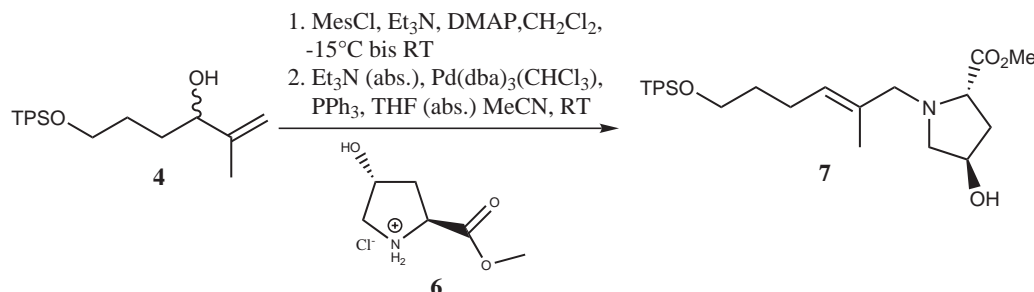
4.2.1.5 Synthese von Pd(dba)₂ [1]

Zu einer Lösung aus 21.8 g (0.093 mol) Dibenzylidenaceton und 18.5 g (0.226 mol) Natriumacetat in 700 ml Methanol wurde bei 50°C 5 g (0.028 mol) PdCl₂ zugegeben. Die tief rote Lösung wurde 4 h bei 40°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der ausgefallene rote Feststoff abfiltriert und mit Aceton /Wasser gewaschen. Der Feststoff wurde im Vakuum getrocknet. Es wurden 13.9 g (0.024 mol, 86% d. Th.) des Zwischenproduktes Pd(dba)₂ als roter, kristalliner Feststoff erhalten.

4.2.1.6 Synthese von [Pd₂(dba)₃(CHCl₃)] [1]

Der rote Feststoff wurde in 480 ml heißem Chloroform gelöst, 30 min unter Rückfluß erhitzt und anschließend heiß filtriert. Zu der violetten Lösung wurden langsam 680 ml Diethylether gegeben (leicht exotherm). Die Lösung wurde über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 7.54 g (7.28 mmol, 52% d.Th.) eines dunklen, kristallinen Feststoffs erhalten.

4.2.1.7 Synthese von 1-[(E)-6-(*t*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-2-methyl-hex-2-enyl]-(R)-4-hydroxy-pyrrolidin-(S)-2-carbonsäuremethylester (7)



Mesylierung:

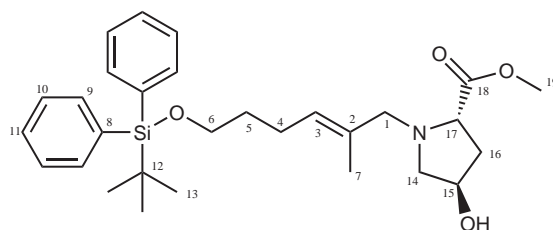
2 g (5.43 mmol) Allylalkohol **4** wurden in 20 ml Dichlormethan (Alox) gelöst. Dazu wurden 0.1 g (0.814 mmol, 0.15 eq) DMAP und 11.3 ml (81.39 mol) Et₃N gegeben. Die Mischung wurde mit einer Eis-Kochsalz-Mischung auf -15 °C gekühlt. Anschließend wurden 1.0 ml (13.2 mmol, 4.8 eq) Methansulfonylchlorid innerhalb von 10 min mittels einer Spritze zugegeben. Das Reaktionsende wurde nach 2 h mit Hilfe eines DCs in PE/EE 2:1 festgestellt. Das Ausgangsmaterial färbt mit Anisaldehyd grün und das Mesylat Blau-violett. Die R_f -Werte unterscheiden sich nicht. Die Reaktion wurde nicht aufgearbeitet.

$R_f = 0.7$ (PE/EE 2:1)

Pd-katalysierte-Aminierung:

In einen Schlenk Kolben wurden 2.96 g (16.28 mmol, 3 eq) des 4-(R)-Hydroxy-(S)-prolinmethylesterhydrochlorids (**6**) in 50 ml THF und 75 ml Acetonitril gelöst. Nach Zugabe von 6.0 ml Et₃N (43.4 mmol, 8 eq.) wurde die Reaktionsmischung der Mesylierung im Argon-gegenstrom zum Auxiliar gegeben und mit 0.14 g (0.13 mmol, 2.4 Mol%) Pd₂(dba)₃(CHCl₃) und 0.708 g (0.27 mmol, 0.5 eq) PPh₃ versetzt. Die Reaktion wurde einen Tag bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung über eine G3-Fritte filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand in 30 ml Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wurde dreimal mit 5%iger KHCO₃-Lösung gewaschen und die organische Phase anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch von PE:EE = 2:1 gereinigt. Es wurden 2.24 g (4.52 mmol, 83% d. Th.) eines leicht gelben Öls erhalten.



C₂₉H₄₁NO₄Si
Mol. Wt.: 495,73

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.03 (s, 9H, H-13), 1.58 (quin, 2H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, H-5), 1.64 (s, 3H, H-7), 1.97 (s, 1H, OH), 2.00-2.25 (m, 4H, H-4 und H-16), 2.37 (dd, 1H, ²J_{HH} = 9.9 Hz, ³J_{HH} = 3.3 Hz, H-14), 2.98 (d, 1H, ²J_{HH} = 11.8 Hz, H-1), 3.16 (d, 1H, ²J_{HH} = 12.5 Hz, H-1), 3.25 (dd, 1H, ²J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, H-14), 3.47 (t, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, H-17), 3.64 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.6 Hz, H-6), 3.65 (s, 3H, H-19), 4.42 (m, 1H, H-15), 5.27 (t, 1H, ³J_{HH} = 7,0 Hz, H-3), 7.29-7.48 (m, 6H, H-10 und H-11), 7.60-7.70 (m, 4H, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Dept) δ [ppm] = 14.9 (C-7), 19.2 (C-12), 24.0 (C-5), 26.8 (C-13), 32.4 (C-4), 39.6 (C-16), 51.6 (C-19), 61.1 (C-14), 63.0 (C-1), 63.4 (C-6), 63.7 (C-17), 70.4 (C-15), 127.5 (C-11), 127.7 (C-3), 129.5 (C-10), 133.2 (C-2), 134.0 (C-8), 135.5 (C-9), 174.2 (C-18).

MS (80 eV, EI, 50°C):

495 (4) [M⁺], 494 (10) [M⁺-H⁺], 435 (87) [M⁺-CO₂CH₃⁺], 325 (12), 199 (24) [Ph₂SiOH⁺], 135 (30), 95 (84), 85 (94), 83 (100).

R_f-Wert: 0,04 (Hex:EE = 3:1)

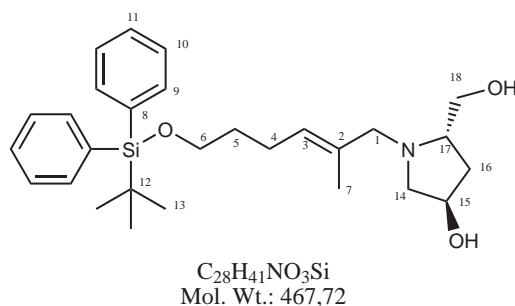
Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe [57]

4.2.2 Synthese des Allylamins 11

4.2.2.1 Synthese von 1-[(E)-6-(*t*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-2-methyl-hex-2-enyl]-4-(*R*)-(hydroxy)-(S)-2-hydroxymethylpyrrolidin (18)



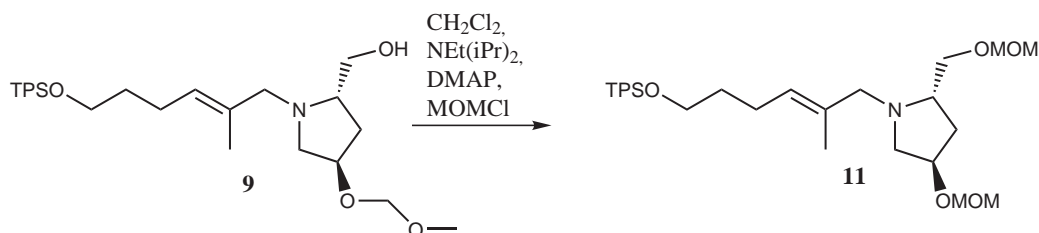
Zu 3.0 ml eisgekühlter DIBALH-Lösung (1.5 M in Toluol, 4.5 mmol) wurden 800 mg (1.61 mmol) der Verbindung **7** in 5 ml THF langsam per Spritze zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei RT gerührt. Nach 24h wurden erneut 2 ml DIBALH (1.5 M in Toluol, 3.0 mmol) zugegeben, da der Umsatz laut DC noch nicht vollständig war. Nach weiteren 24 h wurde die Reaktionsmischung nach Überprüfung der Vollständigkeit durch DC aufgearbeitet. Dazu wurde die Reaktionslösung mit wenigen Tropfen Methanol und anschließend mit 1 ml ges. Na-K-Tatrat-Lösung versetzt. Die ausgefallenen Aluminium-Salze wurden daraufhin abfiltriert und anschließend mehrmals mit Ether gewaschen. Das organische Filtrat wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde keiner weiteren Reinigung unterzogen. Es wurden 0.42 g (0.87 mmol, 54% d.Th.) eines leicht gelben Öls erhalten, welches laut $^1\text{H-NMR}$ nicht vollständig sauber ist.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.03 (s, 9H, H-13), 1.4-1.7 (m, 4H, H-5 und OH-Gruppen), 1.67 (s, 3H, H-7), 1.82 (m, 2H, H-16), 2.11 (m, 2H, H-4), 2.32 (m, 1H, H-14), 2.85 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.0$ Hz, H-1), 3.00 (m, 1H, H-17), 3.23 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 10.4$, H-14), 3.30-3.40 (m, 2H, H-1 und H-18), 3.63 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, H-6), 3.66 (m, 1H, H-18), 4.34 (m, 1H, H-15), 5.32 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$, H-3), 7.30-7.40 (m, 6H, H-10 und

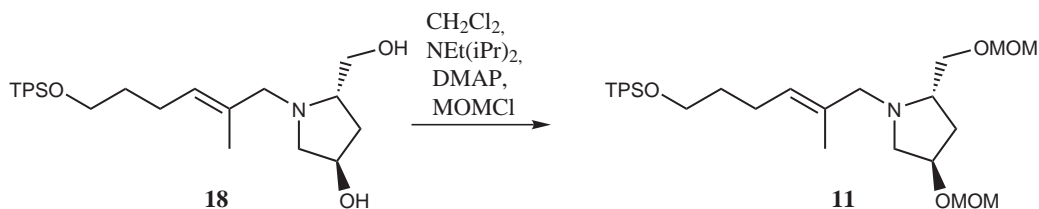
H-11), 7.60- 7.66 (m, 4H, H-9).

4.2.2.2 Synthese von 1-[(E)-6-(*t*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-2-methyl-hex-2-enyl]-4-(R)-(methoxymethoxy)-(S)-2-methoxymethoxymethyl-pyrrolidin (**11**)



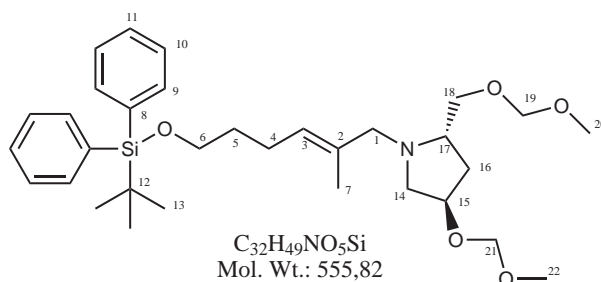
Zu einer Lösung aus 180 mg (0.35 mmol) der Verbindung **9** in 5 ml Dichlormethan wurden 5 ml $\text{NEt}(\text{iPr})_2$ und eine Spatelspitze DMAP gegeben. Anschließend wurden unter Eiskühlung tropfenweise 0.043 ml (0.70 mmol) MOMCl zu der Lösung getropft. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24 h wurden nochmals 0.1 ml (1.46 mmol) MOMCl unter Eiskühlung zugegeben. Nach weiteren drei Tagen bei RT war die Reaktion vollständig (DC PE/EE 1:1). Um das überschüssige MOMCl zu vernichten wurden 5 ml ges. Na_2CO_3 -Lösung zugesetzt und die Mischung für 9 h gerührt. Anschließend wurden die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit je 10 ml 2N HCl und zweimal mit je 10 ml 5%iger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch von PE/EE 3:1 gereinigt. Es wurden 90 mg (0.162 mmol, 46.0% d. Th.) der Verbindung **11** als farbloses Öl erhalten.

Alternative Darstellung von 1-[(E)-6-(*t*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-2-methyl-hex-2-enyl]-4-(R)-(methoxymethoxy)-(S)-2-methoxymethoxymethyl-pyrrolidin (**11**)



500 mg (1.13 mmol) der Verbindung **18** wurden in 10 ml CH_2Cl_2 und 10 ml $\text{NEt}(\text{iPr})_2$ gelöst. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C gekühlt und mit 0.70 ml MOMCl (11.5 mmol,

ca. 10 eq) versetzt. Es wurde 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das überschüssige MOMCl mit 7 ml ges. Na₂CO₃-Lösung für 3h zersetzt. Anschließend wurden die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit je 10 ml 2N HCl und zweimal mit je 10 ml 5%iger NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch von PE/EE 3:1 gereinigt. Es wurden 170 mg (0.306 mmol, 30.0% d. Th.) des Allylamins **11** als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.03 (s, 9H, H-13), 1.54-1.62 (m, 5H, H-5 und H-7), 1.95 (m, 2H, H-16), 2.08 (td, 2H, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ³J_{HH} = 7.2 Hz, H-4), 2.20 (dd, 1H, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ²J_{HH} = 10.0 Hz, H-14), 2.75 (d, 1H, ²J_{HH} = 12.3 Hz, H-1), 2.81 (m, 1H, H-17), 3.21 (dd, 1H, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ²J_{HH} = 10.0 Hz, H-14), 3.30-3.50 (m, 8H, H-20, H-22, H-1 und H-18), 3.53 (dd, 1H, ³J_{HH} = 4.4 Hz, ²J_{HH} = 9.9 Hz, H-18), 3.64 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.4 Hz, H-6), 4.16 (m, 1H, H-15), 4.58 (d, 1H, ²J_{HH} = 6.9 Hz, H-19 oder H-21), 4.61 (s, 2H, H-19 oder H-21), 4.62 (d, 1H, ²J_{HH} = 6.9 Hz, H-19 oder H-21), 5.27 (t, 1H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, H-3), 7.30-7.44 (m, 6H, H-10 und H-11), 7.62- 7.69 (m, 4H, H-9).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, Dept) δ [ppm] = 15.0 (C-7), 19.2 (C-12), 24.1 (C-5), 26.8 (C-13), 32.5 (C-4), 36.2 (C-16), 55.2 (C-20 oder C-22), 55.4 (C-20 oder C-22), 59.9 (C-1, C-6, C-14 oder C-18), 62.0 (C-17), 63.4 (C-1, C-6, C-14 oder C-18), 64.3 (C-1, C-6, C-14 oder C-18), 70.4 (C-1, C-6, C-14 oder C-18), 75.1 (C-15), 95.6 (C-19), 96.7 (C-21), 126.6 (C-3), 127.6 (C-11), 129.5 (C-10), 134.1 (C-8), 135.6 (C-9).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)):

2930 (m), 1959 (w), 1890 (w), 1823 (w), 1688 (w), 1471 (w), 1428 (m), 1149 (m), 1107 (s), 1038 (s), 918 (m), 822 (m), 740 (m), 701 (s).

MS [FD, 5kV/10mA/min]:

555 (100) [M⁺].

EA(C₃₂H₄₉NO₅Si):

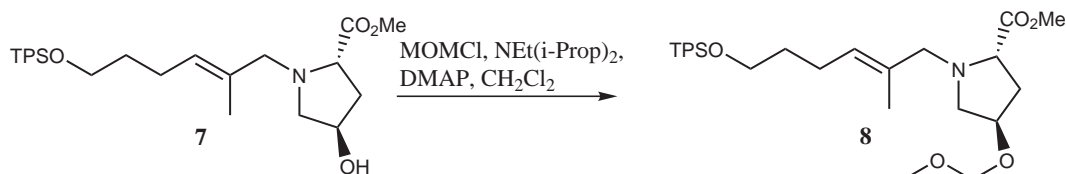
Ber.: C 69.15%, H 8.89%, N 2.52%

Gef.: C 69.11%, H 8.84%, N 2.51%

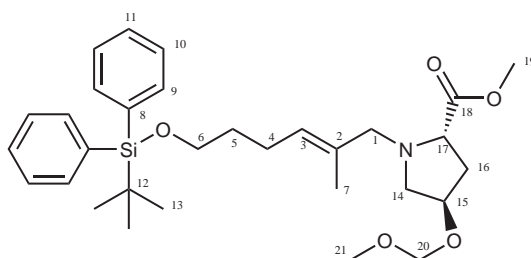
[α]_D²⁴ = -27.50°(c = 9.9, CH₂Cl₂)

4.2.3 Synthese des Allyamins 10

4.2.3.1 Synthese von 1-[(E)-6-(*t*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-2-methyl-hex-2-enyl]-4-(R)-(methoxymethoxy)-2-(S)-carbonsäuremethylester-pyrrolidin (8)



Eine Lösung aus 3.4 g (6.86 mmol) Allylamin **7** in 20 ml Dichlormethan und 20 ml $\text{NEt}(\text{i-Pr})_2$ wurde mit 0.08 g (0.69 mmol, 0.1 eq) DMAP versetzt und anschließend auf 0 °C gekühlt. 0.83 ml MOMCl (13.7 mmol, 2 eq.) wurden langsam zu der Lösung gegeben. Die Reaktionslösung wurde 7 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Während dieser Zeit wurde die Reaktion mittels DC mehrfach kontrolliert und es wurden in mehreren Portionen weitere insgesamt 0.9 ml MOMCl (14.79 mmol) zudosiert. Zur Vernichtung des überschüssigen MOMCl wurden 40 ml ges. Na_2CO_3 -Lösung zur Reaktionslösung gegeben und die Mischung wurde weitere 3h bei RT gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit 2N HCl gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung basisch gestellt und anschließend mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch PE:EE = 5:1 gereinigt. Es wurden 2.7 g (5.0 mmol, 73% d. Th.) der Verbindung **8** als farbloses Öl erhalten.



$\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{NO}_5\text{Si}$
Mol. Wt.: 539,78

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.03 (s, 9H, H-13), 1.57 (tt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, H-5), 1.63 (s, 3H, H-7), 2.0-2.2 (m, 4H, H-4 und H-16), 2.38 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, H-14), 2.93 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.0$ Hz, H-1), 3.14 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} =$

12.0 Hz, H-1), 3.25-3.40 (m, 2H, H-14 und H-17), 3.33 (s, 3H, H-21), 3.63 (t, $^3J_{HH} = 6.3$ Hz, H-6), 3.65 (s, 3H, H-19), 4.28 (m, 1H, H-15), 4.58 (d, 1H, $^2J_{HH} = 6.7$ Hz, H-20), 4.61 (d, 1H, $^2J_{HH} = 6.7$ Hz, H-20), 5.27 (t, 1H, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, H-3), 7.30-7.42 (m, 6H, H-10 und H-11), 7.65 (d, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, H-9).

In C_6D_6 wurden nur zwei Signale für die C-Atome C-1, C-6 und C-14 erhalten.

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6 , Dept) δ [ppm] = 14.6 (C-7), 19.2 (C-12), 24.1 (C-5), 26.8 (C-13), 32.6 (C-4), 36.9 (C-16), 50.7 (C-19 oder C-21), 54.8 (C-19 oder C-21), 58.9 (C-1, C-6 oder C-14), 63.4 (C-1, C-6 oder C-14), 64.3 (C-17), 75.7 (C-15), 95.6 (C-20), 126.8 (C-11), 127.8 (C-3), 129.6 (C-10), 134.1 (C-2), 134.1 (C-8), 135.7 (C-9), 173.3 (C-18).

In $CDCl_3$ wurde nur jeweils ein Signal für C-2 und C-8 sowie für C-3 und C-11 detektiert. Das Signal von C-18 wurde nicht detektiert.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, Dept) δ [ppm] = 15.0 (C-7), 19.2 (C-12), 24.1 (C-5), 26.8 (C-13), 32.4 (C-4), 36.9 (C-16), 51.8 (C-19), 55.5 (C-21), 59.2 (C-1, C-6 oder C-14), 63.4 (C-1, C-6 oder C-14), 64.0 (C-1, C-6 oder C-14), 64.4 (C-17), 75.3 (C-15), 95.7 (C-20), 127.6 (C-3/ C-11), 129.5 (C-10), 134.0 (C-2/C-8), 135.6 (C-9).

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

2931 (m), 1735 (m), 1428 (m), 1105 (s), 1041 (s), 822 (m), 739 (s), 701 (s), 612 (m).

MS [FD, 5kV/10mA/min]:

539 (100) [M^+], 540 (62)[$M^+ + H$].

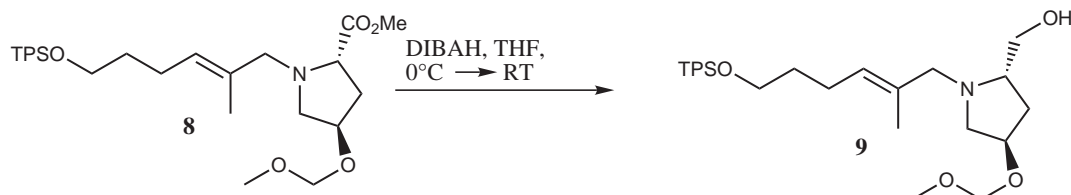
EA($C_{31}H_{45}NO_5Si$):

Ber.: C 68.98%, H 8.40%, N 2.59%

Gef.: C 68.98%, H 8.46%, N 2.64%

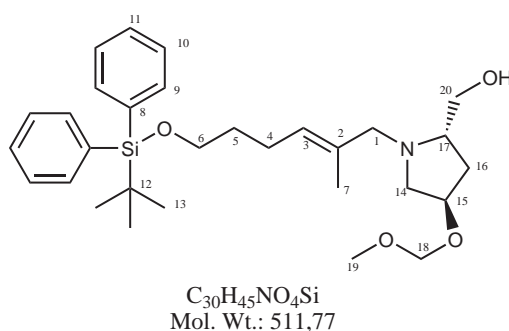
$[\alpha]_D^{25} = -23.12^\circ$ (c = 9.3, CH_2Cl_2)

4.2.3.2 Synthese von 1-[(E)-6-(*t*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-2-methyl-hex-2-enyl]-4-(R)-(methoxymethoxy)-2-(S)-hydroxymethyl-pyrrolidin (9)



Zu 25.74 ml (31.12 mmol, 2eq, 1.5 M in Toluol) auf 0°C gekühlten DIBALH-Lösung wurden unter heftigem Rühren mit einem KPG-Rührer 8.4 g (15.56 mmol) der Verbindung

8 in 45 ml THF (abs.) langsam zugetropft. Die Reaktion wurde langsam auf RT erwärmt. Nach 2 h wurden nochmals 5.2 ml (6.22 mmol) DIBAH zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt (KPG). Nach Beendigung der Reaktion (DC, EE/PE 1:2) wurden 2.5 ml Methanol, 2.5 ml 2N NaOH und 7 ml ges. Na-K-Tartrat-Lösung zugegeben, so dass die Aluminiumsalze als Feststoff ausgefallen sind. Die überstehende Lösung wurde dekantiert und die Salze mehrfach mit Diethylether gewaschen. Die vereinten Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 8.11 g (15.85 mmol, quantitative Ausbeute) der Verbindung **9** als gelbes Öl erhalten. Das Rohprodukt wurde nicht weiter aufgereinigt.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.05 (s, 9H, H-13), 1.60 (m, 5H, H-5 und H-7), 1.91 (m, 1H, H-16), 2.10 (m, 3H, H-4 und H-16), 2.31 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, H-14), 2.76 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.5$ Hz, H-1), 2.83 (m, 1H, H-17), 3.22 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, H-14), 3.26 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.5$ Hz, H-1), 3.33 (s, 3H, H-19), 3.34 (m, 1H, H-20), 3.64 (m, 3H, H-6 und H-20), 4.14 (m, 1H, H-15), 4.58 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, H-18), 4.62 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, H-18), 5.30 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H-3), 7.34-7.43 (m, 6H, H-10 und H-11), 7.64-7.68 (m, 4H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Dept) δ [ppm] = 14.8 (C-7), 19.2 (C-12), 24.1 (C-4 oder C-5), 26.9 (C-13), 32.4 (C-4 oder C-5), 34.9 (C-16), 55.4 (C-19), 59.5 (C-1, C-6, C-14, C-20), 60.9 (C-1, C-6, C-14, C-20), 63.1 (C-1, C-6, C-14, C-20), 63.2 (C-17), 63.4 (C-1, C-6, C-14, C-20), 75.4 (C-15), 95.6 (C-18), 127.2 (C-3), 127.6 (C-11), 129.5 (C-10), 133.4 (C-2), 134.0 (C-8), 135.6 (C-9).

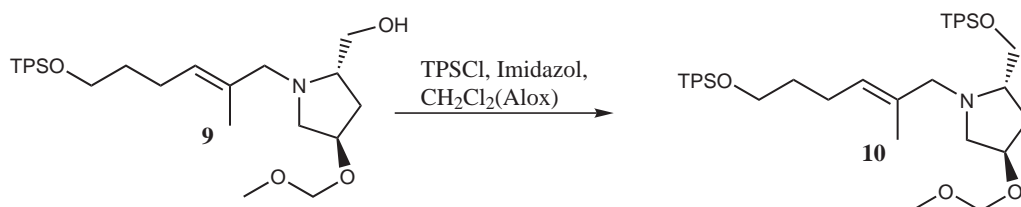
IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 3463 (w, br), 2930 (m), 2858 (m), 1471 (m), 1427 (m), 1389 (m), 1107 (s), 1042 (s), 918 (m), 822 (m), 740 (m), 701 (s).

MS [FD, 5kV/10mA/min]:

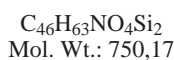
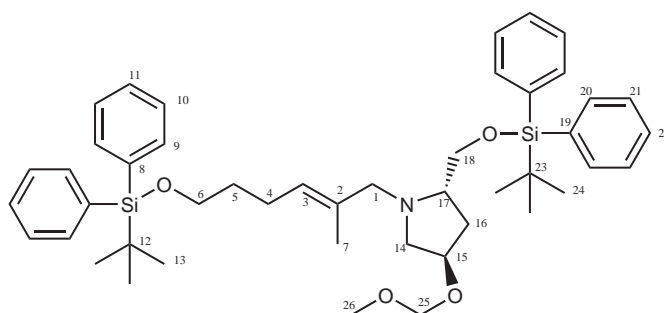
512 (17) [$\text{M}^+\text{+H}$], 511 [M^+].

$[\alpha]_D^{23} = -14.8^\circ$ (c = 10.3, CH_2Cl_2)

4.2.3.3 Synthese von 1-[(E)-6-(*t*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-2-methyl-hex-2-enyl]-4-(*R*)-(methoxymethoxy)-2-(*S*)-*t*-butyl-diphenyl-silyloxy-methyl-pyrrolidin (**10**)



Zu einer Lösung aus 1.14 g (2.23 mmol) der Verbindung **9** in 20 ml CH₂Cl₂ wurden 0.61 ml (2.34, 1.05 eq) TPSCl und 0.46 g (6.69 mmol, 3 eq.) Imidazol gegeben. Die Reaktion wurde 3h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 6 ml Methanol zu der Mischung gegeben. Die organische Phase wurde einmal mit 5%iger NaHCO₃-Lösung gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch PE:EE = 20:1 gereinigt. Es wurden 1.52 g (2.03 mmol, 91% d. Th.) des Allylamins **10** als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.04 (s, 18H, H-13 und H-24), 1.55 (s, 3H, H-7), 1.52-1.60 (m, 2H, H-5), 1.85-2.10 (m, 4H, H-4 und H-16), 2.22 (dd, 1H, ²J_{HH} = 10.0 Hz, ³J_{HH} = 5.8 Hz, H-14), 2.72 (d, 1H, ²J_{HH} = 12.5 Hz, H-1), 2.83 (m, 1H, H-17), 3.18 (dd, 1H, ²J_{HH} = 10.0 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, H-14), 3.31 (d, 1H, ²J_{HH} = 12.7 Hz, H-1), 3.34 (s, 3H, H-26), 3.47 (dd, 1H, ²J_{HH} = 10.0 Hz, ³J_{HH} = 6.3 Hz, H-18), 3.63 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.3 Hz, H-6), 3.67 (dd, 1H, ²J_{HH} = 10.1 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, H-18), 4.15 (m, 1H, H-15), 4.60 (d, 1H, ²J_{HH} = 6.7 Hz, H-25), 4.63 (d, 1H, ²J_{HH} = 6.7 Hz, H-25), 5.24 (t, 1H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, H-3), 7.30-7.50 (m, 12H, H-10, H-11, H-21 und H-22), 7.64-7.69 (m, 8H, H-9 und H-20).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 15.0 (C-7), 19.3 (C-12 und C-23), 24.1 (C-4 oder C-5), 26.9 (C-13 und C-24), 32.6 (C-4 oder C-5), 36.1 (C-16), 55.4 (C-26), 60.0 (C-1, C-6, C-14, C-18), 63.5 (C-1, C-6, C-14, C-18), 64.1 (C-17), 64.5 (C-1, C-6, C-14, C-18), 67.3 (C-1, C-6, C-14, C-18), 75.4 (C-15), 95.7 (C-25), 126.2 (C-3), 127.6 (C-11), 129.5 (C-10), 133.8 (C-2), 134.1 (C-8), 135.6 (C-9).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3070 (w), 2930 (m), 2857 (m), 1471 (w), 1427 (m), 1389 (w), 1362 (w), 1149 (m), 1109 (s), 1044 (m), 822 (m), 701 (s).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 750 [M⁺].

EA(C₄₆H₆₃NO₄Si):

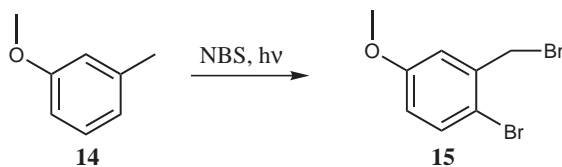
Ber.: C 73.65%, H 8.46%, N 1.87%

Gef.: C 73.71%, H 8.50%, N 1.96%

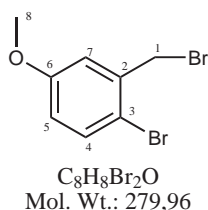
$[\alpha]_D^{26} = -22.0^\circ$ (c = 11.3, CH₂Cl₂)

4.2.4 Fehlgeschlagene Heck-Reaktionen und Wittigreaktionen zur Synthese der Säure 19

4.2.4.1 Synthese von 2-Brom-5-methoxybenzylbromid (15)



Zu einer Lösung aus 3.06 g (25.0 mmol) 3-Methylanisol in 125 ml abs. Dichlormethan wurden 9.35 g (52.5 mmol, 2.1 eq) NBS zugegeben. Die Suspension wurde 3h unter Rückfluß erhitzt und mit einer 400 W Lampe bestrahlt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung filtriert und das Filtrat nochmals mit 100 ml Dichlormethan versetzt. Die organische Lösung wurde zweimal mit je 30 ml H₂O gewaschen, anschließend über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Der leicht bräunliche Feststoff wurde aus PE umkristallisiert. Es wurden 3.8 g (13.6 mmol, 55% d. Th.) der Verbindung **15** als farbloser Feststoff erhalten.

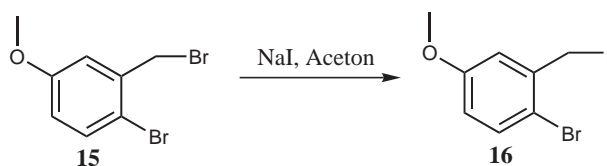


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 3.78 (s, 3H, H-8), 4.53 (s, 2H, H-1), 6.71 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, H-5), 6.97 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, H-7), 7.43 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H-4).

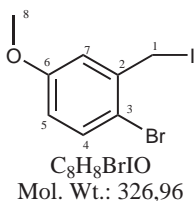
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 33.5 (C-1), 55.6 (C-8), 114.7 (C-3), 116.1 (C-7), 116.5 (C-5), 133.9 (C-4), 137.7 (C-2), 159.1 (C-6).

Smp.: 85-87°C

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe [44]

4.2.4.2 Synthese von 2-Brom-5-methoxybenzyljodid (**16**)

Zu einer Lösung aus 0.59 g (3.93 mmol, 1.3 eq) NaI in 10 ml Aceton p.a. wurden unter Rühren 0.82 g (2.93 mol) 2-Brom-5-methoxybenzylbromid (**15**) in 5ml Aceton p.a. zugegeben. Die Lösung wurde bei RT über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das ausgefallene NaBr abfiltriert und das Lösemittel abdestilliert. Der braune Feststoff wurde aus PE umkristallisiert. Es wurden 0.57 g (1.76 mmol, 60% d. Th.) der Verbindung **16** als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

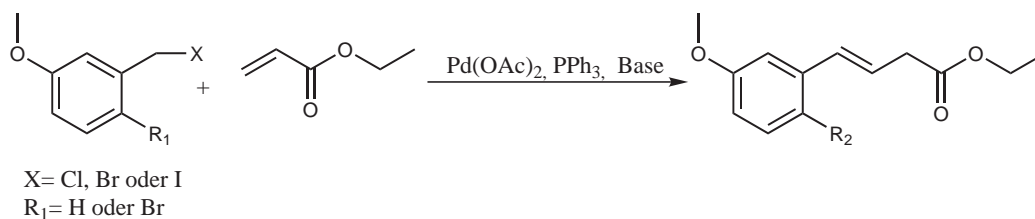


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 3.77 (s, 3H, H-8), 4.47 (s, 2H, H-1), 6.68 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, H-5), 6.94 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, H-7), 7.38 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H-4).

MS (80 eV, EI, 100°C):

326 (21) $[\text{M}^+ - \text{H}]$, 199 (100) $[\text{M}^+ - \text{I}]$, 120 (1) $[\text{M}^+ - \text{I} - \text{Br}]$.

4.2.4.3 Versuchsvorschriften der Heck-Reaktion



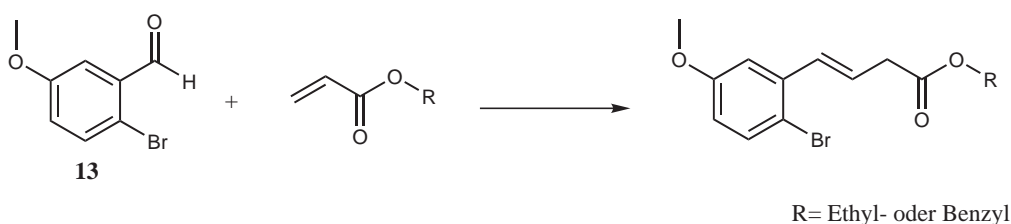
konventionell (allgemein):

1 eq des Halogenids (X = Br, I, Cl) wurde mit 1.2 eq Ethylacrylat, 1 Mol% Pd(OAc)₂, 2 Mol% PPh₃ und mindestens 1.2 eq Base gemischt und bei 50°C-100°C erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde die Mischung mit Dichlormethan versetzt. Die Lösung wurde mehrfach mit 2N HCl gewaschen, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel destillativ entfernt. Ergebnisse siehe Kapitel 2.2.2.

Mikrowelle (Mars):

500 mg (3.51 mmol) 3-Methoxybenzylchlorid wurden mit 1.92 g (10.38 mmol, 3 eq) Tributylamin, 0.5 g (5.00 mmol, 1.4 eq) Ethylacrylat und katalytischen Mengen von Pd(OAc)₂ gemischt und in die Mikrowellenkammer gestellt. Nach 10 min, 300 W und max. 100°C wurde per NMR-Spektrum kein Produkt detektiert. Nach weiteren 10 min bei 600 W und der gleichen Temperatur und nach 10 min bei 1200 W konnte jeweils kein Produkt nachgewiesen werden.

4.2.4.4 Allgemeine Versuchsvorschrift der fehlgeschlagenen Wittigreaktionen



konventionell

1 eq des Aldehyds wurde mit mindestens 1.1 eq des Acrylats und mit 1 eq. des Phosphins gemischt und bei der entsprechenden Temperatur gerührt. In einigen Experimenten wurde Diglyme als hochsiedendes Lösemittel zugegeben und/oder das Acrylat während des Erhitzens langsam zudosiert (siehe Tabelle Kap. 2.2.2). Die Reaktionskontrolle geschah meist

durch anfertigen eines DCs (PE/EE 3:1) aus der Reaktionslösung.

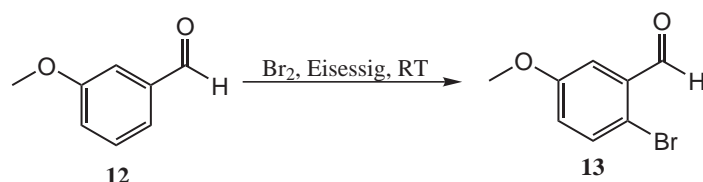
Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung über eine mit Kieselgel beladene Säule gegeben um das Phosphin abzutrennen. Es wurde mit PE/EE 5:1 eluiert. Anschließend wurde das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in Methanol aufgenommen und mit KOH und H₂O versetzt. Die Lösung wurde ca. 3-4 h unter Rückfluß gekocht. Danach wurde die Lösung mit 20%iger HCl angesäuert und mit EE extrahiert. Die vereinten EE-Phasen wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel destillativ entfernt.

Mikrowelle

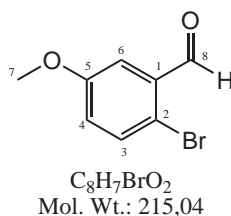
1 eq des Aldehyds wurde mit mindestens 1.1 eq des Acrylats und 1 eq des Phosphins gemischt und in die Mikrowellenkammer gestellt. In einigen Experimenten wurde Diglyme als hochsiedendes Lösemittel zugegeben. Es wurden Reaktionen im Mono-Mode-Gerät Discover unter Druck und im Multi-Mode-Gerät Mars unter Normaldruck durchgeführt. Bedingungen und Ergebnisse siehe Kap. 2.2.2.

4.2.5 Synthese der Carbonsäure 19

4.2.5.1 Synthese von 2-Brom-5-methoxybenzaldehyd (**13**) [2]



15.5 g (0.115 mol) *m*-Anisaldehyd wurden in 200 ml Eisessig gelöst. Die Lösung wurde mit Hilfe eines Eisbades auf ca. 10 °C gekühlt. Anschließend wurden 6.7 ml (0.131 mol) Brom in 50 ml Eisessig innerhalb einer halben Stunde zu der Lösung getropft. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Daraufhin wurden 250 ml dest. Wasser zu der Reaktionslösung gegeben. Der ausgefallene farblose Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und anschließend in 200 ml Diethylether gelöst. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und der Diethylether anschließend abdestilliert. Es wurden 18.8 g (0.087 mol, 76%) der Verbindung **13** als farbloser Feststoff erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 3.81 (s, 3H, H-7), 7.01 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, $^4J_{HH} = 2.9$ Hz, H-4), 7.39 (d, $^4J_{HH} = 2.9$ Hz, 1H, H-6), 7.50 (d, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, 1H, H-2), 10.28 (s, 1H, H-8).

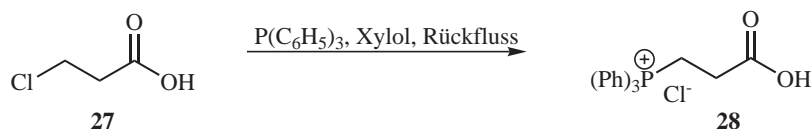
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 55.7 (C-7), 112.6 (C-6), 117.9 (C-2), 123.1 (C-4), 133.9 (C-1), 134.5 (C-6), 159.2 (C-5), 191.7 (C-8).

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

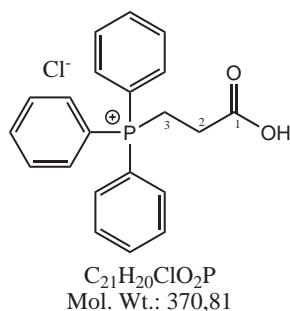
3007 (w), 1673 (s), 1598 (m), 1569 (m), 1470 (m), 1277 (s), 1198 (s), 930 (s), 864 (s), 819 (s), 752 (s), 647 (s).

Smp.: 73-76°C

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe [63]

4.2.5.2 Synthese von (2-Carboxyethyl)triphenylphosphoniumchlorid (**28**) [3]

Eine Lösung aus 10.0 g (0.04 mol) Triphenylphosphin und 5.0 g β -Chlorpropionsäure (0.046 mol) in 80 ml abs. Xylol wurde 21 h unter Rückfluss gekocht. Nach kurzer Zeit bilden sich bereits zwei Phasen. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wurde die untere Phase fest. Die obere, flüssige Phase wurde abdekantiert und der Feststoff in 100 ml Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wurde in 400 ml Diethylether getropft. Der ausgefallene Feststoff wurde abgutscht und im Vakuum getrocknet. Es wurden 14.4 g (0.038 mol, 100% der Theorie) des Phosphoniumsalzes **28** als farbloser Feststoff erhalten.

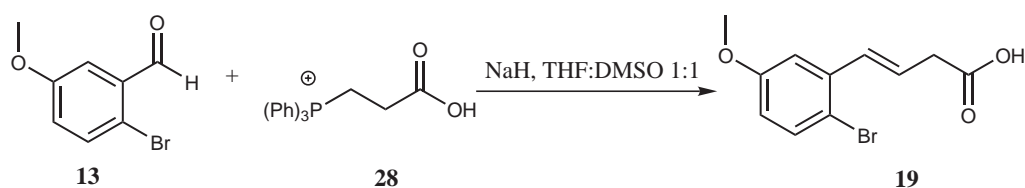


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 3.04 (m, 2H, H-3), 3.71 (m, 2H, H-2), 7.6-7.9 (m, 15H, Aromaten)

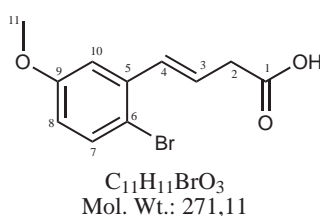
Smp.: 196-198°C

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe [3]

4.2.5.3 Synthese von (E)-4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)but-3-ensäure (**19**) [4]



0.5 g (2.33 mmol) des Aldehyds **13** in 10 ml THF (abs.) wurden zu einer Lösung aus 0.88 g (2.37 mmol, 1.02 eq) Phosphoniumsalz **28** in 10 ml DMSO (abs.) gegeben. Die Mischung wurde auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 0.2 g (4.88 mmol, 2.1 eq) NaH (60% in Öl) wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Das Ende der Reaktion wurde mittels DC kontrolliert. Die Reaktion wurde nach 18 Stunden mit 30 ml 8%igen NaOH gequencht. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Toluol und einmal mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde anschließend mit 20%iger HCl sauer gestellt und mit 15 ml Diethylether für mehrere Stunden gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden zweimal mit 2N HCl gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum destillativ entfernt. Es wurden 0.54 g (2.0 mmol, 85% d.Th.) als Rohausbeute erhalten. Dabei handelt es sich um eine Mischung der Regioisomere und Doppelbindungsisomere. Das Rohprodukt wurde aus Methylenchlorid umkristallisiert. Es wurden 220 mg (0.81 mmol, 35% d. Th.) der Verbindung **19** als leicht gelber Feststoff erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 3.34 (d, 2H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, H-2), 3.79 (s, 3H, H-11), 6.21 (dt, 1H, ³J_{HH} = 15.8 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, H-3), 6.67 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.9 Hz, H-8), 6.80 (d, 1H, ³J_{HH} = 15.8 Hz, H-4), 7.03 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 2.9 Hz, H-10), 7.39 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 37.9 (C-2), 55.5 (C-11), 112.1 (C-8), 114.1 (C-6), 115.3 (C-10), 123.8 (C-7), 132.8 (C-4), 133.4 (C-3), 137.1 (C-5), 159.0 (C-9), 177.4 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)):

3030 (m, br), 1703 (s), 1457 (m), 1428 (m), 1309(m), 1281 (m), 1213 (s), 1012(s), 930(s),

811 (s).

MS [FD, 5kV/10mA/min]:

m/z (%): 272[M⁺].

EA

(C₁₁H₁₁BrO₃)

Ber.: C 48.73%, H 4.09%

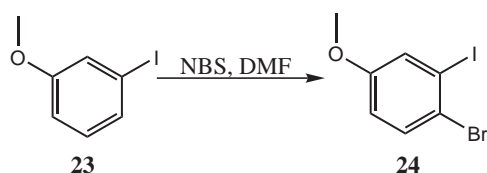
Gef.: C48.71%, H 4.01%

Smp.: 136-138°C

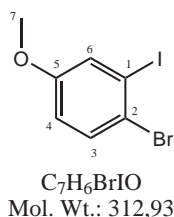
R_f = 0.29 (MeOH/ EE 1:10)

4.2.6 Synthese der Carbonsäure 26

4.2.6.1 Synthese von 3-Iod-4-bromanisol (24) [5]



Zu einer Lösung aus 4.31 g (18.4 mmol, 1 eq) 3-Iodanisol in 25 ml DMF wurden 3.44 g (19.3 mmol, 1.05 eq) NBS gegeben. Die Mischung wurde 20 h bei 80°C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf RT gekühlt. Es wurden 20 ml Diethylether und 10 ml 2N HCl zu der Lösung gegeben und anschließend die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit je 10 ml 2N HCl gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 5.4 g (17.3 mmol, 94% d. Th.) der Verbindung **24** als farbloses Öl erhalten.



400 MHz, ¹H-NMR (CDCl₃) δ [ppm] = 3.73 (s, 3H, H-7), 6.73 (dd, ³J_{HH} = 9.0 Hz, ⁴J_{HH} = 2.8 Hz, 1H, H-4), 7.35 (d, ⁴J_{HH} = 2.8 Hz, 1H, H-6), 7.43 (d, ³J_{HH} = 9.0 Hz, 1H, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 55.7 (C-7), 101.1 (C-1), 116.0 (C-4), 120.3 (C-2), 125.4 (C-6), 132.6(C-3), 158.7 (C-5).

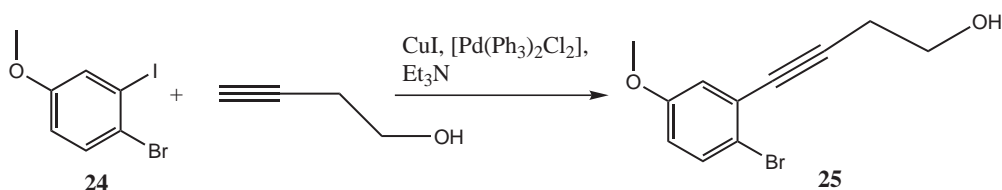
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)):

3934 (w), 2833 (w), 1577 (s), 1458 (s), 1281 (s), 1225 (s), 1031 (s), 832 (m), 800 (m), 681 (w), 659 (w)

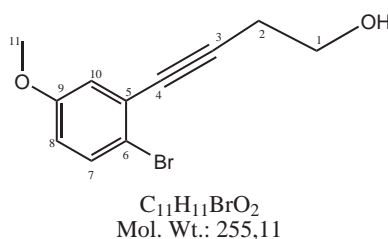
MS [FD, 5kV/10mA/min]:

m/z (%): 312 (100)[M⁺-H], 314 (93) [M⁺+H].

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe [5]

4.2.6.2 Synthese von 3-(2-Brom-5-methoxyphenyl)but-3-in-1-ol (**25**)

Zu einer Lösung aus 5.0 g (16 mmol) 3-Iod-4-Bromanisol (**24**), 1.12 g (16 mmol) 3-Butin-1-ol in 30 ml abs. Triethylamin wurden 0.15 g (0.79 mmol, 5 Mol%) Kupfer(I)-Iodid und 0.23 g (0.32 mmol, 2 Mol%) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei 50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung in 30 ml eisgekühlte 20%ige HCl gegeben. Nach Zugabe von 50 ml Diethylether wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Diethylether gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE: 5/1) gereinigt. Es wurden 1.2 g (4.7 mmol, 30% d.Th.) der Verbindung **25** als bräunliches Öl erhalten.

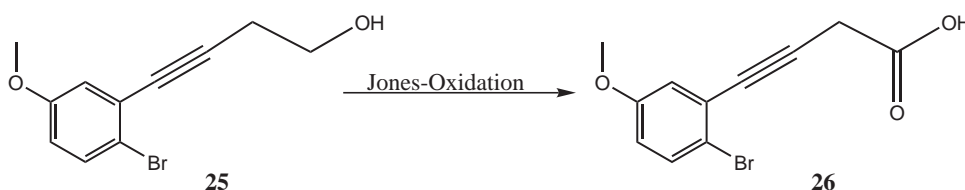


400 MHz, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm] = 2.13 (br. s, 1H, -OH), 2.71 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, H-1), 3.75 (s, 3H, H-11), 3.82 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, H-2), 6.70 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, H-8), 6.95 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, H-10), 7.39 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 24.0 (C-2), 55.5 (C-11), 61.0 (C-1), 81.4 (C-4), 91.4 (C-3), 116.2 (C-8), 116.3 (C-6), 117.9 (C-10), 125.8 (C-5), 132.9 (C-7), 158.4 (C-9).

$R_f = 0.51$ (PE/EE 1:1)

4.2.6.3 Synthese von 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)but-3-ensäure (26)

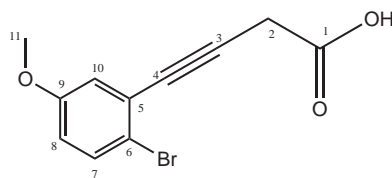


Herstellung des Jones-Reagenz

1.41 g CrO_3 (0.014 mmol) wurden unter Eiskühlung in 2 ml Wasser gelöst. Zu der auf 0°C gekühlten Lösung wurde tropfenweise 1.23 ml konz. Schwefelsäure und anschließend 4.1 ml Wasser gegeben.

Oxidation

In einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Tropftrichter wurden 1.2 g (4.71 mmol) des Alkohols **25** in 40 ml Aceton gelöst. Unter Eiskühlung wurde das Jones-Reagenz innerhalb von 15 Minuten zu der Lösung getropft. Die Reaktionslösung wurde 4.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde soviel gesättigte Bisulfit-Lösung zugesetzt, bis die Lösung grün wurde. Anschließend wurden 50 ml Diethylether zugegeben. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Bisulfit-Lösung und viermal mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung extrahiert. Die basische wässrige Phase wurde mit 20% iger HCl sauer gestellt und anschließend dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten Diethyletherphasen wurden über MgSO_4 getrocknet und bis auf wenige ml eingengt. Der Rückstand wurde in 75 ml Petrolether getropft. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Um reines Produkt zu erhalten wurde das Produkt nochmals in 5 ml Dichlormethan gelöst und in 75 ml Petrolether getropft. Nach dem abnutschen wurden 735 mg (2.73 mmol, 58% d. Th.) eines beigen Feststoffs erhalten.



$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrO}_3$
Mol. Wt.: 269,09

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 3.63 (s, 2H, H-2), 3.76 (s, 3H, H-11), 6.73 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, H-8), 6.99 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, H-10), 7.41 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$

= 9.0 Hz, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 26.6 (C-2), 55.6 (C-11), 82.7 (C-4), 84.6 (C-3), 116.2 (C-6), 116.7 (C-8), 118.2 (C-10), 125.2 (C-5), 133.0 (C-7), 158.4 (C-9), 173 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)):

3031 (w), 2360 (s), 1724 (s), 1470 (m), 1311 (m), 1223 (s), 1208 (s), 1026 (s), 848 (s) 825 (s).

MS [FD, 5kV/10mA/min]:

m/z (%): 270[M⁺].

EA

(C₁₁H₉BrO₃)

Ber.: C 49.10%, H 3.37%

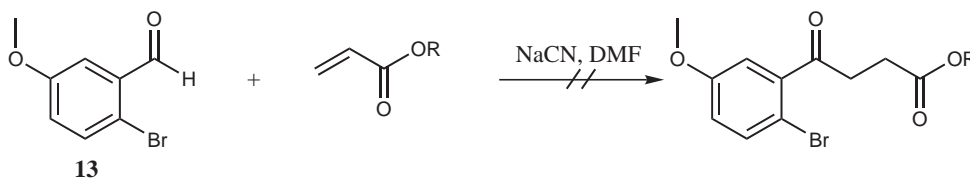
Gef.: C49.11%, H 3.39%

Smp.: 112-114°C

R_f = 0.21 (EE/MeOH 3:1)

4.2.7 Fehlgeschlagene Synthesewege zu 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-oxobuttersäure 39a

4.2.7.1 Stetter-Reaktion zu 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-oxobuttersäureester



Stetter-Reaktion zu 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-oxobuttersäureethylester

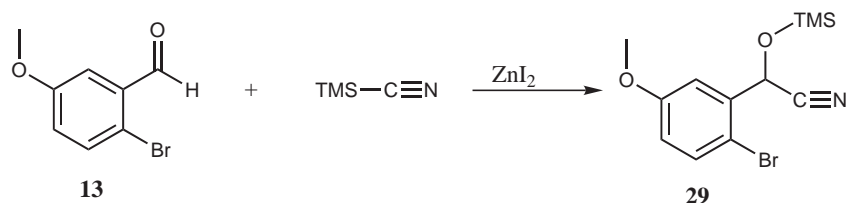
68 mg (1.4 mmol, 0.1 eq) NaCN wurden in 20 ml DMF gelöst und die Lösung wurde auf 35°C erhitzt. Eine Lösung aus 3 g (14 mmol) Aldehyd **13** in 15 ml DMF wurde zur NaCN-Lösung langsam zugetropft (exotherm). Die Reaktionsmischung wurde 5 Minuten bei 35°C gerührt. Anschließend wurden 1.4 g (14 mmol, 1eq) Ethylacrylat in 10 ml DMF innerhalb von 20 min zu der Lösung zu getropft. Nach einer Stunde wurde eine Probe aufgearbeitet. Dazu wurden wenige ml aus dem Reaktionskolben entnommen, mit Diethylether und ges. NaCl-Lösung versetzt. Aus der Etherphase wurde ein DC erstellt, welches nur die Eduktsignale zeigte. Die Reaktion wurde daraufhin über Nacht bei 40°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die abgekühlte Reaktionsmischung in 50 ml NaCl-Lösung gegossen. Nach Zugabe von 30 ml Diethylether wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigte nur die Signale der Ausgangsmaterialien.

Stetter-Reaktion zu 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-oxobuttersäure-t-butylester

Die Reaktionsdurchführung war analog zu der obigen. Es wurden 2 g (9.3 mmol) des Aldehyds **13**, 45.6 mg (0.93 mmol, 0.1 eq) NaCN und 1.2 g (9.3 mmol) t-Butylacrylat eingesetzt. Nach zweistündiger Reaktionszeit wurde aufgearbeitet (siehe oben). Es konnten jedoch nur die Edukte mittels ¹H-NMR-Spektrum nachgewiesen werden.

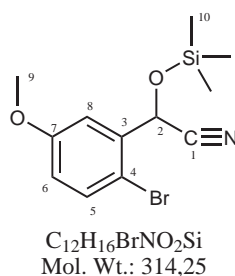
4.2.7.2 Synthese des geschützten Cyanhydrins **29** und dessen Umsetzung mit Ethylacrylat

Synthese von 2-Brom-5-methoxy-phenyl-trimethylsilyloxy-methylcyanid (**29**)



Zu einer Mischung aus 0.5 g (5.11 mmol, 1.1eq) TMSCN und katalytischen Mengen von ZnI_2 wurden unter Eiskühlung 1.0 g (4.65 mmol) des Aldehyds **13** zugegeben. Die Mischung wurde für 18 h bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die abgekühlte Reaktionsmischung mit 10 ml Dichlormethan versetzt. Die organische Lösung wurde anschließend mit 5 ml ges. NaCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Das rot-braune Rohöl wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch von PE/EE 5:1 gesäubert. Laut NMR-Spektrum wurde eine Mischung aus dem geschützten Cyanhydrin **29** und dem ungeschützten im Verhältnis 1:2 erhalten.

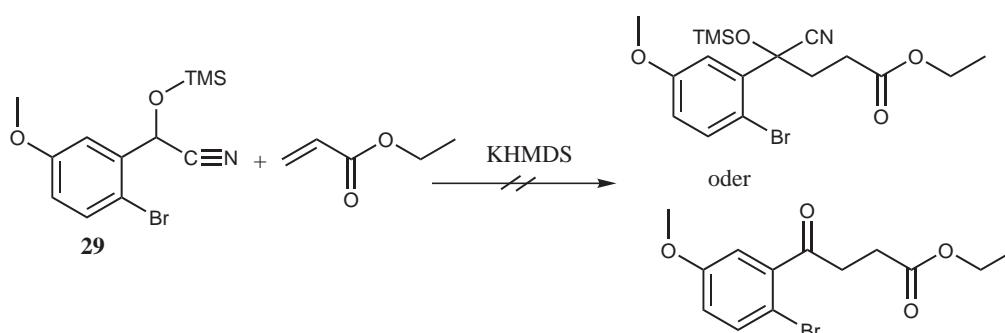
Daraufhin wurde die Mischung nochmals in 10 ml Dichlormethan gelöst und mit 0.3 ml (2.25 mmol) TMSCN versetzt. Die Mischung wurde 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel abdestilliert. Es wurden 1.32 g (4.19 mmol, 90% d. Th.) des Cyanhydrins **29** als rötliches Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 0.24 (s, 9H, H-10), 3.81 (s, 1H, H-9), 5.69 (s, 1H, H-2), 6.79 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, H-6), 7.24 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, H-8), 7.43 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H-5).

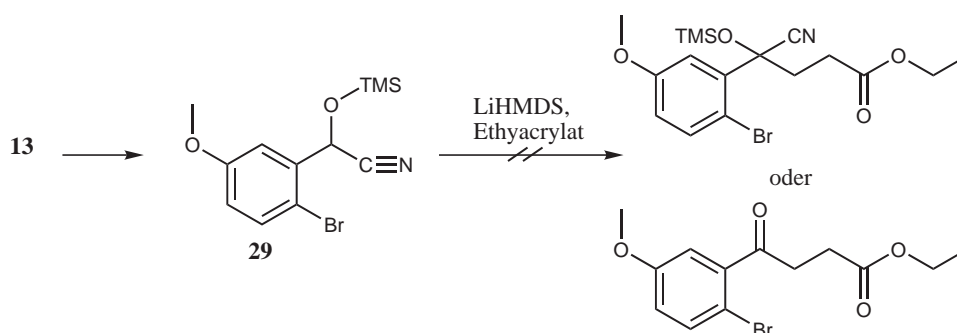
Literaturbekannte Substanz; weiter Daten siehe [64]

Umsetzung des Cyanhydrins **29** mit Ethylacrylat



Zu einer Lösung aus 0.5 g (1.59 mmol) des Cyanhydrins **29** in 10 ml abs. THF wurden bei -78°C 3.34 ml (1.67 mmol, 1.05 eq) KHMDS (2M in THF) langsam zugetropft. Die Lösung färbte sich von rot nach gelb. Nach 10 min rühren bei tiefer Temperatur wurden 0.19 ml (1.91 mmol, 1.2 eq) Ethylacrylat zugegeben. Die Reaktion wurde weiterhin bei -78°C gerührt. Nach zwei Stunden wurde ein DC zur Reaktionskontrolle angefertigt. Es war noch deutlich das Edukt zu detektieren. Die Mischung wurde über Nacht im Kältebad langsam auf RT erwärmt. Am nächsten Morgen wurde das Lösemittel abdestilliert. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum vom Rohmaterial zeigte, dass es sich um eine Mischung aus verschiedenen Produkten handelte. Nach einer säulenchromatographischen Trennung konnte kein Produkt isoliert werden.

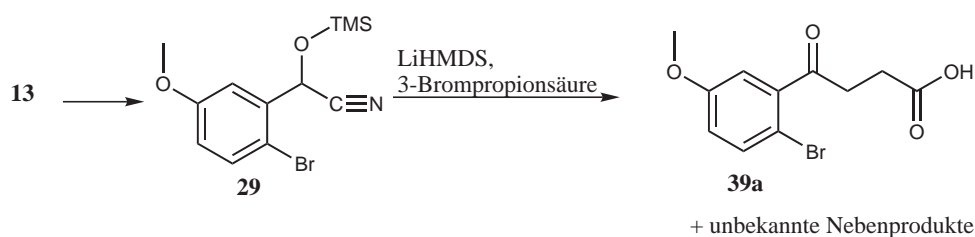
Eintopfreaktion: Synthese des Cyanhydrins **29** und direkte Umsetzung mit LiHMDS und Nucleophilen



0.5 g (2.33 mmol) des Aldehyds **13** wurden mit 0.34 ml (2.56 mmol, 1.1eq) TMSCN und einer katalytischen Menge ZnI_2 wie bereits beschrieben (siehe 4.2.4.2) zum TMS geschützten Cyanhydrin **29** umgesetzt. Ohne die Reaktionsmischung aufzuarbeiten wurden

zu der auf 0°C abgekühlten roten Lösung 10 ml abs. THF gegeben und anschließend auf -78°C gekühlt. Es wurden 2.56 ml (2.56 mmol) LiHMDS (1M in THF) zu der Lösung getropft. Nach 45 Minuten bei -78°C wurden 0.35 g (3.49 mmol, 1.5 eq) Ethylacrylat zu der Reaktionsmischung gegeben. Die Lösung wurde für 2 h bei -78°C gerührt und anschließend langsam auf RT erwärmt. Nach 15 h wurde das Lösemittel abdestilliert und ein ¹H-NMR-Spektrum angefertigt. Bei dem Rohöl handelt es sich um Ausgangsmaterial und einer Mischung aus verschiedenen unbekanntem Produkten. Es konnte kein Produkt isoliert werden.

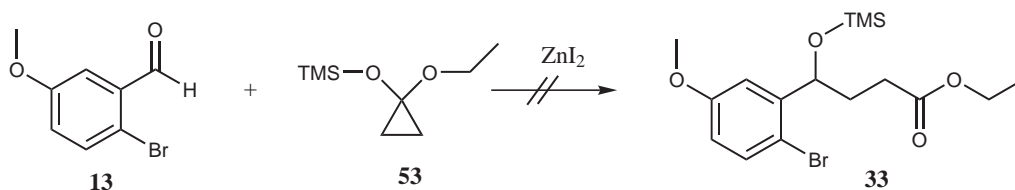
Synthese des Cyanhydrins **29** und direkte Umsetzung mit 3-Brompropionsäure und LiHMDS als Base



0.5 g (2.33 mmol) des Aldehyds **13** wurden mit 0.34 ml (2.56 mmol, 1.1eq) TMSCN und einer katalytischen Menge ZnI₂ wie bereits beschrieben (siehe 4.2.7.2) zum TMS geschützten Cyanhydrin **29** umgesetzt. Ohne die Reaktionsmischung aufzuarbeiten, wurden zu der abgekühlten roten Lösung 15 ml abs. THF und eine katalytische Menge KI gegeben und anschließend auf -78°C gekühlt. Es wurden 5.6 ml (5.6 mmol, 2.2 eq) LiHMDS (1M in THF) zu der Lösung getropft. Nach 30 Minuten bei -30°C wurden 0.39 g (5.56 mmol) 3-Brompropionsäure in 5 ml THF zu der Reaktionslösung getropft. Die Lösung wurde über Nacht im Kältebad gerührt. Morgens hatte sich die Lösung auf -5°C erwärmt. Die Reaktion wurde daraufhin mittels DC kontrolliert. Es konnte sowohl das geschützte als auch das ungeschützte Cyanhydrin **29** detektiert werden. Die Reaktion wurde daraufhin bei RT weiter gerührt. Nach weiteren 4 h wurde eine Probe aus dem Kolben entnommen. Nach dem Abdestillieren des Lösemittels wurde ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen, welches das geschützte Cyanhydrin neben dem Produkt im Verhältnis 3:1 zeigte. Daraufhin wurde die Lösung für 1 h auf 40°C erwärmt. Nach dieser Zeit war der Umsatz laut ¹H-NMR-Spektrum auf ca. 50% gestiegen. Allerdings konnten auch zu 30% Nebenprodukt detektiert werden. Dabei handelt es sich wahrscheinlich um olefinhaltige Eliminierungsprodukte.

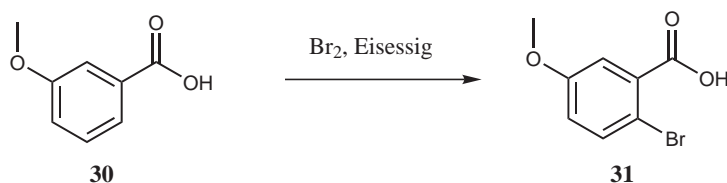
4.2.7.3 Syntheseversuch von 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-(trimethylsilyloxy)-buttersäureethylester **33**

Homoenolat Addition an 2-Brom-5-methoxybenzaldehyd (**13**)

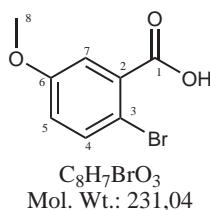


14.8 mg (0.047 mmol, 1 Mol%) ZnI_2 wurden in einem Schlenkkolben unter Vakuum ausgeheizt. 1g (4.65 mmol) des Aldehyds **13**, 0.97 g (5.58 mmol, 1.2 eq) Silyloxycyclopropan und 30 ml abs. Dichlormethan wurden unter Eiskühlung zum ZnI_2 gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei RT gerührt. Nach 2 Tagen wurde aus der Reaktionsmischung ein DC angefertigt (PE/EE 10:1). Es konnten jedoch nur die Edukte detektiert werden. Daraufhin wurde nochmals eine Spatelspitze ausgeheiztes ZnI_2 hinzugegeben und die Lösung auf 40°C erhitzt. Nach 4 h wurde wieder ein DC angefertigt. Jedoch wurde kein Produkt detektiert. Nach weiteren 19 h bei 50°C wurde die Reaktion abgebrochen. Es konnte kein Produkt isoliert werden.

Synthese von 2-Brom-5-methoxy-benzoesäure **31**



Zu einer Lösung aus 5 g (32.9 mmol) 3-Methoxybenzoesäure in 80 ml Eisessig wurden unter Rühren 5.51 g (34.5 mmol, 1.05 eq) Brom in 20 ml Eisessig zugetropft. Die Lösung wurde 24 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 100 ml H_2O zu der Lösung gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abgenutscht und in 50 ml Diethylether gelöst. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel destillativ entfernt. Es wurden 4.3 g (18.6 mmol, 57% d. Th.) der Carbonsäure **31** als farbloser Feststoff erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 3.49 (s, 3H, H-8), 6.74 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, H-5), 6.96 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, C7), 7.30 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H-4).

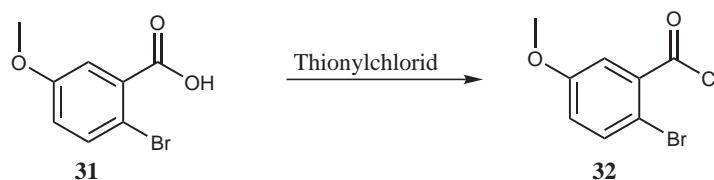
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ [ppm] = 60.8 (C-8), 115.2 (C-3), 120.8 (C-7), 123.7 (C-5), 139.8 (C-4), 139.8 (C-2), 159.2 (C-6), 172.4 (C-1).

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

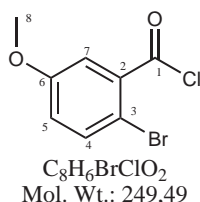
2973 (br. w), 2360 (w), 1701 (s), 1562 (m), 1476 (m), 1440 (m), 1286 (s), 1264 (s), 1228 (s), 1050 (s), 920 (m), 900 (m), 876 (m), 817 (s), 619 (s).

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe [65]

4.2.7.3.1 Synthese von 2-Brom-5-methoxy-benzoesäurechlorid (32)



1.0 g (4.33 mmol) 2-Brom-methoxybenzoesäure (31) wurde mit 0.77 g (6.49 mmol, 1.5 eq) Thionylchlorid für 18 h bei 150°C erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert. Es wurde 1.0 g (4.33 mmol, 93% d. Th.) eines gelb-roten Öls erhalten, welches nicht weiter aufgereinigt wurde.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 3.84 (s, 3H, H-8), 6.95 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz,

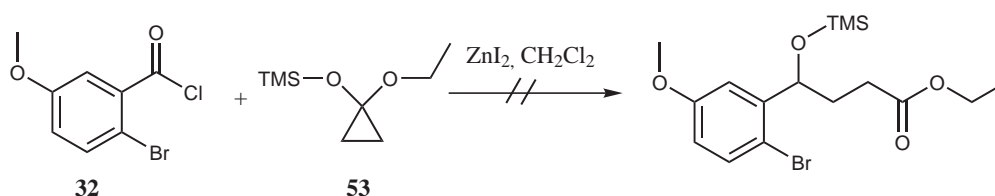
$^4J_{HH} = 3.1$ Hz, H-5), 7.53 (d, 1H, $^4J_{HH} = 3.1$ Hz, H-7), 7.55 (d, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, H-4).

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

2939 (w, br), 1776 (s), 1593 (m), 1564 (m), 1465 (s), 1273 (s), 1240 (s), 1667 (s), 1022 (s), 926 (s), 790 (s).

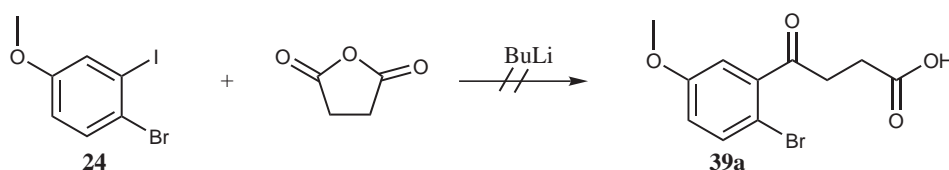
Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe [66]

4.2.7.3.2 Syntheseversuch von 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-oxobuttersäureethylester



80 mg (0.25 mmol, ca. 6 Mol%) ZnI_2 wurden in einem Schlenkkolben ausgeheizt. 1g (4.01 mmol) des Säurechlorids **32**, 0.84 g (4.81 mmol, 1.2 eq) Silyloxycyclopropan und 20 ml abs. Dichlormethan wurden unter Eiskühlung zum ZnI_2 gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei RT gerührt. Nach 20 h wurde ein DC in PE/EE 2:1 angefertigt. Es wurde ein Startfleck detektiert, bei dem es sich wahrscheinlich um die Säure handelt (färbt mit Bromkresolgrün gelb). Nach weiteren 5 Tagen ergab sich laut DC keine weitere Umsetzung. Zur Aufarbeitung wurde das Lösemittel abdestilliert. Dabei verfärbte sich die gelb-rote Lösung schwarz. Das Öl wurde säulenchromatographisch mit einem Fließmittelgemisch von anfangs PE/EE 10:1 und zum Schluss PE/EE 2:1 aufgetrennt. Es konnte jedoch kein Produkt isoliert werden.

4.2.7.4 Umsetzung von 3-Iod-4-bromanisol mit Bernsteinsäureanhydrid



Umsetzung von 3-Iod-4-bromanisol (24) mit Bernsteinsäureanhydrid bei -100°C

Zu einer auf -100°C gekühlten Lösung aus 500 mg (1.6 mmol) 3-Iod-4-bromanisol (24) in 12 ml abs. THF wurde 1 ml (1.6 mmol, 1.0 eq) BuLi (1,6 M in Hexan) gegeben. Die Lösung wurde 2 h bei -100°C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung aus 168 mg (1.68 mmol, 1.05 eq) Bernsteinsäureanhydrid in 3 ml abs. THF zu der Reaktionsmischung gegeben. Nach 3 h, die Reaktionslösung hatte eine Temperatur von -85°C, wurde die Reaktion mit 1 ml H₂O gequencht und über Nacht auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung dreimal mit je 10 ml ges. Na₂CO₃-Lösung extrahiert. Die vereinigten basisch-wässrigen-Phasen wurden mit 20%iger HCl angesäuert (pH 3-4) und anschließend dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten Diethyletherphasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel wurde abdestilliert. Im ¹H-NMR-Spektrum wurden mehrere Produkte detektiert, bei denen es sich wahrscheinlich um Diarylverbindungen handelt. Es wurde kein Produkt nachgewiesen.

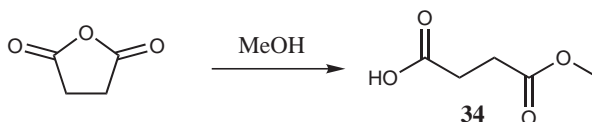
Umsetzung von 3-Iod-4-bromanisol (24) mit Bernsteinsäureanhydrid bei -100°C und Magnesiumbromid-diethyletherat

Reaktionsdurchführung siehe oben.

Zur Lösung aus 3-Iod-4-bromanisol (24) in THF wurde 1eq Magnesiumbromid-diethyletherat zugegeben. Die Reaktion wurde nach 3.5 h vorzeitig abgebrochen um zu überprüfen, ob Produkt entstanden ist.

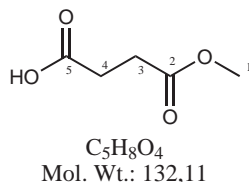
Aufarbeitung siehe oben.

Auch hier konnte kein Produkt im ¹H-NMR-Spektrum nachgewiesen werden.

4.2.7.5 Umsetzung von 3-Iod-4-bromanisol (24) mit 3-Chlorocarbonyl-propionsäureethylester (35)**Synthese von Bernsteinsäuremonomethylester (34) [67]**

Eine Lösung aus 10.0 g (0.1 mol) Bernsteinsäureanhydrid in 70 ml Methanol wurde für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer

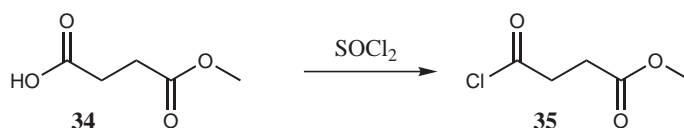
abdestilliert. Es wurden 13.2 g (100% d. Th.) des Monomethylesters als farbloser Feststoff erhalten.



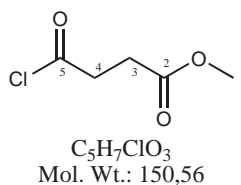
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ [ppm] = 2.39-2.52 (m, 4H, H-3 und H-4), 3.56 (s, 3H, H-1).

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe [67]

Synthese von 3-Chlorocarbonyl-propionsäureethylester (35)



Eine Suspension aus 5.0 g (37.8 mmol) Bernsteinsäuremonomethylester (34) und 5.4 g (45.4 mmol, 1.2 eq) Thionylchlorid in 30 ml abs. Dichlormethan und einen Tropfen DMF wurde für 18 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand mit Hilfe einer Kugelrohrdestillation gereinigt. Es wurden 4.27 g (28.4 mmol, 75% d. Th.) des Säurechlorids als farbloses Öl erhalten.

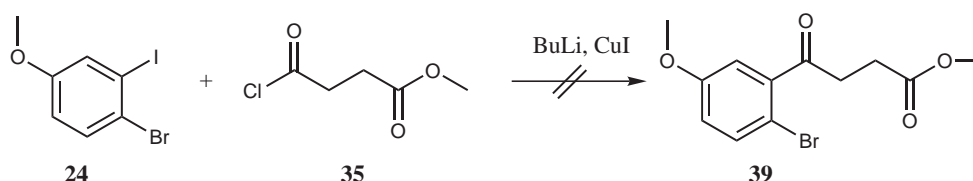


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 2.65 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.6 Hz, H-3), 3.19 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.6 Hz, H-4), 3.68 (s, 3H, H-1).

Sdp. = 80°C (10 Torr).

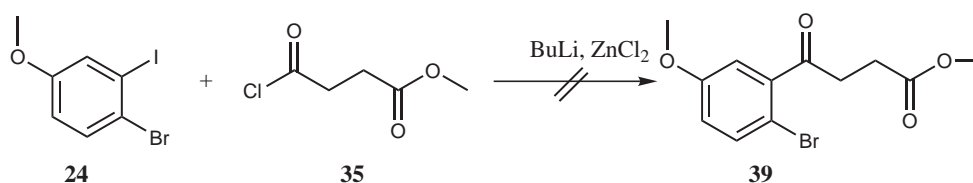
Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe [67]

Umsetzung von 3-Iod-4-bromanisol (24) mit 3-Chlorocarbonyl-propionsäureethylester (35) und CuI



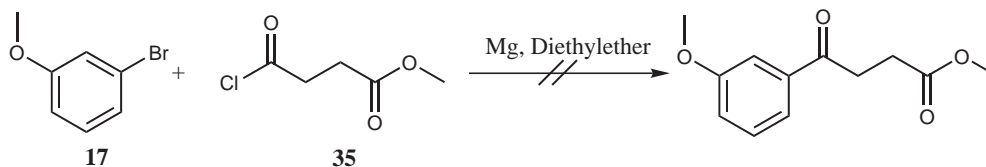
Zu einer Lösung aus 500 mg (1.56 mmol) 3-Iod-4-Bromanisol (24) in 15 ml abs. THF wurde bei -78°C 1 ml (1.6 mmol) BuLi (1.6 M in Hexan) zugetropft. Nach 20 min wurden 304 mg (1.6 mmol) CuI zur Lösung gegeben. Die Mischung wurde eine weitere Stunde bei -78°C gerührt. Anschließend wurden 0.24 g (1.6 mmol) 3-Chlorocarbonyl-propionsäureethylester zugegeben. Nach 4 h bei -78°C wurde die Reaktion mit 1 ml H_2O gequencht. Zur Aufarbeitung wurden je 30 ml Diethylether und H_2O zu der Lösung gegeben. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit 10 ml Diethylether gewaschen. Die vereinten Etherphasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnten keine Produktsignale detektiert werden.

Umsetzung von 3-Iod-4-bromanisol (24) mit 3-Chlorocarbonyl-propionsäureethylester (35) und ZnCl_2



Die Reaktion wurde identisch zu der obigen durchgeführt. Statt CuI wurde 1 eq ZnCl_2 zugesetzt. Nach der Aufarbeitung wurde ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum angefertigt. Auch hier konnten keine Produktsignale detektiert werden.

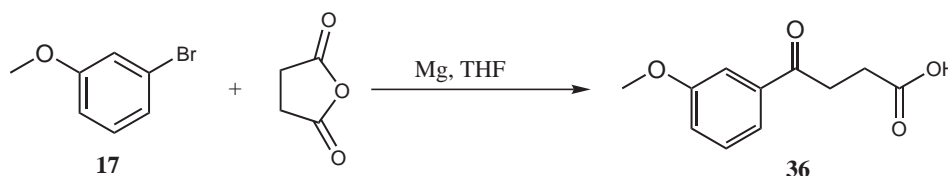
4.2.7.6 Grignard-Reaktion: Umsetzung von 3-Bromanisol (17) mit 3-Chlorocarbonylpropionsäureethylester



In einen Dreihalskolben, ausgestattet mit einem Tropftrichter und einem Rückflusskühler wurden 0.5 g (19.8 mmol, 1.05 eq) Magnesium-Späne gegeben und mit 10 ml Diethylether überschichtet. 2.5 ml (19.76 mmol) 3-Bromanisol (17) wurden in 25 ml Diethylether gelöst und in den Tropftrichter überführt. Von der Lösung wurden 5 ml zu den Magnesium-Spänen getropft, ohne diese zu rühren. Falls die Reaktion nicht sofort startete, wurde eine Spatelspitze Iod zum Anätzen des Magnesiums zugegeben. Das Anspringen der Reaktion erkennt man daran, dass sich die Lösung trübt und eine Wärmeentwicklung auftritt. Nach Anspringen der Reaktion wurde die Mischung mit einem Magnetrührkern gerührt und das übrige 3-Bromanisol innerhalb einer halben Stunde zu der Lösung getropft. Nach vollendeter Zugabe wurde noch 45 min bei Raumtemperatur gerührt. In einem weiteren ausgeheizten Schlenkkolben wurden 3.57 g (23.7 mmol, 1.2 eq) **35** in 20 ml THF (abs.) gemischt und die Lösung auf 0°C gekühlt. Das Grignard-Reagenz wurde zum Säurechlorid **35** kanüliert und die Reaktionsmischung anschließend langsam auf RT erwärmt. Nach 1 h und einem Tag wurde jeweils ein DC (PE/EE 1:1) angefertigt. Es konnte nur ein sehr schwaches Produktsignal detektiert werden. Nach einem Tag fiel ein gelb-brauner Feststoff aus. Auf die Analytik wurde verzichtet und die Reaktionsmischung wurde verworfen.

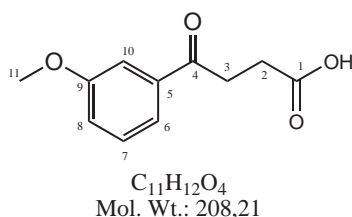
4.2.8 Synthese der Carbonsäure 39

4.2.8.1 Synthese von 4-(3-Methoxyphenyl)-4-oxobuttersäure (36)



In einen Dreihalskolben, ausgestattet mit einem Tropftrichter und einem Rückflusskühler wurden 1.0 g (0.041 mol, 1.05 eq) Magnesium-Späne gegeben und mit 15 ml THF überschichtet. 5 ml (39.5 mmol) 3-Bromanisol wurden in 50 ml THF gelöst und in den Tropftrichter überführt. Von der Lösung wurden 10 ml zu den Magnesium-Spänen getropft, ohne diese zu rühren. Falls die Reaktion nicht sofort startete, wurde eine Spatelspitze Iod zum Anätzen des Magnesiums zugegeben. Das Anspringen der Reaktion erkennt man daran, dass sich die Lösung trübt und am Auftreten einer Wärmeentwicklung. Nach Anspringen der Reaktion wurde die Mischung mit einem Magnetrührkern gerührt und das übrige 3-Bromanisol innerhalb einer halben Stunde zu der Lösung getropft. Nach vollendeter Zugabe wurde noch 45 min bei Raumtemperatur gerührt. In einem weiteren ausgeheizten Schlenk Kolben wurden 12.0 g (0.120 mol, 3 eq) Bernsteinsäureanhydrid mit 150 ml THF gegeben. Das Bernsteinsäureanhydrid hat sich dabei nur teilweise gelöst. Die Mischung wurde mit einem Aceton /Trockeneis-Kältebad auf -50°C gekühlt. Das Grignard-Reagenz wurde daraufhin zum Anhydrid kanüliert. Das Kältebad wurde nach 30 min entfernt und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung vorsichtig mit 50 ml H_2O versetzt und das THF am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde in 100 ml Diethylether aufgenommen. Die Etherphase wurde im Scheidetrichter abgetrennt und viermal mit ges. K_2CO_3 -Lösung extrahiert. Die vereinten wässrigen Phasen wurden mit 20% iger HCl angesäuert und anschließend viermal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 6.2 g (0.030 mol, 75% d. Th.) eines schwach beigen Feststoffs erhalten. Dieser wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 2.82 (t, 2H, $^3J_{HH} = 6.5$ Hz, H-2), 3.31 (t, 2H, $^3J_{HH} = 6.5$ Hz, H-3), 3.86 (s, 3H, H-11), 7.13 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, $^4J_{HH} = 2.5$ Hz, H-8), 7.39 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, H-7), 7.51 (m, 1H, H-10), 7.57 (d, 1H, $^3J_{HH} = 7.7$ Hz, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 28.0 (C-2), 33.3 (C-3), 55.4 (C-11), 112.2 (C-10), 119.9 (C-8), 120.7 (C-6), 129.6 (C-7), 137.7 (C-5), 159.8 (C-9), 178.8 (C-1), 197.7 (C-4).

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

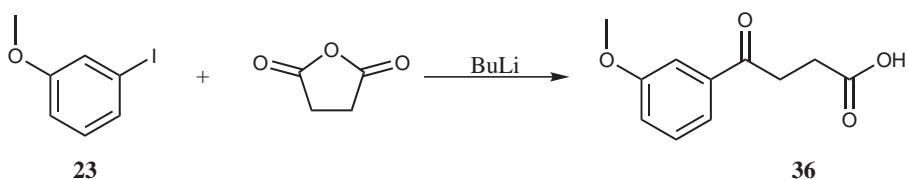
3031 (w, br), 1683 (s), 1596 (m), 1432 (m), 1250 (s), 1163 (m), 1039 (m), 887 (m), 837 (m), 796 (s), 781 (s), 683 (m).

MS [FD, 5kV/10mA/min]:

m/z (%): 208 (100)[M^+].

Alternative Möglichkeiten zur Synthese von 4-(3-Methoxyphenyl)-4-oxobuttersäure (36)

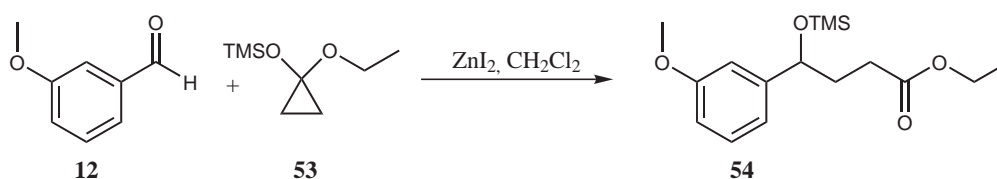
Umsetzung von 3-Iodanisol mit Bernsteinsäureanhydrid



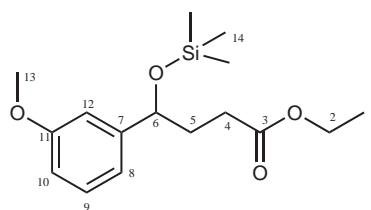
Zu einer Lösung aus 520 mg (2.22 mmol) 3-Iodanisol in 10 ml abs. THF wurde bei -78°C 1.39 ml (2.22 mmol) BuLi (1.6 M in Hexan) zugetropft. Die Lösung wurde innerhalb 1.5 h auf -50°C erwärmt. Das Li-Organyl wurde anschließend zu einer -20°C kalten Lösung aus 445 mg (4.44 mmol, 2 eq) Bernsteinsäureanhydrid in 10 ml THF kanüliert. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden der Lösung 15 ml Diethylether zugesetzt. Die Lösung wurde dreimal mit je 15 ml ges Na_2CO_3 -Lösung extrahiert. Die vereinten basisch-wässrigen-Phasen wurden mit 20%iger HCl angesäuert

(pH 3-4) und anschließend dreimal mit jeweils 15 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten Diethylether-Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel destillativ entfernt. Es wurden 0.29 g (1.56 mmol, 70% d. Th.) als leicht beiger Feststoff erhalten.

Synthese von 4-(3-Methoxyphenyl)-4-(trimethylsilyloxy)-buttersäureethylester (54)[40]



3g m-Anisaldehyd (22 mmol) sowie 4.6 g (26.4 mmol, 1.2 eq) 1-Ethoxy-1-(trimethylsilyloxy)-cyclopropan (53) wurden in 100 ml abs. Dichlormethan gelöst und unter Wasserbadkühlung in einen ausgeheizten Schlenkkolben überführt, welcher 7 mg (0.02 mmol, 1 Mol%) ZnI_2 enthält. Die Lösung wurde bei RT drei Tage lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 6.64 g (21.4 mmol, 97% d. Th.) der Verbindung **54** als farbloses Öl erhalten.



$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$
Mol. Wt.: 310,46

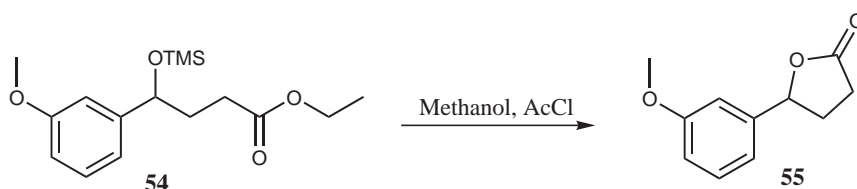
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 0.02 (s, 9H, H-14), 1.23 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H-1), 1.95 (m, 2H, H-5), 2.33 (m, 2H, H-4), 3.78 (s, 3H, H-13), 4.09 (q, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H-2), 4.66 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, H-6), 6.71-6.87 (m, 3H, H-8, H-10 und H-12), 7.20 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 0.1 (C-14), 14.2 (C-1), 30.3 (C-4), 35.3 (C-5), 55.0 (C-13), 60.0 (C-2), 73.4 (C-6), 111.2 (C-10), 112.5 (C-12), 118.0 (C-8), 129.1 (C-9), 146.4

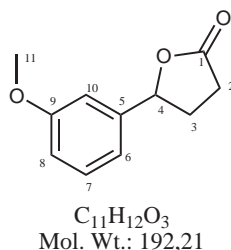
(C-7), 159.5 (C-11), 173.4 (C-3).

Literaturbekannte Substanz; weiter Daten siehe [40]

Synthese von Dihydro-5-(3-methoxyphenyl)furan-2-on (**55**)



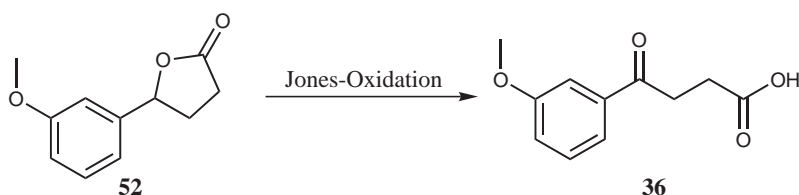
Zu einer Lösung aus 1,3 g (4.19 mmol) des Silyloxyesters **54** in 20 ml MeOH wurde 1 ml AcCl gegeben. Die Lösung wurde bei RT gerührt. Nach einer halben Stunde wurde das Lösemittel abdestilliert. Es wurden 0.77 g (4.00 mmol, 96% d. Th.) des Lactons **55** als gelbes Öl erhalten. Die Rohsubstanz wurde nicht weiter aufgereingt.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 2.00-2.67 (m, 4H, H-2 und H-3), 3.78 (s, 3H, H-11), 5.45 (t, 1H, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, H-4), 6.77-6.89 (m, 3H, H-6, H-8 und H-19), 7.27 (m, 1H, H-7).

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe [68]

Synthese der 4-(3-Methoxyphenyl)-4-oxobuttersäure (**36**)



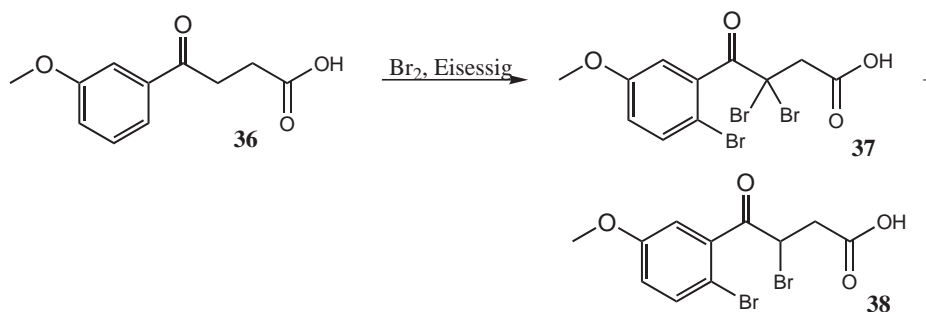
Herstellung des Jones-Reagenzes

Zu einer eisgekühlten Lösung aus 1.89 g (18.8 mmol) CrO_3 in 2.7 ml Wasser wurden 1.65 ml konz. H_2SO_4 und 5.4 ml Wasser gegeben.

Oxidation

0.4 g (2.08 mmol) des Lactons **55** wurden in 15 ml Aceton gelöst. Die Lösung wurde mechanisch mit einem KPG-Rührer gerührt und mit einem Eisbad gekühlt. Das Jones-Reagenz wurde langsam (innerhalb von 15 min) zu der Lösung getropft. Anschließend wurde die Mischung langsam auf RT erwärmt. Nach 2h wurde soviel ges. Bisulfit-Lösung in den Reaktionsansatz gegeben, bis diese sich grün färbte. Anschließend wurde die Lösung dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten Diethylether-Phasen wurden einmal mit 20 ml ges. Bisulfit-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 0.41 g (1.98 mmol, 95% d. Th.) der Verbindung **36** als farbloser Feststoff erhalten.

4.2.8.2 Synthese einer Mischung aus 3,3-Dibrom-4-(2-brom-5-methoxyphenyl)-4-oxobuttersäure (**37**) und 3-Brom-4-(2-brom-5-methoxyphenyl)-4-oxobuttersäure (**38**)

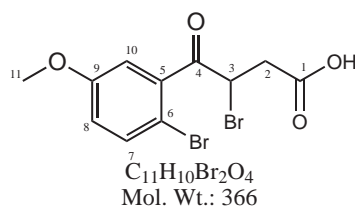


In einem Dreihalskolben, ausgestattet mit einem Tropftrichter, wurden 11.8 g (56.7 mmol, 1 eq) der Verbindung **36** in 150 ml Eisessig gelöst. Eine Mischung aus 27.17 g Brom

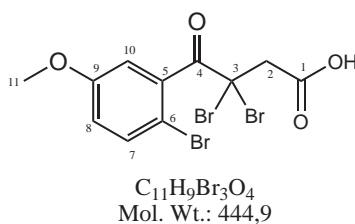
(0.17 mol, 3 eq) und 50 ml Eisessig wurde in den Tropftrichter überführt und innerhalb einer Stunde zu der Lösung getropft. Die Reaktionslösung wurde zwei Tage bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die bromfarbene Mischung mit je 100 ml H₂O und Diethylether versetzt. Die organische Phase wurde in einem Scheidetrichter abgetrennt und dreimal mit je 30 ml ges. Bisulfit-Lösung und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 23.8 g einer Mischung aus **37** und **38** im Verhältnis von ca. 3:4 als bräunliches Öl erhalten, welches nicht weiter aufgereingt wurde.

MS [FD, 5kV/10mA/min]:

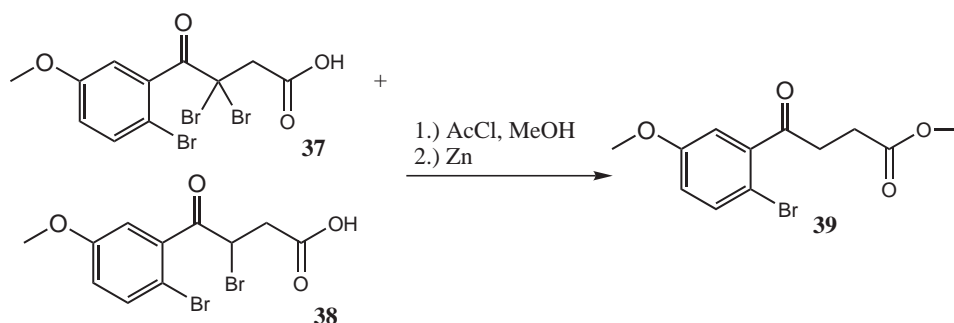
449 (17) [M⁺+H, Verbindung **37**], 366 (100) [M⁺, Verbindung **38**].



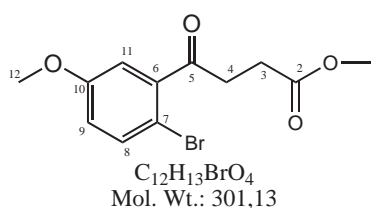
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 3.13 (dd, 1H, ²J_{HH} = 17.6 Hz, ³J_{HH} = 6.6 Hz, H-2), 3.47 (dd, 1H, ²J_{HH} = 17.6 Hz, ³J_{HH} = 7.6 Hz, H-2), 3.80 (s, 3H, H-11), 5.44 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ³J_{HH} = 6.7 Hz, H-3), 6.87 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, H-8), 7.08 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, H-10), 7.49 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H-7), 10.4 (br. s, 1H, COOH).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 3.81 (s, 3H, H-11), 4.00 (s, 2H, H-2), 6.87 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.9 Hz, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, H-8), 7.53 (d, 1H, 1H, ³J_{HH} = 8.9 Hz, H-7), 7.62 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, H-10), 10.4 (br. s, 1H, COOH).

4.2.8.3 Synthese von 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-oxobuttersäuremethylester (**39**)

Zu einer Lösung aus 23.8 g der Mischung aus **37** und **38** (52.9 mmol, 1 eq) in 250 ml Methanol wurden 0.5 ml Acetylchlorid gegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei 55 °C gerührt. Die Reaktion wurde mittels DC kontrolliert. Bei abgeschlossener Veresterung wurden 10.4 g Zink (65.36 mmol, 3 eq) portionsweise zugegeben (Vorsicht: Gasentwicklung) und die Reaktionsmischung wurde weitere 1.5 h bei 55 °C gerührt. Anschließend wurde das übrig gebliebene Zink über einen Faltenfilter abfiltriert und das Methanol am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde in 200 ml Diethylether aufgenommen und dreimal mit 2N HCl-Lösung gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen wurden einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Als Rohsubstanz wurden 11.2 g noch verunreinigtes Produkt erhalten. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch aus PE/EE = 2:1 gereinigt. Es wurden 7.6 g (25.2 mmol, 45% d. Th.) der Verbindung **39** (über 3 Stufen: Bromierung, Veresterung, Reduktion) als gelbes Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 2.74 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, H-3), 3.21 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, H-4), 3.67 (s, 3H, H-1), 3.78 (s, 3H, H-12), 6.82 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, H-9), 6.96 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, H-11), 7.43 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 28.2 (C-3), 37.3 (C-4), 51.9 (C-1), 55.6 (C-12), 108.7 (C-7), 114.0 (C-11), 117.8 (C-9), 134.4 (C-8), 141.9 (C-6), 158.8 (C-10), 173.0 (C-2), 201.9 (C-5).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)):

2952 (w, br), 1735 (s), 1702 (m), 1591 (w), 1568 (w), 1467 (m), 1288 (m), 1277 (m), 1238 (s), 1208 (s), 1164 (s), 1021 (s), 842 (m), 815 (m).

MS [FD, 5kV/10mA/min]:

m/z (%): 302 (100)[M⁺+H], 300 (99) [M⁺-H], 222 (24) [M⁺-Br] .

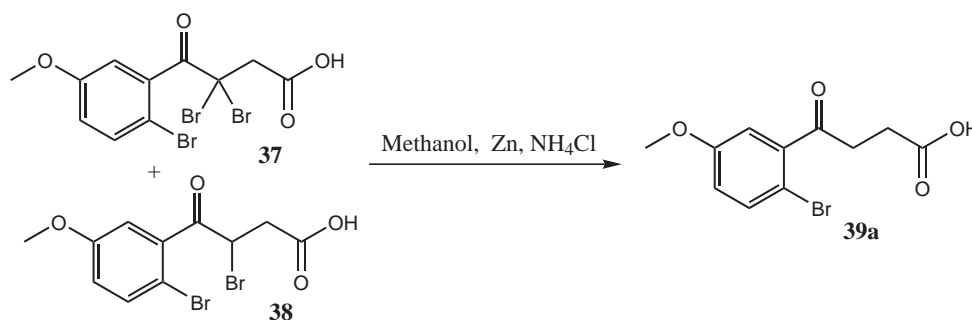
EA

(C₁₂H₁₃BrO₄)

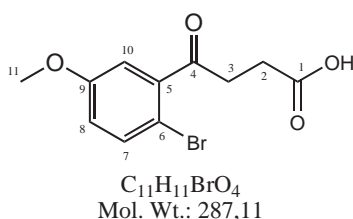
Ber.: C 47.86%, H 4.35%

Gef.: C 47.94%, H 4.39%

4.2.8.4 Synthese von 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-oxobuttersäure (**39a**)



Zu einer Lösung aus 2.5 g einer Mischung aus **37** und **38** in 30 ml Methanol wurde 0.73 g (11.1 mmol) Zink-Staub und eine Spatelspitze Ammoniumchlorid gegeben. Die Lösung wurde für 1 h unter Rückfluß gekocht. Zur Aufarbeitung wurde das Zn der abgekühlten Reaktionslösung abfiltriert und das Methanol am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde in 30 ml Diethylether und 15 ml 2N HCl aufgenommen und die Lösung 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde einmal mit 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden dreimal mit ges. Na₂CO₃-Lösung extrahiert. Die wässrigen Carbonat-Lösung wurde mit 20%iger HCl auf pH 2-3 angesäuert und anschließend dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinten Dichlormethan-Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der gelb-bräunliche Feststoff wurde in Dichlormethan gelöst und langsam in 300 ml PE getropft. Der farblose Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es wurden 930 mg der Carbonsäure (verunreinigt) erhalten. (Eine Ausbeute-Berechnung ist nicht möglich, da das Zink teilweise im Produktöl zurückbleibt und mit der Säure **39a** einen Chelat-Komplex bildet siehe Kap. 2.2.4.2)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 2.80 (t, 2H, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, H-2), 3.22 (t, 2H, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, H-3), 3.79 (s, 3H, H-11), 6.84 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, $^4J_{HH} = 3.1$ Hz, H-8), 6.96 (d, 1H, $^4J_{HH} = 3.1$ Hz, H-10), 7.46 (d, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 28.2 (C-2), 37.0 (C-3), 55.6 (C-11), 108.8 (C-6), 114.0 (C-10), 118.0 (C-8), 134.5 (C-7), 141.7 (C-5), 158.8 (C-9), 178.3 (C-1), 201.7 (C-4).

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

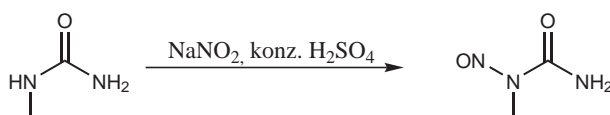
2939 (w), 1701 (s), 1567 (m), 1461 (m), 1433 (m), 1403 (m), 1347 (m), 1255 (s), 1243 (s), 1191 (m), 1168 (m), 1024 (m), 840 (m), 819 (s).

MS [FD, 5kV/10mA/min]:

m/z (%): 288 (92)[$\text{M}^+ + \text{H}$], 287 (10) [M^+], 286 (100) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 208 [$\text{M}^+ - \text{Br}$].

Smp.: 86.5-89°C

4.2.8.5 Synthese von N-Methyl-N-nitroso-harnstoff [6]



Zu einer Mischung aus 30 g Eis und 5 g konz. H_2SO_4 wurde langsam unter Rühren eine - 10°C kalte Lösung aus 16.64 g (0.225 mol, 3.1 eq) N-Methylharnstoff und 5 g (72.5 mmol, 1 eq.) Natriumnitrit in 20 ml Wasser gegeben. Der sich abscheidende farblose Feststoff wurde abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen. Es wurden 6.2 g (60.2 mmol, 83% d.Th.) der Nitrosoverbindung erhalten.

4.2.8.6 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-oxobuttersäuremethylester (**39**)



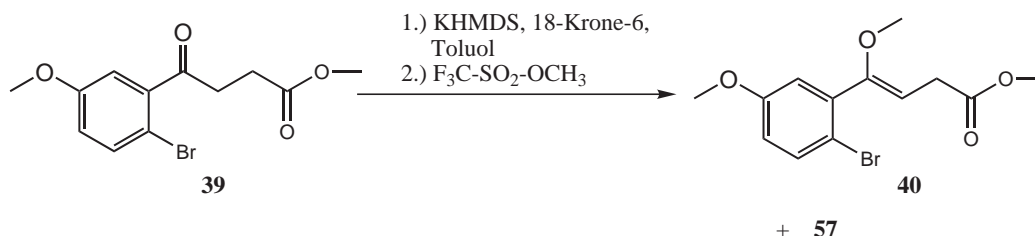
Herstellung des Diazomethans:

Eine Mischung aus 20 ml Diethylether und 7 ml 40%ige KOH wurden im Erlmeyerkolben unter Rühren auf 0°C gekühlt. Zu der eisgekühlten Lösung wurden portionsweise 2.0 g (0.019 mol) N-Methyl-N-nitroso-harnstoff zugegeben. Nach 10 min bei 0°C wurde die leuchtend gelbe Diethyletherphase mit dem Diazomethan abdekantiert.

Diazotierung:

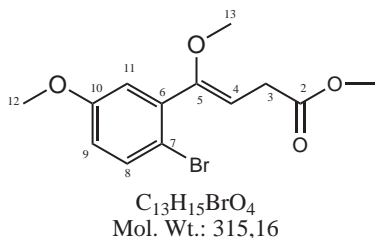
Zu einer Lösung aus 0.9 g (3.14 mmol) der Säure **39a** in 20 ml MeOH und 2 ml Wasser wurde langsam das Diazomethan in Diethylether unter Schwenken zugegeben, bis sich die Lösung gelb verfärbte und keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Das überschüssige Diazomethan wurde mit Eisessig vernichtet. Zur Aufarbeitung wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Da das Rohprodukt noch Säure enthielt wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE 5:1) gereinigt. Es wurden 0.68 g (2.27 mmol, 72% d. Th.) des Esters **39** als farbloses Öl erhalten.

4.2.8.7 Synthese von (Z)-4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-methoxy-but-3-ensäuremethylester (**40**)



Zu einer Lösung aus 1.0 g (3.32 mmol) des Esters **39** in 100 ml abs. Toluol wurden 0.878 g (3.32 mmol) 18-Krone-6 zugesetzt und die Lösung auf -40°C gekühlt. Anschließend wurden 6.64 ml (3.32 mmol) einer 0.5 M KHMDS-Lösung in Toluol zugegeben. Die Reaktionslösung

wurde nun auf -78°C gekühlt. Es wurden 0.39 ml (3.32 mmol, 97% ig) Methyltriflat auf einmal zu der Lösung gegeben. Nach 1.25 h wurde die Reaktion mit 1.1 ml (13.28 mmol) Pyrrolidin gequenchet. Die Mischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden einige ml einer ges. Na_2CO_3 -Lösung zugegeben und die wässrige Phase zweimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel destillativ entfernt. Es wurden 1.43 g als gelbliches Rohöl erhalten. Die Aufreinigung erfolgte durch eine Flashchromatographie an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch von PE/EE 1:10. Es wurden 550 mg (1.75 mmol, 53% d. Th.) des Produktes als farbloses Öl erhalten. 132 mg des Eduktes ($R_f = 0.12$) konnten wieder zurück gewonnen werden. Eine Mischfraktion von 190 mg enthielten neben Produkt **40**, 20% Edukt und ca. 13% **57**.



Verbindung **40** wurde in CD_2Cl_2 vermessen, da das CDCl_3 als Base reagiert und C-3 deprotoniert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ [ppm] = 3.28 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, H-3), 3.35 (s, 3H, H-13), 3.68 (s, 3H, H-1), 3.80 (s, 3H, H-12), 4.93 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, H-4), 6.79 (dd, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H-9), 6.90 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, H-11), 7.47 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) δ [ppm] = 30.5 (C-3), 51.6 (C-1), 55.5 (C-12 oder C-13), 56.4 (C-12 oder C-13), 104.5 (C-4), 113.1 (C-7), 115.9 (C-11), 117.2 (C-9), 133.6 (C-8), 137.1 (C-6), 155.0 (C-5), 158.9 (C-10), 172.2 (C-2).

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

2949 (w), 1736 (s), 1671 (w), 1590 (m), 1568 (m), 1465 (m), 1287 (s), 1166 (s), 1020 (s), 859 (m), 809 (m).

MS (80 eV, EI, 50°C):

315 (2) [M^+], 256 (3) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2^+$], 235 (3) [$\text{M}^+ - \text{Br}^-$], 176 (100) [$\text{M}^+ - \text{Br}^- - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2^+$], 161 (39) [$\text{M}^+ - \text{Br}^- - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2^+ - \text{CH}_3$].

EA

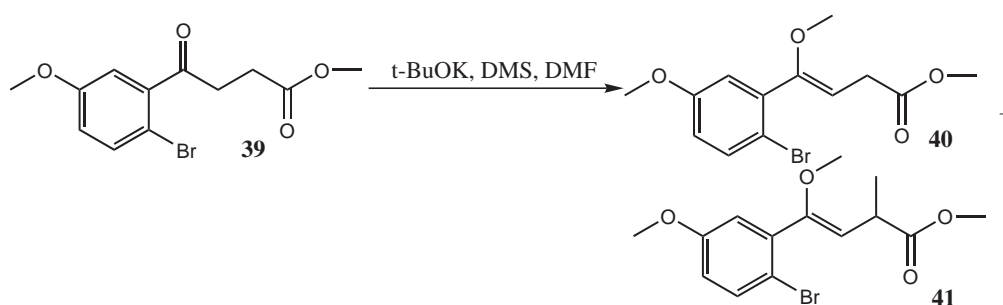
($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$)

Ber.: C 49.54%, H 4.80%

Gef.: C49.48%, H 4.80%

$R_f = 0.21$ (PE/EE : 10/1)

4.2.8.8 Synthese einer Mischung aus (Z)-4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-methoxy-but-3-ensäuremethylester (**40**) und (Z)-4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-methoxy-2-methylbut-3-ensäuremethylester (**41**)



Zu einer Lösung aus 1.0 g **39** (3.32 mmol, 1eq) in 15 ml DMF wurde bei -40°C 0.373 g Kalium-*t*-butanolat (3.32 mmol, 1eq) zugegeben. Die Lösung wurde im Kältebad auf -20°C erwärmt. Anschließend wurde das Kältebad entfernt. Nach 10 min wurde 1.0 ml DMS (10.5 mmol, 3.2 eq) zügig mit einer Spritze zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 45 min bei RT gerührt. Zum Vernichten des überschüssigen DMS wurden 4 ml NH_3 -Lösung (28-30 Gew.%) zugegeben und es wurde weitere 2 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wurden 50 ml Diethylether zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Produkte wurden durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch von PE/EE 20:1 vom Edukt (430 mg, 1.43 mmol) getrennt. Die beiden Produkte wurden mittels HPLC getrennt. Es wurden 0.192 g (0.64 mmol, 19.3% d. Th.) **41** und 0.247 g (0.78 mmol, 23.6% d. Th.) des Produktes **40** als farbloses Öl isoliert.

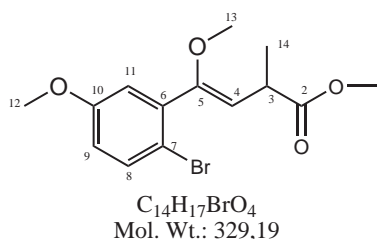
Angaben zur HPLC

Feste Phase: Nucleosil 100-7 μm Diolsäule, 32×250

Mobile Phase: 0.5% *i*-Propanol, 0.5% TEA in Hexan

Flow: 42 ml/min; 43 bar

UV: 254 nm



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ [ppm] = 1.29 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H-14), 3.34 (s, 3H, H-13), 3.67 (s, 3H, H-1), 3.74 (dq, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, H-3), 3.79 (s, 3H, H-12), 4.84 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, H-4), 6.80 (dd, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H-9), 6.90 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, H-11), 7.48 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) δ [ppm] = 19.8 (C-14), 38.0 (C-3), 53.5 (C-1), 57.4 (C-12 oder C-13), 58.3 (C-12 oder C-13), 114.2 (C-4), 115.2 (C-7), 117.7 (C-11), 118.9 (C-9), 135.5 (C-8), 138.9 (C-6), 155.6 (C-5), 160.7 (C-10), 177.2 (C-2).

MS (80 eV, EI, 50°C):

328 (9) [M^+], 271 (33) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2^+$], 175 (100) [$\text{M}^+ - \text{Br}^- - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2^+$], 160 (4), 115 (12).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 2936 (w), 1733 (s), 1668 (w), 1464 (m), 1295 (m), 1212 (s), 1170 (s), 1088 (s), 1049 (m), 1019 (s), 987 (m), 858 (m), 810 (m).

EA

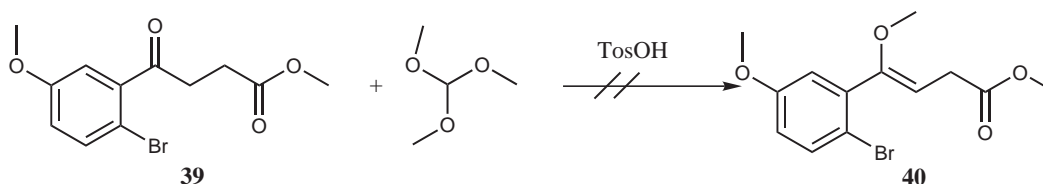
($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrO}_4$)

Ber.: C 51.08%, H 5.21%

Gef.: C 51.07%, H 5.22%

$R_f = 0.22$ (PE/EE : 10/1)

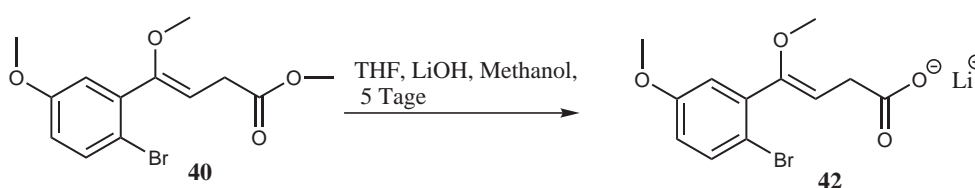
4.2.8.9 Synthesversuch: Umsetzung des Esters **39** mit Trimethylorthoformiat zum Methylenolether **40**



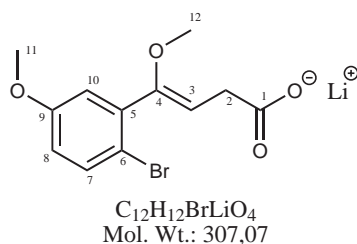
Eine Mischung aus 80 mg (0.266 mmol) des γ -Ketoesters **39**, 1 ml (9.14 mmol, ca. 34 eq) Trimethylorthoformiat und einer katalytischen Menge TosOH wurde bei RT

gerührt. Nach 5 h wurde eine Probe entnommen, das Trimethylorthoformiat abdestilliert und mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Umsatz bestimmt. Es hatte sich noch kein Produkt gebildet. Daraufhin wurde die Mischung auf 70°C erwärmt. Das Trimethylorthoformiat wurde nach 15 h abdestilliert und es wurde erneut ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum angefertigt. Es konnte ausschließlich das Edukt detektiert werden.

4.2.8.10 Synthese von 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-methoxy-lithium-but-3-enoat (**42**)



Zu einer Lösung aus 0.25 g (0.793 mmol) des Enolethers **40** in 3 ml Methanol und 9.5 ml THF wurden 33.9 mg (0.809 mmol) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ zugesetzt. Die gelbe Lösung wurde für 6 Tage bei RT gerührt. Die Vollständigkeit der Reaktion konnte mittels DC kontrolliert werden (PE/EE 10:1). Zur Aufarbeitung wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das in der Mischung enthaltene Wasser wurde mit Toluol azeotrop abdestilliert. Es wurden 240 mg (0.782 mmol, 99% der Theorie) eines gelben Öls erhalten, welches jedoch noch kleine Mengen an Wasser enthalten könnte.



Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erkennt man deutlich zwei Signalsätze. Dabei könnte es sich um Doppelbindungsisomere handeln. Die Lage des intensitätsschwächeren zweiten Signalsatzes ist, falls eindeutig zuzuordnen, in [] angegeben.

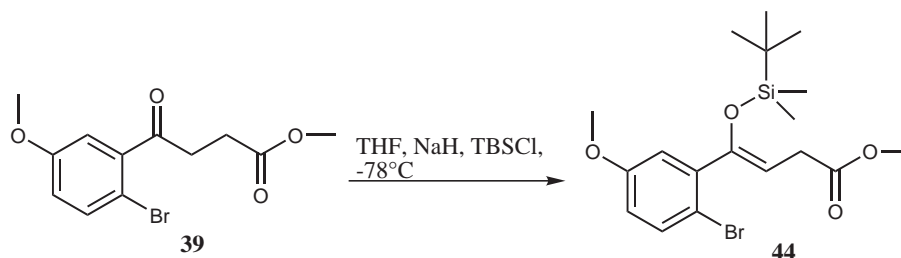
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ [ppm] = 3.37 (s, 3H, H-12), 3.45 [3.48] (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, H-2), 3.80 (s, 3H, H-11), 4.90 [4.83] (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, H-3), 6.81 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, H-8), 6.90 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 3.1$, H-10), 7.47 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz,

H-7).

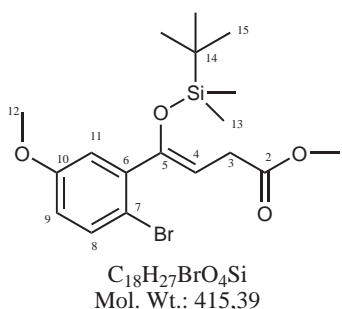
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) δ [ppm] = 33.7 (C-2), 57.5 (C-12), 58.2 (C-11), 104.0 (C-3), 115.0 (C-6), 118.0 (C-10), 119.1 (C-8), 135.5 (C-7), 138.6 (C-5), 158.0 (C-4), 160.8 (C-9) 169.6 (C-1).

4.2.9 Synthese der Säure 45

4.2.9.1 Synthese von 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-*t*-butyldimethylsilyloxy-but-3-ensäuremethylester (**44**)



Zu einer Lösung aus 0.38 g (1.26 mmol) des Esters **39** in 10 ml abs. THF wurde bei -78°C 2.52 ml KHMDS (1.26 mmol, 0.5 M in Toluol) langsam zugetropft. Die Lösung wurde für 45 min bei tiefer Temperatur gerührt. Anschließend wurden 0.455 g (1.52 mmol, 1.2 eq) TBSCl (50% in Toluol) mit einer Einwegspritze zudosiert. Nach 5 Minuten wurde das Kältebad entfernt und die Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion konnte mittels DC kontrolliert werden ($\text{PE/EE} = 4/1$; $R_f = 0.63$), da das Produkt mit KMnO_4 anfärbt. Um das überschüssige TBSCl zu vernichten wurde zu der Reaktionslösung 1 ml Methanol zugegeben (Gasentwicklung). Zur Aufarbeitung wurden zu der Lösung 15 ml Diethylether gegeben und die Mischung zweimal mit je 40 ml ges. Na_2CO_3 -Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden einmal mit 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Das Rohmaterial wurde säulenchromatographisch an Kieselgel PE/EE = 5:1 + 4-5% Triethylamin gereinigt. Es wurden 0.28 g (0.67 mmol, 54% d. Th.) der Verbindung **44** als gelbes Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ [ppm] = -0.10 (s, 6H, H-13), 0.94 (s, 9H, H-15), 3.26 (d, 2H, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, H-3), 3.68 (s, 3H, H-1), 3.78 (s, 3H, H-12), 5.05 (t, 1H, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, H-3), 6.74 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, $^4J_{HH} = 3.1$ Hz, H-9), 6.91 (d, 1H, $^4J_{HH} = 3.1$ Hz, H-11), 7.43 (d, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, H-8).

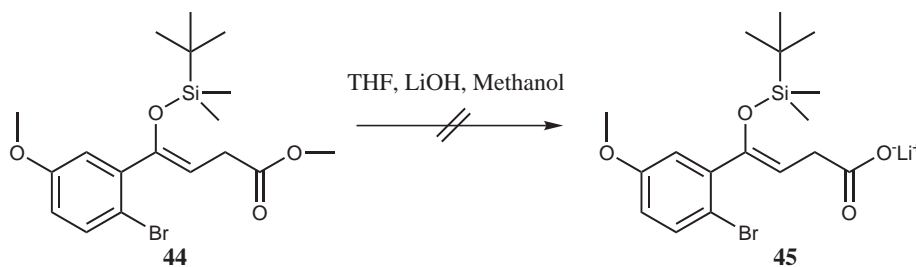
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) δ [ppm] = -2.9 (C-13), 19.9 (C-14), 27.3 (C-15), 32.9 (C-3), 53.4 (C-1), 57.4 (C-12), 107.7 (C-4), 114.5 (C-7), 117.3 (C-11), 118.2 (C-9), 135.6 (C-8), 142.6 (C-6), 152.1 (C-5), 160.6 (C-10), 174.0 (C-2).

Variante

In einem ausgeheizten Schlenk Kolben wurden 0.15 g (0.5 mmol, 12 eq.) der Carbonylverbindung **39** in 6 ml THF vorgelegt und die Mischung auf -78°C mittels eines Trockeneis-Aceton-Kältebades gekühlt. Nach 15 min Rühren wurden 20.0 mg (0.6 mmol, 1.1 eq.) einer 60%igen NaH-Öl Suspension zugegeben, sowie weitere 2 ml THF. Die Reaktionslösung wurde für eine Stunde bei -78°C gerührt. Anschließend wurden 0.17 g (0.6 mmol, 1.1 eq.) einer TBSCl-Lösung (50% in Toluol) zu der Reaktionslösung gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 15 min bei -78°C gerührt, anschließend langsam auf RT erwärmt und 3 Tage bei RT reagieren gelassen.

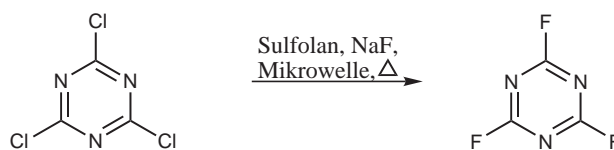
Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit 10 ml Diethylether versetzt. Das überschüssige NaH wurde mit 0.5 ml Methanol vernichtet. Die organische Phase wurde zweimal mit je 25 ml ges. Na_2CO_3 -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde einmal mit 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 0.2 g eines gelben Öls erhalten, welches laut $^1\text{H-NMR}$ zu 70% aus dem Edukt **39** und zu 30% aus dem Silylenolether **44** bestand. Das Rohöl wurde nicht weiter aufgearbeitet.

4.2.9.2 Syntheseversuch von 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-*t*-butyldisilyloxy-lithium-but-3-enoat (**45**)

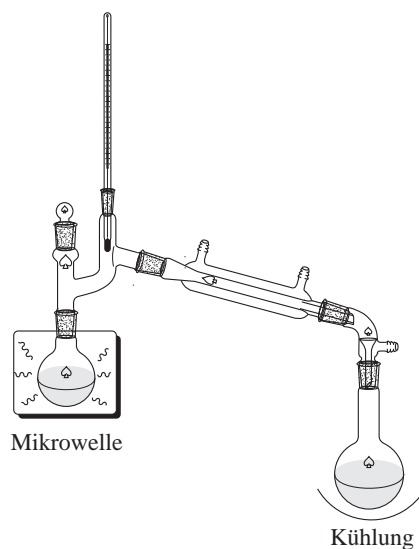


Zu einer Lösung aus 180 mg (0.48 mmol) des TMS-Enolethers **44** in 6 ml THF und 2 ml Methanol wurden 20.2 mg (0.48 mmol) LiOH·H₂O gegeben. Die gelbe Lösung wurde ein Tag bei RT gerührt. Der Umsatz konnte per DC kontrolliert werden. Zur Aufarbeitung wurde das Lösemittel abdestilliert. Das Wasser wurde mit Toluol azeotrop abdestilliert. Als Produkt wurde nicht das Carboxylat des Enolethers **45** erhalten, sondern das des Ketons **39**.

4.2.10 Verbesserte Synthese von Cyanurfluorid



10 g (54.2 mmol) Cyanurchlorid wurden mit 13.66 g (0.325 mol, 6 eq) NaF und 10.3 ml (0.108 mol, 2 eq) Sulfolan in einem 100 ml Rundkolben gemischt. Der Kolben wurde in die Mikrowellenkammer gestellt. Auf den Kolben wurde eine Destillationsapparatur mit Claisen-Aufsatz, Liebig-Kühler, Desillationsvorstoß und Auffangkolben aufgebaut (siehe Skizze). Die Reaktion wurde mit einer Leistung von 130 W begonnen. Der Destillationkolben wurde mit Druckluft gekühlt. Die Destillationstemperatur stieg dabei auf 77°C. Im Anschluß wurde die Leistung nach der Destillationsgeschwindigkeit reguliert. Bei einer Leistung von 170 W und einer Innentemperatur von 140°C wurde kein Cyanurfluorid destilliert. Um das verbliebene Cyanurfluorid zu destillieren wurde die Leistung auf 140 W reduziert und die Druckluftkühlung des Destillationskolben deaktiviert. Zum Schluß wurde die Leistung noch auf 170 W erhöht (genaues Destillationsprotokoll siehe Kap. 2.3.1). Das Produkt wurde nicht weiter aufgereinigt. Es wurden 6.6 g (48.7 mmol, 90% d.Th.) Cyanurfluorid als farblose Flüssigkeit erhalten.



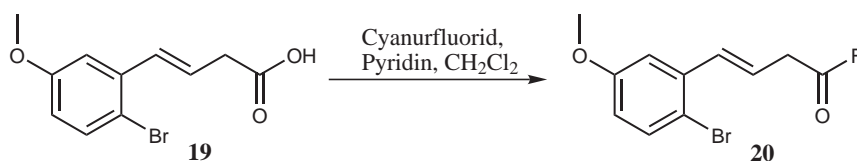
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 173 (dt, $^1J[^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}] = 241$ Hz, $^3J[^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}] = 18.7$ Hz)

Sdp. = 72-73°C.

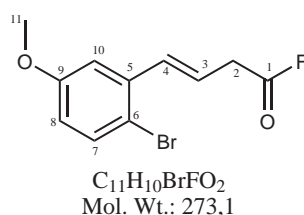
Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe [54]

4.2.11 Synthese der Säurefluoride

4.2.11.1 Synthese von (*E*)-4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-but-3-enoylfluorid (**20**)



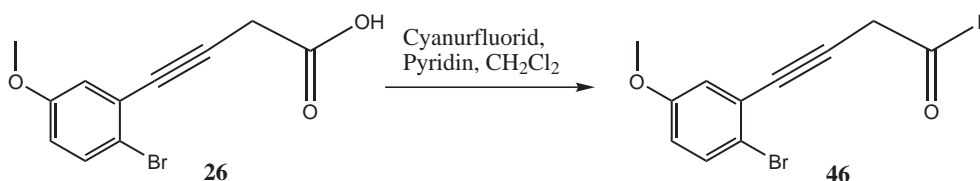
0.62 g (2.29 mmol) der Säure **19** wurden in 15 ml Methylenchlorid gelöst. Nach Zugabe von 0.093 ml (1,14 mmol) Pyridin wurde die Reaktionsmischung mit Hilfe eines Eisbades gekühlt. Anschließend wurden 0.097 ml (1.14 mmol) Cyanurfluorid zugegeben. Es entsteht sofort ein farbloser, flockiger Niederschlag. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktion wurde für weitere 3.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml PE zur Mischung gegeben. Der Feststoff wurde über eine G3-Fritte abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in 20 ml PE aufgenommen. Die Lösung wurde dann für 2 Minuten in ein Ultraschallbad gehängt und für 10 Minuten in einem Tiefkühler bei -20 °C aufbewahrt. Der ausgefallene Niederschlag wurde wieder über eine G3-Fritte abfiltriert und das Lösemittel des Filtrats am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 0.6 g (2.20 mmol) eines bräunlichen Öls erhalten. Dies entspricht einer nahezu quantitativen Ausbeute.



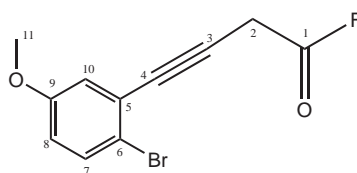
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 3.47 (d, 2H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, H-2), 3.78 (s, 3H, H-11), 6.13 (dt, 1H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ³J_{HH} = 16.0 Hz, H-3), 6.69 (dd, 1H, ³J_{HH} = 9.0 Hz, ⁴J_{HH} = 2.8 Hz, H-8), 6.86 (d, 1H, ³J_{HH} = 16.0 Hz, H-4), 7.01 (d, 1H, ³J_{HH} = 2.8 Hz, H-10), 7.40 (d, 1H, ³J_{HH} = 9.0 Hz, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 35.8 (C-2, $^2J_{CF} = 55$ Hz), 55.5 (C-11), 112.3 (C-8), 114.1 (C-6), 115.6 (C-10), 121.0 (C-7), 133.5 (C-3), 134.3 (C-4), 136.1 (C-5), 159.0 (C-9), 161.2 (C-1, $^1J_{CF} = 360$ Hz).

4.2.11.2 Synthese von 4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)but-3-ensäurefluorid (**46**)



Zu einer eisgekühlten Lösung aus 200 mg (0.743 mmol) der Säure **26** und 0.03 ml (abs.) Pyridin in 10 ml Dichlormethan gibt man 0.031 ml (0.372 mmol) Cyanurfluorid und lässt die Reaktion 3 h im Eisbad reagieren. Zur Aufarbeitung gibt man 10 ml PE zur Reaktionslösung hinzu und filtriert den Feststoff über eine G3-Fritte ab. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird eine Minute ins Ultraschallbad gehalten und für zehn Minuten ins Tiefkühlfach bei -20 °C gestellt. Der erneut ausgefallene Feststoff wird wieder über eine G3-Fritte abfiltriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Es wurden 90 mg (0.33 mmol, 45% d. Th.) des Säurefluorids **46** als ein gelbes Öl erhalten.

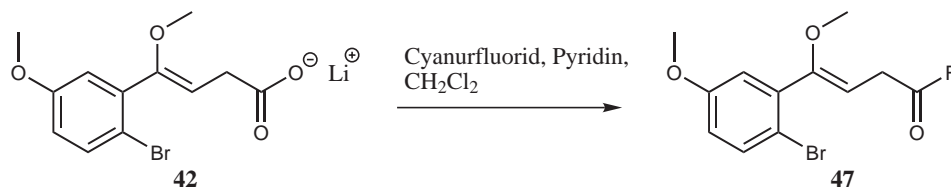


$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrFO}_2$
Mol. Wt.: 271,08

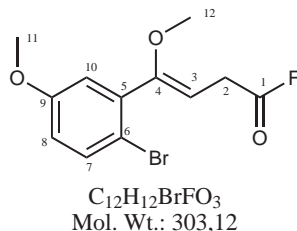
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 3.76 (s, 5H, H-2 und H-11), 6.74 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, $^4J_{HH} = 3.1$ Hz, H-8), 6.98 (d, 1H, $^4J_{HH} = 3.1$ Hz, H-10), 7.41 (d, 1H, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 25.0 ($^2J_{CF} = 67.1$ Hz, C-2), 55.6 (C-11), 81.8 (C-4), 83.3 (C-3), 116.1 (C-6), 117.0 (C-8), 118.3 (C-10), 124.7 (C-5), 133.1 (C-7), 157.9 ($^1J_{CF} = 360.1$ Hz, C-1), 158.4 (C-9).

4.2.11.3 Synthese von (Z)-4-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-4-methoxybut-3-ensäurefluorid (47)



Zu einer eisgekühlten Lösung aus 240 mg (0.782 mmol) des Carbonsäureanions **42** und 0.1 ml Pyridin (abs.) in 10 ml Dichlormethan gibt man 0.1 ml (0.372 mmol) Cyanurfluorid und lässt die Reaktion über Nacht bei RT reagieren. Zur Aufarbeitung gibt man 10 ml Petrolether zur Reaktionslösung hinzu und filtriert den Feststoff über eine G3-Fritte ab. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird zwei Minuten ins Ultraschallbad gehalten und für zehn Minuten ins Tiefkühlfach bei -20 °C gestellt. Der erneut ausgefallene Feststoff wird wieder über eine G3-Fritte abfiltriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeeengt. Es wurden 237 mg eines gelben Öls erhalten, welches jedoch laut ¹H-NMR-Spektrum verunreinigt war.



¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ [ppm] = 3.38 (s, 3H, H-12), 3.48 (d, 2H, ³J_{HH} = 6.9 Hz, H-2), 3.80 (s, 3H, H-11), 4.84 (t, 1H, ³J_{HH} = 6.9 Hz, H-3), 6.82 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 3.1 Hz, H-8), 6.90 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 3.1 Hz, H-10), 7.48 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H-7).

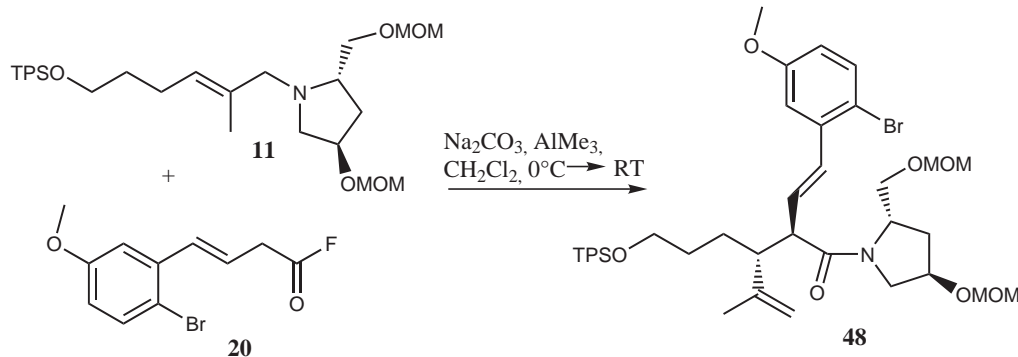
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 30.5 (²J_{CF} = 56.5 Hz, C-2), 57.4 (C-12), 58.2 (C-11), 102.2 (C-3), 115.0 (C-6), 118.1 (C-10), 119.1 (C-8), 135.5 (C-7), 138.3 (C-5), 158.6 (C-4), 160.8 (C-9), 164.0 (¹J_{CF} = 360.3 Hz, C-1).

4.2.12 Aza-Claisen Umlagerungen

4.2.12.1 Allgemeine Synthesevorschrift zur Aza-Claisen-Umlagerung

8 eq Natriumcarbonat werden in der Apparatur vorgelegt, welche dann unter Rühren ausgeheizt und mit Argon belüftet wird. Das Allylamin wird in Dichlormethan (Alox) gelöst und zum Natriumcarbonat gegeben. Diese Lösung wird auf 0°C gekühlt. Das Säurefluorid wird in Methylenechlorid gelöst und zu der vorgekühlten Lösung gegeben. Dann wird die Lösung innerhalb von 5 min portionsweise mit 2 eq. einer 2M Lösung von Trimethylaluminium in Toluol versetzt. Zur Aufarbeitung wird die Suspension mit etwa der gleichen Menge Diethylether versetzt und über eine mit Kieselgel beladene Fritte gegeben. Es wird mit Diethylether eluiert. Der Diethylether des Filtrats wird anschließend am Rotationverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

4.2.12.2 Synthese von 2-[2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-*E*-ethenyl]-3-(3-*t*-butyldiphenylsilyloxypropyl)-4-methyl-4-pentensäure-*N*-(4-methoxymethoxy-2-methoxymethoxymethyl)-pyrrolidinamid (**48**)



Die Reaktion wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 160 mg (0.29 mmol) des Allylamins **11** und 0.5 g (1.8 mmol, 5 eq) des Säurefluorids **20** durchgeführt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Als Rohprodukt wurde ein braunes Öl erhalten. Dieses wurde zuerst säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch von PE/EE 3:1 aufgetrennt. Es wurden vier Fraktionen erhalten, bei denen es sich jeweils um Mischungen handelte. Die vier Fraktionen wurden dann über eine HPLC aufgetrennt. So konnten neben einigen unbekanntem Nebenprodukten zwei Produkte im Verhältnis 3:1 isoliert werden, bei denen es sich um Stereoisomere handelt.

Stereoisomer **48a**: 77.6 mg

Stereoisomer **48b**: 27.3 mg -konnte zur Kristallisation gebracht werden; Kristallstrukturdaten

Kap. 5.1

Angaben zur HPLC

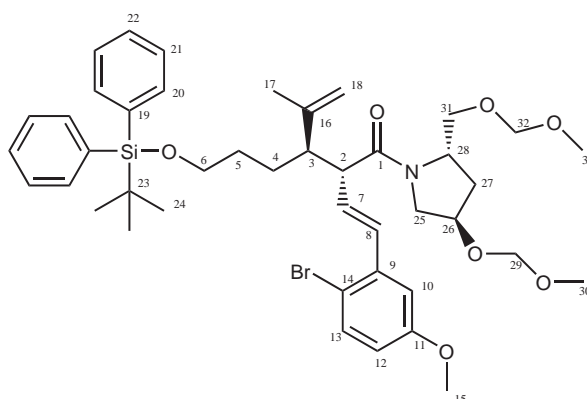
Feste Phase: Nuc. 50-5, 16×250 mm

Mobile Phase: 40% EE in Hexan

Flow: 10 ml/min; 46 bar

UV: 254 nm

Elutionszeit: ca. 0.5 h



C₄₃H₅₈BrNO₇Si
Mol. Wt.: 808,91

Analytik 48a

Durch die Amidmesomerie sind die Signalsätze gedoppelt. Der 2. Signalsatz wurde, falls eindeutig erkennbar, in [] angegeben.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, HH-COSY) δ [ppm] = 0.95 (s, 9H, H-24), 1.22-1.67 (m, 4H, H-4 und H-5), 1.70 (s, 3H, H-17), 2.02 (m, 1H, H-27), 2.22 (m, 1H, H-27), 2.68 (td, 1H, ³J_{HH} = 3.5 Hz, ³J_{HH} = 10.5 Hz, H-3), 3.14 (s, 3H, H-30 oder H-33), 3.29 (m, 1H, H-2), 3.37 (s, 3H, H-30 oder H-33), 3.50 (m, 2H, H-25 und H-31), 3.59 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.0 Hz, H-6), 3.70-3.77 (m, 4H, H-15 und H-25), 3.84 (dd, 1H, ²J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 6.4 Hz, H-31), 4.32 (m, 1H, H-26), 4.42 (m, 1H, H-28), 4.44 (d, 1H, ²J_{HH} = 6.3 Hz, H-29 oder H-32), 4.46 (d, 1H, ²J_{HH} = 6.4 Hz, H-29 oder H-32), 4.64 (s, 2H, H-29 oder H-32), 4.76 (br. s, 1H, H-18), 4.84 (br. s, 1H, H-18), 6.04 [5.98] (dd, 1H, ³J_{HH} = 9.6 Hz, ³J_{HH} = 15.9 Hz, H-7), 6.65 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.9 Hz, H-12), 6.75 [6.79] (d, 1H, ³J_{HH} = 16.0 Hz, H-8), 6.96 (d, 1H, ³J_{HH} = 3.1 Hz, H-10), 7.26-7.40 (m, 7H, H-13, H-21 und H-22), 7.56-7.66 (m, 4H, H-20).

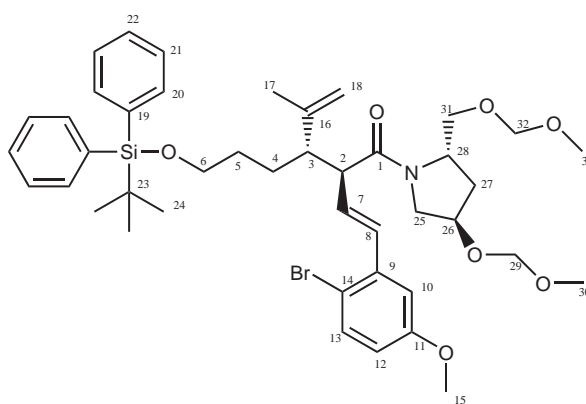
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ [ppm] = 19.1 (C-23), 20.9 (C-17), 26.8 (C-4), 26.9 (C-24), 29.9 (C-5), 34.4 (C-27), 47.2 (C-2 oder C-3), 52.9 (C-25), 53.5 (C-2 oder C-3), 55.0

(C-28), 55.5 (C-15, C-30 oder C-33), 55.6 (C-15, C-30 oder C-33), 55.8 (C-15, C-30 oder C-33), 63.9 (C-6), 67.6 (C-31), 75.3 (C-26), 95.8 (C-29 oder C-32), 96.5 (C-29 oder C-32), 111.7 (C-10), 112.7 (C-18), 114.0 (C-14), 115.5 (C-12), 127.5 (C-21), 129.4 (C-7), 131.3 (C-13 oder C-22), 131.6 (C-13 oder C-22), 133.3 (C-8), 134.0 (C-19), 135.5 (C-20), 137.2 (C-9), 145.8 (C-16), 159.0 (C-11), 171.0 (C-1).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 810 (98) $[M^+ + H]$, 809 (47) $[M^+]$, 808 (100) $[M^+ - H]$.

$[\alpha]_D^{21} = 35.13^\circ$ ($c = 12.5$, CH_2Cl_2)



$C_{43}H_{58}BrNO_7Si$
Mol. Wt.: 808,91

Analytik **48b**

Durch die Amidmesomerie sind die Signalsätze gedoppelt. Der 2. Signalsatz wurde, falls eindeutig erkennbar, in [] angegeben.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, HH-COSY) δ [ppm] = 0.94 (s, 9H, H-24), 1.2-1.7 (m, 4H, H-4 und H-5), 1.65 [1.69] (s, 3H, H-17), 2.05 (m, 1H, H-27), 2.17 (m, 1H, H-27), 2.65 (dt, 1H, $^3J_{HH} = 3.4$ Hz, $^3J_{HH} = 10.5$ Hz, H-3), 3.23 (m, 1H, H-2), 3.30 (s, 3H, H-30 oder H-33), 3.33 (H-30 oder H-33), 3.50-3.71 (m, 6H, H-6, H-25 und H-31), 3.73 (s, 3H, H-15), 4.18-4.42 (m, 2H, H-26 und H-28), 4.48-4.63 (m, 4H, H-29 und H-32), 4.72-4.86 (m, 2H, H-18), 6.09 [6.26] (dd, 1H, $^3J_{HH} = 9.8$ Hz, $^3J_{HH} = 15.8$ Hz, H-7), 6.65 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, $^4J_{HH} = 2.9$ Hz, H-12), 6.76 [6.74] (d, 1H, $^3J_{HH} = 15.8$ Hz, H-8), 7.01 [7.02] (d, 1H, $^4J_{HH} = 3.0$ Hz, H-10), 7.26-7.43 (m, 7H, H-21, H-22 und H-13), 7.56-7.66 (m, 4H, H-22).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, DEPT) δ [ppm] = 19.1 (C-23), 20.2 (C-17), 26.8 (C-24), 26.8 (C-4), 30.0 (C-5), 34.4 (C-27), 48.3 (C-2 oder C-3), 52.9 (C-25), 53.6 (C-2 oder C-3), 55.3 (C-15, C-28, C-30 oder C-33), 55.4 (C-15, C-28, C-30 oder C-33), 55.5 (C-15, C-28, C-30

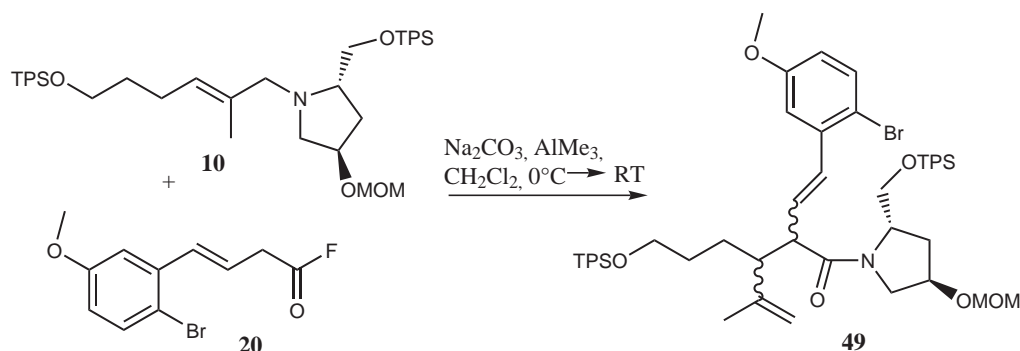
oder C-33), 55.6 (C-15, C-28, C-30 oder C-33), 63.8 (C-6), 68.4 (C-31), 75.4 (C-26), 95.7 (C-32), 96.8 (C-29), 111.5 (C-10), 113.2 (C-18), 114.1 (C-14), 115.7 (C-12), 127.5 (C-21), 129.4 (C-7), 130.9 (C-13 oder C-22), 131.6 (C-13 oder C-22), 133.3 (C-8), 134.0 (C-19), 135.5 (C-20), 137.0 (C-9), 145.1 (C-16), 159.0 (C-11), 170.8 (C-1).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 810 (100) $[M^+ + H]$, 809 (40) $[M^+]$, 808 (90) $[M^+ - H]$, 730 (1) $[M^+ - Br]$.

$[\alpha]_D^{21} = -31.99^\circ$ ($c = 2.3$, CH_2Cl_2)

4.2.12.3 Synthese von 2-[2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-*E*-ethenyl]-3-(3-*t*-butyldiphenylsilyloxypropyl)-4-methyl-4-pentensäure-*N*-(4-methoxymethoxy-2-*t*-butyl-diphenylsilyloxymethyl)-pyrrolidinamid (**49**)



Die Reaktion wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 1.19 g (1.59 mmol) des Allylamins **10** und 0.65 g (2.38 mmol, 1.5 eq) des Säurefluorids **20** durchgeführt. Die Reaktionsmischung wurde 20 h bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung wurden 1.67 g als gelbes Rohöl erhalten. Die Rohsubstanz wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch von PE/EE 5:1 gereinigt. Es wurden 1.50 g (1.51 mmol, 95% d.Th.) eines gelben Öls erhalten. Die Substanz konnte mittels HPLC in zwei Produktfraktionen aufgetrennt werden. Die Diastereomere **49a** und **49b** lagen im Verhältnis 3:2 vor.

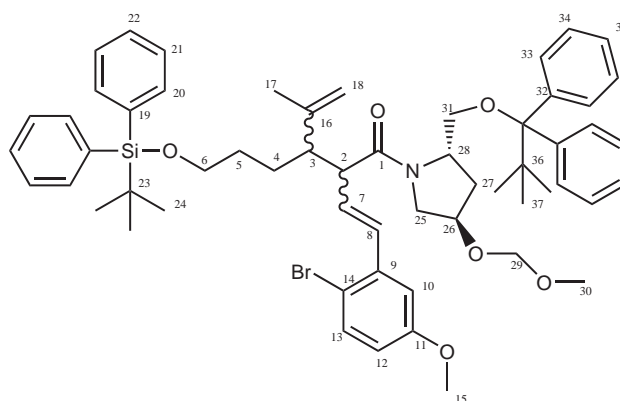
Angaben zur HPLC

Feste Phase: Chirobiotic V, 4×250

Mobile Phase: 1% EtOH/ Hexan

Flow: 1 ml/min

UV: 254 nm



$C_{58}H_{72}BrNO_6Si$
Mol. Wt.: 987,18

Analytik **49a**

Durch die Amidmesomerie sind die Signalsätze gedoppelt. Der 2. Signalsatz wurde, falls eindeutig erkennbar, in [] angegeben.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, HH-COSY) δ [ppm] = 0.89 [1.07](s, 9H, H-24 oder H-37), 0.96 (s, 9H, H-24 oder H-37), 1.20-1.70 (m, 7H, H-4, H-5 und H-17), 1.97 (m, 1H, H-27), 2.24 (m, 1H, H-27), 2.69 [2.64](dt, 1H, $^3J_{HH} = 3.2$, $^3J_{HH} = 10.3$ Hz, H-3), 3.20-3.40 (m, 4H, H-2 und H-30), 3.40- 3.57 (m, 2H, H-25 und H-31), 3.59 (t, 2H, $^3J_{HH} = 6.2$ Hz, H-6), 3.66 (s, 3H, H-15), 3.93 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 6.5$ Hz, $^2J_{HH} = 10.2$ Hz, H-31), 3.95 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 4.0$ Hz, $^2J_{HH} = 10.2$ Hz, H-25), 4.26 (m, 1H, H-26), 4.56 (m, 1H, H-28), 4.62 (s, 2H, H-29), 4.77 (s, 1H, H-18), 4.84 (s, 1H, H-18), 6.12 [5.93] (dd, 1H, $^3J_{HH} = 9.8$ Hz, $^3J_{HH} = 15.9$ Hz, H-7), 6.63 [6.67] (dd, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, $^4J_{HH} = 3$ Hz, H-12), 6.80 [6.76] (d, 1H, $^3J_{HH} = 15.8$ Hz, H-8), 6.97 [6.94] (d, 1H, $^3J_{HH} = 3.0$ Hz, H-10), 7.20-7.70 (m, 21 H, H-13, H-20, H-21, H-22, H-33, H-34 und H-35).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, DEPT) δ [ppm] = 19.2 (C-23 und C-36), 21.0 [21.5] (C-17), 26.7 (C-24 oder C-37), 26.8 (C-24 oder C-37), 27.0 (C4), 30.0 [30.2] (C-5), 34.0 [35.0] (C-27), 47.4 [46.7] (C-2 oder C-3), 52.9 (C-25), 53.7 (C-2 oder C-3), 55.4 (C-15 oder C-30), 55.5 (C-15 oder C-30), 57.4 [57.0] (C-28), 63.8 (C-6 oder C-31), 63.9 (C-6 oder C-31), 75.3 [74.0] (C-26), 95.8 [95.9] (C-29), 111.5 (C-10), 112.7 (C-18), 114.2 [114.1](C-14), 115.7 [115.5](C-12), 127.6 (C-22 oder C-35), 127.6 (C-22 oder C-35), 129.4 (C-7), 129.5 (C-21 oder C-34), 129.6 (C-21 oder C-34), 131.7 (C-13), 133.0 (C-19 oder C-32), 133.3 (C-19 oder C-32), 133.5 (C-8), 134.0 (C-32 und C-19), 135.5 (C-20 und C-33), 137.0 [137.3](C-9), 145.8 [146.2] (C-16), 158.9 [159.0] (C-11), 170.9 [170.6] (C-1).

$[\alpha]_D^{25} = 35.14^\circ$ (c = 10.2, CH_2Cl_2)

Analytik 49b

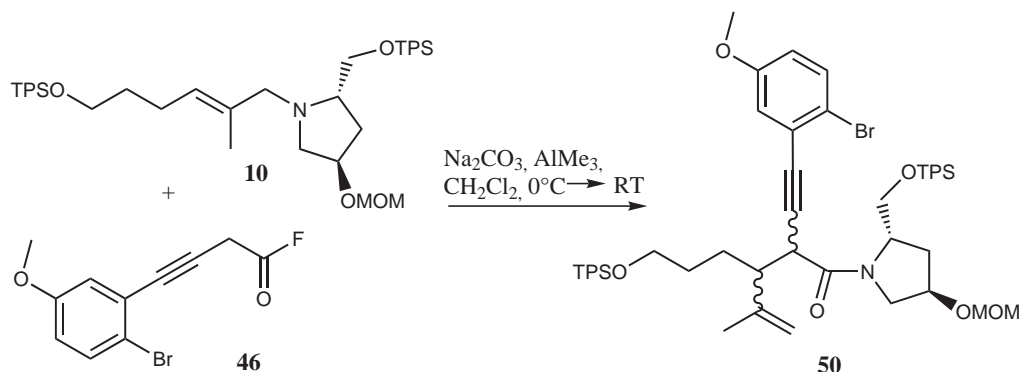
Durch die Amidmesomerie sind die Signalsätze gedoppelt. Der 2. Signalsatz wurde, falls eindeutig erkennbar, in [] angegeben.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, HH-COSY) δ [ppm] = 1.24 (s, 18H, H-24 und H-37), 1.10-1.60 (m, 4H, H-4 und H-5), 1.62 (s, 3H, H-17), 1.90-2.22 (m, 2H, H-27), 2.65 [2.52] (td, 1H, ³J_{HH} = 3.3 Hz, ³J_{HH} = 10.4 Hz, H-3), 3.25-3.37 (m, 3H, H-2 und H-30), 3.58 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.0 Hz, H-6), 3.50-3.70 (m, 3H, H-25 und H-31), 3.73 [3.71](s, 3H, H-15), 3.72-3.80 (m, 1H, H-31), 4.33 (m, 1H, H-26), 4.46 [4.08] (m, 1H, H-28), 4.55 (d, 1H, ²J_{HH} = 6.9 Hz, H-29), 4.58 (d, 1H, ²J_{HH} = 6.9 Hz, H-29), 4.66 [4.73] (br. s, 1H, H-18), 4.70 [4.82](br. s, 1H, H-18), 6.09 (dd, 1H, ³J_{HH} = 9.8 Hz, ³J_{HH} = 15.8 Hz, H-7), 6.64 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, H-12), 6.77 [6.30] (d, 1H, ³J_{HH} = 16.0 Hz, H-8), 7.01 [6.85] (d, 1H, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, H-10), 7.25- 7.43 (m, 13H, H-13, H-21, H-22, H-34, H-35), 7.50-7.68 (m, 8H, H-20 und H-33).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ [ppm] = 19.1 (C-23 oder C-36), 19.3 (C-23 oder C-36), 20.4 (C-17), 26.8 (C-24 oder C-37), 27.0 (C-24 oder C-37), 29.7 (C-4 und C-5), 31.9 [33.9] (C-27) 48.2 (C-2 oder C-3), 52.8 (C-25), 53.7 (C-2 oder C-3), 55.5 (C-15 oder C-30), 55.6 (C-15 oder C-30), 57.2 (C-28), 63.8 (C-6 oder C-31), 64.5 (C-6 oder C-31), 75.3 (C-26), 95.6 (C-29), 110.5 (C-10), 111.4 (C-12), 113.2 (C-18), 114.1 (C-14), 127.5 (C-22 und C-35), 127.7 (C-7), 129.4 (C-21 oder C-34), 129.7 (C-21 oder C-34), 131.5 (C-13), 133.3 (C-8), 133.4 (C-19 oder C-32), 134.0 (C-19 oder C-32), 135.6 (C-20 oder C-33), 135.7 (C-20 oder C-33), 137.0 (C-9), 145.0 (C-16), 159.0 (C-11), 170.8 (C-1).

$[\alpha]_D^{25} = -26.71^\circ$ (c = 16.5, CH₂Cl₂)

4.2.12.4 Synthese von 2-[2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-E-ethinyl]-3-(3-*t*-butyldiphenylsilyloxypropyl)-4-methyl-4-pentensäure-N-(4-methoxymethoxy-2-*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-pyrrolidinamid (**50**)



Die Reaktion wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.21 g (0.277 mmol) des Allylamins **10** und 0.09 g (0.332 mmol, 1.5 eq) des Säurefluorids **46** durchgeführt. Die Reaktionsmischung wurde 2 Tage bei RT gerührt. Die Rohsubstanz wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch von PE/EE 5:1 gereinigt. Es wurden zwei Produktfraktionen isoliert. Die Substanzen unterscheiden sich sowohl im R_f -Wert als auch im $^1\text{H-NMR}$. Über alle Produktfraktionen wurden 165 mg (0.165 mmol, 60% d. Theorie), z.T. noch verunreinigtes Produkt erhalten. Auf eine Aufreinigung und Diastereomerentrennung mittels HPLC wurde verzichtet. Es wurde mit der reinsten Fraktion (98.1 mg) weiter gearbeitet. Die anschließende Analytik bezieht sich nur auf diese Fraktion.

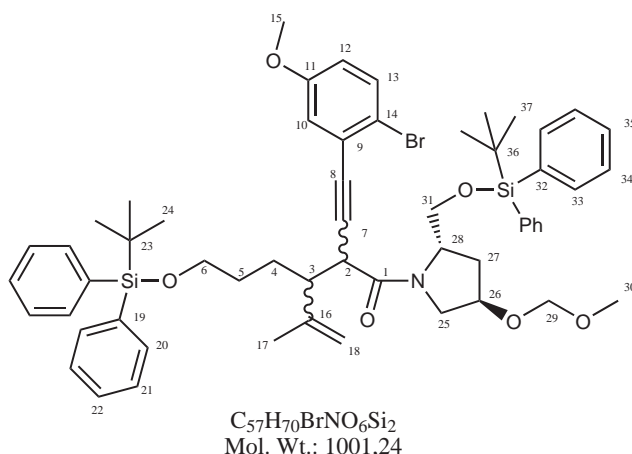
Angaben zur HPLC

Feste Phase: analytische Säule, Nuc. 50-5, 4×250 mm

Mobile Phase: 10% EE in Hexan

Flow: 2 ml/min; 60 bar

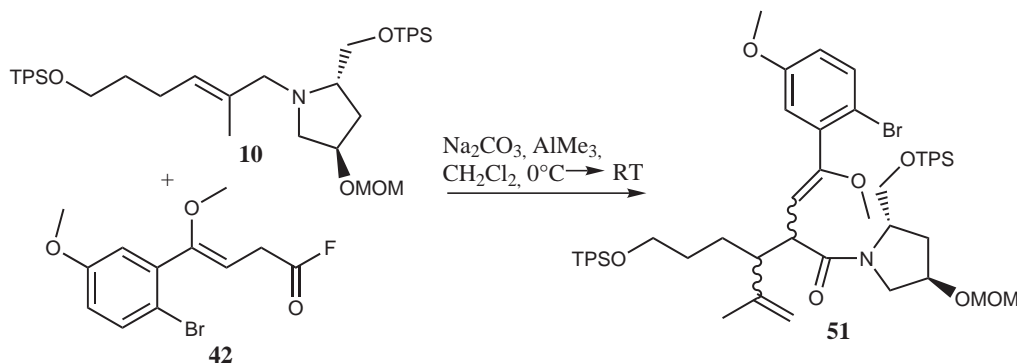
UV: 254 nm



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 0.94-1.04 (mehrere s, 18H, H-24 und H-37), 1.3-1.7 (m, 4H, H-4 und H-5), 1.72 (s, 3H, H-17), 1.9-2.1 (m, 1H, H-27), 2.22-2.31 (m, 1H, H-27), 2.80 (dt, 1H, $^3J_{HH} = 3.1$ Hz, $^3J_{HH} = 10.9$ Hz, H-3), 3.32 (s, 3H, H-30), 3.55 (s, 3H, H-15), 3.47-3.74 (m, 3H, H-2 und H-6), 3.97 (dd, 1H, $^2J_{HH} = 10.3$ Hz, $^3J_{HH} = 4.5$ Hz, H-25), 4.03 (dd, 1H, $^2J_{HH} = 10.7$ Hz, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, H-25), 4.29 (m, 1H, H-26), 4.49 (m, 1H, H-28), 4.60 (br. s, 2H, H-29), 4.76 [4.85] (br. s, 1H, H-18), 4.80 [4.89] (br. s, 1H, H-18), 6.64 [6.70] (dd, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, $^4J_{HH} = 3.0$ Hz, H-12), 6.81 [6.89] (d, 1H, $^4J_{HH} = 3.0$ Hz, H-10), 7.26-7.45 (m, 13H, H-13, H-21, H-22, H-34 und H-35), 7.55-7.65 (m, 8H, H-20 und H-33).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, DEPT) δ [ppm] = 19.2 (C-23 und C-36), 20.6 (C-17), 26.8 (C-37 und C-24), 27.1 (C-4), 30.2 (C-5), 33.6 (C-27), 42.6 (C-2 oder C-3) 46.9 (C-2 oder C-3), 53.3 (C-5), 55.4 (C-15 oder C-30), 55.5 (C-15 oder C-30), 57.8 (C-28), 63.6 (C-6 oder C-31), 64.1 (C-6 oder C-31), 75.4 (C-26), 83.1 (C-8), 90.4 (C-7), 95.6 (C-29), 112.8 (C-18), 116.3 (C-14), 116.5 (C-12), 118.0 (C-10), 127.6 (C-22 oder C-35), 127.7 (C-22 oder C-35), 129.4 (C-21 oder C-34), 129.7 (C-21 oder C-34), 132.8 (C-13), 133.1 (C-9, C-19 oder C-32), 133.4 (C-9, C-19 oder C-32), 134.1 (C-9, C-19 oder C-32), 135.6 (C-20 und C-33), 145.7 (C-16), 158.2 (C-11), 167.2 (C-1).

4.2.12.5 Synthese von 2-[2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-2-methoxy-*E*-ethenyl]-3-(3-*t*-butyldiphenylsilyloxypropyl)-4-methyl-4-pentensäure-*N*-(4-methoxymethoxy-2-*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-pyrrolidinamid (**51**)



Die Reaktion wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.60 g (0.800 mmol, 1.2 eq) des Allylamins **10** und 0.202 g (0.666 mmol, 1 eq) des verunreinigten Säurefluorids **47** durchgeführt. Die Reaktionsmischung wurde 2 Tage bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung wurden 0.51 g als gelbes Rohöl erhalten. Die Rohsubstanz wurde flashchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch von PE/EE 10:1 gereinigt. Es wurde eine Produktfraktion mit 183 mg (0.177 mmol, 73%) erhalten. Außerdem konnten 418.1 mg (0.557 mmol) des Allylamins **10** wieder zurückgewonnen werden. Die Produktfraktion wurde mittels HPLC nochmals aufgereinigt. Es konnten so zwei Diastereomere im Verhältnis 1:1 isoliert werden.

Diastereomer **51a**: 58.6 mg

Diastereomer **51b**: 54.3 mg

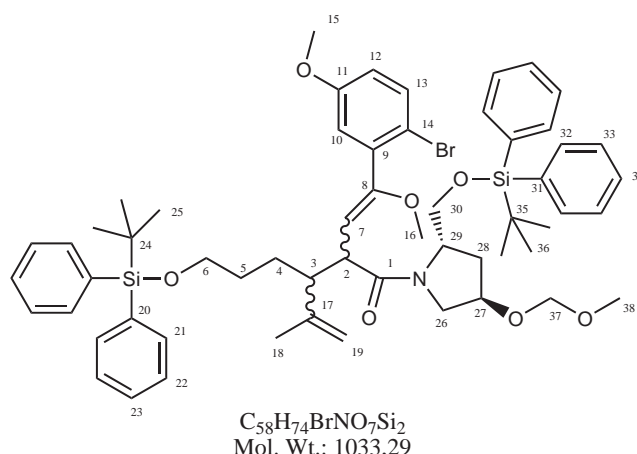
Angaben zur HPLC

Feste Phase: C18 Nuc 100-7 μ , 16 \times 250

Mobile Phase: Acetonitril

Flow: 10ml/min; 26 bar

UV: 254 nm



Analytik zum Diastereomer **51a**

Durch die Amidmesomerie sind die Signalsätze gedoppelt. Der 2. Signalsatz wurde, falls eindeutig erkennbar, in [] angegeben.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, HH-COSY) δ [ppm] = 0.98 [1.01] (s, 9H, H-25 oder H-36), 1.00 [1.06] (s, 9H, H-25 oder H-36), 1.30-1.64 (m, 3H, H-4 und H-5), 1.72 [1.47] (s, 3H, H-18), 1.82 (m, 1H, H-5), 1.95 [2.07] (m, 1H, H-28), 2.25 [2.42] (m, 1H, H-28), 2.57 (td, 1H, $^3J_{HH} = 10.2$ Hz, $^3J_{HH} = 2.9$ Hz, H-3), 3.31 (s, 3H, H-16 oder H-38), 3.37 (s, 3H, H-16 oder H-38), 3.45-3.54 (m, 1H, H-30), 3.56 [3.71] (s, 3H, H-15), 3.58-3.68 (m, 3H, H-6 und H-26), 3.88 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 10.1$ Hz, H-2), 3.86 (m, 1H, H-26), 3.99 (dd, 1H, $^2J_{HH} = 10.7$ Hz, $^3J_{HH} = 6.4$ Hz, H-30), 4.24 (m, 1H, H-27), 4.46 [4.35] (m, 1H, H-29), 4.63 [4.59] (s, 2H, H-37), 4.76 (d, 1H, $^3J_{HH} = 10.2$ Hz, H-7), 4.76 (br.s, 1H, H-19), 4.81 (br. s, 1H, H-19), 6.69 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, $^4J_{HH} = 3.1$ Hz, H-12), 6.72 [6.79] (d, 1H, $^4J_{HH} = 3.0$ Hz, H-10), 7.18-7.69 (m, 21 H, H-13, H-21, H-22, H-23, H-32, H-33 und H-34).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, DEPT) δ [ppm] = 19.2 (C-34 und C-35), 21.1 [21.4] (C-18), 26.7 (C-4), 26.8 (C-25 oder C-36), 26.9 (C-25 oder C-36), 30.2 [30.3] (C-5), 33.8 (C-28), 44.9 (C-2 oder C-3), 47.5 (C-2 oder C-3), 52.7 (C-26), 55.3 (C-15 oder C-38), 55.4 (C-15 oder C-38), 56.4 (C-16 oder C-29), 57.1 (C-16 oder C-29), 63.8 (C-6 oder C-30), 64.3 (C-6 oder C-30), 75.2 (C-27), 95.8 [95.9] (C-37), 111.2 (C-7), 112.1 (C-19), 113.3 (C-14), 115.7 [115.3] (C-10), 117.0 [117.6] (C-12), 127.5/ 127.6 (C-22 und C-33), 129.4/ 129.5/129.6 (C-23 und C-34), 133.7 (C-13), 134.1 (C-20 und C-31), 135.5 (C-21 und C-32), 137.0 (C-9), 146.4 [146.7] (C-17), 154.7 (C-8), 158.7 (C-11), 172.0 (C-1).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 1034 (100) [$M^+ + H$], 1033 (23) [M^+], 1032 (45) [$M^+ - H$].

$[\alpha]_D^{21} = 23.98^\circ$ (c = 10.4, CH_2Cl_2)

Analytik zum Diastereomer 51b

Durch die Amidmesomerie sind die Signalsätze gedoppelt. Der 2. Signalsatz wurde, falls eindeutig erkennbar, in [] angegeben.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, HH-COSY) δ [ppm] = 1.00 (s, 9H, H-25 oder H-36), 1.06 (s, 9H, H-25 oder H-36), 1.39 (m, 2H, H-4 und H-5), 1.56 (m, 1H, H-4), 1.63 (s, 3H, H-18), 1.81 (m, 1H, H-5), 2.00 (m, 1H, H-28), 2.18 (m, 1H, H-28), 2.52 (td, 1H, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 3.3 Hz, H-3), 3.32 (s, 3H, H-16 oder H-38), 3.35 (s, 3H, H-16 oder H-38), 3.51-3.68 (m, 4H, H-6 und H-26), 3.73 (s, 3H, H-15), 3.72-3.83 (m, 3H, H-2 und H-30), 4.30 (m, 1H, H-27), 4.47 (m, 1H, H-29), 4.55-4.81 (m, 5H, H-7, H-19 und H-37), 6.72 [6.67] (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 3.1 Hz, H-12), 6.81 [6.53] (d, 1H, ⁴J_{HH} = 3.1 Hz, H-10), 7.29-7.45 (m, 13H, H-13, H-22, H-23, H-33 und H-34), 7.58-7.68 (m, 8H, H-21 und H-32).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ [ppm] = 19.2 (C-24 oder C-35), 19.3 (C-24 oder C-35), 26.6 (C-4), 26.8 (C-25 oder C-36), 27.0 (C-25 oder C-36), 30.2 (C-5), 33.8 (C-28), 45.1 (C-2 oder C-3), 48.5 (C-2 oder C-3), 52.9 (C-26), 55.5 (C-15 oder C-38), 55.5 (C-15, oder C-38), 56.3 (C-16 oder C-29), 57.0 (C-16 oder C-29), 64.3 (C-6 oder C-30), 64.5 (C-6 oder C-30), 75.2 (C-27), 95.4 (C-37), 110.9 (C-7), 112.8 (C-19), 113.4 (C-14), 115.5 (C-10), 117.3 (C-12), 127.5/127.6 (C-22 und C-33), 129.4/ 129.6 (C-23 und C-34), 133.4 (C-20 oder C-31), 133.5 (C-13), 134.1 (C-20 oder C-31), 135.5/135.6/135.7 (C-21 und C-32), 137.2 (C-9), 145.6 (C-17), 154.5 (C-8), 158.7 (C-11), 171.9 (C-1).

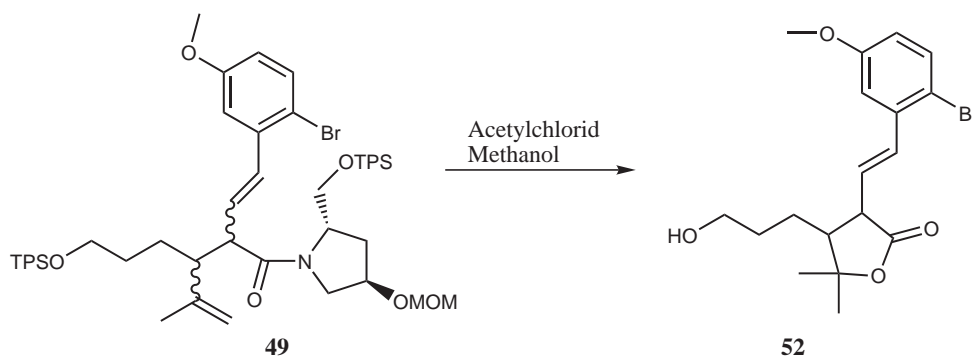
MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 1034 (100) [M⁺+H], 1033 (53) [M⁺], 1032 (66) [M⁺-H].

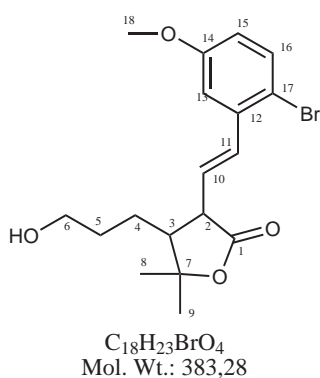
[α]_D²¹ = -26.28° (c = 9.4, CH₂Cl₂)

4.2.13 Strukturaufklärung der Umlagerungsprodukte

4.2.13.1 Synthese von 3-[2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-ethenyl]-4-(3-hydroxypropyl)-5,5-dimethylfuran-2(3H)-on (**52**)



Eine Lösung aus 320 mg (0.322 mmol) des Umlagerungsproduktes **49** (als Diastereomerenmischung) in 10 ml Methanol wurde mit 0.11 ml (1.61 mmol, 5 eq) Acetylchlorid versetzt und für 24 h unter Rückfluß gekocht. Da die Reaktion laut DC noch nicht vollständig war, wurden nochmals 0.1 ml (1.16 mmol) Acetylchlorid zugesetzt und die Lösung für weitere 24 h bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Methanol abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel säulenchromatographisch mit einem Fließmittelgemisch von PE/EE 1:1 aufgereinigt. Es wurden 60 mg (0.157 mmol, 49% d. Th.) des Lactons **52** als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , HH-COSY) δ [ppm] = 1.30 (s, 3H, H-8 oder H-9), 1.48 (s, 3H, H-8 oder H-9), 1.50-1.70 (m, 4H, H-4 und H-5), 1.85 (br. s, 1H, -OH), 2.17 (dt, 1H, $^3J_{HH} = 6.7$ Hz, $^3J_{HH} = 12.0$ Hz, H-3), 3.21 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, $^3J_{HH} = 12.0$ Hz, H-2), 3.60 (m, 2H, H-6), 3.76 (s, 3H, H-18), 5.97 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, $^3J_{HH} = 15.7$ Hz, H-10), 6.67 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, $^4J_{HH} = 3.0$ Hz, H-15), 6.83 (d, 1H, $^3J_{HH} = 15.7$ Hz, H-11), 7.01 (d, 1H,

$^4J_{HH} = 3.0$ Hz, H-13), 7.38 (d, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, H-16).

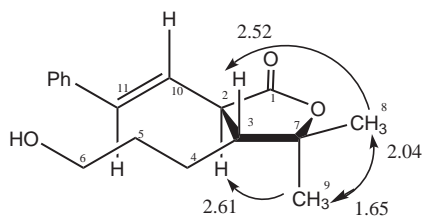
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Hmhc, Hmqc) δ [ppm] = 22.0 (C-8 oder C-9), 25.8 (C-4), 28.2 (C-8 oder C-9), 31.1 (C-5), 50.9 (C-2), 51.6 (C-3), 55.5 (C-18), 62.5 (C-6), 85.5 (C-7), 112.2 (C-13), 114.1 (C-17), 115.5 (C-15), 127.5 (C-10), 133.4 (C-16), 134.1 (C-11), 136.9 (C-12), 159.0 (C-14), 175.4 (C-1).

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

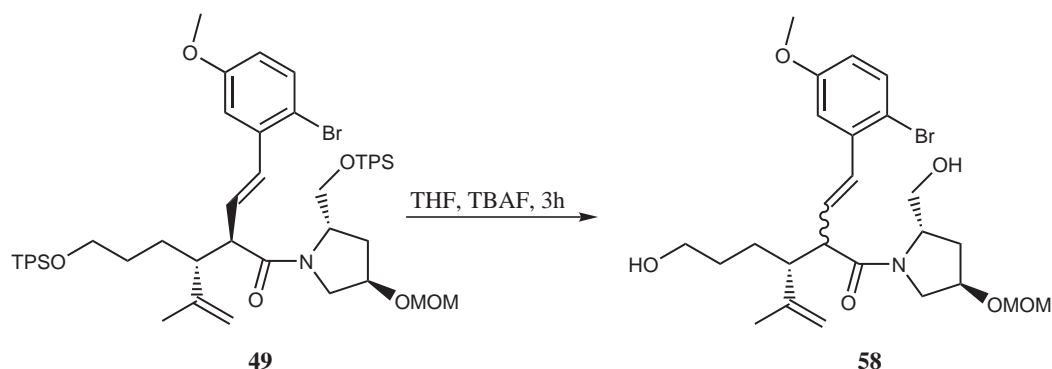
3450 (br), 2937 (m), 1748 (s), 1590 (m), 1567 (m), 1465 (s), 1287 (s), 1265 (s), 1236 (s), 1054 (s), 1014 (s), 963 (s), 807 (m), 647 (m).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

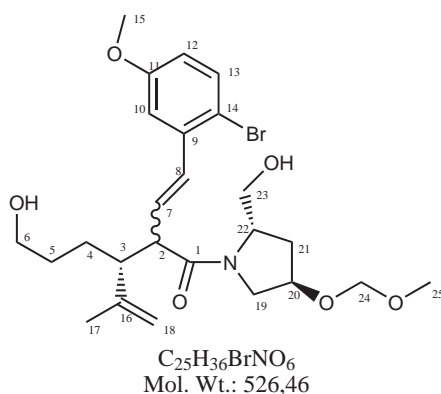
m/z (%): 382 (100) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 384 (85) [$\text{M}^+ + \text{H}$].



4.2.13.2 Synthese von 2-[2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-*E*-ethenyl]-3-(3-hydroxypropyl)4-methyl-pentensäure-N-(4-methoxymethoxy-2-hydroxymethyl)-pyrrolidinamid(58)



Zu einer Lösung aus 50 mg (0.05 mmol) des Umlagerungsproduktes **49a** in 10 ml THF wurden 0.11 ml TBAF (1 M in THF) (0.11 mmol, 2.2 eq) gegeben. Die fluoreszierende gelbe Lösung wurde für 3 h bei RT gerührt. Die Reaktion konnte mittels DC kontrolliert werden. Zur Aufarbeitung wurde ca. 1 ml 2N HCl zugeben bis sich die Lösung nahezu entfärbte. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase einmal mit Diethylether gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohöl wurde säulenchromatographisch an Kieselgel EE/MeOH 20:1 gereinigt. Es wurden zwei Produktfraktionen isoliert, welche sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum unterscheiden. Es handelt sich um Diastereomere (siehe Kap. 2.4.0.2).
 Fraktion 1: 10.4 mg (0.020 mmol, 39%)
 Fraktion 2: 13.8 mg (0.026 mmol, 52%)



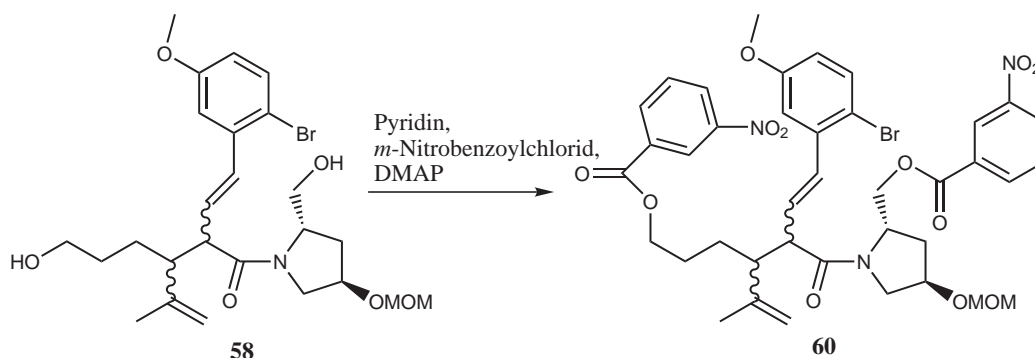
Fraktion 1, (verunreinigt):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.20-1.82 (m, 5H, H-4, H-5 und H-21), 1.72 (s, 3H, H-17), 2.14 (m, 1H, H-21), 2.68 (dt, 1H, ³J_{HH} = 10.4 Hz, ³J_{HH} = 3.3 Hz, H-3), 3.35 (s, 3H, H-25), 3.34 (m, 1H, H-2), 3.47-3.66 (m, 5H, H-19, H-22 und H-23), 3.69 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.2 Hz, H-6), 3.78 (s, 3H, H-15), 4.25 (m, 2H, H-20 und H-22), 4.63 (s, 2H, H-24), 4.78 (br. s, 1H, H-18), 4.86 (br. s, 1H, H-18), 6.06 (dd, 1H, ³J_{HH} = 9.5 Hz, ³J_{HH} = 15.8 Hz, H-7), 6.68 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, H-12), 6.74 (d, 1H, ³J_{HH} = 15.8 Hz, H-8), 6.99 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, H-10), 7.39 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H-13).

Fraktion 2:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.38 (m, 2H, H-4), 1.51 (s, 3H, H-17), 1.49-1.76 (m, 2H, H-5), 1.88 (m, 1H, H-21), 2.13 (m, 1H, H-21), 2.77 (br. t, 1H, ³J_{HH} = 10.2 Hz, H-3), 3.23 (t, 1H, ³J_{HH} = 10.1 Hz, H-2), 3.28 (s, 3H, H-25), 3.53 (dd, 1H, ³J_{HH} = 6.3 Hz, ²J_{HH} = 11.5 Hz, H-23), 3.50-3.70 (m, 2H, H-19), 3.75 (s, 3H, H-15), 3.76-3.84 (m, 2H, H-6), 3.87 (dd, 1H, ³J_{HH} = 2.3 Hz, ²J_{HH} = 11.5 Hz, H-23), 4.30-4.40 (m, 2H, H-22 und H-20), 4.59 (m, 2H, H-24), 4.80 (br. s, 2H, H-18), 5.98 (dd, 1H, ³J_{HH} = 9.5 Hz, ³J_{HH} = 15.8 Hz, H-7), 6.64 (d, 1H, ³J_{HH} = 15.4 Hz, H-8), 6.64 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, H-12), 6.94 (s, 1H, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, H-10), 7.35 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H-13).

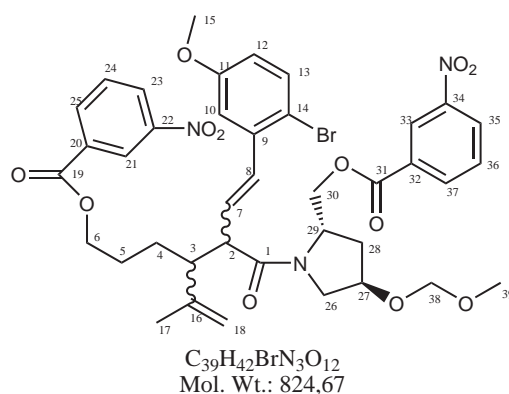
4.2.13.3 Synthese von 2-[2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-E-ethenyl]-3-(3-m-Nitrobenzoyloxy-propyl)-4-methyl-pentensäure-N-(4-methoxymethoxy-2-m-Nitrobenzoyloxy-methyl)-pyrrolidinamid (60)

**Umsetzung von 58/Fraktion 1:**

10.0 mg (0.019 mmol) der Verbindung **58**/Fraktion 1 wurden in 1 ml Pyridin gelöst und mit 3 Tropfen *m*-Nitrobenzoylchlorid versetzt. Nach einem Tag wurden wenige Kristalle DMAP zugesetzt. Nach fünf Tagen wurde Aufgearbeitet.

Dazu wurde das Pyridin abdestilliert. Der Rückstand wurde über eine mit Kieselgel beladene

Fritte gegeben und es wurde mit PE/EE = 2:1 eluiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Da der Rückstand laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum noch Säure/Säurechlorid enthielt sollte das Rohöl säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt werden. Dies ist leider nicht gelungen. Die Verunreinigungen konnten lediglich abgereichert werden. Es wurden 6.6 mg verunreinigtes Material isoliert.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.53-1.81 (m, 4H, H-4 und H-5), 1.76 (s, 3H, H-17), 2.20 (m, 2H, H-28), 2.77 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 2.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, H-3), 3.28-3.39 (m, 1H, H-2), 3.37 (s, 3H, H-39), 3.65 (s, 3H, H-15), 3.69 (m, 1H, H-26), 3.85 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz, H-26), 4.18-4.59 (m, 5H, H-6, H-27, H-29 und H-30), 4.66 (s, 2H, H-38), 4.83 (br. s, 1H, H-18), 4.92 (br. s, 1H, H-18), 4.92 (m, 1H, H-30), 5.93 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 15.8$ Hz, H-7), 6.51 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, H-12), 6.63 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.8$ Hz, H-8), 6.64 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, H-10), 7.17 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H-13), 7.34 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H-36 oder H-24), 7.49 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, H-36 oder H-24), 8.03 (m, 1H, H-23, H-25, H-35 oder H-37), 8.18 (m, 1H, H-23, H-25, H-35 oder H-37), 8.22 (m, 1H, H-23, H-25, H-35 oder H-37), 8.31 (m, 1H, H-23, H-25, H-35 oder H-37), 8.55 (m, 1H, H-21 oder H-33), 8.73 (m, 1H, H-21 oder H-33).

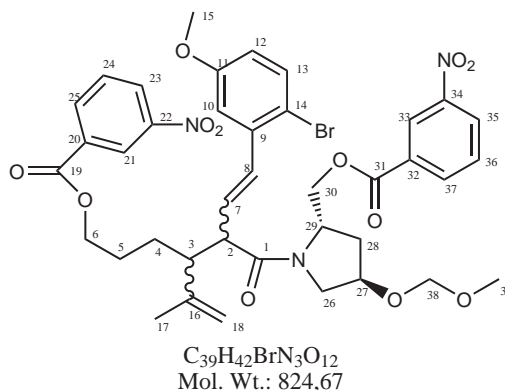
IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})): 2951 (m), 1728 (s), 1636 (s), 1534 (s), 1466 (m), 1419 (m), 1351 (s), 1294 (s), 1263 (s), 1137 (m), 1044 (m), 915 (m), 719 (s).

Umsetzung von 58/Fraktion 2:

13.5 mg (0.026 mmol) der Verbindung **58**/Fraktion 2 wurden in 1ml Pyridin gelöst und mit 3 Tropfen *m*-Nitrobenzoylchlorid versetzt. Nach einem Tag wurden wenige Kristalle DMAP zugesetzt. Nach sieben Tagen wurde aufgearbeitet.

Dazu wurde das Pyridin abdestilliert. Der feste, fast farblose Rückstand wurde in Diethylether gelöst und fünfmal mit ges. Na_2CO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Anschließend wurde das gelbe Öl

säulenchromatographisch an Kieselgel mit PE/EE 1:1 gereinigt. Es wurden 18 mg (0.022 mmol, 86%) eines gelben Öls erhalten.



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, HH-COSY) δ [ppm] = 1.39 (m, 1H, H-4), 1.46-1.74 (m, 6H, H-4, H-5 und H-17), 2.06-2.23 (m, 2H, H-28), 2.86 (td, 1H, $^3J_{HH} = 3.0$ Hz, $^3J_{HH} = 11.0$ Hz, H-3), 3.21-3.30 (m, 1H, H-2), 3.27 (s, 3H, H-39), 3.70-3.82 (m, 5H, H-15 und H-26), 4.06-4.21 (m, 2H, H-6), 4.36-4.51 (m, 2H, H-27 und H-30), 4.56 (d, 1H, $^3J_{HH} = 6.9$ Hz, H-38), 4.59 (d, 1H, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, H-38), 4.55-4.64 (m, 1H, H-29), 4.68 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 5.0$ Hz, $^2J_{HH} = 10.9$ Hz, H-30), 4.85 (s, 2H, H-18), 5.98 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 9.6$ Hz, $^3J_{HH} = 15.8$ Hz, H-7), 6.66 (d, 1H, $^3J_{HH} = 15.8$ Hz, H-8), 6.65 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, $^4J_{HH} = 3.0$ Hz, H-12), 6.94 (d, 1H, $^4J_{HH} = 3.0$ Hz, H-10), 7.36 (d, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, H-13), 7.60 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, $^3J_{HH} = 8.1$ Hz, H-24 oder H-36), 7.64 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, $^3J_{HH} = 8.1$ Hz, H-24 oder H-36), 8.23-8.30 (m, 2H, H-25 und H-37), 8.31-8.40 (m, 2H, H-23 und H-35), 8.73 (br. s, 2H, H-21 und H-33).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, DEPT) δ [ppm] = 18.2 (C-17), 26.5 (C-4 oder C-5), 26.8 (C-4 oder C-5), 34.2 (C-28), 49.8 (C-2 oder C-3), 52.7 (C-2 oder C-3), 52.9 (C-26), 55.0 (C-29), 55.5 (C-15 oder C-39), 55.7 (C-15 oder C-39), 65.3 (C-6 oder C-30), 65.5 (C-6 oder C-30), 74.5 (C-27), 95.6 (C-38), 112.1 (C-10), 114.0 (C-14), 115.3 (C-12), 115.4 (C-18), 124.2 (C-21 oder C-33), 124.4 (C-21 oder C-33), 127.2 (C-7, C-13, C-23, C-24, C-35 oder C-36), 127.6 (C-7, C-13, C-23, C-24, C-35 oder C-36), 129.6 (C-7, C-13, C-23, C-24, C-35 oder C-36), 129.9 (C-7, C-13, C-23, C-24, C-5 oder C-36), 130.2 (C-7, C-13, C-23, C-24, C-35 oder C-36), 130.7 (C-7, C-13, C-23, C-24, C-35 oder C-36), 131.5 (C-20 oder C-32), 132.0 (C-20 oder C-32), 133.2 (C-8), 135.1 (C-25 oder C-37), 135.3 (C-25 oder C-37), 137.3 (C-9), 143.2 (C-16), 148.2 (C-22 und C-34), 159.0 (C-11), 163.9 (C-19 oder C-31), 164.3 (C-19 oder C-31), 171.5 (C-1).

4.2.14 Hydrierungsversuche

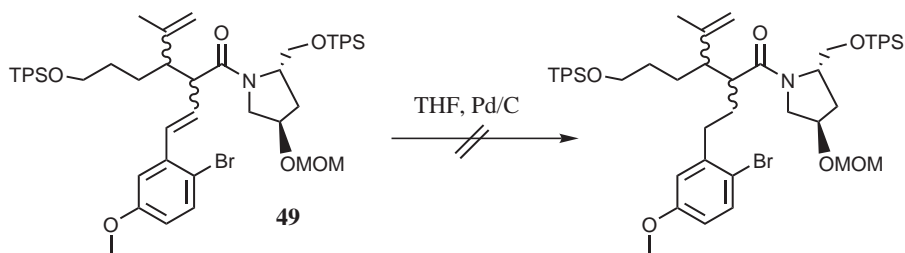
4.2.14.1 Hydrierungsversuche mit H₂-Gas und Katalysator

4.2.14.1.1 Reaktionen unter normal Druck

Allgemeine Synthesevorschrift:

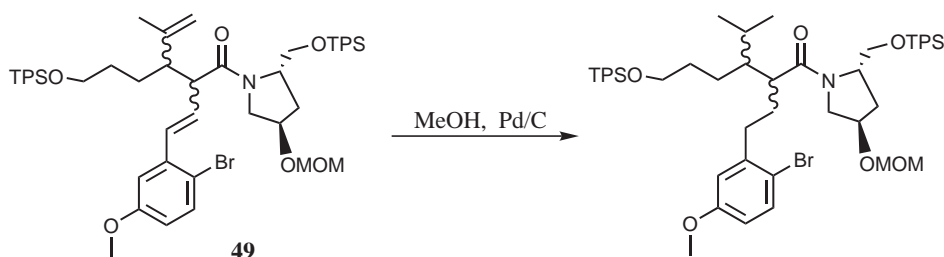
Die zu hydrierende Substanz wurde in einem Lösemittel gelöst (ca. 0.1 mmol in 10-15 ml) und mit einer Spatelspitze des Katalysators (Pd/C 10% oder Raney-Nickel) versetzt. Es wurde für mehrere Minuten H₂-Gas durch die Lösung geleitet und anschließend ein mit H₂-Gas befüllter Ballon auf die Apparatur gesetzt. Zur Aufarbeitung wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reaktion wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie kontrolliert.

Hydrierungsversuch von **49** in THF mit Pd/C



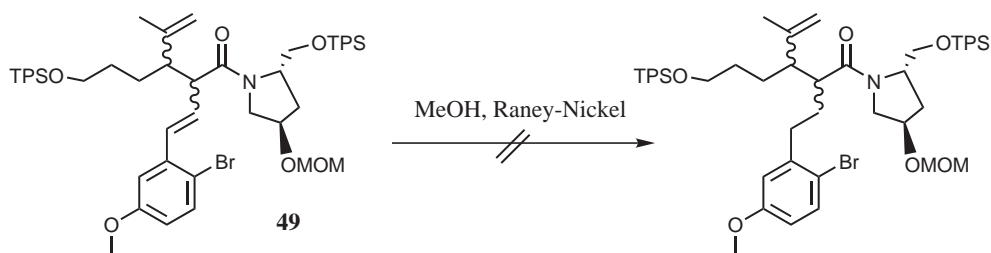
Die Reaktion wurde analog der allgemeinen Synthesevorschrift durchgeführt. Es wurden 85 mg (0.086 mmol) des Diastereomerengemischs **49** in 5 ml THF gelöst und mit 10 mg (0.009 mmol, ca. 0.1 eq) Pd/C 10%ig versetzt. Nach 2 Tagen konnte noch kein Umsatz mittels ¹H-NMR-Spektroskopie festgestellt werden.

Hydrierungsversuch von **49** in Methanol mit Pd/C



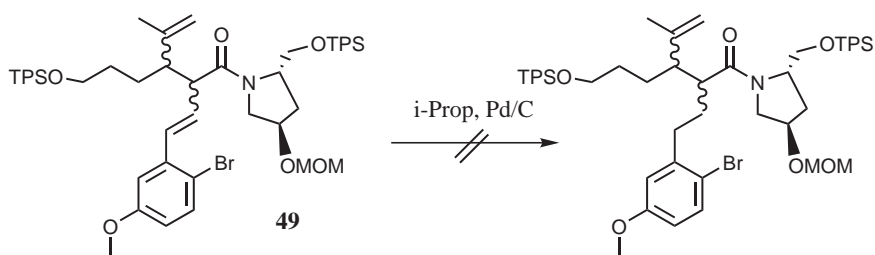
Die Reaktion wurde analog der allgemeinen Synthesvorschrift durchgeführt. Es wurden 100 mg (0.10 mmol) in 10 ml Methanol (p.a.) gelöst und mit einer Spatelspitze Pd/C (10%ig) versetzt. Nach zwei Tagen war sowohl die Styryl-Doppelbindung als auch die terminale hydriert. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind die Signale sehr breit. Die Signale im Olefin-Bereich bei 4.8 ppm und 6-7 ppm sind weitestgehend weg.

Hydrierungsversuch von **49** in Methanol mit Raney-Nickel



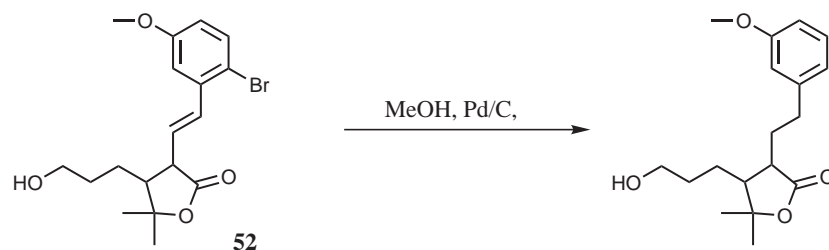
Die Reaktion wurde analog der allgemeinen Synthesvorschrift durchgeführt. Es wurden 100 mg (0.10 mmol) des Diastereomerengemischs **49** in 10 ml Methanol (p.a.) gelöst und mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt. Nach 2 Tagen konnte kein Umsatz mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie festgestellt werden.

Hydrierungsversuch von **49** in *i*-Propanol mit Pd/C

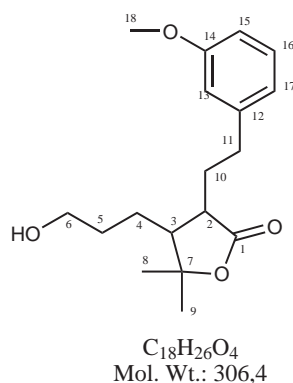


Die Reaktion wurde analog der allgemeinen Synthesvorschrift durchgeführt. Es wurden 66 mg (0.067 mmol) des Diastereomerengemischs **49** in 10 ml *i*-Propanol gelöst und mit einer Spatelspitze Pd/C (10% ig) versetzt. Nach einem Tag konnte kein Umsatz mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie festgestellt werden.

Hydrierungsversuch von **52** in Methanol mit Pd/C

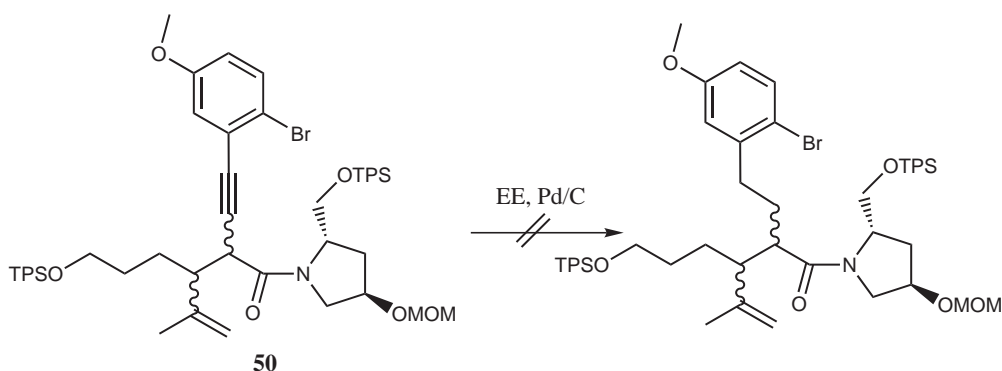


Die Reaktion wurde analog der allgemeinen Synthesevorschrift durchgeführt. Es wurden 60 mg (0.157 mmol) des Lactons **52** in 7 ml Methanol (p.a.) gelöst und mit einer Spatelspitze Pd/C (10% ig) versetzt. Nach einem Tag war sowohl die Styryl-Doppelbindung als auch das Brom am Aromaten hydriert. Zwischenzeitliche Reaktionskontrollen belegen, dass zuerst das Brom substituiert und anschließend die Doppelbindung hydriert wird.

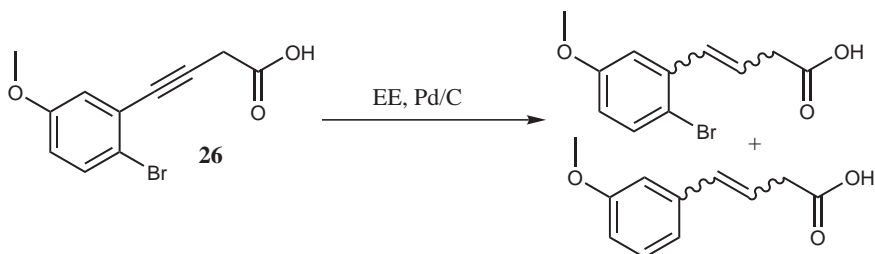


Die Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind verbreitert. Daher sind die Signale schlecht aufgelöst.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.24 (s, 3H, H-8 oder H-9), 1.44 (s, 3H, H-8 oder H-9), 1.40-1.70 (m, 4H, H-4 und H-5), 1.96 (m, 2H, H-10), 2.36 (m, 1H, H-3), 2.69 (m, 1H, H-2), 3.18 (m, 2H, H-11), 3.64 (t, 2H, $^3J_{HH} = 6.1$ Hz, H-6), 3.77 (s, 3H, H-18), 6.7-6.9 (m, 3H, H-13, H-15 und H-17), 7.18 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, H-16).

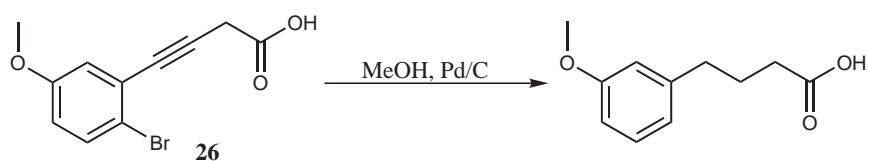
Hydrierungsversuch von 50 in Essigsäureethylester mit Pd/C

Die Reaktion wurde analog der allgemeinen Synthesevorschrift durchgeführt. Es wurden 25 mg (0.025 mmol) des Umlagerungsproduktes **50** als Diastereomerenmischung in 3 ml EE (p.a.) gelöst und mit einer Spatelspitze Pd/C (10% ig) versetzt. Nach einem Tag konnte kein Umsatz festgestellt werden.

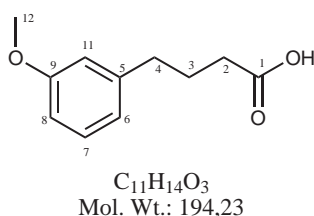
Hydrierungsversuch von 26 in Essigsäureethylester mit Pd/C

Die Reaktion wurde analog der allgemeinen Synthesevorschrift durchgeführt. Es wurden 50 mg (0.186 mmol) der Carbonsäure **26** in 3 ml EE gelöst und mit einer Spatelspitze Pd/C (10% ig) versetzt. Nach zwei Tagen hatten sich aus dem Alkin mehrere Isomere des Olefins gebildet und das Brom am Aromaten war teilweise substituiert.

Hydrierungsversuch von **26** in Methanol mit Pd/C

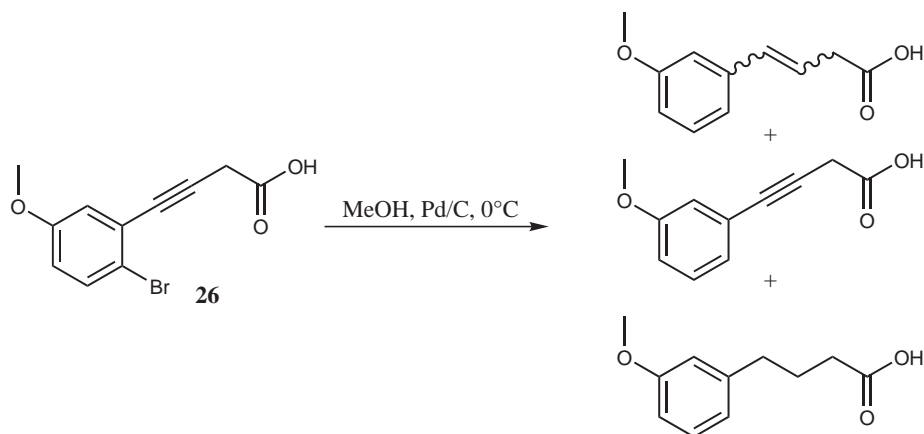


Die Reaktion wurde analog der allgemeinen Synthesevorschrift durchgeführt. Es wurden 50 mg (0.186 mmol) der Carbonsäure **26** in 3 ml Methanol (p.a.) gelöst und mit einer Spatelspitze Pd/C (10% ig) versetzt. Nach 3 h waren das Brom und die Dreifachbindung hydriert. Als Produkt wurde 4-(3-Methoxyphenyl)-buttersäure erhalten.



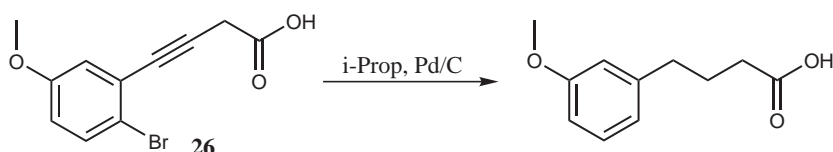
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.93 (tt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, H-3), 2.31 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, H-2), 2.61 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, H-4), 3.78 (s, 3H, H-11), 6.70-6.77 (m, 3H, H-6, H-8 und H-10), 7.18 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, H-7).

Hydrierungsversuch von **26** in Methanol bei 0°C mit Pd/C



Die Reaktion wurde analog der allgemeinen Synthesevorschrift durchgeführt. Es wurden 30 mg (0.112 mmol) der Carbonsäure **26** in 3 ml Methanol (p.a.) gelöst und mit einer Spatelspitze Pd/C (10% ig) versetzt. Nach einer Stunde war die Dreifachbindung erst teilweise hydriert. Das Brom am Aromaten war vollständig substituiert.

Hydrierungsversuch von **26** in *i*-Propanol mit Pd/C



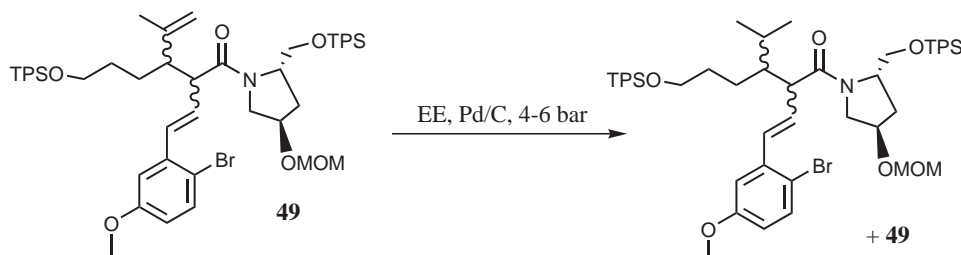
Die Reaktion wurde analog der allgemeinen Synthesevorschrift durchgeführt. Es wurden 50 mg (0.186 mmol) der Carbonsäure **26** in 3 ml *i*-Propanol (p.a.) gelöst und mit einer Spatelspitze Pd/C (10% ig) versetzt. Nach 2.5 h war das Brom und die Dreifachbindung hydriert. Als Produkt wurde 4-(3-Methoxyphenyl)-buttersäure erhalten. ¹H-NMR Daten siehe unter: Hydrierungsversuch von **26** in Methanol mit Pd/C.

4.2.14.1.2 Reaktionen im Autoklaven

Allgemeine Synthesevorschrift:

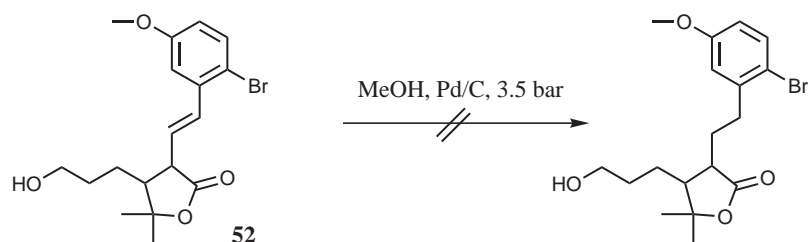
Eine Lösung aus der zu hydrierenden Substanz mit einer Spatelspitze Katalysator wurden in einem Kolben in den Autoklaven gestellt und unter H₂-Druck magnetisch gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reaktion wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie kontrolliert.

Hydrierungsversuch von **49** in EE mit Pd/C unter 4-6 bar



Die Reaktion wurde analog der allgemeinen Synthesevorschrift durchgeführt. Es wurden 114 mg (0.145 mmol) des Diastereomergemischs **49** in 10 ml EE (p.a.) gelöst und mit 33 mg (0.31 mmol, ca. 0.2 eq) Pd/C (10% ig) versetzt. Die Reaktion wurde bei 4-6 bar gerührt. Nach 8 Tagen war die terminale Doppelbindung nahezu vollständig hydriert. Die Styryl Doppelbindung hingegen ist noch im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sichtbar.

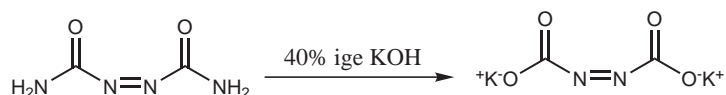
Hydrierungsversuch von **52** in Methanol mit Pd/C



Die Reaktion wurde analog der allgemeinen Synthesevorschrift durchgeführt. Es wurden 60 mg (0.157 mmol) des Lactons **52** in 5 ml EE (p.a.) gelöst und mit einer Spatelspitze Pd/C (10% ig) versetzt. Die Reaktion wurde 1 Tag bei 3.5 bar gerührt. Nach einem Tag konnte keine Reaktion mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie festgestellt werden.

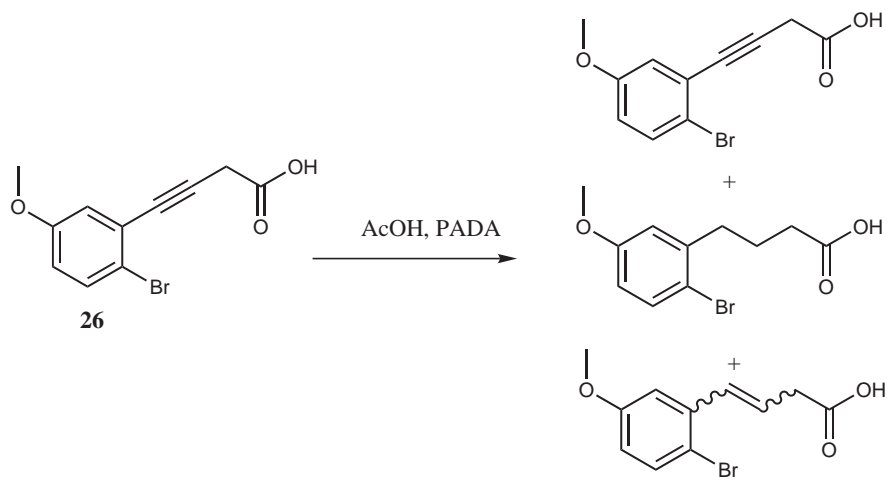
4.2.14.2 Hydrierungsversuche mit Dikalium-azodicarboxylat (PADA)[7]

Synthese von Dikalium-azodicarboxylat (PADA)



11.60 g (0.1 mol) Azodicarbonamid wurde innerhalb von 15 Minuten zu 35 ml eisgekühlter 40% iger KOH-Lösung gegeben. Die Lösung wurde dabei mit einem KPG-Rührer gerührt. Die Temperatur durfte nicht über 10°C steigen. Die Mischung wurde für weitere 1.5 h im Eisbad mechanisch gerührt. Anschließend wurde der gelbe Feststoff abfiltriert und mit 300 ml Methanol gewaschen. Es wurden 17.0 g (0.088 mol, 88% d. Th.) PADA als gelber Feststoff erhalten.

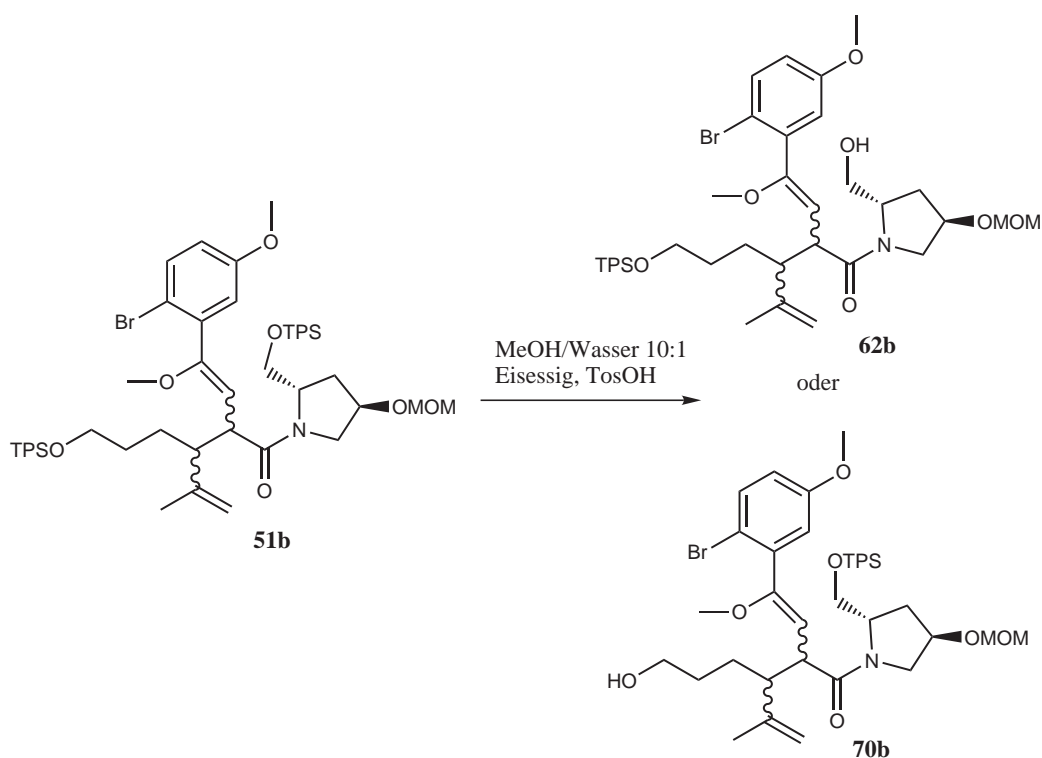
Hydrierungsversuch der Carbonsäure **26** mit Dikalium-azodicarboxylat (PADA)



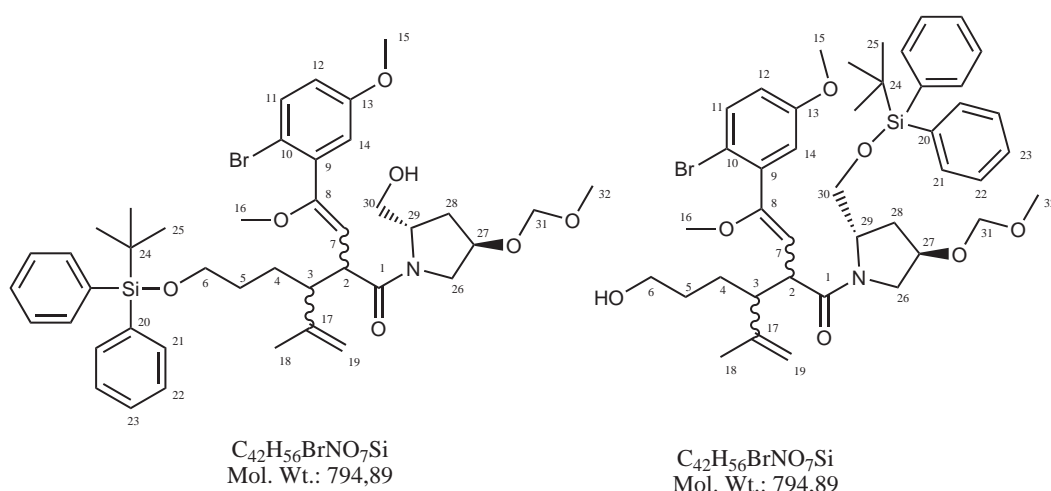
Zu einer Lösung aus 50 mg (0.186 mmol) der Säure **26** in 5 ml Methanol wurden 43.3 mg (0.223 mmol) PADA gegeben. Anschließend wurde die trübe Suspension mit 0.053 ml (0.93 mmol, 5eq) AcOH in 1 ml Methanol versetzt. Es wurde dabei eine Gasentwicklung beobachtet und die Lösung wurde klar.

Die erste Probe wurde nach 4 h entnommen. Diese wurde mit H₂O und Dichlormethan versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Die Reaktion wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie kontrolliert. Es konnte noch keine Umsetzung nachgewiesen werden. Daraufhin wurde soviel PADA zugegeben bis

die Lösung eine leichte Trübung behielt (ca. 0.3 g). Nach einem Tag hatte sich das Alkin zu ca. 33% zum Olefin umgesetzt. Daraufhin wurde nochmal 0.5 g (2.58 mmol) PADA nachdosiert und die Lösung wurde für 2 h auf 55 °C erhitzt. Nach der Aufarbeitung wurde ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen. Es handelte sich um eine Produktmischung aus verschiedenen Olefinen, Edukt und wenigen Prozent Produkt (Verhältnis von Edukt/Olefin/Produkt 1/0.55/0.3). Aufgrund der Tatsache, dass die Reaktion sehr langsam zu sein scheint und ein vielfaches an PADA benötigt wird um eine Umsetzung zu erreichen, wurde auf die Analytik verzichtet und die Reaktion als nicht effektiv eingestuft.

4.2.15 Versuch der Enoletherspaltung am Umlagerungsprodukt **51b**

Zu einer Lösung aus 50 mg (0.0484 mmol) des Umlagerungsproduktes **51b** in 10 ml Methanol/Wasser 10:1 wurden 0.014 ml (0.242 mmol, 5 eq.) Eisessig gegeben. Die Lösung wurde für drei Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurden katalytische Mengen p-Toluolsulfonsäure zugesetzt. Die Mischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 0.067 ml (0.434 mmol, 10 eq.) Triethylamin zugesetzt und der Reaktionsansatz mit Diethylether verdünnt. Die organische Phase wurde einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO₄/K₂CO₃ getrocknet. Nach abdestillieren des Lösemittels wurde das Rohöl flashchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch von EE/PE 1:1 gereinigt. Es wurden 20.6 mg (0.0256 mmol, 53% d. Th.) eines farblosen Öls erhalten.



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 1.00 (s, 9H, H-25), 1.33-1.84 (m, 5H, H-4, H-5 und H-28), 1.71 (s, 3H, H-18), 2.15 (m, 1H, H-28), 2.56 (m, 1H, H-3), 3.34 (s, 6H, H-16 und H-32), 3.73 (s, 3H, H-15), 3.40-3.84 (m, 6H, H-2, H-6, H-26 und H-27), 4.01 (m, 1H, H-29), 4.25 (m, 2H, H-30), 4.61 (d, 1H, $^2J_{HH} = 7.0$ Hz, H-31), 4.66 (d, 1H, $^2J_{HH} = 7.0$ Hz, H-31), 4.73 (d, 1H, $^3J_{HH} = 10.0$ Hz, H-7), 4.80 (br. s, 1H, H-19), 4.85 (br. s, 1H, H-19), 6.73 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, $^4J_{HH} = 3.0$ Hz, H-12), 6.80 (d, 1H, $^4J_{HH} = 3.0$ Hz, H-14), 7.30-7.43 (m, 7H, H-11, H-22 und H-23), 7.63 (m, 4H, H-21).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, Dept) δ [ppm] = 19.2 (C-24), 20.5 (C-18), 26.8 (C-4), 26.9 (C-25), 30.1 (C-5), 34.6 (C-28), 45.4 (C-2 oder C-3), 49.0 (C-2 oder C-3), 53.9 (C-26), 55.5 (C-15 und C-32), 56.3 (C-16 oder C-29), 60.0 (C-16 oder C-29), 64.1 (C-6), 66.7 (C-30), 73.7 (C-27), 94.7 (C-31), 110.1 (C-7), 112.9 (C-19), 113.4 (C-14), 115.6 (C-10), 117.3 (C-12), 127.6 (C-22), 129.5 (C-13), 133.6 (C-23), 134.1 (C-20), 135.6 (C-21), 136.9 (C-9), 146.3 (C-17), 154.9 (C-8), 158.7 (C-11), 174.6 (C-1).

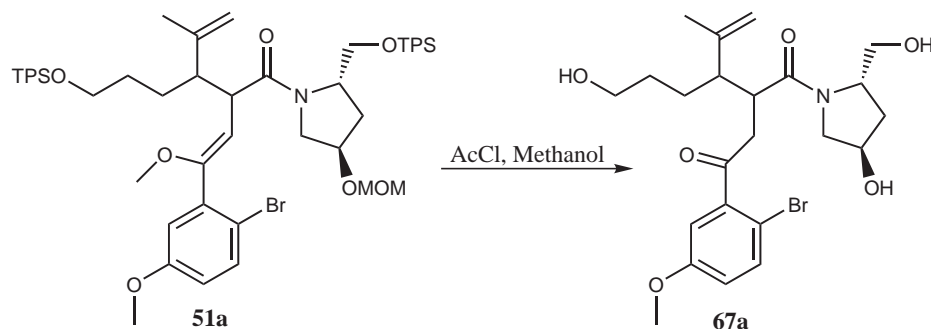
MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 795.6 (100) [M^+], 793.7 (88) [M^+-2H].

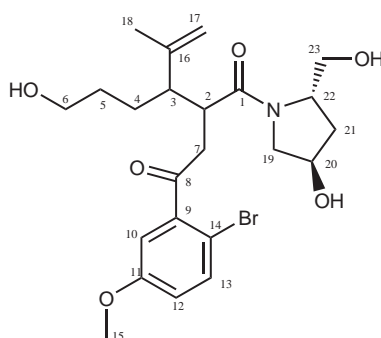
$[\alpha]_D^{25} = -21.75^\circ$ (c = 10.0, CH_2Cl_2)

4.2.16 Enoletherspaltung der Verbindung 51a und 51b

4.2.16.1 Enoletherspaltung von Verbindung 51a (sauer aufgearbeitet)



Zu einer Lösung aus 58.6 mg (0.057 mmol) des Enolethers **51a** in 10 ml Methanol wurden 13.4 mg (0.170 mmol, 3 eq.) Acetylchlorid gegeben. Die Mischung wurde bei RT gerührt. Nach 1.5 h wurde das Lösemittel und das überschüssige AcCl im Vakuum entfernt. Vom Rohöl wurde ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum angefertigt, welches deutlich die Signale des Enolethers zeigte. Daraufhin wurde das Lösemittel der NMR-Probe im Vakuum entfernt und die Reaktion wurde analog der obigen Vorschrift nochmals durchgeführt. Der Umsatz wurde nun mittels DC kontrolliert. Nach 5 Tagen wurde das Methanol und das AcCl destillativ entfernt. Die Rohsubstanz wurde durch eine Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt. Es wurde anfangs mit EE eluiert und später mit EE/MeOH 5:1. Es wurden 4.6 mg (0.0092 mmol, 16% d. Th.) sauberes Triol **67a** als farbloses Öl isoliert. Es wurde eine Mischfraktion (33.5 mg) MeOH/Et₃N eluiert, die mehrere Produkte beinhaltete, welche nicht getrennt werden konnten.



$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{BrNO}_6$
Mol. Wt.: 498,41

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, HH-Cosy) δ [ppm] = 1.30-1.70 (m, 4H, H-4 und H-5), 1.78 (s, 3H, H-18), 1.84 (m, 1H, H-21), 2.08 (m, 1H, H-21), 2.42 (m, 1H, H-3), 3.03 (dd, 1H, $^2J_{HH} = 18.0$ Hz, $^3J_{HH} = 3.2$ Hz, H-7), 3.17 (m, 1H, H-2), 3.42-3.45 (m, 2H, H-7 und H-19), 3.60 (t, 2H, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, H-6), 3.75 (m, 3H, H-19 und H-23), 3.79 (s, 3H, H-15), 4.27 (m, 1H, H-20), 4.46 (m, 1H, H-22), 4.83 (br. s, 1H, H-17), 4.94 (br. s, 1H, H-17), 6.81 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, $^4J_{HH} = 3.0$ Hz, H-12), 6.93 (d, 1H, $^4J_{HH} = 3.0$ Hz, H-10), 7.43 (d, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, H-13).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, Dept) δ [ppm] = 21.9 (C-18), 24.6 (C-4), 30.1 (C-5), 37.1 (C-21), 42.7 (C-7), 43.0 (C-2), 46.3 (C-22), 55.7 (C-15), 56.2 (C-19), 59.8 (C-3), 62.4 (C-6 oder C-23), 65.8 (C-6 oder C-23), 69.8 (C-20), 108.5 (C-14), 113.4 (C-17), 113.7 (C-10), 118.1 (C-12), 134.4 (C-13), 142.0 (C-9), 144.8 (C-16), 158.9 (C-11), 175.1 (C-1), 204.0 (C-8).

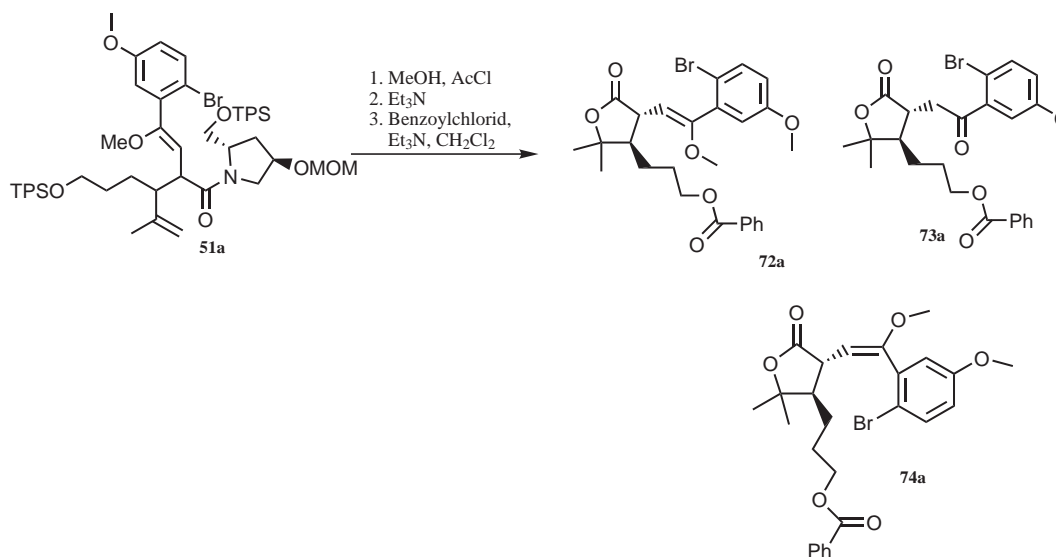
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)):

3385 (br. s), 2359 (w), 1698 (s), 1616 (s), 1457 (s), 1290 (m), 1242 (m), 1027 (m), 908 (w), 733 (m).

MS [FD, 5kV/10mA/min]:

499 (100) [M⁺⁺H], 498 (40) [M⁺].

4.2.16.2 Enoetherspaltung von Verbindung **51a** (basisch aufgearbeitet) und weitere Umsetzung mit Benzoylchlorid



Zu einer Lösung aus 72.8 mg (0.07 mmol) des Enoethers **51a** in 5 ml Methanol wurden 0.03 ml (0.422 mmol, 6 eq.) Acetylchlorid gegeben. Die Lösung wurde bei RT gerührt. Als nach 5 Tagen der Umsatz laut DC nicht vollständig war, wurde nochmal die gleiche Menge Acetylchlorid zugegeben. Nach insgesamt sechs Tagen wurden 0.4 ml Et₃N zu der Reaktionslösung zugesetzt, und die Lösung wurde weitere 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Methanol und der entstandene Essigsäuremethylester im Vakuum entfernt. Ein in CDCl₃ und CH₂Cl₂ unlöslicher Anteil wurde über eine mit Kieselgel beladene Fritte abfiltriert. Es wurde mit CH₂Cl₂ nachgespült. Das Lösemittel des Filtrats wurde destillativ entfernt. Der Rückstand wurde anschließend in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 0.23 ml (1.69 mmol, 24 eq.) Et₃N versetzt. Anschließend wurden 0.098 ml (0.845 mmol, 12 eq.) Benzoylchlorid zugegeben und die Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit Diethylether verdünnt und mit 5%iger Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Die Diethyletherphase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel destillativ entfernt. Der Rückstand wurde über eine mit Kieselgel beladene Fritte gegeben. Es wurde mit unterschiedlichen Lösemittelgemischen eluiert:

- Es wurde zuerst mit EE/PE 1:10 eluiert. Nach abdestillieren des Lösemittels wurden 282 mg eines gelben Öls erhalten, die nach einer NMR-spektroskopischen Untersuchung verworfen wurden.

- Anschließend wurde mit EE eluiert. Nach abdestillieren des Lösemittels wurden 58 mg eines gelben Öls isoliert, welches anschließend flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt wurde. Es wurden 13.7 mg des Lactons **74a**, 13.5 mg des Lactons **73a** und 13.3 mg des Lactons **72a** erhalten. Alle drei Fraktionen waren noch verunreinigt und wurden über die HPLC aufgereinigt.

Verbindung **72a**: 2.0 mg (0.0038 mmol, 5% d. Th.)

Verbindung **73a**: 5.0 mg (0.0099 mmol, 14% d.Th.)

Verbindung **74a**: 6.5 mg (0.0126 mmol, 18% d.Th.)

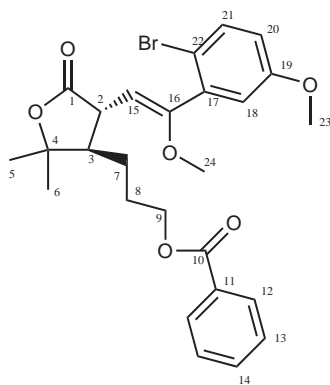
Angaben zur HPLC für Verbindung **72a**

Feste Phase: semi präp. Säule Nuc 50-5, 16×250

Mobile Phase: *i*-Propanol/Hexan 5%

Flow: 10.0 ml/min; 39 bar

UV: 254 nm



$C_{26}H_{31}BrO_6$
Mol. Wt.: 519,42

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , HH-Cosy, Noesy) δ [ppm] = 1.33 (s, 3H, H-5 oder H-6), 1.47 (s, 3H, H-5 oder H-6), 1.60-1.90 (m, 3H, H-7, H-8), 2.02 (m, 1H, H-8), 2.17 (m, 1H, H-3), 3.36 (s, 3H, H-24), 3.67 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 9.3$ Hz, $^3J_{HH} = 12.1$ Hz, H-2), 3.77 (s, 3H, H-23), 4.32 (t, 2H, $^3J_{HH} = 6.4$ Hz, H-9), 4.68 (d, 1H, $^3J_{HH} = 9.3$ Hz, H-15), 6.76 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, $^3J_{HH} = 3.1$ Hz, H-20), 6.92 (d, 1H, $^3J_{HH} = 3.1$ Hz, H-18), 7.40-7.44 (m, 3H, H-13, H-21), 7.54 (m, 1H, H-14), 8.01 (m, 1H, H-12).

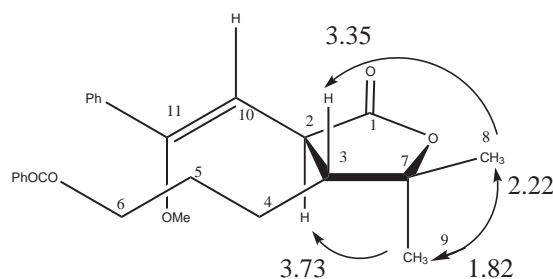
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 22.1 (C-5 oder C-6), 26.3 (C-5 oder C-6), 27.5 (C-7), 28.2 (C-8), 43.8 (C-2), 52.2 (C-3), 55.7 (C-23 oder C-24), 56.6 (C-23 oder C-24), 64.83 (C-9), 84.9 (C-4), 107.6 (C-15), 113.2 (C-22), 116.5 (C-18), 117.1 (C-20), 128.4 (C-13), 129.5 (C-12), 130.2 (C-11), 133.0 (C-14), 133.6 (C-21), 136.6 (C-17), 157.1 (C-16 oder C-19), 158.8 (C-16 oder C-19), 166.6 (C-10), 176.2 (C-1).

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

2936 (br. m), 1765 (s), 1718 (s), 1466 (m), 1277 (s), 1117 (m), 1072 (m), 714 (m).

MS [FD, 5kV/10mA/min]:

518.5 (100) [M⁺-H].



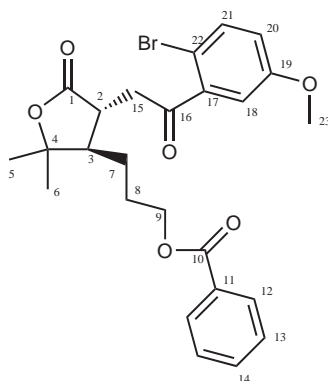
Angaben zur HPLC für Verbindung 73a

Feste Phase: semi präp. Säule Nuc 50-5, 16×250

Mobile Phase: *i*-Propanol/Hexan 5%

Flow: 10.0 ml/min; 41 bar

UV: 254 nm



C₂₅H₂₇BrO₆
Mol. Wt.: 503,38

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, HH-Cosy) δ [ppm] = 1.34 (s, 3H, H-5 oder H-6), 1.52 (s, 3H, H-5 oder H-6), 1.50-1.93 (m, 4H, H-7 und H-8), 2.22 (m, 1H, H-3), 3.06 (ddd, 1H, ³J_{HH}= 5.2 Hz, ³J_{HH}= 12.1 Hz, H-2), 3.22 (dd, 1H, ²J_{HH}= 18.6 Hz, ³J_{HH}= 5.3 Hz, H-15), 3.45 (dd, 1H, ²J_{HH}= 18.6 Hz, ³J_{HH}= 5.1 Hz, H-15), 3.78 (s, 3H, H-23), 4.31 (t, 2H, ³J_{HH}= 6.3 Hz, H-9), 6.83 (dd, 1H, ³J_{HH}= 8.8 Hz, ⁴J_{HH}= 3.1 Hz, H-20), 6.98 (d, 1H, ⁴J_{HH}= 3.1 Hz, H-18), 7.39-7.44 (m, 3H, H-13 und H-21), 7.55 (dd, 1H, ³J_{HH}= 7.5 Hz, H-14), 7.99 (d, 1H, ³J_{HH}= 7.1 Hz, H-12).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, HSQC) δ [ppm] = 22.0 (C-5 oder C-6), 26.3 (C-8), 27.9 (C-7),

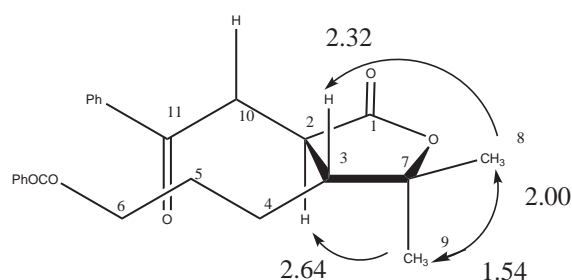
29.0 (C-5 oder C-6), 42.2 (C-15), 42.4 (C-2), 50.5 (C-3), 56.1 (C-23), 64.9 (C-9), 85.9 (C-4), 109.3 (C-22), 114.6 (C-18), 119.2 (C-20), 129.3 (C-13), 130.4 (C-12), 131.0 (C-11), 134.0 (C-14), 135.3 (C-21), 142.6 (C-17), 160.0 (C-19), 167.7 (C-10), 178.0 (C-1), 202.3 (C-16).

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

2926 (br. m), 1762 (s), 1717 (s), 1467 (m), 1392 (m), 1276 (s), 1116 (m), 1027 (w), 714 (m).

MS [FD, 5kV/10mA/min]:

518.5 (100) [$\text{M}^+ + \text{H}$].



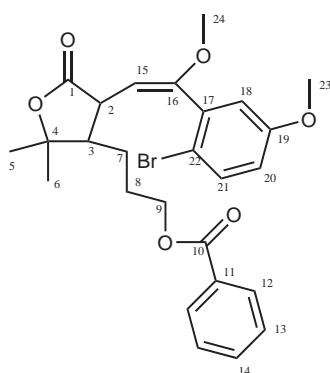
Angaben zur HPLC für Verbindung 74a

Feste Phase: semi präp. Säule Nuc 50-5, 16×250

Mobile Phase: EE/Hexan: 1:3

Flow: 10.0 ml/min; 38 bar

UV: 254 nm



$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{BrO}_6$
Mol. Wt.: 517,41

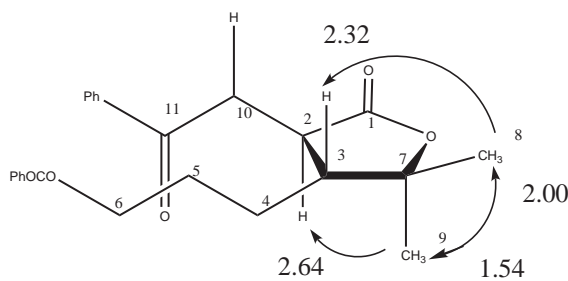
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , HH-Cosy) δ [ppm] = 1.13 (s, 3H, H-5 oder H-6), 1.44 (s, 3H,

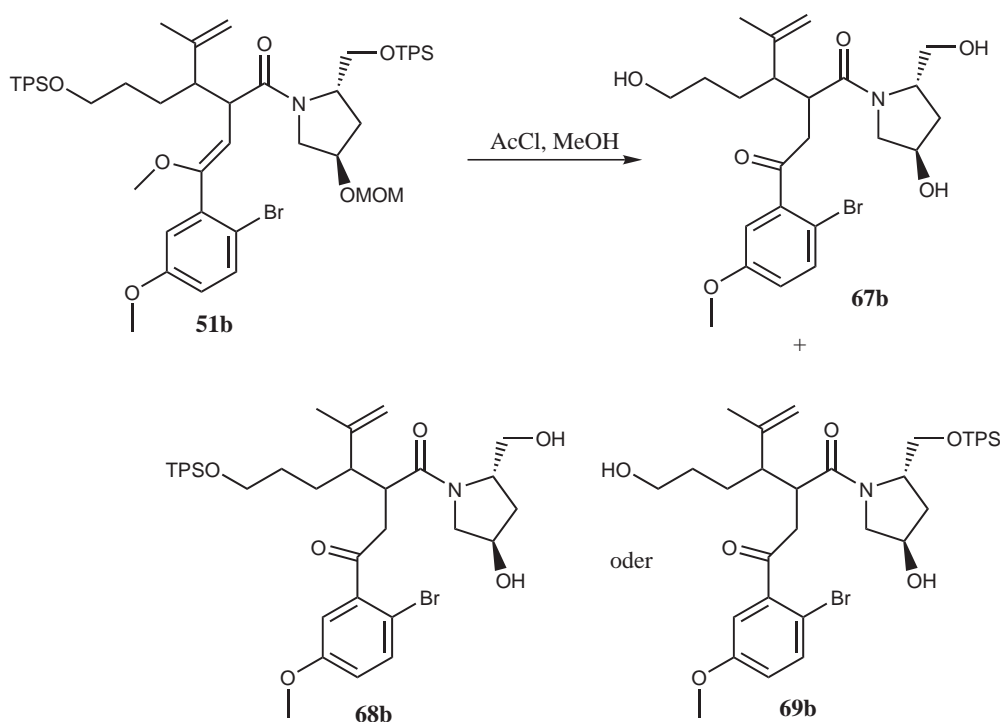
H-5 oder H-6), 1.50-1.66 (m, 2H, H-7), 1.81 (m, 1H, H-8), 2.00 (m, 1H, H-8), 2.07 (m, 1H, H-3), 2.71 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 9.4$ Hz, H-2), 3.67 (s, 3H, H-24), 3.75 (s, 3H, H-23), 4.30 (t, 1H, $^3J_{HH} = 6.3$ Hz, H-9), 4.31 (t, 1H, $^3J_{HH} = 6.3$ Hz, H-9), 4.57 (d, 1H, $^3J_{HH} = 9.6$ Hz, H-15), 6.77 [6.92] (dd, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, $^4J_{HH} = 3.1$ Hz, H-20), 7.20 [7.11] (br. s, 1H, H-18), 7.35-7.45 (m, 3H, H-13 und H-21), 7.56 (m, 1H, H-14), 8.00 (d, 1H, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, H-12).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , HSQC) δ [ppm] = 22.0 (C-5 oder C-6), 26.0 (C-5 oder C-6), 27.5 (C-7), 28.4 (C-8), 46.8 (C-2), 52.6 (C-3), 55.5 (C-23 oder C-24), 55.7 (C-23 oder C-24), 64.5 (C-9), 84.8 (C-4), 97.3 (C-15), 110.6 oder 112.9 (C-22), 116.8 (C-18), 117.6 (C-20), 128.4 (C-13), 129.6 (C-12), 130.2 (C-11), 133.0 (C-14), 133.6 (C-21), 136.7 (C-17), 158.7 (C-19), 160.0 (C-16), 166.5 (C-10), 176.4 (C-1).

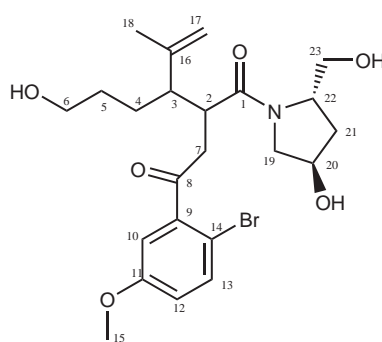
MS [FD, 5kV/10mA/min]:

518.5 (100) [$\text{M}^+ + \text{H}$].



4.2.16.3 Enoletherspaltung von Verbindung **51b**

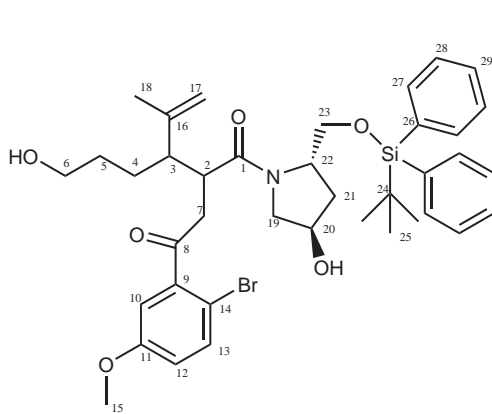
Zu einer Lösung aus 54.3 mg (0.053 mmol) des Enolethers **51b** in 10 ml Methanol wurden 12.4 mg (0.158 mmol, 3 eq.) Acetylchlorid gegeben. Die Mischung wurde bei RT gerührt. Nach 1.5 h wurde das Lösemittel und das überschüssige AcCl im Vakuum entfernt. Von dem Rohöl wurde ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum angefertigt, welches deutlich die Signale des Enolethers zeigte. Daraufhin wurde das Lösemittel der NMR-Probe im Vakuum entfernt und die Reaktion wurde analog der obigen Vorschrift nochmals durchgeführt. Der Umsatz wurde nun mittels DC kontrolliert. Nach einem Tag wurde das Methanol und das AcCl destillativ entfernt. Die Rohsubstanz wurde durch Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt. Es wurde anfangs mit EE eluiert und später mit EE/MeOH 5:1. Es wurden 15 mg (0.020 mmol, 38% d. Th.) der Verbindung **68b** oder **69b** als trübes Öl isoliert und 3.5 mg (0.0070 mmol, 13% d. Th.) der Verbindung **67b** als farbloses Öl.



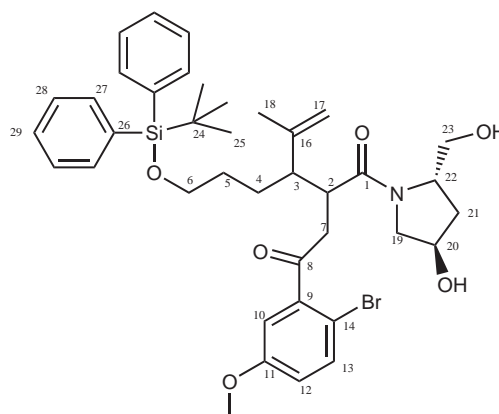
$C_{23}H_{32}BrNO_6$
Mol. Wt.: 498,41

Aufgrund von Substanzmangel wurde nur ein 1H -NMR-Spektrum angefertigt.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, HH-Cosy) δ [ppm] = 1.30-1.82 (m, 5H, H-4, H-5 und H-21), 1.73 (s, 3H, H-18), 2.14 (m, 1H, H-21), 2.40 (m, 1H, H-3), 3.07-3.20 (m, 2H, H-2 und H-7), 3.39-3.54 (m, 3H, H-7, H-19 und H-23), 3.62 (t, 2H, $^3J_{HH} = 5.3$ Hz, H-6), 3.72-3.80 (m, 1H, H-19), 3.79 (s, 3H, H-15), 4.20 (m, 1H, H-23), 4.40-4.47 (m, 2H, H-20 und H-22), 4.83 (br. s, 1H, H-17), 4.92 (br. s, 1H, H-17), 6.82 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, $^4J_{HH} = 3.0$ Hz, H-12), 6.95 (d, 1H, $^4J_{HH} = 3.0$ Hz, H-10), 7.44 (d, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, H-13).



$C_{39}H_{50}BrNO_6Si$
Mol. Wt.: 736,81



$C_{39}H_{50}BrNO_6Si$
Mol. Wt.: 736,81

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, HH-Cosy) δ [ppm] = 1.02 (s, 9H, H-25), 1.34-1.67 (m, 4H, H-4 und H-5), 1.70 (s, 3H, H-18), 2.14 (m, 2H, H-21), 2.33 (m, 1H, H-3), 3.04-3.16 (m, 2H, H-2 und H-7), 3.45-3.65 (m, 6H, H-6, H-7, H-19 und H-23), 3.78 (s, 3H, H-15), 3.98 (dd, 1H, $^2J_{HH} = 11.0$ Hz, $^3J_{HH} = 4.7$ Hz, H-23), 4.47 (m, 1H, H-20), 4.54 (m, 1H, H-22), 4.79 (br. s, 1H, H-17), 4.89 (br. s, 1H, H-17), 6.81 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, $^4J_{HH} = 3.0$ Hz, H-12), 6.95 (d, 1H, $^4J_{HH} = 3.0$ Hz, H-10), 7.31-7.45 (m, 7H, H-13, H-28 und H-29), 7.60-7.70 (m, 4H,

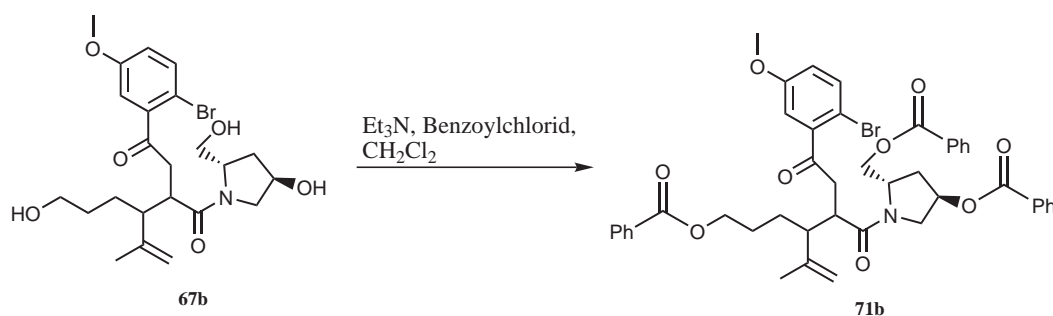
H-27).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , Dept) δ [ppm] = 19.1 (C-24), 20.3 (C-18), 25.6 (C-4), 26.7 (C-25), 30.3 (C-5), 36.8 (C-7, C19 oder C-21), 42.7 (C-2), 43.6 (C-7, C19 oder C-21), 46.6 (C-7, C19 oder C-21), 48.6 (C-3), 55.7 (C-15 oder C-22), 55.8 (C-15 oder C-22), 57.0 (C-2 oder C-23), 62.6 (C-2 oder C-23), 70.3 (C-20), 108.7 (C-14), 114.0 (C-10), 114.2 (C-17), 118.1 (C-12), 127.7 (C-28), 129.6 (C-29) 133.5 (C-26), 134.8 (C-13), 135.5 (C-27), 141.4 (C-9), 143.6 (C-16), 158.8 (C-11), 174.0 (C-1), 204.5 (C-8).

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

3405 (br. s), 372 (m), 2858 (s), 1699 (m), 1618 (s), 1429 (s), 1087 (s), 1028 (m), 823 (m), 738 (m), 703 (s).

4.2.16.4 Synthese von 2-[2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-2-methoxy-E-ethenyl]-3-(3-benzoyloxy-propyl)-4-methyl-4-pentensäure-N-(4-benzoyloxy-2-benzoyloxymethyl)-pyrrolidinamid (71b)



Zu einer Lösung aus 3.5 mg (0.0007 mmol) des Triols **67b** in 5 ml CH_2Cl_2 wurden fünf Tropfen Et_3N und zwei Tropfen Benzoylchlorid gegeben. Die Mischung wurde über Nacht bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit CH_2Cl_2 verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum destillativ entfernt. Das Rohöl wurde mit Diethylether versetzt. Der unlösliche Anteil wurde nach NMR-spektroskopischer Analyse verworfen. Der lösliche Anteil wurde flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Die Produktfraktion enthielt danach noch Benzoesäure. Um diese zu entfernen wurde die Mischung in Diethylether gelöst und mehrmals mit 5%iger Na_2CO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohöl wurde nochmals über eine mit Kieselgel beladene Kurzfritte gegeben. Es wurde mit EE eluiert. Nach destillativem Entfernen des EE verblieben 7.1 mg, die nochmals mittels der HPLC gereinigt wurden. Es wurden 4.6 mg (0.00057 mmol, 81% d. Th.) der Verbindung **71b** als farbloses Öl erhalten.

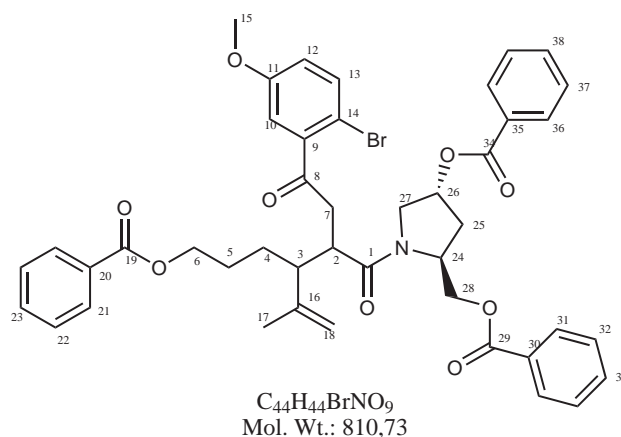
Angaben zur HPLC

Feste Phase: analytische Säule Nuc 50-5, 4×250

Mobile Phase: EE/Hexan: 2:8

Flow: 2.5 ml/min; 114 bar

UV: 254 nm



Aufgrund von Substanzmangel wurde nur ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , HH-Cosy) δ [ppm] = 1.54-1.73 (m, 2H, H-5), 1.68 (s, 3H, H-17), 2.31-2.48 (m, 4H, H-4 und H-25), 3.03 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 18.1$ Hz, $^4J_{HH} = 3.0$ Hz, H-7), 3.22 (dt, 1H, $^3J_{HH} = 11.5$ Hz, $^4J_{HH} = 2.9$ Hz, H-3), 3.5-3.6 (m, 1H, H-2), 3.76 (s, 3H, H-15), 3.93 (dd, 1H, $^2J_{HH} = 11.4$ Hz, $^3J_{HH} = 4.7$ Hz, H-27), 4.24 (m, 2H, H-6), 4.42 (dd, 1H, $^2J_{HH} = 11.2$ Hz, $^3J_{HH} = 2.7$ Hz, H-28), 4.51 (dd, 1H, $^2J_{HH} = 11.5$ Hz, $^3J_{HH} = 1.3$ Hz, H-27), 4.63 (dd, 1H, $^2J_{HH} = 11.2$ Hz, $^3J_{HH} = 4.5$ Hz, H-28), 4.70 (m, 1H, H-24), 4.77 (br. s, 1H, H-18), 4.81 (br. s, 1H, H-18), 5.67 (m, 1H, H-26), 6.81 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, $^4J_{HH} = 3.0$ Hz, H-12), 6.91 (d, 1H, $^4J_{HH} = 3.0$ Hz, H-10), 7.30-7.61 (m, 10H, H-13, H-22, H-23, H-32, H-33, H-37 und H-38), 7.99-8.08 (m, 6H, H-21, H-31 und H-36).

Kapitel 5

Röntgenstrukturdaten

5.1 Röntgenstrukturdaten vom Umlagerungsprodukt 48b

Röntgenstrukturdaten

Die farblosen Kristalle sind aus Dichlormethan/Heptan bei RT auskristallisiert.

Kristalldaten:

Summenformel: $C_{43}H_{58}N_1O_7Br_1Si_1$

Molgewicht: 808.9 g/mol^{-1}

Absorption: $\mu = 1.96 \text{ mm}^{-1}$ Korrektur mit 6 Flächen

Transmission: $T_{min} = 0.49$, $T_{max} = 0.73$

Kristallgröße: $0.2 \times 0.2 \times 0.6 \text{ mm}^3$ farblose Nadel

Raumgruppe: P_{21} (monoklin)

Gitterkonstanten (berechnet aus 25 Reflexen mit $30^\circ < \Theta < 43^\circ$):

$a = 9.987 (5) \text{ \AA}$

$b = 22.660 (2) \text{ \AA}$; $\beta = 92.50(3)^\circ$

$c = 18.950 (11) \text{ \AA}$

$V = 4284(3) \text{ \AA}^3$; $z=4$; $F(000)=1712$

Temperatur: -80°C

Dichte: $d_{r\ddot{o}n} = 1.254 \text{ g/cm}^3$

Datensammlung:

Diffraktometer: Turbo CAD4

Strahlung: Cu- K_α Graphitmonochromator

Scan-Typ: $\omega/2\theta$ Scans

Scan-Breite: $0.9^\circ + 0.14 \cdot \tan(\theta)$

Meßbereich: $2^\circ \leq \theta \leq 70^\circ$; $-12 \leq h \leq 0$; $0 \leq k \leq 27$; $-23 \leq l \leq 23$

Reflexzahl:

gemessen: 12128 (mit Friedel Paaren)

unabhängige: 11431 ($R_{int} = 0.0674$)

beobachtete: 10488 ($|F|/\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung:

Korrekturen: Lorentz- und Polarisationskorrektur; Intensitätsschwankungen mit kubischen Spline angeglichen.

Lösung: Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)

Verfeinerung: Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 955 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_0^2, 0) + (0.113 * P)^2 + 0.20 * P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_0^2, 0) + 2 * F_0^2) / 3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.

Diskrepanzfaktor: $wR_2 = 0.151$ ($R_1 = 0.0518$ für beobachtete Reflexe, 0.0575 für alle Reflexe)

Fitgüte: $S = 1.059$

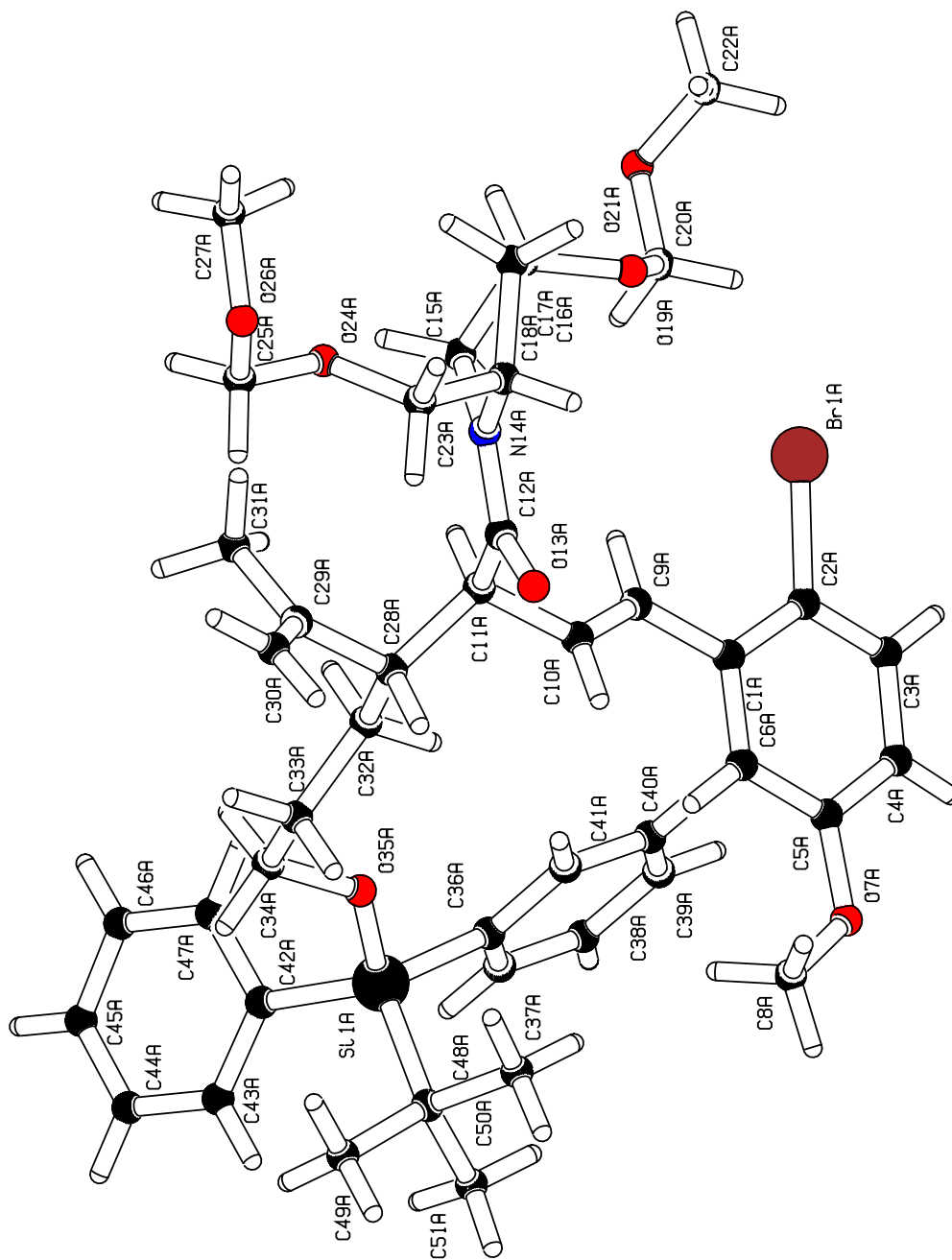
Flack Parameter: $x = -0.03(1)$

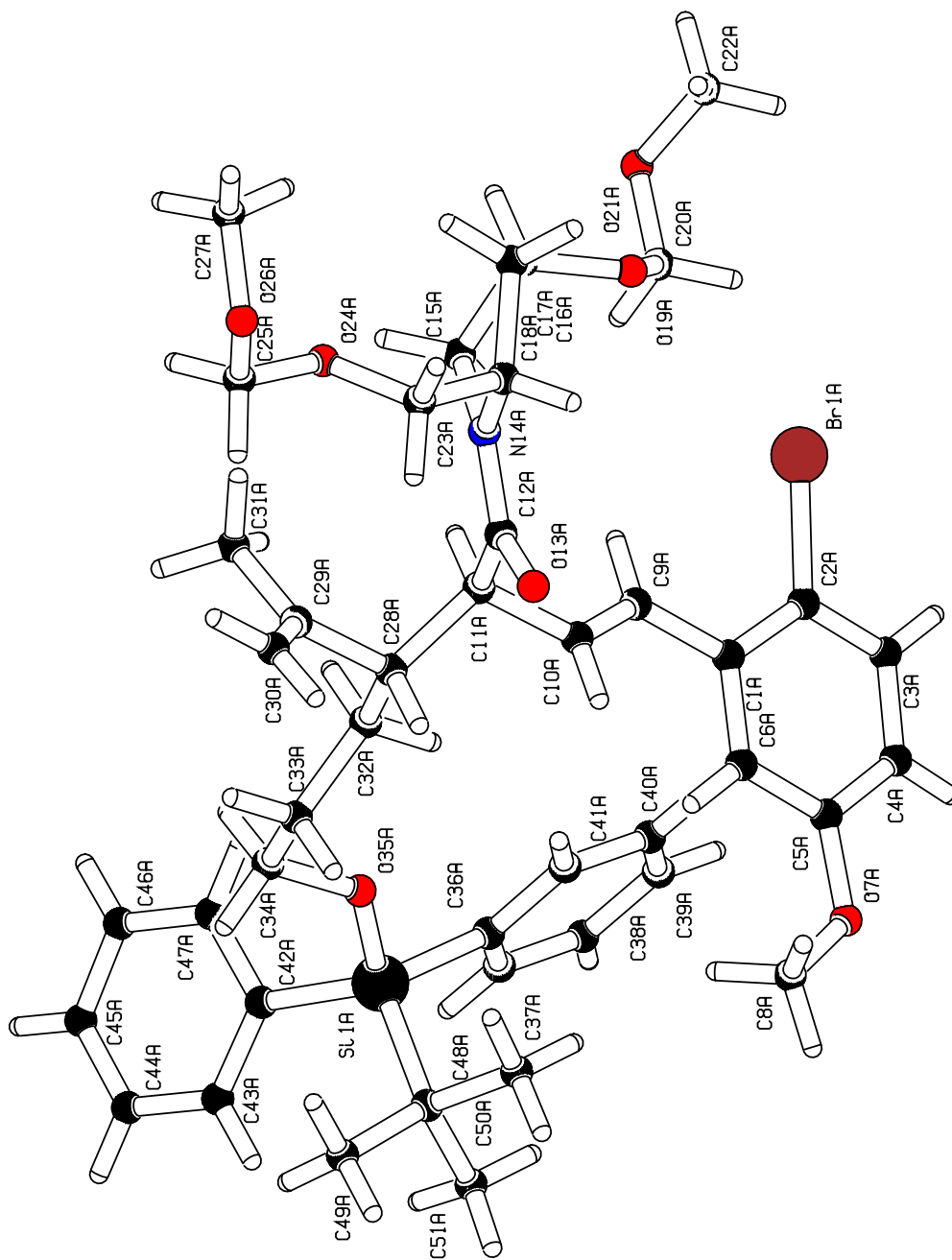
maximale Änderung der Parameter: 0.001^* e.s.d

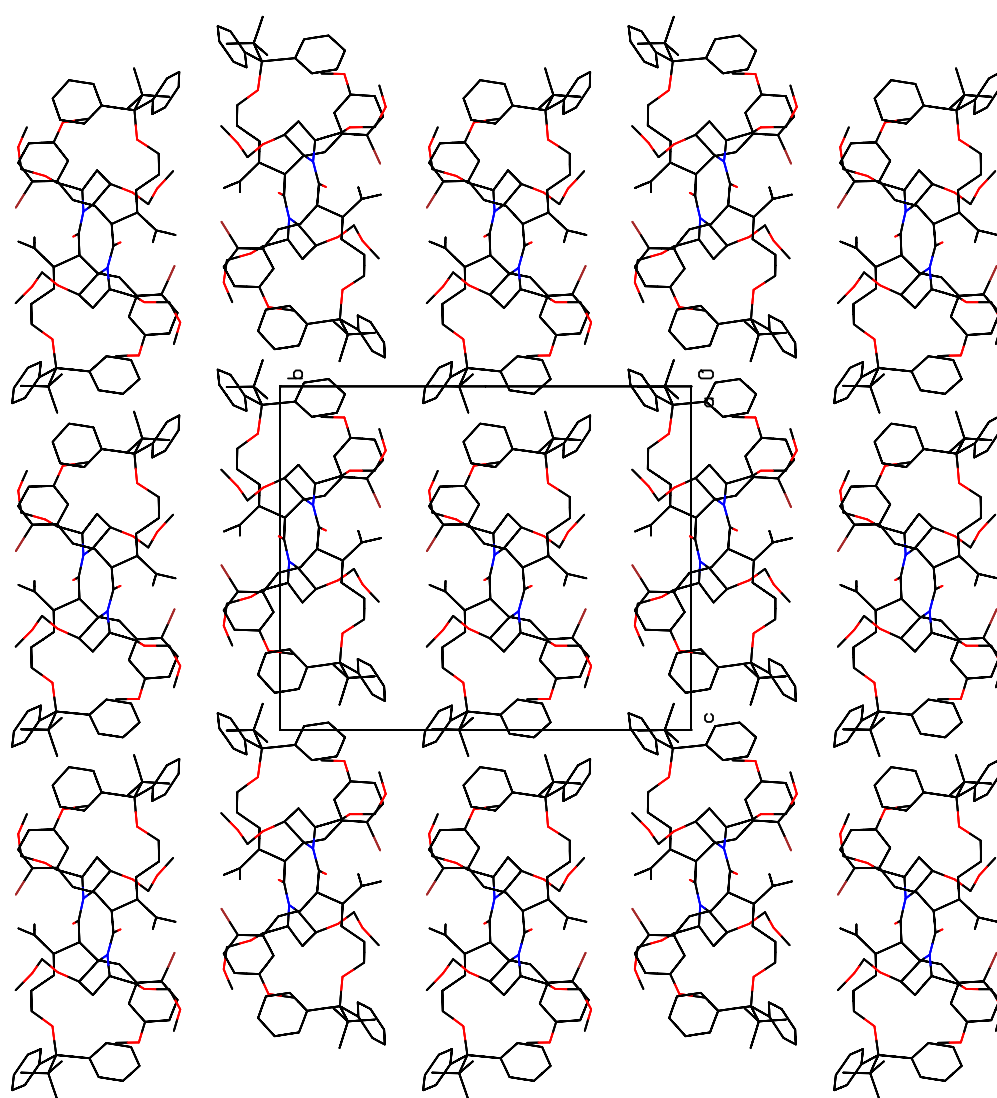
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese: $0.63\text{--}0.80 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

Diskussion der Struktur

Die TPS-Schutzgruppe liegt in zwei Konformationen vor. In der einen Konformation steht die *t*-Butylgruppe nahezu senkrecht zur Kette (Torsionswinkel: C34A-O35A-Si1A-C48A -90.9°) und in der zweiten Konformation in einem Torsionswinkel von $69.9(5)^\circ$. Die Styryl-Doppelbindung ist aus der Ebene des Aromaten herausgedreht. Der Torsionswinkel C10A-C9A-C1A-C2A beträgt $-159.6(5)^\circ$. Die obere Seite der Doppelbindung wird durch das Brom und den Amidsauerstoff abgeschirmt. Der Torsionswinkel C9A-C10A-C11A-C12A beträgt $-106.0(5)^\circ$.







Literaturverzeichnis

- [1] Schlosser. *Organometallic in Synthesis*; John Wiley and Sons: Sussex England, 2002.
- [2] Gies, A.-E.; Pfeffer, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3650–3654.
- [3] Narayanan, K. S.; Berlin, K. D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2240–2243.
- [4] Giles, R. G. F.; Rickards, R. W.; Senanayake, B. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, *23*, 3949–3956.
- [5] Flynn, B. L.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 651–654.
- [6] *Organikum, Organisch-chemisches Grundpraktikum*; Wiley-VCH: Weinheim, 1999.
- [7] Beruben, D.; Marek, I.; Normant, J. F.; Platzer, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2488–2501.
- [8] Roth, K. *Chem. unserer Zeit* **2005**, *39*, 212–217.
- [9] Blaschke, G. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 2318–2322.
- [10] Walter, W.; Francke, W. *Lehrbuch der organischen Chemie*; S. Hirzel Verlag: Stuttgart Leipzig, 1998.
- [11] Onken, D. *Steroide- Zur Chemie und Anwendung*; Akademie- Verlag: Berlin, 1971.
- [12] Karlson, P. *Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart New York, 1988.
- [13] Bachmann, W. E.; Cole, W.; Wilds, A. L. *J. Am. Soc.* **1939**, *61*, 974–975.
- [14] Butenandt, A.; Wolff, A.; Karlson, P. *Ber. d. D. Chem. Gesell.* **1941**, *7*, 1308–1312.
- [15] Neef, G.; Sauer, G.; Seeger, A.; Wiechert, R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3425–3428.
- [16] Kaufmann, S. *Asymmetrische Totalsynthese wichtiger Steroidintermediate für 11-substituierte Steroide* Doktorarbeit, FU Berlin, **1998**.
- [17] Krafft, M. E.; Dasse, O. A.; Fu, Z. *J. org. Chem.* **1999**, *64*, 2475–2485.
- [18] Kaji, Y.; Koami, T.; Nakamura, A.; Fujimoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1480–1483.
- [19] Jung, M. E.; Johnson, T. W. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1449–1481.
- [20] Breslow, R.; Baldwin, S.; Flechtner, T.; Kalicky, P.; Liu, S.; Washburn, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3251.
- [21] Breslow, R.; Wife, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1976**, page 517.
- [22] Breslow, R. *Chemtracts* **1988**, *1*, 333.
- [23] L. Claisen. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157–3166.
- [24] Ireland, R. E.; Wimpf, P.; Xiang, J.-N. *J. org. Chem.* **1991**, *56*, 3572–3582.
- [25] Laabs, S.; Scherrmann, A.; Sudau, A.; Diederich, M.; Kierig, C.; Nubbemeyer, U. *Synlett* **1999**, *1*, 25–28.

- [26] Eliel, E.; Wilen, S. H. *Organische Stereochemie*; Wiley-VCH: Weinheim, 1998.
- [27] Barton, H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1975**, *1*, 1574.
- [28] Nelson, T.; Crouch, R. *Synthesis* **1996**, pages 1031–1069.
- [29] Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective groups in organic synthesis*; John Wiley and Sons: New York, 1999.
- [30] Freeman, F.; Kim, D. *J. Org. Soc.* **1992**, *57*, 1722–1727.
- [31] de Nooy, A. E. J.; Besemer, A. C.; v. Beckum, H. *Synthesis* **1996**, pages 1153–1174.
- [32] Mancuso, A.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, pages 165–185.
- [33] Tidwell, T. *Synthesis* **1990**, pages 857–870.
- [34] Dess, D.; Martin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
- [35] Corey, E.; Suggs, J. *Tetrahedron Lett.* **1975**, page 2647.
- [36] Piancatelli, G.; Scettri, A.; Auria, M. *Synthesis* **1982**, pages 245–258.
- [37] Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, pages 639–666.
- [38] Brückner, R. *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*; Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, Berlin, 2003.
- [39] Scherrmann, A. *Diastereoselektiver Aufbau von Steroiden zur Synthese von Indolizidin-Alkaloiden* Diplomarbeit, FU Berlin, **1998**.
- [40] Groß, S. *Auxiliargesteuerte, diastereoselektive zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerungen zur Synthese von Naturstoffintermediaten* Diplomarbeit, FU Berlin, **2000**.
- [41] T. Ukai.; Kawazura, H.; Ishii, Y.; Bonnet, J.; Ibers, J. *Organomet. Chem.* **1974**, *65*, 253.
- [42] Laabs, S. *Diastereoselektive Synthese von cis-3-Arylprolinderivaten durch auxiliarkontrollierte zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerungen* Doktorarbeit, FU Berlin, **2001**.
- [43] Oda, R.; Kawabata, T.; Tanimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *25*, 1653.
- [44] Hoye, T. R.; Mi, L. *J. org. Chem.* **1997**, *62*, 8586–8588.
- [45] Miller, J. A.; Nunn, M. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1976**, pages 416–420.
- [46] Heck, R. *org. Reactions* **1982**, *27*, 345–390.
- [47] Campbell, B. *Organocopper Reagents: A Practical Approach*; Oxford University Press: Oxford, 1994.
- [48] Stetter, H. *Angew. Chem.* **1976**, *21*, 695–704.
- [49] Tietze, L. F.; Eicher, T. *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium*; Georg Thieme Verlag Stuttgart: New York, 1991.
- [50] J. Salaün.; Marguerite, J. *Org. Synth.* **1990**, *7*, 131–134.
- [51] Taylor, E. C.; Conley, R. A.; Katz, A. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3840–3841.
- [52] Heiszwolf, G.; Kloosterziel, H. *J. Liebigs Ann. Recueil* **1970**, *89*, 1153–1169.

- [53] Olah, G. A.; Kuhn, S.; Beke, S. *Chem. Ber.* **1956**, *24*, 2367.
- [54] Groß, S.; Laabs, S.; Scherrmann, A.; Sudau, A.; Zhang, N.; Nubbemeyer, U. *J. Prakt. Chem.* **2000**, *7*, 711–714.
- [55] Arampoglou, M. *Synthesen von neuen optisch aktiven Aminosäurederivaten* Examensarbeit, Johannes Gutenberg Universität Mainz, **2006**.
- [56] Diederich, M.; Nubbemeyer, U. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1095–1098.
- [57] Brandes, S. *Auxiliarkontrollierte zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung zur Synthese von Östradiol-Vorstufen* Diplomarbeit, FU Berlin, **2001**.
- [58] Zhang, N. *Synthesis and Functionallization of Optically Active C-Allylglycine Derivatives* Doktorarbeit, FU Berlin, **2003**.
- [59] Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chm. Commun.* **1976**, page 734.
- [60] Giese, B. *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 555.
- [61] Walton, J. C.; McCarroll, A. J. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2282–2307.
- [62] Sudau, A. *Synthesis and Reactions of Planar Chiral Azoninones-Total Syntheses of Pumiliotoxins* Doktorarbeit, FU Berlin, **2002**.
- [63] Larock, R.; Doty, M.; Cacchi, S. *J. org. Chem.* **1993**, *58*, 4579–4583.
- [64] Lear, Y.; Durst, T. *Can. Chem.* **1997**, *75*, 817–824.
- [65] Nguyet, T.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2445–2448.
- [66] Bradley, J. C.; Durst, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5459–5462.
- [67] Esch, J.; Schoonbeck, F.; d. Loos, M.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Kellogg, R. M.; Feringa, B. L. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 937–950.
- [68] Cohen, N.; Banner, B. L.; Blount, J. F.; Tsai, M.; Saucy, G. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3229–3239.

