

# *Asymmetrische Totalsynthese von 16(S)-Iloprost und 3-Oxa-16(S)-Iloprost mittels der Azoen-Strategie*

Von der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der  
Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen  
zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften  
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Chemiker  
Guido Johannes Kramp

aus

Herzogenrath/Merkstein

Berichter: Universitätsprofessor Dr. H.-J. Gais  
Universitätsprofessor Dr. E. Weinhold

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juni 2005

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.



**Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2000 bis März 2005 am Institut für Organische Chemie der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Hans-Joachim Gais erstellt.**

## **Danksagung**

**Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Hans-Joachim Gais für die Ermöglichung dieser Arbeit, viele lehrreiche Diskussionen und Anregungen, die Bereitstellung exzellenter Arbeitsbedingungen, sein Interesse an meiner Forschung und seine hilfreiche Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.**

**Herrn Prof. Dr. Elmar Weinhold danke ich herzlich für die freundliche Übernahme des Korreferats.**

Allen Mitarbeitern des Arbeitskreises sei für die kameradschaftliche Zusammenarbeit und stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft herzlich gedankt. Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Instituts für Organische Chemie bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Frau Cornelia Vermeeren danke ich im besonderen für unzählige GC- und GC/MS-Analysen, analytische HPLC-Messungen und für die stets kompetente und außerordentliche Realisierung vieler präparativer HPLC-Trennungen, sowie ihre verlässliche Diskussionsbereitschaft und Hilfe bei verschiedenen analytischen Problemen.

Frau Sabine Engels gilt mein besonderer Dank für ihre außerordentliche experimentelle Mitarbeit bei der Synthese von 16(*S*)-Iloprost (**7**) und Hilfe im Labor. Herrn Björn Sommer danke ich sehr für seine kompetente Hilfe im Labor bei der Synthese von 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**). Frau Magdalena Grosch danke ich für die Durchführung von analytischen HPLC-Messungen.

Herrn Dr. J. Runsink möchte ich für NMR-spektroskopische Konfigurationsbestimmungen und Messungen von <sup>119</sup>Sn-NMR Spektren danken. Frau A. Müller danke ich für die Messung vieler NMR-Spektren. Herrn Gossen danke ich für die Messung von <sup>11</sup>B-NMR Spektren. Herrn Dr. Bettray und Frau Küpper danke ich für die Anfertigung der IR- und Massenspektren ebenso wie Frau Schleep für die Durchführung der Elementaranalysen.

Herrn Stefan Koch danke ich für seine engagierte Mitarbeit im Rahmen seines Forschungspraktikums. Herrn Dennis Wolters danke ich für seine hervorragende Mitarbeit im Rahmen seines Forschungspraktikums zur alternativen Synthese von 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**).

Herrn Dr. Dahl (Schering AG Berlin) danke ich für die freundliche Bereitstellung des Bicyclooctandions **35**. Der Degussa AG danke ich für die Bereitstellung von D-Phenylalanin (**49**).

Herrn Döteberg (Grünenthal, Aachen) danke ich für die leihweise Überlassung einer Chiralcel OD-HPLC-Säule. Herrn Prof. Dr. Bolm danke ich für die leihweise Überlassung einer Chiralpack AD-HPLC-Säule.



Teile dieser Arbeit wurden bereits auszugsweise veröffentlicht:

(E)-4-Methyl-1-tributylstannyl-oct-1-en-6-yn-3-ol: Circular Dichroism Measurement and Determination of the Absolute Configuration by Quantum-chemical CD Calculations, E. N. Voloshina, G. Raabe, J. Fleischhauer, G. J. Kramp, H.-J. Gais, *Z. Naturforsch.*, **2004**, *59a*, 124.



*Meinen Eltern und Bettina*



THERE WAS A YOUNG LADY OF WIGHT,  
WHO TRAVELLED MUCH FASTER THAN LIGHT.  
SHE DEPARTED ONE DAY;  
IN A RELATIVE WAY  
AND ARRIVED ON THE PREVIOUS NIGHT.

S. Hawking, A brief history of time



## Inhaltsverzeichnis

<b><u>A</u></b>	<b><u>THEORETISCHER TEIL</u></b>	<b><u>1</u></b>
1.	EINLEITUNG	1
2.	AUFGABENSTELLUNG UND ZIELSETZUNG	10
3.	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	13
3.1	SYNTHESE VON 16(S)-ILOPROST (7)	13
3.1.1	Synthese des bicyclischen Azoens 22 durch enantioselektive Deprotonierung	13
3.1.2	Synthese des $\omega$ -Seitenkettenbausteins 24	23
3.1.3	Anbindung der $\omega$ -Seitenkette durch 1,4-Addition an das Azoen 22	60
3.1.4	Spaltung des Tosylhydrazons 21 und Synthese des Ketons 84	66
3.1.5	Synthese des Alkohols 87 und Synthese des Diolketons 20	72
3.1.6	Synthese von 16(S)-Iloprost 7 durch Wittig-Reaktion	75
3.2	SYNTHESE VON 3-OXA-16(S)-ILOPROST (8)	78
3.2.1	Einleitende Bemerkungen	78
3.2.2	Synthese des Ketons 19 aus dem Bissilylether 88	78
3.2.3	Anbindung der $\alpha$ -Seitenkette durch Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit dem chiralen Phosphonat 89	79
3.2.4	Synthese von 3-Oxa-16(S)-Iloprost (8)	81
3.3	GEMEINSAME, ASYMMETRISCHE SYNTHESE VON 16(S)-ILOPROST (7), 3-OXA-16(S)-ILOPROST (8) UND CICAPROST (5) AUSGEHEND VON ALKIN 95 ALS ZENTRALEM SCHLÜSSELBAUSTEIN	83
3.3.1	Einleitende Bemerkungen	83
3.3.2	Synthese des Alkins 95 durch Aldehyd-Alkin-Verlängerung	85
3.3.3	Synthese des Alkenylstannans 94 aus dem Alkin 95	89
3.3.4	Synthese des Ketons 93 aus dem Alkenylstannan 94 und dem Weinreb-Amid 27	91
3.3.5	Diastereoselektive Reduktion des Ketons 93	93
4.	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	96
<b><u>B</u></b>	<b><u>EXPERIMENTELLER TEIL</u></b>	<b><u>104</u></b>
1.	ALLGEMEINE ARBEITSWEISEN	104
1.1	ANALYTIK	104

1.2	LÖSUNGSMITTEL UND REAGENZIEN .....	109
1.3	ARBEITSTECHNIK.....	109
1.4	NOMENKLATUR UND NUMERIERUNG .....	110
2.	ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN.....	111
2.1	REINIGUNG VON KUPFER(I)-IODID (CuI) .....	111
2.2	DARSTELLUNG VON TETRAKIS[ODO(TRI-N-BUTYLPHOSPHIN)-KUPFER(I)].....	111
2.3	DURCHFÜHRUNG EINES GILMAN-TESTS .....	112
3.	SPEZIELLE ARBEITSVORSCHRIFTEN UND ANALYTISCHE DATEN .....	113
3.1	DARSTELLUNG VON (R)-1-PHENYL-ETHYL-[(1-PHENYLETH-(E)-YLIDEN]AMIN (39) UND (R)-1-PHENYL-ETHYL-[(1-PHENYLETH-(Z)-YLIDEN]AMIN (40) .....	113
3.2	DARSTELLUNG VON BIS-((R)-1-PHENYL-ETHYL)-AMIN (41) UND ((S)-1-PHENYL- ETHYL)-((R)-1-PHENYL-ETHYL)-AMIN (42).....	114
3.3	DARSTELLUNG VON (+)-BIS-((R)-1-PHENYL-ETHYL)-AMMONIUMCHLORID (43).....	116
3.4	DARSTELLUNG VON CIS-TETRAHYDRO-5,5-DIMETHYLSPIRO[1,3-DIOXAN-2,2'-(1'H)- PENTALEN]-5'(3'H)-ON (9) .....	118
3.5	DARSTELLUNG VON (+)-TRIMETHYL-[[[(3A'R,6A'S)-3',3A',4',6A'-TETRAHYDRO-5,5- DIMETHYLSPIRO[1,3-DIOXAN-2,2'(1'H)-PENTALEN]-5'YL]OXY]SILAN (32).....	122
3.6	DARSTELLUNG VON (-)-(3A'S,4'R,6'AR)-[4'-CHLORTETRAHYDRO-5,5-DIMETHYL- SPIRO[1,3-DIOXAN-2,2'(1'H)-PENTALEN]]-5'(3'H)-ON (33).....	125
3.7	DARSTELLUNG VON (-)-4-METHYLBENZOLSULFONSÄURE-[(3A'S,4'R,6'AR)-4- CHLORTETRAHYDRO-5,5-DIMETHYL-SPIRO[1,3-DIOXAN-2,2'(1'H)-PENTALEN]- 5'(3'H)-YLIDEN]-HYDRAZID (34).....	127
3.8	DARSTELLUNG VON (-)-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]-[(3A'S,6'AS)-3',3A',4',6A'- TETRAHYDRO-5,5'-DIMETHYL-SPIRO[1,3-DIOXAN-2,2'(1'H)-PENTALEN]-5'-YL]- DIAZEN (22) .....	129
3.9	DARSTELLUNG VON (+)-(R)-2-AMINO-3-PHENYLPROPAN-1-OL (50).....	131
3.10	DARSTELLUNG VON (+)-(R)-4-BENZYL-OXAZOLIDIN-2-ON (31) .....	133
3.11	DARSTELLUNG VON (-)-(R)-4-BENZYL-3-PROPIONYL-OXAZOLIDIN-2-ON (30).....	134
3.12	DARSTELLUNG VON 1-IOD-BUT-2-IN (52).....	136
3.13	DARSTELLUNG VON (-)-(R)-4-BENZYL-3-((S)-2'-METHYLHEX-4'-INOYL)- OXAZOLIDIN-2-ON (29).....	138
3.14	DARSTELLUNG VON (+)-(S)-2-METHYL-HEX-4-IN-SÄUREETHYLESTER (28).....	140
3.15	DARSTELLUNG VON (+)-(S)-2-METHYL-HEX-4-IN-SÄURE-METHOXY-METHYL-AMID (27) .....	142

3.16	DARSTELLUNG VON ETHINYL-TRIBUTYL-STANNAN (56) .....	146
3.17	DARSTELLUNG VON ( <i>E</i> )-1,2-BIS(TRIBUTYLSTANNYL)ETHEN (58).....	147
3.18	DARSTELLUNG VON (+)-( <i>E</i> )-( <i>S</i> )-4-METHYL-1-(TRIBUTYLSTANNANYL)-OCT-1-EN-6- IN-3-ON (26) .....	148
3.19	DARSTELLUNG VON 2,4,6-TRIBUTYL-CYCLOTRIBOROXAN (69).....	150
3.20	DARSTELLUNG VON ( <i>R</i> )-1-BUTYL-3,3-DIPHENYL-TETRAHYDRO-PYRROLO[1,2- C][1,3,2] OXAZABOROL (61) .....	151
3.21	DARSTELLUNG VON (+)-( <i>E</i> )-( <i>3S,4S</i> )-4-METHYL-1-(TRIBUTYLSTANNANYL)-OCT-1-EN- 6-IN-3-OL (25) .....	152
3.22	DARSTELLUNG VON (–)- <i>TERT</i> -BUTYL-DIMETHYL-[(1 <i>S,2S</i> )-2-METHYL-1-( <i>E</i> )-(2- TRIBUTYLSTANNANYLVINYL)-HEX-4-INYLOXY]-SILAN (24) .....	162
3.23	DARSTELLUNG VON (–)-4-METHYLBENZOLSULFONSÄURE-[(3′ <i>AS,4′R,6′AR</i> )-4′- [( <i>E,3S,4S</i> )-3-(1,1-DIMETHYLETHYL)DIMETHYLSILYL)OXY]-4-METHYL-OCT-1-EN-6- INYL]-TETRAHYDRO-5,5-DIMETHYL-SPIRO[1,3-DIOXAN-2,2′(1′ <i>H</i> )-PENTALEN- 5′(3′ <i>H</i> )-YLIDEN]-HYDRAZID (21) .....	164
3.24	DARSTELLUNG VON (3′ <i>AS,4′R,6′AR</i> )-4′-[[( <i>E,3S,4S</i> )-3-(1,1- DIMETHYLETHYL)DIMETHYL-SILYL)OXY]-4-METHYL-OCT-1-EN-6-INYL]- TETRAHYDRO-5,5-DIMETHYL-SPIRO[1,3-DIOXAN-2,2′(1′ <i>H</i> )]-PENTALEN-5′ON (84) .....	167
3.25	DARSTELLUNG VON (+)-(3′ <i>AS,4′S,6′AR</i> )-4′-[[( <i>E,3S,4S</i> )-3-(1,1- DIMETHYLETHYL)DIMETHYL-SILYL)OXY]-4-METHYL-OCT-1-EN-6- INYL] HEXAHYDRO-5,5-DIMETHYL-SPIRO[1,3-DIOXAN-2,2′(1′ <i>H</i> )]-PENTALEN-5′OL (87) .....	170
3.26	DARSTELLUNG VON (–)-(3 <i>A′S,4′R,5′R,6A′R</i> )-5′-[(1,1-DIMETHYLETHYL)DIMETHYL- SILYL)OXY]-4′-[( <i>E,3S,4S</i> )-3-(1,1-DIMETHYLETHYL)DIMETHYL-SILYL)OXY]-4- METHYL-OCT-1-EN-6-INYL]HEXAHYDRO-5,5-DIMETHYL-SPIRO[1,3-DIOXAN- 2,2′(1′ <i>H</i> )]-PENTALEN (88) .....	173
3.27	DARSTELLUNG VON (3 <i>AS,4R,5R,6AR</i> )-5-HYDROXY-4-(( <i>E</i> )-( <i>3S,4S</i> )-3-HYDROXY-4- METHYL-OCT-1-EN-6-INYL)-HEXAHYDROPENTALEN-2-ON (20) .....	175
3.28	DARSTELLUNG VON (+)-5-[(3 <i>AS,4R,5R,6AS</i> )-5-HYDROXY-4-(( <i>E</i> )-( <i>3S,4S</i> )-3- HYDROXY-4-METHYL-OCT-1-EN-6-INYL)-HEXAHYDRO-PENTALEN-(2 <i>E</i> )-YLIDEN)- PENTANSÄURE 16( <i>S</i> )-ILOPROST (7) .....	177

3.29	DARSTELLUNG VON (-)-(3 <i>A</i> <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>A</i> <i>R</i> )-5-( <i>TERT</i> -BUTYL-DIMETHYL-SILANYLOXY)-4-[( <i>E</i> )-(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-( <i>TERT</i> -BUTYL-DIMETHYL-SILANYLOXY)-4-METHYL-OCT-1-EN-6-INYL]-HEXAHYDRO-PENTALEN-2-ON (19) .....	181
3.30	DARSTELLUNG VON (+)-(3 <i>A</i> <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>A</i> <i>S</i> )-5-( <i>TERT</i> -BUTYL-DIMETHYL-SILANYLOXY)-4-[( <i>E</i> )-(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-( <i>TERT</i> -BUTYL-DIMETHYL-SILANYLOXY)-4-METHYL-OCT-1-EN-6-INYL]-HEXAHYDRO-PENTALEN-(2 <i>E</i> )-YLIDEN]-ESSIGSÄURE [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(1-METHYL-1-PHENYLETHYL)-CYCLOHEXYL- ESTER (18) .....	183
3.31	DARSTELLUNG VON (+)-2-[(3 <i>A</i> <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>A</i> <i>S</i> )-5-( <i>TERT</i> -BUTYL-DIMETHYL-SILANYLOXY)-4-[( <i>E</i> )-3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-( <i>TERT</i> -BUTYL-DIMETHYL-SILANYLOXY)-4-METHYL-OCT-1-EN-6-INYL]-HEXAHYDRO-PENTALEN-(2 <i>E</i> )-YLIDEN]-ETHANOL (16) .....	186
3.32	DARSTELLUNG VON (+)-{2-[(3 <i>A</i> <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>A</i> <i>S</i> )-5-HYDROXY-4-(( <i>E</i> )-(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-HYDROXY-4-METHYLOCT-1-EN-6-INYL)-HEXAHYDRO-PENTALEN-(2 <i>E</i> )-YLIDEN]ETHOXY}-ESSIGSÄURE <i>TERT</i> -BUTYLESTER (90).....	188
3.33	DARSTELLUNG VON (+)-{2-[(3 <i>A</i> <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>A</i> <i>S</i> )-5-HYDROXY-4-(( <i>E</i> )-(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-HYDROXY-4-METHYLOCT-1-EN-6-INYL)-HEXAHYDRO-PENTALEN-(2 <i>E</i> )-YLIDEN]ETHOXY}ESSIGSÄURE (3-OXA-16( <i>S</i> )-ILOPROST) (8).....	190
3.34	DARSTELLUNG VON (3 <i>A</i> ' <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6 <i>A</i> ' <i>R</i> )-5'-[[1,1-DIMETHYLETHYL)DIMETHYLSILYL]OXY] [HEXAHYDRO-5,5-DIMETHYL-SPIRO[1,3-DIOXAN-2,2'(1' <i>H</i> )-PENTALEN]]-4'-CARBALDEHYD (96) .....	193
3.35	DARSTELLUNG VON (3 <i>A</i> ' <i>S</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6 <i>A</i> ' <i>R</i> )-5'-[[1,1-DIMETHYLETHYL)DIMETHYLSILYL]OXY]-[4'-(2,2,2-TRICHLOR-1-HYDROXYETHYL)HEXAHYDRO-5,5-DIMETHYL-SPIRO[1,3-DIOXAN-2,2'(1' <i>H</i> )-PENTALEN]] (99).....	195
3.36	DARSTELLUNG VON (3 <i>A</i> ' <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6 <i>A</i> ' <i>R</i> )-5'-[[1,1-DIMETHYLETHYL)DIMETHYLSILYL]OXY]-[4'-(2,2,2-TRICHLOR-1-METHANSULFONYL-ETHYL)HEXAHYDRO-5,5-DIMETHYL-SPIRO[1,3-DIOXAN-2,2'(1' <i>H</i> )-PENTALEN]] (100) .....	197
3.37	DARSTELLUNG VON (-)-(3 <i>A</i> ' <i>S</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6 <i>A</i> ' <i>R</i> )-5'-[[1,1-DIMETHYLETHYL)DIMETHYLSILYL]OXY]-4'-ETHINYL-[HEXAHYDRO-5,5-DIMETHYL-SPIRO[1,3-DIOXAN-2,2'(1' <i>H</i> )-PENTALEN]] (95) .....	199
3.38	DARSTELLUNG VON (+)-(3 <i>A</i> ' <i>S</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6 <i>A</i> ' <i>R</i> )-5'-[[1,1-DIMETHYLETHYL)DIMETHYLSILYL]-OXY]-4'-(( <i>E</i> )-2-(TRIBUTYLSTANNANYL-1-ETHENYL)-[HEXAHYDRO-5,5-DIMETHYL-SPIRO[1,3-DIOXAN-2,2'(1' <i>H</i> )-PENTALEN]](94).....	200

<b>3.39</b>	<b>DARSTELLUNG VON (+)-(E)-(S)-(3A'S,4'R,5'R,6A'R)-1'-[[1,1-DIMETHYLETHYL)-DIMETHYLSILYL]OXY]HEXAHYDRO-5,5-DIMETHYL-SPIRO[1,3-DIOXAN-2,2'(1'H)-PENTALEN]-4'-YL]-4-METHYL-OCT-1-EN-6-IN-3-ON (93) .....</b>	<b>202</b>
<b>3.40</b>	<b>DARSTELLUNG VON (+)-(E)-(3S,4S)-(3A'S,4'S,5'R,6A'R)-1'-[[1,1-DIMETHYLETHYL)-DIMETHYLSILYL]OXY]HEXAHYDRO-5,5-DIMETHYL-SPIRO[1,3-DIOXAN-2,2'(1'H)-PENTALEN]-4'-YL]-4-METHYL-OCT-1-EN-6-IN-3-OL (S-92) .....</b>	<b>204</b>
<b>C</b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS .....</u></b>	<b>208</b>



## Verwendete Abkürzungen

abs.	absolut
Äquiv.	Äquivalent
AIBN	2,2'-Azobis(2-methylpropionnitril)
Bu	Butyl
CAS	Chemical Abstract Service
CI	chemische Ionisation
DABCO	1,4 Diazabicyclo[2.2.2]octan
d	Tag
DC	Dünnschichtchromatographie
de	Diastereomerenüberschuß (diastereomeric excess)
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
ee	Enantiomerenüberschuß (enantiomeric excess)
EI	Elektronenstoßionisation
Et	Ethyl
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunde
HA-MS	hochaufgelöstes Massenspektrum
<i>J</i>	Spinkopplungskonstante
Me	Methyl
MeOH	Methanol
Ms	Methansulfonyl
min	Minute
MS	Massenspektrometrie
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	Nuclear-Magnetic-Resonance
NOE	Nuclear-Overhauser-Enhancement
Ph	Phenyl
RT	Raumtemperatur

TBS	<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
<i>tert</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMS	Tetramethylsilan
Ts	Toluolsulfonyl

## A Theoretischer Teil

### 1. Einleitung

Im Jahre 1976 entdeckten *Vane et al.*<sup>[1]</sup>, dass Prostaglandinendoperoxide im Endothel der Blutgefäße durch ein spezifisches Enzym in Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) (**1**), welches zu den Prostanoiden gehört, umgewandelt werden (Abbildung 1). Wenig später wurde die Struktur des PGI<sub>2</sub> durch *Vane et. al.* aufgeklärt<sup>[2]</sup>. Die Biosynthese erfolgt ausgehend von Arachidonsäure (5,8,11,14-Eicosatetraencarbonsäure), welche im menschlichen Körper an Membranphospholipide gebunden ist, durch Addition von zwei Molekülen Sauerstoff unter Mitwirkung der Enzyme Cyclooxygenase (COX-1 und COX-2) und Prostacyclinsynthetase (Abbildung 2).<sup>[3][4]</sup>

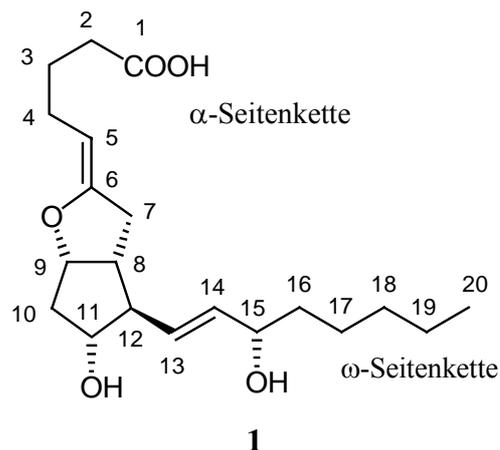


Abbildung 1: Struktur von Prostacyclin PGI<sub>2</sub> (**1**), (Prostaglandin Nummerierung).

Zu den zweifellos bedeutungsvollsten biologischen Funktionen des Prostacyclins gehört die starke Inhibition der Aggregation der Blutplättchen (Thrombocyten) durch Stimulation der Adenylat-Cyclase, was zu einem Anstieg des cAMP-Spiegels in den Plättchen führt.<sup>[4]</sup> Darüber hinaus besitzt es eine ausgeprägte Vasodilatation, d. h. gefäßerweiternde Wirkung. Durch Wechselwirkung mit spezifischen, membrangebundenen Rezeptoren an der Zelloberfläche entfaltet PGI<sub>2</sub> (**1**) seine biologische Aktivität.<sup>[5]</sup> Der humane Prostacyclin Rezeptor ist ein  $\alpha$ -helicaler G-Protein gekoppelter Rezeptor, welcher sieben Transmembrandomänen enthält und sowohl bei der Entspannung der glatten Gefäßmuskulatur, als auch bei der Prevention der Blutgerinnung eine wichtige Rolle spielt.<sup>[6]</sup> Lokalisiert sind diese Rezeptoren nicht nur in den peripheren Organen, sondern auch im zentralen Nervensystem.<sup>[7]</sup>

Weitere wichtige Eigenschaften des Prostacyclins (**1**) sind die Erniedrigung des Gefäßwiderstands der Lunge bei Patienten mit Lungenhochdruck. Es verhindert die Blutgerinnung und ist in der Lage gebildete Thromben aufzulösen. Daher wirkt es prophylaktisch in Bezug auf einen Myokardinfarkt (Myokard = muskuläre Wand des Herzens). Zusätzlich zu der oben genannten gefäßerweiternden und aggregationshemmenden Wirkung zeigt Prostacyclin (**1**) eine interessante cytoprotektive Aktivität, die gewöhnlich im Zusammenhang mit der Behandlung von Magengeschwüren untersucht wird. Weiterhin schützt es die Lunge vor Schäden, die durch Endotoxine verursacht werden und die Leber vor Vergiftungen mit halogenierten Lösungsmitteln.<sup>[4]</sup> Als physiologischer Antagonist bewirkt das Thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) die Aggregation der Thrombocyten und eine damit verbundene Verengung der Blutgefäße. Durch ein exakt balanciertes Zusammenwirken beider Substanzen wird im gesunden Organismus die Bildung von gefährlichen Blutplättchenaggregaten verhindert, im Falle einer Verletzung jedoch setzt sofort die Blutgerinnung ein. Das System PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> könnte von allgemeiner Bedeutung für die Zellregulation sein.

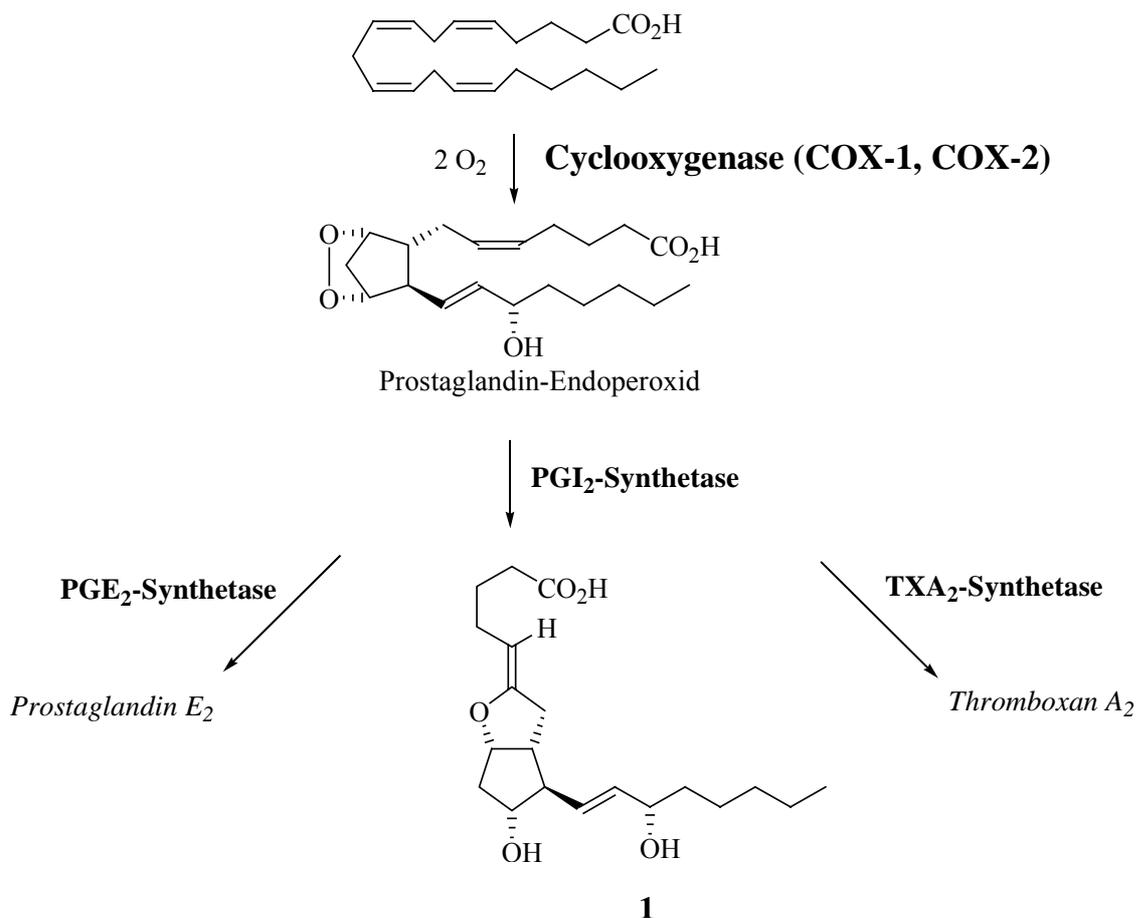


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Biosynthese der Eicosanoide (Arachidonsäure-Kaskade).

Die Chemie des Prostacyclins (**1**) wird stark durch die cyclische Enolether-Funktion bestimmt, welche eine rasche Hydrolyse des Prostacyclins selbst unter neutralen Bedingungen verursacht. Bedingt durch die Nähe der Carboxylgruppe zur sterisch gespannten Enolether-Funktion kommt es zur Addition von Wasser via Lactolbildung und Ringöffnung zum 6-Keto-PGF<sub>1α</sub> (**2**), welches in eine Mischung von Hemiacetalen umgewandelt werden kann (Abbildung 3).<sup>[8][9]</sup>

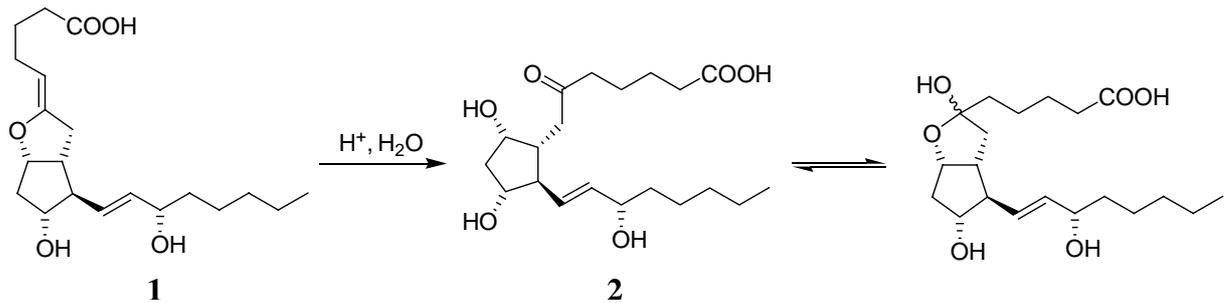


Abbildung 3: Hydrolyse des Prostacyclins (**1**) zu 6-Keto-PGF<sub>1α</sub> (**2**) unter physiologischen Bedingungen.

Ester des PGI<sub>2</sub> zeigen dagegen eine erhöhte hydrolytische Stabilität. Freies Prostacyclin wird im Blut bei 37°C nichtenzymatisch mit einer Halbwertszeit von 3 min hydrolysiert. Weitere Abbaureaktionen des PGI<sub>2</sub> (**1**) sind schematisch in Abbildung 4 gezeigt. Dazu gehören enzymatische Hydroxylierungen sowohl in der α- also auch in der ω-Seitenkette, sowie die enzymatische Oxidation der Hydroxylgruppe der ω-Seitenkette. Der Einsatz von PGI<sub>2</sub> als Medikament zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen, Atherosklerosen, Thrombosen und weiteren Krankheiten ist daher durch diese geringe chemische Stabilität stark eingeschränkt.

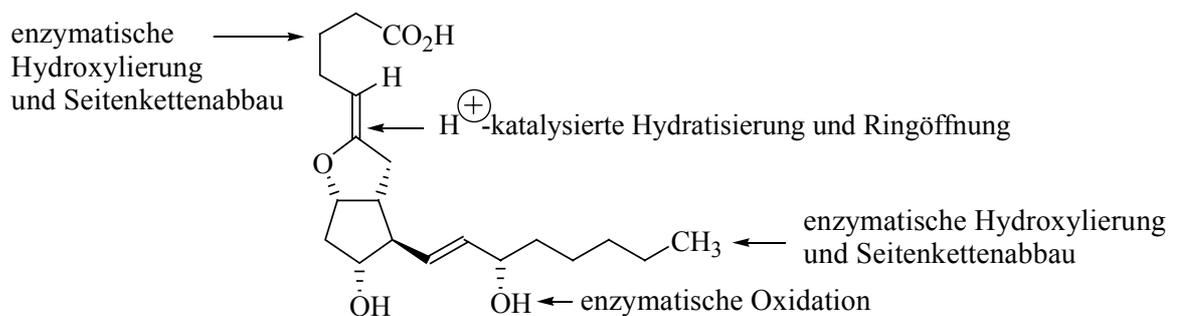


Abbildung 4: Potentielle Abbaureaktionen beim Prostacyclin (**1**).

Es ist zwar möglich das Prostacyclin als Natriumsalz einzusetzen, jedoch ist die Stabilität nicht hinreichend.<sup>[10]</sup> Die gezielte Synthese stabiler Analoga des PGI<sub>2</sub> (**1**), welche ein entsprechendes Wirkprofil besitzen, steht im Mittelpunkt der wissenschaftlichen Forschung und ist daher von besonderer Bedeutung. Durch Ersatz des Ring-Sauerstoff-Atoms gegen eine Methylengruppe im Falle des Carbacyclins **3** erzielte man eine Verlängerung der biologischen Halbwertszeit ( $t_{1/2} = 30$  min). Nachteilig war hier jedoch die 10-30 fach geringere Wirksamkeit von **3** im Vergleich zu PGI<sub>2</sub>.

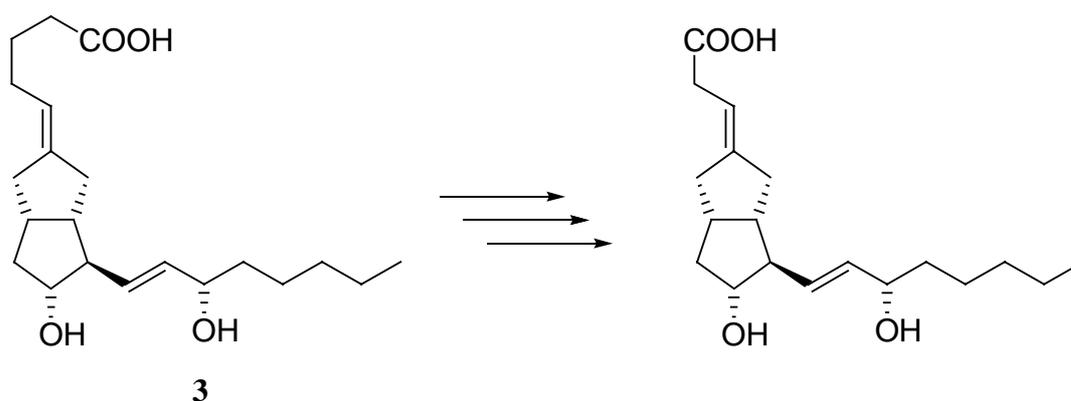


Abbildung 5:  $\beta$ -Oxidation der  $\alpha$ -Seitenkette am Beispiel des Carbacyclins **3**.

Durch  $\beta$ -Oxidation der  $\alpha$ -Seitenkette wird **3** in mehreren Schritten in eine biologisch inaktive Carbonsäure umgewandelt (Abbildung 5)<sup>[11]</sup>. Zunächst entsteht durch Hydroxylierung eine  $\beta$ -Hydroxycarbonsäure, welche einer enzymatischen Retro-Aldol-Reaktion unterliegt, gefolgt von einer abschließenden Oxidation zur um eine Essigsäureeinheit verkürzten Carbonsäure.

Durch Modifikationen der  $\omega$ -Seitenkette wurde eine Fülle von Analoga synthetisiert. Die Suche nach chemisch und metabolisch deutlich stabileren Verbindungen im Vergleich zum natürlichen PGI<sub>2</sub> resultierte bei der Schering AG in der zukunftsweisenden Entwicklung und Synthese von Iloprost (**4**)<sup>[12]</sup> und Cicaprost (**5**).<sup>[13]</sup> Ein weiteres Analogon ist das von Toray Industries Inc. entwickelte Beraprost (**6**)<sup>[14]</sup> (*Dorner*®, *Procydine*®), welches dieselbe  $\omega$ -Seitenkette wie Iloprost (**4**) besitzt, und eine durch den Einbau eines Phenylethers anstatt des Enolethers modifizierte und damit chemisch stabilisierte  $\alpha$ -Seitenkette aufweist. Iloprost (**4**) ist ein optisch aktives Carbacyclin Analogon mit einer Methylgruppe in Position 16 (chemische Stabilisierung) und einer C-C-Dreifachbindung in Position 18,19 (biologische Aktivität). Die Methylgruppe an C-16 verhindert eine enzymatische Oxidation der OH-Gruppe an C-15.

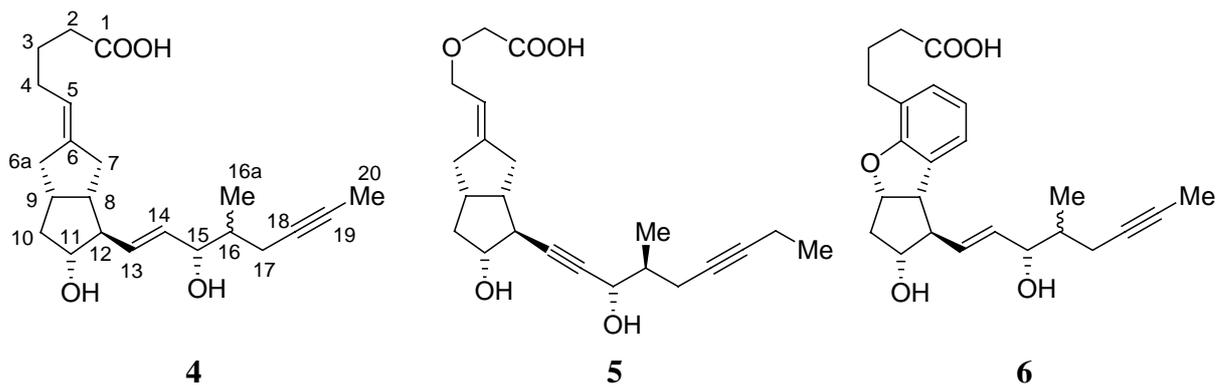


Abbildung 6: Strukturen von Iloprost (**4**), Cicaprost (**5**) und Beraprost (**6**) (Prostaglandin Numerierung).

Klinische Studien zeigen, dass **4** die Aggregation des Blutplättchen nach intravenöser und oraler Application inhibiert (1-3 ng/kg/min). Diese Hemmung ist reversibel und 100 mal stärker als die von PGE<sub>1</sub> und verschwindet nach 30 min (biologische Halbwertszeit). Diese im Vergleich zu PGI<sub>2</sub> erhöhte, jedoch relativ geringe, orale Aktivität von Iloprost (**4**), erfordert eine Verabreichung durch Infusion oder Inhalation. Bedingt durch die hohen Kosten und möglichen Nebenwirkungen erweist sich die Infusion als problematisch. Darüber hinaus zeigt Iloprost (**4**) auch ein dem PGI<sub>2</sub> entsprechendes vasodilatorisches Wirkprofil bei gleichzeitiger Normalisierung der Gefäßpermeabilität. Als Folge tritt eine Blutdrucksenkung sowie eine Erhöhung der Herzfrequenz ein.<sup>[15]</sup>

Als *Ilomedin*® im Handel erhältlich wird es zur Behandlung schwerer Durchblutungsstörungen und lebensbedrohendem Lungenhochdruck eingesetzt.<sup>[16]</sup> Nach neueren Untersuchungen kann der Wirkstoff sogar per Inhalation (Aerosol-Spray) gegen den gefährlichen Lungenhochdruck (primäre pulmonale Hypertonie) eingesetzt werden und fand kürzlich Zulassung unter dem Namen *Ventavis*®.<sup>[17]</sup> Weiterhin konnte seine therapeutische Effizienz in Bezug auf Krankheiten hervorgerufen durch Verschluss von peripheren Arterien und Patienten, die unter dem Raynaud's Syndrom leiden, bewiesen werden<sup>[18]</sup>. Iloprost kann durch seinen antifibrotischen Effekt einen wichtigen Schritt in der Pathogenese der systemischen Sklerodermie, einer seltenen, mehrere Organsysteme betreffenden Autoimmunerkrankung unklarer Genese, beeinflussen. Jedoch sind hierzu noch weitere Studien erforderlich.<sup>[15]</sup>

Untersuchungen zum Metabolismus von Iloprost (**4**) haben gezeigt, dass die  $\beta$ -Oxidation der  $\alpha$ -Seitenkette den hauptsächlichen Schritt in der schnellen biologischen Inaktivierung darstellt.<sup>[19]</sup> Daher wäre es wünschenswert neben Iloprost (**4**) ein eng verwandtes Analogon zu besitzen, welches nicht nur ein identisches Wirkprofil aufweist, sondern zudem eine dauerhafte orale Aktivität zeigt. Durch Einführung eines O-Atoms in Position 3 der  $\alpha$ -Seitenkette von **4** würde eine hohe metabolische Stabilität garantiert und die  $\beta$ -Oxidation verhindert. Die Synthese des 3-Oxa-Analogons von **4** wurde 1982 und 1983 von *Skuballa et al.* in Patenten beschrieben.<sup>[20]</sup> Es wurde weiterhin kurz erwähnt, dass die Substitution der  $\text{CH}_2$ -Gruppe durch ein O-Atom zu einer geringeren Rezeptoraffinität führte, jedoch wurden hierzu keine näheren Angaben gemacht.<sup>[21]</sup> Biologische Studien zum 3-Oxa-Analogon von **4** existieren bisher nicht.

Zur Entwicklung von Cicaprost (**5**) führte bei Schering die Einführung einer C-C-Dreifachbindung zwischen C-13 und C-14, einer zusätzlichen Methylgruppe an C-20 sowie durch selektive Wahl der (*S*)-Konfiguration an C-16.<sup>[13]</sup> Es ist oral applizierbar und zeigt eine antimetastatische Wirkung bei Krebserkrankungen.

Die Medikamente *Ilomedin*® und *Ventavis*® stellen eine 1:1 Mischung der Diastereomere an C-16 dar, die nur für analytische Zwecke per HPLC getrennt werden können. Untersuchungen von Schering zeigten nun, dass das 16(*S*)-Isomer eine 5 mal stärkere Inhibition der Aggregation der Thrombocyten bewirkt als das 16(*R*)-Isomer.<sup>[8]</sup> Spätere Studien von *Tsai et al.* offenbarten, dass das 16(*S*)-Isomer sogar 20 mal wirksamer in der Prevention der collageninduzierten Plättchenaggregation ist als das 16(*R*)-Isomer.<sup>[22]</sup> Den Autoren zufolge sollten die beiden Diastereomere als zwei völlig verschiedene Verbindungen angesehen werden, wenn es darum geht Iloprost (**4**) als Liganden zur Quantifizierung der Rezeptorbindung zu benutzen.

Aus den bisherigen Ausführungen lässt sich der Schluß ziehen, dass bei den Untersuchungen mit dem 3-Oxa-Analogon der 1:1-Diastereomerenmischung von **4** dem 16(*R*)-Isomer vermutlich ein erheblicher Einfluß auf die Abnahme der Rezeptoraffinität zukommt. Aufgrund der erhofften, besseren biologischen Wirksamkeit wäre folglich eine stereoselektive Synthese von 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**), welche bisher nicht existiert, von besonderem Interesse. Vielleicht erweist sich **8** als besseres, oral wirksames Derivat von 16(*S*)-Iloprost (**7**).

Außerdem sollte diese stereokontrollierte Synthese so entwickelt werden, dass durch eine Variation auf einer späteren Synthesestufe ebenfalls eine asymmetrische Synthese von 16(*S*)-Iloprost (**7**), welches die stärker wirksame Komponente der Medikamente *Ilomedin*<sup>®</sup> und *Ventavis*<sup>®</sup> darstellt, möglich ist.

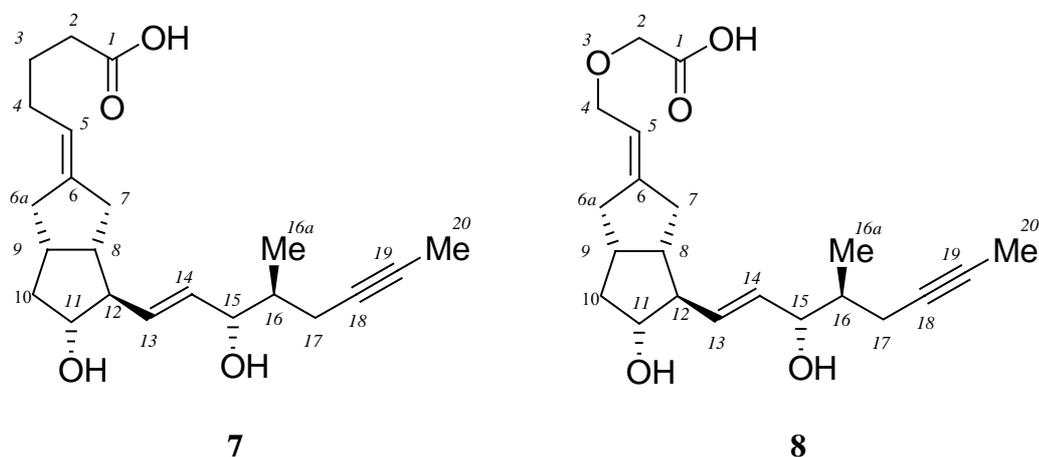


Abbildung 7: Strukturen von 16(*S*)-Iloprost (**7**) und 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**).

In unserer Arbeitsgruppe wurden schon sehr erfolgreiche Synthesen von Carbacyclinen von *Vaulont*, *Reuter*, *Schmitz* und *Ossenkamp* durchgeführt.<sup>[23]</sup> Besonderes zu erwähnen sind in jüngster Zeit die Arbeiten von *van Bergen*<sup>[24]</sup> zur Synthese eines phenylogenen Carbacyclins und von *Lerm*<sup>[25]</sup> zur Synthese von Cicaprost (**5**) und Isocicaprost.

Zur Synthese von Iloprost (**4**) nach *Skuballa et. al.* sind drei Synthese-Wege beschrieben worden:<sup>[26][27][12]</sup>

- a) Über das Corey Lacton
- b) Über einen Bicyclooctan-Baustein
- c) Über einen prochiralen Diester durch Demethoxycarbonylierung

Die Synthese über einen Bicyclooctan-Baustein soll nachfolgend näher erläutert werden, da sie zur Gewinnung des Wirkstoffs im 100g-Maßstab beschriftet wird.

Ausgehend vom achiralen Keton **9**, welches sehr effizient über eine etablierte Synthese zugänglich ist<sup>[26][28]</sup>, erhält man nach mehreren Reaktionsschritten das Monoesteracetat **10**. Durch eine enantioselective mikrobiologische Hydrolyse gefolgt von anschließender chromatographischer Trennung, konnte der Monoester **11** in Ausbeuten von 44% und einer Enantiomerenreinheit von  $\geq 99\%$  ee isoliert werden. Der Mikroorganismus *Alcaligenes spec.* ATCC 21030 lieferte hier im Vergleich zu anderen verwendeten Mikroorganismen die höchsten Enantiomerenüberschüsse. Schützen der Hydroxylgruppe und Reduktion der Estergruppe ergaben den Aldehyd **12** als zentralen bicyclischen Baustein für die nachfolgende Wittigreaktion zur Einführung der  $\omega$ -Seitenkette zum Keton **13**, welches als Mischung der 16(*S*)/16(*R*)-Diastereomeren vorliegt. Die anschließende unselective Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  lieferte ein Gemisch der epimeren Alkohole **14** bezüglich C-15, die über präparative HPLC getrennt wurden.

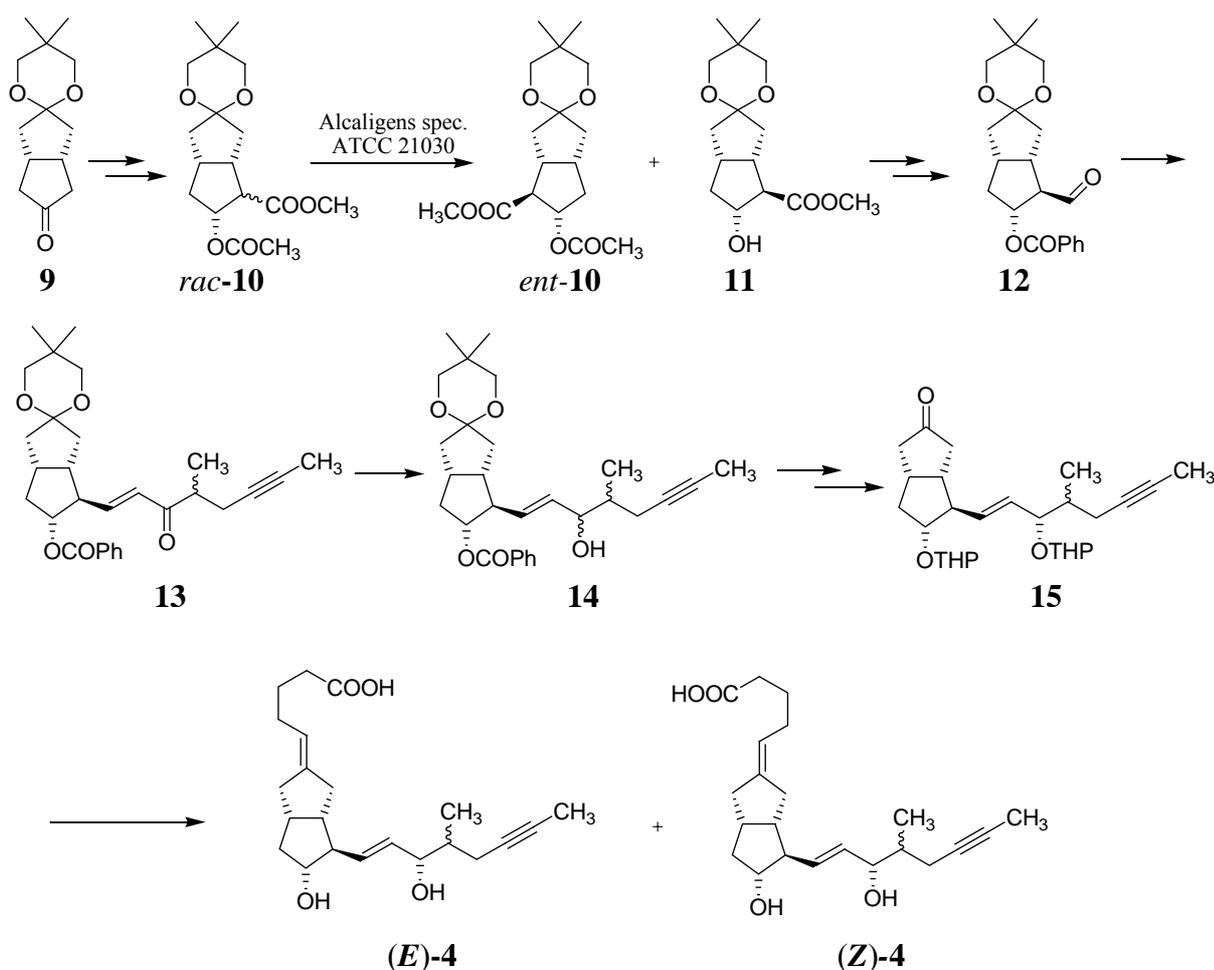


Abbildung 8: Synthese von Iloprost (**4**) ausgehend von Keton **9** nach Skuballa *et. al.*<sup>[26][27][12]</sup>.

In Analogie zum natürlichen Prostacyclin ist auch hier die (*S*)-Konfiguration an C-15 im Hinblick auf biologische Aktivität wichtig. Das 15(*S*)-Isomer ist deutlich aktiver als das 15(*R*)-Isomer. Entfernen des Benzoats des weniger polaren  $\alpha$ -Alkohols durch Umesterung, Spaltung der Ketalgruppe und Schützen der OH-Gruppen als THP-Ether ergaben das Keton **15**. Die Wittig-Reaktion dieses Ketons resultierte nach chromatographischer Trennung und Spaltung des Tetrahydropyranyl-Einheit in der Bildung des 5(*E*)-Isomeren und des weniger polaren 5(*Z*)-Isomeren von Iloprost (**4**). Das unnatürliche (*Z*)-Isomer zeigte eine deutlich geringere Aktivität bei Inhibierung der Thrombocytenaggregation.

Nach einer Bewertung der Autoren hat sich die kinetische Racematspaltung durch mikrobiologische Acetathydrolyse unter wirtschaftlichen und technischen Aspekten trotz Verlustes der Hälfte des Synthesematerials als sehr effizient erwiesen.<sup>[26]</sup> Bedingt durch die geniale Entwicklungsleistung erlaubt es die vorgestellte Synthese das wirkungsvolle Medikament in reiner Form im 100g-Maßstab zu produzieren. Der Aufbau der im Hinblick auf biologische Aktivität wichtigen Stereozentren an C-15 und C-16 verläuft jedoch ohne Stereoselektivität, wohingegen die Generierung der wichtigen *E*-konfigurierten Doppelbindung an C-5 mit mittlerer bis guter Stereoselektivität verläuft.

## 2. Aufgabenstellung und Zielsetzung

Da auf Grund der vorherigen Ausführungen bisher keine befriedigende Lösung einer gezielten Synthese unter voller Kontrolle der wichtigen Stereoelemente [*E/Z*, 15(*S*), 16(*S*)] existiert, soll das Ziel dieser Arbeit die Entwicklung neuer asymmetrischer Totalsynthesen des hochwirksamen Prostacyclin Analogons 16(*S*)-Iloprost (**7**) und des Iloprost-Analogons 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**) sein. Durch die von *van Bergen*<sup>[24]</sup> entwickelte Strategie der 1,4-Addition einer Arylkupfer-Verbindung an das Azoen **22** gelang es die komplette  $\omega$ -Seitenkette eines phenylogenen Carbacyclins in nur einem Syntheseschritt einzuführen. Daher besteht ein weiteres Ziel dieser Arbeit in der Anwendung der Azoen-Strategie zur Einführung der kompletten  $\omega$ -Seitenkette der Zielmoleküle **7** und **8**, wie im folgenden erklärt wird.

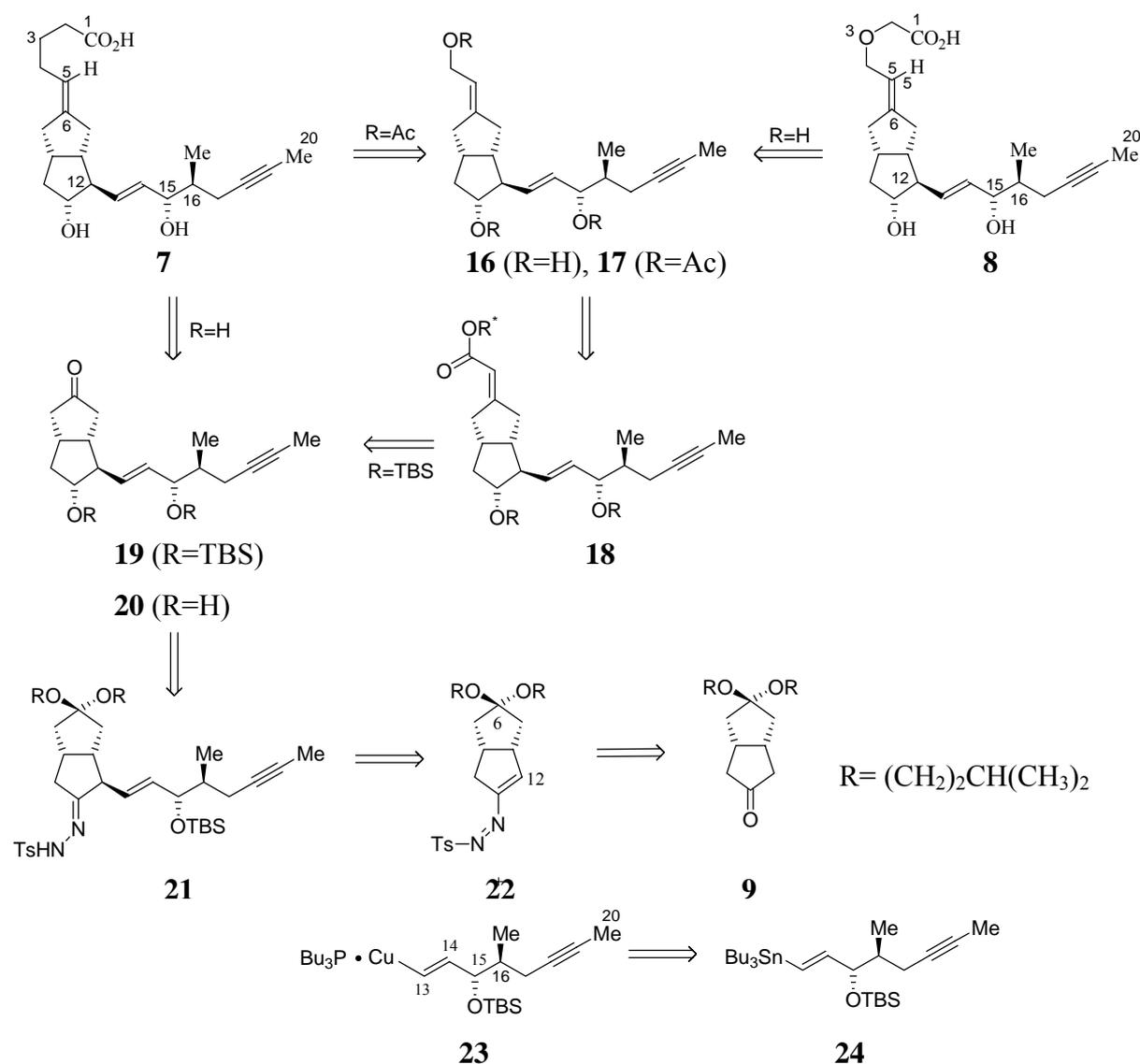


Abbildung 9: Retrosynthetische Analyse von 16(*S*)-Iloprost (**7**) und 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**).

Die retrosynthetische Analyse von 16(*S*)-Iloprost (**7**) und des Iloprost-Analogons 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**) zeigt Abbildung 9 und beinhaltet die folgenden Schritte: Die  $\alpha$ -Seitenkette von 16(*S*)-Iloprost (**7**) ließe sich durch Wittig-Reaktion mit dem Keton **20** herstellen, wie von *Westermann et. al.*<sup>[29]</sup> im Falle von **4** berichtet wurde. Die *E/Z*-Mischung (Verhältnis: 90:10) der 16(*S*)/16(*R*)-Diastereomerenmischung wurde durch HPLC separiert.

Im Fall von 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**) kann die  $\alpha$ -Seitenkette auch durch eine asymmetrische Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit dem Keton **19** eingeführt werden. Der so erhaltene Ester **18** kann anschließend zum Allylalkohol **16** reduziert werden. Der Allylalkohol **16** lässt sich leicht in das allylische Acetat **17** überführen. Dieses würde durch eine allylische Substitution mit Organokupfer-Verbindungen und nachfolgenden Reaktionsschritten eine alternative Synthesemöglichkeit von **7** eröffnen, wobei hier nur das hoch wirksame (*E*)-Isomer (*E*)-**7** erhalten werden sollte.

Die intermediären Ketone **19** und **20** lassen sich nach mehreren Umformungen (*vide infra*) auf das Hydrazon **21** zurückführen, welches ebenso als zentraler Synthesebaustein angesehen werden kann. Der Aufbau der  $\omega$ -Seitenkette soll durch Knüpfung der Bindung zwischen C-12 und C-13 durch konjugierte 1,4-Addition der Monoorganokupferspezies **23**, welche aus dem  $\omega$ -Seitenkettenbaustein **24** erhalten werden kann, mit den Azoen **22** erfolgen. Auf diese Weise kann die gesamte  $\omega$ -Seitenkette in einem einzigen Syntheseschritt eingeführt werden. Wie bereits *Fuchs et. al.* zeigten, eignen sich Azoene hervorragend zur 1,4-Addition von Organokupferverbindungen und Bildung des entsprechenden Hydrazons. Das Azoen erwies sich hierbei im Vergleich zum Enon als besserer Akzeptor für die 1,4-Addition.<sup>[30]</sup> Modellexperimente im Rahmen meiner Diplomarbeit zeigten, dass sich durch 1,4-Addition eine Propenylgruppe einführen lässt. Das Azoen **22** lässt sich durch enantioselektive Deprotonierung bei tiefen Temperaturen aus dem Keton **9** nach mehreren Schritten sehr effizient synthetisieren.<sup>[24]</sup>

Die retrosynthetische Analyse des  $\omega$ -Seitenkettenbausteins **24** ist in Abbildung 10 dargestellt. Der Alkohol (*S*)-**25**, welcher nach Silylierung den  $\omega$ -Seitenkettenbaustein **24** ergeben sollte, lässt sich durch diastereoselektive Reduktion des Ketons **26** erhalten. Auf dieser Stufe sollte die (*S*)-Konfiguration an C-15 festgelegt werden. Eine erforderliche Trennung der diastereomeren Alkohole (*S*)-**25** und (*R*)-**25** wäre durch präparative HPLC möglich. Eine elegante Methode zur Synthese von Ketonen ist die Verwendung von Weinreb-Amiden.

Diese zeichnen sich dadurch aus, dass sie schnell mit Organolithium- oder Organomagnesiumverbindungen bei tiefen Temperaturen reagieren. Dies schließt Epimerisierung an vorhandenen Stereozentren in  $\alpha$ -Position weitgehend aus (vide infra). Durch Reaktion des Weinreb-Amids **27** mit monolithiertem (*E*)-1,2-Bis(tributylstannyl)-ethen (**58**) sollte das Keton **26** zugänglich sein.

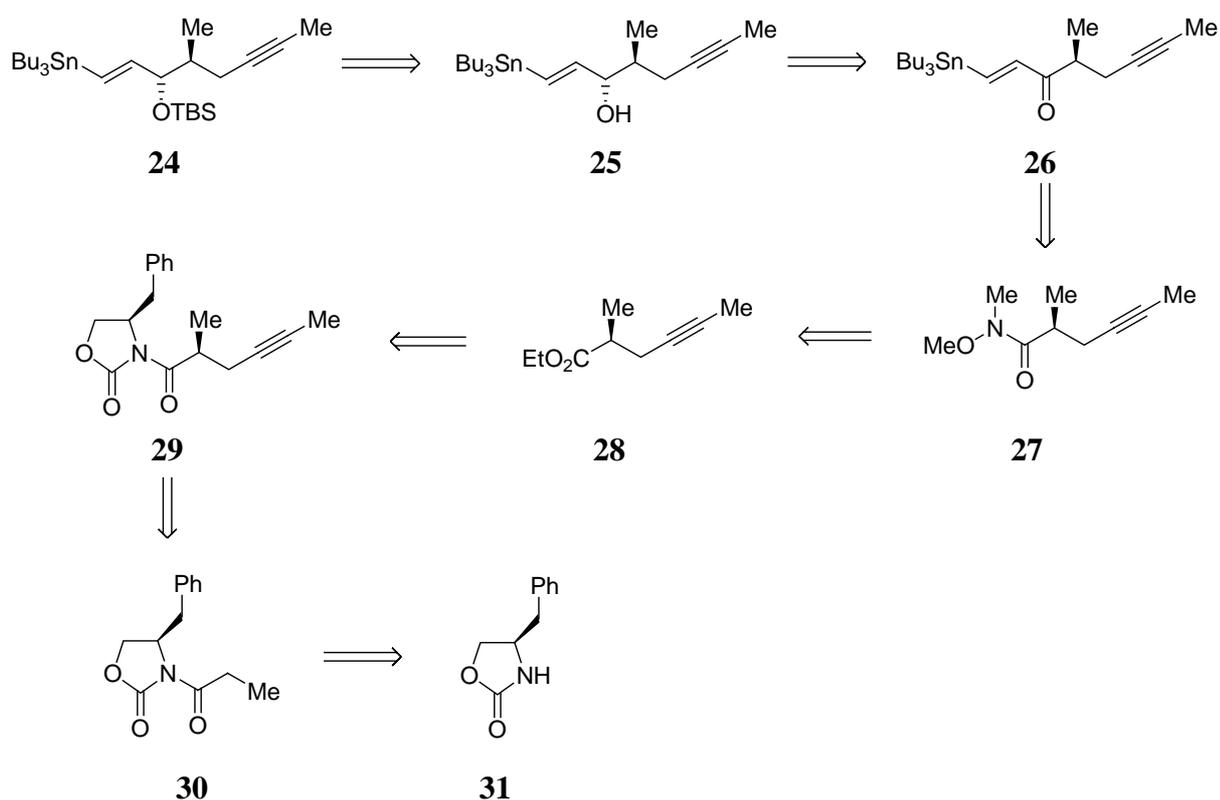


Abbildung 10: Retrosynthetische Analyse des  $\omega$ -Seitenkettenbausteins **24**.

Ein analoges Weinreb-Amid konnte durch chirale HPLC wirkungsvoll getrennt werden, wie *Lerm* in der Synthese von Cicaprost (**5**) zeigte.<sup>[25]</sup> Dies sollte auch hier möglich sein, so dass das Weinreb-Amid **27** enantiomerenrein erhalten werden kann. Das Weinreb-Amid **27** lässt sehr leicht aus dem Ester **28** darstellen, welcher seinerseits direkt aus dem Oxazolidinon **29** unter Verwendung einer Spaltungsmethode nach *Seebach et. al.* erhalten werden kann. Das Oxazolidinon **29** ließe sich durch Alkylierung mit 1-Iod-2-butin nach *Evans et. al.* aus dem Oxazolidinon **30** mit hoher Diastereoselektivität herstellen. In diesem Schritt wird die (*S*)-Konfiguration an C-16 festgelegt. Durch Acylierung des NH-Oxazolidinons **31**, welches kommerziell erhältlich ist, oder sehr leicht aus *D*-Phenylalanin synthetisiert werden kann, erhält man unter Standardbedingungen (vide infra) das Oxazolidinon **30**.

### 3. Ergebnisse und Diskussion

#### 3.1 Synthese von 16(S)-Iloprost (7)

##### 3.1.1 Synthese des bicyclischen Azoens **22** durch enantioselektive Deprotonierung

###### 3.1.1.1 Einleitende Bemerkungen

Die Synthese des Azoens **22** wurde bereits von *van Bergen*<sup>[24]</sup> und in meiner Diplomarbeit<sup>[32]</sup> beschrieben. Da sich seit dieser Zeit einige Verbesserung bezüglich der Synthese ergeben haben, werden unter 3.1.1.2 und den folgenden Kapiteln die Ergebnisse und Verbesserungen präsentiert (vide infra).

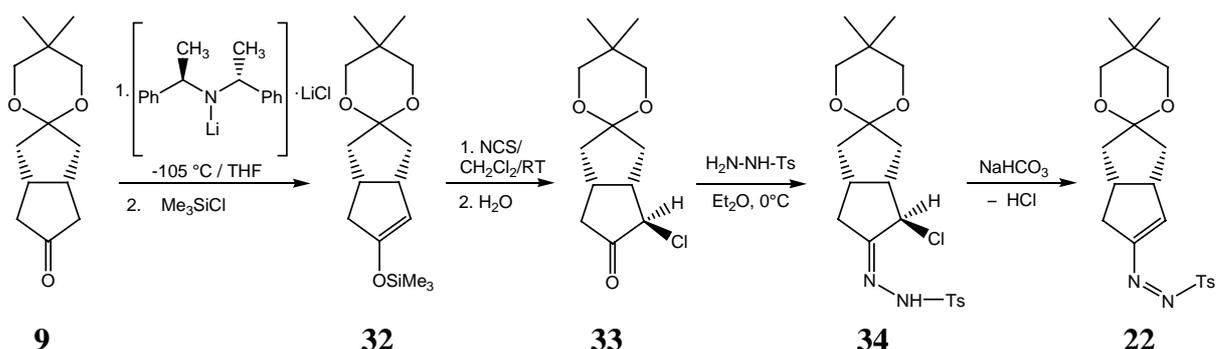


Abbildung 11: Synthese des Azoens **22** ausgehend vom Keton **9**.

In der Literatur werden zahlreiche Synthesen im Bereich der Prostaglandine und Prostacycline aufgeführt, in denen konjugierte 1,4-Additionen von Organocupraten an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylsysteme eine wesentliche Rolle spielen.<sup>[31]</sup> Es ist bekannt, dass diese Organocuprate häufig dazu benutzt werden, um organische Gruppen in  $\beta$ -Position an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Systeme zu addieren. Unter Anwendung des von *Fuchs et. al.*<sup>[30]</sup> entwickelten Verfahrens der 1,4-Addition von Organokupferverbindungen an Azoene, ist *van Bergen* die 1,4-Addition von Phenylkupfer an das Azoen **22** gelungen.<sup>[24]</sup> Untersuchungen im Rahmen meiner Diplomarbeit zeigten, dass die Anbindung einer Propenylgruppe als Modellseitenkette an die Position C-4' des Azoens **22** in einer konjugierten 1,4-Addition in guten Ausbeuten von 62% realisiert wurde.<sup>[32]</sup> Die besten Ausbeuten wurden unter Verwendung des Kupfer(I)-iodid-Tributylphosphin-Komplexes erzielt.

Die Übertragung der Propenylgruppe erfolgte bevorzugt von der konvexen Seite des bicyclischen Gerüsts des Azoens **22**, da die konkave Seite eine sterische Abschirmung durch die Acetalgruppe erfährt.

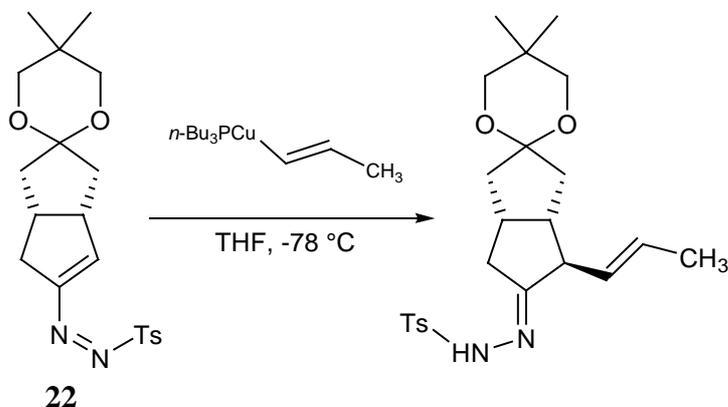


Abbildung 12: 1,4-Addition einer Propenylgruppe als Modellseitenkette an das Azoen **22**.<sup>[32]</sup>

### 3.1.1.2 Synthese des achiralen Ketons **9**

Das achirale Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (**35**) stellt einen Schlüsselbaustein in Carbacyclinsynthesen dar und kommt auch bei der Synthese von Iloprost (**4**) zum Einsatz<sup>[26][27]</sup>. Es ist kommerziell erhältlich oder kann alternativ durch die Weiss-Reaktion zwischen Glyoxal und zwei Äquivalenten Dimethyl-3-ketoglutarat dargestellt werden<sup>[33]</sup>.

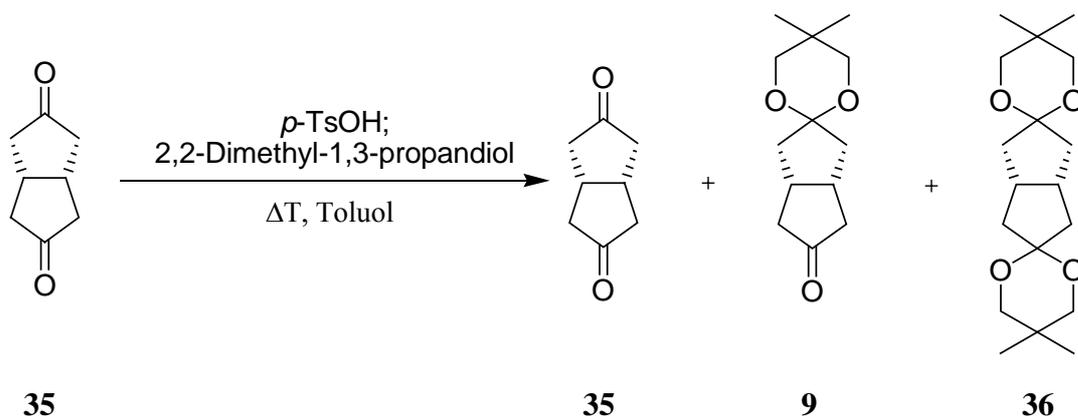


Abbildung 13: Synthese des achiralen Ketons **9**.

Da das Keton **35** zwei Carbonylgruppen erhält, ist es für Reaktionen notwendig, dass eine der beiden als Acetal geschützt wird. Als Schutzgruppe der Wahl hat sich die 5,5-Dimethyl-1,3-dioxolan-Gruppe bewährt, weil das erhaltene Keton **9** kristallin ist und sich durch Umkristallisation leicht reinigen lässt. Vorteilhaft ist zusätzlich, dass weder Zersetzung noch Umacetalisierung bei Lagerung bei  $-26^{\circ}\text{C}$  stattfindet. Stereochemisch betrachtet ist das Keton **9** achiral und liegt in der meso-Form vor, da an beiden Brückenkopf-Kohlenstoffatomen zwei Chiralitätszentren durch die Einführung der Schutzgruppe gebildet wurden. Die Synthese des Ketons **9** erfolgte nach der von *Piers et. al.* beschriebenen Methode<sup>[28]</sup>. Hierzu wurde ein äquimolarer Ansatz aus Diketon **35** und 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol in Toluol unter Zusatz katalytischer Mengen von *p*-Toluolsulfonsäure zwei Stunden erhitzt. Man erhielt ein Gemisch aus Diketon **35**, Keton **9** und Diacetal **36** im Verhältnis von 1:2:1 laut gaschromatographischer Analyse. Das Diketon **35** lässt sich durch Säulenchromatographie vom Keton **9** und Diacetal **36** trennen, welche durch eine weitere Säulenchromatographie voneinander getrennt wurden. Durch Umacetalisierung von **35** und **36** in Toluol unter Zusatz katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure erhielt man erneut ein Gemisch der drei Verbindungen **35**, **36** und **9** im oben genannten Verhältnis. Die weitere Verfahrensweise entspricht der oben genannten, so dass nach zwei Durchgängen die Gesamtausbeute an Keton **9** 69% beträgt.

### 3.1.1.3 Synthese des Silylenolethers **32** durch enantioselektive Deprotonierung von **9**

Eines der aciden Wasserstoffatome des achiralen Ketons **9** lässt sich enantioselektiv unter Verwendung einer geeigneten chiralen Base abstrahieren.<sup>[34][35]</sup> Da die Reaktion kinetisch kontrolliert ist, sind zur Durchführung möglichst tiefe Temperaturen von  $-105^{\circ}\text{C}$  erforderlich. Das resultierende Lithiumenolat **45** reagiert mit den entsprechenden Silylchloriden zu den Silylenolethern **32** und *ent*-**32**. Als Base wurde das chirale Bis-((*R*)-1-phenyl-ethyl)-lithiumamid (**44**) benutzt. Solche Basen zeichnen sich durch die Erzielung sehr hoher Stereoselektivitäten aus. Die enantioselektive Deprotonierung wurde von *Koga et. al.*<sup>[36]</sup> und *Gais et. al.*<sup>[37]</sup> speziell am Pentalengerüst untersucht. Gestützt auf Arbeiten von *Reuter*<sup>[38]</sup>, *Ossenkamp*<sup>[39][34]</sup> und *Schmitz*<sup>[40][34]</sup> sind die höchsten Enantiomerenüberschüsse (bis zu 92 % ee) auf die Anwesenheit eines Äquivalents LiCl zurückzuführen. Vermutlich kommt es zwischen dem LiCl und dem Amid **44** zur Bildung eines gemischten Aggregates<sup>[41][42]</sup>, welches reaktiver und selektiver ist als das Monomere oder Dimere von **44**.<sup>[43]</sup>

Das Bis-((*R*)-1-phenyl-ethyl)-amin (**41**) lässt sich in einer dreistufigen Synthese aus (+)-(*R*)-Phenylethylamin (**37**) herstellen. Im ersten Schritt wird (+)-(*R*)-Phenylethylamin (**37**) mit Acetophenon (**38**) in Toluol unter Zugabe einer katalytischen Menge von *p*-Toluolsulfonsäure 18 h lang am Wasserabscheider erhitzt.

Die Mischung der im Diastereomerenverhältnis von 85:15 gebildeten Imine **39** und **40** wurde im zweiten Schritt ohne weitere Aufreinigung in THF als Lösungsmittel und unter Verwendung eines Palladium/Aktivkohle-Katalysators mit Wasserstoff bei einem Druck von 4 bar hydriert. Alternativ lassen sich die Imine **39** und **40** auch mit NaBH<sub>4</sub> in THF bei Raumtemperatur reduzieren.<sup>[44]</sup> Nach Destillation konnten die beiden diastereomeren Amine **41** und **42** nach beiden Methoden in einer Ausbeute von jeweils 70% bezogen auf das eingesetzte Amin **37** isoliert werden. Das Diastereomerenverhältnis ließ sich durch Anwendung der zweiten Methode auf 90:10 verbessern.

Die Trennung der Diastereomere erfolgte durch Überführung in die Hydrochloride. Durch einmaliges Umkristallisieren des Hydrochlorids **43** konnte der *de*-Wert auf über 99% gesteigert werden. Zur Bestimmung des Diastereomerenüberschusses wurde eine Probe des Hydrochlorids **43** in Essigester gelöst und mit wässriger NaOH behandelt. Das Verhältnis der so freigesetzten Amine **41** und **42** wurde mittels Gaschromatographie bestimmt. Die Ausbeute bezogen auf eingesetztes Amin **37** betrug 46% (Abbildung 14).

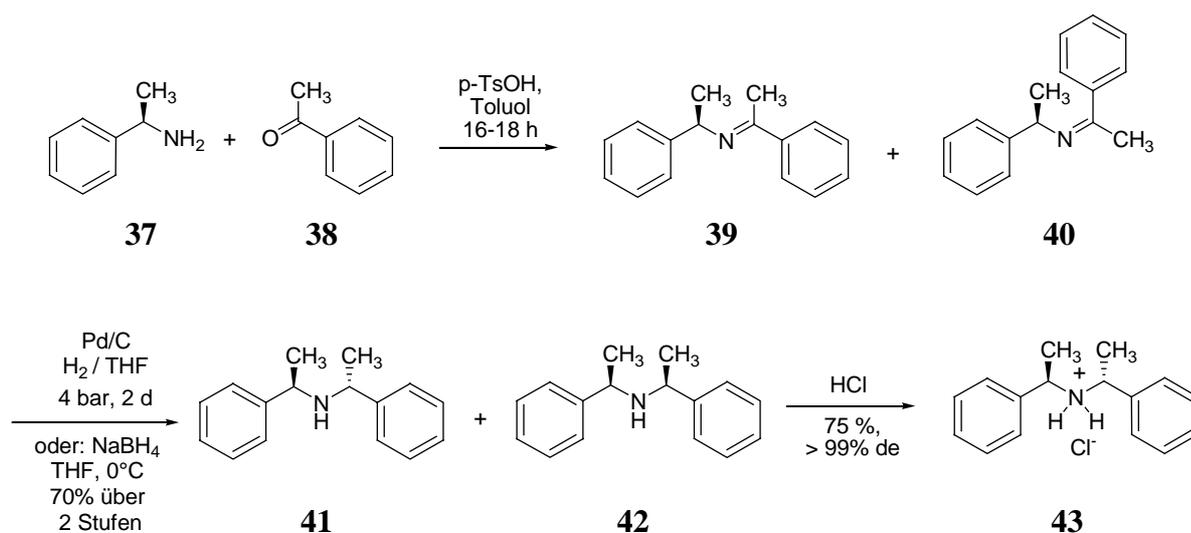


Abbildung 14: Darstellung von Bis-((*R*)-1-phenyl-ethyl)-ammoniumchlorid (**43**).

Die Darstellung des Lithiumamids **44** erfolgte in situ durch Umsetzung des Hydrochlorids **43** mit 1.95 Äquivalenten *n*-Butyllithium in THF bei  $-78^{\circ}\text{C}$ , wobei zugleich die erforderliche Menge an LiCl gebildet wurde (Abbildung 15). Durch den geringen Überschuß an Hydrochlorid **43** wurde eine unselektive Deprotonierung durch eventuell nicht umgesetztes *n*-Butyllithium vermieden.

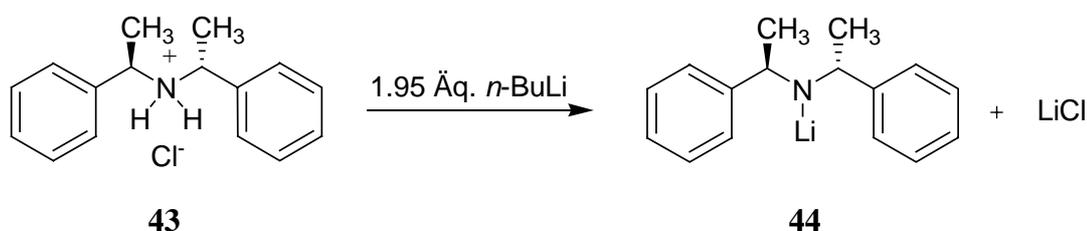


Abbildung 15: Darstellung des chiralen Bis-((*R*)-1-phenyl-ethyl)-lithiumamids (**44**).

Eine auf  $-105^{\circ}\text{C}$  vorgekühlte Lösung des Ketons **9** in THF wurde zu der auf  $-105^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung des Lithiumamids **44** gegeben. Dabei bildete sich vorzugsweise das Lithiumenolat **45**, welches nach einer Stunde bei  $-105^{\circ}\text{C}$  mit Trimethylsilylchlorid zum entsprechenden Silylenolether **32** reagierte (Abbildung 16). Der mittels gaschromatographischer Analyse bestimmte Umsatz betrug 90-95%. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel erfolgte die Trennung des Silylenolethers **32** vom chiralen Amin **41**. Aufgrund der Tatsache, dass sich der Silylenolether **32** während der Säulenchromatographie an Kieselgel unter Rückbildung des Ketons **9** zersetzt, sollte die Chromatographie sehr rasch erfolgen (Flashchromatographie). Die Ausbeute an Silylenolether **32** lag bei 75%.

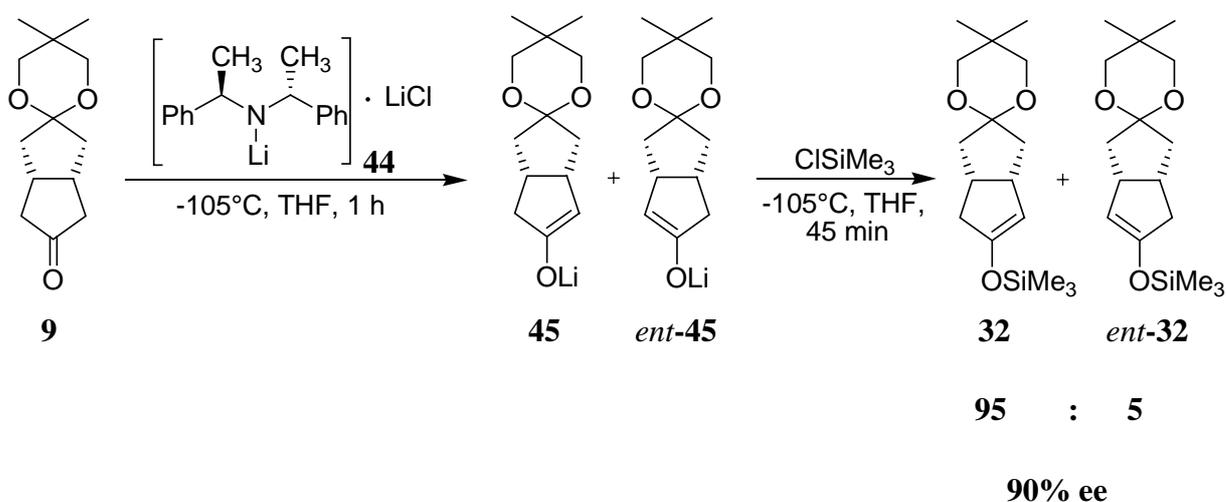


Abbildung 16: Enantioselektive Deprotonierung des Ketons **9**.

Mit Hilfe der Shift- $^1\text{H}$ -NMR Spektroskopie unter Verwendung von chiralen Lanthanoid-Chelatkomplexen ließ sich das Enantiomerenverhältnis von **32** und *ent*-**32** bestimmen.<sup>[45][46]</sup> Als Shift-Reagenz diente das chirale Tris-[(trifluormethylhydroxymethylen)-*d*-campher]-praeseodym ( $\text{Pr}(\text{tfc})_3$ ) in Kombination mit 2,2-Dimethyl-6,6,7,7,8,8,8-heptafluorooctan-3,5-dionata-Silber ( $\text{AgFOD}$ ) in Mengen von je 100 mol%. Der so bestimmte ee-Wert betrug 90%, wobei zur Bestimmung jeweils das Integral für das Proton H-4' verwendet wurde ( $\delta = 4.38$ , H-4', *ent*-**32**); ( $\delta = 4.44$ , H-4', **32**) (Abbildung 17). Eine gaschromatographische Analyse an chiraler Phase zeigte leider keine Aufspaltung der Enantiomere von **32**.

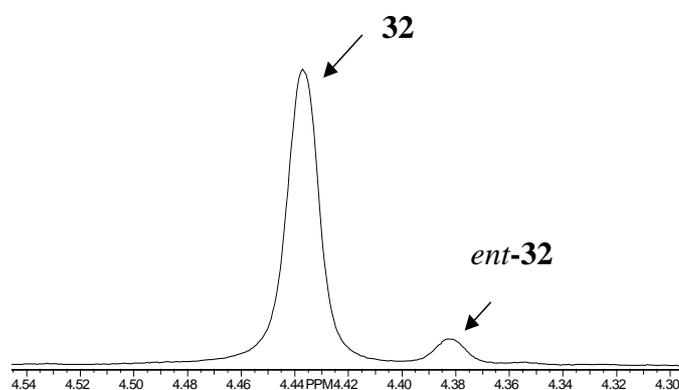


Abbildung 17: Ausschnitt des  $^1\text{H}$ -Shift-NMR-Spektrums des Silylenolethers **32** in  $\text{CDCl}_3$  unter Zusatz von jeweils 100 mol% ( $\text{Pr}(\text{tfc})_3$ ) und  $\text{Ag}(\text{FOD})$ . Signalzuordnung von H-4' zu **32** und *ent*-**32** im expandierten Bereich.

### 3.1.1.4 Synthese des $\alpha$ -Chlorketons **33**

In der Literatur sind zahlreiche Methoden zur Chlorierung von Ketonen in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe beschrieben. Nach Arbeiten von *Hambly* und *Chan*<sup>[47]</sup> lassen sich Silylenolether mit N-Chlorsuccinimid in guten Ausbeuten in die entsprechenden  $\alpha$ -Chlorketone überführen. Der von *Chan* vorgeschlagene Mechanismus ist Abbildung 18 aufgeführt.

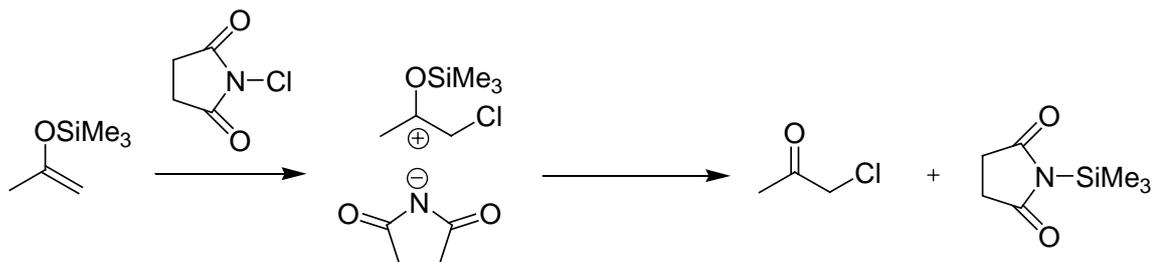


Abbildung 18: Mechanismus der Chlorierung von Silylenolethern mit NCS nach *Chan*<sup>[47]</sup>.

Diese Methode wurde bereits erfolgreich im Rahmen meiner Diplomarbeit zur Synthese des Chlorketons **33** aus dem Silylenolether **32** angewandt.<sup>[32]</sup> Der Silylenolether **32** wurde mit N-Chlorsuccinimid in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei Raumtemperatur umgesetzt, wobei höchstwahrscheinlich und in Anlehnung an entsprechende Ergebnisse von *Chan*, eine Mischung der chlorierten Silylenolether entsteht (Abbildung 19). Durch anschließende Hydrolyse in THF unter Zusatz von H<sub>2</sub>O und einem Tropfen Eisessig werden die isomeren Chlorsilylenolether in das Chlorketon **33** überführt. Das Vorhandensein der einzelnen Komponenten der Mischung konnte jedoch durch GC-MS-Analyse nicht zweifelsfrei bestätigt werden.

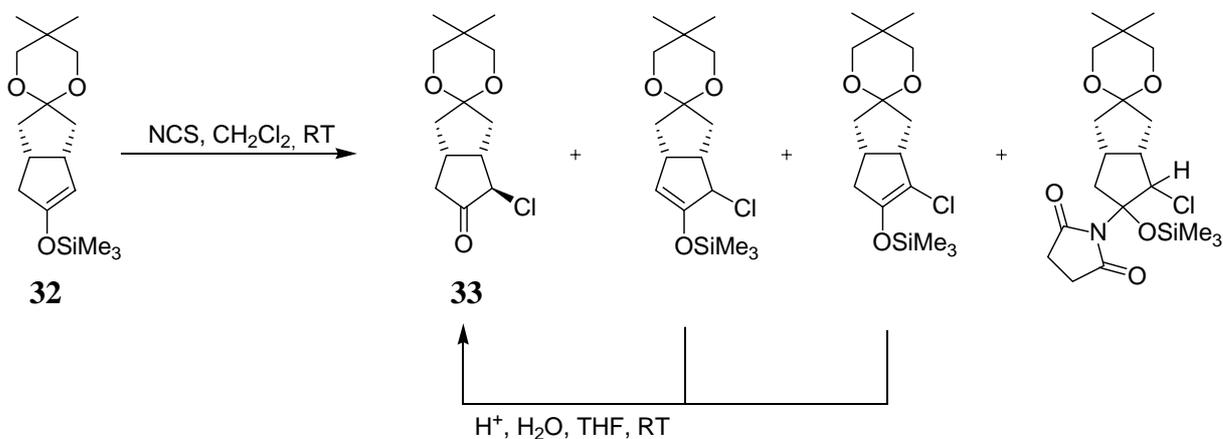


Abbildung 19: Synthese des Chlorketons **33**.

Die erhaltene Rohausbeute betrug 72%. Durch Kristallisation aus *n*-Hexan bei  $-26^{\circ}\text{C}$  konnte das Chlorketon **33** in 60% Ausbeute isoliert werden. Es wurde keine Epimerisierung, jedoch eine Anreicherung des im Überschuss vorliegenden Enantiomers beobachtet. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch Gaschromatographie an chiraler Phase. Die Reinheit des Chlorketons **33** ist von entscheidender Bedeutung für erfolgreiche Bestimmung des ee-Wertes durch Gaschromatographie an chiraler Phase. Durch wiederholtes Umkristallisieren bei  $-26^{\circ}\text{C}$  in *n*-Hexan konnte der ee-Wert von 90% auf 95% gesteigert werden. Die Einführung des Chloratoms erfolgt selektiv auf der konvexen Seite des bicyclischen Gerüsts und zwar dort, wo vorher die Doppelbindung im Silylenolether lokalisiert war. Durch NOE-Experimente wurde die Konfiguration am chloresubstituierten C-Atom bestimmt.<sup>[48]</sup> Es hat entsprechend der CIP-Nomenklatur die (*R*)-Konfiguration. Bei einer Reinigung des Chlorketons mittels Säulenchromatographie kam es zur einer partiellen Epimerisierung durch Keto-Enol-Tautomerie.<sup>[48]</sup>

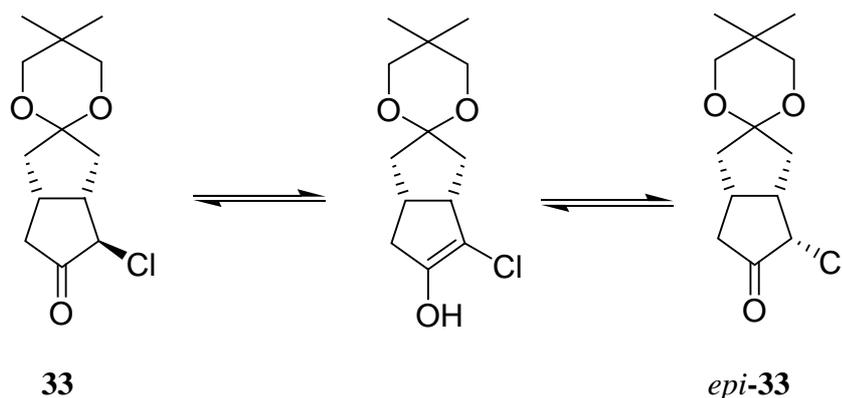


Abbildung 20: Epimerisierung des Chlorketons **33** durch säulenchromatographische Reinigung<sup>[48]</sup>.

Von der Literatur ist bekannt, dass  $\alpha$ -Halogenketone konfiguratativ labil sind.<sup>[49]</sup> Dies ist jedoch für die folgenden Syntheseschritte, vom Chlorketon **33** über das Chlortosylhydrazon **34** zum Azoen **22**, nicht von Bedeutung, da das Chiralitätszentrum am chloresubstituierten C-Atom bei der Synthese des Azoens **22** zerstört wird. Das Chlorketon **33** lässt sich bei  $-26^{\circ}\text{C}$  über einen langen Zeitraum lagern, ohne dass Zersetzung, Epimerisierung oder Racemisierung eintritt.

### 3.1.1.5 Synthese des Chlortosylhydrazons **34** und des Azoens **22**

Die Reaktion des Chlorketons **33** mit einem Äquivalent *p*-Toluolsulfonylhydrazid in absolutem Diethylether bei 0°C führte nach 2 Tagen zur Bildung des Chlortosylhydrazons **34** mit einer Ausbeute von 90% (Abbildung 21). Es wurde beobachtet, dass sich beim Versuch einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel das Tosylhydrazon **34** zersetzt. Eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses durch Gaschromatographie an chiraler Phase war nicht erfolgreich. Die Identität der Substanz ist hinreichend durch <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse gesichert. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **34** in CDCl<sub>3</sub> zeigt das H-Atom am chloresubstituierten C-Atom eine chemische Verschiebung von 4.50 ppm. Dies ist von Bedeutung im Vergleich zum H-Atom (H-4') der C=C-Doppelbindung im Azoen **22** (vide infra).

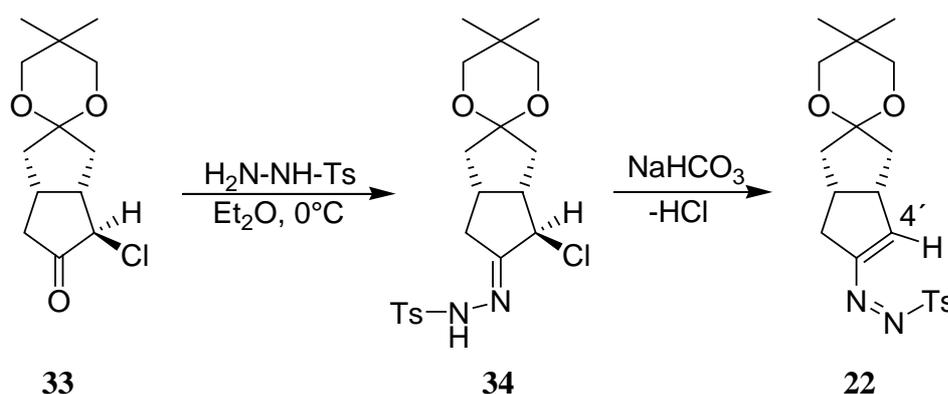


Abbildung 21: Synthese des Azoen **22** ausgehend von Chlorketon **33** über das Chlortosylhydrazon **34**.

Durch ein Langzeit-NMR-Experiment konnte demonstriert werden, dass sich das Chlortosylhydrazon **34** in CDCl<sub>3</sub> innerhalb von 10 Tagen allmählich zersetzt. Es kommt zu einer Farbänderung der Lösung von farblos nach dunkelbraun. Im reinen, trockenen Zustand kann das Chlortosylhydrazon **34** bei  $-26^\circ\text{C}$  für lange Zeit ohne Zersetzung gelagert werden. Versuche einer Umkristallisation aus *n*-Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> waren bisher erfolglos. Möglicherweise lässt sich durch Variation des Lösungsmittels eine Umkristallisation bewerkstelligen, was jedoch nicht unbedingt notwendig ist, da dass auf die beschriebene Weise synthetisierte Chlortosylhydrazon **34** rein genug ist.

Durch Behandlung des Chlortosylhydrazons **34** mit der schwachen Base  $\text{NaHCO}_3$ , kommt es zur 1,4-Eliminierung von  $\text{HCl}$  und Bildung des Azoens **22** (Abbildung 21). Das Tosylhydrazon **34** wurde dazu in Diethylether suspendiert und mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt. Es wurde solange geschüttelt, bis sich eine klare, gelbe Lösung gebildet hatte. Nach Trocknung und Entfernung des Lösungsmittels, konnte das Azoen **22** in einer Ausbeute von 95% als gelboranger Feststoff isoliert werden. Auch hier wurde beim Versuch der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel Zersetzung beobachtet. Aufgrund der NMR-spektroskopischen Daten war die Verbindung ausreichend rein. Jedoch ist eine längere Lagerung nur bei  $-26^\circ\text{C}$  oder tieferen Temperaturen unter Argon möglich, da sich das Azoen **22** bei Raumtemperatur bereits nach wenigen Stunden zersetzt.

Bei der Aufnahme eines NMR-Spektrums war darauf zu achten, dass die Vermessung unverzüglich nach der Probenpräparation erfolgt, da sonst ebenfalls eine Zersetzung eintrat. Dies konnte durch wiederholte Vermessung einer bei Raumtemperatur gelagerten Probe bestätigt werden. Als Lösungsmittel empfiehlt sich  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  oder  $\text{C}_6\text{D}_6$ . Das Signal für das olefinische Proton ( $\text{H-4}'$ ) des Azoens **22** liegt bei 7.09 ppm und ist daher im Vergleich zu dem bei 4.50 ppm liegenden Signal des Chlortosylhydrazons **34** deutlich zu tieferem Feld verschoben. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Azoens **22** zeigt C-4' ein negatives APT-Signal bei 157 ppm, also in einem für Alkene zu erwartenden Bereich. Das entsprechende Signal für das C-Atoms des Chlortosylhydrazons **34** liegt bei 64 ppm. Die Unterscheidung wird ebenfalls im IR-Spektrum anhand von charakteristischen Schwingungen für einzelne Gruppen, z.B. C=C-Bindung, N=N-Bindung, NH-Bindung und C=N-Bindung deutlich.

### 3.1.2 Synthese des $\omega$ -Seitenkettenbausteins **24**

Zur Realisierung des Synthesekonzeptes der konjugierten 1,4-Addition eines kupferorganischen C-13/C20-Bausteins an das Azoen **22** unter Einführung der gesamten  $\omega$ -Seitenkette in einem Reaktionsschritt (Knüpfung der Bindung zwischen C-12 und C-13), ist die enantio- und diastereoselektive Synthese des  $\omega$ -Seitenkettenbausteins **24** von großer Bedeutung. Nachdem im vorherigen Abschnitt die Synthese des bicyclischen Azoen **22** beschrieben wurde, soll nun die Synthese des zur konjugierten Addition benötigten  $\omega$ -Seitenkettenbausteins **24** diskutiert werden.

In unserer Arbeitsgruppe wurden erste Arbeiten zur Synthese des  $\omega$ -Seitenkettenbausteins **24** bereits von *Cheng* durchgeführt.<sup>[50]</sup> Dabei wurde das Weinreb-Amid **27** nach einer bereits von *Corey et. al.*<sup>[51]</sup> beschriebenen Methode dargestellt. Ausgehend von kommerziell erhältlichem (*S*)-(+)-2-Methyl-3-hydroxypropionsäuremethylester erhielt *Cheng* das Weinreb-Amid **27** in einer vierstufigen Synthese in einer Gesamtausbeute von nur 12%. Die Umsetzung des Weinreb-Amids **27** zum Keton **26** erfolgte nach der unter 3.1.2.4 beschriebenen Methode in vergleichbaren Ausbeuten (*vide infra*). Zur Reduktion des Ketons **26** wurde L-Selectride® verwendet. Es konnte jedoch nur eine Mischung der Alkohole (*R*)-**25** und (*S*)-**25** im Verhältnis von 3:1 erhalten werden. Eine Trennung der diastereomeren Alkohole (*R*)-**25** und (*S*)-**25** wurde zum damaligen Zeitpunkt nicht durchgeführt, so dass ebenfalls eine Mischung der  $\omega$ -Seitenkettenbausteine (*R*)-**24** und (*S*)-**24** resultierte. Daher wurde die Synthesestrategie nicht weiter verfolgt.

Zu Beginn der experimentellen Arbeiten existierte in der Literatur keine enantio- und diastereoselektive Synthese von **24**. Erst seit kurzem ist von einer japanischen Arbeitsgruppe eine Synthese in der Patentliteratur beschrieben worden, welche jedoch nicht selektiv bezüglich der beiden Chiralitätszentren verläuft.<sup>[52]</sup>

Zur Synthese der  $\omega$ -Seitenkette von Cicaprost **5** benutzten *Westermann et. al.*<sup>[53]</sup> die diastereoselektive Alkylierung des aus (+)-Norephedrin gewonnenen Oxazolidinons **46** mit 1-Iod-pent-2-in nach *Evans et. al.*<sup>[54]</sup> Durch Umkristallisation aus Methanol konnten sie das gewünschte Isomer **47** diastereomerenrein in 62% Ausbeute erhalten. Die Abspaltung des chiralen Auxiliars erfolgte durch Erhitzen mit Ti(OEt)<sub>4</sub> in Ethanol unter Bildung von **48**.

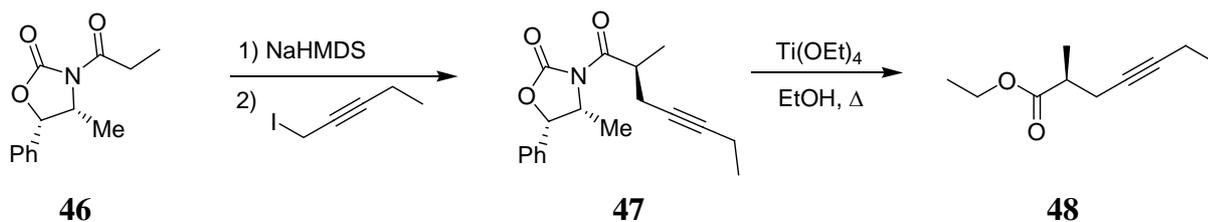


Abbildung 22: Synthese des Esters **48** nach Westermann *et. al.*<sup>[53]</sup>.

Die Anwendung dieser Synthesestrategie zur Synthese des Ethylesters **28** zeigte jedoch bei der Alkylierung des Oxazolidinons **46** mit 1-Iod-2-butin **52** Defizite bezüglich Ausbeute und Diastereoselektivität. Eine Verbesserung der Diastereoselektivität sollte durch Verwendung des aus *D*-Phenylalanin hergestellten Oxazolidinons **30** möglich sein.

Dies wurde auch von Lerm erfolgreich in der Synthese von Cicaprost angewandt.<sup>[25]</sup> Der sterisch anspruchsvolle Benzylsubstituent schirmt die Rückseite des Auxiliars stärker ab als eine Methylgruppe und begünstigt so den Angriff des Elektrophils von der Vorderseite.<sup>[54]</sup>

### 3.1.2.1 Synthese des Oxazolidinons **30** als chirales Auxiliär

Das gewünschte Oxazolidinon **30** wurde in einer dreistufigen Synthese ausgehend von *D*-Phenylalanin **49** in einer Ausbeute von 78% bzw. 73% dargestellt (Abbildung 23). *D*-Phenylalanin wurde in THF mittels in situ aus Natriumborhydrid und Schwefelsäure erzeugtem Diboran reduziert.<sup>[55]</sup> (*R*)-Phenylalaninol (**50**) wurde in einer Ausbeute von 97% nach Umkristallisation erhalten. Durch Gaschromatographie an chiraler Phase konnte der Enantiomerenüberschuß durch Koinjektion mit racemischem Aminoalkohol *rac*-**50** zu  $\geq 99\%$  ee bestimmt werden. Die Synthese des Oxazolidinons **31** erfolgte durch Erhitzen des Aminoalkohols **50** in Diethylcarbonat unter Zusatz katalytischer Mengen wasserfreien Kaliumcarbonats unter gleichzeitigem Abdestillieren des entstandenen Ethanols.<sup>[56]</sup> Nach Aufarbeitung und Umkristallisation konnte das Oxazolidinon **31** in einer Ausbeute von 85% isoliert werden.

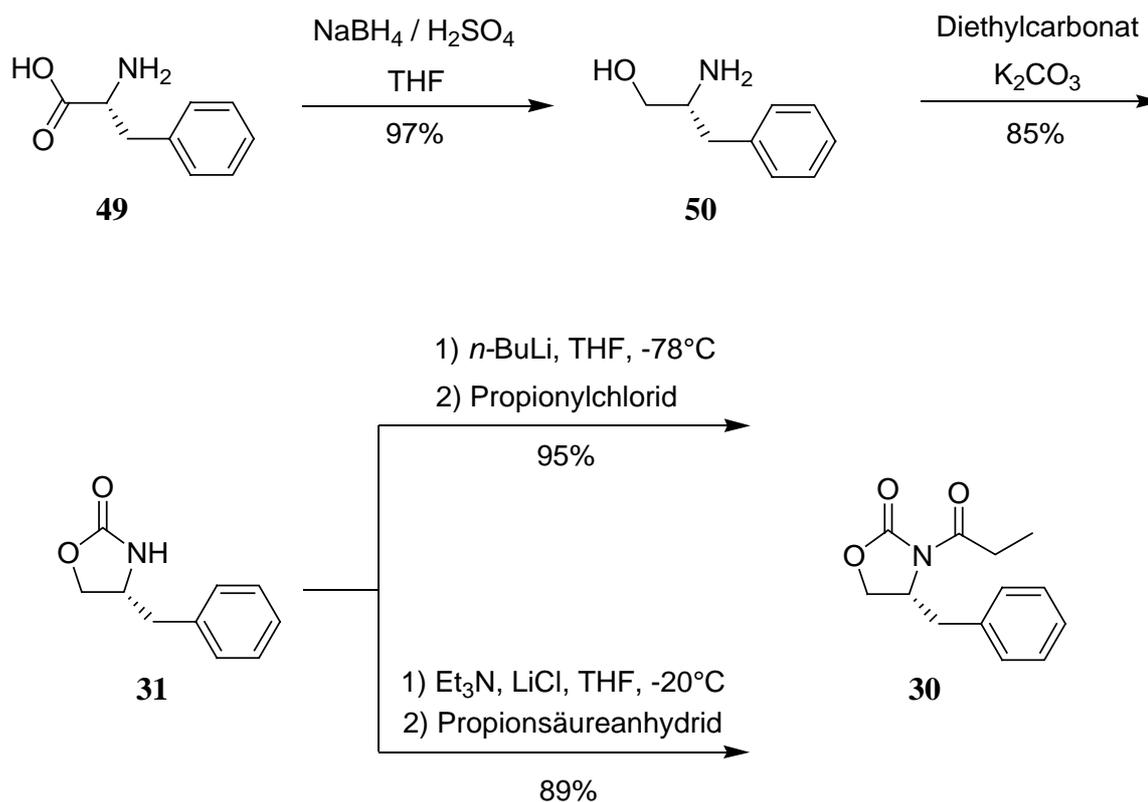


Abbildung 23: Synthese des Oxazolidinons **30** als chirales Auxiliär.

Zur Synthese des Oxazolidinons **30** standen zwei Methoden zur Verfügung. Zum einen kann das Oxazolidinon **31** mit 1.3 Äquivalenten *n*-Butyllithium in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  deprotoniert werden und anschließend mit 1.1 Äquivalenten Propionylchlorid acyliert werden.<sup>[57]</sup> Nach Umkristallisation erhielt man das Oxazolidinon **30** in einer Ausbeute von 95%.

In der zweiten Variante acyliert man unter Verwendung von 1.3 Äquivalenten Triethylamin, 1.1 Äquivalenten Lithiumchlorid und 1.2 Äquivalenten Propionsäureanhydrid bei  $-20^\circ\text{C}$ .<sup>[58]</sup> Nach entsprechender Umkristallisation konnte das Oxazolidinon **30** in einer Ausbeute von 89% erhalten werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die erste Methode besonders für den kleinen Maßstab geeignet ist, während die zweite Methode den Vorteil hat, auch im größeren Maßstab hohe Ausbeuten zu liefern. Zudem lässt sich das nach der zweiten Methode erhaltene Rohprodukt leichter umkristallisieren, als das nach der ersten Methode erhaltene Rohprodukt.

### 3.1.2.2 Synthese von 1-Iodbut-2-in (**52**) und diastereoselektive Alkylierung des Oxazolidinons **30**

*Lerm*<sup>[25b]</sup> erzielte bei der Alkylierung von **46** mit Natriumhexamethyldisilazid zur Deprotonierung die besten Ergebnisse und daher wurde dieses auch zur Deprotonierung von **30** verwendet. *Savignac et. al.*<sup>[59]</sup> beschrieben die Anwendung der Alkylierung des Oxazolidinons *ent*-**30** mit 1-Brom-but-2-in zum Oxazolidinon *ent*-**29** in einer Ausbeute von 70% ohne Angabe von erzielten Diastereoselektivitäten.

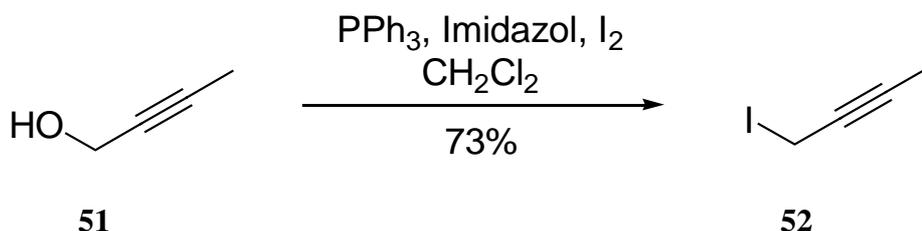


Abbildung 24: Synthese des Iodbutins **52**.

Das im vorliegenden Fall benötigte Iodbutin **52** wurde separat aus dem kommerziell erhältlichen But-2-in-1-ol (**51**) dargestellt (Abbildung 24). Zunächst wurden nacheinander Triphenylphosphin, Imidazol und Iod in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit einer Lösung des Alkohols **51** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei Raumtemperatur versetzt.<sup>[60]</sup> Das Iodbutin **52** wurde durch Filtration über Kieselgel mit *n*-Pentan als Lösungsmittel isoliert. Nach Destillation bei 13 mbar erhielt man das 1-Iod-2-butin (**52**) in 73% Ausbeute als hellgelbe, stark haut- und augenreizende Flüssigkeit mit einer Reinheit von >95% laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum. Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zeigte das dem Iodatombenachbarte Kohlenstoffatom eine chemische Verschiebung von  $-16.8$  ppm bedingt durch den stark elektronegativen Charakter des Iodatoms.

Die Deprotonierung des Oxazolidinons **30** in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  mit 1.35 Äquivalenten Natriumhexamethyldisilazid erzeugte zunächst das Natriumenolat *Na*-**30**, welches anschließend mit 1.31 Äquivalenten 1-Iodbut-2-in (**52**) bei  $-78^\circ\text{C}$  alkyliert wurde (Abbildung 25). Nach Hydrolyse der Reaktionsmischung mit Eisessig, wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie erhielt man in 70-85% Ausbeute (je nach Maßstab der Reaktion, siehe experimenteller Teil) die beiden alkylierten Oxazolidinone (*S*)-**29** und (*R*)-**29** im Verhältnis von 96:4 laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum.

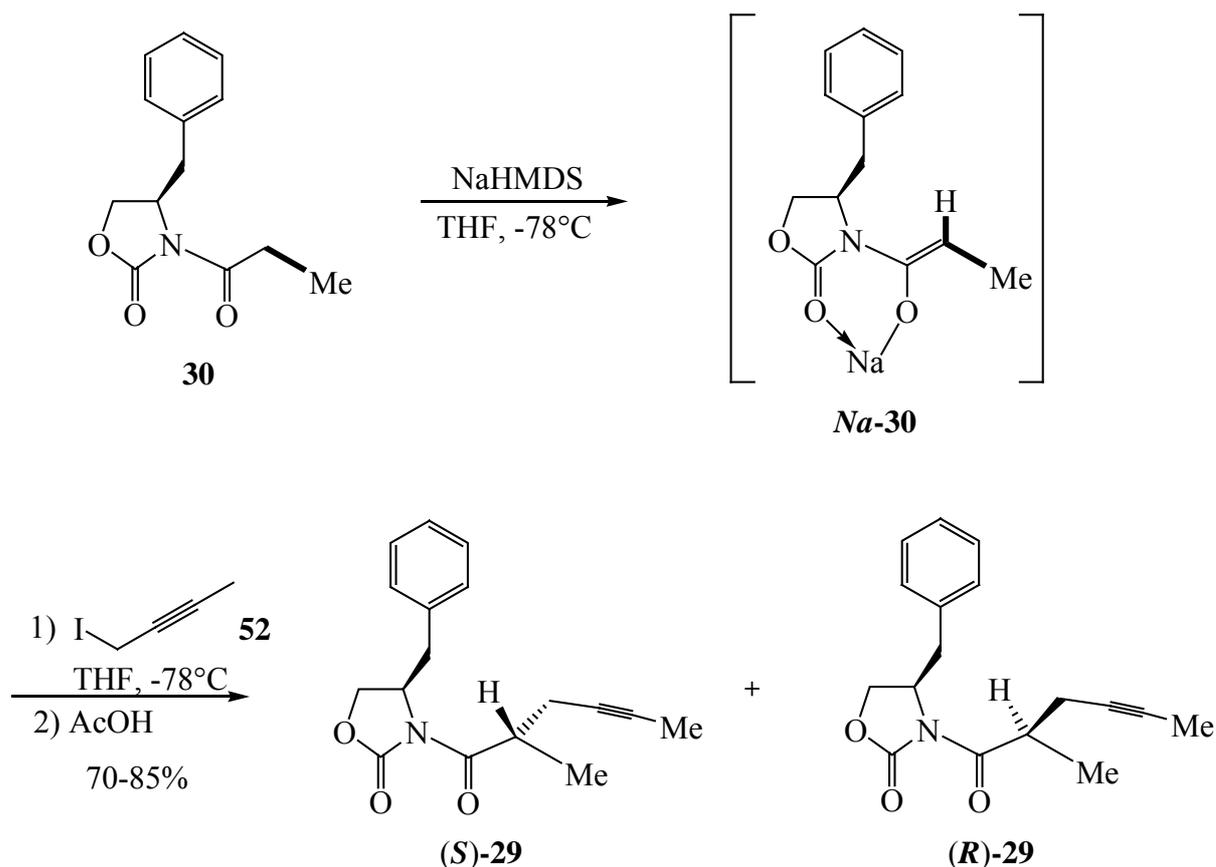


Abbildung 25: Diastereoselektive Alkylierung des Oxazolidinons **30**.

Eine Trennung der beiden Diastereomere (*S*)-**29** und (*R*)-**29** durch Kristallisation war nicht möglich. In angemessener Zeit konnte kein brauchbares Lösungsmittel zur Kristallisation gefunden werden. Die beiden Diastereomere können jedoch durch präparative HPLC leicht getrennt werden. Aus Abbildung 26 ist ersichtlich, dass das unerwünschte Diastereomer (*R*)-**29** nach HPLC vollständig entfernt wurde, was leicht anhand des Signals der Methylgruppe (H-7') im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gezeigt werden kann.

Wie sich auf einer späteren Stufe herausstellte, konnte auf die Trennung der diastereomeren Oxazolidinone **29** verzichtet werden (vide infra). Zusätzlich wäre eine Trennung bei einer im größeren Maßstab durchgeführten Reaktion per HPLC mit erheblichem Zeitaufwand behaftet. Experimentell wurde so verfahren, dass lediglich der Überschuss an Iodbutin **52** durch Säulenchromatographie abgetrennt wurde. Das erhaltene Rohprodukt wurde dann weiter umgesetzt.

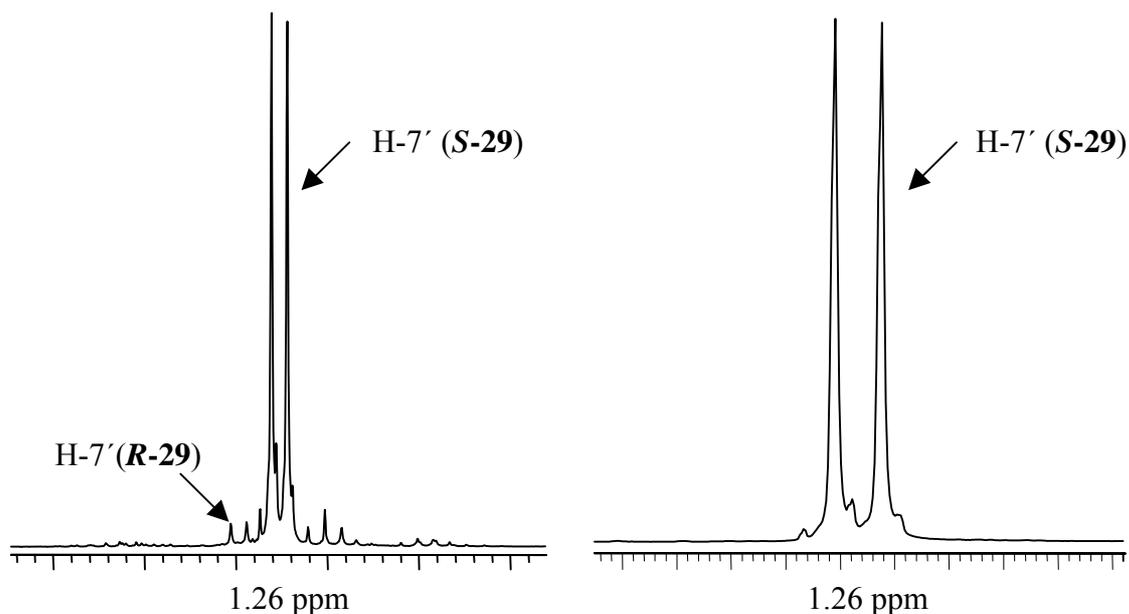


Abbildung 26: Ausschnitt des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums des Oxazolidinons **29** in  $\text{CDCl}_3$ . Expandierter Bereich des Signals der Methylgruppe ( $\text{H-7}'$ ) für beide Diastereomere vor (links) und nach (rechts) präparativer HPLC.

### 3.1.2.3 Synthese des Ethylesters **28** und des Weinreb-Amids **27**

In der Literatur existieren zahlreiche Methoden zur Abspaltung des chiralen Auxiliars nach erfolgter Alkylierung unter Bildung des entsprechenden Esters<sup>[61][53]</sup>, der Säure<sup>[62]</sup> oder des Weinreb-Amids.<sup>[63]</sup> Die Anwendung der in der Literatur beschriebenen Methode<sup>[63b]</sup> zur Abspaltung des Oxazolidinon unter Bildung des gewünschten Weinreb-Amids **27** gelang jedoch nur in einer Ausbeute von 34% bei gleichzeitiger Bildung des Amids **53** als Nebenprodukt in einer Ausbeute von 30% (Abbildung 27). Mechanistisch gesehen bewirkt das aus Trimethylaluminium und N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid gebildete Reagenz nicht nur eine Spaltung der Amidbindung zur Seitenkette, sondern auch eine Spaltung der Amidbindung des Oxazolidinon-Rings. Eine fehlende Koordinationstelle für das Aluminiumatom wird als Grund in der Literatur beschrieben.<sup>[64]</sup> Das chirale Auxiliar **31** konnte in einer Ausbeute von 60% zurückgewonnen werden.

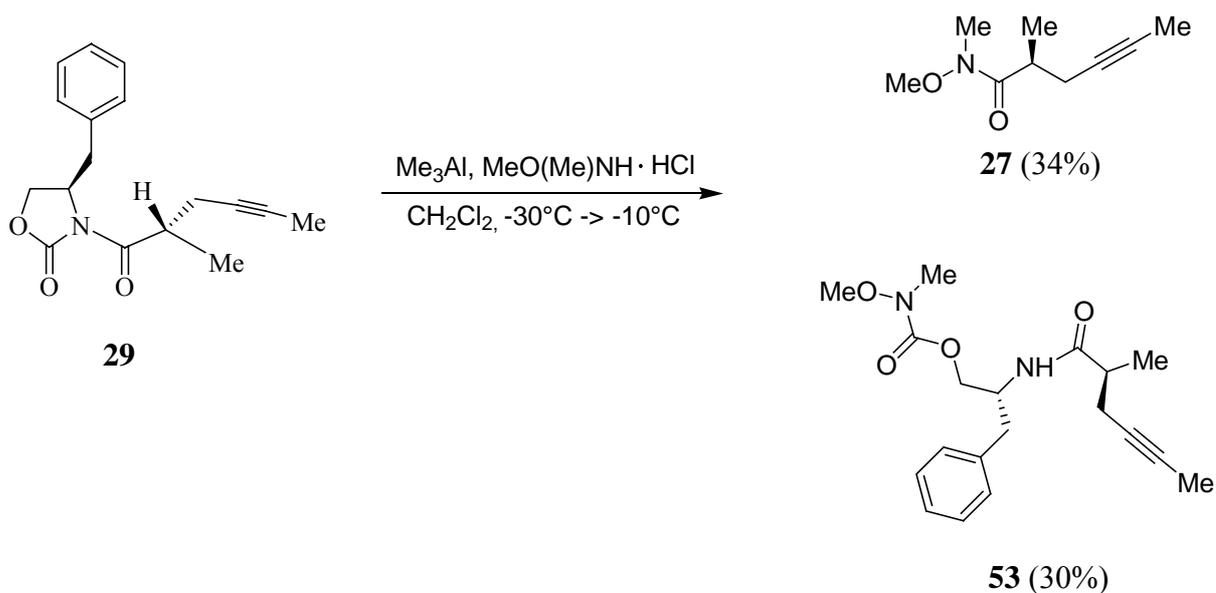


Abbildung 27: Versuch der Synthese des Weinreb-Amids **27** aus dem Oxazolidinon **29**. Bildung des Amids **53** als Nebenprodukt.

Als Alternative wurde die Alkoholyse von **29** zum Methylester **54** nach *Seebach et. al.* angewandt.<sup>[65]</sup> Dazu wurde das Oxazolidinon **29** in einer Mischung aus THF und Methanol mit LiBr und DBU bei Raumtemperatur zum Methylester **54** umgesetzt (Abbildung 28). Aufgrund der leichten Flüchtigkeit konnte der Methylester **54** nur in einer Ausbeute von 50% erhalten werden. Der erzielte Enantiomerenüberschuß lag bei  $\geq 95\%$ .

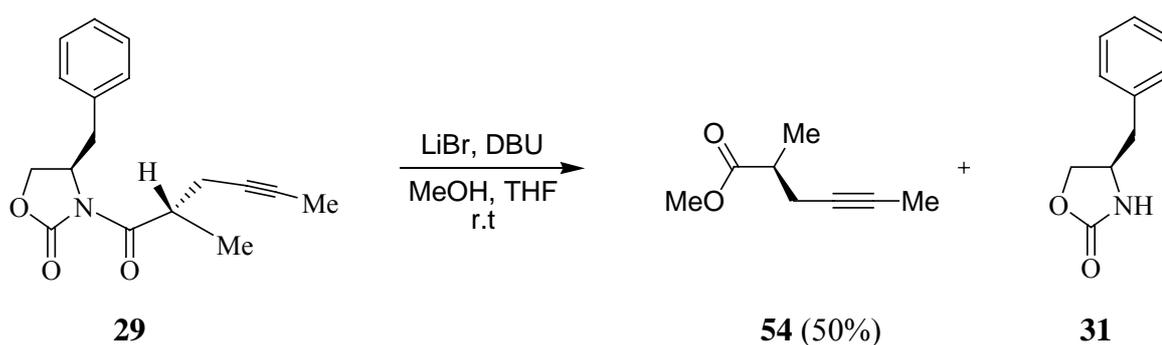


Abbildung 28: Alkoholyse von **29** zum Methylester **54** mit LiBr und DBU nach *Seebach et. al.*<sup>[65]</sup>

Eine alternative Darstellung von *rac*-**54** wurde von *Wakita et. al.* beschrieben.<sup>[14c]</sup> Durch Deprotonierung von Propionsäure mit LDA in Gegenwart von HMPA bei  $-20^{\circ}\text{C}$ , anschließender Umsetzung mit 1-Brom-2-butan und Veresterung mit Diazomethan erhielten sie *rac*-**54** in einer Ausbeute von 58% (Abbildung 29).

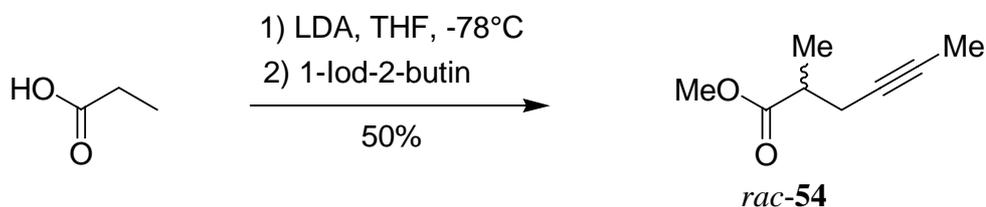


Abbildung 29: Synthese des Esters *rac*-**54** nach *Wakita et. al.*<sup>[14c]</sup>

Die Abspaltung des Auxiliars erfolgte nach der ursprünglich von *Seebach et. al.*<sup>[66]</sup> angewandten Methode, die auch von *Westermann et. al.*<sup>[53]</sup> benutzt wurde, durch Umesterung mit Tetraethoxytitan in siedendem absoluten Ethanol unter Bildung des Ethylesters **28** (Abbildung 30). Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie oder alternativ durch Destillation konnte der Ethylester **28** in einer Ausbeute von 68% isoliert werden. Das Oxazolidinon **31** wurde in einer Ausbeute von 80% zurückgewonnen.

Es konnte also eine Verbesserung bezüglich der Ausbeute erzielt werden, in dem nicht der flüchtige Methylester **54**, sondern der weniger flüchtigere Ethylester **28** synthetisiert wurde. Der Enantiomerenüberschuß des Ethylesters **28** wurde durch Gaschromatographie an chiraler Phase bestimmt und betrug 96% ee bzw. 99% ee, je nach dem ob das Oxazolidinon **29** durch Säulenchromatographie oder durch HPLC gereinigt wurde.

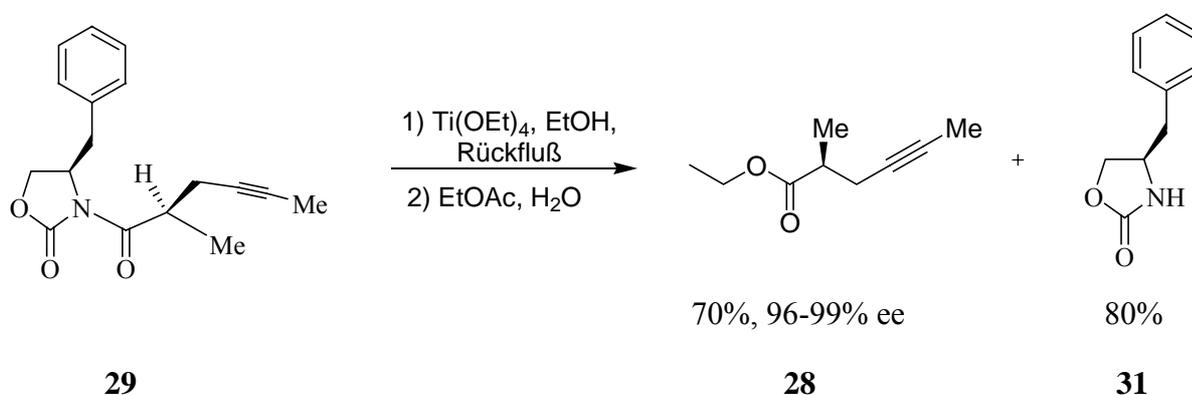


Abbildung 30: Synthese des Ethylesters **28**.

Die Überprüfung erfolgte durch Koinjektion mit *rac*-**28**. Der racemische Ester *rac*-**28** wurde aus Propionsäureethylester durch Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamid in THF bei  $-78^{\circ}\text{C}$  und anschließendem Umsatz mit 1-Iod-2-butan (**52**) in einer Ausbeute von 50% erhalten. Bei der Reaktion wurde die Bildung mehrerer Nebenprodukte beobachtet, die jedoch nicht näher charakterisiert wurden. Nach Destillation konnte der Ester *rac*-**28** in einer Reinheit von  $> 98\%$  (GC) erhalten werden.

Da die direkte Synthese des Weinreb-Amids **27** aus dem alkylierten Oxazolidinon **29** nicht in zufriedenstellender Ausbeute und Effizienz gelang, war man gezwungen den Umweg über den Ethylester **28** zu beschreiten. Carbonsäureester lassen sich sehr leicht in N-Methyl- und N,N-Dimethylamide nach einer von *Weinreb et. al.* <sup>[67]</sup> entwickelten Methode überführen. Das aktive Reagenz ist ein Alkylchloroaluminiumamid, welches in situ durch Reaktion des Hydrochlorids eines primären oder sekundären Amins oder eines Hydroxylaminderivates mit Trimethylaluminium in Benzol oder Toluol als Lösungsmittel erzeugt wird.

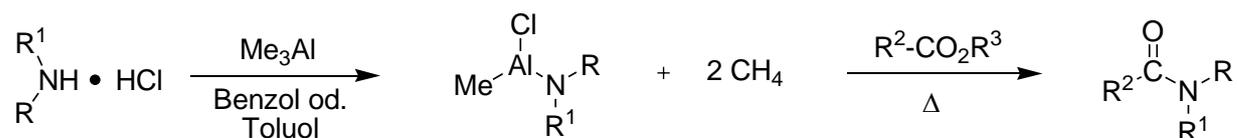


Abbildung 31: Synthese von N-Methyl- und N,N-Dimethylamiden aus Carbonsäureestern nach

*Weinreb et. al.* <sup>[67]</sup>

Die Anwendung dieser Methode zeigte nach *Lerm* <sup>[25b]</sup> jedoch Defizite bezüglich der Ausbeute des gewünschten Weinreb-Amids, da das nach Hydrolyse des Aluminiumreagenzes entstehende Gel aus  $\text{Al}(\text{OH})_3$  größere Mengen des Produktes adsorbierte.

1995 entdeckten *Williams et. al.*<sup>[68]</sup>, dass die entsprechenden Magnesiumamide, welche aus den Hydroxylaminhydrochloriden und Isopropylmagnesiumchlorid in situ gebildet werden, eine ausreichende Lewis-Acidität und Nucleophilie besitzen, um die Carbonylgruppe eines Carbonsäureestern unter Bildung der Weinreb-Amide anzugreifen.

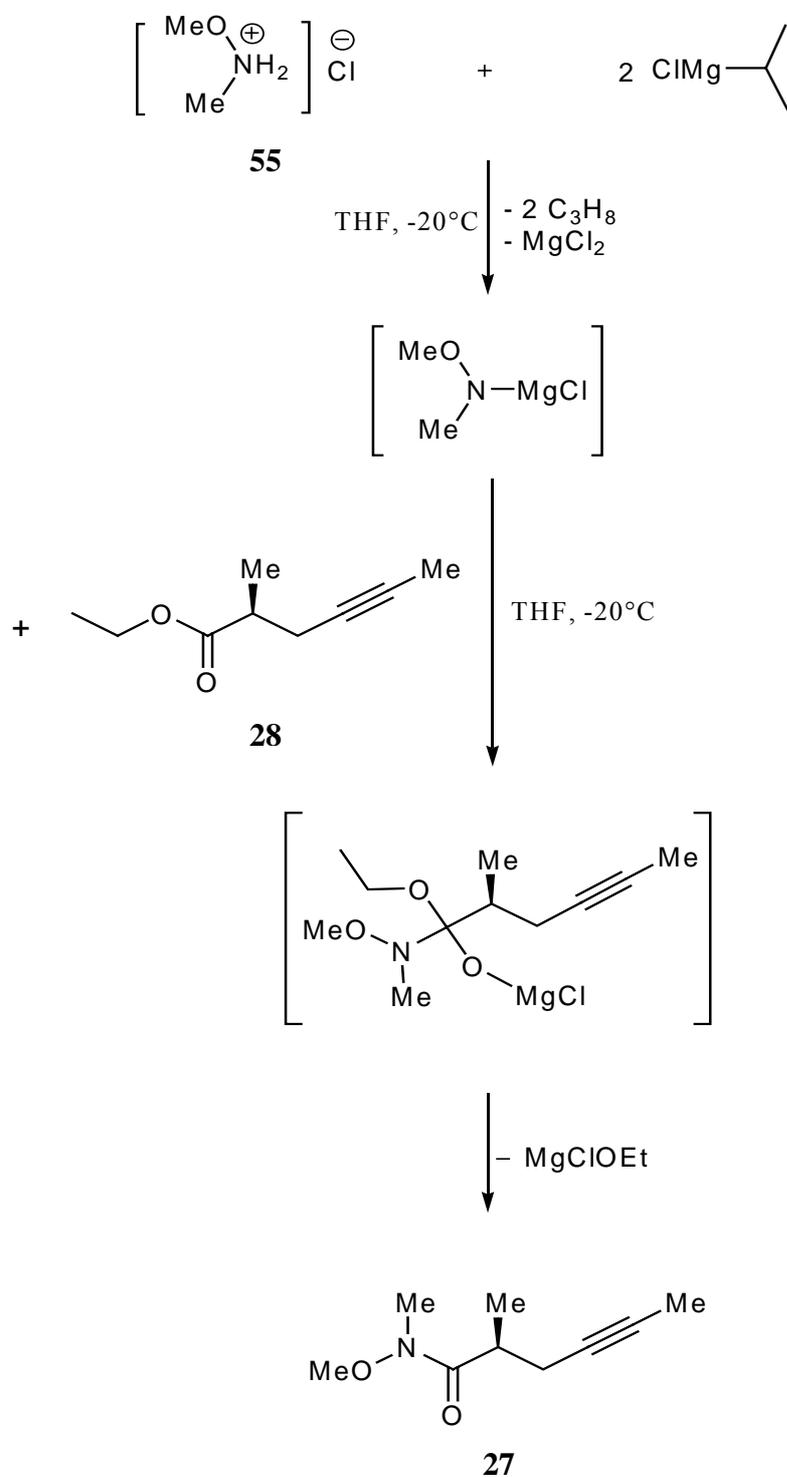


Abbildung 32: Synthese des Weinreb-Amids **27** nach *Williams et. al.*<sup>[68]</sup>

Zunächst wird N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (**55**) (1.5 Äquiv.) zusammen mit dem Ester **28** in absolutem THF suspendiert. Dann gibt man bei  $-20^{\circ}\text{C}$  eine Lösung von Isopropylmagnesiumchlorid in THF (3.0 Äquiv.) hinzu. Es kommt zur Bildung des sehr reaktiven, kurzlebigen N,O-Dimethylhydroxylaminmagnesiumchlorids, welches dann rasch mit dem Ester **28** zum Weinreb-Amid **27** reagiert. Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist die Bildung wasserlöslicher Magnesiumsalze nach Hydrolyse der Reaktionsmischung. Daher ist die Isolierung des gewünschten Weinreb-Amids **27** in sehr guter Ausbeute möglich. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Diethylether/*n*-Pentan (4:1) konnte das Weinreb-Amid **27** in 93% Ausbeute isoliert werden. In einem Versuch konnte durch Destillation der Rohmischung das Weinreb-Amid **27** in einer Ausbeute von 98% isoliert werden, jedoch ist dazu eine größere Substanzmenge erforderlich. Alternativ besteht natürlich auch die Möglichkeit einer Kugelrohrdestillation. Der Enantiomerenüberschuß von **27** wurde mittels Gaschromatographie auf einer Hydrodex- $\beta$ -Cyclodextrin-6-TBDM-Säule von Macherey-Nagel oder alternativ auf einer Lipodex E-Säule zu 96% ee bestimmt. Daher lässt sich sagen, dass die beschriebene Umsetzung des Ethylesters **28** zum Weinreb-Amid **27** ohne Racemisierung des vorhandenen Stereozentrums verlief. Entscheidend ist die schnelle Reaktion von Isopropylmagnesiumchlorid mit dem Hydrochlorid **55**, so dass eine Addition der Grignard-Verbindung an den Ethylester **28** unter Bildung des tertiären Alkohols oder eine mögliche Deprotonierung des Esters unterbunden werden.

Eine interessante Beobachtung wurde bei der Bestimmung des Enantiomerenüberschusses des Weinreb-Amids **27** durch analytische HPLC gemacht. Die beiden Enantiomere des Weinreb-Amids **27** zeigten eine klare Auftrennung, was durch Koinjektion mit dem Racemat *rac*-**27** bestätigt wurde. Im präparativen Maßstab wurde ein Gemisch von **27** mit 96% ee auf einer Daicel Chiralpack AD-Säule (250 x 50 mm) mit 2-Propanol/*n*-Hexan (5:95) (500 mg pro Injektion) in enantiomerenreines (+)- und (-)-Weinreb-Amid **27** getrennt. Die Ausbeuten lagen jeweils bei 95%. Ebenso erfolgreich konnte das Weinreb-Amid *rac*-**27** getrennt (500 mg des Racemats pro Injektion) werden. Enantiomerenreines (+)-Weinreb-Amid **27** wurde in 47% Ausbeute, enantiomerenreines (-)-Weinreb-Amid *ent*-**27** in 46% Ausbeute erhalten. Die Überprüfung der Enantiomerenreinheit erfolgte durch Gaschromatographie an chiraler Phase sowie durch analytische HPLC durch Koinjektion mit dem Racemat. Diese wirkungsvolle Racematspaltung bietet unter industriellen und wirtschaftlichen Gesichtspunkten gegenüber der asymmetrischen Synthese einen nicht unerheblichen Vorteil.

Eine präparative Racematspaltung von (*rac*)-2-Methyl-4-hexinsäure wurde von *Wakita et. al.* [14b,c] und *Skuballa et. al.* [8] beschrieben. Als chirale Amine verwendeten sie Quinin, Cinchonin, Cinchonidin, sowie die beiden Enantiomere von *cis*-N-Benzyl-2-(hydroxymethyl)-cyclohexylamin (*cis*-Amin). Die erzielten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse bei Verwendung des *cis*-Amins waren sehr gering, wohingegen bei Einsatz von Quinin und Cinchonidin moderate bis gute Enantioselektivitäten erreicht wurden. Im präparativen Maßstab konnten die beiden Enantiomere der 2-Methyl-4-hexinsäure durch sehr arbeitsintensives, 10-faches Umkristallieren in wässrigem Methanol enantiomerenrein erhalten werden. Die enantiomerenreinen Säuren wurden dann weiter zur Synthese der 16(*S*)- und 16(*R*)-Diastereomere von Beraprost (**6**) verwendet. Die hier vorgestellte und durchgeführte Synthese des Esters **28** stellt eine Verbesserung dar, welche auch für die Synthese von Beraprost (**6**) wichtig sein könnte.

### 3.1.2.4 Synthese des Ketons 26

Seit der ursprünglichen Entdeckung von *Weinreb et. al.* [69], dass N-Methoxy-N-Methyl-Amide, welche allgemein als Weinreb-Amide bekannt sind, mit Grignard-Verbindungen und Organolithium-Verbindungen glatt zu den entsprechenden Ketonen reagieren, haben diese Amide enorme Bedeutung als Acylierungsreagenzien erlangt. [70] Gründe hierfür sind die einfache Darstellung, das geringe Auftreten von Nebenreaktionen während der nucleophilen Addition und die milde, selektive saure Aufarbeitung. Diese Vorteile sind der Stabilität eines tetraedrischen, metall-chelatisierten Intermediates zuzuschreiben, welches bei tiefen Temperaturen durch nucleophile Addition des metallorganischen Reagenzes an die C-O-Doppelbindung gebildet wird.

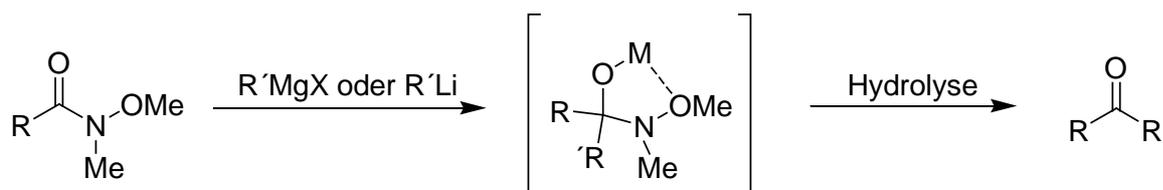


Abbildung 33: Reaktion von Weinreb-Amiden mit metallorganischen Reagenzien zu Ketonen.

Die Synthese von (*E*)-1,2-Bis(tributylstannyl)-ethen (**58**) erfolgte ausgehend von Ethinyltributylstannan (**56**) nach der in der Literatur beschriebenen Methode und wird im folgenden diskutiert.<sup>[71]</sup>

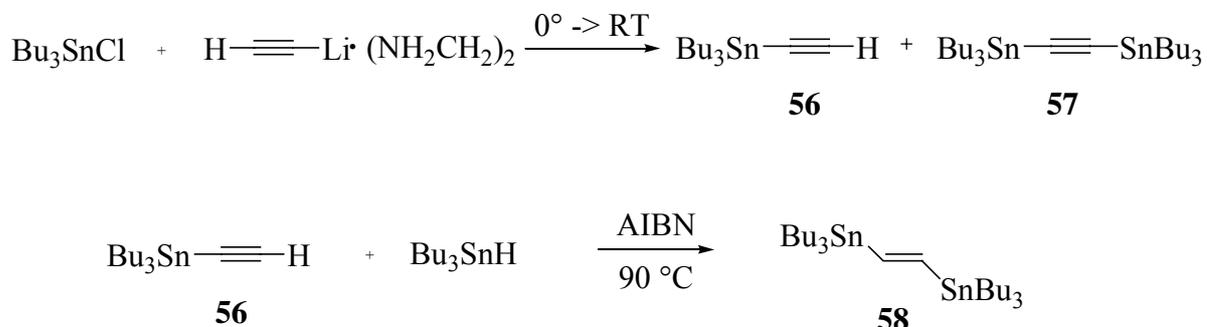


Abbildung 34: Synthese der Stannane **56** und **58**.

Eine Suspension des Lithiumacetylidethylendiamin-Komplexes in THF wurde bei 0°C mit Tributylzinnchlorid versetzt und anschließend 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der Rückstand im Vakuum (0.2 mbar) destilliert und man erhielt Ethinyltributylstannan (**56**) in 45% Ausbeute. Die verbleibende Fraktion bestand hauptsächlich aus Bis(tributylstannyl)acetylen (**57**), welches zur Synthese von **56** wiederverwendet werden kann.<sup>[71d]</sup> Das <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum entsprach vollständig den in der Literatur angegebenen Werten.<sup>[72]</sup>

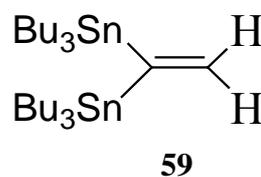
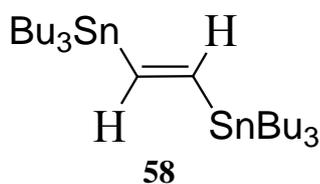
Zur Synthese des (*E*)-1,2-Bis(tributylstannyl)-ethens (**58**) wurde das Stannan **56** (1.0 Äquivalente) mit Tributylzinnhydrid (1.2 Äquivalente) und katalytischen Mengen AIBN 6 h bei 90°C erhitzt. Anschließend erhielt man (*E*)-1,2-Bis(tributylstannyl)-ethen (**58**) durch Destillation im Hochvakuum (0.03 mbar) in einer Ausbeute von 96%.

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigte neben dem Signal bei δ = 6.88 ppm für die beiden H-Atome an der C-C-Doppelbindung von **58** ein weiteres Signal (δ = 6.47 ppm) einer zunächst unbekanntem Verbindung. Durch genaue Analyse der <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- und auch <sup>119</sup>Sn-NMR-Spektren stellte sich heraus, dass es sich höchstwahrscheinlich um die isomere Verbindung **59** handelt. Das Verhältnis von **58** und **59** beträgt laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum 93:7. Die <sup>2</sup>J<sub>HH</sub>-Kopplungskonstanten der beiden Stannane sind in Abbildung 35 angegeben und bestätigen die *trans*-Stellung der H-Atome in **58** und die *cis*-Stellung in **59**.

Die gemessene  ${}^3J({}^{119}\text{Sn}-{}^{117}\text{Sn})$ -Kopplungskonstante von 739.6 Hz lässt sich nach folgender

Formel  $J({}^{119}\text{Sn}-{}^{119}\text{Sn}) = J({}^{119}\text{Sn}-{}^{117}\text{Sn}) \times \frac{\gamma_{{}^{119}\text{Sn}}}{\gamma_{{}^{117}\text{Sn}}}$  umrechnen und liefert als Ergebnis 773.8 Hz.

In der Literatur wird für  ${}^3J({}^{119}\text{Sn}-{}^{119}\text{Sn})$  ein Wert von 739 Hz angegeben.<sup>[73]</sup> Dieser Wert entspricht nicht der Kopplung zwischen  ${}^{119}\text{Sn}-{}^{119}\text{Sn}$ , sondern der Kopplung zwischen  ${}^{119}\text{Sn}-{}^{117}\text{Sn}$ , da man aufgrund der Symmetrie der Verbindung nur diese Kopplung beobachten kann. Für **58** lag der Wert für die chemische Verschiebung mit  $\delta = -64.8$  ppm ebenfalls im erwarteten Bereich.<sup>[74]</sup>



$$\delta({}^{119}\text{Sn}) = -64.8 \text{ ppm}, \quad {}^3J({}^{119}\text{Sn}-{}^{117}\text{Sn}) = 739.6 \text{ Hz}$$

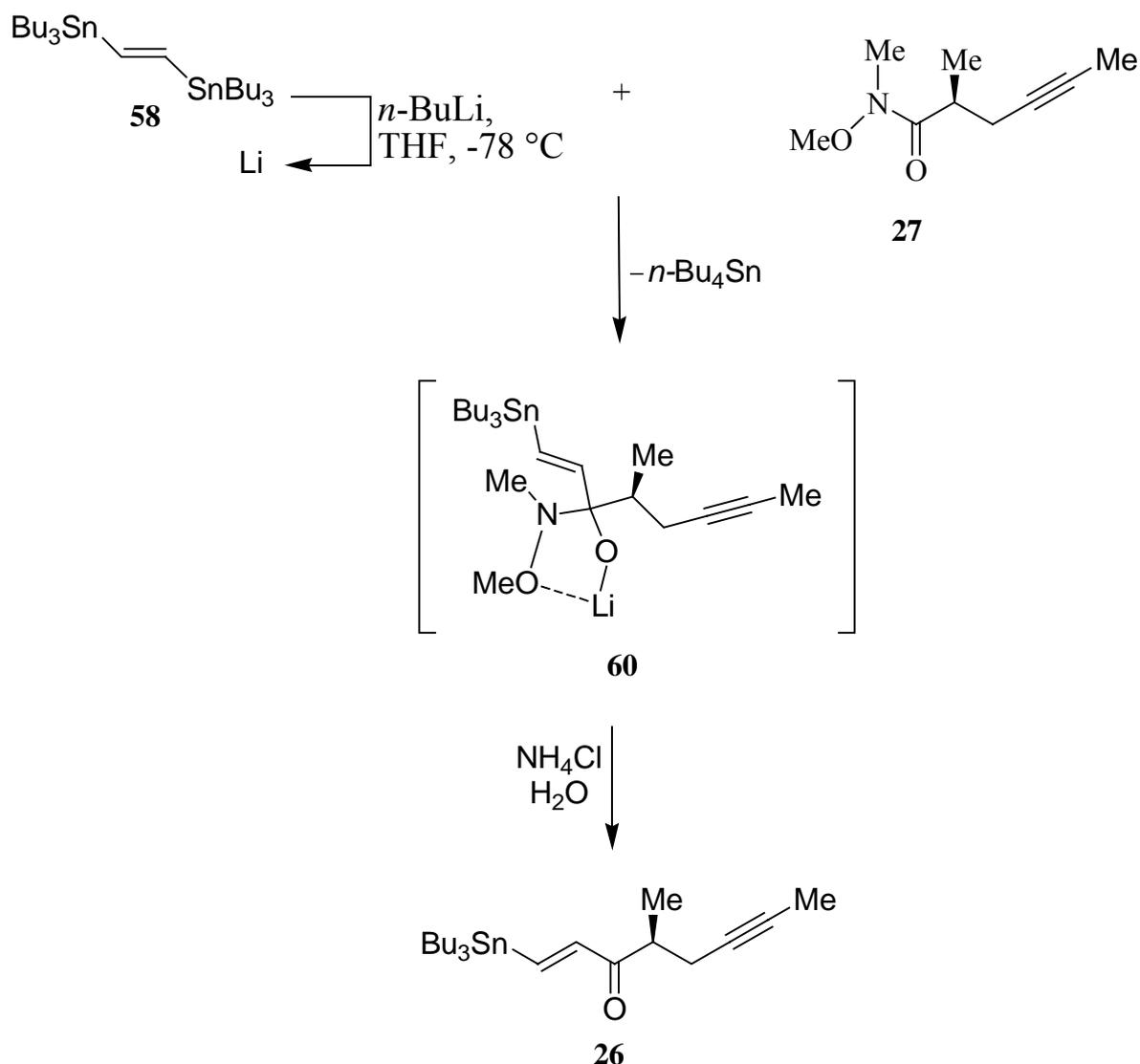
$${}^1J({}^{13}\text{C}-{}^{119}\text{Sn}) = 342.4 \text{ Hz}, \quad {}^2J_{\text{HH}} = 23 \text{ Hz}$$

$${}^2J_{\text{HH}} = 4.3 \text{ Hz},$$

$${}^3J({}^{119}\text{Sn}-{}^1\text{H}_{\text{cis}}) = 112.9 \text{ Hz}$$

Abbildung 35: Ausgewählte  ${}^1\text{H}$ ,  ${}^{13}\text{C}$ ,  ${}^{119}\text{Sn}$ -NMR-spektroskopische Daten der Stannane **58** und **59**.

Zur Synthese des Ketons **26** wurde (*E*)-1,2-Bis(tributylstannyl)-ethen (**58**) in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  mit genau einem Äquivalent *n*-Butyllithium lithiiert. Nach einer Stunde wurde die monolithiierte Spezies zu einer Lösung des Weinreb-Amids **27** in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  mittels Transferkanüle gegeben. Nach 1-2 Stunden konnte per Dünnschichtchromatogramm kein Weinreb-Amid **27** mehr detektiert werden. Die Hydrolyse der Reaktionsmischung erfolgte bei  $-78^\circ\text{C}$  durch Zugabe von wässriger Ammoniumchloridlösung. Dies ist besonders für die Zersetzung des Intermediats **60** zum Keton **26** wichtig. Zusätzlich wird N,O-Dimethylhydroxylamin und Lithiumhydroxid gebildet. Letzteres wird durch Ammoniumchlorid neutralisiert. Ohne Zugabe von wässriger Ammoniumchloridlösung würde durch Zersetzung von **60** zum Keton **26** das Lithiumsalz von N,O-Dimethylhydroxylamin entstehen, welches als starke Base eine Epimerisierung von **26** hervorrufen könnte (Abbildung 36).

Abbildung 36: Synthese des Ketons **26**.

Nach Säulenchromatographie an Kieselgel erhielt man das Keton **26** als farblose Flüssigkeit in 75% Ausbeute. Der Enantiomerenüberschuß wurde durch analytische HPLC zu  $\geq 99\%$  bestimmt. Die Überprüfung erfolgte durch Koinjektion mit *rac*-**26**, welches aus *rac*-**27** dargestellt wurde. Somit konnte gezeigt werden, dass die Reaktion racemisierungsfrei verläuft, wenn wie oben beschrieben, die entsprechende Aufarbeitung exakt eingehalten wird. Ebenso konnte Tetrabutylzinn, welches bei der Säulenchromatographie zuerst eluiert wird, als Nebenprodukt durch  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie sowie Massenspektrometrie eindeutig identifiziert werden.

Laut  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum beträgt die Kopplungskonstante zwischen den beiden H-Atome der C-C-Doppelbindung  $^2J_{HH} = 19.5$  Hz, was für eine *trans*-Stellung der H-Atome spricht. Die Kopplungen zwischen  $^{119}\text{Sn}$  bzw.  $^{117}\text{Sn}$  und  $^1\text{H}$  konnten durch Vergrößerung des Signals für das jeweilige Proton ermittelt werden. Für H-1 ergibt sich:  $^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H}) = 80.8$  Hz, und  $^2J(^{117}\text{Sn}-^1\text{H}) = 41.6$  Hz. Für H-2 ergibt sich:  $^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H}) = 77.2$  Hz, und  $^2J(^{117}\text{Sn}-^1\text{H}) = 37.6$  Hz (Abbildung 35).

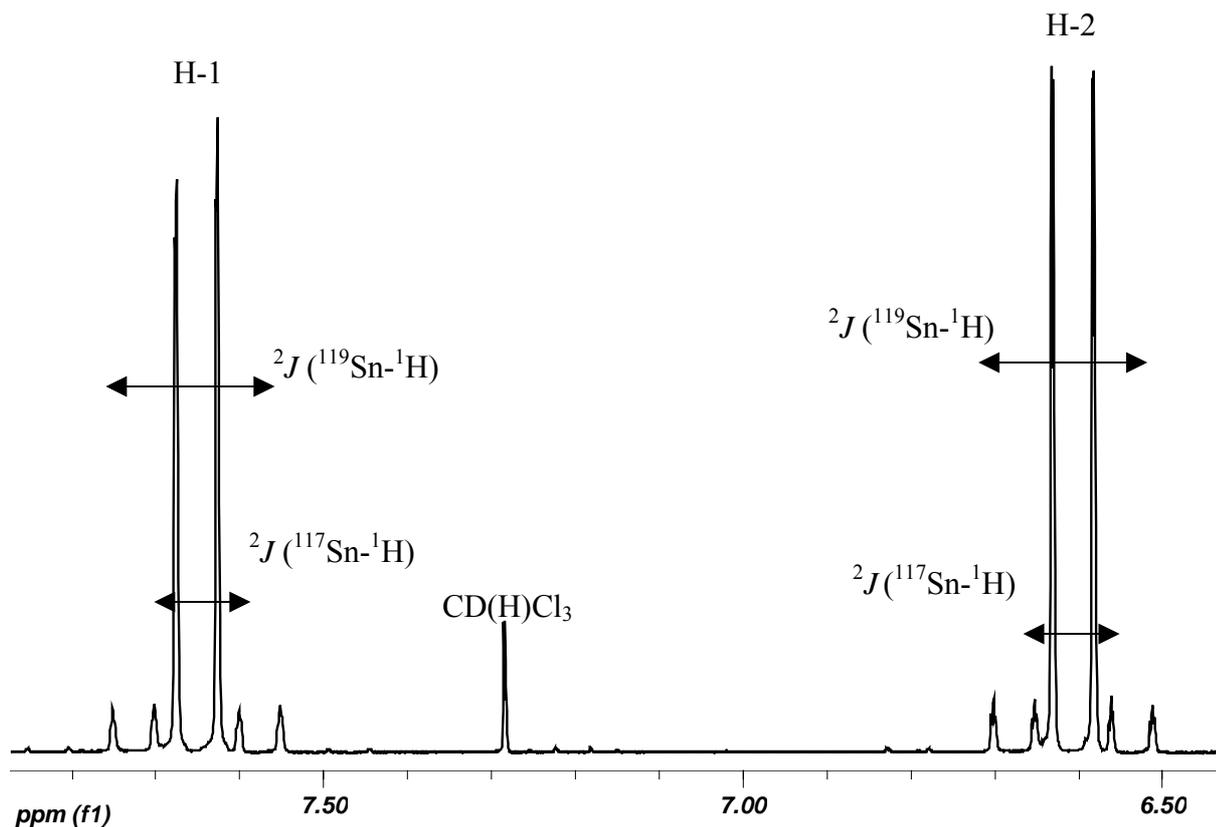


Abbildung 37: Ausschnitt des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums des Ketons **26** in  $\text{CDCl}_3$  (Vergrößerter Bereich für H-1 (7.62 ppm) und H-2 (6.62 ppm)).

Die chemische Verschiebung für die C=O-Gruppe lag mit  $\delta = 200.4$  ppm ebenfalls im charakteristischen Bereich.

### 3.1.2.5 Synthese der Alkohole (*S*)-25 und (*R*)-25

Nach erfolgreicher Synthese des Ketons **26** besteht der nächste Syntheseschritt in der diastereoselektiven Reduktion zum Alkohol (*S*)-25. Da die von den vorhandenen stereogenen Zentren ausgehende Steuerung zur Erzeugung des neuen stereogenen Zentrum zu gering ist, ist die Verwendung eines chiralen Reduktionsmittels erforderlich (vide infra). Für die asymmetrische Reduktion von Ketonen zu den entsprechenden Alkoholen stehen sehr viele Methoden zur Verfügung.<sup>[75]</sup> In unserer Arbeitsgruppe fanden die von Corey *et. al.* entdeckten Oxazaborolidin-Katalysatoren bereits erfolgreiche Anwendung bei der Synthese von Cicaprost (**5**).<sup>[25]</sup> Daher wäre es auch interessant die Einsatzmöglichkeit dieser Katalysatoren an einem neuen Substrat zu testen. Oxazaborolidine ((*R*)-bzw. (*S*)-2-substituierte 4,4-diphenyl-3,1,2-oxazaboro[3.3.0]octane) lassen durch Erhitzen von Boronsäuren oder Boroxinen (Anhydride der Boronsäuren) und einem  $\alpha$ -Aminoalkohol sehr leicht darstellen. Als Aminoalkohol wird am häufigsten  $\alpha,\alpha'$ -Diphenylpyrrolidinmethanol verwendet. Beide Enantiomere sind kommerziell erhältlich oder lassen sich alternativ leicht aus *D*- bzw. *L*-Prolin darstellen.<sup>[76]</sup> Als stöchiometrisches Reduktionsmittel wird  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  neben zahlreichen  $\text{BH}_3$ -Komplexen, wie  $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$  oder  $\text{BH}_3\cdot\text{Diethylanilin}$ , sehr oft eingesetzt. Catecholboran, ein weniger reaktives Monohydrid-Reagens, kann alternativ ebenfalls in nicht koordinierenden Lösungsmitteln ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  oder Toluol) zur Reduktion bei tiefen Temperaturen eingesetzt werden. Als vorteilhaft erweist sich beim Catecholboran die gegenüber  $\text{BH}_3$  geringere Reaktivität (besonders bei niedrigeren Temperaturen), so dass die nichtkatalysierte Ketonreduktion sowie eine Hydroborierung funktioneller Gruppen (z.B.  $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}\equiv\text{C}$ ) weitgehend unterdrückt werden.<sup>[75b]</sup>

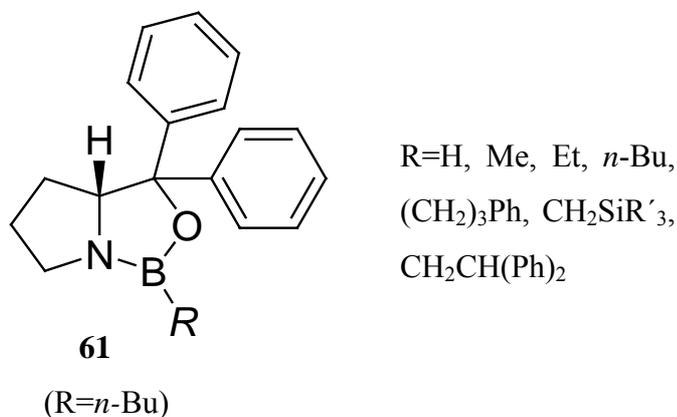


Abbildung 38: Struktur ausgewählter Oxazaborolidin-Katalysatoren.

Eine Fülle von Oxazaborolidinen mit unterschiedlichen Substituenten am Boratom wurde durch Reaktion mit verschiedenen Boronsäuren synthetisiert (Abbildung 38). Die Oxazaborolidin-Katalysatoren, auch kurz als CBS-Katalysatoren (benannt nach *Corey*, *Bakshi* und *Shibata*) bekannt, wurden durch  $^1\text{H-NMR}$ -,  $^{13}\text{C-NMR}$ - und  $^{11}\text{B-NMR}$ -Spektroskopie sowie durch Massenspektrometrie (EI) charakterisiert. Sie katalysieren hoch enantio- bzw. diastereoselektiv die Reduktionen verschiedenartiger Ketone. *Corey* und *Helal* publizierten folgenden Mechanismus der CBS-Reduktion von Ketonen<sup>[75b]</sup> (Abbildung 39).

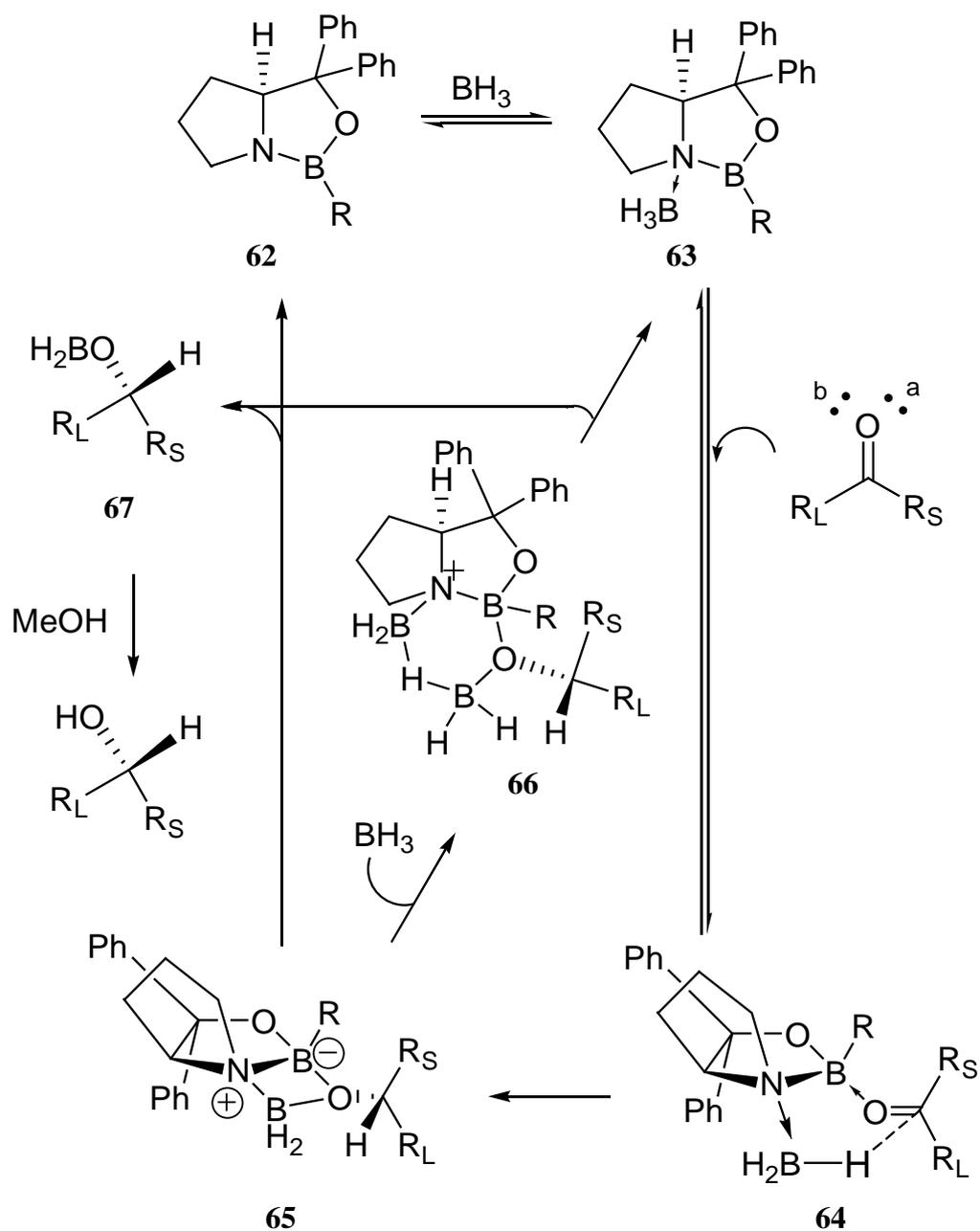


Abbildung 39: Vorgeschlagerter Mechanismus für die katalytische enantioselektive Reduktion von Ketonen durch Oxazaborolidine nach *Corey et al.*<sup>[75b]</sup> (S=small, L=Large)

Zunächst koordiniert  $\text{BH}_3$  in einem raschen und wahrscheinlich reversiblen Schritt an das als Lewisbase wirkende Stickstoffatom auf der  $\alpha$ -Seite des Oxazaborolidins **62** unter Bildung des Komplexes **63**. Die Bildung dieses Komplexes wurde  $^{11}\text{B}$ -NMR spektroskopisch und röntgenographisch nachgewiesen. Durch die Koordination des elektrophilen  $\text{BH}_3$  an das Stickstoffatom wird  $\text{BH}_3$  als Hydriddonor aktiviert. Außerdem wird die Lewis-Acidität des endocyclischen Boratoms erhöht. Der Katalysatorkomplex **63** bindet nun über das sterisch leichter zugängliche freie Elektronenpaar des O-Atoms (a) an das Keton und zwar je nach den sterischen Gegebenheiten selektiv von der *Re*- oder *Si*-Seite. Dadurch werden ungünstige sterische Wechselwirkungen zwischen dem Oxazaborolidin und dem Keton minimiert. Anschließend wird intramolekular seitenselektiv ein Hydridion über den sechsgliedrigen Übergangszustand **64** auf das Carbonylkohlenstoffatom übertragen, wobei das Reduktionsprodukt **65** entsteht. Die Abspaltung des Reduktionsproduktes aus **65** erfolgt nach zwei Wegen. Zum einen kann durch eine Cycloelimination der Alkoxyligand und das Boranfragment abgespalten werden, wobei der Katalysator **62** regeneriert wird und der Borsäureester **67** freigesetzt wird. Zum anderen ist es auch denkbar, dass durch Addition von  $\text{BH}_3$  an **65** die sechsgliedrige, durch  $\text{BH}_3$ -verbrückte Verbindung **66** gebildet wird, welche dann in den Komplex **63** und den Borsäureester **67** zerfallen kann. Bei der folgenden wässrigen Aufarbeitung wird der Borsäureester zerstört und man erhält den gewünschten Alkohol. Generell gilt, dass man den (*S*)-konfigurierten Alkohol bei Verwendung des entsprechenden (*R*)-konfigurierten Oxazaborolidins erhält, d.h. man benötigt (+)-(*R*)- $\alpha,\alpha$ -Diphenylpyrrolidinmethanol (**70**).

Die Synthese des Oxazaborolidins **61** erfolgte nach *Corey* und *Helal* durch 12 stündiges Erhitzen von (+)-(*R*)- $\alpha,\alpha$ -Diphenylpyrrolidinmethanol (**70**) mit 1.3 Äquivalenten *n*-Butylboronsäure in siedendem Toluol unter Verwendung eines Wasserabscheiders. Es ist bekannt, dass Boronsäuren mit ihren Anhydriden, den Boroxinen, im Gleichgewicht stehen, so dass eine exakte Angabe von Boronsäureäquivalenten schwierig ist, da je nach Wassergehalt eine nicht bekannte Menge an Boroxin in der Boronsäure enthalten sein kann. Eine genau Studie zur Darstellung und Chemie der Oxazaborolidine wurde 1991 von Wissenschaftlern der Merck Sharp & Dohme Forschungslaboratorien veröffentlicht.<sup>[77]</sup> Nach ihrer Meinung ist die Reinheit des Katalysators **61**, die Abwesenheit freier Boronsäure **68** sowie die Abwesenheit nicht umgesetzten (+)-(*R*)- $\alpha,\alpha$ -Diphenylpyrrolidinmethanols (**70**) ein entscheidender Faktor, um bei der Reduktion von Ketonen reproduzierbare Enantio- bzw. Diastereoselektivitäten zu erhalten.

Daher erfolgte die Synthese des Oxazaborolidin-Katalysators **61** nach der Vorschrift von *Grabowski et. al.*<sup>[77]</sup>. Das *n*-Butylboroxin **69** wurde aus der Boronsäure **68**, die kommerziell erhältlich ist, synthetisiert.<sup>[78]</sup>

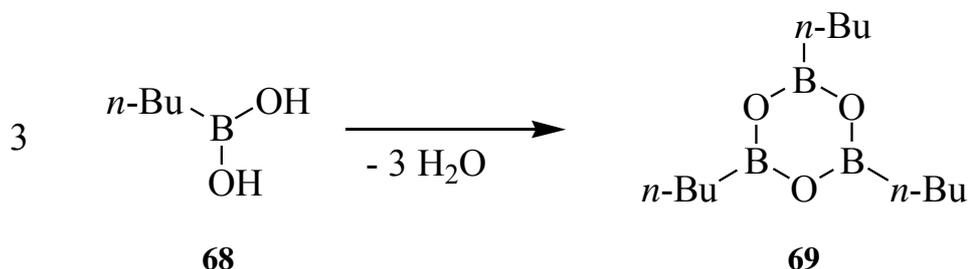


Abbildung 40: Synthese des *n*-Butylboroxins **69**.<sup>[78]</sup>

Dazu wurde die Boronsäure **68** unter Schutzgas am Wasserabscheider in Toluol so lange erhitzt, bis sich die berechnete Menge an Wasser abgeschieden hatte. Anschließend wurde das Toluol über den Seitenarm entfernt. Nach Destillation im Vakuum erhielt man das Boroxin **69** in einer Ausbeute von 90% und einer Reinheit von  $\geq 99\%$  laut  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -, und  $^{11}\text{B}$ -NMR-Spektrum. Die Substanz ist sauerstoff- und feuchtigkeitsempfindlich und sollte daher nur unter Schutzgas gelagert und gehandhabt werden. Es empfiehlt sich das frisch destillierte Boroxin **69** direkt weiter zu verwenden und eine längere Lagerung zu vermeiden.

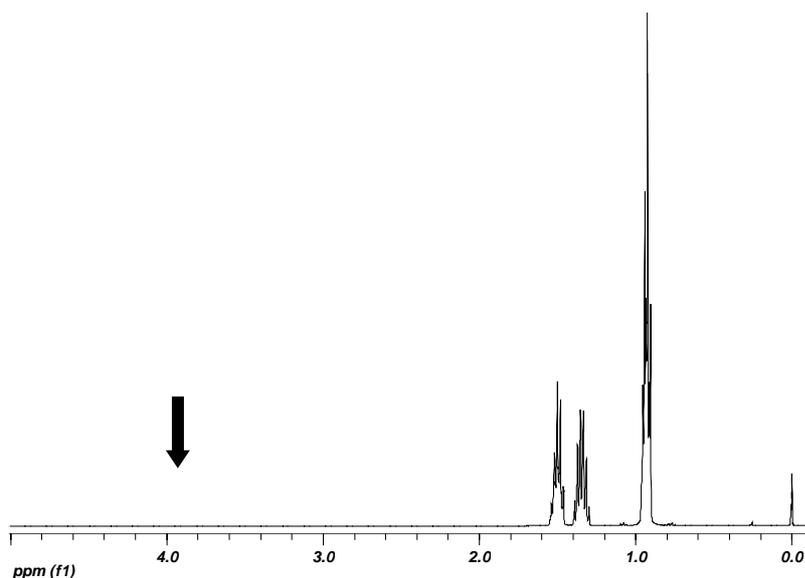


Abbildung 41:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Tributylboroxins **69** in  $\text{CDCl}_3$ . **Kein Signal** ( $\approx 4.0$  ppm) für die Protonen der  $\text{CH}_2$ -Gruppe im Tripropoxyboroxin **71** (siehe Markierung).

Wird dies nicht gewährleistet, so ist die Bildung des Tripropoxyboroxins **71** zu beobachten (Abbildung 42). Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **69** lässt sich dies sehr deutlich zeigen. Im Bereich von 4.0 ppm ist dann das Signal für die Protonen der  $\text{CH}_2$ -Gruppe benachbart zum O-Atom zu beobachten. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ist dann bei 64 ppm das Signal für diese  $\text{CH}_2$ -Gruppe zu erkennen.

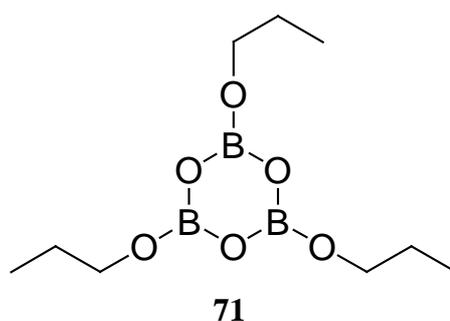


Abbildung 42: Struktur des Tripropoxyboroxins **71**.

Zur Herstellung des Oxazaborolidin-Katalysators **61** wurde kommerziell erhältliches (+)-(*R*)- $\alpha,\alpha$ -Diphenylpyrrolidinmethanol (**70**) in Toluol unter Schutzgas gelöst und mit genau 0.333 Äquivalenten des Boroxins **69** versetzt. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 30 min wurde dann 12 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Anschließend wurde ein Teil des Lösungsmittels über den Seitenarm des Wasserabscheiders entfernt.

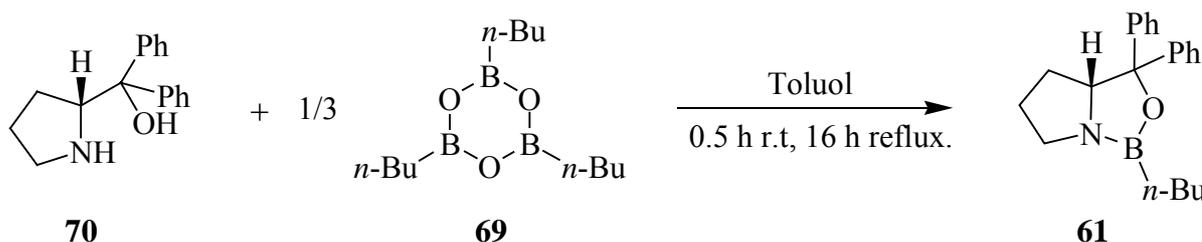


Abbildung 43: Synthese des Oxazaborolidin-Katalysators **61**.

Die erhaltene Lösung des Katalysator **61** wurde unter Schutzgas gelagert und zur diastereoselektiven Reduktion der Ketone **26** und **93** verwendet. Zur Analyse wurde eine Probe der Katalysatorlösung im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und unter Schutzgas in  $\text{CDCl}_3$  gelöst. Die Reinheit des Katalysator **61** wurde mittels  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -, und  $^{11}\text{B}$ -NMR-Spektroskopie überprüft und entsprach sehr genau den Angaben der Literatur.<sup>[77]</sup>

Es konnten weder Signale des Aminoalkohols **70**, noch Signale freier Boronsäure **68** im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum identifiziert werden. Das  $^{11}\text{B}$ -NMR-Spektrum des Oxazaborolidins **61** zeigte nur ein Signal bei 34.9 ppm. Das in der Literatur für das „Dimere“ beschriebene Signal bei 7.6 ppm war nicht vorhanden.<sup>[79]</sup>

Die Reduktion des Ketons **26** erfolgte in Anlehnung an Vorschriften von *Corey et. al.*<sup>[80]</sup> in Toluol als Lösungsmittel. Zunächst wurde das Keton **26** in Toluol gelöst und mit einer definierten Menge (siehe Tabelle 1) des Katalysators **61** in Toluol versetzt und anschließend auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Dann wurde eine Lösung von frisch destilliertem Catecholboran in Toluol langsam mit Hilfe einer Spitzenpumpe über einen genau definierten Zeitraum (siehe Tabelle 1) hinzugegeben. Es wurde auch die inverse Variante durchgeführt, d.h. Zugabe des Ketons **26** zur Lösung aus Katalysator **61** und Catecholboran (siehe Modus Tabelle 1). Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung über Nacht bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt und schließlich durch Zugabe von Methanol oder Ethanol bei  $-78^\circ\text{C}$  hydrolysiert. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsvakuum abdestilliert und der Alkohol **25** aus dem Rückstand ohne weitere Aufarbeitung durch Säulenchromatographie an Kieselgel isoliert. Die erreichten Selektivitäten und Ausbeuten der Alkohole (*S*)-**25** und (*R*)-**25** sind in Tabelle 1 angegeben. Das Diastereomerenverhältnis von (*S*)-**25** zu (*R*)-**25** wurde anhand des Integralverhältnisses des entsprechenden  $^1\text{H}$ -NMR-Signals des Protons an C-3 bestimmt.

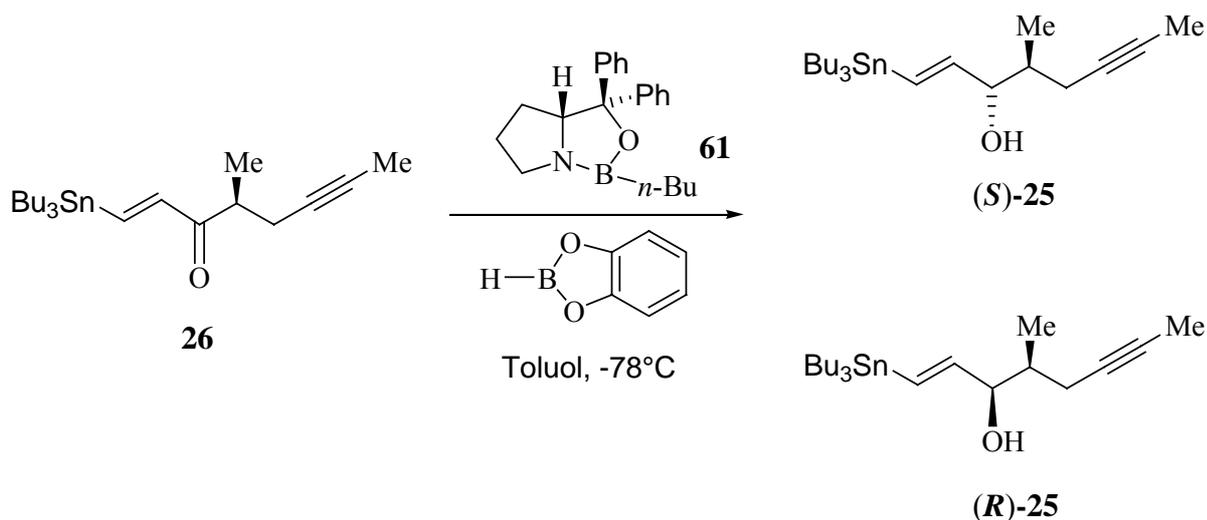


Abbildung 44: CBS-Reduktion des Ketons **26** mit Catecholboran und dem Oxazaborolidin-Katalysator **61**.

Im Zuge der Optimierung der CBS-Reduktion des Ketons **26** wurden folgende Ergebnisse in verschiedenen Versuchen erhalten. Zunächst wurde mit 0.1 Äquivalenten des Katalysators **61** und 1.5 Äquivalenten Catecholboran in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Lösungsmittel der Alkohol **25** in einer Ausbeute von nur 14% und einem moderaten Diastereomerenverhältnis von (S):(R) = 60:40 erhalten. (Nr. 1) Außerdem konnte eine Mischung der Ketone **26** und **72** in einer Ausbeute von 40% isoliert werden. Die Zugabe des Catecholborans, welches von Aldrich bezogen wurde und ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde, erfolgte innerhalb von 30 min mit Hilfe einer Spritzenpumpe. Der verwendete Katalysator **61** wurde nach Literatur dargestellt und unter Schutzgas bei Raumtemperatur gelagert. Im folgenden Experiment wurde nun Toluol als Lösungsmittel eingesetzt. Der Alkohol **25** konnte in einer leicht verbesserten Ausbeute von 25% und einem hervorragenden Diastereomerenverhältnis von (S):(R) = 96:4 erhalten werden. (Nr. 2) Im Unterschied zum vorherigen Experiment (Nr. 1) wurden hier 2.0 Äquivalente Catecholboran eingesetzt, welches zudem über einen Zeitraum von 8 h zugetropft wurde. Eine Mischung der beiden Ketone **26** und **72** erhielt man nun in 45% Ausbeute. Mit 2.5 Äquivalenten Catecholboran und 0.15 Äquivalenten des Katalysators **61**, welcher laut Literatur neu dargestellt wurde, konnte der Alkohol **25** in einer moderaten Ausbeute von 55% und einem Diastereomerenverhältnis von (S):(R) = 80:20 isoliert werden (Nr. 3). Im folgenden Experiment wurde die Katalysatormenge auf 0.35 Äquivalente erhöht, während die Menge an Catecholboran auf 1.1 Äquivalente erniedrigt wurde. In diesem Fall konnte der Alkohol **25** in einer Ausbeute von 58% und einem Diastereomerenverhältnis von (S):(R) = 90:10 erhalten werden (Nr. 4). Im ersten Fall erhielt man eine Mischung der schon erwähnten Ketone **26** und **72** und des bisher nicht beobachteten Ketons **73** in einer Ausbeute von 45% (Nr. 3), während im zweiten Fall ausschließlich das Keton **73** in einer Ausbeute von 33% als Nebenprodukt isoliert wurde (Nr. 4). Für das folgende Experiment wurde der Katalysator **61** erneut frisch hergestellt und der Alkohol **25** konnte in einer Ausbeute von 55% in einem exzellenten Diastereomerenverhältnis von (S):(R) = 98:2 isoliert werden. (Nr. 5) Hierzu wurden 0.15 Äquivalente an **61** und 1.1 Äquivalente an Catecholboran eingesetzt. In einer Ausbeute von 40% erhielt man eine Mischung der Ketone **26**, **72**, **73**. In einem Wiederholungsexperiment unter fast identischen Bedingungen (Ausnahme: 1.5 Äquivalente an Catecholboran) lag die erzielte Ausbeute an Alkohol **25** bei 61% und einem sehr guten Diastereomerenverhältnis von (S):(R) = 94:6 (Nr. 6). Die beiden nächsten Experimente wurden unter analogen Bedingungen wie in (Nr. 5) durchgeführt. Im ersten Fall konnte der Alkohol **25** in einer Ausbeute von 35% (Diastereomerenverhältnis (S):(R) = 70:30) erhalten werden (Nr. 7).

Tabelle 1: Ausgewählte Ergebnisse der CBS-Reduktion des Ketons **26**.

Nr.	<b>61</b> <sup>a</sup>	CB <sup>b</sup>	Ausbeute <b>25</b> (%)	d. r. <sup>c</sup>	Ausbeute NP <sup>d</sup> (%)	Modus <sup>h</sup> t (h)	LM <sup>i</sup>	Anmerkungen
1	0.10	1.5	14	60 : 40	<b>26, 72</b> (40 <sup>e</sup> ), 2:1	A, 0.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	CB <sup>k</sup> , <b>61</b> <sup>m</sup>
2	0.10	2.0	25	96 : 4	<b>26, 72</b> (45 <sup>e</sup> ), 1.5:1	A, 8	Toluol	CB <sup>k</sup> , <b>61</b> <sup>m</sup>
3	0.15	2.5	55	80 : 20	<b>72, 73</b> (45 <sup>e</sup> ), 1.3:1	A, 9.5	Toluol	CB <sup>k</sup> , <b>61</b> <sup>n</sup>
4	0.35	1.1	58	90 : 10	<b>73</b> (33)	A, 7.5	Toluol	CB <sup>k</sup> , <b>61</b> <sup>n</sup>
5	0.15	1.1	55	98 : 2	<b>72, 73</b> (40 <sup>e</sup> ), 1:1	A, 8.5	Toluol	CB <sup>k</sup> , <b>61</b> <sup>n</sup>
6	0.15	1.5	61	94 : 6	<b>72, 73</b> <sup>f</sup>	A, 9	Toluol	CB <sup>k</sup> , <b>61</b> <sup>n</sup>
7	0.15	1.1	35	70: 30	<b>26</b> (35), <b>72</b> (29)	A, 8	Toluol	CB <sup>k</sup> , <b>61</b> <sup>n</sup>
8	0.15	1.1	63	50 : 50	<b>26, 72, 73</b> <sup>f</sup>	A, 9	Toluol	CB <sup>k</sup> , <b>61</b> <sup>n</sup>
9	0.15	1.1	81	55 : 45	<b>26, 72</b>	A, 9	Toluol	CB <sup>o</sup> , <b>61</b> <sup>n</sup>
10	1.1	1.1	90	30 : 70	<b>26, 72, 73</b> <sup>g</sup>	A, 9	Toluol	CB <sup>k</sup> , <b>61</b> <sup>n</sup>
11	1.05	1.05	88	80 : 20	<b>26, 72</b> <sup>g</sup>	B, 3	Toluol <sup>j</sup>	CB <sup>k,l</sup> , <b>61</b> <sup>n</sup>
<b>12</b>	<b>2.0</b>	<b>2.0</b>	<b>90</b>	<b>95 : 5</b>	<b>26, 72</b> <sup>g</sup>	<b>B, 6.5</b>	<b>Toluol</b> <sup>j</sup>	<b>CB</b> <sup>k,l</sup> , <b>61</b> <sup>n</sup>
<b>13</b>	<b>2.0</b>	<b>2.0</b>	<b>90</b>	<b>95 : 5</b>	<b>26, 72</b> <sup>g</sup>	<b>B, 6.5</b>	<b>Toluol</b> <sup>j</sup>	<b>CB</b> <sup>k,l</sup> , <b>61</b> <sup>n</sup>

<sup>a</sup> Äquivalente in Bezug auf Keton **26**, <sup>b</sup> CB = Catecholboran (Äquivalente in Bezug auf Keton **26**), <sup>c</sup> d.r. = Diastereomerenverhältnis (*S*)-**25**:(*R*)-**25**, <sup>d</sup> NP = identifizierte Nebenprodukte, <sup>e</sup> berechnet unter Vernachlässigung des Unterschiedes der molaren Massen von **26**, **72**, **73**, <sup>f</sup> nur geringe Mengen, <sup>g</sup> Ausbeute nicht bestimmt, <sup>h</sup> Modus A: Zugabe von CB zur Lösung des Ketons **26** und des Oxazaborolidins **61** bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mittels Spritzenpumpe. Modus B: Zugabe des Ketons **26** zur Lösung des Oxazaborolidins **61** und CB bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mittels Spritzenpumpe, <sup>i</sup> LM = Lösungsmittel, <sup>j</sup> mit Molsieb  $4\text{\AA}$  getrocknet, <sup>k</sup> von Aldrich bezogen, <sup>l</sup> destilliert, <sup>m</sup> nach <sup>[77]</sup> hergestellt und bei Raumtemperatur unter Schutzgas gelagert, <sup>n</sup> nach <sup>[77]</sup> frisch hergestellt, <sup>o</sup> nach <sup>[81]</sup> hergestellt und destilliert.

Im ersten Fall konnte der Alkohol **25** in einer Ausbeute von 35% (Diastereomerenverhältnis (S):(R) = 70:30) erhalten werden (Nr. 7). Die Mischung der beiden Ketone wurde durch präparative HPLC getrennt. Das Keton **26** konnte in einer Ausbeute von 35% zurückgewonnen werden. Das Keton **72** wurde in einer Ausbeute von 29% isoliert. Im zweiten Fall jedoch lag zwar die Ausbeute mit 63% wesentlich höher, aber der Alkohol **25** wurde als 1:1 Mischung der beiden Diastereomere erhalten (Nr. 8). In einem weiteren Experiment wurde das verwendete Catecholboran nach Literatur synthetisiert und destilliert.<sup>[81]</sup> Das verwendete Toluol wurde zusätzlich mit aktiviertem Molekularsieb 4Å getrocknet. Der Alkohol **25** konnte in guter Ausbeute von 81% unter sonst gleichen Bedingungen wie zuvor (Nr. 7 und 8) erhalten werden. Das Diastereomerenverhältnis lag mit (S):(R) = 55:45 ungefähr im selben Bereich wie im vorherigen Fall (Nr. 9). Im nächsten Experiment wurden Katalysator **61** und Catecholboran in stöchiometrischen und äquimolaren Mengen eingesetzt. Der Alkohol **25** konnte in einer Ausbeute von 90% und in einem überraschenderweise invertierten Diastereomerenverhältnis von (S):(R) = 30:70 isoliert werden (Nr. 10). Dies bedeutet, dass hier der unerwünschte Alkohol (**R**)-**25** im Überschuss vorlag. Führt man die Reduktion in einer inversen Art und Weise durch, in dem man zu einer Lösung stöchiometrischer und äquimolaren Mengen an Katalysator **61** und Catecholboran (frisch destilliert) in Toluol (getrocknet durch Molekularsieb 4Å) eine Lösung des Ketons **26** in Toluol (getrocknet durch Molekularsieb 4Å) innerhalb von 3 Stunden zutropft, so kann der Alkohol **25** in einer Ausbeute von 88% und einem Diastereomerenverhältnis von (S):(R) = 80:20 erhalten werden. Die Ketone **26** und **72** konnten nur in Spuren isoliert werden (Nr. 11). Schließlich konnte durch Verwendung von 2 Äquivalenten Katalysator **61** (neu hergestellt) und Catecholboran (frisch destilliert) der Alkohol **25** in einer Ausbeute von 90% und einem Diastereomerenverhältnis von (S):(R) = 95:5 erhalten werden. Die Zugabe des Ketons **26** erfolgte innerhalb von 6.5 Stunden (Nr. 12). Unter identischen Bedingungen gelang es dieses sehr gute Ergebnis zu reproduzieren (Nr. 13). Die Ketone **26** und **72** wurden nur in sehr geringen Mengen erhalten.

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich wurde die Bildung von Nebenprodukten laut DC beobachtet. Diese Verbindungen wurden durch präparative HPLC getrennt und konnten durch NMR-Spektroskopie identifiziert werden. Es handelt sich dabei um das isomere (*Z*)-konfigurierte Keton **72**, welches zusammen mit dem (*E*)-konfigurierten Keton **26** als Mischung auftrat, sowie um das gesättigte Keton **73**.

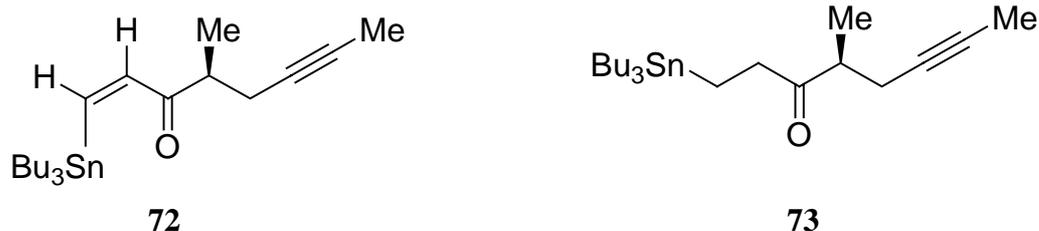


Abbildung 45: Identifizierte Nebenprodukte der CBS-Reduktion des Ketons **26**.

Die Bildung des gesättigten Ketons **73** kann möglicherweise wie folgt erklärt werden. Eine genaue Analyse des kommerziell erhältlichen Catecholborans mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie zeigte, dass neben dem Catecholboran als Hauptkomponente noch zwei weitere Bor-Verbindungen mit einer B-H-Bindung vorliegen. Laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum beträgt der Anteil einer der beiden unbekanntlichen Bor-Verbindungen ca. 5%, wobei die andere Verbindung nur in Spuren vorhanden ist. Die beiden Verbindungen wurden nicht näher charakterisiert. Daher ist es denkbar, dass die anteilmäßig höher vorliegende Komponente die C-C-Doppelbindung des Ketons **26** teilweise unter Bildung des gesättigten Ketons **73** reduziert.

Gemäß Corey's mechanistischer Vorstellung des Verlaufs der Oxazaborolidin katalysierten Reduktion von Ketonen ist für den vorliegenden Fall der Reduktion des Ketons **26** mit Katalysator **61** und Catecholboran folgendes Modell denkbar. In diesem Zusammenhang prägte Corey den Begriff „Chemzym“, da die Oxazaborolidine quasi als chemisches Analogon der Enzyme wirken.

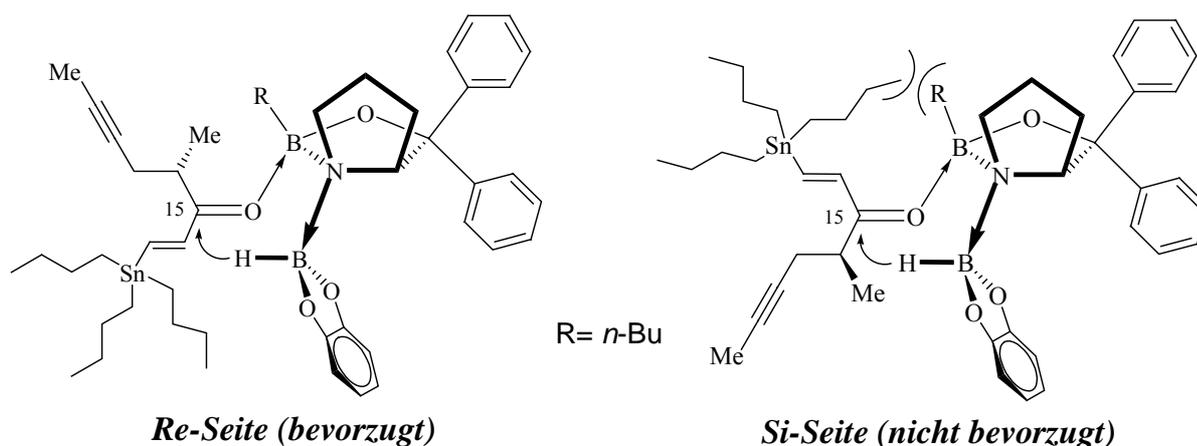


Abbildung 46: Modell der katalytischen CBS-Reduktion des Ketons **26** mit Catecholboran.

Spricht man dem Tributylstannyl-Rest den höheren sterischen Anspruch zu, so erfolgt die Übertragung des Hydrids von der *Re*-Seite unter Bildung des gewünschten Alkohols (*S*)-**25**. Im rechten Modell kommt es zwischen dem Tributylstannyl-Rest und der *n*-Butylgruppe am Boratom des Oxazaborolidins zu ungünstigen sterischen Abstoßungen, d.h. der *Si*-Seiten-Angriff des Hydrids ist nicht bevorzugt (Abbildung 46). *Corey et. al.* untersuchten die Reduktion des Tributylstannylketon **74** mit katalytischen Mengen (15 mol%) des Oxazaborolidins **75** und Catecholboran als stöchiometrisches Reduktionsmittel in Toluol bzw. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Lösungsmittel.<sup>[80c]</sup> Der Alkohol **76** konnte bei Verwendung von Toluol als Lösungsmittel in einer Ausbeute von 83% und einem Enantiomerenüberschuß von 75% ee nach einer Reaktionszeit von 72 h isoliert werden. In CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Lösungsmittel konnte eine Steigerung der Ausbeute auf 94% und des Enantiomerenüberschusses auf 90% ee nach einer Reaktionszeit von 24 h erreicht werden.

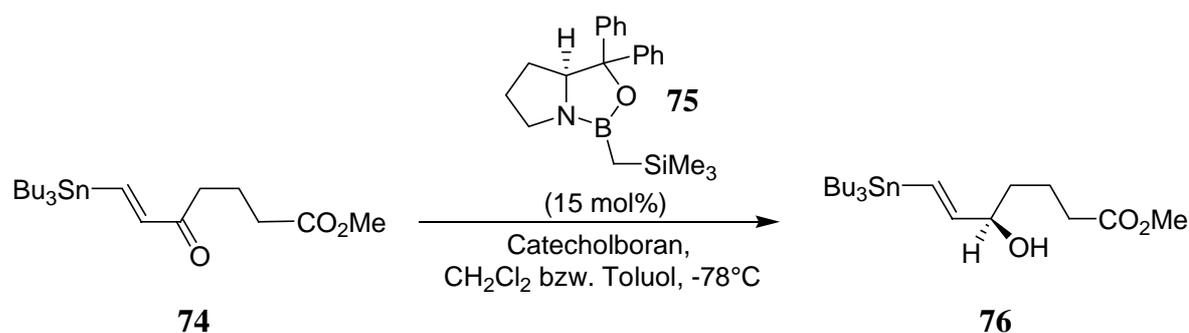


Abbildung 47: CBS-Reduktion des Tributylstannylketons **74** nach *Corey et. al.*<sup>[80c]</sup>.

*Trost et. al.* beobachteten bei der Reduktion eines Alkinons in THF als Lösungsmittel bei -30°C, dass bei Verwendung von 2 Äquivalenten des (*S*)-Methyl-CBS-Katalysators der entstehende Alkohol in nahezu quantitativen Ausbeuten in einem Diastereomerenverhältnis von 10:1 gebildet wurde.<sup>[82]</sup> Setzten sie jedoch nur substöchiometrische Mengen (35 mol%) ein, so lag das Diastereomerenverhältnis nur bei 5:1. Als stöchiometrisches Reduktionsmittel wurde BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> verwendet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Alkohol **25** durch CBS-Reduktion des Ketons **26** schließlich in sehr guter Ausbeute und hoher Diastereoselektivität (d.r. = 95:5) in reproduzierbarem Maße erhalten werden konnte. Wie von *Grabowski et. al.* berichtet, haben verschiedene Faktoren einen Einfluß auf das Ergebnis der CBS-Reduktion.

So sorgt bei Reduktionen mit 10 mol% Katalysator die Anwesenheit von 1 mol% des verwendeten Aminoalkohols oder der Boronsäure für eine signifikante Abnahme der Enantio- bzw. Diastereoselektivität. Ebenso nachteilig für die Selektivität ist das Vorhandensein von < 1 mol% Wasser im dargestellten Katalysator. Der sterische Anspruch der beiden Reste an der Carbonylgruppe spielt auch eine entscheidende Rolle, wie die Anwendung der CBS-Reduktion vom *Lerm*<sup>[25b]</sup> und *Kim*<sup>[83]</sup> aus unserer Arbeitsgruppe bei den Ketonen **77** und **78** zeigte. In beiden Fällen konnten stets reproduzierbare hohe Diastereo- bzw. Enantioselektivitäten und Ausbeuten erzielt werden. Die Anwendung der CBS-Reduktion an einem weiteren Beispiel wird später erläutert (vide infra).

Die CBS-Reduktion des Ketons **78** wurde von *Spur et. al.* berichtet.<sup>[84]</sup> In Gegenwart von 5% des Katalysators **61** und 2 Äquivalenten an Catecholboran konnten sie den entsprechenden (*S*)-konfigurierten Alkohol, welcher zur Synthese von Prostaglandin E<sub>1</sub> verwendet wurde, in einer Ausbeute von 95% und einem Enantiomerenüberschuß von  $\geq 96\%$  isolieren. Durch die langsame Zugabe (12 h) des Catecholborans soll die mögliche unkatalysierte Reduktion verhindert werden.

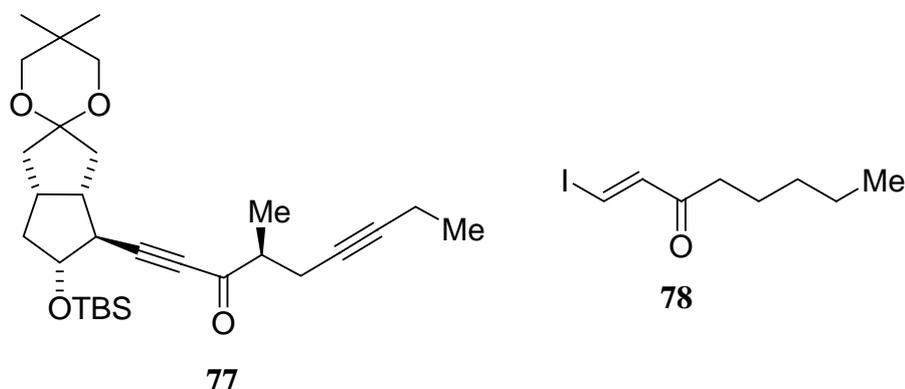


Abbildung 48: Strukturformeln des Ketons **77** (*Lerm*)<sup>[25]</sup> und des Ketons **78** (*Kim*)<sup>[83]</sup>.

Die unselektive Reduktion des Ketons **26** mit Natriumborhydrid bei zwei verschiedenen Temperaturen zeigte folgendes Ergebnis: Bei  $-40^{\circ}\text{C}$  konnte der Alkohol **25** in einer Ausbeute von 90% und einen Diastereomerenverhältnis von (*S*):(*R*) = 35:65 isoliert werden. Bei Raumtemperatur lag die erzielte Ausbeute bei 95% und das Diastereomerenverhältnis betrug (*S*):(*R*) = 55:45.

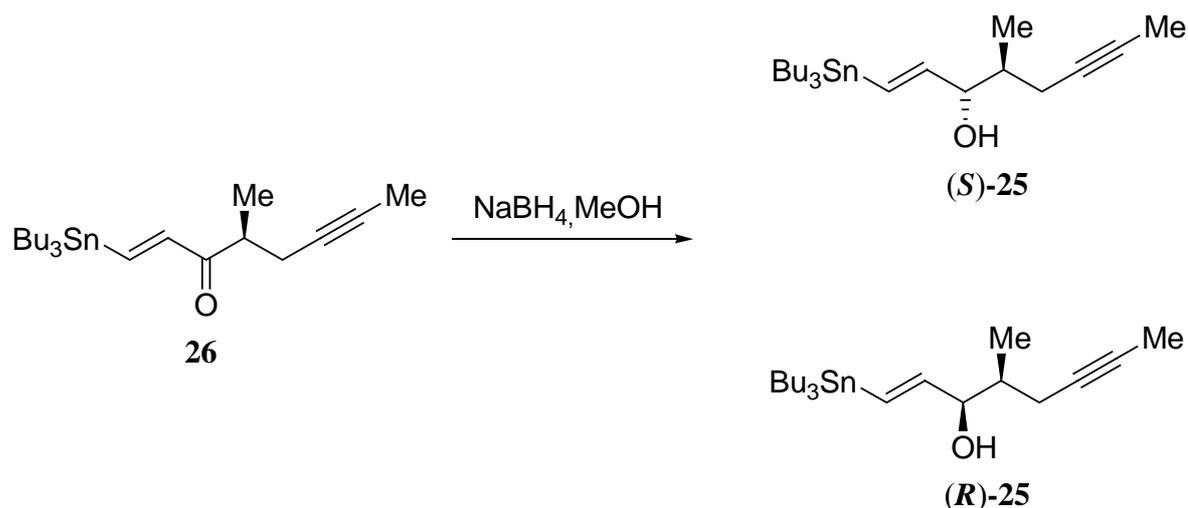


Abbildung 49: Reduktion des Ketons **26** mit Natriumborhydrid.

Die diastereomeren- und enantiomerenreinen Alkohole **(S)-25** und **(R)-25** wurden durch präparative HPLC auf einer Kromasil Si-100 Säule (40 x 250 mm) gewonnen. Als Laufmittel wurde eine Mischung aus Cyclohexan und Ethanol (1990 ml + 6 ml) verwendet. Die Detektion erfolgte sowohl mit RI, als auch mit UV (230 nm). Die Ausbeuten betragen jeweils 95%.

Der nach HPLC erhaltene Alkohol **(R)-25** konnte durch Mitsunobu-Reaktion<sup>[85]</sup> und anschließender Hydrolyse zum Alkohol **(S)-25** invertiert werden. Die Mitsunobu-Reaktion wird häufig zur Inversion der Konfiguration bei chiralen Alkoholen angewandt. Als Reagenzien verwendet man Triphenylphosphin, Diethylazodicarboxylat und eine Carbonsäure. Triphenylphosphin wird zu Triphenylphosphinoxid oxidiert, während das Diethylazodicarboxylat zum Hydrazin-Derivat reduziert wird. Der Mechanismus der Reaktion verläuft in drei Teilschritten: Im ersten Schritt reagiert Triphenylphosphin schnell mit Diethylazodicarboxylat unter Bildung eines ylidartigen P-N-Adduktes, welches dann in Anwesenheit der Carbonsäure zum Phosphoniumsalz protoniert wird. Im zweiten Schritt, in dem der Alkohol aktiviert wird, kommt es zur Bildung eines Alkoxyphosphoniumsalzes unter Abspaltung des Hydrazin-Derivates. Im dritten und letzten Schritt reagiert das Säureanion mit dem Alkoxyphosphoniumsalz in einer S<sub>N</sub>2-Reaktion unter Bildung des invertierten Esters und Triphenylphosphinoxid. Die anschließende Hydrolyse des Esters unter Verwendung von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in Methanol liefert dann den invertierten Alkohol. Die Mitsunobu-Reaktion wurde bereits von *Vaulont*<sup>[121,23]</sup> in einer Carbacyclinsynthese erfolgreich angewandt.

Nach der allgemeinen Vorschrift wurde eine Lösung bestehend aus Triphenylphosphin (1.2 Äquiv.), Benzoesäure (1.2 Äquiv.) und dem Alkohol (**R**)-**25** in THF bei  $-30^{\circ}\text{C}$  tropfenweise mit einer Lösung von Diethylazodicarboxylat (DEAD) in THF versetzt. Der Ablauf der Reaktion ist gut an der Entfärbung der orangen DEAD-Lösung zu erkennen. Nach Rühren bei Raumtemperatur konnte vollständiger Umsatz des Alkohols (**R**)-**25** beobachtet werden. Wässrige Aufarbeitung und Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie an Kieselgel lieferten eine Mischung des Benzoats **79** und des Regioisomers **80** im Verhältnis von 80:20 in einer Ausbeute von 75%. Zu Analysezwecken wurden die isomeren Ester durch präparative HPLC auf einer Kromasil Si-100 (250 x 40 mm) mit *n*-Hexan/EtOAc (97:3) als Laufmittel in Ausbeuten von jeweils 90% getrennt. Die Detektion erfolgte sowohl mit RI-Detektor, als auch mit UV-Detektor (254 nm).

Die Wahl der Reaktionstemperatur ist von entscheidender Bedeutung, da so die Bildung des regioisomeren Benzoats **80** weitgehend unterdrückt werden konnte. Seine Bildung kann mechanistisch gesehen durch einen  $\text{S}_{\text{N}}'$ -Angriff des Carboxylats am Kohlenstoffatom C-3 des allylischen Alkoxyphosphoniumsalzes erklärt werden. Möglicherweise lässt sich die Bildung des Benzoats **80** durch die Art der Reaktionsführung verhindern. Im allgemeinen wird die oben beschriebene Vorgehensweise verwendet. Alternativ könnte auch zuerst durch Zugabe von Diethylazodicarboxylat zu einer Lösung von Triphenylphosphin in THF bei  $0^{\circ}\text{C}$  das entsprechende Ylid gebildet werden, bevor eine Lösung bestehend aus dem Alkohol und der Carbonsäure zugegeben wird.<sup>[86]</sup> Im Falle starker Säuren wird zunächst der Alkohol und dann langsam die Säure oder eine Kombination aus Säure und Puffer zugetropft, im Falle schwacher Säuren erfolgt dies in umgekehrter Reihenfolge.<sup>[87]</sup>

Wie sich herausstellte, ergab die Hydrolyse des Esters **79** unter den angebenen Bedingungen in 90% Ausbeute den invertierten Alkohol (**S**)-**25**, wohingegen die Hydrolyse der regioisomeren Esters **80** unter identischen Bedingungen unter Zersetzung zu mehreren, nicht identifizierten Produkte führte. Der nach der Hydrolyse vorliegende Stannylalkohol ist unter den gegebenen Reaktionsbedingungen offensichtlich nicht stabil, wobei die Zersetzung entweder während der Reaktion oder erst bei der wässrigen Aufarbeitung erfolgen könnte. In der Literatur finden sich zur Darstellung von  $\alpha$ -Hydroxystannanen einige Hinweise bezüglich ihrer Stabilität. *Marshall et. al.* erwähnten, dass Stannylcarbinole sich unter basischen oder sauren Bedingungen schnell in ihre Aldehydvorstufen umwandeln.<sup>[88]</sup> Ähnliche Beobachtungen wurden zuvor schon von *Chong et. al.* und *Lindermann et. al.* gemacht.<sup>[89]</sup>

Weiterhin beobachteten *Marshall et al.* beim Versuch der Methylierung des durch Addition von  $\text{Bu}_3\text{SnLi}$  an Crotonaldehyd erhaltenen  $\alpha$ -Hydroxystannans eine Zersetzung in mehrere Produkte.<sup>[90]</sup> *Nakai et. al.* synthetisierten  $\alpha$ -Hydroxystannane über eine Oxidations/ $\beta$ -Eliminierungs-Strategie, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, und berichteten über die Zersetzung einiger Stannylalkohole beim Behandeln mit Kaliumcarbonat in Methanol.<sup>[91]</sup>

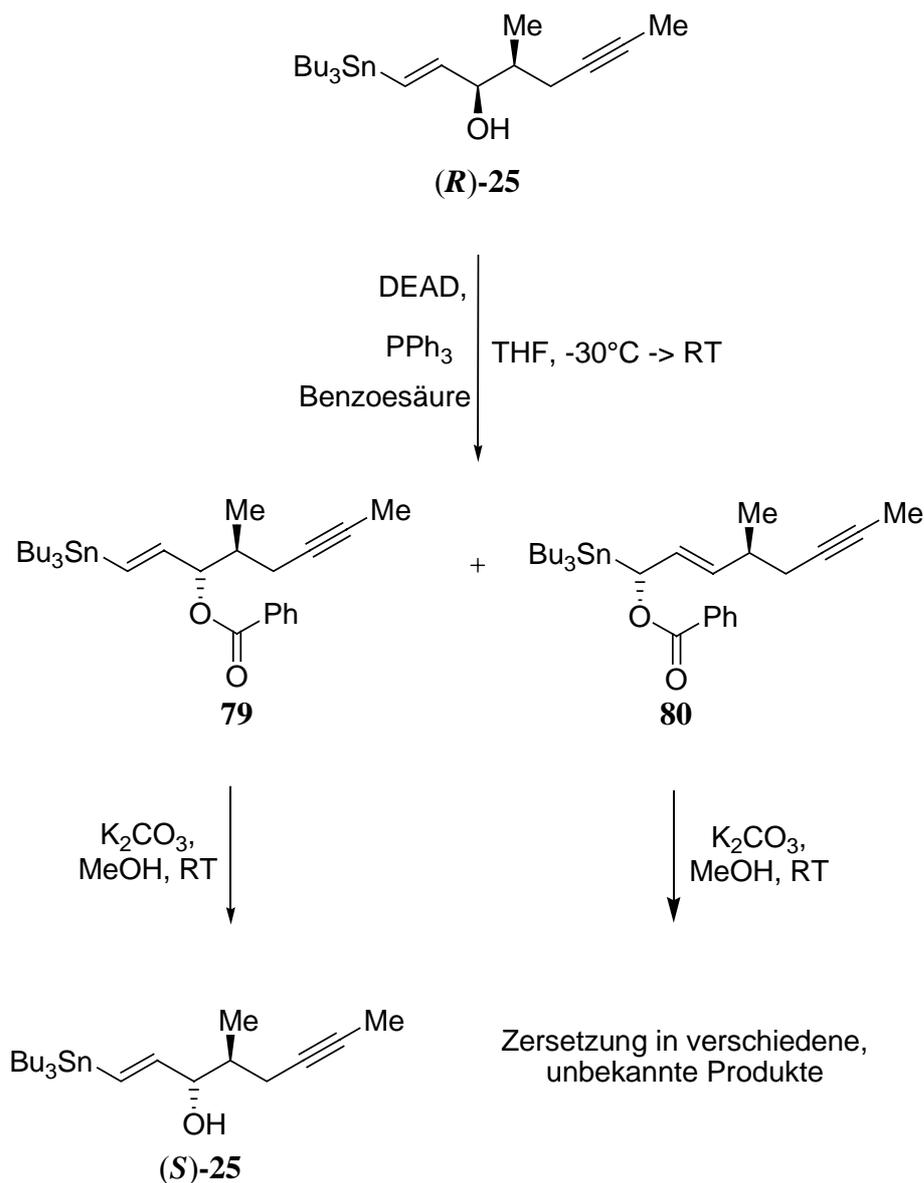


Abbildung 50: Mitsunobu-Inversion des Alkohols **(R)-25** zum Alkohol **(S)-25**.

Interessanterweise konnte durch Hydrolyse der Mischung der beiden Benzoate **79** und **80** ausschließlich der invertierte Alkohol (*S*)-**25** in 75% Ausbeute durch Säulenchromatographie an Kieselgel isoliert werden, so dass auf eine aufwendige HPLC-Trennung verzichtet werden konnte. Die Gesamtausbeute an Alkohol (*S*)-**25** beträgt im ersten Fall 67% und im zweiten Fall 56%.

Die beiden diastereomeren- und enantiomerenreinen Alkohole (*S*)-**25** und (*R*)-**25** wurden durch Massenspektrometrie, Infrarotspektroskopie sowie NMR-Spektroskopie charakterisiert. Die Kopplungskonstante zwischen den beiden Protonen der Doppelbindung von (*S*)-**25** hat einen Wert von  $J = 19.3$  Hz, was einer typischen *trans*-Stellung der H-Atome entspricht. Wie bereits erwähnt kann das Verhältnis von (*S*)-**25** und (*R*)-**25** anhand des Integrationsverhältnisses der Signale im Bereich vom 4.0 ppm für das entsprechende Proton (H-3'') ermittelt werden (Abbildung 51). Für den Alkohol (*S*)-**25** ist das Signal zu höherem Feld verschoben, für den Alkohol (*R*)-**25** zu tieferem Feld.

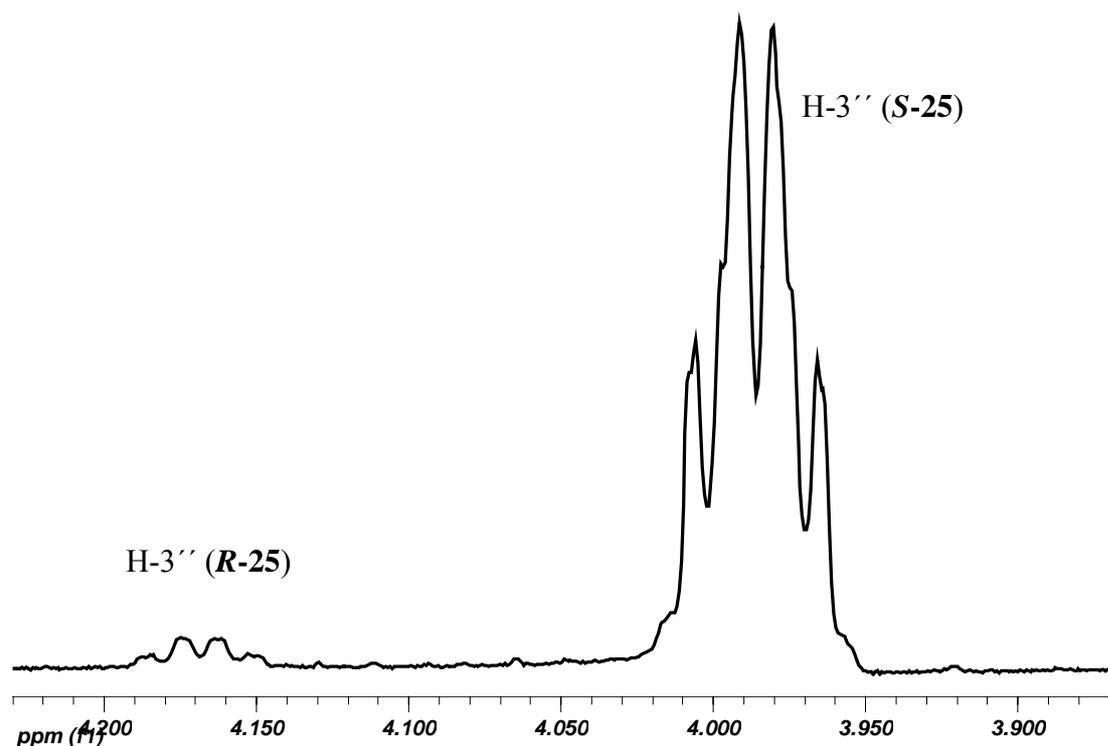


Abbildung 51: Ausschnitt des 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums der Alkoholmischung (*S*)-**25** und (*R*)-**25** für das entsprechende Proton (H-3'') in  $\text{CDCl}_3$ .

Das von *Corey* entwickelte Modell erlaubt die Voraussage des (*S*)-Konfiguration des neu generierten Stereozentrums unter Verwendung des Katalysators **61**. Durch 2D-COSY, sowie NOE-Experimente konnte mittels NMR-Spektroskopie die relative Konfiguration der beiden Alkohole (*S*)-**25** und (*R*)-**25** leider nicht zweifelsfrei bestimmt werden.

Da beide optisch aktiven Alkohole in diastereomeren- und enantiomerenreiner Form vorliegen, bietet sich zur Bestimmung der relativen und absoluten Konfiguration das Verfahren der Berechnung der CD-Spektren an. In Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von *Prof. Fleischhauer* wurden hierzu die chiroptischen Eigenschaften der beiden diastereomeren Alkohole (*S*)-**25** und (*R*)-**25** sowohl experimentell bestimmt, als auch quantenmechanisch berechnet. Die Ergebnisse wurden bereits publiziert.<sup>[92]</sup>

Die Strukturen von 20 Konformeren eines jeden Isomeren, welche gemäß der MNDO-Methode lokale Minima repräsentieren, wurden mittels Dichtefunktional-Theorie (DFT) berechnet. Basierend auf diesen Geometrien konnten mit Hilfe der zeitabhängigen DFT-Methode verschiedene Parameter und Energien berechnet werden. Schließlich wurden die CD-Spektren der Verbindungen durch Superposition der Boltzmann-gewichteten Spektren für jede Struktur erhalten. Durch Vergleich der berechneten und experimentell ermittelten CD-Spektren konnte die absolute Konfiguration der beiden diastereomeren Alkohole (*S*)-**25** und (*R*)-**25** bestimmt werden (Abbildung 52 und Abbildung 53).

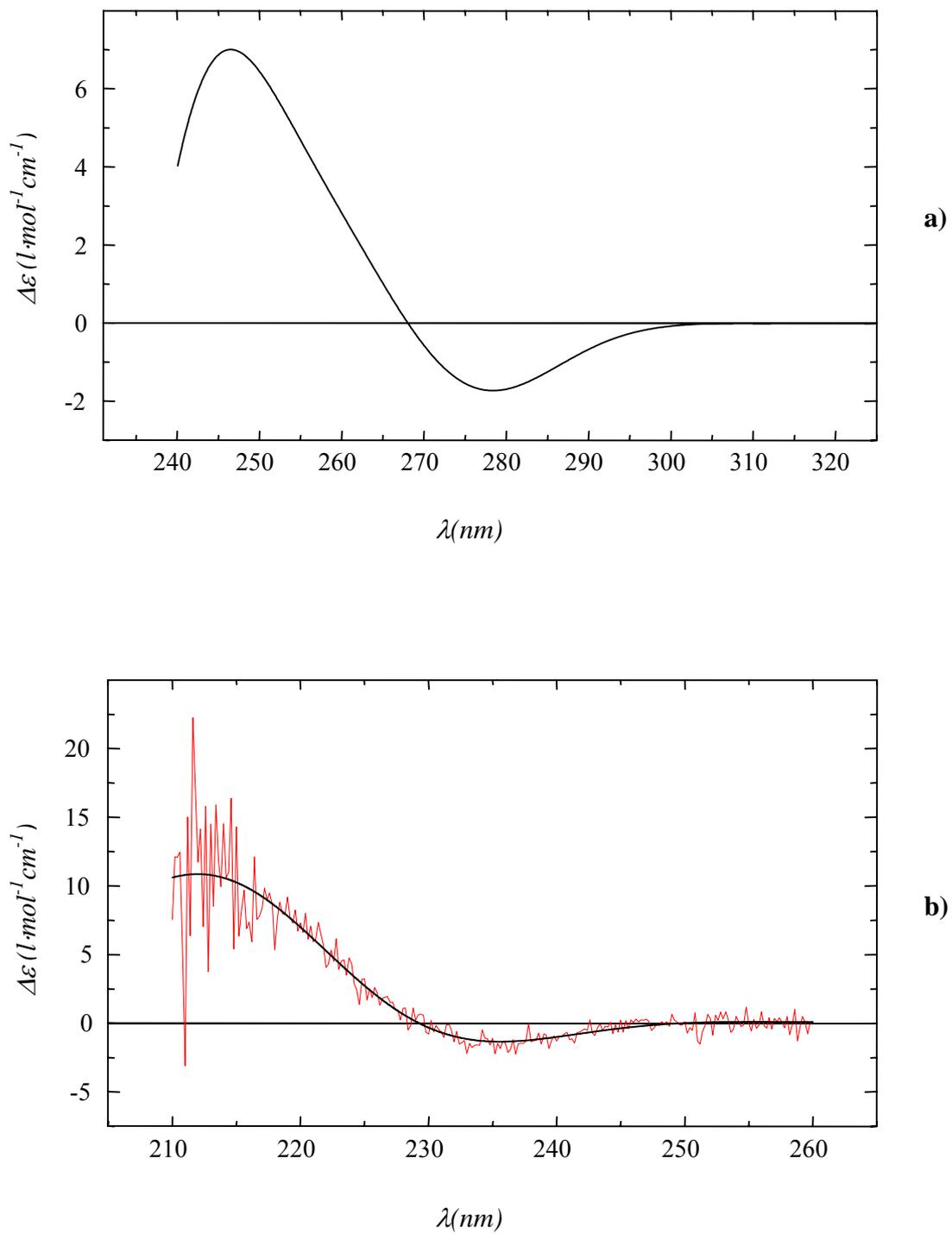


Abbildung 52: **a)** Berechnetes CD Spektrum von (*S*)-**25** (Vakuum); **b)** experimentell ermitteltes CD Spektrum von (*S*)-**25**, gemessen in Cyclohexan.<sup>[92]</sup>

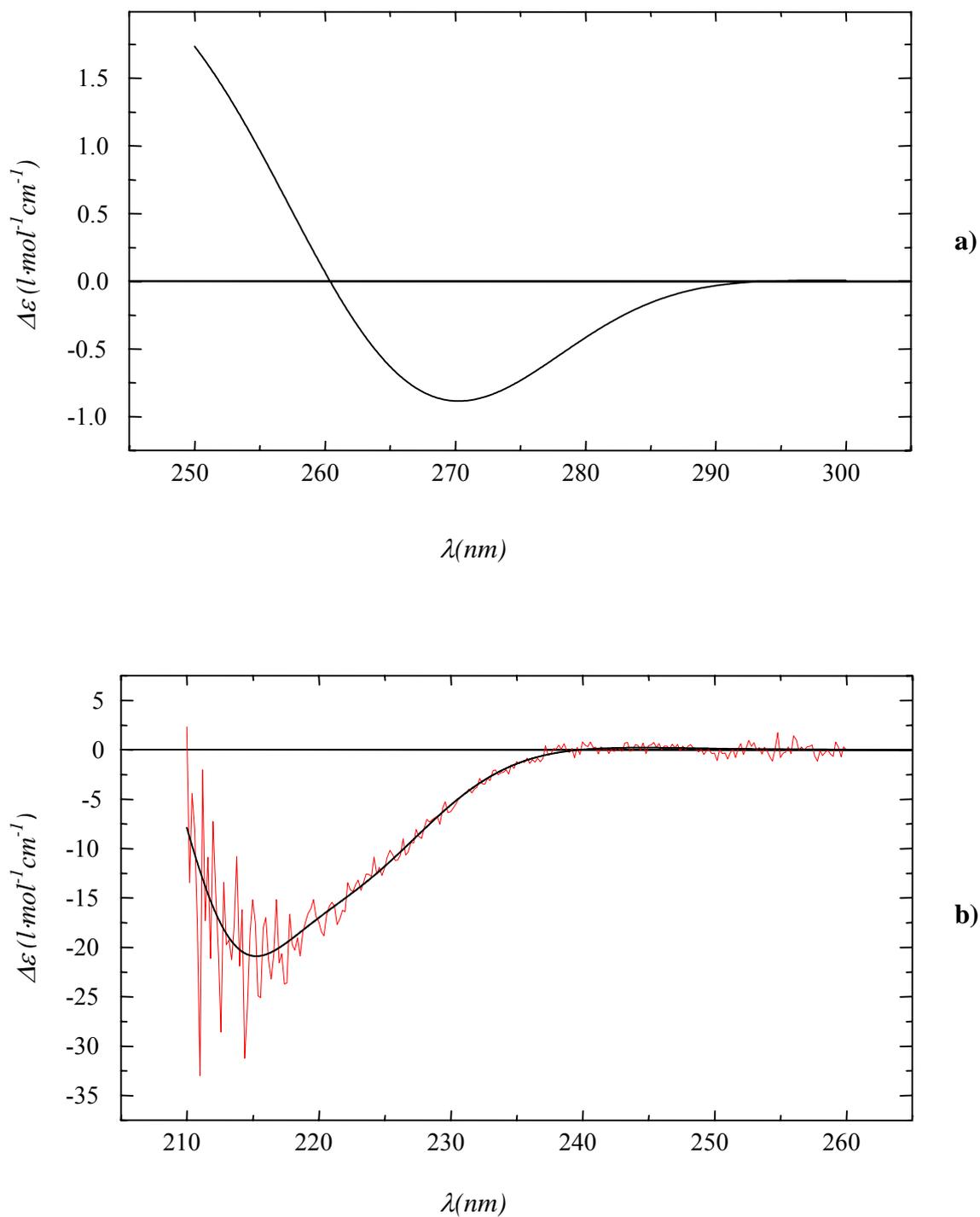


Abbildung 53: **a)** Berechnetes CD Spektrum von (**R**)-**25** (Vakuum); **b)** experimentell ermitteltes CD Spektrum von (**R**)-**25**, gemessen in Cyclohexan.<sup>[92]</sup>

### 3.1.2.6 Silylierung der Alkohole (*S*)-**25** und (*R*)-**25**

Die Komplettierung der Synthese des  $\omega$ -Seitenkettenbausteins **24** besteht nach der erfolgreichen Synthese des Alkohols (*S*)-**25** lediglich im Schützen der freien Hydroxylgruppe. Die Überführung in den entsprechenden Silylether nach der Standardmethode (DMF, Imidazol, *tert*-Butylsilylchlorid) lieferte im vorliegenden Fall kein zufriedenstellendes Ergebnis. Bedingt durch eine längere Reaktionszeit (ca. 12 Stunden) wurde die Bildung des Alkens **81** als Nebenprodukt beobachtet, welches vermutlich durch nucleophile Substitution unter gleichzeitiger Abspaltung der Tributylstannyl-Gruppe gebildet wird.

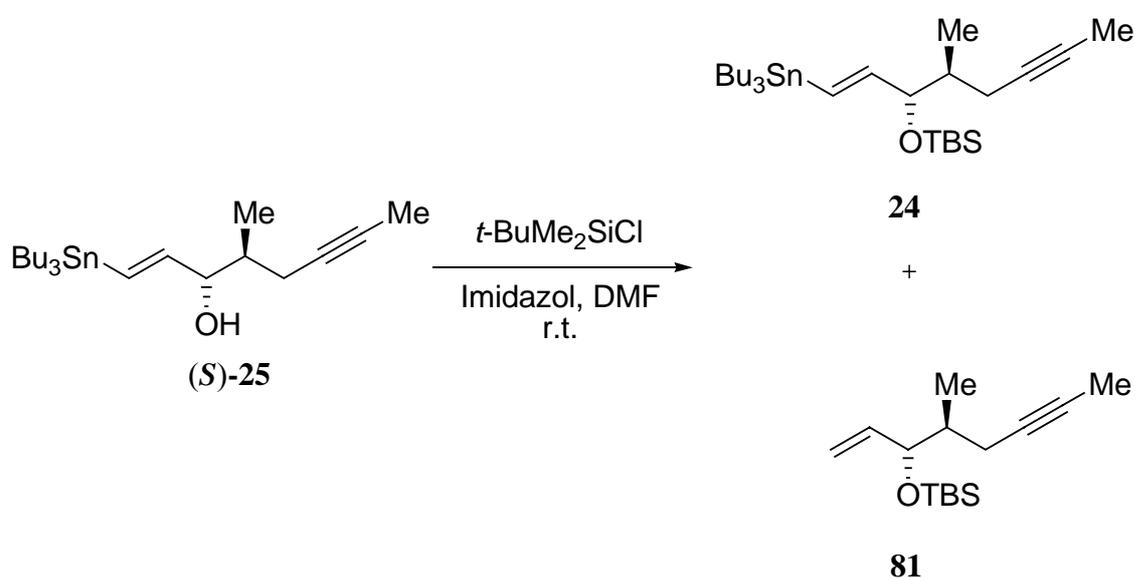


Abbildung 54: Silylierung der OH-Gruppe von (*S*)-**25** unter Standardbedingungen. Bildung von **24** und **81**.

Als Alternative wurde das System bestehend aus Trifluormethansulfonsäure-*tert*-butyldimethylsilylester ( $t\text{-BuMe}_2\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$ ) und 2,6-Lutidin in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  eingesetzt. Dazu wurde der Alkohol (*S*)-**25** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit 2,6-Lutidin (2.5 Äquiv.) versetzt und auf  $-10^\circ\text{C}$  abgekühlt. Dann wurde  $t\text{-BuMe}_2\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$  (1.5 Äquiv.) zugetropft. Bereits nach 30 Minuten wurde vollständiger Umsatz bezüglich des eingesetzten Alkohols (*S*)-**25** beobachtet. Es liegt also eine deutlich verkürzte Reaktionszeit vor. Das Rohprodukt wurde nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsvakuum ohne weitere Aufarbeitung durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt und man erhielt den  $\omega$ -Seitenkettenbaustein **24** in Ausbeuten von 95-98%. Außerdem wurde die Bildung des Alkens **81** nicht beobachtet.

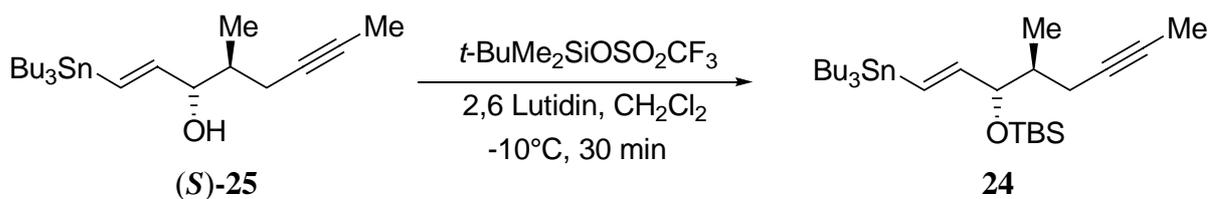


Abbildung 55: Silylierung des OH-Gruppe des Alkohols (*S*)-25.

Die Silylierung der Hydroxylgruppe des Alkohols (*R*)-25 wurde zum Zweck von Testreaktionen unter identischen Bedingungen durchgeführt und der entsprechende Silylether konnte in vergleichbaren Ausbeuten isoliert werden.

Die Gesamtausbeute der Synthese des ω-Seitenkettenbausteins 24 beträgt 21% bzw. 26 % über 9 Stufen je nach Reaktionsmaßstab der Acylierung und Alkylierung des NH-Oxazolidinons 31.

### 3.1.3 Anbindung der $\omega$ -Seitenkette durch 1,4-Addition an das Azoen **22**

Zur stereoselektiven Einführung unterschiedlicher Seitenketten wurde die Strategie der konjugierten 1,4-Addition von Organokupferverbindungen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone<sup>[93]</sup> zur Synthese von Carbacyclinen<sup>[94]</sup> in der Literatur beschrieben. Enorme Bedeutung hat hierbei die von *Noyori et. al.* entwickelte Dreikomponentenkupplung bei Prostaglandinsynthesen erlangt.<sup>[31a,g]</sup> In einer Carbacyclinsynthese hat *Shibasaki et. al.* die  $\omega$ -Seitenkette mittels konjugierter 1,4-Addition an ein Enon eingeführt. Die Position der Carbonylgruppe im resultierenden Keton befand sich jedoch nicht in der erforderlichen 2-Position, sondern in 3-Position, so dass weitere Reaktionsschritte notwendig waren. Außerdem wurde das Carbacyclin nur in racemischer Form erhalten.<sup>[94a]</sup> Zur Synthese eines Isocarbacyclins bediente sich *Shibasaki et. al.* wiederum der konjugierten 1,4-Addition der  $\omega$ -Seitenkette an ein Enon, jedoch wurde hier der Bicyclus erst anschließend durch eine intramolekulare Aldolreaktion aufgebaut. *Fuchs et. al.* nutzte die konjugierte 1,4-Addition einer Vinyllithiumverbindung an ein Vinylsulfon, von der erwartet wurde, dass sie hoch stereoselektiv an C-12 verlaufen sollte, in einer Carbacyclinsynthese.<sup>[95]</sup> Durch eine folgende intramolekulare Substitution kam es zum Ringschluß unter Bildung des bicyclischen Systems.

In unserer Arbeitsgruppe wurde von *van Bergen* die asymmetrische Synthese eines neuartigen phenylogenen Carbacyclins mittels konjugierter 1,4-Addition von Organokupferverbindungen an das Azoen **22** erfolgreich realisiert.<sup>[24]</sup>

In meiner Diplomarbeit<sup>[32]</sup> konnte ich zeigen, dass die Anbindung einer Propenylgruppe als Modellseitenkette mittels konjugierter 1,4-Addition an das Azoen **22** das gewünschte Hydrazon nach Säulenchromatographie in einer Ausbeute von 62% lieferte. Als Kupferquelle dienten CuI, CuCN sowie Tetrakis[iodo(tri-*n*-butylphosphin)-kupfer(I)].<sup>[96]</sup> Letzteres wurde schon erfolgreich von *Noyori et. al.* <sup>[31a]</sup> in Prostaglandinsynthesen eingesetzt und lieferte auch hier das beste Ergebnis. Bei Verwendung von Cupraten des Typ  $R_2Cu^\ominus$  zur 1,4-Addition würde eine Äquivalent der wertvollen Seitenkette verloren gehen, da nur einer der beiden Reste übertragen werden kann. Daher bieten die Monoorganokupfer-Verbindungen des Typs RCu einen entscheidenden Vorteil. Nach Untersuchungen von *Whitesides et. al.* <sup>[96]</sup> hat die Anwesenheit des Phosphins nur einen geringen Einfluß auf die thermische Stabilität der Organokupfer-Spezies.

Der Vorteil liegt jedoch darin, dass der Kupferkomplex bei  $-78^{\circ}\text{C}$  in THF löslich ist und so homogene Reaktionen möglich sind. Daher sollte zur Anbindung der kompletten  $\omega$ -Seitenkette ebenfalls der Kupfer-Phosphin-Komplex benutzt werden.

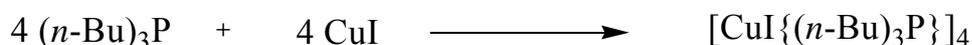


Abbildung 56: Synthese des Kupfer-Phosphin-Komplexes.

In ersten Testreaktionen wurde zunächst das Stannan (**(R)**-**24**) zur 1,4-Addition an das Azoen **22** verwendet. Dazu wurde eine Lösung von (**(R)**-**24**) (1.1 Äquiv.) in THF bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit *n*-Butyllithium (1.0 Äquiv. bezüglich (**(R)**-**24**)) versetzt. Für den Zinn-Lithiumaustausch wurde eine Reaktionszeit von 1 Stunde angesetzt. Anschließend wurde die leicht gelbliche Reaktionslösung zu einer Lösung von  $[\text{Cu}\{(n\text{-Bu})_3\text{P}\}]_4$  (1.1 Äquiv. / 4 entspricht 0.275 Äquiv.) in THF bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit Hilfe einer Transferkanüle gegeben. Dabei war eine intensive Gelbfärbung der Reaktionsmischung zu beobachten. Die Abwesenheit der lithiierten Spezies wurde durch einen negativen Gilman-Test bestätigt (siehe experimenteller Teil). Nach 30 Minuten wurde eine auf  $-78^{\circ}\text{C}$  vorgekühlte Lösung des Azoens **22** (1.0 Äquiv.) in THF zur Lösung der Organokupfer-Spezies mit Hilfe einer Transferkanüle gegeben. Nach einer Stunde wurde die Reaktion nach DC-Kontrolle durch Zugabe einer Mischung aus wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und  $\text{NH}_3$ -Lösung im Verhältnis (90:10) hydrolysiert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit *n*-Hexan/EtOAc (1:2) konnte das Hydrazon **82** als gelbbrauner Feststoff in Ausbeuten von 64-68% isoliert werden (Abbildung 57).

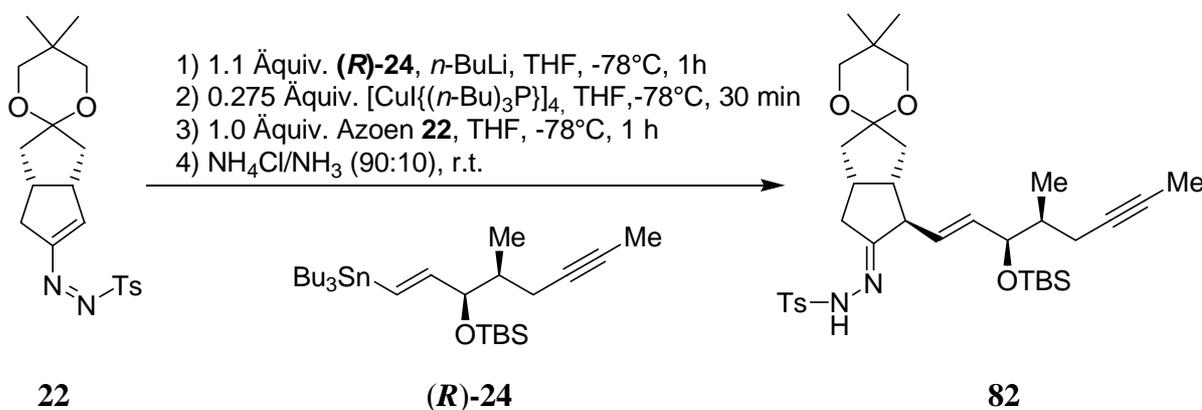


Abbildung 57: Synthese des Tosylhydrazons **82** aus Azoen **22** und Stannan (**(R)**-**24**) (Testreaktion).



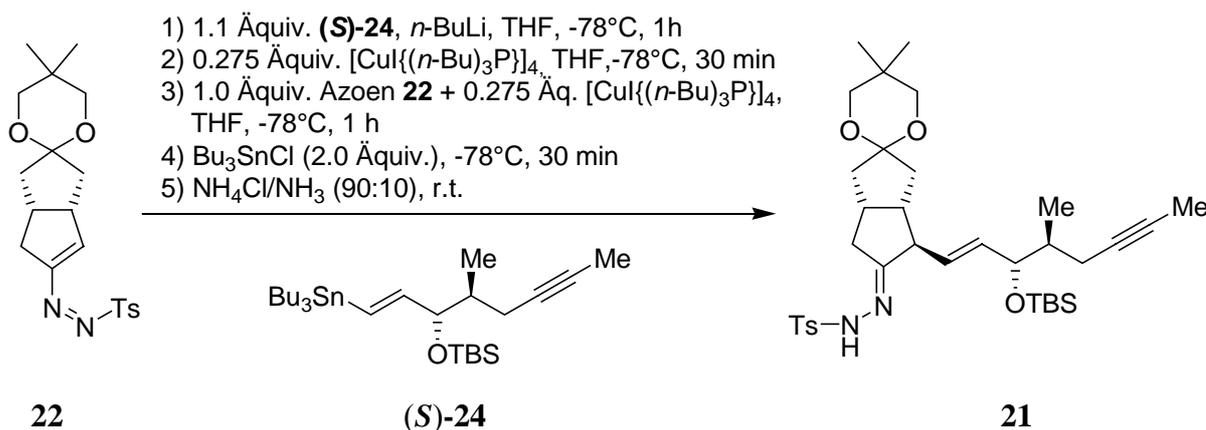


Abbildung 59: Optimierte Synthese des Tosylhydrazons **21** und Rückgewinnung von **(S)-24**.

Eine weitere Verbesserung ließ sich dadurch erreichen dass 2.2 Äquivalente des Kupfer-Phosphin-Komplexes wie folgt eingesetzt wurden. Die eine Hälfte wurde wie oben beschrieben dazu benutzt mit der Organolithiumverbindung aus **(S)-24** zu reagieren. Die andere Hälfte wurde zur Lösung des Azoens **22** gegeben und anschließend wie oben beschrieben zur Lösung der gebildeten Organokupfer-Spezies aus **(S)-24**. Nach erfolgter 1,4-Addition wurde Tributylzinnchlorid zugegeben und schließlich in bekannter Weise aufgearbeitet. Das Tosylhydrazone **21** konnte nun nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit *n*-Hexan/Et<sub>2</sub>O (1:2) als gelblich-weißer Feststoff in 80-84% Ausbeute erhalten werden (Abbildung 59). Eine mögliche Erklärung für die erhöhte Ausbeute wäre unter der Annahme der Existenz des folgenden Gleichgewichtes denkbar (Abbildung 60).



Abbildung 60: Vermutetes Gleichgewicht zwischen verschiedenen Organokupfer-Spezies.

Unter den Reaktionsbedingungen von Abbildung 58 kann es durch Reaktion der Organokupfer-Verbindung RCu mit LiI zu einer möglichen Verschiebung des Gleichgewichtes unter Bildung des Homocuprates R<sub>2</sub>CuLi und CuI kommen. Ein großer Nachteil dieser Homocuprate ist, dass in der Regel nur ein an das Kupferatom gebundener Rest R auf das Substrat übertragen werden kann. Da hierbei eventuell wertvolle Reste verloren gehen können, hat es sich als sinnvoll erwiesen, gemischte Cuprate (Heterocuprate) des Typs Li[CuR<sub>t</sub>R<sub>r</sub>] (engl. R<sub>t</sub> = transferable ligand, R<sub>r</sub> = residual ligand) zu verwenden.<sup>[97]</sup> Im vorliegenden Fall kam jedoch ein solcher „Dummy-Ligand“ nicht zum Einsatz.

Unter der Annahme des Vorliegens des obigen Gleichgewichtes (Abbildung 60) ist es denkbar, dass eine Erhöhung der Kupferkonzentration das Gleichgewicht nach rechts verschiebt unter Bildung der Monoorganokupfer-Verbindung, welche unter den angegebenen Bedingungen zwar weniger reaktiv ist, jedoch selektiv das gewünschte 1,4-Additionsprodukt ergibt. Für eine Bestätigung dieser Theorie wären natürlich weitere Experimente notwendig, die jedoch aus zeitlichen Gründen nicht durchgeführt wurden. In unserer Arbeitsgruppe untersuchten auch *van de Sande*<sup>[98]</sup> und *Kim*<sup>[83]</sup> die konjugierte 1,4-Addition von verschiedenen Organokupfer-Verbindungen an das Azoen **22**. *van de Sande* konnte zeigen, dass der Einsatz eines Überschusses (4.0 Äquivalente) an  $\omega$ -Seitenkettenbaustein in einer gesteigerten Ausbeute von 90% des betreffenden Tosylhydrazons resultiert. *Kim*<sup>[83]</sup> benutzte den von *Knochel* beschriebenen Komplex  $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$  zur 1,4-Addition und erzielte Ausbeuten von 70-75% an betreffendem Tosylhydrazon. Das frisch chromatographierte Tosylhydrazon **21** konnte mit den zur Verfügung stehenden Analysemethoden vollständig charakterisiert werden. Es gelang glücklicherweise ebenfalls die Identität der Substanz durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum zu bestätigen. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt die Kopplungskonstante von  $J = 14.4$  Hz zwischen den beiden H-Atomen der C-C-Doppelbindung deren *trans*-Stellung zueinander an.

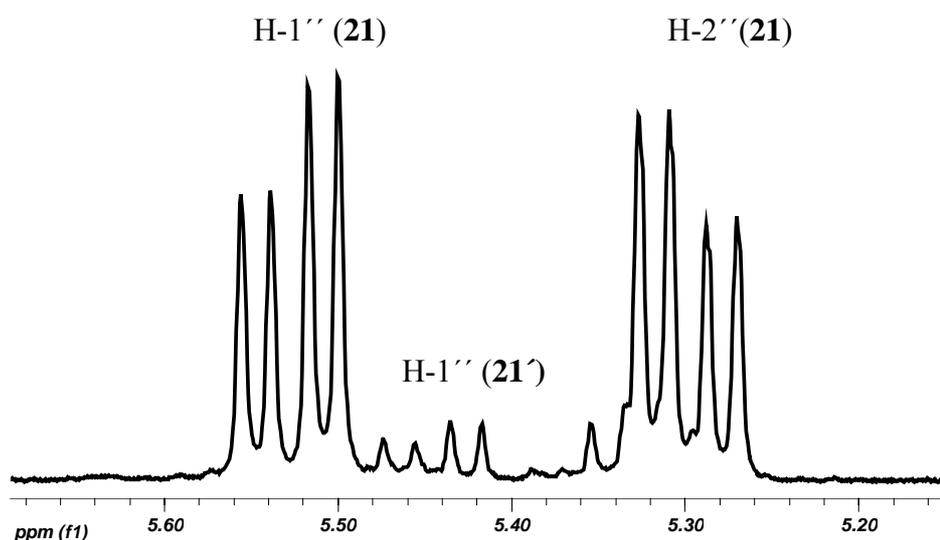


Abbildung 61: Expandierter Bereich des 400 MHz  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Tosylhydrazons **21** in  $\text{D}_8\text{-THF}$ . Signale für die H-Atome der C-C-Doppelbindung (H-1'' und H-2'') und vermutlich für H-1'' des Tosylhydrazons **21'**.

Wie aus Abbildung 61 ersichtlich, sind zwischen den beiden Signalen für die Protonen H-1'' und H-2'' noch weitere Signale zu erkennen. Es könnte sich hierbei um das *E*- bzw. *Z*-Isomer bezüglich der C=N-Doppelbindung des Tosylhydrazons **21** handeln. Da jedoch das eingesetzte Azoen **22** nicht aus enantiomerenreinem Chlorketon synthetisiert wurde, sondern aus solchem mit einem ee-Wert von 95%, ist es wahrscheinlicher, dass es sich um die Signale des diastereomeren Tosylhydrazons **21'** handelt, bei dem die ω-Seitenkette an C-4' verknüpft ist. Weitere Hinweise sind die Existenz zusätzlicher Signale für die ortho- und meta-H-Atome des Benzolrings, für das NH-Proton sowie für das Proton H-3''. Durch das Vorhandensein entsprechender Signale im <sup>13</sup>C-NMR Spektrum konnte dies bestätigt werden. Es handelt sich also sehr wahrscheinlich um eine Mischung der beiden Tosylhydrazone **21** und **21'** im Verhältnis 91:9 gemessen am Signal für das NH-Proton.

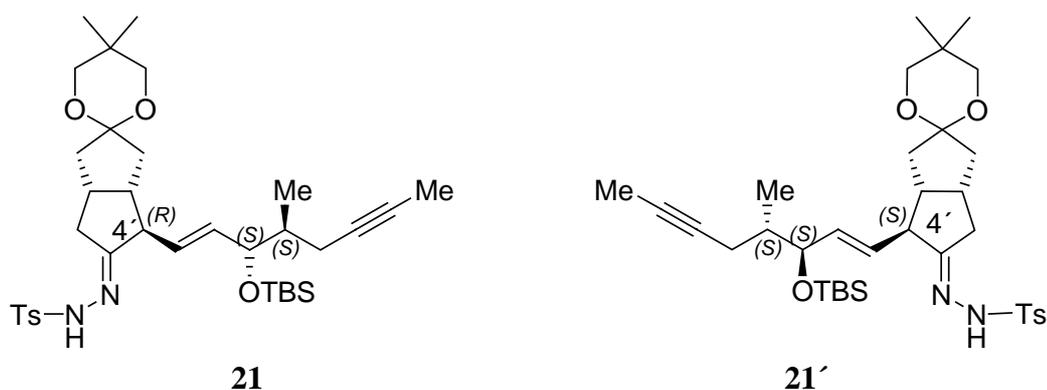


Abbildung 62: Strukturen der diastereomeren Tosylhydrazone **21** und **21'**

Analoge Beobachtungen wurden von Kim<sup>[83]</sup> aus unserer Arbeitsgruppe bei einem betreffenden Tosylhydrazon gemacht. Das dargestellte Tosylhydrazon **21** kann nach den experimentellen Erfahrungen als eine relative instabile Verbindung bezeichnet werden. Selbst das frisch chromatographierte Hydrazon **21** zeigt im unverzüglich aufgenommenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bereits leichte Spuren von Zersetzung. D<sub>8</sub>-THF eignet sich am besten als Lösungsmittel zur Aufnahme eines NMR-Spektrums. Die wiederholte Aufnahme eines NMR-Spektrums nach Lagerung im NMR-Röhrchen bei Raumtemperatur zeigte nun deutlich Zeichen einer Zersetzung des Tosylhydrazons **21**. Aufgrund dessen wurde das dargestellte Tosylhydrazon **21** unverzüglich weiter umgesetzt, wie im folgenden Abschnitt beschrieben wird. Das unerwünschte Diastereomer, welches durch Tosylhydrazon **21'** repräsentiert wird, konnte auf einer späteren Reaktionsstufe vollständig entfernt werden (vide infra).

### 3.1.4 Spaltung des Tosylhydrazons **21** und Synthese des Ketons **84**

Nach dem erfolgreichen Abschluß des Schlüsselschrittes des Synthese, der Einführung der gesamten  $\omega$ -Seitenkette in einem einzigen Reaktionsschritt, war es nun erforderlich die Tosylhydrazongruppe selektiv zu spalten und das resultierende Keton stereoselektiv zu reduzieren. In der Literatur ist eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Spaltung von Hydrazonen zu den entsprechenden Ketonen bekannt, sowohl für Hydrazone im allgemeinen<sup>[99][100]</sup>, als auch für Tosylhydrazone im speziellen. Im einzelnen zu erwähnen sind die Verwendung von N-Bromsuccinimid<sup>[101]</sup>, Natriumperoxid<sup>[102]</sup>, Natriumhypochlorit<sup>[103]</sup>, Aceton/BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub><sup>[104]</sup>, 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid/KO<sub>2</sub><sup>[105]</sup>, KHSO<sub>5</sub>/Aceton<sup>[106]</sup>, Natriumpercarbonat (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>·3/2 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sup>[107]</sup>, Trimethylchlorsilan/Dimethylsulfoxid<sup>[108]</sup>, PhI(OAc)<sub>2</sub><sup>[109]</sup>, Tetrabutylammoniumperoxodisulfat<sup>[110]</sup>, Thalliumtrinitrat<sup>[111]</sup>, BiCl<sub>3</sub>/Mikrowellen<sup>[112]</sup>, Dimethylsulfat/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sup>[113]</sup>, Dess-Martin-Periodinan<sup>[114]</sup>, Quinoliniumfluorochromat<sup>[115]</sup>.

Das Vorhandensein der Acetalgruppe im Tosylhydrazon **21** macht die Suche nach einer selektiven Spaltungsmethode erforderlich. Da die Acetalfunktion ähnlich empfindlich ist wie die Hydrazongruppe, scheiden solche Methoden, bei denen saure oder Lewis-saure Bedingungen vorliegen grundsätzlich aus. Die Folge wäre nämlich, dass beide Gruppen abgespalten würden, so dass schließlich ein Molekül mit zwei Carbonylgruppen vorläge. In seiner Dissertation testete bereits *van Bergen*<sup>[116]</sup> einige der Spaltungsmethoden zunächst am Tosylhydrazon des Ketons **9** als Modellverbindung und schließlich am betreffenden Tosylhydrazon zur Synthese des phenylogenen Carbacyclins. In seinem Fall gelang die Spaltung des Tosylhydrazons zum entsprechenden Keton glatt unter Verwendung von Benzolseleninsäureanhydrid. Diese Methode wurde bereits von *Barton et. al.* zur oxidativen Spaltung von Hydrazonen, Oximen, Semicarbazonen, Hydroxylaminen und Hydrazo-Verbindungen eingesetzt.<sup>[117]</sup> Der von *Barton et. al.* ursprünglich angenommene Mechanismus der Spaltung von Tosylhydrazonen mit Benzolseleninsäureanhydrid ist in Abbildung 63 wiedergegeben (Reaktionsweg A). Zunächst findet ein elektrophiler Angriff von Benzolseleninsäureanhydrid auf das Hydrazon-Stickstoffatom unter Übertragung einer Phenylselenoylgruppe statt. Dabei wird gleichzeitig Benzolseleninsäure abgespalten. Nach einer [2,3]-sigmatropen Umlagerung kommt es zu einem nucleophilen Angriff auf die Phenylselenoylgruppe des gebildeten Intermediats, wobei die Phenylselenoylgruppe, Toluolsulfinat sowie Stickstoff abgespalten werden und die Carbonylverbindung gebildet wird.

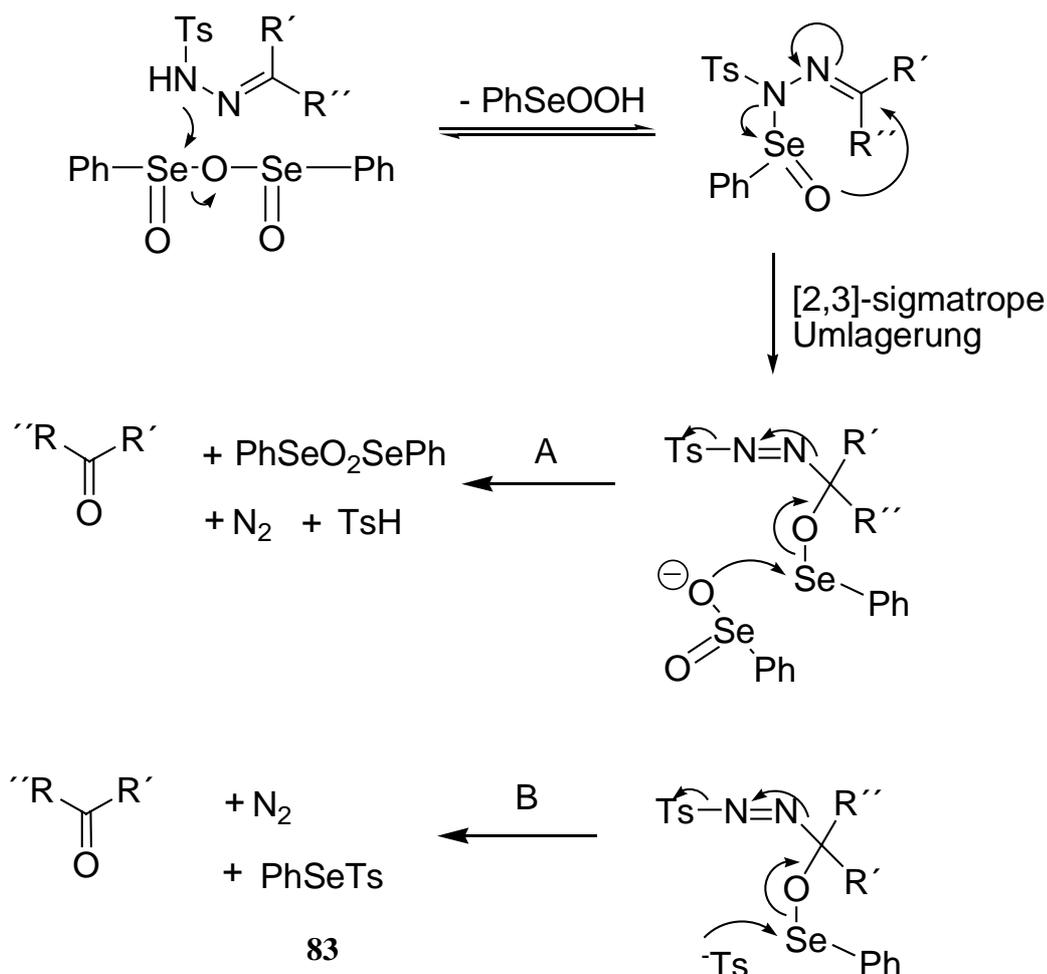


Abbildung 63: Mechanismus der Spaltung von Tosylhydrazonen mit Benzoseleninsäureanhydrid.<sup>[118]</sup>

Später berichtete *Barton et. al.*, dass ebenfalls ein alternativer Mechanismus möglich sei (Reaktionsweg B), wie durch  $^{77}\text{Se}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopische Untersuchungen und Isolierung und Charakterisierung von Produkten, die durch Radikalabfangreaktionen entstanden sind, demonstriert wurde.<sup>[118]</sup> Bei Untersuchung der Reaktion des Tosylhydrazons von Benzophenon mit Benzoseleninsäureanhydrid mit Hilfe von  $^{77}\text{Se}$ -NMR-Spektroskopie konnte die Bildung des bekannten Phenylselenotosylats **83** festgestellt werden, welche durch den Reaktionsweg B formuliert werden (Abbildung 63). Zur Initiierung des Reaktionswegs B würden zunächst katalytische Mengen des Tosylat-Anions ( $\text{Ts}^-$ ) benötigt, da es im weiteren Verlauf gebildet wird. Diese könnten aus Reaktionsweg A stammen. Daher ist zu vermuten, dass beide Reaktionswege miteinander gekoppelt sind. Durch Wiederholung der Reaktion in Gegenwart eines großen Überschusses an Cyclohexen ließ sich das Additionsprodukt **83** durch  $^{77}\text{Se}$ -NMR-Spektroskopie nachweisen (vide infra).

Da im vorliegenden Tosylhydrazon **21** sowohl eine C-C-Doppelbindung als auch eine C-C-Dreifachbindung vorhanden ist, wurde die Spaltung nach der von *Barton et. al.* beschriebenen Methode in leicht modifizierter Art und Weise in Gegenwart eines Überschusses an Cyclohexen durchgeführt.<sup>[118]</sup> Das Tosylhydrazon **21** wurde in THF bei Raumtemperatur mit 20 Äquivalenten Cyclohexen versetzt. Anschließend wurden 1.05 Äquivalente Benzolseleninsäureanhydrid portionsweise innerhalb von 5 Minuten hinzugegeben. Es war eine Farbänderung der anfänglich gelben Lösung nach orange und eine Gasentwicklung zu beobachten. Die vollständige Umsetzung des Tosylhydrazons **21** wurde per Dünnschichtchromatogramm verfolgt. Anschließend wurde die Lösung mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mit Diethylether extrahiert. Nach Säulenchromatographie konnte das Keton **84** in 70% Ausbeute isoliert werden (Abbildung 64).

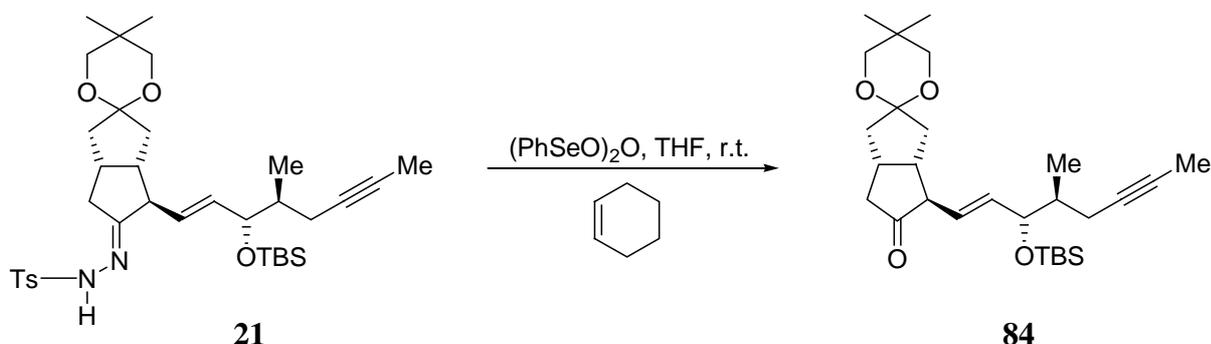


Abbildung 64: Spaltung des Tosylhydrazons **21** zum Keton **84** mit Benzolseleninsäureanhydrid.

Von der nach Aufarbeitung anfallenden Rohmischung wurde in einem Fall ein NMR-Spektrum in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> aufgenommen. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigte neben den Signalen des erwarteten Ketons **84** noch Signale einer aromatischen Verbindung, in der zusätzlich eine endständige CH<sub>3</sub>-Gruppe laut 2D-COSY vorhanden ist. Das <sup>77</sup>Se-NMR-Spektrum deutete auf die Existenz von drei Selen-Verbindungen hin. Durch Vergleich mit den von *Barton et. al.* gemachten Angaben konnten zwei von ihnen identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um Diphenyldiselenid PhSeSePh ( $\delta = 460$  ppm) und das Phenylselenotosylat **83** ( $\delta = 963$  ppm). Es ist bekannt, dass Arenselenotosylate mit 1-Alkenen unter Anti-Markovnikov-Addition zu  $\beta$ -Phenylselenosulfonen reagieren.<sup>[119]</sup> Das Signal bei  $\delta = 574$  ppm könnte vermutlich dem Selenosulfon **86** zugeordnet werden (Abbildung 65). Leider hat *Barton et. al.* keine Angaben über die chemische Verschiebung von **86** im <sup>77</sup>Se-NMR-Spektrum gemacht.<sup>[118]</sup>

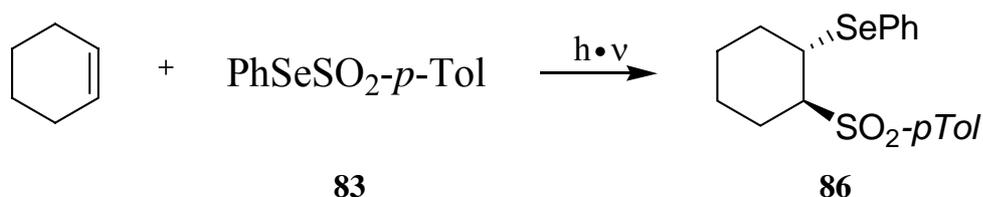


Abbildung 65: Struktur des Photoadditionsproduktes **86** der Reaktion von Cyclohexen und **83**.<sup>[118,119]</sup>

Für die Bildung des Selenosulfons **86** hat *Barton et. al.* einen radikalischen Reaktionsweg formuliert, welcher in Abbildung 66 wiedergegeben ist. Das Auftreten des Tosylradikals lässt sich nach Abbildung 68 erklären (*vide infra*).

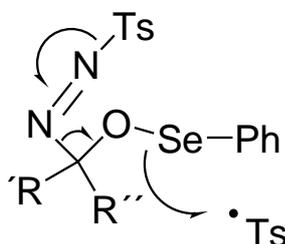


Abbildung 66: Möglicher Reaktionsweg, der zur Bildung des Selenosulfons **86** führt.<sup>[118]</sup>

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des chromatographierten Ketons **84** kann bei  $\delta = 215$  ppm das Signal der C=O-Gruppe deutlich zugeordnet werden. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum konnte in Analogie zum Tosylhydrazon **21** die *trans*-Stellung der H-Atome der C-C-Doppelbindung anhand der Kopplungskonstanten ( $J = 15.5$  Hz) bestätigt werden. Das Keton **84** erwies sich ebenso wie das Tosylhydrazon **21** als relativ instabil, so dass seine Identität lediglich durch  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie bestätigt wurde. Man ging davon aus, dass der nach Reduktion des Ketons **84** vorliegende Alkohol als stabile Verbindung vollständig zu charakterisieren ist.

In einem Experiment wurde die Spaltung des Tosylhydrazons **21** wie oben beschrieben ohne Zusatz von Cyclohexen durchgeführt. In diesem Fall konnte das gewünschte Keton **84** nur in einer Ausbeute von 30% isoliert werden. Außerdem wurde die Bildung eines Nebenproduktes beobachtet, welches durch präparative HPLC auf einer Kromasil-Säule (Si-100, 250 x 30 mm) mit *n*-Hexan/EtOAc (9:1) als Laufmittel gereinigt und isoliert wurde. Laut vorhandener analytischer Daten handelt es sich um das Keton **85**. Im IR-Spektrum ist bei einer Wellenzahl von  $\tilde{\nu} = 1726$   $\text{cm}^{-1}$  deutlich die charakteristische C=O-Valenzschwingung zu sehen.

Dies wird durch die im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum vorhandene chemische Verschiebung von  $\delta = 206$  ppm unterstützt. In  $^1\text{H}$ - $\{^1\text{H}\}$ -NOE-Experimenten wurden starke NOE-Effekte zwischen den Protonen H-2'' und H-3a' bzw. H-3' sowie zwischen den Protonen H-1'' und H-3'' beobachtet. Zwischen den ortho-Protonen des Benzolrings und den Protonen H-6' wurde jedoch nur ein schwacher NOE-Effekt beobachtet, so dass die Konfiguration als unsicher zu betrachten ist (Abbildung 67).

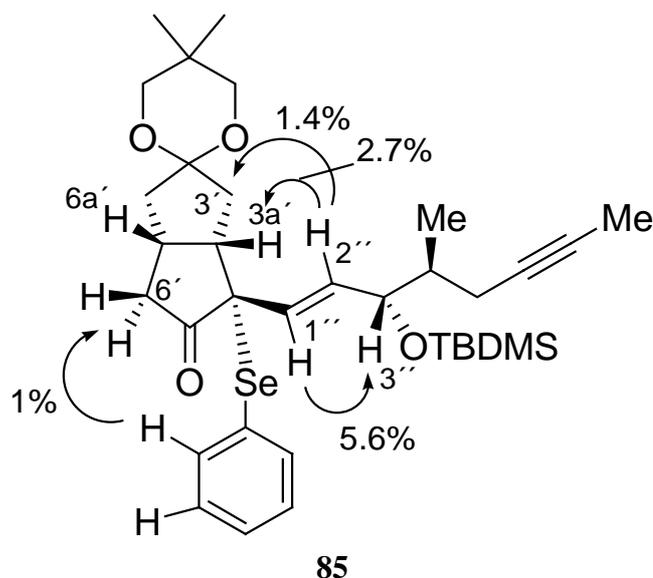
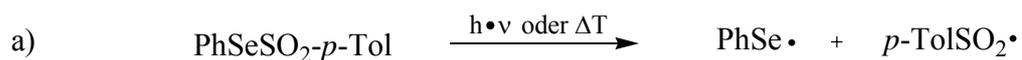
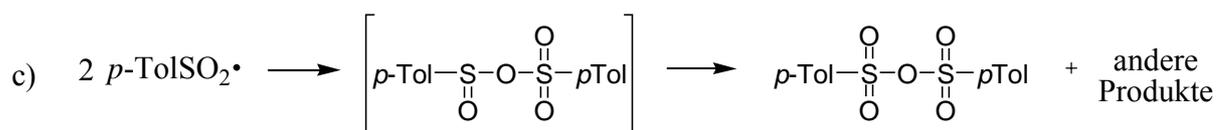
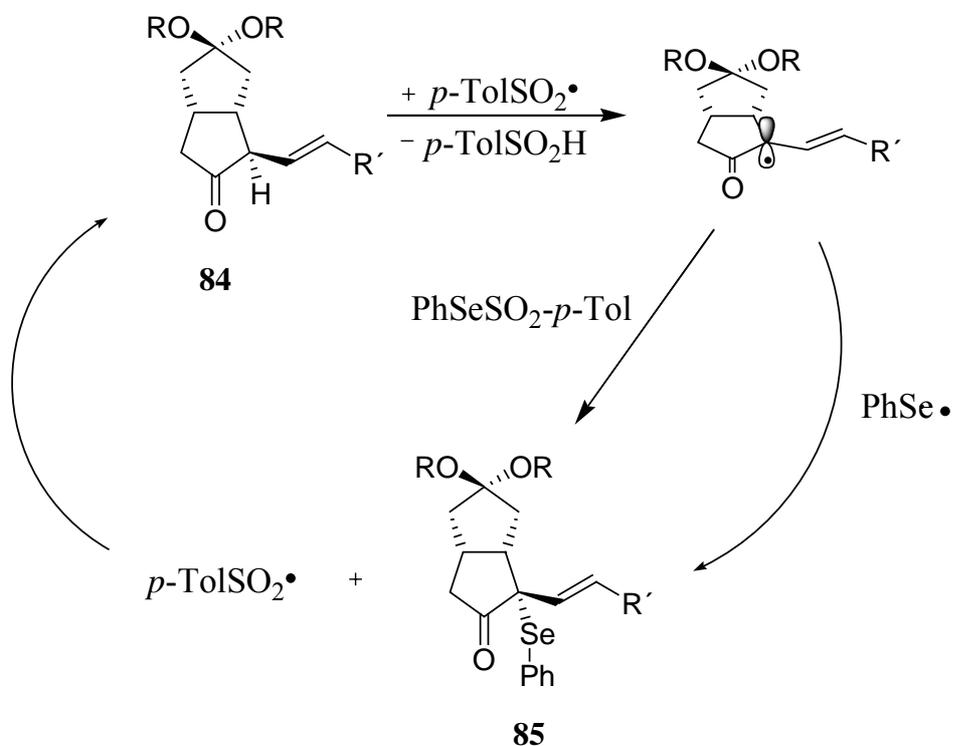


Abbildung 67: Struktur des Ketons **85** und ausgewählte Ergebnisse der NOE-Messungen.

Um die Bildung des Ketons **85** zu erklären, lassen sich folgende Überlegungen anstellen. *Kice et. al.* haben sehr ausführlich die Bildung und Chemie der Se-Aryl-Arenselenosulfonate untersucht.<sup>[119]</sup> Auch *Back et. al.* haben sich intensiv mit verschiedenen Selenosulfonaten beschäftigt.<sup>[120]</sup> Das Phenylselenotosylat **83** zersetzt sich photochemisch oder thermisch nach folgendem Mechanismus (Abbildung 68). Als Reaktionsprodukte wurden das bekannte Diphenyldiselenid und *p*-Toluolsulfonylanhydrid isoliert und identifiziert. In Abwesenheit von Cyclohexen könnte das *p*-Toluolsulfonylradikal, welches durch Photodissoziation von **83** nach Gleichung a) in Abbildung 68 entsteht, mit dem gebildeten Keton **84** unter Abstraktion des H-Atoms in  $\alpha$ -Position reagieren. Es wird eine schwache C-H-Bindung gebrochen und eine starke O-H-Bindung gebildet. Neben *p*-Toluolsulfinsäure entsteht ein neues Radikal, welches mit dem Phenylselenotosylat **83** zum Keton **85** unter Rückbildung des *p*-Toluolsulfonylradikals reagieren könnte. Alternativ kann es auch zur einer Radikal-kombination mit einem Phenylselenylradikal unter Bildung des Ketons **85** kommen (Abbildung 69). Zur Bestätigung dieser Theorie wären weitere Untersuchungen notwendig.

**83****83**Abbildung 68: Mechanismus der photochemischen bzw. thermischen Zersetzung von **83** nach*Kice et al.*<sup>[119]</sup>Abbildung 69: Vorgeschlagener Mechanismus zur Bildung des Ketons **85**.

### 3.1.5 Synthese des Alkohols **87** und Synthese des Diolketons **20**

Die erwähnte relative Instabilität des Ketons **84** machte es erforderlich dieses unverzüglich mit NaBH<sub>4</sub> in wasserfreiem Ethanol bei 0°C zu reduzieren. Nach wässriger Aufarbeitung und Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie konnte der Alkohol **87** in 76% Ausbeute erhalten werden.

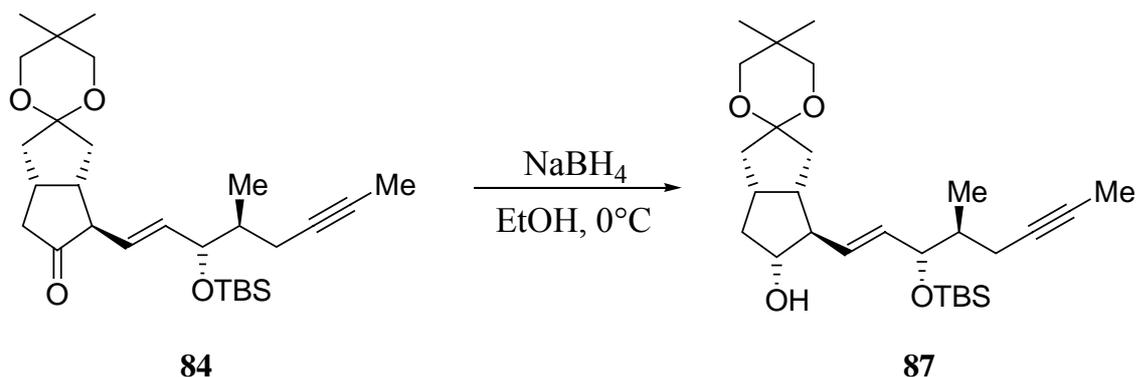


Abbildung 70: Synthese des Alkohols **87** durch Reduktion des Ketons **84**.

Bedingt durch die dachförmige Struktur des Pentalengerüsts und die sterische Abschirmung der konkaven Seite durch die Acetalgruppe, erfolgte der Angriff des Hydridions auf die Carbonylgruppe bevorzugt von der konvexen Seite des Moleküls. Es wird daher nur der Alkohol mit endo-ständiger Hydroxylgruppe gebildet. Dieser stereochemische Verlauf wurde auch schon von *Vaulont*<sup>[121]</sup> und *van Bergen*<sup>[116]</sup> bei der Reduktion ähnlicher Ketone beobachtet und durch NOE-Experimente bestätigt. Die Durchführung der Reduktion von **84** bei -40°C und bei 0°C resultierte in identischen Ergebnissen bezüglich der Diastereoselektivität. Im <sup>1</sup>H-NMR und <sup>13</sup>C-NMR Spektrum konnte nur der Signalsatz eines einzigen Diastereomers identifiziert werden. Ebenso konnte gezeigt werden, dass das Diastereomer mit angebundener Seitenkette an C-4', welches aus dem Tosylhydrazon **21'** resultiert, durch Säulenchromatographie abgetrennt wurde. Der Alkohol **87** wurde mit den zur Verfügung stehenden analytischen Methoden vollständig charakterisiert, darunter ebenfalls durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum.

Wie bereits erwähnt, sind sowohl das Tosylhydrazon **21** als auch das Keton **84** relativ instabile Verbindungen. In einem Ein-Topf-Experiment konnte gezeigt werden, dass der Alkohol **87** ausgehend vom Azoen **22** und dem  $\omega$ -Seitenkettenbaustein **24** ohne Isolierung von **21** und **84** in einer Gesamtausbeute von 51% erhalten werden kann (Abbildung 71).

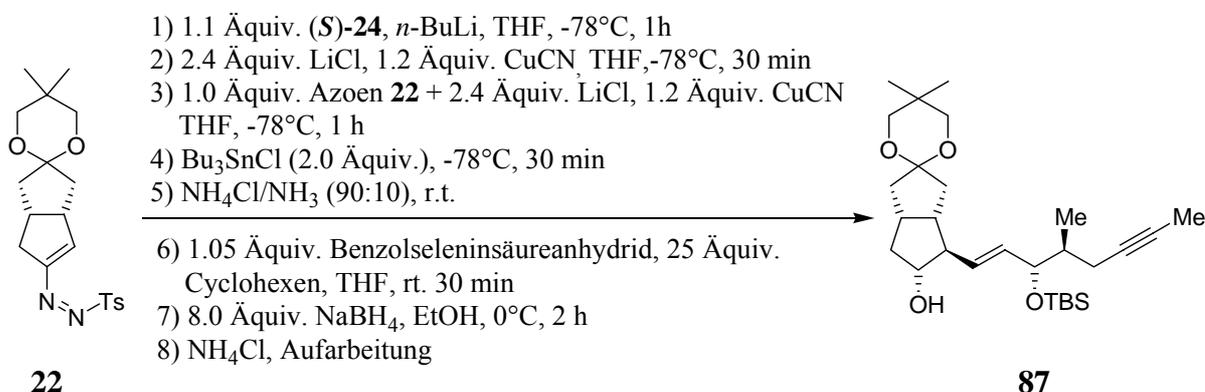


Abbildung 71: Ein-Topf-Synthese des Alkohols **87** ohne Isolierung von **21** und **84**.

Die Hydroxylgruppe des Alkohols **87** wurde unter Verwendung des Systems bestehend aus Trifluormethansulfonsäure-*tert*-butyl-dimethylsilylester (*t*-BuMe<sub>2</sub>SiOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2,6-Lutidin in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> silyliert. Dazu wurde der Alkohol **87** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit 2,6-Lutidin versetzt und auf -10°C abgekühlt. Dann wurde *t*-BuMe<sub>2</sub>SiOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> zugetropft. Das Rohprodukt wurde nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsvakuum ohne weitere Aufarbeitung durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt und man erhielt den Bissilylether **88** in einer Ausbeute von 98% (Abbildung 72).

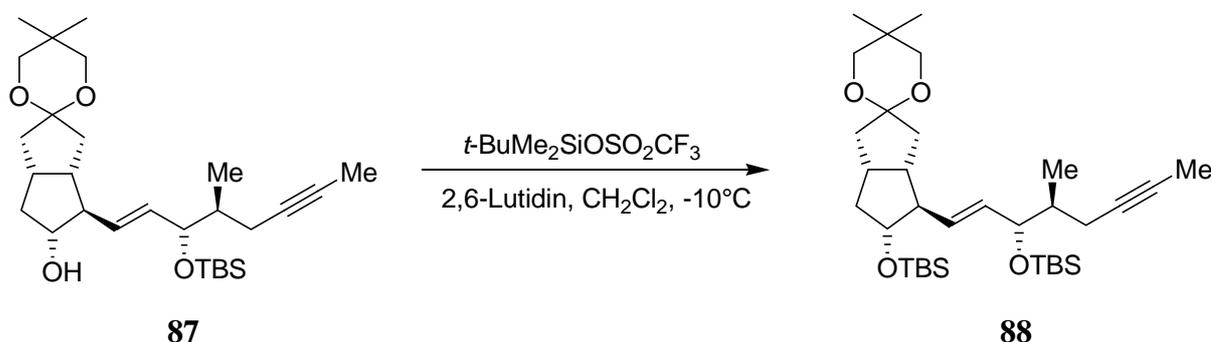


Abbildung 72: Synthese des Bissilylether **88** aus Alkohol **87**.

Der Grund hierfür liegt darin, dass der aus Alkohol **87** synthetisierte Bissilylether **88** mit dem aus Alkohol (*S*)-**92** synthetisierten Bissilylether **88** anhand der  $^1\text{H-NMR}$  und  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektren verglichen werden sollte. Einzelheiten werden unter 3.3.5 erläutert.

Zur Synthese des Diolketons **20** wurde der Bissilylether **88** in wasserhaltigem Aceton mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure umgesetzt. Nach 1.5 Tagen konnte laut Dünnschichtchromatogramm kein Bissilylether **88** mehr nachgewiesen werden. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel konnte das Diolketon **20** in 98% Ausbeute isoliert werden. Das bei der Entschützung entstehende Dimethylpropandiol ließ sich vollständig durch Säulenchromatographie vom Diolketon **20** abtrennen (Abbildung 73).

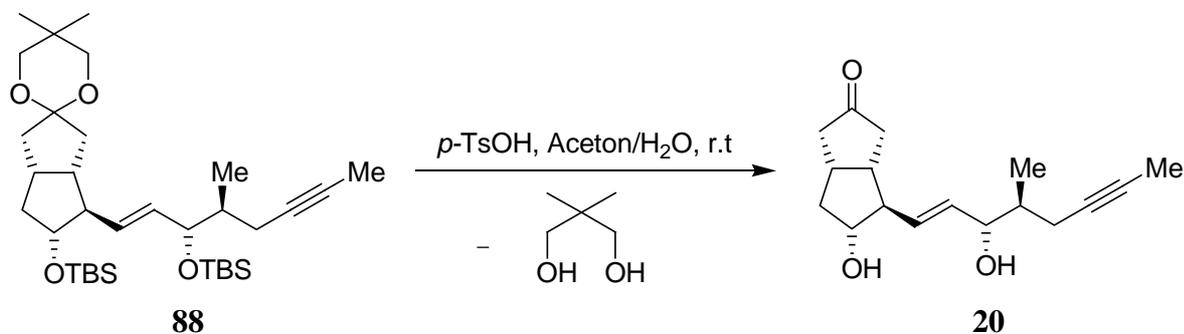


Abbildung 73: Synthese des Diolketons **20** aus dem Bissilylether **88**.

### 3.1.6 Synthese von 16(S)-Iloprost 7 durch Wittig-Reaktion

Die *E/Z* selektive Wittig-Reaktion von **16(R)/16(S)-20** zur Synthese von Iloprost **4** wurde bereits von *Westermann et. al.* untersucht.<sup>[29]</sup> Im Zuge der Optimierung der Reaktion wurden der Einfluß der Substituenten an C-11 und C-15, Lösungsmittelleffekte und weitere Reaktionsbedingungen getestet.

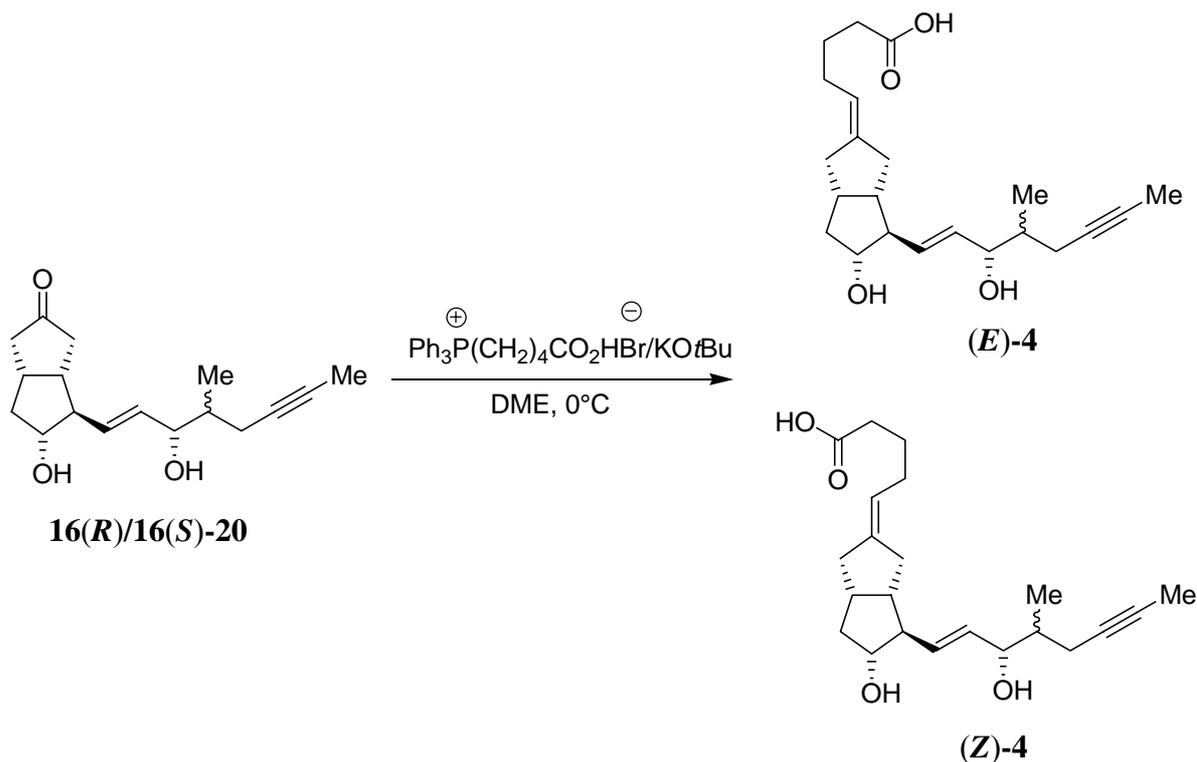


Abbildung 74: Wittig-Reaktion zur Synthese von *E*-Iloprost (**(E)-4**) und *Z*-Iloprost (**(Z)-4**).<sup>[29]</sup>

Das beste Ergebnis konnte mit dem Diolketon **16(R)/16(S)-20** in DME bei  $0^\circ\text{C}$  unter Verwendung von (4-Carboxybutyl)-triphenylphosphoniumbromid und Kalium-*tert*-butylat als Base erzielt werden (Abbildung 74). Das *E/Z*-Verhältnis betrug 85:15 bei Einsatz von 3 Äquivalenten des Wittig-Reagenzes und 90:10 bei Einsatz von 10 Äquivalenten des Wittig-Reagenzes. Nach Meinung der Autoren scheint die Stereokontrolle durch die polare Carboxylatgruppe des Wittig-Reagenzes und durch sterische Effekte der  $\omega$ -Seitenkette induziert zu werden. Die Durchführung der Wittig-Reaktion an Diolketonen, bei denen beide Hydroxylgruppen durch TBDMS (*E/Z* = 80:20) bzw. TBDPS (*E/Z* = 72:28) oder THP-Gruppen (*E/Z* = 60:40) geschützt waren, resultierte in den genannten *E/Z*-Selektivitäten.

Offenbar kann der sterische Einfluß der Substituenten an den Hydroxylgruppen den Angriff des Phosphoniumylids beeinflussen und die Selektivität sogar umkehren.

Die Anwendung der *Westermann*-Methode auf den vorliegenden Fall der Synthese von 16(*S*)-Iloprost (**7**) wurde wie folgt durchgeführt. Zu einer Suspension von 10 Äquivalenten des (4-Carboxybutyl)-triphenylphosphoniumbromids in DME bei 0°C wurden 22 Äquivalente Kalium-*tert*-butylat unter Argon hinzugegeben. Die orange Suspension wurde 30 min bei 0°C gerührt. Dann wurde eine Lösung des Diolketons **20** in THF zugegeben. Nach 4 Stunden konnte per Dünnschichtchromatogramm kein Diolketon **20** mehr nachgewiesen werden. Nach Aufarbeitung mit 50%-iger wässriger Zitronensäure und Extraktion mit Essigester wurde die Rohmischung durch zweimalige Säulenchromatographie gereinigt. Zunächst wurde der große Überschuß des Wittig-Reagenzes durch Säulenchromatographie in Essigester/4% Eisessig als Laufmittel abgetrennt. Nach einer zweiten Säulenchromatographie in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 10:1 als Laufmittel erhielt man die Carbonsäure **7** in einer Ausbeute von 90% als *E/Z*-Gemisch im Verhältnis von 62:38, welches jedoch noch verunreinigt war (Abbildung 75).

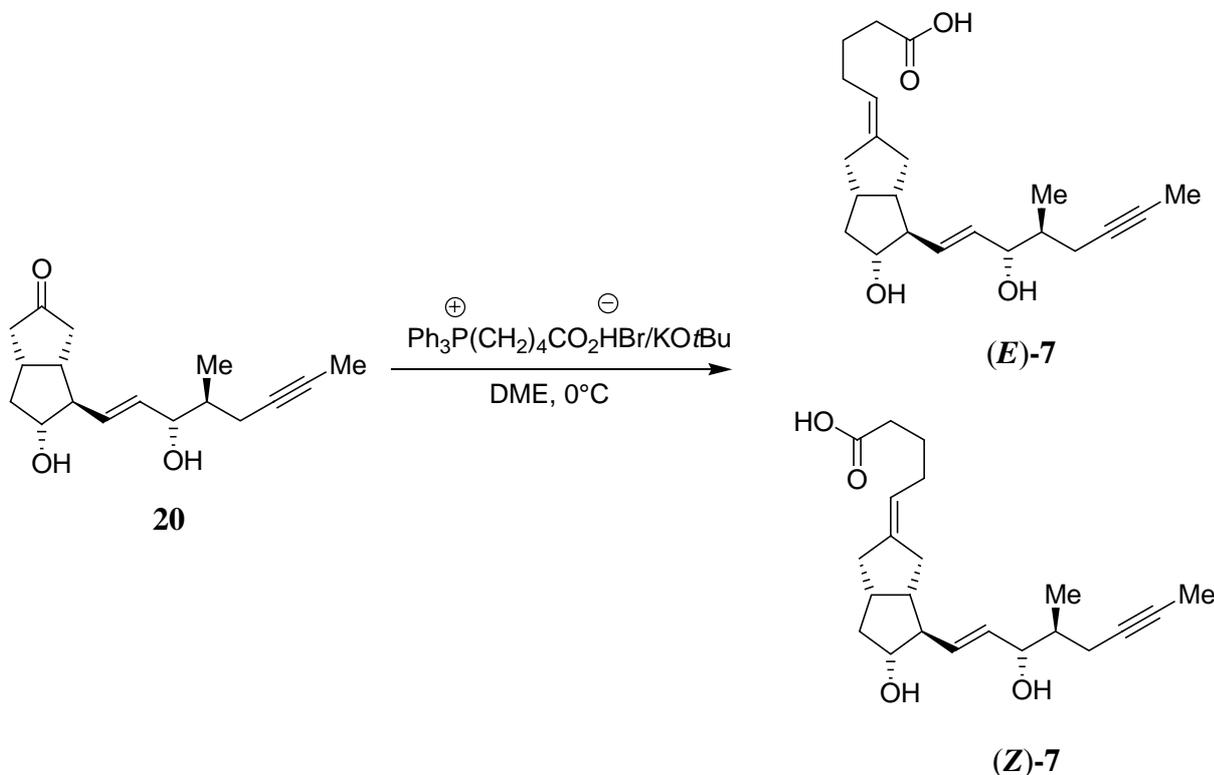


Abbildung 75: Wittig-Reaktion zur Synthese von 16(*S*)-Iloprost (**7**).

Das *E/Z*-Verhältnis wurde durch analytische HPLC oder durch Analyse des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums und durch Vergleich mit den in der Literatur<sup>[122]</sup> angegeben Daten bestimmt. Die Bestimmung der Konfiguration der C-C-Doppelbindung an C-5/C-6 erfolgte ebenfalls durch NMR-spektroskopische Untersuchungen.<sup>[122]</sup>

Als problematisch erwies sich die Abtrennung der großen Überschusses an Wittig-Reagenz. Leider konnte auch die von *Westermann et. al.* erzielte Selektivität nicht erreicht werden. Die *E/Z*-Mischung konnte jedoch erfolgreich durch präparative HPLC auf einer Kromasil Si-100 Säule (250 x 30 mm) mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95:5) als Laufmittel getrennt werden. Man erhielt 45% der Carbonsäure (*E*)-**7** als farbloses bis leicht gelbliches Öl und 12% der Carbonsäure (*Z*)-**7** als farbloses bis leicht gelbliches Öl. Die beiden getrennten Isomere wurden vollständig charakterisiert. So zeigte die Analyse der  $^1\text{H}$ -NMR und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren jeweils nur einen Signalsatz. Als diastereomeren- und enantiomerenreine Verbindungen stehen (*E*)-**7** und (*Z*)-**7** für Tests im Hinblick biologische Aktivität zur Verfügung. Insbesondere für (*Z*)-**7** wäre dies interessant, da hierzu keine veröffentlichten Daten vorliegen.

## 3.2 Synthese von 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**)

### 3.2.1 Einleitende Bemerkungen

Die von *Lerm* in der Synthese von Cicaprost (**5**) benutzte Reaktionssequenz zur Anbindung der  $\alpha$ -Seitenkette sollte auf die Synthese von 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**) angewandt werden. Die Reaktionsschritte beinhalten eine asymmetrische Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit einem chiralen Phosphonat, Reduktion des Esters, Veretherung des allylischen Alkohols unter Phasentransferkatalyse und anschließende Esterspaltung zur Carbonsäure.<sup>[25]</sup>

### 3.2.2 Synthese des Ketons **19** aus dem Bissilylether **88**

Zunächst wurden durch Umsetzen des Bissilylethers **88** in wasserhaltigen Aceton bei Raumtemperatur unter Verwendung katalytischer Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure sowohl die Acetalgruppe als auch die Silylgruppen abgespalten. Die nach Extraktion erhaltende Rohmischung an Diolketon **20** wurde anschließend mit TBS-Cl (5 Äquiv.) und Imidazol (10 Äquiv.) zum Keton **19** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel konnte das Keton **19** in einer Ausbeute von 94% rein isoliert werden (Abbildung 76).

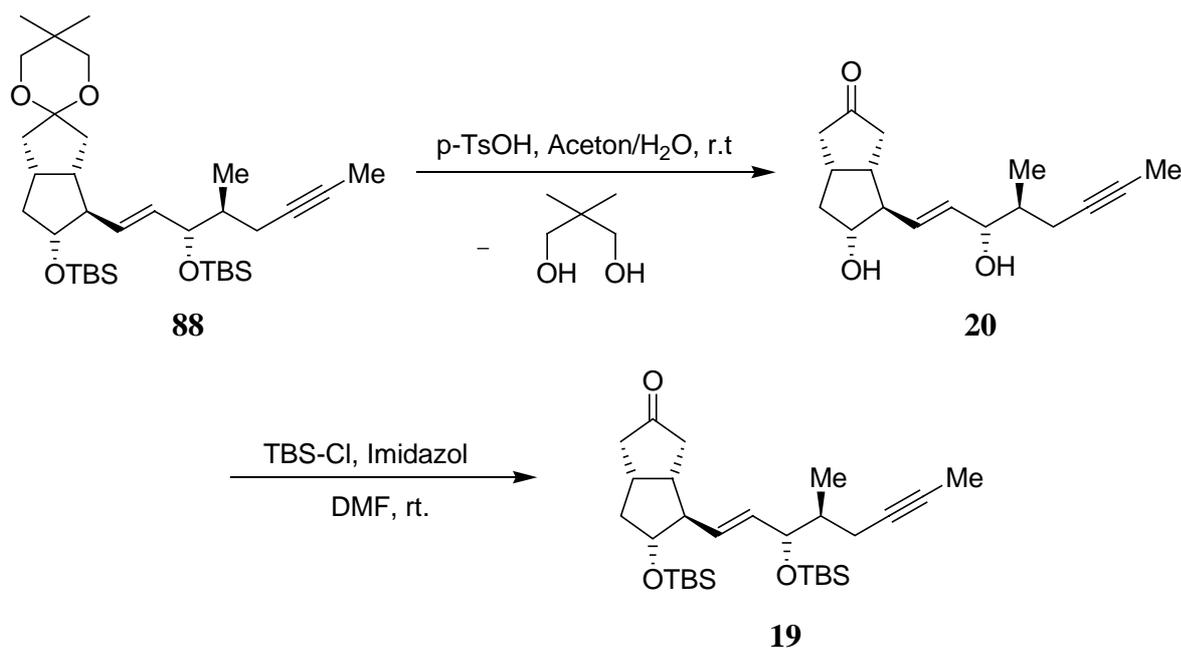


Abbildung 76: Synthese des Ketons **19** aus dem Bissilylether **88**.

### 3.2.3 Anbindung der $\alpha$ -Seitenkette durch Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit dem chiralen Phosphonat **89**

Neben der Wittig-Reaktion gehört die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zu den wichtigsten Methoden zur Einführung der  $\alpha$ -Seitenkette bei Carbacyclin-Synthesen. Die asymmetrische Variante unter Benutzung eines chiralen Phosphonats wurde schon in unserer Arbeitsgruppe und von *Rehwinkel* erfolgreich zur Synthese verschiedener Carbacycline eingesetzt.<sup>[23],[34],[39],[123]</sup> Als chirales Reagenz wurden sowohl das (-)-8-Phenylmentholphosphonoacetat als auch das (-)-8-Phenylnormentholphosphonoacetat **89** häufig verwendet. Letzteres wurde ebenfalls von *Lerm*<sup>[25]</sup> bei der Synthese von Cicaprost eingesetzt und sollte auch hier Anwendung finden. Die Ausgangsverbindungen zur Synthese des enantiomerenreinen Phosphonats **89** sind kommerziell erhältlich. Es wurde von *Ossenkamp* in einer Ausbeute von 80% synthetisiert und stand für diese Arbeit in ausreichender Menge zur Verfügung. Umfangreiche Optimierungen wurden schon von *Vaulont*<sup>[121]</sup> und *Ossenkamp*<sup>[39]</sup> an ähnlichen Ketonen durchgeführt. Wichtige Parameter sind die Wahl der Schutzgruppe und die Reaktionstemperatur. Man vermutet, dass je größer der Raumbedarf der  $\omega$ -Seitenkette durch die Schutzgruppe ist, um so höher liegt die erzielte Selektivität. Das primär angestrebte Ziel ist eine möglichst vollständige Umsetzung des Ketons und die Bildung des Esters mit hoher *E*-Selektivität.

Die Olefinierung des Ketons **19** erfolgte mit dem chiralen Phosphonoacetat *Li-89* (6.0 Äquiv.) um auch bei  $-62^{\circ}\text{C}$  annehmbare Reaktionsgeschwindigkeiten zu erhalten (Abbildung 77). Zunächst wurde das Phosphonoacetat **89** mit einem Äquivalent *n*-Butyllithium bei  $-78^{\circ}\text{C}$  in THF versetzt und anschließend für 10 min auf Raumtemperatur erwärmt. Die erhaltene Lösung von *Li-89* kühlte man schließlich auch  $-62^{\circ}\text{C}$  ab und gab eine Lösung des Ketons **19** in THF tropfenweise innerhalb von 10 min hinzu. Die Reaktionsmischung wurde dann 6 Tage lang bei  $-62^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Temperatur wurde mittels eines Kryostaten in einem externen Kühlbad konstant gehalten. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie erhielt man in einer Ausbeute von 94% eine Mischung der Ester (*E*)-**18** und (*Z*)-**18**. Das *E/Z*-Verhältnis wurde anhand der Integrale der separierten  $^1\text{H-NMR}$ -Signale des Protons an C-11 und des Protons an C-15 bestimmt. Es betrug 98:2 bzw. 96:4 je nachdem welches Proton zur Bestimmung verwendet wurde.

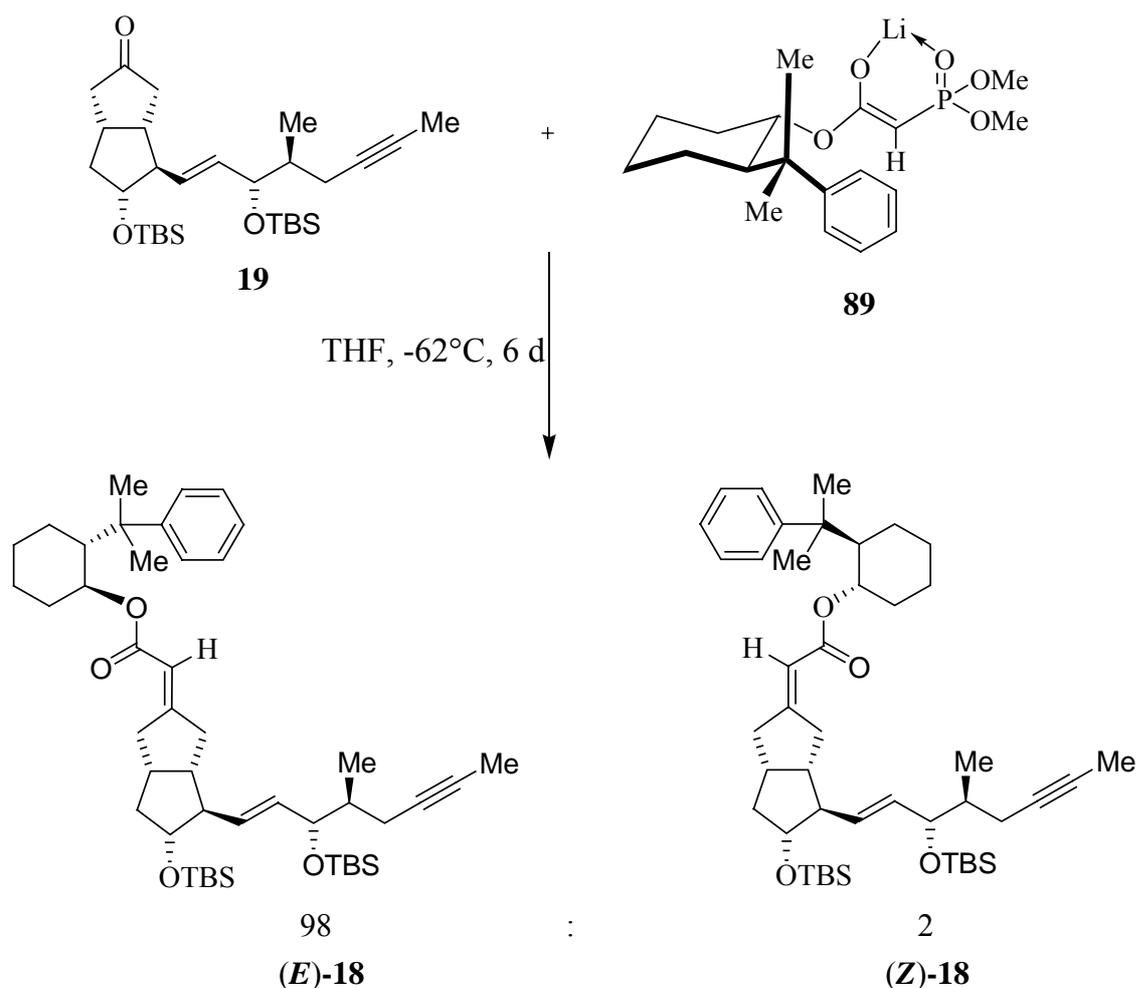


Abbildung 77: Anbindung der  $\alpha$ -Seitenkette durch asymmetrische HWE-Reaktion.

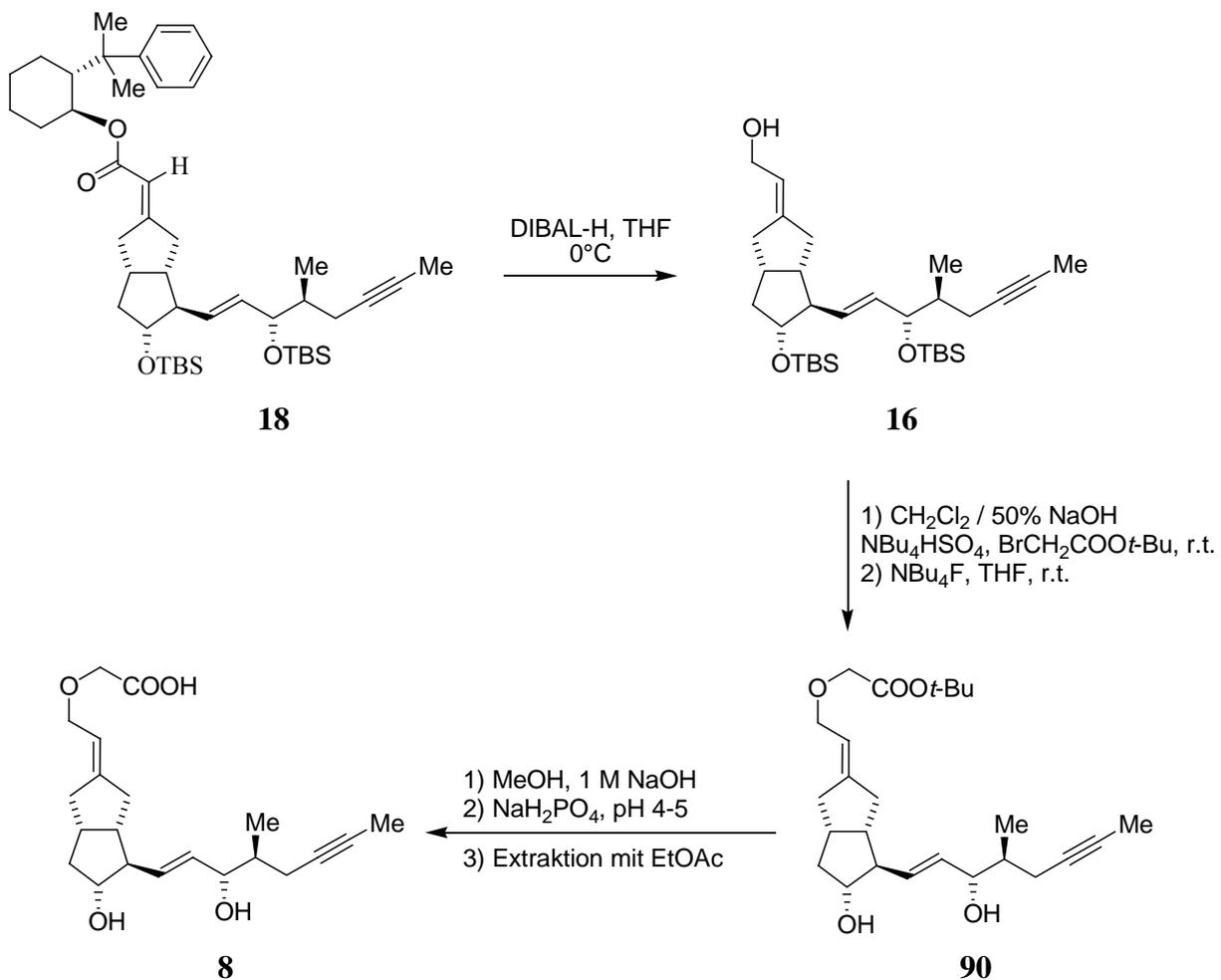
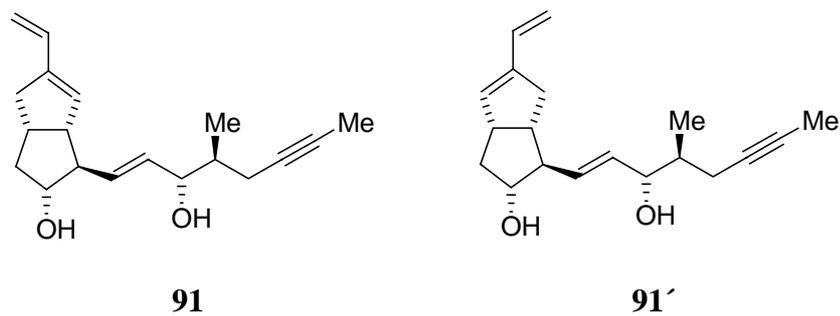
Das unerwünschte *Z*-Isomer (**Z**)-**18** ließ sich sehr leicht durch präparative HPLC auf einer Kromasil Si-100 Säule mit *n*-Hexan/EtOAc (95:5) als Laufmittel abtrennen. Die Detektion erfolgte mit UV-Detektor (254 nm) und mit RI-Detektor. Man erhielt auf diese Weise den reinen Ester (**E**)-**18** in einer Ausbeute von 78%. Der so erhaltene Ester (**E**)-**18** wurde mit den zur Verfügung stehenden analytischen Methoden vollständig charakterisiert. Wenige Prozent an nicht umgesetztem Keton **19** ließen sich problemlos durch Säulenchromatographie an Kieselgel zurückgewinnen. Ebenso konnte auf diese Weise nicht umgesetztes Phosphonoacetat **89** wieder recycelt werden, welches dann in weiteren Reaktionen verwendet werden konnte. Mechanistisch gesehen greift das als *E*-Enolat vorliegende Phosphonat **Li-89** mit der Rückseite (*Re*-Seite) die Vorderseite (konvexe Seite) des bicyclischen Ketons **19** unter Bildung eines konfigurativ stabilen Oxianions an. Dieses zerfällt dann vermutlich über ein Oxaphosphetan-Anion unter *syn*-Eliminierung von Lithium-dimethylphosphat zum gewünschten Olefin (**E**)-**18**.

### 3.2.4 Synthese von 3-Oxa-16(S)-Iloprost (**8**)

Nach erfolgreicher Synthese des *E*-konfigurierten Esters (**E**)-**18** besteht der nächste Reaktionsschritt in der Reduktion zum Allylkohol **16** mit DIBAL-H als Reduktionsmittel in THF bei 0°C. Nach Aufarbeitung und intensiver Extraktion mit *n*-Hexan und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> konnte der Allylkohol **16** nach Säulenchromatographie an Kieselgel in einer Ausbeute von 94% isoliert werden. 8-Phenylnormenthol konnte ebenfalls nach Säulenchromatographie in fast quantitativer Ausbeute zurückgewonnen werden. Der Allylkohol **16** wurde mit den zu Verfügung stehenden analytischen Methoden charakterisiert.

Die Anbindung des noch fehlenden Teils der  $\alpha$ -Seitenkette erfolgte nach dem Verfahren von *Shibasaki*<sup>[124]</sup>, welches auch von *Vaulont*<sup>[121]</sup> und *Lerm*<sup>[25b]</sup> zur Synthese des Oxacarbacyclins bzw. Cicaprost (**5**) benutzt wurde. Dazu wurde der Allylkohol **16** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> unter Phasentransferbedingungen (Katalysator: NBu<sub>4</sub>HSO<sub>4</sub>) mit Bromessigsäure-*tert*-butylester und 50%-iger wässriger NaOH bei Raumtemperatur verethert. Diese Reaktionsführung gewährleistet, dass der *tert*-Butylester nicht gleichzeitig verseift wird, was bei Verwendung von Toluol als Lösungsmittel der Fall wäre. Die nach wässriger Aufarbeitung erhaltene Rohmischung wurde in THF mit Tetrabutylammoniumfluorid bei Raumtemperatur behandelt, wobei die TBS-Gruppen vollständig abgespalten wurden. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel erhielt man den *tert*-Butylester **90** in einer Ausbeute von 90% (Abbildung 78). Der im Überschuß eingesetzte Bromessigsäure-*tert*-butylester ließ sich auf diese Weise vollständig vom gewünschten *tert*-Butylester **90** durch Säulenchromatographie abtrennen.

Zur Synthese von 3-Oxa-16(S)-Iloprost (**8**) wurde des *tert*-Butylester **90** in Methanol (HPLC-Qualität) mit 1 N wässriger NaOH (Titriplex Merck) vollständig verseift. Die Reaktionsmischung wurde durch Zugabe von Natriumdihydrogenphosphat auf pH 4-5 eingestellt. Ansäuern bis pH 1-2 mit 1 N wässriger HCl führte zur teilweisen Eliminierung unter Bildung der Diene **91** und **91'** (Abbildung 79). Nach Extraktion mit EtOAc, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (4:1) als Laufmittel gereinigt. Man erhielt 3-Oxa-16(S)-Iloprost (**8**) in einer Ausbeute von 90% in diastereomeren- und enantiomerenreiner Form (Abbildung 78).

Abbildung 78: Synthese von 3-Oxa-16(S)-Iloprost (**8**).Abbildung 79: Strukturen der Diene **91** und **91'**.

### 3.3 Gemeinsame, asymmetrische Synthese von 16(*S*)-Iloprost (**7**), 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**) und Cicaprost (**5**) ausgehend von Alkin **95** als zentralem Schlüsselbaustein

#### 3.3.1 Einleitende Bemerkungen

In der von *Lerm* durchgeführten Synthese des hochwirksamen Prostacyclin Analogons Cicaprost (**5**) stellt das Alkin **95** eine zentrale Schlüsselverbindung dar.<sup>[23]</sup> Von erheblichem synthetischen Wert wäre es demnach das Alkin **95** ebenfalls zur asymmetrischen Synthese von 16(*S*)-Iloprost (**7**) und 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**) nutzen zu können. Dies würde eine Alternative zu der in dieser Arbeit beschriebenen Synthese von **7** und **8** mittels der Azoen-Strategie darstellen und wäre folglich auch von besonderem Interesse.

Die Suche nach einer geeigneten Strategie resultierte schließlich in der im folgenden beschriebenen alternativen Synthese von 16(*S*)-Iloprost (**7**) und 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**) ausgehend von Alkin **95**, das aus dem im kg-Maßstab dargestellten, enantiomerenreinen Ester **11** und dem Keton **9** erhalten werden kann.

In der Synthese von Iloprost **4** nach *Skuballa et. al.*<sup>[26,27]</sup> stellt der enantiomerenreine Ester **11** (Abbildung 8) einen wichtigen Schlüsselbaustein dar. Größere Mengen wurden unserer Arbeitsgruppe freundlicherweise von *Herrn Dr. Dahl*, Schering AG Berlin, zur Verfügung gestellt. Da auch der Ester *ent-11* vorhanden war, konnte dieser zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit des Esters **11** mittels Gaschromatographie an chiraler Phase benutzt werden ( $\geq 99\%$  ee). Zusätzlich wurde der Drehwert des Esters **11** bestimmt und entsprach sehr genau dem in der Literatur angegebenen Wert.<sup>[26]</sup> Der Ester **11** wurde von *Reddy* aus unserer Arbeitsgruppe unter Standardbedingungen (TBS-Cl, Imidazol, DMF) in praktisch quantitativer Ausbeute in den Ester **97** überführt.

Ausgehend von Ester **97** wird im folgenden eine neue, asymmetrische Synthese der bicyclischen Ketone **19** und **20** beschrieben. Diese können dann, wie schon beschrieben wurde, zur Synthese von 16(*S*)-Iloprost (**7**) und 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**) verwendet werden. Der retrosynthetische Ansatz in Abbildung 80 dargestellt. Die Synthese von 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**) und 16(*S*)-Iloprost (**7**) aus den Ketonen **19** und **20** wurde bereits beschrieben.

Sie lassen sich prinzipiell durch einfache Schutzgruppenoperationen auf den Alkohol **92** zurückführen, welcher durch diastereoselektive Reduktion aus dem Keton **93** zugänglich wäre. Hier soll am Beispiel des Ketons **93** die CBS-Reduktion zum Einsatz kommen. Das Keton **93** sollte sich durch Reaktion des lithiierten Alkenylstannans **94** mit dem enantiomerenreinen Weinreb-Amid **27** darstellen lassen, wie schon am Beispiel des Ketons **26** und des enantiomerenreinen Weinreb-Amids **27** demonstriert wurde. Das Alkenylstannan **94** kann durch eine Palladium-katalysierte Hydrostannylierung aus dem Alkin **95** erhalten werden, welches aus dem Aldehyd **96** durch eine Aldehyd-Alkin-Verlängerung zugänglich ist. Schließlich kann der Aldehyd **96** sehr leicht aus dem Ester **97** durch Reduktion erhalten werden.

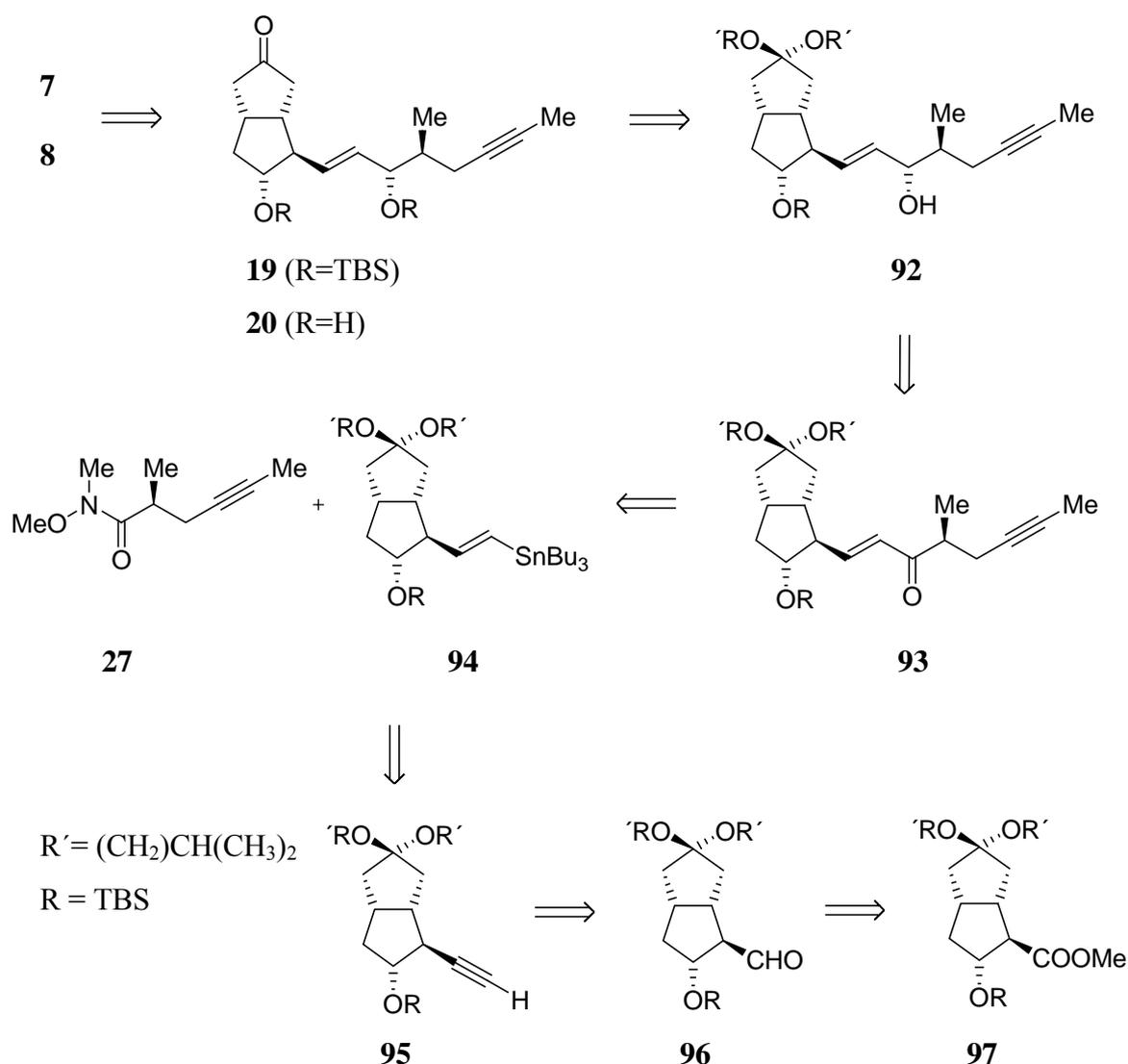


Abbildung 80: Retrosynthetischer Ansatz zur gemeinsamen, asymmetrischen Synthese von

16(S)-Iloprost (**7**), 3-Oxa-16(S)-Iloprost (**8**) ausgehend von Alkin **95**.

### 3.3.2 Synthese des Alkins **95** durch Aldehyd-Alkin-Verlängerung

Zunächst wurde der Ester **97** durch Reduktion mit DIBAL-H in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $-78^\circ\text{C}$  in den Aldehyd **96** überführt. Dabei wurde ebenfalls die Bildung des Alkohols **98** beobachtet. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel erhielt man den Aldehyd **96** in einer Ausbeute von 50% und den Alkohol **98** in einer Ausbeute von 46%. Der Alkohol **98** ließ sich problemlos mit DMSO, Triethylamin und dem  $\text{SO}_3$ -Pyridin-Komplex bei Raumtemperatur zum Aldehyd **96** oxidieren. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel konnte der Aldehyd **96** in einer Ausbeute von 93% erhalten werden (Abbildung 81).

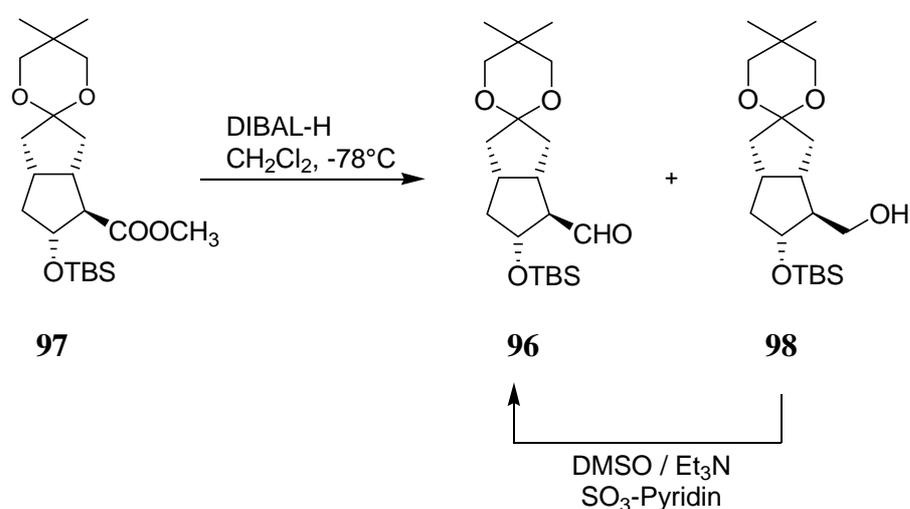


Abbildung 81: Synthese des Aldehyds **96** durch Reduktion von **97** und durch Oxidation von **98**.

Dies entspricht einer Gesamtausbeute an Aldehyd **96** von 93% bezogen auf den eingesetzten Ester **97**. Von *Lerm*<sup>[25b]</sup> wurde berichtet, dass der Aldehyd **96** in Substanz nicht sehr beständig sei und sich innerhalb weniger Stunden auch bei niedrigen Temperaturen zersetzt. Daher wurde der Aldehyd **96** direkt im nächsten Reaktionsschritt umgesetzt.

In der Literatur sind zahlreiche Methoden zur Überführung eines Aldehyds in ein um ein Kohlenstoffatom verlängertes Alkin bekannt. Zu den wichtigsten zählen die Methode nach *Corey* und *Fuchs*<sup>[125]</sup>, die Methode nach *Gilbert* und *Seyferth*<sup>[126]</sup> und die Methode nach *Ohira*.<sup>[127]</sup> Eine neue Variante der *Corey-Fuchs*-Reaktion wurde 1999 von *Rassat* und *Michel* publiziert.<sup>[128]</sup> Als Reagenz wird Dibrommethyltriphenylphosphoniumbromid verwendet, welches nach Deprotonieren mit Kalium-*tert*-butylat ein Ylid bildet.

Dieses Ylid reagiert mit dem Aldehyd zu einem Dibromalkan, welches nach Zugabe von Kalium-*tert*-butylat das gewünschte Alkin bildet. Dieses Verfahren wurde auch von *Lerm* in der Synthese von Cicaprost (**5**) angewandt.<sup>[25b]</sup>

Ein sehr einfaches, aber effektives Verfahren zur Synthese von Alkinen aus Aldehyden wurde im Jahre 1999 von *Wang et. al.* publiziert.<sup>[129]</sup> Die Autoren berichteten, dass im Fall von Cyclopropylaldehyd die Gesamtausbeute im 200-400 g Maßstab bei 70% liegt. Die Methode wurde an einer Reihe von Aldehyden getestet und hat sich als sehr effizient erwiesen.

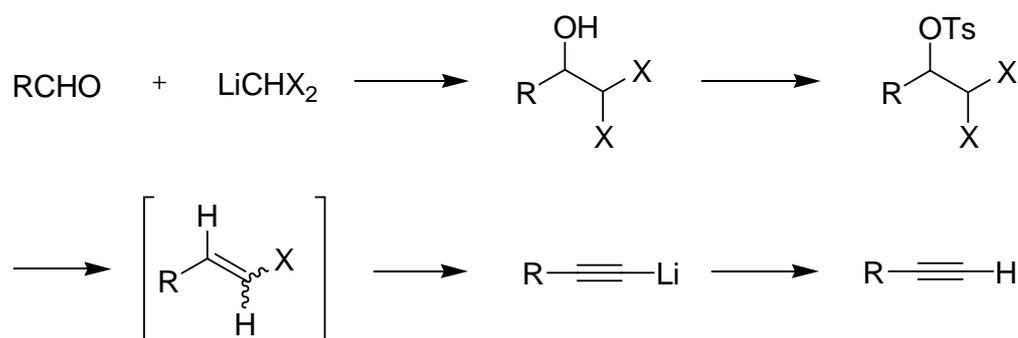


Abbildung 82: Synthese von Alkinen aus Aldehyden nach *Wang et. al.* von 1999.<sup>[129]</sup>

Im ersten Reaktionsschritt kommt es zur Addition von Lithio-Dichlormethan an den Aldehyd unter Bildung eines Dichlorcarbinols. Dieses wird im zweiten Schritt in ein Tosylat oder Mesylat überführt. Schließlich erfolgt im letzten Schritt zunächst ein Halogen-Metall-Austausch, wobei das Lithiumtosylat bzw. -mesylat eliminiert wird. Das entstehende Vinylchlorid unterliegt dann einer  $\beta$ -Eliminierung zum gewünschten Alkin (Abbildung 82).

Eine Variante dieser Reaktion wurde von *Wang et. al.* im Jahr 2000 veröffentlicht.<sup>[130]</sup> Hierbei handelt es sich ebenfalls um einen Dreistufen-Prozeß. Zunächst addiert das Trichlormethyl-anion, welches in situ aus Trichloressigsäure und dessen Natriumsalz in DMF durch Decarboxylieren gebildet wird, nucleophil an den Aldehyd unter Bildung eines Trichlorcarbinols. Dieses wurde wiederum ins entsprechende Tosylat bzw. Mesylat überführt. Im letzten Schritt kommt es dann zur sequentiellen Eliminierung von Chlorid, Tosylat bzw. Mesylat und HCl gefolgt von einer Lithiierung des verbleibenden Chlorids und abschließender Protonierung zum gewünschten Alkin (Abbildung 83).

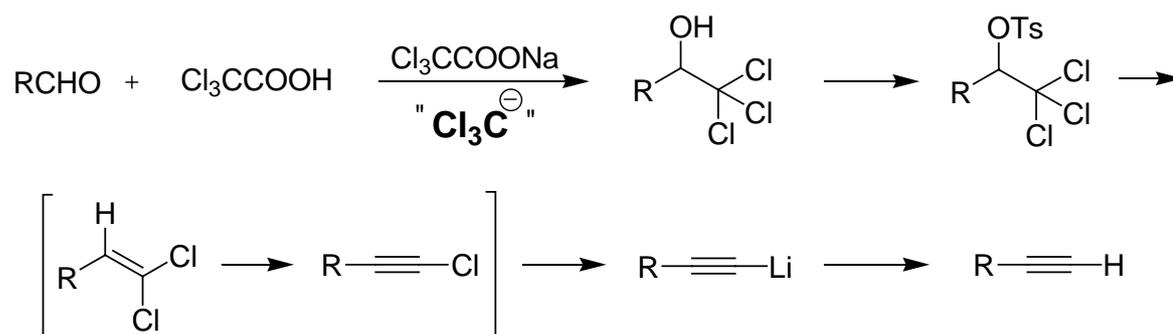


Abbildung 83: Synthese von Alkinen aus Aldehyden nach Wang *et. al.* von 2000.<sup>[130]</sup>

Für die Synthese des Alkins **95** aus dem Aldehyd **96** wurde das zweite Verfahren gewählt. Dabei wurden sowohl das Trichlorcarbinol **99**, als auch das Mesylat **100** zwecks NMR-spektroskopischer Charakterisierung isoliert. Zu einer Lösung des Aldehyds **96** zusammen mit Trichloressigsäure in DMF wurde Natriumtrichloracetat gegeben und 6 Stunden bei 5°C gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel erhielt man das Trichlorcarbinol **99** in einer Ausbeute von 87% als Diastereomerenmischung in Verhältnis von 2:1 (Abbildung 84).

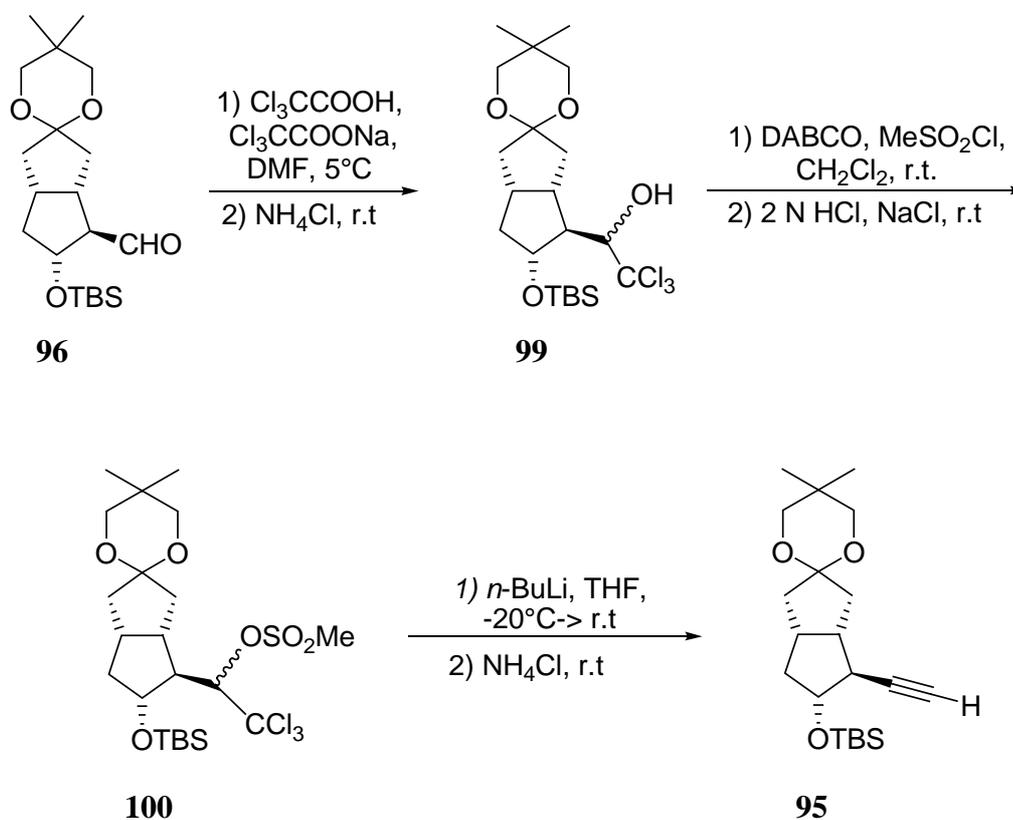


Abbildung 84: Synthese des Alkins **95** aus dem Aldehyd **96**.

Das so erhaltene Trichlorcarbinol **99** wurde in Gegenwart von 1,4 Diazabicyclo[2.2.2]octan und Methansulfonylchlorid in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als Lösungsmittel in das Mesylat **100** überführt. Dieses konnte nach Säulenchromatographie an Kieselgel in einer Ausbeute von 80% als Diastereomerenmischung in Verhältnis von 2:1 erhalten werden. Schließlich wurde eine Lösung des Mesylats **100** in THF bei  $-20^\circ\text{C}$  mit 4 Äquivalenten *n*-Butyllithium versetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel konnte das gewünschte Alkin **95** in einer Ausbeute von 86% isoliert werden. Die Gesamtausbeute an Alkin **95** bezogen auf eingesetzten Aldehyd **96** beträgt 60% (Abbildung 84).

Der Enantiomerenüberschuß des Alkins **95** wurde durch Gaschromatographie an chiraler Phase (Lipodex E) zu  $\geq 99\%$  bestimmt und durch Koinjektion einer enantiomerenangereicherten Probe des Alkins **95** bestätigt. Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR spektroskopischen Daten **95** stimmen mit denen von *Lerm* berichteten überein.<sup>[25b]</sup>

Das Alkin **95** wurde von *Lerm* nach verschiedenen Methoden synthetisiert.<sup>[25]</sup> Durch eine enantioselektive Cyanierung des Ketons **9** konnte der Aldehyd **96** ausgehend vom entsprechenden Nitril erhalten werden. Die Anwendung des Verfahrens von *Rassat* und *Michel* lieferte das Alkin **95** in Gesamtausbeuten von 75% und 85% je nach Maßstab der Reaktionsansatzes. Als weitere Synthesemöglichkeit nutzte *Lerm* die in unserem Arbeitskreis entwickelte Sulfoximin-Route. Dazu wurde der Aldehyd **96** mit einem enantiomerenreinen Lithiosulfoximin umgesetzt. Das nach Behandlung mit *n*-Butyllithium resultierende Alkenylsulfoximin wurde nach Aktivierung mit Hilfe des Meerwein-Reagenzes mit Lithium-*tert*-butylamid umgesetzt und lieferte das Alkin **96** in einer Gesamtausbeute von 80%.

### 3.3.3 Synthese des Alkenylstannans **94** aus dem Alkin **95**

Im Jahre 1990 veröffentlichten *Zhang et. al.* eine Methode zur Synthese von regio- und stereodefinierten Vinylstannanen durch eine Palladium- und Molybdän-katalysierte Hydrostannylierung von Alkinen mit Tributylzinnhydrid.<sup>[131]</sup> Zur Synthese des Alkenylstannans **94** aus dem Alkin **95** wurde die Palladium-katalysierte Methode angewandt. Als Katalysator diente der luftstabile Palladium(II)-Komplex **101**, welcher schon erfolgreich zur Hydrostannylierung von Enonen, Acylchloriden und allylischen Estern eingesetzt wurde.<sup>[132]</sup> Nach Meinung der Autoren ist die wahre katalytische Spezies das koordinativ ungesättigte Bis(triphenylphosphin)palladium(0) **102**, welches in situ durch Reduktion von **101** mit Tributylzinnhydrid gebildet wird (Abbildung 85).

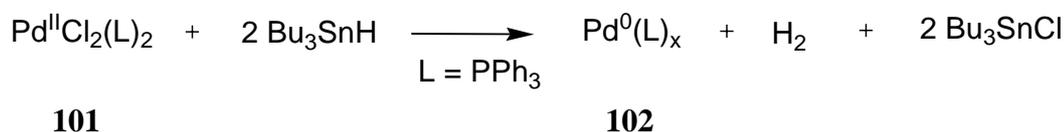


Abbildung 85: Bildung von Bis(triphenylphosphin)palladium(0) **102** durch Reduktion von **101** mit Tributylzinnhydrid.<sup>[131]</sup>

Zu einer Lösung des Alkins **95** und 0.02 Äquivalenten des Dichlorobis(triphenylphosphin)-palladium(II)-Komplex **101** in THF bei Raumtemperatur unter Schutzgas wurden innerhalb von 30 Minuten 1.2 Äquivalente Tributylzinnhydrid getropft. Der Reaktionsverlauf ist deutlich an einer Farbänderung der Lösung von hellgelb über braun bis schwarz zu erkennen. Ebenfalls konnte eine leichte Erwärmung der Reaktionsmischung beobachtet werden. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel erhielt man eine Mischung des Alkenylstannans **94** und des Regioisomers **103** im Verhältnis 94:6 in einer Ausbeute von 94% (Abbildung 86).

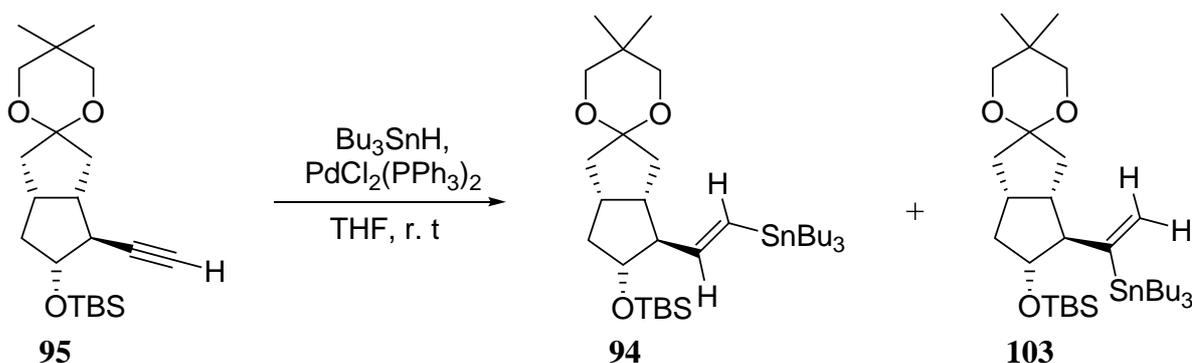


Abbildung 86: Synthese des Alkenylstannans **94** aus dem Alkin **95**.

Diese Mischung wurde durch präparative HPLC auf einer Kromasil Si-100 Säule mit *n*-Hexan/EtOAc, 98:2, als Laufmittel getrennt. Das Alkenylstannan **94** konnte in einer Ausbeute von 80% und das Regioisomer **103** in einer Ausbeute von 6% isoliert werden. Als Nebenprodukt konnte Hexabutyldistannan, welches durch schnelle Zersetzung des Überschusses von Tributylzinnhydrid gebildet wird, in einer Ausbeute von 2% erhalten werden.

Die Struktur der beiden Stannane **94** und **103** wurde durch Analyse der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren anhand des Kopplungsmusters und der Kopplungskonstante für die Protonen der jeweiligen C=C-Doppelbindung eindeutig zugeordnet. So beträgt die Kopplungskonstante zwischen den beiden Protonen der C=C-Doppelbindung des Alkenylstannans **94**  $J = 18.8$  Hz und für das Regioisomer **103**  $J = 2.8$  Hz.

Folgender Mechanismus wurde in Anlehnung an Angaben aus der Literatur<sup>[131],[133]</sup> vorgeschlagen (Abbildung 87).

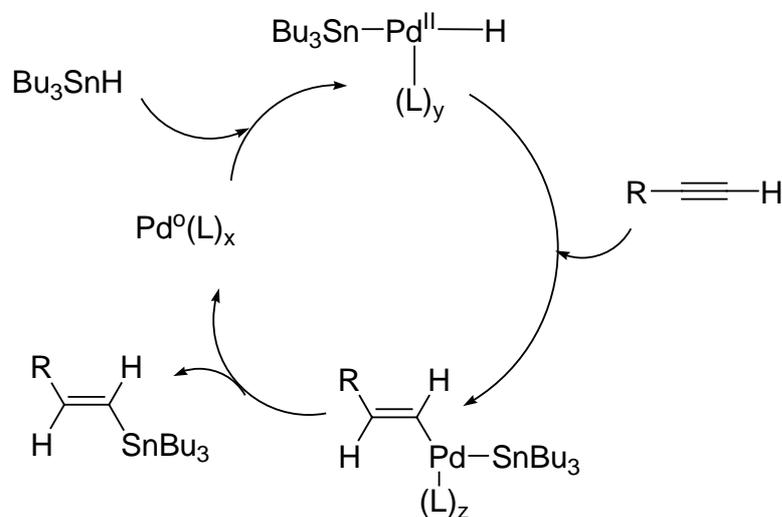


Abbildung 87: Vorgeschlagener Mechanismus der Pd-katalysierten Hydrostannylierung von **95**.<sup>[131],[133]</sup>

### 3.3.4 Synthese des Ketons **93** aus dem Alkenylstannan **94** und dem Weinreb-Amid **27**

In Kapitel 3.1.2.4 wurde die erfolgreiche Synthese des Ketons **26** aus monolithiertem (*E*)-1,2-Bis(tributylstannyl)-ethylen (**58**) und enantiomerenreinem Weinreb-Amid **27** beschrieben. In analoger Weise soll nun die Synthese des Ketons **93** dargestellt werden.

Zunächst wurde aus dem Alkenylstannan **94** in THF bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit *n*-Butyllithium durch Zinn-Lithium-Austausch die lithiierte Spezies **Li-94** generiert, welche anschließend zu einer Lösung des Weinreb-Amids **27** in THF bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gegeben wurde. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel konnte das Keton **93** in einer Ausbeute von 88% erhalten werden. Außerdem konnte das Alkenylstannan **94** in einer Ausbeute von 8% nach Säulenchromatographie zurückgewonnen werden (Abbildung 88).

Die Analyse des  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums von **93** zeigte nur einen Signalsatz entsprechend dem Vorliegen eines einzigen Diastereomers. Die Kopplungskonstante zwischen den beiden Protonen der C=C-Doppelbindung beträgt  $J = 15.7$  Hz und zeigt das Vorliegen einer (*E*)-konfigurierten Doppelbindung.

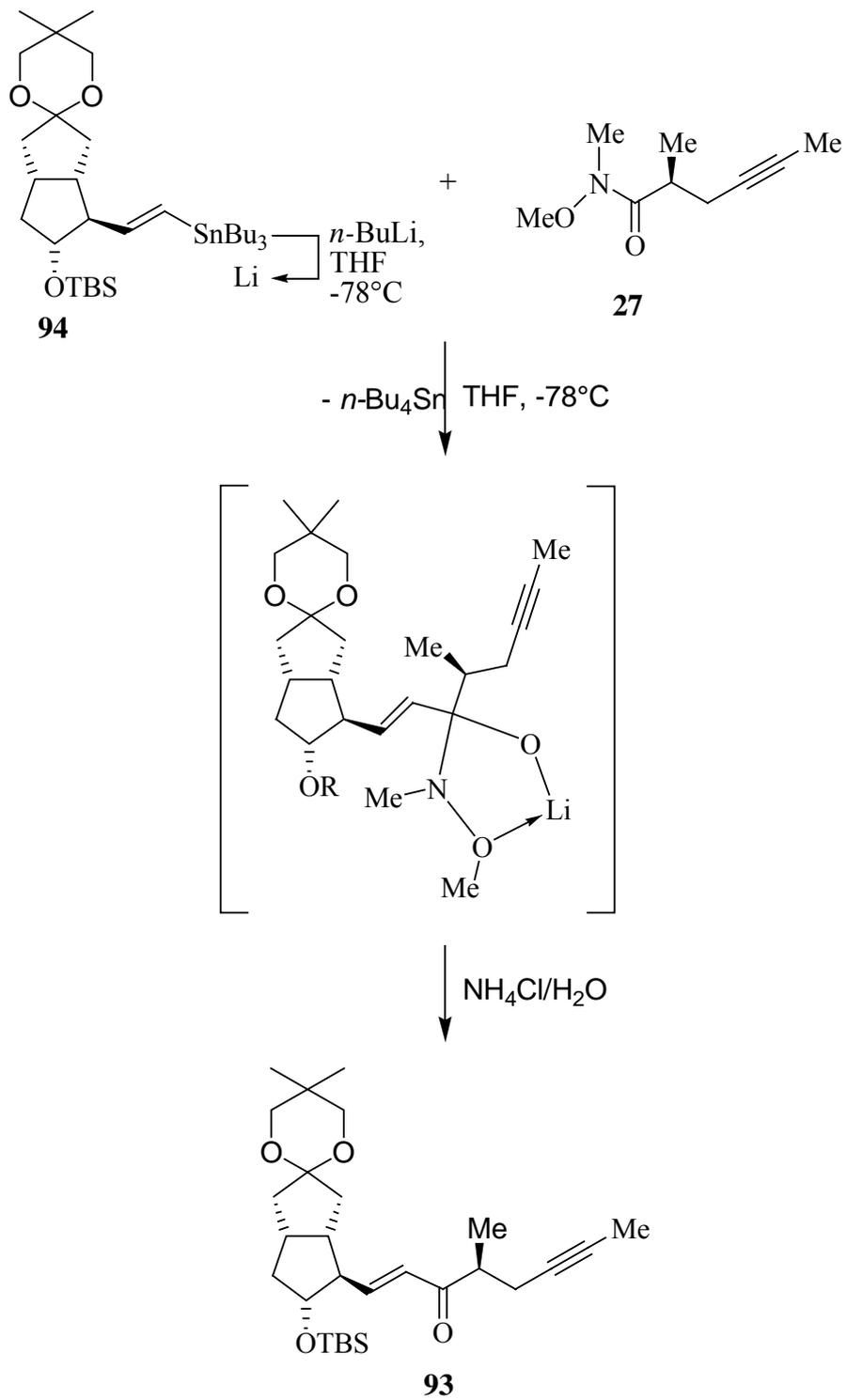


Abbildung 88: Synthese des Ketons **93** aus dem Alkenylstannan **94** und dem Weinreb-Amid **27**.

### 3.3.5 Diastereoselektive Reduktion des Ketons **93**

In Kapitel 3.1.2.5 wurde sehr ausführlich über die Oxazaborolidin katalysierte Reduktion des Ketons **26** unter Bildung der diastereomeren Alkohole (*S*)-**25** und (*R*)-**25** berichtet. Die dort erworbenen Erkenntnisse über die CBS-Reduktion sollen nun am vorliegenden Beispiel des Ketons **93** angewandt werden (Abbildung 89). Der Katalysator **61** wurde in der unter 3.1.2.5 beschriebenen Weise synthetisiert. Es wurden Experimente mit katalytischen und überstöchiometrischen Mengen von **61** durchgeführt.

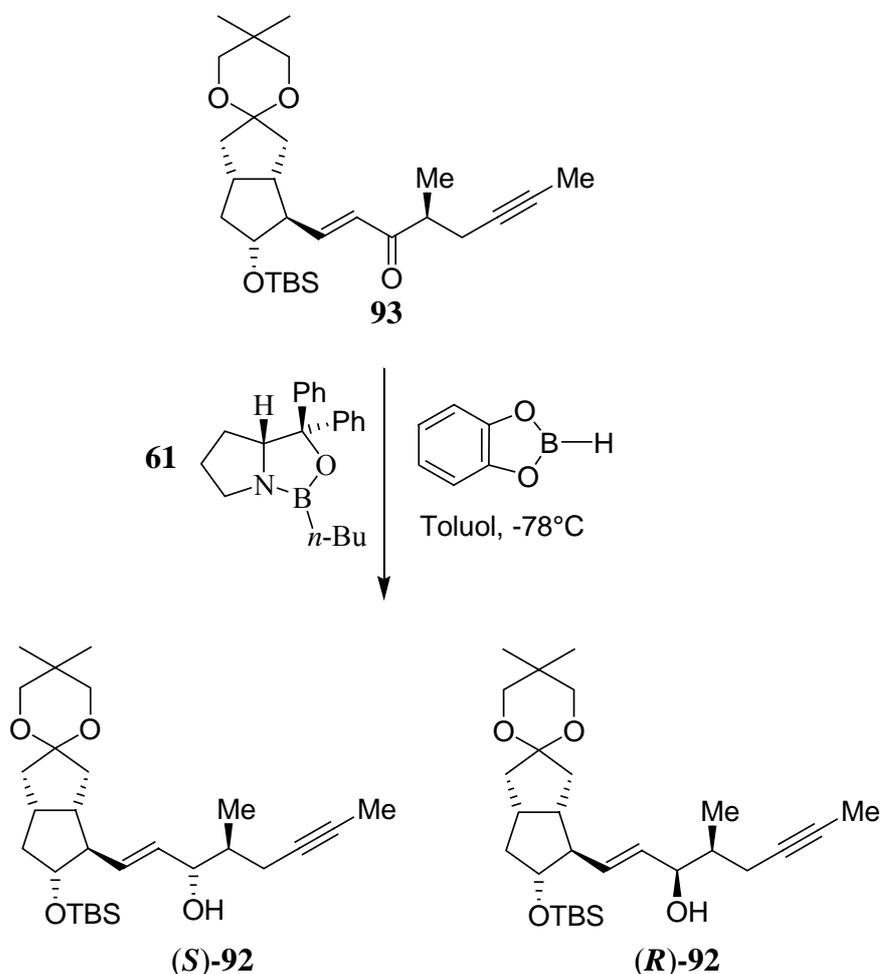


Abbildung 89: Diastereoselektive CBS-Reduktion des Ketons **93** zu den Alkoholen (*S*)-**92** und (*R*)-**92**.

Mit 0.3 Äquivalenten von **61** und 2.0 Äquivalenten Catecholboran, welches zur Lösung bestehend aus Keton **93** und Katalysator **61** innerhalb von 7 Stunden in Toluol bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gegeben wurde, erhielt man nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel den Alkohol (*S*)-**92** in einer Gesamtausbeute von 63%.

Der Alkohol (**R**)-**92** konnte in einer Gesamtausbeute von 11% erhalten werden. Das Keton **93** wurde in einer Ausbeute von 31% zurückgewonnen.

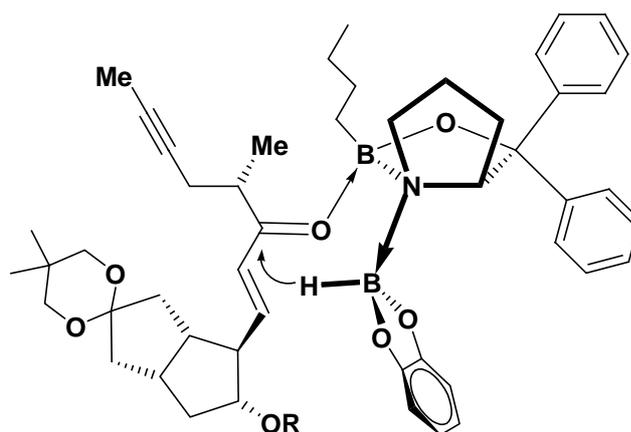
Mit 1.5 Äquivalenten von **61** und 1.5 Äquivalenten Catecholboran und inverser Reaktionsführung (Zugabe des Ketons **93** innerhalb von 2.5 Stunden zur Lösung aus **61** und Catecholboran in Toluol bei  $-78^{\circ}\text{C}$ ) konnte der Alkohol (**S**)-**92** in einer Gesamtausbeute von 75% und der Alkohol (**R**)-**92** in einer Gesamtausbeute von 5% nach Säulenchromatographie an Kieselgel isoliert werden. Das Diastereomerenverhältnis zwischen (**S**)-**92** und (**R**)-**92** betrug 95:5. Das Keton **93** konnte in einer Ausbeute von 21% zurückgewonnen werden.

Ein wesentlicher Vorteil im vorliegenden Fall ist, dass die diastereomeren Alkohole durch einfache Säulenchromatographie an Kieselgel getrennt werden können. Die Zuordnung der beiden diastereomeren Alkohole (**S**)-**92** und (**R**)-**92** erfolgte anhand der entsprechenden  $^1\text{H}$ -NMR-Signale des Protons an  $\text{C}_{15}$  und durch Vergleich der entsprechenden Signale der diastereomeren Alkohole, die von *Lerm* durch CBS-Reduktion von Keton **77** erhalten wurden.<sup>[25]</sup> Die diastereomeren- und enantiomerenreinen Alkohole (**S**)-**92** und (**R**)-**92** wurden mit den zur Verfügung stehenden analytischen Methoden charakterisiert. Interessant wäre noch, ob sich der Alkohol (**R**)-**92** durch eine Mitsunobu-Inversion in den Alkohol (**S**)-**92** überführen ließe, wie am Beispiel des Alkohols (**R**)-**25** gezeigt wurde.

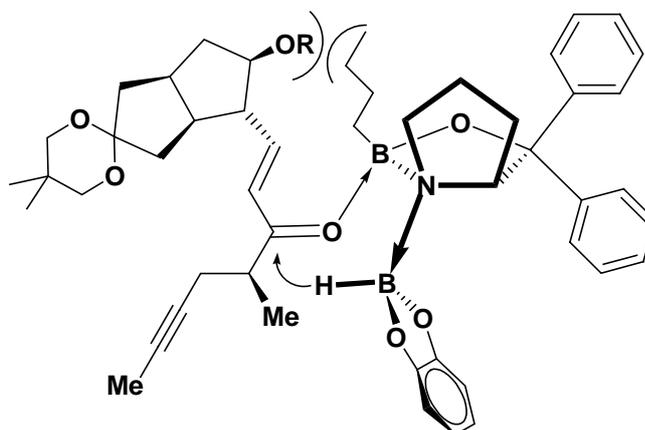
Aus dem Alkohol (**S**)-**92** wurde nach der unter 3.1.5 beschriebenen Methode der Bissilylether **88** in einer Ausbeute von 98% erhalten. Da der Bissilylether **88** aus dem enantiomerenreinen Ester **97** synthetisiert wurde, wäre es sinnvoll die NMR-Daten mit denen des ursprünglich aus dem Azoen **22** (95% ee) stammenden Bissilylethers **88** zu vergleichen. Es konnte gezeigt werden, dass beide Bissilylether identische hochaufgelöste  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren lieferten. Das unerwünschte Diastereomer, welches in Form des Tosylhydrazons **21'** repräsentiert wurde, konnte somit spätestens auf der Stufe des Bissilylethers **88** abgetrennt werden.

Es wurde demonstriert, dass aus beiden Synthesewegen diastereomeren- und enantiomerenreiner Bissilylether **88** erhalten werden kann, welcher dann weiter zu den beiden Ketonen **19** und **20** umgesetzt werden kann.

Gemäß *Corey's* mechanistischer Vorstellung des Verlaufs der Oxazaborolidin katalysierten Reduktion von Ketonen ist für den vorliegenden Fall der Reduktion des Ketons **93** mit Katalysator **61** und Catecholboran folgendes Modell denkbar. Dem bicyclischen Rest spricht man hier den größten sterischen Anspruch zu, so dass die Übertragung des Hydrid-Ions bevorzugt von der *Re*-Seite erfolgt. Der *Si*-Seiten-Angriff ist aufgrund starker, sterischer Wechselwirkung zwischen dem bicyclischen Rest und der Butylgruppe am Boratom des Oxazaborolidins (Abbildung 90) nicht bevorzugt.



**Re-Seite (bevorzugt)**



**Si-Seite (nicht bevorzugt)**

Abbildung 90: Modell der katalytischen CBS-Reduktion des Ketons **93** mit Catecholboran.

#### 4. Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit beschreibt die asymmetrischen Totalsynthesen der hochwirksamen Prostacyclin Analoga 16(*S*)-Iloprost (**7**) und 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**) mittels der bekannten Azoen-Strategie.

Ausgehend vom achiralen Keton **9**, welches in einer Gesamtausbeute von 69% aus dem Diketon **35** erhalten wurde, gelang durch enantioselective Deprotonierung mit dem chiralen Amid **43** die Darstellung des Silylenolethers **32** in einer Ausbeute von 75% und einem Enantiomerenüberschuß von 90%. Durch Umsetzung von **32** mit N-Chlorsuccinimid wurde das Chlorketon **33** in einer Ausbeute von 72% und einem Enantiomerenüberschuß von 92% isoliert. Durch zweimaliges Umkristallisieren erhielt man das Chlorketon **33** in einer Ausbeute von 60% und einem Enantiomerenüberschuß von 95%. Das Chlortosylhydrazon **34** wurde in einer Ausbeute von 90% aus dem Chlorketon **33** erhalten, welches unter 1,4-Eliminierung von HCl das Azoen **22** in einer Ausbeute von 95% lieferte. Die Gesamtausbeute an Azoen **22** betrug 27% über 5 Stufen (Abbildung 91).

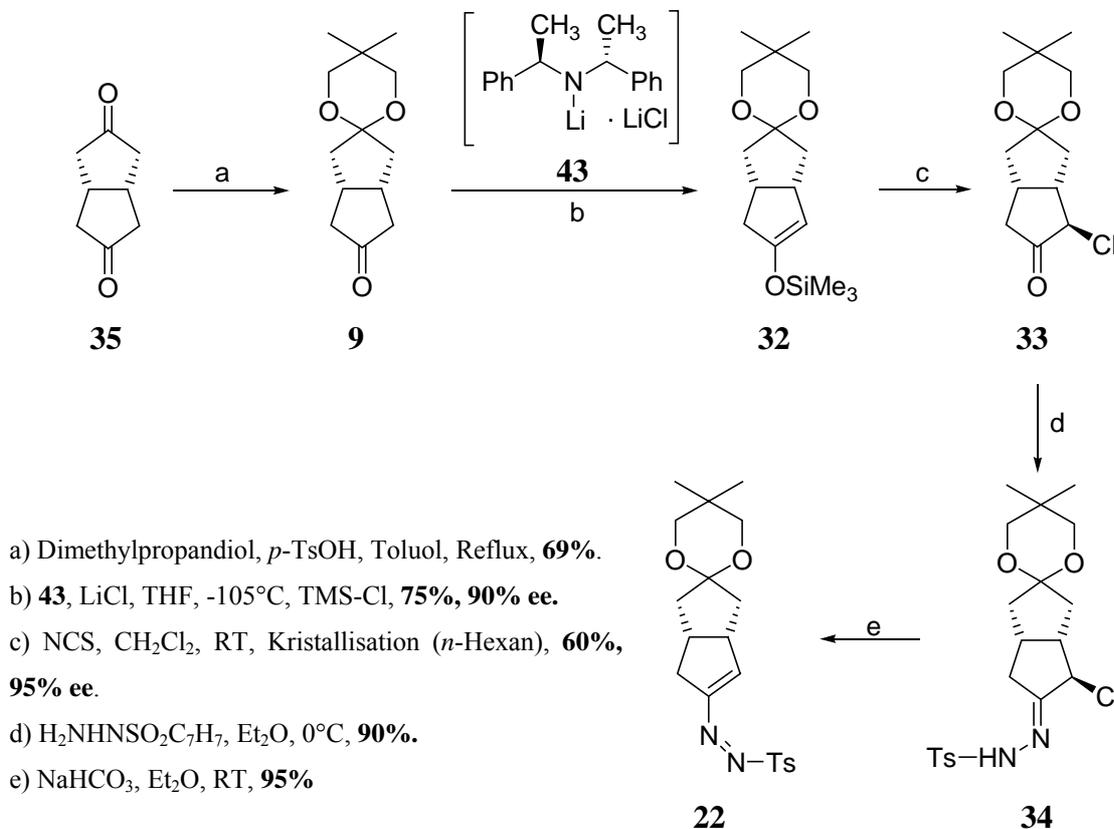
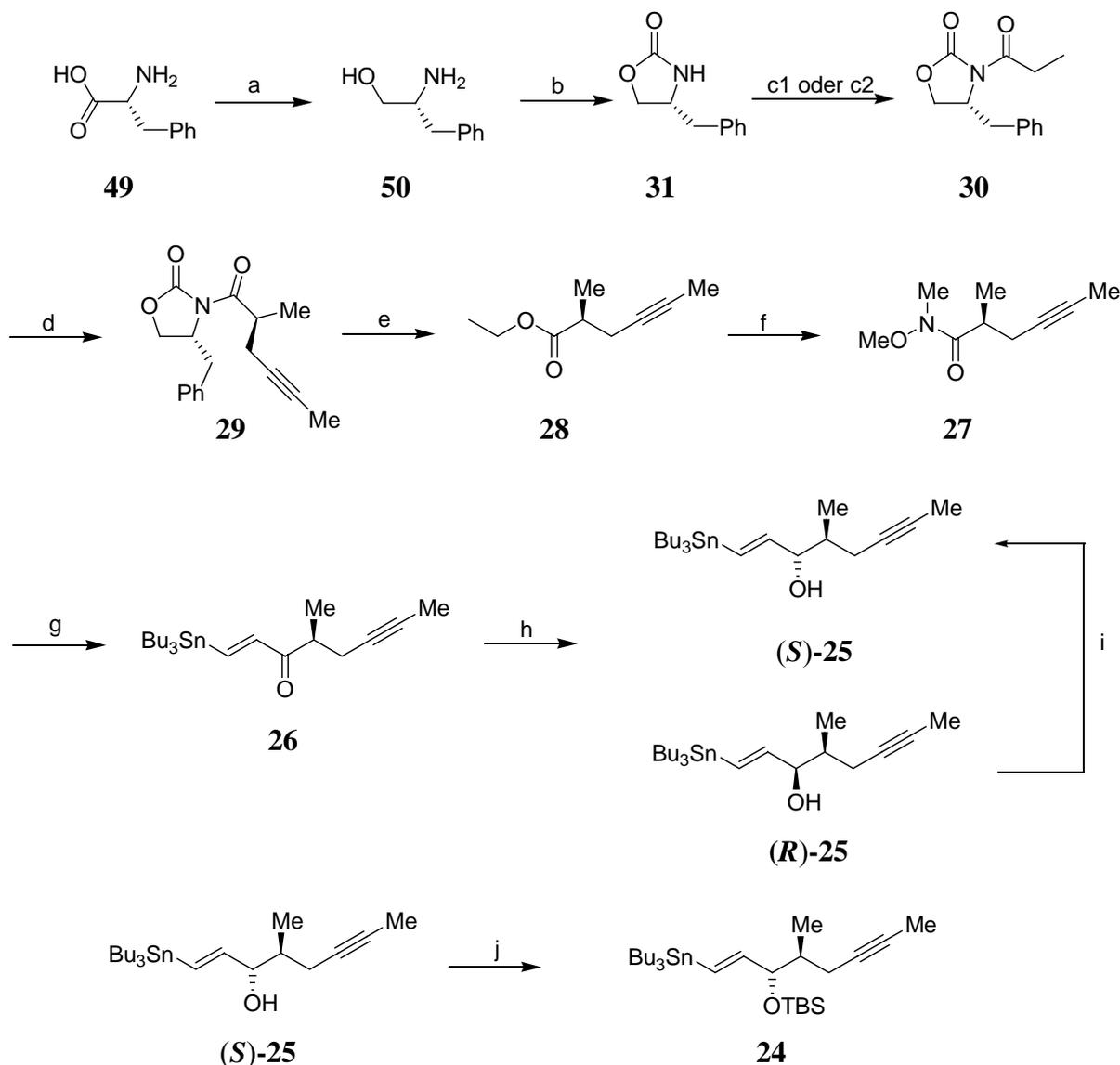


Abbildung 91: Reaktionssequenz zur Synthese des Azoens **22**.

Die Synthese des  $\omega$ -Seitenkettenbausteins **24** erfolgte ausgehend von *D*-Phenylalanin **49**. Reduktion mit Diboran, welches in situ aus NaBH<sub>4</sub> und konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gebildet wurde, in THF ergab (*R*)-Phenylalaninol **50** in einer Ausbeute von 97% und einem Enantiomerenüberschuß von  $\geq 99\%$ .



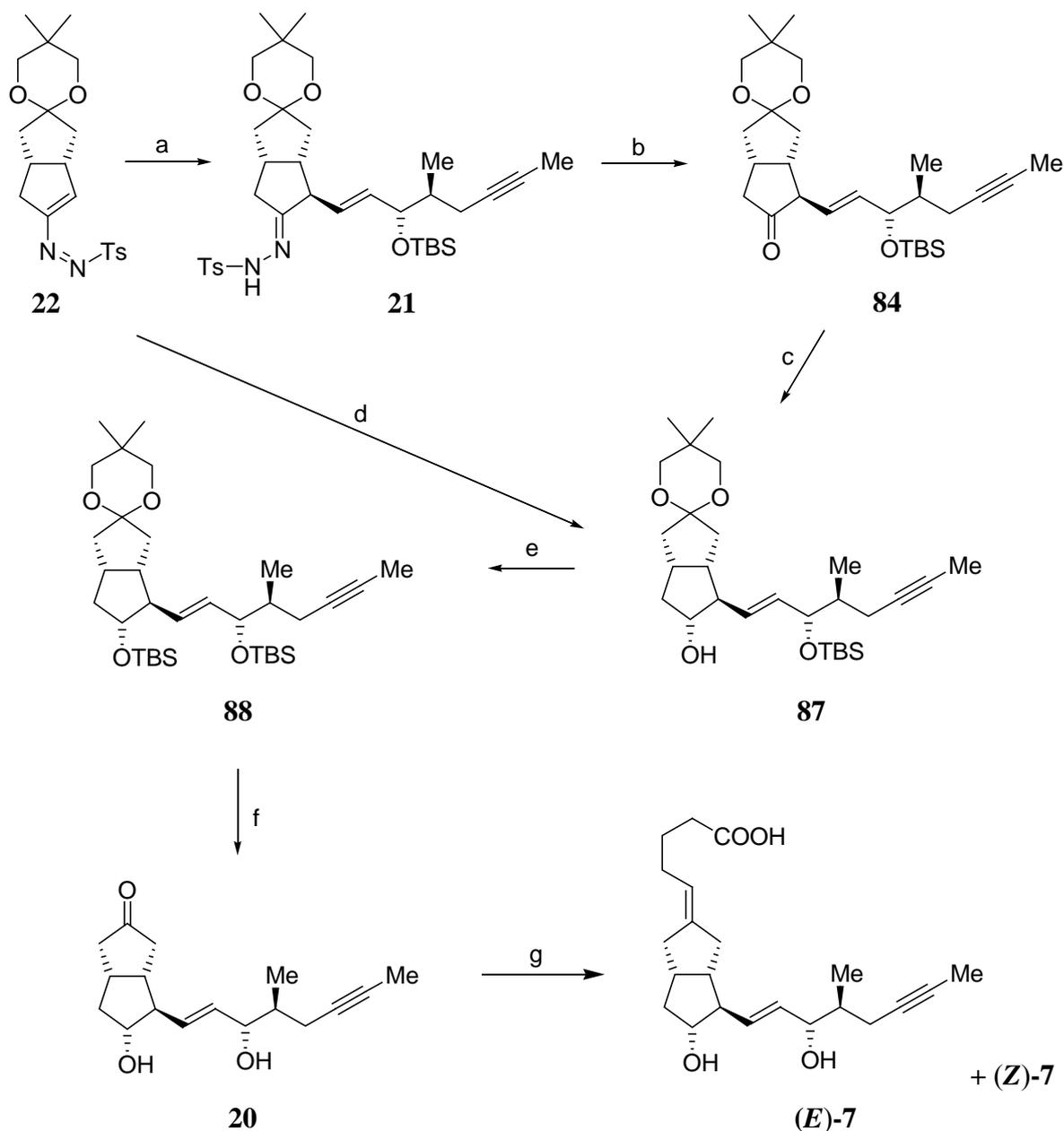
a) NaBH<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF, Et<sub>2</sub>O, RT, **97%**; b) Diethylcarbonat, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 135°C, **85%**; c1) *n*-BuLi, THF, -78°C, Propionylchlorid, **95%**, c2) Et<sub>3</sub>N, LiCl, THF, -20°C, Propionsäureanhydrid, **89%**; d) NaHMDS, THF, -78°C, **52**, **70-85%**, **d.r.= 96:4**; e) Ti(OEt)<sub>4</sub>, EtOH, Rückfluß, **68%**, **96% ee**; f) *i*-PrMgCl, NHMe(OMe)·HCl, THF, -20°C, **93%**, **96% ee**, nach HPLC **100% ee**; g) **58**, *n*-BuLi, THF, -78°C, **27**, **75%**,  $\geq 99\%$  ee; h) **61**, Toluol, -78°C, Catecholboran, **90%**, **d.r.=95:5**, nach HPLC, **95%**,  $\geq 99\%$  ee,  $\geq 99\%$  ee; i) PPh<sub>3</sub>, PhCOOH, DEAD, THF, -30°C, dann K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, RT, **60%**,  $\geq 99\%$  ee; j) 2,6-Lutidin, *t*-BuMe<sub>2</sub>SiOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -10°C, **98%**,  $\geq 99\%$  ee,  $\geq 99\%$  ee.

Abbildung 92: Reaktionssequenz zur Synthese des  $\omega$ -Seitenkettenbausteins **24**.

Das Oxazolidinon **31** erhielt man durch Erhitzen des Aminoalkohols **50** in Diethylcarbonat unter Zusatz katalytischer Mengen wasserfreiem Kaliumcarbonats und gleichzeitigem Abdestillieren des entstandenen Ethanols in einer Ausbeute von 85%. Die Acylierung des Oxazolidinons **31** erfolgte entweder unter Verwendung von *n*-Butyllithium und Propionylchlorid in THF bei  $-78^{\circ}\text{C}$  oder mit Triethylamin, Lithiumchlorid und Propionsäureanhydrid in THF bei  $-20^{\circ}\text{C}$ . Das Oxazolidinon **30** konnte im ersten Fall in einer Ausbeute von 95% und im zweiten Fall in einer Ausbeute von 90% erhalten werden. Nach Deprotonierung des Oxazolidinons **30** mit Natriumhexamethyldisilazid und anschließender Alkylierung mit 1-Iodbut-2-in (**52**) erhielt man das Oxazolidinon **29** in Ausbeuten von 70-85% je nach Maßstab der Reaktion und einem Diastereomerenverhältnis von d.r. = 96:4. Das 1-Iodbut-2-in (**52**) wurde aus kommerziell erhältlichem But-2-in-1-ol (**51**) in einer Ausbeute von 73% isoliert. Nach Abspaltung des chiralen Auxiliars konnte der Ethylester **28** in einer Ausbeute von 68% und einem Enantiomerenüberschuß von 96% ee erhalten werden. Das Weinreb-Amid **27** wurde in einer Ausbeute von 93% mit 96% ee nach Umsetzung des Ethylesters **28** mit *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid und Isopropylmagnesiumchlorid isoliert. Das unerwünschte (–)-Enantiomer konnte durch HPLC auf einer Daicel Chiralpack AD-Säule vollständig abgetrennt werden. In analoger Weise gelang auch die Racematspaltung des Weinreb-Amids *rac*-**27** durch präparative HPLC. (*E*)-1,2-Bis(tributylstannyl)-ethen (**58**) wurde in einer Ausbeute von 96% aus Ethinyl-tributyl-stannan (**56**), welches in einer Ausbeute von 45% synthetisiert wurde, erhalten. Die Synthese des Ketons **26** gelang in einer Ausbeute von 75% durch Umsetzung des enantiomerenreinen Weinreb-Amids **27** mit monolithiertem Stannan **58** mit  $\geq 99\%$  ee. Die diastereoselektive Reduktion des Ketons **26** mit Hilfe des Oxazaborolidin-Katalysators **61** wurde sehr ausführlich untersucht. Schließlich konnte der Alkohol **25** unter Verwendung von 2.0 Äquivalenten des Katalysators **61** und 2.0 Äquivalenten an Catecholboran in einer Ausbeute von 90% und einem Diastereomerenverhältnis von (*S*)-**25**:(*R*)-**25** = 95:5 isoliert werden. Unter identischen Bedingungen konnte dieses Ergebnis reproduziert werden. Durch präparative HPLC auf einer Kromasil Si-100 Säule wurden beide Alkohole in Ausbeuten von jeweils 95% diastereomeren- und enantiomerenrein erhalten. Der Alkohol (*R*)-**25** ließ sich durch Mitsunobu-Inversion in einer Gesamtausbeute von 60% in den Alkohol (*S*)-**25** umwandeln. Die abschließende Silylierung des Alkohols (*S*)-**25** ergab den  $\omega$ -Seitenkettenbaustein **24** in einer Ausbeute von 98%. Die Gesamtausbeute der Synthese des  $\omega$ -Seitenkettenbausteins **24** betrug 22% bzw. 26 % über 9 Stufen (Abbildung 92).

Durch konjugierte 1,4-Addition der Monoorganokupferspezies **23** (1.1 Äquiv.) an das Azoen **22** (1.0 Äquiv.), als einem der wichtigsten Reaktionsschritte der Synthese, konnte das Tosylhydrazon **21** in einer Ausbeute von 84% erhalten werden. Als Kupferquelle diente der bekannte Komplex Tetrakis[iodo(tri-*n*-butylphosphin)-kupfer(I)]. Durch Zusatz von Tributylzinnchlorid (2.0 Äquiv.) nach erfolgter konjugierter 1,4-Addition zur Reaktionsmischung konnten nach entsprechender Aufarbeitung und Säulenchromatographie sowie HPLC von den überschüssigen 0.1 Äquivalenten des  $\omega$ -Seitenkettenbausteins **24** 60% zurückgewonnen werden. Nach Abspaltung der Tosylhydrazongruppe unter gleichzeitiger Regenerierung der Carbonylfunktion mit Benzolseleninsäureanhydrid in Gegenwart von 20 Äquivalenten Cyclohexen erhielt man das Keton **84** in einer Ausbeute von 70% als relativ instabile Verbindung. Die unverzüglich durchgeführte Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> in Ethanol ergab nach Säulenchromatographie den Alkohol **87** in einer Ausbeute von 76%. Aus dem Azoen **22** und dem  $\omega$ -Seitenkettenbaustein **24** konnte der Alkohol **87** auch in einer Ein-Topf-Reaktion ohne Isolierung des Tosylhydrazons **21** und des Ketons **84** in einer Gesamtausbeute von 51% erhalten werden. Der Bissilylether **88** wurde in einer Ausbeute von 98% isoliert. Der so dargestellte Bissilylether **88** lieferte identische <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten wie der entsprechende Bissilylether **88**, der aus Alkohol (*S*)-**92** synthetisiert wurde (vide infra). Nach komplettem Entfernen aller Schutzgruppen erhielt man das Diolketon **20** in einer Ausbeute von 98% als diastereomeren- und enantiomerenreine Verbindung.

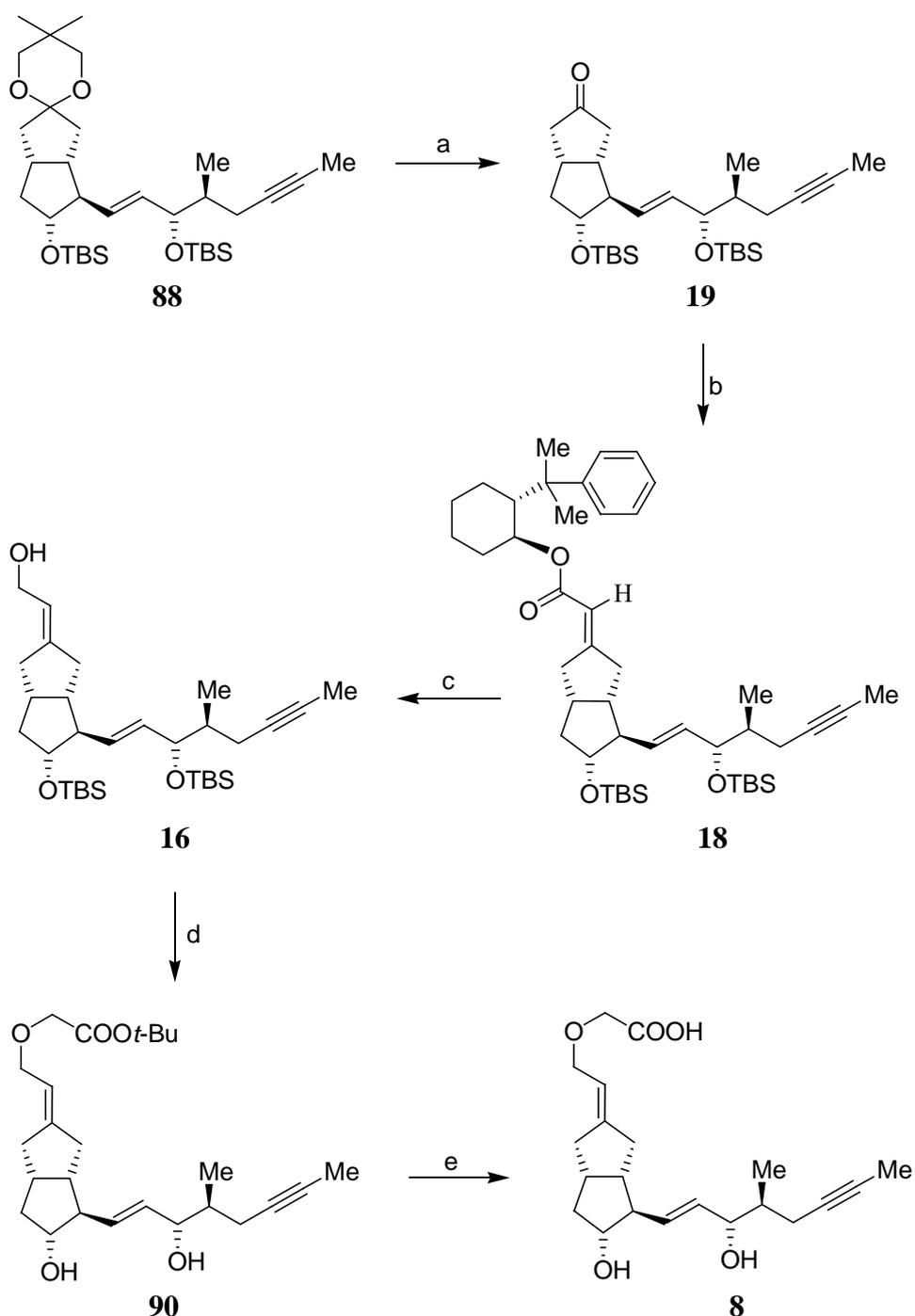
Die abschließende Wittig-Reaktion lieferte eine *E/Z*-Mischung 16(*S*)-Iloprost (**7**) in einem Verhältnis von 62:38. Nach präparativer HPLC erhielt man das *E*-Isomer (*E*)-**7** in einer Ausbeute von 45% in diastereomeren- und enantiomerenreiner Form. Ebenso konnte das *Z*-Isomer (*Z*)-**7** in einer Ausbeute von 12% in diastereomeren- und enantiomerenreiner Form erhalten werden. Die Gesamtausbeute von 16(*S*)-Iloprost (**7**) betrug 5% über 11 Stufen (Abbildung 93).



a) (I) **24** (1.1 Äquiv.), *n*-BuLi, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , (II),  $[\text{CuI}\{(n\text{-Bu})_3\text{P}\}]_4$  (0.275 Äquiv.), THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , **22** (1.0 Äquiv.) +  $[\text{CuI}\{(n\text{-Bu})_3\text{P}\}]_4$  (0.275 Äquiv.), THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , (III)  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  (2.0 Äquiv.), THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , (IV)  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3$  (90:10), RT, **84%**; b)  $(\text{PhSeO})_2\text{O}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_{10}$ , THF, RT, **70%**; c)  $\text{NaBH}_4$ , EtOH,  $0^{\circ}\text{C}$ , **76%**; d) (I) **24** (1.1 Äquiv.), *n*-BuLi, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , (II)  $\text{CuCN}$  (1.2 Äquiv.),  $\text{LiCl}$  (2.4 Äquiv.), THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , (III) **22** (1.0 Äquiv.) +  $\text{CuCN}$  (1.2 Äquiv.) +  $\text{LiCl}$  (2.4 Äquiv.), THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; (IV)  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  (2.0 Äquiv.), THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , (V)  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3$  (90:10), RT, (VI)  $(\text{PhSeO})_2\text{O}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_{10}$ , THF, RT, (VII)  $\text{NaBH}_4$  (8 Äquiv.) EtOH,  $0^{\circ}\text{C}$ , (VIII)  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3$  (90:10), RT, **51%**; e) 2,6-Lutidin, *t*-BuMe<sub>2</sub>SiOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-10^{\circ}\text{C}$ , **98%**,  $\geq 99\%$  de,  $\geq 99\%$  ee; f) *p*-TsOH, Aceton/ $\text{H}_2\text{O}$ , RT, **98%**; g)  $\text{Ph}_3\text{P}^+(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{HBr}^-$ , KO*t*-Bu, DME,  $0^{\circ}\text{C}$ , **90%**, *E/Z* = **62:38**, nach HPLC (E)-**7** **45%**,  $\geq 99\%$  de,  $\geq 99\%$  ee, (Z)-**7** **12%**,  $\geq 99\%$  de,  $\geq 99\%$  ee.

Abbildung 93: Reaktionssequenz zur Synthese von 16(*S*)-Iloprost (**7**).

Der Bissilylether **88** stellt den Ausgangspunkt zur Synthese von 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**) dar. In einer Ausbeute von 94% erhielt man aus **88** das bissilylgeschützte Keton **19**.



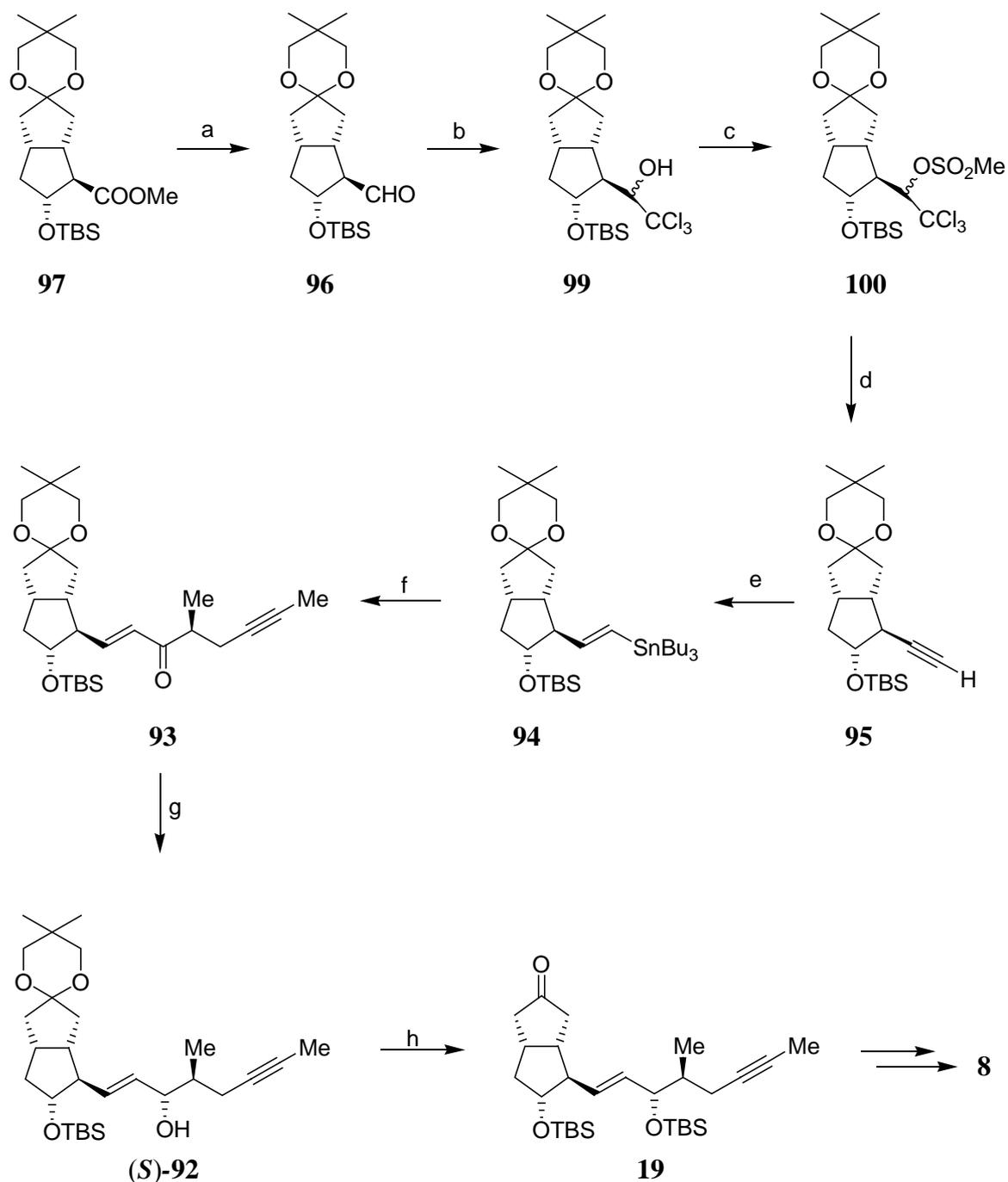
a) (I) *p*-TsOH, Aceton/H<sub>2</sub>O, RT, (II) TBS-Cl, Imidazol, DMF, RT, **94%**; b) (I) **89**, *n*-BuLi, THF, -78°C, (II) **Li-89**, + **19**, -62°C, 6d, **89%**, d.r. **98:2**, HPLC, **78%**,  $\geq$  **99%** de; c) DIBAL-H, THF, 0°C, **94%**; d) (I) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, NBu<sub>4</sub>HSO<sub>4</sub>, 50% NaOH, BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>*t*-Bu, (II) NBu<sub>4</sub>F, THF, RT, **90%**; e) MeOH, 1M NaOH, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, **90%**,  $\geq$  **99%** de,  $\geq$  **99%** ee.

Abbildung 94: Reaktionssequenz zur Synthese von 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**).

Eine asymmetrische Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion des Ketons **19** unter Verwendung des chiralen Phosphonats **Li-89** ergab den Ester **18** in einer Ausbeute von 89% in einem Diastereomerenverhältnis von  $E/Z = 98:2$ . Die Trennung der *E*- und *Z*-Isomere per HPLC lieferte den diastereomerenreinen Ester (**E**)-**18** in einer Ausbeute von 78%. Durch Reduktion mit DIBAL-H in THF konnte der Allylalkohol **16** in einer Ausbeute von 94% isoliert werden. Durch Veretherung mit Bromessigsäure-*tert*-butylester unter Phasentransferbedingungen in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und anschließender Abspaltung der TBS-Schutzgruppen mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF erhielt man den *tert*-Butylester **90** in einer Ausbeute von 90%. Abschließende Verseifung des Esters mit 1 M Natronlauge in Methanol ergab 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**) in einer Ausbeute von 90% in diastereomeren- und enantiomerenreiner Form. Die Gesamtausbeute betrug über 14 Synthesestufen 6% (Abbildung 94).

Eine gemeinsame, alternative Synthesestrategie zur Darstellung von 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**), welche ebenfalls eine asymmetrische Synthese von 16(*S*)-Iloprost (**7**) und Cicaprost (**5**) erlaubt, wurde ausgehend von Alkin **95** als zentralem Schlüsselbaustein entwickelt. Der enantiomerenreine Ester **97** konnte in einer Ausbeute von 93% in den Aldehyd **96** überführt werden. Das Trichlorcarbinol **99** wurde durch Umsetzen mit Trichloressigsäure und Natriumtrichloracetat in DMF in einer Ausbeute von 87% erhalten, welches dann in das Mesylat **100** in einer Ausbeute von 80% überführt wurde. Anschließend erhielt man durch Behandeln des Mesylats **100** mit *n*-Butyllithium in THF das Alkin **95** in einer Ausbeute von 86% und einem Enantiomerenüberschuß von  $\geq 99\%$ . Die Gesamtausbeute an Alkin **95** betrug 60% bezogen auf den eingesetzten Aldehyd **96**. Durch eine Palladium-katalysierte Hydrostannylierung mit Tributylzinnhydrid konnte das Alkenylstannan **94** in einer Ausbeute von 80% dargestellt werden. Die Reaktion des lithiierten Alkenylstannans **94** mit enantiomerenreinem Weinreb-Amid **27** in THF lieferte das Keton **93** in einer Ausbeute von 88%. Durch eine Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion mit Catecholboran in Toluol konnte der Alkohol (*S*)-**92** in einer Gesamtausbeute von 75% in diastereomeren- und enantiomerenreiner Form synthetisiert werden. Der so erhaltene Alkohol (*S*)-**92** lässt sich dann wie oben beschrieben zur Synthese von 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**) verwenden. Die Gesamtausbeute über 12 Synthesestufen betrug 14% (Abbildung 95).

Es wurde demonstriert, dass auf beiden Synthesewegen diastereomeren- und enantiomerenreiner Bissilylether **88** erhalten werden kann, welcher dann weiter zu den beiden Ketonen **19** und **20** umgesetzt werden kann.



a) DIBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   $-78^\circ\text{C}$ , **93%**; b)  $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}/\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{Na}$ , DMF,  $5^\circ\text{C}$ , **87%**; c) DABCO,  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, **80%**; d) *n*-BuLi, THF,  $-20^\circ\text{C}$ , **86%**,  $\geq 99\%$  ee; e)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , THF, RT, **80%**; f) (I) *n*-BuLi, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , (II) **27**, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , **88%**,  $\geq 99\%$  de,  $\geq 99\%$  ee; g) Oxazaborolidin **61**, Catecholboran, Toluol,  $-78^\circ\text{C}$ ; **75%**,  $\geq 99\%$  de,  $\geq 99\%$  ee; h) (I) 2,6-Lutidin, *t*-BuMe<sub>2</sub>SiOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-10^\circ\text{C}$ , (II), *p*-TsOH, Aceton/H<sub>2</sub>O, RT, (II) TBS-Cl, Imidazol, DMF, RT, **92%**.

Abbildung 95: Reaktionssequenz zur neuen, alternativen Synthese von 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**).

## B Experimenteller Teil

### 1. Allgemeine Arbeitsweisen

#### 1.1 Analytik

##### <sup>1</sup>H NMR-Spektroskopie:

Geräte: Varian VXR 300 (300 MHz),  
Varian Mercury 300 (300 MHz),  
Varian Unity 500 (500 MHz),  
Varian Inova 400 (400 MHz).

Als interner Standard diente Tetramethylsilan ( $\delta = 0.00$  ppm). Die chemische Verschiebung wurde in ppm angegeben. Zur Beschreibung der Aufspaltungsmuster wurden folgende Abkürzungen verwendet:

s	=	Singulett
d	=	Dublett
t	=	Triplett
q	=	Quartett
m	=	Multiplett
b	=	breit

Wasserstoffatome am Bicyclo[3.3.0]octangerüst wurden mit  $\alpha$  bezeichnet, wenn sie sich auf derselben Seite wie die Brückenkopfwasserstoffatome befinden. Mit  $\beta$  bezeichnete Atome befinden sich auf der entgegengesetzten Seite.

Die Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen (ee) des Silylenolethers **32** erfolgte Aufnahme des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in Anwesenheit des chirales Shift-Reagenzes Tris-[(trifluormethylhydroxymethylen)-*d*-campher]-praseodym (Pr(tfc)<sub>3</sub>) in Kombination mit 2,2-Dimethyl-6,6,7,7,8,8,8-heptafluorocyclohexan-3,5-dionato-Silber (AgFOD) in äquimolaren Mengen.

<sup>1</sup>H{<sup>1</sup>H}-NOE-Experimente wurden bei 500 MHz durchgeführt. Die Signalverstärkungen wurden gemäß nachstehender Formel berechnet und in Prozent angegeben.

$$NOE = \frac{I_{beob.} / n_{beob.}}{I_{ges.} / n_{ges.}} \cdot 100\%$$

$I_{beob.}$  = Signalintensität (Integral) des beobachteten Kerns

$I_{ges.}$  = Betrag der Signalintensität (negatives Integral) des gesättigten Kerns

$n_{beob.}, n_{ges.}$  = Anzahl der jeweils chemisch äquivalenten Kerne.

Alle NMR-Messungen wurden bei RT durchgeführt.

### **<sup>13</sup>C NMR-Spektroskopie:**

Geräte: Varian VXR 300 (75 MHz),  
Varian Mercury 300 (75 MHz),  
Varian Unity 500 (125 MHz),  
Varian Inova 400 (100 MHz).

Als interner Standard diente Tetramethylsilan ( $\delta = 0.00$  ppm). Die Aufnahme der <sup>13</sup>C NMR-Spektren erfolgte unter <sup>1</sup>H-Breitbandentkopplung. Die chemische Verschiebung wurde in ppm angegeben. Die Multiplizitäten der <sup>13</sup>C NMR-Signale wurden den J-modulierten Spinecho-Spektren (APT) entnommen. Folgende Abkürzungen wurden verwendet:

o für Signale von C, CH<sub>2</sub>

u für Signale von CH, CH<sub>3</sub>

Die Zuordnung der einzelnen Signale der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren erfolgte mittels zweidimensionaler <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-Korrelations-Spektren (2D-COSY) und <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-Korrelations-Spektren (HETCOR).

### **<sup>11</sup>B-NMR-Spektroskopie:**

Varian Unity 500 (500 MHz). Als externer Standard diente BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>.

### **<sup>119</sup>Sn-NMR-Spektroskopie:**

Varian Unity 500 (500 MHz). Als externer Standard diente (Me)<sub>4</sub>Sn.

**Massenspektrometrie:**

Geräte: Varian MAT 212 S, Erfassung: Varian MAT SS 200.

Die Ionisation erfolgte mit 70 eV. Zur Charakterisierung wurden nur entscheidende Signale bzw. Signale mit einer Intensität von > 10% des stärksten Peaks im Spektrum aufgelistet. Die chemische Ionisation erfolgte mit Isobutan, Methan oder Ammoniak.

Hochaufgelöste Massenspektren:

Gerät: Varian MAT 95

Micromass LCT Spectrometer (ESI, TOF)

**FT-IR-Spektroskopie:**

Gerät: Perkin-Elmer FTIR 1760 S.

Die Absorptionsbanden wurden in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben. Bei der Charakterisierung wurden nur Banden mit einer Intensität von mehr als 20% aufgelistet. Folgende Abkürzungen wurden verwendet:

w = schwach (Absorption 20-40%).

m = mittel (Absorption 40-70%).

s = stark (Absorption > 70%).

**Gaschromatographie:**

Geräte: Varian 3800, Chrompack CP-9000, Carlo Erba Mega 5360.

Die Peakdetektion erfolgte mit einem Flammenionisationsdetektor (FID).

Zur Bestimmung der Reinheit und der Diastereomerenverhältnisse wurden folgende Bedingungen gewählt:

Säule: CP-Sil-8,

Säulenlänge: 30 m,

innerer Säulendurchmesser: 0.32 mm,

Filmdicke: 0.25  $\mu\text{m}$ ,

Temperaturprogramm 1: 100°C fünf Minuten, aufheizen auf 250°C mit 20°C/min, 250°C fünf Minuten, aufheizen auf 300°C mit 30°C/min, 300°C fünfzehn Minuten.

Temperaturprogramm 2: 50°C fünf Minuten, aufheizen auf 150°C mit 30°C/min, 150°C zwei Minuten, aufheizen auf 250°C mit 20°C/min, 250°C zwei Minuten, aufheizen auf 300°C mit 10°C/min, 300°C fünfzehn Minuten.

Trägergas: H<sub>2</sub>, 10.8 Psi (75 kPa)

Enantiomerenüberschüsse wurden mittels Gaschromatographie an Säulen mit chiraler stationärer Phase bestimmt. Die für die jeweilige Substanz verwendete GC-Säule sowie das verwendete Temperaturprogramm sind unter den analytischen Daten der einzelnen Verbindungen angegeben. Alle Trennungen wurden anhand des Racemats optimiert (basisliniengetrennte Peaks im Integralverhältnis 50:50). Die korrekte Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde jeweils durch Koinjektion mit dem entsprechenden Racemat bestätigt.

#### **Dünnschichtchromatographie:**

Merck DC-Alufolie Kieselgel 60 F<sub>254</sub>.

Die Detektion erfolgte durch Löschung der UV-Fluoreszenz bzw. Benetzen mit einer Lösung aus Anisaldehyd (6 g) in Ethanol (250 ml) + konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2.5 ml) und anschließendem Erhitzen mit einem Heißluftfön.

#### **Säulenchromatographie:**

Als stationäre Phase wurde Kieselgel verwendet:

Merck Kieselgel 60, 0.040 - 0.063 mm,

Merck Kieselgel 60, 0.063 - 0.200 mm.

Zur Vorbereitung der Chromatographiesäule wurde das Kieselgel im jeweiligen Laufmittelgemisch suspendiert und anschließend luftblasenfrei auf die Säule überführt. Die Chromatographie wurde in der Regel bei einem Überdruck von 0.2 bis 1.0 bar (Ar oder N<sub>2</sub>) durchgeführt.

**Drehwertbestimmung:**

Perkin-Elmer Polarimeter PE 241; Mikroküvetten ( $l = 100$  mm,  $V = 1$  ml). Die Drehwerte wurden bei angegebener Temperatur gemessen. Die Konzentration wurde in  $\text{g} \cdot 10^{-2} \cdot \text{cm}^{-3}$  angegeben. Die spezifischen Drehwerte wurden nach folgender Formel berechnet:

$$[\alpha]_X^Y = \frac{\alpha_{gem.} \cdot 100}{c \cdot l}$$

$[\alpha]_X^Y$  = spezifischer Drehwert bei Meßtemperatur in  $\text{grad} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$   
bei verwendeter Wellenlänge X in nm bei der Temperatur Y in °C

$\alpha_{gem.}$  = gemessener Drehwinkel

$c$  = Konzentration in  $\text{g} \cdot 10^{-2} \cdot \text{cm}^{-3}$

$l$  = Schichtdicke in dm

**Schmelzpunkte:**

Büchi-Schmelzpunktapparatur SMP-20.

Die Schmelzpunkte wurden unkorrigiert angegeben.

**Elementaranalysen:**

Heraeus CHN-rapid.

**Präparative HPLC:**

Pumpe: Dynamax SD-1,

UV-Vis-Detektor: Varian Prostar 320,

RI-Detektor: Knauer.

**Säulen:** Daicel Chiralcel OD (250 × 50 mm),  
Daicel Chiralpack AD (250 × 50 mm),  
Kromasil Si-100 (250 × 40 mm),  
Kromasil Si-100 (250 × 30 mm)

## 1.2 Lösungsmittel und Reagenzien

### Lösungsmittel für die Säulenchromatographie und HPLC

Essigsäureethylester, Cyclohexan, *n*-Hexan und *n*-Pentan wurden zur Reinigung destilliert. Diethylether wurde über Natrium destilliert.

### Lösungsmittel zur Durchführung von Reaktionen

Toluol und *n*-Hexan wurden in einer Umlaufdestillationsapparatur unter Stickstoffatmosphäre über Natrium/Benzophenon refluxiert und anschließend destilliert. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (99.9%, Biotech Qualität) wurde von der Firma Aldrich bezogen. Et<sub>2</sub>O und THF wurden zur Vortrocknung und Entfernung von Peroxiden durch Säulenfiltration über basisches Aluminiumoxid vorgereinigt und anschließend in einer Umlaufdestillationsapparatur unter Stickstoffatmosphäre über einer Natrium/Benzophenon bis zur beständigen Blau- bzw. Violettfärbung refluxiert und dann destilliert.

### Reagenzien

Es wurden Lösungen von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan von Merck verwendet. Der Gehalt wurde durch Titration mit Diphenylsäure bestimmt. Trimethylsilylchlorid wurde vor der Benutzung in einer Mikroumlaufapparatur frisch destilliert. Eine 2 M Lösung von Isopropylmagnesiumchlorid in THF wurde von der Firma Aldrich bezogen. Weitere Chemikalien wurden von den Firmen Acros, Aldrich, Fluka, Lancaster und Merck bezogen.

## 1.3 Arbeitstechnik

Alle Operationen mit oxidations- und hydrolyseempfindlichen Reagenzien wurden in einer Argonatmosphäre in ausgeheizten Glasapparaturen mittels Sprizentechnik durchgeführt. Glasapparaturen wurden dazu mittels einer Ölvakuumpumpe evakuiert, mit einem Heißluftfön erwärmt und schließlich mit Argon befüllt.

Das Evakuieren und Befüllen mit Argon wurde dreimal hintereinander durchgeführt. Feststoffe wurden im Argongegenstrom eingefüllt. Flüssigkeitsmengen bis 20 ml wurden mittels Kunststoffspritzen mit Edelstahlkanülen umgefüllt. Größere Flüssigkeitsmengen wurden mittels Transfer-Kanülen umgefüllt. Alle Reaktionsansätze wurden, wenn nicht anders angegeben, mittels Magnetrührkern gerührt. Die Zugabe von Flüssigkeitsmengen über einen längeren Zeitraum erfolgte mit einer Spritzenpumpe der Firma Fischer Bioblock Scientific. Als Kühlbäder dienten Mischungen aus Trockeneis und Aceton ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) und Ethanol ( $-72^{\circ}\text{C}$ ) bzw. Ethanol und flüssigem Stickstoff ( $-105^{\circ}\text{C}$ ) sowie Eis/Kochsalzmischungen ( $-19^{\circ}\text{C}$ ) und Aceton/Eismischungen ( $-10^{\circ}\text{C}$ ).

#### 1.4 Nomenklatur und Numerierung

Die Namen der einzelnen Verbindungen im experimentellen Teil entsprechen den Vorschlägen des Computerprogramms Beilstein Autonom 2000. Überprüft wurden die vorgeschlagenen Namen durch Verwendung des Computerprogramms Chem Draw Ultra 9.0 und Benutzung des Programms SCI-Finder Scholar 2004. Die Benennung von Spiroacetalen bicyclischer Ringsysteme war mit der zur Verfügung stehenden Version von Autonom nicht möglich. Alle Verbindungen, die ein solches Strukturelement tragen, wie z. B. Verbindung **21**, wurden nach CAS unter Benutzung des Programms SCI-Finder Scholar 2004 benannt. Dabei erfolgte die Benennung der Verbindungen in Anlehnung an bereits bekannte Verbindungen. Man beachte, dass es hierbei zu einer uneinheitlichen Bezeichnung der *tert*-Butyl-dimethylsilyl-Schutzgruppe in den betreffenden Verbindungen im Vergleich zu den übrigen Verbindungen kam. Die Numerierung in den Verbindungsamen erfolgte nach den Nomenklaturregeln.

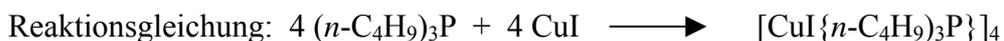
Die Numerierung der Kohlenstoffatome in den Strukturformeln (*kursive Ziffern*) dient im experimentellen Teil allein der Zuordnung der NMR-Daten. Daher können diese Nummern von der Numerierung im Namen abweichen.

## 2. Allgemeine Arbeitsvorschriften

### 2.1 Reinigung von Kupfer(I)-iodid (CuI)

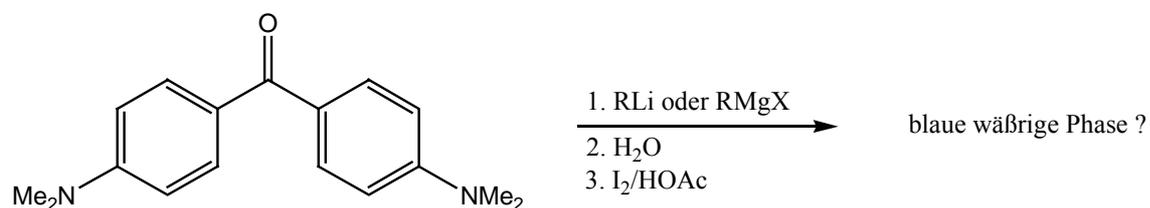
13.15 g (0.069 mol) Kupfer(I)-iodid wurden zu einer Lösung von 130 g (0.78 mol) Kaliumiodid in 100 ml dest. Wasser gegeben und 5 min lang gerührt. War die resultierende Lösung farbig, so wurde 1 g Aktivkohle zugesetzt und für weitere 10 min. gerührt. Anschließend wurde die Suspension über Celite abgesaugt. Die farblose Lösung wurde mit 100 ml dest. Wasser verdünnt und der ausgefallene Feststoff wurde auf einem Büchner-Trichter gesammelt und mit dest. Wasser (4 x 100 ml), Aceton (4 x 80 ml) und wfr. Diethylether (4 x 80 ml) gewaschen. Die Trocknung erfolgte in Vakuum (0.03 mbar) bei RT für einen Tag. Anschließend wurde 4 h lang im Vakuum (0.03 mbar) auf 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das gereinigte CuI unter Argon zur weiteren Verwendung aufbewahrt.

### 2.2 Darstellung von Tetrakis[iodo(tri-*n*-butylphosphin)-kupfer(I)]



13.15 g (0.069 mol) Kupfer(I)-iodid wurden zu einer Lösung von 130 g Kaliumiodid gegeben und 5 min gerührt. Die farbige Lösung wurde mit 1 g Aktivkohle versetzt und mehrere Minuten lang geschüttelt und anschließend über Celite filtriert. Die farblose Lösung wurde mit 12.5 ml (10.15 g, 0.05 mol) frisch destilliertem Tri-*n*-butylphosphin versetzt und 5 min lang heftig gerührt. Die ausgefallenen weißen Kristalle wurden auf einem Büchner-Trichter gesammelt und mit mehreren Portionen ges. Kaliumiodid-Lösung, dest. Wasser und Ethanol gewaschen und an der Luft getrocknet. Die Umkristallisation erfolgte aus Aceton/Methanol (9:1). Der Schmelzpunkt lag bei 73°-74°C (Literatur: 75°C).

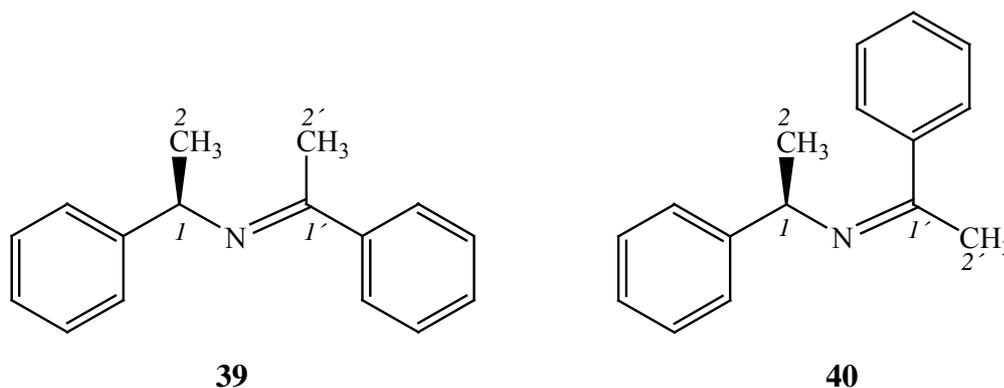
### 2.3 Durchführung eines Gilman-Tests



Ein Teil der auf das Vorliegen einer Organometall-Verbindung zu prüfenden Lösung (0.5 – 1.0 ml) wird mit einer Einwegspritze entnommen und mit der gleichen Menge einer 1% -igen Lösung von Michlers Keton [4,4'-bis(dimethylamino)benzophenon] in abs. Toluol versetzt. Die Reaktionsmischung wird vorsichtig durch Zugabe von 1 ml dest. Wasser hydrolysiert und 5 min lang gerührt. Anschließend werden einige Tropfen einer 0.2% - igen Lösung von Iod in konz. Essigsäure zugegeben. Beim Vorliegen von RLi bzw. RMgX resultiert eine charakteristische blaue Lösung. Die Anwesenheit einer gelben oder gelbgrünen Lösung ist als negativer Test zu deuten. Zur absoluten Gewissheit ist stets ein Blindversuch durchzuführen.

### 3. Spezielle Arbeitsvorschriften und analytische Daten

#### 3.1 Darstellung von (*R*)-1-Phenyl-ethyl-[(1-phenyleth-(*E*)-yliden]amin (**39**) und (*R*)-1-Phenyl-ethyl-[(1-phenyleth-(*Z*)-yliden]amin (**40**)



In einem 1 Liter Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Wasserabscheider wurden 100 g (825 mmol) (+)-(*R*)-Phenylethylamin (**37**) und 100 g (0.83 mol) Acetophenon (**38**) in 500 ml Toluol mit einer Spatelspitze *p*-TsOH 18 h lang refluxiert. Es wurden ca. 15 ml H<sub>2</sub>O abgeschieden. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsvakuum entfernt. Man erhielt 174 g (95%) eines gelblichen Öls erhalten, welches laut GC-Analyse zu 78% die beiden Diastereomere **39** und **40** enthielt. Das Diastereomerenverhältnis wurde mit Hilfe des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums zu 10:1 bestimmt. Hierbei wurde nicht bestimmt welches der beiden Isomere im Überschuß vorhanden war. Den gelblichen Rückstand setzte man ohne Destillation in der folgenden Synthesestufe ein.

#### Analytische Daten von (**39** und **40**):

GC: R<sub>t</sub> = 10.20 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30m, Standardtemperaturprogramm 1).

#### (*E*)-Isomer:

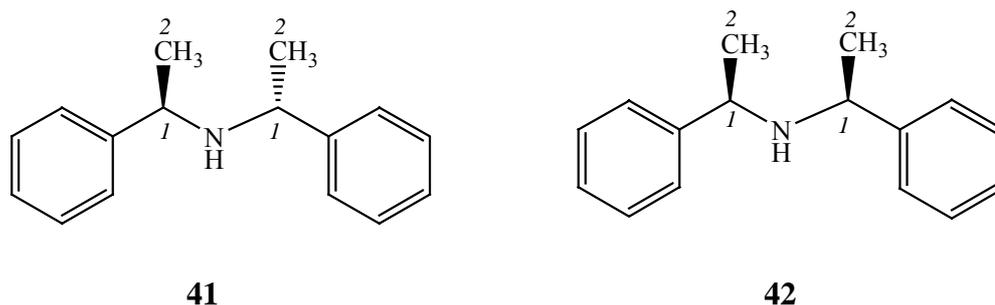
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 2.15 (s, 3 H, 2'-H), 4.72 (q, *J* = 6.6 Hz, 1 H, 1-H), 7.00 – 7.86 (m, 10 H, *o*-H, *m*-H, *p*-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.04$  (C-2, u), 25.58 (C-2', u), 60.25 (C-1, u), 126.82, 126.96, 128.39, 128.46, 129.32 (C-*o*, C-*m*, C-*p*, u), 141.77 (C-*i*, o), 146.50 (C-*i*, o), 163.68 (C-1', o).

(*Z*)-Isomer:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.28$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H, 2-H), 2.47 (s, 3 H, 2'-H), 3.98 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1 H, 1-H), 7.00 – 7.86 (m, 10 H, *o*-H, *m*-H, *p*-H).

### 3.2 Darstellung von Bis-((*R*)-1-phenyl-ethyl)-amin (**41**) und ((*S*)-1-phenyl-ethyl)-((*R*)-1-phenyl-ethyl)-amin (**42**)



Methode A:

Eine Lösung von 174 g (0.78 mol) der Diastereomerenmischung von **39** und **40** in 400 ml THF wurde nach Zugabe von 2 g 10% Palladium auf Aktivkohle in eine 1 l Hydrierflasche gegeben und in einer Hydrierapparatur 2 Tage bei 4 bar hydriert. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Katalysator über Celite abgesaugt und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Den Rückstand reinigte man durch fraktionierte Destillation im Ölpumpenvakuum bei 0.3 bis 0.4 mbar. Der Siedebereich der Hauptfraktion lag zwischen 80°C und 85°C. Es wurden 130 g einer farblosen Flüssigkeit erhalten. Diese Flüssigkeit bestand laut GC-Analyse zu 100% aus den beiden Diastereomeren **41** und **42** im Verhältnis 85:15. Die Ausbeute betrug 70% bezogen auf eingesetztes (+)-(*R*)-Phenylethylamin (**37**).

**Methode B:**

Eine Lösung von 20 g (0.089 mol) der Diastereomerenmischung **39** und **40** in 250 ml abs. THF wurde auf 0°C abgekühlt. Dann gab man 6.77 g (0.179 mol, 2 Äquiv.) NaBH<sub>4</sub> portionsweise zu. Die Reaktion wurde per DC und GC verfolgt. Nach 20-stündigem Rühren bei RT wurde auf 0°C abgekühlt und der Überschuss an NaBH<sub>4</sub> durch vorsichtiges Zutropfen von 6 M HCl hydrolysiert bis keine H<sub>2</sub>-Entwicklung mehr zu beobachten war. Anschließend stellte man die Mischung durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub> auf neutral bis schwach alkalisch ein. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand im Ölpumpenvakuum bei 0.3 bis 0.4 mbar fraktioniert destilliert. Der Siedebereich der Hauptfraktion lag bei 80°–85°C. Man erhielt 14.12 g einer farblosen Flüssigkeit erhalten, die laut GC-Analyse zu 100% aus den beiden Diastereomeren **41** und **42** im Verhältnis 90:10 bestand.

**Analytische Daten 41 und 42:**Hauptdiastereomer: 41

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 6 H, 2-H), 1.64 (bs, 1 H, N-H), 3.55 (q, *J* = 6.7 Hz, 2 H, 1-H), 7.24 – 7.40 (m, 10 H, *o*-H, *m*-H, *p*-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 25.15 (C-2, u), 55.24 (C-1, u), 126.71 (C-*o*, u), 126.92 (C-*p*, u), 128.57 (C-*m*, u), 145.98 (C-*i*, o).

**GC:** R<sub>t</sub> = 8.45 min (CP 9000, CP-Sil-8, 30 m, Standardtemperaturprogramm 1).

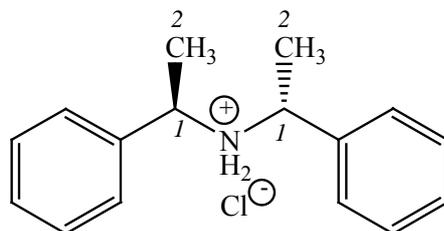
**Drehwert:** [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +160.18° (c = 1.10, EtOH).

Nebendiastereomer: 42

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H, 2-H), 1.64 (bs, 1 H, N-H), 3.81 (q, *J* = 6.4 Hz, 2 H, 1-H), 7.24 – 7.40 (m, 10 H, *o*-H, *m*-H, *p*-H).

**GC:** R<sub>t</sub> = 8.69 min (CP 9000, CP-Sil-8, 30 m, Standardtemperaturprogramm 1).

### 3.3 Darstellung von (+)-Bis-((*R*)-1-phenyl-ethyl)-ammoniumchlorid (**43**)



116.06 g (0.515 mol) des Diastereomergemisches von **41** und **42** wurden in eine heiße Salzsäurelösung (65 ml konz. HCl in 500 H<sub>2</sub>O) gegeben und unter Rückfluß erhitzt. Es wurde portionsweise dest. Wasser zugegeben, bis sich der Niederschlag aufgelöst hatte. Nachdem sich eine klare, leicht rosa gefärbte Lösung gebildet hatte, kühlte man langsam ab. (+)-Bis-((*R*)-1-phenyl-ethyl)-ammoniumchlorid (**43**) kristallisierte aus der Lösung in Form von langen, farblosen Nadeln aus. Die Kristalle wurden im HV getrocknet. Die wässrige Phase wurde auf die Hälfte eingeeengt. Die ausgefallenen Kristalle wurden ebenfalls abgesaugt. Man erhielt 100.98 g (75%) des Ammoniumchlorids **43**. Die Ausbeute in bezug auf eingesetztes Amin **37** betrug 46%.

Die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses ergab einen Wert von  $\geq 99\%$  und wurde wie folgt durchgeführt. Ca. 30 mg des (+)-Bis-((*R*)-1-phenyl-ethyl)-ammoniumchlorid (**43**) wurden mit einigen ml NaOH-Lösung versetzt und leicht erwärmt, bis sich eine klare Lösung gebildet hatte. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Eine GC-Analyse dieser Probe zeigte zu 100% die Retentionszeit von **41**.

#### Analytische Daten von **43**:

**GC**:  $R_t = 8.45$  min (CP 9000, CP-Sil-8, 30 m, Standardtemperaturprogramm 1).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta = 1.68$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 6 H, 2-H), 3.80 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2 H, 1-H), 7.30 – 7.49 (m, 10 H, *o*-H, *m*-H, *p*-H), 10.44 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta = 21.83$  (C-2, u), 57.48 (C-1, u), 128.41 (C-*p*, u), 129.26 (C-*m*, u), 129.39 (C-*o*, u), 136.50 (C-*i*, o).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3058 (m), 3031 (m), 3004 (m), 2974 (s), 2946 (s), 2891 (s), 2825 (s), 2783 (s), 2740 (s), 2678 (s), 2654 (s), 2629 (s), 2607 (s), 2528 (m), 2497 (s), 2349 (m), 2183 (m), 2059 (w), 1967 (w), 1938 (w), 1902 (w), 1826 (w), 1598 (s), 1500 (m), 1469 (m), 1455 (s), 1415 (m), 1376 (s), 1348 (w), 1305 (w), 1252 (m), 1218 (m), 1158 (w), 1120 (w), 1104 (w), 1207 (m), 1074 (s), 1032 (m), 1021 (m), 1000 (w), 945 (m), 924 (m), 766 (s), 703 (s), 545 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

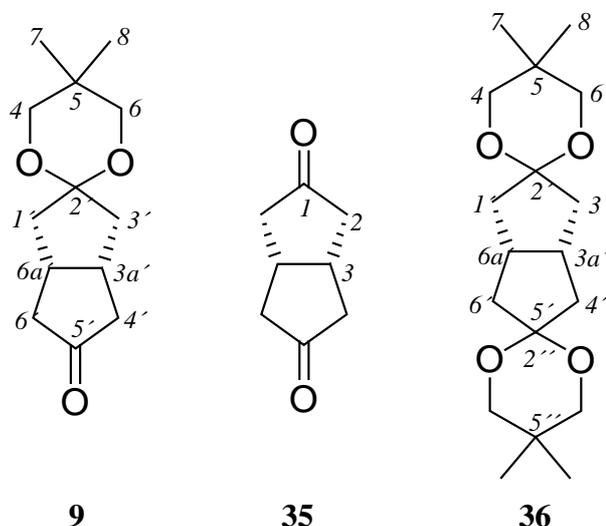
**MS (EI, 70 eV) m/z (%):** 226 (98), 210 (35), 106 (63), 105 (100), 103 (11), 89 (21), 43 (49), 32 (13).

**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NCl}$ (261.80)	berechnet:	C 73.41	H 7.70	N 5.35,
	gefunden:	C 73.23	H 7.91	N 5.26.

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{22} = +75.3^\circ$  (c = 1.00, EtOH).

### 3.4 Darstellung von *cis*-Tetrahydro-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'-(1'H)-pentalen]-5'(3'H)-on (**9**)



Eine Lösung von 60.0 g (0.434 mol) *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (**35**), 45.2 g (0.434 mol) 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol und 0.5 g *p*-TsOH in 500 ml abs. Toluol wurde 3 h am Wasserabscheider refluxiert. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktionsmischung mit 500 ml Et<sub>2</sub>O verdünnt und nacheinander mit 10%-iger NaOH-Lösung, dest. Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 2:1). Man erhielt eine Mischung aus Keton **9** und Diacetal **36**. Das Diketon **35** wurde mit EtOAc eluiert. Die Ausbeute an Diketon **35** betrug 14.2 g (0.103 mol). Das Gemisch aus Keton **9** und Diacetal **36** wurde säulenchromatographisch getrennt (Laufmittel: *n*-Hexan/Et<sub>2</sub>O, 3:1). Man erhielt 46.0 g (0.205 mol) des Ketons **9** und 31.8 g (0.103 mol) des Diacetals **36** als weiße Feststoffe. Die nach der ersten Säulenchromatographie erhaltenen 14.2 g (0.103 mol) des Diketons **35** und 31.8 g (0.103 mol) des Diacetals **36** wurden in 250 ml Toluol gelöst, mit 0.25 g *p*-TsOH versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung und chromatographische Aufreinigung, wie oben beschrieben, ergaben weitere 21.3 g (0.094 mol) des Ketons **9**, 6.5 g (0.047 mol) des Diketons **35** und 14.7 g (0.047 mol) des Diacetals **36**. Die Gesamtausbeute an Keton **9** nach zwei Durchgängen betrug 67.3 g (69%).

**Analytische Daten des Ketons 9:**

**DC:**  $R_f = 0.30$  (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1).

**GC:**  $R_t = 9.52$  min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30m, Standardtemperaturprogramm 1).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.97$  (s, 6 H, 7-H, 8-H), 1.83 (ddm,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 13.6$  Hz, 2 H, 1' $\beta$ -H, 3' $\beta$ -H), 2.17 (ddm,  $J = 4.5$  Hz,  $J = 19.3$  Hz, 2 H, 4' $\beta$ -H, 6' $\beta$ -H), 2.29 (ddm,  $J = 8.7$  Hz,  $J = 13.8$  Hz, 2 H, 1' $\alpha$ -H, 3' $\alpha$ -H), 2.48 (ddm,  $J = 9.7$  Hz,  $J = 19.1$  Hz, 2 H, 4' $\alpha$ -H, 6' $\alpha$ -H), 2.83 (m, 2 H, 3'a-H, 6'a-H), 3.46 (d,  $J = 10.1$  Hz, 4 H, 4-H, 6-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 22.76$  (C-7, C-8, u), 30.37 (C-5, o), 37.04 (C-3'a, C-6'a, u), 41.44 (C-1', C-3', o), 44.82 (C-4', C-6', o), 72.33, 72.36 (C-4, C-6, o), 109.72 (C-2, o), 220.10 (C-5', o).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu} = 3444$  (m), 2953 (s), 2864 (s), 1751 (s), 1470 (m), 1450 (m), 1435 (m), 1395 (s), 1359 (m), 1329 (s), 1315 (m), 1286 (m), 1254 (m), 1237 (m), 1213 (s), 1180 (m), 1166 (s), 1119 (m), 1074 (m), 1043 (s), 1010 (m), 991 (m), 947 (m), 907 (m), 888 (w), 838 (w), 791 (m), 793 (w), 771 (m), 689 (w), 653 (w), 616 (w), 509 (m), 481 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (%):** 225 ( $M^+ + 1$ , 6), 224 ( $M^+$ , 100), 181 (49), 155 (50), 154 (43), 141 (23), 139 (14), 128 (14), 69 (55), 68 (16), 56 (18), 55 (14).

**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (224.30)	berechnet:	C 69.61	H 8.99,
	gefunden:	C 69.68	H 8.88.

**Schmelzpunkt:** 49°C.

**Analytische Daten des Diketons 35:**

**DC:**  $R_f = 0.10$  (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1).

**GC:**  $R_t = 6.00$  min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Standardtemperaturprogramm 1).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 2.16$  (dd,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 19.4$  Hz, 4 H, 2-H), 2.58 (dd,  $J = 8.7$  Hz,  $J = 19.4$  Hz, 4 H, 2-H), 3.06 (m, 2 H, 3-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 36.44$  (C-3, u), 43.61 (C-2, o), 218.02 (C-1, o).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu} = 3445$  (s), 3312 (s), 2957 (s), 2899 (s), 2874 (s), 2800 (m), 2717 (w), 1734 (s), 1478 (s), 1461 (m), 1400 (s), 1358 (m), 1341 (m), 1293 (s), 1258 (m), 1235 (s), 1183 (s), 1147 (s), 1113 (s), 1057 (s), 1040 (s), 987 (m), 956 (m), 942 (m), 923 (m), 915 (m), 901 (m), 893 (m), 834 (m), 793 (m), 725 (m), 662 (m), 615 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (%):** 138 ( $\text{M}^+$ , 100), 95 (14), 69 (40), 68 (72), 67 (13).

**Elementaranalyse:**

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$ (138.17)	berechnet:	C 69.55	H 7.29,
	gefunden:	C 69.40	H 6.86.

**Schmelzpunkt:** 84°C.

**Analytische Daten des Diacetals 36:**

**DC:**  $R_f = 0.60$  (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1).

**GC:**  $R_t = 11.10$  min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30m, Standardtemperaturprogramm 1).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.95$  (s, 12 H, 7-H, 8-H, 7''-H, 8''-H), 1.74 (dd,  $J = 6.4$  Hz  $J = 13.1$  Hz, 4 H, 1'-H, 3'-H, 4'-H, 6'-H), 2.21 (dd,  $J = 8.9$  Hz,  $J = 13.2$  Hz, 4 H, 1'-H, 3'-H, 4'-H, 6'-H), 2.54 (m, 2 H, 3'a-H, 6'a-H), 3.46, 3.47 (s, s, 8 H, 4-H, 6-H, 4''-H, 6''-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 22.56$  (C-7, C-8, C-7'', C-8'', u), 30.10 (C-5, C-5', o), 37.02 (C-3'a, C-6'a, u), 39.86 (C-1', C-3', C-4', C-6', o), 71.71, 72.45 (C-4, C-6, C-4'', C-6'', o), 109.98 (C-2', C-5', o).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu} = 2973$  (s), 2952 (s), 2926 (s), 2868 (s), 1471 (s), 1449 (m), 1394 (m), 1359 (m), 1321 (s), 1306 (s), 1255 (m), 1240 (m), 1223 (m), 1180 (m), 1116 (s), 1060 (s), 1039 (s), 1018 (s), 983 (s), 944 (m), 924 (w), 908 (m), 873 (s), 789 (m), 687 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

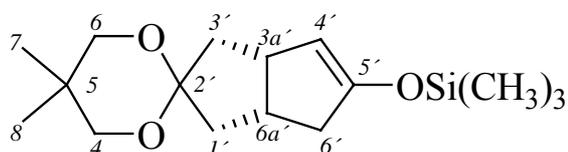
**MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (%):** 311 ( $M^+ + 1$ , 20), 310 ( $M^+$ , 100), 267 (54), 224 (12), 2017 (10).

**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (310.43)	berechnet:	C 69.64	H 9.74,
	gefunden:	C 69.43	H 10.11.

**Schmelzpunkt:** 140°C.

### 3.5 Darstellung von (+)-Trimethyl-[[[(3a'R,6a'S)-3',3a',4',6a'-tetrahydro-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1'H)-pentalen]-5'yl]oxy]silan (**32**)



Die Reaktion wurde unter Argonatmosphäre durchgeführt. In einem 1 Liter Dreihals-Schlenkkolben mit Tropftrichter und Magnetrührer wurden 15.59 g (59.9 mmol) (+)-Bis-((*R*)-1-phenyl-ethyl)-ammoniumchlorid (**43**) in 430 ml abs. THF suspendiert und mit einer EtOH/Trockeneismischung auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Dann wurden 70 ml (111.8 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 molar in *n*-Hexan) tropfenweise mit einer Spritze zugegeben. Nach beendeter Zugabe ließ man auf RT erwärmen, wobei sich eine klare, gelbe Lösung bildete. Die Lösung wurde dann mit Hilfe eines Kühlbades bestehend aus EtOH und flüssigem Stickstoff auf  $-105^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Man gab nun eine Lösung von 10 g (44.6 mmol) des Ketons **9** in 100 ml abs. THF, welche auf  $-78^{\circ}\text{C}$  vorgekühlt wurde, mit einer Transferkanüle tropfenweise innerhalb von 15 min zu und rührte die Mischung 1 h bei  $-105^{\circ}\text{C}$ . Dann wurden 5.99 g (55.15 mmol) bzw. 7.0 ml  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  zugegeben, wobei die leicht rosa gefärbte Lösung hellgelb wurde. Man ließ innerhalb von 45 min auf  $-78^{\circ}\text{C}$  erwärmen und gab dann 5 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung hinzu. Anschließend folgte die Erwärmung der Mischung auf RT. Die Lösung wurde daraufhin mit  $\text{MgSO}_4$  versetzt und eine halbe Stunde gerührt. Nach Filtration wurde das Filtrat im Rotationsvakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit *n*-Pentan versetzt, wobei Bis-((*R*)-1-phenyl-ethyl)-amin (**41**) als weißer Feststoff ausfiel. Dieser wurde abfiltriert und aufgehoben. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Als Laufmittel wurde *n*-Hexan/EtOAc, 9:1, verwendet. Aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit des Silylenolethers **32** musste die Säulenchromatographie sehr schnell erfolgen. Die Menge an Kieselgel betrug 330 g (Säulendurchmesser 5 cm, Flussgeschwindigkeit 33 ml/min). Man erhielt 9.95 g (75%) des Silylenolethers **32** als farbloses Öl.

Enantiomerenüberschuß: 90% (lt.  $^1\text{H}$ -Shift-NMR (1 Äquiv.  $\text{Pr}(\text{tfc})_3$  + 1 Äquiv.  $\text{Ag}(\text{fod})$  in  $\text{CDCl}_3$ ).

**Analytische Daten des Silylenolethers 32:**

**DC:**  $R_f = 0.66$  (EtOAc/*n*-Hexan, 1:1).

**GC:**  $R_t = 10.14$  min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Standardtemperaturprogramm 1).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.22$  (s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.95 (s, 3 H, 7-H), 0.97 (s, 3 H, 8-H), 1.52 – 1.59 (m, 2 H, 1' $\beta$ -H, 3' $\beta$ -H), 1.98 – 2.04 (m, 1 H, 6' $\beta$ -H), 2.24 – 2.40 (m, 2 H, 3' $\alpha$ -H, 1' $\alpha$ -H), 2.52 – 2.68 (m, 2 H, 6a'-H, 6' $\alpha$ -H), 3.08 – 3.12 (m, 1 H, 3a'-H), 3.46 (s, 2H, 4-H), 3.49 (s, 2 H, 6-H), 4.62 (m, 1 H, 4'-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.29$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ , u), 22.75, 22.77 (C-7, C-8, u), 30.31(C-5, o), 35.73 (C-6a', u), 40.10 (C-3', o), 40.35 (C-6', o), 41.38 (C-1', o), 43.37 (C-3a', u), 71.57, 72.90 (C-4, C-6, o), 107.30 (C-4', u), 108.94 (C-2', o), 152.74 (C-5', o).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 100 mol%  $\text{Pr}(\text{tfc})_3$ , 100 mol%  $\text{Ag}(\text{fod})$ ):**  $\delta = 4.38$  (H-4', *ent*-32),  $\delta = 4.44$  (H-4', 32).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu} = 2955$  (s), 2853 (s), 1743 (w), 1644 (s), 1472 (m), 1445 (m), 1433 (m), 1394 (m), 1362 (m), 1345 (m), 1323 (s), 1311 (s), 1253 (s), 1194 (s), 1114 (s), 1043 (s), 1003 (m), 990 (m), 976 (m), 930 (s), 909 (m), 892 (s), 864 (s), 847 (s), 793 (w), 760 (m), 735 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (%):** 296 ( $\text{M}^+$ , 33), 224 (24), 210 (18), 209 (66), 206 (51), 181 (28), 168 (28), 167 (100), 155 (20), 154 (24), 151 (13), 129 (19), 128 (92), 75 (30), 74 (25), 73 (86), 69 (43), 59 (31), 58 (11), 55 (14), 45 (32).

**Elementaranalyse:**

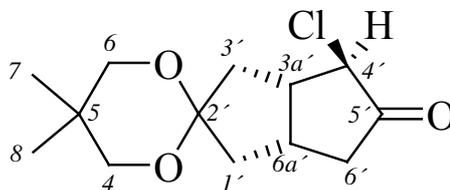
$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ (296.48)	berechnet: C 64.82	H 9.52,
	gefunden: C 64.99	H 9.53.

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{22} = +16.7^\circ$  (c = 1.00, Aceton).

**Rückgewinnung des (+)-Bis-((*R*)-1-phenyl-ethyl)-ammoniumchlorid (43):**

Nach erfolgter Säulenchromatographie des Silylenolethers **32** wurde die Säule mit etwa 1 Liter THF gespült, um die noch auf der Säule befindliche Base, das Bis-((*R*)-1-phenyl-ethyl)-amin (**41**) möglichst vollständig zurückzuerhalten. Das auf diesem Wege erhaltene Gemisch aus **41** und einer geringfügigen Menge Monoketal **9** wurde nach Entfernen des Lösungsmittels zum weißen Feststoff gegeben, den man aus der *n*-Pentanphase abfiltriert hatte. Zu dieser Mischung gab man etwa 250 ml halbkonzentrierte Salzsäure und erhitzte die Mischung anschließend unter Rückfluß. Es entstand eine klare Lösung. Diese wurde langsam abgekühlt, wobei weiße nadelförmige Kristalle ausfielen. Die Kristalle wurden abfiltriert und erneut aus Wasser umkristallisiert. Es wurden 12.9 g (70%) des Hydrochlorids **43** erhalten. (Analytik-Daten unter **3.3**).

### 3.6 Darstellung von (-)-(3a'S,4'R,6'aR)-[4'-Chlortetrahydro-5,5-dimethyl-spiro[1,3-dioxan-2,2'(1'H)-pentalen]]-5'(3'H)-on (**33**)



2.72 g (9.17 mmol) des Silylenolethers **32** wurden in 60 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Es wurde eine Lösung von 1.22 g (9.17 mmol) N-Chlorsuccinimid in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Nachdem laut DC- und GC-Kontrolle kein Silylenolether **32** mehr nachzuweisen war, wurde das Lösungsmittel im Rotationsvakuum entfernt. Zu dem öligen Rückstand wurden 100 ml *n*-Pentan gegeben, wobei Succinimid als weißer Feststoff ausfiel, welcher abfiltriert wurde. Nachdem *n*-Pentan im Rotationsvakuum abdestilliert worden war, wurde der verbleibende Rückstand in ca. 80 ml THF gelöst. Nach Zugabe von 5 ml dest. Wasser und einem Tropfen Essigsäure wurde der Ansatz bei RT über Nacht gerührt. Laut DC waren keine Zwischenprodukte ( $R_f = 0.82$ , *n*-Hexan/EtOAc, 4:1) mehr nachweisbar, sondern nur noch Chlorketon **33** ( $R_f = 0.36$ , *n*-Hexan/EtOAc 4:1). Die Lösung wurde mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsvakuum entfernt. Das leicht gelbliche Öl wurde aus *n*-Hexan bei -78°C umkristallisiert. Man erhielt 1.71 g (72%) des Chlorketons **33** als weißen Feststoff. Der mittels GC-Analyse an chiraler Phase bestimmte ee-Wert betrug 92%. Durch wiederholtes Umkristallisieren mit *n*-Hexan bei -26°C konnte ein Enantiomeren-überschuß von 95% erreicht werden. Es blieben 1.41 g (60%) des Chlorketons **33** zurück.

#### Analytische Daten des Chlorketons **33**:

**GC:**  $R_t = 10.48$  min (Varian 3800, CP-Sil 8, 30 m, Standardtemperaturprogramm 1).

$R_t = 27.08$  min (**33**); 26.92 min (*ent*-**33**) (Carlo Erba MEGA 2, Beta-Cyclodextrin II, Standardtemperaturprogramm 1).

**DC:**  $R_f = 0.36$  (*n*-Hexan/EtOAc, 4:1).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.96$  (s, 6 H, 7-H, 8-H), 1.92 – 1.97 (ddd,  $J = 1.3$  Hz,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 13.7$  Hz, 1H, 1'  $\beta$ -H), 2.12 (ddd,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 4.4$  Hz,  $J = 14.0$  Hz, 1 H, 6'  $\beta$ -H), 2.20 – 2.28 (m, 3 H, 1'  $\alpha$ -H, 6'  $\alpha$ -H, 3'  $\beta$ -H), 2.73 (dd,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 19.2$  Hz, 1 H, 3'  $\alpha$ -H), 2.79 – 2.86 (m, 1 H, 3' a-H), 2.91 – 2.99 (m, 1 H, 6' a-H), 3.45 (s, 2 H, 4-H), 3.47 (s, 2 H, 6-H), 4.14 (m, 1 H, 4'-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 22.54, 22.38$  (C-7, C-8, u), 30.05 (C-5, o), 33.69 (C-6' a, u), 38.87 (C-6', o), 41.00, 41.12 (C-3', C-1', o), 47.18 (C-3' a, u), 63.14 (C-4', u), 71.72 (C-4, o), 72.42 (C-6, o), 108.88 (C-2, o), 210.29 (C-5', o).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu} = 3486$  (m), 2967 (s), 2949 (s), 2912 (m), 2863 (s), 1758 (s), 1719 (m), 1474 (s), 1434 (m), 1398 (m), 1353 (m), 1328 (s), 1289 (m), 1248 (m), 1211 (m), 1180 (m), 1111 (s), 1079 (m), 1064 (m), 1038 (m), 1008 (s), 989 (s), 977 (m), 950 (m), 928 (w), 912 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV)  $m/z$ (%):** 260 (5), 258 (15), 224(17), 223 (100), 181 (10).

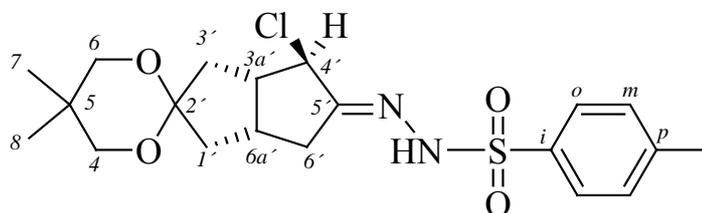
**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClO}_3$ (258.74)	berechnet: C 60.35	H 7.40,
	gefunden: C 60.14	H 7.39.

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{22} = -27.6^\circ$  (c = 1.00, THF).

**Schmelzpunkt:**  $54^\circ - 57^\circ\text{C}$ .

**3.7 Darstellung von (-)-4-Methylbenzolsulfonsäure-[(3a'S,4'R,6'aR)-4-chlortetrahydro-5,5-dimethyl-spiro[1,3-dioxan-2,2'(1'H)-pentalen]-5'(3'H)-yliden]-hydrazid (34)**



1.00 g (3.86 mmol) des Chlorketons **33** wurde in 20 ml abs. Et<sub>2</sub>O gelöst und bei 0°C zu einer Suspension von 0.72 g (3.86 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurehydrazin in 15 ml abs. Ether gegeben. Der Reaktionsmischung wurde 2 Tage bei 0 °C gerührt, wobei am Ende des ersten Tages der Ansatz über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt wurde. Die Vollständigkeit der Reaktion wurde durch GC überprüft. Zum Schluß wurde das Lösungsmittel im Rotationsvakuum entfernt und der Rückstand mit Et<sub>2</sub>O gewaschen. Die Trocknung erfolgte im Vakuum (0.03 mbar). Man erhielt 1.49 g (90%) des Chlortosylhydrazons **34** als weißen Feststoff.

**Analytische Daten des Chlortosylhydrazons 34:**

**GC:** R<sub>t</sub> = 17.81 min (Varian 3800, CP-Sil 8, 30 m, Standardprogramm 1).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.86 (s, 3 H, 7-H), 0.91 (s, 3 H, 8-H), 1.54 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 11.0 Hz, 1 H, 3'β-H), 1.82 (dd, *J* = 3.0 Hz, *J* = 14.0 Hz, 1 H, 1'β-H), 2.07 – 2.24 (m, 3 H, 3'α-H, 1'α-H, 6'β-H), 2.40 (s, 3 H, Ts-CH<sub>3</sub>), 2.59 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 18.3 Hz, 1 H, 6'α-H), 2.76 – 2.85 (m, 1 H, 3a'-H), 2.92 – 3.02 (m, 1 H, 6a'-H), 3.22 (m, 2 H, 4-H), 3.38 (m, 2 H, 6-H), 4.47 (s, 1 H, 4'-H), 7.30 (m, 2 H, *o*-H), 7.81 (m, 2 H, *m*-H), 7.92 (s, 1 H, N-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 21.56 (Ts-CH<sub>3</sub>, u), 22.25, 22.31 (C-7, C-8, u), 29.86 (C-5, o), 31.65 (C-6', o), 37.62 (C-6a', u), 37.91 (C-3', o), 41.28 (C-1', o), 49.84 (C-3'a, u), 64.29 (C-4', u), 71.79, 72.03 (C-4, C-6, o), 108.85 (C-2', o), 127.08, 129.48 (C-*o*, C-*m*, Ts, u), 135.31 (C-*i*, C-SO<sub>2</sub>, o), 144.09 (C-*p*, o), 162.56 (C-5', C=N, o).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**  $\delta$  = 0.83 (s, 3 H, 7-H), 0.90 (s, 3 H, 8-H), 1.57 (dd,  $J$  = 7.6 Hz,  $J$  = 11.0 Hz, 1 H, 3'β-H), 1.82 (dd,  $J$  = 3.0 Hz,  $J$  = 14.0 Hz, 1 H, 1'β-H), 2.07 – 2.21 (m, 3 H, 3'α-H, 1'α-H, 6'β-H), 2.42 (s, 3 H, Ts-CH<sub>3</sub>), 2.59 (dd,  $J$  = 10.5 Hz,  $J$  = 18.3 Hz, 1 H, 6'α-H), 2.76 – 2.85 (m, 1 H, 3'a-H), 2.92 – 3.02 (m, 1 H, 6'a-H), 3.13 – 3.23, 3.73 (m, s, 4 H, H-4, H-6), 4.49 (s, 1 H, 4'-H), 7.34 (m, 2 H, *o*-H), 7.48 (s, 1 H, N-H), 7.80 (m, 2 H, *m*-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**  $\delta$  = 21.48 (Ts-CH<sub>3</sub>, u), 22.10, 22.17 (C-7, C-8, u), 29.85 (C-5, o), 31.71 (C-6', o), 37.36 (C-6'a, u), 37.98 (C-3', o), 41.55 (C-1', o), 50.06 (C-3'a, u), 64.82 (C-4', u), 71.67, 72.07 (C-4, C-6, o), 108.84 (C-2', o), 128.19, 129.98 (C-*o*, C-*m*, u), 135.70 (C-*i*, C-SO<sub>2</sub>, o), 144.42 (C-*p*, o), 162.62 (C-5', C=N, o).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3435 (m), 3216 (m), 2955 (s), 2867 (m), 1708 (m), 1598 (m), 1561 (w), 1495 (w), 1474 (m), 1434 (m), 1397 (s), 1345 (s), 1291 (m), 1239 (m), 1225 (m), 1213 (m), 1186 (m), 1168 (s), 1115 (s), 1090 (s), 1048 (s), 1019 (m), 1007 (m), 923 (m), 843 (m), 814 (m), 713 (s), 664 (m), 617 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV) m/z(%):** 401 (7), 399 (18), 363 (33), 208 (14), 207 (100), 157 (11).

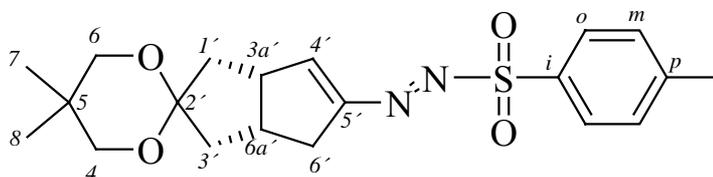
**Elementaranalyse:**

C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (426.96)	berechnet:	C 56.26	H 6.37	N 6.56,
	gefunden:	C 55.92	H 6.31	N 6.39.

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{22} = -42.1^\circ$  (c = 1.00, THF).

**Schmelzbereich:** 72° – 78°C (Zersetzung).

**3.8 Darstellung von (-)-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-[(3a'S,6'aS)-3',3a',4',6a'-tetrahydro-5,5'-dimethyl-spiro[1,3-dioxan-2,2'(1'H)-pentalen]-5'-yl]-diazen (22)**



500 mg (1.17 mmol) Chlortosylhydrazon **34** wurden in 10 ml Et<sub>2</sub>O suspendiert und mit 2 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Es wurde so lange geschüttelt, bis sich eine klare, gelbe Lösung gebildet hatte. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, und die organische Phase mit dest. Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsvakuum abdestilliert. Man erhielt 430 mg (95%) des Azoens **22** als gelben Feststoffs, der im Hochvakuum getrocknet wurde und bis zur weiteren Verwendung bei – 26°C aufbewahrt wurde.

**Analytische Daten des Azoens 22:**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.90 (s, 3 H, 7-H), 0.94 (s, 3 H, 8-H), 1.56 – 1.60 (m, 1 H, 1'-H), 1.75 – 1.82 (m, 1 H, 3'-H), 2.30 – 2.40 (m, 3 H, 6'β-H, 1'-H, 3'-H), 2.43 (s, 3 H, Ts-CH<sub>3</sub>), 2.50 – 2.70 (m, 1 H, 6a'-H), 2.85 – 2.92 (m, 1 H, 3a'-H), 3.35 – 3.48 (m, 5 H, 6'α-H, 4-H, 6-H), 7.09 (m, 1 H, 4'-H), 7.32 – 7.34 (m, 2 H, *o*-H), 7.76 – 7.78 (m, 2 H, *m*-H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.54 (Ts-CH<sub>3</sub>, u), 22.29, 22.42 (C-7, C-8, u), 29.99 (C-5, o), 33.97 (C-4', o), 36.93 (C-3a', u), 38.16 (C-1', o), 40.34 (C-3', o), 47.25 (C-6a', u), 71.72, 72.49 (C-4, C-6, o), 108.21 (C-2, o), 129.69, 130.07 (C-*o*, C-*m*, u), 130.32 (C-*p*, o), 145.57 (C-*i*, o), 156.30 (C-5', o), 157.03 (C-4', u).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 0.66, 0.79 (s, s, 6 H, H-7, H-8), 1.26 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 13.2 Hz, 1 H, 3'β-H), 1.46 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 13.7 Hz, 1 H, 1'β-H), 1.84 (s, 3 H, Ts-CH<sub>3</sub>), 1.86 – 2.20 (m, 3 H, 3'α-H, 1'α-H, 6'β-H), 2.35 – 2.45 (m, 2 H, 6'α-H, 6'a-H), 2.79 – 2.88 (m, 1 H, 3'a-H), 3.07 – 3.18 (m, 4 H, 4-H, 6-H), 6.53 (m, 1 H, 4'-H), 6.76 (m, 2 H, *o*-H), 7.89 (m, 2 H, *m*-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = 21.23$  (Ts- $\text{CH}_3$ , u), 22.29, 22.52 (C-7, C-8, u), 29.85 (C-5, o), 34.21 (C-6', o); 37.09 (C-6'a, u), 38.63 (C-3', o), 39.97 (C-1', o), 47.32 (C-3'a, u), 71.65, 72.25 (C-4, C-6, o), 108.46 (C-2, o), 129.84, 130.66 (C-o, C-m, u), 131.82 (C-p, u), 145.17 (C-i, o), 156.41 (C-4', u), 156.66 (C-5', o).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu} = 3434$  (w), 3217 (w), 3062 (w), 2952 (s), 2856 (s), 1716 (m), 1612 (s), 1594 (m), 1474 (m), 1434 (s), 1421 (s), 1397 (m), 1338 (s), 1299 (m), 1258 (m), 1237 (m), 1219 (m), 1187 (m), 1161 (s), 1109 (s), 1085 (s), 1049 (s), 1018 (s), 1006 (s), 971 (m), 951 (m), 913 (m), 877 (m), 834 (m), 815 (m), 795 (m), 759 (w), 705 (m), 682 (m), 666 (s), 638 (m), 554 (s), 522 (m), 502 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (CI, 70 eV) m/z (%):** 365 (8), 364 (21), 363 (100), 207 (32).

**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (390.50)

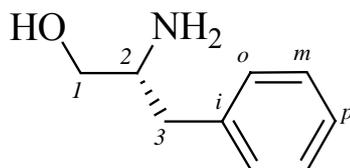
berechnet: C 61.51 H 6.71 N 7.17,

gefunden: C 60.48 H 6.86 N 6.62.

**Drehwert:**

$[\alpha]_{589}^{22} = -11.1^\circ$  (c = 1.00, THF).

### 3.9 Darstellung von (+)-(*R*)-2-Amino-3-phenylpropan-1-ol (**50**)



In einem 3 Liter Dreihalskolben wurden 95 g (2.5 mol) NaBH<sub>4</sub> in einem Liter THF (über basischem Aluminiumoxid filtriert) suspendiert. Dann gab man portionsweise 165.0 g (1.0 mol) *D*-Phenylalanin (**49**) zu. Die Reaktionsmischung wurde mit einem Eis-Wasser-Bad abgekühlt. Dann wurde eine Lösung von 122.5 g (1.25 mol) konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in 300 ml Et<sub>2</sub>O über einem Tropftrichter so zugetropft, dass die Innentemperatur der Reaktionsmischung nicht über 20°C stieg (3-4 h). Anschließend ließ man die Mischung über Nacht bei RT rühren. Unter Eiskühlung wurde der Überschuß an BH<sub>3</sub> durch tropfenweise Zugabe von 150 ml MeOH hydrolysiert. Dann engte man die Mischung im Rotationsvakuum auf ein Volumen von ca. 500 ml ein. Es wurden 1 Liter 5 N NaOH zugegeben. Das restliche Lösungsmittel, welches unter 100°C siedet, wurde unter Normaldruck abdestilliert. Nun wurde die Reaktionsmischung für 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde die trübe Lösung durch eine 2 cm dicke Celiteschicht filtriert und mit Wasser gewaschen. Das Filtrat und das Waschwasser wurden vereinigt, mit 400 ml Wasser verdünnt und mit insgesamt 2 Liter CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub>, Filtrieren und Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsvakuum erhielt man einen weißen Feststoff. Dieser wurde aus EtOAc/*n*-Hexan 2:1 (1.5 Liter) umkristalliert. Man erhielt 147.14 g (97%) des Alkohols **50** als farblose Kristalle.

#### Analytische Daten des Alkohols **50**:

Der Enantiomerenüberschuß wurde mittels chiraler HPLC (Chirasil OD-H-Säule, *n*-Heptan: Isopropanol (98:2), 1 ml Fluss/min) zu 100% ee bestimmt (Koinjektion mit *rac*-**50**). R<sub>t</sub> = 17.3 min.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 2.00 – 3.00 (bs, 3 H, NH, OH), 2.49 (dd,  $J$  = 8.5 Hz,  $J$  = 13.4 Hz, 1 H, 3-H), 2.77 (dd,  $J$  = 5.2 Hz,  $J$  = 13.4 Hz, 1 H, 3-H), 3.07 (m, 1 H, 2-H), 3.37 (dd,  $J$  = 7.1 Hz,  $J$  = 10.7 Hz, 1 H, 1-H), 3.59 (dd,  $J$  = 3.8 Hz,  $J$  = 10.7 Hz, 1 H, 1-H), 7.16 – 7.30 (m, 5 H, *o*-H, *m*-H, *p*-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 40.52 (C-3, *o*), 54.12 (C-2, *u*), 65.83 (C-1, *o*), 126.18 (C-*p*, *u*), 128.35 (C-*o*, *u*), 128.99 (C-*m*, *u*), 138.73 (C-*i*, *o*).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3357 (s), 3299 (s), 3081, (s), 3048 (m), 3021 (s), 3001 (m), 2939 (s), 2919 (s), 2876 (s), 2823 (s), 2787 (s), 2741 (s), 2703 (m), 2602 (m), 1578 (s), 1493 (s), 1465 (m), 1453 (m), 1436 (m), 1381 (m), 1362 (w), 1339 (s), 1266 (w), 1226 (w), 1155 (w), 1123 (m), 1089 (s), 1066 (s), 1030 (m), 995 (m), 974 (s), 962 (m), 946 (m), 907 (m), 856 (m), 834 (s), 754 (s), 700 (s), 592 (m), 554 (s) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV) m/z (%):** 152 (M<sup>+</sup> + 1, 1), 120 (36), 103 (12), 91 (24), 60 (100).

**GC:** R<sub>t</sub> = 6.69 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 2).

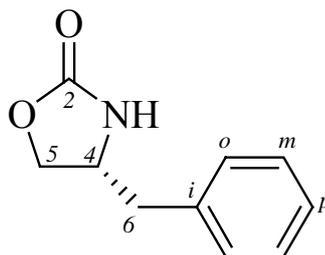
**Elementaranalyse:**

C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO (151.21)	berechnet: C 71.49	H 8.67	N 9.26,
	gefunden: C 71.56	H 8.78	N 9.26.

**Schmelzpunkt:** 89°C.

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{23} = +23.5^\circ$  (c = 1, EtOH).

### 3.10 Darstellung von (+)-(*R*)-4-Benzyl-oxazolidin-2-on (**31**)



In einem 1 Liter Dreihalskolben wurden 146.0 g (0.966 mol) des Alkohols **50**, 13.34 g (0.0965 mol) wasserfreies  $K_2CO_3$  und 235.0 g (1.989 mol, 242 ml) Diethylcarbonat gemischt und unter Rühren auf  $135^\circ\text{--}140^\circ\text{C}$  (Badtemperatur) erhitzt. Das bei der Reaktion entstehende Ethanol wurde dabei über eine Vigreuxkolonne abdestilliert. Nach 3 h zeigte eine DC-/GC-Analyse der Reaktionsmischung vollständigen Umsatz bezüglich des Alkohols **50**. Nach Abkühlen der Mischung auf RT wurden 700 ml  $CH_2Cl_2$  zugegeben. Die Lösung wurde mit 700 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $MgSO_4$  getrocknet und filtriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsvakuum erhielt man einen weißen Feststoff, der aus 600 ml einer EtOAc-*n*-Hexan-Mischung (2:1) umkristalliert wurde. Schließlich erhielt man 144.70 g (85%) des Oxazolidinons **31** als farblose Kristalle.

#### Analytische Daten des Oxazolidinons **31**:

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.81 (dd,  $J$  = 6.7 Hz,  $J$  = 13.4 Hz, 1 H, 6-H), 2.91 (dd,  $J$  = 6.1 Hz,  $J$  = 13.7 Hz, 1 H, 6-H), 4.05 – 4.12 (m, 2 H, 5-H, 4-H), 4.36 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H, 5-H), 6.56 (bs, 1 H, N-H), 7.16 – 7.34 (m, 5 H, *o*-H, *m*-H, *p*-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 41.18 (C-6, o), 53.69 (C-4, u), 69.42 (C-5, o), 127.06 (C-*p*, u), 128.83 (C-*m*, u), 129.05 (C-*o*, u), 135.92 (C-*i*, o), 159.87 (C-2, o).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3270 (s), 3086 (m), 3061 (w), 3031 (w), 2999 (w), 2969 (w), 2941 (w), 2921 (m), 2850 (w), 2427 (w), 1961 (w), 1754 (s), 1705 (s), 1603 (w), 1559 (m), 1497 (m), 1479 (m), 1455 (m), 1408 (m), 1367 (w), 1324 (w), 1302 (w), 1284 (m), 1250 (s), 1218 (m), 1198 (m), 1160 (m), 1096 (m), 1065 (m), 1022 (s), 1006 (m), 937 (m), 902 (m), 852 (w), 773 (m), 757 (m), 705 (s), 684 (m), 645 (m), 619 (m), 601 (m), 528 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV) m/z (%):** 177 ( $M^+$ , 9), 92 (100), 91 (54), 86 (81), 65 (13), 58 (11).

**GC:**  $R_t = 10.40$  min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

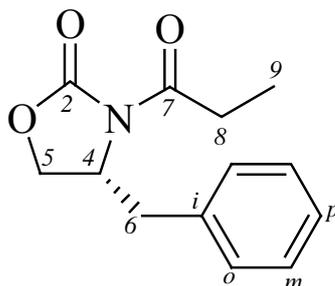
**Elementaranalyse:**

$C_{10}H_{11}NO_2$ (177.20)	berechnet: C 67.78	H 6.26	N 7.90,
	gefunden: C 67.74	H 6.13	N 7.87.

**Schmelzpunkt:**  $89^\circ - 90^\circ C$ .

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{23} = +55.5^\circ$  ( $c = 1.72$ ,  $CDCl_3$ ).

### 3.11 Darstellung von (-)-(R)-4-Benzyl-3-propionyl-oxazolidin-2-on (**30**)



**Methode A:**

3.93 g (22.18 mmol) des Oxazolidinons **31** wurden in 50 ml abs. THF gelöst und auf  $-78^\circ C$  abgekühlt. Dann wurden 16.63 ml (26.61 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 molar in *n*-Hexan) innerhalb von 1 h zugetropft. Zu der orangefarbenen Lösung wurden 2.22 ml (24.40 mmol) Propionylchlorid innerhalb von 10 min zugetropft. DC-Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz bezüglich **31**. Nun wurde durch Zugabe von 100 ml ges.  $NH_4Cl$ -Lösung hydrolysiert und auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wurde  $Et_2O$  (3 x 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $MgSO_4$  getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum erhielt man einen weißlich-gelben Feststoff, der aus *n*-Hexan umkristallisiert wurde. Man erhielt 4.90 g (95%) des Oxazolidinons **30** als farblose Kristallnadeln.

**Methode B:**

20.0 g (0.113 mol) des Oxazolidinons **31**, 5.26 g (0.124 mol, 1.1 Äquiv.) wasserfreies LiCl und 14.84 g (0.146 mol, 1.3 Äquiv., 20.4 ml) Triethylamin wurden in 200 ml abs. THF gelöst und auf  $-20^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Dann wurden mit Hilfe einer Spritze 17.62 g (0.135 mol, 1.2 Äquiv., 17.43 ml) Propionsäureanhydrid tropfenweise innerhalb von 45 min zugegeben. Dabei entstand allmählich eine weiße Suspension. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 4 h lang bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Rotationsvakuum entfernt. Der Rückstand wurde zu einer Mischung aus EtOAc und 0.2 N HCl gegeben. Die organische Phase wurde unverzüglich mit ges. NaCl-Lösung, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und dann noch einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel im Rotationsvakuum entfernt und der Rückstand wurde aus *n*-Hexan umkristallisiert. Man erhielt 23.34 g (89%) des Oxazolidinons **30** als farblose Kristallnadeln.

Beide beschriebenen Methoden wurden angewandt, wobei nach persönlicher Einschätzung die zweite Methode wegen der einfacheren Durchführung bevorzugt wurde. Das nach beiden Methoden hergestellte Produkt lieferte identische analytische Daten.

**Analytische Daten des Oxazolidinons 30:**

**DC:**  $R_f = 0.32$  (EtOAc/*n*-Hexan, 1:3).

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.20$  (t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H, 9-H), 2.78 (dd,  $J = 9.5$  Hz,  $J = 13.5$  Hz, 1 H, 6 $\alpha$ -H), 2.87 – 3.02 (m 2 H, 8-H), 3.29 (dd,  $J = 3.5$  Hz,  $J = 13.5$  Hz, 1 H, 6 $\beta$ -H), 4.14 – 4.20 (m, 2 H, 5-H), 4.64 – 4.69 (m, 1 H, 4-H), 7.20 – 7.34 (m, 5 H, *o*-H, *m*-H, *p*-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.29$  (C-9, u), 29.16 (C-8, o), 37.86 (C-6, o), 55.11 (C-4, u), 66.19 (C-5, o), 127.27 (C-*p*, u), 128.89 (C-*m*, u), 129.39 (C-*o*, u), 135.34 (C-*i*, o), 153.47 (C-2, o), 173.98 (C-7, o).

**MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (%):** 233 ( $\text{M}^+$ , 38), 148 (8), 142 (36), 91 (17), 57 (100).

**GC:** 9.9 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu} = 3677$  (w), 3652 (w), 3631 (w), 3529 (w), 3386 (w), 3084 (w), 3029 (w), 2983 (m), 2941 (m), 2875 (w), 2196 (w), 1785 (s), 1702 (s), 1602 (w), 1583 (m), 1562 (m), 1544 (w), 1522 (m), 1496 (m), 1477 (m), 1457 (m), 1393 (s), 1366 (s), 1245 (s), 1220 (s), 1124 (s), 1081 (m), 1032 (m), 1016 (s), 936 (m), 921 (w), 876 (m), 830 (w), 805 (m), 761 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

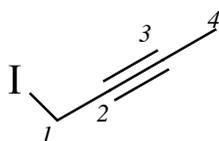
**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (233.26)	berechnet: C 66.94	H 6.48	N 6.00,
	gefunden: C 67.06	H 6.58	N 5.99.

**Schmelzpunkt:** 45°C.

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{23} = -57.7^\circ$  ( $c = 2.07$ ,  $\text{CDCl}_3$ ).

### 3.12 Darstellung von 1-Iod-but-2-in (52)



In einem 1 Liter Dreihalskolben wurden 121.95 g (0.463 mol) Triphenylphosphin in 500 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst. Anschließend wurden 31.56 g (0.463 mol) Imidazol portionsweise zugegeben. Zu der klaren Lösung gab man unter Kühlung portionsweise 117.69 g (0.463 mol) Iod. Die Lösung färbte sich zunächst gelb und dann zunehmend braun. Nach beendeter Iodzugabe erhielt man eine dunkelbraune Suspension. Dann wurden 25 g (0.356 mol) 2-Butin-1-ol (**51**), gelöst in 50 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , mittels Tropftrichter zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 2–3 h bei RT gerührt. Die Analyse einer Probe der Reaktionsmischung per GC zeigte nach 2.5 h vollständigen Umsatz bezüglich des eingesetzten Butinols **51**. Das bei der Reaktion entstandene Triphenylphosphinoxid wurde abfiltriert und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen. Das Filtrat wurde im Rotationsvakuum auf die Hälfte eingengt. Die Lösung wurde über Kieselgel mit *n*-Pentan filtriert, wobei das Iodbutin **52** per DC im UV-Licht detektiert wurde.

Nach dem Einengen der Fraktionen erhielt man 53.89 g (84%) des 1-Iod-2-butins (**52**) als gelbe Flüssigkeit. Dieses wurde in Vakuum destilliert (Siedepunkt: 51°C (13 mbar)) und man erhielt schließlich 46.05 g (73%) des 1-Iod-2-butins (**52**) als leichtgelbe Flüssigkeit.

**VORSICHT: 1-Iod-2-butin (52) ist äußerst tränenreizend und daher sollte die Handhabung nur im Abzug erfolgen !!!**

**Analytische Daten von 1-Iod-2-butin (52):**

**GC:**  $R_t = 2.13$  min (Varian 3800, CP-Sil 8, 30 m, Standardtemperaturprogramm 2).

(2-Butin-1-ol:  $R_t = 0.96$  min, Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Standardtemperaturprogramm 2).

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.81$  (t,  $J = 5.5$  Hz, 3 H, 4-H), 3.66 (q,  $J = 5.5$  Hz, 2 H, 1-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = -16.83$  (C-1, o), 4.04 (C-4, u), 75.84 (C-3, o), 82.07 (C-3, o).

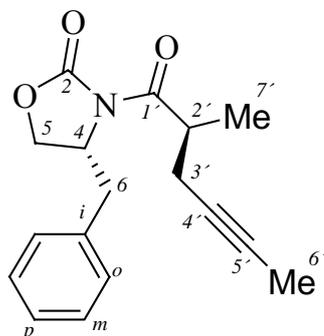
**IR(kapillar):**  $\tilde{\nu} = 2998$  (w), 2952 (m), 2916 (m), 2849 (w), 2234 (m), 1438 (m), 1419 (m), 1374 (w), 1178 (s), 1144 (s), 556 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**GC-MS (EI, 70 eV) m/z (%):** 306 (100), 179 ( $\text{M}^+$ , 4), 127 (6), 53 (62), 51 (8).

**Elementaranalyse:**

$\text{C}_4\text{H}_5\text{I}$ (179.98)	berechnet: C 26.69	H 2.80,
	gefunden: C 26.14	H 2.97.

### 3.13 Darstellung von (-)-(R)-4-Benzyl-3-((S)-2'-methylhex-4'-inoyl)-oxazolidin-2-on (29)



In einem 1 Liter Dreihalskolben mit Magnetrührkern, Dreiwegehahn und Tropftrichter wurden 24.93 g (0.136 mol, 1.35 Äquiv.) Natriumhexamethyldisilazid unter Argon vorgelegt. Man kühlte auf  $-78^{\circ}\text{C}$  ab. Dann wurden 350 ml abs. THF über den Tropftrichter langsam zugegeben. Die Lösung wurde 1 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 23.56 g (0.101 mol, 1.00 Äquiv.) des Oxazolidinons **30** in 50 ml abs. THF langsam zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde für 1 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Dann gab man 23.76 g (0.132 mol, 1.31 Äquiv.) 1-Iod-2-butin (**52**) mit Hilfe einer Spritzenpumpe innerhalb von 45 min hinzu. Die Lösung färbte sich allmählich braun. Nach beendeter Zugabe wurde 2 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Analyse einer hydrolysierten Probe per GC zeigte vollständigen Umsatz bezüglich **30**. Die Reaktionsmischung wurde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit 10 ml Essigsäure hydrolysiert (pH = 7). Nach Erwärmen auf RT wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 5:1) gereinigt. Man erhielt 21.22 g (70%) des Oxazolidinons **29** als weißen Feststoff. Der Diastereomerenverhältnis in Bezug auf die Stellung der Methylgruppe C-2' betrug laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum 96:4 ( $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1.25$  (**29**), 1.30 (*epi*-**29**)).

Die Reaktion wurde ebenfalls im 2 g Maßstab durchgeführt. Die Ausbeute betrug in diesem Fall 85%.

#### Analytische Daten des Oxazolidinons **29**:

**DC:**  $R_f = 0.30$  (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1).

**GC:**  $R_t = 11.68$  min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Standardtemperaturprogramm 1).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.26$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 7'-H), 1.77 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3 H, 6'-H), 2.43 (ddq,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 6.6$  Hz,  $J = 16.5$  Hz, 1 H, 3' $\alpha$ -H), 2.54 (ddq,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 16.5$  Hz, 1 H, 3' $\beta$ -H), 2.80 (dd,  $J = 9.4$  Hz,  $J = 13.5$  Hz, 1 H, 6 $\alpha$ -H), 3.28 (dd,  $J = 3.2$  Hz,  $J = 13.5$  Hz, 1 H, 6 $\beta$ -H), 3.90 (m, 1 H, 2'-H), 4.15 – 4.24 (m, 2 H, 5-H), 4.71 (m, 1 H, 4-H), 7.22 – 7.36 (m, 5 H, *o*-H, *m*-H, *p*-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 3.49$  (C-6', u), 16.57 (C-7', u), 23.05 (C-3', o), 37.75 (C-2', u), 37.84 (C-6, o), 55.18 (C-4, u), 66.04 (C-5, o), 76.12, 77.35 (C-4', C-5', o), 127.34 (C-*p*, u), 128.94 (C-*m*, u), 129.47 (C-*o*, u), 135.28 (C-*i*, o), 159.03 (C-2, o), 175.59 (C-1', o).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu} = 3000$  (m), 2971 (m), 2926 (m), 2865 (m), 1775 (s), 1696 (s), 1492 (m), 1452 (m), 1382 (s), 1349 (m), 1293 (m), 1241 (s), 1198 (s), 1125 (m), 1091 (m), 1043 (m), 1011 (m), 966 (m), 856 (w), 762 (m), 742 (m), 705 (m), 681 (m), 508 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (%):** 286 ( $\text{M}^+$ , 10), 285 (M, 52), 284 (12), 270 (24), 194 (14), 168 (15); 167 (16), 117 (55), 115 (11), 109 (100), 91 (33), 81 (89), 79 (32), 53 (22).

**Elementaranalyse:**

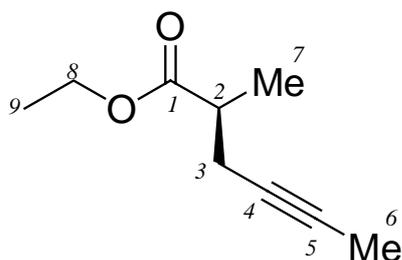
$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (285.34)	berechnet: C 71.56	H 6.71	N 4.91,
	gefunden: C 71.17	H 6.60	N 4.86.

**Drehwert:**

$$[\alpha]_{589}^{22} = -62.7^\circ \text{ (c = 1.02, } \text{CDCl}_3\text{),}$$
$$[\alpha]_{578}^{22} = -65.8^\circ \text{ (c = 1.02, } \text{CDCl}_3\text{),}$$
$$[\alpha]_{546}^{22} = -74.8^\circ \text{ (c = 1.02, } \text{CDCl}_3\text{),}$$
$$[\alpha]_{436}^{22} = -130.2^\circ \text{ (c = 1.02, } \text{CDCl}_3\text{),}$$
$$[\alpha]_{365}^{22} = -210.3^\circ \text{ (c = 1.02, } \text{CDCl}_3\text{).}$$

**Schmelzpunkt:**  $70^\circ - 71^\circ\text{C}$ .

### 3.14 Darstellung von (+)-(S)-2-Methyl-hex-4-in-säureethylester (**28**)



In einem 250 ml Einhalskolben mit Rückflußkühler wurden 18.07 g (63.3 mmol) des Oxazolidinons **29** in 150 ml absolutem Ethanol vorgelegt. Anschließend wurden 14.40 g (63.1 mmol)  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  zugefügt. Die Mischung wurde 8 h unter Rückfluß und Argon erhitzt, wobei sich die Lösung orange färbte. Reaktionskontrolle per DC zeigte vollständigen Umsatz bezüglich **29**. Die Mischung wurde über Nacht auf RT abgekühlt und unter Argon bewahrt. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsvakuum bei 50 mbar entfernt, wobei der Kolben im Wasserbad nicht erwärmt wurde. Man gab 100 ml EtOAc und 54 ml dest. Wasser hinzu. Es entstand ein weißer Niederschlag von  $\text{TiO}_2$ , welcher abfiltriert und mit 100 ml EtOAc gewaschen wurde. Nach Trocknen mit  $\text{MgSO}_4$  und anschließendem Filtrieren versetzte man die resultierende gelbe Lösung mit 200 ml *n*-Pentan und bewahrte sie über Nacht im Kühlschrank bei 0°C auf. Die aufgefallenen Kristalle des Oxazolidinons **31** wurden abfiltriert und mit *n*-Pentan gewaschen. Die Ausbeute betrug 80%. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum, wie oben beschrieben, wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 5:1). Man erhielt 6.64 g (68%) des Esters **28** als klare, farblose Flüssigkeit.

#### Analytische Daten des Esters **28**:

##### Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels Gaschromatographie:

Gerät: Carlo Erba Mega, Säule: Macherey-Nagel Lipodex E (Octakis-(2,6-di-O-pentyl-3-O-butyl- $\gamma$ -cyclodextrin). Säulenlänge: 25 m, innerer Säulendurchmesser: 0.25 mm, Filmdicke: 0.25  $\mu\text{m}$ . Temperaturprogramm: 50°C, 15 min. Trägergas  $\text{H}_2$ , 1 bar.

Der mittels chiraler GC bestimmte Enantiomerenüberschuß betrug 96%.

$R_t = 10.02$  min (*ent*-**28**).

$R_t = 10.37$  min (**28**).

**DC:**  $R_f = 0.84$  (*n*-Hexan/EtOAc, 4:1).

**GC:** 1.33 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Standardtemperaturprogramm 1).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.23$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 7-H), 1.26 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 9-H), 1.77 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3 H, 6-H), 2.29 (ddq,  $J = 2.7$  Hz,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 16.5$  Hz, 1 H, 3 $\beta$ -H), 2.46 (ddq,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 16.5$  Hz, 1H, 3 $\alpha$ -H), 2.58 (sext,  $J = 7.0$  Hz, 1 H, 2-H), 4.15 (dq,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 7.1$  Hz, 2 H, 8-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 3.44$  (C-6, u), 14.26 (C-9, u), 16.43 (C-7, u), 23.10 (C-3, o), 39.30 (C-2, u), 60.45 (C-8, o), 76.24, 77.09 (C-4, C-5, o), 175.22 (C-1, o).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu} = 2979$  (m), 2922 (m), 1736 (s), 1460 (m), 1375 (m), 1287 (w), 1179 (m), 1111 (m), 1051 (m), 524 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

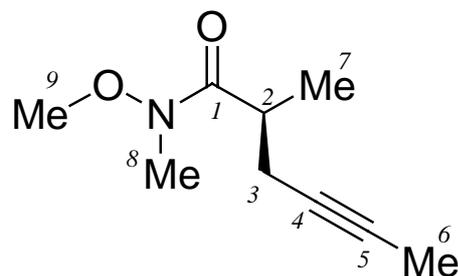
**GC-MS (EI, 70 eV) (m/z):** 154 ( $\text{M}^+$ , 1), 139 (100), 126 (12), 111 (63), 109 (25), 83 (10), 81 (35), 80 (15), 79 (45), 78 (45), 69 (12).

**Elementaranalyse:**

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2$ (151.21)	berechnet: C 70.10	H 9.15,
	gefunden: C 69.25	H 9.00.

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{22} = +6.7^\circ$  ( $c = 1.06$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 3.15 Darstellung von (+)-(S)-2-Methyl-hex-4-in-säure-methoxy-methyl-amid (**27**)



#### a) Aus Ester **28**:

4.0 g (25.94 mmol) des Esters **28**, gelöst in 5 ml abs. THF, wurden zu einer Suspension von 3.92 g (40.20 mmol) N,O-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid in 50 ml abs. THF gegeben und auf  $-20^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Innerhalb von 45 min wurden 40.20 ml (80.40 mmol) 2 N Isopropylmagnesiumchlorid-Lösung in THF mit Hilfe einer Spritzenpumpe zugegeben. Die Mischung wurde für weitere 30 min bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gerührt. Eine DC-Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz des eingesetzten Esters **28** an. Dann wurde die Reaktionsmischung durch Zugabe von 40 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung bei  $-20^{\circ}\text{C}$  hydrolysiert. Es wurde auf RT erwärmt. 50 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  und so viel  $\text{H}_2\text{O}$  wurden zugegeben, bis sich zwei klare Phasen gebildet hatten. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und anschließend mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsvakuum erhielt man eine gelbliche, klare Flüssigkeit, die durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 1:4) gereinigt wurde. Man erhielt 4.08 g (93%) des Amids **27** als farblose Flüssigkeit. Der Enantiomerenüberschuß wurde mittels Gaschromatographie bestimmt und betrug 96%.

Das unerwünschte Amid *ent*-**27** wurde durch präparative HPLC auf einer Daicel Chiralpack AD-Säule (250 x 50 mm) vollständig abgetrennt (Laufmittel: 2-Propanol/*n*-Hexan, 5:95, Flussrate: 30 ml/min, UV-Detektor: 254 nm, 500 mg der Mischung mit 96% ee pro Injektion). Man erhielt 3.87 g (88%) enantiomerenreines Amid **27**, sowie 122 mg (3%) des Amids *ent*-**27**. Ebenso wurden 3.66 g des Racemats getrennt (500 mg des Racemats pro Injektion). Man erhielt 1.72 g (47%) des (-)-Enantiomers *ent*-**27** und 1.69 g (46%) des (+)-Enantiomers **27** jeweils laut chiraler GC enantiomerenrein.

**b) Aus Oxazolidinon 29:**

Eine Lösung von 3.42 g (35 mmol) N,O-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde auf –30°C abgekühlt. Dann wurden 17.5 ml (35 mmol) einer 2 M Lösung von Trimethylaluminium in Toluol innerhalb von 10 min zugegeben. Die Mischung wurde auf RT erwärmt und 15 min gerührt. Die anschließend auf –10°C abgekühlte Lösung wurde dann zu einer Lösung von 1.0 g (3.5 mmol) des Oxazolidinons **29** in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> tropfenweise innerhalb von 10 min zugegeben. Nach 30 min zeigte die DC-Kontrolle vollständigen Umsatz bezüglich des eingesetzten Oxazolidinons **29**. Dann wurde die Reaktionsmischung durch Zugabe von 40 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung bei –10°C hydrolysiert. Es wurde auf RT erwärmt. 50 ml Et<sub>2</sub>O und so viel H<sub>2</sub>O wurden zugegeben, bis sich zwei klare Phasen gebildet hatten. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsvakuum erhielt man eine gelbliche, klare Flüssigkeit, die durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 1:2) gereinigt wurde. Man erhielt 205 mg (34%) des Amids **27** als farblose, klare Flüssigkeit, sowie 364 mg (30%) des Amids **53** leicht gelblichen Feststoff.

**Analytische Daten des Amids 27:**

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.28 (*n*-Hexan/EtOAc, 4:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 7-H), 1.77 (t, *J* = 2.5 Hz, 3 H, 6-H), 2.21 (ddq, *J* = 2.5 Hz, *J* = 7.7 Hz, *J* = 16.5 Hz, 1 H, 3α-H), 2.46 (ddq, *J* = 2.5 Hz, *J* = 7.1 Hz, *J* = 16.5 Hz, 1 H, 3β-H), 3.04 (bm, 1 H, 2-H), 3.20 (s, 3 H, 8-H), 3.73 (s, 3 H, 9-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 3.47 (C-7, u), 16.98 (C-6, u), 23.00 (C-3, o), 32.14 (C-9, o), 35.52 (C-2, u), 61.46 (C-8, u), 76.60, 77.55 (C-5, C-4, o), 176.1 (C-1, o).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 2971 (m), 2937 (m), 2920 (m), 1664 (s), 1462 (m), 1427 (m), 1386 (m), 1330 (w), 1312 (w), 1178 (m), 995 (m) cm<sup>-1</sup>.

**GC-MS (EI, 70 eV) (m/z):** 169 (M<sup>+</sup>, 0.5), 154 (21), 138 (29), 110 (12), 109 (47), 82 (12), 81 (100), 80 (11), 79 (94), 77 (10), 61 (15), 55 (16), 53 (69), 51 (10).

**Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels Gaschromatographie:**

Gerät: Carlo Erba Mega, Säule: Macherey-Nagel Hydrodex- $\beta$ -Cyclodextrin-6-TBDM (Heptakis-(2,3-di-O-methyl-6-O-*tert*-butyl-dimethyl-silyl)- $\beta$ -cyclodextrin. Säulenlänge: 25 m, innerer Säulendurchmesser: 0.25 mm, Filmdicke: 0.25  $\mu$ m. Temperaturprogramm: 40°C, 75 min, aufheizen mit 2 K/min auf 80°C, 30 min, aufheizen mit 2 K/min auf 120°C, 15 min, aufheizen mit 2 K/min auf 200°C. Trägergas H<sub>2</sub>, 100 kPa.

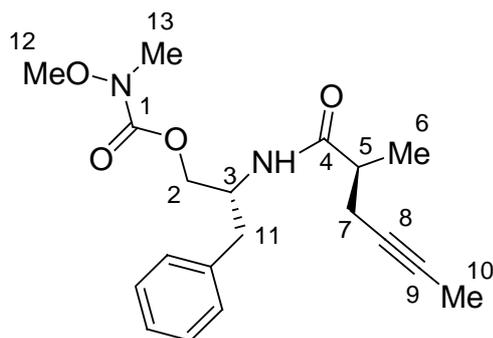
Retentionszeit: (-)-Enantiomer *ent*-**27**: 89.42 min (Koinjektion), (+)-Enantiomer **27**: 89.96 min.:  $\geq 99\%$  ee.

**Elementaranalyse:**

C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> (169.22)	berechnet: C 63.88	H 8.93	N 8.28,
	gefunden: C 63.71	H 9.21	N 8.32.

**Drehwert:**

(-)-Enantiomer:  $[\alpha]_{589}^{22} = -16.40^\circ$  (c = 1.04, CHCl<sub>3</sub>),  
 (+)-Enantiomer:  $[\alpha]_{589}^{22} = +16.40^\circ$  (c = 1.04, CHCl<sub>3</sub>).

**Analytische Daten von (+)-Methoxy-Methyl-carbaminsäure-(*R*)-2-(*S*)-2-Methyl-hex-4-inoylamino)-3-phenylpropylester (**53**):**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.25 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, 6-H), 1.76 (t,  $J$  = 2.5 Hz, 3 H, 10-H), 2.37 (ddq,  $J$  = 2.5 Hz,  $J$  = 7.1 Hz,  $J$  = 16.5 Hz, 1 H, 7 $\alpha$ -H), 2.47 (ddq,  $J$  = 2.5 Hz,  $J$  = 6.6 Hz,  $J$  = 16.5 Hz, 1 H, 7 $\beta$ -H), 2.67 (sext,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H, 5-H), 2.88 (dd,  $J$  = 7.7 Hz,  $J$  = 13.7 Hz, 2 H, 11-H), 2.96 (dd,  $J$  = 6.3 Hz,  $J$  = 13.7 Hz, 1 H, 11-H), 3.07 (s, 3 H, 13-H), 3.59 (s, 3 H, 12-H), 4.10 – 4.13 (m, 2 H, 2-H), 4.24 – 4.32 (m, 1 H, 3-H), 5.95 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H, NH), 7.20 – 7.32 (m, 5 H, *o*-H, *m*-H, *p*-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 3.49 (C-10, u), 16.47 (C-6, u), 23.09 (C-7, o), 35.31 (C-13, u), 37.70 (C-11, o), 39.26 (C-5, u), 50.24 (C-3, u), 61.21 (C-12, u), 64.64 (C-2, o), 76.03, 77.33 (C-8, C-9, o), 126.52, 128.38, 129.16 (C-*o*, C-*m*, C-*p*, u), 136.98 (C-*i*, o), 159.35 (C-1, o), 174.84 (C-4, o).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3325 (s), 3086 (w), 3026 (m), 2986 (m), 2965 (m), 2937 (m), 2893 (m), 2814 (m), 1726 (s), 1657 (s), 1534 (s), 1494 (m), 1453 (m), 1386 (m), 1359 (m), 1331 (m), 1298 (m), 1289 (m), 1241 (m), 1190 (m), 1153 (m), 1119 (m), 1091 (m), 1047 (m), 1031 (m), 996 (m), 969 (m), 929 (w), 908 (w), 769 (w), 753 (w), 704 (m), 600 (m), 562 (w), 514 (w), 468 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV) m/z (%):** 347 ( $\text{M}^+$ , 2), 286 (18), 255 (19), 178 (13), 147 (14), 129 (62), 117 (12), 109 (13), 91 (22), 81 (23), 61 (100).

**MS (CI, Isobutan) m/z (%):** 348 (19), 347 ( $\text{M}^+$ , 100), 286 (2), 255, (4), 221 (9).

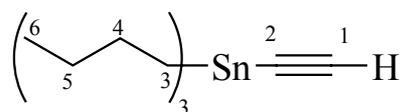
**DC:**  $R_f$  = 0.16 (*n*-Hexan/EtOAc, 2:1).

**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ (346.42)	berechnet: C 65.88	H 7.56	N 8.09,
	gefunden: C 65.58	H 7.60	N 7.84.

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{22} = +17.5^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 3.16 Darstellung von Ethinyl-tributyl-stannan (56)



In einem 2 Liter Dreihalskolben mit KPG-Rührer, 100 ml Tropftrichter und Schutzgaseinlass, wurden unter Argon 50 g (0.543 mol) Lithiumacetylenethyldiamin-Komplex in 1 Liter abs. THF vorgelegt. Es wurden 149.5 g (0.459 mol) Tributylzinnchlorid innerhalb von 1 h bei 0°C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 18 h bei RT gerührt. Der Überschuß des Lithiumacetylenethyldiamin-Komplexes wurde mit 50 ml H<sub>2</sub>O bei 0°C hydrolysiert. Die Reaktionsmischung wurde im Rotationsvakuum eingeeengt und mit *n*-Hexan (3 x 100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde das farblose Öl im Vakuum destilliert (70°C bei 0.2 mm). Man erhielt 64.51 g (45%) des Stannans **56** als farblose Flüssigkeit. Der verbleibende Rückstand bestand zum größten Teil aus Bis(tributylstannyl)-acetylen (**57**), welches in das Stannan **56** überführt werden kann.<sup>[71d]</sup>

#### Analytische Daten des Stannans 56:

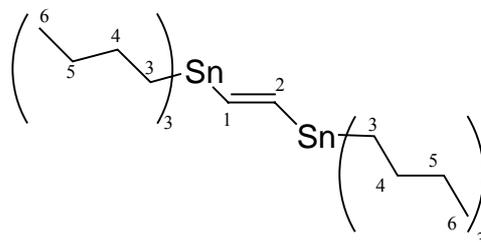
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.91 (t, *J* = 7.14 Hz, 9 H, 6-H), 1.02 (m, 6 H, 5-H), 1.30 – 1.39 (m, 6 H, 4-H), 1.54 – 1.62 (m, 6 H, 3-H), 2.20 (s, 1 H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 11.01 (C-3, o, <sup>1</sup>*J* <sup>119</sup>Sn-<sup>13</sup>C = 388 Hz), 13.62 (C-6, u), 26.96 (C-5, o, <sup>3</sup>*J* <sup>119</sup>Sn-<sup>13</sup>C = 56.8 Hz), 28.78 (C-4, o, <sup>2</sup>*J* <sup>119</sup>Sn-<sup>13</sup>C = 24.2 Hz), 88.72 (C-2, u, <sup>1</sup>*J* <sup>119</sup>Sn-<sup>13</sup>C = 327.6 Hz), 96.68 (C-1, o, <sup>1</sup>*J* <sup>119</sup>Sn-<sup>13</sup>C = 61.5 Hz).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 3285 (m), 2958 (s), 2926 (s), 2872 (s), 2853 (s), 2006 (m), 1463 (m), 1419 (w), 1378 (w), 1359 (w), 1341 (w), 1294 (w), 1251 (w), 1181 (w), 1074 (m), 1023 (w), 1002 (w), 961 (w), 876 (m), 663 (s), 602 (m), 514 (m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV) m/z (%):** 316 (M<sup>+</sup>, 0.8), 263 (18), 261 (12), 260 (11), 259 (100), 258 (37), 257 (86), 256 (31), 255 (55), 203 (39), 202 (13), 201 (31), 200 (11), 199 (20), 146 (11), 144 (20), 142 (18).

### 3.17 Darstellung von (*E*)-1,2-Bis(tributylstannyl)ethen (**58**)



64 g (0.202 mol) Ethinyl-tributyl-stannan (**56**), 70.76 g (0.243 mol)  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  und 0.765 g (0.0049 mol) AIBN wurden unter Rühren 6 Stunden lang auf  $90^\circ\text{C}$  erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum ( $170^\circ - 175^\circ\text{C}$  bei 0.03 mbar) destilliert. Man erhielt 118.18 g (0.195 mol) (*E*)-1,2-Bis(tributylstannyl)ethen (**58**) als klare, farblose Flüssigkeit.

#### Analytische Daten von (*E*)-1,2-Bis(tributylstannyl)ethen (**58**):

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.86 - 0.90$  (m, 30 H, 6-H, 3-H),  $1.26 - 1.36$  (m, 12 H, 5-H),  $1.47 - 1.55$  (m, 12 H, H-4),  $6.89$  (s, 2 H, H-1, H-2,  $^3J^{119}\text{Sn-}^1\text{H} = 109.9$  Hz,  $^3J^{117}\text{Sn-}^1\text{H} = 104.9$  Hz).

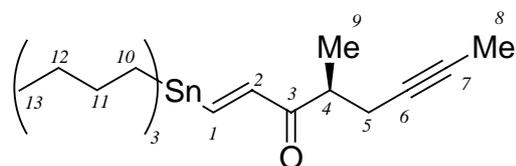
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.59$  (C-3, o,  $^1J^{119}\text{Sn-}^{13}\text{C} = 326.2$  Hz),  $13.72$  (C-6, u),  $27.26$  (C-5, o,  $^3J^{119}\text{Sn-}^{13}\text{C} = 52.3$  Hz),  $29.14$  (C-4, o,  $^2J^{119}\text{Sn-}^{13}\text{C} = 20$  Hz),  $152.76$  (C-1, C-2, o,  $^1J^{119}\text{Sn-}^{13}\text{C} = 342.4$  Hz).

$^{119}\text{Sn-NMR}$  (186 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -64.88$  ppm ( $^1J^{119}\text{Sn-}^{117}\text{Sn} = 739.6$  Hz,  $^1J^{119}\text{Sn-}^{115}\text{Sn} = 670$  Hz).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu} = 2957$  (s),  $2926$  (s),  $2872$  (s),  $2853$  (s),  $1464$  (m),  $1418$  (m),  $1377$  (m),  $1358$  (m),  $1340$  (m),  $1292$  (w),  $1249$  (w),  $1181$  (w),  $1143$  (m),  $1071$  (m),  $1045$  (m),  $1009$  (m),  $960$  (m),  $874$  (m),  $865$  (m),  $770$  (w),  $691$  (m),  $666$  (m),  $593$  (m),  $541$  (m),  $505$  (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV) m/z (%):** 606 ( $\text{M}^+$ , 8), 555 (11), 553 (16), 552 (13), 551 (38), 550 (26), 549 (50), 548 (32), 547 (37), 546 (20), 545 (22), 295 (25), 293 (16), 292 (13), 291 (100), 290 (37), 289 (76), 288 (31), 287 (51), 237 (11), 235 (55), 234 (19), 233 (40), 232 (16), 231 (24), 190 (11), 181 (12), 179 (72), 178 (21), 177 (73), 175 (40).

### 3.18 Darstellung von (+)-(*E*)-(*S*)-4-Methyl-1-(tributylstannanyl)-oct-1-en-6-in-3-on (26)



In einem 250 ml Schlenkkolben wurden 14.45 g (23.8 mmol) (*E*)-1,2-Bis(tri-*n*-butylstannyl)ethen (**58**) in 40 ml abs. THF vorgelegt und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Dann wurden 14.90 ml (23.8 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 molar in *n*-Hexan) mit Hilfe einer Spritzenpumpe tropfenweise innerhalb von 20 min zugegeben. Nach Ende der Zugabe wurde die Reaktionsmischung 1 h lang bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Dann wurde sie mit Hilfe einer Transferkanüle zu einer Lösung von 3.99 g (0.0236 mol) des Amids **27** in 20 ml abs. THF bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gegeben (10 – 15 min). Anschließend wurde 2 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nachdem sowohl eine DC-, als auch GC-Kontrolle vollständigen Umsatz bezüglich des eingesetzten Amids **27** gezeigt hatte, wurde die Reaktionsmischung durch Zugabe von 50 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung bei  $-78^{\circ}\text{C}$  hydrolysiert und auf RT erwärmt. Man ließ 10 min bei RT rühren. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtrieren und Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/ $\text{EtOAc}$ , 20:1). Man erhielt 7.55 g (75%) des Ketons **26** als klare, farblose Flüssigkeit.

#### Analytische Daten des Ketons **26**:

##### Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels analytischer chiraler HPLC:

Säule: Chiralcel OD-H + Vorsäule, Laufmittel: *n*-Heptan/*i*-PrOH (99.9:0.1),  $25^{\circ}\text{C}$ , 254 nm, 0.5 ml Fluss/min.

Retentionszeit:

(-)-Enantiomer *ent*-**26**: 11.3 min (Koinjektion),

(+)-Enantiomer **26**: 12.2 min.:  $\geq 99\%$  ee.

**DC:**  $R_f = 0.80$  (*n*-Hexan/EtOAc, 10:1).

**GC:** 11.81 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Standardtemperaturprogramm 1).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.90$  (t,  $J = 7.4$  Hz, 9 H, 13-H), 0.96 – 1.05 (m, 6 H, 10-H), 1.18 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, 9-H), 1.27 – 1.36 (m, 6 H, 12-H), 1.48 – 1.56 (m, 6 H, 11-H), 1.76 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3 H, 8-H), 2.23 (ddq,  $J = 2.7$  Hz,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 16.5$  Hz, 1 H, 5 $\alpha$ -H), 2.43 (ddq,  $J = 2.7$  Hz,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 16.5$  Hz, 1 H, 5 $\beta$ -H), 3.10 (m, 1 H, 4-H), 6.60 (d,  $J = 19.5$  Hz, 1 H, 2-H), 7.65 (d,  $J = 19.5$  Hz, 1 H, 1-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 3.46$  (C-8, u), 9.73 (C-10, o), 13.64 (C-13, u), 16.67 (C-9, u), 22.37 (C-5, o), 27.12 (C-12, o), 28.98 (C-11, o), 41.81 (C-4, u), 76.75, 76.81 (C-6, C-7, o), 143.86 (C-2, u), 150.34 (C-1, u), 200.39 (C-3, o).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu} = 2957$  (s), 2923 (s), 2871 (m), 2852 (m), 1693 (m), 1674 (m), 1567 (m), 1459 (m), 1375 (m), 1356 (w), 1184 (w), 1149 (w), 1075 (m), 1035 (m), 997 (m), 874 (w), 671 (m), 596 (w), 512 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV) (m/z):** 426 ( $\text{M}^+$ , 0.6), 373 (17), 371 (15), 370 (18), 369 (100), 368 (39), 367 (75), 366 (31), 365 (39), 256 (17), 255 (17), 254 (16), 253 (12), 227 (12), 177 (12), 175 (9), 135 (14), 121 (12), 119 (16).

**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{OSn}$  (426.19)

berechnet: C 59.31      H 9.01,

gefunden: C 58.89      H 8.71.

**Drehwert:**

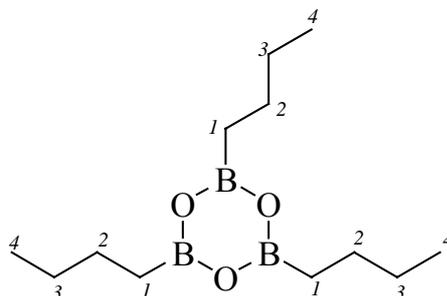
$[\alpha]_{589}^{20} = +3.27^\circ$  (c = 2.04,  $\text{CHCl}_3$ ),

$[\alpha]_{578}^{20} = +3.32^\circ$  (c = 2.04,  $\text{CHCl}_3$ ),

$[\alpha]_{546}^{20} = +3.76^\circ$  (c = 2.04,  $\text{CHCl}_3$ ),

$[\alpha]_{436}^{20} = +4.98^\circ$  (c = 2.04,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 3.19 Darstellung von 2,4,6-Tributyl-cyclotriboroxan (**69**)



Es wurden 20.0 g (0.196 mol) *n*-Butylboronsäure (**68**) in 150 ml abs. Toluol gelöst und 16 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Die abgeschiedene Menge an Wasser betrug 3.5 ml (theoretisch: 3.5 ml). Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel über den Seitenarm des Wasserabscheiders entfernt. Der Rückstand wurde im Hochvakuum fraktioniert destilliert. Die Destillation erfolgte bei einem Druck von 2.5 – 2.7 mbar. Das Hauptfraktion siedete bei 95-97°C. Man erhielt 14.8 g (90%) des 2,4,6-Tributyl-cyclotriboroxans (**69**) als farblose Flüssigkeit, welche in einem Schlenkcolben unter Argon gelagert wurde.

**Die Substanz ist sehr feuchtigkeits- und sauerstoffempfindlich.**

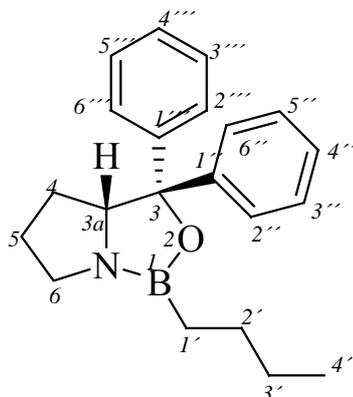
**Analytische Daten von 2,4,6-Tributyl-cyclotriboroxan (**69**):**

<sup>11</sup>B-NMR (160 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 33.42 ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.90 – 0.96 (m, 5 H, 3-H, 4-H), 1.28 – 1.40 (m, 2 H, 2-H), 1.45 – 1.55 (m, 2 H, 1-H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.09 (C-4, u), 15.27 (C-1, o), 25.31, 25.56 (C-2, C-3, o).

### 3.20 Darstellung von (*R*)-1-Butyl-3,3-diphenyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol (61)



5.1 g (0.02 mol) (+)-(*R*)- $\alpha,\alpha$ -Diphenylpyrrolidinmethanol (**70**) wurden unter Argon in 50 ml abs. Toluol gelöst. Dann gab man mit einer Spritze genau 1.689 g (6.71 mmol, 0.333 Äquiv.) 2,4,6-Tributyl-cyclotriboroxan (**69**) unter Argon hinzu und rührte die Mischung 30 min lang bei RT. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 16 h lang am Wasserabscheider unter Argon erhitzt. 0.35 ml (0.020 mol) H<sub>2</sub>O wurden abgeschieden. Über den Seitenarm des Wasserabscheiders entfernte man 29.5 ml Toluol. Nach Abkühlen auf RT erhielt man eine leicht gelbliche Lösung, die zur Reduktion der Ketone **26** und **93** verwendet wurde. Die Konzentration der Oxazaborolidin-Lösung betrug 0.98 mol/l. Zur Analyse wurden 1.25 ml der Katalysatorlösung entnommen und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Der sirupöse Rückstand wurde unter Argon in ein NMR-Röhrchen gegeben, in 0.6 ml wasserfreiem CDCl<sub>3</sub> gelöst und analysiert. Die Reinheit betrug  $\geq 98\%$ .

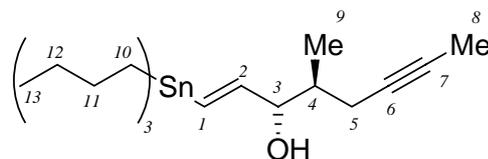
#### Analytische Daten des Oxazaborolidins 61:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.78 – 0.94 (m, 6 H, 4-H, 1'-H, 4'-H), 1.30 – 1.80 (m, 7 H, 4-H, 5-H, 2'-H, 3'-H), 3.00 – 3.05 (m, 1 H, 6-H), 3.33 – 3.40 (m, 1 H, 6-H), 4.33 (dd,  $J$  = 5.6 Hz,  $J$  = 9.9 Hz, 1 H, 3a-H), 7.15 – 7.38 (m, 8 H, Ar-H), 7.50 – 7.55 (m, 2 H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 11.50 (C-1', (b), o), 14.0 (C-4', u), 25.66 (C-3', o), 26.41 (C-5, o), 26.81 (C-2', o), 30.15 (C-4, o), 42.74 (C-6, o), 72.96 (C-3a, u), 87.24 (C-3, o), 125.93, 126.00 (C-2'', C-2''', C-6'', C-6''', u), 126.30, 126.83 (C-4'', C-4''', u), 127.46, 127.88 (C-3'', C-3''', C-5'', C-5''', u), 143.86, 147.55 (C-1'', C-1''', o).

<sup>11</sup>B-NMR (160 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 34.91 ppm.

### 3.21 Darstellung von (+)-(*E*)-(3*S*,4*S*)-4-Methyl-1-(tributylstannanyl)-oct-1-en-6-in-3-ol (25)



#### Reduktion mit Katalysator 61:

a) Reaktion in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mit katalytischen Mengen an **61**:

1.5 g (3.52 mmol) des Ketons **26** wurden in 14 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst. Dann wurden 0.530 ml (0.53 mmol, 0.15 Äquiv.) einer 0.98 molaren Lösung des Katalysators **61** zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Nun wurde eine frisch hergestellte Lösung von 0.75 ml (0.844 g, 7.04 mmol, 2.0 Äquiv.) Catecholboran in 2.2 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mit Hilfe einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 8.5 Stunden in die  $-78^\circ\text{C}$  kalte Reaktionslösung getropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Mischung über Nacht bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend durch Zugabe von 5 ml Methanol hydrolysiert. Nach Erwärmen auf RT wurde die Reaktionsmischung ohne Aufarbeitung säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 5:1). Man erhielt 560 mg (37%) einer Mischung der beiden diastereomeren Alkohole (*S*)-**25** und (*R*)-**25** im Verhältnis 60:40 als farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis des Alkohol (*S*)-**25** mit der (*S*)-Konfiguration an C-3 und des Alkohol (*R*)-**25** mit der (*R*)-Konfiguration an C-3 wurde anhand des Integralverhältnisses der entsprechenden  $^1\text{H-NMR}$ -Signale des Protons an C-3 bestimmt.

b) Reaktion in Toluol mit katalytischen Mengen von **61**:

Eine Lösung von 500 mg (1.173 mmol) des Ketons **26** in 6 ml abs. Toluol wurde zu einer Lösung bestehend aus 0.18 ml (0.176 mmol, 0.15 Äquiv.) einer 0.98 molaren Lösung des CBS-Katalysators **61** und einer Lösung von 0.134 ml (0.154 g, 1.291 mmol, 1.1 Äquiv.) Catecholboran in 2.0 ml abs. Toluol mit Hilfe einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 8 Stunden in die  $-78^\circ\text{C}$  kalte Reaktionslösung getropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Mischung 12 h bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend durch Zugabe von 5 ml Methanol hydrolysiert. Nach Erwärmen auf RT wurde die Reaktionsmischung ohne Aufarbeitung säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 5:1). Man erhielt 254 mg (55%) einer Mischung der beiden diastereomeren Alkohole (*S*)-**25** und (*R*)-**25** im Verhältnis 98:2 als farbloses Öl.

Außerdem konnten 202 mg (40%) einer Mischung der Ketone **72** und **73** isoliert werden. Durch präparative HPLC auf einer Kromasil Si-100 Säule (20 mm ID) (Laufmittel: *n*-Hexan/*i*-PrOH, 99:1, RI- und UV-Detektion (253 nm), Fluss: 5 ml/min, 7 bar) erhielt man (96 mg, 19%) des Ketons **72** sowie (96 mg, 19%) des Ketons **73** als farblose Öle. Die beiden diastereomeren Alkohole (*S*)-**25** und (*R*)-**25** wurden durch präparative HPLC auf einer Kromasil Si-100 Säule (40 x 250 mm) mit Cyclohexan/EtOH (1990 ml + 6 ml) als Laufmittel getrennt. Die Detektion erfolgte sowohl mit RI, als auch mit UV (230 nm). Schließlich erhielt man 236 mg (47%) des Alkohol (*S*)-**25** mit  $\geq 99\%$  de sowie 5 mg (1%) des Alkohols (*R*)-**25** mit  $\geq 99\%$  de als farblose Öle.

b) Reaktion in Toluol mit überstöchiometrischen Mengen an **61**:

Eine Lösung von 550 mg (1.29 mmol) des Ketons **26** (dreimal durch mit Molsieb 4Å getrockneten Toluol azeotrop getrocknet) in 2 ml abs. Toluol wurde zu einer Lösung bestehend aus 3.27 ml (2.58 mmol, 2.0 Äquiv.) einer 0.79 molaren Lösung des CBS-Katalysators **61** (dreimal durch mit Molsieb 4Å getrockneten Toluol azeotrop getrocknet) und einer Lösung von 0.25 ml (0.280 g, 2.33 mmol, 2.0 Äquiv.) Catecholboran (frisch destilliert) in 2.0 ml abs. Toluol mit Hilfe einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 6.5 Stunden in die  $-78^{\circ}\text{C}$  kalte Reaktionslösung getropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Mischung 12 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend durch Zugabe von 5 ml Methanol hydrolysiert. Nach Erwärmen auf RT wurde die Reaktionsmischung ohne Aufarbeitung säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 5:1). Man erhielt 498 mg (90%) einer Mischung der beiden diastereomeren Alkohole (*S*)-**25** und (*R*)-**25** im Verhältnis 95:5 als farbloses Öl.

#### **Reduktion mit NaBH<sub>4</sub>:**

In einem 50 ml Schlenkkolben wurden 2.33 g (5.46 mmol) des Ketons **26** in 15 ml abs. Methanol vorgelegt. Dann wurden im Argongegenstrom portionsweise 0.423 g (10.9 mmol, 2 Äquiv.) feingepulvertes NaBH<sub>4</sub> zugegeben, wobei des Reaktionsansatz mit einem Eis-Wasser-Bad auf  $0^{\circ}\text{C}$  abgekühlt wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung bei RT gerührt. Nach 1.5 Stunden zeigte eine DC-Kontrolle vollständigen Umsatz bezüglich des eingesetzten Ketons **26** an. Die Mischung wurde durch Zugabe von 10 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hydrolysiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phase wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet.

Nach Filtrieren und Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 20:1). Man erhielt 2.04 g (87%) der diastereomeren Alkohole (**S**)-**25** und (**R**)-**25** im Verhältnis 51:49 als farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis wurde entweder durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie oder alternativ durch Gaschromatographie ermittelt.

#### **Mitsunobu-Inversion von (R)-25 :**

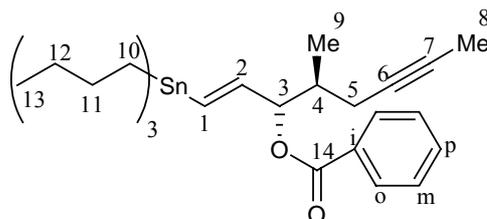
0.686 g (2.61 mmol) PPh<sub>3</sub> und 0.319 g (2.61 mmol) Benzoesäure wurden in 10 ml abs. THF gelöst. Zu dieser Lösung gab man 0.933 g (2.18 mmol) des Alkohols (**R**)-**25** in 2 ml abs. THF. Diese Lösung wurde auf -30°C abgekühlt. Unter Rühren wurde nun innerhalb von 60 min 0.41 ml (0.455 g, 2.61 mmol) DEAD zugetropft, wobei die an der Eintropfstelle entstehende gelbe Färbung zunächst schlagartig wieder verschwand. Gegen Ende der Zugabe hatte sich die Lösung dann gelb gefärbt. Es wurde langsam auf RT erwärmt. Nach 1–1.5 h konnte laut DC kein Alkohol (**R**)-**25** mehr nachgewiesen werden. Die Reaktionsmischung wurde durch Zugabe von 10 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O extrahiert (3 x 25 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 50:1). Man erhielt 0.840 g (75%) einer Mischung der Benzoate **79** und **80** im Verhältnis 80:20, die zu Analyse Zwecken durch HPLC getrennt wurden.

**HPLC-Trennung:** Die beiden isomeren Ester **79** und **80** wurden durch präparative HPLC auf einer Kromasil Si-100 Säule (250 x 40 mm) mit *n*-Hexan/EtOAc (97:3) als Laufmittel in Ausbeuten von jeweils 90% getrennt. Die Detektion erfolgte sowohl mit RI, als auch mit UV (254 nm).

Zur Hydrolyse wurden 0.835 g (1.56 mmol) der Mischung der Benzoate **79** und **80** im Verhältnis von 80:20 in 10 ml MeOH gelöst und mit 2 mg wasserfreiem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt. Es wurde bei RT so lange gerührt bis laut DC vollständiger Umsatz zu beobachten war. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit *n*-Hexan/EtOAc (20:1) gereinigt. Man erhielt 0.502 g (75%) des Alkohols (**S**)-**25** als farblose Flüssigkeit.

**Anmerkung:** Die Hydrolyse des regioisomeren Benzoats **80** zeigte unter den oben beschriebenen Bedingungen Zersetzung in verschiedene, nicht näher identifizierte Produkte, während die Hydrolyse des Benzoats **79** als einziges Produkt den Alkohol (*S*)-**25** in 90% Ausbeute lieferte.

**Analytische Daten von Benzoessäure (1*S*,2*S*)-2-Methyl-1-((*E*)-2-tributylstannanylvinyl)-hex-4-inylester (**79**):**



**DC:**  $R_f = 0.70$  (*n*-Hexan/EtOAc, 20:1).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.84 - 0.91$  (m, 15 H, 13-H, 10-H), 1.09 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H, 9-H), 1.22 – 1.34 (m, 6 H, 12-H), 1.39 – 1.52 (m, 6 H, 11-H), 1.77 (t,  $J = 4.7$  Hz, 3 H, 8-H), 2.05 – 2.20 (m, 2 H, 4-H, 5 $\beta$ -H), 2.25 – 2.35 (m, 1 H, 5 $\alpha$ -H), 5.42 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1 H, 3-H), 5.97 (dd,  $J = 5.9$  Hz,  $J = 19.0$  Hz, 1 H, 2-H), 6.28 (dd,  $J = 1.0$  Hz,  $J = 19.3$  Hz, 1 H, 1-H), 7.44 (m, 2 H, *m*-H), 7.54 (m, 1 H, *p*-H), 8.06 (m, 2 H, *o*-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 3.49$  (C-8, u), 9.55 (C-10, o), 13.68 (C-13, u), 15.57 (C-9, u), 22.21 (C-5, o), 27.53 (C-11, o), 28.96 (C-12, o), 36.95 (C-4, u), 77.06, 77.50 (C-6, C-7, o), 80.27 (C-3, u), 128.33 (C-*m*, u), 129.63 (C-*o*, u), 130.78 (C-*i*, o), 132.60 (C-*p*, u), 132.78 (C-2, u), 143.49 (C-1, u), 165.53 (C-14, o).

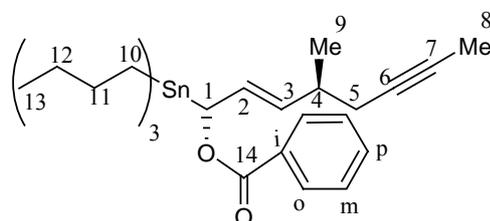
**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu} = 2957$  (s), 2923 (s), 2871 (s), 2851 (s), 1722 (s), 1602 (w), 1455 (m), 1378 (w), 1313 (w), 1269 (s), 1177 (w), 1170 (s), 1070 (m), 1026 (w), 991 (w), 961 (w), 759 (m), 710 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (CI, Methan)  $m/z$  (%):** 479 (15), 477 (17), 476 (22), 475 (82), 474 (38), 473 (67), 472 (28), 415 (13), 413 (15), 412 (16), 411 (69), 410 (27), 409 (51), 408 (22), 407 (26), 359 (13), 357 (19), 356 (13), 355 (81), 354 (33), 353 (100), 352 (39), 353 (65), 350 (15), 349 (22), 291 (26), 289 (20), 287 (12), 177 (11), 121 (11), 105 (20).

**MS (EI, 70 eV)**  $m/z$  (%): 475 (25), 474 (11), 473 (20), 471 (12), 359 (14), 357 (20), 356 (15), 355 (98), 354 (35), 353 (100), 352 (38), 351 (61), 350 (11), 349 (15), 297 (13), 295 (12), 241 (33), 240 (12), 239 (30), 236 (21), 178 (16), 175 (13), 121 (15), 119 (18), 105 (61), 77 (22).

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{22} = +0.9^\circ$  ( $c = 1.14$ ,  $\text{CDCl}_3$ ),  
 $[\alpha]_{578}^{22} = +1.2^\circ$  ( $c = 1.14$ ,  $\text{CDCl}_3$ ),  
 $[\alpha]_{546}^{22} = +2.1^\circ$  ( $c = 1.14$ ,  $\text{CDCl}_3$ ).

**Analytische Daten von Benzoesäure (*E*)-(1*R*,4*S*)-4-Methyl-1-(tributylstannanyl)-oct-2-en-6-ynyl ester (80):**



**DC:**  $R_f = 0.70$  (*n*-Hexan/EtOAc, 20:1).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.86$  (t,  $J = 4.7$  Hz, 9 H, 13-H), 0.92 – 0.99 (m, 6 H, 10-H), 1.08 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H, 9-H), 1.2 – 1.4 (m, 6 H, 12-H), 1.44 – 1.56 (m, 6 H, 11-H), 1.77 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3 H, 8-H), 2.00 – 2.28 (m, 2 H, 5 $\beta$ -H, 4-H), 2.30 – 2.40 (m, 1 H, 5 $\alpha$ -H), 5.50 (ddd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 15.6$  Hz, 1 H, 3-H), 5.62 (dq,  $J = 1.0$  Hz,  $J = 6.7$  Hz, 1 H, 1-H), 5.81 (dd,  $J = 1.2$  Hz,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 15.3$  Hz, 1 H, 2-H), 7.40 – 7.46 (m, 2 H, *m*-H); 7.52 – 7.56 (m, 1 H, *p*-H), 8.04 – 8.06 (m, 2 H, *o*-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 3.49$  (C-8, u), 10.08 (C-10, o), 13.68 (C-13, u), 19.83 (C-9, u), 26.81 (C-5, o), 27.41 (C-11, o), 29.01 (C-12, o), 36.04 (C-4, u), 72.24 (C-1, u), 76.56, 77.70 (C-6, C-7, o), 128.07 (C-2, o), 128.31 (C-*m*, u), 129.07 (C-3, u), 129.43 (C-*o*, u), 130.72 (C-*i*, o), 132.62 (C-*p*, u), 166.27 (C-14, o).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu} = 2956$  (s), 2922 (s), 2869 (s), 1706 (s), 1454 (m), 1333 (m), 1269 (s), 1176 (m), 1114 (m), 1070 (m), 1025 (m), 963 (m), 712 (s), 689 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (CI, Methan)** m/z (%): 479 (21), 477 (21), 476 (27), 475 (100), 474 (44), 473 (76), 472 (41), 411 (28), 410 (11), 409 (21), 355 (14), 353 (13), 291 (18), 289 (13).

**MS (EI, 70 eV)** m/z (%): 479 (17), 477 (17), 476 (26), 475 (100), 474 (45), 473 (76), 472 (31), 471 (41), 355 (37), 354 (13), 353 (36), 352 (13), 351 (22), 291 (14), 289 (10), 241 (18), 239 (21), 237 (14), 235 (32), 234 (10), 233 (24), 231 (15), 179 (38), 178 (11), 177 (36), 176 (12), 175 (24), 121 (13), 119 (13), 105 (92), 77 (27).

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{22} = -3.4^\circ$  (c = 1.04, CDCl<sub>3</sub>),  
 $[\alpha]_{578}^{22} = -3.5^\circ$  (c = 1.04, CDCl<sub>3</sub>),  
 $[\alpha]_{546}^{22} = -3.7^\circ$  (c = 1.04, CDCl<sub>3</sub>).

#### Analytische Daten des Alkohols (*S*)-25:

**HPLC-Trennung:** Mischungen der diastereomeren Alkohole (*S*)-25 und (*R*)-25 in verschiedenen Verhältnissen (siehe Tabelle 1) wurden durch präparative HPLC auf einer Kromasil Si-100 Säule (40 x 250 mm) mit Cyclohexan/EtOH (1990 ml + 6 ml) als Laufmittel in Ausbeuten von jeweils 95% getrennt. Die Detektion erfolgte sowohl mit RI, als auch mit UV (230 nm).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.36 (*n*-Hexan/EtOAc, 10:1), R<sub>f</sub> = 0.44 (*n*-Hexan/EtOAc, 20:1).

**GC:** R<sub>t</sub> = 11.679 min (*S*)-25 (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Standardtemperaturprogramm 1).

R<sub>t</sub> = 11.653 min (*R*)-25 (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Standardtemperaturprogramm 1).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.88 – 0.92 (m, 15 H, 10-H, 13-H), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 9-H), 1.25 – 1.36 (m, 6 H, 11-H), 1.43 – 1.56 (m, 6 H, 12-H), 1.73 – 1.78 (m, 1 H, 4-H), 1.79 (t, *J* = 2.7 Hz, 3 H, 8-H), 1.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H, OH), 2.18 – 2.27 (m, 2 H, 5-H), 3.98 (m, 1 H, 3-H), 5.99 (dd, *J* = 5.9 Hz, *J* = 19.3 Hz, 1 H, 2-H), 6.19 (d, *J* = 19.0 Hz, 1 H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 3.52 (C-8, u), 9.50 (C-10, o), 13.70 (C-13, u), 15.64 (C-9, u), 22.00 (C-5, o), 27.25 (C-12, o), 29.10 (C-11, o), 38.09 (C-4, u), 76.78, 77.44 (C-6, C-7, o), 78.76 (C-3, u), 129.47 (C-1, u), 148.74 (C-2, u).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N):**  $\delta$  = 0.90 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 9 H, 13-H), 0.95 – 1.00 (m, 6 H, 10-H), 1.26 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, 9-H), 1.30 – 1.39 (m, 6 H, 12-H), 1.54 – 1.62 (m, 6 H, 11-H), 1.75 (t,  $J$  = 2.7 Hz, 3 H, 8-H), 2.02 – 2.12 (m, 1 H, 4-H), 2.47 (ddq,  $J$  = 2.5 Hz,  $J$  = 8.2 Hz,  $J$  = 16.4 Hz, 1 H, 5 $\alpha$ -H), 2.68 (ddq,  $J$  = 2.5 Hz,  $J$  = 4.8 Hz,  $J$  = 16.4 Hz, 1 H, 5 $\beta$ -H), 4.34 (m, 1 H, 3-H), 4.93 (bs, 1 H, OH), 6.38 (dd,  $J$  = 5.5 Hz,  $J$  = 19.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.48 (d,  $J$  = 19.2 Hz, 1 H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N):**  $\delta$  = 3.43 (C-8, u), 9.65 (C-10, o), 13.82 (C-13, u), 16.10 (C-9, u), 22.48 (C-5, o), 27.44 (C-12, o), 29.37 (C-11, o), 39.43 (C-4, u), 76.36, 78.74 (C-6, C-7, o), 78.24 (C-3, u), 127.59 (C-2, u), 151.55 (C-1, u).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 3383 (m), 2957 (s), 2923 (s), 2871 (s), 2852 (s), 1460 (m), 1377 (m), 1180 (w), 1072 (m), 994 (m), 961 (w), 872 (w), 759 (m), 735 (m), 690 (m), 665 (m), 596 (w), 507 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV) m/z (%):** 428 (M<sup>+</sup>, 1), 375 (12), 373 (11), 372 (14), 371 (76), 370 (29), 369 (57), 368 (22), 367 (32), 357 (16), 355 (14), 354 (18), 353 (100), 352 (37), 351 (70), 350 (29), 349 (41), 315 (18), 313 (15), 301 (10), 298 (62), 296 (22), 295 (50), 294 (18), 293 (31), 259 (12), 255 (13), 251 (32), 250 (10), 249 (23), 247 (14), 241 (26), 240 (10), 239 (38), 237 (29), 235 (12), 233 (10), 195 (12), 180 (11), 178 (27), 177 (51), 176 (16), 175 (41), 173 (19), 137 (65), 135 (29), 133 (18), 123 (11), 121 (35), 120 (14), 119 (52), 117 (13), 109 (19), 95 (18), 93 (18), 91 (14), 81 (12), 79 (15), 67 (23), 59 (13), 57 (25), 55 (25), 53 (16), 51 (15), 45 (37).

**HA-MS:**

(C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>OSn - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)

berechnet: 371.139621,

gefunden: 371.139634.

**Drehwert:**

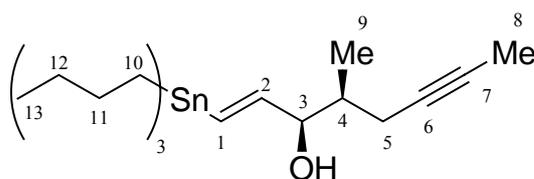
$[\alpha]_{589}^{22} = +12.5^\circ$  (c = 1.04, CDCl<sub>3</sub>),

$[\alpha]_{578}^{22} = +12.8^\circ$  (c = 1.04, CDCl<sub>3</sub>),

$[\alpha]_{546}^{22} = +15.1^\circ$  (c = 1.04, CDCl<sub>3</sub>),

$[\alpha]_{436}^{22} = +27.9^\circ$  (c = 1.04, CDCl<sub>3</sub>),

$[\alpha]_{365}^{22} = +47.4^\circ$  (c = 1.04, CDCl<sub>3</sub>).

**Analytische Daten des Alkohols (R)-25:**

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.87 - 0.93$  (m, 15 H, 10-H, 13-H), 0.95 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 9-H), 1.24 – 1.36 (m, 6 H, 12-H), 1.44 – 1.56 (m, 6 H, 11-H), 1.74 – 1.82 (m, 1 H, 4-H), 1.78 (t,  $J = 2.7$  Hz, 3 H, 8-H), 1.87 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1 H, OH), 2.07 (ddq,  $J = 2.7$  Hz,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 16.6$  Hz, 1 H,  $5\alpha$ -H), 2.27 (ddq,  $J = 2.7$  Hz,  $J = 6.7$  Hz,  $J = 16.3$  Hz, 1 H, 3-H), 5.99 (dd,  $J = 4.9$  Hz,  $J = 19.0$  Hz, 1 H, 2-H), 6.18 (d,  $J = 19.3$  Hz, 1 H, 1-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 3.51$  (C-8, u), 9.52 (C-10, o), 13.72 (C-13, u), 14.08 (C-9, u), 22.73 (C-5, o), 27.28 (C-12, o), 28.99 (C-11, o), 38.28 (C-4, u), 76.88, 77.88 (C-6, C-7, o), 77.59 (C-3, u), 128.36 (C-1, o), 149.07 (C-2, o).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ):**  $\delta = 0.89$  (t,  $J = 7.1$  Hz, 9 H, 13-H), 0.95 – 1.00 (m, 6 H, 10-H), 1.26 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 9-H), 1.30 – 1.39 (m, 6 H, 12-H), 1.54 – 1.64 (m, 6 H, 11-H), 1.74 (t,  $J = 2.4$  Hz, 3 H, 8-H), 2.02 – 2.11 (m, 1 H, 4-H), 2.33 (ddq,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 16.4$  Hz, 1 H,  $5\alpha$ -H), 2.67 (ddq,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 16.4$  Hz, 1 H,  $5\beta$ -H), 4.54 (m, 1 H, 3-H), 4.91 (s, 1 H, OH), 6.39 (dd,  $J = 4.9$  Hz,  $J = 19.2$  Hz, 1 H, 2-H), 6.53 (d,  $J = 19.2$  Hz, 1 H, 1-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ):**  $\delta = 3.42$  (C-8, u), 9.65 (C-10, o), 13.82 (C-13, u), 14.67 (C-9, u), 23.23 (C-5, o), 27.45 (C-12, o), 29.37 (C-11, o), 39.53 (C-4, u), 76.32, 78.94 (C-6, C-7, o), 76.84 (C-3, u), 126.63 (C-2, u), 151.90 (C-1, u).

**Drehwert:**

$$[\alpha]_{589}^{22} = -14.10^\circ \text{ (c = 1.17, } \text{CDCl}_3\text{),}$$

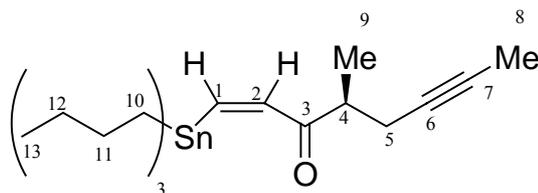
$$[\alpha]_{578}^{22} = -14.62^\circ \text{ (c = 1.17, } \text{CDCl}_3\text{),}$$

$$[\alpha]_{546}^{22} = -16.86^\circ \text{ (c = 1.17, } \text{CDCl}_3\text{),}$$

$$[\alpha]_{436}^{22} = -30.90^\circ \text{ (c = 1.17, } \text{CDCl}_3\text{),}$$

$$[\alpha]_{365}^{22} = -53.68^\circ \text{ (c = 1.17, } \text{CDCl}_3\text{).}$$

**Analytische Daten von (+)-(Z)-(S)-4-Methyl-1-(tributylstannanyl)-oct-1-en-6-in-3-on (72):**



**DC:**  $R_f = 0.84$  (*n*-Hexan/EtOAc, 10:1).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = 0.90 - 0.96$  (m, 9 H, 13-H), 1.04 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, 9-H), 1.12 - 1.16 (m, 6 H, 10-H), 1.34 - 1.43 (m, 6 H, 12-H), 1.53 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3 H, 8-H), 1.55 - 1.69 (m, 6 H, 11-H), 2.19 (ddq,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 16.5$  Hz, 1 H, 5 $\alpha$ -H), 2.40 (ddq,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 16.5$  Hz, 1 H, 5 $\beta$ -H), 2.47 - 2.56 (m, 1 H, 4-H), 6.98 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1 H, 2-H), 7.10 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1 H, 1-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = 3.33$  (C-8, u), 11.61 (C-10, o), 13.99 (C-13, u), 15.84 (C-9, u), 22.29 (C-5, o), 27.80 (C-12, o), 29.69 (C-11, o), 45.71 (C-4, u), 76.79, 76.95 (C-6, C-7, o), 140.12 (C-2, u), 156.87 (C-1, u), 201.34 (C-3, o).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu} = 2955$  (s), 2921 (s), 1684 (m), 1558 (m), 1458 (m), 1373 (m), 1260 (m), 1043 (m), 872 (m), 800 (m), 684 (m), 594 (m), 514 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (%):** 373 (17), 371 (17), 370 (18), 369 (100), 368 (38), 367 (75), 366 (29), 365 (41), 119 (11).

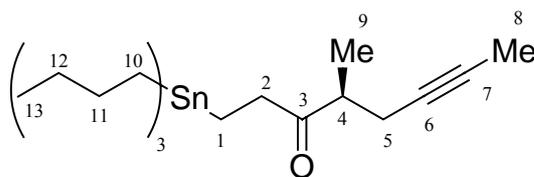
**MS (CI, Methan)  $m/z$  (%):** 428 ( $\text{M}^+$ , 0.5), 373 (16), 371 (16), 370 (17), 369 (100), 368 (39), 367 (80), 366 (29), 365 (39).

**Drehwert:**

$$[\alpha]_{589}^{22} = +23.61^\circ \text{ (c = 2.02, CDCl}_3\text{)},$$

$$[\alpha]_{578}^{22} = +25.19^\circ \text{ (c = 2.02, CDCl}_3\text{)},$$

$$[\alpha]_{546}^{22} = +28.16^\circ \text{ (c = 2.02, CDCl}_3\text{)}.$$

**Analytische Daten von (+)-(S)-4-Methyl-1-(tributylstannanyl)-oct-6-in-3-on (73):**

**DC:**  $R_f = 0.86$  (*n*-Hexan/EtOAc, 10:1).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = 0.88 - 0.96$  (m, 17 H, 10-H, 13-H, 2-H), 1.02 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 9-H), 1.32 – 1.42 (m, 6 H, 11-H), 1.53 – 1.61 (m, 6 H, 12-H); 1.54 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3 H, 8-H), 2.11 – 2.28 (m, 1 H, 5 $\alpha$ -H), 2.32 – 2.44 (m, 2 H, 5 $\beta$ -H, 4-H), 2.56 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H, 1-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = 2.18$  (C-2, o), 3.32 (C-8, u), 9.67 (C-10, o), 13.97 (C-13, u), 16.47 (C-9, u), 22.82 (C-5, o), 27.83 (C-12, o), 29.54 (C-11, o), 38.55 (C-1, o), 45.30 (C-4, u), 76.92, 77.44 (C-6, C-7, o), 78.76 (C-3, u), 212.24 (C-3, o).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu} = 2956$  (s), 2921 (s), 1711 (s), 1458 (m), 1419 (m), 1375 (m), 1179 (w), 1149 (w), 1071 (m), 987 (m), 871 (m), 688 (m), 593 (m), 503 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (%):** 375 (15), 373 (14), 372 (16), 371 (100), 370 (35), 369 (75), 368 (30), 367 (42).

**MS (CI, Methan)  $m/z$  (%):** 426 ( $\text{M}^+$ , 0.5), 375 (16), 373 (15), 372 (18), 371 (100), 370 (40), 369 (80), 368 (31), 367 (47), 291 (10).

**Drehwert:**

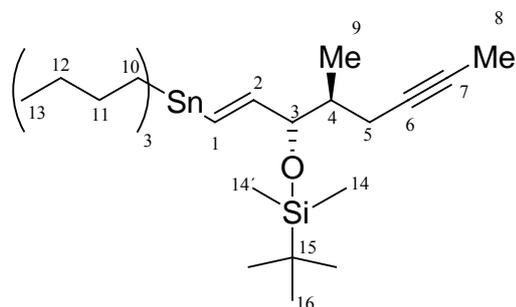
$$[\alpha]_{589}^{22} = +10.97^\circ \text{ (c = 2.35, CDCl}_3\text{)},$$

$$[\alpha]_{578}^{22} = +11.57^\circ \text{ (c = 2.35, CDCl}_3\text{)},$$

$$[\alpha]_{546}^{22} = +12.98^\circ \text{ (c = 2.35, CDCl}_3\text{)},$$

$$[\alpha]_{436}^{22} = +23.65^\circ \text{ (c = 2.35, CDCl}_3\text{)}.$$

### 3.22 Darstellung von (–)-*tert*-Butyl-dimethyl-[(1*S*,2*S*)-2-methyl-1-((*E*)-(2-tributylstannanylvinyl)-hex-4-inyloxy)]-silan (**24**)



1.00 g (2.335 mmol) des Alkohols (*S*)-**25** wurden in 12 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Nach Zugabe von 0.678 ml (0.625 g, 5.83 mmol, 2.5 Äquiv.) 2,6-Lutidin wurde die Reaktionsmischung mit Hilfe eines Aceton-Eis-Bades auf –10°C abgekühlt. Dann wurden 0.84 ml (0.926 g, 3.50 mmol, 1.5 Äquiv.) *t*-BuMe<sub>2</sub>SiOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 min lang bei –10°C gerührt. Eine DC-Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz bezüglich des eingesetzten Alkohols (*S*)-**25** an. Nach Zugabe von 1 ml H<sub>2</sub>O und 10 ml EtOAc wurde auf RT erwärmt und mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtrieren und Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der leicht gelbliche Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 20:1). Man erhielt 1.22 g (98%) des Silylethers **24** als klare, farblose Flüssigkeit.

#### Analytische Daten des Silylethers **24**:

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.90 (*n*-Hexan/EtOAc, 20:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.02 (s, 3 H, 14-H), 0.07 (s, 3 H, 14'-H), 0.86 – 0.90 (m, 24 H, 16-H, 13-H, 10-H), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 9-H), 1.25 – 1.35 (m, 6 H, 12-H), 1.45 – 1.55 (m, 6 H, 11-H), 1.65 – 1.70 (m, 1 H, 4-H), 1.79 (t, *J* = 2.5 Hz, 3 H, 8-H), 2.07 (ddq, *J* = 2.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, *J* = 16.5 Hz, 1 H, 5α-H), 2.24 (ddq, *J* = 2.5 Hz, *J* = 5.0 Hz, *J* = 16.5 Hz, 1 H, 5β-H), 3.90 (m, 1 H, 3-H), 5.86 (dd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 19.2 Hz, 1 H, 2-H), 6.04 (d, *J* = 19.2 Hz, 1 H, 1-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = -4.90$  (C-14, u),  $-4.12$  (C-14', u),  $3.49$  (C-8, u),  $9.49$  (C-10, o),  $13.73$  (C-13, u),  $15.52$  (C-9, u),  $18.26$  (C-15, o),  $21.86$  (C-5, o),  $25.95$  (C-16, u),  $27.63$  (C-12, o),  $29.19$  (C-11, o),  $39.13$  (C-4, u),  $76.21$ ,  $78.16$  (C-6, C-7, o),  $79.94$  (C-3, u),  $128.88$  (C-1, u),  $149.93$  (C-2, u).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu} = 2956$  (s),  $2927$  (s),  $2855$  (s),  $1463$  (m),  $1378$  (w),  $1360$  (w),  $1253$  (m),  $1073$  (m),  $998$  (m),  $861$  (m),  $837$  (m),  $777$  (m),  $672$  (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV) (m/z):**  $489$  ( $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ , 5),  $485$  (26),  $484$  (11),  $483$  (20),  $353$  (35),  $352$  (12),  $351$  (35),  $349$  (11),  $252$  (22),  $251$  (100),  $185$  (12),  $177$  (11),  $158$  (11),  $121$  (20),  $75$  (11),  $73$  (28).

**MS (CI, 70 eV) (m/z):**  $541$  ( $\text{M}^+$ , 5),  $489$  (16),  $489$  (16),  $487$  (21),  $486$  (30),  $485$  (100),  $484$  (44),  $483$  (74),  $482$  (32),  $481$  (37),  $411$  (29),  $410$  (12),  $409$  (22),  $407$  (12),  $353$  (25),  $351$  (19),  $295$  (15),  $293$  (12),  $292$  (11),  $291$  (80),  $290$  (21),  $289$  (52),  $287$  (28),  $251$  (20).

**HA-MS:**

( $\text{C}_{27}\text{H}_{54}\text{OSiSn} - \text{C}_4\text{H}_9$ )

berechnet: 485.226100,

gefunden: 485.266144.

**Drehwert:**

$[\alpha]_{589}^{22} = -4.72^\circ$  (c = 1.27,  $\text{CDCl}_3$ ),

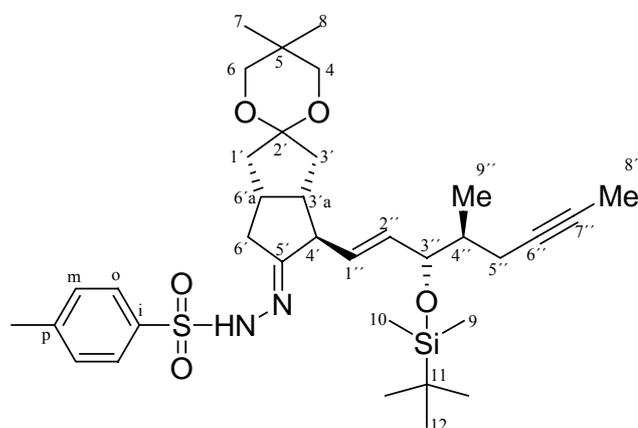
$[\alpha]_{578}^{22} = -5.35^\circ$  (c = 1.27,  $\text{CDCl}_3$ ),

$[\alpha]_{546}^{22} = -5.67^\circ$  (c = 1.27,  $\text{CDCl}_3$ ),

$[\alpha]_{436}^{22} = -7.32^\circ$  (c = 1.27,  $\text{CDCl}_3$ ),

$[\alpha]_{365}^{22} = -7.48^\circ$  (c = 1.27,  $\text{CDCl}_3$ ).

**3.23 Darstellung von (-)-4-Methylbenzolsulfonsäure-[(3'aS,4'R,6'aR)-4'-[(E,3S,4S)-3-(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-4-methyl-oct-1-en-6-ynyl]-tetrahydro-5,5-dimethyl-spiro[1,3-dioxan-2,2'(1'H)-pentalen-5'(3'H)-yliden]-hydrazid (21)**



1.19 g (2.2 mmol) des Stannans **24** wurden in 5 ml abs. THF gelöst. Dann kühlte man die Mischung auf  $-78^{\circ}\text{C}$  ab. Es wurden nun 1.375 ml (2.2 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 molar in *n*-Hexan) tropfenweise zugegeben und 1 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die gelbe Reaktionsmischung wurde dann mit Hilfe einer Transferkanüle zu einer Lösung von 864 mg (0.275 mmol)  $[\text{CuI}\{n\text{-C}_4\text{H}_9\}_3\text{P}]_4$  in 3 ml abs. THF getropft. Es wurde 40 min bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nun gab man eine auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlte Lösung von 0.781 g (2.0 mmol) des Azoens **22** und 864 mg (0.275 mmol)  $[\text{CuI}\{n\text{-C}_4\text{H}_9\}_3\text{P}]_4$  in 10 ml abs. THF mit einer Transferkanüle zur Organokupfer-Lösung tropfenweise hinzu. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 1.5 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach Zugabe von 1.3 g (2.0 Äquiv.)  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  wurde 30 min lang bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Schließend wurde mit 10 ml einer Lösung von  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3$  in Verhältnis von 90:10 hydrolysiert und auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel:  $\text{Et}_2\text{O}/n\text{-Hexan}$ , 2:1) gereinigt. Man erhielt 1.08 g (84%) des Hydrazons **21** als gelblich-weißen Feststoff.

Durch Säulenchromatographie der Fraktionen mit  $R_f = 0.90\text{--}0.95$  ( $\text{Et}_2\text{O}/n\text{-Hexan}$  2:1), welche aus *n*- $\text{Bu}_4\text{Sn}$ , dem Stannan **24**, dem Alken **81**, sowie  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  in einem nicht näher bestimmten Verhältnis bestehen, an Kieselgel mit *n*-Hexan wurden *n*- $\text{Bu}_4\text{Sn}$  und  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  abgetrennt werden, so dass eine Mischung von **24** und **81** im Verhältnis 90:10 zurückblieb.

HPLC-Trennung zur Rückgewinnung des Stannans **24**: Durch präparative HPLC auf einer Kromasil Si-100 Säule mit 2 Liter *n*-Hexan + 3 ml EtOAc als Laufmittel wurde die Mischung des Stannans **24** und des Alkens **81** getrennt. Man erhielt 65 mg (60%) des Stannans **24**.

#### Analytische Daten des Hydrazons **21**:

DC:  $R_f = 0.34$  (*n*-Hexan/Et<sub>2</sub>O, 1:2).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>8</sub>-THF)**:  $\delta = -0.02$  (s, 3 H, 9-H), 0.09 (s, 3 H, 10-H), 0.86 – 0.92 (m, 18 H, 7-H, 8-H, 9''-H, 12-H), 1.20 – 1.40 (m, 2 H), 1.58 – 1.82 (m, 5 H), 1.74 (t,  $J = 2.4$  Hz, 3 H, 8''-H), 2.10 – 2.30 (m, 3 H), 2.38 (s, 3 H, Ts-CH<sub>3</sub>), 2.40 – 2.65 (m, 2 H), 2.99 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1 H, 4'-H), 3.36 (s, 2 H, 6-H), 3.41 (s, 2 H, 4-H), 3.99 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1 H, 3''-H), 5.29 (ddd,  $J = 1.1$  Hz,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 14.4$  Hz, 1 H, 2''-H), 5.52 (ddd,  $J = 0.8$  Hz,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 14.8$  Hz, 1 H, 1''-H), 7.26 – 7.28 (m, 2 H, m-H), 7.76 – 7.78 (m, 2 H, o-H), 8.84 (s, 1 H, N-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, D<sub>8</sub>-THF)**:  $\delta = -4.76$  (C-10, u),  $-3.55$  (C-9, u), 3.21 (C-8'', u), 13.92 (C-9'', u), 15.77 (C-12, u), 18.75 (C-11, o), 21.41 (Ts-CH<sub>3</sub>, u), 22.56 (C-7, u), 26.31 (C-8, u), 30.42 (C-5, o), 33.62 (C-6', o), 38.78 (C-6a', u), 39.99 (C-3', o), 40.53 (C-4'', u), 41.96 (C-1', o), 47.13 (C-3', u), 53.44 (C-4', u), 72.06, 72.67 (C-4, C-6, o), 76.45 (C-6'', o), 77.15 (C-3'', u), 78.19 (C-7'', o), 110.58 (C-2', o), 128.57 (C-o, u), 129.53 (C-m, u), 131.51 (C-1'', u), 132.86 (C-2'', u), 138.23 (C-i-CH<sub>3</sub>, o), 143.23 (C-i-SO<sub>2</sub>, o), 166.71 (C-5', o).

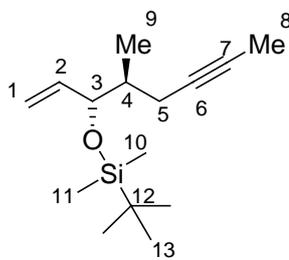
**MS (EI, 70 eV)** (m/z): 583 (M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, 15), 430 (11), 429 (42), 416 (28), 415 (64), 392 (10), 356 (12), 355 (47), 354 (27), 339 (18), 326 (10), 302 (10), 301 (49), 294 (22), 293 (100), 273 (28), 269 (18), 262 (11), 261 (63), 259 (15), 237 (30), 225 (26), 215 (16), 210 (15), 207 (40), 187 (12), 179 (15), 175 (11), 155 (20), 154 (12), 151 (19), 145 (21), 141 (16), 138 (12), 131 (12), 129 (19), 128 (19), 121 (13), 115 (11), 107 (13), 105 (12), 95 (11), 93 (12), 92 (20).

**IR (kapillar)**:  $\tilde{\nu} = 3451$  (w), 3210 (w), 2954 (s), 2858 (s), 2735 (w), 2400 (w), 2235 (w), 2086 (w), 1917 (w), 1725 (m), 1644 (m), 1597 (m), 1495 (w), 1466 (m), 1398 (m), 1341 (m), 1289 (w), 1252 (m), 1215 (w), 1167 (s), 1114 (s), 1039 (m), 1009 (m), 970 (w), 923 (w), 869 (m), 836 (m), 815 (m), 773 (m), 673 (m), 550 (m), 509 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HA-MS:**(C<sub>35</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)

berechnet: 583.266199,

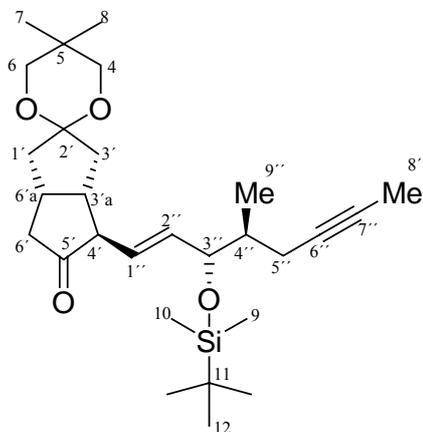
gefunden: 583.266225.

**Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{22} = -21.55^\circ$  (c = 1.22, THF), $[\alpha]_{578}^{22} = -22.86^\circ$  (c = 1.22, THF), $[\alpha]_{546}^{22} = -25.81^\circ$  (c = 1.22, THF), $[\alpha]_{436}^{22} = -47.76^\circ$  (c = 1.22, THF).**Analytische Daten von *tert*-Butyl-dimethyl-((1*R*,2*S*)-2-methyl-1-vinyl-hex-4-inyloxy)-silan (81):**

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 0.02$  (s, 3 H, 10-H), 0.06 (s, 3 H, 11-H), 0.89 (s, 9 H, 13-H), 0.92 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3 H, 9-H), 1.62 – 1.74 (m, 1 H, 4-H), 1.78 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3 H, 8-H), 2.08 (ddq,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 15.8$  Hz, 1 H, 5-H), 2.21 (ddq,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 16.3$  Hz, 1 H, 5-H), 3.99 (m, 1 H, 3-H), 5.06 – 5.17 (m, 2 H, 1-H), 5.74 (ddd,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 17.0$  Hz, 1 H, 2-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = -4.96$  (C-10, u),  $-4.22$  (C-11, u), 3.45 (C-8, u), 15.33 (C-9, u), 18.22 (C-12, o), 21.82 (C-5, o), 25.89 (C-13, u), 39.27 (C-4, u), 76.31, 77.96 (C-6, C-7, o), 76.88 (C-3, u), 115.32 (C-1, o), 139.65 (C-2, u).

**3.24 Darstellung von (3'aS,4'R,6'aR)-4'-[[*(E,3S,4S)*-3-(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-methyl-oct-1-en-6-ynyl]-tetrahydro-5,5-dimethyl-spiro[1,3-dioxan-2,2'(1'H)]]-pentalen-5'on (**84**)**



a) In Anwesenheit von Cyclohexen:

Zu einer Lösung von 450 mg (0.7 mmol) des Tosylhydrazons **21** in 10 ml abs. THF wurden 1.4 ml (14 mmol, 20 Äquiv.) Cyclohexen gegeben. Dann wurden portionsweise 265 mg (0.74 mmol, 1.05 Äquiv.) Benzolseleninsäureanhydrid zugegeben. Es war eine Gasentwicklung zu beobachten, und die hellgelbe Lösung färbte sich dabei zunehmend orange. Nach 30 min Rühren bei RT zeigte eine DC-Kontrolle vollständigen Umsatz des eingesetzten Hydrazons **21** an. Anschließend versetzte man die Lösung mit 5 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und extrahierte mit Et<sub>2</sub>O (3 x 25 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 9:1). Man erhielt 235 mg (70%) des Ketons **84** als leicht gelbliches Öl.

b) In Abwesenheit von Cyclohexen:

Zu einer Lösung von 1.00 g (1.55 mmol) des Tosylhydrazons **21** in 20 ml abs. THF wurden portionsweise 588 mg (1.63 mmol, 1.05 Äquiv.) Benzolseleninsäureanhydrid gegeben. Es war eine Gasentwicklung zu beobachten, und die hellgelbe Lösung färbte sich dabei zunehmend orange. Nach 30 min zeigte eine DC-Kontrolle vollständigen Umsatz bezüglich des eingesetzten Hydrazons **21**. Anschließend versetzte man die Lösung mit 5 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und extrahierte mit Et<sub>2</sub>O (3 x 25 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 9:1).

Man erhielt 234 mg (32%) des Ketons **84** als farbloses Öl. Durch präparative HPLC einer Mischung von Verbindungen mit  $R_f = 0.26\text{--}0.30$  (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 9:1) auf einer Kromasil Si-100 Säule mit *n*-Hexan/EtOAc, 9:1, als Laufmittel erhielt man 320 mg (32%) des Ketons **85** als gelbliches Öl.

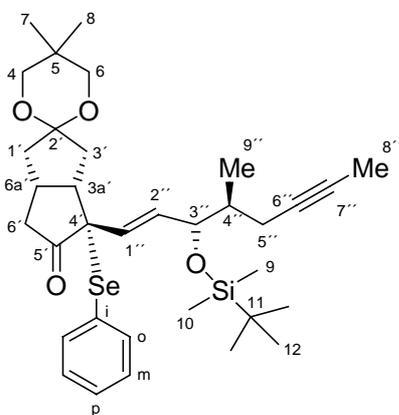
#### Analytische Daten des Ketons **84**:

**DC:**  $R_f = 0.24$  (*n*-Hexan/EtOAc, 9:1).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = 0.16$  (s, 3 H, 9-H), 0.17 (s, 3 H, 10-H), 0.75 (s, 3 H, 7-H), 0.78 (s, 3 H, 8-H), 1.02 (s, 9 H, 12-H), 1.05 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 9''-H), 1.60 (m, 3 H, 8''-H), 1.77 – 2.4 (m, 10 H, 1'-H, 6a'-H, 6'-H, 3a'-H, 3'-H, 5''H), 2.73 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1 H, 4'-H), 3.16 – 3.28 (m, 4 H, 4-H, 6-H), 4.08 (m, 1 H, 3''-H), 5.34 (ddd,  $J = 1.0$  Hz,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 15.5$  Hz, 1 H, 2''-H), 5.60 (dd,  $J = 9.4$  Hz,  $J = 15.5$  Hz, 1 H, 1''H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = -4.72$  (C-9, u),  $-3.68$  (C-10, u), 3.44 (C-8'', u), 15.78 (C-9'', u), 18.46 (C-11, o), 22.39 (C-7, u), 22.47 (C-8, u), 23.01 (C-5'', o), 26.18 (C-12, u), 31.93 (C-5, o), 35.17 (C-3a', u), 39.94 (C-4'', u), 40.58 (C-3', o), 41.25 (C-6', o), 43.02 (C-1', o), 43.76 (C-6a', u), 57.43 (C-4', u), 71.91, 72.01 (C-4, C-6, o), 76.70 (C-3'', u), 77.72, 78.15 (C-6'', C-7'', o), 110.11 (C-2', o), 128.49 (C-2'', o), 134.26 (C-1'', o), 215.06 (C-5, o).

**Analytische Daten von (–)(3'aS,4'S,6'aR)-4'-[[*(E,3S,4S)*-3-((1,1(Dimethylethyl)dimethylsilyl)oxy)-4-methyl-oct-1-en-6-ynyl-4'-(phenylselanyl)]tetrahydro-5,5-dimethyl-spiro[1,3-dioxan-2,2'(1'H)]]-pentalen-5'on (**85**):**



**DC:**  $R_f = 0.26$  (*n*-Hexan/EtOAc, 9:1).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = 0.04$  (s, 3 H, 9-H), 0.08 (s, 3 H, 10-H), 0.67 (s, 3 H, 7-H), 0.81 (s, 3 H, 8-H), 0.94 (s, 9 H, 12-H), 1.00 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 9''-H), 1.56 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3 H, 8''-H), 1.53 – 1.59 (m, 1 H, 3'-H), 1.70 – 1.77 (m, 1 H, 4''-H), 1.82 (bd,  $J = 13.7$  Hz, 1 H, 1'-H), 2.02 – 2.18 (m, 3 H, 1'-H, 5''-H, 6'-H), 2.28 (ddq,  $J = 2.7$  Hz,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 16.5$  Hz, 1 H, 5''-H), 2.43 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 14.0$  Hz, 1 H, 3'-H), 2.70 (m, 1 H, 6a'-H), 2.78 – 2.90 (m, 2 H, 3a'-H, 6'-H), 3.10 – 3.14 (m, 1 H, 6-H), 3.10 – 3.32 (m, 4 H, 4-H, 6-H), 3.96 (dt,  $J = 1.1$  Hz,  $J = 6.3$  Hz, 1 H, 3''-H), 5.83 (dd,  $J = 6.6$  Hz,  $J = 16.2$  Hz, 1 H, 2''-H), 6.06 (dd,  $J = 0.8$  Hz,  $J = 16.2$  Hz, 1 H, 1''-H), 7.02 – 7.04 (m, 3 H, *o*-H, *p*-H), 7.59 (m, 2 H, *m*-H).

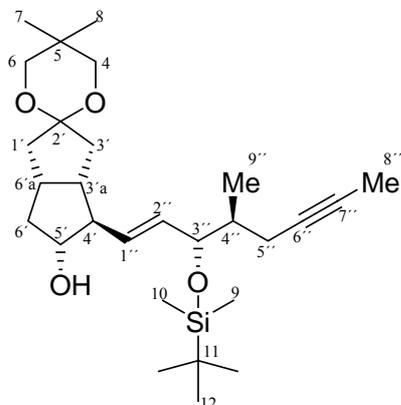
**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = -4.93$  (C-9, u),  $-4.19$  (C-10, u), 3.26 (C-8'', u), 15.78 (C-9'', u), 18.16 (C-11, o), 21.96 (C-7, C-8, u), 22.02 (C-5'', o), 25.92 (C-12, u), 29.65 (C-5, o), 33.76 (C-6a', u), 38.42 (C-3', o), 40.47 (C-4'', u), 41.04 (C-6', o), 42.05 (C-1', o), 49.31 (C-3a', o), 63.03 (C-4', o), 71.62 (C-4, o), 71.81 (C-6, o), 76.27 (C-3'', u), 76.38 (C-6'', o), 78.11 (C-7'', o), 109.21 (C-2', o), 127.64 (C-1'', o), 128.75 (C-*m*, u), 129.11 (C-*p*, u), 135.22 (C-2'', u), 137.09 (C-*i*, o), 137.29 (C-*o*, u), 206.92 (C-5', o).

**MS (CI, Methan)** ( $m/z$ ): 629 ( $\text{M}^+$ , 3), 501 (13), 500 (15), 499 (50), 498 (13), 497 (13), 495 (10), 475 (12), 474 (29), 473 (84), 417 (10), 387 (10), 343 (37), 342 (35), 341 (100), 255 (18), 225 (24).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu} = 3059$  (w), 2954 (s), 2857 (s), 2737 (w), 2277 (m), 1726 (s), 1469 (m), 1439 (m), 1360 (m), 1329 (m), 1253 (m), 1117 (s), 1069 (m), 1026 (m), 976 (m), 940 (w), 838 (s), 777 (m), 740 (m), 691 (m), 499 (s), 469 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{22} = -25.40^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CDCl}_3$ ).

**3.25 Darstellung von (+)-(3'aS,4'S,6'aR)-4'-[[*(E,3S,4S)*-3-(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-4-methyl-oct-1-en-6-ynyl] hexahydro-5,5-dimethyl-spiro[1,3-dioxan-2,2'(1'H)]-pentalen-5'ol (**87**)**



Aus Keton **84**:

Eine Lösung von 158 mg (0.33 mmol) des Ketons **84** in 10 ml wasserfreien EtOH wurde auf 0°C abgekühlt. Dann wurden 26 mg (0.664 mmol) fein gepulvertes NaBH<sub>4</sub> portionsweise hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von 2 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wurde auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtrieren und Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurden der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 3:1). Man erhielt 120 mg (76%) des Alkohols **87** als farblose Flüssigkeit.

Aus Azoen **22** und Stannan **24**:

Eine Lösung von 762 mg (1.41 mmol, 1.1 Äquiv.) des Stannans **24** in 4 ml abs. THF wurde auf -78°C abgekühlt. Nun gab man 0.88 ml (1.41 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 molar in *n*-Hexan) hinzu und rührte 1 h bei -78°C (Lösung A). Dann wurden 260 mg (6.13 mmol, 4.8 Äquiv.) LiCl im Hochvakuum mit einem Heißluftfön 5-10 min erwärmt. In Argongegenstrom wurden 0.275 g (3.1 mmol, 2.4 Äquiv.) CuCN zugegeben. Die Mischung wurde in 3 ml abs. THF gelöst (Lösung B). Die Hälfte des Volumen an Lösung B wurde auf -78°C abgekühlt. Dann wurde Lösung A mit Hilfe einer Transferkanüle zugegeben, wobei sich die Lösung intensiv gelb färbte. Es wurde 30 min bei -78°C gerührt (Lösung C). Die andere Hälfte der Lösung B wurde zu einer Lösung von 0.5 g (1.3 mmol, 1 Äquiv.) Azoen **22** in 4ml abs. THF gegeben. Schließlich wurde diese Lösung zu Reaktionslösung C mit Hilfe einer Transferkanüle zugegeben. Dann wurde 1–1.5 h bei -78°C gerührt.

Nach Zugabe von 0.76 ml (0.91 g, 2.8 mmol)  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  wurde für 20 min bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Bei gleicher Temperatur hydrolysierte man durch Zugabe von 15 ml einer Lösung von  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3$  im Verhältnis von 90:10 und erwärmte auf RT. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wurde der Rückstand für ca. 15 min in Vakuum getrocknet, dann in 20 ml abs. THF gelöst und mit 2.6 ml (2.1 g, 25.5 mmol) Cyclohexen versetzt. Unter Rühren bei RT gab man nun portionsweise 461 mg (1.28 mmol) Benzolseleninsäureanhydrid hinzu, wobei sich die Reaktionsmischung von gelb nach orange färbte und eine Gasentwicklung einsetzte. Nach beendeter Gasentwicklung wurde noch 15 min bei RT gerührt. Dann gab man 30 ml EtOH hinzu und kühlte auf  $0^\circ\text{C}$  ab. Man gab portionsweise 291 mg (7.7 mmol, 6 Äquiv.)  $\text{NaBH}_4$  hinzu (Vorsicht: Gasentwicklung). Dann wurde für 2 h bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Laut DC-Kontrolle war noch Keton **84** nachzuweisen und es wurden 2 Äquiv.  $\text{NaBH}_4$  hinzu gegeben und eine 1 h bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Nun war der Umsatz vollständig (DC-Kontrolle). Man hydrolysierte durch Zugabe von 20 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert (4 x 30 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 4:1). Man erhielt 330 mg (51%) des Alkohols **87** als farbloses Öl.

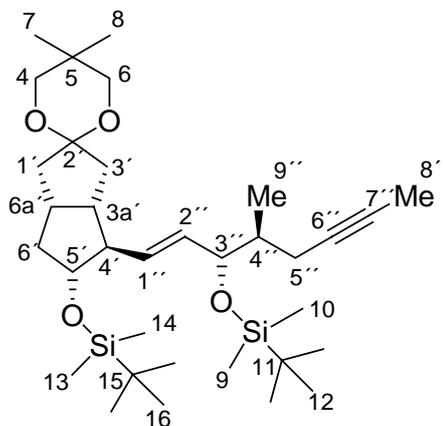
#### Analytische Daten des Alkohols **87**:

DC:  $R_f = 0.36$  (*n*-Hexan/ $\text{EtOAc}$ , 3:1).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 0.00$  (s, 3 H, 9-H), 0.02 (s, 3 H, 10-H), 0.62 (s, 3 H, 7-H), 0.67 (s, 3 H, 8-H), 0.88 (s, 9 H, 12-H), 0.92 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 9''-H), 1.22 (bs, 1 H, OH), 1.29 – 1.37 (m, 1 H, 6'-H), 1.48 (t,  $J = 2.4$  Hz, 3 H, 8''-H), 1.64 – 1.70 (m, 2 H, 4''-H, 3'-H), 1.80 – 1.87 (m, 1 H, 1'-H), 1.93 – 2.02 (m, 4 H, 1'-H, 6a'-H, 6'-H, 3'-H), 2.08 – 2.28 (m, 4 H, 3a'-H, 4'-H, 5''-H), 3.15 – 3.18 (m, 4 H, 4-H, 6-H), 3.45 (dt,  $J = 6.6$  Hz,  $J = 9.3$  Hz, 1 H, 5'-H), 3.92 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1 H, 3''-H), 5.32 – 5.36 (m, 2 H, 1''-H, 2''-H).



**3.26 Darstellung von (-)-(3a'S,4'R,5'R,6a'R)-5'-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-4'-[(E,3S,4S)-3-(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-4-methyl-oct-1-en-6-ynyl]hexahydro-5,5-dimethyl-spiro[1,3-dioxan-2,2'(1'H)]-pentalen (88)**



Zu einer Lösung von 120 mg (0.25 mmol) des Alkohols **87** in wfr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden 0.073 ml (0.067 g, 0.629 mmol, 2.5 Äquiv.) 2,6-Lutidin gegeben. Die Lösung wurde mit Hilfe eines Aceton/Eis-Bades auf -10°C abgekühlt. Nachdem 5 min bei dieser Temperatur gerührt wurde, gab man tropfenweise 0.086 ml (99 mg, 0.377 mmol, 1.5 Äquiv.) *t*-BuMe<sub>2</sub>SiOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> hinzu. Die Mischung wurde 30 min bei -10 °C gerührt und anschließend auf RT erwärmt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 5:1). Man erhielt 0.145 g (98%) des Bissilyl ethers **88** als farblose Flüssigkeit.

**Analytische Daten des Bissilyl ethers 88:**

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.84 (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):** δ = 0.07 (s, 3 H, 9-H), 0.10 (s, 3 H, 10-H), 0.11 (s, 3 H, 13-H), 0.13 (s, 3 H, 14-H), 0.77 (s, 3 H, 7-H), 0.78 (s, 3 H, 8-H), 1.00 (s, 9 H, 12-H), 1.01 (s, 9 H, 16-H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 9''-H), 1.50 – 1.56 (m, 1 H, 6'-H), 1.60 (t, *J* = 2.4 Hz, 3 H, 8''-H), 1.80 – 2.50 (m, 11 H, 1'-H, 3'-H, 3a'-H, 6a'-H, 6'-H, 4'-H, 4''-H, 5''-H), 3.26 – 3.32 (m, 4 H, 4-H, 6-H), 3.75 (dt, *J* = 6.3 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1 H, 5'-H), 4.08 (dd, *J* = 6.3 Hz, 1 H, 3''-H), 5.50 (dd, *J* = 6.7 Hz, *J* = 15.6 Hz, 1 H, 2''-H), 5.62 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 15.6 Hz, 1 H, 1''-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = -4.68, -4.40, -4.16, -3.64$  (C-9, C-10, C-13, C-14, u), 3.40 (C-8'', u), 15.78 (C-9'', u), 18.23, 18.40 (C-15, C-11, o), 22.49 (C-7, u), 22.54 (C-5'', o), 25.86 (C-8, u), 26.11 (C-12, u), 26.14 (C-16, u), 29.89 (C-5, o), 36.00 (C-6a', u), 38.67 (C-1', o), 40.19 (C-4'', u), 40.98 (C-3', o), 41.89 (C-6', o), 43.37 (C-3a', u), 57.05 (C-4', u), 71.86 (C-4, C-6, o), 76.43 (C-6'', o), 76.58 (C-3'', u), 78.15 (C-7'', o), 79.36 (C-5', u), 110.19 (C-2', o), 131.65 (C-2'', u), 133.30 (C-1'', u).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu} = 2954$  (s), 2857 (s), 1468 (m), 1388 (w), 1361 (w), 1253 (s), 1117 (s), 1061 (m), 972 (w), 838 (s), 776 (s), 670 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV) m/z (%):** 534 (14), 533 (36), 447 (14), 378 (26), 377 (100), 315 (13), 291 (10), 241 (8), 195 (12), 183 (12), 159 (12), 147 (12), 75 (26), 73 (49), 69 (13).

**MS (CI, Methan) m/z (%):** 591 ( $\text{M}^+$ , 8), 576 (13), 575 (29), 535 (13), 534 (36), 533 (86), 460 (22), 459 (69), 458 (12), 457 (14), 447 (25), 443 (15), 401 (12), 378 (28), 377 (100), 351 (12), 327 (40), 315 (21), 241 (37), 225 (14), 195 (10), 183 (12), 115 (9), 75 (18), 73 (29).

**HA-MS:**

( $\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{O}_4\text{Si}_2 - \text{C}_4\text{H}_9$ )

berechnet: 533.348243,

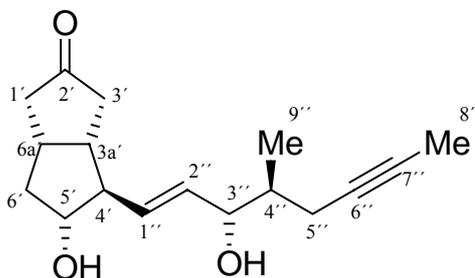
gefunden: 533.348230.

**Drehwert:**

$[\alpha]_{589}^{22} = -1.21^\circ$  (c = 1.08,  $\text{CDCl}_3$ ),

$[\alpha]_{578}^{22} = -1.48^\circ$  (c = 1.08,  $\text{CDCl}_3$ ).

### 3.27 Darstellung von (3*aS*,4*R*,5*R*,6*aR*)-5-Hydroxy-4-((*E*)-(3*S*,4*S*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-inyl)-hexahydropentalen-2-on (**20**)



Eine Lösung von 0.370 g (0.63 mmol) des Bissilyl ethers **88** in 5 ml Aceton wurde mit 1 ml H<sub>2</sub>O und einer Spatelspitze *p*-TsOH versetzt und bei RT gerührt. Nach 1.5 Tagen war laut DC-Kontrolle kein Bissilylether **88** mehr nachweisbar. Es wurden 5 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben und Et<sub>2</sub>O (3 x 10 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtrieren und Abdestillieren des Lösungsmittel im Rotationsverdampfer wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 1:4). Man erhielt 0.173 g (98%) des Diolketons **20** als farbloses Öl.

#### Analytische Daten des Diolketons **20**:

DC: R<sub>f</sub> = 0.20 (*n*-Hexan/EtOAc, 1:4).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 9''-H), 1.33 – 1.48 (m, 1 H, 6'-H), 1.68 – 1.76 (m, 1 H, 4''-H), 1.79 (t, *J* = 2.5 Hz, 3 H, 8''-H), 1.99 – 2.74 (m, 10 H, 6a'-H, 3a'-H, 6'-H, 5''-H, 4'-H, 1'-H, 3'-H), 3.4 – 3.8 (bs, 2 H, OH), 3.86 – 3.96 (m, 2 H, 3''-H, 5'-H), 5.48 – 5.54 (m, 2 H, 1''-H, 2''-H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.52 (C-8'', u), 15.02 (C-9'', u), 22.32 (C-5'', o), 34.72 (C-4'', u), 38.08 (C-6a', u), 40.99 (C-3', o), 42.26 (C-6', o), 42.91 (C-3a', u), 45.96 (C-1', o), 57.84 (C-4', u), 76.18 (C-5', u), 77.11 (C-6'', o), 77.43 (C-7'', o), 77.54 (C-3', u), 133.73, 133.88 (C-1'', C-2'', u), 220.11 (C-2', o).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 3375 (s), 2960 (s), 2920 (s), 2515 (m), 2254 (m), 1733 (s), 1454 (m), 1405 (m), 1379 (m), 1335 (m), 1248 (m), 1166 (m), 1095 (m), 1009 (m), 974 (m), 914 (s), 733 (s), 647 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV) m/z (%):** 258 (22), 229 (11), 206 (16), 205 (84), 195 (15), 187 (16), 178 (16), 177 (100), 163 (35), 161 (14), 159 (33), 151 (40), 148 (18), 146 (16), 145 (24), 143 (11), 139 (53), 138 (15), 137 (42), 136 (17), 135 (42), 134 (12), 133 (40), 131 (29), 125 (10), 124 (16), 123 (29), 122 (13), 121 (11), 120 (40), 119 (24), 117 (57), 111 (15), 109 (42), 108 (24), 107 (59), 106 (29), 105 (36), 97 (23), 96 (20), 95 (49), 94 (10), 93 (32), 91 (38), 83 (15), 82 (22), 81 (75), 80 (15), 79 (56), 69 (15), 67 (59), 57 (29), 55 (42).

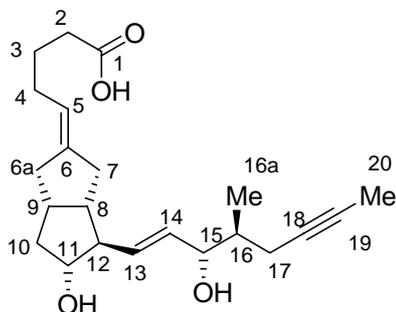
**MS (CI, Methan) m/z (%):** 276 ( $\text{M}^+$ , 1.5), 260 (13), 259 (63), 258 (22), 242 (23), 241 (100), 223 (10), 213 (10), 205 (33), 201 (20), 199 (23), 197 (12), 195 (13), 187 (18), 183 (18), 177 (33), 163 (14), 161 (10), 159 (22), 151 (13), 149 (18), 147 (14), 145 (12), 139 (12), 137 (28), 135 (26), 133 (15), 125 (12), 123 (32), 121 (60), 119 (18), 111 (11), 109 (46), 107 (34), 95 (15), 93 (11), 81 (21).

**Drehwert:**

$$[\alpha]_{589}^{22} = +11.03^\circ \text{ (c = 0.97, CDCl}_3\text{)},$$

$$[\alpha]_{578}^{22} = +12.17^\circ \text{ (c = 0.97, CDCl}_3\text{)}.$$

**3.28 Darstellung von (+)-5-[(3a*S*,4*R*,5*R*,6a*S*)-5-Hydroxy-4-((*E*)-(3*S*,4*S*)-3-hydroxy-4-methyl-oct-1-en-6-ynyl)-hexahydro-pentalen-(2*E*)-yliden)-pentansäure 16(*S*)-Iloprost (**7**)**



4.159 g (9.36 mmol) (4-Carboxybutyl)-triphenylphosphoniumbromid und 2.316 g (20.6 mmol)  $\text{KO}^t\text{Bu}$  wurden unter Argon vorgelegt und bei  $0^\circ\text{C}$  mit 30 ml abs. Dimethoxyethan versetzt. Die entstandene orange Suspension wurde 30 min bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Dann gab man eine Lösung von 0.259 g (0.938 mmol) des Diolketons **20** in 1 ml abs. THF tropfenweise hinzu. Es wurde 4 h bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt, bis per DC kein Diolketon **20** mehr nachweisbar war. Die orange Suspension wurde mit 50%-iger, wässriger Zitronensäure angesäuert. Der gemessene pH-Wert lag zwischen 1 und 2. Die wässrige Phase wurde viermal mit 50 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand durch zwei verschiedene Säulenchromatographien gereinigt.

- 1. Säulenchromatographie: (Laufmittel: EtOAc/4% Eisessig) Abtrennung eines großen Teils des Überschusses des Wittig-Reagenzes
- 2. Säulenchromatographie: (Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 10:1) Isolierung der gewünschten Verbindung

Man erhielt 301 mg der Carbonsäure **7** als *E/Z*-Gemisch im Verhältnis von 62:38 (bestimmt anhand des  $^1\text{H-NMR}$  Signals von H-5) als farbloses bis leicht gelbliches Öl, welches laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und HPLC-Analyse noch verunreinigt war.

**HPLC-Trennung:** Die Trennung der *E/Z* Isomere von **7** erfolgte durch präparative HPLC auf einer Kromasil SI-100 Säule (250 x 30 mm) mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95:5) als Laufmittel. Die Detektion erfolgte sowohl mit RI, als auch mit UV (230 nm).

Man erhielt 150 mg (45%) der Carbonsäure (*E*)-**7** als farbloses bis leicht gelbliches Öl und 40 mg (12%) der Carbonsäure (*Z*)-**7** als farbloses bis leicht gelbliches Öl.

**Analytische Daten von 16(*S*)-Iloprost (*E*-**7**):**

**DC:**  $R_f = 0.40$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 10:1).

**$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = 1.15$  (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H, 16a-H), 1.34 – 1.40 (m, 1 H, 10 $\alpha$ -H), 1.64 (t,  $J = 2.4$  Hz, 3 H, 20-H), 1.66 – 1.74 (m, 2 H, 3-H), 1.92 – 2.03 (m, 4 H, 4 $\alpha$ -H, 8-H, 12-H, 16-H), 2.06 – 2.13 (m, 3 H, 4 $\beta$ -H, 6 $\alpha\alpha$ -H, 7 $\alpha$ -H), 2.23 – 2.34 (m, 5 H, 2-H, 6 $\beta\beta$ -H, 7 $\beta$ -H, 9-H), 2.36 – 2.44 (m, 2-H, 10 $\beta$ -H, 17 $\alpha$ -H), 2.51 – 2.57 (m, 1 H, 17 $\beta$ -H), 3.75 (m, 1 H, 11-H), 4.13 (m, 1 H, 15-H), 5.23 (m, 1 H, 5-H), 5.52 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 15.0$  Hz, 1 H, 13-H), 5.71 (dd,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 15.3$  Hz, 1 H, 14-H), 6.4 (bs, 3 H, OH).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = 3.51$  (C-20, u), 15.96 (C-16a, u), 22.83 (C-17, o), 24.83 (C-3, o), 28.88 (C-4, o), 33.47 (C-2, o), 36.15 (C-6a, o), 37.82 (C-9, u), 38.36 (C-7, o), 38.70 (C-16, u), 41.76 (C-10, o), 45.40 (C-8, u), 57.37 (C-12, u), 76.87 (C-19, o), 76.87 (C-15, u), 77.53 (C-11, u), 78.12 (C-18, o), 121.28 (C-5, u), 133.75 (C-14, u), 135.54 (C-13, u), 142.92 (C-6, o), 178.36 (C-1, o).

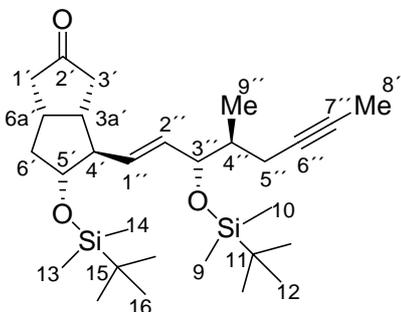
**$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.94$  (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H, 16a-H), 1.13 – 1.19 (m, 1 H, 10 $\alpha$ -H), 1.66 – 1.83 (m, 4 H, 3-H, 12-H, 16-H), 1.79 (t,  $J = 2.4$  Hz, 3 H, 20-H), 1.96 (m, 1 H, 7 $\alpha$ -H), 2.00 – 2.10 (m, 4 H, 4-H, 8-H, 6 $\alpha\alpha$ -H), 2.15 – 2.25 (m, 2 H, 17-H), 2.30 – 2.36 (m, 5 H, 2-H, 6 $\beta\beta$ -H, 7 $\beta$ -H, 10 $\beta$ -H), 2.40 – 2.47 (m, 1 H, 9-H), 3.68 – 3.73 (m, 1 H, 11-H), 3.94 – 3.96 (m, 1 H, 15-H), 5.22 (m, 1 H, 5-H), 5.48 – 5.50 (m, 2 H, 13-H, 14-H), 5.70 (bs, 3 H, OH).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 3.54$  (C-20, u), 15.62 (C-16a, u), 22.33 (C-17, o), 24.59 (C-3, o), 28.51 (C-4, o), 33.24 (C-2, o), 35.89 (C-6a, o), 37.44 (C-9, u), 38.06 (C-7, o), 41.37 (C-10, o), 45.12 (C-8, u), 57.06 (C-12, u), 76.50 (C-15, u), 76.81 (C-19, o), 77.32 (C-11, u), 77.49 (C-18, o), 120.91 (C-5, o), 132.93 (C-13, u), 135.14 (C-14, u), 142.67 (C-6, o), 178.18 (C-1, o).





**3.29 Darstellung von (-)-(3a*S*,4*R*,5*R*,6a*R*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-4-[(*E*)-(3*S*,4*S*)-3-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-4-methyl-oct-1-en-6-ynyl]-hexahydro-pentalen-2-on (**19**)**



Eine Lösung von 1.31 g (2.22 mmol) des Acetals **88** in 10 ml Aceton wurde mit 4 ml H<sub>2</sub>O und einer Spatelspitze *p*-TsOH versetzt und bei RT gerührt. Nach 12 Stunden war laut DC-Kontrolle die Reaktion beendet. Es wurden 10 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben und Et<sub>2</sub>O (3 x 30 ml) extrahiert. Die etherische Phase wurde mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittel im Rotationsvakuum erhielt man ein farbloses Öl. Dieses wurde in 8 ml DMF gelöst und 1.85 g (27 mmol) Imidazol und 1.73 g (11.5 mmol) TBS-Cl wurden zugegeben. Es wurde 14 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf eine Kieselgelsäule gegeben und mit EtOAc/*n*-Hexan, 1:4, eluiert. Man erhielt ein farbloses Öl, das durch eine zweite Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Et<sub>2</sub>O/*n*-Hexan, 1:5) gereinigt wurde. Man erhielt 1.03 g (94%) des Ketons **19** und 85 mg (5%) des Bissilylethers **88** als farblose Öle.

**Analytische Daten des Ketons 19:**

DC: R<sub>f</sub> = 0.45 (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 0.02 (s, 3 H, 9-H), 0.05 (s, 3 H, 10-H), 0.06 (s, 3 H, 14-H), 0.12 (s, 3 H, 15-H), 0.95 (s, 9 H, 16-H), 1.00 (s, 9 H, 12-H), 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 9'-H), 1.18 – 1.24 (m, 1 H, 6'β-H), 1.61 (t, *J* = 2.5 Hz, 3 H, 8''-H), 1.79 (m, 1 H, 4''-H), 1.87 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 17.8 Hz, 1 H, 1'β-H), 1.90 – 2.30 (m, 9 H, 1'α-H, 3'-H, 3a'-H, 6a'-H, 6'α-H, 5''-H, 4'-H), 3.73 (q, *J* = 6.9 Hz, 1 H, 5'-H), 4.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H, 3''-H), 5.31 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 15.4 Hz, 1 H, 2''-H), 5.40 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 15.4 Hz, 1 H, 1''-H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = -4.70$  (C-9, u),  $-4.59$  (C-10, u),  $-4.40$  (C-13, u),  $-3.74$  (C-14, u),  $3.39$  (C-8'', u),  $15.72$  (C-9'', u),  $18.13$  (C-11, o),  $18.38$  (C-15, o),  $22.47$  (C-5'', o),  $25.99$  (C-12, u),  $26.09$  (C-16, u),  $35.48$  (C-6a', u),  $40.13$  (C-4', u),  $42.56$  (C-6', o),  $42.75$  (C-3', o),  $42.83$  (C-3a', u),  $45.73$  (C-1', o),  $57.60$  (C-4', u),  $76.18$  (C-3'', u),  $76.18$  (C-7'', o),  $78.00$  (C-6'', o),  $79.24$  (C-5', u),  $131.91$  (C-1'', u),  $132.53$  (C-2'', u),  $216.85$  (C-2', o).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu} = 2930$  (s),  $2857$  (s),  $2803$  (w),  $2739$  (w),  $1742$  (s),  $1467$  (m),  $1405$  (m),  $1383$  (m),  $1362$  (m),  $1253$  (m),  $1117$  (m),  $1064$  (m),  $1005$  (m),  $974$  (m),  $938$  (m),  $837$  (s),  $775$  (s),  $670$  (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV) m/z (%):** 449 (12), 448 (26), 447 (100), 424 (12), 423 (28), 315 (14), 291 (30), 265 (10), 183 (11), 171 (12), 147 (9), 73 (18).

**MS (CI, Isobutan) m/z (%):** 505 ( $\text{M}^+$ , 6), 489 (22), 448 (20), 447 (55), 401 (14), 374 (34), 373 (100), 241 (36).

**HA-MS:**

( $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{Si}_2 - \text{C}_4\text{H}_9$ )

berechnet: 447.275078,

gefunden: 447.275011.

**Drehwert:**

$[\alpha]_{589}^{22} = -14.37^\circ$  (c = 1.03,  $\text{CDCl}_3$ ),

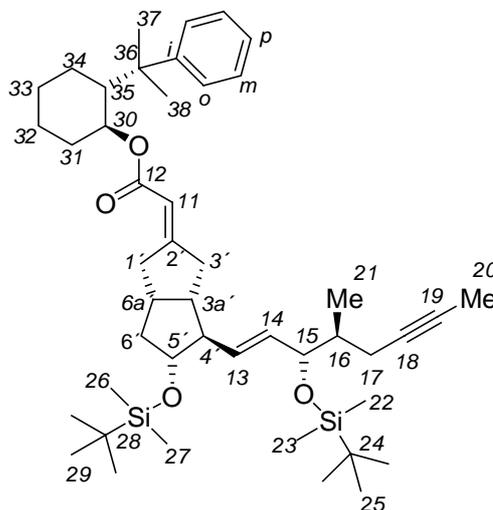
$[\alpha]_{578}^{22} = -15.14^\circ$  (c = 1.03,  $\text{CDCl}_3$ ),

$[\alpha]_{546}^{22} = -17.38^\circ$  (c = 1.03,  $\text{CDCl}_3$ ),

$[\alpha]_{436}^{22} = -33.20^\circ$  (c = 1.03,  $\text{CDCl}_3$ ).

$[\alpha]_{365}^{22} = -72.04^\circ$  (c = 1.03,  $\text{CDCl}_3$ ).

**3.30 Darstellung von (+)-(3a*S*,4*R*,5*R*,6a*S*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-[(*E*)-(3*S*,4*S*)-3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-methyl-oct-1-en-6-ynyl]-hexahydro-pentalen-(2*E*)-yliden]-essigsäure [(1*S*,2*R*)-2-(1-methyl-1-phenylethyl)-cyclohexyl-ester (**18**)**



Zu einer Lösung von 1.31 g (3.56 mmol, 6 Äquiv.) des chiralen Phosphonats **89** in 7 ml abs. THF wurde unter Argonschutzgas bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit 2.08 ml (3.32 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) getropft. Die Mischung wurde auf RT erwärmt und 15 min gerührt. Dann wurde die Lösung auf  $-62^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und eine Lösung von 300 mg (0.59 mmol) des Ketons **19** in 2 ml THF wurden innerhalb von 10 min zugetropft. Es wurde 6 Tage bei  $-62^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Temperatur wurde mittels eines Kryostaten in einem externen Kühlbad konstant bei  $-62^{\circ}\text{C}$  gehalten. Es wurden nun 30 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$  verdünnt und dann mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsvakuum erhielt man ein farbloses Öl. Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Ethylacetat/*n*-Hexan, 1:10) lieferte 394 mg (89%) des Esters **18** als farbloses Öl, sowie 25 mg (8%) des Ketons **19**. Die umsatzbezogene Ausbeute an Ester **18** beträgt 97%. Das Diastereomerenverhältnis zwischen der *E*- und *Z*-Verbindung betrug 98:2 und wurde durch Ausmessen des Integrals des jeweiligen  $^1\text{H}$  NMR-Signals des olefinischen Protons der *E*- und der *Z*-Verbindung bestimmt.

**HPLC:** Die *E/Z*-Mischung des Esters **18** wurde durch präparative HPLC auf einer Kromasil Si-100-Säule (30 mm ID) (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 95:5, UV-Detektor: 254 nm und RI-Detektor, 12ml, 5 bar, 30 mg der *E/Z*-Mischung pro Injektion) getrennt. Man erhielt 347 mg (78%) des reinen Esters (*E*)-**18** sowie 7 mg (2%) des reinen Esters (*Z*)-**18**.

**Analytische Daten des Esters (*E*)-**18**:**

**DC:**  $R_f = 0.84$  (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1).

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = 0.04$  (s, 3 H, 22-H), 0.08 (s, 3 H, 23-H), 0.15 (s, 3 H, 26-H), 0.17 (s, 3 H, 27-H), 0.85 – 1.85 (m, 7 H), 0.97 (s, 9 H, 29-H), 1.04 (s, 9 H, 25-H), 1.12 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H, 21-H), 1.17 (s, 3 H, 38-H), 1.38 (s, 3 H, 37-H), 1.62 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3 H, 20-H), 1.80 – 1.90 (m, 2 H), 2.00 – 2.45 (m, 10 H), 2.80 – 3.08 (m, 2 H), 3.70 (dt,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, 5'-H), 4.14 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1 H, 15-H), 5.07 (dt,  $J = 4.4$  Hz,  $J = 10.7$  Hz, 1 H, 30-H), 5.38 (m, 1 H, 11-H), 5.50 (dd,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 15.7$  Hz, 1 H, 14-H), 5.58 (dd,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 15.7$  Hz, 1 H, 13-H), 7.14 – 7.30 (m, 5 H, *o*-H, *m*-H, *p*-H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = -4.82$  (C-22, u),  $-4.65$  (C-23, u),  $-4.35$  (C-26, u),  $-3.79$  (C-27, u), 3.24 (C-20, u), 15.58 (C-21, u), 17.99 (o), 18.25 (o), 22.43 (o), 24.77 (o), 25.38 (u), 25.90 (u), 25.98 (u), 26.08 (o), 27.15 (o), 27.58 (u), 33.91 (o), 38.81 (u), 39.44 (o), 39.75 (o), 39.87 (o), 40.11 (u), 42.58 (o), 44.39 (u), 51.23 (u), 56.27 (C-4', u), 73.23 (C-30, u), 76.25 (C-15, u), 76.42 (C-19, o), 77.92 (C-18, o), 78.73 (C-5', u), 113.81 (C-11, u), 124.73 (C-*m*, u), 125.48 (C-*p*, u), 127.93 (C-*o*, u), 131.97 (C-14, u), 132.57 (C-13, u), 151.51 (C-*i*, o), 165.01 (C-2', o), 165.55 (C-12, o).

**IR** ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 2933$  (s), 2858 (s), 1706 (s), 1658 (m), 1466 (m), 1368 (m), 1253 (m), 1214 (m), 1124 (s), 1066 (m), 1032 (m), 910 (m), 839 (s), 775 (m), 734 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (CI, Isobutan)  $m/z$  (%): 747 ( $\text{M}^+$ , 4), 689 (16), 615 (22), 489 (15), 416 (16), 415 (68), 397 (8), 283 (26), 201 (40), 119 (33), 105 (18), 101 (10), 85 (29), 83 (45), 73 (100), 69 (24).

**HA-MS:**

( $\text{C}_{46}\text{H}_{74}\text{O}_4\text{Si}_2 - \text{C}_4\text{H}_9$ )

berechnet: 689.442143,

gefunden: 689.442163.

**Drehwert:**

$$[\alpha]_{589}^{22} = +17.59^\circ \text{ (c = 0.83, CDCl}_3\text{)},$$
$$[\alpha]_{578}^{22} = +18.19^\circ \text{ (c = 0.83, CDCl}_3\text{)},$$
$$[\alpha]_{546}^{22} = +20.72^\circ \text{ (c = 0.83, CDCl}_3\text{)},$$
$$[\alpha]_{436}^{22} = +33.25^\circ \text{ (c = 0.83, CDCl}_3\text{)}.$$
$$[\alpha]_{365}^{22} = +47.34^\circ \text{ (c = 0.83, CDCl}_3\text{)}.$$

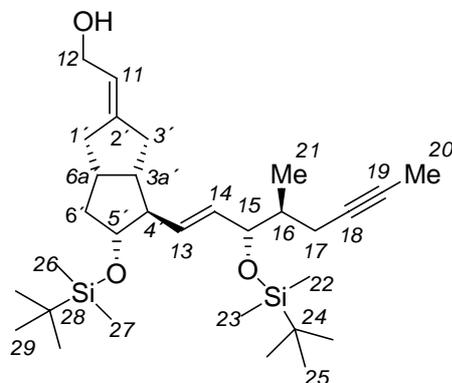
**Analytische Daten des Esters (Z)-18:**

**DC:**  $R_f = 0.84$  (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1).

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = 0.03$  (s, 3 H, 22-H), 0.09 (s, 3 H, 23-H), 0.14 (s, 3 H, 26-H), 0.15 (s, 3 H, 27-H), 0.85 – 1.85 (m, 7 H), 0.98 (s, 9 H, 29-H), 1.03 (s, 9 H, 25-H), 1.13 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H, 21-H), 1.21 (s, 3 H, 38-H), 1.42 (s, 3 H, 37-H), 1.60 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3 H, 20-H), 1.80 – 1.90 (m, 2 H), 2.00 – 2.45 (m, 10 H), 2.80 – 3.08 (m, 2 H), 3.64 – 3.74 (m, 1 H, 5'-H), 4.08 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1 H, 15-H), 5.02 (dt,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 10.4$  Hz, 1 H, 30-H), 5.43 – 5.54 (m, 3 H, 11-H, 13-H, 14-H), 7.15 – 7.27 (m, 5 H, *o*-H, *m*-H, *p*-H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = -4.66$  (C-22, u),  $-4.44$  (C-23, u),  $-4.23$  (C-26, u),  $-3.57$  (C-27, u), 3.43 (C-20, u), 15.84 (C-21, u), 18.22 (C-24, o), 18.45 (C-28, o), 22.55 (o), 24.99 (o), 26.12 (u), 26.21 (u), 26.35 (u), 26.98 (o), 27.27 (o), 27.60 (u), 34.15 (o), 36.28 (o), 37.52 (u), 40.30 (u), 40.38 (o), 42.13 (o), 43.47 (o), 46.96 (u), 51.62 (u), 57.18 (C-4', u), 73.79 (C-30, u), 76.44 (C-15, u), 76.57 (C-18, o), 78.36 (C-19, o), 79.24 (C-5', u), 113.90 (C-11, u), 125.21 (C-*m*, u), 125.97 (C-*p*, u), 128.21 (C-*o*, u), 132.58 (C-14, u), 132.69 (C-13, u), 151.73 (C-*i*, o), 165.53 (C-2', o), 166.66 (C-12, o).

**3.31 Darstellung von (+)-2-[(3*aS*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-[(*E*)-3*S*,4*S*)-3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-methyl-oct-1-en-6-ynyl)-hexahydro-pentalen-(2*E*)-yliden)-ethanol (**16**)**



Eine Lösung von 469 mg (0.63 mmol) des Esters (**E**)-**18** in 9 ml abs. THF wurde bei 0°C mit 0.4 ml (1.88 mmol) DIBAL-H in 1 ml THF versetzt. Es wurde auf RT erwärmt. Nach 2 h Rühren bei RT war der Umsatz laut DC-Kontrolle vollständig. Es wurden 20 ml Et<sub>2</sub>O und 15 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zugegeben und 45 min gerührt, wobei sich ein Gel bildete. Dann gab man 100 ml Wasser zu. Die wässrige Phase wurde CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 40 ml) und mit *n*-Hexan (5 x 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsvakuum erhielt man 1.20 g eines farblosen Öls, das aus einer Mischung von 8-Phenylnormenthol und Allylalkohol **16** bestand. Das Gemisch wurde säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 5:1). Man erhielt 315 mg (94%) des Allylalkohols **16**, sowie 135 mg (98%) des 8-Phenylnormenthols als farblose Öle.

**Analytische Daten des Allylalkohols 16:**

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.40 (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):** δ = 0.07 (s, 3 H, 22-H), 0.10 (s, 3 H, 23-H), 0.14 (s, 3 H, 26-H), 0.16 (s, 3 H, 27-H), 0.98 (s, 9 H, 24-H), 1.04 (s, 9 H, 28-H), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 21-H), 1.22 – 1.29 (m, 1 H, 6'β-H), 1.61 (t, *J* = 2.5 Hz, 3 H, 20-H), 1.86 (m, 1 H, 16-H), 1.91 – 2.45 (m, 10 H, 1'-H, 3'-H, 3*a*'-H, 4'-H, 6'α-H, 17-H), 3.69 – 3.74 (m, 1 H, 5'-H), 3.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 2 H, 12-H), 4.12 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1 H, 15-H), 5.49 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 15.9 Hz, 1 H, 14-H), 5.46 – 5.48 (m, 1 H, 11-H), 5.60 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 15.7 Hz, 1 H, 13-H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = -4.67$  (C-22, u),  $-4.40$  (C-23, u),  $-4.16$  (C-26, u),  $-3.63$  (C-27, u),  $3.40$  (C-20, u),  $15.78$  (C-21, u),  $18.22$  (C-24, o),  $18.42$  (C-26, o),  $22.57$  (C-17, o),  $26.10$  (C-25, u),  $26.15$  (C-29, u),  $36.16$  (C-1', o),  $38.21$  (C-6a', u),  $38.49$  (C-3', o),  $40.29$  (C-16, u),  $42.80$  (C-6', o),  $44.78$  (C-3a', u),  $56.45$  (C-4', u),  $60.49$  (C-12, o),  $76.39$  (C-15, u),  $76.53$  (C-19, o),  $78.15$  (C-18, o),  $78.59$  (C-5', u),  $121.99$  (C-11, u),  $132.09$  (C-14, u),  $132.86$  (C-13, u),  $144.69$  (C-2', o).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu} = 3340$  (s),  $2927$  (s),  $1672$  (m),  $1455$  (m),  $1336$  (m),  $1218$  (m),  $1076$  (m),  $1004$  (s),  $973$  (s),  $869$  (m),  $837$  (m),  $757$  (s),  $667$  (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV) m/z (%):** 509 (16), 485 (18), 474 (17), 473 (46), 449 (18), 387 (10), 353 (20), 327 (11), 317 (15), 291 (10), 249 (10), 225 (18), 183 (14), 172 (10), 171 (69), 169 (11), 159 (15), 157 (16), 147 (18), 145 (12), 143 (16), 133 (11), 132 (12), 129 (13), 121 (14), 110 (13), 115 (15), 109 (11), 105 (20), 93 (17), 91 (16), 81 (17), 79 (14), 75 (42), 73 (100).

**MS (CI, Isobutan) m/z (%):** 533 ( $\text{M}^+$ , 6), 517 (10), 475 (16), 451 (12), 401 (24), 385 (14), 384 (37), 383 (100), 252 (9), 251 (42).

**HA-MS:**

( $\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{O}_3\text{Si}_2 - \text{C}_4\text{H}_9$ )

berechnet: 475.306378,

gefunden: 475.306393.

**Drehwert:**

$[\alpha]_{589}^{22} = +25.31^\circ$  (c = 1.11,  $\text{CDCl}_3$ ),

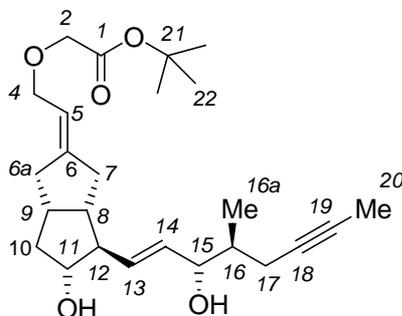
$[\alpha]_{578}^{22} = +26.21^\circ$  (c = 1.11,  $\text{CDCl}_3$ ),

$[\alpha]_{546}^{22} = +30.72^\circ$  (c = 1.11,  $\text{CDCl}_3$ ),

$[\alpha]_{436}^{22} = +57.56^\circ$  (c = 1.11,  $\text{CDCl}_3$ ),

$[\alpha]_{365}^{22} = +102.2^\circ$  (c = 1.11,  $\text{CDCl}_3$ ).

### 3.32 Darstellung von (+)-{2-[(3a*S*,4*R*,5*R*,6a*S*)-5-Hydroxy-4-((*E*)-(3*S*,4*S*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-ynyl)-hexahydro-pentalen-(2*E*)-yliden]ethoxy}-essigsäure *tert*-butylester (**90**)



Zu einer Lösung von 150 mg (0.251 mmol) des Allylalkohols **16** in 4 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden 85 mg (0.250 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und 137 mg (0.703 mmol) Bromessigsäure-*tert*-butylester und schließlich 3 ml 50%-iger NaOH zugegeben. Nach 2.5 h Rühren der Emulsion bei RT wurden weitere 137 mg (0.703 mmol) Bromessigsäure-*tert*-butylester zugegeben. Nach weiteren 1.5 h konnten laut DC nur noch Spuren des Allylalkohols **16** nachgewiesen werden. Es wurden 10 g Eis zugegeben. Nach Erwärmen auf RT wurden die organische und wässrige Phase getrennt. Die wässrige Phase wurde CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsvakuum erhielt man ein gelbes Öl. Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: EtOAc/*n*-Hexan, 1:5) lieferte 564 mg eines farblosen Öls, das aus dem Esters **90** (R<sub>f</sub> = 0.52, Laufmittel: EtOAc/*n*-Hexan, 1:5) und Bromessigsäure-*tert*-butylester bestand, sowie 17 mg (11%) des Allylalkohols **16** als farbloses Öl.

Die Mischung aus Ester **90** und Bromessigsäure-*tert*-butylester wurde ohne weitere Reinigung in 5 ml abs. THF mit 1.3 ml (1.28 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid (1 M Lösung in THF) versetzt. Nach 16 h Rühren bei RT wurden 10 ml Ether, 5 ml ges. NaCl-Lösung und 5 ml Wasser zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde das gelbe Öl durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: EtOAc/*n*-Hexan, 3:1) gereinigt. Man erhielt 93 mg (90%) des *tert*-Butylesters **90** als farbloses Öl.

**Analytische Daten des *tert*-Butylesters 90:**

**DC:**  $R_f = 0.28$  (EtOAc/*n*-Hexan, 2:1).

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = 1.13$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 16a-H), 1.26 – 1.42 (m, 1 H, 10 $\beta$ -H), 1.37 (s, 9 H, 22-H), 1.61 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3 H, 20-H), 1.86 – 2.55 (m, 11 H, 6a-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10 $\alpha$ -H, 12-H, 16-H, 17-H), 3.49 (bs, 2 H, OH), 3.64 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1 H, 11-H), 3.90 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H, 2-H), 3.97 – 4.04 (m, 1 H, 4 $\beta$ -H), 4.06 – 4.12 (m, 2 H, 4 $\alpha$ -H, 15-H), 5.45 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 15.1$  Hz, 1 H, 13-H), 5.51 – 5.56 (m, 1 H, 5-H), 5.62 (dd,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 15.1$  Hz, 1 H, 14-H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = 3.51$  (C-20, u), 15.90 (C-16a, u), 22.75 (C-17, o), 28.05 (C-22, u), 36.16 (C-6a, o), 37.73 (C-9, u), 38.41 (C-7, o), 38.87 (C-16, u), 41.81 (C-10, o), 44.97 (C-8, u), 57.64 (C-12, u), 67.50 (C-2, o), 68.60 (C-4, o), 76.39 (C-15, u), 76.54 (C-19, o), 77.38 (C-11, u), 78.23 (C-18, o), 80.72 (C-21, o), 118.21 (C-5, u), 133.78 (C-14, u), 135.03 (C-13, u), 147.54 (C-6, o), 169.82 (C-1, o).

**MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (%):** 344 (12), 343 (12), 325 (10), 273 (11), 269 (12), 268 (19), 225 (10), 224 (37), 219 (11), 215 (21), 205 (16), 197 (15), 185 (37), 171 (18), 169 (16), 167 (10), 166 (11), 161 (18), 160 (12), 159 (31), 145 (35), 144 (21), 143 (36), 135 (17), 134 (17), 133 (17), 130 (27), 129 (14), 123 (11), 121 (21), 119 (20), 118 (12), 117 (24), 109 (30), 107 (25), 106 (20), 105 (41), 95 (13), 93 (28), 92 (24), 91 (37), 81 (54), 79 (28), 67 (15), 57 (100), 55 (16), 53 (13).

**HA-MS:**

( $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5 - \text{C}_4\text{H}_{11}\text{O}$ )

berechnet: 343.190934,

gefunden: 343.190994.

**Drehwert:**

$[\alpha]_{589}^{22} = +74.26^\circ$  (c = 0.5,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ),

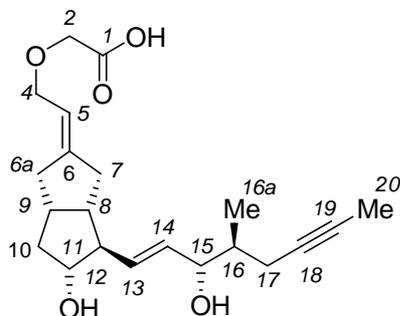
$[\alpha]_{578}^{22} = +78.76^\circ$  (c = 0.5,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ),

$[\alpha]_{546}^{22} = +89.63^\circ$  (c = 0.5,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ),

$[\alpha]_{436}^{22} = +155.37^\circ$  (c = 0.5,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ),

$[\alpha]_{365}^{22} = +250.92^\circ$  (c = 0.5,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ).

**3.33 Darstellung von (+)-{2-[(3*aS*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-Hydroxy-4-((*E*)-(3*S*,4*S*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-ynyl)-hexahydro-pentalen-(2*E*)-yliden]ethoxy}essigsäure (3-Oxa-16(*S*)-Iloprost) (**8**)**



Eine Lösung von 93 mg (0.222 mmol) des *tert*-Butylesters **90** in 4 ml Methanol (HPLC-Qualität) wurde mit 1.3 ml 1 N Natronlauge (Titriplex von Merck) versetzt, und es wurde 4.5 h bei RT gerührt. Ein DC zeigte die vollständige Verseifung des Esters. Es wurden 5 ml Wasser und 5 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zugegeben. Dann wurde durch Zugabe von festem NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> ein pH-Wert von 4-5 laut Indikatorpapier eingestellt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 30 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels, Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsvakuum und Entfernen von Lösungsmittelresten im Ölpumpenvakuum erhielt man ein farbloses, zähes Öl. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 4:1) erhielt man 70 mg (90%, ≥ 99% de, ≥ 99% ee) 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**) als farbloses, zähes Öl.

**Analytische Daten von 3-Oxa-16(*S*)-Iloprost (**8**):**

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.26 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 4:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):** δ = 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 16a-H), 1.31 – 1.37 (m, 1 H, 10α-H), 1.88 – 2.60 (m, 11 H, 7-H, 8-H, 9-H, 10β-H, 12-H, 16-H, 17-H), 3.70 – 3.75 (m, 1 H, 11-H), 3.98 – 4.02 (m, 2 H, 4α-H, 2α-H), 4.08 – 4.16 (m, 3 H, 4β-H, 2β-H, 15-H), 5.49 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 15.1 Hz, 1 H, 13-H), 5.51 – 5.55 (m, 1 H, 5-H), 5.72 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 15.1 Hz, 1 H, 14-H), 6.1 (bs, 3 H, CO<sub>2</sub>H, OH).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = 3.53$  (C-20, u), 15.99 (C-16a, u), 22.82 (C-17, o), 36.03 (C-6a, o), 37.48 (C-9, u), 38.49 (C-7, o), 38.62 (C-16, u), 41.58 (C-10, o), 44.82 (C-8, u), 57.19 (C-12, u), 66.49 (C-2, o), 68.62 (C-4, o), 76.80 (C-15, u), 77.31 (C-11, u), 78.01 (C-18, C-19, o), 118.12 (C-5, u), 133.72 (C-14, u), 135.13 (C-13, u), 147.86 (C-6, o), 173 (C-1, o).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_8\text{-THF}$ ):**  $\delta = 0.92$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 16a-H), 1.13 – 1.21 (m, 1 H, 10-H), 1.54 – 1.65 (m, 1 H, 16-H), 1.71 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3 H, 20-H), 1.80 (ddd,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 9.6$  Hz, 1 H, 12-H), 2.01 (ddq,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 16.5$  Hz, 1 H, 17-H), 2.07 – 2.25 (m, 4 H), 2.29 (ddq,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 4.7$  Hz,  $J = 16.5$  Hz, 1 H, 17-H), 2.35 – 2.45 (m, 3 H), 3.2 – 4.2 (bs, 3 H, COOH, OH), 3.63 (dt,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 9.3$  Hz, 1 H, 11-H), 3.79 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1 H, 15-H), 3.94 (s, 2 H, 2-H), 3.99 (bdd,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 11.5$  Hz, 1 H, 4-H), 4.08 (bdd,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 11.3$  Hz, 1 H, 4-H), 5.39 – 5.44 (m, 1 H, 5-H), 5.45 (dd,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 15.4$  Hz, 1 H, 14-H), 5.53 (dd,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 15.4$  Hz, 1 H, 13-H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{D}_8\text{-THF}$ ):**  $\delta = 3.23$  (C-20, u), 15.97 (C-16a, u), 22.63 (C-17, o), 36.69 (C-6a, o), 38.67 (C-9, u), 39.07 (C-7, o), 39.95 (C-16, u), 42.95 (C-10, o), 45.95 (C-8, u), 57.64 (C-12, u), 66.90 (C-2, o), 68.87 (C-4, o), 75.93 (C-19, o), 76.00 (C-15, u), 77.90 (C-11, u), 78.50 (C-18, o), 118.75 (C-5, u), 133.80, 133.91 (C-13, C-14, u), 147.60 (C-6, o), 171.61 (C-1, o).

**MS (EI, 70eV) m/z (%):** 291 (11), 269 (22), 268 (15), 253 (21), 239 (15), 236 (10), 225 (23), 224 (65), 216 (12), 215 (62), 213 (13), 211 (14), 209 (16), 205 (28), 201 (23), 199 (10), 198 (11), 197 (31), 195 (12), 188 (14), 187 (83), 185 (10), 183 (16), 176 (12), 173 (15), 172 (11), 171 (39), 170 (11), 168 (36), 163 (11), 162 (13), 161 (37), 160 (21), 159 (52), 158 (17), 157 (28), 156 (11), 155 (18), 149 (14), 148 (11), 147 (17), 146 (16), 145 (63), 144 (42), 143 (72), 142 (15), 141 (20), 137 (15), 135 (35), 134 (25), 133 (34), 132 (20), 131 (54), 129 (32), 128 (19), 124 (10), 123 (17), 121 (30), 120 (15), 119 (36), 118 (24), 116 (68), 114 (15), 109 (38), 108 (21), 107 (50), 106 (32), 105 (84), 104 (17), 103 (10), 95 (28), 94 (12), 93 (55), 92 (47), 91 (89), 83 (12), 81 (100), 80 (12), 79 (68), 78 (18), 77 (28), 67 (35), 65 (13), 57 (29), 55 (44), 53 (40).

**MS (CI, Methan)** m/z (%): 285 (10), 283 (20), 282 (100), 281 (17), 280 (27), 270 (15), 269 (81), 268 (13), 267 (15), 252 (16), 267 (15), 252 (16), 251 (76), 225 (21), 224 (25), 223 (10), 222 (30), 220 (15), 215 (14), 211 (14), 209 (14), 199 (11), 197 (25), 195 (14), 192 (10), 187 (22), 185 (10), 183 (13), 177 (14), 175 (10), 173 (12), 171 (17), 169 (15), 165 (12), 164 (87), 163 (19), 161 (21), 159 (41), 157 (20), 149 (25), 147 (13), 146 (22), 145 (45), 142 (30), 137 (14), 135 (23), 134 (12), 133 (21), 131 (25), 123 (15), 121 (33), 119 (20), 117 (13), 114 (12), 111 (11), 109 (38), 107 (28), 105 (32), 95 (15), 93 (22), 91 (17), 81 (24), 79 (10), 78 (10), 77 (84), 72 (12).

**HA-MS:**

(C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> – H<sub>2</sub>O)

berechnet: 343.198759,

gefunden: 343.198805.

**Drehwert:**

$[\alpha]_{589}^{22} = + 55.79^\circ$  (c = 0.95, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>),

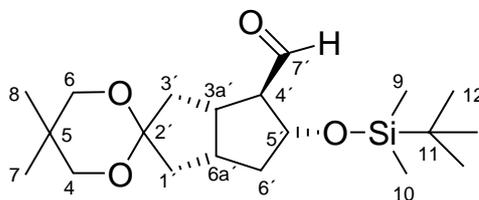
$[\alpha]_{578}^{22} = + 59.16^\circ$  (c = 0.95, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>),

$[\alpha]_{546}^{22} = + 67.16^\circ$  (c = 0.95, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>),

$[\alpha]_{436}^{22} = + 117.79^\circ$  (c = 0.95, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>),

$[\alpha]_{365}^{22} = + 192.10^\circ$  (c = 0.95, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

**3.34 Darstellung von (3a'S,4'R,5'R,6a'R)-5'-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy] [hexahydro-5,5-dimethyl-spiro[1,3-dioxan-2,2'(1'H)-pentalen]]-4'-carbaldehyd (96)**



Aus Ester **97**:

Zu einer Lösung von 15.0 g (37.6 mmol, 1.0 Äquiv.) des Esters **97** in 60 mL abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde unter Argon innerhalb von 1.5 h eine Lösung von 10.21 mL (57.3 mmol, 1.53 Äquiv.) DIBAL-H in 20 mL abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gegeben. Dabei wurde die Reaktionslösung auf -78°C gehalten. Nach beendeter Zugabe wurde noch 1 h bei -78°C gerührt. DC-Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz des Esters. Die Reaktionsmischung wurde mit 10 ml Methanol versetzt und auf RT erwärmt. Nun wurden 5 mL Wasser, dann 5 mL 15%-ige Natronlauge und schließlich weitere 15 mL Wasser zugegeben, wobei ein gallertartiger Niederschlag entstand. Dieser wurde über Celite mit Et<sub>2</sub>O filtriert. Die organische Phase wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde das Produkt an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 3:1) chromatographiert. Man erhielt 6.90 g (50%) des Aldehyds **96** als farbloses Öl sowie 6.45 g (46%) des Alkohols **98** als farblose Kristalle.

Aus Alkohol **98**:

Zu einer Lösung von 5.45 g (14.7 mmol; 1.0 Äquiv.) des Alkohol **98** in 30 mL DMSO und 26.2 ml (1.78 mmol) Triethylamin wurde unter Argon innerhalb von 30 min eine Lösung von 7 g (44.1 mmol; 3.0 Äquiv.) SO<sub>3</sub>-Pyridin-Komplex in 30 mL DMSO gegeben. Nach 3 h war laut DC-Kontrolle der Alkohol **98** vollständig umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, und das Lösungsmittel im Rotationsvakuum abdestilliert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 3:1) erhielt man 5.01 g (93%) des Aldehyds **96** als farbloses Öl.

**Analytische Daten des Aldehyds 96:**

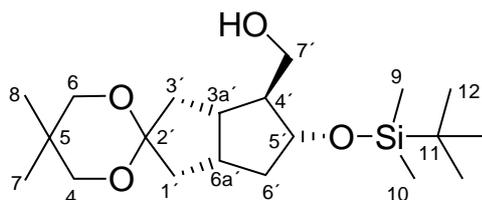
DC: R<sub>f</sub> = 0.65 (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1).

**GC:**  $R_t = 11.2$  min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_8\text{-THF}$ ):**  $\delta = 0.04$  (s, 3 H, 9-H), 0.06 (s, 3 H, 10-H), 0.88 (s, 9 H, 12-H), 0.91 (s, 3 H, 7-H), 0.93 (s, 3 H, 8-H), 1.57 (m, 1 H, 6' $\beta$ -H), 1.84 (m, 2 H, 6' $\alpha$ -H, 1' $\alpha$ -H), 2.08 (m, 3 H, 1' $\beta$ -H, 3'-H), 2.45 (m, 1 H, 6a'-H), 2.60 (m, 2 H, 4'-H, 3a'-H), 3.42 (d,  $J = 2.8$  Hz, 2 H, 4-H), 3.45 (s, 2 H, 6-H), 4.31 (m, 1 H, 5'-H), 9.62 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H, 7'-H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{D}_8\text{-THF}$ ):**  $\delta = -4.56$  (C-9, u),  $-4.22$  (C-10, u), 18.70 (C-11, o), 22.86 (C-7, u), 22.96 (C-8, u), 26.40 (C-12, u), 30.73 (C-5, o), 37.58 (C-6a', u), 39.29 (C-3a', u), 39.40 (C-6', o), 41.02 (C-3', o), 42.80 (C-1', o), 67.30 (C-4', u), 72.48 (C-4, o), 72.58 (C-6, o), 76.22 (C-5', u), 110.54 (C-2', o), 202.15 (C-7', u).

#### Analytische Daten des Alkohols 98:



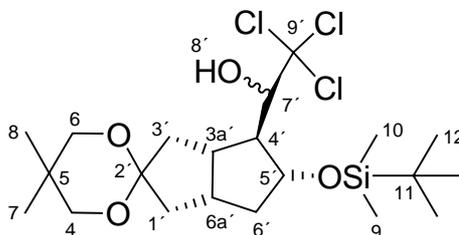
**DC:**  $R_f = 0.30$  (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1).

**GC:**  $R_t = 11.6$  min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_8\text{-THF}$ ):**  $\delta = 0.04$  (s, 3 H, 9-H), 0.05 (s, 3 H, 10-H), 0.88 (s, 9 H, 12-H), 0.89 (s, 3 H, 7-H), 0.91 (s, 3 H, 8-H), 1.44 (m, 1 H, 6' $\beta$ -H), 1.73 (m, 2 H, 4'-H, 3' $\alpha$ -H), 1.82 (m, 1 H, 1' $\alpha$ -H), 2.08 (m, 3 H, 1' $\beta$ -H, 3' $\beta$ -H, 6' $\alpha$ -H), 2.27 (m, 2 H, 6a'-H, 3a'-H), 2.73 (s, 1 H, 8'-H), 3.41 (m, 4 H, 4-H, 6-H), 3.50 (m, 2 H, 7'-H), 3.93 (m, 1 H, 5'-H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{D}_8\text{-THF}$ ):**  $\delta = -4.71$  (C-9, u),  $-4.36$  (C-10, u), 18.50 (C-11, o), 22.66 (C-7, u), 22.75 (C-8, u), 26.18 (C-12, u), 30.47 (C-5, o), 36.79 (C-6a', u), 39.88 (C-1', o), 40.89 (C-3a', u), 41.29 (C-3', o), 42.27 (C-6', o), 57.10 (C-4', u), 62.70 (C-7', o), 72.05 (C-4, o), 72.46 (C-6, o), 76.36 (C-5', u), 110.72 (C-2', o).

**3.35 Darstellung von (3a'S,4'S,5'R,6a'R)-5'-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-[4'-(2,2,2-trichlor-1-hydroxyethyl)]hexahydro-5,5-dimethyl-spiro[1,3-dioxan-2,2'(1'H)-pentalen]] (99)**



Zu einer Lösung aus 5.00 g (13.6 mmol) des Aldehyds **96** und 3.32 g (20.4 mmol) Trichloressigsäure in 15 ml DMF wurde 3.77 g (20.4 mmol) Natriumtrichloracetat zugegeben. Nach 6 h rühren bei 5 °C wurde die braune Reaktionsmischung mit soviel Wasser versetzt bis sich zwei klaren Phasen bildeten. Es wurde mit Ether (2 x 20 ml) extrahiert und mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Rotationsvakuum wurde das Produkt an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 5:1) chromatographiert. Man erhielt 5.76 g (87%) des Trichlorcarbinols **99** als Diastereomerenmischung im Verhältnis von 2:1 als farbloses zähes Öl.

**Analytische Daten des Trichlorcarbinols 99:**

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.51 (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1).

Hauptdiastereomer:

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.06 (s, 3 H, 9-H), 0.07 (s, 3 H, 10-H), 0.89 (s, 9 H, 12-H), 0.94 (s, 3 H, 7-H), 0.97 (s, 3 H, 8-H), 1.42 – 2.67 (m, 9 H, 1'-H, 3', H, 4'-H, 3a'-H, 6a'-H, 6'-H), 3.45 (s, 2 H, 4-H), 3.48 (s, 2 H, 6-H), 3.97 – 4.13 (m, 1 H, 5'-H), 4.08 – 4.12 (m, 1 H, 7'-H), 5.08 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -4.86 (C-9, u), -3.56 (C-10, u), 17.93 (C-11, o), 22.55 (C-7, u), 22.55 (C-8, u), 25.75 (C-12, u), 30.03 (C-5, o), 34.53 (C-3a', u), 36.60 (C-6a', u), 39.82 (C-3', o), 40.64 (C-6', o), 41.03 (C-1', o), 55.01 (C-4', u), 71.82 (C-4, o), 72.17 (C-6, o), 76.86 (C-5', u), 81.65 (C-7', u), 103.83 (C-9', o), 109.71 (C-2', o).

Nebendiastereomer:

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.12 (s, 3 H, 9-H), 0.14 (s, 3 H, 10-H), 0.91 (s, 9 H, 12-H), 0.95 (s, 3 H, 7-H), 0.98 (s, 3 H, 8-H), 1.42 – 2.67 (m, 9 H, 1'-H, 3'-H, 4'-H, 3a'-H, 6a'-H, 6'-H), 3.47 (s, 2 H, 4-H), 3.50 (s, 2 H, 6-H), 4.16 – 4.17 (m, 1 H, 7'-H), 4.18 – 4.22 (m, 1 H, 5'-H), 5.08 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -4.90 (C-9, u), -3.45 (C-10, u), 17.75 (C-11, o), 22.46 (C-7, u), 22.46 (C-8, u), 25.62 (C-12, u), 30.03 (C-5, o), 36.20 (C-3a', u), 39.54 (C-3', o), 40.61 (C-6', o), 40.78 (C-1', o), 41.63 (C-6a', u), 55.01 (C-4', u), 71.82 (C-4, o), 72.10 (C-6, o), 79.01 (C-7', u), 86.84 (C-5', u), 102.96 (C-9', o), 109.25 (C-2', o).

Weitere Daten gelten für die Diastereomerenmischung von **99**:

**IR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\tilde{\nu}$  = 3401 (m), 2954 (s), 2859 (s), 1723 (m), 1469 (m), 1394 (w), 1363 (w), 1328 (w), 1255 (m), 1114 (s), 1045 (m), 1006 (m), 911 (m), 838 (m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV) (m/z):** 488 (12), 486 (12), 433 (24), 432 (15), 431 (70), 430 (16), 429 (70), 415 (25), 369 (22), 357 (11), 347 (35), 346 (16), 345 (96), 344 (16), 343 (100), 339 (35), 327 (26), 309 (19), 307 (29), 301 (11), 298 (13), 297 (13), 271 (12), 243 (15), 237 (12), 235 (18), 233 (19), 215 (11), 211 (16), 197 (11), 181 (24), 169 (15), 161 (17), 151 (16), 133 (13), 128 (18), 127 (11), 121 (17), 115 (11), 105 (15), 95 (17), 93 (31).

**MS (CI, Isobutan) (m/z):** 491 (37), 490 (28), 489 (100), 488 (30), 487 (98), 403 (14), 401 (15).

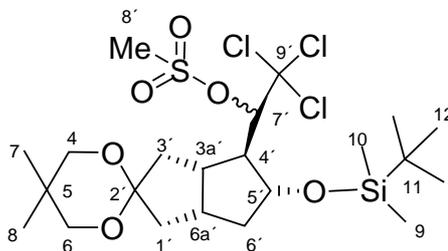
**HA-MS:**

(C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si)

berechnet: 486.152673,

gefunden: 486.152807.

**3.36 Darstellung von (3a'S,4'R,5'R,6a'R)-5'-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-[4'-(2,2,2-trichlor-1-methansulfonyl-ethyl)]hexahydro-5,5-dimethyl-spiro[1,3-dioxan-2,2'(1H)-pentalen]] (100)**



Zu einer Lösung von 9.12 g (81.3 mmol, 4.2 Äquiv.) DABCO und 9.44 g (19.4 mmol, 1.0 Äquiv.) des Trichlorcarbinols **99** in 35 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden mittels Spritzenpumpe 3.8 g (48.4 mmol, 2.5 Äquiv.) Methansulfonsäurechlorid innerhalb von 15 min zugetropft. Nach 15 h rühren bei RT war laut DC-Kontrolle das Trichlorcarbinol **99** vollständig umgesetzt. Die Mischung wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, mit 2 N HCl und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel entfernt im Rotationsvakuum und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 5:1) chromatographiert. Man erhielt 8.75 g (80%) des Mesylats **100** als Diastereomerenmischung im Verhältnis 2:1 gelbliches zähes Öl.

**Analytische Daten des Mesylats 100:**

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.36 (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1).

Hauptdiastereomer:

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):** δ = 0.16 (s, 3 H, 9-H), 0.33 (s, 3 H, 10-H), 0.71 (s, 3 H, 7-H), 0.82 (s, 3 H, 8-H), 0.99 (s, 9 H, 12-H), 1.49 – 2.92 (m, 9 H, 1'-H, 3'-H, 3a'-H, 4'-H, 6a'-H, 6'-H), 2.35 (s, 3 H, 8'-H), 3.27 (s, 2 H, 4-H), 3.30 (s, 2 H, 6-H), 4.22 – 4.29 (m, 1 H, 5'-H), 5.56 (s, 1 H, 7'-H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):** δ = -4.72 (C-9, u), -3.80 (C-10, u), 18.13 (C-11, o), 22.36 (C-7, u), 22.44 (C-8, u), 26.09 (C-12, u), 29.11 (C-5, o), 36.05 (C-3a', u), 37.70 (C-6a', u), 38.42 (C-8', u), 38.57 (C-3', o), 40.90 (C-6', o), 42.68 (C-1', o), 55.69 (C-4', u), 71.73 (C-4, o), 71.96 (C-6, o), 76.52 (C-5', u), 87.99 (C-7', u), 99.66 (C-9', o), 109.89 (C-2', o).

Nebendiastereomer:

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 0.12 (s, 3 H, 9-H), 0.19 (s, 3 H, 10-H), 0.76 (s, 3 H, 7-H), 0.78 (s, 3 H, 8-H), 1.05 (s, 9 H, 12-H), 1.49 – 2.92 (m, 9 H, 1'-H, 3'-H, 3a'-H, 4'-H, 6a'-H, 6'-H), 2.40 (s, 3 H, 8'-H), 3.25 (s, 2 H, 4-H), 3.26 (s, 2 H, 6-H), 4.59 (m, 1 H, 5'-H), 5.26 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1 H, 7'-H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta$  = -4.46 (C-9, u), -4.19 (C-10, u), 22.41 (C-7, u), 22.53 (C-8, u), 22.97 (C-11, o), 26.04 (C-12, u), 31.87 (C-5, o), 36.71 (C-3a', u), 38.42 (C-8', u), 39.95 (C-3', o), 40.13 (C-6', o), 41.76 (C-1', o), 44.02 (C-6a', u), 55.45 (C-4', u), 71.51 (C-4, o), 71.76 (C-6, o), 76.32 (C-5', u), 87.80 (C-7', u), 99.48 (C-9', o), 109.74 (C-2', o).

Weitere Daten gelten für Diastereomerenmischung von **99**:

**IR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\tilde{\nu}$  = 2953 (s), 2858 (s), 2278 (m), 1469 (m), 1363 (s), 1332 (m), 1255 (m), 1179 (s), 1117 (s), 1036 (m), 935 (m), 860 (s) 814 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV) (m/z):** 509 (21), 507 (18), 423 (14), 421 (13), 377 (12), 339 (23), 329 (16), 327 (49), 325 (49), 181 (13), 155 (11), 153 (100).

**MS (CI, Isobutan) (m/z):** 570 (12), 569 (40), 568 (32), 567 (90), 566 (35), 565 (100), 564 (14), 551 (17), 549 (19), 511 (17), 510 (11), 509 (40), 507 (38), 471 (25), 469 (25), 435 (17), 433 (20), 423 (18), 421 (18), 349 (20), 347 (21), 339 (14), 327 (18), 325 (18), 251 (11), 153 (29).

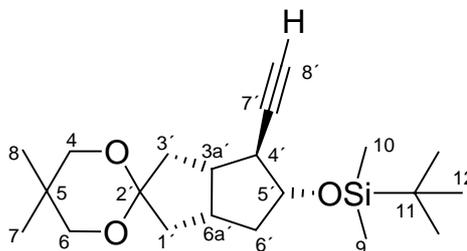
**HA-MS:**

(C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>6</sub>SSi – C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)

berechnet: 507.059799,

gefunden: 507.059819.

**3.37 Darstellung von (-)-(3a'S,4'S,5'R,6a'R)-5'-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4'-ethinyl-[hexahydro-5,5-dimethyl-spiro[1,3-dioxan-2,2'(1'H)-pentalen]]] (95)**



Einer Lösung von 8.75 g (15.46 mmol, 1.0 Äquiv.) des Mesylats **100** in 60 mL abs. THF wurde langsam mittels Spritzenpumpe eine Lösung von 40 mL (4.0 Äquiv.) *n*-Butyllithium (1.6 molar in *n*-Hexan) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde noch 20 min bei  $-20^{\circ}\text{C}$  nachgerührt, dann eine weitere Stunde bei RT. Dabei bildete sich eine orangefarbene, klare Lösung. DC-Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz des Mesylat **100**. Die Reaktionsmischung wurde mit 20 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung versetzt, wobei sich eine gelbe trübe Suspension bildete. Die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittels im Rotationsvakuum entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 3:1) chromatographiert. Man erhielt 4.85 g (86%) des Alkins **95** als gelbliches Öl.

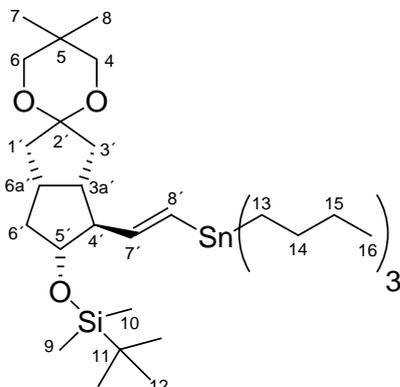
**Analytische Daten des Alkins 95:**

**DC:**  $R_f = 0.70$  (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1).

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = 0.01$  (s, 3 H, 9-H), 0.06 (s, 3 H, 10-H), 0.51 (s, 3 H, 7-H), 0.70 (s, 3 H, 8-H), 0.89 (s, 9 H, 12-H), 1.40 (td,  $J = 8.9$  Hz,  $J = 12.4$  Hz, 1 H, 6'β-H), 1.67 (dd,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 13.1$  Hz, 1 H, 1'β-H), 1.82 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H, 8'-H), 1.84 – 1.94 (m, 4 H, 1'α-H, 6'α-H, 3'-H), 2.16 (m, 1 H, 6a'-H), 2.39 (m, 1 H, 3a'-H), 2.56 (dt,  $J = 2.3$  Hz,  $J = 8.7$  Hz, 1 H, 4'-H), 3.01 (m, 2 H, 4-H), 3.10 (s, 2 H, 6-H), 3.91 (m, 1 H, 5'-H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = -4.84$  (C-9, u),  $-4.57$  (C-10, u), 18.03 (C-11, o), 22.00 (C-7, u), 22.29 (C-8, u), 25.78 (C-12, u), 29.54 (C-5, o), 35.48 (C-6a', u), 37.36 (C-1', o), 41.08 (C-3', o), 41.44 (C-6', o), 45.13 (C-4', u), 45.30 (C-3a', u), 69.58 (C-8', o), 71.32 (C-4, o), 71.74 (C-6, o), 79.44 (C-5', o), 86.56 (C-7', o), 109.61 (C-2', o).

**3.38 Darstellung von (+)-(3a'S,4'S,5'R,6a'R)-5'-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4'-((E)-2-(tributylstannanyl-1-ethenyl)-[hexahydro-5,5-dimethyl-spiro[1,3-dioxan-2,2'(1'H)-pentalen]](94)**



Zu einer Lösung von 4.85 g (13.3 mmol, 1.0 Äquiv.) des Alkins **95** in 35 mL abs. THF und 187 mg (0.27 mmol, 0.02 Äquiv.) Dichlorobis(triphenylphosphin)palladium(II)-Komplex **101** als Katalysator wurden unter Argon innerhalb von 30 min 4.3 mL (15.96 mmol, 1.2 Äquiv.) Tributylzinnhydrid gegeben. Dabei färbte sich die Reaktionslösung von hellgelb zu orangebraun und schließlich schwarz. Nach beendeter Zugabe wurde noch 20 min nachgerührt. DC-Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz bezüglich des Alkins **95**. Die Reaktionsmischung wurde im Rotationsvakuum eingengt und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 30:1) chromatographiert. Man erhielt 8.20 g (94%) eines Gemisches des Alkenylstannans **94** und des Regioisomers **103** als farbloses Öl. Anschließend wurde das Gemisch durch präparative HPLC auf einer Kromasil Si-100 Säule (250 x 30 mm) mit *n*-Hexan/EtOAc, 98:2, als Laufmittel gereinigt. Man erhielt 6.88 g (80% Gesamtausbeute) des Alkenylstannans **94** als farbloses Öl sowie 0.52 g (6%) des Regioisomers **103**.

**Analytische Daten des Alkenylstannans 94:**

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 0.08 (s, 3 H, 9-H), 0.10 (s, 3 H, 10-H), 0.69 (s, 3 H, 7-H), 0.73 (s, 3 H, 8-H), 0.93 – 1.02 (m, 24 H, 16-H, 13-H, 12-H), 1.35 – 1.44 (m, 6 H, 15-H), 1.54 – 1.66 (m, 7 H, 14-H, 1'α-H), 1.86 (dd,  $J$  = 5.5 Hz,  $J$  = 12.9 Hz, 1 H, 3'α-H), 1.96 – 2.35 (m, 6 H, 6a'-H, 3a'-H, 3'β-H, 1'β-H, 6'-H), 2.53 (m, 1 H, 4'-H), 3.23 – 3.28 (m, 4 H, 4-H, 6-H), 3.77 (dt,  $J$  = 6.3 Hz,  $J$  = 9.6 Hz, 1 H, 5'-H), 6.05 (dd,  $J$  = 7.1 Hz,  $J$  = 18.9 Hz, 1 H, 7'-H), 6.17 (d,  $J$  = 18.7 Hz, 1 H, 8'-H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = -4.40$  (C-9, u),  $-4.33$  (C-10, u),  $9.54$  (C-13, o),  $13.77$  (C-16, u),  $18.17$  (C-11, o),  $22.21$  (C-7, u),  $22.40$  (C-8, u),  $25.96$  (C-12, u),  $27.51$  (C-15, o),  $29.39$  (C-14, o),  $29.72$  (C-5, o),  $35.55$  (C-6a', u),  $37.96$  (C-6', o),  $41.33$  (C-3', o),  $41.89$  (C-1', o),  $42.95$  (C-3a', u),  $62.58$  (C-4', u),  $71.59$  (C-4, o),  $71.73$  (C-6, o),  $78.91$  (C-5', u),  $110.10$  (C-2', o),  $127.61$  (C-8', u),  $151.52$  (C-7', u).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu} = 2955$  (s),  $2856$  (s),  $1597$  (m),  $1466$  (m),  $1375$  (m),  $1329$  (m),  $1253$  (m),  $1216$  (w),  $1118$  (s),  $1045$  (m),  $992$  (m),  $909$  (m),  $838$  (s),  $776$  (s),  $668$  (m),  $507$  (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (CI, Methan) m/z (%):**  $655$  ( $\text{M}^+$ , 4),  $603$  (13),  $601$  (19),  $600$  (33),  $599$  (100),  $595$  (48),  $597$  (68),  $596$  (35),  $595$  (39),  $543$  (12),  $525$  (16),  $523$  (12),  $295$  (10),  $291$  (56),  $290$  (19),  $289$  (41),  $288$  (17),  $287$  (25),  $249$  (13).

**DC:**  $R_f = 0.7$  (*n*-Hexan/EtOAc, 10:1).

#### HA-MS:

( $\text{C}_{33}\text{H}_{64}\text{O}_3\text{SiSn} - \text{C}_4\text{H}_9$ )

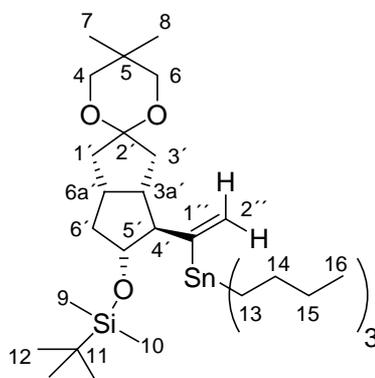
berechnet: 599.294179,

gefunden: 599.294088.

#### Drehwert:

$[\alpha]_{589}^{23} = +1.32^\circ$  ( $c = 1.06$ ,  $\text{CDCl}_3$ ).

**Analytische Daten von (3a'S,4'S,5'R,6a'R)-5'-[[1,1-Dimethylethyl]dimethylsilyl]-oxy]-4'-((E)-1,1,1-(tributylstannanyl-1-ethenyl)-[hexahydro-5,5-dimethyl-spiro[1,3-dioxan-2,2'(1'H)-pentalen]]] 103:**



**DC:**  $R_f = 0.68$  (*n*-Hexan/EtOAc, 10:1).



Die Reaktionsmischung wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 5:1) erhielt man 1.26 g (88%) des Ketons **93** als farblose, klare Flüssigkeit. Ebenfalls konnten 160 mg (8%) des Alkenylstannans **94** nach Säulenchromatographie an Kieselgel zurückgewonnen werden.

#### Analytische Daten des Ketons **93**:

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.52 (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1).

**GC:** R<sub>t</sub> = 15.1 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):** δ = 0.02 (s, 6 H, 9-H, 10-H), 0.76 (s, 3 H, 7-H), 0.80 (s, 3 H, 8-H), 0.95 (s, 9 H, 12-H), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 21-H), 1.54 (t, *J* = 2.5 Hz, 3 H, 20-H), 1.49 – 1.57 (m, 1 H, 1'β-H), 1.78 – 1.85 (m, 2 H, 6'β-H, 3'α-H), 1.96 – 2.09 (m, 4 H, 6'α-H, 1'α-H, 3'β-H, 3a'-H), 2.19 – 2.33 (m, 2 H, 6a'-H, 17α-H), 2.47 (q, *J* = 9.1 Hz, 1 H, 4'-H), 2.51 – 2.59 (m, 1 H, 17β-H), 2.78 (sext, *J* = 6.8 Hz, 1 H, 16-H), 3.23 (s, 2 H, 4-H), 3.27 (s, 2 H, 6-H), 3.64 (dt, *J* = 6.0 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1 H, 5'-H), 6.20 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 15.7 Hz, 1 H, 14-H), 6.80 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 15.7 Hz, 1 H, 13-H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):** δ = -4.50 (C-9, u), -4.39 (C-10, u), 3.38 (C-20, u), 16.49 (C-21, u), 18.20 (C-11, o), 22.41 (C-7, u), 22.49 (C-8, u), 22.67 (C-17, o), 25.96 (C-12, u), 29.90 (C-5, u), 35.91 (C-6a', u), 38.26 (C-6', o), 40.68 (C-3', o), 42.19 (C-1', o), 43.12 (C-3a', u), 43.90 (C-16, u), 57.80 (C-4', u), 71.67 (C-4, o), 71.96 (C-6, o), 76.77 (C-18, o), 77.27 (C-19, o), 78.62 (C-5', u), 110.06 (C-2', o), 129.20 (C-14', u), 148.44 (C-13', u), 199.74 (C-15', o).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 2954 (s), 2858 (s), 1695 (m), 1670 (s), 1626 (s), 1467 (m), 1361 (m), 1328 (m), 1255 (s), 1220 (w), 1220 (m), 1189 (w), 1119 (s), 1043 (m), 1006 (m), 987 (m), 910 (m), 776 (s), 908 (m), 857 (m), 838 (m), 777 (m), 671 (m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (CI, Methan) m/z (%):** 475 (11), 459 (14), 418 (36), 417 (36), 371 (19), 344 (23), 343 (100), 331 (11), 257 (15).

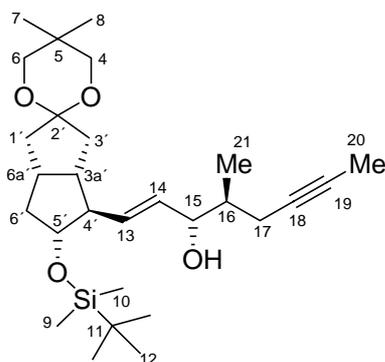
**HA-MS:** $(C_{28}H_{46}OSi - C_4H_9)$ 

berechnet: 474.316539,

gefunden: 474.316541.

**Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{23} = +6.79^\circ$  ( $c = 1.12$ ,  $CDCl_3$ ).

**3.40 Darstellung von (+)-(E)-(3*S*,4*S*)-(3*a'**S*,4'*S*,5'*R*,6*a'**R*)-1'-[[1,1-Dimethylethyl)-dimethylsilyl]oxy]hexahydro-5,5-dimethyl-spiro[1,3-dioxan-2,2'(1'*H*)-pentalen]-4'-yl]-4-methyl-oct-1-en-6-in-3-ol (*S*-**92**)**



Aus Keton **93** mit überstöchiometrischen Mengen an Katalysator **61**:

Eine Lösung von 1.13 g (2.40 mmol, 1.0 Äquiv.) des Keton **93** in 6 mL abs. Toluol wurde mit Molsieb 4Å getrocknet, welches dann wieder entfernt wurde. Zu einer Lösung von 4.4 mL (3.6 mmol, 1.5 Äquiv.) des CBS-Katalysators **61** in 4 ml abs. Toluol wurden 0.4 ml (3.6 mmol, 1.5 Äquiv.) Catecholboran gegeben und auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Nach Zugabe der Lösung des Ketons **93** mit Hilfe einer Spritzenpumpe innerhalb von 2.5 h tropfenweise wurde 1 h bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 5 ml Methanol hydrolysiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 5:1) chromatographiert. Man erhielt 243 mg (21%) des Ketons **93** sowie 851 mg (75%) des Alkohols *S*-**92** als farbloses Öl und 40 mg (5%) des Alkohols (*R*)-**92** als farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis zwischen (*S*)-**92** und (*R*)-**92** betrug 95:5.

Aus Keton **93** mit katalytischen Mengen an Katalysator **61**:

Eine Lösung von 1.00 g (2.10 mmol, 1.0 Äquiv.) des Ketons **93** in 10 mL abs. Toluol wurde mit Molsieb 4Å getrocknet, welches dann wieder entfernt wurde. Zu dieser Lösung gab man 0.775 ml (0.632 mmol, 0.3 Äquiv.) einer 0.81 molaren Lösung des CBS-Katalysators **61** in Toluol und kühlte auf  $-78^{\circ}\text{C}$  ab. Nach Zugabe einer Lösung von Catecholboran (0.45 ml, 0.505 g, 4.21 mmol, 2.0 Äquiv.) in 2 ml abs. Toluol mit Hilfe einer Spritzenpumpe innerhalb von 7 h, wurde noch 12 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 5 ml Methanol hydrolysiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 5:1) chromatographiert. Man erhielt 312 mg (31%) des Ketons **93** sowie 631 mg (63%) des Alkohols (*S*)-**92** als farbloses Öl und 110 mg (11%) des Alkohols (*R*)-**92** als farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis zwischen (*S*)-**92** und (*R*)-**92** betrug 85:15.

Aus Keton **93** mit Lithiumborhydrid:

Eine Lösung von 100 mg (0.2 mmol, 1.0 Äquiv.) des Ketons **93** wurde mit 9 mg (0.4 mol, 2.0 Äquiv.) Lithiumborhydrid in 5 ml Methanol versetzt und 4 h bei RT gerührt. Es wurde mit 2 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung hydrolysiert, und mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtration und Extraktion mit  $\text{Et}_2\text{O}$ , wurde das Lösungsmittel im Rotationsvakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc, 5:1) erhielt 90 mg (95%) einer Diastereomerenmischung der Alkohole (*S*)-**92** und (*R*)-**92** im Verhältnis von 50:50.

#### Analytische Daten des Alkohols (*S*)-**92**:

DC:  $R_f = 0.31$  (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 0.07$  (s, 3 H, 9-H), 0.09 (s, 3 H, 10-H), 0.77 (s, 3 H, 7-H), 0.79 (s, 3 H, 8-H), 0.99 (s, 9 H, 12-H), 1.06 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 21-H), 1.51 – 1.56 (m, 1 H, 1'β-H), 1.58 (t,  $J = 2.6$  Hz, 3 H, 20-H), 1.71 – 1.80 (m, 1 H, 16-H), 1.84 (dd,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 13.1$  Hz, 1 H, 3'β-H), 1.95 (m, 1 H, OH), 2.02 – 2.19 (m, 5 H, 6'-H, 1'α-H, 3a'-H, 3'α-H), 2.26 – 2.43 (m, 4 H, 6a'-H, 17-H, 4'-H), 3.26 (s, 2 H, 4-H), 3.31 (s, 2 H, 6-H), 3.67 (dt,  $J = 9.2$  Hz,  $J = 6.3$  Hz, 1 H, 5'-H), 3.97 (m, 1 H, 15-H), 5.54 (m, 2 H, 13-H, 14-H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = -4.34$  (C-9, u),  $-4.20$  (C-10, u),  $3.44$  (C-20, u),  $15.98$  (C-21, u),  $18.28$  (C-11, o),  $22.48$  (C-7, u),  $22.49$  (C-8, u),  $22.58$  (C-17, o),  $26.09$  (C-12, u),  $29.92$  (C-5, o),  $35.87$  (C-6a', u),  $38.70$  (C-6', o),  $39.13$  (C-16, u),  $40.90$  (C-3', o),  $41.56$  (C-1', o),  $43.26$  (C-3a', u),  $57.46$  (C-4', u),  $71.85$  (C-4, o),  $71.88$  (C-6, o),  $76.00$  (C-15, u),  $76.65$  (C-18, o),  $78.06$  (C-19, o),  $79.18$  (C-5', u),  $110.29$  (C-2', o),  $132.28$  (C-14', u),  $134.11$  (C-13', u).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu} = 3478$  (m),  $2954$  (s),  $2858$  (s),  $1467$  (m),  $1392$  (m),  $1362$  (m),  $1329$  (m),  $1254$  (m),  $1218$  (w),  $1117$  (s),  $1042$  (m),  $1007$  (m),  $973$  (m),  $907$  (m),  $838$  (s),  $776$  (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (CI, Methan) m/z (%):**  $477$  (11),  $461$  (18),  $459$  (37),  $419$  (44),  $345$  (43),  $343$  (11),  $333$  (13),  $328$  (23),  $327$  (100),  $259$  (21),  $242$  (13),  $241$  (64).

#### HA-MS:

( $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{OSi} - \text{C}_4\text{H}_9$ )

berechnet:  $476.332189$ ,

gefunden:  $476.332141$ .

#### Drehwert:

$[\alpha]_{589}^{22} = +7.02^\circ$  (c = 1.025, THF),

$[\alpha]_{546}^{22} = +8.48^\circ$  (c = 1.025, THF),

$[\alpha]_{436}^{22} = +15.70^\circ$  (c = 1.025, THF),

$[\alpha]_{365}^{22} = +26.92^\circ$  (c = 1.025, THF).

#### Analytische Daten des Alkohols (*R*)-92:

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu} = 3476$  (m),  $2954$  (s),  $2858$  (s),  $1468$  (m),  $1392$  (m),  $1362$  (m),  $1329$  (m),  $1253$  (m),  $1218$  (m),  $1117$  (s),  $1041$  (m),  $1009$  (m),  $970$  (m),  $908$  (m),  $838$  (s),  $776$  (m),  $670$  (m),  $500$  (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = 0.08$  (s, 3 H, 9-H),  $0.10$  (s, 3 H, 10-H),  $0.75$  (s, 3 H, 7-H),  $0.79$  (s, 3 H, 8-H),  $1.01$  (s, 9 H, 12-H),  $1.09$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 21-H),  $1.45 - 1.50$  (m, 1 H, 1' $\beta$ -H),  $1.56$  (t,  $J = 2.5$  Hz, 3 H, 20-H),  $1.74 - 1.81$  (m, 1 H, 16-H),  $1.87$  (dd,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 13.4$  Hz, 1 H, 3' $\beta$ -H),  $1.95$  (m, 1 H, OH),  $2.03 - 2.21$  (m, 5 H, 6'-H, 1' $\alpha$ -H, 3a'-H, 3' $\alpha$ -H),  $2.27 - 2.46$  (m, 4 H, 6a'-H, 17-H, 4'-H),  $3.26$  (s, 2 H, 4-H),  $3.31$  (s, 2 H, 6-H),  $3.67$  (dt,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, 1 H, 5'-H),  $4.14$  (m, 1 H, 15-H),  $5.54$  (m, 2 H, 13-H, 14-H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = -4.37$  (C-9, u),  $-4.18$  (C-10, u),  $3.39$  (C-20, u),  $14.34$  (C-21, u),  $18.29$  (C-11, o),  $22.46$  (C-7, u),  $22.53$  (C-8, u),  $23.26$  (C-17, o),  $26.09$  (C-12, o),  $29.93$  (C-5, o),  $35.90$  (C-6a', u),  $38.66$  (C-6', o),  $39.25$  (C-16, u),  $41.03$  (C-3', o),  $42.02$  (C-1', o),  $43.52$  (C-3a', u),  $57.63$  (C-4', u),  $71.85$  (C-4, o),  $71.93$  (C-6, o),  $75.04$  (C-15, u),  $76.71$  (C-18, o),  $78.03$  (C-19, o),  $79.18$  (C-5', u),  $110.31$  (C-2', o),  $132.62$  (C-14', u),  $133.58$  (C-13', u).

**MS (CI, Methan)** m/z (%): 477 (19), 475 (12), 461 (27), 460 (16), 459 (43), 420 (18), 419 (60), 346 (17), 345 (70), 343 (19), 328 (25), 327 (100), 259 (33), 242 (15), 241 (84), 225 (12), 223 (11), 183 (10), 121 (17).

**Drehwert:**

$$[\alpha]_{589}^{22} = -16.32^\circ \text{ (c = 1.1, CDCl}_3\text{)},$$

$$[\alpha]_{578}^{22} = -17.18^\circ \text{ (c = 1.1, CDCl}_3\text{)},$$

$$[\alpha]_{546}^{22} = -19.63^\circ \text{ (c = 1.1, CDCl}_3\text{)},$$

$$[\alpha]_{436}^{22} = -33.81^\circ \text{ (c = 1.1, CDCl}_3\text{)},$$

$$[\alpha]_{365}^{22} = -54.27^\circ \text{ (c = 1.1, CDCl}_3\text{)}.$$

## C Literaturverzeichnis

- [1] S. Moncada, R. J. Gryglweski, S. Bunting, J. R. Vane, *Nature* **1976**, 263, 663.
- [2] R. A. Johnson, D. R. Morton, J. H. Kinner, R. R. Gorman, J. C. McGuire, F. F. Sun, N. Wittaker, S. Bunting, J. Salmon, S. Moncada, J. R. Vane, *Prostaglandins*, **1976**, 12, 915.
- [3] W. Bartmann, G. Beck, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 767.
- [4] J. R. Vane, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 782.
- [5] M. Hirata, F. Ushikubi, S. Narumiya, *J. Lipid. Med. Cell Sign.* **1995**, 12, 393.
- [6] J. Stitham, A. Stojanovic, B. L. Merenick, K. A. O'Hara, J. Hwa, *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 4250.
- [7] H. Takechi, K. Matsumura, Y. Watanabe, K. Kato, R. Noyori, M. Suzuki, *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 5901.
- [8] W. Skuballa, B. Radbüchel, H. Vorbrüggen, *Prostacyclin and its stable Analogue Iloprost* (Hrsg.: R. J. Gryglewski, G. Stock), Springer, Berlin Heidelberg **1987**, S.17.
- [9] G. J. Dustin, S. Moncada, J. R. Vane, *Br. J. Pharmacol.* **1978**, 672, 414.
- [10] S. Moncada, J. R. Vane, *Phil. Trans, R. Soc. Lond.* **1981**, B294, 305.
- [11] M. Hildebrand, W. Krause, H. Fabian, T. Koziol, H. H. Neumayer, *Int. J. Clin. Pharm. Res.* **1990**, 21, 285.
- [12] W. Skuballa, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 1080.
- [13] W. Skuballa, E. Schillinger, C. S. Stürzebecher, H. Vorbrüggen, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 313.
- [14] a) K. Ohno, H. Nagase, K. Matsumoto, S. Nishio, Europäisches Patent EP 84856 A1, *Chem Abstr.* **1983**, 100, 51356.  
b) H. Wakita, H. Yoshiwara, H. Nishiyama, H. Nagase, *Heterocycles* **2000**, 53, 1085.  
c) H. Wakita, K. Matsumoto, H. Yoshiwara, Y. Hosono, R. Hayashi, H. Nishiyama, H. Nagase, *Tetrahedron* **1999**, 55, 2449.
- [15] G. Bali, E. Alberer, *Hautarzt*, **2003**, 54, 845.
- [16] S. Duthios, N. Cailleux, H. Levesque, *J. Malad. Vasc.* **2000**, 25, 17.  
E. B. Melian, K. L. Goa, *Drugs*, **2002**, 62, 107.

- [17] H. Olschewski, G. Simonneau, G. Nazzareno, T. Higenbottam, R. Naeije, J. R. Rubin, S. Nikkho, R. Speich, M. M.Hoeper, J. Behr, J. Winkler, O. Sitbon, W. Popov, H. A. Ghofrani, A. Manes, D. G. Kiely, R. Ewert, A. Meyer, P. A. Corris, M. Delcroix, M. Gomez-Sanchez, H. Siedentop, W. Seegers, *N. Engl. J. Med.* **2002**, 347, 322.
- [18] H. F. J. Garcia, M. C. Ocana, R. L. Mateos, L. J. Molinillo, Z. A. Arias, L. R. Gonzalez, R. J. Sanchez, *Medicina clinica* **2004**, 122, 501.
- [19] W. Krause, M. Hümpel, G.-A. Hoyer, *Drug Metab. Dispos.* **1984**, 12, 645.
- [20] a) W. Skuballa, B. Raduechel, N. Schwarz, H. Vorbrüggen, J. Casals-Stenzel, E. Schillinger, M. H. Town, 1982, EP 55208; *Chem. Abstr.* **1983**, 98, 53513.  
b) W. Skuballa, B. Raduechel, H. Vorbrüggen, G. Mannesmann, B. Nieuweboer, M. H. Town, 1983, DE 3221193; *Chem. Abstr.* **1984**, 101, 6931.
- [21] S. Stürzebecher, M. Haberey, B. Müller, E. Schillinger, G. Schröder, W. Skuballa, G. Stock, H. Vorbrüggen, W. Witt. *Prostaglandins*, **1986**, 31, 95.
- [22] A. Tsai, H. Vijjeswarapu, K. K. Wu, *Biochim. Biophys. Acta* **1988**, 942, 220.
- [23] H.-J. Gais, I. Vaulont, N. Reuter, E. Schmitz, K. L. Ossenkamp, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 805.
- [24] M. van Bergen, H.-J. Gais, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4321.
- [25] a) M. Lerm, H.-J. Gais, K. Cheng, C. Vermeeren, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9653.  
b) M. Lerm, *Dissertation*, RWTH Aachen, **2003**.
- [26] K. Petzoldt, H. Dahl, W. Skuballa, M. Goldwald, *Liebig Ann. Chem.* **1990**, 1087.
- [27] W. Skuballa, M. Schäfer, *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **1989**, 37, 584.
- [28] E. Piers, V. Karunaratne, *Can. J. Chem.* **1989**, 67, 160.
- [29] J. Westermann, M. Haare, K. Nichisch, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 8055.
- [30] C. E. Sacks, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 7372.
- [31] a) R. Noyori, M. Suzuki, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 854.  
b) A. F. Kluge, K. G. Untch, J. H. Fried, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7827.  
c) F. S. Alvarez, D. Wren, A. Prince, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7823.  
d) C. J. Sih, R. G. Salomon, P. Price, R. Sood, G. Peruzzotti, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 858.  
e) R. E. Donaldson, J. C. Saddler, S. Bryn, A. T. McKenzie, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2167.

- f) F.-T. Luo, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4762.
- g) M. Suzuki, A. Yanagisawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4718.
- h) G. Stork, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4745.
- i) S. Okamoto, Y. Kobayashi, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4379.
- j) H. Tsujiyama, N. Ono, T. Yoshino, S. Okamoto, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4481.
- k) O. W. Gooding, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4209.
- l) O. W. Gooding, C. C. Beard, G. F. Cooper, D. Y. Jackson, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3681.
- m) A. Rodriguez, M. Nomen, B. W. Spur, J.-J. Godfried, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2655.
- [32] G. J. Kramp, *Diplomarbeit*, RWTH Aachen, **2000**.
- [33] a) J. M. Cook, G. Kubiak, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 561.  
b) U. Weiss, J. M. Edwards, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4885.  
c) K. Ashok, A. K. Gupta, X. Fu, J. P. Snyder, J. M. Cook, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3665.  
d) T. K. Jones, S. E. Denmark, S. V. Govindan, G. M. Coates, *Org. Synthesis* Vol 64 (Hrsg.: A. S. Kende), Wiley, New York, **1986**, 27.
- [34] H.-J. Gais, I. Vaulont, N. Reuter, E. Schmitz, K. L. Ossenkamp, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 805.
- [35] H.-J. Gais in *Methods of organic chemistry*, (Houben-Weyl), Vol. E 21 a, (Hrsg. G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1995**, 589.
- [36] M. Sobukawa, N. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7377.
- [37] H. Hemmerle, H.-J. Gais, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 362.
- [38] N. Reuter, *Dissertation*, RWTH Aachen, **1992**.
- [39] a) R. K. L. Ossenkamp, *Dissertation*, RWTH Aachen, **1997**.  
b) R. K. L. Ossenkamp, H.-J. Gais, *Liebigs Ann. / Recueil* **1997**, 2433.
- [40] E. Schmitz, *Dissertation*, RWTH Aachen, **1997**.
- [41] B. H. Lipshutz, M. R. Wood, C. W. Lindsley, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4385.
- [42] A. J. Edwards, S. Hockey, F. S. Mair, P. R. Raithby, R. Snaith, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6942.
- [43] C. G. Ovenberger, N. P. Marullo, R. C. Hiskey, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1374.
- [44] C. Cimarelli, G. Calmieri, *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 2555.

- [45] R. E. Sievers, T. J. Wenzel, T. C. Bettes, J. E. Sadlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5903.
- [46] A. Mannschreck, W. Offermann, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3227.
- [47] G. F. Hambly, T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2563.
- [48] M. Lerm, *Diplomarbeit*, RWTH Aachen, **1999**.
- [49] R. H. Reuss, A. Hasner, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1785.
- [50] K. Cheng, H.-J. Gais, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [51] E. J. Corey, C. J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7511.
- [52] Y. H. Kim, Y. S. Lee, *PCT Int. Appl.* **2004**, WO 2004/026224 A2; *Chem. Abstr.* **2004**, *140*, 270668.
- [53] M. Haare, J. Trabandt, J. Westermann, *Liebigs. Ann. Chem.* **1989**, 1081.
- [54] D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737.
- [55] A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5517.
- [56] D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757.
- [57] E. Tyrrell, M. W. H. Tsang, G. A. Skinner, J. Fawcett, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9841.
- [58] G.-J. Ho, D. J. Mathre, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2271.
- [59] M. Savignac, J.-O. Durand, J.-P. Genêt, *Tetrahedron: Asymm.* **1994**, *5*, 717.
- [60] G. L. Lange, C. Gottardo, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1473.
- [61] T. Hintermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Act.* **1998**, *81*, 2093.
- [62] a) D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835.  
b) A. Orita, Y. Nagano, J. Hirano, J. Otera, *Synlett* **2001**, *5*, 637.
- [63] a) D. A. Evans, S. J. Müller, M. D. Ennis, P. L. Ornstein, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1067.  
b) K. E. Drovot, H. V. Tran, E. A. Theodorakis, *Synth. Commun.* **2000**, *19*, 3617.
- [64] a) B. T. O'Neil, in *Comprehensive Organic Chemistry* (Hrsg.: B. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, Vol. 1, **1991**, 399-405.  
b) D. A. Evans, S. L. Bender, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 799.
- [65] a) A. Studer, T. Hintermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta.* **1995**, *78*, 1185.  
b) T. Hintermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta.* **1998**, *81*, 2093.
- [66] D. Seebach, E. Hungerbühler, R. Naef, P. Schnurrenberger, B. Weidmann, M. Züger, *Synthesis*, **1982**, 138.
- [67] J. I. Levin, E. Turos, S. M. Weinreb, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989.

- [68] J. M. Williams, R. B. Jobson, N. Yasuda, G. Marchesini, U. H. Dolling, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5461.
- [69] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3818.
- [70] a) J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 340.  
b) M. P. Sibi, *Org. Prep. Proded. Intl.* **1993**, 25, 15.  
c) M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 517.
- [71] a) E. J. Corey, R. H. Wollenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5581.  
b) E. J. Corey, R. H. Wollenberg, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 3788.  
c) A. F. Renaldo, J. W. Labadie, J. K. Stille, *Organic Syntheses* **1989**, 67, 86.  
d) J. C. Bottaro, R. N. Hanson, D. E. Seitz, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5221.
- [72] a) K. Kamienska-Trela, *J. Organomet. Chem.* **1978**, 159, 15.  
b) K. Kamienska-Trela, *J. Molec. Struc.* **1982**, 78, 121.
- [73] J.-F. Betzer, P. Le Ménez, J. Prunet, J.-D. Brion, J. Ardisson, A. Pancrazi, *Synlett* **2002**, 28, 1.
- [74] B. Wrackmeyer, *Annual Reports on NMR Spectroscopy*, **1985**, 16, 73.
- [75] a) Übersicht : V. K. Singh, *Synthesis*, **1992**, 605.  
b) E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2092.  
c) M. Itsuno, *Org. React.* **1998** 52, 395.  
d) K. A. Parker, M. W. Ledebor, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3214.
- [76] J. V. Bhaskar Kanth, M. Periasamy, *Tetrahedron* **1993**, 49, 5127.
- [77] D. J. Mathre, T. K. Jones, L. C. Xavier, T. J. Blacklock, R. A. Reamer, J. J. Mohan, E. Tracy Turner Jones, K. Hoogsteen, M. W. Baum, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 751 und 763.
- [78] a) P. A. McCusker, E. C. Ashby, H. S. Makowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5179.  
b) P. A. McCusker, J. H. Bright, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2093.
- [79] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 611.  
b) E. J. Corey, J. O. Link, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4141.
- [80] a) E. J. Corey, C. J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4837.  
b) C. J. Helal, P. A. Magriotis, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10938.  
c) E. J. Corey, A. Guzmanm-Perez, S. Lazerwith, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11769.
- [81] H. C. Brown, A. K. Mandal, S. U. Kulkarni, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1392.

- [82] B. M. Trost, J. L. Gunzer, O. Dirat, Y. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396.
- [83] M. Kim, H.-J. Gais, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [84] A. Rodriguez, M. Nomen, B. W. Spur, J.-J. Godfroid, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2655.
- [85] a) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.  
b) D. L. Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28*, 127.
- [86] R. P. Volante, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3119.
- [87] a) M. Varassi, K. A. M. Walker, M. L. Maddox, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4235.  
b) D. L. Hughes, R. A. Reamer, J. J. Bergan, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 64.
- [88] J. A. Marshall, G. A. Welmaker, B. W. Gung, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 647.
- [89] a) J. M. Chong, E. K. Mar, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5683.  
b) R. J. Lindermann, A. Godfrey, K. Horne, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 495.
- [90] J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 733.
- [91] K. Tomooka, T. Igarashi, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1913.
- [92] E. N. Voloshina, G. Raabe, J. Fleischhauer, G. J. Kramp, H.-J. Gais, *Z. Naturforsch.*, **2004**, *59a*, 124.
- [93] a) G. Posner, *Org. React.* **1972**, *19*, 1-133.  
b) G. Posner, *Org. React.* **1975**, *22*, 253-400.  
c) B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, *41*, 135-631.  
d) R. J. K. Taylor (Ed.), *Organocopper Reagents*, Oxford University Press, Oxford, **1994**.
- [94] a) M. Shibasaki, K. Iseki, S. Ikegami, *Chem. Lett.* **1979**, 1299.  
b) M. Shibasaki, J. Ueda, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *5*, 433.  
c) T. Mase, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5087.  
d) M. Sodeoka, Y. Ogawa, T. Mase, M. Shibasaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 586.  
e) K. Bannai, T. Tanaka, N. Okamura, A. Hazato, S. Sugiura, K. Manabe, K. Tomimori, Y. Kato, S. Kurozumi, R. Noyori, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6689.
- [95] a) D. K. Hutchinson, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6137.  
b) D. K. Hutchinson, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4755.
- [96] G. M. Whitesides, C. P. Casey, J. K. Krieger, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1379.
- [97] N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 194.
- [98] M. van de Sande, *Dissertation in Vorbereitung*, RWTH Aachen.

- [99] D. Enders, L. Wortmann, R. Peters, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 157.
- [100] M. Dumić, D. Korunec, K. Kovacević, L. Polak in *Hydrazones*, (Houben-Weyl), *Vol. E 14 b*, (Hrsg. G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1990**, 580-595.
- [101] G. Rosini, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3504.
- [102] T.-L. Ho, G. A. Olah, *Synthesis*, **1976**, 611.
- [103] T.-L. Ho, C. M. Wong, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3453.
- [104] C. E. Sacks, P. L. Fuchs, *Synthesis*, **1976**, 456.
- [105] Y. H. Kim, H. K. Lee, H. S. Chany, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4285.
- [106] J. C. Jung, K. S. Kim, Y. H. Kim, *Synth. Comm.* **1992**, *22*, 1583.
- [107] C. Narayana, N. K. Reddy, G. W. Kabalka, *Synth. Comm.* **1992**, *22*, 2587.
- [108] F. Ghelfi, R. Grandi, U. M. Pagnoni, *Synth. Comm.* **1992**, *22*, 1845.
- [109] H. Zeng, Z.-C. Chen, *Synth. Comm.* **1993**, *23*, 2497.
- [110] a) H. C. Choi, Y. H. Kim, *Synth. Comm.* **1994**, *24*, 2307.  
b) F. Chen, J. Yang, H. Zhang, C. Guan, J. Wan, *Synth. Comm.* **1995**, *25*, 3163.
- [111] J. Wang, J. Lin, Y. Zheng, J. Huang, *Synth. Comm.* **1997**, *27*, 2583.
- [112] A. Boruah, B. Baruah, D. Prajapati, J. S. Sandhu, *Synlett* **1997**, 1251.
- [113] A. Kamal, M. Arifuddin, N. V. Rao, *Synth. Comm.* **1998**, *28*, 3927.
- [114] D. S. Bose, A. V. Narsaiah, *Synth. Comm.* **1999**, *29*, 937.
- [115] D. S. Bose, A. V. Narsaiah, *Synth. Comm.* **2000**, *30*, 1153.
- [116] M. van Bergen, *Dissertation*, RWTH Aachen, **2001**.
- [117] a) D. H. R. Barton, D. J. Lester, S. V. Ley, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1977**, 445.  
b) D. H. R. Barton, D. J. Lester, S. V. Ley, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1980**, 1212.
- [118] D. H. R. Barton, T. Okano, S. I. Parekh, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 1823.
- [119] R. A. Gancarz, J. L. Kice, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4899.
- [120] a) T. G. Back, S. Collins, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2213.  
b) T. G. Back, S. Collins, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2215.  
c) T. G. Back, S. Collins, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3249.
- [121] I. Vaulont, *Dissertation*, RWTH Aachen, **1998**.
- [122] K. V. Schenker, W. von Philipsborn, C. A. Evans, W. Skuballa, G. A. Hoyer, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1718.

- [123] a) H.-J. Gais, G. Schmiedl, R. K. L. Ossenkamp, *Liebigs Ann.* **1997**, 2419.  
b) H. Rehwinkel, J. Skupsch, H. Vorbrüggen, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1775.
- [124] A. Takahashi, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1227.
- [125] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769.
- [126] a) D. Seyferth, R. S. Marmor, R. S. Hilfert, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1379.  
b) J. C. Gilbert, V. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1837.
- [127] a) S. Ohira, K. Okai, T. Moritani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 721.  
b) E. W. Colvin, J. B. Hamill, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 5, 151.
- [128] P. Michel, A. Rassat, D. Gennet, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8575.
- [129] Z. Wang, J. Yin, S. Campagna, J. A. Pesti, J. M. Fortunak, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6918.
- [130] Z. Wang, S. Campagna, K. Yang, G. Xu, M. E. Pierce, J. M. Fortunak, P. N. Confalone, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1889.
- [131] H. X. Zhang, F. Guibe, G. Balavoine, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1857.
- [132] F. Guibe, A. M. Zigna, G. Balavoine, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 306, 257.
- [133] M. Pereyre, J. P. Quintard, A. Rahm, *Tin in Organic Synthesis*, Butterworths, London, **1986**.

## LEBENS LAUF

**Name:** Kramp, Guido Johannes

**Geburtsdatum:** 31.05.1972

**Geburtsort:** Aachen

**Familienstand:** ledig

**Staatsangehörigkeit:** deutsch

### Schulbildung:

1978 – 1982 Gemeinschaftsgrundschule Herzogenrath/Merkstein

1982 – 1992 Städtisches Gymnasium Herzogenrath

06/1992 Abitur

### Studium:

10/1993 Studiumsbeginn Chemie (Diplom) an der RWTH Aachen

05/1996 Diplom Vorprüfung

05/1999 Diplomprüfungen

07/1999 Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie der RWTH

Aachen unter Anleitung von Prof. Dr. H- J. Gais:

„Untersuchungen zur Asymmetrischen Synthese des

Prostacyclin Analogons Iloprost“

11.01.2000 Verleihung des Diplomgrades

### Promotion:

seit 02/2000 Dissertation am Institut für Organische Chemie der RWTH

Aachen unter Anleitung von Prof. Dr. H.-J. Gais:

„Asymmetrische Totalsynthese von 16(S)-Iloprost und 3-Oxa-

16(S)-Iloprost mittels der Azoen-Strategie“

03.06.2005 Mündliche Promotionsprüfung

**Beruflicher Werdegang:** Promotionsbegleitende Arbeit als wissenschaftlicher Angestellter an der RWTH-Aachen: Betreuung von Studenten der Chemie und der Medizin, Sicherheitsbeauftragter des Arbeitskreises von Prof. Dr. H.-J. Gais