Entwicklung einer variationsfähigen Synthese für das Antibiotikum (+)-Thiolactomycin und für verwandte Thiotetronsäuren



Cuvillier Verlag Göttingen

Entwicklung einer variationsfähigen Synthese für das Antibiotikum (+)-Thiolactomycin und für verwandte Thiotetronsäuren

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde der Fakultät für Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

> vorgelegt von Korinna L. Dormann aus Bayreuth

Freiburg im Breisgau, 2007

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <u>http://dnb.ddb.de</u> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2007 Zugl.: Freiburg, Univ., Diss., 2007

978-3-86727-291-9

Referent und Leiter der Arbeit:	Prof. Dr. R. Brückner
Korreferent:	Prof. Dr. M. Müller
Promotionsausschussvorsitzender:	Prof. Dr. G. E. Schulz
Dekan:	Prof. Dr. A. Bechthold

Tag der Bekanntgabe des Prüfungsergebnisses: 24.05.2007

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2007 Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen Telefon: 0551-54724-0 Telefax: 0551-54724-21 www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen. 1. Auflage, 2007 Gedruckt auf säurefreiem Papier

978-3-86727-291-9

"Wenn Du merkst, dass Du auf einem toten Pferd reitest, dann steig ab!" Lakota-Sprichwort

oder

PER ASPERA AD ASTRA aus "Der rasende Herkules", Seneca

Vorliegende Arbeit wurde am Institut für Organische Chemie und Biochemie der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg in der Zeit von März 2003 bis Feburar 2007 im Arbeitskreis von Prof. Dr. R. Brückner angefertigt.

Herrn Prof. Dr. R. Brückner danke ich für die vielseitige Themenstellung, den Freiraum bei der Bearbeitung, sein Engagement bei der Weiterbildung seiner Mitarbeiter und für die Möglichkeit, selber bei der Ausbildung anderer dazu zu lernen.

Den ehemaligen und gegenwärtigen Mitgliedern der Arbeitsgruppe möchte ich mich für die angenehme Arbeitsatmosphäre bedanken. Dabei geht mein Dank besonders an "Karma-Yoda"-David Bernier, "AK-Kommentatorin"-Natasza Kaczybura, "Phython-ist-mächtig"-Stefan Müller und meinen langjährigen Labornachbarn und "Assistenten-Dream-Team"-Kollegen Rainer Kramer. David Bernier, Rainer Kramer, Daniel Sälinger und Anderas Zörb danke ich für das sorgfältige Korrekturlesen der Arbeit und David Bernier zudem für die Hilfe mit den Molekülmechanikrechungen. Danken möchte ich außerdem meinen engagierten Mitarbeiterpraktikanten Eva Hensle, Andreas Zörb, Ulrike Schwörer, Deniz Arican und Max Hofferberth. Mein ganz besonderer Dank gilt Birgit Schneider für die unschätzbare praktische Unterstützung ebenso wie für die nette Gesellschaft im einzigen "2-Frauen-Labor".

Für die vielseitige und erfolgreiche Zusammenarbeit danke ich Dr. T. Steinbrecher und PD Dr. A. Labahn (Ligand-Docking-Rechnungen) sowie Juniorprofessorin Dr. S. Grond (Aktivitätstests). Prof. Dr. K. Ditrich (BASF AG) danke ich für Chemikalienspenden.

Mein Dank geht weiterhin an die Serviceabteilung des Instituts, insbesondere G. Fehrenbach für unzählige *ee*-Bestimmungen, Dr. M. Keller für umfassende NMR-Messungen und E. Hickl für umgehende Verbrennungsanalysen.

Mein außerordentlicher Dank geht an Dirk Reinert, dafür, dass er für mich die selten pünktliche deutsche Bahn und Skype auf sich genommen hat und für seine Liebe.

Meinen Eltern danke ich, dass sie diese Arbeit überhaupt möglich gemacht haben.

Liste verwendeter Abkürzungen

Ac	$CH_3C(O)$ -
Äquiv.	Äquivalent
ATP	Adenosin-Triphosphat
br.	breites Signal
Bz	Benzoyl
СН	Cyclohexan
d	Dublett
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	N,N-Dicyclohexylcarbodiimid
DET	Diethyltartrat
DIPT	Di <i>iso</i> propyltartrat
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ee	Enantiomerenüberschuss
EE	Ethylacetat
ges.	gesättigt
Hal	Halogen (Cl, Br, I)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
i	iso-
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
М	molar
m, m _c	Multiplett, zentriertes Multiplett
Me	Methyl
NCS	N-Chlorsuccinimid
OTf	O-Triflat
Ph	Phenyl
PMB	para-Methoxybenzyl
q	Quartett
Raumtemp.	Raumtemperatur
S	Singulett
t	Triplett
t	<i>tert</i> (iär)
THF	Tetrahydrofuran
wässr.	wässrig

1	Einl	Einleitung1			
	1.1	Thiotetronsäure-Naturstoffe: Isolierung und Strukturvergleich			
	1.2	Biologische Aktivität von Thiolactomycin			
	1.3	Literaturbekannte Synthesen von Thiolactomycin			
	1.4	Arbeitskreis-eigene Synthesestrategie und daraus resultierende Aufgabenstellung. 25			
2 Darstellung und SHARPLESS-Epoxidierung von 3-methylierten 2,4-Pentad					
	2.1	Darstellung von 3-methylierten Pentadienolen			
	2.2	 Alkinyl-, Alkenyl- und Aryl-substituierte Glycidole			
3	Unt Glye	ersuchungen zur Thiolactomycin-Synthese I: Versuche zur S _N -Thiolyse von cidolen71			
	3.1	Darstellung 5-Brom-substituierter Alkinyl- und Alkenylglycidole und daran unternommene Thiolyseversuche			
		 3.1.3 Thiolyseversuche an den Glycidolen 163 und 159 sowie den silylierten Glycidolen 165 und 169			
		Λ 1 4 Dargermony von standeren Andstralen für die Europyse Λ			
	3.2	 Weiterführung des Syntheseansatzes von Böhnke			
4	3.2 Unt	 Weiterführung des Syntheseansatzes von Böhnke			
4	3.2 Unte über 4.1	 Weiterführung des Syntheseansatzes von Böhnke			

		4.2.2 Eigene Versuche zur Pd-katalysierten Thiolyse von Modellsubstraten und Alkenylglycidol 221	121
	4.3	"Klassische" Thiolyse des silylierten Alkenylglycidols 221 4.3.1 Literaturbeipiele zur Thiolyse von Alkenylglycidolen und anderen	127
		Epoxiden	127
		4.3.2 Ergebnisse der "klassischen" Thiolyse von Alkenylglycidol 221 mit Thioessigsäure bzw. mit deren Anion	129
	4.4	Fertigstellung der Synthese von Thiolactomycin	136
5	Unte	ersuchung zur Variationsfähigkeit des entwickelten Syntheseweges	147
	5.1	Literaturbekannte Synthesen von Thiolactomycin-Analoga	147
		5.1.1 Totalsynthesen von 3-Demethyl-Thiolactomycin 275	147
		5.1.2 Semisynthesen von optisch aktiven Thiolactomycin-Analoga	148
		5.1.3 Darstellung von racemischen Thiolactomycin-Analoga	150
	5.2	Anwendung der Synthesestrategie dieser Arbeit auf die Darstellung ausgewählt Thiolactomycin-Analoga	er 156
		5.2.1 Wege zur Darstellung von Thiolactomycin-Analoga mit variabler Dien-	
		Seitenkette	158
		5.2.2 Darstellung von Thiolactomycin-Analoga mit variiertem	
		Thiotetronsäure-Grundkörper aus den Alkenylglycidolen 221 und 338	165
		5.2.3 Bewertung der Anwendungsbreite meiner Synthesestrategie	176
	5.3	Aktivitätstests einiger synthetisierter Thiotetronsäuren	177
6	Zusa	ammenfassung und Ausblick	179
7	Exp	erimenteller Teil	187
	7.1.	Allgemeine Arbeitsvorschriften	190
	7.2	Beschreibung der Versuche	193
	7.3	Analoga-Tabelle	345
8	Anh	ang	349
	81	Übersicht über weitere in dieser Arbeit durchgeführte Reaktionen	349
	8.2	Formelverzeichnis	350
	8.3	Zusammenfassung der zur Zeit bekannten Thiolactomycin-Analoga	355
		8.3.1 Thiolactomycin-Analoga mit 1-Substituent-Variation	355
		8.3.2 Thiolactomycin-Analoga mit 2-Substituent-Variationen	357
		8.3.3 Thiolactomycin-Analoga mit 3-Substituent-Variationen	358
		8.3.4 Thiolactomycin-Analoga mit 4-Substituent-Variationen	359
0	T :4 a	no tun	220
フ	Lite	l alul	300

1 Einleitung

Die Entwicklung neuer Antibiotika ist gerade heute überaus wichtig. Die Erfolgsgeschichte der Antibiotika begann mit der Einführung der ersten Sulfonamide und Penicilline in den Jahren 1935 und 1940, wodurch die einst hohe Mortalitätsrate bakterieller Infektionen stark abnahm.^[1] In den siebziger Jahren wurde die Zahl an verfügbaren Antibiotika als ausreichend empfunden und die Notwendigkeit der Entwicklung neuer Verbindungen dieses Wirkprofils infrage gestellt.^[1,2] Als eine Folge davon wurden nur zwei Substrate mit neuen Wirkmechanismen auf den Markt gebracht: das Oxazolidinon Linezolid und das Lipopeptid Daptomycin.^[3] Zu diesem Einbruch bei den neu entwickelten Antibiotika führten aber auch kommerzielle Gründe. Wegen der enormen Entwicklungskosten für neue Medikamente verlagerte die pharmazeutische Industrie ihren Schwerpunkt von den akuten Krankheiten (Kurzzeittherapie) zu den profitableren chronischen Erkrankungen (Langzeittheraphie). Im starken Kontrast zu ihrer früheren Erfolgsgeschichte sind die schnell und effizient wirkenden Antibiotika heute aus rein ökonomischer Sicht wenig attraktive Arzneimittel.^[4]

Diese Entwicklung hat jedoch fatale Folgen. Früher heilbare Krankheiten werden durch Resistenzen schnell schwer zu behandeln, denn jeder Antibiotika-Einsatz führt unweigerlich zu Resistenzbildung und begrenzt damit die Lebenszeit eines jeden Antibiotikums. Multiresistente Varianten von *Mycobacterium tuberculosis* beispielsweise verlangen nach neuen Medikamenten gegen Tuberkulose. Tuberkulose stellt heute die weltweit am weitesten verbreitete Infektionskrankheit dar. Man schätzt, dass ca. 1.9 Milliarden Menschen Träger von *Mycobacterium tuberculosis* sind.^[5] Daneben ziehen sich in US-Krankenhäusern jährlich etwa zwei Millionen Patienten bakterielle Infektionen zu. Bei etwa 70% dieser Infektionen sind die Erreger gegen mindestens ein Medikament resistent.^[6] Insgesamt entstehen in den USA dadurch Mehrkosten von fünf Milliarden US-Dollar im Jahr. Damit droht das Auftreten von Resistenzen die Zeit zurückzudrehen und die Menschheit in Bezug auf die Behandlung von Infektionskrankheiten in die 30er Jahre zurückzuwerfen.^[7]

Um gegen die aufkommenden Resistenzen gerüstet zu sein, müssen Antibiotika mit neuen Wirkmechanismen entwickelt werden.^[1] Die üblichen Angriffspunkte der gängigen

^[1] S. Rachakonda, L. Cartee, Curr. Med. Chem. 2004, 11, 775-793.

^[2] L. Silver, K. Bostian, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1990, 9, 455-461.

^[3] U. Holzgrabe, T. Dingermann, I. Zündorf, *Pharm. i. Unserer Zeit* 2006, 5, 388-389.

^[4] F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5149-5254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5071-5129.

^[5] D. M. Morens, G. K. Folkers, A. S. Fauci, *Nature* **2004**, *430*, 242-249.

^[6] Infectious Disease Society of America (IDSA): http://www.idsociety.org

^[7] M. Leeb, *Nature* **2004**, *431*, 892-893.

Antibiotika sind DNA-Replikation (z. B. das Chinolon Ciprofloxacin), Transkription (das Ansamycin Rifamycin), Translation (das Polyketid Tetracyclin oder das Makrolid Erythromycin A), Zellwandbiosynthese (das β-Lactam-Antibiotikum Penicillin oder das Glycopeptid Vancomycin) oder Coenzymbiosynthese (das Sulfonamid Prontosil). Daneben sind eine Reihe^[3] von Substanzen bekannt, die das Wachstum von Bakterien mit einem neuen Wirkmechanismus hemmen, nämlich über eine Blockierung der Fettsäurebiosynthese: Isoniazid, Triclosan, Cerulenin, der kürzlich^[8] isolierte Naturstoff Platensimycin und eben Thiolactomycin, mit dessen Synthese sich die vorliegende Arbeit befasst. Auf diesen Wirkmechanismus wird in Kapitel 1.2.1 (S. 6 ff.) genauer eingegangen. Von den zuletzt erwähnten Substanzen wird bisher nur Isoniazid klinisch zur Bekämpfung von Tuberkulose eingesetzt.^[3]

Um neue antibakterielle Arzneimittel zu entwickeln, nimmt der Synthesechemiker oft antibakteriell wirksame Naturstoffe als "Leitstruktur" zum Vorbild und verbessert ihre pharmakologischen Eigenschaften durch Substituentenvariation. 75% der zwischen 1984 und 2004 eingereichten neuen Wirkstoffe zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten basierten auf Naturstoff-Leitstrukturen.^[9] Dabei geht es nicht allein um die Verbesserung der Aktivität einer Leitstruktur, auch Verfügbarkeit, Stabilität, Toxizität und Resistenzen sind wichtige Punkte, die bei der Optimierung berücksichtigt werden müssen. Für die Variation der Substituenten von antibiotisch wirksamen Naturstoffen genügt nicht immer die Semisynthese, wiewohl diese oft schnell zu Anhaltspunkten für Struktur-Aktivitäts-Beziehungen führen. Um zu möglichst umfassenden Variationen zu gelangen, ist die Totalsynthese die Methode der Wahl zur Strukturvariation. Konkret betonten Forscher Anfang des Jahres 2006, dass "eine der Beschränkungen für Fortschritte" auf dem Gebiet der Thiolactomycin-Forschung "der schwierige Zugang zu synthetischen Thiolactomycin-Analoga" sei.^[10]

^[8] J. Wang, S. M. Soisson, K. Young, W. Shoop, S. Kodali, A. Galgoci, R. Painter, G. Parthasarathy, Y. S. Tang, R. Cummings, S. Ha, K. Dorso, M. Motyl, H. Jayasuriya, J. Ondeyka, K. Herath, C. Zhang, L. Hernandez, J. Allocco, A. Basilio, J. R. Tormo, O. Genilloud, F. Vicente, F. Pelaez, L. Colwell, S. H. Lee, B. Michael, T. Felcetto, C. Gill, L. L. Silver, J. D. Hermes, K. Bartizal, J. Barrett, D. Schmatz, J. W. Becker, D. Cully, S. B. Singh, *Nature* **2006**, *441*, 358-361.

^[9] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, J. Nat. Prod. 2003, 66, 1022-1037.

^[10] Y.-M. Zhang, S. W. White, C. O. Rock, J. Biol. Chem. 2006, 281, 17541-17544.

1.1 Thiotetronsäure-Naturstoffe: Isolierung und Strukturvergleich

Thiolactomycin^[11] (1) besitzt einen fünfgliedrigen Ring, der eine vinyloge Thiokohlensäure enthält und damit als Thiotetronsäure (2) das Schwefelanalogon einer Tetronsäure (4) darstellt. Tetronsäuren können als vinyloge Kohlensäuren aufgefasst werden.



Schema 1: Thiolactomycin^[11] (1) und Ascorbinsäure (3) als bekannteste Vertreter von Thiotetronsäuren (2) bzw. Tetronsäuren^[12] (4)

Während Tetronsäuren, angefangen mit dem bekanntesten Vertreter Ascorbinsäure (**3**), in der Natur weit verbreitet sind,^[12] sind Thiotetronsäuren seltener. Der bei weitem bekannteste Vertreter der Thiotetronsäuren ist Thiolactomycin (**1**). Daneben sind noch vier weitere Thiotetronsäure-Naturstoffe bekannt (Schema 2).

^[11] Isolierung von Thiolactomycin: H. Oishi, T. Noto, H. Sasaki, K. Suzuki, T. Hayashi, H. Okazaki, K. Ando, M. Sawada, *J. Antiobiotics* **1982**, *35*, 391-395.

^[12] A. L. Zografos, D. Georgiadis, *Synthesis* **2006**, 3157-3188.



Schema 2: Thiolactomycin^[11] (1) und die Thiotetronsäure-Naturstoffe 834-B1^[13] (5), Thiotetromycin^[14] (6), U-68,204^[15] (7) und Tü $3010^{[16]}$ (8)

Thiolactomycin (1) wurde als erster Vertreter der Klasse der Thiotetronsäuren entdeckt. 1982 wurde 1 aus einer Bodenprobe isoliert, worin es vom Actinomyceten-Stamm *Nocardia* sp. No. 2-20 produziert wird.^[11] In den folgenden sieben Jahren wurden vier weitere Thiotetronsäure-Naturstoffe isoliert:

- 834-B1 (5), gebildet von *Streptomyces* sp. Y-0834H,^[13]
- Thiotetromycin (6) aus *Streptomyces* sp. OM-674,^[14]
- U-68,204 (7) aus *Streptomyces thiolactonus* UC 8478^[15] und
- Tü 3010 (8) aus *Streptomyces olivaceus* Tü 3010.^[16]

All diesen natürlichen Thiotetronsäuren ist neben dem Thiolactonring die endständige Dieneinheit gemeinsam, deren ^{1',2'}*E*-Konfiguration von Sasaki *et al.*^[17] für Thiolactomycin unkommentiert festgelegt, wohl aber der Kristallstruktur entnommen wurde. Auch das quartäre schwefelhaltige Stereozentrum an C-5 weisen alle Thiotetronsäuren auf. Dessen Konfiguration wurde bisher nur für Thiolactomycin anhand der Kristallstrukturanalyse^[17] festgelegt und musste später von 5*S* auf 5*R* revidiert werden.^[18] Der endgültige Struk-

^[13] Isolierung von 834-B1: T. Sato, K. Suzuki, S. Kadota, K. Abe, S. Takamura, M. Iwanami, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 890-896.

^[14] Isolierung von Thiotetromycin: S. Omura, Y. Iwai, A. Nakagawa, R. Iwata, Y. Takahashi, H. Shimizu, H. Tanaka, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 109-114; Struktur: S. Omura, A. Nakagawa, R. Iwata, A. Hatano, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1781-1782.

^[15] Isolierung von U-68,204: L. A. Dolak, T. M. Castle, S. E. Truesdell, O. K. Sebek, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 26-31.

^[16] Isolierung von Tü 3010: C. Rapp, G. Jung, C. Isselhorst-Scharr, H. Zähner, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, *11*, 1043-1047.

^[17] Strukturzuordnung: H. Sasaki, H. Oishi, T. Hayashi, I. Matsuura, K. Ando, M. Sawada, *J. Antiobiotics* **1982**, *35*, 396-400; dabei sollten die kristallographischen Daten zu einem späteren Zeitpunkt berichtet werden,

aufgeführt wurden nur ¹H-NMR-, ¹³C-NMR-, IR-, UV- und Massenspektrum, Elemantaranalyse und Drehwert. ^[18] Das *Corrigendum*, das diesen Sachverhalt mit "by remeasurement of X-ray crystallographic analysis" erklärt, folgt zeitlich auf eine Veröffentlichung von Thomas *et al.* (1987)^[21] über die Kristallstruktur von (5*R*)-2,5-

turbeweis gelang Chambers und Thomas^[19] 1989 durch die erste Synthese von optisch aktivem Thiolactomycin (1). Auf diese Synthese wird in Kap. 1.3.3 (S. 14) eingegangen. Für alle^[20] anderen Thiotetronsäuren, für die die Konfiguration des gemeinsamen C-5-Stereozentrums nicht bewiesen wurde (von 834-B1 konnte aufgrund Substanzmangels nicht einmal ein Drehwert gemessen werden^[13]), wird ebenfalls eine 5*R*-Konfiguration vermutet. Dies folgt aus der Annahme eines gemeinsamen Biosyntheseweges für alle Thiotetronsäuren (siehe Kap. 1.3.1, S. 11). Die einzige Variation der Thiotetronsäuren tritt im Bereich der C-3und C-5-Substituenten auf, die neben längeren Alkylgruppen (verlängert um je eine Methylgruppe $1 \rightarrow 5 \rightarrow 6$) auch Amidgruppen (7, 8) enthalten.

Tabelle 1: Keto-Enol-Tautomerengleichgewicht verschieden substituierter Thiotetronsäuren (10 und 11)^[21,22]

s-l

			3' 1' 4 OH R = H: Enol-10 R = Me: Enol-11	3'	R = H: Keto- 10 R = Me: Keto- 11
	R		4-Enol-Form		4-Keto-Form
10	Н	d ₆ -DMSO	100	:	0
10	Н	CDCl ₃	0	:	100
11	Me	d ₆ -DMSO	100	:	0
11	Me	CDCl ₃	85	:	15

Die Thiotetronsäuren teilen mit den Tetronsäuren aufgrund der Strukturanalogie das Auftreten einer 4-Keto-4-Enol-Tautomerie [Schema 1 (S. 3), Tabelle 1]. In Lösung wird das Gleichgewicht der beiden tautomeren Formen vom Solvens und vom Substituenten an C-3 beeinflusst, wie für die Thiotetronsäuren **10** (3-Substituent = H) und **11** (3-Substituent = Me) gezeigt (Tabelle 1). Die Thiotetronsäure **10** lag laut ¹H-NMR-Spektrum im polaren Lösungsmittel DMSO nur in ihrer 4-Enolform vor, während im weniger polaren Lösungsmittel CDCl₃ nur die 4-Ketoform zu erkennen war.^[22] Beim Übergang zu **11** mit einer

s-

Dihydro-4-hydroxy-5-methyl-3-phenyl-5-prop-1'-enyl-2-oxothiophen: H. Sasaki, H. Oishi, T. Hayashi, I. Matsuura, K. Ando, M. Sawada, J. Antiobiotics **1988**, 41, C-6.

^[19] M. S. Chambers, E. J. Thomas, J. Chem. Soc., Chem. Comm. 1989, 23-24.

^[20] Jung *et al.*^[16] schreiben dem Naturstoff Tü 3010 in Analogie zu Thiolactomycin eine 5*S*-Konfiguration zu, da die richtige Konfiguration von Thiolactomycin damals gerade erst veröffentlicht wurde.

^[21] Auftreten von Keto-Enol-Tautomeren bei Thiotetronsäuren sowie Kristallstruktur einer Thiotetronsäure: M. S. Chambers, E. J. Thomas, D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1987**, 1228-1230.

^[22]Werte für die aufgeführten Keto-Enol-Gleichgewichte: M. S. Chambers, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans.* 1 **1997**, 417-431.

Methylgruppe an C-3 erhöhte sich der Enolanteil, sodass selbst im weniger polaren Lösungsmittel CDCl₃ die Enolform überwog. Diese Tendenz wird durch eigene Ergebnissen bestätigt (Kap. 3.2.1, S. 92).

1.2 Biologische Aktivität von Thiolactomycin

Die biologische Wirkung der Thiotetronsäuren ist für Thiolactomycin am ausführlichsten untersucht worden und eröffnet, wie schon in der Einleitung angedeutet, interessante Möglichkeiten für die Entwicklung neuer antibakteriell wirkender Medikamente.

Thiolactomycin zeigt antibakterielle Wirkung gegenüber einer Vielzahl gram-positiver und gram-negativer Bakterien, darunter Darmbakterien, säurebeständige sowie anaerobe Bakterien.^[23,24] Von besonderer medizinischer Bedeutung ist seine Wirkung gegenüber Pathogenen wie *Mycobacterium tuberculosis*^[25] und *Plasmodium falciparum*^[26], den Erregern von Tuberkulose und Malaria. Die Wirkung von Thiolactomycin ist bakteriostatisch und nicht bakterizid und dazu im Allgemeinen moderat.^[23] Thiolactomycin wird bei Ratten oral und intramuskulär schnell aufgenommen und rasch im Gewebe verteilt, und das bei gleichzeitig geringer Toxizität.^[23] Im Mausmodell zeigt es eine gute Wirksamkeit bei Harnwegsinfekten und bei Entzündungen des Bauchfells.^[23] Die antibakterielle Wirkung^[27] von Thiolactomycin ist auf molekularer Ebene auf eine Hemmung der Fettsäurebiosynthese zurückzuführen, worauf im Folgenden eingegangen wird.

1.2.1 Wirkmechanismus von Thiolactomycin

Die Abgrenzung des Inneren der Zelle von ihrer Umgebung durch eine Zellmembran stellt ein zentrales Grundprinzip zellulären Lebens dar. Die Membran wird durch eine Lipid-

^[23] a) *in-vitro*-Aktivität: T. Noto, S. Miyakawa, H. Oishi, H. Endo, H. Okazaki, *J. Antiobiotics* 1982, 35, 401-410; b) Biologische Eigenschaften und Aktivität im Mausmodell: S. Miyakawa, K. Suzuki, T. Noto, Y. Harada, H. Okazaki, *J. Antiobiotics* 1982, 35, 411-419.

^[24] R. J. Heath, S. W. White, C. O. Rock, Appl. Microbiol Biotechnol 2002, 58, 695-703.

^[25]L. Kremer, J. D. Douglas, A. R. Baulard, C. Morehouse, M. R. Guy, D. Alland, L. G. Dover, J. H. Lakey, W. R. Jacobs, P. J. Brennan, D. E. Minnikin, G. S. Besra, *J. Biolog. Chem.* 2000, 275, 16857-16864 und R. A. Slayden, R. E. Lee, J. W. Armour, A. M. Cooper, I. M. Orme, P. J. Brennan, G. S. Besra, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996, 40, 2813-2819.

^[26] R. F. Waller, P. J. Keeling, R. G. K. Donald, B. Striepen, E. Handman, N. Lang-Unnasch, A. F. Cowman, G. S. Besra, D. S. Roos, G. I. McFadden, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1998**, *95*, 12352-12357; R. F. Waller, S. A. Ralph, M. B. Reed, V. Su, J. D. Douglas, D. E. Minnikin, A. F. Cowman, G. S. Besra, G. I. McFadden, *Antimicrob. Agents. Chemother*, **2003**, *47*, 297-301. S. M. Jones, J. E. Urch, R. Brun, J. L. Harwood, C. Berry, I. H. Gilbert, *Bioorg. Medicinal Chem.* **2004**, *12*, 683-692.

^[27] Thiolactomycin hemmt daneben auch die Mycolsäurebiosynthese: R. A. Slayden, R. E. Lee, J. W. Armour, A. M. Cooper, I. M. Orme, P. J. Brennan, G. S. Besra, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 2813-2819. Dieser weniger gut untersuchte Wirkmechanismus soll in Kap. 1.2.1 ausgeklammert bleiben.

Doppelschicht aufgebaut, deren Hauptbestandteil Derivate von Fettsäuren darstellen.^[28,29] In der Natur existieren zwei unterschiedliche biochemische Systeme zur Synthese von Fettsäuren – Typ I und Typ II. Bei der Typ-I-Fettsäurebiosynthese werden alle Schritte der Biosynthese durch ein multifunktionelles Enzym katalysiert, das aus mehreren Enzymeinheiten besteht und bei Tieren wie auch beim Menschen vorkommt.^[24] Im Gegensatz dazu tritt die Typ-II-Biosynthese bei Bakterien sowie Pflanzen auf und wird über die Zusammenarbeit mehrerer einzelner, cytosolischer Enzyme bewerkstelligt.^[24] Da die Fettsäuresynthese für Bakterien essentiell ist und Unterschiede zwischen den bakteriellen und menschlichen Enzymen vorliegen, sind Wirkstoffe wie Thiolactomycin, die selektiv Typ-II-Fettsäure-Synthasen hemmen, antibakteriell wirkende potenziell und dabei nebenwirkungsarme Medikamente.^[24]

^[28] R. J. Heath, S. Jackowski, C. O. Rock, "Fatty acid and phospholipid metabolism in prokaryotes", D. E. Vance (Hrsg.), J. E. Vance (Hrsg.), *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*, 4th Edn., **2002**, *Elsevier*, 56-63 und 88-89.

^[29] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, "membrane structure", B. Alberts (Hrsg.), *Molecular biology of the cell*, (4th Edn.), **2002**, Taylor and Francis, Garland Science, 583-603.



Schema 3: Übersicht über die relevanten Schritte der bakteriellen Fettsäurebiosynthese mit den Angriffspunkten von Thiolactomycin (1) (CoA = Coenzym A; ACP = Acyl-Carrier-Protein)

Die bakterielle Fettsäurebiosynthese beginnt mit der Umsetzung von Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA, **12**) und Malonyl-Acyl-Carrier-Protein^[30] (Malonyl-ACP, **13**) durch die **\beta-Ketoacyl-ACP-Synthase III** (**FabH**^[31]). Dabei entsteht der ACP-gebundene β -Ketothioester, β -Ketoacyl-ACP **15**. Anschließend katalysieren vier Enzyme die iterativen Cyclen der Kettenverlängerung:

- Die β-Ketoacyl-ACP-Reduktase (FabG) reduziert den erhaltenen β-Ketothioester zum β-Hydroxythioester (nicht gezeigt).
- Die β-Hydroxyacyl-Reduktase (FabA oder FabZ) eliminiert aus diesem Wasser zum α,β-ungesättigten Thioester und
- die Enoyl-ACP-Reduktase (FabI) bildet durch Reduktion der Doppelbindung das gesättigte Acyl-ACP (14), welches wiederum – um zwei Kohlenstoffatome verlängert – in einen neuen Cyclus eintreten oder anderweitig abreagieren kann.

^[30] Malonyl-ACP wird ebenfalls aus Acetyl-CoA gebildet: Acetyl-CoA wird durch die **Acetyl-CoA**-**Carboxylase** (AccABCD) zu Malonyl-CoA umgesetzt und anschließend durch die Malonyl-Transacetylase (**FabD**) zum Malonyl-ACP modifiziert.^[28]

^[31]Nach IUBMB Enzyme Nomenclature: EC 2.3.1.180: weitere Namen: KAS III, acetyl-CoA:malonyl-[acyl-carrier-protein] *C*-acyltransferase

Der Kreislauf wird durch die β-Ketoacyl-ACP-Synthasen I und II (FabB^[32] und FabF^[33]) geschlossen, die eine wiederum von Malonyl-ACP (13) stammende C₂-Einheit auf die wachsende Acyl-ACP-Kette (14) übertragen. Das gebildete β-Ketoacyl-ACP (16) kann nun wie β-Acetoacyl-ACP (15) über Reduktion, Dehydratisierung und Reduktion in ein um zwei C-Atome verlängertes Acyl-ACP (14) umgesetzt werden.

Thiolactomycin wirkt dabei als ein reversibler Inhibitor aller drei β -Ketoacyl-ACP-Synthasen (**FabH**, **FabB** und **FabF**, Schema 3).^[24,34,35,36] Die β -Ketoacyl-ACP-Synthase I (**FabB**) stellt in *E. coli* jedoch den Hauptangriffspunkt^[24] von Thiolactomycin dar.

Die Kristallstrukturen aller drei Synthasen wurden gelöst.^[37] Die Strukturen von **FabB** und **FabF** ähneln sich sehr, beide weisen die konservierte katalytische Triade Cystein-Histidin-Histidin auf, während die Triade von **FabH** aus den Aminosäuren Cystein-Histidin-Asparagin besteht.^[28]

^[32]Nach IUBMB Enzyme Nomenclature: EC 2.3.1.41: weitere Namen: KAS I, acyl-[acyl-carrier-protein]:malonyl-[acyl-carrier-protein] *C*-acyltransferase

^[33] Nach IUBMB Enzyme Nomenclature: EC 2.3.1.179: weitere Namen: KAS II, palmitoleoyl-[acyl-carrierprotein]:malonyl-[acyl-carrier-protein] *C*-acyltransferase; das Enzym kontrolliert dabei die temperaturabhängige Regulation der Fettsäurezusammensetzung.^[28]

 ^[34] A. C. Price, K.-H. Choi, R. J. Heath, Z. Li, S. W. White, C. O. Rock, *J. Biolog. Chem.* 2001, 276, 6551-6559.
 ^[35] Lit.^[25]; das zeigt sich auch dadurch, daß höhere Konzentrationen von Malonyl-CoA (was wiederum in Malonyl-ACP umgewandelt wird) eine Inhibition durch Thiolactomycin vermindern.^[28]

^[36] S. Jackowski, C. M. Murphy, J. E. Cronan, Jr., C. O. Rock, J. Biol. Chem. 1989, 264, 7624-7629.

^[37] a) **FabB**: J. G. Olsen, A. Kadziola, P. v. Wettstein-Knowles, M. Siggaard-Andersen, S. Larsen, *Structure*

²⁰⁰¹, 9, 233-243; b) FabF: M. Moche, K. Dehesh, P. Edwards, Y. Lindqvist, J. Mol. Biol. **2001**, 305, 491-503;

c) **FabH:** C. Davies, R. J. Heath, S. W. White, C. O. Rock, *Structure* **2000**, *8*, 185-195.



Abbildung 1: Ausschnitt des Thiolactomycin-FabB-Komplexes mit der katalytischen Triade Cys163-His298-His333. Ein mutationsbedingter Austauch von Phe390 kann das betreffende Bakterium resistent gegen Thiolactomycin machen

Daneben wurde eine Kristallstruktur des **FabB**-Thiolactomycin-Komplexes gelöst, welche zeigt, dass Thiolactomycin im aktiven Zentrum des Enzyms bindet (Abbildung 1). Die Kristallstruktur legt somit nahe, dass Thiolactomycin als Malonyl-ACP-Analogon wirkt.^[34] Bis dato wurde jedoch keine Co-Struktur des Malonyl-ACP-**FabB**-Komplexes publiziert, sodass kein genauer Vergleich der Bindepositionen angestellt werden kann.

1.2.2 Bekannte Resistenzmechanismen gegenüber Thiolactomycin

Die Gegenwart eines Antibiotikums übt einen Evolutionsdruck auf die Mikrobenpopulation aus, indem sie resistente Organismen selektiert. Bakterien können sich der Wirkung von Antibiotika durch verschiedene Mechanismen entziehen, zum Beispiel durch Veränderung der Zielproteine, durch enzymatische Inaktivierung der Antibiotika, durch Erhöhung der Penetrationsbarriere oder durch verstärkten Transport aus der Zelle (Efflux).^[4] Gegenüber Thiolactomycin machen zwei Mechanismen resistent:

- Die Hauptursache von Resistenz gegenüber Thiolactomycin ist eine Mutation im Transportsystem, der "Efflux-Pumpe", die die intrazellulare Konzentration von Wirkstoffen auf einem niedrigen Niveau hält. Dabei führt die Hochregulation der "multi-drug efflux pump" EmrAB zu einer spontanen Thiolactomycin-Resistenz.^[24]
- Die zweite Ursache von Resistenz gegenüber Thiolactomycin liegt im Enzym FabB begründet. Dabei ist die Resistenz zum einen auf eine Punktmutation, eine Mutation die nur eine einzige Base betrifft, im zu FabB gehörigen Gen *fabB*

zurückzuführen. Diese führt z. B. zu einer Expression von **FabB**[Phe390Val].^[24,38] Valin statt Phenylalanin an Position 390 (vgl. Abbildung 1) verleiht also Thiolactomycin-Resistenz bei gleichzeitig erhaltener katalytischer Aktivität von **FabB**.^[39] Zum anderen liegt die Resistenz in der verstärkten Expression von **FabB** begründet.^[40]

Derlei bereits existierende Resistenzen in den Griff zu bekommen, wäre ein wichtiger Punkt bei "gezielten" Studien zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung von Thiolactomycin-Analoga.

1.3 Literaturbekannte Synthesen von Thiolactomycin

Für die Synthesen von Tetronsäuren sind zahlreiche Methoden entwickelt worden, die in einem ausführlichen Übersichtsartikel^[12] zusammengestellt wurden. Unberücksichtigt blieben dort Synthesemöglichkeiten für Thiotetronsäuren. Auf diese wird daher hier eingegangen – und zwar beschränkt auf die Literatursynthesen von Thiolactomycin – bzw. in Kapitel 5.1 (S. 147) – was synthetische Thiolactomycin-Analoga betrifft. Beides bezieht sich auf den Oktober 2006 als Redaktionsschluss. Beiden Abschnitten vorangestellt werden soll der wissenschaftliche Kenntnisstand zur Biosynthese von Thiolactomycin.

1.3.1 Biosynthese von Thiolactomycin

Die Biosynthese des Thiolactomycingerüsts erfolgt aus Acetat- und Propionat-Bausteinen.^[41] Dies zeigten Reynolds *et al.* mit Hilfe von ¹³C-Markierungsexperimenten, in denen sie *Nocardia sp.* mit [2,3-¹³C₂]-Propionat oder mit [1,2-¹³C₂]-Acetat im Kulturmeduim angezogen und das jeweils isolierte Thiolactomycin ¹³C-NMR-spektroskopisch untersuchten.^[41]

^[38] S. Jackowski, C. M. Murphy, J. E. Cronan, C. O. Rock, J. Biolog. Chem. 1989, 264, 7624-7629.

^[39] S. Jackowski, Y.-M. Zhang, A. C. Price, S. W. White, C. O. Rock, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 1246-1252.

^[40] J.-T. Tsay, C. O. Rock, S. Jackowski, J. Bacteriol. **1992**, 174, 508-513.

^[41] M. S. Brown, K. Akopiants, D. M. Resceck, H. A. I. McArthur, E. McCormick, K. A. Reynolds, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10166-10167.



Schema 4: Vorschlag^[41] zur Biosynthese von Thiolactomycin (1) aus Acetat- und Propionatbausteinen mit postulierten Zwischenstufen 17, 18 und 19 (schwarze Rechtecke und graue Kreise deuten die Positionen des vermehrten ¹³C-Einbaus an)

Im Fall des ¹³C-Einbaus aus $[2,3^{-13}C_2]$ -Propionat traten im isolierten Thiolactomycin (1, Schema 4) außer den Standard-Singuletts 3 Paare von ¹³C-NMR-Dubletts auf, die Existenz von ¹*J*_{13C,13C} bei ¹³C-3/3-¹³CH₃^[42], ¹³C-5/5-¹³CH₃ und ¹³C-2'/2'-¹³CH₃ anzeigend. Diese Kerne stammen offensichtlich aus dem Propionatbaustein. Im Fall von Thiolactomycin, in das [1,2-¹³C₂]-Acetat eingebaut wurde, trat ein Paar von ¹³C-NMR-Dubletts auf, nämlich für ¹³C-3' und ¹³C-4'. Die Summe dieser Ergebnisse steht in Einklang mit einem Biosyntheseprozess über den Polyketidweg. Der Polyketidweg ähnelt der Fettsäurebiosynthese (Schema 3, S. 8) mit dem Unterschied, dass hier Acetyl-CoA-Bausteine mit 2-Methylmalonyl-CoA-Bausteinen verknüpft werden, die wiederum aus Propionaten entstehen. Die Reduktions- und Dehydratisierungsschritte sind zweimal involviert, bis nach insgesamt drei Acylierungen der β-Ketothioesters 18 entsteht. Darin stammt der Schwefel nach Reynolds et al. aus Cystein, wie mit ³⁵S-Cystein festgestellt wurde.^[41] Für die Bildung des Thiotetronsäurerings aus dem β-Ketothioester schlagen Reynolds et al. zwei Mechanismen vor, von denen der eine den Disulfidester 17. der andere das Thiiran 19 als Zwischenprodukt aufweist.^[41] Im Fall des Disulfidesters 17 würde eine elektrophile Substitutionsreaktion am Dientiel zu Thiolactomycin führen. Aus dem Thiiran 19 würde eine 1,4-Eliminierung ein Thiolat erzeugen, das zur Thiotetronsäure umestern könnte. Ähnliche Mechanismen werden für die Biosynthese von Thiotetromycin (6) und 834-B1 (5) vermutet.^[41]

^[42] Dafür war die Revidierung der von Sasaki^[17] getroffenen ¹³C-NMR-Zuordnung von C-3 und 2'-C notwendig (vgl. Kap. 4.4, S. 136).

1.3.2 Die erste, racemische Synthese von Thiolactomycin

Schon zwei Jahre nach der Isolierung von Thiolactomycin wurde die erste Totalsynthese von Wang und Salvino^[43] veröffentlicht, die Thiolactomycin in racemischer Form lieferte. Die nur 5-stufige^[44] Synthese mit einer Gesamtausbeute von 11% startete mit dem α -Propionylpropionat^[45] **22** (Schema 5).



Schema 5: Racemische Thiolactomycin-Synthese nach Wang und Salvino^[43]

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 5: a) $PyrH^{\oplus}Br_{3}^{\ominus}$, HOAc, Raumtemp.; 88%; keine weiteren Angaben.– b) HSAc, NEt₃, 0°C; 60%; keine weiteren Angaben.– c) KOH, EtOH/H₂O, Raumtemp. über Nacht; 83%;^[46] keine weiteren Angaben.– d) NaH (1.0 Äquiv.), THF/HMPT (1:1), 0°C; *n*BuLi (1.0 Äquiv.), -20°C; 3-Ethoxy-2-methyl-2-propenal (**25**)^[47], H₃O[⊕]; 40%; keine weiteren Angaben.– e) Ph₃P=CH₂, THF; 60%; keine weiteren Angaben.

Über die Bromierung mit PyrH[⊕]Br₃^{\ominus} am niedriger substituierten α'-Kohlenstoff, die Thioacetolyse des gebildeten Bromids zu **23** und die anschließende basische Umesterung^[46] wird in nur drei Stufen und in 44% Ausbeute die Thiotetronsäure **24** aufgebaut. Diese Thiotetronsäuresynthese ist Grundlage einer ganze Reihe von Synthesen racemischer Thiolactomycin-Analoga (siehe Kapitel 5.1, S. 147). Die Umformung von **24** zu Thiolactomycin (**1**) gelang nur zweistufig durch Umsetzung mit 3-Ethoxy-2-methyl-2propenal (**25**) zum Aldehyd **26** und durch anschließende WITTIG-Olefinierung.

^[43] C. J. Wang, J. M. Salvino, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5243-5246.

^[44] Bzw. 6 Stufen (8%) ausgehend von Propionsäuremethylester.

^[45] Die Darstellung von α-Propionylpropionat erfolgte einstufig ausgehend von Propionsäuremethylester nach E.
E. Royals, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 489-491: NaOMe (0.16 Äquiv.), ohne Lösungsmittel, Rückfluß, 16 h; 71%.

^[46] Dieser Schritt verläuft analog einer Synthese von 3-(Ethoxycarbonyl)-5-methylthiotetronsäure nach E.
Benary, *Chem. Ber.* 1913, 46, 2103-2107 und einer Synthese von 3-(Alkoxycarbonyl)-thiotetronsäuren nach D.
M. O'Mant, *J. Chem. Soc.* 1968, *C*, 1501-1505.

^[47] Darstellung von 3-Ethoxy-2-methyl-2-propenal **25** in Anlehnung an E. Breitmaier, S. Gassenmann, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 665-667.

1.3.3 Derzeit bekannte Synthesen von optisch aktivem Thiolactomycin

Die enantioselektiven Synthesen von Thiolactomycin – von Thomas und Chambers^[19], Townsend *et al.*^[48], Ohata und Terashima^[49] und Takabe und Mitarbeitern^[50] – werden im Folgenden zunächst chronologisch geordnet dargestellt. Danach werden die einzelnen Synthesen verglichen, besonders in Bezug auf den Schlüsselschritt der Synthese, den Aufbau des Stereozentrums.

Synthese von Thomas und Chambers^[19] über stereoselektive [3,3]-Umlagerung

1989 veröffentlichten Thomas und Chambers die erste Synthese von optisch aktivem Thiolactomycin. Wie in Kapitel 1.1 (S. 3) erläutert, wurde die Absolutkonfiguration von Thiolactomycin zunächst fälschlicherweise mit 5*S* angegeben, sodass Thomas und Chambers das unnatürliche 5*S*-Enantiomer von Thiolactomycin synthetisierten, damit aber die Stereostruktur endgültig klärten.^[22,19]

^[48] J. M. McFadden, G. L. Frehywot, C. A. Townsend, Org. Lett. **2002**, *4*, 3859-3862.

^[49] K. Ohata, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2787-2791.

^[50] K.-i. Toyama, T. Tauchi, N. Mase, H. Yoda, K. Takabe, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7163-7166.



Schema 6: Synthese nach Thomas und Chambers^[22,19]

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 6: a)^[51]: Me₂*t*BuSiCl (1.05 Äquiv.), Imidazol (2.1 Äquiv.), DMF, Raumtemp., 12 h; 100%.- b)^[51]: *i*Bu₂AlH (1 M in Hexan, 1.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78°C, 20 min; 75%.- c) Ph₃P=CMe(CO₂Et) (1.2 Äquiv.), C₆H₆, Rückfluss, 3 h; 88%.- d) Bu₄NF (1 M in THF, 1.7 Äquiv.), THF, Raumtemp., 18 h; 88%.- e) Zugabe zu NaH (1.1 Äquiv.), C₆H₆, Raumtemp., 1 h; CS₂ (4.0 Äquiv.), 3 h; MeI (4.0 Äquiv.), 18 h; 54%.- f) 145°C / 0.4 Torr; 99%, 98% *ee*.- g) KOH (1.3 Äquiv.), *p*MeOC₄H₆CH₂Cl (4.2 Äquiv.), EtOH, Raumtemp., 7 min; 99%.- h) O₃, MeOH, -78°C, 25 min; Me₂S (11.8 Äquiv.), → Raumtemp., 3.5 h; 77%.- i) LDA (1.1 Äquiv.), THF, 0°C, Zugabe von **36** (1.1 Äquiv.), 30 min; -78°C, Zugabe des Aldehydoesters, THF, → 0°C, 2.5 h; H₃O[⊕], 1.5 h; 45%.- j) Ph₃P=CH₂ (1.4 Äquiv.), THF, Raumtemp., 5 h; 69%.- k) 9-BBN (0.5 M in THF, 1.25 Äquiv.), Raumtemp., 18 h; NaOH, H₂O₂, 0°C; 80%.- l) Bu₃P (1.2 Äquiv.), *p*ClC₆H₄SeCN (1.2 Äquiv.), THF, Raumtemp., 45 min; 86%.- m) KOH (5.0 Äquiv.), EtOH/H₂O (10:1), 35°C, 3 h; 99%.- n) O=C(Imidazol)₂ (1.5 Äquiv.), THF, Raumtemp., 18 h; 91%.- o) EtCO₂Me (2.4 Äquiv.), LDA (2.6 Äquiv.), -78°C, 20 min, Zugabe des selehaltigen Esters → -30°C, 2.5 h; 61%.- p) Hg(OAc)₂ (1.04 Äquiv.), Anisol (3.0 Äquiv.), CF₃CO₂H, -20°C, 10 min, →Raumtemp.; H₂S, DMF, Raumtemp., 45 min; 52%.- q) KOH (1.2 Äquiv.), EtOH, Raumtemp., 2.5 h; 48%.- r) Me₃O[⊕]BF₄[⊕] (3.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, Raumtemp., 45 min.^[52]- s) KOH (6.0 Äquiv.), THF/DMSO (4:1), Raumtemp., 1.5 h; 41% über 2 Stufen.

Die Synthese startete mit der Silylierung der Alkoholfunktion von S-Ethyllactat (28) und der nachfolgenden Reduktion der Estergruppe zum Aldehyd. WITTIG-Olefinierung zum α,β ungesättigten Ester und anschließende Freisetzung der Alkoholfunktion generierten den Allylalkohol 29. Dieser wurde in das Xanthogenat 30 umgeformt, welches über die

^[51] Die Bedingungen und Ausbeuten der Stufen a) und b) wurden entnommen aus: M. Hirama, T. Shigemoto, S. Ito, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3342-3346.

^[52] Das entstandene Seleniumsalz wird nicht weiter aufgereinigt, sondern nur eingeengt und gleich weiter umgesetzt.

Schlüsselreaktion der Synthese, die stereoselektive [3,3]-Umlagerung^[53], das isomere Dithiocarbonat 31 bildete. Diese Umlagerung verlief nicht nur mit vollständigem Chiralitätstransfer (>98% ee), sondern damit zusammenhängend auch mit perfekter, wenn auch für die weitere Synthese irrelevanter, E-Selektivität bezüglich der 3,4-Doppelbindung. Auf die Umformung des Dithiocarbonats mit KOH in Gegenwart von pMeOC₄H₆CH₂Cl zu 34 folgte die Ozonolyse des Olefins unter Bildung eines Aldehyds; dieser Schritt ist bemerkenswert, weil dabei keine Oxidation des Sulfids auftrat. Dieser Aldehyd wurde in einer Peterson-Olefinierung mit dem Li-Derivat des tert-Butylimins 36 umgesetzt, was nach der Hydrolyse wiederum einen Aldehyd generierte, der per WITTIG-Reaktion das Dienfragment^[54] von 33 lieferte. An diesem Punkt der Synthese war das Thiolactomycin-Gerüst fast vollständig. Leider war keine Freisetzung des Thiols in Gegenwart des schon vorhandenen Dienylrestes möglich, sodass ein mehrstufiger Umweg (noch 9 Stufen bis 1) zur Umgehung dieses Problems eingeschlagen werden musste. Eine Hydroborierungs-Oxidationssequenz wandelte die endständige Doppelbindung in einen Alkohol um. Dieser wurde in ein (p-Chlorphenyl)selenid überführt, womit die Maskierung der Doppelbindung vollständig war. Darauf wurde aus dem Ethylester der β-Ketoester 32 dargestellt, und zwar über Hydrolyse, Imidazoliddarstellung und Umsetzung mit dem Li-Enolat von Methylpropionat. Die Abspaltung der *p*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe mit *in situ* erzeugtem $Hg(O_2CCF_3)_2$ und Anisol setzte das Thiol frei, welches anschließend basenvermittelt zur Thiotetronsäure 35 cyclisierte. Darauf wurde zweistufig über die Bildung erst eines Seleniumsalzes, dann eines Se-Ylids und dessen β-Elimierung die terminale Doppelbindung regeneriert, womit die Totalsynthese von (-)-S-Thiolactomycin abgeschlossen war.

Synthese von Townsend und Mitarbeitern^[48] über Seebachs Selbstregeneration eines Stereozentrums

Die erste Synthese des natürlichen Enantiomers von Thiolactomycin (R-1) gelang Townsend und Mitarbeitern^[48] aus D-Alanin (**37**) in nur 9 Stufen (6% Gesamtausbeute), wie in Schema 7 gezeigt.

^[53] a) [3,3]-Umlagerung von Allylthiobenzoaten unter Knüpfung einer allylischen C-S-Bindung: S. G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4285-4287; b) [3,3]-Umlagerung von Allylxanthogenaten: T. Tagucji, Y. Kawazoe, K. Yoshihira, H. Kanayama, M. Mori, K. Tabata, K. Harano, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *56*, 2717-2722.

^[54] Es wurden keine ausdrücklichen Angaben zum E/Z-Verhältnis gemacht. Im Experimentalteil wurde aber von einer ^{1,2}E-Konfiguration berichtet.



Schema 7: Synthese nach Townsend^[48]

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 7: a) NaNO₂, HCl (5 M); 65%; keine weiteren Angaben.– b) $Cs^{\oplus}(SAc)^{\ominus}$, DMF; 62%; keine weiteren Angaben.– c) wässr. NH₃ (1 M; 4.0 Äquiv. nach Lit.^[55]), 3.5 h; 84%.– d) (H₃C)₃CCHO, Trifluoressigsäure, Pentan; 99% des gezeigten Gemisches; Umkristallisieren aus Pentan/Et₂O (8:1) \rightarrow reines *S*,*R*-Isomer (54%); keine weiteren Angaben.– e) LDA, THF, –78°C, Zugabe von *E*-2-Methyl-2-butenal; 81% (*ds* = 67:33); keine weiteren Angaben.– f) 2,4-(O₂N)₂-C₆H₃-SCl (2.4 Äquiv.), NEt₃, 1,2-Dichlorethan, 90°C; 75%, *E*/*Z* = 93:7.– g) Cs₂CO₃, EtOH; keine weiteren Angaben.– h) NEt₃, CH₂Cl₂, 0°C, EtCOCl; 72% über 2 Stufen; keine weiteren Angaben.– i) LiHMDS, THF, –78°C \rightarrow –5°C; 70%, >98% *ee*; keine weiteren Angaben.

Diese elegante Synthese setzte unnatürliche Alanin (**37**) über eine Diazotierungs-Chlorierungssequenz unter Retention der Konfiguration in *R*-Chlorpropionsäure um. Nucleophile Substitution des Chlorids durch Thioacetat und anschließende Hydrolyse lieferte das freie *S*-Thiol **38**. Nun folgte nach der Seebach-Methode^[56,57] die Darstellung der diastereomeren Oxathiolanone *S*,*S*-**39** und *S*,*R*-**39**. Dabei wurde ein 29:71-Gemisch isoliert, das bevorzugt das gewünschte *S*,*R*-Diastereomer *S*,*R*-**39** enthielt. Durch Umkristallisation wurden aus diesem Gemisch 54% des gewünschten Produkts *S*,*R*-**39** gewonnen. Eine Aldol-Addition an Tiglinaldehyd lieferte den Allylalkohol **40** in einem für die Synthese irrelevanten 67:33-Diastereomerenverhältnis in Bezug auf die räumliche Orientierung der OH-Gruppe. Eine [2,3]-Umlagerung eines von diesem Alkohol abgeleiteten Sulfenats zum Sulfoxid mit anschließender *in-situ-syn*-Eliminierung^[58] ergab das Dien **42** mit sehr guter Stereoselektivität

^[55] B. Strijtveen, R. M. Kellogg, J. Org. Chem. 1986, 51, 3664-3671.

^[56] Zur Erläuterung der Seebachschen Selbstregeneration eines Stereozentrums siehe: a) D. Seebach, R. Naef, G. Calderari, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1313-1324; b) D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angw. Chem.* **1996**, *108*, 2880-2921; *Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708-2748.

^[57] Darstellung nicht-racemischer tertiärer Thiole über Oxathiolanone: B. Strijtveen, R. M. Kellogg, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5039-5054.

^[58] Umformung von Allylalkoholen in 1,3-Diene über Sulfenat-Sulfoxid-[2,3]-sigmatrope Umlagerung und *in situ* angeschlossene *syn*-Eliminierung: H. J. Reich, S. Wollowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7051-7059.

(E/Z = 93:7). Zugabe von Cs₂CO₃ in Ethanol erzeugte daraus das freie Thiol, das wegen seiner Instabilität sofort zum Thioester **41** propionyliert wurde. Nun folgte eine DIECKMANN-Konsensation mit LiHMDS zu Thiolactomycin (**1**).

Synthese von Ohata und Terashima^[49] über Oxazolidinon-Chemie

Ohata und Terashima^[49] synthetisierten in 8 Stufen ausgehend von Tiglinaldehyd (**43**) beide Enantiomere von Thiolactomycin mit einer Gesamtausbeute von 22% (*5R*) bzw. 14% (*5S*). In Schema 8 ist die Darstellung von *R*-**1** dargestellt. Die Darstellung des *S*-Enantiomers erfolgte über das spiegelbildliche Oxazolidinon.



Schema 8: Synthese von R-1 nach Ohata und Terashima^[49]

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 8: a) tBuOLi, $(EtO)_2P(O)CHMeCO_2Et$, Hexan, Raumtemp; keine weiteren Angaben.– b) Wässrige NaOH (10 %ig), EtOH, 50°C; 87% über 2 Stufen; keine weiteren Angaben.– c) tBuCOCl, NEt₃, THF, –15°C; LiCl, *R*-4-Benzyl-2-oxazolidinon, Raumtemp.; 91%; keine weiteren Angaben.– d) NaHMDS (1.2 Äquiv.), HMPT (4.0 Äquiv.), –78°C; Zugabe von **45**, THF, –78°C \rightarrow 0°C, 2 h; 74%; HPLC-Trennung; Disatereomerenverhältnis siehe Text.– e) BnOH, Ti(O*i*Pr)₄, 70°C; 83%; keine weitere Angaben.– f) Wässrige HCl (6 %ig), THF, Raumtemp.; 97%.– g) Cs₂CO₃, EtOH, 0°C, Zugabe von EtCOCl, NEt₃, CH₂Cl₂, 0°C; 75%; keine weiteren Angaben.– h) LiHMDS, THF, –78°C \rightarrow 0°C; 63%; keine weiteren Angaben.

Die Synthese startete mit einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion mit anschließender Hydrolyse unter Bildung einer $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Säure. Letztere wurde mit *R*-4-Benzyl-2oxazolidinon zum $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Acyloxazolidinon **44** umgesetzt. Nun folgte der Schlüsselschritt der Synthese: die dekonjugierende asymmetrische α -Sulfenylierung. Diese erinnert entfernt an den vorgeschlagenen Mechanismus der Biosynthese (**18**, Schema 4, S. 12). Diese Reaktion verlief nur mit NaHMDS (1.2 Äquiv.) und HMPT (4.0 Äquiv.) einigermaßen selektiv. Aber selbst dann entstanden als Nebenprodukte das Produkt des 6'-Angriffs (7%, per Flash-Chromatographie abtrennbar) sowie das 2'S-Diastereomer (9%) und das ^{3',4'}Z-Isomer (6%), wobei die beiden letzteren nur per präparativer HPLC abtrennbar waren. Darauf folgten die Abspaltung des Oxazolidinons und die zweistufige Überführung des Thioethers ins Thiopropionat unter Einschluss einer E1_{cb}-Eliminierung ("Retro-Michael-Addition") unter Bildung von **47**. Zum Abschluss wurde über die von Townsend^[48] entwickelte DIECKMANN-Kondensation (Schema 7, S. 17, Stufe i) Thiolactomycin fertiggestellt.

Synthese von Takabe und Mitarbeitern^[50] über enzymatische Racematspaltung

Die Synthese von Takabe und Mitarbeitern^[50] folgte einem völlig anderen Ansatz (Schema 9). Sie beschrieben eine chemo-enzymatische Totalsynthese von R-(+)-Thiolactomycin^[59] in 8 Stufen ausgehend von **24** (bzw. in 11 Stufen ausgehend von α -Propionylpropionat **22**, vgl. Schema 5, S. 13^[43,45]).



Schema 9: Synthese nach Takabe und Mitarbeitern^[50]

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 9: Darstellung von **24** nach Lit.^[43,45]; a) $Bu_4N^{\oplus}OH^{\ominus}$, $(CH_3)_2SO_4$, Raumtemp., 12 min; 78%; keine weiteren Angaben^[60].– b) LDA, $(CH_2O)_n$, THF, –78°C \rightarrow Raumtemp., 19 h; 84%; keine weiteren Angaben.– c) Chirazyme[®]-L2, CH₂=CHOAc, 25°C, 5 h; 38%, >99% *ee*; keine weiteren Angaben.– d) DMSO, $(COCl)_2$, NEt₃, THF, –78°C \rightarrow Raumtemp. 2 h; 99%; keine weitere Angaben.– e) CH₃CH=CHCH₂SnBu₃, BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂, –78°C, 3 h; 58%; keine weiteren Angaben.– f) PPh₃, CBr₄, CH₂Cl₂, Rückfluss, 2 h, 82%; keine weiteren Angaben.– g) DBU, Toluol, Raumtemp. 24 h; 78%; *E/Z* = 90:10; keine weiteren Angaben.– h) *n*PrSLi, HMPT, Raumtemp. 30 min; 99%; keine weitere Angaben.

Dabei folgten sie bei der Synthese der racemischen Thiotetronsäure **24** Wang (d. h. 3 Stufen und 44% ausgehend von α -Propionylpropionat, vgl. Schema 5, S. 13).^[43,45] Sie methylierten dann das aus **24** generierte Tetrabutylammoniumsalz^[60] an der 4-O-Position und hydroxymethylierten den erhaltenen Thiotetronsäuremethylester anschließend mit

^[59] Die Autoren berichten von der Synthese von "R-(-)"-Thiolactomycin, meinten aber R-(+)-Thiolactomycin (persönliche Mitteilung von N. Mase an R. Brückner).

^[60] Genaugenommen ist hier noch eine zusätzliche Stufe zu zählen, da das gebildete Tetrabutylammoniumsalz für gute Chemoselektivitäten bei der Methylierung zuvor aufgearbeitet und aus Ethylacetat umkristallisiert werden muß.

Formaldehyd. Auf diese Weise entstand das Thiotetronester-Carbinol **48** als racemisches Gemisch, also als *rac*-**48**. Dieses Gemisch wurde Lipase-katalysiert einer kinetischen Racematspaltung durch Umesterung mit Vinylacetat unterworfen. Dies lieferte enantiomerenreines Carbinol *R*-**48** (38%, *ee* >99%) und enantiomerenangereichertes Acetat **49** (57%, *ee* = 63%). Die Oxidation zum Aldehyd **51**, eine Lewissäure-katalysierte Allyladdition und darauf folgend ein Austausch der OH-Gruppe gegen einen Brom-Substituenten führten zum Thiotetronsäureester **50**. Die anschließende Eliminierung von HBr zum Dien verlief mit einem *E/Z*-Verhältnis von 90:10. Die Freisetzung der 4-OH-Gruppe bildete schließlich Thiolactomycin.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Aufbau des quartären schwefelhaltigen Stereozentrums den entscheidenden Schritt aller Synthesen von optisch aktivem Thiolactomycin darstellte. Dies ist schon an der größeren Stufenzahl der enantioselektiven Synthesen (19, 9, 8 bzw. 11 Stufen, siehe Schema 10) im Vergleich zur racemischen Synthese (5 Stufen, Schema 5) erkennbar.



Schema 10: Übersicht über die Synthesen von optisch aktivem Thiolactomycin nach Thomas und Chambers^[19], Townsend *et al.*^[48], Ohata und Terashima^[49] sowie Takabe und Mitarbeitern^[50] mit dem Schlüsselschritt zum Aufbau des quartären Stereozentrums (grau hinterlegt)

So verschieden die Stufenzahl, so verschieden waren auch die Ansätze zum Aufbau des Stereozentrums: Sowohl Thomas und Chambers^[19] als auch Townsend *et al.*^[48] gingen zur Generierung des Stereozentrums vom *chiral pool* aus (Thomas vom Milchsäure-Derivat **28** und Townsend von Alanin **37**). Dabei nutzten Thomas und Chambers^[19] die [3,3]-Umlagerung des Xanthogenats **31** zum Dithiocarbonat **34** zum Chiralitätstransfer auf das quartäre Zentrum, während Townsend *et al.* die Seebachsche^[56] Selbstregeneration eines Stereozentrums einsetzten. Ohata und Terashima^[49] ermöglichten den Aufbau des Stereozentrums über Asymmetrische Synthese unter dem Einfluss eines stöchiometrisch eingesetzten Oxazolidinons als chiralem Auxiliar (vgl. Formel **46**); mit dieser Methode war

erstmals die stereoselektive Synthese beider Thiolactomycin-Enantiomere möglich. Die neueste Thiolactomycin-Synthese von Takabe und Mitarbeitern^[50] schließlich unterwarf das Methylthiotetronat *rac*-**48** einer enzymatischen Racematspaltung.

Beim Vergleich der Synthesen glänzte die Synthese von Thomas^[48] mit einer überragenden Ausbeute von 99% im Schlüsselschritt. Es wurden insgesamt 19 Stufen bis zur Fertigstellung von Thiolactomycin benötigt, was sich in einer Gesamtausbeute von nur 0.3% niederschlug. Die Synthesen von Townsend und Ohata erreichten beide Thiolactomycin über wenige Stufen (9 bzw. 8) und das mit hohen Ausbeuten im Schlüsselschritt (81 bzw. 74%). Während aber Townsend die notwendige Diastereomerentrennung zur Bildung von **39** per Kristallisation vornahm, musste Ohata die im Schlüsselschritt anfallenden Isomere per präparativer HPLC abtrennen, was die Effizienz der Synthese deutlich schmälerte. Takabes Synthese schließlich enthielt trotz der annehmbaren Stufenzahl (11 Stufen) den entscheidenden Nachteil, dass über die enzymatische Racematspaltung die Ausbeuten des Schlüsselschrittes beschränkt blieben (38% für 99% *ee*) und das andere Enantiomer nicht mit dem gleichen Enantiomerenüberschuss zugänglich war (91% *ee* bei 30% Ausbeute).^[61]

Es lässt sich also festhalten, dass inzwischen eine Reihe unterschiedlich eleganter Totalsynthesen von Thiolactomycin entwickelt wurden, die aber alle auch den einen oder anderen Mangel bezüglich ihrer Anwendbarkeit für die Analoga-Synthese aufweisen. Daneben beinhaltet keine der aufgeführten Synthesen einen *katalytisch* asymmetrischen Zugang zu Thiolactomycin. Meine Doktorarbeit beschreibt einen solchen Zugang, der in 7 Stufen und einer Gesamtausbeute von 16% zu Thiolactomycin führt (Kap. 4.4, S. 136).

Neben den bisher aufgeführten Thiolactomycin-Synthesen und den in Kapitel 5.1 (S. 147) zu besprechenden Analoga-Synthesen existieren noch zwei weitere Ansätze, die zwar nur zu Thiolactomycin-Vorläufern führten, die aber trotzdem im hiesigen Zusammenhang relevant sind. Auf den Syntheseansatz von Li und Mitarbeitern^[62] wird im folgenden Abschnitt eingegangen, während der Syntheseansatz von Böhnke^[63] im Arbeitskreis Brückner zusammen mit der Retrosynthese von **1** (Kap. 1.4, S. 25), die dieser Arbeit zugrunde liegt, erläutert wird.

^[61] Während Ohata und Terashima beide Thiolactomycin-Enantiomere synthetisierten, existieren sowohl für die Synthese von Thomas (*R*-Milchsäuremethylester) als auch für die von Townsend (*L*-Alanin) zumindest die enantiomeren Vorläufer grundsätzlich als käufliche Edukte.

^[62] Y.-J. Li, Z.-T. Liu, S.-C. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8011-8013.

^[63]O. Böhnke, *Dissertation*, Universität Freiburg, **2002**, 1-37 und 122-148.



i)

Syntheseansatz von Li und Mitarbeitern^[62]

MeO

52

Schema 11: Synthese nach Li und Mitarbeitern^[62]

R = H: **53** R = CMe₂OMe: **54**

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 11: a) R = H: Pyrrolidin, C₆H₆; 81%; R = CMe₂OMe: 2-(2-methoxypropan-2-yl)pyrrolidin, C₆H₆; 83%; keine weiteren Angaben.– b) LDA; C₂Cl₆, keine weiteren Angaben.– c) NaSAc^[64], keine weiteren Angaben.– d) NaOMe; R = H: 75% über 3 Stufen; R = CMe₂OMe: 80% über 3 Stufen; keine weiteren Angaben.– e) LDA, Me"X" (ohne weitere Spezifizierung von X); R = H: 83%; R = CMe₂OMe: 79%, 86% *de*; keine weiteren Angaben.– f) *t*BuLi, THF, 3-Brom-2-methacrylnitril (*E/Z* 3:1); 81%, *E/Z* 4:1; keine weiteren Angaben.– g) *i*Bu₂AlH, Heptan, -20° C; 81%; keine weiteren Angaben.– h) LDA, THF, Ph₃PCH₃[⊕]I[⊕]; 74%; keine weiteren Angaben.– i) *t*BuLi, HCHO, -50° C, THF; 55%; "exzellente Diastereoselektivität"; keine weiteren Angaben.

Die Darstellung der Thiotetronsäuren **53** und **54** gelang vierstufig ausgehend von β -Ketoester **52** mit 61% bzw. 66% Ausbeute (Schema 11). Für den achiralen Fall wurde der Acetessigester **52** mit Pyrrolidin zum Enamin umgesetzt. Es wurde deprotoniert, chloriert und per S_N2-Reaktion mit Thioacetat funktionalisiert. Die Freisetzung des Thiols mit NaOMe ermöglichte die Cyclisierung zur 5-unsubstituierten achiralen Thiotetronsäure **53**. Die Darstellung von **54** verlief analog, jedoch unter Einbau eines enantiomerenreinen, von *S*-Prolin abgeleiteten Pyrrolidins. Die Monomethylierung der achiralen Thiotetronsäure **53** gelang mit einer Ausbeute von 83% nach Deprotonierung mit LDA (\rightarrow **55**). Der weitere C-5-Substituent wurde mit Hilfe von 3-Brom-2-methacrylnitril nach Deprotonierung mit *t*BuLi eingeführt (81%). Daraus wurde mit *i*Bu₂AlH ein Aldehyd generiert (Stufe g), welcher in einer WITTIG-Reaktion die 5,5-disubstituierte Thiotetronsäure **57** bildete.

Ausgehend von der enantiomerenreinen Thiotetronsäure **54** wurde ebenfalls zunächst eine Methylgruppe in die 5-Position eingeführt (\rightarrow **56**), was mit einer Ausbeute von 79% und einem *de* von 86% gelang. Die enantiomerenreine Thiotetronsäure **56** erlaubte für die zweite Substitution in der 5-Position leider nur die Einführung einer Hydroxymethylgruppe, was aber

HC

MeC

58

^[64] Im Text wird von KSAc berichtet, in der Schemalegende von NaSAc.

mit "exzellenter Diastereoselektivität" (ohne weitere Angaben) gelang. Von weiteren Umsetzungen (Weiterfunktionalisierung am Alkohol, Pyrrolidin-Abspaltung, Einführung der 3-Methylgruppe) oder Ausführungen über die geplante Fertigstellung von Thiolactomycin liest man in der Publikation nichts, sodass das Potenzial der Methode bislang offen bleibt.

1.4 Arbeitskreis-eigene Synthesestrategie und daraus resultierende Aufgabenstellung

Im Arbeitskreis Brückner war eine Thiolactomycin-Synthese über die Thiolyse eines enantiomerenreinen Alkenylglycidols bereits geplant, bevor mir dieses Thema angetragen wurde: O. Böhnke beschäftigte sich damit als Teilprojekt seiner 2002 fertig gestellten Dissertation.^[63]



Schema 12: Stereokontrollierte Darstellung von 1,3-Diolen 61 aus dem Alkenylglycidol 60 nach Weigand und Brückner^[65]

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 12: a) Ti(OiPr)₄ (54 mol-%), L-(+)-DIPT (64 mol-%), CH₂Cl₂, -25°C, 15 min; Zugabe von **59**, 10 min; *t*BuOOH (2.0 Äquiv.), Molsieb (4Å), -20°C, 4 h; 89%; 98% *ee.*– b) *t*BuPh₂SiCl (1.2 Äquiv.), Imidazol (1.1 Äquiv.), THF, 0°C, 3 h; \rightarrow Raumtemp., 12 h; 90%.– c) O₃, CH₂Cl₂, -78°C, 2.5 h; PPh₃ (1.5 Äquiv.), 2 h; \rightarrow Raumtemp., 12 h; 81%.– d) Zn(BH₄)₂ (1.7 Äquiv.), Toluol, -80°C, 4 h; 73%.– e) cp₂TiCl₂ (1.1 Äquiv.), Zn-Pulver (3.0 Äquiv.), 1,4-Cyclohexadien (15 Äquiv.), THF, Raumtemp., 20 min; zum Substrat in THF; 40 min; 67%.– f) cp₂TiCl₂ (1.1 Äquiv.), Zn-Pulver (3.0 Äquiv.), 1,4-Cyclohexadien (15 Äquiv.), 1,4

Syntheseanwendungen von enantiomerenreinen Alkenylglycidolen standen schon davor einmal im Interesse des Arbeitskreises, und zwar als Weigand und Brückner^[65] eine 4-stufige Umformung des Alkenylglycidols **60** entweder in das *syn*-1,3-Diol *syn*-**61** oder in das *anti*-1,3-Diol *anti*-**61** entwickelten (Schema 12). Das Alkenylglycidol **60** wurde durch die SHARPLESS-Epoxidierung des Pentadienols **59** dargestellt. Anschließend wurde aus dem Alkenylglycidol **60** nach Silylschützung per Ozonolyse ein Epoxyketon hergestellt (Stufen b und c). Dieses wurde entweder zuerst per Keton- und anschließend per Epoxidreduktion ins

^[65] S. Weigand, R. Brückner, *Synlett* **1997**, 225-228.
anti-Diol *anti*-**61** (Stufen d, e) umgeformt oder mit der umgekehrten Reihenfolge ins *syn*-Diol *syn*-**61** (Stufen f und g).

Als völlig andersartige Anwendung von enantiomerenreinen Alkenylglycidolen in der Naturstoffsynthese sollte die Öffnung des Epoxidrings eines Alkenylglycidols durch eine Thiocarbonsäure erarbeitet werden, um in der Folge zu enantiomerenreinem Thiolactomycin (1) zu gelangen (Schema 13). Dieses Projekt konnte der bereits erwähnte thematische Vorgänger im Arbeitskreis Brückner, O. Böhnke, nicht abschließen, weshalb dieses Projekt Themenstellung der vorliegenden Arbeit wurde. Der Grund für dieses fortbestehende Interesse an der Synthesechemie von enantiomerenreinen Alkenylglycidolen sind ihre üppige Ausstattung mit 3-4 funktionellen Gruppen (je nach Zählweise des Epoxidringes) und ihre bislang nur sporadische Nutzung als Synthesebausteine.



Schema 13: Retrosynthetische Zerlegung von Thiolactomycin (1) über eine S_N-Thiolyse

Die retrosynthetische Analyse von Thiolactomycin gemäß Schema 13 führte zunächst zum Monothiodiester **41**. Dessen Cyclisierung per DIECKMANN-Kondensation würde den cyclischen β -Ketoester (*iso-***1** und *epi-iso-***1**) ergeben, der sofort zur Thiotetronsäure **1** tautomerisieren würde, wie schon von Townsend^[48] gezeigt wurde. Daneben war aber ebenso denkbar, den Aldehydo-Thioester **62** per Aldoladdition zu cyclisieren. Dann müsste anschließend oxidiert werden, um zu Thiolactomycin **1** zu gelangen. Der Monothiodiester **41** wurde nun gemäß Schema 13 auf den variablen Vorläufer prä-**41**, der Aldehydo-Thioester **62** auf den variablen Vorläufer prä-**41**, der Aldehydo-Thioester **62** auf den variablen Vorläufer prä-**62** zurückgeführt. Eine Umwandlung von deren Substituent R^Z in eine Methyl- und von R^E in eine Vinylgruppe würde die entsprechenden Cyclisierungsvorläufer **41** bzw. **62** zugänglich machen. Die Monothiodiester **41** und prä-**41**

sind jeweils über eine Oxidations-Veresterung-Sequenz auf die Aldehydo-Thioester **62** bzw. prä-**62** zurückzuführen. Auf die letztere Verbindung wären also beide Routen zurückzuführen und über diese hinaus auf das Diol **65**, aus dem prä-**62** über eine Glycolspaltung zugänglich sein sollte.

Das Diol **65** fassten wir gemäß Schema 13 als das Produkt einer stereo- und regioselektiven Öffnung des Alkenylglycidols **64** durch Thiopropionsäure auf. Der nucleophile Angriff sollte an der zwar höher substituierten, aber dafür allylisch aktivierten 3-Position erfolgen. Die Darstellung des Alkenylglycidols **64** war ausgehend vom zugrunde liegenden Allylalkohol **63** per SHARPLESS-Epoxidierung (SAE) geplant.

Wie eingangs kurz erwähnt wurde, ging der Strategie von Schema 13 bereits Böhnke^[63] praktisch nach. Zunächst hatte er vergeblich versucht, das Dienyl-substituierte Alkenylglycidol **64** ($\mathbb{R}^Z = \mathbb{M}e$, $\mathbb{R}^E = \text{Vinyl}$) herzustellen.^[63] Das zugrunde liegende Hexatrienol **63** ($\mathbb{R}^Z = \mathbb{M}e$, $\mathbb{R}^E = \text{Vinyl}$) zersetzte sich jedoch unter den Bedingungen der SHARPLESS-Epoxidierung. Eine mögliche Erklärung dafür wurde im Laufe dieser Arbeit (Kap. 2.2.3, S. 63) gefunden. Böhnke wählte deshalb das funktionalisierte Alkenylglycidol **66** als Vorläufer (Schema 14).



Schema 14: Synthese nach O. Böhnke^[63]

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 14:^[66] a) Ph₃P=C(Me)CO₂Et (5.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, Rückfluss, 5 h; 85%;^[67] enthält nach Böhnke 3% Z-Isomer bzgl. der weitergeführten Doppelbindung.– b) EtOH, NaOH (katalytisch), Raumtemp. 12 h; 91%.– c) *t*BuMe₂SiCl (1.0 Äquiv.), Imidazol (2.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C → Raumtemp., 2 h; 90%.– d) *i*Bu₂AlH (2.5 M in Toluol, 2.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78°C, 1 h; Raumtemp., 15 min; 74%.– e) Benzoylchlorid (1.5 Äquiv.), Pyridin (5.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C, 2 h; Raumtemp., 12 h; 86%.– f) Bu₄NF (1 M in THF, 1.2 Äquiv.), THF, Raumtemp., 1 h; 95%.– g) L-(+)-DIPT (0.64 Äquiv.); Ti(O*i*Pr)₄ (0.54 Äquiv.); *t*BuOOH (80%ige Lösung in *t*BuOO*t*Bu, 2.0 Äquiv.), -28°C, 2 h; 42%, 92% *ee.*– h) *t*BuPh₂SiCl (1.0 Äquiv.), Imidazol (2.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, -50°C → Raumtemp., 1 h; 92%^[68].– i) H₅C₂COSH (5.0 Äquiv.), AlMe₃ (2.5 M in Toluol, 5.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, -50°C → Raumtemp., 1.5 h; 82%^[70].– k) NaIO₄ (1.0 Äquiv.), Dioxan/H₂O 1:1, Raumtemp., 15 min; 93%.– l) Lithiumtetramethylpiperidid oder LDA oder TiCl₄ mit NEt₃ oder Bu₂BOTf mit *i*PrNEt₂.

Die Darstellung des Alkenylglycidols **66** erfolgte siebenstufig aus dem Aldehyd **67**: Der Aldehyd wurde per WITTIG-Reaktion mit Ph₃P=C(Me)CO₂Et umgesetzt. Vor der Reduktion des Esters zum C-6-Alkohol musste die Schutzgruppe des C-1-Alkohols in eine unter den Reduktionsbedingungen beständige Silylschutzgruppe umgeformt werden. Die Acetatgruppe am Allylalkohol (C-1) wurde also gespalten und mit *t*BuMe₂SiCl geschützt. Darauf folgte die Reduktion des Esters. Der resultierende Allylalkohol (an C-6) wurde benzoyliert, um nach der Entschützung des Silyl-geschützten Allylalkohols (an C-1) zu **68** zu gelangen (42% über 6 Stufen). Das Pentadienol **68** wurde per SHARPLESS-Epoxidierung zum Alkenylglycidol **66** umgesetzt. Die bisherige Synthese war zwar ziemlich umständlich, verlief aber mit hohen Ausbeuten (meist >85%). Jedoch führte die SHARPLESS-Epoxidierung zwar zu einem Enantiomerenüberschuss von 92%, die Ausbeute lag aber nur bei 42%.

^[66] Entnommen dem Experimentalteil von O. Böhnke, *Dissertation*, Universität Freiburg, **2002**, S. 131-148.

^[67] Abweichend von der Angabe im Experimentalteil (S. 131) wird in Kap. 1.3 (S. 18) von 70% berichtet.

^[68] Abweichend von der Angabe im Experimentalteil (S. 141) wird in Kap. 4 (S.112) 91% angegeben.

^[69] Abweichend von den Angaben im Experimentalteil (S. 143) wird in Kapitel 1.4 (S. 29) und in Kapitel 4

⁽S.112) von einer Reaktionszeit von 10 h bei einer Reaktionstemperatur von -20° C und einer Ausbeute von 52% berichtet.

^[70] Abweichend von der Angabe im Experimentalteil (S. 146) wird in Kapitel 1.5 (S. 33 und 34) wird eine Ausbeute von 90% angeführt.

Die regioselektive Thiolyse des Alkenylglycidols **66** an C-3 war nicht auf der Stufe des freien Alkohols möglich, weshalb eine Silylierung des Alkohols (\rightarrow **69**) vorgeschaltet wurde (Schema 14). Das silylierte Alkenylglycidol **69** ging schließlich die Me₃Al-vermittelte Thiolyse durch Thiopropionsäure ein, allerdings wiederum nur mit einer Ausbeute von 50%. Diese Thiolyse führte Böhnke analog mit Thio*essig*säure als Nucleophil in 54% Ausbeute durch (nicht gezeigt). Die Freisetzung des C-1-Alkohols erzeugte nun das Diol *iso*-**73**[×], das durch Periodatspaltung in den Aldehyd *iso*-**71**[×] umgeformt wurde.

Die abschließend geplante Aldoladdition zum Thiolacton **70** gelang nicht (getestete Bedingungen: Schema 14, Stufe 1). Für dieses Scheitern wurde damals keine sinnvolle Erklärung gefunden.^[71] Aus dem hiermit erreichten Endprodukt von O. Böhnkes Experimentieren ergab sich die Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit als ein modifiziertes "Weitermachen!", wie im Folgenden erläutert wird.

Aufbauend auf der Synthese von Böhnke (Schema 14) sollte zum einen untersucht werden, ob möglicherweise über die von ihm nicht getestete DIECKMANN-Kondensation (vgl. Retrosynthese, Schema 13) Thiolactomycin fertig zu stellen war. Daneben waren variablere und in weniger Stufen zugängliche Alkenylglycidole, wie z. B. ein Dibrom-substituiertes Substrat (**63**, $R^E = R^Z = Br$, Schema 13, S. 27), als Edukte für die Thiolyse vorgesehen.

Im weiteren Verlauf meiner Arbeit stellte sich mir die ganz neue Frage, ob nicht auch bzw. eher über eine S_N '-Thiolyse von Alkenylglycidolen eine Totalsynthese von Thiolactomycin (1) zu verwirklichen war. Denn neben der von Böhnke beschrittenen S_N -Thiolyse eines Alkenylglycidols **64** (Schema 13) war prinzipiell auch ein S_N '-Reaktionstyp denkbar (Schema 15).

^[71] Im Laufe der vorliegenden Arbeit stellte ich fest (vgl. Kap 3.2.2), dass Böhnke ein Fehler in der Strukturzuordnung unterlaufen war und er anstelle der vermeintlichen Verbindungen *iso-***71**[×], *iso-***72**[×] und *iso-***73**[×] die C-5-Regioisomere dieser Moleküle (bzw. für *iso-***71**[×] das C-4-Regioisomer) erhalten hatte. Insofern bestanden nicht die strukturellen Voraussetzungen für die beabsichtigte Cyclisierung. Der Verständlichkeit halber werden die betreffenden Strukturen und Nummern bis zu ihrer Richtigstellung (vgl. Kap.3.2.2, S. 96) mit einem "×" versehen.



Schema 15: Retrosynthetische Zerlegung von Thiolactomycin (1) über eine S_N'-Thiolyse

Die retrosynthetische Betrachtung von Schema 15 ergab die Antwort: im Prinzip ja! Als unmittelbarer Vorläufer von Thiolactomycin (1) wurde der schon bekannte (Schema 13, S. 27) Monothiodiester **41** identifiziert. Dessen C²-S-Bindung galt es durch eine S_N'-Reaktion zu bilden. Der betreffende Vorläufer musste also eine Abgangsgruppe an C-4 und eine C³=C²-Doppelbindung enthalten haben, an deren C²-Terminus der Schwefel anzugreifen hatte. Diese Voraussetzungen treffen z. B. auf die allylische C-O-Bindung eines Alkenylglycidols wie **75**/*ent*-**75** zu, das in Schema 15 beispielhaft einen *E*- (und nicht *Z*-)substituierten Epoxidring enthält. Für die Abgangsgruppe an C-4 bestehen nun zwei Möglichkeiten: Die Abgangsgruppe kann zum einen auf der gleichen Seite des Moleküls stehen wie das ankommende Nucleophil oder die Abgangsgruppe steht auf der anderen Molekülseite, d. h. die geplante Thiolyse kann entweder über einen *syn*-Mechanismus (**75** \rightarrow **74**, Schema 15, links) oder einen *anti*-Mechanismus (*ent*-**75** \rightarrow *epi*-**74**, Schema 15, rechts) verlaufen. Ausgehend von Alkenylglycidol **75** (z. B. mit FG = CO₂R) würde dann das Diol **74** entstehen. Per Glycolspaltung und darauf per Olefinierung wäre aus **74** der Monothiodiester **41** generierbar. Im Fall eines *anti*-Mechanismus würde das epimere Diol *epi*-**74** auf das enantiomere Alkenylglycidol *ent*-**75** zurückgeführt. Auch aus dem Diol *epi*-**74** wäre über eine Glycolspaltung mit anschließender Olefinierung derselbe Monothiodiester **41** zu bilden. Das bestechende an dieser modifizierten retrosynthetischen Analyse ist, dass sich jedes der ggf. benötigten *E*-Alkenylglycidol-Enantiomere auf ein und dasselbe Pentadienol **76** als Vorläufer zurückführen lässt, weil es daraus per SHARPLESS-Epoxidierung darstellbar sein sollte.

Alles zu Schema 13-15 Gesagte zusammennehmend ergaben sich folgende Aufgaben:

- Darstellung diverser Penta-2,4-dienole (Kapitel 2.1, S. 33) und die Evaluierung ihrer SHARPLESS-Epoxidierungsfähigkeit (Kapitel 2.2, S. 53).
- Untersuchung der S_N-Thiolyse ausgewählter Alkenyl- und Alkinylglycidole
 - Brom-substituierte Substrate: 5,5-Dibromalkenylglycidol und 5-Bromalkinylglycidol (Kapitel 3.1)
 - Überprüfung der Böhnke-Strategie an Alkoxymethyl-substituierten Alkenylglycidolen (Kapitel 3.2)
- Untersuchung der S_N'-Thiolyse Ester-substituierter Alkenylglycidole
 - Pd-katalysiert (Kapitel 4.2)
 - "klassisch" (Kapitel 4.3)
- Anwendung der Thiolyseergebnisse auf eine Thiolactomycin-Synthese
 - Entwicklung einer variationsfähigen Thiolactomycin-Synthese (Kapitel 4)
 - Untersuchung der Variabilität dieser Synthese durch Darstellung ausgewählter Analoga (Kapitel 5)

2 Darstellung und SHARPLESS-Epoxidierung von 3-methylierten 2,4-Pentadienolen

Da Alkenylglycidole für diese Arbeit von entscheidender Bedeutung sind, soll vor der Anwendung dieser Substrate in der Thiolactomycin-Synthese deren Darstellung besprochen werden. Dabei wird zunächst auf die Synthese der Edukte, nämlich von 2,4-Pentadienolen^[72] mit einer 3-ständigen Methylgruppe, eingegangen, bevor deren SHARPLESS-Epoxidierung besprochen wird. In beiden Fällen sollen die eigenen Ergebnisse im Vergleich mit den Literaturdaten dargestellt werden.

2.1 Darstellung von 3-methylierten Pentadienolen

Pentadienole stellen interessante Zwischenprodukte dar, da sie sich zum einen über das konjugierte Dien, zum anderen über den Allylalkohol weiterfunktionalisieren lassen. Im letzteren Sinne ist die SHARPLESS-Epoxidierung natürlich eine besonders relevante Umsetzung von Pentadienolen, da sie gleich zwei Stereozentren mit absoluter Konfigurations-kontrolle aufbaut. Wie in der Literatur die zugrundeliegenden Pentadienole synthetisiert wurden, ist im Folgenden zusammengestellt. Dabei beschränke ich mich auf Pentadienole mit 3-Methylierung und funktionalisierter 5-Position. Dieser spezielle Substrattyp (siehe Pentadienol **63** im Retrosyntheseschema Schema 13, S. 27) wird derart herausgehoben, weil er für die Darstellung von Thiolactomycin von besonderer Bedeutung ist.

2.1.1 Übersicht über literaturbekannte Synthesen von 3-Methylpentadienolen

Während die Darstellung 3-methylierter Pentadienole in der Literatur noch relativ häufig beschrieben wird, sind Methoden, die außerdem zwei Substituenten an C-5^[73,74,75,76] einschließen, seltener. Schema 16 illustriert einstufige Darstellungsverfahren 3-methylierter Pentadienole **78**, die mindestens *einen* C-5-Substitenten zulassen sollten. Diese Übersicht ist keine vollständige Zusammenstellung aller möglichen Pentadienolsynthesen, sondern lässt allgemeine Synthesestrategien erkennen.

^[72] Diese 2,4-Pentadien-1-ole werden im Folgenden der Einfacheit halber nur als Pentadienole bezeichnet.

^[73] M. K. Gurjar, J. Cherian, *Heterocycles* **2001**, *55*, 1095-1103.

^[74] PhMe₂SiLi, CuCN: J. F. Betzer, A. Pancrazi, *Synlett* **1998**, *10*, 1129-1131.

^[75] B. A. Pawson, K.-K. Chan, J. DeNoble, R.-J. L. Han, V. Piermattier, A. C. Specian, S. Sriethni, L. J. Machlin, E. Gabriel, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1059-1067; T. Olpp, R. Brückner, *Synthesis* **2004**, *13*, 2135-2152.

^[76] Bu₃SnH, CuCN; J. F. Betzer, J.-Y. Lallemand, A. Pancrazi, *Synthesis* **1998**, 522-536; J.-F. Betzer, F. Delaloge, B. Müller, A. Pancrazi, J. Prunet, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768-7780.



Schema 16: Überblick über variable Synthesen C-5-substituierter 3-Methylpentadienole mit Literaturbeispielen

Die Synthesemethoden von Schema 16 unterscheiden sich sowohl im Hinblick auf Variabilität bzgl. C-5 als auch unter dem Gesichtspunkt der Stereostruktur der 2,3- sowie der 4,5-Doppelbindung. Die Konfiguration der 2,3-Doppelbindung ist in den Beispielen von Schema 16 durch die Stereostruktur von Substrat bzw. Reagenz vorgegeben. Die zusammengestellten Methoden lassen grundsätzlich drei Zugänge unterscheiden, nämlich den Aufbau ...

^[77] G. Courtois, L. Miginiac, J. Organomet. Chem. 1980, 195, 13-24.

^[78] Ohne 3-Methylgruppe: S. A. Frank, W. R. Roush, J. Org. Chem. 2002, 12, 4316-4324.

^[79] *i*BuAlH; I₂: E.-i. Negishi, Z. Owczarczyk, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6683-6686; cp₂Zr(H)Cl; I₂: J.-F.

Betzer, J. Ardisson, J.-Y. Lallemand, A. Pancrazi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2279-2282; Bu₃SnH, CuCN; I₂: Y. Pazos, A. R. de Lera, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8287-8290.

^[80] M = SnR₃: K. Tanaka, H. Mori, M. Yamamoto, S. Kastumura, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3099-3110. ^[81] M = ZnCl, dabei liegt der Allylalkohol geschützt vor: E.-i. Negishi, M. Ay, Y. V. Gulevich, Y. Noda, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1437-1440.

^[82] mit R^1 = H: a) unselektiv: A. Hosoda, T. Taguchi, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 65-68; b) *Z*-selektiv mit KHMDS: R. Alvarez, M. Dominguez, Y. Pazos, F. Sussman, A. R. de Lera, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5821-5831.

 ^[83] M = BR₂: E.-i. Negishi, M. Ay, Y. V. Gulevich, Y. Noda, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1437-1440.
 ^[84] M = SnR₃: A. S. Kende, K. Koch, G. Dorey, I. Kaldor, K. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9842-9843; P.

A. Clarke, R. L. Davie, S. Peace, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2335-2351.

^[85] M = AlR₂, ZnCl: E.-i. Negishi, M. Ay, Y. V. Gulevich, Y. Noda, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1437-1440; M. Havranek, D. Dvorak, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2125-2130.

- der C-4/C-5-Doppelbindung über Olefinierungen ("A"),
- der C-5/R²-Bindung nach der Hydrometallierung eines 2-Penten-4-in-1-ols ("B") oder
- der C-3/C-4-Bindung unter Pd-Katalyse ("C").

Zur Olefinierung (Synthesestrategie "A" von Schema 16) wurden sowohl WITTIG- als auch HORNER-WADSWORTH-EMMONS-(HWE)-Reaktionen durchgeführt, wobei beide Polungen der funktionellen Gruppen verwendet wurden. Für die "A/2"-genannte Kombination (die Carbonylgruppe eines Aldehyds wird zu C-5) war C-5 monosubstituiert. Die Selektivität beim Aufbau der 4,5-Doppelbindung war für Ester-substituierte Phosphorane oder Phosphonate ("A/1", **79** mit $R^2 = CO_2R$) *E*-selektiv^[73], ansonsten *Z*-^[82b] bis unselektiv.^[82a]

Auch die Hydrometallierung (Synthesestrategie "B" von Schema 16) von Penteninolen verlief in den meisten Fällen *E*-selektiv^[74,75,78,79] bezüglich der 4,5-Doppelbindung. Substituenten (\mathbb{R}^1) an C-5, die eine 5,5-Disubstitution im Produkt **78** ermöglichten, wurden bisher nur in zwei Fällen beschrieben und in diesen war \mathbb{R}^1 eine Methylgruppe.^[74,75,86] Deshalb muß offenbleiben, wie sich eine höhere Substitution auf die Selektivität der Hydrometallierung auswirkt.

Ein variables und mit weiteren funktionellen Gruppen kompatibles Substitutionsmuster ermöglichen Pd-katalysierte Kupplungen (Synthesestrategie "C" von Schema 16). Die Polarität der Kupplungspartner kann variiert werden, der Allylalkohol-Baustein kann also entweder die Rolle des Elektrophils oder des Nucleophils übernehmen (Kombination "C/1": Allylalkohol **83** als das Halogenid; Kombination "C/2": Allylalkohol **88** als Metallorganyl). Die *E*- bzw. *Z*-Konfiguration ist für beide Doppelbindungen über die Ausgangsmaterialien einstellbar. Deren Darstellung soll hier ausgeklammert bleiben, da sie den Rahmen des Überblicks sprengen würde. Ein Beispiel für die Darstellung von isomeren Iodallylalkoholen vom Typ **83** wird im folgenden Kapitel dargestellt (**100**, Schema 18, S. 40). Es wurden per Literaturrecherche nur Beispiele für die Kupplung von disubstituierten Olefinen (d. h. R¹ = H) mit trisubstituierten Allylalkoholen gefunden. Trotzdem spricht nichts gegen eine Übertragbarkeit auf den C-5-disubstituierten Fall.

Für die Darstellung *meiner* 5,5-disubstituierten 3-Methylpentadienole **78** wählte ich die Methoden "A" und "C" von Schema 16. Die WITTIG-Reaktion war für die Darstellung der

^[86] Böhnke^[63] hatte per Hydrometallierung ein Iodolefin (**78** mit $R^1 = Me$, $R^2 = I$) dargestellt, welches bei seinen Kupplungsexperimenten zu Isomerengemischen geführt hatte.

2*E*,4*E*-Substrate ausgehend von einem Aldehyd vom Typ **80** erste Wahl.^[87] Pd-katalysierte Reaktionen sollten bei der Darstellung von Pärchen von Doppelbindungsisomeren und zwar sowohl von 2*E*- als auch von 2*Z*-Pentadeinolen zum Einsatz kommen. Dabei galt es zu überprüfen, ob die Übertragung auf den 5,5-disubstituierten Fall möglich war.

2.1.2 Darstellung von 3-Methylpentadienolen in dieser Arbeit

Nach der tabellarischen Zusammenstellung der in dieser Arbeit synthetisierten Pentadienole (Tabelle 2) wird in diesem Kapitel zum einen die WITTIG-Reaktion und zum anderen Pdkatalysierte Kupplungen (STILLE-, HIYAMA- und HECK-Reaktion) anhand der in Tabelle 2 gekennzeichneten Pentadienole behandelt. Des Weiteren soll auf ein spezielles System, das Phosphonat-substituierte Pentadienol **114**, eingegangen werden. Für die Pentadienole **68**, **77** und **341** sei auf die in Tabelle 2 angegebenen Kapitel verwiesen, in denen ihre Darstellung und ihre Anwendung in Thiolyseversuchen beschrieben sind.

^[87] Der Aldehyd **80** (mit PG = Ac: **67**) war aufgrund einer Industriespende der BASF AG Ludwigshafen vorhanden (Zwischenprodukt der Vitamin-A-Synthese).

Darstellungsart (in Klammern Klassifizierung gemäß Schema 16)	$R^{E} \xrightarrow{5}{3} \xrightarrow{1} OH$ mit $R^{Z} = , R^{E} =$	Molekülnummer	vgl. Kapitel
	Br, Br	163	3.1.1 (S. 72)
	Me, CO ₂ Et	90	hier ^A
	Et, CO ₂ Et 341		5.2.1 (S. 158)
WITTIG-Reaktion ("B/1")	Me, Me	91	hier
	$Me, CH_2OBz^{[63]} $ 68		1.4 (S. 25)
	Me, CH ₂ OPMB	^{2,3} E-96	hier
	Me, CH ₂ OAllyl	97	hier ^B
HIYAMA-Kupplung	Me, CH ₂ OPMB	^{2,3} Z-96	hier
("A/1", M = Si)	Me, (CH ₂) ₂ OPMB	$^{2,3}E$ - und $^{2,3}Z$ -109	hier
STILLE-Kupplung ("A/1", M = Sn)	H, H	$^{2,3}E$ - und $^{2,3}Z$ -101	hier
С	Me, CH ₂ PO(OEt) ₂	114	hier

Tabelle 2: Übersicht über die verwendeten Methoden zur Darstellung meiner 3-Methylpentadienole

^ADie Anwendung dieses Penadienols wir in Kap. 4.1 (S. 111) beschrieben; ^BDie Anwendung dieses Penadienols wird in Kap. 3.2.2 (S. 96) beschrieben; ^CDarstellung von **114** erfolgte auf einem anderen Weg als den drei in Schema 16 skizzierten.

Die Pentadienole erfolgte außer die Auswahl der zur Verwendung für Thiolactomycin(analoga)-Synthese unter dem Gesichtspunkt, ein möglichst umfassendes Bild über die Anwendungsbreite der nachfolgenden SHARPLESS-Epoxidierung zu gewinnen. Deshalb wurde ein Spektrum von eher Akzeptor-substituierten Pentadienolen (90, 168, 341) über unsubstituierte (101) zu eher Donor-substituierten Pentadienolen (68, 91, 96, 97, 109) ausgewählt. Die Darstellung der letzten sechs Pentadienole (91, 96, 97, 101, 109 und 114) sowie von 90 und 91 wird in diesem Kapitel beschrieben, während auf die Darstellung der anderen Pentadienole (68, 163, 341) in den Kapiteln ihres Einsatzes eingegangen wird.

Darstellung ^{4,5}*E*-konfigurierter Pentadienole über WITTIG-Reaktion (''A/1'' nach Klassifizierung gemäß Schema 16)

Die Darstellung von *E*-Pentadienolen per WITTIG-Reaktion erfolgte ausgehend vom Aldehyd **67**, der ein Zwischenprodukt der industriellen Vitamin-A-Synthese der BASF-AG ist.^[88] Dieser Aldehyd stand als Industriespende zur Verfügung und wurde als Startmolekül gewählt, da es bereits eine ${}^{2,3}E$ -Doppelbindung mitbrachte (laut ¹H-NMR-Spektrum isomerenrein).

^[88] K. Ditrich, Kompaktkurs: *Industrielle Synthese von optisch aktiven Verbindungen*, Universität Freiburg, Oktober **2003**.

Daraus wurde schon von Böhnke^[63] (Schema 14, S. 29) das Pentadienol **90** hergestellt. Dabei wandelte er eine Literaturvorschrift^[73] für das *tert*-Butyldimethylsilylgeschützte Analogon von Aldehyd **67** zur Darstellung des Esters **90** ab. Die Darstellung von **90** wurde in meiner Arbeit noch weiter optimiert, da dieses Pentadienol für die weitere Synthese große Relevanz besitzt.



Schema 17: Synthese der E-konfigurierten 3-Methylpentadienole 91, 68, 96 und 97

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 17: a) Ph₃P=C(CH₃)CO₂Et (1.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, 50°C, 5 h (Lit.^[63]: 85%).– b) NaOH (5.0 mol-%), EtOH, Raumtemp., 12 h; 84% über 2 Stufen (Lit.^[63]: 91%; d. h. 77% über 2 Stufen).– c) Ph₃PiPr[⊕]I[⊕] (1.0 Äquiv.), THF, 0°C, *n*BuLi (1.0 Äquiv.); Raumtemp. 1 h; **67**, 0°C; Raumtemp. 2 h.– d) EtOH, NaOH (10 mol-%), Raumtemp. 2 h; 30% über 2 Stufen.– e) *t*BuMe₂SiCl (1.0 Äquiv.), Imidazol (2.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C → Raumtemp., 2 h; 92% (Lit.^[63]: 90%).– f) *i*Bu₂AlH (2.5 M in Toluol, 2.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, −78°C, 1 h; Raumtemp., 15 min; 77% (Lit.^[63]: 74%).– g) Benzoylchlorid (1.5 Äquiv.), Pyridin (5.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C, 2 h; Raumtemp., 12 h; 92% (Lit.^[63]: 86%).– h) *p*-Methoxybenzylchlorid (1.5 Äquiv.), NaH (2.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C, 2 h; Raumtemp., 1.5 h; 86%.– i) Allylbromid (1.2 Äquiv.), NaH (1.3 Äquiv.), DMSO, 0°C; Raumtemp. 1 h; roh umgesetzt.– k) Bu₄NF (1 M in THF, 1.2 Äquiv.), THF, Raumtemp., 1-4 h; **68**: 90% (Lit.^[63]: 95%); **96**: 89%; **97**: 61% über 2 Stufen.

Dazu wurde zunächst der Aldehyd **67** mit dem Phosphoran $Ph_3P=C(CH_3)CO_2Et^{[89]}$ in CH_2Cl_2 über 5 h zum Rückfluss erhitzt (Schema 17, Stufe a). Nach Abkühlen wurde das gebildete Triphenylphosphanoxid mit Petrolether ausgefällt und abfiltriert. Darauf wurde das Rohprodukt in die Folgestufe, die Spaltung der Acetatgruppe (NaOH, EtOH; Schema 17, a), eingesetzt. Diese Vereinfachung der Synthese verbesserte zusätzlich die Ausbeute. Damit war **90** als reines Doppelbindungsisomer [¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta(5-H) = 5.75$, $\delta(3-H) = 7.09^{[90]}$] mit einer Ausbeute von 84% über 2 Stufen (statt zuvor 77%) zugänglich.

Zur Darstellung des Pentadienols *E*-**68** durch Folgereaktionen des Esters **90** sei auf Böhnkes^[63] Synthese (Schema 14, S. 29) verwiesen, der ich ohne entscheidende Änderung

^[89] Darstellung des Phosphorans nach H.-J. Bestmann, H. Hartung, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1198-1203.

^[90] Die Tieffeldverschiebung durch des entschirmenden Effekts der Carboxyl-Gruppe spricht für die ^{2,3}*E*-Konfiguration.

folgte. Die Darstellung des *p*-Methoxybenzyl-geschützten Pentadienols *E*-**96** folgte ebenfalls Böhnkes^[63] Synthese (Schema 14, S. 29) ausgehend vom Ester **90** bis zum Silyl-geschützten Pentadienol *E*-**92**. Dieser wurde dann aber mit einer *p*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe versehen. Die Reaktion erforderte die gleichzeitige Zugabe von *p*-Methoxybenzylchlorid und Pentadienol *E*-**92** zu NaH und eine relativ kurze Reaktionszeit von 1.5 h, um für *E*-**94** eine hohe Ausbeute (86%) zu erreichen (Schema 17, h). Bei der Darstellung des O-allylierten Pentadienols *E*-**97** erfolgte die Spaltung des Silylethers *E*-**95** ohne vorherige Reinigung des Allylethers.

Die Darstellung des *E*-Isomers von 3,5-Dimethyl-2,4-hexadien-1-ol (*E*-**91**) erfolgte ebenfalls über eine WITTIG-Reaktion, in diesem Fall aber mit dem *in situ* aus $Ph_3PiPr^{\oplus}I^{\ominus}$ und *n*BuLi erzeugten Ylid (Schema 17, oben rechts). Die relativ niedrige Ausbeute von 30% über zwei Stufen mag der Flüchtigkeit von *E*-**91** geschludet sein. Außerdem verlief die Reaktion laut DC-Kontrolle nicht selektiv. Die vier entstehenden Nebenprodukte wurden nicht charakterisiert. Da die Reaktion aber ein einheitliches Doppelbindungsisomer lieferte und genügend Material für die folgende SHARPLESS-Epoxidierung zur Verfügung stand, wurde auf eine weitere Optimierung verzichtet.

Damit waren die *E*-Pentadienole *E*-**91**, *E*-**68**, *E*-**96** und *E*-**97** in 30% Ausbeute über 2 Stufen bzw. 36-49% Ausbeute über 6 Stufen per WITTIG-Reaktion als reine Doppelbindungsisomere zugänglich.

Darstellung von Paaren stereoisomerer Pentadienole über Pd-katalysierte C,C-Kupplung ("C/1" nach Klassifizierung gemäß Schema 16)

Für die Darstellung von Paaren stereoisomerer Pentadienole per Pd-katalysierter Kreuzkupplung wurden sowohl STILLE-^[75a] als auch HIYAMA-Kupplungen^[91] durchgeführt. Die für mehrere dieser Kupplungen benötigten Iod-haltigen Crotylalkohole *E*-**100** und *Z*-**100** wurden zum Auftakt aus einem gemeinsamen Vorläufer, dem Alkinol **99**, dargestellt (Schema 18).

^[91] T. Hiyama, Y. Hatanaka, *Pure & Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471-1478; S. E. Denmark, M. H. Ober, *Aldrichimica Acta* **2003**, *36*, 75-85.



Schema 18: Darstellung der Iodolefine E-100 und Z-100 und deren Kupplung zu den 3-Methylpentadienolen E-101 und Z-101

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 18: a) Li (2.3 Äquiv.), Fe(NO₃)₃ (kat.), NH₃ (fl.); MeI (1.1 Äquiv.), -50°C, 2 h; 96% (Lit.^[92]: 95%).– b) *i*BuMgCl (2.3 Äquiv.), cp₂TiCl₂ (9 mol-%), 0°C, Et₂O, Zugabe von **99**, 0°C \rightarrow Raumtemp., 2 h; $\rightarrow -78^{\circ}$ C; I₂ (2.6 Äquiv.) in THF/Et₂O, 30 min; 37%.– c) Methode 1: Me₃Si(CH=CH₂) (1.2 Äquiv.), Pd(dba)₂ (4 mol-%), Bu₄NF (2.0 Äquiv.), Raumtemp., 12 h; 57%; Methode 2: Bu₃Sn(CH=CH₂) (1.2 Äquiv.), PdCl₂(CH₃CN)₂ (10 mol-%), DMF, Raumtemp., 20 h; 87%.– d) RedAl[®] (1.6 Äquiv.), 0°C; Raumtemp., 12 h; $\rightarrow -78^{\circ}$ C; I₂ (1.9 Äquiv.), 30 min, 73% (Lit.^[93]: 73%).– e) Methode 1: Me₃Si(CH=CH₂) (1.2 Äquiv.), Pd(dba)₂ (6 mol-%), Bu₄NF (2.0 Äquiv.), Raumtemp., 12 h; 57%; Methode 2: Bu₃Sn(CH=CH₂) (1.2 Äquiv.), Pd(dba)₂ (10 mol-%), DMF, Raumtemp., 12 h; 57%; Methode 2: Bu₃Sn(CH=CH₂) (1.2 Äquiv.), Pd(dba)₂ (6 mol-%), Bu₄NF (2.0 Äquiv.), Raumtemp., 12 h; 57%; Methode 2: Bu₃Sn(CH=CH₂) (1.2 Äquiv.), Pd(dba)₂ (10 mol-%), DMF, Raumtemp., 12 h; 57%; Methode 2: Bu₃Sn(CH=CH₂) (1.2 Äquiv.), Pd(dba)₂ (10 mol-%), DMF, Raumtemp., 12 h; 57%; Methode 2: Bu₃Sn(CH=CH₂) (1.2 Äquiv.), Pd(dba)₂ (10 mol-%), DMF, Raumtemp., 12 h; 78%.

Die Darstellung des an sich käuflichen 2-Butinols (**99**) erfolgte aus Kostengründen über den deutlich billigeren^[94] Propargylalkohol (**98**). Die Methylverlängerung erfolgte nach Deprotonierung mit LiNH₂^[92] unter Birch-Bedingungen und machte das Startmaterial **99** mit einer Ausbeute von 96% im 50 g-Maßstab zugänglich. Die Darstellung des Z-Iodolefins Z-**100** daraus gelang durch die Hydrometallierung mit RedAl[®] und anschließend Umsetzung mit Iod nach einer Literaturvorschrift^[93,95]. Diese Reaktion lieferte Z-**100** in 78% Ausbeute. Die Darstellung des *E*-Iodolefins *E*-**100** aus Butinol **99** war nicht literaturbekannt. Es existieren aber Beispiele für 2-Heptinol^[96] und längere Homologe^[97]. Angelehnt an diese Beispiele wurde *i*BuMgCl mit cp₂TiCl₂ bei 0°C vorgerührt, Butinol **99** zugegeben und die Reaktionsmischung 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Darauf wurde Iod in einer Mischung aus THF und Et₂O bei -78°C zugegeben und langsam aufgewärmt. Die Ausbeuten der höheren Homologen (70-86%) wurden für das *E*-Iodolefin *E*-**100** nicht erreicht (37%). Woraus diese verringerte Ausbeute resultiert, wurde nicht endgültig geklärt. Problematisch bei der Reaktion

^[92] P. Audin, A. Doutheau, J. Gore, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984**, *2*, 297-306; T. Beyersdorff, *Dissertation*, Universität Freiburg, **2003**, 149.

^[93] S. Dakoij, D. Li, G. Agnihotri, H.-Q. Zhou, H.-W. Liu, J. Am. Chem. Soc. 1987, 123, 9749-9759.

^[94] Laut Acros-Katalog **2006/2007** kosten 0.1 mol 2-Butinol 86 €, aber 0.1 mol Propargylalkohol 12 €; jeweils im 5-mL-Gebinde.

^[95] Diese Methode^[93] ist eine Variation einer Methode von Corey und Mitarbeitern (a), die mit LiAlH₄/NaOMe oder LiAlH₄/AlCl₃ hydrometallierten, bzw. benützt die Vorgehensweise von Marshall und DeHoff (b), die diese Methode als erste auf RedAl[®] übertrugen: a) E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, G. H. Posner, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4245-4247. b) J. A. Marshall, B. S. DeHoff, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 863-872.

 ^[96] F. Sato, H. Ishikawa, H. Watanabe, T. Miyake, M. Sato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 718-720.
 ^[97] Methode: F. Sato, Y. Kobayashi, *Org. Synth.* **1990**, *69*, 106-112.

ist die schwere Rührbarkeit der Reaktionsmischung nach der Iod-Zugabe. Nicht einmal mit einem mechanischen Rührer war diesem Umstand beizukommen.

Die isomeren Iodolefine E-100 und Z-100 wurden nun in verschiedenen Kupplungen eingesetzt (Schema 18 und Schema 20).^[98] Die Darstellung der unsubstituierten Pentadienole E-101 und Z-101 erfolgte sowohl über eine STILLE- [Bu₃Sn(CH=CH₂), 10 mol-% PdCl₂(CH₃CN)₂] als auch über eine HIYAMA-Kupplung [Me₃Si(CH=CH₂), 4 mol-% Pd(dba)₂, 2.0 Äquiv. Bu₄NF] (Schema 18, S. 40). Dabei ergab die STILLE-Kupplung für beide Isomere E-101 und Z-101 höhere Ausbeuten (E-101: STILLE: 87%, HIYAMA: 57%; Z-101: STILLE: 78%, HIYAMA: 57%). Diese höhere Ausbeute macht den etwas größeren Aufwand [die chromatographische Abtrennung des überschüssigen $Bu_3Sn(CH=CH_2)$] bei der Produktreinigung wett. In allen Fällen wurde nur ein Doppelbindungsisomer erhalten [¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): *E*-101: $\delta(2-H) = 5.68$, $\delta(4-H) = 6.39$; *Z*-101: $\delta(2-H) = 5.60$, $\delta(4-H)$ = 6.75].

Als nächstes sollten die Iodolefine *E*-100 und *Z*-100 mit einer substituierten Alkenylmetallverbindung gekuppelt werden (Schema 20). Da die Darstellung der entsprechenden Stannane an Reinigungsschwierigkeiten scheiterte, wurden als Kupplungspartner die Silanole 104 und 108 (Schema 19) ausgewählt. Derart Heteroatom-substituierte Alkenylsilane sind i. A. reaktiver in Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen als Trialkylsilane, da sie unter Fluorid-Vermittlung leichter eine "aktive" Spezies" bilden.^[99]

^[98] Die Darstellung und Epoxidierung der isomeren *E*- und *Z*-Pentadienole **101** untersuchten A. Zörb und U. Schwörer in ihren Mitarbeiterpraktika: a) A. Zörb, *Abschlussbericht zum Org. Chem. Forschungspraktikum*, Universität Freiburg, **2004**; b) U. Schwörer, *Abschlussbericht zum Org. Chem. Forschungspraktikum*, Universität Freiburg, **2005**.

^[99] S. E. Denmark, M. H. Ober, *Aldrichimica Acta*, **2003**, *36*, 75-85.



Schema 19: Synthese der Hiyama-Kupplungsbausteine

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 19: a) cp₂ZrCl₂ (25 mol-%), Me₃Al (4.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, Raumtemp; **98**, CH₂Cl₂, 0°C, 30 min; Raumtemp., 15 h; I₂ (1.1 Äquiv.), THF/Et₂O; -40°C → -15°C, 1 h; 46%; (Lit.^[101]: 35%).– b) NaH (1.3 Äquiv.), PMBCl (1.2 Äquiv.), DMF, 0°C; Raumtemp., 12 h, 84%.– c) *n*BuLi (1.0 Äquiv.), -78°C, 20 min; (Me₂SiO)₃ (0.34 Äquiv.), -78°C, 30 min; Raumtemp. 24 h; 63%.– d) cp₂ZrCl₂ (20 mol-%), Me₃Al (3.0 Äquiv.), CH₂Cl₂; **105**, CH₂Cl₂, 0°C, 30 min; Raumtemp., 12 h; I₂ (1.1 Äquiv.), THF/Et₂O; -40°C → 0°C, 2 h; 65%; (Lit.^[102]: 60%).– e) NaH (1.3 Äquiv.), PMBCl (1.2 Äquiv.), DMF, 0°C; Raumtemp., 14 h, 80%.– f) *n*BuLi (1.0 Äquiv.), -78°C, 20 min; (Me₂SiO)₃ (0.34 Äquiv.), -78°C, 30 min; Raumtemp., 24 h; 72%.

Die homologen Silanole **104** und **108** wurden per Carbometallierung aus Propargylalkohol (**98**) bzw. aus 3-Butinol (**105**) synthetisiert. Diese Zirkonocen-katalysierte Carbometallierung^[100] mit Me₃Al wurde bereits sowohl für **98**^[101] als auch für **105**^[102] beschrieben. In beiden Fällen kamen substöchiometrische Mengen an cp₂ZrCl₂ zum Einsatz, und die gebildeten Organoalan-Zirkon-Komplexe wurden mit Iod abgefangen. Im Einklang mit der Literatur wurde ausgehend von Propargylalkohol (**98**) eine im Vergleich zu 3-Butinol (**105**) deutlich verringerte Ausbeute (**98**: 46%, Lit.^[101]: 35%; **105**: 65%, Lit.^[102]: 60%) beobachtet. Die erhaltenen Iodolefine **102** und **106** wurden darauf am Sauerstoff *para*-methoxybenzyliert. Nach einem Iod-Lithiumtausch wurden über das Lithiumorganyl von **103** und **107** die Silanole **104** und **108** erzeugt, indem das Lithiumorganyl mit Hexamethyltrisiloxan 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Bei dieser Silanoldarstellung wurde auf eine von Denmark und Wehrli^[103] beschriebene Methode zurückgegriffen, die die Silanole **104** und **108** sehr verlässlich mit Ausbeuten von 60-70% lieferte.

^[100] Methode zur Darstellung von Iodolefinen mit trisubstituierter C=C-Doppelbindung aus Acetylenen: cp₂ZrCl₂ (1 Äquiv.), Me₃Al (2 Äquiv.): D. E. Horn, E.-i. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252-2254.

^[101] P. Wipf, C. Kendall, C. J. Stephenson, J. Am. Chem. Soc. **2003**, 125, 761-768.

^[102] a) 0.25 Äquiv. cp₂ZrCl₂; 60%: J. D. White, P. R. Blakemore, N. J. Green, E. B. Hauser, M. A. Holoboski, L. E. Keown, C. S. N. Kolz, B. W. Phillips, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 7750-7760; b) 1.0 Äquiv. cp₂ZrCl₂; 60%: A. R. de Lera, B. Iglesias, J. Rodríguez, R. Alvarez, S. López, X. Villanueva, E. Padrós, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 8220-8231.

^[103] Methode zur Darstellung von Alkenylsilanolen: S. E. Denmark, D. Wehrli, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 565-568; S. E. Denmark, L. Neuville, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3221-3224.



Schema 20: Synthese der 3-methylierten Pentadienole Z-96, E-109 und Z-109

Die HIYAMA-Kupplung^[91,103] der Silanole **104** und **108** mit den Iodcrotylalkohol-Isomeren *E*und *Z*-**100** gelang für *Z*-**96** und *Z*-**109** mit vergleichbarer Ausbeute (58% und 63%), während für *E*-**109** nur eine Ausbeute von 37% erreicht wurde (Schema 20). Das zu *Z*-**96** isomere *E*-Pentadienol *E*-**96** wurde nicht per HIYAMA-Kupplung dargestellt, da die Synthese per WITTIG-Reaktion bereits gelungen war (Schema 17, S. 38).

Die deutlich schlechtere Ausbeute von E-109 war überraschend. Während die Kreuzkupplung von Silanol 108 mit dem E-Iodcrotylalkohol-Isomer E-100 nur die halbe Ausbeute (37%) zu der Kupplung des gleichen Silanols 108 mit dem Z-Iodcrotylalkohol-Isomer Z-100 (63%) lieferte, war für die Kreuzkupplung des einfachen Silanols Me₃Si(CH=CH₂) mit den Iodcrotylalkohol-Isomeren Eund Z-100 für beide 3-Methylpentadienole *E*-101 und *Z*-101 eine Ausbeute von 57% erhalten worden (Schema 18, S. 40). Möglicherweise war einfach die ungenügende Qualität des Edukts E-100, das sich selbst bei -15°C in wenigen Tagen anteilig zersetzte, für den Ausbeuteeinbruch verantwortlich. Da jedoch ausreichend Produkt für die Folgestufe erhalten worden war, war eine Wiederholung des Versuches unnötig und unterblieb daher. Die drei Pentadienole von Schema 20 wurden laut ¹H-NMR-Spektrum als reine Doppelbindungsisomere erhalten [¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): Z-96: $\delta(1-H_2) = 4.04$, $\delta(2-H) = 5.50$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): *E*-109: $\delta(1-H_2) = 4.24$, $\delta(2-H) = 5.48$; *Z*-109: $\delta(1-H_2) = 4.00$, $\delta(2-H) = 5.46$].

Die Darstellung von konjugierten Dienen mit *vier* Substituenten im Dienteil – wie meine Bausteine Z-96 sowie Z- oder E-109 von Schema 20 – wurde unter HIYAMA-Bedingungen

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 20: a) Alkenylsilanol **108** (1.0 Äquiv.), Bu₄NF (2.0 Äquiv.), Pd(dba)₂ (4 mol-%), Raumtemp., 16 h; 37%.– b) Alkenylsilanol **104** bzw. **108** (1.0 Äquiv.), Bu₄NF (2.0 Äquiv.), Pd(dba)₂ (4-5 mol-%), Raumtemp., 18 h; n = 1: Z-**96**: 58%; n = 2: Z-**109**: 63%.– PMB = *p*-Methoxybenzyl.

bisher^[104] noch nicht beschrieben. Diese Methode ist aber offensichtlich problemlos auf höhersubstituierte Pentadienole anwendbar. In Kombination mit der einfachen praktischen Durchführung (Zusammengeben der Reagenzien und Rühren bei Raumtemperatur) ist das Potential dieser Methode für die Anwendung in der Synthese bisher noch nicht ausgeschöpft.

Zusammenfassend war also eine variable^[105] Methode zur isomerenreinen Darstellung der Pentadienole Z-96, *E*- und Z-101 und *E*- und Z-109 gefunden worden. Die Ausbeuten der Pd-katalysierten Kreuzkupplungen lag bei 78-87% für den Fall der STILLE-Kupplung zur Darstellung von *E*- und Z-101 bzw. bei 37-63% für den Fall der HIYAMA-Kupplung zur Darstellung von Z-96 und *E*- und Z-109.

Voruntersuchung zur Darstellung von Pentadienol E,Z-90 über HECK-Reaktion

Grundsätzlich ist natürlich auch die Darstellung von Pentadienolen per HECK-Reaktion (nach der Klassifizierung von Schema 16, S. 34: "C/1" mit M = H im Edukt) denkbar, die den Vorteil der leichteren Zugänglichkeit der Edukte besäße.



Schema 21: Synthese des Pentadienols *E*,*Z*-90^[106] per HECK-Reaktion^[107]

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 21: a) **110** (2.0 Äquiv.), $PdCl_2$ (0.05 Äquiv.), $P(oTol)_3$ (0.2 Äquiv.), Bu_4NBr (0.05 Äquiv.), K_2CO_3 (2.0 Äquiv.), H_2O ; 24 h, 70°C; bis 35%; E/Z = 86:14 bis 69:31.

Orientierende Vorversuche zeigten jedoch, dass größerer Optimierungsbedarf bestand, da neben geringer Ausbeute (max. 35%) auch Isomere der ^{2,3}Doppelbindung erhalten wurden

^[105] Die isomeren Iodolefine *E*- und *Z*-100, sowie die Silanole 104 und 108 wurden auf zwei Ausgangsalkine (98 und 105) zurückgeführt. Zusätzlich ließe sich 3-Butinol (105) möglicherweise aus 2-Butinol 99, und damit letztlich aus Propargylalkohol 98, per Alkinzipper darstellen. Diese Reaktion (KH oder NaNH₂, 1,3-Propandiamin) wurde schon auf die Umwandlung von 3-Pentin-1-ol in 4-Pentin-1-ol angewandt: A. M. Klester, C. Ganter, *Helv. Chim. Acta.* 1983, *66*, 1200-1209.

^[104] Beilstein- sowie Scifinder-Recherche vom 22.12.06 (Si-substituiertes Olefin und Vinylhalogenid mit freier Variation an allen Positionen) ergab neben diversen konjugierten Dienen mit *zwei* Substituenten nur ein Beispiel für ein konjugierten Dienen mit *drei* Substituenten im Dienteil, d. h. aus der Kombination eines di- und eines trisubstituierten Kupplungspartners: K. Tamao, K. Kobayashi, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6051-6054. Die Kupplung von trisubstituierten Olefinen mit Iodaromaten ist dagegen bekannt.^[103]

 $^{^{[106]}}$ Da nur in diesem Fall zwei Isomere von **90** erhalten wurden, in allen anderen in dieser Arbeit aufgeführten Fällen aber das reine *E*,*E*-Isomer von **90** vorlag, wird im Folgenden der Übersichtlichkeit halber auf die ausführliche Bezeichnung *E*,*E*-**90** verzichtet.

^[107] Bedingungen angelehnt an: N. A. Bumagin, V. V. Bykov, L. I. Sukhomlinova, T. P. Tolstaya, I. P. Beletskaya, *J. Org. Chem.* **1995**, *486*, 259-262.

 $[^{2,3}E/Z = 86:14 - 69:31;$ erkennbar im ¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz) an $\delta(3-H) = 6.23$ (Z,Z-90) und 7.11 (E,Z-90)].

Darstellung des Phosphonat-substituierten Pentadienols 114

Das Phosphonat **114** sollte ebenfalls aus dem Aldehyd **67** dargestellt werden (Schema 22). In diesem Fall war aber eine Synthese außerhalb der in Schema 16 (S. 34) eingeführten Klassifizierung geplant. Eine regioselektive Allylphosphit-Allylphosphonat-Umlagerung sollte vom Allylphosphit **113**, darzustellen aus dem Bisallylalkohol **112**, zum Phosphonat **114** führen.



Schema 22: Syntheseplan für das Pentadienol 114 über den Bisallylalkohol 112 (obere Zeile) und Literaturbeispiel für eine Allylphosphit-Allylphosphonat-Umlagerung nach Janecki^[108] (untere Zeile) Reagenzien und Bedingungen zu Schema 22: a) NEt₃ (1.0 Äquiv.), Et₂O, -10°C; (EtO)₂PCl (1.0 Äquiv.), Et₂O, -10°C, 30 min; Filtration; 90-100°C, 3 h; 42%.

Die geplante Allylphosphit-Allylphosphonat-Umlagerung stellt eine [2,3]-sigmatrope-Umlagerung als intramolekularen Spezialfall der ARBUZOW-Reaktion dar. Sie wurde von Janecki und Bodalski^[109] für die Darstellung von allylischen 3-methoxycarbonyl- und 3cyanosubstituierten Phosphonaten und von Liron und Knochel^[110] für die Darstellung allylischer Phosphinoxide beschrieben. Janecki^[108] stellte auch das Dienyl-Phosphonat **118** ausgehend vom Bisallylalkohol **116** her (Schema 22). Die Umlagerung erfolgte regioselektiv zum weniger gehinderten, endständigen Olefin. Für unseren Syntheseplan erhofften wir dieselbe Regioselektivität der Umlagerung, also eine C,P-Bindungsknüpfung an C-6. Die ausschließliche Bildung der ^{3,4}*E*-Doppelbindung erklärte Janecki^[108] mit dem Auftreten des

^[108] T. Janecki, Synth. Commun. 1993, 23, 641-650.

^[109] T. Janecki, R. Bodalski, Synthesis **1990**, 799-801.

^[110] F. Liron, P. Knochel, Chem. Comm. 2004, 304-305.

endo-Übergangszustandes 115. Eine Diskussion des Übergangszustands der 113→114-Umlagerung soll nach der Besprechung der Darstellung des Bisallylalkohols 112 erfolgen.

Den Bisallylalkohol **112** galt es aus dem Aldehyd **67** per Addition von Isopropenyl-Grignardreagenz darzustellen. Letzteres wurde aus 2-Brompropen und Magnesium erzeugt. Das in Vorversuchen eingesetzte Isopropenyllithium hatte sich als ungeeignet herausgestellt, da nie eine vollständige Ummetallierung vom "Ausgangslithiumorganyl" (*n*BuLi oder *t*BuLi) auf das 2-Brompropen stattfand. Das dadurch noch im Reaktionsmedium vorhandene "Ausgangslithiumorganyl" (*n*BuLi oder *t*BuLi) verursachte Nebenprodukte, indem es selbst reagierte. Auch bei der Reaktion mit Isopropeny-Grignardreagenz wurden ggf. Nebenprodukte isoliert, nämlich bei einer höheren Reaktionstemperatur als -78° C Acetatwanderungs-Produkte **119** und **120** (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Darstellung des Allylalkohols 112 mit charakteristischen NMR-Daten (300.1 MHz, CDCl₃)

OAc -	a) OH	DAc 1 + OAc OAc	+ OAc
67 Reaktionsbed	112 112: Ausbeute	119 119: Ausbeute	120
a ₁)	41%	7%	10%
$a_2)$	70%	-	-
¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃)	112: δ(ppm)	119: δ(ppm)	120: δ(ppm)
1-H ₂	4.65	4.23	4.63
4-H	4.46	5.50	5.50
OAc	2.06	2.10	2.06, 2.10

Reagenzien und Bedingungen zu Tabelle 3: a_1) Isopropenylmagnesiumbromid (1.0 Äquiv.), THF, -78°C, 1 h; -35°C. 1 h; -20°C, 1 h; -5°C, 12 h; Puffer pH 7, -20°C; 41% **112**, 7% **119**, 10% **120**; a_2) Isopropenylmagnesiumbromid (1.0 Äquiv.), THF, -78°C, 45 min; Puffer pH 7, -78°C; 70% nur **112**.

Die Unterscheidung der isomeren **112** (= primäres Acetat) und **119** (= sekundäres Acetat) war an der chemischen Verschiebung von 1-H₂ und 4-H festzustellen. Die Signale der Protonen traten um 0.4-1.0 ppm ins Tieffeld verschoben auf, wenn das entsprechende Kohlenstoffatom mit der Acetatgruppe verknüpft war (1-H₂: 4.23 \rightarrow 4.65 und 4-H: 4.46 \rightarrow 5.50). Diese Nebenprodukte waren zwar chromatographisch abtrennbar, traten aber selbst bei einem Abbruch der Reaktion mit Puffer pH 7 neben 41% des gewünschten Produkts **112** auf, wobei **119** in 7% und **120** in 10% isoliert wurden (Bedingungen a₁). Dies sprach für eine Wanderung der Acetatgruppe vor dem Abbruch der Reaktion. Aufgrund der schwierigen DC- Kontrolle^[111] (Produkt und Edukt besaßen den gleichen R_f -Wert) war eine möglichst lange Reaktionszeit bei erhöhter Reaktionstemperatur (bis $-5^{\circ}C$, a_1) gewählt worden, um vollständigen Umsatz zu garantieren. Dies hatte aber offensichtlich die Wanderung der Acetatgruppe ermöglicht. Bei der Reaktionsführung bei $-78^{\circ}C$ (a_2) und Abbruch der Reaktion bei selbiger Temperatur nach 45 min wurde diese Acetat-Wanderung unterbunden und das gewünschte Produkt **112** in 70% Ausbeute erhalten.

Die Umlagerung des Allylalkohols **112** zum Phosphonsäurediethylester **121** wurde mit $(EtO)_2PCl$ und NEt₃ entsprechend der Vorschrift von Janecki^[108,109] (vgl. Schema 22) bei $-10^{\circ}C$ initiiert. Nach 30 min wurde die Reaktionmischung filtriert und das Filtrat 3 h auf 100°C erwärmt.



Schema 23: Phosphonylierungsversuch des Diallylalkohols 112 über ARBUZOW-Chemie und die isolierten Nebenprodukte 122 und 123 mit charakteristischen ¹H-NMR- (300 MHz, CDCl₃) und MS-Daten Reagenzien und Bedingungen zu Schema 23: a) NEt₃ (1.0 Äquiv.), Et₂O, -10°C; (EtO)₂PCl (1.0 Äquiv.), Et₂O, -10°C, 30 min; Filtration; 100°C; 3 h; 25% 122, 18% 123. 122 und 123 waren reine Isomere von unbekannter C=C-Doppelbindungskonfiguration.

Aus der Reaktion wurden zwei Produkte getrennt isoliert. Keines davon war das gesuchte Phosphonat **121**. Die Produkte wurden per ¹H-NMR-Spektroskopie (Daten siehe Schema 23) und Massenspektrometrie (dort trat das typische $3:1-^{35}$ Cl:³⁷Cl-Isotopenverhältnis auf, Schema 23) analysiert und als Pentadienylchloride **122** und **123** identifiziert. Offenbar wurde die Phosphit-Zwischenstufe **113** per S_N'-Substitution durch das in der Reaktionslösung vorhandene Chloridion ersetzt, und zwar fast ohne Regiokontrolle unter Bildung der beiden

^[111] Edukt **67** und Produkt **112** lassen sich nur schwer anhand ihres Anfärbeverhaltens mit Cersulfat (aus 10 g $Ce(SO_4)_2$, 25 g Molybdophosphorsäure, 1 L H₂O, 80 mL konz. Schwefelsäure) unterscheiden: das Produkt färbt erst rötlich, dann blau, das Edukt färbt nur blau.

Pentadienylchloride **122** und **123** im Verhältnis 58:42 als reine Doppelbindungsisomere. Auf eine Zuordnung zu *E*- oder *Z*-Isomer wurde verzichtet. Es ist anzunehmen, dass die Reaktion über das intermediär gebildete Allylphosphit **113** verläuft. Dieses unterliegt dem nucleophilen Angriff des Chlorids in einer Art und Weise, die an die Überführbarkeit von Allylalkoholen mit Mesyl*chlorid* in Allylchloride anstelle der primär entstandenen Allylmesylate erinnert.^[112]



Schema 24: Denkbare Übergangszustände der Phosphonylierung des Allylphosphit 113

Eine mögliche Erklärung für das Scheitern der Umlagerung kann vielleicht im 5-Ring-Übergangszustand gefunden werden, wie er von Janecki^[108] für sein Substrat postuliert wurde (**115**, Schema 22). Während das gewünschte ^{3,4}*E*-Isomer *E*-**121** über den exo-Übergangszustand exo-**113** gebildet würde, sollte aus dem von Janeki postulierten *endo*-Übergangszustand, hier *endo*-**113**, das ^{3,4}*Z*-Isomer *Z*-**121** entstehen. In beiden Übergangszuständen tritt sterische Hinderung auf. Während in exo-**113** zwischen der 3- und der 5-Methylgruppe eine *syn*-Pentan-Spannung auftritt, kommen sich in *endo*-**113** die 3-CH₂gruppe und der 5-Methylgruppe sehr nahe. Beides würde die Umlagerung verlangsamen. Aus diesem Grund wurden weitere Optimierungsarbeiten auf dieser Route eingestellt und eine Alternative zur Darstellung des Phosphonats **114** über das Bromid **125** angegangen (Schema 25).

^[112] a) Umsetzung von Geraniol in Geranylchlorid mit Mesylchlorid und Pyridin: C. A. Buton, D. L. Hachey, J.-P. Leresche, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4036-4039; b) Umsetzung von Nerol in Nerylchlorid mit Mesylchlorid und Pyridin: J. M. Pattenden, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3911-3920.



Schema 25: Synthese des Phosphonats 114 aus dem Diallylalkohol 112

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 25: a) HBr (1.5 Äquiv.), 0°C, 40 min, Raumtemp. 20 min; 47% eines Isomerengemisches.– b) $P(OEt)_3$ (1.0 Äquiv.), Toluol, Rückfluss, 7 h; 76% eines 80:20-Isomerengemisches.– c) K_2CO_3 (1.1 Äquiv.), EtOH, Raumtemp. 4 h; 38% eines 80:20-Isomerengemisches.

Nach einer Reihe von Bromierungsexperimenten zur Darstellung von **125** ausgehend von Allylalkohol **112** (Variante 1: NBS, mit Me₂S in CH₂Cl₂; Variante 2: PPh₃ mit CBr₄ oder Br₂ in CH₂Cl₂; Variante 3: PBr₃ mit Pyridin in CH₂Cl₂), die in einer unselektiven Zersetzung des Edukts **112** resultierten, führte die Verwendung von PBr₃ (in Et₂O) oder HBr (48%-ige Lösung in H₂O, ohne weiteres Lösungsmittel) laut DC zu einer selektiven Abreaktion des Edukts (Tabelle 4).

//	OH 0H 112	dingungen ► E	rac	OAc Br 26
		reine l	somere von unbekannter Doppelbindu	ngskonfiguration
Nr.	PBr₃ in Et ₂ O	Temp.	125:126 ^A	isolierte Ausbeute 125
1	(0.5 Äquiv.)	-78°C	-	-
2	dto.	-15°C	33:67	<20% ^B
3	dto.	0°C	43:57	21%
4	dto.	Raumtemp	. 40:60	<20% ^B
5	OAc 3 OH 112	ungen Br untrennbard	$\begin{array}{c} & & & Br \\ & & & & \\ & & & \\ 125 & & & \\ \hline \\ es \text{ Isomerengemisch von unbekannter} \\ Doppelbindungskonfiguration \\ \end{array}$	Preines Isomer von unbekannter Doppelbindungs- konfiguration
Nr.	HBr (48%-ige Lösung in H ₂ O)	Temp.	125:iso-125:126 ^A	isolierte Ausbeute 125/iso-125- Gemisch (125:iso-125)
5	(1.5 Äquiv.)	0°C	70:15:15	37% (80:20)
6	dto.	Raumtemp.	60:27:13	41% (78:22)
7	(1.0 Äquiv.)	0°C	70:15:15	43% (80:20)
8	dto.	Raumtemp.	70:15:15	47% (79:21)

Tabelle 4: Darstellung der Bromide 125, iso-125 und 126

^AIsomerenverhältnis im Rohprodukt; ^BAufgrund der geringen Rohausbeute an Isomerengemisch wurde auf die aufwendige Trennung der Isomeren verzichtet.

Zunächst zur Reaktion von **112** mit PBr₃: Aus der Reaktion mit PBr₃ in Et₂O bei 0°C (0.5 Äquiv., Tabelle 4, Eintrag 3) wurde ein 43:57-Gemisch zweier Produkte erhalten, die über mehrfache Flash-Chromatographie trennbar waren. Aus dem Gemisch wurden 21% an **125** und 18% an **126** erhalten. Die beiden Produkte wurden als einheitliche Isomere mit unbekannter Doppelbindungskonfiguration erhalten. Nach Tabelle 5 wurden die beiden Produkte den Regioisomeren **125** und **126** zugeordnet, wie im Anschluss erläutert wird. Das Isomerenverhältnis war durch Temperaturvariation (-78° C: keine Reaktion bis Raumtemperatur: 40:60-Verhältnis) nicht steigerbar und blieb immer zu gunsten des ungewünschten Isomers **126** (Tabelle 4, Einträge 1-4).

Nun zur Reaktion von **112** mit HBr: Bei der Reaktion mit HBr wurden höhere Produkt-Ausbeuten erreicht (37%, Tabelle 4, Eintrag 5), jedoch wurde jetzt ein Isomerengemisch von drei Komponenten im Verhältnis 70:15:15 erhalten. Neben den beiden schon bekannten trennbaren Regioisomeren **125** und **126** wurde ein zusätzliches Isomer *iso*-**125** erhalten, welches selbst nach mehrfacher Flash-Chromatographie nicht von **125** zutrennen war. Das Isomerenverhältnis war durch Temperaturvariation unwesentlich (Tabelle 4, Eintrag $5 \rightarrow 6$) und durch Variation der Äquivalente gar nicht (Eintrag $5 \rightarrow 7$) zu beeinflussen und blieb bei einem Maximal-Verhältnis von 80:20 (**125**:*iso*-**125**) und einer Maximalausbeute des **125**:*iso*-**125**-Isomerengemisches von 47% (d. h. maximal 38% an **125**) nach Abtrennung von **126**.

Tabelle 5: Charakteristische NMR-Daten der Bromide 125, iso-125 und 126 (300.1 MHz, CDCl₃)



^A *iso*-125 wurde im untrennbaren Gemisch mit 125 erhalten.

Für die Strukturzuordnung der drei Isomere sind besonders die Signale für die 1-H₂-, 2-Hund 6-H₂-Gruppen interessant (Tabelle 5). Das ABM-Teilspektrum^[113] von **126** [$\delta_A = 4.34$, $\delta_B = 4.41$ (1-H₂), $\delta_M = 4.70$ (2-H)] kann nur auf einem sekundären Bromid beruhen. Die Doppelbindungskonfiguration von **126** muss aber offen bleiben. **125** und *iso*-**125** zeigten keine stereogenen Protonen. Dies steht im Einklang mit ihren achiralen Strukturen. Das im ¹H-NMR-Spektrum (300.1 MHz, CDCl₃) von **125** auftretende Singulett bei 4.00 ppm ist dem 6-H₂ eines primäres Bromids zuzuordnen, entsprechendes gilt für *iso*-**125** mit einem Singulett bei 4.09 ppm (6-H₂). Unklar bleibt auch in diesem Fall die Doppelbindungskonfiguration. Es

^[113] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh in *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 7. Auflage, **2005**, Thieme Verlag Stuttgart, S. 84.

handelt sich wahrscheinlich um Stereoisomere der Konfiguration der neuen C=C-Doppelbindung (**125**, *iso*-**125**; Tabelle 5), wobei keine Zuordnung zum entsprechenden Doppelbindungsisomer getroffen werden kann, wie auch Isomere der $C^2=C^3$ -Doppelbindung nicht prinzipiell ausgeschlossen werden können.



Schema 26: Darstellung der Phosphonate E-121 und Z-121 und Sturkturzuordnung

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 26: a) $P(OEt)_3$ (1.0 Äquiv.), Toluol, Rückfluss, 7 h, 76% eines 80:20-Isomerengemisches. Für Strukturzuordnung der Phosphonate *E*-**121** und *Z*-**121** entscheidende NOEs (499.9 MHz, CDCl₃), für deren Verdeutlichung die Strukturen um ihre ^{3,4}Bindung gedreht dargestellt wurden, und die ³*J*_{5-CH₃.4-*H*} aus einer Kombination aus H,H-COSY und selektiv ¹H-entkoppeltem gated-decoupled ¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃; siehe Experimentalteil).

In der Hoffung, auf der Stufe des Phosphonats die Isomere trennen zu können, wurden ca. 80:20-125:*iso*-125-Gemische direkt mit P(OEt)₃ in Toluol am Rückfluss erhitzt (Schema 26). Es wurde in 76% Ausbeute ein Isomerengemisch zweier Phosphonate im unveränderten 80:20-Verhältnis erhalten. Das Isomerenverhältnis ließ sich nicht durch die Reaktionsführung beeinflussen (Toluol, Rückfluss, 7 h). Die Isomere waren durch wiederholte Flash-Chromatographie trennbar, aber auf Kosten der Ausbeute (isolierte Ausbeute an *E*-121: 43%, d. h. 57% bzgl. eingesetzem reinem 125; *Z*-121: 14%). Die Konfigurationszuordnung gelang sowohl über die auftretenden NOE-Signale als auch über ${}^{3}J_{5-CH_{3},4-H}$ [zugeordnet durch die Kombination von H,H-COSY (Unterscheidung der beiden Methylgruppen) und selektiv ¹H-entkoppeltem (Ausblenden der Kopplung mit 6-H₂) gated-decoupled ¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃); siehe Schema 26 und Experimentalteil]. Da die Werte von ${}^{3}J_{C-H}$ nur einen sehr

kleinen Unterschied aufwiesen, ließ sich nicht anhand eines Wertes allein eine Zuordnung zum entsprechenden Isomer treffen.^[114,115] Da aber für ${}^{3}J_{C,H}$ immer ${}^{3}J_{C,H}{}^{E} > {}^{3}J_{C,H}{}^{Z}$ gilt^[114] und beide Isomere isoliert wurden, war die Zuordnung anhand des Vergleichs der ${}^{3}J_{C,H}$ beider Isomere möglich. Beide Untersuchungen (NOE und ${}^{3}J_{C,H}$) kommen zum gleichen Ergebnis. So kann davon ausgegangen werden, dass *E*-**121** das *E*-Isomer und *Z*-**121** das *Z*-Isomer darstellt. Da das Isomerenverhältnis auf dieser Stufe mit dem entsprechenden Verhältnis auf der Stufe der Bromide übereinstimmt, ist es wahrscheinlich, dass diese Zuordnung auch für die Allylbromide **125** (*E*-**125**) und *iso*-**125** (*Z*-**125**) zutrifft.

Versuche, eine vereinfachte Trennung auf der nachfolgenden Stufe der Allylalkohole **114** (1.1 Äquiv. K_2CO_3 , EtOH, Raumtemp. 2 h, 59%; Schema 25, S. 49) zu bewirken, scheiterten ebenso, wie – das sei hier vorweggenommen – Versuche, das untrennbare Isomerengemisch **114** unter Standardbedingungen [racemisch: VO(acac)₂ sowie enantioselektiv: DIPT, Ti(OiP)₄] zu epoxidieren. Damit musste also für die weitere Synthese auf das Phosphonat *E*-**121** als Startmaterial für eine mögliche Thiolactomycin-Synthese verzichtet werden.

2.2 Alkinyl-, Alkenyl- und Aryl-substituierte Glycidole

Um die eigenen Ergebnisse zur SHARPLESS-Epoxidierung von 3-Methylpentadienolen in einen fundierten Zusammenhang zu stellen, werden literaturbekannte SHARPLESS-Epoxidierungen zur Darstellung von Alkinyl-, Alkenyl- und Aryl-substituierten Glycidolen zuvor zusammengefasst.

2.2.1 Literaturbekannte SHARPLESS-Epoxidierungen zur Darstellung von Alkinyl-, Alkenyl- und Arylglycidolen

Die folgende Literaturzusammenstellung enthält keine vollständige Aufzählung aller Beispiele^[116] von SHARPLESS-Epoxidierungen^[117,118,119] "konjugierter" Allylalkohole. Es wurde nur nach Literaturpräzedenzen der SHARPLESS-Epoxidierung von primären Allylalkoholen gesucht, die das Gerüst eines 2-Penten-4-in-1-ols, 2,4-Pentadien-1-ols oder

^[114] H.-O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, ¹³C-NMR-Spektroskopie, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1984**, S. 475 - 487.

^[115] Lit.^[114] geben z. B. Beispiel für 3-Methylpent-2-en ${}^{3}J_{C,H}$ (*E*-Isomer) = 8.6 Hz, ${}^{3}J_{C,H}$ (*Z*-Isomer) = 7.4 Hz an. Weitere Ausführungen zu dieser Problematik siehe Kap.4.1, S. 112 und Fußnote^[180].

^[116] Alle Angaben beruhen auf Scifinder- und Beilstein-Recherchen vom 6.-8.2.2006.

^[117] Mit stöchiometrischen oder fast-stöchiometrischen Mengen an Tartrat: T. Katsuki, K. B. Sharpless, J. Am. Chem. Soc. **1980**, *102*, 5974-5976.

^[118] Unter Verwendung von Molsieb und katalytischen Mengen Tartrat: a) R. M. Hanson, K. B. SHARPLESS, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922-1925; b) Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.

^[119] Übersichtsartikel: a) A. Pfenninger, *Synthesis* **1986**, 86-116; b) T. Katsuki, V. S. Martín, *Org. React.* **1996**, 48, 1-289; c) R. A. Johnson, K. B. Sharpless, in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), 2. Auflage, **2000**, Wiley-VCH, New York, 231-286.

Zimtalkohols besaßen. Substrate, die für den untersuchten Sachverhalt keine neue Information brachten oder sich nicht in das gewählte Ordnungskriterium (primärer, "konjugierter" Allylalkohol) einpassten, wurden weggelassen. Ebenso wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht zwischen den beiden enantiomeren Tartraten unterschieden (bzw. eine Zuordnung zum entsprechenden Glycidolenantiomer getroffen; das verwendete Tartrat wurde aber, soweit in der entsprechenden Literatur angegeben, bei den Bedingungen aufgeführt). Bei der Zusammenstellung der Substituentenkompatibilität der SHARPLESS-Epoxidierung wurde besonderer Wert auf 3-methylierte Substrate gelegt, da diese im Zusammenhang mit unserer Thiolactomycin-Synthese besonders interessant sind. Die zu beantwortende Frage ist: "Welchen Einfluss hat die 3-Methylgruppe dieser Substrate auf Ausbeute und Enantiomerenüberschuss?"

	R^{5} R^{2} R^{2}		R ⁵	2 ОН R ² F	R ³ 3 5 0 7 R ²	θH
	E- 128		129	bzw.	ent-129	
128/129	^{2,3} E/Z	C-5: $R^5 \neq H$	C-3: $R^3 \neq H$	C-2: $R^2 \neq H$	Ausbeute	ee
а	$^{2,3}E$	-	-	-	43% ^[120]	"high ee"
b	$^{2,3}E$	Alkinyl	-	-	37% ^[121]	"~95%"
c	^{2,3} E	Alkyl oder CH ₂ OSiR ₃	-	-	$\frac{88\%^{[122]}}{85\%^{[123]}}$ bzw.	k.A., 95%
d	$^{2,3}E$	SiEt ₃	-	Alkinyl	92% ^[124]	k.A.
e	$^{2,3}E$	Me	Me	-	84% ^[125]	94%
f	^{2,3} E	-	Me	-	$\begin{array}{c} 60\%^{[126]},\\ 80\%^{[127]} \end{array}$	k.A.
f	^{2,3} Z	-	Me	-	$40\%^{[128]},\\61\%^{[129]}$	47%, 98%

Tabelle 6: SHARPLESS-Epoxidierung der 2-Penten-4-in-1-ole 128a-e zu den Alkinylglycidolen 129a-e

Reagenzien und Bedingungen zu Tabelle 6: (a) *t*BuOOH, Molsieb, Tartrat, Ti(O*i*Pr)₄ (im Verhältnis Tartrat / Ti(O*i*Pr)₄ ~ 1.2 : 1), Allylalkohol, CH₂Cl₂, -20°C / -30°C; (Äquiv. Weinsäureester): **129a**: (k.A. zu Äquiv. D-DET)^[120]; **129b**: (0.24 L-DET)^[121]; **129c**: (0.06 L-DIPT, *ee* = k.A.)^[122] sowie (0.24 D-DET, *ee* = 95%)^[123]; **129d**: (1.2 D-DET)^[124]; **129e**: (0.18 D-DIPT)^[125]; ^{2.3}*trans*-**129f**: (0.18 L-DET^[126] bzw. k.A.^[127]); ^{2.3}*cis*-**129f**: (1.0 L-DIPT, *ee* = 47%^[128, 130] bzw. 0.18 L-DET, *ee* = 98%^[129]).

Beginnen soll die Zusammenstellung mit der SHARPLESS-Epoxidierung von 2-Penten-4-in-1olen (Tabelle 6), für die sich in der Literatur neben diversen Beispielen ohne 3-Methylierung auch einige mit einer 3-Methylierung finden. Beim Vergleich der Ausbeuten der SHARPLESS-Epoxidierung von 2-Penten-4-in-1-olen in Abhängigkeit vom Substituten an C-5 macht sich ein Ausbeute-erhöhender Einfluss von Donoren (Alkyl- oder CH₂OSiR₃-Rest: **129c:** >80%)

^[120] A. C. Oehlschlager, E. Czyzewska, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5587-5590.

^[121] A. Takahashi, T. Endo, S. Nozoe, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 3181-3184.

^[122] J. S. Yadav, P. K. Deshpande, G. V. M. Sharma, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7033-7046.

^[123] F.-Y. Dupradeau, S. Allaire, J. Prandi, J.-M. Beau, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4513-4516.

^[124] betrifft einen sekundären Allylalkohol: Y. Koyama, M. J. Lear, F. Yoshimura, I. Ohashi, T. Mashimo, M. Masahiro, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 267-270.

^[125] J. A. Marshall, Y. Tang, J. Org. Chem. 1994, 59, 1457-1464.

^[126] M. B. Cid, G. Pattenden, Synlett 1998, 540-542.

^[127] U. Schmid, M. Respondek, A. Lieberknecht, J. Werner, P. Fischer, Synthesis 1989, 256-261.

^[128] Im Experimentalteil wird zwar davon berichtet, dass für die Epoxidierung *trans*-3-Methyl-2-penten-4-in-1-ol eingesetzt wurde, dies muß aber der Strukturformel nach eine Verwechslung sein; der *ee* (47%) kann per Kristallisation auf 60% gesteigert werden: M. E. Piotti, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8484-8489. ^[129] A. K. Gosh, H. Lei, *Tetrahedron Asym.* **2003**, *14*, 629-634.

^[130] P. Pale, J. Chuche, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6447-6448 berichten von dem Einsatz des Alkinylglycidols ^{2,3}cis-**129f** mit einem *ee* von 60%, was auf mit gleicher Tartrat- und Ti(OiPr)₄-Menge dargestelltes und umkristallisiertes Produkt zuträfe.

im Vergleich zum unsubstituierten (129a: 43%) oder Akzeptor-substituierten Substrat (Alkinyl-substituiertes 129b: 37%) bemerkbar (um 40%). Der Enantiomerenüberschuss blieb - soweit angegeben - konstant hoch (um 95% ee). Ein Alkinsubstituent in der C-2-Position verschlechterte die Ausbeute hingegen nicht (128d \rightarrow 129d: 92%). Die unterschiedliche Ausbeute für Substrate mit zusätzlichen Alkin-Substituenten abhängig vom Anknüpfungspunkt an C-5 (129b: 37%) bzw. an C-2 (129d: 90%) ist ein interessanter Effekt am Rande. Er muss aber nicht allein auf den Alkin-Substituenten zurückzuführen sein. Der Einfluss der SiEt₃-Gruppe und der in diesem Fall verwendeten stöchiometrischen Menge an Tartrat für 128d dürfen natürlich nicht vernachlässigt werden.

Die letzten drei Beispiele tragen die für diese Arbeit interessierende 3-Methylgruppe (**118e** und **118f**). Für die beiden ^{2,3}*E*- und ^{2,3}*Z*-isomeren 3-Methyl-2-Penten-4-in-1-ole ^{2,3}*E*- und ^{2,3}*Z*-**118f** wurde von verschiedenen Ausbeuten sowie Enantiomerenüberschüssen berichtet: ^{2,3}*cis*-**129f** [40 bzw. 61%, mit *ee* = 47% (1.0 L-DIPT) bzw. 98% (0.18 L-DET)] und ^{2,3}*trans*-**129f** (60 bzw. 80%, ohne Angabe eines *ee*). Bei diesen widersprüchlichen Werten, besonders beim Enantiomerenüberschuss für ^{2,3}*cis*-**129f** (47%^[128], per Umkristallisation zu 60%^[128,130] anzureichern, und 98%^[129]), sollte durch eigene Versuche Klarheit geschafft werden (Kap. 2.2.2, S. 60). Insgesamt lagen die Ausbeuten der 3-methylierten Alkinylglycidole (**119e** und ^{2,3}*trans*-**119f**: 60% bzw. 80% und 84%) zwischen der Ausbeute des unsubstituierten (**129a**: 43%) und der des alkyl-substituierten Substrates (**129c**: 88%).

$R^{E} \xrightarrow{R^{3}}_{R^{4}} \xrightarrow{R^{2}}_{R^{2}} OH \xrightarrow{a)}_{R^{4}} R^{E} \xrightarrow{R^{3}}_{R^{4}} \xrightarrow{R^{3}}_{R^{2}} OH \xrightarrow{R^{2}}_{R^{4}} \xrightarrow{R^{3}}_{R^{2}} OH \xrightarrow{R^{2}}_{R^{4}} \xrightarrow{R^{3}}_{R^{2}} OH \xrightarrow{R^{2}}_{R^{4}} OH \xrightarrow{R^{2}}_{$						
130/131	C-5: $R^Z, R^E \neq H$	C-4: $R^4 \neq H$	C-3: $R^3 \neq H$	C-2: $R^2 \neq H$	Ausbeute	ee
а	-	-	-	-	56% ^[131]	91%
b	-, PMBOCH ₂	-	-	-	67% ^[132]	90%
c	-, PhSO ₂	-	-	-	85% ^[133]	95%
d	-	-	-	Me	89% ^[134]	k.A.
e	R ₃ SiOC(Me) ₂ , -	-	-	Me	75% ^[135]	95%
f	-	Me	-	Me	76% ^[136]	k.A.
g	-	BnOCH ₂	-	-	$89\%^{[65]}$	98%
h	Me, BzOCH ₂	-	Me	_	42% ^[63]	92%
i	-, MeO ₂ C	-	Me	-	96% ^[137]	93%

Tabelle 7: SHARPLESS-Epoxidierung der Pentadienole 130a-i zu den Alkenylglycidolen 131a-i

Reagenzien und Bedingungen zu Tabelle 7: a) *t*BuOOH, Molsieb, Tartrat, Ti(O*i*Pr)₄ (im Verhältnis Tartrat : Ti(O*i*Pr)₄ ~ 1.1:1), Allylalkohol, CH₂Cl₂, -20° C / -30° C; (Äquiv. Weinsäureester; *ee*): **131a**: (0.06 L-DIPT)^[131]; **131b**: (0.15 L-DIPT)^[132]; **131c**: (1.0 L-DET)^[133]; **131d**: (0.06 L-DET)^[134]; **131e**: (1.0 L-DET)^[135]; **131f**: (0.24 D-DET)^[136]; **131g** (=**60**^[138]): (0.64 L-DIPT)^[65]; **131h** (= **163**^[138]): (0.64 L-DIPT)^[63]; **131i**: (0.60 L-DET)^[137]; PMB = *p*Methoxybenzyl, Bn = Benzyl, Bz = Benzoyl.

Auch bei der Zusammenstellung der SHARPLESS-Epoxidierung von 2,4-Pentadienolen wurden Beispiele für 3-methylierte Substrate gefunden (Tabelle 7). Während bei den 2-Penten-4-in-1olen das C-5-Donor-substituierte Substrat eine höhere Ausbeute bei der Epoxidierung zeigte als das unsubstituierte oder Akzeptor-substituierte (Tabelle 6: Donor-substituiertes **129c**: \rightarrow 85-88%; unsubstituiertes **129a**: \rightarrow 43%; Akzeptor-substituiertes **129b**: \rightarrow 37%), lag bei der Epoxidierung von Pentadienolen die Ausbeute für das Substrat mit dem Akzeptor an C-5 am höchsten (**131c**: \rightarrow 85%, 95% *ee*) gefolgt vom Donor-substituierten Substrat (**131b**: \rightarrow 67%, 90% *ee*) und dem 5-unsubstituierten Pentadienol als Schlusslicht (**131a**: \rightarrow 56%, 91% *ee*). Substrate mit einer Methylierung an C-2 wurden in höherer Ausbeute epoxidiert als die

^[134] F. E. McDonald, X. Wei, Org. Lett. **2002**, *4*, 593-595.

^[131] S. Wershofen, H.-D. Scharf, *Synthesis* **1988**, 854-858.

^[132] B. Olofsson, P. Somfai, J. Org. Chem. 2002, 67, 8574-8583.

^[133] D. Diez, M. T. Beneitez, I. S. Marcos, N. M. Garrido, P. Basabe, J. G. Urones, *Tetrahedron: Asymmetry*

²⁰⁰², *13*, 639-646; daneben existiert noch ein weiteres Beispiel eines C-5-"Akzeptors" ($\mathbb{R}^1 = \mathbb{Z}$ -Iod): 82%: J. M. Schomaker, V. R. Pulgam, B. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13600-13601.

^[135] D. E. Martin, I. S. Marcos, P. Basabe, R. E. Romero, R. F. Moro, W. Lumeras, L. Rodriguez, J. G. Urones, *Synthesis* **2001**, 1013-1022.

^[136] F. Narjes, E. Schaumann, *Liebig Ann. Chem.* **1993**, *8*, 841-846.

^[137] T. Takahashi, H. Watanabe, T. Kitahara, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9219-9222.

unsubstituierten Substrate, und das sowohl für den C-5-unsubstituierten (131d: \rightarrow 89%; 131a: \rightarrow 56%) als auch für den C-5-Donor-substituierten Fall (131e: \rightarrow 75%; 131a: \rightarrow 67%). Für den Fall der C-4-Substitution wurden zwei Beispiele gefunden, in denen die Epoxide ebenfalls in hohen Ausbeuten isoliert wurden (131f: \rightarrow 76%; 131g^[65,138]: \rightarrow 89%). Für den 3methylierten Fall scheint die Ausbeute stark vom Substituenten abhängig zu sein: Das Benzoylmethyl-substituierte Pentadienol 131h wurde mit einer Ausbeute von 42% epoxidiert (von Böhnke^[63]), während das Ester-substituierte Substrat 131i^[137] mit einer Ausbeute von 96% ins Epoxid überführt wurde. In beiden Fällen wurde ein hoher Enantiomerenüberschuss erreicht (92 und 93%). Wollte man aus diesen beiden Beispielen eine Tendenz ableiten, so sollten Donor-substituierte Pentadienole (wie 131h: \rightarrow 42%) mit niedrigeren Ausbeuten epoxidiert werden als Akzeptor-substituierte (wie 131i: \rightarrow 96%). Diese Tendenz wäre in abgeschwächter Form auch aus dem Vergleich der beiden nur an C-5 substituierten Substrat herauszulesen. Auch dort trat für das Akzeptor-substituierte Substrat (131b: \rightarrow 67%).



Schema 27: SHARPLESS-Epoxidierung des 3-methylierten Pentadienols 132 zu Alkenylglycidol 133 nach Chakraborty und Thippeswamy^[139]

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 27: (a) *t*BuOOH (2.0 Äquiv.), Molsieb, D-DIPT (0.22 Äquiv.), Ti(O*i*Pr)₄ (0.20 Äquiv.), CH₂Cl₂, -10° C, 12 h; 85%, *ee* = k.A.^[139].

Dieser Tendenz widerspricht ein Beispiel für die Epoxidierung des ^{2,3}Z-C-5-Donor substituierten Pentadienols **132**, eines Heptatrienols (Schema 27).^[139] Sie verlief anstatt einer erwartet niedrigen Ausbeute mit 85% (und unbekanntem Enantiomerenüberschuss).

^[138] Diese Beispiele wurde schon in der Einleitung mit den Nummern **66** und **61** eingeführt. Der Übersichtlichkeit halber wurden hier neue Nummern verteilt.

^[139] T. K. Chakraborty, D. Thippeswamy, *Synlett* **1999**, 150-152.

$\begin{array}{c} R^{3} \\ 3 \\ R^{2} \\ R^{5} \\ 134 \end{array} \xrightarrow{R^{3}} OH \\ R^{5} \\ R^{5} \\ 135 \\ Dzw. \\ R^{5} \\ ent-135 \end{array} \xrightarrow{R^{3}} OH \\ R^{3} \\ R^$						
134/135	R^5	R^3	R^2	Ausbeute	ee	
а	-	-	-	$89\%^{[118]}$	>98%	
b	<i>p</i> -Me oder <i>m</i> -OMe	-	-	$\begin{array}{c} 62\%^{[140]} \text{bzw.} \\ 91\%^{[141]} \end{array}$	k.A., 94%	
c	<i>p</i> -Br oder <i>p</i> -NO ₂	-	-	$\frac{69\%^{[118]}}{82\%^{[118]}} \text{bzw.}$	98%	
d	-	-	Me oder Ph	$79\%^{[118b,142]}$ bzw. k.A ^[118b]	>98%, 91%	
e	-	Me	-	88% ^[143]	91%	
f	-	CH ₂ Ph	Me	$90\%^{[144]}$	94%	

Tabelle 8: SHARPLESS-Epoxidierung der Zimtalkohole 134a-e zu den Arylglycidolen 135a-e

Reagenzien und Bedingungen zu Tabelle 8: (a) *t*BuOOH, Molsieb, Tartrat, Ti(O*i*Pr)₄, (im Verhältnis Tartrat : Ti(O*i*Pr)₄ ~ 1.1:1), Allylalkohol, CH₂Cl₂, -20° C / -30° C; (Äquiv. Weinsäureester; *ee*): **135a**: (0.08 L-DIPT; >98% für umkristallisiertes Produkt)^[118]; **135b**: (0.15 L-DIPT; k.A.)^[140] sowie (0.07 L-DIPT; 94%)^[141]; **135c**: (0.08 L-DIPT; 98%)^[118] sowie (0.08 L-DIPT; 98%)^[118]; **135d**: (0.08 L-DIPT; >98%)^[118] sowie (0.07 L-DET; 91%)^[118b]; **135e**: (0.07 L-DET)^[143], mit gleichem Substitutionsmuster aber mit einer zusätzlichen *p*-Me₃Si-Gruppe, (0.07 L-DIPT; 70% Ausbeute, *ee* = 98%)^[145]; **135f**: (1.5 D-DET; 94%)^[144].

Der Vollständigkeit halber ist hier noch die SHARPLESS-Epoxidierung von Zimtalkoholen zusammengestellt, die ja ebenfalls "konjugierte Allylalkohole" darstellen. Tabelle 8 weist sie als verlässliche Substrate aus. Ob unsubstituiert (**135a**: 89%), am Aromaten Donor- (**135b**: 62-91%) oder Akzeptor-substituiert (**135c**: 69-82%) – in keinem Fall sank die Ausbeute der Arylglycidole unter 60%, und der Enantiomerenüberschuss lag zwischen 91 und 98%. Als Substituenten an den Positionen C-2 und C-3 wurden in der Recherche^[116] nur Donoren gefunden. Die entsprechenden Zimtalkohole wurden ebenfalls mit hoher Ausbeute (C-2: **135d**: \rightarrow 79% und C-3: **135e**: \rightarrow 88%; **135f**: \rightarrow 90%) wie auch Enantiomerenüberschuss (C-2: **135d**: 91 bzw. 98% und C-3: **135e**: 91 bzw. 98% und **135f**: 94%) epoxidiert. Diese Beispiele legen nahe, dass die SHARPLESS-Epoxidierung von Zimtalkoholen von den Substituenten unabhängig sein sollte.

^[140] S. Takano, M. Yanase, T. Sugihara, K. Ogasawara, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1988, 23, 1538-1540.

^[141] D. A. Evans, J. A. Gauchet-Prunet, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. Org. Chem. 1991, 56, 741-750.

^[142] D. C. Dittmer, R. P. Discordia, Y. Zhang, Chr. K. Murphy, A. Kumar, A. S. Pepito, Y. Wang, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 718-731.

^[143] R. Martin, G. Islas, A. Moyano, M. A. Pericas, A. Riera, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6367-6374.

^[144] T. J. Erickson, J. Org. Chem. **1986**, 51, 934-935.

^[145] D. P. G. Hamon, R. A. Massy-Westropp, J. L. Newton, *Tetrahedron* 1995, 51, 12645-12660.

2.2.2 SHARPLESS-Epoxidierung zur Darstellung von 3-methylierten Alkinyl- und Alkenylglycidolen in dieser Arbeit

In diesem Abschnitt werden alle in dieser Arbeit durchgeführten SHARPLESS-Epoxidierungen zusammengefasst. Sie sollten die beiden Fragen, die sich anhand der Literaturübersicht aufgetan hatten, klären:

- Zum einen sollte der Enantiomerenüberschuss des 2-Penten-4-in-1-ols ^{2,3}cis-129f überprüft werden, da die beiden Literaturwerte stark voneinander abwichen.
- Zum anderen galt es, die C-5-Substituentenabhängigkeit der SHARPLESS-Epoxidierung von 3-methylierten Pentadienolen zu untersuchen und dabei geeignete Startmoleküle für eine Thiolactomycin-Synthese zu identifizieren.

Die folgende Zusammenstellung enthält alle in dieser Arbeit durchgeführten SHARPLESS-Epoxidierungen mit den optimierten^[146] Ausbeuten. In allen Fällen erfolgte die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der Glycidole per chiraler HPLC anhand separat dargestellter racemischer Vergleichsproben [VO(acac)₂, *t*BuOOH]. Dafür erfolgte die *ee*-Bestimmung zum einen auf der Stufe der Glycidole selber, zum anderen aus Stabilitätsgründen zusätzlich auf der Stufe der entsprechenden *t*Butyldiphenylsilylether. Die dort ermittelten Enantiomerenüberschüsse stimmten aber bis auf ±1% mit denen der Glycidole überein. Bis auf einen speziell vermerkten Fall wurden L-(+)-Tartrate verwendet (wie bei den Bedingungen angegeben), die entsprechend der Literatur^[117,118,119] zu den ²*S*, ³*S*-Enantiomeren führen.

Der Einstieg in die Epoxidierung wurde mit der literaturbekannten^[128,129] SHARPLESS-Epoxidierung der isomeren 3-methylierten 2-Penten-4-in-1-ole ${}^{2,3}E$ - und ${}^{2,3}Z$ -**128f** zu den Alkinylglycidolen *trans*- und *cis*-**129f** gefunden (Tabelle 9). Des Weiteren wurde die Epoxidierung von **166** durchgeführt, welches ein für eine Thiolactomycin-Synthese denkbares Startmolekül darstellt (vgl. Kap. 3.1.1).

^[146] Die Molekülnummern wurden dem Anwendungsbereich der Substrate (die entsprechenden Kapitel sind in der Tabelle vermerkt) entnommen. Falls eine Optimierung der SHARPLESS-Epoxidierung notwendig war, wird diese ebenfalls in den angegebenen Kapiteln besprochen.

L

 Tabelle 9: SHARPLESS-Epoxidierung der 3-methylierten 2-Penten-4-in-1-ole 128f und E-166 zu den

 Alkenylglycidolen 129f und *trans*-159 und Literaturangaben^[126-129] zum Vergleich

د م

R^{5} H^{2} H^{2} H^{3} R^{5} R^{5} H^{2} H^{2} H^{3} R^{5} H^{2} H^{2} H^{2} H^{3} H^{3						
Pentaeninol	C-5: R ⁵	Alkinylglycidol	Ausbeute	ee	vgl. Kap. bzw. Lit.	
^{2,3} 7 178f	п	^{2,3} ais 120f	69%	47%	hier	
2-1201	п сиз-1291	40%, 61%	47%, 98%	[128,129]		
^{2,3} E 1996	П	^{2,3} turna 130 £	$80\%^{ m A}$	93%	hier	
<i>E</i> -1281	E-1201 A Trans-1291	60%, 80%	k.A.	[126,127]		
^{2,3} <i>E</i> -166	Br	^{2,3} trans- 159	48%	93%	3.1.1	

Reagenzien und Bedingungen zu Tabelle 9: (a) *t*BuOOH (2.0 Äquiv.), 4Å Molsieb, Tartrat, Ti(O*i*Pr)₄, (im Verhältnis Tartrat : Ti(O*i*Pr)₄ = 1.2:1), Allylalkohol, CH₂Cl₂, -28° C / -30° C; (Äquiv. Weinsäureester; *ee*): *cis*-**129f**: (0.18 L-DET); 47% (1.0 L-DIPT)^[128]; 98% (0.18 L-DET)^[129]; *trans*-**129f**: (0.18 L-DET); k.A. (0.18 L-DET)^[126] bzw. k.A.^[127]) *trans*-**159**: (0.64 L-DET); ^AAusbeute inkl. anschließender *in situ*-Silylierung: PPh₃ (2.0 Äquiv.); *t*BuPh₂SiCl (1.0 Äquiv.), Imidazol (3.6 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C; Raumtemp., 1 h.

Den Literaturwerten sollten eigene Ergebnisse an die Seite gestellt werden, um für Ausbeuten und Enantiomerenüberschuss von *cis*-**129f** einen weiteren Wert zu erhalten, da die beiden Literaturwerte eine große Diskrepanz aufwiesen (vgl. Tabelle 6 und Tabelle 9). Die Ausbeuten (*cis*-**129f**: 69% und *trans*-**129f**: 80%) der von mir durchgeführten SHARPLESS-Epoxidierung von *E*- und *Z*-**128f** lagen jeweils im oberen Bereich der in der Literatur angegebenen Werte (*cis*-**129f**: 40% oder 61% und *trans*-**129f**: 60% oder 80%). Die *ee*-Werte (*cis*-**129f**: 47% *ee*, *trans*-**129f**: 93% *ee*; jeweils 0.18 Äquiv. L-DET) der von mir durchgeführten SHARPLESS-Epoxidierungen zeigten die oft bei SHARPLESS-Epoxidierungen beobachtete Tendenz^[147] *ee_{cis} < ee_{trans}* festgestellt. Dabei entsprach der Enantiomerenüberschuss für *cis*-**137** zumindest dem einen Literaturwert [*ee* = 47%; mit 1.0 Äquiv. L-DIPT^[128], obwohl die gleiche Tartratmenge wie für das Literaturbeispiel mit *ee* = 98% verwendet worden war (0.18 Äquiv. L-DET)^[129]]. Damit muss die Frage zum Enantiomerenüberschuss von *cis*-**137** zugunsten des niedrigeren Wertes (47% *ee*) beantwortet werden.

Als weiteres 3-methyliertes 2-Penten-4-in-1-ol wurde das Akzeptor-substituierte *trans*-**166** mit einem C-5-Brom-Substituent SHARPLESS-epoxidiert. Bei diesem Substrat trat eine verringerte Ausbeute (48%) auf, bei im Vergleich zu *trans*-**129f** gleichbleibendem *ee* (beide 93%). Dies stimmt gut mit der für die Literaturwerte gefundenen Ausbeute-Tendenz (Tabelle 6) überein.

^[147] Dieser Effekt ist natürlich bei sterisch anspruchsvollen *cis*-Substituenten ausgeprägter: T. Katsuki, V. S. Martin, in *Organic Reactions* (Hrsg.: L. A. Paquette), Band 48, **1996**, John Wiley & Sons, Inc. S.13.
R^Z , ^{"1"} ∩H

	R ^E 32 OF	$A \xrightarrow{a)} R^{E}$		nd/ Jer R ^E	"3"] 0	
Nr.	C-5: $\mathbb{R}^{\mathbb{Z}}$, $\mathbb{R}^{\mathbb{E}}$	Pentadienol	Ausbeute Alkenylglycidol	mit ee	Ausbeute Aldehyd	vgl. Kap.
1	Br, Br	^{2,3} <i>E</i> -168	55% 163	92%	-	3.1.2
2	Me, CO ₂ Me	^{2,3} <i>E</i> -90	83% ^A 221	93%	-	4.1
3	Et, CO ₂ Me	^{2,3} <i>E</i> - 341	85% ^A 338	93%	-	5.2.2
4	H, H	^{2,3} Z-101	70% ^{A 2,3} cis- 136	58%	-	hier
5	H, H	^{2,3} <i>E</i> -101	46% ^{A 2,3} trans- 136	90%	-	hier
6	Me, CH ₂ OPMB	^{2,3} Z/E-96	Spuren		Spuren	hier
7	Me, (CH ₂) ₂ OPMB	^{2,3} Z/E-109	Spuren		Spuren	hier
8	Me, CH ₂ OAllyl	^{2,3} E- 97	Spuren		17% 137	hier
9	Me, Me	$^{2,3}E$ - 91 ^[148]	-		37% 138	hier

RZ

Т

Tabelle 10: SHARPLESS-Epoxidierung 3-methylierter Pentadienole

Reagenzien und Bedingungen zu Tabelle 10: a) tBuOOH (2.0 Äquiv.), Molsieb, Tartrat, Ti(OiPr)₄ (im Verhältnis Tartrat : Ti(OiPr)₄ ~ 1.2:1), Allylalkohol, CH₂Cl₂, -25°C / -30°C; (Äquiv. Weinsäureester; *ee*): *trans*-163: (0.64 L-DET); *trans*-221: (0.12 L-DIPT); *trans*-338: (0.22 L-DET); *cis*-136: (0.12 D-DIPT, in diesem Fall entstand das Enantiomer des gezeigten Epoxids); *trans*-136: (0.12 L-DIPT), für *E/Z*-96 und *E/Z*-109: (0.12 - 1.0 DET sowie DIPT); *trans*-137: (0.18 DIPT; *ee* aufgrund der Instabilität der Verbindung nicht bestimmbar); *trans*-138: (0.64 DIPT; 38%); ^AAusbeute inkl. *in situ*-Silylierung: PPh₃ (2.0 Äquiv.); *tBuPh*₂SiCl (1.0 Äquiv.), Imidazol (3.6 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C; Raumtemp., 1 h, PMB = *p*Methoxybenzyl.

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der in dieser Arbeit durchgeführten SHARPLESS-Epoxidierungen von 3-Methylpentadienolen. Das dibromierte Pentadienol ^{2,3}*E*-**168** (Eintrag 1) stellte sich im Verlauf der Synthese als äußerst instabil heraus (Kap. 3.1.1, S. 72). Trotzdem war es mit 55% Ausbeute epoxidierbar (92% *ee*). Die Ester-substituierten Pentadienole ^{2,3}*E*-**90** und ^{2,3}*E*-**341** (Eintrag 2 und 3) wurden zur Erleichterung der Aufarbeitung der recht polaren Glycidole gleich im Anschluss an die Epoxidierung *in situ* silyliert (siehe Kap. 4.1, S. 112). Unter diesen Bedingungen wurden hohe Ausbeuten (**221**: 83%, **338**: 85%) und *ees* (**221**: 92%, **338**: 93%) erhalten. Dies entsprach ebenfalls den Literaturbefunden für Akzeptorsubstituierte Pentadienole (Tabelle 7: **131c**: 85% oder **131i**: 96%).

Im Fall der C-5-unsubstituierten 3-Methylpentadienole (*E*- und *Z*-**101**) lag die Ausbeute für das *cis*-Substrat über dem des *trans*-Substrates (*cis*-**136**: 70%, *trans*-**136**: 46%). Auch in diesem Fall ist der *ee* für das *cis*-Substrat kleiner (*cis*-**136**: 58% *ee*, in diesem Fall wurde das Tartrat D-(–)-DIPT verwendet; *trans*-**136**: 90% *ee*).

 R^Z

ī.

^[148] Die Darstellung und Epoxidierung dieses Pentadienols untersuchte E. Hensle in ihrem Mitarbeiterpraktikum: E. Hensle, *Abschlussbericht zum Org. Chem. Forschungspraktikum*, Universität Freiburg, **2004**.

Die SHARPLESS-Epoxidierung der *E/Z*-Pentadienole (*E/Z*-**96** und *E/Z*-**109**) zeigte ein völlig anderes Verhalten: Die Reaktion verlief äußerst schleppend. Selbst nach 18 h Reaktionszeit war per DC noch Edukt detektierbar. Unter den getesteten Bedingungen (variierende Äquiv. an Tartrat von 0.12 bis 1.0, im Verhältnis Tartrat:Ti(O*i*Pr)₄ = 1.2:1 bis 1.1:1, Zugabereihenfolge, Zeit, Temperatur; CaH₂/Kieselgel^[149]) wurden nur Spuren der gewünschten Glycidole erhalten. Daneben trat Zersetzung ein.

Letzteres Phänomen, das zunächst auf eine möglicherweise koordinierende Wirkung der Methoxygruppe der *p*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe am Ti(IV) zurückgeführt wurde, verbesserte sich nicht bei der Verwendung der Allyl-Schutzgruppe (*E*-97). Es wurden bis zu 17% des Aldehyds 137 (neben drei weiteren per DC detektierbaren, aber nicht isolierbaren Produkten) isoliert. Bei der Epoxidierung von 3,5-Dimethylhexa-2,4-dienol (^{2,3}*E*-91) wurde ein einziges Produkt gebildet, das sich wiederum als ein Aldehyd (138) herausstellte (37%). Bei den Aldehyden 137 und 138 handelte es sich nicht um ein Produkt aus einer erwarteten Nebenreaktion (S_N oder S_N'-Reaktionen). Die Entstehung der beiden Aldehyde ist vielmehr mit einer Semipinakol-Umlagerung im Anschluss an die Epoxidierung erklärbar. Diese Umlagerungsreaktion von Epoxiden ist auch für Glycidole im Speziellen literaturbekannt und soll im Folgenden kurz eingeführt werden.

2.2.3 Semipinakol-Umlagerung von Glycidolen und deren Auftreten bei der SHARPLESS-Epoxidierung von 3-methylierten Pentadienolen

Als "Semipinakol-Umlagerung" wird u.a. die oft Lewissäure-katalysierte Umlagerung von Epoxiden zu Ketonen oder Aldehyden bezeichnet. Für deren Mechanismus sei auf entsprechende Übersichtsartikel^[150,151a] verwiesen. Ein allgemeiner Mechanismus der Semipinakol-Umlagerung von Glycidolen ist in Schema 28 unter der Annahme von Zweistufigkeit dargestellt.

^[149] Z. M. Wang, W.-S. Zhou, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2935-2944 beschreiben einen beschleunigenden Effekt auf die stöchiomtrische SHARPLESS-Epoxidierung durch die Zugabe von CaH₂/Kieselgel.

^[150] Übersichtsartikel: a) A. S. Rao, S. K. Paknikar, J. G. Kirtane, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2323-2367; b) B.

Rickborn, "Acid-catalyzed Rearrangements of Epoxides" in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Bd. 3, **1991**, Pergamon Press, Oxford, 733-775 c) D. J. Covey, "The Semipinacol and Other Rearrangements" in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Bd. 3, **1991**, Pergamon Press, Oxford, 777 - 801.

^[151] a) K. Maruoka, S. Nagahara, T. Ooi, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5607-5610; b) K. Maruoka, J. Sato, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5449-5450.



Schema 28: Allgemeiner Mechanismus der Lewissäure-katalysierten (LA) Semipinakol-Umlagerung eines Glycidols 140 unter Annahme der Zweistufigkeit

Durch die Ringöffnung des Lewissäure-komplexierten Epoxids entsteht regioselektiv ein möglichst stabiles Carbenium-Ion **144**. Dieses hat zwei Möglichkeiten, im Semipinakol-Modus [1,2]-umzulagern, abhängig davon, welcher Rest die höhere Wanderungstendenz hat. Im gewählten Beispiel wandert entweder der Rest R² (Weg **A**), woraus nach Abspaltung der Lewissäure das α-Alkoxyketon **141** entsteht. Oder (Weg **B**) es wird über die [1,2]-Verschiebung der CH₂OR¹-Gruppe die β-Alkoxy-Carbonylverbindung^[152] **142** gebildet. Für R¹ = R² = H entsteht in diesem Fall ein β-Hydroxyaldehyd, genau wie in unserem Fall bei der SHARPLESS-Epoxidierung der Pentadienole ^{2,3}*E*-**91** und ^{2,3}*E*-**97** (Tabelle 10, S. 62). Es darf aber nicht außer Acht gelassen werden, dass bei den geschilderten Semipinakol-Umlagerungen beide Stufen auch prinzipiell konzertiert ablaufen können.^[153] Mit einem konzertierten Reaktionsverlauf wurde oft die auftretende Stereoselektivität^[153] erklärt (vgl. mittleres Beispiel, Schema 29).

$$\xrightarrow{HO}_{2} \xrightarrow{HO}_{2} \xrightarrow{HO$$

^[152] Diese Reaktion ist nicht zu verwechseln mit Umlagerungen des "non-aldol aldol"-Typs. Diese Lewissäurekatalysierten (TiCl₄) [1,2]-Umlagerungen von Glycidolen führen ebenfalls zu β-Hydroxycarbonylverbindungen, doch das Epoxid öffnet dabei zum regioisomeren Carbenium-Ion, und die Carbonylfunktion entsteht an der Position des vormaligen Alkohols: K. Maruoka, M. Hasegawa, H. Yamamoto, K. Suzuki, M. Shimazaki, G. Tsuchihashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3827-3829; K. Suzuki, M. Miyazawa, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3515-3518.

^[153] Y.-M. Shen, B. Wang, Y. Shi, Angew. Chem. 2006, 118, 1457-1460; Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 1429-1432.



Schema 29: Semipinakol-Umlagerungen von Glycidolen und silylierten Glycidolen in der Literatur^[154,155,156] und die Semipinakol-Umlagerung von Pentadienol 91 unter den Bedingungen der SHARPLESS-Epoxidierung in dieser Arbeit; MAD = MeAl(4-brom-2,6-di-*tert*-butylphenoxid)₂

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 29: a)^[154] BF₃·OEt₂ (1.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, $-78^{\circ}C \rightarrow 0^{\circ}C$, Zeit nach DC-Kontrolle; 75%.– b)^[154] SnCl₄ (1.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, $-78^{\circ}C \rightarrow 0^{\circ}C$; 69%.– c)^[155] MeAl(4-brom-2,6-di-*tert*-butylphenoxid)₂ (2.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, $-78^{\circ}C$, mehrer Stunden; 87%, "rigorous tranfer of chirality".– d)^[156] BF₃·OEt₂; 66%; keine weiteren Angaben.– e) 4Å Molsieb, DIPT (0.64 Äquiv.); Ti(O*i*Pr)₄ (0.54 Äquiv.); **91**; *t*BuOOH (2.0 Äquiv.); CH₂Cl₂, $-20^{\circ}C \rightarrow 0^{\circ}C$, 2 h; 37%; 38% *ee*.

Die Glycidol(silylether)palette der Semipinakol-Umlagerung ist groß. In der Literatur wurden Glycidole mit unterschiedlichen Resten (di^[154]-, tri^[154]- bis tetrasubstituierte^[154] Epoxide mit

^[154] Y. Kita, S. Matsuda, R. Inoguchi, J. K. Ganesh, H. Fujioka, J. Org. Chem. 2006, 71, 5191-5197.

^[155] MeAl(4-brom-2,6-di-*tert*-butylphenoxid)₂-katalysierte Umlagerung von silylierten Glycidolen zu β -Siloxyaldehyden: K. Maruoka, T. Ooi, H. Yamamoto, J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 6431-6432.

 $^{^{[156]}}$ BF₃·OEt₂-vermittelte Umlagerung eines Glycidols und silylierter Glycidole zu β -Siloxyaldehyden: M. E. Jung, R. Marquez, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3129-3132.

Alkyl^[154]-, Methyl^[156]-, R₃Si^[157]-, Alkenyl^[156]- und Arylresten^[154], darunter auch cyclische Beispiele^[154]) eingesetzt. Es wurden sowohl freie Alkohole^[154,156,157] als auch Silylether^[151,154,155,156] eingesetzt. Welcher der potentiell wanderungsfähigen Reste bevorzugt wandert, ist vom Epoxid und den Reaktionsbedingungen abhängig und im Einzelfall kaum vorhersagbar. An den Beispielen von Schema 29 werden drei Aspekte der Semipinakol-Umlagerung erläutert – die Lewissäureabhänhigkeit der Wanderungstendenz, der Chiralitätstransfer und die Semipinakol-Umlagerung eines *Alkenyl*glycidols.

Für die Umlagerung von Glycidolen oder deren Silylethern wurden diverse Lewissäuren [Aluminium-Verbindungen^[151,154], vor allem MeAl(4-brom-2,6-di-*tert*-butylphenoxid)₂, BF₃·OEt₂^[154], SnCl₄^[154] und MeMgBr^[156,157], welches unter den Reaktionsbedingungen gleich an die entstandene Carbonylverbindung addiert] erfolgreich eingesetzt. Das erste Beispiel von Schema 29 veranschaulicht, dass die Lewissäure einen entscheidenden Einfluss auf den Reaktionsverlauf ausüben kann. Kita und Mitarbeiter^[154] fanden, dass das Glycidol **146** abhängig von der Lewissäure (SnCl₄ oder BF₃·OEt₂) entweder über Weg **A** zum α-Hydroxyketon **145** oder über Weg **B** zum β-Hydroxyketon **147** umlagert (Beispiel 1, Schema 29; natürlich existieren daneben diverse Beispiele^[154], bei denen Gemische aus α-und β-Hydroxycarbonylverbindungen erhalten wurden).

Semipinakol-Umlagerungen von cyclischen Glycidolen (z. B. Epoxycyclohexanolen) verlaufen i. A. unter Chiralitätstransfer.^[154] Dass dies auch im acyclischen Fall möglich ist, verdeutlicht Beispiel 2 von Schema 29. Yamamoto und Mitarbeiter^[154] berichten von einem vollständigen Chiralitätstransfer bei der Umlagerung von **148** zum β -Siloxyaldehyd **149** (es wurde jedoch weder für das Edukt noch für das Produkt ein Enantiomerenüberschuss angegeben). Dabei wurde die erwartete S_N2-Retention (*anti*-Wanderung) der Siloxymethyl-Gruppe beobachtet. Es wurde aber keine Aussage zum Mechanismus gemacht, ob konzertiert oder mehrstufig.

Jung und Marquez^[156] beschrieben die Semipinakol-Umlagerung des silylierten *Alkenyl*glycidols **150** (Beispiel 3 von Schema 29). Andere Alkenylglycidole wurden auch als freie Alkohole mit MeMgBr umgelagert.^[156]

Die Alkenylglycidole, die in dieser Arbeit per SHARPLESS-Epoxidierung dargestellt und *in situ* Semipinakol-umgelagert wurden (z. B. $91 \rightarrow 138$; Schema 29, ganz unten), ähneln am meisten dem Alkenylglycidol in Beispiel 3 (Schema 29). Anders als dort verlaufen die

^[157] B. M. Trost, Z. T. Ball, E.-J. Kang, Org. Lett. 2005, 7, 4911-4913.

Weshalb tritt diese *in situ* Semipinakol-Umlagerung nun gerade bei einigen, nämlich den Donor-substituierten 3-methylierten Pentadienolen wie **91** und **97** (Tabelle 10, S. 62) auf? Zur Vereinfachung der Erklärung soll die Umlagerung als zweistufig angenommen werden (Schema 30). Dafür spricht folgende Überlegung: In dieser Arbeit wurde zwar nie ein "Epoxid-Aldehyd-Pärchen" isoliert, bei dem der *ee* beider Produkte vergleichbar wäre. Nimmt man aber den *ee* des isolierbaren Vinyl-Glycidols *trans*-**136** (*ee* = 90%, Tabelle 10, S. 62) als Näherungswert des *ee* des nicht-isolierbaren Dimethylvinyl-Glycidols **152** und vergleicht diesen Wert mit dem *ee*-Wert für den isolierten Aldehyd **138** (*ee* = 38%), zeigt dies einen Verlust von mehr als der Hälfte der Anfangskonfiguration an. Dies ist mit einem einstufigen Verlauf unvereinbar.

^[158] Interessanterweise trat selbst bei der Vanadium-katalysierten Epoxidierung [tBuOOH, VO(acac)₂] von **91** trotz der geringen Katalysatormenge (2 mol-%) die Semipinakol-Umlagerung zum Aldehyd **138** (13%) auf, während bei der Vanadium-katalysierten Epoxidierung ^{2,3}*E***-97** das Epoxid (^{2,3}*epoxy***-97**) in 41% isoliert wurde.



Schema 30: Hypothetische, aber plausible Carbeniumion-Zwischenstufe 153 zur Erklärung der Umlagerung der Donor-substituierten 3-Methylglycidole am Beispiel von 152 unter den Bedingungen der SHARPLESS-Epoxidierung (Bed. vgl. Tabelle 10, S. 62) sowie Vergleich mit dem phenylsubstituierten 3-Methylglycidol 135e (Bed.^[143] vgl. Tabelle 8, S. 59), das umlagerungsfest ist.

Die durch Ti(IV)-Komplexierung erleichterte Epoxidöffnung von Alkenylglycidolen führt zu Carbenium-Ionen wie **153**. Diese sind für den Fall der 3-methylierten Alkenylglycidole besonders gut stabilisiert, da sie in diesem Fall nicht nur tertiär sind, sondern zudem noch allylisch (Schema 30). Außerdem wäre erklärt, warum gerade 3-methylierte Alkenylglycidole zu dieser Umlagerung neigen, die an der 5-Position weitere Donor-Gruppen tragen. Diese würden nämlich den Allylkation-Teil von Typ-**153**-Carbenium-Ionen durch Elektronenschub noch zusätzlich stabilisieren. Bei Alkenylglycidolen, die Elektronen-ziehende Gruppe an C-5 tragen (z. B. **163** und **221**, Tabelle 10, S. 62), wäre die Stabilität des Allylkationteils vermindert und damit die Umlagerung verlangsamt.

Warum es eine analoge Aktivierung nicht ermöglicht, dass aryl-substituierte Glycidole wie 134e von Schema 30 Ti(IV)-induziert ein Carbenium-Ion 154 bilden, das ebenfalls eine tertiäre und zudem noch benzylische Stabilisierung erfahren würde, ist nicht zwingend erklärbar. Möglicherweise fehlt die zusätzliche Aktivierung eines zweiten Donors.

Fazit zur Realisierbarkeit von SHARPLESS-Epoxidierungen von "konjugierten" Allylakoholen und 3-methylierten Pentadienolen im Speziellen

Tabelle 11 verdeutlicht, dass relativ kleine Variationen der Substituenten in linear konjugierten Allylalkoholen relativ große Auswirkungen auf die Durchführbarkeit der SHARPLESS-Epoxidierung haben können.

Tabelle 11: Zusammenfassung der SHARPLESS-Epoxidierung der "konjugierten" Allylakohole (Literatur und eigene Ergebnisse)

	5 R" 3 R' 2 155	OH — a)	5 R" 3 R' OH bzw.	ent- 156	Н
Nr.	${}^{4}\text{C}{}^{-5}\text{C}$	R'	R"	Ausbeute in %	ee in %
1	Aryl	variabel	variabel	62-91	90-98
2	Alkinyl	variabel	variabel	37-92	93-95
3	Alkenyl	C-3: H	variabel	56-89	90-98
4	Alkenyl	C-3: Me	EWG oder max. 1 Do	46-96	90-93
5	Alkenyl	C-3: Me	$2 \times \text{Do}$	-	-
6	Alkenyl (131h ^[63])	C-3: Me	Me, CH ₂ OBz	42%	92%

Dabei lässt sich festhalten, dass die SHARPLESS-Epoxidierung sowohl von Zimtalkoholen (Eintrag 1) als auch von 2-Penten-4-in-1-olen (Eintrag 2) mit angemessenen Ausbeuten (62-91% bzw. 37-92%) und hohem ee (90-98% bzw. 93-95%) verlaufen. Die Ausbeute sinkt auf minimal 37% für die 2-Penten-4-in-1-ole bzw. 62% für die Zimtalkohole, der ee bleibt über 90%.

Für Pentadienole, die keine 3-Methylierung enthalten (Eintrag 3), trifft das ebenfalls zu (56-89%, ee = 90-98%). Sind die Pentadienole 3-methyliert, kommt es darauf an, ob diese an C-5 mit weiteren Donoren substituiert sind. Bis zur Anwesenheit von maximal einem zusätzlichen Donor an C-5 des Pentadienols sind per SHARPLESS-Epoxidierung immer noch hohe Ausbeuten erreichbar (46-96%, Eintrag 4). Bei den 3-Methylpentadienolen aber, die zwei Donoren an C-5 enthalten, kann die dort bevorzugte Semipinakol-Umlagerung der Geschwindigkeit der SHARPLESS-Epoxidierung den Rang ablaufen (Eintrag 5). Einziges^[116] Beispiel, das dieser Regel nicht entspricht, ist das CH₂OBenzoat-substituierte 3,5-Dimethylpentadienol **131h**^[63,138] (Eintrag 6), das sich zumindest noch mit 42% epoxidieren ließ.^[63] Es scheint also der marginale und nicht ganz offensichtliche Unterschied zwischen den Resten -CH₂OAllyl und -CH₂O-*p*-Methoxybenzyl zu -CH₂OBenzoyl zu entscheiden, ob aus der SHARPLESS-Epoxidierung das gewünschte Alkenylglycidol zu isolieren ist.

Im Lichte dieser Analyse wäre Böhnkes^[63] Fehlschlag bei der Epoxidierung von 3,5-Dimethyl-2,4,6-hexatrienol (**63** mit $R^Z = Me$, $R^E = Vinyl$, vgl. Schema 13, S. 27) zur Darstellung des entsprechenden Alkenylglycidols **64** ($R^Z = Me$, $R^E = Vinyl$) einfach zu verstehen. Das erwartete Epoxid würde bei einer Titan-induzierten Epoxidöffnung ein hervorragend stabilisiertes Carbenium-Ion bilden, was die Umlagerung stark beschleunigen sollte. Leider berichtete Böhnke nicht von isolierten Nebenprodukten wie etwa einem aus der Umlagerung gebildeten Aldehyd.

Nach den Epoxidierungserfahrungen dieses Kapitel wurden für die Thiolactomycin-Synthese bevorzugt Akzeptor-substituierte Pentadienole, wie **168** und **90** (vgl. Kap. 3.1.2 und 4.1), oder das 2-Penten-4-in-1-ol **166**^[159] (Kap. 3.1.1, S. 72) ausgewählt. Sie alle stellen nämlich aus Sicht der SHARPLESS-Epoxidierung umlagerungsmeidende Substrate dar.

^[159] Dieses Substrat war zwar in geringerer Ausbeute (48%, vgl. Tabelle 9, S. 61) epoxidierbar als das Methylsubstituierte Substrat (**128e** 84%, vgl. Tabelle 6, S. 55), jedoch sollte der Brom-Substituent Variation auf einer späten Stufe ermöglichen.

3 Untersuchungen zur Thiolactomycin-Synthese I: Versuche zur S_N-Thiolyse von Glycidolen

Nach dem Retrosyntheseschema (Schema 13, S. 27) sollte Thiolactomycin über die Thiolyse eines konjugierten Glycidols dargestellt werden. Nachdem im letzten Kapitel Allgemeines zur Synthese bzw. Stabilität solcher Glycidole zusammengefasst bzw. erarbeitet wurde, sollen in diesem Kapitel die Darstellung und die Thiolyse spezieller Glycidole besprochen werden, die folgende strukturellen Voraussetzungen mitbrachten:

- (1) der ungesättigte Substituent des Epoxidrings ist nicht prohibitiv elektronenreich;
- (2) die Thiolyse des Epoxidringes sollte entsprechend den Vorversuchen von Böhnke (Schema 14, S. 29) – im Sinne eines S_N-Angriffs Richtung Zielstruktur führen.

3.1 Darstellung 5-Brom-substituierter Alkinyl- und Alkenylglycidole und daran unternommene Thiolyseversuche

Attraktive Substrate zur Synthese von Thiolactomycin waren das 5-Brom-substituierte Alkinylglycidol **159** und das 5,5-Dibrom-substituierte Alkenylglycidol **163** (Schema 31). Entsprechend den allgemeinen Ausführungen in Kapitel 2.2.2 (S. 60) sollten diese Epoxide ohne Semipinakol-Umlagerung per SHARPLESS-Epoxidierung aus den entsprechenden Allylalkoholen zugänglich sein, da es sich um Substrate mit Akzeptor an C-5 handelt.



Schema 31: Zurückführung von Thiolactomycin (1) auf das 5-Brom-substituierte Alkinylglycidol 159 oder auf das 5,5-Dibrom-substituierte Alkenylglycidol 163

Die Verwendung von Brom-Substituenten als kupplungsfähigen Gruppen sollte die Variationsfähigkeit der Synthese auf einer späten Stufe gewährleisten. Die Bromalkinfunktion

würde in ein Methylalkin umgeformt und anschließend per Hydrometallierung^[160] mit darauffolgender Kupplung in das Dien überführt. Im Dibromolefin **166** sollten die beiden Bromfunktionen sequenziell kuppelbar sein, da bekannt ist, dass in *gem*-Dibromolefinen die *trans*-Bromfunktion selektiv vor der *cis*-Bromfunktion Suzuki-kuppelt.^[161,162]

Im Folgenden wird zuerst die Darstellung der ungesättigten Glycidole **159** und **163** besprochen, die einiger Optimierung bedurfte, bevor anschließend die Thiolyseversuche besprochen werden.

3.1.1 Synthese des Alkinylglycidols 159 bzw. des davon abgeleiteten Silylethers 165



Schema 32: Darstellung der Alkinylglycidole 159 und 165

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 32: a) PPh₃ (1.8 Äquiv.), CBr₄ (1.8 Äquiv.), Zn (1.8 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C; Raumtemp. 24 h; 85% (Lit.^[63]: 83%).– b) NaOH (4.5 Äquiv.), MeOH, Raumtemp. 16 h; 83% (Lit.^[63]: 92%).– c) *t*BuOOH (2.0 Äquiv.), L-(+)-DET (0.64 Äquiv.), Ti(OiPr)₄ (0.54 Äquiv.), CH₂Cl₂, –28°C, 3.5 h; 48%, 93% *ee.*– d) *t*Butyldiphenylchlorsilan (1.0 Äquiv.), Imidazol (3.6 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C; Raumtemp. 2 h; 76%.

Das Alkinylglycidol **159** wurde aus dem 2-Penten-4-in-1-ol **166** per SHARPLESS-Epoxidierung dargestellt (Schema 32). Dazu wurde auf Ergebnisse von Böhnke^[63] zurückgegriffen, der dieses Substrat schon aus dem Aldehyd **67** dargestellt hatte. Dabei wurde der Aldehyd **67** entsprechend dem ersten Schritt des COREY-FUCHS-Verfahrens (PPh₃, CBr₄) in das Dibromolefin **164** überführt (Tabelle 12, Optimalbedingungen auch Schritt a von Schema 32). Für die Darstellung des Olefins **164** war es möglich, die PPh₃- und CBr₄-Menge durch die Zugabe von Zink (2.0 Äquiv., Tabelle 12, Eintrag 2) von den nach Böhnke^[63] eingesetzten 4.0 (Eintrag 1) auf je 2.0 Äquiv. zu verringern. Dadurch fielen deutlich geringere Mengen Ph₃P=O an, was die anschließende Flash-Chromatographie merklich erleichterte.

^[160] z. B.: Hydrostannylierung nach A. B. Smith, K. P. Minbiole, P. R. Verhoest, M. Schelhaas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10942-10953.

^[161] W. R. Roush, B. B. Brown, S. E. Drozda, *Tetrahederon Lett.* **1988**, *29*, 3541-3544.

^[162] I. Hanisch, R. Brückner, *Synlett* **2000**, 374-378.

	O Bed.	Br	
	67	164	
Eintrag	PPh ₃ , CBr ₄ , (je Äquiv.)	Zn (Äquiv.)	Ausbeute 164
$1^{[63]}$	4.0	-	86%
2	2.0	2.0	85%
3	1.8	1.8	85%
4	1.7	1.7	80%
5	1.3	1.3	64%

Tabelle 12: Variation der PPh₃- und CBr₄-Äquivalente

Die gleiche Ausbeute wurde noch bei der Verwendung von je 1.8 Äquivalenten erreicht. Eine weitere Absenkung der PPh₃- und CBr₄-Äquivalente unter 1.8 führte zu Ausbeuteeinbußen $(85\% \rightarrow 80\% \rightarrow 64\%)$. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen, da das Ausfällen des entstandenen Ph₃P=O in Petrolether die Isolierung des relativ instabilen^[163] Produkts erschwerte.

Ausgehend von Acetat **164** führte nach Böhnke^[63] die HBr-Eliminierung und Acetatspaltung mit NaOH zum Penteninol **166** (Schema 32, b). Bei dieser Reaktion stellte sich die Reinheit des Olefins **164** als entscheidend heraus. Mit frisch gereinigtem Edukt **164** wurde eine Ausbeute von 83% an **166** erhalten (Lit.^[63]: 92%).

^[163] Das Produkt war bei –20°C nur wenige Tage lagerbar.

SHARPLESS-Epoxidierung des 5-Brom-2-penten-4-inols 166

Tabelle 13: SHARPLESS-Epoxidierung von 5-Brom-2-penten-4-inol 166



Reagenzien und Bedingungen zu Tabelle 13: a) Methode A: L-(+)-Tartrat (0.64 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $-28^{\circ}C$, 20 min; Ti(OiPr)₄ (0.54 Äquiv.), $-28^{\circ}C$, 20 min; **166**, $-28^{\circ}C$, 20 min; *t*BuOOH (2.0 Äquiv.), $-28^{\circ}C$ in CH_2Cl_2 ; Aufarbeitung mit wässr. ges. Na₂SO₃-Lösung; dann SHARPLESS-NaOH^[164]; Methode B: *t*BuOOH (1.3 Äquiv.), VO(acac)₂ (10 mol-%), CH_2Cl_2 , $0^{\circ}C$, 1.5 h.

Nr.	Methode; L-(+)-Tartrat	Tartrathydrolyse: Temp., t	isolierte Ausbeute an 159	ee ^A
1	A: DIPT	0°C, 1 h	33%, im untrennbaren Gemisch mit DIPT	-
2	A: DIPT	RT, 1 h	31%, davon 6% iso-159	92%
3	A: DET	0°C, 2 h	48%	93%
4	B: VO(acac) ₂	-	32%	0%

^A Bei der Bestimmung des Enantiomerenüberschusses auf der chiralen HPLC-Säule traten Zersetzungsprodukte auf, die eine genaue Bestimmung des *ee*-Wertes erschwerten. Deshalb wurde zusätzlich auf der Stufe des Epoxysilylethers **165** der *ee*-Wert bestimmt. Die Werte stimmten auf <1% überein.

Die SHARPLESS-Epoxidierung von **166** wurde im ersten Versuch mit L-(+)-DIPT als chiralem Additiv durchgeführt (Tabelle 13, Eintrag 1). Die Reaktion wurde mit SHARPLESS-NaOH^[164] aufgearbeitet. Im Fall der bei 0°C durchgeführten Hydrolyse wurde zusammen mit dem Produkt (33%) nicht hydrolysiertes Diisopropyltartrat (DIPT) erhalten, welches sich Flashchromatographisch nicht abtrennen ließ. Darauf wurde das Tartrat bei Raumtemperatur hydrolysiert (Eintrag 2). Aus dieser Reaktion wurde das Alkinylglycidol **159** im Gemisch mit dem isomeren Epoxid *iso*-**159** isoliert, das offensichtlich über eine PAYNE-Umlagerung gebildet worden war. Die Struktur von Epoxid *iso*-**159** war klar erkennbar anhand der in Tabelle 14 aufgeführten ¹H-NMR-Signale (die beiden dd bei $\delta = 2.83$ und 2.94 ppm belegen das endständige Epoxid).

^[164] SHARPLESS-NaOH: Lösung aus NaCl (5 g), NaOH (30 g) und H₂O (90 mL); vgl. Lit.^[118b]

Br <u> <u> </u> </u>			Br OH iso-159		
	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)	
$1-H_A$	3.71, dd	12.4, 6.1	2.83, dd	4.8, 4.0	
$1-H_B$	3.84, dm	12.4, u. a.	2.94, dd	4.8, 2.5	
2-H	3.36, dd	6.2, 4.6	3.12, dd	3.8, 2.6	

Tabelle 14: Charakteristische ¹H-NMR-Daten (300.1 MHz, CDCl₃) der Epoxide 159 und *iso*-159

u. a. = unvollständig aufgelöst.

Die Umlagerung zum isomeren Epoxid *iso*-**159** wurde durch einen Wechsel des chiralen Additivs zu Diethyltartrat vermieden, welches zum einen schon bei 0°C fast vollständig hydrolysierbar war. Zum anderen wies Diethyltartrat einen vom Produkt verschiedenen R_{f} -Wert auf, sodass eventuell nicht vollständig hydrolysiertes DET chromatographisch abtrennbar war. So wurde nach Eintrag 3 in Tabelle 13 die Epoxidierung von **166** mit einem Enantiomerenüberschuss von 93% und einer Ausbeute von 48% verwirklicht.

Die racemische Epoxidierung mit VO(acac)₂ und *t*BuOOH gelang mit 32% Ausbeute. Der Enantionmerenüberschuss des Alkinylglycidols **159** wurde zunächst per chiraler HPLC auf der Stufe des freien Epoxyalkohols bestimmt. Es zeigte sich jedoch, dass sich das Alkinylglycidol **159** auf der Säule teilweise zersetzte. Deshalb wurde der *ee* auf der Stufe des Epoxysilylethers **165** (*t*BuPh₂SiCl, Imidazol; 76%, Schema 32, S. 72) überprüft, das auf der chiralen HPLC-Säule deutlich stabiler war. Die Abweichung zum Wert des Alkinylglycidols **159** lag jedoch unter 1%.





Schema 33: Darstellung des Alkenylglycidols 163 und des dazugehörigen Silylethers 169 Reagenzien und Bedingungen zu Schema 33: a) K_2CO_3 (0.75 Äquiv.), MeOH, $-20^{\circ}C$, 2.5 h; 93%.– b) *t*BuOOH (2.0 Äquiv.), L-(+)-DET (0.64 Äquiv.), Ti(O*i*Pr)₄ (0.54 Äquiv.), CH₂Cl₂, $-28^{\circ}C$, 30 min; 55%, 92% *ee.*– c) *t*Butyldiphenylchlorsilan (1.0 Äquiv.), Imidazol (3.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, $0^{\circ}C$; Raumtemp. 2 h: 91%.

Die Darstellung des Pentadienols 168 begann nach dem ersten Schritt der Synthese des 2-Penten-4-in-1-ols 166 (vgl. Schema 32, S. 72), also nach der Dibrommethylierung zum

Acetat **164** (Schema 33). Anschließend galt es, die Acetatgruppe von **164** zu spalten, ohne gleichzeitig die Eliminierung von HBr zum Alkin zu induzieren.

Die Umsetzung dieser Reaktion bedurfte ausfühlicher Optimierung. Dabei wurde zunächst die

- a) Acetatspaltung mit Enzymen untersucht, anschließend die
- b) Acetatspaltung mit "konventionellen" Acetatspaltungsreagenzien. Aus diesen Versuchen resultierte schließlich eine Untersuchung der
- c) Acetatspaltung mit K₂CO₃.

Aufgrund der schon bekannten Instabilität^[163] des Acetats **164** wurde für die Acetatspaltung auf möglichst milde und selektive Acetatspaltungsmittel zurückgegriffen, wobei die Wahl zuerst auf Enzyme fiel.

a) Acetatspaltung $164 \rightarrow 168$ mit Enzymen: Esterase-Kit

Es wurde ein Esterase-Kit der Firma Fluka verwendet (enthält Esterasen aus *Bacillus species*, *Bacillus strearother mophilis*, *Bacillus thermoglucosidasius*, *Candida lipolytica*, Pferdeleber, *Saccharomyces cervisiae*, Schweineleber und *Thermoanaerobium brockii*). Bei allen Versuchen wurde die Aktivität der Enzyme durch einen Aktivitätstest mit (*p*-Nitrophenyl)acetat sichergestellt.^[165] Nur in drei Fällen wurde überhaupt ein Umsatz des Edukts **164** festgestellt.

Nr	Esterase aus ^A	Aktivitätstest ^B	Rohausbeute ^C 168	Edukt detektierbar ^D
1	Candida lipolytica	positiv	3%	+
2	Pferdeleber	positiv	2%	+
3	Schweineleber	positiv	5%	+

Tabelle 15: Acetatspaltungsversuche $164 \rightarrow 168$ mit Esterasekit

^A Enzym (Fluka), Phosphatpuffer (pH 7, 0.5 mL, 50 mM), DMSO (0.2 mL), **164** (20 mg, 0.067 mmol), 60 h, 30°C, 500 U/min geschüttelt. ^BZugabe von (*p*-Nitrophenyl)acetat (10 mg), DMSO (0.5 mL), 10 h, 30°C, 500 U/min; ^Cnach kalibriertem NMR-Spektrum^[166]; ^DIm ¹H-NMR festzustellen anhand des separierten Signals δ = 4.64 (d, $J_{1,2}$ = 6.9, 1-H₂).

Die Rohausbeute wurde aus dem mit Pivalinsäuremethylester kalibrierten ¹H-NMR-Spektrum^[166] des Rohprodukts bestimmt und war in allen drei Fällen äußerst gering (maximal

^[165] (*p*-Nitrophenyl)acetat wurde nach der angegebenen Reaktionszeit zur Reaktionsmischung gegeben und die gesamte Reaktionsmischung weitere 10 h geschüttelt. Die Abreaktion des (*p*-Nitrophenyl)acetats wurde anhand der separierten Aromaten-Signale im ¹H-NMR-Roh-Spektrum (300 MHz, CDCl₃) bestimmt: *p*-Nitrophenol: AA'BB'-Signal mit Signalschwerpnkten bei $\delta = 6.90$ und $\delta = 8.10$; für (*p*-Nitrophenyl)acetat: AA'BB'-Signal mit Signalschwerpnkten bei $\delta = 7.29$ und $\delta = 8.27$.

^[166] Die Kalibriersubstanz Pivalinsäuremethylester zeigt im ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃) zwei Singuletts bei $\delta = 1.19$ (s, 9H) und 3.66 (s, 3H), die separiert von den Produktsignalen $\delta = 4.24$ (d, 2H), 5.82 (t, 1H) und 6.95 (s, 1H) lagen. Aus dem Integrationsverhältnis der Signale der eingewogenen Kalibriersubstanz zu den Signalen des Produkts wurde die Ausbeute abgeschätzt. Der Fehler dieser Methode betrug

⁽Fehlerabschätzung nach Taylor-Entwicklung unter Brücksichtigung des Fehlers der Waage mit 0.1 mg) ca. 5%. Die bestimmten Werte lagen i. A. unter denen der isolierten Ausbeute.

5% für Schweineleberesterase EC 3.1.1.1). Auch die Untersuchung der Schweineleberesterase in verschiedenen Lösungsmitteln brachte keinen Erfolg. MeOH als Lösungsmittel stellte mit einer Ausbeute von 6% (nicht in Tabelle 15 aufgenommen) an **168** keine deutliche Verbesserung gegenüber DMSO (5%, Tabelle 15, Eintrag 3) dar, während in Dioxan überhaupt kein Umsatz beobachtet wurde. Mit diesen ernüchternden Ergebnissen wurde zu "konventionellen" Acetatspaltungsreagenzien gewechselt.

b) Test "konventioneller" Acetatspaltungsreagenzien für die Umsetzung $164 \rightarrow 168$

Br	Br OAc Bed.	Br OH +	Br Br
	164	166	168
Nr.	Bed.	Reaktionsverlauf laut DC	isolierte Ausbeute 168
1	<i>i</i> Bu ₂ AlH 2.4 Äquiv.), THF, −78°C → Raumtemp., 6 h	3 Nebenprodukte	30%
2 ^A	NaOH (4.5 Äquiv.), MeOH, Raumtemp. 16 h	Alkin 166 ^A	Spuren
3	NH ₃ (in 25% wässr. Lösung), MeOH, Raumtemp., 12 h	mehrere Nebenprodukte	bis 40%
4	Na ₂ CO ₃ (1.0 Äquiv.), MeOH, Raumtemp., 3 h	Spuren Edukt	15%
5	K ₂ CO ₃ (1.0 Äquiv.), MeOH, Raumtemp., 1 h ^B	selektive Umsetzung	30-50%
6	Cs ₂ CO ₃ (1.0 Äquiv.), MeOH, Raumtemp., 1 h	1 Nebenprodukt	Spuren

Tabelle 16: Test verschiedener Acetatabspaltungsreagenzien

^ADiese Bedingungen entsprechen der selektiven Darstellung des Alkins **166** nach Schema 32, S. 72; in diesem Fall wurden 83% Alkin **166** isoliert; ^BAufarbeitung mit H₂O/CH₂Cl₂.

Saure Bedingungen (Brønstedtsäuren: HCl oder *p*Toluolsulfonsäure in MeOH, kein Eintrag in Tabelle 16) führten entweder zur Zersetzung des Edukts oder zu dessen teilweiser (bis 20%) Reisolierung (Lewissäure: Ti(O*i*Pr)₄ in MeOH^[167], kein Eintrag in Tabelle 16).

Das Reduktionsmittel *i*Bu₂AlH (Eintrag 1, Tabelle 16) führte laut DC zu drei Nebenprodukten, neben denen aber zumindest 30% Produkt **168** isoliert wurde.

Bei der Spaltung der Acetatgruppe mit Basen war die Gefahr der HBr-Eliminierung besonders groß. Dieser Reaktionsweg – die Acetatspaltung mit NaOH mit gleichzeitiger HBr-

^[167] R. Imwinkelried, M. Schiess, D. Seebach, Org. Synth. 1993, coll. vol. VIII, 201-204.

Eliminierung – wurde ja bereits in Schema 32 (S. 72) zur Bildung des 5-Brom-2-penten-4inols **166** ausgenutzt (vgl. Tabelle 16, Eintrag 2). Der Einsatz von Ammoniak – als methanolische oder 25% ige wässrige Lösung – bewirkte eine Acetatspaltung zu bestenfalls 40% neben mehreren Nebenprodukten und Edukt (Eintrag 3).

Die HBr-Abspaltung zu **166** wurde bei der Umsetzung mit den Basen Na₂CO₃, K₂CO₃ oder Cs₂CO₃ (Eintrag 4-6) vermieden. Während Na₂CO₃ das Edukt nur unvollständig umsetzte (Eintrag 4) und im Fall von Cs₂CO₃ Zersetzung eintrat (Eintrag 6), wurden beim Einsatz von K₂CO₃ schwankende Ausbeuten zwischen 30 und 50% an **168** erhalten (Eintrag 5). Da die Reaktion jedoch laut DC selektiv verlief, wurden diese Bedingungen weiter optimiert.

c) Untersuchung der Acetatspaltung 164 \rightarrow 168 mit K₂CO₃ – Monitoring mittels kalibriertem ¹H-NMR-Spektrum^[166]

Bei der Acetatspaltung von 164 mit K₂CO₃ wurden folgenden Aspekte untersucht:

- Die Stabilität des Produkts 168,
- die Aufarbeitung,
- die Reaktionszeit und
- die einzusetzenden Äquivalente an K₂CO₃

Zunächst wurden ¹H-NMR-Untersuchungen zur Stabilität von **168** angestellt. Dabei wurde eine Verringerung der Intensität der Produktsignale [¹H-NMR (300 MHz): δ = 4.24 (d, 2H), 5.82 (t, 1H) und 6.95 (s, 1H)] im Vergleich zur Kalibriersubstanz Pivalinsäuremethylester [¹H-NMR (300 MHz) δ = 1.19 (s, 9H) und 3.66 (s, 3H)] um 35% (CDCl₃) bzw. 40% (C₆D₆) innerhalb von 10 h beobachtet, unter Lichteinwirkung sogar um 60% (CDCl₃). Die Zugabe von 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol (BHT) als Radikalfänger hatte keinen Einfluss auf die Produktstabilität. Dies führte zu der Feststellung, dass die Reaktionszeit sehr genau kontrolliert werden musste, um hohe Ausbeuten an **168** zu erhalten.

Zur Optimierung der Acetatspaltung mit K_2CO_3 wurde mit den Bedingungen von Tabelle 16 (Eintrag 5) gestartet, nach denen K_2CO_3 (1.0 Äquiv.) zu einer Lösung des Acetats **164** in MeOH gegeben wurde und die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt wurde. Darauf wurden Wasser und CH_2Cl_2 zugegeben und die wässrige Phase nach der Phasentrennung mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Trotz eines Reaktionsverlaufs, der laut DC-Kontrolle bei jedem Ansatz identisch aussah, schwankten die Ausbeuten am Reaktionsprodukt **168** zwischen 30 und 50%. Es stellte sich heraus, dass diese Ausbeute stark bei der Aufarbeitung vom pH-Wert abhing. Darauf arbeitete ich mit Pufferlösungen von pH-Werten zwischen 3 und 9 auf, indem ich einen neuerlichen Ansatz in 6 gleiche Teile aufteilte, jedes Aliquot zu dem Puffer eines bestimmten pH-Wertes gab und die Ausbeute an Verbindung **168** mittels "kalibrierten ¹H-NMR-Spektrums"^[166] bestimmte. Es war bei pH 4-5 ein Maximum der Ausbeute (44%) festzustellen (Steigerung um 5% im Vergleich zu pH 3: 39%, um 15% im Vergleich zu pH 8: 28%).



Schema 34: Zeitabhängigkeit der Ausbeute der Acetatspaltung von 164 \rightarrow 168 mit K₂CO₃ bei –20°C (- \diamond , - \diamond -) und –40°C (- \times -, - \Box -) nach kalibriertem^[166] ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃)

Die Aufarbeitung mit Puffer pH 4 (44% **168**) beibehaltend wurden Reaktionstemperatur und zeit untersucht (Schema 34). Die bei -20° C durchgeführte Reaktion wurde nach 2 h abgebrochen. Zu diesem Zeitpunkt war die Reaktion schon fast vollständig abgelaufen (2 h: 61% **168**, 4 h: 62% **168**). Bei einer längeren Reaktionszeit zeigte sich ein schwacher Abfall der Ausbeute durch die beginnende Zersetzung des Produkts (6 h: 58% **168**). Durch die Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf -40° C wurde keine Verbesserung der Ausbeute erzielt (max. 53%), sondern lediglich eine Verlängerung der Reaktionszeit. Damit ergab sich die optimale Reaktionsführung bei -20° C Reaktionstemperatur und einer Reaktionszeit zwischen 2-4 h. Dadurch ließ sich eine deutliche Ausbeutesteigerung (von 44% auf 62%) gegenüber der bei Raumtemp. geführten Reaktion verzeichnen.

Reaktionsbed. ^A ; Äquiv. K ₂ CO ₃	¹ H-NMR-Ausbeute ^B	isolierte Ausbeute
2.0	28%	
1.0	68%	
0.75	80%	93%
0.5	70%	

Tabelle 17: Variation der K_2CO_3 -Menge zur Umwandlung $164 \rightarrow 168$

^AK₂CO₃ (Äquiv. siehe Tabelle), **164**, MeOH, –20°C, 2.5 h; Puffer pH 4; ^Blaut kalibriertem NMR-Spektrum^[166]

Abschließend wurde noch die K₂CO₃-Menge variiert (Tabelle 17). Bei der Variation der K₂CO₃-Äquivalente ließ sich eine weitere Ausbeuteverbesserung durch eine Verringerung der K₂CO₃-Äquiv. auf 0.75 feststellen (68% \rightarrow 80%). Bei einer weiteren Verringerung der K₂CO₃-Menge war dieser Effekt jedoch rückläufig (80% \rightarrow 70%). Die optimierten Reaktionsbedingungen (0.75 Äquiv. K₂CO₃, MeOH, -20°C, 2.5 h) ergaben sauberes Pentadienol **168** in 93% Ausbeute.

SHARPLESS-Epoxidierung von Pentadienol 168

Obwohl die SHARPLESS-Epoxidierung von Pentadienol **168** in Kap. 2.2.2 (S. 60) schon erwähnt wurde, werden in diesem Kontext die Optimierungsarbeiten zur Epoxidierung behandelt. Die ersten Epoxidierungsversuche wurden mit Diisopropyltartrat (DIPT) als chiralem Additiv durchgeführt. Bei der Reaktionskontrolle per DC traten die ersten Schwierigkeiten auf: Edukt **168** und Produkt **163**, so wie auch DIPT besaßen in den üblichen Solvensgemischen (CH/EE-, CH/Aceton-, CH₂Cl₂/MeOH-, PE/Et₂O-Gemische) den gleichen R_f-Wert. Dies erschwerte neben der Reaktionskontrolle auch die Reinigung per Flash-Chromatographie. Die alkalische Hydrolyse des Diisopropyltartrats war aber aufgrund der Instabilität des Glycidols **163** nicht möglich (es wurde nur verunreinigtes Epoxid in ca. 50% Ausbeute isoliert). Der Wechsel auf Diethyltartrat machte zwar eine Flashchromatographische Abtrennung des Tartrats möglich. Das Problem der Reaktionskontrolle aufgrund der gleichen R_f-Werte von Edukt und Produkt wurde dadurch aber nicht gelöst. Aufgrund der Instabilität des Produkts unter den Reaktionsbedingungen war aber eine unnötige Verlängerung der Reaktionszeit zu vermeiden. Deshalb wurde der Reaktionsverlauf wiederum per ¹H-NMR-Spektroskopie kontrolliert.



Abbildung 2: Per kalibriertem NMR-Spektrum zeitaufgelöste SHARPLESS-Epoxidierung von 168 Reagenzien und Bedingungen zu Abbildung 2: a) L-(+)-DET (0.64 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $-28^{\circ}C$, 20 min; $Ti(OiPr)_4$ (0.54 Äquiv.), 20 min; 168, 20 min; *t*BuOOH (2.0 Äquiv.), Zeit siehe Abb.; Me_2S (4 Äquiv.); 5% ige NaF-Lösung; ee = 92-93%.

Dazu wurde in Abständen von 20 min Aliquots der Reaktionslösung entnommen und aufgearbeitet. Das Rohpodukt wurde per kalibriertem ¹H-NMR-Spektrum vermessen und die Ausbeute berechnet. Die Probe bei 40 min wurde anschließend Flash-chromatographisch gereinigt, wobei sich eine Ausbeute von 51% ergab. Die Abweichung von der, per kalibriertem ¹H-NMR-Spektrum berechneten Ausbeute (49%) ist auf die Ungenauigkeit der Methode des kalibrierten ¹H-NMR-Spektrums^[166] zurückzuführen. Nach 40 min war die Reaktion offensichtlich bereits abgeschlossen, es war kein Edukt mehr detektierbar. Eine weitere Verlängerung der Reaktionszeit führte zu einer Abnahme der Ausbeute (49%) $\rightarrow 42\%$ $\rightarrow 39\% \rightarrow 33\%$). Der Ausbeuterückgang beim Vergleich der 40-Minuten-Probe mit der 60-Minuten-Probe (49% $\rightarrow 42\%$) ist wohl wiederum auf die Ungenauigkeit der Methode zurückzuführen.

Br Br	r	a) Br OH b)	Br Br	OSiPh₂ <i>t</i> Bu
	168	163	169	
Nr.	a) Methode	Aufarbeitung	isolierte Ausbeute an 163	<i>ee</i> bei 169
1	А	SHARPLESS-NaOH ^[164]	*	-
2	А	Me ₂ S (4.0 Äquiv.); 5%ige wässrige NaF-Lösung	51%	92%
3	А	FeSO ₄ (2.4 Äquiv.), Zitronensäure (0.54 Äquiv.)	53%	93%
4	B: VO(acac) ₂	Na ₂ SO ₃	88%	0%

Tabelle 18: Optimierung der Aufarbeitung der SHARPLESS-Epoxidierung von 168

a) Methode A: L-(+)-DET (0.64 Äquiv.); $Ti(OiPr)_4(0.54$ Äquiv.); **168**; *t*BuOOH (2.0 Äquiv.) im 20 min Abstand, $-35^{\circ}C$, CH_2Cl_2 , 1 h; Methode B: *t*BuOOH (1.3 Äquiv.), $VO(acac)_2$ (10 mol-%), CH_2Cl_2 , 0°C, 1.5 h.– b) *t*BuPh₂SiCl (1.0 Äquiv.), Imidazol (3.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C; Raumtemp. 2 h; 91%; *Produkt lag stark verunreinigt in Ausbeuten <<50% vor. Möglicherweise trat auch zusätzlich, wie im Fall des Penteninols (Tabelle 13, S. 74), PAYNE-umgelagertes Epoxid auf.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses gelang aufgrund der Instabilität des Epoxids **163** auf dem Säulenmaterial der chiralen Säule nur unbefriedigend und wurde deshalb durch Bestimmung des *ee*-Werts des Epoxysilylethers **169** überprüft (siehe die in Tabelle 18 angegebenen Werte). Die Werte stimmten auf 1% überein. Der *ee* lag bei 92-93%. Der *ee*-Wert variierte wie erwartet über die Reaktionszeit nicht. Der Enantiomerenüberschuss entspricht den für ähnliche Verbindungen gefundenen Werten (Enantiomerenüberschuss von 92-93%; vgl. Kapitel 2.2.1, S. 53). Bei einer Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf –35°C trat weder eine Verbesserung der Ausbeute (max. 50%) noch des *ee*-Wertes auf (92-93%) auf.

Bei der Untersuchung der Aufarbeitung hatten sich alkalische Bedingungen als ungeeignet herausgestellt, was auch auf eine Aufarbeitung mit SHARPLESS-NaOH^[164] zutraf (Eintrag 1). Beim Wechsel auf Dimethylsulfid (Eintrag 2) wurde sauberes Produkt (51%) isoliert. Die gleiche Größenordnung an Ausbeute (53%) wurde auch bei einem Wechsel zu einer Aufarbeitung mit FeSO₄ und Zitronensäure erreicht (Tabelle 18, Eintrag 3). Diese Ausbeute war bei einer Reaktion bei -28° C und der Zugabe von vorgekühltem Allylakohol zum Reaktionsgemisch noch auf 55% steigerbar. Die Epoxidierung im racemischen Fall verlief problemlos und mit einer Ausbeute von 88% (Eintrag 4). Die Silylierung wurde mit *t*BuPh₂SiCl in Anwesenheit von Imidazol durchgeführt und lieferte den Silylether **169** in einer Ausbeute von 91%.





Schema 35: Denkbare Angriffspunkte der Epoxidöffnung

Bei der Thiolyse der Alkinyl- und Alkenylglycidole **163**, **159**, **165** und **169** (vgl. Schema 31, S. 71) waren prinzipiell 4 Angriffspunkte gegeben [Schema 35, (1) - (4)]. Neben dem S_N '-Angriff an C-5 [Schema 35, (1)] waren noch 3 S_N -Angriffe, und zwar an C-3, C-2 oder C-1 (nach PAYNE-Umlagerung) möglich [Schema 35, (2) - (4)].

Wir wünschten einen S_N -Angriff der Thiocarbonsäure am Zentrum an C-3 der Glycidole [Schema 35, (2)], ganz im Sinne der schon von Böhnke geplanten Epoxidöffnung (Schema 14, S. 29). Den Angriff an C-3 von **163** bzw. **169** sollte die allylische Aktivierung durch die Doppelbindung unterstützen [Schema 35, (2)]. Der Vergleich der Thiolysen der Alkenylglycidole **163** und **169** mit der der Alkinylglycidole **159** und **165** sollte zeigen, welches Maß an Aktivierung der Alkinsubstituent überhaupt ermöglichte.

Der Angriff an C-2 [Schema 35, (3)] sollte zwar durch den schwach deaktivierenden elektronischen Effekt der CH_2OR -Gruppe^[168] verlangsamt sein, doch kommt diesem Angriff ein sterischer Vorteil (C-2 ist trisubstituiert, C-3 ist tetrasubstituiert) zugute.

Den freien Glycidolen **163** und **159** steht daneben noch die Möglichkeit der PAYNE-Umlagerung zu den isomeren Epoxiden *iso*-**163** und *iso*-**159** unter basischen Reaktionsbedingungen offen. Die isomeren Glycidole befähigen ihrerseits wieder zu zwei S_N -Angriffen, und zwar an C-2 und C-1 [Schema 35, (3) und (4)].

Mit allen entstandenen Produkten sind diverse Folgereaktionen (Acetylwanderung, Acetatspaltung, Nucleophiler Angriff durch die entstandenen Alkoholate, ...) denkbar, sodass

^[168] Ringöffnungen von 2,3-Epoxyalkoholen haben eine inhärente Ringöffnungstendenz für die C-3-Position durch den elektronenziehenden Effekt der C-1-OH-Gruppe. Da die Hydroxygruppe aber ein relativ schwacher induktiver Elektronenakzeptor ist, wurden C-3-*selektive* Ringöffnungen nur mit einigen 2,3-Epoxyalkoholen beobachtet: C. H. Behrens, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5696-5704.

eine ganze Produktpalette möglich ist. Deren Identifizierung würde NMR-spektroskopisch anspruchsvoll, besonders infolge der fehlenden H-Kopplung durch das quartäre Zentrum an C-3.

Thiolyseversuche an Alkinylglycidol 159 und an Alkenylglycidol 163

Es wurde eine ganze Reihe von Epoxidöffnungsbedingungen an Alkinylglycidol **159** und an Alkenylglycidol **163** getestet (Schema 36). Beginnend mit den Bedingungen von Böhnke (HSAc/Me₃Al, je 2.0 bis 5.0 Äquiv.) wurden diverse Kombinationen von Reagenzien verwendet: z. B. NaH/HSAc mit und ohne Ti(O*i*Pr)₄, KSAc mit oder ohne ZnCl₂ oder Zn(OTf)₂.



Schema 36: Versuche zur Epoxidöffnung von Alkinylglycidol 159 und Alkenylglycidol 163 Reagenzien und Bedingungen zu Schema 36: a) NaH (2.0 Äquiv.), HSAc (4.0 Äquiv.), Ti(O*i*Pr)₄ (1.5 Äquiv.), Alkenylglycidol 163, −10°C, 12 h; → Raumtemp., 12 h; 5% 172.

Der Reaktionsverlauf war äußerst unerfreulich. Das DC zeigte statt diskreter Substratflecken Streifen, aus denen weder die Abreaktion des Edukts noch die Bildung von Produkten ablesbar war. Diesem Sachverhalt war auch nicht mit der Aufarbeitung von Aliquots beizukommen, die der Reaktionslösung entnommen wurden. Nach der Aufarbeitung der Reaktion wurden Produktgemische isoliert, die sich per Flash-Chromatographie nicht trennen ließen. Die ¹H-NMR-Spektren (300 MHz, CDCl₃) von so "aufgereinigten" Produktgemischen waren zusätzlich durch eine schnelle Zersetzung gekennzeichnet, was an dem Verschwinden von zuvor erkennbaren Signalen im ¹H-NMR-Spektrum nach wenigen Stunden festzustellen war. Dadurch war die NMR-spektroskopische Strukturzuordnung unmöglich. So ist zusammenfassend für die diversen Versuche an Alkinylglycidol **159** und an Alkenylglycidol

J(Hz)

11.9, 7.2

12.3, 6.4

163 festzustellen, dass sie sich unter allen getesteten Bedingungen (Variationen von Temperatur und Äquiv. der oben aufgeführten Kombinationen) unselektiv zersetzten.

Einzige Ausnahme war die Reaktion mit NaH, HSAc und Ti(OiPr)₄ (Schema 36, a). Aus dieser Reaktion entstand das definiert zuzuordnende Nebenprodukt **172** (5%). Der acetylierte Epoxyalkohol **172** war wahrscheinlich aus einer Ti-katalysierten Umesterung entstanden.

Tabelle 19: Charakteristische NMR-Daten des acetylierten Epoxids 172 (¹H-NMR, 300.1 MHz, CDCl₃)

D.

		Br ⁄				
			172			
	1-H _A	1-H _B	2-Н	4-H	3-Me	Ac
δ (ppm)	4.28	4.41	3.40	6.80	1.72	2.09

6.9

Damit muss zusammenfassend festgehalten werden, dass keine Bedingungen für eine Thiolyse an Alkinylglycidol **159** oder Alkenylglycidol **163** gefunden wurden. Deshalb wurde auf die silylierten Glycidole als Substrate gewechselt, denen zumindest ein Teil der Nebenreaktionspfade unmöglich war, nämlich die über PAYNE-Umlagerung.

Thiolyseversuche an den silylierten Alkenyl- und Alkinylglycidolen 169 und 165

Zur Thiolyse des silylierten Alkenylglycidols **169** lässt sich allgemein festhalten, dass auch in diesem Fall die Reaktionskontrolle mittels DC aufgrund der oben angeführten Gründe (Wiederum zeigte das DC statt diskreter Substratflecken Streifen, aus denen weder die Abreaktion des Edukts noch die Bildung von Produkten ablesbar war.) nicht aussagekräftig war. Nach der Aufarbeitung wurden wiederum Substanzgemische isoliert. Aus der Thiolyse mit Thioessigsäure (Tabelle 20: HSAc, KSAc; Eintrag 1 und 2) war allein das Edukt unvollständig zu reisolieren.



Tabelle 20: Epoxidöffnung am Silylether 169

Aus der Thiolyse mit Me₃Al/HSAc (je 2.5 oder 5.0 Äquiv., Eintrag 2) waren per Flash-Chromatographie zwei definierte Produkte (**174** und **175**) zu isolieren, und zwar Gemische aus Aldehyd **175** und Dien **174** in schwankendem Verhältnis. KSAc zusammen mit Zinksalzen lieferte wiederum nur den Aldehyd **175** (30%, Eintrag 2), zusammen mit Edukt. Das Thiolyseprodukt **173** wurde nie isoliert. Beide Produkte resultierten nicht aus den in Schema 35 (S. 83) aufgeführten Angriffen.



Schema 37: Denkbare Entstehung des Diens 174 mit charakteristischen NMR-Signalen (in ppm 300.1 MHz, CDCl₃)

Die Entstehung des Diens **174** ist mit einer 1,2-Eliminierung zu erklären (Schema 37), möglicherweise unterstützt durch eine Koordination der Lewissäure Me₃Al am Epoxid. Dieses Dien ist anhand der drei Olefin-Signale ($\delta = 5.51, 5.59$ und 6.82 ppm) gut zu erkennen.



Schema 38: Denkbare Entstehung des Aldehyds 175 mit charakteristischen NMR-Signalen (300.1 MHz, CDCl₃)

Die Entstehung des zweiten isolierten Nebenprodukts, des Aldehyds **175**, ist mit einer Lewissäure-vermittelten Semipinakol-Umlagerung erklärbar (Schema 38). Letztere wurde bereits in Kapitel 2.2.3 (S. 63) als Folgereaktion der SHARPLESS-Epoxidierung erläutert und verläuft in diesem Fall offensichtlich Aluminium- bzw. Zink-katalysiert. Das Aldehydsignal lag im ¹H-NMR-Spektrum (300.1 MHz, CDCl₃) bei $\delta = 9.71$ (s). Aufgrund der ernüchternden Ergebnisse am silylierten Alkenylglycidol **169** wurde zum silylierten Alkinylglycidol **165** als Thiolysesubstrat gewechselt.



Schema 39: Epoxidöffnung am Silylether 165 mit charakteristischen NMR-Signalen (300.1 MHz, CDCl₃). Reagenzien und Bedingungen zu Schema 39: a) Me₃Al (5.0 Äquiv.), HSAc (5.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, -50° C $\rightarrow 0^{\circ}$ C, 1.5 h; 165, CH₂Cl₂, -50° C, 2 h; bis 20% Dien 177, bis 10% Aldehyd 178.

Jedoch traten auch beim silylierten Alkinylglycidol **165** nur Gemische aus dem Dien **177** und dem Aldehyd **178** auf (Schema 39). Das gewünschte Thiolyseprodukt **176** wurde nicht isoliert. Es wurden also keine Bedingungen gefunden, die die Thiolyse statt der auftretenden Nebenreaktionen, 1,2-Eliminierung und Semipinakol-Umlagerung, ermöglichten. Da aber die Ausbeute selbst der isolierten Nebenprodukte maximal 30% betrug, wurde nach stabileren Glycidolen für die Thiolysetests gesucht.

3.1.4 Darstellung von stabileren Substraten für die Thiolyse

Als Hauptgrund für die Instabilität des Alkenylglycidols 169 wurde die Dibromolefin-Gruppe angesehen, zum einen wegen ihrer Möglichkeit zur HBr-Eliminierung, zum anderen aus den Erfahrungen bei der Darstellung des Substrats 169 (Kap. 3.1.2, S. 75). Der Ersatz der beiden Brom-Substituenten durch Alkyl- oder Arylgruppen sollte eine Stabilisierung bewirken. Vorziehen der später vorgesehenen SUZUKI-Kupplung^[169] Geplant war ein der Bromfunktionen, und zwar zunächst gleich beider Brom-Substituenten. Als Kupplungspartner wurde aufgrund von Verfügbarkeit für Testzwecke Phenylboronsäure gewählt. Als Kupplungsbedingungen wurden ausgehend von typischen Bedingungen (10 mol-% Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, DME)^[162] diverse Basen (NaOH, KOH mit Ag₂CO₃, K₂CO₃) in verschiedenen Lösungsmitteln (Toluol, THF, DME) mit Pd(PPh₃)₄ (5-10 mol-%) als Katalysator getestet. In keinem Fall wurde das gewünschte Kupplungsprodukt 179 isoliert. Es trat eine langsame Zersetzung des Edukts auf (Tabelle 21, Eintrag 1 als Beispiel).

Tabelle 21: Kupplung von Alkenylglycidol 169 mit Phenylboronsäure



^[169] Dass C,C-Kupplungen an halogenhaltingen oder Bu₃Sn-haltigen Alkenylepoxiden grundsätzlich möglich sind, wurde gezeigt: Sonogashira-Kupplung eines Iod-substituierten Alkenylepoxids: I. V. Hartung, U. Eggert, L. O. Haustedt, B. Niess, P. M. Schaefer, H. M. Hofffmann, *Synthesis* **2003**, *12*, 1844-1850; Stille-Kupplung eines tributylstannyl-substituierten Alkenylepoxids: T. Olpp, R. Brückner, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4128-4132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4023-4027.

Erst unter den in Eintrag 2 aufgeführten Bedingungen mit dem Pinakolester **182** der Phenylboronsäure als Kupplungspartner wurde ein Produkt isoliert, bei dem es sich aber nicht um das gewünschte 5,5-Diphenylalkenylglycidol **179** handelte, sondern um das Furan **180** (siehe Tabelle 21). Die Bildung dieses Furans **180** wurde auch unter veränderten Reaktionsbedingungen (Eintrag 3) beobachtet.



Schema 40: Mechanistischer Vorschlag für die Bildung des Furans 180 aus Alkenylglycidol 169

Für die Entstehung des Furans **180** sind mindestens zwei Mechanismen denkbar (Schema 40). Entweder trat zuerst die gewünschte Kupplung des *trans*-konfigurierten Brom-Substituenten ein, woraus das Monobromolefin **183** entstand, das wahrscheinlich vornehmlich ^{4,5}Z^[161,162] orientiert ist (Weg A). Dieses würde dann den Allyl-Palladium-Komplex **186** ausbilden. Die freigesetzte Alkoholatfunktion könnte nach Isomerisierung zum Dihydrofuranring **188** cyclisieren (in diesem Fall steht X für Ph). Nun würde eine 1,4-Elimierung von HBr zum Furan **180** folgen. Der Dihydrofuranring **188** könnte auch aus dem Epoxid **169** ohne vorherige Kupplung eines Brom-Substituenten über den Allyl-Palladium-Komplex **184** entstehen (Weg B). Dieser Allyl-Palladium-Komplex müsste sich dann in den isomeren Allyl-Palladium-Komplex **187** umwandeln, aus dem der Ringschluss zum Dihydrofuranring **188** erfolgt. In diesem Fall steht X für Br. Auch in diesem Furanderivat fände eine 1,4-Eliminierung von HBr statt, die das Brom-substituierte Furan **185** bilden würde. An diesem Furan würde dann seinerseits das Brom durch eine Phenylgruppe substituiert und das Furan **180** gebildet.

Damit sind die Kupplungsbedingungen offensichtlich geeignet für die Substitution der Bromgruppen, nur kommt die Bildung des π -Allyl-Palladium-Komplexes (**184** oder **186**) – auf welcher Stufe der Kupplung auch immer – der gewünschten Reaktion in die Quere. Das ist insofern interessant, als die Bildung der π -Allyl-Palladium-Komplexe **184** wie auch **186** durch die auftretende 1,3-Ally-Spannung zwischen den Substituenten an C-3 und C-5 verlangsamt sein sollte (dieser Effekt verhinderte zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese die Ausbildung eines entsprechenden π -Allyl-Palladium-Komplexes, vgl. Kap. 4.2.2, S. 121).

Zur Untersuchung eines weiteren stabileren Systems wurde das 5-Brom-2-Penten-4-in-1ol **166** in das Methyl-substituierte Analogon **189** umgeformt, um einen möglichen negativen Einfluss des Bromsubstituenten auf die Thiolyse auszuschließen.



Schema 41: Darstellung des Hexa-2-en-4-in-1-ols 189 und dessen Epoxidierung

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 41: a) *n*BuLi (2.0 Äquiv.), THF, -78° C, 30 min; MeI (1.0 Äquiv.), THF, -78° C, 30 min; Raumtemp., 1.5 h, 42% (Lit.^[63]: 90%).– b) *t*BuOOH (1.5 Äquiv.), VO(acac)₂ (5 mol-%), CH₂Cl₂, 0°C; \rightarrow Raumtemp., 4 h; 50%.– c) *t*Butyldiphenylchlorsilan (1.0 Äquiv.), Imidazol (3.6 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C; \rightarrow Raumtemp. 2 h, 67%.– d) AlMe₃ (5.0 Äquiv.), Thiopropionsäure (**160**, 5.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78° C \rightarrow Raumtemp., 30 min; Silylether **191**, CH₂Cl₂, -78° C, 2 h; \rightarrow Raumtemp., 12 h, 11% **192**.

Die Darstellung des Hex-2-en-4-in-1-ols **189** aus **166** war schon von Böhnke^[63] vorgenommen worden, wobei dessen Ausbeute (90%) in dem einzigen von mir durchgeführten Ansatz nicht erreicht wurde (42%). Es wurden keine Nebenprodukte (z. B. das O-methylierte Analogon) isoliert. Insofern ist ein Produktverlust aufgrund der Flüchtigkeit von **189** denkbar. Das Hexa-2-en-4-in-1-ol **189** wurde racemisch epoxidiert (50% Ausbeute). Anschließend folgte die Silylschützung der Alkoholfunktion zum silylierten Alkinylglycidol **191.**

Die Epoxidöffnung von **191** führte unter den in Schema 41 aufgeführten Bedingungen (AlMe₃, Thiopropionsäure, d) zu einer vollständigen, aber unselektiven Umsetzung des Edukts. Aus dem Produktgemisch wurde in 11% Ausbeute der Aldehyd **192** isoliert, deutlich erkennbar im ¹H-MHz-Spektrum (300 MHz, CDCl₃) an dem Aldehydsignal [δ (1-H) = 9.53]

neben einer leicht verschobenen 1'-H₂-Gruppe [$\delta(1'-H_A) = 3.71$, $\delta(1'-H_B) = 3.91$, $J_{AB} = 9.8$ ohne weitere Kopplungen, im Vgl. zum Edukt **191**: $\delta(1-H_A) = 3.70$, $\delta(1-H_B) = 3.76$, $J_{AB} = 11.6$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,2} = 5.3$, $J_{B,2} = 5.3$]. Die Entstehung ist auf die schon mehrfach aufgetretene Semipinakol-Umlagerung zurückzuführen, die offensichtlich der Thiolyse mit Thiopropionsäure zuvorkommt.

Nach diesen ernüchternden Ergebnissen zur Thiolyse interessierten natürlich die Unterschiede der hier getesteten Alkenylglycidole **163** und **169** sowie Alkinylglycidole **159** und **165** zum Alkenylglycidol von Böhnke^[63] (**69**, Schema 14, S. 29). Denn Böhnke^[63] hatte sein Alkenylglycidol **69** erfolgreich thiolysiert. Deshalb wollten wir dessen Synthese inkl. Thiolyse nachvollziehen, mit dem Hintergedanken, Thiolactomycin (**1**) über diesen Weg fertigzustellen und anschließend nach Optimierungsmöglichkeiten über genau angepasste Alkenylglycidole zu suchen.

3.2 Weiterführung des Syntheseansatzes von Böhnke^[63]

Bevor ich auf meine Arbeiten zur Weiterführung der Synthese von Böhnke^[63] (Schema 14, S. 29) eingehe, sollen einige Vorbemerkungen zu den Erfolgserwartungen angeführt werden. Es existierten nachvollziehbare Gründe für das Wiederaufnehmen des zuvor fehlgeschlagenen Vorhabens. Böhnke^[63] scheiterte mit seiner Synthese auf der Stufe der Cyclisierung zum Thiolactonring per intramolekularer Aldoladdition (*iso-***71**[×], Schema 42, vgl. auch Schema 14, S. 29). Dieser Ansatz sollte in dieser Arbeit durch eine DIECKMANN-Kondensation auf der nächst höheren Oxidationsstufe, dem Diester *iso-***194**[×], ersetzt werden.



Schema 42: Fehlgeschlagene Cyclisierungsversuche von Böhnke^[63] sowie von Thomas und Chambers^[22] und erfolgreiche Cyclisierung nach Townsend und Mitarbeitern^[48] im Vergleich zum Syntheseplan für diese Arbeit; mit × markierte Moleküle vgl. Fußnote^[71]

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 42: a) Lithiumtetramethylpiperidid oder LDA oder TiCl₄ mit NEt₃ oder Bu₂BOTf mit *i*PrNEt₂.– b)^[22] "using lithium amides" ... "gave low yield"; keine weiteren Angaben.– c)^[48] LiHMDS, THF, $-78^{\circ}C \rightarrow -5^{\circ}C$; 70%, >98% *ee*; keine weiteren Angaben.

Thomas und Chambers^[22] hatten zwar bei einer entsprechenden DIECKMANN-Kondensation des Monothiodiesters **196** bzw. des Thioesteramids **197** zur Thiotetronsäure **11** nur niedrige Ausbeuten erhalten (Schema 42). Als Base beschrieben sie die Verwendung von "Lithium-amiden", ohne diese genauer zu spezifizieren. Townsend und Mitarbeiter^[48] dagegen beschrieben (Schema 7, S.17, bzw. Schema 42) die erfolgreiche DIECKMANN-Kondensation des Monothiodiesters **41** zu Thiolactomycin (**1**) mit LiHMDS als Base (also auch einer Amidbase) in 70% Ausbeute. Sie berichteten aber ebenso von der erfolglosen Verwendung von diversen anderen Basen (KO*t*Bu, NaH, LDA oder Lithiumtetramethylpiperidid), die im Gegensatz zu LiHMDS nur deacylierten.

Diese Reaktion schien offensichtlich auf kleine Veränderungen, was die Base (**nur** LiHMDS) anging, stark zu reagieren. Deshalb sollten Modellsubstrate hergestellt werden, um an diesen die DIECKMANN-Kondensation zu testen.

3.2.1 Modellverbindungen zum Optimieren der DIECKMANN-Kondensation zu Thiotetronsäuren

An den Modellthiotetronsäuren **203** und **206** (Schema 43) sollten zwei Punkte untersucht werden:

- Zum einen hatte Bernier^[170] bei der Verwendung von Trifluorethylestern statt Ethylestern einen Ausbeute-erhöhenden Effekt auf die DIECKMANN-Kondensation festgestellt. Dieser Sachverhalt sollte an den Monothiodiester-Paaren 201/202 und 204/205 (Schema 43) untersucht werden.
- Zum anderen sollte von diesen Thiotetronsäuren per Titration der pK_a-Wert bestimmt werden. In der Literatur waren keine pK_a-Werte für Thiotetronsäuren bekannt. Damit sollte über die Bestimmung geklärt werden, in welchem Maß die Bezeichnung Thiotetronsäure zutreffend ist.



Schema 43: DIECKMANN-Cyclisierung von Modell-Thioestern zu den Thiotetronsäuren 203 und 206 Reagenzien und Bedingungen zu Schema 43: a) DCC (1.0 Äquiv.), DMAP (3 mol-%), Trifluorethanol (5.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C; 73%.– b) NaH (1.0 Äquiv.), HSAc (1.0 Äquiv.), DMSO, Raumtemp., 72 h; 87% (**199** \rightarrow 201); 87% (200 \rightarrow 202).– c) LiHMDS (2.5 Äquiv.), THF, $-78^{\circ}C \rightarrow -5^{\circ}C$; $-5^{\circ}C$, 1 h; 41% (201 \rightarrow 203), 59% (202 \rightarrow 203).– d) NaH (1.0 Äquiv.), Thiopropionsäure (1.0 Äquiv.), DMSO, Raumtemp., 72 h; 38% (**199** \rightarrow 204); 33% (200 \rightarrow 205).– e) LiHMDS (2.5 Äquiv.), THF, $-78^{\circ}C \rightarrow -5^{\circ}C$; $-5^{\circ}C$, 1 h; 38% (204 \rightarrow 206), 38% (205 \rightarrow 206).

Für die Darstellung der Thiotetronsäuren 203 und 206 per DIECKMANN-Kondensation wurden die Ethylester 201 und 204 und die Trifluorethylester 202 und 205 dargestellt. Das gelang für die Ethylester 201 und 204 einstufig ausgehend vom α -Bromethylester 199 in 87% (NaH, HSAc) bzw. 38% Ausbeute (NaH, Thiopropionsäure). Für die Trifluorethylester 202 und 205 war zuvor die Darstellung des entsprechenden α -Brom(trifluorethyl)esters 200 nötig, aus dem wiederum die Diester 202 (87%) und 205 (33%) dargestellt wurden. Es blieb unklar, warum

^[170] Bernier erzielte bei der DIECKMANN-Kondensation eines 2-(Arylacetoxyzimt)esters zum Pulvinon unter der Verwendung eines Trifluorethylesters (88%) statt eines Ethylesters (38%) eine mehr als verdoppelte Ausbeute: D. Bernier, *Dissertation*, **2006**, Universität Freiburg, S. 93-113.

in beiden Fällen die Darstellung der Thioacetate (201, 202) mit knapp doppelt so hoher Ausbeute wie die der Thiopropionate (204, 205) verlief.

Bei der DIECKMANN-Kondensation selbst war der Ausbeute-steigernde Effekt abhängig vom eingesetzten Thioester. Die Reaktion zur Thiotetronsäure 203 (d. h. über das Enolat eines Thioacetats) zeigte eine Ausbeutesteigerung um 18% bei der Verwendung des Trifluorethylester (aus 202: 59%) oder statt des Ethylesters (aus 201: 41%). Bei der Darstellung der Thiotetronsäure 206 (d. h. über das Enolat eines Thiopropionats) war dagegen gar kein Unterschied in der Ausbeute für beide Edukte (aus 204: 38%; aus 205: 38%) zu erkennen. Ob dieser Effekt auf die unterschiedliche Stabilität der beiden Enolate (Thioacetat gegen Thioptopionat) zurückzuführen ist, muss offen bleiben. Für die geplante Thiolactomycin-Synthese bleibt aber festzuhalten, dass für die DIECKMANN-Kondensation der Thiotetronsäuren 203 und 206 die Trifluorethylester 202 und 205 im Vergleich zu den Ethylestern 201 und 204 nur für den Fall der Thiopropionate (d. h. Vergleich von 204 zu 205) eine Ausbeutesteigerung ermöglichten. Damit scheint der Einsatz der Trifluorethylester nur dann interessant, wenn er keinen größeren Aufwand bzw. keine höheren Kosten verursacht. Deshalb wird in der Thiolactomycin-Synthese über einen S_N'-Angriff auf die Darstellung der Trifluorethylester verzichtet (Kap. 4, S. 109), während im folgenden Teil (Kap. 3.2.2) sowohl Ethyl- als auch Trifluorethylester der Monothiodiester dargestellt wurden. Zu kommentieren bleibt das Keto-Enol-Gleichgewicht, das bei 203 in CDCl₃ auf der Seite des Ketothioester-Tautomers liegt, während bei 206 ausschließlich die Enolform beobachtet wird. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den von Thomas und Chambers^[21,22] gefundenen Verhältnissen (Tabelle 1, S. 5).

Die Vorversuche zur DIECKMANN-Kondensation stimmten also optimistisch für ein Wiederaufnehmen der Böhnke^[63]-Route. Die Methode von Townsend und Mitarbeitern^[48] war nachvollziehbar. Die Ausbeuten erreichten allerdings nicht die von Townsend angegebenen, was aber auch eine Eigenheit dieser speziellen Thiotetronsäuren (z. B. deren noch höhere Wasserlöslichkeit) darstellen kann. Diese Methode schien also geeignet die Synthese von Böhnke bis zur Fertigstellung von Thiolactomycin zu bringen.

Zur Bestimmung der pK_a -Werte erfolgte eine Titration von 5-20 μ M Substratlösungen in 50-100 mL H₂O mit 0.1 M NaOH (Schellbach-Bürette). Der pH-Wert wurde mittels eines Membran-pH-Meters (HI 8314; HANNA instruments) gemessen. Die Bestimmung des Äquivalenzpunktes erfolgte grafisch über die Tangentenmethode.^[171] Der pK_a -Wert wurde als

^[171] Die grafische Methode war besser geeignet als eine Berechnung über die eingesetzte Stoffmenge, da sich die Thiotetronsäuren **203** und **206** nur schwer lösten und vom Ungelösten abfiltriert werden musste. a) *Grundlagen*

Mittelwert der per Henderson-Hasselbalch-Gleichung $[pK_a = pH - lg([A^-]/[HA])]$ bestimmten Werte der Punkte $[A^-]/[HA] = \frac{1}{4}, \frac{1}{3}, \frac{1}{2}$ und $\frac{2}{3}$ berechnet (genauere Details siehe Experimentalteil; Kap. 7.2, S. 193). Es wurden die pK_a -Werte von den beiden Thiotetronsäuren **203** und **206** sowie von Tetronsäure und Monoethylmalonat bestimmt.

Tabelle 22: pK_a-Werte von Monoethylmalonat und Tetronsäure sowie von den Thiotetronsäuren 203 und 206



Abbildung 3: Titrationskurven der 3-Methyl-Thiotetronsäure 206 (-×-), Tetronsäure (-♦-), der 3-H-Thiotetronsäure 203 (-*-) und von Monoethylmalonat (-+-).

Während die Tetronsäure als O-Analogon der Thiotetronsäuren literaturbekannt^[172] war und damit einen Vergleichspunkt für die hier bestimmten Werte liefern sollte, war Monoethylmalonat als kommerziell erhältlicher Ersatz für Thiomalonyl-ACP gedacht. Thiomalonyl-

der qualitativen und quantitavien Analyse (Hrsg.: U. R. Kunze, G. Schwedt), *5.Auflage*, **2001**, Wiley VCH, 106-147; b) http://chimge.unil.ch/De/ph/1ph44.htm.

^[172] N. Mofaddel, N. Bar, D. Villemin, P. L. Desbène, Anal. Bioanal. Chem. 2004, 380, 664-668.

ACP stellt wie bereits eingeführt (vgl. 1.2.1, S. 6) das natürliche Substrat des Enzyms β -Ketoacyl-ACP-Synthase I (**FabB**) dar, welches der Hauptangriffspunkt von Thiolactomycin in den Bakterien ist. Aus diesem Grund war ein Vergleich der pK_a-Werte von Thiolactomycin, hier als Ersatz die 3-Me-Thiotetronsäure **206**, und Thiomalonyl-ACP, hier als Ersatz Monoethylmalonat, interessant.

Für die pK_a -Werte ergaben sich die in Tabelle 22 gezeigten Werte. Wird der für Tetronsäure bestimmte pK_a -Wert in Relation zu den in der Literatur für diese Verbindung angegebenen Werten gesetzt [$pK_a = 3.51$ (Kapillarelektrophorese) - 3.78 (Säure-Base-Titration)]^[172], so liegt der hier bestimmte Wert mit $pK_a = 3.9$ zwar etwas zu hoch, jedoch im richtigen Bereich.

Der pK_a -Wert der Tetronsäure ist mit den pK_a -Werten der Thiotetronsäuren **203** und **206** vergleichbar, ebenso wie mit dem für Monoethylmalonat bestimmten Wert. Damit bleibt festzuhalten, dass die pK_a -Werte der Thiotetronsäuren **203** und **206** in der gleichen Größenordnung wie Monoethylmalonat liegen und damit wohl ebenfalls in der gleichen Größenordnung wie Thiomalonyl-ACP.

3.2.2 Darstellung der Monothiodiester und deren Einsatz in der DIECKMANN-Kondensation

Entsprechend Schema 42 (S. 92) wollten wir ausgehend von Böhnkes Synthese über eine Diekmann-Kondensation des Monothiodiesters *iso*-**194** zu Thiolactomycin führen. Da wir zumindest bei der Modellverbindung **203** (Kap. 3.2.1, S. 92) einen Ausbeute-fördernden Effekt eines Trifluorethylesters im Vergleich zum Ethylester festgestellt hatten, wollten wir diesen Effekt hier ausnutzen und neben dem Monothiodiester *iso*-**194** auch entsprechenden Trifluorethylester darstellen (*iso*-**194**[×], *iso*-**210**[×], Schema 45).

Des Weiteren war aus Böhnkes Ergebnissen war nicht geklärt, ob die von ihm gewählte Benzoat-Schutzgruppe in *iso*-71[×] (Schema 42, S. 92, sowie Schema 14, S. 29) für das Scheitern seiner Cyclisierung verantwortlich gewesen war. Deshalb sollten ebenfalls Monothiodiester mit einer *p*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe dargestellt werden (nämlich die Monothiodiester *iso*-215 und *iso*-216, Schema 46).

Die Synthese startete analog der von Böhnke (Schema 14, S. 29) mit der Darstellung der Pentadienole **68** und **96**, wie bereits in Kapitel 2.1.2 (Schema 17, S. 38) beschrieben. Schema 44 zeigt die Synthese der racemischen silylierten Alkenylglycidole **69** und **208** aus den Pentadienolen **68** und **96**.



Schema 44: Darstellung der racemischen silylierten Alkenylglycidole 69 und 208

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 44: a) tBuOOH (1.5 Äquiv.), VO(acac)₂ (0.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C, 2.25 h; (Lit.^[63]:82%).– b) $tBuPh_2SiCl$ (1.0 Äquiv.), Imidazol (3.6 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C; Raumtemp. 1 h; 93% über 2 Stufen (Lit.^[63]: 92%; 75% über 2 Stufen).– c) tBuOOH (1.5 Äquiv.), VO(acac)₂ (0.5 Äquiv., auf einmal zugegeben), CH₂Cl₂, 0°C, 1 h; Raumtemp., 1 h; 30%.– d) tBuOOH (1.5 Äquiv.), VO(acac)₂ (2.0 mol-%, in 10-mg-Portionen), CH₂Cl₂, 0°C, 2.25 h; ca. 90%, wurde ohne Reinigung umgesetzt.– e) $tBuPh_2SiCl$ (1.0 Äquiv.), Imidazol (3.6 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C; Raumtemp. 1 h; 85%, 77% über 2 Stufen; Bz = Benzoat; PMB = pMethoxybenzyl.

Für den Fall des *p*-Methoxybenzyl-geschützten Alkenylglycidols **208** bestand während der SHARPLESS-Epoxidierung (Kap. 2.2, S. 53) die Gefahr der Semipinakol-Umlagerung. Deshalb sollte die Synthese der Monothiodiester, und damit der Alkenylglycidole, zunächst racemisch durchgeführt werden. Eine Lösung des Epoxidierungsproblems sollte zusammen mit der Optimierung der Synthese nach einer erfolgreichen Cyclisierung angegangen werden.

Die Ausbeute der racemischen Epoxidierung des Benzoat-geschützten Pentadienols **68** wurde im Vergleich zu den Bedingungen von Böhnke^[63] in dieser Arbeit gesteigert (**69**: von 75% auf 93%). Dies gelang durch die Unterlassung der Reinigung des instabilen Glycidols vor der Silylierung.

Im Fall des *p*Methoxybenzyl-geschützten Pentadienols **96** gelang die racemische Epoxidierung mit VO(acac)₂ zunächst in schwankender Ausbeute [10 mol-% VO(acac)₂: 40 - 80%]. Dabei war wieder die Semipinakol-Umlagung zum Aldehyd **207** (vgl. Kap. 2.2.3, S. 63 für die SHARPLESS-Epoxidierung) die störende Folgereaktion. Diese wurde beim Einsatz von substöchiometrischen Mengen an VO(acac)₂ [Schema 44, c: 0.5 Äquiv. VO(acac)₂, d. h. eine Verfünffachung der Menge an Vanadium, auf einmal zugegeben] zur Hauptreaktion, sodass aus einer entsprechend geführten Reaktion der Aldehyd **207** in 30% Ausbeute isoliert wurde.
Durch die Verringerung der zugegebenen Katalysatormenge [2.0 mol-% VO(acac)₂, in 10mg-Portionen zugegeben] war die Umlagerung zum Aldehyd **207** jedoch zu vermeiden. So gelang die Umsetzung mit der reproduzierbaren Ausbeute von ca. 90%.

Nun zu den Thiolyseversuchen an den Alkenylglycidolen **69** und **208**: Aus praktischen Gründen wurden die Thiolysen zum einen mit Thiopropionsäure (mit **a** gekennzeichnete Moleküle; Schema 45, Schema 46) zum anderen mit Thioessigsäure (mit **b** gekennzeichnete Moleküle; ebd.) als einem käuflichen Ersatz für Thiopropionsäure durchgeführt. Da aus den Thioacetaten ebenfalls interessante Thiolactomycin-Analoga zugänglich sind, wurde deren Synthese auch bis zu den Cyclisierungsvorläufern fortgeführt.



S_N-THIOLYSE VON GLYCIDOLEN

66



Schema 46: Epoxidöffnung des silylierten Alkenylglycidols 208 – falsche Strukturzuordnung analog O. Böhnke^[63] (×, oben) und tatsächlicher Reaktionsverlauf (unten) mit charakteristischen ¹H-NMR-Daten (300 MHz, CDCl₃, außer 211a und 212a: 400 MHZ, CDCl₃) Reagenzien und Bedingungen zu Schema 46: Moleküle a tragen eine Thiopropionatgruppe, n = 1: a) AlMe₃ (5.0 Äquiv., 0.25 M), HSC(O)Et (5.0 Äquiv. 0.25 M), CH₂Cl₂, $-78^{\circ}C; \rightarrow Raumtemp., 30 \text{ min}; \rightarrow -50^{\circ}C; Silylether$ **208** $(0.08 M), CH₂Cl₂, <math>-50^{\circ}C, 1 - 1.5 \text{ h}; 211a: 36\% - b)$ HF-Pyridin, THF, $0^{\circ}C \rightarrow Raumtemp., 2 \text{ h}; 212a: 80\% - c)$ NaIO₄ (1.0 Äquiv.), Dioxan/H₂O, Raumtemp., 20 min; 213a roh umgesetzt. d) NaClO₂ (3.0 Äquiv.), NaH₂PO₄ (1.5 Äquiv.), 2-Methyl-2-buten (5.9 Äquiv.), H₂O/rBuOH, 13 h, Raumtemp.; 214a: 77% über 2 Stufen – e) DCC (1.0 Äquiv.), Ethanol (2.2 Äquiv.), DMAP (3.0 mol-%), CH₂Cl₂, 0°C, 1 h; 215a: 68% – f) DCC (1.0 Äquiv.), Trifluorethanol (2.0 - 3.6 Äquiv.), DMAP (3.3 mol-%), CH₂Cl₂, 0°C, 10 min, Raumtemp. 20 min; **216a**: 66% über 3 Stufen; PMB = *p*Methoxybenzyl. Moleküle **b** tragen eine Thioacetatgruppe, n = 0: a) AlMe₃ (5.0 Äquiv., 0.25 M), HSAc (5.0 Äquiv. 0.25 M), CH₂Cl₂, -78° C; \rightarrow Raumtemp., 30 min; $\rightarrow -50^{\circ}$ C; Silylether 208 $(0.08 \text{ M}), \text{CH}_{2}\text{Cl}_{2}, -50^{\circ}\text{C}, 1 - 1.5 \text{ h}; 211\text{b}: 34\%; \text{b}) 212\text{b}: 69\%; \text{c}), \text{d})$ roh umgesetzt; e) 215b: 48% über 3 Stufen; f) 216b: 37% über 3 Stufen; PMB = pMethoxybenzyl An Alkenylglycidol **69** gelang die Thiolyse mit beiden Thiocarbonsäuren (zu *iso*-**72a**,**b**[×]) nach den von Böhnke^[63] ausgearbeiteten Bedingungen problemlos (Stufe a, Schema 45). Einziger Unterschied zur Reaktionsdurchführung von Böhnke^[63] war die Reaktionszeit, die bei Böhnke 12 h betragen hatte, während meine Reaktion am gleichen Substrat **69** laut DC nach 1.5 h abgeschlossen war. Es wurde kein Edukt zurückgewonnen. Der Thioester *iso*-**72a** (Thiolyse mit Thiopropionsäure) wurde in etwas verringerter Ausbeute (43% statt 50%^[63]), der Thioester *iso*-**72b** in leicht verbesserter Ausbeute isoliert (56% statt 54%^[63], Schema 45). Grund für den Unterschied in der Reaktionszeit mag der wiederum als Nebenprodukt auftretende Aldehyd (die silylierte Form von **207**, vgl. Schema 44) sein. Dieser weist einen sehr ähnlichen R_f-Wert [R_f(CH:EE 2:1, **207**-silylether) = 0.41] wie das Edukt [R_f(CH:EE 2:1, **69**) = 0.39] auf und wurde möglicherweise von Böhnke für noch vorhandenes Edukt gehalten. Bis auf diesen kleinen Unterschied waren die von Böhnke angegebenen Thiolyse-Bedingungen aber gut reproduzierbar.

Den weiteren Stufen von Böhnkes^[63] Synthese folgend, führte die Entfernung der Silylschutzgruppe mit HF·Pyridin (*iso*-**73a**[×]: 76%; *iso*-**73b**[×]: 88%) und die anschließende Diolspaltung mit NaIO₄ zu den Aldehydo-Thioestern *iso*-**71a**,**b**[×] (*iso*-**71a**[×]: 81%; *iso*-**71b**[×]: 88%), womit der Entpunkt von Böhnkes Synthesearbeiten erreicht war.

Nun galt es sowohl den Ethylester *iso*-**194**[×] als auch auch den Trifluorethylester *iso*-**210**[×] daraus zuerzeugen. Die Oxidation^[173] zu den Säuren *iso*-**209a**,**b**[×] gelang mit NaClO₂ unter Zugabe von 2-Methyl-2-buten als Schutz vor Überreaktion (*iso*-**209a**[×]: 95%, *iso*-**209b**[×]: 83%). Die Veresterung zu den Ethyl- und Trifluorethylestern *iso*-**194b**[×] und *iso*-**210a**,**b**[×] wurde mit DCC und DMAP und den entsprechenden Alkoholen (Stufe e: Ethanol bzw. Stufe f: Trifluorethanol) durchgeführt. Dabei wurde für den Thioacetat-Fall der Ethylester *iso*-**194b**[×] in 85% Ausbeute und der Trifluorethylester *iso*-**210b**[×] in 90% Ausbeute erhalten. Als Thiopropionat-Ester wurde nur der Trifluorethylester *iso*-**210a**[×] dargestellt, der mit einer Ausbeute von 96% isoliert wurde.

Die Darstellung der *p*-Methoxybenzyl-geschützten Monothiodiester *iso*-**215a**,**b**[×] und *iso*-**216a**,**b**[×] folgte der gleichen Reaktionssequenz (Schema 46). Auch am silylierten Alkenylglycidol **208** gelang die Thiolyse problemlos, aber mit um 7 bzw. 22% verminderter Ausbeute (für Thiopropionsäure: **211a**: 36%, für Thioessigsäure: **212b**: 34%, Stufe a, Schema 46). Für die weiteren, analogen Stufen der Darstellung der Monothiodiester *iso*-**215a**,**b**[×] und *iso*-**216a**,**b**[×] sei auf Schema 46 verwiesen.

^[173] LINDGREN-Oxidation: B. O. Lindgren, T. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1973** *27*, 888-890; unter Zugabe von 2-Methyl-2-buten: G. A. Kraus, M. J. Taschner, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1175-1176.



Schema 47: Vergebliche Cyclisierungsversuche an den Monothiodiestern *iso*-194b[×], *iso*-210b[×], *iso*-215b[×], *iso*-216b[×], *sowie iso*-210a[×], *iso*-215a[×], *iso*-216a[×]; die wirklichen Strukturen 210b und 216a zum Vergleich Reagenzien und Bedingungen zu Schema 47: a) LiHMDS (2.5 Äquiv.), THF, $-78^{\circ}C \rightarrow -5^{\circ}C$; $-5^{\circ}C$, 1 h; Raumtemp., 3 h.– b) LiHMDS (2.5 Äquiv.), THF, $-78^{\circ}C \rightarrow -5^{\circ}C$; $-5^{\circ}C$, 1 h; Raumtemp., 3 h.

Mit den drei Ethylestern (*iso*-194b[×] und *iso*-215a,b[×]) sowie den vier Trifluorethylestern (*iso*-210a,b[×] und *iso*-216a,b[×]) wurden nun Versuche zur DIECKMANN-Kondensation unternommen (Schema 47). Alle dargestellten Ester waren unter den Bedingungen (Schema 47: a und b), die zuvor für die Thiotetronsäuren 203 und 206 erfolgreich gewesen waren (Kap. 3.2.1, S.92), nicht cyclisierbar.



Schema 48: relevanter Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum (300 bzw. 500 MHz, CDCl₃) Monothiodiesters *iso*-210b[×] sowie des teil-deuterierten Monothiodiesters *iso*-210b[×]-d₁

Über den Deuterium-Einbau nach Abfangen des mit LiHMDS gebildeten Enolats von *iso*-**210b**[×] mit D₂O wurde exemplarisch gezeigt, dass mir die Deprotonierung der Thioester grundsätzlich gelang.^[174] Im ¹H-NMR-Spektrum von *iso*-**210b**[×] wurde an der Stelle der Thioacetat-Methylgruppe [vor D₂O-Experiment: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.28 (s, 2"-H₃), Schema 48, links] ein überlagertes Signal erhalten [nach D₂O-Experiment: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.28 (s, 2"-H₃), Schema 48, rechts]. Letzteres resultiert aus einer Überlagerung des "Rest-Singuletts" von nicht deuteriertem Monothiodiester *iso*-**210b**[×] und dem 3-Linien-Spektrum von *iso*-**210b**[×]-d₁, das aufgrund des Isotopeneffekts des eingebauten Deuteriums Hochfeld-verschoben ist.

^[174] Damit kann zwar keine quantitative Aussage über den Deprotonierunggrad gemacht werden, doch durch den Deuterium-Einbau war klar, dass zumindest eine gewissen Menge Enolat gebildet worden war. a) T. Laube. J. D. Dunitz, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1373-1393; b) G. S. Coumbarides, J. Eames, N. Weerasooriya, *J. Label Compd. Radiopharm.***2002**, *45*, 965-973 berichten davon, dass bei LDA-erzeugten Li-Derivaten die Deuterolyse oft keinen quantitativen Wert für den erreichten Lithiierungsgrad liefert.

Diese Kombination aus Deprotonierbarkeit zumindest von einem der sieben Monothiodiester von Schema 47 und der fehldenden Dieckmann-Cyclisierbarkeit jedes dieser sieben Monothiodiester und den erfolgreich durchgeführten Dieckmann-Cyclisierungen zu den Modell-Thiotetronsäuren 203 und 206 (Schema 43, S. 93) veranlassten mich, den Gordischen Knoten auf ganz andere Weise aufzulösen, und zwar indem ich die Richtigkeit der Strukturzuordnung dieser Verbindungen (iso-194b[×], iso-210b[×], iso-215b[×] und iso-216b[×], sowie *iso*-210a[×], *iso*-215a[×] und *iso*-216a[×]) in Frage stellte. Mit dieser Einstellung an deren NMR-Daten herantretend, betrachtete ich die olefinischen ¹H-NMR-Signale zunehmend kritisch (siehe eingetragene NMR-Daten in Schema 45 und Schema 46 sowie Fußnote^[175]). Diese Olefinverschiebung, die für die Verbindungen **69a,b**, *iso*-**72a,b**[×] und *iso*-**73a,b**[×] ebenso wie für **208a,b**, *iso*-**211a,b**[×] und *iso*-**212a,b**[×] immer zwischen 5.7 und 5.9 ppm gelegen hatte, trat für die Aldehyde *iso-***71a**,**b**[×] bzw. *iso-***213a**,**b**[×] um 1 ppm verschoben bei $\delta = 6.73-6.80$ ppm auf. Genauso lag bei den Säuren und Monothiodiestern die ¹H-NMR-Verschiebung^[175] für 3-H im Bereich von $\delta = 6.99-7.26$. Dieser Effekt war schon bei Böhnke aufgetreten. Dort war er wohl nicht richtig zur Kenntnis genommen, zumindest nicht kommentiert worden. Ich hatte mir die Verschiebung mit einem kombinierten Einfluss der Aldehyd-Gruppe und der Thioester-Gruppe erklärt, die möglicherweise aus sterischen Gründen trotz der Entfernung auf das Olefinsignal wirkten. Verstehen konnte ich aber nicht, warum dieser Effekt bei den Aldehyden *iso*-71a,b[×] und *iso*-213a,b[×] so stark, bei den Diolen *iso*-73a,b[×] und *iso*-212a,b[×] aber gar nicht auftrat.

Genau dieser Verschiebungseffekt war aber mit den in Schema 45 (**71**, **72** und **73**) und Schema 46 (**211**, **212** und **213**) unten aufgeführten Alternativ-Strukturen sehr viel besser in Einklang zu bringen. In diesen Verbindungen würde nämlich die entstehende Aldehydfunktion in Konjugation zum Olefin entstehen und damit eine Tieffeld-Verschiebung des Olefinsignals bedingen.

Nach dem berechtigten Zweifel an der Richtigkeit der Thioester-Strukturen von Schema 45 und Schema 46 war der Struktur*beweis* nicht einfach. Beide zum Olefin benachbarten Zentren waren quartär. Damit konnten keine vicinalen H,H-Kopplungen zur Strukturzuordnung herangezogen werden. Den spektroskopischen Beweis, dass die vermeintliche Verbindung *iso-*73b[×] in Wirklichkeit 73b war, lieferte schließlich ein 1,1-ADEQUATE. Zur Theorie hinter einem 1,1-ADEQUATE ["proton-detected INEPT-

^[175] Die olefinischen ¹H-NMR-Signale (3-H; 300 oder 400 MHz, CDCl₃) für die Säuren **209a** (δ = 7.25), **209b** (δ = 7.27), **214a** (δ = 7.14) und **214b** (δ = 7.16) sowie für die Monothiodiester **210a** (δ = 7.26), **215a** (δ = 6.99), **216a** (δ = 7.15), **194b** (δ = 7.08) **210b** (δ = 7.26), **215b** (δ = 7.00) und **216b** (δ = 7.14) liegen ebenfalls um 7 ppm.

INADEQUATE" ("proton-detected insensitive nuclei enhanced by polarisation transfer -Incredible natural-abundance double-quantum transfer experiment")] sei auf einschlägige Literatur^[176] verwiesen. Für meine Synthese entscheidend war die Auswertung der zu C-3benachbarten Zentren. Diesen Ausschnitt des 1,1-ADEQUATE des Diols **73b** zeigt Abbildung 4.



Abbildung 4: Ausschnitt aus dem 1,1-ADEQUATE des Diols 73b (499.9 MHz / 125.7 MHz, 60 Hz, CDCl₃)

Für die Aufnahme des Spektrums wurde das Diol **73b** mit Bedacht gewählt. Zum einen stand die Substanz in für die Messung ausreichender Menge zur Verfügung (es wurden zwischen 200-300 mg Substanz in 0.7 mL CDCl₃ aufgenommen). Zum anderen war auf der Stufe des Diols nicht mehr die störend intensitätsstarke *t*BuPh₂Si-Gruppe vorhanden. Das Spektrum von **73b** (Abbildung 4) zeigt auf der waagrechten Achse die Protonenverschiebung, auf der senkrechten die Doppelquantenfrequenz. Die Doppelquantenfrequenz besteht aus der Summe der ¹³C-Verschiebungen von benachbarten C-Atomen, wie im Folgenden am konkreten Beispiel verdeutlicht werden soll.

Die Protonenresonanzen bei $\delta_{\rm H} = 3.51$ und 3.60 sind eindeutig 6-H₂ zuzuordnen. Für diese Protonenresonanzen tritt ein Kreuzpunkt mit der Doppelquantenfrequenz 142 auf. Diese Doppelquantenfrequenz gibt nun die Summe der ¹³C-Verschiebungen des mit dem Proton verknüpften C-Atoms und dessen Nachbar an. Das mit 6-H₂ verknüpfte C-Atom ist C-6. Die

^[176] T. D. W. Claridge in *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry* (Hrsg.: J. E. Baldwin, R. M. Williams), Volume 19, **2004**, Elsevier, Tetrahedron Organic Chemistry Series, 211-220.

¹³C-Verschiebung von C-6 ist aus dem ¹³C-Spektrum (bzw. aus dem H,C-COSY) bekannt und beträgt $\delta_{C-6} = 64.73$. C-6 hat nur ein benachbartes C-Atom, nämlich C-5, dessen ¹³C-Verschiebung 77.01 beträgt. Damit lässt sich die Doppelquantenfrequenz berechnen: $\delta_{C-6} + \delta_{C-5} = 64.73 + 77.01 = 141.74$, was innerhalb der Genauigkeitsgrenzen^[177] mit 142 übereinstimmt.

Tabelle 23: Zusammenstellung der entscheidenden Doppelquantenfrequenzen aus dem 1,1-ADEQUATE (499.9 MHz / 125.7 MHz, 60 Hz, CDCl₃) des Diols 73b (¹H-Verschiebung: 499.9 MHz, CDCl₃) und Struktur von *iso*-73b[×] zum Vergleich

	BzO OH 73b	⁶ OH ¹ BzO	S S S S O A S O H S S O H S S O H S S O H S S O H S S O H S S O H S S S O H S S S S S S S S S S S S S	
$\sum \delta_{^{13}C}$	5.85 (3-H)	4.60 (1-H ₂)	4.08 (5-H)	3.60 und 3.51 (6-H ₂)
121		C-1 + C-2		
121		69.51 + 51.82		
142			C-5 + C-6	C-6 + C-5
112			77.01 + 64.73	64.73 + 77.01
178	C-3 + C-2			
170	126.87 + 51.82			
215			C-5 + C-4	
210			77.01 + 138.53	
265	C-3 + C-4			
203	126.87 + 138.53			

Natürlich kann auch über die Doppelquantenfrequenz die ¹³C-Verschiebung eines benachbarten C-Atoms berechnet werden. Dies soll exemplarisch für die entscheidende Doppelquantenfrequenz 215 vorgeführt werden, die entscheidend für die Strukturzuordnung ist. Die Doppelquantenfrequenz 215 stellt den zweiten Kreuzpunkt der Protonenverschiebung 4.08 (5-H) dar. Der erste Kreuzpunkt tritt bei der Doppelquantenfrequenz 142 auf, die ja bereits erläutert wurde und die den "rechten" Nachbarn von C-5, nämlich C-6, abdeckt. Der zweite Kreuzpunkt mit der Doppelquantenfrequenz 215 beschreibt also den "linken" Nachbarn von C-5 ($\delta_{C-5} = 77.01$), nämlich C-4. Für C-4 ergibt sich aus der Berechnung der

^[177] Die Genauigkeit des Spektrums wird neben der hohen Konzentration der Probe auch durch die Methode an sich begrenzt. Dies ist neben dem schlechten Signal-zu-Rausch-Verhältnis aufgrund der geringen Häufigkeit der ¹³C-Atome auch auf die große zu messende spektrale Breite zurückzuführen, wie Lit.^[176] (S. 216) zu entnehmen ist.

Doppelquantenfrequenz ($\delta_{C-4} = 215 - \delta_{C-5} = 215 - 77.01 = 137.99$) eine ¹³C-Verschiebung von 138 ppm, was der aus dem ¹³C-NMR-Spektrum entnommenen Verschiebung von 138.53 entspricht. Diese Verschiebung spricht für die in Tabelle 23 aufgeführte Struktur **73b** mit einem olefinischen, also sp²-Kohlenstoff als C-4. Sie ist nicht mit der zum Vergleich in Tabelle 23 aufgeführten Struktur *iso*-**73b**[×] zu vereinbaren, da dort das C-4-Zentrum sp³- hybridisiert ist. Selbst wenn letzteres mit zwei Alkylgruppen, einer Alkenylgruppe und einem Thioester verknüpft ist, hätte man in dieser Umgebung $\delta_{C-4} \approx 50$ ppm erwartet und beileibe nicht die hier gemessene Verschiebung von 138 ppm. Die weiteren Korrelationen aus Abbildung 4 sind in Tabelle 23 zusammengestellt.

Die Richtigstellung der Struktur **73b** (Tabelle 23) bedingte eine Berichtigung aller folgenden Strukturen. Damit mussten die Aldehydo-Thioester *iso*-**71a,b**, die Säuren *iso*-**209a,b** und die Monothiodieser *iso*-**194a,b** und *iso*-**210a,b** von Schema 45 (S. 99) deren Regioisomere (im gleichen Schema, unten) sein. Das Gleiche galt ganz analog für die PMB-geschützten Verbindungen von Schema 47 (S. 102). Damit war aber auch der Grund für die fehlgeschlagenen Versuche zur DIECKMANN-Cyclisierung aller Monothiodiester von Schema 47 (S. 102) gefunden. Den wirklichen Isomeren (Schema 47 rechts, S. 102) mangelte es aufgrund des Abstands der Ester-Gruppen von einander und vor allem aufgrund ihrer internen *trans*-Doppelbindung an der Möglichkeit zur DIECKMANN-Cyclisierung.



Schema 49: Vergleich des stattfindenden S_N'-Angriffs mit dem nicht stattfindenden S_N2-Angriff

Die Richtigstellung der Struktur **73b** hatte aber auch Konsequenzen für die Strukturzuordnung der vorherigen Verbindungen. Da das Diol aus dem Thioester **72b** durch Entfernung der Silylschutzgruppe resultierte, musste auch das Diol der Struktur **72b** entsprechen und nicht dem Regioisomer *iso*-**72b**[×]. Damit lag "die Mutter aller falschen Strukturzuordnungen" weit zurück, nämlich auf der Stufe der Thiolyse-Produkte. Die Thiolyse war offensichtlich nicht über den von Böhnke^[63] angegebenen S_N2-Angriff der Thiosäure an C-3 des silylierten Alkenylglycidols **69** verlaufen (Schema 49, rechts). Dieser hätte ja zu *iso*-**72a,b** geführt. In Wirklichkeit hatte eine S_N '-Thiolyse^[178] an C-5 stattgefunden, woraus die Thioester **72a,b** resultierten (Schema 49, links). Entsprechend führte die S_N '-Thiolyse an Alkenylglycidol **208** zu den Thioestern **211a,b** (eda.).

 $^{^{[178]}}$ Ob dieser S_N'-Angriff auch auf die Thiolyse am Brom-substituierten Alkenylglycidol **169** zutrifft, muß offenbleiben, da nie Produkte des entsprechenden Angriffs isoliert worden waren.

4 Untersuchungen zur Thiolactomycin-Synthese II: Darstellung von Thiolactomycin über die S_N'-Thiolyse eines Alkenylglycidols

Die Re-Interpretation meiner und Böhnkes Thiolyse-Resultate beinhaltete auch einen erfreulichen Aspekt: Über den tatsächlich stattfindenden S_N '- statt S_N 2-Angriff könnte Thiolactomycin letztlich auch darstellbar sein (Schema 50). Es müssten nur die funktionellen Gruppen (Ester und Dien) getauscht werden. Der "linke" Molekülteil müsste den Monothiodiester und der "rechte" Molekülteil das Dien ergeben (Schema 50, rechts), statt zuvor der "rechte" Molekülteil den Monothiodiester und der "linke" das Dien.



Schema 50: Denkbarer Syntheseplan mit einem S_N'- statt eines S_N2-Angriffs

Nun war die bisherige Synthese schon stufenreich (11 Stufen für Start-Aldehyd 67 \rightarrow Aldehydo-Thioester 71 als letzter verwertbarer Stufe; Schema 45, S. 99). Für die Korrektur des Syntheseplans wären zusätzliche Stufen nötig (Olefinierung von Aldehydo-Thioester 71, Freisetzen des geschützten Alkohols, Oxidation zu Säure, Veresterung, DIECKMANN-Kondensation), was die Synthese noch weiter verlängert hätte (d. h. insgesamt mindestens 16 Stufen und damit doppelt so lang wie die kürzeste bis dahin bekannte Thiolactomycin-Synthese: 8 Stufen; Schema 8, S. 18).

Ich wollte diesen Nachteil über einen neuen Ansatz beseitigen. Das grundlegende Konzept der bisherigen Retrosynthese beibehaltend, galt es, einen Vorteil aus den mühsam erarbeiteten Erkenntnissen zu schlagen und sich das bisher Gelernte über die SHARPLESS-Epoxidierung von Pentadienolen, die Thiolyse von Alkenylglycidolen sowie zur DIECKMANN-Kondensation zu nutze zu machen. Das auf die Synthese von Thiolactomycin anwendbare Wissen aus diesen Bereichen lässt sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Bei der SHARPLESS-Epoxidierung von Pentadienolen ist eine allzu starke Aktivierung der allylischen Epoxidposition zu vermeiden. Ist eine 3-Methylierung notwendig, so sollte jede weitere Aktivierung durch einen Akzeptor ausgeglichen werden, um die Stabilität des Alkenylglycidols unter den Bedingungen der SHARPLESS-Epoxidierung zu erhöhen und seine Neigung zur Semipinakol-Umlagerung zu vermindern.
- Bei der Thiolyse von 3,5-Dimethyl-substituierten Alkenylglycidolen wie 69 und 208 ist von einem S_N'-Angriff auszugehen.
- Die DIECKMANN-Kondensation ist für Moleküle mit dem richtigen Abstand der beiden Estergruppen eine verlässliche Reaktion.

Für die Umsetzung dieser Schlüsse in eine neue und kürzere Synthese von Thiolactomycin modifizierte ich die Retrosynthese von Schema 13 (S. 27) zu einer S_N '-Thiolyse hin, wie in Schema 15 (S. 31) bereits skizziert wurde.



Schema 51: Neuer Retrosyntheseplan zur Darstellung von Thiolactomycin (1)

Dabei wollte ich die DIECKMANN-Kondensation als ersten Schritt der Retrosynthese beibehalten (Schema 51).^[179] Als nächster retrosynthetischer Schnitt war der Bruch der C-S-Bindung geplant. Bei der Thiolyse des Ester-substituierten Alkenylglycidols **221** blieb festzustellen, ob auch an diesem Substrat ein S_N '-Angriff zu realisieren war und wie der Elektronenmangel am S_N '-Zentrum (α) dieses Alkenylglycidols **221** die S_N '-Thiolyse beein-flusste. Selbstverständlich barg die Estergruppe die Gefahr, alternativ eine 1,4-Addition an C- β (MICHAEL-Addition) einzugehen. Doch mit dem Monothiodiester **220** wären gleich beide funktionellen Gruppen für die DIECKMANN-Kondensation vorhanden. Unklar war aus den bisherigen Ergebnissen freilich geblieben, ob die S_N '-Thiolyse über einen *syn*- oder einen *anti*-Mechanismus verläuft. Es war also zu diesem Zeitpunkt noch nicht klar, ob aus der Thiolyse des Alkenylglycidols **221** der Diester **220** mit *syn*-konfigurierten ²C-S- und ⁵C-O-Bindungen

 $^{^{[179]}}$ Ein Umkehren der Reihenfolge (erst Claisenkondensation zum Aufbau des β -Keto-Thioesters und dann intramolekulare Thiolyse) scheiterte schon auf der ersten Stufe; vgl. Kap. 8.1, S. 349, Schema 96.

oder der epimere Diester (nur dargestellt ausgehend vom Enantiomer epi-220) mit entsprechend umgekehrter Anordnung, d. h. *anti*-konfigurierten ²C-S- und ⁵C-O-Bindungen resultieren würde. Dies war auch nicht per Literaturrecherche zu beantworten, wie in Kapitel 4.3.1 (S. 127) dargestellt wird. Dieser Nachteil wurde aber durch einen entscheidenden Vorteil wettgemacht: Das Ester-substituierte Alkenylglycidol stellte das Produkt der SHARPLESS-Epoxidierung des Pentadienols **90** dar. Damit waren beide Enantiomere zugänglich. Es war keine Semipinakol-Umlagerung zu befürchten, da die allylische Destabilisierung durch den Elektronenzug des Esters kompensiert wird (vgl. Kap. 2.2.2, S. 60). So wäre entweder aus Alkenylglycidol **221** der Diester **220** darstellbar oder aber aus dem enantiomeren Alkenylglycidol *ent-***221** der epimere Diester *epi-***220**. Beide enthielten das für (+)-Thiolactomycin (1) benötigte 2*R*-Stereozentrum, während die Konfiguration an C-5 ja für die weitere Synthese von Thiolactomycin irrelevant war. Damit existierte für beide denkbaren Thiolyse-Mechanismen eine Problemlösung.

Nun wird zunächst die Darstellung des silylierten Alkenylglycidols 221 und seines Enantiomers *ent*-221 besprochen. Anschließend wird auf die Untersuchungen zur Thiolyse eingegangen.

4.1 Darstellung der Ester-substituierten Alkenylglycidole 221 und *ent*-221

Die Darstellung des zugrunde liegenden Pentadienols **90** erfolgte – wie bereits in Kapitel 2.1.2 (vgl. Schema 14, S. 29 und Schema 17, S. 38) ausgeführt – über eine WITTIG-Reaktion. Diese lieferte das Pentadienol **90** ausgehend vom Aldehyd **67** in 84% über 2 Stufen (Schema 52).



Schema 52: Darstellung der enantiomeren Alkenylglycidole 221 und ent-221

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 52: a) $Ph_3P=C(CH_3)CO_2Et$ (**222**, 1.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 50°C, 5 h; wurde als Rohprodukt umgesetzt (Lit.^[63]: 85%). – b) NaOH (5.0 mol-%), EtOH, Raumtemp., 12 h; 84% über 2 Stufen; (Lit.^[63]: 91%; d. h. 77% über 2 Stufen).– c) *t*BuOOH (1.5 Äquiv.), VO(acac)₂ (2.1 mol-%, in 6 Portionen), CH_2Cl_2 , 0°C, 2 h; Raumtemp., 2 h; wurde als Rohprodukt umgesetzt.– d) *t*BuPh₂SiCl (1.0 Äquiv.), Imidazol (2.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C; Raumtemp. 2 h; 86% über 2 Stufen.– e) L-(+)-DIPT (12 mol-%); Ti(O*i*Pr)₄ (10 mol-%); **90**; *t*BuOOH (2.0 Äquiv.); CH_2Cl_2 , -30°C, 12 h; PPh₃ (2.0 Äquiv.); *t*BuPh₂SiCl (1.0 Äquiv.), Imidazol (2.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , Raumtemp., 1 h; 83% (93% *ee*).– f) D-(–)-DIPT (24 mol-%.); Ti(O*i*Pr)₄ (20 mol-%.); **90**; *t*BuOOH (2.0 Äquiv.); CH_2Cl_2 , -30°C, 12 h; Me₂S (2.0 Äquiv.); *t*BuPh₂SiCl (1.0 Äquiv.), Imidazol (2.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -30°C, 12 h; Me₂S (2.0 Äquiv.); *t*BuPh₂SiCl (1.0 Äquiv.), Imidazol (2.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -30°C, 12 h; Me₂S (2.0 Äquiv.); *t*BuPh₂SiCl (1.0 Äquiv.), Imidazol (2.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -30°C, 12 h; Me₂S (2.0 Äquiv.); *t*BuPh₂SiCl (1.0 Äquiv.), Imidazol (2.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -30°C, 12 h; Me₂S (2.0 Äquiv.); *t*BuPh₂SiCl (1.0 Äquiv.), Imidazol (2.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , Raumtemp., 1 h; 74% (92% *ee*).

Die SHARPLESS-Epoxidierung von **90** verlief mit guter Ausbeute (**221**: 83% über 2 Stufen inkl. Eintopf-Silylierung) und hohem Enantiomerenüberschuss (93%). Bei der Epoxidierung wurde in keinem Fall umgelagerter Aldehyd isoliert. Versuche, den Enantiomerenüberschuss z. B. durch eine Erhöhung der Menge an DIPT zu steigern, scheiterten (Tabelle 24).

Nr.		Tartrat	Äquiv. ^A	ee	Ausbeute
1	L-(+)	DIPT	0.12	93%	83%
2	L-(+)	DIPT	0.24	92%	74%
3	L-(+)	DIPT	0.60	93%	23% ^B
4	L-(+)	DET	0.22	96-94%	52-76%
5	D-(-)	DIPT	0.24	92%	74%
6	D-(-)	DET	0.60	96%	76% ^B

Tabelle 24: Erreichter Enantiomerenüberschuss für die Umsetzung $90 \rightarrow 221$

^AWeitere Bedingungen: *t*BuOOH (2.0 Äquiv.), Ti(O*i*Pr)₄ (Tartrat: Ti(O*i*Pr)₄ im Verhältnis 1.2:1), **90**, CH₂Cl₂, -30° C, 12 h; PPh₃ (2.0 Äquiv.); *t*BuPh₂SiCl (1.0 Äquiv.), Imidazol (2.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, Raumtemp., 1 h; ^BIn diesen Fällen erfolgte eine Aufarbeitung vor der anschließenden Silylierung; die Ausbeute bezieht sich auf beide Stufen.

Selbst bei einer Verfünffachung der Tartratmenge (von 0.12 auf 0.60 Äquiv. DIPT, Eintrag 3) lag der Enantiomerenüberschuss noch bei unveränderten 93%. Aufgrund der erhöhten

Tartratmenge wurde in diesem Fall keine in situ-Silylierung durchgeführt, sondern zwischenzeitlich aufgearbeitet. Möglicherweise erklärt dies den ausgeprägten Ausbeuteeinbruch (23% statt 83%). Bei den Epoxidierungsversuchen stellte sich daneben heraus, dass die Reaktion sehr temperaturabhängig war. Bei einigen Ansätzen sank die Ausbeute bis auf 40% und der Enantiomerenüberschuss bis auf 64%, wofür keine andere Erklärung als die schwankende Temperatur (mehr als ±5°C) des verwendeten Kryostaten gefunden wurde. Dies ist aber insofern interessant, als im Fall des Dibrompentadienols 168 (Kap. 3.1.2, S. 75) keine Verbesserung des ee-Wertes durch eine Erniedrigung der Temperatur zu beobachten gewesen war (Tabelle 18, S. 82). Eine leichte Steigerung des Enantiomerenüberschusses gelang schließlich beim Einsatz von Diethyltartrat (DET) statt des zuvor eingesetzten Diisopropyltartrats (DIPT). In diesem Fall waren Enantiomerenüberschüsse von 94% bis 96% bei einer leicht verringerten Ausbeute von 52% bis 76% möglich (Tabelle 24, Eintrag 4).

Die Darstellung des Enantiomers *ent-***221** war ebenfalls in guter Ausbeute und mit hohem Enantiomerenüberschuss möglich [74%, 92% *ee* für D-(–)-DIPT]. Der Einsatz von D-(–)-DET steigerte auch in diesem Fall den Enantiomerenüberschuss bis 96% für 0.60 Äquiv. In diesem Fall wurde wiederum vor der anschließenden Silylierung aufgearbeitet, was sich hier aber nicht auf die Ausbeute niederschlug (Eintrag 6). Für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde eine racemische Vergleichsprobe [Schema 52, VO(acac)₂ (2.1 mol-%), *t*BuOOH (1.5 Äquiv.); 86% über 2 Stufen inkl. anschließender Silylierung] synthetisiert.

Eine Konfigurationszuordnung der Doppelbindung über die ³*J*-Kopplung (2-CH₃, 3-H) war nicht möglich, da deren Größe (³ $J_{2-CH_3,3-H} = 8.0$) im Grenzbereich der typischen^[180] Werte für eine *E*- und eine *Z*-Konfiguration lag. Die Struktur des silylierten Alkenylglycidols wurde deshalb über ein ROESY-Spektrum belegt (Abbildung 5).

^[180] U. Vogeli, W. von Philipsborn, *Org. Magn. Reson.* **1975**, *7*, 617-627 untersuchten den Unterschied der Größe der *trans*- und *cis*-vicinalen ¹³C, ¹H-Kopplungskonstanten von α - und/oder β -substituierten Acrylsäuren. Es wurden sowohl die Kopplungen zwischen Vinyl-Proton und Carboxyl-Kohlenstoff der Säure als auch die Kopplungen zwischen Vinyl-Proton und Alkyl-Kohlenstoff der α - oder β -Substituenten im entsprechenden 1,3-Abstand untersucht.

	Acrylsäure	α-Methyl-	α-Alkyl,β-Alkyl-	β-Methyl-	β,β-Dimethyl-
$^{3}J_{COOH,H}$	E: 14.1; Z: 7.6	E: 12.8; Z: 6.5	E: 13.2; Z: 7.7	<i>E</i> : 14.5; <i>Z</i> : 6.8	
${}^{3}J_{C\mathrm{H}_{3},H}$		E: 10.1; Z: 5.7	E: 7.7; Z: 7.3-6.9	<i>E</i> : 9.4; <i>Z</i> : 6.3	E: 8.1; Z: 6.9

 $^{{}^{3}}J_{CH_{3},H}$ liegt bei α,β -dialkylierten *E*- und *Z*-Methacrylsäuren sehr nahe beieinander (*E*: ${}^{3}J_{CH_{3},H} = 7.7; Z: {}^{3}J_{CH_{3},H} = 7.3-6.9$). Von demselben Effekt berichtet Lit.^[114], die für 3-Methylpent-2-en ${}^{3}J_{C,H}$ (*Z*-3-Methylpent-2-en) = 7.4 Hz, ${}^{3}J_{C,H}$ (*E*-3-Methylpent-2-en) = 8.6 Hz angibt. Die Tendenz ${}^{3}J_{C,H}$ (*trans*) > $J_{C,H}$ (*cis*) bleibt aber laut Lit.^[114] erhalten, sodass bei Vorhandensein beider Isomere auf die entsprechende Konfiguration geschlossen werden kann. Da in unserem Fall aber nur ein Isomer erhalten wurde, konnte die entsprechende Konfiguration nicht anhand der Größe von ${}^{3}J_{C,H}$ bestimmt werden.



Abbildung 5: Molekülmechanik-Rechnungen^[181] zu ^{4,5}*trans*- und ^{4,5}*cis*-221 zur Verdeutlichung der ROESY-Peaks (499.7 MHz, C₆D₆)

Es wurden Kreuzpeaks zwischen 1.00 (4-CH₃) und 3.69 und 3.83 (6-H₂) beobachtet, ebenso zwischen 3.12 (5-H) und 1.99 (2-CH₃). Zur Abschätzung der räumlichen Struktur diente eine Molekülmechanik-Rechnung^[181] zu ^{4,5}*trans*- und ^{4,5}*cis*-**221**, die zeigte, dass eine deutliche Verdrillung der ^{2,3}Ebene gegenüber der ^{4,5}Ebene auftrat. Darüber lassen sich die auftretenden Kreuzpeaks in ^{2,3}*E*,^{4,5}*trans*-**221** verstehen. Diese Kreuzpeaks sind mit einer ^{4,5}*cis*-Konfiguration (^{4,5}*cis*-**221**) nicht vereinbar (Abbildung 5, rechts).

4.2 Ist die Thiolyse von Alkenylepoxiden Palladium-katalysierbar?

Zur methodischen Abrundung sollte neben dem Einsatz der bisher angewendeten klassischen Thiolyse-Methoden, auf die in Kapitel 4.3 (S. 127) eingegangen wird, die Pd-Katalysierbarkeit der Epoxidöffnung untersucht werden. Einige relevante Literaturbeispiele zur Pd-katalysierten Epoxidöffnung von Alkenylepoxiden werden im Folgenden kurz zusammengefasst, bevor auf die eigenen Ergebnisse zu diesem Thema eingegangen wird.

4.2.1 Literaturhinweise zur Pd-katalysierten Thiolyse von Alkenylepoxiden

Es sind sowohl Pd-katalysierte $S_N'^{[182]}$ als auch S_N^2 -Öffnungen^[183] von Alkenylepoxiden mit diversen Nucleophilen bekannt. Dabei existieren ebenfalls Beispiele für Thiolysen.^[184]

^[181] MMFF94: T. A. Halgren, *J. Comput. Chem.* **1999**, *20*, 720-729, wie in *Spartan'02 for Windows*, version 1.0.0, **2001**, Wavefunction, Inc., Irvine, implementiert.

^[182] Pd-katalysierte S_N'-Öffnungen von Allylepoxiden: Übersichtsartikel: a) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422; b) J. Tsuji, T. Mandai, *Synthesis*, **1996**, 1-24; c) A. Heumann in *Transition Metals in Organic Synthesis* (Eds. M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, **2004**, pp. 307-320; Einzelberichte: d) Nu^{\ominus} = H^{\ominus}: M. Oshima, H. Yamazaki, I. Shimizu, M. Nisar, J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6280-6287; e) Nu^{\ominus} = N₃^{\ominus}: A. Tenaglia, B. Waegell, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4851-4854; f) Nu^{\ominus} = NaHNTs: J. Löfstedt, H. Petterson-Fasth, J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2225-2230; g) Nu^{\ominus} = ^{\ominus}OAc: S. Yoshida, M. Asano, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7243-7246; h) Lit.^[184].

Für meine Thiolyse sind zwei Fragen besonders wichtig:

- 1.) Wurden zu Alkenylglycidol **221** vergleichbar sterisch gehinderte Substrate in Pdkatalysierten Epoxidöffnungen verwendet?
- 2.) Wurden Thiocarbonsäuren in die Thiolyse von Epoxiden eingebracht?

Zur Beantwortung der ersten Frage waren Alkenylepoxide relevant, deren Doppelbindung bzw. Epoxid trisubstituiert war. Die Epoxidöffnung dieser Alkenylepoxide baut ein quartäres (bzw. im Falle einer Hydrogenolyse tertiäres) Stereozentrum auf. Umsetzungen solcher Alkenylepoxide sind in der Literatur selten: Drei relevante Beispiele sind in Schema 53 aufgeführt.^[183f,185]

^[183] Pd-katalysierte S_N -Öffnungen von Allylepoxiden: Übersichtsartikel: a) Lit.^[182a-c] Einzelberichte: b) Nu^{\ominus} = H^{\ominus}: Lit.^[182d]; c) Nu^{\ominus} = $^{\ominus}$ OR, aber intramolekular: T. Suzuki, O. Sato, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4747-4750; d) Nu^{\ominus} = $^{\ominus}$ OC(O)OR, aber intramolekular: B. M. Trost, S. R. Angle, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6123-6124; e) T. Fujinami, T. Suzuki, M. Kamiya, S.-i. Fukuzawa, S. Sakai, *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 199-200; f) B. M. Trost, J. K. Lynch, S. R. Angle, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 375-378.

^[184] Pd-katalysierte S_N '-Öffnungen von Allylepoxiden mit S-Nukleophilen: a) $Nu^{\ominus} = Me_3SiSPh$, Me_3SiSEt : B. M. Trost, T. S. Scanlan, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4141-4144; b) $Nu^{\ominus} = Bi(SPh)_3$: S.-K. Kang, H.-C. Ryu, Y.-T. Hong, M.-S. Kim, S.-W. Lee, J.-H. Jung, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2365-2371.



Schema 53: Bekannte Pd-katalysierte Epoxidöffnungen an höhersubstituierten Substraten nach Lit.^[183f,185] Reagenzien und Bedingungen zu Schema 53: a)^[183f] Pd₂(dba)₃·CHCl₃, Bis(diphenylphosphinopropan), THF, 2.8 bar CO₂, Raumtemp.; 55%; keine weiteren Angaben.– b)^[185] Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (2.5 mol-%), Ph₃P (2.5 mol-%), HCO₂H (5.0 Äquiv.), NEt₃ (2.0 Äquiv.), Dioxan, Raumtemp., 48 h; 90%^[186].– c)^[185] Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (2.5 mol-%), (MeO)₃P (2.5 mol-%), HCO₂H (5.0 Äquiv.), NEt₃ (2.0 Äquiv.), Dioxan, Raumtemp., 2.5 h; 48% eines Gemisches aus **232** und **233** mit einem Verhältnis von 89:11.

Das Intermediat der Pd-katalysierten Epoxidöffnung ist ein π -Allyl-Palladium-Komplex, der abhängig vom Substitutionsmuster unterschiedlich stark sterisch belastet ist. Für die vorliegende Arbeit entscheidend sind 2,4-Dimethyl-substituierte Alkenylepoxide (wie **226**, **225** und **224**). Diese Substrate bilden nämlich π -Allyl-Palladium-Komplexe **229**, **228** und **227**, die durch die beiden Methylgruppen an C-2 und C-4 eine erhebliche ^{1,3}Allylpannung aufweisen.

Das erste Beispiel^[183f] in Schema 53 ($224 \rightarrow 230$) zeigt die intramolekulare Einführung des zunächst aus CO₂ und dem Alkoholat gebildeten Carbonat-Nucleophils. Aufgrund des intramolekularen Charakters der Reaktion erfolgte die Substitution in der α -Position (entspricht der Position des klassischen S_N-Angriffs) zu 230. Dabei berichten Trost und Mitarbeiter^[183f], dass das kombinierte Auftreten von Methylgruppen an C-2 und an C-4 die

^[185] I. Shimizu, K. Hayashi, N. Ide, M. Oshima, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2991-2998.

^[186] Im Text wird für die gleiche Reaktion von einer selektiven Bildung des E-" β , γ "-gesättigten Esters mit 75% Ausbeute geschrieben.

Ausbildung des π -Allyl-Palladium-Komplexes **227** behinderten.^[183f] So mussten sie beim Wechsel vom 2-unsubstituierten zum 2-Methyl-Substrat nicht nur von P(OiPr)₃ zu 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan wechseln, sondern außerdem Ausbeuteeinbußen hinnehmen (von 84%^[183d] für das 2-H-Analogon auf 55%^[183f] für **230**).

Die beiden anderen Beispiele veranschaulichen die Einführung eines Hydrids. Dabei ist interessant, dass **226** und **225**, die sich nur durch den elektronenziehenden Substituenten (nämlich C-1-Ester gegen C-1-Keton) unterscheiden, sehr verschieden reagierten. Das Estersubstituierte Alkenylepoxid **225** ergab den Homoallylalkohol **231** in 90% Ausbeute. Dagegen wurde beim entsprechenden Keton-Analogon **225** ein 89:11-Isomerengemisch aus Homoallylalkohol **232** und Allylalkohol **233** erhalten und das in 48% Ausbeute. Daneben wurde Edukt reisoliert (50%). Einen ähnlichen Verlust der Regioselektivität beobachteten die Autoren bei weiteren Beispielen. Sie konnten aber auch für diese Fälle keine Erklärung finden.

Zur Erläuterung der Bevorzugung der S_N -Substitution (unter Ausbildung eines Homoallylalkohols, in Abgrenzung zur S_N '-Substitution unter Ausbildung eines Allylakohols) wird noch das Beispiel von Schema 54 diskutiert, für das Shimizu und Mitarbeiter^[182d] die beobachtete Selektivität zu erklären versuchten.



Schema 54: Pd-katalysierte Hydrogenolyse des racemischen Alkenylepoxids 234 mit HCO₂H nach Shimizu und Mitarbeiter^[182d] Reagenzien und Bedingungen zu Schema 54: a)^[182d] Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (2.5 mol-%), *n*Bu₃P (2.5 mol-%), HCO₂H (5.0 Äquiv.), NEt₃ (2.0 Äquiv.), Dioxan, Raumtemp. 1.5 h; 97% 238.

Shimizu und Mitarbeiter^[182d] setzten das Vinylepoxid **234** unter diversen Bedingungen (Ligandenvariation von Phosphinen bis hin zu Phosphiten, $Pd_2(dba)_3$ ·CHCl₃ in verschiedenen Mengen) um. Sie erhielten neben dem gewünschten Homoallylalkohol **238** diverse Nebenprodukte (verschiedene Verhältnisse von **239**, **240**, **241** und **242**), fanden aber letztlich Bedingungen, die **238** in 97% Ausbeute zugänglich machten (Schema 54, a). Das bevorzugte Auftreten von **238** erklärten Shimizu und Mitarbeiter^[182d] über Intermediat **235**, das aufgrund einer Koordination des Palladiums durch den Sauerstoff besonders stabil wird. Nach Tsuji und Mandai^[182b] kann das gleiche Hauptprodukt über Intermediat **237** erklärt werden, bei dem sich der am wenigsten sterisch gehinderte σ -Allyl-Palladium-Komplex (hier an C-2) ausbildet, über den das Hydrid intramolekular an das höhersubstituierte Zentrum C-4 abgegeben wird.

Da diese Mechanismen nicht direkt auf die Thiolyse übertragbar sind, mussten die eigenen Ergebnisse abgewartet werden, um festzustellen, ob für dieses Nucleophil ein S_N- oder S_N'-

Angriff eintritt. Da aber grundsätzlich beide Angriffe interessant gewesen wären (über beide hätte letztlich Thiolactomycin erhalten werden können), war dies kein Hinderungsgrund.

Diskutiert werden sollen noch zwei Nebenprodukte, die für meine Versuche Relevanz haben: Die Bildung von Dien **239** erklärten Shimizu und Mitarbeiter^[182d] ausgehend von **235** über eine β -Hydrid-Eliminierung. Shimizu und Mitarbeiter^[182d] führten daneben in ihr Alkenylepoxid **234** als Nebenreaktion eine Formiatgruppe zu **240** ein. Formiat **240** wurde bevorzugt gebildet, wenn überstöchiometrische Mengen an PPh₃ für die Katalyse verwendet wurden. Dieser Reaktionspfad ist möglicherweise für die Übertragung auf Thioessigsäure interessant.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass relativ wenige Beispiele mit komplexeren Alkenylepoxiden bekannt sind. Grundsätzlich existieren aber einzelne Beispiele für Pd-katalysierte Epoxidöffnungen, die über "1,1,3,3-tetrasubstituierte-Allyl-Palladium-Komplexe" verlaufen.

Bei niedriger substituierten Alkenylepoxiden finden sich auch Literaturbeispiele für den Pd-katalysierten Einbau von S-Nucleophilen. Dort wurden nur Alkenylepoxide mit monooder maximal disubstituierter Doppelbindung eingesetzt [Nucleophile: Bi(SPh)₃^[184b], Me₃SiSEt^[184a,187] und Me₃SiSPh^[184a]]. Für die Darstellung von allylischen Sulfiden wurde zumindest ein Beispiel für ein disubstituiertes Olefin gefunden (Schema 55, erstes Beispiel).^[184a]

^[187] Es wurden in Lit.^[184a] auch Versuche mit Thioethanol durchgeführt. Diese Versuche führten aber zu unreproduzierbaren Ergebnissen.



Schema 55: Bekannte Pd-katalysierte Synthese von allylischen Sulfiden und allylischen Thioacetaten nach Lit.^[184a,188a]

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 55: a)^[184a] PhSSiMe₃ (keine Angabe zu Äquiv.), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (5 mol-%), PO*i*Pr₃ (30 mol-%), THF, Raumtemp., keine Angabe zur Reaktionszeit; 64%; **244/245** = 23:77, wobei das α -Produkt nicht Pd-katalysiert entsteht.– b)^[188a] Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (2 mol-%), PPh₃ (16 mol-%) oder 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan (8 mol-%), KSAc (1.4 Äquiv.), H₂O, 50°C, 24 h; 68%; *E*/*Z* = 77:23, α/γ = 95:5.

Dabei wurde das cyclische Alkenylepoxid **243** mit PhSSiMe₃ unter Pd-Katalyse umgesetzt und ein Regioisomerengemisch aus **244** und **245** erhalten. Die Bildung von **244** wird von Trost und Scanlan^[184a] über einen "klassischen" S_N2-Prozess erklärt, wofür aber keine Begründung angegeben wurde.^[189] Bei der Suche nach Thiocarbonsäuren als Nucleophil zur Abreaktion eines π -Allyl-Palladium-Komplexes wurden Beispiele für allylische Carbonate, Acetate oder Benzoate gefunden, aber nicht für Alkenylepoxide.^[188] Ausgehend von ersterem treten zudem häufig *E/Z*- und α -/ γ -Isomerengemische auf (siehe Schema 55, unten).

4.2.2 Eigene Versuche zur Pd-katalysierten Thiolyse von Modellsubstraten und Alkenylglycidol 221

Zum Einstieg wurden die Literaturbedingungen^[188a] für die Pd-katalysierte Thiolyse mit Thioacetat auf das Modellsystem **249** übertragen. Dieses Carbonat sollte dem Literatursubstrat **246** (Schema 55) in Sterik und Reaktivität ähneln und war in einer Stufe aus dem Allylalkohol **90** zugänglich (61%, Tabelle 25).

^[188] a) S. Divekar, M. Safi, M. Soufiaoui, D. Sinou, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4369-4376; b) D. Sinou, S. Divekar, M. Safi, M. Soufiaoui, *Sulfur Lett.* **1999**, *22*, 125-130.

 $^{^{[189]}}$ Es wurde kein Experiment ohne Pd-Zugabe durchgeführt, um die Behauptung des "klassischen" S_N2-Prozesses, d. h. ohne Pd-Katalyse, zu beweisen. Einzige Bekräftigung der Behauptung könnte also die Stereochemie sein: Beim Angriff eines externen, nicht an Pd-gebundenen, Nukleophils am Allyl-Palladium-Komplex sollte die doppelte Inversion eine Netto-Retention der Konfiguration und damit eine *syn*-Anordnung der beiden Substituenten erzeugen und nicht wie in **244** eine *anti*-Anordnung.

HO a)	90 90 1_OEt	untrennbare mit u 4,5-Doppelbi	es Isomerengemisch unbekannter indungskonfiguration
$MeO \left(\begin{array}{c} 0 & 0 \\ \delta(C) = 155.82 \end{array} \right)$	249 168.64	$\begin{pmatrix} & S & b & b \\ & & & 5 & 3 \\ & & & 250 \\ 195.38 & & 16 \end{pmatrix}$	7.99 5 195.56 168.64
	δ/ppm (J/Hz)	250	iso -250
	3-Н	7.11 (s)	7.07 (s)
	5-H	5.41 (dd, 7.8, 1	.4) 5.61 (dd, 8.0, 1.3)
		242(1.7.0)	2(5(1,0,0))

Tabelle 25: Übertragung der Pd-katalysierten Reaktion mit Thioacetat auf Carbonat 249 (mit charakteristischen ¹H- und ¹³C-NMR-Signalen, 100.6 MHz bzw. 400.1 MHz, CDCl₃)

Die Pd-katalysierte Thiolyse unter den Literaturbedingungen (vgl. Schema 55, Stufe b) verlief innerhalb von 6 h zum vollständigen Umsatz des Edukts. Das in 88% Ausbeute gebildete Produkt lag als untrennbares Isomerengemisch vor. Der Einbau der Thioacetatgruppe war im ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) an den Tieffeldsignalen bei 195.56 bzw. 195.38 (neben C-1: 168.64 bzw. 167.99) zu erkennen (im Vergleich zu **249**: Carbonat-C: 155.82, neben C-1: 168.64). Der doppelte Signalsatz zeigte ein Isomerengemisch an. Dabei sprechen die Signale von 5-H und 6-H₂ für die ^{4.5}Doppelbindungsisomere **250** und *iso*-**250** aus einem S_N2-Angriff an C-6 und gegen Regioisomere aus dem zusätzlichen S_N'-Angriff an C-4 (hier müssten Signale für ein endständiges Olefin mit *cis*- und *trans*-Kopplungen auftreten). Das **250:***iso*-**250**-Isomerenverhältnis schwankte von 75:25 (Temperaturprotokoll: 65°C, 5 h) bis 47:53 (Temperaturprotokoll: 25°C, 12 h; 60°C, 3 h; 25°C, 12 h). Auf eine Zuordnung zum entsprechenden *E*- bzw. *Z*-Isomer wurde verzichtet, da sie war ohne aufwendigere NMR-Messungen nicht möglich war. Ein Vergleichsansatz ohne Pd-Zugabe, aus dem nur Edukt reisoliert wurde, zeigte, dass die Reaktion tatsächlich Pd-katalysiert abgelaufen war.

Nach diesem erfolgreichen Einstieg wurden diese Bedingungen auf die Thiolyse von Alkenylglycidol **221** übertragen (Tabelle 26, Eintrag 1). Aus der Reaktion wurde jedoch entweder Edukt reisoliert (Raumtemp.) oder es trat bei erhöhter Temperatur (60°C) Zersetzung ein.

Reagenzien und Bedingungen zu Tabelle 25: a) $ClCO_2Me$ (1.2 Äquiv.), Pyridin (3.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C, 30 min; 61%.– b) KSAc (1.4 Äquiv.), $Pd_2(dba)_3$ ·CHCl₃ (2 mol-%), PPh₃ (16 mol-%), H_2O/THF , 60°C, 6 h; 88%; untrennbares ^{4.5}*E/Z*-Isomerengemisch im nicht zugeordneten **250**:*iso*-**250**-Verhältnis von 75:25 bis 47:53.



Tabelle 26: Pd-katalysierte Reaktion am silylierten Alkenylglycidol 221

		Kaumtemp., 72 ff	
5	HCO ₂ H (5.0 Äquiv.), NEt ₃ (2.0 Äquiv.)	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ (2.5 mol-%), (Ph ₂ PCH ₂) ₂ (2.5 mol-%), Dioxan, Raumtemp., 6 h	per Flash- Chromatographie nicht trennbares Produktgemisch

Als diese Bedingungen nicht auf Alkenylglycidol **221** übertragbar waren, wurden die Bedingungen von Shimizu und Mitarbeitern^[182d,185] zur Hydrogenolyse mit Ameisensäure (Schema 53, S. 117) auf **221** angewendet. Diese Bedingungen führten zwar nicht in Richtung Thiolactomycin, sollten aber zeigen, ob dieses Substrat grundsätzlich Pd-katalysiert zur Reaktion gebracht werden konnte. Dabei war das Alkenylglycidol **221** unter den Hydrogenolysebedingungen nach 6 h vollständig umgesetzt (Eintrag 5). Es entstand ein chromatographisch nicht trennbares Produktgemisch. Die entscheidende Information war dennoch entnehmbar: Der Epoxidring von **221** war hierbei geöffnet worden, da das Epoxidsignal [δ (5-H, 300 MHz, CDCl₃) = 3.14] verschwunden war. Diese Bedingungen wurden nun auf mein bevorzugtes Nucleophil Thioacetat übertragen (Eintrag 2). Selbst nach dreitägiger Reaktionszeit waren nur Zersetzungsspuren im zurückgewonnen Edukt (35%) zu erkennen. Auch die Variation des Liganden bei verdoppelter Katalysatormenge (2.5 mol- $\% \rightarrow$ 5 mol-%) führte nicht zum Produkt (Eintrag 3). Gleiches galt für die Verwendung von überstöchiometrischen Mengen an PPh₃ (Eintrag 4), was nach Schema 54 den Einbau eines externen Nucleophils geförtert hatte.

Nun wollte ich überprüfen, ob das Scheitern der Pd-katalysierten Thiolyse des Alkenylglycidols **221** im Vergleich zum Carbonat **249** auf die schon in Kapitel 4.2.1 eingeführte ^{1,3}Allylpannung im π -Allyl-Palladium-Komplex **251** zurückzuführen war. Deshalb wurde das niedriger substituierte silylierte Alkenylglycidol **256** dargestellt, das diese Hinderung nicht aufwies (Schema 56).



Schema 56: Darstellung und Hydrogenolyse von Alkenylglycidol 256

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 56: a) VO(acac)₂ (2.6 mol-%), *t*BuOOH (2.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C, 1.5 h; 64%.– b) *t*BuPh₂SiCl (1.2 Äquiv.), Imidazol (2.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, Raumtemp., 30 min; 89%.– c) HCO₂H (5.0 Äquiv.), NEt₃ (2.0 Äquiv.), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (2.5 mol-%), 1,3-Bis(diphenylphosphino)ethan (2.5 mol-%), Raumtemp. 18 h; 15% **257**; 50% **258** im untrennbaren Gemischh mit **259**.

Für die Darstellung des Pentadienols **254** sei auf Kapitel 2.1 (S. 33) verwiesen. Die racemische Epoxidierung mit $VO(acac)_2$ (64%) und die anschließende Silylierung (89%) ergaben **256**. Dieses silylierte Alkenylglycidol **256** wurde Hydrogenolysebedingungen unterworfen.

Unter den Hydrogenolysebedingungen mit Ameisensäure setzte sich das Edukt schnell um. Das entstandene Produktgemisch war per Flash-Chromatographie zumindest teilweise trennbar, sodass Strukturen zuzuordnen waren. Neben den beiden isomeren β , γ - und α , β - ungesättigten Estern **257** und **258** trat noch ein weiteres Produkt auf, nämlich **259**. Diese Verbindung wurde nie separat isoliert, sondern fiel im 50:50-Gemisch mit **258** an.

Die Verschiebungen des 3-H ließen im olefinischen Fall klar den Unterschied zwischen zum Ester konjugierter und dekonjugierter Doppelbindung erkennen [konjugiertes **258**: δ (3-H) = 6.84 und dekonjugiertes **257**: δ (3-H) = 5.68]. Daneben sind die ¹³C-Verschiebungen der Carboxylkohlenstoffe besonders aussagekräftig, die hier für den konjugierten Fall (**258**) unter 170 ppm, für den dekonjugierten (**257**) Fall über 170 ppm lagen. Auch bei der Verbindung **259** lag die ¹³C-Verschiebung des Carboxylkohlenstoffs über 170 ppm (\rightarrow also kein konjugierter Ester). Da keine weiteren Olefinsignale auftraten, sprach dies für die hydrierte^[190] Verbindung **259**. Aus diesen Ergebnissen war erkennbar, dass die Ausbildung des π -Allyl-Palladium-Komplexes an diesem Substrat durchaus möglich war.

Die Hydrogenolysebedingungen waren aber nicht auf eine Thiolyse übertragbar [getestet wurde z. B. HSAc (5.0 Äquiv.), NEt₃ (2.0 Äquiv.), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (2.5 mol-%), 1,3-Bis(diphenylphosphino)ethan (2.5 mol-%), 2 h Raumtemp., 5 h 50°C, 10 h 70°C, woraus ein komplexes Produktgemisch zusammen mit 17% Edukt isoliert wurde; ohne Eintrag]. Deshalb wurde Pd(PPh₃)₄ als Katalysator an Alkenylglycidol **255** und dem Silylether **256** getestet. Um einen negativen Effekt des Schwefels auf den Katalysator auszuschließen, wurde zunächst Essigsäure als Nucleophil verwendet. Parallel dazu wurde die gleiche Reaktion ohne Palladium-Zugabe [mit PPh₃ anstatt Pd(PPh₃)₄] durchgeführt. Dieser Versuch sollte zeigen, ob eine Pd-katalysierte Reaktion ablief (Tabelle 27).

^[190] Es ist durchaus denkbar, dass die Hydrogenolysebedingungen zu einer Hydrierung der Doppelbindung ("Transferhydrierung") führen können, da aus HCO₂H Pd-katalysiert H₂ entstehen kann: K. A. Hofmann, H. Schibsted, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1918**, *51*, 1389-1398.

RΟ R 256 2 56 : δ	5 + 4 = 4 R = H: 25 = SiPh ₂ <i>t</i> Bu 6 : $\delta(4-Me) = 6.7^{-1}$	$\begin{array}{c} & & \\$	PdL _n 4 2 2 0 2 0 2 0 2 0 2 0 2 6 2 8 2 8 2 8 2 8 2 8 2 8 2 8 2 8 2 8 2 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8	$\begin{array}{c} 5 \\ 0H \\ 0H \\ 0 \\ R = H: 261 \\ R = SiPh_2 tBu: 262 \\ (4=CH_2) = 5.53 \text{ und } 5.68 \\ (3-H) = 7.21 \ (d, J = 16.3) \end{array}$
Nr.	Edukt	Bedingungen: a) TH	F, Raumtemp. 3-24 h	Produkt
1	255	HOAc (2.0 Äquiv.)	Pd(PPh ₃) ₄ (0.2 Äquiv.)	60% 261
2	255	HOAc (2.0 Äquiv.)	PPh3 (0.8 Äquiv.)	80% Edukt 255
3	256	NaOAc (2.0 Äquiv.)	Pd(PPh ₃) ₄ (0.2 Äquiv.)	20% 262
4	256	-	Pd(PPh ₃) ₄ (0.2 Äquiv.)	53% 262
5	256	KSAc (2.0 Äquiv.) oder HSAc (2.0 Äquiv.) oder Me ₃ SiSPh (2.0 Äquiv.)	Pd(PPh ₃) ₄ (0.2 Äquiv.)	20-50% Edukt 256

Tabelle 27: Pd-katalysierte Reaktion an Alkenylglycidol 255 und am silylierten Alkenylglycidol 256 mit relevanten ¹H-Verschiebungen (300.1 bzw. 400.1 MHz, CDCl₃)

Γ

Ð

٦

Die Pd-katalysierte Reaktion verlief in 60% Ausbeute selektiv zum Dien 261 (Eintrag 1). Eine vollständige Charakterisierung dieser Verbindung war nicht möglich, da sie sehr schnell polymerisierte. Aus dem Ansatz ohne die Zugabe von Palladium wurde nur Edukt reisoliert (80%, Eintrag 2). Diese Ergebnisse sprachen dafür, dass eine Palladium-katalysierte Reaktion ablief, die Essigsäure jedoch nicht inkorporiert worden war.

Um dies zu überprüfen und ein charakterisierbares Produkt zu erhalten wurde ein vergleichbarer Versuch (mit NaOAc) am stabileren Silylether 256 durchgeführt. Es wurde wiederum ein Dien, in diesem Fall 262, isoliert, welches nun aber für die Charakterisierung ausreichend stabil war. Das Epoxidsignal war verschwunden [$\delta(5-H, 300 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$ = 3.11] und dafür ein Signal bei [δ (5-H, 300 MHz, CDCl₃) = 4.51] neu entstanden. Daneben sprachen die in Tabelle 27 aufgeführten Olefinsignale klar für das Dien 262. Die Isolierung des Diens legt nahe, dass sich auch hier der π -Allyl-Palladium-Komplex 260 ausgebildet hatte, dieser aber über eine β-Hydrideliminierung anstatt über die Substitution durch das externe Nucleophil abreagiert hatte. Dieser Reaktionsverlauf ist vergleichbar zu der Entstehung des von Shimizu und Mitarbeitern^[182b] isolierten Diens **239** (Schema 54). Falls diese Erklärung zutreffend war, sollte dieses Produkt auch ohne Zugabe eines Nucleophils (d. h. HOAc oder NaOAc) gebildet werden. Bei einem Versuch ganz ohne Nucleophil verlief die Reaktion ebenso selektiv zum Dien **262**, dazu mit noch besserer Ausbeute (53% statt 20%, Eintrag 4).

Wurde ein S-Nucleophil, sei es KSAc, HSAc oder Me₃SiSPh, zugegeben, kam die Reaktion vollständig zum Erliegen und es wurde Edukt isoliert, genau wie beim Ansatz ganz ohne Palladium. Ob daraus geschlossen werden kann, dass sich in diesem Fall nicht einmal der π -Allyl-Palladium-Komplex **260** ausbildete, ist unklar.^[191]

Es waren also Nucleophile gefunden worden, die in die Alkenylglycidole **221** und **256** eingebracht werden konnten (z. B. Hydrid in **256** mit Ameisensäure, vgl. Schema 56, sowie Tabelle 26), sowie Substrate, die mit Thioacetat als Nucleophil Pd-katalysiert umzusetzen waren (z. B. Carbonat **249**, Tabelle 25). Für die Kombination aus dem Substrat **221** und dem Nucleophil Thioacetat wurden aber keine erfolgreichen Bedingungen gefunden.

4.3 "Klassische" Thiolyse des silylierten Alkenylglycidols 221

Die Versuche zur "klassischen" Thiolyse des silylierten Alkenylglycidols **221** wurden wiederum zunächst mit der kommerziellen Thioessigsäure durchgeführt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Thiopropionsäure schien aufgrund der Homologie gesichert. Daneben sollte aus der Thiolyse mit Thioessigsäure das erste Thiolactomycin-Analogon zugänglich sein, mit der die Untersuchung zur Variationsfähgkeit der Synthese eingeleitet werden sollte (vgl. Kap. 5, S. 147). Die Literaturzusammenstellung soll sich in diesem Fall auf eine knappe Aufzählung beschränken und Tendenzen bezüglich der *syn*- oder *anti*-Selektivität aufzeigen.

4.3.1 Literaturbeipiele zur Thiolyse von Alkenylglycidolen und anderen Epoxiden

Die Stereochemie von S_N '-Ringöffnungen von Alkenylepoxiden^[192] wurde bisher^[193] hauptsächlich an schwefelfreien Nucleophilen untersucht, und das zudem meist an weniger sterisch gehinderten Alkenylepoxiden als **221**. Dabei wurden sowohl *syn*-^[194], *anti*-^[195] als

^[191] Möglicherweise spielt auch der unterschiedliche pK_a-Wert von HOAc und HSAc eine Rolle. pK_a(HSAc) = 4.25 aus A. Kumar, S. K. Tiwari, *J. Prakt. Chem.* **2004**, *313*, 569-578; pK_a(HOAc) = 4.76 aus M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, J. Wiley & Sons, INC. **2001**, 5. Auflage, 342.

^[192] Übersichtsartikel: A. S. Rao, S. K. Paknikar, J. G. Kirtane, *Tetrahedron* 1983, *39*, 2323-2367.

^[193] Beilstein- und Scifinderrecherche vom Juli 2006.

^[194] Syn-selektive S_N'-Öffnungen von Vinylepoxiden: Übersichtsartikel: a) R. M. Magid, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1901-1930; b) J. A. Marshall, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1503-1511.– Einzelberichte: *syn*-Selektivität resultierend aus sterischen Effekten: c) Nu^{\ominus} = R₂CuLi: F. E. Ziegler, M. A. Cady, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 122-128; d) Nu^{\ominus} = R₂Cu(CN)Li₂ / BF₃·OEt₂: T. Ibuka, M. Tanaka, H. Nemoto, Y. Yamamoto, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 435-442; aufgrund 1,2-asymmetrischer Induktion durch ein anderes allylisches Stereozentrum: e) Nu^{\ominus} = Me₂CuLi, MeCu(CN)Li oder Me₂Cu(CN)Li₂: J. A. Marshall, B. E. Blough, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2225-2234; aufgrund 1,3-asymmetrischer Induktion durch ein anderes allylisches Stereozentrum: f) Nu^{\ominus} = RCu(CN)Li oder MeCu-(CN)MgBr: J. P. Marino, L. J. Anna, R. F. de la Pradilla, M. V. Martinez, C. Montero, A. Viso, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6462-6473.– *Syn*-selektive Pd-katalysierte S_N'-Öffnungen von Alkenylepoxiden: vgl. Kapitel 4.2 (S. 115) und Lit.^[182,183,184]

auch gar keine Selektivität^[194,195] beobachtet. Als S-Nucleophile wurden PhSH (in Kombination mit CuI^[196], AlEt₃^[197,198] oder Et₃B^[199]), Me₃SiSPh (mit ZnI₂^[200] oder einem Pd-Katalysator^[187]) und Bi(SPh)₃^[184b] erfolgreich in Thiolysen von Alkenylepoxiden eingesetzt. Die entsprechenden Substrate besaßen aber nicht die strukturellen Voraussetzungen für das Auftreten von *syn*- oder *anti*-Selektivität. Dies veranschulicht der obere Teil von Schema 57 anhand eines charakteristischen Beispiels, das die Umsetzung eines endständigen Alkenylepoxids (**264**) zeigt. Takaya und Mitarbeiter^[197] beobachteten das vermehrte Auftreten des *Z*-Olefins *Z*-**265** und erklärten dies über den cyclischen Übergangszustand **266**.



Schema 57: Literaturbekannte S_N '-Reaktion von Et_2AlSPh nach Lit.^[197] mit postuliertem cyclischem Übergangszustand und von Thiolyse mit *N*-Trifluoracetylglutathiondimethylester (RSH) nach Lit.^[201] Reagenzien und Bedingungen zu Schema 57: a)^[197] Et_2AlSPh (2.0 Äquiv.), Benzol, Raumtemp. 1 h; 94%.– b)^[201] *N*-(Trifluoracetyl)glutathiondimethylester (RSH, 2.0 Äquiv.), MeOH : NEt₃ (4:1), 80°C, 24 h; 80%.

Das einzige Literaturbeispiel^[193,201], bei dem *syn-* und *anti-*Angriff einer Thiolyse zu unterscheiden waren, ist die Ringöffnung eines Alkenylepoxids (**267**, aus Gründen der Übersichtlichkeit ist nur der relevante Molekülteil gezeigt) mit RSH/NEt₃ (Schema 57, unten).

^[195] Anti-selektive S_N'-Öffnungen von Alkenylepoxiden: Übersichtsartikel: a) Lit.^[194a] b) Lit.^[194b].-

Einzelberichte: $Nu^{\ominus} = Me_2CuLi$: c) T. Ibuka, T. Nakao, S. Nishii, Y. Yamamoto, J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 7420-7422; $Nu^{\ominus} = Me_2CuCNLi_2$ oder Me_2CuLi : d) J. A. Marshall, J. D. Trometer, B. E. Blough, T. D. Crute, J. Org. Chem. **1988**, 53, 4274-4282; $Nu^{\ominus} = Me_2Zn / CuCN$: e) A. Hirai, A. Matsui, K. Komatsu, M. Miyashita, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **2002**, 1970-1971; $Nu^{\ominus} = Me_2Zn / CuCN / Me_3Al / D_2O$: f) K. Komatsu, K. Tanino, M. Miyashita, Angew. Chem. **2004**, 116, 4441-4445.

^[196] a) M. Ji, H. Choi, M. Park, M. Kee, Y. C. Jeong, S. Koo, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3739-3741; *Angew. Chem.* **2001**, *40*, 3627-3629; b) PCT Int. Appl. 2001064630.

^[197] Et₂AlSPh addiert an Vinyloxirane zu Z-4-(Phenylthio)-2-buten-1-ol: A. Yasuda, M. Takahashi, H. Takaya, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2413-2416.

^[198] Mit Et₂AlSPh wurden ebenfalls S_N'-Öffnungen an einem Allylenolether vorgenommen: I. Mori, K. Takai, K.

Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4013-4018:

^[199] Y. Ichinose, K. Oshima, K. Utimoto, *Chem. Lett.* **1988**, *8*, 1437-1440.

^[200] a) Y. Guindon, R. N. Young, R. Frenette, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 391-398; b) G. Martin, J. Sauleau, M. David, A. Sauleau, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2190-2196.

^[201] E. J. Corey, W.-G. Su, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2113-2116.

Dabei trat zum einen ein 40:60-Regioisomerengemisch aus S_N - und S_N '- Angriff (**268:269** = 40:60) auf, zum anderen lag das S_N '-Produkt **269** seinerseits als Epimerengemisch^[202] von *syn-* zu *anti*-Angriff vor.^[201]

Beispiele für die Thiolyse von Epoxiden mit einer Thiocarbonsäure im Speziellen existieren außer bei Böhnke^[63] bisher^[193] nur für nicht-allylische^[203] Epoxide. Dabei bewerkstelligte HSAc die Epoxidöffnung von 2,3-Epoxy-1-hexanol^[204] in Gegenwart von Ti(O*i*Pr)₄ oder die Epoxidöffnung eines Epoxypyranons^[205] in Form von Me₂AlSAc.

Aus der Literaturzusammenstellung wird deutlich, dass aufgrund fehlender klarer Tendenzen und vergleichbarer Reaktionen keine Vorhersage über die Selektivität des S_N '-Angriffs zu treffen ist.

4.3.2 Ergebnisse der "klassischen" Thiolyse von Alkenylglycidol 221 mit Thioessigsäure bzw. mit deren Anion

Bei den Versuchen zur "klassischen" Thiolyse von Alkenylglycidol **221** wurde eine Reihe von Thioessigsäure-Derivaten getestet. Aus den entsprechenden Ansätzen wurde entweder Edukt reisoliert (z. B. HSAc, NaSAc, KSAc oder HSAc/Na₂CO₃) oder es trat eine unselektive Zersetzung ein [z. B. HSAc in Kombination mit Cs₂CO₃ oder Aminbasen (NEt₃, NEt*i*Pr₂, Pyridin oder NH₃)]. Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Aktivierung von Thioessigsäure mit Lewissäuren gefunden. Die getesteten Reagenzien bewirkten entweder keinen Umsatz [HSAc mit Et₂Zn, CuCN, Ti(O*i*Pr)₄] oder aber Zersetzung (AlCl₃, *i*Bu₂AlH, Bu₂CuLi). Dabei ist erwähnenswert, dass auch Ti(O*i*Pr)₄, welches HSAc für die Epoxidöffnung von 2,3-Epoxy-1-hexanol zu aktivieren^[204] vermochte, in meinem Fall vollständig versagte.

Schließlich wurden drei Lewissäuren gefunden, aus deren Umsetzung Produkte isolierbar waren: Me₃Al, Et₃Al und BF₃·OEt₂. Aus der Reaktion mit Me₃Al [Tabelle 28, Bed. a), Me₃Al (5.0 Äquiv.), HSAc (5.0 Äquiv.)] wurde das erwünschte S_N'-Produkt **252** (Schema 58) als Hauptprodukt isoliert (36%). Auf die Zuordnung zur in Schema 58 gezeigten Struktur wird

^[204] Thiolyse mit HSAc steht in der Fußnote 25 in M. Caron, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557-1560.



R. C. Newbold, T. L. Shih, H. Mrozik, M. H. Fisher, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3825-3828; Darstellung von Me₂AlSAc nach: E. J. Corey, D. J. Beames, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5829-5831.

^[202] Bei der Angabe des Epimerenverhältnisses ist die Veröffentlichung kryptisch. Während im Text kein Epimerenverhältnis angegeben wird, spricht die aufgezeichnete Struktur (mit "Schlangenlinie" am betreffenden Stereozentrum) für ein Gemisch der Epimeren.

^[203] a) In B. Sjöberg, *Chem. Ber.* **1942**, *75*, 13-29 "Über Thioglycerine und einige verwandte Schwefelverbindungen" berichtet auch über die Epoxidöffnung von 1,2-Epoxypropan mit HSAc (S. 26); b) Epoxidöffnung von 2,3-Epoxypropanol: C. Mihai, J. Mataka, S. Riddle, M.-D. Tsai, K. S. Bruzik, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1235-1238.

erst nach der Besprechung der Optimierungsexperimente eingegangen (vorerst mögen die in Schema 58 aufgeführten NMR-Daten genügen). Neben Me₃Al war auch Et₃Al für die Thiolyse mit vergleichbarer Ausbeute [Tabelle 28, Bedingungen b, 38%] geeignet.



Schema 58: Me₃Al-vermittelte Thiolyse von 221 mit HSAc zu 252 und BF₃·OEt₂-vermittelte Reaktion zu 270 mit charakteristischen NMR-Daten (500 MHz, CDCl₃); Bedingungen siehe Tabelle 28

Tabelle 28:	Thiolyseversucl	ie am silvliertem	Glycidol 221:	Variation de	r Lewis-Säuren
		•			

	Bed.	isolierte Produkte
a)	Me ₃ Al (5.0 Äquiv.), HSAc (5.0 Äquiv.), CH ₂ Cl ₂ , -78°C; → 10°C, 1.5 h; Zugabe 221 , -78°C; -50°C, 12 h	36% 252
b)	Et ₃ Al (5.0 Äquiv.), HSAc (5.0 Äquiv.), CH ₂ Cl ₂ , -78°C; → 10°C, 1.5 h; Zugabe 221 , -78°C; -50°C, 12 h	38% 252
c)	BF ₃ ·OEt ₂ (1.0 Äquiv.), HSAc (1.0 Äquiv.), CH ₂ Cl ₂ , −78°C, 2.5 h	50% 270
d)	BF ₃ ·OEt ₂ (1.0 Äquiv.), CH ₂ Cl ₂ , -78°C, 2.5 h	45% 270 (51% <i>ee</i>) [*]

^{*}Edukt **221** besaß in diesem Fall nur einen *ee* von 83%.

Die Verwendung von BF_3 ·OEt₂ führte zu einer selektiven Reaktion, die aber zur Bildung von Aldehyd **270** führte (Bed. c). Der Aldehyd **270** sollte über die schon mehrfach als Nebenreaktion aufgetretene Semipinakol-Umlagerung (siehe Kapitel 2.2.3, S. 63) entstanden sein. Durch einen Versuch ohne HSAc, aus dem der Aldehyd mit vergleichbarer Ausbeute (45%, Tabelle 28, d) hervorging, wurde gezeigt, dass diese Reaktion ohne Beteiligung von HSAc ablief. Der Enantiomerenüberschuss lag bei 51% (diese Charge des Edukts **221** besaß nur einen *ee* von 83%), was für einen 61% igen Chiralitätstransfer sprach.

Von den getesteten Bedingungen war also allein die Kombination aus Trialkylaluminium und HSAc zur Darstellung von Diester 252 befähigt. Diese Reagenzien waren schon bei der Thiolyse der Alkenylglycidole **69** (nach Böhnke^[63]) und **128** erfolgreich gewesen (vgl. Kap. 3.2.2, S. 96). Nun wurde untersucht, ob die Ausbeute der Thiolyse mit HSAc/Me₃Al^[206] noch steigerbar war. Dazu schien zunächst die Aufklärung der Nebenprodukte notwendig, um deren Entstehung zugunsten des gewünschten Produktes zurückzudrängen. Die denkbaren Nebenprodukte aus den Angriffen an den Positionen C-3 (\rightarrow Michael-Addition), C-4 oder C-5 (\rightarrow S_N2-Reaktionen) wurden nie detektiert. Stattdessen wurden drei Nebenprodukte isoliert: Aldehyd 270 ($R_f(CH/EE 2:1) = 0.70^{[207]}$), Dien 272 ($R_f(CH/EE 2:1) = 0.55$) und Lacton 273 ($R_f(CH/EE 2:1) = 0.73$). Am Vergleich der R_f -Werte ist zuerkennen, dass die Nebenprodukte sehr nahe beieinander und sehr nahe bei Edukt **221** (R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.71) und Produkt 252 ($R_f(CH/EE 2:1) = 0.60$) lagen. Die DC-Kontrolle wurde durch eine extreme Verbreiterung der Flecken durch das im Reaktionsmedium vorhandene Me₂AlSAc noch verstärkt. Die chromatographische Trennung machte aber zumindest eine Isolierung einiger reiner Fraktionen der Nebenprodukte und damit deren Strukturzuordnung möglich (Schema 59).

^[206] Aus Kostengründen wurden die weiteren Reaktionen mit Me₃Al statt mit Et₃Al durchgeführt: Me₃Al: 0.4 €/mmol; Et₃Al: 0.7 €/mmol, Acros-Katalog: 2006/2007

 ^[207] Die Detektion erfolgte in allen Fällen per UV (254 nm) und Anfärben mit Cer-Lösung [aus 10 g Ce(SO₄)₂,
25 g Molybdophosphorsäure, 1 L H₂O, 80 mL konz. Schwefelsäure.]



Schema 59: Me₃Al-vermittelte Thiolyse von 221 unter Bedingungen nach Tabelle 29, isolierte Produkte mit charakteristischen NMR-Daten (500 MHz, CDCl₃); In diesem Schema wurde SiPh₂tBu = Σ abgekürzt.

Nr.	Me ₃ Al ^A (Äquiv.)	HSAc ^A (Äquiv.)	Vorreaktion	nach 221 - Zugabe	252	isolierte Neben- produkte
1	5.0	5.0	$-78^{\circ}C \rightarrow 10^{\circ}C, 1.5 \text{ h}$	–50°C, 12 h	36%	270 ^B , 272 ^B , 273 ^B
2	4.0	4.0	$-78^{\circ}C \rightarrow 10^{\circ}C, 1.5 \text{ h}$	$-78^{\circ}C \rightarrow 20^{\circ}C, 2 h$	max. 19%	10% 272 , 10% 273
3	4.0	5.0	$-78^{\circ}C \rightarrow 10^{\circ}C, 1.5 \text{ h}$	$-78^{\circ}C \rightarrow 20^{\circ}C, 2 h$	max. 15%	10% 272 , 10% 273
4	10.0	5.0	H ₂ O (5.0 Äquiv.); −78°C → 25°C, 1.5 h	$-78^{\circ}C \rightarrow 20^{\circ}C, 2 h$	28%	5% 272 , 5% 273
5	5.0	5.0	$-78^{\circ}C \rightarrow 23^{\circ}C, 1.5 \text{ h}$	−50°C, 12 h	46%	
6	5.0	5.0	$\begin{array}{c} -78^{\circ}\mathrm{C} \rightarrow -15^{\circ}\mathrm{C},\\ 0.5 \mathrm{~h} \end{array}$	−50°C, 12 h	7%	
7	5.0	5.0	23°C, 1.5 h	20°C, 1.0 h ^C	48%	
8	5.0	5.0	23°C, 12 h	20°C, 1.0 h ^C	Spuren	diverse

Tabelle 29: Thiolyse von Alkenylglycidol 221 \rightarrow 252: Variation der Me₃Al/HSAc-Bedingungen

^Aweitere Bedingungen: -78°C, CH₂Cl₂; dann "Vorreaktion"; Zugabe **221** bei -78°C; "nach **221**-Zugabe"; ^BNebenprodukte **270, 272** und **273** wurden in diesem Fall nicht quantifiziert; ^CIn diesem Fall erfolgte die **221**-Zugabe bei Raumtemp.

Der Aldehyd **270** war schon von der BF₃·OEt₂-Reaktion her bekannt und wurde wohl per Semipinakol-Umlagerung gebildet. Das Diens **272** war im ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl₃) klar erkennbar an den 1'-Olefinsignalen bei 5.22 und 5.57. Seine Entstehung war entweder ausgehend vom Alkenylglycidol **221** über eine 1,4-Eliminierung oder aus zuerst gebildetem Monothiodieser **252** über eine 1,2-Eliminierung denkbar. Lacton **273** wiederum könnte aus der intramolekularen Umesterung des isomeren S_N'-Produkts *iso-***252** mit *Z*-konfigurierter C=C-Bindung^[208] entstanden sein (siehe Schema 59, rechts). Dieses Nebenprodukt wurde als einheitliches Diastereomer isoliert. Die Konfiguration an C-2 war nicht zuzuordnen (mit * markiert).

Da die Bildung des Aldehyds **270** per Semipinakol-Umlagerung Lewissäure-katalysiert verlaufen sollte, wurde untersucht, ob eine Absenkung der Me₃Al-Menge möglich war, um dadurch die Umlagerung zurückzudrängen (Tabelle 29, Einträge 2 und 3). Sowohl die Verringerung der Me₃Al-Menge (5.0 Äquiv. \rightarrow 4.0 Äquiv.) allein als auch die Absenkung der Me₃Al-Menge zusammen mit der HSAc-Menge (5.0 Äquiv. \rightarrow 4.0 Äquiv.) führte zu einer deutlichen Ausbeuteerniedrigung (36% \rightarrow 19%) zusammen mit einer Anreicherung der Nebenprodukte Lacton **273** und Dien **272**. So war zwar die Semipinakol-Umlagerung zurückgedrängt worden, aber auch auf Kosten der gewünschten Thiolyse. Die Verwendung von je 5.0 Äquivalenten der Reagenzien schien Voraussetzung für eine vernünftig verlaufende Thiolyse zu sein. Auch die Verwendung von teilhydrolysiertem Me₃Al^[209] brachte keine Verbesserung (Eintrag 4).

Eine deutliche Ausbeuteerhöhung auf 46% wurde durch die Vorreaktion von Me₃Al und HSAc bei Raumtemperatur erreicht (Eintrag 5). Dabei wurde die verdünnte HSAc-Lösung in CH_2Cl_2 (0.3 M) bei -78°C tropfenweise zu einer verdünnten Me₃Al-Lösung in CH_2Cl_2 (0.3 M) gegeben. Diese Mischung wurde innerhalb von 1.5 h bis auf Raumtemperatur gebracht, wie mit einem Innenthermometer kontrolliert wurde. Nach dem erneuten Abkühlen auf -78°C wurde die verdünnte Alkenylglycidol-Lösung in CH_2Cl_2 (0.6 M) zugetropft und die Reaktionsmischung 12 h bei -50°C gerührt.

Dass dieses Vorrühren bei Raumtemperatur nötig war, zeigt Eintrag 6. Bei sonst äquivalenten Bedingungen wurde auf das Vorrühren bei Raumtemperatur verzichtet (Erwärmen lediglich bis -15° C innerhalb 30 min). Aus diesem Ansatz wurde Monothiodiester **252** in nur 7% Ausbeute isoliert. Fand das Vorreagieren von Me₃Al und HSAc bei

^[208] Der Z-konfigurierte Thioester *iso-***252** entsteht möglicherweise über einen cyclischen Übergangszustand, ähnlich dem von Takaya und Mitarbeitern^[197] in Schema 57 postulierten.

^[209] Verbesserung der Epoxidöffnungsselektivität des Methyl-Nukleophils von Me₃Al durch H₂O-Zugabe: M. Miyashita, M. Hoshino, A. Yoshikoshi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6483-6485; M. Miyazawa, N. Ishibashi, S. Ohnuma, M. Miyashita, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3419-3422.
Raumtemperatur statt (1.5 h) und wurde das Alkenylglycidol **221** ebenfalls bei Raumtemperatur zugegeben, wurden 48% Produkt isoliert (Eintrag 7). Dies zeigte, dass die Temperatur bei der Epoxidzugabe weniger entscheidend war. Bei dieser Versuchsführung musste allerdings die Reaktionzeit verkürzt werden, da ansonsten die langsame Zersetzung des Produkts zu Ausbeuteeinbußen führte. Schließlich wurde die Zeit der Vorreagierens der Reagenzien bis auf 12 h verlängert. Bei dieser Reaktionsführung wurden nur Spuren an Produkt isoliert (Eintrag 8). Damit wurden die Optimierungsarbeiten eingestellt. Die optimalen Thiolysebedingungen von Eintrag 7 machten den Monothiodiester **252** also mit einer Ausbeute von 48% zugänglich.

Die Epoxidöffnung verlief selektiv, d. h. es wurde nur ein Diastereomer mit einheitlicher Konfiguration sowohl der C=C-Bindung als auch des neuen Stereozentrums an C-2 isoliert. Dies war zum einen im ¹H-NMR-Spektrum zu erkennen. Zum anderen zeigte die chirale HPLC nur ein Diastereomer, und das im gleichen Enantiomerenüberschuss wie das Ausgangs-Alkenylglycidol (in diesem Fall 92% *ee*). Es war natürlich nicht verwunderlich, dass der Enantiomerenüberschuss erhalten blieb, da eine unselektive Reaktion zu einem weiteren Diastereomer, aber nicht zu einem Verlust des Enantiomerenüberschusses geführt hätte. Die Diastereoselektivität der Reaktion wäre nur im Rohprodukt, d. h. vor der Flash-Chromatographie, exakt zu bestimmen gewesen. Das aus der Thiolyse isolierte Rohprodukt war aber aufgrund der mengenmäßig bedeutenden Verunreinigungen nicht ¹H-NMRtechnisch analysierbar. Deshalb kann in diesem Fall nur die Diastereoselektivität des isolierten Reaktionsprodukts angegeben werden. Darin wurde in keinem Fall ein weiteres Diastereomer isoliert oder im ¹H-NMR-Spetrum identifiziert.^[210]

Nun blieb festzustellen, welches Diastereomer erhalten wurde. Die Isolierung eines einzigen Diastereomers sprach für einen vollständigen Chiralitätstransfer von der gebrochenen ⁴C-O- zur neu geknüpften ²C-S-Bindung. Damit war aber noch nicht geklärt, ob der selektive Chiralitätstransfer über einen *syn*-Angriff (was bedeutet, dass die gebrochene ⁴C-O- und die neu geknüpfte ²C-S-Bindung in der gewählen Projektion auf der gleichen Seite des Moleküls stehen) oder über einen *anti*-Angriff (was bedeutet, dass die gebrochene ⁴C-O- und die neu geknüpfte ²C-S-Bindung auf entgegengesetzten Molekül-Seiten stehen) verlief. Dies wurde durch die Synthese von (+)-3-Demethyl-Thiolactomycin (**275**) aus dem

^[210] Im Chromatogramm der chiralen HPLC traten in einigen Fällen weitere Peaks (0.5-3%) auf, von denen angenommen wurde, dass es sich nicht um Diastereomere handelte, und zwar aufgrund folgender Überlegungen: 3%-Verunreinigungen eines Diastereomers sollten im ¹H-NMR-Spektrum erkennbar sein, da die Diastereomere einen vergleichbaren ε -Wert besitzen sollten. Für ein Diastereomer wären in der racemischen Probe zwei Verunreinigungspeaks und in den enantiomerenreinen Proben je einer davon zu erwarten. Die Proben wiesen jedoch jeweils nur **einen** Peak auf. Deshalb wurden keine Anstrengungen unternommen, die im Chromatogramm detektierten Nebenprodukte zu isolieren und zu charakterisieren.

Alkenylglycidol **221** geklärt. Die Synthese wird allerdings im Zusammenhang mit den Synthesen von weiteren Thiolactomycin-Derivaten besprochen (Kap. 5.2.1, S. 158). Hier soll nur das Ergebnis vorweggenommen werden.



Schema 60: Bestimmung der C-2-Konfiguration von 252 aus der Synthese von (+)-3-Demethyl-Thiolactomycin (275) mit 5*R*-Konfiguration

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 60: a) AlMe₃ (5.0 Äquiv.), HSAc (5.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, $-78^{\circ}C \rightarrow 20^{\circ}C$, 90 min; Silylether **221**, CH₂Cl₂, Raumtemp., 1 h; 48%.

3-Demethyl-Thiolactomycin (275) ist inzwischen literaturbekannt und besitzt bei positivem Drehwert nach Ohata und Terashima^[49] eine 5*R*-Konfiguration (vgl. Kap. 5.1.1, S. 147). Damit muss das von mir synthetisierte 275, das einen positiven Drehwert aufwies, ebenfalls *R*-konfiguriert sein. Da dieses 5*R*-Stereozentrum in 252 aufgebaut wurde, muss dieses an C-2 ebenfalls *R*-konfiguriert gewesen sein. Aus der SHARPLESS-Epoxidierung^[117,118,119] besitzt das Epoxid von 221 an C-4 und C-5 eine *S*-Konfiguration, deshalb liegt zwischen ²C-S und ⁵C-O (in der gezeigten Konformation) ein *syn*-Verhältnis vor. Das bedeutet, dass die gebrochene ⁴C-O- und die neu geknüpfte ²C-S-Bindung ebenfalls auf der gleichen Seite des Moleküls gestanden hatten, was gleichbedeutend mit einem *syn*-selektiven Angriff ist. Über die Darstellung von (+)-3-Demethyl-Thiolactomycin (275) sind auch Regioselektivität und Doppelbindungskonfiguration geklärt: die Regioselektivität, da ein Angriff an C-4 von 221 keinen cyclisierungsfähigen Monothiodiester geliefert hätte, und die Doppelbindungskonfiguration, da eine anschließende Isomerisierung einer ^{3,4}Z-Doppelbindung zur ^{3',4'}E-Doppelbindung in 275 unwahrscheinlich ist.

Für Spekulationen über die Gründe der beobachteten Selektivität ist ein Experiment interessant, das an einem Analogon des Glycidols **221** durchgeführt wurde, welches anstatt der üblichen *t*BuPh₂Si-Schutzgruppe eine *t*BuMe₂Si-Schutzgruppe besaß. Die Thiolyse an diesem Molekül ergab unter identischen Reaktionsbedingungen nur eine Ausbeute von 15%, daneben mehrere Nebenprodukte. Dies deutet darauf hin, dass der sterische Anspruch der *t*BuPh₂Si-Schutzgruppe entscheidenden Einfluß auf den Reaktionserfolg hat. Ob die Selektivität auf eine Koordination von Me₂AlSAc zurückzuführen ist oder ob sterische Gründe die Selektivität hervorrufen, ist nicht geklärt.

4.4 Fertigstellung der Synthese von Thiolactomycin

Für die Darstellung von Thiolactomycin galt es, eine Thiolyse mit Thiopropionsäure zu realisieren. Die Darstellung der Thiopropionsäure folgte der Vorschrift von Böhnke, nach der Propionylchlorid unter konstantem H₂S-Strom zu einer Lösung von Pyridin in CH₂Cl₂ getropft wurde.^[63] Daraus wurde Thiopropionsäure in einer Ausbeute von 91% erhalten (vgl. Schema 82, S. 170). Die Übertragung der für Thioessigsäure entwickelten Bedingungen auf die Epoxidöffnung mit Thiopropionsäure gelang problemlos (Schema 61). Dabei waren folgende Punkte zu beachten:

- Auch bei der Thiolyse mit Thiopropionsäure musste streng auf ein 1:1-Verhältnis aus Thiopropionsäure und Me₃Al in jeweils 5.0 Äquivalenten geachtet werden. Deren gemeinsames Vorreagieren bei Raumtemperatur war unerlässlich für den Reaktionserfolg.
- Das Temperaturprotokoll der Thiolyse wurde auf Thiopropionsäure hin optimiert. In diesem Fall war es am günstigsten, das Alkenylglycidol 221 bei –78°C zum Gemisch aus Me₃Al und Thiopropionsäure zugeben und anschließend das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur aufwärmen zu lassen.

Damit ließ sich eine Ausbeute von 60% (im Vergleich zu 48% für HSAc) erreichen. Versuche mit Et₃Al statt Me₃Al ergaben vergleichbare Ausbeuten um 56%. Auch aus der Thiolyse mit Thiopropionsäure wurde nur ein Diastereomer isoliert. Der Enantiomerenüberschuss blieb wie erwartet erhalten (93%). Für die Strukturzuordnung von **220** sprach die NMR-spektroskopische Zuordnung der Folgestufen, des Diols **276** und des Aldehyds **277**, die bei der Besprechung der Synthese der beiden Moleküle angeführt wird. Hier wird nur die Betrachtung in Bezug auf das Stereozentrum an C-2 vorweggenommen.



Schema 61: Fertigstellung der Synthese von Thiolactomycin (1)

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 61: a) AlMe₃ (5.0 Äquiv.), Thiopropionsäure (**160**, 5.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78°C \rightarrow Raumtemp., 60 min; Silylether **221**, CH₂Cl₂, -78°C, 2 h; \rightarrow Raumtemp., Raumtemp., 1 h; 60%.– b) HF/Pyridin (70% an HF, 1.2 mL/mmol), THF, Raumtemp., 1.5 h; 85%.– c) NaIO₄ (1.0 Äquiv.), Dioxan/H₂O, Raumtemp., 20 min; 90%.– d) Unter O₂-Ausschluss: MePPh₃Br (1.3 Äquiv.), *n*BuLi (1.1 Äquiv.), THF, 0°C, 1 h; Raumtemp., 30 min; zu **277**, THF, 0°C, 5 min; 55%.– e) HMDS (2.5 Äquiv.), *n*BuLi (2.5 Äquiv.), THF, -78°C; \rightarrow Raumtemp. 1 h; \rightarrow -78°C; Zugabe von **41**, -78°C, 2.5 h; 65%; 94% *ee*, $\alpha_D^{20} = +169$ (c = 0.5, MeOH); [Lit.^[48] 70%; $\alpha_D^{24} = +174$ (c = 0.6 MeOH)].– f) PPh₃ (4.0 Äquiv.), Imidazol (5.0 Äquiv.), I₂ (4.0 Äquiv.), Toluol, 0°C \rightarrow Raumtemp., 40 min; 69%.

Es trat auch in diesem Fall ein vollständiger Chiralitätstransfer von der gebrochenen ⁴C-Ozur neu geknüpften ²C-S-Bindung auf. Die Konfiguration der neu gebildeten ²C-S-Bindung wurde wiederum nach der fertiggestellten Synthese durch den Vergleich mit dem Drehwert des Naturstoffs festgelegt. Der Naturstoff weist einen positiven Drehwert auf und ist nach Thomas und Chambers^[19] *R*-konfiguriert. Da aus meiner Synthese (+)-Thiolactomycin (also mit positivem Drehwert) erhalten wurde, kann dem C-2-Zentrum eine *R*-Konfiguration zugeordnet werden. Daraus ergibt sich wiederum ein *syn*-Verhältnis von ²C-S und ⁵C-O (aus der SHARPLESS-Epoxidierung bekannt) bzw. ein *syn*-Verhältnis der neu gebildeten ²C-S und der gebrochenen ⁴C-O. Das bedeutete, dass diese Thiolyse genauso wie die Thio*essig*säure-Thiolyse (**252**, vgl. Schema 58, S. 130) *syn*-selektiv erfolgte.

Für die weitere Synthese in Richtung Thiolactomycin folgte die Entfernung der Silylschutzgruppe aus dem Thiolyseprodukt **220**. Sie erfolgte mit HF/Pyridin (85%) statt mit Bu_4NF , denn Bu_4NF lieferte deutlich niedrigere Ausbeuten (<40%), möglicherweise aufgrund der Abspaltung des Thioesters. Bei der Entfernung der Silylschutzgruppe mit HF/Pyridin trat bei einigen Ansätzen das Gelieren des Produkts ein, was die Flash-Chromatographie stark

erschwerte. Diese Problematik wurde durch Aufziehen des Rohproduktes auf Kieselgel beseitigt. Auf dieser Stufe (**276**) wurde ein separater NMR-spektroskopischer Beweis der ^{3,4}*E*-Konfiguration über die ³ $J_{4.^{13}CH_{3,3}.^{1}H}$ -Kopplung angestrebt. Diese führte aber nicht zum Ziel, da der Wert der Kopplung (³ $J_{4.^{13}CH_{3,3}.^{1}H} = 9.0$) im Grenzbereich der für eine *E*- oder *Z*-Konfiguration typischen^[180] Werte lag. Ein 1,1-ADEQUATE zeigte aber zumindest, dass das gewünschte Regiosiomer erhalten worden war. Diese Beweisführung verlief ganz analog zu Kap. 3.2.2 (S. 105, Abbildung 4).^[211]

Um die Dieneinheit aufzubauen, wurde zuerst die Dioleinheit von Verbindung 276 mit Periodat gespalten, wobei der Aldehyd 277 gebildet wurde. Diese Reaktion verlief innerhalb von 20 min selektiv zum Produkt und ergab eine Ausbeute von 90% an 277. Für die *E*-Konfiguration der ^{3,4}Doppelbindung sprach die Tieffeldverschiebung des 3-H im ¹H-NMR-Spektrum [300 MHz, CDCl₃: δ (3-H) = 7.05 (q, ⁴J_{3,4-Me} = 1.3)] aufgrund des Anisotropiekegels des α , β -ungesättigten Aldehyds.

Bei der folgenden WITTIG-Reaktion des Aldehyds **277** zum Dien **41** wurde immer auf einen leichten Überschuss des WITTIG-Salzes geachtet, um eine Spaltung des Thioesters durch noch vorhandenes *n*BuLi zu vermeiden.



Schema 62: WITTIG-Olefinierungen des Aldehyds 277

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 62: a) Unter O₂-Ausschluss: MePPh₃Br (2.5-1.3 Äquiv.), *n*BuLi (2.2-1.1 Äquiv.), THF, 0°C, 1 h; Raumtemp., 30 min; zu **277**, THF, 0°C, 5 min; 55%, schwankend von 2-73%.– b) Ph₃P=C(CH₃)CO₂Et (1.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, 25°C, 7 h; 57%.

Dabei stellte sich heraus, dass zwar keine andere Base (LDA, NaHMDS,...) als *n*BuLi geeignet war, dann aber weniger die Reaktion selbst das Problem darstellte, sondern vielmehr die Aufarbeitung des Produktes bzw. dessen Instabilität. Unter optimierten Bedingungen [MePPh₃Br (2.5 Äquiv.), *n*BuLi (2.3 Äquiv.), 1 h bei Raumtemp. **277** (0.06 M), Raumtemperatur, 20 min] sprach das DC für eine vollständige Umsetzung des Eduktes und

^[211] Die Protonenresonanz für 5-H war eindeutig $\delta_{5-H} = 4.11$ zuzuordnen. Für diese Protonenresonanz ergaben sich zwei Korrelationen mit den Doppelquantenfrequenzen 142 und 217, jeweils für die Summe der

¹³C-Verschiebungen von C-5 mit seinen beiden Nachbarn C-6 (¹³C-Verschiebung aus C,H-COSY bekannt) und C-4 (¹³C-Verschiebung gesucht). Die Doppelquantenfrequenz bei 142 entsprach der Summe der

¹³C-Verschiebung von C-5 mit C-6 (142 = $\delta_{C.5} + \delta_{C.6} = 77.1 + 65.2$). Die zweite Doppelquantenfrequenz bei 217 ergab die gesuchte ¹³C-Verschiebung für C-4 zu $\delta_{C.4} = 217 - \delta_{C.5} = 217 - 77.1 = 140$ (nach dem ¹³C-Spektrum: $\delta_{C.4} = 139.60$), d. h. C-4 ist ein olefinischer Kohlenstoff. Weitere Details siehe Experimentalteil Kap. 7.2, S. 193.

die selektive Bildung eines einzigen Produktes. Doch die isolierten Ausbeuten waren sehr unterschiedlich (2 bis 73%). Zur Lösung dieser Problematik wurde einer Reihe von Fragen nachgegangen.

- Wies das Edukt unterschiedliche Qualität auf? Da die vorangegangene Periodatspaltung ohne weitere Reinigung bereits sauberes Produkt lieferte, war bei den ersten Ansätzen wegen der möglichen Instabilität des Aldehyds auf eine Flash-Chromatographie verzichtet worden. Zur Überprüfung möglicher störender Verunreinigungen aus der Vorreaktion wurde das Edukt Flash-chromatographisch gereinigt. Trotzdem wurde keine Verbesserung der Reproduzierbarkeit erreicht.
- Verursachte die Base die auftretenden Probleme? Die Darstellung des Estersubstituierten Analogons 279 (Schema 62) gelang problemlos mit einer Ausbeute von 57%. Da wegen der Verwendung des stabilen Ylids in diesem Fall keine separate Base notwendig war, wurden für die Olefinierung folgende basenfreie Bedingungen getestet:
 - \circ Zn mit CH₂I₂ oder CH₂Br₂ (mit^[212] und ohne^[213] cp₂ZrCl₂): Unter diesen Bedingungen zeigte schon die DC-Kontrolle die Entstehung mehrerer Nebenprodukte an. Die isolierte Ausbeute lag in allen Fällen unter 30%.
 - mit RhCl(PPh)₃, *i*PrOH, PPh₃, TMSCHN₂: Die Ph₃PCH₂-Erzeugung aus TMSCHN₂ unter Rh-Katalyse nach Lebel und Paquet^[214] führte ebenfalls nur zu 14% Ausbeute des gewünschten Produkts 41.
- Waren Aufarbeitung oder auftretende Radikale das Problem?
 - Weder die Aufarbeitung mit Puffer bei tiefer Temperatur noch der Zusatz von Radikalfängern noch die Verwendung von entgasten Lösungsmitteln während der Reaktion, bei der Aufarbeitung und bei der Flash-Chromatographie lösten diese Problematik. Die Reaktion verlief immer noch unreproduzierbar mit stark schwankender (2 - 73%) und in den meisten Fällen niedriger Ausbeute (30%).

Letztlich vermied das Umschwenken auf eine andere Reaktion, nämlich die reduktive *vic*-Didesoxygenierung^[215] von Garegg und Samuelsson, diesen Flaschenhals. Diese Reaktion wurde mit der Vorstufe, dem Diol **276**, durchgeführt. Dessen Umsetzung mit PPh₃, Iod und Imidazol lieferte einstufig und mit gut reproduzierbarer Ausbeute von 69% direkt das Dien **41**

^[212] J. M. Tour, P. V. Bedworth, R. Wu, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3927-3930.

^[213] J. Yamashita, Y. Inoue, T. Kondo, H. Hashimoto, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1984, 57, 2335-2336.

^[214] H. Lebel, V. Paquet, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 320-328.

^[215] P. J. Garegg, B. Samuelsson, *Synthesis* **1979**, 469-470.

(Schema 61, S. 137, Schritt f). Zunächst wurden die Bedingungen von Garegg und Samuelsson angewandt, die die Reaktion bei ihren Zuckerderivaten in refluxierendem Toluol durchgeführt hatten (Schema 63, Stufe b). Unter diesen Bedingungen wurde das Dien **41** in 50% Ausbeute isoliert (nicht gezeigt). Wurde die Reaktion dagegen bei 0°C bis Raumtemperatur und mit leicht erhöhter Iod- und Imidazolmenge durchgeführt (I₂: $3.0 \rightarrow 4.0$ Äquiv., Imidazol: $4.0 \rightarrow 5.0$ Äquiv.), stieg die Ausbeute auf 69% (Schema 63, Stufe a).

Damit ist zwar nicht geklärt, weshalb die WITTIG-Reaktion mit so schwankender Ausbeute verlaufen war, denn das erhaltene Dien **41** war zumindest unter den Bedingungen der reduktiven *vic*-Didesoxygenierung nicht ungewöhnlich instabil. Für die Synthese wirkte sich der Wechsel auf die reduktive *vic*-Didesoxygenierung durch die Verkürzung der Synthese um eine Stufe zusätzlich positiv aus.



Schema 63: Mechanistische Betrachtungen zur *vic*-Didesoxygenierung von 276 aus dieser Arbeit und die Reaktion am Zuckerderivat 286 nach Garegg und Samuelsson.^[215]

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 63: a) PPh₃ (4.0 Äquiv.), Imidazol (5.0 Äquiv.), I₂ (4.0 Äquiv.), Toluol, 0°C \rightarrow Raumtemp., 40 min; 69%.– b)^[215] PPh₃ (4.0 Äquiv.), Imidazol (4.0 Äquiv.), Toluol, Rückfluss; I₂ (3.0 Äquiv.), 3 h; 76%.

Für die Didesoxygenierung ihrer Zuckerderivate (z. B. **286**, Schema 63, unten) formulierten Garegg und Samuelsson^[215] einen plausiblen Mechanismus. Übertragen auf die Bildung des Olefins **41** aus dem Diol **276** verläuft der Mechanismus über eine aktivierte Form des Diols **276**, nämlich **280**. Die Bildung von **280** erklärten Garegg und Samuelsson^[215] mit Hilfe einer von Imidazol (**283**) aktivierten PPh₃-Spezies **284**. Es ist aber nicht auszuschließen, dass Imidazol einfach nur als Base zur Deprotonierung des Alkohols dient. Aus **280** wird dann per nucleophiler Substitution von Iodid an C-6 die 6-Iod-Verbindung **281** gebildet. Entsprechend ist natürlich auch über eine Substitution an C-5 die Bildung des entsprechendes 5-Iod-Regioisomers denkbar (nicht gezeigt). Aus der Verbindung **281** würde über die Abspaltung

von Iod und OPPh₃ das Olefin **41** gebildet.^[216] Die Anwendung dieser interessanten Methode auf interne Moleküle lässt sich schwer abschätzen.^[217] Auf terminale Olefine scheint sie aber uneingeschränkt, da nach meinem Beispiel selbst empfindliche Moleküle sehr gut reagieren.

Zum Abschluss der Synthese fehlte nur noch die schon von Townsend und Mitarbeitern^[48] ausgearbeitete DIECKMANN-Kondensation zur Fertigstellung von Thiolactomycin (Schema 61, S. 137, Stufe e). Diese Reaktion, die bereits für Modellsysteme (Kap. 3.2.1, S. 92) mit 40 und 60% Ausbeute durchgeführt worden war, gelang in diesem Fall mit erfreulichen 65% Ausbeute und damit vergleichbar mit der Ausbeute von Townsend^[48] (für die exakt gleiche Reaktion: 70%). Damit war die Totalsynthese von Thiolactomycin mit einer Gesamtausbeute von 16% über 7 Stufen ausgehend von Aldehyd **67** gelungen (Schema 65).



Schema 64: Synthese von natürlichem R-(+)-Thiolactomycin (1) sowie des S-(-)-Enantiomers des Naturstoffs

Über diesen Weg wurde anschließend auch das unnatürliche Enantiomer von Thiolactomycin $[S-(-)-1; 92\% \ ee]$ aus dem Alkenylglycidol *ent-***221** in 14% Gesamtausbeute dargestellt. Der Enantiomerenüberschuss lag in beiden Fällen über 90%, wie im HPLC-Chromatogramm erkennbar war. In Abbildung 6 sind ausgewählte Chromatogramme für racemisches sowie R-(+)- und S-(-)-Thiolactomycin mit dem höchsten erreichten Enantiomerenüberschuss dargestellt [R-(+)-1: 98% ee; S-(-)-1: 92% ee].

^[216] Die Reaktion verläuft also in der Summe als $I_2 + 2 PPh_3 + 276 \rightarrow 2 HI + 2 OPPh_3 + 41$.

^[217] Garegg und Samuelsson^[215] verwendeten Zuckerderivate sowohl mit diäqutorialer Anordnung der beiden Diol-OH-Gruppen (**286**), als auch mit diaxialer oder axial-äquatorialer Anordnung. Diese Methode verlief nur für *trans*-1,2-Diole unter den angegebenen Bedingungen. Für die Anwendung auf *cis*-1,2-Diole war eine Zugabe von Bu₄NI und KI (10 Äquiv.) notwendig. Es wurde keine Aussage über die Doppelbindungskonfiguration (ob *E*- oder Z-Olefine entstehen) für den acyclischen Fall gemacht und eine Beilstein-Recherche vom 26.01.07 ergab keine weiteren Beispiele für die Darstellung von internen acyclischen Olefinen über diese Methode. Da diese Frage nicht geklärt ist, ist die Anwendungsmöglichkeit dieser Methode auf interne Olefine nicht abschätzbar.



Abbildung 6: HPLC-Chromatogramme von racemischem Thiolactomycin sowie von den beiden enantiomerenangereicherten Proben

Der Vergleich der NMR-Daten mit denen des Naturstoffs^[17] zeigte gute Übereinstimmung (Tabelle 30). Für die ¹H-NMR-Daten von natürlichem Thiolactomycin wurde weder Spektrometerfrequenz noch Temperatur noch Kalibrierung angegeben. Darüber ließe sich

möglicherweise die systematische Hochfeldverschiebung von ca. 0.06-0.09 ppm der synthetischen Thiolactomycin-Probe erklären.

Tabelle 30: Vergleich der ¹H-NMR-Daten von natürlichem Thiolactomycin nach Lit.^[17] (keine Spektrometerfrequenz angegeben, CDCl₃) mit den Daten des in dieser Arbeit synthetisierten 1 (400 MHz, CDCl₃)



Thiolactomycin	natürlich ^[17]		synthetisch; diese Arbeit	
Proton	δ / ppm	m, <i>J</i> / Hz	δ / ppm	m, <i>J</i> / Hz
3-CH ₃	1.78	S	1.70	S
4-OH	8.00	br. s	-	-
5-CH ₃	1.87	S	1.79	S
1'-H	5.62	S	5.54	S
2'-CH ₃	1.73	d , 1	1.66	d, 1.3
3'-Н	6.30	dd, 17, 11	6.22	dd, 17.4, 10.7
4'-H(E)	5.07	d, 11	4.98	d, 10.7
4'-H(Z)	5.21	d, 17	5.17	d, 17.4

Zum Vergleich der ¹³C-NMR-Daten wurden neben den Daten nach Sasaki *et al*^[17], bei denen wiederum keine Spektrometerfrequenz angegeben wurde, noch die von Reynolds^[41] bestimmten NMR-Daten des Naturstoffs angegeben (Tabelle 31).

Tabelle 31: Vergleich der ¹³C-NMR-Daten von natürlichem Thiolactomycin nach Lit.^[17] (keine Spektrometerfrequenz angegeben) sowie Lit.^[41] (126 MHz, CDCl₃) mit den Daten des in dieser Arbeit synthetisierten 1 (100 MHz, CDCl₃)



Thiolactomycin	Natürlich ^[17]	Natürlich ^[41]	synthetisch; diese Arbeit
Kohlenstoff	δ / ppm	δ / ppm	δ / ppm ^A
C-2	197.7	197.3	197.39
C-3	140.0 ^B	110.9	110.31
3-CH ₃	7.7	8.1	7.72
C-4	180.7	180.2	180.48
C-5	55.7	55.8	55.63
5-CH ₃	29.5	30.2	29.66
C-1'	129.3	129.5	129.42
C-2'	110.3 ^B	140.8	140.06
2'-CH ₃	12.1	12.5	12.13
C-3'	140.7	141.0	140.77
C-4'	113.8	114.5	113.87

^AKalibrierung auf CDCl₃: Mittlerer Peak = 77.1; ^Bdiese Zuordnung wurde offensichtlich vertauscht.

Wie in Kapitel 1.3.1 (S. 11) angegeben, nahmen Reynolds und Mitarbeiter^[41] auch eine Zuordnung der ¹³C-Signale über weitere NMR-Methoden (HMQC und HMBC) vor. Dabei zeigte sich, dass die von Oishi und Mitarbeitern^[17] getroffene Zuordnung der ¹³C-Signale von C-3 und C-2' vertauscht worden war. Nach dieser Richtigstellung stimmen die ¹³C-Daten der synthetischen Probe gut mit denen der natürlichen Proben überein.

Alle Daten zusammengenommen sprechen für die erfolgreiche Darstellung von Thiolactomycin.

5 Untersuchung zur Variationsfähigkeit des entwickelten Syntheseweges

Nachdem nun ein neuartiger Zugang zu Thiolactomycin gefunden worden war, sollte die Variationsfähigkeit dieser Synthese durch Darstellung von Analoga erprobt werden. Um meine Strukturvariationen mit denen der Literatur vergleichen zu können, werden im folgenden Kap. 5.1 zunächst die Literatursynthesen von Thiolactomycin-Analoga zusammengefasst. Als Kap. 5.2 folgen die eigenen Ergebnisse.

5.1 Literaturbekannte Synthesen von Thiolactomycin-Analoga

Eine asymmetrische Totalsynthese eines Thiolactomycin-Analogons wurde bisher^[218] nur für ein einziges Derivat, das 3-Demethyl-Analogon **275**, durchgeführt (siehe Kap. 5.1.1). Diverse weitere Thiolactomycin-Analoga wurden entweder enantiomerenrein per Semisynthese, d. h. ausgehend von natürlichem Thiolactomycin, oder über racemische Totalsynthese dargestellt. Eine Zusammenstellung aller bekannten^[218] synthetischen Thiolactomycin-Analoga(-Typen) finden sich im Anhang dieser Arbeit (Kap. 8.3, S. 355).

5.1.1 Totalsynthesen von 3-Demethyl-Thiolactomycin 275



Schema 65: Vergleich der Synthesen von 3-Demethyl-Thiolactomycin (275) nach Townsend *et al.*^[219] und nach Ohata und Terashima^[49]

Die asymmetrische Totalsynthese^[49] von 3-Demethyl-Thiolactomycin **275** ist in Schema 65 der racemischen Totalsynthese^[219] gegenübergestellt. Die beiden literaturbekannten Synthesen des 3-Demethyl-Thiolactomycins (**275**) basieren jeweils auf einer entsprechenden, von den selben Autoren durchgeführen, Synthese von Thiolactomycin und zwar der von Townsend^[48] (Schema 7, S. 17) und der von Ohata^[49] (Schema 8, S. 18). Der jeweils einzige Unterschied zu der entsprechenden Thiolactomycin-Synthese ist die Verwendung von

^[218] Beilstein- und Scifinder-Recherche vom Oktober **2006**.

^[219] J. M. McFadden, S. M. Medghalchi, J. N. Thupari, M. L. Pinn, A. Vadlamudi, K. I. Miller, F. P. Kuhajda, C. A. Townsend, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 946-961.

Acetylchlorid statt Propionylchlorid zum Aufbau des Monothiodiesters für die DIECKMANN-Kondensation. Während Townsend und Mitarbeiter^[219] die Synthese des Analogons **275** racemisch durchführten, wurde diese Verbindung von Ohata und Terashima^[49] enantiomerenrein dargestellt. Dabei stellten die letzteren fest, dass (*R*)-3-Demethyl-Thiolactomycin (**275**) bei $\lambda = 589$ nm rechtsdrehend ist. Diese Information wurde in meiner Synthese für die Bestimmung der Absolutkonfiguration dieses, in dieser Arbeit ein weiteres Mal enantiomerenrein synthetisierten, Thiolactomycin-Analogons genutzt (**275**, vgl. Kap. 4.3.2, S. 129). Für die weiteren Schritte der 9- bzw. 8-stufigen **275-**Synthesen von Schema 65 sei auf die Einleitung verwiesen.

5.1.2 Semisynthesen von optisch aktiven Thiolactomycin-Analoga

Die Struktur-Variationen der semisynthetisch hergestellten Thiolactomycin-Analoga betrafen vornehmlich die Dien-Kette. Diese Analoga waren über den Abbau von natürlichem Thiolactomycin zugänglich, zum einen ausgehend von unmodifiziertem Thiolactomycin (Schema 66, links), zum anderen nach Schützung der 4-OH-Funktion (selbiges Schema, rechts).



Schema 66: Darstellung enantiomerenreiner Thiolactomycin-Analoga nach Lit.^[220,221]

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 66: a)^[220] **1** → **290**: H₂NNH₂·H₂O (250 Äquiv.), wässr. H₂O₂ (30%), EtOH, 0°C → Raumtemp., 7 h; H₂NNH₂·H₂O (250 Äquiv.), wässr. H₂O₂ (30%), 0°C → Raumtemp., über Nacht; 20%.- b)^[220] **1** → **291**: H₂NNH₂·H₂O (38 Äquiv.), wässr. H₂O₂ (30%), EtOH, 0°C → Raumtemp., 1.5 h; 33%.c)^[221] NaIO₄, kat. OsO₄, THF / H₂O (5:2); 20 - 65%; keine weiteren Angaben.- d)^[221] **1** → **293**: Ac₂O, MeOH; 95%; keine weiteren Angaben.- e)^[220] **1** → **294**: MOMCl (4.2 Äquiv.), DIPEA (3.7 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C; Raumtemp., 2 h; 95%.- f)^[220] 9-BBN (0.5 M in THF, 8.4 Äquiv.) über 50 min, THF, Raumtemp., 6 h; NaOH (3 M, 10.5 Äquiv.) H₂O₂ (30%), 0°C → Raumtemp., 10 min; 88%.- g)^[220] Grubbs-II-Katalysator (6 mol-%), *trans*-2-Buten (600 mg/mmol), CH₂Cl₂, -78°C; 45°C, 24 h; 66%.

Die durchgeführten Reaktionen waren vollständige oder teilweise Hydrierung (Schema 66, Stufen a: \rightarrow 290 und b: \rightarrow 291), eine Hydroborierungs-Oxidations-Sequenz (f: \rightarrow 295), oxidativer Abbau (Stufe c: \rightarrow 292) sowie Metathese (Stufe g: \rightarrow 296), die zu den Analoga 290-292, 295 und 296 führten. Diese Produkte (besonders 292) waren Ausgangsmaterialien für weitere Analoga. Darauf soll hier aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht weiter eingegangen werden. Es sei auf die angegebene Literatur^[220,221] und die Auflistung der Analoga im Anhang verwiesen.

^[220] P. Kim, Y.-M. Zhang, G. Shenoy, Q.-A. Nguyen, H. I. Boshoff, U. H. Manjunatha, M. B. Goodwin, J. Lonsdale, A. C. Price, D. J. Miller, K. Duncan, S. W. White, C. O. Rock, C. E. Barry, III, C. S. Dowd, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 159-171.

^[221] S. M. Sakya, M. Suarez-Contreras, J. P. Dirlam, T. N. O'Connell, S. F. Hayashi, S. L. Santoro, B. J. Kamicker, D. M. George, C. B. Ziegler, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2751-2754.



5.1.3 Darstellung von racemischen Thiolactomycin-Analoga

Schema 67: Überblick über in der Literatur^[218] beschrittene Synthesewege zu racemischen Thiotetronsäuren 298 und 300

Für die Darstellung racemischer Thiolactomycin-Analoga wurden zwei verschiedene Ansätze beschritten. Zum einen erfolgte die Einführung von variationsfähigen Substituenten **vor** dem Aufbau der Thiotetronsäure, welche anschließend entweder per DIECKMANN-Kondensation eines Monothiodiesters **297** [Weg (1), Schema 67] oder per intramolekularer Umesterung eines schwefelhaltigen β -Ketoesters **299** [Weg (2)] erzeugt wurde. Zum anderen erfolgte die Einführung der Substituenten **in** die zuvor dargestellte Thiotetronsäure **24** [Weg (3)]. Die gemäß einer der skizzierten Verfahren an den Positionen 3 und 5 verschieden substituierten Thiotetronsäuren **298** wurden durch O-Alkylierung ggf. noch zusätzlich an der 4-OH-Gruppe variiert [Weg (4)].

Die Wege (1)-(4) dienen als Ordnungkriterium, dem folgend die Synthesen^[218] zu racemischen Thiolactomycin-Analoga vorgestellt werden. Dabei werden, um Übersicht zu

wahren, nur die synthetischen Aspekte beleuchtet; für eine Aufzählung der eingeführten Reste sei auf den Anhang (Kap. 8.3, S. 355) verwiesen.

Analoga-Synthesen über die Einführung von verschiedenen Substituenten vor dem Aufbau der Thiotetronsäure [Wege (1) und (2)]

Durch die Variation der Synthese von Townsend und Mitarbeitern^[48] (siehe Schema 7, S. 17) wurde nicht nur 3-Demethyl-Thiolactomycin (**275**; Schema 65, S. 147) dargestellt. Über diese Synthese ist ebenfalls die Darstellung 3- und 5-variierter Analoga möglich (Schema 68). Dies entspricht dem in Schema 67 eingeführten Weg (1). Townsend und Mitarbeiter^[219] erzeugten mittels dieser Synthese diverse racemische Analoga (Schema 68), obwohl eine enantiomerenreine Darstellung prinzipiell möglich sein sollte. Sie würde allerdings eine Trennung von Haupt- und Mindermengen-Diastereomer des Zwischenprodukts **301** erforderlich machen.



Schema 68: Darstellung racemischer Analoga^[219] nach dem Syntheseverfahren von Townsend^[48] (Schema 7, S. 17)

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 68: a) LiHMDS (1.1 Äquiv.), THF, -78° C; R¹OTf (0.8 - 1.1 Äquiv.), -78° C, 2 h; 81-83% 2:1-4:1-Diastereomerenmischung.– b) NaOEt (1.3 Äquiv.), EtOH, Raumtemp. 2 h.– c) NEt₃ (1.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C; R²COCl (1.0 Äquiv.), 0°C, 45 min; 77-86% über 2 Stufen.– d) LiHMDS oder NaHMDS (2.3 Äquiv.), THF, -78° C $\rightarrow -5^{\circ}$ C; 57-73%.

Oxathiolanon *rac-39* wurde analog Schema 7 (S. 17), nur in diesem Fall eben racemisch, dargestellt. In *rac-39* wurden über Deprotonierung mit LiHMDS und Umsetzung mit einem Alkyltriflat (\mathbb{R}^1) Substituenten eingeführt (\rightarrow 301). Nach der basischen Spaltung des Thiolanons folgte als zweite Variation die Umsetzung des freien Thiols mit verschiedenen Säurechloriden (\mathbb{R}^2) zu 297. Der Thioester 297 wurde dann im letzten Schritt, der DIECKMANN-Kondensation, zur Thiotetronsäure cyclisiert. In leichter Abwandlung dieses Syntheseweges, aber mit noch größerer Ählichkeit zu der Naturstoff-Synthese in Schema 7 (S. 17), wurden auch Alkenylreste eingeführt.

Drei weitere Synthesen von Thiolactomycin-Analoga führten gemäß Weg (2) von Schema 67 Substituenten in einen β -Ketoester (\rightarrow **299**) ein, der per intramolekulare Umesterung die Thiotetronsäure ergab. Alle drei haben große Ähnlichkeit zur racemischen ThiolactomycinSynthese von Wang^[43] [Schema 5, S.13 im Vergleich zu Schema 69, Stufen c) bis e)]. Insofern beinhaltet keine dieser Synthesen die Möglichkeit, enantiomerenrein geführt zu werden.



Schema 69: Darstellung racemischer Thiolactomycin-Analoga nach Gilbert *et al.*^[222] folgend der Synthese von Wang^[43] (Schema 5, S.13) und von Analoga mit R^1 = Bn nach Omura und Mitarbeiter^[223]

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 69: a) NaH (1.2 Äquiv.), BuLi (1.1 Äquiv.), R¹I, 0°C bis Raumtemp.; 87%; keine weiteren Angaben.– b) R²I, K₂CO₃ (4.0 Äquiv.), THF, Rückfluss; 55%; keine weiteren Angaben.– c) PyrH[®]Br₃^{\ominus}, HOAc, Raumtemp.; 53%; keine weiteren Angaben.– d) HSAc, NEt₃, EtOAc, Raumtemp.; 48%; keine weiteren Angaben.– e) **299a** \rightarrow **298:** KOH (2.0 Äquiv.), EtOH/H₂O (1:1), 45°C; 20%; keine weiteren Angaben.– f) MEMCl, NEt₃, Raumtemp.; 86%; keine weiteren Angaben.– g) LDA, THF, –78°C; BnCl; 94%; keine weiteren Angaben.– h) NaOH, EtOH, H₂O, 50°C; SOCl₂, Rückfluss; 92%; keine weiteren Angaben.– i) LDA, R²CH₂CO₂Et; 55-72%; keine weiteren Angaben.– **299b** \rightarrow **298:** k) Hg(OAc)₂, wässr. Essigsäure; H₂S; 61-80%; keine weiteren Angaben.– l) NaOH; H₃O⁺; **298** mit R¹ = Bn: 80-85%; keine weiteren Angaben; MEM = Methoxyethoxymethyl; c) bis e) vgl. Schema 5, S.13.

So wurde von Gilbert und Mitarbeitern^[222] die Synthese von Wang^[43] durch Einführung von Substituenten R¹ und R² in den β -Ketoester **302** (\rightarrow **303**) variiert (Schema 69, oben und Mitte). Dafür wurde zuerst das Dianion von **302** mit NaH/BuLi erzeugt, in das über ein Alkylhalogenid der erste Substituent (R¹) eingebracht wurde. Über die folgende Deprotonierung mit Kaliumcarbonat wurde der zweite Substituent (R²) in die methylenaktive Position eingeführt. Die Überführung in die Thiotetronsäuren erfolgte analog Schema 5 (S.13) über Bromierung (Stufe c), Thioacetylierung (Stufe d) und Cyclisierung [Stufe e) \rightarrow **298**].

Während die eben vorgestellte Synthese es gestattete, in der 3- und der 5-Position den Substituenten zu variieren, trugen die Thiolactomycin-Analoga der im Folgenden vorgestellten Synthese in der 5-Position einen festgelegten Substituenten, nämlich eine Benzylgruppe und nur in der 3-Position einen variierbaren Rest. Der Zugang von Omura und

^[222] S. M. Jones, J. E. Urch, R. Brun, J. L. Harwood, C. Berry, I. H. Gilbert, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 683-692.

Mitarbeitern^[223] lieferte racemische Verbindungen und verlief über den β -Ketoester **299b** (Schema 69, unten und Mitte). Die SH-Gruppe ihres Ausgangsmaterials **38,** eines Mercaptoesters, wurde eingangs als Methoxyethoxymethylether geschützt. Diese Maßnahme gestattete, den erhaltenen Sulfanylester in der α -Position zu benzylieren [Schritt g) R¹ = Bn]. Der Ester wurde in ein Säurechlorid umgesetzt, welches dann mit dem Enolat von Essigsäureethylester (R² = H) oder Phenylessigsäureethylester (R² = Ph) in einen β -Ketoester **299b** überführt wurde. Nach Freisetzung des Thiols lieferte die Cyclisierung die Thiotetronsäure **298**.



Schema 70: Darstellung von racemischen Thiolactomycin-Analoga mit 3-Acetylgruppe nach O'Mant^[46b] und Sakya *et al.*^[221]

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 70:^[221] a) nach Lit.^[46b]: Natriumenolat von 3-Oxobutansäureethylester (2.0 Äquiv.), 0°C; keine weiteren Angaben.– b) nach Lit.^[46b]: NaOH (8 N), 3 d, Raumtemp.; keine weiteren Angaben.– c) NaHMDS, R^{1A}Br, THF, $-78^{\circ}C \rightarrow 0^{\circ}C$; keine weiteren Angaben.– d) NaHMDS, R^{1B}Br, THF, $-78^{\circ}C \rightarrow 0^{\circ}C$; keine weiteren Angaben.–

Schließlich führten Sakya und Mitarbeiter^[221] eine Synthese von 3-Acetyl-Thiotetronsäure (**306**) weiter, die O'Mant^[46b] schon im Jahre 1968 entwickelt hatte (Schema 70, Stufen a und b). O'Mant^[46b] setzte das Säurechlorid **304** zu dem β -Ketoester **305** um, der anschließend basisch hydrolysiert und *in situ* zur 3-Acetylthiotetronsäure **306** cyclisiert wurde. Diese Verbindung mono- und dialkylierten Sakya und Mitarbeiter nach Deprotonierung mit NaHMDS mit Alkylbromiden (R^{1A} und R^{1B}). ^[221] Auf diese Weise wurden die 3- und 5- modifizierten Thiolactomycin-Analoga **307** dargestellt, wobei die 3-Position immer eine Acetylgruppe trug. Diese Synthese nimmt eine Zwischenstellung zwischen den im Schema 67 (S. 150) eingeführten Wegen ein, da ein Substituent (3-Acetylgruppe) vor dem Thiotetronsäureaufbau eingeführt wurde [entspricht Weg (2)] und die weiteren Substituenten (C-5: R^{1A} und R^{1B}) hinterher [entspricht Weg (3)].

^[223] S. Omura, Y. Iwai, A. Nakagawa, R. Iwata, Y. Takahashi, H. Shimizu, H. Tanaka, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1589-1591.

Analoga-Synthese über die Einführung von variationsfähigen Substituenten in die Thiotetronsäure [Weg (3)]

Die Einführung von Substituenten **in** die Thiotetronsäure gelang entweder direkt in die ungeschützte Form oder in die zuvor geschützte Thiotetronsäure. Die selektive Variation der 3-Position der ungeschützten Thiotetronsäure **24** gelang Douglas und Mitarbeitern^[224], die dort nach Deprotonierung mit 2.0 Äquivalenten NaH Alkylsubstituenten (R²) einbrachten (Schema 71, Schritt a). Die resultierende Verindung **308** würde man allerdings nicht mehr als Thiotetrons*äure* bezeichnen.



Schema 71: Darstellung 3- oder 5-modifizierter Thiotetronsäuren nach Douglas *et al.*^[224], Gilbert *et al.*^[222], Besra *et al.*^[225] und Dowd *et al.*^[220]

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 71: a)^[224]: Deprotonierung mit NaH: NaH (2.0 Äquiv.), THF, 0°C. 30 min; R²X (1.1 Äquiv.), THF, → Raumtemp.; Rückfluss, 1 h; 37-74%.– b) Variante 1)^[222] **Deprotonierung mit NaH; nBuLi**: NaH (2.1 Äquiv.), THF, 0°C. 30 min; nBuLi (1.0 Äquiv.), THF, -78°C, 30 min; RX (1.1 Äquiv.), THF, → Raumtemp. 16 h, 22%; oder Variante 2)^[224] **Deprotonierung mit NaH; nBuLi**: NaH (1.2 Äquiv.), THF/DMPU (1:1), Raumtemp. 30 min; BuLi (1.1 Äquiv.), -78°C, 10 min; Raumtemp. 1 h; RX (1.0 Äquiv.), -78°C, 15 min; → Raumtemp. 12 h; 10% - 22% keine weiteren Angaben.– Variante 3)^[224] **Deprotonierung mit NaHMDS; tBuLi**: NaHMDS (1.0 Äquiv.), THF, -78°C; tBuLi (1.0 Äquiv.), -78°C, 30 min; RX (1.1 Äquiv.), THF, → Raumtemp. 16 h, 57%; Variante 4)^[224] **Deprotonierung mit tBuLi**: tBuLi (2.0 Äquiv.), THF; RX (1.5 Äquiv.), THF, 22%; keine weiteren Angaben; Variante 5)^[224,225] **Deprotonierung mit LiHMDS**: LiHMDS (3.0 Äquiv.), THF, -78°C, 30 min; RX (1.1 Äquiv.), THF, -78°C, 30 min; RX (1.5 Äquiv.), THF, 22%; keine weiteren Angaben; Variante 5)^[224,225] **Deprotonierung mit LiHMDS**: LiHMDS (3.0 Äquiv.), THF, -78°C, 30 min; RX (1.1 Äquiv.), THF, → Raumtemp. 3 h; 53%; oder Variante 6)^[220] **Deprotonierung mit LiHMDS**: LiHMDS (2.3 Äquiv.), THF, 0°C, 30 min; RX (1.0 Äquiv.), THF, → Raumtemp. über Nacht; 9% - 99% (i. A. 30%-90%).

Um alternativ in die 5-Position der 3,5-Dimethylthiotetronsäure **24** Substituenten einzubringen (\rightarrow **309**), wurde mit 2 Äquivalenten verschiedener Basen deprotoniert und nachfolgend alkyliert (Schema 71). Douglas *et al.*^[224] sowie Gilbert und Mitarbeiter^[222] deprotonierten **24** mit einer Kombination aus NaH und *n*BuLi zum Dianion, das sie mit Alkylhalogeniden an der 5-Position abreagieren ließen (R¹). Daneben sind nach Douglas *et al.*^[224] auch *t*BuLi allein (2.0 Äquiv.) oder zusammen mit NaHMDS (je 1.0 Äquiv.) für die doppelte Deprotonierung von **24** geeignet. Oft wurde auch LiHMDS zur Deprotonierung verwendet (>2 Äquiv., Besra *et al.*^[225] sowie Dowd *et al.*^[220]). Auch in diesem Fall wurde mit Alkylhalogeniden umgesetzt. Die Produktpalette der so dargestellten Analoga ist im Anhang (Kap. 8.3, S. 355) aufgeführt.

^[224] J. D. Douglas, S. J. Senior, C. Morehouse, B. Phetsukiri, I. B. Campbell, G. S. Besra, D. E. Minnikin, *Microbiology* **2002**, *148*, 3101-3109.

^[225] S. J. Senior, P. A. Illarionov, S. S. Gurcha, I. B. Campbell, M. L. Schaeffer, D. E. Minnikin, G. S. Besra, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *13*, 3685-3688.



Schema 72: Darstellung 4-, 5-modifizierter Thiotetronsäuren nach Dowd et al.^[220,226]

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 72: a) PG = OMOM: iPr_2NEt (1.2 Äquiv.), MOMCl (1.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C, 30 min; 84%; PG = OMe: nBu_4NOH , Raumtemp. 1 h; Me₂SO₄, CH₂Cl₂, Raumtemp. 1 h; 52%; keine weiteren Angaben.– c) LiHMDS (1.1 Äquiv.), THF, 0°C, 30 min; Paraformaldehyd (1.2 Äquiv.), 0°C \rightarrow Raumtemp. 30 min - 1 h; 25-78%.– d) Dess-Martin-Periodinan (1.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, Raumtemp. 30 min - 1 h; 65-87%.– d) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss, über Nacht; 20%.– e) LiHMDS (1.1 Äquiv.), THF, 0°C, 30 min; Paraformaldehyd (1.2 Äquiv.), 0°C \rightarrow Raumtemp. 30 min - 1 h; 41%.– f) Dess-Martin-Periodinan (1.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, Raumtemp. 30 min - 1 h; 79%.

Beispiele der Variation an zuvor an der 4-OH-Gruppe modifizierten Thiotetronsäuren **310** sind ebenso vielfältig (Schema 72). Dowd *et al.*^[220,226] verwendeten verschiedene Schutzgruppen (-OMOM \rightarrow **310a**, -OMe \rightarrow **310b**, -pyrrolidino \rightarrow **312**) für die 4-Position (**310** und **312** kann man auch als Thiotetronsäureester bzw. als Thiotetronsäureamid auffassen). Sie setzten diese Thiotetronsäuren **310** weiter zu den Aldehyden **311a**, **311b** und **313** um. Diese Moleküle eröffneten über HWE-Reaktionen an der 5-Position große Variationsmöglichkeit, auf die hier nicht weiter eingegangen wird (Substratpalette siehe Kap. 8.3, S. 355). Zumindest für R = MOM zeigten Dowd und Mitarbeiter, dass die Freisetzung der Thiotetronsäure im Anschluss an die durchgeführten Modifikationen möglich war (nicht gezeigt).^[226]

Townsend und Mitarbeiter^[219] zeigten, dass nach ihrer Synthese von Schema 68 (S. 151) dargestellte Thiotetronsäuren **298** über eine Modifikation der 4-OH-Funktion noch weiter variiert werden können [Schema 73, Ordnungskriterium: Weg (4)], indem sie die Thiotetronsäuren **298** nach Deprotonierung mit NaH mit Alkylhalogeniden reagieren ließen. Leider wurden teilweise Gemische mit C-3- und 2-O-Alkylierungsprodukten neben dem gewünschten 4-O-Alkylierungsprodukt isoliert.

^[226] P. Kim, C. E. Barry, C. S. Dowd, *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 3447-3451.



Schema 73: Darstellung 3-,4-,5-modifizierter Thiotetronsäuren nach Townsend und Mitarbeiter^[219] in Weiterführung ihrer Synthese von Schema 68 (S. 151) und 3-,4-modifizierter Thiotetronsäuren nach Kamal *et al.*^[227]

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 73: a) Variante 1):^[219] NaH (1.4 Äquiv.), DMF, $-40^{\circ}C \rightarrow 0^{\circ}C$; R³X mit X = Hal oder SO₄Me (2.0 Äquiv.), \rightarrow Raumtemp. 2.5 h; 40-80%, teilweise im Gemisch mit C-3- und 2-O-Isomeren; Variante 2):^[227] R¹ = H, R³ = (CH₂)_n-Br: K₂CO₃ (wasserfrei), Br(CH₂)_nBr, Aceton, Rückfluss, keine weiteren Angaben.

Eine Variation an der 4-OH-Gruppe ermöglichten auch Kamal *et al.*^[227] Sie stellten 4-O(CH₂)_nBr-substituierte Thiotetronsäuren [**300** mit R¹ = H, R² = Me, R³ = (CH₂)_n-Br] dar, die sie mit Thiolen und Aminen zu Folge-Analoga umsetzten (Schema 73: a, Variante 2).

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass diverse Synthesen zu Thiolactomycin-Analoga bekannt sind. Bis auf einen Fall (**275**, Schema 65, S. 147) wurden racemische Totalsynthesen durchgeführt. Die Darstellung aller anderen enantiomerenreinen Thiolactomycin-Analoga erfolgte semisynthetisch.

5.2 Anwendung der Synthesestrategie dieser Arbeit auf die Darstellung ausgewählter Thiolactomycin-Analoga

Wie im letzten Abschnitt aufgeführt, wurde schon eine ganze Reihe von Thiolactomycin-Analoga dargestellt. Um möglichst "sinnvolle" Analoga für die Evaluierung der Synthese auszuwählen, wurde auf Ergebnisse von Steinbrecher^[228] zurückgegriffen, der – in einer Kooperation der Aks Brückner und Labahn – mit Hilfe von Ligand-Docking-Rechnungen die Bindungsstärke von 34 Thiolactomycin-Analoga im aktiven Zentrum der Fettsäuresynthase **FabB** vorhersagte.

 ^[227] A. Kamal, A. A. Shaik, R. Sinha, J. S. Yadav, S. K. Arora, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, *15*, 1927-1929.
[228] T. Steinbrecher, *Dissertation*, Universität Freiburg, 2005.

Tabelle 32: Überblick über die von Steinbrecher berechneten Beiträge zur Freien Standard-Bindungs-Enthalpie verschiedener Thiolactomycin-Analoga; entnommen aus Lit.^[228,229]

				\mathcal{A}_{3}	
	R ^I	$=$ $2'$ $1'$ 5 R^2			
		о́н 314	4	ÒН	
Nummor	$\mathbf{D}^1 \neq \mathbf{M}$ athul	$\mathbf{P}^2 \neq \mathbf{M}$ other	$\mathbf{D}^{\mathbf{Z}} \neq \mathbf{M}$ athyl	$\mathbf{D}^E \neq \mathbf{Vinvl}$	AC ⁰ [ltI/mol]
1	K ≠ Meulyi	K + Meulyl	K ≠ Metilyi	$\mathbf{K} \neq \mathbf{v}$ III yi	
1	-	-	-	-	-16.1
<u> </u>	П 	-	-	-	-13.2
<u> </u>	Etnyi	-	-	-	-16.0
<u>275</u>		H	-		-13.1
<u>318</u>	-	Ethyl	-	-	-15.0
314a	-	<i>p</i> -F ₃ C-Phenyl	-	-	k.B.
314b	-	<i>p</i> -MeO-Phenyl	-	-	k.B.
314c	-	Hexyl	-	_	-6.6
314d	-	-	Н		-14.6
314e	-	-	Propyl	-	-13.7
314f	-	-	<i>p</i> -F ₃ C-Phenyl	-	k.B.
314g	-	-	<i>p</i> -MeO-Phenyl	-	k.B.
<u>315</u>	-	-	-	$C=C(CH_3)_2$	-14.7
<u>316</u>	-	-	-	C≡C	-14.8
314h	-	-	-	CH ₂ OH	-16.1
314i	-	-	-	$(CH_2)_2OH$	-16.2
314j	-	-	-	CH ₂ OBz	-13.1
314k,l	-	-	-	I, Br	-11.9
314m	-	-	-	Me	-13.1
314n	-	-	-	SiMe ₃	k.B.
3140	-	-	Н	Н	-10.4
314p	-	-	Phenyl	Phenyl	k.B.
314qa-qd			-	Alkyl-X ^[229]	k.B6.3
314ra-rc			-	Alkenyl	k.B7.0
314sa, sb			-	Aryl	k.B.
314ta-tc			${}^{1'}C \equiv {}^{2'}C-H, {}^{1'}C \equiv {}^{2'}C$	$-CH_3, {}^{1'}C \equiv {}^{2'}C-Br$	-10.911.8

k.B. = es wurde keine Bindung gefunden; $X = -CH_3$, $-OCH_3$, $-OPO_3^{2-}$, $C(CH_3)_2$.

^[229] Detailliertere Strukturen zu entnehmen Lit.^[228] bzw. http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/2113/pdf/dissertation.pdf

Er fand zwölf Thiolactomycin-Analoga, die mit großer Wahrscheinlichkeit hohe Bindungsaffinitäten zum Enzym aufweisen ($\Delta G^0 < -12$ kJ/mol). Aus diesen wurden zur Untersuchung der Variationsfähigkeit der entwickelten Synthese die in Schema 74 gezeigten und bis auf 275 noch nicht literaturbekannten Substrate (315, 316, 275, 318, 5) ausgewählt. Zusätzlich wurden die Thiotetronsäuren 317 und 6 gewählt, die uns ebenfalls interessant schienen. Die Thiotetronsäure 317 war als Ausgangsmaterial für weitere die Synthese weiterer Analoga (wie z. B. eine 3'-Desoxygenierung zu 314i) denkbar, während 6 als Naturstoff (Thiotetromycin) eine Totalsynthese erstrebenswert machte.

Variation der Dien-Seitenkette



Variation am Grundkörper: Positionen 3 bzw. 5



Schema 74: Auswahl "sinnvoller" Analoga für die Untersuchung der Variationsfähigkeit der Synthese

Im folgenden Kapitel wird auf die Versuche zur Darstellung der Thiolactomycin-Analoga mit variabler Dien-Seitenkette **315**, **316** und **317** eingegangen. Im Kapitel 5.2.2 (S. 165) wird die Darstellung der 3- bzw. 5-Analoga **275**, **318**, **5** und **6**, d. h. der Variation am Thiotetronsäure-Grundkörper behandelt.

5.2.1 Wege zur Darstellung von Thiolactomycin-Analoga mit variabler Dien-Seitenkette

Wie in Kapitel 5.1 dargestellt, wurde die Variation der Dien-Seitenkette von Thiolactomycin in der Literatur schon ausführlich betrieben. Trotzdem sollte gezeigt werden, dass auch diese Analoga prinzipiell über den entwickelten Syntheseweg zugänglich waren. Um den Aufwand im Rahmen zu halten, wurde die Synthese in diesem Fall nur racemisch geführt (für eine enantiomerenreine Synthese wären zur Bestimmung des *ee*-Wertes eine racemische und eine enantiomerenreine Synthese notwendig gewesen). Bei der Synthese der drei ausgewählten Substrate **315**, **316** und **317** wurde besonderer Wert auf die Darstellung von variationsfähigen Ausgangsmolekülen gelegt, die für die Synthese weiterer Analoga (wie z.B. **314h-314j**) geeignet sein sollten.



Schema 75: Geplanter Darstellungsweg für Thiolactomycin-Analoga mit variabler Dien-Seitenkette

Die Substrate **315** und **316** wurden auf einen gemeinsamen Vorläufer, Aldehyd **277**, zurückgeführt. Die Thiotetronsäure **317** galt es, ausgehend vom Diester **220**^[230] darzustellen. Die Synthese beider Startmoleküle, **277** und **220**, wurde bereits in Schema 61 (S. 137) beschrieben. Aus deren asymmetrischer Synthese wird deutlich, dass die hier racemisch synthetisierten Analoga auch enantiomerenrein darstellbar sind.

Zur Synthese der Alkin-substituierten Thiotetronsäure **316** ausgehend von **277** wurde zunächst das Dibromolefin **320** dargestellt, dessen Synthese nach den in dieser Arbeit schon mehrfach eingesetzten Bedingungen mit PPh₃, CBr₄ und Zn in 93% Ausbeute gelang (Schema 76).

^[230] Versuche, aus **220** das Thiolactomycin-Analogon **314i** per Hydrogenolyse darzustellen, scheiterten; vgl. Kap. 8.1, S. 349, Tabelle 37.



Schema 76: Ansätze zur Darstellung von Thiolactomycin-Analoga mit variabler Dien-Seitenkette ausgehend von Aldehyd 277 (Darstellung vgl. Schema 61, S. 137), mit charakteristischen ¹H-NMR-Signalen (300 MHz, CDCl₃)

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 76: a) PPh₃ (2.5 Äquiv.), CBr₄ (2.5 Äquiv.), Zn (2.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C; Raumtemp. 17 h; **277**, Raumtemp. 3.5 h; 93%.– b) HMDS (2.5 Äquiv.), *n*BuLi (2.5 Äquiv.), THF, -78° C, 2.5 h; Zersetzung.– c) *i*PrPPh₃I (1.0 Äquiv.), *n*BuLi (1.0 Äquiv.), THF, 0°C; Raumtemp. 45 min; **277**, 0°C, 3 h; 17% (60:40-Isomerengemisch).– d) Di*iso*propylamin (1.1 Äquiv.), *n*BuLi (1.1 Äquiv.), THF, -78° C, 30 min; Me₃SiCH=N₂ (1.1 Äquiv.), -78° C, 45 min; **277**, -78° C, 1 h; Zersetzung.– e) *n*BuLi (2.1 Äquiv.), THF, -78° C, 1.5 h; untrennbares Gemisch aus 11% **323**, 19% **324**.

Die anschließende Cyclisierung zur Thiotetronsäure **321** gelang nicht, da sich das Edukt unter den Bedingungen der DIECKMANN-Kondensation (LiHMDS, THF, -78° C) zersetzte. Der Versuch einer direkten Darstellung des Alkins aus dem Aldehyd **277** mit deprotoniertem Me₃SiCH=N₂^[231] führte zur Zersetzung (Schema 76, Stufe d). Darauf wurde wiederum zum Dibromolefin **320** zurückgegangen und untersucht, ob die Alkinbildung daraus vor der DIECKMANN-Kondensation möglich war. Bei der Umsetzung des Dibromolefins **320** bei -78° C mit *n*BuLi (2.1 Äquiv.) wurde zwar das gewünschte Alkin **323** erhalten, jedoch mit einer Ausbeute von 11% im untrennbaren Gemisch mit dem *E*-Bromolefin **324** [19%, erkennbar im ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) an den beiden Olefinsignalen mit *trans*-Kopplung: $\delta(6-H) = 6.30, J_{6.5} = 13.6$ und $\delta(5-H) = 6.70, J_{5.6} = 13.8$]. Eine Verlängerung der

^[231] Methode nach E. W. Colvin, B. J. Hamill, *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans. I* **1977**, 869-874; J. Podlech, *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 679-682.

Reaktionszeit oder eine gleich anschließende DIECKMANN-Kondensation (\rightarrow 316, nicht gezeigt) führten ebenfalls nicht zu einer Verbesserung der Ausbeute bzw. zu 316.

Die Synthese der Thiotetronsäure **315** war zunächst ebenfalls ausgehend von Aldehyd **277** geplant. Die Darstellung von Olefin **322**, dem Diestervorläufer der Thiotetronsäure **315**, erfolgte per WITTIG-Reaktion (*i*PrPPh₃I, *n*BuLi). Das aus der, laut DC unselektiv verlaufenden, Reaktion isolierte Dien **322** wurde in einer Ausbeute von 17% erhalten und zudem noch als Isomerengemisch mit einem Verhältnis von 60:40, bestimmt anhand des 3-H-Olefinsignals [¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): $\delta(3-H) = 5.73$ und 5.79, Schema 76]. Dabei ist interessant, dass anscheinend die interne ^{3,4}Doppelbindung, die als einzige zur Ausbildung von Isomeren in der Lage ist, unter den Bedingungen der WITTIG-Olefinierung anteilig zu ^{3,4}Z-**322** isomerisierte. Als auch die Verwendung einer erhöhten Ylidmenge (1.0 Äquiv. \rightarrow 5.0 Äquiv.) ebenso wie die Verwendung von Instant-Ylid (NaNH₂, *i*PrPPh₃Br) keine Verbesserung brachte, wurden diesbezügliche Versuche eingestellt.

Auch die direkte Darstellung der Thiotetronsäure **317** war verbesserungswürdig (Schema 77). Die DIECKMANN-Kondensation bei freier C-5-Alkoholgruppe lieferte die Thiotetronsäure **317** in maximal 15% Ausbeute.



Schema 77: Darstellung der Thiotetronsäure 317.

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 77: a) HMDS (2.5 Äquiv.), *n*BuLi (2.5 Äquiv.), THF, -78° C; \rightarrow Raumtemp., 1 h; $\rightarrow -78^{\circ}$ C; Zugabe von **220**, -78° C; $\rightarrow 5^{\circ}$ C, 2.5 h; wässr. HCl; 15%.

Nach diesen ernüchternden Ergebnissen wurde beschlossen, zuerst die Thiotetronsäure aufzubauen und anschließend die Variation an der Seitenkette vorzunehmen. Da sich gezeigt hatte (Schema 77), dass die DIECKMANN-Kondensation in Anwesenheit einer freien 5-OH-Gruppe nur niedrige Ausbeuten (15%) lieferte, wurde beschlossen, diese Gruppe vor der Dieckmann-Kondensation zu schützen.

Darstellung von Thiotetronsäuren über die disilylierten Monothiodiester 325 und 326

Als Schutzgruppe für die 5-OH-Gruppe von **220** war die Verwendung sowohl einer $tBuMe_2Si$ -Schutzgruppe als auch einer Me_3Si-Gruppe geplant. Während die $tBuMe_2Si$ -Schutzgruppe die DIECKMANN-Kondensation überdauern sollte, würde die Me_3Si-Gruppe bei der sauren Aufarbeitung, die zur Isolierung der Thiotetronsäure nötig ist, automatisch entfernt. Damit sollte zum einen direkt das gesuchte Thiolactomycin-Analogon **317** mit

Siloxy- und einer freien OH-Gruppe zugänglich sein und zum anderen die Thiotetronsäure **329** mit zwei Siloxygruppen (Schema 78).



Schema 78: Darstellung der mono- und disilylgeschützten Thiotetronsäuren 317 und 329

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 78: a) Me₃SiCl (1.0 Äquiv.), Imidazol (2.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, Raumtemp., 1 h; 93%.– b) HMDS (2.5 Äquiv.), *n*BuLi (2.5 Äquiv.), THF, –78°C; \rightarrow Raumtemp., 1 h; \rightarrow –78°C; Zugabe von **325**, –78°C, 2.5 h; wässr. HCl, 2 h; 60%.– c) HMDS (2.5 Äquiv.), *n*BuLi (2.5 Äquiv.), THF, –78°C; \rightarrow Raumtemp., 1 h; \rightarrow –78°C; Zugabe von **327**, –78°C, 2.5 h; 2.5 h; AcCl (2.4 Äquiv.), Pyridin (1.4 Äquiv.), 1 h, 0°C; wässr. HCl, Raumtemp., 1 h; 67%.– d) *t*BuMe₂SiCl (1.0 Äquiv.), Imidazol (2.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, Raumtemp., 1 h; 78%.– e) HMDS (2.5 Äquiv.), *n*BuLi (2.5 Äquiv.), THF, –78°C; \rightarrow Raumtemp., 1 h; \rightarrow –78°C Zugabe von **326**, –78°C, 2.5 h; –20°C, 15 h; 49%.– f) HMDS (2.5 Äquiv.), *n*BuLi (2.5 Äquiv.), *n*BuLi (2.5 Äquiv.), *n*BuLi (2.5 Äquiv.), 1 h, 0°C; 47%.– g) Pyridin (1.4 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C; Acetylchlorid (1.2 Äquiv.), Raumtemp. 90 min, 72%.– h) Bu₄NF (2.9 Äquiv.), THF, 0°C, 4 h; 50%.– i) HF-Pyridin (70% an HF, 1.2 mL/mmol), THF, Raumtemp. 6 h; 41%.

Die Darstellung der beiden disilyl-geschützten Diester **325** und **326** gelang mit 93% bzw. 78% Ausbeute (Me₃SiCl bzw. *t*BuMe₂SiCl, Imidazol). Einziger Unterschied war das Zusetzen von 1% NEt₃ zum Laufmitttel bei der Flash-chromatographischen Reinigung des Trimethylsilylethers **325**. Aus diesen Disilylethern war die Darstellung der Thiotetronsäuren (**317** und **329**) per DIECKMANN-Kondensation mit LiHMDS problemlos möglich. So gelang die Darstellung der monosilylierten Thiotetronsäure **317** mit einer Ausbeute von 60%. Wie erwartet, war also unter den sauren Aufarbeitungsbedingungen, die in diesem Fall auf 2 h verlängert worden waren, der Trimethylsilylether gespalten worden. Damit war die Darstellung des ersten geplanten Thiolactomycin-Analogons mit variierter Dien-Seitenkette erfolgreich abgeschlossen.

Die Darstellung der disilylierten Thiotetronsäure **329** gelang mit einer Ausbeute von 49%. Aus beiden Thiotetronsäuren (**317** und **329**) sollten nun verschiedene interessante Analoga zugänglich sein, da aufgrund der fakultativ geschützt oder freien 3'-Hydroxygruppe die beiden Alkoholfunktionen (3'- und 4'-OH) unabhängig von einander variierbar sein sollten. Die Experimente dieser Arbeit blieben allerdings auf Syntheseversuche zu den beiden weiteren noch geplanten Thiolactomycin-Analoga mit variabler Dien-Seitenkette (**315** und **316**, Schema 74, S. 158) beschränkt. Dafür sollte die Thiotetronsäure **329** in das Diol **328** umgeformt werden. Es stellte sich heraus, dass die Entfernung der Silylschutzgruppen aus **329** nur mit niedriger Ausbeute gelang [Schema 78: Stufe h) Bu₄NF: 50% oder Stufe i) HF-Pyridin: 41%]. Deshalb wurde zu einer Acetat-Schützung der Thiotetronsäure **329** übergegangen. Die acetylierte Thiotetronsäure **330** war durch die Zugabe von Pyridin und Acetylchlorid in CH₂Cl₂ in 72% ausgehend von **329** zugänglich (Schema 78, Stufe g). Diese Acetatschützung war aber auch *in situ* direkt im Anschluss an die DIECKMANN-Kondensation durchführbar. Darüber war **330** in 47% (anstatt 35% über 2 Stufen) direkt ausgehend vom entsprechenden Diester **326** zu synthetisieren. Das gleiche galt für die acetylierte **325** dargestellt wurde und damit das entsprechende Analogon zu **330** mit freier C-3'-OH-Gruppe zugänglich machte.



Schema 79: Darstellung des Aldehyds 292 als Ausgangsmaterial der Darstellung von 315 und 316 Reagenzien und Bedingungen zu Schema 79: a) $330 \rightarrow 331$: HF-Pyridin (70% an HF, 1.2 mL/mmol), THF, Raumtemp. 4 h; 58%.– b) $327 \rightarrow 331$: HF-Pyridin (70% an HF, 0.6 mL/mmol), THF, Raumtemp. 4 h; 64%.– c) NaIO₄ (1.0 Äquiv.), Dioxan/H₂O, Raumtemp., 20 min; 86%.– d) PPh₃ (2.5 Äquiv.), CBr₄ (2.5 Äquiv.), Zn (2.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C; Raumtemp. 17 h; 292, Raumtemp. 3.5 h; 68%.– e) NaOH (kat.), MeOH, Raumtemp. 12 h; 3:2-Gemisch aus 321 und 333; roh umgesetzt.– f) *n*BuLi (3.0 Äquiv.), THF, -78°C; \rightarrow 0°C; ca. 43% über 2 Stufen, verunreinigt.– g) *i*PrPPh₃I (1.0 Äquiv.), *n*BuLi (1.0 Äquiv.), THF, 0°C; Raumtemp. 45 min; 292, 0°C, 3 h; 15% 334.

Die beiden Thiotetronsäuren (**330** und **327**) dienten als Ausgangspunkt für die Generierung weiterer Analoga (Schema 79). Die Entfernung der beiden Silylschutzgruppen gelang ausgehend von den acetylierten Thiotetronsäuren **330** und **327** mit einer Ausbeute von 58% (**330** \rightarrow **331**) bzw. 64% (**327** \rightarrow **331**). Die folgende Periodatspaltung bildete den Aldehyd **292** in einer Ausbeute von 86% (Stufe c). Dieser Aldehyd wurde bereits in Schema 66 (S. 149) vorgestellt, wo seine Darstellung per Semisynthese^[221] aus Thiolactomycin beschrieben wurde. Dort wurde er als Startmolekül zur Darstellung diverser 2'-Analoga verwendet, die über den hier entwickelten Syntheseweg nun per Totalsynthese zugänglich sind.

An Aldehyd **292** wurden aus Zeitgründen nur noch orientierende Versuche zur Darstellung weiterer Thiolactomycin-Analoga durchgeführt. Beim Versuch der Darstellung des Dimethylanalogons **315** war die Abspaltung der Acetatgruppe schneller als die

Olefinierung per WITTIG-Reaktion (Schema 79, Stufe g).^[232] Es wurde nur entschütztes Edukt isoliert (max. 15% der Thiotetronsäure 334). Für die Darstellung der Thiotetronsäure 315 sollte also eine andere Schutzgruppe gewählt werden, was aber im Rahmen dieser Arebit nicht mehr realisierbar war.

Aus dem Aldehyd 292 gelang die Darstellung des Dibromolefins 332 (Schema 79, Stufe d).^[233] Diese Thiotetronsäure zersetzte sich während der Flash-Chromatographie anteilig, sodass aus der laut DC selektiv verlaufenden Reaktion letztlich nur 68% sauberes Produkt isoliert wurde. An diesem Analogon wurden noch erste Versuche zur Umformung in die Tetronsäuren 333 und 316 unternommen. Dazu wurde das Dibromolefin 332 mit katalytischen Mengen NaOH in MeOH 12 h bei Raumtemperatur gerührt, woraus ein 3:2-Gemisch aus entschützter Dibrom-Thiotetronsäure **321** [¹H-NMR (300 MHz / CDCl₃): $\delta(1'-$ H) = 5.72, $\delta(3'-H) = 6.91$ und Bromalkin-Thiotetronsäure **333** [¹H-NMR (300 MHz / CDCl₃): $\delta(1'-H) = 5.98$ isoliert wurde. Da eine Verlängerung der Reaktionszeit von 12 h auf 36 h zur Zersetzung führte (nicht gezeigt) und die beiden Thiotetronsäuren 321 und 333 Flashchromatographisch nicht trennbar waren, wurde die Mischung mit *n*BuLi (3.0 Äquiv.) in die Thiotetronsäure 316 überführt (ca. 43% über 2 Stufen). 316 zersetzte sich ebenfalls während der Flash-Chromatographie und wurde deshalb nur verunreinigt erhalten. Diese Analoga sollten also per Kristallisation gereinigt werden, was bei den kleinen Substanzmengen (10-20 mg), die zu diesem Zeitpunkt noch vorhanden waren, nicht gelang.

Aus Zeitgründen wurden keine weiteren Analoga synthetisiert. Aktivitätstests sollten zuerst zeigen, welche Wirkung die bereits synthetisierten Analoga hatten, um zu sehen, in welche Richtung weiter zu optimieren war.

Aus den Untersuchungen dieses Kapitels wird deutlich, dass über den entwickelten Syntheseweg Thiolactomycin-Analog mit variabler Dien-Seitenkette zugänglich sind. Es sollte aber in jedem Fall abgewägt werden, ob diese Substrate möglicherweise einfacher durch Semisynthesen ausgehend vom Naturstoff darstellbar sind. Diese Option besteht für 3- und 5-Analoga von Thiolactomycin nicht. Auf deren Synthese wird im folgenden Abschnitt eingegangen.

5.2.2 Darstellung von Thiolactomycin-Analoga mit variiertem Thiotetronsäure-Grundkörper aus den Alkenylglycidolen 221 und 338

Die Darstellung der Thiolactomycin-Analoga 275, 318, 5 und 6 (Schema 74, S. 158) mit variiertem Thiotetronsäure-Grundkörper verfolgte zwei Ziele. Zum einen stellten die

 ^[232] Für Versuche, dieses Molekül per C,C-Kupplung umzusetzen, siehe Kap. 8.1, S. 349, Schema 97.
^[233] Die aus 332 gebildete Thiotetronsäure 321 ist ebenfalls bereits literaturbekannt^[221] vgl. Kap. 5.1.2, S. 148.

Thiolactomycin-Analoga $5^{[13]}$ und $6^{[14]}$ ebenfalls Naturstoffe dar (Schema 2, S. 4), die bisher noch nicht synthetisiert worden waren und schon deshalb interessante Zielstrukturen darstellten. Zum anderen würde eine Darstellung dieser Analoga mit derselben Strategie, die mir Thiolactomycin zugänglich gemacht hatte, also per Thiolyse der entsprechenden Alkenylglycidole, den Einfluss einer Ethyl- statt eines Methyl-Substituenten auf die Konkurrenz von S_N'- versus S_N-Angriff (oder auf die Konkurrenz von *syn-* vs. *anti*-Angriff) klären. (Schema 80). Als Nucleophil wurden deshalb neben der bisher eingesetzten Thiopropionsäure [HSC(=O)Et, 160] Thiobuttersäure [HSC(=O)Prop, 339] für die Darstellung von 6 und 318 bzw. Thioessigsäure für 275 verwendet. Neben dem schon bekannten Alkenylglycidol 221 sollte das Ethyl-substituierte Alkenylglycidol 338 (für die Darstellung von 5 und 6) in Thiolysen eingesetzt werden.



Schema 80: Retrosynthese für die Darstellung der Thiolactomycin-Analoga 275, 318, 5 und 6

Sowohl Alkenylglycidol als auch Thiocarbonsäure wurden analog zu den kürzeren Homologen dargestellt: das Alkenylglycidol **338** (vgl. Schema 81) genau wie das Methylhomolog **90** (vgl. Schema 52, S. 113) aus dem zugrunde liegenden Pentadienol **341** per SHARPLESS-Epoxidierung und die Thiobuttersäure **339** (vgl. Schema 82) genau analog Thiopropionsäure **160** (ebenfalls Schema 82). Der Allylakohol **341** wurde wiederum per WITTIG-Reaktion aus dem Aldehyd **67** und dem Phosphoran **340** dargestellt (Tabelle 33, Einträge 2-6) und zwar ganz analog zum entsprechenden Methylanalogon **90** (Tabelle 33, Eintrag 1), das aus Aldehyd **67** und dem Phosphoran **222** synthetisiert wurde.



Tabelle 33: Olefinierungen zu Pentadienol 341

342 (1.2 Äquiv.)

6

^AAnschließend an die Olefinierung wurde das Rohprodukt gleich der Acetatspaltung unterworfen: NaOH (5.0 mol-%), EtOH, Raumtemp., 12 h; die angegebenen Aubeuten beziehen sich immer auf die Ausbeute über 2 Stufen.

THF, 24°C, 30 min

DBU, LiCl, THF;

67, THF, 0°C, 2 h

48%

85

15

:

Schon die Darstellung des Phosphorans **340**^[234] gestaltete sich im Gegensatz zum entsprechenden Methylanalogon **222** (Schema 52, S. 113) als schwierig. Das Ylid **340** wurde als braunes, zähes Öl erhalten, im Gegensatz zu **222**, das als gelber Feststoff isoliert wurde. Dies erschwerte die Reinigung. Für die Sequenz aus WITTIG-Reaktion inklusive anschließender Acetatspaltung zu **341** wurde nur eine Ausbeute von 45% erreicht. Dabei wurde ¹H-NMR-spektroskopisch nur ein Isomer detektiert. Darin zeigte die Tieffeld-

^[234] Darstellung von **340**: 2-Brombuttersäureethylester, PPh₃ (1.4 Äquiv.), Toluol, Rückfluß, 30 min; NaOH (10%): J. E. Baldwin, M. G. Moloney, A. F. Parson, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9373-9348.

verschiebung des 3-H im ¹H-NMR-Spektrum [400 MHz, CDCl₃: $\delta(3-H) = 7.04$ (br.s)] den Anisotropiekegel des Esters an. Diese Nachbarschaft von 3-H und CO₂Et tritt nur im *E*-Isomer *E*-**341** auf (Tabelle 34).

Tabelle 34: Charakteristische NMR-Daten von 341 (*E*-341: 400 MHz, Z-341: 300 MHz, CDCl₃, gateddecoupled ¹³C-NMR zur Bestimmung von $J_{C-1',3-H}$: 125.7 MHz, CDCl₃, 270 K)

	OH 5 3 0 OEt	OH 0 OEt 5 3 1'	
	<i>E-</i> 341	Z- 341	
3-H (ppm)	7.04	6.04	
5-H (ppm)	5.74	5.62	
J _{C-1',3-H} (Hz)	7.4	6.5	

Da eine HWE- anstatt einer WITTIG-Reaktion des Acetats 67 E,Z-Isomerengemische des Pentadienols 341 lieferte (Tabelle 33, Einträge 4-6), war auch die chemische Verschiebung des 3-H des Z-Isomers zu bestimmen [400 MHz, CDCl₃: $\delta(3-H) = 6.04$ (br.s)]. Mit ^{2,3}Z-**341** war nun über $J_{C-1',3-H}$ die Doppelbindungskonfiguration^[180] nochmals festzustellen [$J_{C-1',3-H}$ $H^{(2,3}E-341) = 7.4 > J_{C-1',3,H}^{(2,3)}Z-341) = 6.5$, Tabelle 34]. Die Motivation, die Darstellung von 341 auch per HWE-Reaktion zu untersuchen, wurde durch die niedrige Ausbeute der WITTIG-Reaktion geliefert. Sie betrug nur 45% über 2 Stufen (Tabelle 33, Eintrag 2), was im Vergleich zu 84% für das Methylhomolog 90 (Tabelle 33, Eintrag 1) nicht zufrieden stellend war. Da die WITTIG-Reaktion selbst bei verlängerter Reaktionszeit (15 h \rightarrow 36 h) laut DC nicht zur Vollständigkeit lief, wurde auf eine mangelnde Qualität des Phosphorans 340 geschlossen. Deshalb wurde das Phosphoran 340, das bisher ausgehend von 2-Brombuttersäureethylester dargestellt worden war, ausgehend von 2-Iodbuttersäureethylester^[235] synthetisiert. Doch weder 2-Iodbuttersäureethylester noch die in situ Darstellung von selbigem (aus 2-Brombuttersäureethylester und KI) lieferten ein Phosphoran 340, mit dem die WITTIG-Reaktion mit höherer Ausbeute verlief (max. 45%). Selbst die Verwendung von 2 Äquivalenten Phosphoran 340 steigerte die Ausbeute nur geringfügig (51% über 2 Stufen, Tabelle 33, Eintrag 3).

Die Ausbeute der HWE-Reaktion (50% über 2 Stufen, Eintrag 4) war mit der der WITTIG-Reaktion (45%, Eintrag 1) vergleichbar, jedoch traten nun ${}^{2,3}E/Z$ -Isomerengemische auf. Es

^[235] Stotter *et al.* berichten von einer deutlich verbesserten Ausbeute von Olefinierungsprodukt ausgehend von 2-Iodbuttersäureethylester anstatt 2-Brombuttersäureethylester: P. L. Stotter, K. A. Hill, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *21*, 1679-1682.

wurden Gemische von ${}^{2,3}E/{}^{2,3}Z = 61:39$ erhalten. Das Isomerenverhältnis war unabhängig von der Reaktionstemperatur (Eintrag 2: 0°C, Eintrag 3: 24°C). Aus diesem Isomerengemisch war über mehrfache Flash-Chromatographie eine reine Probe von ${}^{2,3}Z$ -**341** zu erhalten. Interessant war daneben, dass das Z-Isomer Z-**341** sehr oxidationsempfindlich war. Wenige Tage bei -15° C aufbewahrte Proben enthielten bereits mehr als 5% des entsprechenden C-6-Aldehyd [erkennbar im ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (6-H) = 10.09 (d, $J_{6,5} = 7.9$)]. Auch unter Masamune-Roush-Bedingungen^[236] (DBU, LiCl, Tabelle 33, Eintrag 4) wurden Isomerengemische erhalten, wenn auch im leicht verbesserten Verhältnis von ${}^{2,3}E/{}^{2,3}Z = 85:15$.

So waren offensichtlich per WITTIG-Reaktion [Schema 81, Stufen a) und b)] mit 51% über 2 Stufen die beste Ausbeute für **341** als reines *E*-Isomer erzielt worden.



Schema 81: Darstellung des Alkenylglycidols 338

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 81: a) $Ph_3P=C(CH_2CH_3)CO_2Et$ (2.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 50°C, 19 h; b) NaOH (5.0 mol-%), EtOH, Raumtemp., 12 h, 51% über 2 Stufen.– c) VO(acac)₂ (2.1 mol-%, in 6 Portionen), *t*BuOOH (1.5 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C, 2 h; Raumtemp. 2 h; Me₂S (3.0 Äquiv.), Imidazol (2.2 Äquiv.), *t*BuPh₂SiCl (1.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C; Raumtemp. 2 h, 92%; d) L-(+)-DET (22 mol-%), Ti(O*i*Pr)₄ (20 mol-%), **341**, *t*BuOOH (2.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -28°C, 12 h; Me₂S (3.0 Äquiv.); Imidazol (2.2 Äquiv.), *t*BuPh₂SiCl (1.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , Raumtemp., 1 h, 85% (93% *ee*).

Schema 81 zeigt die Synthese des Alkenylglycidols **338** als racemisches Gemisch und als das gezeigte Enantiomer (93% *ee*). Pentadienol **341** stellte als Akzeptor- (nämlich Ester-) substituiertes Pentadienol nach Kapitel 2.2 (S. 53) eine günstiges Substrat für die SHARPLESS-Epoxidierung dar, da für Akzeptor-substituierte Pentadienole die Semipinakol-Umlagerung als störende Folgereaktion verhindert ist. Genauso wie im Fall des Methylhomologs **221** (Schema 52, S. 113) war die Maximalausbeute der Epoxidierung (racemisch mit

^[236] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essenfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186.
*t*BuOOH/VO(acac)₂: 92% wie auch enantiomerenangereichert: 83%) nur mit gleich anschließender Eintopf-Silylierung zu erreichen (Schema 81). Der beste Enantiomerenüberschuss wurde unter Verwendung von Diethyltartrat (bei 22 mol-%: 93% *ee* im Vergleich zu DIPT: 90% *ee*) erhalten und ging dazu noch mit einer größeren Ausbeute einher (83% im Vergleich zu DIPT: 67%). Der Enantiomerenüberschuss wurde per chiraler HPLC mit Hilfe der racemischen Vergleichsprobe bestimmt und schwankte, wahrscheinlich wiederum abhängig von der Reaktionstemperatur, zwischen 90% (56% Ausbeute) und 96% (52% Ausbeute, vgl. dazu auch Besprechung von Tabelle 24, S. 113). Diese schwankenden Enantiomerenüberschüsse übertrugen sich verständlicherweise auf die Thiotetronsäuren.



Schema 82: Darstellung der Thiocarbonsäuren 160 und 339

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 82: a) Pyridin (1.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , H_2S , Propionylchlorid, $-15^{\circ}C$, 1 h; HSC(O)Et (**160**): 91%; (Lit.^[63]: 89%).– b) Pyridin (1.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , H_2S , $-15^{\circ}C$, 30 min; Buttersäurechlorid, H_2S , $-15^{\circ}C$, 1 h; HSC(O)Prop (**339**): 80%.

Als weiteres Startmaterial war Thiobuttersäure (**339**) darzustellen. Dafür wurde die Vorschrift, die Loeliger^[237], und später in unserem AK Böhnke^[63], für Thiopropionsäure (**160**) verwendeten, auf Buttersäurechlorid übertragen. Dabei musste besonders darauf geachtet werden, dass die Reaktionslösung verdünnt genug war und die Konzentration an Pyridin im CH_2Cl_2 1 M nicht überstieg. Ansonsten machte das entstehende Pyridiniumhydrochlorid die Mischung unrührbar. In der Folge davon durchströmte der H₂S-Strom die sich bildende Suspension nicht mehr gleichmäßig und es entstanden mehrere Nebenprodukte. Diese ließen sich nur sehr schwer abtrennen, die Destillation ging mit hohen Produktverlusten einher. Unter den in Schema 82 (Stufe b) aufgeführten Bedingungen und Einhaltung einer niedrigen Konzentration an Pyridin wurde Thiobuttersäure in einer Ausbeute von 80% erhalten. Das isolierte Produkt war ohne Reinigung in den Folgestufen einsetzbar.

^[237] P. Loeliger, E. Flückiger, K. Matsuo, G. Büchi, *Org. Synth. Coll. Vol.* 6, **1988**, 776-780; *Org. Synth.* **1976**, 55, 127-131.



Schema 83: Synthese der Analoga 275^[238], 318, 6^[239] und 5 über den entwickelten Syntheseweg

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 83: a) AlMe₃ (5.0 Äquiv.), HSAc oder HSC(O)Et (**160**) oder HSC(O)Prop (**339**) (5.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78° C \rightarrow Raumtemp., 30 min; **221** oder **338**, CH₂Cl₂, Raumtemp., 3 h.– b) HF/Pyridin (70% an HF, 1.2 mL/mmol), THF, Raumtemp., 1.5 h.– c) PPh₃ (4.0 Äquiv.), Imidazol (5.0 Äquiv.), I₂ (4.0 Äquiv.), Toluol, 0°C \rightarrow Raumtemp., 40 min.– d) HMDS (2.5 Äquiv.), *n*BuLi (2.5 Äquiv.), THF, -78° C; \rightarrow Raumtemp., 1 h; $\rightarrow -78^{\circ}$ C; Zugabe von Monothiodiester, -78° C, 2.5 h.– ¹a) AlMe₃ (5.0 Äquiv.), HSAc (5.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78° C \rightarrow Raumtemp., 30 min; **221**, CH₂Cl₂, -78° C; -62° C, 15 h; -20° C, 2 h; ²d) Diisopropylamin (2.5 Äquiv.), *n*BuLi (2.5 Äquiv.), THF, -78° C, 2.5 h; -10° C, 18 h.

Die Übertragung der bisherigen Thiolyse-Bedingungen (Schema 58, S. 130 sowie Schema 61, S. 137) auf die Thiolyse mit Thiobuttersäure (**339**) gelang problemlos (Schema 83). Das Gleiche galt für die Thiolyse des Alkenylglycidols **338**. Dabei zeigte sich, dass diese Thiolysen etwas höhere Temperaturen als die bisher durchgeführten benötigten. Die Zugabe der Alkenylglycidole erfolgte bei Raumtemperatur statt bei bisher -78°C (bei -78°C reagierten die Alkenylglycidole **221** bzw. **338** nur unvollständig ab). Unter diesen Bedingungen gelangen die Thiolysen mit Thiobuttersäure [HSC(O)Prop, **339**] ebenfalls mit

^[238] Die Darstellung von **275** untersuchte D. Arican in seinem Mitarbeiterpraktikum: D. Arican, *Abschlussbericht zum Org. Chem. Forschungspraktikum*, Universität Freiburg, **2005**.

^[239] Die Darstellung von 5 gelang erstmals M. Hofferberth in seinem Mitarbeiterpraktikum: M. Hofferberth, *Abschlussbericht zum Org. Chem. Forschungspraktikum*, Universität Freiburg, **2006**.

recht hohen Ausbeuten sowohl an Alkenylglycidol **221** (**335**: 49%) als auch an **338** (**337**: 59%). Beim Vergleich der Thiolysen dieser beiden homologen Alkenylglycidole miteinander fällt auf, dass sich der zunehmende sterische Anspruch des Alkenylglycidols **338** im Vergleich zu **221** bei der Reaktion mit Thiopropionsäure ausbeutemäßig überhaupt nicht (**221** \rightarrow **220**: 60%, vgl. Schema 61, S. 137; **338** \rightarrow **336**: 60%) und bei der Thiolyse mit Thiobuttersäure sogar eher positiv (**221** \rightarrow **335**: 49%; **338** \rightarrow **337**: 59%) bemerkbar machte. Ein Einfluss der Thiocarbonsäure auf die Ausbeute der Thiolysen war beim Alkenylglycidol **338** nicht zu beobachten (mit HSC(=O)Et \rightarrow **336**: 60%; mit HSC(=O)Prop \rightarrow **337**: 59%). Mit dem Alkenylglycidol **221** reagierten Thioessigsäure und Thiobuttersäure im gleichen Maße etwas schlechter als Thiopropionsäure (mit HSAc \rightarrow **252**: 48%; mit HSC(=O)Et \rightarrow **220**: 60%; vgl. Schema 61, S. 137, mit HSC(=O)Prop \rightarrow **335**: 49%). Damit lässt sich festhalten, dass die Thiolyse offensichtlich sterische Belastung in der untersuchten Größenordnung problemlos toleriert.

Bei allen Thiolysen von Schema 83 wurde nach Flash-Chromatographie jeweils nur ein Diastereomer isoliert (vgl. Ausführungen in Kap. 4.3.2, S. 129). Also lässt sich festhalten, dass die Thiolyse auch für die höheren Homologen nicht nur mit vergleichbarer Ausbeute, sondern ebenfalls hoch diastereoselektiv verlaufen war.

Die Entfernung der Silylschutzgruppe aus den Thiolyseprodukten mit HF-Pyridin-Komplex verlief mit Ausbeuten um 80% zu den Diolen **344**, **345** und **347**, mit einem Ausreißer bei der Spaltung von Silylether **336**, die nur 66% **346** ergab (Schema 83). Die reduktive Didesoxygenierung gelang mit verlässlichen Ausbeuten um 70% (\rightarrow Diole **348**-**350**) bzw. etwas geringeren 57% Ausbeute für das Dien **351**.

Die Ausbeuten der DIECKMANN-Kondensationen zu den Thiotetronsäuren von Schema 83 lagen in allen Fällen etwas niedrigerer (38-48%) als für Thiolactomycin (1: 65%, Schema 61, S. 137).



Tabelle 55: Oblimierung der Dieckmann-Kondensation zur Didung von Timotetromvem (Tabelle	e 35: Or	otimierung de	er DIECKMAN	N-Kondensation	zur Bildung vo	n Thiotetrom	vcin (6)
---	---------	----------	---------------	-------------	----------------	----------------	--------------	--------	----

Nr.	Bedingungen: Zugabe von 351 zur Base	Ausbeute 6
1	LiHMDS (2.5 Äquiv.), THF, $-78^{\circ}C \rightarrow 20^{\circ}C$, 7 h	30%
2	LiHMDS (2.5 Äquiv.), THF, $-78^{\circ}C \rightarrow -10^{\circ}C$; $-10^{\circ}C$, 15 h	39%
3	LDA (2.5 Äquiv.), THF, $-78^{\circ}C \rightarrow 20^{\circ}C$, 7 h	39%
4	Zugabe von LDA (2.5 Äquiv.) zu 351 , THF, $-78^{\circ}C \rightarrow 20^{\circ}C$, 7 h	35%
5	LDA (2.5 Äquiv.), THF, $-78^{\circ}C \rightarrow -10^{\circ}C$; $-10^{\circ}C$, 15 h	49%

Die Cyclisierung zu der sterisch am stärksten gehinderten Thiotetronsäure, dem mit zwei Ethylgruppen ausgestatteten Thiotetromycin (6) gelang unter den bisherigen Bedingungen (Tabelle 35, Eintrag 1) mit bestenfalls 30%. Deshalb wurde diese Stufe optimiert (Tabelle 35, Einträge 2-5). Zunächst wurde die Reaktionszeit bei erniedrigter Reaktionstemperatur verlängert (-10°C, 15 h), was zu einer Ausbeutesteigerung um 9% führte (Eintrag $1 \rightarrow 2$: $30\% \rightarrow 39\%$). Diese Ausbeute wurde auch bei Verwendung von LDA als Base, aber noch unter dem "Ausgangstemperaturprotokoll", erreicht (Eintrag 3: 39%). Die umgekehrte Reihenfolge der Zugabe (Base zu Edukt) verschlechterte dagegen die Ausbeute auf 35%. Die Verwendung von LDA bei einer Reaktionstemperatur von -10° C brachte schließlich 49% Ausbeute (Eintrag 5).

Der Enantiomerenüberschuss der Thiotetronsäuren von Schema 83 wurde anhand von racemischen Vergleichsproben mittels chiraler HLPC ermittelt. Dies war für die Analoga **318** (92% *ee*), **6** (91% *ee*) und **5** (95% *ee*) möglich. Die unterschiedlichen Enantiomerenüberschüsse bei gleichem Ausgangsepoxid (**6** und **5** gehen auf das gleiche Alkenylglycidol **338** zurück) sind auf dessen schwankenden Enantiomerenüberschuss zurückzuführen (vgl. Text zu Schema 81, S. 169). Nur für das inzwischen literaturbekannte^[49,219] 3-Demethylanalogon **275** (Schema 65, S. 147) wurden keine wirklich geeigneten HPLC-Bedingungen gefunden.^[240]

^[240] Die in der Literatur von Ohata und Terashima^[49] angegeben HPLC-Bedingungen waren aufgrund des in unserem Institut nicht vorhandenen Säulenmaterials (Daicel Chiracel OJ) nicht übertragbar. Alle getesteten Säulenmaterialien führten entweder zu keiner Trennung der Enantiomere oder zu einem starken Peak-Tailing. Es wurden aber HPLC-Bedingungen gefunden (Chiralpak AD-H), die zumindest eine Angabe der Größenordnung des Enantiomerenüberschusses (um 95%) zuließen.



Schema 84: Grenzen der Variabilität der Synthese

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 84: a) AlMe₃ (5.0 Äquiv.), Thiopropionsäure (5.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78°C → Raumtemp., 60 min; Alkenylglycidol **256**, CH₂Cl₂, Raumtemp., 2.5 h; 68% als einziges Diastereomer.– b) HF/Pyridin (70% an HF, 1.2 mL/mmol), THF, Raumtemp., 1.5 h; 63%.– c) I₂ (4.0 Äquiv.), PPh₃ (4.0 Äquiv.), Imidazol (5.0 Äquiv.), Toluol, 0°C → Raumtemp., 40 min; 27%.– d) HMDS (2.5 Äquiv.), *n*BuLi (2.5 Äquiv.), THF; → Raumtemp., 1 h; → -78°C; Zugabe von **354**, -78°C, 2.5 h; bis 50% Edukt.

Natürlich war die Thiolyse auch mit einem kleineren Substituenten als einer Methylgruppe an C-2 des Alkenylglycidols, nämlich einem H-Atom in **256**, möglich (\rightarrow **352**, Schema 84). Bei diesem Substrat stieg die Ausbeute der Thiolyse sogar auf 68%. Es wurde wiederum nur ein einziges Diastereomer detektiert. Aus dem resultierenden Monothiodiester **352** wurde nach der entwickelten Reaktionsfolge – Desilylierung und Didesoxygenierung (Stufen b) und c), Schema 84) – der Monothiodiester **354** dargestellt. Dessen DIECKMANN-Kondensation zu **356** gelang nicht, es wurde statt dessen Edukt (bis 50%) reisoliert. Die Darstellung der Thiotetronsäure scheint aus inhärenten Gründen nicht möglich, da die 2-Position von **354** leicht deprotonierbar ist und das daraus gebildete **Ester**enolat offensichtlich keinen intramolekularen Angriff des **Thioester**enolats von **354** zuließ, bzw. der Thioester schneller gespalten wurde als über eine Cyclisierung abreagieren konnte. Da jedoch kein freies Thiol **355** isoliert wurde, besteht darüber keine Sicherheit.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die von mir entwickelte Synthesestrategie sehr gut auf die Darstellung von Thiotetronsäuren mit variierbaren Substituenten in 3- und 5-Position anwendbar war. Die Thiolyse verlief an den stärker gehinderten Substraten mit Ausbeuten um 50-60%. Die DIECKMANN-Kondensation war mit einem geringen Ausbeuterückgang verbunden (38-49%, statt 65% für 1) und einzig auf das 2-unsubstituierte Derivat **354** nicht übertragbar. Die Darstellung von (+)-R-3-Demethyl-Thiolactomycin **275** bewies noch einmal die *syn*-Selektivität der Thiolyse, wie schon in Kapitel 4.3.2 (S. 129)



ausgeführt. Ebenso wurden die Synthese des unnatürlichen Thiolactomycin-Homologen **318** sowie die Erstsynthese der beiden Naturstoffe 834-B1 (**5**) und Thiotetromycin (**6**) möglich.

Abbildung 7: Charakteristischer Ausschnitt aus dem 300 MHz-¹H-NMR-Spektrum der Thiotetronsäuren 6 in CDCl₃ (Signale von Keto-6 in Kreisen) und Aceton-d₆

Wie schon in der Einleitung (Tabelle 1, S. 5) dargestellt, liegt 3-Demethyl-Thiolactomycin **275** in CDCl₃ *vollständig* in seiner Ketoform vor. Interessanterweise liegen **318**, **5** und **6** in CDCl₃ ebenfalls zumindest *anteilig* in ihrer Ketoform vor. Dies führte im ¹H-NMR-Spektrum zum Auftreten von Tautomerenpeaks, die aber beim Wechsel zum polareren Lösungsmittel Aceton nicht mehr auftraten.



5.2.3 Bewertung der Anwendungsbreite meiner Synthesestrategie

Schema 85: Zusammenfassung der Thiolactomycin-Analoga-Synthesen dieser Arbeit

Wie Kap. 5.2.1 und 5.2.2 zeigten, eignete sich die Synthesestrategie, mit der ich Thiolactomycin gewinnen konnte, auch gut dafür, an der 3- und 5-Position variierte Thiolactomycin-Analoga herzustellen (Schema 85). Dafür wurden ausgehend vom entsprechenden Alkenylglycidol (**221** oder **338**) in vier Stufen und mit Ausbeuten zwischen 11 und 14% die entsprechenden Thiotetronsäuren (**275**, **318**, **5** und **6**) aufgebaut. Die Variation der Dien-Seitenkette ist ebenso möglich. Dabei wurde zum einen die Thiotetronsäure **317** dargestellt, ausgehend von der eine Variation der 3'- und der 4'-Position möglich sein sollte. Zum anderen war die Darstellung von Aldehydo-Thiotetronsäure **292** möglich, die als ein Startmolekül für weitere Analoga (z. B. **314h** und **314h** und Tabelle 32, S. 157) dienen sollte. So wurde ein Syntheseweg für die Alkinyl-Thiotetronsäure **316** aufgezeigt, welche jedoch aufgrund ihrer Instabilität nicht in Reinform erhalten wurde. Ein Vorteil der vorliegenden Variationsmöglichkeit der Dien-Seitenkette ist, dass sie erst auf einer späten Stufe vorgenommen wird.

5.3 Aktivitätstests einiger synthetisierter Thiotetronsäuren

Die Aktivitätstests wurden von Juniorprofessorin Dr. S. Grond in Göttingen durchgeführt. Als Ergebnis der Tests sind bisher nur Hemmhofgrößen aus Agarplatten-Tests bekannt^[241] (Durchmessers der Fläche auf einer Agarplatte, auf dem nach Auftrag des Antibiotikums keine Bakterien wachsen, d. h. umso größer der Wert, umso höher die antibiotische Wirkung). Die weiteren Tests waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen.

Tabelle 36: Hemmhof-Durchmesser von Agarplatten-Tests in Staphylococcus aureus

S OH	S O OH	ys-f	S OH	
(+)-5	(+)-6	203	206	
Antibiotika ^A in 15 μ L, getestet an <i>Staphylococcus aureus</i>			mhof-Durchmesser in mm	
Kontroll-Antibiotika: Nystatin bzw. Penicillin:			40	
Thiotetromycin (6)			22	
834-B1 ^E		21		
203, 20		-		

^AEnantiomerenreine (5 und 6) bzw. achirale (203 und 206) Proben in 1 mg/mL; ^BDiese Probe wurde in einer Konzentration von 4 mg/mL eingesetzt.

Aus den vorläufigen Werten war zu erkennen, dass Thiotetromycin (6, vgl. Schema 85, S. 176) und 834-B1 (5) antibiotisch wirkten. Der Hemmhof-Durchmesser war aber nur halb so groß wir der der Kontroll-Antibiotika Nystatin und Penicillin. Die Thiotetronsäure-Grundkörper 203 und 206 (vgl. Kap. 3.2.1, S. 92) zeigten keine Wirkung, was dafür sprach, dass ein längerer Substituent an C-5 Voraussetzung für eine Wirkung sein könnte. Daneben stellte sich heraus, dass die Thiotetronsäuren sehr instabil waren und sich teilweise schon vor der Durchführung der Tests zersetzt hatten [275, 318 und Thiolactomycin (1) wiesen starke Verunreinigungen auf, und es war keine Aktivität mehr festzustellen]. Deshalb werden die Tests mit frischen Substanzchargen und weiteren stabileren Substraten wiederholt und auf die Bestimmung von minimalen Inhibitionskoeffizienten ausgeweitet.

^[241] Mitteilung vom 31.03.2007, Dr. S. Grond, Universität Göttingen.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Das Hauptziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer variationsfähigen Synthesestrategie für den Naturstoff Thiolactomycin [(+)-1], der als Leitstruktur für Antibiotika von pharmakologischem Interesse ist. Thiolactomycin wurde retrosynthetisch per DIECKMANN-Kondensation auf den Monothiodiester **41** zurückgeführt (Schema 86).



Schema 86: Retrosynthetische Zerlegung von Thiolactomycin (1)

Dessen Darstellung war über die Umfunktionalisierung entweder des Thioesters **65** oder der dazu regioisomeren Thioester **74** bzw. *epi*-**74** vorgesehen. Sowohl die Darstellung von **65** als auch von **74** war mittels Thiolyse eines Alkenylglycidols **75** bzw. *ent*-**75** geplant. Falls diese Thiolyse als S_N -Angriff erfolgen würde, ergäbe sie die Thiolactomycin-Vorstufe **65** (Schema 86, links). Entspräche die Thiolyse einer S_N '-Reaktion, entstünde aus **75** die Thiolactomycin-

Vorstufe **74** bzw. aus *ent*-**75** die Thiolactomycin-Vorstufe *epi*-**74**, je nachdem, ob die S_N '-Thiolyse über einen *syn*- oder einen *anti*-Mechanismus verliefe (Schema 86, mitte und rechts). Beide enantiomeren Alkenylglycidole **75** und *ent*-**75** wären aus dem gleichen 3-Methylpentadienol **76** per SHARPLESS-Epoxidierung zugänglich.

Die Bearbeitung meines Dissertationsprojektes gliederte sich demnach in die Untersuchung von drei Themenkomplexen. Im ersten, methodischen Teil der Arbeit wurde die Darstellung verschieden substituierter 3-Methylpentadienole (wie **76**, Kap. 2.1) sowie deren SHARPLESS-Epoxidierung (Kap. 2.2) untersucht. Im zweiten Teil der Arbeit wurden diese Alkenylglycidole auf S_N- und S_N'-Thiolyse hin untersucht (Kap. 3 und 4.1-4.3). Im dritten Teil folgte dann die Anwendung der entwickelten Parameter auf die Synthese von Thiolactomycin (Kap. 4.4) und weiteren Thiotetronsäuren (Kap. 5).

I) Darstellung von Alkenylglycidolen per SHARPLESS-Epoxidierung

Alle Alkenylglycidole dieser Arbeit wurden durch die Epoxidierung von 3-Methylpentadienolen gewonnen. Für die Darstellung von letzteren wurden zwei Wege beschritten.



Schema 87: 3-Methylpentadienol-Synthese I: per WITTIG-Reaktion

Zum einen erfolgte deren Darstellung per WITTIG-Reaktion ausgehend von Aldehyd **67**, einem Zwischenprodukt der industriellen Vitamin A-Synthese der BASF AG (Schema 87). Die Penadienol-Synthesen gelangen daraus in Ausbeuten von 30-84%.



Schema 88: 3-Methylpentadienol-Synthese II: per Pd-katalysierter Kreuzkupplung

Zum anderen wurden die *E- und Z-*3-Methylpentadienole durch Pd-katalysierte Kreuzkupplung vom HIYAMA- bzw. STILLE-Typ gewonnen (Schema 88).



Schema 89: SHARPLESS-Epoxidierung von 3-Methylpentadienolen zu Alkenylglycidolen und die Semipinakol-Umlagerung als störende Folgereaktion

Die SHARPLESS-Epoxidierung meiner 3-Methylpentadienole zeigte eine Besonderheit: Nicht in allen Fällen führte die Abreaktion des 3-Methylpentadienols zu den erwarteten Alkenyl-

glycidolen (bzw. den entsprechenden silylierten Alkenylglycidolen, da in einigen Fällen gleich anschließend eine *in situ* Silylierung durchgeführt wurde, Schema 89, PG = SiPh₂tBu). Die Alkenylglycidole resultierten vielmehr nur, wenn einer der beiden Substituenten an C-5 kein Donor war. So gelang die SHARPLESS-Epoxidierung der Akzeptor-substituierten 3-Methylpentadienole in guten Ausbeuten und mit hohem Enantiomerenüberschuss (Estersubstituiert \rightarrow 221 und \rightarrow 338, Dibrom-substituiert \rightarrow 163, 55-85%, 92-93% *ee*). Selbst das terminal unsubstituierte 3-Methylpentadienol führte zum Alkenylglycidol 136 (46%, 90% *ee*).

Zwei Methylsubstituenten am terminalen C des Alkenylglycidols veranlassten letztere Verbindung jedoch, eine Semipinakol-Umlagerung einzugehen (\rightarrow 138). Wir führten das auf die in solchen Fällen "übermäßig gute" Stabilisierung des Kationteils der zwitterionischen Zwischenstufe 153 zurück. Im Einklang mit dieser Sicht sind die konjugierten Glycidole 129, 136, 159, 163, 221 und 338 normale, nicht zu einer Semipinakol-Umlagerung tendierende Sharpless-Epoxide. Solche (möglichst Akzeptor-substituierte) Alkenylglycidole wurden deshalb für unsere Thiolyseversuche ausgewählt.

II) Untersuchung der S_N- und S_N'-Thiolyse von Alkenylglycidolen

Zur Untersuchung auf S_N -Thiolyse wurden die silvlierten Alkinyl- bzw. Alkenylglycidole **165** und **169** per SHARPLESS-Epoxidierung der Allylalkohole **166** und **168** dargestellt (Schema 90).



Schema 90: Untersuchung der S_N-Thiolyse des Alkinylglycidols 165 und des Alkenylglycidols 169

Es wurden keine Bedingungen gefunden, die eine Thiolyse von **165** und **169** ermöglichten. Die Glycidole zersetzten sich stattdessen.

Deshalb griff ich auf das Alkenylglycidol **69** zurück, das mein thematischer Vorgänger Böhnke^[63] erfolgreich (" S_{N} -")thiolysiert hatte.



67 mit 46% / 35% über 7 Stufen

Schema 91: Untersuchung der Thiolyse der Alkenylglycidole 69 und 208

Die Alkenylglycidole **69** bzw. **208** konnte ich problemlos Epoxid-öffnen. Dabei stellte sich jedoch heraus, dass diese Substrate nicht über den von Böhnke^[63] angegebenen S_N-Angriff, sondern über einen S_N'-Angriff reagierten und zu den allylischen Thioestern **72** und **211** führten (Schema 91).

Deshalb wurde die S_N '-Thiolyse weiter untersucht. Zum einen wurden Versuche zur Pdkatalysierten Thiolyse von Alkenylglycidolen, zum anderen zur "klassischen" Thiolyse unternommen.



Schema 92: Versuche zur Pd-katalysierten Thiolyse sowie erfolgreiche S_N'-Thiolyse mit Me₃Al

Die Pd-katalysierte Thiolyse eines Alkenylglycidols gelang in dieser Arbeit nicht. Dass grundsätzlich Thioessigsäure Pd-katalysiert einzubringen war, wurde am reaktiveren Allylcarbonat **249** gezeigt, das in die Monothiodiester **250**/*iso*-**250** überführt wurde (Schema 92). Jedoch wurde ein untrennbares E/Z-Isomerengemisch in schwankendem Isomerenverhältnis (75:25 bis 47:53) erhalten.

Am racemischen, 2-H-Alkenylglycidol **256** wurde untersucht, ob Alkenylglycidole prinzipiell Pd-katalysiert zur Reaktion zu bringen waren. Bei der Verwendung von Pd(PPh₃)₄ als Katalysator und ohne Zugabe eines Nucleophils war offensichtlich die Ausbildung einer Allyl-Palladium-Spezies möglich. Dafür sprach die Isolierung des Diens **262**, das per β -Hydrideliminierung aus der entsprechenden Allyl-Palladium-Spezies entstanden sein sollte. Jedoch gelang es nicht, unter diesen Bedingungen Pd-katalysiert eine Thiocarbonsäure einzuführen.

Die Thioacetolyse von Alkenylglycidol **221** gelang schließlich mit "klassischen" Methoden unter Verwendung von Me₃Al. Der entsprechende Monothiodiester **252** wurde in einer Ausbeute von 48% diastereomerenrein isoliert (Schema 92, unten). Während der S_N'-Angriff NMR-spektroskopisch nachzuweisen war, klärte den Mechanismus der Thiolyse – ob *syn*- oder *anti*-Angriff – die Synthese von Thiolactomycin.

III) Anwendung der S_N '-Thiolyse von Alkenylglycidolen auf die Totalsynthese von Thiolactomycin und weiteren Thiotetronsäure-Antibiotika

Die Thiolyse von Alkenylglycidol **221** wurden daraufhin auf Thiopropionsäure übertragen (Schema 93).



Schema 93: Darstellung von Thiolactomycin per S_N'-Thiolyse des Alkenylglycidols 221

Der Monothiodiester **220** wurde in 60% Ausbeute diastereomerenrein erhalten. Die weitere Synthese zeigte, dass die S_N '-Thiolyse über einen *syn*-Mechanismus verlaufen war: Für die

Umformung von **220** in **41** wurde nach der Abspaltung der Silylschutzgruppe eine reduktive *vic*-Didesoxygenierung durchgeführt. Die folgende DIECKMANN-Kondensation schloss die 7-stufige Synthese zu Thiolactomycin (1) mit einer Gesamtausbeute von 16% ab. Sie lieferte Thiolactomycin mit einem Enantiomerenüberschuss von 93% als *R*-Enantiomer. Da diese *R*-Konfiguration aus der S_N '-Thiolyse resultierte, war letzterer ein *syn*-Mechanismus zuzuordnen.

Die neu entwickelte Synthese wurde schließlich auf die Synthese einer Reihe weiterer Thiotetronsäuren angewendet, wobei die Variabilität der Synthese unter Beweis gestellt wurde (Schema 94).



Schema 94: Untersuchung der Variabilität der Synthese durch die Darstellung von Analoga mit variiertem Dien-Teil

Dabei wurden ausgehend vom Monothiodiester *rac*-**220** die Ausgangsmoleküle **317** und **292** für die Synthese weiterer Analoga mit Variation am Dien-Teil dargestellt.

Neben dieser Variation am Dien-Teil von Thiolactomycin waren mit der entwickelten Synthese aber ebenfalls Variationen am Thiotetronsäure-Grundkörper möglich. So wurde gezeigt, dass die höheren Homologen von Alkenylglycidol **221** und Thiopropionsäure, nämlich Alkenylglycidol **338** und Thiobuttersäure, ebenfalls zur S_N '-Thiolyse mit vergleichbarer Ausbeute (39-48% über 2 Stufen inkl. der folgenden Silyletherspaltung) und mit *syn*-Selektivität geeignet waren (Schema 95).

Dabei wurden neben den synthetischen Thiotetronsäuren **275** und **318** auch die Erstsynthesen der Naturstoff-Antibiotika Thiotetromycin (6) und 834-B1 (5) durchgeführt. Alle Thiotetronsäuren wurden mit einem Enantiomerenüberschuss >90% erhalten, abhängig vom Enantiomerenüberschuss der entsprechenden Alkenylglycidol-Charge. Die elegante 7-stufige



Thiolactomycin-Synthese besaß also ebenfalls große Variabilität am Thiotetronsäure-Grundkörper.

Schema 95: Untersuchung der Variabilität der Synthese anhand von 3-,5-Analoga

Damit wurde deutlich, dass nicht nur eine erstmals *katalytisch*-asymmetrische und die momentan kürzeste Thiolactomycin-Synthese entwickelt worden war, sondern dass die Synthese dazu enorm variationsfähig war. Der neue Zugang ist zur Darstellung einer breiten Palette an Analoga mit hoher Stereoselektivität fähig. Da die Stereochemie per SHARPLESS-Epoxidierung festgelegt wird, ermöglicht diese Strategie die Synthese beider Enantiomere mit jeweils gleich hoher Stereoselektivität.

Nun sollen Aktivitätstests zeigen, welche Wirkung die bisher synthetisierten Analoga aufweisen. Aus der Kombination der Testergebnisse mit den berechneten Bindungsenergien für verschiedene denkbare Analoga im Enzym könnten dann weitere interessante Analoga ausgewählt und an ihnen die Variabilität der entwickelten Synthese weiter ausgelotet werden.

7 Experimenteller Teil

Lösungsmittel

Tetrahydrofuran (THF), Diethylether (Et₂O) und Dimethoxyethan (DME) wurden unmittelbar vor Gebrauch unter trockenem Stickstoff von Kalium bzw. Natrium-Kaliumlegierung abdestilliert. Analog wurden Dichlormethan $(CH_2Cl_2),$ Triethylamin (NEt_3) und Diisopropylamin (*i*Pr₂NH) von Calciumhydrid abdestilliert. Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF) und Pyridin wurden in getrockneter Form von Frau A. Siegel und Frau M. Völker durch das Technikum des Instituts für Organische Chemie und Biochemie zur Verfügung gestellt. Diethylether (Et₂O), Dichlormethan (CH_2Cl_2), *t*Butylmethylether (*c*), Essigester (EE) und Cyclohexan (CH) für die Chromatographie und Extraktion wurden vor Gebrauch am Rotationsverdampfer abdestilliert. Zur Flash-Chromatographie wurden außerdem von Frau A. Siegel wiederaufbereitete CH/EE-Gemische verwendet.

Allgemeine Arbeitsweise

Sämtliche Reaktionen unter Beteiligung hydrolyse- und/oder luftempfindlicher Substanzen wurden in getrockneten Glasgeräten unter Schutzgas-Atmosphäre (trockener Stickstoff oder Argon) durchgeführt. Die Zugabe der Lösungsmittel und Reagenzien erfolgte durch bei 70°C getrocknete und mit Stickstoff gespülte Edelstahlkanülen und Glasspritzen bzw. durch bei 65° C getrocknete Kunststoffspritzen. Lösungen wurden per Transfernadeln zugetropft. Die Gehaltsbestimmung von *n*-BuLi erfolgte nach Suffert^[242].

Bei Palladium-katalysierten Reaktionen wurden die Reaktionsgemische unmittelbar vor Anfang der Reaktion mit 3 *"Freeze-Pump-Thaw"-Zyklen entgast.* (Das Reaktionsgemisch wurde durch Eintauchen des Reaktionsgefäßes in ein Kältebad mit flüssigem Stickstoff eingefroren. Nach der Evakuierung des Reaktionsgefäßes wurde das Reaktionsgemisch zaufgetaut. Anschließend wurde das Reaktionsgefäß mit dem gewünschten Schutzgas befüllt. Diese Vorgehensweise wurde 2 × wiederholt.)

Chromatographie

Für die Flash-Chromatographie^[243] wurde Kieselgel 60 der Firma Machery-Nagel & Co (0.04-0.063 mm, 230-400 mesh, ASTM) verwendet. Die Bedingungen der Chromatographie

^[242] J. Suffert, J. Org. Chem. 1989, 54, 509-510.

^[243] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-2925.

werden in der Form "(x cm, V mL, Eluents bzw. Eluentien mit Verhältnis y:z, ab #m n:o, ..., #p-q)" angegeben, d. h. es wurde eine Säule mit einem Säulendurchmesser von x cm verwendet, die 20 cm hoch mit oben genanntem Kieselgel gefüllt war, es wurden V mL Fraktionen gesammelt, dabei wurde ggf. mit einem Eluentiengemisch y:z eluiert, ab Fraktion m wurde auf ein Lösungsmittelgemisch von n:o gewechselt usw. Das Produkt befand sich in den Fraktionen p-q.

Für Dünnschichtchromatographie (DC) wurden mit Kieselgel 60 F_{254} beschichtete Aluminiumfolien der Firma Merck verwendet. Die Chromatogramme wurden mittels UV-Licht (254 nm) und durch Anfärben mit anschließendem Erhitzen ausgewertet. Als Färbereagenz diente in den meisten Fällen Cer(IV)-Molybdatophosphorsäure [10 g Ce(SO₄)₂, 25 g Molybdophosphorsäure, 1 L H₂O, 80 mL konz. Schwefelsäure] verwendet.

NMR-Spektroskopie

Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren wurden von Herrn R. Reinbold, Frau M. Schonhard und Herrn Dr. M. Keller am Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Freiburg an den Geräten AM 400 (¹H, ¹³C) und AM 500 (¹H, ¹³C) der Firma Bruker gemessen. Daneben kam ein NMR-Gerät der Firma Varian zum Einsatz [Mercury VX 300 (¹H, ¹³C)]. Als interner Standard wurden bei den ¹H-NMR-Spektren Tetramethylsilan (TMS: δ = 0.00 ppm), Chloroform (CHCl₃: δ = 7.26 ppm), pentadeuteriertes Benzol (C₆D₆H: δ = 7.15 ppm) oder trideuteriertes Aceton (CD₃COCD₂H: $\delta = 2.05$), bei den ¹³C-NMR-Spektren CDCl₃ (mittlerer Peak des Tripletts: δ = 77.10 ppm), C₆D₆ (mittlerer Peak des C₆D₆-Tripletts: $\delta = 128.00 \text{ ppm}$) und CD₃COCD₃ (mittlerer Peak des Septetts: $\delta = 29.80 \text{ ppm}$) verwendet. Alle Kopplungskonstanten (J) werden in Hertz (Hz), alle chemischen Verschiebungen (δ) in parts per million (ppm) angegeben. Alle ¹H-NMR-Signale, mit Ausnahme der als AB-Signale kenntlich gemachten, wurden nach den Regeln erster Ordnung ausgewertet. Bei AB-Signalen wurde der Hochfeldteil mit A, der Tieffeldteil mit B bezeichnet. Die Zuordnung der Signale zu den Kernen wurde, soweit möglich, in Klammern hinter dem Signal angegeben. Die aus ¹H,¹³C-Korrelationsspektren APTphasensensitiven den und entnommenen Peakorientierungen sind durch ein vorangestelltes "+" (CH3 oder CH) und "-" (CH2 oder C_{quartär}) gekennzeichnet, wobei im Falle der phasensensitiven ¹H, ¹³C-COSY-Spektren bei den quartären C-Kernen keine Orientierung angegeben ist. Die ¹H-NMR-Integrale stimmen mit den getroffenen Zuordnungen überein.

Für die Kennzeichnung der verschiedenen NMR-Experimente wurden folgende Abkürzungen verwendet:

ADEQUATE	proton-detected INEPT-INADEQUATE (proton-detected insensitive
	nuclei enhanced by polarisation transfer - Incredible natural-abundance
	double-quantum transfer experiment)
COSY	Correlation spectroscopy
DEPT	Distortinless enhanced by polarisation transfer
DQF-COSY	Double quantum filtered correlation spectroscopy
edHSQC	Edited heteronuclear single-quantum correlation
INADEQUATE	Incredible natural-abundance double-quantum transfer experiment
ROESY	Rotating-frame Overhauser effect spectroscopy

Eindimensionale NMR-Spektren wurden mit Hilfe des Programms Bruker-WinNMR ausgewertet. Zweidimensionale Spektren wurden mit Hilfe des Programms Bruker-TopSpin ausgewertet.

IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden an einem FT-IR-Spektrometer (Perkin Elmer Paragon 1000) als Film zwischen zwei NaCl-Platten aufgenommen.

Elementaranalysen

Die Verbrennungsanalysen wurden von Herrn E. Hickl am Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Freiburg an einem CHNS-Analysator Vario EL der Firma Elementar durchgeführt. Für fluorhaltige Proben war nach März 2004 keine Anfertigung einer Elementaranalyse mehr möglich. Stattdessen wurden für diese Proben hochaufgelöste Massenspektren aufgenommen.

Massenspektroskopie

Die Massenspektren wurden von Herrn Dr. Jürgen Wörth und Herrn Christoph Warth am Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Freiburg an den Massenspektrometern TSQ 700 unf MAT 8200 der Firma Finnigan gemessen

Schemelzpunkte

Schmelzpunkte wurden an einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi) gemessen. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Drehwerte

Drehwerte wurden an einem Perkin-Elmer-Polarimeter 341 MC mit Natriumlampe ($\lambda = 598$ nm) im jeweils angegeben Lösungsmittel gemessen. Die spezifischen Drehwerte entsprechend der Na-D-Linie (589 nm) erhielt man durch die Formel

$$\left[\alpha\right]_{D}^{\vartheta} = \frac{\left[\alpha\right]_{\exp} \bullet 100}{c \bullet d}$$

mit ϑ = Temperatur in °C, $[\alpha]_{exp}$ = den am Polarimeter experimentell ermittelte Drehwerte, *c* = Konzentration in g/100 mL, *d* = Länge der Messküvette in dm. Die Drehwerte sind jeweils als Durchschnitt von mehreren Messungen angegeben.

HLPC

Enantiomerenüberschüsse wurden von Herrn G. Fehrenbach und Herrn Dr. R. Krieger am Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Freiburg per chiraler HPLC an einem Merck Hitachi LaChrom, L 7100, mit den dort angegeben Parametern bestimmt. Dabei wurde in allen Fällen der Vergleich über eine racemische Probe geführt.

GC

GC-Messungen wurden an einem Gaschromatographen CP-3800 der Firma Varian vorgenommen.

Allgemein

Ausbeuten und Gemischverhältnisse werden in mol-% angegeben, soweit keine anderen Angaben gemacht wurden. Die Experimentbeschreibungen werden in aufsteigender Reihenfolge der Substanznummern aufgelistet. Die Darstellung literaturbekannter Substanzen ist nur aufgeführt, wenn grundlegende Änderungen gegenüber der Literaturvorschrift vorgenommen wurden.

7.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV1:

Zu einer Lösung von L-(+)-DIPT (12 mol-%) und 4 Å MS (0.6 mg /mg Edukt) in CH₂Cl₂ (4 M) wurde bei -28° C im 20 min-Abstand Ti(O*i*Pr)₄ (10 mol-%), eine vorgekühlte Lösung des Allylalkohols in CH₂Cl₂ (1 M) und *t*BuOOH (ca. 4.6 M in CH₂Cl₂, 2.0 Äquiv.) gegeben. Nachdem 12 h bei -30° C gerührt worden war, wurde Triphenylphosphin (2.0 Äquiv.) zugegeben und auf 0°C gebracht. Nach 10 min wurde Imidazol (2.2 Äquiv.) und *t*BuPh₂SiCl (1.0 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend

wurde *t*BuOMe und Kieselgur (2 Spatel) zugegeben und über ein Kieselgurpad filtriert und mit *t*BuOMe nachgespült. Darauf wurde wässr. ges. NaCl-Lösungzugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässr. Phase wurde mit *t*BuOMe (2 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit wässr. ges. NaCl-Lösung und H₂O (2 ×) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Einengen unter reduziertem Druck folgte die Reinigung per Flash-Chromatographie.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV2:

Bei 0°C versetzte man den Allylalkohol in CH_2Cl_2 mit $VO(acac)_2$ (0.4 mol.-%) und tropfte anschließend *t*BuOOH (ca. 4.4 M in CH_2Cl_2 , 1.5 Äquiv.) zu. Die Lösung nahm eine tiefrote Farbe an, die jedoch nach kurzer Zeit nach hellbraun wechselte, woraufhin weitere Portionen $VO(acac)_2$ (2 × 0.4 mol.-%) hinzugesetzt wurde bis die tiefrote Färbung erhalten blieb. Nach 4 h wurde mit wässr. ges. Na₂SO₃-Lösung (versetzt und mit CH_2Cl_2 (3 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit wässr. ges. Na₂S₂O₃-Lösung (3 ×) bis zu einem negativen Peroxidtest gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV3:

Zu einer Lösung des Roh-Epoxyalkohols und Imidazol (2.2 Äquiv.) in CH_2Cl_2 wurde bei 0°C über 5 min *t*BuPh₂SiCl (1.0 Äquiv.) gegeben und die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde H₂O zugegeben, die Phasen wurden getrennt, und die wässr. Phase wurde mit CH_2Cl_2 (2 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit wässr. ges. NaCl-Lösung (2 ×) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Flash-Chromatographie ergab die Titelverbindung.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV4:

Zu AlMe₃ (2.0 M Lösung in Heptan, 5.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (0.3 M) wurde bei -78° C über 25 min Thiocarbonsäuresäure (5.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (0.3 M) gegeben. Man erwärmte über 30 min auf Raumtemp., kühlte erneut auf -78° C und tropfte den Epoxysilylether in CH₂Cl₂ (0.6 M) über 40 min zu. Es wurde langsam auf Raumtemp. kommen gelassen und noch 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung sehr vorsichtig zu einer auf 0°C abgekühlten NaOH-Lösung (1 N, halbes Volumen wie Solvens der Reaktion) gegeben und die wässrige Phase nach der Phasentrennung mit CH₂Cl₂ (3 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O und wässr. ges. Na/K-Tartrat-Lösung gewaschen, über

MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wurde per Flash-Chromatographie gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV5:

Zu einer Lösung des Silylethers in THF wurde bei Raumtemp. HF·Pyridin (70% an HF) gegeben und die Reaktionsmischung 1.5 h bei Raumtemp. gerührt. Darauf wurde *t*BuOMe, Kieselgel und Kieselgur zugegeben und 10 min kräftig gerührt. Nach dem Abfiltrieren über ein Kieselgurpad wurde noch mehrfach gründlich mit *t*BuOMe ($3 \times$) nachgewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeengt und dabei auf Kieselgel aufgezogen. Eine abschließende Flash-Chromatographie ergab die Titelverbindung.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV5:

Zu einer Lösung des Diols in Toluol wurde bei 0°C PPh₃ (4.0 Äquiv.), Imidazol (5.0 Äquiv.) und anschließend Iod (4.0 Äquiv.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 80 min bei Raumtemp. gerührt, worauf EE und wässr. ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben wurde. Nach der Phasentrennung wurde die organische Phase mit wässr. ges. Na₂S₂O₃-Lösung, H₂O und wässr. ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit EE rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie ergab die Titelverbindung.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV6:

*n*BuLi (2.5 M Lösung in Hexan, 2.5 Äquiv.) wurde bei 0°C tropfenweise zu HMDS (2.5 Äquiv.) in THF gegeben. Diese Lösung wurde 1 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend bei –78°C zu einer Lösung des Ethylester in THF gegeben. Innerhalb 1.5 h wurde auf –5°C kommen gelassen und bei dieser Temperatur 20 min gerührt. Die Lösung wurde in HCl (1 N) gegossen und mit EE (3 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wurde in wässr. ges. NaHCO₃-Lösung aufgenommen und mit Et₂O (3 ×) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit HCl (1 N) auf pH = 3 gebracht und mit Et₂O (3 ×) und EE (2 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Die Titelverbindung fiel in Form farbloser Kristalle an.

Das Diol wurde in einem 1:1-Gemisch aus Dioxan und H₂O vorgelegt. Bei Raumtemp. wurde NaIO₄ (1.0 Äquiv.) zugegeben. Darauf wurde 20 min bei Raumtemp. gerührt. Nach der Zugabe von CH₂Cl₂ und H₂O wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen mit wässr. ges. NH₄Cl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Reinigung erfolgte – falls nötig – über per Flash-Chromatographie.

7.2 Beschreibung der Versuche





R-1

*n*BuLi (820 µL einer 2.5 M Lösung in Hexan, 2.1 mmol, 2.5 Äquiv.) wurde bei 0°C tropfenweise zu HMDS (420 µL, 330 mg, 2.1 mmol, 2.5 Äquiv.) in THF (6 mL) gegeben. Diese Lösung wurde 1 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend bei -78° C zu einer Lösung des Ethylester *R*-**41** (210 mg, 0.82 mmol) in THF (20 mL) gegeben. Innerhalb 1.5 h wurde auf -5° C kommen gelassen und bei dieser Temperatur 20 min gerührt. Die Lösung wurde in HCl (1 N, 20 mL) gegossen und mit EE (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wurde in wäßrige Phase wurde mit HCl (1 M) auf pH = 3 gebracht und mit Et₂O (3 × 30 mL) und EE (2 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Die Titelverbindung (*R*-**1**; 114 mg, 66%) fiel in Form farbloser Kristalle an.

Smb. 115-117 °C

 $R_f (CH_2Cl_2/MeOH 4:1) = 0.54$

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralpak AD-H, *n*-Heptan/EtOH 100:2, UV-Detektion 238 nm, 0.8 mL/min, Raumtemp., Retentionszeit 15.71 min, Retentionszeit des Enantionmeren 14.05): 98%.

Drehwert (13.9 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = +0.731^{\circ}$, $+0.733^{\circ}$ (× 2), $+0.735^{\circ}$, $+0.734^{\circ}$, $+0.730^{\circ}$, d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = +159.2$ (c = 0.46).

Drehwert (2.6 mg in 1 mL MeOH₃, 10 cm): $\alpha = +0.441^{\circ}$, $+0.434^{\circ}$, $+0.439^{\circ}$ (× 2), $+0.448^{\circ}$, d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = +169.3$ (c = 0.26).

¹H-NMR (300.1 MHz, Aceton, Probe enthält unbekannte Verunreinigung bei 1.41): $\delta = 1.74$ (d, $J_{2'-Me,1'} = 1.2$, 2'-CH₃), 1.71 und 1.85 (2 × s, 3-, 5-CH₃), 5.03 (d, $J_{4',3'} = 10.4$, 4'-H_E), 5.26 (d, $J_{4',3'} = 17.4$, 4'-H_Z), 5.70 (m, 1'-H), 6.36 (dd, $J_{3',4'-H(Z)} = 17.3$, $J_{3',4'-H(E)} = 10.7$, 3'-H).

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe enthält unbekannte Verunreinigung mit m bei 1.06-1.31 und s bei 3.42): $\delta = 1.66$ (d, $J_{2'-Me,1'} = 1.3$, 2'-CH₃), 1.70 und 1.79 (2 × s, 3-, 5-CH₃), 4.98 (d, $J_{4',3'} = 10.7$, 4'-H_E), 5.17 (d, $J_{4',3'} = 17.4$, 4'-H_Z), 5.54 (m, 1'-H), 6.22 (m, spekulativ auswertbar als dd, $J_{3',4'-H(Z)} = 17.4$, $J_{3',4'-H(E)} = 10.7$, mit Andeutung einer weiteren Kopplung mit J = 0.7, 3'-H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, Probe enthält Verunreinigung bei 1.08):^A δ = 7.72 (3-CH₃), 12.13 (2'-CH₃), 29.66 (5-CH₃), 55.63 (C-5), 110.31 (C-3), 113.87 (C-4'), 129.42 (C-1'), 140.06 und 140.77 (C-2', C-3')^A, 180.48 (C-4), 197.39 (C-2). ^AZuordnung wurde getroffen im Vergleich zu Lit.^[41]

gated-decoupled ¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, Probe enthält Verunreinigung bei 1.08): $\delta = 12.13$ (qdd, ¹ $J_{2'-CH(3),2'-CH(3)} = 126.9$, ³ $J_{2'-CH(3),1'-H} = 8.3$, ³ $J_{2'-CH(3),3'-H} = 4.7$, 2'-CH₃). Diese Kopplung ist leider nicht aussagekräftig (siehe Lit.^[114]), da wie bei 3-Methyl-2-pentenen nur aus einem Vergleich beider Isomere auf die Konfiguration geschlossen werden kann. Dort liegen die Werte der ³J(CH₃,**H**) für *E*-3-Methyl-2-penten ³J(CH₃,**H**) = 8.6 und für *Z*-3-Methyl-2-penten ³J(CH₃,**H**) = 7.4 sehr nahe beieinander und nur aus der relativen Abfolge kann auf die Konfiguration geschlossen werden.

Für die ^{1',2'}*E*-Anordnung spricht neben dem Literaturvergleich auch ein ROESY (400.1, CDCl₃): 1.66 (d, $J_{2'-Me,1'} = 1.3$, 2'-CH₃) $\leftrightarrow 5.17$ (d, $J_{4',3'} = 17.4$, 4'-H_Z).

Für *S*-1

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralpak AD-H, *n*-Heptan/EtOH 100:2, UV-Detektion 238 nm, 0.8 mL/min, 15°C, Retentionszeit 13.72 min, Retentionszeit des Enantionmeren 15.53): 93%.

Drehwert für S-1: (18.1 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = -0.864^{\circ}$, -0.866° (× 2), -0.868° , -0.865° , d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = -144.3$ (c = 0.60).

(*R*,*E*)-5-Ethyl-4-hydroxy-3-methyl-5-(2-methylbuta-1,3-dienyl)thiophen-2(5*H*)on oder 834-B1 (*R*-5)



R-5

Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV6** aus dem Dien **350** (170 mg, 0.63 mmol) und *n*BuLi (0.63 mL einer 2.5 M Lösung in Hexan, 1.6 mmol, 2.5 Äquiv.) sowie HMDS (0.33 mL, 260 mg, 1.6 mmol, 2.5 Äquiv.) synthetisiert. Die Thiotetronsäure **5** wurde als farbloser Feststoff erhalten (61 mg, 43%).

 $\text{Smp} = 106^{\circ}\text{C}$

 $R_{\rm f}$ (CH/EE 1:2) = 0.41

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralpak AD-H, *n*-Heptan/EtOH 100:2, UV-Detektion 238 nm, 0.8 mL/min, Raumtemp., Retentionszeit 14.95 min, Retentionszeit des Enantionmeren 12.65): 95%.

Drehwert (30.3 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = +0.826^{\circ}$ (× 2), +0.835° (× 2), +0.825°, +0.831°, +0.837°, d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = +82.2$ (*c* = 1.01).

¹H-NMR in CDCl₃: liegt als 15:85-Keto-Enol-Tautomeren-gemisch mit einem ca. 60:40-Gemisch der 2 diastereomeren Ketoformen vor; deshalb wurde eine Auswertung des Aceton-Spektrum vorgezogen, in dem nur die Enolform vorlag.

¹H-NMR (300.1 MHz, d₆-Aceton/d₅-Aceton, Probe verunreinigt mit Spuren CH und EE): $\delta = 0.92$ (t, $J_{2'',1''} = 7.3$, 2'''-H₃), 1.71 (s, 1"-H₃)^A, 1.74 (d, ${}^{4}J_{2'-Me,1'} = 1.3$, 2'-CH₃)^A, 2.12 (m, ggf. auswertbar als q, $J_{1'',2''} = 7.2$, mit einer weiteren Kopplung zum d, J = 1.5, als Signal höherer Ordnung, 1"'-H₂), 5.03 (d, $J_{4',3'} = 10.7$, 4'-H^{*E*}), 5.26 (d, $J_{4',3'} = 17.4$, 4'-H^{*Z*}), 5.71 (s, 1'-H), 6.38 (dd, $J_{3',4'-H(Z)} = 17.4$, $J_{3',4'-H(E)} = 10.7$, 3'-H). ^AZuordnung vertauschbar.

¹³C-NMR (100.6 MHz, d₆-Aceton): δ = 7.67, 8.74 und 12.27 (C-1", C-2" und 2'-*C*H₃), 33.59 (C-1"), 60.59 (C-5), 111.85 (C-3)^A, 113.48 (C-4')^A, 131.57 (C-1')^B, 139.59 (C-2')^B, 142.18 (C-3')^B, 178.35 (C-4), 193.84 (C-2).

^AZuordnung erfolgte aufgrund der unterschiedlichen Größe; ^BZuordnung erfolgte analog **350**.

IR (Film): v = 3400, 2970, 2930, 1680, 1615, 1380, 1340, 1320, 1280, 1230, 1020, 980, 905 cm⁻¹.

MS (EI, 180°C, 70eV): m/z (%) = 224 (25, [M]⁺), 196 (30), 140 (100), 139 (55), 125 (85), 111 (85), 91 (17), 83 (32).

HRMS: C₁₂H₁₆OS (M⁺) Ber. 224.0871, Gef. 224.0866.

(5*R*,*E*)-3,5-Diethyl-4-hydroxy-5-(2-methylbuta-1,3-dienyl)-thiophen-2(5*H*)-on Thiotetromycin (*R*-6)



R-6

Zu einer auf –78°C abgekühlten Mischung aus *n*BuLi (0.51 mL einer 2.5 M Lösung in Hexan, 1.3 mmol, 2.5 Äquiv.) in THF (6 mL) wurde Diisopropylamin (0.18 mL, 130 mg, 1.3 mmol, 2.5 Äquiv.) getropft und die Reaktionsmischung 30 min bei –78°C gerührt. Darauf wurde der Diester **351** (150 mg, 0.52 mmol) in THF (12 mL) tropfenweise bei –78°C zugegeben.

Anschließend wurde bei -10° C für 18 h gerührt. Die Lösung wurde in HCl (1 N, 15 mL) gegossen und mit EE (2 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wurde in wäßr. ges. NaHCO₃-Lösung (15 mL) aufgenommen und mit Et₂O (2 × 15 mL) gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit HCl (1 N) auf pH = 3 gebracht und mit Et₂O (2 × 25 mL) und EE (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Die Titelverbindung (**6**; 61 mg, 49%) fiel in Form leicht gelblicher Kristalle an.

Smb: 85-90°C

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralpak AD-H, *n*-Heptan/EtOH 100:2, UV-Detektion 238 nm, 0.8 mL/min, 20°C, Retentionszeit 17.69 min, Retentionszeit des Enantionmeren 13.69): 90%.

Drehwert (10.8 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = +0.344^{\circ}$ (× 2), +0.351° (× 2), +0.353°, +0.352°, +0.357°, d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = +96.8$ (*c* = 0.36).

¹H-NMR in CDCl₃: liegt als ca. 30:70-Keto-Enol-Tautomeren-gemisch mit einem ca. 60:40-Gemisch der 2 diastereomeren Ketoformen vor; deshalb wurde eine Auswertung des Aceton-Spektrum vorgezogen, in dem nur die Enolform vorlag.

¹H-NMR (300.1 MHz, d₆-Aceton/d₅-Aceton, Probe verunreinigt mit Spuren an Aceton und einer unbekannten Verbindung mit s bei 1.96): $\delta = 0.93$ (t, $J_{2'',1''} = 7.3$, $2'''-H_3$)^A, 1.00 (t, $J_{2',1''} = 7.5$, $2''-H_3$)^A, 1.77 (d, $J_{2'-Me,1'} = 1.2$, 2'-CH₃), 2.13 (q, $J_{1'',2''} = 7.3$, $1'''-H_2$)^B, 2.25 (q, $J_{1'',2''} = 7.6$, $1''-H_2$)^B, 5.04 (d, $J_{4'-H(E),3'} = 10.7$, 4'-H^E), 5.26 (d, $J_{4'-H(Z),3'} = 17.3$, 4'-H^Z), 5.68 (m, 1'-H), 6.38 (dd, mit Andeutung einer weiteren Kopplung, $J_{3',4'-H(Z)} = 17.2$, $J_{3',4'-H(E)} = 10.6$, 3'-H). ^AZuordnung vertauschbar; ^BZuordnung vertauschbar.

¹³C-NMR (100.6 MHz, d₆-Aceton): δ = 8.59, 12.30, 12.78 und 16.71 (C-2", C-1", C-2" und 2'-*C*H₃), 33.66 (C-1"), 60.38 (C-5), 113.54 (C-4')^A, 117.87 (C-3)^A, 131.52 (C-1')^A, 139.78 (C-2')^A, 142.14 (C-3')^A, 178.06 (C-4), 193.66 (C-2).

^AZuordnung aufgrund Vergleichs mit **351**.

IR (Film): $v = 3395, 2970, 2930, 1690, 1605, 1375, 1365, 1350, 1250, 1010, 905, 880 \text{ cm}^{-1}$.

MS (EI, 180°C, 70eV): m/z (%) = 238 (17, M⁺), 205 (14), 171 (12), 141 (65), 140 (62). HRMS: C₁₃H₁₈O₂S (M⁺) Ber. 238.1028, Gef. 238.1020.

(2*R*)-2,4-Dimethyl-2-propionylsulfanyl-3,5-hexadiensäureethylester (2*R*-41)



Methode A:

Methyltriphenylphosphoniumbromid (am Hochvakuum getrocknet, 276 mg, 0.773 mmol, 1.3 Äquiv.) wurde mit THF (3 mL) versetzt, auf 0°C abgekühlt und mit *n*BuLi (260 μ L einer 2.5 M Lösung in Hexan, 0.64 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt. Die entstandene gelbe Suspension wurde bei Raumtemp. 30 min gerührt und anschließend zu einer Lösung aus Aldehyd **2R-276** (150 mg, 0.58 mmol) in THF (4 mL, mit Ar entgast) getropft. Nach 10 min Reaktionszeit wurde die Reaktionsmischung unter N₂ zu Kieselgel (1.5 g, entgast) gegeben. Der Reaktionskolben wurde mit Et₂O (10 mL) nachgespült und die Reaktionsmischung im Vakuum eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 10 mL, CH/EE 10:1; entgast, #3-5) ergab die Titelverbindung (**2R-41**; 82 mg, 55%) in Form eines farblosen Öls.

Methode B:

Zu einer Lösung des Diols **276** (310 mg, 1.17 mmol) in Toluol (10 mL) wurde bei 0°C PPh₃ (1.12 g, 4.27 mmol, 4.0 Äquiv.), Imidazol (363 mg, 5.34 mmol, 5.0 Äquiv.) und anschließend Iod (1.08 g, 4.27 mmol, 4.0 Äquiv.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 80 min bei Raumtemp. gerührt, worauf EE (25 mL) und wässr. ges. NaHCO₃-Lösung (25 mL) zugegeben wurde. Nach der Phasentrennung wurde die organische Phase mit wässr. ges. Na₂S₂O₃-Lösung (20 mL), H₂O (20 mL) und wässr. ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit EE (40 mL) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 25:1, #21-25) ergab die Titelverbindung (2*R*-**41**) als farbloses Öl (188 mg, 69%).

 $R_{\rm f}$ (CH/EE 2:1) = 0.49

Drehwert für 2*R*-**41**: (32.7 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = +0.035^{\circ}$ (× 2), +0.034° (× 2), +0.036°, +0.037°, d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = +3.2$ (*c* = 1.09).

¹H-NMR (499.9 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.14$ (t, $J_{3',2'} = 7.4$, 3'-H₃), 1.26 (t, $J_{2",1"} = 7.1$, 2"-H₃), 1.86 (d, $J_{4-Me,3} = 1.3$, 4-CH₃), 1.89 (s, 2-CH₃), AB-Signal ($\delta_A = 2.49$, $\delta_B = 2.52$, $J_{AB} = 15.5$, zusätzlich aufgespalten durch, $J_{A,3'} = 7.6$, $J_{B,3'} = 7.6$, 2'-H₂), 4.21 (q, $J_{1",2"} = 7.1$, 1"-H₂), 5.05 (d, $J_{6,5} = 10.7$, 6-H_E), 5.22 (d, $J_{6,5} = 17.3$, 6-H_Z), 5.76 (s, 3-H), 6.32 (dd, $J_{5,6-H(Z)} = 17.3$, $J_{5,6-H(E)} = 10.7$, 5-H).

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.56 (C-3')^{A}$, 13.08 und 14.10 (C-2", 4-CH₃)^A, 26.15 (2-CH₃)^A, 36.94 (C-2'), 55.26 (C-2), 62.16 (C-1"), 113.36 (C-6)^B, 131.52 (C-3)^B, 138.38 (C-4)^B, 141.41 (C-5)^B, 172.33 (C-1), 199.13 (C-1')^A.

^AZuordnung aufgrund Vergleich mit **276**; ^BZuordnung nach Lit.^[113], bei dem sich nach Inkrementrechnung ergibt: 116.3 (C-6), 126.9 (C-3), 128.9 (C-4), 136.9 (C-5).

IR (Film): v = 3445, 2980, 2940, 1735, 1695, 1460, 1450, 1250, 1215, 1095, 1015, 930 cm⁻¹.

Drehwert für 2*S*-**41**: (34.2 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = -0.035^{\circ} (\times 2), -0.036^{\circ}, -0.037^{\circ},$ d.h. $[\alpha]_D^{25} = -3.1 (c = 1.14).$

¹ H-NMR	¹ H-NMR		¹³ C-NMR	¹³ C-NMR
(499.9 MHz,	(300 MHz,	Zuordnung	(125.7 MHz,	[300 (!) MHz,
CDCl ₃ /TMS)	$\text{CDCl}_3)^{[48]}$		CDCl ₃)	$CDCl_3$ ^[48]
1.14	1.11	3' CH.	0.56	0.43
$(t, J_{3',4} = 7.4)$	(t, J = 7.4)	5-C113	9.50	7.43
1.26	1.23	2"_Ha	13.08	12.0
$(t, J_{2",1"} = 7.1)$	(t, J = 7.0)	2 -113	15.00	12.7
1.86	1.83	$4-CH_2$	14 10	13.9
$(d, J_{4-Me,3} = 1.3)$	1.05	+ CH3	14.10	15.7
1.89	1.85	2-CH ₃	26.15	26.1
2.51	2.48	2'-H2	36 94	36.5
$(q, J_{2',3'} = 7.5)$	(q, J = 7.5)	2 112	50.71	50.5
		C-2	55.26	55.2
4.21	4.18	1"-H-	62 16	61.9
$(q, J_{1",2"} = 7.1)$	(q, J = 6.9)	1 112	02.10	01.9
5.05, 5.22	5.02, 5.18			
$(d, J_{6,5} = 10.7),$	(d, J = 10.7),	6-H ₂	113.36	113.1
$(d, J_{6,5} = 17.3)$	(d, J = 17.3)			
5.76	5.73	3-H	138.38	138.2
6.32	6.24-6.34 (dd, <i>J</i> =	5-H	131.52	131.4

$(dd, J_{5,6-H(Z)} =$	17.3, 10.7)			
$17.3, J_{5,6-H(E)} =$				
10.7)		C -4	141 41	1414
		C-1	172.33	172.1
		C-1'	199.13	198.9

5-Benzyloxy-2,4-dimethyl-4-propionylsulfanyl-2-pentenal (71)^[63]



71a

Zu einer Lösung des Diols **73** (250 mg, 0.71 mmol) in einem Dioxan/H₂O-Gemisch (je 9.0 mL) wurde bei Raumtemp. NaIO₄ (160 mg, 0.75 mmol, 1.1 Äquiv.) gegeben und 20 min gerührt, worauf CH₂Cl₂ (20 mL) zugegeben wurde. Nach der Phasentrennung führte Extraktion mit CH₂Cl₂ (3×20 mL) und Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ zur Titelverbindung (184 mg, 81%).

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe enthält Dioxan): $\delta = 1.14$ (t, $J_{3',2'} = 7.5$, 3'-H₃), 1.74 (s, 4-CH₃), 2.00 (d, $J_{2-Me,3} = 1.2$, 2-CH₃), 2.52 (q, $J_{2',3'} = 7.5$, 2'-H₂), AB-Signal ($\delta_A = 4.67$, $\delta_B = 4.76$, $J_{AB} = 11.0$, 5-H₂), 6.80 (unvollständig aufgelöstes q, $J_{3,2-Me} = 1.2$, 3-H), 7.46 und 7.60 (m_c), 8.02 - 8.04 (m, ar-H₅), 9.41 (1-H).

Alle weiteren analytischen Daten siehe Lit.^[63]

4-Acetylsulfanyl-5-benzyloxy-2,4-dimethyl-2-pentenal (71b)^[63]



Zu einer Lösung des Diols **73b** (175 mg, 0.517 mmol) in einem Dioxan/H₂O-Gemisch (je 4.3 mL) wurde bei Raumtemp. NaIO₄ (107 mg, 0.505 mmol, 1.0 Äquiv.) gegeben und 20 min gerührt, worauf CH₂Cl₂ (20 mL) zugegeben wurde. Nach der Phasentrennung führte

Extraktion mit CH_2Cl_2 (2 × 20 mL) und Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ zur Titelverbindung (139 mg, 88%).

R_{f} (CH:EE 1:2) = 0.81

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe enthält Dioxan): $\delta = 1.74$ (s, 4-CH₃), 2.00 (d, $J_{2-Me,3} = 1.3, 2$ -CH₃), 2.28 (s, SAc), AB-Signal ($\delta_A = 4.68 \ \delta_B = 4.75, J_{AB} = 11.0, 5$ -H₂), 6.79 (nicht vollständig aufgelöstes q, $J_{3,2-Me} = 1.3, 3$ -H), 7.47 und 7.58 (m_c), 8.02 - 8.04 (m, ar-H₅), 9.41 (1-H).

Alle weiteren analytischen Daten siehe Lit.^[63]

1-Benzyloxy-6-(*tert*-butyldiphenylsiloxy)-2,4-dimethyl-5-hydroxy-2-propionylsulfanyl-3hexen (72a)^[63]



Zu AlMe₃ (5.3 mL einer 2.0 M Lösung in Heptan, 11 mmol, 5.3 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (20 mL) wurde bei -50° C über 70 min Thiopropionsäure (960 mg, 11 mmol, 5.3 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (40 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über 3 h auf Raumtemp. erwärmt und erneut auf -50° C abgekühlt, worauf Epoxid **69** (1.0 g, 2.0 mmol, dargestellt analog Lit.^[63]) in CH₂Cl₂ (20 mL) über 75 min zugetropft wurde. Es wurde noch weitere 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde NaOH-Lösung (1 N, 40 mL) zugegeben, auf Raumtemp. erwärmt und die Phasen getrennt. Nach der Extraktion der wäßr. Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (30 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Einengen unter vermindertem Druck führte zu einem Rohprodukt, welches per Flashchromatographie (4 cm, 20 mL, CH/EE 6:1, #17-28) zur Titelverbindung (**72a**, 500 mg, 43%) als farblosem Öl gereinigt wurde.

 R_{f} (CH:EE 2:1) = 0.47

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe enthält Cyclohexan): $\delta = 1.05$ (s, C(CH₃)₃), 1.09 (t, $J_{3',2'} = 7.5$, 3'-H₃), 1.72 und 1.78 (s, 2-, 4-CH₃)^A, 2.45 (q, $J_{2',3'} = 7.5$, 2'-H₂), 2.56 (d, $J_{5-OH,5} =$

2.6, 5-OH), AB-Signal ($\delta_A = 3.53$, $\delta_B = 3.65$, $J_{AB} = 10.2$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,5} = 7.8$, $J_{B,5} = 4.2$, 6-H₂), 4.07 (m, 5-H), AB-Signal ($\delta_A = 4.62$, $\delta_B = 4.66$, $J_{AB} = 11.0$, 1-H₂), 5.78 (s, 3-H), 7.34 - 7.46 (m), 7.54 (m_c) und 7.98 - 8.01 (m, Bz-H₅), 7.34 - 7.46 (m, Si-aromat.-H₆ [meta, para]) und 7.63 - 7.66 (m, Si-aromat.-H₄,[ortho]).

^AZuordnung aufgrund Vergleichs mit **72b**, bei dem 1.72 (s, 2-CH₃)^A und 1.78 (d, J = 0.9, 4-CH₃)^A zugeordnet wurde, zu 1.72 (s, 2-CH₃) und 1.78 (d, 4-CH₃).

Alle weiteren analytischen Daten siehe Lit.^[63]



Zu AlMe₃ (2.0 M Lsg. in CH₂Cl₂, 1.5 mL, 3.0 mmol, 5.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (15 mL) wurde bei -50° C über 30 min HSAc (214 µL, 228 mg, 3.00 mmol, 5.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (8 mL) gegeben. Man erwärmte über 1.5 h auf Raumtemp., kühlte erneut auf -50° C und tropfte Epoxid **69** (dargestellt analog Lit.^[63] 300 mg, 0.599 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) über 1 h zu. Es wurde noch 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde NaOH (1 N, 20 mL) zugegeben und auf Raumtemp. erwärmt. Extrahieren mit CH₂Cl₂ (3 × 50 mL), Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ und Flashchromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 6:1, #16-29) ergab die Titelverbindung (**72b**, 194 mg, 56%) als farbloses Öl.

 R_{f} (CH:EE 2:1) = 0.43

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe enthält Cyclohexan): $\delta = 1.05$ (s, C(CH₃)₃), 1.72 (s, 2-CH₃)^A und 1.78 (d, J = 0.9, 4-CH₃)^A, 2.22 (s, SAc), 2.56 (d, $J_{5-OH,5} = 2.8$, 5-OH), AB-Signal ($\delta_A = 3.53$, $\delta_B = 3.66$, $J_{AB} = 10.2$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,5} = 7.8$, $J_{B,5} = 4.2$, 6-H₂), 4.06 (m, 5-H), 4.63 (s, 1-H₂), 5.77 (s, 3-H)^B, 7.35 - 7.43 (m), 7.55 (m_c) und 7.98 - 8.01 (m, Bz-H₅), 7.35 - 7.43 (m, Si-aromat.-H₆ [meta, para]) und 7.63 - 7.66 (m, Si-aromat.-H₄,[ortho]).

^AZuordnung vertauschbar, ^BZuordnung zur Struktur als "nicht-konjugiertes" Olefin aufgrund Verschiebung und vgl. mit **73b**.

Alle weiteren analytischen Daten siehe Lit.^[63]

1-Benzyloxy-2,4-dimethyl-5,6-dihydroxy-2-propionylsulfanyl-3-hexen (73a)^[63]



Zu einer Lösung des Silylethers **72a** (500 mg, 0.85 mmol) in THF (20 mL) wurde bei 0°C HF/Pyridin (1.01 mL, 70% an HF) gegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemp. gerührt. Darauf wurde Kieselgel (600 mg) und Kieselgur (700 mg) zugegeben, über Kieselgur abfiltriert und mit *t*BuOMe (2 × 20 mL) gründlich nachgespült. Nach der Beseitigung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck führte die anschließende Flashchromatographie (2 cm, 20 mL, CH/EE 1:4, #6-13) zur Titelverbindung (227 mg, 76%).

 $R_{\rm f}$ (CH:EE 1:2) = 0.15

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält Cyclohexan): $\delta = 1.13$ (t, $J_{3',2'} = 7.5$, 3'-H₃), 1.69 (s, 2-CH₃)^A, 1.87 (d, ⁴ $J_{4-Me,3} = 1.9$, 4-CH₃)^A, 2.15 (dd, $J_{6-OH,6-H(A)} = 8.7$, $J_{6-OH,6-H(B)} = 4.6$, 6-OH), 2.33 (d, $J_{5-OH,5} = 5.4$, 5-OH), 2.50 (q, $J_{2',3'} = 7.5$, 2'-H₂), AB-Signal ($\delta_A = 3.54$, $\delta_B = 3.62$, $J_{AB} = 11.7$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,OH} = 5.1$, $J_{A,5} = 5.1$, $J_{B,OH} = 8.7$, $J_{B,5} = 4.0$, 6-H₂), 4.08 (ddd, $J_{5,6-H(A)} = J_{5,6-H(B)} = J_{5,OH} = 4.7$, 5-H), AB-Signal ($\delta_A = 4.59$, $\delta_B = 4.63$, $J_{AB} = 11.0$, 1-H₂), 5.88 (s, 3-H), 7.45 (m_c), 7.58 (m_c) und 8.03 - 8.05 (m, Bz-arH₅).

^AZuordnung aufgrund vergleich mit **73b**, bei dem 1.69 (s, 2-CH₃) und 1.87 (d, ${}^{4}J_{4-Me,3} = 1.9$, 4-CH₃) zugeordnet wurde.

Alle weiteren analytischen Daten siehe Lit.^[63]





Zu einer Lösung des Silylethers **72b** (194 mg, 0.34 mmol) in THF (10 mL) wurde bei 0°C HF/Pyridin (0.41 mL, 70% an HF) gegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemp. gerührt. Darauf wurde Kieselgel (400 mg) und Kieselgur (500 mg) zugegeben, über Kieselgur abfiltriert und mit *t*BuOMe (3 × 10 mL) gründlich nachgespült. Nach der Beseitigung des

Lösungsmittels unter reduziertem Druck führte die anschließende Flashchromatographie (2 cm, 20 ml, CH/EE 1:4, #5-12) zur Titelverbindung (109 mg, 88%).

 R_{f} (CH:EE 1:2) = 0.17

¹H-NMR (499.9 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = 1.69$ (s, 2-CH₃)^A, 1.87 (d, ⁴*J*_{4-Me,3} = 1.3, 4-CH₃)^A, 2.25 (s, SAc), 2.63 und 3.04 (br.s und br.d mit *J*_{OH,H} = 4.1, 6- und 5-OH), AB-Signal ($\delta_A = 3.51$, $\delta_B = 3.60$, *J*_{AB} = 10.9, *J*_{A,5} = 6.1, *J*_{B,5} ist unvollständig aufgelöst, 6-H₂), 4.08 (m_c, 5-H), AB-Signal ($\delta_A = 4.58$, $\delta_B = 4.62$, *J*_{AB} = 11.0, 1-H₂), 5.85 (schlecht aufgelöstes quint., ⁴*J*_{3,4-Me} = *J*_{3,5} = 1.2, 3-H), 7.45, 7.57 und 8.02 - 8.04 (3 × m, aromat-H₅).

^AFür diese Zuordnung spricht neben der auftretenden Allylkopplung bei $\delta = 1.87$ (d, ⁴*J*_{4-Me,3} = 1.9, 4-CH₃) das unten aufgeführte 1,1-ADEQUATE.

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃/CDCl₃): $\delta = 15.09$ und 23.60 (4-*C*H₃, 2-*C*H₃)^A, 30.87 (SC(O)*C*H₃), 51.82 (C-2)^A, 64.73, 69.51 und 77.01 (C-1, C-5 und C-6)^B, 126.87 (C-3)^B, 128.50 (C_{meta})^C, 129.70 (C_{ortho})^C, 129.83 (C_{ipso})^C, 133.23 (C_{para})^C, 138.53 (C-4)^A, 166.25 (*C*(O)Ph), 196.28 (S*C*(O)CH₃).

^AZuordnung erfolgte nach 1,1-ADEQUATE ("proton-detected INEPT-INADEQUATE" ["proton-detected insensitive nuclei enhanced by polarisation transfer - Incredible natural-abundance double-quantum transfer experiment"]; 499.9 MHz / 125.7 MHz, 60 Hz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃): Beginnend mit dem aus der ¹H-NMR und edited HSQC-Kombination eindeutig zugeordneten Signal bei $\delta_{\rm H} = 3.6^*$ [entspricht $\delta_{\rm H} = 3.51$ (dd, $J_{\rm A,B}$ = 10.9, $J_{A,2}$ = 6.7, $J_{A,5}$ = 6.1, 6-H_A), 3.60 (m, 6-H_B)], bei welchem eine Doppelquantenfrequenz von δ_{DQ} = 140^{*} auftritt, ergibt sich aus der Korrelation mit dem einzigen Nachbarn nach $[140^* = \Sigma\delta C - 6, \delta C - 5 = 64.73 + 77.00]$ die (C-6/C-5)-Korrelation. Damit ergibt sich sofort für die Doppelquantenfrequenz von $\delta_{DO} = 140^*$ bei $\delta_H = 4.0^*$ [entspricht $\delta_{\rm H} = 4.08 \ (m_{\rm c}, 5\text{-H})$] nach [$140^* \approx \Sigma \delta C - 6, \delta C - 5 = 64.73 + 77.00$] wiederum die (C-6/C-5)-Korrelation. Die bei $\delta_{\rm H} = 4.0^*$ [entspricht $\delta_{\rm H} = 4.08$ (m_c, 5-H)] weitere auftretende Korrelation mit einer Doppelquantenfrequenz von $\delta_{DQ} = 215^*$ ergibt für den Nachbarn C-4 eine ¹³C-Verschiebung von [δ C-4 = $\Sigma\delta$ C- $5,\delta C-4 - \delta C-5 \approx 215^* - 77.0$] 138^* , was dem Signal bei $\delta_C = 138.53$ entspricht. Die bei $\delta_H = 4.6^*$ (entspricht $\delta_H = 138.53$) 4.58 und 4.62, 1-H₂) auftretende Korrelation mit einer Doppelquantenfrequenz von $\delta_{DO} = 120^*$ ergibt für den Nachbarn C-2 eine ¹³C-Verschiebung von $[\delta C-2 = \Sigma \delta C-1, \delta C-2 - \delta C-1 \approx 120^* - 69.51] 51^*$, was dem Signal bei $\delta_{\rm C}$ = 51.82 (C-2) entspricht. Für die gegen $\delta_{\rm H}$ = 1.7^{*} [entspricht $\delta_{\rm H}$ = 1.69 (s, 2-CH₃)] aufgetragenen Doppelquantenfrequenz mit $\delta_{DO} = 75^* [75^* \approx \Sigma \delta_2 - CH_3, \delta_2 - 2 = 23.60 + 51.82]$ ergibt sich C-2 [51.82 (C-2)] als einzig möglicher Korrelationspartner. Für die gegen $\delta_{\rm H} = 1.9^*$ [entspricht $\delta_{\rm H} = 1.87$ (s, 4-CH₃)] aufgetragenen Doppelquantenfrequenz mit $\delta_{DO} = 155^* [155^* \approx \Sigma \delta 4 - CH_3, \delta C - 4 = 15.09 + 138.53]$ ergibt sich C-4 [138.53 (C-4)] als einzig möglicher Korrelationspartner.

^{*}Die reduzierte Genauigkeit der Messung resultiert neben der begrenzten Auflösung der Messung an sich, aus der hohen Konzentration der Probe.

^BEin edited HSQC ("short-range H,C-COSY"; 499.9 MHz / 125.7 MHz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃) ermöglichte die Zuordnung der mit ^B gekennzeichneten C-Atome anhand folgender Crosspeaks zwischen ¹Hund ¹³C-Signalen [$\delta_{H}(^{1}H)^{K} \leftrightarrow \delta_{C}(^{13}C)$]: $\delta_{H} = 3.51$ (dd, $J_{A,B} = 10.9$, $J_{A,2} = 6.7$, $J_{A,5} = 6.1$, 6-H_A), 3.60 (m, 6-H_B) $\leftrightarrow \delta_{C} = 64.73$ (C-6); $\delta_{H} = 4.08$ (m_c, 5-H) $\leftrightarrow \delta_{C} = 77.01$ (C-5); $\delta_{H} = AB$ -Signal ($\delta_{A} = 4.58$, $\delta_{B} = 4.62$, $J_{AB} = 11.0$, 1-H₂) $\leftrightarrow \delta_{C} = 69.51$ (C-1); $\delta_{H} = 5.85$ (schlecht aufgelöstes quint., ${}^{4}J_{3,4-Me} = J_{3,5} = 1.2$, 3-H) $\leftrightarrow \delta_{C} = 126.87$ (C-3). ^CZuordnung aufgrund Inkrementrechnung nach Lit.^[113], bei der sich ergibt: 128.5 (C-meta), 129.5 (C-ortho), 130.5 (C-ipso), 133.0 (C-para).

gated-decoupled ¹³C-NMR^A (125.7 MHz, CDCl₃ / CDCl₃): $\delta = 15.09$ (qdd, ¹*J*_{4-CH₃, 4-CH₃ = 126.9, ³*J*_{4-CH₃,3-H} = 8.9, ³*J*_{4-CH₃,5-H} = 3.0^B, 4-CH₃).}

^ANur die zur Auswertung entscheidendes Signal wird aufgeführt; ^BZuordnung nach Signalvereinfachung durch Einstrahlen von ${}^{3}J_{C,H} = 4.08$ zu qd, ${}^{1}J_{4-CH_{3}, 4-CH_{3}} = 127.1$, ${}^{3}J_{4-CH_{3},3-H} = 9.2$, aber liegt im Grenzbereich für eine *trans*-Konfiguration und ist erst aus einem Vergleich der beiden Isomere heraus beweiskräftig.

(2E,4E)-6-Hydroxy-2,4-dimethyl-2,4-hexadiensäureethylester (90)^[63]



90

Eine Lösung des Aldehyds **67** (6.24 g, 43.9 mmol, 1.0 Äquiv., laut NMR-Spektrum als reines Doppelbindungsisomer aber mit Spuren an der entsprechenden Säure) und des Ph₃P=C(CH₃)CO₂Et (17.5 g, 48.3 mmol, 1.1 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (100 mL) wurde 5 h am Rückfluss gehalten. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wurde auf ein Volumen von 30 mL eingeengt, Petrolether (30/50, 150 mL) zugegeben und der entstandene gelbe Feststoff abfiltriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde Ethanol (70 mL) und NaOH (210 mg, 5.0 mmol, 10.0 mol-%) zugegeben und die Reaktionsmischung 12 h bei Raumtemp. gerührt. Darauf wurde H₂O (50 mL), wäßr. ges. NaCl-Lösung (20 mL) und *t*BuOMe (80 mL) zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässr. Phase wurde mit *t*BuOMe (3 × 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässr. ges. NaCl-Lösung (2 × 75 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (7 cm, 100 mL, CH/EE 2.3:1, #20-37) ergab die Titelverbindung (6.78 g, 84% über 2 Stufen) als farbloses Öl.

 R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.19
¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS, schwach verunreinigt durch unbekannte Verunreinigung, möglicherweise aber auch 6-OH, mit m bei 1.33): $\delta = 1.31$ (t, $J_{2',1'} = 7.0$, 2'-H₃), 1.86 und 2.01 (s und schlecht aufgelöstes d mit ${}^{4}J_{2-Me,3}$ oder ${}^{4}J_{4-Me,5} = 1.2$, 2- und 4-CH₃)^A, 4.22 (q, $J_{1',2'} = 7.1$, 1'-H₂), 4.31 (dd, $J_{6,5} = J_{6,5-OH} = 6.6$, 6-H₂), 5.75 (br.t, $J_{5,6} = 6.7$, 5-H), 7.09 (br. s, 3-H).

^AEin Vergleich zu **211**, bei dem statt 2-CH₃ eine Ethylgruppe auftritt, 4-CH₃ aber bei δ = 1.85 eindeutig zuzuordnen ist, macht eine Unterscheidung der beiden Methylgruppen möglich zu: 1.86 (4-CH₃) und 2.01 (2-CH₃).

¹³C-NMR (125.7 MHz): $\delta = 14.07$, 14.31 und 16.71 (C-2', 2-CH₃ und 4-CH₃)^A, 59.43 und 60.83 (C-6, C-1'), 127.23 und 134.30 (C-2 und C-4)^B, 133.14 und 141.71 (C-3 und C-5)^B, 168.95 (C-1).

^AZuordnung über Vergleich mit **341**, bei dem statt 2-CH₃ eine Ethylgruppe auftritt, 4-*C*H₃ aber bei δ = 16.61 eindeutig zuzuordnen ist, macht eine Unterscheidung der beiden Methylgruppen möglich zu: 16.66 (4-*C*H₃) und 14.02 (2-*C*H₃); diese Zuordnung wird durch das unten aufgeführte gated-decoupled ¹³C-NMR bestätigt; ^BZuordnung über Peakhöhe.

Angaben zur Doppelbindungskonfiguration:

Eine Lösung der Kristallstruktur des von 90 dargestellten Benzoats gelang nicht!

^{4,5}Doppelbindung: wurde als E von BASF übernommen und als konfigurativ stabil angenommen.

^{2,3}Doppelbindung: per NMR-Spektroskopie durch ein

- a) gated-decoupled ¹³C-NMR und
- b) ROESY, das keine Aussage zuließ, untersucht

a) gated-decoupled ¹³C-NMR^A (125.7 MHz, CDCl₃ / CDCl₃): $\delta = 14.02$ (qd, ¹ $J_{2-CH_3,2-CH_3} = 128.3$, ³ $J_{2-CH_3,3-H} = 7.3^{B,C}$, 2-CH₃), 14.27 (qt, ¹ $J_{C-2',2'-H} = 126.6$, ² $J_{C-2',1'-H_2} = 1.9$, C-2'), 16.66 (qdd, ¹ $J_{4-CH_3,4-CH_3} = 127.2$, ³ $J_{4-CH_3,5-H} = 8.4^{B,D}$, ³ $J_{4-CH_3,3-H} = 4.0^{C}$, 4-CH₃).

^ANur die zur Auswertung benötigten Signale werden angegeben; ^BDieser Wert liegt im Bereich zwischen einer eindeutigen Zuordnung zu einer Z- oder E-Konfiguration. Diese Kopplung ist nach Lit.^[114] nur bei Vorhandensein beider Isomere aussagekräftig. Bei 3-Methyl-2-pentenen ist nur aus einem Vergleich beider Doppelbindungsisomere auf die Konfiguration zu schließen, da die Werte der ³*J*(CH₃,**H**) für *E*-3-Methyl-2penten ³*J*(CH₃,**H**) = 8.6 und für Z-3-Methyl-2-penten ³*J*(CH₃,**H**) = 7.4 sehr nahe beieinander liegen, aber die relative Abfolge (³*J*(CH₃,**H**) für $E > {}^{3}J(CH_{3},\mathbf{H})$ für Z) erhalten bleibt. Für **341** (dem 2-Ethyl-Isomer von **102**) wurden beide Isomere getrennt erhalten und an diesen über ein gated-decoupled ¹³C-NMR die Doppelbindungskonfiguration festgestellt. ^CSignal vereinfacht sich bei Einstrahlen von *J*_{C,H} = 7.09; ^DSignal vereinfacht sich bei Einstrahlen von *J*_{C,H} = 5.75.

300.1 MHz, 125.7 MHz	3-Н	5-H	4-CH ₃ , 4-CH ₃	${}^{3}J_{4-\mathrm{CH}_{3},5-\mathrm{H}}$	2-CH _{3 bzw. 2} 2-CH _{3 bzw. 2}	${}^{3}J_{2-CH_{3},3-H}$ bzw. ${}^{3}J_{2-CH_{2},3-H}$
2E,4E- 90	7.09	5.75	1.86, 16.66	8.4	2.01, 14.02	7.3
2E,4E- 341^C	7.04	5.74	1.85, 16.61	8.4	2.46, 20.98	7.4
2Z,4E- 341	6.04	5.62	1.76, ^A	А	2.31, 28.10	6.5^{B}

^AAufgrund von Signalüberlagerung nicht zweifelsfrei anzugeben; ^BSpektrum wurde bei 270 K aufgenommen; ^CH-NMR bei 400.1 MHz.

b) Zur Festlegung der Doppelbindungskonfiguration führte Böhnke^[63] auf der Stufe des Acetats von **90** ein NOESY als Konfigurationsbeweis an, das spekulativ scheint. Im ¹H-NMR wurden die Signale 1.89 (schlecht aufgelöstes d, ⁴ $J_{2-Me,3} = 0.6$, 2-CH₃) und 2.00 (schlecht aufgelöstes d, ⁴ $J_{4-Me,5} = 1.5$, 4-CH₃) ohne Begründung und dazu falsch zugeordnet, wobei im NOESY ein Crosspeak zwischen 2-CH₃ ($\delta = 2.00$, also richtig!) und 5-H ($\delta = 5.66$) sowie 3-H ($\delta = 7.09$) und 4-CH₃ ($\delta = 1.89$, also richtig!) angegeben werde. Der auftretende Crosspeak zwischen 4.71 (d, 6-H₂) und 1.89 (4-CH₃) wurde nicht kommentiert, obwohl dieser doch ein entscheidender sein sollte. Daneben trat eine Korrelation zwischen 7.09 (s, 3-H) und 5.66 (t, 5-H) sowie zwischen 4.71 (d, 6-H₂) und 5.66 (t, 5-H) auf.



4*E*-90Ac



4**Z-90Ac**

Zur Verdeutlichung entscheidenden Korrelationen zwischen 4.71 (d, 6-H₂) und 1.89 (4-CH₃) sowie zwischen 5-H (δ = 5.66) und 2-CH₃ (δ = 2.00) sei auf die Molekülmechanikrechnungen zu **99** verwiesen, die Ähnlichkeit zur der des Acetats haben könnten.



IR (Film): v = 3425, 2980, 2925, 2865, 1705, 1625, 1445, 1390, 1370, 1255, 1175, 1120, 1025, 750 cm⁻¹.





Isopropyltriphenylphosphoniumiodid (5.60 g, 12.9 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in THF (50 mL) vorgelegt und bei 0°C mit *n*BuLi (5.2 mL einer 2.5 M Lösung in Hexan, 13 mmol, 1.0 Äquiv.) versetzt. Die entstandene rote Lösung wurde 1 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend wiederum auf 0°C abgekühlt, worauf Aldehyd **67** (1.85 g, 12.9 mmol) zugetropft wurde. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei Raumtemp. gerührt, mit Petrolether (30/50, 30 mL) versetzt, und das ausgefällte Triphenylphosphinoxid wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeengt und in EtOH (30 mL) vorgelegt, mit NaOH (50 mg, 1.3 mmol, 9.7 mol-%) versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der Zugabe von H₂O (30 mL) und *t*BuOMe (30 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde mit *t*BuOMe (2 × 30 mL) extrahiert, die vereinigten organische Phasen wurden mit H₂O (2 × 30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 2:1, #10-14) ergab den Allylalkohol **91** (476 mg, 30% über 2 Stufen) als farbloses Öl.

 R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.26

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS):^A δ = 1.20 (t, $J_{OH,1}$ = 5.4, 1-OH), 1.76, 1.77 und 1.78 (3 × s, 3-CH₃, 5-CH₃, 6-H₃), 4.23 (dd, $J_{1,2} = J_{1,OH} = 6.0, 1-H_2$), 5.46 (t, $J_{2,1} = 6.9, 2-H$), 5.63 (s, 4-H).

^AIm NMR-Spetrum ist bzgl. der Doppelbindungskonfiguration nur ein Isomer erkennbar, welches aufgrund des Edukt **67**, als $^{2,3}E$ festgelegt wurde. Ein separater Beweis der Stereokonfiguration an C-2 wurde nicht vorgenommen.

(2E,4E)-tButyldimethylsilyl-6-(4-methoxybenzyloxy)-3,5-dimethylhexa-2,4-dienol (94)



94

Zu NaH (60%ig in Mineralöl, 1.01 g, 25.4 mmol, 1.3 Äquiv.) in DMF (40 mL) wurde Allylalkohol **92** (5.00 g, 19.5 mmol) in DMF (15 mL) gegeben. Gleich darauf wurde 4-

Methoxybenzylchlorid^[244] (3.18 mL, 3.66 g, 23.4 mmol, 1.2 Äquiv.) in DMF (12 mL) bei 0°C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 75 min bei Raumtemp. gerührt. Darauf wurde *t*BuOMe (80 mL) und H₂O (80 mL) zugegeben. Nach der Phasentrennung wurde die wässr. Phase mit *t*BuOMe (3 × 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (100 mL) und wässr. ges. NH₄Cl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (10 cm, 100 mL, CH/EE 25:1, #7-27) ergab die Titelverbindung (6.3 g, 86%) als leicht gelbliches Öl.

 $R_{\rm f}$ (CH/EE 2:1) = 0.47

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe enthält Spuren an TMBE): $\delta = 0.08$ (s, SiMe₂), 0.91 [s, C(CH₃)₃], 1.76 und 1.83 (2 × s, 3-, 5-CH₃), 3.81 (s, OCH₃)^A, 3.91 (s, 6-H₂)^A, 4.29 (d, $J_{1,2} = 5.6, 1$ -H₂), 4.41 (s, Benzyl-CH₂)^A, 5.48 (t, $J_{2,1} = 6.2, 2$ -H), 5.88 (br.s, 4-H), AA'BB'-Signal mit Signalschwerpnkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄).

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem ein 4-Methoxybenzyl-geschützter Allylalkohol {*trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol} im ¹H-NMR (500.0 MHz, CDCl₃ / TMS, nur die interessierenden Signale werden angegeben): $\delta = 3.80$ (s, O-CH₃), 4.01 (d, 6-H₂), 4.45 (s, Benzyl-H₂) und AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

IR (CDCl₃): v = 3435, 2955, 2930, 2855, 1615, 1515, 1250, 1110, 1075, 1040, 835, 775 cm⁻¹.

(2E,4E)-6-(4-Methoxybenzyloxy)-3,5-dimethylhexa-2,4-dienol (E-96)



*E-***96**

Der Silylether **94** (6.25 g, 16.6 mmol) wurde in THF (75 mL) vorgelegt und bei 0°C mit TBAF (1.0 M in THF, 16.6 mL, 16.6 mmol, 1.0 Äquiv.) versetzt. Nach 4 h bei Raumtemp. wurde wässr. ges. NaHCO₃-Lösung (40 mL) und EE (40 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase wurde mit wässr. ges. NaHCO₃-Lösung (40 mL) und wässr. ges. NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (5 cm, 100 mL, CH/EE 2:1, #11-18) ergab die Titelverbindung (3.9 g, 89%) als farbloses Öl.

^[244] Dargestellt, wie in R. Kramer, *Diplomarbeit*, Universität Freiburg, **2003**, S. 93 beschrieben; PMB-NMR-Vergleich S. 77 und S. 85.

R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.18

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.20$ (t, $J_{1-OH,1} = 5.3$, 1-OH), 1.80 und 1.83 (2 × s, 3-, 5-CH₃), 3.81 (s, OCH₃)^A, 3.91 (s, 6-H₂)^A, 4.26 (d, $J_{1,2} = 5.6$, 1-H₂), 4.42 (s, Benzyl-CH₂)^A, 5.56 (t, $J_{2,1} = 6.9$, 2-H), 5.90 (br.s, 4-H), AA'BB'-Signal mit Signalschwerpnkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄).

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützter Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol im ¹H-NMR (500.0 MHz, CDCl₃ / TMS, nur die interessierenden Signale werden angegeben): $\delta = 3.80$ (s, O-CH₃), 4.01 (d, 6-H₂), 4.45 (s, Benzyl-H₂) und AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

IR (Film): v = 3400, 1645, 1615, 1515, 1250, 1075, 1035 cm⁻¹.

6-(4-Methoxybenzyloxy)-3,5-dimethylhexa-2,4-dienol (Z-96)



Z-96

Silanol **104** (1.97 g, 7.41 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde mit Bu₄NF (14.8 mL einer 1 M Lösung in THF, 14.8 mmol, 2.0 Äquiv.) und anschließend mit Z-Iodolefin Z-**100** (1.47 g, 7.41 mmol) versetzt. Nach der Zugabe von Pd(dba)₂ (213 mg, 0.371 mmol, 5.0 mol-%) wurde die Reaktionsmischung 18 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der Zugabe von wässr. ges. NH₄Cl-Lösung (30 mL) und *t*BuOMe (30 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässr. Phase wurde mit *t*BuOMe (4 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässr. ges. NH₄Cl-Lösung (20 mL) und H₂O (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (4 cm, 100 mL, CH/EE 5:2, #9-12) ergab die Titelverbindung (1.14 g, 58%) als farbloses Öl

 R_{f} (CH:EE 1:1) = 0.34

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.19$ (br.t, $J_{1-OH,1} = 1.2$, 1-OH), 1.62 und 1.81 (2 × s, 3-, 5-CH₃), 3.81 (s, O-CH₃), 3.94 (s, 6-H₂)^A, 4.04 (br.t, $J_{1,2} = 5.3$, 1-H₂), 4.43 (s, benzyl-CH₂)^A, 5.50 (t mit Andeutung weiterer Kopplungen, $J_{2,1} = 6.7$, 2-H), 5.90 (s, 4-H), AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.89$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄).

^AZuordnung aufgrund Vergleichs mit Lit.^[244], bei der trans-5-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-3-penten-2-ol mit 4.45 (benzyl-CH₂), AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.50$ und 23.80 (3- und 5-CH₃), 55.38 (OCH₃)^A, 60.78 (C-1)^B, 71.65 (benzyl-C)^A, 75.22 (C-6)^B, 113.93 (2 × C_{meta})^A, 125.75, 126.41, 135.48 und 135.77 (C-2, C-3, C-4, C-5), 129.40 (2 × C_{ortho})^A, 130.56 (C_{ipso})^A, 159.33 (C_{para})^A.

^AZuordnung aufgrund Vergleichs mit Lit.^[244], bei der in trans-5-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-3-penten-2-ol mit 55.24 (O-CH₃), 71.94 (Benzyl-C), 113.87 (2 × C_{meta}), 129.36 (2 × C_{ortho}), 130.26 (C_{ipso}), 159.19 (C_{para}) zugeordnet wurde; Lit.^[113], bei der nach Inkrementrechnung für para-Methoxy-substituierten Aromaten ($\delta_{para} = 128.5 + 31.3 = 159.8$; $\delta_{meta} = 128.5 - 15.0 = 113.5$; $\delta_{ortho} = 128.5 + 0.9 = 129.4$; $\delta_{ipso} = 128.5 - 8.1 = 136.6$) berechnet wird; ^BZuordnung vertauschbar.

IR (Film): $v = 3400, 2935, 2910, 2855, 1615, 1515, 1250, 1080, 1035, 820 \text{ cm}^{-1}$.

MS (EI, 180°C, 70eV): m/z (%) = 231.1 (35, $[M-OCH_3]^+$), 121 (50), 77 (17), 43 (20). HRMS: $C_{15}H_{19}O_2$ ($[M-OCH_3]^+$) Ber.: 231.1385, Gef.: 231.1385.





97

NaH (mit *n*Hexan gewaschen, 144 mg, 6.01 mmol, 1.3 Äquiv.) wurde bei 0°C in DMSO (10 mL) vorgelegt und kurz hintereinander mit Allylalkohol **92** (1.18 mg, 4.62 mmol) in DMSO (5 mL) und Allylbromid (0.47 mL, 670 mg, 5.5 mmol, 1.2 Äquiv.) in DMSO (5 mL) versetzt. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemp. wurde Wasser (20 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung mit *t*BuOMe (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (60 mL) und wäßr. ges. NH₄Cl-Lösung (60 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt.

Der Roh-Silylether **95** (1.4 g, ca. 4.6 mmol) wurde in THF (25 mL) vorgelegt, bei 0°C mit TBAF (1 M in THF, 4.6 mL, 4.6 mmol, 1.0 Äquiv.) versetzt und 45 min bei Raumtemp. gerührt. Nach der Zugabe von wäßr. ges. NaHCO₃-Lösung (40 mL) und EE (20 mL) wurden die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit wäßr. ges. NaHCO₃-Lösung (30 mL) und wäßr. ges. NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (4 cm, 60 mL, CH/EE 2:1, #10-15) ergab den Allylalkohol **97** (510 mg, 61 % über 2 Stufen) als falbloses Öl.

$R_{\rm f}$ (CH/EE 2:1) 0.24

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.22$ (br.m, 1-OH), 1.80 und 1.81 (s und d, J = 1.2, 3-CH₃, 5-CH₃), 3.90 (s, 6-H₂), 3.96 (ddd, $J_{1',2'} = 5.6$, $J_{1',3'-H(E)} = J_{1',3'-H(Z)} = 1.4$, 1'-H₂), 4.25 (m, ggf. auswertbar als dd, $J_{1,2} = J_{1,OH} = 5.2$, 1-H₂), 5.18 (dddd, $J_{3'-H(E),2'} = 10.3$, $J_{3'-H(E),3'-H(Z)} = J_{3'-H(E),1'-H(A)} = J_{3'-H(E),1'-H(B)} = 1.7$, 3'-H^E), 5.28 (dddd, $J_{3'-H(Z),2'} = 17.3$, $J_{3'-H(Z),3'-H(E)} = J_{3'-H(Z),1'-H(A)} = J_{3'-H(Z),1'-H(B)} = 1.7$, 3'-H^Z), 5.56 (t, $J_{2,1} = 6.8$, 2-H), 5.89 (s, 4-H), 5.93 (ddt, $J_{2',3'-H(Z)} = 17.2$, $J_{2',3'-H(E)} = 10.4$, $J_{2',1'} = 5.6$, 2'-H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.67$ und 17.18 (3-CH₃, 5-CH₃), 59.55 (C-1)^A, 70.83 und 76.40 (C-1', C-6), 117.01 (C-3')^B, 128.41, 130.07 und 134.93 (C-2, C-4, C-2')^C, 133.63 und 135.60 (C-3, C-5)^C.

^AZuordnung aufgrund Vergleichs mit *E*-**101**, bei dem 59.49 C-1 zugeordnet wurde; ^BZuordnung aufgrund Vergleichs mit **136**, bei dem 116.27 den endständigem Olefin-Kohlenstoff C-2" zugeordnet wurde; ^C Zuordnung aufgrund der Signalintensität, die bei 128.41, 130.07 und 134.93 die Doppelte Intensität im Vergleich zu 133.63 und 135.60 aufweist.

IR (Film): $v = 3390, 2915, 2855, 1650, 1445, 1420, 1380, 1350, 1080, 1000, 925 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS($C_{11}H_{18}O_2$): Ber. 182.130680 Gef. 182.130703

Im NMR-Spetrum ist nur ein Isomer bzgl. der beiden Doppelbindungen erkennbar, die nach dem Edukt **92** als (2E,4E) zugeordnet wurden. Ein separater Beweis der Konfiguration an C-2 und C-4 wurde nicht vorgenommen.

6-Allyloxy-1-tbuytldiphenylsilyl-2,3-epoxy-3,5-dimethyl-hexa-4-en-1-ol (epoxy-97)



epoxy-97

Bei 0°C wurde Allylalkohol **97** (300 mg, 1.64 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) mit Molsieb (4 Å, 600 mg) und VO(acac)₂ (10.2 mg, 38.5 µmol, 2.3 mol-%) versetzt und anschließend *t*BuOOH (ca. 4.0 M in CH₂Cl₂, 0.62 mL, 2.5 mmol, 1.5 Äquiv.) zugetropft. Die Lösung nahm eine orange-rote Farbe an. Nach 1 h wurde Triphenylphosphin (1.3 g, 4.8 mmol, 3.0 Äquiv.)

zugegeben und nach weiteren 10 min Imidazol (240 mg, 3.5 mmol, 2.2 Äquiv.) und *t*BuPh₂SiCl (0.41 mL einer 97%igen Lösung, 440 mg, 1.6 mmol, 1.0 Äquiv.). Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde Wasser (20 mL) und CH₂Cl₂ (15 mL) zugegeben, die Phasen wurden getrennt, und die wäßr. Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wäßr. ges. NaCl-Lösung (2 × 25 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 20:1, #15-21) ergab die Titelverbindung (294 mg, 41%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe enthält Spuren CH): $\delta = 1.07$ (s, C(CH₃)₃), 1.26 (s, 3-CH₃)^A, 1.76 (d, $J_{5-Me,4} = 1.4$, 5-CH₃)^A, 3.14 (dd, $J_{2,1-H(A)} = 6.3$, $J_{2,1-H(B)} = 5.2$, 2-H), AB-Signal ($\delta_A = 3.72$, $\delta_B = 3.89$, $J_{AB} = 11.3$, A-Teil zusätzlich aufgespalten durch $J_{1-H(A),2} = 6.3$, B-Teil zusätzlich aufgespalten durch $J_{1-H(B),2} = 5.1$, 1-H₂), 3.84 (d, $J_{6,4} = 1.3$, 6-H₂), 3.94 (dt, $J_{1',2'} = 5.6$, $J_{1',3'} = 1.5$, 1'-H₂), 5.19 (dddd, $J_{3'-H(A),2'} = 10.4$, $J_{3'-H(A),3'-H(B)} = 1.7$, $J_{3'-H(A),1'-H(A)} = J_{3'-H(A),1'-H(A)} = 1.3$, 3'-H_A), 5.28 (dddd, $J_{3'-H(B),2'} = 17.3$, $J_{3'-H(B),3'-H(A)} = J_{3'-H(B),1'-H(A)} = J_{3'-H(B),1'-H(A)} = 10.4$, $J_{2',1'} = 5.6$, 2'-H), 7.36-7.45 [m, aromat.-H₆ (meta, para)]^B, 7.67-7.70 [m, aromat.-H₄ (ortho)]^B. ^AZuordnung vertauschbar; ^BZuordnung aufgrund Vergleichs mit **221**.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.84$ und 18.06 (3-CH₃, 5-CH₃), 19.28 (*C*(CH₃)₃)^A, 26.84 (C(*C*H₃)₃), 58.98 (C-3)^B, 62.70 (C-1)^B, 63.85 (C-2)^B, 71.01 (C-1')^B, 74.92 (C-6)^B, 117.07 (C-3')^B, 127.31 (C-4)^B, 127.84, 129.88, 133.23, 133.44, 135.66 und 135.68 (aromat. C und C-5)^C, 134.80 (C-2')^B.

^AZuordnung aufgrund Vergleichs mit **221**; ^BZuordnung ermöglichte ein edited HSQC ["short-range H,C-COSY" (400.1 MHz/100.6 MHz, CDCl₃/TMS)] anhand folgender Crosspeaks zwischen ¹H- und ¹³C-Signalen [$\delta_{H}(^{1}H) \leftrightarrow \delta_{C}(^{13}C)$]: $\delta_{H} = \leftrightarrow \delta_{C} = 58.98$ (C-3), $\delta_{H} = 3.72$ (dd, 1-H_A) und 3.89 (dd, 1-H_B) $\leftrightarrow \delta_{C} = 62.70$ (C-1), $\delta_{H} = 3.14$ (dd, $J_{2,1-H(A)} = 6.3$, $J_{2,1-H(B)} = 5.2$, 2-H) $\leftrightarrow \delta_{C} = 63.85$ (C-2), $\delta_{H} = 3.94$ (dt, $J_{1',2'} = 5.6$, $J_{1',3'} = 1.5$, 1'-H₂) $\leftrightarrow \delta_{C} = 71.01$ (C-1'), $\delta_{H} = 3.84$ (d, $J_{6,4} = 1.3$, 6-H₂) $\leftrightarrow \delta_{C} = 74.92$ (C-6), $\delta_{H} = 5.19$ (dddd, 3'-H_A), 5.28 (dddd, 3'-H_B), $\leftrightarrow \delta_{C} = 117.07$ (C-3'), $\delta_{H} = 5.68$ (sextett, $J_{4,6} = J_{4,5-Me} = 1.3$, 4-H) $\leftrightarrow \delta_{C} = 127.31$ (C-4); ^CZuordnung aufgrund Vergleichs mit **221**, bei dem 127.88 (C_{meta}), 129.96 (C_{para}), 133.07 und 133.28 (C_{ipso}), 135.63 und 135.65 (C_{ortho}) zugeordnet wurden zu 127.84 (C_{meta}), 129.88 (C_{para}), 133.23, 133.44 (C_{ipso}), 135.66 und 135.68 (C_{ortho}), dabei ist C-5 nicht eindeutig zuzuordnen.

IR (Film): v = 3070, 2960, 2930, 2855, 1470, 1425, 1390, 1380, 1360, 1115, 1085, 1000, 925, 825, 740, 700 cm⁻¹.

C ₂₇ H ₃₆ O ₃ Si (436.7)	Ber.	C 74.27	H 8.31
	Gef.	C 74.13	Н 7.32

2E-3-Iod-2-butenol (E-100)



Isobutylmagnesiumchlorid (15 mL einer 2.0 M Lösung in Et₂O, 29 mmol, 2.3 Äquiv.) wurde mit Et₂O (10 mL) verdünnt, auf 0°C gebracht und mit Cp₂TiCl₂ (297 mg einer 97%igen Mischung, 1.16 mmol, 9.0 mol-%) versetzt. Nach 10 min wurde tropfenweise But-2-in-1-ol (dargestellt nach Lit.^[92], 0.96 mL, 0.90 g, 13 mmol) in Et₂O (10 mL) zugegeben und langsam auf Raumtemp. kommen gelassen. Nach 4 h bei Raumtemp. wurde THF (20 mL) zugegeben und auf -78° C gebracht. Nach der Zugabe von Et₂O (10 mL) zur zähen Reaktionsmischung wurde Iod (8.47 g, 33.4 mmol, 2.6 Äquiv.) in THF (25 mL) zugetropft. Nach 40 min bei -78° C, 1 h bei 0°C und 20 min bei Raumtemp. wurde die Reaktion durch Zugabe wäßr. ges. NH₄Cl-Lösung (100 mL) abgebrochen. Nach der Phasentrennung wurde die organische Phase mit wäßr. ges. Na₂S₂O₃-Lösung (50 mL) und Wasser (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (4 cm, 60 mL, CH/EE 5:1, #15-30) ergab die Titelverbindung (930 mg, 37%) als leicht gelbliches Öl.

 $R_{\rm f}(\rm CH:EE\ 2:1) = 0.21$

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.46$ (m, 1-OH), 2.45 (s, 3-CH₃), 4.09 (t, $J_{1,2} = 6.0$, 1-H₂), 6.40 (m, ggf. auswertbar als tq, $J_{2,3} = 7.0$, $J_{2,3-Me} = 1.4$, 2-H).



Z-100

But-2-in-1-ol (1.28 mL, 1.20 g, 17.1 mmol) in THF (40 mL) wurde auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit RedAl[®] (7.84 mL einer 3.50 M Lösung in Toluol, 27.4 mmol, 1.6 Äquiv.) versetzt. Darauf wurde 14 h bei 0°C gerührt. Anschließend wurde auf –78°C abgekühlt und eine Lösung aus Iod (8.26 g, 32.5 mmol, 1.9 Äquiv.) in THF (20 mL) zugetropft. Die

Reaktionsmischung wurde auf 0°C gebracht und 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von wäßr. ges. K/Na-Tartrat-Lösung (200 mL) abgebrochen. Nach Phasentrennung wurde die wäßrige Phase mit *t*BuOMe (100 mL, 50 mL, 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wäßr. ges. K/Na-Tartrat-Lösung (50 mL), wäßr. ges. Na₂S₂O₃-Lösung (2 × 50 mL) und Wasser (50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck erfolgte Reinigung per Flash-Chromatographie (4 cm, 60 mL, PE/Et₂= 1:1, #4-15) zur Titelverbindung (2.48 g, 73%) als leicht gelblichem Öl.

 R_f (PE:Et₂O 1:1) = 0.32

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = 1.54$ (br.s, 1-OH), 2.54 (d, $J_{3-Me,2} = 1.0$, 3-CH₃), 4.17 (t, $J_{1,2} = 5.7$, 1-H₂), 5.78 (unvollständig aufgelöstes tq, $J_{2,3} = 6.0$, $J_{2,3-Me} = 1.4$, 2-H).

(2E)-3-Methyl-2,4-pentadienol (E-101)



E-101

Iodolefin *E*-100 (200 mg, 1.01 mmol) und Tributylvinylstannan (350 µl, 384 mg, 1.21 mmol, 1.2 Äquiv.) wurden in DMF (3 mL) vorgelegt und $3 \times \text{per}$ "*Freeze-Pump-Thaw*"-Methode entgast. Darauf wurde PdCl₂(CH₃CN) (26 mg, 0.10 mmol, 0.1 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionsmischung 20 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der Zugabe von Et₂O (10 mL) und H₂O (10 mL) wurden die Phasen getrennt, die organische Phase wurde mit H₂O (3×10 mL) gewaschen und die vereinigten wässr. Phasen wurden mit Et₂O (2×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 2 h mit wässriger KF-Lösung (1 M, 4 mL) gerührt und über Kieselgur filtriert. Nach der Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 ml, PE/Et₂O 1.2:1, #9-16) ergab die Titelverbindung (*E*-101; 86 mg, 87%) als farbloses Öl.

 R_{f} (PE/Et₂O 2:1) = 0.22

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe enthält Spuren PE mit t bei 0.92): $\delta = 1.29$ (t, $J_{OH,1} = 5.6$, 1-OH), 1.79 (s, 3-CH₃), 4.30 (dd, $J_{1,2} = J_{1,OH} = 6.2$, 1-H₂), 5.07 (d, $J_{5-H(A),4} = 10.7$, 5-

H_A), 5.22 (d, $J_{5-H(B),4} = 17.4$, 5-H_B), 5.68 (t, $J_{2,1} = 6.8$, 2-H), 6.39 (dd, $J_{4,5-H(B)} = 17.4$, $J_{4,5-H(A)} = 10.7$, 4-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 11.95 (3-CH₃), 59.49 (C-1), 113.27 (C-5), 130.49, 136.55, 140.80 (C-2, C-3, C-4)^A.

^AZuordnung durch APT(75.5 MHz, CDCl₃) zu +136.55 (C-3) und -130.49 und -140.80 (C-2, C-4).

(2Z)-3-Methyl-2,4-pentadienol (Z-101)



Z-101

Iodolefin Z-100 (400 mg, 2.02 mmol) und Tributylvinylstannan (708 µl, 769 mg, 2.42 mmol, 1.2 Äquiv.) wurden in DMF (5 mL) vorgelegt und $3 \times \text{per}$ "*Freeze-Pump-Thaw*"-Methode entgast. Darauf wurde PdCl₂(CH₃CN) (52 mg, 0.20 mmol, 0.1 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionsmischung 16 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der Zugabe von Et₂O (10 mL) und H₂O (10 mL) wurden die Phasen getrennt, die organische Phase wurde mit H₂O (2×10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde 2 h mit wässriger KF-Lösung (1 M, 8 mL) gerührt und über Kieselgur filtriert. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et₂O (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 ml, PE/Et₂O 1.2:1, #8-13) ergab die Titelverbindung (169 mg eines Gemisches, das 9% Edukt enthielt; deshalb reines Z-101: 153 mg, 78%) als farbloses Öl.

 R_{f} (PE/Et₂O 2:1) = 0.23

¹H-NMR [300.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe enthält 9% Edukt **100** mit Signalen bei 2.54, 4.15, 5.78 und Spuren PE (0.92)]: $\delta = 1.28$ (t, $J_{OH,1} = 5.6$, 1-OH), 1.87 (s, 3-CH₃), 4.30 (dd, $J_{1,2} = J_{1,OH} = 6.1, 1-H_2$), 5.18 (d, $J_{5-H(A),4} = 10.5, 5-H_A$), 5.30 (d, $J_{5-H(B),4} = 17.3, 5-H_B$), 5.60 (t, $J_{2,1} = 7.1, 2-H$), 6.75 (dd, $J_{4,5-H(B)} = 17.1, J_{4,5-H(A)} = 10.7, 4-H$).

IR (CDCl₃): v = 3340, 2945, 1595, 1440, 1380, 1035, 1015, 990, 905 cm⁻¹.





Cp₂ZrCl₂ (3.77 g, 12.9 mmol, 0.25 Äquiv.) wurde in CH₂Cl₂ (30 mL) vorgelegt und bei Raumtemp. tropfenweise mit Me₃Al (2.0 M in CH₂Cl₂, 100 mL, 0.20 mol, 4.0 Äquiv.) versetzt. Anschließend wurde auf 0°C abgekühlt und innerhalb 30 min eine Lösung von Propargylalkohol (3.04 mL, 2.89 g, 51.6 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL) zugegeben. Darauf wurde 15 h bei Raumtemp. gerührt, auf -40°C abgekühlt und über 25 min eine Lösung aus Iod (14.4 g, 56.7 mmol, 1.1 Äquiv.) in THF (10 mL) und Et₂O (40 mL) zugetropft. Innerhalb von 20 min wurde auf -30°C, dann innerhalb 45 min auf -15°C aufgewärmt, wonach die Reaktionslösung tropfenweise in eine auf 0°C gekühlte Mischung aus Petrolether (30/50, 400 mL) und wäßr. ges. Na/K-Tartrat-lösung (100 mL) getropft wurde. Nach Phasentrennung wurde die wäßrige Phase mit Et₂O (2 \times 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wäßr. ges. Na/K-Tartrat-lösung (100 mL), wäßr. ges. Na₂S₂O₃-Lösung (2 × 100 mL) und wäßr. ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO4 getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit, woraus die Titelverbindung (4.7 g, 46 %) in ausreichender Reinheit entstand. Falls eine Reinigung doch nötig war, erfolgte sie per Flash-Chromatographie, z.B. 3.1 g auf (4 cm, 60 mL, CH/EE 2:1, #10-15) ergab die Titelverbindung (2.2 g, 35%) als instabiles Öl.

 R_{f} (CH/EE 1:1) = 0.33

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält Spuren CH): $\delta = 1.55$ (br.s, 1-OH), 1.85 (s, 2-CH₃), 4.13 (s, 1-H₂), 6.29 (m, ggf. auswertbar als schlecht aufgelöstes q, $J_{3,2-Me} = J_{3,1} = 1.2, 3$ -H).





103

NaH (mit Hexan gewaschen, 340 mg, 14.1 mmol, 1.3 Äquiv.) wurde in DMF (25 mL) vorgelegt und auf 0°C gebracht. Iodpropenol **102** (2.15 g, 10.9 mmol) in DMF (5 mL) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung 30 min bei 0°C gerührt. Darauf wurde

PMBCl (1.77 mL, 2.04 g, 13.0 mmol, 1.2 Äquiv.) bei 0°C zugetropft und die Reaktionsmischung über 14 h auf Raumtemp. kommen gelassen. Nach der Zugabe von H₂O (50 mL) und *t*BuOMe (50 mL) wurden die Phasen getrennt und die wäßr. Phase wurde mit *t*BuOMe (4 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wäßr. ges. NaCl-Lösung (50 mL) und H₂O (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Reinigung per Flash-Chromatographie (4 cm, 60 mL, CH/EE 20:1, #5-16) ergab die Titelverbindung (9.2 g, 84%) als farbloses Öl.

 R_{f} (CH/EE 1:1) = 0.62

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.85$ (s, 2-CH₃), 3.81 (s, OMe), 3.97 (s, 3-H₂), 4.40 (s, Benzyl-H₂)^A, 6.27 (m, ggf. auswertbar als d, $J_{1,2-Me} = 1.2$, 1-H), AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.24$ (C₆H₄)^A.

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol im ¹H-NMR (500.0 MHz, CDCl₃ / TMS, nur die interessierenden Signale werden angegeben): $\delta = 3.80$ (s, O-CH₃), 4.45 (s, Benzyl-H₂) und AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃): δ = 21.66 (2-CH₃), 55.36 (O-CH₃)^A, 71.73 (Benzyl-C)^A, 73.74 (C-3), 78.61 (C-1), 113.93 (C_{meta})^A, 129.43 (C_{ortho})^A, 130.00 (C_{ipso})^A, 145.03 (C-2), 159.38 (C_{para})^A.

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol zu ¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, nur die interessierenden Signale werden aufgeführt): δ = 55.27 (O-CH₃), 69.89 (C-6), 71.84 (Benzyl-C), 113.81 (2 × C_{meta}), 129.36 (2 × C_{ortho}), 130.36 (C_{ipso}) und 159.24 (C_{para}) zugeordnet wurde; ^BZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe.

IR (Film): $v = 2930, 2910, 2855, 2835, 1615, 1515, 1250, 1080, 1090, 1035 \text{ cm}^{-1}$.

C ₁₂ H ₁₅ IO ₂ (318.2)	Ber.	C 45.30	Н 4.75
	Gef.	C 45.54	H 4.89

HRMS: C₁₂H₁₅O₂I (M⁺) Ber.: 318.0107, Gef.: 318.0117





104

Iodcrotylalkohol **103** (2.9 g, 9.1 mmol) wurde in Et₂O (25 mL) vorgelegt und auf -72° C abgekühlt. Darauf wurde tropfenweise *n*BuLi (3.6 mL einer 2.5 M Lösung in Hexan, 9.1 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben und nach 10 min eine Mischung aus Hexamethylcyclotrisiloxan (690 mg, 3.1 mmol, 0.34 Äquiv.) in Et₂O (10 mL). Nach 25 min Rühren bei -78° C wurde das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung 24 h bei Raumtemp. gerührt. Darauf wurde die Reaktion durch Zugabe von H₂O (20 mL) und *t*BuOMe (20 mL) abgebrochen. Nach der Phasentrennung wurde die wäßr. Phase mit *t*BuOMe (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) und wäßr. ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (4 cm, 60 mL, CH/EE 5:2, #10-17) ergab die Titelverbindung (1.5 g, 63%) als farbloses Öl.

 $R_{\rm f}$ (CH/EE 1:1) = 0.60

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 0.26$ (s, SiMe₂), 1.67 (br.s., OH), 1.85 (m, ggf. auswertbar als dt, $J_{2-Me,1} = 0.9$, $J_{2-Me,3} = 0.5$, 2-CH₃), 3.81 (s, OMe), 3.89 (m, ggf. auswertbar als schlecht aufgelöstes dq, $J_{3,1} = 1.4$, $J_{3,2-Me} = 0.5$, 3-H₂), 4.45 (s, Benzyl-H₂)^A, 5.58 (m, 1-H), AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄)^A.

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol im ¹H-NMR (500.0 MHz, CDCl₃ / TMS, nur die interessierenden Signale werden angegeben): $\delta = 3.80$ (s, O-CH₃), 4.45 (s, Benzyl-H₂) und AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃): $\delta = 1.58$ (Si-(CH₃)₂), 18.86 (2-CH₃), 55.37 (O-CH₃)^A, 72.02 (Benzyl-C)^A, 76.18 (C-3), 113.88 (C_{meta})^A, 122.96 (C-1)^B, 129.42 (C_{ortho})^A, 130.48 (C_{ipso})^A, 152.61 (C-2)^B, 159.29 (C_{para})^A.

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol zu ¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, nur die interessierenden Signale werden aufgeführt): $\delta = 55.27$ (O-CH₃), 69.89 (C-6), 71.84 (Benzyl-C), 113.81 (2 × C_{meta}), 129.36 (2 × C_{ortho}), 130.36 (C_{ipso}) und 159.24 (C_{para}) zugeordnet wurde; ^BZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe.

IR (Film): v = 3390, 2955, 2905, 2835, 1625, 1615, 1585, 1515, 1470, 1440, 1365, 1300, 1250, 1175, 1150, 1100, 1080, 1035, 860, 820, 775 cm⁻¹.

C ₁₄ H ₂₂ O ₃ Si (266.4)	Ber.	C 63.12	H 8.32
	Gef.	C 63.06	H 8.08

(3*E*)-4-Iodo-3-methyl-prop-3-en-1-ol (106)^[102]



106

Cp₂ZrCl₂ (1.55 g, 5.29 mmol, 0.20 Äquiv.) wurde in CH₂Cl₂ (30 mL) vorgelegt und bei Raumtemp. tropfenweise mit Me₃Al (2.0 M in CH₂Cl₂, 40 mL, 80 mmol, 3.0 Äquiv.) versetzt. Anschließend wurde auf 0°C abgekühlt und innerhalb 30 min eine Lösung von But-3-in-1-ol (2.0 ml, 1.85 g, 26.5 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) zugegeben. Darauf wurde 15 h bei Raumtemp. gerührt, auf -40°C abgekühlt und über 25 min eine Lösung aus Iod (7.3 g, 29 mmol, 1.1 Äquiv.) in THF (10 mL) und Et₂O (40 mL) zugetropft. Innerhalb von 30 min wurde auf -30°C, dann innerhalb 1 h auf 0°C aufgewärmt, wonach die Reaktionslösung tropfenweise in eine auf 0°C gekühlte Mischung aus Petrolether (30/50, 400 mL) und wäßr. ges. Na/K-Tartrat-Lösung (100 mL) getropft wurde. Nach der Phasentrennung wurde die wäßrige Phase mit Et₂O (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wäßr. ges. Na/K-Tartrat-Lösung (50 mL), wäßr. ges. Na₂S₂O₃-Lösung (2 × 50 mL) und wäßr. ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Reinigung per Flash-Chromatographie (4 cm, 60 mL, CH/EE 3.2:1, #7-11) ergab die Titelverbindung (3.2 g, 65%) als instabiles Öl.

 $R_{\rm f}$ (CH/EE 1:1) = 0.37

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält Spuren *t*BuOMe): $\delta = 1.33$ (br.s, 1-OH), 1.88 (m, 3-CH₃), 2.49 (t, $J_{2,1} = 6.3$, 2-H₂), 3.73 (t, $J_{1,2} = 6.2$, 1-H₂), 6.03 (m, ggf. auswertbar als schlecht aufgelöstes qt, $J_{4,3-Me} = J_{4,2} = 1.0$, 4-H).

IR (Film): $v = 3340, 2940, 2910, 1275, 1045 \text{ cm}^{-1}$.





107

NaH (mit Hexan gewaschen, 74 mg, 3.1 mmol, 1.3 Äquiv.) wurde in DMSO (15 mL) vorgelegt und auf 0°C gebracht. Iodbutenol **106** (500 mg, 2.4 mmol) in DMSO (5 mL) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung 30 min bei 0°C gerührt. Darauf wurde PMBC1 (0.38 mL, 0.44 g, 2.8 mmol, 1.2 Äquiv.) bei 0°C zugetropft und die Reaktionsmischung über 14 h auf Raumtemp. kommen gelassen. Nach der Zugabe von H₂O (30 mL) und *t*BuOMe (30 mL) wurden die Phasen getrennt und die wäßr. Phase wurde mit *t*BuOMe (4 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wäßr. ges. NaCl-Lösung (80 mL) und H₂O (80 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Reinigung per Flash-Chromatographie (4 cm, 60 mL, CH/EE 20:1, #9-18) ergab die Titelverbindung (640 mg, 80%) als farbloses Öl.

 R_{f} (CH/EE 1:1) = 0.70

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.84$ (d, $J_{2-Me,1} = 0.9$, 2-CH₃), 2.49 (t, $J_{3,4} = 6.7$, 3-H₂), 3.53 (t, $J_{4,3} = 6.7$, 4-H₂), 3.81 (s, OMe), 3.97 (s, 3-H₂), 4.44 (s, Benzyl-H₂)^A, 5.96 (m, ggf. auswertbar als unvollständig aufgelöstes d, $J_{1,2-Me} = 1.0$, 1-H), AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.24$ (C₆H₄)^A.

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol im ¹H-NMR (500.0 MHz, CDCl₃ / TMS, nur die interessierenden Signale werden angegeben): $\delta = 3.80$ (s, O-CH₃), 4.45 (s, Benzyl-H₂) und AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃): δ = 24.27 (2-CH₃), 39.52 (C-3), 55.37 (O-CH₃)^A, 67.84 (C-4), 72.69 (Benzyl-C)^A, 76.40 (C-1), 113.91 (C_{meta})^A, 129.36 (C_{ortho})^A, 130.36 (C_{ipso})^A, 145.14 (C-2), 159.31 (C_{para})^A.

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol zu ¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, nur die interessierenden Signale werden aufgeführt): δ = 55.27 (O-CH₃), 69.89 (C-6), 71.84 (Benzyl-C), 113.81 (2 × C_{meta}), 129.36 (2 × C_{ortho}), 130.36 (C_{ipso}) und 159.24 (C_{para}) zugeordnet wurde; ^BZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe.

IR (Film): $v = 2910, 2855, 1615, 1515, 1250, 1100, 1035, 820 \text{ cm}^{-1}$.

$C_{13}H_{17}O_2I(332.2)$	Ber.	C 47.00	H 5.16
	Gef.	C 47.27	Н 5.25

(E)-[4-(4-Methoxybenzyloxy)-3-methyl-butenyl]dimethylsilanol (108)



108

Iodbutenol **107** (1.2 g, 3.7 mmol) wurde in Et₂O (15 mL) vorgelegt und auf -72° C abgekühlt. Darauf wurde tropfenweise *n*BuLi (1.8 mL einer 2.0 M Lösung in Hexan, 3.7 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben, 10 min gerührt und über 20 min eine Mischung aus Hexamethylcyclotrisiloxan (275 mg, 1.21 mmol, 0.33 Äquiv.) in Et₂O (10 mL) zugegeben. Nach 25 min Rühren bei -78° C wurde das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung 24 h bei Raumtemp. gerührt. Darauf wurde die Reaktion durch Zugabe von H₂O (30 mL) und *t*BuOMe (30 mL) abgebrochen. Nach der Phasentrennung wurde die wäßr. Phase mit *t*BuOMe (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (70 mL) und wäßr. ges. NaCl-Lösung (70 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (5 cm, 60 mL, CH/EE 7:2, #10-15) ergab die Titelverbindung (750 mg, 72%) als farbloses Öl.

 $R_{\rm f}$ (CH/EE 1:1) = 0.66

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = 0.23$ (s, SiMe₂), 1.49 (br.s., OH), 1.87 (s, 2-CH₃), 2.39 (t, $J_{3,4} = 7.0, 3$ -H₂), 3.56 (t, $J_{4,3} = 6.9, 4$ -H₂), 3.81 (s, OMe), 4.45 (s, Benzyl-H₂), 5.26 (s, 1-H), AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.26 (C_6 H_4)^A$.

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol im ¹H-NMR (500.0 MHz, CDCl₃ / TMS, nur die interessierenden Signale werden angegeben): $\delta = 3.80$ (s, O-CH₃), 4.45 (s, Benzyl-H₂) und AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃): δ = 1.60 (Si-(*C*H₃)₂), 22.30 (2-CH₃), 42.25 (C-3), 55.36 (O-CH₃)^A, 68.46 (C-4), 72.61 (Benzyl-C)^A, 113.86 (C_{meta})^A, 124.01 (C-1)^B, 129.35 (C_{ortho})^A, 130.63 (C_{ipso})^A, 154.28 (C-2)^B, 159.25 (C_{para})^A.

^AZuordnung nach Lit^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol zu ¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, nur die interessierenden Signale werden aufgeführt): δ = 55.27 (O-CH₃), 69.89 (C-6), 71.84 (Benzyl-C), 113.81 (2 × C_{meta}), 129.36 (2 × C_{ortho}), 130.36 (C_{ipso}) und 159.24 (C_{para}) zugeordnet wurde; ^BZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe.

IR (Film): $v = 3400, 2955, 1615, 1515, 1250 \text{ cm}^{-1}$.

C ₁₅ H ₂₄ O ₃ Si (280.4)	Ber.	C 64.24	H 8.63
	Gef.	C 64.31	H 8.40

7-(4-Methoxybenzyloxy)-3,5-dimethylhepta-2,4-dienol (E-109)



E-109

Silanol **108** (425 mg, 1.51 mmol) wurde mit TBAF (3.03 mL einer 1 M Lösung in THF, 3.03 mmol, 2.0 Äquiv.) und anschließend mit *E*-Iodolefin *E*-**100** (300 mg, 1.52 mmol, 1.0 Äquiv.) versetzt. Nach der Zugabe von Pd(dba)₂ (35 mg, 0.061 mmol, 4.0 mol-%) wurde die Reaktionsmischung 19 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der Zugabe von wäßr. ges. NH₄Cl-Lösung (15 mL) und *t*BuOMe (15 mL) wurden die Phasen getrennt und die wäßr. Phase wurde mit *t*BuOMe (4 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wäßr. ges. NaCl-Lösung (30 mL) und H₂O (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 3:1, #18-29) ergab die Titelverbindung (142 mg, 33%, 37% bzgl. reisoliertem Edukt) als farbloses Öl. Daneben wurde Silanol (#4, 48 mg, 11%) reisoliert.

 R_{f} (CH/EE 1:1) = 0.39

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe verunreinigt mit Spuren CH und unbek. Verunreinigung mit s bei 3.81): $\delta = 1.17$ (br.s, 1-OH), 1.76, 1.79 (2 × s, 3-, 5-CH₃), 2.35 (br.t, $J_{6,7} = 7.0, 6$ -H₂), 3.55 (t mit Andeutung einer weiteren Kopplung, $J_{7,6} = 7.0, 7$ -H₂), 3.80 (s, OCH₃), 4.24 (br.d, $J_{1,2} = 6.9, 1$ -H₂), 4.45 (s, benzyl-H₂), 5.48 (t mit Andeutung weiterer Kopplungen, $J_{2,1} = 6.0, 2$ -H), 5.68 (s, 4-H), AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.26$ (C₆H₄).





Z-109

Silanol **108** (500 mg, 1.78 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde mit TBAF (3.57 mL einer 1 M Lösung in THF, 3.57 mmol, 2.0 Äquiv.) und anschließend mit Z-Iodolefin Z-**100** (424 mg, 2.14 mmol) versetzt. Nach der Zugabe von Pd(dba)₂ (41 mg, 0.071 mmol, 4.0 mol-%) wurde die Reaktionsmischung 18 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der Zugabe von wässr. ges. NH₄Cl-Lösung (15 mL) und *t*BuOMe (15 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässr. Phase wurde mit *t*BuOMe (4 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässr. ges. NaCl-Lösung (60 mL) und H₂O (60 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 6:1, ab #20 CH/EE 4:1, ab #30 CH/EE 2:1, #29-32) ergab die Titelverbindung (310 mg, 63%) als farbloses Öl

 R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.32

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe verunreinigt mit t bei 0.91): $\delta = 1.56$ (d, $J_{3-Me,3} = 1.3, 3-CH_3$)^A, 1.76 (m, 5-CH₃)^A, 2.35 (td, $J_{6,7} = 6.8, J_{6,4} = 1.1, 6-H_2$), 3.55 (t, $J_{7,6} = 6.9, 7-H_2$), 3.81 (s, OCH₃), 4.00 (br.d, $J_{1,2} = 6.6, 1-H_2$), 4.45 (s, benzyl-H₂), 5.46 (tquint., $J_{2,1} = 6.7, J_{2,4} = J_{2,3-Me} = 1.4, 2-H$), 5.66 (m, 4-H), AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.26$ (C₆H₄).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.88$ und 23.93 (3- und 5-CH₃), 39.55 (C-6), 55.36 (OCH₃)^B, 60.86 (C-1)^A, 68.58 (benzyl-C)^A, 72.63 (C-7)^A, 113.86 (2 × C_{meta})^B, 125.44, 125.81, 135.79 und 136.48 (C-2, C-3, C-4, C-5)^D, 129.36 (2 × C_{ortho})^B, 130.60 (C_{ipso})^B, 159.25 (C_{para})^B. ^AZuordnung vertauschbar; ^BZuordnung aufgrund Vergleichs mit Lit.^[244]; bei dem in trans-5-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-3-penten-2-ol mit 55.24 (O-CH₃), 71.94 (Benzyl-C), 113.87 (2 × C_{meta}), 129.36 (2 × C_{ortho}), 130.26 (C_{ipso}), 159.19 (C_{para}) zugeordnet wurde; oder Lit.^[113]: Inkrementrechnung für para-Methoxy-substituierten Aromaten ($\delta_{para} = 128.5 + 31.3 = 159.8$; $\delta_{meta} = 128.5 - 15.0 = 113.5$; $\delta_{ortho} = 128.5 + 0.9 = 129.4$; $\delta_{ipso} = 128.5 - 8.1 = 136.6$).

IR (Film): $v = 3400, 2935, 2915, 2860, 1745, 1615, 1515, 1250, 1100, 1035, 1005, 820 \text{ cm}^{-1}$.

MS (EI, 180°C, 70eV): m/z (%) = 261 (5, $[M-CH_3]^+$), 231 (25, $[M-CH_2OCH_3]^+$), 121 (40), 77 (12), 55 (8).

HRMS: C₁₅H₁₉O₂ ([M–CH₂OCH₃]⁺) Ber.: 231.1385, Gef.: 231.1377.

Essigsäure-4-hydroxy-3,5-dimethylhexa-2,5-dienylester (112)



112

Zu einer Lösung des Aldehyds **67** in THF (10 mL) bei – 78°C wurde tropfenweise *i*-Propenylgrignard-Lösung (30 ml einer 0.5 M Lösung in THF, frisch titriert, 15 mmol, 1.0 Äquiv.) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei – 78°C gerührt und bei dieser Temperatur mit Puffer pH 7 (30 mL) versetzt. Nach Zugabe von *t*BuOMe (50 mL) wurde auf Raumtemp. gebracht. Nach der Phasentrennung wurde die wäßr. Phase mit *t*BuOMe (3 × 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (4 cm, 25 cm, 100 mL, CH/EE = 3.5:1, #8-16) ergab die Titelverbindung **112** (1.94 g, 70%) als farbloses Öl.

 R_{f} (CH/EE = 2:1) = 0.23

¹H-NMR (499.9 MHz, CDCl₃ / TMS): δ = 1.61 und 1.63 (2 × s, 3-, 5-CH₃), 1.70 (br.s, 4-OH), 2.06 (s, 2'-H₃), 4.46 (s, 4-H), 4.66 (d, $J_{1,2}$ = 6.8, 1-H₂), 4.96 (m, ggf. auswertbar als q mit Andeutung weiterer Kopplungen, 6-H_A), 5.08 (m, ggf. auswertbar als q mit Andeutung weiterer Kopplungen, 6-H_B), 5.70 (tt, $J_{2,1}$ = 6.8, $J_{2,3-Me}$ = 1.2, 2-H).

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃ / CDCl₃): δ = 12.27 und 18.20 (3-, 5-*C*H₃), 21.05 (C-2'), 61.12 (C-1)^B, 80.03 (C-4)^B, 112.11 (C-6)^C, 120.71 (C-2)^C, 140.66 und 144.74 (C-3, C-5), 171.10 (C-1').

^BFür diese Zuordnung spricht ein edited HSQC ("short-range H,C-COSY"; 499.9 MHz / 125.7 MHz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃) mit folgenden Crosspeaks zwischen ¹H- und ¹³C-Signalen [$\delta_{H}(^{1}H) \leftrightarrow \delta_{C}(^{13}C)$]: $\delta_{H} = 4.66$ (d, $J_{1,2} = 6.8, 1-H_2) \leftrightarrow \delta_{C} = 61.12$ (C-1), $\delta_{H} = 4.46$ (s, 4-H) $\leftrightarrow \delta_{C} = 80.03$ (C-4); ^CFür diese Zuordnung spricht ein edited HSQC ("short-range H,C-COSY"; 499.9 MHz / 125.7 MHz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃) mit folgenden Crosspeaks zwischen ¹H- und ¹³C-Signalen [$\delta_{H}(^{1}H) \leftrightarrow \delta_{C}(^{13}C)$]: $\delta_{H} = 4.96$ (m, 6-H_A) und 5.08 (m, 6-H_B) $\leftrightarrow \delta_{C} = 112.11$ (C-6), $\delta_{H} = 5.70$ (tt, $J_{2,1} = 6.8, J_{2,3-Me} = 1.2, 2-H$) $\leftrightarrow \delta_{C} = 120.71$ (C-2).

IR (CDCl₃): v = 3610, 2980, 2925, 2865, 2250, 1735, 1375, 1240, 1055, 1025 cm⁻¹.C₁₀H₁₆O₃ (184.2) Ber. C 65.19 H 8.75

C 64.97

Gef.

Essigsäure-6-(diethylphosphono)-3,5-dimethylhexa-2,4-dienylester (121)

H 8.58



Das Dienylbromid **125** (600 mg einer 80:20-Isomerengemisches aus **125** und *iso*-**125**, 2.5 mmol) wurde in Toluol (4 mL) vorgelegt und mit Triethylphosphit (430 μ L, 410 mg, 2.5 mmol, 1.0 Äquiv.) versetzt. Darauf wurde 4 h am Rückfluss gehalten, 12 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend wiederum 5 h refluxiert. Das Reaktionsgemisch wurde am Vakuum eingeengt und per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/Aceton 3:1, #15-32) zur Titelverbindung (**121**, 570 mg, 76%) gereinigt.

Durch mehrfache Flash-Chromatographie war es möglich, die ^{4,5}Doppelbindungsisomere fast vollständig aufzutrennen, und für die Analytik isomerenreine Verbindungen zu erhalten [FC mit (3 cm, 10 mL, CH/Aceton 3:1) führt zu einer unpolareren Fraktion (4*Z*)-**121** (#28-33, 104 mg, 14%) und einer polareren Fraktion (4*E*)-**121** (#37-51, 325 mg, 43%, d.h. 54% bzgl. eingesetztem reinem **125**)].

1.Fraktion: Mindermengenisomer, 4Z-**121**: (4Z)-Essigsäure-6-(diethylphosphono)-3,5dimethylhexa-2,4-dienylester: R_f (CH/Aceton 2:1) = 0.3

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält CH): $\delta = 1.32$ und 1.34 (2 × t, $J_{2',1'} = 7.0$ und 6.8, 2 × 2'-H₃), 1.77 (s, 3-CH₃)^A, 1.90 (m, ggf. auswertbar als d, J = 3.5, 5-CH₃)^A, 2.05 (s, C(O)CH₃), 2.79 (d, ² $J_{6,P} = 23.1$, 6-H₂), 4.11 (m, 2 × 1'-H₂), 4.65 (d, $J_{1,2} = 6.9$, 1-H₂), 5.62 (br.t, $J_{2,1} = 7.0$, 2-H), 5.82 (d, J = 3.8, 4-H).

^AZuordnung vertauschbar.

¹H-NMR (499.9 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = 1.29$ (t, $J_{2',1'} = 7.1$ 2'-H₃), 1.31 (td, $J_{2',1'} = 7.1$, $J_{2',P} = 1.0$, 2'-H₃), 1.74 (d, $J_{3-Me,P} = 0.6$, 3-CH₃)^A, 1.90 (m, ggf. auswertbar als dd, $J_{5-Me,P} = 3.6$, $J_{5-Me,4} = 1.5$, 5-CH₃)^A, 2.02 (s, C(O)CH₃), 2.76 (dd, ² $J_{6,P} = 23.1$, $J_{6,4} = 0.8$, 6-H₂), 4.07 und 4.08 (m, ggf. auswertbar als qd, $J_{1',2'} = 7.2$, $J_{1',P} = 1.9$ und m, ggf. auswertbar als qd, $J_{1',2'} = 7.1$, $J_{1',P} = 2.5$, 1'-H₂), 4.63 (d, $J_{1,2} = 6.9$, 1-H₂), 5.59 (m, ggf. auswertbar als tddd, $J_{2,1} = 7.0$, $J_{2,P} = J_{2,4} = J_{2,4} = 1.3$, 2-H), 5.79 (m, ggf. auswertbar als br.d, $J_{4,P} = 4.6$, 4-H).

^AZuordnung ermöglichte ein DQF-COSY ("short-range H,H-COSY"; 499.9 MHz, CDCl₃ / CHCl₃), das Kreuzpunkte zwischen 1.74 (d, $J_{3-Me,P} = 0.6$, 3-CH₃) und 5.59 (m, 2-H), sowie zwischen 1.90 (m, ggf. auswertbar als dd, $J_{5-Me,P} = 3.6$, $J_{5-Me,4} = 1.5$, 5-CH₃) und 5.79 (m, ggf. auswertbar als br.d, $J_{4,P} = 4.6$, 4-H) zeigt.

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃):^A δ = 16.16 (d, $J_{2',P}$ = 6.7, C-2')^C, 16.45 (d, $J_{2',P}$ = 6.1, C-2'), 17.21 (d, $J_{3-CH_3,P}$ = 2.1, 3-CH₃), 20.99 (C(O)CH₃), 25.15 (d, $J_{5-CH_3,P}$ = 1.8, 5-CH₃), 31.11 (d, ¹ $J_{6,P}$ = 138.7, C-6), 61.35 (C-1), 61.78 (d, $J_{1',P}$ = 7.0, C-1'), 63.65 (d, $J_{1',P}$ = 3.3, C-1')^C, 122.52 (d, $J_{2,P}$ = 3.3, C-2), 127.79 (d, $J_{5,P}$ = 11.2, C-5)^B, 132.05 (d, $J_{4,P}$ = 13.3, C-4), 137.79 (d, $J_{3,P}$ = 4.0, C-3)^B, 171.01 (*C*(O)CH₃).

^ADie Zuordnung aller H-tragenden ¹³C-Kerne erfolgte nach kompletter Zuordnung des ¹H-NM-Spektrums aufgrund der Kreuzsignale im edHSQC; ^BDie Zuordnung ist durch ein 1,1-ADEQUATE möglich.

edHSQC ("short-range H,C-COSY"; 499.9 MHz / 125.7 MHz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃) zeigt Kreuzpeaks zwischen folgenden ¹H- und ¹³C-Signalen $[\delta_{H}(^{1}H)^{D} \leftrightarrow \delta_{C}(^{13}C)]$: $\delta_{H} = 1.29$ (t, $J_{2',1'} = 7.1 \ 2'-H_3$) $\leftrightarrow \delta_{C} = 16.16$ (d, $J_{2',P} = 6.7, C-2'$); $\delta_{H} = 1.31$ (td, $J_{2',1'} = 7.1, J_{2',P} = 1.0, 2'-H_3$) $\leftrightarrow \delta_{C} = 16.45$ (d, $J_{2',P} = 6.1, C-2'$); $\delta_{H} = 1.74$ (d, $J_{3-Me,P} = 0.6, 3-CH_3$) $\leftrightarrow \delta_{C} = 17.21$ (d, $J_{3-CH_3,P} = 2.1, 3-CH_3$); $\delta_{H} = 1.90$ (m, 5-CH₃) $\leftrightarrow \delta_{C} = 25.15$ (d, $J_{5-CH_3,P} = 1.8, 5-CH_3$); $\delta_{H} = 2.02$ (s, $C(O)CH_3$) $\leftrightarrow \delta_{C} = 20.99$ (C(O)CH₃); $\delta_{H} = 2.76$ (dd, ² $J_{6,P} = 23.1, J_{6,4} = 0.8, 6-H_2$) $\leftrightarrow \delta_{C} = 31.11$ (d, ¹ $J_{6,P} = 138.7, C-6$); $\delta_{H} = 4.07$ (m, 1'-H₂) $\leftrightarrow \delta_{C} = 61.78$ (d, $J_{1',P} = 7.0, C-1'$); $\delta_{H} = 4.63$ (d, $J_{1,2} = 6.9, 1-H_2$) $\leftrightarrow \delta_{C} = 61.35$ (C-1); $\delta_{H} = 5.59$ (m, 2-H) $\leftrightarrow \delta_{C} = 122.52$ (d, $J_{2,P} = 3.3, C-2$); $\delta_{H} = 5.79$ (m, 4-H) $\leftrightarrow \delta_{C} = 132.05$ (d, $J_{4,P} = 13.3, C-4$).

gated-decoupled ¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃ / CDCl₃):^A δ = 25.16 (qm_c, ¹*J*_{5-CH₃,5-CH₃ = 126.7, ggf. auswertbar als nicht vollständig aufgelöstes ddt, ³*J*_{5-CH₃,4-H} = ³*J*_{5-CH₃,6-H₂ = 7.6, 5-CH₃).}}

^AEs wird nur das interessierende Signal angegeben.

selektiv ¹H-entkoppeltes ¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, Einstrahlung bei 2.78 ppm):^A δ = 25.15 (qd, ¹*J*_{5-CH₃,5-CH₃ = 125.7, ³*J*_{5-CH₃,4-H} = 7.2, 5-CH₃).}

^AEs wird nur das interessierende Signal angegeben.

NOEdiff (499.9 MHz, CDCl₃): 1.74 (d, $J_{3-Me,P} = 0.6$, 3-CH₃) \leftrightarrow 4.63 (d, $J_{1,2} = 6.9$, 1-H₂) und 5.79 (m, 4-H); 1.90 (m, 5-CH₃) \leftrightarrow 2.76 (dd, ${}^{2}J_{6,P} = 23.1$, $J_{6,4} = 0.8$, 6-H₂) und 5.79 (m, 4-H); 2.76 (dd, ${}^{2}J_{6,P} = 23.1$, $J_{6,4} = 0.8$, 6-H₂) \leftrightarrow 5.59 (m, 2-H); 5.59 (m, 2-H) \leftrightarrow 4.63 (d, $J_{1,2} = 6.9$, 1-H₂) und 2.76 (dd, ${}^{2}J_{6,P} = 23.1$, $J_{6,4} = 0.8$, 6-H₂); 5.79 (m, 4-H) \leftrightarrow 1.74 (d, $J_{3-Me,P} = 0.6$, 3-CH₃) und 1.90 (m, 5-CH₃).

1,1-ADEQUATE ("proton-detected INEPT-INADEQUATE"; 499.9 MHz / 125.7 MHz, 50 Hz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃): Bei der gegen $\delta_{\rm H} = 5.6$ [entspricht $\delta_{\rm H} = 5.59$ (m, 2-H)] aufgetragenen Doppelquantenfrequenz ergeben sich zwei Korrelationen, von denen die bei $\delta_{\rm DQ} = 184$ [184 = $\Sigma\delta$ C-2, δ C-1 = 122.5 + 61.5] der (C-2/C-1)-Korrelation entspricht, während aus der zweiten Korrelation bei $\delta_{\rm DQ} = 260$ die gesuchte Verschiebung für C-3 zu δ C-3 = $\Sigma\delta$ C-2, δ C-3 - δ C-2 = 260 - 122.5 = 137.5 ergibt, was dem Signal bei $\delta_{\rm C} = 137.79$ (C-3) entspricht. Genauso ergeben sich für die gegen $\delta_{\rm H} = 5.8$ [entspricht $\delta_{\rm H} = 5.79$ (m, 4-H)] aufgetragenen Doppelquantenfrequenz zwei Korrelationen, von denen die bei $\delta_{\rm DQ} = 270$ [270 = $\Sigma\delta$ C-4, δ C-3 = 132.0 + 137.5] der (C-4/C-3)-Korrelation entspricht, während aus der zweiten Korrelation bei $\delta_{\rm DQ} = 260$ die gesuchte Verschiebung für C-5 = $\Sigma\delta$ C-4, δ C-5 - δ C-4 = 260 - 132.0 = 128 ergibt, was dem Signal bei $\delta_{\rm C} = 127.79$ (C-5) entspricht. Diesem Signal kann man sich auch von der anderen Seite her nähern: bei 2.8 (2.76, 6-H₂) tritt eine Doppelquantenfrequenz auf $\delta_{\rm DQ} = 159$ aus der die gesuchte Verschiebung für C-5 zu δ C-5 - δ C-6 = 159 - 31.0 = 128 ergibt, was dem Signal bei $\delta_{\rm C} = 127.79$ (C-5) entspricht.



2.Fraktion: Hauptisomer, 4E-**121**: (4E)-Essigsäure-6-(diethylphosphono)-3,5-dimethylhexa-2,4-dienylester: R_f (CH/Aceton 2:1) = 0.2

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = 1.32$ (t, $J_{2',1'} = 7.0, 2 \times 2'$ -H₃), 1.73 (s, 3-Me)^A, 1.93 (m, ggf. auswertbar als d, J = 3.7, 5-Me)^A, 2.06 (s, C(O)CH₃), 2.59 (d, ${}^{2}J_{6,P} = 22.3, 6$ -H₂), 4.09 und 4.12 (2 × q, 2 × 1'-H₂), 4.67 (d, $J_{1,2} = 7.0, 1$ -H₂), 5.37 (br.t, $J_{2,1} = 7.2, 2$ -H), 5.72 (m, ggf. auswertbar als d, J = 6.0, 4-H).

^AZuordnung vertauschbar.

¹H-NMR (499.9 MHz, CDCl₃ / TMS; Probe enthält Verunreinigung bei 1.69, 1.99, 2.57 und 4.43): $\delta = 1.28$ (t, $J_{2',1'} = 7.0$, 2'-H₃), 1.75 (d, $J_{3-Me,P} = 0.6$, 3-CH₃)^A, 1.89 (m, ggf. auswertbar als dd, $J_{5-Me,P} = 3.9$, $J_{5-Me,4} = 1.4$, 5-CH₃)^A, 2.02 (s, C(O)CH₃), 2.55 (dd, ² $J_{6,P} = 22.3$, $J_{6,4} = 0.9$, 6-H₂), 4.05 (m, ggf. auswertbar als qd, $J_{1',2'} = 7.1$, $J_{1',P} = 1.5$, 1'-H₂), 4.07 (m, ggf. auswertbar als qd, $J_{1',2'} = 7.1$, $J_{1',P} = 1.5$, 1'-H₂), 4.07 (m, ggf. auswertbar als qd, $J_{2,1} = 7.1$, $J_{2,P} = J_{2,4} = J_{2,7} = 1.4$, 2-H), 5.74 (m, ggf. auswertbar als br.d, $J_{4,P} = 5.7$, 4-H). ^AZuordnung ermöglichte ein DQF-COSY ("short-range H,H-COSY"; 499.9 MHz, CDCl₃ / CHCl₃), das Kreuzpunkte zwischen 1.75 (d, $J_{3-Me,P} = 0.6$, 3-CH₃) und 5.39 (m, 2-H), sowie zwischen 1.89 (m, 5-CH₃) und 5.74 (m, 4-H) zeigt.

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃, Probe enthält Verunreinigung bei 36.74, 62.56, 121.31 und 128.05)^A: $\delta = 16.49$ (d, $J_{2',P} = 6.1$, 2 × C-2'), 17.25 (d, $J_{3-Me,P} = 2.4$, 3-CH₃), 19.25 (d, $J_{5-Me,P} = 2.7$, 5-CH₃), 21.00 (C(O)CH₃), 37.79 (d, ¹ $J_{6,P} = 136.8$, C-6), 61.24 (C-1), 61.87 (d, $J_{1',P} = 6.7$, 2 × C-1'), 123.06 (d, $J_{2,P} = 4.8$, C-2), 128.37 (d, $J_{5,P} = 11.5$, C-5)^B, 132.35 (d, $J_{4,P} = 13.3$, C-4), 137.79 (d, $J_{3,P} = 4.8$, C-3)^B, 171.01 (*C*(O)CH₃).

^ADie Zuordnung aller H-tragenden ¹³C-Kerne erfolgte nach kompletter Zuordnung des ¹H-NM-Spektrums aufgrund der Kreuzsignale im edHSQC; ^BDie Zuordnung ist durch ein 1,1-ADEQUATE möglich.

edHSQC ("short-range H,C-COSY"; 499.9 MHz / 125.7 MHz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃) zeigt Kreuzpeaks zwischen folgenden ¹H- und ¹³C-Signalen $[\delta_{H}(^{1}H)^{D} \leftrightarrow \delta_{C}(^{13}C)]$: $\delta_{H} = 1.26$ (2'-H₃) $\leftrightarrow \delta_{C} = 16.49$ (C-2'), $\delta_{H} = 1.75$ (s, 3-Me) $\leftrightarrow \delta_{C} = 17.25$ (3-CH₃), $\delta_{H} = 1.89$ (5-Me) $\leftrightarrow \delta_{C} = 19.25$ (5-CH₃), $\delta_{H} = 2.02$ (s, C(O)CH₃) $\leftrightarrow \delta_{C} = 21.00$ (C(O)CH₃), $\delta_{H} = 2.55$ (d, 6-H₂) $\leftrightarrow \delta_{C} = 37.80$ (C-6), $\delta_{H} = 4.05$ (m, 1'-H₂) $\leftrightarrow \delta_{C} = 61.87$ (C-1'), $\delta_{H} = 4.62$ (d, 1-H₂) $\leftrightarrow \delta_{C} = 61.24$ (C-1), $\delta_{H} = 5.39$ (tq, 2-H) $\leftrightarrow \delta_{C} = 123.06$ (C-2), $\delta_{H} = 5.74$ (d, 4-H) $\leftrightarrow \delta_{C} = 132.35$ (C-4).

gated-decoupled ¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃ / CDCl₃):^A δ = 19.26 (qm_c, ¹*J*_{5-CH₃,5-CH₃ = 127.0, äußerst spekulativ auswertbar als unvollständig aufgelöstes ddt, ³*J*_{5-CH₃,4-H = 7.6, ³*J*_{5-CH₃,6-H₂ = 4.4, 5-CH₃).}}}

^AEs wird nur das interessierende Signal angegeben.

selektiv ¹H-entkoppeltes ¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, Einstrahlung bei 2.55 ppm):^A δ = 19.25 (qd, ¹*J*_{5-CH₃,5-CH₃ = 125.6, ³*J*_{5-CH₃,4-H} = 8.7, 5-CH₃). ^AEs wird nur das interessierende Signal angegeben.}

NOEdiff (499.9 MHz, CDCl₃): 1.75 (d, $J_{3-Me,P} = 0.6$, 3-CH₃) \leftrightarrow 4.62 (d, $J_{1,2} = 7.1$, 1-H₂) und 5.74 (m, 4-H); 1.89 (m, 5-CH₃) \leftrightarrow 2.55 (dd, ${}^{2}J_{6,P} = 22.3$, $J_{6,4} = 0.9$, 6-H₂) und 5.39 (m, 2-H); 2.55 (dd, ${}^{2}J_{6,P} = 22.3$, $J_{6,4} = 0.9$, 6-H₂) \leftrightarrow 1.89 (m, 5-CH₃) und 5.74 (m, 4-H); 4.62 (d, $J_{1,2} = 7.1$, 1-H₂) \leftrightarrow 1.75 (d, $J_{3-Me,P} = 0.6$, 3-CH₃) und 5.39 (m, 2-H); 5.39 (m, 2-H) \leftrightarrow 1.89 (m, 5-CH₃) und 4.62 (d, $J_{1,2} = 7.1$, 1-H₂) und schwach mit 5.74 (m, 4-H); 5.74 (m, 4-H) \leftrightarrow 5.39 (m, 2-H), 2.55 (dd, ${}^{2}J_{6,P} = 22.3$, $J_{6,4} = 0.9$, 6-H₂) und 1.75 (d, $J_{3-Me,P} = 0.6$, 3-CH₃).

1,1-ADEQUATE ("proton-detected INEPT-INADEQUATE"; 499.9 MHz / 125.7 MHz, 50 Hz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃): Bei der gegen $\delta_{H} = 5.2^{*}$ [entspricht $\delta_{H} = 5.39$ (m, 2-H)] aufgetragenen Doppelquantenfrequenz ergeben sich zwei Korrelationen, von denen die bei $\delta_{DQ} = 185$ [185 = $\Sigma\delta$ C-2, δ C-1 = 123.0 + 61.0] der (C-2/C-1)-Korrelation entspricht, während aus der zweiten Korrelation bei $\delta_{DQ} = 260$ die gesuchte Verschiebung für C-3 zu δ C-3 = $\Sigma\delta$ C-2, δ C-3 - δ C-2 = 260 - 123.0 = 137.0 ergibt, was dem Signal bei $\delta_{C} = 137.79$ (C-3) entspricht. Genauso ergeben sich für die gegen $\delta_{H} = 5.6$ [entspricht $\delta_{H} = 5.74$ (m, 4-H)] aufgetragenen Doppelquantenfrequenz zwei Korrelation entspricht, während aus der zweiten Korrelation bei $\delta_{DQ} = 260$ die gesuchte Verschiebung für C-5 = $\Sigma\delta$ C-4, δ C-5 - δ C-4 = 260 - 132.5 = 127.5 ergibt, was dem Signal bei $\delta_{C} = 128.37$ (C-5) entspricht. Diesem Signal kann man sich auch von der anderen Seite her nähern: bei 2.4 (2.55, 6-H₂) tritt eine Doppelquantenfrequenz auf $\delta_{DQ} = 165$ aus der die gesuchte Verschiebung für C-5 zu δ C-5 = $\Sigma\delta$ C-6, δ C-5 - δ C-6 = 165 - 38.0 = 127 ergibt, was dem Signal bei $\delta_{C} = 128.37$ (C-5) entspricht.

^{*}Die starke Verschiebung der Signale beruht auf der hohen Konzentration der Substanz (325 mg Substanz in 0.7 mL CDCl₃)

IR (Film): $v = 2980, 2935, 2910, 1735, 1650, 1440, 1380, 1370, 1235, 1055, 1030, 965 \text{ cm}^{-1}$.

 $C_{14}H_{25}O_5P(304.3)$ Ber. C 55.25 H 8.28

	Gef.	C 54.55	H 8.29
bei 1.2% H ₂ O als Verunreinignung	Ber.	C 54.95	H 8.31

E/Z-Essigsäure-6-brom-3,5-dimethylhexa-2,4-dienylester (125 und *iso*-125) und Essigsäure-2-brom-3,5-dimethylhexa-3,5-dienylester (126)



HBr (0.92 ml einer 48 %igen Lösung in H₂O, 0.66 g, 8.2 mmol, 1.5 Äquiv.) wurde bei 0°C vorgelegt und Acetat **112** zugetropft. Darauf wurde 40 min lang bei 0°C und 20 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von Petrolether (30/50, 20 mL) und H₂O (10 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässr. Phase wurde mit Petrolether (30/50, 2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wäßr. ges. NaHCO₃-Lösung (30 mL) und wäßr. ges. NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt, woraus ein 70:14:16-Gemisch der Isomere **125**:*iso*-**125**:126 erhalten wurde. Per Flash-Chromatographie (4 cm, 20 cm, 60 mL, CH/EE = 15:1, #9-16) wurde das Isomer **126** abgetrennt und es wurde die Titelverbindung **125** als 80:20-Gemisch der Isomere **125**:*iso*-*iso*-*iso-<i>iso*-*iso*-*iso*-*iso*

Durch 2-fache Flash-Chromatographie eines Ansatzes mit PBr₃ (0.5 Äquiv., Et₂O, 0°C, 40 min; 43:57-Gemisch der Isomere **125:126**) wurden 21% einer fast isomerenreinen Probe an **125** erhalten, die sich aber nach kurzer Zeit (vor Aufnahme eines ¹³C-Spektrums) zersetzte.

 $R_{f}(CH/EE = 2:1) = 0.50$

125 (reines Isomer unbekannter Doppelbindungskonfiguration)

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält 3 Gew.-% CH): $\delta = 1.82$ und 1.93 (2 × s, 3-, 5-CH₃), 2.06 (s, 2'-H₃), 4.00 (s, 6-H₂), 4.67 (d, $J_{1,2} = 7.0, 1$ -H₂), 5.51 (t, $J_{2,1} = 7.0, 2$ -H), 6.03 (s, 4-H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, Probe enthält **125** im Gemisch mit *iso*-**125** und **126**):^A δ = 16.97 und 16.60 (3-, 5-*C*H₃), 21.04 (C-2'), 42.21 (C-6), 61.18 (C-1), 124.80 (C-2), 132.85 (C-4), 140.66 und 144.74 (C-3, C-5)^B, 171.04 (C-1')^B.

^ASignale wurden mittels eines edited HSQC ("short-range H,C-COSY"; 499.9 MHz / 125.7 MHz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃) zugeordnet; ^BDie Zuordnung der quartären Signale ist aufgrund der fehlenden Korrelationspeaks mit Vorsicht zu genießen.

iso-125 im Gemisch mit 125:

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = 1.80$ und 1.91 (2 × s, 3-, 5-CH₃), 2.05 (s, 2'-H₃), 4.09 (s, 6-H₂), 4.46 (d, $J_{1,2} = 6.4$, 1-H₂), 5.62 (t, $J_{2,1} = 6.3$, 2-H), 5.83 (s, 4-H).

126:

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält 3 Gew.-% CH): $\delta = 1.86$ und 1.91 (2 × s, wobei beim Signal bei 1.91 die Andeutung einer weiteren Kopplung mit *J* = 1.2 auftritt, 3-, 5-CH₃), 2.05 (s, 2'-H₃), AB-Signal ($\delta_A = 4.34$, $\delta_B = 4.4$, $J_{AB} = 11.7$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{1A,2} = 8.1$, $J_{1B,2} = 7.6$, 1-H₂), 4.70 (dd, $J_{2,1A} = J_{2,1B} = 7.6$, 2-H), 4.90 (br.s, 6-H_A), 5.08 (unvollständig aufgelöstes quint, $J_{6,5-Me} = J_{6,4} = 1.5$, 6-H_B), 6.03 (s, 4-H).

IR (Film): $v = 3460, 2945, 1740, 1650, 1440, 1380, 1365, 1235, 1025 \text{ cm}^{-1}$.

C ₁₀ H ₁₅ BrO ₂ (247.1)	Ber.	C 48.60	H 6.12
	Gef.	C 48.81	Н 5.99

(2trans,2S,3S)-1-(tert-Butyldiphenylsilyl)-2,3-epoxy-3-methyl-pent-4-in-1-ol (trans-129f)



trans-129f

Methode A: SAE

Zu einer Lösung von *L*-(+)-DET (160 μ L, 193 mg, 0.94 mmol, 18 mol-%) und 4 Å MS (600 mg, am Hochvakuum getrocknet) in CH₂Cl₂ (20 mL) wurde bei –28°C im 20 min-Abstand Ti(O*i*Pr)₄ (230 μ L, 220 mg, 0.78 mmol, 15 mol-%), dann tropfenweise eine Lösung von (2*E*)-3-Methyl-pent-2-en-4-in-1-ol (*E*-**128f** 500 mg, 5.2 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) und zuletzt *t*BuOOH (über Molsieb getrocknet, ca. 4.5 M in CH₂Cl₂, 2.3 mL, 10 mmol, 2.0 Äquiv.) gegeben. Nachdem 14 h bei –28°C gerührt worden war, wurde Triphenylphosphin (2.73 g, 10.4 mmol, 2.0 Äquiv.) zugegeben. Nach 20 min wurde Imidazol (1.27 g, 18.6 mmol, 3.6 Äquiv.) und *t*BuPh₂SiCl (1.34 mL, 1.42 g, 6.2 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionsmischung 25 min bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde *t*BuOMe (40 mL) und Kieselgur zugegeben, über ein Kieselgurpad filtriert und mit *t*BuOMe (2 × 20 mL) nachgespült. Das Filtrat wurde mit Wasser (2 × 35 mL) gewaschen, die vereinigten wäßr. Phasen wurden mit CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit wäßr. ges. NaCl-Lösung (2 × 45 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (4 cm, 60 mL, CH/EE 25:1, #5-12) ergab die Titelverbindung (1.45 g, 80%) als farbloses Öl.

Methode B: racemische Darstellung

Bei 0°C versetzte man (2E)-3-Methyl-pent-2-en-4-in-1-ol (1.0 g, 10 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) mit Molsieb (4 Å, 500 mg) und VO(acac)₂ (140 mg, 0.53 mmol, 5.0 mol-%) und tropfte anschließend *t*BuOOH (ca. 4.4 M in CH₂Cl₂, 3.6 mL, 16 mmol, 1.5 Äquiv.) zu. Nach 6 h-igem Rühren bei 0°C wurde wäßr. ges. Na₂SO₃-Lösung (50 mL) zugegeben, die Phasen wurden getrennt, und die wäßr. Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 × 20 mL) extrahiert. Auf das Trocknen über MgSO₄ und Einengen am Vakuum folgte die Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 2:1, #17-26), die den Epoxyalkohol (796 mg, 68%) als farbloses Öl ergab. Imidazol (am Hochvakuum getrocknet, 1.29 g, 18.9 mmol, 3.6 Äquiv.) wurde in CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst und die Mischung auf 0°C abgekühlt. Darauf wurde Epoxyalkohol (588 mg, 5.25 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) zugegeben. Anschließend wurde *t*Butyldiphenylchlorsilan (1.36 ml, 1.44 g, 5.25 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben, die Reaktionsmischung auf Raumtemp. gebracht und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von H₂O (20 mL) wurden die Phasen getrennt, die wäßrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (2 × 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wäßr. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Trocknen über MgSO₄ und Einengen im Vakuum ergab ein Rohprodukt, das per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 25:1, #2-8) gereinigt wurde. Die Titelverbindung (trans-129f, 1.08 g, 59%) wurde als farbloses Öl erhalten.

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralcel OD-H, *n*Heptan/*i*PrOH 200:1, UV-Detektion 230 nm, 0.5 mL / min, 25°C, Retentionszeit 11.43 min, Retentionszeit des Enantionmeren 12.89): 93%.

Drehwert (12.6 mg in 1.0 mL CHCl₃, 1.0 cm): $\alpha = -0.025^{\circ}$ (2 ×), -0.023° (2 ×), -0.024° , -0.023° , d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = -19^{\circ}$ (c = 1.26).

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.07$ (s, C(CH₃)₃), 1.35 (s, 3-CH₃), 2.31 (s, 5-H), 3.40 (dd, $J_{2,1-H(A)} = J_{2,1-H(B)} = 5.3$, 2-H), AB-Signal ($\delta_A = 3.72$, $\delta_B = 3.78$, $J_{AB} = 11.7$, A-Teil zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,2} = 5.3$, B-Teil zusätzlich aufgespalten durch $J_{B,2} = 5.3$, 1-H₂), 7.37-7.47 [m, aromat.-H₆ (meta, para)]^A, 7.67-7.70 [m, aromat.-H₄ (ortho)]^A. ^AZuordnung aufgrund Vergleichs mit **221**.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.31$ (3-*C*H₃), 19.30 (*C*(CH₃)₃), 26.83 (C(*C*H₃)₃), 50.48 (C-3), 61.93 (C-1)^A, 63.92 (C-2)^A, 70.25(C-5)^A, 84.01 (C-4)^A, 127.91, 129.96, 133.07, 133.29, 135.65 und 135.70 (aromat. C)^B.

^AZuordnung mittels APT (75.5 MHz, CDCl₃/CDCl₃) zu "+" 61.93 (C-1), "-" 63.92 (C-2), "+"70.25 (C-5)^a, 84.01 (C-4)^b ^BZuordnung aufgrund Vergleichs mit **221**, bei dem 127.88 (C_{meta}), 129.96 (C_{para}), 133.07 und 133.28 (C_{ipso}), 135.63 und 135.65 (C_{ortho}) zugeordnet wurden zu 127.91 (C_{meta}), 129.96 (C_{para}), 133.07 und 133.29 (C_{ipso}), 135.65 und 135.70 (C_{ortho}); ^aAPT-Signal wies in die falsche Richtung, als ob gerade Protonenzahl; ^bAPT-Signal aufgrund zu geringer Intensität nicht detektierbar.

IR (Film): v = 3290, 3070, 3050, 2960, 2930, 2860, 1590, 1475, 1430, 1115, 1090, 1070, 825 cm⁻¹.

C ₂₂ H ₂₆ O ₂ Si (350.5)	Ber.	C 75.38	H 7.48
	Gef.	C 75.47	H 7.51

(2cis,2S,3R)-1-(tert-Butyldiphenylsilyl)-2,3-epoxy-3-methyl-pent-4-in-1-ol (cis-129f)



Methode A: SAE

Zu einer Lösung von *L*-(+)-DET (120 μ L, 145 mg, 0.70 mmol, 18 mol-%) und 4 Å MS (600 mg, am Hochvakuum getrocknet) in CH₂Cl₂ (7 mL) wurde bei –28°C im 20 min-Abstand Ti(O*i*Pr)₄ (170 μ L, 170 mg, 0.58 mmol, 15 mol-%), dann tropfenweise eine Lösung des Allylalkohols *Z*-**128f** (375 mg, 3.9 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) und zuletzt *t*BuOOH (über Molsieb getrocknet, ca. 4.5 M in CH₂Cl₂, 1.7 mL, 7.8 mmol, 2.0 Äquiv.) gegeben. Nachdem 1

h bei –28°C gerührt worden war, wurde Me₂S (1.87 mL, 1.58 mg, 25.5 mmol, 3.3 Äquiv.) bei –10°C zugegeben. Nach 2 h wurde Trethanolamin (120 μ L) zugegeben und 1h bei 0°C gerührt. Nach der Filtration über Kieselgur wurde mit Et₂O (20 mL) nachgespült und am Vakuum eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, PE/Et₂O 1.5:1, #18-33) ergab den Epoxyalkohol *cis*-**129f** (300 mg, 69%) als farbloses Öl.

Methode B: racemische Epoxidierung

Allylakohol Z-128f (0.50 g, 5.2 mmol) wurde mit Na₂HPO₄ (3.3 g, 12 mmol, 2.4 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (20 mL) gelöst und bei 0°C mit mCPBA (2.6 g einer 70% igen Mischung mit H₂O, 10 mmol, 2.0 Äquiv.) versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Darauf wurde H₂O (35 mL) und Et₂O (35 mL) zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde wässr. ges. NaCl-Lösung (2 \times 35 mL) gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden mit Et₂O (2 \times 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wäßr. ges. Na₂S₂O₃-Lösung $(2 \times 80 \text{ mL})$ gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde in NaOH (0.5 M, 20 mL) aufgenommen und mit Et₂O (2×25 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO4 getrocknet und im Vakuum eingeengt (300 mg, 51%) und das Rohprodukt gleich weiter umgesetzt. Imidazol (am Hochvakuum getrocknet, 647 mg, 9.50 mmol, 3.6 Äquiv.) wurde in CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst und die Mischung auf 0°C abgekühlt. Darauf wurde der Rohepoxyalkohol (300 mg, 2.6 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) zugegeben. Anschließend wurde *t*Butyldiphenylchlorsilan (680 µl, 73 mg, 2.6 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben, die Reaktionsmischung auf Raumtemp. gebracht und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von H₂O (15 mL) wurden die Phasen getrennt, die wäßrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (2 × 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wäßr. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Trocknen über MgSO4 und Einengen im Vakuum ergab ein Rohprodukt, das per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 25:1, #6-15) gereinigt wurde. Die Titelverbindung (cis-129f, 627 mg, 68%) wurde als farbloses Öl erhalten.

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralcel OD-H, *n*Heptan/*i*PrOH 300:1, UV-Detektion 230 nm, 0.8 mL/min, 25°C, Retentionszeit 10.06 min, Retentionszeit des Enantionmeren 7.73): 47%.

Drehwert (16.6 mg in 1.0 mL CHCl₃, 1.0 cm): $\alpha = -0.008^{\circ}$ (3 ×), -0.007° , -0.009° , d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = -5^{\circ}$ (c = 1.60).

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.07$ (s, C(CH₃)₃), 1.54 (s, 3-CH₃), 2.21 (s, 5-H), 3.10 (dd, $J_{2,1-H(A)} = J_{2,1-H(B)} = 5.2$, 2-H), AB-Signal ($\delta_A = 3.89$, $\delta_B = 3.94$, $J_{AB} = 11.6$, zusätzlich aufgespalten durch, $J_{A,2} = 5.3$, $J_{B,2} = 5.1$, 1-H₂), 7.38-7.43 [m, aromat.-H₆ (meta, para)]^A, 7.68-7.71 [m, aromat.-H₄ (ortho)]^A.

^AZuordnung aufgrund Vergleichs mit **221**.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.34$ (*C*(CH₃)₃), 23.08 (3-CH₃), 26.88 (C(*C*H₃)₃), 51.44 (C-3), 63.73 (C-1)^A, 64.21 (C-2)^A, 72.77 (C-5)^A, 77.30 (C-4)^A, 127.79, 127.82, 129.83, 133.37, 133.58, 135.73 (aromat. C)^B.

^AZuordnung aufgrund Vergleichs mit *trans*-**129f**; ^BZuordnung aufgrund Vergleichs mit **221**, bei dem 127.88 (C_{meta}), 129.96 (C_{para}), 133.07 und 133.28 (C_{ipso}), 135.63 und 135.65 (C_{ortho}) zugeordnet wurden zu 127.79 und 127.82 (C_{meta}), 129.83 (C_{para}), 133.37 und 133.58 (C_{ipso}), 135.73 (C_{ortho}).

IR (Film): $v = 3290, 2960, 2930, 2860, 1430, 1115, 1080, 700 \text{ cm}^{-1}$.

C ₂₂ H ₂₆ O ₂ Si (350.5)	Ber.	C 75.38	H 7.48
	Gef.	С 75.77	H 7.60

(2trans,2S,3S)-1-tButyldiphenylsilyl-2,3-epoxy-3-methyl-penta-4-en-1-ol (trans-136)



trans-136

Methode A: SAE

Zu einer Lösung von *L*-(+)-DIPT (32 μ L, 39 mg, 0.19 mmol, 12 mol-%) und 4 Å MS (600 mg, am Hochvakuum getrocknet) in CH₂Cl₂ (3 mL) wurde bei –28°C im 20 min-Abstand Ti(O*i*Pr)₄ (41 μ L, 40 mg, 0.14 mmol, 9 mol-%), dann tropfenweise eine Lösung des Allylalkohols *E*-**100** (805 mg einer Lösung von *E*-**100** in Et₂O und PE mit 19 Gew-%, 1.56 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) und zuletzt *t*BuOOH (über Molsieb getrocknet, ca. 4.7 M in CH₂Cl₂, 0.66 mL, 3.1 mmol, 2.0 Äquiv.) gegeben. Nachdem 1 h bei –28°C gerührt worden war, wurde Triphenylphosphin (980 mg, 3.7 mmol, 2.4 Äquiv.) zugegeben. Nach 20 min wurde Imidazol (235 mg, 3.43 mmol, 2.2 Äquiv.) und *t*BuPh₂SiCl (0.40 mL einer 97%igen Lösung, 430 mg, 1.6 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionsmischung 25 min bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde *t*BuOMe (30 mL) und Kieselgur zugegeben, über ein Kieselgurpad

filtriert und mit *t*BuOMe (2 × 25 mL) nachgespült. Das Filtrat wurde mit wässr. ges. NaCl-Lösung (55 mL) und Wasser (2 × 35 mL) gewaschen, die vereinigten wässr. Phasen wurden mit *t*BuOMe (3 × 30 mL) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 50:1, #29-34) ergab die Titelverbindung (254 mg, 46%) als farbloses Öl.

Methode B: racemische Darstellung

Bei 0°C versetzte man den Allylalkohol *E*-100 (680 mg einer Lösung von *E*-100 in PE und Et₂O mit 22 Gew-%, 1.53 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) mit Molsieb (4 Å, 500 mg) und VO(acac)₂ (5.0 mg, 0.019 mmol, 1.2 mol-%) und tropfte anschließend *t*BuOOH (ca. 4.7 M in CH₂Cl₂, 0.33 mL, 1.5 mmol, 1.5 Äquiv.) zu. Die Lösung nahm eine tiefrote Farbe an, die sich jedoch nach 15 min aufhellte, woraufhin eine weitere Portion VO(acac)₂ (5.0 mg, 0.015 mmol, 1.5 mol-%) hinzugesetzt wurde. Nach 40 min wurde Ph₃P (640 mg, 2.4 mmol, 1.6 Äquiv.) zugegeben und nach weiteren 10 min Imidazol (150 mg, 2.2 mmol, 1.4 Äquiv.) und *t*BuPh₂SiCl (0.26 mL einer 97%igen Lösung, 280 mg, 1.0 mmol, 0.7 Äquiv.). Die Reaktionsmischung wurde 20 min bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde *t*BuOMe (15 mL) und Kieselgur (4 Spatel) zugegeben, über ein Kieselgurpad filtriert und mit *t*BuOMe (2 × 20 mL) nachgespült. Das Filtrat wurde mit wässr. ges. NaCl-Lösung (35 mL) und Wasser (2 × 25 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 50:1, #27-31) ergab die Titelverbindung (234 mg, 42%) als farbloses Öl.

R_{f} (CH/EE 15:1) = 0.39

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralcel OD-H, *n*Heptan/*i*PrOH 400:1, UV-Detektion 230 nm, 0.5 mL/min, 25°C, Retentionszeit 13.25 min, Retentionszeit des Enantionmeren 15.03): 90%.

Drehwert (10.6 mg in 1.0 mL CHCl₃, 1.0 cm): $\alpha = -0.005^{\circ}$ (1 ×), -0.004° (4 ×), -0.003° (3 ×), -0.002° (1 ×), d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = -3^{\circ}$ (*c* = 1.06).

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.06$ (s, C(CH₃)₃), 1.23 (s, 3-CH₃), 3.07 (dd, $J_{2,1-H(A)} = J_{2,1-H(B)} = 5.3$, 2-H), AB-Signal ($\delta_A = 3.79$, $\delta_B = 3.84$, $J_{AB} = 11.6$, A-Teil zusätzlich aufgespalten durch $J_{1-H(A),2} = 5.2$, B-Teil zusätzlich aufgespalten durch $J_{1-H(B),2} = 5.4$, 1-H₂),

5.19 (dd, $J_{5-H(E),4} = 10.7$, $J_{5-H(E),5-H(Z)} = 1.0$, $5-H^{E}$), 5.30 (dd, $J_{5-H(Z),4} = 17.4$, $J_{5-H(Z),5-H(E)} = 1.1$, 5-H^Z), 5.65 (dd, $J_{4,5-H(Z)} = 17.3$, $J_{4,5-H(E)} = 10.7$, 4-H), 7.36-7.43 [m, aromat.-H₆ (meta, para)]^A, 7.66-7.70 [m, aromat.-H₄ (ortho)]^A.

^AZuordnung aufgrund Vergleichs mit **221**.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.04$ (3-CH₃)^A, 19.27 (*C*(CH₃)₃)^A, 26.82 (C(*C*H₃)₃), 59.31 (C-3), 62.68 (C-1)^B, 64.71 (C-2)^B, 116.27 (C-5)^B, 127.80, 127.81, 129.83, 133.25, 133.50, 135.62 und 135.67 (aromat. C)^C, 140.34 (C-4)^B.

^AZuordnung aufgrund Vergleichs mit **221** und *cis*-**136**, ^BZuordnung ermöglichte ein edited HSQC ["short-range H,C-COSY" (400.1 MHz/100.6 MHz, CDCl₃/TMS)] anhand folgender Crosspeaks zwischen ¹H- und ¹³C-Signalen [$\delta_{H}(^{1}H) \leftrightarrow \delta_{C}(^{13}C)$]: $\delta_{H} = 3.79$ (dd, 1-H_A) und 3.84 (dd, 1-H_B) $\leftrightarrow \delta_{C} = 62.68$ (C-1), $\delta_{H} = 3.07$ (dd, $J_{2,1-H(A)} = J_{2,1-H(B)} = 5.3$, 2-H) $\leftrightarrow \delta_{C} = 64.71$ (C-2), $\delta_{H} = 5.19$ (dd, 5-H_A) und 5.30 (dd, 5-H_B) $\leftrightarrow \delta_{C} = 116.27$ (C-5), $\delta_{H} = 5.65$ (dd, $J_{4,5-H(B)} = 17.3$, $J_{4,5-H(A)} = 10.7$, 4-H) $\leftrightarrow \delta_{C} = 140.34$ (C-4), die Unterschiedung zu 135.66 und 135.72 (C_{ortho}) wurde anhand der Signalintensität getroffen; ^CZuordnung aufgrund Vergleichs mit **221**, bei dem 127.88 (C_{meta}), 129.96 (C_{para}), 133.07 und 133.28 (C_{ipso}), 135.63 und 135.65 (C_{ortho}) zugeordnet wurden zu 127.80 und 127.81(C_{meta}), 129.83 (C_{para}), 133.25, 133.50 (C_{ipso}), 135.62 und 135.67 (C_{ortho}).

IR (Film): $v = 2960, 2930, 2860, 1470, 1430, 1115, 1070, 700 \text{ cm}^{-1}$.

C ₂₂ H ₂₈ O ₂ Si (352.5)	Ber.	C 74.95	H 8.01
	Gef.	C 74.85	H 7.94

(2Z,2R,3S)-1-tButyldiphenylsilyl-2,3-epoxy-3-methyl-penta-4-en-1-ol (cis-136)



Methode A: SAE

Zu einer Lösung von *D*-(–)-DIPT (87 µL, 97 mg, 0.41 mmol, 13 mol-%) und 4 Å MS (600 mg, am Hochvakuum getrocknet) in CH₂Cl₂ (7 mL) wurde bei –28°C im 20 min-Abstand Ti(O*i*Pr)₄ (100 µL, 98 mg, 0.34 mmol, 10 mol-%), dann eine Lösung des Allylalkohols *Z*-**101** (398 mg einer Lösung von *Z*-**101** in Et₂O und PE mit 81-Gew-%, 3.29 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) und zuletzt *t*BuOOH (über Molsieb getrocknet, ca. 4.7 M in CH₂Cl₂, 1.5 mL, 6.9 mmol, 2.1 Äquiv.) gegeben. Nachdem 40 min bei –28°C gerührt worden war, wurde Triphenylphosphin (2.2 g, 8.3 mmol, 2.5 Äquiv.) zugegeben und auf 0°C gebracht. Nach 20

min wurde Imidazol (520 mg, 7.6 mmol, 2.3 Äquiv.) und $tBuPh_2SiCl$ (0.91 mL einer 97% igen Lösung, 950 mg, 3.4 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionsmischung 25 min bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde tBuOMe (60 mL) und Kieselgur zugegeben, über ein Kieselgurpad filtriert und mit tBuOMe (3 × 40 mL) nachgespült. Das Filtrat wurde mit wässr. ges. NaCl-Lösung (50 mL) und Wasser (2 × 80 mL) gewaschen, die vereinigten wässr. Phasen wurden mit tBuOMe (2 × 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet. Reinigung per Flash-Chromatographie (4 cm, 30 mL, CH/EE 50:1, #14-25) ergab die Titelverbindung (814 mg, 70%) als farbloses Öl.

Methode B: racemische Darstellung:

Bei 0°C versetzte man den Allylalkohol Z-101 (126 mg einer Lösung von Z-101 in PE und Et₂O mit 79 Gew-%, 1.02 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) mit Molsieb (4 Å, 500 mg) und VO(acac)₂ (4.5 mg, 0.017 mmol, 1.7 mol-%) und tropfte anschließend tBuOOH (ca. 4.7 M in CH₂Cl₂, 0.33 mL, 1.5 mmol, 1.5 Äquiv.) zu. Die Lösung nahm eine tiefrote Farbe an, die sich jedoch nach 25 min aufhellte, woraufhin eine weitere Portion VO(acac)₂ (4.5 mg, 0.017 mmol, 1.7 mol-%) hinzugesetzt wurde. Nach 30 min wurde Triphenylphosphin (640 mg, 2.4 mmol, 2.4 Äquiv.) zugegeben und nach weiteren 20 min Imidazol (150 mg, 2.2 mmol, 2.2 Äquiv.) und *t*BuPh₂SiCl (0.26 mL einer 97%igen Lösung, 280 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äquiv.). Die Reaktionsmischung wurde 25 min bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde *t*BuOMe (15 mL) und Kieselgur zugegeben, über ein Kieselgurpad filtriert und mit *t*BuOMe (2 × 20 mL) nachgespült. Das Filtrat wurde mit wässr. ges. NaCl-Lösung (35 mL) und Wasser (2 × 25 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 50:1, #25-30) ergab die Titelverbindung (285 mg, 79%) als farbloses Öl.

 R_{f} (CH/EE 1:1) = 0.91

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralcel OD-H, *n*Heptan/*i*PrOH 400:1, UV-Detektion 230 nm, 0.5 ml/min, 25°C, Retentionszeit 12.47 min, Retentionszeit des Enantionmeren 14.09): 58%.

Drehwert (15.0 mg in 1.0 mL CHCl₃, 1.0 cm): $\alpha = +0.026^{\circ} (2 \times), +0.027^{\circ} (2 \times), +0.028^{\circ}, \text{ d.h.}$ $[\alpha]_D^{25} = +18^{\circ} (c = 1.50).$ ¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.06$ (s, C(CH₃)₃), 1.41 (s, 3-CH₃), 3.16 (dd, $J_{2,1-H(A)} = J_{2,1-H(B)} = 5.4$, 2-H), AB-Signal ($\delta_A = 3.72$, $\delta_B = 3.74$, $J_{AB} = 11.8$, A-Teil zusätzlich aufgespalten durch $J_{1-H(A),2} = 5.2$, B-Teil zusätzlich aufgespalten durch $J_{1-H(B),2} = 5.6$, 1-H₂), 5.12 (dd, $J_{5-H(E),4} = 10.9$, $J_{5-H(E),5-H(Z)} = 1.4$, 5-H^{*E*}), 5.19 (dd, $J_{5-H(Z),4} = 17.4$, $J_{5-H(Z),5-H(E)} = 1.4$, 5-H^{*Z*}), 5.59 (dd, $J_{4,5-H(Z)} = 17.4$, $J_{4,5-H(E)} = 10.9$, 4-H), 7.35-7.44 [m, aromat.-H₆ (meta, para)]^A, 7.65-7.69 [m, aromat.-H₄ (ortho)]^A.

^AZuordnung aufgrund Vergleichs mit **221**.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 19.30 (*C*(CH₃)₃), 21.48 (3-CH₃), 26.87 (C(*C*H₃)₃), 60.35 (C-3), 62.45 (C-1)^A, 65.35 (C-2)^A, 117.78 (C-5)^A, 127.76, 127.78, 129.79, 129.80, 133.40, 133.65, 135.66 und 135.72 (aromat. C)^B, 135.56 (C-4)^A.

^AZuordnung ermöglichte ein edited HSQC ["short-range H,C-COSY" (400.1 MHz/100.6 MHz, CDCl₃/TMS)] anhand folgender Crosspeaks zwischen ¹H- und ¹³C-Signalen [$\delta_{H}(^{1}H) \leftrightarrow \delta_{C}(^{13}C)$]: $\delta_{H} = 3.71$ (dd, 1-H_A) und 3.74 (dd, 1-H_B) $\leftrightarrow \delta_{C} = 62.45$ (C-1), $\delta_{H} = 3.16$ (dd, $J_{2,1-H(A)} = J_{2,1-H(B)} = 5.4$, 2'-H) $\leftrightarrow \delta_{C} = 65.35$ (C-2), $\delta_{H} = 5.12$ (dd, 5-H^E) und 5.19 (dd, 5-H^Z) $\leftrightarrow \delta_{C} = 117.78$ (C-5), $\delta_{H} = 5.59$ (dd, $J_{4,5-H(Z)} = 17.4$, $J_{4,5-H(E)} = 10.9$, 4-H) $\leftrightarrow \delta_{C} =$ 135.56 (C-4), die Unterschiedung zu 135.66 und 135.72 (C_{ortho}) wurde anhand der Signalintensität getroffen; ^BZuordnung aufgrund Vergleichs mit **221**, bei dem 127.88 (C_{meta}), 129.96 (C_{para}), 133.07 und 133.28 (C_{ipso}), 135.63 und 135.65 (C_{ortho}) zugeordnet wurden zu 127.76 und 127.78 (C_{meta}), 129.79 und 129.80 (C_{para}), 133.40 und 133.65 (C_{ipso}), 135.66 und 135.72 (C_{ortho}).

IR (Film): $v = 2960, 2930, 2860, 1470, 1430, 1135, 1115, 1085, 825, 740, 700 \text{ cm}^{-1}$.

C ₂₂ H ₂₈ O ₂ Si (352.5)	Ber.	C 74.95	H 8.01
	Gef.	C 75.02	H 7.82

5-Allyloxy-2-hydroxymethyl-2,4-dimethyl-3-pentenal (137)



Zu einer Lösung von *L*-(+)-DIPT (42 μ L, 46 mg, 0.20 mmol, 18 mol-%) und 4 Å MS (1 Spatel, am Hochvakuum getrocknet) in CH₂Cl₂ (10 mL) wurde bei –25°C im 20 min-Abstand Ti(O*i*Pr)₄ (48 μ L, 47 mg, 0.16 mmol, 15 mol-%), dann tropfenweise eine Lösung des Allylalkohols **97** (200 mg, 1.10 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) und zuletzt *t*BuOOH (über Molsieb getrocknet, ca. 4.0 M in CH₂Cl₂, 0.55 mL, 2.2 mmol, 2.0 Äquiv.) gegeben. Nachdem 3.5 h bei –25°C gerührt worden war, wurde eine wäßr. ges. Na₂SO₃-Lösung (10 mL) zugegeben, und nach 10 min Rühren wurden die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit wäßr. ges. Na₂SO₃-Lösung (5 × 25 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/EE 2:1, #11-14) ergab die Titelverbindung (37 mg, 17%) als farbloses Öl.

 R_f (CH/EE 2:1) = 0.13; R_f (CH/EE 1:1) = 0.54

Eine ee-Bestimmung mittels chiraler GC oder HPLC war aus Gründen der Instabilität des Produkts nicht möglich.

¹H-NMR (250.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.30$ (s, 2-CH₃), 1.63 (d, $J_{Me,3} = 1.4$, 4-CH₃), 2.05 (m, 1"-OH), 3.57 (dd, $J_{AB} = 11.4$, $J_{1",OH} = 7.5$ 1"-H_A), 3.87 (d, $J_{5,3} = 1.3$, 5-H₂), 3.92 (dd, $J_{AB} = 11.3$, $J_{1",OH} = 4.7$, 1"-H_B), 3.97 (dt, $J_{1',2'} = 5.7$, $J_{1',3'} = 1.4$, 1'-H₂), 5.20 (ddt, $J_{3',2'} = 10.4$, $J_{3',1'} = 1.5$, $J_{3'-H(Z),3'-H(E)} = 1.4$, 3'-H_Z), 5.29 (ddt, $J_{3',2'} = 17.3$, $J_{3',1'} = 1.8$, $J_{3'-H(E),3'-H(Z)} = 1.7$, 3'-H_E), 5.33 (m, 3-H), 5.92 (ddt, $J_{2',3'-H(E)} = 17.3$, $J_{2',3'-H(Z)} = 10.4$, $J_{2',1'} = 5.6$, 2'-H), 9.58 (m, ggf. auswertbar als d, J = 0.8, 1-H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, Probe enthält Spuren CH bei 26.97 und einer unbekannten Verunreinigung bei 21.81, 70.52, 72.14): δ = 15.43 und 18.22 (2-CH₃ 4-CH₃), 53.03 (C-2)^A, 66.43, 71.19 und 75.79 (C-1', C-1", C-5), 117.29 (C-3')^B, 124.45, 134.60 und 138.71 (C-2', C-3, C-4), 204.06 (C-1).

^AZuordnung aufgrund der Signalintensität, die für 53.20 (C-2) fast die Hälfte derer bei 66.43 aufweist; ^BZuordnung aufgrund Vergleichs mit *trans*-**136**, bei dem 116.27 den endständigem Olefin-Kohlenstoff C-2" zugeordnet wurde.

IR (Film): $v = 3400, 2980, 2935, 2860, 2245, 1730, 1450, 1385, 1105, 925 \text{ cm}^{-1}$.

2-Hydroxymethyl-2,4-dimethyl-3-pentenal (138)



138
Zu einer Lösung von *L*-(+)-DIPT (200 μ L, 240 mg, 1.2 mmol, 64 mol-%) und Molsieb (4 Å, 600 mg, am Hochvakuum getrocknet) in CH₂Cl₂ (15 mL) wurde bei –28°C im 30 min-Abstand Ti(O*i*Pr)₄ (290 μ L, 280 mg, 0.98 mmol, 54 mol-%), dann tropfenweise eine Lösung des Allylalkohols **91** (230 mg, 1.8 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) und zuletzt *t*BuOOH (über Molsieb getrocknet, ca. 4.7 M in CH₂Cl₂, 0.77 mL, 3.6 mmol, 2.0 Äquiv.) gegeben. Nachdem 2 h bei –20°C - 0°C gerührt worden war, wurde eine auf 0°C vorgekühlte NaOH-Lösung (10 mL) zugegeben, die zuvor aus NaCl (5.0 g), NaOH (30 g) und H₂O (90 mL) hergestellt worden war. Nach 45 min wurde bei 0°C *t*BuOMe (15 mL) und H₂O (15 mL) zugegeben. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit *t*BuOMe (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässr. ges. Na₂SO₃-Lösung (15 mL) und wässr. ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/EE 30:1, #18-23) ergab die Titelverbindung **138** (94 mg, 37%) als farbloses Öl.

Methode B: racemische Darstellung

Bei 0°C versetzte man den Allylalkohol **91** (240 mg, 1.9 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) mit Molsieb (4 Å, 600 mg) und VO(acac)₂ (12 mg, 0.045 mmol, 2.4 mol-%) und tropfte anschließend *t*BuOOH (ca. 4.4 M in CH₂Cl₂, 0.86 mL, 3.8 mmol, 2.0 Äquiv.) zu. Die Lösung nahm eine tiefrote Farbe an und wurde 1 h bei 0°C gerührt. Anschließend wurde wässr. ges. Na₂S₂O₃-Lösung (20 mL) und CH₂Cl₂ (10 mL) und zur unvollständigen Phasentrennung nochmals H₂O (10 mL) und CH₂Cl₂ (10 mL) zugegeben. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässr. ges. Na₂S₂O₃-Lösung (20 mL) und H₂O (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/EE 5:1, #10-14) ergab die Titelverbindung **138** (36 mg, 13%) als farbloses Öl.

R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.20

ee-Bestimmung mittels chiraler GC (Carlo ebra 5160 CP-Chirasil-Dex 25 m \times 0.25 mm cat nr CP7502, 80 kPa, 45 min bei 90°C, 5°C/min, 30 min bei 170°C): Retentionszeit 21.16 min, Retentionszeit des Enantionmeren 24.19): 38%.

Drehwert (3.1 mg in 3.0 mL CHCl₃, 1.0 cm): $\alpha = +0.057^{\circ} (2 \times), +0.054^{\circ}, +0.056^{\circ} (3 \times), \text{ d.h.}$ $[\alpha]_{D}^{20} = +54^{\circ} (c = 0.10).$ ¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.25$ (s, 2-CH₃)^A, 1.60 und 1.77 (2 × d, $J_{Me,3} = 1.0$ und $J_{Me,3} = 1.2$, 4-CH₃, 5-H₃)^A, 2.09 (br.s, 1'-OH), AB-Singal ($\delta_A = 3.52$, $\delta_B = 3.88$, $J_{AB} = 11.3$, 1'-H₂), 4.99 (m, ggf auswertbar als qq, $J_{3.5} = J_{3.4-Me} = 1.2$, 3-H), 9.53 (br.s, 1-H).

^AZuordnung erfolgte aufgrund der Verschiebung, die bei einer allylischen Methylgruppe (4-CH₃, 5-H₃) bei höheren ppm-Werten erwartet wird, kann aber auch vertauschbar sein.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, Probe enthält Spuren CH bei 27.02): δ = 18.60, 19.46 und 27.17 (2-CH₃ 4-CH₃, C-5), 53.20 (C-2)^A, 66.60 (C-1')^A, 122.82 (C-3)^B, 139.09 (C-4)^B, 204.56 (C-1).

^AZuordnung aufgrund der Signalintensität, die für 53.20 (C-2) weniger als ein Viertel derer bei 66.60 (C-1') aufweist; ^BZuordnung aufgrund der Signalintensität, die bei 122.82 (C-3) fast das Doppelte derer bei 139.09 (C-4) aufweist.

2-(tButyldiphenylsiloxymethyl)-2,4-dimethyl-3-pentenal (138Si)



138Si

Zu einer Lösung von L-(+)-DIPT (200 µL, 240 mg, 1.2 mmol, 64 mol-%) und 4 Å MS (600 mg, am Hochvakuum getrocknet) in CH₂Cl₂ (15 mL) wurde bei -28°C im 30 min-Abstand Ti(OiPr)₄ (290 µL, 280 mg, 0.98 mmol, 54 mol-%), dann tropfenweise eine Lösung des Allylalkohols 91 (230 mg, 1.8 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) und zuletzt *t*BuOOH (über Molsieb getrocknet, ca. 4.7 M in CH₂Cl₂, 0.77 mL, 3.6 mmol, 2.0 Äquiv.) gegeben. Nachdem 2 h bei – 28°C gerührt worden war, wurde Triphenylphosphin (960 mg, 3.6 mmol, 2.0 Äquiv.) zugegeben. Nach 20 min wurde Imidazol (272 mg, 4.00 mmol, 2.2 Äquiv.) und *t*BuPh₂SiCl (0.47 mL einer 97% igen Lösung, 500 mg, 1.8 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionsmischung 25 min bei Raumtemp. gerührt. Darauf wurden nochmals tBuPh₂SiCl (0.16 mL einer 97% igen Lösung, 170 mg, 0.63 mmol, 0.3 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde über ein Kieselgurpad filtriert und mit CH2Cl2 (2 × 20 mL) nachgespült. Das Filtrat wurde mit wässr. ges. NaCl-Lösung (40 mL) und Wasser (50 mL) gewaschen, die vereinigten wässr. Phasen wurden mit CH_2Cl_2 (3 × 50 mL) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte nochmals mit wässr. ges. NaCl-Lösung (2×100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 40:1, #8-15) ergab die Titelverbindung (47 mg, 7%) als farbloses Öl. Aus den Fraktionen #39-41 wurde 2-Hydroxymethyl-2,4-dimethyl-3-pentenal **138Si** (52 mg, 20%) isoliert.

 R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.58

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.04$ (s, C(CH₃)₃), 1.26, 1.51 und 1.71 (3 × s, 2-CH₃, 4-CH₃, 5-H₃)^A, AB-Signal ($\delta_A = 3.60$, $\delta_B = 3.84$, $J_{AB} = 9.8$, 1'-H₂), 4.95 (br.s, 3-H), 7.38 - 7.44 [m, aromat.-H₆ (meta, para)]^A, 7.61 - 7.64 [m, aromat.-H₄ (ortho)]^A, 9.54 (br., 1-H). ^AZuordnung aufgrund Vergleichs mit **221**.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.40$, 19.25^{A} und 27.00^{B} (2-CH₃ 4-CH₃, C-5), 19.33 (*C*(CH₃)₃)^A, 26.77 (*C*(CH₃)₃)^B, 53.31 (C-2), 68.41 (C-1'), 122.57 (C-3)^C, 127.72, 127.73, 129.75, 129.78, 133.14, 133.17, 135.66 und 135.69 (aromat. C)^D, 137.97 (C-4)^C, 203.00 (C-1).

^AZuordnung vertauschbar, ^BZuordnung aufgrund der Signalintensität, die bei 26.77 das Doppelte derer bei 27.00 aufweist; ^CZuordnung aufgrund der Signalintensität, die bei 122.57 (C-3) fast das Doppelte derer bei 137.97 (C-4) aufweist; ^DDurch Vergleich mit **221**, bei dem 127.88 (C_{meta}), 129.96 (C_{para}), 133.07 und 133.28 (C_{ipso}), 135.63 und 135.65 (C_{ortho}) zugeordnet wurden, können die aromatischen C folgendermaßen zugeordnet werden: 127.72 und 127.73 (C_{meta}), 129.75 und 129.78 (C_{para}), 133.14, 133.17 (C_{ipso}), 135.66 und 135.69 (C_{ortho}).

IR (Film): v = 3070, 2960, 2930, 2895, 2860, 2245, 1730, 1470, 1430, 1385, 1110, 1065, 910, 825, 740, 700 cm⁻¹.

C ₂₄ H ₃₂ O ₂ Si (380.60)	Ber.	C 75.74	H 8.47
	Gef.	C 75.66	H 8.53





Methode A: SAE

Zu einer Lösung aus *L*-(+)-DET (180 μ l, 220 mg, 1.1 mmol, 64 mol-%) und 4 Å Molsieb (1.0 g, am Hochvakuum getrocknet) in CH₂Cl₂ (5 mL) wurde im 20 min Abstand bei -28°C Ti(O*i*Pr)₄ (260 μ l, 250 mg, 0.89 mmol, 54 mol-%), eine auf 0°C vorgekühlte Lösung des Allylalkohols **166** (290 mg, 1.7 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) und zuletzt TBHP (0.70 mL einer

4.7 M Lösung in CH₂Cl₂, 3.3 mmol, 2.0 Äquiv.) gegeben. Nach 3.5 h bei -28°C wurde eine auf 0°C vorgekühlte NaOH-Lösung (1.45 mL) zugegeben, die zuvor aus NaCl (5.0 g), NaOH (30 g) und H₂O (90 mL) hergestellt worden war. Man ließ auf 0°C kommen und gab *t*BuOMe (15 mL) und H₂O (15 mL) zu. Nach der Phasentrennung wurde die wäßrige Phase mit *t*BuOMe (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wäßr. ges. Na₂SO₃-Lösung (15 mL) und wäßr. ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt. Flash-Cromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 5:1, #20-28) ergab Epoxyalkohol **159** (97 mg, 0.51 mmol, 48%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

Methode b: racemische Darstellung

Zu einer Lösung aus 4 Å Molsieb (1.0 g, am Hochvakuum getrocknet) und Allylalkohol **166** (208 mg, 1.19 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) wurde bei 0°C VO(acac)₂ (22 mg, 0.083 mmol, 0.070 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (1 mL) und anschließend TBHP (0.37 mL einer 4.7 M Lösung in CH₂Cl₂, 1.8 mmol, 1.5 Äquiv.) getropft. Nach 2.5 h bei dieser Temperatur wurde eine ges. wäßr. Na₂SO₃-Lösung (10 mL) gegeben, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert (3×10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wäßr. Na₂SO₃-Lösung (10 mL) bis zu einem negativen Peroxidtest gewaschen, anschließend mit ges. wäßr. NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 60 mL, CH/EE 6:1, #19-25) ergab den Epoxalkohol (*rac*-159, 73 mg, 32%) als farbloses Öl.

$R_{\rm f}$ (CH/EE 1:2) = 0.50

ee-Bestimmung erfolgte mittels chiraler HPLC (Chiralpak AD, *n*-Heptan/iPrOH 95:5, UV-Detektion 219 nm, 1.0 mL/min, 25°C, Retentionszeit 13.13 min, Retentionszeit des Enantionmeren 17.89): 93%.

¹H-NMR (499.9 MHz, CDCl₃/TMS; Probe enthält 3 Gew.-% an **163**, erkennbar an s bei $\delta = 6.74, 1.5$ Gew.-% *t*BuOMe und H₂O): $\delta = 1.55$ (s, 3-CH₃), 1.67 (br.s, 1-OH), 3.36 (dd, $J_{2,1-H(A)} = 6.2, J_{2,1-H(B)} = 4.6, 2$ -H), AB-Signal ($\delta_A = 3.71, \delta_B = 3.84, J_{A,B} = 12.4$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,2} = 6.1$ und schlecht aufgelöst $J_{B,2} = 3.0, 1$ -H₂).

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ = 18.42 (3-CH₃), 43.64 (C-5)^A, 51.97 (C-3)^B, 60.48 (C-1)^C, 63.52 (C-2)^C, 79.98 (C-4)^A.

^AZuordnung getroffen aufgrund von Hochfeldeffekt von Brom; ^AZuordnung getroffen aufgrund der weniger als halben Höhe des Signals bei 51.97 ppm im Vergleich zu den Signalen bei 60.48 (C-1)^B und 63.53(C-2)^B; ^BZuordnung vertauschbar.

IR (CDCl₃): v = 3610, 2980, 2940, 2255, 2220, 1655, 1455, 1385, 1245, 1075, 1025 cm⁻¹.

C ₆ H ₇ O ₂ Br (191.02)	Ber.	C 37.73	H 3.69
	Gef.	C 37.50	H 3.87

(2S,3S)-5,5-Dibrom-2,3-epoxy-3-methylpenta-4-en-1-ol 163



Methode A: SAE

Zu einer Lösung aus L-(+)-DET (378 µl, 458 mg, 2.22 mmol, 0.64 Äquiv.) und 4 Å Molsieb (2.0 g, am Hochvakuum getrocknet) in CH₂Cl₂ (5 mL) wurde im 20 min Abstand bei -28° C Ti(O*i*Pr)₄ (544 µl, 533 mg, 1.88 mmol, 0.54 Äquiv.), eine auf 0°C vorgekühlte Lösung des Allylalkohols **168** (890 mg, 3.5 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) und zuletzt TBHP (1.46 mL einer 4.74 M Lösung in CH₂Cl₂, 6.95 mmol, 2.0 Äquiv.) gegeben. Nach 30 min bei -28° C wurde die Reaktionsmischung in eine auf 0°C vorgekühlte Mischung aus FeSO₄ · 4H₂O (2.31 g, 8.34 mmol, 2.4 Äquiv.) und Zitronensäure (360 mg, 1.88 mmol, 0.54 Äquiv.) in H₂O (30 mL) gegossen und 20 min bei 0°C, darauf 20 min bei Raumtemp. gerührt. Es folgte Phasentrennung, Extraktion der wäßrigen Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 20 mL), Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. wäßr. Na₂SO₃-Lösung (20 mL) und Trocknen über Na₂SO₄. Auf das Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum bei Raumtemp. folgte eine Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 4:1, #23-38), die Epoxyalkohol **163** (527 mg, 1.94 mmol, 55%) in Form einer farblosen Flüssigkeit ergab.

Methode B: racemische Darstellung

Zu einer Lösung aus 4 Å Molsieb (2.0 g, am Hochvakuum getrocknet) und Allylalkohol **168** (2.16 g, 8.44 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) wurde bei 0°C VO(acac)₂ (224 mg, 0.844 mmol, 0.10 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (4 mL) und anschließend TBHP (2.23 mL einer 4.74 M Lösung in CH₂Cl₂, 10.6 mmol, 1.3 Äquiv.) getropft. Nach 1.5 h bei dieser Temperatur wurde eine ges. wäßr. Na₂SO₃-Lösung (40 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂

extrahiert (2 × 40 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wäßr. Na₂SO₃-Lösung (50 mL) bis zu einem negativen Peroxidtest gewaschen, anschließend mit ges. wäßr. NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Vakuum bei Raumtemp. eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (5 cm, 60 mL, CH/EE 4.1:1, #12-23) ergab den Epoxyalkohol (*rac*-163, 2.02 g, 88%) als farbloses Öl.

 R_{f} (CH/EE 1:1) = 0.56

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralpak OB-H, *n*-Heptan/*i*-PrOH 100:1, UV-Detektion 242 nm, 1.0 mL / min, 40°C, Retentionszeit 33.19 min, Retentionszeit des Enantionmeren 28.11): 92%.

¹H-NMR (300.0 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält 3 Gew.-% *t*BuOMe, 2 Gew.-% CH und 8 Gew.-% Isomer^A): $\delta = 1.45$ (s, 3-CH₃), 1.67 (br.t, $J_{OH,1} = 6.2$, OH), 3.24 (dd, $J_{2,1-H(A)} = 6.3$, $J_{2,1-H(B)} = 4.4$, 2-H), AB-Signal ($\delta_A = 3.73$, $\delta_B = 3.93$, $J_{AB} = 12.3$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,2} = 6.3$, $J_{A,OH} = 5.9$, $J_{B,OH} = 6.9$, $J_{B,2} = 4.3$, 1-H₂), 6.73 (s, 4-H).

^Abestimmt aus der Intensität des Signals bei 6.68 (s, 4-H-Isomer).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃ / CDCl₃): δ = 16.42 (3-CH₃), 61.03 (C-1)^A, 61.34 (C-3)^B, 63.72 (C-2)^A, 92.80 (C-5)^C, 138.36 (C-4)^C.

^AZuordnung aufgrund eines edited HSQC ("short-range H,C-COSY"; 499.9 MHz / 125.7 MHz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃) eines Isomerengemisches beider Epoxyalkohole anhand folgender Crosspeaks zwischen ¹H- und ¹³C-Signalen [$\delta_{H}(^{1}H)^{K} \leftrightarrow \delta_{C}(^{13}C)$]: $\delta_{H} = 3.73$ und 3.93 (1-H₂) $\leftrightarrow \delta_{C} = 61.03$ (C-1), $\delta_{H} = 3.24$ (dd, $J_{2,1-H(A)} = 6.3$, $J_{2,1-H(B)} = 4.4$, 2-H) $\leftrightarrow \delta_{C} = 63.72$ (C-2); ^BZuordnung aufgrund des Intensitätsunterschieds; ^CZuordnung aufgrund des Intensitätsunterschieds und aufgrund eines edited HSQC ("short-range H,C-COSY"; 499.9 MHz / 125.7 MHz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃) eines Isomerengemisches beider Epoxyalkohole anhand folgender Crosspeaks zwischen ¹H- und ¹³C-Signalen [$\delta_{H}(^{1}H)^{K} \leftrightarrow \delta_{C}(^{13}C)$]: $\delta_{H} = 6.73$ (s, 4-H) $\leftrightarrow \delta_{C} = 138.36$ (C-4).

$C_6H_8Br_2O_2$ (271.9)	Ber.	C 26.50	H 2.97
	Gef.	C 26.65	H 3.14

5,5-Dibrom-3-methylpenta-2,4-dienylessigsäurester 164



PPh₃ (3.67 g, 14.1 mmol, 1.8 Äquiv.), CBr₄ (am Hochvakuum getrocknet, 4.61 g, 14.1 mmol, 1.8 Äquiv.) und Zn (0.914 g, 14.1 mmol, 1.8 Äquiv.) wurden bei 0°C in CH₂Cl₂ (40 ml) gelöst. Anschließend wurde 24 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt, eine Lösung aus Aldehyd **67** (1.11 g, 7.81 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) zugetropft und wiederum auf Raumtemp. gebracht. Nach 3 h bei Raumtemp. wurde H₂O (20 ml) zur Reaktionsmischung zugegeben. Die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 × 40 ml) extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Zugabe von Kieselgel (5 g) wurde das Lösungsmittel bei Raumtemp. im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (5 cm, 60 ml, CH/EE = 10:1, #8-15) gereinigt. Die Titelverbindung (**164**; 1.96 g, 6.64 mmol, 85%) wurde als hellgelbes, instabiles Öl erhalten.

 R_{f} (CH/EE = 2:1) = 0.57

¹H-NMR (300.0 MHz, CDCl₃ / TMS; Probe enthält 15 Gew.-% *t*BuOMe mit s bei δ = 1.19, 3.21): δ = 1.93 (s, 3-CH₃), 2.07 (s, 2'-H₃), 4.64 (d, $J_{1,2}$ = 6.9, 1-H₂), 5.76 (tt nicht vollständig aufgelöstes quint., $J_{2,1}$ = 6.9, $J_{2,3-Me}$ = 1.3, 2-H), 6.95 (s, 4-H).

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃ / CDCl₃; Probe enthält 15 Gew.-% *t*BuOMe erkannbar an δ = 27.07, 49.54): δ = 15.91 (3-CH₃), 20.98 (C-2'), 60.80 (C-1), 88.78 (C-5), 127.78 (C-2), 136.11 (C-3), 139.56 (C-4), 170.93 (C-1').

IR (CDCl₃): v = 2980, 2930, 2250, 1735, 1435, 1380, 1365, 1235, 1080, 1025 cm⁻¹.

$C_8H_{10}Br_2O_2$ (298.0)	Ber.	C 32.25	Н 3.38
	Gef.	C 32.51	Н 3.46

(2S,3S)-5-Brom-1-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-2,3-epoxy-3-methyl-pent-4-in-1-ol (165)



165

Imidazol (am Hochvakuum getrocknet, 130 mg, 1.90 mmol, 3.6 Äquiv.) wurde in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und die Mischung auf 0°C abgekühlt. Darauf wurde Epoxyalkohol (100 mg, 0.52 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) zugegeben. Anschließend wurde *t*-Butyldiphenylchlorsilan (136 μ l,

144 mg, 0.524 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben, die Reaktionsmischung auf Raumtemp. gebracht und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von H₂O (15 mL) wurden die Phasen getrennt, die wäßrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3×15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wäßr. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen. Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen im Vakuum ergab ein Rohprodukt, das per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 25:1, #5-8) gereinigt wurde. Die Titelverbindung (**165**, 169 mg, 0.394 mmol, 76%) wurde als farbloses Öl erhalten.

 R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.59

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralcel OD-H, *n*-Heptan/*i*-PrOH 99.9:0.1, UV-Detektion 230 nm, 0.5 mL/min, 25°C, Retentionszeit 19.60 min, Retentionszeit des Enantionmeren 29.85): 93%.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe enthält 3 Gew.-% CH und Spuren H₂O): $\delta = 1.05$ (m_c, C(CH₃)₃), 1.33 (s, 3-CH₃), 3.37 (dd, $J_{2,1-H(A)} = J_{2,1-H(B)} = 5.2$, 2-H), AB-Signal ($\delta_A = 3.68$, $\delta_B = 3.78$, $J_{A,B} = 11.8$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,2} = 5.4$, $J_{B,2} = 5.2$, 1-H₂) 7.37 - 7.46 [m, aromat.-H₆ (meta, para)], 7.66 - 7.68 [m, aromat.-H₄,(ortho)].

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃/CHCl₃): $\delta = 18.29 (3-CH_3)^A$, 19.31 (*C*(CH₃)₃)^A, 26.85 (C(*C*H₃)₃), 43.13 (C-5)^B, 51.56 (C-3)^C, 61.89 (C-1)^C, 63.81 (C-2)^C, 80.36 (C-4)^B, 127.91 (C_{meta})^D, 129.98 (C_{para})^D, 133.08 und 133.27 (C_{ipso})^D, 135.67 und 135.70 (C_{ortho})^D.

^AZuordnung vertauschbar; ^BZuordnung aufgrund von Hochfeldeffekt von Brom, ^CZuordnung vertauschbar; ^DZuordnung erfolgte durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂-Silyl-geschütztes Diol zu 128.68 und 127.72 (2 × 2 C_{meta}), 129.66 und 129.73 (2 × C_{para}), 133.30 und 133.43 (2 × C_{ipso}) und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C_{ortho}) zugeordnet wurde.

IR (CDCl₃): v = 3690, 3075, 1600, 1475, 1430, 1255, 1240, 1085, 1065, 1000, 940, cm⁻¹.

5-Brom-3-methyl-2-penten-4-yn-1-ol (166)



166

^[245] S. Anklam, *Dissertation*, Freiburg, 2003, S.200.

Frisch gereinigtes Acetat (**164**, 1.45 g, 4.87 mmol) wurde mit MeOH (15 mL) und NaOH (4.4 mL einer 5.0 M Lösung in H₂O, 22 mmol, 4.5 Äquiv.) versetzt und 16 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in MTBE (20 mL) und H₂O (20 mL) aufgenommen. Nach Phasentrennung wurde die wäßrige Phase mit MTBE (3×20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Flash-Chromatographie (3.5 cm, 20 mL, CH/EE 5:1, #15-28) ergab die Titelverbindung (**166**, 706 mg, 4.03 mmol, 83%) als gelbes Öl.

 R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.27

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = = 1.41$ (br.s, OH), 1.82 (s, 3-CH₃), 4.22 (dq, $J_{1,2} = 6.7, {}^{5}J_{1,3-Me} = 0.9, 1-H_2$), 6.02 (tq, $J_{2,1} = 6.7, {}^{4}J_{2,3-Me} = 1.5, 2-H$).

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃ / CHCl₃): δ = 17.36 (3-CH₃), 47.94 (C-5), 59.11 (C-1), 82.17 (C-4), 120.54 (C-3)^A, 136.94 (C-2)^A.

^AZuordnung aufgrund unterschiedlicher Intensität.

IR (CDCl₃): v = 3610, 2185, 1730, 1635, 1600, 1435, 1400, 1375, 1235, 1000, 930 cm⁻¹.

C ₆ H ₇ BrO (175.0)	Ber.	C 41.17	H 4.03
	Gef.	C 40.97	H 4.06

5,5-Dibrom-3-methylpenta-2,4-dien-1-ol (168)



168

 K_2CO_3 (348 mg, 2.52 mmol, 0.75 Äquiv.) wurde in MeOH (30 ml) vorgelegt und auf –20°C abgekühlt. Darauf wurde Acetat **164** (1.0 g, 3.4 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 2.5 h bei –20°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung in eine Mischung aus Puffer (pH 4, 40 ml) und CH₂Cl₂ (50 ml) gegossen, die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Beseitigung des Lösungsmittels im Vakuum ergab sich der Allylalkohol **168** (805 mg, 3.15 mmol, 93%) als farblose, instabile Flüssigkeit.

(Nach Flash-Chromatographie; (3 cm, 20 ml, CH/EE 5:1, #20-28) liegt das Produkt stärker verunreinigt vor.]

 R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.28

¹H-NMR (300.0 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.35$ (br.s, OH), 1.90 (s, 3-CH₃), 4.24 (d, $J_{1,2} = 6.4$, 1-H₂), 5.82 (tt, $J_{2,1} = 6.6$, ⁴ $J_{2,3-Me} = 1.3$, 2-H), 6.95 (s, 4-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 15.76 (3-CH₃), 59.31 (C-1), 88.16 (C-5), 132.88 (C-2)^A, 134.07 (C-3)^B, 139.90 (C-4)^A.

^AZuordnung anhand Vergleich mit **164**; ^BZuordnung aufgrund der Peakhöhe.

IR (CDCl₃): v = 2980, 2935, 2880, 2250, 1735, 1720, 1600, 1435, 1380, 1265, 1215, 1200, 1155, 1090, 1050 cm⁻¹.

C ₆ H ₈ Br ₂ O (255.9)	Ber.	C 28.16	Н 3.15
	Gef.	C 28.72	Н 3.33

(2S,3S)-1-(*t*Butyldiphenylsilyl)-5,5-dibrom-2,3-epoxy-3-methyl-pent-4-en-1-ol (169)



169

Imidazol (am Hochvakuum getrocknet, 80 mg, 1.2 mmol, 3.2 Äquiv.) wurde bei 0°C in CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst und die Mischung auf 0°C abgekühlt. Darauf wurde Epoxyalkohol **163** (100 mg, 0.37 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) zugegeben. Anschließend wurde tropfenweise *t*Butyldiphenylchlorsilan (95 µl, 100 mg, 0.37 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben, die Reaktion auf Raumtemp. gebracht und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von H₂O (15 mL) wurden die Phasen getrennt, die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 × 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. wäßr. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen. Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen im Vakuum ergab ein Rohprodukt, das per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 90:1, #15-18) gereinigt wurde. Die Titelverbindung (**169**, 172 mg, 0.337 mmol, 91%) wurde als farbloses Öl erhalten.

 $R_{\rm f}$ (CH/EE 2:1) = 0.75

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralpak OD-H, *n*-Heptan/*i*-PrOH 200:1, UV-Detektion 230 nm, 0.5 mL/min, 15°C, Retentionszeit 38.60 min, Retentionszeit des Enantionmeren 48.04 min): 91%.

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe enthält 4 Gew.-% CH): $\delta = 1.07$ (s, C(CH₃)₃), 1.30 (s, 3-CH₃), 1.53 (br.s, OH), 3.28 (dd, $J_{2,1-H(A)} = J_{2,1-H(B)} = 5.2$, 2-H), AB-Signal ($\delta_A = 3.77$, $\delta_B = 3.85$, $J_{AB} = 11.6$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,2} = 5.6$, $J_{B,2} = 5.0$, 1-H₂), 6.70 (s, 4-H), 7.37 - 7.47 (m, aromat.-H₆ [meta, para]), 7.67 - 7.70 (m, aromat.-H₄,[ortho]).

¹³C-NMR [100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, Probe enthält Spuren an CH (δ = 27.04)]: δ = 16.42 (3-CH₃), 19.31 (*C*(CH₃)₃)^A, 26.87 (C(*C*H₃)₃)^A, 62.50 und 64.00 (C-1 und C-2)^B, 92.53 (C-5), 127.87 (C_{meta})^D, 129.93 (C_{para})^D, 135.73 (C_{ortho})^D, 138.64 (C-4).

^AZuordnung aufgrund Größenvergleich und Vergleich mit **220**; ^BC-3 ist aufgrund geringer Intensität nicht zuzuordnen; ^CZuordnung an der Grenze des Singal-Rausch-Verhältnisses; ^DZuordnung aufgrund Vergleichs mit **221**, bei dem 127.88 (C_{meta}), 129.96 (C_{para}), 133.07 und 133.28 (C_{ipso}), 135.63 und 135.65 (C_{ortho}) zugeordnet wurden zu 127.91 (C_{meta}), 129.96 (C_{para}), 133.07 und 133.29 (C_{ipso}), 135.65 und 135.70 (C_{ortho}).





190

Bei 0°C versetzte man den Allylalkohol **189** (dargestellt analog Lit.^[63], 300 mg, 2.7 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) mit VO(acac)₂ (10 mg, 0.043 mmol, 1.6 mol.-%) und tropfte anschließend tBuOOH (ca. 4.7 M in CH₂Cl₂, 0.85 mL, 4.0 mmol, 1.5 Äquiv.) zu. Nach 4 h bei Raumtemp. wurde mit wäßr. ges. Na₂SO₃-Lsg. (20 mL) versetzt und mit CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit wäßr. ges. Na₂S₂O₃-Lsg. (2 × 20 mL) bis zu einem negativen Peroxidtest gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 ml, CH/EE 3:1, #15-28) ergab die Titelverbindung (170 mg, 50%) als farbloses Öl.

 R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.20

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.51$ (s, 3-CH₃), 1.67 (br.s, 1-OH), 1.83 (s, 6-H₃), 3.31 (dd, $J_{2,1-H(A)} = 6.0$, $J_{2,1-H(B)} = 4.7$, 2-H), AB-Signal ($\delta_A = 3.69$, $\delta_B = 3.83$, $J_{AB} = 12.2$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,2} = 6.2$, $J_{B,2} = 4.5$, 1-H₂).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 3.54 (C-6), 18.96 (3-*C*H₃), 51.67 (C-3)^A, 60.71 und 64.01 (C-2, C-1)^A, 78.96 und 79.37 (C-4, C-5).

^AZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe, die im Vergleich zu den Signalen bei $\delta_{C} = 60.71$ und 64.01weniger als ein Viertel ist.

IR (Film): $v = 3400, 2980, 2925, 2880, 2245, 1640, 1445, 1385, 1265, 1080, 1030 \text{ cm}^{-1}$.

(rac)-1-(tButyldiphenylsilyl)-2,3-epoxy-3-methyl-hex-4-in-1-ol (191)



191

Zu einer Lösung des Epoxyalkohols **190** (60 mg, 0.48 mmol) und Imidazol (118 mg, 1.73 mmol, 3.6 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (5 mL) wurde bei 0°C tropfenweise *t*BuPh₂SiCl (130 μ L einer 97% igen Lösung, 130 mg, 0.48 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde H₂O (5 mL) zugegeben, die Phasen wurden getrennt, und die wäßr. Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit wässr. ges. NaCl-Lösung (2 × 10 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Flash-Chromatographie (2 cm, 20 ml, CH/EE = 25:1, #3-6) ergab die Titelverbindung (116 mg, 67%) als farbloses Öl.

 $R_f (PE/Et_2O \ 10:1) = 0.45$

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe enthält unbekannte Verunreinigung bei 1.32, 1.43, 1.50, 1.70, 3.07, 3.90): $\delta = 1.07$ (s, *t*Bu), 1.32 (s, 3-CH₃), 1.84 (s, 6-H₃), 3.35 (dd, $J_{2,1-H(A)} = J_{2,1-H(B)} = 5.4$, 2-H), AB-Signal ($\delta_A = 3.70$, $\delta_B = 3.76$, $J_{AB} = 11.6$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,2} = 5.3$, $J_{B,2} = 5.3$, 1-H₂), 7.36 - 7.46 [m, aromat.-H₆ (meta, para)], 7.67 - 7.69 [m, aromat.-H₄,(ortho)].

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 3.64 (C-3), 18.85 und 19.30 (3-CH₃, *C*(CH₃)₃), 26.83 (C(*C*H₃)₃)^A, 51.18 (C-3), 62.16 und 64.21 (C-1, C-2), 78.60 und 79.65 (C-4, C-5), 127.85, 129.89, 133.15, 133.37, 135.65, 135.69 (C-aromat)^B.

^AZuordnung aufgrund Größenvergleich, ^B aus Vergleich mit **221** [127.88 (C_{meta})^C, 129.96 (C_{para})^C, 133.07 und 133.28 (C_{ipso})^C, 135.63 und 135.65 (C_{ortho})^C] folgendermaßen zuzuordnen 127.85 (C_{meta}), 129.89 (C_{para}), 133.15 und 133.37 (C_{ipso}), 135.65 und 135.69 (C_{ortho}).

IR (CDCl₃): v = 3435, 2930, 1645, 1430, 1115, 1070, 825, 700 cm⁻¹.

C ₂₃ H ₂₈ O ₂ Si (364.6)	Ber.	C 75.78	Н 7.74
	Gef.	C 75.79	H 7.69

4-Acetylsulfanyl-5-benzyloxy-2,4-dimethyl-2-pentensäureethylester (194b)^[63]



194b

Die Säure **209b** (100 mg, 0.31 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Darauf wurde Ethanol (40 µL, 29 mg, 0.63 mmol, 2.2 Äquiv.) zugetropft und anschließend DCC (65 mg, 0.31 mmol, 1.0 Äquiv.) und DMAP (2.2 mg, 0.018 mmol, 6.0 mol-%) zugegeben. Nach 50 min Rühren bei 0°C wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur abfiltriert, mit Petrolether (30/60, 5 × 2 mL) nachgespült und das Filtrat unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/Aceton 4:1, #4-6) ergab die Titelverbindung **194b** (92 mg, 85%) als farbloses Öl.

 R_{f} (CH:EE 2:1) = 0.35

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält Spuren CH): $\delta = 1.29$ (t, $J_{2",1"} = 7.1$, 2"-H₃), 1.71 (s, 4-CH₃)^A, 2.10 (d, $J_{2-Me,3} = 1.5$, 2-CH₃)^A, 2.27 (s, 2'-H₃), 4.20 (q, $J_{1",2"} = 7.1$, mit Andeutung einer weiteren Kopplung zum d mit J = 1.2 zum Signal höherer Ordnung, 1"-H₂), 4.67 (s, 5-H₂), 7.08 (d mit Andeutung weiterer Signaläste zum q, $J_{3,2-Me} = 1.5$, 3-H), 7.45 (m_c ggf. auswertbar als t, $J_{ortho} = 7.8$, meta-H₂), 7.58 (m_c ggf. auswertbar als tt, $J_{ortho} = 7.4$, $J_{meta} =$ 1.3, para-H), 8.02 - 8.04 (m ggf. auswertbar als d, $J_{ortho} = 7.0$, mit Andeutung weiterer Kopplungen, ortho-H₂).

^AZuordnung aufgrund der auftretenden Allylkopplung.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, Probe enthält CH): δ = 14.28, 14.46 und 22.76 (2-*C*H₃, 4-*C*H₃, C-2"), 30.64 (C-2'), 51.27 (C-4), 61.10 (C-1")^A, 69.09 (C-5)^A, 128.56 (C_{meta})^B, 129.81 (C_{ortho}), 129.92 (C_{ipso})^C, 130.88 (C-2), 133.30 (C_{para})^B, 140.95 (C-3)^B, 166.14 und 168.16 (C-1, Bz-C), 194.38 (C-1').

^AUnterscheidung zwischen 61.10 (C-1") und 69.09 (C-5) wurde getroffen aufgrund Vergleichs mit dem analogen Trifluorethylester **210b**, bei dem 60.98 (q, ${}^{2}J_{C-1",2"-F} = 36.6$, C-1') und 68.98 (C-5) zugeordnet wurde; ^BZuordnung dieser Signale wurde getroffen aufgrund Vergleichs mit dem analogen Trifluorethylester **210b**, bei dem 128.59 (C_{meta}), 128.90 und 129.73 (C-2 und C_{ipso}), 129.77 (C_{ortho}), 133.38 (C_{para}) und 143.90 (C-3) zugeordent wurde; ^CZuordnung aufgrund der Signalintensität.

IR (Film): $v = 3455, 3425, 1725, 1710, 1695, 1270, 1255, 1105 \text{ cm}^{-1}$.

C ₁₈ H ₂₂ O ₅ S (350.4)	Ber.	C 61.69	H 6.33	S 9.15
	Gef.	C 61.92	H 6.35	S 9.16

2-Brom-2-methylpropionsäure-2,2,2-trifluorethylester (200)



200

2-Bromisobuttersäure (2.00g, 12.0 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (80 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Darauf wurde hintereinander DCC (2.50 g, 12.1 mmol, 1.0 Äquiv.), DMAP (44 mg, 0.36 mmol, 3 mol-%) und Trifluorethanol (4.3 mL, 6.0 g, 60 mmol, 5.0 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2.5 h bei Raumtemp. gerührt, mit PE (30/50, 2 × 20 mL) versetzt, über Kieselgel abfiltriert und am Vakuum eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 ml, PE/Et₂O 30:1, #4-15) ergab die Titelverbindung (**200**; 2.2 g, 73%) als farbloses Öl.

 $R_f (PE/Et_2O 22:1) = 0.48$

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.97$ (s, 2 × 2-CH₃), 4.56 (q, $J_{1',F} = 8.3$, 1'-H₂).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 30.59 (2 × 2-*C*H₃), 54.10 (C-2), 61.50 (q, *J*_{1',2'} = 37.0, C-1'), 122.80 (q, *J*_{2',F} = 277.5, C-2'), 170.40 (C-1).

IR (Film): v = 3495, 3010, 2980, 2935, 2870, 1760, 1465, 1415, 1375, 1300, 1260, 1150, 1110, 1040, 980 cm⁻¹.

2-Acetylsulfanyl-2-methylpropionsäureethylester (201)



NaH (mit Hexan gewaschen, 245 mg, 10.2 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in DMSO (30 mL) vorgelegt. HSAc (728 µL, 778 mg, 10.2 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde bei Raumtemp. tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung 40 min gerührt. Nach dem Zutropfen von 2-Bromisobuttersäureethylester (1.50 mL, 1.99 g, 10.2 mmol) wurde das Gemisch 72 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der Zugabe von H₂O (50 mL) und Et₂O (50 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde mit Et₂O (2×50 mL) extrahiert, die vereinigten organische Phasen wurden mit wässr. ges. NH₄Cl-Lösung $(2 \times 90 \text{ mL})$ gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter schwach reduziertem Druck eingeengt, woraus sich der Ethylester **201** (1.88 g, davon 1.68 g, 87% **201** und 0.19 g, 10% 2-Bromisobuttersäureethylester, woraus sich eine Ausbeute von 96% an 201 bzgl. reisoliertem Edukt ergibt) ergab.

¹H-NMR [400.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe verunceinigt mit 10 Gew.-% Edukt erkennbar an 1.28 (t, $J_{2,1} = 7.2$, OCH₂CH₃), 1.50 (s, (CH₃)₂) und 4.16 (q, $J_{2,1} = 7.1$, OCH₂CH₃)]: $\delta = 1.26$ (t, $J_{2',1'} = 7.1$, 2'-H₃), 1.58 (s, 2 × 2-CH₃), 4.19 (q, $J_{1',2'} = 7.1$, 1'-H₂).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, Probe schwach verunreinigt bei 14.15, 25.32, 51.98 und 61.73): $\delta = 14.11 (SC(O)CH_3)$, 25.94 (2 × 2-*C*H₃)^A, 30.21 (C-2')^A, 51.43 (C-2), 61.75 (C-1'), 173.74 (C-1), 195.01 (S*C*(O)CH₃).

^AZuordnung aufgrund der Peakhöhe, die bei $\delta_C = 30.21$ (C-2') weniger als die Hälfte derer bei $\delta_C = 25.94$ (2-*C*H₃, C-3) aufweist.

IR (CDCl₃): v = 2980, 2935, 2870, 1735, 1695, 1470, 1445, 1385, 1365, 1265, 1155, 1135, 1110, 1025, 955 cm⁻¹.

2-Acetylsulfanyl-2-methylpropionsäuretrifluorethylester (202)



NaH (mit Hexan gewaschen, 96 mg, 4.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in DMSO (12 mL) vorgelegt. HSAc (290 μ L, 310 mg, 4.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde bei Raumtemp. tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung 20 min gerührt. Nach dem Zutropfen von 2-Bromisobuttersäuretrifluorethylester (1.0 g, 4.0 mmol) wurde das Gemisch 72 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der Zugabe von H₂O (50 mL) und Et₂O (50 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde mit Et₂O (2 × 50 mL) extrahiert, die vereinigten organische Phasen wurden mit wässr. ges. NH₄Cl-Lösung (2 × 90 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter schwach reduziertem Druck eingeengt, woraus sich der Trifluorethylester **202** (860 mg, 87%) ergab.

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe verunreinigt mit Spuren H₂O): $\delta = 1.61$ (s, 2 × 2-CH₃), 2.28 (s, SC(O)CH₃), 4.49 (q, $J_{1',1'-CF_3} = 8.4$, 1'-H₂).

5,5-Dimethylthiophen-2,4-dion (203)



Methode A:

n-BuLi (2.5 M in Hexan, 7.4 mL, 19 mmol, 10.3 Äquiv.) wurde bei 0°C tropfenweise zu HMDS (3.9 mL, 3.0 g, 19 mmol, 10.3 Äquiv.) in THF (7.2 mL) gegeben und anschließend bei Raumtemp. 1 h gerührt. 4.6 mL dieser LiHMDS-Lösung (1 M in THF/Hexan, 4.6 mmol, 2.5 Äquiv.) wurde bei -78° C tropfenweise zu einer Lösung aus Ethylester **201** (350 mg, 1.8 mmol) in THF (25 mL) gegeben und nach 30 min bei -78° C über 2 h auf -5° C gebracht und bei dieser Temperatur 20 min gerührt. Die Lösung wurde in HCl (1 N, 37 mL) gegossen und mit EE (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde in wässr. ges. NaHCO₃-

Lösung (22 mL) aufgenommen und mit Et₂O (3×15 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit HCl (1 N) auf pH = 3 gebracht und mit Et₂O (3×15 mL) und EE (2×15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt, woraus sich **203** (111 mg, 42%) als rötlich-bräunlicher Feststoff ergab.

Methode B:

n-BuLi (2.0 M in Hexan, 2.1 mL, 4.1 mmol, 2.5 Äquiv.) wurde bei 0°C tropfenweise zu HMDS (0.86 mL, 670 mg, 4.1 mmol, 2.5 Äquiv.) in THF (2 mL) gegeben und anschließend bei Raumtemp. 1 h gerührt. Diese Lösung wurde bei -78° C zu einer Lösung aus Trifluorethylester **202** (400 mg, 1.6 mmol) in THF (24 mL) gegeben und nach 30 min bei -78° C langsam auf -5° C gebracht und bei dieser Temperatur 50 min gerührt. Die Lösung wurde in HCl (1 N, 35 mL) gegossen und mit EE (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde in wässr. ges. NaHCO₃-Lösung (25 mL) aufgenommen und mit Et₂O (3 × 15 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit HCl (1 N, ca. 30 mL) auf pH = 3 gebracht und mit Et₂O (3 × 25 mL) und EE (2 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt, woraus sich **203** (140 mg, 59%) als bräunlicher Feststoff ergab.

mp: 95°C

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.70$ (s, 2 × 5-CH₃), 3.42 (s, 3-H₂).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 27.59 (2 \times 5 - CH_3)$, 46.89 (C-3)^A, 62.34 (C-5)^A, 195.17 und 206.87 (C-2, -4)

^AUnterscheidung erfolgte aufgrund der Peakhöhe, die bei $\delta_{C} = 62.34$ weniger als die Hälfte derer bei $\delta_{C} = 46.89$ aufweist.

IR (Film): $v = 3410, 2650, 1645, 1590, 1275, 1190, 1160 \text{ cm}^{-1}$.

$C_6H_8O_2S$ (144.2)	Ber.	C 49.98	H 5.59	S 22.24
	Gef.	C 49.90	H 5.50	S 21.94

pK_a-Wert-Bestimmung:

Zur Bestimmung der pK_a-Werte erfolgte eine Titration von 5-20 μ M Substratlösungen in 50-100 mL H₂O mit 0.1 M NaOH (Schellbach-Bürette). Der pH-Wert wurde mittels eines Membran-pH-Meters (HI 8314; HANNA instruments) gemessen. Die Bestimmung des Äquivalenzpunktes erfolgte grafisch über die Tangentenmethode.^[171] Der pK_a-Wert wurde als Mittelwert der per Henderson-Hasselbalch-Gleichung [pK_a = pH – lg([A⁻]/[HA])] bestimmten Werte der Punkte [A⁻]/[HA] = ¹/₄, ¹/₃, ¹/₂ und ²/₃ berechnet.



$$V([A^{-}]=[HA]) = 6.1 \text{ mL}; y = 0.27x + 2.68$$

[A ⁻]/[HA]	1/4	1/3	1/2	2/3
V [mL]	1.53	2.03	3.05	4.07
pH	3.09	3.23	3.50	3.78
$pK_a = pH - lg([A^-]/[HA])$	3.69	3.71	3.80	3.96

 $\rightarrow \phi pK_a = 3.79$

2-Methyl-2-propionylsulfanyl-propionsäureethylester (204)



259

204

NaH (mit Hexan gewaschen, 245 mg, 10.2 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in DMSO (30 mL) vorgelegt. Thiopropionsäure **160** (921 mg, 10.2 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde bei Raumtemp. tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung 45 min gerührt. Nach dem Zutropfen von 2-Bromisobuttersäureethylester (1.50 mL, 1.99 g, 10.2 mmol) wurde das Gemisch 72 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der Zugabe von H₂O (50 mL) und Et₂O (50 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde mit Et₂O (2×50 mL) extrahiert, die vereinigten organische Phasen wurden mit wässr. ges. NH₄Cl-Lösung (2×90 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter schwach reduziertem Druck eingeengt. Eine anschließende Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, PE/Et₂O 10:1, #13-40) ergab den Ethylester **204** (801 mg, 38%) als gelbliche Flüssigkeit.

 R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.44

¹H-NMR [300.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe enthält unbekannte Verbindung mit 3.48 (q, J = 7.0)]: $\delta = 1.14$ (t, $J_{3",2"} = 7.5$, 3"-H₃)^A, 1.26 (t, $J_{2',1'} = 7.1$, 2'-H₃)^A, 1.58 (s, 2 × 2-CH₃), 2.51 (q, $J_{2",3"} = 7.5$, 2"-H₂), 4.19 (q, $J_{1',2'} = 7.3$, 1'-H₂).

^AZuordnung aufgrund der Kopplungskonstanten zu den unterscheidbaren Kopplungspartnern und Vergleich zu **201**, bei dem aufgrund der fehlenden Thiopropionatgruppe Eindeutigkeit herrscht.

2-Methyl-2-propionylsulfanyl-propionsäure-2,2,2-trifluorethylester (205)



205

NaH (mit Hexan gewaschen, 96 mg, 4.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in DMSO (12 mL) vorgelegt. Thiopropionsäure **160** (360 mg, 4.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde bei Raumtemp. tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung 20 min gerührt. Nach dem Zutropfen von 2-Bromisobuttersäuretrifluorethylester (1.0 g, 4.0 mmol) wurde das Gemisch 72 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der Zugabe von H₂O (50 mL) und Et₂O (50 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde mit Et₂O (2×50 mL) extrahiert, die vereinigten organische Phasen wurden mit wässr. ges. NH₄Cl-Lösung (2×50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter schwach reduziertem Druck eingeengt. Eine anschließende Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, PE/Et₂O 15:1, #14-18) ergab den Trifluorethylester **205** (340

mg, 33%) als gelbliche Flüssigkeit. Aus den Fraktionen #8,9 wurde Edukt (208 mg, 0.835 mmol, 21%) reisoliert (Ausbeute an **205** bzgl. reisoliertem Edukt: 41%).

 R_{f} (PE/Et₂O 10:1) = 0.40

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe enthält Spuren H₂O): $\delta = 1.14$ (t, $J_{3",2"} = 7.5$, 3"-H₃), 1.61 (s, 2 × 2-CH₃), 2.52 (q, $J_{2",3"} = 7.5$, 2"-H₂), 4.48 (q, $J_{1',1'-CF_3} = 8.4$, 1'-H₂).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, Probe schwach verunreinigt bei 27.00 und 77.30): $\delta = 9.37$ (C-3"), 25.95 (2 × 2-*C*H₃), 36.81 (C-2"), 50.47 (C-2), 61.50 ($J_{1',1'-CF_3} = 36.7$, C-1'), 123.01 (${}^{1}J_{2',2'-F} = 277.2$, C-2'), 172.70 (C-1), 199.52 (C-1").

IR (Film): v = 2985, 2945, 2880, 1760, 1695, 1470, 1415, 1390, 1370, 1285, 1250, 1165, 1120, 1040, 1020, 975, 940 cm⁻¹.

4-Hydroxy-3,5,5-trimethyl-2(5H)-thiophenon (206)



Methode A:

n-BuLi (2.5 M in Hexan, 3.9 mL, 9.9 mmol, 2.5 Äquiv.) wurde bei 0°C tropfenweise zu HMDS (2.1 mL, 1.6 g, 9.9 mmol, 2.5 Äquiv.) in THF (6 mL) gegeben und anschließend bei Raumtemp. 1 h gerührt. Zu dieser Lösung wurde bei -78°C tropfenweise zu einer Lösung aus Ethylester **204** (800 mg, 3.9 mmol) in THF (60 mL) gegeben und nach 25 min bei -78°C über 4 h auf -5°C gebracht und bei dieser Temperatur 20 min gerührt. Die Lösung wurde in HCl (1 N, 65 mL) gegossen und mit EE (3 × 45 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde in wässr. ges. NaHCO₃-Lösung (40 mL) aufgenommen und mit Et₂O (3 × 30 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit HCl (1 N, ca. 45 mL) auf pH = 3 gebracht und mit Et₂O (3 × 40 mL) und EE (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt, woraus sich **206** (236 mg, 38%) ergab.

Methode B:

n-BuLi (2.4 M in Hexan, 1.2 mL, 2.9 mmol, 2.5 Äquiv.) wurde bei 0°C tropfenweise zu HMDS (0.61 mL, 470 mg, 2.9 mmol, 2.5 Äquiv.) in THF (2 mL) gegeben und anschließend bei Raumtemp. 1 h gerührt. Diese Lösung wurde bei -78°C zu einer Lösung aus Trifluorethylester **205** (300 mg, 1.2 mmol) in THF (20 mL) gegeben und nach 1 h bei -78°C langsam auf -5°C gebracht und bei dieser Temperatur 50 min gerührt. Die Lösung wurde in HCl (1 N, 25 mL) gegossen und mit EE (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde in wässr. ges. NaHCO₃-Lösung (15 mL) aufgenommen und mit Et₂O (3 × 15 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit HCl (1 N, ca. 20 mL) auf pH = 3 gebracht und mit Et₂O (3 × 30 mL) und EE (2 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeengt. **206** (77 mg, 38%) ergab.

 R_{f} (CH/EE 1:2) = 0.34

mr: 120-140°C

¹H-NMR (300.1 MHz, DMSO): $\delta = 1.59$ (s, 2 × 5-(CH₃), 1.61 (s, 3-CH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz, DMSO): δ = 7.78 (3-*C*H₃), 26.93 (2 × 5-(*C*H₃), 52.47 (C-5), 107.30 (C-3), 181.28 (C-4), 192.65 (C-2).

IR (Film): $v = 3380, 1755, 1700, 1460, 1370, 1030 \text{ cm}^{-1}$.

$C_7H_{10}O_2S$ (158.2)	Ber.	C 53.14	H 6.37	S 20.27
	Gef.	C 52.97	H 6.38	S 19.98

pK_a-Wert-Bestimmung:

Zur Bestimmung der pK_a-Werte erfolgte eine Titration von 5-20 μ M Substratlösungen in 50-100 mL H₂O mit 0.1 M NaOH (Schellbach-Bürette). Der pH-Wert wurde mittels eines Membran-pH-Meters (HI 8314; HANNA instruments) gemessen. Die Bestimmung des Äquivalenzpunktes erfolgte grafisch über die Tangentenmethode.^[171] Der pK_a-Wert wurde als Mittelwert der per Henderson-Hasselbalch-Gleichung [pK_a = pH – lg([A⁻]/[HA])] bestimmten Werte der Punkte [A⁻]/[HA] = ¹/₄, ¹/₃, ¹/₂ und ²/₃ berechnet. Aufgrund der geringen Substanzmengen konnten pro Messlauf nur wenige Datenpunkte aufgezeichnet werden. Deshalb wurden mehere Titrations-Läufe durchgeführt. Exemplarisch sind hier zwei aufgeführt.



$V([A^-]=[HA])$	= 3.25 mL
-----------------	------------

[A ⁻]/[HA]	1/4	1/3	1/2	2/3
V [mL]	0.81	1.25	1.88	2.17
pH	3.30	3.55	3.80	4.00
$pK_a = pH - lg([A^-]/[HA])$	3.9	4.0	4.1	4.2

 $\rightarrow \phi pK_a = 4.05$



 $V([A^{-}]=[HA]) = 1.1 \text{ mL}; y = 0.96x + 3.28$

[A ⁻]/[HA]	1/4	1/3	1/2	2/3
V [mL]	0.28	0.37	0.55	0.73
pН	3.54	3.64	3.81	3.98
$pK_a = pH - lg([A]/[HA])$	4.14	4.12	4.11	4.16

 $\rightarrow \phi pK_a = 4.13$

(3E)-2-hydroxymethyl-5-(4-Methoxybenzyloxy)-2,4-dimethyl-penta-3-enal (207)



207

Die racemische Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV2** aus dem Allylalkohol **96** (500 mg, 1.9 mmol), VO(acac)₂ (252 mg, 0.953 mmol, 0.5 Äquiv.) und *t*BuOOH (ca. 4.4 M in CH₂Cl₂, 0.65 mL, 2.9 mmol, 1.5 Äquiv.) erhalten. Die Titelverbindung (159 mg, 30%) wurde als farbloses instabiles Öl erhalten.

 $R_{\rm f}$ (CH/EE 2:1) = 0.36

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält CH): $\delta = 1.29$ (s, 2-CH₃), 1.64 (s, 4-CH₃), 2.03 (dd, $J_{1'-OH,1'-H(A)} = 7.5$, $J_{1'-OH,1'-H(B)} = 5.2$, 1'-OH), AB-Signal [$\delta_A = 3.57$, $\delta_B = 3.90$, $J_{AB} = 11.3$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,1'-OH} = 7.5$, $J_{B,1'-OH} = 5.0$, 1'-H₂, überlagert von $\delta = 3.81$ (s, OCH₃)^A und 3.87 (s, 5-H₂)], 4.43 (s, Benzyl-CH₂)^A, 5.33 (d, $J_{3,4-Me} = 1.2$ 3-H), AA'BB'-Signal mit Signalschwerpnkten bei $\delta = 6.89$ und $\delta = 7.28$ (C₆H₄), 9.57 (s, 1-H).

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem ein 4-Methoxybenzyl-geschützter Allylalkohol {*trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol} im ¹H-NMR (500.0 MHz, CDCl₃ / TMS, nur die interessierenden Signale werden angegeben): $\delta = 3.80$ (s, O-CH₃), 4.45 (s, Benzyl-H₂) und AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, Probe enthält unbekannte Verunreinigungen bei 65.12, 114.05, 128.72): δ = 15.50 und 18.30 (2-, 4-*C*H₃), 53.06 (C-2), 55.36 (O-CH₃)^A, 66.45 (C-1'), 71.96 und 75.67 (C-5 und Benzyl-C)^B, 113.92 (C_{meta})^A, 124.59 (C-3)^C, 129.48 (C_{ortho})^A, 130.20 (C_{ipso})^A, 138.86 (C-4)^C, 159.37 (C_{para})^A, 204.11 (C-1).

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem ein 4-Methoxybenzyl-geschützter Allylalkohol {*trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol} zu ¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, nur die interessierenden Signale werden aufgeführt): $\delta = 55.27$ (O-CH₃), 69.89 (C-6), 71.84 (Benzyl-C), 113.81 (2 × C_{meta}), 129.36 (2 × C_{ortho}), 130.36 (C_{ipso}) und 159.24 (C_{para}) zugeordnet wurde; ^BZuordnung möglich durch ein edited HSQC ("short-range H,C-COSY"; 400.1 MHz / 100.6 MHz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃) das folgende Crosspeaks zwischen ¹H- und ¹³C-Signalen [$\delta_{H}(^{1}H)^{D} \leftrightarrow \delta_{C}(^{13}C)$] aufwies: $\delta_{H} = 3.87$ (s, 5-H₂) $\leftrightarrow \delta_{C} = 75.67$ (C-5) sowie $\delta_{H} = 4.43$ (s, Benzyl-CH₂) $\leftrightarrow \delta_{C} = 71.96$ (Benzyl-C); ^CZuordnung erfolgte durch ein edited HSQC ("short-range H,C-COSY"; 499.9 MHz / 125.7 MHz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃) anhand des folgenden Crosspeaks zwischen ¹H- und ¹³C-Signalen [$\delta_{H}(^{1}H)^{D} \leftrightarrow \delta_{C}(^{13}C)$]: $\delta_{H} = 5.33$ (d, $J_{3,4-Me} = 1.2$ 3-H) $\leftrightarrow \delta_{C} = 124.59$ (C-3).

IR (Film): $v = 3425, 2935, 2860, 1720, 1610, 1515, 1465, 1250, 1175, 1080, 1035, 820 \text{ cm}^{-1}$.

(2trans,4E)-1-(tert-Butyldiphenylsiloxy)-2,3-epoxy-6-(4-Methoxybenzyloxy)-3,5dimethyl-hexa-4-enol (208)



208

Dazu wurde zunächst das Glycidol (2*trans*,4*E*)-2,3-epoxy-6-(4-Methoxybenzyloxy)-3,5dimethyl-hexa-4-enol dargestellt



Die racemische Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV2** aus dem Allylalkohol **96** (500 mg, 1.9 mmol), VO(acac)₂ (10 mg, 0.04 mmol, 2.0 mol-%) und *t*BuOOH (ca. 4.4 M in CH₂Cl₂, 0.87 mL, 3.8 mmol, 2.0 Äquiv.) erhalten. Die Titelverbindung (615 mg einer 77% Lösung in CH₂Cl₂, 90%) wurde als farbloses Öl erhalten wurde und aufgrund ihrer Instabilität bei Raumtemp. und auch dort nicht vollständig eingeengt und als Rohprodukt weiter umgesetzt.

 $R_{\rm f}$ (CH/EE 2:1) = 0.35

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält CH und CH₂Cl₂): $\delta = 1.26$ (s, 3-CH₃), 1.61 (br.s, 1-OH), 1.76 (s, 5-CH₃), 3.10 (dd, $J_{2,1-H(A)} = 5.9$, $J_{2,1-H(B)} = 5.1$, 2-H), AB-Signal [$\delta_A = 3.77$, $\delta_B = 3.89$, $J_{AB} = 12.0$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,2} = 6.2$, $J_{B,2} = 4.7$, 1-H₂, überlagert von $\delta = 3.81$ (s, OCH₃)^A und 3.85 (s, 6-H₂)^A], 4.40 (s, Benzyl-CH₂)^A, 5.70 (br.s, 4-H), AA'BB'-Signal mit Signalschwerpnkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.25$ (C₆H₄).

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem ein 4-Methoxybenzyl-geschützter Allylalkohol {*trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol} im ¹H-NMR (500.0 MHz, CDCl₃ / TMS, nur die interessierenden Signale werden angegeben): $\delta = 3.80$ (s, O-CH₃), 4.01 (d, 6-H₂), 4.45 (s, Benzyl-H₂) und AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, Probe enthält unbekannte Verunreinigung bei 25.84, 26.76 und 31.30): δ = 14.92 und 18.29 (3-, 5-*C*H₃), 55.36 (O-CH₃)^A, 59.52 (C-3)^B, 61.38 und 63.80 (C-1 und C-2), 71.74 und 74.64 (C-6 und Benzyl-C)^A, 113.89 und 113.92 (C_{meta})^A, 127.09 (C-4)^B, 129.41 (C_{ortho})^A, 130.37 (C_{ipso})^A, 135.87 (C-5)^B, 159.30 (C_{para})^A.

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem ein 4-Methoxybenzyl-geschützter Allylalkohol {*trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol} zu ¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, nur die interessierenden Signale werden aufgeführt): δ = 55.27 (O-CH₃), 69.89 (C-6), 71.84 (Benzyl-C), 113.81 (2 × C_{meta}), 129.36 (2 × C_{ortho}), 130.36 (C_{ipso}) und 159.24 (C_{para}) zugeordnet wurde; ^BZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe.

IR (Film): $v = 3420, 2935, 2865, 1720, 1685, 1615, 1515, 1465, 1365, 1300, 1250, 1175, 1085, 1035, 820 \text{ cm}^{-1}$.

MS (CI, 180°C, 130eV): m/z (%) = 296 (5, [M+NH₄]⁺), 280 (5), 252 (10), 138 (15), 121 (100, [MeO-C₆H₄-CH₂]⁺).

Zu Imidazol (0.745 g, 10.9 mmol, 3.6 Äquiv.) in CH_2Cl_2 wurde bei 0°C der Epoxyalkohol (0.847 g, 3.04 mmol) und anschließend *t*BuPh₂SiCl (0.79 mL, 840 mg, 3.0 mmol, 1.0 Äquiv.)

getropft. Nach 1 h bei Raumtemp. wurde H₂O (20 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässr. ges. NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 12:1, #5-9) ergab die Titelverbindung (1.3 g, 85%) als farbloses Öl.

 R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.57

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = 1.09$ [s, C(CH₃)₃], 1.28 (s, 3-CH₃), 1.79 (d, $J_{5-Me,4} = 1.3, 5-CH_3$), 3.16 (dd, $J_{2,1-H(A)} = 6.2, J_{2,1-H(B)} = 5.1, 2-H$), AB-Signal [$\delta_A = 3.74, \delta_B = 3.91, J_{AB} = 11.3$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,2} = 6.3, J_{B,2} = 5.1, 1-H_2$, überlagert von $\delta = 3.82$ (s, OCH₃)^A und 3.87 (m, ggf. auswertbar als d, $J = 1.1, 6-H_2$)^A], 4.42 (s, Benzyl-CH₂)^A, 5.71 (d, $J_{4,5-Me} = 1.3, 4-H$), AA'BB'-Signal mit Signalschwerpnkten bei $\delta = 6.90$ und $\delta = 7.28$ (C₆H₄-OMe), 7.38 - 7.45 und 7.69 - 7.74 [m, Si(C₆H₅)₂].

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem ein 4-Methoxybenzyl-geschützter Allylalkohol {*trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol} im ¹H-NMR (500.0 MHz, CDCl₃ / TMS, nur die interessierenden Signale werden angegeben): $\delta = 3.80$ (s, O-CH₃), 4.01 (d, 6-H₂), 4.45 (s, Benzyl-H₂) und AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, unbekannte Verunreinigung bei 26.65, 127.77, 129.69 und 134.43): δ = 14.89 und 18.06 (3-, 5-CH₃), 19.27 (*C*(CH₃)₃), 26.83 (C(CH₃)₃), 55.35 (O-CH₃)^A, 59.00 (C-3)^B, 62.70 und 63.86 (C-1 und C-2), 71.68 und 74.72 (C-6 und Benzyl-C)^A, 113.88 (C_{meta})^A, 127.45, 127.83, 129.40, 129.87, 130.43, 133.22, 133.43, 135.65, 135.67 und 135.72 (C-4, C-5, aromat.-C)^A, 159.29 (C_{para})^A.

^AZuordnung spekulativ nach Lit.^[244], bei der der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol im ¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, nur die interessierenden Signale werden aufgeführt): δ = 55.27 (O-CH₃), 69.89 (C-6), 71.84 (Benzyl-C), 113.81 (2 × C_{meta}), 129.36 (2 × C_{ortho}), 130.36 (C_{ipso}) und 159.24 (C_{para}) zugeordnet wurde und durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂Silyl-geschütztes Diol im (75 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, nur die interessierenden Signale werden aufgeführt): δ = 128.68 und 127.72 (2 × 2 C-3'), 129.66 und 129.73 (2 × C-4'), 133.30 und 133.43 (2 × C-1') und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C-2') zugeordnet wurde zu 127.45 (C-4), 127.83 (C-3'), 129.40 (C_{ortho}), 129.87 (C-4'), 130.43 (C_{ipso}), 133.22 und 133.43 (C-1'), 135.65 und 135.67 (C-2') und 135.72 (C-5).

IR (Film): $v = 3470, 2960, 2930, 2855, 1615, 1515, 1475, 1430, 1250, 1115, 1035, 825 \text{ cm}^{-1}$.

C₃₂H₄₀O₄Si (516.7) Ber. C 74.38 H 7.80

Gef. C 74.30 H 8.01





Zu einer Lösung des Aldehyds **71a** (63 mg, 0.20 mmol) in einem *t*BuOH/H₂O-Gemisch (8 mL/2 mL) wurde bei 0°C 2-Methyl-2-buten (123 μ L, 81.4 mg, 1.16 mmol, 5.9 Äquiv.), NaH₂PO₄·H₂O (59 mg, 0.42 mmol, 2.1 Äquiv.) und NaClO₂ (69 mg einer 80%igen Mischung, 0.61 mmol, 3.1 Äquiv.) gegeben und die Reaktionsmischung 16 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der Zugabe von EE (15 mL) und H₂O (15 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit EE (2 × 20 mL) extrahiert, mit HCl (1 N) auf pH = 1 gebracht und nochmals mit EE (2 × 20 mL) extrahiert. Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ ergab die Titelverbindung (**209a**, 63 mg, 95%) als farbloses Öl, das als Rohprodukt weiter umgesetzt wurde.

 R_{f} (CH:Aceton 2:3) = 0.51

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält CH): $\delta = 1.14$ (t, $J_{3',2'} = 7.5$, 3'-H₃), 1.71 (s, 4-CH₃)^A, 2.10 (d, $J_{2-Me,3} = 1.2$, 2-CH₃)^A, 2.51 (q, $J_{2',3'} = 7.5$, 2'-H₂), 4.67 (s, 5-H₂), 7.27 (d mit Andeutung weiterer Signaläste zum q, $J_{3,2-Me} = 1.4$, 3-H), 7.45 (m_c, meta-H₂), 7.58 (m_c, para-H), 8.02 - 8.05 (m ggf. auswertbar als d, $J_{ortho} = 7.0$, mit Andeutung weiterer Kopplungen, ortho-H₂).

^AZuordnung aufgrund der auftretenden Allylkopplung.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, Probe enthält CH): $\delta = 9.58$ (C-3'), 14.05 und 22.69 (2-*C*H₃, 4-*C*H₃), 37.34 (C-2'), 50.87 (C-4), 69.19 (C-5), 128.59 (C_{meta})^A, 129.54, 129.80 und 129.86 (C-2, C_{ipso} und C_{ortho})^A, 133.30 (C_{para})^A, 143.99 (C-3)^A, 166.12 und 171.93 (C-1, Bz-C), 198.48 (C-1').

^AZuordnung dieser Signale wurde getroffen aufgrund Vergleichs mit dem analogen Trifluorethylester **210a**, bei dem 128.59 (C_{meta}), 128.90 und 129.73 (C-2 und C_{ipso}), 129.77 (C_{ortho}), 133.38 (C_{para}) und 143.90 (C-3) zugeordent wurde; ^CZuordnung aufgrund der Signalintensität.

IR (Film): $v = 3445, 2360, 2340, 1730, 1720, 1700, 1685, 1655, 1270, 1110 \text{ cm}^{-1}$.

4-Acetylsulfanyl-5-benzyloxy-2,4-dimethyl-2-pentensäure (209b)



Zu einer Lösung des Aldehyds **71b** (85 mg, 0.28 mmol) in einem *t*BuOH/H₂O-Gemisch (10 mL/2 mL) wurde bei 0°C 2-Methyl-2-buten (174 μ L, 115 mg, 1.64 mmol, 5.9 Äquiv.), NaH₂PO₄·H₂O (58 mg, 0.42 mmol, 1.5 Äquiv.) und NaClO₂ (94 mg einer 80%igen Mischung, 0.83 mmol, 3.0 Äquiv.) gegeben und die Reaktionsmischung 13 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der Zugabe von EE (10 mL) und H₂O (10 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit EE (2 × 20 mL) extrahiert, mit HCl (1 N) auf pH = 1 gebracht und nochmals mit EE (2 × 20 mL) extrahiert. Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ ergab die Titelverbindung (74 mg, 83%) als farbloses Öl, das als Rohprodukt weiter umgesetzt wurde.

 R_{f} (CH:EE 1:1) = 0.15

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe enthält 11% EE): $\delta = 1.71$ (s, 4-CH₃), 2.10 (d, $J_{2-Me,3} = 1.3, 2$ -CH₃), 2.27 (s, SAc), 4.67 (br.s., 5-H₂), 7.25 (d, $J_{3,2-Me} = 1.5, 3$ -H), 7.45 (m_c, meta-H₂)^A, 7.58 (m_c, para-H), 8.02 - 8.05 (m, ortho-H₂)^A.

^AZuordnung nach Lit.^[113], bei dem sich nach Inkrementrechnung ergibt: $\delta_{meta} = 7.37$, $\delta_{para} = 7.47$, $\delta_{ortho} = 7.97$; Die Stereochemie der Doppelbindung konnte wegen der bei **276** angegeben Schwierigkeiten nicht NMR-technisch untersucht.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 14.07 und 22.59 (2-, 4-CH₃), 30.56 (C-2')^A, 51.19 (C-4)^B, 69.04 (C-5)^A, 128.59 (C_{meta})^D, 129.80 (C_{ortho} und C_{ipso?})^D, 133.31 und 133.33 (C_{para}^D, C-2)^C, 143.71 (C-3)^C, 166.12 und 173.21 (C-1, C-Bz), 194.19 (C-1').

^AZuordnung aufgrund Vergleichs mit **73b**, bei dem die entsprechende Position über ein edited HSQC zugeordnet wurde; ^BZuordnung aufgrund Vergleichs mit **73b**, bei dem die entsprechende Position über ein ADEQUATE zugeordnet wurde; ^CZuordnung aufgrund der halben Peakhöhe von 133.31 und 133.33 im Vergleich zu 143.71 (C-3); ^DZuordnung aufgrund Inkrementrechnung nach Lit.^[113], bei der sich ergibt: 128.5 (C-meta), 129.5 (C-ortho), 130.5 (C-ipso), 133.0 (C-para).

IR (Film): v = 1725, 1695, 1270, 1110 cm⁻¹.

C ₁₆ H ₁₈ O ₅ S (322.4)	Ber.	C 59.61	H 5.63	S 9.95
	Gef.	C 59.45	H 5.65	S 9.90

5-Benzyloxy-2,4-dimethyl-4-propionylsulfanyl-2-penten-2,2,2-trifluorethylester (210a)



210a

Die Säure **209** (91 mg, 0.27 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Darauf wurde Trifluorethanol (1.0 mL einer 1 M Lösung in THF, 1.0 mmol, 3.7 Äquiv.) zugetropft und anschließend DCC (76 mg, 0.37 mmol, 1.4 Äquiv.) und DMAP (2.7 mg, 0.022 mmol, 8.2 mol-%) zugegeben. Nach 10 min bei 0°C und 20 min bei Raumtemp. wurde die Reaktionsmischung mit Petrolether (30/50, 5 mL) versetzt, über Kieselgur abfiltriert und mit Petrolether (30/50, 3 × 10 mL) nachgespült. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/Aceton 1:1, #4-7) ergab die Titelverbindung **210a** (109 mg, 96%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = 1.14$ (t, $J_{3',2'} = 7.3$, 3'-H₃), 1.70 (s, 4-CH₃)^A, 2.13 (d, $J_{2-Me,3} = 1.3$, 2-CH₃)^A, 2.52 (q, $J_{2',3'} = 7.5$, 2'-H₂), AB-Signal ($\delta_A = 4.48$, $\delta_B = 4.58$, $J_{AB} = 13.8$, zusätzlich aufgespalten zum q mit $J_{A,2''-F} = 8.31$, $J_{B,2''-F} = 8.5$, 1''-H₂), 4.66 (s, 5-H₂), 7.26 (d mit Andeutung weiterer Signaläste zum q, $J_{3,2-Me} = 1.3$, 3-H), 7.45 (m_c ggf. auswertbar als t, $J_{ortho} = 7.8$, meta-H₂), 7.58 (m_c, para-H), 8.02 - 8.04 (m, ortho-H₂). ^AZuordnung aufgrund der auftretenden Allylkopplung.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.58$ (C-3'), 14.30, 22.68 (2-*C*H₃, 4-*C*H₃), 37.31 (C-2'), 50.73 (C-4), 60.98 (q, ${}^{2}J_{C-1",2"-F} = 36.8$, C-1"), 69.11 (C-5), 123.17 (q, ${}^{1}J_{C-2",2"-F} = 277.1$, C-2"), 128.58 (C_{meta})^A, 128.79 (C_{ipso})^C, 129.78 (C-2^B und C_{ortho})^A, 133.34 (C_{para})^A, 144.09 (C-3)^A, 166.07 und 166.43 (C-1, Bz-*C*), 198.43 (C-1').

^AZuordnung dieser Signale wurde getroffen aufgrund Vergleichs mit dem analogen Trifluorethylester **210a**, bei dem 128.59 (C_{meta}), 128.90 und 129.73 (C-2 und C_{ipso}), 129.77 (C_{ortho}), 133.38 (C_{para}) und 143.90 (C-3) zugeordent wurde; ^BAufgrund der Signalintensität wird unter diesem Signal auch das Signal für C-2 vermutet; diese Zuordnung ist aber spekulativ.

IR (Film): $v = 3430, 3380, 2980, 2940, 1725, 1700, 1450, 1270, 1175, 1110 \text{ cm}^{-1}$.

MS (CI, NH₃, MAT): m/z (%) = 436 (100, [M + NH₄]⁺), 297 (52).

4-Acetylsulfanyl-5-benzyloxy-2,4-dimethyl-2-pentensäure-2,2,2-trifluorethylester (210b)



Die Säure **209b** (174 mg, 0.540 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (4 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Darauf wurde Trifluorethanol (39 µL, 55 mg, 0.55 mmol, 1.0 Äquiv.) zugetropft und anschließend DCC (113 mg, 0.545 mmol, 1.0 Äquiv.) und DMAP (2.0 mg, 0.016 mmol, 3.0 mol-%) zugegeben. Nach 10 min bei 0°C und 20 min bei Raumtemp. wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur abfiltriert, mit Petrolether (30/60, 15 mL) nachgespült und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/Aceton 4:1, #4-7) ergab die Titelverbindung **210b** (197 mg, 90%) als farbloses Öl.

 R_{f} (CH/Aceton 3:2) = 0.67

¹H-NMR (499.9 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = 1.69$ (s, 4-CH₃)^A, 2.13 (d, $J_{2-Me,3} = 1.4$, 2-CH₃)^A, 2.28 (s, 2'-H₃), AB-Signal ($\delta_A = 4.58$, $\delta_B = 4.48$, $J_{AB} = 12.7$, zusätzlich aufgespalten zum q, $J_{A,2"-F} = 8.4$, $J_{B,2"-F} = 8.4$, 1"-H₂), 4.66 (s, 5-H₂), 7.26 (t, $J_{3,2-Me} = 1.4$, 3-H), 7.46 (m_c ggf. auswertbar als tdd, $J_{ortho} = 7.4$, $J_{meta} = J_{para} = 1.7$, meta-H₂), 7.58 (m_c ggf. auswertbar als tt, $J_{ortho} = 7.4$, $J_{meta} = 1.2$, para-H), 8.02 - 8.04 (m ggf. auswertbar als d $J_{ortho} = 8.4$, mit Andeutung weiterer Kopplungen, ortho-H₂).

^AZuordnung aufgrund der auftretenden Allylkopplung.

¹H-NMR (300.1 MHz, C₆D₆ / C₆D₅H): $\delta = 1.39$ (s, 4-CH₃)^A, 1.64 (s, 2-CH₃)^A, 2.03 (d, $J_{?} = 1.3, 2'-H_{3}$)^B, AB-Signal ($\delta_{A} = 3.92, \delta_{B} = 4.06, J_{AB} = 12.8$, zusätzlich aufgespalten zum q $J_{A,2"-F} = 8.6, J_{B,2"-F} = 8.6, 1"-H_2$), AB-Signal ($\delta_{A} = 4.63, \delta_{B} = 4.67, J_{AB} = 11.0, 5-H_2$), 7.04 - 7.14 (m_c, meta-H₂, para-H), 7.46 (d mit Andeutung weiterer Kopplungen, $J_{3,2-Me} = 1.4, 3-H$), 8.15 (m ggf. auswertbar als d $J_{ortho} = 7.6$, mit Andeutung weiterer Kopplungen, ortho-H₂).

^AZuordnung aufgrund vgl. mit CDCl₃-Spektrum; ^BDas Auftreten dieser Kopplung von der Größe einer Allylkopplung spräche für eine Zuordnung zu 2-CH₃, was aber eine unwahrscheinliche Zuordnung der Thioacetatgruppe zu Verschiebungen kleiner 1.8 ppm erzwingen würde.

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.34 (2-CH_3)^A$, 22.54 (4-CH₃)^A, 30.53 (C-2'), 50.95 (C-4), 60.98 (q, ${}^2J_{C-1",2"-F} = 36.6$, C-1"), 68.98 (C-5), 123.15 (q, ${}^1J_{C-2",2"-F} = 277.2$, C-2"), 128.59 (C_{meta})^B, 128.90 und 129.73 (C-2 und C_{ipso})^C, 129.77 (C_{ortho})^B, 133.38 (C_{para})^B, 143.90 (C-3)^B, 166.07 und 166.40 (C-1, C-Bz), 194.13 (C-1').

^AUnterscheidung zwischen $\delta_{\rm C} = 14.34$ und $\delta_{\rm C} = 22.54$ erfolgte mit Hilfe einer C,H-Korrelation (125.7 MHz / 499.9 MHz), in der $\delta_{\rm C} = 14.34$ einen Crosspeak mit $\delta_{\rm H} = 2.13$ (d, $J_{2\text{-Me},3} = 1.4$, 2-CH₃), $\delta_{\rm C} = 22.54$ aber einen Crosspeak mit $\delta_{\rm H} = 1.69$ (s, 4-CH₃) zeigt; ^BZuordnung dieser Signale erfolgte mit Hilfe einer C,H-Korrelation (125.7 MHz / 499.9 MHz), in der $\delta_{\rm C} = 128.59$ (C_{meta}) einen Crosspeak mit $\delta_{\rm H} = 7.46$ (m_c, meta-H₂), $\delta_{\rm C} = 129.77$ (C_{ortho}) einen Crosspeak mit $\delta_{\rm H} = 8.04$ (m, ortho-H₂), $\delta_{\rm C} = 133.38$ (C_{para}) einen Crosspeak mit $\delta_{\rm H} = 7.58$ (m_c, para-H) und $\delta_{\rm C} = 143.90$ (C-3) einen Crosspeak mit $\delta_{\rm H} = 7.26$ (t, $J_{3,4\text{-Me}} = 1.4$, 3-H) zeigt; ^CZuordnung aufgrund der Peakhöhe.

IR (Film): v = 1725, 1695, 1270, 1170, 1105 cm⁻¹.

C ₁₈ H ₁₉ F ₃ O ₅ S (404.4)	Ber.	C 53.46	H 4.74	S 7.93
	Gef.	C 53.60	H 4.73	S 7.82

MS (CI, NH₃, 200°C, 45eV): m/z (%) = 422 (100, [M + NH₄]⁺), 348 (30).

$\label{eq:constraint} 6-(tButyldiphenylsiloxy)-2, 4-dimethyl-5-hydroxy-1-(4-methoxybenzyloxy)-2-dimethyl-5-hydroxy-1-(4-methoxybenzyloxybenzyloxy)-2-dimethyl-5-hydroxy-1-(4-methoxybenzylox$

propionylsulfanyl-3-hexen (211a)



211a

Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV4** aus dem Epoxid **208** (1.1 g, 2.7 mmol) und Me₃Al (5.3 mL einer 2 M Lösung in Heptan, 10.7 mmol, 5.0 Äquiv.) sowie Thiopropionsäure (0.96 g, 10.7 mmol, 5.0 Äquiv.) synthetisiert. Entgegen der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV4** wurde die Reaktionsmischung nach der Zugabe der Epoxids 3 h bei -50° C, 2 h bei -40° C und 1 h bei -30° C gerührt. Anschließend wurde NaOH

(1 N, 40 mL) bei -50°C zugegeben und entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift
AAV4 aufgearbeitet. Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 7:1, #18-36) ergab den Thioester 211a (460 mg, 36%) als farblose Flüssigkeit.

 $R_{\rm f}$ (CH/EE 2:1) = 0.36

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe enthält CH): $\delta = 1.06$ [s, C(CH₃)₃] überlagert von 1.06 [m, SC(O)CH₂CH₃], 1.62 und 1.72 (2 × s, 2- und 4-CH₃), 2.42 (q, *J*_{SCOCH₂CH₃, SCOCH₂CH₃) = 7.5, SCOCH₂CH₃), 2.50 (d, *J*_{5-OH,5} = 2.8, 5-OH), AB-Signal [$\delta_A = 3.54$, $\delta_B = 3.65$, *J*_{AB} = 10.2, zusätzlich aufgespalten durch *J*_{A,2} = 7.9, *J*_{B,2} = 4.0, 6-H₂, überlagert von 3.67 (s, 1-H₂)], 3.79 (s, O-CH₃)^A, 4.04 (m_c, 5-H), 4.48 (s, Benzyl-CH₂)^A, 5.72 (s, 3-H), AA'BB'-Signal mit Signalschwerpnkten bei $\delta = 6.84$ und $\delta = 7.22$ (C₆H₄-OMe)^A, 7.36 - 7.43 und 7.64 - 7.67 [m, Si(C₆H₅)₂].}

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol im ¹H-NMR (500.0 MHz, CDCl₃ / TMS, nur die interessierenden Signale werden angegeben): $\delta = 3.80$ (s, O-CH₃), 4.01 (d, 6-H₂), 4.45 (s, Benzyl-H₂) und AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ /CDCl₃, Probe enthält CH): $\delta = 9.66$ (SCOCH₂CH₃), 14.43 und 23.35 (2-, 4-CH₃), 19.33 (*C*(CH₃)₃), 26.95 (C(*C*H₃)₃), 37.54 (SCOCH₂CH₃), 52.95 (C-2), 55.35 (O-CH₃)^A, 66.99, 73.08, 75.31 und 77.59 (C-1, C-5, C-6 und Benzyl-C)^A, 113.84 und 113.89 (C_{meta})^A, 127.85, 129.08, 129.27, 129.88, 129.91, 130.51, 133.30, 133.34, 135.65 und 137.55 (C-3, C-4, aromat.-C)^A, 159.27 (C_{para})^A, 200.19 (SCOCH₂CH₃).

^AZuordnung spekulativ nach Lit.^[244], bei der der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol im ¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, nur die interessierenden Signale werden aufgeführt): δ = 55.27 (O-CH₃), 69.89 (C-6), 71.84 (Benzyl-C), 113.81 (2 × C_{meta}), 129.36 (2 × C_{ortho}), 130.36 (C_{ipso}) und 159.24 (C_{para}) zugeordnet wurde und durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂Silyl-geschütztes Diol im (75 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, nur die interessierenden Signale werden aufgeführt): δ = 128.68 und 128.72 (2 × 2 C-3'), 129.66 und 129.73 (2 × C-4'), 133.30 und 133.43 (2 × C-1') und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C-2') zugeordnet wurde zu 127.85 (C-3'), 129.08 und 129.27 (C-3' und C_{ortho}), 129.89 und 129.91 (C-4'), 130.51 (C_{ipso}), 133.30 und 133.34 (C-1'), 135.65 (C-2') und 137.55 (C-4).

IR (CDCl₃): v = 3430, 2860, 1685, 1515, 1460, 1250, 1115, 1085, 1035, 1010, 930, 825, 705 cm⁻¹.

2-Acetylsulfanyl-6-(tbutyldiphenylsiloxy)-2,4-dimethyl-5-hydroxy-1-(4-

methoxybenzyloxy)-3-hexen (211b)



211b

Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV4** aus dem Epoxid **208** (1.4 g, 2.7 mmol) und Me₃Al (6.8 mL einer 2 M Lösung in Heptan, 13.7 mmol, 5.0 Äquiv.) sowie HSAc (973 μ l, 1.04 g, 13.7 mmol, 5.0 Äquiv.) synthetisiert. Entgegen der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV4** wurde die Reaktionsmischung nach der Zugabe der Epoxids 3 h bei -50°C gerührt. Anschließend wurde NaOH (1 N, 35 mL) bei -50°C zugegeben und entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV4** aufgearbeitet und per Flash-Chromatograpie (3 cm, 20 mL, CH/EE 7:1, #24-38) aufgereinigt, woraus der Thioester **211b** (550 mg, 34%) als farblose Flüssigkeit erhalten wurde.

 R_{f} (CH/EE 1:1) = 0.68

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe enthält CH): $\delta = 1.06$ [s, C(CH₃)₃], 1.62 (s, 2-CH₃)^A, 1.71 (d, $J_{4-Me,3} = 1.4$, 4-CH₃)^A, 2.18 (s, SAc), 2.52 (d, $J_{5-OH,5} = 2.9$, 5-OH), AB-Signal [$\delta_A = 3.55$, $\delta_B = 3.65$, $J_{AB} = 10.2$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,2} = 7.7$, $J_{B,2} = 4.2$, 6-H₂, überlagert von 3.66 (s, 1-H₂)], 3.80 (s, O-CH₃)^B, 4.05 (m_c, 5-H), AB-Signal ($\delta_A = 4.47$, $\delta_B = 4.49$, $J_{AB} = 12.0$, Benzyl-CH₂)^B, 5.71 (dq, $J_{3,4-Me} = J_{3,5} = 1.3$, 3-H), AA'BB'-Signal mit Signalschwerpnkten bei $\delta = 6.85$ und $\delta = 7.23$ (C₆H₄-OMe)^B, 7.36 - 7.45 und 7.65 - 7.67 [m, Si(C₆H₅)₂].

^AZuordnung vertauschbar; ^BZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol im ¹H-NMR (500.0 MHz, CDCl₃ / TMS, nur die interessierenden Signale werden angegeben): $\delta = 3.80$ (s, O-CH₃), 4.01 (d, 6-H₂), 4.45 (s, Benzyl-H₂) und AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ /CDCl₃, Probe enthält CH): δ = 14.43 und 23.35 (2-, 4-CH₃), 19.32 (*C*(CH₃)₃), 27.01 (C(*C*H₃)₃), 30.97 (SCO*C*H₃), 53.14 (C-2), 55.34 (O-CH₃)^A, 66.90, 73.05, 75.08 und 77.53 (C-1, C-5, C-6 und Benzyl-C)^A, 113.82 (C_{meta})^A, 127.87, 128.84, 129.29, 129.89, 129.92, 130.41, 133.23, 133.27, 135.65 und 137.70 (C-3, C-4, aromat.-C)^A, 159.25 (C_{para})^A, 195.91 (SCOMe).

^AZuordnung spekulativ nach Lit.^[244], bei der ein 4-Methoxybenzyl-geschützter Allylalkohol {*trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol} im ¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, nur die interessierenden Signale werden aufgeführt): δ = 55.27 (O-CH₃), 69.89 (C-6), 71.84 (Benzyl-C), 113.81 (2 × C_{meta}), 129.36 (2 × C_{ortho}), 130.36 (C_{ipso}) und 159.24 (C_{para}) zugeordnet wurde und durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂Silyl-geschütztes Diol im (75 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, nur die interessierenden Signale werden aufgeführt): δ = 128.68 und 128.72 (2 × 2 C-3'), 129.66 und 129.73 (2 × C-4'), 133.30 und 133.43 (2 × C-1') und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C-2') zugeordnet wurde zu 128.84 (C-3), 127.87 (C-3'), 129.29 (C_{ortho}), 129.89 und 129.92 (C-4'), 130.41 (C_{ipso}), 133.23 und 133.27 (C-1'), 135.65 (C-2') und 137.70 (C-4).

IR (Film): v = 3435, 2930, 2855, 1685, 1515, 1250, 1110 cm⁻¹.

C ₃₄ H ₄₄ O ₅ SSi (592.9)	Ber.	C 68.88	H 7.48	S 5.41
	Gef.	C 68.89	H 7.68	S 5.45

2,4-Dimethyl-5,6-dihydroxy-1-(4-methoxybenzyloxy)-2-propionylsulfanyl-3-hexen (212a)



212a

Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV5** aus dem Silylether **211a** (400 mg, 0.66 mmol) und HF·Pyridin (0.79 mL) synthetisiert. Das Diol **211a** wurde nach einer Reaktionszeit von 4 h bei 0°C, der üblichen Aufarbeitung und Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/EE 1:3, #9-15) als farblose Flüssigkeit erhalten (193 mg, 80%).

 $R_{\rm f}$ (CH/EE 1:1) = 0.21

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = 1.10$ (t, $J_{\text{SCOCH}_2\text{CH}_3, \text{SCOCH}_2\text{CH}_3} = 7.5$, SCOCH₂CH₃), 1.59 (s, 2-CH₃), 1.79 (d, $J_{4-\text{Me},3} = 1.2$, 4-CH₃), 2.16 (dd, $J_{6-\text{OH},6-\text{H}(A)} = 8.4$, $J_{6-\text{OH},6-\text{H}(B)} = 4.9$, 6-OH), 2.25 (d, $J_{5-\text{OH},5} = 5.4$, 5-OH), 2.46 (q, $J_{\text{SCOCH}_2\text{CH}_3, \text{SCOCH}_2\text{CH}_3} = 7.5$, SCOCH₂CH₃), 3.54 (m_c, 6-H₂), überlagert von 3.63 (s, 1-H₂), 3.80 (s, O-CH₃)^A, 4.04 (ddd, $J_{5,6-\text{H}(A)} = J_{5,6-\text{H}(B)} = J_{5,5-OH} = 4.9$, 5-H), 4.50 (s, Benzyl-CH₂)^A, 5.76 (m_c, 3-H), AA'BB'-Signal mit Signalschwerpnkten bei $\delta = 6.87$ und $\delta = 7.24$ (C₆H₄)^A. ^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem ein 4-Methoxybenzyl-geschützter Allylalkohol {*trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol} im ¹H-NMR (500.0 MHz, CDCl₃ / TMS, nur die interessierenden Signale werden angegeben): $\delta = 3.80$ (s, O-CH₃), 4.01 (d, 6-H₂), 4.45 (s, Benzyl-H₂) und AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃ /CDCl₃): $\delta = 9.86$ (SCOCH₂CH₃), 15.04 und 23.70 (2-, 4-CH₃), 37.59 (SCOCH₂CH₃), 52.79 (C-2), 55.35 (O-CH₃)^A, 64.34, 73.14, 75.69 (C-1, C-6 und Benzyl-C)^A, 76.97 (C-5), 113.86 (C_{meta})^A, 128.22 (C-3)^B, 129.36 (C_{ortho})^A, 130.20 (C_{ipso})^A, 137.00 (C-4)^B, 159.32 (C_{para})^A, 201.46 (SCOCH₂CH₃).

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem ein 4-Methoxybenzyl-geschützter Allylalkohol {*trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol} zu ¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, nur die interessierenden Signale werden aufgeführt): δ = 55.27 (O-CH₃), 69.89 (C-6), 71.84 (Benzyl-C), 113.81 (2 × C_{meta}), 129.36 (2 × C_{ortho}), 130.36 (C_{ipso}) und 159.24 (C_{para}) zugeordnet wurde; ^BZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe.

2-Acetylsulfanyl-2,4-dimethyl-5,6-dihydroxy-1-(4-methoxybenzyloxy)-3-hexen (212b)



212b

Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV5** aus dem Silylether **211b** (450 mg, 0.76 mmol) und HF·Pyridin (0.91 mL) synthetisiert. Das Diol **212b** wurde nach Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 1:3, #19-34) als farblose Flüssigkeit erhalten (210 mg, 69%).

 $R_{\rm f}$ (CH/EE 1:4) = 0.49

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS): δ = 1.60 und 1.79 (s, 2- und 4-CH₃), 2.22 (s, SAc), 2.37 und 2.63 (br. s. und br.d, *J* = 3.2, 5- und 6-OH), 3.53 (m_c, 6-H₂), überlagert von 3.63 (s, 1-H₂), 3.80 (s, O-CH₃)^A, 4.04 (m_c, 5-H), 4.49 (s, Benzyl-CH₂)^A, 5.74 (s, 3-H), AA'BB'-Signal mit Signalschwerpnkten bei δ = 6.88 und δ = 7.25 (C₆H₄)^A.

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem ein 4-Methoxybenzyl-geschützter Allylalkohol {*trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol} im ¹H-NMR (500.0 MHz, CDCl₃ / TMS, nur die interessierenden Signale werden angegeben): $\delta = 3.80$ (s, O-CH₃), 4.01 (d, 6-H₂), 4.45 (s, Benzyl-H₂) und AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ /CDCl₃): δ = 14.91 und 23.62 (2-, 4-*C*H₃), 30.93 (SCOCH₃), 53.00 (C-2), 55.33 (O-CH₃)^A, 64.44, 73.11, 75.50 (C-1, C-6 und Benzyl-C)^A, 77.07 (C-5), 113.85 (C_{meta})^A, 128.08 (C-3)^B, 129.36 (C_{ortho})^A, 130.11 (C_{ipso})^A, 137.26 (C-4)^B, 159.31 (C_{para})^A, 196.93 (SCOCH₃).

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem ein 4-Methoxybenzyl-geschützter Allylalkohol {*trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol} zu ¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, nur die interessierenden Signale werden aufgeführt): δ = 55.27 (O-CH₃), 69.89 (C-6), 71.84 (Benzyl-C), 113.81 (2 × C_{meta}), 129.36 (2 × C_{ortho}), 130.36 (C_{ipso}) und 159.24 (C_{para}) zugeordnet wurde; ^BZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe.

IR (Film): v = 3400, 1685, 1515, 1245, 1075 cm⁻¹.

2,4-Dimethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4-propionylsulfanyl-2-pentenal (213a)



213a

Das Diol **212a** (190 mg, 0.52 mmol) wurden entsprechend **AAV7** mit Natriummetaperiodat (150 mg, 0.69 mmol, 1.3 Äquiv.) umgesetzt. Der Aldehyd **213a** wurde in quantitativer Ausbeute erhalten und ohne weitere Reinigung als Rohprodukt weiter umgesetzt.

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält Dioxan mit s bei 3.71): $\delta = 1.11$ (t, $J_{SCOCH_2CH_3,SCOCH_2CH_3} = 7.5$, SCOCH₂CH₃), 1.66 und 1.91 (2 × s, 2- und 4-CH₃), 2.47 (q, $J_{SCOCH_2CH_3,SCOCH_2CH_3} = 7.4$, SCOCH₂CH₃), AB-Signal ($\delta_A = 3.64$, $\delta_B = 3.83$, $J_{AB} = 9.5$, 5-H₂) überlagert von Dioxan und 3.81 (s, O-CH₃)^A, 4.52 (s, Benzyl-CH₂)^A, 6.73 (s, 3-H), AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.25$ (C₆H₄)^A, 9.35 (1-H).

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol im ¹H-NMR (500.0 MHz, CDCl₃ / TMS, nur die interessierenden Signale werden angegeben): $\delta = 3.80$ (s, O-CH₃), 4.45 (s, Benzyl-H₂) und AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

4-Acetylsulfanyl-2,4-dimethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-2-pentenal (213b)


213b

Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV7** aus dem Diol **212b** (120 mg, 0.33 mmol) und Natriummetaperiodat (71 mg, 0.33 mmol, 1.0 Äquiv.) synthetisiert. Der Aldehyd **213a** wurde in quantitativer Ausbeute erhalten und ohne weitere Reinigung als Rohprodukt weiter umgesetzt.

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält Dioxan mit s bei 3.71): $\delta = 1.66$ und 1.91 (s und d, J = 1.2, 2- und 4-CH₃), 2.23 (s, SAc), AB-Signal ($\delta_A = 3.64$, $\delta_B = 3.82$, $J_{AB} = 9.1$, 5-H₂) überlagert von Dioxan und 3.81 (s, O-CH₃)^A, 4.52 (s, Benzyl-CH₂)^A, 6.72 (s, 3-H), AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.89$ und $\delta = 7.25$ (C₆H₄)^A, 9.35 (s, 1-H).

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol im ¹H-NMR (500.0 MHz, CDCl₃ / TMS, nur die interessierenden Signale werden angegeben): $\delta = 3.80$ (s, O-CH₃), 4.45 (s, Benzyl-H₂) und AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, Probe enthält CH): $\delta = 10.65$ und 22.59 (2-, 4-CH₃), 30.52 (SCOCH₃), 52.62 (C-4), 55.35 (O-CH₃)^A, 73.27 und 74.77 (C-5 und Benzyl-C)^A, 113.96 (C_{meta})^A, 129.40 (C_{ortho})^A, 129.85 (C_{ipso})^A, 139.68 (C-2)^B, 154.91 (C-3)^B, 159.49 (C_{nara})^A, 194.61 und 195.84 (C-1 und SCOCH₃).

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol zu ¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, nur die interessierenden Signale werden aufgeführt): δ = 55.27 (O-CH₃), 69.89 (C-6), 71.84 (Benzyl-C), 113.81 (2 × C_{meta}), 129.36 (2 × C_{ortho}), 130.36 (C_{ipso}) und 159.24 (C_{para}) zugeordnet wurde; ^BZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe.

IR (Film): v = 3400, 1685, 1515, 1245, 1075 cm⁻¹.

2,4-Dimethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4-propionylsulfanyl-2-pentensäure (214a)



Zu einer Lösung des Aldehyds **213a** (347 mg, 1.03 mmol) in einem *t*BuOH/H₂O-Gemisch (20 mL / 4 mL) wurde bei 0°C 2-Methyl-2-buten (650 μ L, 428 mg, 6.09 mmol, 5.9 Äquiv.), NaH₂PO₄·H₂O (214 mg, 1.55 mmol, 1.5 Äquiv.) und NaClO₂ (350 mg einer 80%igen Mischung, 3.1 mmol, 3.0 Äquiv.) gegeben und die Reaktionsmischung 16 h bei Raumtemp.

gerührt. Nach der Zugabe von EE (40 mL) und H₂O (40 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit EE (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (30 mL) gewaschen und die wäßrige Phase mit HCl (1 N) auf pH = 1 gebracht und nochmals mit EE (3 × 20 mL) extrahiert. Es folgte das Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ und Einengen unter reduziertem Druck. Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 2:1, ab #15 3:2, ab #30 1:1, #10-40) ergab die Titelverbindung (280 mg, 77%) als farbloses Öl.

 R_{f} (CH/EE 1:1) = 0.33 - 0.09

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält *t*BuOMe und CH): $\delta = 1.11$ (t, $J_{SCOCH_2CH_3,SCOCH_2CH_3} = 7.5$, SCOCH₂CH₃), 1.63 (s, 4-CH₃), 2.02 (d, $J_{2-Me,3} = 1.2$, 2-CH₃), 2.47 (q, $J_{SCOCH_2CH_3,SCOCH_2CH_3} = 7.5$, SCOCH₂CH₃), AB-Signal ($\delta_A = 3.65$, $\delta_B = 3.75$, $J_{AB} = 9.1$, 5-H₂) 3.81 (s, O-CH₃)^A, 4.51 (s, Benzyl-CH₂)^A, 7.16 (d, $J_{3,2-Me} = 1.5$, 3-H) umrahmt von AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.25$ (C₆H₄)^A.

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol im ¹H-NMR (500.0 MHz, CDCl₃ / TMS, nur die interessierenden Signale werden angegeben): $\delta = 3.80$ (s, O-CH₃), 4.45 (s, Benzyl-H₂) und AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, Probe enthält CH): $\delta = 9.61$ (SCOCH₂CH₃), 13.92 und 22.75 (2-, 4-*C*H₃), 37.31 (SCOCH₂CH₃), 52.11 (C-4), 55.36 (O-CH₃)^A, 73.23 und 75.01 (C-5 und Benzyl-C)^A, 113.93 (C_{meta})^A, 128.79 (C-2), 129.36 (C_{ortho})^A, 130.14 (C_{ipso})^A, 145.20 (C-3)^B, 159.38 (C_{para})^A, 173.16 (C-1), 199.09 (SCOCH₂CH₃).

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol zu ¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, nur die interessierenden Signale werden aufgeführt): $\delta = 55.27$ (O-CH₃), 69.89 (C-6), 71.84 (Benzyl-C), 113.81 (2 × C_{meta}), 129.36 (2 × C_{ortho}), 130.36 (C_{ipso}) und 159.24 (C_{para}) zugeordnet wurde; ^BZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe.

4-Acetylsulfanyl-2,4-dimethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-2-pentensäure (214b)



214b

Zu einer Lösung des Aldehyds **213b** (200 mg, 0.62 mmol) in einem *t*BuOH/H₂O-Gemisch (26 mL/4 mL) wurde bei 0°C 2-Methyl-2-buten (390 μ L, 260 mg, 6.7 mmol, 5.9 Äquiv.), NaH₂PO₄·H₂O (130 mg, 0.93 mmol, 1.5 Äquiv.) und NaClO₂ (210 mg einer 80%igen Mischung, 1.9 mmol, 3.0 Äquiv.) gegeben und die Reaktionsmischung 15 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der Zugabe von EE (40 mL) und H₂O (40 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EE (2 × 20 mL) extrahiert, mit HCl (1 N) auf pH = 1 gebracht und nochmals mit EE (3 × 20 mL) extrahiert. Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ und Einengen unter reduziertem Druck ergab die Titelverbindung (88 mg, 42%), die als Rohprodukt weiter umgesetzt wurde.

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält unbekannte Verunreinigung bei 1.28 und 1.52): $\delta = 1.63$ (s, 4-CH₃), 2.02 (d, $J_{2-Me,3} = 1.3$, 2-CH₃), 2.23 (s, SAc), AB-Signal ($\delta_A = 3.65$, $\delta_B = 3.74$, $J_{AB} = 9.2$, 5-H₂) 3.81 (s, O-CH₃)^A, 4.52 (s, Benzyl-CH₂)^A, 7.15 (d, $J_{3,2-Me} = 1.5$, 3-H) umrahmt von AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.25$ (C₆H₄)^A. ^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol im ¹H-NMR (500.0 MHz, CDCl₃ / TMS, nur die interessierenden Signale werden angegeben): $\delta = 3.80$ (s, O-CH₃), 4.45 (s, Benzyl-H₂) und AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, Probe enthält EE und unbekannte Verbindung bei 21.12): δ = 13.94 und 22.58 (2-, 4-*C*H₃), 30.61 (SCO*C*H₃), 52.31 (C-4), 55.35 (O-CH₃)^A, 73.19 und 74.78 (C-5 und Benzyl-C)^A, 113.90 (C_{meta})^A, 128.89 (C-2), 129.39 (C_{ortho})^A, 130.03 (C_{ipso})^A, 145.07 (C-3)^B, 159.36 (C_{para})^A, 173.27 (C-1), 194.83 (SCOCH₃). ^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-

Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol zu ¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, nur die interessierenden Signale werden aufgeführt): δ = 55.27 (O-CH₃), 69.89 (C-6), 71.84 (Benzyl-C), 113.81 (2 × C_{meta}), 129.36 (2 × C_{ortho}), 130.36 (C_{ipso}) und 159.24 (C_{para}) zugeordnet wurde; ^BZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe.

IR (Film): v = 2930, 1685, 1515, 1280, 1250, 1110, 1085 cm⁻¹.

2,4-Dimethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4-propionylsulfanyl-2-pentensäureethylester (215a)



215a

Die Säure **214a** (170 mg, 0.48 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Darauf wurde Ethanol (1.4 mL, 1.1 g, 24 mmol, 50.0 Äquiv.) zugetropft und anschließend DCC (112 mg, 0.54 mmol, 1.1 Äquiv.) und DMAP (5.0 mg, 0.041 mmol, 8.5 mol-%) zugegeben. Nach 1 h bei 0°C und 4 h bei Raumtemp. wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur abfiltriert, mit Petrolether (30/60, 25 mL) nachgespült und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/EE 9:1, #9-14) ergab die Titelverbindung **215a** (125 mg, 68%) als farbloses Öl.

 R_{f} (CH/EE 1:1) = 0.54

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält *t*BuOMe): $\delta = 1.11$ (t, $J_{\text{SCOCH}_2\text{CH}_3,\text{SCOCH}_2\text{CH}_3} = 7.5$, SCOCH₂CH₃), 1.30 (t, $J_{2',1'} = 7.1$, OCH₂CH₃), 1.63 (s, 4-CH₃), 2.02 (d, $J_{2-\text{Me},3} = 1.3$, 2-CH₃), 2.47 (q, $J_{\text{SCOCH}_2\text{CH}_3,\text{SCOCH}_2\text{CH}_3} = 7.5$, SCOCH₂CH₃), AB-Signal ($\delta_A = 3.67$, $\delta_B = 3.74$, $J_{AB} = 9.2$, 5-H₂) 3.80 (s, O-CH₃)^A, 4.18 (q, $J_{1',2'} = 7.1$, OCH₂CH₃), 4.51 (s, Benzyl-CH₂)^A, 7.00 (d, $J_{3,2-\text{Me}} = 1.5$, 3-H) umrahmt von AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.82$ und $\delta = 7.25$ (C₆H₄)^A.

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol im ¹H-NMR (500.0 MHz, CDCl₃ / TMS, nur die interessierenden Signale werden angegeben): $\delta = 3.80$ (s, O-CH₃), 4.45 (s, Benzyl-H₂) und AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃ / CDCl₃,): δ = 9.62 (SCOCH₂CH₃), 14.31, 14.33 und 22.86 (C-2', 2-, 4-CH₃), 37.32 (SCOCH₂CH₃), 52.07 (C-4), 55.33 (O-CH₃)^A, 60.92 (C-1'), 73.12 und 74.92 (C-5 und Benzyl-C)^A, 113.83 (C_{meta})^A, 129.33 (C_{ortho})^A, 129.93 und 130.12 (C-2, C_{ipso})^A, 142.39 (C-3)^B, 159.29 (C_{para})^A, 168.39 (C-1), 199.32 (SCOCH₂CH₃).

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol zu ¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, nur die interessierenden Signale werden aufgeführt): δ = 55.27 (O-CH₃), 69.89 (C-6), 71.84 (Benzyl-C), 113.81 (2 × C_{meta}), 129.36 (2 × C_{ortho}), 130.36 (C_{ipso}) und 159.24 (C_{para}) zugeordnet wurde; ^BZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe.

4-Acetylsulfanyl-2,4-dimethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-2-pentensäureethylester (215b)

215b

Die Säure **214b** (88 mg, 0.26 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Darauf wurde Ethanol (0.9 mL, 710 mg, 15 mmol, 59.3 Äquiv.) zugetropft und anschließend DCC (58 mg, 0.28 mmol, 1.1 Äquiv.) und DMAP (1.0 mg, 0.0078 mmol, 3.0 mol-%) zugegeben. Nach 2 h bei 0°C und 3 h bei Raumtemp. wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur abfiltriert, mit Petrolether (30/60, 15 mL) nachgespült und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/EE 9:1, #10-14) ergab die Titelverbindung **215b** (46 mg, 48%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält *t*BuOMe): $\delta = 1.30$ (t, $J_{2',1'} = 7.0$, 2'-H₃), 1.63 (s, 4-CH₃), 2.02 (d, $J_{2-Me,3} = 1.3$, 2-CH₃), 2.22 (s, SAc), AB-Signal ($\delta_A = 3.67$, $\delta_B = 3.73$, $J_{AB} = 9.2$, 5-H₂) 3.81 (s, O-CH₃)^A, 4.18 (q, $J_{1',2'} = 7.1$, 1'-H₂), 4.52 (s, Benzyl-CH₂)^A, 6.99 (d, $J_{3,2-Me} = 1.5$, 3-H) umrahmt von AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.25 (C_6H_4)^A$.

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol im ¹H-NMR (500.0 MHz, CDCl₃ / TMS, nur die interessierenden Signale werden angegeben): $\delta = 3.80$ (s, O-CH₃), 4.45 (s, Benzyl-H₂) und AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, Probe enthält unbekannte Verbindung bei 113.45 und 126.90): δ = 14.31, 14.34 und 22.74 (C-2', 2-, 4-*C*H₃), 30.66 (SCO*C*H₃), 52.40 (C-4), 55.33 (O-CH₃)^A, 60.92 (C-1'), 73.13 und 74.81 (C-5 und Benzyl-C)^A, 113.85 (C_{meta})^A, 129.33 (C_{ortho})^A, 130.05 und 130.10 (C-2, C_{ipso})^A, 142.20 (C-3)^B, 159.32 (C_{para})^A, 168.36 (C-1), 194.97 (SCOCH₃).

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol zu ¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, nur die interessierenden Signale werden aufgeführt): δ = 55.27 (O-CH₃), 69.89 (C-6), 71.84 (Benzyl-C), 113.81 (2 × C_{meta}), 129.36 (2 × C_{ortho}), 130.36 (C_{ipso}) und 159.24 (C_{para}) zugeordnet wurde; ^BZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe.

C ₁₉ H ₂₆ O ₅ S (366.5)	Ber.	C 62.27	H 7.15	S 8.75
	Gef.	C 62.18	H 7.00	S 8.64

2,4-Dimethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4-propionylsulfanyl-2-

pentensäuretrifluorethylester (216a)



216a

Die Säure **214a** (100 mg, 0.28 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Darauf wurde Trifluorethanol (1.0 mL, 1.4 g, 14 mmol, 50.0 Äquiv.) zugetropft und anschließend DCC (59 mg, 0.29 mmol, 1.0 Äquiv.) und DMAP (3.0 mg, 0.025 mmol, 8.8 mol-%) zugegeben. Nach 10 min bei 0°C und 2 h bei Raumtemp. wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur abfiltriert, mit Petrolether (30/60, 15 mL) nachgespült und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/EE 4:1, #6-8) ergab die Titelverbindung **216a** (82 mg, 66% über 3 Stufen) als farbloses Öl.

 R_{f} (CH/EE 1:1) = 0.61

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = 1.11$ (t, $J_{SCOCH_2CH_3,SCOCH_2CH_3} = 7.3$, SCOCH₂CH₃), 1.63 (s, 4-CH₃), 2.05 (d, $J_{2-Me,3} = 1.4$, 2-CH₃), 2.47 (q, $J_{SCOCH_2CH_3,SCOCH_2CH_3} = 7.5$, SCOCH₂CH₃), AB-Signal ($\delta_A = 3.63$, $\delta_B = 3.75$, $J_{AB} = 9.1$, 5-H₂) 3.81 (s, O-CH₃)^A, 4.51 (s, Benzyl-CH₂)^A, überlagert von 4.46 - 4.56 (m, CH₂CF₃), 7.15 (d, $J_{3,2-Me} = 1.5$, 3-H) umrahmt von AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.24$ (C₆H₄)^A. ^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-

Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol im ¹H-NMR (500.0 MHz, CDCl₃ / TMS, nur die interessierenden Signale werden angegeben): $\delta = 3.80$ (s, O-CH₃), 4.45 (s, Benzyl-H₂) und AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

4-Acetylsulfanyl-2,4-dimethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-2-pentensäuretrifluorethylester (216b)



216b

Die Säure **214b** (100 mg, 0.30 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Darauf wurde Trifluorethanol (1.2 mL, 1.7 g, 17 mmol, 50.0 Äquiv.) zugetropft und anschließend DCC (68 mg, 0.33 mmol, 1.1 Äquiv.) und DMAP (2.0 mg, 0.016 mmol, 5.3 mol-%) zugegeben. Nach 10 min bei 0°C und 1 h bei Raumtemp. wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur abfiltriert, mit Petrolether (30/60, 15 mL) nachgespült und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/Aceton 4:1, #5-7) ergab die Titelverbindung **216b** (47 mg, 37% über 3 Stufen) als farbloses Öl.

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält CH): $\delta = 1.63$ (s, 4-CH₃), 2.05 (d, $J_{2-Me,3} = 1.2$, 2-CH₃), 2.23 (s, SAc), AB-Signal ($\delta_A = 3.63$, $\delta_B = 3.75$, $J_{AB} = 9.1$, 5-H₂) 3.81 (s, O-CH₃)^A, 4.51 (s, Benzyl-CH₂)^A, überlagert von 4.46 - 4.56 (m, CH₂CF₃), 7.14 (d, $J_{3,2-Me} = 1.3$, 3-H) umrahmt von AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.25$ (C₆H₄)^A.

^AZuordnung nach Lit.^[244], bei dem der 4-Methoxybenzyl-geschützte Allylalkohol *trans*-6-[(4-Mtehoxybenzyl)oxy]-2-methyl-4-hexen-3-ol im ¹H-NMR (500.0 MHz, CDCl₃ / TMS, nur die interessierenden Signale werden angegeben): $\delta = 3.80$ (s, O-CH₃), 4.45 (s, Benzyl-H₂) und AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei $\delta = 6.88$ und $\delta = 7.27$ (C₆H₄) zugeordnet wurde.

(2*R*,5*R*)-6-(*t*Butyldiphenylsiloxy)-5-hydroxy-2,4-dimethyl-2-propionylsulfanyl-3hexensäureethylester (2*R*,5*R*-220)



2R,5R-220

Zu AlMe₃ (2.0 M Lösung in Heptan, 5.7 mL, 11 mmol, 5.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (40 mL) wurde bei –78°C über 25 min Thiopropionsäure (1.03 g, 11.4 mmol, 5.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (40 mL) gegeben. Man erwärmte über 30 min auf Raumtemp., kühlte erneut auf – 78°C und tropfte Epoxysilylether **221** (1.0 g, 2.3 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) über 40 min zu. Es wurde langsam auf Raumtemp. kommen gelassen und noch 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung sehr vorsichtig zu einer auf 0°C abgekühlten NaOH-Lösung (1 N, 40 mL) gegeben und die wässrige Phase nach der Phasentrennung mit CH₂Cl₂ (3 × 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (80 mL) und wässr. ges. Na/K-Tartrat-Lösung (80 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (4 cm, 60 mL, CH/EE 7:1, #19-34) ergab die Titelverbindung (730 mg, 60%) als farbloses Öl.

 R_{f} (CH:EE 2:1) = 0.48

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralpak AD, *n*-Heptan/EtOH 95:5, UV-Detektion 230 nm, 1.0 mL/min, 25°C, Retentionszeit 10.59 min, Retentionszeit des Enantionmeren (2*S*,5*S*-**221**) 12.55): 93%.

Drehwert für 2*R*,5*R*-**221**: (30.9 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha^{589} = +0.135^{\circ}$, $+0.137^{\circ}$, $+0.137^{\circ}$, $+0.139^{\circ}$, $+0.137^{\circ}$, $+0.136^{\circ}$, d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = +13.3$ (*c* = 1.03).

¹H-NMR [300.1 MHz, CDCl₃ / TMS; Probe enthält Spuren an Cyclohexan (1.43, s) und H₂O (1.55, s)]: $\delta = 1.06 \text{ (m}_{c}, \text{C}(\text{C}H_{3})_{3}), 1.11 \text{ (t, } J_{3',2'} = 7.5, 3'-\text{H}_{3})^{\text{A}}, 1.22 \text{ (t, } J_{2",1"} = 7.1, 2"-\text{H}_{3})^{\text{A}}, 1.66 \text{ (d, } ^{4}J_{4-\text{Me},3} = 1.0, 4-\text{CH}_{3})^{\text{B}}, 1.84 \text{ (s, } 2-\text{CH}_{3})^{\text{B}}, 2.48 \text{ (q, } J_{2',3'} = 7.6, 2'-\text{H}_{2}), 2.60 \text{ (d, } J_{5-\text{OH},5} = 3.1, 5-\text{OH}), \text{AB-Signal } (\delta_{\text{A}} = 3.53, \delta_{\text{B}} = 3.65, J_{\text{A},\text{B}} = 10.2, \text{zusätzlich aufgespalten durch } J_{\text{A},5} = 7.5, J_{\text{B},5} = 4.0, 6-\text{H}_{2}), 4.05 \text{ (m}_{c}, 5-\text{H}), 4.17 \text{ (q, } J_{1",2"} = 7.1, 1"-\text{H}_{2}), 5.72 \text{ (br.s, 3-H)}, 7.36 - 7.47 \text{ (m, aromat.-H₆ [meta, para])}, 7.64 - 7.67 \text{ (m, aromat.-H₄,[ortho])}.$

^AZuordnung der beiden t bei 1.11 (t, $J_{3',2'} = 7.5$, 3'-H₃) und 1.21 (t, $J_{2'',1''} = 7.1$, 2"-H₃) erfolgte über einen Vergleich der Kopplungskonstanten der koppelnden Nachbarprotonen 2.47 (q, $J_{2',3'} = 7.5$, 2'-H₂) und 4.17 (q, $J_{1'',2''} = 7.1$, 1"-H₂); ^BFür die Zuordnung der beiden Methylgruppen spricht neben der auftretenden Allylkopplung der Vergleich mit **276**, bei dem 1.74 (d, ⁴ $J_{4-Me,3} = 1.0$, 4-CH₃) und 1.86 (s, 2-CH₃) zugeordnet wurde.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.55$ (C-3'), 14.05 (4-Me, C-2")^A, 19.31 (*C*(CH₃)₃)^B, 25.94 (2-Me)^A, 26.92 (C(CH₃)₃)^B, 36.90 (C-2')^A, 54.72 (C-2)^A, 61.97 (C-1")^A, 66.72 (C-6)^A, 76.96 (C-5)^A, 126.09 (C-3)^A, 127.91 (C_{meta})^C, 129.96 und 129.99 (C_{para})^C, 133.06 und 133.10 (C_{ipso})^C, 135.62 (C_{ortho})^C, 139.58 (C-4)^A, 172.19 (C-1), 199.30 (C-1').

^AZuordnung erfolgte nach Vergleich mit **276**; ^BZuordnung aufgrund Größenvergleich; ^CZuordnung erfolgte durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂-Silyl-geschütztes Diol zu 128.68 und 127.72 (2 × 2 C_{meta}), 129.66 und 129.73 (2 × C_{para}), 133.30 und 133.43 (2 × C_{ipso}) und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C_{ortho}) zugeordnet wurde.

IR (Film): $v = 3510, 2975, 2930, 2860, 1735, 1695, 1460, 1445, 1380, 1115, 1075 \text{ cm}^{-1}$.

C ₂₉ H ₄₀ O ₅ SSi (528.8)	Ber.	C 65.87	H 7.62	S 6.06
	Gef.	C 65.70	H 7.59	S 6.09

2*S*,5*S*-**220**:

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralpak AD, *n*-Heptan/EtOH 95:5, UV-Detektion 230 nm, 1.0 mL/min, 25°C, Retentionszeit 12.45, Retentionszeit des Enantionmeren (2*R*,5*R*-**220**) 10.45 min): 93%.

Drehwert für 2*S*,5*S*-**220**: (32.0 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha^{589} = -0.139^{\circ}$ (× 2), -0.137° , -0.140° , d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = -13.0$ (*c* = 1.07).

2E-(4S,5S)-6-(tButyldiphenylsiloxy)-4,5-epoxy-2,4-dimethyl-2-hexensäureethylester



(4S,5S)-221

Methode A: SHARPLESS-Epoxidierung

Zu einer Lösung von L-(+)-DIPT (69 µL, 76 mg, 0.33 mmol, 12 mol-%) und 4 Å MS (300 mg, am Hochvakuum getrocknet) in CH₂Cl₂ (10 mL) wurde bei -28°C im 20 min-Abstand Ti(OiPr)₄ (79 µL, 77 mg, 0.27 mmol, 10 mol-%), eine vorgekühlte Lösung des Allylalkohols 90 (500 mg, 2.7 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) und tBuOOH (ca. 4.6 M in CH₂Cl₂, 1.2 mL, 5.4 mmol, 2.0 Äquiv.) gegeben. Nachdem 12 h bei -30°C gerührt worden war, wurde Triphenylphosphin (1.42 g, 5.43 mmol, 2.0 Äquiv.) zugegeben und auf 0°C gebracht. Nach 10 min wurde Imidazol (406 mg, 5.97 mmol, 2.2 Äquiv.) und tBuPh₂SiCl (0.716 mL einer 97% igen Lösung, 768 mg, 2.71 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde tBuOMe (10 mL) und Kieselgur (2 Spatel) zugegeben und über ein Kieselgurpad filtriert und mit tBuOMe (20 mL) nachgespült. Darauf wurde wäßr. ges. NaCl-Lösung (50 mL) zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wäßr. Phase wurde mit tBuOMe (2×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit wäßr. ges. NaCl-Lösung (50 mL) und H₂O (2 \times 50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Einengen unter reduziertem Druck folgte die Reinigung per Flash-Chromatographie (4 cm, 60 mL, CH/EE 20:1, #7-15) zur Titelverbindung (996 mg, 83%) als farblosem Öl.

 $R_{\rm f}(\rm CH/\rm EE~2:1) = 0.71$

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralpak OD-H, *n*-Heptan/*i*-PrOH 200:1, UV-Detektion 230 nm, 0.8 mL/min, 25°C, Retentionszeit 8.68 min, Retentionszeit des Enantionmeren 10.25): 93%.

Drehwert für (4*S*,5*S*)-**221**: (29.3 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha^{589} = +0.253^{\circ}$, $+0.254^{\circ}$, $+0.254^{\circ}$, $+0.251^{\circ}$, $+0.250^{\circ}$, d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = +25.8$ (*c* = 0.98, CHCl₃).

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = 1.07$ (s, C(CH₃)₃), 1.29 (s, 4-CH₃), 1.30 (t, $J_{2',1'} = 7.1, 2'-H_3$), 1.95 (d, ⁴ $J_{2-Me,3} = 1.2, 2-CH_3$), 3.14 (dd, $J_{5,A} = 6.0, J_{5,B} = 5.3, 5-H$), AB-Signal ($\delta_A = 3.72, \delta_B = 3.91, J_{A,B} = 11.4$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,5} = 6.3, J_{B,5} = 4.9, 6-H_2$), 4.20 (q, $J_{1',2'} = 7.1, 1'-H_2$), 6.81 (d, ⁴ $J_{3,2-Me} = 1.0, 3-H$), 7.37 - 7.47 (m, aromat.-H₆ [meta, para]), 7.67 - 7.70 (m, aromat.-H₄,[ortho]).

¹H-NMR (499.7 MHz, C₆D₆ / C₆D₅H): $\delta = 0.95$ (t, $J_{2',1'} = 7.1$, 2'-H₃), 1.00 (s, 4-CH₃), 1.13 (m, C(CH₃)₃), 1.99 (d, ⁴ $J_{2-Me,3} = 1.3$, 2-CH₃), 3.12 (dd, $J_{5,A} = J_{5,B} = 5.5$, 5-H), AB-Signal ($\delta_A = 3.69$, $\delta_B = 3.83$, $J_{A,B} = 11.5$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,5} = 5.7$, $J_{B,5} = 5.4$, 6-H₂), 3.99 (q, $J_{1',2'} = 7.1$, 1'-H₂), 7.02 (m, ggf. auswertbar als unvollständig aufgelöstes q, ⁴ $J_{3,2-Me} = 1.6$, 3-H), 7.19 - 7.21 (m, aromat.-H₆ [meta, para]), 7.71 - 7.73 (m, aromat.-H₄,[ortho]).

¹³C-NMR [100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃; Probe enthält Spuren an Cyclohexan (δ = 27.00)]: δ = 13.44, 14.29 und 17.06 (C-2', 2-, 4-CH₃)^A, 19.26 (*C*(CH₃)₃)^B, 26.82 (C(*C*H₃)₃)^B, 58.88, 60.92, 62.34 und 63.24 (C-4, -5, -1' und -6)^C, 127.88 (C_{meta})^D, 129.96 (C_{para})^D, 130.36 (C-2)^E, 133.07 und 133.28 (C_{ipso})^D, 135.63 und 135.65 (C_{ortho})^D, 139.72 (C-3)^E, 167.84 (C-1).

^AZuordnung möglich anhand eines edHSQC ("C,H-COSY", 125.6 / 499.7 MHz, CDCl₃): 13.44 (2-CH₃) \leftrightarrow 1.95 (2-CH₃), 14.29 (C-2') \leftrightarrow 1.30 (2'-H₃), 17.06 (4-CH₃) \leftrightarrow 1.29 (4-CH₃); ^BZuordnung aufgrund Größenvergleich und Vergleich mit **220**, ^CZuordnung möglich anhand eines edHSQC ("C,H-COSY", 125.6 / 499.7 MHz, CDCl₃): 58.88 (C-4) als H-freies C-Atom erwartungsgemäß ohne Crosspeak, 60.92 (C-1') \leftrightarrow 4.20 (1'-H₂), 62.34 (C-6) \leftrightarrow 3.72 und 3.91 (6-H₂), 63.24 (C-5) \leftrightarrow 3.14 (5-H); ^DZuordnung erfolgte durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂Silyl-geschütztes Diol zu 128.68 und 127.72 (2 × 2 C_{meta}), 129.66 und 129.73 (2 × C_{para}), 133.30 und 133.43 (2 × C_{ipso}) und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C_{ortho}) zugeordnet wurde; ^EZuordnung getroffen aufgrund der unterschiedlichen Größe der Signale bzw. anhand eines edHSQC ("C,H-COSY", 125.6 / 499.7 MHz, CDCl₃): 139.72 (C-3) \leftrightarrow 6.81 (3-H).

gated-decoupled ¹³C-NMR^A (125.7 MHz, CDCl₃ / CDCl₃): $\delta = 13.45$ (qd, ¹*J*_{2-CH₃, ²-CH₃ = 128.6, ³*J*_{2-CH₃,³-H} = 8.0^B, 2-CH₃), 14.30 (qt, ¹*J*_{C-2', 2'-H} = 126.8, ²*J*_{C-2',1'-H₂} = 2.1, C-2'), 17.06 (q, ¹*J*_{C-4, 4-H₃} = 128.0, 4-CH₃).}

^ANur die zur Auswertung benötigten Signale werden angegeben; ^BDieser Wert liegt wiederum im Bereich zwischen einer eindeutigen Zuordnung zu einer *Z*- oder *E*-Konfiguration, weshalb diese Kopplung (siehe Lit.^[114]) nicht aussagekräftig ist. Deshalb ein ROESY zur Festlegung der Doppelbindungskonfiguration herangezogen.



ROESY^A (499.7 MHz, CDCl₃ / CDCl₃): 1.29 (s, 4-CH₃) \leftrightarrow 3.72 und 3.91 (6-H₂); Crosspeak leider überlagert mit 1.30 (2'-H₃), weshalb ein weiteres ROESY in C₆D₆ angefertigt wurde. ^ANur die zur Auswertung benötigten Signale werden angegeben.

ROESY^A (499.7 MHz, C₆D₆): 1.00 (4-CH₃)^B \leftrightarrow 3.69 und 3.83 (6-H₂); 3.12 (5-H) \leftrightarrow 1.99 (2-CH₃), woraus sich auf ^{2,3}*E* sowie ^{4,5}*trans* schließen ließ.

^ANur die zur Auswertung benötigten Signale werden angegeben; ^B4-CH₃ ist in diesem Fall eindeutig zu unterscheiden von $\delta = 0.95$ (2'-H₃).

IR (Film): $v = 3410, 2965, 2930, 2860, 1715, 1475, 1430, 1365, 1260, 1115, 1080, 1065, 740, 700 \text{ cm}^{-1}$.

C ₂₆ H ₃₄ O ₄ Si (438.6)	Ber.	C 71.19	H 7.81
	Gef.	C 71.34	H 7.68

(4*R*,5*R*)-**221**

Die Darstellung des (4R,5R)-**221**-Enantiomers folgte der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV1 unter Verwendung des enantiomeren Tartrates D-(–)-DIPT mit 0.24 (92% *ee*) bis 0.60 Äquiv. (96% *ee*), Ausbeuten bis 76%.

Drehwert für (4*R*,5*R*)-**221:** (30.8 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha^{589} = -0.246^{\circ}$, -0.243° (2 ×), -0.253° , -0.258° , -0.256° , d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = -24.3$ (*c* = 0.98, CHCl₃).

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralpak OD-H, *n*-Heptan/*i*-PrOH 200:1, UV-Detektion 230 nm, 0.8 mL/min, 25°C, Retentionszeit 10.25, Retentionszeit des Enantionmeren 8.68 min): 92%.

rac-221: Methode B: racemische Epoxidierung:

Bei 0°C versetzte man den Allylalkohol **90** (2.00 g, 10.9 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) mit VO(acac)₂ (10 mg, 0.043 mmol, 0.4 mol.-%) und tropfte anschließend *t*BuOOH (ca. 4.4 M in CH₂Cl₂, 3.7 mL, 16 mmol, 1.5 Äquiv.) zu. Die Lösung nahm eine tiefrote Farbe an, die jedoch nach kurzer Zeit nach hellbraun wechselte, woraufhin weitere Portionen VO(acac)₂ (2 \times 10 mg, 2 \times 0.043 mmol, 2 \times 0.4 mol.-%) hinzugesetzt wurde bis die tiefrote Färbung erhalten blieb. Nach 4 h wurde mit wäßr. ges. Na₂SO₃-Lösung (20 mL) versetzt und mit CH₂Cl₂ (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit wäßr. ges. Na₂S₂O₃-Lösung (3 \times 50 mL) bis zu einem negativen Peroxidtest gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt.

 R_{f} (CH/EE = 2:1) = 0.23

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.29$ (t, $J_{2',1'} = 7.1$, 2'-H₃), 1.44 (s, 4-CH₃), 1.74 (dd, $J_{6-OH,B} = 6.6$, $J_{6-OH,A} = 5.3$, 6-OH), 1.94 (d, $J_{2-Me,3} = 1.3$, 2-CH₃), 3.11 (dd, $J_{5,6-H(A)} = J_{5,6-H(B)} = 5.3$, 5-H), AB-Signal ($\delta_A = 3.81$, $\delta_B = 3.88$, $J_{A,B} = 12.2$, A-Teil zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,5} = J_{A,OH} = 5.6$, B-Teil zusätzlich aufgespalten durch $J_{B,OH} = 6.9$, $J_{B,5} = 5.1$, 6-H₂), 4.19 (q, $J_{1',2'} = 7.1$, 1'-H₂), 6.82 (d, $J_{3,2-Me} = 1.2$, 3-H).

Zu einer Lösung des Roh-Epoxyalkohols (2.17 g, 10.8 mmol) und Imidazol (1.63 g, 23.9 mmol, 2.2 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (50 mL) wurde bei 0°C über 5 min *t*BuPh₂SiCl (2.86 mL einer 97%igen Lösung, 2.98 g, 10.9 mmol, 1.0 Äquiv.) gegeben und die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde H₂O (50 mL) zugegeben, die Phasen wurden

getrennt, und die wäßr. Phase wurde mit CH_2Cl_2 (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit wäßr. ges. NaCl-Lösung (2 × 50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Flash-Chromatographie (6 cm, 100 mL, CH/EE = 50:1, #18-34) ergab die Titelverbindung (4.09 g, 86% über 2 Stufen) als farbloses Öl.

2E,4E-6-Methoxycarbonyl-2,4-dimethylhex-2,4-diensäureethylester (249)



249

Der Allylalkohol **90** (500 mg, 2.71 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (15 mL) vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Darauf wurde Pyridin (680 μ L, 660 mg, 8.4 mmol, 3.1 Äquiv.) und danach Chlorameisensäureethylester (250 μ L, 310 mg, 3.3 mmol, 1.2 Äquiv.) zugetropft und 30 min bei 0°C gerührt. Darauf wurde H₂O (10 mL), wäßr. ges. NaCl-Lösung (5 mL) und EE (50 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit H₂O (20 mL) und wäßr. ges. NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden nochmals mit EE (25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (4 cm, 60 mL, CH/EE 5:1, #9-12) ergab die Titelverbindung als farbloses Öl (400 mg, 61%).

 R_{f} (CH/EE 1:1) = 0.77

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.31$ (t, $J_{2",1"} = 7.1$, 2"-H₃), 1.90 (m, ggf. auswertbar als d, $J_{2-Me,3} = 0.8$, 2-CH₃), 1.99 (d, $J_{4-Me,5} = 1.5$, 4-CH₃), 3.80 (s, OCH₃), 4.21 (q, $J_{1",2"} = 7.1$, 1"-H₂), 4.78 (d, $J_{6,5} = 6.8$, 6-H₂), 5.68 (tqd, $J_{5,6} = 6.9$, $J_{5,4-Me} = J_{5,3} = 1.4$, 5-H), 7.08 (m, ggf. auswertbar als q, $J_{3,2-Me} = 0.5$, 3-H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃/CDCl₃): $\delta = 14.10$, 14.34 und 16.93 (C-2", 2-*C*H₃, 4-*C*H₃), 54.92, 60.87 und 64.34 (C-6, C-1" und O-*C*H₃), 126.49 (C-5)^A, 128.25 (C-4)^B, 137.48 (C-2)^B, 140.95 (C-3)^A, 155.82 (C-1'), 168.64 (C-1).

^AZuordnung vertauschbar; ^BZuordnung vertauschbar.

IR (Film): v = 1750, 1710, 1445, 1255, 1110, 1015, 955 cm⁻¹.

C₁₂H₁₈O₅ (242.3) Ber. C 59.49 H 7.49

Gef. C 59.20 H 7.45

2E-6-Thioacetyl-2,4-dimethylhex-2,4-diensäureethylester (250)



Pd₂(dba)₃CHCl₃ (17 mg, 17 µmol, 2.0 mol-%) und PPh₃ (35 mg, 0.13 mmol, 0.16 Äquiv.) wurden in THF (3 mL) vorgelegt und 3 × per entgast. Anschließend wurde 30 min bei Raumtemp. gerührt, bevor KSAc (132 mg, 1.16 mmol, 1.4 Äquiv.) in H₂O (0.5 mL) und das Carbonat (**249**; 200 mg, 0.83 mmol) in THF (0.9 mL) zugegeben wurden. Nach 3 weiteren Entgasungscyclen wurde nach 30 min bei Raumtemp. 6 h bei 65°C gerührt. Darauf wurde die abgekühlte Reaktionsmischung über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert, mit TMBE (2 × 5 mL) nachgespült und eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/EE 10:1, #7-11) ergab die Titelverbindung (195 mg, 88%) als untrennbares 75:25 bis 47:53-Isomerengemisch.

$R_{\rm f}(\rm CH/\rm EE~2:1) = 0.64$

¹H-NMR eines 47:53-Isomerengemisch aus A:B (400.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.30$ (t, $J_{2",1"} = 6.9$, 2"-A-H₃), 1.32 (t, $J_{2",1"} = 7.1$, 2"-B-H₃), 1.82, 1.83, 1.90 und 1.98 (m, d, J = 1.4, d, J = 0.8 und d, J = 1.4, 2- und 4-CH₃, A und B), 2.33 und 2.34 (2'-H₃, A und B), 3.42 (dt, $J_{6,5} = 7.8$, $J_{6,4-Me} = 1.4$, 6-A-H₂), 3.65 (d, $J_{6,5} = 8.1$, 6-B-H₂), 4.20 (q, $J_{1",2"} = 7.1$, 1"-B-H₂), 4.23 (q, $J_{1",2"} = 7.1$, 1"-A-H₂), 5.41 (tqd, $J_{5,6} = 7.8$, $J_{5,4-Me} = J_{5,3} = 1.4$, 5-A-H), 5.60 (tqd, $J_{5,6} = 8.0$, $J_{5,4-Me} = J_{5,3} = 1.3$, 5-B-H), 7.07 (s, 3-B-H), 7.12 (d, $J_{3,5} = 0.8$, 3-A-H).

¹³C-NMR eine Isomerengemisches (100.6 MHz, CDCl₃/CDCl₃, Probe enthält dba-Verunreinigung bei 128.51, 131.61, 132.29, 132.40): δ = 14.09, 14.21, 14.33 und 14.36 (C-2', C-2"), 16.51, 22.81, 27.31 und 28.34 (2-CH₃, 4-CH₃), 30.46 und 30.48 (C-6), 60.78 und 60.88 (C-1"), 124.03 und 128.63 (C-5)^A, 127.27 und 129.61 (C-4)^A, 132.29 und 132.40 (C-2)^A, 137.82 und 141.54 (C-3)^A, 167.99 und 168.83 (C-1), 195.37 und 195.54 (C-1').

^AZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe, ist ansonsten aber vertauschbar.

IR (Film): v = 1695, 1260, 1120, 1020, 1030 cm⁻¹.

C ₁₂ H ₁₈ O ₃ S (242.3)	Ber.	C 59.47	H 7.49	S 13.23
	Gef.	C 59.65	Н 7.34	S 13.30

6-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-5-hydroxy-2,4-dimethyl-2-acetylsulfanyl-3hexensäureethylester (252)



Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV4** aus dem Epoxid **221** (2.05 g, 4.67 mmol) und Me₃Al (11.7 mL einer 2 M Lösung in Heptan, 23.4 mmol, 5.0 Äquiv.) sowie HSAc (1.67 mL, 1.78 g, 23.4 mmol, 5.0 Äquiv.) synthetisiert. Entgegen der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV4** wurde nach der Zugabe noch 15 h bei -62° C und 2 h bei -20° C gerührt. Der Monothiodiester **252** wurde nach Reinigung per Flash-Chromatographie (4 cm, 60 mL, CH/EE 8:1, #22-29) als farblose Flüssigkeit erhalten (1.15 g, 48%).

 $R_{f}(CH/EE = 2:1) = 0.60$

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralpak AD, *n*-Heptan/EtOH 95:5, UV-Detektion 230 nm, 1.0 mL/min, 25°C, Retentionszeit 11.17 min, Retentionszeit des Enantionmeren 13.11): 92%.

Drehwert (31.1 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = +0.155^{\circ}$ (× 4), +0.156° (× 3), +0.157°, +0.153°, +0.154° (× 2), d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = +15.0$ (*c* = 1.04).

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = 1.07$ (s, C(CH₃)₃), 1.22 (t, $J_{2",1"} = 7.1$, 2"-H₃), 1.66 (d, $J_{4-Me,3} = 1.2$, 4-CH₃)^A, 1.84 (s, 2-CH₃)^A, 2.23 (s, 2'-H₃), 2.61 (d, $J_{OH,5} = 3.2$, 5-OH), AB-Signal ($\delta_A = 3.53$, $\delta_B = 3.66$, $J_{AB} = 10.1$ zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,5} = 7.5$, $J_{B,5} = 4.1$, 6-H₂), 4.03-4.08 (m, 5-H), 4.17 (m, ggf. als q auswertbar mit Andeutung einer weiteren

Kopplung, J = 2.1, zu höherer Ordnung, $J_{1",2"} = 7.1$, 1"-H₂), 5.71 (t, $J_{3,4-Me} = J_{3,5} = 1.2$, 3-H), 7.37-7.45 (m, Ar-H₆), 7.64-7.67 (m, Ar-H₄).

^AZuordnung aufgrund Allylkopplung, u.U. aber vertauschbar.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃): δ = 14.05 und 14.10 (4-CH₃, C-2")^A, 19.31 $(C(CH_3)_3)^A$, 25.87 (2-CH₃)^A, 26.92 (C(CH₃)₃)^A, 30.21 (C-2'), 55.00 (C-2)^A, 62.02 und 66.72 (C-1" und C-6)^A, 76.92 (C-5)^A, 125.91 (C-3)^A, 127.91 (C_{meta})^B, 129.97 und 130.00 (C_{para})^B, 133.05 und 133.09 (C_{ipso})^B, 135.62 (C_{ortho})^B, 139.73 (C-4)^A, 172.08 (C-1), 194.93 (C-1'). ^AZuordnung erfolgte nach Vergleich Kap. 7.3; ^BZuordnung erfolgte durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂Silyl-geschütztes Diol zu 128.68 und 127.72 (2 × 2 C_{meta}), 129.66 und 129.73 (2 × C_{para}), 133.30 und 133.43 (2 × C_{ipso}) und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C_{ortho}) zugeordnet wurde.

IR (Film): v = 3500, 3070, 2960, 2930, 2860, 1735, 1695, 1470, 1430, 1245, 1115, 1020, 705 cm⁻¹.

C ₂₈ H ₃₈ O ₅ SSi (514.8)	Ber.	C 65.33	H 7.44	S 6.23
	Gef.	C 65.31	H 7.47	S 6.30

ent-252

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralpak AD, *n*-Heptan/EtOH 95:5, UV-Detektion 230 nm, 1.0 mL/min, 25°C, Retentionszeit 11.81 min, Retentionszeit des Enantionmeren 10.05): 92 %.

Drehwert (33.8 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = -0.099^{\circ}$ (× 2), -0.101° (× 2), -0.103° , -0.104° , -0.097° , d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = -8.9$ (c = 1.13).





rac-255

Bei 0°C versetzte man den Allylalkohol **254** (dargestellt analog Lit.^[73] 1.07 g, 6.34 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) mit VO(acac)₂ (22 mg, 0.081 mmol, 1.3 mol.-%) und tropfte anschließend *t*BuOOH (ca. 4.0 M in CH₂Cl₂, 2.4 mL, 9.5 mmol, 1.5 Äquiv.) zu. Die Lösung nahm eine tiefrote Farbe an, die jedoch nach kurzer Zeit nach hellbraun wechselte, woraufhin eine

weitere Portion VO(acac)₂ (22 mg, 0.081 mmol, 1.3 mol.-%) hinzugegeben wurde. Nach 1.5 h wurde mit wäßr. ges. Na₂S₂O₃-Lösung (20 mL) versetzt und mit CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit wäßr. ges. Na₂S₂O₃-Lösung (3 × 40 mL) bis zu einem negativen Peroxidtest gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 2:1, #18-32) ergab die Titelverbindung (**255**, 760 mg, 64%) als farbloses Öl.

 R_{f} (CH/EE 1:1) = 0.19

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.29$ (t, $J_{2',1'} = 7.0$, 2'-H₃), 1.49 (s, 4-CH₃), 1.62 (dd, $J_{6-OH,6-H(B)} = 6.9$, $J_{6-OH,6-H(A)} = 5.4$, 6-OH), 3.10 (dd, $J_{5,6-H(A)} = 5.6$, $J_{5,6-H(B)} = 5.1$, 5-H), AB-Signal ($\delta_A = 3.79$, $\delta_B = 3.89$, $J_{A,B} = 12.1$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,5} = 6.0$, $J_{A,OH} = 5.8$, $J_{B,OH} = 7.0$, $J_{B,5} = 4.7$, 6-H₂), 4.21 (q, $J_{1',2'} = 7.1$, 1'-H₂), 6.04 (d, $J_{2,3} = 15.8$, 2-H), 6.74 (d, $J_{3,2} = 15.8$, 3-H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃/CDCl₃): δ = 14.21 und 15.26 (C-2', 4-CH₃), 58.69, 60.69, 60.85 und 64.87 (C-4, -5, -1' und -6), 122.20 (C-2)^A, 148.66 (C-3)^A, 166.01 (C-1). ^AZuordnung aufgrund Inkrementrechnung nach Lit.^[113], bei der für 2-Pentensäure für C-2 (123.3+6.0-9.7 =) 119.6 und für C-3 (123.3+15.5+7.0 =) 145.8 berechnet wird.

IR (Film): v = 3425, 2980, 2940, 2875, 1715, 1655, 1445, 1385, 1370, 1310, 1280, 1180, 1115, 1040, 730 cm⁻¹.

$C_9H_{14}O_4$ (186.2)	Ber.	C 58.05	H 7.58
	Gef.	C 58.04	H 7.55

rac-6-tButyldiphenylsiloxy-4,5-epoxy-4-methyl-hex-2-ensäureethylester (rac-256)



rac-256

Zu einer Lösung des Epoxyalkohols **255** (1.0 g, 5.4 mmol) und Imidazol (804 mg, 11.8 mmol, 2.2 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (25 mL) wurde bei Raumtemp. über 5 min *t*BuPh₂SiCl (1.65 mL einer 97%igen Lösung, 1.72 g, 6.25 mmol, 1.2 Äquiv.) gegeben und die Reaktionsmischung 35 min bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde H₂O (20 mL) zugegeben, die Phasen wurden

getrennt, und die wäßr. Phase wurde mit CH_2Cl_2 (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit wäßr. ges. NaCl-Lösung (2 × 60 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Flash-Chromatographie (4 cm, 60 mL, CH/EE 50:1, #25-27) ergab die Titelverbindung (2.03 g, 89%) als farbloses Öl.

 R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.55

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = 1.06$ (s, C(CH₃)₃), 1.26 (s, 4-CH₃), 1.30 (t, $J_{2',1'} = 7.1, 2'$ -H₃), 3.11 (dd, $J_{5,6-H(A)} = J_{5,6-H(B)} = 5.3, 5$ -H), AB-Signal ($\delta_A = 3.76, \delta_B = 3.89, J_{AB} = 11.7$, A-Teil zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,5} = 5.6$, B-Teil zusätzlich aufgespalten durch $J_{B,5} = 5.2, 6$ -H₂), 4.21 (q, $J_{1',2'} = 7.1, 1'$ -H₂), 5.99 (d, $J_{2,3} = 15.8, 2$ -H), 6.71 (d, $J_{3,2} = 15.8, 3$ -H), 7.37 - 7.46 [m, aromat.-H₆ (meta, para)], 7.65 - 7.68 [m, aromat.-H₄,(ortho)].

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃; Probe enthält CH): δ = 14.23 und 15.12 (C-2', 4-CH₃), 19.20 (*C*(CH₃)₃)^A, 26.74 (C(*C*H₃)₃)^A, 58.32, 60.59, 62.21 und 65.04 (C-4, -5, -6 und - 1'), 121.96 (C-2)^B, 127.81 (C_{meta})^C, 129.88 (C_{para})^C, 133.00 und 133.23 (C_{ipso})^C, 135.55 und 135.58 (C_{ortho})^C, 149.00 (C-3)^B, 166.03 (C-1).

^AZuordnung aufgrund Größenvergleich, ^BZuordnung erfolgte durch Inkrementrechnung nach Lit.^[113], bei der für 2-Pentensäure für C-2 (123.3 + 6.0 – 9.7 =) 119.6 und für C-3 (123.3 + 15.5 + 7.0 =) 145.8 berechnet wird. ^CZuordnung erfolgte durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂-Silyl-geschütztes Diol mit 128.68 und 127.72 (2 × 2 C_{meta}), 129.66 und 129.73 (2 × C_{para}), 133.30 und 133.43 (2 × C_{ipso}) und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C_{ortho}) zugeordnet wurde.

IR (Film): v = 3075, 3050, 2960, 2935, 2895, 2855, 1720, 1655, 1475, 1430, 1390, 1365, 1310, 1265, 1175, 1115, 1065, 700 cm⁻¹.

C ₂₅ H ₃₂ O ₄ Si (424.6)	Ber.	C 70.72	H 7.60
	Gef.	C 71.11	H 7.90

6-tButyldiphenylsiloxy-5-hydroxy-4-methylen-hex-2-ensäureethylester (rac-262)



rac-262

Eine Lösung des Epoxysilylethers *rac-***256** (100 mg, 0.24 mmol) in THF (2 mL) unter Argonatmosphäre wurde mit Pd(PPh₃)₄ (67 mg, 0.058 mmol, 0.25 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde durch Einfrieren mit flüssigem Stickstoff im Vakuum und Auftauen unter Argon entgast. Nach 4 Entgasungszyklen wurde die Reaktionsmischung 19 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der Zugabe von H₂O (3 mL) und EE (3 mL) wurden die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit wäßr. ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL) und H₂O (10 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit EE (2×5 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/EE 7:1, #10-12) ergab die Titelverbindung (53 mg, 53%)

 R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.53

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = 1.08$ (s, C(CH₃)₃), 1.26 (s, 4-CH₃), 1.30 (t, $J_{2',1'} = 7.2$, 2'-H₃), 2.87 (d, $J_{OH,5} = 3.1$, 5-OH), AB-Signal ($\delta_A = 3.56$, $\delta_B = 3.79$, $J_{AB} = 10.4$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,5} = 7.8$, $J_{B,5} = 3.2$, 6-H₂), 4.19 (q, $J_{1',2'} = 7.1$, 1'-H₂), 4.50 - 4.52 (m, 5-H), 5.53 und 5.68 (2 × s, 4-CH₂), 5.74 (d, $J_{2,3} = 16.3$, 2-H), 7.21 (d, $J_{3,2} = 16.3$, 3-H), 7.38 - 7.45 [m, aromat.-H₆ (meta, para)], 7.63 - 7.68 [m, aromat.-H₄,(ortho)].

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃ / CDCl₃): $\delta = 14.36$ (C-2'), 19.29 (*C*(CH₃)₃)^A, 26.92 (*C*(*C*H₃)₃)^A, 60.49, 67.46 und 71.33 (C-1', C-6 und C-5), 118.48 und 123.47 (C-4, 4-*C*H₂), 127.94 und 128.01 (C_{meta})^B, 130.04 und 130.13 (C_{para})^B, 132.81 und 132.93 (C_{ipso})^B, 135.59 und 135.61 (C_{ortho})^B, 143.00 und 143.79 (C-2 und C-3), 166.82 (C-1).

^AZuordnung aufgrund Größenvergleich, ^BZuordnung erfolgte durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂-Silyl-geschütztes Diol mit 128.68 und 127.72 (2 × 2 C_{meta}), 129.66 und 129.73 (2 × C_{para}), 133.30 und 133.43 (2 × C_{ipso}) und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C_{ortho}) zugeordnet wurde.

IR (Film): v =3495, 2955, 2930, 2855, 1715, 1635, 1360, 1315, 1275, 1175, 1110, 1040, 700 cm⁻¹.

MS (EI, 180°C, 70eV): *m/z* (%) = 367 (12, [M-tBu]⁺), 289 (20, [M-tBu-Ph]⁺), 199 (50), 139 (25), 123 (25).

MS [CI(NH₃), 180°C, 130eV, Reakgasdr = 1907 mT]: m/z (%) = 424 (85, [M]⁺), 255 (1000). MS [CI(NH₃), 180°C, 130eV, Reakgasdr = 3686 mT]: m/z (%) = 442 (80, [M+NH₄]⁺), 367 (80, [M-tBu]⁺), 347 (100, [M-Ph]⁺), 289 (50), 199 (80). 5-(tButyldiphenylsiloxy)-4-formyl-2,4-dimethyl-2-hexensäureethylester (270)



Methode A

Epoxid **221** (200 mg, 0.46 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und auf $-78^{\circ}C$ abgekühlt. Darauf wurde HSAc (32 µL, 35 mg, 0.46 mmol, 1.0 Äquiv.) und $BF_3 \cdot OEt_2$ (57 µL, 65 mg, 0.46 mmol, 1.0 Äquiv.) zugetropft und die Reaktionsmischung 2.5 h bei $-78^{\circ}C$ gerührt. Darauf wurde H₂O (10 mL) und CH₂Cl₂ (5 mL) zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit H₂O (10 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/EE 8:1, #6-8) ergab die Titelverbindung **270** (100 mg, 49%).

Methode B

Epoxid **221** (200 mg, 0.46 mmol; 83% *ee*) wurde in CH₂Cl₂ (5 mL) gelöst und auf -78° C abgekühlt. Darauf wurde BF₃·OEt₂ (57 µL, 65 mg, 0.46 mmol, 1.0 Äquiv.) zugetropft und die Reaktionsmischung 3.5 h bei -78° C gerührt. Darauf wurde H₂O (10 mL) und CH₂Cl₂ (5 mL) zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit H₂O (10 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/EE 8:1, #7-8) ergab die Titelverbindung **270** (90 mg, 45%; 51% *ee*).

 $R_{\rm f}$ (CH/EE = 4:1) = 0.27

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralpak OJ-R, EtOH/H₂O 60:40, UV-Detektion 230 nm, 0.5 mL/min, 40°C, Retentionszeit 47.79 min, Retentionszeit des Enantionmeren 41.98): 51%.

Drehwert (30.4 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = +0.115^{\circ}$ (× 2), +0.114° (× 3), +0.112°, +0.113°, d.h. $[\alpha]_D^{25} = +11.3$ (*c* = 1.01).

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält CH): $\delta = 1.04$ (s, C(CH₃)₃), 1.29 (t, $J_{2",1"} = 7.4$, 2"-H₃), überlagert von 1.29 (s, 4-CH₃)^A, 1.84 (d, $J_{2-Me,3} = 1.3$, 2-CH₃)^A, AB-Signal ($\delta_A = 3.74$, $\delta_B = 3.87$, $J_{AB} = 9.9$, 5-H₂), 4.20 (q, $J_{1",2"} = 7.1$, 1"-H₂), 5.71 (d, $J_{3,4-Me} = 1.3$, 3-H), 7.36-7.47 (m, Ar-H₆), 7.60-7.72 (m, Ar-H₄), 9.64 (s, 1'-H).

^AZuordnung aufgrund Allylkopplung, u.U. aber vertauschbar.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃): $\delta = 14.10$, 14.31 und 16.64 (2-CH₃, 4-CH₃, C-2"), 19.38 (*C*(CH₃)₃), 26.81 (C(*C*H₃)₃), 53.82 (C-4)^A, 61.05 und 68.36 (C-1" und C-5)^A, 127.89 und 127.90 (C_{meta})^B, 129.98 und 130.02 (C_{para})^B, 132.20 (C-2)^C, 132.77 und 132.83 (C_{ipso})^B, 135.69 und 135.74 (C_{ortho})^B, 138.73 (C-3)^C, 167.77 (C-1), 201.89 (C-1').

^AZuordnung erfolgte nach Vergleich der Analoga-Tabelle, Kap. 7.3, S. 345; ^BZuordnung erfolgte durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂Silyl-geschütztes Diol zu 128.68 und 127.72 (2 × 2 C_{meta}), 129.66 und 129.73 (2 × C_{para}), 133.30 und 133.43 (2 × C_{ipso}) und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C_{ortho}) zugeordnet wurde; ^CDie Unterscheidung der beiden Signal erfolgte aufgrund der Peakhöhe.

IR (Film): v =3530, 2960, 2930, 2860, 1715, 1430, 1365, 1260, 1110, 740, 700 cm⁻¹.

MS (EI, 180°C, 70eV): m/z (%) = 382 (25, $[M-tBu+H]^+$), 381 (40 $[M-tBu]^+$), 307 (15), 199 (20).

HRMS: C₂₂H₂₅O₄Si ([M-*t*Bu]⁺) Ber. 381.1522, Gef. 381.1524.

6-(tert-Butyldiphenylsiloxy)-5-hydroxy-4-methyl-2-methylen-3-hexensäureethylester



Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV4** aus dem Epoxid **221** (450 mg, 1.03 mmol) und Me₃Al (2.6 mL einer 2 M Lösung in Heptan, 5.1 mmol, 5.0 Äquiv.) sowie HSAc (370 μ L, 390 mg, 5.1 mmol, 5.0 Äquiv.) synthetisiert. Entgegen der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV4** wurde nach der Zugabe vor der Epoxidzugabe nur wenige Minuten bis 5°C aufgewärmt. Der Ester **272** wurde nach Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 7:1, #23-28) als farblose Flüssigkeit erhalten (36 mg, 8%).

$R_{\rm f}$ (CH/EE = 1:1) = 0.60

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält Verunreinigung mit s bei 2.38): $\delta = 1.05$ (s, C(CH₃)₃), 1.29 (t, $J_{2',1'} = 7.1$, 2'-H₃), 1.95 (d, $J_{4-Me,3} = 1.5$, 4-CH₃), 2.74 (d, $J_{OH,5} = 4.0$, 5-OH), AB-Signal ($\delta_A = 3.57$, $\delta_B = 3.71$, $J_{AB} = 10.3$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,5} = 7.0$, $J_{B,5} = 3.9$, 6-H₂), 4.20 (q, $J_{1',2'} = 7.1$, 1'-H₂), 4.28-4.29 (m, 5-H), 5.22 (unvollständig aufgelöstes d, $J_{gem} = 1.1$, 2-CH_A), 5.57 (t, $J_{gem} = J_{2-CH(B),3} = 1.4$, 2-CH_B), 7.02 (unvollständig aufgelöstes dqd, $J_{3,2-CH(B)} = J_{3,4-Me} = 1.5$, $J_{3,2-CH(A)} = 0.5$, 3-H), 7.36-7.46 (m, Ar-H₆), 7.63-7.67 (m, Ar-H₄).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, Probe enthält CH): δ = 14.35 und 14.45 (4-CH₃, C-2'), 19.31 (*C*(CH₃)₃), 26.89 (C(*C*H₃)₃), 60.83 und 67.11 (C-1' und C-6)^A, 74.52 (C-5)^A, 117.92 (2-*C*H₂)^A, 127.88 und 127.91 (C_{meta})^B, 129.97 und 130.01 (C_{para})^B, 130.46 (C-2)^C, 132.91 und 132.97 (C_{ipso})^B, 135.60 (C_{ortho})^B, 135.88 (C-3)^A, 143.44 (C-4)^C, 168.18 (C-1).

^ADas edited HSQC ("short-range H,C-COSY"; 400.1 MHz / 100.6 MHz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃) ermöglichte die Zuordnung der mit ^A gekennzeichneten C-Atome anhand folgender Crosspeaks zwischen ¹H- und ¹³C-Signalen [$\delta_{H}(^{1}H) \leftrightarrow \delta_{C}(^{13}C)$]: $\delta_{H} = 4.20$ (q, $J_{1',2'} = 7.1$, 1'-H₂) $\leftrightarrow \delta_{C} = 60.83$ (C-1'), $\delta_{H} = 3.57$ und 3.71, 6-H₂ $\leftrightarrow \delta_{C} = 67.11$ (C-6), $\delta_{H} = 4.28-4.29$ (m, 5-H) $\leftrightarrow \delta_{C} = 74.52$ (C-5), $\delta_{H} = 5.22$ und 5.57 (2-CH₂) $\leftrightarrow \delta_{C} = 117.92$ (2-CH₂), $\delta_{H} = 7.02$ (3-H), $\leftrightarrow \delta_{C} = 135.88$ (C-3); ^BZuordnung erfolgte durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂Silyl-geschütztes Diol zu 128.68 und 127.72 (2 × 2 C_{meta}), 129.66 und 129.73 (2 × C_{para}), 133.30 und 133.43 (2 × C_{ipso}) und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C_{ortho}) zugeordnet wurde; ^CZuordnung vertauschbar; ^DZuordnung erfolgte aufgrund größerer Peakhöhe im Vergleich zu C-2 und C-4.

Thioessigsäure-6-(tbutyldiphenylsiloxy)-methyl-3,5-dimethyl-2-oxo-3,6-dihydro-2H-

pyran-3-yl-ester (273)



Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV4** aus dem Epoxid **221** (750 g, 1.71 mmol) und Me₃Al (5.70 mL einer 2.0 M Lösung in Heptan, 11.4 mmol, 6.7 Äquiv.) sowie HSAc (820 μ L, 870 mg, 11.4 mmol, 6.7 Äquiv.) synthetisiert. Entgegen der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV4** wurde Me₃Al und HSAc nicht bis auf Raumtemp. kommen gelassen. Das Lacton **273** wurde nach Reinigung per Flash-Chromatographie (4 cm, 20 mL, CH/EE 7:1, #17+18) als farblose Flüssigkeit erhalten (60 mg, 7%).

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält CH): $\delta = 1.05$ (s, C(CH₃)₃), 1.61 (s, 3-CH₃)^A, 1.73 (s, 5-CH₃)^A, 2.26 (s, SAc), AB-Signal ($\delta_A = 3.87$, $\delta_B = 4.03$, $J_{AB} = 11.5$ zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,6} = 2.4$, $J_{B,6} = 2.3$, 1'-H₂), 5.16 (br.d, $J_{6,1'} = 0.7$, 6-H), 5.48 (br.s, 4-H), 7.36-7.44 (m, Ar-H₆), 7.65-7.68 (m, Ar-H₄).

^AZuordnung vertauschbar.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, Probe enthält Et₂O): δ = 18.14 und 26.02 (3-CH₃, 5-CH₃), 19.40 (*C*(CH₃)₃)^A, 26.88 (C(CH₃)₃)^A, 29.93 (SC(O)CH₃), 48.82 (C-3)^A, 63.84 (C-1')^A, 83.75 (C-6)^B, 125.41 (C-4)^B, 127.87 (C_{meta})^C, 129.91 und 129.97 (C_{para})^C, 131.01 (C-5), 132.77 und 133.10 (C_{ipso})^C, 135.67 und 135.70 (C_{ortho})^C, 170.84 (C-2), 194.88 (SC(O)CH₃). ^AZuordnung erfolgte nach Vergleich mit der Analoga-Tabelle, Kap. 7.3, S. 345; ^BDas edited HSQC ("short-range H,C-COSY"; 400.1 MHz / 100.6 MHz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃) ermöglichte die Zuordnung der mit ^B gekennzeichneten C-Atome anhand folgender Crosspeaks zwischen ¹H- und ¹³C-Signalen [δ_H(¹H) ↔ δ_C(¹³C)]: δ_H = 5.16 (br.d, 6-H) ↔ δ_C = 83.75 (C-6), δ_H = 5.48 (br.s, 4-H) ↔ δ_C = 125.41 (C-4); ^CZuordnung erfolgte durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂Silyl-geschütztes Diol zu 128.68 und 127.72 (2 × 2 C_{meta}), 129.66 und 129.73 (2 × C_{para}), 133.30 und 133.43 (2 × C_{ipso}) und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C_{ortho}) zugeordnet wurde.

MS (EI, 180°C, 70eV): m/z (%) = 411 (90, $[M-tBu]^+$), 369 (20, $[M-tBu-Ac]^+$), 335 (40, $[M-tBu-Ph]^+$), 257 (40, $[M-tBu-Ph_2]^+$), 241 (50), 199 (75, $[M-CH_2OSiPh_2tBu]^+$). MS (CI(NH₃), 130°C, 70eV): m/z (%) = 486 (90, $[M+NH_4]^+$), 469 (3, M⁺), 411 (38, $[M-tBu]^+$), 391 (42, $[M-Ph]^+$).

HRMS: C₂₂H₂₃O₄SSi ([M-*t*Bu]⁺) Ber. 411.1086, Gef. 411.1078.

Thioessigsäure-3,5-dimethyl-6-hydroxymethyl-2-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl-ester

(273-OH)





¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält CH): $\delta = 1.62$ (s, 3-CH₃)^A, 1.73 (d, $J_{5-Me,4} = 0.9, 5-CH_3$)^A, 1.88 (t, $J_{1'-OH,1'} = 6.7, 1'-OH$), 2.27 (s, SAc), AB-Signal ($\delta_A = 3.83, \delta_B = 4.01, J_{AB} = 12.3$ zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,OH} = 6.8, J_{A,6} = 3.8, J_{B,OH} = 6.6, J_{B,6} = 2.5, 1'-H_2$), 5.24 (br.d, $J_{6,1'} = 0.9, 6-H$), 5.47 (m, 4-H).

^AZuordnung vertauschbar.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃): $\delta = 18.13$ und 26.11 (3-CH₃, 5-CH₃), 29.88 (SC(O)*C*H₃), 48.75 (C-3), 62.65 (C-1')^A, 83.88 (C-6)^A, 125.88 (C-4)^A, 130.35 (C-5), 171.24 (C-2), 194.98 (S*C*(O)CH₃).

^ADas edited HSQC ("short-range H,C-COSY"; 400.1 MHz / 100.6 MHz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃) erleichterte die Zuordnung der mit ^A gekennzeichneten C-Atome anhand folgender Crosspeaks zwischen ¹H- und ¹³C-Signalen [$\delta_{H}(^{1}H) \leftrightarrow \delta_{C}(^{13}C)$]: $\delta_{H} = 3.83$ und 4.01 (1'-H₂) $\leftrightarrow \delta_{C} = 62.65$ (C-1'), $\delta_{H} = 5.24$ (br.d, $J_{6,1'} = 0.9$, 6-H) $\leftrightarrow \delta_{C} = 83.88$ (C-6), $\delta_{H} = 5.47$ (m, 4-H) $\leftrightarrow \delta_{C} = 125.88$ (C-4).

(5*R*,2*E*)-5-Methyl-5-(2-methylbuta-1,3-dienyl)-thiophen-2,4(5*H*,3*H*)-dion (275) = 3-Demethyl-Thiolactomycin



275

Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV6** aus dem Dien **384** (33 mg, 0.14 mmol), *n*BuLi (0.14 mL einer 2.5 M Lösung in Hexan, 0.34 mmol, 2.5 Äquiv.) und HMDS (71 μ L, 55 mg, 0.34 mmol, 2.5 Äquiv.) synthetisiert. Die Thiotetronsäure **275** wurde als leicht rötlicher Feststoff erhalten (10 mg, 38%).

 $R_f (EE) = 0.09 - 0.28; R_f (CH/Aceton 1:2) = 0.15 - 0.50$

 $mp = 110^{\circ}C$

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralpak AD-H, *n*-Heptan/iPrOH 97:3, UV-Detektion 238 nm, 0.8 mL/min, 25°C, Retentionszeit 11.20 min, Retentionszeit des Enantionmeren 13.14): für das Racemat; diese Bedingungen ließen jedoch leider nicht reproduzieren! Alle weiteren getesteten Säulen ermöglichten keine Auftrennung der Enantiomere; einziger "vorläufiger" Wert unter obigen Bedingungen ergaben unter starken Tailing für die enantiomerenreine Probe: Retentionszeit 15.05 min, Retentionszeit des Enantionmeren 18.91): 96% ee

Drehwert (25.3 mg in 3 mL MeOH, 10 cm): $\alpha = +1.286^{\circ}$, $+1.289^{\circ}$, $+1.285^{\circ}$ (× 2), $+1.290^{\circ}$, $+1.282^{\circ}$ (× 2), d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = +152.4$ (c = 0.84).

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe verunceinigt mit EE und s bei 2.37 und 2.40): $\delta = 1.80 \text{ (d, } J_{2'-\text{Me},1'} = 1.2, 2'-\text{CH}_3)^A$, 1.88 (s, 5-CH₃)^A, AB-Signal ($\delta_A = 3.42, \delta_B = 3.46, J_{AB} = 23.6, 3-\text{H}_2$), 5.13 (d, $J_{4'-\text{H}(E),3'} = 10.7, 4'-\text{H}_E$), 5.29 (d, $J_{4'-\text{H}(Z),3'} = 17.4, 4'-\text{H}_Z$), 5.85 (s, 1'-H), 6.34 (dd, $J_{3',4'-\text{H}(Z)} = 17.3, J_{3',4'-\text{H}(E)} = 10.7, 3'-\text{H}$).

^AZuordnung erfolgte aufgrund der Allylkopplung, ist ansonsten aber vertauschbar.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.93 (2'-CH_3)^A$, 28.42 (5-CH₃)^A, 46.98 (C-5)^C, 64.98 (C-3)^C, 114.74 (C-4')^B, 130.75 (C-1')^B, 139.85 (C-2')^B, 140.22 (C-3')^B, 195.35 (C-4), 204.64 (C-2).

^AZuordnung vertauschbar; ^BZuordnung aufgrund vergleich mit **348;** Zuordnung vertauschbar

IR (Film): v = 3090, 2980, 2930, 2870, 2635, 1595, 1270, 1225, 1175, 1145, 905, 820 cm⁻¹

MS (EI, 180°C, 70 eV, 500 uA): m/z (%) = 196 (4, M⁺), 181 (2, [M-CH₃]⁺), 168 (14). MS (CI, 180°C, 80 eV, 300 uA); m/z (%) = 241 (45, [M+NH₄]⁺), 197 (40, [M+H]⁺), 168 (17), 143 (21), 126 (47).

HRMS: C₁₀H₁₂O₂S (M⁺) Ber. 196.0558, Gef. 196.0556.

Lit.^[48]: $[\alpha]_D^{29} = +186$ (c 1.01, MeOH), 99% *ee*, für *R*-(+)-3-Demethyl-Thiolactomycin und : $[\alpha]_D^{29} = -184$ (c 1.01, MeOH), 99% *ee*, für *S*-(-)-3-Demethyl-Thiolactomycin.

(2*R*,5*R*)-5,6-Dihydroxy-2,4-dimethyl-2-propionylsulfanyl-3-hexensäureethylester (2*R*,5*R*-276)



2R,5R**-276**

Zu einer Lösung des Silylethers 2*R*,5*R*-220 (480 mg, 0.908 mmol) in THF (10 mL) wurde bei Raumtemp. HF·Pyridin (1.09 mL, 70% an HF) gegeben und die Reaktionsmischung 1.5 h bei Raumtemp. gerührt. Darauf wurde *t*BuOMe (30 mL), Kieselgel (500 mg) und Kieselgur (500 mg) zugegeben und 10 min kräftig gerührt. Nach dem Abfiltrieren über ein Kieselgurpad wurde noch mehrfach gründlich mit *t*BuOMe (3×10 mL) nachgewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeengt und dabei auf Kieselgel aufgezogen. Eine abschließende Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 1:4, #12-20) ergab die Titelverbindung 2*R*,5*R*-276 (222 mg, 84%) als farbloses Öl.

 R_{f} (CH/EE 1:2) = 0.28

Drehwert für 2*R*,5*R*-276: (25.2 mg in 3 ml CHCl₃, 10 cm): $\alpha = -0.226^{\circ}$ (× 2), -0.223° , -0.228° , -0.224° , d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = -26.8$ (*c* = 0.84).

¹H-NMR [300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe schwach verunreinigt mit Wasser (1.55, s) und unbekannter Verbindung (2.04, s)]: $\delta = 1.14$ (t, $J_{3',2'} = 7.5$, 3'-H₃), 1.27 (t, $J_{2",1"} = 7.1$, 2"-H₃), 1.74 (d, ${}^{4}J_{4-Me,3} = 1.0$, 4-CH₃)^A, 1.86 (s, 2-CH₃)^A, 1.87 (dd, $J_{6-OH,6-H(B)} = 7.4$, $J_{6-OH,6-H(A)} = 4.8$, 6-OH), 2.15 (d, $J_{5-OH,5} = 4.0$, 5-OH), 2.50 (q, $J_{2',3'} = 7.5$, 2'-H₂), AB-Signal ($\delta_{A} = 3.51$, $\delta_{B} = 3.61$, $J_{AB} = 11.4$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,5} = 6.7$, $J_{A,6-OH} = 4.9$, $J_{B,6-OH} = 7.5$, $J_{B,5} = 4.0$, 6-H₂), 4.11 (m_c, 5-H), 4.21 (q, $J_{1",2"} = 7.1$, 1"-H₂), 5.87 (schlecht aufgelöstes quint., ${}^{4}J_{3, 4-Me} = J_{3,5} = 1.2$, 3-H).

^AFür diese Zuordnung spricht neben der Allylkopplung bei $\delta = 1.74$ (d, ${}^{4}J_{4-Me,3} = 1.0$, 4-CH₃) auch ein DQF-COSY ("short-range H,H-COSY"; 499.9 MHz, CDCl₃ / CHCl₃), das für $\delta = 1.74$ (4-CH₃)^D eine Korrelation mit $\delta = 3.61$ (ddd, $J_{A,B} = 11.3$, $J_{B,6-OH} = 7.5$, $J_{B,5} = 4.0$, 6-H_B) und $\delta = 5.87$ (schlecht aufgelöstes quint., ${}^{4}J_{3, 4-Me} = J_{3,5}$ = 1.2, 3-H) aufweist, während für $\delta = 1.86$ (s, 2-CH₃) keinerlei Korrelationen erkennbar sind.

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃/CDCl₃, Probe enthält Spuren an EE (14.06, 20.92, 60.35): δ = 9.43 (C-3'), 13.86 und 14.00 (C-2" und 4-*C*H₃)^A, 25.77 (2-*C*H₃)^B, 36.78 (C-2')^B, 54.63 (C-2)^C, 62.01 (C-1")^B, 65.16 (C-6)^B, 77.14 (C-5)^B, 125.98 (C-3)^B, 139.60 (C-4)^C, 172.34 (C-1), 199.62 (C-1').

^ASelbst ein edited HSQC ("short-range H,C-COSY"; 499.9 MHz / 125.7 MHz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃) ermöglichte keine Zuordnung der mit ^A gekennzeichneten C-Atome, da die folgenden Crosspeaks zwischen ¹Hund ¹³C-Signalen [$\delta_{H}(^{1}H)^{D} \leftrightarrow \delta_{C}(^{13}C)$]: $\delta_{H} = 1.27$ (t, $J_{2",1"} = 7.1$, 2"-H₃) $\leftrightarrow \delta_{C} = 13.86$ oder 14.00 (C-2" und 4-CH₃) und $\delta_{H} = 1.74$ (d, $J_{4-Me,3} = 1.0$, 4-CH₃) $\leftrightarrow \delta_{C} = 13.86$ oder 14.00 (C-2" und 4-CH₃) zu nahe beieiander lagen, als daß ein Aussage möglich wäre; ^BDas edited HSOC ("short-range H,C-COSY"; 499.9 MHz / 125.7 MHz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃) ermöglichte die Zuordnung der mit ^B gekennzeichneten C-Atome anhand folgender Crosspeaks zwischen ¹H- und ¹³C-Signalen $[\delta_{H}({}^{1}H)^{D} \leftrightarrow \delta_{C}({}^{13}C)]: \delta_{H} = 1.86 (s, 2-CH_{3}) \leftrightarrow \delta_{C} = 25.77$ $(2-CH_3), \ \delta_H = 2.50 \ (q, J_{2',3'} = 7.5, 2'-H_2) \leftrightarrow \delta_C = 36.78 \ (C-2'), \ \delta_H = 3.51 \ (ddd, J_{A,B} = 11.4, J_{A,5} = 6.7, J_{A,6-OH} = 4.9, \ (2-CH_3), \ \delta_H = 3.51 \ (ddd, J_{A,B} = 11.4, J_{A,5} = 6.7, J_{A,6-OH} = 4.9, \ (2-CH_3), \ \delta_H = 3.51 \ (ddd, J_{A,B} = 11.4, J_{A,5} = 6.7, J_{A,6-OH} = 4.9, \ (2-CH_3), \ \delta_H = 3.51 \ (ddd, J_{A,B} = 11.4, J_{A,5} = 6.7, J_{A,6-OH} = 4.9, \ (2-CH_3), \ \delta_H = 3.51 \ (ddd, J_{A,B} = 11.4, J_{A,5} = 6.7, J_{A,6-OH} = 4.9, \ (2-CH_3), \ \delta_H = 3.51 \ (ddd, J_{A,B} = 11.4, J_{A,5} = 6.7, J_{A,6-OH} = 4.9, \ (2-CH_3), \ \delta_H = 3.51 \ (ddd, J_{A,B} = 11.4, J_{A,5} = 6.7, J_{A,6-OH} = 4.9, \ (2-CH_3), \ \delta_H = 3.51 \ (ddd, J_{A,B} = 11.4, J_{A,5} = 6.7, J_{A,6-OH} = 4.9, \ (2-CH_3), \ \delta_H = 3.51 \ (ddd, J_{A,B} = 11.4, J_{A,5} = 6.7, J_{A,6-OH} = 4.9, \ (2-CH_3), \ \delta_H = 3.51 \ (ddd, J_{A,B} = 11.4, J_{A,5} = 6.7, J_{A,6-OH} = 4.9, \ (2-CH_3), \ \delta_H = 3.51 \ (ddd, J_{A,B} = 11.4, J_{A,5} = 6.7, J_{A,6-OH} = 4.9, \ (2-CH_3), \ \delta_H = 3.51 \ (ddd, J_{A,B} = 11.4, J_{A,5} = 6.7, J_{A,6-OH} = 4.9, \ (2-CH_3), \ \delta_H = 3.51 \ (ddd, J_{A,B} = 11.4, J_{A,5} = 6.7, J_{A,6-OH} = 4.9, \ (2-CH_3), \ \delta_H = 3.51 \ (ddd, J_{A,B} = 11.4, J_{A,5} = 6.7, J_{A,6-OH} = 4.9, \ (2-CH_3), \ \delta_H = 3.51 \ (ddd, J_{A,B} = 11.4, J_{A,5} = 6.7, J_{A,6-OH} = 4.9, \ (2-CH_3), \ \delta_H = 3.51 \ (ddd, J_{A,B} = 11.4, J_{A,5} = 6.7, J_{A,6-OH} = 4.9, \ (2-CH_3), \ \delta_H = 3.51 \ (ddd, J_{A,B} = 11.4, J_{A,5} = 6.7, J_{A,6-OH} = 4.9, \ (2-CH_3), \ \delta_H = 3.51 \ (ddd, J_{A,B} = 11.4, J_{A,5} = 6.7, J_{A,6-OH} = 4.9, \ (2-CH_3), \ \delta_H = 3.51 \ (ddd, J_{A,B} = 11.4, J_{A,5} = 6.7, J_{A,6-OH} = 4.9, \ (2-CH_3), \ \delta_H = 3.51 \ (ddd, J_{A,B} = 11.4, J_{A,5} = 6.7, J_{A,6-OH} = 4.9, \ (2-CH_3), \$ 6-H_A) und 3.61 (ddd, $J_{A,B} = 11.3$, $J_{B,6-OH} = 7.5$, $J_{B,5} = 4.0$, 6-H_B) $\leftrightarrow \delta_C = 65.16$ (C-6), $\delta_H = 4.11$ (m_c, 5-H) $\leftrightarrow \delta_C = 65.16$ (C-6), $\delta_H = 4.11$ (m_c, 5-H) $\leftrightarrow \delta_C = 65.16$ (C-6), $\delta_H = 4.11$ (m_c, 5-H) $\leftrightarrow \delta_C = 65.16$ (C-6), $\delta_H = 4.11$ (m_c, 5-H) $\leftrightarrow \delta_C = 65.16$ (C-6), $\delta_H = 4.11$ (m_c, 5-H) $\leftrightarrow \delta_C = 65.16$ (C-6), $\delta_H = 4.11$ (m_c, 5-H) $\leftrightarrow \delta_C = 65.16$ (C-6), $\delta_H = 4.11$ (m_c, 5-H) $\leftrightarrow \delta_C = 65.16$ (C-6), $\delta_H = 4.11$ (m_c, 5-H) $\leftrightarrow \delta_C = 65.16$ (C-6) (C-6 77.14 (C-5), $\delta_{\rm H} = 4.21$ (q, $J_{1",2"} = 7.1$, 1"-H₂) $\leftrightarrow \delta_{\rm C} = 62.01$ (C-1"), $\delta_{\rm H} = 5.87$ (schlecht aufgelöstes quint., $J_{3, 4-{\rm Me}}$ = $J_{3,5}$ = 1.2, 3-H) $\leftrightarrow \delta_{\rm C}$ = 125.98 (C-3); ^CZuordnung erfolgte nach 1,1-ADEQUATE ("proton-detected INEPT-INADEQUATE" ["proton-detected insensitive nuclei enhanced by polarisation transfer - Incredible naturalabundance double-quantum transfer experiment"]; 499.9 MHz / 125.7 MHz, 50 Hz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. $CDCl_3$): Bei der gegen $\delta_H = 4^D$ [entspricht $\delta_H = 4.11^D$ (m_c, 5-H)] aufgetragenen Doppelquantenfrequenz ergeben sich zwei Korrelationen, von denen die bei $\delta_{DQ} = 142^{D} [142^{D} = \Sigma \delta C - 5, \delta C - 6 = 77.1 + 65.2]$ der (C-5/C-6)-Korrelation entspricht, während aus der zweiten Korrelation bei $\delta_{DO} = 217^{D}$ die gesuchte Verschiebung für C-4 zu δC -4 = $\Sigma \delta C$ -5, δC -4 - δC -5 = 217^D - 77.1 = 140^D ergibt, was dem Signal bei δ_C = 139.60 entspricht. Damit ergibt sich für das C-Atom C-2 automatisch die Verschiebung von $\delta_{\rm C}$ = 54.63. Dies ist auch nochmals über 3-H zu berechnen: für die gegen $\delta_{\rm H} = 5.7^{\rm D}$ [entspricht $\delta_{\rm H} = 5.87^{\rm D}$ (3-H)] aufgetragene Doppelquantenfrequenz ergeben sich zwei Korrelationen, von denen die Korrelation bei $\delta_{DO} = 265^{D} [265^{D} = \Sigma \delta C - 3, \delta C - 4 = 126 + 140]$ der (C-3/C-4)-Korrelation entspricht, während aus der zweiten Korrelation bei $\delta_{DO} = 180^{D}$ die gesuchte Verschiebung für C-2 zu δ C-2 = $\Sigma\delta$ C-3, δ C-2 - δ C-3 = 180^D - 126 = 54^D zuberechnen ist; ^DAngabe der ¹H-Verschiebung aus dem 300.1 MHz-Spetrum, da im 499.9 MHz-Spetrum aufgrund der hohen Probenkonzentration (> 1 M) eine Verschiebung der Signale (bis 0.15 ppm bei 3-H und 1.84 ppm bei 5-OH) auftritt und dazu die Auflösung stark leidet.

Zur Aufklärung der ^{3,4}Doppelbindungskonfiguration wurde ein gated-decoupled ¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) angefertigt. Leider lag auf dem interessierenden C-Atom 4-*C*H₃ [14.00 (qdd, $J_{4.CH_3,4.CH_3} = 127.3$, $J_{4.CH_3,3.H} = 9.0$, $J_{4.CH_3,5.H} = 2.9$)] das C-2" [13.85 (qt, $J_{C.2",2",H_3} = 127.2$, $J_{C.2",1",H_2} = 2.5$)]. Deshalb wurde durch Einstrahlen der ³ $J_{CH} = 5.72$ ppm, 65 dB ein Verschwinden der $J_{4.CH_3,3.H}$ gezeigt [4-*C*H₃; 14.00 (qd, $J_{4.CH_3,4.CH_3} = 126.9$, $J_{4.CH_3,5.H} = 2.5$)], daß C-2" [13.86 (qt, $J_{C.2",2",H_3} = 127.2$, $J_{C.2",1",H_2} = 2.5$)] konstant blieb. Leider läßt sich aus der gefundenen Kopplungskonstante $J_{4.CH_3,3.H} = 9.0$ keine eindeutige Aussage über die Doppelbindungskonfiguration treffen. Diese Kopplung ist nach Lit.^[114] nicht aussagekräftig, da bei 3-Methyl-2-pentenen nur aus einem Vergleich beider Doppelbindungsisomere auf die Konfiguration geschlossen werden kann, da die Werte der ³ $J(CH_3,H)$ für *E*-3-Methyl-2-penten ³ $J(CH_3,H) = 8.6$ und für *Z*-3-Methyl-2-penten ³ $J(CH_3,H) = 7.4$ sehr nahe beieinander liegen und nur aus der relativen Abfolge auf die Konfiguration geschlossen werden kann; sollte nach Lit.^[180] [*E*-2-Methylbut-2-en-1-ol ³ $J(CH_3,H) = 8.2$ und für *Z*-2-Methylbut-2-en-1-ol ³ $J(CH_3,H) = 7.0$] eine Zuordnung gewagt werden, so spricht dies für eine 3*E*-Konfiguration.

IR (Film): v = 3400, 2980, 2940, 2875, 1730, 1690, 1460, 1445, 1375, 1245, 1095, 1015, 935 cm⁻¹.

Drehwert für 2*S*,5*S*-276 (29.0 mg in 3 ml CHCl₃, 10 cm): $\alpha = +0.230^{\circ}$ (× 2), +0.227° (× 2), +0.228°, +0.229°, d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = +23.6$ (*c* = 0.97).

(2R)-2,4-Dimethyl-5-oxo-2-propionylsulfanyl-3-pentensäureethylester (2R-277)



2**R-277**

Zu einer Lösung des Diols 2*R*-276 (260 mg, 0.895 mmol) in einem Dioxan/H₂O-Gemisch (je 3 mL) wurde bei Raumtemp. Natriumperiodat (192 mg, 0.895 mmol, 1.0 Äquiv.) gegeben und die Reaktionsmischung 20 min gerührt. Nach Zugabe von H₂O (10 mL) und CH₂Cl₂ (10 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3×10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässr. ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL) und H₂O (10 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ und der Beseitigung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde die Titelverbindung (199 mg, 86%) als farbloses Öl erhalten.

 R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.45

Drehwert für 2*R*-277: (30.9 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = +0.999^{\circ}$, $+0.997^{\circ}$, $+0.998^{\circ}$, $+1.000^{\circ}$, $+0.995^{\circ}$, d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = +96.9$ (*c* = 1.03).

¹H-NMR [300.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält Spuren an H₂O (1.53, s)]: $\delta = 1.14$ (t, $J_{3',2'} = 7.5$, 3'-H₃), 1.28 (t, $J_{2",1"} = 7.1$, 2"-H₃), 1.86 (d, ⁴ $J_{4-Me,3} = 1.9$, 4-CH₃), 1.86 (s, 2-CH₃), 2.52 (q, $J_{2',3'} = 7.5$, 2'-H₂), 4.26 (m ggf. auswertbar als AB-Signal, $\delta_A = 4.23$, $\delta_B = 4.28$, $J_{AB} = 11.0$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,2"} = 7.0$, $J_{B,2"} = 7.2$, 1"-H₂), 7.05 (q, ⁴ $J_{3,4-Me} = 1.3$, 3-H), 9.40 (s, 5-H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.43$ (C-3')^A, 10.31 und 14.03 (C-2", 4-*C*H₃)^A, 24.00 (2-*C*H₃)^A, 36.66 (C-2'), 54.41 (C-2), 62.72 (C-1"), 140.06 (C-4)^B, 152.60 (C-3)^B, 171.55 (C-1), 195.38 (C-5), 198.43 (C-1')^A. ^AZuordnung aufgrund Vergleich mit 2S**-276**; ^BZuordnung aufgrund der halben Peakhöhe von 140.06 (C-4) im Vergleich zu 152.60 (C-3).

IR (Film): $v = 2980, 1735, 1695, 1460, 1450, 1375, 1255, 1215, 1160, 1095, 1020, 930 \text{ cm}^{-1}$.

C ₁₂ H ₁₈ O ₄ S (258.3)	Ber.	C 55.79	H 7.02	S 12.41
	Gef.	C 55.91	H 7.11	S 12.57

Drehwert für 2*S*-277: (28.3 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = -0.947^{\circ}$, -0.946° , -0.936° , -0.934° , d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = -100.1$ (c = 0.94).

rac-2,4,6-Trimethyl-2-propionylsulfanyl-3,5-hexadiensäureethylester (rac-279)



rac-279

Aldehyd *rac*-**277** (180 mg, 0.70 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (4 mL) vorgelegt und mit $Ph_3P=C(CH_3)CO_2Et$ (280 mg, 0.77 mmol 1.1 Äquiv.) versetzt. Darauf wurde 7 h bei Raumtemp. gerührt. Darauf wurde unter reduziertem Druck eingeengt, mit Petrolether (30/50, 20 mL) versetzt und der entstandene Feststoff abfiltriert. Nach dem Einengen des Filtrats am Vakuum wurde per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/EE 10:1; #6-9) zur Titelverbindung (*rac*-**279**; 139 mg, 57%) als farblosem Öl gereinigt.

 R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.50

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.15$ (t, $J_{3',2'} = 7.4$, 3'-H₃), 1.27 und 1.30 (2 × t, $J_{2",1"} = J_{2",1"} = 7.2$, 2"- und 2"'-H₃), 1.89 (2 × s, 2-, 4-CH₃)^{*}, 1.97 (d, $J_{4-Me,3} = 1.4$, 6-CH₃)^{*}, 2.52 (q, $J_{2',3'} = 7.4$, 2'-H₂), 4.20 und 4.22 (2×q, $J_{1",2"} = J_{1"',2"} = 7.1$, 1"'-H₂ und 1"-H₂), 5.84 (br.s, 3-H), 7.03 (br.s, 5-H).

*Zuordnung vertauschbar

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.51$ (C-3')^A, 13.86, 14.03 und 14.30 (C-2", C-2", 2-CH₃)^B, 17.80 und 25.82 (4-, 6-*C*H₃)^B, 36.91 (C-2'), 55.24 (C-2), 60.75 und 62.17 (C-1", C-

1"'), 127.85 und 136.24 (C-4 und C-6)^C, 132.91 und 142.18 (C-3 und C-5)^C, 168.63 und 172.09 (C-1 und C-7), 198.86 (C-1').

^AZuordnung aufgrund Vergleich mit **276**; ^BZuordnung vertauschbar ^CZuordnung der Peaks aufgrund der Peakhöhe.

IR (Film): $v = 2980, 2940, 1735, 1710, 1635, 1450, 1365, 1255, 1115, 1095, 1015, 930 \text{ cm}^{-1}$.

C ₁₇ H ₂₆ O ₅ S (342.5)	Ber.	C 59.62	H 7.65	S 9.36
	Gef.	C 59.66	Н 7.53	S 9.39

MS (EI, 180°C, 70eV): m/z (%) = 253 (35, [M-SCOCH₂CH₃]⁺), 153 (65). MS (CI, NH₃, 180°C, 130eV): m/z (%) = 361 (85, [M+NH₃]⁺), 343 (83, M⁺), 287 (17), 253 (30).

HRMS: (C₁₅H₂₁O₄S = M-OEt) Ber. 297.1161, Gef. 297.1154

(rac,E)-4-Acetoxy-3,5-dimethyl-5-(2-methyl-3-oxo-buta-1-enyl)-thiophen-2(5H)-on (rac-



rac-**292**

Das Diol **331** (40 mg, 0.14 mmol) wurde in einem 1:1-Gemisch aus Dioxan (2 mL) und H₂O (2 mL) vorgelegt und bei Raumtemp. NaIO₄ (30 mg, 0.14 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben. Darauf wurde 20 min bei Raumtep. gerührt. Nach der Zugabe von CH_2Cl_2 (6 mL) und H₂O (2 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (2 × 8 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit wässr. ges. NH₄Cl-Lösung (20 mL) gewaschen. Trocknen über MgSO₄ ergab C,H-Analysen-reines Produkt (31 mg, 86%).

 R_{f} (CH/EE 1:1) = 0.39

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.82$ (d, $J_{2'-Me,1'} = 1.5$, 2'-CH₃)^A, 1.72 und 1.89 (2 × s, 3- und 5-CH₃)^A, 2.33 (s, C(O)CH₃), 6.48 (q, $J_{1',2'-Me} = 1.5$, 1'-H), 9.37 (s, 3'-H).

^AZuordnung erfolgte aufgrund der Allylkopplung.

¹³C-NMR (100.6 MHz, d₆-Aceton): δ = 9.77 und 9.87 (3-*C*H₃ und 5-*C*H₃)^A, 20.57 (2'-*C*H₃)^A, 26.62 (C(O)*C*H₃), 55.45 (C-5), 126.28 (C-3), 142.45 (C-2')^B, 148.88 (C-1')^B, 165.31 und 168.53 (C-4 und (*C*(O)CH₃)), 193.09 (C-2)^C, 194.35 (C-3')^C.

^AZuordnung vertauschbar; ^BZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe; ^CZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe.

IR (Film): v = 1785, 1690, 1670, 1170, 1150, 1110, 1015, 970 cm⁻¹.

$C_{12}H_{14}O_4S$ (254.3)	Ber.	C 56.68	Н 5.55	S 12.61
	Gef.	C 56.39	Н 5.58	S 12.82

(*rac*,*E*)-3,5-Dimethyl-4-hydroxy-5-(2-methyl-buta-1-en-3-inyl)-thiophen-2(5*H*)-on (*rac*-316), verunreinigt.



rac-316

Dibromolefin 332 (180 mg, 0.44 mmol) wurde in MeOH (5 mL) vorgelegt und mit NaOH (1.3 mL einer 20% igen Lösung in H₂O) versetzt. Darauf wurde 15 h bei Raumtemp. gerührt. Es wurde mit wässriger HCl (1 M) auf pH = 1 gebracht und mit *t*BuOMe (2 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO4 getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Daraus ergab sich laut ¹H-NMR ein 3:2-Gemisch aus der gem-Dibrom-Thiotetronsäure 321 und der Bromalkin-Thiotetronsäure 333, das gleich weiter umgesetzt wurde. Dazu wurde das Gemisch in THF (8 mL) aufgenommen, auf -78°C abgekühlt und tropfenweise mit nBuLi (0.63 mL einer 2.1 M Lösung in Hexan, 1.3 mmol, 3.0 Äquiv., bezogen auf eingesetztes 332) versetzt. Nach 10 min bei –78°C wurde noch 2 h bei Raumtemp. gerührt. Darauf wurde wässr. ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) und *t*BuOMe (3 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit tBuOMe $(2 \times 10 \text{ mL})$ extrahiert und die organische Phase verworfen. Die wässrige Phase wurde mit wässriger HCl (1 M) auf pH = 1 gebracht und mit EE $(2 \times 10 \text{ mL})$ extrahiert. Diese vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt, woraus die verunreinigte Titelverbindung (63 mg, 69%) als farbloses Öl erhalten wurde. Bei der Reinigung per Flash-Chromatographie zersetzte sich die Titelverbindung.

¹H-NMR (300.1 MHz, Aceton, Probe enthält unbekannte Verunreinigung mit m bei 0.90 und EE): $\delta = 1.77$ (d, $J_{2'-Me,1'} = 1.2$, 2'-CH₃)^A, 1.71 und 1.85 (2 × s, 3-, 5-CH₃)^A, 3.39 (s, 4'-H), 6.05 (br.s, 1'-H).

^AZuordnung erfolgte aufgrund der Allylkopplung.

¹³C-NMR (100.6 MHz, d₆-Aceton, Probe enthält EE): $\delta = 7.84$ und 17.86 (3-*C*H₃ und 5-*C*H₃)^A, 55.12 (C-5), 77.34 (C-4')^B, 86.82 (C-3')^B, 110.38 und 123.46 (C-3 und C-2')^B, 137.84 (C-1')^B, 179.30 (C-4), 192.98 (C-2).

^AZuordnung vertauschbar; ^BZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe; 2'-*C*H₃ war nicht zuzuordnen, liegt aber möglicherweise unter dem d₆-Aceton-Peak.

IR (Film): $v = 3290, 2930, 1620, 1105, 1015 \text{ cm}^{-1}$.

MS (CI, NH₃, 180°C, 130eV): m/z (%) = 226 (35, [M-NH₄]^{\oplus}), 209 (100, [M-H]^{\oplus}), 124 (40). HRMS: C₁₁H₁₂O₂S (M^{\oplus}) Ber. 208.0558, Gef. 208.0554.

(*rac*,*E*)-3,5-Dimethyl-4-hydroxy-5-(3-*t*butyldimethylsiloxy-4-hydroxy-2-methyl-buta-1enyl)-thiophen-2(5*H*)-on (*rac*-317)





Entsprechend der **AAV6** wurde aus *n*BuLi (0.89 mL einer 2.4 M Lösung in Hexan, 2.2 mmol, 2.5 Äquiv.) in THF (6 mL), HMDS (0.45 mL, 350 mg, 2.2 mmol, 2.5 Äquiv.) und Diester **326** (520 mg, 0.86 mmol) in THF (18 mL) das Produkt dargestellt. Entgegen der **AAV6** wurde nach der Zugabe innerhalb 4 h auf -10° C gebracht und zur Aufarbeitung 2.5 h mit HCl (1 N) gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde die Titelverbindung (250 mg, 60%) als farbloses Öl erhalten. Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 1:2, ab #19 CH/EE 1:4, ab #27 CH/EE 0:1 + 1% HCO₂H, #18-30) ließ aufgrund von starkem Tailing infolge der hohen Polarität der Verbindung nur noch Teile der Titelverbindung (81 mg, 20%) isolieren.

 R_{f} (CH/EE 1:2) = 0.1 - 0.9

¹H-NMR (400.1 MHz, d₆-Aceton/d₅-Aceton, Probe verunreinigt mit CH): $\delta = 1.04$ (s, C(CH₃)₃), 1.59 (d, $J_{2'-Me,1'} = 1.3$, 2'-CH₃)^A, 1.69 und 1.82 (2 × s, 3- und 5-CH₃)^A, AB-Signal ($\delta_A = 3.62$, $\delta_B = 3.66$, $J_{AB} = 10.2$, zusätzlich aufgespalten $J_{A,3'} = 6.2$, $J_{B,3'} = 5.7$, 4'-H₂), 4.04 (br.d, 3'-OH), 4.11 (m, 3'-H), 5.75 (m, 1'-H), 7.41 - 7.49 [m, aromat.-H₆ (meta, para)], 7.71 - 7.74 [m, aromat.-H₄,(ortho)].

^AZuordnung erfolgte aufgrund der Allylkopplung.

¹³C-NMR (100.6 MHz, d₆-Aceton, Probe enthält CH): δ = 7.80 und 12.90 (3-*C*H₃ und 5-*C*H₃)^A, 19.76 (*C*(CH₃)₃), 27.20 (2 × C(*C*H₃)₃)^B, 29.94 (2'-*C*H₃)^{A,B}, 55.06 (C-5), 67.55 (C-4'), 77.96 (C-3'), 109.94 (C-3), 126.33 (C-1'), 128.61 (C_{meta})^C, 130.62 und 130.63 (C_{para})^C, 134.28 und 134.30 (C_{ipso})^C, 136.38 (C_{ortho})^C, 142.22 (C-2')^A, 180.28 (C-4), 193.65 (C-2). ^AZuordnung vertauschbar; ^CZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe; ^CZuordnung erfolgte durch Vergleich

Zuordnung vertauschbar; Zuordnung erfolgte aufgrund der Peakhohe; Zuordnung erfolgte durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂-Silyl-geschütztes Diol zu 128.68 und 128.72 (2 × 2 C_{meta}), 129.66 und 129.73 (2 × C_{para}), 133.30 und 133.43 (2 × C_{ipso}) und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C_{ortho}) zugeordnet wurde.

IR (Film): v = 3395, 2960, 2930, 2855, 1620, 1110, 1070, 1015 cm⁻¹.

MS (CI, 180°C, 130eV): m/z (%) = 500 (100, [M+NH₄]⁺), 465 (70), 405 (35). HRMS: C₂₃H₂₅O₄SSi ([M-tBu]⁺) Ber. 425.12438, Gef. 425.1241.

(3*R*,*E*)-3-Ethyl-4-hydroxy-5-methyl-5-(2-methylbuta-1,3-dienyl)-thiophen-2(5*H*)-on (*R*-318)



R-318

Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV6** aus dem Dien **349** (300 mg, 1.1 mmol) und *n*BuLi (1.1 mL einer 2.5 M Lösung in Hexan, 2.7 mmol, 2.5 Äquiv.) sowie HMDS (0.58 mL, 450 mg, 2.8 mmol, 2.5 Äquiv.) synthetisiert. Die Thiotetronsäure **318** wurde als farbloser Feststoff erhalten (120 mg, 48%).

 R_{f} (CH/EE 1:2) = 0.48

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralpak AD-H, *n*-Heptan/EtOH 100:2, UV-Detektion 238 nm, 0.8 mL/min, Raumtemp., Retentionszeit 15.90 min, Retentionszeit des Enantionmeren 14.17): 92%.

Drehwert (18.9 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = +0.530^{\circ}$, $+0.534^{\circ}$, $+0.535^{\circ}$, $+0.532^{\circ}$, $+0.537^{\circ}$, d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = +85.7$ (c = 0.63).

¹H-NMR in CDCl₃: liegt als 27:73-Keto-Enol-Tautomeren-gemisch mit einem ca. 50:50-Gemisch der 2 diastereomeren Ketoformen vor; deshalb wurde eine Auswertung des Aceton-Spektrum vorgezogen, in dem nur die Substanz nur als Enolform vorlag.

¹H-NMR (300.1 MHz, d₆-Aceton/d₅-Aceton, Probe verunreinigt mit m bei 1.0, 1.5-2.1): $\delta = 1.01$ (t, $J_{2",1"} = 7.5$, 2"-H₃), 1.75 und 1.86 (2 × s, 2'-, 5-CH₃), 2.25 (m, ggf. auswertbar als q, $J_{1",2"} = 7.5$, mit einer weiteren Kopplung zum d, J = 1.6, als Signal höherer Ordnung, 1"-H₂), 5.04 (d, $J_{4'-H(E),3'} = 10.7$, 4'-H^E), 5.27 (d, $J_{4'-H(Z),3'} = 17.1$, 4'-H^Z), 5.67 (s, 1'-H), 6.36 (dd, $J_{3',4'-H(Z)} = 17.4$, $J_{3',4'-H(E)} = 10.7$, 3'-H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, d₆-Aceton)^A: $\delta = 11.97$, 12.66 und 16.77 (C-2", C-1" und 2'-*C*H₃)^B, 55.20 (C-5), 113.67 (C-4')^C, 115.91 (C-3)^C, 131.71 (C-1')^D, 139.84 (C-2')^D, 141.96 (C-3')^D, 193.15 (C-2).

^AC-4 ist aufgrund schwacher Intensität nicht zuzuordnen; 5- CH_3 ist spekulativ zuzuordnen zu 30.34 (5- CH_3); ^Banhand Tab. AT spekulativ zumindest teilweise auswertbar zu 11.97 und 12.66 (2'- CH_3 und C-2"), 16.77 (C-1"); ^CZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe; ^DZuordnung erfolgte analog **349**.

IR (Film): $v = 3370, 2975, 1690, 1610, 1445, 1350, 1245 \text{ cm}^{-1}$.

MS (EI, 180°C, 70eV): m/z (%) = 240 (2), 224 (10, [M]⁺), 196 (15), 157 (13), 225 (60), 111 (60), 97 (32), 57 (48). HRMS: C₁₂H₁₆OS (M⁺) Ber. 224.0871, Gef. 224.0865.

(rac)-5,5-Dibrom-2,4-dimethyl-2-propionylsulfanyl-3,5-hexadiensäureethylester (rac-



rac-320

PPh₃ (330 mg, 1.26 mmol, 2.5 Äquiv.), CBr₄ (417 mg, 1.26 mmol, 2.5 Äquiv.) und Zink (82 mg, 1.26 mmol, 2.5 Äquiv.) wurde bei 0°C mit CH₂Cl₂ (6 mL) versetzt und 17 h bei Raumtemp. gerührt. Darauf wurde die Suspension auf 0°C abgekühlt und der Aldehyd **277** (130 mg, 0.50 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3.5 h bei Raumtemp. gerührt. Darauf wurde H₂O (10 mL) und CH₂Cl₂ (5 mL) zugegen. Die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/EE 30:1, #8-14) ergab die Titelverbindung **320** (192 mg, 93%) als leicht gelbliches Öl.

 R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.53

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.14$ (t, $J_{3',2'} = 7.5$, 3'-H₃), 1.27 (t, $J_{2'',1''} = 7.2$, 2"-H₃), 1.87 und 1.94 (2 × s, 2- und 4-CH₃), 2.51 (q, $J_{2',3'} = 7.5$, 2'-H₂), 4.22 (q, $J_{1'',2''} = 7.1$, 1"-H₂), 5.95 (unvollständig aufgelöstes q, $J_{3,4-Me} = 1.2$, 3-H), 6.91 (s, 5-H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, Probe enthält Spuren CH): δ = 9.56 (C-3'), 14.11, 16.97 und 25.70 (C-2", 2- und 4-*C*H₃), 36.95 (C-2'), 55.07 (C-2), 62.31 (C-1"), 88.98 (C-6), 133.67 und 140.46 (C-3 und C-5)^A, 135.98 (C-4)^A, 171.90 (C-1), 198.81 (C-1'). ^AZuordnung aufgrund der Peakhöhe.

IR (Film): $v = 2980, 2925, 1735, 1695, 1635, 1460, 1375, 1360, 1325, 1240, 1145, 1095, 1020, 930, 850 \text{ cm}^{-1}$.

C ₁₃ H ₁₈ Br ₂ O ₃ S (414.2)	Ber.	C 37.70	H 4.38	S 7.74
	Gef.	C 37.67	H 4.32	S 7.74

rac-6-tButyldiphenylsiloxy-5-tButyldimethylsiloxy-2,4-dimethyl-2-propionylsulfanyl-3-

hexensäureethylester (rac-325)



rac-325

Imidazol (413 mg, 6.07 mmol, 2.2 Äquiv.) wurde in CH_2Cl_2 (13 mL) vorgelegt. Darauf wurde Epoxyalkohol **220** (1.46 g, 2.76 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) zugegeben. Anschließend wurde *t*Butylchlordimethylsilan (416 mg, 2.76 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben, die Reaktionsmischung bei Raumtemp. 6 h gerührt. Nach Zugabe von H₂O (15 mL) wurden die Phasen getrennt, die wäßrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (2 × 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wäßr. NaCl-Lösung (20 mL) und Wasser (15 mL) gewaschen. Trocknen über MgSO₄ und Einengen im Vakuum ergab ein Rohprodukt, das per Flash-Chromatographie (5 cm, 100 mL, CH/EE 30:1, ab #21 15:1, #15-20) gereinigt wurde. Die Titelverbindung (**325**, 1.38 g, 78%) wurde als farbloses Öl erhalten.

 $R_{\rm f}$ (CH/EE 2:1) = 0.62

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = -0.03$ und -0.04 (2 × s, Si(CH₃)₂), 0.85 (m_c, CMe₂(CH₃)₃), 1.04 (m_c, SiPh₂C(CH₃)₃), 1.12 (t, $J_{3',2'} = 7.5$, 3'-H₃)^A, 1.23 (t, $J_{2",1"} = 7.1$, 2"-H₃)^A, 1.70 (d, ⁴ $J_{4-Me,3} = 1.4$, 4-CH₃)^B, 1.84 (s, 2-CH₃)^B, 2.49 (Signal höherer Ordnung, spekulativ auswertbar als q, $J_{2',3'} = 7.5$, mit weitere Kopplung zum d J = 1.1, 2'-H₂), AB-Signal ($\delta_A = 3.51$, $\delta_B = 3.53$, $J_{AB} = 10.2$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,5} = 6.1$, $J_{B,5} = 6.0$, 6-H₂), 4.05 (td, $J_{5,6} = 6.0$, $J_{5,3} = 0.7$, 5-H), 4.14 und 4.20 (Signal höherer Ordnung, spekulativ auswertbar als AB-Signal $J_{AB} = 10.7$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,2"} = 7.2$, $J_{B,2"} = 7.2$, mit weiterer Kopplung $J_A = 3.1$ und $J_B = 3.1$, 1"-H₂), 5.69 (qd, $J_{3,4-Me} = J_{3,5} = 1.2$, 3-H), 7.36 - 7.43 (m, aromat.-H₆ [meta, para]), 7.66 - 7.70 (m, aromat.-H₄,[ortho]).

^AZuordnung der beiden t bei 1.12 (t, $J_{3',2'} = 7.5$, 3'-H₃) und 1.23 (t, $J_{2'',1''} = 7.1$, 2"-H₃) erfolgte über die Kopplungskonstanten der koppelnden Nachbarprotonen 2.47 (q, $J_{2',3'} = 7.5$, 2'-H₂) und 4.17 (q, $J_{1'',2''} = 7.1$, 1"-H₂); ^BFür die Zuordnung der beiden Methylgruppen spricht die auftretenden Allylkopplung.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.90$ und -4.70 (-Si(CH₃)₂), 9.54 (C-3'), 13.25 und 14.08 (4-CH₃, C-2")^A, 18.23 und 19.25 (2 × C(CH₃)₃), 25.75 (2-CH₃)^B, 25.89 und 26.93 (2 × C(CH₃)₃)^B, 36.83 (C-2')^A, 54.64 (C-2)^A, 61.89 (C-1")^A, 66.97 (C-6)^A, 76.33 (C-5)^A, 126.29
$(C-3)^{A}$, 127.72 $(C_{meta})^{C}$, 129.68 $(C_{para})^{C}$, 133.69 $(C_{ipso})^{C}$, 135.72 und 135.74 $(C_{ortho})^{C}$, 141.54 $(C-4)^{A}$, 172.22 (C-1), 199.40 (C-1'). ^AZuordnung erfolgte nach Vergleich mit **220**; ^BZuordnung aufgrund Größenvergleich; ^CZuordnung erfolgte

Zuordnung erfolgte nach Vergleich mit 220; Zuordnung aufgrund Größenvergleich; Zuordnung erfolgte durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂-Silyl-geschütztes Diol zu 128.68 und 127.72 (2 × 2 C_{meta}), 129.66 und 129.73 (2 × C_{para}), 133.30 und 133.43 (2 × C_{ipso}) und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C_{ortho}) zugeordnet wurde.

IR (Film): $v = 2955, 2930, 2895, 2855, 1735, 1695, 1250, 1105, 1015, 700 \text{ cm}^{-1}$.

C ₃₅ H ₅₄ O ₅ SSi ₂ (643.0)	Ber.	C 65.37	H 8.46	S 4.99
	Gef.	C 65.36	H 8.19	S 5.00

*rac-6-t*Butyldiphenylsiloxy-5-trimethylsiloxy-2,4-dimethyl-2-propionylsulfanyl-3hexensäureethylester (*rac*-326)



rac-326

Der Allylalkohol **220** wurde in CH₂Cl₂ (35 mL) vorgelegt. Darauf wurde Imidazol (722 mg, 10.6 mmol, 2.2 Äquiv.) und Trimethylsilylchlorid (0.67 mL, 490 mg, 4.8 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionsmischung 3 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde Wasser (35 mL) zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 × 35 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 × 80 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Die Titelverbindung wurde in ausreichender Reinheit für die Folgestufen erhalten (2.7 g, 93%).

 $R_{\rm f}$ (CH/EE 2:1) = 0.63

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe enthält CH₂Cl₂): $\delta = 0.05$ (s, Si(CH₃)₃), 1.04 (m_c, SiPh₂C(CH₃)₃), 1.12 (t, $J_{3',2'} = 7.5$, 3'-H₃)^A, 1.23 (t, $J_{2",1"} = 7.1$, 2"-H₃)^A, 1.67 (d, ⁴ $J_{4-Me,3} = 1.4$, 4-CH₃)^B, 1.83 (s, 2-CH₃)^B, 2.49 (m, spekulativ auswertbar als q, $J_{2',3'} = 7.5$, mit weitere Kopplung zum d J = 1.0, 2'-H₂), 3.53 (m, spekulativ auswertbar als d, $J_{6,5} = 6.2$, zusätzlich aufgespalten zum Signal höherer Ordnung zum d, J = 0.9, 6-H₂), 3.99 (td, $J_{5,6} = 6.1$, $J_{5,3} = 0.8$, 5-H), 4.18 (m, spekulativ auswertbar als q $J_{1",2"} = 7.1$, zusätzlich aufgespalten zum Signal

höherer Ordnung d, J = 1.1, 1"-H₂), 5.68 (m, 3-H), 7.35 - 7.44 (m, aromat.-H₆ [meta, para]), 7.66 - 7.70 (m, aromat.-H₄,[ortho]).

^AZuordnung der beiden t bei 1.12 (t, $J_{3',2'} = 7.5$, 3'-H₃) und 1.23 (t, $J_{2",1"} = 7.1$, 2"-H₃) erfolgte über die Kopplungskonstanten der koppelnden Nachbarprotonen 2.47 (q, $J_{2',3'} = 7.5$, 2'-H₂) und 4.18 (q, $J_{1",2"} = 7.1$, 1"-H₂); ^BFür die Zuordnung der beiden Methylgruppen spricht die auftretende Allylkopplung.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, Probe enthält unbekannte Verunreinigung bei 77.30): $\delta = 0.09$ (Si(*C*H₃)₃), 9.54 (C-3'), 13.11 und 14.08 (4-*C*H₃, C-2")^A, 19.28 (*C*(CH₃)₃), 25.73 (2-*C*H₃)^{A,B}, 26.94 (C(*C*H₃)₃)^B, 36.84 (C-2')^A, 54.64 (C-2)^A, 61.91 (C-1")^A, 66.85 (C-6)^A, 79.24 (C-5)^A, 126.50 (C-3)^A, 127.70 (C_{meta})^C, 129.66 und 129.68 (C_{para})^C, 133.74 und 133.80 (C_{ipso})^C, 135.74 und 135.78 (C_{ortho})^C, 141.27 (C-4)^A, 172.23 (C-1), 199.36 (C-1').

^AZuordnung erfolgte durch Vergleich mit **220**; ^BZuordnung aufgrund Größenvergleich; ^CZuordnung erfolgte durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂-Silyl-geschütztes Diol zu 128.68 und 127.72 (2 × 2 C_{meta}), 129.66 und 129.73 (2 × C_{para}), 133.30 und 133.43 (2 × C_{ipso}) und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C_{ortho}) zugeordnet wurde.

IR (Film): $v = 2960, 2935, 2865, 2360, 2340, 1735, 1695, 1100, 1020 \text{ cm}^{-1}$.

C ₃₂ H ₄₈ O ₅ SSi ₂ (601.0)	Ber.	C 63.96	H 8.05	S 5.34
	Gef.	C 64.14	H 7.91	S 5.17

(*rac*,*E*)-4-Acetoxy-3,5-dimethyl-5-(3-*t*butyldimethylsiloxy-4-hydroxy-2-methyl-buta-1enyl)-thiophen-2(5*H*)-on (*rac*-327)



*n*BuLi (1.4 mL einer 2.4 M Lösung in Hexan, 3.3 mmol, 2.5 Äquiv.) wurde bei 0°C tropfenweise zu HMDS (0.69 mL, 530 mg, 3.3 mmol, 2.5 Äquiv.) in THF (8 mL) gegeben. Diese Lösung wurde 40 min bei 0°C gerührt und anschließend bei –78°C zu einer Lösung des Ethylester **325** in THF (20 mL) gegeben. Darauf wurde 15 h bei –20°C gerührt. Es wurde auf 0°C gebracht und Pyridin (148 μ L, 145 mg, 1.83 mmol, 1.4 Äquiv.) zugegeben sowie Acetylchlorid (279 μ L, 309 mg, 3.93 mmol, 3.0 Äquiv.) zugegeben. Nach 1 h bei Raumtemp. wurde H₂O (20 mL) zugegeben, mit verdünnter HCl auf pH = 1 gebracht und 2 h bei Raumtemp. kräftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit

EE (2 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/EE 2:1, #7-9) ergab die Titelverbindung (47 mg, 67%).

 $R_{\rm f}$ (CH/EE 2:1) = 0.29

¹H-NMR (400.1 MHz,CDCl₃ / TMS, Probe verunreinigt mit CH): $\delta = 1.06$ (s, C(CH₃)₃), 1.55 (d, $J_{2'-Me,1'} = 1.1$, 2'-CH₃)^A, 1.65 und 1.75 (2 × s, 3- und 5-CH₃)^A, 2.16 (s, C(O)CH₃), 2.70 (br.s, 3'-OH), AB-Signal ($\delta_A = 3.45$, $\delta_B = 3.69$, $J_{AB} = 10.2$, zusätzlich aufgespalten $J_{A,3'} = 7.5$, $J_{B,3'} = 3.9$, 4'-H₂), 4.04 (m, 3'-H), 5.65 (qd, $J_{1',2'-Me} = J_{1',3'} = 1.4$, 1'-H), 7.37 - 7.47 [m, aromat.-H₆ (meta, para)], 7.63 - 7.67 [m, aromat.-H₄,(ortho)].

^AZuordnung erfolgte aufgrund der Allylkopplung.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.58$ und 13.93 (3-*C*H₃ und 5-*C*H₃)^A, 19.32 (*C*(CH₃)₃), 20.49 (C(O)*C*H₃), 26.91 (2 × C(*C*H₃)₃)^B, 28.31 (2'-*C*H₃)^{A,B}, 55.46 (C-5), 66.76 (C-4'), 76.56 (C-3'), 123.20 (C-1'), 125.11 (C-3), 127.91 und 127.93 (C_{meta})^C, 130.02 und 130.05 (C_{para})^C, 132.97 und 132.98 (C_{ipso})^C, 135.59 und 135.61 (C_{ortho})^C, 141.10 (C-2'), 165.37 und 170.06 (C-4, *C*(O)CH₃), 194.80 (C-2).

^AZuordnung vertauschbar; ^BZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe; ^CZuordnung erfolgte durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂-Silyl-geschütztes Diol zu 128.68 und 128.72 (2 × 2 C_{meta}), 129.66 und 129.73 (2 × C_{para}), 133.30 und 133.43 (2 × C_{ipso}) und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C_{ortho}) zugeordnet wurde.

IR (Film): $v = 3470, 2960, 2930, 2860, 1785, 1690, 1665, 1430, 1170, 1110, 1010, 705 \text{ cm}^{-1}$.

MS (CI, 180°C, 130eV): m/z (%) = 542 (100, [M-NH₄]⁺), 465 (45), 361 (25). HRMS: C₂₅H₂₇O₅SSi ([M-*t*Bu]⁺) Ber. 467.1348, Gef. 467.1355.

(*rac*,*E*)-3,5-Dimethyl-4-hydroxy-5-(3-*t*butyldimethylsiloxy-4-*t*butyldiphenylsiloxy-2methyl-buta-1-enyl)-thiophen-2(5*H*)-on (*rac*-329)



rac-329

Entsprechend der **AAV6** wurde aus *n*BuLi (0.66 mL einer 2.5 M Lösung in Hexan, 1.6 mmol, 2.5 Äquiv.) in THF (4 mL), HMDS (0.33 mL, 260 mg, 1.6 mmol, 2.5 Äquiv.) und Diester **326** (410 mg, 0.64 mmol) in THF (10 mL) das Produkt dargestellt. Entgegen der **AAV6** wurde nach der Zugabe 18h bei –20°C gerührt. Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 4:1, ab #15 2:1, #17-28) ergab die Titelverbindung (190 mg, 49%).

 R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.26

¹H-NMR (400.1 MHz, d₆-Aceton/d₅-Aceton, Probe verunreinigt mit H₂O und CH): $\delta = 0.04$ und 0.06 (2 × s, Si(CH₃)₂), 0.89 und 1.04 (2 × s, 2 × C(CH₃)₃), 1.61 (d, J_{2'-Me,1'} = 1.5, 2'-CH₃)^A, 1.70 und 1.81 (2 × s, 3- und 5-CH₃)^A, AB-Signal ($\delta_A = 3.56$, $\delta_B = 3.59$, $J_{AB} = 10.2$, zusätzlich aufgespalten $J_{A,3'} = 6.0$, $J_{B,3'} = 5.7$, 4'-H₂), 4.17 (t, $J_{3',4'} = 5.6$, 3'-H), 5.80 (q, $J_{1',2'-Me} = 1.2$, 1'-H), 7.41 - 7.49 [m, aromat.-H₆ (meta, para)], 7.72 - 7.77 [m, aromat.-H₄,(ortho)]. ^AZuordnung erfolgte aufgrund der Allylkopplung.

¹³C-NMR (100.6 MHz, d₆-Aceton): $\delta = -4.69$ und -4.46 (2 × Si(CH₃)₂), 7.81 und 13.08 (3-CH₃ und 5-CH₃)^A, 18.74 und 19.70 (2 × C(CH₃)₃), 26.23 und 27.21 (2 × C(CH₃)₃)^B, 27.49 (2'-CH₃)^{A,B}, 55.03 (C-5), 67.92 (C-4')^D, 79.62 (C-3')^D, 109.85 (C-3), 127.11 (C-1'), 128.63 und 128.65 (C_{meta})^C, 130.65 und 130.67 (C_{para})^C, 134.17 und 134.25 (C_{ipso})^C, 136.39 (C_{ortho})^C, 141.81 (C-2')^A, 180.09 (C-4), 193.59 (C-2).

^AZuordnung vertauschbar; ^CZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe; ^CZuordnung erfolgte durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂-Silyl-geschütztes Diol zu 128.68 und 128.72 (2 × 2 C_{meta}), 129.66 und 129.73 (2 × C_{para}), 133.30 und 133.43 (2 × C_{ipso}) und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C_{ortho}) zugeordnet wurde; ^DZuordnung vertauschbar.

IR (Film): v = 2955, 2930, 2890, 2855, 1610, 1115, 1095, 1015, 965, 835, 705 cm⁻¹.

MS (EI, 180°C, 70eV): m/z (%) = 539 (80, [M-tBu]⁺), 271 (30), 209 (70), 135 (98), 73 (100). HRMS: C₂₉H₃₉O₄SSi₂ ([M-tBu]⁺) Ber. 539.2108, Gef. 539.2106.

(*rac*,*E*)-4-Acetoxy-3,5-dimethyl-5-(3-*t*butyldimethylsiloxy-4-*t*butyldiphenylsiloxy-2methyl-buta-1-enyl)-thiophen-2(5*H*)-on (*rac*-330)



rac-330

Methode A:

Die Thiotetronsäure **329** wurde in CH_2Cl_2 (4 mL) vorgelegt, Pyridin (35 µL, 34 mg, 0.43 mmol, 1.4 Äquiv.) wurde zugegeben und die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt. Darauf wurde tropfenweise Acetylchlorid (26 µL, 29 mg, 0.37 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und 90 min bei Raumtemp. gerührt. Nach der Zugabe von H₂O (16 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EE (2 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/EE 15:1, #7-11) ergab die Titelverbindung (143 mg, 72%).

Methode B:

*n*BuLi (1.4 mL einer 2.4 M Lösung in Hexan, 3.3 mmol, 2.5 Äquiv.) wurde bei 0°C tropfenweise zu HMDS (0.69 mL, 530 mg, 3.3 mmol, 2.5 Äquiv.) in THF (8 mL) gegeben. Diese Lösung wurde 40 min bei 0°C gerührt und anschließend bei –78°C zu einer Lösung des Ethylester **326** in THF (20 mL) gegeben. Darauf wurde 15 h bei –20°C gerührt. Es wurde auf 0°C gebracht und Pyridin (148 μ L, 145 mg, 1.83 mmol, 1.4 Äquiv.) zugegeben sowie Acetylchlorid (279 μ L, 309 mg, 3.93 mmol, 3.0 Äquiv.) zugegeben. Nach 1 h bei Raumtemp. wurde H₂O (20 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EE (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt (400 mg, 47%) wurde in die anschließende Entschützung eingesetzt.

 R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.53

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃, Probe enthält CH): $\delta = -0.01$ und 0.01 (2 × s, Si(CH₃)₂), 0.87 und 1.04 (2 × s, 2 × C(CH₃)₃), 1.58 (d, $J_{2'-Me,2'} = 1.1$, 2'-CH₃)^A, 1.67 und 1.74 (2 × s, 3- und 5-CH₃)^A, 2.18 (s, C(O)CH₃), AB-Signal ($\delta_A = 3.49$, $\delta_B = 3.51$, $J_{AB} = 10.2$, zusätzlich aufgespalten $J_{A,3'} = 6.0$, $J_{B,3'} = 6.1$, 4'-H₂), 3.99 (t, $J_{3',4'} = 6.1$, 3'-H), 5.57 (s, 1'-H), 7.36 -7.43[m, aromat.-H₆ (meta, para)], 7.64 - 7.68 [m, aromat.-H₄,(ortho)]. ^AZuordnung erfolgte aufgrund der Allylkopplung.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, Probe enthält CH und unbekannte Verunreinigung bei 77.30): δ = -4.84 und -4.72 (2 × Si(CH₃)₂), 9.67 und 12.90 (3-*C*H₃ und 5-*C*H₃)^A, 18.27 und 19.29 (2 × $C(CH_3)_3$), 20.53 (C(O) CH_3), 25.87 und 26.93 (2 × C(CH_3)₃)^B, 28.42 (2'- CH_3)^{A,B}, 55.55 (C-5), 66.77 (C-4')^C, 78.87 (C-3')^C, 123.96 und 125.10 (C-3 und C-1')^C, 127.75 und 127.77 (C_{meta})^D, 129.74 und 129.79 (C_{para})^D, 133.52 und 133.64 (C_{ipso})^D, 135.70 (C_{ortho})^D, 143.21 (C-2')^C, 170.04 und 165.29 (C-4 und C(O)CH₃), 194.97 (C-2).

^AZuordnung vertauschbar; ^BZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe; ^CZuordnung erfolgte durch Vergleich **97**, bei dem das gleiche Strukturelement über ein C,H-COSY zugeordnet wurde; ^DZuordnung erfolgte durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂-Silyl-geschütztes Diol zu 128.68 und 128.72 (2 × 2 C_{meta}), 129.66 und 129.73 (2 × C_{para}), 133.30 und 133.43 (2 × C_{ipso}) und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C_{ortho}) zugeordnet wurde.

IR (Film): v = 2955, 2930, 2895, 2855, 1785, 1690, 1665, 1170, 1150, 1110, 1010 cm⁻¹.

MS (CI, 180°C, 130eV): m/z (%) = 656 (100, [M+NH₄]⁺), 581 (20), 507 (40). HRMS: C₃₅H₅₀O₅SSi₂ ([M-*t*Bu]⁺) Ber. 581.2213, Gef. 581.2223.

C ₃₅ H ₅₀ O ₅ SSi ₂ (639.0)	Ber.	C 65.79	H 7.89	S 5.02
	Gef.	C 66.01	H 8.00	S 4.95

(rac,E)-4-Acetoxy-3,5-dimethyl-5-(3-dihydroxy-2-methyl-buta-1-enyl)-thiophen-2(5H)-





Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV5** aus dem Silylether **330** (100 mg, 0.17 mmol) und HF·Pyridin (0.42 mL) synthetisiert. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/EE 1:3, ab #16 CH/EE 1:10, #15-21) ergab das Diol **331** wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (31 mg, 64%).

 R_{f} (CH/EE 1:4) = 0.27

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃, Probe enthält Spuren CH): $\delta = 1.67$ (d, $J_{2'-Me,2'} = 1.1$, 2'-CH₃)^A, 1.68 und 1.79 (2 × s, 3- und 5-CH₃)^A, 2.15 und 2.59 (2 × br.s, 3'- und 4'-OH), 2.29 (s, C(O)CH₃), AB-Signal ($\delta_A = 3.46$, $\delta_B = 3.66$, $J_{AB} = 11.2$, zusätzlich aufgespalten $J_{A,3'} = 7.1$, $J_{B,3'} = 2.5$, 4'-H₂), 4.07 (m, ggf. auswertbar als dd, $J_{3',4'-H(A)} = 6.4$, $J_{3',4'-H(B)} = 2.5$, 3'-H), 5.66 (unvollständig aufgelöstes qd, $J_{1',2'-Me} = J_{1',3'} = 1.3$, 1'-H). ^AZuordnung erfolgte aufgrund der Allylkopplung.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, Probe enthält CH): $\delta = 9.55$ und 14.09 (3-CH₃ und 5-CH₃)^A, 20.61 (C(O)-CH₃), 28.55 (2'-CH₃)^A, 55.34 (C-5), 65.28 (C-3')^B, 76.81 (C-4')^B, 122.95 (C-1')^{B,C}, 125.15 (C-3)^C, 141.91 (C-2')^B, 165.71 und 170.08 (C-4, *C*(O)CH₃), 194.99 (C-2). ^AZuordnung vertauschbar; ^BZuordnung aufgrund Vergleichs mit **276**, bei dem das gleiche Strukturelement über ein CH-COSY zugeordnet wurde; ^CZuordnung aufgrund der Peakhöhe.

IR (Film): $v = 3400, 1780, 1685, 1665, 1170, 1150, 1060, 1010, 970 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS: C₁₂H₁₅O₄S ([M-CH₂OH]⁺) Ber. 255.0691, Gef. 255.0686.

(*rac*,*E*)-4-Acetoxy-3,5-dimethyl-5-(4,4-dibrom-2-methyl-buta-1,3-dienyl)-thiophen-2(5*H*)-on (*rac*-332)



rac-332

PPh₃ (1.41 g, 5.37 mmol, 3.5 Äquiv.), CBr₄ (1.78 g, 5.37 mmol, 3.5 Äquiv.) und Zink (350 mg, 5.37 mmol, 3.5 Äquiv.) wurde bei 0°C mit CH₂Cl₂ (20 mL) versetzt und 17 h bei Raumtemp. gerührt. Darauf wurde die Suspension auf 0°C abgekühlt und der Aldehyd **292** (390 mg, 1.54 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei Raumtemp. gerührt. Darauf wurde H₂O (20 mL) und CH₂Cl₂ (5 mL) zugegen. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt und auf Kieselgel aufgezogen. Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 5:1, #9-16) ergab die Titelverbindung **332** (420 mg, 68%) als leicht gelbliches, instabiles Öl.

 $R_{\rm f}$ (CH/EE 2:1) = 0.48

¹H-NMR (400.1 MHz,CDCl₃ / TMS): $\delta = 1.69$ und 1.79 (2 × s, 3- und 5-CH₃)^A, 1.85 (d, $J_{2'-Me,1'} = 0.9$, 2'-CH₃)^A, 2.30 (s, C(O)CH₃), 5.69 (unvollständig aufgelöstes qd, $J_{1',2'-Me} = J_{1',3'} = 1.3$, 1'-H), 6.87 (s, 3'-H).

^AZuordnung erfolgte aufgrund der Allylkopplung.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, Spuren einer Verunreinigung bei 27.01 und 130.09): $\delta = 9.75$ und 16.55 (3-*C*H₃ und 5-*C*H₃)^A, 20.69 (C(O)*C*H₃)^A, 28.45 (2'-*C*H₃)^A, 55.41 (C-5), 89.64 (C-4'), 130.07 und 140.05 (C-3' und C-1')^B, 125.38 und 138.42 (C-3 und C-2')^B, 165.25 und 169.56 (C-4, *C*(O)CH₃), 194.32 (C-2).

^AZuordnung vertauschbar; ^BZuordnung erfolgte aufgrund der Peakhöhe.

IR (Film): v = 3395, 2930, 1785, 1690, 1665, 1165, 1110, 1010 cm⁻¹.

MS [CI (NH₃), 180°C, 130eV]: m/z (%) = 430 (51), 428 (100), 427 (49) entspricht den Summenformeln [C₁₃H₁₄⁷⁹Br⁷⁹BrO₃S + NH₄[⊕]] und [C₁₃H₁₄⁷⁹Br⁸¹BrO₃S + NH₄[⊕]] und [C₁₃H₁₄⁸¹Br⁸¹BrO₃S + NH₄[⊕]], 413 (45), 411 (90), 409 (45) entspricht den Summenformeln [C₁₃H₁₄⁷⁹Br⁷⁹BrO₃S + H[⊕]] und [C₁₃H₁₄⁷⁹Br⁸¹BrO₃S + H[⊕]] und [C₁₃H₁₄⁸¹Br⁸¹BrO₃S + H[⊕]], 289 (45), 287 (45).

HRMS: C₁₁H₁₂O₂SBr'₁ [M-Br-C(O)CH₃+H[⊕]] Ber. 286.9741, Gef. 286.9739.

(2*R*,5*R*)-6-(*t*Butyldiphenylsiloxy)-5-hydroxy-2,4-dimethyl-2-butionylsulfanyl-3hexensäureethylester (2*R*,5*R*-335)



2R,5R-**335**

Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV4** aus dem Epoxid **221** (3.37 g, 7.68 mmol) und Me₃Al (19.2 mL einer 2 M Lösung in Heptan, 38.4 mmol, 5.0 Äquiv.) sowie Thiobuttersäure (4.40 g einer 91% Lösung in CH_2Cl_2 , 38.4 mmol, 5.0 Äquiv.) synthetisiert. Entgegen der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV4** erfolgte die Epoxidzugabe bei Raumtemp. und die Reaktionsmischung wurde nach der Zugabe noch 3 h bei Raumtemp. gerührt. Der Diester **335** wurde nach Reinigung per Flash-Chromatographie (6 cm, 100 mL, CH/EE 8:1, #15-23) als farblose Flüssigkeit erhalten (2.0 g, 49%).

 R_{f} (CH:EE 2:1) = 0.50

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralpak AD, *n*-Heptan/EtOH 95:5, UV-Detektion 230 nm, 0.5 mL/min, 30°C, Retentionszeit 16.47 min, Retentionszeit des Enantionmeren 18.75): 92 %.

Drehwert für 2*R*,5*R*-**335**: (29.4 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha^{589} = +0.151^{\circ}$, +0.154° (2 ×), +0.153°, +0.155°, +0.152° (3 ×), d.h. $[\alpha]_D^{25} = +15.6$ (*c* = 0.98).

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS; Probe enthält Spuren an Cyclohexan und *t*BuOMe): $\delta = 0.91$ (t, $J_{4',3'} = 7.3$, $4'-H_3$)^A, 1.06 (m_c, C(CH₃)₃), 1.22 (t, $J_{2'',1''} = 7.1$, 2"-H₃)^A, 1.63 (tq, $J_{3',2'} = J_{3',4'} = 7.3$, 3'-H₂), 1.66 und 1.82 (2 × s, 2- und 4-CH₃)^A, 2.42 (t, $J_{2',3'} = 7.3$, 2'-H₂), 2.59 (d, $J_{5-OH,5} = 3.1$, 5-OH), AB-Signal ($\delta_A = 3.53$, $\delta_B = 3.65$, $J_{AB} = 10.2$, A-Teil zusätzlich aufgespalten mit $J_{A,5'} = 7.3$, B-Teil zusätzlich aufgespalten zu $J_{B,5'} = 4.0$, 6-H₂), 4.05 (m_c, 5-H), 4.17 (q, $J_{1'',2''} = 7.1$, 1"-H₂), 5.72 (br.s, 3-H), 7.37 - 7.44 [m, aromat.-H₆ (meta, para)], 7.64 - 7.66 [m, aromat.-H₄ (ortho)].

^AZuordnung der Methylgruppen möglich nach mit der Analoga-Tabelle, Kap. 7.3, S. 345 wäre eine Zuordnung möglich zu 0.91 (4'-H₃), 1.22 (2"-H₃), 1.63 (3'-H₂), 1.66 (4-CH₃) und 1.82 (2-CH₃).

¹³C-NMR [100.6 MHz, CDCl₃, Probe enthält Spuren an CH (27.01) und *t*BuOMe (27.07)]: δ = 13.46, 14.05, 19.20 und 19.32 (C-2", C-4', C-3', 4-*C*H₃ und *C*(CH₃)₃)^A, 25.90 (2- *C*H₃)^A, 26.92 (C(*C*H₃)₃), 45.33 (C-2'), 54.73 (C-2)^B, 61.98 (C-1")^B, 66.74 (C-6)^B, 76.99 (C-5)^B, 126.13 (C-3)^B, 127.91 (C_{meta})^C, 129.96 und 129.99 (C_{para})^C, 133.06 und 133.11 (C_{ipso})^C, 135.63 (C_{ortho})^C, 139.52 (C-4)^B, 172.21 (C-1), 198.62 (C-1').

^AZuordnung vertauschbar, aber nach der Analoga-Tabelle (Kap. 7.3, S. 345) wäre eine Zuordnung möglich zu 13.46 (C-4'), 14.05 (wegen doppelter Signalintensität zu C-2" und 4-*C*H₃), 19.20 und 19.32 (C-3' und *C*(CH₃)₃) und 25.90 (2-CH₃), ^BZuordnung aufgrund Vergleich mit **220**; ^CZuordnung erfolgte durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂Silyl-geschütztes Diol zu 128.68 und 127.72 (2 × 2 C_{meta}), 129.66 und 129.73 (2 × C_{para}), 133.30 und 133.43 (2 × C_{ipso}) und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C_{ortho}) zugeordnet wurde.

IR (Film): $v = 3505, 2965, 2930, 2860, 1735, 1690, 1445, 1380, 1350, 1245, 1115, 700 \text{ cm}^{-1}$.

C ₃₀ H ₄₂ O ₅ SSi (542.8)	Ber.	C 66.65	H 7.85	S 5.64
	Gef.	C 66.38	H 7.80	S 5.91

(2R, 5R) - 6 - (tButyldiphenylsiloxy) - 5 - hydroxy - 2 - ethyl - 4 - methyl - 2 - propionylsulfanyl - 3 - bydroxy - 2 - ethyl - 4 - methyl - 2 - propionylsulfanyl - 3 - bydroxy - 2 - ethyl - 4 - methyl - 2 - propionylsulfanyl - 3 - bydroxy - 2 - ethyl - 4 - methyl - 2 - propionylsulfanyl - 3 - bydroxy - 2 - ethyl - 4 - methyl - 2 - propionylsulfanyl - 3 - bydroxy - 2 - ethyl - 4 - methyl - 2 - propionylsulfanyl - 3 - bydroxy - 2 - ethyl - 4 - methyl - 2 - propionylsulfanyl - 3 - bydroxy - 2 - ethyl - 4 - methyl - 2 - propionylsulfanyl - 3 - bydroxy - 2 - ethyl - 4 - methyl - 2 - propionylsulfanyl - 3 - bydroxy - 2 - ethyl - 4 - methyl - 2 - propionylsulfanyl - 3 - bydroxy - 2 - ethyl - 4 - methyl - 2 - propionylsulfanyl - 3 - bydroxy - 2 - ethyl - 4 - methyl - 2 - propionylsulfanyl - 3 - bydroxy - 2 - ethyl - 4 - methyl - 2 - propionylsulfanyl - 3 - bydroxy - 2 - ethyl - 4 - methyl - 2 - propionylsulfanyl - 3 - bydroxy - 2 - ethyl - 4 - methyl - 2 - propionylsulfanyl - 3 - bydroxy - 3 - bydroxy - 2 - ethyl - 4 - bydroxy - 2 - propionylsulfanyl - 3 - bydroxy - 2 - ethyl - 4 - bydroxy - 3 - bydroxy - 2 - ethyl - 4 - b

hexensäureethylester (2R,5R-336)



2*R*,5*R*-**336**

Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV4** aus dem Epoxid **338** (700 mg, 1.5 mmol) und Me₃Al (3.88 mL einer 2 M Lösung in Heptan, 7.75 mmol, 5.0 Äquiv.) sowie HSProp (1.12 g einer 62% Lösung in CH₂Cl₂, 7.75 mmol, 5.0 Äquiv.) synthetisiert. Entgegen der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV4** erfolgte die Epoxidzugabe bei Raumtemp. Bei dieser Temperatur wurde weitere 3.5 h gerührt, bis nach der Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 8:1, #18-24) der Diester **336** (500 mg, 60%) als farblose Flüssigkeit erhalten wurde.

 R_{f} (CH:EE 2:1) = 0.45

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralpak AD, *n*-Heptan/iPrOH 100:1, UV-Detektion 230 nm, 1.0 mL/min, 25°C, Retentionszeit 25.27 min, Retentionszeit des Enantionmeren 29.60): 96 %

Drehwert für 2*R*,5*R*-**336**: (31.9 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha^{589} = -0.052^{\circ}$, -0.054° (× 2), -0.053° , -0.055° (× 2), -0.056° , d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = -5.1$ (*c* = 1.06).

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃ / TMS; Probe enthält CH): $\delta = 0.89$ (t, $J_{2^{''},1^{''}} = 7.4$, $2^{'''}-H_3$)^A, 1.06 (t, $J_{3',2'} = 7.2$, $3'-H_3$)^A überlagert von 1.06 (s, C(CH₃)₃), 1.21 (t, $J_{2^{''},1^{''}} = 7.1$, $2^{''}-H_3$), 1.63 (br. d, ⁴ $J_{4-Me,3} = 1.3$, 4-CH₃), AB-Signal ($\delta_A = 2.27$, $\delta_B = 2.17$, $J_{AB} = 14.1$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,2^{''}} = 7.3$, $J_{B,2^{''}} = 7.3$, 1^{'''}-H₂), 2.43 (m, spekulativ auswertbar als q, $J_{2',3'} =$ 7.5, mit weiterer Kopplung, d, J = 0.8 zum Signal höherer Ordnung, 2'-H₂), 2.60 (m, spekulativ auswertbar als dd, $J_{5-OH,5} = 2.9$, J = 1.1, 5-OH), AB-Signal ($\delta_A = 3.53$, $\delta_B = 3.64$, $J_{AB} = 10.4$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,5} = 7.1$, $J_{B,5} = 4.0$, 6-H₂), 4.11 (m_c, 5-H), 4.17 (m, spekulativ auswertbar als 2 × dq, 4.16 und 4.18, J = 7.1, J = 4.0, 1"-H₂), 5.91 (dq, $J_{3,4-Me} = J_{3,5}$ = 1.3, 3-H), 7.37-7.46 [m, aromat.-H₆ (meta, para)], 7.64-7.67 [m, aromat.-H₄ (ortho)]. ^AZuordnung aufgrund Vergleich der Analoga nach der Analoga-Tabelle (Kap. 7.3, S. 345).

³²³

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, Probe enthält CH): $\delta = 9.55$, 9.63, 13.82 und 14.12 (C-2", C-3', 4-CH₃ und C-2"), 19.31 (Si*C*Me₃)^A, 26.92 (SiC(*C*H₃)₃), 30.49 (C-1"")^B, 36.98 (C-2") ^B, 60.39, 61.87 und 67.05 (C-2, C-6, C-1")^B, 77.15 (C-5)^B, 126.51 (C-3)^D, 127.87 und 127.89 (C_{meta})^C, 129.91 und 129.95 (C_{para})^C, 133.15 (C_{ipso})^C, 135.62 (C_{ortho})^C, 138.16 (C-4)^C, 171.78 (C-1), 198.83 (C-1').

^AZuordnung erfolgte nach Vergleich mit **276**; ^BZuordnung aufgrund Analogavergleich nach der Analoga-Tabelle (Kap. 7.3, S. 345); ^CZuordnung erfolgte durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂-Silyl-geschütztes Diol zu 128.68 und 127.72 (2 × 2 C_{meta}), 129.66 und 129.73 (2 × C_{para}), 133.30 und 133.43 (2 × C_{ipso}) und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C_{ortho}) zugeordnet wurde.

IR (Film): v = 3495, 2960, 2930, 2860, 1730, 1690, 1470, 1460, 1430, 1225, 1110, 1020, 930, 700 cm⁻¹.

C ₃₀ H ₄₂ O ₅ SSi (542.8)	Ber.	C 66.38	H 7.80	S 5.91
	Gef.	C 66.41	H 7.70	S 5.75

MS (EI): m/z (%) = 485 (4, [M-C₄H₉]⁺), 453 (5), 395 (22), 199 (100), 139 (52). MS (CI); m/z (%) = 560 (29, [M+NH₄]⁺), 525 (18), 470 (38), 375 (92), 181 (100). HRMS: C₂₆H₃₃O₅SiS ([M-C₄H₉]⁺) Ber. 485.1818, Gef. 485.1824.

(2R,5R)-6-(*t*Butyldiphenylsiloxy)-5-hydroxy-2-ethyl-4-methyl-2-butionylsulfanyl-3hexensäureethylester (2R,5R-337)



Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV4** aus dem Epoxid **338** (2.0 g, 4.4 mmol) und Me₃Al (11.1 mL einer 2 M Lösung in Heptan, 22.1 mmol, 5.0 Äquiv.) sowie Thiobuttersäure (2.5 g einer 91% Lösung in CH₂Cl₂, 22.1 mmol, 5.0 Äquiv.) synthetisiert. Entgegen der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV4** erfolgte die Zugabe der Epoxids bei Raumtemp. Bei dieser Temperatur wurde anschließend auch 2 h gerührt. Der Diester **337** wurde nach Reinigung per Flash-Chromatographie (6 cm, 100 mL, CH/EE 8:1, #13-19) als farblose Flüssigkeit erhalten (1.5 g, 59%).

$R_{\rm f}$ (CH/EE 2:1) = 0.47

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralpak AD-H, *n*Heptan/*i*PrOH 100:1, UV-Detektion 230 nm, 1.0 mL/min, 20°C, Retentionszeit 30.76 min, Retentionszeit des Enantionmeren 37.33): 91 %.

Drehwert für 2*R*,5*R*-337: (30.9 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = -0.040^{\circ}$, -0.041° , -0.037° , -0.038° , -0.039° (2 ×), d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = -3.7$ (*c* = 1.03).

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃ / TMS; Probe enthält Cyclohexan): $\delta = 0.87$ (t, $J_{2",1"} = 7.4$, 2^{III}-H₃)^A, 0.88 (t, $J_{4',3'} = 7.4$, 4'-H₃)^A, 1.06 (m_c, C(CH₃)₃), 1.21 (t, $J_{2",1"} = 7.1$, 2"-H₃)^A, 1.58 (qt, $J_{3',4'} = J_{3',2'} = 7.3$, 3'-H₂), 1.62 (d, ⁴ $J_{4-Me,3} = 1.4$, 4-CH₃)^B, AB-Signal ($\delta_A = 2.16$, $\delta_B = 2.27$, $J_{AB} = 14.2$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,2"} = 7.3$, $J_{B,2"} = 7.3$, 1^{III}-H₂), 2.39 (q, $J_{2',3'} = 7.5$, 2'-H₂), 2.59 (d, $J_{5-OH,5} = 2.8$, 5-OH), AB-Signal ($\delta_A = 3.52$, $\delta_B = 3.63$, $J_{AB} = 10.2$, zusätzlich aufgespalten, $J_{A,5} = 7.9$, $J_{B,5} = 4.0$, 6-H₂), 4.11 (m_c, 5-H), 4.17 (m, ggf. auswertbar als q, $J_{1",2"} = 7.1$, mit Aufspaltung zum d, J = 2.8, als Signal höherer Ordnung, 1"-H₂), 5.91 (qd, ⁴ $J_{3,4-Me} = ^{4}J_{3,5} = 1.3$, 3-H), 7.37 - 7.45 (m, aromat.-H₆ [meta, para]), 7.64 - 7.67 (m, aromat.-H₄,[ortho]). ^AZuordnung vertauschbar.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.54$, 13.42, 13.80 und 14.12 (C-2", C-2", C-4', 4-CH₃)^A, 19.26 und 19.31 (*C*(CH₃)₃ und C-3')^A, 26.92 (C(*C*H₃)₃), 30.47 (C-1"")^A, 45.39 (C-2')^A, 60.41 (C-2)^B, 61.87 und 67.05 (C-1" und C-6), 77.17 (C-5), 126.58 (C-3)^C, 127.86 und 127.88 (C_{meta})^C, 129.90 und 129.94 (C_{para})^C, 133.14 (C_{ipso})^C, 135.62 (C_{ortho})^C, 139.09 (C-4), 171.77 (C-1), 198.16 (C-1').

^AZuordnung vertauschbar, aber ggf. möglich aufgrund vgl. der Analoga nach der Analoga-Tabelle (Kap. 7.3, S. 345) zu 9.54 (C-2"), 13.42, 13.80 und 14.12 (C-2", C-4', 4-CH₃), 19.26 und 19.31 (*C*(CH₃)₃ und C-3'), 30.47 (C-1"), 45.39 (C-2'); ^CZuordnung erfolgte durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂-Silyl-geschütztes Diol zu 128.68 und 127.72 (2 × 2 C_{meta}), 129.66 und 129.73 (2 × C_{para}), 133.30 und 133.43 (2 × C_{ipso}) und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C_{ortho}) zugeordnet wurde.

IR (Film): v = 3490, 2970, 2925, 2855, 1730, 1690, 1635, 1465, 1360, 1325, 1230, 1145, 1110, 1025, 1000, 700 cm⁻¹.

C ₃₁ H ₄₄ O ₅ SSi (556.8)	Ber.	C 66.87	H 7.96	S 5.76
	Gef.	C 67.01	H 8.00	S 5.59

(4S,5S)-6-(tert-Butyldiphenylsiloxy)-2-ethyl-4-methyl-4,5-(epoxy)-2-

hexensäureethylester (338)



338

Methode A: SHARPLESS-Epoxidierung

Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV1** mit L-(+)-DET (810 μ L, 970 mg, 4.7 mmol, 22 mol-%), Ti(O*i*Pr)₄ (1.26 mL, 1.23 g, 4.33 mmol, 20 mol-%), dem Allylalkohols **341** (4.3 g, 22 mmol) und *t*BuOOH (ca. 4.0 M in CH₂Cl₂, 10.9 mL, 43.4 mmol, 2.0 Äquiv.) gegeben. Entgegen der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV1** wurde 12 h bei –28°C gerührt und danach durch Zugabe von Dimethylsulfid (4.8 mL, 4.1 g, 65 mmol, 3.0 Äquiv.), dann Imidazol (3.25 g, 47.4 mmol, 2.2 Äquiv.) und *t*BuPh₂SiCl (6.66 mL einer 97%igen Lösung, 7.16 g, 26.0 mmol, 1.2 Äquiv.) weiter umgesetzt. Reinigung per Flash-Chromatographie (6 cm, 100 mL, CH/EE 50:1, #8-21) ergab die Titelverbindung als farbloses Öl (8.2 g, 85%).

Methode B: racemische Epoxidierung

Darstellung der racemischen Probe: Die racemische Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV2** aus dem Allylalkohol **341** (3.00 g, 15.1 mmol), VO(acac)₂ (33 mg, 0.12 mmol, 0.8 mol-%) und *t*BuOOH (ca. 4.6 M in CH₂Cl₂, 4.93 mL, 22.7 mmol, 1.5 Äquiv.) erhalten. Entgegen der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV2** wurde der entstandene Epoxyalkohol durch Zugabe von Dimethylsulfid (3.33 mL, 2.82 g, 45.4 mmol, 3.0 Äquiv.), Imidazol (2.27 g, 33.3 mmol, 2.2 Äquiv.) und *t*BuPh₂SiCl (4.65 mL einer 97%igen Lösung, 4.99 g, 16.2 mmol, 1.2 Äquiv.) in situ weiter umgesetzt. Reinigung per Flash-Chromatographie (6 cm, 100 mL, CH/EE 50:1, #9-24) ergab die Titelverbindung (6.3 g, 92%) als farbloses Öl.

$R_{\rm f}$ (CH/EE 2:1) = 0.63

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralpak OD-H, *n*Heptan/*i*PrOH 200/1, UV-Detektion 230 nm, 0.8 mL/min, 25°C, Retentionszeit 7.92 min, Retentionszeit des Enantionmeren (2*S*,5*S*-**338**) 9.97): 93%.

Drehwert für 2*S*,5*S*-**338**: (31.8 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha^{589} = +0.254^{\circ}$, $+0.252^{\circ}$, $+0.255^{\circ}$, $+0.255^{\circ}$, $+0.253^{\circ}$, d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = +23.8$ (*c* = 1.06).

Aus einem Ansatz mit L-(+)-DET (22 mol-%) wurden 52% **338** mit einem *ee* von 96% erhalten.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = 1.06$ (t, $J_{2",1"} = 7.5$, 2"-H₃)^A, 1.07 (s, C(CH₃)₃), 1.30 (s, 4-CH₃), 1.30 (t, $J_{2',1'} = 7.1$, 2'-H₃)^A, 2.45 (m, ggf. auswertbar als q, $J_{1",2"} = 7.4$, mit Aufspaltung zum d, J = 2.8, als Signal höherer Ordnung, 1"-H₃), 3.15 (dd, $J_{5,6-H(A)} = 6.6$, $J_{5,6-H(B)} = 4.9$, 5-H), AB-Signal ($\delta_A = 3.69$, $\delta_B = 3.92$, $J_{A,B} = 11.3$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,5} = 6.6$, $J_{B,5} = 4.9$, 6-H₂), 4.20 (m, ggf. auswertbar als q, $J_{1',2'} = 7.1$, mit Aufspaltung zum d, J = 1.2, als Signal höherer Ordnung, 1'-H₂), 6.76 (s, 3-H), 7.37 - 7.47 [m, aromat.-H₆ (meta, para)], 7.67 - 7.69 [m, aromat.-H₄,(ortho)].

^AZuordnung erfolgte über einen Vergleich der Kopplungskonstanten.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃; Probe enthält Spuren an CH): $\delta = 13.78$, 14.30 und 17.72 (C-2', -2", 4-CH₃)^A, 19.28 (*C*(CH₃)₃)^B, 21.12 (C-1"), 26.82 (C(*C*H₃)₃)^B, 58.88, 60.78, 62.33 und 63.24 (C-4, -5, -1' und -6)^C, 127.89 (C_{meta})^D, 129.96 und 129.97 (C_{para})^D, 133.08 und 133.27 (C_{ipso})^D, 135.65 (C_{ortho})^D, 136.35 (C-2)^E, 139.09 (C-3)^E, 167.51 (C-1).

^AZuordnung möglich durch Vergleich mit **221**, bei dem anhand eines edHSQC ("C,H-COSY", 125.6 / 499.7 MHz, CDCl₃): 14.29 (C-2') \leftrightarrow 1.30 (2'-H₃), 17.06 (4-*C*H₃) \leftrightarrow 1.29 (4-*C*H₃) zu: 13.78 (C-2"), 14.30 (C-2'), 17.72 (4-CH₃); ^BZuordnung aufgrund Größenvergleich, ^CZuordnung möglich durch Vergleich mit **221**, bei dem anhand eines edHSQC ("C,H-COSY", 125.6 / 499.7 MHz, CDCl₃): 60.92 (C-1') \leftrightarrow 4.20 (1'-H₂), 62.34 (C-6) \leftrightarrow 3.72 und 3.91 (6-H₂), 63.24 (C-5) \leftrightarrow 3.14 (5-H), 58.88 (C-4) als H-freies C-Atom erwartungsgemäß ohne Crosspeak zugeordnet wurden zu: 58.88 (C-4), 60.78 (C-1'), 62.33 (C-6), 63.24 (C-5); ^DZuordnung erfolgte durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂Silyl-geschütztes Diol zu 128.68 und 127.72 (2 × 2 C_{meta}), 129.66 und 129.73 (2 × C_{para}), 133.30 und 133.43 (2 × C_{ipso}) und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C_{ortho}) zugeordnet wurde; ^EZuordnung getroffen aufgrund der unterschiedlichen Größe der Signale.

IR (Film): v = 3070, 2965, 2935, 2860, 1715, 1470, 1465, 1430, 1240, 1130, 1115, 1070, 700 cm⁻¹.

C ₂₇ H ₃₆ O ₄ Si (452.7)	Ber.	C 71.64	H 8.02
	Gef.	C 71.74	H 8.02

Aus einem Ansatz mit D-(–)-DIPT (30 mol-%) und Ti(O*i*Pr)₄ (19 mol-%) wurde 4R,5R-**338** in einer Ausbeute von 67% und einem *ee* von 91% erhalten.

ee-Bestimmung mittels chiraler HPLC (Chiralpak OD-H, *n*Heptan/*i*PrOH 200/1, UV-Detektion 230 nm, 0.8 mL/min, 25°C, Retentionszeit 9.91 min, Retentionszeit des Enantionmeren (4*S*,5*S*-**338**) 8.00): 91%.

Drehwert für 4*R*,5*R*-**338**: (34.8 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha^{589} = -0.303^{\circ}$, -0.305° (× 2), -0.309° , -0.308° , -0.306° , d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = -26.4$ (*c* = 1.16).







Eine Lösung aus Pyridin (19.0 mL, 18.6 g, 0.24 mol, 1.1 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (200 mL) wurde auf -15° C abgekühlt. Darauf wurde ein leichter H₂S-Strom durch die Reaktionsmischung geleitet. Nach 15 min wurde über 1 h Buttersäurechlorid (22.0 mL, 22.7 g, 0.21 mol) in CH₂Cl₂ (80 mL) zugetropft, wobei der konstant leichte H₂S-Strom beibehalten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde noch weitere 45 min H₂S durch die Reaktionsmischung geleitet und anschließend 30 min ein leichter N₂-Strom. Darauf wurde H₂SO₄ (1 N, 100 mL) zur Reaktionsmischung gegeben und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit H₂SO₄ (1 N, 2 × 100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Dabei wurde Thiobuttersäure (19.7 g einer 88%igen Lösung in CH₂Cl₂, 80%) in ausreichender Reinheit für die Folgestufen isoliert.

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = 0.97$ (t, $J_{4,3} = 7.3$, 4-H₃), 1.70 (tt, $J_{3,4} = J_{3,2} = 7.4$, 3-H₂), 2.73 (t, $J_{2,3} = 7.4$, 2-H₂).

(2E,4E)-6-Hydroxy-2-ethyl-4-methyl-2,4-heaxdiensäureethylester



Methode A: WITTIG-Reaktion

Ph₃P=C(CH₂CH₃)CO₂Et (**340**, dargestellt analog Lit.^[234], 20.8 g, 55.3 mmol, 2.0 Äquiv.) wurde in CH₂Cl₂ (70 mL) vorgelegt. **67** (3.93 g, 27.6 mmol, laut NMR-Spektrum als reines Doppelbindungsisomer aber mit Spuren an der entsprechenden Säure) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 15 h am Rückfluss gehalten. Nach dem Abkühlen wurde Petrolether (30/50, 50 mL) zugegeben, der entstandene Feststoff abgesaugt und das Filtrat unter reduziertem Druck eingeengt. Darauf wurde EtOH (60 mL) und NaOH (200 mg, 0.20 mmol, 0.7 mol-%) zugegeben und die Reaktionsmischung 4.5 h bei Raumtemp. gerührt. Darauf wurde wäßr. ges. NaCl-Lösung (20 mL), H₂O (30 mL) und *t*BuOMe (30 mL) zugegeben, und die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit *t*BuOMe (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wäßr. ges. NaCl-Lösung (2 × 60 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (8 cm, 100 mL, CH/EE 2:1, #13-18) ergab die Titelverbindung (2.79 g, 51% über 2 Stufen) als hellgelbes Öl.

Methode B: HWE-Reaktion

NaH (330 mg einer 60%igen Lösung in Mineralöl, 8.3 mmol, 1.0 Åquiv.) in THF (50 mL) wurde auf 0°C abgekühlt und mit Ethylphosphonat **342** (2.0 mL einer 98%igen Lösung, 2.1 g, 8.3 mmol, 1.0 Äquiv.) versetzt. Nach 20 min bei 0°C wurde **67** (1.18 g, 8.27 mmol) in THF (5 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 50 min bei 0°C gerührt, worauf H₂O (40 mL) *t*BuOMe (25 mL) zugegeben wurden, die Phasen getrennt wurden und die wäßrige Phase mit *t*BuOMe (2 × 40 mL) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wurde in EtOH (30 mL) aufgenommen und mit NaOH (200 mg, 0.20 mmol, 2.4 mol-%) versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Darauf wurde wäßr. ges. NaCl-Lösung (20 mL), H₂O (20 mL) und *t*BuOMe (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wäßr. ges. NaCl-Lösung (2 × 60 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Reinigung per Flash-Chromatographie (6 cm, 80 mL, CH/EE 2:1, #12-18) ergab die Titelverbindung (820 mg, 50%) als 61:38-*E/Z*-Isomerengemisches, welches sich durch mehrfache Flash-Chromatographie zumindest anteilig antrennen ließ.

2E,4E-341R_f (CH/EE 2:1) = 0.25 ¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.06$ (t, $J_{2',1'} = 7.5$, 2'-H₃)^A, 1.30 (t, $J_{2",1"} = 7.1$, 2"-H₃)^A, 1.85 (br. d, $J_{4-Me, 5} = 0.6$, 4-CH₃), 2.46 (q, $J_{1',2'} = 7.5$, 1'-H₂), 4.21 (q, $J_{1",2"} = 7.1$, 1"-H₂), 4.29 (d, $J_{6,5} = 6.6$, 6-H₂), 5.74 (m ggf. auswertbar als tt, $J_{5,6} = 6.6$, $J_{5,4-Me} = 1.3$, 5-H), 7.04 (br.s, 3-H).

^AZuordnung der Signale erfolgte aufgrund der Kopplungskonstanten.

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 14.29$, 14.63 und 16.47 (C-2', C-2" und 4-CH₃), 20.91 (C-1'), 59.56 und 60.63 (C-6, C-1"), 132.10 (C-5 oder C-3)^A, 133.70 und 134.43 (C-2 und C-4)^A, 141.26 (C-3 oder C-5)^A, 168.48 (C-1).

^AZuordnung der Peaks bei 132.21 und 141.34 zu C-5 und C-3 erfolgte aufgrund deren mehr als doppelt so großen Höhe im Vergleich zu den Signalen bei 133.76 und 134.46.

gated-decoupled ¹³C-NMR^A (125.7 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, 270 K): $\delta = 16.61$ (qdd, ¹*J*_{4-CH₃,4-_{CH₃} = 127.2, ³*J*_{4-CH₃,5-H} = 8.4, ³*J*_{4-CH₃,3-H} = 3.8^B, 4-CH₃), 20.98 (tdq, ¹*J*_{C-1',1'-H₂} = 128.5, ³*J*_{C-1',3-H} = 7.4^A, ³*J*_{C-1',2'-H₃} = 7.4^C, C-1').}

^ANur die zur Auswertung entscheidenden Signale werden aufgeführt; ^BZuordnung nach Signalvereinfachung durch Einstrahlen von $J_{C,H} = 7.06$ zu tq, ${}^{1}J_{C-1',1'-H_2} = 129.0$, ${}^{3}J_{C-1',2'-H_3} = 3.7$; ^CZuordnung nach Signalvereinfachung durch Einstrahlen von $J_{C,H} = 1.07$ zu td, ${}^{1}J_{C-1',1'-H_2} = 128.8$, ${}^{3}J_{C-1',3'-H} = 7.3$.

IR (Film): $v = 3420, 2980, 2935, 2875, 2245, 1705, 1445, 1385, 1240, 1110, 910, 735 \text{ cm}^{-1}$.

MS (EI, 180°C, 70eV): m/z (%) = 198 (7, M⁺), 167 (63), 139 (100), 123 (80). HRMS: C₁₁H₁₈O₃ (M⁺) Ber. 198.1256, Gef. 198.1253.

2*Z*,4*E*-**341**

Durch 3-fache Flash-Chromatographie kann reines 2Z, 4E-Isomer erhalten werden, welches aber selbst bei -5° C oxidationsempfindlich ist.

 $R_{\rm f}$ (CH/EE 2:1) = 0.245

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 1.06$ (t, $J_{2',1'} = 7.5$, 2'-H₃)^A, 1.29 (t, $J_{2'',1''} = 7.1$, 2''-H₃)^A, 1.76 (br. d, $J_{4-Me, 5} = 0.4$, 4-CH₃), 2.31 (m, spekulativ zuzuordnen als q, $J_{1',2'} = 7.5$, mit Aufspaltung zum d, J = 1.2, als Signal höherer Ordnung, 1'-H₂), 4.20 (q, $J_{1'',2''} = 7.1$, 1"'-H₂),

4.22 (br. d, $J_{6,5} \approx 5.3$, 6-H₂), 5.62 (m ggf. auswertbar als tt, $J_{5,6} = 6.7$, $J_{5,4-Me} = 1.1$, 5-H), 6.04 (br.s, 3-H).

^AZuordnung der Signale erfolgte aufgrund der Kopplungskonstanten.

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃ / TMS): δ = 12.89, 14.20 und 15.14 (C-2', C-2" und 4-CH₃), 28.58 (C-1'), 59.41 und 60.71 (C-6, C-1"), 130.34 und 134.26 (C-3 und C-5)^A, 135.11 und 135.23 (C-2 und C-4)^A, 170.38 (C-1).

^AZuordnung der Peaks bei 130.34 und 134.26 zu C-3 und C-5 erfolgte aufgrund deren mehr als doppelt so großen Höhe im Vergleich zu den Signalen bei 135.11 und 135.23.

gated-decoupled ¹³C-NMR^A (125.7 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, 270 K)^A: $\delta = 28.57$ (tdq, ¹*J*_{C-1',1'-H₂} = 128.6, ³*J*_{C-1',3-H} = 6.5^B, ³*J*_{C-1',2'-H₃} = 4.5^C, C-1').

^ADie 4-CH₃ läßt sich aufgrund von Signalüberlagerung leider nicht zweifelsfrei zuordnen; ^BZuordnung nach Signalvereinfachung durch Einstrahlen von $J_{C,H} = 6.04$ zu tq, ${}^{1}J_{C-1',1'-H_2} = 128.6$, ${}^{3}J_{C-1',2'-H_3} = 4.4$; ^CZuordnung nach Signalvereinfachung durch Einstrahlen von $J_{C,H} = 1.07$ zu td, ${}^{1}J_{C-1',1'-H_2} = 128.8$, ${}^{3}J_{C-1',3'-H_3} = 6.8$.

300.1 MHz, 125.7 MHz	3-Н	5-H	4-C <i>H</i> ₃ , 4- <i>C</i> H ₃	${}^{3}J_{4-\mathrm{CH}_{3},5-\mathrm{H}}$	1'- <i>H</i> , 1'-C bzw. 2-CH ₃	${}^{3}J_{1'-C,3-H}$ bzw. ${}^{3}J_{2-CH_{3},3-H}$
2E,4E- 341^C	7.04	5.74	1.85, 16.61	8.4	2.46, 20.98	7.4
2Z,4E- 341	6.04	5.62	1.76, ^A	А	2.31, 28.10	6.5 ^B
2E,4E- 90	7.09	5.75	1.86, 16.66	8.4	2.01, 14.02	7.3

^AAufgrund von Signalüberlagerung nicht zweifelsfrei anzugeben; ^BSpektrum wurde bei 270 K aufgenommen; ^CH-NMR bei 400.1 MHz.

2R,5R-5,6-Dihydroxy-2,4-dimethyl-2-acetylsulfanyl-3-hexensäureethylester (2R,5R-344)



Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV5** aus dem Silylether **252** (480 mg, 0.93 mmol) und HF·Pyridin (1.14 mL) synthetisiert. Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/EE 1:4, #7-12) ergab das Diol **344** wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (220 mg, 84%).

 R_{f} (CH/EE 1:4) = 0.49

Drehwert (31.7 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = -0.357^{\circ}$ (× 2), $-0.358^{\circ} \times 4$), -0.356° , -0.359° , -0.360, d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = -33.9$ (c = 1.06).

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = 1.27$ (t, $J_{2",1"} = 7.1$, 2"-H₃), 1.74 (d, ${}^{4}J_{4-Me,3} = 1.2$, 4-CH₃)^A, 1.86 (s, 2-CH₃)^A, 1.89 (dd, $J_{6-OH,6-H(B)} = 7.4$, $J_{6-OH,6-H(A)} = 5.1$, 6-OH), 2.18 (d, $J_{5-OH,5} = 4.0$, 5-OH), 2.26 (s, 2'-H₃), AB-Signal ($\delta_{A} = 3.51$, $\delta_{B} = 3.62$, $J_{AB} = 11.4$, zusätzlich aufgespalten zu $J_{A,5} = 6.8$, $J_{A,6-OH} = 4.8$, $J_{B,6-OH} = 7.4$, $J_{B,5} = 3.9$, 6-H₂), 4.11 (m_c, 5-H), 4.21 (q, $J_{1",2"} = 7.1$, 1"-H₂), 5.87 (unvollständig aufgelöstes quint., ${}^{4}J_{3,4-Me} = {}^{4}J_{3,5} = 1.2$, 3-H). ^AFür diese Zuordnung spricht die auftretende Allylkopplung bei $\delta = 1.74$ (d, ${}^{4}J_{4-Me,3} = 1.2$, 4-CH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃/CDCl₃): $\delta = 14.08$ und 14.21 (C-2" und 4-*C*H₃), 25.95 (2-*C*H₃)^A, 30.34 (C-2')^A, 55.18 (C-2)^A, 62.26 (C-1")^A, 65.10 (C-6)^A, 77.16 (C-5)^A, 126.63 (C-3)^B, 139.35 (C-4)^B, 172.23 (C-1), 195.17 (C-1');

^AZuordnung aufgrund Vergleichs mit Analoga nach der Analoga-Tabelle (Kap. 7.3, S. 345); ^BZuordnung aufgrund der Signalhöhe.

IR (Film): = $3400, 2980, 2935, 1725, 1690, 1445, 1375, 1355, 1245, 1095, 1015 \text{ cm}^{-1}$.

C ₁₂ H ₂₀ O ₅ S (276.4)	Ber.	C 52.15	Н 7.29	S 11.60
	Gef.	C 52.02	Н 7.03	S 11.60

Für (2*S*,5*S*-**344**) (aus D-(-))

Drehwert (29.8 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = +0.281^{\circ}$, $+0.279^{\circ}$, $+0.277^{\circ}$, $+0.286^{\circ}$ (× 2), $+0.289^{\circ}$, $+0.287^{\circ}$, $+0.291^{\circ}$, d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = +28.7$ (c = 0.99).

(2R,5R)-5,6-Dihydroxy-2,4-dimethyl-2-Butionylsulfanyl-3-hexensäureethylester (2R,5R-



2R,5R-345

Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV5** aus dem Silylether **335** (1.22 g, 2.24 mmol) und HF·Pyridin (2.70 mL) synthetisiert, wobei entgegen der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV5** die Zugabe von HF·Pyridin bei 0°C erfolgte und die Reaktionsmischung 2.5 h bei Raumtemp. gerührt wurde. Das Diol **345** wurde nach Reinigung per Flash-Chromatographie (4 cm, 20 mL, CH/EE 1:4, #10-19) als farblose Flüssigkeit erhalten (540 mg, 79%).

 R_{f} (CH/EE 1:4) = 0.47

Drehwert für 2*R*,5*R*-345: (37.4 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = -0.149^{\circ}$ (× 3), -0.148° (× 2), -0.150° (× 3), -0.151° (× 3), d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = -12.0$ (*c* = 1.25).

¹H-NMR (499.7 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = 0.94$ (m, ggf. auswertbar als t, $J_{4',3'} = 7.4$, mit Aufspaltung zum d, J = 0.4, zum Signal höherer Ordnung, 4'-H₃)^A, 1.27 (m, ggf. auswertbar als t, $J_{2",1"} = 7.2$, mit Aufspaltung zum d, J = 0.7, als Signal höherer Ordnung, 2"-H₃)^A, 1.66 (qt, $J_{3',4'} = J_{3',2'} = 7.3$, 3'-H₂), 1.74 (s, 4-CH₃)^B, 1.85 (d, ${}^{4}J_{2-Me,3(?)} = 0.6$, 2-CH₃)^B, 2.45 (q, $J_{2',3'} = 7.4$, 2'-H₂), 2.51 und 2.91 (br.s., 5-OH und 6-OH), AB-Signal ($\delta_{A} = 3.49$, $\delta_{B} = 3.60$, $J_{AB} = 11.2$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,5} = 6.7$, $J_{A,6-OH} = 1.2$, $J_{B,5} = 3.6$, 6-H₂), 4.10 (dd, $J_{5,6-H(A)} = 7.3$, $J_{5,6-H(B)} = 3.8$, 5-H), 4.21 (m, ggf. auswertbar als q, $J_{1",2"} = 7.0$, mit Aufspaltung zum d, J = 0.4, als Signal höherer Ordnung, 1"-H₂), 5.86 (m, 3-H).

^AZuordnung vertauschbar, aber u.U. möglich nach der Analoga-Tabelle (Kap. 7.3, S. 345) zu 0.94 (4'-H₃), 1.27 (2"-H₃), 1.74 (4-CH₃)^B, 1.85 (2-CH₃)^B; ^BDie auftretende Allylkopplung und die Analoga-Tabelle (Kap. 7.3, S. 345) widersprechen sich, so daß die Zuordnung vertauschbar ist.

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃/CDCl₃): δ =13.41, 14.02, 14.17 und 19.22 (C-3', C-4', C-2" und 4-*C*H₃)^A, 25.77 (2-*C*H₃)^B, 45.37 (C-2'), 54.86 (C-2), 62.21 (C-1"), 65.12 (C-6)^C, 77.20 (C-5)^D, 126.59 (C-3)^E, 139.30 (C-4), 172.46 (C-1), 199.05 (C-1').

^Ateilweise Zuordnung ggf. möglich nach der Analoga-Tabelle (Kap. 7.3, S. 345) zu 13.41, 14.02 und 14.17 (C-4', C-2" und 4-*C*H₃) und 19.22 (C-3'); ^BZuordnung durch Vergleich mit **276**, bei dem ein edHSQC (499.9 MHz / 125.7 MHz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃) die Zuordnung anhand folgender Crosspeaks zwischen ¹H- und ¹³C-Signalen [δ_{H} (¹H)^D $\leftrightarrow \delta_{C}$ (¹³C)]: $\delta_{H} = 1.86$ (s, 2-CH₃) $\leftrightarrow \delta_{C} = 25.77$ (2-*C*H₃) möglich machte; ^CZuordnung durch Vergleich mit **276**, bei dem ein edHSQC (499.9 MHz / 125.7 MHz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃) die Zuordnung anhand folgender Crosspeaks zwischen ¹H- und ¹³C-Signalen [δ_{H} (¹H)^D $\leftrightarrow \delta_{C}$ (¹³C)]: $\delta_{H} = 3.51$ (ddd, $J_{A,B} = 11.4$, $J_{A,5} = 6.7$, $J_{A,6-OH} = 4.9$, 6-H_A) und 3.61 (ddd, $J_{A,B} = 11.3$, $J_{B,6-OH} = 7.5$, $J_{B,5} = 4.0$, 6-H_B) $\leftrightarrow \delta_{C} = 65.16$ (C-6) möglich machte; ^DZuordnung durch Vergleich mit **276**, bei dem ein edHSQC (499.9 MHz / 125.7 MHz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃) die Zuordnung anhand folgender Crosspeaks zwischen ¹H- und ¹³C-Signalen [δ_{H} (¹H)^D $\leftrightarrow \delta_{C}$ (¹³C)]: $\delta_{H} = 4.11$ (m_c, 5-H) $\leftrightarrow \delta_{C} = 77.14$ (C-5) möglich machte; ^EZuordnung durch Vergleich mit **276**, bei dem ein edHSQC (499.9 MHz / 125.7 MHz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃) die Zuordnung anhand folgender Crosspeaks zwischen ¹H- und ¹³C-Signalen [δ_{H} (¹H)^D $\leftrightarrow \delta_{C}$ (¹³C)]: $\delta_{H} = 4.11$ (m_c, 5-H) $\leftrightarrow \delta_{C} = 77.14$ (C-5) möglich machte; ^EZuordnung durch Vergleich mit **276**, bei dem ein edHSQC (499.9 MHz / 125.7 MHz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃) die Zuordnung anhand folgender Crosspeaks zwischen ¹H- und ¹³C-Signalen [δ_{H} (¹H)^D $\leftrightarrow \delta_{C}$ (¹³C)]: $\delta_{H} = 4.11$ (m_c, 5-H) $\leftrightarrow \delta_{C} = 77.14$ (C-5) möglich machte; ^EZuordnung durch Vergleich mit **276**, bei dem ein edHSQC (499.9 MHz / 125.7 MHz, CDCl₃ / CHCl₃ bzw. CDCl₃) die Zuordnung anhand folgender

Crosspeaks zwischen ¹H- und ¹³C-Signalen $[\delta_{H}(^{1}H)^{D} \leftrightarrow \delta_{C}(^{13}C)]: \delta_{H} = 5.87$ (schlecht aufgelöstes quint., $J_{3, 4-Me} = J_{3,5} = 1.2, 3-H) \leftrightarrow \delta_{C} = 125.98$ (C-3) möglich machte.

IR (Film): $v = 3400, 2965, 2935, 2875, 1735, 1690, 1245, 1100, 1000 \text{ cm}^{-1}$.

C ₁₄ H ₂₄ O ₅ S (304.4)	Ber.	C 55.24	H 7.95	S 10.53
	Gef.	C 55.18	H 7.80	S 10.23

(2R,5R)-5,6-Dihydroxy-2-ethyl-4-methyl-2-propionylsulfanyl-3-hexensäureethylester

(2R, 5R-346)



2R,5R-346

Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV5** aus dem Silylether **336** (1.09 g, 2.00 mmol) und HF·Pyridin (2.46 mL) synthetisiert. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei Raumtemp. gerührt und das Diol **346** nach Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 1:4, #15-24) als farblose Flüssigkeit erhalten (400 mg, 66%).

 R_{f} (CH/EE 1:4) = 0.48

Drehwert für 2*R*,5*R*-**346**: (31.1 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = -0.603^{\circ}$ (× 3), -0.604° , -0.605° , -0.602° , d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = -58.2$ (*c* = 1.04).

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe schwach verunreinigt mit EE): $\delta = 0.92$ (t, $J_{2",1"} = 7.5, 2"-H_3$)^A, 1.12 (t, $J_{3',2'} = 7.5, 3'-H_3$)^A, 1.27 (t, $J_{2",1"} = 7.1, 2"-H_3$)^A, 1.70 (d, ⁴ $J_{4-Me,3} = 1.3, 4-CH_3$), AB-Signal ($\delta_A = 2.18, \delta_B = 2.28, J_{AB} = 14.1$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,2"} = 7.3$, $J_{B,2"} = 7.4, 1"'-H_2$), 2.49 (q, $J_{2',3'} = 7.5, 2'-H_2$), AB-Signal ($\delta_A = 3.51, \delta_B = 3.58, J_{AB} = 11.2,$ zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,5} = 6.8, J_{B,5} = 4.2, 6-H_2$), 4.14 (m_c, 5-H), 4.21 (q, $J_{1",2"} = 7.2, 1"-H_2$), 6.01 (schlecht aufgelöstes dq, ⁴ $J_{3,4-Me} = J_{3,5} = 1.3, 3-H$).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃/CDCl₃): $\delta = 9.54$ und 9.75 (C-2", C-3')^A, 14.06 und 14.15 (C-2" und 4-*C*H₃)^A, 30.97 (C-1"), 37.12 (C-2'), 60.58 (C-2)^B, 62.11 (C-1")^B, 65.04 (C-6)^B, 77.25 (C-5)^B, 127.01 (C-3)^C, 138.07 (C-4)^C, 171.72 (C-1), 199.68 (C-1');

^AZuordnung vertauschbar, aber für diese Zuordnung spricht die Analoga-Tabelle (Kap. 7.3, S. 345); ^BZuordnung vertauschbar; ^CZuordnung erfolgte aufgrund des Größenverhältnisses.

IR (Film): $v = 2980, 2935, 1735, 1695, 1460, 1235, 1215, 1110, 1020, 930, 910 \text{ cm}^{-1}$.

C ₁₄ H ₂₄ O ₅ S (304.4)	Ber.	C 55.24	Н 7.95	S 10.53
	Gef.	C 55.53	H 8.01	S 10.61

(2R, 5R) - 5, 6 - Dihydroxy - 2 - ethyl - 4 - methyl - 2 - bution ylsulfanyl - 3 - hexens " au result of the second sec



2R,5R-347

Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV5** aus dem Silylether **337** (2.17 g, 3.90 mmol) und HF·Pyridin (4.77 mL) synthetisiert. Entgegen der der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV5** wurde das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen, bevor per Flash-Chromatographie (4 cm, 60 mL, CH/EE 1:4, #9-14) gereinigt wurde. Das Diol **347** wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (1.0 g, 81%).

 R_{f} (CH/EE 1:4) = 0.61

Drehwert für 2*R*,5*R*-**347**: (29.4 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = -0.368^{\circ}$ (× 2), -0.367° (× 2), -0.366° , -0.363° (× 2), -0.362° (× 2), d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = -37.3$ (*c* = 0.98).

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe verunreinigt mit 5 Gew-% Cyclohexan): $\delta = 0.92$ und 0.93 (2 × t, $J_{4',3'} = 7.4$ und $J_{2''',1'''} = 7.4$, 4'-H₃ und 2'''-H₃), 1.27 (t, $J_{2'',1''} = 7.1$, 2"-H₃), 1.64 (qt, $J_{3',4'} = 7.4$, $J_{3',2'} = 7.3$, 3'-H₂), 1.71 (d, ${}^{4}J_{4-Me,3} = 1.4$, 4-CH₃), 2.06 (dd, $J_{6-OH,6-H(B)} = 7.5$, $J_{6-OH,6-H(A)} = 5.3$, 6-OH), AB-Signal ($\delta_{A} = 2.18$, $\delta_{B} = 2.28$, $J_{AB} = 14.1$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,2''} = 7.3$, $J_{B,2'''} = 7.4$, 1'''-H₂), 2.33 (d, $J_{5-OH,5} = 4.2$, 5-OH), 2.44 (t, $J_{2',3'} = 7.4$, 2'-H₂), AB-Signal ($\delta_{A} = 3.52$, $\delta_{B} = 3.58$, $J_{AB} = 11.2$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,5} = 6.7$, $J_{A,6-OH} =$ 5.1, $J_{B,6-OH} = 7.4$, $J_{B,5} = 4.1$, 6-H₂), 4.14 (m_c, 5-H), 4.21 (q, $J_{1",2"} = 7.1$, 1"-H₂), 6.02 (quint., ${}^{4}J_{3,4-Me} = J_{3,5} = 1.3$, 3-H)^A.

^AEin Nachweis der Doppelbindungsgeometrie wurde aufgrund der unter **276** angeführten Problematik nicht unternommen.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃/CDCl₃, Probe enthält CH (27.00): $\delta = 9.55$ (C-2^{III})^A, 13.44, 14.07 und 14.17 (C-4', C-2^{II} und 4-*C*H₃)^A, 19.37 (C-3')^A, 30.99 (C-1^{III})^A, 45.53 (C-2')^A, 60.62 (C-2)^A, 62.11 (C-1^{II}), 65.01 (C-6), 77.26 (C-5), 127.12 (C-3)^B, 137.98 (C-4)^B, 171.69 (C-1), 198.97 (C-1').

^AZuordnung vertauschbar, ggf. möglich aufgrund vgl. der Analoga nach der Analoga-Tabelle (Kap. 7.3, S. 345) zu 9.55 (C-2")^A, 13.44 (C-2"), 14.07 und 14.17 (C-4' und 4-*C*H₃), 19.37 (C-3'), 30.99 (C-1"), 45.53 (C-2'); ^BZuordnung aufgrund Größenvergleich.

IR (Film): v = 3420, 2975, 2935, 2875, 2245, 1730, 1690, 1445, 1385, 1230, 1115, 915, 735 cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 318 (3, M⁺), 285 (17), 215 (85, [M-SC₄H₇O]⁺), 139 (100). MS (CI); m/z (%) = 336 (85, [M+NH₄]⁺), 301 (100, [M-OH]⁺), 215 (20), 184 (12), 139 (10). HRMS: C₁₅H₂₆O₅S (M⁺) Ber. 318.1501, Gef. 318.1492.

C ₁₅ H ₂₆ O ₅ S (318.4)	Ber.	C 56.58	H 8.23	S 10.07
	Gef.	C 56.25	H 7.98	S 9.98

(2R)-2,4-Dimethyl-2-acetylsulfanyl-3,5-hexadiensäureethylester (2R-348)



Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV5** aus dem Diol **344** (180 mg, 0.65 mmol), PPh₃ (690 mg, 2.6 mmol, 4.0 Äquiv.), Imidazol (220 mg, 3.3 mmol, 5.0 Äquiv.) und Iod (660 mg, 2.6 mmol, 4.0 Äquiv.) synthetisiert. Entgegen der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV5** erfolgte die Zugabe der Reagenzien bei 0°C, worauf 45 min bei

Raumtemp. gerührt wurde. Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 30:1, #23-29) ergab die Titelverbindung als farblose Flüssigkeit (114 mg, 72%).

 $R_{\rm f}$ (CH/EE = 2:1) = 0.73

Drehwert (30.0 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = -0.076^{\circ}$ (× 2), -0.078° , -0.075° (× 3), -0.073° , d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = -7.5$ (c = 1.0).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = 1.27$ (t, $J_{2",1"} = 7.2$, 2"-H₃), 1.86 (d, ${}^{4}J_{4-Me,3} = 1.2$, 4-CH₃)^A, 1.89 (s, 2-CH₃)^A, 2.26 (s, 2'-H₃), 4.22 (m, ggf. auswertbar als q, $J_{1",2"} = 7.1$, mit Andeutung einer weiteren Kopplung, J = 1.1, zum Signal höherer Ordnung, 1"-H₂), 5.05 (d, $J_{6-H(E),5} = 10.7, 6-H^{E}$), 5.22 (d, $J_{6-H(Z),5} = 17.6, 6-H^{Z}$), 5.75 (s, 3-H), 6.32 (dd, $J_{5,6-H(Z)} = 16.9$, $J_{5,6-H(E)} = 10.5, 5$ -H).

^AZuordnung aufgrund der auftretenden Allylkopplung.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, Probe enthält CH): δ = 13.08, 14.10 und 26.09 (2-CH₃, 4-CH₃, C-2")^A, 30.26 (C-2')^A, 55.59 (C-2), 62.20 (C-1"), 113.44 (C-6), 131.41 (C-3)^B, 138.46 (C-4)^B, 141.36 (C-5)^B, 172.22 (C-1), 194.74 (C-1').

^AZuordnung aufgrund Vergleich mit 2*S*-276; ^BZuordnung erfolgte aufgrund Inkrementrechnung nach Lit.^[113], bei der sich für ein endständiges Dien ergibt: 116.3 (C-6), 126.9 (C-3), 128.9 (C-4), 136.9 (C-5).

IR (Film): v = 2980, 2940, 1735, 1695, 1445, 1355, 1255, 1215, 1115, 1095 cm⁻¹.

MS (EI, 180°C, 70eV): m/z (%) = 197 (4, $[M-C_2H_5O]^+$), 167 (77, $[M-SCOCH_3]^+$), 153 (65). MS (CI, 180°C, 130eV): m/z (%) = 260 (45, $[M+NH_4]^+$), 143 (73, $[M+H]^+$), 218 (19), 201 (18), 186 (15), 169 (16).

HRMS: $C_{10}H_{13}O_2S$ ([M-C₂H₅O]⁺) Ber. 197.0636, Gef. 197.0631.

(2*R*)-2,4-Dimethyl-2-butionylsulfanyl-3,5-hexadiensäureethylester (2*R*-349)



Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV5** aus dem Diol **345** (120 mg, 0.43 mmol), PPh₃ (460 mg, 1.7 mmol, 4.0 Äquiv.), Imidazol (450 mg, 6.6 mmol, 15.0 Äquiv.) und Iod (440 mg, 1.7 mmol, 4.0 Äquiv.) synthetisiert. Entgegen der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV5** erfolgte die Zugabe der Reagenzien bei 10°C. Die Reaktion wurde 2 h bei Raumtemp. gerührt. Das Dien **349** wurde nach Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/EE 25:1, #4-10) als farblose Flüssigkeit erhalten (76 mg, 73%).

 R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.50

Drehwert für 2*R*-**349**: (31.9 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = +0.085^{\circ}$ (× 2), +0.083° (× 2), +0.084°, +0.082°, d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = +7.8$ (*c* = 1.06).

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 0.93$ (t, $J_{4',3'} = 7.4$, 4'-H₃), 1.26 (m, ggf. auswertbar als t, $J_{1'',2''} = 7.2$, mit Aufspaltung zum d, J = 0.4, als Signal höherer Ordnung, 2''-H₃), 1.66 (qt, $J_{3',4} = J_{3',2'} = 7.4$, 3'-H₂), 1.86 und 1.88 (2 × s, 4-CH₃, 2-CH₃), 2.45 (t, $J_{2',3'} = 7.3$, 2'-H₂), 4.21 (q, $J_{1'',2''} = 7.1$, 1"-H₂), 5.04 (d, $J_{6,5} = 10.6$, 6-H^{*E*}), 5.21 (d, $J_{6,5} = 17.3$, 6-H^{*Z*}), 5.76 (s, 3-H), 6.32 (dd, $J_{5,6-H(Z)} = 17.3$, $J_{5,6-H(E)} = 10.7$, 5-H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 13.09, 13.43, 14.09 und 19.22 (C-3', C-4', C-2", 4-CH₃)^A, 26.11 (2-*C*H₃)^A, 45.36 (C-2'), 55.26 (C-2), 62.15 (C-1"), 113.31 (C-6)^B, 131.54 (C-3)^B, 138.33 (C-4)^B, 141.43 (C-5)^B, 172.33 (C-1), 198.44 (C-1').

^Ateilweise Zuordnung ggf. möglich nach der Analoga-Tabelle (Kap. 7.3, S. 345) zu 13.09, 13.43 und 14.09 (C-4', C-2" und 4-*C*H₃) und 19.22 (C-3'); ^BZuordnung nach Lit.^[113], bei dem sich nach Inkrementrechnung ergibt: 116.3 (C-6), 126.9 (C-3), 128.9 (C-4), 136.9 (C-5).

IR (Film): v = 2965, 1735, 1690, 1250, 1215, 1095, 985 cm⁻¹.

$C_{14}H_{22}O_3S$ (270.4)	Ber.	C 62.19	H 8.20	S 11.86
	Gef.	C 62.22	H 8.14	S 12.01

(2R)-2-Ethyl-4-methyl-2-propionylsulfanyl-3,5-hexadiensäureethylester (2R-350)



2R-350

Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV95** aus dem Diol **346** (160 mg, 0.53 mmol), PPh₃ (560 mg, 2.1 mmol, 4.0 Äquiv.), Imidazol (180 mg, 2.6 mmol, 5.0 Äquiv.) und Iod (540 mg, 2.1 mmol, 4.0 Äquiv.) synthetisiert. Die Reaktion wurde 2 h bei Raumtemp. gerührt. Das Dien **350** wurde nach Reinigung per Flash-Chromatographie (2 cm, 20 mL, CH/EE 25:1, #7-9) als farblose Flüssigkeit erhalten (100 mg, 69%).

 R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.56

Drehwert für 2*R*-**350**: (33.3 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = -0.683^{\circ}$ (× 2), -0.684° (× 2), -0.682° , -0.685° , d.h. $[\alpha]_{D}^{25} = -61.6$ (*c* = 1.11).

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 0.92$ (t, $J_{2^{"'},1^{"'}} = 7.4$, $2^{"'}-H_3$)^A, 1.12 (t, $J_{3',2'} = 7.5$, $3'-H_3$)^A, 1.26 (t, $J_{2^{"},1^{"}} = 7.1$, $2^{"}-H_3$)^A, 1.82 (s, 4-CH₃), AB-Signal ($\delta_A = 2.21$, $\delta_B = 2.34$, $J_{AB} = 14.2$, zusätzlich aufgespalten durch, $J_{A,2^{"'}} = 7.3$, $J_{B,2^{"'}} = 7.3$, $1^{"'}-H_2$), 2.48 (q, $J_{2',3'} = 7.5$, $2'-H_2$), 4.22 (m, ggf. auswertbar als q, $J_{1^{"},2^{"}} = 7.1$, mit Aufspaltung zum d, J = 1.7, als Signal höherer Ordnung, 1"-H₂), 5.02 (d, $J_{6,5} = 10.7$, $6-H^E$), 5.19 (d, $J_{6,5} = 17.4$, $6-H^Z$), 5.97 (s, 3-H), 6.37 (dd, $J_{5,6-H(Z)} = 17.3$, $J_{5,6-H(E)} = 10.7$, 5-H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.48$ und 9.57 (C-2''', C-3')^A, 12.98 und 14.11 (C-2'', 4-CH₃)^A, 30.77 (C-1'''), 36.94 (C-2'), 60.92 und 61.95 (C-2 und C-1''), 112.64 (C-6)^B, 131.87 (C-3)^B, 137.04 (C-4)^B, 141.58 (C-5)^B, 171.75 (C-1), 198.74 (C-1').

^AZuordnung vertauschbar, aber für diese Zuordnung spricht die Analoga-Tabelle (Kap. 7.3, S. 345); ^BZuordnung nach Lit.^[113], bei dem sich nach Inkrementrechnung ergibt: 116.3 (C-6), 126.9 (C-3), 128.9 (C-4), 136.9 (C-5).

IR (Film): $v = 2980, 2935, 1735, 1695, 1460, 1235, 1210, 1110, 1090, 1020, 930, 910 \text{ cm}^{-1}$.

C ₁₄ H ₂₂ O ₃ S (270.4)	Ber.	C 62.19	H 8.20	S 11.86
	Gef.	C 62.31	H 8.03	S 11.98

(2R)-2-Ethyl-4-methyl-2-butionylsulfanyl-3,5-hexadiensäureethylester (2R-351)



2R-351

Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV5** aus dem Diol **347** (1000 mg, 3.14 mmol), PPh₃ (3.29 g, 12.6 mmol, 4.0 Äquiv.), Imidazol (1070 mg, 15.7 mmol, 5.0 Äquiv.) und Iod (3.19 g, 12.6 mmol, 4.0 Äquiv.) synthetisiert. Entgegen der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV95** erfolgte die Zugabe der Reagenzien bei 0°C. Die Reaktion wurde 3 h bei Raumtemp. gerührt. Das Dien **351** wurde nach Reinigung per Flash-Chromatographie (5 cm, 100 mL, CH/EE 25:1, #14-17) als farblose Flüssigkeit erhalten (510 mg, 57%).

 R_{f} (CH/EE 2:1) = 0.52

Drehwert für 2*R*-**351**: (26.2 mg in 3 mL CHCl₃, 10 cm): $\alpha = -0.468^{\circ} (\times 2), -0.470^{\circ}, -0.469^{\circ}, -0.467^{\circ} (\times 3), -0.466^{\circ} (\times 3), \text{d.h.} [\alpha]_{D}^{20} = -53.5 (c = 0.87).$

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 0.91$ und 0.92 (2 × t, $J_{4',3'} = 7.4$, $J_{2''',1'''} = 7.4$, 4'-H₃ und 2'''-H₃), 1.26 (t, $J_{2'',1''} = 7.1$, 2"-H₃), 1.64 (tq, $J_{3',2'} = J_{3',4'} = 7.4$, 3'-H₂), 1.82 (d, $J_{4-Me,3} = 1.2$, 4-CH₃), AB-Signal ($\delta_A = 2.21$, $\delta_B = 2.34$, $J_{AB} = 14.1$, A-Teil zusätzlich aufgespalten zum q durch $J_{A,2''} = 7.2$, B-Teil zusätzlich aufgespalten zum q durch $J_{B,1''} = 7.4$, 1'''-H₂), 2.43 (t, $J_{2',3'} = 7.4$, 2'-H₂), 4.21 (Signal höherer Ordnung, ggf. auswertbar als qd, $J_{1'',2''} = 7.1$, mit weiterer Aufspaltung zum Signal höherer Ordnung, 1"-H₂), 5.02 (d, $J_{6,5} = 10.7$, 6-H^{*E*}), 5.19 (d, $J_{6,5} = 17.3$, 6-H^{*Z*}), 5.97 (s, 3-H), 6.37 (dd, $J_{5,6-H(Z)} = 17.4$, $J_{5,6-H(E)} = 10.8$, 5-H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.54$, 13.06, 13.39 und 14.18 (C-4', C-2", C-2" und 4-CH₃)^A, 19.31 und 30.82 (C-1", C-3')^A, 45.43 (C-2')^A, 61.00 und 62.02 (C-2 und C-1"), 112.68 (C-6)^B, 131.96 (C-3)^B, 137.08 (C-4)^B, 141.64 (C-5)^B, 171.83 (C-1), 198.16 (C-1').

^AZuordnung vertauschbar, aber ggf. möglich aufgrund vgl. der Analoga nach der Analoga-Tabelle (Kap. 7.3, S. 345) zu 9.54 (C-2'''), 13.06, 13.39 und 14.18 (C-4', C-2'' und 4-*C*H₃), 19.31 (C-3'), 30.82 (C-1'''), 45.43 (C-2'); ^BZuordnung nach Lit.^[113], bei der sich nach Inkrementrechnung ergibt: 116.3 (C-6), 126.9 (C-3), 128.9 (C-4), 136.9 (C-5).

IR (Film): $v = 2970, 2935, 1730, 1690, 1460, 1235, 1215, 1110, 990, 905 \text{ cm}^{-1}$.

C ₁₅ H ₂₄ O ₃ S (284.4)	Ber.	C 63.34	H 8.51	S 11.27
	Gef.	C 63.29	H 8.64	S 11.48

6-(*t*Butyldiphenylsiloxy)-5-hydroxy-4-methyl-2-propionylsulfanyl-3hexensäureethylester (352)



352

Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV4** aus dem Epoxid **256** (3.00 g, 7.07 mmol) und Me₃Al (17.7 mL einer 2 M Lösung in Heptan, 35.3 mmol, 5.0 Äquiv.) sowie Thiopropionsäure (5.13 g einer 62% Lösung in CH₂Cl₂, 35.3 mmol, 5.0 Äquiv.) synthetisiert. Entgegen der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV4** erfolgte die Epoxidzugabe bei Raumtemp. und die Reaktionsmischung wurde nach der Zugabe noch 2.5 h bei Raumtemp. gerührt. Der Monothiodiester **352** wurde nach Reinigung per Flash-Chromatographie (6 cm, 100 mL, CH/EE = 8:1, #16-22) als farblose Flüssigkeit erhalten (2.5 g, 68%).

 R_{f} (CH:EE 2:1) = 0.47

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃ / TMS, Probe enthält CH): $\delta = 1.05 \text{ (m}_{c}, C(CH_{3})_{3}), 1.16 \text{ (t, } J_{3',2'} = 7.5, 3'-H_{3})^{A}, 1.23 \text{ (t, } J_{2",1"} = 7.1, 2"-H_{3})^{A}, 1.64 \text{ (d, } {}^{4}J_{4-Me,3} = 1.4, 4-CH_{3}), 2.56 \text{ (m, spekulativ auswertbar als q, } J_{2',3'} = 7.5, mit weiterer Aufspaltung zum d, J = 0.8, zum Signal höherer Ordnung, 2'-H_2), 2.64 \text{ (d, } J_{5-OH,5} = 3.9, 5-OH), AB-Signal (<math>\delta_A = 3.56, \delta_B = 3.69, J_{A,B} = 10.2, zusätzlich aufgespalten zu J_{A,5} = 6.9, J_{B,5} = 4.0, 6-H_2), 4.12 \text{ (m}_{c}, 5-H), überlagert von AB-Signal (<math>\delta_A = 4.14, \delta_B = 4.16, J_{AB} = 10.7, zusätzlich aufgespalten zu, J_{A,2"} = 7.2, J_{B,2"} = 7.2, 1"-H_2), 4.99 \text{ (d, } J_{2,3} = 10.2, 2-H), 5.66 \text{ (dqd, } J_{3,2} = 10.3, J_{3,4-Me} = J_{3,5} = 1.4, 3-H), 7.37 - 7.44 \text{ (m, H_{meta}, H_{para})}, 7.62 - 7.66 \text{ (m, H_{ortho})}.$

^AZuordnung nach Vergleich der Analoga-Tabelle (Kap. 7.3, S. 345).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃, Probe enthält CH): $\delta = 9.50$ (C-3'), 13.49 und 14.10 (4-Me, C-2")^A, 19.31 (*C*(CH₃)₃)^B, 26.92 (C(*C*H₃)₃)^B, 36.95 (C-2')^A, 44.26 (C-2)^A, 61.89 und

66.36 (C-1", C-6)^A, 75.93 (C-5)^A, 119.42 (C-3)^A, 127.90 und 127.92 (C_{meta})^C, 129.98 und 130.01 (C_{para})^C, 132.99 und 133.04 (C_{ipso})^C, 135.62 und 135.64 (C_{ortho})^C, 140.45 (C-4)^A, 170.50 (C-1), 198.35 (C-1').

^AZuordnung erfolgte nach Vergleich der Analoga-Tabelle (Kap. 7.3, S. 345); ^BZuordnung aufgrund Größenvergleich; ^CZuordnung erfolgte durch Vergleich mit Lit.^[245], bei der ein *t*BuPh₂-Silyl-geschütztes Diol zu 128.68 und 127.72 (2 × 2 C_{meta}), 129.66 und 129.73 (2 × C_{para}), 133.30 und 133.43 (2 × C_{ipso}) und 135.57 und 135.59 (2 × 2 C_{ortho}) zugeordnet wurde.

IR (Film): v = 3515, 2930, 2870, 2855, 1735, 1700, 1635, 1465, 1360, 1325, 1240, 1145, 1110, 1025, 930, 705 cm⁻¹.

C ₂₈ H ₃₈ O ₅ SSi (514.8)	Ber.	C 65.33	H 7.44	S 6.23
	Gef.	C 65.37	Н 7.37	S 6.19

(rac)-5,6-Dihydroxy-4-methyl-2-propionylsulfanyl-3-hexensäureethylester (rac-353)



rac-353

Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV5** aus dem Silylether **352** (2.49 g, 4.84 mmol) und HF·Pyridin (5.88 mL) synthetisiert, wobei entgegen der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV5** die Reaktionsmischung 4.5 h bei Raumtemp. gerührt wurde. Das Diol **353** wurde nach Reinigung per Flash-Chromatographie (4 cm, 100 mL, CH/EE 1.4, #7-13) als farblose Flüssigkeit erhalten (845 mg, 63%).

 $R_{\rm f}$ (CH/EE 1:4) = 0.58

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃ / TMS): $\delta = 1.18$ (t, $J_{3',2'} = 7.5$, $3'-H_3$)^A, 1.26 (t, $J_{2'',1''} = 7.1$, $2''-H_3$)^A, 1.77 (d, ${}^4J_{4-Me,3} = 1.3$, 4-CH₃), 1.96 (dd, $J_{6-OH,6-H(A)} = 7.1$, $J_{6-OH,6-H(B)} = 5.1$, 6-OH), 2.34 (d, $J_{5-OH,5} = 3.4$, 5-OH), 2.59 (q, $J_{2',3'} = 7.5$, 2'-H₂), AB-Signal ($\delta_A = 3.53$, $\delta_B = 3.66$, $J_{A,B} = 11.2$, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,6-OH} = 7.2$, $J_{A,5} = 4.7$, $J_{B,6-OH} = 7.5$, $J_{B,5} = 3.6$, 6-H₂), 4.18 (m, spekulativ auswertbar als q, $J_{1'',2''} = 7.1$, mit weiterer Aufspaltung zum d, J = 1.8, zum Signal höherer Ordnung 1''-H₂), überlagert von 4.14 - 4.20 (m, 5-H), 5.00 (d, $J_{2,3} = 10.1$, 2-H), 5.69 (dqd, $J_{3,2} = 10.1$, ${}^4J_{3,4-Me} = J_{3,5} = 1.4$, 3-H).

^AFür diese Zuordnung spricht neben der auftretenden Kopplung vgl. der Analoga nach der Analoga-Tabelle (Kap. 7.3, S. 345).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃ / CDCl₃): $\delta = 9.53$ (C-3')^A, 13.62 und 14.12 (C-2" und 4-CH₃)^A, 37.04 (C-2')^A, 44.11 (C-2)^A, 62.08 und 65.14 (C-1", C-6)^A, 76.37 (C-5), 119.88 (C-3)^B, 140.56 (C-4)^B, 170.41 (C-1), 198.39 (C-1').

^AZuordnung nach Analogavergleich nach der Analoga-Tabelle (Kap. 7.3, S. 345); ^BZuordnung aufgrund Größenvergleich.

IR (Film): v = 3420, 2960, 2930, 1735, 1700, 1635, 1465, 1390, 1360, 1325, 1240, 1145, 985, 850 cm⁻¹.

C ₁₂ H ₂₀ O ₅ S (276.4)	Ber.	C 52.15	Н 7.29	S 11.60
	Gef.	C 51.95	H 7.27	S 11.55

MS (CI, NH₃): m/z (%) = 294 (75, [M+NH₄]⁺), 259 (75, [M-H₂O+H]), 185 (20).

(rac)-4-Methyl-2-propionylsulfanyl-3,5-hexadiensäureethylester (rac-354)





Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV5** aus dem Diol **353** (155 mg, 0.56 mmol), PPh₃ (590 mg, 2.2 mmol, 4.0 Äquiv.), Imidazol (190 mg, 2.8 mmol, 5.0 Äquiv.) und Iod (570 mg, 2.2 mmol, 4.0 Äquiv.) synthetisiert. Die Reaktion wurde 1 h bei Raumtemp. gerührt. Das Dien **354** wurde nach Reinigung per Flash-Chromatographie (3 cm, 20 mL, CH/EE 35:1, #7-12) als farblose Flüssigkeit erhalten (36 mg, 27%).

 $R_{\rm f}$ (CH/EE 2:1) = 0.53

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃/TMS, Probe enthält PPh₃) $\delta = 1.19$ (t, $J_{3',2'} = 7.5$, 3'-H₃)^A, 1.27 (t, $J_{2",1"} = 7.2$, 2"-H₃)^A, 1.87 (d, $J_{4-Me,3} = 1.2$, 4-CH₃), 2.60 (q, $J_{2',3'} = 7.5$, 2'-H₂), 4.19 (m, spekulativ auswertbar als q, $J_{1",2"} = 7.2$, mit weiterer Aufspaltung zum Signal höherer Ordnung mit d, J = 1.4, 1"-H₂), 5.11 (d, $J_{6,5} = 10.4$, 6-H^E), überlagert von 5.11 (d, $J_{2,3} = 10.4$,

2-H), 5.27 (d, $J_{6,5} = 17.3$, 6-H^Z), 5.58 (d, $J_{3,2} = 10.4$, 3-H), 6.36 (dd, $J_{5,6-H(Z)} = 17.3$, $J_{5,6-H(E)} = 10.7$, 5-H).

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃/TMS, aufgeführt, da Signale teilweise besser aufgelöst; leider war Probe zum Zeitpunkt der Vermessung nicht mehr vollständig sauber): $\delta = 1.19$ (t, $J_{3',2'} = 7.5$, 3'-H₃)^A, 1.27 (t, $J_{2",1"} = 7.1$, 2"-H₃)^A, 1.87 (d, $J_{4-Me,3} = 1.3$, 4-CH₃), 2.60 (q, $J_{2',3'} = 7.5$, 2'-H₂), 4.19 (m, spekulativ auswertbar als q, $J_{1",2"} = 7.1$, mit weiterer Aufspaltung zum Signal höherer Ordnung mit d, J = 2.8, 1"-H₂), 5.10 (m, ggf. auswertbar als dd mit Andeutung einer weiteren Kopplung, $J_{6,5} = 10.7$, $J_{gem} = 0.8$, 6-H_E), überlagert von 5.11 (d, $J_{2,3} = 10.4$, 2-H), 5.27 (m, ggf. auswertbar als dd mit Andeutung einer weiteren Kopplung, $J_{6,5} = 17.4$, $J_{gem} = 0.7$, 6-H_z), 5.58 (ddq, $J_{3,2} = 10.2$, $J_{3,5} = J_{3,4-Me} = 0.6$, 3-H), 6.36 (ddd, $J_{5,6-H(Z)} = 17.4$, $J_{5,6-H(E)} = 10.7$, $J_{5,3} = 0.8$, 5-H).

^AZuordnung erfolgte aufgrund der Kopplungskonstanten, ist ansonsten aber vertauschbar.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, Probe enthält unbekannte Verunreinigung bei 128.52, 128.65 und 132.41): $\delta = 9.53$ (C-3')^A, 12.31 und 14.13 (C-2", 4-CH₃)^A, 36.99 (C-2'), 44.81 (C-2), 62.01 (C-1"), 114.11 (C-6)^B, 124.11 (C-3)^B, 139.07 (C-4)^B, 140.10 (C-5)^B, 170.39 (C-1), 198.16 (C-1')^A.

^AZuordnung vertauschbar, aber für diese Zuordnung spricht der Analoga-Tabelle (Kap. 7.3, S. 345); ^BZuordnung nach Lit.^[113], bei dem sich nach Inkrementrechnung ergibt: 116.3 (C-6), 126.9 (C-3), 128.9 (C-4), 136.9 (C-5).

IR (Film): v = 3480, 2960, 2925, 2850, 1735, 1700, 1635, 1465, 1360, 1325, 1240, 1145, 985, 915, 850 cm⁻¹.

7.3 Analoga-Tabelle

$tBuPh_2SiO$ OH OH $tBuPh_2SiO$ $R^1 S$ $2' R^2$ 1'''

1 H-/ 13 C-NMR-Verschiebungen [δ (ppm)]

000 (\mathbf{R}^1 , \mathbf{R}^2)

	4-CH ₃	2-CH ₃	2'- CH ₂	3'- CH _{2/3}	4'-CH ₃	1'''- CH ₂	2'''- CH ₃	1"- CH ₂	2"- CH ₃
252 ^a (H,Me)	$1.66 \\ 14.05^{*}$	1.84 25.87	2.23 30.21	-	-	-	-	4.17 62.02	1.22 14.10 [*]
220 ^a (Me,Me)	$1.66 \\ 14.05^{*}$	1.84 25.94	2.48 36.90	1.11 9.55	-	-	-	4.17 61.97	$1.22 \\ 14.05^{*}$
335 ^a (Me,Et)	$1.66 \\ 14.05^{*}$	1.82 25.90	2.42 45.33	1.63 19.20	0.91 13.46 [*]	-	-	4.17 61.98	$1.22 \\ 14.05^{*}$
336 ^a (Et,Me)	1.63 14.11 [*]	-	2.43 36.97	1.06 9.54 [*]	-	2.17, 2.27 30.48	0.88 9.63 [*]	4.17 61.86	1.21 13.82 [*]
337 ^b (Et,Et)	1.62 14.12 [*]	-	2.39 45.39	1.58 19.26	0.88 13.42 [*]	2.16, 2.27 30.47	0.87 9.54	4.17 61.78	1.21 13.80

a = 300 MHz / 100 MHz; b = 400 MHz / 100 MHz; ^{*}Zuordnung bleibt vertauschbar.

¹H-/¹³C-NMR-Verschiebungen [δ(ppm)]



000 ($\mathbb{R}^1, \mathbb{R}^2$)

	4-CH ₃	2-CH ₃	2'- CH ₂	3'- CH _{2/3}	4'-CH ₃	1'''- CH ₂	2"'- CH ₃	1"- CH ₂	2"- CH ₃
344 ^a (H,Me)c	$1.74 \\ 14.08^{*}$	1.86 25.95	2.26 30.34	-	-	-	-	4.11 62.26	1.27 14.21 [*]
276 ^d (Me,Me)c	$1.74 \\ 14.00^{*}$	1.86 25.77	2.50 36.78	1.14 9.43	-	-	-	4.11 62.01	1.27 13.86 [*]
345 ^d (Me,Et)	$1.74 \\ 14.17^{*}$	1.85 25.77	2.45 45.37	1.66 19.22	0.94 14.02 [*]	-	-	4.21 62.21	1.27 13.41 [*]
346 ^b (Et,Me)	$1.70 \\ 14.15^{*}$	-	2.49 37.12	1.12 9.54 [*]	-	2.18, 2.28 30.97	0.92 9.75 [*]	4.21 62.11	1.27 14.06 [*]
347 ^b (Et,Et)	1.71 14.17 [*]	-	2.44 45.53	1.64 19.37	0.92 14.07 [*]	2.18, 2.28 30.99	0.93 9.55	4.14 61.78	1.27 13.44 [*]

a = 300 MHz / 100 MHz; b = 400 MHz / 100 MHz; c = 300 MHz / 125 MHz; d = 500 MHz / 125 MHz; *Zuordnung bleibt vertauschbar.

¹H-/¹³C-NMR-Verschiebungen [δ(ppm)]



000 ($\mathbb{R}^1, \mathbb{R}^2$)

	4 CH	2 CH	2'-	3'-		1'''-	2'''-	1"-	2"-
	4-CH ₃	2-CH ₃	CH_2	CH _{2/3}	4-CH ₃	CH ₂	CH ₃	CH_2	CH ₃
348 ^d	1.86	1.89	_	_	_	_	_	4.22	1.27
(H,Me)	14.10*	26.09						62.20	13.08*
41 ^d (Me,Me)	1.86 14.10 [*]	1.89 26.15	2.49, 2.52 36.94	1.14 9.56	-	-	-	4.21 62.16	1.26 13.08 [*]
349 ^b (Me,Et)	1.86 14.09 [*]	1.88 26.11	2.45 45.36	1.66 19.22	0.93 13.43 [*]	-	-	4.21 62.15	1.26 13.09 [*]
350 ^a (Et,Me)	$1.82 \\ 14.11^{*}$	-	2.48 36.94	1.12 9.48	-	2.21, 2.34 30.77	0.92 9.57	4.22 61.95	1.26 12.98 [*]
351 ^a (Et,Et)	1.82 14.18 [*]	-	2.43 45.43	1.64 19.31	0.91 13.39 [*]	2.21, 2.34 30.82	0.92 9.54	4.21 62.02	1.26 13.06 [*]

a = 300 MHz / 100 MHz; b = 400 MHz / 100 MHz; c = 300 MHz / 125 MHz; d = 500 MHz / 125 MHz; *Zuordnung bleibt vertauschbar.

¹H-/¹³C-NMR-Verschiebungen [δ(ppm)]



000 (\mathbf{R}^1 , \mathbf{R}^2)

	2'-CH ₃	3-CH ₃	1"- CH ₂	2"- CH ₃	5-CH ₃	1'''- CH ₂	2"'- CH ₃	C-2, C-3	C-4, C-5
275^b (H,Me)	1.80 13.93	-	-	-	1.88 28.42	-	-	204.64 64.98	195.35 46.98
1 ^e (Me,Me)	1.74 12.13	1.71 7.72	-	-	1.85 29.66	-	-	197.39, 110.31	180.48, 55.63
318 ^a (Me,Et)	1.75 11.97 [*]	-	2.25 16.77	1.01 12.66 [*]	1.86 (30.34)	-	-	193.15, 115.91	n.d., 55.20
5 ^a (Et,Me)	1.74 12.27	1.71 7.67	-	-	-	2.12 33.59	0.92 8.74	193.84, 111.85	178.35, 60.59
6 ^a (Et,Et)	1.77 12.30 [*]	-	2.25 16.71	1.00 12.78 [*]	-	2.13 33.60	0.93 8.59	193.66, 117.87	178.06, 60.38

a = Aceton, 300 MHz / 100 MHz; b = CDCl₃, 400 MHz / 100 MHz; c = 300 MHz / 125 MHz; d = 500 MHz / 125 MHz; e1 H-NMR in Aceton, 300 MHz; 13 C-NMR in CDCl₃, 100 MHz; *2 Zuordnung bleibt vertauschbar.

8 Anhang

8.1 Übersicht über weitere in dieser Arbeit durchgeführte Reaktionen



Schema 96: Versuche einer Claisenkondensation vor der Epoxid-öffnenden Thiolyse Reagenzien und Bedingungen zu Schema 96: a) $Me_2tBuSiSC(=O)CH_3$ (1.1 Äquiv.), LiHMDS (2.5 Äquiv.), THF, $-78^{\circ}C \rightarrow Raumtemp.$; Raumtemp., 48 h; Edukt 221.



Schema 97: Versuche zur C,C-Kreuzkupplung von 332

Reagenzien und Bedingungen zu Schema 97: a) R = Me: MeO-B-9-BBN (3.0 Äquiv.), MeLi (3.0 Äquiv.), Pd(PPh₃)₄ (10 mol-%), DME, Raumtemp., 24 h; 40°C, 6 h; Zersetzung; b₁) R = Ph: Phenylboronsäure (2.5 Äquiv.), Pd(PPh₃)₄ (10 mol-%), Na₂CO₃ (2.0 Äquiv.), DME, Raumtemp., 24 h; 40°C, 6 h; Zersetzung; b₂) R = Ph: Phenylboronsäure (2.5 Äquiv.) PdCl₂ (10 mol-%), K₃PO₄ (2.0 Äquiv.), Bu₄NBr (0.1 Äquiv.), EtOH, Raumtemp., 48 h; Edukt teilweise reisoliert; c) R = vinyl: Bu₃SnCH=CH₂ (2.4 Äquiv.), PdCl₂(CH₃CN)₂ (0.1 Äquiv.), DMF, Raumtemp., 20 h: Edukt reisoliert.


Tabelle 37: Desoxygenierung von *rac-299* zur Darstellung von 503 als möglichem Vorläufer von Thiolactomycin-Analogon 314i

Reagenzien und Bedingungen zu Tabelle 37: a) Pyridin (3.1 Äquiv.), Chlorameisensäureethylester (1.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C, 40 min; 50%.– b) HCO₂H (5.0 Äquiv.), NEt₃ (2.0 Äquiv.), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (2.5 mol-%), 1,2-Bis-(dip henylphosphino)-ethan (2.0 mol-%), Raumtemp. 18 h; 80°C, 48 h; **257**, **258** und **259** und Edukt **502**.

8.2 Formelverzeichnis

Formelverzeichnis der Verbindungen, die im Laufe dieser Arbeit synthetisiert wurden und in der vorliegenden Dissertationsschrift beschrieben werden.







II O







8.3 Zusammenfassung der zur Zeit^[246] bekannten Thiolactomycin-Analoga (nach Substitutionsmuster geordnet)

8.3.1 Thiolactomycin-Analoga mit 1-Substituent-Variation:

Analoga mit Variation am C-3



Analoga mit Variation an O-4



R

 $MOM(ee)^{[220]}, Ac(ee)^{[221]},$

^[246] Scifinderrecherche vom 10.2006

Analoga mit Variation der C-5



^[247]A. L. Jones, D. Herbert, A. J. Rutter, J. E. Dancer, J. L. Harwood, *Biochem. J.* 2000, 347, 205-209.

8.3.2 Thiolactomycin-Analoga mit 2-Substituent-Variationen:

Analoga mit Variation an C-3 (R) und C-5 (R')

\ R'	S 5 4 OH
C-3: R	C-5: R
Н	$-H^{[219]}$, -2-methylbutadienyl(<i>ee</i>) ^[219,49] , -2- methyl-1,3-pentadienyl(<i>ee</i>) ^[219] , -alkyl ^[219] , - alkenyl ^[219] , -benzyl ^[219] , alkenyl ^[219]
-Br	$H^{[248]}$
-C(OH)Me, -C(O)CF ₃ , -C(O)OMe	-alkyl ^[219]
-propyl, -benzyl	-H ^[222] , -alkyl ^[222]
-allyl	-alkyl ^[219]
-phenyl	-1-propenyl ^[21]
-acetyl	-(isoprenyl) _x ^[221] , -CH ₂ -styryl ^[221] , -CH ₂ -aryl ^[221]

Analoga mit Variation an O-4 (R) und C-5 (R')

R' 5 4 OR

O-4: R	C-5: R'	
$-(CH_2)_n$ -SR/NR ₂	-H ^[227]	
-methyl	-alkyl ^[219]	
-MOM	-butadienyl ^[220] -CHR-COR, -CHR-CO ₂ R ^[226]	

^[248] J. Z. Mortensen, B. Hedegaard, S.-O. Lawesson, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3839-3851.

Analoga mit zwei Variationen C-5 (R und R')

	R' 5 4 OH	
R	Ŕ	
ethyl	-H ^[222] , -decyl ^[222] , -hexadecyl ^[222]	

8.3.3 Thiolactomycin-Analoga mit 3-Substituent-Variationen:

Analoga mit Variation an C-3 (R) und 2×C-5 (R' und R'')

	R' S 3 R'' 5 4 OH	
R	R'	R "
-ethyl	-H	$-decyl^{[222]}, -CH_2C(O)NH_2^{[16]}$
-ethyl	-methyl	-H ^[222] , -alkyl ^[222]
-ethyl	-2-methylbutadienyl	$-CH_2C(O)NH_2^{[16]}$
-acetyl	-H	$\begin{array}{c} -H^{[221]}, -methyl^{[221]}, -alkyl^{[221,219]}, \\ -(isoprenyl)_{x}^{[221]}, -CH_{2}\text{-styryl}^{[221]}, -\\ alkenyl^{[221]}, -aryl^{[221]}, \\ -CH_{2}CO_{2}R^{[221]} \end{array}$
-acetyl	$R' = =CH-aryl^{[221]}, =CH$	H-NR ₂ ^[221] (R" damit nicht möglich)

Analoga mit Variation an C-3 (R), O-4 (R') und C-5 (R")

	R" 5 4 OR'	
R	R'	R"
Н	-methyl	-alkyl (C ₆ , C ₈) ^[219,226] , -CH ₂ Ph ^[219]
Н	-CH ₂ CO ₂ R, -CH ₂ C(O)NHR, -allyl, -propargyl, -(CH ₂) ₄ -Cl	-alkyl $(C_6, C_8)^{[219]}$



		R", S R", S 3 R", S 4 OR'	
R	R'	R"	R'''
ethyl	-methyl	$CH_2C(O)NH_2$	-2-methylbutadienyl ^[16,225]
ethyl	-C(O)Me	$CH_2C(O)NH_2$	-2-methylbutadienyl ^[225]

 \cap

8.3.4 Thiolactomycin-Analoga mit 4-Substituent-Variationen

Chronologische Zusammenstellung der Literatur über enantiomerenreine Thiolactomycin-Analoga mit (u. a.) variierter 3-Position: a₁) Lit.^[49]; a₂) Lit.^[221]; a₃) Lit.^[19]; racemische Thiolactomycin-Analoga mit variierter 3-Position: b₁) Lit.^[248]; b₂) Lit.^[43]; b₃) Lit.^[219]; b₄) Lit.^[221]; b₅) Lit.^[26].

Chronologische Zusammenstellung der Literatur über enantiomerenreine Thiolactomycin-Analoga mit (u. a.) variierter 4-Position: a_1) Lit.^[220]; racemische Thiolactomycin-Analoga mit variierter 4-Position: b_1) Lit.^[219]; b_2) Lit.^[26]; b_3) Lit.^[220]; b_4) Lit.^[227].

Chronologische Zusammenstellung der Literatur über enantiomerenreine Thiolactomycin-Analoga mit (u. a.) variierter 5-Position: a₁) Lit.^[21]; a₂) Lit.^[19]; a₃) Lit.^[22]; a₄) Lit.^[221]; a₅) Lit.^[220]; racemische Thiolactomycin-Analoga mit variierter 5-Position: b₁) Lit.^[43]; b₂) Lit.^[219]; b₃) Lit.^[247]; b₄) Lit.^[221]; b₅) Lit.^[25]; b₆) Lit.^[225]; b₇) Lit.^[25]; b₈) Lit.^[16]; b₉) Lit.^[220]; b₁₀) Lit.^[224].

9 Literatur

- [1] S. Rachakonda, L. Cartee, Curr. Med. Chem. 2004, 11, 775-793.
- [2] L. Silver, K. Bostian, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1990, 9, 455-461.
- [3] U. Holzgrabe, T. Dingermann, I. Zündorf, *Pharm. Unserer Zeit*, **2006**, *5*, 388-389.
- [4] F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* 2006, 118, 5149-5254; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 5071-5129.
- [5] D. M. Morens, G. K. Folkers, A. S. Fauci, *Nature* **2004**, *430*, 242-249.
- [6] Infectious disease Society of America (IDSA): http://www.idsociety.org
- [7] M. Leeb, *Nature* **2004**, *431*, 892-893.
- [9] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, J. Nat. Prod. 2003, 66, 1022-1037.
- [8] J. Wang, S. M. Soisson, K. Young, W. Shoop, S. Kodali, A. Galgoci, R. Painter, G. Parthasarathy, Y. S. Tang, R. Cummings, S. Ha, K. Dorso, M. Motyl, H. Jayasuriya, J. Ondeyka, K. Herath, C. Zhang, L. Hernandez, J. Allocco, A. Basilio, J. R. Tormo, O. Genilloud, F. Vicente, F. Pelaez, L. Colwell, S. H. Lee, B. Michael, T. Felcetto, C. Gill, L. L. Silver, J. D. Hermes, K. Bartizal, J. Barrett, D. Schmatz, J. W. Becker, D. Cully, S. B. Singh, *Nature* 2006, 441, 358-361.
- [10] Y.-M. Zhang, S. W. White, C. O. Rock, J. Biol. Chem. 2006, 281, 17541-17544.
- [11] Isolierung von Thiolactomcin: H. Oishi, T. Noto, H. Sasaki, K. Suzuki, T. Hayashi, H. Okazaki, K. Ando, M. Sawada, J. Antiobiotics 1982, 35, 391-395.
- [12] A. L. Zografos, D. Georgiadis, Synthesis 2006, 3157-3188.
- [13] Isolierung von 834-B1: T. Sato, K., Suzuki, S. Kadota, K. Abe, S. Takamura, M. Iwanami, J. Antibiotics 1989, 42, 890-896.
- [14] Isolierung von Thiotetromycin: S. Omura, Y. Iwai, A. Nakagawa, R. Iwata, Y. Takahashi, H. Shimizu, H. Tanaka, J. Antibiotics 1983, 36, 109-114; Struktur: S. Omura, A. Nakagawa, R. Iwata, A. Hatano, J. Antibiotics 1983, 36, 1781-1782.
- [15] Isolierung von U-68,204: L. A. Dolak, T. M. Castle, S. E. Truesdell, O. K. Sebek, J. Antibiotics 1986, 39, 26-31.
- [16] Isolierung von Tü 3010: C. Rapp, G. Jung, C. Isselhorst-Scharr, H. Zähner, *Liebigs Ann. Chem.* 1988, 11, 1043-1047.
- [17] H. Sasaki, H. Oishi, T. Hayashi, I. Matsuura, K. Ando, M. Sawada, J. Antibiotics 1982, 35, 396-400.
- [18] H. Sasaki, H. Oishi, T. Hayashi, I. Matsuura, K. Ando, M. Sawada, J. Antiobiotics 1988, 41, C-6.

- [19] M. S. Chambers, E. J. Thomas, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1989, 23-24.
- [20] Text
- [21] M. S. Chambers, E. J. Thomas, D. J. Williams, J. Chem. Soc., Chem. Comm. 1987, 1228-1230.
- [22] M. S. Chambers, E. J. Thomas, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1997, 417-431.
- [23] a) *in vitro* Aktivität: T. Noto, S. Miyakawa, H. Oishi, H. Endo, H. Okazaki, J. Antibiotics 1982, 35, 401-410; b) Biologische Eigenschaften und Aktivität im Mausmodell: S. Miyakawa, K. Suzuki, T. Noto, Y. Harada, H. Okazaki, J. Antibiotics 1982, 35, 411-419.
- [24] R. J. Heath, S. W. White, C. O. Rock, Appl. Microbiol Biotechnol 2002, 58, 695-703.
- [25] L. Kremer, J. D. Douglas, A. R. Baulard, C. Morehouse, M. R. Guy, D. Alland, L. G. Dover, J. H. Lakey, W. R. Jacobs, P. J. Brennan, D. E. Minnikin, G. S. Besra, J. Biolog. Chem. 2000, 275, 16857-16864.
- [26] R. F. Waller, S. A. Ralph, M. B. Reed, V. Su, J. D. Douglas, D. E. Minnikin, A. F. Cowman, G. S. Besra, G. I. McFadden, *Antimicrob. Agents. Chemother*, 2003, 47, 297-301. S. M. Jones, J. E. Urch, R. Brun, J. L. Harwood, C. Berry, I. H. Gilbert, *Bioorg. Medicinal Chem.* 2004, 12, 683-692.
- [27] R. A. Slayden, R. E. Lee, J. W. Armour, A. M. Cooper, I. M. Orme, P. J. Brennan, G. S. Besra, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1996**, *40*, 2813-2819.
- [28] R. J. Heath, S. Jackowski, C. O. Rock, "Fatty acid and phospholipid metabolism in prokaryotes", D. E. Vance (Hrsg.), J. E. Vance (Hrsg.), *Biochemistry of Lipids*, *Lipoproteins and Membranes*, 4th Edn., 2002, *Elsevier*, 56-63 und 88-89.
- [29] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, "membrane structure", B. Alberts (Hrsg.), *Molecular biology of the cell*, (4th Edn.), 2002, Taylor and Francis, Garland Science, 583-603.
- [30] Malonyl-ACP wird ebenfalls aus Acetyl-CoA gebildet: Acetyl-CoA wird durch die Acetyl-CoA-Carboxylase (AccABCD) in Malonyl-CoA umgesetzt und anschließend durch die Malonyl-Transacetylase (FabD) zum Malonyl-ACP modifiziert.
- [31] Nach IUBMB Enzyme Nomenclature: EC 2.3.1.180: weitere Namen: KAS III, acetyl-CoA:malonyl-[acyl-carrier-protein] *C*-acyltransferase
- [32] Nach IUBMB Enzyme Nomenclature: EC 2.3.1.41: weitere Namen: KAS I, acyl-[acyl-carrier-protein]:malonyl-[acyl-carrier-protein] *C*-acyltransferase
- [33] Nach IUBMB Enzyme Nomenclature: EC 2.3.1.179: weitere Namen: KAS II, palmitoleoyl-[acyl-carrier-protein]:malonyl-[acyl-carrier-protein] *C*-acyltransferase;

das Enzym kontrolliert dabei die temperaturabhängige Regulation der Fettsäurezusammensetzung.

- [34] A. C. Price, K.-H. Choi, R. J. Heath, Z. Li, S. W. White, C. O. Rock, *J. Biolog. Chem.* 2001, 276, 6551-6559.
- [35] Lit.^[25], das zeigt sich auch dadurch, daß höhere Konzentrationen von Malonyl-CoA (was wiederum in Malonyl-ACP umgewandelt wird) eine Inhibition durch Thiolactomycin vermindern.
- [36] S. Jackowski, C. M. Murphy, J. E. Cronan, Jr., C. O. Rock, J. Biol. Chem. 1989, 264, 7624-7629.
- [37] a) J. G. Olsen, A. Kadziola, P. v. Wettstein-Knowles, M. Siggaard-Andersen, S. Larsen, *Structure* 2001, *9*, 233-243; b) M. Moche, K. Dehesh, P. Edwards, Y. Lindqvist, *J. Mol. Biol.* 2001, *305*, 491-503; c) C. Davies, R. J. Heath, S. W. White, C. O. Rock, *Structure* 2000, *8*, 185-195.
- [38] S. Jackowski, C. M. Murphy, J. E. Cronan, C. O. Rock, J. Biolog. Chem. 1989, 264, 7624-7629.
- [39] S. Jackowski, Y.-M. Zhang, A. C. Price, S. W. White, C. O. Rock, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **2002**, *46*, 1246-1252.
- [40] J.-T. Tsay, C. O. Rock, S. Jackowski, J. Bacteriol. 1992, 174, 508-513.
- [41] M. S. Brown, K. Akopiants, D. M. Resceck, H. A. I. McArthur, E. McCormick, K. A. Reynolds, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 10166-10167.
- [43] C. J. Wang, J. M. Salvino, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5243-5246.
- [45] E. E. Royals, J. Amer. Chem. Soc. 1948, 70, 489-491.
- [46] a) E. Benary, Chem. Ber. 1913, 46, 2103-2107; b) D. M. O'Mant, J. Chem. Soc. 1968, C, 1501-1505.
- [47] E. Breitmaier, S. Gassenmann, Chem. Ber. 1971, 104, 665-667.
- [48] J. M. McFadden, G. L. Frehywot, C. A. Townsend, Org. Lett. 2002, 4, 3859-3862.
- [49] K. Ohata, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 2787-2791.
- [50] K.-i. Toyama, T. Tauchi, N. Mase, H. Yoda, K. Takabe, *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 7163-7166.
- [51] M. Hirama, T. Shigemoto, S. Ito, J. Org. Chem. 1987, 52, 3342-3346.
- [52] Text
- [53] a) Umlagerung von Allylthiobenzoaten: S. G. Smith, J. Amer. Chem. Soc. 1961, 83, 4285-4287; b) Umlagerung von Allylxanthogenaten: T. Tagucji, Y. Kawazoe, K.

Yoshihira, H. Kanayama, M. Mori, K. Tabata, K. Harano, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *56*, 2717-2722.

- [55] B. Strijtveen, R. M. Kellogg, J. Org. Chem. 1986, 51, 3664-3671.
- [56] a) D. Seebach, R. Naef, G. Calderari, *Tetrahedron* 1984, 40, 1313-1324; b) D.
 Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angw. Chem.* 1996, 108, 2880-2921; *Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 2708-2748.
- [57] Darstellung nicht-racemischer tertiärer Thiole über Oxathiolanone: B. Strijtveen, R. M. Kellogg, *Tetrahedron* 1987, 43, 5039-5054.
- [58] Umformung von Allylalkoholen in 1,3-Diene über Sulfenat-Sulfoxid [2,3]-Sigmatrope Umlagerung und syn-Eliminierung: H. J. Reich, S. Wollowitz, J. Amer. Chem. Soc. 1982, 104, 7051-7059.
- [59] Die Autoren berichten von der Synthese von "*R*-(-)"-Thiolactomycin, meinten aber *R*-(+)-Thiolactomycin (persönliche Mitteilung von *N*. *M*. an *R*. *B*.).
- [60] Text
- [62] Y.-J. Li, Z.-T. Liu, S.-C. Yang, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8011-8013.
- [63] O. Böhnke, *Dissertation*, Universität Freiburg, **2002**, 1-37 und 122-148.
- [65] S. Weigand, R. Brückner, *Synlett* **1997**, 225-228.
- [73] M. K. Gurjar, J. Cherian, *Heterocycles* **2001**, *55*, 1095-1103.
- [74] J. F. Betzer, A. Pancrazi, Synlett 1998, 10, 1129-1131.
- [75] B. A. Pawson, K.-K. Chan, J. DeNoble, R.-J. L. Han, V. Piermattier, A. C. Specian, S. Sriethni, L. J. Machlin, E. Gabriel, *J. Med. Chem.* 1979, 22, 1059-1067; T. Olpp, R. Brückner, *Synthesis* 2004, *13*, 2135-2152.
- [76] J. F. Betzer, J.-Y. Lallemand, A. Pancrazi, *Synthesis* 1998, 522-536; J.-F. Betzer, F. Delaloge, B. Müller, A. Pancrazi, J. Prunet, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7768-7780.
- [77] G. Courtois, L. Miginiac, J. Organomet. Chem. 1980, 195, 13-24.
- [78] ohne 3-Methylgruppe: S. A. Frank, W. R. Roush, J. Org. Chem. 2002, 12, 4316-4324.
- [79] a) E.-i. Negishi, Z. Owczarczyk, *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 6683-6686; b) J.-F.
 Betzer, J. Ardisson, J.-Y. Lallemand, A. Pancrazi, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2279-2282; c) Y. Pazos, A. R. de Lera, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 8287-8290.
- [80] K. Tanaka, H. Mori, M. Yamamoto, S. Kastumura, J. Org. Chem. 2001, 66, 3099-3110.
- [81] E.-i. Negishi, M. Ay, Y. V. Gulevich, Y. Noda, *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 1437-1440.

- [82] a) unselektiv: A. Hosoda, T. Taguchi, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 65-68; b) Z-selektiv mit KHMDS: R. Alvarez, M. Dominguez, Y. Pazos, F. Sussman, A. R. de Lera, *Chem. Eur. J.* 2003, 9, 5821-5831.
- [83] E.-i. Negishi, M. Ay, Y. V. Gulevich, Y. Noda, *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 1437-1440.
- [84] A. S. Kende, K. Koch, G. Dorey, I. Kaldor, K. Liu, J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 9842-9843; P. A. Clarke, R. L. Davie, S. Peace, Tetrahedron 2005, 61, 2335-2351.
- [85] E.-i. Negishi, M. Ay, Y. V. Gulevich, Y. Noda, *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 1437-1440; M. Havranek, D. Dvorak, J. Org. Chem. 2002, 67, 2125-2130.
- [88] K. Ditrich in: worshop: *Industrial synthesis of biological active compuonds*, Freiburg, Oktober 2003.
- [89] H.-J. Bestmann, H. Hartung, Chem. Ber. 1966, 99, 1198-1203.
- [92] P. Audin, A. Doutheau, J. Gore, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1984, 2, 297-306; sowie T. Beyersdorff, *Dissertation*, Universität Freiburg, 2003, 149.
- [91] T. Hiyama, Y. Hatanaka, *Pure & Appl. Chem.* 1994, 66, 1471 1478; S. E. Denmark,
 M. H. Ober, *Aldrichimica Acta* 2003, *36*, 75-85.
- [93] S. Dakoij, D. Li, G. Agnihotri, H.-Q. Zhou, H.-W. Liu, J. Am. Chem. Soc. 1987, 123, 9749-9759.
- [95] a) E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, G. H. Posner, J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 4245-4247; b) J. A. Marshall, B. S. DeHoff, J. Org. Chem. 1986, 51, 863-872.
- [96] F. Sato, H. Ishikawa, H. Watanabe, T. Miyake, M. Sato, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1981, 718-720.
- [97] Methode: F. Sato, Y. Kobayashi, Org. Synth. 1990, 69, 106-112.
- [98] a) A. Zörb, Abschlussbericht zum Org. Chem. Forschungspraktikum, Universität Freiburg, 2004; b) U. Schwörer, Abschlussbericht zum Org. Chem. Forschungspraktikum, Universität Freiburg, 2005.
- [99] S. E. Denmark, M. H. Ober, *Aldrichimica Acta*, **2003**, *36*, 75-85.
- [100] D. E. Horn, E.-i. Negishi, J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 2252-2254.
- [101] P. Wipf, C. Kendall, C. J. Stephenson, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 761-768.
- [102] a) J. D. White, P. R. Blakemore, N. J. Green, E. B. Hauser, M. A. Holoboski, L. E. Keown, C. S. N. Kolz, B. W. Phillips, *J. Org. Chem.* 2002, *67*, 7750-7760; b) A. R. de Lera, B. Iglesias, J. Rodríguez, R. Alvarez, S. López, X. Villanueva, E. Padrós, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, *117*, 8220-8231.

- [103] Methode: S. E. Denmark, D. Wehrli, Org. Lett. 2000, 2, 565-568; S. E. Denmark, L. Neuville, Org. Lett. 2000, 2, 3221-3224.
- [104] K. Tamao, K. Kobayashi, Y. Ito, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 6051-6054.
- [105] A. M. Klester, C. Ganter, Helv. Chim. Acta. 1983, 66, 1200-1209.
- [107] N. A. Bumagin, V. V. Bykov, L. I. Sukhomlinova, T. P. Tolstaya, I. P. Beletskaya, J. Org. Chem. 1995, 486, 259-262.
- [108] T. Janecki, Synth. Commun. 1993, 23, 641-650.
- [109] T. Janecki, R. Bodalski, Synthesis 1990, 799-801.
- [110] F. Liron, P. Knochel, Chem. Comm. 2004, 304-305.
- [112] a) C. A. Buton, D. L. Hachey, J.-P. Leresche, *J. Org. Chem.* 1972, *37*, 4036-4039; b) J.
 M. Pattenden, *Tetrahedron* 1981, *37*, 3911-3920.
- [113] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Thieme Verlag Stuttgart, 7. Auflage, 2005, S. 84.
- [114] H.-O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, ¹³C-NMR-Spektroskopie, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1984, S. 475 - 487.
- [117] Mit stöchiometrischen oder fast-stöchiometrischen Mengen von Tartrat: T. Katsuki, K. B. Sharpless, J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 5974-5976.
- [118] Unter Verwendung von Molsieb und katalytisch Tartrat: a) R. M. Hanson, K. B. Sharpless, J. Org. Chem. 1986, 51, 1922-1925; b) Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5765-5780.
- [119] Übersichtsartikel: a) A. Pfenninger, Synthesis 1986, 86-116; b) T. Katsuki, V. S. Martín, Org. React. 1996, 48, 1-289; c) R. A. Johnson, K. B. Sharpless, in Catalytic Asymmetric Synthesis (Hrsg.: I. Ojima), 2. Auflage, Wiley-VCH, New York, 2000, 231-286.
- [120] A. C. Oehlschlager, E. Czyzewska, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 5587-5590: Der Enantiomerenüberschuß wird als "high ee" angegeben, der "determined by 400 1H-NMR of the (+) α-methoxy-α-trifluoromethylphenylacetate"; Um einen Eindruck von der Wortwahl "high" in dieser Publikation zubekommen: Der dargestellte Naturstoff wurde wiederum isoliert in "high chiral purity" was bedeutet "...estimated ee was 62% based on the maximum reported rotation of..."
- [121] A. Takahashi, T. Endo, S. Nozoe, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 3181-3184: "...optical purity of 95% was assessed by comparison of the [α]D value with that of..."
- [122] J. S. Yadav, P. K. Deshpande, G. V. M. Sharma, Tetrahedron 1990, 46, 7033-7046.

- [123] F.-Y. Dupradeau, S. Allaire, J. Prandi, J.-M. Beau, *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 4513-4516.
- [124] sekundärer Allylalkohol: Y. Koyama, M. J. Lear, F. Yoshimura, I. Ohashi, T. Mashimo, M. Masahiro, Org. Lett. 2005, 7, 267-270.
- [125] J. A. Marshall, Y. Tang, J. Org. Chem. 1994, 59, 1457-1464.
- [126] M. B. Cid, G. Pattenden, *Synlett* **1998**, 540-542.
- [127] U. Schmid, M. Respondek, A. Lieberknecht, J. Werner, P. Fischer, Synthesis 1989, 256-261.
- [128] M. E. Piotti, H. Alper, J. Org. Chem. 1997, 62, 8484-8489.
- [129] A. K. Gosh, H. Lei, Tetrahedron Asym. 2003, 14, 629-634.
- [130] P. Pale, J. Chuche, Tetrahedron Lett. 1987, 28, 6447-6448.
- [131] S. Wershofen, H.-D. Scharf, Synthesis 1988, 11, 854-858.
- [132] B. Olofsson, P. Somfai, J. Org. Chem. 2002, 67, 8574-8583.
- [133] D. Diez, M. T. Beneitez, I. S. Marcos, N. M. Garrido, P. Basabe, J. G. Urones, *Tetrahedron: Asymmetry* 2002, 13, 639-646; J. M. Schomaker, V. R. Pulgam, B. Borhan, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 13600-13601.
- [134] F. E. McDonald, X. Wei, Org. Lett. 2002, 4, 593-595.
- [135] D. E. Martin, I. S. Marcos, P. Basabe, R. E. Romero, R. F. Moro, W. Lumeras, L. Rodriguez, J. G. Urones, *Synthesis* 2001, 7, 1013-1022.
- [136] F. Narjes, E. Schaumann, Liebig Ann. Chem. 1993, 8, 841-846.
- [137] T. Takahashi, H. Watanabe, T. Kitahara, Tetrahedron Lett. 2003, 44, 9219-9222.
- [139] T. K. Chakraborty, D. Thippeswamy, Synlett 1999, 1, 150-152.
- [140] S. Takano, M. Yanase, T. Sugihara, K. Ogasawara, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1988, 23, 1538-1540.
- [141] D. A. Evans, J. A. Gauchet-Prunet, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. Org. Chem. 1991, 56, 741-750.
- [142] D. C. Dittmer, R. P. Discordia, Y. Zhang, Chr. K. Murphy, A. Kumar, A. S. Pepito, Y. Wang, J. Org. Chem. 1993, 58, 718-731.
- [143] R. Martin, G. Islas, A. Moyano, M. A. Pericas, A. Riera, *Tetrahedron* 2001, 57, 6367-6374.
- [144] T. J. Erickson, J. Org. Chem. 1986, 51, 934-935.
- [145] D. P. G. Hamon, R. A. Massy-Westropp, J. L. Newton, *Tetrahedron* 1995, 51, 12645-12660.

- [147] T. Katsuki, V. S. Martin, in *Organic Reactions* (Hrsg.: L. A. Paquette), Band 48, John Wiley & Sons, INC. **1996**, S.13.
- [148] E. Hensle, Abschlussbericht zum Org. Chem. Forschungspraktikum, Universität Freiburg, 2004.
- [149] Z. M. Wang, W.-S. Zhou, Tetrahedron, 1987, 43, 2935-2944.
- [150] Übersichtsartikel: a) A. S. Rao, S. K. Paknikar, J. G. Kirtane, *Tetrahedron* 1983, 39, 2323-2367; b) B. Rickborn, "Acid-catalyzed Rearrangements of Epoxides" in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Bd. 3, Pergamon Press, Oxford, 1991, 733 775 c) D. J. Covey, "The Semipinacol and Other Rearrangements" in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Bd. 3, Pergamon Press, Oxford, 1991, 775 801.
- [151] a) K. Maruoka, S. Nagahara, T. Ooi, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* 1989, *30*, 5607-5610; b) K. Maruoka, J. Sato, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, *113*, 5449-5450.
- [152] K. Maruoka, M. Hasegawa, H. Yamamoto, K. Suzuki, M. Shimazaki, G. Tsuchiashi, J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 3827-3829.
- [153] Y.-M. Shen, B. Wang, Y. Shi, Angew. Chem. 2006, 118, 1457-1460; Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 1429-1432.
- [154] K. Maruoka, T. Ooi, H. Yamamoto, J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 6431-6432.
- [156] M. E. Jung, R. Marquez, Tetrahedron Lett. 1999, 40, 3129-3132.
- [157] B. M. Trost, Z. T. Ball, E.-J. Kang, Org. Lett. 2005, 7, 4911-4913.
- [154] Y. Kita, S. Matsuda, R. Inoguchi, J. K. Ganesh, H. Fujioka, J. Org. Chem. 2006, 71, 5191-5197.
- [160] A. B. Smith, K. P. Minbiole, P. R. Verhoest, M. Schelhaas, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 10942-10953.
- [161] W. R. Roush, B. B. Brown, S. E. Drozda, Tetrahederon Lett. 1988, 29, 3541-3544.
- [162] I. Hanisch, R. Brückner, Synlett 2000, 374-378.
- [167] R. Imwinkelried, M. Schiess, D. Seebach, Org. Synth. 1993, col.vol.VIII, 201-204.
- [169] Sonogashira-Kupplung eines Iod-substituierten Alkenylepoxids: I. V. Hartung, U. Eggert, L. O. Haustedt, B. Niess, P. M. Schaefer, H. M. Hofffmann, *Synthesis* 2003, *12*, 1844-1850; Stille-Kupplung eines tributylstannyl-substituierten Alkenylepoxids: T. Olpp, R. Brückner, *Angew. Chem.* 2006, *118*, 4128-4132; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, *45*, 4023-4027.
- [170] D. Bernier, Dissertation, 2006, Universität Freiburg.

- [171] a) Grundlagen der qualitativen und quantitavien Analyse (Hrsg.:U. R. Kunze, G. Schwedt), Wiley VCH, 2001, 5.Auflage, 106-147; b) http://chimge.unil.ch/De/ph/1ph44.htm.
- [172] N. Mofaddel, N. Bar, D. Villemin, P. L. Desbène, Anal. Bioanal. Chem. 2004, 380, 664-668.
- [173] LINDGREN-Oxidation: B. O. Lindgren, T. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* 1973 27, 888-890; unter Zugabe von 2-Methyl-2-buten: G. A. Kraus, M. J. Taschner, *J. Org. Chem.* 1980, 45, 1175-1176.
- [174] a) T. Laube. J. D. Dunitz, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 1373-1393; b) G. S.
 Coumbarides, J. Eames, N. Weerasooriya, *J. Labe.l Compd. Radiopharm*.2002, 45, 965-973.
- [176] T. D. W. Claridge in *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry* (Hrsg.: J. E. Baldwin, R. M. Williams), Elsevier, Tetrahedron Organic Chemistry Series, 2004, *Volume 19*, 211-220.
- [180] U. Vogeli, W. von Philipsborn, Org. Magn. Reson. 1975, 7, 617-627.
- [181] MMFF94: T. A. Halgren, J. Comput. Chem. 1999, 20, 720-729, wie in Spartanâ€TM02 for Windows, version 1.0.0, 2001, Wavefunction, Inc., Irvine, implementiert.
- [182] Pd-katalysierte S_N'-Öffnungen von Allylepoxiden: Übersichtsartikel: a) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422; b) J. Tsuji, T. Mandai, *Synthesis*, **1996**, 1-24; c) A. Heumann in *Transition Metals in Organic Synthesis* (Eds. M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, **2004**, pp. 307-320; Einzelberichte: d) Nu^Θ = H^Θ: M. Oshima, H. Yamazaki, I. Shimizu, M. Nisar, J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6280-6287; e) Nu^Θ = N₃^Θ: A. Tenaglia, B. Waegell, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4851-4854; f) Nu^Θ = NaHNTs: J. Löfstedt, H. Petterson-Fasth, J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2225-2230; g) Nu^Θ = ^ΘOAc: S. Yoshida, M. Asano, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7243-7246; f) Lit.^[184]
- [183] Pd-katalysierte S_N-Öffnungen von Allylepoxiden: Übersichtsartikel: a) Lit.^[182a-c] Einzelberichte: b) Nu[⊕] = H[⊕]: Lit.^[182d]; c) Nu[⊕] = [⊕]OR, aber intramolekular: T. Suzuki, O. Sato, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4747-4750; d) Nu[⊕] = [⊕]OC(O)OR, aber intramolekular: B. M. Trost, S. R. Angle, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6123-6124; e) T. Fujinami, T. Suzuki, M. Kamiya, S.-i. Fukuzawa, S. Sakai, *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 199-200; f) B. M. Trost, J. K. Lynch, S. R. Angle, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 375-378.

- [184] Pd-katalysierte S_N '-Öffnungen von Allylepoxiden mit S-Nucleophilen: a) $Nu^{\ominus} = Me_3SiSPh$, Me_3SiSEt : B. M. Trost, T. S. Scanlan, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4141-4144; b) $Nu^{\ominus} = Bi(SPh)_3$: S.-K. Kang, H.-C. Ryu, Y.-T. Hong, M.-S. Kim, S.-W. Lee, J.-H. Jung, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2365-2371.
- [185] I. Shimizu, K. Hayashi, N. Ide, M. Oshima, *Tetrahedron* 1991, 47, 2991-2998.
- [188] a) S. Divekar, M. Safi, M. Soufiaoui, D. Sinou, *Tetrahedron* 1999, 55, 4369-4376; b)
 D. Sinou, S. Divekar, M. Safi, M. Soufiaout, *Sulfur Lett.* 1999, 22, 125-130.
- [191] a) A. Kumar, S. K. Tiwari, J. Prakt. Chem. 2004, 313, 569-578; b) M. B. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, J. Wiley & Sons, INC. 2001, 5. Auflage, 342.
- [192] A. S. Rao, S. K. Paknikar, J. G. Kirtane, *Tetrahedron* 1983, 39, 2323-2367.
- [194] Syn-selektive nicht-katalysierte S_N '-Öffnungen von Vinylepoxiden: Übersichtsartikel: a) R. M. Magid, Tetrahedron 1980, 36, 1901-1930; b) J. A. Marshall, Chem. Rev. 1989, 89, 1503-1511.- Einzelberichte: Syn-Selektivität resultierend aus sterischen Effekten: c) $Nu^{\ominus} = R_2 CuLi$: F. E. Ziegler, M. A. Cady, J. Org. Chem. 1981, 46, 122-128: d) $Nu^{\Theta} = R_2Cu(CN)Li_2 / BF_3 OEt_2$: T. Ibuka, M. Tanaka, H. Nemoto, Y. Yamamoto, Tetrahedron 1989, 45, 435-442; aufgrund einer 1,2-asymmetrischen Induktion durch ein anderen allylisches Stereozentrum another allylic stereocenter: e) $Nu^{\ominus} = Me_2CuLi$, MeCu(CN)Li or Me₂Cu(CN)Li₂: J. A. Marshall, B. E. Blough, J. Org. Chem. 1991, 56, 2225-2234; aufgrund einer 1,3-asymmetrischen Induktion durch ein anderes allylisches Stereozentrum: f) $Nu^{\Theta} = RCu(CN)Li$ or MeCu(CN)MgBr: J. P. Marino, L. J. Anna, R. F. de la Pradilla, M. V. Martinez, C. Montero, A. Viso, J. Org. *Chem.* **2000**, 65, 6462-6473.– *Syn*-selektive Pd-katalysierte S_N'-Öffnungen von Allylepoxiden: Übersichtsartikel: g) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, Chem. Rev. 1996, 96, 395-422; h) J. Tsuji, T. Mandai, Synthesis, 1996, 1-24; i) A. Heumann in Transition Metals in Organic Synthesis (Eds. M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, 2004, pp. 307-320; Einzelberichte siehe Lit.^[182]
- [195] Anti-selektive S_N'-Öffnungen von Vinylepoxiden: Übersichtsartikel: a) Lit.^[194a] b) Lit.^[194b].- Einzelberichte: Nu[⊕] = Me₂CuLi: c) T. Ibuka, T. Nakao, S. Nishii, Y. Yamamoto, J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 7420-7422; Nu[⊕] = Me₂CuCNLi oder Me₂CuLi: d) J. A. Marshall, J. D. Trometer, B. E. Blough, T. D. Crute, J. Org. Chem. 1988, 53, 4274-4282; Nu[⊕] = Me₂Zn / CuCN: e) A. Hirai, A. Matsui, K. Komatsu, M. Miyashita, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 2002, 1970-1971; Nu[⊕] = Me₂Zn / CuCN /

Me₃Al / D₂O: f) K. Komatsu, K. Tanino, M. Miyashita, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4441-4445.

- [196] a) M. Ji, H. Choi, M. Park, M. Kee, Y. C. Jeong, S. Koo, *Angew. Chem.* 2001, *113*, 3739-3741; *Angew. Chem.* 2001, *40*, 3627-3629; b) PCT Int. Appl. 2001064630.
- [197] A. Yasuda, M. Takahashi, H. Takaya, Tetrahedron Lett. 1981, 22, 2413-2416.
- [198] I. Mori, K. Takai, K. Oshima, H. Nozaki, Tetrahedron 1984, 40, 4013-4018:
- [199] Y. Ichinose, K. Oshima, K. Utimoto, Chem. Lett. 1988, 8, 1437-1440.
- [200] a) Y. Guindon, R. N. Young, R. Frenette, Synth. Commun. 1981, 11, 391-398; b) G.
 Martin, J. Sauleau, M. David, A. Sauleau, Can. J. Chem. 1992, 70, 2190-2196.
- [203] a) In B. Sjöberg, *Chem. Ber.* 1942, 75, 13-29 über Thioglycerine und einige verwandte Schwefelverbindungen wird über die Epoxidöffnung von 1,2-Epoxypropan mit HSAc berichtet (S. 26); b) Epoxidöffnung von 2,3-Epoxypropanol: C. Mihai, J. Mataka, S. Riddle, M.-D. Tsai, K. S. Bruzik, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1997, 7, 1235-1238.
- [204] Thiolyse mit HSAc: Fußnote 25 in M. Caron, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557-1560.
- [205] R. C. Newbold, T. L. Shih, H. Mrozik, M. H. Fisher, *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3825-3828; Me₂AlSAc dargestellt wie beschieben in: E. J. Corey, D. J. Beames, J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 5829-5831.
- [209] Verbesserung der Epoxidöffnungsselektivität durch H₂O-Zugabe:, M. Miyashita, M. Hoshino, A. Yoshikoshi, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 6483-6485; M. Miyazawa, N. Ishibashi, S. Ohnuma, M. Miyashita, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 3419-3422.
- [212] J. M. Tour, P. V. Bedworth, R. Wu, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 3927-3930.
- [213] J. Yamashita, Y. Inoue, T. Kondo, H. Hashimoto, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1984, 57, 2335-2336.
- [214] H. Lebel, V. Paquet, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 320-328.
- [215] P. J. Garegg, B. Samuelsson, Synthesis 1979, 469-470.
- [219] J. M. McFadden, S. M. Medghalchi, J. N. Thupari, M. L. Pinn, A. Vadlamudi, K. I. Miller, F. P. Kuhajda, C. A. Townsend, J. Med. Chem. 2005, 48, 946-961.
- [220] P. Kim, Y.-M. Zhang, G. Shenoy, Q.-A. Nguyen, H. I. Boshoff, U. H. Manjunatha, M. B. Goodwin, J. Lonsdale, A. C. Price, D. J. Miller, K. Duncan, S. W. White, C. O. Rock, C. E. Barry, III, C. S. Dowd, J. Med. Chem. 2006, 49, 159-171.
- [221] S. M. Sakya, M. Suarez-Contreras, J. P. Dirlam, T. N. O'Connell, S. F. Hayashi, S. L. Santoro, B. J. Kamicker, D. M. George, C. B. Ziegler, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 2751-2754.

- [222] S. M. Jones, J. E. Urch, R. Brun, J. L. Harwood, C. Berry, I. H. Gilbert, *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 683-692
- [223] S. Omura, Y. Iwai, A. Nakagawa, R. Iwata, Y. Takahashi, H. Shimizu, H. Tanaka, J. Antibiotics. 1983, 36, 1589-1591.
- [224] J. D. Douglas, S. J. Senior, C. Morehouse, B. Phetsukiri, I. B. Campbell, G. S. Besra, D. E. Minnikin, *Microbiology* 2002, *148*, 3101-3109.
- [225] S. J. Senior, P. A. Illarionov, S. S. Gurcha, I. B. Campbell, M. L. Schaeffer, D. E. Minnikin, G. S. Besra, *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 13, 3685-3688.
- [226] P. Kim, C. E. Barry, C. S. Dowd, Tetrahedron Lett. 2006, 47, 3447-3451.
- [227] A. Kamal, A. A. Shaik, R. Sinha, J. S. Yadav, S. K. Arora, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 1927-1929.
- [228] T. Steinbrecher, Dissertation, Universität Freiburg, 2005.
- [231] E. W. Colvin, B. J. Hamill, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1977, 869-874; J. Podlech, J. Prakt. Chem. 1998, 340, 679-682.
- [234] J. E. Baldwin, M. G. Moloney, A. F. Parson, Tetrahedron 1992, 48, 9373-9348.
- [236] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essenfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 2183-2186.
- [235] P. L. Stotter, K. A. Hill, Tetrahedron Lett. 1975, 21, 1679-1682
- [237] P. Loeliger, E. Flückiger, K. Matsuo, G. Büchi, Org. Synth. 1988, coll. vol. 6, 776-780; Org. Synth. 1976, 55, 127-131.
- [238] D. Arican, Abschlussbericht zum Org. Chem. Forschungspraktikum, Universität Freiburg, 2005.
- [239] M. Hofferberth, *Abschlussbericht zum Org. Chem. Forschungspraktikum*, Universität Freiburg, **2006.**
- [241] Mitteilung von 31.03.2007, Dr. S. Grond, Universität Göttingen.
- [242] J. Suffert, J. Org. Chem. 1989, 54, 509-510.
- [243] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-2925.
- [244] R. Kramer, *Diplomarbeit*, Universität Freiburg, 2003, S. 77, 85 und 93.
- [245] S. Anklam, *Dissertation*, Freiburg, 2003, S.200.
- [247] A. L. Jones, D. Herbert, A. J. Rutter, J. E. Dancer, J. L. Harwood, *Biochem. J.* 2000, 347, 205-209.
- [248] J. Z. Mortensen, B. Hedegaard, S.-O. Lawesson, *Tetrahedron* 1971, 27, 3839-3851.