Von kommerziell erhältlichen Terpenen zu Riechstoffen und Pheromonen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt der Fakultät Chemie der Technischen

Universität Dortmund von

Dipl.-Chem. Jörg Swatschek

aus Recklinghausen

2012

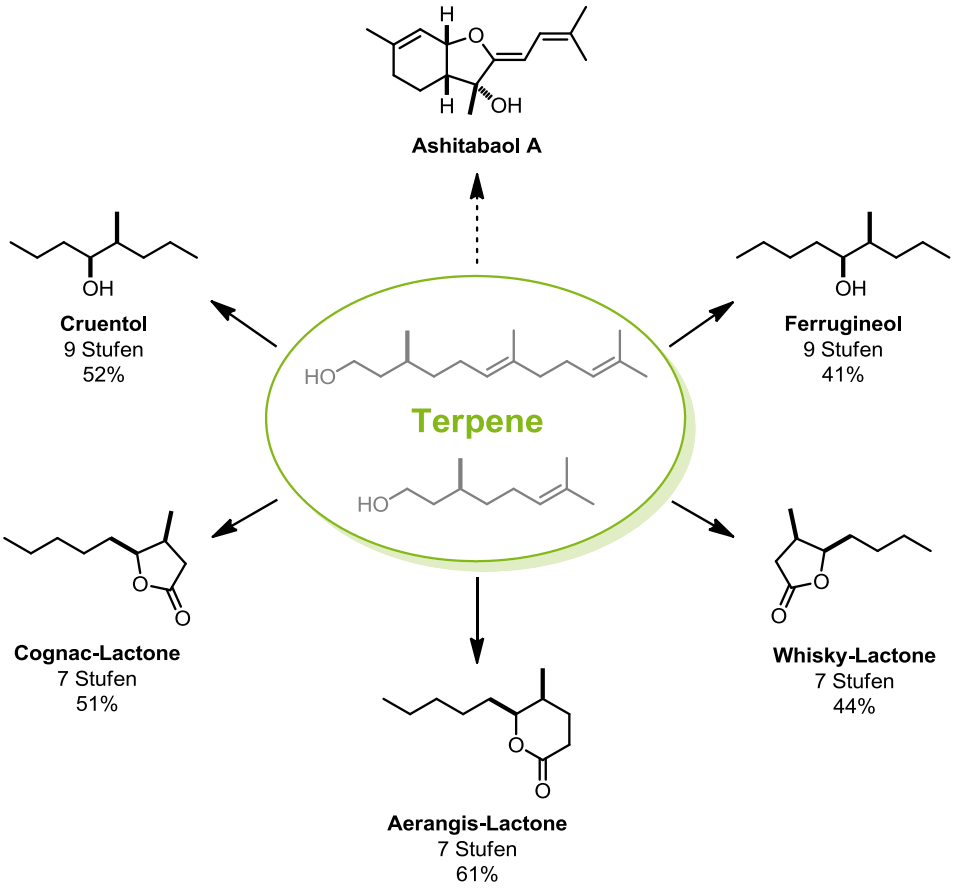
Diese Arbeit wurde unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Mathias Christmann am Institut für Organische Chemie der TU Dortmund im Zeitraum zwischen September 2009 und September 2012 angefertigt.

1. Gutachter: Prof. Dr. Mathias Christmann

2. Gutachter: Prof. Dr. Norbert Krause

Kurzfassung

Durch ihre kommerzielle Verfügbarkeit in großen Mengen und ihrer Vielfalt an funktionellen Gruppen, Anzahl an Kohlenstoffatomen und ihrer stereochemischen Information, stellen Terpene ökonomisch interessante Startmaterialien für asymmetrische Totalsynthesen dar.

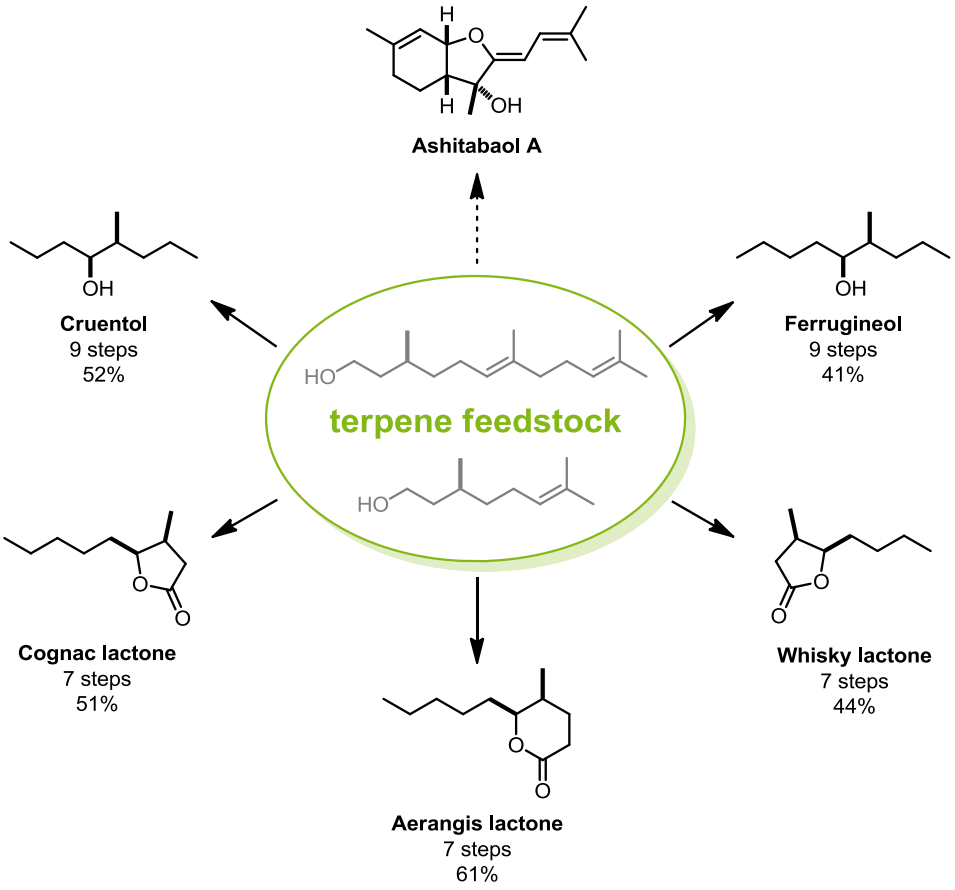


Von kommerziellen Terpenen (z.B. Citronellol) über eine Sequenz aus organokatalytischer Chlorierung, aeroben Oxidationen und Kupfer(II)-katalysierter Epoxidöffnung bis hin zu konventionellen Reaktionen war es möglich, eine ergiebige, en gros durchführbare und vielseitige Synthese der Aerangislactone (Duftstoffe der weiß-blühenden Orchideen *Aerangis confusa* und *Aerangis kirkii*), des Cognac- und Whiskylactons (Geschmacksstoffe fast aller qualitativ hochwertigen Spirituosen), sowie von Cruentol und Ferrugineol (Pheromone der Palmenrüsselkäfer *Rhynchophorus ferrugineus* und *Rhynchophorus cruentatus*) zu entwickeln.

Darüber hinaus wurden Studien zur Totalsynthese von Ashitabaol A durchgeführt, welches eine bemerkenswerte Aktivität gegenüber freien Radikalen (IC_{50} = 13.8 µM) aufweist. Isoliert aus dem japanischen Heilkraut *Angelica keiskei*, in der japanischen Volksmedizin bekannt für seine entzündungshemmende und regenerationsfördernde Wirkung, werden Ashitabaol A weitere medizinisch relevante Eigenschaften zugeschrieben.

Abstract

On account of their commercial availability in bulk quantities and their diversity in functional groups, number of carbon atoms and chiral information, terpenes constitute economically interesting starting materials for asymmetric total synthesis.



From commercially available terpenes (e.g. citronellol) via a sequence of aerobic oxidations, organocatalytic chlorination and copper(II)-catalysed epoxide opening through to standard group transformations, it was possible to establish a high yielding, scalable and versatile synthesis of aerangis lactone (the main odorant of the white-flowering orchids *Aerangis confusa* and *Aerangis kirkii*), the cognac and whisky lactone (main flavouring of most high-quality alcoholic drinks), as well as for cruentol and ferrugineol (pheromones of the palm weevils *Rhynchophorus ferrugineus* and *Rhynchophorus cruentatus*).

Furthermore a feedstock terpene based total synthesis of the sesquiterpene Ashitabaol A, showing a remarkable free radical scavenging capability (IC_{50} =13.8 µM), was initiated. Derived from the Japanese herbe *Angelica keiskei*, which is known in Japanese folk medicine a.o. to speed wound healing and prevent infections, Ashitabaol A is under suspicion to have more medically relevant properties.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

1. P. Winter, J. Swatschek, M. Willot, L. Radtke, T. Olbrisch, A. Schäfer, M. Christmann, *Chem. Commun*. **2011**, *47*, 12200-12202

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

2 Zielsetzung 7

3 **α**-Chlorierung terpenoider Aldehyde 11

Stand der Forschung 13

Ergebnisse und Diskussion 16

3.1 Synthese von (–)-*cis*/*trans*-Aerangislacton 23

Stand der Forschung 25

Ergebnisse und Diskussion 29

3.2 Synthese von (–)-*cis*-Cognac-/Whiskylacton 33

Stand der Forschung 35

Ergebnisse und Diskussion 39

3.3 Synthese von Palmenrüsselkäferpheromonen 41

Stand der Forschung 43

Ergebnisse und Diskussion 45

Zusammenfassung 48

4 Arbeiten zur Synthese von Ashitabaol A 53

Stand der Forschung 55

Ergebnisse und Diskussion 56

Zusammenfassung 67

5 **α**-Oxygenierung **α**,**β**-ungesättgter Aldehyde 69

Stand der Forschung 71

Ergebnisse und Diskussion 73

Zusammenfassung 77

6 Zusammenfassung 79

7 Experimenteller Teil 83

7.1 Arbeitstechniken 85

7.2 Analytische Methoden 86

7.3 Allgemeine Reagenzien 88

7.4 **α**-Chlorierung terpenoider Aldehyde ... 89
7.5 Synthese von (–)-*cis*/*trans*-Aerangislacton ... 95
7.6 Synthese von (–)-*cis*-Cognac-/Whiskylacton ... 99
7.7 Synthese von Palmenrüsselkäferpheromonen ... 101
7.8 Arbeiten zur Totalsynthese von Ashitabaol A ... 107
7.9 **α**-Oxygenierung **α**,**β**-ungesättgter Aldehyde ... 122
8 Verzeichnisse ... 127
8.1 Literatur ... 129
8.2 Abkürzungen ... 133
8.3 Synthetisierte Verbindungen ... 137
8.4 InChI/-Keys ... 141
9 Versicherung ... 147
10 Danksagung ... 149
11 Anhang ... 151
11.1 Spektren ... 153
11.2 Chromatogramme ... 221
11.3 Kristallstrukturen ... 245

1 Einleitung

In den letzten zehn Jahren unterlag das Forschungsgebiet der asymmetrischen Organokatalyse einem steigenden Interesse[1] der chemischen Gemeinschaft. Einen wichtigen Teil zu ihrer Etablierung trugen nicht nur die Entwicklung bisher unbekannter asymmetrischer Funktionalisierungen, die Aufklärung der zu Grunde liegenden Mechanismen und die Erweiterung der Substratbreite bei, sondern auch die Kombinierung von organokatalytischen mit konventionellen Reaktionen in Eintopf-Sequenzen. Diese stehen noch stärker im Einklang mit den zwölf Grundprinzipien der nachhaltigen oder „grünen“ Chemie,[1] da zusätzlich zu der Verwendung von Katalysatoren aus nachwachsenden Rohstoffen[2] unter atmosphärischen Bedingungen, ein Aufreinigungsschritt eingespart und dadurch die Erzeugung von Abfall vermindert wird.

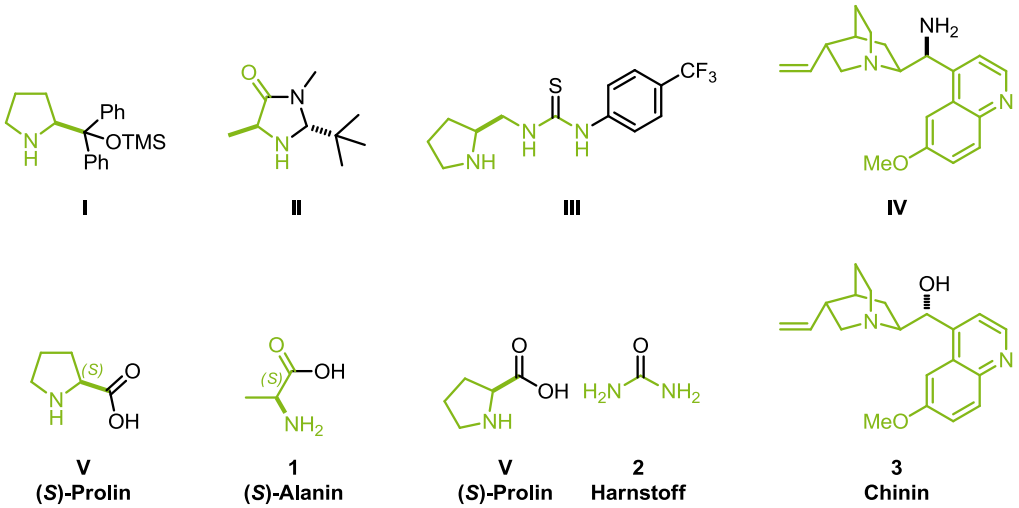
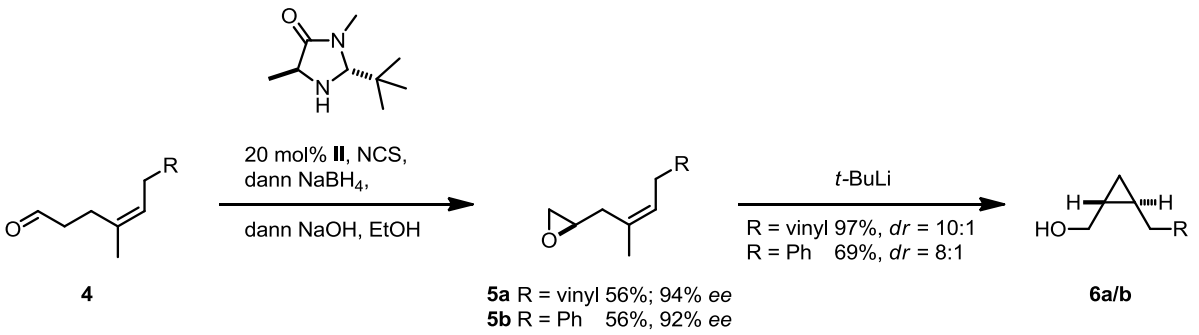


Abbildung 1: Herkunft verschiedener Organokatalysatorklassen

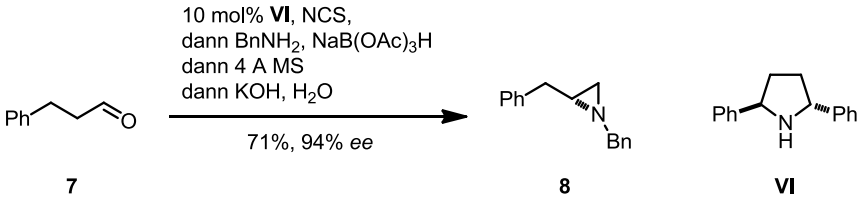
In vielen Publikationen zur Organokatalyse sind Eintopfreaktionen zu finden, jedoch beschränken sich diese meist auf die Reduktion oder Oxidation der funktionalisierten Aldehyde, um deren Isolierung zu vereinfachen oder erst möglich zu machen. Dennoch ist es verschiedenen Arbeitsgruppen gelungen, Eintopfsequenzen zu entwickeln, um aus einfachen Aldehyden durch asymmetrische Organokatalyse kombiniert mit konventionellen Reaktionen komplexe(re) Produkte/Intermediate aufzubauen.

[1] Vgl. hierfür die Anzahl der Publikationen, die unter den Stichworten „organocatalyst“, „organocatalysis“ und „organocatalytic“ in den Datenbanken SciFinder® und WEB OF KNOWLEDGE℠ zu finden sind.
[2] Viele Organokatalysatoren leiten sich von Prolin, anderen Aminosäuren wie Alanin, Harnstoff oder Chinin bzw. Chinidin ab.



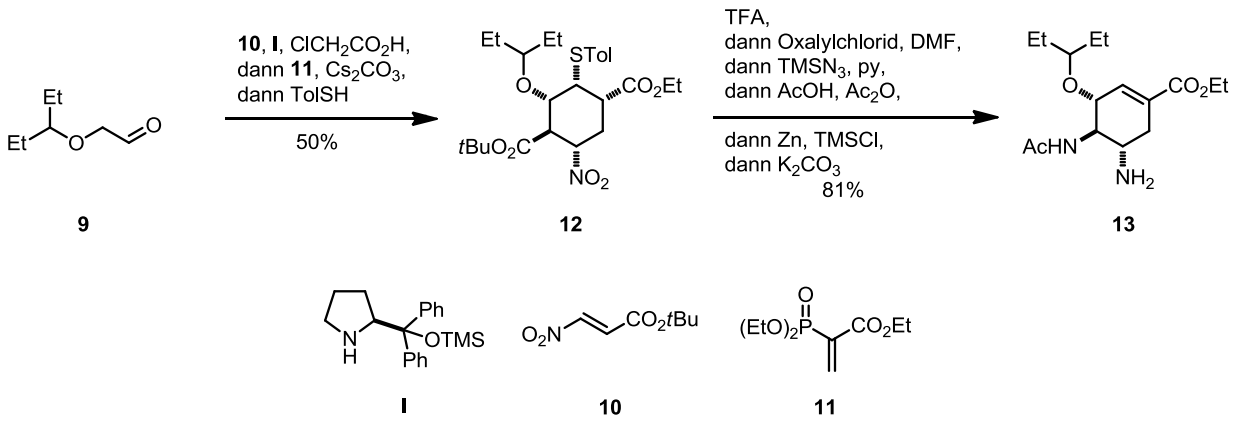
Schema 1: Synthese trisubstituierter Cyclopropane nach *M. Christmann*[2]

Die Überführung von terpenoiden Aldehyden **4** in die entsprechenden terminalen Epoxide **5a**/**b** durch asymmetrische α-Chlorierung, gefolgt von Reduktion und baseninduziertem Ringschluss bildete die initiale Eintopf-Sequenz für eine intramolekulare Cyclopropanierung, mit der *M. Christmann* einen eleganten Zugang zu trisubstituierten Cyclopropanen **6a**/**b** ausgehend von Nerylacetat aufzeigen konnte (s. Schema 1).[2]



Schema 2: Synthese terminaler *N*-alkylierter Aziridine nach *C. W. Lindsley*[3]

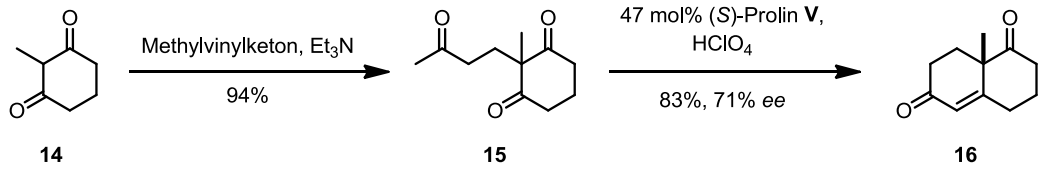
Mit einer ähnlichen Eintopfsequenz aus asymmetrischer α-Chlorierung, reduktiver Aminierung und baseninduziertem Ringschluss gelang es *C. W. Lindsley* aus einfachen aliphatischen Aldehyden **7** terminale *N*-alkylierte Aziridine **8** herzustellen (s. Schema 2).[3] Die wünschenswerteste Ausführung einer Eintopfsequenz, gerade mit Hinblick auf eine nachhaltige Chemie, wäre die Totalsynthese eines pharmakologisch relevanten Natur-/Wirkstoffes in nur einem einzigen Reaktionsgefäß.



Schema 3: Synthese von (–)-Oseltamivir nach *Y. Hayashi*[4]

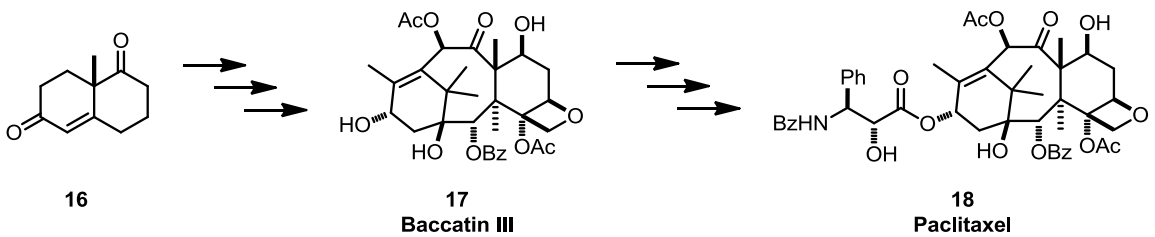
Dies gelang, wenngleich mit zwei Eintopf-Sequenzen, *Y. Hayashi* bei der Synthese von (–)-Oseltamivir **13**.[4] Während der ersten Sequenz wird das Cyclohexan-Grundgerüst **12** durch eine Abfolge von organokatalytischer *Michael*-Addition, einer Domino-Reaktion aus *Michael*-Addition und intramolekularer Olefinierung nach *Horner-Wadsworth-Emmons*, sowie 1,4-Addition von 4-Mercaptotoluol aufgebaut. Die zweite Sequenz, nicht mehr den Anforderungen nachhaltiger Chemie genügend, dient nur der De-/Funktionalisierung und dem Erreichen der richtigen Oxidationsstufen (s. Schema 3). Dennoch untermauern solche Synthesen die Position der Organokatalyse als festen Bestandteil synthetisch wertvoller Funktionalisierungmethoden.

Einen weiteren wichtigen Punkt bei dieser Entwicklung stellt die Anwendung organokatalysierter Reaktionen in der Totalsynthese von komplexen Naturstoffen dar. Wobei sowohl der Einsatz beim Aufbau stereochemischer Informationen aus achiralen Edukten möglich ist, wie schon am Beispiel von (–)-Oseltamivir **13** gezeigt, als auch eine Funktionalisierung in einer späten Synthesestufe. Breite Anwendung als Edukt in der Totalsynthese von Steroiden und anderen komplexen Polycyclen[5] fand das *Wieland-Miescher*-Keton[6] **16** (s. Schema 4) nicht nur auf Grund der möglichen chemoselektiven Derivatisierung, sondern auch durch den einfachen Zugang über eine *Robinson*-Annelierung und die anschließende organokatalytische *Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert*-Reaktion.[7]



Schema 4: Synthese des *Wieland-Miescher*-Ketons[6] nach Eder-Sauert-Wiechert[7c]

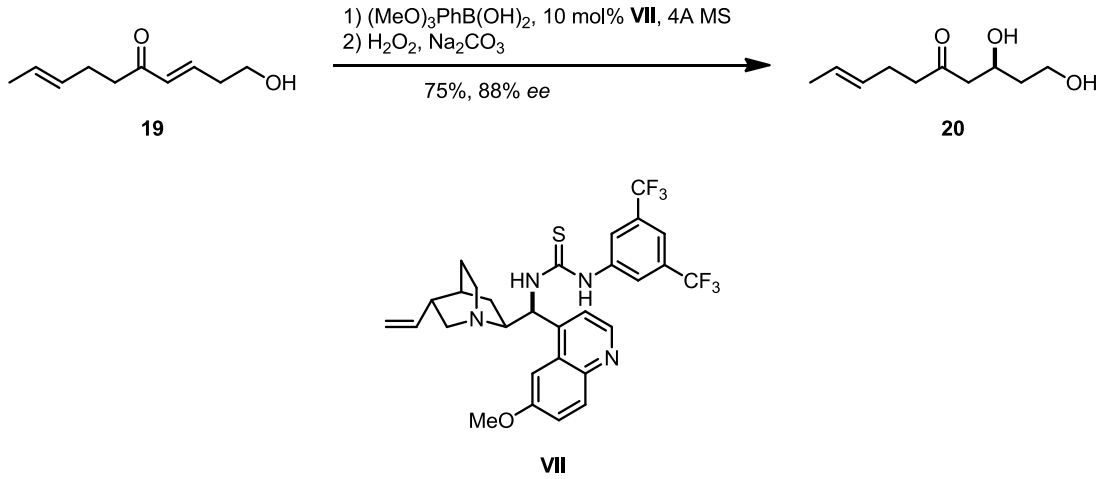
So gelang Mitte der 1990er Jahre *S. J. Danishefsky*, wie in Schema 5 gezeigt, ausgehend von dem *Wieland-Miescher*-Keton **16** über den bekannten Vorläufer Baccatin III **17** die Partialsynthese von Paclitaxel **18**, einem wirkungsvollen Chemotherapeutikum, in Deutschland unter anderem vermarktet als Taxol®, isoliert aus der Rinde der Pazifischen Eibe *Taxus brevifolia*.[8]



Schema 5: Partialsynthese von Paclitaxel **18** nach *S. J. Danishefsky*[8]

Eine elegante Funktionalisierung auf einer späten Stufe realisierte *J. R. Falck* mit einer organokatalytischen Oxa-*Michael*-Addition einer Boronsäure an das Hydroxyketon **19** in

seiner Synthese von Streptenol A **20**, einem Sekundärmetaboliten von *Streptomyces luteogriseus* mit geschwürhemmender und immunstimulierender Wirkung (s. Schema 6).[9]



Schema 6: Synthese von (*S*)-Streptenol **20** A nach *J. R. Falck*[9a]

2 Zielsetzung

Vor dem Hintergrund der begrenzten fossilen Ressourcen die uns zur Verfügung stehen, gewinnt die Verwendung von nachwachsenden Rohstoffen in der synthetischen Chemie immer mehr an Bedeutung. In diesem Zusammenhang fällt Terpenen eine wichtige Rolle zu. Sie weisen neben unterschiedlichen Kettenlängen bzw. Kohlenstoff-Grundgerüsten häufig Stereozentren auf, welche bei effizienter Syntheseplanung zur Stereoinduktion genutzt oder in den zu synthetisierenden Naturstoff eingebaut werden können. Im Idealfall werden gleichzeitig zu den Stereozentren die weiteren Kohlenstoffatome des Terpens in den Naturstoff integriert.

Ebenfalls zeichnet sich ein Trend für die Berücksichtigung der Prinzipien grüner Chemie sowohl im Bereich der Forschung als auch der industriellen Anwendung ab. Die Vermeidung von stöchiometrischen Oxidationsmitteln, Auxilliaren und die Kombination von katalysierten Reaktionen zu Eintopfprozessen führt in diesem Zusammenhang zu einer Minimierung von Reinigungsschritten und somit Abfällen. Gleichzeitig können instabile Intermediate *in situ* umgesetzt und in nur einer Reaktion eine maximale Wertschöpfung erreicht werden.

Die Entwicklung von solchen Eintopfreaktion aus katalytischen Funktionalisierungen und ihre Anwendung in der Synthese von Duftstoffen, Pheromonen, pharmakologisch interessanten Naturstoffen und chiralen Synthesebausteinen unter Verwendung von kommerziell erhältlichen Terpenen als Edukte stellt das Ziel der folgenden Arbeit dar.

Eine Kombination aus aerober Oxidation und organokatalytischer α-Chlorierung von kommerziell erhältlichen Monoterpenen (z.B. Geranylacetat, Citronellol, Dihydrofarnesol) soll hierbei entwickelt werden. Ebenfalls soll die Anwendung dieser Eintopfreaktion in der Synthese von natürlich vorkommenden duftenden γ- und δ-Lactonen (z.B. Aerangislacton, Cognaclacton, Whiskylacton) und verschiedener Rüsselkäferpheromone (Cruentol, Ferrugineol, Phoenicol), sowie die erreichbare Wertschöpfung aufgezeigt werden.

3 α-Chlorierung terpenoider Aldehyde

Stand der Forschung

Der stereoselektive Aufbau von Kohlenstoff-Halogen-Bindungen stellt nicht nur im Hinblick auf diverse Naturstoffe, welche ein solches Strukturmerkmal aufweisen, ein synthetisches Interesse dar, sondern auch auf Grund der vielfältigen Möglichkeiten solche Bindungen für weitere Verknüpfungen/Derivatisierungen zu nutzen.

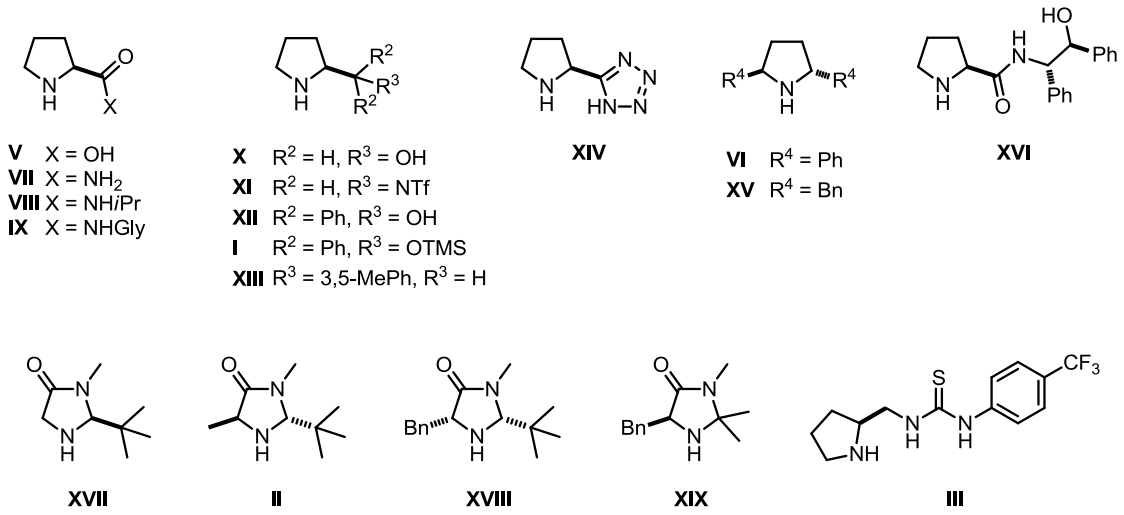
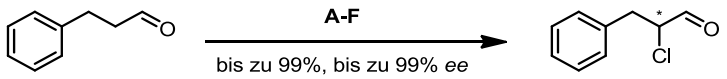


Abbildung 2: Organokatalysatoren für die α-Chlorierung von Aldehyden

Obwohl die Chlorierung von Aldehyden schon seit den 1960er Jahren bekannt ist,[10] gelang es *D. W. C. MacMillan* und *K. A. Jørgensen* erst im Jahre 2004 unabhängig voneinander unter Verwendung der Katalysatoren **XVIII**/**XIX** respektive **VI** die erste asymmetrische α-Chlorierung von Aldehyden **22** zu entwickeln.[11] Im Rahmen der Untersuchungen und Studien von *C. W. Lindsley* und *W. Zhang* wurden eine Reihe von Pyrrolidin-/Imidazolidinon-Derivaten (s. Abbildung 2) bezüglich ihrer Stereoselektivität in der α-Chlorierung untersucht, wobei verschiedene Chlorquellen (NCS, Hexachlorcyclohexan-2,4-dienon, LiCl) und Strategien zur Aktivierung (Enamin-, SOMO-) der Aldehyde zur Anwendung kamen.[3, 12] Dabei treten besonders die Katalysatoren **II**/**XVIII**/**XIX** (s. Tabelle 1, Einträge 15-17) hervor, da sie alle eine sehr gute Enantioselektivität in Verbindung mit guten Ausbeuten und einer einfachen Synthese bzw. kommerziellen Verfügbarkeit aufweisen.

Zudem konnte *D. W. C. MacMillan* an Hand der Chlorierung von (*S*)-3-Phenylbutyraldehyd nachweisen, dass der Katalysator **XIX** in der Lage ist, die stereochemische Information eines β-Chiralitätszentrums zu übersteuern und es somit nicht zu einem „matched"- oder „mismatched"-Fall bei der Chlorierung β-verzweigter Aldehyde kommen kann.[11a]

Tabelle 1: Bekannte Enantioselktivitäten bei der α-Chlorierung von Aldehyden[3, 11-13]

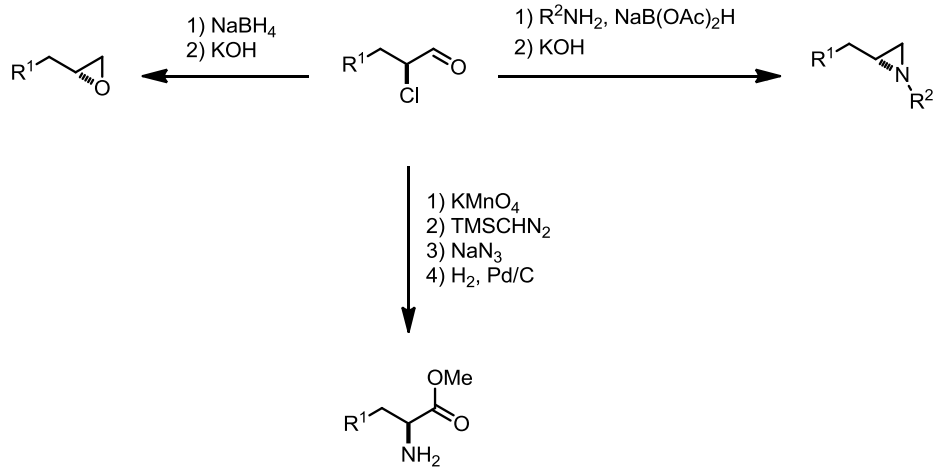


22 **23**

Eintrag	Katalysator	Bedingungen	Ausbeute (Umsatz) [%]	*ee* [%]
1	**V**	**E**	99	25
2	**VII**	**A**	99	78
3	**VIII**	**A**	(95)	54*
4	**IX**	**A**	(33)	81*
5	**X**	**A**	(34)	77
6	**XI**	**E**	(95)	90
7	**XII**	**A**	(15)	85*
8	**I**	**E**	(95)	85
9	**XIII**	**A**	(92)	64*
10	**XIV**	**E**	(95)	75
11	**VI**	**A**	82	94
12	**XV**	**A**	(10)	78*
13	**XVI**	**E**	(95)	56
14	**XVII**	**E**	(95)	10
15	**II**	**C**	89	95
16	**XVIII**	**F**	95	92*
17	**XIX**	**B**	92	92
18	**III**	**D**	99	85

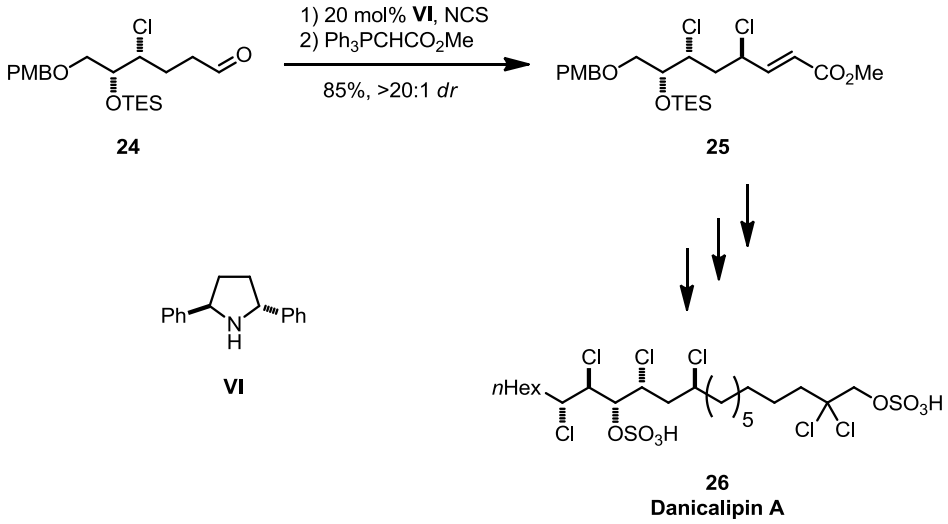
A: 20 mol% Kat., NCS, DCE, RT, 0.5-1.0 h; **B**: 5 mol % Kat., Hexachlorcyclohexan-2,4-dienon, TFA, $CHCl_3$ bzw. Aceton, -30 °C, 6-8 h; **C**: 20 mol% Kat., $Cu(TFA)_2$,$Na_2S_2O_8$, $MeCN/H_2O$, 10 °C, 4 h; **D**: 10 mol% Kat., NCS, CH_2Cl_2, RT, 3 h; **E**: 10 mol% Kat., NCS, CH_2Cl_2, RT; **F**: 20 mol% Kat., LiCl, CAN, $NaHCO_3$, THF/H_2O, -40 °C;
*__A__: Isovaleraldehyd bzw. **F**: Octanal

Im Rahmen ihrer ersten Arbeiten zur asymmetrischen α-Chlorierung von Aldehyden konnten *D. W. C. MacMillan* und *K. A. Jørgensen* zeigen, dass sich die erhaltenen Chloraldehyde durch Kombination einfacher Reaktionen, wie Reduktion-Cyclisierung oder Reduktion-Substitution-Hydrierung, in synthetisch wertvolle und interessante Bausteine wie Epoxide, Aminoalkohole und Aminosäuren überführen lassen (s. Schema 7).[11]



Schema 7: Folgereaktionen α-chlorierter Aldehyde (>99% Inversion/Retention)

In Anlehnung an die Reduktions-Cyclisierungs-Sequenz um Epoxide zu generieren, gelang es *C. W. Lindsley* α-Chloraldehyde durch reduktive Aminierung mit anschließender Cyclisierung in *N*-Alkylaziridine zu überführen.[3] Eine Anwendung im Rahmen einer Naturstoffsynthese wurde im Jahre 2011 von *T. Umezawa* und *F. Matsuda* realisiert (s. Schema 8), welche in ihrer Totalsynthese von Danicalipin A **26**, einem Chlorsulfolipid isoliert aus der goldbraunen Alge *Ochromonas danica*, eines der Chlor-substituierten Stereozentren durch α-Chlorierung des Aldehyds **24** aufbauten.[14]



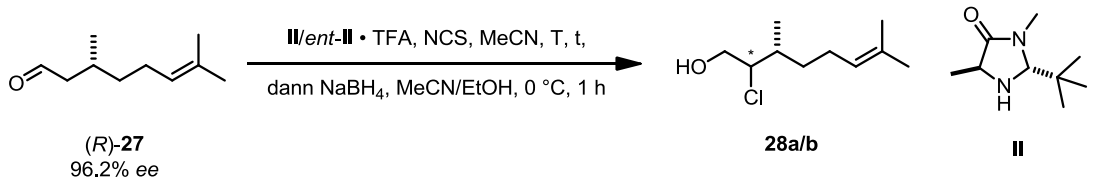
Schema 8: Anwendung α-chlorierter Aldehyde – Synthese von Danicalipin A **26**

Obwohl Aldehyde leicht Zersetzungsreaktionen eingehen, nicht immer kommerziell erhältlich sind und oft durch einfache Oxidation aus den entsprechenden Alkoholen gewonnen werden können, ist bisher keine Kombination aus Oxidation und anschließender α-Chlorierung in einer Eintopf-Reaktion bekannt. Ebenso wenig findet man Hinweise für eine Anwendung der asymmetrischen α-Chlorierung auf terpenoide Aldehyde, wobei sich gerade diese durch ihre häufige β-Verzweigung auszeichnen und daher ein interessantes Ziel für diastereoselektive Funktionalisierungen (z.B. selektive Darstellung von β-Citronellenoxid) darstellen.

Ergebnisse und Diskussion

In einer ersten Untersuchung zeigte sich, dass die Effizienz, mit der unverzweigte Aldehyde durch den von *D. W. C. MacMillan* entwickelten Katalysator **II**/*ent*-**II** und NCS in α-Position chloriert werden, ohne Weiteres auf β-verzweigte Aldehyde übertragbar ist (s. Tabelle 2). Das gewünschte Produkt kann, wie am Beispiel von (*R*)-Citronellal (*R*)-**27** gezeigt, in guter Ausbeute und sehr guter Selektivität (s.Tabelle 2, Eintrag 1) erhalten werden. Jedoch war hier, im Gegensatz zu den unverzweigten Aldehyden, eine Reihe von Nebenprodukten zu beobachten, wenn die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt wurde. Eines dieser Nebenprodukte konnte auf Grund seines eindeutigen Signals im ^{13}C-NMR-Spektrum dem doppelt α-chlorierten Produkt zugeordnet werden. Da dies synthetisch nicht von Interesse ist, wurde im Anschluss versucht dessen Bildung durch die Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen zu unterdrücken.

Tabelle 2: Temperaturabhängigkeit der Chlorierung von (*R*)-Citronellal (*R*)-**27**



(*R*)-**27**
96.2% *ee*

28a/b

II

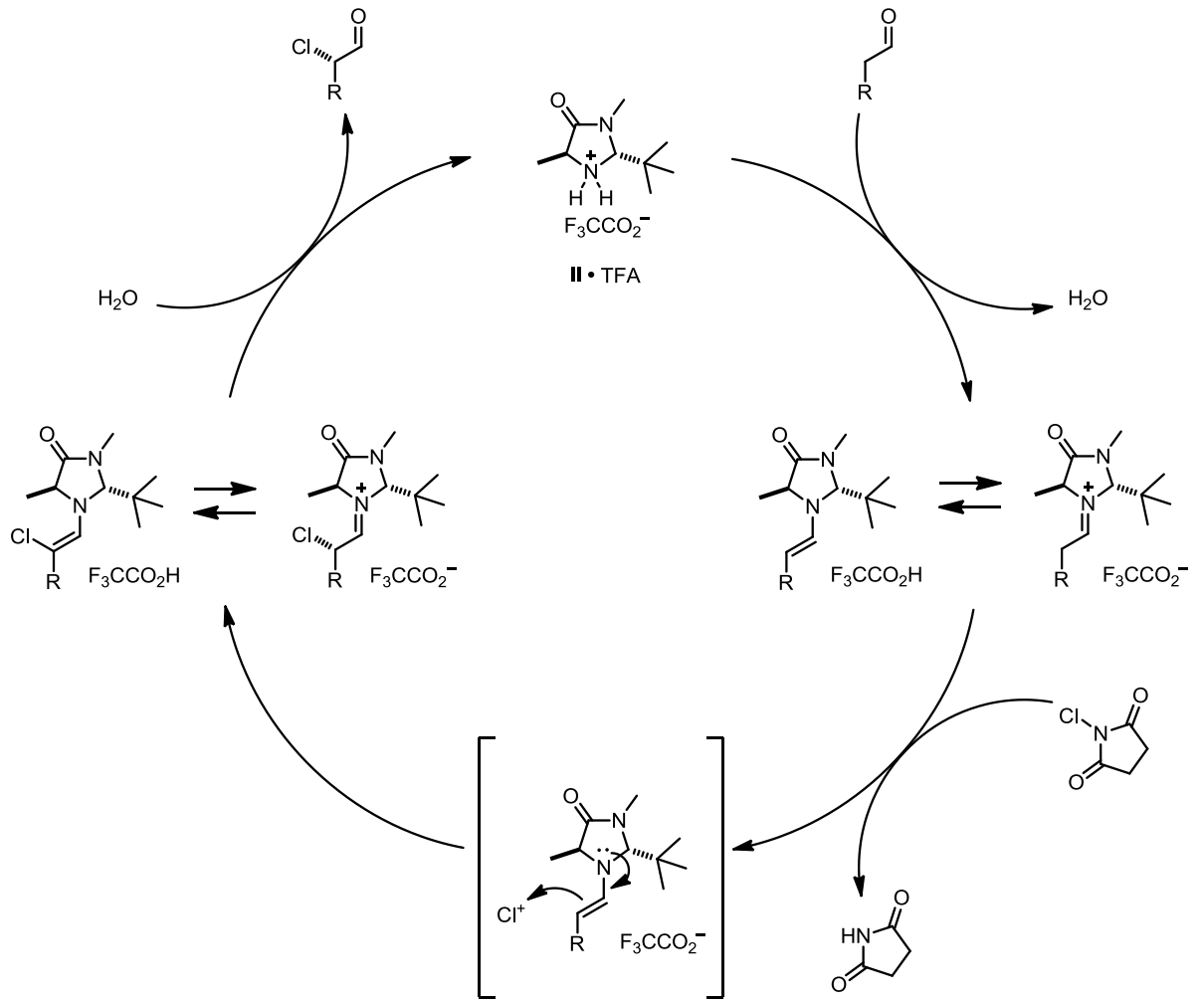
	T	NCS [eq.]	t [h]	Ausbeute [%]	Nebenprodukte	*de* [%]	*ee* [%]
1	RT	1.30	1.5	65	x	95	99.6
2	0 °C	1.30	1.5	68	x	94	99.9
3	RT	0.90	1.5	-	x	-	-
4	0 °C	0.90	1.5	-	x	-	-
5	-15 °C	1.30	4	73	-	96	98.9
6	-25 °C	1.30	7	70*	-	98	99.9
7	-28 °C	1.30	8	82*	-	96	99.2
8	-28 °C	1.30	6	57	-	97	99.9
9	-28 °C	1.30	7	62*	-	94	99.9

30 mol% **II**/*ent*-**II** • TFA, 1.30 eq. NCS, dann 2.50 eq. $NaBH_4$
* wurde mit *ent*-**II** durchgeführt

Weder das Herabsetzen der Reaktionstemperatur, noch die Minderung der Äquivalente des verwendeten NCS brachte den erwünschten Erfolg und die Nebenprodukte blieben weiterhin Dünnschicht- und Gaschromatographisch nachweisbar. Erst die Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf -15 °C zeigte eine ausschließliche Produktbildung bei verbesserter Ausbeute und Diastereoselektivität. Um den präparativen Aufwand zur Durchführung der α-

Chlorierung zu minimieren[3] wurde die Reaktionstemperatur um weitere 10 °C erniedrigt und bei wiederum leicht verbesserter Selektivität eine annähernd gleiche Ausbeute erzielt. Schlussendlich ergab eine Reaktionstemperatur von -28 °C bei doppelter Reaktionszeit (vgl. Tabelle 2, Einträge 5 und 7) und gleichbleibender Selektivität eine gute und synthetisch brauchbare Ausbeute von 82%. Eine verlängerte Reaktionszeit von 18 h hatte überdies keinen Einfluss auf die Ausbeute oder Selektivität der Reaktion, was eine Durchführung der Reaktion „über Nacht“ möglich macht. In einem abschließenden Vergleichsexperiment, unter Verwendung beider Enantiomere des Katalysators und gleichbleibender Konfiguration des Startmaterials, konnte nur ein minimaler Unterschied in der Diastereoselektivität festgestellt werden. Daher kann eine absolute Übersteuerung der intrinsischen Stereoselektivität postuliert werden.

Der von *D. W. C. MacMillan* für die α-Chlorierung von Aldehyden unter SOMO-Bedingungen entwickelte Katalysator **II** weist bei genaurer Untersuchung des Reaktionsmechanismus ein weiteres interessantes Merkmal auf.

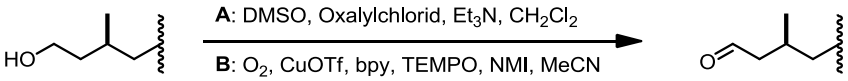


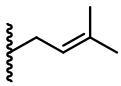
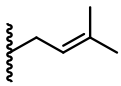
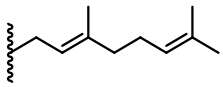
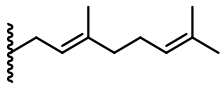
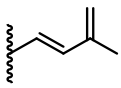
Schema 9: Möglicher Mechanismus der α-Chlorierung von Aldehyden

[3] Die übliche Betriebstemperatur von Laborgefrierschränken liegt bei -28°C.

Nach erfolgter Kondensation des Katalysators **II** mit einem Aldehyd zu einem Iminium-Ion liegt dieses im Gleichgewicht mit seinem Enamin vor. Hierbei bildet sich auf Grund der sterischen Abschirmung durch den *tert*-Butylrest selektiv das *E*-Enamin. Dessen *Re*-Seite wird wiederum durch die Methylgruppe des Katalysator abgeschirmt und ein Angriff an das Chloratom des *N*-Chlorsuccinimids kann nur über die *Si*-Seite erfolgen. Das resultierende chlorierte Iminium-Ion liegt wiederum im Gleichgewicht mit seinem Enamin vor. Unter unseren optimierten Reaktionsbedingungen muss sowohl die Hydrolyse des Imimium-Ions schneller sein, als auch das Gleichgewicht weit auf der Seite des Iminium-Ions liegen, da eine doppelte Chlorierung, für die ein chloriertes Enamin nötig wäre, nur bei Temperaturen größer 0 °C beobachtet werden konnte. Die gemessenen Enantiomerenüberschüsse (vgl. Tabelle 2, Einträge 1 und 2) lassen den Schluss zu, dass selbst in diesem Temperaturbereich eine Reaktion zu einem doppelt chlorierten Produkt gegenüber einer Racemisierung deutlich bevorzugt ist.

Tabelle 3: Oxidation terpenoider Aldehyde nach *D. Swern* und *S. S.* Stahl[15]



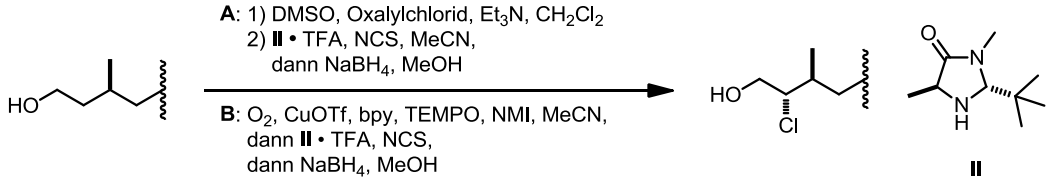
	Substrat	Oxidation	Ausbeute [%]	Produkt
1	 (*S*)-**29**	**A**	87	(*S*)-**27**
2	 (*S*)-**29**	**B**	96	(*S*)-**27**
3	 (*S*)-**30**	**A**	92	(*S*,*E*)-**31**
4	 (*S*)-**30**	**B**	97	(*S*,*E*)-**31**
5	 (*S*)-**32**	**B**	53[4]	(*S*)-**33**

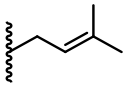
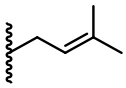
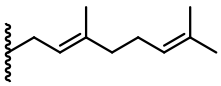
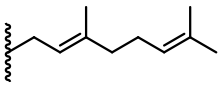
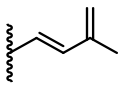
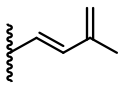
A: 2.16 eq. DMSO, 1.08 eq. Oxalylchlorid, 5.06 eq. Et_3N; **B**: 5.0 mol% CuOTf, 5.0 mol% bpy, 5.0 mol% TEMPO, 10 mol% NMI

[4] Die Synthese des Startmaterials wird in Kapitel 3: Arbeiten zur Totalsynthese von Ashitabaol A besprochen.

Für die Chlorierung weiterer terpenoider Aldehyde (*S*,*E*)-**31**/(*S*)-**33** mussten diese zuvor aus den entsprechenden Alkoholen synthetisiert werden, wobei zwei verschiedene Oxidationsmethoden miteinander verglichen wurden (s. Tabelle 3). Die *Swern*-Oxidation zeichnet sich durch ihre einfache Durchführung und breite Anwendbarkeit aus und war daher die erste Wahl.[15a] Im Jahre 2011 gelang es *S. S. Stahl* eine zuverlässige aerobe Oxidationsmethode zu entwickeln,[15b] welche sich besonders durch die extrem einfache Durchführung, die geringe Katalysatorbeladung und eben die Verwendung von Luftsauerstoff als Oxidans auszeichnet. Zusätzlich erregte die Methode unsere Aufmerksamkeit, da das verwendete Lösungsmittel dem der α-Chlorierung entsprach und somit eine Fusion der beiden Reaktionen in einer Eintopfprozedur möglich erschien. Zuerst musste jedoch die Anwendbarkeit der aeroben Oxidation auf die von uns ausgewählten Substrate untersucht werden. Günstigerweise stellte sich eine Überlegenheit der aeroben gegenüber der *Swern*-Oxidation heraus,[15a] welche zu einem Teil darauf beruht, dass die entstandenen Aldehyde aus dem verwendeten Acetonitril durch eine einfache Extraktion mit *n*-Pentan und Entfernen des Lösungsmittels in analytisch reiner Form erhalten werden konnten. Nichtsdestoweniger liegen die Ausbeuten für beide Oxidationsmethoden in einem sehr guten Bereich von über 85%. Die Oxidation des (*S*,*E*)-3,7-dimethylocta-5,7-dien-1-ols (*S*)-**32** stellt in diesem Zusammenhang eine Besonderheit dar, weil es während der aeroben Oxidation zu einer Komplexierung des verwendeten Kupferkatalysators kommen kann und somit eine erhöhte Reaktionstemperatur von Nöten ist. Alles in allem stand der Kombination der organokatalytischen α-Chlorierung mit der aeroben Oxidation zu einer effektiven, synthetisch wertvollen und einfach durchzuführenden Eintopf-Prozedur nichts mehr im Wege.

Tabelle 4: Eintopf- vs. stufenweiser Oxidation-Chlorierung



	Substrat	Methode	Ausbeute [%]	*de* [%]	*ee* [%]	Produkt
1	 (*S*)-**29** 97.4% *ee*	**A**	71	93	99.9	**28c**
2	 (*S*)-**29** 97.4% *ee*	**B**	79	95	99.9	**28c**
3	 (*S*)-**30** 20.0% *ee*	**A**	64	9.8	89.5 (79.4)	**34c**
4	 (*S*)-**30** 20.0% *ee*	**B**	86	17	90.4 (85.1)	**34c**
5	 (*S*)-**32** 97.4% *ee*	**A**	29*	66	95.8	**35c**
6	 (*S*)-**32** 97.4% *ee*	**B**	82	89	90.5	**35c**

A: 1) 2.16 eq. DMSO, 1.08 eq. Oxalylchlorid, 5.06 eq. Et_3N, 2) 30 mol% **II** • TFA, 1.30 eq. NCS, dann 2.50 eq. $NaBH_4$; **B**: 5.0 mol% CuOTf, 5.0 mol% bpy, 5.0 mol% TEMPO, 10 mol% NMI, dann 30 mol% **II** • TFA, 1.30 eq. NCS, dann 2.50 eq. $NaBH_4$

* Oxidation nach *S. S.* Stahl[15b] und nicht nach *D. Swern*[15a]

Der direkte Vergleich zwischen den stufenweise durchgeführten und kombinierten Oxidations-Chlorierungs-Sequenzen (s. Tabelle 4) zeigt eine große Überlegenheit der Eintopfvariante. Hierbei werden deutlich bessere Ausbeuten und verbesserte Diastereoselektivitäten beobachtet. Wobei die Enantioselektivitäten, wie schon bei der initialen Untersuchung, teilweise an der Nachweisgrenze des Mindermengenisomers liegen.

Während der Durchführung der Eintopf-Reaktion im Maßstab von 0.5-20 mmol stellte sich kein präparativer oder analytischer Unterschied heraus – somit steht ihrer Verwendung in größerem Maßstab nichts im Wege. Bedauerlicherweise stellte sich nach einer näheren Untersuchung heraus, dass die schlechte Diastereoselektivität der α-Chlorierung von (*S*,*E*)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dienal (*S*,*E*)-**31** (s. Tabelle 4, Einträge 3 und 4) nicht auf einen Spezialfall bezüglich des Substrats zurück zu führen ist, sondern an der minderen Qualität des erworbenen Materials liegt,[5] welches lediglich einen Enantiomerenüberschuss von 20% aufweist (s. Abbildung 3). Nichtsdestoweniger zeichnet sich auch diese Reaktion durch eine sehr gute Enantioselektivität aus – auch bezogen auf beide Enantiomere des Startmaterials (vgl. Tabelle 4, Einträge 3 und 4 - Klammern).

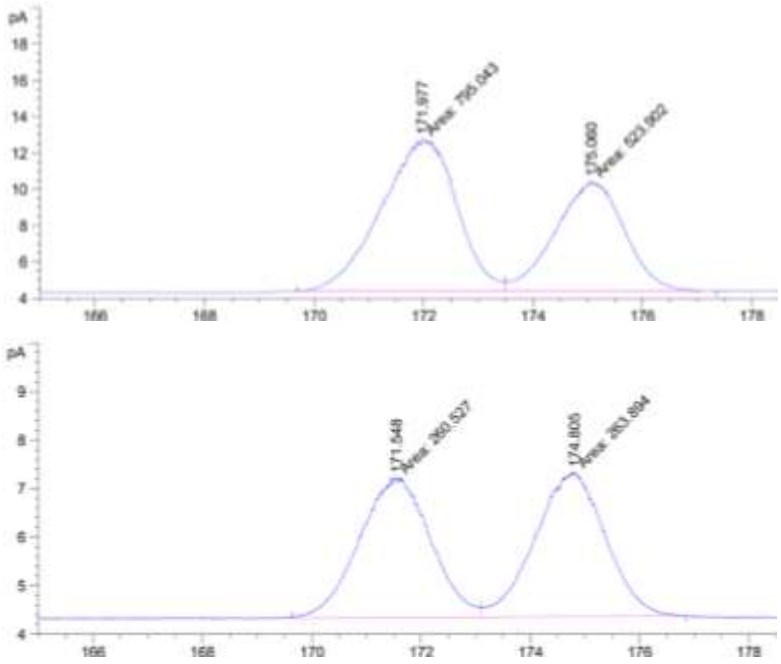


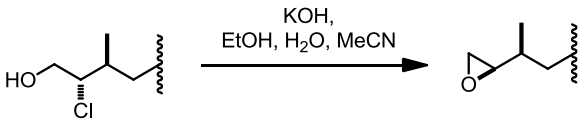
Abbildung 3: Enantiomerenüberschuss des verwendeten (*S*,*E*)-Dihydrofarnesals (*S*,*E*)-**31**; oben: enantiomerenangereichert, unten: racemisch

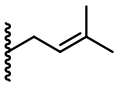
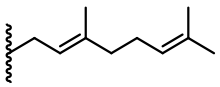
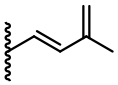
Die allgemein besseren Ergebnisse bei der Eintopf-Prozedur lassen sich durch den Wegfall eines Isolierungschrittes erklären, da es bei solchen immer wieder zu Materialverlusten kommt und gerade die Volatilität der terpenoiden Aldehyde bzw. Aldehyde kürzerer Kettenlänge bekannt ist. Darüber hinaus sind die entsprechenden Alkohole meist in besserer Reinheit bzw. Qualität kommerziell erhältlich und unterliegen im Gegensatz zu den entsprechenden Aldehyden keinen Zersetzungsreaktionen.

Eine Anwendung der nach obiger Prozedur synthetisierten chiralen Chlorhydrine **28c**/**34c**/**35c** stellt die Überführung dieser in die entsprechenden terminalen Epoxide **36**-**38c** dar. Hierzu genügt eine Umsetzung dieser mit wässriger ethanolischer Natronlauge und gelingt in nahezu quantitativer Ausbeute (s. Tabelle 5).

[5] 50 g (*S*)-Dihydrofarnesol wurden uns freundlicherweise von Takasago International Corp. zur Verfügung gestellt.

Tabelle 5: Überführung der Chlorhydrine in die entsprechenden Epoxide



Substrat	Ausbeute [%]	Produkt
	97	**36c**
	98[6]	**37c**
	93	**38c**

4 ml/mmol ethanolische Natronlauge

Somit lassen sich innerhalb von nur zwei Synthesestufen aus primären terpenoiden Aldehyden die entsprechenden terminalen Epoxide synthetisieren, welche auf anderem Wege nur schwer zugänglich sind. Da herkömmliche Epoxidierungsmethoden nach *K. B. Sharpless*, *E. N. Jacobsen*, *Y. Shi* oder mit Vanadium(IV)-Katalysatoren, Oxaziridinen, Dioxiranen einen dirigierenden Alkohol benötigen oder die Doppelbindung mit der größeren Elektronendichte bevorzugt angreifen würden,[16] stellt die obige Prozedur somit einen schnellen und präparativ einfachen Zugang zu Verbindungen wie β-Citronellenoxid dar.

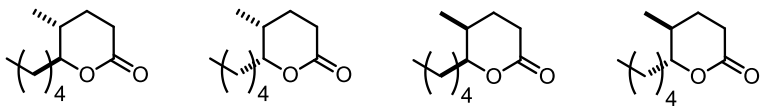
[6] Auf eine vollständige Charakterisierung wurde aus gegebenem Grund verzichtet.

3.1 Synthese von (–)-*cis*/*trans*-Aerangislacton

Stand der Forschung

Abbildung 4: *Aerangis kirkii* und *Aerangis confusa*

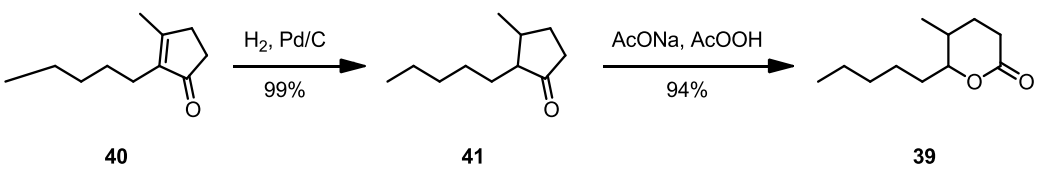
Riechstoffe spielen bei der Arterhaltung vieler, wenn nicht sogar aller Pflanzen eine essentielle Rolle. Sie übernehmen das Anlocken von Insekten, welche anschließend, oft unfreiwillig, den Transport des Erbmaterials übernehmen. Nicht selten sind die verwendeten Lockstoffe nicht nur für Insekten, sondern auch für uns Menschen wahrnehmbar und zeichnen sich durch einen angenehmen Duft aus. Daher ist es nicht verwunderlich, dass viele dieser wohlriechenden Pflanzen schon seit Jahrhunderten bekannt und seither Bestandteil von Salben, Parfüms und Lebensmitteln sind. Infolge der geringen Bioverfügbarkeit, kombiniert mit einer steigenden industriellen Nachfrage, waren viele natürlich vorkommende Duftstoffe mehrfach Ziel von Totalsynthesen. Die epiphytischen Orchideen *Aerangis kirkii*[17] und *A. confusa*,[18] beheimatet in den afrikanischen Ländern am Indischen Ozean in einer Höhe von 450 m bzw. 1600-2100 m, zeichnen sich durch einen an Kokosnuss erinnernden Geruch aus und werden aus diesem Grund und ihrer weißen Blüten wegen vermehrt als Zierpflanzen kultiviert. Der verantwortliche Duftstoff wurde 1993 von *R. Kaiser* erstmals isoliert und als *cis*-Aerangislacton **39** identifiziert.[19]



39a	**39b**	**39c**	**39d**
(-)-*trans*	(+)-*cis*	(-)-*cis*	(+)-*trans*
100 ng	30.0 ng	0.13 ng	50.0 ng

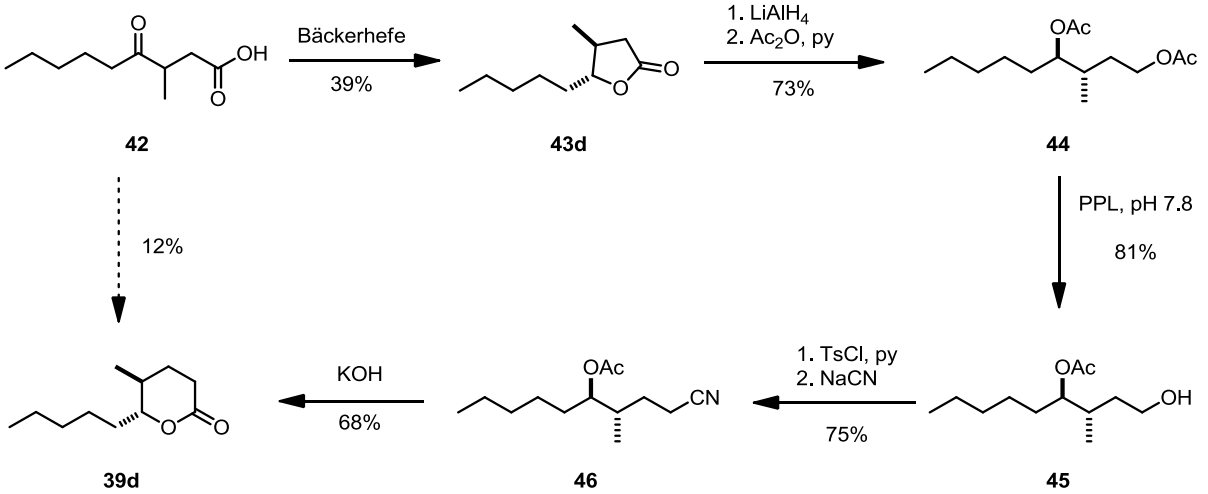
Abbildung 5: Aerangislactone **39** und ihre Wahrnehmungsgrenzen

Nachdem *A. Mosandl* zwei Jahre später die erste racemische Synthese aller vier Isomere,[20] durch Hydrierung von Dihydrojasmon **37**, anschließender *Bayer-Villiger-Oxidation* und deren Trennung durch multidimensionale Gaschromatographie gelang, konnten diese hinsichtlich ihres spezifischen Geruchs und ihrer Wahrnehmungsgrenze untersucht werden (s. Abbildung 5 und Schema 10).



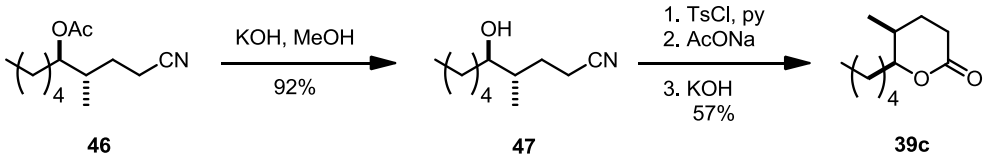
Schema 10: Erste achirale Synthese der Aerangslactone **39** nach *A. Mosandl*[20]

Hierbei stellte sich heraus, dass alle Isomere einen an Kokosnuss erinnernden Geruch besitzen, jedoch das (–)-*cis*-Aerangislacton **39c** mit einer Wahrnehmungsgrenze von nur 0.13 ng das mit Abstand aktivste Isomer ist. Abschließend konnte die absolute Konfiguration des natürlich vorkommenden *cis*-Aerangislactons dem aktivsten Isomer zugeordnet werden.



Schema 11: Erste enantioselektive Synthese des (+)-*trans*-Aerangislactons **39d** nach *E. Brenna*[21]

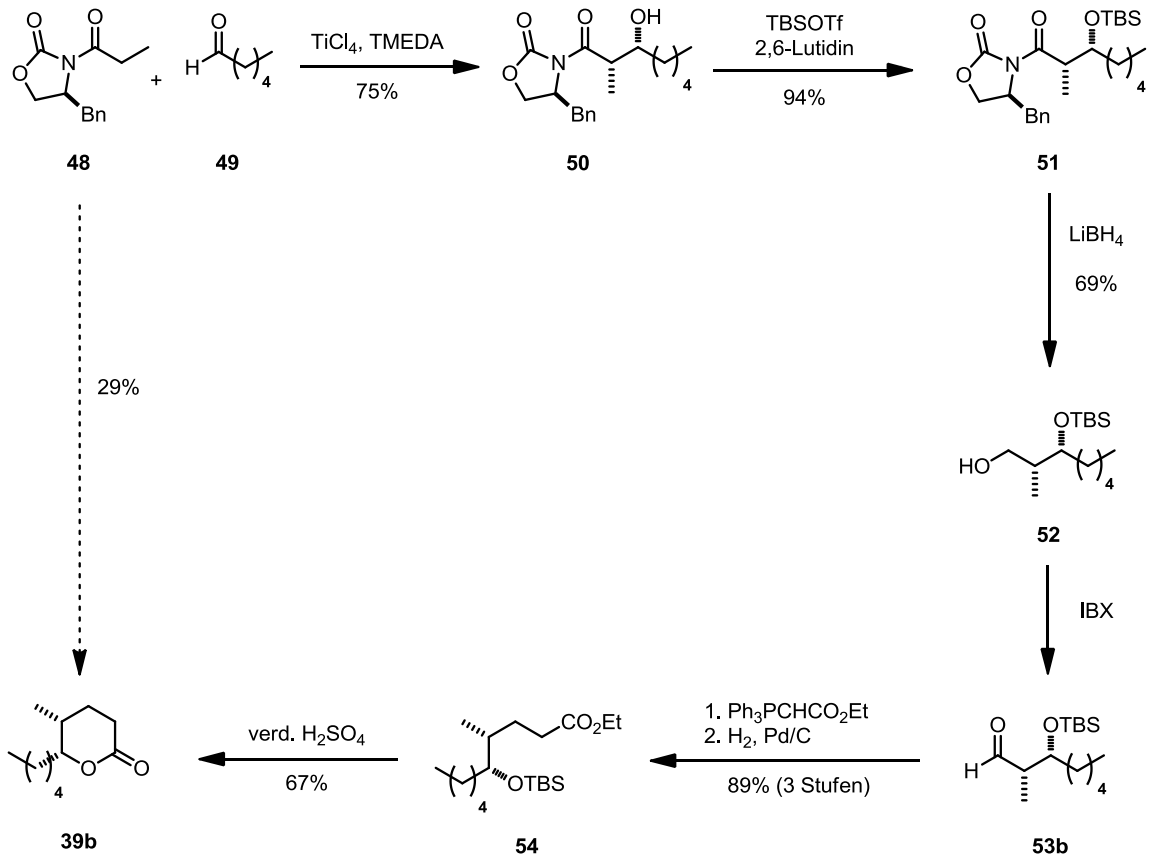
Die erste enantioselektive Synthese des (+)-*trans*-Aerangislactons **39d** wurde 2001 von *E. Brenna* beschrieben,[21] welcher die beiden Stereozentren durch eine diastereoselektive, enzymatische Reduktion der Keto-Säure **42** mit Bäckerhefe aufbaute, auf die eine *in situ* Lactonisierung zum (+)-*trans*-Cognaclacton **43d** folgte (s. Schema 10). Dieses wurde nach Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und Überführung in das entsprechende Diacetat mit Schweinepankreaslipase chemoselektiv zum primären Alkohol **45** entschützt. Nach Kettenverlängerung durch Tosylierung und Substitution mit Cyanid sowie basischer Hydrolyse des erhaltenen Nitrils **46** konnte somit das (+)-*trans*-Aerangislacton **39d** über 6 Stufen in 12% Ausbeute erhalten werden.



Schema 12: Erste enantioselektive Synthese des (–)-*cis*-Aerangislactons **39c** nach *E. Brenna*[21]

Durch eine kleine Variation seiner Syntheseroute gelang es *E. Brenna* das (–)-*cis*-Aerangislacton **39c** über 9 Stufen in 6% Ausbeute ebenfalls zu synthetisieren.[21] Hierfür wurde die Stereoinformation des Acetats in **46** durch eine Abfolge von Verseifung, Tosylierung und Substitution mit Acetat invertiert (s. Schema 12). Eine Synthese aller vier Aerangis-Lactone **39** war durch die Verwendung von Bäckerhefe, welche nur den Zugang zu **43d** ermöglicht, nicht möglich und würde die Optimierung eines anderen Enzyms erfordern.

Wie in Schema 13 dargestellt konnte *Y. Wu* ein Jahr später mit einer Evans-Aldol-Reaktion als Schlüsselschritt seiner stereoselektiven Synthese von (+)-*cis*-Aerangislacton **39b** erstmalig eine Synthesestrategie vorstellen, nach der alle Isomere des Aerangislactons zugänglich sind.[22]

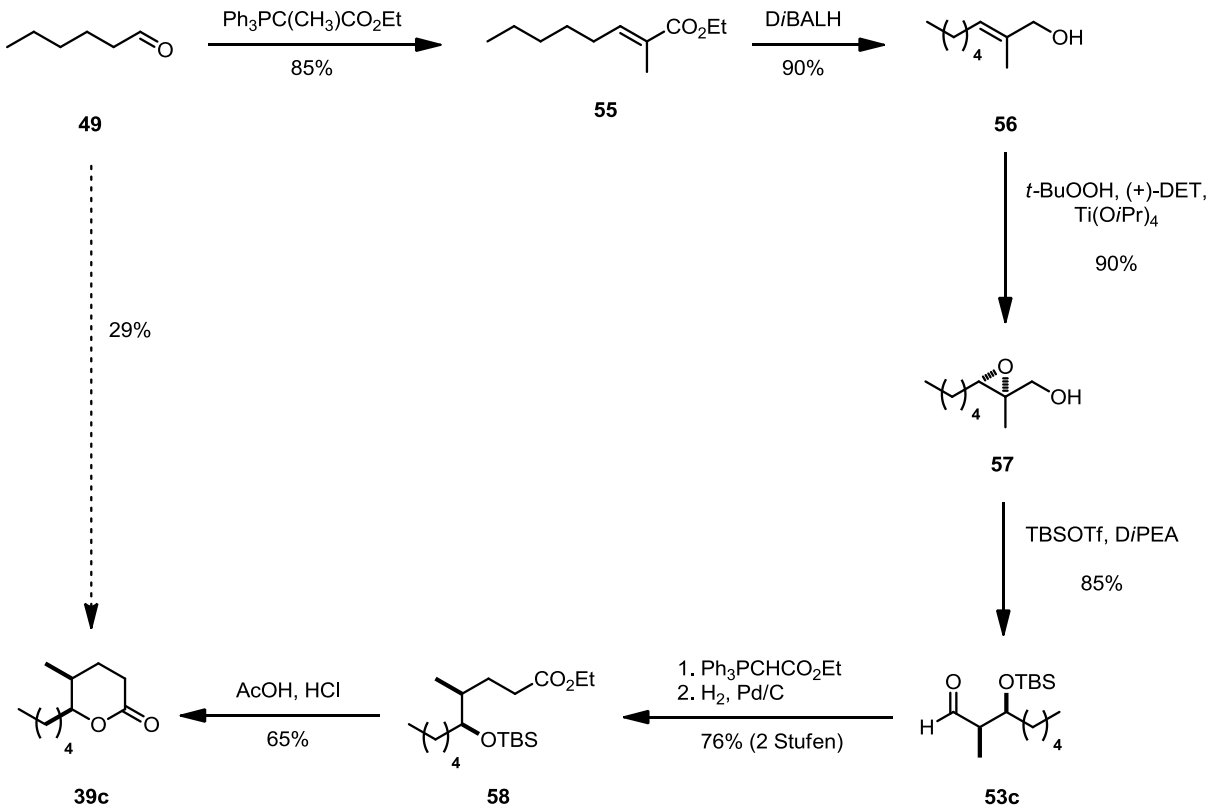


Schema 13: Enantioselektive synthese des (+)-*cis*-Aerangislactons **39b** nach *Y. Wu*[22]

Nach der *syn*-Evans-Aldol-Reaktion, bei der beide benötigten Stereozentren selektiv aufgebaut werden konnten, musste der entstandene sekundäre Alkohol **50** in den entsprechenden TBS-Ether überführt werden, damit er nach der Reduktions-Oxidation-Sequenz mit Lithiumborhydrid und 2-Iodoxybenzoesäure erhalten blieb. Das (+)-*cis*-Aerangislacton **39b** konnte nach Kettenverlängerung des Aldehyds **53b** durch *Wittig*-Reaktion, Hydrierung der entstandenen Doppelbindung und säurekatalysierter Spaltung des TBS-Ethers mit *in situ* Lactonisierung über 7 Stufen in 29% Ausbeute erhalten werden.

Eine weitere stereoselektive Synthese von (–)-*cis*-Aerangislacton **39c** stellte *J. S. Yadav* neun Jahre später vor.[23] Ausgehend von *n*-Hexanal **49** erhielt er nach einer Sequenz aus Kettenverlängerung durch *Wittig*-Reaktion, Reduktion des entstandenen Esters mit Di-*iso*-propylaluminiumhydrid und asymmetrischer Epoxidierung nach *Sharpless*, zum Aufbau der Stereochemie, den Epoxialkohol **57** (s. Schema 14). Diesen konnte er mit *tert*-Butyldimethylsilyltriflat in das entsprechende *syn*-Aldol-Produkt **53c** überführen, dessen

Enantiomer **53b** aus der Synthese von (+)-*cis*-Aerangislacton **39b** nach *Y. Wu* bekannt war.[22]



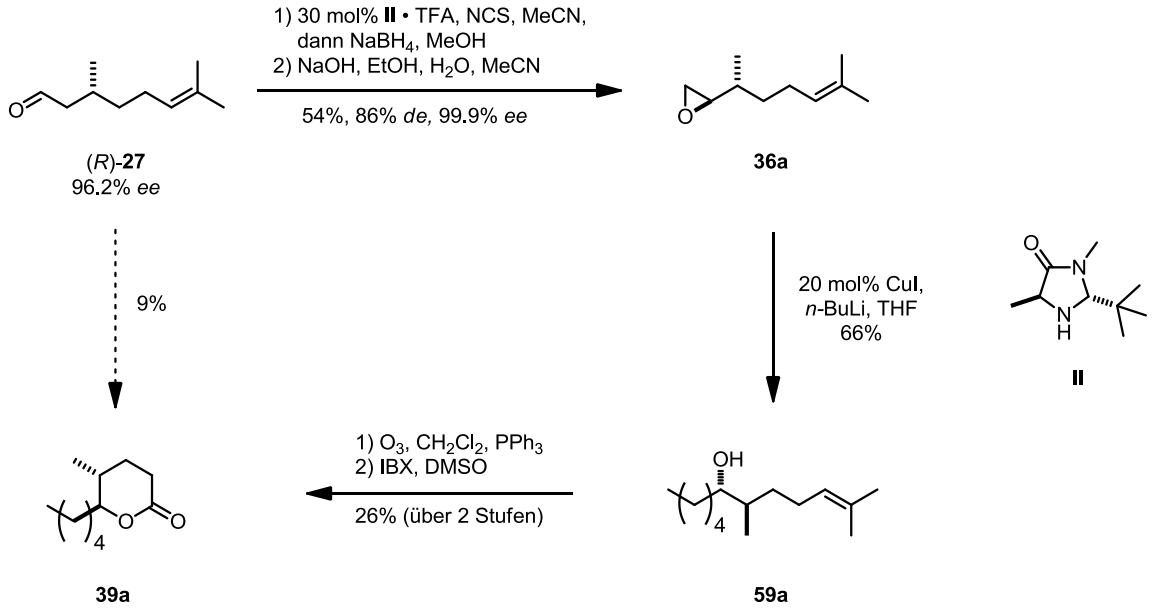
Schema 14: Enantioselektive Synthese des (–)-*cis*-Aerangislactons **39c** nach *J. S. Yadav*[23]

In Anlehnung an eben diese Synthese folgten die drei letzen Stufen aus Kettenverlängerung durch *Wittig*-Reaktion, Hydrierung der entstandenen Doppelbindung und säurekatalysierter Spaltung des TBS-Ethers mit *in situ* Lactonisierung, um das (–)-*cis*-Aerangislacton **39c** über 7 Stufen in ebenfalls 29% Ausbeute zu synthetisieren. Mit dieser Synthesestrategie lassen sich ebenfalls alle Isomere des Aerangislactons herstellen – dennoch müssen für die *trans*-Aerangislactone **39a/d** zusätzliche Stufen für die Inversion des Alkohols in Kauf genommen werden.

Alle bisher bekannten Synthesen der Aerangislactone **39** beinhalten, obgleich katalytische Verfahren verwendet werden, nachteilige Elemente wie Auxilliare bzw. *Wittig*-Reagenzien, benötigen zusätzliche Stufen für die Synthese aller Isomere oder sind gar nicht in der Lage einen Zugang zu allen Isomeren zu liefern. Daher stellte die Entwicklung einer kurzen und vielseitigen Strategie für die Synthese der Aerangis-Lactone immer noch eine Herausforderung für die synthetische Chemie dar.

Ergebnisse und Diskussion

Ausgehend von (*R*)-Citronellal (*R*)-**27** konnte unter Anwendung der optimierten Reaktionsbedingungen für die organokatalytische α-Chlorierung aus dem vorangehenden Abschnitt das Epoxid **36a** in 54% Ausbeute mit guten Selektivitäten erhalten werden (s. Schema 15). Eine anschließende Öffnung mit *n*-Butyllithium und katalytischen Mengen Kupfer(I)iodid ermöglichte den Zugang zu dem sekundären Alkohol **59**, welcher in zwei Stufen durch Ozonolyse und Oxidation nach *M. Frigerio* in das (–)-*trans*-Aerangislacton **39a** überführt werden konnte.[24]



Schema 15: Synthese des (–)-*trans*-Aerangislactons **39a** nach *M. Christmann*[2]

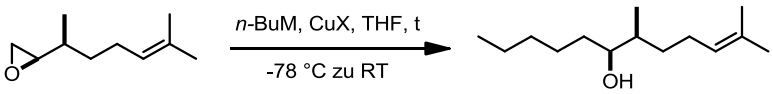
Somit gelang eine erste Anwendung der organokatalytischen α-Chlorierung unter unseren Reaktionsbedingungen in der Totalsynthese des (–)-*trans*-Aerangislactons **39a**, welches mit einer Gesamtausbeute von 9% über 5 Stufen erhalten wurde.[2] Mit dem Ziel eine optimierte Syntheseroute zu entwickeln, mit derer das aktivste Isomer der Aerangislactone in guter Ausbeute, Selektivität und geringem präparativen Aufwand erhalten werden kann, wurde zuerst die Kupfer(I)-katalysierte Epoxidöffnung untersucht.

Bei der Wahl der möglichen Alkylquellen erwies sich *n*-Butyllithium als vielversprechendster Kandidat (s. Tabelle 6, Einträge 1-3) nicht nur hinsichtlich der erzielten Ausbeute, sondern auch der kommerziellen Verfügbarkeit.[7] Die weiterführende Untersuchung bezüglich der verwendeten Kupferquelle zeigte, dass die Verwendung von 20 mol% Kupfer(I)cyanid, im Vergleich mit den Kupfer(I)-halogeniden das beste Ergebnis liefert. Die Erhöhung der Kupferbeladung auf äquimolare Mengen sorgte in allen Fällen für eine Abnahme der Ausbeute. Bei der Verwendung von Kupfer(I)-chlorid bzw.-bromid konnte gerade einmal ein

[7] *n*BuLi (2.5 M in Hexan) 70€/mol; *n*BuMgCl (20 Gew.% in THF/Toluol) 132€/mol; *n*Bu_2Mg (0.5 M in Heptan) 572€/mol jeweils bei Acros Organics mit AcroSeal

Drittel respektive ein Viertel des Produkts isoliert werden, bei gleicher bzw. verlängerter Reaktionszeit.[8]

Tabelle 6: Einfluss der Kupfer- und Alkylquelle auf die Epoxidöffnung



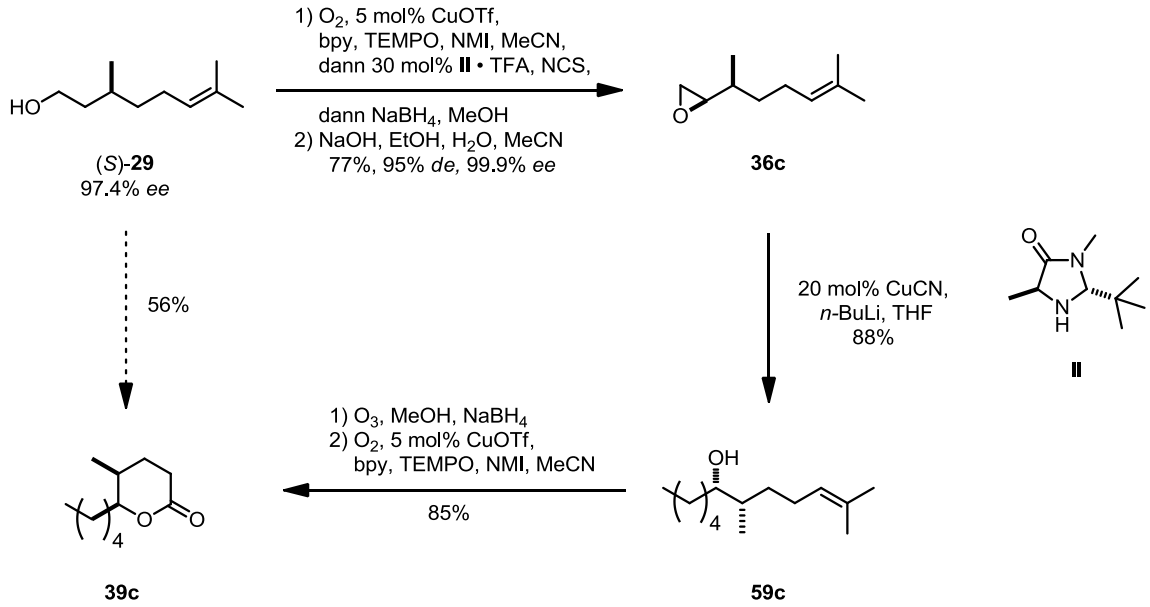
36c **59c**

	M	X	eq. CuX	t [h]	Ausbeute
1	Li	I	0.2	5.0	66*
2	MgCl	I	0.2	6.0	44*
3	*n*BuMg	I	0.2	3.5	61*
4	Li	Cl	0.2	3.8	63
5	Li	Cl	1.0	7.0	20
6	Li	Br	0.2	7.0	40
7	Li	Br	1.0	7.5	10
8	Li	I	0.2	5.0	64
9	Li	I	1.0	7.0	67
10	Li	CN	0.2	5.0	72
11	Li	CN	1.0	7.0	62

1.60 eq. *n*BuM
* Verwendung von **36a**

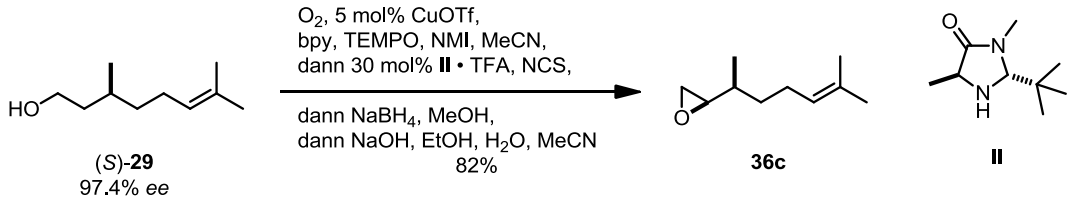
Wie *S. S. Stahl* in seinen Arbeiten zu der aeroben Oxidation zeigen konnte,[15b] ist eine Oxidation von 1,5- und 1,6-Diolen zu den entsprechenden Lactonen möglich und erwies sich in unserem Falle als äußerst praktikabel. Die Kombination aus einer Ozonolyse des Alkohols **59c** mit reduktiver Aufarbeitung und eben dieser aeroben Oxidation ermöglichte es, auf einen Aufreinigungsschritt zu verzichten, da das entstandene Diol nach Extraktion und Entfernen des Lösungsmittels direkt zu dem (–)-*cis*-Aerangislacton **39c** oxidiert werden konnte (s. Schema 16). Hierbei stellte sich heraus, dass es keine Rolle spielt ob die Reduktion mit Natriumborhydrid vollständig abläuft oder ein Teil des Lactols in der aeroben Oxidation eingesetzt wird – in beiden Fällen erfolgt die Oxidation zu dem gewünschten Produkt.

[8] Sowohl die Synthese des (–)-*trans*-Aerangislactons, als auch die Optimierung der Epoxidöffnung wurden von Tobias Olbrisch im Rahmen einer Bachelorarbeit an der TU Dortmund, **2010**, durchgeführt und sind hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.



Schema 16: Synthese des (–)-*cis*-Aerangislactons **39c**

Unter Anwendung der entwickelten Eintopf-Oxidations-Chlorierungs-Sequenz mit anschließender Reduktion und Cyclisierung konnte das (*S*)-Citronellol (*S*)-**29** mit 77% Ausbeute und hervorragenden Selektivitäten von 95% *de* und 99% *ee* in das Epoxid **36c** überführt werden. Die optimierte Epoxidöffnung lieferte im Anschluss den sekundären Alkohol **59c** und die abschließenden Oxidationen konnten in guten Ausbeuten durchgeführt werden. Alles in allem wurde das (–)-*cis*-Aerangislacton **39c** über 5 Stufen in 56% Ausbeute unter Verwendung von Sauerstoff-basierten Oxidationen, einer Eintopfkombination aus Oxidation und organokatalytischer α-Chlorierung, einer Kupfer(I)-katalysierten Kettenverlängerung und Reduktionen mit Natriumborhydrid synthetisiert. Dies stellt nicht nur im Hinblick auf die bisher beste erzielte Ausbeute bei der Totalsynthese des (–)-*cis*-Aerangislactons **36c**, sondern auch unter Berücksichtigung von ökonomischen und ökologischen Gesichtspunkten, eine beachtenswerte Leistung dar.



Schema 17: Optimierte Synthese des Epoxids **36c**

Während der abschließenden Durchführung der Synthese in größerem Labormaßstab wurde eine weitere Optimierung vorgenommen, bei der auf die säulenchromatographische Trennung nach der Eintopf-Reaktion verzichtet und stattdessen über Kieselgel filtriert wurde. Hierdurch konnte die Ausbeute für diesen Teil der Synthese auf 82% und die Gesamtausbeute auf 61% über 5 Stufen gesteigert werden – die wesentliche Verbesserung

der Synthese und die Minderung des präparativen Aufwands außer Acht gelassen (s. Schema 17).

3.2 Synthese von (–)-*cis*-Cognac-/Whiskylacton

Stand der Forschung

Annähernd alle qualitativ hochwertigen Weine und Spirituosen (Sherry, Portwein, Rum, Whisk(e)y, Weinbrand,…) werden zur Reifung in Eichenfässern gelagert. Während dieses Veredelungsprozesses kommt es zu einer Extraktion von Geruchs- und Geschmacksstoffen aus dem Holz, welche dann ein Gros des eigentlichen Geschmacks ausmachen können. Verschiedenen Arbeitsgruppen gelang es bisher, zwei Substanzen, welche für das rauhe und holzige Aroma verantwortlich sind, als Whisky- bzw. Cognaclacton **60** bzw. **43** zu identifizieren (s. Abbildung 6). Auf Grund des verwendeten Eichenholzes (Gattung: Eiche, lat.: Quercus, eng.: Oak) werden diese auch als Quercus- oder Oak-Lactone bezeichnet. Im Zuge von wissenschaftlichen Untersuchungen wiesen verschiedene Arbeitsgruppen diese Lactone nicht nur in den alkoholischen Getränken, sondern auch in dem Holz der Fässer und Extrakten verschiedener Eichenhölzer nach.

43
Cognac-Lacton

60
Whisky-Lacton

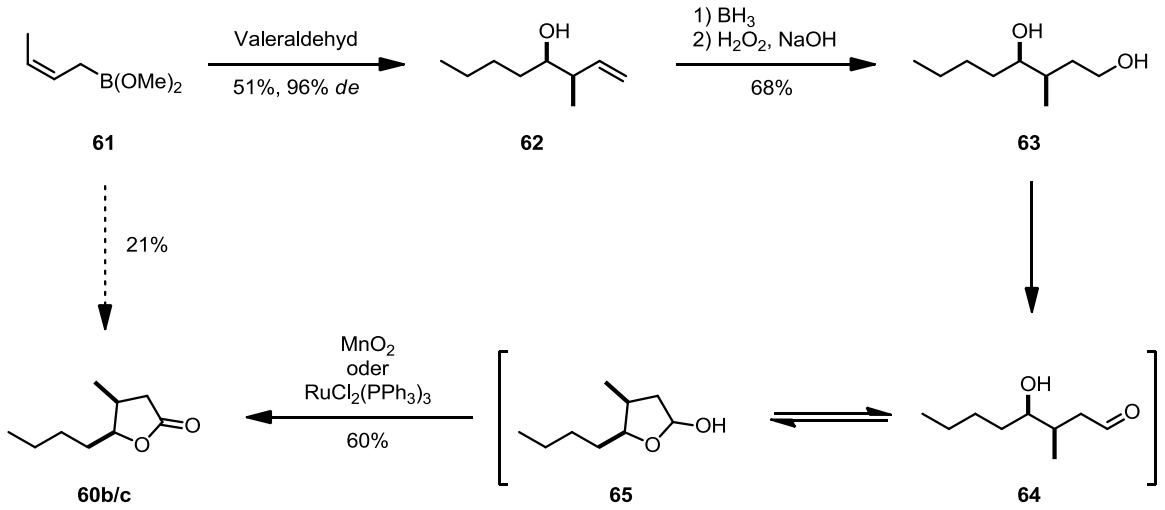
Abbildung 6: Struktur des Cognac- bzw. Whiskylactons **43** bzw. **60**

Erstmalig gelang es *H. Suomalainen* und *M. Masuda* zu Beginn der 1970er Jahre unabhängig voneinander aus japanischem bzw. schottischem Whisky,[25] sowie aus dem Holz von Weiß-Eichen das Whiskylacton **60** zu isolieren, seine Struktur und relative Konfiguration aufzuklären. Im darauf folgenden Jahr konnte eben dieses Lacton in Eichenholzfässern gereiftem Wein bzw. dem Holz von Reifungsfässern nachgewiesen werden. Untersuchungen von Eichenhölzern verschiedener Herkunft, sowie Whiskys verschiedener Herkunft, Qualität und verschiedenen Alters, ergaben unterschiedliche Mengen an *cis*- bzw. *trans*-Whiskylacton.[26] Diese Beobachtung in Verbindung mit ausführlichen organoleptischen Untersuchungen, welche eine erstaunliche Wahrnehmungsgrenze von lediglich 0.07 ppm für das *trans*-Whiskylacton ergaben, erklären die Einzigartigkeit jeder einzelnen Abfüllung von qualitativ hochwertigen Weinen und Spirituosen.[25b, 26] Obwohl das Whiskylacton nicht nur in Whiskies und Weinen, sondern auch in Weinbränden nachgewiesen werden konnte, dauerte es bis zum Jahre 1978 bis das homologe Cognac-Lacton in eben diesem Weinbrand nachgewiesen wurde.[27]

In den folgenden Jahrzehnten kam es zu vielen weiteren Untersuchungen hinsichtlich des Vorkommens der beiden Lactone in Branntweinen, dem Holz der Lagerfässer, Eichenhölzern, sowie anderen Holzarten. Ebenso zahlreich sind die veröffentlichten racemischen/asymmetrischen Totalsynthesen, Partialsynthesen, sowie methodischen

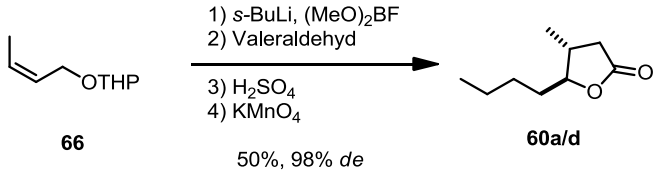
Arbeiten aus denen die beiden Lactone hervor gehen können. Diese sollen im Folgenden nur anhand einiger ausgewählter Beispiele vorgestellt werden.[9]

Die in Schema 18 dargestellte erste diastereoselektive Synthese des *cis*- bzw. *trans*-Whiskylactons **60** beschrieb *M. Schlosser* im Jahre 1984.[28]



Schema 18: Erste diastereoselektive Synthese des *cis*-Whiskylactons **57b/c** nach *M. Schlosser*[28]

Hierbei wurde Valeraldehyd durch diastereoselektive Addition von (*Z*)-Crotyldimethoxyboran **61** in den Alkohol **62** überführt, welcher nach Hydroborierung und Oxidation in das *cis*-Whiskylacton **60b/c** überführt werden konnte. Für die Synthese des *trans*-Whiskylactons **60a/d** wurde hingegen das (*E*)-Crotyloxy-tetrahydropyran **63** verwendet und die Ausbeute konnte auf 50% über 4 Stufen gesteigert werden (s. Schema 19).

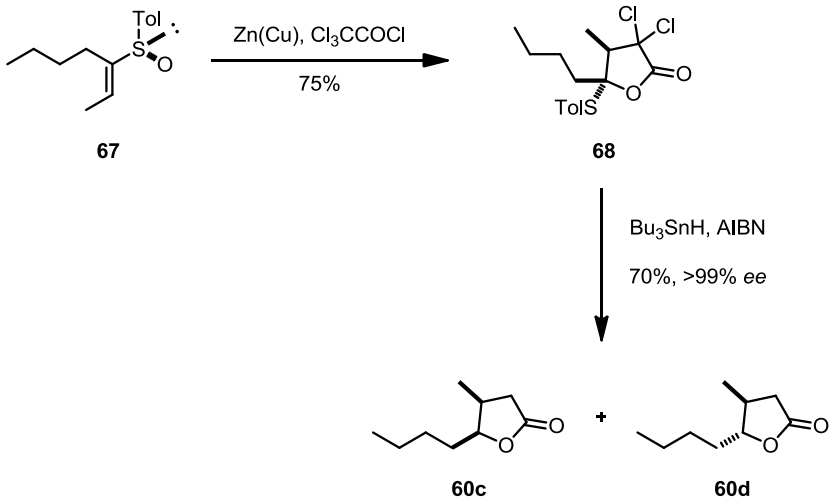


Schema 19: Erste diastereoselektive Synthese des *trans*-Whiskylactons **60a/d** nach *M. Schlosser*[28]

Unter Verwendung von Butyraldehyd bzw. des jeweils anders konfigurierten Crotylborans sollten auf beiden Wegen die *cis*- bzw. *trans*-Cognaclactone **60** zugänglich sein.

Ein Jahr später gelang es *J. P. Marino* durch den Chiralitätstransfer von einem chiralen Sulfoxid auf ein Chlorlacton, das (–)-*cis*-Whiskylacton **60c** sowie das (+)-*trans*-Whiskylacton **60d** enantiomerenrein, jedoch als Gemisch der beiden Diastereomere, zu synthetisieren (s. Schema 20).[29]

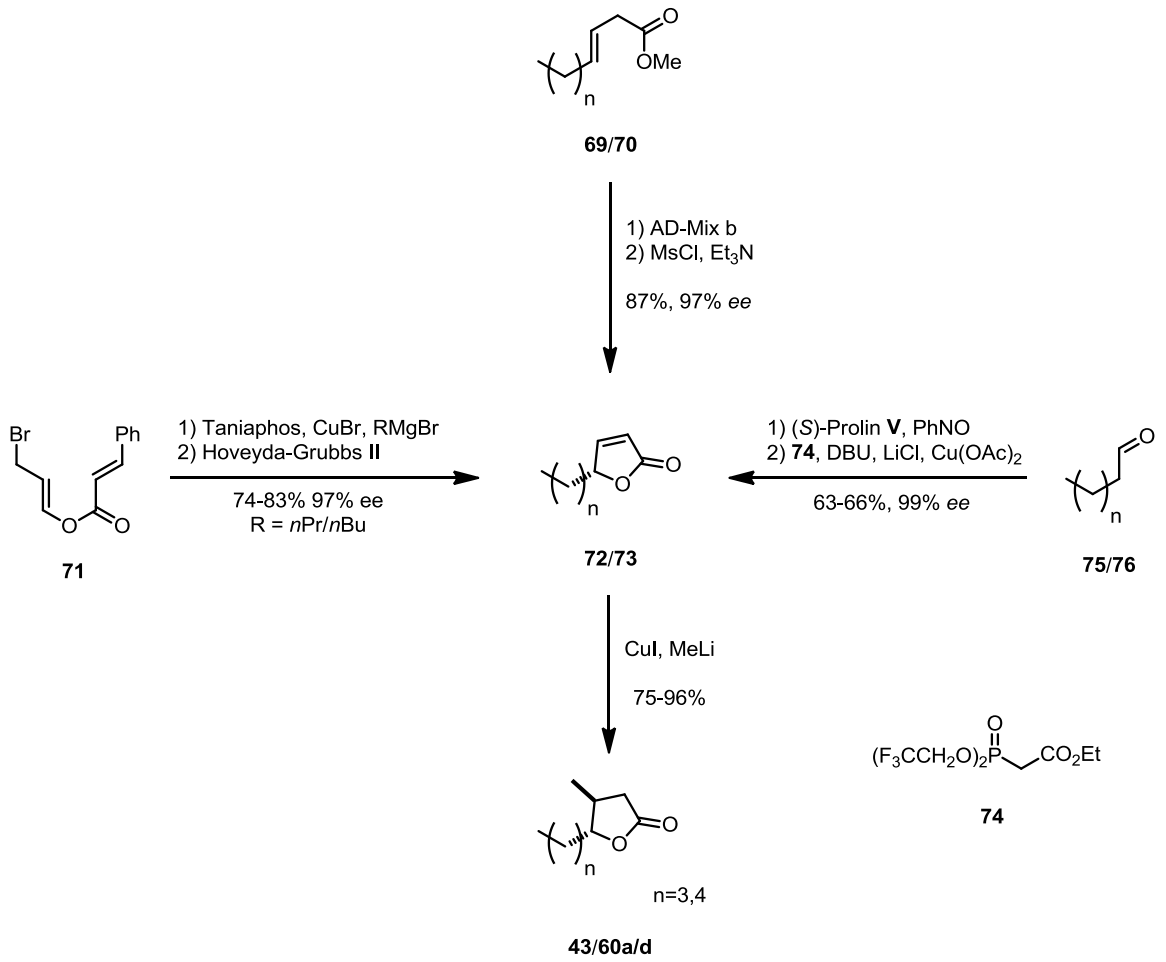
[9] In den Datenbanken reaxys®, SciFinder® und WEB OF KNOWLEDGE℠ lassen sich durch Strukturesuche sowie unter den Suchbegriffen Cognac-, Whisky-, Quercus-, Oak-Lacton, nach Vereinigung der Suchergebnisse und Bereinigung um Duplikate, 199 Referenzen finden. Von denen sich 125 mit der Synthese eben dieser Lactone befassen.



Schema 20: Enantioselektive Synthese des (–)-*cis*-Whiskylactons **60c** nach *J. P. Marino*[29]

Nach abschließender radikalischer Defunktionalisierung mit Tributylstannan konnten die beiden Diastereomere, ohne Berücksichtigung der Synthese des chiralen Sulfoxids, in 53% Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden. Im Rahmen dieser Syntheseroute könnten durch Variation des Restes am Sulfoxid bzw. Inversion dessen Konfiguration alle Isomere des Cognac- und Whiskylactons **43** bzw. **60** zugänglich gemacht werden.

Überdies wurden in Abschnitt 2.1 bereits zwei Synthesen (nach *Y. Wu* bzw. nach *J. S. Yadav*)[22-23] diskutiert, welche durch geringfügige Variationen der Reaktanden (Verwendung des enantiomeren Auxilliars/Katalysators, Kettenverlängerung um nur ein Kohlenstoffatom bzw. homologes Startmaterial) die Synthese aller Isomere des Cognac- und Whiskylactons **43** bzw. **60** erlauben.



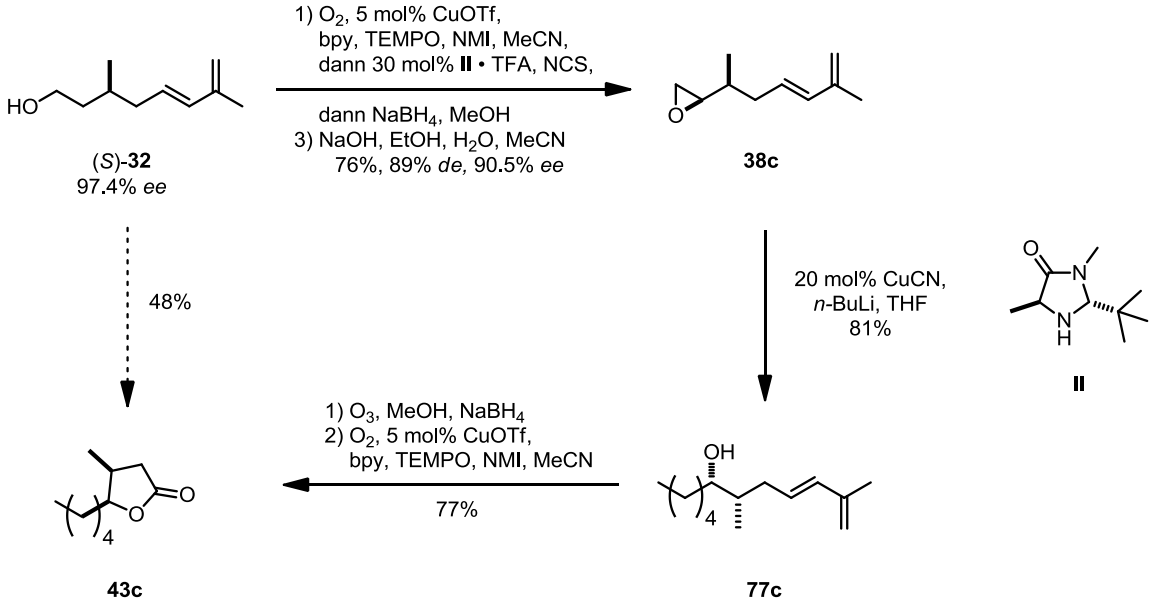
Schema 21: Übersicht über Synthesen des *trans*-Cognac- bzw. Whiskylactons **43a/d** bzw. **60a/d** mit den Butenoliden **72**/**73** als İntermediat

Neben diesen genannten und vielen weiteren Synthesen der *trans*-Lactone **43a**/**d** bzw. **60a**/**d**, welche die γ-Butenolide **72**/**73** als Schlüsselintermediat enthalten,[30] sind nur wenige breit anwendbare[10] enantioselektive Darstellungsmethoden der beiden γ-Lactone bekannt (s. Schema 21). Infolgedessen weckt die Entwicklung einer kurzen und vielseitigen Strategie für die Synthese der verschiedenen Isomere des Cognac- bzw. Whiskylactons **43** bzw. **60** immer wieder das Interesse von synthetischen Chemikern.

[10] Hier ist speziell die Möglichkeit gemeint, alle Isomere darzustellen.

Ergebnisse und Diskussion

Motiviert durch die guten Ergebnisse bei der Synthese des (–)-*cis*-Aerangislactons **39c**, wurde in analoger Verfahrensweise die Synthese der beiden Quercus-Lactone (–)-*cis*-Cognac-/Whiskylacton **43c**/**60c** angestrebt (s. Schema 22).

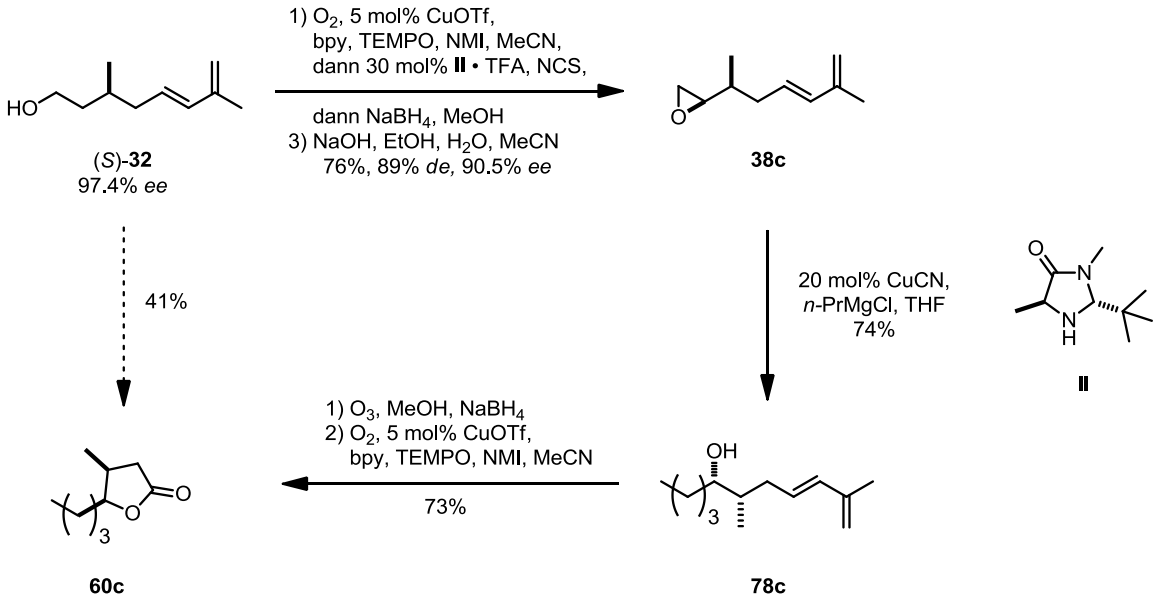


Schema 22: Synthese des (–)-*cis*-Cognaclactons **43c**

Der Wechsel von (*S*)-Citronellol (*S*)-**29** zu dem Alkohol (*S*)-**32**[11] äußerte sich, wie schon im einleitenden Abschnitt besprochen, in einem geringen Verlust an Selektivität bei gleichbleibend guter Ausbeute. Die folgende Sequenz aus Epoxidöffnung, Ozonolyse und finaler Oxidation konnte in erwartet guter Ausbeute durchgeführt werden, so dass nach 5 Stufen das (–)-*cis*-Cognaclacton **43c** in einer Gesamtausbeute von 52% erhalten wurde.

Die Flexibilität der Syntheseroute, welche durch die Wahl des Startmaterials, des Katalysators und der Alkylquelle gewährleistet ist, ermöglichte es durch einen Austausch des *n*-Butyllithiums gegen *n*-Propylmagnesiumchlorid das um ein Kohlenstoffatom verkürzte homologe des (–)-*cis*-Cognaclactons **43c** zu synthetisieren (s. Schema 23).

[11] Die Synthese des Startmaterials wird in Kapitel 3: Arbeiten zur Totalsynthese von Ashitabaol A besprochen.



Schema 23: Synthese des (–)-*cis*-Whiskylactons **60c**

Hierbei sank in Folge von kleineren Ausbeuteeinbußen im Vergleich zu den Synthesen des (–)-*cis*-Cognaclactons **43c** und (–)-*cis*-Aerangislactons **39c** die Gesamtausbeute auf 45%, was jedoch über 5 Stufen immer noch einer guten durchschnittlichen Ausbeute von 85% pro Stufe entspricht.

Im Vergleich mit literaturbekannten Synthesen des (–)-*cis*-Cognac-/Whiskylactons **43c**/**60c** zeichnen sich unsere durch die gleichen Vorteile der Synthesen des (–)-*cis*-Aerangislactons **39c** aus und stellen daher einen effizienten Zugang zu den Quercus-Lactonen dar. Des Weiteren ist auf Grund der erwähnten Flexibilität der Zugang zu allen Isomeren der beiden Lactone in gleicher Ausbeute und Selektivität möglich und kann mit wenigen Synthese- und Reinigungsschritten realisiert werden.

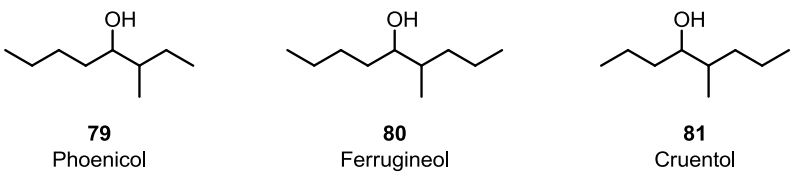
3.3 Synthese von Palmenrüsselkäferpheromonen

Stand der Forschung

Kleine flüchtige Moleküle spielen nicht nur in der Flora in Form von Riechstoffe eine wichtige Rolle, sondern sind auch im Reich der Insekten als Pheromone (altgriechisch: *phérein* = tragen, überbringen, melden und *hormān* = antreiben, erregen) unerlässlich. Hier dienen sie als Kommunikationsmittel, um unter anderem Futterstellen oder Eiablageplätzen zu markieren, geschlechtsunspezifisch Spezies derselben Art anzulocken, die Bereitschaft zur Paarung zu signalisieren oder diese zu stimulieren. In den letzten 30 Jahren kam es durch den Export und Handel mit Palmen zu einer weiten Verbreitung von Käfern der Gattung *Rhynchophorus* (Palmenrüsselkäfer) auf der ganzen Welt (ausgenommen der Antarktis). In diesem Zusammenhang heben sich besonders die beiden Arten *R. ferrugineus* und *R. cruentatus* hervor, da ihre Larven, im Falle von *R. ferrugineus* auch als Sagowurm bekannt, weltweit immensen Schaden an Palmenbeständen verursachen.

Abbildung 7: *Rhynchophorus ferrugineus*, Sagowurm, *Rhynchophorus cruentatus*[31]

Aufgrund des breiten Befalls diverser Palmenarten (*R. ferrugineus*: 26 Wirte; *R. cruentatus*: 11 Wirte),[32] zu denen nicht nur Kokos- und Dattelpalmen, sondern auch Zierpalmen und einheimische Arten gehören, werden sie in vielen Ländern als Schädling eingestuft.[33] Zur Bekämpfung eines Befalls mit Palmenrüsselkäferlarven ist im Frühstadium die Anwendung von Insektiziden möglich. Im späteren Verlauf ist nur eine komplette Ausrottung des Palmenbestands sinnvoll. All diese Faktoren haben zu der Entwicklung von Pheromonfallen geführt, welche auf einer Mischung aus Futter, Pheromonen und Insektiziden basieren – jedoch den Nachteil besitzen geleert und nachgefüllt werden zu müssen. Eine neue vielversprechende „Fallen-freie“ Bekämpfungsmethode stellen fließfähige Matrizen dar, die mit Pheromonen und Insektiziden imprägniert sind, welche mit der Zeit frei gesetzt werden.[32a, 34]

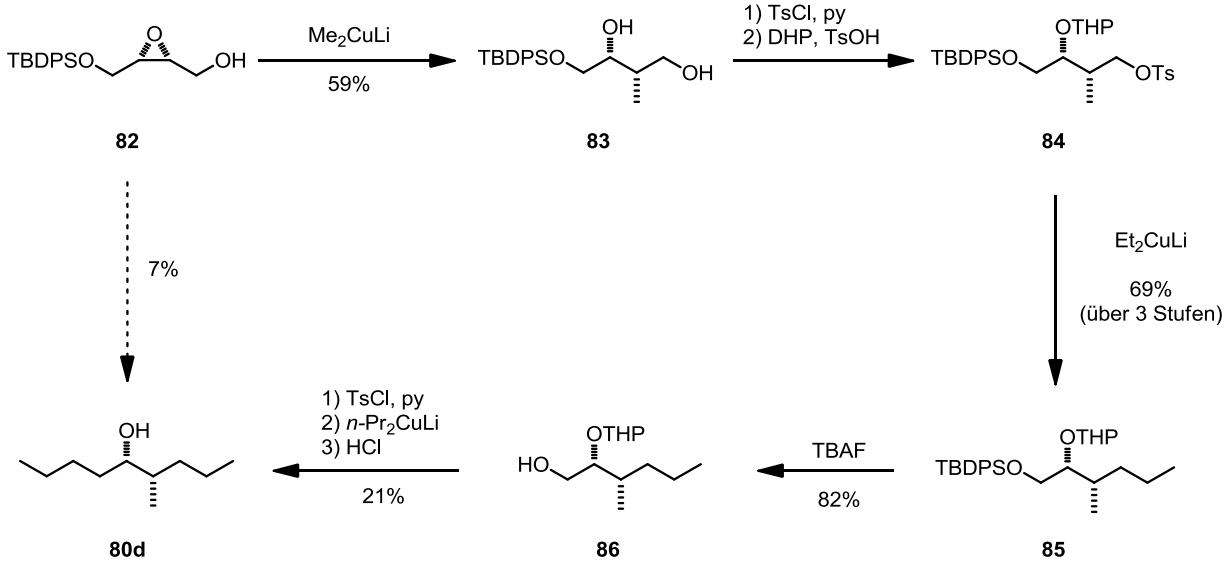


79 Phoenicol **80** Ferrugineol **81** Cruentol

Abbildung 8: Struktur von Phoenicol **77**, Ferrugineol **78** und Cruentol **79**

Für beide Methoden ist die chemische Synthese der entsprechenden benötigten Pheromone Phoenicol **79**, Ferrugineol **80** und Cruentol **81**, welche erstmalig im Jahre 1993 von *G. Gries* und *A. C. Oehlschlager* respektive 1994 von *R. M. Giblin-Davis* und *A. C. Oehlschlager* isoliert und charakterisiert wurden, unerlässlich.[35]

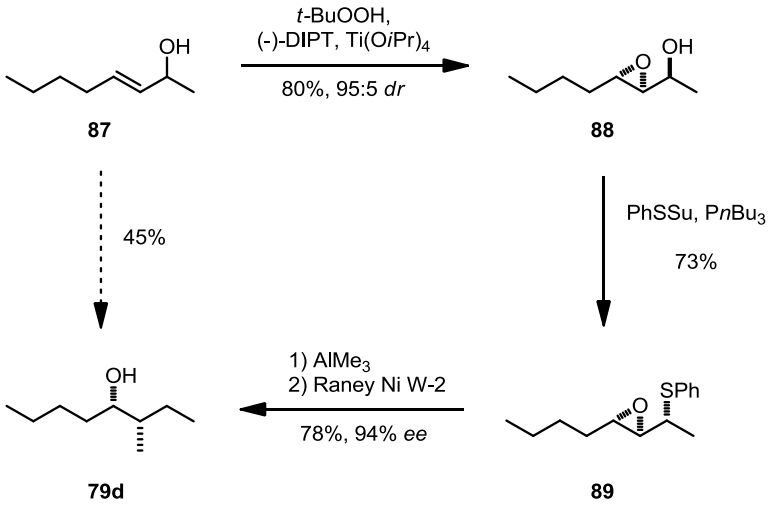
Wie in Schema 23 beschrieben, gelang ausgehend von dem Epoxid **82**, welches aus dem entsprechenden *meso*-Diacetat durch enzymatische Hydrolyse mit Schweinepankreaslipase erhalten werden kann, *K. Mori* die erste Synthese von Ferrugineol **80d**.[36]



Schema 24: Erste enantioselektive Synthese von Ferrugineol **80d** nach *K. Mori*[36]

Nach Öffnung des Epoxids **82** mit einem *Gilman*-Cuprat, Tosylierung des primären Alkohols **83** und Überführung des sekundären Alkohols in einen Tetrahydropyranylether wurde eine Kettenverlängerung durch Substitution des Tosylats **84** durchgeführt. Der Alkohol **86** wurde nach Spaltung des Silylethers **85** mit TBAF erhalten und nach einer Sequenz aus Tosylierung, Substitution des Tosylats und Spaltung des THP-Ethers mit 7% Ausbeute über 8 Stufen in das Ferrugineol **80d** überführt. Ein Jahr später konnte *K. Mori* mit derselben Synthesestrategie erstmalig das Cruentol **81d** in 32% Ausbeute über die gleichen 7 Stufen synthetisieren.[37]

Mit einer asymmetrischen Epoxidierung nach *Sharpless* leitete *C. Liu* seine Synthese von Phoenicol **79d** im Jahre 1996 ein (s. Schema 25).[16a, 38]



Schema 25: Erste enantioselektive Synthese von Phoenicol **79d** nach *C. Lui*[38]

Nach einer Überführung des Alkohols **88** in den Thiophenylether unter Inversion der Konfiguration konnte *C. Liu* mit Trimethylaluminium das Epoxid **89** selektiv öffnen, um nach anschließender Hydrierung Phoenicol **79d** in 45% Ausbeute über 4 Stufen zu erhalten, wobei die Synthese des Startmaterials nicht berücksichtigt wurde. Zwei weitere Synthesen von *P. Gil* bzw. *J. S. Yadav* basieren auf einer *syn-Evans*-Aldol-Reaktion respektive ebenfalls einer asymmetrischen Epoxidierung nach *Sharpless* und ähneln somit den in Abschnitt 2.1 besprochenen Synthesen der Aerangis-Lactone **39**.[22-23, 39]

Bisher bekannte Synthesen der Pheromone Phoenicol **79**, Ferrugineol **80** und Cruentol **81** beinhalten, ungeachtet der Verwendung effektiver katalytischer Verfahren, nachteilige Elemente wie Auxilliare oder sind nicht in der Lage, die Pheromone in ausreichender Menge zur Verfügung zu stellen. Im Hinblick auf die Verwendung von Phoenicol **79**, Ferrugineol **80** und Cruentol **81** in der Schädlingsbekämpfung, stellt die Entwicklung einer kurzen und vielseitigen Strategie für deren Synthese ein lohnenswertes Ziel dar.

Ergebnisse und Diskussion

Bei der retrosynthetischen Zerlegung der Rüsselkäferpheromone Ferrugineol, Cruentol und Phoenicol fielen uns mögliche gemeinsame Intermediate mit den von uns entwickelten Synthesen der Aerangis- bzw. Quercus-Lactone auf. So ist Alkohol **78c** ein Zwischenprodukt bei der Synthese des (–)-*cis*-Whiskylactons **60c** und die Alkohole **90c** und **91c** stellen um ein bzw. zwei Kohlenstoffatome verkürzte Homologe des Alkohols **59c** aus der Synthese des (–)-*cis*-Aerangislactons **39c** dar (s. Abbildung 9).

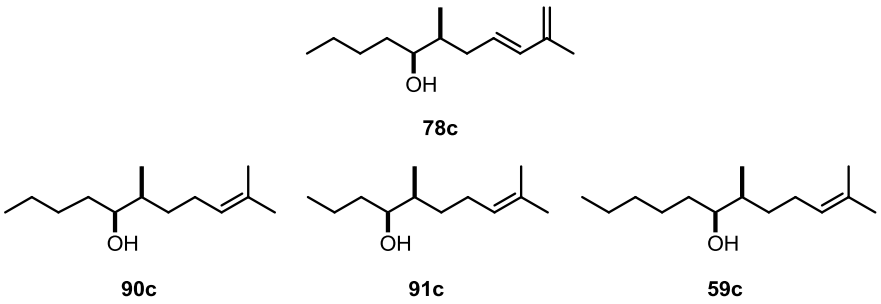
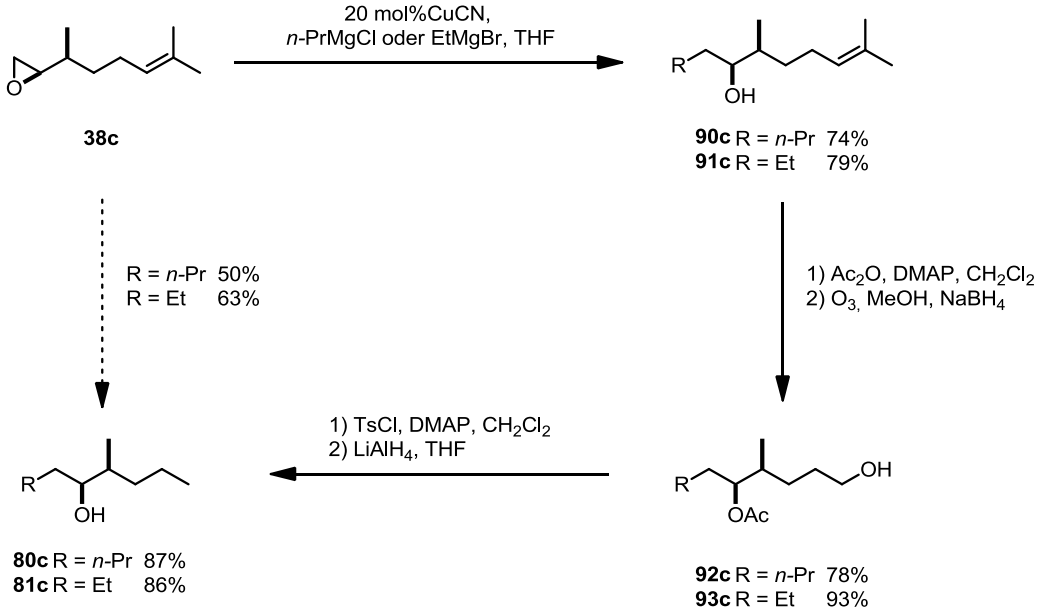


Abbildung 9: Strukturen der Schlüsselintermediate und Analoga

Der Einsatz eines *n*-Propyl- bzw. Ethyl-*Grignard*-Reagenzes in der Epoxidöffnung, anstelle des *n*-Butyllithiums, ermöglichte den Zugang zu den homologen Alkoholen **90c** und **91c** in 74% bzw. 79% Ausbeute (s. Schema 26).

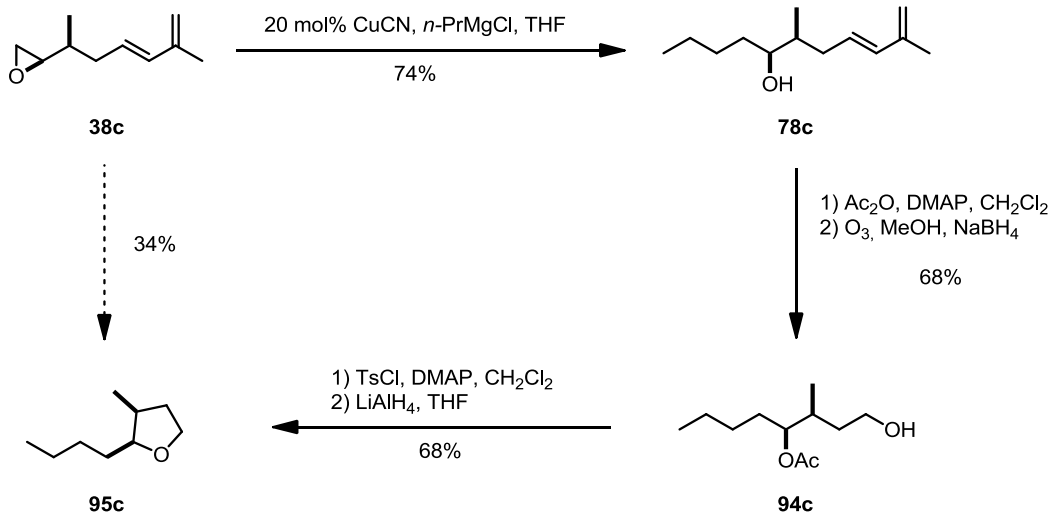


Schema 26: Synthese von Ferrugineol **80c** und Cruentol **81c**

Im Folgenden wurden diese in die jeweiligen Acetate überführt, um nach erfolgter Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung die primären Alkohole **92c**/**93c** in guter Ausbeute zugänglich zu machen. Eine abschließende Tosylierung und Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte nicht nur die Alkylseitenkette, sondern spaltete auch das Acetat, woraufhin die beiden Rüsselkäferpheromone Ferrugineol **80c** und Cruentol **81c** mit einer Ausbeute von 41% bzw. 52% über 7 Stufen, ausgehend von (*S*)-Citronellol (*S*)-**27**,[12] erhalten werden konnten.

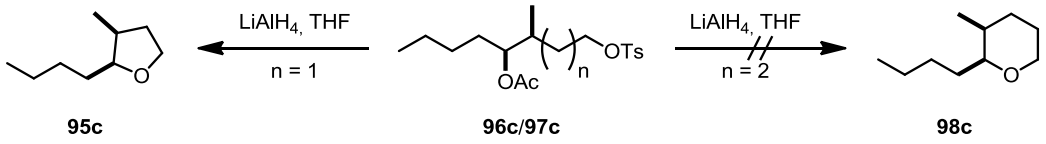
Wie erwähnt konnte der Alkohol **78c** direkt der Synthese des (–)-*cis*-Whiskylactons entnommen und nach Acetylierung und Ozonolyse ebenfalls mit guter Ausbeute in den entsprechenden primären Alkohol **94c** überführt werden (s. Schema 27).

[12] Die Synthese des Epoxids **36c** kann dem einleitenden Abschnitt entnommen werden und wird der Übersichtlichkeit halber in Schema 26 nicht mit aufgeführt.



Schema 27: Synthese von Phoenicol **79c**

Dessen Tosylierung stellte kein synthetisches Problem dar, jedoch konnte nach erfolgter Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid lediglich das *trans*-2,3-disubstituierte Tetrahydrofuran **95c** isoliert werden. Diese unerwünschte Reaktion lässt sich auf eine primäre Entschützung des sekundären Alkohols, welcher in Folge als Alkoholat vorliegt und eine nucleophile Substitution des Tosylats eingeht, zurückführen. Im Gegensatz zu der Synthese von Ferrugineol **80c** und Cruentol **81c** scheint dies glücklicherweise ein Spezialfall für den 1,4-Abstand von Alkohol und Tosylat zu sein, da ein Tetrahydropyran-Nebenprodukt **98c** bei einem 1,5-Abstand nicht beobachtet werden konnte (s. Schema 28).

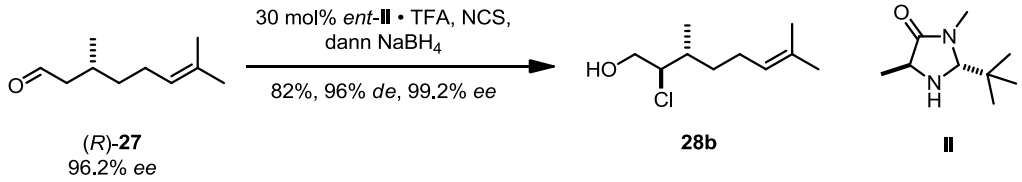


Schema 28: Nebenreaktion bei der Synthese von Phoenicol **79c**

Dementsprechend stellt die Synthese der beiden letzt genannten Rüsselkäferpheromone **80c** und **81c**, ausgehend von (*S*)-Citronellol (*S*)-**29** und unter Verwendung der von uns entwickelten Syntheseroute, einen eleganten und effizienten Zugang zu diesen dar. Angesichts des geringen präparativen Aufwands und einer Durchführbarkeit in größerem Maßstab könnte unsere Route eine Anwendung in der Lockstoffsynthese für Pheromonfallen finden.

Zusammenfassung

Die erfolgreiche Optimierung der organokatalytischen α-Chlorierung von (*R*)-Citronellal (*R*)-**27** in dem voran gegangenen Kapitel legt (s. Schema 29) nur den Grundstein für die Entwicklung einer effizienten Eintopf-Reaktion, in der eben diese Chlorierung mit einer vorhergehenden aeroben Oxidation kombiniert wird. Von diesen Ergebnissen gehen ind die Synthese sonst schwer zugänglicher terminaler Epoxide aus den entsprechenden terpenoiden Alkoholen ein und enden bei der eleganten Totalsynthese verschiedener natürlich vorkommender duftender γ- und δ-Lactone sowie verschiedener Rüsselkäferpheromone.



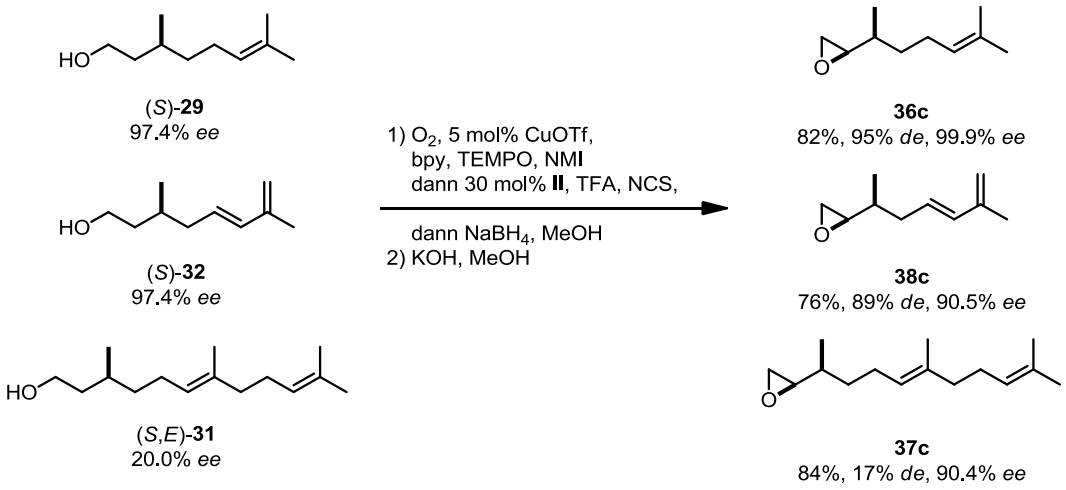
(*R*)-**27**
96.2% *ee*

28b

II

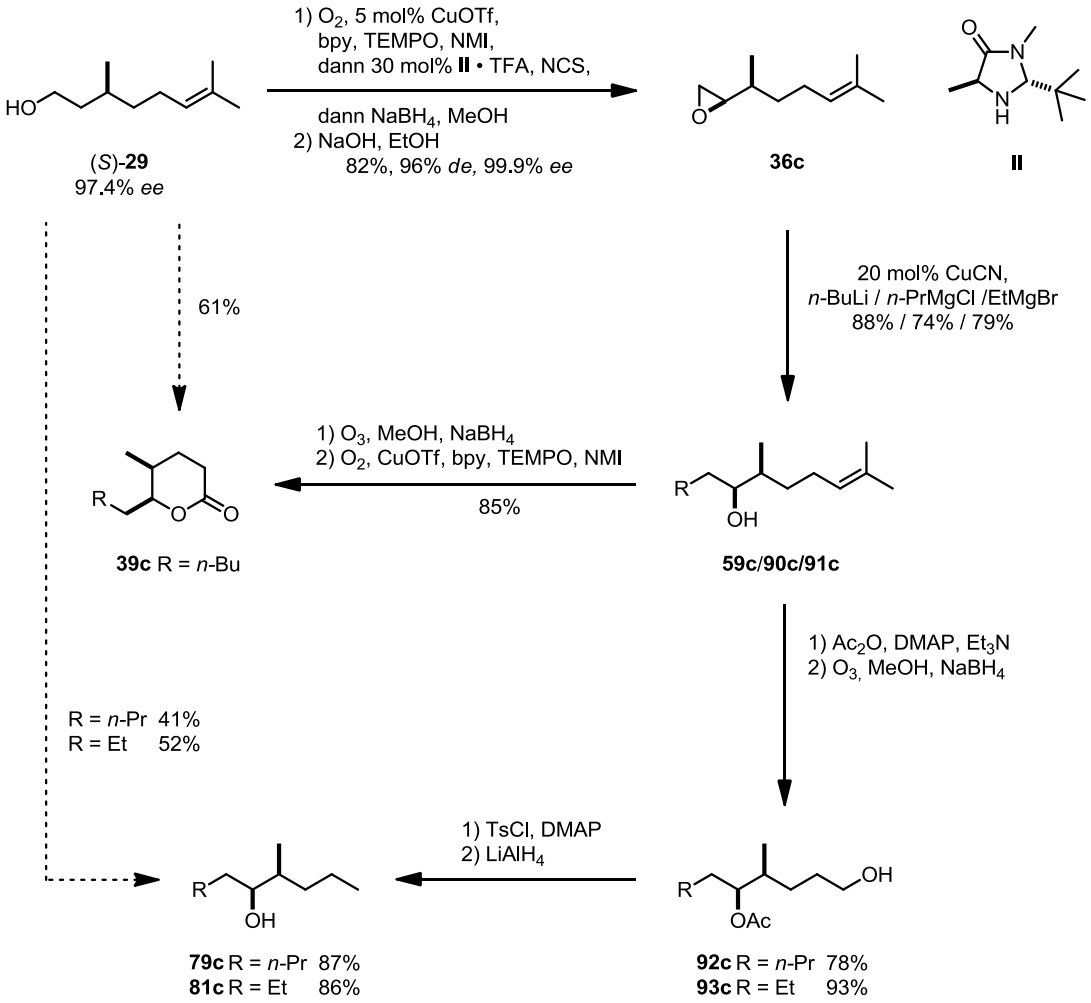
Schema 29: organokatalytische α-Chlorierung

Die Kombination aus der aeroben Oxidation nach *S. S. Stahl* und der α-Chlorierung in einer Eintopf-Reaktion sorgt,[15b] im Gegensatz zu der getrennten Reaktionsführung, bei den drei untersuchten terpenoiden Alkoholen jeweils für eine deutliche Verbesserung der Ausbeute und des Diastereomerenüberschusses.



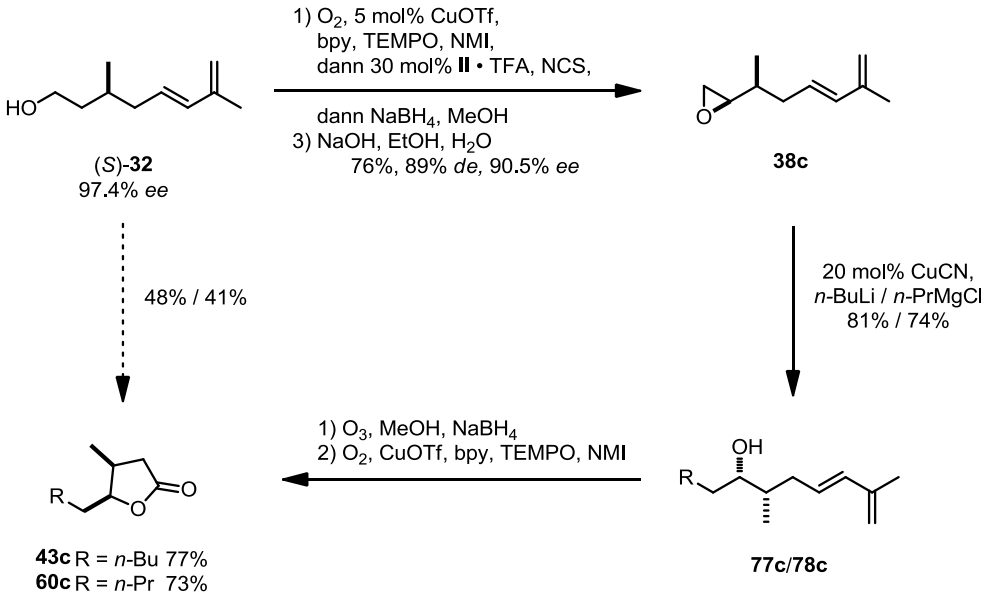
Schema 30: Übersicht über die Eintopf-Oxidation-Chlorierung und Epoxidbildung

Die Überführung der erhaltenen Chlorhydrine in die erwähnten terminalen Epoxide **36**-**38c** erfolgte problemlos und öffnete im Falle des (*S*)-Citronellols (*S*)-**29** den Weg für die erfolgreichen Totalsynthesen des (–)-*cis*-Aerangislactons **39c** und der Rüsselkäferpheromone Ferrugineol **80c** und Cruentol **81c** (s. Schema 31).



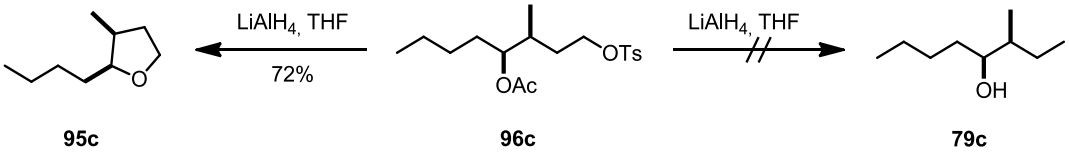
Schema 31: Übersicht über die Synthesen von Ferrugineol **79c** , Cruentol **81c** und (–)-*cis*-Aerangislacton **39c**

Auf Grund der flexiblen Syntheseplanung konnten unter Verwendung des (*S*,*E*)-3,7-dimethylocta-5,7-dien-1-ols (*S*)-**32** die Synthesen des (–)-*cis*-Cognaclactons **43c** und des (–)-*cis*-Whiskylactons **60c** in analoger Weise erfolgen (s. Schema 32).



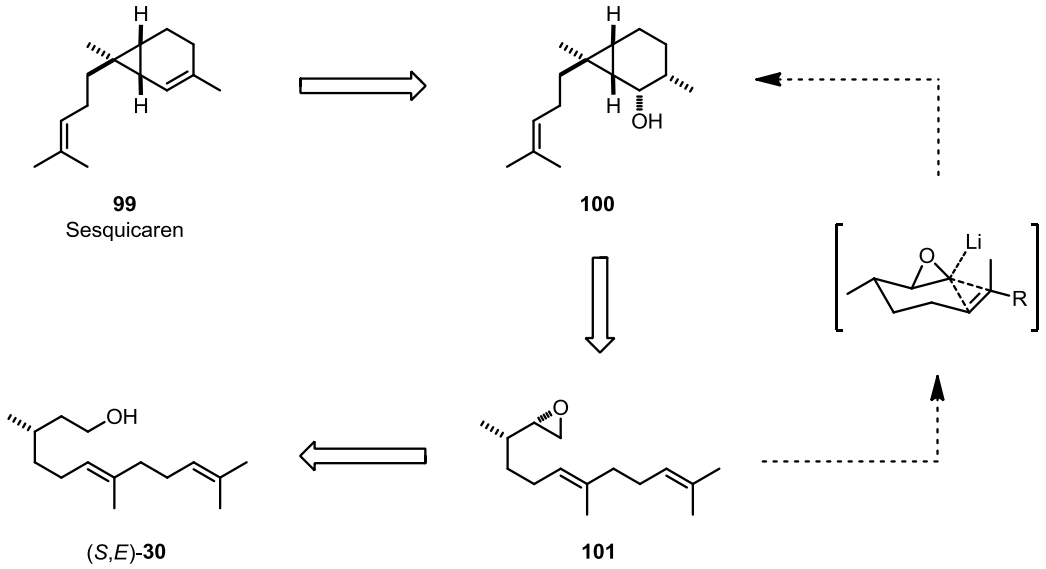
Schema 32: Übersicht über die Synthesen des (–)-*cis*-Cognac- bzw. Whiskylactons **43c** bzw. **60c**

Die Synthese des Rüsselkäferpheromons Phoenicol **79c**, ebenfalls ausgehend von (*S*,*E*)-3,7-dimethylocta-5,7-dien-1-ols (S)-**32**, schlug auf Grund einer unerwarteten Nebenreaktion des Tosylats **96c** unter den Reduktionsbedingungen jedoch fehl (s. Schema 33). Eventuell ließe sich diese durch eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur oder der Konzentration des Reaktionsgemisches unterdrücken.



Schema 33: Übersicht über die Synthese von Phoenicol **79c**

Für den Fall, dass die Synthese enantiomerenreinen (*S*)-Dihydrofarnesols (*S*,*E*)-**30** (s. Kapitel 2) gelingen sollte, könnte die Synthese des Naturstoffes Sesquicaren **99**, einem Sesquiterpene isoliert aus den Früchten der Pflanze *Schisandra chinensis*,[40] erfolgen (s. Schema 34). Unter Verwendung unserer Synthesestrategie für terminale Epoxide sowie der von *D. M. Hodgson* entwickelten Methode zur intramolekularen Cyclopropanierung eben jener Epoxide,[41] würden nur wenigen Stufen für eine Synthese benötigt.



99
Sesquicaren

100

(*S*,*E*)-**30**

101

Schema 34: Mögliche Synthese von Sesquicarene **99**

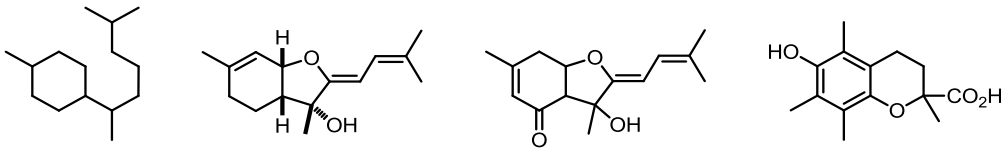
Abschließend lässt sich festhalten, dass eine effiziente und in großem Maßstab durchführbare Eintopf-Reaktion aus organokatalytischer aerober Oxidation und α-Chlorierung von terpenoiden Alkoholen entwickelt wurde. Diese stellt für sich alleine schon ein synthetisch wertvolles Instrument darstellen und ermöglicht durch die Implementierung in einen divergenten Syntheseplan den Zugang zu einer Vielzahl verschiedener Naturstoffe.

4 Arbeiten zur Synthese von Ashitabaol A

Stand der Forschung

Abbildung 10: *Angelica keiskei*

Das japanische Heilkraut *Angelica keiskei* ist auch unter dem japanischen Namen Ashitaba bekannt, welcher sich aus Ashita (= Morgen) und Ba (= Blatt) zusammensetzt und von der enormen regenerativen Fähigkeit der Pflanze herrührt. Entfernt man ein Blatt dieser Pflanze, so ist unter günstigen Umweltbedingungen, schon am nächsten Morgen ein neuer Spross zu sehen. Auf Grund dieser Eigenschaft wird Ashitaba in der japanischen Volksmedizin eingesetzt und ist dort als verdauungsfördernd, nervenstärkend, infektionshemmend und für die Beschleunigung der Wundheilung bekannt. Ein wissenschaftlicher Nachweis der Ashitaba zugeschriebenen Wirkungen muss jedoch erst noch in klinischen Studien erbracht werden. Ein weiterer Schritt um das Interesse der Wissenschaft auf die Pflanze *Angelica keiskei*[42] zu lenken, gelang *S. Ohta* im Jahre 2010,[43] indem er auf der Suche nach neuen Antioxidantien aus den Samen (355 g) dieser Pflanze den Naturstoff Ashitabaol A (33 mg) isolierte und dessen relative Konfiguration aufklären konnte.



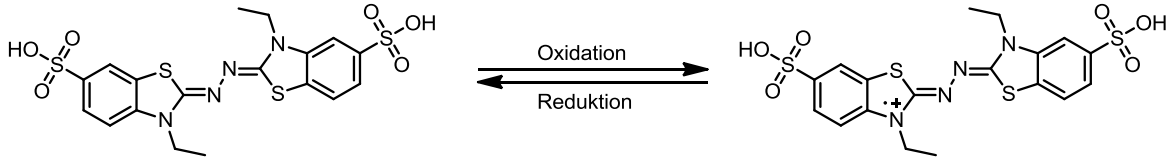
102 Bisabolan | **103** Ashitabaol A | **104** Bisabolangelon | **105** Trolox

Abbildung 11: Struktur von Ashitabaol A **104** und ähnlichen Verbindungen

Ashitabaol A gehört zu den Bisabolan-Sesquiterpenoiden und zeichnet sich durch drei benachbarte Stereozentren, ein Hexahydrobenzofuran-Rückgrat, sowie eine 3-Methyl-2-enyliden-Seitenkette aus. Seine Aktivität als Radikalfänger im ABTS-Assay liegt mit SC_{50} = 13.8 µM im Bereich des biologisch und biochemisch verwendeten Trolox **105** (SC_{50} = 9.8 µM). Ferner konnte *S. Ohta* eine hohe Konzentration von Ashitabaol A **104** während der Keimung der Samen in deren Mantel nachweisen,[43] was auf einen Schutzmechanismus der Pflanze gegen oxidative Schäden durch freie Radikale hinweist. Der einzige bisher bekannte Vertreter der Bisabolanoiden mit den selben Strukturmerkmalen war das Bisabolangelon, welches im Gegensatz zu Ashitabaol A **104** keine Aktivität als Radikalfänger aufweist, jedoch cytotoxisch, entzündungs-, geschwür- und fraßhemmend wirkt.

In einem ABTS-(Entfärbungs-)Assay wird die antioxidative Kapazität einer Substanz gegenüber dem aus ABTS **106** gebildeten Radikal im Vergleich zu Trolox **105** gemessen,

daher wird dieses Assay häufig auch als TEAC-Assay (**T**rolox **E**quivalent **A**ntioxidative **C**apacity) bezeichnet.



106 **107**

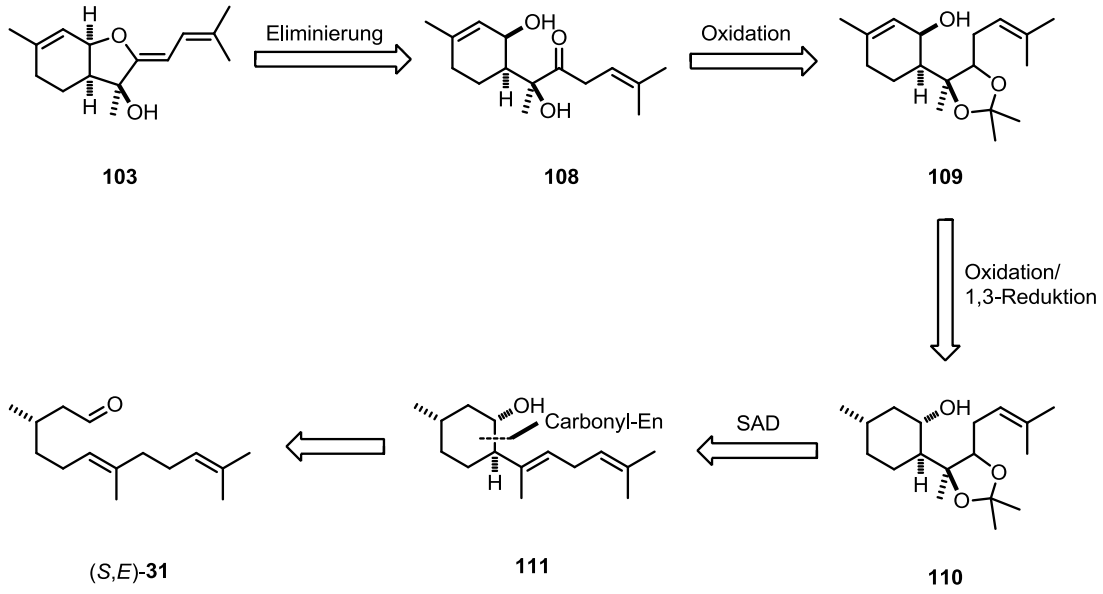
Abbildung 12: Prinzip der Aktivierung von ABTS

In einem oxidativen Medium (z.B. Natriumpersulfat- oder Peroxidase-Lösung) wird ABTS **106** in sein blaugrünes Radikalkation **107** mit einer maximalen Absorptionsbande bei 734 nm überführt (s. Abbildung 12) und nach Zugabe zu einer Lösung des Antioxidans die Abnahme dieser Bande beobachtet.[43] Hierbei lässt sich dann die Konzentration bestimmen, bei der die initiale Radikalkonzentration um 50% inhibiert (SC_{50}) wird, und diese auf die entsprechende Trolox-Konzentration referenzieren. Umgekehrt kann ABTS **106** auch in einem Assay zur Bestimmung der Aktivität von Per-/Oxidasen und Wasserstoffperoxid-produzierenden Enzymen genutzt werden, bei dem ABTS **106** durch das Enzym oder Wasserstoffperoxid in sein Radikalkation überführt und im Zeitverlauf die Zunahme der Absorptionsbande beobachtet wird.

Durch die geringe aus *A. keiskei* isolierbare Menge von Ashitabaol A, seiner vielversprechenden Aktivität als Radikalfänger, seiner reizvollen Struktur und der strukturellen Ähnlichkeit zu Bisabolangelon, die mögliche weitere Aktivitäten nahelegt und weiterführende biologische Tests nötig macht, ist eine chemische Totalsynthese äußerst erstrebenswert.

Ergebnisse und Diskussion

Nach eingehender retrosynthetischer Betrachtung (s. Schema 35) lässt sich Ashitabaol A **103** auf den Keto-Alkohol **108** zurückführen, der eventuell schon unter schwacher Säurekatalyse eliminiert, und selbst Produkt einer Oxidation des sekundären Alkohols mit folgender Entschützung des Allylalkohols sein könnte. Dieser ließe sich wiederum durch eine Abfolge aus Oxidation, Selenoxid-Eliminierung des Ketons oder *Saegusa*-Oxidation des entsprechenden Silylenolethers und folgender 1,3-*syn*-Reduktion aus dem cyclischen Alkohol **110** synthetisieren, welcher direkt das Produkt aus einer dirigierten asymmetrischen Dihydroxylierung nach *K. B. Sharpless* und Acetalisierung des entstandenen Diols ist.

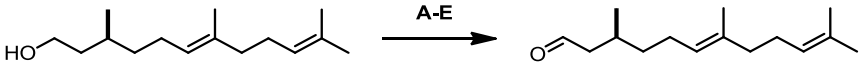


Schema 35: Retrosynthetische Analyse – Ashitabaol A **103**

Abschließend lässt sich Ashitabaol A somit auf das Produkt **111** einer Carbonyl-En-Reaktion von (*S*,*E*)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dienal (*S*,*E*)-**31** selbst zurückführen.

Bevor mit den Untersuchungen der Reaktionsbedingungen der Carbonyl-En-Reaktion begonnen werden konnte musste das (*S*,*E*)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dienol (*S*)-**30**, welches uns freundlicherweise von Takasago zur Verfügung gestellt wurde, in den entsprechenden Aldehyd überführt werden.

Tabelle 7: Oxidation von (*S*,*E*)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dienol



(*S*)-**30** (*S*,*E*)-**31**

	Oxidation	Ausbeute [%]
A	$SO_3 \bullet py$, DMSO, Et_3N, CH_2Cl_2	0
B	$(COCl)_2$, DMSO, Et_3N, CH_2Cl_2	92
C	IBX, DMSO	78
D	DMP, CH_2Cl_2	97
E	O_2, CuOTf, bpy, NMI, MeCN	97

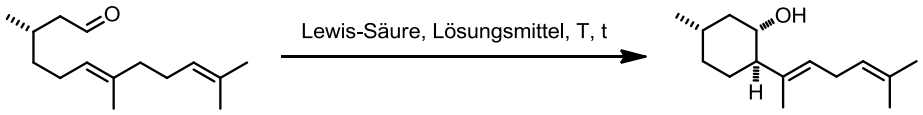
A: 2.16 eq. DMSO, 1.08 eq. SO_3•py, 5.06 eq. Et_3N; **B**: 2.16 eq. DMSO, 1.08 eq. Oxalylchlorid, 5.06 eq. Et_3N; **C**: 2.00 eq. IBX; **D**: 1.30 eq. DMP; **E**: 5.0 mol% CuOTf, 5.0 mol% bpy, 5.0 mol% TEMPO, 10 mol% NMI

Hierfür wurden die gängigen Oxidationsmethoden nach *J. R. Parikh* und *W. v. E. Doering* **A**,[44] *D. Swern* **B**,[15a] *M. Frigerio* **C**,[24] *D. B. Dess* und *J. C. Martin* **D**,[45] sowie die aerobe Oxidation nach *S. S. Stahl* **E** untersucht,[15b] wobei bis auf Methode **A**, bei der sich das

gesamte Produkt zersetzte, durchweg gute bis sehr gute Ergebnisse erzielt wurden (s. Tabelle 7). Die präparativ einfachste Durchführung besteht jedoch bei den Methoden **D** und **E**, da hier nur eine Extraktion bzw. im Falle von **D** zuvor noch eine Abtrennung des Koppelproduktes aus dem Periodinan notwendig ist. Eine anschließende destillative oder säulenchromato-graphische Reinigung ist für diese Methoden zur Sicherstellung höchster Produktreinheit möglich, aber im Falle der aeroben Oxidation nicht einmal nötig, wohingegen sie bei den Oxidationen nach *D. B. Swern* und *M. Frigerio* erfolgen muss.

Angelehnt and die Arbeiten von *Y. Nakatani* und *H. Yamamoto* konnte eine Untersuchung der optimalen Reaktionsbedingungen für die Carbonyl-En-Reaktion schnell und erfolgreich abgeschlossen werden.[46]

Tabelle 8: Carbonyl-En-Reaktion – Lewis-Säure-Screening



(*S*,*E*)-**31**
20.0% *ee*

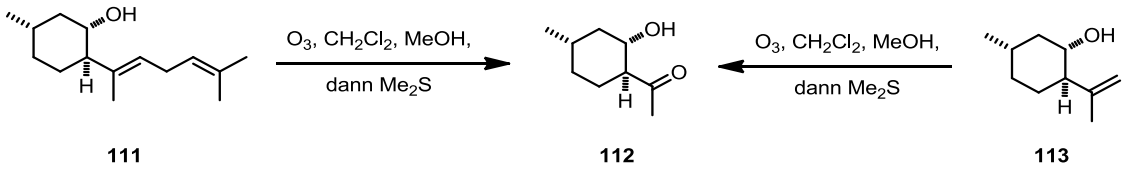
111
20.0% *ee*

	Lewis-Säure	Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1	$BF_3 \bullet Et_2O$	Toluol	RT	24	-[1]
2	$AlCl_3$	CH_2Cl_2	RT	336	-[2]
3	$FeCl_3$	Toluol	RT	120	-[1]
4	$Cu(OTf)_2$	CH_2Cl_2	RT	1	17[3]
5	$Sc(OTf)_2$	CH_2Cl_2	-78	12	22[3]
6	SiO_2	CH_2Cl_2	RT	30	24
7	$ZnBr_2$	CH_2Cl_2	0	5	58
8	$ZnBr_2$	Toluol	0	5	62
9	$ZnBr_2$	Toluol	0	25	43
10	$ZnBr_2$	Toluol	0	66	44
11	$ZnBr_2$	Toluol	-78→RT	22	66
12	$ZnBr_2$	Toluol	-15	27	81

0.50 eq. Lewis-Säure
[1] Zersetzung
[2] keine Reaktion
[3] teilweise Zersetzung

Wie den Einträgen 1-5 in Tabelle 8 zu entnehmen ist gibt es eine Reihe von Lewis-Säuren, welche zwar in der Lage sind die Carbonyl-En-Reaktion zu katalysieren, jedoch auf Grund ihrer Reaktivität für eine Zersetzung des Eduktes/Produktes sorgen und somit die Ausbeute mindern oder eine Isolation unmöglich machen. Die Verwendung von Siliciumdioxid wurde

mit Hinblick auf eine möglichst einfache Produktisolierung untersucht, da sie für Citronellal moderate bis gute Ausbeuten liefert, jedoch für (*S*,*E*)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dienal (*S*,*E*)-**31** nicht.[47] Erst der Wechsel zu Zink(II)bromid brachte moderate Ausbeuten hervor (s. Tabelle 8, Einträge 7 und 8), mit denen eine weitere Optimierung lohnenswert erschien. Eine anfängliche Verlängerung der Reaktionszeit sorgte bedingt durch Zersetzungsreaktionen zuerst für eine Einbuße bei der Ausbeute. Diese konnte jedoch durch Absenkung der Reaktionstemperatur um 15 °C auf 81% deutlich gesteigert werden. Eine gaschromatographische Analyse des Rohprodukts zeigte einen Diastereomerenüberschuss von 93%. Somit kann das Startmaterial für die nachfolgenden Schritte in guter Ausbeute und sehr guter Diastereoselektivität bereitgestellt werden.

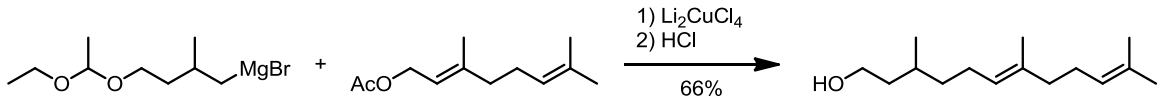


111 **112** **113**

Schema 36: Bestimmung des Enantiomerenüberschusses des Cyclohexanol-Derivats **111**

Da eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses durch das Fehlen racemischen Startmaterials nicht direkt durchgeführt werden konnte, wurden das erhaltene Cyclohexanol-Derivat **111** und racemisches Isopulegol *rac*-**113** einer Ozonolyse unterzogen und im Anschluss die Produkte **112** miteinander verglichen (s. Schema 36). Hierbei konnte ein Enantiomerenüberschuss von 20% festgestellt werden, welcher exakt dem Enantiomerenüberschuss des Startmaterials entspricht (vgl. Kapitel 2).

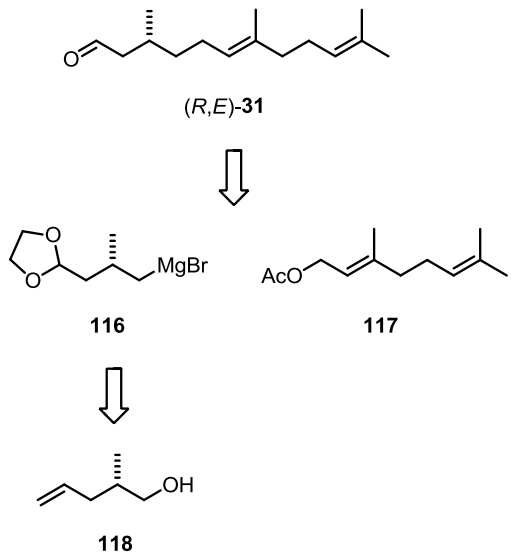
Mit diesem Ergebnis war klar, dass nur noch eine Synthese von racemischem Ashitabaol A **103** möglich wäre und die Synthese des enantiomerenreinen (*S*,*E*)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dienols (*S*)-**30** daher unumgänglich wurde. Hierfür wurden zwei verschiedene Ansätze gewählt. Der erste lässt sich nach Arbeiten von *S. Suzuki* auf eine Kupfer-katalysierte Substitution eines allylischen Acetats unter Verwendung von Geranylacetat **115** zurückführen (s. Schema 37).[48]



114 **115** **30**

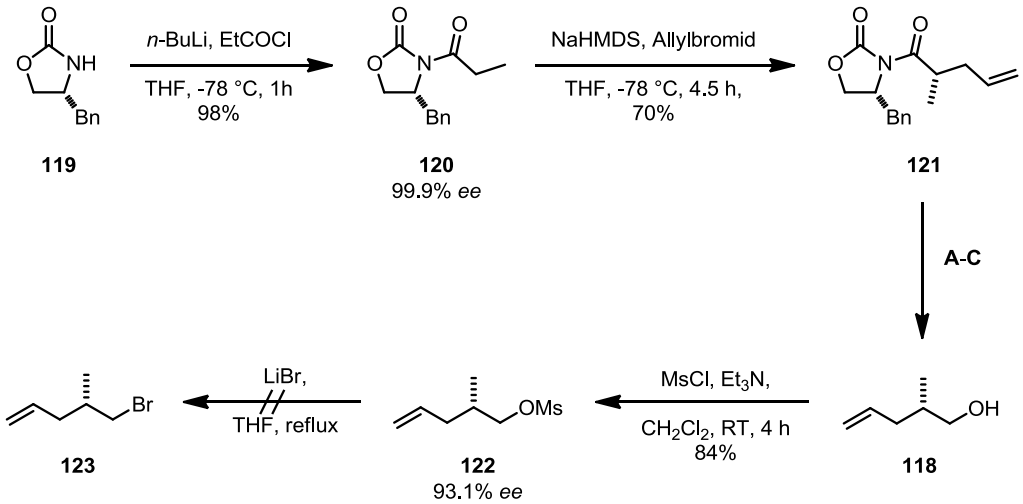
Schema 37: Cu-katalysierte Substitution nach *S. Suzuki*[49]

Anstelle des gemischten Acetals **114** sollte jedoch nach unserer retrosynthetischen Analyse das (*R*,*E*)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dienal (*R*,*E*)-**31** direkt aus dem Ethylenglykol-Acetal des entsprechenden Aldehyds zugänglich sein (s. Schema 38).



Schema 38: Retrosynthetische Analyse – (*R*)-Dihydrofarnesal (*R*,*E*)-**31**

Die in Schema 39 gezeigte asymmetrische Synthese des Alkohols **118** ausgehend von dem *Evans*-Auxilliar **119**, welches nach *A. McKillop* und *R. J. K. Taylor* in drei Stufen aus D-Phenylalanin erhalten werden kann,[50] führt über eine Acylierung mit Propionylchlorid und folgender asymmetrischer Alkylierung nach *D. A. Evans*[51] zu der abschließenden reduktiven Abspaltung des Auxilliars.



Schema 39: Synthese von (*R*)-Dihydrofarnesal (*R*,*E*)-**31** – Erster Ansatz

Hierbei wurden drei verschiedene Methoden zur Spaltung der Amid-Bindung untersucht, bei der sich Lithiumaluminiumhydrid als effektivstes Reagenz mit 66% Ausbeute herausstellte, wobei jedoch Lithiumborhydrid auf Grund der Wiederverwendbarkeit des *Evans*-Auxilliars die ökonomischere Wahl ist (s. Tabelle 9). Eine quantitative Ausbeute für die Abspaltung des Auxilliars mit Lithiumborhydrid, wie in der Literatur beschrieben, konnte nicht erzielt werden,[52] wobei das Produkt aufgrund seiner extrem hohen Volatilität grundsätzlich schwer zu handhaben ist.

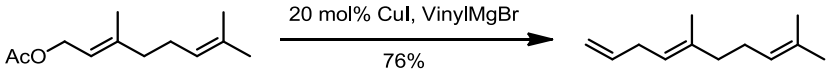
Tabelle 9: Abspaltung des Evans-Auxilliars

121 **118**

	Methode	Reduktionsmittel	Ausbeute [%]
1	**A**	$LiBH_4$	38
2	**B**	$Ca(BH_4)_2$	36
3	**C**	$LiAlH_4$	66

A: 3.00 eq. $LiBH_4$; **B**: 6.00 eq. $CaCl_2$, 4.00 eq. $NaBH_4$; **C**: 3.00 eq. $LiAlH_4$

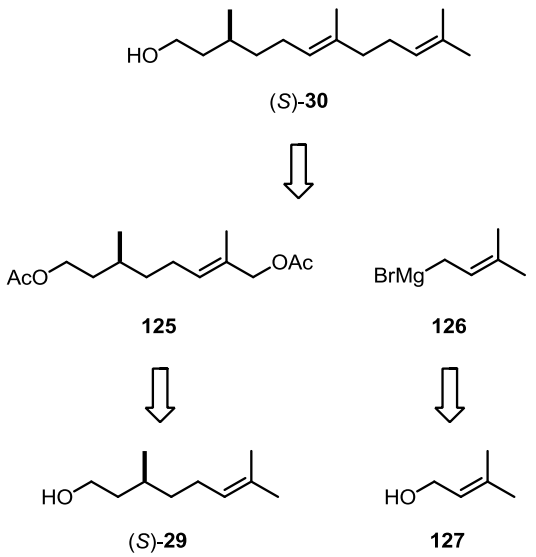
Die Mesylierung des Alkohols **118** konnte mit guter Ausbeute durchgeführt, auf dieser Stufe die beiden Enantiomere gaschromatographisch getrennt und der Enantiomerenüberschuss zu größer 99% bestimmt werden. Dieser ist die asymmetrische Alkylierung nach *D. A. Evans* zurückzuführen und für jene ein zu erwartendes Ergebnis darstellt.[51] Bei der anschließenden Überführung des Mesylats **122** in das Bromid **123** konnte das Produkt zwar dünnschicht- und gaschromatographisch nachgewiesen jedoch nicht in synthetisch brauchbaren Mengen isoliert werden. Dies ist auf einen noch höheren Dampfdruck des Bromids **123** im Vergleich zu dem entsprechenden Alkohol zurückzuführen. Für Alkylbromide ähnlicher Kettenlängen sind, ohne präparativ größeren Aufwand, auch nur Ausbeuten von >50% über die Synthesestufe der Mesylierung und Substitution bekannt.[53] Bedingt durch den geringen Durchsatz und die auftretenden Probleme wurde der erste Syntheseweg verworfen und einem zweiten retrosynthetischen Ansatz gefolgt.



117 **124**

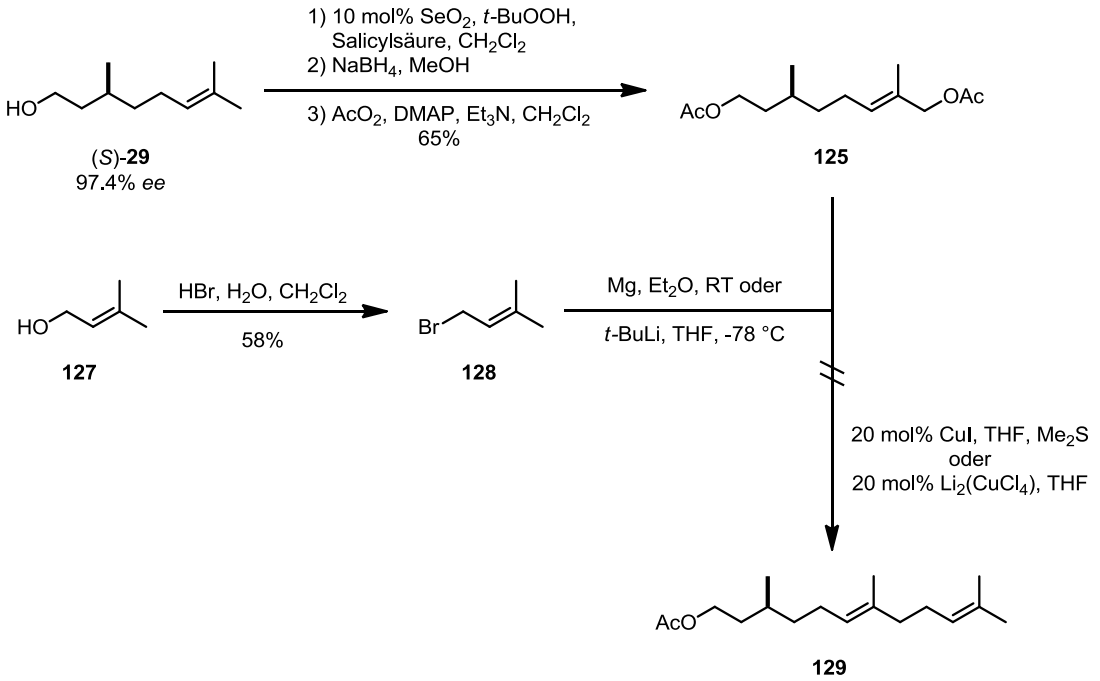
Schema 40: Cu-katalysierte Substitution nach *M. Christmann*

Ausgehend von den Ergebnissen von *M. Christmann* bei der Synthese übersprungener Diene durch Kupfer-katalysierte Substitution des allylischen Acetats von Geranylacetat scheint ein Aufbau von (*S*,*E*)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dienol (*S*)-**30** aus den beiden Terpenbausteinen (*S*)-Citronellol (*S*)-**29** und Prenol **127** möglich (s. Schema 40 und Schema 41).[54]



Schema 41: Retrosynthetische Analyse – (*S*)-Dihydrofarnesol (*S*)-**30**

Sowohl die Synthese des Diacetats **125** als auch die Synthese der Prenyl-*Grignard*-Regenzes **126** stellten kein synthetisches Problem dar und verliefen in Anlehnung an bekannte Vorschriften problemlos (s. Schema 42).[55] In initialen Versuchen konnte weder mit dem hergestellten *Grignard*-Reagenz noch mit dem entsprechenden Lithiumorganyl, welches über einen Metall-Halogen-Austausch mit *tert*-Butyllithium zugänglich ist, das Substitutionsprodukt beobachtet sondern lediglich voll entschütztes Edukt isoliert werden.

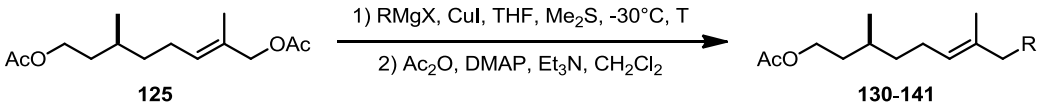


Schema 42: Synthese von (*S*)-Dihydrofarnesal (*S*)-**30** – Zweiter Ansatz

Ebenso erwies sich die Verwendung von Lithiumtetrachlorocuprat als nicht zielführend, wobei jedoch mit dem Phenylmagnesiumbromid die Substitution in beiden Fällen problemlos durchführbar war. Aus diesem Grund wurde eine Untersuchung bezüglich der Anwendbarkeit

der Methode auf *Grignard*-Reagenzien verschiedenster Art (s. Tabelle 10) durchgeführt und hierbei das Substitutionsprodukt einer Acetylierung unterzogen um Gemische aus noch acetyliertem und entschütztem Substitutionsprodukt zu vermeiden.

Tabelle 10: Cu-katalysierte Substitution – Screening von *Grignard*-Reagenzien



125 **130-141**

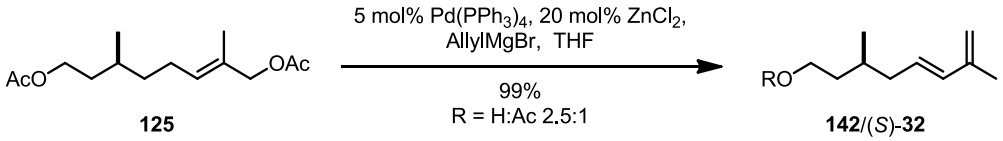
	R	X	t [h]	Ausbeute [%]	Produkt
1	Me	Br	1.0	40	**130**
2	Et	Br	1.0	52	**131**
3	*n*-Pr	Cl	1.0	58	**132**
4	*n*-Bu	Cl	1.0	56	**133**
5	*i*-Pr	Br	1.5	46	**134**
6	*i*-Bu	Cl	1.0	53	**135**
7	*c*-Pent	Cl	0.45	43	**136**
8	Ph	Br	0.45	67	**137**
9	Bn	Br	0.45	72	**138**
10	Vinyl	Br	1.0	48	**139**
11	Allyl	Br	1.0	-*	**140**
12	Ethinyl	Br	1.0	-*	**141**

1) 5.00 eq. RMgX, 20 mol% CuI, 2) 1.20 eq. Ac_2O, 10 mol% DMAP, 1.32 eq. Et_3N

* Es wurde nur vollständig entschütztes Startmaterial isoliert

Für alle untersuchten *Grignard*-Reagenzien konnten moderate bis gute Ausbeuten von 40-70% erzielt werden, wobei verzweigte und unverzweigte aliphatische, cylische und aromatische Reagenzien gleichermaßen gut umgesetzt werden konnten. Eine Besonderheit stellen bei dieser Reaktion anscheinend die ungesättigten Reagenzien dar. Im Gegensatz zu dem Vinylmagnesiumbromid, welches erwartungsgemäß das gewünschte Produkt in moderater Ausbeute lieferte, war eine Produktbildung bei der Verwendung von Allyl- und Ethinylmagnesiumbromid nicht zu beobachten und es konnte ebenfalls nur das entschützte Edukt isoliert werden.

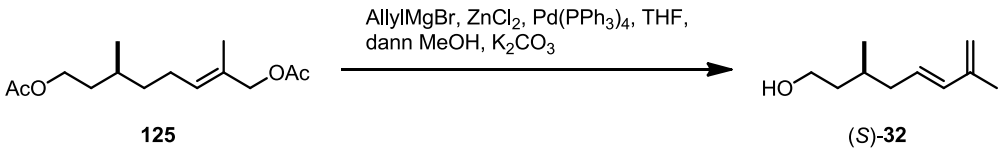
Diesem retrosynthetischen Ansatz folgend wurde eine *Negishi*-artige Kreuzkupplung zwischen dem Diacetat **125** und Allylmagnesiumbromid,[56] da es im Gegensatz zu dem entsprechenden Prenyl-*Grignard*-Reagenz kommerziell erhätlich ist, untersucht um weiterhin aus günstigen und einfach zugänglichen Edukten das (*S*,*E*)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dienol (*S*)-**30** zu synthetisieren (s. Schema 43).



Schema 43: Palladium-katalysierte Eleminierung

Hierbei kam es jedoch zu einer unerwarteten, aber präparativ nützlichen, Nebenreaktion. Anstelle des erwarteten Substitutionsproduktes wurde das Eliminierungsprodukt (*S*)-**32** erhalten. Dieses stellt, wie in Kapitel 2 gezeigt, das Edukt für die Synthese des (–)-*cis*-Cognac-/Whiskylactons dar. Um nicht ein Gemisch aus dem Alkohol (*S*)-**32** und seinem Acetat **142** zu isolieren wurde an die gezeigte Reaktion eine Entschützung angeschlossen, sodass ersterer in 80% Ausbeute über zwei Stufen aus Diacetat **125** bzw. in 52% Ausbeute über vier Stufen aus (*S*)-Citronellol (*S*)-**29** erhalten werden kann.

Tabelle 11: Synthese von (*S*,*E*)-3,7-Dimethylocta-5,7-dien-1-ol (*S*)-**32** und Kontrollexperimente



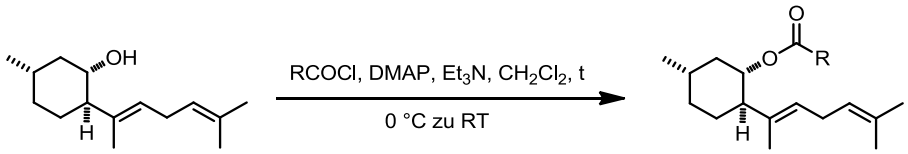
	$ZnCl_2$ [mol%]	$Pd(PPh_3)_4$ [mol%]	Ausbeute [%]
1	20	5.0	62
2	20	1.0	36
3	100	5.0	60
4	100	1.0	80
5	0	5.0	-[1]
6	0	5.0	-
7	20	0	-
8	20	0.5	-[2]

1) 5 mol% $Pd(PPh_3)_4$, 1.00 eq. $ZnCl_2$, 2.00 eq. AllylMgBr, 2.50 eq. K_2CO_3
[1] 1.50 eq. K_2CO_3
[2] Kein AllylMgBr zugegeben

Nach eingehender Untersuchung der Reaktionsbedingungen hinsichtlich einer möglichen Optimierung stellten sich die Verwendung von einem Äquivalent Zink(II)chlorid sowie einem Molprozent Tertrakistriphenylphosphinpalladium(0) als bestes Reaktandenverhältnis heraus (s. Tabelle 11). Ebenso konnten Kontrollexperimente zeigen, dass alle eingesetzten Reagenzien für den Ablauf der Reaktion von essentieller Bedeutung sind (vgl. Tabelle 11, Einträge 6-8) und diese auch nicht durch eine einfache Bildung eines π-allyl-Palladiumkomplexes und Zugabe einer Base realisiert werden kann (s. Tabelle 11, Eintrag 5).

Auch wenn selbst dieser zweite Versuch das (*S*,*E*)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dienol (*S*)-**30** zu synthetisieren scheiterte, obgleich er den Weg für die elegante Synthese zweier Naturstoffe ebnete, sollte abschließend die Regioselektivität der asymmetrischen Dihydroxylierung[57] und die dirigierende Wirkung verschiedener Homoallyl-Ester untersucht werden, da hierfür kein enantiomerenreines Carbonyl-En-Produkt nötig ist. Weitere retrosynthetische Ansätze bleiben offen und werden im folgenden Abschnitt näher besprochen.

Tabelle 12: Veresterungen des Cyclohexanol-Derivats **111**



111
20.0% *ee*

143

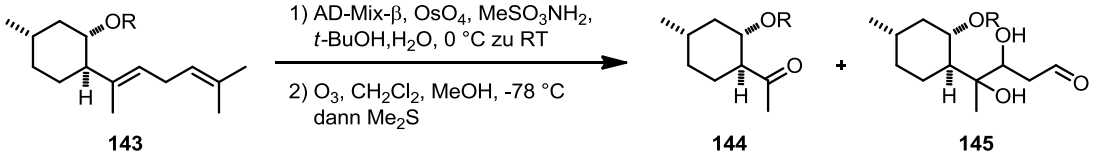
	R	t [h]	Ausbeute [%]	Produkt
1	Me	1.0	93	**143a**
2	Ph	1.5	90	**143b**
3	4-MeOPh	3.0	80	**143c**
4	4-NO_2Ph	1.0	83	**143d**

2.40 eq. RCOCl, 20 mol% DMAP, 2.64 eq. Et_3N

Für die Steuerung der Regioselektivität der Dihydroxylierung wurden vier verschiedene Ester synthetisiert,[55b] die sich alle in der sterischen bzw. elektronischen Eigenschaft des jeweiligen Restes unterscheiden (s. Tabelle 12). Ein Acetat **143a** soll im späteren Verlauf einen einfachen Ester repräsentieren, das Benzoat **143b** einen elektronenneutralen Substituenten, der aber in der Lage ist, mit den Resten des $(DHQ)_2PHAL$-/$(DHQD)_2PHAL$-Liganden des AD-Mixes in Wechselwirkung zu treten.[58] Dementsprechend stellen das 4-Nitro- und das 4-Methoxybenzoat **143d**/**143c** die elektronenarmen bzw. elektronenreichen Aromaten dar. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass die in guter Ausbeute erhaltenen Ester nicht über längere Zeit lagerstabil sind.

Um eine einfache Isolierung und schnelle Analyse der Regioselektivität zu ermöglichen wurde an die asymmetrische Dihydroxylierung nach *K. B. Sharpless* direkt eine Ozonolyse angeschlossen (s. Tabelle 13).

Tabelle 13: Asymmetrische Dihydroxylierung der Ester **143** nach *K. B. Sharpless*

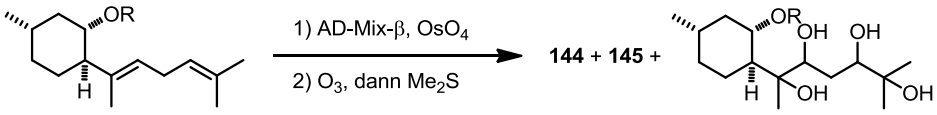


143 **144** **145**

	Edukt	R	Ausbeute [%] 114/145	Produkt
1	**111**	H	55/-	**112**
2	**111**	H	21/-*	**112**
3	**143a**	Ac	19/-	**144a**
4	**143b**	Bz	53/-	**144b**
5	**143d**	4-NO_2Bz	66/-	**144d**
6	**143c**	4-MeOBz	23/-	**144c**

1) 1.40 g/mmol AD-Mix-β, 0.6 mol% OsO_4, 1.00 eq. $MeSO_3NH_2$,
2) O_3, dann 2.50 eq. Me_2S
* Reaktion ohne Ligand durchgeführt

In der gesamten Versuchsreihe konnte weder das Produkt **145** noch dessen nicht durch Ozonolyse gespaltener Vorläufer nachgewiesen oder isoliert werden. Der beobachtete Zerfall bei GCMS-Messungen deutet lediglich auf das Vorhandensein von **144** und einem bei der Dihydroxylierung überoxidierten Tetra-/Pentaol **146** hin (s. Schema 44).



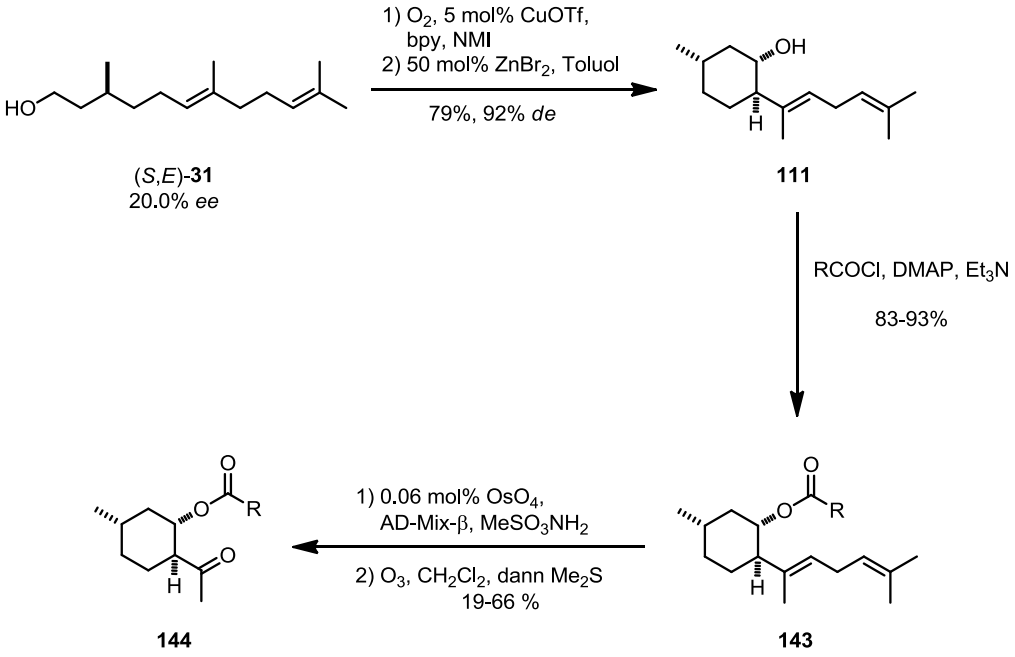
143 **146**

Schema 44: Produkte der asymmetrischen Dihydroxylierung

Somit überwiegt der sterische Anspruch des Cyclohexan-Rings gegenüber der attraktiven Wechselwirkung der Aromaten mit den Liganden des AD-Mixes in erster Instanz und kommt erst wieder bei der Überoxidation zum Tragen. Dies lässt sich durch die Ausbeuten belegen, da, je höher die Ausbeute für **144** ist, desto weniger Tetraol gebildet wurde. Für den elektronenarmen und elektronenneutralen Aromaten **143c**/**143b** sowie den freien Alkohol **111** wurden moderate Ausbeuten von 53-66% erzielt, wohingegen die Ausbeuten für den elektronenreichen Aromaten **143d**, den „nur“ geschützten Alkohol **143a** und vor Allem für den freien Alkohol **111** in der Reaktion ohne Liganden (s. Tabelle 13, Eintrag 2) nur bei rund 20% liegen. Daher scheint eine Übersteuerung des sterischen Anspruchs des Cyclohexan-Rings unmöglich. Dies verhindert eine Fertigstellung der Totalsynthese auf diesem Wege und verlangt nach einer Überarbeitung der retrosynthetischen Analyse, auf die im nächsten Abschnitt näher eingegangen werden soll.

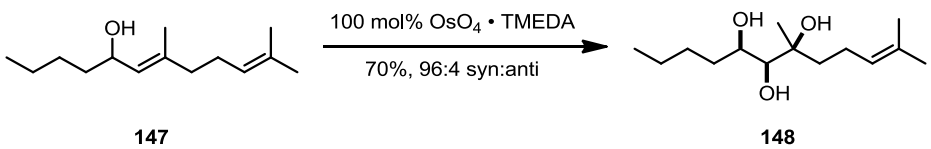
Zusammenfassung

Obwohl die Totalsynthese von Ashitabaol A **103** im Rahmen dieser Arbeit nach der gewählten retrosynthetischen Analyse nicht abgeschlossen werden konnte, so konnten doch bedeutende Ergebnisse im Hinblick auf einen Abschluss erzielt werden. Es war möglich die Carbonyl-En-Reaktion des (*S*)-Dihydrofarnesals (*S*,*E*)-**31** zu optimieren und die Dihydroxylierung des erhaltenen Cyclohexanol-Derivats **111** hinsichtlich ihrer Diastereo-selektivität zu untersucht (s. Schema 45).



Schema 45: Überisicht über die Arbeit zur Totalsynthese von Ashitabaol A **103**

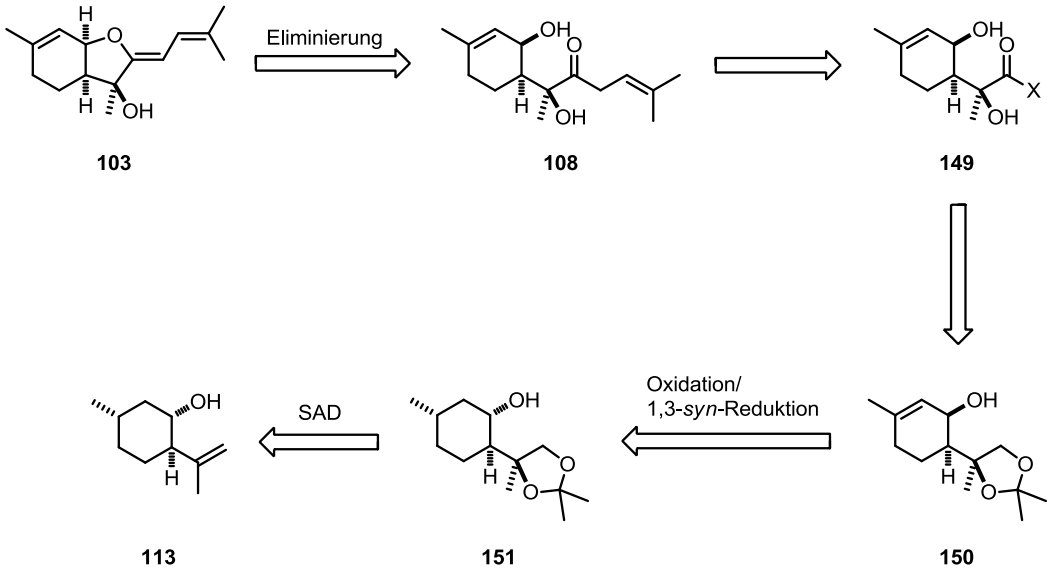
Nach diesen Ergebnissen scheint die Verwendung des kommerziell erhältlichen AD-Mixes für eine weitere Synthese wenig sinnvoll, da er bevorzugt zu einer Überoxidation des Edukts führt. Vielversprechender bezüglich einer selektiven Dihydroxylierung der homoallylischen Doppelbindung erscheinen in diesem Zusammenhang die Arbeiten von *T. Donohoe*, welcher sich eine Präkoordination eines Osmiumtetroxid-TMEDA-Komplexes zur selektiven Oxidation homoallylischer Doppelbindungen zu Nutze macht (s. Schema 46).[59]



Schema 46: Mögliche Steuerung der asymmetrischen Dihydroxylierung

Die Verwendung von äquimolaren Mengen Osmiumtetroxids scheint für eine eventuelle spätere Synthese in größerem Maßstab jedoch nicht praktikabel zu sein. Daher wird an dieser Stelle ein Wechsel der Synthesestrategie vorgeschlagen (s. Schema 47), dahingehend, dass der letzte Isoprenbaustein in einer späten Stufe der Synthese, durch

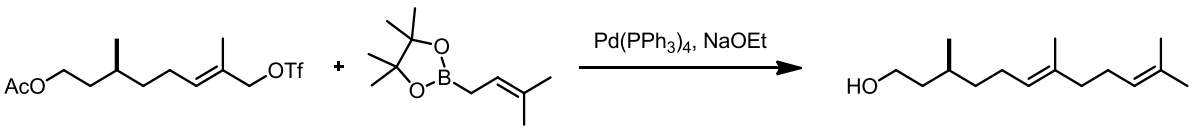
Addition an eine Carbonylverbindung, eingeführt und dadurch mit einem um fünf Kohlenstoffatome verkürzten Startmaterial begonnen werden kann.



Schema 47: Überarbeitete **r**etrosynthetische Analyse – Ashitabaol A **103**

Die grundsätzliche Idee einer Carbonyl-En-Reaktion gefolgt von einer asymmetrischen Dihydroxylierung bliebe bestehen, jedoch könnte auf Grund des zusätzlichen retrosynthetischen Schnittes mit dem kommerziell erhältlichen (–)-Isopulegol (–)-**113** als Edukt für die Totalsynthese gearbeitet werden.

Dies würde die Synthese des (*S*,*E*)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dienol (*S*,*E*)-**31** überflüssig machen, obwohl dies durch eine *Suzuki-Miyaura*-Kupplung (s. Schema 48) zwischen dem Prenyl-Bor-Reagenz **153**, welches in einer Stufe aus Pinacolatodiboran und Prenylacetat erhalten werden kann,[60] und dem Acetat **125** oder seinem entsprechenden Triflat **152** zugänglich sein sollte.



Schema 48: Mögliche Synthese von (S)-Dihydrofarnesal (*S*,*E*)-**31**

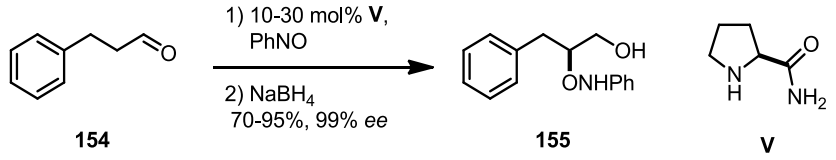
Im Rahmen der Arbeiten zur Totalsynthese von Ashitabaol A konnte zusätzlich eine Synthese des Alkohols (*S*)-**32** entwickelt und optimiert werden, welcher Eingang in die Synthesen des (–)-*cis*-Cognac- und (–)-*cis*-Whiskylactons **43c**/**50c** fand, einen interessanten sowie nützlichen Synthesebaustein darstellt und dessen Synthese einen kurzen und eleganten Zugang darstellt.

5 α-Oxygenierung α,β-ungesättgter Aldehyde

Stand der Forschung

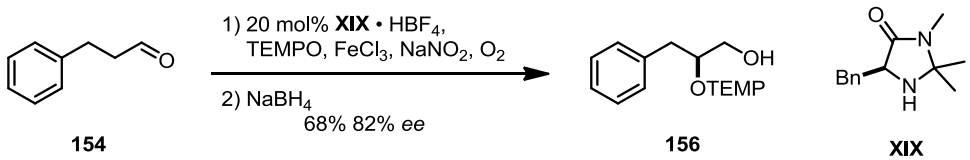
Ein häufig auftretendes Strukturmerkmal in isolierten Naturstoffen und chiralen Bausteinen, sind α-oxygenierte Carbonylverbindungen. Deren stereoselektive Synthese basiert trotz bekannter asymmetrischer Verfahren[16a, 57a] häufig auf der Oxidation vorgeformter Enolate, Enolether oder Enamine. Nur wenige direkte und asymmetrische α-Oxygenierungsmethoden von Aldehyden sind bisher bekannt, wobei je nach verwendeter Sauerstoffquelle (Nitrosobenzol/TEMPO, Dibenzoylperoxid, elementarer Sauerstoff) drei Reaktionstypen unterschieden werden können (Aminooxylierungen, Benzoyloxylierung und direkte Oxygenierung).

Im Jahre 2003 gelang es *D. W. C. MacMillan* und *Y. Hayashi* unabhängig voneinander die erste α-Aminooxylierung von aliphatischen Aldehyden (z.B. **154**) durchzuführen (s. Schema 49). Beide verwendeten L-Prolin **V** als Katalysator und Nitrosobenzol als Sauerstoffquelle und konnten gute Ausbeuten und sehr gute Enantioselektivitäten erzielen.[61]



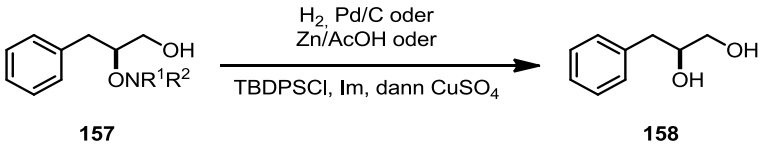
Schema 49: Erste organokatalytische asymmetrische α-Aminooxylierung

Eine weitere in Schema 50 gezeigte α-Aminooxylierung wurde von *M. P. Sibi* vier Jahre später entwickelt, bei der es sich jedoch um eine radikalische Funktionalisierung mit TEMPO und einem ein-Elektronen-Oxidans, unter Verwendung eines von *D. W. C. MacMillan* entwickelten Katalysators **XIX**, handelt.[62]



Schema 50: Radikalische α-Aminooxylierung nach *M. P. Sibi*[62]

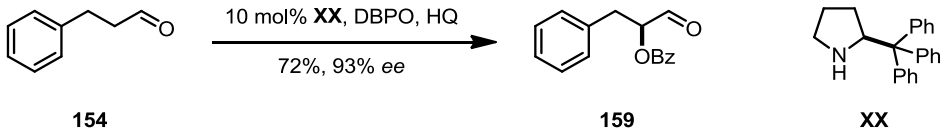
Bei derartigen Reaktionen, den α-Aminooxylierungen, wird zwar ein Sauerstoffatom übertragen, jedoch muss in einer anschließenden Defunktionalisierung die Sauerstoff-Stickstoff-Bindung in den entsprechenden Produkten 1**55**/**156** gespalten werden (s. Schema 51). Je nach weiteren funktionellen Gruppen im Substrat kann dies leicht zu der größeren synthetischen Herausforderung werden, da nicht viele Möglichkeiten zur Spaltung dieser Bindung bekannt sind.



157 158

Schema 51: Defunktionaliserung aminooxylierter Verbindungen

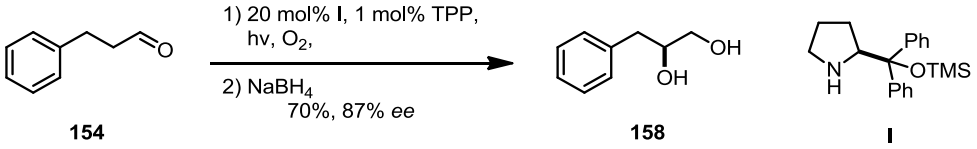
Im Gegensatz zu diesen beiden α-Aminooxylierungen stellt die α-Benzoyloxylierung nach *K. Maruoka* einen ganz anderen Reaktionstyp dar (s. Schema 52). Auf Grund des neuen Katalysators **XX** und seiner Stabilität gegenüber dem verwendeten Dibenzoylperoxid (DBPO) war es möglich, nicht nur ein Sauerstoffatom einzuführen, sondern auch gleichzeitig einen Benzoyl-geschützten Alkohol **159** zu generieren.[63]



154 159 XX

Schema 52: Erste organokatalytische asymmetrische α-Benzoyloxylierung

Eine anschließende Defunktionalisierung ist bei dieser Reaktion nicht nötig und somit kann effektiv ein chiraler Synthesebaustein, für weitere Funktionalisierungen, generiert werden. Die atomökonomischste Variante der α-Oxygenierung bleibt jedoch die direkte Einführung eines einzelnen Sauerstoffatoms. Dieses realisierte *A. Córdova* durch die Aktivierung von Sauerstoff mit Tetraphenylporphin zum Singulett-Sauerstoff und unter Verwendung des *Jørgensen-Hayashi*-Katalysators **I** (s. Schema 53) um direkt Diol **158** zu erhalten.[64]

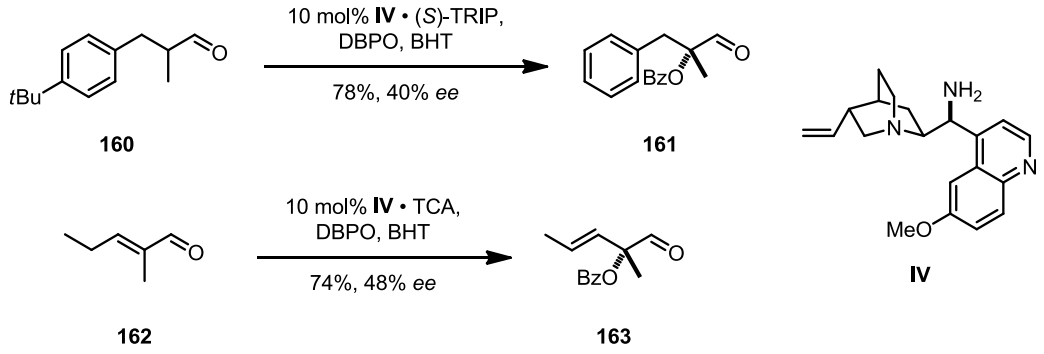


154 158 I

Schema 53: Direkte organokatalytische asymmetrische α-Oxidation nach *A. Cordova*[65]

Den Nachteil dieser Strategie stellt die verwendete Sauerstoffquelle dar, denn Singulett-Sauerstoff ist dafür bekannt, an *Diels-Alder*-Reaktionen, [2+2]-Cycloadditionen sowie En-Reaktionen teilzunehmen und schränkt dadurch die Substratbreite dieser α-Oxygenierung ein.[66]

In einer ausführlichen Studie zur α-Benzoyloxylierung von α-verzweigten Aldehyden und Enalen konnte *B. List* kürzlich eine weitere Katalysatorklasse, die Chinin-Amine, für die α-Oxygenierung etablieren und die ersten Ergebnisse für eine derartige α-Funktionalisierung verzweigter und ungesättigter Aldehyde **160** bzw. **162** präsentieren (s. Schema 54).[67]



Schema 54: Erste α-Benzoyloxylierung von α-verzweigten Aldehyden und Enalen

Trotz guter Ausbeuten und sehr guter α-Selektivitäten bei α-verzweigten Enalen liegen die Enantiomerenüberschüsse der entsprechenden Produkte **161**/**163** lediglich bei 40-83% für α-verzweigte Aldehyde und 46-59% für α-verzweigte Enale.

Somit stellt die α-Oxygenierung von α,β-ungesättigten Aldehyden, verzweigter oder nicht-verzweigter Natur, immer noch eine Herausforderung für den synthetischen Chemiker dar und würde, bei Erfolg, den Weg zu sehr komplexen, kleinen, chiralen Synthesebausteinen ermöglichen, welche wiederum einen (einfacheren) Zugang zu Naturstoffen darstellen könnten.

Ergebnisse und Diskussion

Die asymmetrische organokatalytische Benzoyloxylierung eines γ-substituierten Enals **164** verläuft über das reaktive Intermediat eines Dienamins **165**, wobei der Angriff an ein Nucleophil bevorzugt aus der α-Position erfolgen sollte, da sich die zweite Doppelbindung in einer thermodynamisch favorisierten Position befindet (s. Abbildung 13).

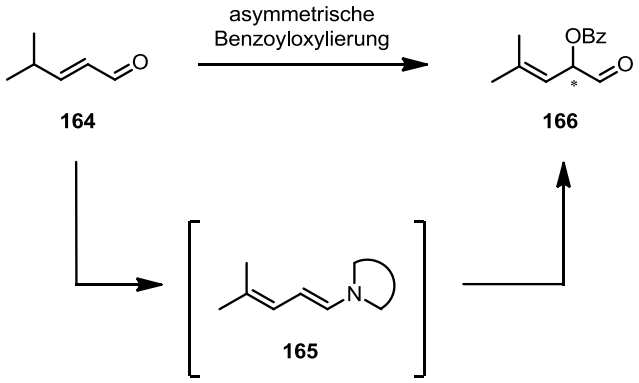


Abbildung 13: Intermediat der α-Benzoyloxylierung von Enalen

Das nach Hydrolyse des Katalysators erhaltene Produkt **166** würde hinsichtlich seiner Diversität an funktionellen Gruppen bezogen auf die Anzahl an Kohlenstoffatomen einen sehr interessanten Synthesebaustein darstellen. So ließen der Aldehyd, als auch die Doppelbindung, eine weitere Funktionalisierung zu und über dies könnte der asymmetrisch eingeführte Alkohol zu einem späteren Zeitpunkt entschützt werden.

Für die Bildung von Dien-/Enaminen stellten sich in den letzten Jahren diverse Pyrrolidin-basierte Katalysatoren, durch ihre gute Zugänglichkeit aus Prolin **V** und die mit ihnen erzielten Ergebnisse, als äußerst nützliche synthetische Werkzeuge heraus.[68]

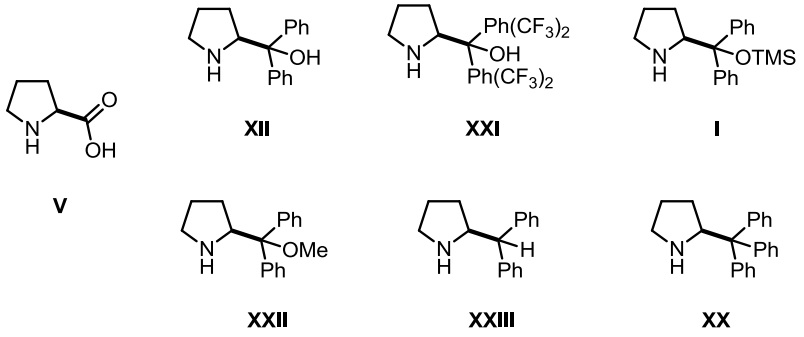
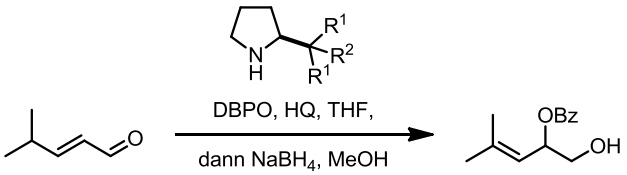


Abbildung 14: Verwendete Oganokatalysatoren

Aus diesem Grund sollten in einer ersten Untersuchung verschiedene leicht zugängliche bzw. kommerziell erhältliche Organokatalysatoren (s. Abbildung 14) auf den von ihnen erzeugten Enantiomerenüberschuss hin untersucht werden. Darunter befanden sich sowohl der *Jørgensen-Hayashi*-Katalysator **I**, welcher eine sehr breite Anwendung in der Dien-/Enamin-Aktivierung findet, als auch der von *K. Maruoka*,[63] eigens für seine Benzoyloxylierung, entwickelte Katalysator **XX**.[13]

Tabelle 14: α-Benzoyloxylierung – Katalysatorscreening



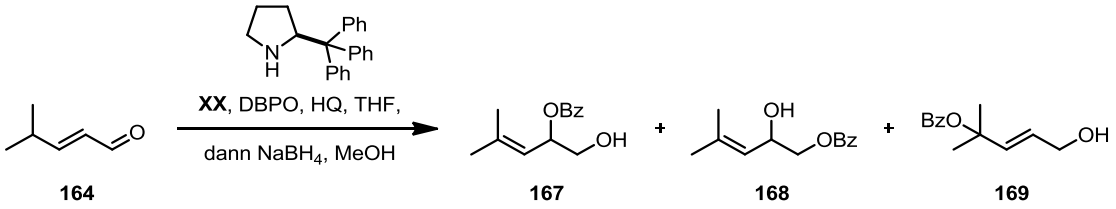
	Katalysator	R^1	R^2	*ee* [%]
1	**XXIII**	Ph	H	11
2	**XII**	Ph	OH	20
3	**XXI**	$Ph(CF_3)_2$	OH	40
4	**XXII**	Ph	OMe	21*
5	**I**	Ph	OTMS	67
6	**XX**	Ph	Ph	70

1.10 eq. DBPO, 5 mol% HQ, 25 mol% Katalysator, 30 °C, 24 h, dann 15 eq. $NaBH_4$, 1 h
* Anderes Enantiomer wird erhalten

[13] Der racemische und enantiomerenangereicherte Katalysator **VII** wurden in unserem Arbeitskreis von Dr. J. Stiller synthetisiert und freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Mit Diphenylprolinol **XII** und seinen Derivaten **XI**-**XIII**, einschließlich des *Jørgensen-Hayashi*-Katalysators **I**, konnten nur moderate Enantiomerenüberschüsse erzeugt werden, wohingegen der Katalysator **XX** mit 70% *ee* das beste Ergebnis lieferte (s. Tabelle 14). Eine Untersuchung der Racemisierung des gebildeten Produkts zeigte, dass sowohl nach 8 h sowie nach 24 h Reaktionszeit der selbe Enantiomerenüberschuss festgestellt werden kann. Infolgedessen wurde Katalysator **VII** für weitere Untersuchung der Reaktionsbedingungen herangezogen.

Tabelle 15: α-Benzoyloxylierung – Reaktionsoptimierung I



164 **167** **168** **169**

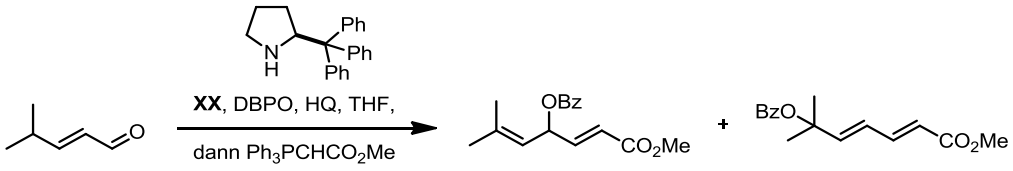
	t [h]	Additiv	Ausbeute [%] 167-169	167:168
1	3.5	-	17	-
2	8.0	-	26	-
3	24	-	37[1]	2.7:1
4	24	-[2]	30	-
5	24	$MgSO_4$	31	0.9:1
6	24	Na_2SO_4	27	5.0:1
7	24	$CaCl_2$	24	2.6:1
8	24	4Å MS	-[3]	-
9	24	-[4]	23	-

1.10 eq. DBPO, 5 mol% HQ, 25 mol% Katalysator, 30 °C, 24 h, dann 15 eq. $NaBH_4$, 1 h
[1] Verhältnis **167**+**168**:**169** = 3:1
[2] Katalysator und Substrat wurden über 24 h zugegeben
[3] Zersetzung
[4] DBPO wurde in 4 Portionen zugegeben

Zusätzlich zu der erwarteten Bildung des γ-Substitutionsproduktes (Verhältnis **167**+**168**:**169** = 3:1) kam es während der Reaktion zu einer Wanderung des Benzoats, wodurch insgesamt drei Produkte gebildet wurden von denen die α-Substitutionsprodukte (**167**:**168** = 2.7:1) chromatographisch nicht getrennt werden konnten (s. Tabelle 15). Eine verlängerte Reaktionszeit von 24 h ist zu bevorzugen, da somit die Ausbeute um 20%, gegenüber einer Reaktionszeit von 3.5 h gesteigert werden kann (vgl. Tabelle 15, Einträge 1-3). Hingegen bewirken eine Zugabe des Katalysators und des Substrats sowie die Zugabe des Dibenzoylperoxids in vier Portionen über die gesamte Reaktionszeit hinweg keine

Steigerung der Ausbeute (vgl. Tabelle 15, Einträge 4 und 9). Vor dem Hintergrund, dass Dibenzoylperoxid in seiner kommerziell erhältlichen Form mit 25-30% Wasser stabilisiert ist, wurde ebenfalls der Einfluss von verschiedenen gängigen Trockenmitteln als Additiv bei der Reaktion untersucht. Hierbei konnte keine Verbesserung der Ausbeute festgestellt und im Falle von aktiviertem Molsieb sogar eine totale Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden. Jedoch hatte die Verwendung dieser Additive einen Einfluss auf die Benzoatwanderung. So sorgte Natriumsulfat für eine Verbesserung des Verhältnisses, fand aber keinen Eingang in die Standardreaktionsbedingungen, da es ebenfalls zu einer Minderung der Ausbeute um 10% führte (vgl. Tabelle 15, Einträge 5-8). Um eine Isolierung der Produkte zu vereinfachen und die Benzoatwanderung vollständig zu unterdrücken, wurde anstelle der Reduktion auch eine *Wittig*-Reaktion als Folgereaktion untersucht.

Tabelle 16: α-Benzoyloxylierung – Reaktionsoptimierung II



164 171 172

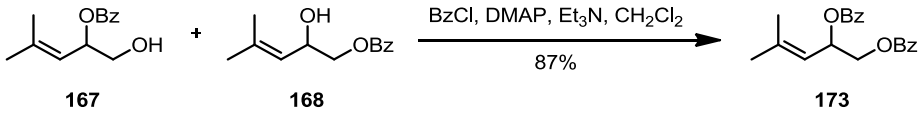
DBPO [eq.]	HQ [mol%]	t [h]	Ausbeute [%] 171+172
1.10	5.0	24	27*
2.50	5.0	24	27
5.00	5.0	24	21
1.10	50	24	23

1.10 eq. DBPO, 5 mol% HQ, 25 mol% **XX**, 30° C, dann 1.50 eq. Ph_3PCHCO_2Me

* Verhältnis **171**:**172** = 3:1

Die Verwendung dieser Folgereaktion erwies sich als äußert praktikabel, da die Produkte **171/172** nicht nur einfacher zu isolieren waren, sondern auch, wie erwartet, die Benzoatwanderung nicht zu beobachten ist (s. Tabelle 16). Somit ist diese einzig und allein auf die Reaktionsbedingungen der Reduktion zurückzuführen, was auch einen Zusammenhang mit den untersuchten Trockenmittel erklärt, da die jeweiligen Kationen unterschiedliche Lewis-Aciditäten aufweisen, unterschiedliche Komplexe mit dem Natriumborhydrid und dem mono-geschütztem Diol ausbilden. Nichtsdestoweniger ist die *Wittig*-Reaktion hinsichtlich der dabei erzielten Ausbeute der Reduktion nicht zu bevorzugen. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde auch noch der Einfluss verschiedener Konzentrationen des Dibenzoylperoxids und Hydrochinons währender der Reaktion untersucht, da diese den direkten Reaktionspartner – das Elektrophil – und den Radikalfänger darstellen, welcher ebenfalls essentiell ist um mögliche durch den Zerfall des

Dibenzoylperoxids gestarteten Radikalreaktionen zu inhibieren. Unglücklicherweise zeigten weder die Erhöhung der Menge des Hydrochinons noch die des Dibenzoylperoxids einen positiven Effekt auf die Ausbeute der Reaktion. Somit stellen die gewählten Reaktionsbedingungen weiterhin das beste Ergebnis dar, bedürfen aber noch weiterer Optimierung – auf mögliche Ansätze diesbezüglich wird im nächsten Abschnitt näher eingegangen.



Schema 55: Synthese des Dibenzoats **173**

Abschließend gelang es das Gemisch der α-Substitutionsprodukte in das entsprechende Dibenzoat zu überführen, welches auf Grund der beiden Aromaten leicht kristallisierte und somit eine Röntgenstruktur-Analyse ermöglichte, die den Strukturbeweis der erfolgreichen α-Oxygenierung γ-substituierter α,β-ungesättigter Aldehyde darstellt (s. Schema 55 und Abbildung 15).

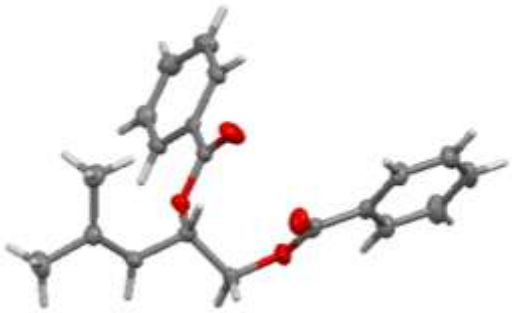
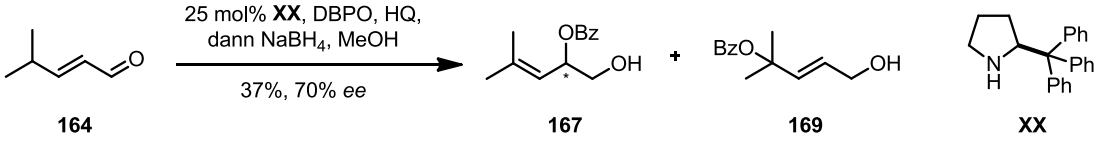


Abbildung 15: Kristallsturkur des Dibenzoats **173**

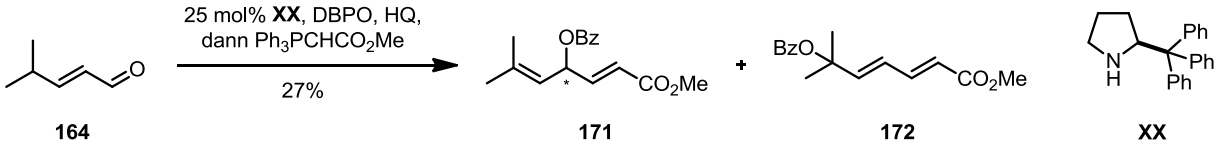
Zusammenfassung

Nach Untersuchung verschiedener Katalysatoren und Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte die bisher unbekannte α-Oxygenierung γ-substituierter α,β-ungesättigter Aldehyde mit einer Ausbeute von 37% und einem Enantiomerenüberschuss von 70% realisiert und die Konstitution des Produkts durch eine Kristallstruktur verifiziert werden (s. Schema 56 und Abbildung 15).



Schema 56: Übersicht über die Ergebnisse der α-Benzoyloxylierung – Teil I

Außerdem gelang es eine Eintopf-Oxygenierung-*Wittig*-Reaktion zu etablieren, durch die, zusätzlich zu der einfachen Oxygenierung der Zugang zu hochfunktionalisierten chiralen Synthesebausteinen ermöglicht wird (s. Schema 57).



164 **171** **172** **XX**

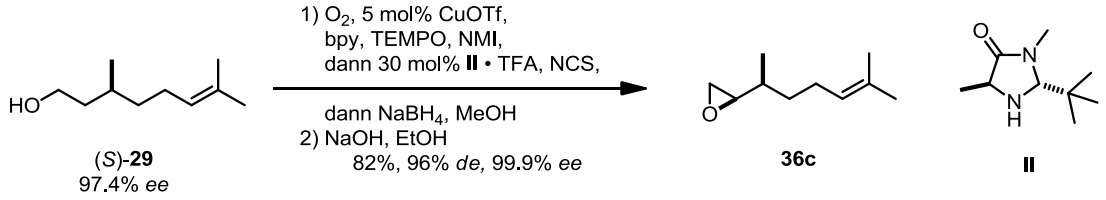
Schema 57: Übersicht über die Ergebnisse der α-Benzoyloxylierung – Teil II

Dennoch besteht auf Grund der moderaten Ausbeute und des Auftretens der γ-Substitution weiterer Optimierungsbedarf. Ein erster Ansatz hierfür wäre eine tiefergehende Untersuchung des Einflusses von Wasser, insbesondere das Wasser aus dem Dibenzoylperoxid, sowie Säureadditiven, welche bei der Dien-/Enamin-Aktivierung einen essentiellen Einfluss auf das Ergebnis der Reaktion ausüben. Überdies hinaus sollte eine extensivere Untersuchung verschiedener Katalysatoren (z.B. Oxazolidinon-basierte), da in dieser Arbeit nur Pyrrolidin-basierte Katalysatoren untersucht wurden, den gewünschten Erfolg bringen.

6 Zusammenfassung

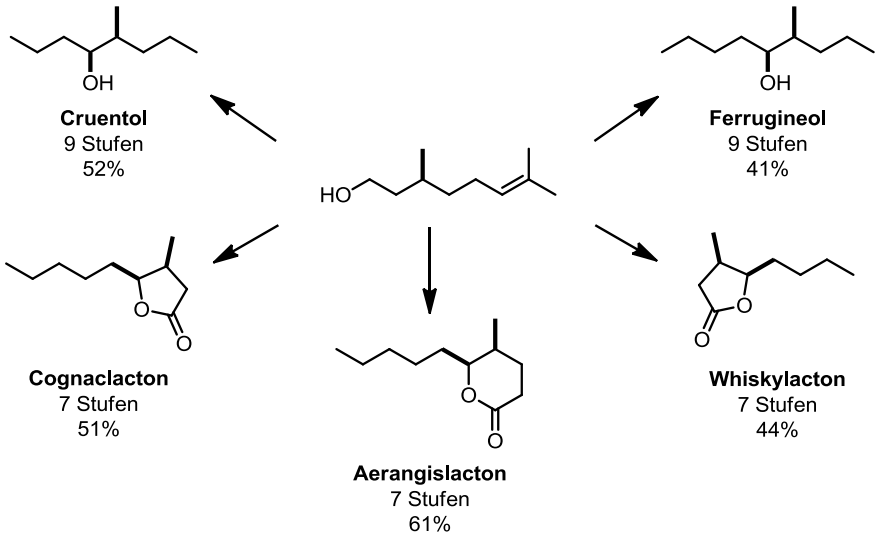
Im Hinblick auf die Nachhaltigkeit und den sorgsamen Umgang mit den uns zu Verfügung stehenden begrenzten Ressourcen gewinnt die Verwendung von nachwachsenden Rohstoffen als Startmaterialien in der Totalsynthese von Naturstoffen immer mehr an Bedeutung. Ebenfalls zeichnet sich ein Trend für die Berücksichtigung der Prinzipien grüner Chemie in Form von Eintopfreaktionen ab, durch die Reinigungsschritte und damit einhergehender Abfall vermieden wird.

Ein Beitrag zu dieser Entwicklung konnte durch die Kombination einer aeroben Oxidation mit einer organokatalytischen α-Chlorierung terpenoider Alkohole in einer Eintopfreaktion und deren Optimierung geleistet werden.



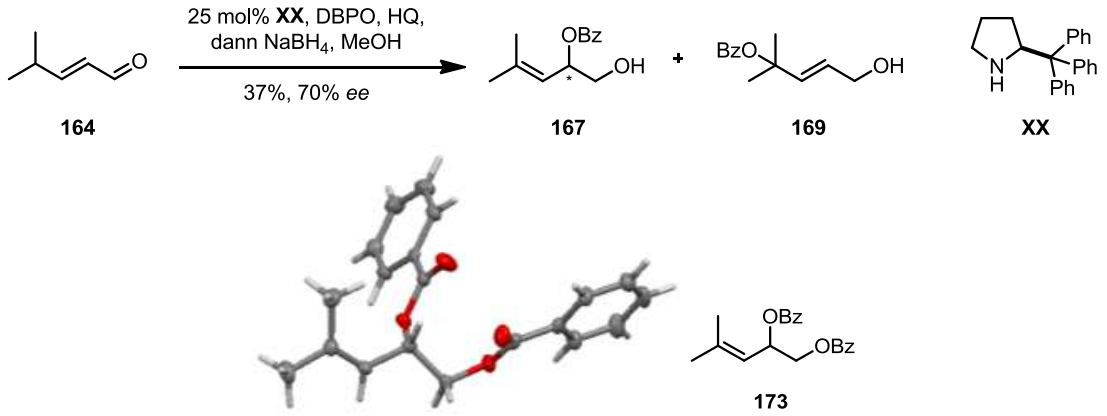
Schema 58: Optimierte Eintopf-Oxidation-Chlorierung

Die erreichten hohen Selektivitäten und eine flexible Syntheseplanung ermöglichten weiterhin die Synthese von Riechstoffen und Pheromonen in wenigen Stufen, mit guten Gesamtausbeuten und unter Verwendung von katalytischen Funktionalisierungen und aeroben Oxidationen.



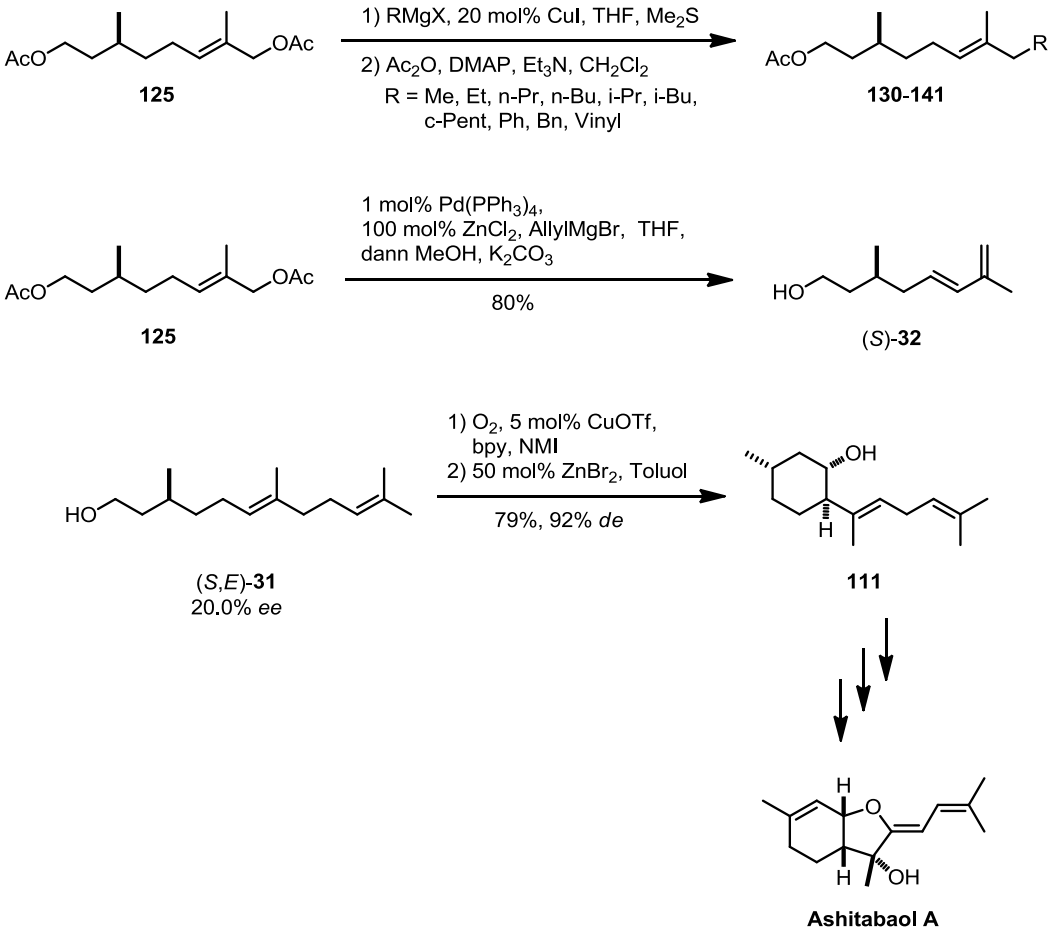
Schema 59: Übersicht über die synthetisierten Riechstoffe und Pheromone

Ferner konnte eine bisher unbekannte organokatalytische Benzoyloxylierung γ-substituierter Enale unter Dienamin-Aktivierung entwickelt werden, welche mit guter Selektivität und moderater Ausbeute den direkten Zugang zu benzoylierten ungesättigten α-Hydroxyaldehyden liefert. Diese stellen durch ihre vielfältige Funktionalisierungsmöglichkeit interessante Synthesebausteine dar.



Schema 60: Übersicht über die **α**-Benzoyloxylierung und Kristallstruktur des benzoylierten Produkts

Abschließend wurde im Rahmen von Studien zur Totalsynthese von Ashitabaol A nicht nur versucht die Synthese von Dihydrofarnesal auf katalytischem Wege zu realisieren, sondern auch eine Reihe homologer Citronellol-Derivate synthetisiert und ein erstes Ergebnis für die katalytische Carbonyl-En-Reaktion von Dihydrofarnesal erhalten.



Schema 61: Übersicht über die Ergebnisse zur Totalsynthese von Ashitabaol A

7 Experimenteller Teil

7.1 Arbeitstechniken

Allgemeine Hinweise

Falls nicht anders angegeben wurden alle Reaktionen in Normalschliff-Glasapparaturen durchgeführt und alle Chemikalien ohne vorherige Reinigung verwendet. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die Minderkomponente der eingesetzten Reaktanden.

Lösungsmittel

Die verwendeten Lösungsmittel wurden aus den jeweils technisch reinen Lösungsmitteln durch Destillation bei vermindertem Druck gewonnen. Hierzu wurden Rotationsverdampfersysteme auf Basis der Typen Rotavapor R-210 bzw. R-200 der Firma *Büchi* mit einer Wasserbadtemperatur von 50 °C und entsprechendem Druck verwendet. Mit diesen Rotationsverdampfersystemen wurden auch die Lösungsmittel und Eluentengemische entfernt.

Die trockenen Lösungsmittel wurden einem Lösungsmitteltrockensystem der Firma *MBRAUN* des Typs SPS-800 entnommen. Dieses wird mit Argon als Inertgas, aktivierten Aluminiumoxid-Säulen und Lösungsmitteln der Firma *Fischer Scientific* (HPLC Reinheit) betrieben.

Feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen

Die Reaktionsgefäße für feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden mit Septen verschlossen, evakuiert, mit einer Heißluftpistole (T > 400 °C) ausgeheizt, sekuriert und unter Inertgas (Argon) abgekühlt. Die Reaktionen wurden in den jeweiligen trockenen Lösungsmitteln unter Inertgasatmosphäre (Argon) durchgeführt. Die flüssigen Reaktanden wurden mittels Einwegspritzen und entsprechenden Einwegkanülen, die festen Reaktanden im Argongegenstrom zugegeben.

Die Volumina der metallorganischen Reaktanden wurden während den entsprechenden Reaktionen mit Hilfe einer Spritzenpumpe der Firma *kdScientific* des Typs KDS 200 CE zugegeben. Die jeweiligen Flussraten sind aufgelöst nach Volumina und Zeit angegeben.

Reaktionskontrolle und R_f -Wert-Bestimmung

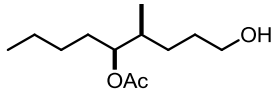
Die Reaktionskontrolle, R_f -Wertbestimmung und Detektion der einzelnen Fraktionen bei der säulenchromatographischen Reinigung erfolgte durch Dünnschichtchromatographie mit Kieselgel auf Aluminiumfertigplatten als stationärer Phase (Kieselgel 60 F_{254} der Firma *Merck*) und den jeweils angegebenen Eluentengemischen der destillierten Lösungsmittel. Alle DC-Platten wurden zuerst unter einer UV-Lampe (λ = 254 nm) untersucht und im Folgenden mit dem Kägi-Miescher-Reagenz[69] (450 mL EtOH, 25 mL Anisaldehyd, 25 mL konz. H_2SO_4, 8 mL AcOH) oder $KMnO_4$ (5 g $KMnO_4$, 20 g, K_2CO_3, 5 mL 1N $NaOH_{aq.}$,

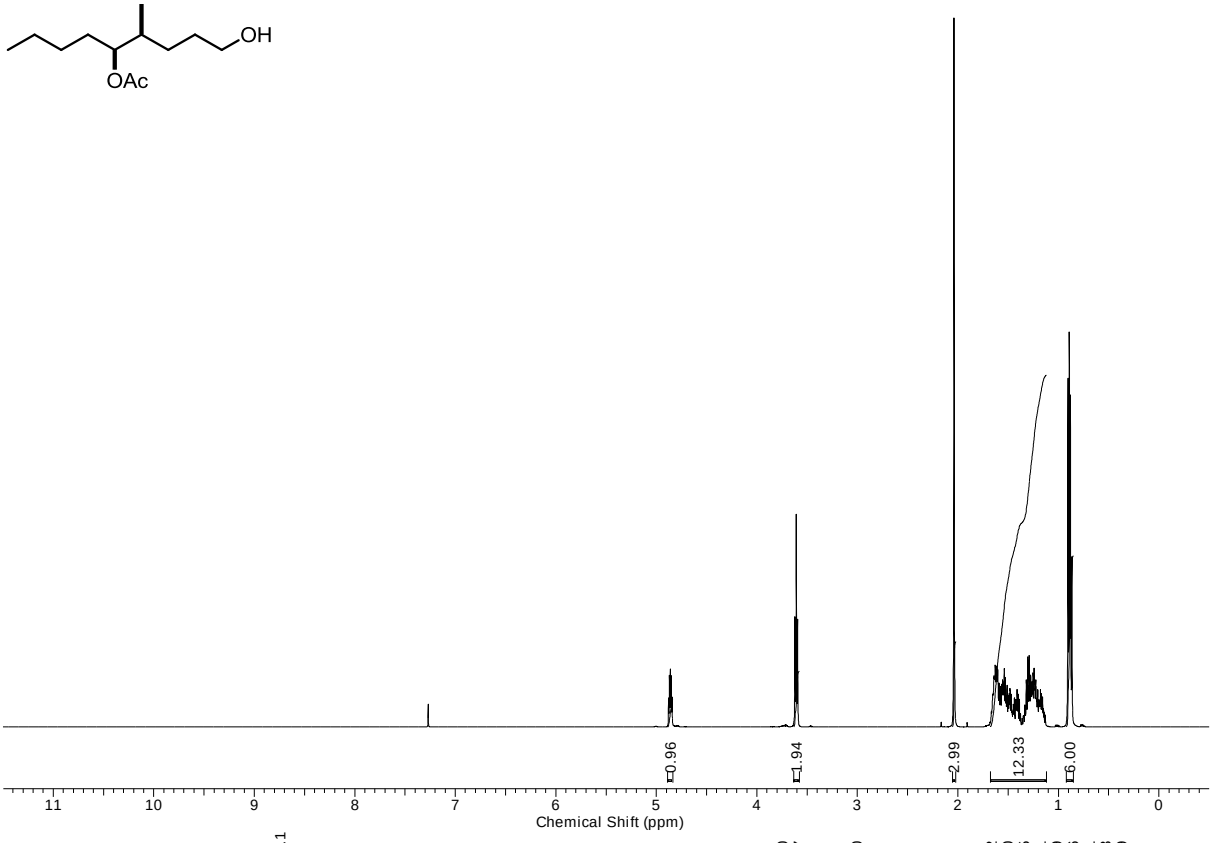
300 mL) chemisch angefärbt. Die Entwicklung der angefärbten DC-Platten erfolgte durch thermische Belastung mit einer Heißluftpistole (200 - 300 °C).

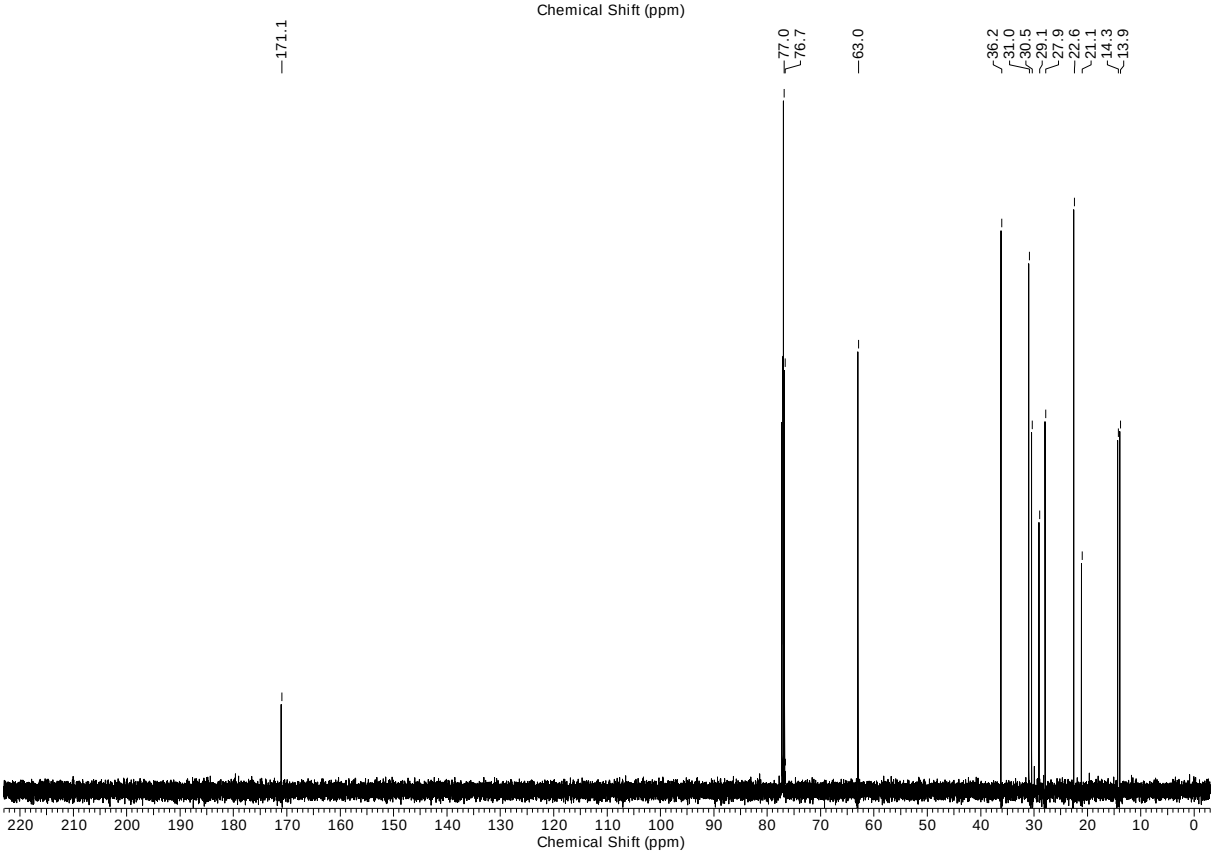
Chromatographie

Die säulenchromatographischen Trennungen wurden in Glassäulen (Ø: 10-80 mm, h: 300-700 mm) bei erhöhtem Druck mit Kieselgel (Kieselgel 60, 230-400 mesh, Porendurchmesser: 40-63 µm) der Firma *Macherey-*

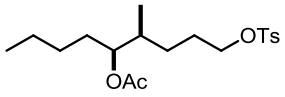
(4*S*,5*S*)-1-Hydroxy-4-methylnonan-5-ylacetat (92c)

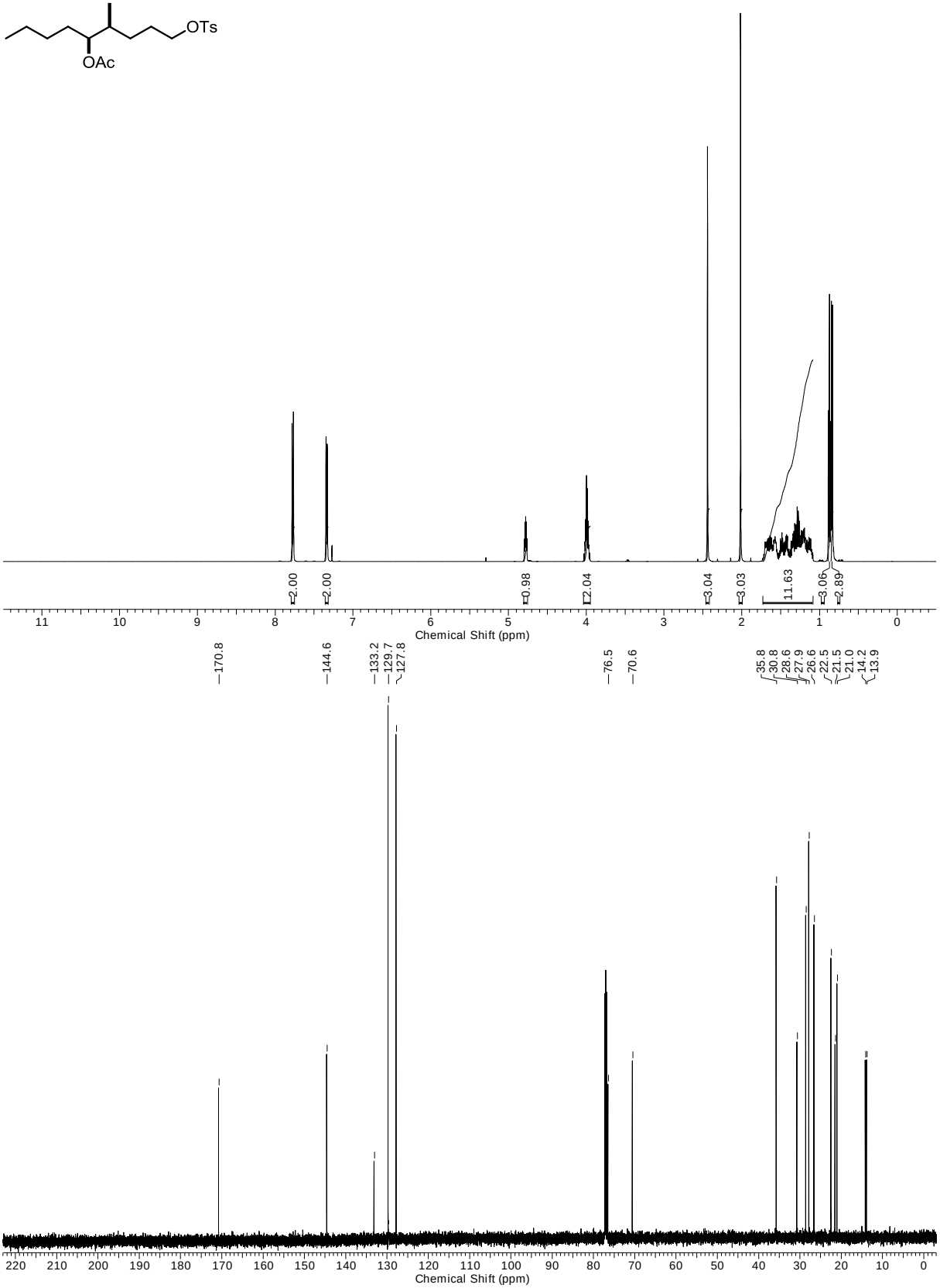




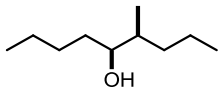


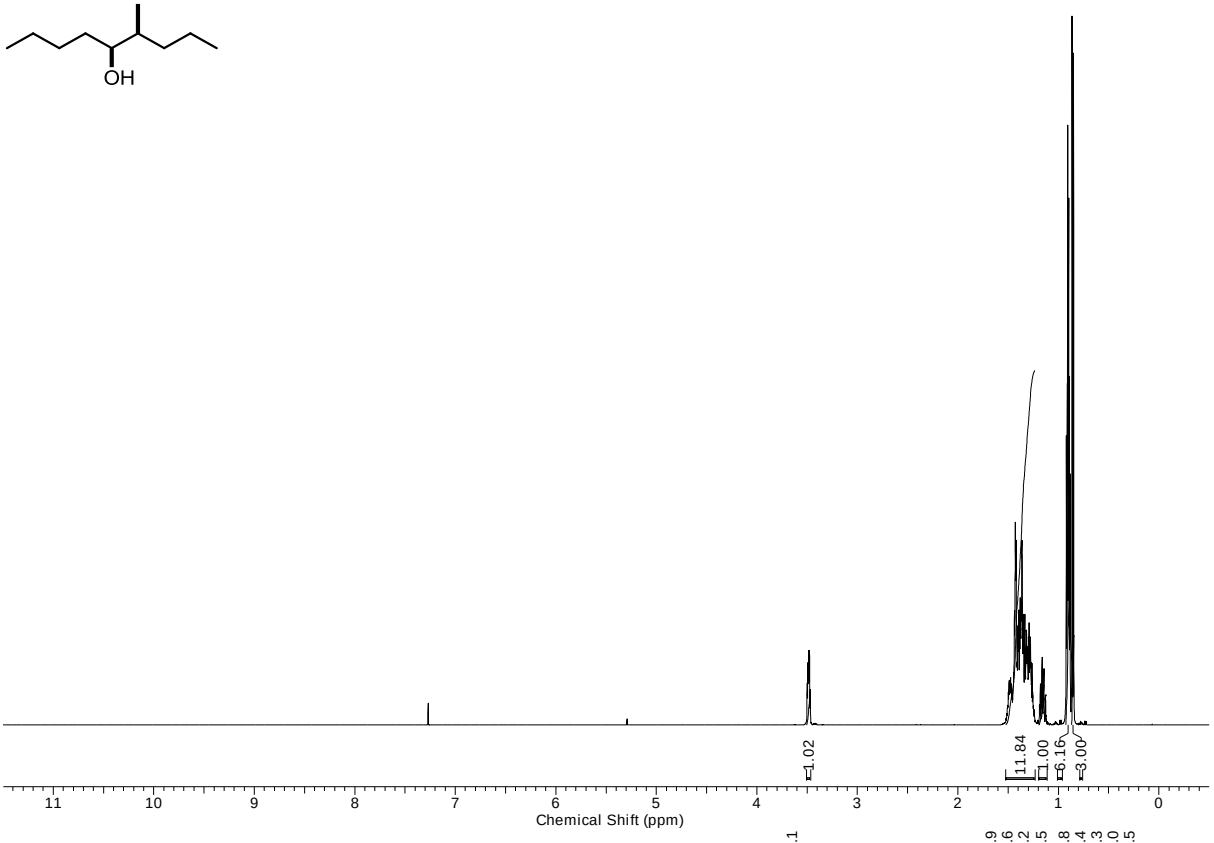
(4*S*,5*S*)-5-Methyl-8-(tosyloxy)octan-4-ylacetat (97c)

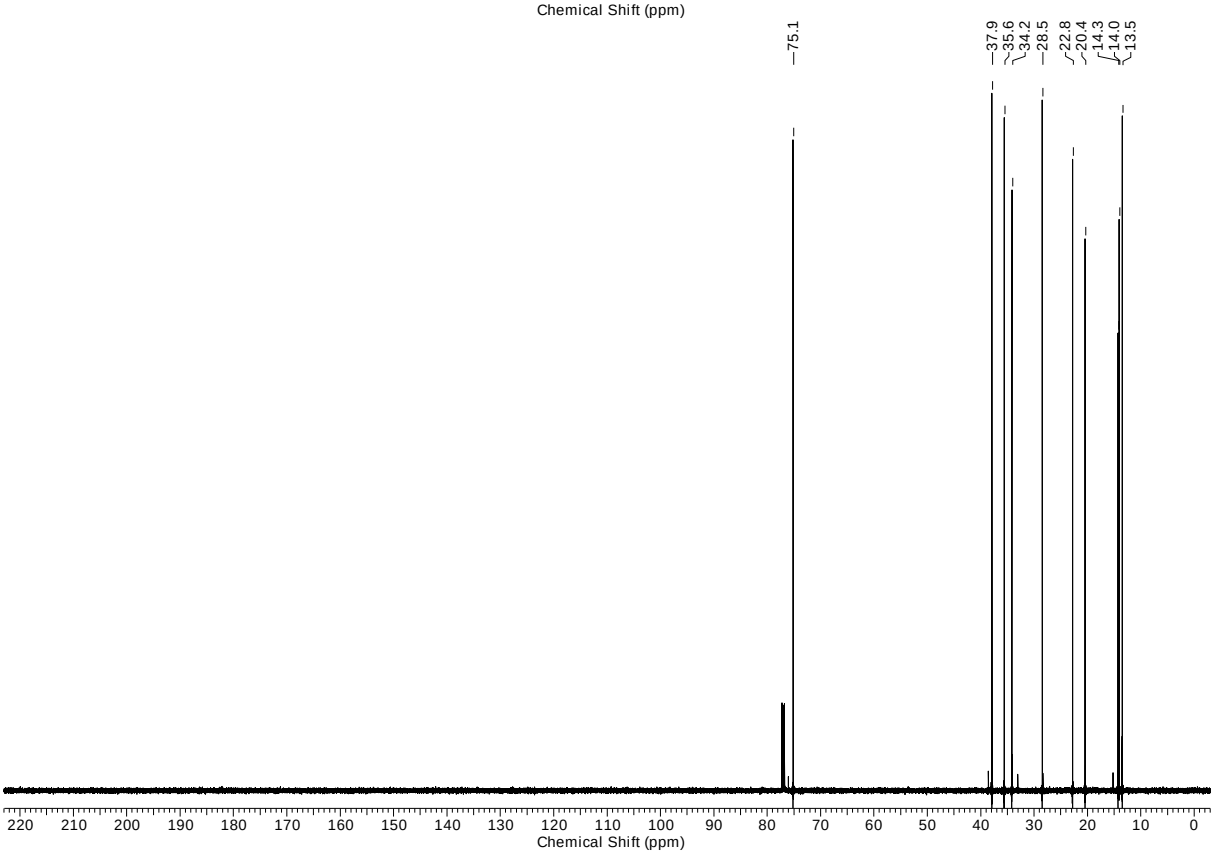




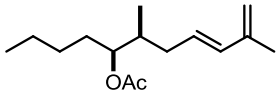
(4*S*,5*S*)-4-methylnonan-5-ol (78c)

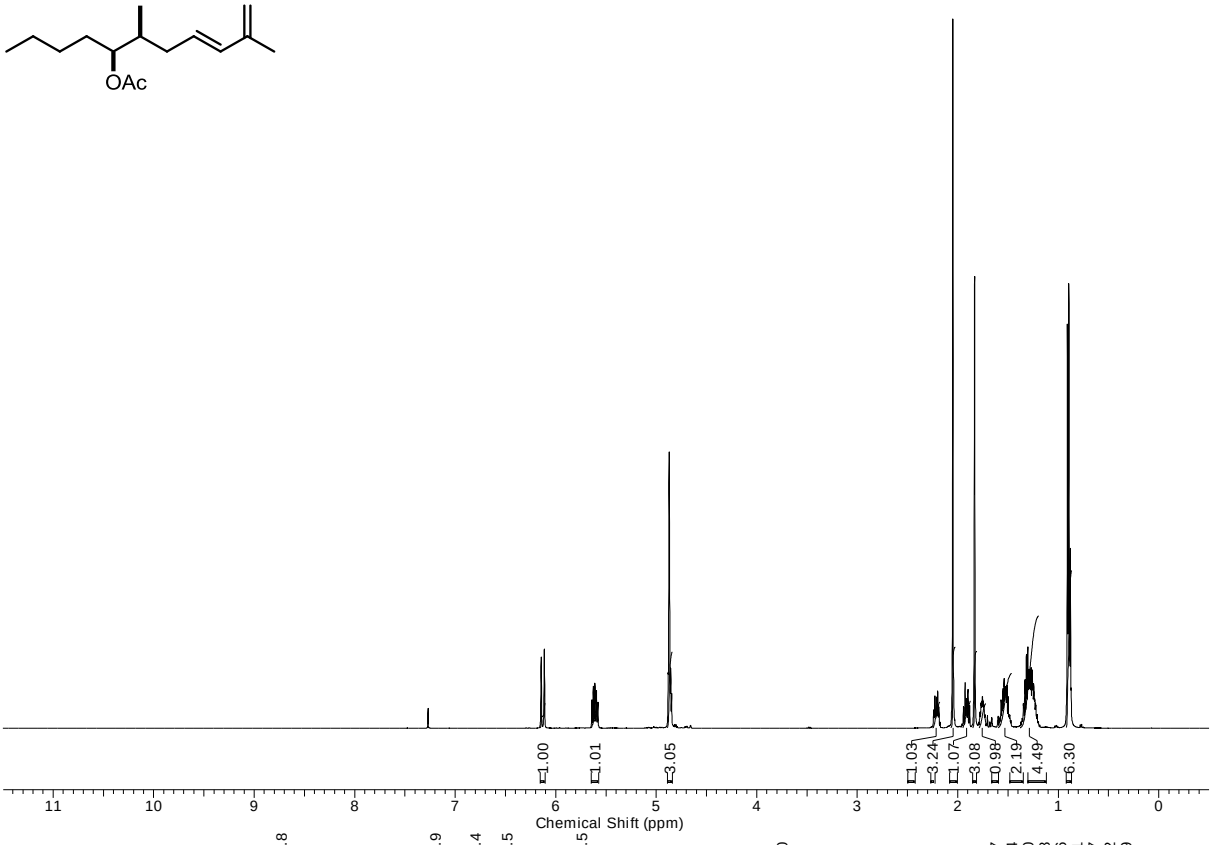


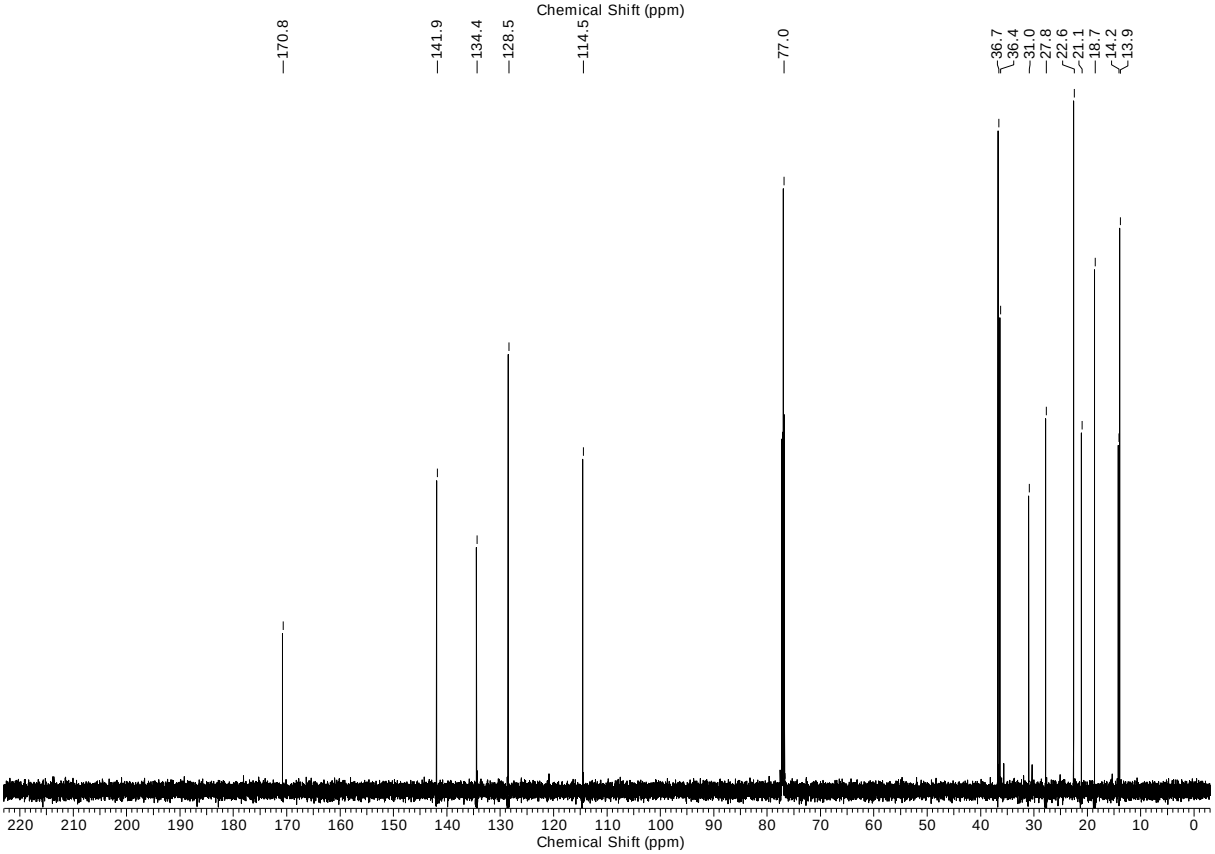




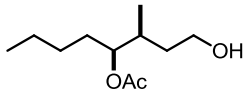
(5*S*,6*S*,*E*)-6,10-Dimethylundeca-8,10-dien-5-ylacetat (177c)

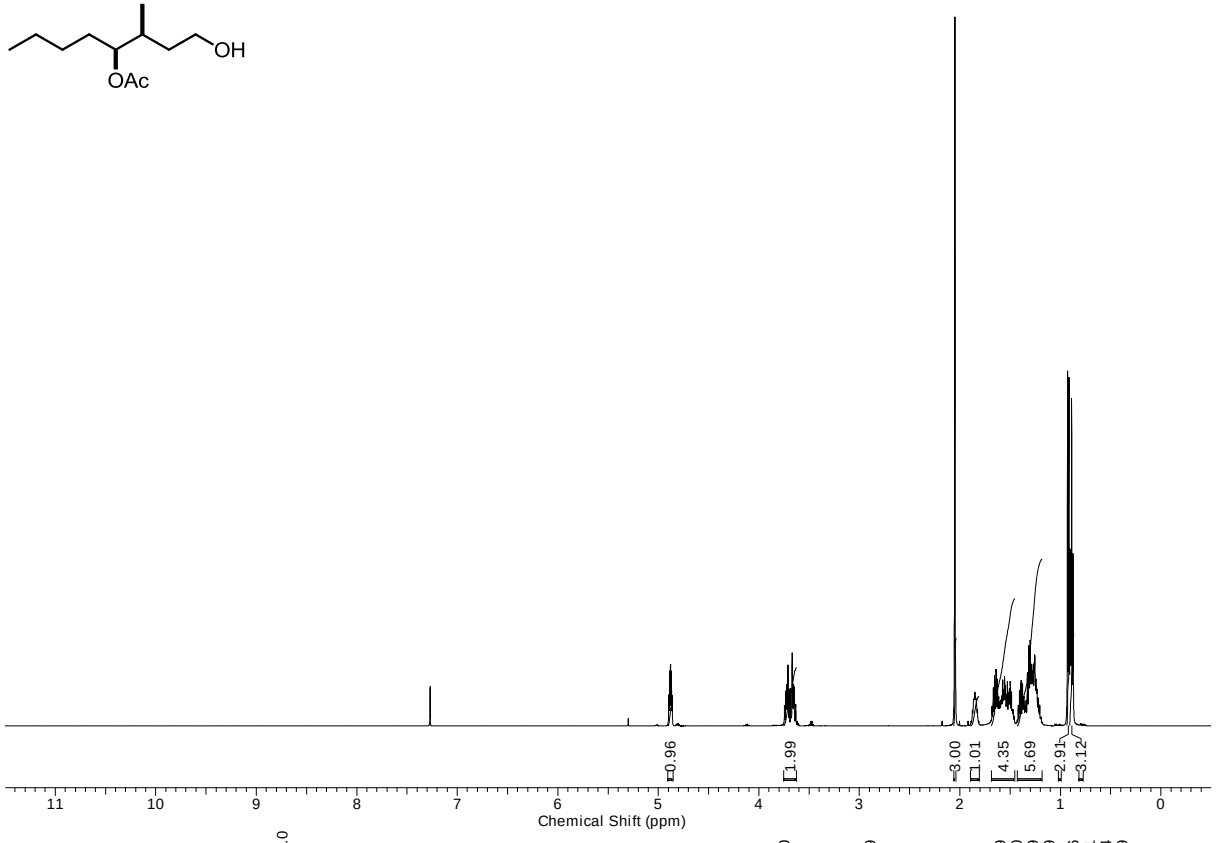


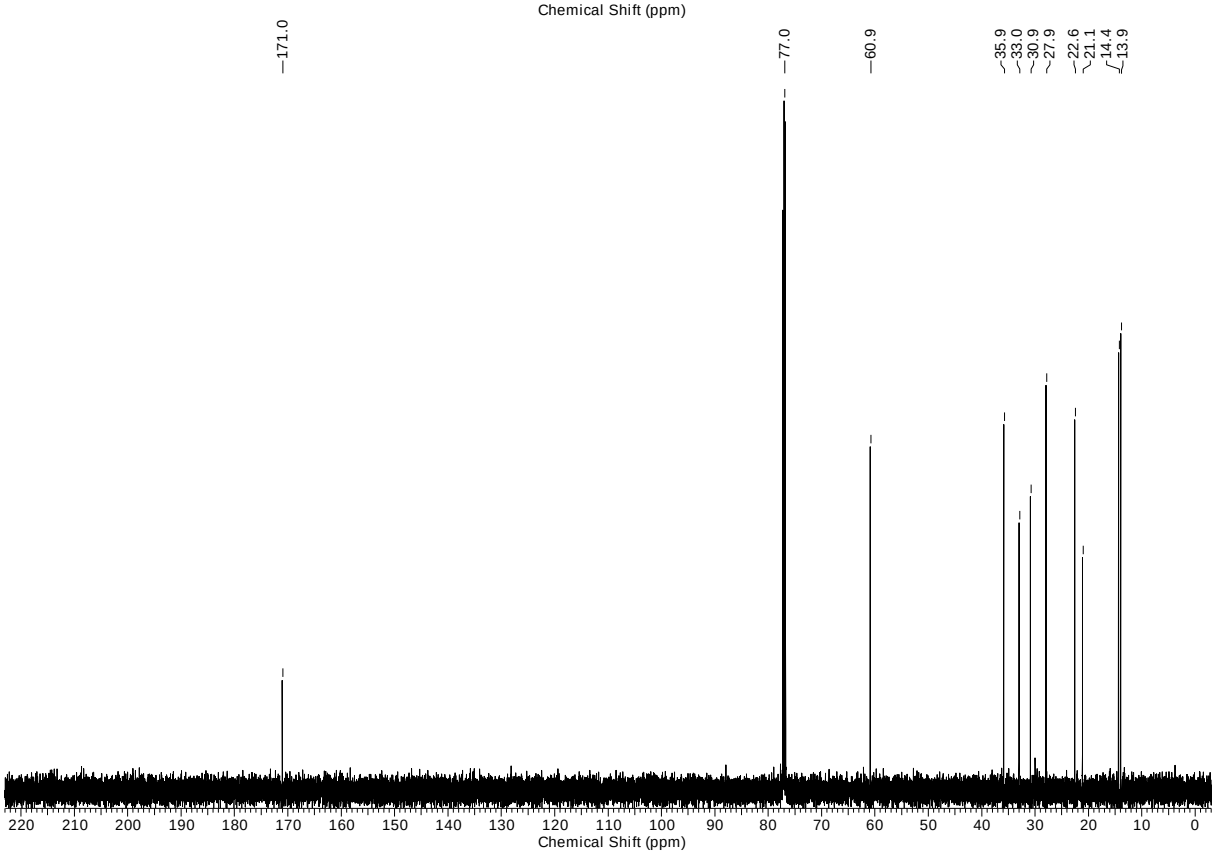




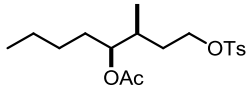
(4*S*,5*S*)-1-Hydroxy-4-methylnonan-5-ylacetat (94c)

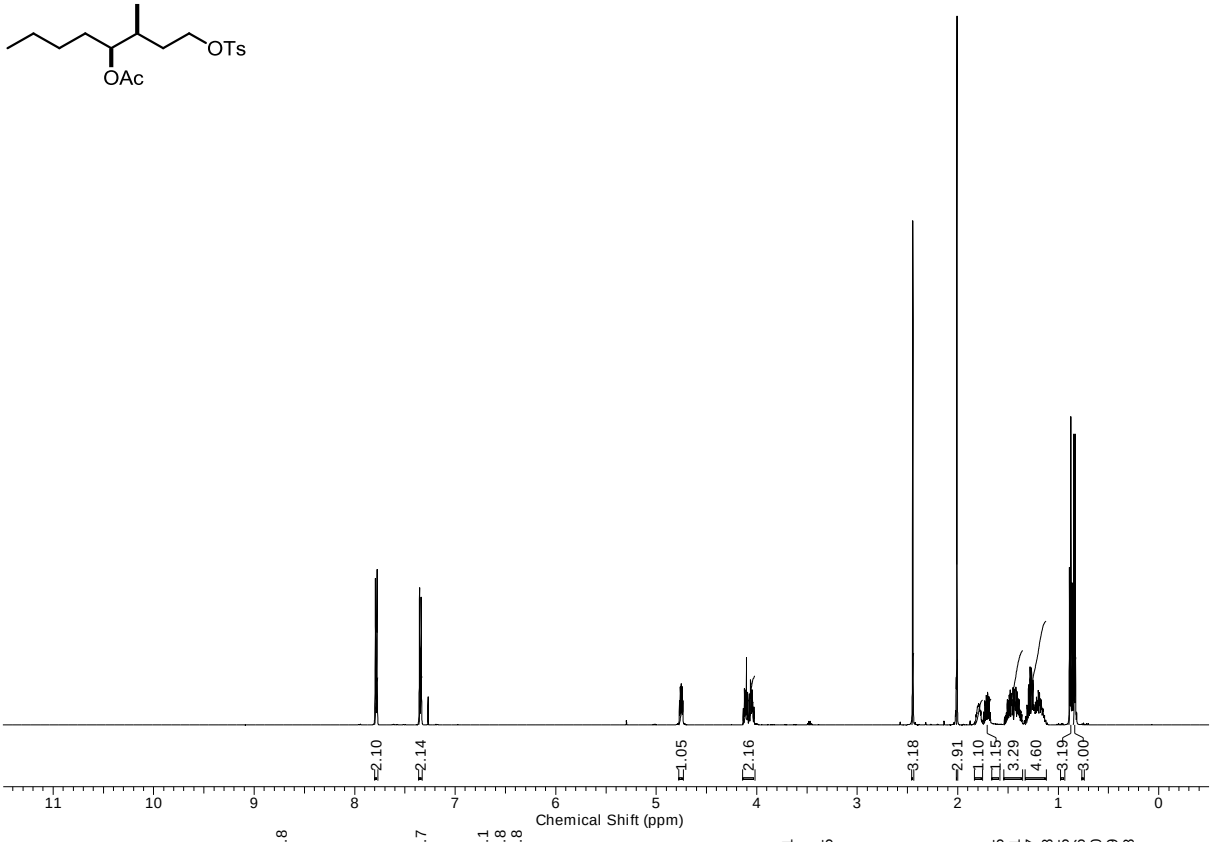


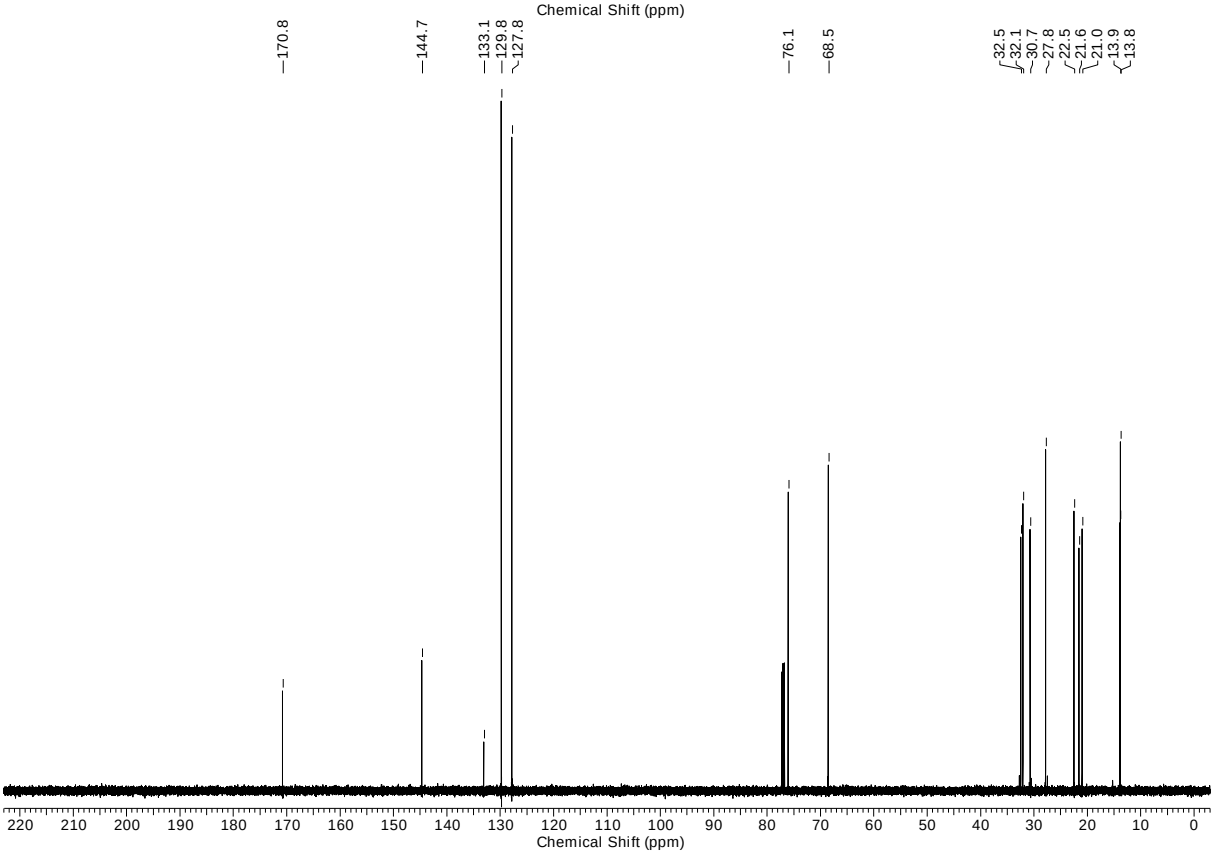




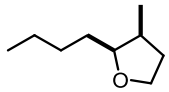
(4*S*,5*S*)-4-Methyl-1-(tosyloxy)nonan-5-ylacetat (96c)

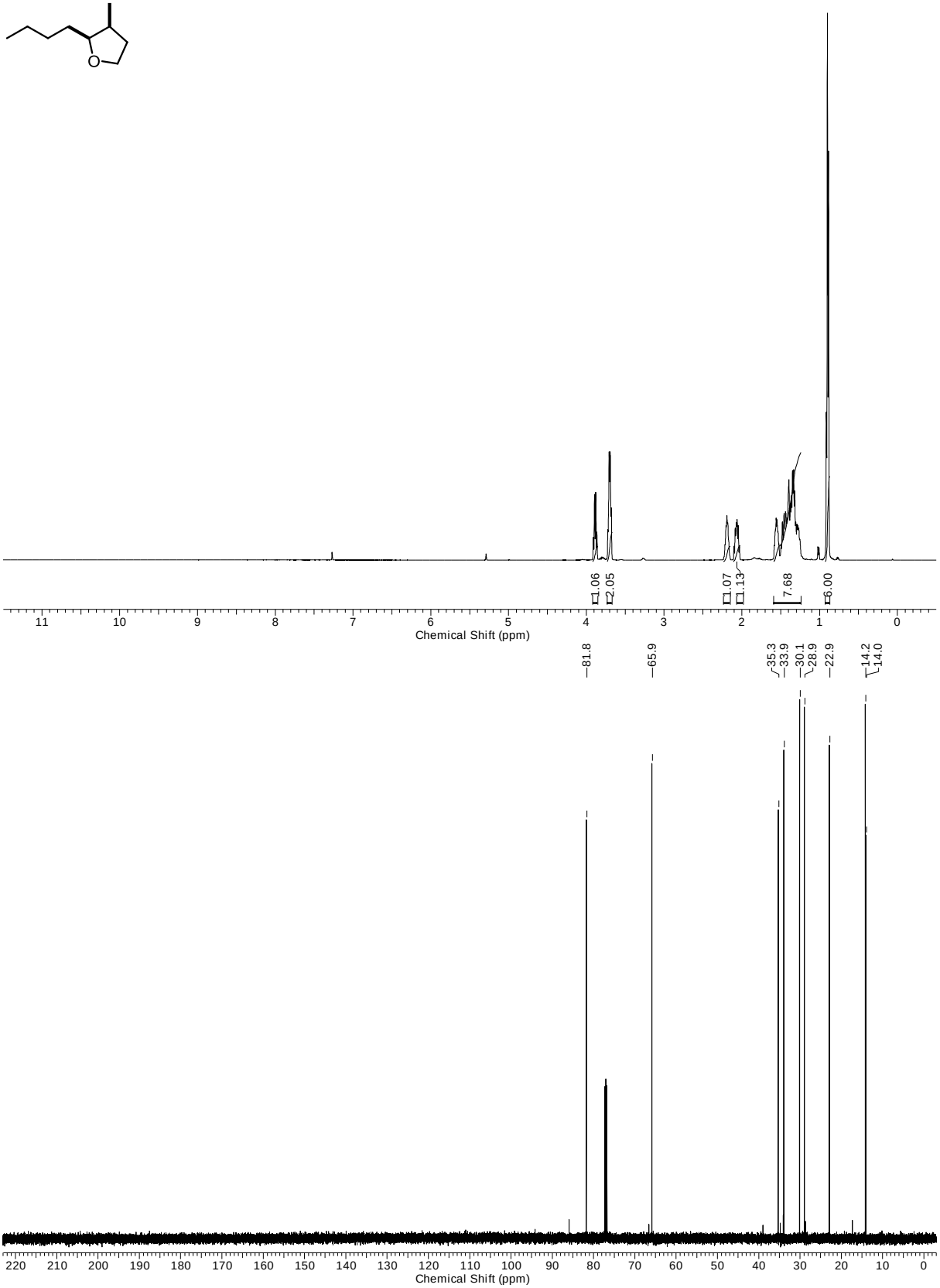




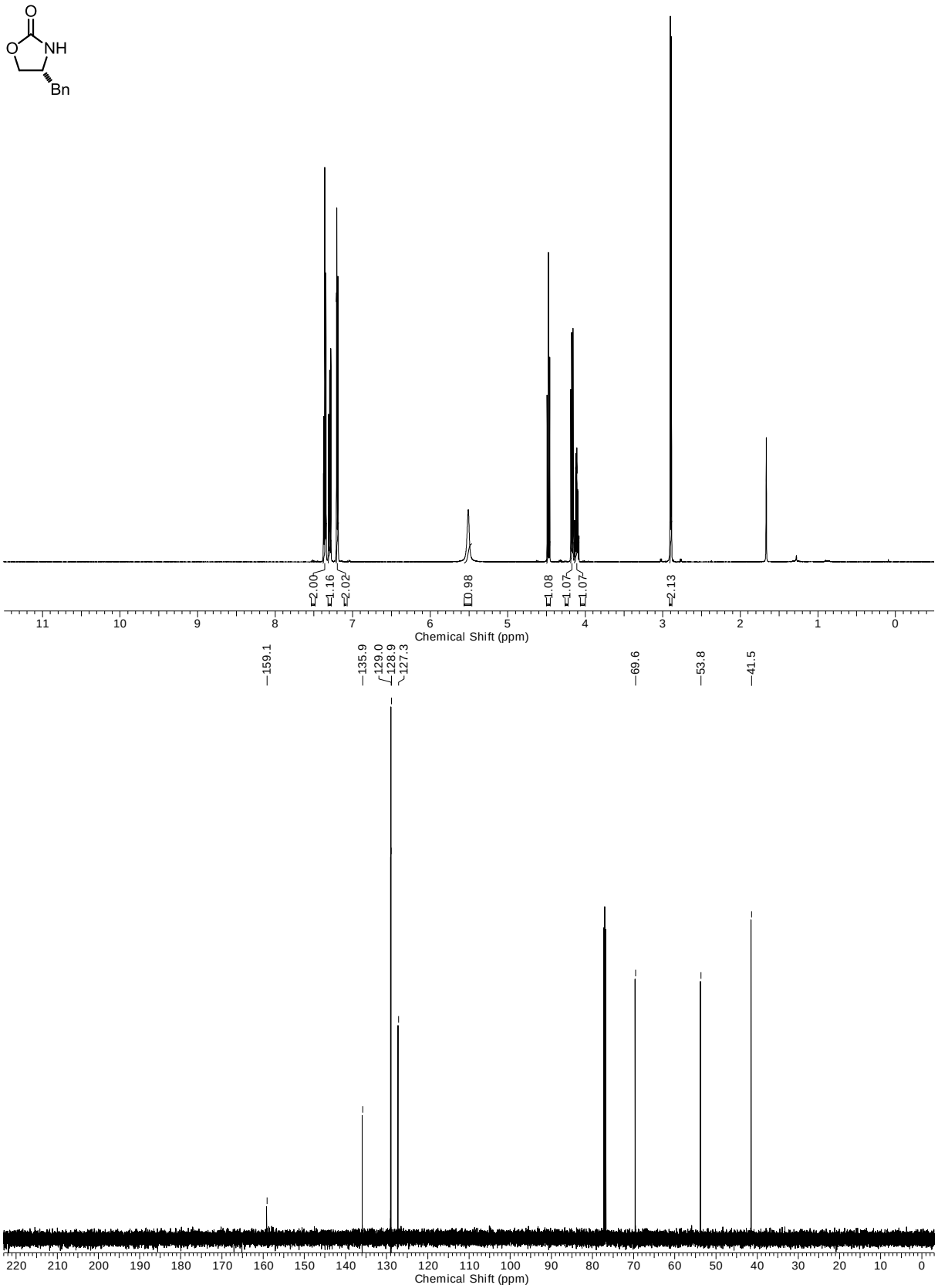


(2*S*,3*S*)-2-Butyl-3-methyltetrahydrofuran (95c)

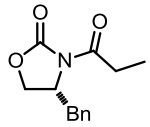


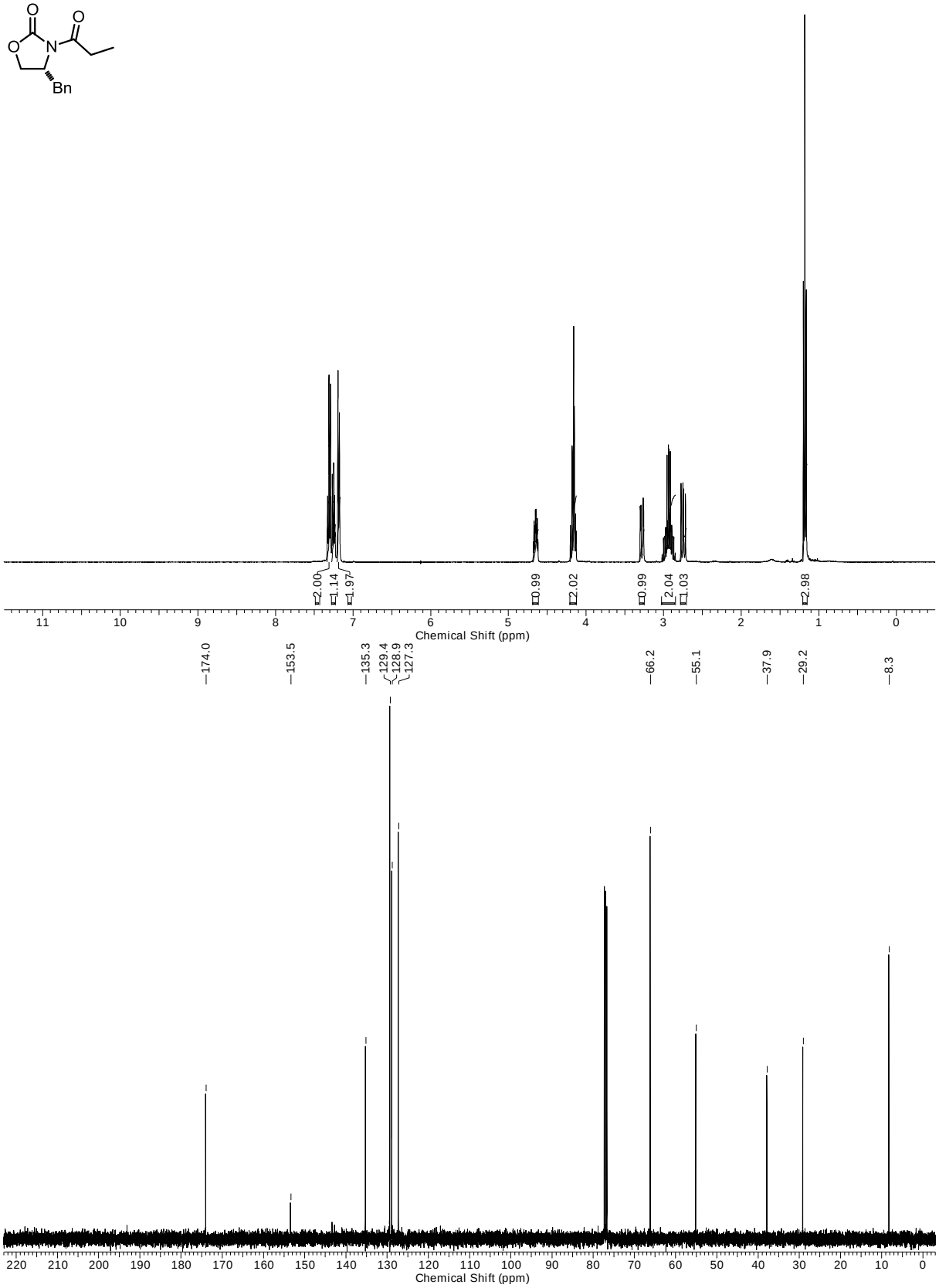


(4*R*)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (119)

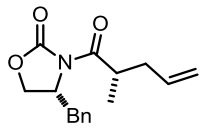


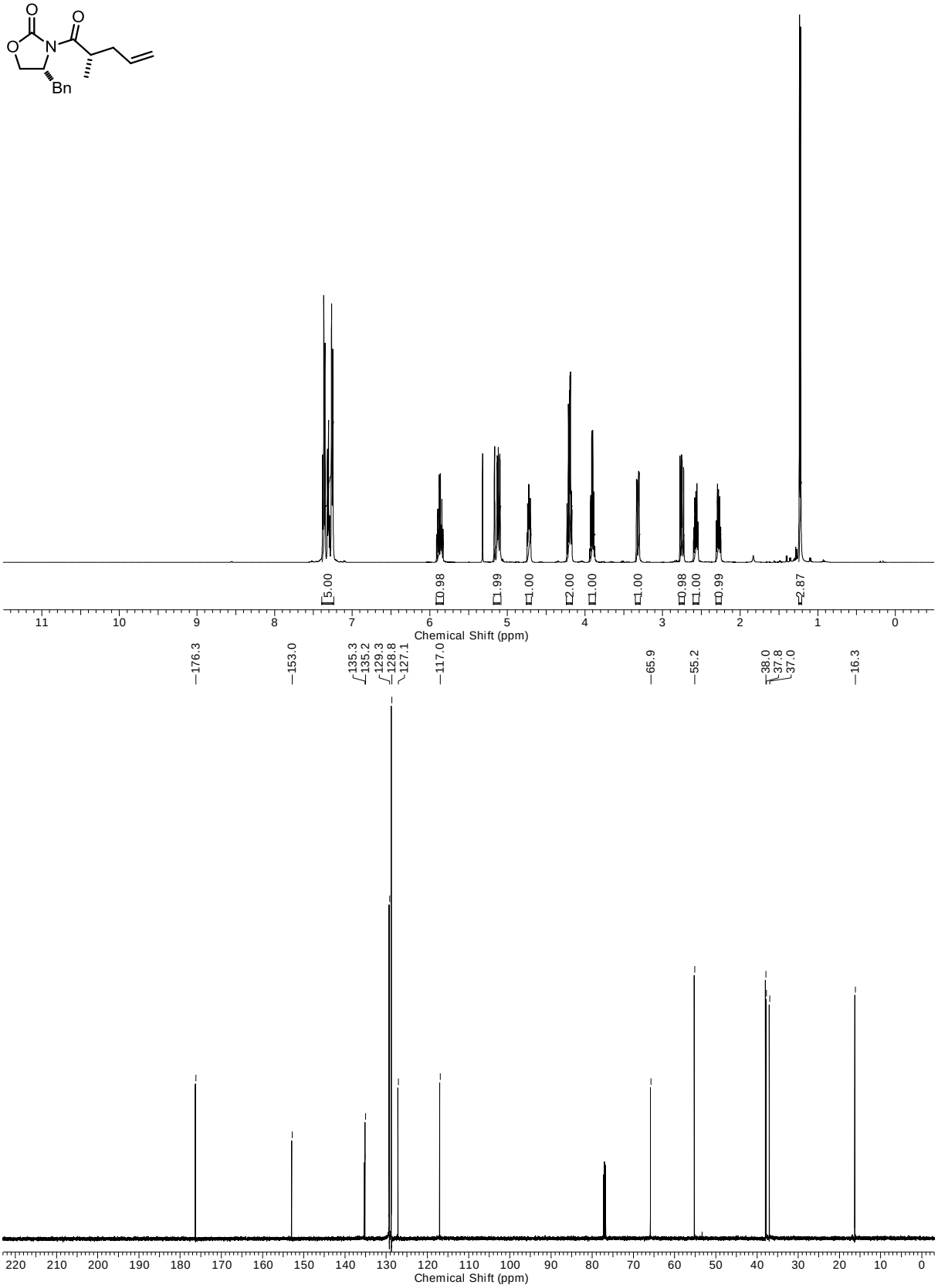
(*R*)-4-Benzyl-3-propionyl-1,3-oxazolidin-2-on (120)



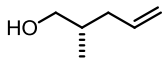


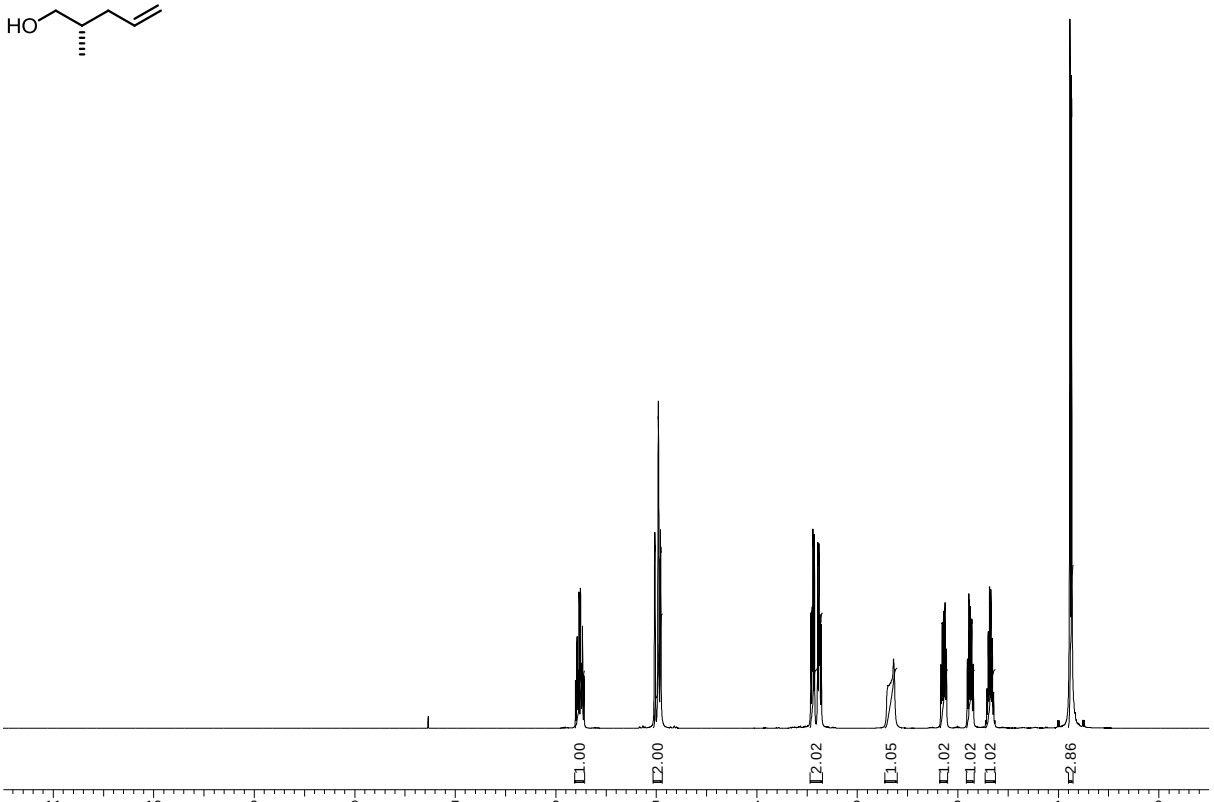
(4*R*)-4-Benzyl-3-((2*S*)-2-methylpent-4-enoyl)-1,3-oxazolidin-2-on (121)

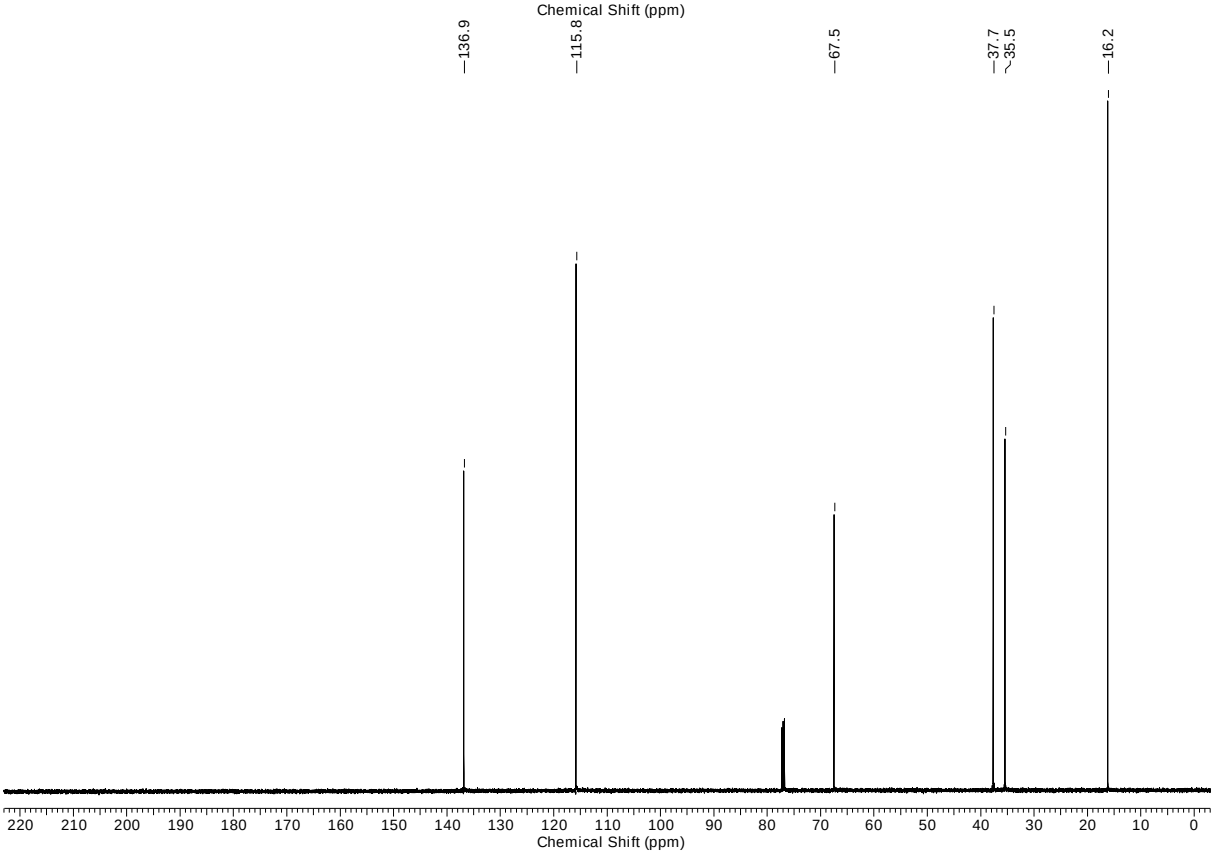




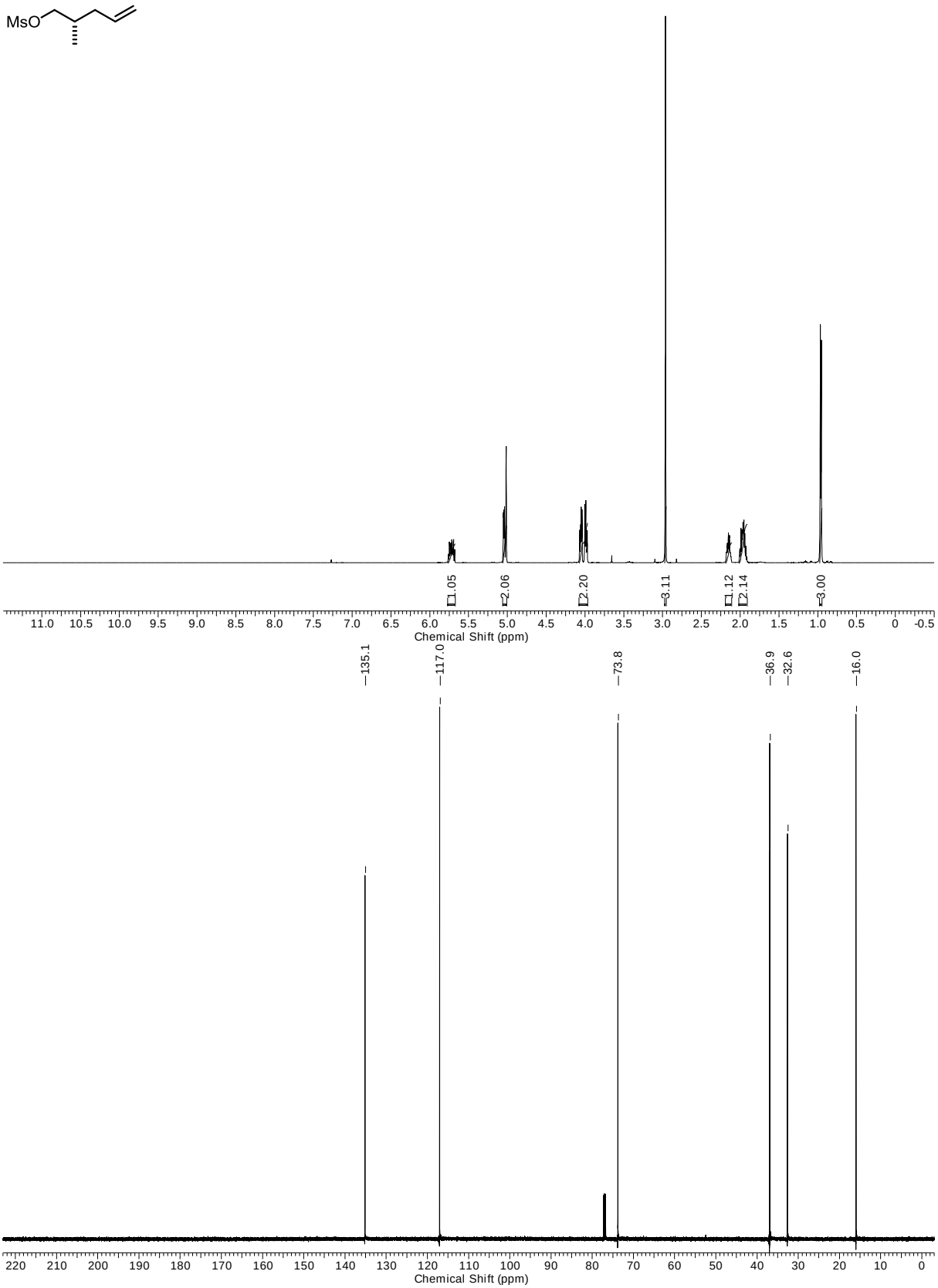
(*S*)-2-Methylpent-4-en-1-ol (118)



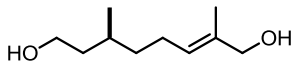


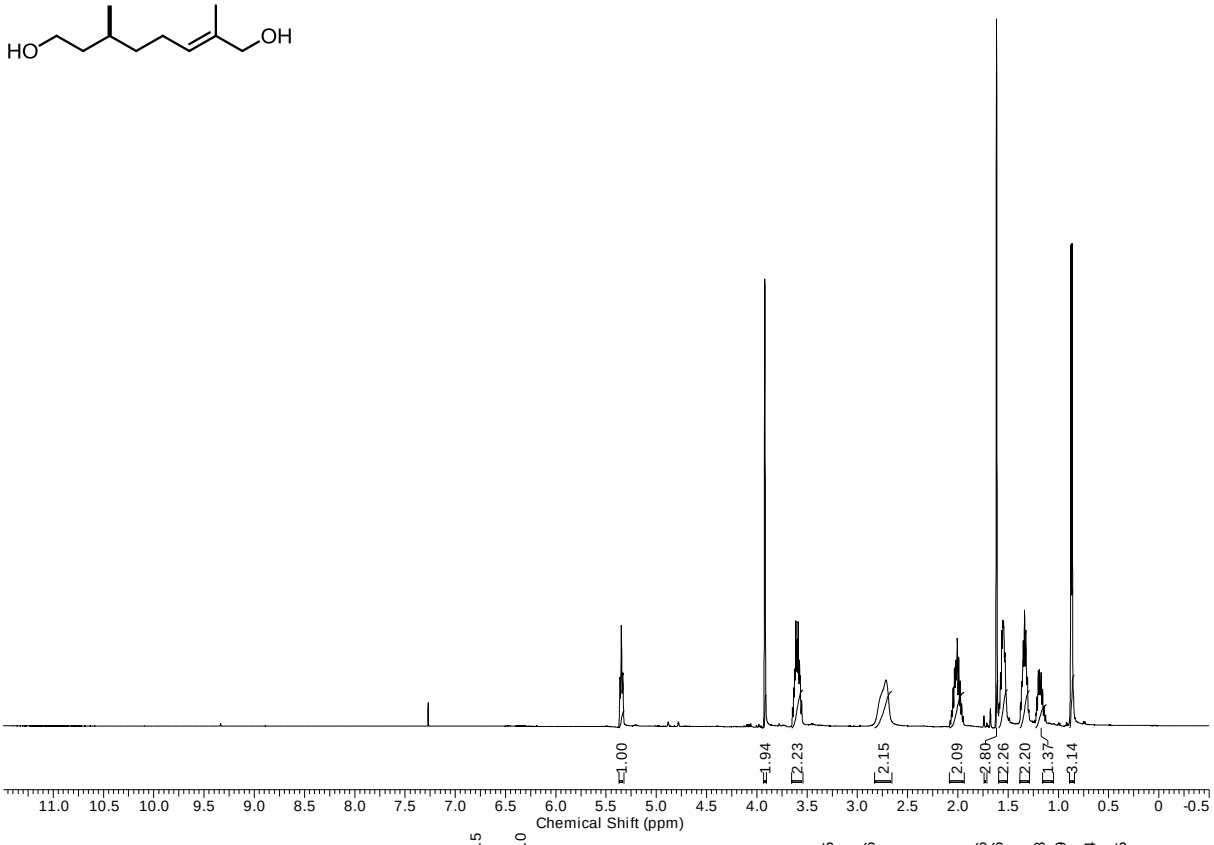


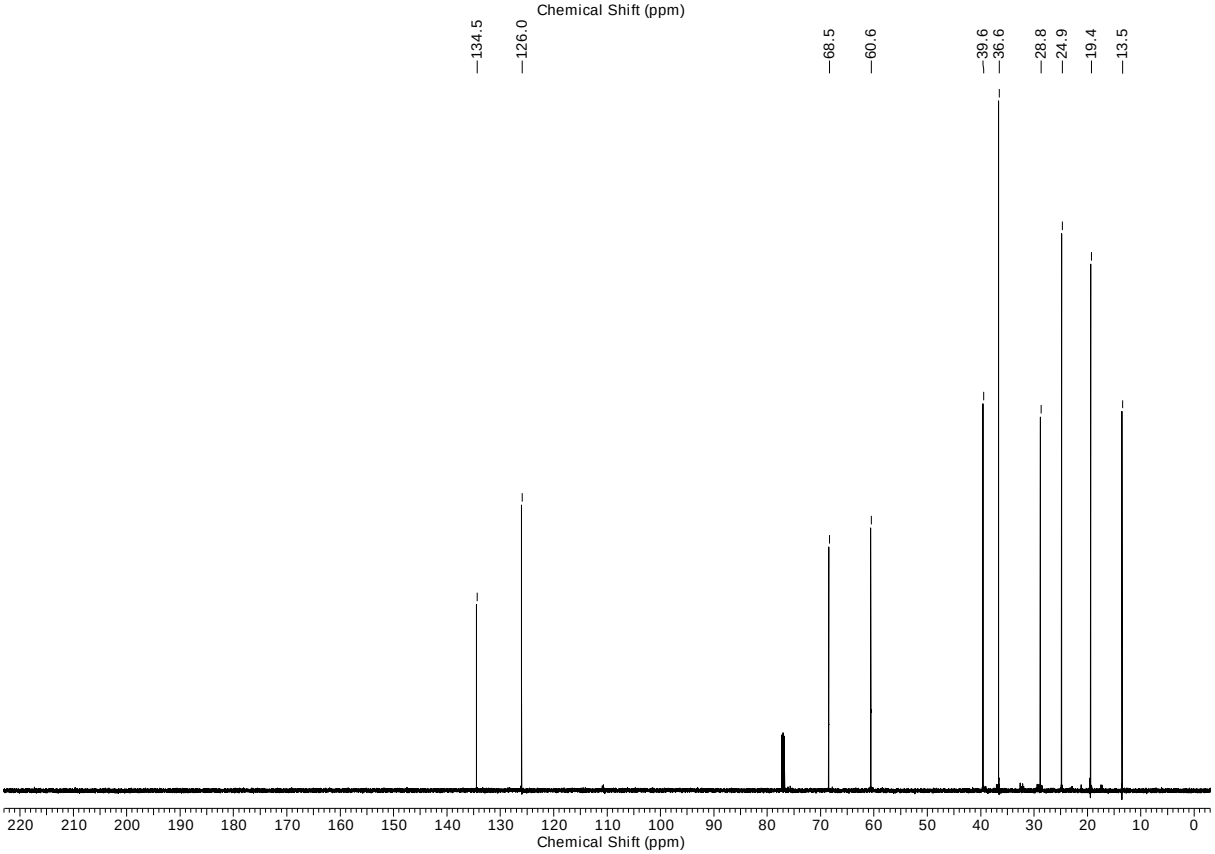
(*S*)-2-Methylpent-4-en-1-yl-methansulfonat (122)



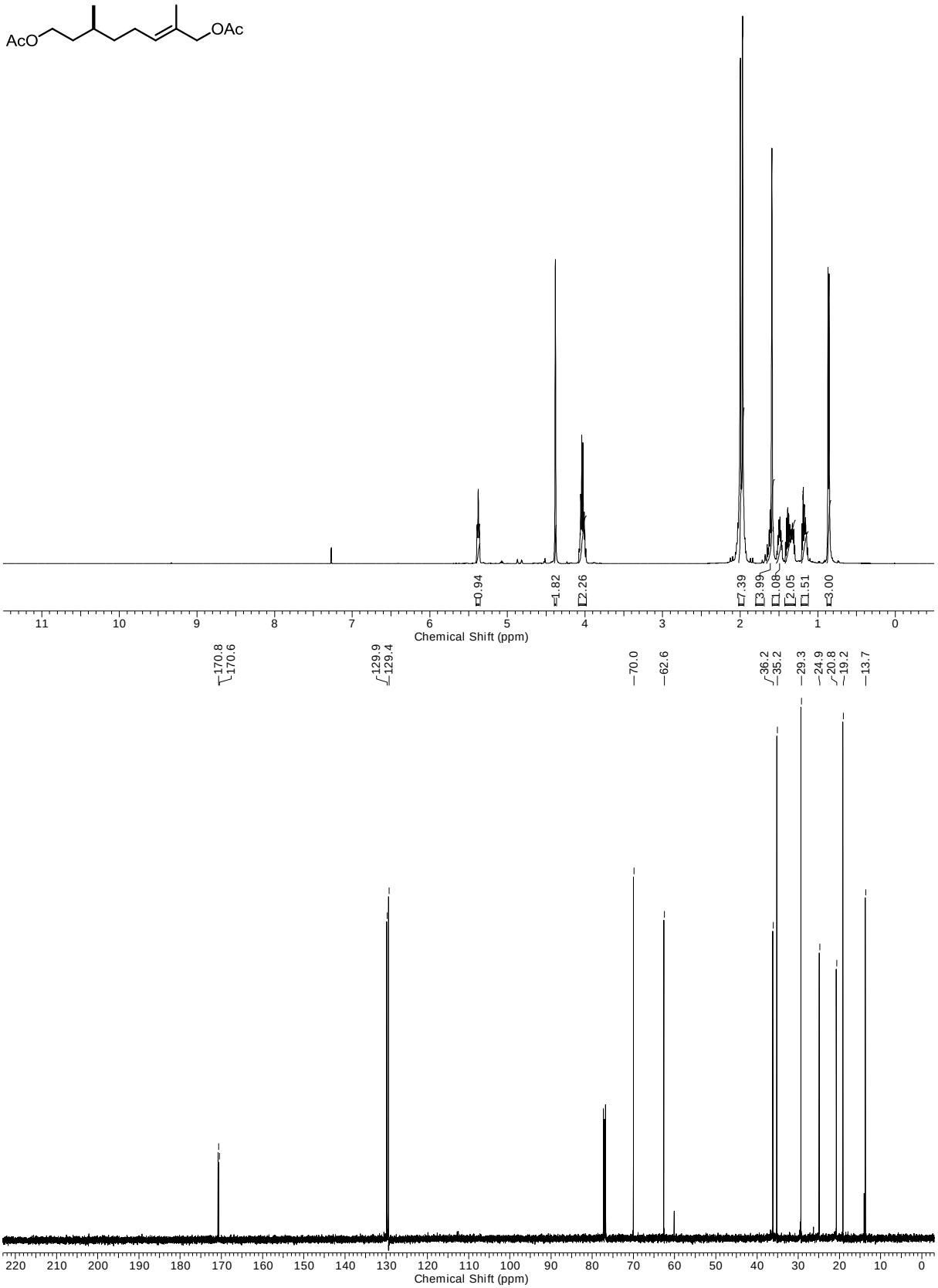
(*S*,*E*)-2,6-Dimethyloct-2-en-1,8-diol (178)



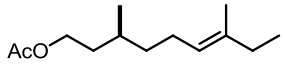


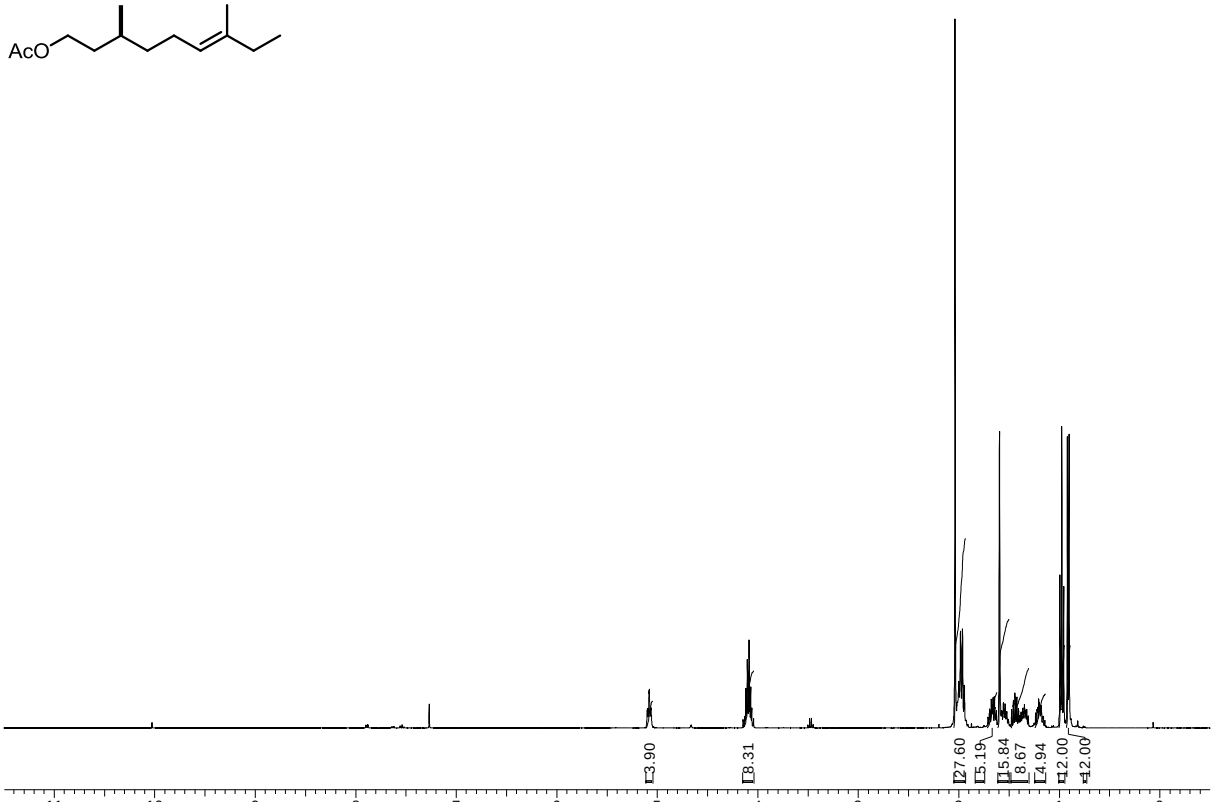


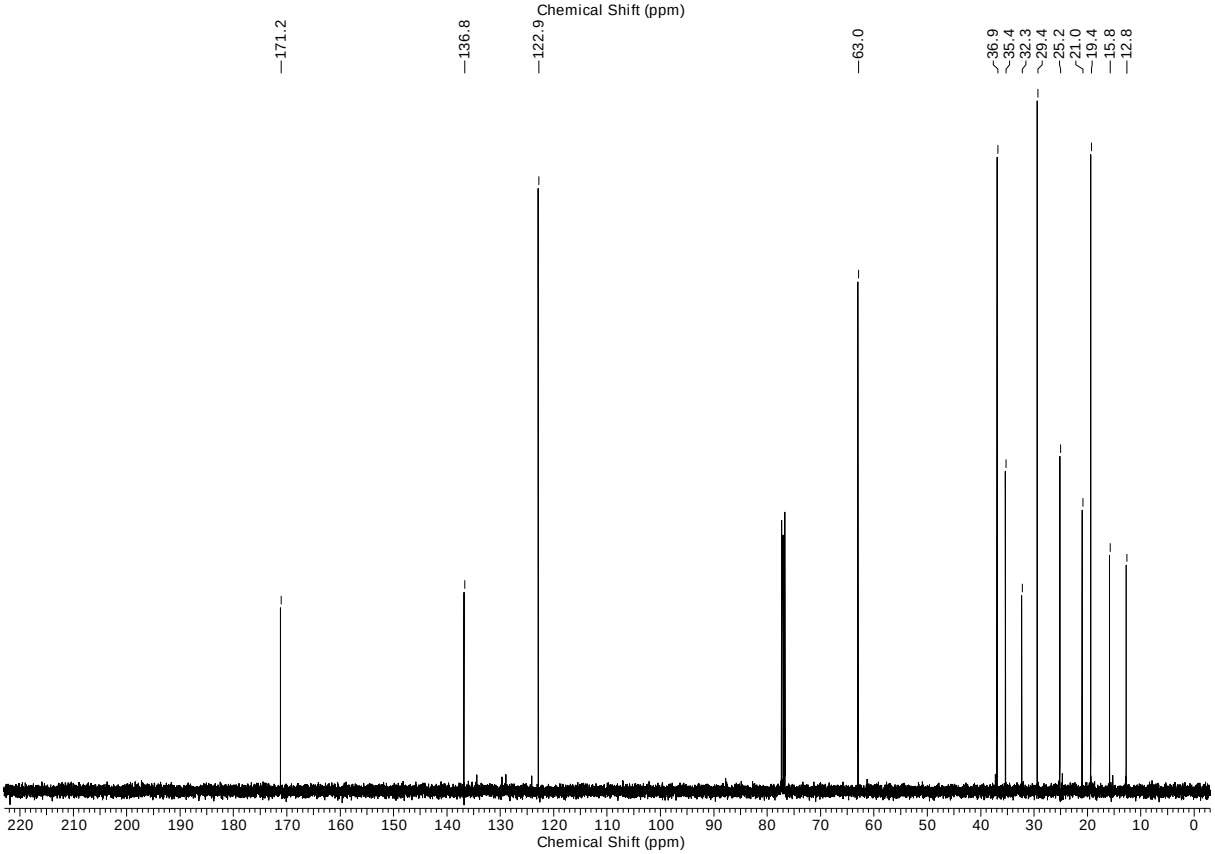
(*S*,*E*)-2,6-Dimethyloct-2-en-1,8-diyldiacetat (125)



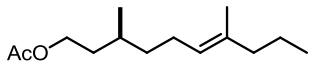
(*S*,*E*)-3,7-Dimethylnon-6-en-1-ylacetat (130)

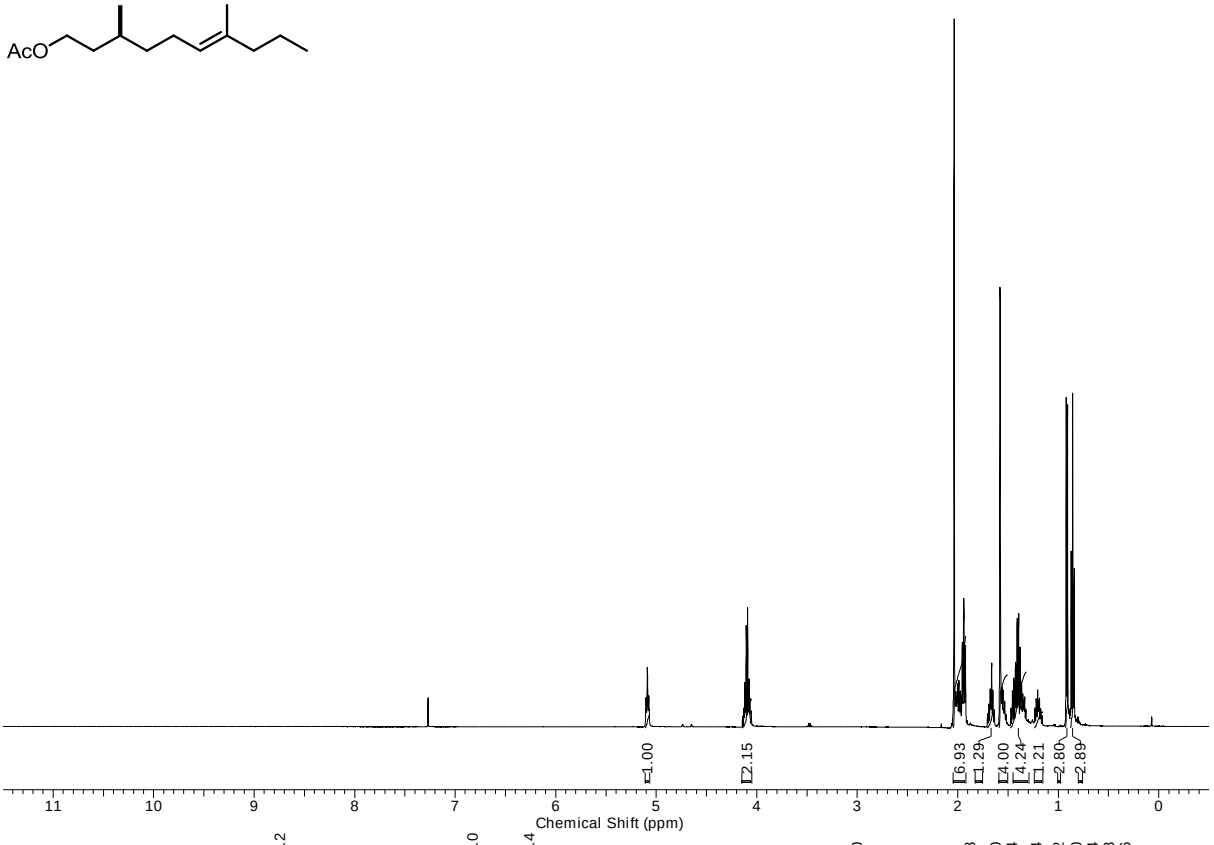


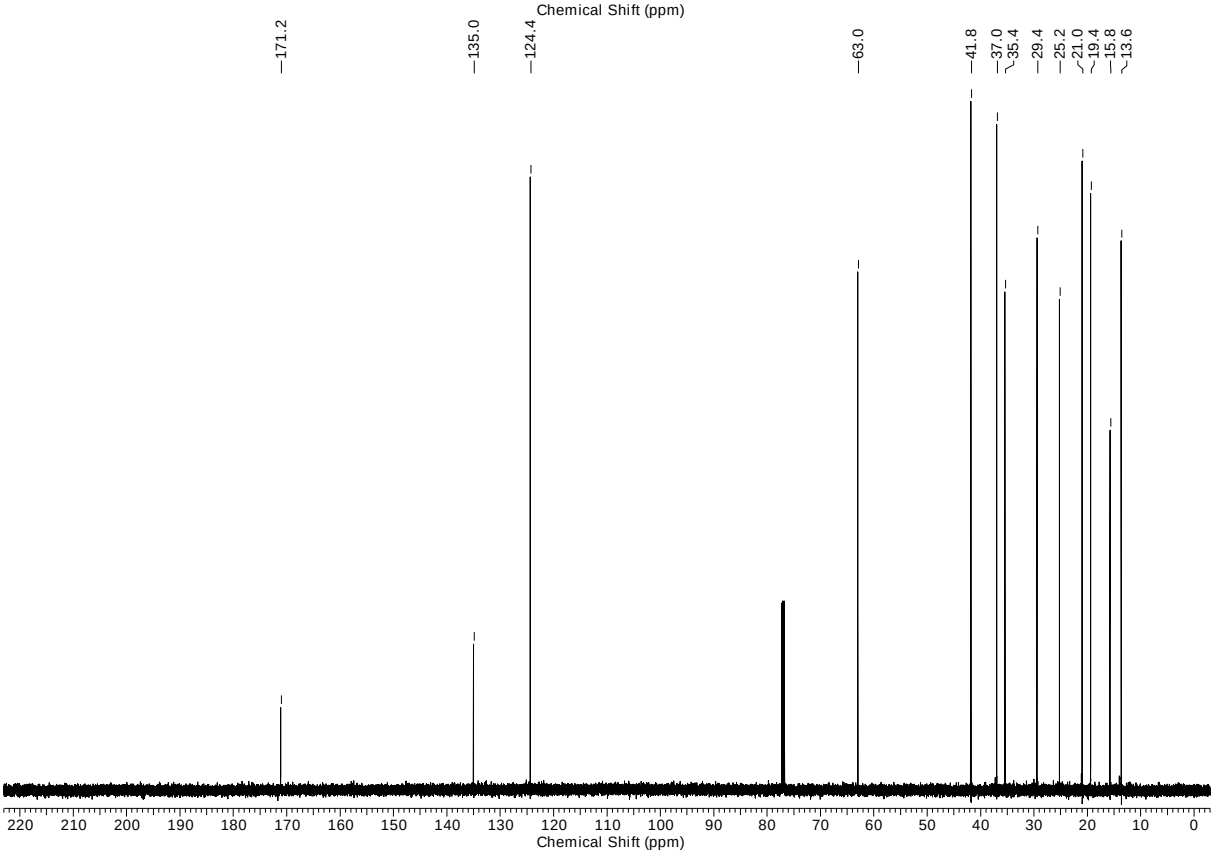




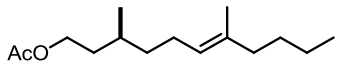
(*S*,*E*)-3,7-Dimethyldec-6-en-1-ylacetat (131)

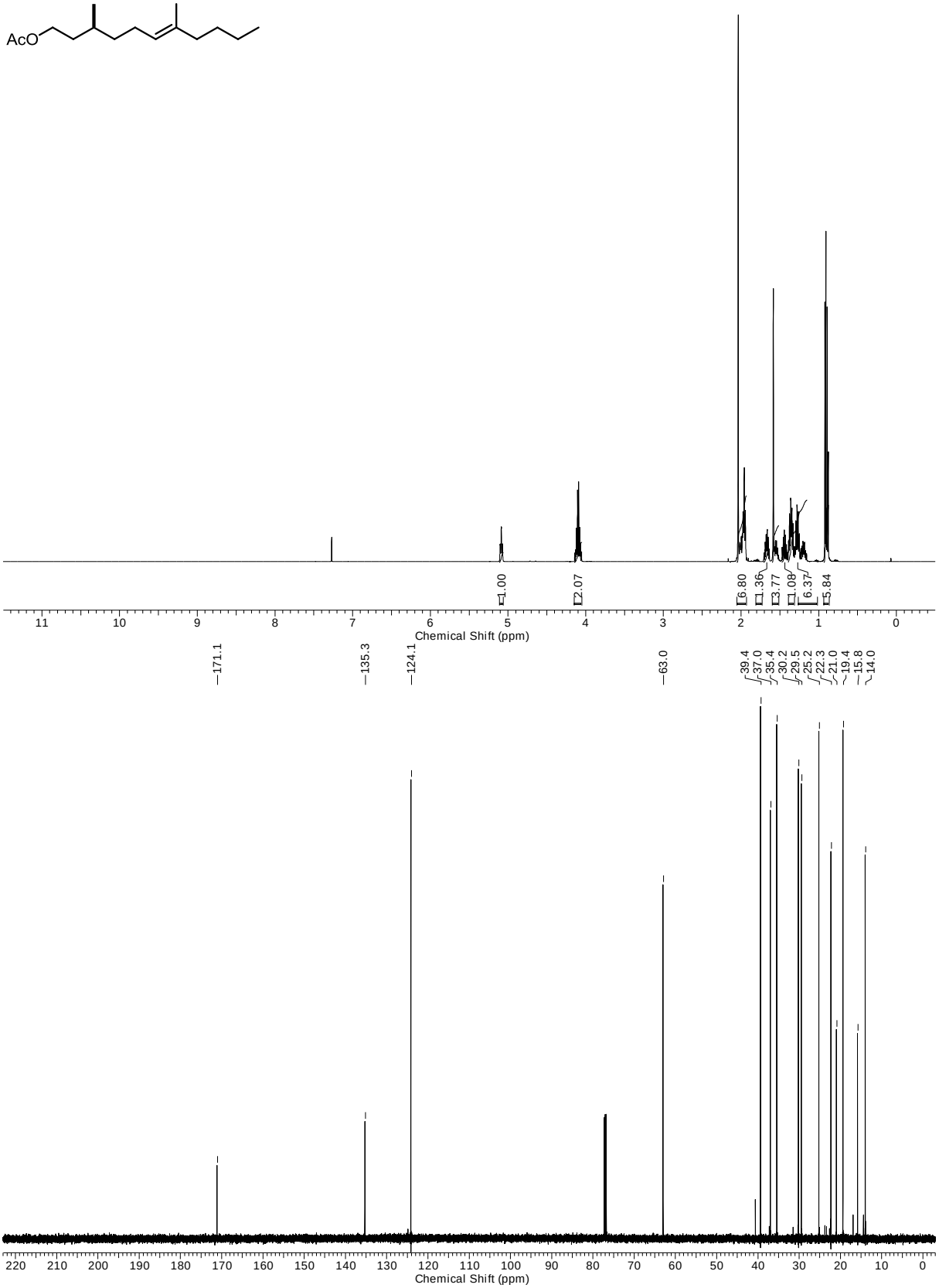




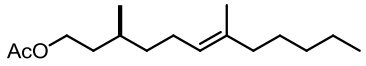


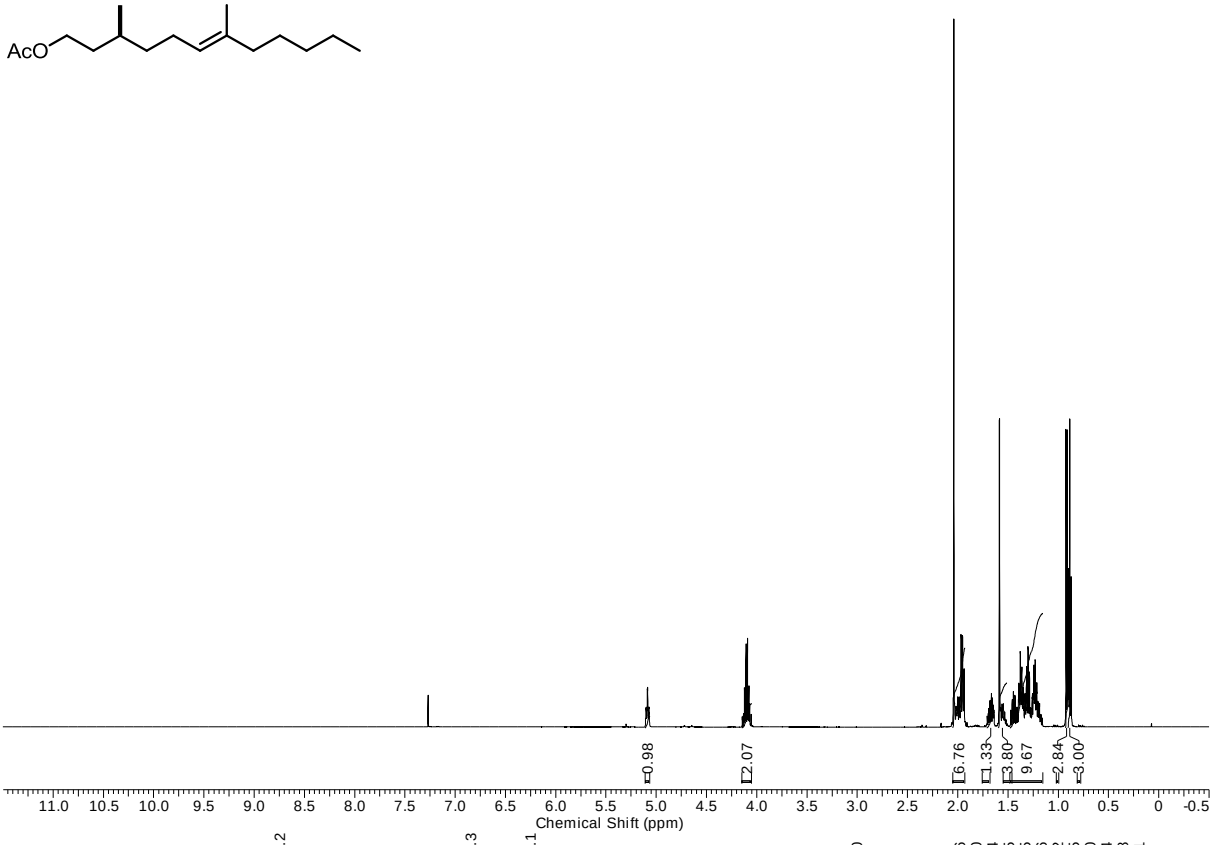
(*S*,*E*)-3,7-Dimethylundec-6-en-1-ylacetat (132)

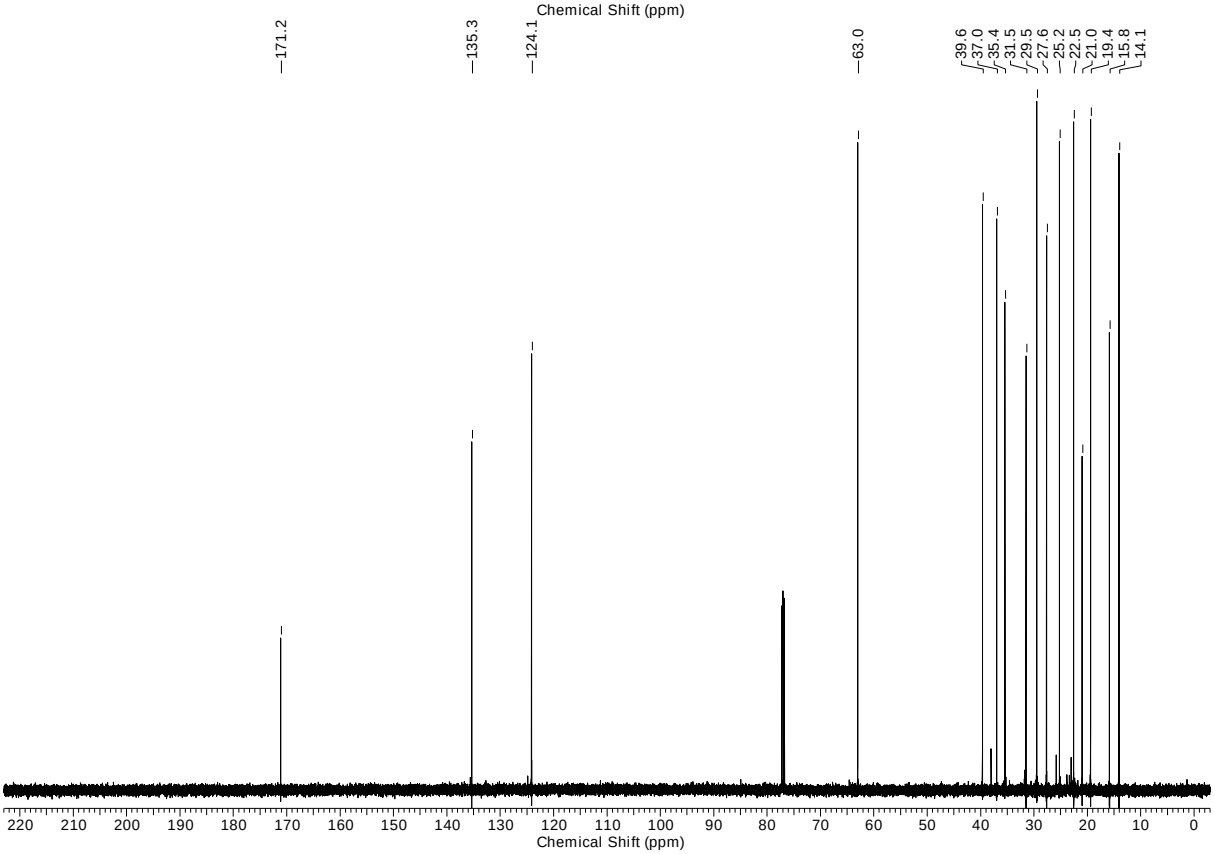




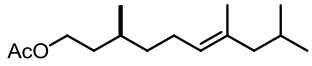
(*S*,*E*)-3,7-Dimethyldodec-6-en-1-ylacetat (133)

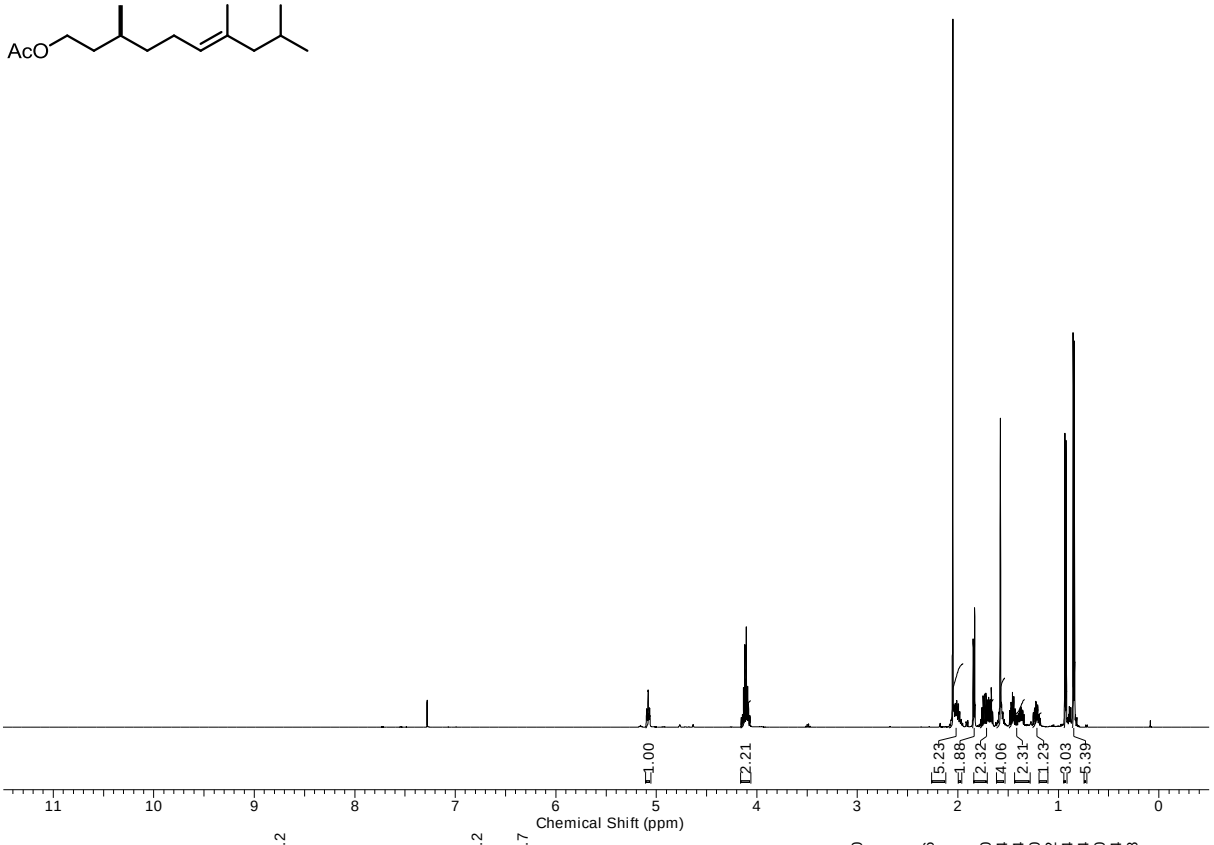


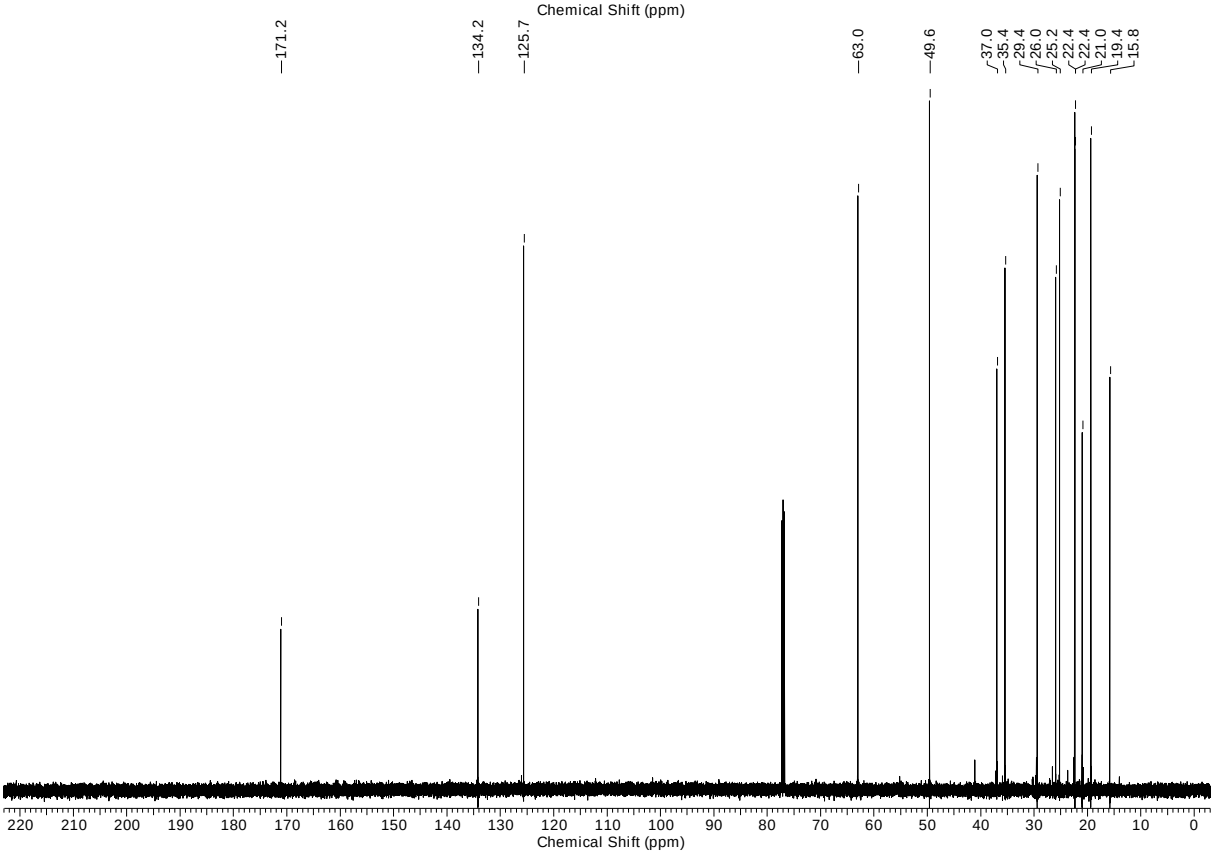




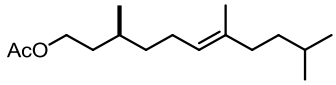
(*S*,*E*)-3,7,9-Trimethyldec-6-en-1-ylacetat (134)

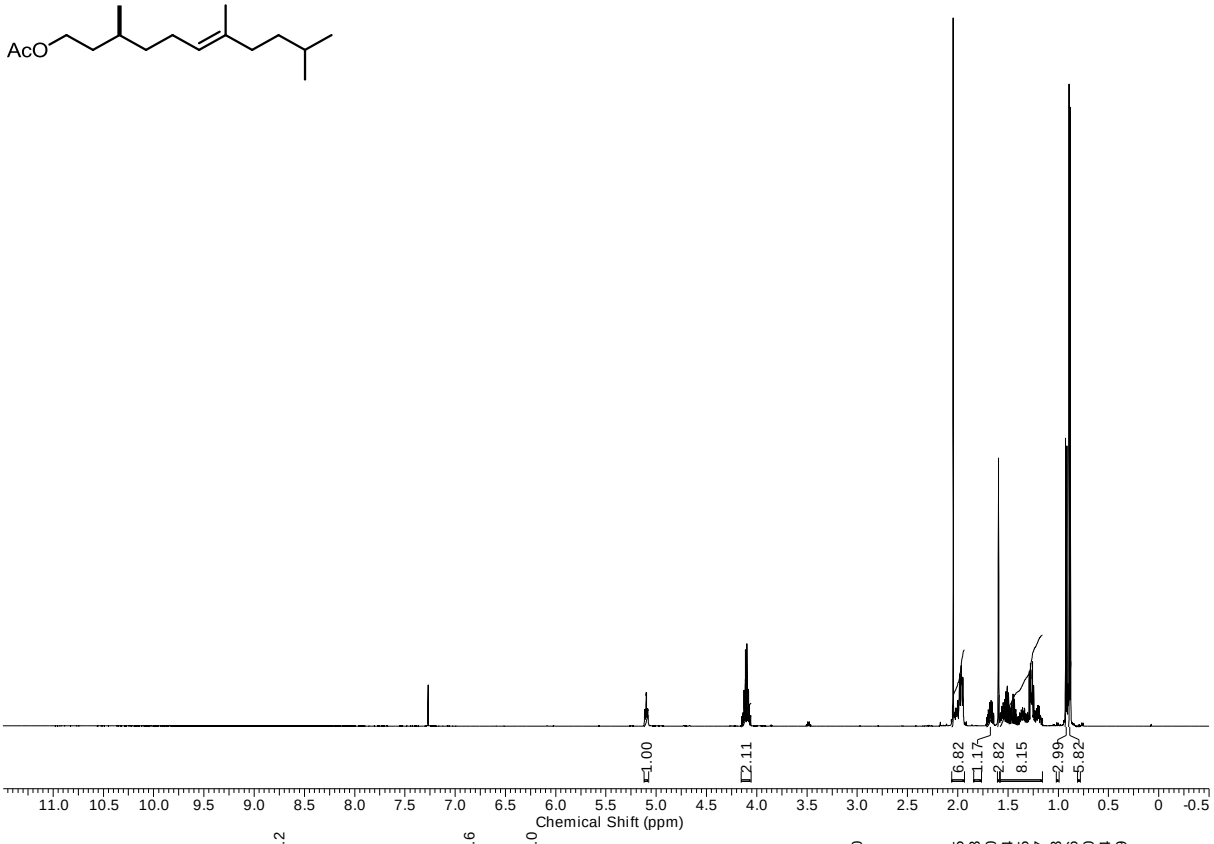


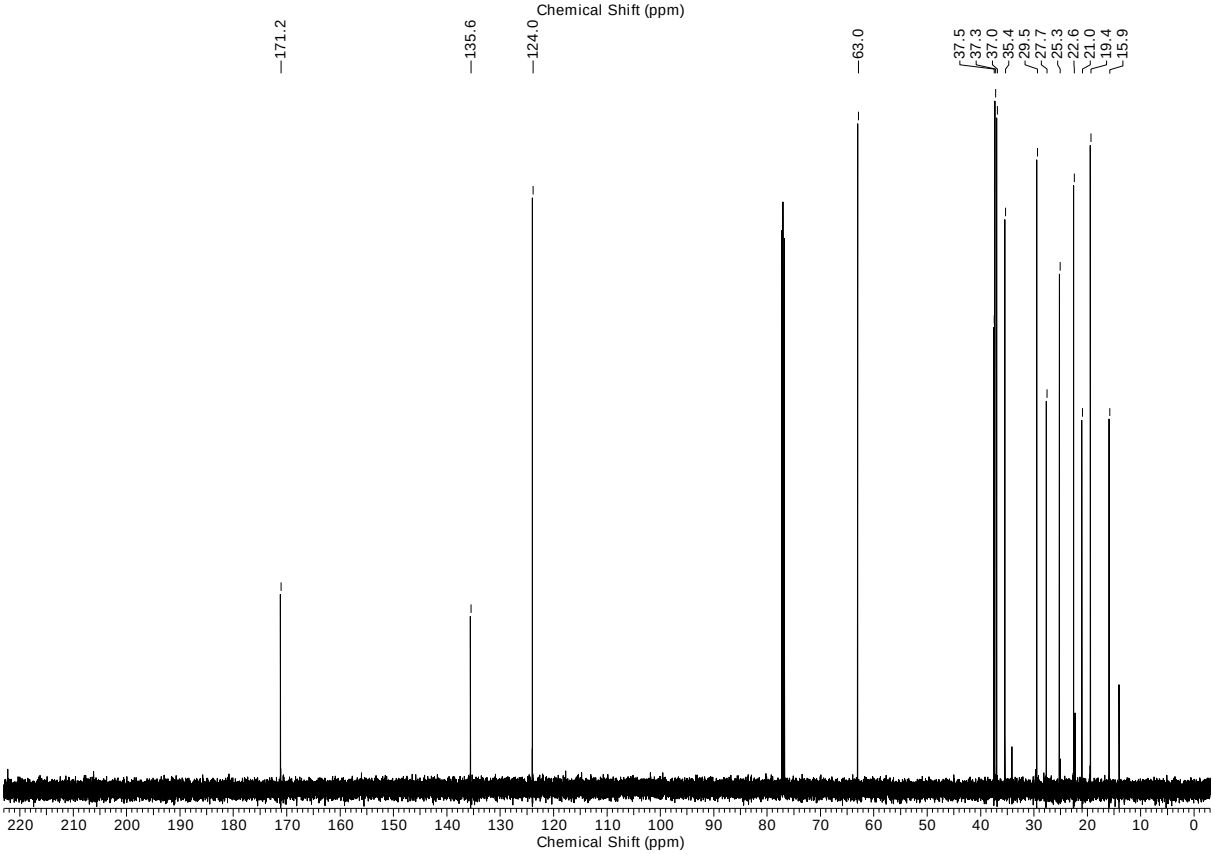




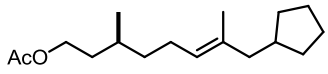
(*S*,*E*)-3,7,10-Trimethylundec-6-en-1-ylacetat (135)

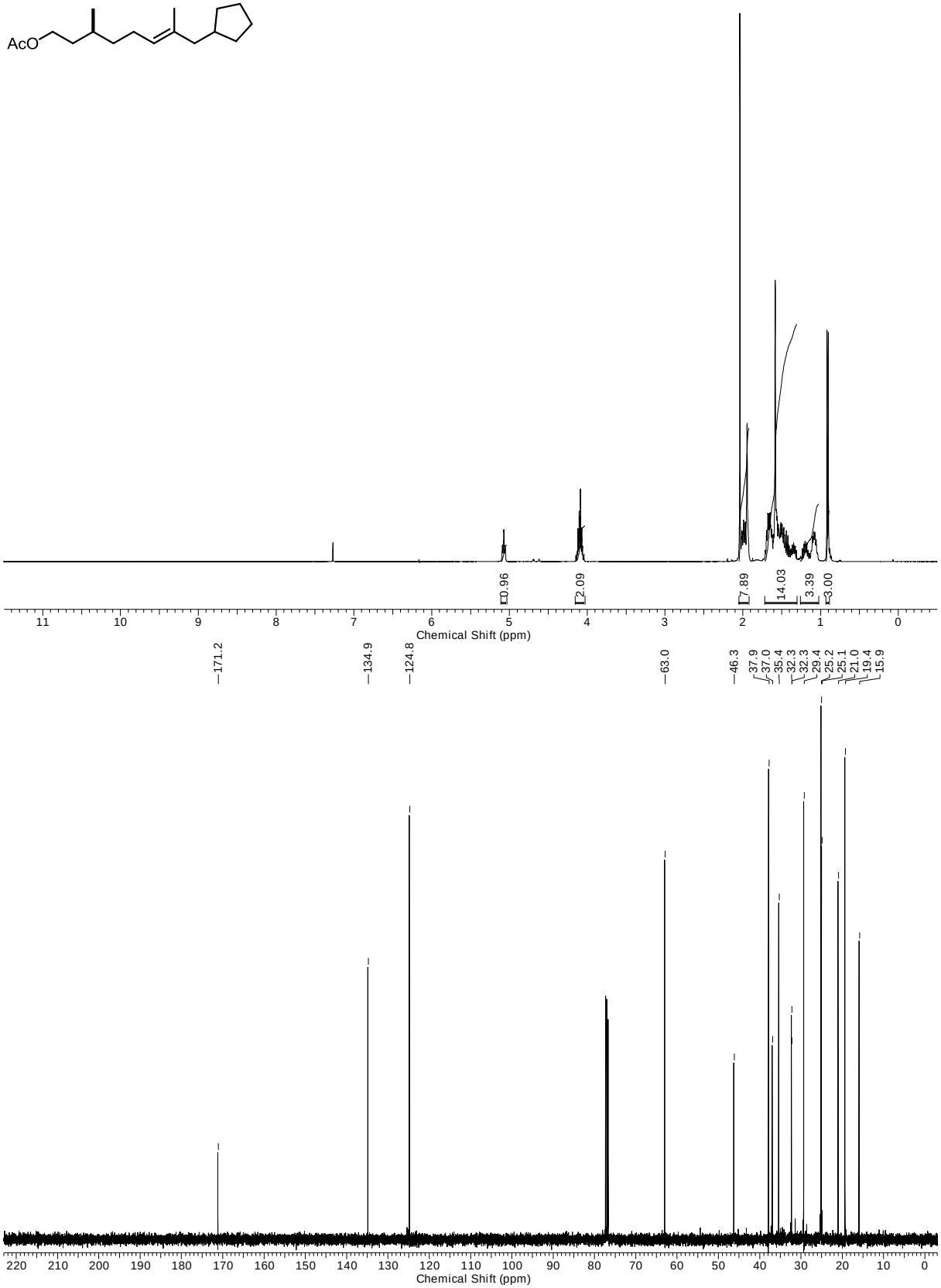




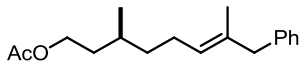


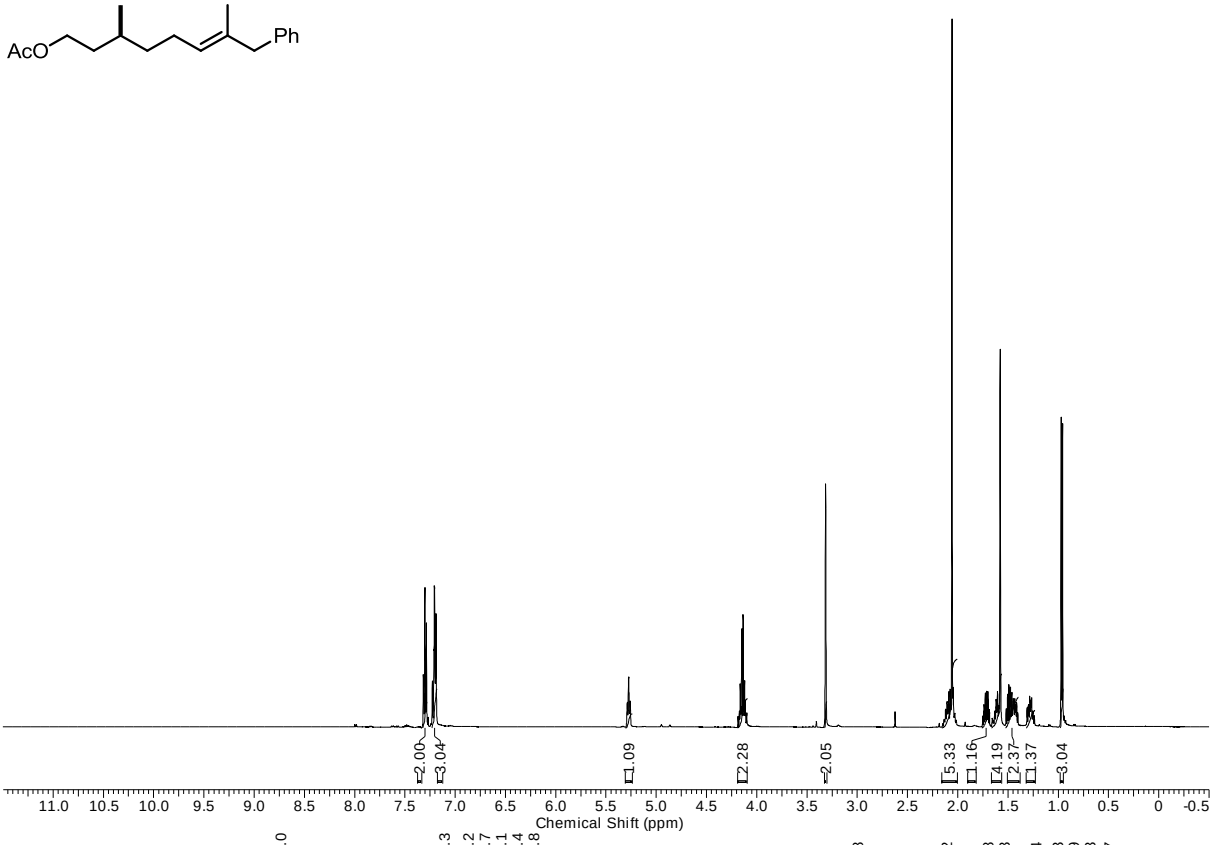
(*S*,*E*)-8-Cyclopentyl-3,7-dimethyloct-6-en-1-ylacetat (136)

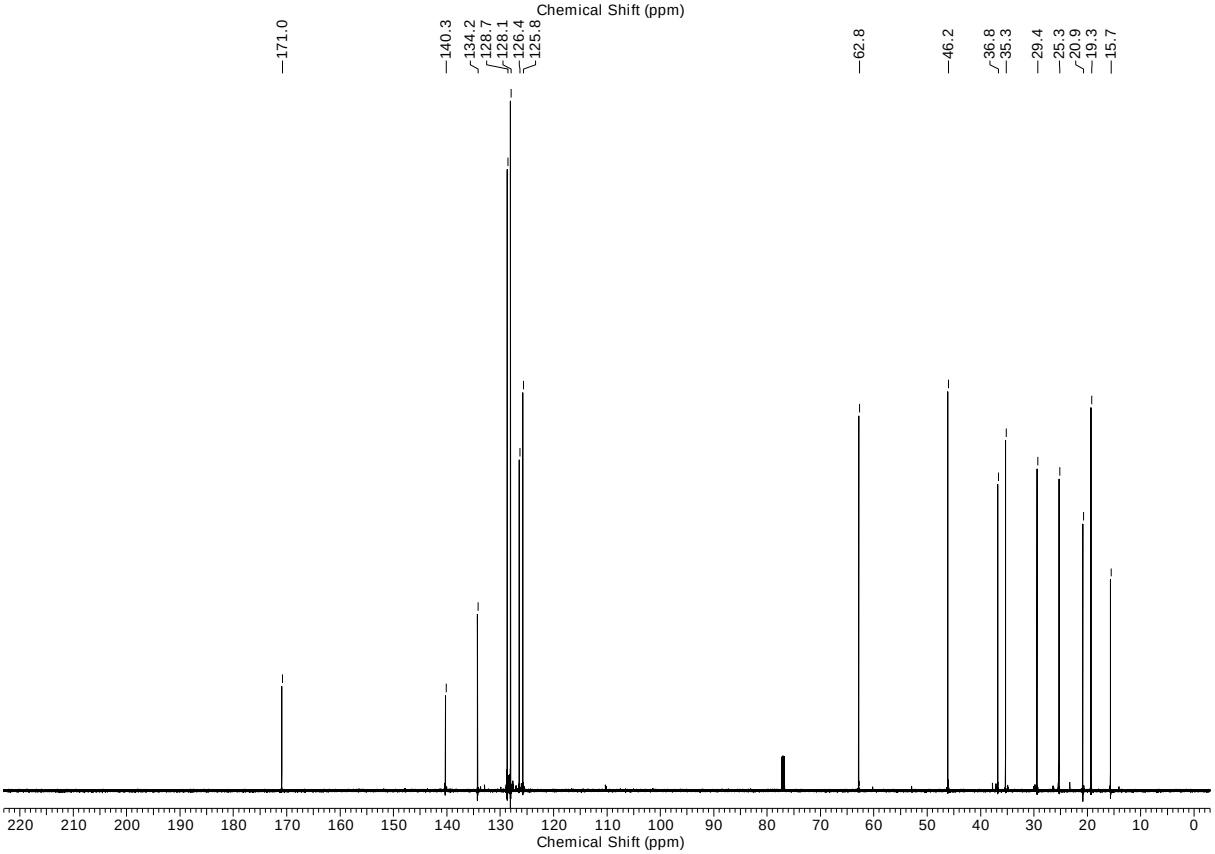




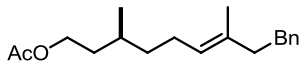
(*S*,*E*)-3,7-Dimethyl-8-phenyloct-6-en-1-ylacetat (137)

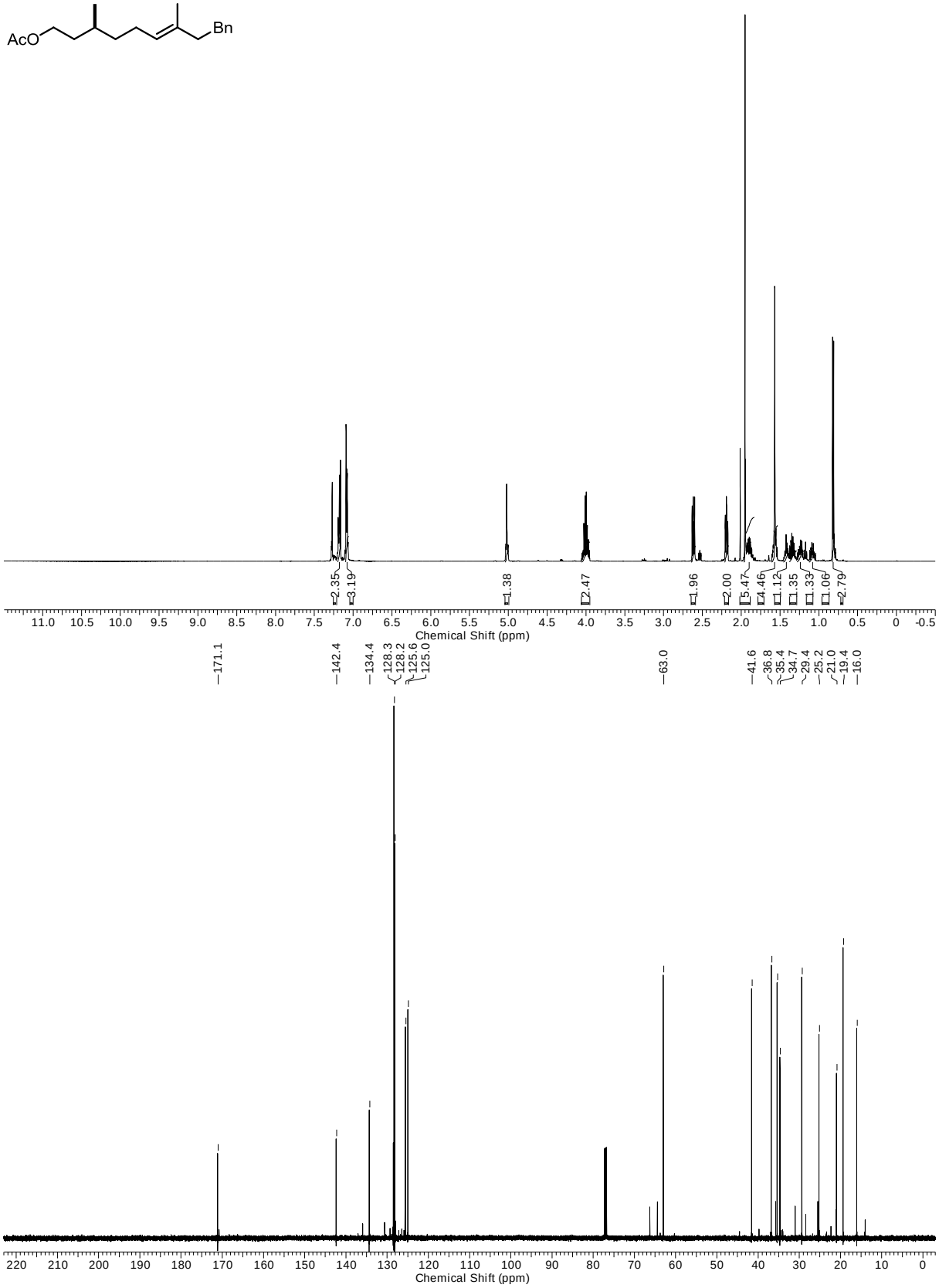




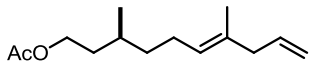


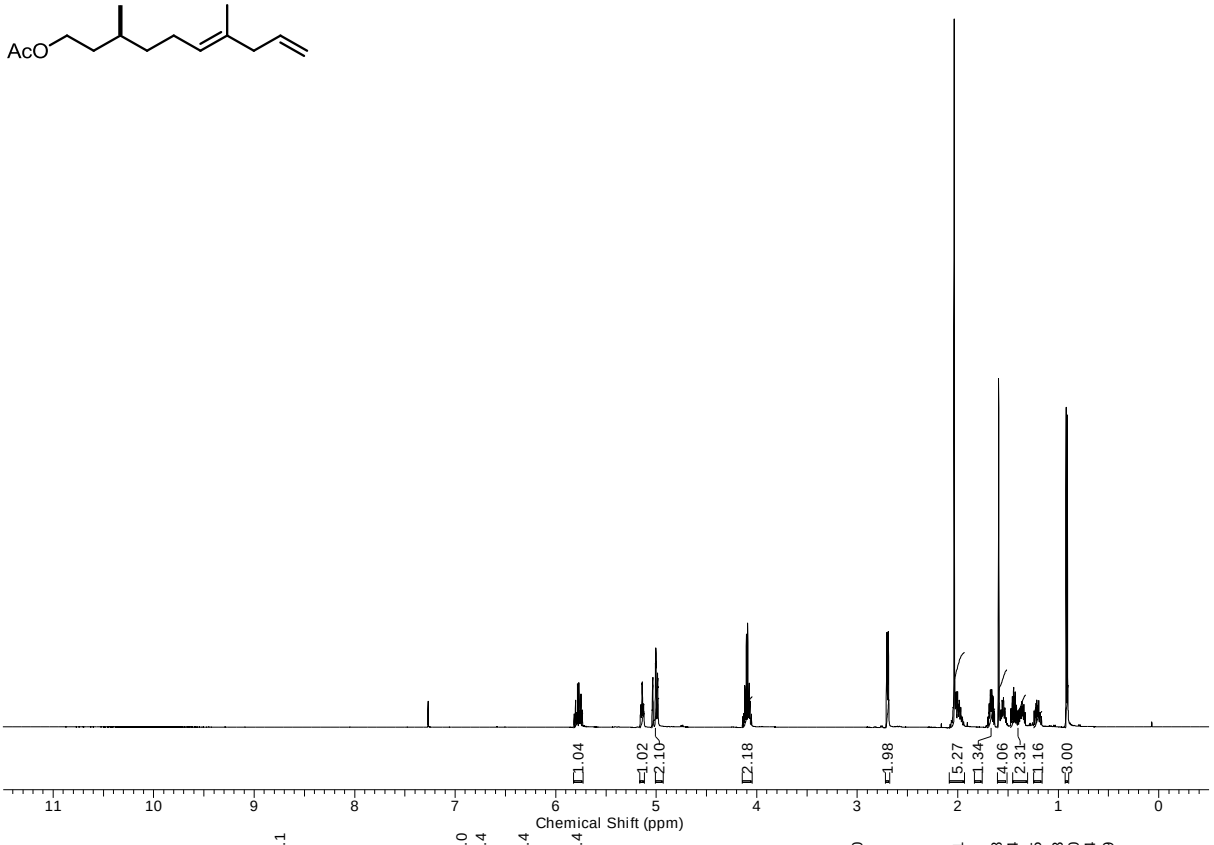
(*S*,*E*)-3,7-Dimethyl-9-phenylnon-6-en-1-ylacetat (138)

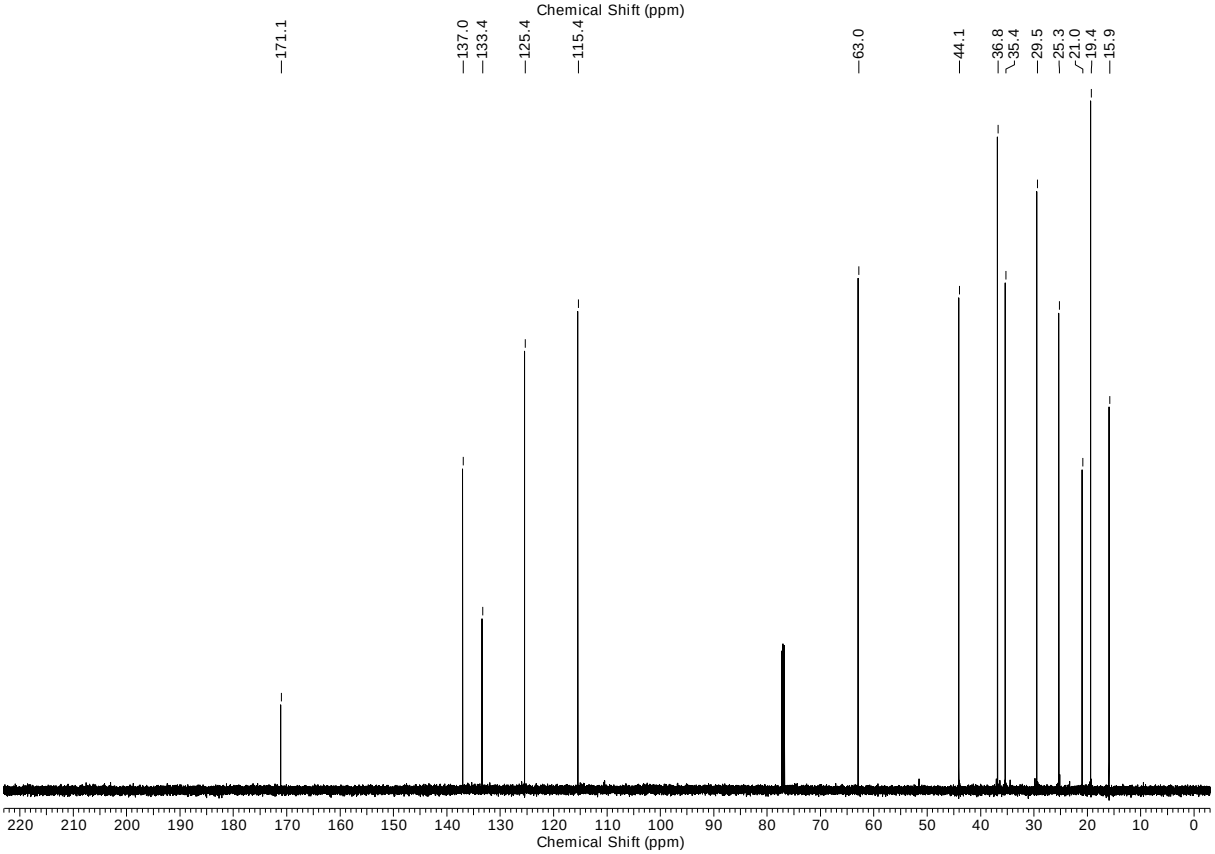




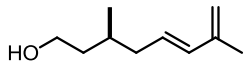
(*S*,*E*)-3,7-Dimethyldeca-6,9-dien-1-ylacetat (139)

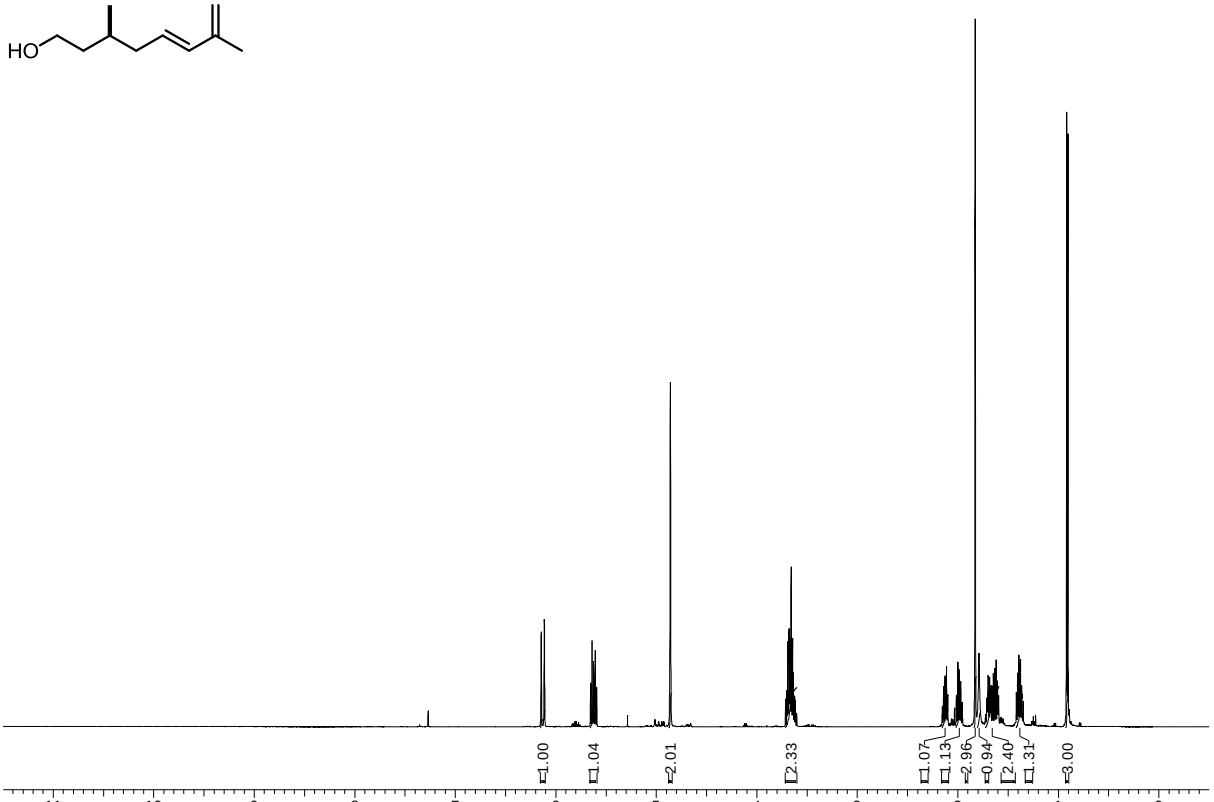


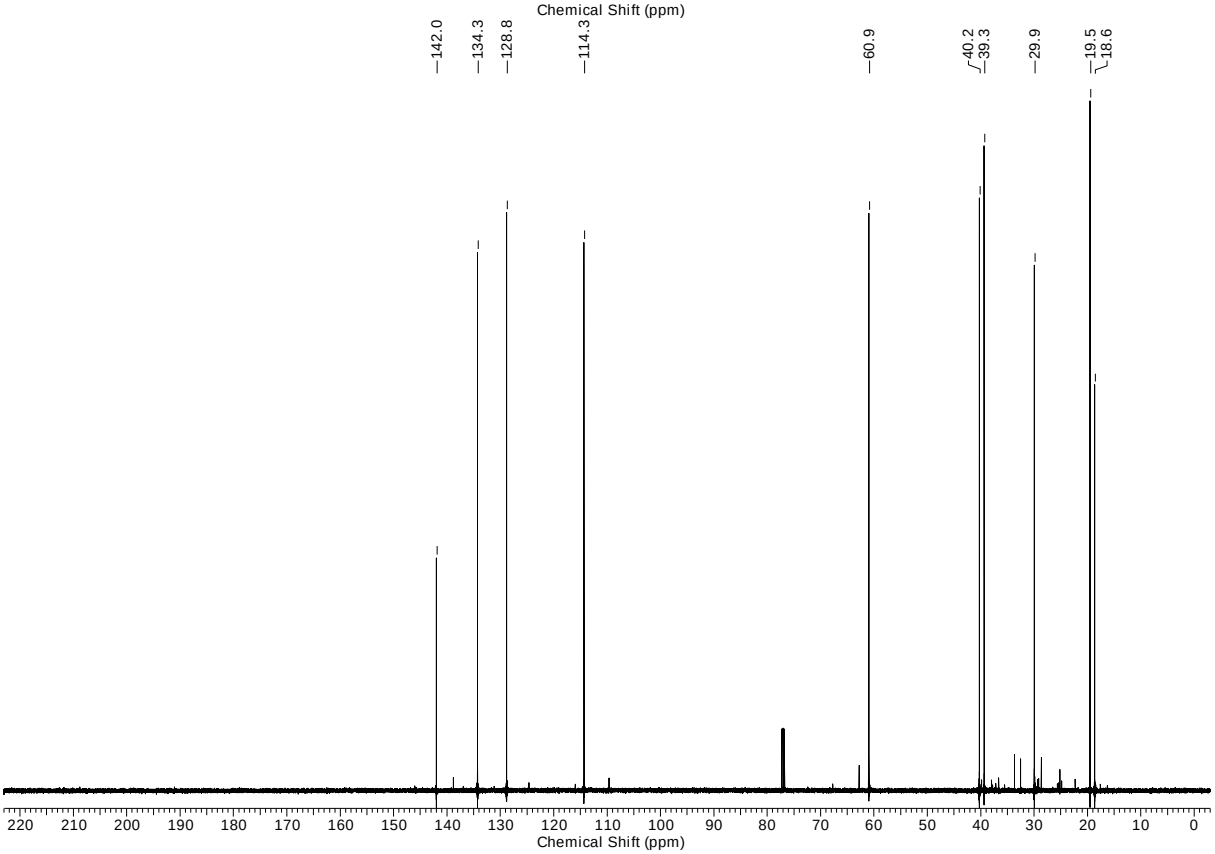




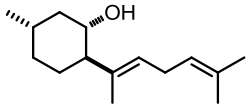
(*S*,*E*)-3,7-Dimethylocta-5,7-dien-1-ol ((*S*)-32)

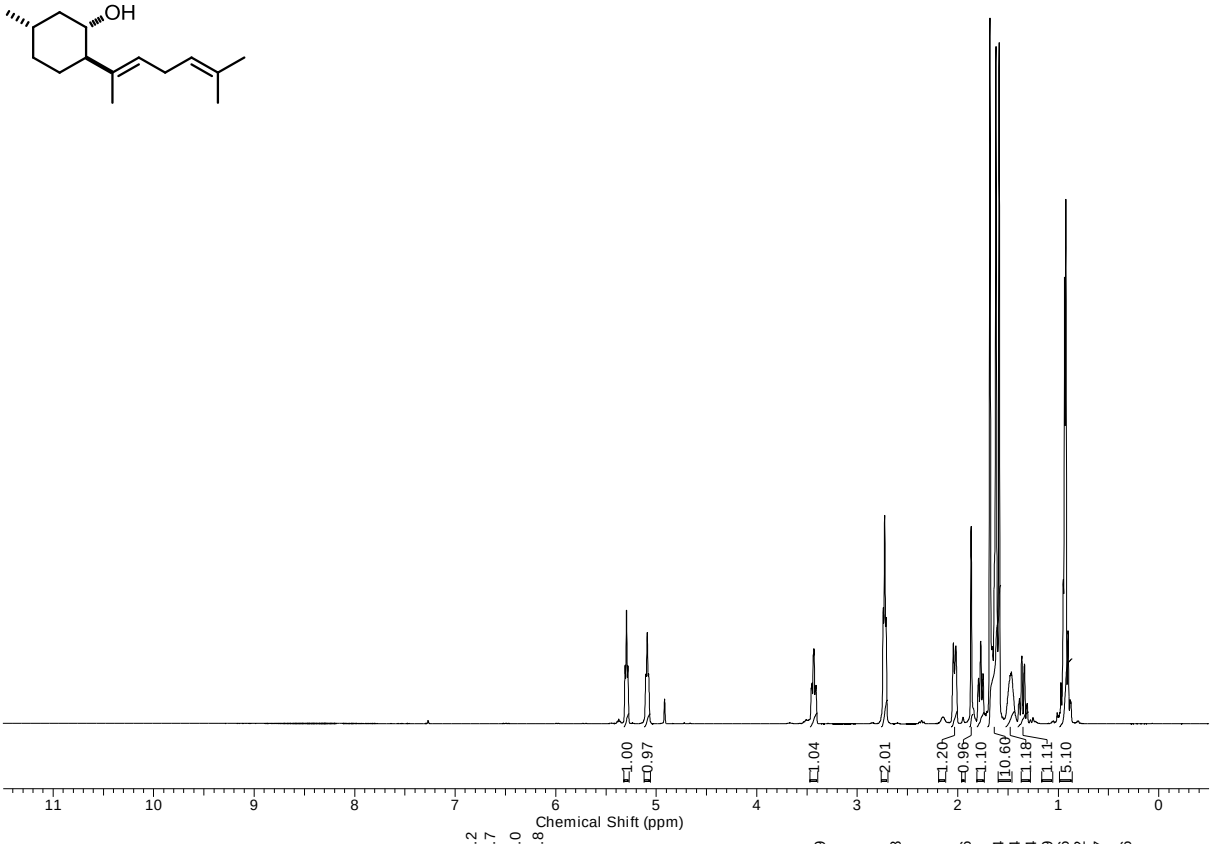


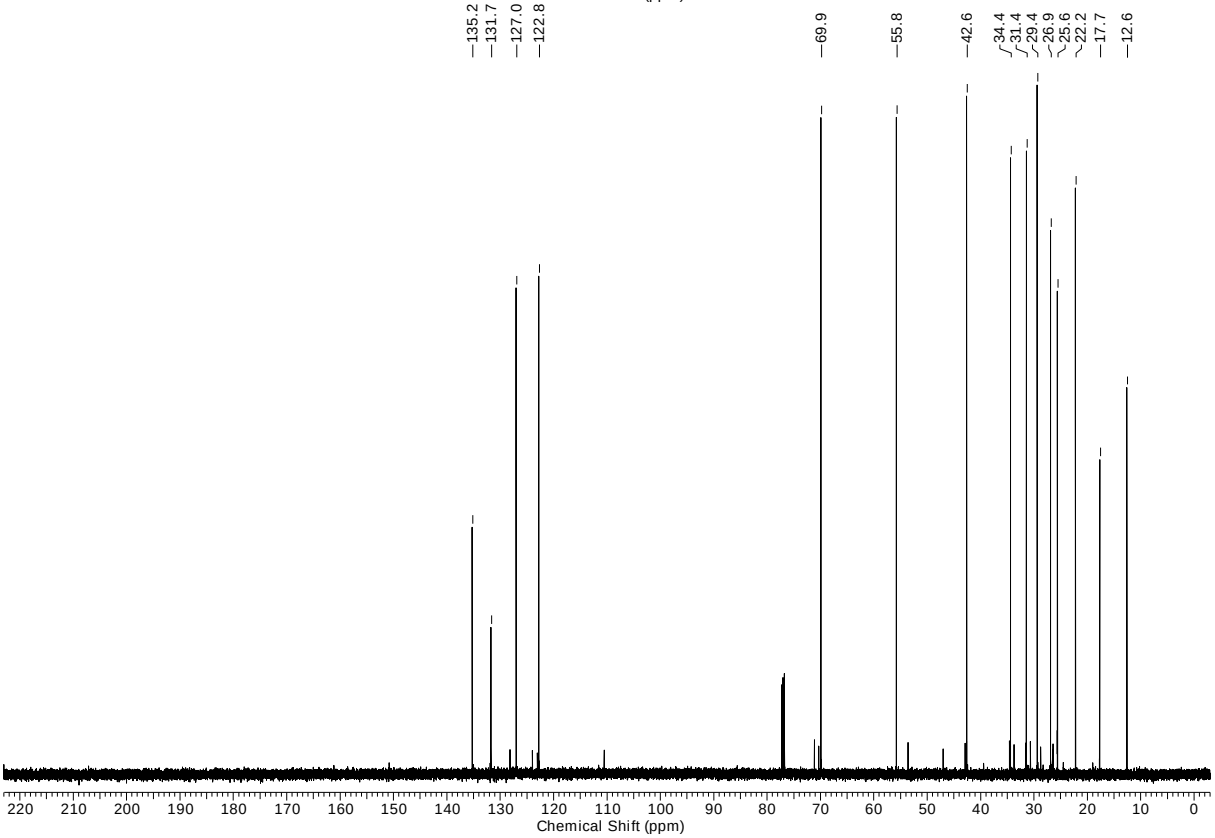




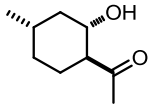
(1*S*,2*R*,5*S*)-5-Methyl-2-((*E*)-6-methylhepta-2,5-dien-2-yl)cyclohexanol (111)

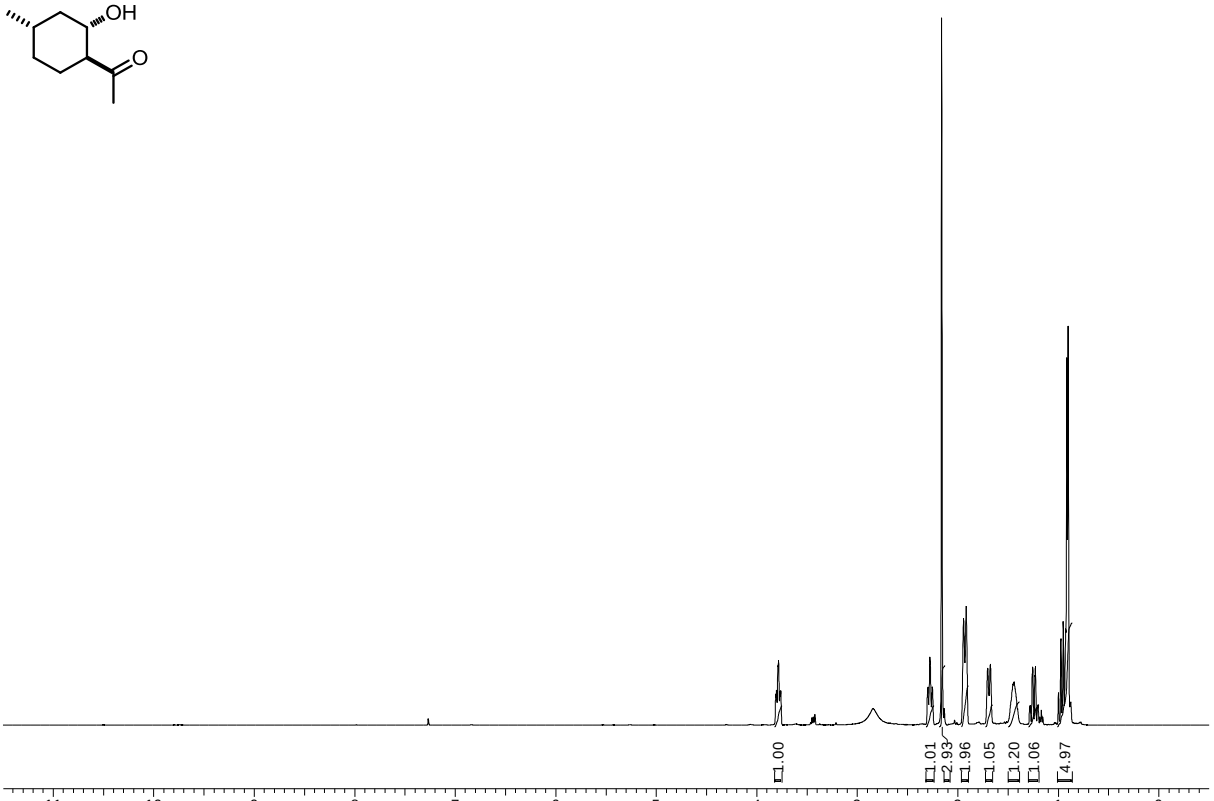


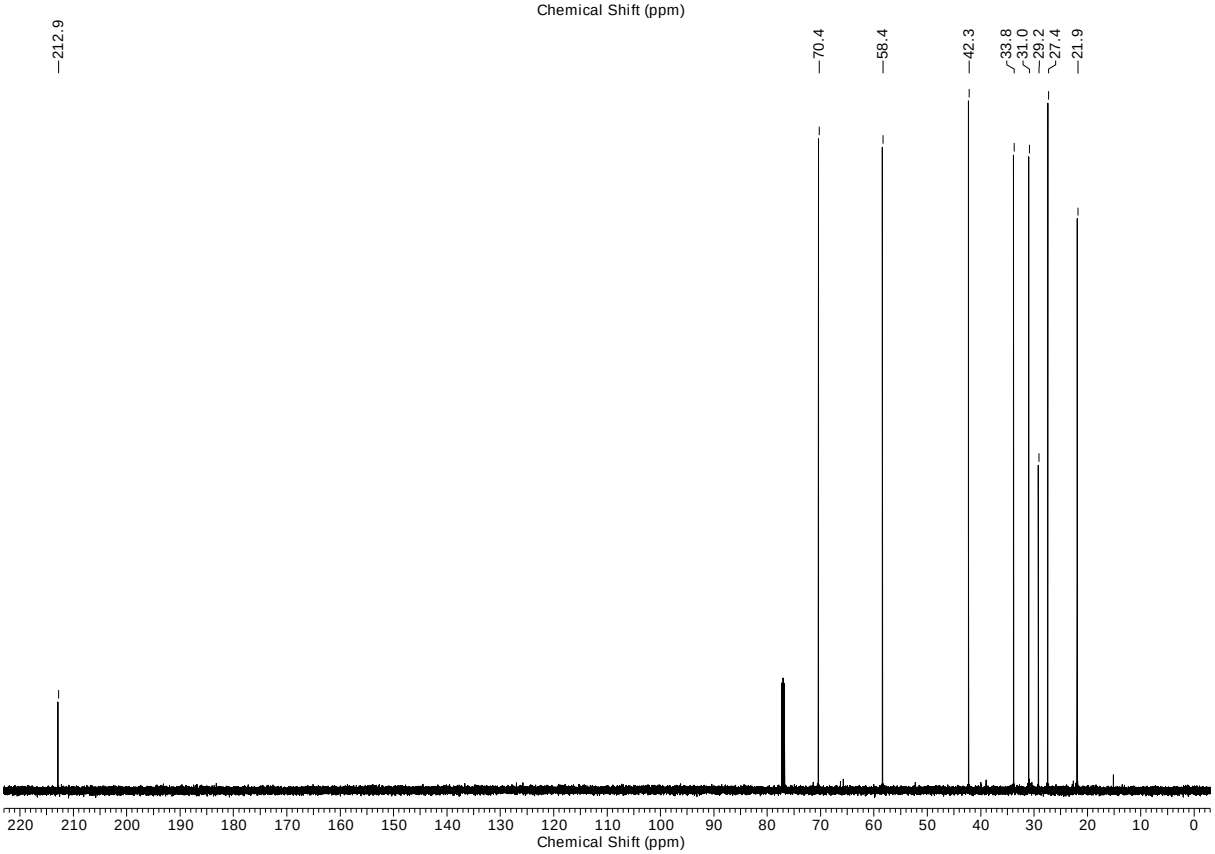




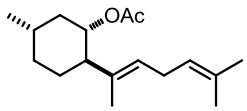
1-((1*S*,2*S*,4*S*)-2-Hydroxy-4-methylcyclohexyl)ethanon (112)

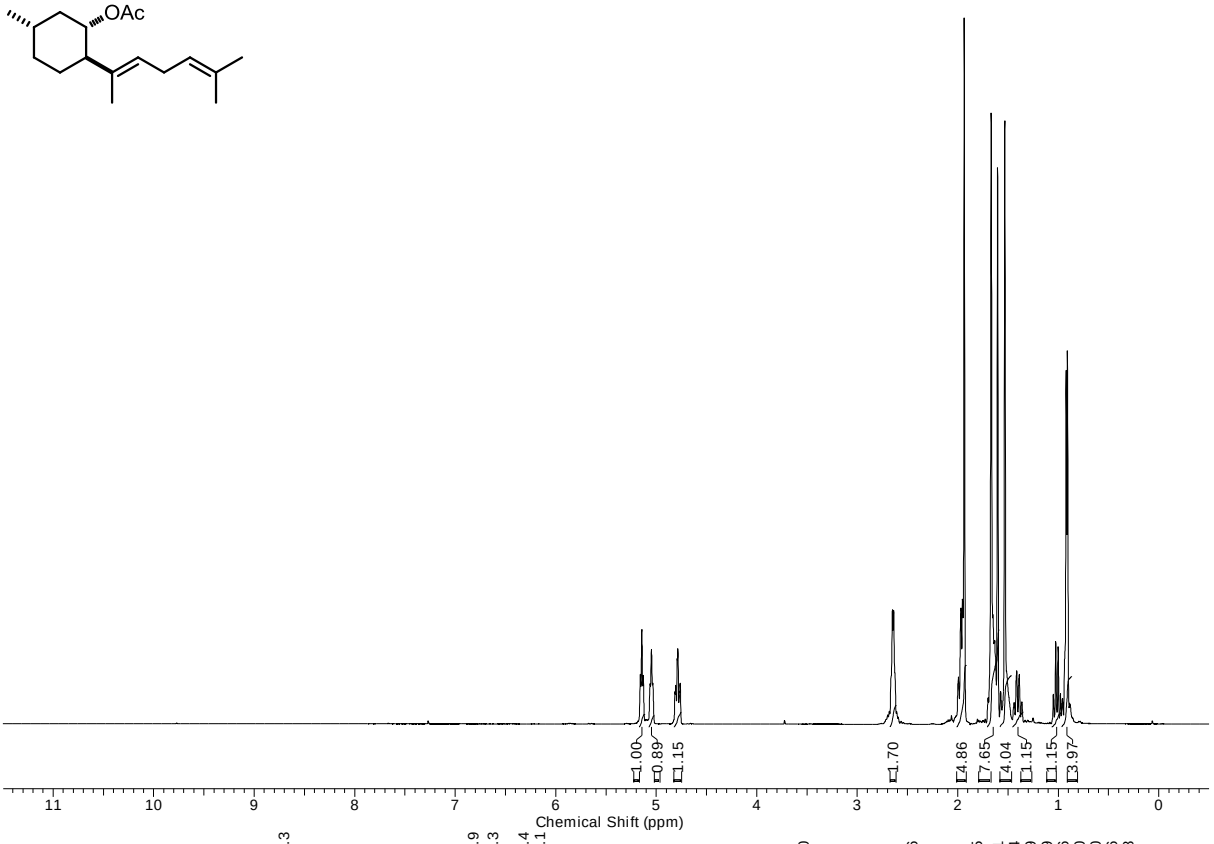


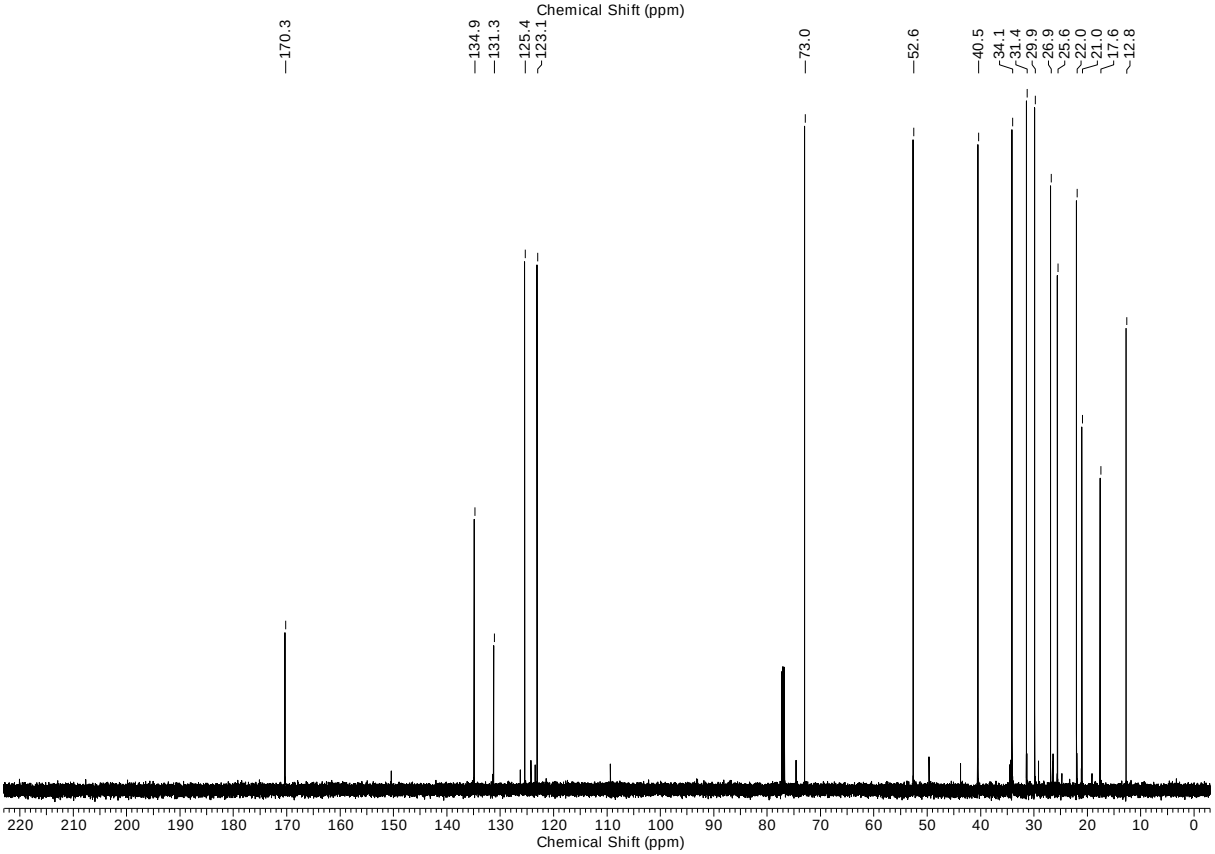




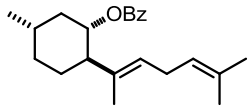
(1*S*,2*R*,5*S*)-5-Methyl-2-((*E*)-6-methylhepta-2,5-dien-2-yl)cyclohexylacetat (143a)

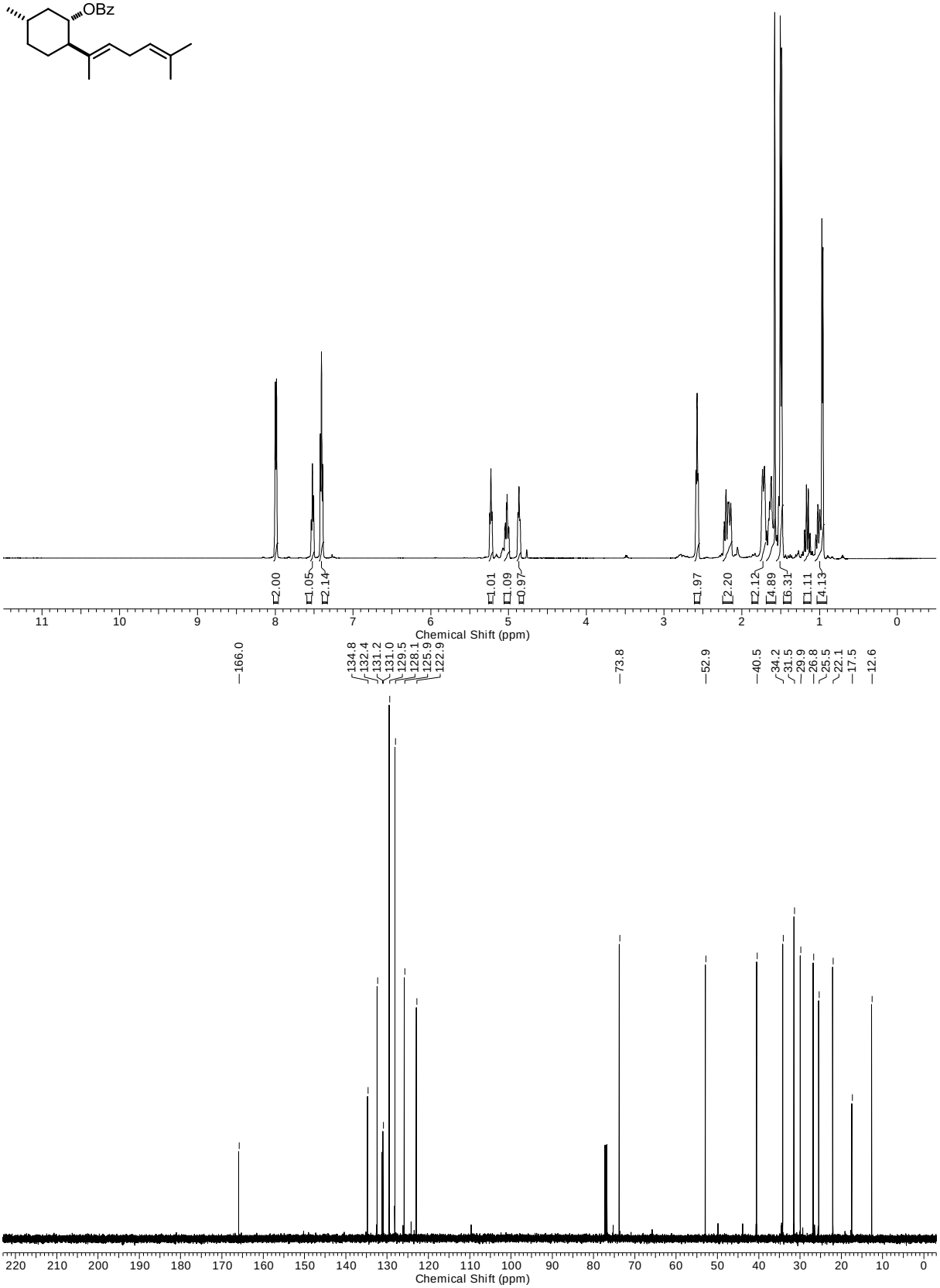




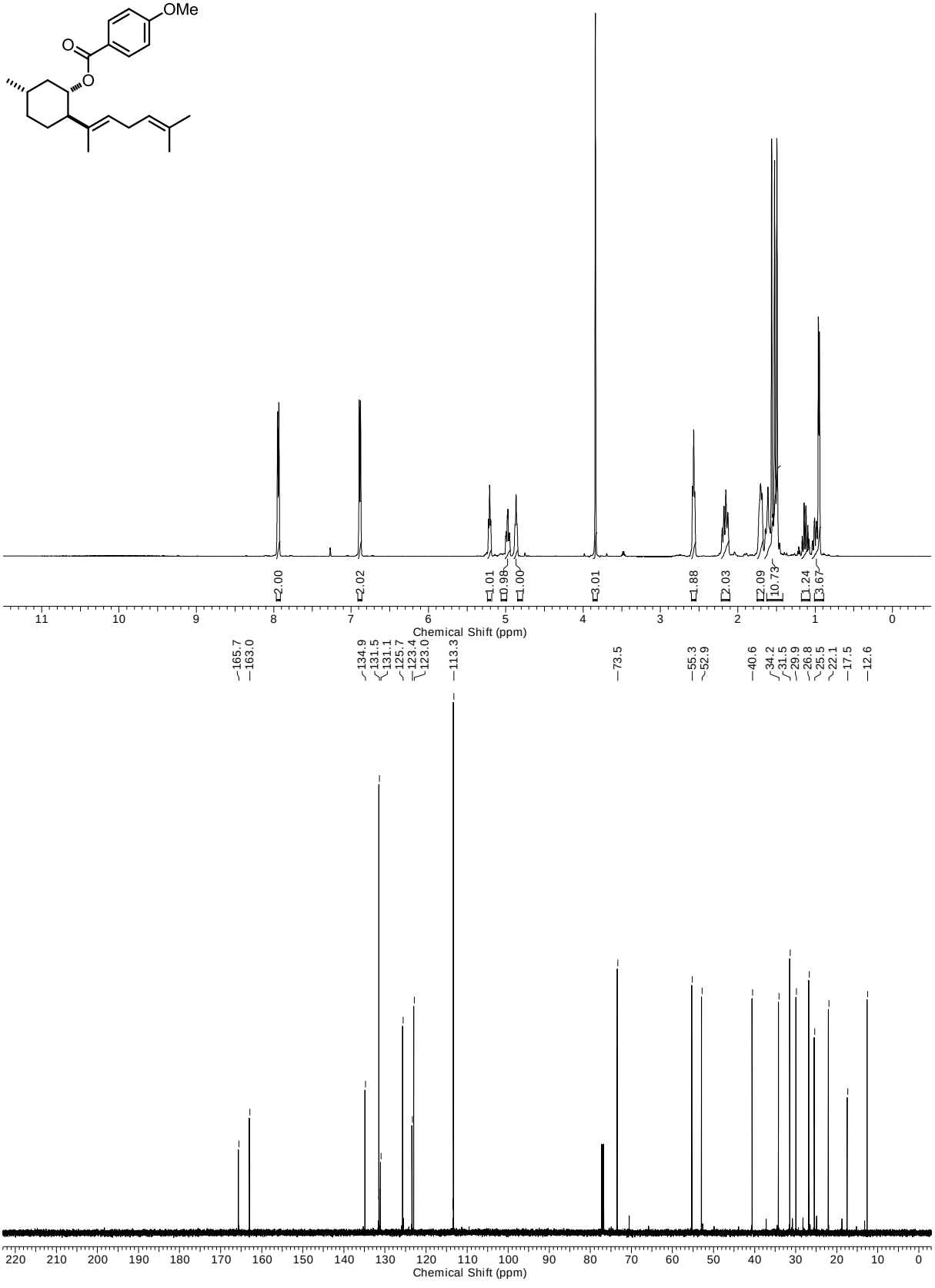


(1*S*,2*R*,5*S*)-5-Methyl-2-((*E*)-6-methylhepta-2,5-dien-2-yl)cyclohexylbenzoat (143b)

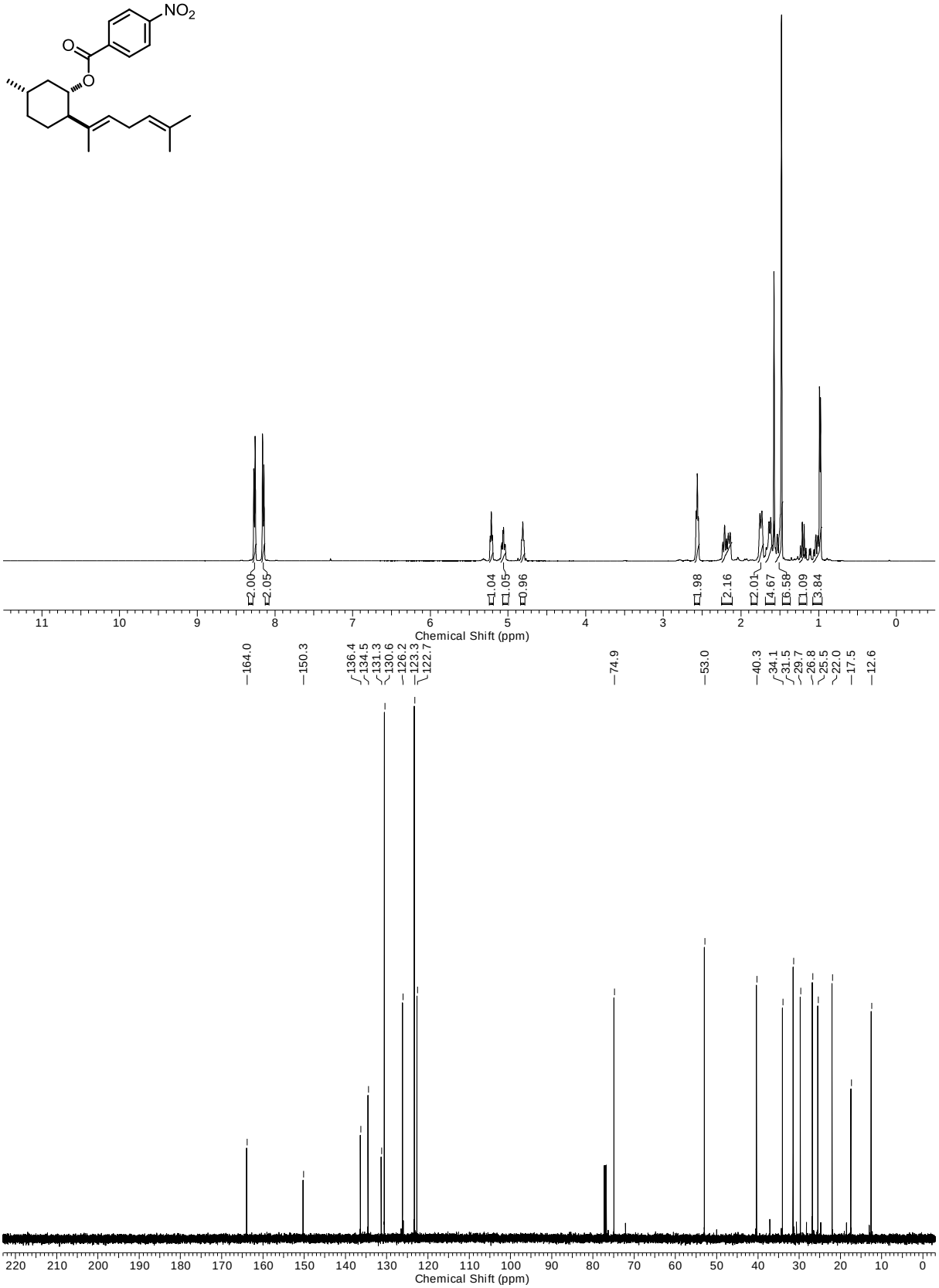




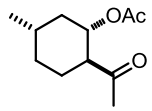
(1*S*,2*R*,5*S*)-5-Methyl-2-((*E*)-6-methylhepta-2,5-dien-2-yl)cyclohexyl-4-methoxybenzoat (143c)

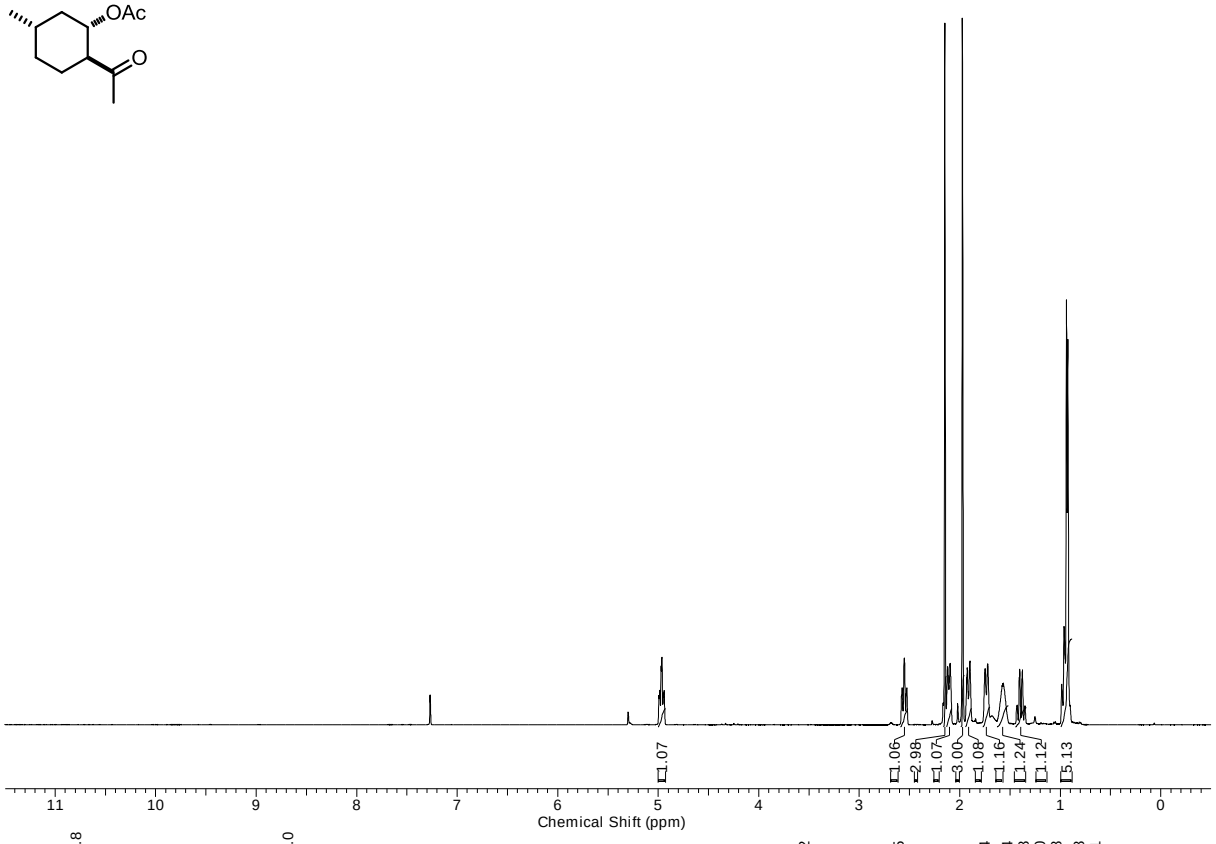


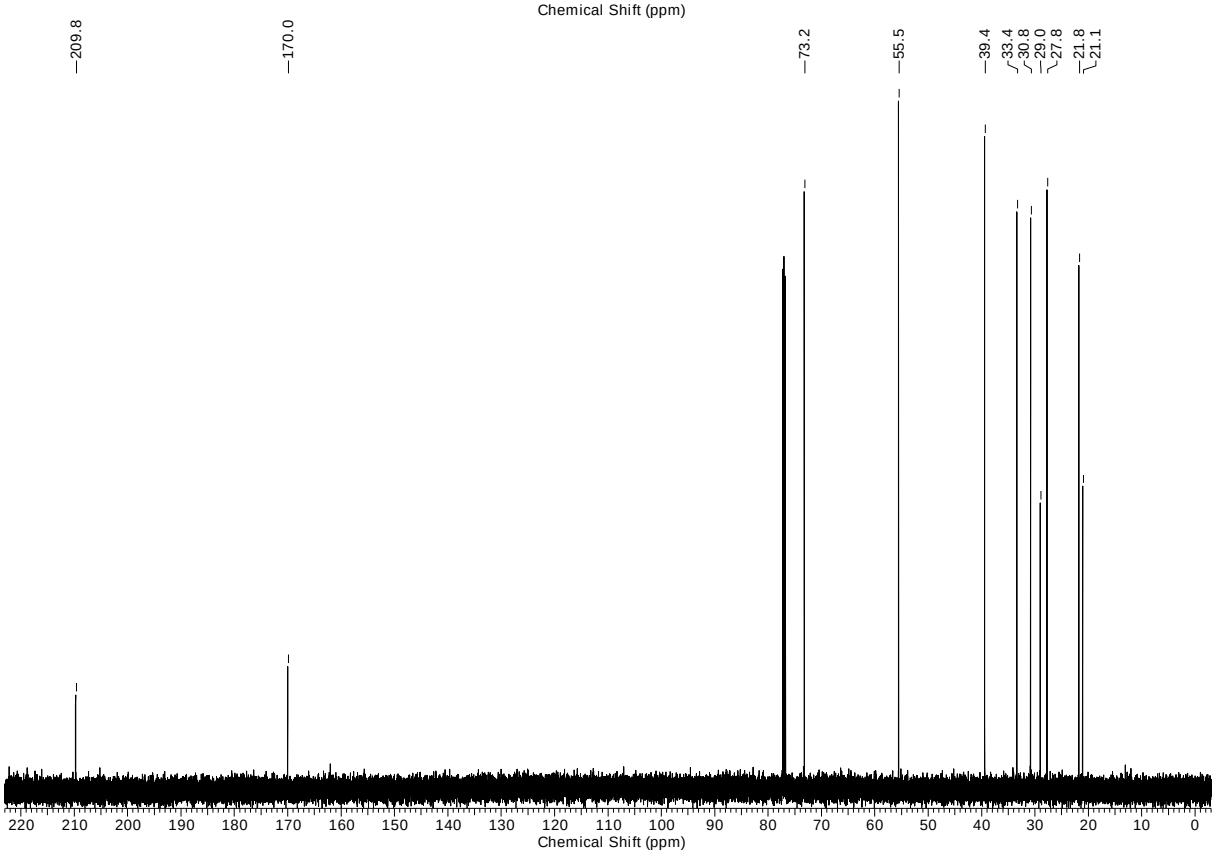
(1*S*,2*R*,5*S*)-5-Methyl-2-((*E*)-6-methylhepta-2,5-dien-2-yl)cyclohexyl4-nitrobenzoat (143d)



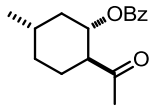
(1*S*,2*S*,5*S*)-2-Acetyl-5-methylcyclohexylacetat (144a)

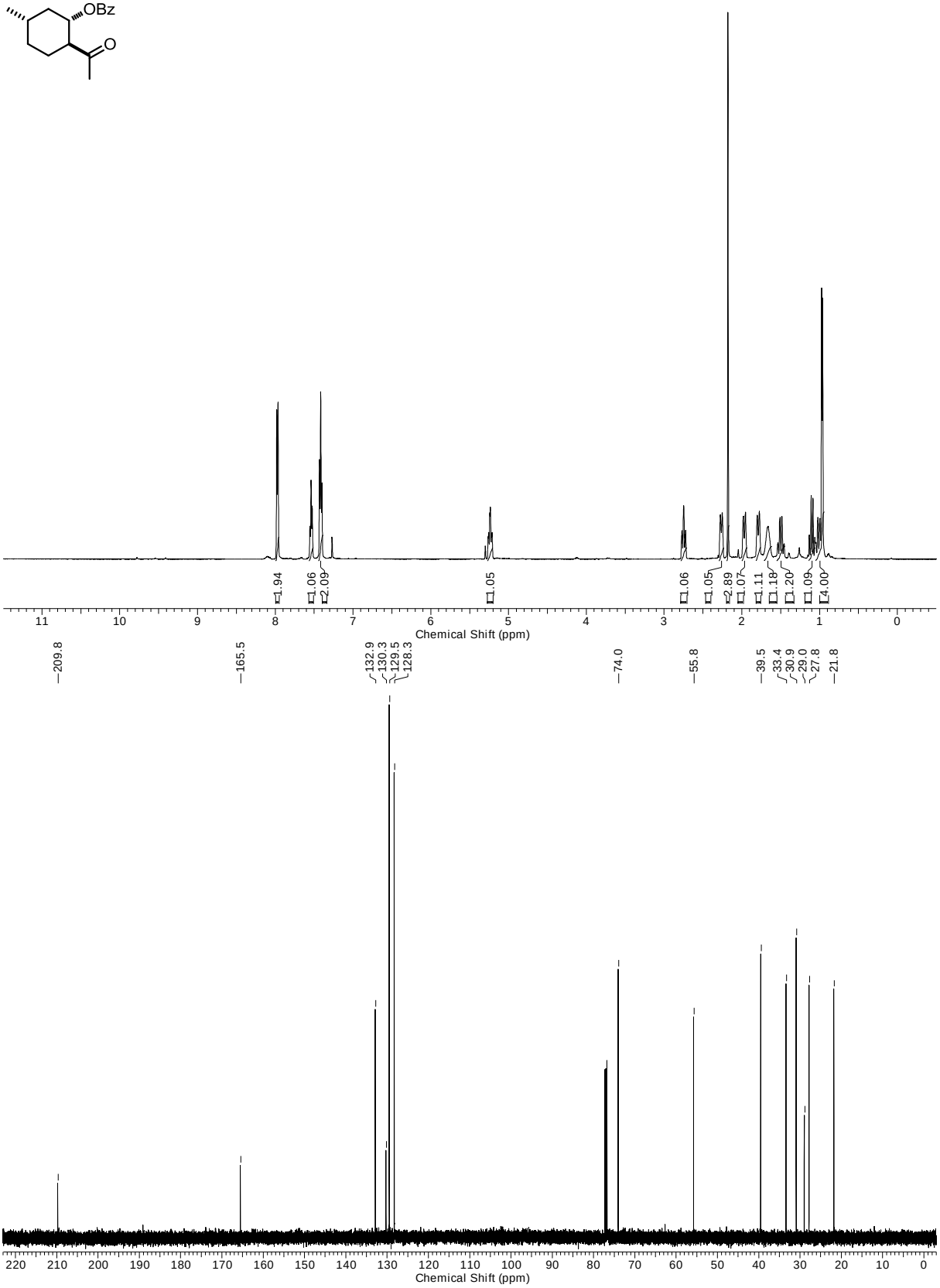




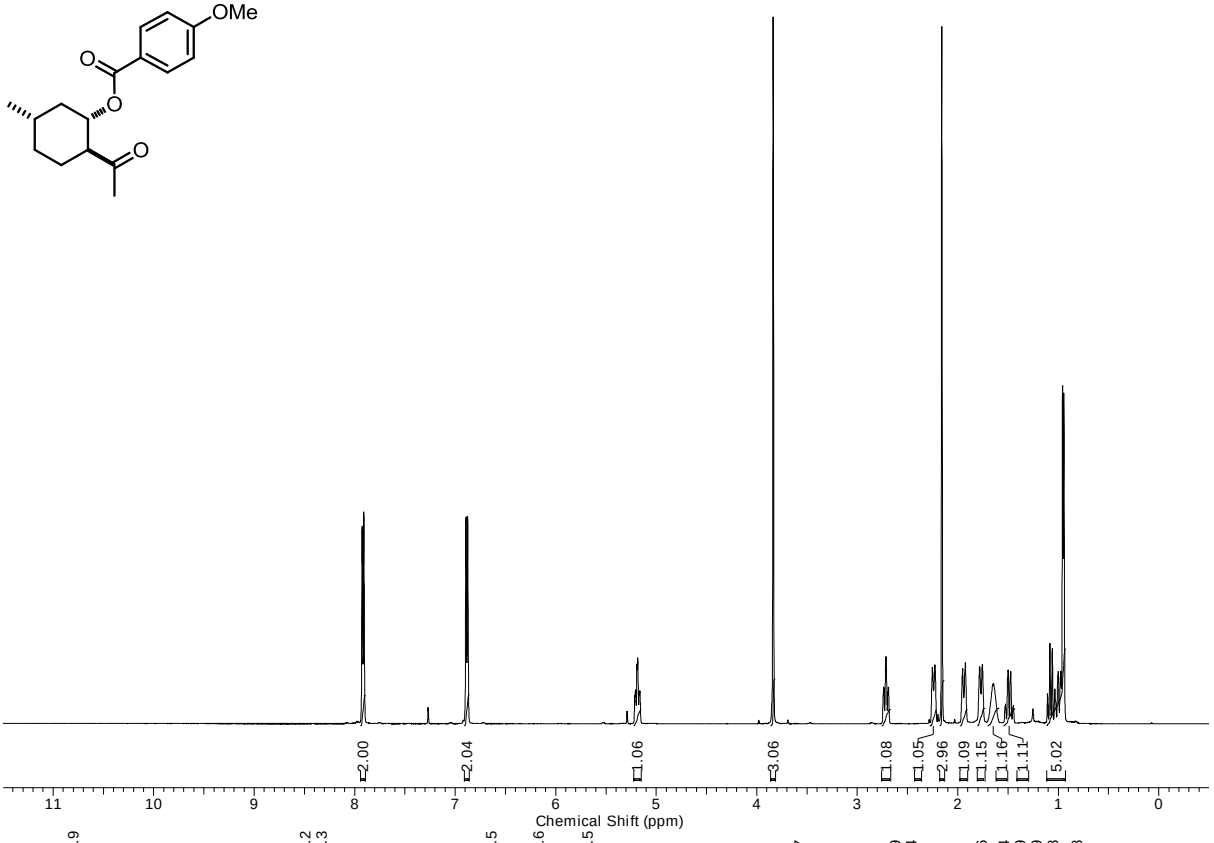


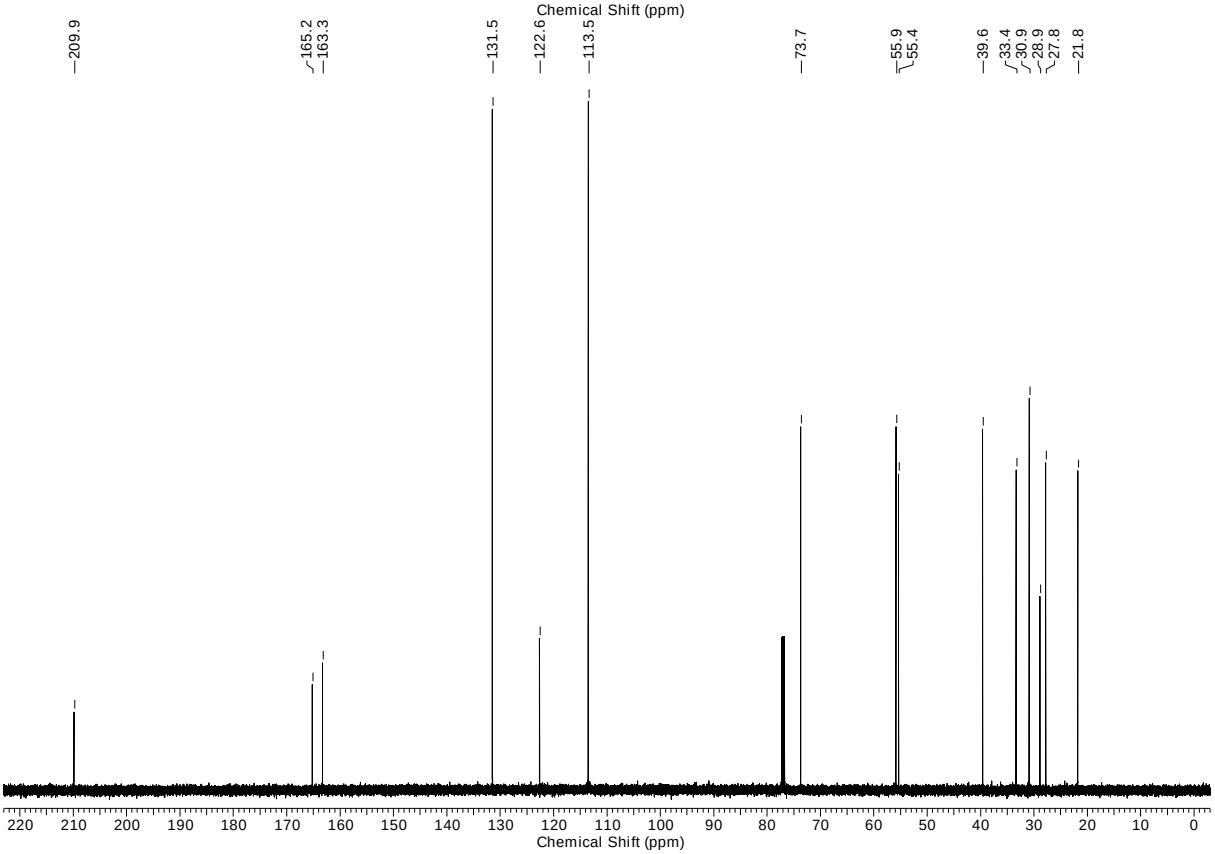
(1*S*,2*S*,5*S*)-2-Acetyl-5-methylcyclohexyl-4-methoxybenzoat (144b)



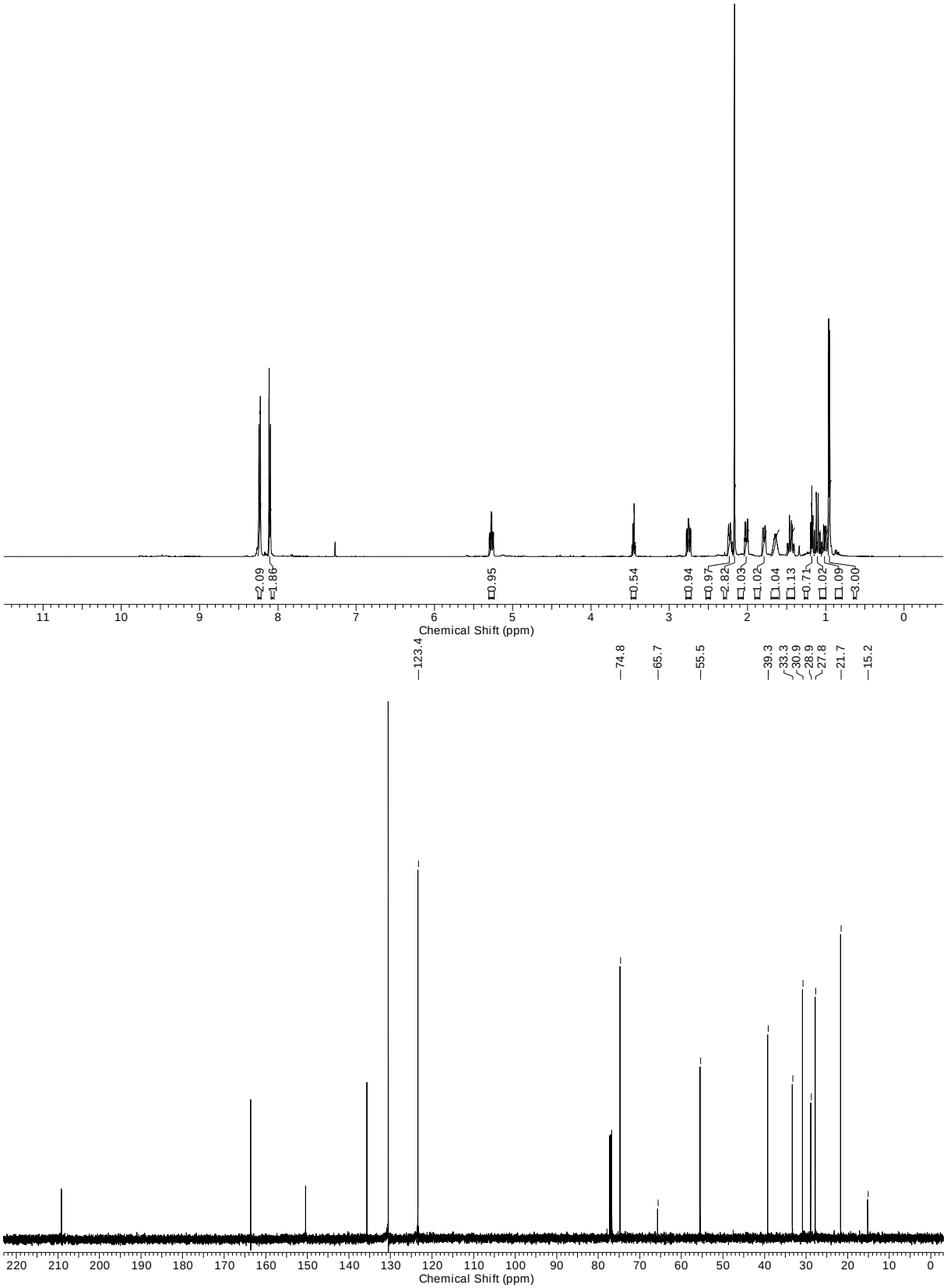


(1*S*,2*S*,5*S*)-2-Acetyl-5-methylcyclohexyl-4-methoxybenzoat (144c)

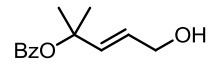


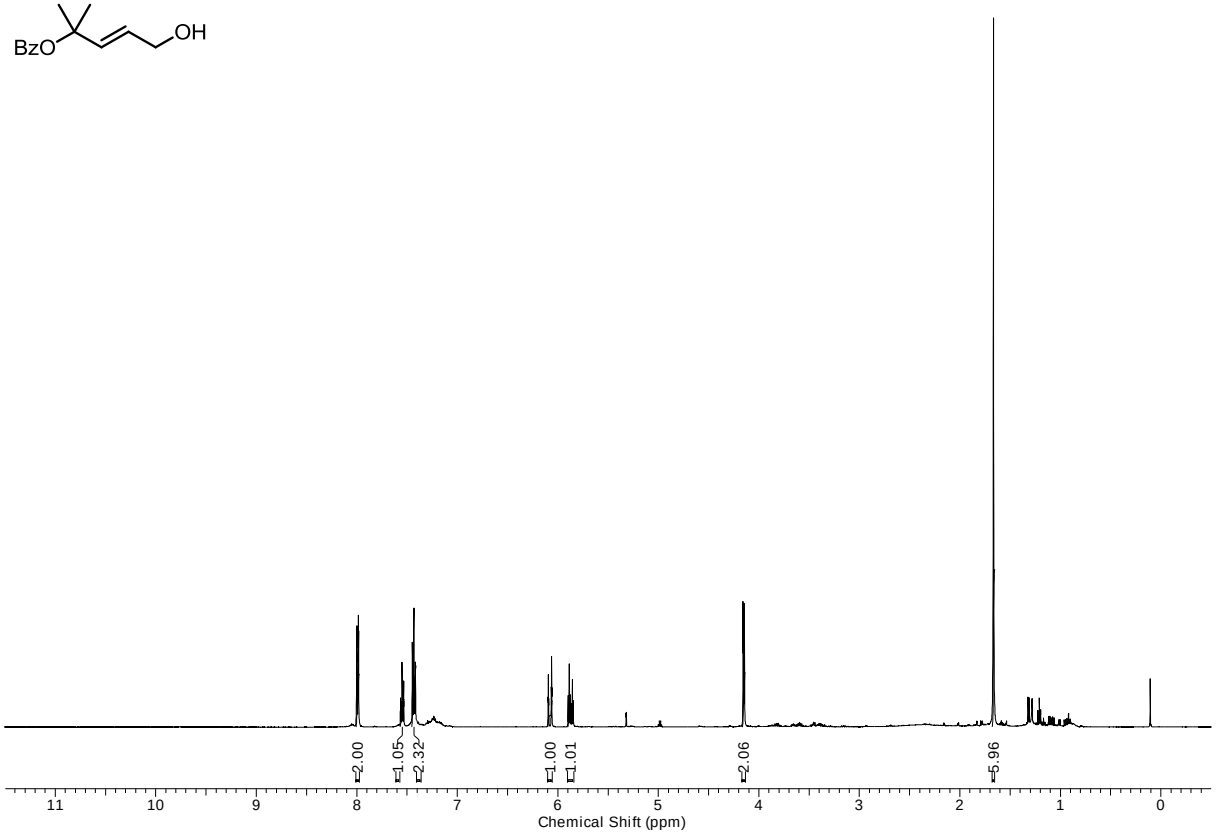


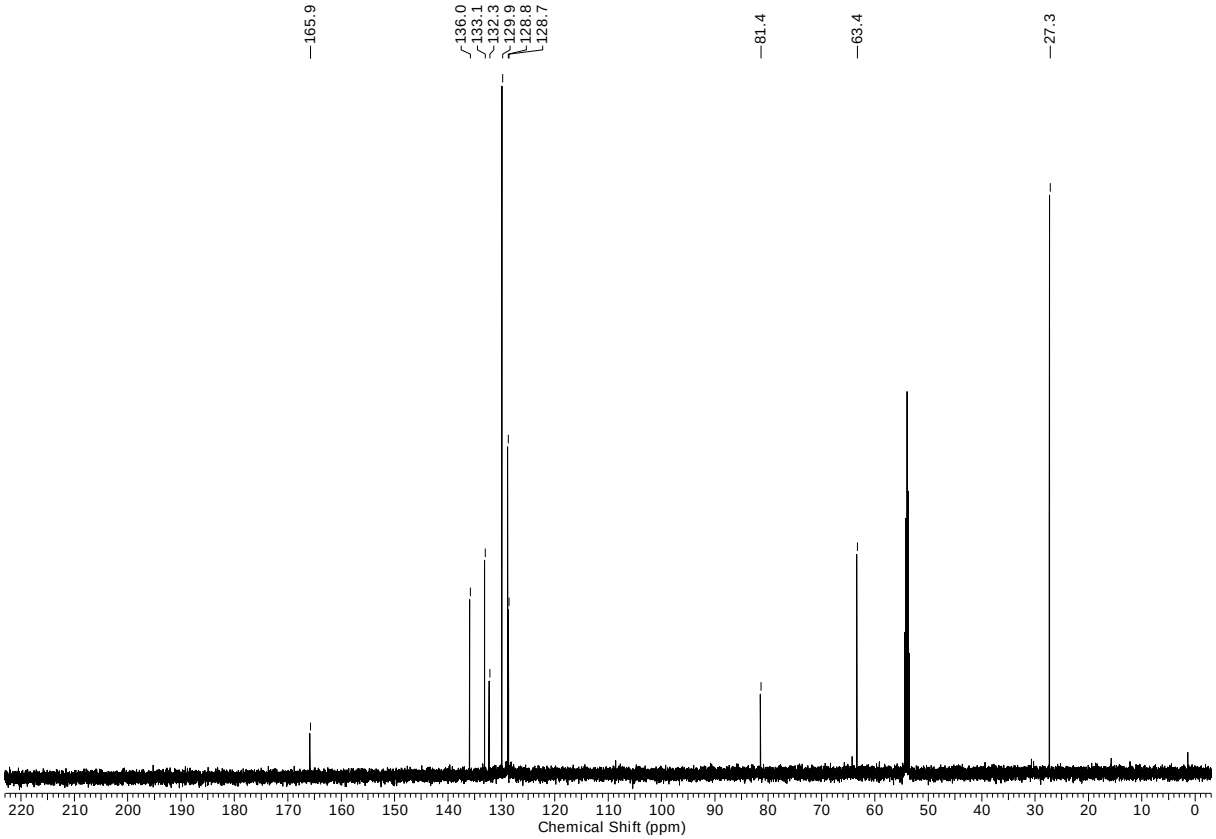
(1*S*,2*S*,5*S*)-2-Acetyl-5-methylcyclohexyl-4-nitrobenzoat (144d)



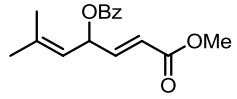
(*E*)-5-Hydroxy-2-methylpent-3-en-2-yl-benzoat (169)

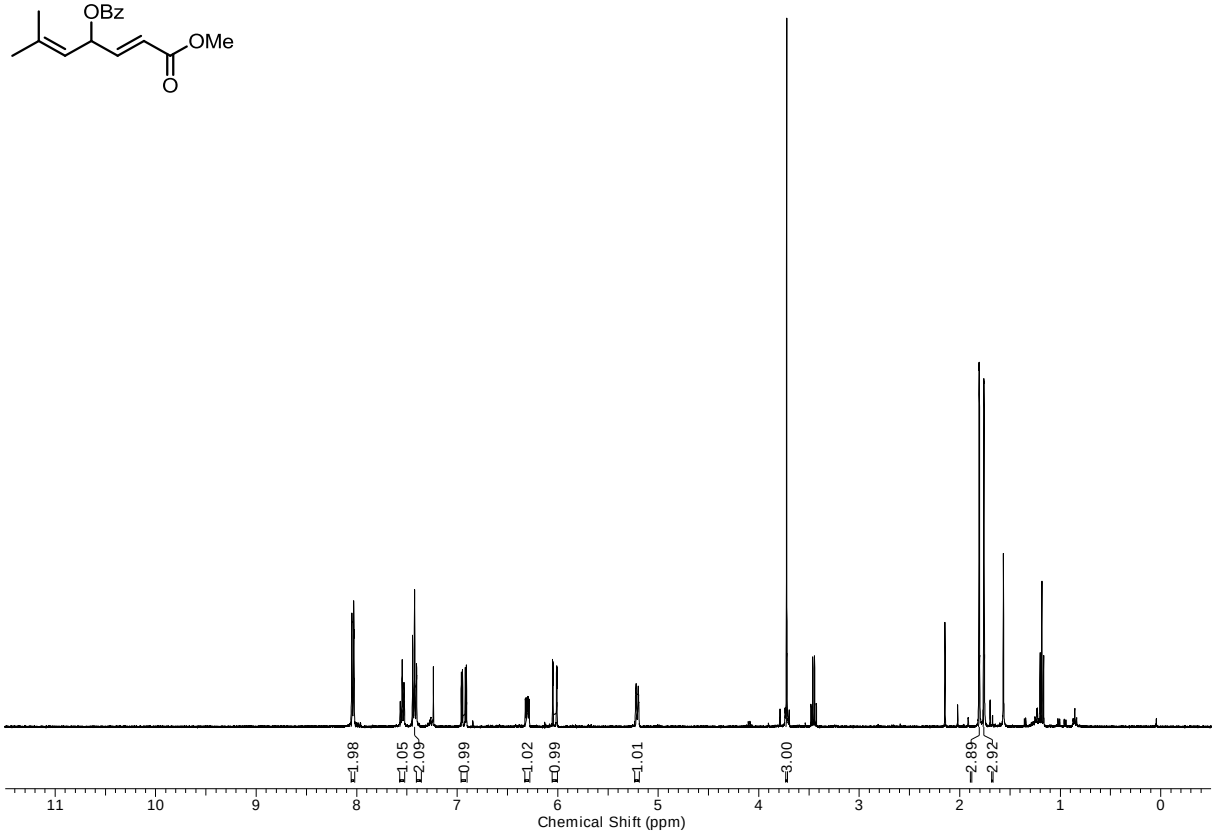


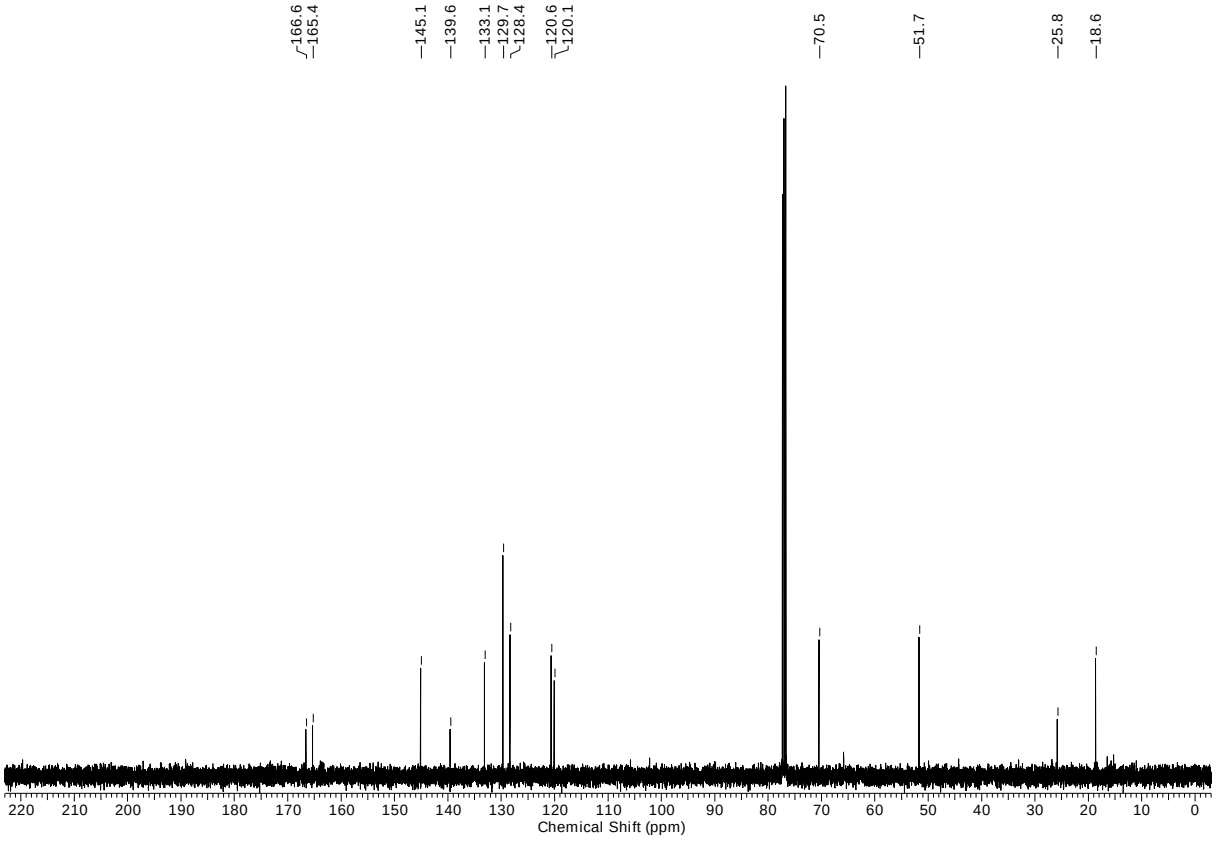




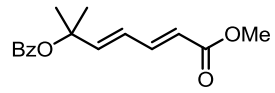
(*E*)-1-Methoxy-6-methyl-1-oxohepta-2,5-dien-4-yl-benzoat (171)

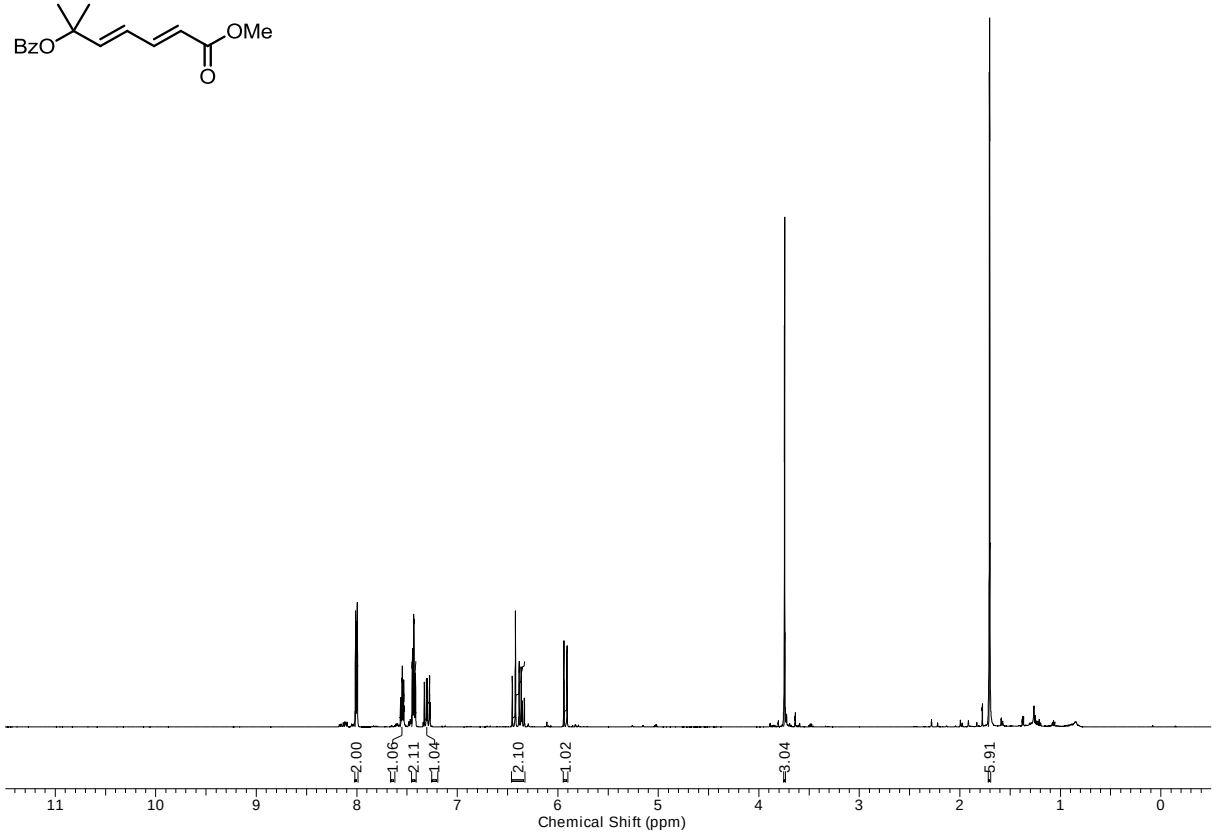


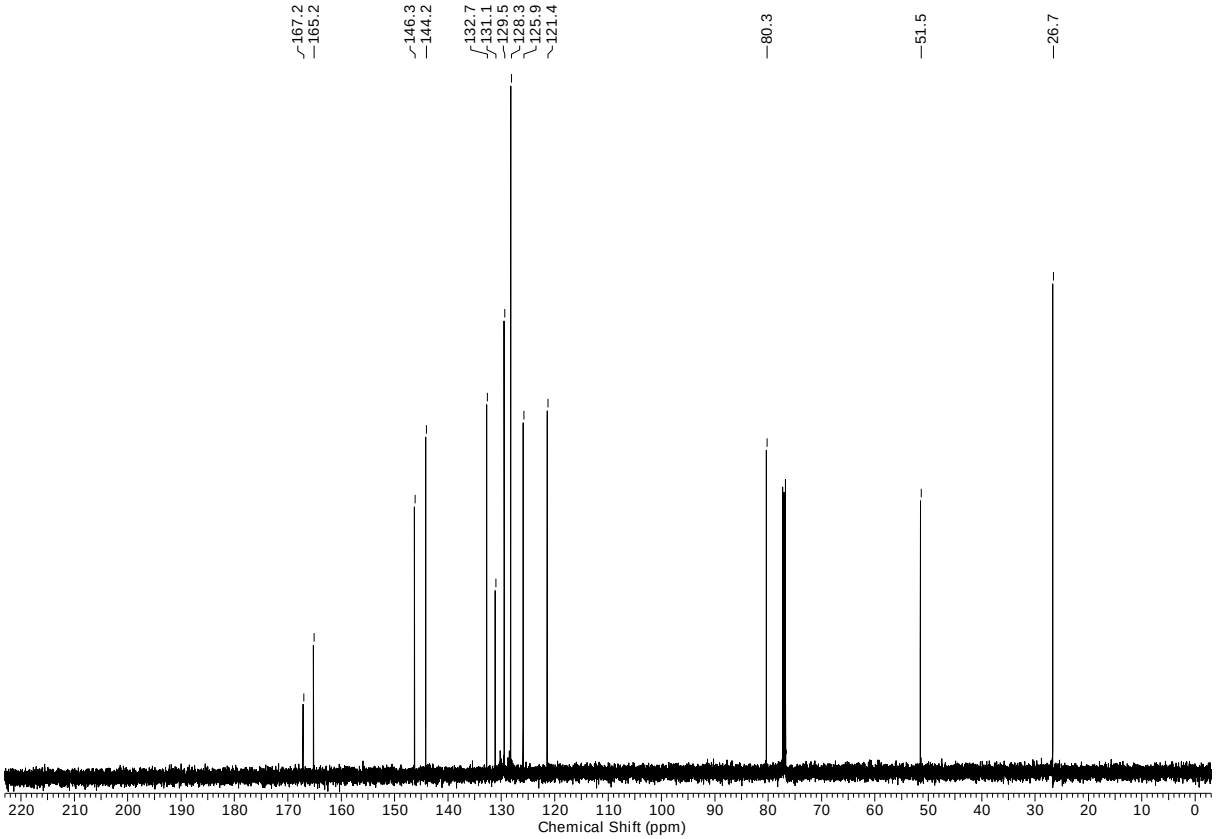




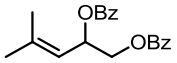
(3*E*,5*E*)-7-Methoxy-2-methyl-7-oxohepta-3,5-dien-2-yl-benzoat (172)

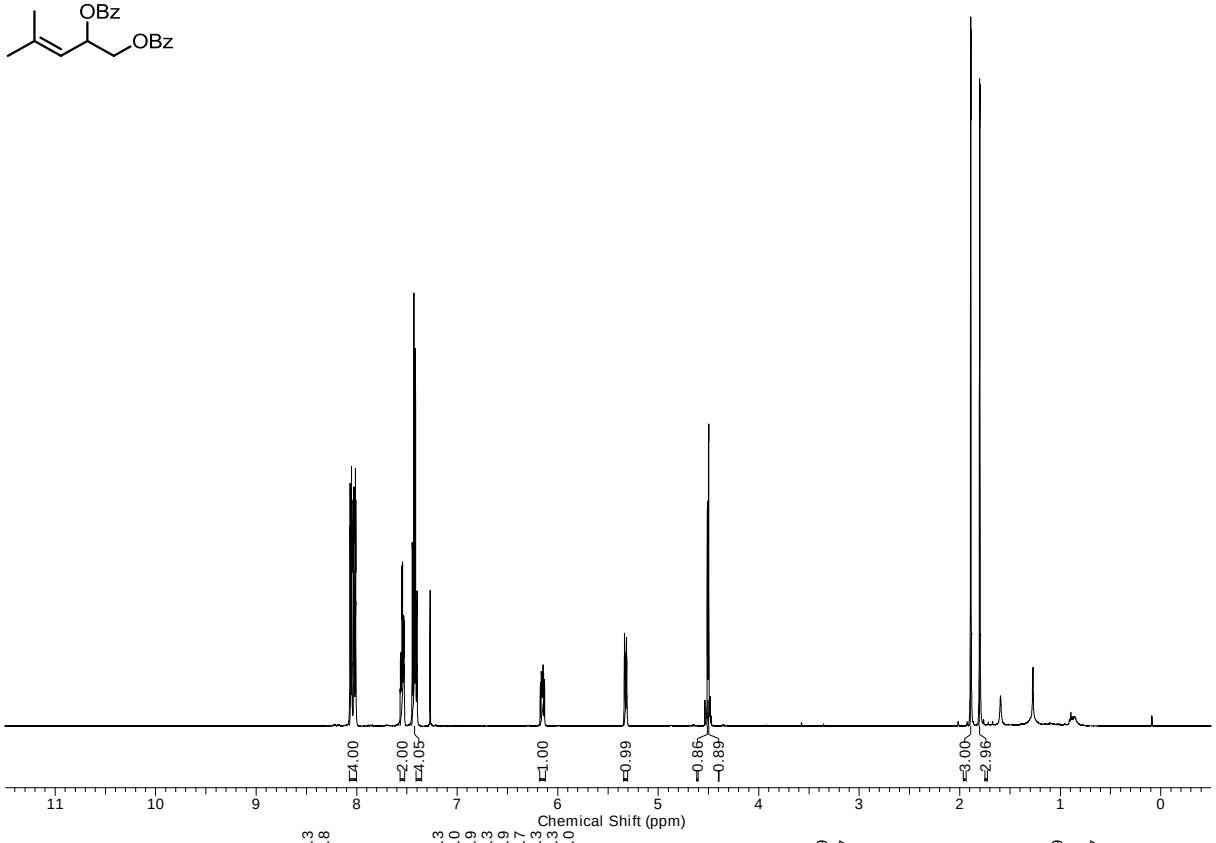


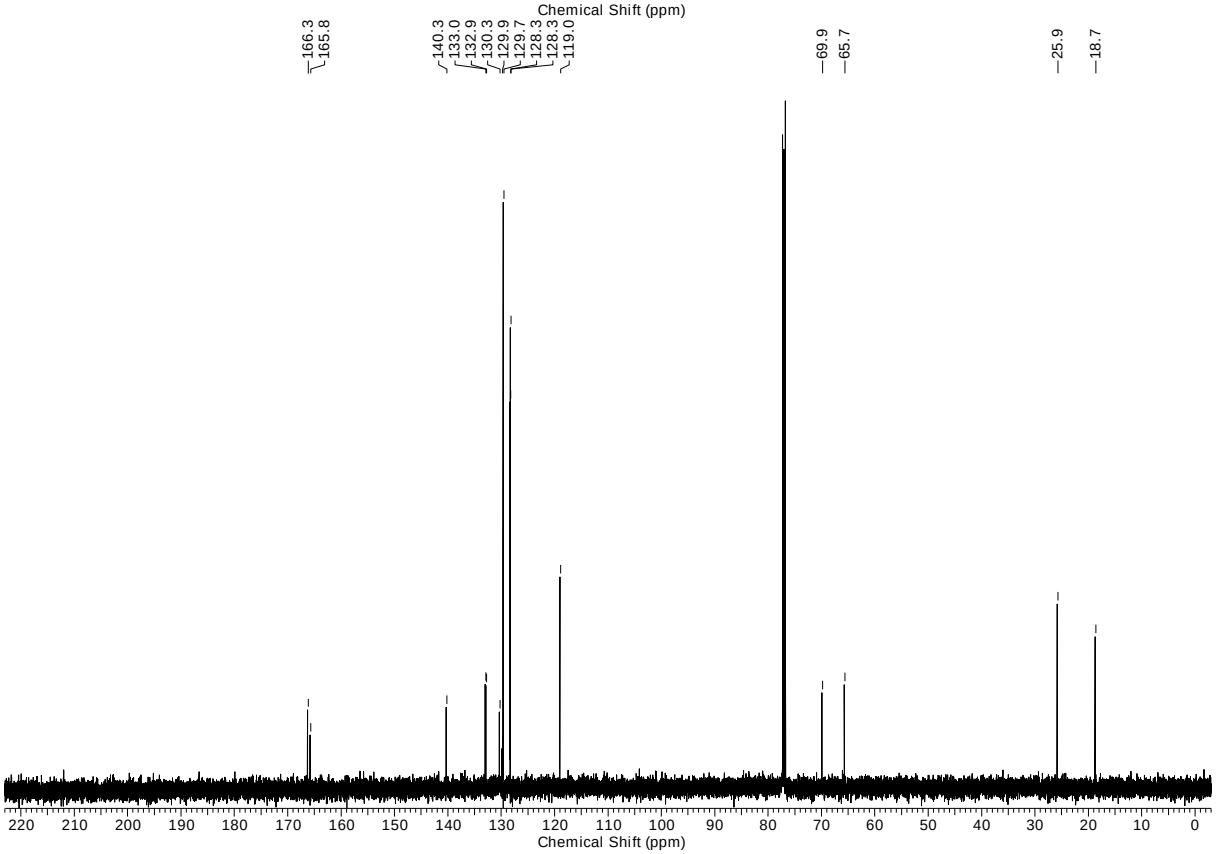




4-Methylpent-3-ene-1,2-diyl-dibenzoat (173)



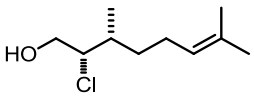




11.2 Chromatogramme

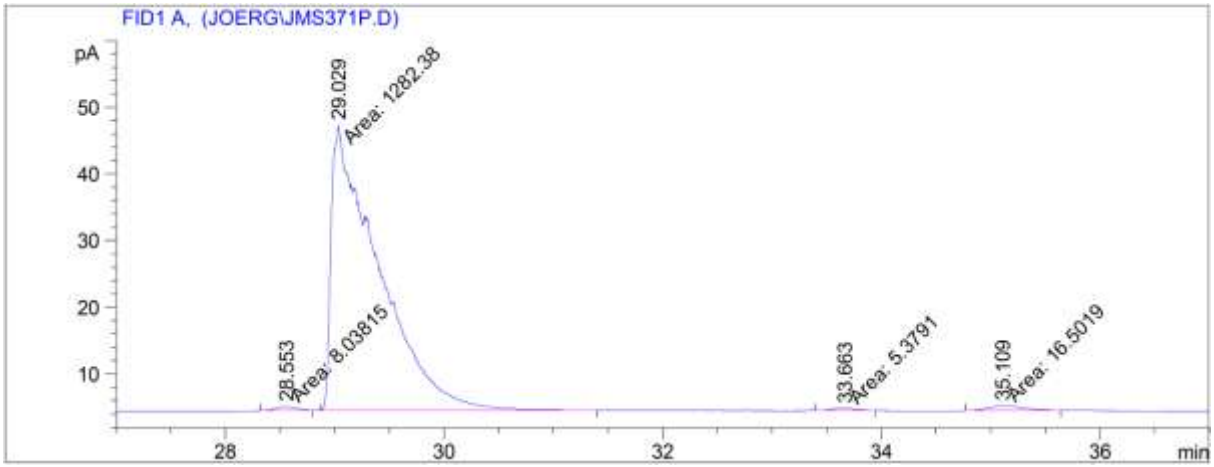
(2*S*,3*R*)-2-Chloro-3,7-dimethyloct-6-en-1-ol (28a)

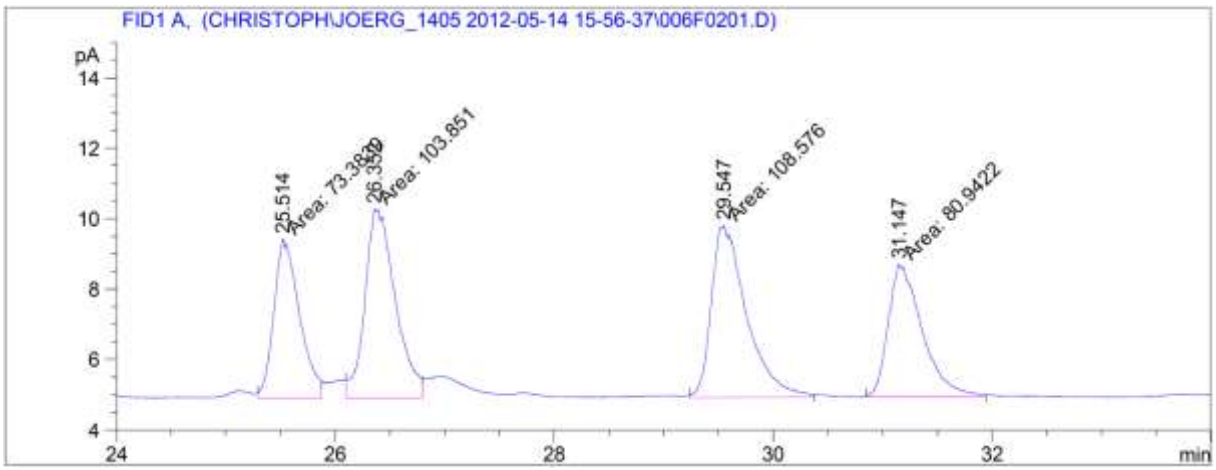
GC (Macherey-Nagel Hydrodex-β-6-TBDM, 130 °C isotherm, 1.1 ml/min He, 50:1 split)



$C_{10}H_{19}ClO$
190,71

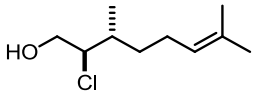
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	28.553	MF	0.2342	8.03815	5.72052e-1	0.61253
2	29.029	FM	0.4990	1282.37573	42.83308	97.72009
3	33.663	FM	0.2579	5.37910	3.47604e-1	0.40990
4	35.109	MF	0.3888	16.50187	7.07372e-1	1.25748





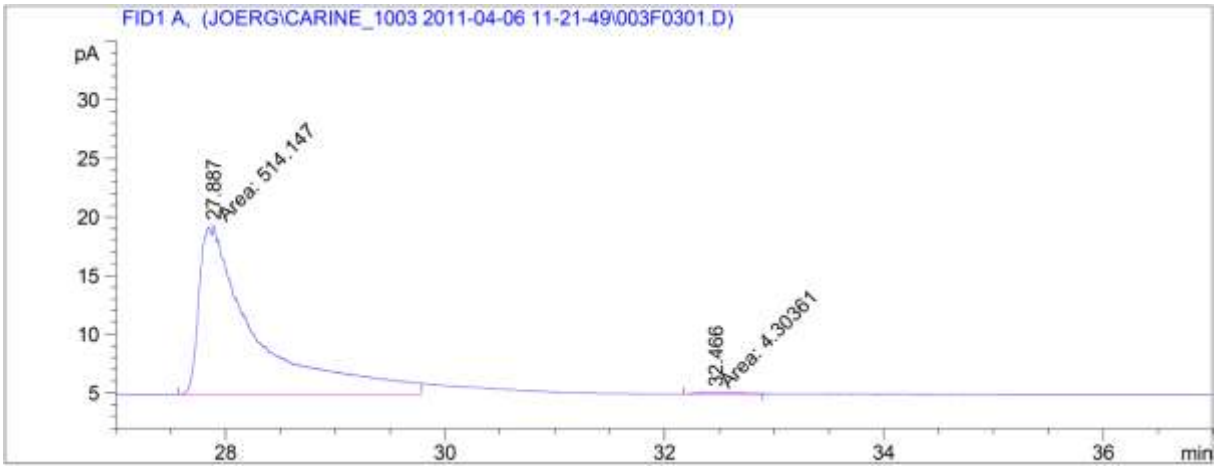
(2*R*,3*R*)-2-Chlor-3,7-dimethyloct-6-en-1-ol (28b)

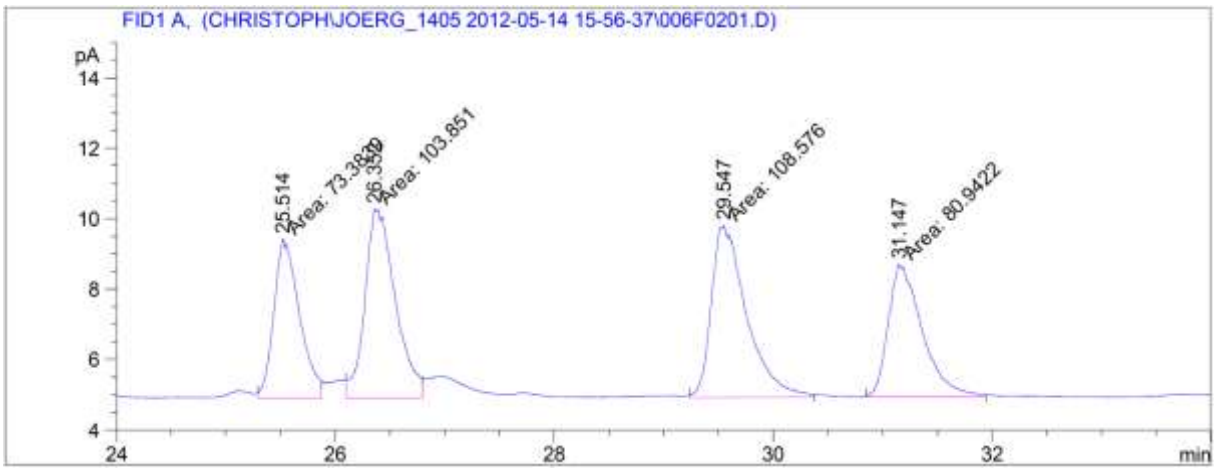
GC (Macherey-Nagel Hydrodex-β-6-TBDM, 130 °C isotherm, 1.1 ml/min He, 50:1 split)



$C_{10}H_{19}ClO$
190,71

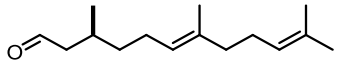
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	27.887	MF	0.5951	514.14734	14.39874	99.16991
2	32.466	MM	0.3828	4.30361	1.87364e-1	0.83009





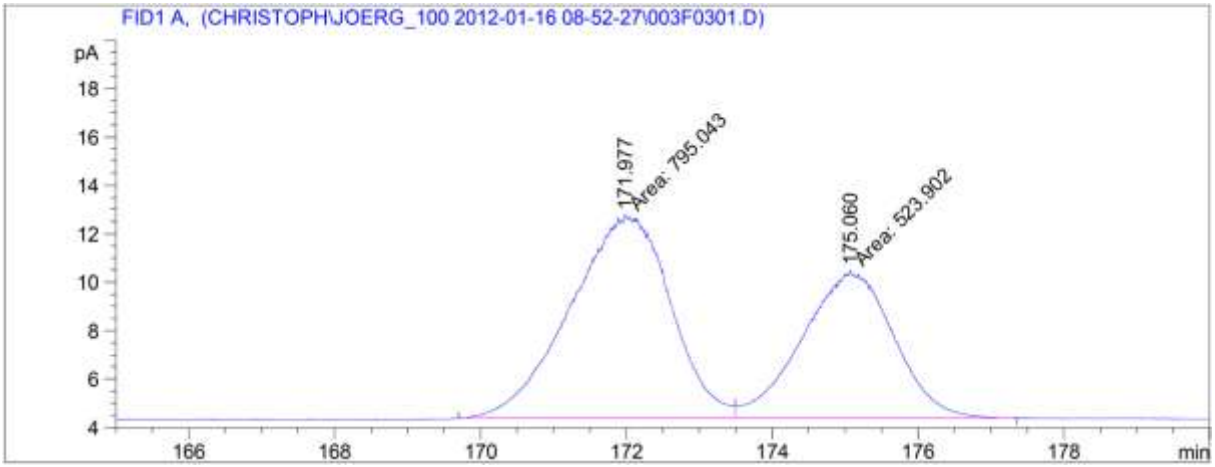
(*S*,*E*)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dienal ((*S*,*E*)-31)

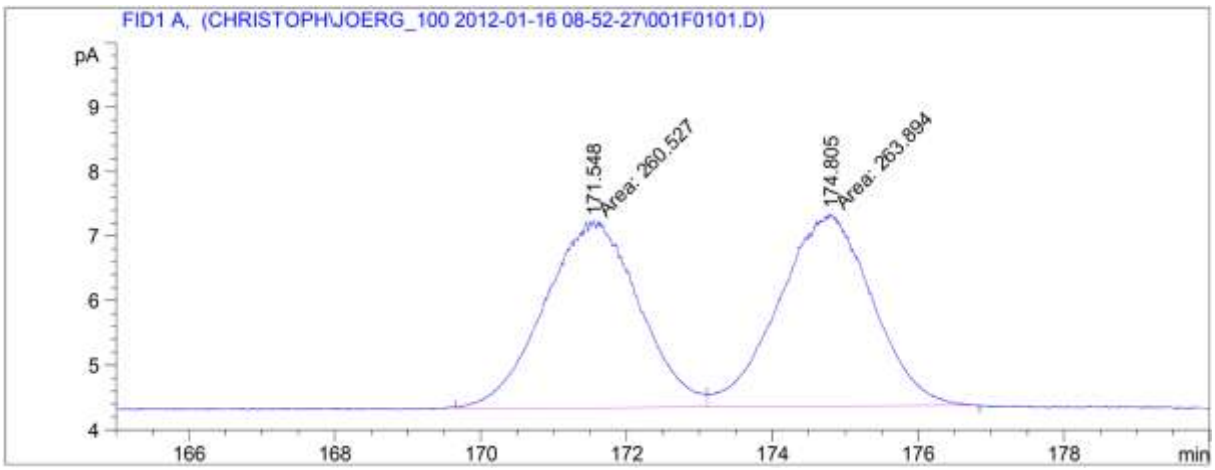
GC (Macherey-Nagel Hydrodex-β-6- TBDAc, 110 °C isotherm, 1.5 ml/min He, 50:1 split)



$C_{15}H_{26}O$
222,3663

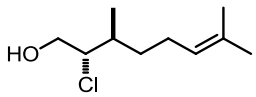
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	171.977	MF	1.5817	795.04254	8.37731	60.27868
2	175.060	FM	1.4339	523.90228	6.08964	39.72132





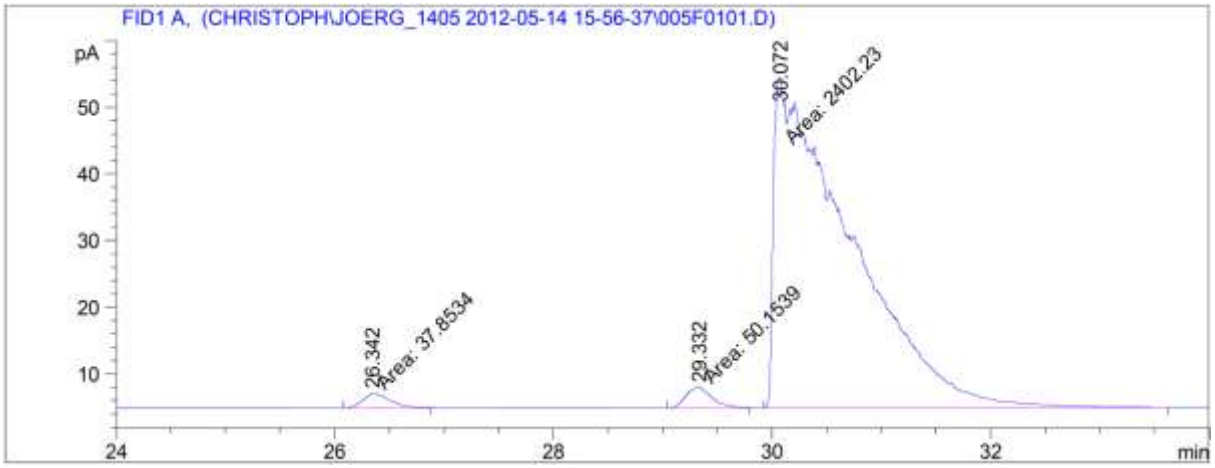
(2*S*,3*S*)-2-Chlor-3,7-dimethyloct-6-en-1-ol (28c)

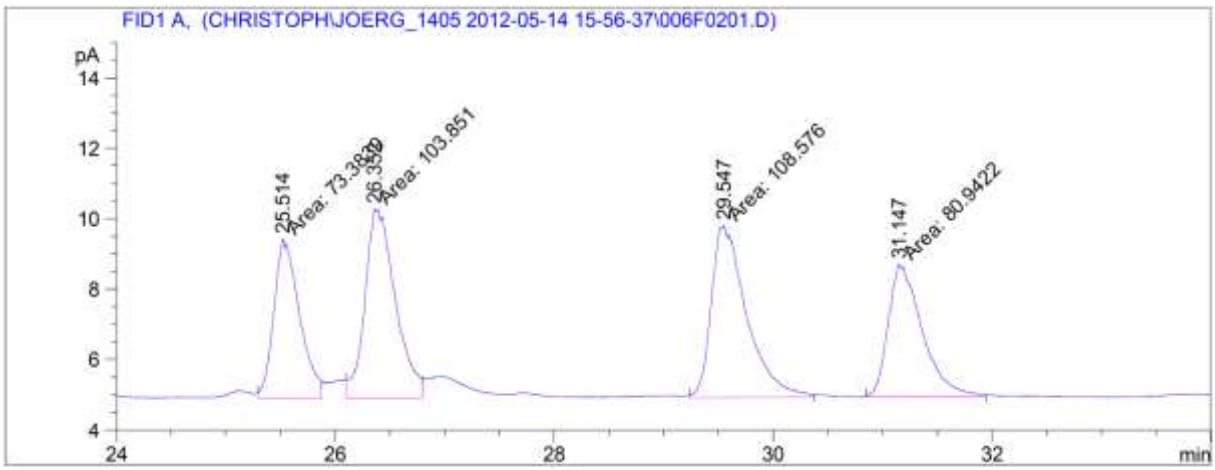
GC (Macherey-Nagel Hydrodex-β-6-TBDM, 130 °C isotherm, 1.1 ml/min He, 50:1 split)



$C_{10}H_{19}ClO$
190,71

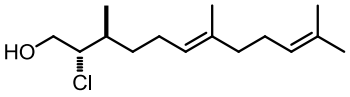
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	26.342	MM	0.2893	37.85344	2.18089	1.52007
2	29.332	MM	0.2729	50.15393	3.06282	2.01402
3	30.072	MM	0.8080	2402.22803	49.55075	96.46590





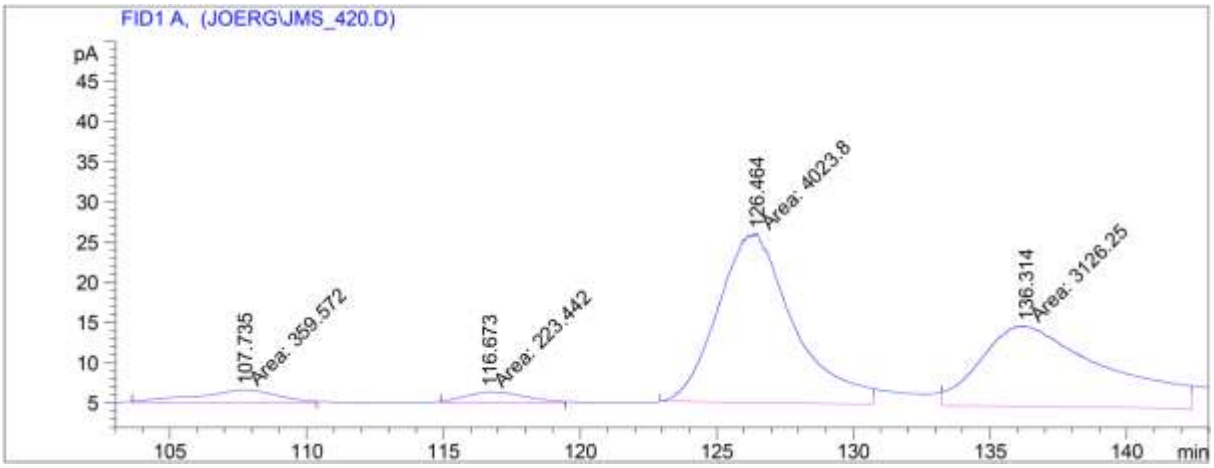
(2*S*,3*S*,*E*)-2-Chlor-3,7,11-trimethyldodeca-6,10-dien-1-ol (34c)

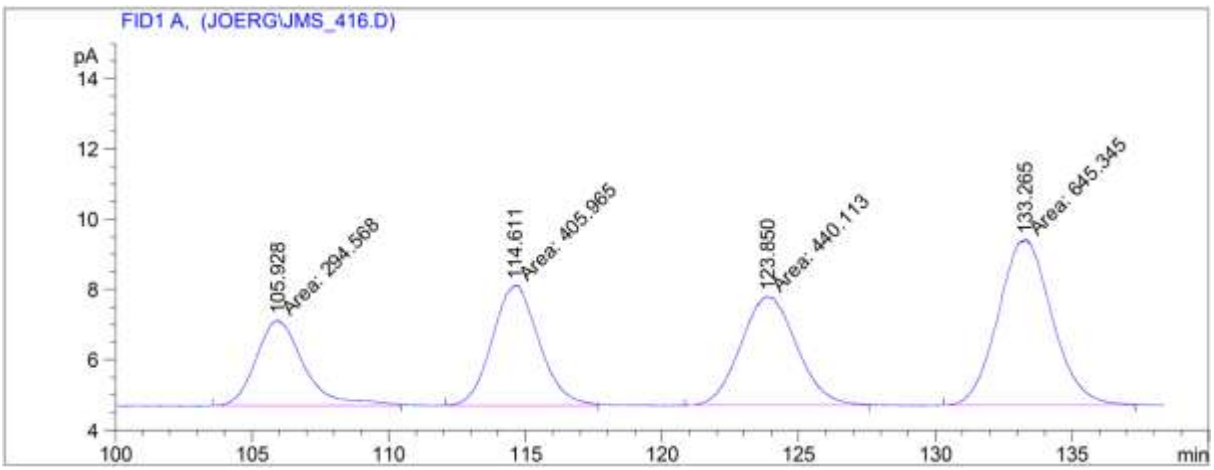
GC (Macherey-Nagel Lipodex E, 130 °C isotherm, 1.1 ml/min He, 20:1 split)



$C_{15}H_{27}ClO$
258,83

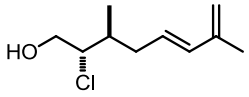
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	107.735	MF	3.5807	359.57150	1.67364	4.64979
2	116.673	FM	2.6591	223.44211	1.40049	2.88944
3	126.464	MF	3.1928	4023.80151	21.00487	52.03372
4	136.314	MF	5.2108	3126.24951	9.99931	40.42704





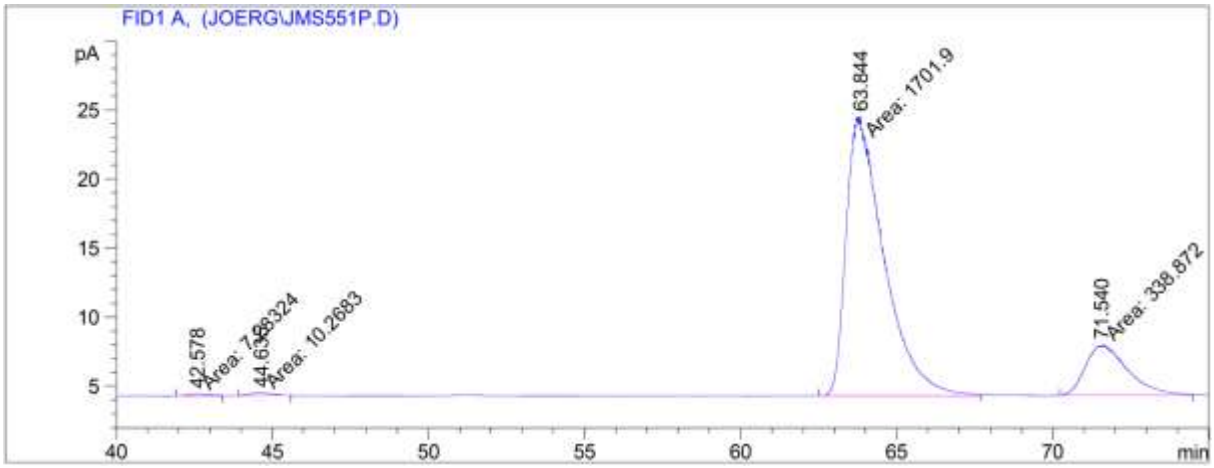
(2*S*,3*S*,*E*)-2-Chlor-3,7-dimethylocta-5,7-dien-1-ol (35c)

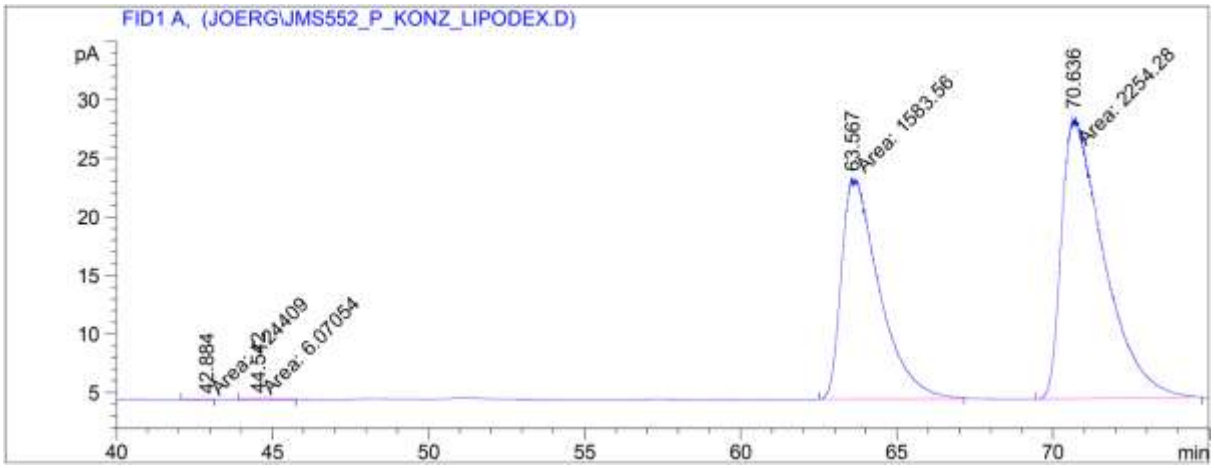
GC (Macherey-Nagel Lipodex E, 100 °C isotherm, 1.1 ml/min He, 20:1 split)



$C_{10}H_{17}ClO$
188,6944

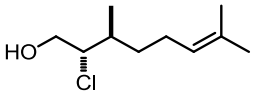
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	42.578	MF	0.7598	7.28324	1.59771e-1	0.35384
2	44.635	FM	0.8296	10.26830	2.06301e-1	0.49887
3	63.844	MF	1.4033	1701.89954	20.21350	82.68379
4	71.540	FM	1.5392	338.87210	3.66931	16.46350





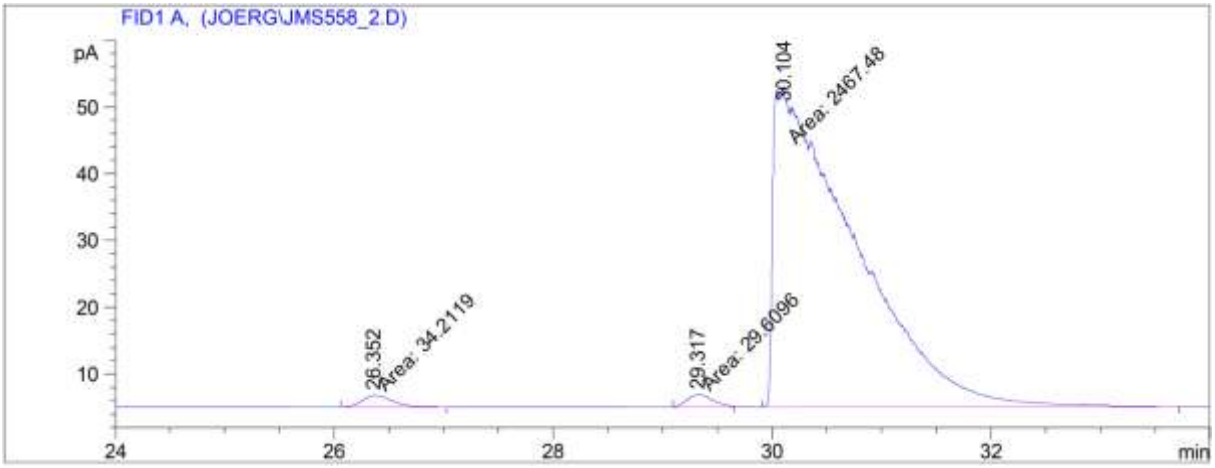
(2*S*,3*S*)-2-Chlor-3,7-dimethyloct-6-en-1-ol (28c)

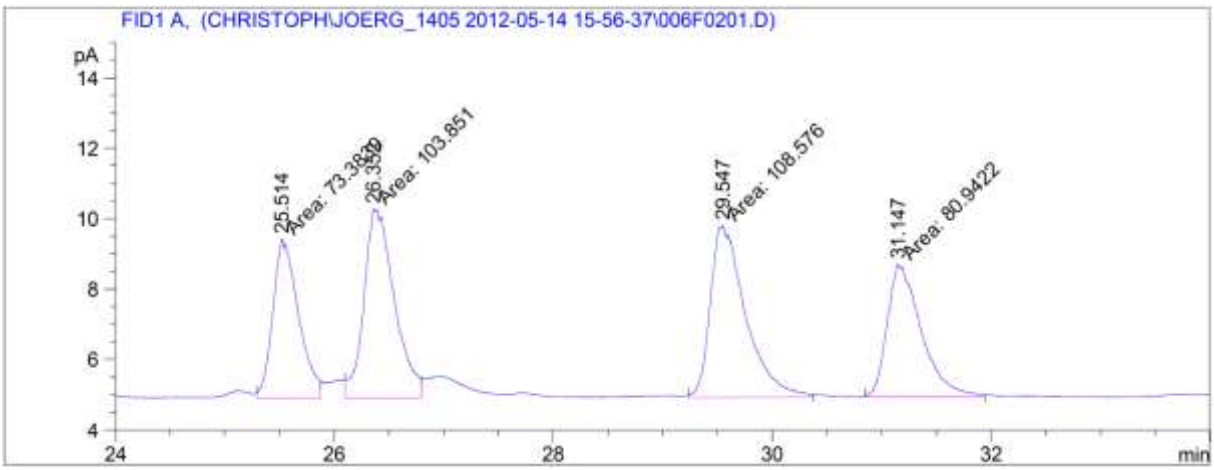
GC (Macherey-Nagel Hydrodex-β-6-TBDM, 130 °C isotherm, 1.1 ml/min He, 50:1 split)



$C_{10}H_{19}ClO$
190,71

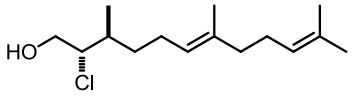
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	26.352	MF	0.3221	34.21188	1.77007	1.35155
2	29.317	MM	0.2669	29.60957	1.84923	1.16973
3	30.104	FM	0.8563	2467.48486	48.02343	97.47871





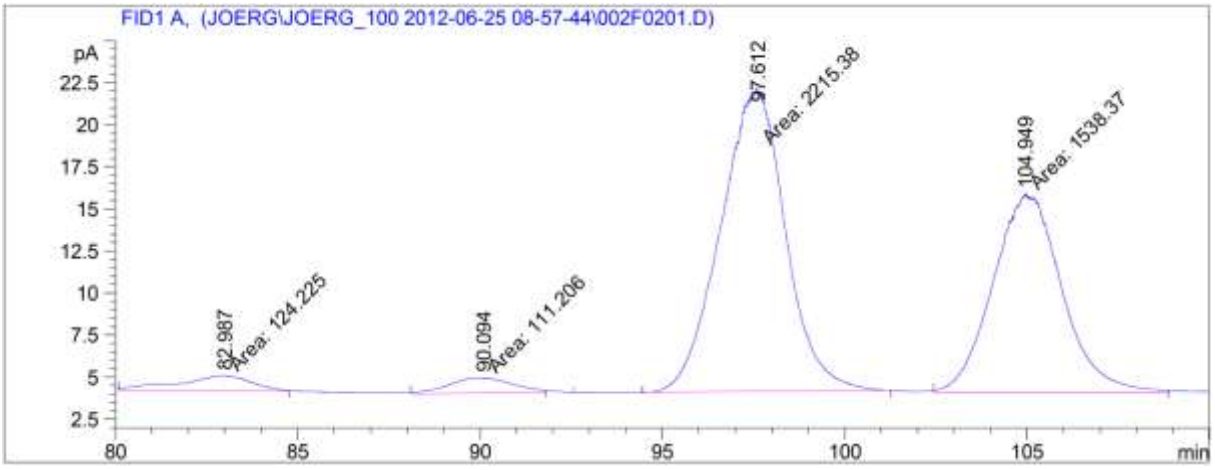
(2*S*,3*S*,*E*)-2-Chlor-3,7,11-trimethyldodeca-6,10-dien-1-ol (34c)

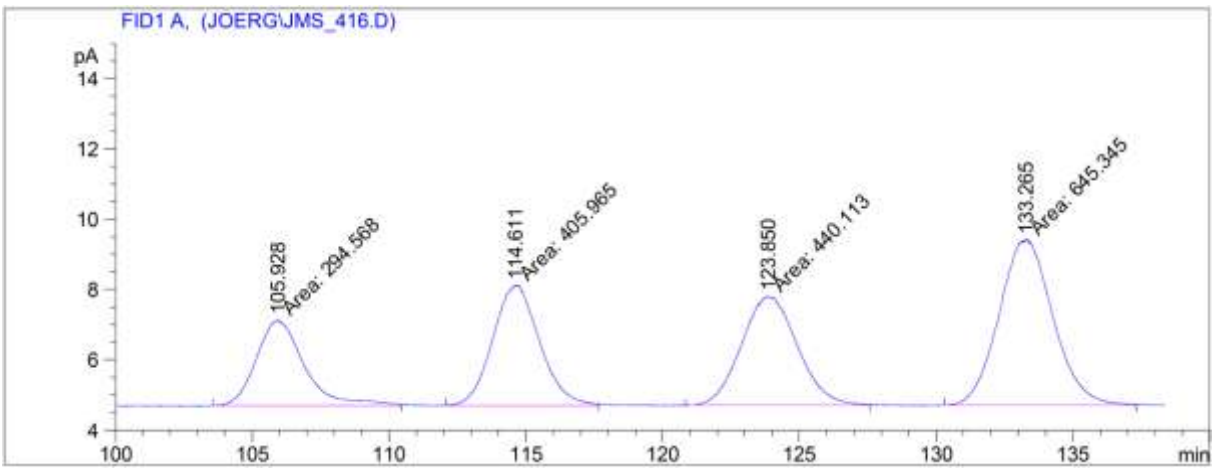
GC (Macherey-Nagel Lipodex E, 130 °C isotherm, 1.1 ml/min He, 20:1 split)



$C_{15}H_{27}ClO$
258,83

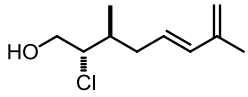
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	82.987	MF	2.2974	124.22529	9.01215e-1	3.11405
2	90.094	MM	1.9811	111.20582	9.35534e-1	2.78768
3	97.612	MM	2.0476	2215.37769	18.03220	55.53461
4	104.949	FM	2.1732	1538.37488	11.79806	38.56365





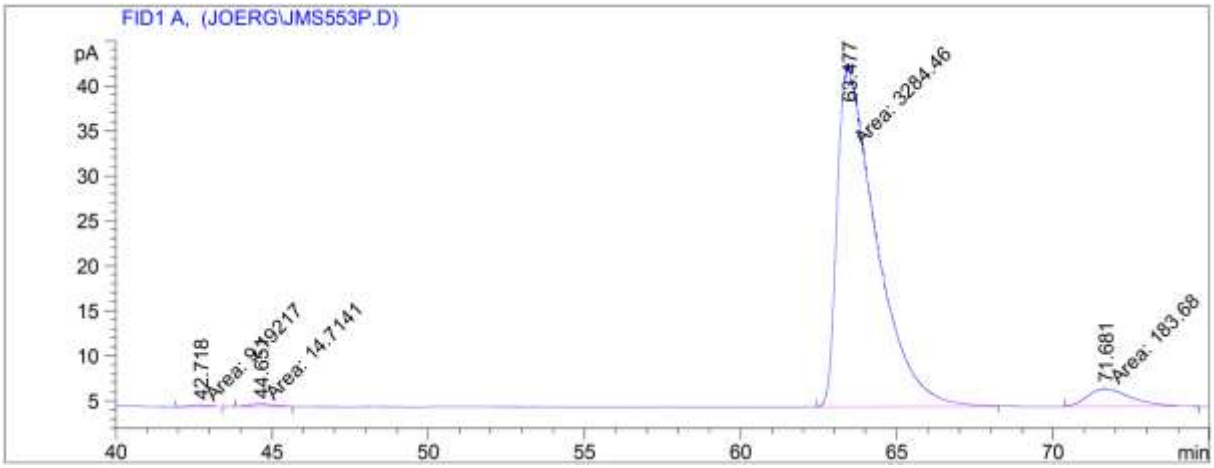
(2*R*,3*S*,*E*)-2-Chlor-3,7-dimethylocta-5,7-dien-1-ol (35c)

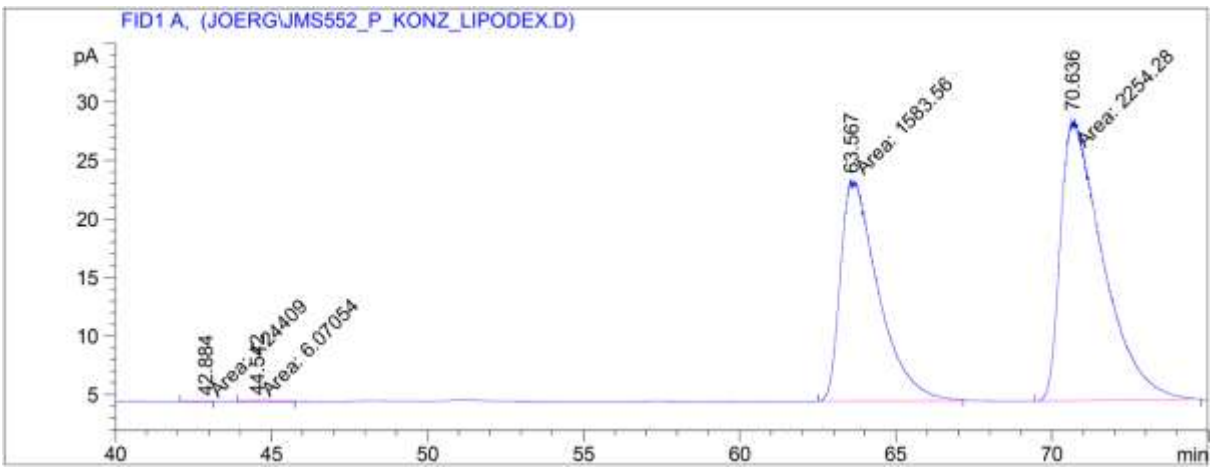
GC (Macherey-Nagel Lipodex E, 100 °C isotherm, 1.1 ml/min He, 20:1 split)



$C_{10}H_{17}ClO$
188,6944

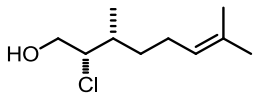
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	42.718	MF	0.7985	9.19217	1.91869e-1	0.26323
2	44.651	FM	0.8478	14.71413	2.89246e-1	0.42136
3	63.477	MF	1.4321	3284.46240	38.22465	94.05545
4	71.681	FM	1.5250	183.68039	2.00738	5.25996





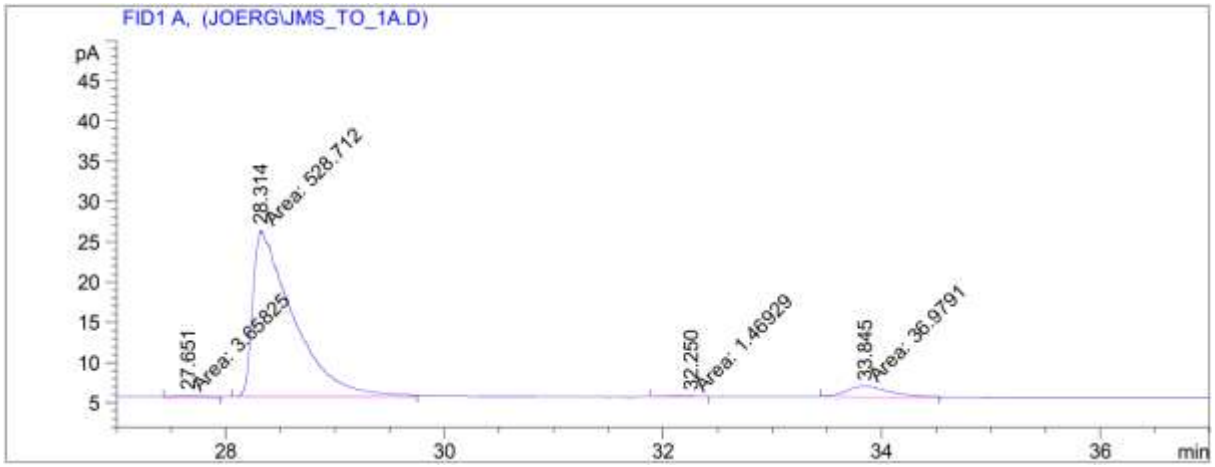
(2*S*,3*R*)-2-Chlor-3,7-dimethyloct-6-en-1-ol (28a)

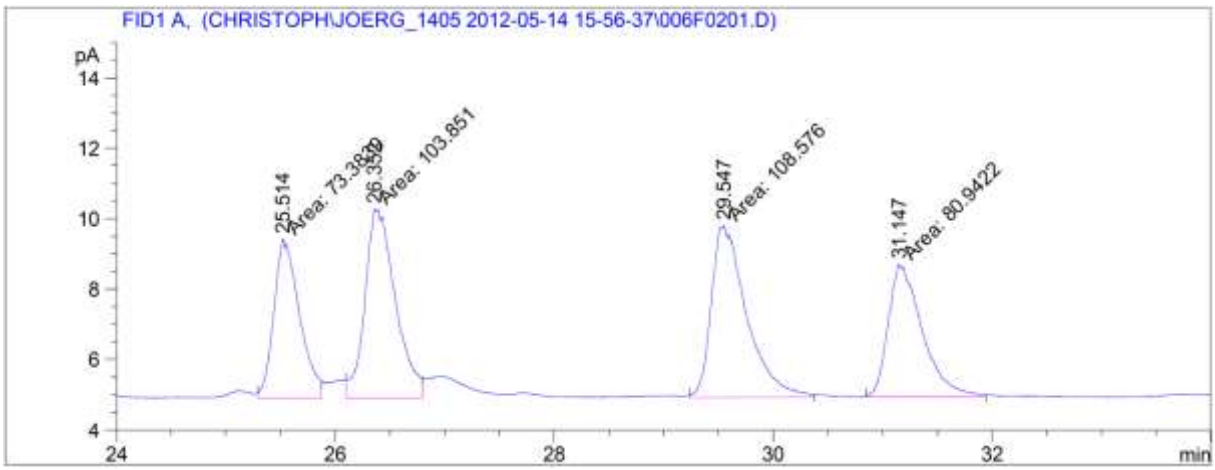
GC (Macherey-Nagel Hydrodex-β-6-TBDM, 130 °C isotherm, 1.1 ml/min He, 50:1 split)



$C_{10}H_{19}ClO$
190,71

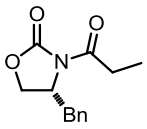
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	27.651	MM	0.2986	3.65825	2.04199e-1	0.64088
2	28.314	MF	0.4254	528.71204	20.71578	92.62347
3	32.250	FM	0.4319	1.46929	5.66981e-2	0.25740
4	33.845	MM	0.4456	36.97907	1.38317	6.47825





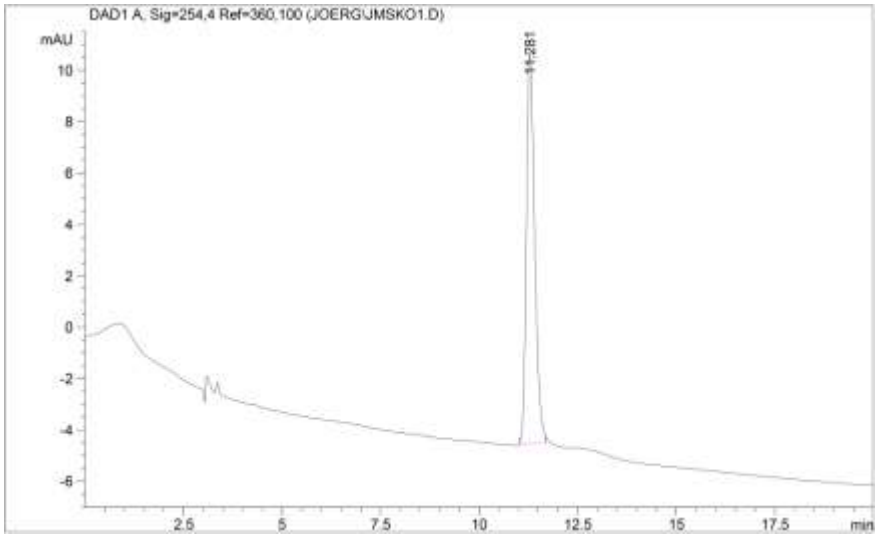
(*R*)-4-Benzyl-3-propionyl-1,3-oxazolidin-2-on (120)

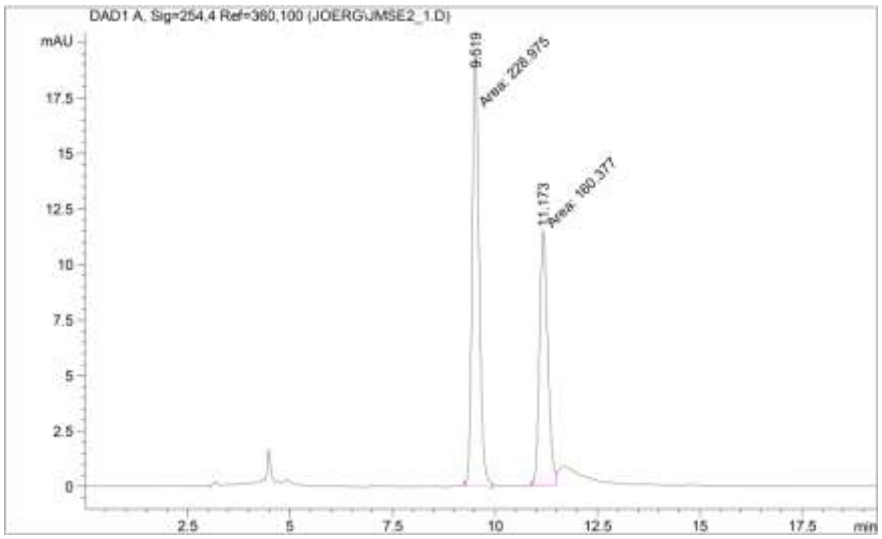
HPLC (Daicel IA, *n*-Heptan:*i*PrOH = 90:10, 1 mL/min, 20 °C)



$C_{13}H_{15}NO_3$
233,26

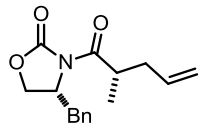
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	11.281	BB	0.2246	222.92592	15.24874	100.0000





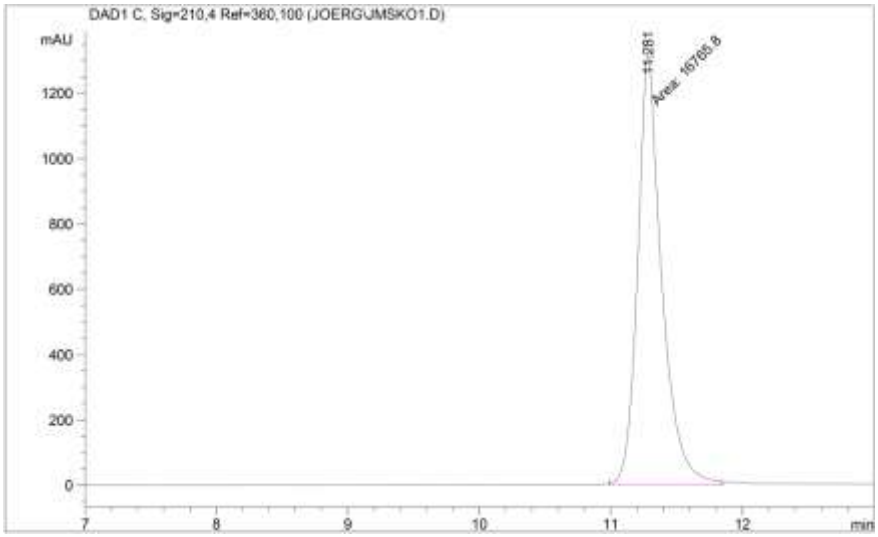
(4*R*)-4-Benzyl-3-((2*S*)-2-methylpent-4-enoyl)-1,3-oxazolidin-2-on (121)

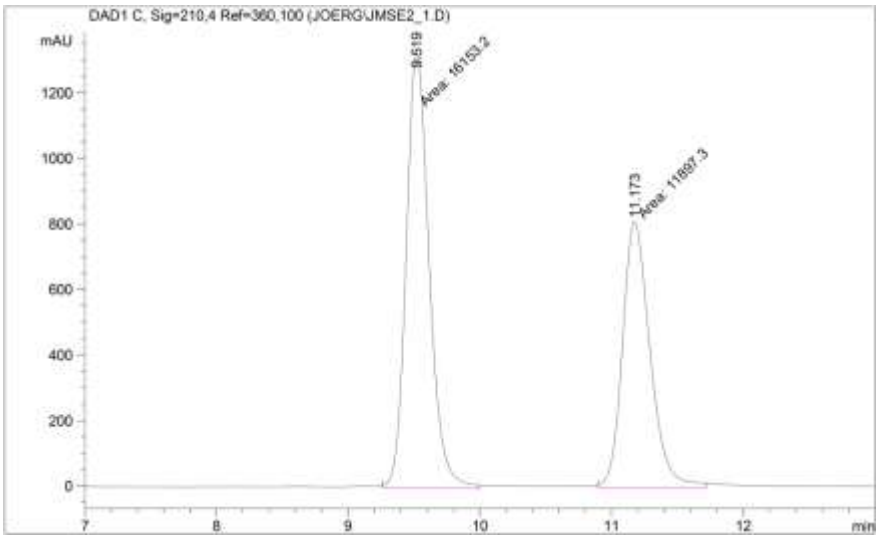
HPLC (Daicel IA, *n*-Heptan:*i*PrOH = 90:10, 1 mL/min, 20 °C)



$C_{16}H_{19}NO_3$
273,33

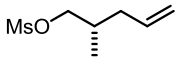
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	11.281	MF	0.2109	1.67658e4	1324.80212	100.0000





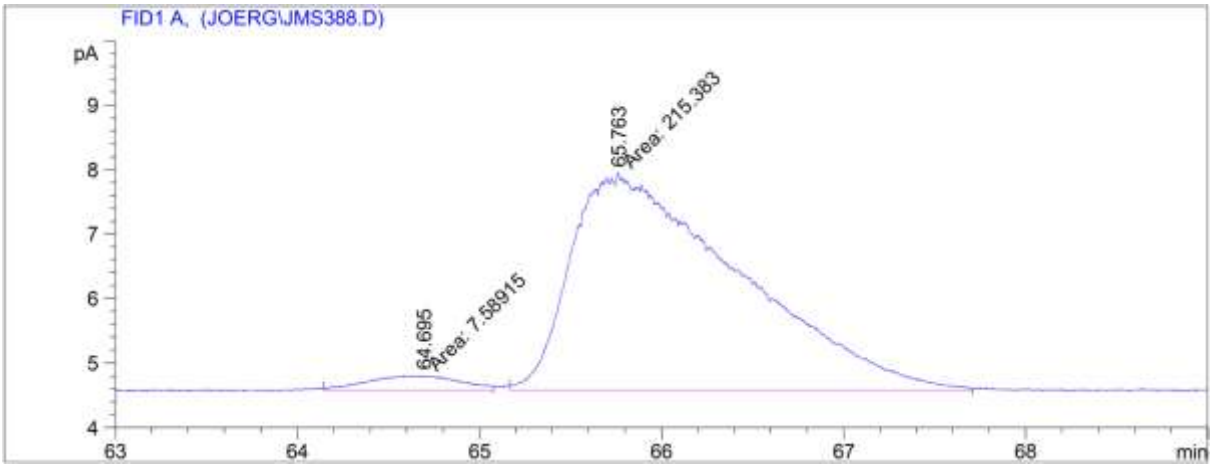
(*S*)-2-Methylpent-4-en-1-ol (118)

GC (Lipodex E, 105 °C isotherm, 1.1 ml/min He, 80:1 split)

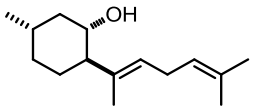


$C_7H_{14}O_3S$
178,25

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	64.695	MF	0.5609	7.58915	2.25506e-1	3.40363
2	65.763	FM	1.0665	215.38275	3.36583	96.59637

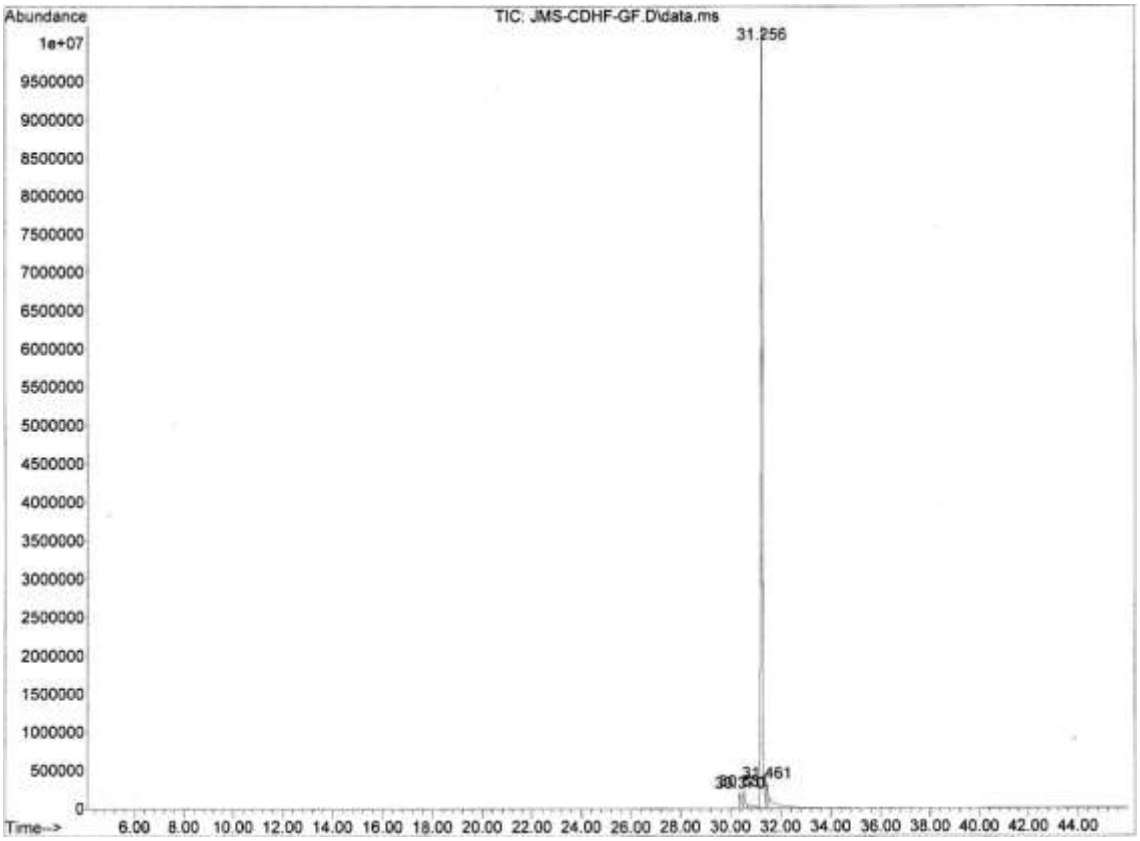


(1*S*,2*R*,5*S*)-5-Methyl-2-((*E*)-6-methylhepta-2,5-dien-2-yl)cyclohexanol (111)



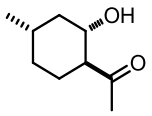
$C_{15}H_{26}O$
222,37

peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	30.370	2361	2366	2376	M	212666	8652289	1.73%	1.623%
2	30.531	2376	2380	2392	M	237190	10119575	2.02%	1.898%
3	31.256	2434	2446	2459	M	10836954	500048343	100.00%	93.806%
4	31.461	2460	2464	2469	M	342567	14246529	2.85%	2.673%



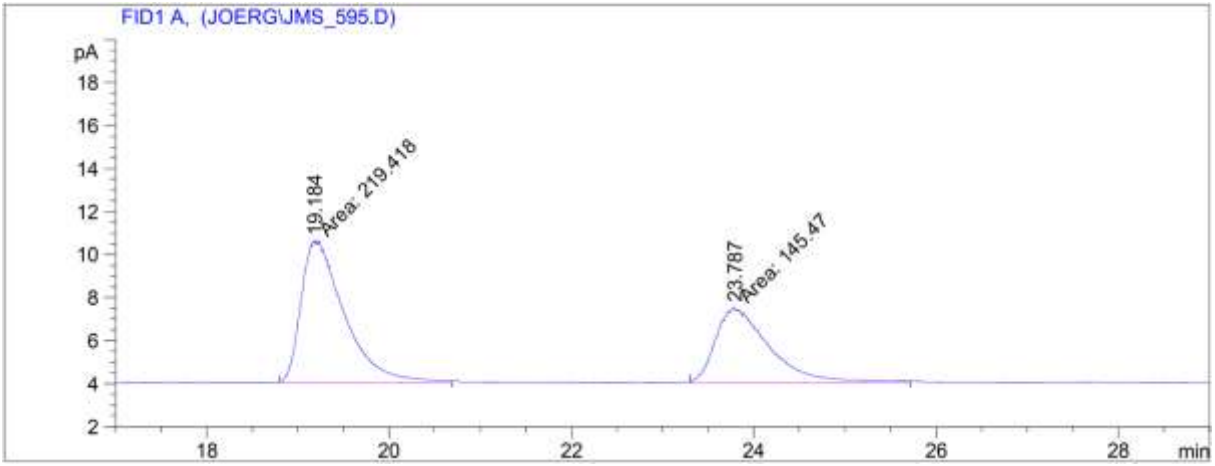
1-((1*S*,2*S*,4*S*)-2-Hydroxy-4-methylcyclohexyl)ethanon (112)

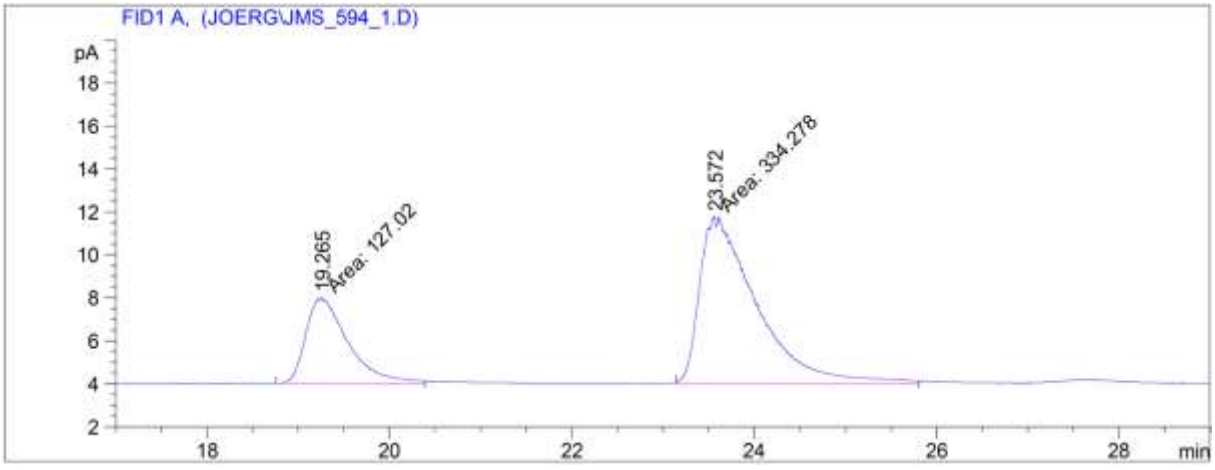
GC (Lipodex E, 100 °C isotherm, 2.5 ml/min He, 50:1 split)



$C_9H_{16}O_2$
156,22

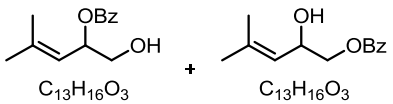
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	19.184	MF	0.5519	219.41815	6.62618	60.13299
2	23.787	FM	0.6894	145.46997	3.51700	39.86701





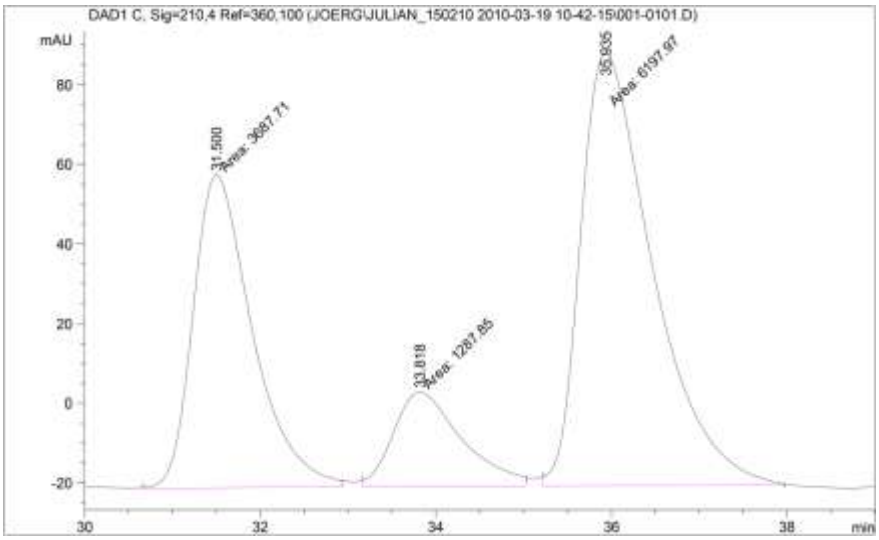
1-Hydroxy-4-methylpent-3-en-2-yl-benzoat (167), 2-Hydroxy-4-methylpent-3-en-1-yl-benzoat (168)

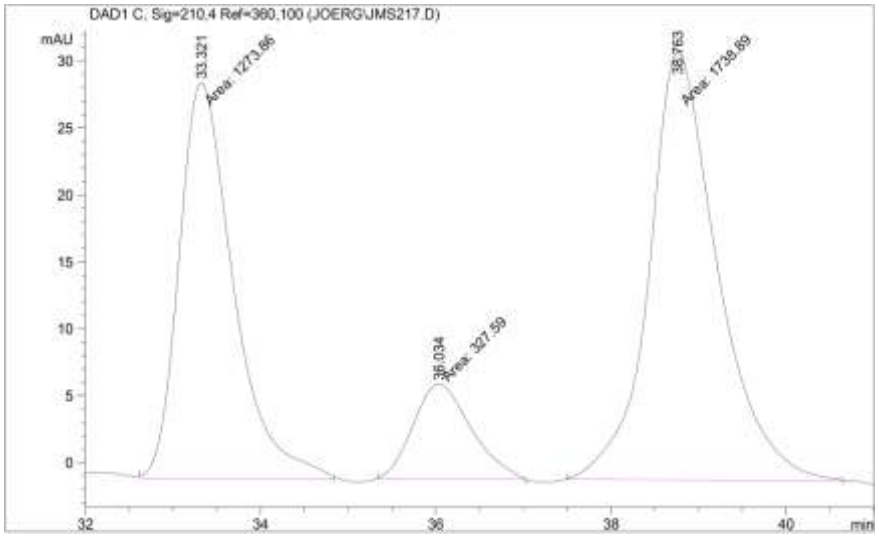
HPLC (Daicel IB, *n*-Hexan:*i*PrOH = 98:2, 0.5 mL/min, 20 °C)



$C_{13}H_{16}O_3$ 220,26 + $C_{13}H_{16}O_3$ 220,26

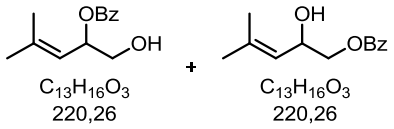
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	31.500	MF	0.7821	3687.71191	78.58933	33.0040
2	33.818	FM	0.9031	1287.84741	23.76791	11.5259
3	35.935	FM	0.9505	6197.96582	108.67687	55.4701





1-Hydroxy-4-methylpent-3-en-2-yl-benzoat & 2-Hydroxy-4-methylpent-3-en-1-yl-benzoat

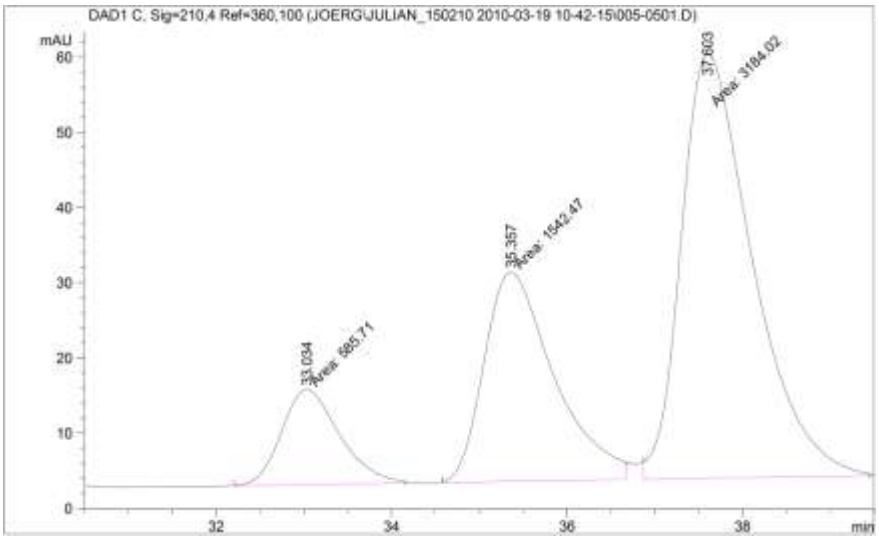
HPLC (Daicel IB, *n*-Hexan:*i*PrOH = 98:2, 0.5 mL/min, 20 °C)

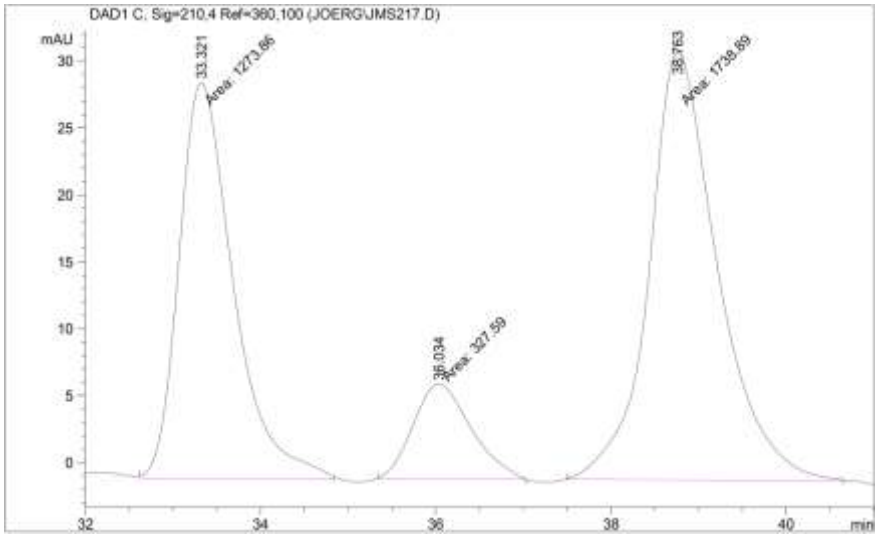


$C_{13}H_{16}O_3$
220,26

$C_{13}H_{16}O_3$
220,26

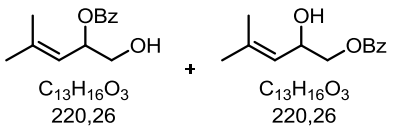
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	33.034	MF	0.7688	585.71045	12.69748	11.0258
2	35.357	MF	0.9233	1542.46643	27.84283	29.0363
3	37.603	FM	0.9392	3184.02295	56.50111	59.9379





1-Hydroxy-4-methylpent-3-en-2-yl-benzoat & 2-Hydroxy-4-methylpent-3-en-1-yl-benzoat

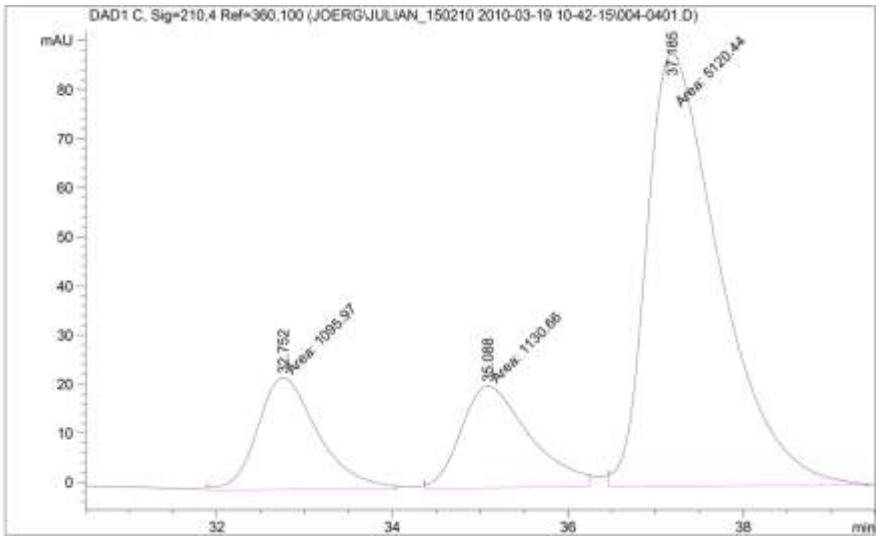
HPLC (Daicel IB, *n*-Hexan:*i*PrOH = 98:2, 0.5 mL/min, 20 °C)

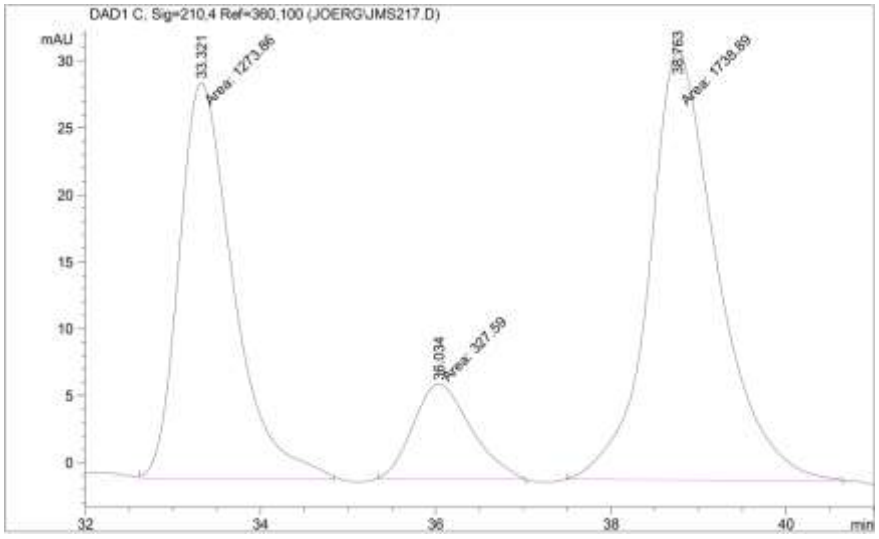


$C_{13}H_{16}O_3$
220,26

$C_{13}H_{16}O_3$
220,26

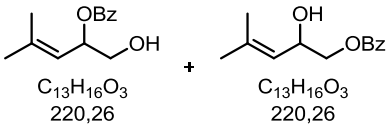
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	32.752	MF	0.7999	1095.97217	22.83568	14.9171
2	35.088	FM	0.9088	1130.66272	20.73474	15.3893
3	37.185	FM	0.9665	5120.43652	88.29406	69.6936





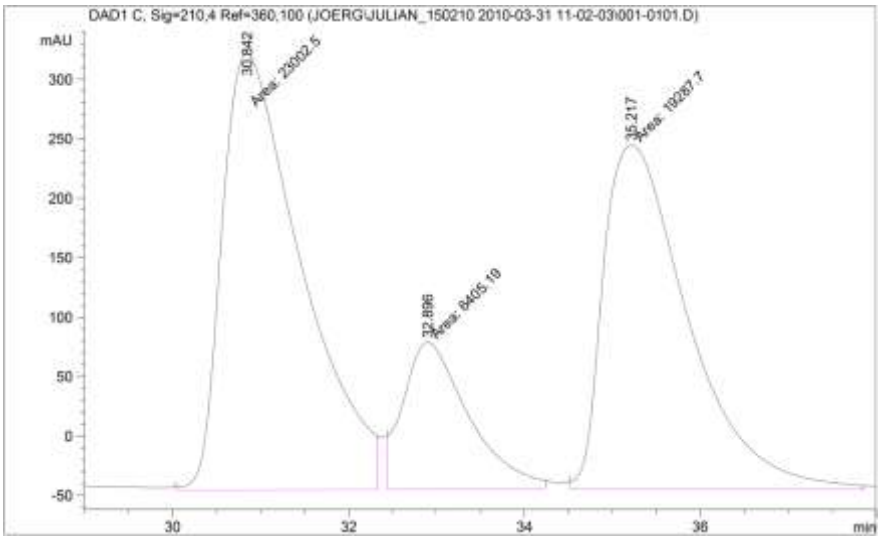
1-Hydroxy-4-methylpent-3-en-2-yl-benzoat & 2-Hydroxy-4-methylpent-3-en-1-yl-benzoat

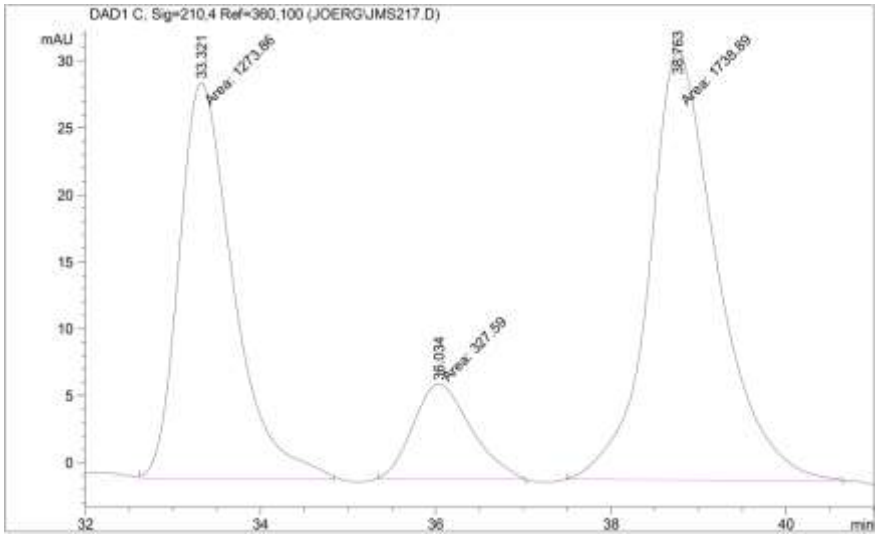
HPLC (Daicel IB, *n*-Hexan:*i*PrOH = 98:2, 0.5 mL/min, 20 °C)



$C_{13}H_{16}O_3$ 220,26 + $C_{13}H_{16}O_3$ 220,26

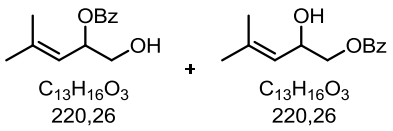
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	30.842	MF	1.0447	2.30025e4	366.97906	47.2375
2	32.896	FM	0.8626	6405.18994	123.75794	13.1536
3	35.217	FM	1.1120	1.92877e4	289.09390	39.6089





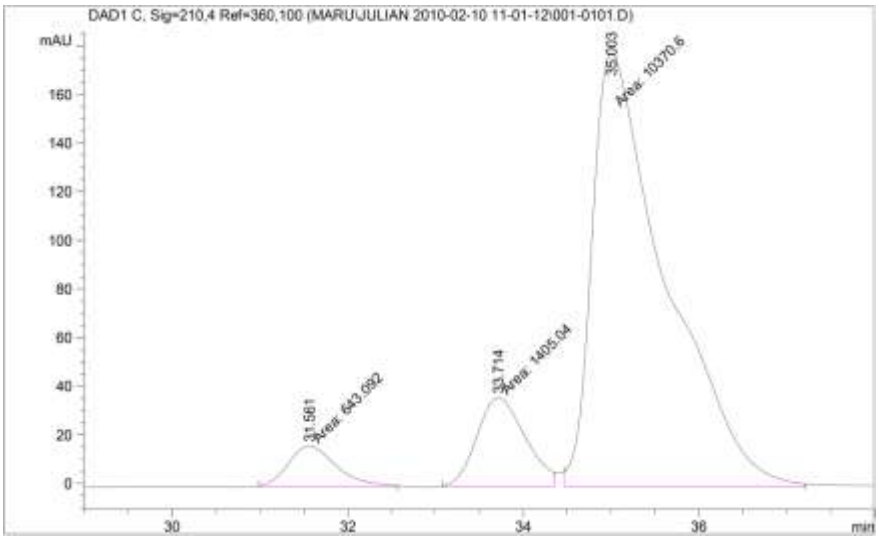
1-Hydroxy-4-methylpent-3-en-2-yl-benzoat & 2-Hydroxy-4-methylpent-3-en-1-yl-benzoat

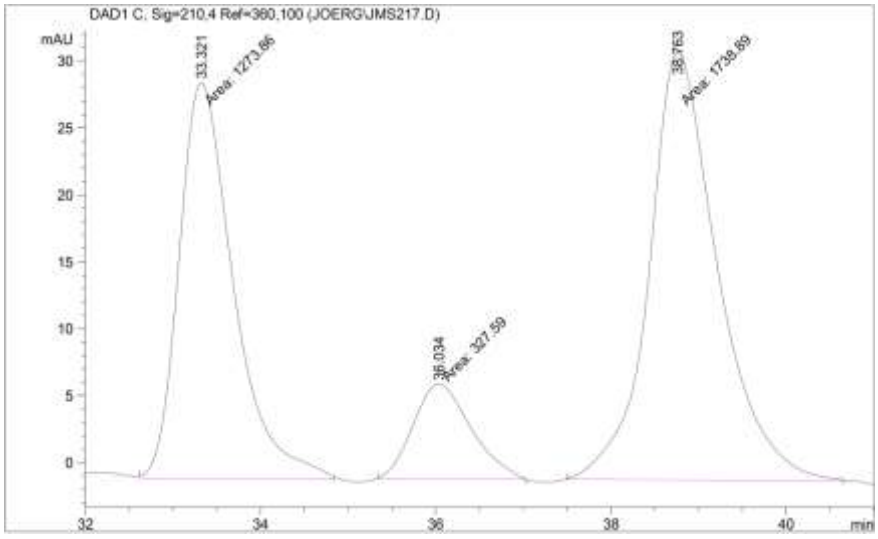
HPLC (Daicel IB, *n*-Hexan:*i*PrOH = 98:2, 0.5 mL/min, 20 °C)



$C_{13}H_{16}O_3$ 220,26 + $C_{13}H_{16}O_3$ 220,26

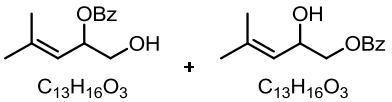
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	31.561	MF	0.6409	643.09174	16.72270	5.1784
2	33.714	MF	0.6390	1405.04016	36.64592	11.3138
3	35.003	FM	0.9696	1.03706e4	178.26437	83.5078





(*E*)-1-Methoxy-6-methyl-1-oxohepta-2,5-dien-4-yl-benzoat (171) und (3*E*,5*E*)-7-Methoxy-2-methyl-7-oxohepta-3,5-dien-2-yl-benzoat (172)

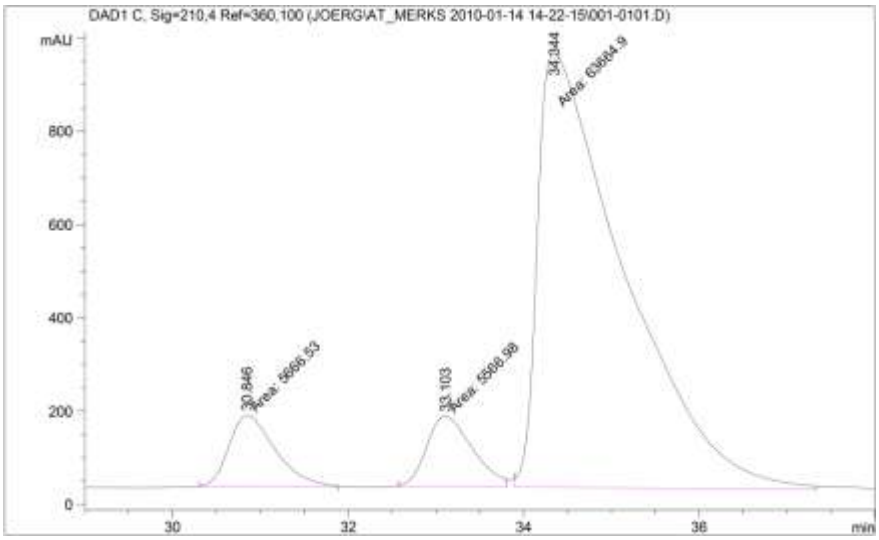
HPLC (Daicel IB, *n*-Hexan:*i*PrOH = 98:2, 0.5 mL/min, 20 °C)

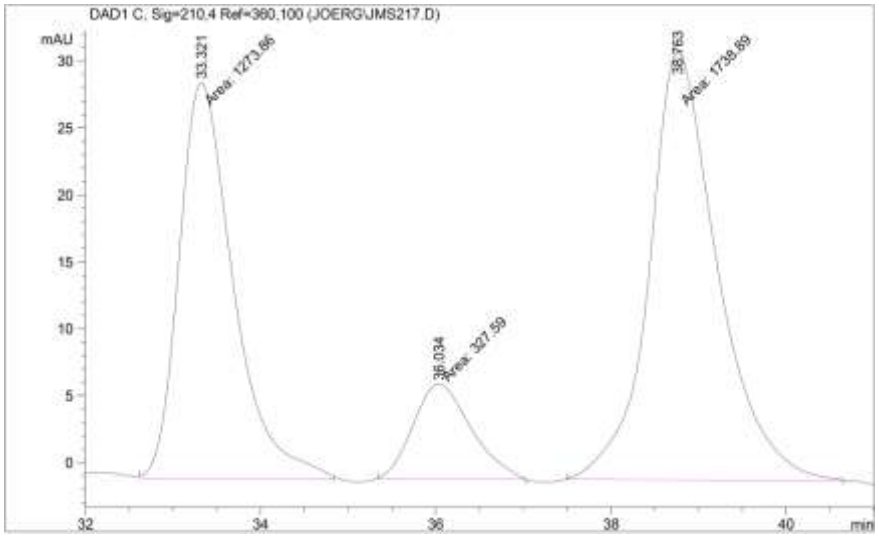


$C_{13}H_{16}O_3$
220,26

$C_{13}H_{16}O_3$
220,26

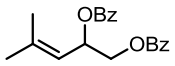
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	30.846	MF	0.6151	5666.53467	153.53993	7.5656
2	33.103	FM	0.6072	5566.97803	152.80164	7.4327
3	34.344	FM	1.1398	6.36649e4	930.94482	85.0017





11.3 Kristallstrukturen

Tabelle 17: Kristalldaten unf Strukturverfeinerung für **173**



$C_{20}H_{20}O_4$
324,3704

Identification code	1111
Empirical formula	$C_{20}H_{20}O_4$
Formula weight	324.36
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	?
Space group	?
Unit cell dimensions	a = 6.0411(16) Å
	b = 8.1793(7) Å
	c = 33.869(5) Å
Volume	1673.1(5) $Å^3$
Z	4
Density (calculated)	1.288 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.089 mm^{-1}
F(000)	688
Crystal size	0.40 x 0.40 x 0.20 mm^3
Theta range for data collection	2.41 to 25.00°.
Index ranges	-7<=h<=7, -9<=k<=9, -40<=l<=40
Reflections collected	12775
Independent reflections	2942 [R(int) = 0.0486]
Completeness to theta = 25.00°	100.0 %
Max. and min. transmission	0.9824 and 0.9652
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2942 / 0 / 219
Goodness-of-fit on F^2	1.011
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0411, wR2 = 0.0690
R indices (all data)	R1 = 0.0777, wR2 = 0.0740
Largest diff. peak and hole	0.141 and -0.175 $e.Å^{-3}$

Tabelle 18: Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (Å^2 x 10^3) for **173**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	1150(3)	-2469(2)	6491(1)	38(1)
C(2)	2623(3)	-1029(2)	6417(1)	24(1)
C(3)	4990(3)	-1274(2)	6546(1)	35(1)
C(4)	1836(3)	336(2)	6259(1)	22(1)
C(5)	3165(3)	1830(2)	6172(1)	21(1)
C(6)	2045(3)	2835(2)	5853(1)	24(1)
C(7)	5083(3)	4229(2)	5571(1)	24(1)
C(8)	6042(3)	5871(2)	5497(1)	23(1)
C(9)	8141(3)	5955(2)	5343(1)	31(1)
C(10)	9060(3)	7454(2)	5256(1)	37(1)
C(11)	7887(4)	8871(2)	5322(1)	37(1)
C(12)	5796(3)	8790(2)	5473(1)	35(1)
C(13)	4872(3)	7299(2)	5563(1)	28(1)
C(14)	5320(3)	3497(2)	6618(1)	23(1)
C(15)	5352(3)	4403(2)	6996(1)	20(1)
C(16)	7299(3)	5189(2)	7109(1)	26(1)
C(17)	7460(3)	6005(2)	7464(1)	34(1)
C(18)	5684(3)	6028(2)	7714(1)	32(1)
C(19)	3732(3)	5247(2)	7602(1)	29(1)
C(20)	3560(3)	4446(2)	7243(1)	24(1)
O(1)	3194(2)	4339(1)	5775(1)	24(1)
O(2)	5859(2)	2957(1)	5463(1)	31(1)
O(3)	3335(2)	2824(1)	6532(1)	22(1)
O(4)	6925(2)	3345(2)	6414(1)	37(1)

Tabelle 19: Bond lengths [Å] and angles [°] for **173**

C(1)-C(2)	1.501(2)
C(2)-C(4)	1.321(2)
C(2)-C(3)	1.499(2)
C(4)-C(5)	1.495(2)
C(5)-O(3)	1.4662(19)
C(5)-C(6)	1.506(2)
C(6)-O(1)	1.4400(19)
C(7)-O(2)	1.202(2)
C(7)-O(1)	1.3510(19)
C(7)-C(8)	1.488(2)
C(8)-C(9)	1.384(2)
C(8)-C(13)	1.386(2)
C(9)-C(10)	1.380(2)
C(10)-C(11)	1.379(3)
C(11)-C(12)	1.376(3)
C(12)-C(13)	1.379(2)
C(14)-O(4)	1.211(2)
C(14)-O(3)	1.344(2)
C(14)-C(15)	1.481(2)
C(15)-C(20)	1.385(2)
C(15)-C(16)	1.385(2)
C(16)-C(17)	1.377(2)
C(17)-C(18)	1.382(2)
C(18)-C(19)	1.386(2)
C(19)-C(20)	1.381(2)
C(4)-C(2)-C(3)	124.26(16)
C(4)-C(2)-C(1)	121.44(17)
C(3)-C(2)-C(1)	114.28(16)
C(2)-C(4)-C(5)	125.48(16)
O(3)-C(5)-C(4)	108.50(12)
O(3)-C(5)-C(6)	108.34(14)
C(4)-C(5)-C(6)	110.71(14)
O(1)-C(6)-C(5)	112.81(14)

O(2)-C(7)-O(1)	123.67(16)
O(2)-C(7)-C(8)	124.98(16)
O(1)-C(7)-C(8)	111.35(15)
C(9)-C(8)-C(13)	119.70(17)
C(9)-C(8)-C(7)	118.23(16)
C(13)-C(8)-C(7)	122.04(16)
C(10)-C(9)-C(8)	120.02(18)
C(11)-C(10)-C(9)	120.11(18)
C(12)-C(11)-C(10)	119.95(18)
C(11)-C(12)-C(13)	120.33(18)
C(12)-C(13)-C(8)	119.88(18)
O(4)-C(14)-O(3)	123.82(17)
O(4)-C(14)-C(15)	123.46(17)
O(3)-C(14)-C(15)	112.69(15)
C(20)-C(15)-C(16)	119.56(17)
C(20)-C(15)-C(14)	122.80(16)
C(16)-C(15)-C(14)	117.60(16)
C(17)-C(16)-C(15)	120.41(17)
C(16)-C(17)-C(18)	120.12(18)
C(17)-C(18)-C(19)	119.63(18)
C(20)-C(19)-C(18)	120.28(17)
C(19)-C(20)-C(15)	119.99(17)
C(7)-O(1)-C(6)	116.94(13)
C(14)-O(3)-C(5)	116.84(13)
C(17)-C(18)-C(19)	119.63(18)
C(20)-C(19)-C(18)	120.28(17)
C(19)-C(20)-C(15)	119.99(17)

Tabelle 20: Anisotropic displacement parameters ($Å^2$ x 10^3)for **173**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	37(1)	28(1)	51(1)	8(1)	11(1)	-3(1)
C(2)	24(1)	24(1)	25(1)	2(1)	6(1)	2(1)
C(3)	34(1)	30(1)	40(1)	8(1)	-1(1)	7(1)
C(4)	16(1)	25(1)	27(1)	1(1)	2(1)	-2(1)
C(5)	22(1)	22(1)	20(1)	-2(1)	1(1)	-1(1)
C(6)	25(1)	23(1)	25(1)	2(1)	0(1)	-7(1)
C(7)	27(1)	26(1)	19(1)	5(1)	2(1)	3(1)
C(8)	30(1)	23(1)	16(1)	2(1)	1(1)	-1(1)
C(9)	31(1)	29(1)	33(1)	8(1)	5(1)	4(1)
C(10)	28(1)	45(1)	36(1)	12(1)	4(1)	-6(1)
C(11)	51(1)	28(1)	31(1)	3(1)	2(1)	-16(1)
C(12)	52(2)	23(1)	32(1)	-2(1)	12(1)	-2(1)
C(13)	33(1)	25(1)	27(1)	0(1)	8(1)	0(1)
C(14)	21(1)	23(1)	26(1)	6(1)	-1(1)	-3(1)
C(15)	20(1)	16(1)	23(1)	5(1)	-2(1)	0(1)
C(16)	22(1)	23(1)	34(1)	4(1)	2(1)	-2(1)
C(17)	29(1)	27(1)	45(1)	-4(1)	-7(1)	-4(1)
C(18)	36(1)	29(1)	30(1)	-5(1)	-4(1)	3(1)
C(19)	28(1)	30(1)	30(1)	0(1)	5(1)	2(1)
C(20)	20(1)	22(1)	28(1)	2(1)	-2(1)	-4(1)
O(1)	24(1)	19(1)	29(1)	3(1)	6(1)	-2(1)
O(2)	42(1)	21(1)	33(1)	1(1)	10(1)	6(1)
O(3)	19(1)	25(1)	23(1)	-2(1)	1(1)	-5(1)
O(4)	23(1)	54(1)	35(1)	-9(1)	8(1)	-9(1)

Tabelle 21: Hydrogen coordinates (x 10^4) and isotropic displacement parameters ($Å^2$ x 10^3) for **173**

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	1067	-2657	6776	58
H(1B)	1758	-3441	6364	58
H(1C)	-336	-2248	6381	58
H(3A)	5851	-299	6481	52
H(3B)	5598	-2224	6410	52
H(3C)	5069	-1459	6832	52
H(4)	297	371	6195	27
H(5)	4678	1505	6088	25
H(6A)	1948	2182	5607	29
H(6B)	517	3090	5932	29
H(9)	8950	4980	5297	37
H(10)	10502	7510	5152	44
H(11)	8521	9902	5262	44
H(12)	4985	9767	5516	42
H(13)	3436	7249	5671	34
H(16)	8530	5165	6939	32
H(17)	8793	6554	7537	40
H(18)	5802	6575	7961	38
H(19)	2508	5262	7772	35
H(20)	2212	3925	7166	28