

Identifizierung und asymmetrische Synthese von Spiroacetalen aus Wespen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften
des Fachbereichs Chemie der Universität Hamburg

vorgelegt von

Matthias Fritzsche

Hamburg 2006

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Wittko Francke
2. Gutachter: Prof. Dr. Chris Meier

Tag der mündlichen Prüfung: 02. März 2007

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2003 bis Dezember 2006 am Institut für organische Chemie der Universität Hamburg durchgeführt.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Wittko Francke, danke ich für die Überlassung des Themas, die wertvollen Diskussionen und Anregungen, die Betreuung während dieser Arbeit und die Zeit in seiner Arbeitsgruppe.

Ich danke desweiteren allen jetzigen und ehemaligen Arbeitskreis-Angehörigen: Robert Twele, Jenny Haftmann, Gunnar Weibchen, Jochen Titze, Carolin Kellersmann, Stephanie Nagorny, Melanie Mosler, Gaby Graack, Susi Sölter, Karsten Fehler, Sven Possner, Nicolas Heinzel und Armin Tröger (vielen Dank für das detaillierte Lektorieren, Armin!).

Herrn Dr. Volker Sinnwell und seinem Team danke ich für die Aufnahme der zahlreichen und verschiedensten NMR-Spektren.

Herrn Dr. Stephan Franke danke ich für die Unterstützung bei massenspektrometrischen Fragen und der Durchführung der enantioselektiven GS-MS-Messungen.

Den verbliebenen Mitgliedern des Arbeitskreises von Prof. Dr. W. A. König († 2004) möchte ich herzlich für das zur Verfügung stellen von Know-How und Material bezüglich enantioselektiver und präparativer Gaschromatographie danken.

Den Kooperationspartnern danke ich für das zur Verfügung stellen der verschiedenen Wespenextrakte: Prof. Ian C. Hardy (Universität Nottingham), Marion Zobel und Rainer Radtke (Universität Tübingen), Prof. Jan Tengö (Universität Uppsala). Frau Francesca Dani (Universität Florenz) danke ich für das Überlassen der GC-MS-Datensätze der Ropalidia-Proben, mit deren Hilfe die Strukturermittlung durchgeführt werden konnte.

Herrn Prof. Dr. Wolfgang Maison (Universität Giessen) danke ich für die wertvollen Hinweise bezüglich der Literatur zu Hetero-Diels-Alder-Reaktionen, sowie Herrn Prof. Dr. Karl Gademann (ETH Zürich) für die Zusendung einer Referenz-Probe des Katalysators.

Desweiteren danke ich allen Praktikantinnen und Praktikanten, die mich unterstützt haben, genau wie ich stets versucht habe, für sie einen sinnvollen Beitrag für ihr Studium zu leisten: Christine Barkmann, Dana Rühl, Ece Koc, Katja Gläser, Vera Leitmann, Lina Cepelyte, Sven Eckardt, Julita Lemanczyk, Zita Szombati, Anna Struck.

Ein großer Dank gilt meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben, mich finanziell unterstützten und mir den Rücken freigehalten haben.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Themenstellung	7
3 Asymmetrische Synthese von Spiroacetalen aus Wespen	8
3.1 Einleitung	8
3.2 Probenbearbeitung und Strukturbestimmung	12
3.2.1 Spiroacetale in <i>Dolichovespula</i> und <i>Vespa</i>	12
3.2.2 Spiroacetale in <i>Goniozus</i>	14
3.3 Aufgabenstellung	16
3.4 Syntheseplanung	17
3.5 Ergebnisse und Diskussion	20
3.5.1 Strukturbetrachtungen	20
3.5.1.1 7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan 9	24
3.5.1.2 2-Methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan 15	24
3.5.1.3 2-Ethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan 28	25
3.5.1.4 2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan 14	25
3.5.1.5 2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan 11	27
3.5.1.6 7-Ethyl-2-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan 12	28
3.5.1.7 2-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan 10	29
3.5.2 Aufklärung der absoluten Konfiguration von Spiroacetalen bei <i>Dolichovespula</i> und <i>Vespa</i>	30
3.5.3 Aufklärung der absoluten Konfiguration von 2-Methyl-1,6- dioxaspiro[5.5]undecan 15 aus <i>G. legneri</i> und <i>G. nephantidis</i>	33
4 Neue Spiroacetale aus <i>Ropalidia flavopicta</i> und <i>Ropalidia sumatrae</i>	34
4.1 Einleitung	34
4.2 Themenstellung und Strukturvorschläge	36
4.3 Syntheseplanung	39
4.4 Ergebnisse und Diskussion	41
5 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en – Ausgangsstruktur für die Synthese neuer ungewöhnlich funktionalisierter 1,7-Dioxaspiro[5.5]undecane	45
5.1 Einleitung	45
5.2 Modellsynthesen	46
5.2.1 2-Methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan 89	48
5.2.2 3-Hydroxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan 90	49
5.2.3 3-Methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan 91	51
5.3.4 3-Nitrito-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan 92	52
6 Lewis-Säure katalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion - Asymmetrische Synthese von 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en und -undecan	54
6.1 Einleitung	54
6.2 Synthesen und Ergebnisse	56
6.2.1 Synthese des Katalysators	56
6.2.2 Asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktionen	57

6.2.3 Hydrierung der Dioxaspiroalkene	61
6.2.4 Enantiomerentrennung von 1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan 13 an chiraler stationärer GC-Phase	62
7 Racemisierung von optisch aktivem 1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan 13	63
7.1 Einleitung	63
7.2 Ergebnisse	63
8 Zusammenfassung	66
9 Summary	68
10 Experimenteller Teil	70
10.1 Allgemeines	70
10.2 Probenbehandlung und Synthesen zu Kapitel 3	72
10.2.1 Probenvorbereitung	72
10.2.2 Synthese geschützter optisch aktiver Alkinole	73
10.2.3 Synthese optisch aktiver γ -Lactone (Malonestersynthese)	79
10.2.4 Synthese optisch aktiver γ -Lactone (Hydroborierung A)	80
10.2.5 Synthese optisch aktiver γ -Lactone (Hydroborierung B)	81
10.2.6 Synthese optisch aktiver δ -Lactone	84
10.2.7 2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan 11	88
10.2.8 2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan 14	91
10.2.9 7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan 9	93
10.2.10 2-Ethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan 28	95
10.2.11 2-Methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan 15	96
10.2.12 7-Ethyl-2-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan 12	97
10.2.13 2-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan 10	100
10.3 Synthesen zu Kapitel 4	101
10.3.1 7-Methyloxepan-2-on	101
10.3.2 2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecan 61	102
10.3.3 2-Ethyl-8-methyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecan 62	103
10.3.4 8-Methyl-2-propyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecan 63	105
10.3.5 2-Butyl-8-methyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecan 64	107
10.3.6 2,9-Dimethyl-1,8-dioxaspiro[6.6]tridecan 65	110
10.4 Synthesen zu Kapitel 5	114
10.4.1 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en 84	114
10.4.2 Modellreaktionen mit 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en 84	117
10.5 Synthesen zu Kapitel 6 und präp. GC	121
10.5.1 Synthese des Katalysators 93	121
10.5.2 Asymmetrische Synthese von 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en 84	125
10.5.3 Synthesen mit Ethylvinylketon als Dien	127
10.5.4 Hydrierung	130
10.5.5 Präparative GC an chiraler stationärer Phase	131
11 Sicherheitstechnische Daten	132
12 Abkürzungsverzeichnis	139
13 Literatur	140

1 Einleitung

Besitzt ein Keton zu beiden Seiten seiner Alkylkette Hydroxylgruppen in einem geeigneten Abstand, so kann es zur intramolekularen Zyclisierung und zur Bildung von Spiroacetalen verschiedener Ringgrößen kommen. Spiroacetale stellen eine bei Naturstoffen weit verbreitete Funktionalität dar; als kleine Moleküle mit wenigen Substituenten oder weiteren Funktionalitäten spielen sie als flüchtige Inhaltstoffe bei einer Vielzahl von Insekten eine wichtige Rolle^{1,2,3}. Sie sind desweiteren auch als Untereinheit vieler größerer Naturstoffmoleküle anzutreffen, und es sollen hier einige Beispiele genannt sein.

Erstmalig als Substruktur eines Naturstoffs beschrieben wurden Spiroacetale in den 1930er Jahren bei Steroidsaponinen und -sapogeninen pflanzlicher Herkunft⁴, ein bekannter Vertreter dieser Substanzklasse ist das Hecogenin **1**.

Die Beschreibung von Monensin **2** in Actinomyceten 1967 und die Entdeckung seiner ionophoren Eigenschaften öffnete den Focus auf eine Substanzklasse, der bis heute ungebrochen sehr großes wissenschaftliches Interesse entgegengebracht wird: den Polyketid/Polyether-Antibiotika. Die Vielfalt an Strukturen dieser Klasse, die eine (oder mehrere) Spiroacetal-Unterfunktionen enthalten, ist sehr groß. Typischerweise liegt eine 1,6-Dioxaspiro[4.5]decan-Untereinheit vor, welche als Substituenten in der Regel Methyl- und Hydroxylgruppen aufweist.

Bekannte Makrozyklen, die eine Spiroacetal-Untereinheit tragen, sind Milbemycin- und Avermectin-Antibiotika. Erwähnenswert ist hier das Ivermectin B_{1b} **3**, welches erfolgreich gegen durch *Onchocera volvulus* hervorgerufene Filariosen (übertragen durch die Schwarze Fliege, *Simulium yahense*) eingesetzt wird. Von der Onchoceriasis, die zur kompletten Erblindung führen kann, sind im tropischen Afrika mehrere Millionen Menschen betroffen.

Spiroacetal-Strukturen sind desweiteren in vielen Naturstoffen marinen Ursprungs anzutreffen. Die hier isolierten Verbindungen haben häufig toxische Eigenschaften und sind daher von großem pharmakologischem Interesse. Beispielhaft sei das aus der Muschel *Pinna muricata* gewonnene Pinnatoxin A **4** erwähnt, das mit größeren so genannten 'Shellfish-Poisoning'-Ereignissen in Verbindung zu stehen scheint⁵.

Bosonders große Aufmerksamkeit haben Spiroacetale als flüchtige Inhaltstoffe aus Insekten erfahren; hier sind sie im Bukett vieler verschiedener Arten enthalten, und es konnte in vielen Fällen eine biologische Aktivität als Signalstoff beschrieben werden. Die bisher bekannten Verbindungen bestehen typischerweise aus Kombinationen von Fünf-, Sechs- und

Siebenringen und tragen als Substituenten häufig nur kürzere Alkylketten oder in einigen Fällen Hydroxylgruppen.

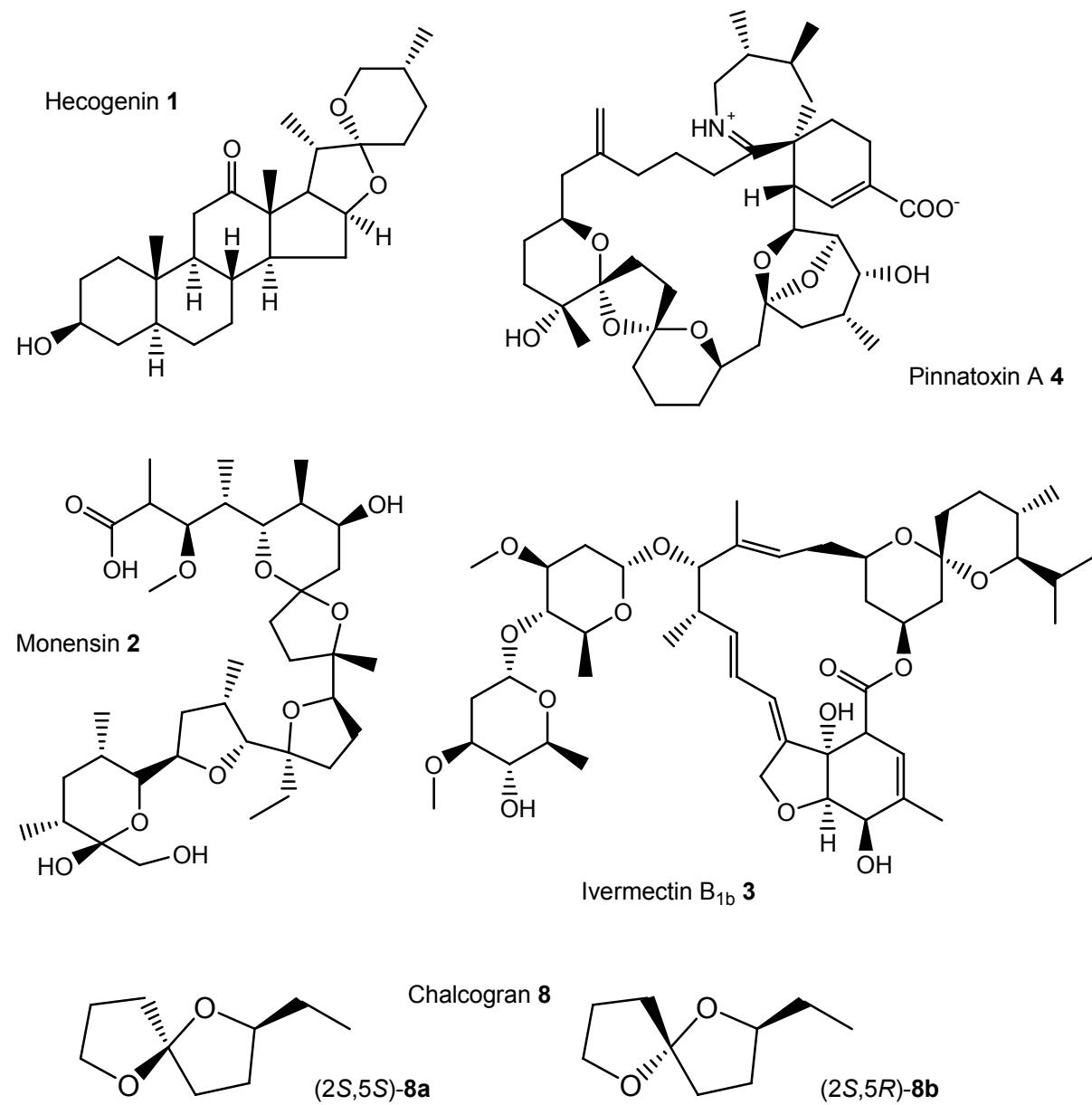


Abbildung 1-1: Beispiele verschiedener Naturstoffklassen mit Spiroacetal-Funktionalität

Bei den Substitutionen handelt es sich meist jedoch nicht um echte Verzweigungen. Spiroacetale mit einer verzweigten Kohlenstoffkette sind bisher nur in drei Fällen beschrieben worden: 2,2,8-Trimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **5** aus dem Kurzflügel-Käfer *Ontholestes murinus* sowie 2,4,8-Trimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **6** und 2,3,7-Trimethyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **7** aus *Cantao parentum*⁶.

Die im Insektenreich identifizierten Spiroacetale lassen sich generell in 5 Systeme einteilen:
 1,6-Dioxaspiro[4.4]nonan, 1,6-Dioxaspiro[4.5]decan, 1,6-Dioxaspiro[4.6]undecan, 1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan und 1,7-Dioxaspiro[5.6]dodecan.

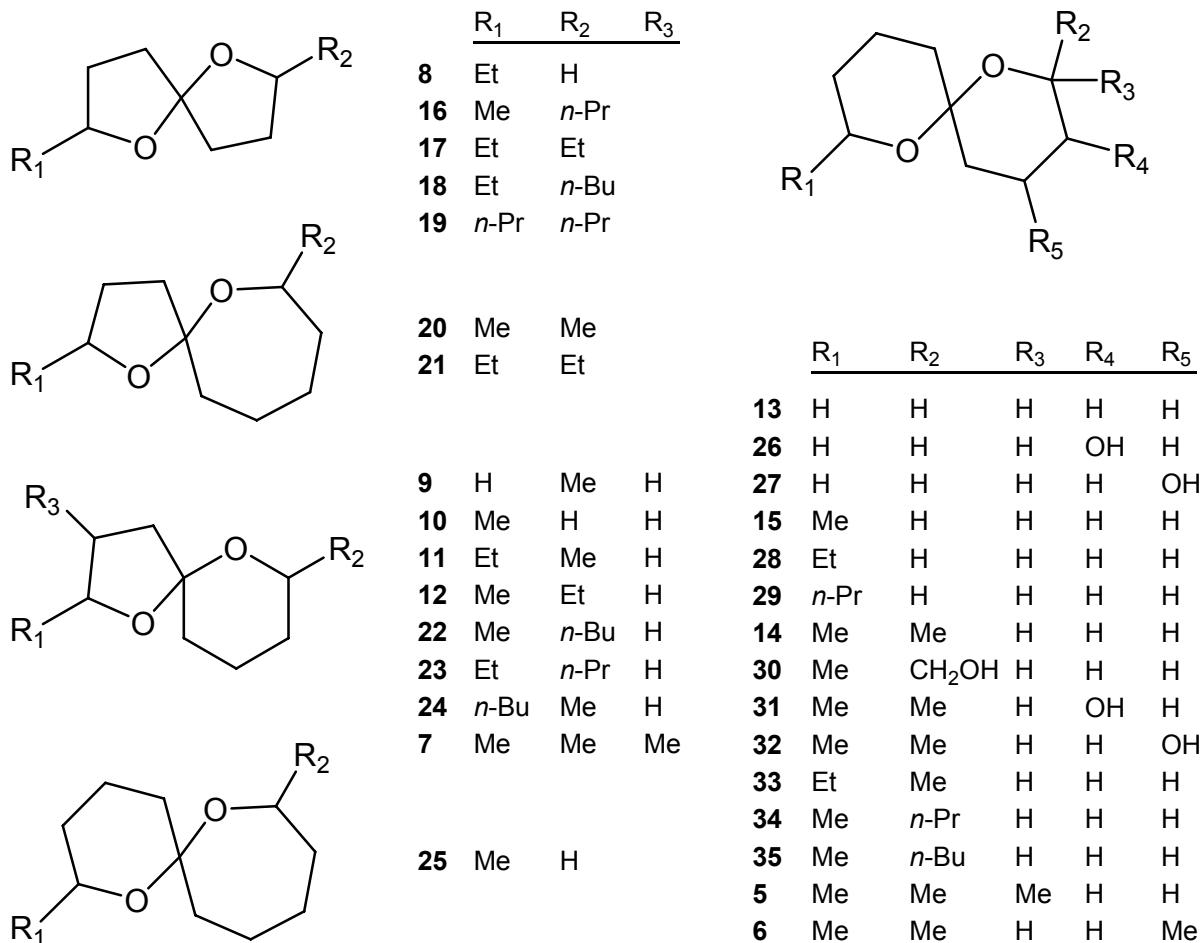


Abbildung 1-2: Zusammenstellung bisher in der Natur identifizierter Spiroacetale aus Insekten

Das erste in Insekten identifizierte Spiroacetal war das 2-Ethyl-1,6-dioxaspiro[4.4]nonan, Chalcogran **8**, das Aggregationspheromon des Borkenkäfers *Pityogenes chalcographus*, in Form der beiden Diastereomere **(2S,5S)-8a** und **(2S,5R)-8b**.

In der Klasse der 1,6-Dioxaspiro[4.5]decan sind die bekanntesten Vertreter das 7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **9** und 2-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **10**, sowie die beiden Bishomologen 2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11** und 7-Ethyl-2-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **12**. Sie wurden zahlreich in verschiedenen Wespenarten, insbesondere bei Wespen der Gattungen *Vespula* und *Dolichovespula* gefunden. Spiroacetal **9** wurde neben dem Vorkommen in Wespen auch in vielen Borkenkäfern identifiziert, so auch bei vielen zur

Gattung Conophtorus gehörenden Arten, was der Verbindung den Trivialnamen Conophotorin eingebracht hat.

Neben Olean, 1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan **13**, dem Pheromon der Olivenfliege *Bactrocera oleae*, muss als Vertreter dieser Gruppe, bestehend aus zwei Sechsringen, unbedingt das 2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **14** genannt werden. Bei diesem handelt es sich um das am weitesten verbreitete Spiroacetal überhaupt. Es wurde erstmalig in solitären Bienen der Gattung *Andrena* und später in zahlreichen Insekten verschiedener Familien und Gattungen identifiziert.

Anhand des 2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecans **14** sollen einige konstitutionelle Aspekte erläutert werden. Substituierte Spiroacetale können in der so genannten (*E*)- oder (*Z*)-Konfiguration vorliegen: Zeigen der Substituent und das Sauerstoffatom des Nachbarrings zur selben Seite, dann spricht man vom (*Z*)-Isomer, andernfalls handelt es sich um das (*E*)-Isomer.

Im Falle alkylsubstituierter Sechsringe nehmen die Substituenten stets eine equatoriale Position ein, und das zum Nachbarring gehörende Sauerstoffatom ist wegen des doppelten anomeren Effektes axial konfiguriert. Somit ist für das 2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan die (*E,E*)-Konfiguration jene mit dem kleinsten Energieinhalt⁷.

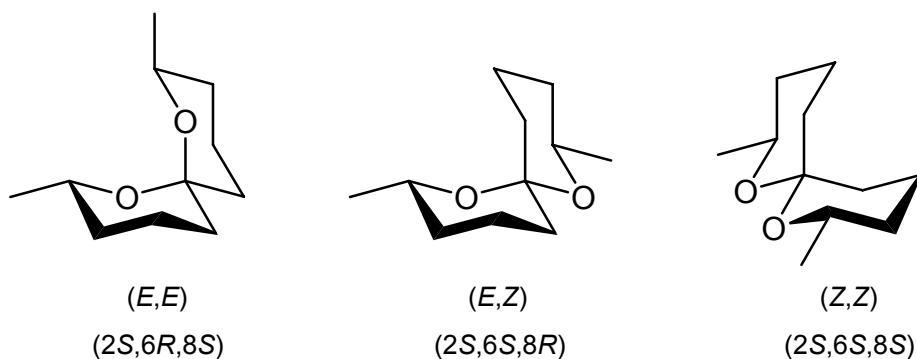


Abbildung 1-3: Mögliche (*E/Z*)-Konfigurationen bei 2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **14**

Aufgrund der konformativen Flexibilität bei Fünf- oder Siebenringen und der daraus resultierenden geringeren Energiedifferenz zwischen den Konfigurationen werden dort häufig auch Gemische der (*E*)- und (*Z*)-Form gefunden.

Bemerkenswert ist desweiteren, dass der Anteil energetisch ungünstigerer Konfigurationen in einer Naturprobe oft sehr viel größer sein kann, als bei einer unter sauren Bedingungen zyklisierten Synthesesubstanz. So wurde beispielsweise in der Fruchtfliege *Bactrocera cucumis* ein Verhältnis von (*E,E*):(*E,Z*):(*Z,Z*)-**14** von 60:5:8 ermittelt.

Zur Frage der (*E*)- oder (*Z*)-Konfiguration gesellt sich der ebenso wichtige Aspekt der absoluten Konfiguration. Jedes der erwähnten (*E,E*)-, (*E,Z*)- und (*Z,Z*)-Diastereomere tritt prinzipiell auch als Enantiomerenpaar auf, so dass in diesem Fall potentiell sechs verschiedene Molekül-Strukturen vorliegen können.

Neben der NMR-Spektroskopie, die vor allem für die Ermittlung sterischer Konstellationen eine unerlässliche Methode ist, stellt die Massenspektrometrie für die Identifizierung und Charakterisierung von Spiroacetalen ein wichtiges Analyseverfahren dar. Da es sich bei den Spiroacetalen aus Insekten um flüchtige Verbindungen handelt, ist die Kopplung von Gaschromatographie und Massenspektrometrie hier die Methode der Wahl. Vor allem bei der Identifizierung von neuen, noch nicht beschriebenen oder in Datenbanken hinterlegten Strukturen sind die massenspektrometrischen Fragmentierungen ein entscheidendes Instrument. Sehr früh wurde erkannt, dass die Fragmentierungen von Spiroacetalen sehr typische und wiederkehrende charakteristische Muster aufweisen, und sie sollen anhand des 2-Methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecans **15** erläutert werden (s. Abb. 1-4).

Zunächst entsteht das Fragment A durch Abspaltung der Methylgruppe. Die nächstkleineren Fragmente resultieren aus der Abspaltung eines Aldehyds, gebildet aus dem Substituenten, dem benachbarten Kohlenstoffatom sowie dem zugehörigen Sauerstoffatom, hier die Fragmente B und B' nach Verlust von Formaldehyd bzw. Acetaldehyd.

Sechs- und Siebenringe liefern in einer Retro-Spaltung die Fragmente C und C' in Form methylensubstituierter Heterozyklen und die Fragmente D und D' als Lactone. Aus letzteren können bei Vorhandensein eines Substituenten wiederum Fragmente der Struktur von E entstehen. Ringöffnung, begleitet von einem intramolekularen Wasserstofftransfer, führt zu den protonierten Lactonen F und F'. Bei Spiroacetalen, die einen Sechs- oder Siebenring aufweisen, stellen die Fragmente C/C' und F/F' üblicherweise die Basispeaks.

Von diagnostischer Bedeutung sind ebenfalls die Fragmente G und G', die ähnlich F/F' aus einer Ringöffnung mit intramolekularem Wasserstofftransfer hervorgehen. Eine Öffnung des gesamten Ringsystems schließlich und nachfolgender Zerfall liefert die Fragmente H und H'. Bei den 1,6-Dioxaspiro[4.4]nonanen, die keinen Sechs- oder Siebenring beinhalten, werden die Retrospaltungen, die zu den Fragmenten C und D führen, nicht beobachtet. Die dominanten Ionen sind hier meist die Fragmente A.

Der synthetische Zugang zu Spiroacetalen ist so vielfältig wie die Verbindungen selbst, und es sind umfassende Beschreibungen auf diesem Gebiet veröffentlicht. Die verschiedenen Synthesestrategien sollen daher nicht Inhalt dieser Einleitung sein, es sei an dieser Stelle vielmehr auf die verfügbaren Zusammenfassungen hingewiesen^{1,2,4}.

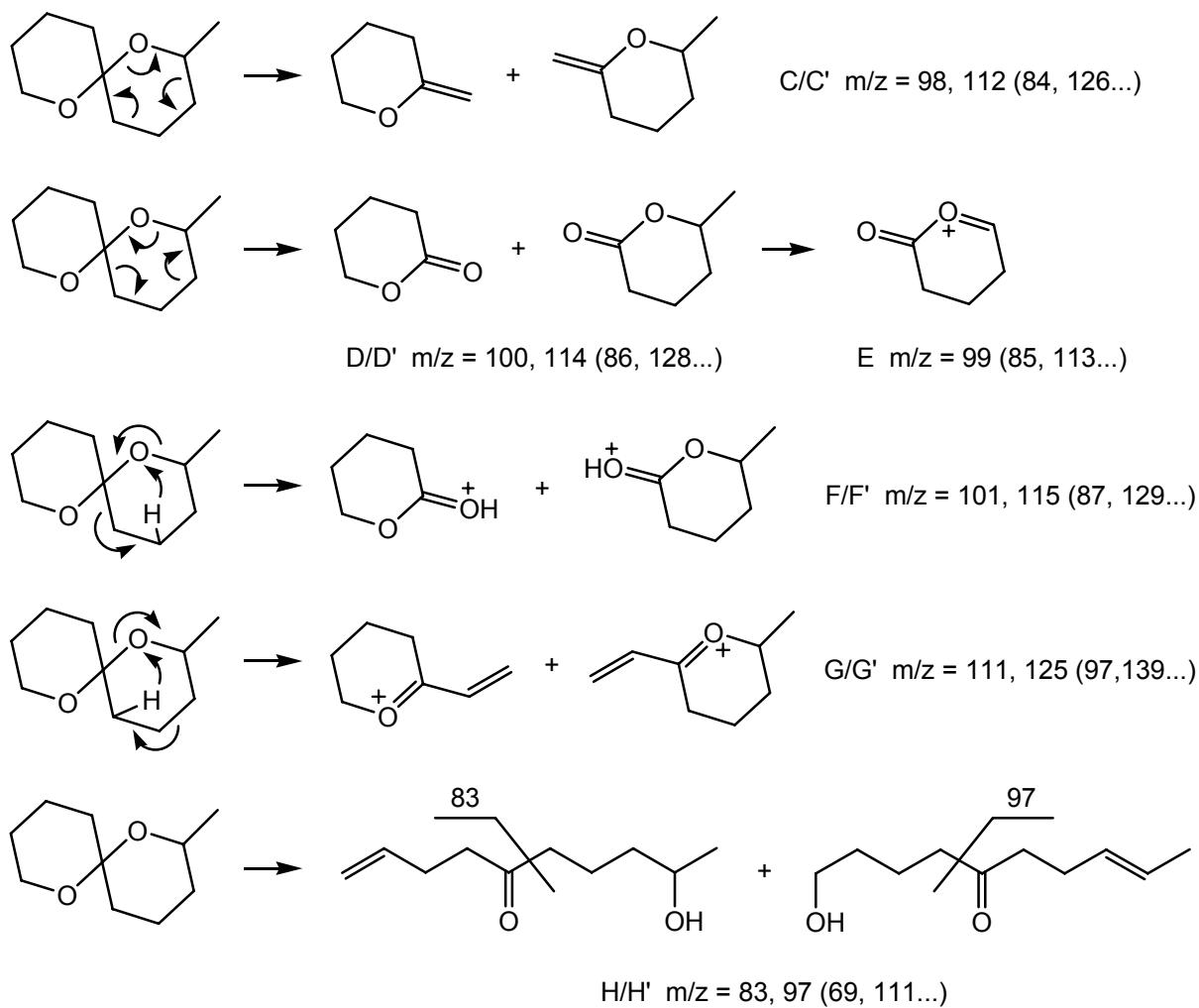
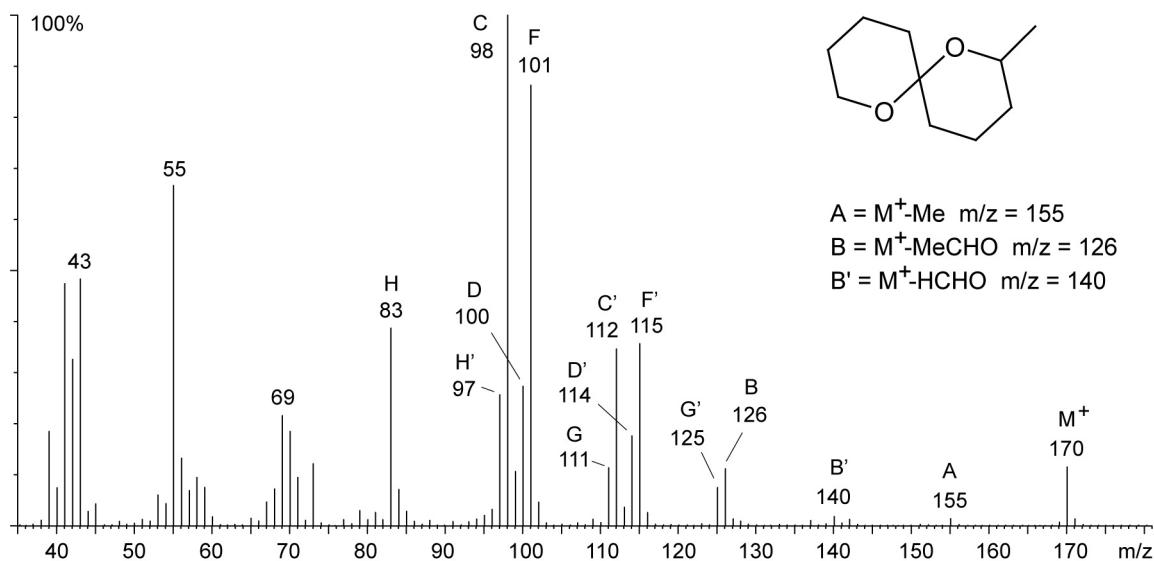


Abbildung 1-4: Typische Fragmentierungen am Bsp. des 2-Methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **15**, Zahlen in Klammern: Fragment-Ionen alternativer Ringgrößen/Kettenlängen

2 Themenstellung

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in fünf Kapitel, deren globaler Zusammenhang sich in der Identifizierung, Synthese und Untersuchung von Spiroacetalen aus Wespen und strukturell abgeleiteten flüchtigen Verbindungen beschreiben lässt.

Der erste Abschnitt umfasst die Identifizierung und Synthese von Spiroacetalen aus den Echten Wespen (Vespinae) *Vespa germanica* (Deutsche Wespe), *Vespa vulgaris* (Gemeine Wespe), *Dolichovespula media* (Mittlere Wespe) und *Dolichovespula saxonica* (Sächsische Wespe) sowie den Plattwespen (Bethylidae) *Goniozus legneri* und *Goniozus naphantidis*. Der besondere Schwerpunkt lag dabei auf der asymmetrischen Synthese und der Bestimmung der absoluten Konfigurationen. Vielfach sind die entsprechenden Spiroacetale als Inhaltstoffe der jeweiligen Art zwar bereits bekannt, die absolute Konfiguration wurde jedoch nur in wenigen Fällen aufgeklärt.

Im zweiten Abschnitt sollten die Strukturen von insgesamt fünf postulierten neuen Spiroacetalen des Typs 1,7-Dioxaspiro[5.6]dodecan bzw. 1,8-Dioxaspiro[6.6]tridecan, die aufgrund von gaschromatographisch-massenspektrometrischen Untersuchungen der Inhaltstoffe aus dem Giftdrüsenservoir der Wespen *Ropalidia flavopicta* und *Ropalidia sumatrae* vorgeschlagen wurden, durch unabhängige Synthese bestätigt werden.

Zwei Kapitel der vorliegenden Arbeit widmen sich dem Thema einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion, welche unter Verwendung von 1,3-Oxabutadienen und zyklischen Enolethern zu ungesättigten Spiroacetalen führt, die durch Addition weiter funktionalisiert werden können. Es sollte ausserdem untersucht werden, inwieweit es möglich ist, durch Wahl einer chiralen Lewis-Säure als Katalysator diese Reaktion asymmetrisch durchzuführen.

Ein letzter Abschnitt befasst sich mit der Untersuchung der Geschwindigkeit der Racemisierung von optisch angereichertem 1,6-Dioxaspiro[5.5]undecan, Olean **13**, bei verschiedenen pH-Werten. Diese Verbindung, bar eventuell Einfluss auf die Geometrie nehmender Substituenten, ist für diesen Versuch optimal geeignet, da es für beide energiegleichen Geometrien keine konfigurative Bevorzugung gibt.

3 Asymmetrische Synthese von Spiroacetalen aus Wespen

3.1 Einleitung

Die Unterfamilie Echte Wespen (Vespinae) mit weltweit 61 Arten gehört zur Familie der Faltenwespen (Vespidae) und zur Ordnung der Hautflügler (Hymenoptera)⁸. In Mitteleuropa kommen elf Arten der Echten Wespen vor, die bis auf die Hornisse vom Aussehen und Körperbau den Feldwespen (Polistinae), einer anderen Unterfamilie der Faltenwespen, ähneln und deshalb oft mit diesen verwechselt werden. Sie sind aber im Durchschnitt größer. Wichtiges Merkmal zur Unterscheidung von Feldwespen und Solitären Faltenwespen ist der Bau des Hinterleibs, der bei den Echten Wespen direkt hinter der Einschnürung eine breite Basis, fast so breit wie die Maximalbreite des Hinterleibs, besitzt. Alle Arten zeigen die wespentypische schwarz-gelbe Warnzeichnung. Die erwachsenen Echten Wespen ernähren sich überwiegend von Nektar, Pollen und Pflanzensaft. Die Larven der Echten Wespen werden hauptsächlich mit Fleisch von toten oder erbeuteten Tieren gefüttert, wobei die Nahrungsquellen hier sehr vielfältig sind. Die Nester bestehen aus einer papierartigen Masse. Ausgangsmaterial für den Nestbau ist morsch, trockenes Holz, das zu Kügelchen zerkaut wird. Die Nester sind stets nach unten hin geöffnet und haben anfangs fünf bis zehn Zellen. Je nach Art kann man Echte Wespen in Dunkelhöhennister (Rote Wespe, Deutsche Wespe und Gemeine Wespe) und solche, die ihre Nester frei in Hecken oder Bäumen usw. aufhängen (Mittlere Wespe, Sächsische Wespe), unterscheiden. Auch sind die Nester im Endausbau je nach Volksstärke unterschiedlich groß. So erreichen in Mitteleuropa nur die Deutsche Wespe und die Gemeine Wespe Stärken von bis zu 7000 Tieren. Die anderen sechs staatenbildenden Arten kommen dagegen nur auf einige Hundert Nestinsassen.

Die meisten Echten Wespen sind staatenbildend. Die einen solchen Staat gründende junge Königin legt im Frühjahr jeweils ein Ei in die ersten Zellen des von ihr gebauten neuen Nests. Die Eier werden kurz vor der Eiablage mit Spermien aus einer Samentasche befruchtet, in der sie einen Spermenvorrat aus dem letzten Herbst mit sich trägt. Die sich anschließend entwickelnden Larven werden von ihr mit einem Brei aus zerkaute Insekten gefüttert. Nach der Fütterung geben die Larven einen zuckerhaltigen Flüssigkeitstropfen ab, der wiederum zur Ernährung der Königin dient und für die Larven die einzige Möglichkeit darstellt, Flüssigkeit abzugeben. Durch die von der Königin abgegebenen, bisher strukturell unbekannten Pheromone entwickeln sich aus den Larven keine neuen befruchtungsfähigen Weibchen, sondern nur unfruchtbare Arbeiterinnen. Die zuerst geschlüpften Arbeiterinnen

übernehmen, abgesehen vom Eierlegen, alle weiteren Arbeiten. Von diesem Zeitpunkt an fliegt die Königin zunehmend weniger aus, bis sie das Nest überhaupt nicht mehr verlässt und sich einzig mit dem Eierlegen als staatsvergrößernde und -erhaltende Aufgabe beschäftigt.

Der Wespenstaat ist arbeitsteilig organisiert. Die Individuen sind entweder mit dem Nestbau, der Zellensäuberung, der Larvenfütterung, der Versorgung der Königin oder der Nahrungsbeschaffung beschäftigt. Die Brutpflege ist so intensiv wie bei den Bienen.

Durch eine verringerte Pheromonabgabe durch die Königin und die verbesserte Versorgung der Larven entwickeln sich aus diesen im Spätsommer oder Herbst fruchtbare Weibchen, die Königinnen der nächsten Generation, die ihrerseits sofort Eier legen. Aus diesen unbefruchteten Eiern entwickeln sich die befruchtungsfähigen Männchen (Drohnen), die nach erfolgter Verpaarung sterben. Zur Vermeidung von Inzucht verlassen auch einige der Männchen das Nest und suchen nach fruchtbaren Weibchen aus anderen Völkern, um sich mit diesen zu verpaaren. Die alte Königin stirbt meist im Spätherbst ab, und ihr Wespenstaat löst sich anschließend auf. Bei Kälteeinbruch sterben auch die letzten heimatlos gewordenen Arbeiterinnen des alten Staates. Allein die begatteten Jungköniginnen suchen sich ein geschütztes Versteck. In geeignetem Mikroklima wie beispielsweise morschem Holz, in Hohlräumen, unter Rinden oder Moos überstehen sie den Winter schlafend in einer Winterstarre, der Diapause. Im nächsten Frühjahr gründet die Jungkönigin dann einen neuen Staat, indem sie an geeigneter Stelle mit dem Nestbau beginnt.

Zur Unterfamilie der Echten Wespen gehören die beiden untersuchten Gattungen der Langkopfwespen (*Dolichovespula*) und Kurzkopfwespen (*Vespula*). Die Langkopfwespen haben einen ausgeprägten Abstand zwischen unterem Augenrand und dem Ansatz der Oberkiefer (Mandibel). Anders ausgedrückt, sie besitzen eine Wange. Im Gegensatz zu den Langkopfwespen haben Kurzkopfwespen keinen ausgeprägten Abstand zwischen unterem Augenrand und Mandibel. Bei den Kurzkopfwespen reicht das Auge also direkt bis an den Rand des Oberkiefers.



Abbildung 3-1: *Dolichovespula media* (links) und *Vespa germanica* (rechts)⁹

Die Plattwespen (Bethylidae) bilden zusammen mit den Goldwespen (Chrysididae), Zikadenwespen (Dryinidae) und den Familien Sclerogibbidae, Embolemidae, Plumaridae und Scolebythidae die Überfamilie Chrysidoidea innerhalb der Stechimmen (Aculeata)¹⁰.

Die an ihrem ameisenartigen Habitus (manchmal beide Geschlechter kurzflülig oder flügellos, Körper meist einfarbig schwarz) kenntlichen Bethyliden sind überwiegend Bewohner wärmerer Gebiete, vor allem der Tropen. Sie schmarotzen als primäre Ektoparasiten an versteckt lebenden Coleopteren- und Lepidopteren-Larven in Blattrollen, Bohrgängen und ähnlichen Microhabitaten. Die mitteleuropäische Bethyliden-Fauna ist relativ artenarm. Von den britischen Inseln sind 20 Arten bekannt; davon leben aber sieben eingeschleppte Arten als Parasiten von Vorratsschädlingen im synanthropen Bereich (Lagerhäuser, Vorratsspeicher) und nur 13 Arten im Freiland. Im Mediterrangebiet steigt die Artenzahl an. Weltweit kommen etwa 2000 Arten in vier Subfamilien vor, von denen drei (Bethylinae, Epyrinae, Pristocerinae) in Mitteleuropa heimisch sind.

Die Vertreter der Gattungen *Goniozus* und *Bethylus* und deren Verwandte sind Parasiten von Kleinschmetterlingen, im Freiland vor allem von Tortriciden (z. B. Traubenwickler), Gelechiiden oder Pyraliden. In Lagerhallen können von den synanthropen Arten Dörrobstmotten und ähnliche Mikrolepidopteren befallen werden. In außereuropäischen Ländern wurden Bethyliden auch bei anderen holzbohrenden Coleopteren, z. B. Bockkäfer- und Borkenkäferlarven, beobachtet sowie bei verschiedenen Microlepidopteren-larven mit versteckter Lebensweise (stengel- und fruchtbohrende Arten, Minierer etc.).

Die vermittelnde Stellung der Bethylidae zwischen den Hymenoptera parasitica und den höheren Aculeaten kommt auch in ihrer Lebensweise zum Ausdruck. Die Weibchen mancher Arten zeigen Brutpflege und Anklänge eines sozialen Verhaltens. Bei subsozial lebenden Arten beißen die proterandrischen Männchen die Kokons der schlupfbereiten Weibchen auf und begatten sie, so dass "sib-mating" die Regel ist. Jungfräuliche Weibchen können einen Wirt mit einem haploiden Ei belegen, um dann zu warten, bis das Männchen sich entwickelt hat. Mit diesem paaren sie sich dann, um anschließend sowohl haploide als auch diploide Eier auf dasselbe Wirtsindividuum abzulegen, sofern dieses noch genug Nahrung bietet. Die Weibchen sind oft kleiner als ihre Wirte und paralysieren diese durch zahlreiche Stiche und Bisse. Sie ernähren sich auch von ihnen und transportieren freiliegende Wirtslarven häufig in günstige Verstecke, ein Verhalten, das an Grabwespen erinnert. Bethyliden-Stiche sind auch für den Menschen schmerhaft. Die Eier werden einzeln oder bei gregären Arten zu mehreren, manchmal in Reihen, außen an den reglosen oder bereits toten Wirt gelegt. Die Larvalentwicklung erfolgt ektoparasitisch, wobei die Eier und Larven von Brutpflege

betreibenden gregären Arten über kürzere oder längere Zeit vom Weibchen bewacht und beleckt werden, offenbar um konkurrierende Parasitoide und Hyperparasiten sowie Pilzbefall abzuwehren. Nach der zwei bis mehrere Wochen und zwei Stadien umfassenden Larvalperiode wird fast immer ein Puppenkokon gesponnen, in dem auch die Überwinterung erfolgen kann, oder es überwintern die adulten Tiere. In hiesigen Breiten scheinen je nach Klimaverhältnissen ein bis zwei Generationen pro Jahr aufzutreten. Adulte werden aktiv von April bis Oktober angetroffen, doch liegt die Hauptflugzeit der meisten Arten im Hochsommer.



Abbildung 3-2: *G. triangulifer* (links), *G. nepantidis* beim Bewachen der Brut (rechts)¹¹

3.2 Probenbearbeitung und Strukturbestimmung

3.2.1 Spiroacetale in *Dolichovespula* und *Vespa*

Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Proben handelte es sich um Oberflächenextrakte. Dabei wurden jeweils die Abdomina von Kopf und Thorax abgetrennt und separat extrahiert; als Lösungsmittel wurde Pentan verwendet. Einzelheiten über die jeweiligen Proben und deren Bearbeitung sind im experimentellen Teil wiedergegeben.

Die gewonnenen Extrakte wurden eingeengt, und erste gaschromatographisch-massenspektrometrische Messungen zeigten sehr schnell, dass nur in den Extraktten, welche aus den Abdomina erhalten wurden, die im Fokus befindlichen Spiroacetale nachgewiesen werden konnten. Daneben waren in den Proben, mehr oder weniger quantitativ, die generellen und bekannten Inhaltstoffe enthalten, wie Kohlenwasserstoffe, Methylketone und -carbinole, Fettsäuren und Fettsäureester¹², auf die in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht weiter eingegangen wird.

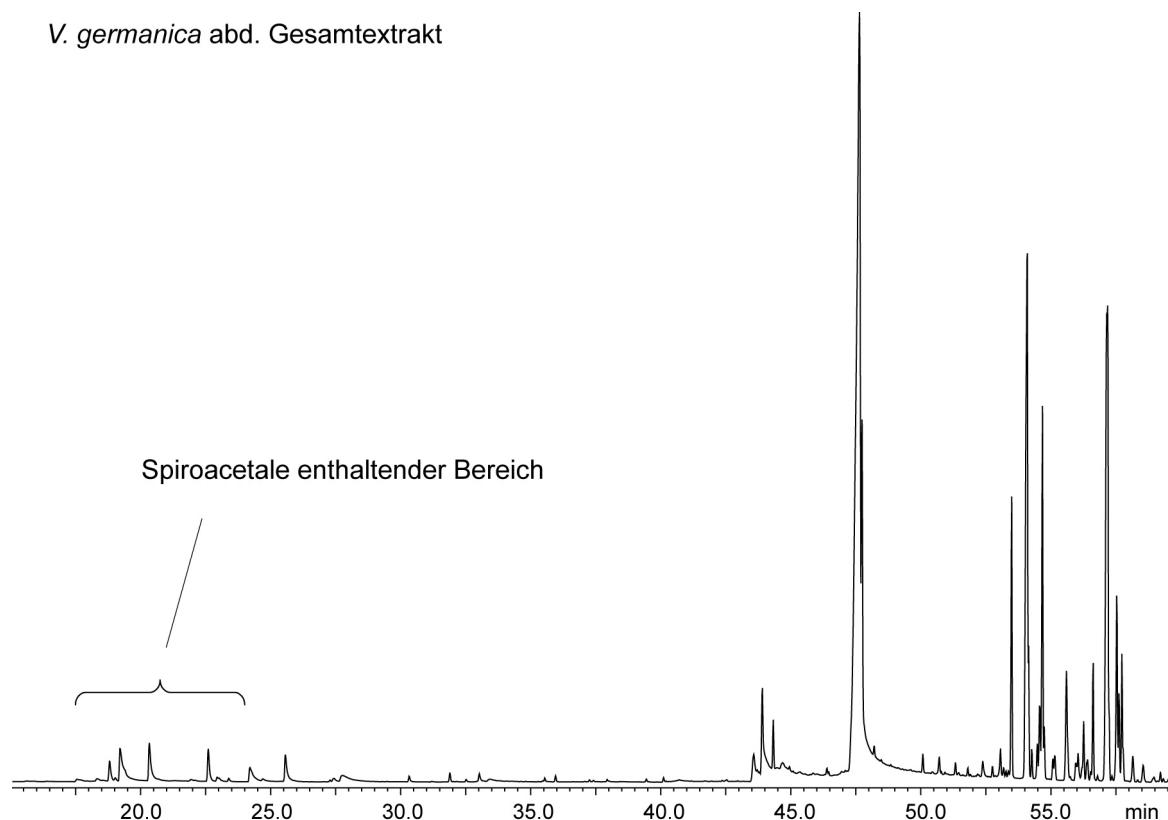


Abbildung 3-3: Totalionenstromchromatogramm des Abdomen-Gesamtextrakts von *V. germanica* [Säule: VF-5ms; Temperaturprogramm: 45°C-10 min isotherm, 5°C/min, 300°C, 15min isotherm]

Zur besseren Untersuchung war es demnach angezeigt, die Extrakte zu fraktionieren. Durch Aufarbeiten der Proben über Kieselgel konnte bei geeigneter Lösemittel-Polarität (Gradient Pentan → Pentan:Essigester-Gemische) ein Großteil der übrigen Inhaltstoffe, insbesondere die Fettsäuren und die meisten Kohlenwasserstoffe, entfernt werden. Erneute gaschromatographisch-massenspektrometrische Messungen der entsprechenden Fraktionen lieferten sehr aussagekräftige Ergebnisse, und eine genaue Strukturbestimmung der Spiroacetale in den jeweiligen Extrakten konnte somit vorgenommen werden.

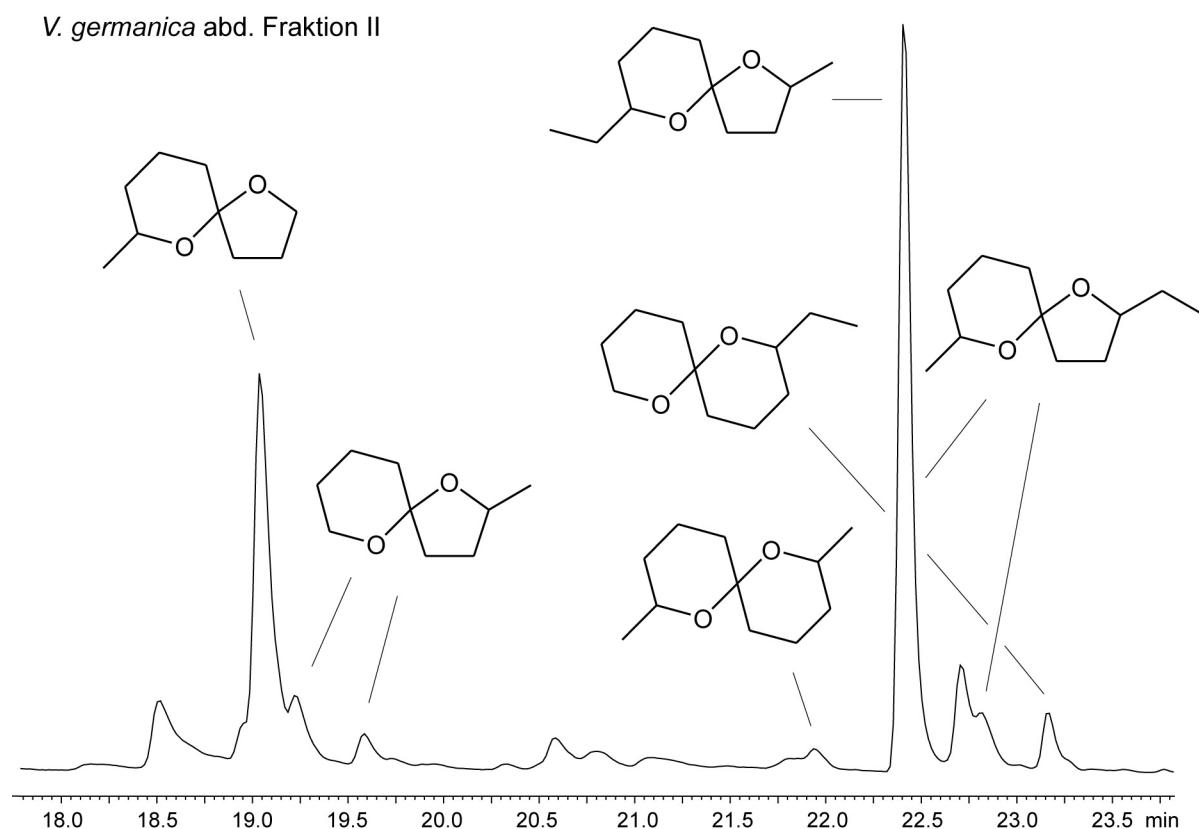
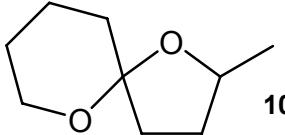
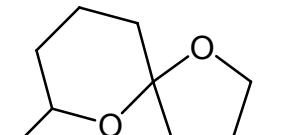
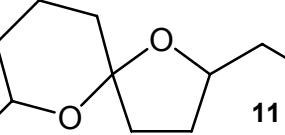
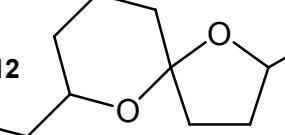
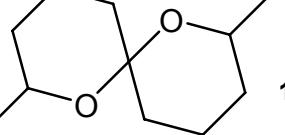
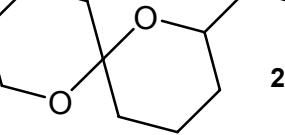
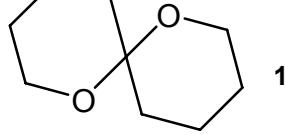


Abbildung 3-4: Ausschnitt aus dem Totalionenstromchromatogramm der zweiten Kieselgel-Fraktion von *V. germanica* [Säule: VF-5ms; Temperaturprogramm: 45°C-10 min isotherm, 5°C/min, 300°C, 15 min isotherm]

Eine Übersicht über alle auf diese Weise in den Proben identifizierten Spiroacetale gibt Tabelle 3-1.

Tabelle 3-1: Vorkommen der Spiroacetale in den untersuchten Proben. [++++: intensivster Peak, ++++: Hauptkomponente (>50%), +++: Hauptkomponente (10-50%), ++: Nebenkomponente (1-10%), +: Spurenkomponente (<1%)]

Spiroacetal	<i>D. media</i>	<i>D. saxonica</i>	<i>V. vulgaris</i> (2 Proben, A u. B)	<i>V. germanica</i> (2 Proben, A u. B)
 10	+	++	++ ++	++ ++
 9	+	+	++++ ++++	++++ +++
 11	+++	++	++ ++	++ ++
 12	+++	++++	+++ +++	++++ ++++
 14	++++	++	- -	- +
 28	-	-	- -	++++ +
 13	-	-	++ ++	++ ++

3.2.2 Spiroacetale in *Goniozus*

Adulte weibliche Wespen paralysieren ihren Wirt, Lepidopteren-Larven, und plazieren meist etwa einen Tag später ein Gelege von Eiern darum herum. Ein typischer Wirt für *Goniozus legneri* sind die Larven von *Corcyra cephalonica*, ein in den USA weit verbreiteter Schädling,

der bevorzugt Pistazien-, Mandel- und Walnuss-Plantagen befällt. *G. legneri* wird dort daher auch kommerziell vertrieben und von Farmern zur Schädlingsbekämpfung eingesetzt¹³.

Wie andere Betylidene verteidigt das den Wirt beanspruchende Weibchen die Beute gegen eindringende und konkurrierende Artgenossen, was zu klassischen Verteidigungskämpfen führt. Ian C. Hardy *et al.* untersuchten mittels Headspace-APCI-MS, inwieweit dabei ein chemisches Signal eine Rolle spielt¹⁴. Sie konnten im Experiment zeigen, dass das im Kampf unterlegene Individuum ein Spiroacetal freisetzt, 2-Methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **15**. Die Emission ist direkt an den Kampf geknüpft, denn ungestresste Wespen setzen kein Spiroacetal frei. Weiterhin stellte sich heraus, dass das Spiroacetal aus Kopfdrüsen emittiert wird. GC-MS-Messungen von Extrakten von zerstoßenen Köpfen wiesen das erwähnte Spiroacetal eindeutig nach.

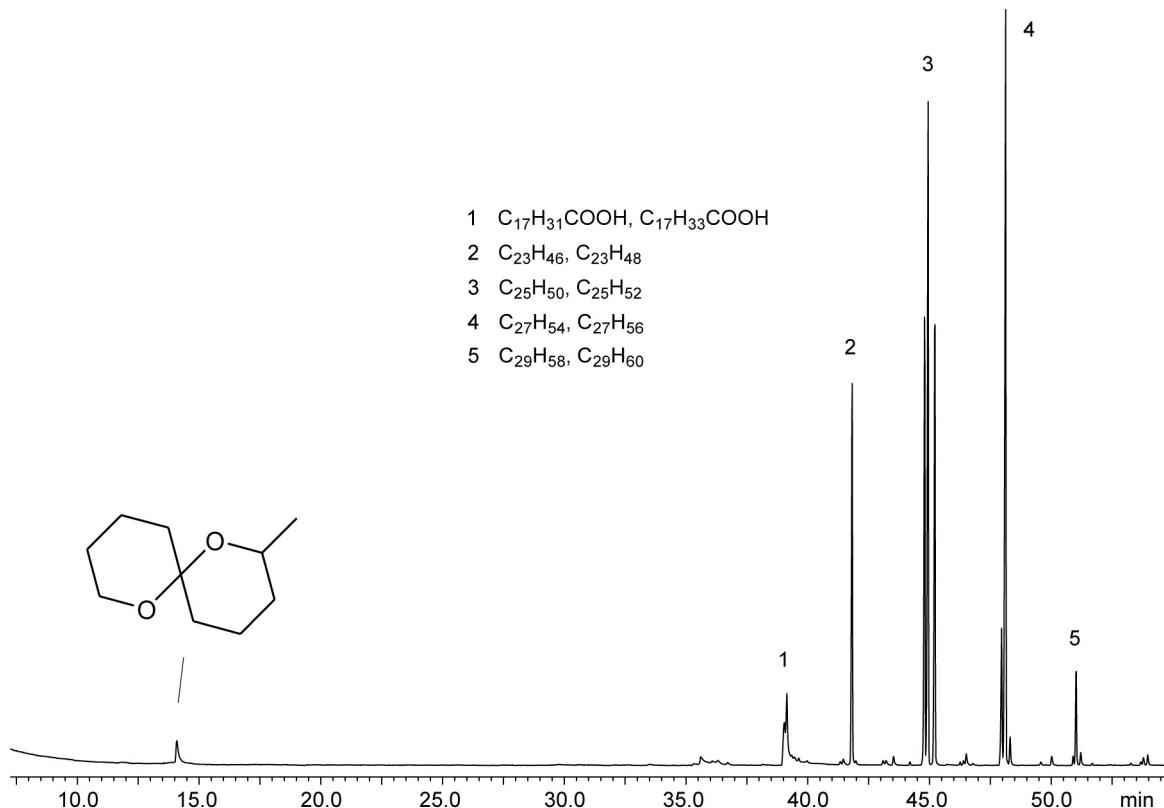


Abbildung 3-5: Totalionenstromchromatogramm des Kopfextrakts von *G. legneri* [Säule: CP8944; Temperaturprogramm: 60°C-5 min isotherm, 5°C/min, 300°C, 20 min isotherm]

Es galt zu untersuchen, ob es sich hierbei um ein Racemat oder ein bestimmtes Verhältnis von Enantiomeren handelt und in diesem Fall die absoluten Konfigurationen zu bestimmen. Dazu standen Pentan-Extrakte von zerstoßenen Köpfen von *G. legneri* sowie *G. nephantidis*, eine von Hardy *et al.* ebenfalls untersuchte Art, zur Verfügung.

3.3 Aufgabenstellung

Ziel war es, die eluierten Spiroacetal-Strukturen in allen zugänglichen enantiomeren Formen rein herzustellen und im Anschluss durch vergleichende Untersuchung der Synthesesubstanzen mit den Naturproben mittels enantioselektiver GC und GC-MS die absolute Konfiguration der in der Natur präsenten Spiroacetale aufzuklären. Auf die Konfiguration am Spiro-Kohlenstoffatom kann bei der Synthese prinzipiell sehr wenig Einfluss ausgeübt werden, sie muss anhand bestimmter Regeln und Überlegungen indirekt zugeordnet werden. Darauf wird im Diskussionsteil ausführlicher eingegangen.

Eine Zusammenstellung der zu synthetisierenden Strukturen zeigt Abb. 3-6 (die Synthese von Olean **13** wird in Kapitel 6 beschrieben).

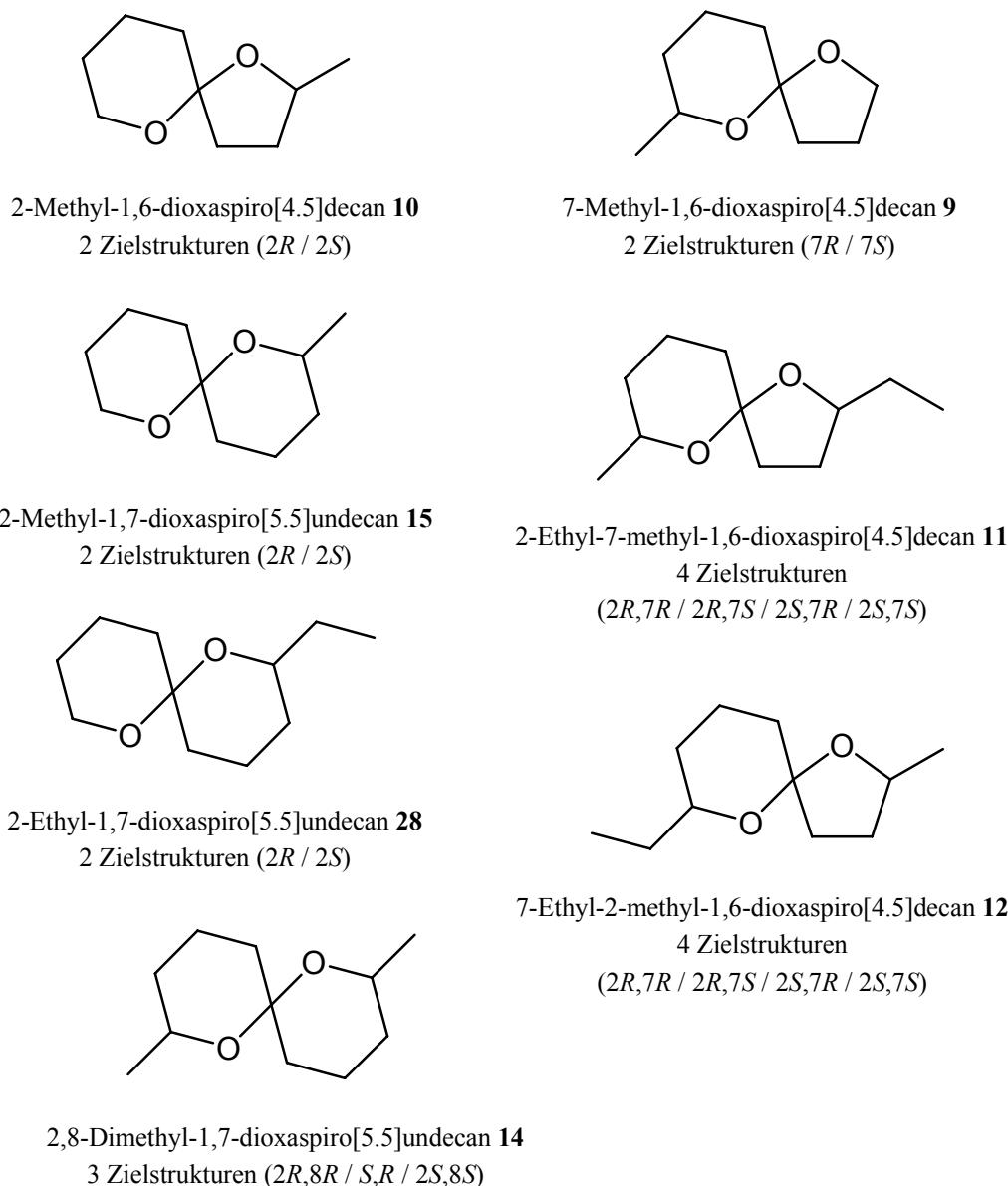


Abbildung 3-6: Zusammenstellung der zu synthetisierenden Zielmoleküle

3.4 Syntheseplanung

Der entscheidende Schritt bei der Synthese lag in der Verknüpfung eines Lactons mit einem geschützten Alkinol¹⁵.

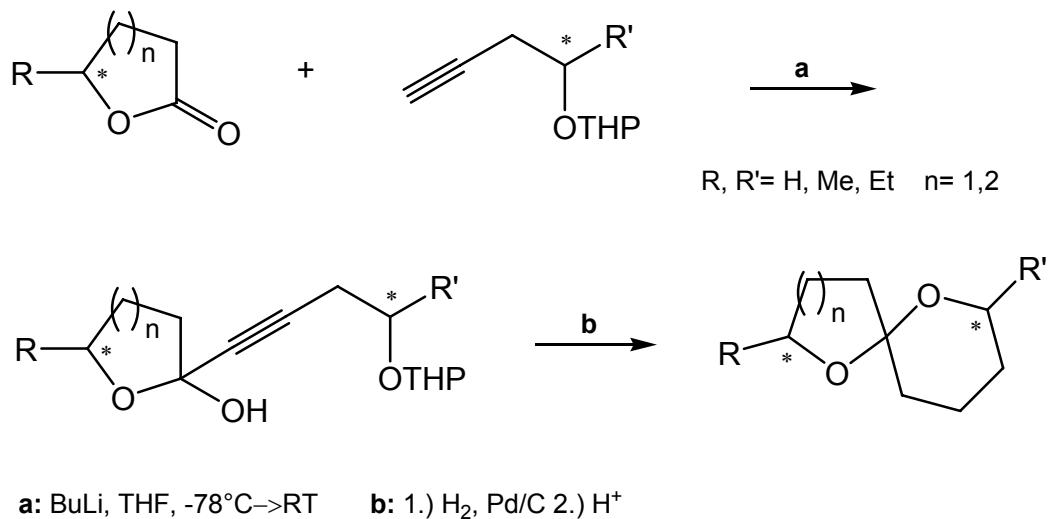


Abbildung 3-7: Allgemeines Reaktionsschema für die Synthese der Spiroacetale

Die Wahl dieser Route eröffnete die Möglichkeit, alle benötigten Lactone und Alkinole separat nach einer Art Baukasten-System herzustellen und vorzuhalten, um sie dann je nach Bedarf zum gewünschten Spiroacetal zu verknüpfen.

Die Synthese der chiralen geschützten Alkinole erfolgte ausgehend von den kommerziell erhältlichen enantiomerenreinen Epoxiden Propylenoxid **36** bzw. Butylenoxid **37** durch Umsetzung mit Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex **38** und anschließende THP-Blockierung^{16,17}.

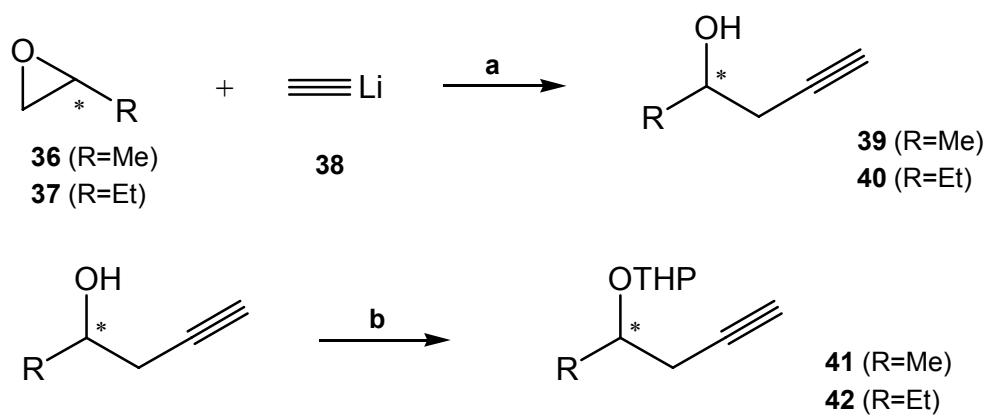


Abbildung 3-8: Synthese der geschützten chiralen Alkinole

Die benötigten γ -Lactone sind prinzipiell über eine Malonestersynthese zugänglich. Die Reaktion von Malonsäurediethylester mit einem chiralen Epoxid bildet ein Addukt, welches nach Decarboxylierung und intramolekularer Zyklisierung das Lacton liefert¹⁸ (Abb. 3-9). Für kleine, flüchtige Moleküle wie das γ -Valerolacton **46** erwies sich der Schritt der Decarboxylierung wegen der benötigten hohen Temperaturen aber als weniger günstig, und die Ausbeuten waren nicht zufriedenstellend.

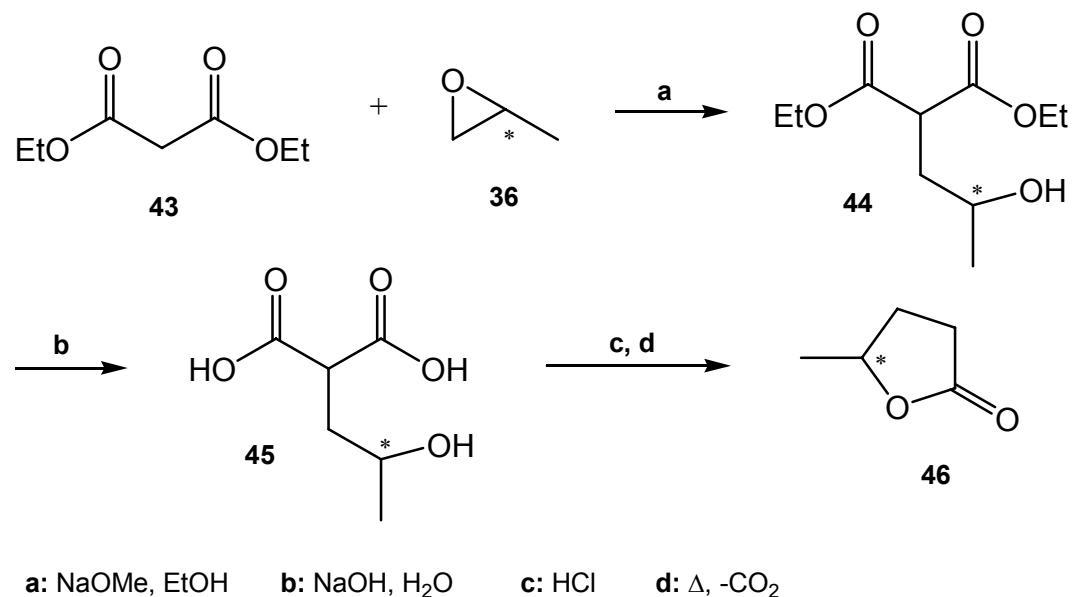
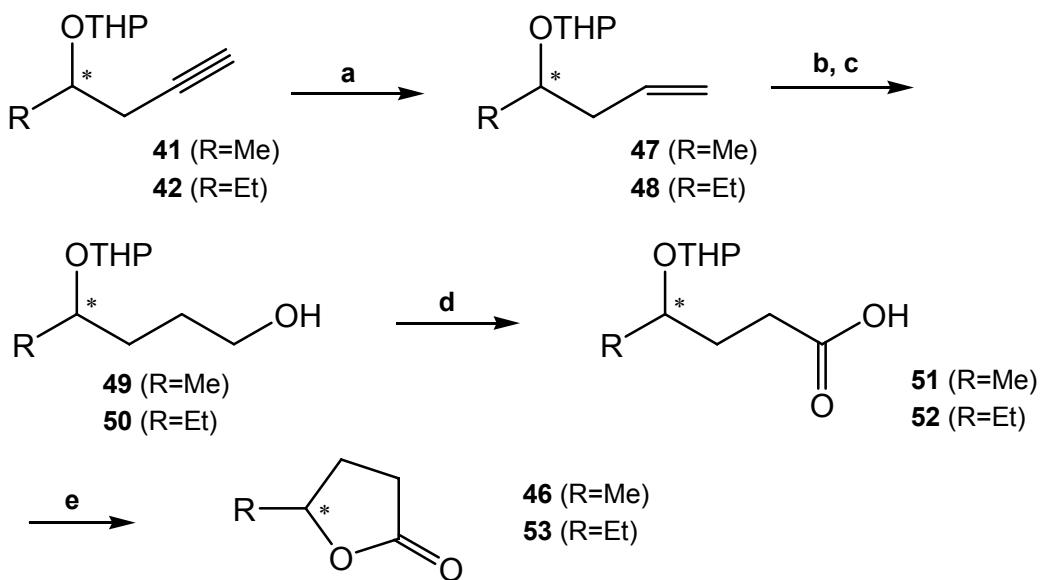


Abbildung 3-9: Malonestersynthese zur γ -Lacton-Darstellung

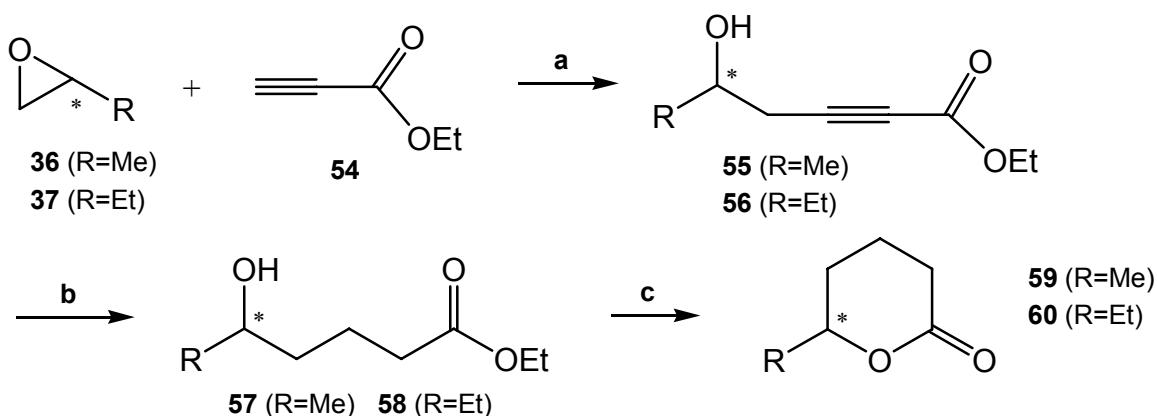
Eine alternative Synthese wurde ausgearbeitet unter Verwendung der bereits hergestellten geschützten Alkinole (Abb. 3-10). Dabei wurde das geschützte Alkinol zuerst selektiv mittels Lindlar-Katalysator zum Alkenol hydriert, anschließend hydroboriert¹⁹ und mit PDC in DMF zur Carbonsäure oxidiert²⁰. Behandlung mit Säure bewirkte die Abspaltung der Schutzgruppe und gleichzeitige Zyklisierung. Die direkte Hydroborierung der Dreifachbindung mit Boranen²¹ zum entsprechenden Aldehyd und nachfolgende Oxidation ist natürlich auch möglich und wurde auch vollzogen, die Ausbeuten waren hierbei jedoch insgesamt nicht zufriedenstellend.



a: H₂, Lindlar, PE **b:** BH₃·THF, THF **c:** NaOH, H₂O₂ **d:** PDC, DMF **e:** p-TSA, MeOH

Abbildung 3-10: Synthese der γ -Lactone via Hydroborierung

Ähnlich wie die Alkinole wurden auch die δ -Lactone durch Reaktion eines Lithiumacetylids mit chiralem Propylenoxid **36** bzw. Butylenoxid **37** synthetisiert. Acetylenkomponente war hier Propiolsäureethylester **54**, der bei unter -80°C mit BuLi in das Lithiumacetylid überführt wurde²². Im Anschluss an die Kupplung mit dem Epoxid wurde die Dreifachbindung hydriert und dann säurekatalytisch die Reaktion zum Lacton vollzogen.



a: BuLi, BF₃·Et₂O, THF, <-80°C **b:** H₂, Pd/C **c:** PPTS, CH₂Cl₂

Abbildung 3-11: Route zur Darstellung der δ -Lactone

Im späteren Verlauf der Arbeiten wurde die Synthese der Spiroacetale derart modifiziert, dass bei der Kupplung mit den Lactonen statt THP- nun benzylgeschützte Alkinole eingesetzt wurden²³. Im Schritt der Hydrierung wird hier gleichzeitig auch die Schutzgruppe abgespalten

und die intramolekulare Zykлизierung erfolgt spontan ohne zusätzliche Änderung der Reaktionsbedingungen. Die Reaktionsfolge konnte dadurch verkürzt und die Ausbeuten insgesamt gesteigert werden.

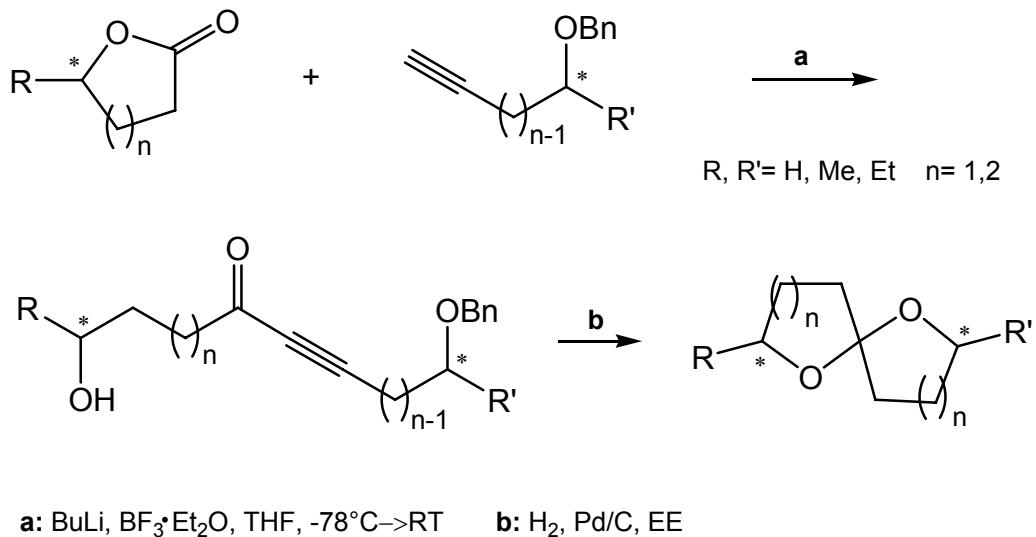


Abbildung 3-12: Synthesevariante mit benzylgeschützten Alkinolen

3.5 Ergebnisse und Diskussion

3.5.1 Strukturbetrachtungen

Auf den im vorigen Kapitel erläuterten Wegen war es möglich, alle der genannten Zielmoleküle zu synthetisieren.

Wie bereits erwähnt, ist die Beeinflussung der Geometrie am Spirozentrum schwerlich handhabbar. Unter den Bedingungen von Reaktion und Aufbewahrung ist davon ausgegangen worden, dass jeweils das thermodynamisch stabilste Produkt entstanden ist (bzw. eine eventuell beobachtete Produktverteilung die Energieinhalte der einzelnen Komponenten widerspiegelt). Auf diese Weise kann indirekt die Konfiguration am Spirozentrum bestimmt werden. Voraussetzung hierfür sind allerdings Kenntnisse darüber, welche Anordnungen bei zyklischen Systemen mit Fünf- und Sechsringen, und im besonderen Fall bei Dioxaspiroacetalen, bevorzugt sind. Es lassen sich einige Regeln aufstellen, die in der Reihenfolge ihrer Nennung befolgt werden.

- Trägt ein Sechsring einen Substituenten, so ist dieser in der günstigsten Konfiguration equatorial ständig. Der energetische Unterschied zwischen axialer und equatorialer Anordnung ist erheblich, so dass diese Regel immer befolgt werden muss⁷.
- Außerdem steht, ebenfalls bei einem betrachteten Sechsring, das zum Nachbarring gehörende Sauerstoffatom wegen des doppelten anomeren Effekts axial²⁴.

Molecular-Modelling-Berechnungen mittels MM2 bestätigen diese Regeln²⁵. In Abbildung 3-13 sind die 'steric-energy'-Werte von einigen exemplarischen Modellmolekülen wiedergegeben. Die Relevanz der Regeln kann sehr gut anhand der Werte nachvollzogen werden.

Ein bei einem Fünfring in α -Position zum Sauerstoffatom vorhandener Substituent kann bezüglich des zum Nachbarring gehörenden Sauerstoffatoms auf derselben Seite (*Z*-Konfiguration) oder entgegengesetzt stehen (*E*-Konfiguration). Der energetische Unterschied zwischen (*E*)- und (*Z*)-Konfiguration ist nicht sehr groß, was sich in dem Auftreten eines Diastereomerengemisches im Fall des 2-Methyl-1,7-dioxaspiro[4.5]decans **10** niederschlägt (siehe 3.5.1.7). Die genaue Zuordnung kann hier mittels NMR verifiziert werden.

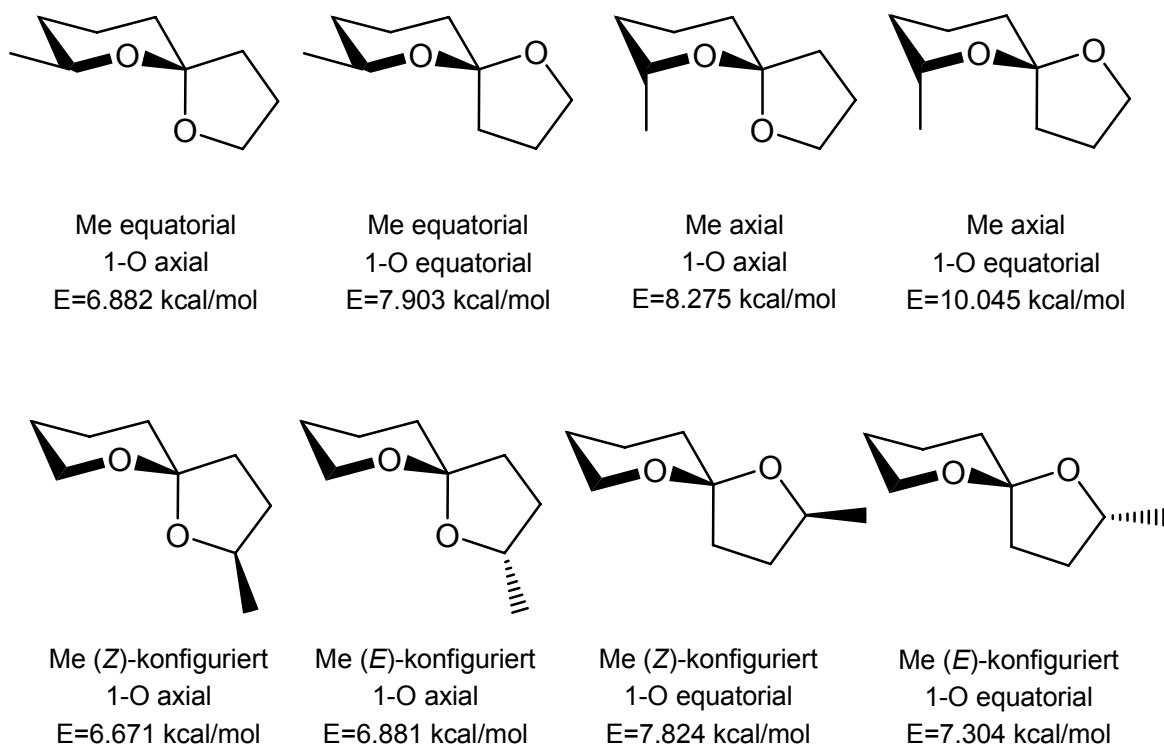


Abbildung 3-13: Mittels MM2 berechnete Energieinhalte beispielhafter Modellstrukturen

Um die Richtigkeit der theoretischen Überlegungen und Berechnungen abzusichern, war es unerlässlich, für jedes der Moleküle auch NMR-spektroskopische Untersuchungen

vorzunehmen. Hierbei lassen sich einige generelle Eigenschaften feststellen, die am Beispiel des (*E,E*)-2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecans kurz erläutert werden sollen.

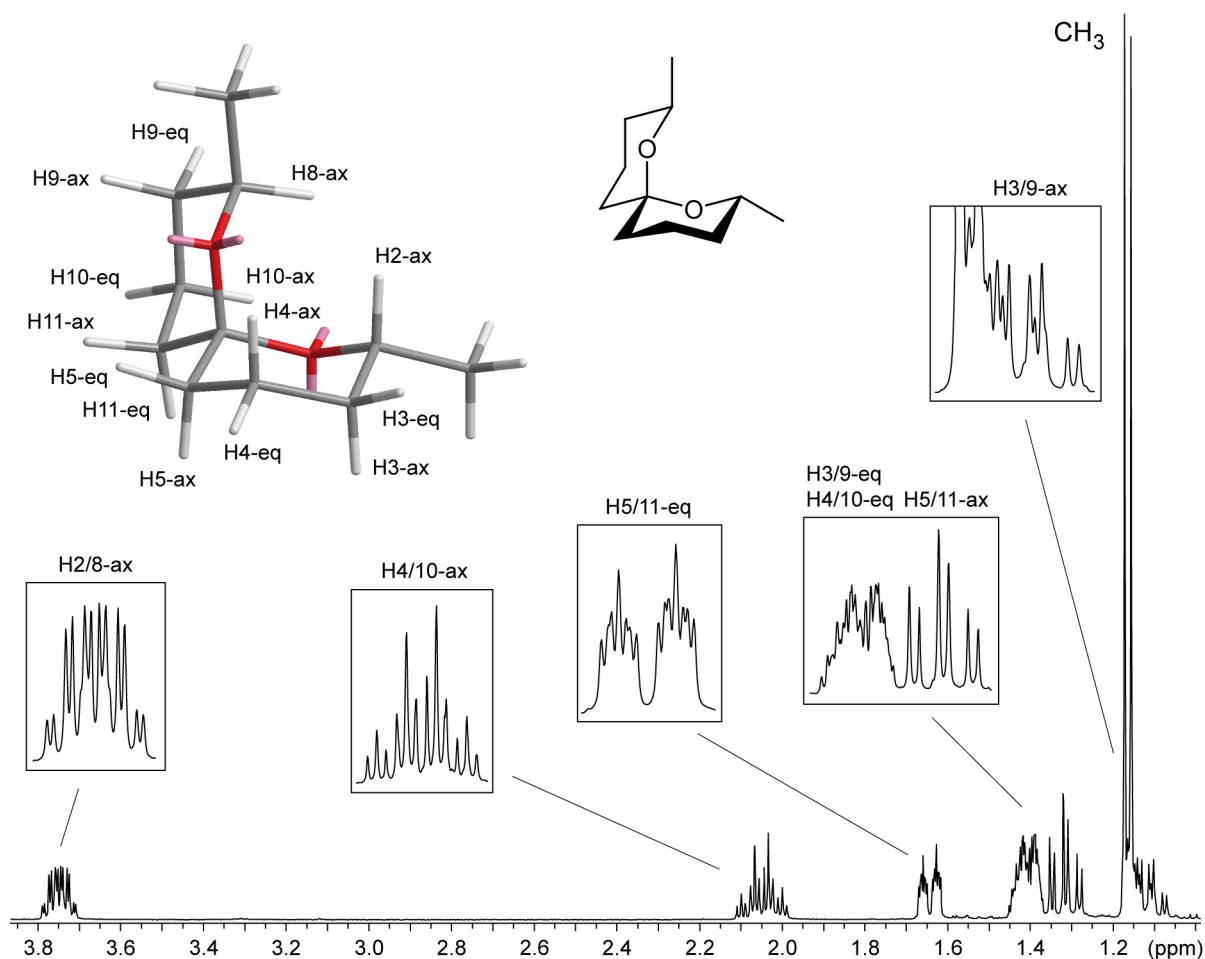


Abbildung 3-14: ^1H -NMR von (*E,E*)-2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan (C_6D_6 , 400 MHz)

Da das Molekül ein Symmetrieelement besitzt, liefern die Protonen beider Sechsringe identische Signale, was das Spektrum in diesem Fall sehr vereinfacht.

Am weitesten tieffeldverschoben sind erwartungsgemäß die Protonen H2/H8. Ihre axiale Konfiguration wird durch das Kopplungsmuster eines Doublets vom Dublett vom Quartett mit einer großen axial-axialen Kopplungskonstante von $J=13$ Hz bestätigt. Mit einer chemischen Verschiebung von $\delta=2.05$ ppm, von den übrigen aliphatischen Signalen deutlich abgesetzt, ist die Resonanz der axialen Protonen H4/H10 anzutreffen. Dies erklärt sich durch die 1,3-diaxiale Nähe zum Sauerstoffatom des Nachbarrings. Da die geminalen und die axial-axialen Kopplungskonstanten in einem solchen System mit jeweils $J=13$ Hz etwa gleich groß sind, ergibt sich insgesamt ein Triplet vom Quartett (die axial-equatoriale Kopplungskonstante hat ungefähr einen Wert von $J=4$ Hz). Die equatorial stehenden Protonen H5/H11 liefern das Signal bei $\delta=1.65$ ppm, begründet durch die Nähe zum jeweiligen Nachbarring etwas

tieffeldverschoben. Eine große Dublettaufspaltung, hervorgerufen durch eine geminale Kopplung von etwa $J=13$ Hz mit dem axial stehenden Proton beweist die equatoriale Konfiguration. Ähnliches gilt für die equatorialen Protonen H3/H9 und H4/H10, deren Signale bei etwa $\delta=1.4$ ppm zusammenfallen. Als Dublett vom Triplette eindeutig zuzuordnen sind die axial-ständigen Protonen H5/H11 bei $\delta=1.3$ ppm, die Größe der Kopplungskonstanten erklärt sich genau wie bei H4/H10. Unter dem Signal der Methylgruppen liegend, aber dennoch als Dublett vom Quartett mit einer großen Quartett-Aufspaltung erkennbar, sind mit $\delta=1.1$ ppm die axialen Protonen H3/H9 lokalisiert. Die geringe chemische Verschiebung erklärt sich mit der geringsten sterischen Nähe zu anderen Gruppen/Atomen oder zum Nachbarring. Gleiches gilt für die Methylgruppen, deren chemische Verschiebung bei etwa $\delta=1.15$ ppm liegt.

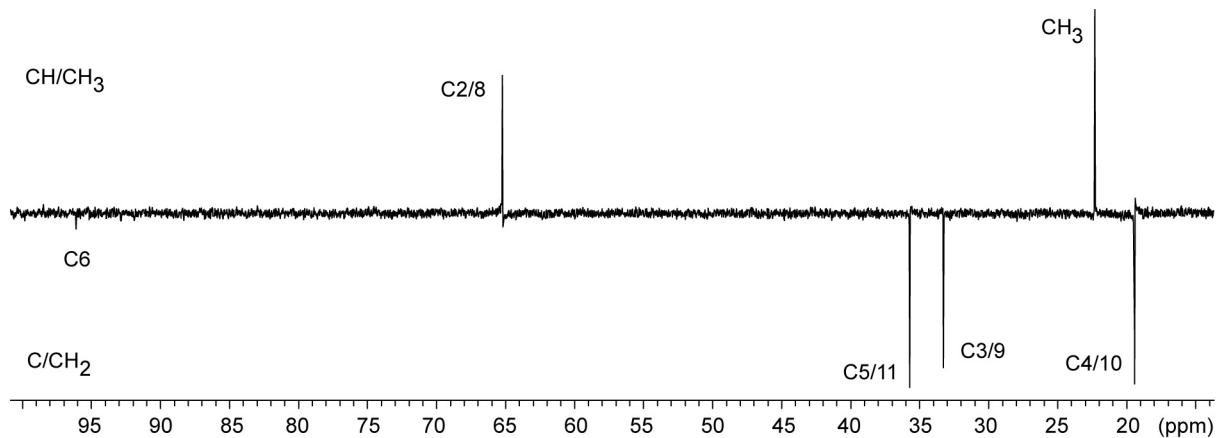


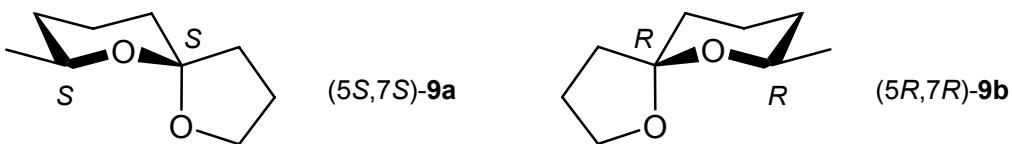
Abbildung 3-15: ^{13}C -NMR von (*E,E*)-2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan (C_6D_6 , 100 MHz)

Genau wie das ^1H -NMR ist auch das ^{13}C -NMR-Spektrum von (*E,E*)-2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan aufgrund der Symmetrie signalarm. Typischerweise weist das Signal von C4/10 mit knapp unter $\delta=20$ ppm die kleinste chemische Verschiebung auf. Die übrigen Triplettsignale, C3/9 und C5/11, sind im Bereich zwischen $\delta=30-40$ ppm anzutreffen. Die Zuordnung der zum Sauerstoff α -ständigen Kohlenstoffatome bereitet, insbesondere zusammen mit C,H-COSY- oder HMQC-Spektren, keine Schwierigkeiten. Das Acetal-Kohlenstoffatom hat bei einem Spiroacetal bestehend aus zwei Sechsringen einen typischen Wert von $\delta=95-96$ ppm.

Mit Hilfe der gewonnenen Erkenntnisse, die hier exemplarisch für das (*E,E*)-2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan dargestellt wurden, war es möglich, auch die zum Teil deutlich komplizierteren Spektren der übrigen Zielmoleküle zu deuten und die ermittelte räumliche Konfiguration abzusichern.

3.5.1.1 7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **9**

Gemäß den oben erläuterten Regeln ist die Bestimmung der räumlichen Struktur und der Konfiguration am Spirozentrum hier sehr sicher durchführbar. Somit ergeben sich für die beiden synthetisierten Moleküle die absoluten Konfigurationen (5*S*,7*S*)-**9a** und (5*R*,7*R*)-**9b**:



Die entsprechenden als Nebenprodukte gebildeten Diastereomere mit equatorial ständigem Sauerstoffatom, also **(5S,7R)-9a'** und **(5R,7S)-9b'**, sind minimal sichtbar, etwa 3% beim **(7R)**-Produkt und unter 1% beim **(7S)**-Produkt. Ihre mittels MM2 berechneten 'steric-energy'-Werte sind $\Delta E = +1.021$ kcal/mol größer.

Die NMR-Spektren beider enantiomerer Zielmoleküle sind identisch und mit Hilfe der oben erläuterten Erkenntnisse ohne weiteres auswertbar.

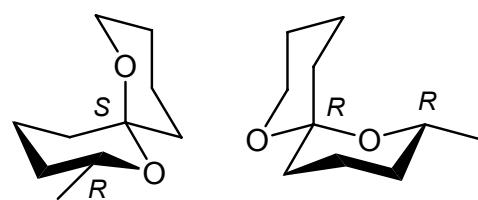
3.5.1.2 2-Methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan 15

Auch in diesem Fall führt die Anwendung der oben genannten Regeln zu einem hinsichtlich der Konfiguration sehr eindeutigen Ergebnis. Die absoluten Konfigurationen der synthetisierten Moleküle lauten also **(2S,6R)-15a** und **(2R,6S)-15b**:



Die NMR-Spektren beider Enantiomere sind identisch und enthalten keine besonderen Unwägbarkeiten.

Ein Nebenprodukt (mit einem equatorial konfiguriertem Sauerstoffatom) wurde mit 2% beim (2*R*)-Produkt beobachtet. Welches der beiden Sauerstoffatome dabei equatorial vorliegt, kann nicht genau gesagt werden. Somit ist unklar, ob es sich dabei um die (2*R*,6*S*)- oder (2*R*,6*R*)-Konfiguration



handelt. Der energetische Unterschied, $\Delta E = +1.27$ kcal/mol für das 1-O und $\Delta E = +1.19$ kcal/mol für das 7-O, ist nicht signifikant.

3.5.1.3 2-Ethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **28**

Hier gelten dieselben Überlegungen wie für die oben beschriebene Methyl-Verbindung. Analog lauten die absoluten Konfigurationen der synthetisierten Verbindungen demnach (2*S*,6*R*)-**28a** und (2*R*,6*S*)-**28b**:

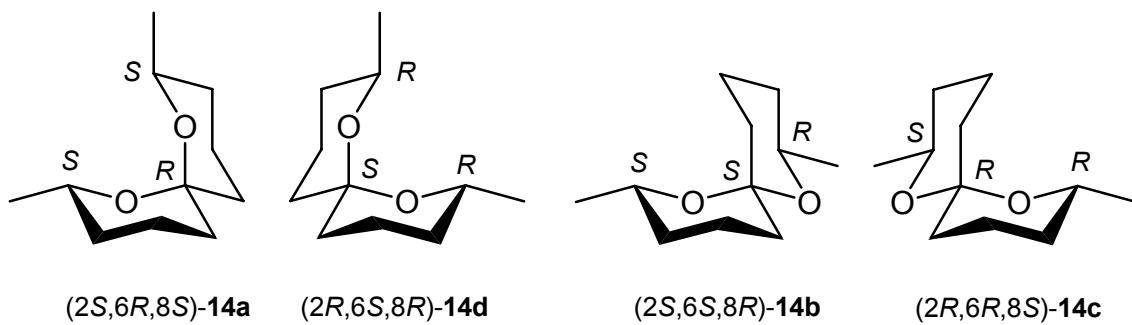


Die Bildung auch kleinster Mengen anders konfigurierter Nebenprodukte wurde nicht beobachtet.

3.5.1.4 2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **14**

Im Falle des (2S,8S)- und (2R,8R)-Produkts ist die Bestimmung der absoluten Konfiguration eindeutig. Die NMR-Spektren sind hier aufgrund der Symmetrie im Molekül sehr signalarm (s. Abb. 3-14), und die Zuordnung der Signale ist einfach. Eine Besonderheit hinsichtlich der Synthese liegt beim (2S,8R)- bzw. (2R,8S)-Produkt vor. Hier war auf dem beschriebenen Weg nur die Darstellung eines Racemats möglich.

Die synthetisierten Spiroacetale haben die folgenden Konfigurationen:



Die NMR-Spektren des Enantiomerenpaars **14b/c** unterscheiden sich von denen des (2S,6R,8S)- bzw. (2R,6S,8R)-Produkts **14a** und **14d** vollkommen. Für das Molekül ergibt sich eine (*E,Z*)-Konfiguration mit einem axial und einem equatorial angeordneten Sauerstoffatomen. Daraus resultierend haben die Protonen an C-2 und C-8 eine signifikant andere Verschiebung; durch die nun nicht mehr vorhandene Entschirmung durch das axial stehende Sauerstoffatom ist das Signal von H2 deutlich weniger tieffeldverschoben. Dafür hat das equatoriale Proton H_{5eq} nun einen Wert von $\delta=1.93$ ppm, statt $\delta=1.65$ ppm (s. Abb. 3-14).

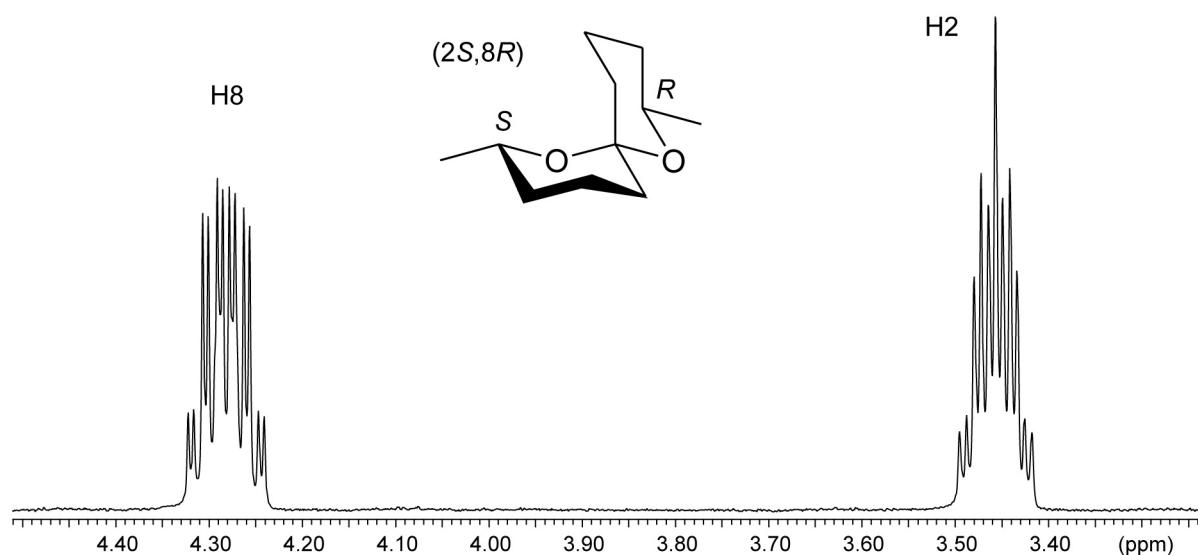


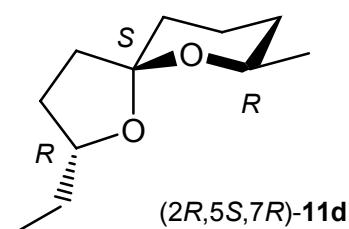
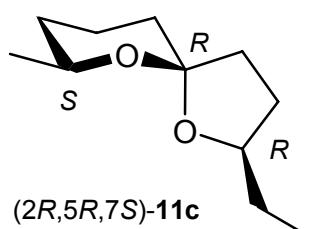
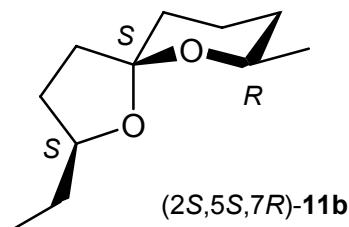
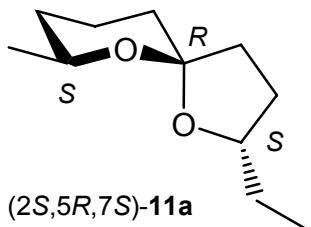
Abbildung 3-16: ¹H-NMR (Ausschnitt der Methin-Protonen) von **14b/c** (C_6D_6 , 400 MHz)

Auch in weiteren Punkten ergeben sich deutliche Hinweise, die die postulierte Konfiguration absichern. Die Kopplungsmuster der beiden Protonen H2 und H8 (ddq) weisen die equatoriale Konfiguration der Methylgruppen nach. Des Weiteren ist im NOE-Spektrum die räumliche Nähe von H2 zu H_{11eq} sichtbar. Somit kann es sich nicht um eine Struktur handeln, bei der beide Sauerstoffatome axial konfiguriert sind und eine der Methylgruppen axial steht. Gemäß MM2-Berechnungen würde sich eine solche Struktur nur um $\Delta E=+0.424$ kcal/mol unterscheiden.

Nebenprodukte mit anderen als den beschriebenen Konfigurationen wurden in keinem Fall beobachtet.

3.5.1.5 2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan 11

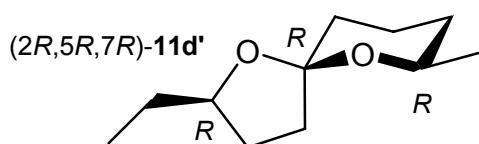
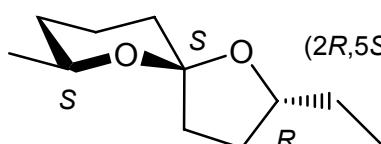
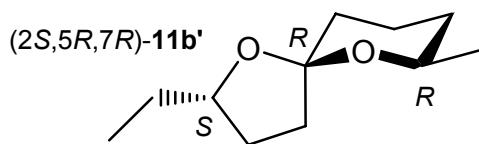
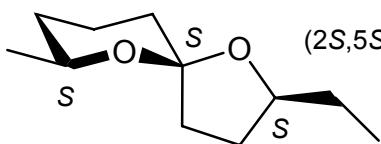
Die konsequente Anwendung der eingangs beschriebenen Regeln ergibt bei den synthetisierten Verbindungen die folgenden vier Konfigurationen:



Bei den Hauptprodukten ist die Methylgruppe am Sechsring equatorial und das zum Fünfring gehörende Sauerstoffatom axial konfiguriert. Ob die Ethylgruppe dann (*E*)- oder (*Z*)-ständig ist, ergibt sich zwangsläufig aus den festgelegten Konfigurationen an C-2 und C-7.

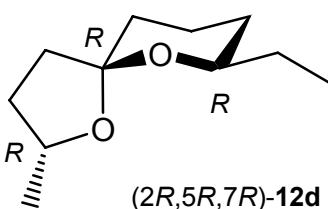
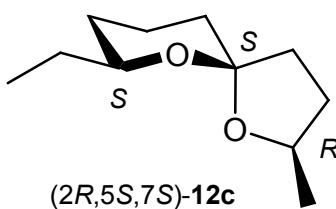
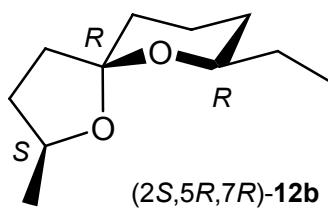
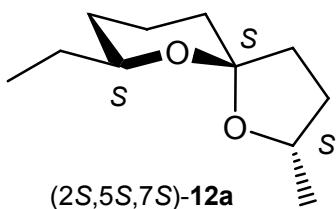
NMR-spektroskopische Messungen bestätigen die postulierten Strukturen. Man erhält jeweils zwei übereinstimmende Signalsätze für die entsprechenden Enantiomerenpaare. Die axiale Konfiguration des 1-O wird durch eine chemische Verschiebung des Signals des Protons H7 von etwa $\delta=4.05$ ppm bestätigt²⁴. Bei (*E*)-konfigurierter Ethylgruppe hat das Signal des Protons an C-2 wegen der Nähe zum Sauerstoffatom des Sechsrings eine größere chemische Verschiebung ($\delta=4.06$ ppm) als bei (*Z*)-Konfiguration ($\delta=3.93$ ppm).

Beobachtet wurde in sehr geringem Umfang (0.5-1%) in allen Fällen die Bildung von Nebenprodukten, bei denen das Sauerstoffatom des Fünfrings equatorial angeordnet ist, mit den entsprechenden Konfigurationen (2S,5S,7S)-11a', (2S,5R,7R)-11b', (2R,5S,7S)-11c' und (2R,5R,7R)-11d':



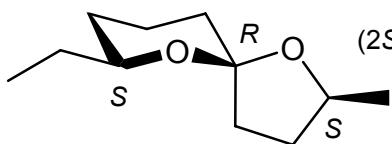
3.5.1.6 7-Ethyl-2-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **12**

Die Bestimmung der absoluten Konfigurationen erfolgt analog dem 2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11** und ergibt für die synthetisierten Moleküle die folgenden Strukturen:

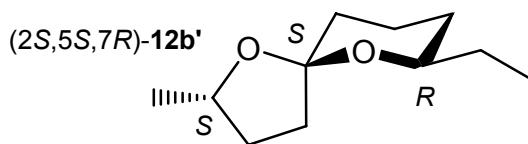


Die Begründungen hinsichtlich der Strukturen decken sich mit denen für 2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11**. Analog liegen in diesem Fall zwei Enantiomerenpaare mit jeweils identischen NMR-Signalsätzen vor.

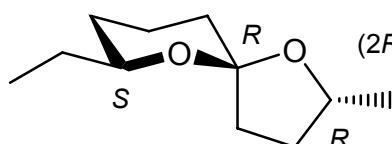
Bei der Synthese wurden analog zu 2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11** mit 0.5-1% in sehr geringem Umfang auch hier die jeweiligen Nebenprodukte mit den Konfigurationen (2S,5R,7S)-**12a'**, (2S,5S,7R)-**12b'**, (2R,5R,7S)-**12c'** und (2R,5S,7R)-**12d'** gebildet, bei denen das Sauerstoffatom des Fünfrings equatorial an den Sechsring gebunden ist:



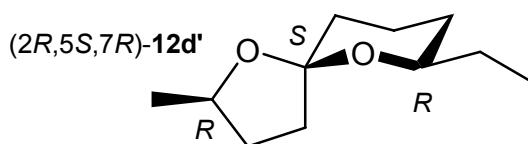
(2S,5R,7S)-**12a'**



(2S,5S,7R)-**12b'**



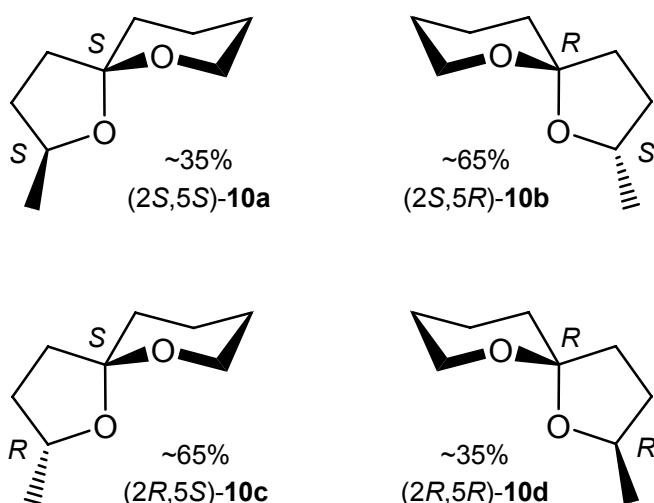
(2R,5R,7S)-**12c'**



(2R,5S,7R)-**12d'**

3.5.1.7 2-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan 10

Das Fehlen eines Substituenten am Sechsring sowie der minimale energetische Unterschied zwischen der (*E*)- und der (*Z*)-Konfiguration der Methylgruppe am Fünfring (s. Abb. 3-13) führen während der Synthese zur Bildung von Diastereomeren. Die Konfiguration der Methylgruppe ist festgelegt, die des Spirozentrums hingegen kann schwerlich beeinflusst werden, so dass die beiden Diastereomerenpaare **(2*S*,5*S*)-10a/(2*S*,5*R*)-10b** und **(2*R*,5*S*)-10c/(2*R*,5*R*)-10d** in einem Verhältnis von etwa (*E*):(*Z*)=65:35 (30% de) gebildet werden:



Die Zuordnung der absoluten Konfigurationen erfolgt anhand der NMR-Daten, analog der bereits diskutierten 1,6-Dioxaspiro[4.5]decane.

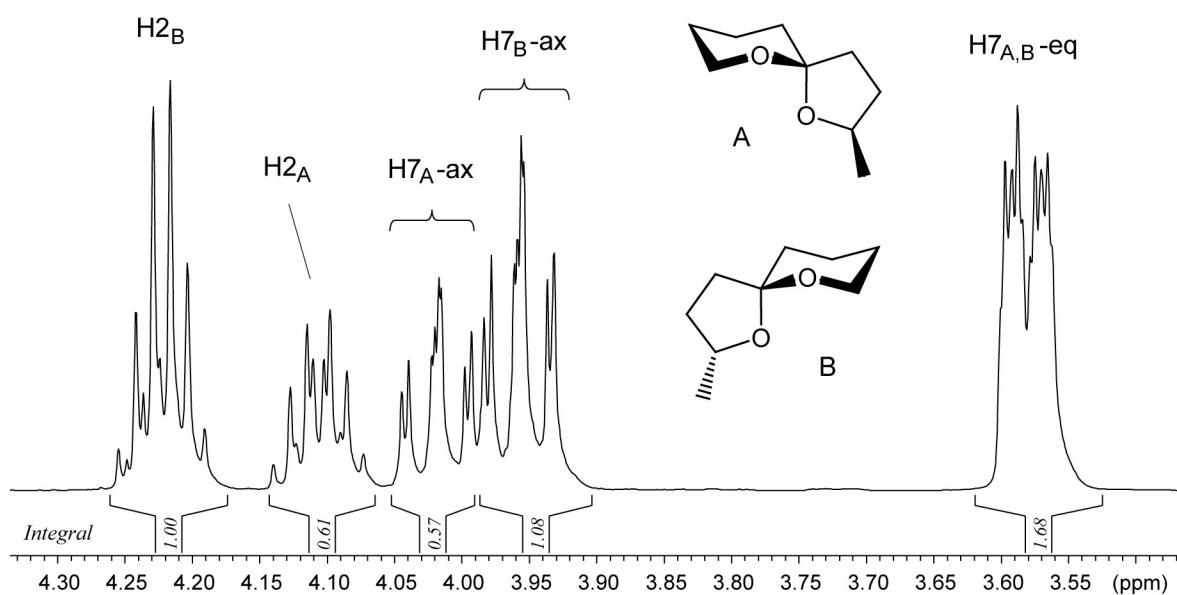


Abbildung 3-17: ^1H -NMR (Ausschnitt der Methin-Protonen, C_6D_6 , 500 MHz) des Diastereomeren-Gemisches von (2*R*,5*R*)- und (2*R*,5*S*)-2-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan (A u. B)

Das Proton an C-2, das bezüglich des Sauerstoffatoms des Sechsring auf derselben Seite steht, weist eine größere chemische Verschiebung auf, nämlich $\delta=4.23$ ppm, im Vergleich zu $\delta=4.11$ ppm bei dem zur anderen Seite zeigenden (s. Abb. 3-17). Des Weiteren ist die (Z)-konfigurierte Methylgruppe mit $\delta=1.29$ ppm weiter tieffeldverschoben als die (E)-konfigurierte mit $\delta=1.16$ ppm.

3.5.2 Aufklärung der absoluten Konfiguration von Spiroacetalen bei *Dolichovespula* und *Vespula*

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration der Spiroacetale in den verschiedenen Wespenarten erfolgte mittels Retentionszeit- und Massenspektren-Vergleich von Naturprobe und Synthesesubstanzen durch GC-MS-Messungen an chiraler stationärer Phase. Um die Anzahl an Messungen gering zu halten und somit die Reproduzierbarkeit zu verbessern, wurden vier Mischungen aus den synthetisierten Spiroacetalen zusammengestellt, und zwar derart, dass die verschiedenen Isomere der einzelnen Zielmoleküle auch jeweils in verschiedenen Mischungen enthalten waren. Da es im Falle der Ethyl-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decane **11** und **12** jeweils vier Isomere gibt, mussten also insgesamt vier verschiedene Gemische zusammengestellt werden (Mix 1-4, s. Abb. 3-18).

Somit war es möglich, mehrere Synthesesubstanzen zugleich zu vermessen. Die Zuordnung innerhalb einer Mischung konnte dann leicht anhand der Massenspektren getroffen werden. Alle Isomere wurden mit Hilfe der verwendeten chiralen stationären Phase, Hydrodex- β -6-TBDM, gut getrennt.

Die Vorgehensweise ist exemplarisch in Abbildung 3-18 aufgezeigt.

Die Bestimmung der absoluten Konfigurationen in den Naturproben war nun durch Retentionszeitvergleich sowie durch Vergleich der Massenspektren, besonders in Fällen, in denen die Retentionszeiten einiger Synthesesubstanzen zufällig dicht beieinander lagen, möglich. Außerdem musste klar sein, dass es sich bei einer bestimmten Komponente überhaupt um ein Spiroacetal handelte, ein bloßer Vergleich der Retentionszeiten allein war nicht ausreichend. Beispielsweise handelt es sich bei dem Peak bei 21.9 min in Abbildung 3-18 trotz Übereinstimmung der Retentionszeit mit 14b/c nicht um ein Spiroacetal.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-2 zusammengefasst. Bei dem in einigen Proben nachgewiesenen 1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan **13** handelte es sich in allen Fällen um ein Racemat, was durch Integration der Ionenspur von $m/z=101$ als charakteristischem Ion

bestätigt wurde. Diese Art zu integrieren wurde zur ee- und de-Wert-Bestimmung auch bei anderen Komponenten angewandt, die nur in Spuren vertreten oder von anderen Peaks überlagert waren.

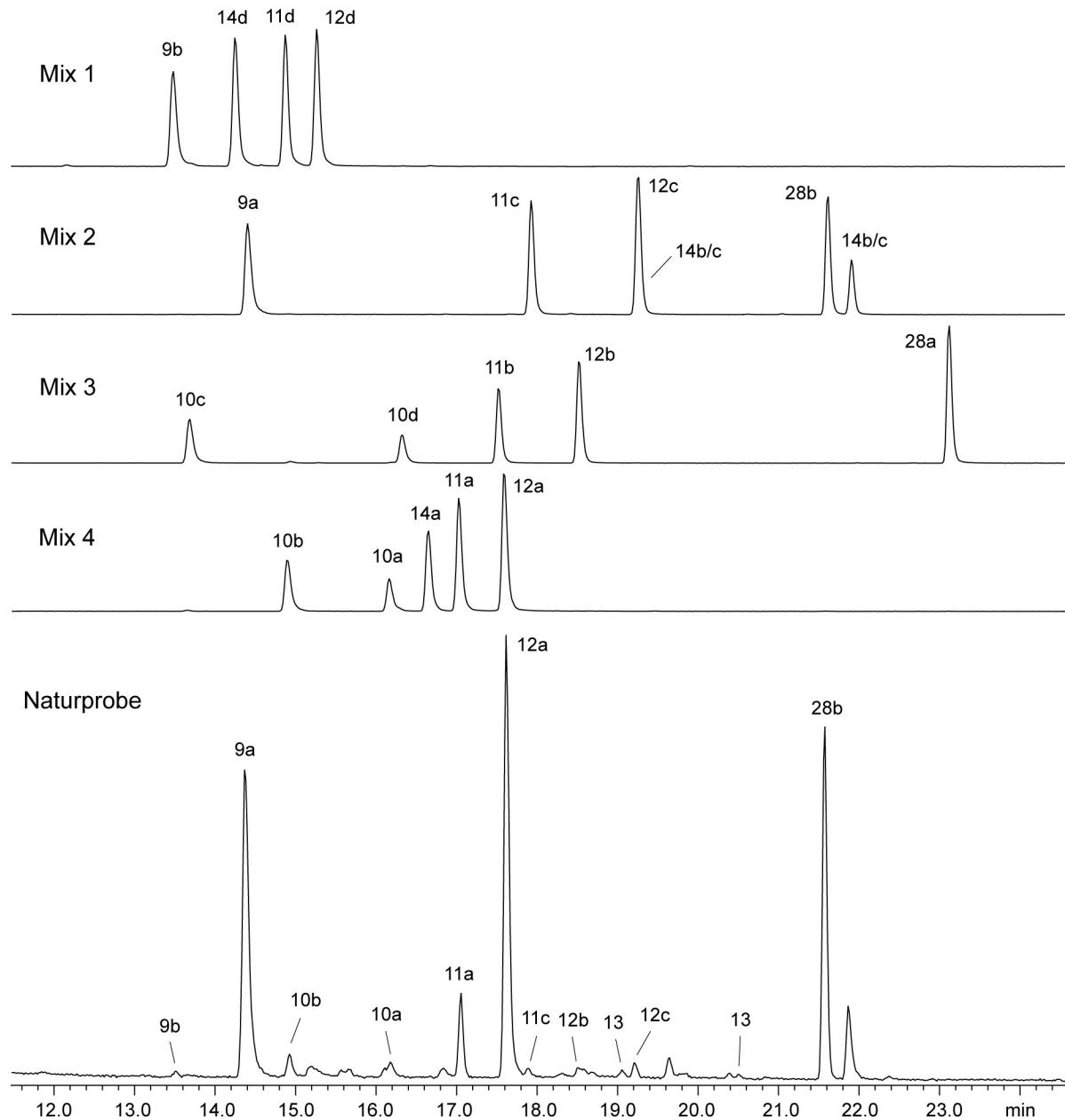
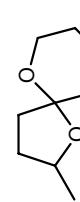


Abbildung 3-18: Bestimmung der absoluten Konfigurationen. Bsp.: *D. germanica* Probe A, Kieselgel-Fraktion II, [Säule: Hydrodex- β -6-TBDM; Temperaturprogramm: 60°C - 3 min isotherm, 3°C/min, 190°C, 30 min isotherm]

Bemerkenswert ist das Auftreten von energetisch disfavorisierten Isomeren der Ethyl-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decane in den Proben von *D. media* und *D. saxonica*, die hier einen erheblich größeren Anteil im Vergleich zu den Synthesegemischen einnehmen.

Tabelle 3-2: Zusammenstellung der identifizierten Spiroacetale; Intensitäten, Enantiomeren- und Diastereomerüberschüsse

Spiroacetal	Konfiguration	<i>D. media</i>			<i>D. saxonica</i>			<i>V. vulgaris</i> (Proben A und B)			<i>V. germanica</i> (Proben A und B)		
		I ^a (%)	ee	de	I (%)	ee	de	I (%)	ee	de	I (%)	ee	de
	(2R,5R)- 10d				2	100%	<1	2		2		2	
	(2S,5S)- 10a				3	52%	4	41%		3	100%	3	23%
	(2R,5S)- 10c	<1	28%	100%	3	100%	1	3		2		2	
	(2S,5R)- 10b	<1			30%	5	60%	22%	6	42%	5	100%	30%
	(5R,7R)- 9b	<1			<1		3	4		2		3	
	(5S,7S)- 9a	<1	49%		<1	31%	100	94%	100	91%	81	96%	60
	(2R,5S,7R)- 11d	13	86%		3	71%	2	100%	4	100%	16	100%	75%
	(2S,5R,7S)- 11a	1			<1		2	100%	3	100%	2	100%	4
	(2R,5R,7S)- 11c	27	92%		3	56%	0%	2	100%	7%			
	(2S,5S,7R)- 11b	<1			<1								
	(2R,5R,7R)- 11d ^b	4	100%										
	(2R,5S,7S)- 11c ^b	8	93%		38%								
	(2S,5R,7R)- 11b ^b	<1											
	(2R,5R,7R)- 12d	3	21%		18	10%	12	100%	71%	31	100%	73%	100
	(2S,5S,7S)- 12a	2			14		2	100%		4	67%	3	6%
	(2R,5S,7S)- 12c	28	91%		100	96%	52%				2		4
	(2S,5R,7R)- 12b	<1	69%		2								
	(2R,5S,7R)- 12d ^b	<1	100%										
	(2R,5R,7S)- 12c ^b	8	100%		8	100%	100%						
	(2R,6S,8R)- 14d	100	81%		6	75%						1	100%
	(2S,6R,8S)- 14a	10			1	100%						100%	
	(R,S)(S,R)- 14c/b	61	rac.										
	(2R,6S)- 28b										69	100%	2
	(2S,6R)- 28a										2		4
	13 (rac.)												

a: Intensität in Prozent, bezogen auf den größten Peak b: Bei der Synthese nur minimal gebildete (energetisch ungünstige) Konfigurationen

3.5.3 Aufklärung der absoluten Konfiguration des 2-Methyl-1,6-dioxaspiro[5.5]undecan 15 aus *G. legneri* und *G. nephantidis*

Als Vorteil stellte sich heraus, dass in dem betreffenden Retentionszeitbereich keine nennenswerten weiteren Komponenten außer dem Spiroacetal eluierten (s. Abbildung 3-5), und es war somit möglich, die Ermittlung der absoluten Konfiguration durch einfache Gaschromatographie an chiraler stationärer Phase durchzuführen. Die Zuordnung wurde dann durch Retentionszeitvergleich mit den zuvor unter identischen Bedingungen gemessenen Synthesesubstanzen getroffen.

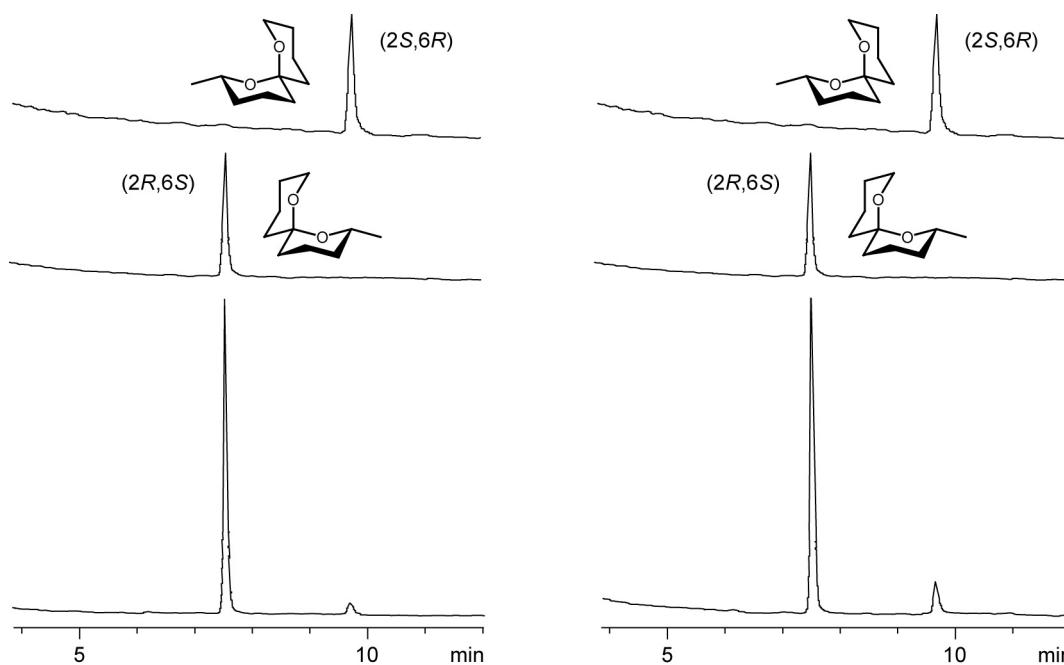


Abbildung 3-19: Bestimmung der absoluten Konfiguration von 2-Methyl-1,6-dioxaspiro[5.5]undecan bei *G. nephantidis* (links) und *G. legneri* (rechts). [Säule: 6-T-2,3-Me- β -CD, 25m, 50% in OV1701; Temperaturprogramm: 100°C isotherm]

In beiden beprobteten Insektenarten lag das 2-Methyl-1,6-dioxaspiro[5.5]undecan überwiegend in (2R,6S)-Konfiguration **15b** vor. Bei *G. legneri* ergaben vier Messungen einen Mittelwert von 66% ee, bei *G. nephantidis* lag der Mittelwert aus zwei Messungen bei 89% ee.

4 Neue Spiroacetale aus *Ropalidia flavopicta* und *Ropalidia sumatrae*

4.1 Einleitung

Die Gattung *Ropalidia* gehört zur Unterfamilie der Polistinae und weist eine große Vielfalt hinsichtlich der sozialen Organisationstypen und Nestarchitektur auf²⁶. Es sind etwa 225 Arten und Unterarten bekannt, die in zwei separaten geographischen Regionen beheimatet sind. Die eine umfasst das tropische und subtropische Afrika (einschließlich Madagaskar), die andere erstreckt sich vom tropischen Asien bis in den Orient einerseits und Australien andererseits.

Die Koloniegrößen variieren zwischen den Arten und können im Bereich von einer Gruppe von Individuen liegen (z.B. *R. formosa* auf Madagaskar) bis hin zu einigen Tausend Individuen im Fall von *R. montana* in Südostasien. Auch hinsichtlich der Neststrukturen gibt es große Unterschiede. Sowohl solitärer Nestbau wie bei *R. fasciata*, assoziativer Nestbau im Fall von *R. marginata* oder auch Schwärmen, vergleichbar mit Epiponine-Wespen, sind bekannt.



Abbildung 4-1: *Ropalidia marginata*, Wespe und Nest²⁷

Das soziale Verhalten von *Ropalidia* Wespen ist gut untersucht. *R. marginata* aus Indien und *R. fasciata*, anzutreffen in der Region Okinawa bis Indonesien, sind die am besten erforschten Arten. An ihnen wurden, ähnlich der Gattung *Polistes*, häufig Untersuchungen zur Evolutionstheorie durchgeführt. Im Gegensatz dazu ist über die schwärmenden Arten nur wenig bekannt. Hier spielt möglicherweise die ungewöhnliche Nestarchitektur, die bei zahlreichen Arten beobachtet wurde und bei der das Nest von einer Art tarnenden und schützenden Hülle umgeben ist, eine gewisse Rolle, da sie das Auffinden der Nester sehr schwierig macht. Auch der Rangordnung der Individuen innerhalb von Kolonien ist bisher nur

wenig Aufmerksamkeit gewidmet worden. Nur bei einigen Arten wurde bisher eine morphologisch sichtbare Unterscheidbarkeit von Königinnen und Arbeiterinnen beschrieben. Bei *R. montana* und *R. ignobilis* beispielsweise sind Königinnen signifikant größer als die Arbeiterinnen.

In der vorliegenden Arbeit wurden vom Kooperationspartner* Extrakte von zwei *Ropalidia* Arten aus Malaysia, *R. flavopicta* und *R. sumatrae*, untersucht. Analysiert wurden die flüchtigen Komponenten aus dem Giftdrüsenservoir von drei *R. flavopicta* Proben (A-C) und einer Probe von *R. sumatrae*. Dazu wurden die Giftbeutel zunächst aus dem Insekt herauspräpariert und später mittels SPME-Methodik extrahiert. Hierfür wurden die Giftbeutel in 2 ml Glasfläschchen gegeben, diese verschlossen und anschließend 3 min. lang einer Temperatur von 170°C ausgesetzt. Die Probenahme wurde durch nachfolgende Exposition des Gasraumes an eine SPME-Phase (Polyacrylat) vollzogen. Auftrennung und massenspektrometrische Untersuchung erfolgte schließlich mittels gekoppelter GC-MS.

Alle vier untersuchten Spezies wiesen eine komplexe Zusammensetzung des Buketts auf mit den für Insekten typischen Substanzklassen wie Kohlenwasserstoffen, linearen Aldehyden, Methylketonen, Fettsäuren und Estern. Hinsichtlich der Ähnlichkeit der examinierten Extrakte kann sowohl qualitativ wie quantitativ keine bestimmte Aussage gemacht werden. Ein großer Unterschied bestand in der Abwesenheit von linearen Kohlenwasserstoffen mittlerer Kettenlänge in den Extrakten von *R. flavopicta* A und B, die mit Tridecan und Tetradecan in *R. flavopicta* C und *R. sumatrae* einige der Hauptkomponenten ausmachen. Ein weiterer wesentlicher Unterschied war das Vorhandensein von 1-Dodecanol als eine Hauptkomponente in den Extrakten von *R. flavopicta* A, während dieser Alkohol in den anderen Proben überhaupt nicht anzutreffen war. Eine weitere Komponente, die nur hier nachgewiesen werden konnte, war Acrylsäuredodecylester in oft hohen Konzentrationen. Limonen und die beiden Terpenoide Geranylaceton und Bisabolol konnten ebenfalls nur in *R. flavopicta* A gefunden werden.

In allen Extrakten waren Spiroacetale enthalten. Die Strukturen bekannter typischer Spiroacetale konnten anhand von Datenbank-Vergleichen schnell zugeordnet werden. Doch waren in allen Extrakten auch Spiroacetale mit bisher nicht bekannten Strukturen mit den ungewöhnlichen Molmassen von 198, 212, 226 und 240 vorzufinden.

* Ich danke Frau Dr. F. Dani, Universität Florenz, für die zur Verfügungstellung der Massenspektren

4.2 Themenstellung und Strukturvorschläge

Es galt, anhand der zur Verfügung gestellten GC-MS-Daten für einige der nicht identifizierten Spiroacetale Strukturvorschläge zu erarbeiten und diese durch Synthesen zu bestätigen.

Aufgrund der in Kapitel 1 erläuterten allgemeinen Fragmentierungsmuster für Spiroacetale konnten für fünf der unbekannten Strukturen Vorschläge entwickelt werden, welche in Abbildung 4-3 wiedergegeben sind. In Abbildung 4-2 ist das Fragmentierungsmuster anhand des massenspektrometrischen Zerfalls von 2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecan **61** mit $M^+ m/z=198$ verdeutlicht.

Zunächst entsteht das Fragment A ($m/z=183$) durch Abspaltung einer der Methylgruppen.

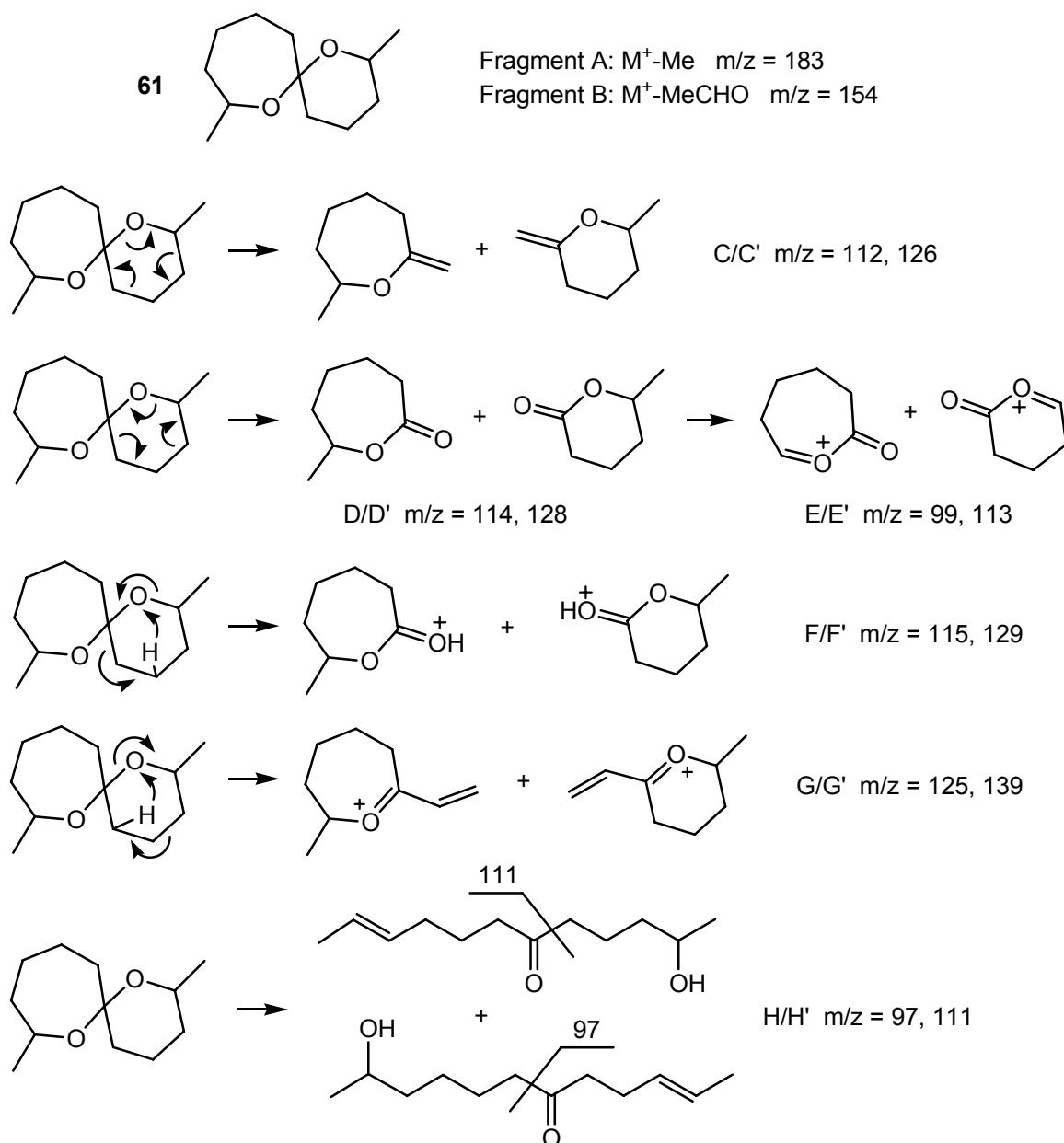


Abbildung 4-2: Fragmentierungen am Beispiel von 2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecan **61**

Das nächstkleinere Fragment B ($m/z=154$) resultiert aus der Abspaltung von Acetaldehyd, gebildet aus einem Sauerstoffatom, dem benachbarten Kohlenstoffatom und der daran gebundenen Methylgruppe. Dies und die Abwesenheit von M^+-30 (Formaldehyd) führt zu einem Spiroacetal mit zwei zu den Sauerstoffatomen jeweils α -ständigen Methylgruppen.

Durch Retro-Spaltung werden die Fragmente C und C' ($m/z=112,126$) in Form eines methylensubstituierten Tetrahydropyrans und Oxepans und die Fragmente D und D' als Lactone gebildet ($m/z=114,128$). Aus letzteren gehen durch Abspaltung der Methylgruppen wiederum Fragmente der Struktur E/E' hervor ($m/z=99,113$). Ringöffnung, begleitet von einem intramolekularen Wasserstofftransfer, führt zu den protonierten Lactonen F und F' ($m/z=115,129$). Diagnostische Bedeutung haben ebenfalls die Fragmente G und G' ($m/z=125,139$), die ähnlich F/F' aus einer Ringöffnung mit intramolekularem Wasserstofftransfer hervorgehen. Eine Öffnung des gesamten Ringsystems schließlich und nachfolgender Zerfall liefert die Fragmente H und H' ($m/z=97,111$).

Die Frage, ob es sich bei Vorschlag **61** um 2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecan handelt oder um ein System mit kleineren Ringen und zusätzlichen Methylgruppen, also etwa um 2,7,x,y-Tetramethyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan oder um eine Verbindung mit zwei Sechsringen, lässt sich nicht unmittelbar entscheiden. Die charakteristischen Fragmente bei $m/z=112$ und $m/z=115$ weisen eindeutig darauf hin, dass mindestens einer der beiden Ringe sechs- oder siebengliedrig ist. Da Fünfringe keine Retro-Spaltung eingehen, steht wegen der Anwesenheit der Ionen mit $m/z=112/115$ sowie $m/z=126/129$ fest, dass der Naturstoff keinen Fünfring enthält und dass es sich somit entweder um ein 2,8,x-Trimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan (Struktur A) oder um 2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecan (Struktur B) handelt. Die nunmehr gesicherte Sechsringstruktur liefert mit dem Fragment $m/z=112$ (Fragment C) und dem zwar schwachen, aber diagnostischen Signal bei $m/z=139$ (Fragment G) den Hinweis darauf, dass die Positionen 10 und 11 in Struktur A keine Methylgruppen tragen dürfen. Damit ergibt sich als Alternative zu Struktur B lediglich 2,3,8-Trimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan. Eine Entscheidung ist hier nicht leicht zu fällen. Allerdings sollte einerseits die hohe Tendenz von Sechsringen zur Retro-Spaltung, andererseits die Stabilität gebildeter Sechsringfragmente wesentlich intensivere Signale für diese Struktur erwarten lassen, als das Spektrum des Naturstoffs tatsächlich zeigt. Die geringe Intensität der Signale bei $m/z=126/129$ weist auf die Anwesenheit eines unter EI-Bedingungen labilen Siebenringes hin. Es wurde daher der Struktur B der Vorzug gegeben. Dies steht auch im Einklang mit den Strukturen bisher bekannter, natürlich vorkommender flüchtiger Spiroacetale, die weit überwiegend unverzweigte Kohlenstoff-Skelette aufweisen.

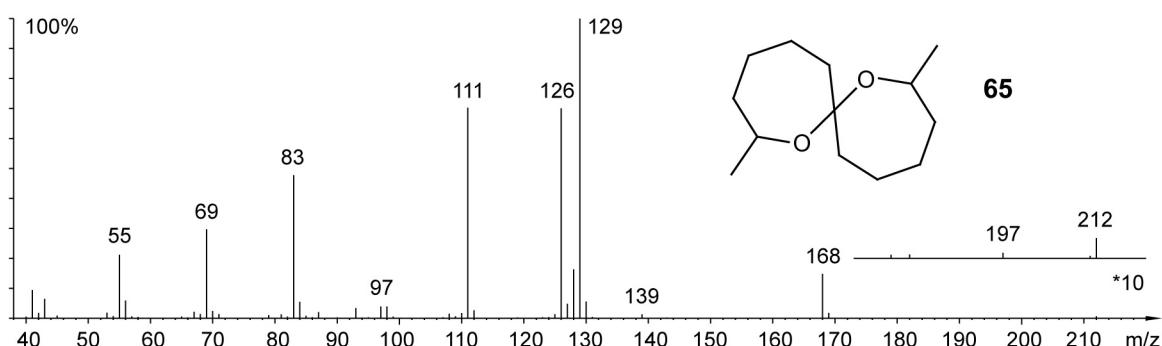
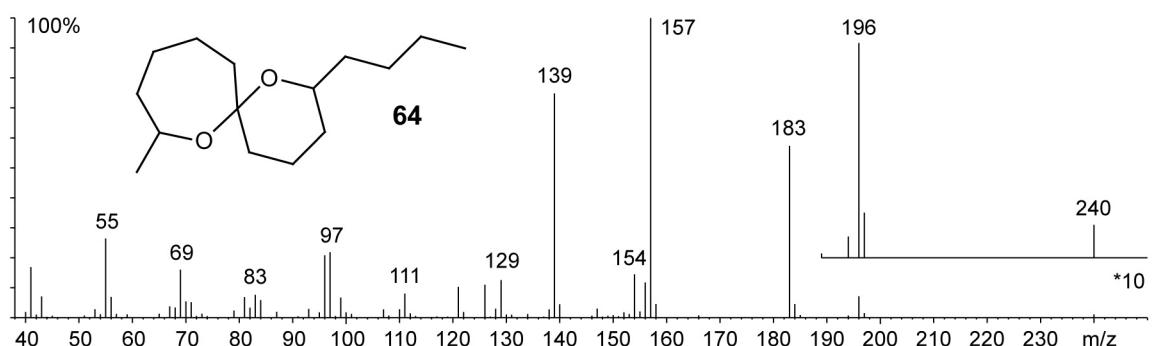
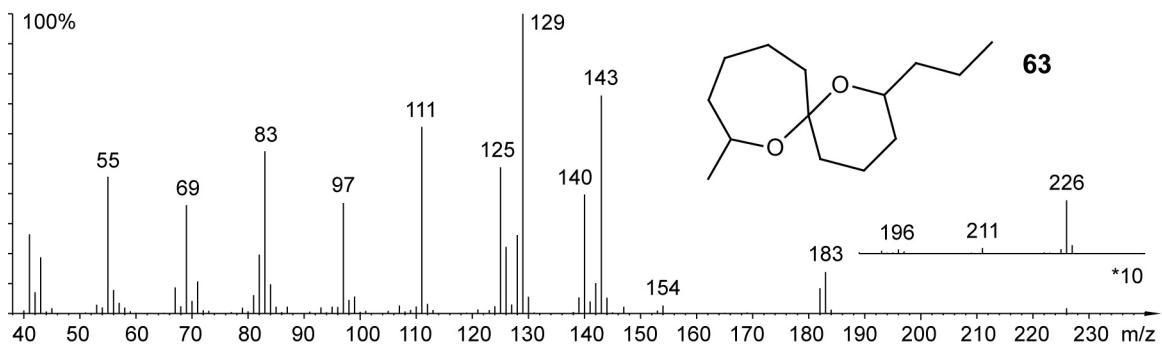
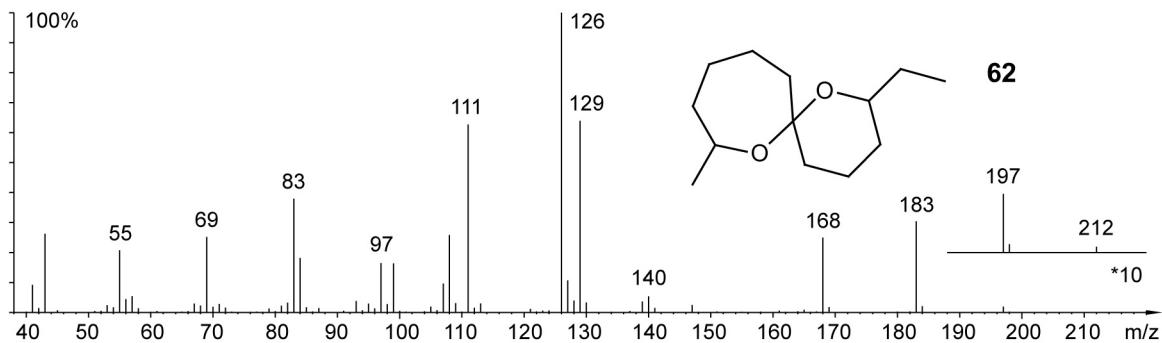
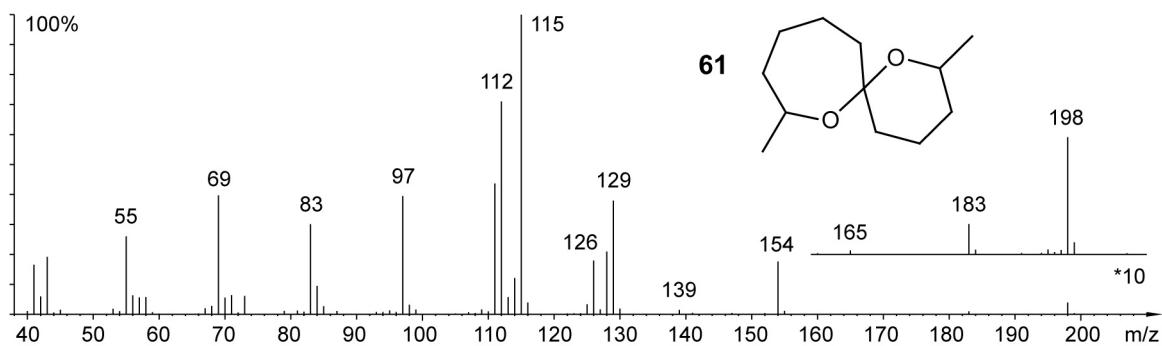


Abbildung 4-3: Massenspektren und postulierte Strukturen von fünf Spiroacetalen aus *Ropalidia*

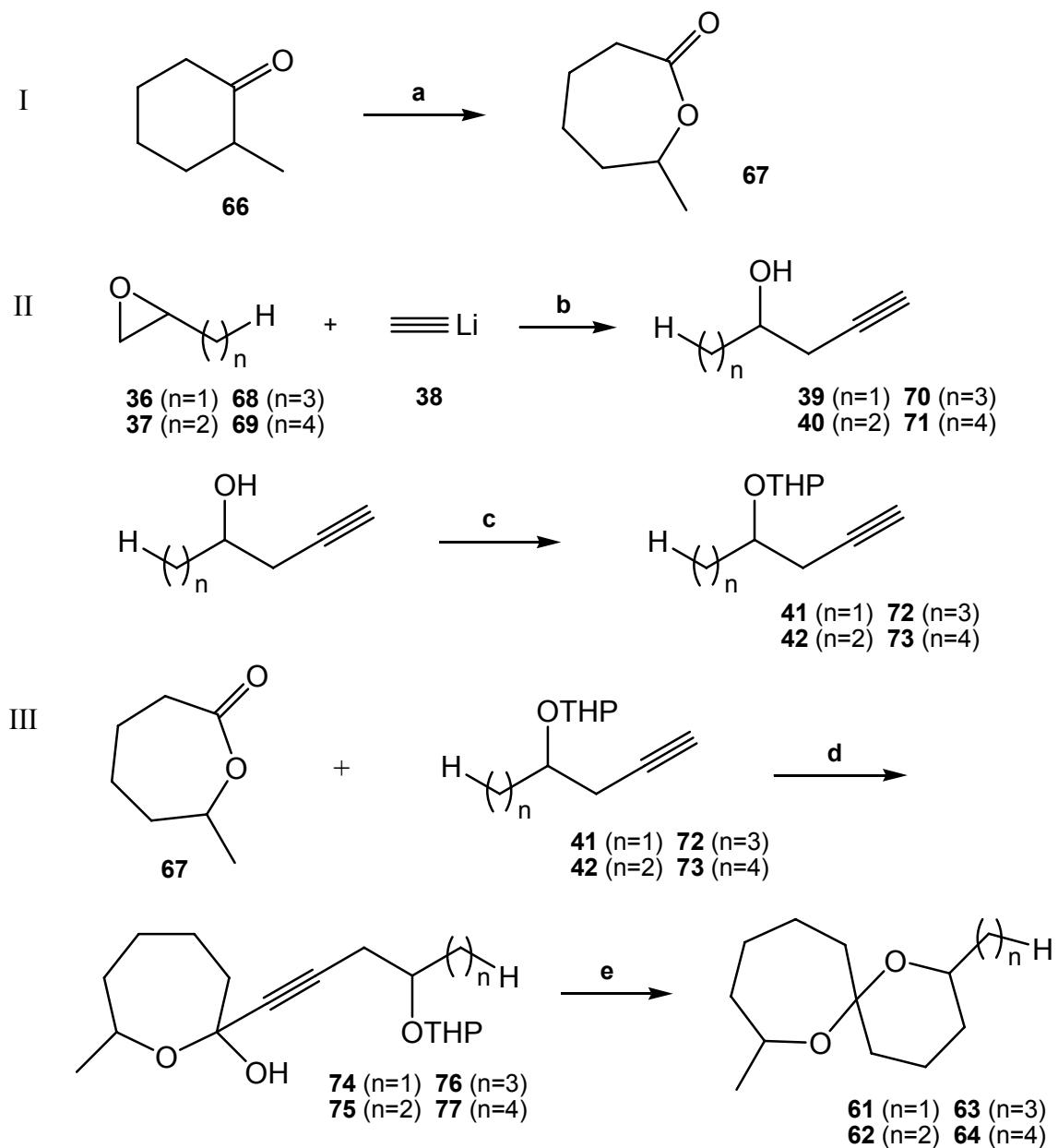
Die Evidenz der Diastereomerenbildung spiegelte sich auch in den GC-MS-Läufen der Naturproben durch Auftreten von zum Teil mehreren Peaks, deren zugehöriges Massenspektrum auf die jeweils gleiche Struktur schließen ließ, wider. Dargestellt ist in Abbildung 4-3 aber immer nur ein repräsentatives Massenspektrum eines Diastereomers. Bei allen vorgeschlagenen Strukturen handelt es sich um bisher nicht bekannte Spiroacetale bestehend aus Grundgerüsten mit einem Siebenring und einem Sechsring, also um 2,8-Dialkyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecane, bzw. mit zwei Siebenringen, also um 2,9-Dialkyl-1,8-dioxaspiro[6.6]tridecane.

4.3 Syntheseplanung

Die strukturelle Ähnlichkeit der vier Spiroacetale mit einem Sechsring und einem Siebenring wurde auch in der Synthesestrategie berücksichtigt. Hierbei wurde eine Route verfolgt, in deren Schlüsselschritt das Molekül durch Kupplung eines Lactons mit einem geschützten Alkinol aufgebaut wird¹⁵. Auf diese Weise sind insbesondere solche Spiroacetale gut zugänglich, die einen Sechsring enthalten.

Das benötigte ϵ -Lacton **67** wurde in Schritt I durch eine Baeyer-Villiger-Oxidation²⁸ aus 2-Methylcyclohexanon **66** mit *m*-CPBA dargestellt. Die Reaktion verlief selektiv unter ausschließlicher Wanderung des sekundären, die Methylgruppe tragenden Rests.

Im zweiten Schritt führte die Reaktion von Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex **38** mit dem jeweiligen Epoxid zum entsprechenden Alkinol¹⁶, welches anschließend THP-geschützt wurde¹⁷. Nach Deprotonierung mit BuLi und Kupplung an das Lacton wurde ein Halbacetal-Addukt erhalten. Hydrierung und Abspaltung der Schutzgruppe, gefolgt von einer Zyklisierung, ergab schließlich das gewünschte Produkt. Es wurde beobachtet, dass in manchen Fällen unter den Bedingungen der Hydrierung allein bereits die Deblockierung und Zyklisierung erfolgte. In Fällen, in denen dies nicht oder nicht vollständig der Fall war, wurde durch Zugabe von Säure die Reaktion in der gewünschten Weise herbeigeführt.

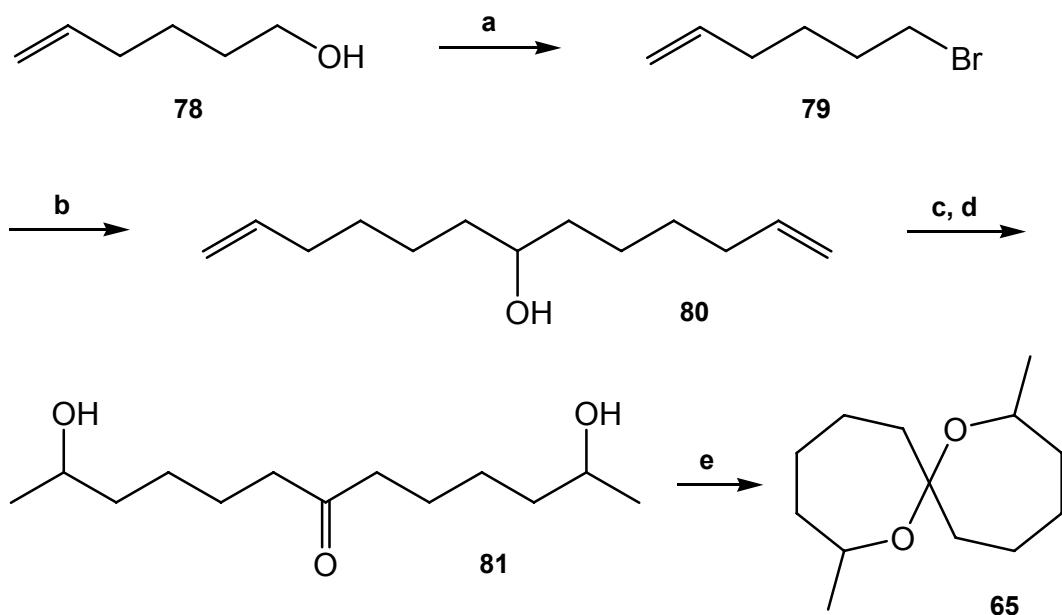


a: *m*-CPBA, CHCl_3 **b:** DMSO **c:** DHP, PPTS, CH_2Cl_2

d: BuLi, THF, -78°C **e:** 1. H_2 , Kat., MeOH (2. evtl. H^+)

Abbildung 4-4: Synthesestrategie für die Darstellung der 1,7-Dioxaspiro[5.6]dodecanen

Da bei der oben vorgestellten Synthese unter Verwendung der aus Lithiumacetylid und den aufgeführten Epoxiden hergestellten Homo-propargylalkohole nur solche Spiroacetale zugänglich sind, die einen Sechsring tragen, musste zur Synthese von 2,9-Dimethyl-1,8-dioxaspiro[6.6]tridecan **65** eine andere Strategie verfolgt werden.



a: Br₂, PPh₃, Py, CH₂Cl₂ **b:** 1. Mg, Et₂O 2. HCOOEt **c:** CrO₃, Py, CH₂Cl₂

d: 1. Hg(OAc)₂, THF 2. NaBH₄, NaOH **e:** H⁺

Abbildung 4-5: Synthesestrategie für die Darstellung von 2,9-Dimethyl-1,8-dioxaspiro[6.6]tridecan **65**

Ausgangsverbindung war käufliches 5-Hexen-1-ol **78**, das im ersten Schritt in das Bromid **79** umgewandelt wurde²⁹. Zwei Äquivalente dieses Bromids wurden in einer Grignard-Reaktion mit Ameisensäureethylester³⁰ in den Alkohol **80** umgewandelt, der mit CrO₃ zum Keton oxidiert wurde³¹. Anschließende Oxymercurierung³² ergab das entsprechende Diol **81**, welches säurekatalysiert zum Acetal zyklierte.

4.4 Ergebnisse und Diskussion

Auf den in den Abbildungen 4-4 und 4-5 vorgestellten Wegen konnten alle fünf der postulierten Strukturen synthetisiert werden.

Im Falle der 1,7-Dioxaspiro[5.6]dodecane wurden als Produkte jeweils Gemische aus vier Diastereomeren erhalten. Eine typische Verteilung ist in Abbildung 4-6 für 8-Methyl-2-propyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecan **63** verdeutlicht.

Man erkennt, dass ein Diastereomerenpaar bevorzugt gebildet wird. Es wird bestätigt, was im einleitenden Kapitel (Kap. 1) bereits festgehalten ist, und es darf vermutet werden, dass es sich bei den zwei bevorzugt gebildeten Diastereomeren um diejenigen handelt, bei denen die Alkylgruppe am Sechsring equatorial steht und sich das zum Siebenring gehörende Sauerstoffatom in axialer Position befindet. Da die Geometrie eines Siebenringes weit

weniger starr ist und es keine so klare Differenzierung zwischen equatorial und axial gibt, kommt es zur Entstehung eines Haupt-Diastereomerenpaars (A und B) in einem Verhältnis von etwa 80:20.

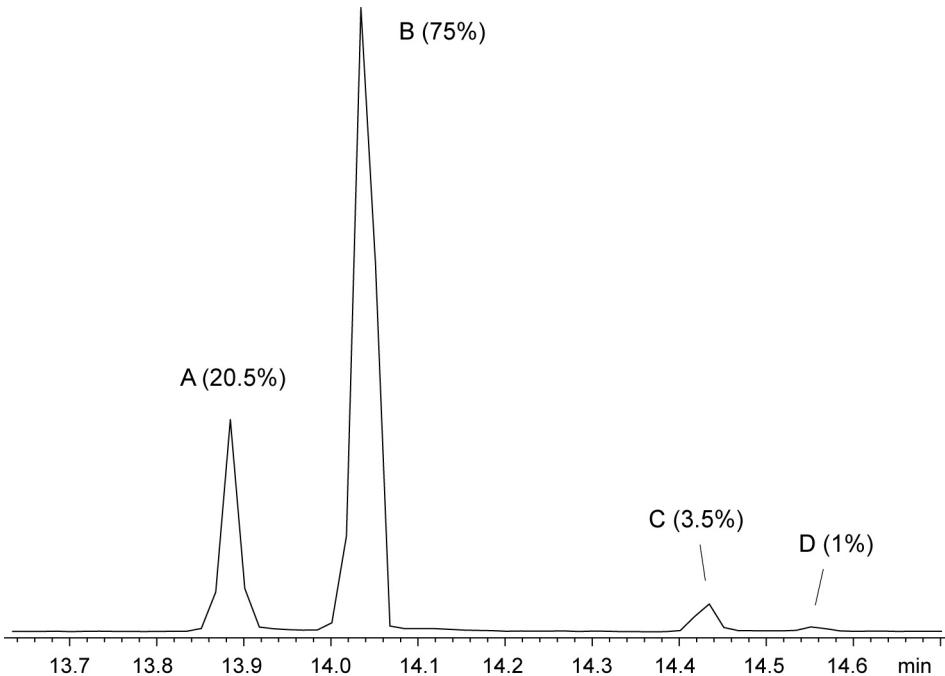


Abbildung 4-6: Diastereomerenverteilung bei 8-Methyl-2-propyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecan [Säule: DB-5ms; Temperaturpr.: 60°C-3 min isotherm, 10°C/min, 300°C, 15min isotherm]

Während der Synthese stellte sich heraus, dass sich beide Diastereomere hinsichtlich ihres R_f -Wertes (Laufmittelgemische Petrolether oder Pentan und Diethylether, Chromatographie über Kieselgel) unterscheiden, und es war in einigen Fällen bei geeigneter Wahl des Laufmittelgemisches möglich, säulenchromatographisch eines der Diastereomere zu isolieren oder sogar beide von einander zu trennen.

NMR-spektroskopische Messungen offenbaren deutliche Unterschiede in den Spektren der Diastereomere, vor allem im Bereich der zu den Sauerstoffatomen α -ständigen Methin-Protonen (Abb. 4-7).

Die Bildung von 2,9-Dimethyl-1,8-dioxaspiro[6.6]tridecan **65** verlief im letzten Schritt der Synthese nur in sehr geringem Maße. Offensichtlich ist die Entstehung einer solchen Spirostruktur mit zwei Siebenringen nicht bevorzugt. Es war jedoch ohne weiteres möglich, zumindest genügend Substanz zu erhalten, um gaschromatographisch-massenspektrometrische Messungen durchzuführen.

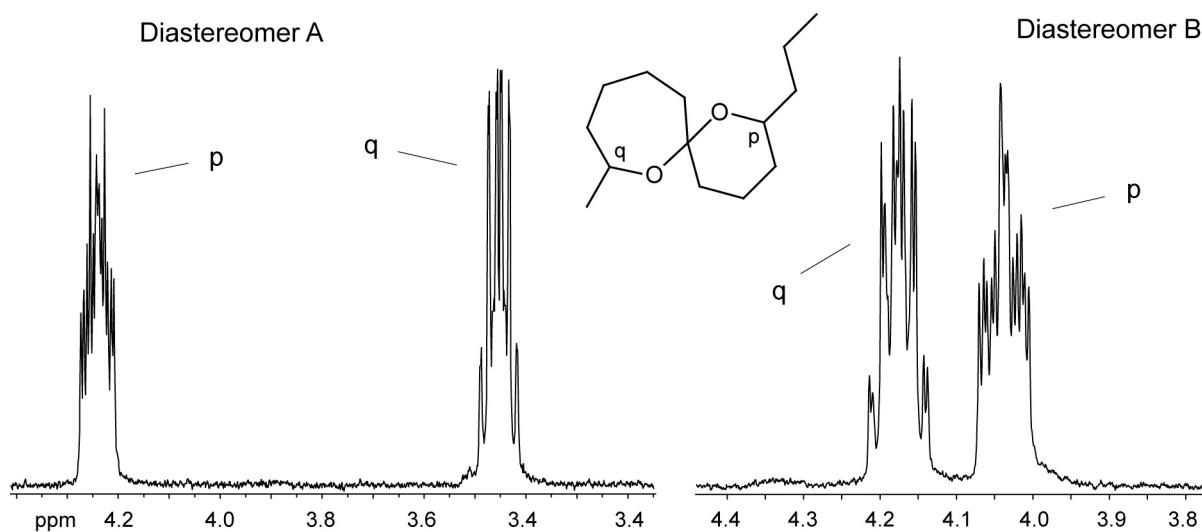


Abbildung 4-7: Chemische Verschiebung der Methin-Protonen der Diastereomere A und B (s. Abb. 4-6) von 8-Methyl-2-propyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecan

Abb. 4-8 zeigt die Massenspektren der fünf synthetisierten Spiroacetale (im Falle der 1,7-Dioxaspiro[5.6]dodecan ist das Massenspektrum des bevorzugt gebildeten Diastereomers B, s. Abb. 4-6, wiedergegeben).

Es ist zu erkennen, dass die Massenspektren dieser Strukturen dem allgemeinen Fragmentierungsmuster folgen und es sich bei ihnen tatsächlich um die für die *Ropalidia*-Extrakte postulierten Spiroacetale handeln sollte. Ein Vergleich mit den zur Verfügung gestellten GC-MS-Daten lässt diese Aussage legitim erscheinen. Da allerdings die Massenspektren auf verschiedenen Geräten unter nicht exakt denselben Bedingungen entstanden und somit Unterschiede hinsichtlich der Intensitäten bestimmter Fragmente vorhanden sind, konnte keine eindeutige Verifizierung der vorgeschlagenen Strukturen vorgenommen werden. Es stand leider kein Extrakt zur Verfügung, um die Naturproben erneut vermessen zu können. Des Weiteren muss immer ein Retentionszeit-Vergleich durchgeführt werden; auch dieses war somit leider nicht möglich.

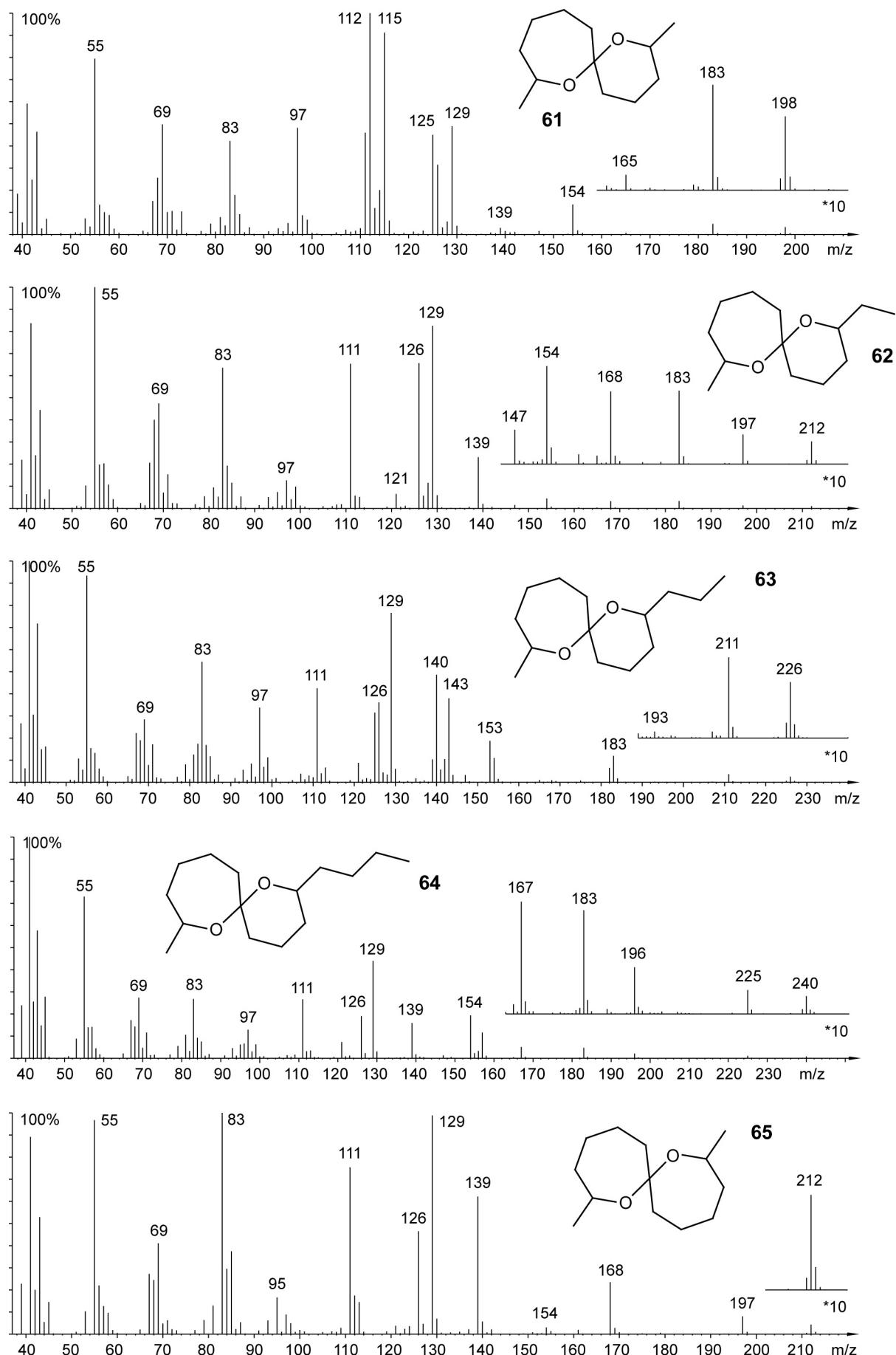
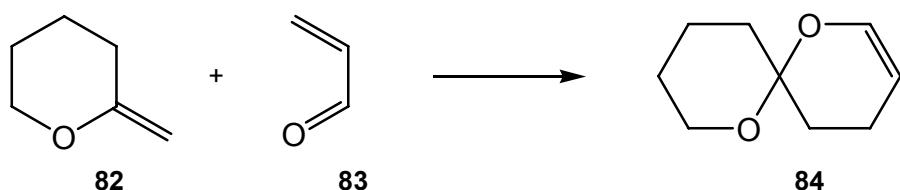


Abbildung 4-8: Massenspektren der fünf synthetisierten Spiroacetale (vgl. Abb. 4-3)

5. 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en – eine Ausgangsstruktur für die Synthese neuer ungewöhnlich funktionalisierter 1,7-Dioxaspiro[5.5]undecane

5.1 Einleitung

Enolether reagieren in Hetero-Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen zu 2-Alkoxy-3,4-dihydro-2H-pyran-Systemen. Aufgrund der Ähnlichkeit der Orbitalkoeffizienten am exozyklischen Kohlenstoff der Methylengruppe des 2-Methylentetrahydropyrans **82** und am C-3 des Acroleins **83** reagieren solche Systeme demnach regioselektiv zu ungesättigten Spiroacetalen.



Diese Reaktionen wurden erstmals von Paul *et al.*³³ beschrieben und später von Ireland systematisch untersucht³⁴.

Die Herstellung substituierter 2-Alkoxy-3,4-dihydro-2H-pyrane erfolgt normalerweise durch thermische Kondensation eines entsprechenden Enolethers im Überschuss mit α,β -ungesättigten Ketonen oder Aldehyden im Autoklav bei erhöhter Temperatur oder durch Lewissäure-katalysierte Reaktionen³⁵. Bei der Synthese von 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en **84** aus Acrolein **83** und dem exozyklischen Enolether **82** erwiesen sich die sonst notwendigen, aktivierenden Bedingungen jedoch nicht von Vorteil, und es wurden überwiegend die Polymerisationsprodukte des Acroleins sowie das Umlagerungsprodukt, der thermodynamisch stabile endozyklische Enolether **85**, beobachtet. Durch einfaches Stehenlassen äquimolarer Mengen Enolether mit Acrolein in Gegenwart von 1 mol% Hydrochinon für 3-6 Tage bei Raumtemperatur war die Reaktion jedoch mit guten Ausbeuten zwischen 70-80% durchführbar.

Die Anwesenheit von Hydrochinon ist dabei zwingend erforderlich; es stabilisiert das Acrolein und verhindert die Polymerisation, die sonst innerhalb kurzer Zeit zur Bildung eines festen Polymerisationsproduktes führt.

Das zweite Edukt, der Enolether **82**, ist nicht weniger problematisch. Bei Anwesenheit nur geringer Spuren von Säure oder bereits durch bloßes Stehenlassen oder Erhitzen findet

quantitativ eine Umlagerung zum thermodynamisch favorisierten Enolether **85** statt, ein Aspekt, der schon die Synthese von **82** erschwert.

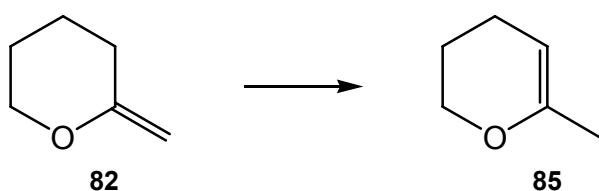
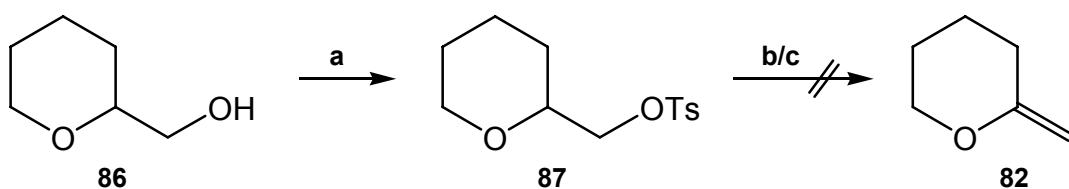


Abbildung 5-1: Umlagerung zum thermodynamisch stabileren *endo*-Enolether **85**

Neben der Möglichkeit der Synthese über die Wittig-analoge Reaktion eines Lactons³⁶ erscheint prinzipiell eine Eliminierungsreaktion vielversprechend.

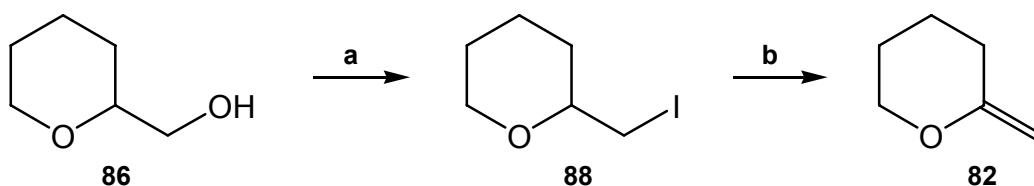
Die Eliminierung eines Tosylats in Gegenwart von NaI mit DBU in Diethylenglykoldimethyl- oder diethylether^{37,38} war nicht erfolgreich. Auch die Verwendung von Natriummethanolat als Base brachte keine Verbesserung. Beobachtet wurde die Bildung des entsprechenden Iodids und teilweise auch eines Eliminierungsproduktes. Bei diesem handelte es sich aber um den nicht erwünschten *endo*-Enolether **85**.



a: TsCl, Pyridin, CHCl₃ b: NaI, DBU, MeO(CH₂)₂OMe c: NaOMe, EtO(CH₂)₂OEt

Abbildung 5-2: Nicht erfolgreiche Eliminierungsreaktionen unter Verwendung des Tosylats

Das gewünschte Eliminierungsprodukt kann aber in guten Ausbeuten erhalten werden, wenn man ein geeignetes Halogenid zusammen mit KOH in einer vorher mit ethanolischer KOH-Lösung behandelten Apparatur ohne Lösungsmittel langsam erhitzt und den Enolether kontinuierlich aus dem Reaktionsansatz abdestilliert und über KOH auffängt³⁴. Diese Synthese konnte optimiert werden unter Verwendung des Iodids **88**.



a: PPh₃, I₂, Imidazol, Et₂O/MeCN b: KOH, Δ

Abbildung 5-3: Erfolgreiche Syntheseroute zur Darstellung des *exo*-Enolethers

Das 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en **84** ist nun einen geeigneten Ausgangsprodukt für die weitere Funktionalisierung, und es sind bereits eine Reihe von Derivatisierungen beschrieben worden. Die Behandlung mit Oxidationsmitteln führt zu einer Ringverengung und Bildung eines Aldehyds, der wiederum weiter funktionalisiert werden kann. Die katalytische Hydrierung über Platindioxid in Diethylether liefert 1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan **13**, ein Pheromon aus dem Bukett von Fruchtfliegen³⁴.

Darauf aufbauend sollte die Zugänglichkeit einer Reihe von funktionalisierten 1,7-Dioxaspiro[5.5]undecanen untersucht werden. Dabei eröffnet die enolische Doppelbindung die Möglichkeit eines Angriffs sowohl in α - als auch in β -Position.

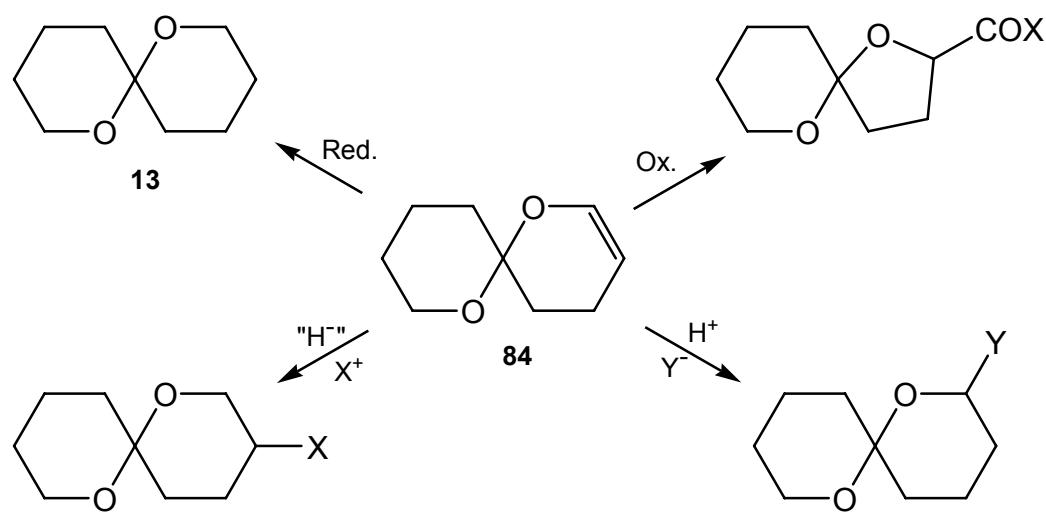


Abbildung 5-4: Derivatisierungsoptionen ausgehend von 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en

So ergibt die säurekatalysierte Reaktion mit einem Nukleophil ein in α -Position substituiertes Produkt; Additionen unter anti-Markovnikov-Bedingungen führen zur Substitution in β -Position.

5.2 Modellsynthesen

5.2.1 2-Methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan 89

Die Protonierung der enolischen Doppelbindung führt zunächst zur Bildung eines durch das Sauerstoffatom stabilisierten Kations. Ein Nukleophil wird anschließend das Zentrum neben dem Sauerstoffatom, das α -Kohlenstoffatom, angreifen³⁹.

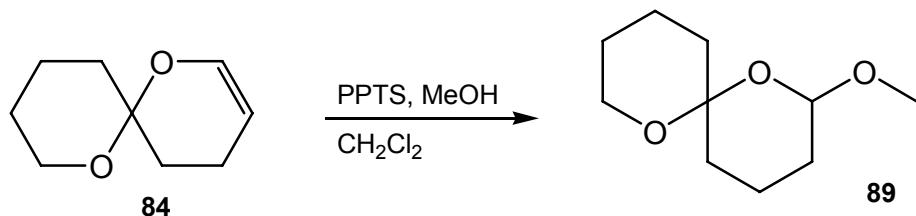


Abbildung 5-5: Synthese von 2-Methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan

Die Synthese ließ sich problemlos und in guter Ausbeute durchführen. Die Methoxy-Gruppe nimmt im Produkt die equatoriale Position ein, was durch NMR-Experimente bestätigt wurde. Deutlich ist im ¹H-NMR das Signal von H2 als Dublett vom Dublett mit einer großen axial-axialen Kopplung von etwa J=9.8 Hz, sowie einer axial-equatorialen Kopplung mit J=2.4 Hz, zu erkennen, und es hat eine für Acetale typische chemische Verschiebung bei δ =4.62 ppm. Die acetalischen Kohlenstoffatome weisen im ¹³C-NMR eine chemische Verschiebung von etwa δ =97 ppm auf und erscheinen als tertiäres Dublett (C2) und quartäres Singulett (C6).

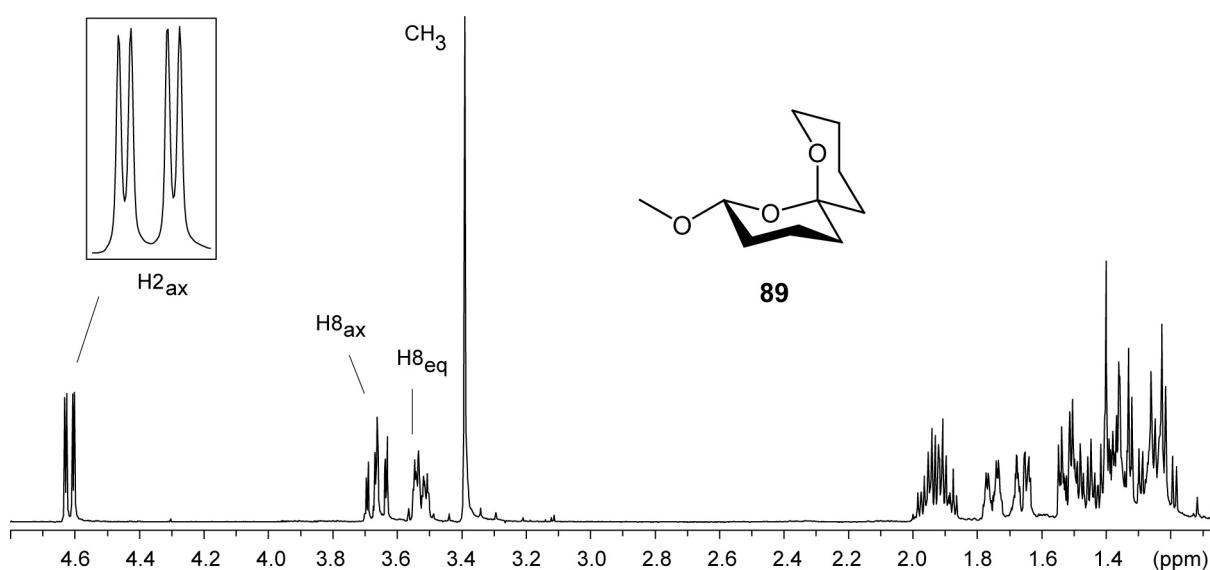


Abbildung 5-6: ¹H-NMR-Spektrum von 89 und Hervorhebung relevanter Signale (C_6D_6 , 400 MHz)

5.2.2 3-Hydroxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan 90

Im Gegensatz zur säurekatalysierten Anlagerung eines Nukleophils liefert die Addition unter anti-Markonikov-Bedingungen das β -substituierte Produkt. Eine Hydroborierung⁴⁰ führt demnach zur regioselektiven Bildung von 3-Hydroxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **90**.

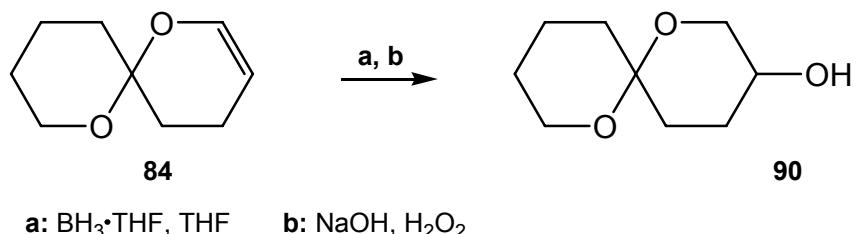


Abbildung 5-7: Synthese von 3-Hydroxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan

Die Synthese konnte mit guter Ausbeute durchgeführt werden, und die vorhergesagte Regioselektivität wurde vollständig bestätigt. Interessant ist allerdings die Tatsache, dass dennoch zwei verschiedene Produkte gebildet werden: die Hydroxylgruppe kann sowohl axial, **90a**, als auch equatorial stehen, **90b** (Abb. 5-8). Die Produktverteilung liegt zu 80% auf Seiten des axialen Produkts. Hierfür kommen zwei mögliche Ursachen in Frage. Zum einen kommt es darauf an, von welcher Seite die Doppelbindung bei der Hydroborierung angegriffen wird. Hierzu ist Kenntnis der räumlichen Struktur des 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-ens nötig. Die mittels MM2 berechnete Struktur mit kleinstem Energieinhalt ist in Abbildung 5-8 dargestellt.

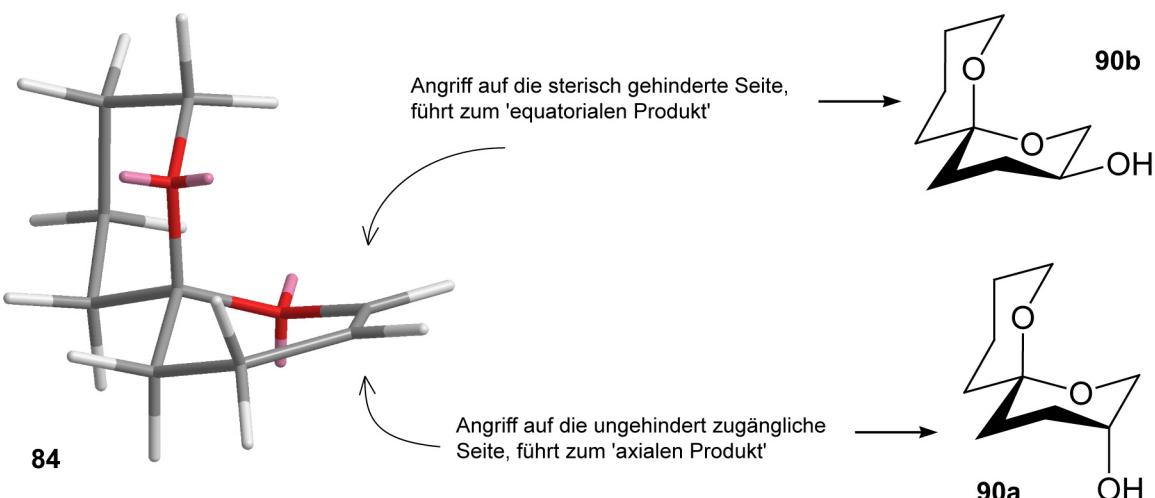


Abbildung 5-8: räumliche Struktur von 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en **84** und Angriffsmöglichkeiten

Es ist zu erkennen, dass eine der beiden Seiten vollkommen frei zugänglich ist. Eine entsprechende Bevorzugung dieser liefert das Produkt mit axialer Hydroxylgruppe. Zum anderen unterscheiden sich die beiden Produkt-Strukturen energetisch signifikant. Die mittels MM2 berechneten 'steric-Energy'-Werte haben eine Differenz von $\Delta E=0.403$ kcal/mol zugunsten der Struktur mit axialer Hydroxylgruppe, wobei das Wasserstoffatom der Hydroxylgruppe offenbar mit dem Sauerstoffatom des Rings (O-1) wechselwirkt.

Beide Diastereomere unterscheiden sich in ihren physikalischen Eigenschaften hinreichend, und es war möglich, sie säulenchromatographisch über Kieselgel voneinander zu trennen. In Abbildung 5-9 sind die ^1H -NMR-Spektren (C_6D_6 , 400 MHz) der beiden Moleküle dargestellt.

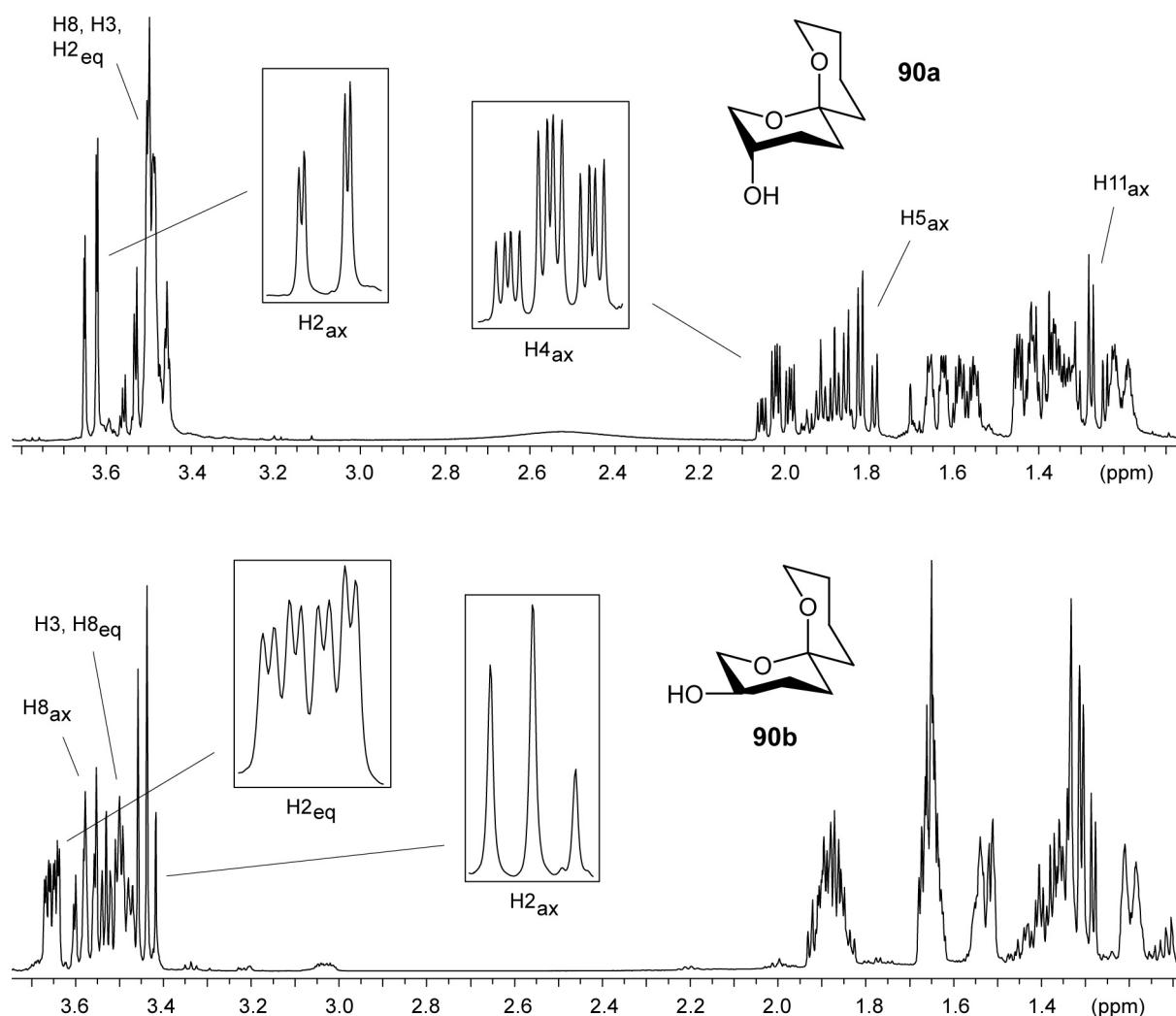


Abbildung 5-9: ^1H -NMR-Spektren der beiden Produktformen und Hervorhebung relevanter Signale

Die Bestimmung der Geometrien kann sehr gut anhand der abgebildeten NMR-Spektren nachvollzogen werden. Nimmt die Hydroxylgruppe die axiale Position ein, so ergibt sich für das axiale Proton $\text{H}_{2\text{ax}}$ ein Dublett vom Dublett mit einer großen geminalen

Kopplungskonstanten von $J=11.7$ Hz und einer kleinen axial-equatorialen Kopplung zum equatorialen Proton H3 von $J=1.3$ Hz. Die Signale der Protonen H8, H3 und H₂_{eq} überlagern sich ungünstigerweise gegenseitig, jedoch kann das Signal von H_{4ax} sehr hilfreich zur Erklärung herangezogen werden: Man beobachtet ein Dublett vom Dublett vom Triplet mit einer großen geminal/axial-axialen Triplet-Aufspaltung (zu H_{4eq} und H_{5ax}) von $J=13.5$ Hz und zwei axial-equatorialen Kopplungen (zu H3 und H_{5eq}) mit $J=4.8$ Hz bzw. $J=2.8$ Hz. Des Weiteren sei auf die signifikante Tieffeldverschiebung von H_{5ax} im Vergleich zu H_{11ax} hingewiesen (beides Dublett vom Triplet).

Beim Spiroacetal mit equatorialer Hydroxylgruppe bestätigen die Signale von H2 die Geometrie. H_{2eq} ist als Dublett vom Dublett vom Dublett zu erkennen und hat eine große geminale Kopplung zu H_{2ax} von $J=10.1$ Hz, sowie eine equatorial-axiale zu H3 von $J=4.7$ Hz und eine W-Kopplung zu H_{4eq} von $J=1.9$ Hz. Das zum axialen Proton H_{2ax} gehörenden Signal ist ein Dublett vom Dublett mit geminal/axial-axialen Kopplung identischer Konstanten von $J=10.2$ Hz.

5.2.3 3-Methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan 91

Ausgehend vom 3-Hydroxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **90** wurden auch die beiden diastereomeren Methoxy-Verbindungen, also mit axial bzw. equatorial stehender Methoxy-Gruppe (**91a** und **91b**), synthetisiert⁴⁰.

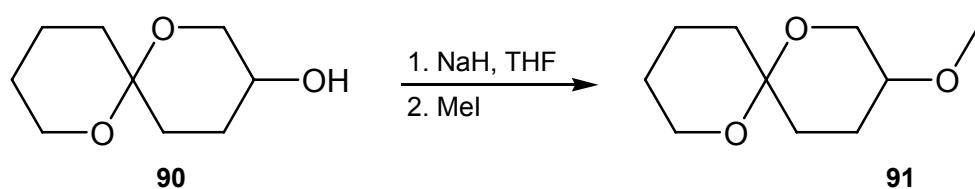


Abbildung 5-10: Synthese von 3-Methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **91**

Die Synthese lieferte die Diastereomere mit sehr guter Ausbeute. Die Strukturen wurden durch NMR-Experimente bestätigt.

Bei dem Isomer mit axialer Methoxygruppe ergibt sich für das equatoriale Proton H_{2eq} ein Dublett vom Triplet mit einer großen geminalen Dublett-Aufspaltung von $J=12.1$ Hz sowie einer equatorial-equatorialen und einer W-Kopplung mit gleichem Wert von $J=1.9$ Hz. Die Signale von H_{2ax} und H_{8eq} überlagern sich zwar, dennoch ist H_{2ax} als Dublett vom Dublett, genau wie bei der Hydroxy-Verbindung, erkennbar.

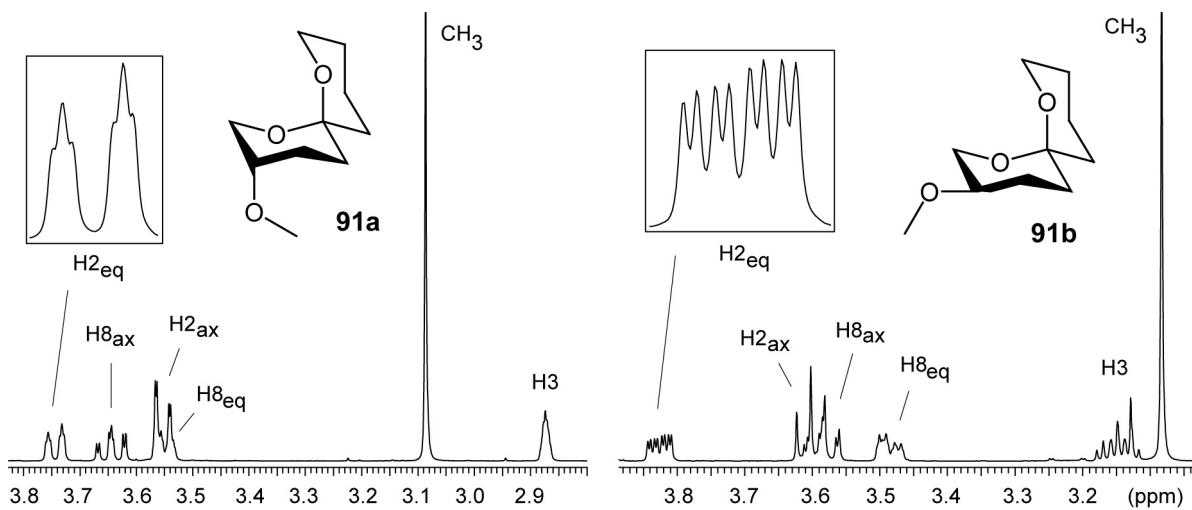


Abbildung 5-11: ¹H-NMR-Spektren (Ausschnitte) der beiden Produktformen (C_6D_6 , 400 MHz)

Beim Diastereomer mit equatorialer Methoxygruppe liegt dem Signal von H₂_{eq} ein Dublett vom Dublett vom Dublett zugrunde. Die Argumentation ist analog der für die entsprechende Hydroxy-Verbindung. Ebenso liegt, trotz Überlagerung mit dem Signal von H₈_{ax} (dt), das Signal von H₂_{ax} als stark aufgespaltenes Triplet vor.

Vergleicht man den energetischen Unterschied zwischen den Diastereomeren, so macht sich der Übergang von der Hydroxyl- zur Methoxygruppe darin bemerkbar, dass in letzterem die Struktur mit equatorialer Methoxygruppe um $\Delta E=0.010$ kcal/mol günstiger ist, also keine nennenswerte Differenz vorliegt. Elektronenpaareffekte werden demnach durch den sterischen Anspruch der Methylgruppe egalisiert.

5.2.4 3-Nitrito-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan 92

Ausgehend von 3-Hydroxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **90** sollte das entsprechende Nitrit synthetisiert werden. Bei organischen Nitriten handelt es sich meist um nicht sehr stabile, zersetzbare Verbindungen, die leicht NO abspalten können. Kurzkettige, flüchtige Nitrite wie Amyl-, Butyl- oder Isobutylnitrit sind in ihrer medizinischen Wirkung bekannt und wurden früher zur Behandlung von Angina Pectoris eingesetzt⁴¹.

Prinzipiell sind organische Nitrite durch sauerkatalysierte Veresterung mit salpetriger Säure, z.B. Umsetzung mit NaNO₂ in Gegenwart von konz. HCl oder H₂SO₄⁴², oder Behandlung mit Nitrosylchlorid⁴³ zugänglich. Eine moderne Variante allerdings führt in einer Umesterung mit einem Überschuss an ^tBuONO in einer sehr schnellen und problemlosen Reaktion ebenso zum gewünschten Produkt⁴⁴.

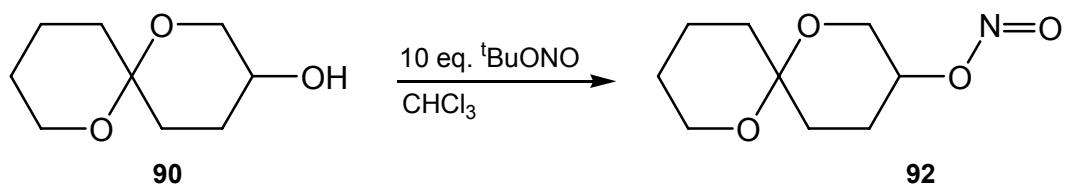


Abbildung 5-12: Synthese von 3-Nitrito-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **92**

Da es sich um eine Umesterung und nicht um eine Substitution handelt, verläuft die Reaktion unter Retention. Sie wurde mit 3-Hydroxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **90a** mit axial ständiger Hydroxylgruppe erfolgreich durchgeführt.

Das Produkt war ausreichend stabil, um NMR-spektroskopische und massenspektrometrische Untersuchungen durchzuführen, zeigte aber innerhalb eines Zeitraumes von etwa 14 Tagen wesentliche Zersetzungerscheinungen.

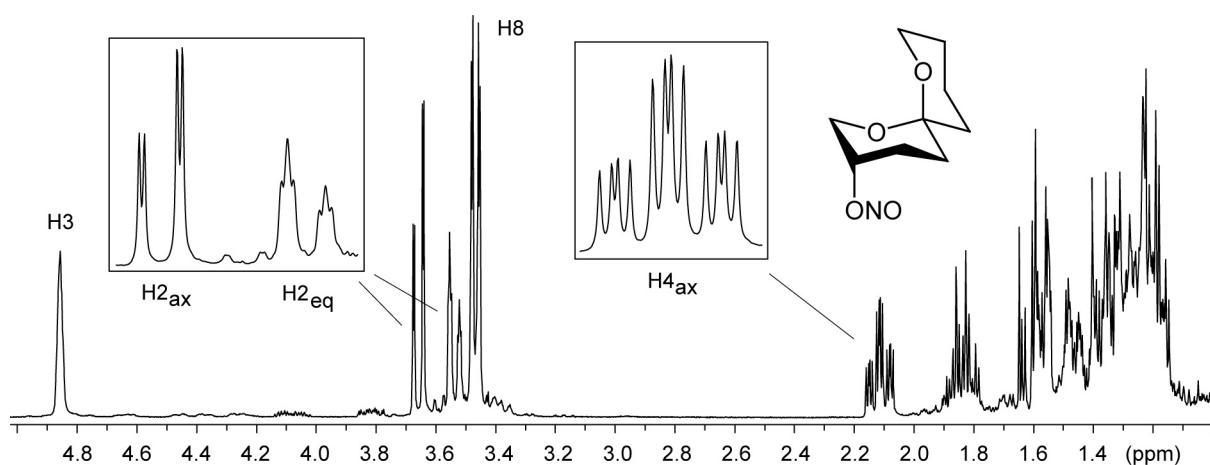


Abbildung 5-13: ^1H -NMR-Spektrum des Nitrit-Derivats und Hervorhebung relevanter Signale

Im ^1H -NMR ist, in Übereinstimmung mit der Literatur⁴⁴, eine deutliche Tieffeld-verschiebung von H₃ zu erkennen. Die axiale Konfiguration ist ebenfalls evident, wie aus den Signalen der Protonen H_{2ax/eq} und H_{4ax} hervorgeht; der Interpretation der Signalaufspaltungen liegen die gleichen Überlegungen wie für die analoge Hydroxy- und Methoxy-Verbindung zu Grunde.

6. Durch chirale Lewis-Säure katalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion

Asymmetrische Synthese von 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en und 1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan

6.1 Einleitung

Die Entwicklung und Anwendung von Diels-Alder-Reaktionen, die zu optisch aktiven Verbindungen führen, hat in den letzten 25 Jahren beträchtliche Aufmerksamkeit erfahren. Diese Reaktionen sind meist einfach durchzuführen und verlaufen hoch regio- und diastereoselektiv. Außerdem können in einer einzigen Diels-Alder-Reaktion bis zu vier neue Stereozentren aufgebaut werden.

Auf dem Gebiet der Hetero-Diels-Alder-Reaktionen galt ein vermehrtes Interesse den Carbonylverbindungen und Iminen, und es sind auf diesem Feld bereits viele Reaktionstypen untersucht und chirale Katalysatoren entwickelt worden⁴⁵.

Bisherige Erfolge umfassen beispielsweise die Reaktion von elektronenreichen Dienen wie 1-Methoxy-3-(trimethylsilyloxy)-butadien, sogenannte Danishefsky-Diene⁴⁶, beziehungsweise elektronenarmen Dienophilen wie 1,2-Di- oder 1,2,3-Tricarbonyl-verbindungen⁴⁷. Es fällt dabei allerdings auf, dass häufig in Modellstudien insbesondere diese aktivierten Strukturen verwendet werden. Reaktionen von nur schwach nucleophilen Dienen, die weniger als zwei O-Substituenten tragen, mit nicht aktivierten Carbonylverbindungen scheinen weitaus schwieriger und sind vergleichsweise wenig beschrieben⁴⁸. An dieser Stelle sei auch erwähnt, dass die Aktivität von Aldehyden signifikant größer als die von Ketonen ist. Letztere stellen nach wie vor eine gewisse Herausforderung dar⁴⁹.

Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von 1,3-Oxabutadienen mit Alkenen bezeichnet man als solche mit inversem Elektronenbedarf. Sie werden durch dominierende Wechselwirkungen zwischen dem LUMO des Oxabutadiens und dem HOMO des Dienophils gesteuert. Lewis-Säure-Katalysatoren verbessern die bereits hohe Regioselektivität und erhöhen zudem die Reaktionsgeschwindigkeit.

Über die katalytische enantioselektive Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf gab es lange keine umfangreichen Untersuchungen. Erst in den letzten Jahren sind von Gademann und Jacobsen intensivere Studien betrieben worden. Eine Limitierung bestand lange Zeit in der Verwendung von Oxabutadienen, die einer Aktivierung durch elektronenziehende Substituenten wie Sulfon-, Phosphonat- oder Estergruppen bedurften. Diese Hilfsgruppen sorgten desweiteren für eine bessere oder überhaupt erst mögliche

Anbindung eines Katalysators an das Substrat; eine Chelatisierung schien essentiell, um eine hohe Reaktivität und Stereoselektivität zu erzielen.

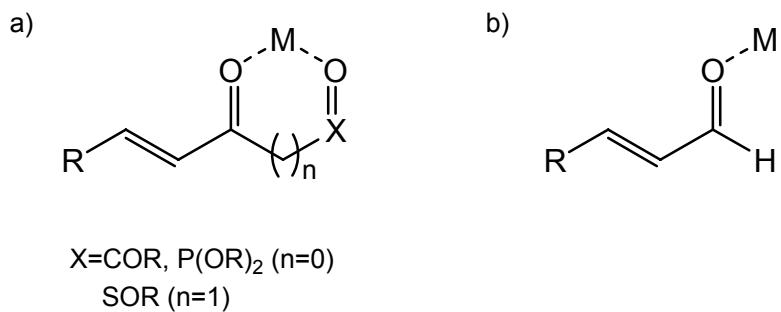


Abbildung 6-1: a) Zwei-Punkt-Bindung eines Katalysators bei Anwesenheit einer Hilfsgruppe,
b) Ein-Punkt-Bindung an das Oxabutadien

Gademann und Jacobsen setzten erfolgreich einen Schiff-Base-Cr(III)-Komplex **93** ein, der in der gezeigten Art und Weise (Abb. 6-1, b) mit einer 'Ein-Punkt-Bindung' an das Oxabutadien auskommt. In einer Reihe von Modellreaktionen mit Ethylvinylether konnten sehr gute Ergebnisse erzielt werden⁵⁰.

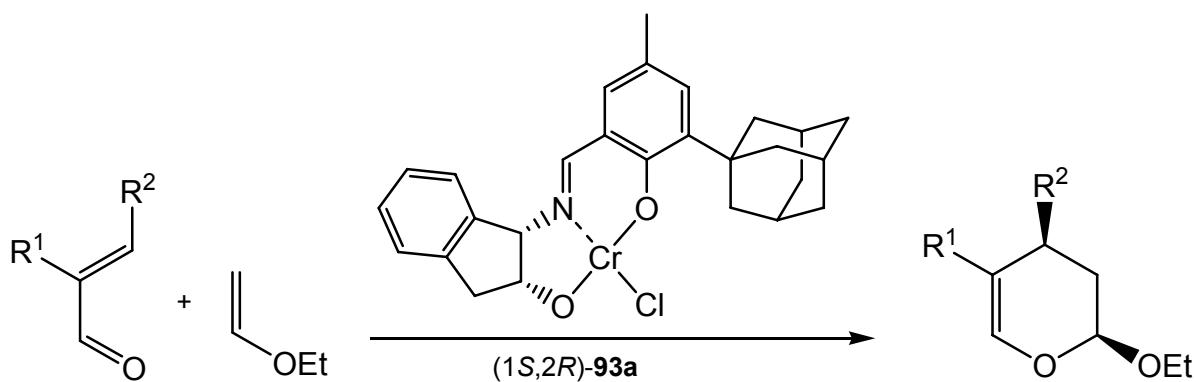


Abbildung 6-2: Modellsynthesen mit dem Katalysator **93a**, Produkte: 70-95%, >95%de, 89-98%ee

Ausgehend von diesen Resultaten sollte nun überprüft werden, ob es möglich ist, mit Hilfe des vorgestellten Katalysators die in Kapitel 5 bereits beschriebene Hetero-Diels-Alder-Reaktion enantioselektiv durchzuführen.

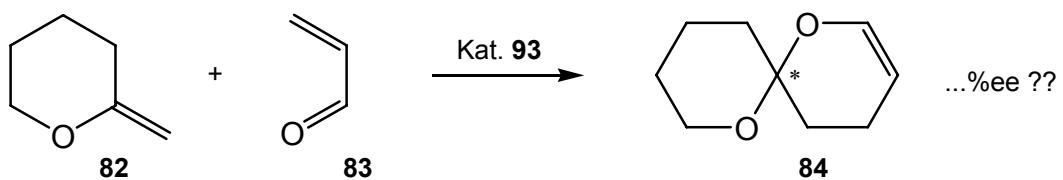


Abbildung 6-3: Einsatz des Katalysators **93** zur asymmetrischen Synthese des Spiroundecens

6.2 Synthesen und Ergebnisse

6.2.1 Synthese des Katalysators

Der Syntheseweg zur Herstellung des Katalysators ist in Abbildung 6-4 wiedergegeben. Auf diese Weise wurden beide Enantiomere des Katalysators, (*1S,2R*)-**93a** und (*1R,2S*)-**93b**, hergestellt⁵¹.

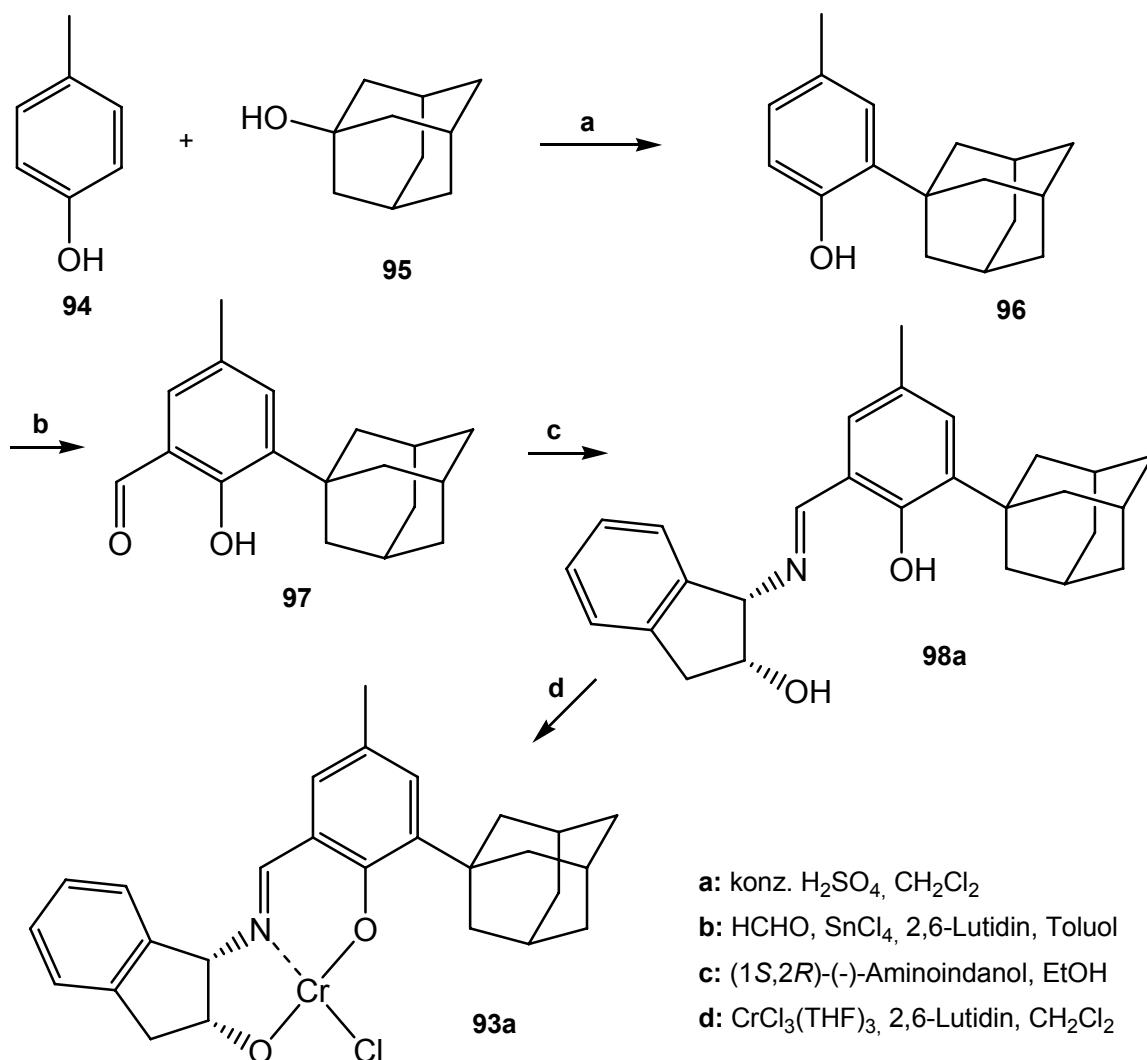


Abbildung 6-4: Synthese des Schiff-Base-Cr(III)-Komplexes **93a** (**93b** analog)

Dem letzten Schritt der Syntheseroute kommt dabei besondere Bedeutung zu. In dem abgebildeten Syntheseschema (Abb. 6-4) ist der Katalysator vereinfacht wiedergegeben. Tatsächlich wird er als Dimer mit einem verbrückenden Wassermolekül erhalten. Je nachdem, wie im letzten Schritt die Aufarbeitung durchgeführt wird, kann die Substanz auch als

Monomer entstehen, und es stellte sich heraus, dass sich beide Formen hinsichtlich ihrer Aktivität für bestimmte Typen von Diels-Alder-Reaktionen unterscheiden.

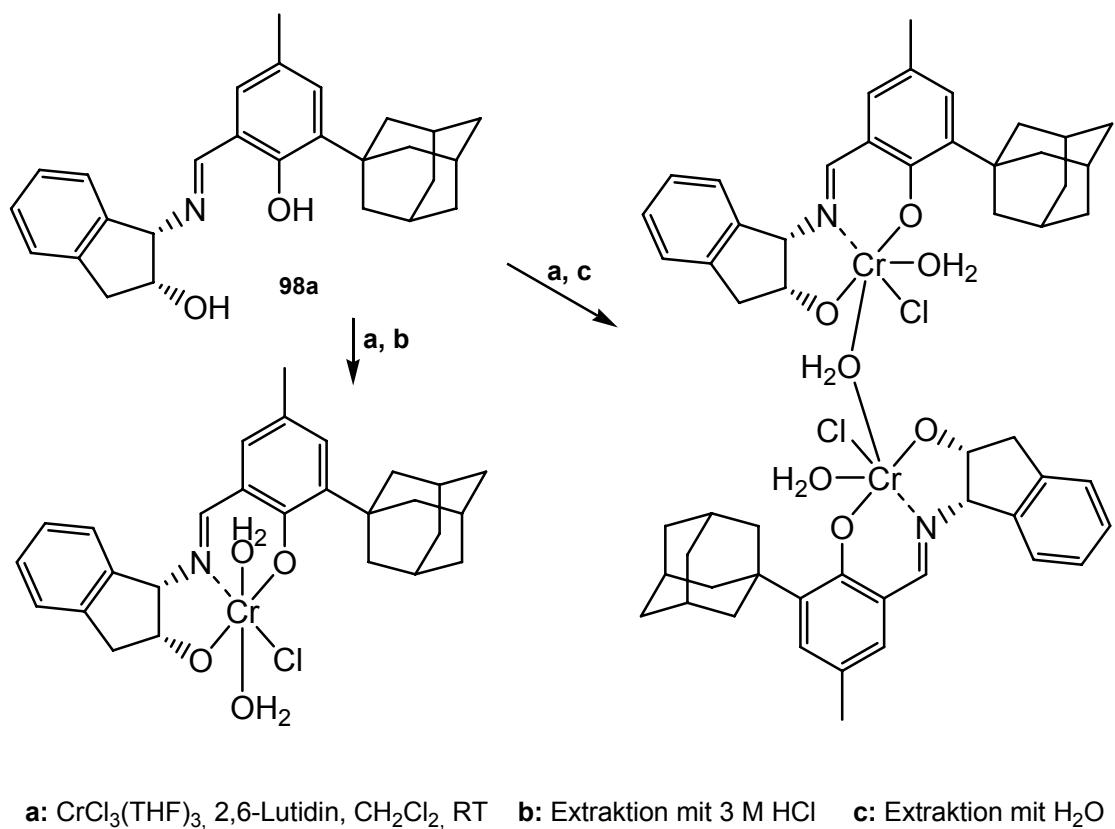


Abbildung 6-5: Strukturen des Katalysators in Abhängigkeit von der Aufarbeitungsmethode

Die dimere Form zeigte prinzipiell für Hetero-Diels-Alder-Reaktionen eine bessere Aktivität und führte zu höheren optischen Ausbeuten⁵². Daher wurde auch für die in der vorliegenden Arbeit beabsichtigte chiral katalysierte Reaktion das Dimer als die aktive Spezies gewählt.

6.2.2 Asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktionen

In einer ersten Versuchsreihe mit drei Ansätzen wurden genau wie bei der Synthese in Kapitel 5 frisch hergestellter Enolether **82** und frisch destilliertes, mit 1 mol% Hydrochinon stabilisiertes Acrolein zusammengegeben und mit 1.2-1.7 mol% Katalysator und pulverisiertem 4 Å Molsieb versetzt. Nach etwa zweitägigem Rühren bei Raumtemperatur zeigte sich, dass die Reaktion offenbar bereits lange zum Stillstand gekommen war. Die säulenchromatographische Aufarbeitung über basischem Alumina B lieferte zwei Produkte gleicher Molmasse in jeweils nur mäßiger Ausbeute. Zum einen handelte es sich um das

erwartete 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en **84**, während sich das zweite als das aus dem *endo*-Enolether **85** hervorgegangene Addukt **99** erwies.

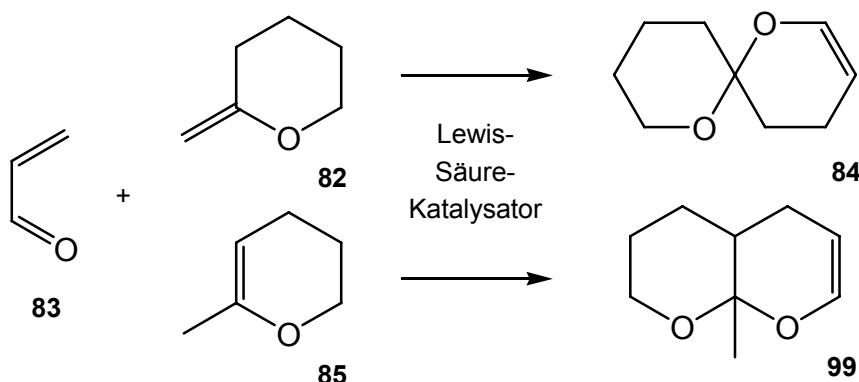


Abbildung 6-6: Der Zusatz des Katalysators moderiert auch die Bildung des Addukts **99**

Das Addukt **99** wurde bei der unkatalysierten Reaktion nicht beobachtet. Augenscheinlich ist die Reaktivität ohne Zusatz eines Lewis-Säure-Katalysators hierfür nicht ausreichend.

Sehr interessant war das Ergebnis hinsichtlich der erzielten Enantiomerenüberschüsse. Hier wurden beispielsweise in einem Ansatz für 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en **84** 30 %ee und für 3,4,4a,5-Tetrahydro-8a-methylpyrano[2,3-*b*]pyran **99** 58.5 %ee (s. Tab. 6-1) erhalten, ein auch bei späteren Durchführungen beobachtetes und wegen der erwähnten Reaktivität auch plausibles Verhalten.

Diese Ergebnisse ließen wichtige Rückschlüsse auf das Reaktionsverhalten zu. Zum einen läuft im Vergleich zur nicht katalysierten Synthese die Reaktion offensichtlich sehr viel schneller ab. Zum anderen werden auch Reaktionen ermöglicht, die ohne Katalysator energetisch nicht begünstigt sind. Daraus erklärt sich auch die insgesamt schlechtere chemische Ausbeute: Die gesteigerte Aktivität führt dazu, dass sich große Teile der Edukte nicht in der gewünschten Art und Weise verhalten und sich der Reaktion entziehen. Beispielsweise geht vermutlich ein erheblicher Anteil des Acroleins in Nebenreaktionen wie z.B. Polymerisationsreaktionen verloren.

Weitere Versuche zielten also darauf ab, die Reaktion besser zu steuern. Dazu wurden in mehreren Testreihen sowohl eventuelle Temperatureffekte, der Einfluss der Katalysatormenge oder die Vorbehandlung des Katalysators untersucht, als auch die verzögerte oder sukzessive Zugabe eines Edukts getestet. Die verschiedenen Reaktionsbedingungen und Ergebnisse sind in Tabelle 6-1 zusammengefasst.

Tabelle 6-1: Zusammenstellung der durchgeföhrten asymmetrischen Synthesen

Reihe	Ansatz	Durchführung, Reaktionsbedingungen ^a	Ergebnis
1	a	4.0 mmol 82 , 6 mmol Acrolein, 1.7 mol% Kat 93b , 40 h bei RT gerührt	84 : 12 %, (<i>R</i>) 30 %ee ^b Addukt 99 : 18 %, 58.5 %ee
	b	4.3 mmol 82 , 6 mmol Acrolein, 1.45 mol% Kat 93a , 48 h bei RT gerührt	84 : 13 %, (<i>S</i>) 24 %ee Addukt 99 : 16 %, 38 %ee
	c	4.7 mmol 82 , 6 mmol Acrolein, 1.16 mol% Kat 93a , 48 h bei RT gerührt	84 : 14 %, (<i>S</i>) 9 %ee Addukt 99 : 14 %, kein ee
2	a	2.7 mmol Acrolein, 5 mol% Kat 93b , 2 h bei RT gerührt, dann 1.8 mmol 82 , 20 h bei RT gerührt	84 : 18 %, kein ee Addukt 99 : nicht bestimmt
	b	5 mmol Acrolein, 3.5 mol% Kat 93b , 2 h bei RT gerührt, dann 3.3 mmol 82 , 20 h bei RT gerührt	84 : 14 %, kein ee Addukt 99 : 10.5 %, kein ee
3	a	Kat 93b (3.5 mol%), MS + CH ₂ Cl ₂ 2 h bei RT gerührt, Lsm. im Vakuum entfernt, dann bei 0°C 2.2 mmol Acrolein und 2.6 mmol 82 , 16 h bei RT gerührt	84 : 12 %, kein ee Addukt 99 nicht gebildet
4	a	2 mmol Acrolein, 2.5 mmol 82 , 2.5 mol% Kat 93a , 40 h bei -18 bis 0°C	84 : 16 %, (<i>S</i>) 10 %ee Addukt 99 nicht gebildet
	b	1.6 mmol Acrolein, 2 mmol 82 , 2.5 mol% Kat 93a , 40 h bei -18 bis 0°C	84 : 11 %, (<i>S</i>) 14 %ee Addukt 99 nicht gebildet
5	a	Kat 93b (2.1 mol%) und 1.8 mmol 82 , Acrolein (ohne Hydroch.) portionsweise a 10µl alle 30 min, gesamt 1.4 mmol (90µl), 8 h bei RT	84 : 28 %, (<i>R</i>) 42 %ee Addukt 99 nur wenig gebildet
6	a	Kat 93b (2.1 mol%) und 1.8 mmol 82 , ohne MS, Acrolein (ohne Hydroch.) portionsweise a 10µl alle 30 min, gesamt 1.1 mmol (70µl), 8 h bei RT	84 : 25 %, (<i>R</i>) 11 %ee Addukt 99 nur wenig gebildet
7	a	Kat 93b (5 mol%) und 1 mmol 82 , Acrolein (ohne Hydroch.) portionsweise a 10µl alle 30-60 min, gesamt 1 mmol (60µl), 5 h bei RT	84 : 14 %, (<i>R</i>) 33.5 %ee Addukt 99 geringe Bildung, aber 68 %ee
8	a	Kat 93b (2 mol%) und 2 mmol 82 , Acrolein (ohne Hydroch.) bei -40°C portionsweise a 10µl alle 30-60 min, gesamt 2 mmol (130µl), 6 h bei -40°C	84 : 15 %, (<i>R</i>) 11 %ee Addukt 99 nicht gebildet

a: Acrolein mit 1 mol% Hydrochinon versetzt, Benutzung von 4 Å Molsieb, sofern nicht anders erwähnt.

Säulenchromatographische Aufarbeitung über basischem Alumina B

b: Bestimmung der ee-Werte per enantioselektiver GC an 6-T-2,3-Me-β-CD-Phase, s.a. Erläuterungen in Abschnitt 6.2.4

Als Resultat kann fest gehalten werden, dass die besten Ergebnisse erzielt wurden unter Verwendung von etwa 2-2.5 mol% Katalysator, bei Raumtemperatur und sukzessiver Zugabe von Acrolein. Unter diesen Bedingungen wurde mit 42 %ee der beste Wert für 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en **84** erzielt. Im Vergleich zur nicht katalysierten Reaktion war die chemische Ausbeute allerdings in keinem Fall zufriedenstellend. Problematisch scheint insbesondere die schwer zu beeinflussende Reaktivität des Acroleins.

Diese Vermutung zeigte sich bestätigt, als die Reaktion durch die Verwendung von Methylvinylketon **100** als Dienkomponente abgewandelt wurde. Ebenfalls erweitert wurde die Reihe um 2-Methylentetrahydrofuran **101** als weitere Enoletherkomponente. Eine zunächst analog zu 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en durchgeföhrte nicht katalysierte Synthese mit den beiden Enolethern **82** und **101** und frisch destilliertem, mit 1 mol% Hydrochinon versetztem

Methylvinylketon **100** verlief mit guten, aber im Vergleich zu 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en nicht unerwartet etwas geringeren Ausbeuten⁵³.

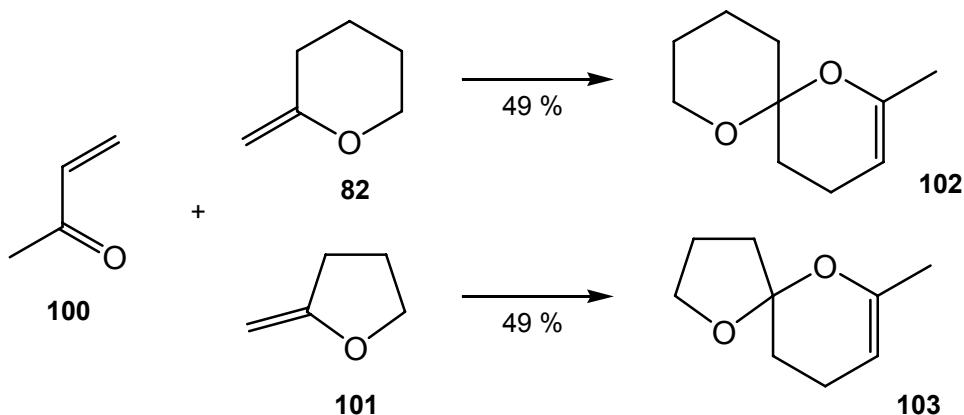


Abbildung 6-7: HDA-Reaktionen der Enolether **82** und **101** mit Methylvinylketon **100** als Dien

Der Enolether **101** wurde genau wie **82** frisch durch Eliminierung des entsprechenden Iodids **105** hergestellt (s. Kap. 5), und auch hier findet eine rasche Umlagerung zur *endo*-Form statt, die es zu verhindern gilt.

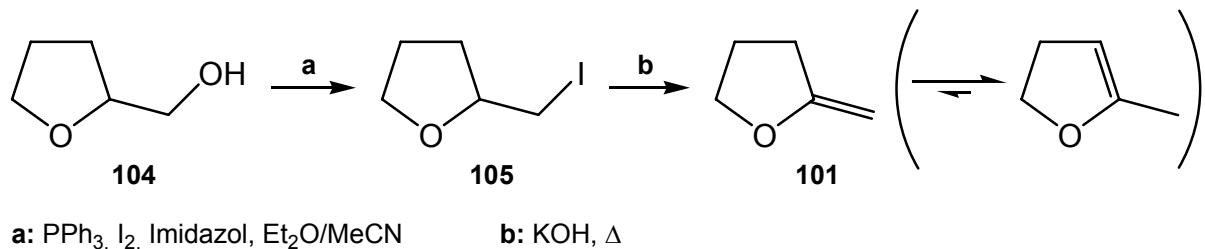


Abbildung 6-8: Synthese des Enolethers **101**

In der im Anschluss katalytisch durchgeföhrten asymmetrischen Synthese von 7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]dec-7-en **103** konnten unter Verwendung beider Katalysator-Formen gute Ausbeuten von 70% bzw. 80%, sowie Enantiomerenüberschüsse von 46 %ee und 36 %ee erzielt werden.

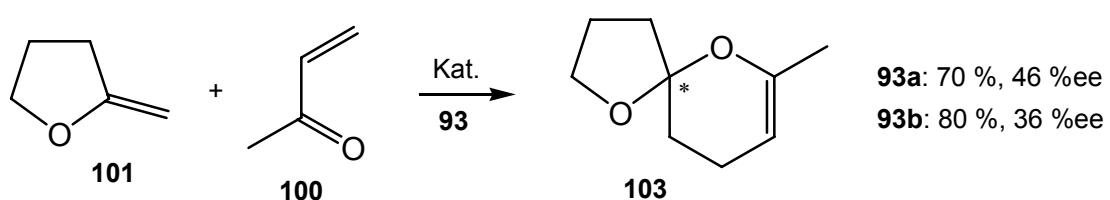


Abbildung 6-9: Asymmetrisch durchgeföhrte Synthese von 7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]dec-7-en **103**

6.2.3 Hydrierung der Dioxaspiroalkene

Um zu den in der Natur vorkommenden Spiroacetalen zu gelangen, mussten die synthetisierten ungesättigten Spiroacetale hydriert werden. Hierbei war gefordert, die Enantiomerenreinheit zu erhalten. Des Weiteren war die spezielle Reaktivität von Enolethern zu berücksichtigen. Die katalytische Hydrierung von 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en **84** mit Pd/C schlug nämlich in verschiedenen Lösungsmitteln komplett fehl. Entweder ergab die Reaktion ausschließlich nicht näher identifizierte Nebenprodukte (Lsm.: Ethylacetat, Methanol, Dichlormethan, Diethylether) oder es fand überhaupt keine Umsetzung statt (Lsm.: Pentan). Den Erfolg brachte schließlich die Wahl von PtO₂ als Katalysator und Diethylether als Lösungsmittel. Die bei Normaldruck durchgeführte Hydrierung verläuft zwar sehr langsam aber glatt und frei von Nebenprodukten.

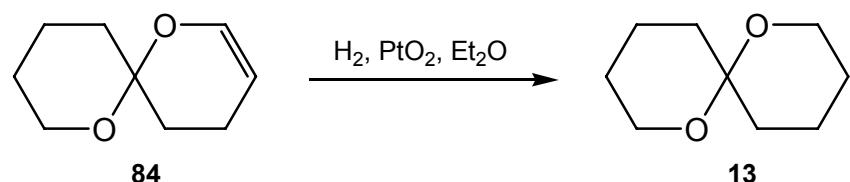


Abbildung 6-10: Hydrierung von 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en mit PtO₂

Wie gefordert verläuft die Reaktion unter Erhalt der absoluten Konfiguration am Spirozentrum; s. auch die Erläuterungen am Ende des nächsten Abschnitts (6.2.4).

Im Falle von 7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]dec-7-en **103** war die Hydrierung mit PtO₂ in Diethylether nicht erfolgreich, auch nicht bei erhöhtem Druck. Die Reaktivität sinkt offenbar durch die vorhandene Methylgruppe sehr dramatisch. Auch die Wahl von Methanol als Lösungsmittel brachte keinen Erfolg. Pd/C als Katalysator führte hingegen wie bei den vorherigen Versuchen wieder zur Bildung nicht näher identifizierter Nebenprodukte. Ebenso verhielt es sich unter Verwendung von Rh/Al₂O₃. Die Reduktion auf 'chemischem' Wege mit NaBH₄ in Methanol⁵⁴ führte ebenfalls nicht zum gewünschten Ergebnis.

6.2.4 Enantiomerentrennung von 1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan 13 an chiraler stationärer GC-Phase

Insgesamt kann die Synthese durch die in den vorangegangen Abschnitten beschriebene chiral katalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion als nicht zufriedenstellend bezeichnet werden. Bei mäßigen chemischen Ausbeuten konnten im besten Fall nur Enantiomerenüberschüsse von etwas über 40 %ee erzielt werden. Als Alternative, insbesondere um höhere optische Reinheiten zu erzielen, rückte eine chemisch-physikalische Trennmethode in den Focus: die Trennung von Enantiomeren mittels präparativer Gaschromatographie an optisch aktiver stationärer Phase.

Dazu wurde zunächst durch Hydrierung von racemischem 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en **84** (Kap. 5) ein Racemat von 1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan **13** hergestellt (s. Abb. 6-10).

Die präparative gaschromatographische Trennung wurde anschließend an einer 25 m Dickfilm-Kapillarsäule, belegt mit 6-T-2,3-Me- β -CD in OV1701, getestet. Die Trennung führte zu den beiden Enantiomeren mit einer Reinheit von 90 %ee für das (*S*)- und 88 %ee für das (*R*)-Produkt. Die Ausbeute an Substanz konnte mit 2 mg (*S*)-**13** und 1 mg (*R*)-**13** nach etwa 100 Injektionen allerdings nicht als zufriedenstellend angesehen werden. Die Beladung von Kapillarsäulen ist ein limitierender Faktor. Aus diesem Grunde wurde zur Verwendung einer gepackten Säule mit 5 mm Innendurchmesser und 1.7 m Länge, ebenfalls belegt mit 6-T-2,3-Me- β -CD, übergegangen. Hier konnten pro Injektion etwa 0.5-1 mg Substanz aufgetragen werden. Das zuerst von der Säule eluierende (*S*)-(+) Enantiomer konnte in einem ersten Versuch mit einer optischen Reinheit von 99 %ee erhalten werden. Die Abtrennung des (*R*)(-)Enantiomers gelang mit 75 %ee. In einem größer angelegten zweiten Versuch wurden auf diese Weise 26.3 mg (*S*)- und 32.3 mg (*R*)-1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan **13** erhalten.

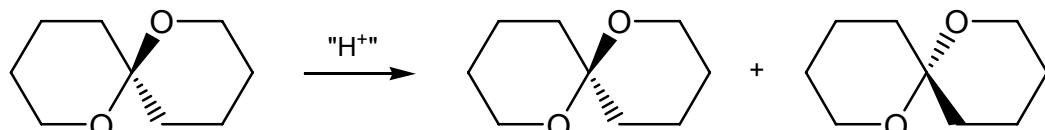
Die bisher vorweg genommene Zuordnung der absoluten Konfiguration der Enantiomere erfolgte durch Messung der optischen Aktivität. In Übereinstimmung mit der Literatur⁵⁵ eluiert zuerst das (*S*)-(+) Enantiomer von der Säule, welches einen positiven Drehsinn hat. Das als zweites eluierende (*R*)(-)Enantiomer hat entsprechend einen negativen Drehsinn.

Vergleicht man die Chromatogramme der optisch angereicherten ungesättigten und gesättigten Spiroacetale vor und nach der Hydrierung (Abschnitt 6.2.2 und 6.2.3), so bleibt, wie bereits erwähnt, der Enantiomerenüberschuss bei der Hydrierung erhalten, und die Chromatogramme zeigen das gleiche Mengenverhältnis. Somit gilt obige Aussage auch für 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en: bei dem zuerst von der Säule eluierenden Enantiomer handelt es sich um das (*S*)-(+)Enantiomer, bei dem zweiten um das (*R*)(-)Enantiomer.

7 Racemisierung von optisch aktivem 1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan 13

7.1 Einleitung

Dieser Abschnitt behandelt Untersuchungen über Geschwindigkeit und Bedingungen des Racemisierungsverhaltens von enantiomeren-angereichertem 1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan 13. Dieses Spiroacetal stellt einen Sonderfall dar: Da keiner der Sechsringe einen Substituenten trägt, der durch seine bevorzugt equatoriale Konfiguration die Geometrie am Spirozentrum festlegen könnte, gibt es zwischen den beiden Enantiomeren keinen energetischen Unterschied. Somit ist zu erwarten, dass insbesondere unter sauren Bedingungen eine mehr oder weniger rasche Racemisierung stattfinden wird.



Diese Reaktion und ihr zeitlicher Verlauf wurde bei verschiedenen pH-Werten untersucht. Hierzu wurde in einem verschließbaren Probengefäß eine wässrige Salzsäure-Lösung (bzw. reines Wasser mit pH=7) mit einer das enantiomerenangereichte Spiroacetal enthaltenden Pentan-Lösung überschichtet und für die Dauer der Durchführung kräftig gerührt. Die Proben wurden in regelmäßigen Abständen aus der oberen organischen Phase entnommen und der Enantiomerenüberschuss gaschromatographisch an chiraler stationärer Phase bestimmt (Säule: 6-T-2,3-Me- β -CD, 25m, 50% in OV1701; 140°C isotherm).

7.2 Ergebnisse

Das Resultat für reines Wasser ist in Abbildung 7-1 wiedergegeben. Es kann festgestellt werden, dass hier keine Auswirkung auf das Enantiomerenverhältnis mit der Zeit zu beobachten ist. Genauso verhält es sich, wenn statt Wasser ein Neutralpuffer verwendet wird (Hank's balanced salt solution).

Dieselbe Prozedur durchgeführt bei pH=2 zeigt ein gänzlich anderes Ergebnis. Hier hat bereits nach 3 Stunden eine vollständige Racemisierung stattgefunden. Ähnlich fällt das

Ergebnis bei pH=3 aus, wo nach etwa 6 Stunden eine Gleichverteilung der Enantiomere erreicht ist.

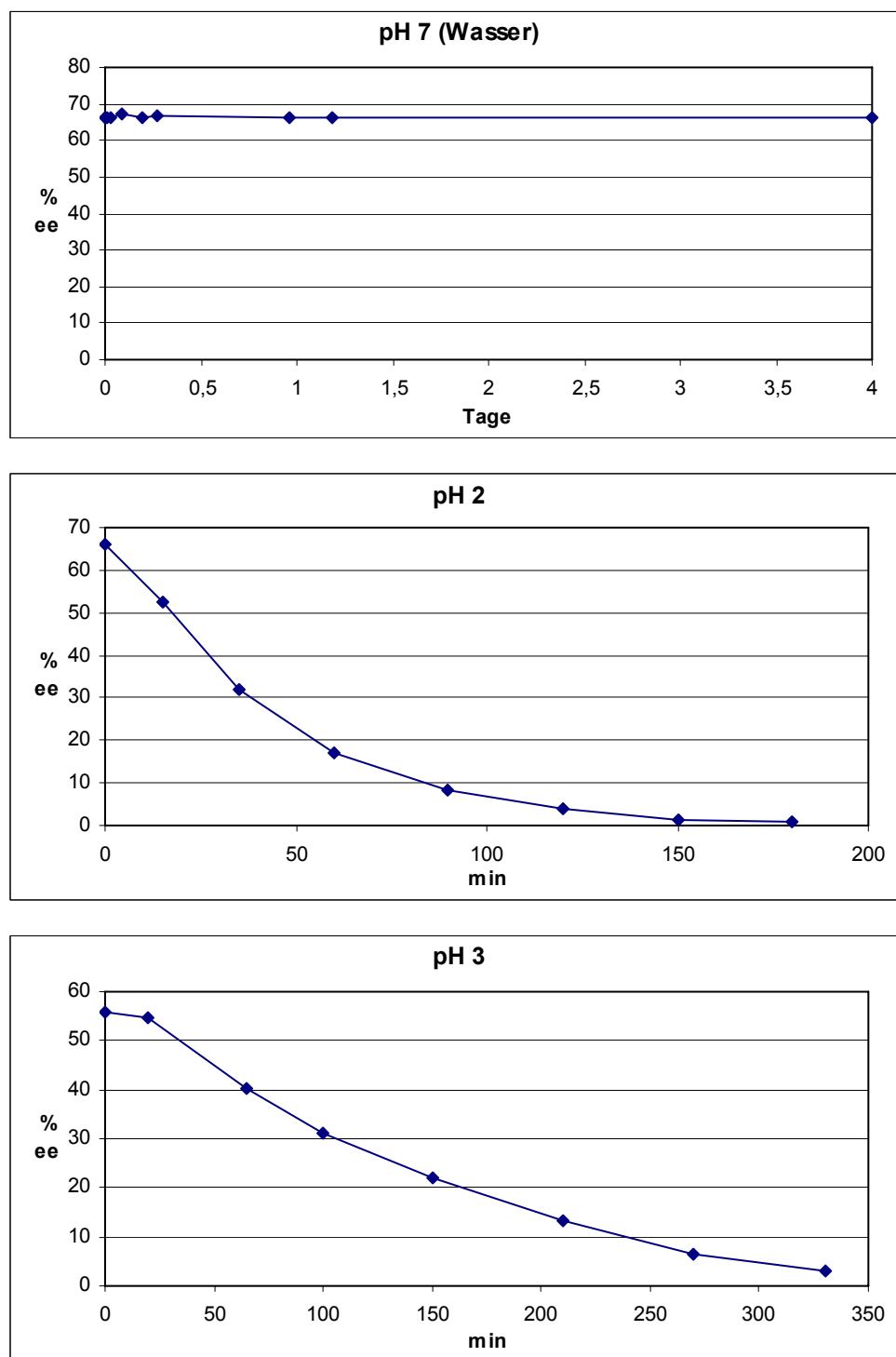


Abbildung 7-1: Zeitlicher Verlauf des Enantiomerenüberschusses im Neutralen und bei pH=2/3

Interessant war es nun, nach einer eventuellen Grenze zu suchen. Hierzu wurden Lösungen von pH=4 und pH=4.7 hergestellt, die Ergebnisse sind in Abbildung 7-2 dargestellt.

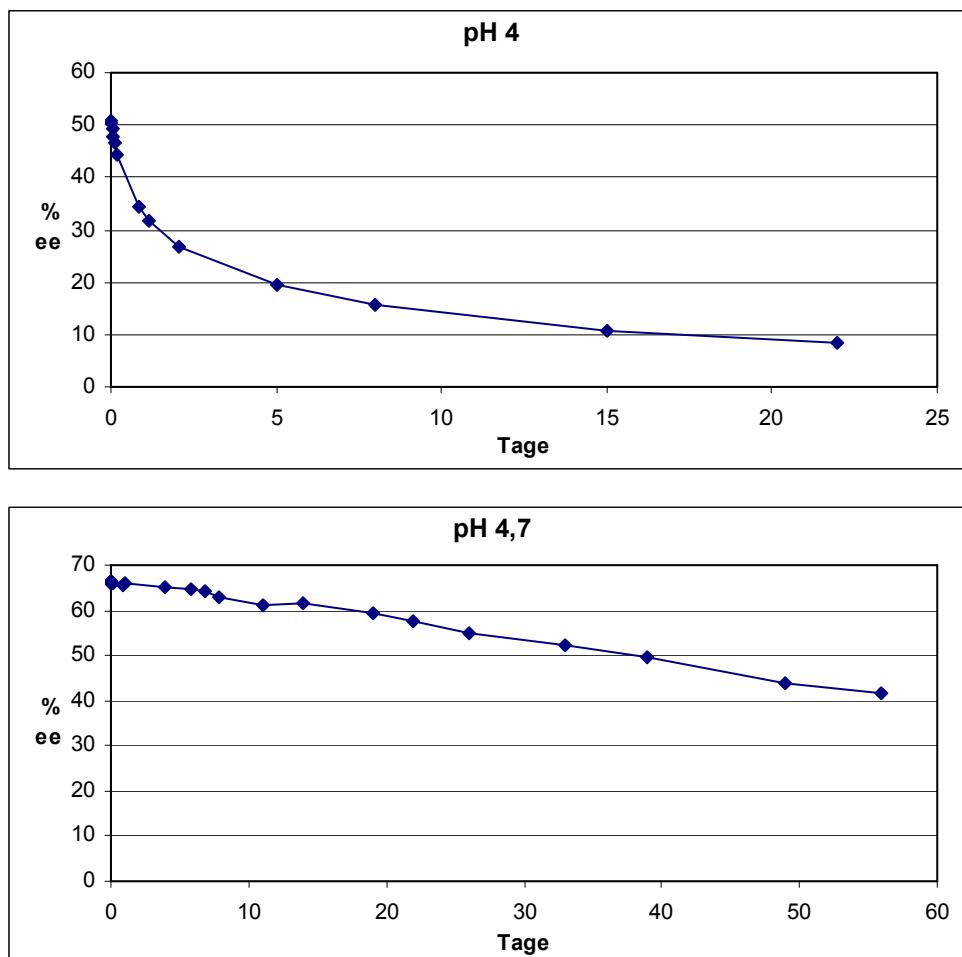


Abbildung 7-2: Zeitlicher Verlauf des Enantiomerenüberschusses pH=4 und pH=4.7

Man kann erkennen, dass die Reaktion bei pH=4 schon deutlich verlangsamt ist; noch sehr viel stärker ist dieser Effekt bei pH=4.7.

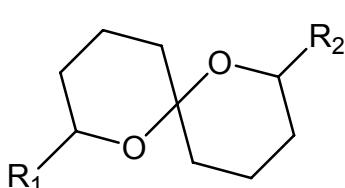
Festgehalten werden kann im Ergebnis also, dass es mindestens einer moderat sauren Umgebung bedarf, damit eine Racemisierung schnell stattfindet. Unter pH-neutralen Bedingungen oder in Substanz erfolgt keine messbare Umwandlung.

8 Zusammenfassung

Spiroacetale sind als Substrukturen in einer breiten Vielfalt an Naturstoffen präsent. Dabei sind sie sowohl als Teilstrukturen größerer Moleküle als auch als kleinere Moleküle selbst, ohne größere Substitutionsmuster, anzutreffen. Im letzteren Fall spielen sie als flüchtige Botenstoffe bei der Kommunikation von Insekten eine bedeutende Rolle.

Die vorliegende Arbeit befasst sich einerseits mit der Identifizierung, Synthese und Aufklärung der absoluten Konfiguration von Spiroacetalen aus Wespen, desweiteren wurden fünf neue, als Naturstoff postulierte Spiroacetale synthetisiert. Durch Hetero-Diels-Alder-Reaktion wurden aus 1,3-Oxabutadienen mit exozyklischen Enolethern ungesättigte Enolether-Spiroacetale synthetisiert, die in Modellreaktionen weiter funktionalisiert wurden. Außerdem wurde die Möglichkeit untersucht, die HDA-Reaktion unter Verwendung eines chiralen Lewis-Säure-Katalysators asymmetrisch durchzuführen. Abschließend wurde das Racemisierungsverhalten von optisch angereichertem 1,6-Dioxaspiro[5.5]undecan untersucht.

In den Wespen der Gattungen *Vespa*, *Dolichovespula* und *Goniozus*, die in der vorliegenden Arbeit durch die Arten *V. germanica*, *V. vulgaris*, *D. media*, *D. saxonica*, *G. nephantidis* und *G. legneri* vertreten wurden, sind die folgenden Spiroacetale identifiziert und asymmetrisch synthetisiert worden:

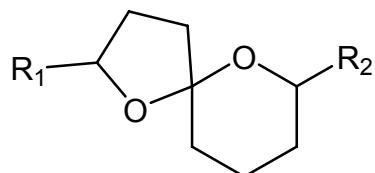


2-Methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **15**
(*2R,6S*), (*2S,6R*)

2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **14**
(*2R,6S,8R*), (*2S,6R,8S*), (*2S,6R,8R*)/(*2R,6S,8S*)

2-Ethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **28**
(*2R,6S*), (*2S,6R*)

1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan **13** (rac.)



7-Ethyl-2-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **12**
(*2R,5R,7R*), (*2S,5S,7S*), (*2S,5R,7R*), (*2R,5S,7S*)

2-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **10**
(*2R,5R*), (*2R,5S*), (*2S,5R*), (*2S,5S*)

7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **9**
(*2S,5S*), (*2R,5R*)

2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11**
(*2R,5S,7R*), (*2S,5R,7S*), (*2S,5S,7R*), (*2R,5R,7S*)

Die Strukturen der synthetisierten Verbindungen wurden durch NMR-Experimente abgesichert und hinsichtlich ihrer Geometrien umfassend untersucht.

Die Bestimmung der absoluten Konfigurationen der Spiroacetale in den Wespen erfolgte durch die Kopplung von Gaschromatographie an chiraler stationärer Phase und Massenspektrometrie und anschließendem Vergleich mit den Synthesesubstanzen.

Die nach Auswertung der gaschromatographisch-massenspektrometrischen Untersuchungen der Inhaltstoffe des Giftdrüsenreservoirs der Wespen *Ropalidia flavopicta* und *Ropalidia sumatrae* vorgeschlagenen fünf neuen Strukturen konnten erfolgreich synthetisiert werden: 2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecan **61**, 2-Ethyl-8-methyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecan **62**, 8-Methyl-2-propyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecan **63**, 2-Butyl-8-methyl-1,7-dioxaspiro[5.6]-dodecan **64** und 2,9-Dimethyl-1,8-dioxaspiro[6.6]tridecan **65** sind neue Naturstoffe. Dabei handelt es sich um eher ungewöhnliche Systeme bestehend aus einem Sechs- und Siebenring bzw. zwei Siebenringen.

Durch Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Acrolein **83** und 2-Methylentetrahydropyran **82** konnte 1,6-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en **84** synthetisiert werden. Ausgehend von diesem Enolether wurde durch Addition an die entstandene Doppelbindung unter Markovnikov- und anti-Markovnikov-Bedingungen eine Reihe von Modellreaktionen durchgeführt. Es wurden die folgenden Derivate synthetisiert: 2-Methoxy-1,6-dioxaspiro[5.5]undecan **89**, 3-Hydroxy-1,6-dioxaspiro[5.5]undecan **90** und 3-Methoxy-1,6-dioxaspiro[5.5]undecan **91** mit verschiedenen relativen Konfigurationen und 3-Nitrito-1,6-dioxaspiro[5.5]undecan **92**. Die jeweiligen Molekülgeometrien wurden anhand von NMR-Experimenten eingehend untersucht.

Der gleiche Reaktionstyp wurde verwendet, um in einer chiral katalysierten Reaktion optisch aktives 1,6-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en **84** herzustellen. Als Katalysator diente 3-Adamantyl-5-methylsalicylaldehyd-1-aminoindan-2-ol-imin-Cr(III)Cl-Komplex **93**, der in beiden chiralen Formen synthetisiert wurde. Die Reaktion lieferte das gewünschte Produkt mit einem Gehalt von bis zu etwa 40 %ee. Höhere Werte konnten auch durch Variation der Versuchsbedingungen nicht erzielt werden. Die Verwendung von Acrolein als Substrat ist problematisch. Die Wahl von Methylvinylketon als Oxabutadien-Komponente konnte dies bestätigen. Der Enantiomerenüberschuss des 1,6-Dioxaspiro[5.5]undec-2-ens **84** bleibt nach der Hydrierung zum 1,6-Dioxaspiro[5.5]undecan **13** zwar erhalten, die Enantiomerentrennung dieses Pheromons der Olivenfliege *Bactrocera oleae* konnte jedoch nur mittels präparativer Gaschromatographie wirklich effektiv durchgeführt werden.

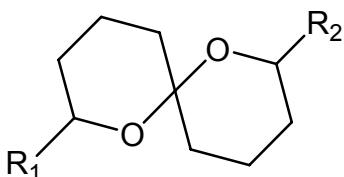
In Untersuchungen des Racemisierungsverhaltens von optisch angereichertem 1,6-Dioxaspiro[5.5]undecan **13** konnte aufgezeigt werden, dass es mindestens einer moderat sauren Umgebung bedarf, damit von einer schnellen Racemisierung gesprochen werden kann. Beim bloßen Kontakt mit neutralem Wasser verändert sich der Enantiomerenüberschuss über Tage nicht.

9 Summary

The spiroacetal principle is widespread among natural products, either as a substructure of more complex molecules or being a spiroacetal itself lacking further substitution or larger groups but mostly showing shorter alkyl chains. Due to their volatility, the latter play a major role in insect communication.

The present thesis deals with the identification, synthesis and determination of absolute configuration of spiroacetals from wasps. Furthermore, five novel natural structures were synthesized. Unsaturated enolether-spiroacetals, derived from 1,3-oxabutadienes and exocyclic enolethers via Hetero-Diels-Alder reaction, were further functionalized in some model reactions. The feasibility of performing the same reaction type using a chiral Lewis-acid catalyst to produce optically enriched products was investigated. Finally, the racemisation of optically enriched 1,6-dioxaspiro[5.5]undecane under acidic conditions was examined.

In wasps of the genera *Vespa*, *Dolichovespula* and *Goniozus*, represented in this thesis by their species *V. germanica*, *V. vulgaris*, *D. media*, *D. saxonica*, *G. nephantidis* and *G. legneri* the following spiroacetals were identified and synthesized as pure enantiomers:

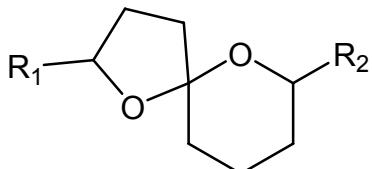


2-Methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane **15**
(*2R,6S*), (*2S,6R*)

2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane **14**
(*2R,6S,8R*), (*2S,6R,8S*), (*2S,6R,8R*)/(*2R,6S,8S*)

2-Ethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane **28**
(*2R,6S*), (*2S,6R*)

1,7-Dioxaspiro[5.5]undecane **13** (rac.)



7-Ethyl-2-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decane **12**
(*2R,5R,7R*), (*2S,5S,7S*), (*2S,5R,7R*), (*2R,5S,7S*)

2-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decane **10**
(*2R,5R*), (*2R,5S*), (*2S,5R*), (*2S,5S*)

7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decane **9**
(*2S,5S*), (*2R,5R*)

2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decane **11**
(*2R,5S,7R*), (*2S,5R,7S*), (*2S,5S,7R*), (*2R,5R,7S*)

Structural and geometrical properties of the synthesized compounds were comprehensively elucidated and specified by NMR-spectroscopy.

Absolute configurations of the natural spiroacetals in wasps were determined by combined chiral gas chromatography and mass spectrometry and comparison with synthetic reference material.

According to mass spectral data acquired from extracts of the venom glands of *Ropalidia flavopicta* and *Ropalidia sumatrae*, the structures of five novel spiroacetals were postulated and synthesized: 2,8-dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecane **61**, 2-ethyl-8-methyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecane **62**, 8-methyl-2-propyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecane **63**, 2-butyl-8-methyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecane **64** and 2,9-dimethyl-1,8-dioxaspiro[6.6]tridecane **65**. These represent uncommon ring sizes, as they consist of a six- and a seven-membered ring and two seven-membered rings, respectively.

Acrolein and 2-methylenetetrahydropyrane **82** reacted in an Hetero-Diels-Alder reaction to yield 1,6-dioxaspiro[5.5]undec-2-ene **84**, which was further functionalized by addition-reactions to the enolic double bond. Some model reactions under Markovnikov as well as anti-Markovnikov conditions were performed, and the following compounds were synthesized: 2-methoxy-1,6-dioxaspiro[5.5]undecane **89**, 3-hydroxy-1,6-dioxaspiro[5.5]-undecane **90** and 3-methoxy-1,6-dioxaspiro[5.5]undecane **91** with different relative configurations and 3-nitrito-1,6-dioxaspiro[5.5]undecane **92**. The diverse geometries of the compounds were comprehensively studied by NMR-experiments.

The same type of HDA reaction was utilized to get optically active products using a chiral catalyst, 3-adamantyl-5-methylsalicylaldehyde-1-aminoindan-2-ol-imin-Cr(III)Cl-complex **93**, that was self-prepared in both chiral forms. It was possible to reach an enantiomeric excess of up to 40 %ee, however, variation of the reaction conditions did not improve the ee-value. The educt acrolein appeared to be too reactive. This was supported by better results with methylvinylketone as the oxabutadiene moiety. Nevertheless, hydrogenation yielding the 1,6-dioxaspiro[5.5]undecane, olean **13**, had no effect on the enantiomeric excess. Preparative gas chromatography was used to get olean **13**, the pheromone of the olive fly *Bactrocera oleae*, of high optical purity.

During investigations on the racemisation behaviour of optically enriched 1,6-dioxaspiro[5.5]undecane **13** it was found, that there must be at least a medium acidic environment present in order to induce noticeable racemisation within certain time. Under neutral conditions or in pure state, the compound will remain configurationally stable.

10. Experimenteller Teil

10.1 Allgemeines

Reagenzien, Lösungsmittel und Reaktionsbedingungen

Synthesen mit feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Schutzgas (Stickstoff oder Argon) durchgeführt. Hierfür benötigte wasserfreie Lösungsmittel wurden entweder kommerziell von Fluka und Merck bezogen oder nach gängigen Methoden absolutiert⁵⁶.

Die für die Synthesen verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Merck, Fluka, Aldrich, Lancaster, ABCR und EGA bezogen und, sofern nicht anders erwähnt, ohne vorherige Reinigung eingesetzt.

Die für Naturstoffextrakte und deren chromatographische Fraktionierung verwendeten Lösungsmittel wurden von der Firma Merck in SupraSolv- und LichroSolv-Qualität bezogen.

NMR-Spektroskopie

NMR-Spektren wurden an den Geräten AV 400 und AMX 400 (400 MHz für Protonen- und 101 MHz für ¹³C-Spektren), sowie DRX 500 (500 MHz für Protonenspektren) der Firma Bruker aufgenommen. Kalibriert wurde auf das jeweilige Lösungsmittelsignal oder auf den zugesetzten internen Standard Tetramethylsilan TMS.

Gaschromatographie

Gaschromatographische Trennungen wurden mit einem Carlo Erba GC 6000 Vega Series 2 mit FID (Flammenionisationsdetektor), sowie mit Hilfe eines HP 6890 der Firma Agilent mit Split/Splitless-Injektor und FID durchgeführt. Die Bestimmung von optischen Reinheiten erfolgte mittels eines Carlo Erba Fractovap Series 2150. Als Träger- und Brenngas diente Wasserstoff. Die Trennungen wurden mit folgenden Säulen durchgeführt:

- 30 m Optima-5, ID 0.25 mm, FD 0.25 µm, Macherey und Nagel
- 30 m DB 5, ID 0.25 mm, FD 0.25 µm, J&W Scientific
- 30 m CPSil 8 LB/MS, ID 0.25 mm, FD 0.25 µm, Varian
- 25 m 6-T-2,3-Me-β-CD, 50% in OV1701, FD nicht angegeben, eigene Herstellung

Gaschromatographie-Massenspektrometrie

Gaschromatographisch-massenspektrometrische Untersuchungen wurden mit folgenden Kopplungen aus GC und MS mit Elektronenstoßionisation (70 eV) und Helium als Trägergas durchgeführt:

- Quadrupol-Massenspektrometer MD 800 mit vorgeschaltetem Gaschromatographen GC 8060, ausgerüstet mit Split/Splitless-Injektor, der Firma Fisons Instruments, Säulen:
 - 30 m DB 5 ms, ID 0.25 mm, FD 0.25 µm, J&W Scientific
 - 60 m CPSil 8 LB/MS, ID 0.25 mm, FD 0.25 µm, Varian
 - 30 m CP8944 VF-5 ms, ID 0.25 mm, FD 0.25 µm, Varian
- Sektorfeldmassenspektrometer VG 70/250 der Firma VG Analytical mit vorgeschaltetem Gaschromatographen HP 5890 der Firma Hewlett-Packard mit Split/Splitless-Injektor,
Säule: 25 m Hydrodex-β-6-TBDMS, ID 0.25 mm, Macherey und Nagel

Präparative Gaschromatographie

Die präparative gaschromatographische Trennung wurde mit zwei Geräten durchgeführt:

- HP 5890 der Firma Hewlett-Packard mit Split/Splitless-Injektor, der mit einem Fraktionensammler der Firma Gerstel gekoppelt und mit Stickstoff als Trägergas betrieben wurde,
Säule: 25 m Dickfilm-Kapillarsäule, 6-T-2,3-Me-β-CD in OV1701, AD 0.8 mm, ID 0.5 mm, eigene Herstellung
- Varian Aerograph 1440, betrieben mit Helium als Trägergas. Die Fraktionen wurden manuell gesammelt durch Auskondensieren des Eluats in einem in flüssigen Stickstoff eintauchenden Teflonschlauch,
Säule: gepackt, 1.7 m, 6-T-2,3-Me-β-CD (6.9% in 50/50 SE52), 5 mm ID, eigene Herstellung

Drehwertbestimmungen

Die Drehwerte optisch aktiver Verbindungen wurden mit dem Polarimeter 341 der Firma Perkin-Elmer in 10 cm Küvetten bei einer Wellenlänge von 546 nm (Hg) bestimmt.

Dünnschichtchromatographie

Für die dünnenschichtchromatographischen Untersuchungen wurden fertig beschichtete Aluminiumfolien der Firma Merck, Kieselgel 60 F₂₅₄, eingesetzt. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht oder mittels Molybdatophosphorsäure (10% in Ethanol) und anschließender Wärmebehandlung.

Säulenchromatographie

Die säulenchromatographischen Trennungen wurden an Kieselgel (Partikelgröße 32-63 µm, Porengröße 60 Å) der Firma ICN bei einem Überdruck von 0.2-0.5 bar durchgeführt. Die jeweilige Laufmittelzusammensetzung ist in den Versuchsvorschriften angegeben.

Schmelzpunktbestimmungen

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunktbestimmer apotec der Firma Kleinfeld Labortechnik bestimmt.

10.2 Probenbehandlung und Synthesen zu Kapitel 3

10.2.1 Probenvorbereitung

Probenherkunft

Aus der Gegend von Tübingen stammen die Proben von *D. media* sowie jeweils eine von zwei Proben von *V. germanica* und *V. vulgaris* ("A"). Die Wespenarbeiterinnen wurden im August und September 2004 gefangen und nach anschließender Trennung von Abdomen und Kopf+Thorax wurden Pentanextrakte angefertigt; für *D. media* von insgesamt 46 Individuen, im Falle von *V. vulgaris* und *V. germanica* wurden 22 bzw. 25 Individuen extrahiert.

Die anderen beiden Proben von *V. vulgaris* und *V. germanica* ("B") stammen aus dem schwedischen Falsterbo und wurden im August 2004 gewonnen. Es handelte sich hierbei um Abdomen- und Kopf+Thorax-Extrakte von 23 Individuen bei *V. vulgaris* und 29 bei *V. germanica*.

Die Extrakte von *D. saxonica* wurden von Prof. Jan Tengö (Uppsala Universitet, Ecological Research Station, Ölands Skogsby) angefertigt. Auch hier erfolgte eine vorherige Trennung von Abdomen und Kopf+Thorax.

Proben von Kopfextrakten von *G. legneri* und *G. nephantidis* wurden von Ian C. Hardy (University of Nottingham, UK) zur Verfügung gestellt.

Fraktionierung (Vespinae-Proben)

Die Abdomenextrakte wurden auf ein Volumen von etwa 10 µl eingeengt und anschließend säulenchromatographisch über Kieselgel (aufgeschlämmtes Volumen etwa 2 ml) fraktioniert. Begonnen wurde mit reinem Pentan als Laufmittel. Der Gradient wurde sukzessive in Schritten von 5-10 ml über 100:1, 50:1, 20:1 und 10:1 bis hin zu 1:1 Pentan:Essigester verändert und Fraktionen in entsprechenden Volumina aufgefangen.

Die erhaltenen Eluate wurden aufkonzentriert (50-500 µl) und erneut gaschromatographisch-massenspektrometrisch untersucht.

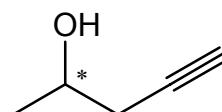
In der ersten Fraktion befanden sich ausschließlich Kohlenwasserstoffe. Die Spiroacetale waren in der zweiten Fraktion enthalten, nur in einem Fall bei *D. media* auch in der dritten Fraktion. Die übrigen Fraktionen repräsentierten das restliche Spektrum an Insekteninhaltstoffen, wurden aber nicht weiter bearbeitet.

10.2.2 Synthese geschützter optisch aktiver Alkinole

(R)- und (S)-Pent-4-in-2-ol 39

In etwa 70 ml DMSO wurden 6 g (~60 mmol) Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex vorgelegt und auf circa 15°C gekühlt. Anschließend wurden 2.5 g (42.9 mmol) (*S*)-Propylenoxid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von kaltem Wasser wurde hydrolysiert und die wässrige/DMSO-haltige Phase im Anschluss 8 Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum bei nicht unter 50 mbar eingeengt. Es wurden 3 g Rohprodukt erhalten und ohne weitere Aufreinigung für die nächste Stufe eingesetzt.

Die Synthese für den (*R*)-Alkohol wurde analog durchgeführt.

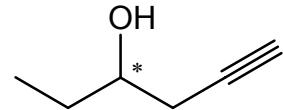


¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.28 (d, 3H, J=6.1 Hz, H1); 2.07 (t, 1H, J=2.7 Hz, H5); 2.30-2.43 (m, 2H, H3); 3.98 (sext, 1H, J=6.0 Hz, H2)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 22.29 (q, C1); 28.94 (t, C3); 66.17 (d, C2); 70.70 (d, C5); 81.02 (s, C4)

(R)- und (S)-Hex-5-in-3-ol **40**

Die Synthese wurde analog der von Pent-4-in-2-ol **39** durchgeführt.



Aus 6g (~60 mmol) Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex und 3.0 g (41.7 mmol) (S)-Butylenoxid **37** in etwa 50 ml DMSO wurden 4.1 g Rohprodukt erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

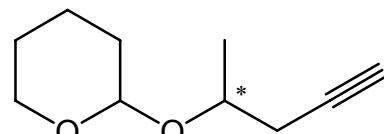
Die Synthese für den (R)-Alkohol verlief analog.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.96 (t, 3H, J=7.4 Hz, H1); 1.52-1.62 (m, 2H, H2); 1.91 (s, 1H, OH); 2.04 (t, 1H, J=2.7 Hz, H6); 2.28-2.46 (m, 2H, H4); 3.69 (quint, 1H, J=6.0 Hz, H3)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 10.00 (q, C1); 27.01 (t, C4); 29.21 (t, C2); 70.82 (d, C6); 71.35 (d, C3); 81.06 (s, C5)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 40 (9), 41 (37), 42 (3), 43 (6), 50 (3), 51 (3), 52 (1), 53 (3), 55 (2), 57 (8), 59 (100), 60 (3), 68 (2), 69 (10), 74 (1), 77 (1), 79 (2), 98 (0.02, M⁺)

(2'S)- und (2'R)-2-(Pent-4-in-2-yloxy)tetrahydropyran **41**



Das zuvor hergestellte (S)-Pent-4-in-2-ol **39** (3 g) wurde in

50 ml abs. Dichlormethan aufgenommen, mit 9 ml (98 mmol) Dihydropyran und 200 mg PPTS versetzt und 1 d gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum abdestilliert und das Produkt säulenchromatographisch über Kieselgel abgetrennt (Laufmittel Petrolether:Essigester 20:1). Es wurden 5.25 g (31.2 mmol, 73% über 2 Stufen) Produkt erhalten.

Die Synthese für das (R)-Produkt wurde analog durchgeführt.

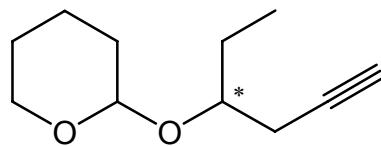
¹H-NMR [500 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.25/1.33 (2d, 3H, J=6.1 Hz, H1'); 1.49-1.60 (m, 4H, H3, H4, H5); 1.67-1.76 (m, 1H, H3); 1.80-1.88 (m, 1H, H4); 1.98/2.00 (2t, 1H, J=2.7 Hz, H5'); 2.28-2.60 (m, 2H, H3'); 3.47-3.54 (m, 1H, H6); 3.85-3.40 (m, 2H, H2', H6); 4.72/4.76 (2dd, 1H, J=3.0 Hz, J=4.7 Hz, H2)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 18.94/21.09 (2q, C1'); 19.56/19.77 (2t, C4); 25.47/25.49 (2t, C5); 25.81/27.18 (2t, C3'); 30.92/31.04 (2t, C3); 62.44/62.69 (2t, C6); 69.78/69.80 (2d, C5'); 70.67/70.98 (2d, C2'); 81.23/81.56 (2s, C4'); 96.86/97.85 (2d, C2)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (35), 41 (52), 42 (4), 43 (21), 44 (3), 45 (6), 51 (2), 53 (3), 55 (16), 56 (21), 57 (14), 65 (12), 66 (7), 67 (34), 68 (3), 79 (2), 81 (2), 83 (4), 85 (100), 86 (5), 95 (3), 97 (2), 101 (9), 129 (2), 153 (0.3), 168 (0.2, M⁺)

(3'S)- und (3'R)-2-(Hex-5-in-3-yloxy)-tetrahydropyran **42**

Die Synthese wurde analog zu der von 2-(Pent-4-in-2-yloxy)-tetrahydropyran **41** durchgeführt. Aus 4.1 g des zuvor hergestellten (*S*)-Hex-5-in-3-ol-Rohprodukts, 9.5 ml (105 mmol) Dihydropyran und 200 mg PPTS in 70 ml abs. Dichlormethan wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 20:1) 6.89 g (37.8 mmol, 90% über 2 Stufen) Produkt erhalten.



Die Synthese für das (*R*)-Produkt verlief analog.

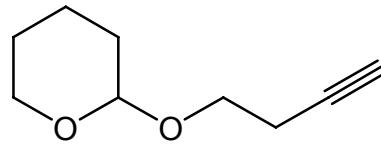
¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.92/0.98 (2t, 3H, J=7.4 Hz, H1'); 1.49-1.78 (m, 7H, H2', H3, H4, H5); 1.78-1.88 (m, 1H, H4); 1.96/1.98 (2t, 1H, J=2.8 Hz, H6'); 2.36-2.61 (m, 2H, H4'); 3.46-3.53 (m, 1H, H6); 3.63-3.79 (m, 2H, H3'); 3.87-3.99 (m, 1H, H6); 4.67/4.79 (2dd, 1H, J=3.1 Hz, J=4.3 Hz, H2)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 9.73/10.31 (2q, C1'); 20.06/20.15 (2t, C4); 23.43/25.33 (2t, C4'); 25.87/25.89 (2t, C5); 26.46/27.98 (2t, C2'); 31.32/31.35 (2t, C3); 63.31/63.75 (2t, C6); 70.04/70.11 (2d, C6'); 75.27/77.78 (2d, C3'); 81.60/81.99 (2s, C5'); 97.27/99.49 (2d, C2)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (22), 40 (3), 41 (28), 42 (3), 43 (13), 44 (2), 51 (2), 52 (2), 53 (9), 54 (2), 55 (14), 56 (21), 57 (15), 59 (2), 65 (2), 66 (2), 67 (15), 77 (3), 79 (20), 80 (3), 81 (9), 82 (2), 83 (4), 85 (100), 86 (7), 95 (2), 101 (12), 143 (2)

2-(But-3-inyloxy)-tetrahydropyran **106**

Die Synthese wurde analog zu der von 2-(Pent-4-in-2-nyloxy)-tetrahydropyran **41** durchgeführt. Aus 1.5 g (21.4 mmol) But-3-in-1-ol, 4.9 ml (53 mmol) Dihydropyran und 80 mg PPTS in 15 ml abs. Dichlormethan wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 15:1) 2.82 g (18.3 mmol, 85%) Produkt erhalten.

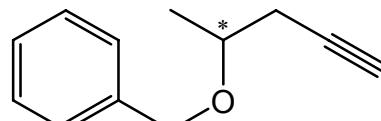


¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.48-1.64 (m, 4H, H3, H4, H5); 1.68-1.76 (m, 1H, H3); 1.78-1.90 (m, 1H, H4); 1.98 (t, 1H, J=2.8 Hz, H4'); 2.50 (dt, 2H, J=7.0 Hz, J=2.8 Hz, H2'); 3.48-3.62 (m, 2H, H6, H1'); 3.80-3.93 (m, 2H, H6, H1'); 4.65 (t, 1H, J=3.6 Hz, H2)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 19.41 (t, C4); 19.96 (t, C2'); 25.43 (t, C5); 30.55 (t, C3); 62.24 (t, C6); 65.33 (t, C1'); 69.20 (d, C4'); 81.85 (s, C3'); 98.79 (d, C2)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 37 (3), 39 (34), 39 (16), 40 (14), 41 (61), 42 (8), 43 (23), 44 (4), 45 (1), 47 (1), 50 (8), 51 (12), 52 (12), 53 (63), 54 (10), 55 (33), 56 (25), 57 (23), 58 (1), 59 (1), 65 (2), 66 (2), 67 (26), 68 (3), 69 (4), 70 (1), 71 (3), 77 (1), 79 (11), 80 (1), 81 (3), 82 (1), 83 (8), 85 (100), 86 (6), 91 (1), 93 (1), 95 (5), 96 (7), 97 (2), 98 (4), 99 (9), 100 (3), 101 (3), 109 (2), 110 (1), 111 (1), 115 (2), 124 (1), 125 (2), 126 (1), 153 (1, M⁺-1)

(R)- und (S)-2-Benzyloxypent-4-in **107**



In 55 ml abs. THF wurden 2.74 g (*S*)-Pent-4-in-2-ol **39** (Rohprodukt) vorgelegt und zu dieser Lösung portionsweise 2.14 g (54 mmol, 60%ige Suspension in Paraffinöl) Natriumhydrid zugegeben. Die Temperatur sollte dabei nur leicht ansteigen. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurden 6.6 ml (54.8 mmol) Benzylbromid zugetropft und der Ansatz 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 20 ml Wasser und Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Produktgemisch wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit einem Laufmittelgradienten von 60:1 → 20:1 (Petrolether:Essigester) gereinigt.

Es wurden 4.47 g (25.7 mmol, 69% über 2 Stufen) Produkt erhalten.

Die Synthese für das (*R*)-Produkt wurde analog durchgeführt.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.32 (d, 3H, J=6.1 Hz, H1); 2.01 (t, 1H, J=2.7 Hz, H5); 2.34-2.54 (m, 2H, H3); 3.70 (sext, 1H, J=6.1 Hz, H2); 4.57 (s, 2H, Ph-CH₂); 7.27-7.37 (m, 5H, arom. H)

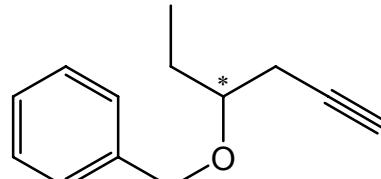
¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 19.7 (q, C1); 26.2 (t, C3); 70.1 (d, C5); 70.9 (t, Ph-C); 73.4 (d, C2); 81.4 (s, C4); 127.8/128.5 (d, arom. C); 138.7 (s, arom. C)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 38 (2), 39 (9), 40 (1), 41 (2), 43 (2), 50 (1), 51 (3), 52 (1), 63 (2), 64 (1), 65 (10), 66 (1), 67 (1), 77 (4), 78 (1), 79 (3), 89 (3), 91 (100), 92 (8), 105 (7), 107 (1), 120 (2), 129 (1), 130 (1), 131 (1), 132 (1), 133 (1), 135 (4), 173 (2, M⁺-1)

(R)- und (S)-3-Benzylbenzylhex-5-in **108**

Die Synthese wurde analog zu der von 2-Benzylxypent-4-in **107** durchgeführt. Aus 3.5 g des zuvor hergestellten (S)-Hex-5-in-3-ol-Rohprodukts, 2.0 g (50 mmol, 60%ige Suspension in Paraffinöl) Natriumhydrid und 6.0 ml (49 mmol) Benzylbromid in 60 ml abs. THF wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 60:1→20:1) 5.26 g (28.0 mmol, 85% über 2 Stufen) Produkt erhalten.

Die Synthese für das (R)-Produkt wurde analog durchgeführt.



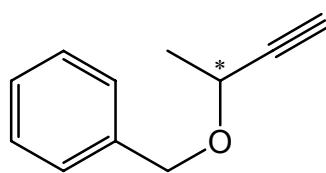
¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.96 (t, 3H, J=6.4 Hz, H1); 1.63-1.77 (m, 2H, H2); 2.00 (t, 1H, J=2.6 Hz, H6); 2.38-2.52 (m, 2H, H4); 3.50 (quin, 1H, J=6.5 Hz, H3); 4.53/4.65 (2d, 2H, J=11.7 Hz, Ph-CH₂); 7.25-7.37 (m, 5H, arom. H)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 9.70 (q, C1); 23.50 (t, C4); 26.70 (t, C2); 69.96 (d, C6); 71.47 (t, Ph-C); 78.49 (d, C3); 81.46 (s, C5); 127.71/127.89/128.48 (d, arom. C); 138.68 (s, arom. C)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (9), 40 (1), 41 (2), 50 (2), 51 (3), 52 (1), 53 (1), 57 (3), 62 (1), 63 (3), 65 (16), 66 (1), 67 (1), 77 (7), 78 (2), 79 (5), 89 (10), 91 (100), 92 (12), 105 (8), 106 (1), 107 (2), 115 (2), 120 (9), 128 (1), 129 (3), 130 (2), 131 (2), 132 (1), 133 (2), 149 (9), 150 (1), 159 (1), 187 (1, M⁺-1)

(R)- und (S)-2-Benzylbenzylbut-3-in **109**

Die Synthese wurde analog zu der von 2-Benzylbenzylpent-4-in **107** durchgeführt. Aus 1.0 g (14.2 mmol) (S)-But-3-in-2-ol, 0.8 g



(20 mmol, 60%ige Suspension in Paraffinöl) Natriumhydrid und 2.4 ml (20 mmol) Benzylbromid in 20 ml abs. THF wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 60:1→20:1) 2.22 g (13.9 mmol, 98%) Produkt erhalten.

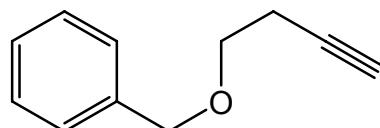
Die Synthese für das (R)-Produkt wurde analog durchgeführt.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.45 (d, 3H, J=6.6 Hz, H1); 2.43 (d, 1H, J=2.0 Hz, H4); 4.18 (dq, 1H, J=6.6 Hz, J=2.0 Hz, H2); 4.47/4.75 (2d, 2H, J=11.7 Hz, Ph-CH₂); 7.23-7.35 (m, 5H, arom. H)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 22.07 (q, C1); 64.20 (d, C2); 70.47 (t, Ph-C); 83.71 (s, C3); 127.73/128.02/128.41 (d, arom. C); 137.85 (s, arom. C)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 37 (1), 38 (3), 39 (15), 40 (1), 41 (2), 43 (5), 50 (12), 51 (20), 52 (7), 53 (18), 54 (11), 55 (1), 62 (2), 63 (5), 65 (19), 66 (1), 72 (1), 74 (2), 75 (1), 77 (39), 78 (13), 79 (41), 80 (3), 82 (1), 83 (1), 89 (7), 91 (100), 92 (44), 93 (3), 105 (16), 107 (23), 108 (2), 115 (8), 116 (3), 117 (5), 118 (1), 128 (2), 129 (7), 130 (10), 131 (3), 145 (2), 159 (2, M⁺-1)

Benzylbenzylbut-3-in **110**



Die Synthese wurde analog zu der von 2-Benzylbenzylpent-4-in **107** durchgeführt. Aus 2.0 g (28.6 mmol) But-3-in-2-ol, 1.76 g (44 mmol, 60%ige Suspension in Paraffinöl) Natriumhydrid und 4.8 ml (40 mmol) Benzylbromid in 45 ml abs. THF wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 60:1→20:1) 4.14 g (25.9 mmol, 90%) Produkt erhalten.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 2.00 (t, 1H, J=2.7 Hz, H4); 2.51 (dt, 2H, J=6.8 Hz, J=2.7, H2); 3.61 (t, 2H, J=6.8 Hz, H1); 4.57 (s, 2H, Ph-CH₂); 7.26-7.38 (m, 5H, arom. H)

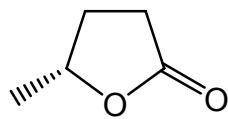
¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 20.01 (t, C2); 68.26 (t, C1); 69.45 (d, C4); 73.12 (t, Ph-C); 81.41 (s, C3); 127.82/128.54 (d, arom. C); 138.14 (s, arom. C)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 37 (1), 38 (2), 39 (9), 40 (1), 41 (1), 50 (4), 51 (6), 52 (2), 53 (5), 54 (2), 62 (1), 63 (3), 64 (2), 65 (14), 66 (1), 77 (9), 78 (2), 79 (4), 83 (1), 89 (5), 91 (100), 92 (7), 104 (3), 105 (16), 106 (1), 115 (2), 117 (1), 128 (1), 129 (6), 130 (2), 131 (5), 132 (2), 145 (3), 159 (12), 160 (1, M⁺)

10.2.3 Synthese optisch aktiver γ -Lactone (Malonestersynthese)

(R)- γ -Valerolacton **46**

In 200 ml abs. Ethanol wurden 4.63 g (85 mmol) Natriummethylat vorgelegt, anschließend 14.2 ml (93 mmol) Malonsäurediethylester **43** zugetropft und 20 min gerührt. Nach Kühlen auf 0°C wurden über einen Zeitraum von ca. 60 min 5 ml (71.5 mmol) (R)-Propylenoxid **36** zugetropft. Der Ansatz wurde über Nacht gerührt und dann 4.3 g (107 mmol) NaOH, gelöst in 150 ml Wasser, zugegeben. Danach wurde zum Sieden erhitzt und das Ethanol dabei über eine offene Vigreux-Kolonne entfernt. Mit Salzsäure wurde die Lösung anschließend auf pH<2 eingestellt und dann fünf Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das verbliebene Zwischenprodukt wurde 17 Stunden lang auf 140°C erhitzt. Nachfolgende säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Pentan:Diethylether 1:2) ergab 1.4 g eines nicht sauberen Rohprodukts; nach Kugelrohr-Destillation wurden 1.05 g (10.5 mmol, 15%) Produkt erhalten.



¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.42 (d, 3H, J=6.4 Hz, H5); 1.78-1.89 (m, 1H, H3); 2.32-2.41 (m, 1H, H3); 2.55 (dd, 1H, J=9.4 Hz, J=3.4 Hz, H2); 2.56 (dd, 1H, J=9.4 Hz, J=1.4 Hz, H2); 4.60-4.69 (m, 1H, H4)

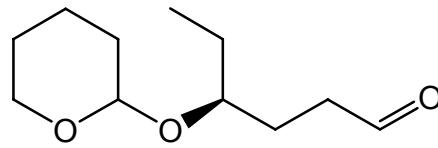
¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 21.09 (q, C5); 29.10 (t, C3); 29.74 (t, C2); 77.35 (d, C4); 177.34 (s, C1)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 37 (2), 38 (3), 39 (16), 40 (7), 41 (50), 42 (10), 43 (35), 44 (5), 45 (5), 49 (1), 50 (2), 51 (2), 52 (1), 53 (3), 55 (19), 56 (100), 57 (14), 71 (2), 85 (49), 86 (2), 99 (4), 100 (5, M⁺)

10.2.4 Synthese optisch aktiver γ -Lactone (Hydroborierung A)

(S)-4-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-hexanal 111

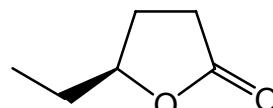
Zu 24 ml einer einmolaren Lösung von $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ in THF (72 mmol Hydrid) wurden bei einer Temperatur von 0-10°C 20.5 ml (41 mmol) einer zweimalaren Lösung von 2-Methyl-2-butene in THF zugetropft und anschließend noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem der Ansatz wieder auf unter 10°C abgekühlt war, wurden 3.8 g (20.9 mmol) (S)-2-(Hex-5-in-3-yloxy)-tetrahydropyran **42** zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor unter Eiskühlung vorsichtig 0.8 g (20 mmol) NaOH, gelöst in 7 ml Wasser, und nachfolgend 4.4 ml (77 mmol) 30%ige H_2O_2 -Lösung zugetropft wurden. Nach 45-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurden Wasser und Diethylether zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Produktgemisch wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel Petrolether: Essigester 6:1) gereinigt. Es wurden 1.53 g (7.65 mmol, 37%) Produkt, sowie 1.6 g (8.8 mmol, 43%) Edukt zurück erhalten.



MS (EI, 70 eV) [m/z]: 42 (10), 43 (31), 44 (4), 45 (2), 51 (1), 53 (4), 54 (2), 55 (37), 56 (16), 57 (21), 58 (1), 59 (1), 65 (1), 67 (13), 68 (1), 69 (6), 70 (3), 71 (1), 79 (2), 81 (46), 82 (3), 83 (4), 84 (3), 85 (100), 86 (5), 87 (1), 98 (2), 99 (32), 100 (2), 101 (7), 115 (1)

(S)- γ -Caprolacton **53**

Ein Gemisch aus 1.5 g (7.5 mmol) (S)-4-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-hexanal **111**, 8.6 g (23 mmol) PDC und 17ml DMF wurde über Nacht gerührt und anschließend 150 ml Wasser sowie 20 ml Diethylether zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt.



Es wurden 1.8 g Produkt erhalten, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde. Zusammen mit 150 mg *p*-TSA und 20 ml Methanol wurde eine Stunde bei 60 °C gerührt.

Anschließend wurde im Vakuum eingeengt und nach Säulenchromatographie über Kieselgel 410 mg (3.6 mmol, 48%) Produkt erhalten.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.01 (t, 3H, J=7.4 Hz, H6); 1.66 (dquint, 1H, J=13.8 Hz, J=7.0 Hz, H5); 1.77 (dquint, 1H, J=13.8 Hz, J=7.0 Hz, H5); 1.87 (m, 1H, H3); 2.32 (dq, 1H, J=12.8 Hz, J=6.7 Hz, H3); 2.54 (dd, 2H, J=9.1 Hz, J=7.1 Hz, H2); 4.44 (quint, 1H, J=6.7 Hz, H4)

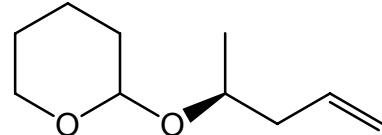
¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 9.44 (q, C6); 27.50 (t, C3); 28.51 (t, C2); 28.87 (t, C5); 82.21 (d, C4); 177.35 (s, C1)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 37 (1), 38 (2), 39 (14), 40 (3), 41 (11), 42 (21), 43 (3), 50 (1), 51 (1), 53 (2), 54 (1), 55 (14), 56 (14), 57 (18), 58 (1), 59 (1), 70 (11), 71 (1), 85 (100), 86 (11), 87 (1), 113 (1), 114 (1, M⁺)

10.2.5 Synthese optisch aktiver γ -Lactone (Hydroborierung B)

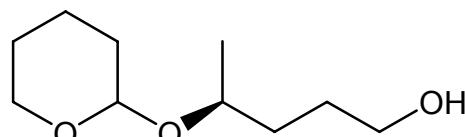
2-((S)-Pent-4-en-2-yloxy)-tetrahydropyran **47**

Eine Lösung von 1.53 g (9.11 mmol) 2-((S)-Pent-4-en-2-yloxy)-tetrahydropyran **41** in 10 ml Petrolether wurde mit 125 mg Lindlar-Katalysator versetzt und anschließend bei Normaldruck solange hydriert, bis die entsprechende Menge an Wasserstoff, 204 ml, verbraucht war (Dauer ca. 2.5 h). Vom Katalysator wurde abfiltriert und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Es wurden 1.52 g Produkt erhalten, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.



(S)-4-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-pentan-1-ol **49**

Das Alken **47** wurde in 20 ml abs. THF vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Dann wurden 17 ml (17 mmol) einer einmolaren Lösung von BH₃·THF in THF zugetropft und der Ansatz 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0°C wurde vorsichtig 1 ml Wasser zugetropft, gefolgt von 3.3 g (82 mmol) NaOH, gelöst in 10 ml Wasser. Im Anschluss erfolgte die Zugabe von 5.7 ml (100 mmol) 30%iger H₂O₂-Lösung und der Ansatz wurde noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden



Wasser und Diethylether zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Produktgemisch wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel Petrolether: Essigester 1:1) gereinigt.

Es wurden 1.1 g (5.85 mmol, 64% über 2 Stufen) Produkt erhalten.

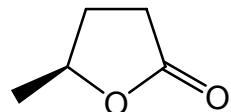
¹H-NMR [500 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 1.02/1.26 (2t, 3H, J=6.2 Hz, H5); 1.30-1.76 (m, 10H, H2, H3, H3', H4', H5'); 3.32-3.39/3.79-3.85 (2m, 2H, H6'); 3.39-3.46/3.49-3.57 (2m, 2H, H1); 3.71/3.88 (2sext, 1H, J=6.2 Hz, H4); 4.64/4.67 (2t, 1H, J=3.4 Hz, H2')

¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 19.36/21.86 (2q, C5); 19.91/20.19 (2t, C4'); 25.90/25.99 (2t, C3); 29.05/29.35 (2t, C5'); 31.48/31.63 (2t, C3'); 33.30/34.37 (2t, C2); 62.06/62.60 (2t, C6'); 62.75/62.82 (2t, C1); 71.13/74.05 (2d, C4); 96.14/98.56 (2d, C2')

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (14), 41 (63), 42 (9), 43 (35), 44 (6), 45 (29), 47 (1), 51 (1), 53 (5), 55 (27), 56 (32), 57 (21), 58 (3), 59 (2), 65 (1), 67 (17), 69 (91), 70 (8), 71 (5), 73 (2), 74 (1), 77 (1), 82 (1), 83 (2), 85 (100), 87 (48), 88 (2), 101 (11), 102 (1), 103 (3), 105 (1), 129 (1)

(S)-γ-Valerolacton **46**

Zu einer Lösung von 1.1 g (S)-4-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-pentan-1-ol

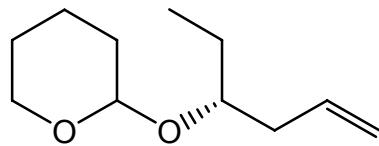


49 in 20 ml DMF wurden 11.25 g (~5 eq.) PDC gegeben, und der Ansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 250 ml Wasser wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, im Vakuum eingeengt und Reste von DMF im Hochvakuum entfernt.

Der Rückstand wurde in 20 ml Methanol aufgenommen und nach Zugabe von 150 mg *p*-TSA drei Stunden bei 65°C am Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum ergab eine säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 3:1) 319 mg (3.19 mmol; 55% über zwei Stufen) Produkt.

Charakterisierung s. (R)-γ-Valerolacton (10.2.3)

2-((R)-Hex-5-en-3-yloxy)-tetrahydropyran **48**



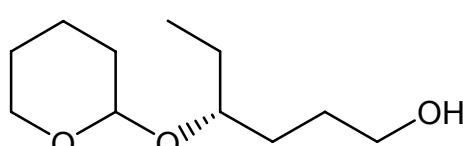
Die Synthese wurde analog zu der von 2-((S)-Pent-4-en-2-yloxy)-tetrahydropyran **47** durchgeführt. Aus 4.7 g (25.8 mmol) 2-((R)-Hex-5-en-3-yloxy)-tetrahydropyran **42** und 300 mg Lindlar-Katalysator in 50 ml Petrolether wurden nach Verbrauch der berechneten Menge an Wasserstoff 4.69 g Produkt erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

¹H-NMR [500 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.88/0.95 (2t, 3H, J=7.2 Hz, H1'); 1.46-1.63 (m, 6H, H2', H3, H4, H5); 1.67-1.75 (m, 1H, H3); 1.79-1.88 (m, 1H, H4); 2.23-2.40 (m, 2H, H4'); 3.46-3.52/3.89-3.96 (2m, 2H, H6); 3.62/3.63 (2quint, 1H, J=6.0 Hz, H3'); 4.68/4.71 (2t, 1H, J=3.7 Hz, H2); 5.01-5.16 (m, 2H, H6'); 5.75-5.93 (m, 1H, H5')

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 9.24/10.05 (2q, C1'); 19.78/19.82 (2t, C4); 25.48 (t, C5); 25.59/25.82 (2t, C2'); 31.03/31.12 (2t, C3); 37.61/39.13 (2t, C4'); 62.57/62.60 (2t, C6); 76.73/77.48 (2d, C3'); 97.08/97.86 (2d, C2); 116.51/116.90 (2t, C6'); 134.92/135.55 (2d, C5')

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (21), 41 (46), 42 (5), 43 (12), 44 (2), 45 (1), 51 (1), 53 (4), 55 (28), 56 (8), 57 (12), 58 (1), 59 (3), 65 (1), 67 (16), 68 (1), 69 (1), 81 (1), 82 (2), 83 (9), 85 (100), 86 (5), 101 (4), 143 (2)

(R)-4-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-hexan-1-ol **50**



Die Synthese wurde analog zu der von (S)-4-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-pentan-1-ol **49** durchgeführt. Aus 4.69 g 2-((R)-Hex-5-en-3-yloxy)-tetrahydropyran **48** (Rohprodukt), 30 ml abs. THF und 12.7 ml (38 mmol) Hydrid einer einmolaren Lösung von BH₃·THF in THF, sowie 1.3 g (30 mmol) NaOH und 2.5 ml (~40 mmol) 30%iger H₂O₂-Lösung wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 2:1) 3.23 g (16 mmol; 65% über zwei Stufen) Produkt erhalten.

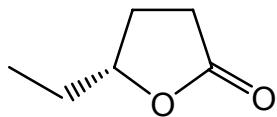
¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.95 (t, 3H, J=7.4 Hz, H6); 1.42-1.86 (m, 12H, H2, H3, H3', H4', H5'); 1.98 (s, 1H, OH); 3.38-3.89 (m, 5H, H1, H4, H6'); 4.60 (t, 1H, J=3.5 Hz, H2');

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 9.99/10.02 (2q, C6); 19.57/19.63 (2t, C4'); 25.43/25.57 (2t, C5'); 26.09/26.28 (2t, C5); 30.18/30.21/30.63/30.78 (2x2t, C3, C3'); 34.19/34.22 (2t, C2); 62.36/62.41 (2t, C6'); 67.83/67.87 (2t, C1); 72.95/73.12 (2d, C4); 98.92/98.95 (2d, C2')

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (20), 41 (55), 42 (5), 43 (18), 44 (2), 45 (1), 51 (1), 53 (4), 55 (44), 56 (16), 57 (17), 59 (7), 65 (1), 67 (21), 68 (1), 69 (1), 81 (1), 82 (2), 83 (11), 85 (100), 86 (5), 98 (1), 101 (5), 143 (1)

(R)-γ-Caprolacton **53**

Die Synthese wurde analog zu der von (S)-γ-Valerolacton **46** durchgeführt. Aus 3.22 g (16 mmol) (R)-4-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-hexan-1-ol **50**, 60 ml DMF und 30 g (~80 mmol) PDC, sowie 350 mg *p*-TSA und 50 ml Methanol wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 3:1) 1.28 g (11.2 mmol; 70% über zwei Stufen) Produkt erhalten.

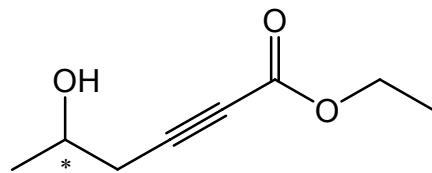


Charakterisierung s. (S)-γ-Caprolacton (10.2.4)

10.2.6 Synthese optisch aktiver δ-Lactone

(R)- und (S)-5-Hydroxy-2-hexinsäureethylester **55**

In 30 ml abs. THF wurden 2.5 ml (25 mmol) Propiolsäureethylester **54** vorgelegt und im Aceton-Stickstoff-Kältebad auf unter -80°C abgekühlt. Anschließend wurden 15.6 ml (25 mmol, 1.6 M in Hexan) nBuLi mittels Spritzenpumpe über einen Zeitraum von ca. 45 min so zugetropft, dass die Temperatur unter -80°C gehalten wurde. Danach wurden 3.1 ml (25 mmol) BF₃·Et₂O zugetropft, gefolgt von 1.1 ml (17 mmol) (S)-Propylenoxid **36**. Der Ansatz wurde 40 min bei unter -80°C weiter gerührt. Unter kräftigem Rühren wurden dann 10 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung zugetropft, und der Ansatz wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von Wasser und Diethylether wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet



und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 3:1) ergaben 2.58 g (16.5 mmol, 97%) Produkt.

Die Synthese für das (*R*)-Produkt wurde analog durchgeführt.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.31 (t, 3H, J=7.1 Hz, H2'); 1.32 (d, 2H, J=6.1 Hz, H6); 2.46-2.57 (m, 2H, H4); 2.89 (s, 1H, OH); 4.06 (sext, 1H, J=6.1 Hz, H5); 4.23 (q, 2H, J=7.1 Hz, H1')

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 14.03 (q, C2'); 22.62 (q, C6); 29.13 (t, C4); 62.00 (t, C1'); 75.09 (s, C2); 85.64 (s, C3); 153.65 (s, C1)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 37 (8), 38 (22), 39 (42), 40 (7), 41 (5), 42 (5), 43 (35), 45 (100), 46 (2), 49 (1), 50 (3), 51 (3), 53 (8), 54 (1), 55 (7), 56 (7), 61 (1), 62 (2), 63 (2), 66 (97), 67 (44), 68 (4), 69 (8), 70 (1), 73 (1), 77 (1), 79 (2), 84 (83), 85 (5), 93 (2), 94 (3), 95 (11), 97 (13), 109 (1), 111 (39), 112 (37), 113 (3)

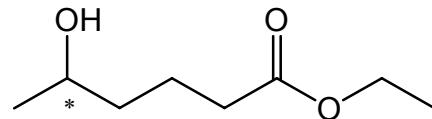
(*R*)- und (*S*)-5-Hydroxyhexansäureethylester **57**

In einem Lösemittelgemisch aus etwa 25 ml Petrolether und 5 ml Diethylether wurden 2.58 g (16.5 mmol) (*S*)-5-Hydroxy-2-hexinsäureethylester **55** aufgenommen und nach Zugabe von 45 mg Pd/C (10% Pd) 50 min bei 10 bar Wasserstoffdruck hydriert. Vom Katalysator wurde abfiltriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Es wurden 2.37 g Produkt erhalten, welches ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

Die Synthese für das (*R*)-Produkt wurde analog durchgeführt.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.23 (t, 3H, J=7.0 Hz, H2'); 1.37 (d, 3H, J=6.4 Hz, H6); 1.46-1.52 (m, 1H, H4); 1.81-1.95 (m, 3H, H3, H4); 2.39-2.61 (m, 2H, H2); 3.71 (q, 2H, J=7.0 Hz, H1'); 4.39-4.48 (m, 1H, H5)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 18.44 (q, C2'); 18.55 (t, C3); 21.70 (q, C6); 29.22 (t, C2); 29.60 (t, C4); 58.45 (t, C1'); 76.95 (d, C5); 171.88 (s, C1)

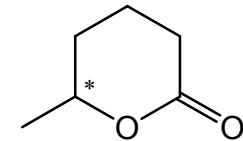


MS (EI, 70 eV) [m/z]: 37 (1), 39 (34), 40 (7), 41 (50), 42 (90), 43 (73), 44 (13), 45 (100), 46 (4), 47 (1), 50 (1), 51 (2), 53 (4), 55 (39), 56 (3), 57 (7), 58 (4), 60 (38), 61 (18), 62 (1), 67 (3), 68 (12), 69 (33), 70 (42), 71 (29), 72 (2), 73 (14), 74 (1), 81 (1), 85 (5), 86 (2), 87 (5), 88 (77), 89 (4), 96 (3), 97 (23), 98 (2), 99 (26), 100 (1), 101 (2), 113 (3), 114 (3), 115 (16), 116 (14), 117 (1), 142 (2), 145 (1)

(R)- und (S)- δ -Caprolacton **59**

Der Hydroxyester **57** wurde in 40 ml abs. Dichlormethan aufgenommen, und nach Zugabe von 200 mg PPTS über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 2:1) gereinigt. Es wurden 1.65 g (14.5 mmol, 85% über 3 Stufen) Produkt erhalten.

Die Synthese für das (R)-Produkt wurde analog durchgeführt.



$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CDCl_3] δ [ppm]: 1.38 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, H6); 1.47-1.56 (m, 1H, H4); 1.80-1.96 (m, 3H, H3, H4); 2.39-2.63 (m, 2H, H2); 4.40-4.49 (m, 1H, H5)

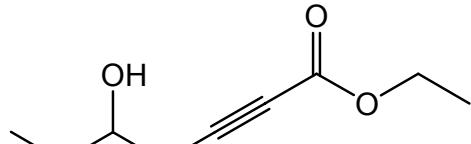
$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, CDCl_3] δ [ppm]: 18.65 (t, C3); 21.81 (q, C6); 29.33 (t, C2); 29.71 (t, C4); 77.05 (d, C5); 171.97 (s, C1)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (15), 40 (4), 41 (19), 42 (100), 43 (24), 44 (2), 45 (1), 53 (1), 55 (23), 56 (1), 70 (45), 71 (9), 85 (1), 99 (4), 114 (3, M^+)

$[\alpha]_{546\text{nm}}^{20} = 27.7$ ($c = 1.4$ in CHCl_3), (R)-Enantiomer

(R)- und (S)-5-Hydroxy-2-heptinsäureethylester **56**

Die Synthese wurde analog zu der von 5-Hydroxy-2-hexinsäureethylester **55** durchgeführt. Aus 3.8 ml (38 mmol) Propiolsäureethylester **54**, 23.8 ml (38 mmol, 1.6 M in Hexan) nBuLi, 4.8 ml (38 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und 2.0 ml (23 mmol) (S)-Butylenoxid **37** in 50 ml abs. THF wurden nach



säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 4:1) in quantitativer Ausbeute 4.04 g Produkt erhalten.

Die Synthese für das (*R*)-Produkt wurde analog durchgeführt.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.95 (t, 3H, J=7.3 Hz, H7); 1.28 (t, 3H, J=7.2 Hz, H2'); 1.50-1.65 (m, 2H, H6); 2.44 (s, 1H, OH); 2.43-2.57 (m, 2H, H4); 3.75 (quint, 1H, J=6.4 Hz, H5); 4.19 (q, 2H, J=7.1 Hz, H1')

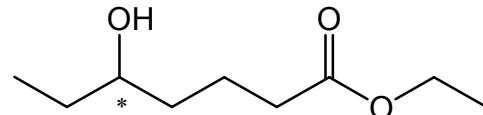
¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 9.91 (q, C7); 14.08 (q, C2'); 27.21 (t, C4); 29.38 (t, C6); 62.06 (t, C1'); 70.89 (d, C5); 74.95 (s, C2); 86.16 (s, C3); 153.82 (s, C1)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 37 (2), 38 (10), 39 (33), 40 (6), 41 (24), 42 (4), 43 (12), 44 (2), 45 (6), 50 (2), 51 (3), 52 (1), 53 (5), 55 (5), 56 (6), 57 (8), 58 (2), 59 (46), 60 (2), 65 (2), 66 (68), 67 (41), 68 (5), 69 (9), 70 (1), 73 (1), 77 (2), 79 (4), 81 (1), 84 (100), 85 (7), 86 (1), 87 (1), 94 (4), 95 (23), 96 (2), 97 (18), 98 (1), 111 (30), 112 (61), 113 (7), 125 (16), 126 (1), 141 (2)

(*R*)- und (*S*)-5-Hydroxyheptansäureethylester **58**

Die Synthese wurde analog zu der von 5-Hydroxyhexansäureethylester **57** durchgeführt. Aus 3.95 g (23 mmol) (*S*)-5-Hydroxy-2-heptinsäureethylester **56** und 90 mg Pd/C (10% Pd) in 30 ml Petrolether/Diethylether-Gemisch wurden nach zweistündigem Hydrieren bei 10 bar Wasserstoffdruck 4.1 g Produkt erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

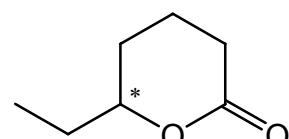
Die Synthese für das (*R*)-Produkt wurde analog durchgeführt.



(*R*)- und (*S*)-6-Ethyltetrahydropyran-2-on **60**

Die Synthese wurde analog zu δ-Caprolacton **59** durchgeführt. Aus 4.1 g (*S*)-5-Hydroxyheptansäureethylester **58** (Rohprodukt) und 230 mg PPTS in 50 ml abs. Dichlormethan wurden nach zweitägigem Rühren bei Raumtemperatur und säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 2:1) 2.66 g (20.8 mmol, 90% über 3 Stufen) Produkt erhalten.

Die Synthese für das (*R*)-Produkt wurde analog durchgeführt.



¹H-NMR [500 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.98 (t, 3H, J=7.5 Hz, H2'); 1.46-1.55 (m, 1H, H5); 1.58-1.75 (m, 2H, H1'); 1.78-1.93 (m, 3H, H4, H5); 2.39-2.60 (m, 2H, H3); 4.17-4.23 (m, 1H, H6)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 9.44 (q, C2'); 18.56 (t, C4); 27.37 (t, C5); 28.83 (t, C1'); 29.57 (t, C3); 81.92 (d, C6); 172.10 (s, C2)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 37 (1), 39 (39), 41 (84), 42 (100), 43 (47), 44 (4), 45 (1), 49 (1), 50 (2), 51 (3), 52 (2), 53 (5), 54 (9), 55 (49), 56 (36), 57 (12), 58 (1), 65 (1), 67 (2), 68 (2), 70 (47), 71 (60), 72 (3), 84 (2), 99 (74), 100 (13), 101 (1), 128 (2, M⁺)

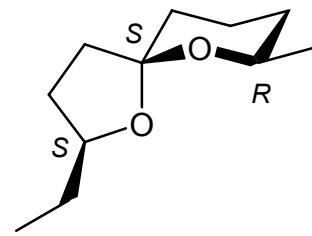
[α]_{546nm}²⁰ = -56.4 (c = 0.58 in CHCl₃), (S)-Enantiomer

10.2.7 2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan 11

(2*S*,5*S*,7*R*)-2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11b**

Eine Lösung von 140 mg (0.805 mmol) (*R*)-2-Benzyloxypent-4-in **107** in 1 ml abs. THF wurde auf -78°C abgekühlt und im Anschluss 0.55 ml (0.88 mmol, 1.6 M in Hexan) nBuLi zugetropft (Dauer ca. 10 min). Der Ansatz wurde für eine Stunde bei -78°C gerührt, bevor 0.1 ml (>1 eq.) BF₃·Et₂O und weitere 1 ml abs. THF zugetropft wurden. Danach wurden 96 mg (0.84 mmol) (*S*)-γ-Caprolacton **53**, gelöst in 0.5 ml abs. THF, in einer Portion zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde innerhalb von ca. 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurden zunächst 2 mL einer 2:1 Lösung von Ammoniumchlorid:Ammoniak und dann Wasser und Diethylether zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel Petrolether Essigester 2:1) wurden 150 mg (0.52 mmol, 65%) Zwischenprodukt (s. Abb. 3-12) erhalten und ohne weitere Charakterisierung weiter umgesetzt.

Das Zwischenprodukt wurde in 4 ml abs. Ethylacetat aufgenommen, 45 mg Pd/C (10% Pd) zugegeben und dann bei Normaldruck 26 Stunden hydriert. Der Katalysator wurde über einer kleinen Menge Kieselgel abfiltriert, das Lösemittel anschließend im Vakuum entfernt und das



Produkt säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel Pentan:Diethylether 50:1) gereinigt. Es wurden 61 mg (0.33 mmol; 41% über 2 Stufen) Produkt erhalten.

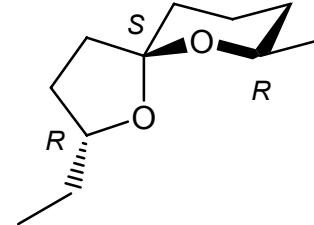
¹H-NMR [400 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 0.95 (t, 3H, J=7.5 Hz, H2'); 1.11-1.17 (m, 1H, H8_{ax}); 1.15 (d, 3H, J=6.4 Hz, H1''); 1.38-1.44 (m, 1H, H8_{eq}); 1.47-1.60 (m, 5H, H4, H9_{eq}, H10, H1'); 1.65-1.84 (m, 3H, H3, H1'); 1.96-2.08 (m, 2H, H4, H9_{ax}); 3.88-3.96 (m, 1H, H2); 4.08 (ddq, 1H, J=12.6 Hz, J=6.3, J=2.3 Hz, H7)

¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 10.82 (q, C2'); 21.02 (t, C9); 22.35 (q, C1''); 29.97 (t, C3); 31.10 (t, C1'); 33.29 (t, C8); 33.93 (t, C10); 39.42 (t, C4); 66.36 (d, C7); 82.14 (d, C2); 105.81 (s, C5)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (26), 41 (60), 42 (32), 43 (34), 44 (3), 45 (5), 51 (2), 53 (14), 55 (81), 56 (14), 57 (27), 58 (11), 59 (2), 65 (2), 66 (2), 67 (9), 69 (58), 70 (13), 71 (11), 72 (7), 73 (15), 79 (5), 81 (7), 83 (35), 84 (16), 85 (61), 86 (3), 91 (2), 93 (4), 94 (5), 95 (12), 97 (77), 98 (4), 99 (4), 109 (5), 110 (3), 111 (10), 112 (61), 113 (12), 114 (35), 115 (100), 116 (6), 119 (3), 125 (7), 126 (6), 137 (4), 140 (10), 155 (41), 156 (3), 169 (1), 183 (1), 184 (4, M⁺)

(2*R*,5*S*,7*R*)-2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11d**

Eine Lösung von 167 mg (1.00 mmol) 2-((*R*)-Pent-4-in-2-yloxy)-tetrahydropyran **41** in 2 ml abs. THF wurde auf -78°C abgekühlt und anschließend 0.6 ml (1 mmol, 1.6 M in Hexan) nBuLi langsam zugetropft. Der Ansatz wurde für eine Stunde bei -78°C gerührt und dann 107 mg (0.94 mmol) (*R*)-γ-Caprolacton **53**, gelöst in 0.5 ml abs. THF, in einer Portion zugegeben. Der Ansatz wurde auf -40°C erwärmt und bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Unter starkem Rühren wurden im Anschluss 1.5 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung zugetropft und danach das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gebracht. Zur Aufarbeitung wurden Wasser und Diethylether zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Es wurden 250 mg Zwischenprodukt (s. Abb. 3-7) erhalten und ohne weitere Reinigung und Charakterisierung umgesetzt.



Das Zwischenprodukt wurde in einem Lösemittelgemisch, bestehend aus etwa 10 ml Petrolether und 3 ml Diethylether, aufgenommen, mit 10 mg Pd/C (10 % Pd) versetzt und 3 Stunden bei 10 bar Wasserstoffdruck hydriert. Vom Katalysator wurde abfiltriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Zugabe von etwa 5 ml Methanol und einem Tropfen konz. HCl wurde der Ansatz eine Stunde gerührt. Zur Aufarbeitung wurden Wasser und Petrolether zugegeben, die Phasen separiert und die wässrige Phase noch viermal mit Petrolether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 40:1) ergab 31 mg (0.168 mmol; 18%) Produkt.

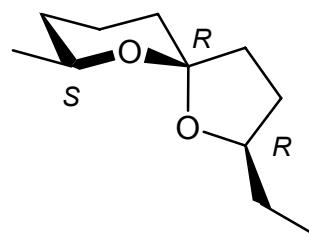
¹H-NMR [400 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 0.90 (t, 3H, J=7.5 Hz, H2'); 1.16 (d, 3H, J=6.1 Hz, H1''); 1.08-1.17 (m, 1H, H8_{ax}); 1.23-1.32 (m, 1H, H3); 1.38-1.43 (m, 2H, H8_{eq}, H1'); 1.47-1.67 (m, 5H, H4, H9_{eq}, H10, H1'); 1.94-2.05 (m, 3H, H3, H4, H9_{ax}); 4.00-4.08 (m, 2H, H2, H7)

¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 10.39 (q, C2'); 20.93 (t, C9); 22.48 (q, C1''); 29.04 (t, C1'); 29.64 (t, C3); 33.25 (t, C8); 33.97 (t, C10); 38.34 (t, C4); 66.48 (d, C7); 79.30 (d, C2); 106.06 (s, C5)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (12), 40 (4), 41 (27), 42 (18), 43 (30), 44 (2), 45 (3), 53 (7), 54 (4), 55 (46), 56 (10), 57 (20), 58 (9), 59 (2), 65 (1), 67 (6), 68 (4), 69 (38), 70 (12), 71 (11), 72 (6), 73 (14), 77 (1), 79 (3), 81 (4), 82 (2), 83 (24), 84 (12), 85 (44), 86 (3), 91 (1), 93 (3), 94 (3), 95 (9), 96 (3), 97 (60), 98 (4), 99 (4), 109 (3), 110 (1), 111 (5), 112 (65), 113 (11), 114 (25), 115 (100), 116 (7), 119 (2), 125 (6), 126 (11), 127 (1), 128 (1), 137 (3), 140 (12), 141 (1), 155 (36), 156 (4), 169 (2), 183 (2), 184 (4, M⁺)

(2*R*,5*R*,7*S*)-2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11c**

Die Synthese wurde analog zu der des (2*S*,5*S*,7*R*)-Produkts **11b** durchgeführt. Aus 208 mg (1.2 mmol) (*S*)-2-Benzyloxypent-4-in **107**, 0.83 ml (1.3 mmol, 1.6 M in Hexan) nBuLi, 0.16 ml BF₃·Et₂O, 193 mg (1.7 mmol) (*R*)-γ-Caprolacton **53** in 3 ml abs. THF wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 3:1) 227 mg (0.79 mmol; 65%) Zwischenprodukt (s. Abb. 3-12) erhalten.

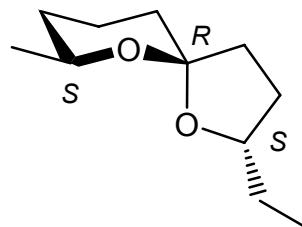


Hydrierung mit 40 mg Pd/C (10% Pd) in 4 ml Ethylacetat bei Normaldruck für 20 h und anschließende säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Pentan:Diethylether 75:1) ergaben 98 mg (0.53 mmol; 44% über 2 Stufen) Produkt.

Charakterisierung s. (2*S*,5*S*,7*R*)-2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11b**.

(2*S*,5*R*,7*S*)-2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11a**

Die Synthese wurde analog zu der des (2*S*,5*S*,7*R*)-Produkts **11b** durchgeführt. Aus 205 mg (1.18 mmol) (*S*)-2-Benzylloxypent-4-in **107**, 0.83 ml (1.3 mmol, 1.6 M in Hexan) nBuLi, 0.16 ml $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, 157 mg (1.38 mmol) (*S*)- γ -Caprolacton **53** in 3 ml abs. THF wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 3:1) 209 mg (0.73 mmol; 61%) Zwischenprodukt (s. Abb. 3-12) erhalten.



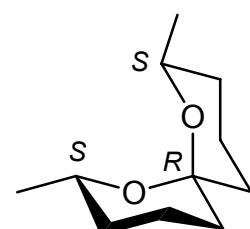
Hydrierung mit 40 mg Pd/C (10% Pd) in 4 ml Ethylacetat bei Normaldruck für 24 h und anschließende säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Pentan:Diethylether 75:1) ergaben 84 mg (0.46 mmol; 39% über 2 Stufen) Produkt.

Charakterisierung s. (2*R*,5*S*,7*R*)-2-Ethyl-7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11d**.

10.2.8 2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **14**

(2*S*,6*R*,8*S*)-2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **14a**

Die Synthese wurde analog zu der von (2*S*,5*S*,7*R*)-2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11b** durchgeführt. Aus 210 mg (1.2 mmol) (*S*)-2-Benzylloxypent-4-in **107**, 0.83 ml (1.3 mmol, 1.6 M in Hexan) nBuLi, 0.16 ml $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, 150 mg (1.3 mmol) (*S*)- δ -Caprolacton **59** in 3 ml abs. THF wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 3:1) 246 mg (0.85 mmol; 71%) Zwischenprodukt (s. Abb. 3-12) erhalten.



Hydrierung mit 40 mg Pd/C (10% Pd) in 4 ml Ethylacetat bei Normaldruck für 24 h und anschließende säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Pentan:Diethylether 100:1) ergaben 78 mg (0.42 mmol; 35% über 2 Stufen) Produkt.

¹H-NMR [400 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 1.12 (dq, 2H, J=12.8 Hz, J=4.0 Hz, H3/9_{ax}); 1.17 (d, 6H, J=6.4 Hz, 2xCH₃); 1.31 (dt, 2H, H=13.2 Hz, J=4.5 Hz, H5/11_{ax}); 1.37-1.45 (m, 4H, H3/9_{eq}, H4/10_{eq}); 1.64(dm, 2H, J=13.0 Hz, H5/11_{eq}); 2.05 (tq, 2H, J=13.3 Hz, J=4.2 Hz, H4/10_{ax}); 3.75 (ddq, 2H, J=12.8 Hz, J=6.2 Hz, J=2.2 Hz, H2/8)

¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 19.41 (t, C4/10); 22.29 (q, 2xCH₃); 33.28 (t, C3/9); 35.71 (t, C5/11); 65.21 (d, C2/8); 96.13 (s, C6)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (14), 40 (5), 41 (33), 42 (25), 43 (37), 44 (3), 45 (7), 53 (5), 54 (3), 55 (36), 56 (4), 57 (3), 58 (10), 59 (1), 65 (1), 67 (4), 68 (3), 69 (29), 70 (9), 71 (9), 73 (9), 77 (2), 79 (3), 81 (2), 83 (18), 84 (10), 85 (3), 94 (2), 95 (2), 97 (53), 98 (4), 99 (5), 109 (2), 111 (4), 112 (100), 113 (11), 114 (41), 115 (96), 116 (7), 123 (1), 125 (9), 133 (2), 140 (19), 141 (3), 169 (3), 184 (11, M⁺), 185 (2)

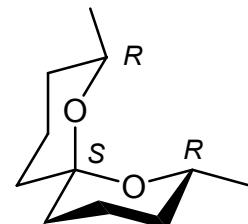
(2*R*,6*S*,8*R*)-2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **14d**

Die Synthese wurde analog zu der von (2*R*,5*S*,7*R*)-2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11d** durchgeführt. Aus 450 mg (2.68 mmol) 2-((*R*)-Pent-4-in-2-yloxy)-tetrahydropyran **41**, 1.7 ml (2.72 mmol, 1.6 M in Hexan) nBuLi und 355 mg (2.68 mmol) (*R*)-δ-Caprolacton **59** in 18 ml abs. THF wurden 765 mg Zwischenprodukt (s. Abb. 3-7) erhalten und ohne Reinigung weiter eingesetzt.

Nach Hydrierung mit 20 mg Pd/C (10% Pd) in 25 ml Lösemittelgemisch (Petrolether/Diethylether) bei 20 bar für 3 h, Wiederaufnehmen mit Methanol und Zusatz von HCl wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 50:1) 272 mg (1.48 mmol; 55%) Produkt erhalten.

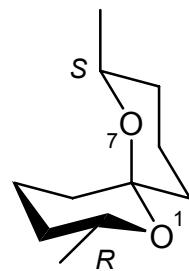
$$[\alpha]_{546\text{nm}}^{20} = 74.6 \text{ (c = 1.0 in CHCl}_3)$$

Übrige Charakterisierung s. (2*S*,6*R*,8*S*)-Produkt **14a**.



(2S,8R)/(2R,8S)-2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **14b/c**

Die Synthese wurde analog zu der von (2S,5S,7R)-2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11b** durchgeführt. Aus 140 mg (0.805 mmol) (*R*)-2-Benzylloxypent-4-in **107**, 0.55 ml (0.88 mmol, 1.6 M in Hexan) nBuLi, 0.10 ml $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, 100 mg (0.88 mmol) (*S*)- δ -Caprolacton **59** in 2.5 ml abs. THF wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 3:1) 135 mg (0.47 mmol; 58%) Zwischenprodukt (s. Abb. 3-12) erhalten.



Hydrierung mit 45 mg Pd/C (10% Pd) in 4 ml Ethylacetat bei Normaldruck über 23 h und anschließende säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Pentan:Diethylether 50:1) ergaben 54 mg (0.29 mmol; 36% über 2 Stufen) Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, C_6D_6] δ [ppm]: 1.07 (dq, 1H, $J=13.5$ Hz, $J=4.1$ Hz, H_{5ax}); 1.09-1.18 (m, 2H, H_{9ax}, H_{3ax}); 1.16 (d, 3H, $J=6.1$ Hz, H_{1'}); 1.20 (d, 3H, $J=6.1$ Hz, H_{1''}); 1.25-1.44 (m, 4H, H_{3eq}, H_{4eq}, H_{9eq}, H_{10eq}); 1.52-1.64 (m, 2H, H_{10ax}, H₁₁); 1.66-1.73 (m, 1H, H₁₁); 1.75 (tq, 1H, $J=13.5$ Hz, $J=4.1$ Hz, H_{4ax}); 1.93 (dm, 1H, $J=13.5$ Hz, H_{5eq}); 3.45 (ddq, 1H, $J=12.5$ Hz, $J=6.3$ Hz, $J=3.0$ Hz, H₈); 4.28 (ddq, 1H, $J=12.6$ Hz, $J=6.1$ Hz, $J=2.3$ Hz, H₂)

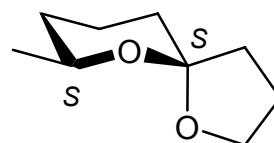
$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, C_6D_6] δ [ppm]: 19.14 (t, C₁₀); 19.28 (t, C₄); 22.16 (q, C_{1''}); 22.39 (q, C_{1'}); 30.33 (t, C₁₁); 32.65 (t, C₉); 33.55 (t, C₃); 36.66 (t, C₅); 65.96 (d, C₂); 68.57 (d, C₈); 97.15 (s, C₆)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (23), 41 (58), 42 (34), 43 (36), 44 (3), 45 (7), 51 (2), 53 (10), 55 (62), 56 (5), 57 (7), 58 (11), 59 (1), 65 (2), 66 (2), 67 (7), 69 (68), 70 (12), 71 (13), 73 (25), 77 (3), 79 (4), 81 (4), 83 (23), 84 (9), 85 (4), 91 (1), 93 (1), 94 (2), 95 (3), 97 (95), 98 (7), 99 (6), 109 (2), 112 (64), 114 (70), 115 (100), 116 (5), 123 (1), 125 (10), 128 (1), 133 (1), 140 (6), 141 (1), 169 (3), 184 (4, M^+)

10.2.9 7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **9**

(5S,7S)-7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **9a**

Die Synthese wurde analog zu der von (2*R*,5*S*,7*R*)-2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11d** durchgeführt. Aus 498 mg (2.96 mmol) 2-((*S*)-Pent-4-in-2-



yloxy)-tetrahydropyran **41**, 1.9 ml (2.96 mmol, 1.6 M in Hexan) nBuLi und 290 mg (3.3 mmol) γ -Butyrolacton in 15 ml abs. THF wurden 677 mg Zwischenprodukt (s. Abb. 3-7) erhalten und ohne Reinigung weiter eingesetzt.

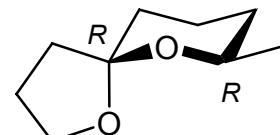
Nach Hydrierung mit 20 mg Pd/C (10% Pd) in 25 ml Lösemittelgemisch (Petrolether/Diethylether) bei 20 bar für 4 h, Wiederaufnehmen mit Methanol und Zusatz von HCl wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Diethylether 30:1) 170 mg (1.08 mmol; 37%) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, C_6D_6] δ [ppm]: 1.12 (dq, 1H, $J=13.2$ Hz, $J=3.9$ Hz, $H_{8\text{ax}}$); 1.15 (d, 3H, $J=6.4$ Hz, CH_3); 1.35-1.62 (m, 6H, H_3 , H_4 , $H_{8\text{eq}}$, $H_{9\text{eq}}$, H_{10}); 1.85-2.08 (m, 3H, H_3 , H_4 , $H_{9\text{ax}}$); 3.86 (dt, 1H, $J=7.9$ Hz, $J=6.1$ Hz, H_2); 3.74 (dt, 1H, $J=7.9$ Hz, $J=6.1$ Hz, H_2); 4.02 (ddq, 1H, $J=12.5$ Hz, $J=6.3$ Hz, $J=2.4$ Hz, H_7);

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, C_6D_6] δ [ppm]: 20.98 (t, C9); 22.41 (q, CH_3); 24.25 (t, C3); 33.20 (t, C8); 33.45 (t, C10); 38.39 (t, C4); 66.55 (d, C7); 66.94 (t, C2); 106.03 (s, C5)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 38 (2), 39 (45), 40 (11), 41 (65), 42 (60), 43 (55), 44 (4), 45 (12), 51 (2), 52 (1), 53 (8), 54 (3), 55 (36), 56 (21), 57 (10), 58 (1), 65 (2), 67 (4), 68 (4), 69 (14), 70 (7), 71 (5), 72 (5), 73 (5), 77 (1), 79 (2), 81 (2), 83 (6), 84 (100), 85 (11), 86 (11), 87 (80), 88 (4), 95 (2), 96 (1), 97 (23), 98 (2), 111 (2), 112 (11), 113 (1), 114 (3), 115 (5), 126 (2), 141 (2), 156 (3, M^+)

(5*R*,7*R*)-7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **9b**



Die Synthese wurde wie für das (5*S*,7*S*)-Produkt **9a** analog zu der von (2*R*,5*S*,7*R*)-2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11d** durchgeführt. Aus 400 mg (2.38 mmol) 2-((*R*)-Pent-4-in-2-yloxy)-tetrahydropyran **41**, 1.5 ml (2.38 mmol, 1.6 M in Hexan) nBuLi und 230 mg (2.7 mmol) γ -Butyrolacton in 15 ml abs. THF wurden 603 mg Zwischenprodukt (s. Abb. 3-7) erhalten und ohne Reinigung weiter eingesetzt.

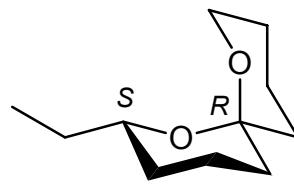
Nach Hydrierung mit 20 mg Pd/C (10% Pd) in 25 ml Lösemittelgemisch (Petrolether/Diethylether) bei 15 bar für 2.5 h, Wiederaufnehmen mit Methanol und Zusatz von HCl wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Pentan:Diethylether 20:1) 144 mg (0.92 mmol; 39%) Produkt erhalten.

Charakterisierung s. (5*S*,7*S*)-Produkt **9a**.

10.2.10 2-Ethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan 28

(2*S*,6*R*)-2-Ethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan 28a

Die Synthese wurde analog zu der von (2*S*,5*S*,7*R*)-2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11b** durchgeführt. Aus 195 mg (1.21 mmol) Benzyloxybut-3-in **110**, 0.80 ml (1.28 mmol, 1.6 M in Hexan) nBuLi, 0.15 ml $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 156 mg (1.21 mmol) (*S*)-6-Ethyltetrahydropyran-2-on **60** in 4 ml abs. THF wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 3:1) 260 mg (0.9 mmol; 75%) Zwischenprodukt (s. Abb. 3-12) erhalten.



Hydrierung mit 54 mg Pd/C (10% Pd) in 4 ml Ethylacetat bei Normaldruck für 22 h und anschließende säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Pentan:Diethylether 40:1) ergaben 103 mg (0.56 mmol; 46% über 2 Stufen) Produkt.

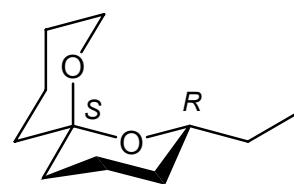
$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, C_6D_6] δ [ppm]: 1.01 (t, 3H, $J=7.3$ Hz, H_{2'}); 1.11 (dq, 1H, $J=12.8$ Hz, H_{3ax}); 1.24-1.49 (m, 8H, H_{3eq}, H_{4eq}, H_{5ax}, H₉, H_{10eq}, H_{11ax}, H_{1'}); 1.50-1.60 (m, 1H, H_{1'}); 1.62-1.68 (m, 2H, H_{5eq}, H_{11eq}); 1.94-2.06 (m, 2H, H_{4ax}, H_{10ax}); 3.49-3.57 (m, 2H, H₂, H_{8eq}); 3.68 (dt, 1H, $J=11.8$ Hz, $J=2.5$ Hz, H_{8ax})

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, C_6D_6] δ [ppm]: 10.60 (q, C_{2'}); 19.17/19.41 (t, C_{4/10}); 25.95 (t, C₉); 29.81 (t, C_{1'}); 31.35 (t, C₃); 36.02/36.37 (t, C_{5/11}); 60.21 (t, C₈); 70.41 (d, C₂); 95.34 (s, C₆)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (16), 41 (46), 42 (16), 43 (19), 44 (2), 45 (1), 51 (1), 53 (8), 55 (57), 56 (13), 57 (8), 58 (4), 59 (4), 65 (2), 67 (13), 68 (28), 69 (20), 70 (9), 71 (12), 72 (2), 73 (8), 77 (2), 79 (3), 80 (1), 81 (4), 82 (10), 83 (39), 84 (8), 85 (3), 86 (1), 87 (2), 93 (2), 95 (5), 97 (18), 98 (100), 99 (15), 100 (23), 101 (84), 102 (4), 109 (3), 110 (12), 111 (24), 112 (2), 126 (27), 127 (3), 128 (4), 129 (11), 137 (3), 139 (3), 154 (2), 155 (11), 156 (1), 184 (9, M⁺)

$[\alpha]_{546\text{nm}}^{20} = -128.5$ (c = 0.26 in CHCl_3)

(2*R*,6*S*)-2-Ethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan 28b



Die Synthese wurde analog zu der von (2*R*,5*S*,7*R*)-2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11d** durchgeführt. Aus 125 mg (0.81 mmol) 2-(But-4-

inyloxy)-tetrahydropyran **106**, 0.5 ml (0.81 mmol, 1.6 M in Hexan) nBuLi und 110 mg (0.86 mmol) (*R*)-6-Ethyltetrahydropyran-2-on **60** in 2 ml abs. THF wurden 200 mg Zwischenprodukt (s. Abb. 3-7) erhalten und ohne Reinigung weiter eingesetzt.

Nach Hydrierung mit 15 mg Pd/C (10% Pd) in 5 ml Lösemittelgemisch (Petrolether/Diethylether) bei Normaldruck für 1.5 h und Behandlung mit PPTS in Dichlormethan über Nacht wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 40:1) 18 mg (0.098 mmol; 12%) Produkt erhalten.

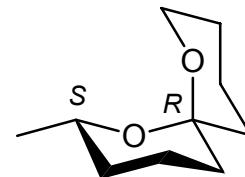
Charakterisierung s. (2*S*,6*R*)-Produkt **28a**.

10.2.11 2-Methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **15**

(2*S*,6*R*)-2-Methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **15a**

Die Synthese wurde analog zu der von (2*S*,5*S*,7*R*)-2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11b** durchgeführt. Aus 200 mg (1.25 mmol) Benzyloxybut-3-in **110**, 0.8 ml (1.28 mmol, 1.6 M in Hexan) nBuLi, 0.15 ml BF₃·Et₂O, 143 mg (1.25 mmol) (*S*)-δ-Caprolacton **59** in 3 ml abs. THF wurden 305 mg Zwischenprodukt (s. Abb. 3-12) erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Hydrierung mit 50 mg Pd/C (10% Pd) in 4 ml Ethylacetat bei Normaldruck für 36 h und anschließende säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Pentan:Diethylether 50:1) ergaben 85 mg (0.29 mmol; 40% über 2 Stufen) Produkt.



¹H-NMR [400 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 1.11 (dq, 1H, J=12.6 Hz, J=4.2 Hz, H_{3ax}); 1.16 (d, 3H, J=6.1 Hz, CH₃); 1.23-1.52 (m, 5H, H_{3eq}, H_{4eq}, H_{5ax}, H₉, H_{10eq}, H_{11ax}); 1.61-1.68 (m, 2H, H_{5eq}, H_{11eq}); 1.94-2.08 (m, 2H, H_{4ax}, H_{10ax}); 3.54 (dd, 1H, J=10.9 Hz, J=4.4 Hz, H_{8eq}); 3.65 (dt, 1H, J=11.2 Hz, J=2.3 Hz, H_{8ax}); 3.75 (ddq, 1H, J=11.8 Hz, J=6.4 Hz, J=2.3 Hz)

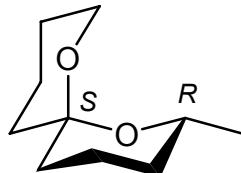
¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 19.07/19.45 (t, C4/10); 22.22 (q, CH₃); 25.90 (t, C9); 33.21 (t, C3); 35.69/36.27 (t, C5/11); 60.18 (t, C8); 65.26 (d, C2); 95.53 (s, C6)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (19), 40 (7), 41 (43), 42 (29), 43 (45), 44 (3), 45 (4), 51 (1), 53 (6), 54 (4), 55 (65), 56 (13), 57 (7), 58 (9), 59 (7), 60 (2), 65 (1), 67 (4), 68 (7), 69 (20), 70 (17), 71 (9), 73 (12), 77 (1), 79 (3), 80 (1), 81 (2), 83 (41), 84 (7), 85 (3), 95 (2), 96 (3), 97 (25), 98

(100), 99 (11), 100 (27), 101 (88), 102 (5), 109 (1), 111 (11), 112 (33), 113 (3), 114 (16), 115 (32), 116 (2), 125 (7), 126 (11), 127 (1), 140 (1), 142 (2), 155 (1), 170 (12, M⁺), 171 (1)

(2*R*,6*S*)-2-Methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **15b**

Die Synthese wurde analog zu der von (2*S*,5*S*,7*R*)-2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11b** durchgeführt. Aus 250 mg (1.43 mmol) (*R*)-2-Benzyloxypent-4-in **107**, 0.95 ml (1.5 mmol, 1.6 M in Hexan) nBuLi, 0.18 ml BF₃·Et₂O, 180 mg (1.8 mmol) δ-Valerolacton in 4.5 ml abs. THF wurden 390 mg Zwischenprodukt (s. Abb. 3-12) erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. Hydrierung mit 80 mg Pd/C (10% Pd) in 5 ml Ethylacetat bei Normaldruck für 36 h und anschließende säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Pentan:Diethylether 50:1) ergaben 150 mg (0.88 mmol; 61% über 2 Stufen) Produkt.

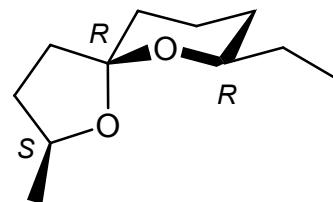


Charakterisierung s. (2*S*,6*R*)-Produkt **15a**.

10.2.12 7-Ethyl-2-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **12**

(2*S*,5*R*,7*R*)-7-Ethyl-2-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **12b**

Die Synthese wurde analog zu der von (2*S*,5*S*,7*R*)-2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11b** durchgeführt. Aus 203 mg (1.27 mmol) (*S*)-2-Benzyloxybut-3-in **109**, 0.83 ml (1.33 mmol, 1.6 M in Hexan) nBuLi, 0.16 ml BF₃·Et₂O, 192 mg (1.65 mmol) (*R*)-6-Ethyltetrahydropyran-2-on **60** in 3 ml abs. THF wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrol-ether:Essigester 3:1) 326 mg (1.13 mmol; 89%) Zwischenprodukt (s. Abb. 3-12) erhalten. Hydrierung mit 40 mg Pd/C (10% Pd) in 4 ml Ethylacetat bei Normaldruck für 24 h und anschließende säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Pentan:Diethylether 75:1) ergaben 107 mg (0.58 mmol; 46% über 2 Stufen) Produkt.



¹H-NMR [400 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 0.98 (t, 3H, J=7.5 Hz, H_{2'}); 1.08-1.19 (m, 1H, H_{8ax}); 1.30 (d, 3H, J=6.1 Hz, H_{1''}); 1.34-1.45 (m, 2H, H_{8eq}, H_{1'}); 1.48-1.60 (m, 5H, H₄, H_{9eq}, H₁₀, H_{1'}); 1.67-1.81 (m, 2H, H₃); 1.96-2.05 (m, 2H, H₄, H_{9ax}); 3.84-3.91 (m, 1H, H₇); 4.08-4.18 (m, 1H, H₂)

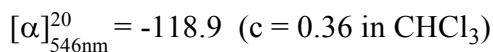
¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 10.49 (q, C_{2'}); 20.94 (t, C₁₀); 23.59 (q, C_{1''}); 29.84 (t, C_{1'}); 31.23 (t, C₈); 32.35 (t, C₃); 34.26 (t, C₁₀); 39.85 (t, C₄); 71.27 (d, C₇); 76.64 (d, C₂); 105.96 (s, C₅)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (9), 40 (3), 41 (26), 42 (10), 43 (26), 44 (2), 45 (2), 53 (4), 54 (3), 55 (35), 56 (12), 57 (10), 58 (2), 59 (5), 67 (4), 68 (10), 69 (12), 70 (6), 71 (7), 72 (3), 73 (1), 79 (2), 81 (2), 82 (1), 83 (30), 84 (6), 85 (10), 93 (2), 95 (4), 96 (1), 97 (6), 98 (64), 99 (12), 100 (15), 101 (100), 102 (6), 109 (2), 110 (1), 111 (23), 112 (2), 113 (1), 126 (11), 127 (2), 128 (2), 129 (6), 137 (3), 140 (1), 155 (13), 156 (2), 169 (2), 184 (2, M⁺)

(2*R*,5*S*,7*S*)-7-Ethyl-2-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **12c**

Die Synthese wurde analog zu der von (2*S*,5*S*,7*R*)-2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11b** durchgeführt. Aus 200 mg (1.25 mmol) (*R*)-2-Benzyloxybut-3-in **109**, 0.8 ml (1.3 mmol, 1.6 M in Hexan) nBuLi, 0.15 ml BF₃·Et₂O, 161 mg (1.26 mmol) (*S*)-6-Ethyltetrahydropyran-2-on **60** in 3.5 ml abs. THF wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 3:1) 268 mg (0.93 mmol; 75%) Zwischenprodukt (s. Abb. 3-12) erhalten.

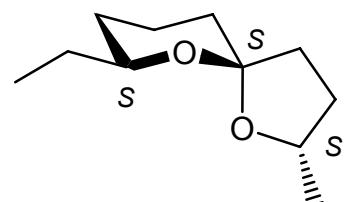
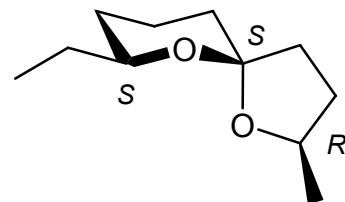
Hydrierung mit 55 mg Pd/C (10% Pd) in 4 ml Ethylacetat bei Normaldruck für 24 h und anschließende säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Pentan:Diethylether 50:1) ergaben 124 mg (0.67 mmol; 53% über 2 Stufen) Produkt.



Übrige Charakterisierung s. (2*S*,5*R*,7*R*)-Produkt **12b**.

(2*S*,5*S*,7*S*)-7-Ethyl-2-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **12a**

Die Synthese wurde analog zu der von (2*S*,5*S*,7*R*)-2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11b** durchgeführt. Aus 200 mg (1.25 mmol) (*S*)-2-Benzyloxybut-3-in **109**, 0.8 ml (1.3 mmol, 1.6 M in Hexan) nBuLi, 0.15 ml BF₃·Et₂O, 160 mg (1.26 mmol) (*S*)-6-Ethyltetrahydropyran-2-on **60** in 3.5 ml abs. THF wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel



Petrolether:Essigester 3:1) 267 mg (0.93 mmol; 74%) Zwischenprodukt (s. Abb. 3-12) erhalten.

Hydrierung mit 50 mg Pd/C (10% Pd) in 4 ml Ethylacetat bei Normaldruck für 36 h und anschließende säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Diethylether 50:1) ergaben 111 mg (0.60 mmol; 48% über 2 Stufen) Produkt.

¹H-NMR [400 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 0.96 (t, 3H, J=7.4 Hz, H2'); 1.08-1.26 (m, 2H, H3, H8_{ax}); 1.18 (d, 3H, J=6.2 Hz, H1''); 1.35-1.45 (m, 2H, H8_{eq}, H1'); 1.51-1.70 (m, 5H, H4, H9_{eq}, H10, H1'); 1.94-2.07 (m, 3H, H3, H4, H9_{ax}); 3.76-3.84 (m, 1H, H7); 4.22 (sext, 1H, J=6.3 Hz, H2)

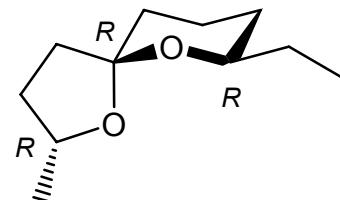
¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 10.32 (q, C2'); 20.92 (t, C9); 21.52 (q, C1''); 29.69 (t, C1'); 31.03 (t, C8); 31.96 (t, C3); 34.24 (t, C10); 38.47 (t, C4); 71.66 (d, C7); 73.79 (d, C2); 106.19 (s, C5)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (13), 41 (33), 42 (13), 43 (27), 44 (2), 45 (2), 52 (1), 53 (5), 55 (49), 56 (14), 57 (12), 58 (2), 59 (4), 65 (1), 67 (9), 68 (17), 69 (18), 70 (9), 71 (12), 72 (6), 73 (2), 77 (2), 79 (2), 80 (2), 81 (4), 83 (43), 84 (9), 85 (11), 91 (1), 93 (3), 95 (6), 98 (100), 99 (14), 100 (27), 101 (97), 102 (5), 109 (4), 111 (31), 112 (3), 113 (2), 119 (1), 126 (15), 127 (2), 128 (3), 129 (7), 137 (4), 140 (2), 155 (15), 156 (1), 169 (2), 184 (1, M⁺)

[α]_{546nm}²⁰ = -44.9 (c = 0.44 in CHCl₃)

(2*R*,5*R*,7*R*)-7-Ethyl-2-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **12d**

Die Synthese wurde analog zu der von (2*S*,5*S*,7*R*)-2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11b** durchgeführt. Aus 250 mg (1.55 mmol) (*R*)-2-Benzyloxybut-3-in **109**, 1.0 ml (1.6 mmol, 1.6 M in Hexan) nBuLi, 0.20 ml BF₃·Et₂O, 245 mg (1.8 mmol) (*R*)-6-Ethyltetrahydropyran-2-on **60** in 4.5 ml abs. THF wurden 429 mg Zwischenprodukt (s. Abb. 3-12) erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.



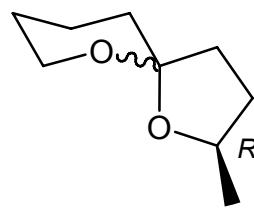
Hydrierung mit 65 mg Pd/C (10% Pd) in 4 ml Ethylacetat bei Normaldruck für 40h und anschließende säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Pentan:Diethylether 50:1) ergaben 76 mg (0.41 mmol; 26% über 2 Stufen) Produkt.

Charakterisierung s. (2*S*,5*S*,7*S*)-Produkt **12a**.

10.2.13 2-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan 10

(2*R*)-2-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan 10c/d

Die Synthese wurde analog zu der von (2*S,5S,7R*)-2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11b** durchgeführt. Aus 193 mg (1.2 mmol) (*R*)-2-Benzylxybut-3-in **109**, 0.8 ml (1.3 mmol, 1.6 M in Hexan) nBuLi, 0.15 ml BF₃·Et₂O, 150 mg (1.3 mmol) δ-Valerolacton in 3.5 ml abs. THF wurden 308 mg Zwischenprodukt (s.Abb. 3-12) erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. Hydrierung mit 50 mg Pd/C (10% Pd) in 4 ml Ethylacetat bei Normaldruck für 36 h und anschließende säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Diethylether 50:1) ergaben 92 mg (0.59 mmol; 49% über 2 Stufen) Produkt. Das Produkt liegt in Form zweier Diastereomere vor, (2*R,5S*)-**10c** und (2*R,5R*)-**10d**, im Verhältnis von etwa 65:35 (s.a. Kap. 3.5.1.7).



¹H-NMR [500 MHz, C₆D₆] 10c δ[ppm]: 1.15 (d, 3H, J=6.0 Hz, CH₃); 1.17-1.28 (m, 2H, H₃, H_{8ax}); 1.42-1.51 (m, 2H, H_{8eq}, H_{9eq}); 1.55-1.65 (m, 3H, H₄, H₁₀); 1.92-2.02 (m, 3H, H₃, H₄, H_{9ax}); 3.56-3.60 (m, 1H, H_{7eq}); 3.96 (dt, 1H, J=11.6 Hz, J=2.5 Hz, H_{7ax}); 4.22 (sext, 1H, J=6.4 Hz, H₂)

¹H-NMR [500 MHz, C₆D₆] 10d (sofern die Signale sicher zugeordnet werden konnten) δ[ppm]: 1.29 (d, 3H, J=6.0 Hz, CH₃); 3.56-3.60 (m, 1H, H_{7eq}); 4.02 (3.96 (dt, 1H, J=11.6 Hz, J=2.3 Hz, H_{7ax}); 4.11 (ddq, 1H, J=12.3 Hz, J=7.5 Hz, J=6.1 Hz, H₂)

¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] 10c δ[ppm]: 20.74 (t, C₉); 21.51 (q, CH₃); 25.83 (t, C₈); 31.91 (t, C₃); 34.71 (t, C₁₀); 38.40 (t, C₄); 61.45 (t, C₇); 74.05 (d, C₂); 105.81 (s, C₅)

¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] 10d δ[ppm]: 20.79 (t, C₉); 23.43 (q, CH₃); 25.94 (t, C₈); 32.22 (t, C₃); 34.60 (t, C₁₀); 39.69 (t, C₄); 61.23 (t, C₇); 76.68 (d, C₂); 105.57 (s, C₅)

MS (EI, 70 eV) 10c [m/z]: 39 (10), 40 (2), 40 (2), 41 (25), 42 (5), 42 (4), 43 (25), 43 (2), 44 (1), 45 (2), 53 (4), 54 (3), 55 (11), 55 (26), 56 (12), 56 (13), 57 (8), 58 (2), 59 (7), 67 (3), 69 (4), 70 (5), 71 (5), 79 (2), 81 (4), 83 (34), 84 (3), 85 (10), 95 (3), 97 (5), 98 (51), 99 (6), 100 (26), 101 (100), 102 (5), 111 (14), 112 (17), 113 (1), 126 (2), 128 (6), 141 (6), 155 (1), 156 (11, M⁺)

MS (EI, 70 eV) 10d [m/z]: 39 (12), 40 (3), 40 (2), 41 (26), 42 (6), 42 (4), 43 (26), 43 (3), 44 (3), 45 (1), 53 (4), 54 (2), 55 (12), 55 (31), 56 (12), 56 (15), 57 (8), 58 (2), 59 (7), 67 (2), 69 (4), 70 (5), 71 (5), 79 (2), 81 (3), 83 (33), 84 (3), 85 (11), 95 (3), 96 (1), 97 (6), 98 (48), 99 (7), 100 (26), 101 (100), 102 (5), 111 (13), 112 (16), 126 (1), 128 (6), 141 (6), 155 (1), 156 (12, M⁺)

$[\alpha]_{546\text{nm}}^{20} = 14.3$ (c = 0.46 in CHCl₃)

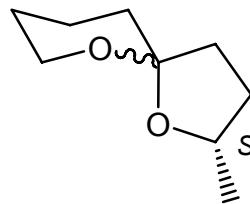
(2S)-2-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **10a/b**

Die Synthese wurde analog zu der von (2*S*,5*S*,7*R*)-2-Ethyl-7-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **11b** durchgeführt. Aus 132 mg (0.825 mmol) (*S*)-2-Benzyloxybut-3-in **109**, 0.58 ml (0.93 mmol, 1.6 M in Hexan) nBuLi, 0.11 ml BF₃·Et₂O, 100 mg (1.0 mmol) δ-Valerolacton in 2.5 ml abs. THF wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 2:1) 200 mg (0.77 mmol; 93%) Zwischenprodukt (s. Abb. 3-12) erhalten.

Hydrierung mit 38 mg Pd/C (10% Pd) in 4 ml Ethylacetat bei Normaldruck für 22 h und anschließende säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Pentan:Diethylether 50:1) ergaben 65 mg (0.42 mmol; 51% über 2 Stufen) Produkt.

Das Produkt liegt in Form zweier Diastereomere vor, (2*S*,5*R*)-**10b** und (2*S*,5*S*)-**10a**, im Verhältnis von etwa 65:35 (s.a. Kap. 3.5.1.7).

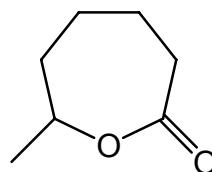
Charakterisierung s. (2*R*)-Produkte **10c/d**.



10.3 Synthesen zu Kapitel 4

10.3.1 7-Methyloxepan-2-on **67**

In 150 ml Chloroform wurden 25 g (~110 mmol) mCPBA vorgelegt und zu dieser Lösung 10.5 g (95 mmol) 2-Methylcyclohexanon **66** zugetropft. Es wurde 3 Stunden gerührt, wobei die anfängliche Wärmeentwicklung durch Kühlung moderiert wurde. Dann erfolgte die Zugabe von etwa 200 ml halbkonzentrierter Na₂CO₃-Lösung. Die Phasen wurden von einander getrennt und die wässrige Phase noch



zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Laufmittel Petrolether:Essigester 1:1). Es wurden 11.2 g (87.2 mmol) Produkt erhalten, das entspricht einer Ausbeute von 91%.

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CDCl_3] δ [ppm]: 1.36 (d, 3H, $J=6.4$ Hz, CH_3); 1.55-1.70/1.85-1.98 (2m, 6H, H3-5); 2.55-2.72 (m, 2H, H2); 4.45 (quin, 1H, $J=6.5$ Hz, H6)

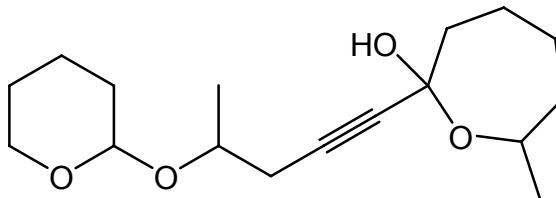
$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, CDCl_3] δ [ppm]: 23.01 (q, CH_3); 23.33 (t, C3); 28.71 (t, C4); 35.44 (t, C2); 36.66 (t, C5); 77.24 (d, C6); 176.03 (s, C1)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (33), 41 (61), 42 (23), 43 (26), 44 (2), 45 (4), 50 (2), 53 (5), 55 (100), 56 (68), 57 (6), 67 (7), 69 (5), 84 (44), 85 (19), 113 (1), 128 (0.7, M^+)

10.3.2 2,8-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecan 61

7-Methyl-2-(4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-1-inyl)-oxepan-2-ol 112

In etwa 50 ml abs. THF wurden 2.6 g (15.5 mmol) 2-(Pent-4-in-2-yloxy)tetrahydropyran **41** vorgelegt und auf -78°C gekühlt. In einer Zeitspanne von ca. 15 min. wurden 6 ml



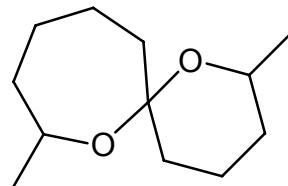
(16.2 mmol, 2.7 M in Heptan) BuLi zugetropft und anschließend eine Stunde bei -78°C gerührt. Dann wurden 1.99 g (15.5 mmol) 7-Methyloxepan-2-on **67**, gelöst in 3 ml abs. THF auf einmal zugegeben. Der Ansatz wurde 1.5 h weiter gerührt und erwärmte sich dabei auf etwa -40°C. Unter kräftigem Rühren wurden anschließend 15 ml ges. NaH_2PO_4 -Lösung zugetropft und dann das Reaktionsgemisch weiter auf RT erwärmt. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde noch dreimal mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Es wurden 4.7 g Rohprodukt erhalten und ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (5), 41 (21), 43 (21), 45 (53), 50 (5), 52 (3), 55 (13), 57 (10), 65 (9), 66 (7), 67 (18), 69 (3), 79 (12), 80 (4), 81 (4), 83 (5), 85 (100), 86 (6), 91 (5), 93 (15), 94

(4), 95 (5), 96 (3), 101 (2), 107 (4), 109 (4), 110 (4), 111 (4), 121 (5), 122 (3), 123 (3), 129 (5), 131 (3), 149 (4), 151 (3), 168 (9), 177 (4)

2,8-Dimethyl-1,7-Dioxaspiro[5.6]dodecan **61**

In 20 ml Methanol wurden 1.5 g des Oxepans **112** gelöst und nach Zugabe von 60 mg Rh/Al₂O₃ (5 % Rh) wurde bei 1 atm Wasserstoff 2 h hydriert. Vom Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das Produkt säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Laufmittel Petrolether:Essigester 20:1). Es wurden 320 mg (1.62 mmol) 2,8-Dimethyl-1,7-Dioxaspiro[5.6]dodecan erhalten. Bezogen auf die im vorherigen Schritt eingesetzte Menge an Edukt entspricht das einer Ausbeute von 33%.

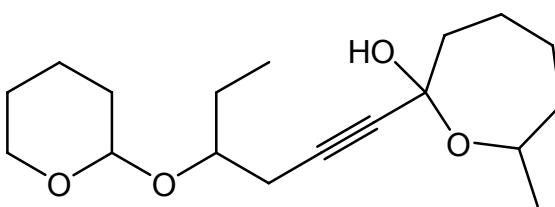


MS (EI, 70 eV) Diastereomeren-Hauptkomponente B (s. Abb. 4-6) [m/z]: 39 (15), 40 (4), 41 (47), 42 (20), 43 (36), 45 (6), 53 (8), 54 (4), 55 (87), 56 (7), 58 (9), 59 (2), 65 (2), 67 (17), 68 (30), 69 (59), 70 (11), 71 (11), 72 (2), 73 (12), 79 (5), 81 (9), 82 (5), 83 (48), 84 (20), 85 (10), 93 (3), 95 (5), 97 (53), 98 (9), 99 (7), 107 (2), 110 (3), 111 (48), 112 (100), 113 (12), 114 (21), 115 (95), 116 (6), 123 (2), 125 (47), 126 (33), 127 (3), 128 (6), 129 (53), 130 (4), 139 (3), 154 (15), 155 (2), 183 (5), 198 (4, M⁺)

10.3.3 2-Ethyl-8-methyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecan **62**

7-Methyl-2-(4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-hex-1-inyl)-oxepan-2-ol **113**

Die Synthese wurde analog zu der von 7-Methyl-2-(4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-1-inyl)-oxepan-2-ol **112** durchgeführt. Aus 1.07 g (5.86 mmol) 2-(Hex-5-in-3-yloxy)-tetrahydropyran **42**, 3.7 ml (5.92 mmol, 1.6 M in Hexan) BuLi, 0.75 g (5.86 mmol) 7-Methyloxepan-2-on in etwa 30 ml abs. THF wurden 1.7 g Produkt erhalten, welches ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

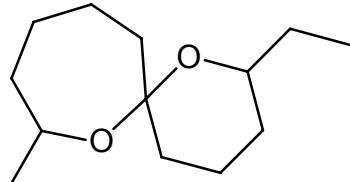


MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (5), 41 (14), 42 (2), 43 (11), 45 (23), 53 (2), 55 (12), 56 (3), 57 (9), 65 (2), 66 (4), 67 (12), 69 (3), 77 (5), 79 (10), 81 (4), 83 (3), 85 (100), 86 (5), 91 (3), 93 (3),

95 (3), 101 (2), 105 (2), 107 (7), 108 (2), 109 (3), 121 (2), 124 (2), 135 (4), 149 (1), 150 (2), 151 (2), 163 (1), 168 (10), 191 (1)

2-Ethyl-8-methyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecan **62**

In 30 ml Methanol wurden 1.7 g des Oxepans **113** und 30 mg Pd/C (10% Pd) vorgelegt und anschließend bei 30 bar



Wasserstoffdruck 4 h hydriert. Vom Katalysator wurde abfiltriert und etwa drei Viertel des Methanols im Vakuum abdestilliert. Zum verbleibenden Gemisch wurden 0.8 ml konz. HCl gegeben, kurz geschwenkt und über Nacht stehen gelassen. Nach Zugabe von etwas Wasser wurde die Lösung dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 15:1) ergab 440 mg (2.08 mmol) Produkt. Das entspricht einer Ausbeute von 35% bezogen auf die in der vorherigen Stufe eingesetzte Edukt-Menge.

Durch erneute Säulenchromatographie mit einer Laufmittelgemischzusammensetzung von Petrolether:Essigester 100:1 konnte die Diastereomeren-Hauptkomponente B (s. Abb. 4-6) abgetrennt werden.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] Diastereomeren-Hauptkomponente B δ[ppm]: 1.03 (t, 3H, J=7.4 Hz, H2'); 1.19 (d, 3H, J=6.5 Hz, H1''); 1.11-1.26 (m, 3H, H3, H5, H9); 1.35-1.50 (m, 7H, H4, H8, H9, H10, H1'); 1.54-1.67 (m, 2H, H3, H1'); 1.85-1.94 (m, 3H, H5, H7); 1.98 (tq, 1H, J=4.1 Hz, J=13.0 Hz, H4_{ax}); 3.68-3.76 (m, 1H, H2); 3.91-4.00 (m, 1H, H11)

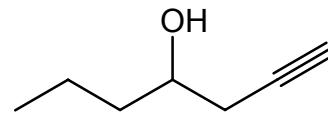
¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] Diastereomeren-Hauptkomponente B δ[ppm]: 10.52 (q, C2'); 19.81 (t, C4); 22.69 (t, C8); 23.59 (q, C1''); 29.79/29.90 (2t, C3/C1'); 31.63 (t, C9); 36.05 (t, C5); 38.17 (t, C10); 42.72 (t, C7); 66.84 (d, C11); 72.08 (d, C2); 99.90 (s, C6)

MS (EI, 70 eV) Diastereomeren-Hauptkomponente B [m/z]: 39 (22), 40 (7), 41 (84), 42 (24), 43 (45), 44 (4), 45 (9), 53 (10), 55 (100), 56 (20), 57 (20), 58 (11), 59 (4), 65 (2), 67 (21), 68 (40), 69 (48), 70 (7), 71 (15), 72 (2), 73 (2), 77 (2), 79 (5), 81 (9), 82 (5), 83 (64), 84 (19), 85 (12), 87 (5), 93 (5), 95 (7), 97 (13), 98 (4), 99 (10), 108 (2), 109 (2), 111 (66), 112 (6), 113 (5), 121 (7), 126 (66), 127 (6), 128 (12), 129 (83), 130 (6), 139 (23), 140 (2), 147 (2), 154 (4), 168 (3), 183 (3), 197 (1), 212 (1, M⁺)

10.3.4 8-Methyl-2-propyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecan 63

Hept-1-in-4-ol 70

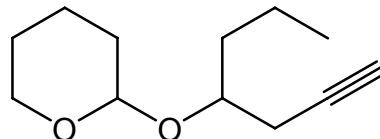
Die Synthese wurde analog zu der von Pent-4-in-2-ol **39** durchgeführt. Aus 6g (~65 mmol) Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex und 3.4 g (39 mmol) Epoxypentan **68** in etwa 60 ml DMSO wurden 4.6 g Rohprodukt erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.



MS (EI, 70 eV) [m/z]: 37 (2), 38 (6), 39 (37), 40 (9), 41 (35), 42 (5), 43 (49), 44 (6), 45 (16), 50 (2), 51 (3), 52 (1), 53 (4), 55 (100), 56 (5), 57 (4), 58 (1), 59 (12), 63 (1), 65 (1), 67 (1), 68 (2), 69 (11), 70 (2), 71 (3), 73 (88), 74 (12), 75 (1), 77 (1), 79 (1), 83 (1)

2-(Hept-1-in-4-yloxy)-tetrahydropyran 72

Die Synthese wurde analog zu der von 2-(Pent-4-in-2-yloxy)-tetrahydropyran **41** durchgeführt. Aus 4.6 g obigen Rohprodukts, 10 ml (110 mmol) Dihydropyran und 200 mg PPTS in 100 ml abs. Dichlormethan wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 30:1) 6.9 g (35 mmol, 90% über 2 Stufen) Produkt erhalten.



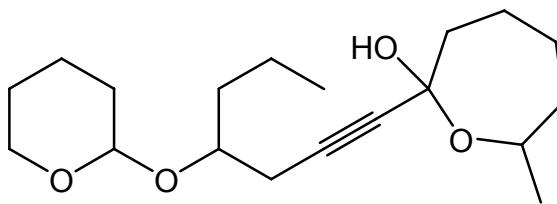
¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.93/0.94 (2t, 3H, J=7.2 Hz, H7'); 1.30-1.77 (m, 9H, H6', H5', H3, H4, H5); 1.79-1.89 (m, 1H, H4); 1.97/1.99 (2t, 1H, J=2.8 Hz, H1'); 2.29-2.61 (m, 2H, H3'); 3.46-3.54 (m, 1H, H6); 3.67-3.85 (m, 1H, H4'); 3.85-4.00 (m, 1H, H6); 4.67/4.79 (2dd, 1H, J=3.0 Hz, J=4.6 Hz, H2)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 14.10/14.12 (2q, C7'); 18.48/18.84 (2t, C6'); 19.71/19.82 (2t, C4); 23.45/25.51 (2t, C3'); 25.51 (t, C5); 30.94/31.03 (2t, C5'); 36.83/36.99 (2t, C3); 62.61 (t, C6); 69.71/69.80 (2d, C1'); 73.31/76.35 (2d, C4'); 81.23/81.66 (2s, C2'); 96.73/99.47 (2d, C2)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (15), 41 (28), 43 (18), 44 (2), 45 (1), 50 (1), 51 (2), 52 (1), 53 (5), 55 (22), 56 (14), 57 (13), 65 (2), 67 (22), 68 (1), 69 (1), 73 (2), 77 (2), 79 (5), 80 (1), 81 (1), 83 (2), 85 (100), 86 (5), 91 (1), 93 (3), 95 (6), 96 (1), 97 (1), 101 (8), 157 (1)

7-Methyl-2-(4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-hept-1-inyl)-oxepan-2-ol **114**

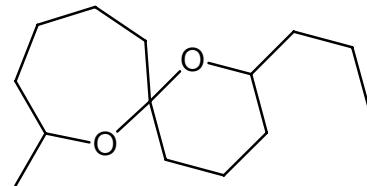
Die Synthese wurde analog zu der von 7-Methyl-2-(4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-1-inyl)-oxepan-2-ol **112** durchgeführt. Aus 3.06 g (15.6 mmol) 2-(Hept-1-in-4-yloxy)-tetrahydropyran **72**, 6 ml (16.2 mmol, 2.7 M in Heptan) BuLi, 2.0 g (15.6 mmol) 7-Methyloxepan-2-on **67** in etwa 50 ml abs. THF wurden 4.9 g Produkt erhalten, welches ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.



MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (5), 41 (17), 43 (16), 45 (19), 53 (3), 55 (16), 56 (3), 57 (9), 65 (2), 66 (3), 67 (13), 69 (3), 77 (3), 79 (8), 81 (3), 83 (3), 85 (100), 86 (5), 91 (4), 93 (4), 94 (2), 95 (5), 105 (2), 107 (3), 109 (2), 121 (4), 123 (3), 135 (3), 149 (2), 150 (3), 168 (13), 205 (2)

2-Propyl-8-methyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecan **63**

In 40 ml Methanol wurden 4.9 g des Oxepans **114** und 100 mg Pd/C (10% Pd) vorgelegt und anschließend bei 30 bar Wasserstoffdruck 3 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Eine Vakuum-Destillation bei 2 Torr (Sdp. ~93°C) ergab 1.17 g (5.17 mmol) Produkt. Das entspricht einer Ausbeute von 32% bezogen auf die in der vorherigen Stufe eingesetzte Edukt-Menge.



Durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit einer Laufmittelzusammensetzung von Petrolether:Diethylether 50:1 konnten beide Diastereomeren-Hauptkomponenten A und B (s. Abb. 4-6) voneinander getrennt werden.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] Diastereomeren-Komponente A δ[ppm]: 0.92 (t, 3H, J=7.3 Hz, H3'); 1.13 (d, 3H, J=6.4 Hz, H1''); 1.03-1.26 (m, 4H, H3, H5, H7, H9); 1.35-1.62 (m, 10H, H4, H7, H8, H9, H10, H1', H2'); 1.65-1.72 (m, 1H, H3); 1.83-1.98 (m, 2H, H5, H8); 2.05-2.16 (m, 1H, H4_{ax}); 3.32 (ddq, 1H, J=1.0 Hz, J=6.4 Hz, J=9.7 Hz, H11); 4.07-4.14 (m, 1H, H2)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] Diastereomeren-Komponente A δ[ppm]: 15.04 (q, C3'); 19.76 (t, C2''); 20.81 (t, C8); 22.51 (t, C4); 24.49 (q, C1''); 30.29 (t, C3); 32.05 (t, C9); 34.19 (t, C7); 39.03 (t, C10); 39.85 (t, C1'); 42.27 (t, C5); 69.90 (d, C2); 71.16 (d, C11); 100.02 (s, C6)

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] Diastereomeren-Komponente B δ[ppm]: 0.95 (t, 3H, J=7.2 Hz, H3'); 1.19 (d, 3H, J=6.4 Hz, H1''); 1.09-1.26 (m, 2H, H3, H5); 1.27-1.49 (m, 9H, H4, H8, H9, H10, H1', H2'); 1.53-1.67 (m, 3H, H3, H1', H2'); 1.83-1.93 (m, 3H, H5, H7); 1.98 (tq, 1H, J=4.1 Hz, J=13.0 Hz, H4_{ax}); 3.76-3.84 (m, 1H, H2); 3.94 (ddq, 1H, J=1.9 Hz, J=6.2 Hz, J=9.8 Hz, H11)

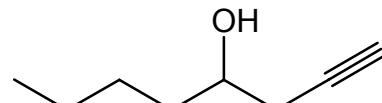
¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] Diastereomeren-Komponente B δ[ppm]: 15.06 (q, C3'); 19.95 (t, C2'); 20.38 (t, C4); 23.22 (t, C8); 24.21 (q, C1''); 30.46 (t, C3); 32.67 (t, C9); 36.62 (t, C5); 38.74 (t, C10); 39.77 (t, C1'); 43.30 (t, C7); 67.39 (d, C11); 70.87 (d, C2); 100.42 (s, C6)

MS (EI, 70 eV) Diastereomeren-Komponente B [m/z]: 39 (27), 40 (6), 41 (100), 42 (31), 43 (72), 44 (15), 45 (16), 53 (11), 54 (6), 55 (93), 56 (15), 57 (13), 58 (6), 59 (3), 65 (3), 67 (22), 68 (19), 69 (28), 70 (8), 71 (17), 72 (2), 73 (3), 77 (2), 79 (8), 81 (12), 82 (17), 83 (54), 84 (17), 85 (12), 87 (4), 91 (2), 93 (6), 95 (8), 96 (3), 97 (34), 98 (7), 99 (11), 101 (2), 107 (4), 109 (3), 110 (2), 111 (42), 112 (4), 113 (7), 121 (9), 123 (2), 125 (31), 126 (36), 127 (5), 128 (4), 129 (76), 130 (6), 135 (2), 139 (10), 140 (48), 141 (6), 142 (10), 143 (38), 144 (3), 147 (3), 153 (19), 154 (11), 155 (2), 182 (6), 183 (12), 184 (2), 211 (4), 226 (3, M⁺)

10.3.5 2-Butyl-8-methyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecan 64

Okt-1-in-4-ol 71

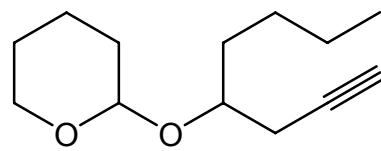
Die Synthese wurde analog zu der von Pent-4-in-2-ol **39** durchgeführt. Aus 6g (~65 mmol) Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex und 4.17 g (41.7 mmol) Epoxyhexan **69** in etwa 50 ml DMSO wurden 4.6 g Rohprodukt erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.



MS (EI, 70 eV) [m/z]: 37 (6), 38 (16), 39 (100), 40 (18), 41 (91), 42 (8), 43 (29), 44 (7), 45 (11), 50 (4), 51 (6), 52 (2), 53 (5), 55 (5), 57 (17), 58 (2), 63 (2), 65 (2), 66 (1), 67 (4), 68 (2), 69 (88), 70 (5), 77 (2), 79 (2), 85 (1), 87 (47), 88 (2), 91 (1)

2-(Okt-1-in-4-yloxy)-tetrahydropyran **73**

Die Synthese wurde analog zu der von 2-(Pent-4-in-2-yloxy)-tetrahydropyran **41** durchgeführt. Aus 4.6 g des Alkinols **71**, 10 ml (110 mmol) Dihydropyran und 250 mg PPTS in 60 ml abs. Dichlormethan wurden nach destillativer Reinigung bei 1 Torr (Sdp. ~95°C) 6.19 g (29.5 mmol, 70% über 2 Stufen) Produkt erhalten.



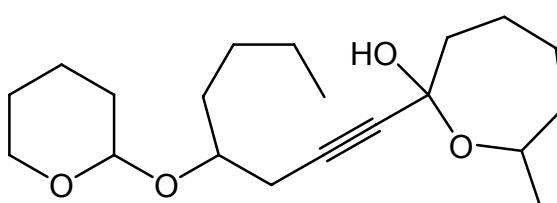
¹H-NMR [500 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.91/0.92 (2t, 3H, J=6.9 Hz, H8'); 1.25-1.47 (m, 4H, H6', H7'); 1.49-1.76 (m, 7H, H5', H3, H4, H5); 1.79-1.88 (m, 1H, H4); 1.96/1.98 (2t, 1H, J=2.5 Hz, H1'); 2.32-2.60 (m, 2H, H3'); 3.46-3.54 (m, 1H, H6); 3.66-3.84 (m, 1H, H4'); 3.86-3.99 (m, 1H, H6); 4.66/4.79 (2t, 1H, J=3.6 Hz, H2)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 14.13/14.16 (2q, C8'); 19.78/19.89 (2t, C4); 22.81/25.57 (2t, C3'); 23.48 (t, C7'); 25.60 (t, C5); 27.48/27.77 (2t, C6'); 31.02/31.11 (2t, C3); 33.33/34.55 (2t, C5'); 62.67/62.80 (2t, C6); 69.79/69.88 (2d, C1'); 73.64/76.55 (2d, C4'); 81.32/81.75 (2s, C2'); 96.82/99.46 (2d, C2)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 38 (1), 39 (17), 40 (3), 41 (34), 42 (3), 43 (15), 44 (3), 51 (1), 52 (1), 53 (3), 54 (1), 55 (13), 56 (10), 57 (12), 65 (2), 67 (20), 68 (2), 69 (4), 77 (2), 79 (5), 81 (4), 83 (1), 85 (100), 86 (5), 91 (1), 93 (2), 101 (4)

7-Methyl-2-(4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-okt-1-inyl)-oxepan-2-ol **115**

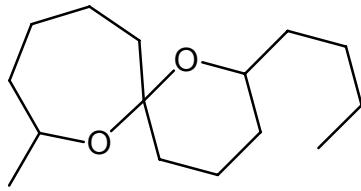
Die Synthese wurde analog zu der von 7-Methyl-2-(4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-1-inyl)-oxepan-2-ol **112** durchgeführt. Aus 3.27 g (15.6 mmol) 2-(Okt-1-in-4-yloxy)-tetrahydropyran **73**, 6 ml (16.2 mmol, 2.7 M in Heptan) BuLi, 2.0 g (15.6 mmol) 7-Methyloxepan-2-on **67** in etwa 50 ml abs. THF wurden 4.98 g Produkt erhalten, welches ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.



MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (26), 41 (44), 42 (4), 43 (15), 44 (3), 45 (1), 50 (1), 51 (2), 52 (1), 53 (4), 55 (16), 56 (10), 57 (13), 65 (3), 67 (23), 68 (2), 69 (4), 77 (3), 79 (5), 80 (1), 81 (4), 83 (1), 85 (100), 86 (5), 91 (1), 93 (2), 95 (1), 97 (1), 101 (5), 109 (1)

2-Butyl-8-methyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecan **64**

In 40 ml Methanol wurden 4.98 g des Oxepans **115** und 70 mg Pd/C (10% Pd) vorgelegt und anschließend bei 25 bar Wasserstoffdruck 3 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 15:1) ergab 1.15 g (4.79 mmol) Produkt. Das entspricht einer Ausbeute von 31% bezogen auf die in der vorherigen Stufe eingesetzte Edukt-Menge.



Durch erneute Säulenchromatographie (Laufmittelzusammensetzung Pentan:Diethylether 100:1) konnte die Diastereomeren-Hauptkomponente B (s. Abb. 4-6) abgetrennt werden.

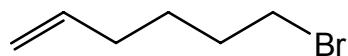
¹H-NMR [500 MHz, CDCl₃] Diastereomeren-Hauptkomponente B δ[ppm]: 0.93 (t, 3H, J=7.3 Hz, H4'); 1.20 (d, 3H, J=6.3 Hz, H1''); 1.12-1.19 (m, 2H, H3, H9); 1.23 (dt, 1H, J=4.1 Hz, J=13.0 Hz, H5_{ax}); 1.32-1.49 (m, 11H, H4, H8, H9, H10, H1', H2', H3'); 1.57-1.67 (m, 3H, H3, H1', H2'); 1.85-1.93 (m, 3H, H7, H5); 1.99 (tq, 1H, J=3.8 Hz, J=13.0 Hz, H4_{ax}); 3.78-3.84 (m, 1H, H2); 3.96 (ddq, 1H, J=1.6 Hz, J=6.3 Hz, J=9.8 Hz, H11)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] Diastereomeren-Hauptkomponente B δ[ppm]: 14.65 (q, C4'); 20.08 (t, C4); 22.93 (t, C8); 23.53 (t, C3'); 23.88 (q, C1''); 28.66 (t, C2'); 30.14 (t, C3); 32.36 (t, C9); 36.32 (t, C5); 36.99 (t, C1'); 38.43 (t, C10); 42.99 (t, C7); 67.10 (d, C11); 70.88 (d, C2); 100.15 (s, C6)

MS (EI, 70 eV) Diastereomeren-Hauptkomponente B [m/z]: 39 (24), 41 (100), 42 (26), 43 (58), 44 (15), 45 (28), 53 (9), 55 (73), 56 (14), 57 (14), 58 (5), 59 (2), 65 (2), 67 (17), 68 (14), 69 (28), 70 (5), 71 (12), 73 (2), 77 (2), 79 (6), 81 (11), 82 (3), 83 (27), 84 (9), 85 (8), 87 (2), 91 (1), 93 (5), 95 (6), 96 (7), 97 (13), 98 (3), 99 (6), 107 (1), 109 (2), 111 (27), 112 (3), 113 (4), 121 (7), 126 (19), 127 (2), 129 (44), 130 (3), 139 (16), 140 (2), 154 (19), 155 (2), 156 (3), 157 (12), 158 (1), 167 (5), 183 (5), 196 (2), 225 (1), 240 (1)

10.3.6 2,9-Dimethyl-1,8-dioxaspiro[6.6]tridecan 65

6-Bromhex-1-en 79



In 70 ml abs. Dichlormethan wurden 15 g (60 mmol) Triphenylphosphan gelöst und bei 0°C zu dieser Lösung die Menge an Brom zugetropft, bis eine schwache Gelbfärbung verblieb (~3 ml, 60 mmol). Es wurde 20 min. gerührt und anschließend 4 g (40 mmol) 5-Hexen-1-ol **78** und 6 ml Pyridin, zusammen mit weiteren 10 ml Lösemittel zugegeben. Der Ansatz wurde 2 h gerührt und durfte sich dabei auf Raumtemperatur erwärmen. Nach Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum soweit eingeengt, dass das entstandene Phosphinoxid gerade noch nicht ausfiel. Die Fällung wurde durch Zugabe von Petrolether herbeigeführt, vom entstandenen Niederschlag abfiltriert und mit reichlich Petrolether nachgewaschen. Das Lösemittel wurde erneut im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 10:1) gereinigt. Es wurden 4.4 g (27 mmol, 75%) Produkt erhalten.

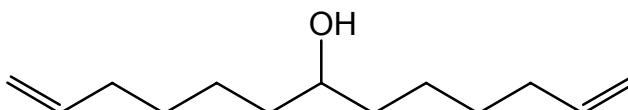
¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.54 (quint, 2H, J=7.5 Hz, H4); 1.87 (quint, 2H, J=7.6 Hz, H5); 2.05-2.13 (m, 2H, H3); 3.41 (t, 2H, J=6.9 Hz, H6); 4.95-5.06 (m, 2H, H1); 5.73-5.85 (m, 1H, H2)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 27.46 (t, C4); 32.28, 32.93, 33.81 (t, C3, C5, C6); 115.11 (t, C1); 138.23 (d, C2)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 37 (4), 39 (100), 40 (13), 41 (85), 42 (15), 43 (2), 50 (6), 51 (6), 52 (3), 53 (11), 54 (16), 55 (56), 56 (5), 62 (1), 63 (1), 65 (2), 67 (18), 68 (1), 69 (4), 77 (1), 79 (4), 80 (2), 81 (5), 82 (13), 83 (27), 84 (2), 93 (4), 95 (4), 107 (1), 109 (1), 120 (1), 121 (1), 122 (1), 123 (1), 133 (1), 134 (1), 136 (1)

Trideca-1,12-dien-7-ol **80**

Zunächst wurden aus 2 g (12.3 mmol) 6-Bromhex-1-en **79** und 307 mg (12.8 mmol) Magnesiumspänen in ca. 10 ml abs. Diethylether das Grignardreagenz hergestellt. Bei Raumtemperatur wurden anschließend 455 mg (6.15 mmol) Ameisensäureethylester zugetropft. Nach zweistündigem Rühren bei 40 °C wurde mit Eis und Wasser hydrolysiert und der entstandene Niederschlag mit verd. HCl aufgelöst. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden je einmal mit NaHSO₃-, NaHCO₃- und NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 9:1) ergab 600 mg (3.05 mmol, 50%) Produkt.

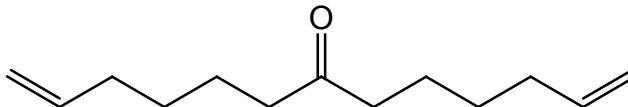


¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.30-48 (m, 12H, H4/10, H5/9, H6/8); 2.03-2.09 (m, 4H, H3/11); 3.56-3.62 (m, 1H, H7); 4.94 (ddt, 2H, J=1.0 Hz, J=2.0 Hz, J=10.2 Hz, H1/13_{trans}); 5.00 (dq, 2H, J=1.8 Hz, J=17.6 Hz, H1/13_{cis}); 5.81 (ddt, 2H, J=6.6 Hz, J=10.2 Hz, J=17.2 Hz, H2/12)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 25.26 (t, C5/9); 29.08 (t, C4/10); 33.87 (t, C3/11); 37.45 (t, C6/8); 71.01 (d, C7); 114.51 (t, C1/13); 139.05 (d, C2/12)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (45), 41 (100), 42 (15), 43 (19), 44 (6), 45 (5), 51 (2), 52 (1), 53 (11), 54 (12), 55 (33), 56 (7), 57 (13), 58 (2), 65 (2), 67 (26), 68 (10), 69 (18), 70 (2), 71 (3), 77 (2), 78 (1), 79 (5), 80 (3), 81 (6), 82 (4), 83 (3), 84 (2), 85 (1), 91 (1), 93 (4), 94 (3), 95 (32), 96 (4), 97 (1), 98 (2), 107 (1), 108 (1), 109 (1), 113 (1), 121 (2), 135 (1)

Trideca-1,12-dien-7-on **116**



In 25 ml abs. Dichlormethan wurden 4 ml (48 mmol) Pyridin und 2.4 g (24 mmol) CrO₃ vorgelegt und 15 min. gerührt. Dann wurden 600 mg (3.05 mmol) Trideca-1,12-dien-7-ol **80** zugegeben und eine Stunde gerührt. Nach Zugabe von Diethylether fiel ein orangefarbener Niederschlag aus. Von diesem wurde abdekantiert und noch zweimal mit Diethylether nachgespült. Die vereinten organischen Phasen wurden im Vakuum eingeengt und das Produkt säulenchromatographisch über

Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 10:1) gereinigt. Es wurden 540 mg (2.78 mmol) Produkt erhalten. Das entspricht einer Ausbeute von 91%.

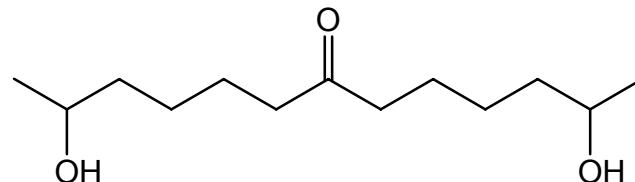
¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.38 (quin, 4H, J=7.6 Hz, H4/10); 1.58 (quin, 4H, J=7.6 Hz, H5/9); 2.05 (tq, 4H, J=1.3 Hz, J=7.1 Hz, H3/11); 2.40 (t, 4H, J=7.4 Hz, H6/8); 4.95 (ddt, 2H, J=1.0 Hz, J=2.2 Hz, J=10.2 Hz, H1/13_{trans}); 5.00 (dq, 2H, J=1.8 Hz, J=17.2 Hz, H1/13_{cis}); 5.79 (ddt, 2H, J=6.6 Hz, J=10.2 Hz, J=17.2 Hz, H2/12)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 23.44 (t, C5/9); 28.60 (t, C4/10); 33.65 (t, C3/11); 42.73 (t, C6/8); 114.76 (t, C1/13); 138.63 (d, C2/12); 211.30 (s, C7)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (48), 41 (100), 42 (16), 43 (11), 50 (1), 51 (2), 52 (2), 53 (11), 54 (8), 55 (88), 56 (5), 57 (2), 58 (7), 59 (1), 65 (3), 66 (1), 67 (17), 68 (22), 69 (14), 70 (2), 71 (11), 72 (1), 77 (2), 79 (4), 80 (1), 81 (3), 82 (3), 83 (34), 84 (6), 85 (1), 91 (2), 93 (5), 94 (1), 95 (1), 96 (1), 97 (4), 98 (10), 99 (1), 108 (1), 109 (1), 111 (8), 112 (1), 126 (4), 139 (6)

2,12-Dihydroxytridecan-7-on **81**

Zunächst wurde eine Lösung von 1.47 g (4.6 mmol) Quecksilber-(II)-Acetat in 5



ml Wasser hergestellt und zu dieser 5 ml THF zugegeben. Anschließend wurden 520 mg (2.3 mmol) Trideca-1,12-dien-7-on **116** langsam zugetropft, die Temperatur sollte nicht über 30°C ansteigen. Es wurde zwei Stunden weiter gerührt und dann 5 ml einer dreimolaren Lösung von NaOH zugegeben, gefolgt vom Zutropfen von 88 mg (2.3 mmol) NaBH₄ gelöst in 5 ml dreimolarer Natronlauge. Nach einstündigem Rühren wurde das abgeschiedene Quecksilber abgetrennt, die wässrige Phase mit NaCl gesättigt und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Essigester) ergab 180 mg (0.78 mmol) Produkt. Das entspricht einer Ausbeute von 34%.

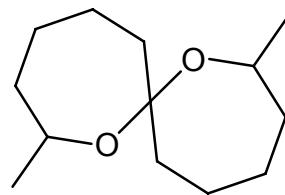
¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.19 (d, 6H, J=6.2 Hz, H1/13); 1.29-1.66 (m, 12H, H3/11, H4/10, H5/9); 2.42 (t, 4H, J=7.4 Hz, H6/8); 3.80 (sext, 2H, J=6.2 Hz, H2/12)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 23.67 (q, C1/13); 23.79 (t, C4/10); 25.49 (t, C5/9), 39.11 (t, C3/11); 42.82 (t, C6/8); 67.99 (d, C2/12); 211.41 (s, C7)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (6), 40 (2), 41 (15), 42 (5), 43 (22), 45 (100), 46 (2), 53 (2), 55 (18), 56 (3), 57 (5), 58 (2), 67 (5), 68 (9), 69 (10), 70 (2), 71 (6), 73 (1), 81 (2), 82 (2), 83 (13), 84 (6), 85 (4), 93 (1), 95 (2), 97 (3), 108 (1), 111 (6), 113 (2), 126 (4), 127 (2), 139 (1), 144 (4)

2,9-Dimethyl-1,8-dioxaspiro[6.6]tridecan **65**

In 10 ml abs. Dichlormethan wurden 170 mg (0.739 mmol) 2,12-Dihydroxytridecan-7-on **81**, 150 mg Amberlyst 15 und 150 mg (1.1 mmol) Orthoameisensäuretriethylester einen Tag gerührt. Der Ionentauscher wurde abfiltriert, die organische Phase im Vakuum eingeengt und das Produkt säulenchromatographisch abgetrennt. Es wurden 6 mg (0.028 mmol; 3.8%) Produkt erhalten.



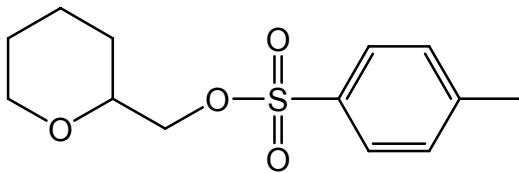
MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (20), 41 (84), 42 (18), 43 (50), 44 (4), 45 (12), 53 (10), 55 (100), 56 (21), 57 (14), 58 (11), 59 (2), 65 (2), 67 (28), 68 (26), 69 (44), 70 (5), 71 (7), 72 (2), 73 (2), 79 (6), 81 (8), 81 (6), 83 (60), 83 (50), 84 (28), 85 (39), 86 (2), 87 (6), 93 (6), 95 (16), 97 (11), 98 (5), 100 (2), 109 (3), 111 (76), 112 (17), 113 (14), 121 (4), 124 (6), 126 (45), 127 (4), 129 (94), 130 (6), 137 (2), 139 (57), 140 (5), 142 (2), 154 (3), 168 (19), 197 (6), 212 (4, M⁺)

10.4 Synthesen zu Kapitel 5

10.4.1 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en 84

2-(Tosyloxymethyl)-tetrahydropyran **87**

Bei einer Temperatur von 0°C wurden 5 g (43.1 mmol) 2-(Hydroxymethyl)-tetrahydropyran **86**, 7



ml (~2 eq) Pyridin und 15 ml Chloroform vorgelegt und zu dieser Lösung portionsweise 12.3 g (64.6 mmol) Tosylchlorid zugegeben. Anschließend wurde der Ansatz 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden etwa 50 ml Wasser und 100 ml Diethylether zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase mit 2 M HCl, NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 10:1) ergab 10.5 g (38.9 mmol, 90%) Produkt in Form eines farblosen Feststoffs (Smp. 71°C).

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.21-1.32 (m, 1H, H3); 1.40-1.59 (m, 4H, H3, H4, H5); 1.80-87 (m, 1H, H4); 2.44 (s, 3H, Ar-CH₃); 3.37 (dt, 1H, J=11.3 Hz, J=3.2 Hz, H_{6ax}); 3.53 (ddt, 1H, J=11.4 Hz, J=5.1 Hz, J=2.0 Hz, H2); 3.90-3.95 (m, 1H, H_{6eq}); 3.95 (d, 2H, J=5.1 Hz, CH₂-OTs); 7.33-7.36/7.78-7.81 (2m, 4H, arom. H)

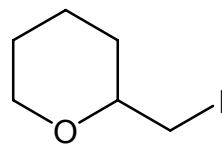
¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 21.65 (q, Ar-CH₃); 22.75 (t, C4); 25.54 (t, C5); 27.60 (t, C3); 68.34 (t, C6); 72.53 (t, CH₂-OTs); 74.93 (d, C2); 128.00/129.78 (2d, arom. C); 133.04/144.71 (2s, arom. C)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (7), 41 (20), 42 (2), 43 (22), 44 (1), 50 (1), 51 (2), 53 (2), 54 (1), 55 (8), 56 (3), 57 (13), 58 (1), 63 (2), 65 (12), 67 (14), 68 (1), 69 (1), 70 (2), 77 (1), 79 (1), 80 (1), 83 (3), 85 (100), 86 (5), 89 (3), 91 (23), 92 (3), 98 (32), 99 (2), 107 (1), 155 (3)

Die anschließende Eliminierung in Gegenwart von NaI mit DBU/NaOMe in Diethylenglycoldimethyl- oder diethylether war nicht erfolgreich, und der Reaktionsweg wurde zugunsten der Eliminierung ausgehend vom Iodid aufgegeben.

2-(Iodomethyl)-tetrahydropyran **88**

In einem Lösemittelgemisch aus 120 ml Diethylether und 40 ml Acetonitril wurden 7.45 g (28.4 mmol) Triphenylphosphan gelöst und dann 1.93 g (28.4 mmol) Imidazol zugegeben. Anschließend wurden bei 0°C 7.18 g (28.4 mmol) Iod portionsweise unter starkem Rühren zugegeben. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur erwärmt und solange weiter gerührt, bis alles Iod umgesetzt war. Nach erneutem Abkühlen auf 0°C wurden 3 g (25.9 mmol) 2-(Hydroxymethyl)-tetrahydropyran **86** zugetropft. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur noch 12 Stunden gerührt, und im Anschluss daran wurde das Gemisch zweimal mit 100 und 50 ml Wasser gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen wurden wiederum dreimal mit Diethylether extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt, bis ein dickflüssiges Gemisch übrigblieb. Dieses wurde mit Petrolether versetzt und das ausgefallene Triphenylphosphinoxid wurde abfiltriert. Die organische Phase wurde erneut im Vakuum eingeengt. Die säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 10:1) ergab 4.92 g (21.8 mmol, 84%) Produkt.

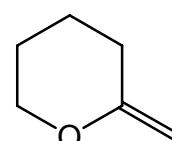


¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.25-1.36 (m, 1H, H3); 1.44-1.60 (m, 3H, H4, H5); 1.77-1.88 (m, 2H, H3, H4); 3.14-3.22 (m, 2H, CH₂-I); 3.27-3.33 (m, 1H, H2); 3.48 (dt, 1H, J=11.4 Hz, J=2.8 Hz, H6_{ax}); 4.01-4.06 (m, 1H, H6_{eq})

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 10.17 (t, CH₂-I); 23.25 (t, C4); 25.67 (t, C5); 31.80 (t, C3); 68.89 (t, C6); 77.04 (d, C2)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (21), 41 (45), 42 (7), 43 (30), 44 (2), 45 (1), 50 (1), 51 (2), 53 (5), 55 (22), 56 (6), 57 (12), 65 (1), 67 (13), 68 (1), 69 (2), 70 (1), 79 (1), 81 (5), 83 (1), 85 (100), 86 (5), 99 (27), 100 (2), 127 (7), 128 (1), 141 (3), 142 (3), 155 (1), 168 (1), 169 (3), 170 (8), 171 (1), 226 (13, M⁺)

2-Methylentetrahydropyran **82**



Zunächst wurden ca. 20 ml einer konzentrierten wässrigen KOH-Lösung mit etwa 50 ml Ethanol überschichtet und kräftig gerührt. Die obere ethanolische Phase wurde anschließend verwendet, um mit ihr mehrmals eine Mikrodestillationsapparatur zu spülen. Nach Trocknung der Apparatur im Ofen wurden 13.2 g (58.4 mmol) 2-(Iodomethyl)-

tetrahydropyran **88** und 9.8 g (3 eq.) KOH zusammen auf 120°C erhitzt und bei dieser Temperatur 3 Stunden zur Reaktion gebracht. Im Anschluss daran wurde die Temperatur langsam weiter erhöht, bis das Produkt langsam überzudestillieren begann; 160°C sollten aber nicht überschritten werden. Mitdestillierendes Reaktionswasser konnte so fast vollständig vermieden werden. Der Enolether wurde in einem Kolben über einem Plätzchen KOH aufgefangen und so auch tiefgekühlt aufbewahrt.

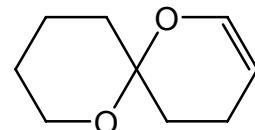
Es wurden 4.9 g (50 mmol, 85%) Enolether erhalten. Ein unmittelbar angefertigtes ¹H-NMR zeigte eine Zusammensetzung von etwa 10:1 zugunsten des *exo*-Enolethers **82**.

¹H-NMR [500 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 1.23-1.36 (m, 4H, H4, H5); 2.00 (t, 2H, J=6.5 Hz, H3); 3.63 (t, 2H, J=5.5 Hz, H6); 4.07 (s, 1H, olef. H_{trans}); 4.57 (s, 1H, olef. H_{cis})

¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 23.36/25.29 (t, C4/5); 29.56 (t, C3); 69.27 (t, C6); 91.26 (t, olef. C); 160.70 (s, olef. C)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 37 (2), 39 (53), 40 (49), 41 (100), 42 (74), 43 (82), 44 (5), 45 (3), 50 (3), 51 (5), 52 (2), 53 (12), 55 (71), 56 (40), 57 (6), 58 (6), 59 (2), 63 (1), 65 (4), 66 (1), 67 (4), 69 (9), 70 (17), 71 (2), 74 (1), 77 (2), 79 (8), 80 (1), 81 (1), 83 (31), 84 (1), 97 (12), 98 (76, M⁺), 99 (5)

1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en **84**



Ein Gemisch aus 4.8 g (~85 mmol) frisch destilliertem und mit 20 mg/g Hydrochinon versetzten Acrolein und 4.9 g (50 mmol) Enolether **82** wurde 3 Tage dunkel stehen gelassen. Flüchtige Bestandteile wurden danach grob im Wasserstrahlvakuum entfernt. Im Anschluss daran ergab die säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Diethylether 20:1) 5.10 g (33.1 mmol) Produkt. Das entspricht einer Ausbeute von 73% (bezogen auf das Iodid **88** von 57%).

¹H-NMR [400 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 1.18-1.54 (m, 5H, H5, H9, H10, H11); 1.61-1.74 (m, 3H, H4, H5, H11); 1.92 (tq, 1H, J=13.1 Hz, J=4.1 Hz, H10_{ax}); 2.29-2.39 (m, 1H, H4); 3.53-3.59 (m, 1H, H8_{eq}); 3.81 (dt, 1H, J=11.8 Hz, J=2.4 Hz, H8_{ax}); 4.68 (m, 1H, H3); 6.33 (dd, 1H, J=5.7 Hz, J=1.9 Hz, H2)

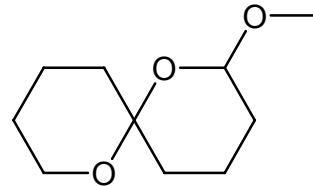
¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 17.02 (t, C4); 18.82 (t, C10); 25.65 (t, C9); 32.69 (t, C5); 34.99 (t, C11); 61.49 (t, C8); 95.47 (s, C6); 101.61 (d, C3); 140.71 (d, C2)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (13), 40 (3), 41 (18), 42 (12), 43 (19), 51 (1), 53 (4), 54 (4), 55 (19), 56 (11), 57 (4), 58 (2), 65 (1), 66 (1), 67 (3), 68 (2), 69 (5), 70 (12), 71 (1), 77 (1), 79 (3), 80 (1), 81 (3), 83 (16), 84 (1), 95 (1), 96 (3), 98 (100), 99 (7), 109 (1), 110 (1), 111 (1), 126 (5), 154 (11, M⁺)

10.4.2 Modellreaktionen mit 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en 84

2-Methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan 89

In 5 ml abs. Dichlormethan wurden 118 mg (0.766 mmol) 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en **84**, 13 mg PPTS und ca. 35 µl (~1 mmol) Methanol zusammengegeben und 4.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Flüchtige Bestandteile wurden anschließend im Vakuum entfernt, und das Produkt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Laufmittel Petrolether:Diethylether 20:1). Es wurden 84 mg (0.45 mmol, 59%) Produkt erhalten.



¹H-NMR [400 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 1.18-1.30 (m, 2H, H3, H9); 1.32-1.55 (m, 6H, H3, H4_{eq}, H5_{ax}, H9, H10_{eq}, H11_{ax}); 1.63-1.70 (m, 1H, H11_{eq}); 1.72-1.79 (m, 1H, H5_{eq}); 1.86-1.99 (m, 2H, H4_{ax}, H10_{ax}); 3.39 (s, 3H, O-CH₃); 3.50-3.55 (m, 1H, H8_{eq}); 3.66 (dt, 1H, J=11.7 Hz, J=2.5 Hz, H8_{ax}); 4.61 (dd, 1H, J=9.8 Hz, J=2.4 Hz, H2)

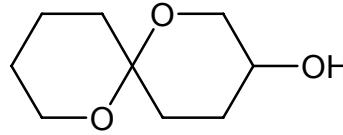
¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 18.20/19.08 (t, C4/10); 25.79 (t, C9); 31.17 (t, C5); 35.39 (t, C3); 36.08 (t, C11); 55.52 (q, O-CH₃); 60.57 (t, C8); 97.36 (s, C6); 97.88 (d, C2)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (13), 41 (45), 42 (17), 43 (32), 44 (2), 45 (5), 51 (1), 53 (5), 55 (38), 56 (10), 58 (87), 59 (7), 61 (1), 65 (1), 67 (3), 68 (4), 69 (5), 71 (81), 72 (4), 74 (2), 7 (1), 79 (3), 80 (1), 81 (3), 83 (16), 84 (11), 85 (10), 86 (2), 87 (1), 95 (2), 96 (12), 97 (7), 98 (100), 99 (10), 100 (4), 101 (4), 108 (1), 109 (1), 111 (8), 112 (1), 113 (3), 115 (1), 124 (2), 125 (2), 126 (20), 127 (2), 128 (2), 129 (2), 130 (4), 131 (3), 136 (1), 153 (2), 155 (2), 158 (6), 185 (2), 186 (4, M⁺)

3-Hydroxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **90**

Bei einer Temperatur von 0°C wurden 3 g (19.5 mmol) 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en **84** in 10 ml abs. THF vorgelegt und anschließend 11 ml (11 mmol, 1 M in THF) $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ zugetropft. Der Ansatz wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, und nach erneutem Abkühlen auf 0°C wurde vorsichtig 0.4 ml Wasser zugetropft, gefolgt von 1 g (25 mmol) NaOH, gelöst in 3 ml Wasser. Im Anschluss erfolgte die langsame Zugabe von 1.9 ml (33 mmol) 30%iger H_2O_2 -Lösung, und der Ansatz wurde noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden Wasser und Diethylether zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Produktgemisch wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt. Um das nicht umgesetzte Edukt zurückzugewinnen, wurde ein Laufmittelgemisch von Petrolether:Essigester 20:1 benutzt, für das Produkt von 1:1.

Ausbeuten: 540 mg (3.5 mmol, 18%) Edukt; 290 mg (1.7 mmol, 8.6%) Produkt mit equatorial konfigurierter Hydroxylgruppe **90b**, 1.39 g (8.1 mmol, 41%) Produkt mit axial konfigurierter Hydroxylgruppe **90a**, 590 mg (3.4 mmol, 18%) Produkt-Mischfraktion, Produkt-Gesamtmenge 2.27 g (13.2 mmol, 68%).



¹H-NMR [400 MHz, C₆D₆] Produkt mit axialer Hydroxylgruppe **90a** δ[ppm]: 1.17-1.23 (m, 1H, H_{9eq}); 1.28 (dt, 1H, J=13.2 Hz, J=4.3 Hz, H_{11ax}); 1.31-1.46 (m, 3H, H_{5eq}, H_{9ax}, H_{10eq}); 1.54-1.67 (m, 2H, H_{4eq}, H_{11eq}); 1.82 (dt, 1H, J=13.5 Hz, J=4.6 Hz, H_{5ax}); 1.90 (tq, 1H, J=13.2 Hz, J=4.4 Hz, H_{10ax}); 2.02 (ddt, 1H, J=13.5 Hz, J=4.8 Hz, J=2.8 Hz, H_{4ax}); 2.50 (s, 1H, OH); 3.45-3.57 (m, 3H, H_{2eq}, H₃, H₈); 3.64 (dd, 1H, J=11.7 Hz, J=1.3 Hz, H_{2ax})

¹H-NMR [500 MHz, C₆D₆] Produkt mit equatorialer Hydroxylgruppe **90b** δ[ppm]: 1.16-1.22 (m, 1H, H_{9eq}); 1.27-1.44 (m, 4H, H_{5ax}, H_{9ax}, H_{10eq}, H_{11ax}); 1.50-1.55 (m, 1H, H_{11eq}); 1.62-1.68 (m, 2H, H_{4eq}, H_{5eq}); 1.82-1.93 (m, 2H, H_{4ax}, H_{10ax}); 3.44 (t, 1H, J=10.2 Hz, H_{2ax}); 3.46-3.54 (m, 2H, H₃, H_{8eq}); 3.58 (dt, 1H, J=11.1 Hz, J=2.2 Hz, H_{8ax}); 3.65 (ddd, 1H, J=10.1 Hz, J=4.7 Hz, J=1.9 Hz, H_{2eq})

¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] Produkt mit axialer Hydroxylgruppe **90a** δ[ppm]: 18.92 (t, C₁₀); 25.63 (t, C₉); 25.72 (t, C₄); 30.26 (t, C₅); 35.59 (t, C₁₁); 60.71 (t, C₈); 64.53 (d, C₃); 64.89 (t, C₂); 95.22 (s, C₆)

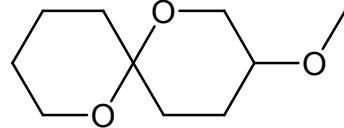
¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] Produkt mit equatorialer Hydroxylgruppe **90b** δ[ppm]: 19.19 (t, C10); 25.58 (t, C9); 28.62 (t, C4); 35.06/35.31 (t, C5/11); 60.37 (t, C8); 64.97 (t, C2); 66.38 (d, C3); 94.32 (s, C6)

MS (EI, 70 eV) Produkt mit axialer Hydroxylgruppe **90a** [m/z]: 39 (12), 40 (4), 41 (25), 42 (12), 43 (46), 44 (9), 45 (2), 51 (1), 53 (6), 54 (7), 55 (38), 56 (14), 57 (13), 58 (6), 59 (5), 65 (1), 66 (3), 67 (3), 68 (2), 69 (3), 70 (7), 71 (11), 72 (1), 73 (5), 79 (2), 81 (4), 83 (23), 84 (2), 85 (5), 86 (2), 95 (2), 96 (10), 98 (100), 99 (19), 100 (6), 101 (36), 102 (2), 109 (1), 111 (2), 112 (1), 114 (15), 116 (9), 117 (20), 118 (1), 127 (2), 141 (3), 142 (13), 143 (1), 172 (3, M⁺)

MS (EI, 70 eV) Produkt mit equatorialer Hydroxylgruppe **90b** [m/z]: 39 (13), 40 (3), 41 (25), 42 (12), 43 (47), 44 (8), 45 (2), 53 (6), 54 (3), 55 (45), 56 (14), 57 (14), 58 (6), 59 (5), 65 (1), 66 (3), 67 (4), 68 (2), 69 (4), 70 (9), 71 (11), 72 (1), 73 (4), 77 (1), 79 (2), 81 (3), 83 (22), 84 (2), 85 (5), 86 (2), 95 (1), 96 (8), 98 (100), 99 (15), 100 (4), 101 (28), 109 (1), 111 (2), 112 (1), 114 (11), 116 (7), 117 (16), 118 (1), 127 (2), 141 (2), 142 (17), 143 (2), 172 (3, M⁺)

3-Methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **91**

In ca. 1.5 ml abs. THF wurden 65 mg (1.6 mmol, 60% in Öl) NaH vorgelegt und unter Kühlung 110 mg (0.64 mmol) 3-



Hydroxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **90** (Mischfraktion, s.o.) zugegeben. Nach 10-minütigem Rühren wurden ca. 90 µl (200 mg, 1.44 mmol) Methyliodid zugetropft. Der Ansatz wurde anschließend 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor vorsichtig 1 ml Wasser zugetropft wurde. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Die beiden Diastereomere mit axial und equatorial konfigurierter Methoxygruppe konnten säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 15:1) getrennt werden. Es wurden 44 mg (0.24 mmol, 37%) von **91b** (mit equatorialer Methoxygruppe) und 64 mg (0.34 mmol, 54%) von **91a** (mit axialer Methoxygruppe) erhalten (gesamt 0.58 mmol, 91%).

¹H-NMR [500 MHz, C₆D₆] Produkt mit axialer Methoxygruppe **91a** δ[ppm]: 1.21-1.48 (m, 5H, H₅_{eq}, H₉, H₁₀_{eq}, H₁₁); 1.68-1.75 (m, 2H, H₄_{eq}, H₁₁); 1.91-2.06 (m, 3H, H₄_{ax}, H₅_{ax},

H10_{ax}); 2.86-2.89 (m, 1H, H3); 3.09 (s, 3H, O-CH₃); 3.53-3.57 (m, 2H, H2_{ax}, H8_{eq}); 3.64 (dt, 1H, J=11.7 Hz, J=2.5 Hz, H8_{ax}); 3.74 (dt, 1H, J=12.1 Hz, J=1.8 Hz, H2_{eq})

¹H-NMR [500 MHz, C₆D₆] Produkt mit equatorialer Methoxygruppe **91b** δ[ppm]: 1.17-1.44 (m, 5H, H5_{ax}, H9, H10_{eq}, H11_{ax}); 1.54-1.57 (m, 1H, H11_{eq}); 1.70 (dt, 1H, J=13.6 Hz, J=3.6 Hz, H5_{eq}); 1.74-1.80 (m, 1H, H4_{eq}); 1.90 (tq, 1H, J=13.5 Hz, J=4.2 Hz, H10_{ax}); 1.92-2.01 (m, 1H, H4_{ax}); 3.08 (s, 3H, O-CH₃); 3.11-3.18 (m, 1H, H3); 3.44-3.51 (m, 1H, H8_{eq}); 3.58 (dt, 1H, J=11.5 Hz, J=2.5 Hz, H8_{ax}); 3.60 (t, 1H, J=10.4 Hz, H2_{ax}); 3.82 (ddd, 1H, J=10.4 Hz, J=5.0 Hz, J=2.2 Hz, H2_{eq})

¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] Produkt mit axialer Methoxygruppe **91a** δ[ppm]: 19.01 (t, C10); 22.93 (t, C4); 25.83 (t, C9); 30.79 (t, C5); 35.76 (t, C11); 55.54 (q, O-CH₃); 60.73/60.75 (t, C2/8); 73.45 (d, C3); 95.11 (s, C6)

¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] Produkt mit equatorialer Methoxygruppe **91b** δ[ppm]: 19.25 (t, C10); 25.34/25.62 (t, C4/9); 35.21 (t, C5, C11); 55.86 (q, O-CH₃); 60.36 (t, C8); 62.68 (t, C2); 75.23 (d, C3); 94.55 (s, C6)

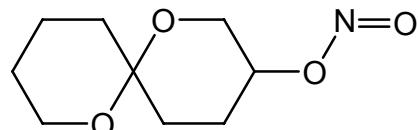
MS (EI, 70 eV) Produkt mit axialer Methoxygruppe **91a** [m/z]: 39 (17), 40 (4), 41 (39), 42 (15), 43 (41), 44 (2), 45 (10), 51 (1), 53 (7), 54 (7), 55 (33), 56 (12), 57 (7), 58 (53), 59 (5), 65 (1), 66 (2), 67 (3), 68 (2), 69 (3), 70 (6), 71 (17), 72 (5), 79 (2), 81 (3), 83 (13), 84 (1), 85 (4), 86 (4), 87 (2), 95 (2), 96 (10), 97 (5), 98 (100), 99 (16), 100 (6), 101 (8), 109 (1), 111 (2), 115 (1), 128 (7), 130 (2), 131 (4), 156 (24), 157 (3), 186 (3, M⁺)

MS (EI, 70 eV) Produkt mit equatorialer Methoxygruppe **91b** [m/z]: 39 (22), 40 (6), 41 (52), 42 (19), 43 (51), 44 (2), 45 (14), 51 (2), 52 (1), 53 (8), 54 (7), 55 (39), 56 (15), 57 (9), 58 (56), 59 (5), 65 (1), 66 (2), 67 (4), 68 (2), 69 (4), 70 (7), 71 (17), 72 (5), 75 (1), 77 (1), 79 (2), 81 (3), 83 (13), 84 (1), 85 (4), 86 (4), 87 (2), 95 (2), 96 (9), 97 (5), 98 (100), 99 (13), 100 (4), 101 (7), 109 (1), 111 (2), 128 (4), 130 (1), 131 (2), 156 (16), 157 (2), 186 (1, M⁺)

3-Nitrito-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **92**

In etwa 5 ml abs. Chloroform wurden 61 mg (0.35 mmol)

3-Hydroxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan **90a** (axiale Hydroxylgruppe) vorgelegt und



anschließend mit 0.43 ml (~10 eq.) $^t\text{BuONO}$ versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurden alle flüchtigen Komponenten zügig im Vakuum entfernt. Im Anschluss daran wurde eine säulenchromatographische Trennung mit einem Laufmittelgemisch aus Petrolether:Essigester 15:1 (Produkt) bzw. 1:1 (nichtumgesetztes Edukt) durchgeführt. Es wurden 40 mg (0.23 mmol, 66%) Edukt und 22 mg (0.11 mmol, 31%) Nitrit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, C_6D_6] δ [ppm]: 1.15-1.40 (m, 5H, H_{5_{eq}}, H₉, H_{10_{eq}}, H₁₁); 1.43-1.50 (m, 1H, H_{4_{eq}}); 1.54-1.64 (m, 2H, H₅, H₁₁); 1.84 (tq, 1H, $J=13.1$ Hz, $J=4.0$ Hz, H_{10_{ax}}); 2.11 (ddt, 1H, $J=13.8$ Hz, $J=4.9$ Hz, $J=3.1$ Hz, H_{4_{ax}}); 3.44-4.49 (m, 2H, H₈); 3.53 (dt, 1H, $J=12.7$ Hz, $J=2.0$ Hz, H_{2_{eq}}); 3.66 (dd, 1H, $J=12.4$ Hz, $J=1.8$ Hz, H_{2_{ax}}); 4.86 (s, 1H, H₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, C_6D_6] δ [ppm]: 18.75 (t, C₁₀); 23.56 (t, C₄); 25.56 (t, C₉); 30.48 (t, C₅); 35.34 (t, C₁₁); 60.85 (t, C₈); 62.30 (t, C₂); 72.80 (d, C₃); 94.94 (s, C₆)

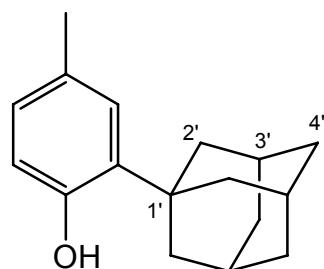
MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (22), 40 (4), 41 (47), 42 (15), 43 (42), 44 (4), 45 (3), 51 (1), 53 (11), 55 (100), 56 (22), 57 (34), 58 (3), 59 (3), 65 (2), 67 (15), 68 (2), 69 (8), 70 (4), 71 (16), 72 (1), 73 (2), 77 (2), 79 (5), 81 (25), 83 (25), 85 (66), 86 (3), 87 (5), 93 (2), 95 (15), 96 (3), 97 (11), 98 (19), 99 (9), 100 (1), 101 (11), 109 (1), 111 (7), 112 (4), 113 (2), 114 (4), 115 (16), 116 (3), 117 (4), 123 (8), 137 (1), 141 (45), 142 (6), 143 (3), 145 (1), 146 (3), 155 (2), 201 (0.3, M⁺)

10.5 Synthesen zu Kapitel 6 und präp. GC

10.5.1 Synthese des Katalysators 93

2-Adamantyl-p-Kresol **96**

Eine Lösung von 1.45 g (13.5 mmol) p-Kresol **94** und 2.1 g (13.8 mmol) Adamantanol **95** in 20 ml abs. Dichlormethan wurde vorgelegt und anschließend zu dieser Lösung langsam über einen Zeitraum von etwa 20 min 0.82 ml konz. H₂SO₄ zugetropft. Der Ansatz wurde noch weitere 25 min bei Raumtemperatur gerührt, danach wurden 20 ml Wasser sowie soviel NaOH-Lösung zugegeben, bis ein pH von 9-10 erreicht war. Die Phasen wurden getrennt und die



wässrige Phase noch fünfmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 12:1) ergab 2.46 g (10.2 mmol, 75%) Produkt in Form eines farblosen Feststoffs (Smp. 128°C).

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.79 (t, 6H, J=3.0 Hz, H4'); 2.08 (m, 3H, H3'); 2.13 (d, 6H, J=3.0 Hz, H2'); 2.28 (s, 3H, Ar-CH₃); 4.54 (s, 1H, OH); 6.55 (d, 1H, J=7.9 Hz, H6); 6.84-6.88 (m, 1H, H5); 7.02 (d, 1H, J=2.0 Hz, H3)

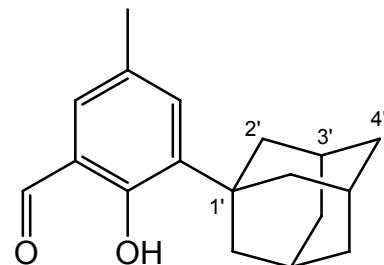
¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 20.97 (q, Ar-CH₃); 29.25 (d, C3'); 37.27 (t, C4'); 40.79 (t, C2'); 116.80 (d, C6); 127.15 (d, C5); 127.83 (d, C3); 129.87 (s, C4); 136.27 (s, C2); 152.28 (s, C1)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (8), 40 (2), 41 (14), 42 (1), 43 (4), 51 (3), 52 (2), 53 (6), 54 (1), 55 (7), 63 (2), 65 (5), 66 (2), 67 (5), 76 (1), 77 (17), 78 (5), 79 (14), 80 (2), 81 (2), 82 (1), 83 (1), 89 (3), 90 (2), 91 (17), 92 (3), 93 (9), 94 (3), 95 (3), 98 (2), 100 (2), 102 (1), 103 (3), 104 (1), 105 (6), 106 (1), 107 (5), 108 (2), 109 (1), 115 (8), 116 (2), 117 (2), 119 (3), 120 (1), 121 (24), 122 (3), 127 (3), 128 (6), 129 (4), 130 (1), 131 (4), 132 (2), 133 (5), 134 (6), 135 (5), 141 (3), 142 (2), 143 (1), 144 (2), 145 (8), 146 (2), 147 (3), 148 (25), 149 (3), 151 (1), 152 (7), 153 (3), 155 (1), 157 (4), 158 (4), 159 (6), 160 (1), 165 (9), 166 (4), 167 (13), 168 (2), 169 (2), 170 (2), 171 (4), 172 (4), 173 (4), 183 (2), 184 (4), 185 (72), 186 (14), 187 (2), 199 (16), 200 (3), 201 (2), 213 (1), 227 (1), 242 (100, M⁺), 243 (18), 244 (2)

3-Adamantyl-5-Methylsalicylaldehyd **97**

Zu einer Lösung von 2.45 g (10.1 mmol) 2-Adamantyl-p-Kresol **96** und 0.87 g (0.8 eq.) frisch destilliertem 2,6-Lutidin in 20 ml abs. Toluol wurden langsam 0.25 ml (0.21 eq.) SnCl₄ zugetropft und noch 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 1.2 g (40 mmol, 4 eq.) Paraformaldehyd dazugegeben, 10 min bei Raumtemperatur und anschließend 6 Stunden bei 90-95°C gerührt.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung durch eine kurze Säule mit einem 1:1-Gemisch aus Kieselgel und Celite filtriert und mit etwa 40 ml Essigester nachgespült. Die organische Phase wurde mit Wasser, 1 M HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über über



MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Es wurden 2.58 g (9.55 mmol, 94%) Produkt in Form eines hellgelblichen Feststoffs erhalten (Smp. 148°C).

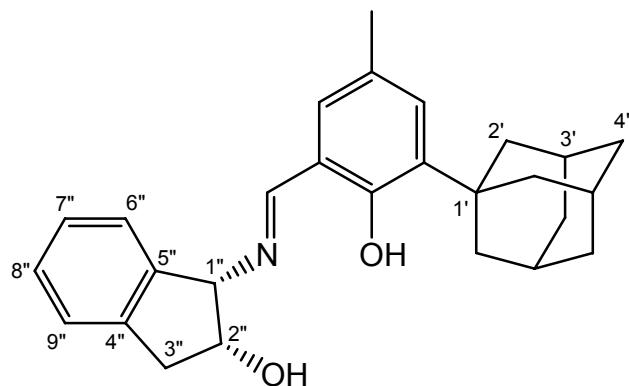
$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CDCl_3] δ [ppm]: 1.78 (t, 6H, $J=2.9$ Hz, H4'); 2.08 (m, 3H, H3'); 2.13 (d, 6H, $J=3.0$ Hz, H2'); 2.32 (s, 3H, Ar-CH₃); 7.15-7.17 (m, 1H, H6); 7.27 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, H4); 9.82 (s, 1H, CHO); 11.64 (s, 1H, OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, CDCl_3] δ [ppm]: 20.74 (q, Ar-CH₃); 29.15 (d, C3'); 37.20 (t, C4'); 40.38 (t, C2'); 120.81 (s, C1); 128.42 (s, C5); 131.45 (d, C6); 135.62 (d, C4); 138.38 (s, C3); 159.62 (s, C2); 197.31 (d, CHO)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (7), 40 (2), 41 (12), 43 (3), 51 (3), 52 (1), 53 (6), 55 (7), 63 (2), 65 (5), 66 (2), 67 (6), 77 (17), 78 (5), 79 (17), 80 (4), 81 (3), 82 (1), 89 (2), 90 (1), 91 (18), 92 (4), 93 (11), 94 (6), 95 (3), 103 (3), 104 (1), 105 (7), 106 (3), 107 (7), 108 (2), 113 (2), 114 (3), 115 (10), 116 (3), 117 (3), 119 (4), 120 (2), 121 (10), 127 (3), 128 (7), 129 (4), 130 (2), 131 (3), 132 (2), 133 (2), 134 (4), 135 (5), 136 (2), 137 (2), 141 (4), 142 (2), 143 (2), 144 (2), 145 (4), 146 (1), 147 (6), 148 (6), 149 (19), 150 (5), 151 (2), 152 (7), 153 (3), 155 (2), 157 (2), 158 (3), 159 (4), 160 (1), 161 (3), 162 (6), 163 (2), 165 (8), 166 (4), 167 (6), 168 (2), 169 (2), 170 (2), 171 (3), 172 (4), 173 (4), 174 (1), 175 (2), 176 (9), 177 (3), 181 (3), 183 (2), 184 (2), 185 (13), 186 (4), 187 (3), 195 (3), 196 (2), 199 (2), 200 (2), 201 (4), 209 (3), 210 (2), 213 (28), 214 (9), 215 (3), 223 (2), 227 (7), 228 (2), 241 (2), 252 (7), 253 (2), 255 (3), 269 (3), 270 (100, M⁺), 271 (19), 272 (2)

3-Adamantyl-5-methylsalicylaldehyd-(1*S*,2*R*)-1-aminoindan-2-ol-imin **98a**

Zunächst wurde eine Lösung von 0.91 g (3.36 mmol) des Aldehyds **97** in etwa 12 ml abs. Ethanol hergestellt. Dazu wurde das Gemisch auf etwa 80°C erhitzt, bis eine klare Lösung entstand. Anschließend wurden 0.5 g (3.36 mmol) (1*S*,2*R*)-1-Aminoindan-2-ol zugegeben, und der Ansatz weitere 45 min bei 80°C gerührt. Zur Vervollständigung der Ausfällung des bereits während der Reaktion gebildeten Niederschlags wurde der Reaktionsansatz über Nacht bei



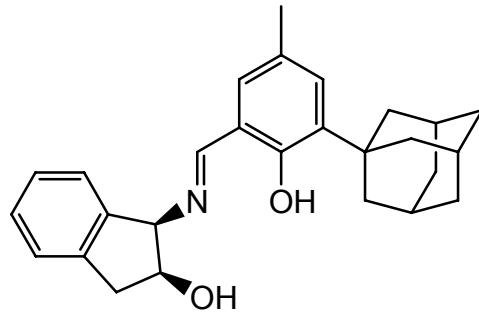
Raumtemperatur stehen gelassen. Vom Niederschlag wurde abfiltriert und dieser dann mehrmals mit Ethanol gewaschen. Nach Trocknung an der Luft und später im Hochvakuum wurden 1.02 g (2.53 mmol, 75%) Produkt als gelber kristalliner Feststoff erhalten (Smp. 220°C).

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.76 (m, 6H, H4'); 2.05 (m, 3H, H3'); 2.15 (d, 6H, J=2.5 Hz, H2'); 2.30 (s, 3H, Ar-CH₃); 3.10-3.30 (m, 2H, H3''); 4.66-4.72 (m, 1H, H2''); 4.77 (d, 1H, J=5.3 Hz, H1''); 6.98 (d, 1H, J=1.5 Hz, H6); 7.11 (d, 1H, J=1.7 Hz, H4); 7.15-7.34 (m, 4H, H6'', H7'', H8'', H9''); 8.56 (s, 1H, CHN); 13.06 (s, 1H, Ar-OH)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 20.83 (q, Ar-CH₃); 29.25 (d, C3'); 37.30 (t, C4'); 39.91 (t, C3''); 40.46 (t, C2'); 75.42 (d, C2''); 75.96 (d, C1''); 125.09/125.64/127.20/128.71/130.14/131.39 (d, arom. C); 168.20 (d, CHN)

3-Adamantyl-5-methylsalicylaldehyd-(1*R*,2*S*)-1-aminoindan-2-ol-imin **98b**

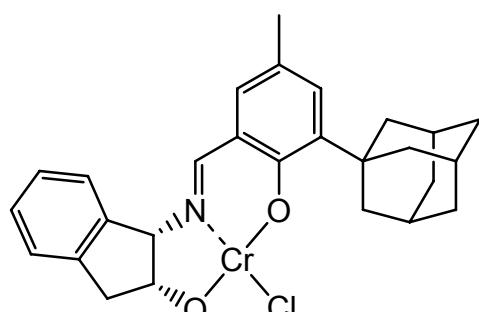
Die Synthese wurde analog der für das (1*S*,2*R*)-Produkt **98a** durchgeführt. Mit den exakt gleichen Mengen an Edukten wurden 1.0 g (2.49 mmol, 74%) Produkt als gelber kristalliner Feststoff erhalten (Smp. 220°C).



Charakterisierung s. (1*S*,2*R*)-Produkt **98a**.

(1*S*,2*R*)-Cr(III)Cl-Komplex **93a**

In 10 ml abs. Dichlormethan wurden 0.51 g (1.27 mmol) (1*S*,2*R*)-Vorstufe **98a** und 0.48g (1.27 mmol) CrCl₃·(THF)₃-Komplex vorgelegt und zu diesem Gemisch 0.29 ml (2 eq.) 2,6-Lutidin zugetropft. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur wurden 50 ml Dichlormethan zugegeben und die Lösung dreimal mit Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen (nicht zu stark, um schwer trennbare Emulsionen zu vermeiden). Nach Trocknung der organischen Phase über MgSO₄ und Einengen im Vakuum wurde der Rückstand im Ölpumpenvakuum solange

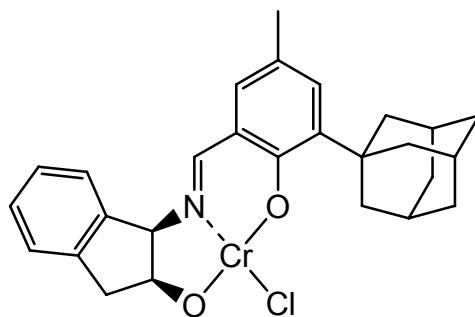


behandelt, bis er optisch sichtbar 'durchgetrocknet' war. Der Rückstand wurde anschließend mit 4 ml Aceton wieder aufgenommen und die Lösung danach mit 0.4 ml Wasser versetzt. Die Ausfällung des Produktes wurde nun durch langsames (und für Aceton und Wasser ungleichmäßiges) und kontrolliertes Verdunsten des Lösemittels herbeigeführt. Nach dem Stehenlassen eines etwas geöffneten Kolbens über Nacht blieb ein Feststoff mit noch vorhandenem flüssigen Überstand übrig. Dieser wurde abpipettiert. Der Feststoff wurde mit 4 ml und nochmals mit 2 ml einer 5% wässrigen Acetonlösung behandelt und dann offen bis zur Trockne stehen gelassen. Alle abpipettierten Überstände wurden gesammelt, und es konnte erneut durch offenes Stehenlassen über einen längeren Zeitraum ein ausgefälltes Produkt erhalten werden, das auf die gleiche schon beschriebene Art und Weise abgetrennt wurde. Dieser Vorgang konnte auch noch ein drittes Mal wiederholt werden.

In den drei Ausfällungen wurden 154 mg, 64 mg und 17 mg, insgesamt 235 mg (0.458 mmol, 36%, ber. als Monomer-Äquivalent) Produkt als brauner Feststoff erhalten.

(1*R*,2*S*)-Cr(III)Cl-Komplex **93b**

Die Synthese wurde analog der für das (1*S*,2*R*)-Produkt **93a** durchgeführt. Aus 0.45 g (1.12 mmol) (1*R*,2*S*)-Vorstufe **98b**, 0.43 g (1.12 mmol) CrCl₃·(THF)₃-Komplex und 0.27 ml (2 eq.) 2,6-



Lutidin in 10 ml abs Dichlormethan wurden nach zwei Ausfällungsprozeduren 250 mg und 19 mg, insgesamt 269 mg (0.524 mmol, 47%, ber. als Monomer-Äquivalent) Produkt als brauner Feststoff erhalten.

10.5.2 Asymmetrische Synthese von 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en **84**

Die Synthese wurde mehrfach und unter Variation verschiedenster Reaktionsbedingungen und Eduktverhältnissen durchgeführt. Der Übersicht halber sei hier noch einmal die bereits in Kapitel 6 aufgeführte Tabelle 6-1 wiedergegeben.

Tabelle 6-1: Zusammenstellung der durchgeführten asymmetrischen Synthesen

Reihe	Ansatz	Durchführung, Reaktionsbedingungen ^a	Ergebnis
1	a	4.0 mmol 82 , 6 mmol Acrolein, 1.7 mol% Kat 93b , 40 h bei RT gerührt	84 : 12 %, (<i>R</i>) 30 %ee ^b Addukt 99 : 18 %, 58.5 %ee
	b	4.3 mmol 82 , 6 mmol Acrolein, 1.45 mol% Kat 93a , 48 h bei RT gerührt	84 : 13 %, (<i>S</i>) 24 %ee Addukt 99 : 16 %, 38 %ee
	c	4.7 mmol 82 , 6 mmol Acrolein, 1.16 mol% Kat 93a , 48 h bei RT gerührt	84 : 14 %, (<i>S</i>) 9 %ee Addukt 99 : 14 %, kein ee
2	a	2.7 mmol Acrolein, 5 mol% Kat 93b , 2 h bei RT gerührt, dann 1.8 mmol 82 , 20 h bei RT gerührt	84 : 18 %, kein ee Addukt 99 : nicht bestimmt
	b	5 mmol Acrolein, 3.5 mol% Kat 93b , 2 h bei RT gerührt, dann 3.3 mmol 82 , 20 h bei RT gerührt	84 : 14 %, kein ee Addukt 99 : 10.5 %, kein ee
3	a	Kat 93b (3.5 mol%), MS + CH ₂ Cl ₂ 2 h bei RT gerührt, Lsm. im Vakuum entfernt, dann bei 0°C 2.2 mmol Acrolein und 2.6 mmol 82 , 16 h bei RT gerührt	84 : 12 %, kein ee Addukt 99 nicht gebildet
4	a	2 mmol Acrolein, 2.5 mmol 82 , 2.5 mol% Kat 93a , 40 h bei -18 bis 0°C	84 : 16 %, (<i>S</i>) 10 %ee Addukt 99 nicht gebildet
	b	1.6 mmol Acrolein, 2 mmol 82 , 2.5 mol% Kat 93a , 40 h bei -18 bis 0°C	84 : 11 %, (<i>S</i>) 14 %ee Addukt 99 nicht gebildet
5	a	Kat 93b (2.1 mol%) und 1.8 mmol 82 , Acrolein (ohne Hydroch.) portionsweise a 10µl alle 30 min, gesamt 1.4 mmol (90µl), 8 h bei RT	84 : 28 %, (<i>R</i>) 42 %ee Addukt 99 nur wenig gebildet
6	a	Kat 93b (2.1 mol%) und 1.8 mmol 82 , ohne MS, Acrolein (ohne Hydroch.) portionsweise a 10µl alle 30 min, gesamt 1.1 mmol (70µl), 8 h bei RT	84 : 25 %, (<i>R</i>) 11 %ee Addukt 99 nur wenig gebildet
7	a	Kat 93b (5 mol%) und 1 mmol 82 , Acrolein (ohne Hydroch.) portionsweise a 10µl alle 30-60 min, gesamt 1 mmol (60µl), 5 h bei RT	84 : 14 %, (<i>R</i>) 33.5 %ee Addukt 99 geringe Bildung, aber 68 %ee
8	a	Kat 93b (2 mol%) und 2 mmol 82 , Acrolein (ohne Hydroch.) bei -40°C portionsweise a 10µl alle 30-60 min, gesamt 2 mmol (130µl), 6 h bei -40°C	84 : 15 %, (<i>R</i>) 11 %ee Addukt 99 nicht gebildet

a: Acrolein mit 1 mol% Hydrochinon versetzt, Benutzung von 4 Å Molsieb, sofern nicht anders erwähnt.

Säulenchromatographische Aufarbeitung über basischem Alumina B

b: Bestimmung der ee-Werte per enantioselektiver GC an 6-T-2,3-Me-β-CD-Phase, s.a. Erläuterungen in Abschnitt 6.2.4

Beispielhaft wurde die Synthese wie folgt durchgeführt (Reihe 1, Ansatz a):

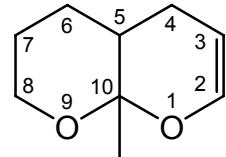
Frisch getrocknetes 4 Å Molsieb-Pulver (200 mg), 35 mg (1.7 mol%) Katalysator **93b** und 400 mg (4 mmol) frisch herstellter Enolether **82** wurden mit 0.4 ml (6 mmol) frisch destilliertem und 1 mol% Hydrochinon enthaltenden Acrolein versetzt und 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie über basischem Alumina B – Super I (pH 10) und einem Laufmittelgemisch aus Pentan:Diethylether 50:1 gereinigt.

Es wurden 75 mg (0.49 mmol, 12%) (*R*)-angereichertes 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en **84** (30 %ee) und 115 mg (0.75 mmol, 18%) Addukt **99** mit 58.5 %ee erhalten.

Charakterisierung des 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en **84** s. Abschnitt 10.4.1.

Charakterisierung Addukt **99**:



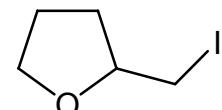
¹H-NMR [400 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 1.13-1.24 (m, 2H, H6, H7); 1.38 (s, 3H, CH₃); 1.36-1.58 (m, 4H, H4, H5, H6, H7); 2.09-2.16 (m, 1H, H4); 3.52-3.58 (m, 1H, H8_{eq}); 3.90 (dt, 1H, J=11.7 Hz, J=2.7 Hz, H8_{ax}); 4.32-4.36 (m, 1H, H3); 6.22-6.25 (m, 1H, H2)

¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 24.53 (q, CH₃); 25.55/25.93 (t, C6/7); 27.14 (t, C4); 36.25 (d, C5); 61.59 (t, C8); 96.82 (d, C3); 99.05 (s, C10); 142.05 (d, C2)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 38 (1), 39 (12), 40 (3), 41 (12), 42 (6), 43 (83), 44 (2), 45 (1), 50 (1), 51 (3), 52 (2), 53 (6), 54 (3), 55 (32), 56 (3), 57 (2), 63 (1), 65 (2), 66 (1), 67 (4), 68 (2), 69 (3), 70 (5), 71 (2), 77 (2), 78 (1), 79 (2), 81 (3), 82 (1), 83 (25), 84 (2), 91 (1), 93 (1), 95 (5), 96 (1), 97 (27), 98 (100), 99 (7), 109 (1), 111 (2), 139 (1), 154 (17, M⁺), 155 (2)

10.5.3 Synthesen mit Ethylvinylketon als Dien

2-(Iodomethyl)-tetrahydrofuran **105**



Die Synthese wurde analog zu der von 2-(Iodomethyl)-tetrahydropyran **88** durchgeführt. Aus 14,4g (56,8mmol) Iod, 14,9g (56,8mmol) Triphenylphosphan, 3,86g (56,8mmol) Imidazol und 5,28g (51,8mmol) Hydroxymethyltetrahydrofuran **104** wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Essigester 10:1) 8.95 g (42.2 mmol, 81%) Produkt erhalten.

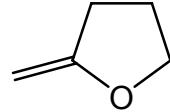
¹H-NMR [500 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.62-1.70 (m, 1H, H3); 1.88-2.02 (m, 2H, H4); 2.06-2.14 (m, 1H, H3); 3.18-3.26 (m, 2H, CH₂-I); 3.82 (dt, 1H, J=8.2 Hz, J=7.2 Hz, H5); 3.91-4.02 (m, 2H, H2, H5);

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 10.51 (t, CH₂-I); 26.22 (t, C4); 32.03 (t, C3); 69.05 (t, C5); 78.63 (d, C2)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 37 (1), 38 (3), 39 (19), 40 (3), 41 (25), 42 (14), 43 (41), 44 (2), 50 (2), 51 (2), 52 (1), 53 (5), 54 (4), 55 (14), 56 (1), 57 (2), 67 (3), 69 (1), 71 (100), 72 (4), 83 (1), 84 (1), 85 (38), 86 (2), 127 (11), 128 (2), 141 (4), 142 (1), 169 (1), 170 (1), 212 (7, M⁺)

2-Methylentetrahydrofuran **101**

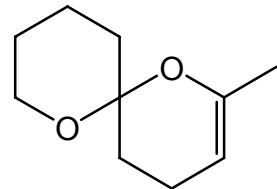
Die Synthese wurde analog zu der für 2-Methylentetrahydropyran **82** durchgeführt. Aus 3.6 g (17 mmol) 2-(Iodomethyl)-tetrahydrofuran **105** und 3.2 g KOH wurden nach 1.5-stündigem Röhren bei 110°C und anschließendem Erhitzen auf 150-160°C 1.5 ml (~15 mmol, 90%) Enolether überdestilliert.



Wegen des niedrigen Siedepunkts des Produkts konnte leider kein Massenspektrum aufgenommen werden. Auch ein NMR-Spektrum entzog sich dem Zugang aufgrund von kompletter Zersetzung bereits nach sehr kurzer Zeit. Der Enolether wurde daher ohne weitere Charakterisierung gleich weiter eingesetzt.

2-Methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undec-2-en **102**

Ein Gemisch aus 0.26 ml (2.35 mmol) frisch hergestelltem 2-Methylentetrahydropyran **82** und 0.2 ml (2.43 mmol) frisch destilliertem und mit 1 mol% Hydrochinon versetztem Methylvinylketon **100** wurde bei Raumtemperatur 5 Tage stehen gelassen. Anschließende säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Pentan:Diethylether 30:1) ergab 193 mg (1.15 mmol, 49%) Produkt.



¹H-NMR [400 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 1.19-1.26 (m, 1H, H_{9eq}); 1.34 (dt, 1H, J=13.2 Hz, J=4.3 Hz, H_{11ax}); 1.37-1.52 (m, 3H, H₅, H_{9ax}, H_{10eq}); 1.66-1.75 (m, 3H, H₄, H₅, H_{11eq}); 1.78-1.80 (m, 3H, CH₃); 1.97 (tq, 1H, J=13.2 Hz, J=4.3 Hz, H_{10ax}); 2.34-2.45 (m, 1H, H₄); 3.54-3.60 (m, 1H, H_{8eq}); 3.82 (dt, 1H, J=11.8 Hz, J=2.5 Hz, H_{8ax}); 4.55-4.59 (m, 1H, H₃)

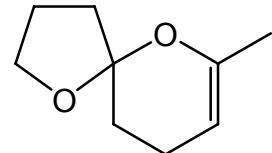
¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 17.74 (t, C₄); 18.89 (t, C₁₀); 20.15 (q, CH₃); 25.75 (t, C₉); 32.33 (t, C₅); 35.05 (t, C₁₁); 61.43 (t, C₈); 95.75 (s, C₆); 96.56 (d, C₃); 147.38 (s, C₂)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 39 (5), 40 (2), 41 (10), 42 (6), 43 (23), 44 (1), 53 (3), 54 (1), 55 (16), 56 (6), 57 (1), 58 (1), 65 (1), 67 (2), 68 (2), 69 (4), 70 (7), 71 (5), 77 (1), 79 (2), 80 (1), 81 (1),

82 (1), 83 (16), 84 (3), 95 (5), 96 (1), 97 (7), 98 (100), 99 (6), 100 (1), 101 (1), 109 (2), 110 (13), 111 (5), 112 (1), 123 (1), 125 (2), 168 (19, M⁺), 169 (2)

7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]dec-7-en **103**

Die Synthese wurde analog zu 2-Methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undec-2-en **102** durchgeführt. Aus 0.15 ml (1.6 mmol) frisch hergestelltem 2-Methylentetrahydrofuran **101** und 0.14 ml (1.7 mmol) frisch destilliertem und mit 1 mol% Hydrochinon versetztem Methylvinylketon **100** wurden nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Pentan:Diethylether 30:1) 120 mg (0.78 mmol, 49%) Produkt erhalten.



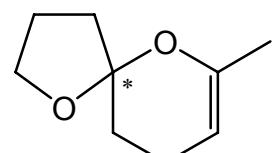
¹H-NMR [400 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 1.37-1.55 (m, 2H, H3, H4); 1.68-1.76 (m, 5H, H10, CH₃); 1.81-2.04 (m, 3H, H3, H4, H9); 2.35-2.43 (m, 1H, H9); 3.71 (dt, 1H, J=7.8 Hz, J=6.0 Hz, H2); 3.96 (dt, 1H, J=8.1 Hz, J=5.7 Hz, H2); 4.51-4.57 (m, 1H, H8)

¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 19.25 (t, C9); 20.51 (q, CH₃); 24.31 (t, C3); 30.26 (t, C10); 37.16 (t, C4); 67.81 (t, C2); 95.50 (d, C8); 106.43 (s, C5); 148.76 (s, C7)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 38 (1), 39 (15), 40 (3), 41 (18), 42 (24), 43 (28), 44 (1), 45 (1), 50 (1), 51 (2), 52 (1), 53 (6), 54 (3), 55 (16), 56 (24), 57 (2), 63 (1), 65 (2), 66 (1), 67 (5), 68 (3), 69 (6), 70 (1), 71 (7), 77 (1), 79 (2), 81 (2), 82 (1), 83 (6), 84 (100), 85 (6), 87 (2), 91 (1), 95 (3), 96 (2), 97 (4), 109 (2), 111 (2), 112 (2), 154 (13, M⁺), 155 (1)

7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]dec-7-en **103** (asymmetrisch)

Frisch getrocknetes 4 Å Molsieb-Pulver (145 mg), 20 mg (2 mol%) Katalysator **93a** und 0.18 ml (1.95 mmol) frisch herstelltes 2-Methylentetrahydrofuran **101** wurden mit 0.16 ml (1.95 mmol) frisch destilliertem und 1 mol% Hydrochinon enthaltendem Methylvinylketon versetzt und 1 Tag bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie über basischem Alumina B – Super I (pH 10) und einem Laufmittelgemisch aus Pentan:Diethylether 75:1 gereinigt. Es wurden 210 mg (1.36 mmol, 70%) Produkt mit einem Enantiomerenüberschuss von 46 %ee erhalten.



Auf die gleiche Weise mit denselben Mengen an Edukten wurde auch das Produkt unter Verwendung des Katalysators **93b** hergestellt. Hier wurden 240 mg (1.56 mmol, 80%) Produkt mit einem Enantiomerenüberschuss von 36 %ee erhalten.

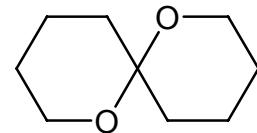
Charakterisierung s. der racemischen Verbindung **103**.

10.5.4 Hydrierung

1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan **13**

Ein Reaktionsansatz aus 3 ml abs. Diethylether und 65 mg (0.42 mmol) 1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en **84** ((*R*)-angereichertes Enantiomer mit 11 %ee) wurde mit einer Spatelspitze PtO₂ versetzt und bei Normaldruck und Raumtemperatur über Nacht hydriert.

Nach Filtration durch eine kurze Säule mit Alumina B wurden 60 mg (0.38 mmol) Produkt in der (*R*)-Form mit 11 %ee erhalten.



¹H-NMR [400 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 1.21-1.28 (m, 2H, H3/9_{eq}); 1.33 (dt, 2H, J=13.0 Hz, J=4.5 Hz, H5/11_{ax}); 1.35-1.51 (m, 4H, H4/10_{eq}, H3/9_{ax}); 1.61-1.67 (m, 2H, H5_{eq}); 1.97 (tq, 2H, J=12.8 Hz, J=4.0 Hz, H4/10_{ax}); 3.54 (ddt, 2H, J=11.0 Hz, J=5.0 Hz, J=1.6 Hz, H2/8_{eq}); 3.67 (dt, 2H, J=11.7 Hz, J=2.5 Hz, H2/8_{ax})

¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 19.09 (t, C4/10); 25.84 (t, C3/9); 36.28 (t, C5/11); 60.23 (t, C2/8); 94.93 (s, C6)

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 38 (1), 39 (15), 40 (4), 41 (30), 42 (15), 43 (18), 44 (1), 45 (1), 51 (1), 52 (1), 53 (4), 54 (3), 55 (43), 56 (17), 57 (4), 58 (2), 59 (6), 65 (1), 66 (1), 67 (2), 68 (1), 69 (4), 70 (8), 71 (4), 73 (1), 77 (1), 79 (2), 80 (1), 81 (1), 82 (2), 83 (36), 84 (4), 85 (3), 95 (1), 97 (6), 98 (95), 99 (10), 100 (59), 101 (100), 102 (6), 103 (1), 109 (1), 111 (18), 112 (2), 114 (1), 125 (1), 126 (3), 127 (2), 128 (10), 129 (1), 155 (1), 156 (11, M⁺), 157 (1)

10.5.5 Präparative GC an chiraler stationärer Phase

Trennung an einer Kapillarsäule

Die préparative gaschromatographische Trennung wurde mit einem HP 5890 Series II der Firma Hewlett & Packard (Agilent), der mit einem Fraktionensammler der Firma Gerstel gekoppelt wurde, durchgeführt. Als Trennsäule diente eine 25 m Dickfilm-Kapillarsäule (a.D. 0.8 mm, i.D. 0.5 mm), belegt mit 6-T-2,3-Me- β -CD in OV1701. Temperaturprogramm: 110°C, 1 min isotherm – 5°C/min – 135°C.

104 Injektionen lieferten 2 mg (*S*)-1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan **13** mit 90 %ee und 1 mg (*R*)-1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan **13** mit 88 %ee.

Trennung an einer gepackten Säule

Diese Trennung wurde an einem Varian Aerograph 1440 mit gepackter Säule mit 5 mm Innendurchmesser und 1.7 m Länge, belegt mit 6-T-2,3-Me- β -CD (6.9% in 50/50 SE52), durchgeführt. Die Fraktionen wurden in einem mit Flüssigstickstoff gekühlten Teflonschlauch auskondensiert. Als optimal erwies sich die isotherme Führung bei 100°C GC-Ofentemperatur.

1. Durchführung: 2.7 mg (*S*)-1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan **13**, 99 %ee

7.7 mg (*R*)-1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan **13**, 75 %ee

2. Durchführung: 26.3 mg (*S*)-1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan **13**

32.2 mg (*R*)-1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan **13**

Beim zweiten Versuch wurde die optische Reinheit nicht bestimmt, da die Enantiomere als Reinsubstanzen ohne Lösemittel aufbewahrt werden sollten.

11 Sicherheitstechnische Daten

Die folgende Liste beinhaltet sämtliche Verbindungen und Lösungsmittel, mit denen während dieser Arbeit umgegangen wurde. Die Gefahrstoffe sind, soweit bekannt, mit den jeweiligen Gefahrensymbolen, sowie R- und S-Sätzen versehen worden.

Die Stoffe, für die keine bekannte Einstufung existiert, sind grundsätzlich als gefährlich anzusehen. Kontaminationen mit diesen Stoffen oder das Einbringen dieser in die Umwelt ist strikt zu vermeiden.

Substanzname	Gefahren-Symbol	R-Sätze	S-Sätze
Aceton	F	11-36-66-67	(2)-9-16-26
Acetonitril	F, Xn	11-20/21/22-36	12-36/37
Acrolein	T+, F	11-25-26-34	3/9/14-26-36/37/39-38-4
Ameisensäureethylester	F	11	9-16-33
Ammoniumchlorid	Xn	22-36	(2)-22
Benzylbromid	Xi	36/37/38	39
Boran-Tetrahydrofuran-Komplex	F, Xi	11-14/15-36/37/38	16-26-33-43
Brom	T+, C, N	26-35-50	(1/2)-7/9-26-45-61
3-Butin-1-ol	Xi	10-26/27/28	26-36
1,2-Butylenoxid	F, Xn	11-20/21/22-36/37/38-40-52/53	9-16-29-36/37-61
n-Butyllithium-Lösung	F, C	14/15-17-34-48/20	6.1-26-36/37/39-45
tert-Butylnitrit	F, Xn	11-20/22	16-24-46
γ-Butyrolacton	Xn	22-36	26
Catecholboran	F, C	11-14-34	26-43-45-36/37/39
m-Chlorperbenzoësäure	Xi, O	5-8-36/37/38	3/7-14.10-36/37/39
Chloroform (und d1)	Xn	22-38-40-48	36/37
Chromtrioxid	O, T, C, N	49-8-25.1-35-43-50/53	53.1-45-60-61
1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]-7-undecen	Xn, C, N	22-34-52/53	26-45-36/37/39-61
1,2-Dibromethan	T, N	45-23/24/25-36/37/38-51/53	53-45-61
Dichlormethan	Xn	40	23.2-24/25-36/37
Diethylether	F+	12-19-22-66-67	(2)-9-16-29-33
3,4-Dihydro-2H-pyran	F, Xi	11-19-36/38	9-16-29-43.3
2,3-Dimethyl-2-butene	F	11-65	16-33-43-62
Dimethylformamid	T	61-E20/21-36	53-45
Dimethylsulfoxid	Xi	36/38	26
1,2-Epoxypentan	-	-	-
1,2-Epoxyhexan	-	-	-
Ethanol	F	11	7-16
Ethylacetat	F	11-36-66-67	(2)-16-26-33
Ethylenglykoldimethylether	Xn, F	11-19-20	24/25
Hydrochinon	Xn, N	22-40-41-43-50	26-36/37/39-61
Imidazol	C	22-34	22-26-36-45
Iod	Xn	20/21	23-25
Iodomethan	T	21-23/25-37/38-40	36/37-38-44
Kaliumdihydrogenphosphat	-	-	-
Kaliumhydroxyd	C	22-35	26-36-45
Kieselgel 60	Xi	40-37	-
p-Kresol	T	24/25-34	36/37/39-44
Lithiumacetylid-Ethylendiaminkomplex	C, F	15-34	26-45-36/37/39
2,6-Lutidin	Xn	10-20/21/22	26-28.1
Magnesium	F	11-15	7/8-43.6

Magnesiumsulfat	-	-	-
Methanol	F, T	11-23/25	7-16-24-45
Methylvinylketon	F, T+	11-25-26-36/38	9-16-26-45
Natriumborhydrid	T, F	15.1-25-34	7/8-26-43.6-44
Natriumchlorid	-	-	-
Natriummethylat	F, C	11-14-34	(1/2)-8-16-36-43-45
Natriumhydrid (60% in Paraffinöl)	F	15	24/25-7/8-43
Natriumhydrogencarbonat	-	-	-
Natriumhydroxid	C	35	26-37/39-45
Natriumiodid	-	-	-
Natriumthiosulfat	-	-	-
Palladium auf Aktivkohle	F, Xi	7-36/37/38	17-26-36
Paraformaldehyd	Xn	20/22-36/38-40-43	2-26-28.1-51
Petrolether	F, Xn	11-52/53-65	9-16-23.2-24-33-62
Phosphortribromid	C	14-34-37	26
Platindioxid	-	-	-
2-Propanol	F, Xi	11-36-67	(2)-7-16-24/25-26
Propiolsäureethylester	Xi	10-36/37/38	-
1,2-Propylenoxid	Xn	10-20/22-37-40-43-52/53-68	24/25-36/37-61
Pyridin	F, Xn	11-20/21/22	26-28.1
Pyridinium-4-toluolsulfonat	Xi	36/37/38	26-36
Pyridiniumdichromat	O, T, N	49-8-43-50/53	53-17-45-60-61
Quecksilber	T	23-33	7-44
Quecksilber(II)acetat	T+	26/27/28-33	2-13-28.1-36-45
Salzsäure	C	34-37	26-36/37/39-45
Schwefelsäure	C	35	26-30-45
Tetrahydrofuran	F, Xi	11-19-36/37	16-29-33
Tetramethylsilan	F+	12	-
Toluol	F, Xn	11-20	16-25-29-33
p-Toluolsulfonsäure	Xi	36/37/38	26-37
p-Toluolsulfonsäurechlorid	Xi	36/37/38	7/8
Triphenylphosphin	Xn, N	22-43-48/20/22-50/53	26-36/37/39-61
δ-Valerolacton	Xn	41	26-39
Wasserstoff	F+	12	9-16-33
Wasserstoffperoxid	C	34	3-26-36/37/39-45
Zinntetrachlorid	C	34-37	7/8-26

R-Sätze

- R1: In trockenem Zustand explosionsfähig.
- R2: Durch Schlag, Reibung, Feuer oder andere Zündquellen explosionsfähig.
- R3: Durch Schlag, Reibung, Feuer oder andere Zündquellen besonders explosionsfähig.
- R4: Bildet hochempfindliche explosionsfähige Metallverbindungen.
- R5: Beim Erwärmen explosionsfähig.
- R6: Mit und ohne Luft explosionsfähig.
- R7: Kann Brand verursachen.
- R8: Feuergefahr bei Berührung mit brennbaren Stoffen.
- R9: Explosionsgefahr bei Mischung mit brennbaren Stoffen.
- R10: Entzündlich
- R11: Leichtentzündlich
- R12: Hochentzündlich
- R14: Reagiert heftig mit Wasser.

- R15: Reagiert mit Wasser unter Bildung hochentzündlicher Gase.
- R16: Explosionsfähig in Mischung mit brandfördernden Stoffen.
- R17: Selbstentzündlich an der Luft.
- R18: Bei Gebrauch Bildung explosionsfähiger/leichtentzündlicher Dampf-Luftgemische möglich.
- R19: Kann explosionsfähige Peroxide bilden.
- R20: Gesundheitsschädlich beim Einatmen.
- R21: Gesundheitsschädlich bei Berührung mit der Haut.
- R22: Gesundheitsschädlich beim Verschlucken.
- R23: Giftig beim Einatmen.
- R24: Giftig bei Berührung mit der Haut.
- R25: Giftig beim Verschlucken.
- R26: Sehr giftig beim Einatmen.
- R27: Sehr giftig bei Berührung mit der Haut.
- R28: Sehr giftig beim Verschlucken.
- R29: Entwickelt bei Berührung mit Wasser giftige Gase.
- R30: Kann bei Gebrauch leicht entzündlich werden.
- R31: Entwickelt bei Berührung mit Säure giftige Gase.
- R32: Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase.
- R33: Gefahr kumulativer Wirkungen.
- R34: Verursacht Verätzungen.
- R35: Verursacht schwere Verätzungen.
- R36: Reizt die Augen.
- R37: Reizt die Atmungsorgane.
- R38: Reizt die Haut.
- R39: Ernste Gefahr irreversiblen Schadens.
- R41: Gefahr ernster Augenschäden.
- R42: Sensibilisierung durch Einatmen möglich.
- R43: Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich.
- R44: Explosionsgefahr bei Erhitzen unter Einschluß.
- R45: Kann Krebs erzeugen.
- R46: Kann vererbbares Schäden verursachen.
- R48: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition.
- R49: Kann Krebs erzeugen beim Einatmen.
- R50: Sehr giftig für Wasserorganismen.
- R51: Giftig für Wasserorganismen.
- R52: Schädlich für Wasserorganismen.
- R53: Kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkung haben.
- R54: Giftig für Pflanzen.
- R55: Giftig für Tiere.
- R56: Giftig für Bodenorganismen.
- R57: Giftig für Bienen.
- R58: Kann längerfristig schädliche Wirkungen auf die Umwelt haben.
- R59: Gefahr für die Ozonschicht.
- R60: Kann die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen.
- R61: Kann das Kind im Mutterleib schädigen.
- R62: Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen.
- R63: Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen.
- R64: Kann Säuglinge über die Muttermilch schädigen.
- R65: Gesundheitsschädlich: Kann beim Verschlucken Lungenschäden verursachen.

R66: Wiederholter Kontakt kann zu spröder oder rissiger Haut führen.

R67: Dämpfe können Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen.

R68: Irreversibler Schaden möglich

Kombinationen der R-Sätze:

- R14/15: Reagiert heftig mit Wasser unter Bildung hochentzündlicher Gase.
- R15/29: Reagiert mit Wasser unter Bildung giftiger und hochentzündlicher Gase.
- R20/21: Gesundheitsschädlich beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut.
- R21/22: Gesundheitsschädlich bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken.
- R20/22: Gesundheitsschädlich beim Einatmen und Verschlucken.
- R20/21/22: Gesundheitsschädlich beim Einatmen, Verschlucken und bei Berührung mit der Haut.
- R21/22: Gesundheitsschädlich bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken.
- R23/24: Giftig beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut.
- R24/25: Giftig bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken.
- R23/25: Giftig beim Einatmen und Verschlucken.
- R23/24/25: Giftig beim Einatmen, Verschlucken und bei Berührung mit der Haut.
- R24/25: Giftig bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken.
- R26/27: Sehr giftig beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut.
- R27/28: Sehr giftig bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken.
- R26/28: Sehr giftig beim Einatmen und Verschlucken.
- R26/27/28: Sehr giftig beim Einatmen, Verschlucken und bei Berührung mit der Haut.
- R36/37: Reizt die Augen und die Atmungsorgane.
- R37/38: Reizt die Atmungsorgane und die Haut.
- R36/38: Reizt die Augen und die Haut.
- R36/37/38: Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut.
- R39/23: Giftig: Ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen.
- R39/24: Giftig: Ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut.
- R39/25: Giftig: Ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Verschlucken.
- R39/23/24: Giftig: Ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und bei Berührung mit der Haut.
- R39/23/25: Giftig: Ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und durch Verschlucken.
- R39/24/25: Giftig: Ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.
- R39/23/24/25: Giftig: Ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.
- R39/26: Sehr giftig: Ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen
- R39/27: Sehr giftig: Ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut.
- R39/28: Sehr giftig: Ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Verschlucken
- R39/26/27: Sehr giftig: Ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und bei Berührung mit der Haut.
- R39/26/28: Sehr giftig: Ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und durch Verschlucken.
- R39/27/28: Sehr giftig: Ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.
- R39/26/27/28: Giftig: Ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.
- R42/43: Sensibilisierung durch Einatmen und Hautkontakt möglich.
- R48/20: Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen.
- R48/21: Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Berührung mit der Haut.

- R48/22: Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Verschlucken.
- R48/20/21: Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen und durch Berührung mit der Haut.
- R48/20/22: Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen und durch Verschlucken.
- R48/21/22: Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.
- R48/20/21/22: Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.
- R48/23: Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen.
- R48/24: Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Berührung mit der Haut.
- R48/25: Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Verschlucken.
- R48/23/24: Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen und durch Berührung mit der Haut.
- R48/23/25: Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen und durch Verschlucken.
- R48/24/25: Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.
- R48/23/24/25: Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.
- R50/53: Sehr giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkung haben.
- R51/53: Giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkung haben.
- R52/53: Schädlich für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkung haben.
- R68/20: Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen.
- R68/21: Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut.
- R68/22: Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Verschlucken.
- R68/20/21: Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen und bei Berührung mit der Haut.
- R68/20/22: Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen und durch Verschlucken.
- R68/21/22: Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.
- R68/20/21/22: Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.

S-Sätze

- S1: Unter Verschluß aufbewahren.
- S2: Darf nicht in die Hände von Kindern gelangen.
- S3: Kühl aufbewahren.
- S4: Von Wohnplätzen fernhalten.
- S5: Unter ... aufbewahren (geeignete Schutzflüssigkeit ist anzugeben).
- S6: Unter ... aufbewahren (inertes Gas ist anzugeben).
- S7: Behälter dicht geschlossen halten.
- S8: Behälter trocken halten.
- S9: Behälter an einem gut gelüfteten Ort aufbewahren.
- S12: Behälter nicht gasdicht verschließen.
- S13: Von Nahrungsmitteln, Getränken und Futtermitteln fernhalten.
- S14: Von ... fernhalten. (Inkompatible Substanzen sind anzugeben.)
- S15: Vor Hitze schützen.

- S16: Von Zündquellen fernhalten - Nicht rauchen.
- S17: Von brennbaren Stoffen fernhalten.
- S18: Behälter mit Vorsicht öffnen und handhaben.
- S20: Bei der Arbeit nicht essen und trinken.
- S21: Bei der Arbeit nicht rauchen.
- S22: Staub nicht einatmen.
- S23: Gas/Rauch/Dampf/Aerosol nicht einatmen (Geeignete Bezeichnung(en) sind anzugeben).
- S24: Berührung mit der Haut vermeiden.
- S25: Berührung mit den Augen vermeiden.
- S26: Bei Berührung mit den Augen gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren.
- S27: Beschmutzte, getränkte Kleidung sofort ausziehen.
- S28: Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel ... (Mittel sind anzugeben).
- S29: Nicht in die Kanalisation gelangen lassen.
- S30: Niemals Wasser hinzufügen.
- S33: Maßnahmen gegen elektrostatische Aufladungen treffen.
- S35: Abfälle und Behälter müssen in gesicherter Weise beseitigt werden.
- S36: Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung tragen.
- S37: Geeignete Schutzhandschuhe tragen.
- S38: Bei unzureichender Belüftung Atemschutzgerät anlegen.
- S39: Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen.
- S40: Fußboden und verunreinigte Gegenstände mit ... reinigen. (Material ist Hersteller anzugeben).
- S41: Explosions- und Brandgase nicht einatmen.
- S42: Bei Räuchern/Versprühen geeignetes Atemschutzgerät anlegen. (Geeignete Bezeichnung(en) sind anzugeben.)
- S43: Zum Löschen ... (Löschenmittel ist anzugeben) verwenden. (Wenn Wasser die Gefahr erhöht, anfügen: "Kein Wasser verwenden".)
- S45: Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen. (Wenn möglich, dieses Etikett vorzeigen.)
- S46: Bei Verschlucken sofort ärztlichen Rat einholen und Verpackung oder Etikett vorzeigen.
- S47: Nicht bei Temperaturen über .. °C aufbewahren (Temperatur ist anzugeben).
- S48: Feucht halten mit ... (Geeignetes Mittel ist anzugeben.)
- S49: Nur im Originalbehälter aufbewahren.
- S50: Nicht mischen mit ... (Inkompatible Substanz ist anzugeben.)
- S51: Nur in gut gelüfteten Bereichen verwenden.
- S52: Nicht großflächig für Wohn- und Aufenthaltsräume zu verwenden.
- S53: Exposition vermeiden! Vor Gebrauch besondere Anweisung einholen.
- S56: Diesen Stoff und seinen Behälter der Problemabfallentsorgung zuführen.
- S57: Zur Vermeidung einer Kontamination der Umwelt geeigneten Behälter verwenden.
- S59: Information zur Wiederverwendung/Wiederverwertung beim Hersteller / Lieferanten erfragen.
- S60: Dieser Stoff und sein Behälter sind als gefährlicher Abfall zu entsorgen.
- S61: Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisung einholen/Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen.
- S62: Bei Verschlucken kein Erbrechen herbeiführen. Sofort ärztlichen Rat einholen und Verpackung oder dieses Etikett vorzeigen.
- S63: Bei Unfall durch Einatmen: Verunfallten an die frische Luft bringen und ruhigstellen.
- S64: Bei Verschlucken Mund mit Wasser ausspülen. (Nur wenn Verunfallter bei Bewußtsein ist.)

Kombinationen der S-Sätze:

- S1/2: Unter Verschluß und für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- S3/7: Behälter dicht geschlossen halten und an einem kühlen Ort aufbewahren.
- S3/9/14: An einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von ... aufbewahren. (Die Stoffe, deren Kontakt vermieden werden muß, sind anzugeben.)
- S3/9/14/49: Nur im Originalbehälter an einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von ... aufbewahren. (Die Stoffe, deren Kontakt vermieden werden muß, sind anzugeben.)
- S3/9/49: Nur im Originalbehälter an einem kühlen, gut gelüfteten Ort aufbewahren.
- S3/14: An einem kühlen Ort, entfernt von ... aufbewahren. (Stoff mit dem der Kontakt vermieden werden muß, ist anzugeben.)
- S7/8: Behälter trocken und dicht geschlossen halten.
- S7/9: Behälter dicht geschlossen an einem gut gelüfteten Ort aufbewahren.
- S7/47: Behälter dicht geschlossen und nicht bei Temperaturen über ... °C aufbewahren.
- S20/21: Bei der Arbeit nicht essen, trinken, rauchen
- S24/25: Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden.
- S27/28: Bei Berührung mit der Haut beschmutzte, getränkte Kleidung sofort ausziehen und Haut sofort abwaschen mit viel ... (vom Hersteller anzugeben)
- S29/35: Nicht in die Kanalisation gelangen lassen; Abfälle und Behälter müssen in gesicherter Weise beseitigt werden.
- S29/56: Nicht in die Kanalisation gelangen lassen, diesen Stoff und seinen Behälter der Problemabfallentsorgung zuführen.
- S36/37: Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzkleidung tragen.
- S36/37/39: Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen.
- S36/39: Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung und Schutzbrille / Gesichtsschutz tragen.
- S37/39: Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzbrille / Gesichtsschutz tragen.
- S47/49: Nur im Originalbehälter bei einer Temperatur von nicht über ... °C aufbewahren. (Temperatur ist anzugeben.)

12 Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
APCI	Atmospheric pressure chemical ionization
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
DHP	Dihydropyran
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenstoß-Ionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	und weitere
eV	Elektronenvolt
FD	Filmdicke
FID	Flammenionisationsdetektor
GC	Gaschromatograph(ie)
ges.	gesättigt
HDA	Hetero-Diels-Alder
ID	Innendurchmesser
J	Kopplungskonstante
Lsm.	Lösungsmittel
m	Multiplett
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoësäure
Me	Methyl
MS	Massenpektrometrie
m/z	Masse/Ladungsverhältnis
MHz	Megahertz
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PDC	Pyridiniumdichromat
Pe	Penty
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridiniumparatoluolsulfonat
Pr	Propyl
Py	Pyridin
q	Quartett
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SPME	Solid phase micro extraction
t	Triplet
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TIC	Totalionenstromchromatogramm
TMS	Tetramethylsilan
Ts	Tosyl

13 Literatur

- [1] Francke, W.; Kitching, W. *Curr. Org. Chem.*, **2001**, 5, 233-251
- [2] Fletcher, M.T.; Kitching, W. *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 789-828
- [3] Wolfgang Reith, Dissertation, Universität Hamburg, **1980**
- [4] Perron, F.; Albizati, K.F. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1617-1661
- [5] Uemura, D.; Chou, T.; Haino, T.; Nagatsu, A.; Fukuzawa, S.; Zheng, S.; Chen, H.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 1155-1156
- [6] Tu, Y.Q., Hübener, A., Zhang, H., Moore, C.J., Fletcher, M.T., Hayes, P., Dettner, C., Francke, W., McErlean, C.S.P., Kitching, W., *Synthesis*, **2000**, 13, 1956-1978
- [7] Pothier, N.; Goldstein, S.; Deslongchamps, P. *Helv. Chim. Acta*, **1992**, 75, 604-620
- [8] **a)** <http://www.vespa-crabro.de/unterscheidung.htm>; **b)** <http://de.wikipedia.org/wiki/Wespen>; **c)** Witt, Rolf *Wespen beobachten, bestimmen*, Naturbuch-Verlag, Augsburg, **1998**
- [9] **a)** <http://zoologie.umh.ac.be/hymenoptera/galerie>; **b)** http://users.swing.be/entomologie/Vespula_germanica.htm
- [10] **a)** Gordh, G. *A catalog of the world Bethylidae*, Mem. Amer. Ent. Inst., 46, **1990**, 364; **b)** <http://www.faunistik.net/Ponline/ponline.html>
- [11] **a)** <http://www.ctpm.uq.edu.au/software/riceipm/keys/Html/Goniozus.htm>; **b)** <http://www.nottingham.ac.uk/biosciences/ah/academic/>
- [12] Gunther Lübke, Dissertation, Universität Hamburg, **1990**
- [13] <http://www.goodbug.com/old%20pages/gonio.html>
- [14] Goubault, M.; Batchelor, T.B.; Linforth, R.S.T.; Taylor, A.J.; Hardy, I.C.W. *Proc. R. Soc. B*, **2006**, 273, 2853-2859
- [15] **a)** Phillips, C.; Jacobsen, R.; Abrahams, B.; Williams, H.J.; Smith, L.R. *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 1920-1924; **b)** Jacobsen, R.; Taylor, R.J.; Williams, H.J.; Smith, L.R. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 3140-3142; **c)** Allen, P.R.; Brimble, M.A.; Fares, F.A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1998**, 2403-2411
- [16] Djung, J.F.; Hart, D.J.; Young, E.R.R. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 5668-5675
- [17] Kociensky, P.J. *Protecting Groups*, Thieme-Verlag, Stuttgart, **1995**
- [18] Nair, M.G.; Burke, B.A. *Phytochemistry*, **1988**, 27, 3169-3173
- [19] Brown, H.C.; Lane, C.F. *Tetrahedron*, **1988**, 44, 2763-2772
- [20] Corey, E.J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 5, 399-402
- [21] Brown, H.C.; Subrahmanjam, C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N.; Bowman, D.H.; Misumi, S.; Unni, M.K.; Somayaji, V.; Bhat, N.G. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 6068-6075
- [22] **a)** Fazio, F.; Schneider, M.P. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 811-814; **b)** Le Merrer, Y.; Gravier-Pelletier, C.; Micas-Languin, D.; Mestre, F.; Dureault, A.; Depezay, J.-C. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 2409-2416; **c)** Midland, M.M.; Tramontano, A.; Cable, J.R. *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 28-29

- [23] **a)** Doubsky, J.; Streinz, L.; Saman, D.; Zednik, J.; Koutek, B. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4909-4911; **b)** Doubsky, J.; Saman, D.; Zednik, J.; Vasickova, S.; Koutek, B. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7923-7926
- [24] Francke, W.; Reith, W.; Sinnwell, V. *Chem. Ber.*, **1980**, 113, 2686-2693
- [25] Die MM2-Berechnungen und Erstellungen von 3D-Strukturen wurden mit der Software Chem3D Ultra 8.0 der Firma CambridgeSoft durchgeführt
- [26] Fortunato, A.; Dani, F.R.; Sledge, M.F.; Fondelli, L.; Turillazzi, S. *Insect. Soc.*, **2004**, 51, 299-305
- [27] <http://www.ces.iisc.ernet.in/thresi/photoAlbum/html/>
- [28] Schwab, J.M.; Li, W.; Thomas, L.P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 4800-4808
- [29] Brunow, G.; Stick, R.V.; Syrjaenen, K.; Matthew, D.; Tilbrook, G.; Williams, S.J. *Austr. J. Chem.*, **1995**, 48, 1893-1897
- [30] Tse, B.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7807-7814
- [31] Ratcliffe, R.; Rodehorst, R. *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 4000-4002
- [32] Autorenkollektiv *Organikum*, Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 19. Aufl., **1993**, 270 ff.
- [33] Paul, R.; Tchelitcheff, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1954**, 672
- [34] Ireland, R.E.; Häbich, D. *Chem. Ber.*, **1981**, 114, 1418-1427
- [35] **a)** Hall, S.S.; Weber, G.B.; Duggan, A.J. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 667-672; **b)** Boger, D.L.; Weinreb, S.M. *Hetero Diels Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, San Diego, **1987**
- [36] Cazzupe, A.N.; Hutton, C.A.; Lilly, M.J.; Mann, R.K.; McRae, K.J.; Zammit, S.C.; Rizzacasa, M.A. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 2382-2393
- [37] Kabalka, G.W.; Varma, M.; Varma, R.S. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2386-88
- [38] Phukan, P.; Bauer, M.; Maier, M.E. *Synthesis*, **2003**, 9, 1324-1328
- [39] Schmidt, B.; Pohler, M.; Costisella, B. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 7951-7958
- [40] Paquette, L.A.; Nakatani, S.; Zydowsky, T.M.; Edmondson, S.D.; Sun, L.-Q.; Skerlj, R. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 3244-3254
- [41] <http://www.partypack.de/inhalt/k-droinfo/k-dripoppers.htm>
- [42] Hartung, W.H.; Crossley, F. *Organic Syntheses*, **1936**, 16, 44-46
- [43] Jung, M.E.; Johnson, T.W. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1449-1481
- [44] Doyle, M.P.; Terpstra, J.W.; Pickering, R.A.; LePoire, D.M. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3379-3382
- [45] Joergensen, K.A. *Angew. Chem.*, **2000**, 112, 3702-3733
- [46] Bednarsky, M.D.; Maring, C.; Danishefsky, S.J. *J Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 6968-6969
- [47] Terada, M.; Mikami, K.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 935-938
- [48] Dossetter, A.G.; Jamison, T.F.; Jacobsen, E.N. *Angew. Chem.*, **1999**, 111, 2549-2552
- [49] Joergensen, K.A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2093-2102

- [50] Gademann, K.; Chavez, D.E.; Jacobsen, E.N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 3059-3061
- [51] Chavez, D.E.; Jacobsen, E.N. *Org. Synth.*, **2005**, 82, 34-42
- [52] Jarvo, E.R.; Lawrence, B.M.; Jacobsen, E.N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 45, 6043-6046
- [53] Klamann, J.-D., Sonderarbeit, Universität Hamburg, **1983**
- [54] Clarke, D.S.; Gabbott, C.D.; Hepworth, J.D.; Heron, B.M. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 5515-5519
- [55] Redlich, H.; Francke, W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1984**, 23, 519-520
- [56] Autorenkollektiv *Organikum*, Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 19. Aufl., **1993**, Kap. F

Hiermit erkläre ich, dass ich bisher keine Promotionsversuche unternommen habe. Weiterhin versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig durchgeführt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet habe.