

Studien zur Totalsynthese von Meridamycin

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades
Doktor der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

genehmigte Dissertation

von

Dominik Göppert, M.Sc.

2019

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Korreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 24.09.2019

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Mai 2014 bis Oktober 2017 unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Kalesse am Institut für organische Chemie der Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Dissertation von mir selbständig verfasst und keine unerlaubte Hilfe in Anspruch genommen wurde. Keine Textabschnitte wurden von Dritten ohne Kennzeichnung übernommen und alle benutzten Hilfsmittel und Quellen wurden angegeben

Zusammenfassung

Dominik Göppert

Studien zur Totalsynthese von Meridamycin

Schlagwörter: Naturstoffe, Meridamycin, 3-Normeridamycin, Totalsynthese, vinyloge Mukaiyama Aldolreaktion, Strukturaufklärung.

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Totalsynthese von Meridamycin und dem strukturverwandten 3-Normeridamycin. Meridamycin wurde erstmals 1994 beziehungsweise 1995 in den Laboratorien der Firmen *Sandoz* und *Merck*, genau wie das 2006 von Graziani *et al.* isolierte 3-Normeridamycin, aus Bakterienstämmen der Familie *Streptomyces* isoliert. Die Verbindungen besitzen eine hohe strukturelle Ähnlichkeit mit den als Immunsuppressiva bekannten FKBP-12 bindenden Verbindungen Rapamycin und FK-506. Im Gegensatz zu diesen sind die Meridamycine aber die einzigen bekannten natürlich vorkommenden, nicht immunosuppressiv wirkenden FKBP-12 bindenden Strukturen. Des Weiteren wurde in ersten Tests festgestellt, dass sie vielversprechende neuroprotektive und neurotrophische Eigenschaften besitzen.

Bei beiden Verbindungen handelt es sich um 27-gliedrige polyketidische Makrolactone mit insgesamt 14 Chiralitätszentren, die jeweils ein α -Diketoamid-Halbacetal und eine peptidische Untereinheit als strukturelle Merkmale besitzen. Die Stereochemie ist nicht zweifelsfrei aufgeklärt und eine Gencluster-Analyse weist auf eine andere Stereochemie als die bisher publizierte hin. Das Ziel dieser Arbeit war es, das Nordfragment Meridamycins bzw. 3-Normeridamycins zu synthetisieren. Dafür wurden zwei unterschiedliche Synthesestrategien verfolgt. Einerseits wurde versucht, das Fragment in einer linearen Sequenz durch drei konsekutive vinyloge Mukaiyama Aldolreaktionen zu erhalten. Andererseits wurde eine Route erforscht, die das Nordfragment in zwei Teile teilt und diese mittels einer metallvermittelten Kupplungsreaktion zwischen einem Alkin und einem Aldehyd als Schlüsselschritt vereint. Die beiden Fragmente konnten erfolgreich hergestellt, jedoch nicht miteinander gekuppelt werden.

Abstract

Dominik Göppert

Studies Towards the Total Synthesis of Meridamycin

Key Words: Natural Products, Meridamycin, 3-Normeridamycin, Total Synthesis, Vinylogous Mukaiyama Aldol Reaction, structure elucidation

The subject of this thesis is the total synthesis of meridamycin and the structural related 3-normeridamycin. Meridamycin was first isolated from different strains of the genus streptomyces in 1994/1995 in laboratories of the companies *Sandoz* and *Merck*. Similar bacterial strains were found to produce the 2006 by Graziani *et al.* isolated 3-normeridamycin. The natural products have a high degree of structural similarity with known immunosuppressive FKBP-12 binding drugs rapamycin and FK-506. In contrast to those the meridamycins are the only natural occurring FKBP-12 binding reagents without any immunosuppressive activity. Furthermore, they show promising results in first biological tests as neuroprotective and neurothrophic agents.

The compounds are 27-membered polyketidic macrolactones with overall 14 stereogenic centers and feature an α - β -diketoamid-hemiacetal unit and a peptidic unit as structural characteristics. The stereochemistry is not unequivocally proven and gen cluster analysis points to a different stereochemistry than previously published. The aim of this work was to synthesize the northern fragment of meridamycin following two different synthetic approaches. The first approach featured a linear sequence to the northern fragment of meridamycin using three consecutive vinylogous Mukaiyama aldol reactions. A second synthetic route, which split the fragment in two parts and envisioned a metal-mediated fragment coupling between an alkyne and an aldehyde as a key step, was examined as well. Both fragments needed for the second synthetic approach were synthesized successfully, but could not be combined.

Inhaltsverzeichnis

Selbstständigkeitserklärung	I
Zusammenfassung	II
Abstract	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
1.1. Immunsuppressiva und Immunophiline	1
1.2. Isolation und Biologische Aktivität von Meridamycin und 3-Normeridamycin.....	4
1.3. Biosynthese von Meridamycin	5
1.4. Strukturaufklärung von Meridamycin und Gencluster-Analyse	7
2. Aufgabenstellung	10
3. Studien zur Synthese von Meridamycin	11
3.1. Retrosynthetische Analyse von Meridamycin	11
3.2. Studien zur Synthese des Südfragments von M.Sc. Andi Kipper	15
3.3. Studien zur linearen Synthese des Nordfragments	17
3.4. Studien zur konvergenten Synthese.....	26
3.4.1 Synthese des Alkinfragments 32.....	26
3.4.2 Studien zur Synthese des Aldehydfragments über Alkylierung eines Ketenacetal .	28
3.4.3 Synthese des Aldehydfragments 31 mittels einer Myers-Alkylierung	30
3.5. Studien zur Fragment-Kupplung	31
4. Zusammenfassung und Ausblick	34
5. Experimenteller Teil	37
5.1. Allgemeine Arbeitsbedingungen	37
5.2. Versuchsvorschriften	39
5.2.1 Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.3.....	39
5.2.2 Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.4.....	66

5.2.3 Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.5	96
6. Literaturverzeichnis	99
7. Spektrenanhang	102
Danksagung	195
Lebenslauf	196
Akademischer Werdegang	196
Wissenschaftliche Präsentationen	197

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius	DMP	Dess-Martin-Periodinan
A	Adenylierungs-Domäne	DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidon
Å	Ångström	DMSO	Dimethylsulfoxid
Abb.	Abbildung	dr	Diastereomerenverhältnis
ACP	Acyl-Trägerprotein	ee	Enantiomerenüberschuss
AMP	Adenosinmonophosphat	EI	Elektronenstoß-Ionisation
Äq.	Äquivalente	ER	Enoylreduktase
AT	Acyl-Transferase	ESI	Elektrospray-Ionisation
Bn	Benzyl	Et	Ethyl
bzw.	beziehungsweise	et al.	und andere
c	Konzentration	EtCN	Propionitril
C	Kondensations-Domäne	EtOAc	Essigsäureethylester
Ca.	Circa	EtOH	Ethanol
CaN	Calcineurin	FKBP	FK506-bindendes Protein
CpN	Cyclophilin	g	Gramm
CSA	Camphersulfonsäure	h	Stunde
CyP	Cyclosporin-bindende Cyclophiline	HGNC	HUGO Gene Nomenclature Committee
d	Duplett (NMR)	HRMS	high resolution mass spectroscopy
d	Tage	Ipc	Isopinocampheyl
d	Chemische Verschiebung	J	Kopplungskonstante
DCC	1,3-Dicyclohexylcarbodiimid	KA	Ketenacetal
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4- benzochinon	kbp	Kilo-Basenpaare
DH	Dehydratase	kg	Kilogramm
D/BALH	Diisobutylaluminiumhydrid	KR	Ketoreduktase
D/PA	Diisopropylamin	KS	Ketosynthase
D/PEA	Diisopropylethylamin	L	Liter
DMAP	Dimethylaminopyridin	LM	Lösungsmittel

DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	LS	Lewis-Säure
Lsg	Lösung	Py	Pyridin
M	Molar	q	Quartett (NMR)
m/z	Verhältnis Masse zu Ladung	quant.	Quantitativ
Me	Methyl	R _f	Retentionsfaktor
MeOH	Methanol	RT	Raumtemperatur
mg	Milligramm	s	Singulett (NMR)
µg	Mikrogramm	s	Sekunde
MHz	Megahertz	t	Triplett (NMR)
min	Minuten	T	Peptide-Träger Protein
mL	Milliliter	Tab.	Tabelle
µL	Mikroliter	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
mmol	Millimol	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
µmol	Mikromol	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
MS	Molekularsieb	tert.	tertiär
MTBE	<i>Tert</i> -Butylmethylether	TES	Triethylsilyl
mTOR	mechanistic target of rapamycine	Tf	Trifluormethansulfonyl
NaHMDS	Natrium-bis(trimethylsilyl)amid	THF	Tetrahydrofuran
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyl-Lithium	TMS	Trimethylsilyl
NMR	Kernresonanzspektroskopie (<i>nuclear magnetic resonance</i>)	TRIP	3,3 -Bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1 -binaphthyl-2,2 -diyl hydrogenphosphate
PE	Petrolether	UV	Ultraviolett
Ph	Phenyl	VMAR	Vinyloge Mukajyama Aldolreaktion
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl	z.B.	Zum Beispiel
PPIase	Peptidyl-Prolyl Isomerasen		
ppm	parts per million		
p-Ts	<i>para</i> -Tosyl		

1. Einleitung

1.1. Immunsuppressiva und Immunophiline

Immunsuppressiva sind eine Klasse von Stoffen, die durch Einwirkung auf unterschiedliche Signalwege die körpereigene Immunantwort hemmen. Sie werden besonders häufig bei der Behandlung von Autoimmunkrankheiten oder bei Transplantationen als Medikamente eingesetzt, um eine unerwünschte Immunantwort zu vermeiden. Aufgrund der Forschung in den letzten 30 Jahren auf diesem Gebiet, gibt es eine Vielzahl an therapeutischen Möglichkeiten.^[1] Dabei unterscheiden sich die Medikamente sehr in ihrer chemischen Struktur. Zugelassene Medikamente beinhalten: sogenannte „small molecules“ (Mycophenolsäure **1**, Leflunomid **2**, Tofacitinib **3**), Steroide (Prednisolon **4**), Polypeptide (Cyclosporin A **5**) oder auch komplexe Macrolide (FK506 **6**, Rapamycin **7**). Ebenfalls kommen vermehrt monoklonale Antikörper zum Einsatz, welche zumeist den Interleukin-2-Rezeptor, ein für die Proliferation von T-Zellen und damit für die Immunregulation wichtiges Transmembranprotein, hemmen.^[2]

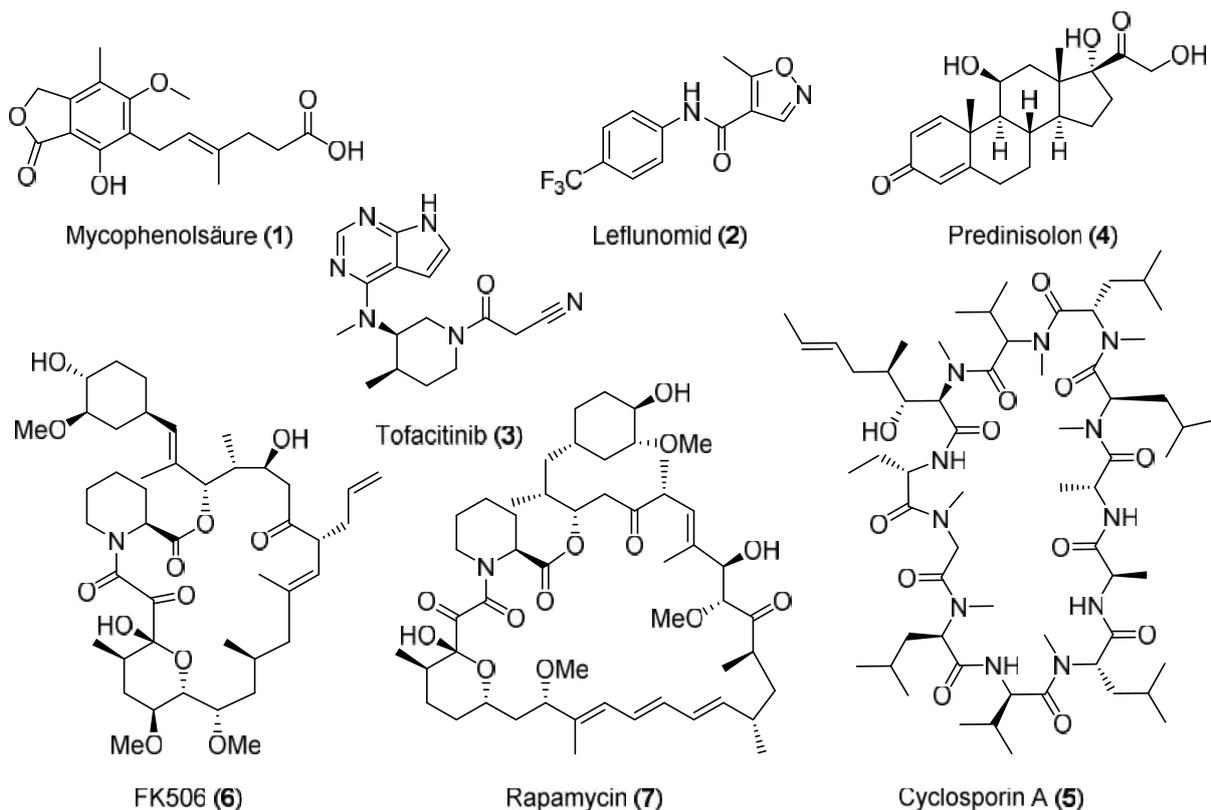


Abbildung 1.1: Strukturen der Immunsuppressiva Mycophenolsäure (1), Leflunomid (2), Tofacitinib (3), Prednisolon (4), FK506 (5), Rapamycin (6) und Cyclosporin A (7)

1. Einleitung

Als Immunophiline wird eine hoch konservierte und multifunktionale Klasse von Chaperonen bezeichnet, die, neben anderen Aufgaben, alle gemein haben, dass sie als Peptidyl-Prolyl Isomerasen (PPIase) wirken.^[3] Benannt wurden sie aufgrund ihrer Eigenschaft, im Körper als Rezeptoren von unterschiedlichen Immunsuppressiva zu fungieren. Dabei kommen Immunophiline in zwei unterschiedlichen, Sequenz-unabhängigen Familien vor: Den FKBP's (FK-506-binding proteins) und den Cyclophilinen (oder CyPs cyclosporin-binding cyclophilins).^[4] Die Familien wurden dabei jeweils nach einem prominenten Immunsuppressivum, den beiden Calcineurinhemmern FK-506 und Cyclosporin A, benannt. Bis heute wurden in der menschlichen DNS neunzehn unterschiedliche Genome für Cyclophiline und achtzehn für FKBP's gefunden.^[5] Neben den schon erwähnten Cyclosporin A und dem Makrolacton FK-506 (auch Tacrolimus genannt), gehört das mit dem Tacrolimus strukturverwandte Rapamycin (**7**), welches auch Sirolimus genannt wird, ebenfalls zu den Immunophilin-bindenden Immunsuppressiva.

Die Entdeckung des Cyclosporin A wird als Meilenstein in der Transplantationsmedizin angesehen. Es wurde 1971 in den Laboratorien der Sandoz GmbH in einer Suche nach einem nicht knochenmarkshemmenden Immunsuppressivum in dem Pilz *Tolypocladium inflatum Gams* gefunden und in den frühen 1980er Jahren in München bei den ersten Transplantationen am Menschen eingesetzt.^[6] Darauf folgte 1987 die Isolierung von FK-506 aus einem Stamm von *Streptomyces tsukubaensis*, welches ein einhundertfach potenteres Immunsuppressivum war.^[7] Das Molekül war durch die anspruchsvolle Struktur, unter anderem eine Tricarbonyl-Einheit als α -S-Diketoamid-Halbacetal, ein interessantes Zielmolekül für die Totalsynthese und innerhalb der nächsten zehn Jahren wurden drei Totalsynthesen des Naturstoffs publiziert, die erste schon 1989 in den Merck-Laboratorien^[8]. Das ebenfalls sehr anspruchsvolle strukturverwandte Rapamycin wurde schon 1975 aus einem Strang von *Streptomyces hygroscopicus* isoliert und galt bis dato als Antimykotikum.^[9] Nach der Entdeckung der immunsuppressiven Fähigkeiten und einer Verringerung der Wahrscheinlichkeit für Transplantationsabstoßung rückte es sowohl für die medizinale Chemie als auch für die Totalsynthese in den 1990er Jahren wieder in den Fokus der Forschung.^[10] Bis heute wurden insgesamt fünf unterschiedliche Totalsynthesen publiziert.^[11]

Bei Organtransplantationen wird Rapamycin anderen Immunsuppressiva oft vorgezogen, da es weniger schädlich für die Nieren ist.^[12] Die verminderte nephrotoxische Wirkung des Rapamycins wird durch den unterschiedlichen Wirkmechanismus der beiden Calcineurinhemmer und Rapamycin erklärt (Siehe Abb. 1.2). Bei Cyclosporin A (**5**) und

1. Einleitung

FK-506 (6) kommt es zur Bildung eines Dimers zwischen der entsprechenden PPIase (FKBP12 bzw Cyclophilin A) und dem Immunsuppressivum. Die Ausbildung dieses Dimers ermöglicht die weitere Bindung an das Protein Calcineurin, einer für den Signalweg der Immunantwort wichtigen Ca^{2+} -abhängigen Phosphatase, welche dadurch inhibiert wird.^[13] Obwohl Rapamycin ebenfalls an FKBP12 bindet, hat es einen unterschiedlichen Wirkort. Es bindet nach der Bildung des Rapamycin-FKBP-Dimers an die Kinase mTOR (mechanistic target of rapamycin), welche Teil mehrere komplexer Signalwege ist.^[14] Rapamycin beeinflusst damit eine Breite von essentiellen Zellaktivitäten, wie etwa das Zellwachstum und die Zellproliferation sowie die Proteinbiosynthese und die Autophagozytose.^[15]

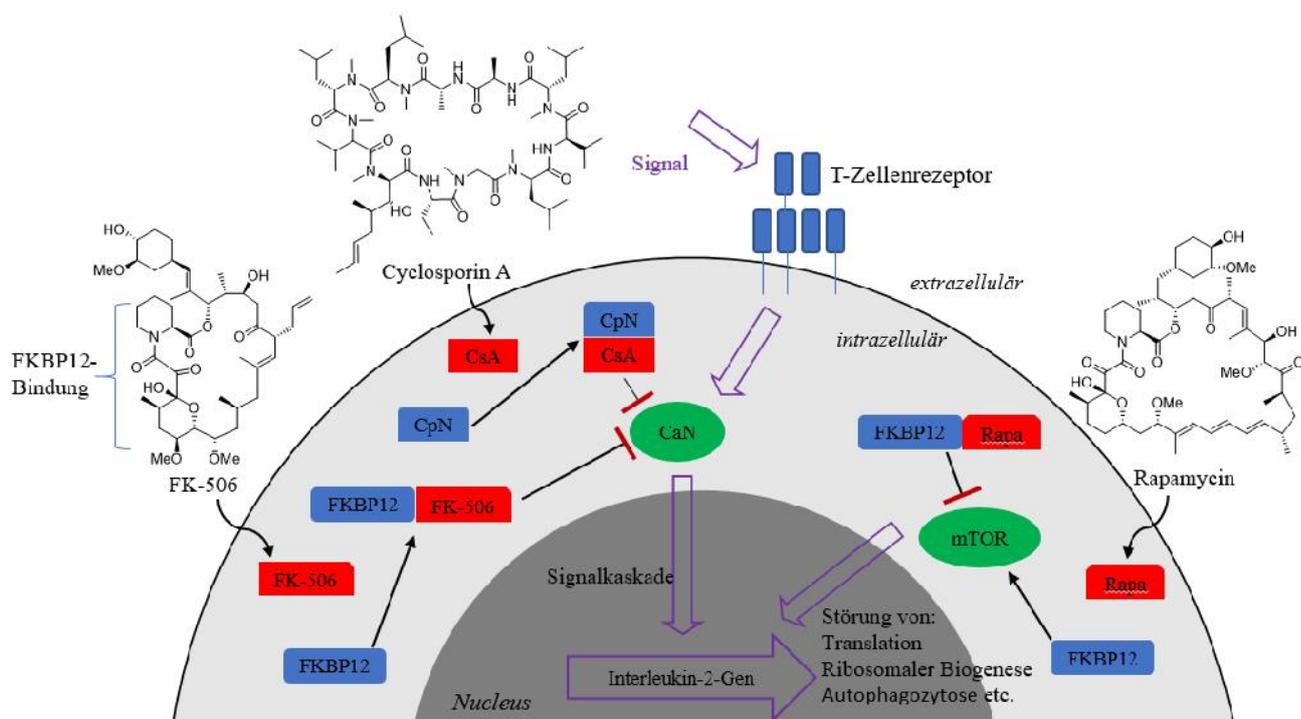


Abbildung 1.2 Vereinfachter Wirkmechanismus von FK-506 (6), Rapamycin (7) und Cyclosporin A (5) durch die Inhibition der Proteine Calcineurin bzw. mTOR; verwendete Abkürzungen: CpN: Cyclophilin A, CsA: Cyclosporin A, CaN: Calcineurin, Rapa: Rapamycin.

Die FKBP-bindenden Strukturen sind nicht nur wegen ihrer immunsuppressiven Eigenschaften interessant. Aufgrund der Bindung an ein anderes FKBP, dem im zentralen Nervensystem angereichertem Neuro-Immunophilin FKBP52, können die Strukturen auch neurotrophische und damit neuroprotektive Eigenschaften aufweisen.^[16] So wurden ihre Eigenschaften bei der Behandlung von neurologischen Krankheiten wie Multiple Sklerose und periphere Nerven und Rückenmarksläsionen untersucht.^[17] Rapamycin zeigte außerdem in Testsystemen

1. Einleitung

vielversprechende Resultate gegen neurodegenerative Krankheiten wie der Alzheimer-, Parkinson- und der Huntington-Krankheit.^[15] Aufgrund der hohen Toxizität und der immunschwächenden Wirkung werden daher gezielt FKBP bindende Verbindungen gesucht, die keine immunsuppressiven Eigenschaften besitzen.

1.2. Isolation und Biologische Aktivität von Meridamycin und 3-Normeridamycin

In 1994 reichte die *Sandoz GmbH* die Verbindung Meridamycin (**8a**), eine Verbindung, die den Immunophilin-Liganden Rapamycin (**7**) und FK-506 (**6**) strukturell ähnelt und aus einem Strang von *Streptomyces sp* isoliert wurde, als Patent ein^[18]. Ein Jahr später wurde dieselbe Verbindung von den *Merck* Laboratorien aus Bakterien der Gattung *Streptomyces hygroscopicus*, die in einer Bodenprobe aus La Mitisus in Venezuela gefunden wurde, isoliert.^[19] Beide Gruppen berichteten, dass Meridamycin keine immunsuppressive Aktivität aufweist, jedoch trotzdem an das Protein FKBP12 bindet. Somit ist es der erste natürliche Antagonist der Medikamente FK-506 und Rapamycin. Es hemmt die Bindung von FK-506 an FKBP12 mit einem IC₅₀ von 1 ng/mL. Strukturell handelt es sich um ein 27-gliedriges Makrolacton mit 14 Chiralitätszentren (siehe Abb. 1.2) und der für die FKBP12 bindenden Stoffe typischen α -S-Diketoamid-Halbacetal Struktureinheit. Der für die immunsuppressiven Verbindungen typische Cyclohexyl-Ring ist jedoch nicht vorhanden. Das 3-Normeridamycin (**9**), bei dem die Pipecolinsäure-Einheit durch Prolin ersetzt ist, konnte 2006 aus einem Strang von *streptomyces sp.* isoliert werden.^[20] Aus einem anderen Strang derselben Gattung konnten vier neue Kongenere des Meridamycins, die Meridamycine A-D (**10-13**), isoliert werden.^[21] Die stereochemischen Differenzen in den Publikationen werden noch in einem späteren Kapitel diskutiert.

1. Einleitung

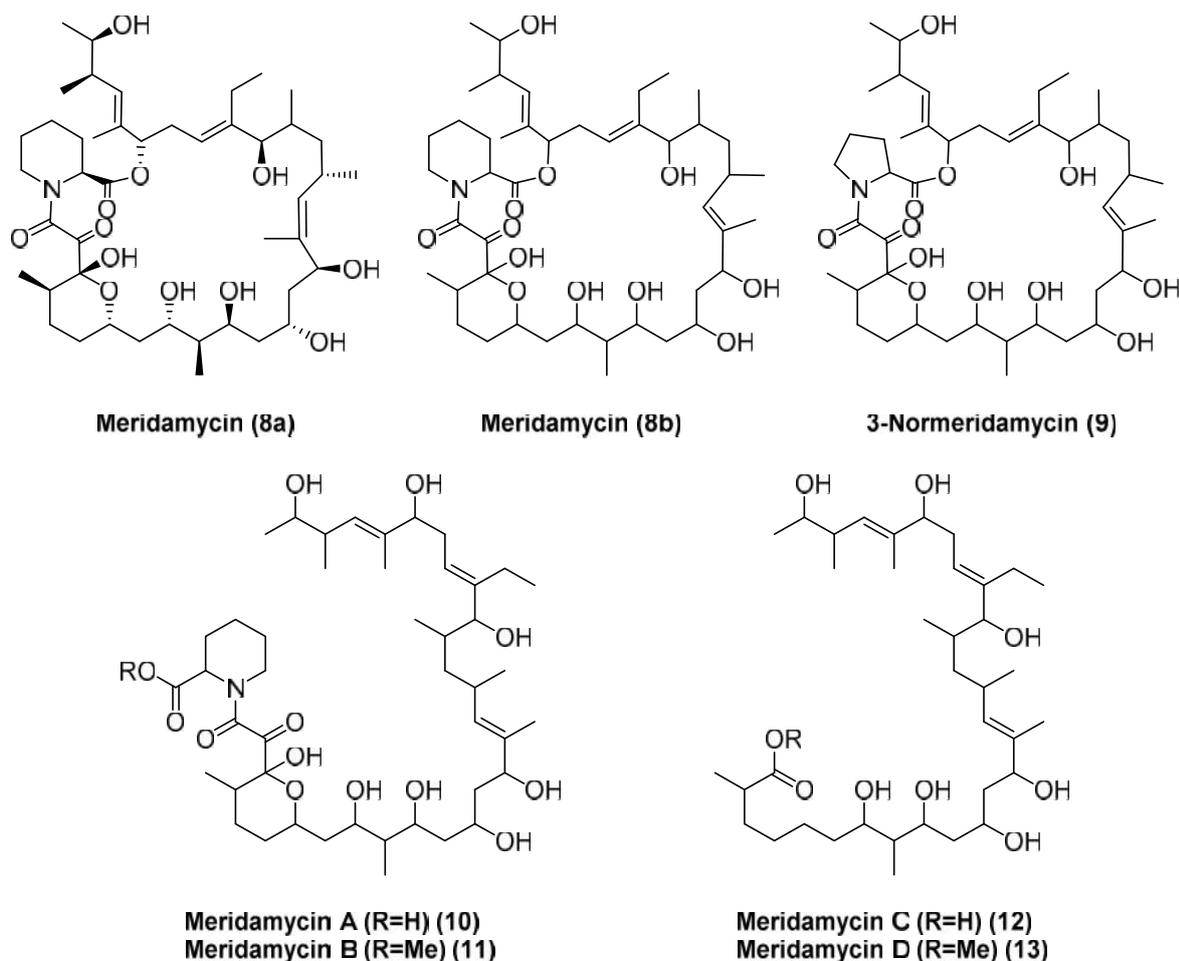


Abbildung 1.3 Vorgeschlagene Strukturen des Meridamycins und dessen Analoga 3-Normeridamycin und Meridamycin A-D.

Meridamycin und 3-Normeridamycin besitzen ähnliche neuroprotektive und neurotrophische Eigenschaften wie Rapamycin und FK-506.^[22] In Zellen, die mit 3-Normeridamycin behandelt wurden, beobachtete man, nachdem sie dem Parkinsonismus auslösenden Neurotoxin MPP⁺ ausgesetzt waren, eine Wiederherstellung der Dopaminaufnahme und es zeigt damit Potential als neue Leitstruktur für die Therapie der Parkinson-Krankheit.^[20]

1.3. Biosynthese von Meridamycin

Der für die Biosynthese von Meridamycin (8) verantwortliche 117 kbp große Gencluster wurde 2006 von He *et al.* identifiziert, kloniert und vollständig sequenziert.^[23] Dabei wurden insgesamt sechs unterschiedliche Gene, die für den Aufbau verantwortlich sind, identifiziert: merA-E und mer P. Die Gene merA-D beinhalten eine Polyketid-Synthase (PKS) mit einem

1. Einleitung

Modul, welches für die Beladung zuständig ist und weitem 14 Modulen verantwortlich für die Kettenverlängerung. MerP encodiert eine Peptid-Synthase, die den Einbau der Pipecolinsäure-Einheit regelt. Das Gen merE beinhaltet eine Cytochrom-P-450 Monooxygenase, die für die Oxidation an C-29 und damit den Aufbau der Tricarbonyl-Einheit verantwortlich ist. Die Monooxygenase, die zwischen Rapamycin und FK-506 eine 77 %ige Übereinstimmung besitzt, stimmt dabei mit diesen beiden nur zu 35 % bzw. 37 % überein.

Die Grundstruktur von Meridamycin wird wie erwartet, ähnlich der verwandten Strukturen Rapamycin und FK-506, von einem Mix aus einer modular aufgebauten Polyketid-Synthase (Typ I PKS) und einer nicht ribosomalen Peptid-Synthase (NRPS) aufgebaut.^[24] Die beiden großen, multifunktionalen und modular aufgebauten Proteinkomplexe nutzen einfache Bausteine wie Aminosäuren (NRPS) oder Carbonsäurederivate (PKS), um schrittweise das komplexe Molekül aufzubauen. Dabei enthält jedes Modul alle nötigen katalytischen Funktionen für die Erkennung, Aktivierung und Modifikation der jeweiligen Einheit. Die für die Biosynthese erforderlichen Domänen eines Moduls sind dabei: Die Acyl-Transferase (AT), welche den Transfer einer Malonyl-CoA oder Methylmalonyl-CoA Gruppe an das sogenannte „Acyl-Carrier-Proteine“ (ACP) als Thioester katalysiert. Die Ketosynthase (KS), welche einerseits die Kette von der ACP-Domäne des vorherigen Moduls übernimmt und andererseits auch die Claisen-Kondensation zwischen der an der ACP-Domäne desselben Moduls gebundenen Verlängerungseinheit und der, an der KS gebundenen Kette, ermöglicht. Dies führt zu einer an die ACP-Domäne gebundenen, verlängerten Kette, welche als β -Keto-Ester vorliegt, sowie einer freien KS-Domäne. Durch weitere Domänen, wie der Keto-Reduktase (KR), kann die β -Keto-Gruppe in eine β -Hydroxy Gruppe reduziert werden. Mittels einer Dehydratase(DH) kann diese mittels Wasserabspaltung in die entsprechende Doppelbindung überführt werden und durch die Enoylreductase (ER) wird diese, falls benötigt, weiter zur Einfachbindung reduziert.

Die NRPS ist ähnlich modular aufgebaut. Die dabei involvierten Domänen sind: das „Peptide Carrier Proteine“ (T), die Kondensations-Domäne (C), welche die Amid-Bindung formt, und die Adenylierungs-Domäne (A), die durch Bildung eines gemischten Anhydrids mit AMP, die Aminosäure aktiviert.

1. Einleitung

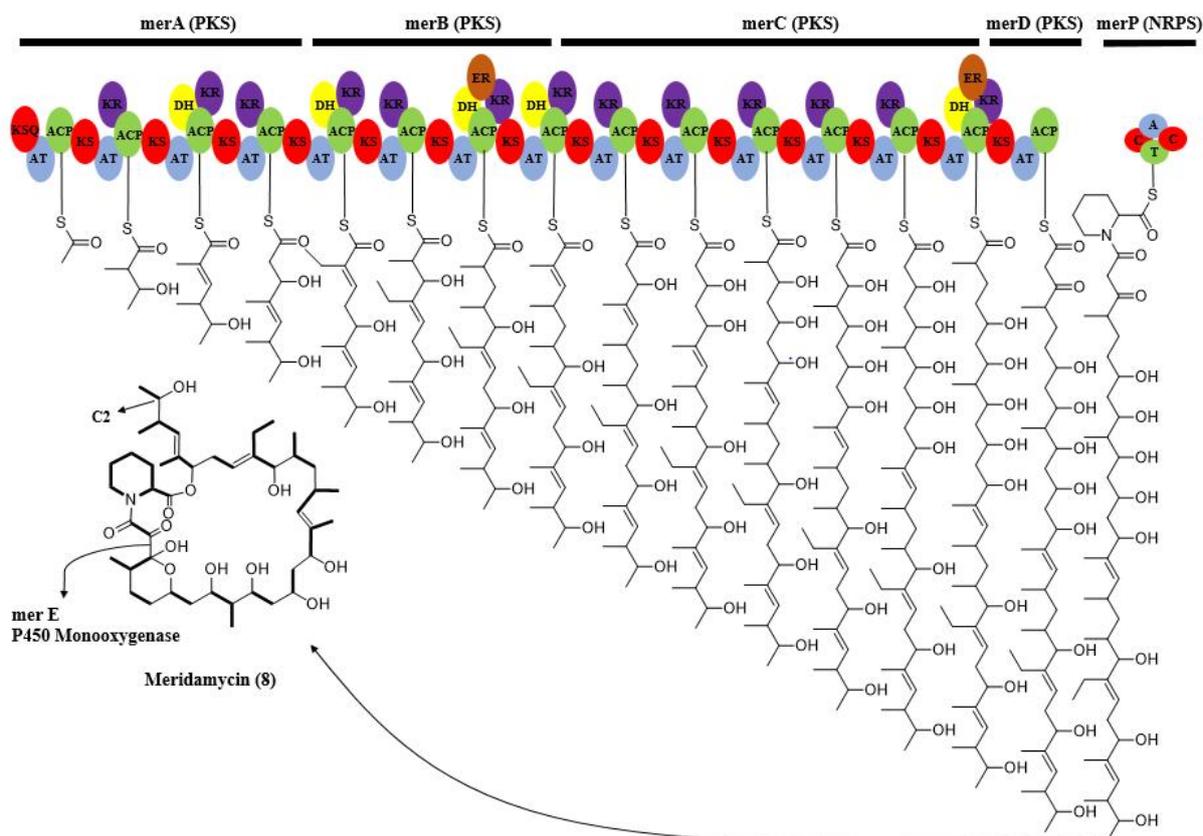


Abbildung 1.4: Vorgeschlagener Mechanismus der Meridamycin-Biosynthese als schematische Darstellung des modularen Aufbaus der PKS und NRPS. Die katalytischen Domänen wurden durch farbige Kreise symbolisch dargestellt:

Mit der Veränderung des genetischen Codes, spezifisch der Deaktivierung der Ketoreduktase 1-Domäne, konnte auch ein Meridamycin-Analogon, das C2-Keto-Meridamycin, durch eine Mutasythese hergestellt werden.

1.4. Strukturaufklärung von Meridamycin und Gencluster-Analyse

Die absolute Stereochemie von Meridamycin (**8**) konnte nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden. Fehr *et al.* publizierten in dem Patent der Sandoz GmbH eine absolute Stereochemie, jedoch ohne Strukturanalyse, einer nicht bestimmten Stereochemie der Methylgruppe an C11 und mit einer *Z*-Doppelbindungsgeometrie zwischen C14 und C15.^[18] Salituro *et al.* publizierten in der Veröffentlichung im darauffolgenden Jahr keine Stereochemie, gaben die Doppelbindung jedoch mit einer *E*-Konfiguration an.^[19] Alle darauffolgenden Veröffentlichungen der Meridamycin-Analoga gaben die von Fehr *et al.* publizierte Struktur mit einer *E*-Doppelbindungsisomerie an.

1. Einleitung

Für das 3-Normeridamycin und die Meridamycine A-D wurden noch keine stereochemischen Verhältnisse ermittelt, es wird jedoch (da sie von derselben PKS produziert werden) davon ausgegangen, dass sie die Konfiguration von Meridamycin besitzen.^[20,21]

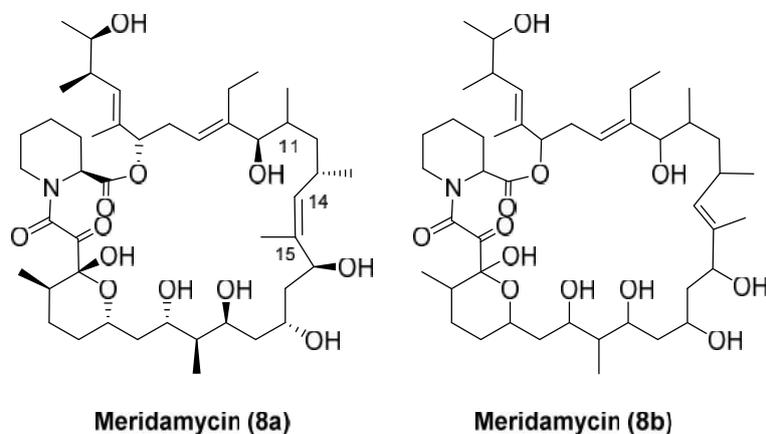
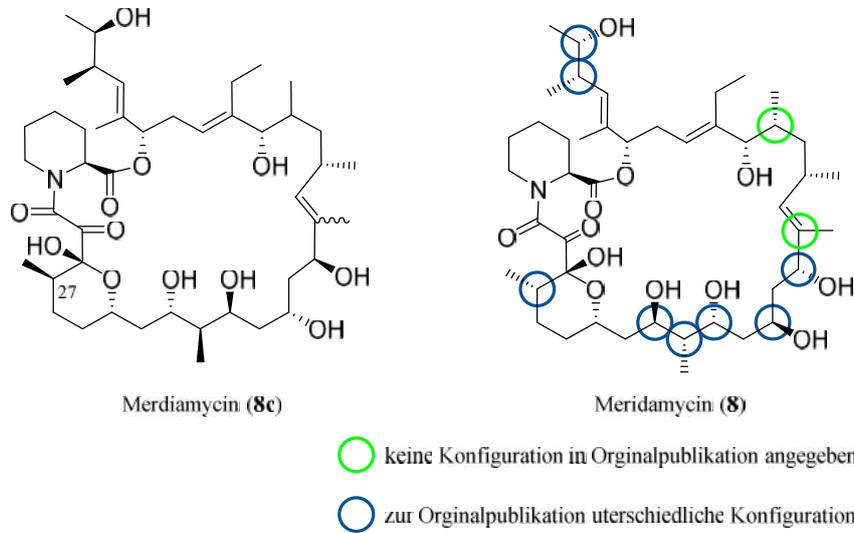


Abbildung 1.5: Von Fehr *et al.* vorgeschlagene Struktur von Meridamycin (8a) sowie die von Salituro *et al.* vorgeschlagene Struktur (8b) ohne stereochemische Angaben.

Neben den traditionellen Methoden der chemischen Degradation und der spektroskopischen Analyse gewinnt auch die Gencluster-Analyse als Methode für die Strukturanalyse zunehmend an Bedeutung. Durch den modularen Aufbau und den stark konservierten Positionen in diesen, kann mit Wissen der genauen Aminosäuresequenz eine Vorhersage über die Stereochemie unterschiedlicher Positionen gemacht werden. So entdeckte man, dass eine Aminosäure (Position 95) in dem sogenannten LDD Motiv der Ketoreduktase für die Konfiguration von sekundären Hydroxylgruppen entscheidend ist.^[25] Außerdem haben Cafrey *et al.* eine weitere Position (Position 144) identifiziert, die auch für die Stereochemie bestimmend ist.^[26] Handelt es sich dabei in A-Typ-Ketoreduktasen um ein Tryptophan, wird die L-Konfiguration gebildet und bei Vorhandensein eines Prolins oder eines Asparagins wird in B-Typ Ketoreduktasen die D-Konfiguration gebildet. Die Konfiguration von isolierten Methylgruppen kann mithilfe einer Analyse, welche von Leadley *et al.* publiziert wurde, vorhergesagt werden.^[27] Sie konnten eine bestimmte Position in der katalytischen Enoyl Reduktase Domäne identifizieren, die das stereochemische Ergebnis beeinflusst. Handelt es sich an dieser Position um ein Tyrosin, so wird die S-Konfiguration gebildet, ansonsten die R-Konfiguration. Für die Vorhersage von sekundären Hydroxygruppen und Methylgruppen, auch nach sekundären Alkoholen, wurde von Kalesse und Kitsche eine statistische Methode entwickelt, die ein Hidden Markov Model nutzt.^[28]

1. Einleitung

Die Analyse mithilfe dieser Methode von Meridamycin lieferte eine unterschiedliche Stereochemie (**8**) als die bisher publizierte Struktur (**8c**).



*Abbildung 1.6: Die in der Originalpublikation angegebene (**8c**) Konfiguration und die durch Gencluster-Analyse ermittelte Konfiguration (**8**) von Merdiamycin.*

Auffällig ist die Einhaltung der meisten relativen stereochemischen Verhältnisse und die gegensätzliche Konfiguration der Methylgruppe an C27 im Cyclohexylring des Halbacetals. Dies könnte auch die großen Unterschiede in der Monooxygenase, die in Nähe zu diesem Halbacetal die Tricarbonyl-Einheit aufbaut, zu Rapamycin und FK-506 erklären.

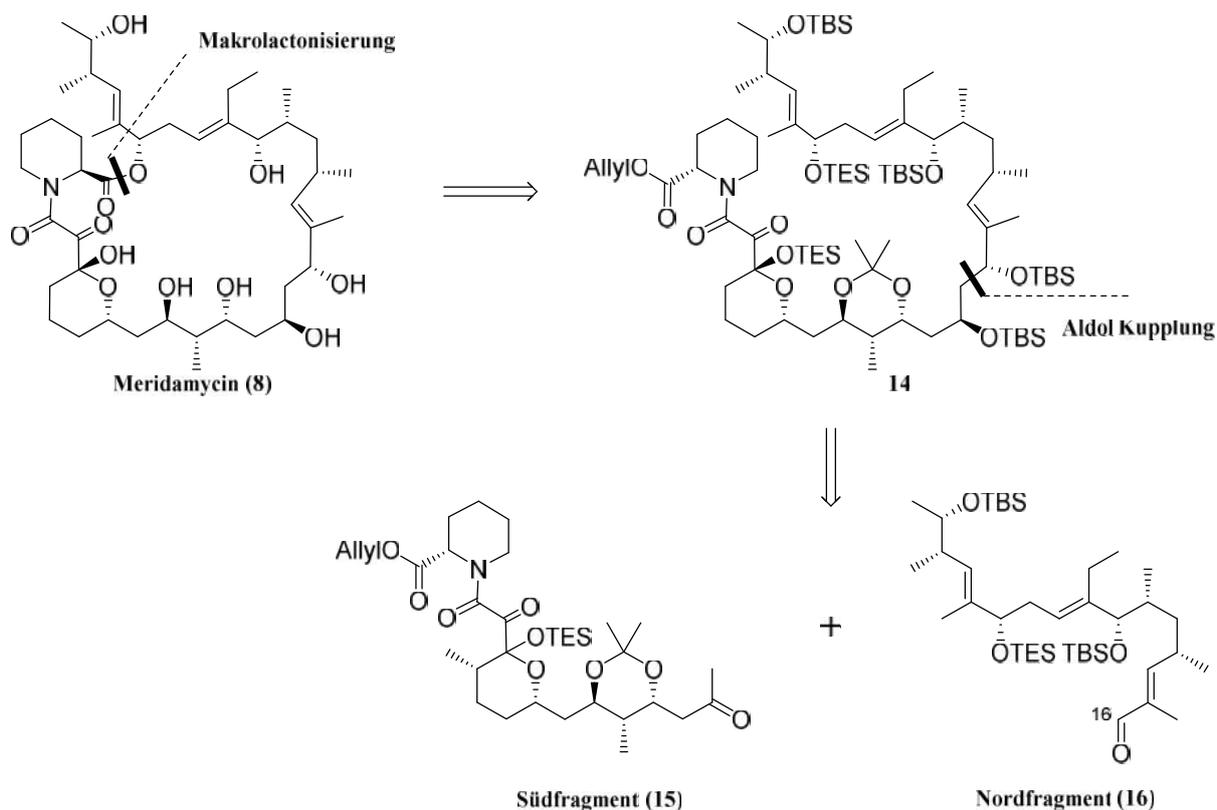
2. Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Dissertation soll die erste synthetische Route zu Meridamycin, und damit auch zu 3-Normeridamycin erarbeitet werden. Dabei wurde in dieser Dissertation eine Hälfte des Naturstoffs bearbeitet und das zweite Fragment von M.Sc. Andi Kipper. Der Naturstoff wurde erstmals von Fehr *et al.* in den Laboratorien der *Sandoz GmbH* aus Bakterien des Stamms *Streptomyces sp* isoliert. Das für die Biosynthese verantwortliche Gencluster wurde 2006 identifiziert und vollständig sequenziert. Da die Stereochemie nicht zweifelsfrei nachgewiesen wurde, wurde für die Totalsynthese eine Gencluster-Analyse mit einer an unserer Gruppe entwickelten statistischen Methode, die HMMS (profile hidden Markov Models) nutzt, durchgeführt. Die mithilfe der Gencluster-Analyse vorhergesagte Stereochemie der 14 chiralen Zentren weicht maßgeblich von der publizierten ab. Neben der ersten Totalsynthese soll damit auch die neu ermittelte Stereochemie des Meridamycins verifiziert werden. Analog kann durch Austausch der Pipecolinsäure-Einheit auch 3-Normeridamycin synthetisiert werden.

3. Studien zur Synthese von Meridamycin

3.1. Retrosynthetische Analyse von Meridamycin

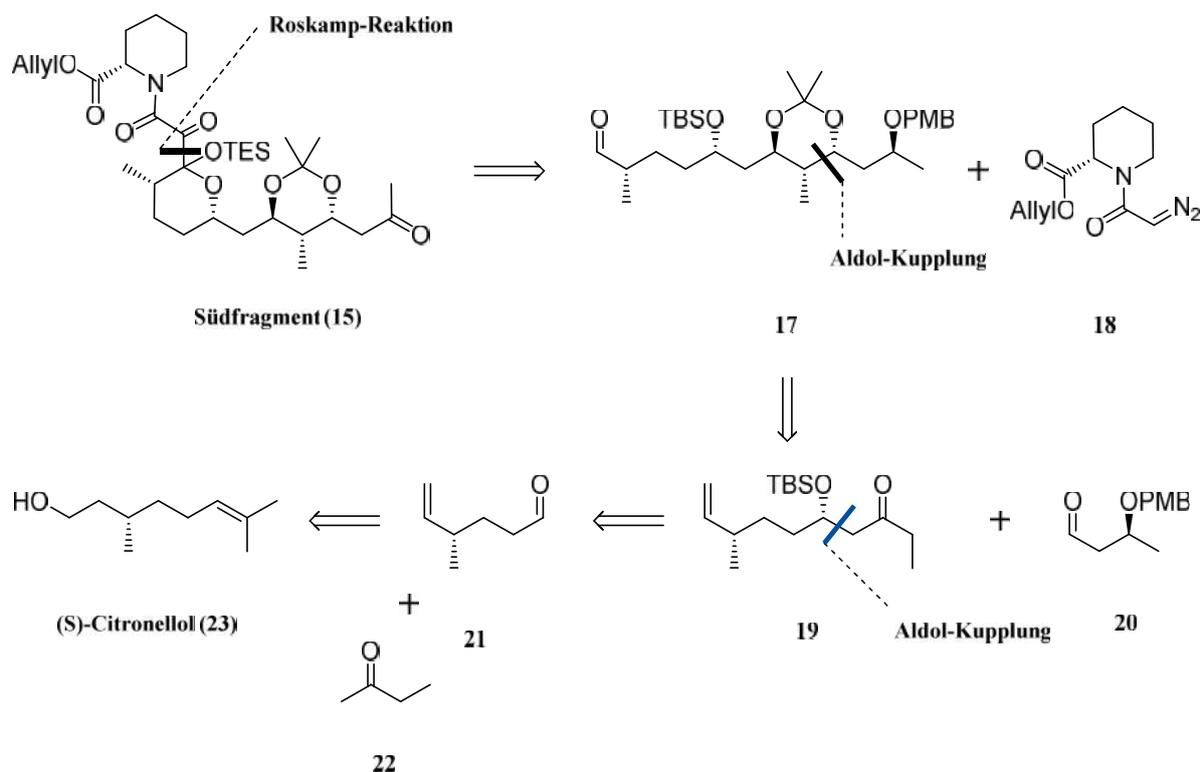
Für die Retrosynthese des Makrolids Meridamycin (**8**) wird zuerst die Öffnung des Makrolactons vorgeschlagen, um die offenkettige Struktur **14** zu erhalten. Obwohl für ähnliche Strukturen bei Versuchen der Makrolactonisierung eine Epimerisierung der Pipecolinsäure-Einheit bekannt ist, gibt es aus auch ein Beispiel für ein FK-506-Analog, bei dem es im Zuge der Makrolactonisierung nicht zur Epimerisierung kommt.^[29] Wir entschlossen uns für die Makrolactonisierung, aufgrund der allylischen Position der entsprechenden Hydroxygruppe und der fehlenden sterischen Hinderung im Meridamycin. Anschließend soll mittels einer Aldolreaktion das Molekül in zwei etwa gleichgroße Fragmente, das Nordfragment (**16**) und das Südfragment (**15**), geteilt werden. Dies soll gleichzeitig das Stereozentrum an C16 selektiv aufbauen.



Schema 3.1: Retrosynthetische Schnitte, um Meridamycin (**8**) in die beiden etwa gleichgroßen Fragmente, Nordfragment **16** und Südfragment **15** zu teilen.

3. Studien zur Synthese von Meridamycin

Das Südfragment (**15**) soll mittels einer Roskamp Reaktion zwischen der Diazo-Verbindung **18** und dem Aldehyd **17** aufgebaut werden, um die Pipercolinsäure-Einheit einzuführen. Aldehyd **17** soll durch eine Aldolreaktion mit anschließender stereoselektiver Reduktion und Ozonolyse der terminalen Doppelbindung aus Aldehyd **20** und Keton **19** gewonnen werden. **19** kann über eine weitere Aldolreaktion zwischen den beiden Fragmenten **21** und **22** gewonnen werden. Fragment **21** ist dabei aus dem kommerziell erhältlichen (S)-Citronellol (**23**) zugänglich.

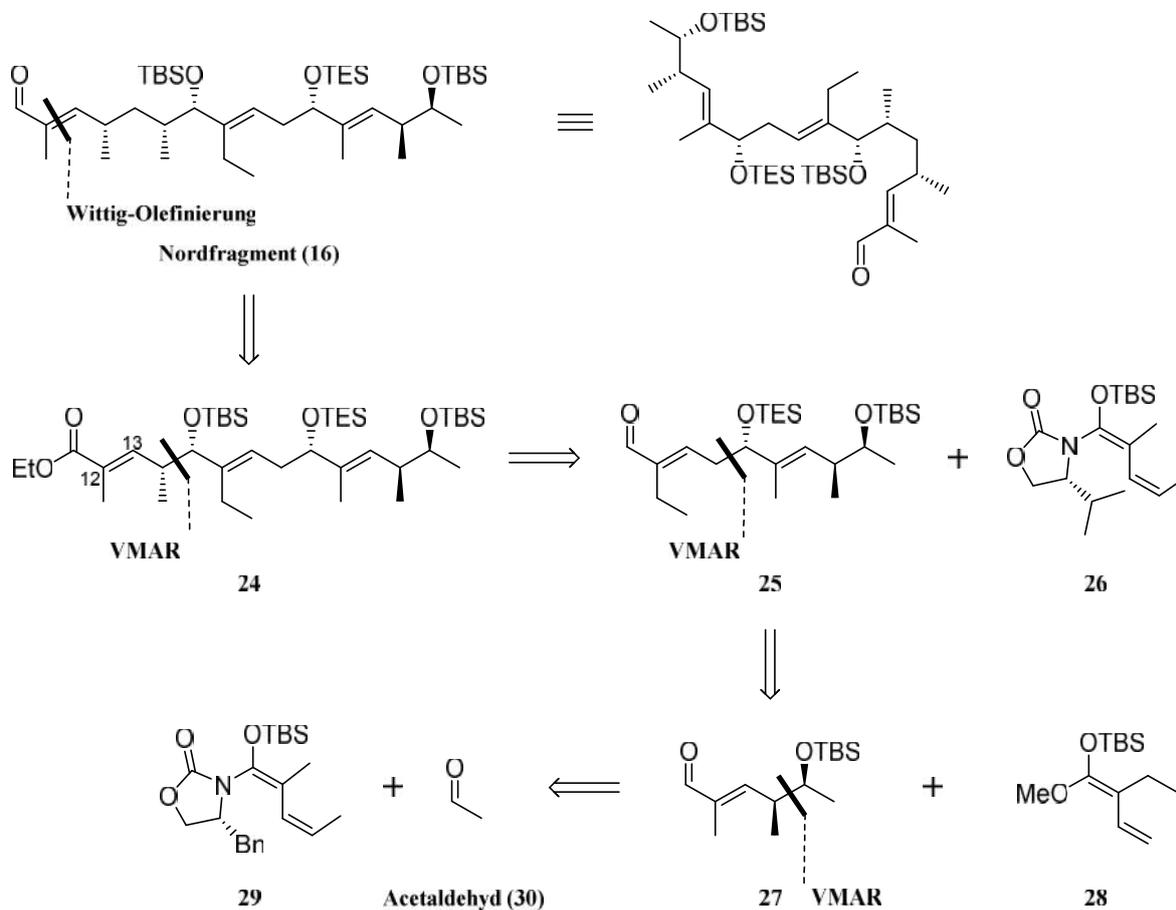


Schema 3.2 Retrosynthetischer Zugang zu dem Südfragment, ausgehend von (S)-Citronellol (**23**).

Für das Nordfragment wurden zwei unterschiedliche retrosynthetische Möglichkeiten in Erwägung gezogen. Zum einen kann es über eine lineare Sequenz von drei konsekutiven vinylogenen Mukaiyama Aldolreaktion (VMAR) aufgebaut werden, wie in Schema 3.3 dargestellt. Dafür soll das Nordfragment (**16**) durch selektive Reduktion der Doppelbindung zwischen C12 und C13, Generierung des Aldehyds und anschließender Wittig-Reaktion aus Ester **24** gewonnen werden. Dieser soll über eine Auxiliar-induzierte VMAR aus Aldehyd **25** und Ketenacetal **26** zugänglich sein, welcher wiederum nach Reduktion selbst mithilfe einer katalysierten VMAR aus den Verbindungen **27** und **28** aufgebaut werden soll. Auch Fragment

3. Studien zur Synthese von Meridamycin

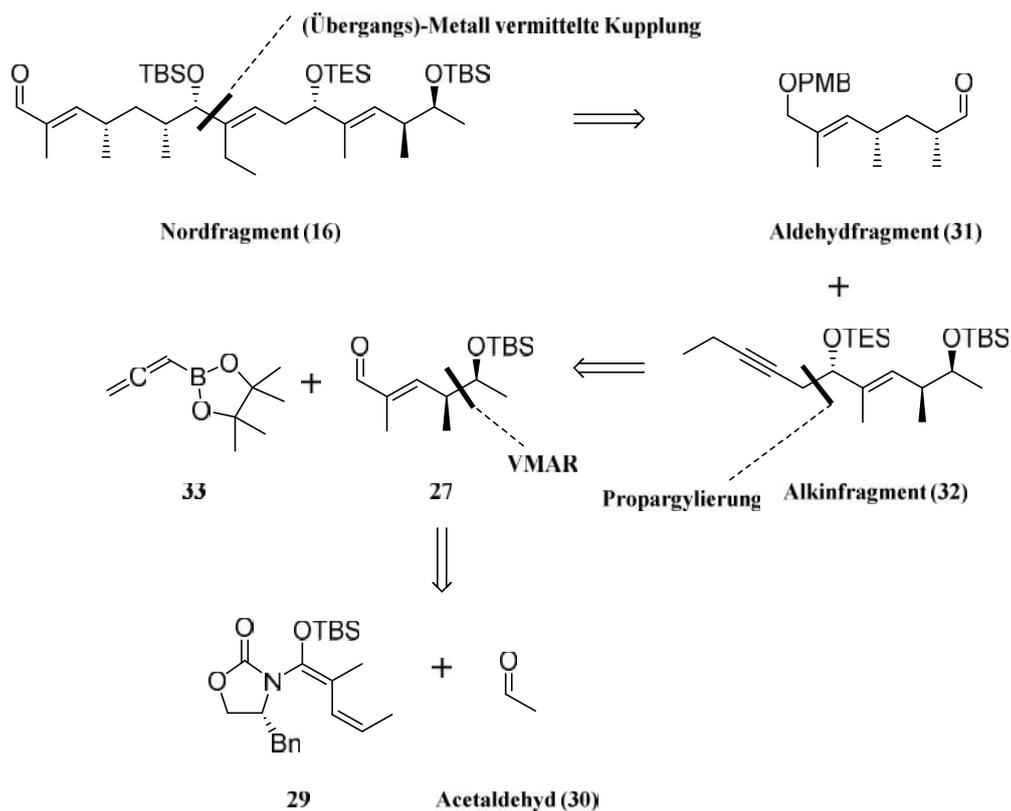
27 soll mithilfe der in unserem Arbeitskreis entwickelten syn-selektiven VMAR aus Acetaldehyd (**30**) und dem Ketenacetal **29** zugänglich sein.



Schema 3.3: linearer retrosynthetischer Zugang zu dem Nordfragment **16** über drei konsekutive VMARs, ausgehend von Acetaldehyd (**30**).

Eine mögliche konvergente Retrosynthese teilt das Nordfragment **16** in die beiden Fragmente **31** und **32**, die über eine Zirkonium- oder Bor-vermittelte Kupplung nach Hydroborierung bzw. -zirkonierung des Alkins **32** erzeugt werden könnten. Das Alkin **32** könnte dabei über eine Propargylierung des Fragments **27** hergestellt werden, welches wie schon in der linearen Retrosynthese, mittels einer syn-selektiven VMAR aufgebaut werden kann.

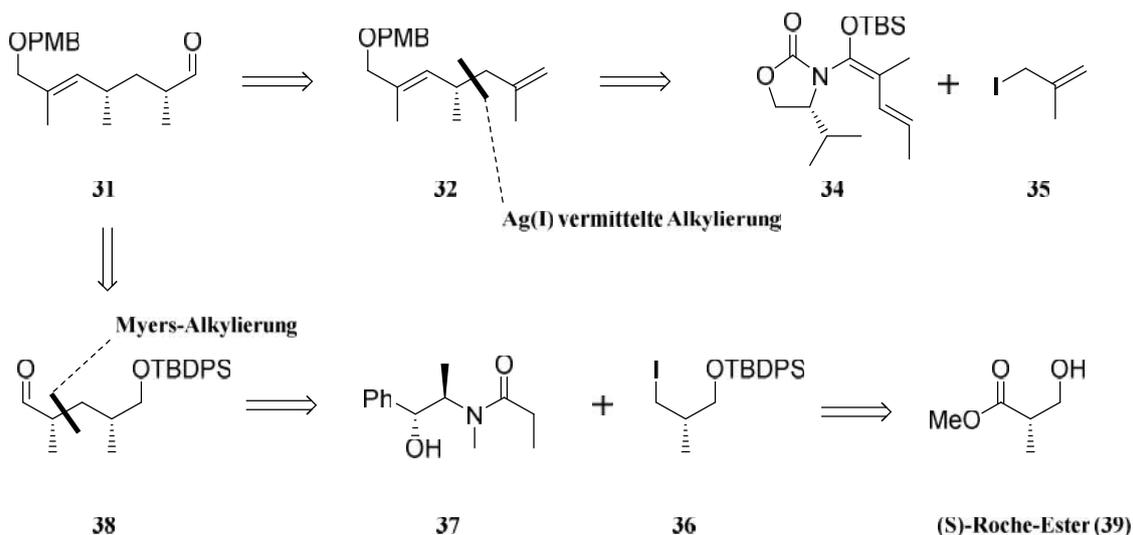
3. Studien zur Synthese von Meridamycin



Schema 3.4: kovalenter retrosynthetischer Zugang zu Nordfragment 16 mittels einer Metall- bzw. einer Übergangsmetall-vermittelten Kupplung der beiden Fragmente, 31 und 32 sowie der retrosynthetischer Aufbau des Alkinfragments 32.

Für das Aldehydfragment **31** gibt es unterschiedliche mögliche Zugänge. Das Kohlenstoffgerüst **32** kann mittels einer Alkylierung von E-Keten-Acetals **34** mit Iodid **35** und anschließender reduktiver Abspaltung des Auxiliars aufgebaut werden. Eine anschließende stereoselektive Hydroborierung der endständigen Doppelbindung liefert das **31**. Alternativ kann es über eine Myers-Alkylierung zwischen Iodid **36** und dem, aus Pseudoephedrin darstellbaren Amid **37** gewonnen werden. Nach abspalten des Auxiliars liefert eine anschließende Wittig Reaktion des generierten Aldehyds **38** somit das Fragment **31**. Iodid **36** ist dabei in 3 Schritten aus S-Roche-Ester (**39**) zugänglich

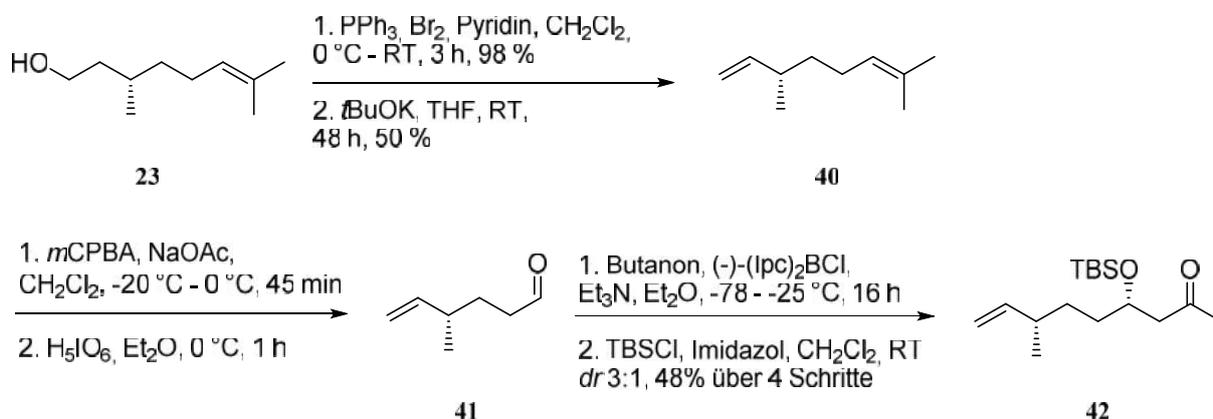
3. Studien zur Synthese von Meridamycin



Schema 3.5: Die beiden retrosynthetischen Zugänge für das Aldehydfragment 31 durch eine Ag(I) vermittelte Alkylierung bzw. durch eine Myers-Alkylierung.

3.2. Studien zur Synthese des Südfragments von M.Sc. Andi Kipper

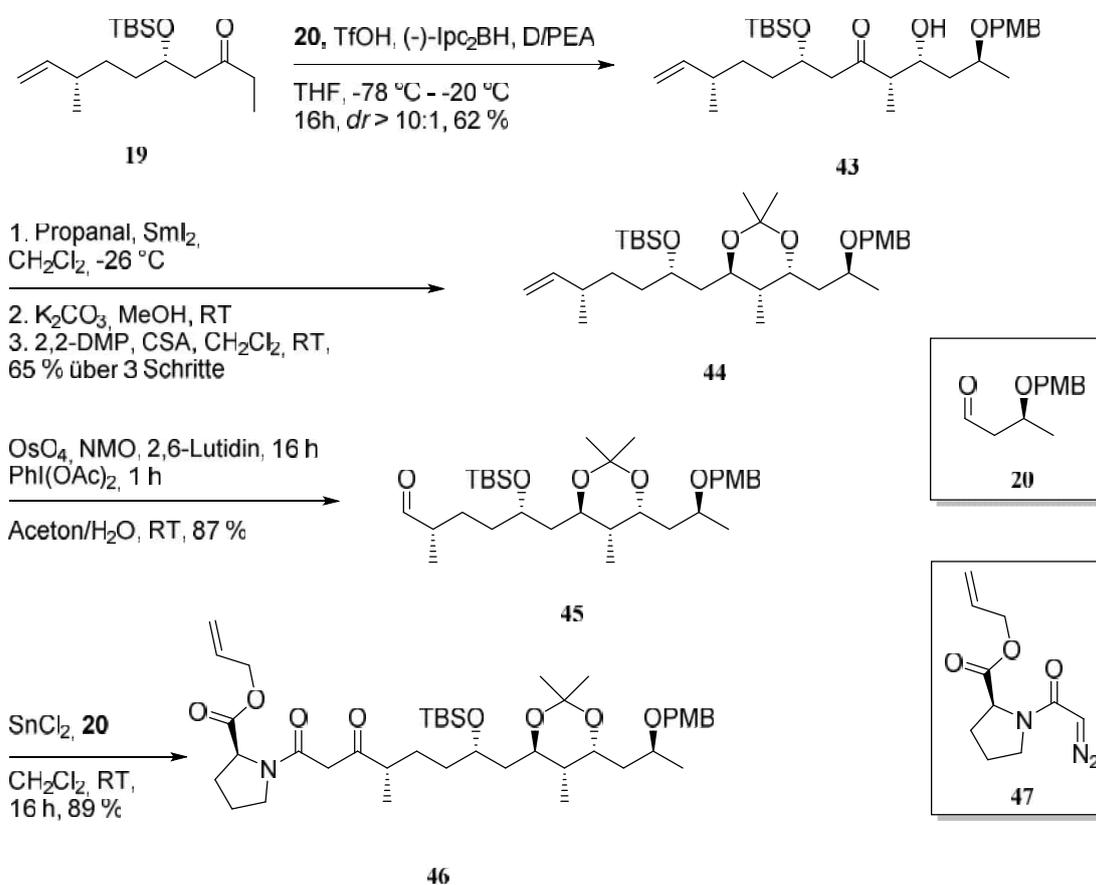
Die von M.Sc. Andi Kipper durchgeführten Arbeiten zu Meridamycin (**8**) sollen in dieser Arbeit nur kurz erörtert werden, um einen Überblick über den Stand der Forschung zu geben. Ausgehend von Citronellol (**23**) konnte Aldehyd **41** für die erste Aldolreaktion durch eine Bromierung/Eleminierungs-Sequenz und anschließender Epoxidierung des Olefins **40** mit darauffolgender Periodatsplattung erhalten werden. Die anschließende (-)-(Ipc)₂BCl vermittelte Aldolreaktion liefert nach Schützung des freien Alkohols Keton **42**.



Schema 3.6: Synthese von Keton 42 ausgehend von Citronellol (23).

3. Studien zur Synthese von Meridamycin

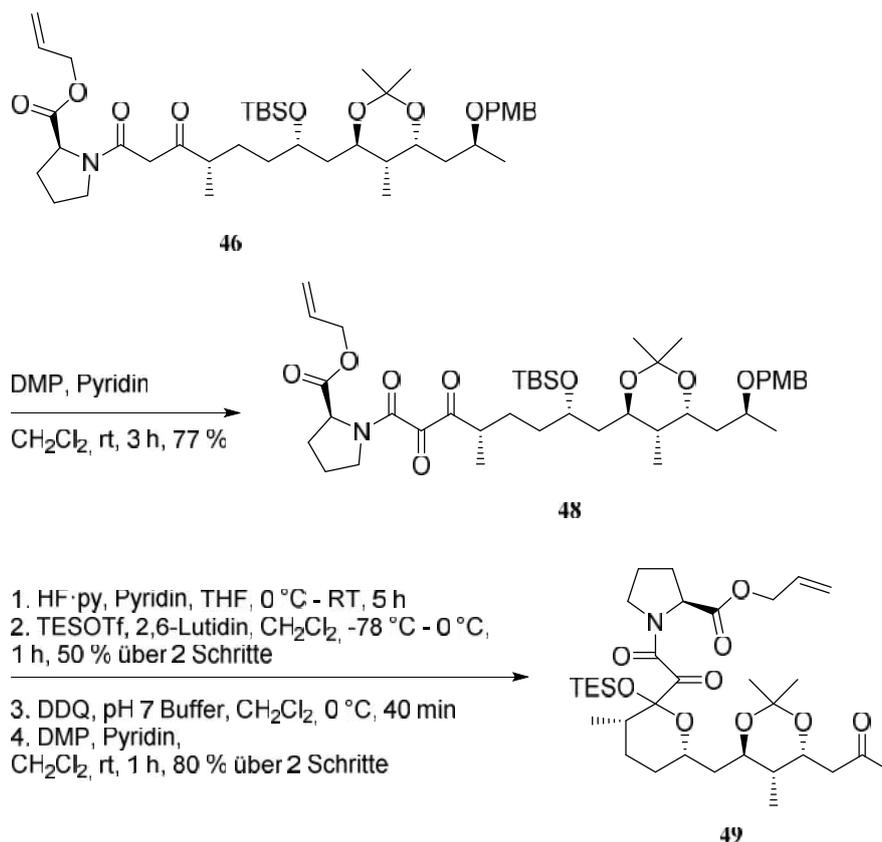
Dieses geht eine weitere (-)-(Ipc)₂Cl vermittelte Aldolreaktion mit dem in vier Schritten aus Methyl-Acetoacetat gewonnenen Aldehyd **20** ein. Das Produkt **43** wird in einer anti-selektiven Evans–Tishchenko-Reaktion zu dem Diol reduziert, welches als Acetonid **44** geschützt wird. Die endständige Doppelbindung wird daraufhin dihydroxiliert und mit Periodat gespalten, um Aldehyd **45** zu gewinnen, welcher in einer Roskamp Reaktion mit der Diazoverbindung **47** zu dem Kohlenstoffgerüst des Südfragments (**46**) führt. Bisher wurde nur die Diazoverbindung **47**, welche aus L-Prolin hervorgeht und folglich zu 3-Normeridamycin führt, synthetisiert. Daher wurde mit dieser weiter verfahren.



Schema 3.7: Aufbau des Kohlenstoffgerüsts des Südfragments (**46**).

Anschließend folgt eine Oxidation mit DMP zur Bildung des Tricarbonyls (**48**) und eine TBS-Entschützung führt direkt zur Halbacetalbildung, welches TES-geschützt wird. Daraufhin wird mittels einer PMB-Entschützung/Oxidationssequenz das Fragment **49** fertiggestellt.

3. Studien zur Synthese von Meridamycin



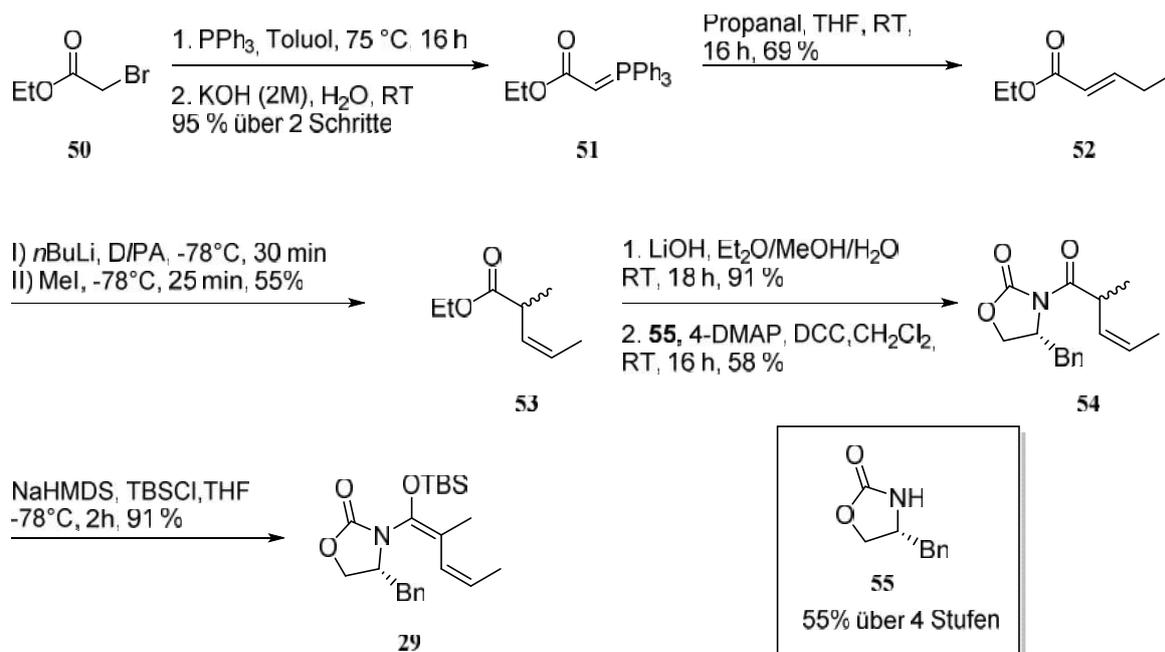
Schema 3.8: Abschluss der Synthese des Südfragments 49 durch M.Sc. Andi Kipper.

3.3. Studien zur linearen Synthese des Nordfragments

Für die lineare Synthese des Nordfragments, welche drei konsekutive VMARs vorsieht, wird für die erste der geplanten VMARs das *Z*-Ketenacetal **29** benötigt, da Kalesse *et al.* zeigen konnten, dass die Konfiguration der Doppelbindung die relative Stereochemie des Produktes direkt beeinflusst. Mit *Z*-konfigurierten Ketenacetalen wird selektiv das *syn*-Produkt erhalten wird.^[30] Dafür wurde, ausgehend von Bromessigsäureethylester (**50**) das Wittig-Reagenz **51** in einer guten Ausbeuten von 95 % hergestellt. Die darauffolgende Wittig-Reaktion mit Propanal lieferte den *E*-konfigurierten α,β -ungesättigten Ester **52**. Dieser wird durch Deprotonierung mit LDA und anschließendem Abfangen mit Methyljodid zu der racemischen Verbindung **53** umgesetzt. Johnson *et al.* konnten bei der Synthese der Litsenoliden feststellen, dass *E*-konfigurierte Ester bevorzugt *Z*-Dienolate bilden.^[31] Der Ester wird daraufhin verseift und dann in einer Steglich-Veresterung mit dem Evansauxiliar **55** gekuppelt. Das Auxiliar für die Kupplung mit der Carbonsäure wurde dabei in vier Stufen aus D-Phenylalanin gewonnen. Aufgrund der racemischen Methylierung in der Stufe davor liegt das Amid **54** als

3. Studien zur Synthese von Meridamycin

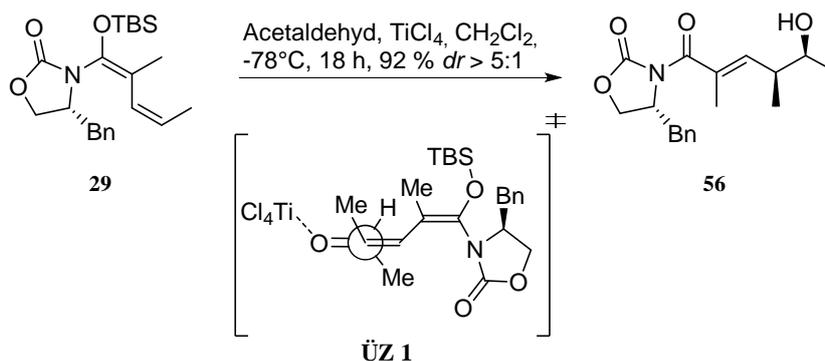
Diastereomergemisch vor. Die Veresterung lieferte dabei nur moderate Ausbeuten von 58 %, doch auch die Verwendung eines alternativen Protokolls, der Veresterung durch Bildung eines gemischten Anhydrids mit dem Pivaloylchlorids, lieferte keine besseren Ergebnisse. Anschließend konnte durch Deprotonierung mit NaHMDS und Abfangen des Enolats mit TBSCl das Z-konfigurierte Ketenacetal **29** gewonnen werden.



Schema 3.9: Aufbau des Ketenacetals **29** ausgehend von Bromessigsäureethylester (**50**).

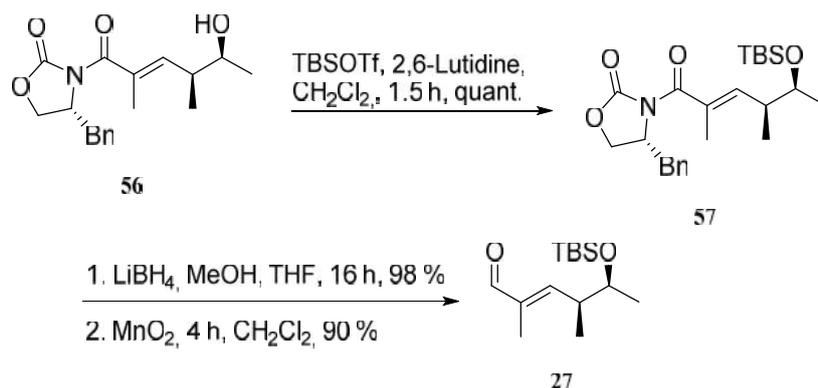
Die anschließende vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion des Silylenolethers **29** mit Acetaldehyd wurde nach einer in unserem Arbeitskreis entwickelten Methode durchgeführt und lieferte das *syn*-Produkt in einem Diastereomenverhältnis von *ca.* 20:1. Dabei bildet sich, wie in Schema 3.10 dargestellt, ein offener Übergangszustand, in dem es zu einer asymmetrischen Induktion durch die abgelegene Benzyl-Gruppe des Auxiliars kommt.^[30]

3. Studien zur Synthese von Meridamycin



Schema 3.10: VMAR zwischen dem KA 29 und Acetaldehyd und der offene Übergangszustand 1.

Anschließend wurde der sekundäre Alkohol mittels einer TBS-Gruppe geschützt und das Auxiliar reaktiv abgespalten. Die folgende allyliche Oxidation des r-S-ungesättigten Alkohols mit Braunstein liefert Aldehyd **27** als Schlüsselintermediat der Synthese des Nordfragments in beiden untersuchten Routen.

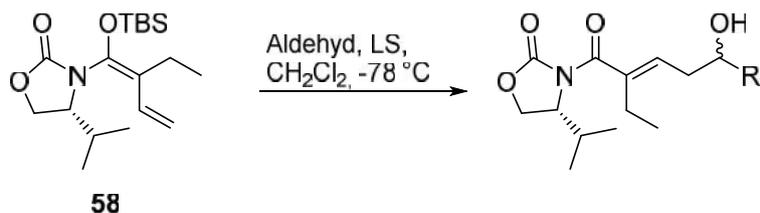


Schema 3.11: Synthese des Aldehyds 27 nach der VMAR durch Schützung, Abspaltung des Auxiliars und Braunstein-Oxidation.

Als nächster Schritt war eine bisher nicht bekannte VMAR ausgehend von α -ethylierten Ketenacetalen geplant. Aufgrund von Vorarbeiten in unserer Gruppe war bekannt, dass in Test-Reaktionen mit Ketenacetal **58** bei der Verwendung von achiralen Bor-basierte Lewis-Säuren zwar eine hinreichende Ausbeute bis zu 76 % erzielt werden konnte, jedoch keine Stereinduktion durch Verwendung von Auxiliaren zu beobachten war (siehe Tabelle 1, Eintrag 4).

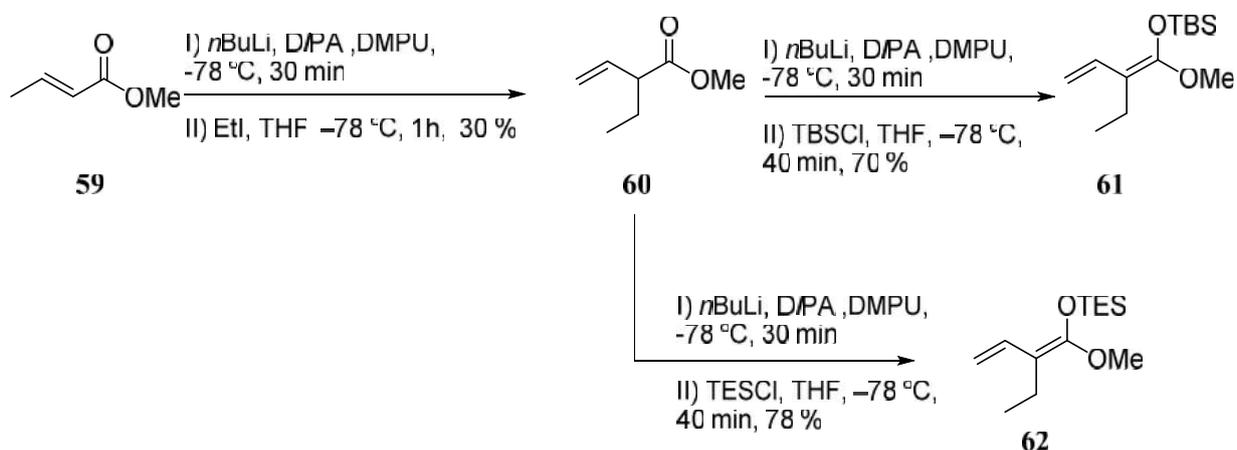
3. Studien zur Synthese von Meridamycin

Tabelle 1: Vorarbeiten zu den Testreaktionen der VMAR mit dem γ -ethylierten Ketenacetal 58.



Eintrag	Aldehyd	Lewis-Säure	Ausbeute	Stereoselektivität
1	Tigralinaldehyd	TiCl ₄	>15 %	Nur ein Stereoisomer isoliert
2	Isobutanal	TiCl ₄	5-18 %	<i>dr</i> 2.5:1
3	Isobutanal	<i>c</i> -Hex ₂ BCl	-	-
4	Isobutanal	BF ₃ •OEt ₂	76 %	<i>dr</i> 1:1

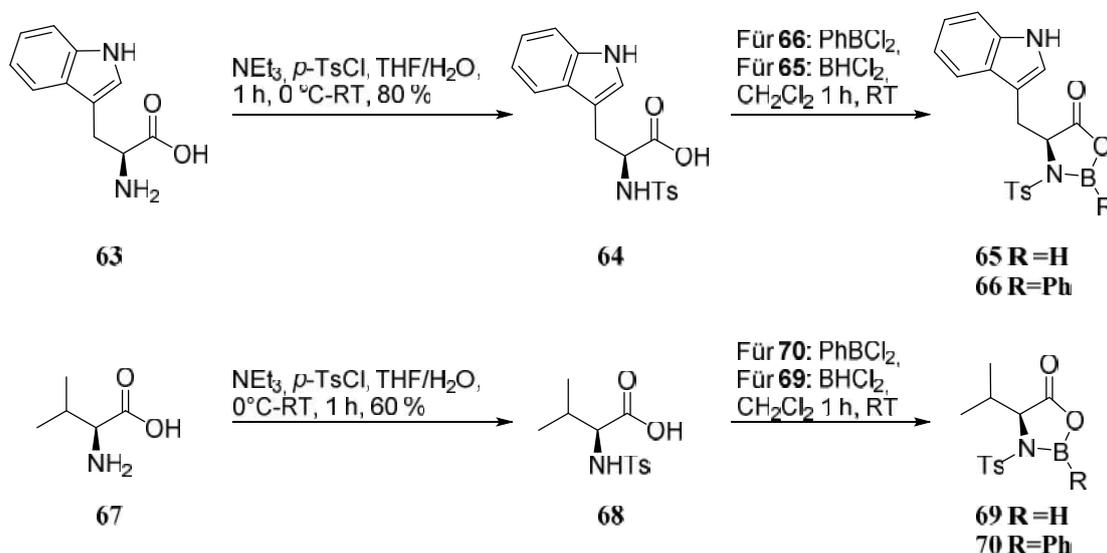
Daher wurde versucht, ein in unserem Arbeitskreis entwickeltes Protokoll, welches chirale Oxazaborolidinone als Katalysatoren für die vinyloge Mukaiyama Aldol nutzt, auf die Ketenacetale **61** und **62** anzuwenden.^[32] Diese wurden, nach Ethylierung von Crotonsäuremethylester (**59**), durch Deprotonierung und Abfangen des Enols mit dem entsprechenden Trialkylsilylchlorid dargestellt.



Schema 3.12: Aufbau der O,O-Ketenacetale 61 und 62.

3. Studien zur Synthese von Meridamycin

Als Vorläufer für die Lewis-Säuren wurden die Aminosäuren L-Tryptophan (**63**) und L-Valin (**67**) N-tosyliert, um anschließend die Oxazaborolidinone durch Reaktion mit Boran beziehungsweise Dichlorphenylboran zu gewinnen.

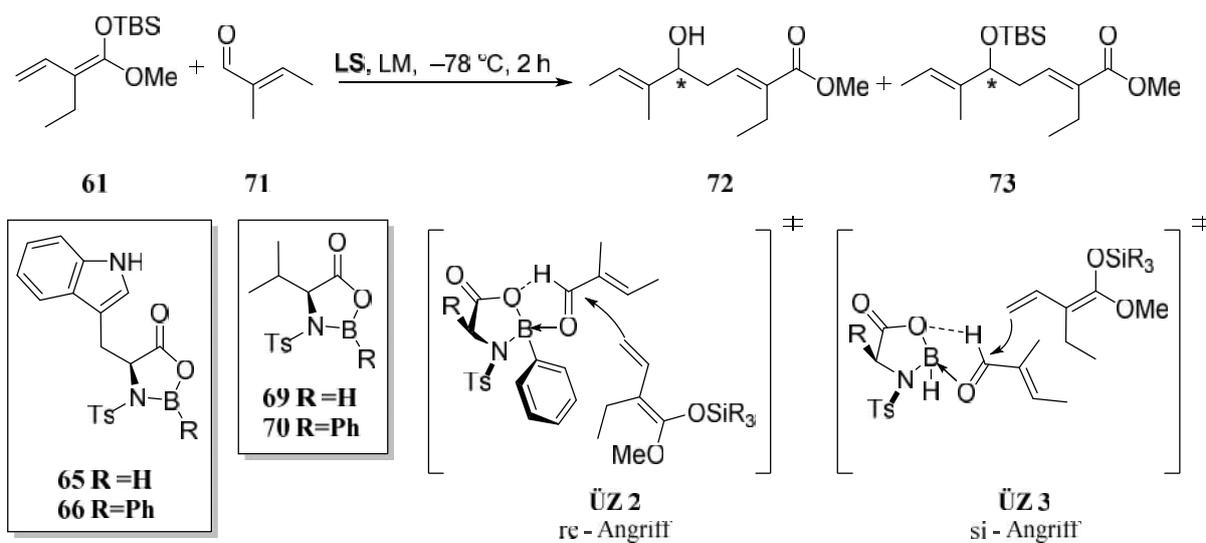


Schema 3.13: Synthese der Oxazaborolidinon-basierten Lewis-Säuren für die VMAR mit γ -ethylierten Ketenacetalen **61** und **62**.

Als Testsystem für die gewünschte VMAR wurde erst die Reaktion des TBS-geschützten Ketenacetals **61** mit Tiglinaldehyd (**71**) untersucht. Durch die beiden unterschiedlichen Übergangszustände **1** bzw. **2** bei der Verwendung der am Bor phenylierten oder der freien Oxazaborolidinone kommt es zur Bildung von unterschiedlichen Enantiomeren. In allen Fällen kam es zur teilweisen Silylschutzgruppenwanderung auf den neu entstandenen sekundären Alkohol und somit zur Bildung von Verbindung **73**. Dies kann Hinweis auf eine ungewünschte Aktivierung des Alkohols durch ein intermediär entstandenes Silylkation sein, welche auch die Enantiomerenreinheit des Produktes verringern würde. Die Zugabe von Borsäuretrimethylester als „Dummy-Ligand“, um dies zu verhindern, verbesserte weder Ausbeuten noch Enantioselektivitäten. Das Enantiomerenverhältnis der Verbindung **72** wurde durch Umsetzung der ungeschützten sekundären Alkohole zu Diastereomeren mit dem R-Moshersäurechlorid und anschließender NMR-Auswertung ermittelt. Für den geschützten Alkohol **73** wurde nach Entschützung mit TBAF ebenso verfahren.

3. Studien zur Synthese von Meridamycin

Tabelle 2: Testreaktionen zu der VMAR mit dem ethyliertem TBS-KA 61 und die beiden ÜZ 2 und 3.

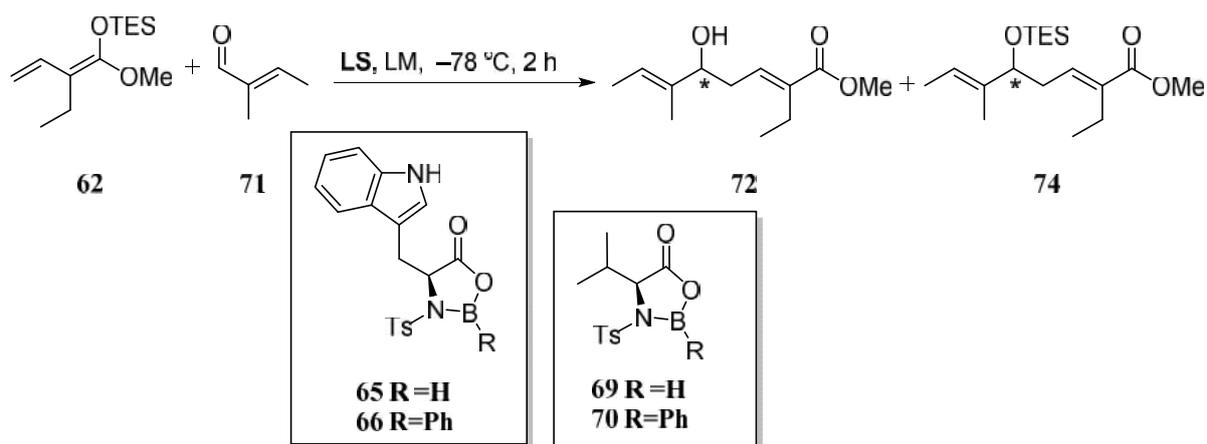


Eintrag	LS	LM	Ausbeute 72	<i>ee</i> (72)	Ausbeute 73	<i>ee</i> (73)
1	66	EtCN	26 %	10 %	20 %	10 %
2	70	EtCN	6 %	6 %	50 %	-
3	65	CH ₂ Cl ₂	12 %	30 %	33 %	7 %
4	69	CH ₂ Cl ₂	25 %	42 %	42 %	-

Da eine ähnliche Problematik in unserer Gruppe bei der Totalsynthese der Aetheramide durch den Austausch der TBS-Gruppe zu der sterisch weniger anspruchsvollen TES-Schutzgruppe umgangen werden konnte, wurde die Kupplung mit dem Ketenacetal **62** getestet.^[33] Und tatsächlich verbesserten sich die Enantiomerenverhältnisse bei ungefähr gleichbleibenden Ausbeuten (siehe **Tabelle 2** und **3**). Versuche, die entsprechenden TMS-Enolether herzustellen, die möglicherweise noch bessere Ergebnisse liefern könnten, verliefen erfolglos.

3. Studien zur Synthese von Meridamycin

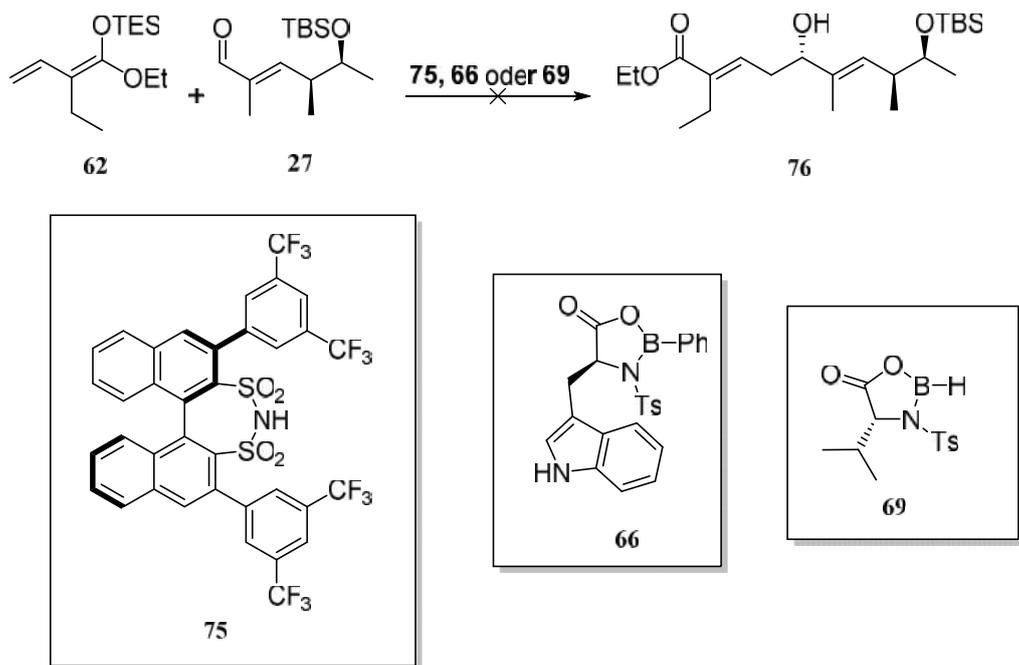
Tabelle 3: Testreaktionen zu der VMAR mit dem ethyliertem TES-KA 62.



Eintrag	LS	LM	Ausbeute 72	<i>ee</i> (72)	Ausbeute 74	<i>ee</i> (74)
1	66	EtCN	32 %	50%	20 %	29 %
2	70	EtCN	5 %	24 %	50 %	-
3	65	CH ₂ Cl ₂	7 %	33 %	20 %	Nicht bestimmt
4	69	CH ₂ Cl ₂	33 %	50 %	28 %	32 %

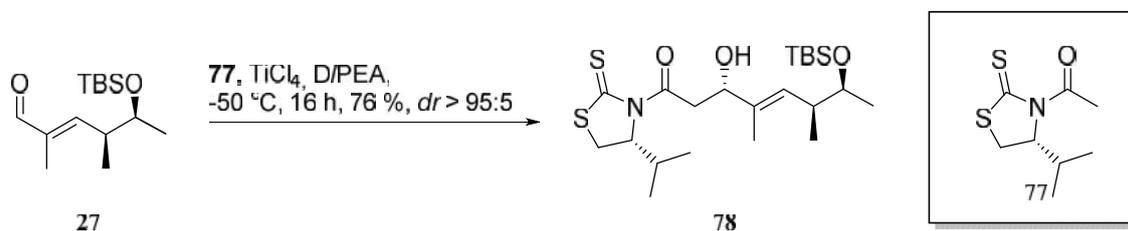
Die beiden erfolgversprechendsten Bedingungen (Eintrag 1 und 4 in Tabelle 3) sowie die chirale Brønsted -Säure **75**, die zu dieser Zeit in unserer Gruppe Verfügung stand, wurden in Kupplungsreaktionen mit Aldehyd **27** angewendet. Es konnte jedoch kein bedeutender Umsatz festgestellt werden.

3. Studien zur Synthese von Meridamycin



Schema 3.14: Versuche für die zweite der drei konsekutive VMAR zwischen γ -ethylierten KA **62** und Aldehyd **27**.

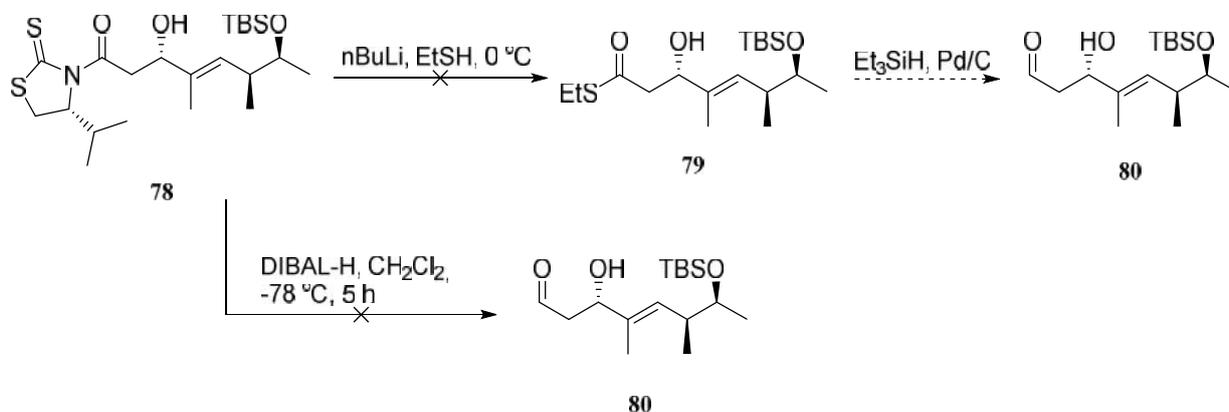
Aufgrund dessen und um die zweite VMAR in der Syntheseroute zu umgehen, wurde versucht statt dieser eine mehrstufige Sequenz, bestehend aus einer Aldolreaktion und einer Olefinierung zu nutzen. Dafür wurde Aldehyd **27** mit dem, in 3 Stufen aus D-Valin gewonnenen N-Acyl-Thiazolidinon (**77**) in einer Aldolreaktion eingesetzt. Die Reaktion nach Nagao *et al.* wurde sowohl mit $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ als auch mit TiCl_4 als Lewis-Säure untersucht. Nur die Reaktion mit TiCl_4 als Katalysator lieferte das Produkt **78** in zufriedenstellenden Ausbeuten und in Diastereomerenverhältnissen größer 95:5.^[34]



Schema 3.15: Nagao-Aldolreaktion zwischen Aldehyd **27** und N-Acyl-Thiazolidinon (**77**).

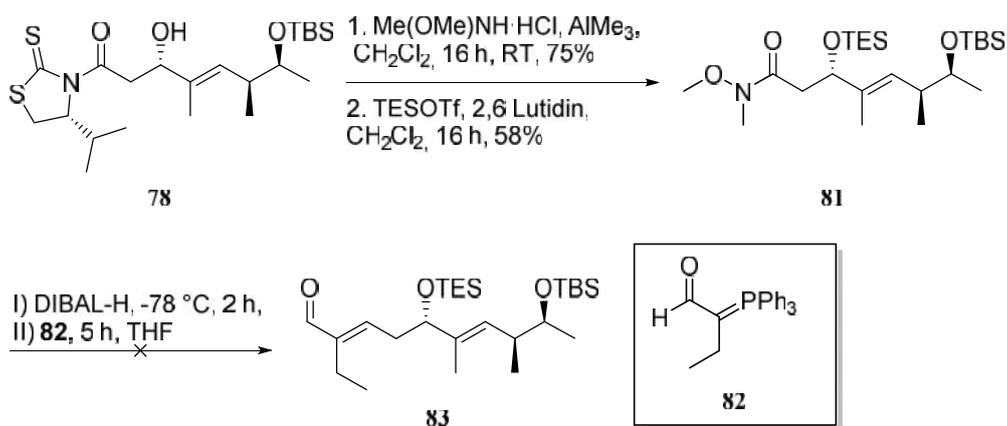
3. Studien zur Synthese von Meridamycin

Versuche zur direkten reduktiven Abspaltung des Auxiliars zum Aldehyd **80** waren nicht erfolgreich. Auch die Umsetzung zu Thioester **79**, für eine anschließende Reduktion unter Fukuyama Bedingungen verlief erfolglos.



Schema 3.16. Versuche der reduktiven Abspaltung des Auxiliars zu Aldehyd **80**.

Aus diesem Grund war eine anschließende Überführung in das Weinreb-Amid nötig, welches nach Schützung des sekundären Alkohols die Verbindung **81** lieferte. Die weitere Reduktion zum Aldehyd und direkte Reaktion mit dem Wittig-Reagenz **82** zu Aldehyd **83** blieben erfolglos.



Schema 3.17: Synthese von Aldehyd **80**, welcher direkt in die Wittig-Reaktion mit Wittig-Reagenz **82** eingesetzt wurde.

3. Studien zur Synthese von Meridamycin

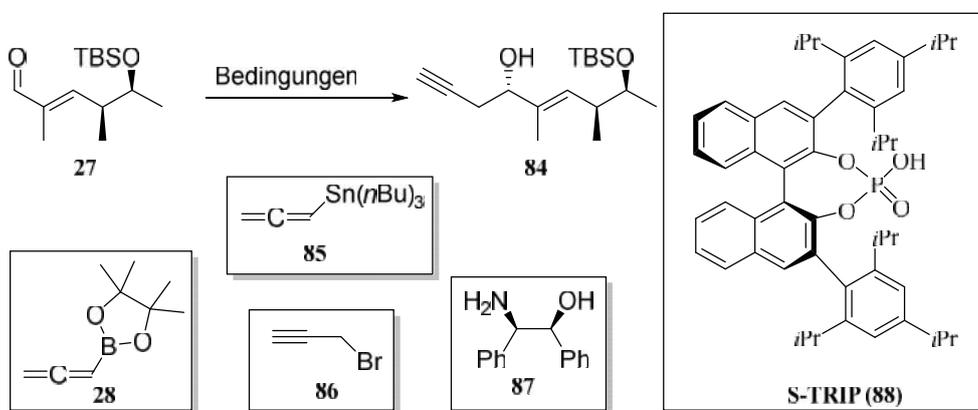
Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse, wurde an diesem Punkt beschlossen, die Synthese über die konvergente Syntheseroute weiterzuführen.

3.4. Studien zur konvergenten Synthese

3.4.1 Synthese des Alkinfragments 32

Für die Synthese des Alkinfragments **32** wurde Aldehyd **27**, dessen Synthese schon in Kapitel 3.3 beschrieben wurde, in Propargylierungsreaktionen untersucht. Hierfür wurde eine Indium(0)-katalysierte Propargylierung mit Propargylbromid (**84**), eine zinnbasierte Propargylierung mit Tributylallenylstannan (**85**), sowie eine durch die phosphorbasierte chirale Brønsted-Säure *S*-TRIP (**86**) katalysierte Reaktion mit Allenylborpinacolester (**28**) untersucht.^[35]

Tabelle 4: Propargylierung von Aldehyd 27



Eintrag	Propargylierungsreagenz/ Katalysator	Additiv	Lösungsmittel, Temperatur, Zeit	Ausbeute/d.r.
1	85 /Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ + <i>R</i> -Binol	4Å-MS	0 °C	-
2	86 /In(0), 87 ,	Pyridin	THF, -25,	20 %
3	86 /In(0)		THF, -78 °C,	40 % / 3:1
4	28 / <i>S</i> -TRIP (10 mol%)	5Å-MS	Cyclohexan, -50 °C, 6 d	Aldehyd 27 reisoliert
5	28 / <i>S</i> -TRIP (10 mol%)	5Å-MS	Cyclohexan, 8° C, 24 h	71 % / >20:1
6	28 / <i>S</i> -TRIP (10 mol%)	5Å-MS	Cyclohexan, 8° C, 7 d	59 % / >20:1
7	28 / <i>S</i> -TRIP (5 mol%)	5Å-MS	Cyclohexan, 8° C, 7 d	40% / >20:1

3. Studien zur Synthese von Meridamycin

Die Versuche mit der chiralen Brønsted -Säure *S*-Trip (**88**) erwiesen sich dabei als ein guter Zugang und lieferten das gewünschte Produkt in moderaten Ausbeuten von 71 % und guten Diastereoselektivitäten. Die absolute Konfiguration des neu entstandenen sekundären Alkohols sowie das Diastereomerenverhältnis (> 95:5) wurden durch NMR-Spektroskopie mittels der Mosher-Methode nach der entsprechenden Umwandlung in die Ester **S-89** und **R-89** ermittelt.^[36] Der Unterschied in den ¹H-Verschiebungen des (*S*)- und (*R*)-Moshers weist dabei auf die gewünschte *S*-Konfiguration hin.

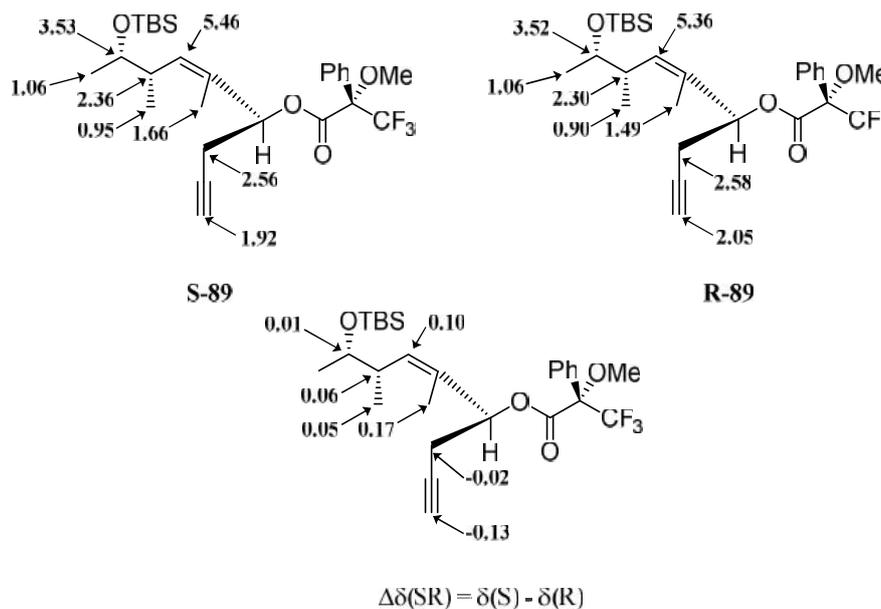
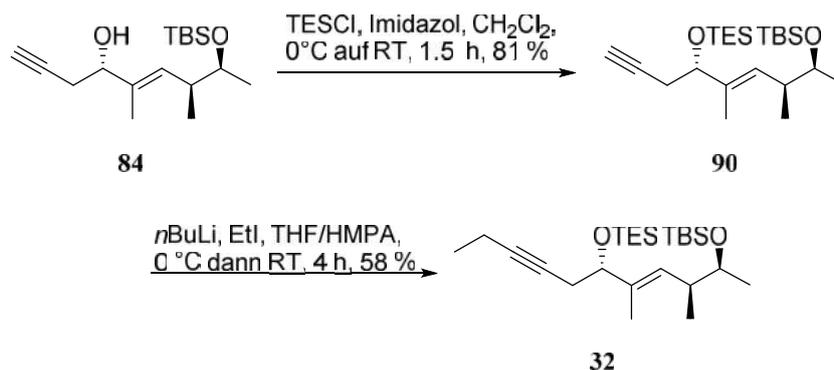


Abbildung 3.1: Analyse der Konfiguration des in der Propargylierungsreaktion gebildeten Alkohols mittels der Mosher-Methode.

Für den Abschluss der Synthese des Alkinfragments **32** wurde der sekundäre Alkohol geschützt, wobei die Reaktion mit dem TES-Triflat zur kompletten Zersetzung des Startmaterials führte, und das mildere TES-Chlorid zur Bildung des Silylethers **90** führte. Anschließend konnte durch Deprotonierung des terminalen Alkins und anschließende Reaktion mit Ethyliodid das Alkinfragment **32** erhalten werden.

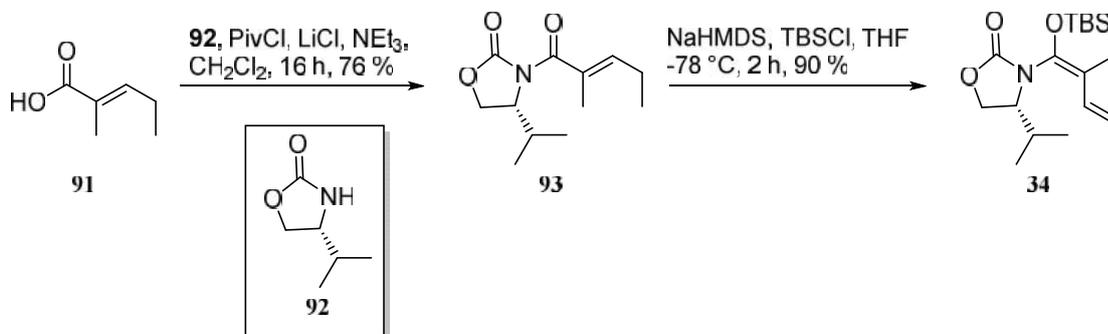
3. Studien zur Synthese von Meridamycin



Schema 3.18: Abschluss der Synthese zu Alkinfragment 32.

3.4.2 Studien zur Synthese des Aldehydfragments über Alkylierung eines Ketenacetal

Für die Synthese des Aldehydfragments (**31**) wurde ein Protokoll von Hosokawa *et al.* untersucht, welches durch eine Silber(I)-katalysierte Alkylierung des Ketenacetals **34** mit dem Allyliodid **35** einen direkten Vorläufer des Fragmentes liefert.^[37] Das Ketenacetal wurde dafür durch Kupplung des Auxiliars **94**, welches in vier Stufen aus D-Valin synthetisiert wurde, mit der Carbonsäure **91** gewonnen. Anschließend wurde das *E*-Ketenacetal analog zum *Z*-Ketenacetal **29** (siehe Kapitel 3.3) synthetisiert.



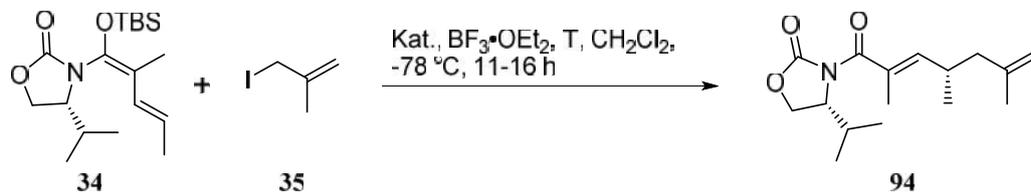
Schema 3.19: Synthese von N,O-Ketenacetal 34 aus der Carbonsäure 91.

In der anschließenden Alkylierung wurde beobachtet, dass die Verwendung von äquimolaren Mengen an Lewis-Säure, statt katalytischen Mengen wie in der Originalpublikation beschrieben, ausschlaggebend für einen ausreichenden Umsatz waren. Außerdem wurde mit der Verwendung von AgOTf eine alternative Silber(I)-Quelle untersucht (Tabelle 5, Einträge 1 und 2). Das Alkylierungsprodukt **94** konnte in 72 % und in einem Diastereomerenverhältnis

3. Studien zur Synthese von Meridamycin

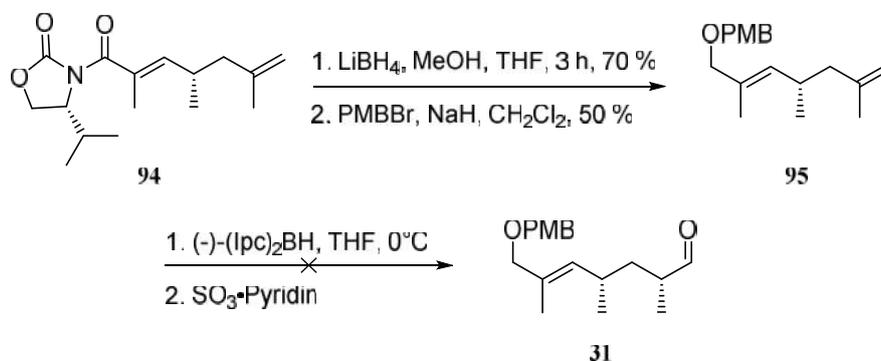
größer 20:1 isoliert werden. Dabei war für eine erfolgreiche Reaktion von Bedeutung, dass das eingesetzte Iodid **35** frisch aus dem entsprechenden Chlorid gewonnen wurde. Versuche mit kommerziellem oder bei -25°C gelagerte, Iodid gingen mit gravierenden Ausbeuteverlusten einher.

Tabelle 5: Untersuchung der Alkylierungsreaktion des *N,O*-Ketenacetals **34**.



Eintrag	Katalysator	Äq $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Ausbeute/d.r.	Kommentar
1	AgOTf	0.1 Äq.	-	90 % KA reisoliert
2	AgOTf	1.0 Äq.	43 %	29 % KA reisoliert
3	AgTFA	0.1 Äq)	-	90 % KA reisoliert
4	AgTFA	1.0 Äq.	22 %	Kommerzielles Iodid
5	AgTFA	1.0 Äq.	46 %	1 Tag gelagertes Iodid
6	AgTFA	1.0 Äq.	72 %, d.r. >20:1	Frisches Iodid

Daraufhin wurde das Auxiliar mit Lithiumborhydrid reaktiv abgespalten und die so gewonnene primäre Alkoholgruppe als PMB-Ether geschützt. Folgenden Versuche, durch stereoselektive Hydroborierung von **95** mit $(-)\text{Ipc}_2\text{BH}$ die reduzierte Form des Aldehydfragments **31** zu erhalten, verliefen erfolglos und führten zu keiner Produktbildung.^[38]

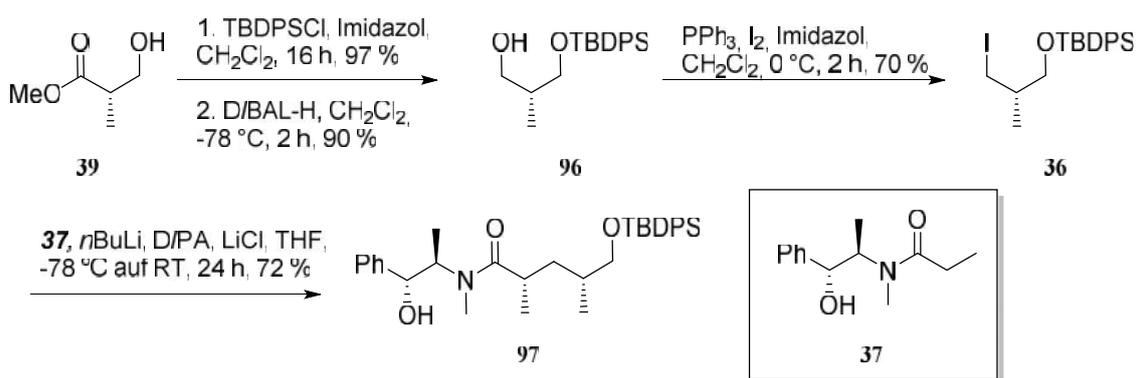


Schema 3.20: Reduktive Abspaltung des Auxiliars von Verbindung **94** und anschließende Schützung des primären Alkohols.

3. Studien zur Synthese von Meridamycin

3.4.3 Synthese des Aldehydfragments **31** mittels einer Myers-Alkylierung

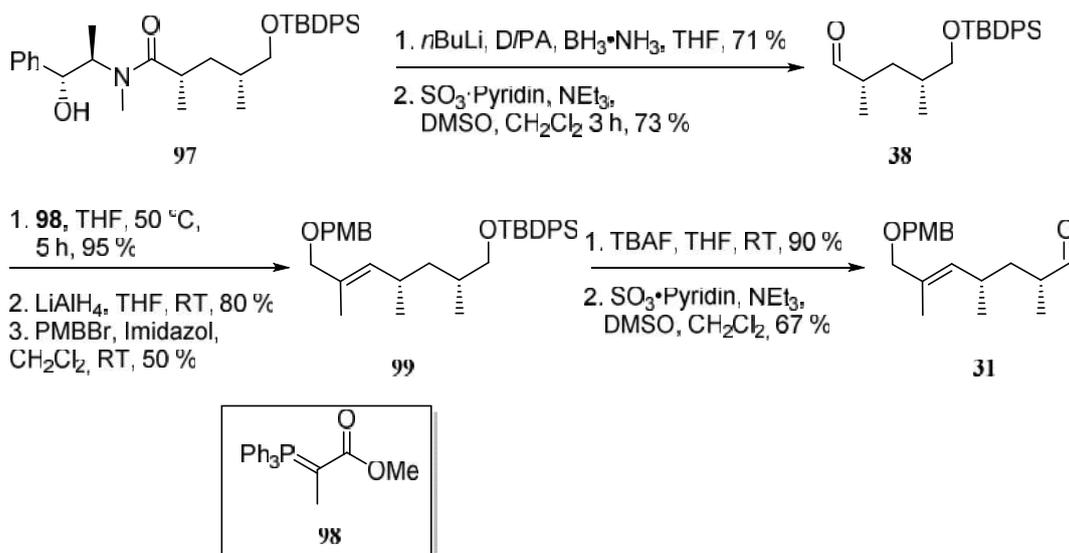
Die zweite untersuchte Syntheseroute, die zu dem Aldehydfragment **31** führt, ging vom *S*-Roche-Ester (**39**) aus. Nach Schützung der primären Hydroxygruppe als TBDPS-Ether wurde der Ester zum Alkohol **96** reduziert. Anschließend wurde durch eine Appel-Reaktion das Iodid **36** generiert, welches mit aus (*1R,2R*)-(-)-Pseudoephedrin hergestellten Amid **37** in einer Myers-Alkylierung zu Verbindung **97** reagiert.^[39]



Schema 3.21: Myers-Alkylierung von Iodid **36**, welches aus (*S*)-Roche-Ester (**39**) synthetisiert wurde, mit Amid **37**.

Nachdem das Auxiliar durch komplette Reduktion zum Alkohol abgespalten wurde, wurde durch eine Parikh-Doering-Oxidation Aldehyd **38** generiert. Dieser wurde mit dem α -methylierten Wittig-Reagenz **98** umgesetzt und die so erzeugte Esterfunktion wiederum mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Die Schützung des so generierten primären Alkohols als PMB-Ether und Entfernung der TBDPS-Schutzgruppe liefert den reduzierten Vorläufer von dem Aldehydfragment **31**. Dieses kann mittels einer erneuten Parikh-Doering-Oxidation gewonnen werden, womit ein synthetischer Zugang zu dem Fragment gefunden wurde.

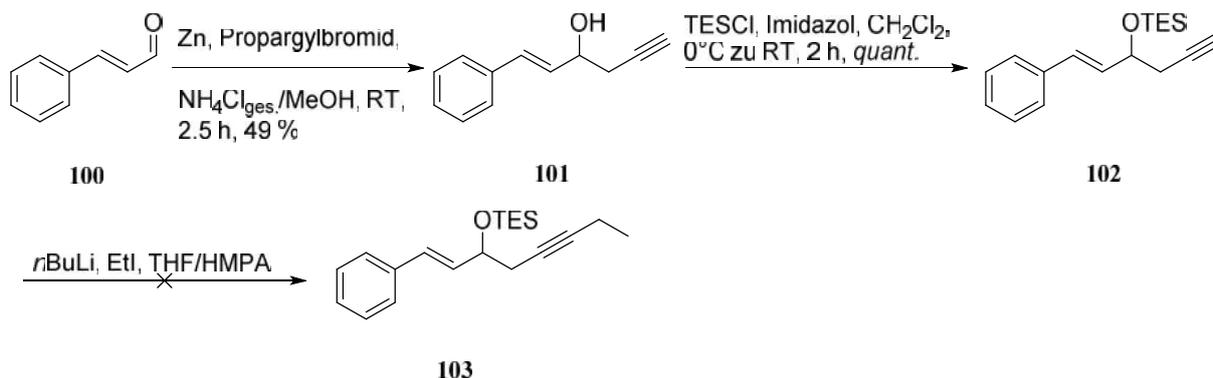
3. Studien zur Synthese von Meridamycin



Schema 3.22: Abschluss der Synthese des Aldehydfragments **31**.

3.5. Studien zur Fragment-Kupplung

Für die Kupplung der beiden Fragmente zum Kohlenstoffgerüst des Nordfragments von Meridamycin wurde ein Testsystem entwickelt, welches durch racemische Propargylierung von Zimtaldehyd (**100**) in einer Barbier-Reaktion und anschließender Schützung des sekundären Alkohols als TES-Ether **102** hergestellt wurde.^[40] Anschließende Ethylierungen verliefen erfolglos, weshalb für das Testsystem auf die Ethyl-Gruppe verzichtet und mit dem terminalen Alkin gearbeitet wurde.

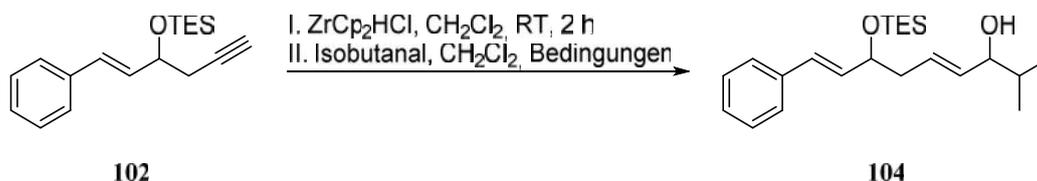


Schema 3.23: Syntheseroute zum Testsystem **102**.

3. Studien zur Synthese von Meridamycin

Anschließend wurde eine Reihe von literaturbekannten Protokollen für die Reaktion des terminalen Alkins mit Isobutanal nach Hydrozirkonierung mit dem Schwartz-Reagenz untersucht.^[41]

Tabelle 6: Testreaktionen zu den Kupplungsbedingungen nach Hydrozirkonierung des Alkins 102 mit dem Schwartz-Reagenz.

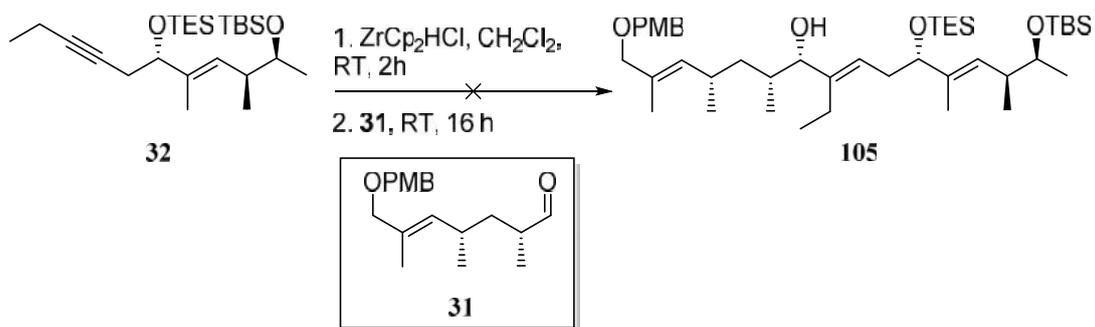


Eintrag	Bedingungen	Ausbeute.	Kommentar
1	BF ₃ •OEt ₂ , 16 h	-	Terminales Alken isoliert
2	NiCl ₂ , RT, 16 h	-	Terminales Alken isoliert
3	AgClO ₄ , RT, 16 h	-	Terminales Alken isoliert
4	ZnEt ₂ , RT, 16 h	-	Terminales Alken isoliert
5	ZnBr ₂ , RT, 16 h	-	Terminales Alken isoliert
6	RT, 16 h	30 %	30 % Alken isoliert
7	50 °C, 16 h	25 %	50 % Alken isoliert
8	RT, 72 h	35 %	25 % Alken isoliert

Obwohl die Hydrozirkonierung vollständig verlief, wie eine Überprüfung durch die Beendigung der Reaktion vor Zugabe des Aldehyds mit Wasser zeigte, konnten auch nach drei Tagen nur Ausbeuten von 35 % erzielt werden.

Trotzdem wurde die Reaktion auch an den beiden Fragmenten **31** und **32** getestet. Die gewünschte Stereochemie sollte mithilfe Substrat-induzierter Stereokontrolle des Aldehyds **31** erreicht werden. Es konnte jedoch kein Umsatz erzielt werden.

3. Studien zur Synthese von Meridamycin

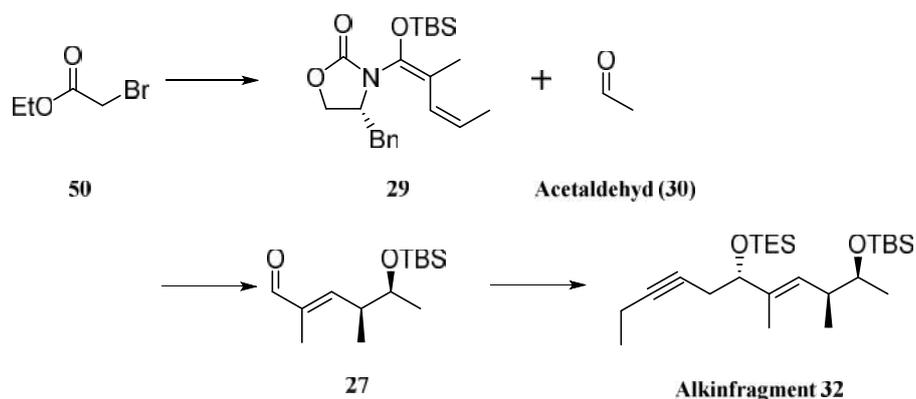


Schema 3.24: Kuplungsversuch der beiden Fragmente zum Kohlenstoffgerüst des Nordfragments von Meridamycin.

An dieser Stelle konnte aus zeitlichen Gründen nicht weiter an der Fragment-Kupplung gearbeitet werden.

4. Zusammenfassung und Ausblick

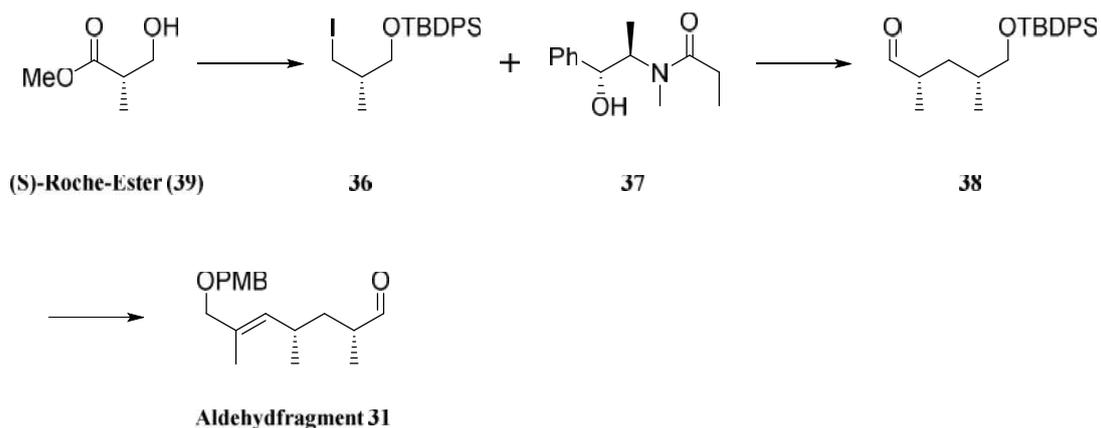
In dieser Dissertation konnten die beiden Fragmente, die für die konvergente Synthese des Nordfragments von Meridamycin und 3-Normeridamycin nötig sind, erfolgreich synthetisiert werden. Für das Alkinfragment **32** wurden dafür als Schlüsselschritte eine vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion und eine asymmetrische Propargylierung eingesetzt.



Schema 4.1: Erfolgreiche Synthese des Alkinfragments **32**.

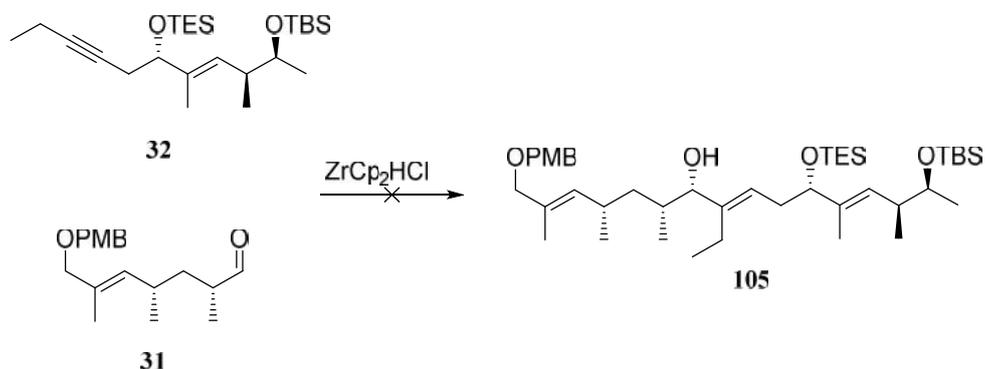
Das Alkinfragment **32** konnte in 5 % über 14 Stufen gewonnen werden. Für das Aldehydfragment **31** wurden zwei unterschiedliche Syntheserouten untersucht. Die kürzere Route, welche eine Alkylierung eines vinyllischen Iodids mit einem N,O-Ketenacetal einsetzt, führte zwar zum direkten Vorläufer des Fragments, doch die anschließende asymmetrische Hydroborierung verlief nicht erfolgreich. Die zweite untersuchte Syntheseroute zu diesem Fragment, die eine Meyers-Alkylierung des aus dem Roche-Ester gewonnenen Iodids **36** als Schlüsselschritt beinhaltet, lieferte nach 11 Stufen den Aldehyd **31** in 7 %.

4. Zusammenfassung und Ausblick



Schema 4.2: Erfolgreiche Synthese des Aldehydfragments 31.

Die anschließende Kupplung der Fragmente nach Hydrozirkonierung der Dreifachbindung wurde ebenfalls untersucht, es konnten jedoch keine idealen Bedingungen in dem entwickelten Testsystem gefunden werden, und die Kupplungsreaktion der beiden Fragmente **31** und **32** verlief nicht erfolgreich.



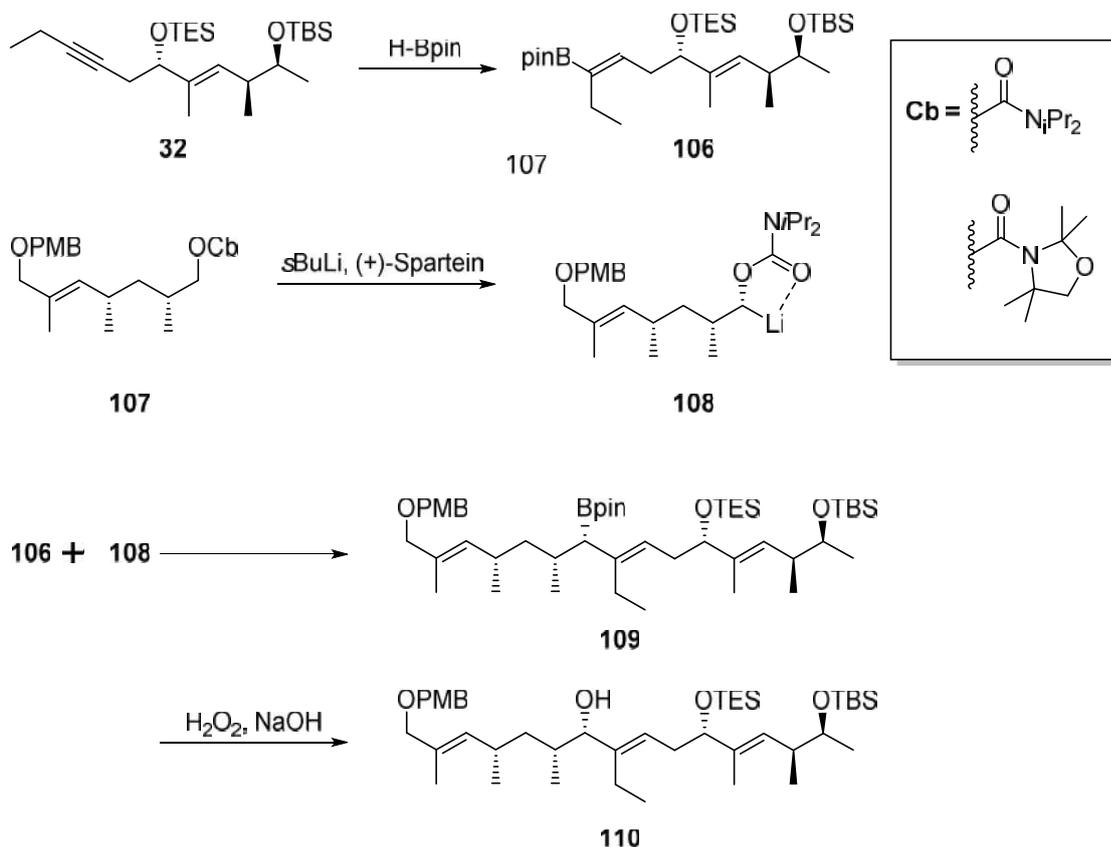
Schema 4.3: Erfolgreiche Kupplungsreaktion der beiden Fragmente zu dem Kohlenstoffgerüst (105) des Nordfragments von Meridamycins.

Eine linearere Syntheseroute zu diesem Fragment, die ebenfalls erforscht und für welche auch ein Testsystem entwickelt wurde, erwies sich nicht als anwendbar.

Als Alternative zu der Kupplung des Alkyls **32** mit dem Aldehyd **31** nach Hydrozirkonierung wäre eine Kupplung des hydroborierten Alkyls **106** mit dem aus Carbamat **107** generierten, α -deprotonierten Alkohol **108** denkbar. Nach Hoppe *et al.* können primäre Alkohole so bei Verwendung von Spartein in α -Position stereoselektiv deprotoniert werden.^[42] Daraufhin

4. Zusammenfassung und Ausblick

würde sich nach Angriff des Borats und einer anschließenden Matteson-Umlagerung die entsprechende vinyl-Borverbindung **109** bilden, welche nach den Standard Aufarbeitungsbedingungen für Hydroborierungs-Reaktionen mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ zu dem sekundären Alkohol **110** umgesetzt werden könnte.^[43]



Schema 4.4: Mögliche Alternative Kupplungsreaktion durch Einsatz von Matteson und Hoppe Chemie.

Anschließend würde die Schützung des generierten sekundären Alkohols und die Entschützung des als PMB-Ether geschützten primären Alkohols folgen. Durch Oxidation würde somit das Nordfragment **16** gewonnen und könnte, wie in Kapitel 3.1 beschrieben, mit dem schon erfolgreich dargestellten Südfragment gekuppelt werden. Daraufhin könnten die letzten nötigen Schritte zum Meridamycin vollzogen werden.

5. Experimenteller Teil

5.1. Allgemeine Arbeitsbedingungen

Falls nicht anders angegeben, wurden alle in Kapitel 5.2 beschriebenen Reaktionen unter Schutzgasatmosphäre (Argon oder Stickstoff) durch Anwendung der Schlenktechnik durchgeführt. Die eingesetzten Glasgeräte wurden ausgeheizt und evakuiert. Eingesetzte Spritzen wurden vor Gebrauch dreimal mit Argon gespült. Sofern keine zusätzlichen Angaben gemacht wurden, wurden alle Reaktionen mithilfe eines Magnetrührers durchgeführt. Die angegebenen Temperaturen beziehen sich auf die eingestellten Badtemperaturen. Zur Kühlung wurden entweder gängige Kältemischungen oder ein Acetonbad mit dem Eintauchkühler FT901 der Firma Julabo verwendet. Zum Heizen wurden Siliconölbäder verwendet und die Temperatur mit einem Kontaktthermometer eingestellt. Alle kommerziell erworbenen Chemikalien wurden ohne vorherige Reinigung verwendet.

Lösungsmittel

Für luft- und/oder feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden trockene Lösemittel kommerziell erworben oder selbst getrocknet. Dafür wurde Dichlormethan unter Inertgasatmosphäre über Calciumhydrid refluxiert und abdestilliert. Triethylamin und Diisopropylamin wurden unter Inertgasatmosphäre zum Sieden erhitzt und abdestilliert. Acetonitril, Aceton, Benzol, Chloroform, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Essigsäureethylester, *n*-Hexan, Methanol, Propionitril, Tetrahydrofuran und Toluol wurden nach Kauf (*Acros Organics* bzw. *Sigma Aldrich*) ohne weitere Reinigung verwendet.

Chromatographie

Die für die Säulenchromatographie eingesetzte stationäre Phase war Kieselgel 60M (Korngröße: 40-63 μ m) der Firma *Macherey-Nagel*. Die mobile Phase wird in Kapitel 5.2 für jedes Experiment spezifisch, bei Verwendung von Lösungsmittelmischungen als Volumenanteile, angegeben. Alle Lösungsmittel für die Chromatographie waren vom Reinheitsgrad „zur Analyse“ oder wurden vor der Verwendung destilliert. Das Lösungsmittel wurde unter leichtem Überdruck durch die Säule gepumpt. Säulendurchmesser und Füllhöhe wurden der Substanzmenge und dem vorliegenden Trennproblem angepasst. Zur analytischen Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel beschichtete (Schichtdicke: 200 μ m)

5. Experimenteller Teil

Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (Typ: 60F254) der Firma *Macherey-Nagel* verwendet. Die qualitative Auswertung erfolgte nach Entwicklung mit UV-Licht (Wellenlänge: 254 nm) und/oder Färben mit Kaliumpermanganat- oder Vanillin-Tauchreagenzien.

Drehwerte

Drehwerte wurden mit dem Polarimeter 341 der Firma *Perkin-Elmer* bei 20 °C in einer Quarzglasküvette (10 cm oder 5 cm Schichtdicke) bei einer Wellenlänge von 589 nm (Na-D-Linie) gemessen. Die Drehwerte sind in Grad (°) und die zugehörige Konzentration c in g pro 100 mL angegeben.

NMR-Spektroskopie

^1H -NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern DXP-400 und DXP-500 der Firma *Bruker* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen () sind in ppm angegeben und das Restprotonensignal des verwendeten Lösungsmittels wurde als interner Standard verwendet. Alle Kopplungskonstanten sind in Hz angegeben und für Signalmultiplizität wurden folgende Abkürzungen verwendet: s: Singulett, bs: breites Singulett, d: Dublett, t: Triplett, q: Quartett, m: Multipllett.

^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern DXP-400 und DXP-500 der Firma *Bruker* breitbandenkoppelt aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen () sind in ppm angegeben und auf das Signal des jeweiligen Lösungsmittels kalibriert.

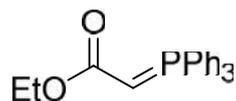
Massenspektrometrie

Zur Messung hochaufgelöster Massenspektren (ESI-HRMS) diente ein Micromas LCT Gerät der Firma *Waters* mit Lock-Spray-Einheit. Die Injektion erfolgte im Loop Modus einer HPLC-Anlage der Firma *Waters* (Alliance 2695).

5.2. Versuchsvorschriften

5.2.1 Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.3

Wittig Reagenz **51**



51

$C_{22}H_{21}O_2P$

348.38

Zu einer mechanisch gerührten Lösung von Triphenylphosphan (119 g, 452 mmol, 1.0 Äq.) in 250 mL Toluol wird mit einer Spritze langsam über 10 Minuten Bromessigsäureethylester (50.0 mL, 75 g, 425 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Es bildet sich sofort ein weißer Niederschlag und die Reaktion wird zur Vollendung 16 Stunden gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und dann erst mit Toluol (150 mL) und anschließend mit Diethylether (150 mL) gewaschen. Der Feststoff wird unter Hochvakuum getrocknet. Das erhaltene weiße Wittig.Salz wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

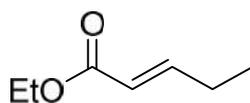
Das Salz wird in Wasser (1.00 L) gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Kaliumhydroxid-Lösung (2M, 200 mL) ein pH-Wert von etwa 9-10 eingestellt, bis das Wittig Reagenz vollständig gefällt ist. Die Lösung wird filtriert und der Rückstand mit Wasser (150 mL) und Petrolether (150 mL) gewaschen. Die Lösung wird mit Dichlormethan (350 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck werden die Feststoffe vereint und im Hochvakuum für 24 Stunden getrocknet. So wird Wittig Reagenz **51** (148 g, 424 mmol, 94 %) als weißer Feststoff isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 7.73 – 7.58 (m, 5 H), 7.56 – 7.38 (m, 10 H), 3.95 (s, br, 2 H), 2.87 (s, br, 1 H), 1.13 (s, br, 1H) ppm;

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 349.1357, gefunden: 349.1363.

5. Experimenteller Teil

Ester **52**



52
 $C_7H_{12}O_2$
128.17

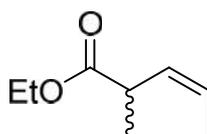
Wittig Reagenz **51** (87.1 g, 250 mmol, 1.2 Äq.) wird in Dichlormethan (500 mL) gelöst und daraufhin Propionaldehyd (16 mL, 12.8 g, 220 mmol, 1 Äq.) über einen Zeitraum von etwa 10 Minuten hinzuge tropft. Die Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Anschließend wird die Lösung unter vermindertem Druck auf etwa 200 mL reduziert und Petrolether (100 mL) zugefügt, um Triphenylphosphanoxid auszufällen. Anschließend wird der Feststoff abfiltriert, mit Petrolether (2 × 50 mL) gewaschen und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Diese Prozedur wird wiederholt und Ester **52** (60 g, 173 mmol, 69 %) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 6.99 (dt, $J = 15.5$ Hz, 6.4 Hz, 1 H), 5.78 (dt, $J = 15.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.24 – 2.15 (m, 2 H), 1.25 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) = 166.9, 150.7, 120.5, 60.2, 25.4, 14.4, 12.2 ppm.

5. Experimenteller Teil

(Z)-Ester **53**



53

$C_8H_{14}O_2$

142.20

Einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Diisopropylamin (13.2 mL, 9.48 g, 93.6 mmol, 1.2 Äq.) in THF (240 mL) wird innerhalb von 15 Minuten *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 34.3 mL, 85.8 mmol, 1.1 Äq.) über eine Spritze zugegeben und anschließend für weitere 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Dann wird die Reaktionslösung auf -78 °C abgekühlt und DMPU (10.4 mL, 11.0 g, 85.8 mmol, 1.1 Äq.) über einen Zeitraum von 10 Minuten zugetropft und für weitere 20 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung des Esters **52** (10.0 g, 78.0 mmol, 1.0 Äq.) in 20 mL THF über einen Zeitraum von 30 Minuten langsam zugetropft. Nachdem die Lösung weitere 40 Minuten bei selber Temperatur gerührt wurde, wird Methyljodid (24.3 mL, 53.3 g, 39.0 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und nochmals für weitere 20 Minuten bei -78 °C gerührt. Daraufhin wird die Lösung durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) beendet und auf Raumtemperatur gebracht. Nachdem die Phasen voneinander getrennt wurden, wird die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (100 mL) und gesättigter Natriumchloridlösung (100 mL) gewaschen. Danach wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird destillativ (Sdp.: 70 °C, bei 50 mbar) aufgereinigt und (Z)-Ester **53** (6.00 g, 42.2 mmol, 54 %) als farbloses Öl erhalten.

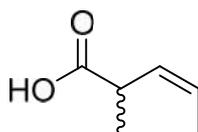
Sdp: 70 C bei 50 mbar;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) = 5.60 – 5.50 (m, 1 H), 5.47 – 5.37 (m, 1 H), 4.13 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.47 – 3.38 (m, 1 H), 1.66 (dd, J = 6.8 Hz, 1.3 Hz, 3 H), 1.26 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.23 (t, J = 7 Hz, 3 H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) = 175.3, 129.8, 126.0, 60.6, 38.0, 17.6, 14.3, 13.1 ppm.

5. Experimenteller Teil

(Z)-Säure **111**



111

$C_6H_{10}O_2$

114.14

Zu einer Lösung von (Z)-Ester **53** (5.00g, 31.9 mmol, 1.0 Äq.) in $Et_2O/H_2O/MeOH$ (100 mL/50 mL/25 mL) wird eine wässrige Lithiumhydroxid-Lösung (0.5 M, 76.6 mL, 38.3 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und anschließend für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abbruch der Reaktion durch Zugabe einer Salzsäure-Lösung (2.0 M, 15 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether ($5 \times 20\text{mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. (Z)-Säure **111** (3.30 g, 28.9 mmol, 91 %) wird ohne weitere Reinigung als farbloses Öl erhalten.

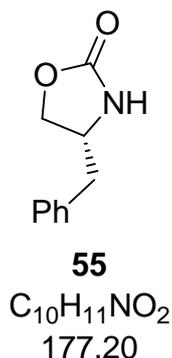
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) = 10.7 (s, br, 1 H), 5.66–5.55 (m, 1 H), 5.46–5.38 (m, 1 H), 3.52–3.42 (m, 1 H), 1.68 (dd, $J = 6.8$ Hz, 1.7 Hz, 3 H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $CDCl_3$) = 181.5, 129.0, 126.8, 37.8, 17.8, 13.1 ppm;

HRMS (ESI): $[M-H]^-$ berechnet: 113.0603, gefunden: 113.0603.

5. Experimenteller Teil

(*R*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (**55**)



Acetylchlorid (55.0 ml, 60.5 g, 771 mmol, 3.2 Äq.) wird innerhalb von 10 Minuten tropfenweise zu auf 0 °C gekühltem Methanol (250 mL) gegeben. Danach wird (*D*)-Phenylalanin (40.0 g, 242 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Lösung für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Methylester der Aminosäure als Hydrochlorid in Form eines farblosen Feststoffs isoliert, welcher direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

Der Feststoff wird in Wasser (1.2 L) gelöst und anschließend langsam Natriumhydrogencarbonat (100 g, 1.19 mol, 4.9 Äq.) portionsweise zugegeben. Danach wird Ethylchlorformiat (27.5 mL, 31.4 g, 289 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben und die erhaltene Mischung 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend mit Ethylacetat (5 × 400 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt, bis ein farbloses Öl erhalten wird.

Zu einer Lösung des Öls in Ethanol/Tetrahydrofuran (2:1, 600 ml) werden nacheinander wasserfreies Calciumchlorid (46.0 g, 414 mmol, 1.7 Äq.) und Natriumborhydrid (33.2 g, 878 mmol, 3.6 Äq.) portionsweise zugegeben. Die Suspension wird bei Raumtemperatur für weitere 16 Stunden gerührt, bevor die Lösung zum Abbruch der Reaktion in Citronensäure (1M, 1.2 L) gegeben und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wird. Daraufhin werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (5 × 400 ml), und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 × 500 ml) gewaschen. Nachdem über Magnesiumsulfat getrocknet wurde, werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt anschließend über eine kurze Kieselgelsäule mit Ethylacetat

5. Experimenteller Teil

filtriert. Das Lösemittel wird erneut unter vermindertem Druck entfernt und der Aminoalkohol als Öl (48 g) erhalten. Dieses wird für 72 Stunden bei -20 °C gelagert, bis ein Feststoff entsteht.

Der Alkohol wird mit Kaliumcarbonat (38.4 g, 278 mmol, 1.1 Äq.) gemörsert und für 4 Stunden bei 50 mbar und 90 °C erhitzt. Der erhaltene Feststoff wird in Ethylacetat/Wasser (1:1, 400 mL) aufgenommen. Anschließend werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 × 200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nach Trocknung über Natriumsulfat unter vermindertem Druck eingengt. Der erhaltene weiße Feststoff wird in Ethylacetat/Petrolether (1:4, 450 mL) umkristallisiert. Die Mutterlösung wird eingengt und der erhaltene Feststoff nochmals genauso umkristallisiert. So wird das Evansauxiliar **55** (30.17 g 0.170 mol, 70 %) als feine farblose Nadeln erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = -6.7$ (c = 1.0, CHCl₃);

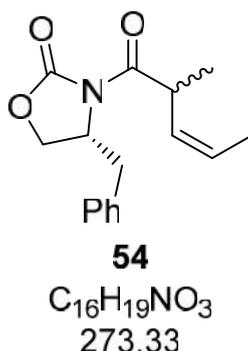
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) = 7.37 - 7.27 (m, 3 H), 7.20 - 7.16 (m, 2 H) 5.38 (s, br, 1 H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1 H), 2.90 - 2.85 (m, 2H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) = 159.2, 136.1, 129.2, 123.1, 127.4, 69.8, 53.9, 41.6 ppm;

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet: 200.0687, gefunden: 200.0688.

5. Experimenteller Teil

(Z)-Imid **54**



Zu einer Lösung der (Z)-Säure **111** (3.30 g, 28.9 mmol, 1.3 Äq.) in Dichlormethan (40 mL) werden bei 0 °C nacheinander (R)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (**55**, 3.94 g, 22.2 mmol, 1.0 Äq.), 4-DMAP (410 mg, 3.34 mmol, 0.15 Äq.) und DCC (4.59 g, 22.2 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Die Lösung wird erst 10 Minuten bei selber Temperatur und dann 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung über Celite filtriert und der Rückstand mit Dichlormethan (3 × 20 mL) gespült. Dann wird das Filtrat erst mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (20 mL) und dann mit gesättigter Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen. Daraufhin wird die Lösung über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtAc = 6:1) werden die beiden Diastereomere des Imids **54** (3.55 g, 12.2 mmol, 55 %) als farbloses Öl erhalten.

Beide Diastereomere sind in den spektroskopischen Daten enthalten.

$R_f = 0.50$ (PE/EtOAc = 4:1);

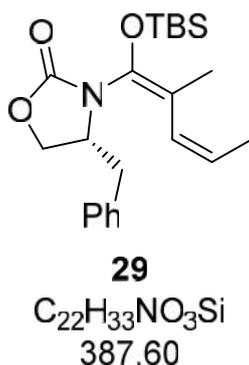
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 7.37 – 7.26 (m, 6 H), 7.24 – 7.17 (m, 4 H), 5.68 – 5.50 (m, 4 H), 4.88 – 4.61 (m, 4 H), 4.23 – 4.11 (m, 4 H), 3.32 – 3.20 (m, 2 H), 2.82 – 2.72 (m, 2 H), 7.73 (dd, $J = 6.8$ Hz, 1.6 Hz, 3 H), 1.68 (d, $J = 5.0$ Hz, 3 H), 1.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) = 176.0, 175.9, 153.1, 153.4, 135.4, 135.3, 129.6, 129.4, 129.2, 129.1, 129.0, 127.5, 127.4, 127.0, 66.1, 66.0, 55.6, 55.3, 38.0, 37.9, 36.3, 36.3, 27.1, 18.5, 18.3, 13.5, 13.4 ppm;

HRMS (ESI): $[M+\text{Na}]^+$ berechnet: 296.1263, gefunden: 296.1264.

5. Experimenteller Teil

(Z)-N,O-Ketenacetal **29**



Einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von (Z)-Imid **54** (3.40 g, 12.4 mmol, 1.0 Äq.) in THF (35 mL) wird NaHMDS (2.0 M in THF, 9.30 mL, 18.6 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung für 90 Minuten bei derselben Temperatur gerührt, bevor eine Lösung von TBSCl (3.75 g, 24.8 mmol, 2.0 Äq.) in THF (15 mL) über 15 Minuten langsam zugetropft wird. Anschließend wird weitere 60 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und die Reaktion dann durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (15 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat ($3 \times 20\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung (25 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurden, wird das Rohprodukt durch eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc = 20:1) aufgereinigt und so (Z)-N,O-Ketenacetal **29** (4.39 g, 11.3 mmol, 91 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = 64.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

$R_f = 0.35$ (PE/EtOAc = 4:1);

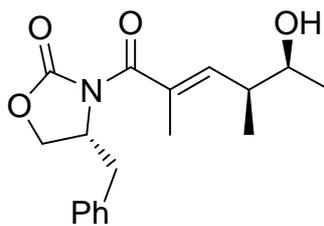
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 7.34 – 7.22 (m, 3H), 7.16 – 7.10 (m, 1 H), 5.97 (d, $J = 11.2\text{ Hz}$, 1), 5.50 (dq, $J = 11.6\text{ Hz}$, 7.3 Hz, 1H), 4.25 – 4.16 (m, 2 H), 4.09 – 4.00 (m, 1H) 3.19 (dd, $J = 12.4\text{ Hz}$, 3.0 Hz, 1H), 2.58 (dd, 9.5 Hz, $J = 13.5\text{ Hz}$, 1H), 1.93 (s, 3 H), 1.78 (dd, $J = 7.3\text{ Hz}$, 1.8 Hz, 3 H), 1.00 (s, 9 H), 0.24 (s, 3 H), 0.17 (s 3 H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) = 154.9, 136.0, 129.0, 127.3, 126.9, 126.3, 115.7, 68.0, 56.9, 39.1, 25.8, 18.2, 16.4, 15.2, -3.5, -4.3 ppm;

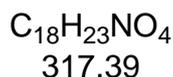
HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 410.2127, gefunden: 410.2127.

5. Experimenteller Teil

Sekundärer Alkohol **56**



56



Zu einer Lösung von Acetaldehyd (318 mg, 406 μL , 7.22 mmol, 2.0 Äq) in Dichlormethan (20.0 mL) wird bei -78°C Titan-tetrachlorid (3.61 mL, 3.16 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und die Reaktionslösung für 25 Minuten bei selber Temperatur gerührt. Dann wird (Z)-N,O-Ketenacetal **29** (1.36 g, 3.61 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und es wird über Nacht bei -78°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) beendet und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EtOAc = 4:1 dann 1:1) gereinigt. Der sekundäre Alkohol **56** (734 mg, 2.31 mmol, 64.03%) wird in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = -28.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

$R_f = 0.35$ (PE/EtOAc = 2:1);

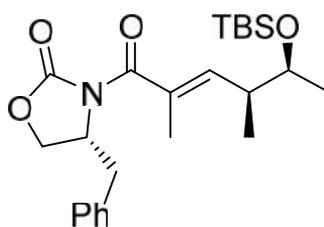
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 7.36 – 7.27 (m, 3 H), 7.24 – 7.19 (m, 2 H), 5.74 (dq, $J = 10.1$ Hz, 1.4 Hz, 1 H), 4.73 – 4.65 (m, 1 H), 4.29 – 4.23 (m, 1 H), 4.19 (dd, $J = 8.9$ Hz, 4.4 Hz, 1 H), 3.81 – 3.69 (m, 1 H), 3.37 (dd, $J = 13.4$ Hz, 3.4 Hz, 1 H), 2.85 (dd, $J = 13.5$ Hz, 9.4 Hz, 1 H), 2.76 – 2.65 (m, 1 H), 2.16 – 2.09 (m, 1 H), 1.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 3 H) 1.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) = 171.9, 153.4, 138.5, 135.2, 132.0, 129.6, 129.1, 127.5, 71.8, 66.5, 55.7, 39.8, 37.6, 19.6, 15.5, 14.4 ppm;

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 340.1525, gefunden: 340.1525

5. Experimenteller Teil

Alkohol **57**



57

$C_{24}H_{37}NO_4Si$
431.65

Der Sekundärer Alkohol **56** (734 mg, 2.31 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (25 mL) gelöst und anschließend auf 0 °C abgekühlt. 2,6-Lutidin (544 mg, 0.59 ml, 5.08 mmol, 2.2 Äq.) und TBSOTf (739 mg, 0.689 mL, 3.00 mmol, 1.3 Äq.) werden nacheinander hinzuge tropft und die Reaktionsmischung erst für 10 Minuten bei 0 °C und anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) abgebrochen, die Phasen voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck die Lösungsmittel entfernt. Der Alkohol **57** (996 mg, 2.31 mmol, *quant.*) wird nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc= 5:1) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = -31.0$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$);

$R_f = 0.40$ (PE/EtOAc = 4:1);

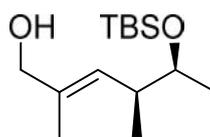
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) = 7.37 – 7.27 (m, 3 H), 7.23 – 7.18 (m, 2 H), 5.90 (dd, $J = 10.0$ Hz, 1.3 Hz, 1 H), 4.74 – 4.65 (m, 1 H), 4.26 – 4.20 (m, 1 H), 4.14 (dd, $J = 8.9$ Hz, 5.5 Hz, 1 H), 3.63 (p, $J = 3.3$ Hz), 3.36 (dd, $J = 13.5$ Hz, 3.4 Hz, 1 H), 2.80 (dd, $J = 13.5$ Hz, 9.4 Hz, 1 H), 2.57 – 2.44 (m, 1H), 2.27 (d, $J = 1.4$ Hz, 3 H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.06 + 0.05 (2s, jeweils 3 H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) = 172.2, 153.2, 142.5, 135.4, 129.9, 129.6, 129.1, 127.5, 71.8, 66.5, 55.7, 41.5, 37.8, 26.0, 22.2, 18.2, 15.5, 13.9, -4.1, -4.7 ppm;

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet: 454.2390, gefunden: 454.2388.

5. Experimenteller Teil

Diol **112**



112

$C_{14}H_{30}O_2Si$
258.48

Alkohol **57** (1.05 g, 2.43 mmol, 1.0 Äq.) wird in THF (20 mL) und Methanol (0.50 mL, 0.39 g, 12,2 mmol, 5.0 Äq.) in einem Kolben vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Lithiumborhydrid (4M in THF, 3.04 mL, 12,2 mmol, 5.0 Äq.) wird hinzuge tropft und die Reaktionslösung wird für 1 Stunde bei 0 °C und für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wird die Reaktion durch Zugabe von Salzsäure (2 M, 1.5 mL) beendet. Daraufhin wird die Suspension für 10 Minuten gerührt, die Phasen voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE:EtOAc = 5:1) gereinigt und Diol **112** (615 mg, 2.38 mmol, 98%) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = 7.0$ (c = 1.0, $CHCl_3$);

$R_f = 0.6$ (PE/EtOAc = 1:1);

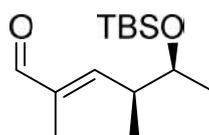
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) = 5.24 (dd, J = 9.8 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 4.00 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.56 (p, J = 6.4 Hz, 1 H), 2.43 – 2.31 (m, 1 H), 1.68 (d, J = 1.1 Hz, 3 H), 1.26 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.05 + 0.04 (2s, jeweils 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) = 134.3, 129.8, 72.7, 69.2, 40.4, 26.1, 21.9, 18.3, 16.9, 14.2, -4.1, -4.6 ppm;

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet: 281.1913, gefunden: 281.1913.

5. Experimenteller Teil

Aldehyd **27**



27

C₁₄H₂₈O₂Si
256.46

Zu einer Lösung von Alkohol **112** (500 mg, 1.93 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (30 mL) wird aktiviertes Mangandioxid (3.36 g, 9.65 mmol, 15 Äq.) zugegeben. Die Lösung wird anschließend 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Suspension über Celite filtriert und mit Dichlormethan (3 x 20 mL) gespült wurde, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und somit der Aldehyd **27** (446mg, 1.74 mmol, 90 %) erhalten, der ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

$[\alpha]_{589}^{20} = 8.6$ (c = 1.0, CHCl₃);

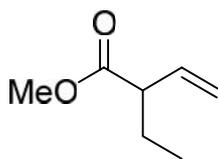
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.39 (s, 1 H), 3.37 (dd, J = 10.1 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 3.74 (p, J = 6.2 Hz, 1 H), 2.74 – 2.63 (m, 1 H), 1.76 (d, J = 1.3 Hz, 3 H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.89 (s, 9H), 0.06 + 0.04 (2s, jeweils 3 H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) = 195.7, 157.5, 138.7, 41.5, 41.6, 26.0, 21.7, 18.2, 15.3, 9.7, -4.1, -4.7 ppm;

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet: 279.1756, gefunden: 279.1752.

5. Experimenteller Teil

Ester **60**



60

$C_7H_{12}O_2$
128.17

In eine auf 0 °C gekühlte Lösung von Diisopropylamin (9.12 mL, 6.57 g, 64.9 mmol, 1.3 Äq.) in THF (110 mL) wird innerhalb von 20 Minuten *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 30.0 mL, 59.9 mmol, 1.2 Äq.) über eine Spritze zugegeben und anschließend für weitere 10 Minuten bei 0 °C gerührt. Dann wird die Reaktionslösung auf -78 °C abgekühlt und DMPU (7.25 mL, 7.69 g, 54.9 mmol, 1.2 Äq.) über einen Zeitraum von 10 Minuten zugetropft und für weitere 10 Minuten bei selber Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Crotonsäuremethylester (5.30 mL, 5.00 g, 49.9 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 mL) über einen Zeitraum von 40 Minuten langsam zugetropft. Nachdem die Lösung weitere 20 Minuten bei selber Temperatur gerührt wurde, wird Ethyliodid (20.1 mL, 40.6 g, 250 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und nochmals für 45 Minuten bei -78 °C gerührt. Daraufhin wird die Lösung durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) beendet und auf Raumtemperatur gebracht. Nachdem die Phasen voneinander getrennt wurden, wird die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (100 mL) und gesättigter Natriumchloridlösung (100 mL) gewaschen. Danach wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird destillativ (Sdp.: 60 °C, bei 100 mbar) aufgereinigt und Ester **60** (2.00 g, 15.6 mmol, 31 %) als farbloses Öl erhalten.

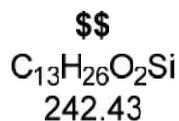
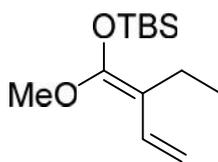
Sdp: 60 °C bei 100 mbar;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) = 5.80 (dt, J = 17.8 Hz, 9.0 Hz, 1 H), 5.17 – 5.08 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 2.93 (q, J = 7.7 Hz, 1 H), 1.85 – 1.50 (m, 2 H), 0.90 (t, 7.5 Hz, 3 H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) = 147.7, 136.1, 117.3, 52.0, 21.9, 25.5, 11.7 ppm.

5. Experimenteller Teil

O,O-Ketenacetal **61**



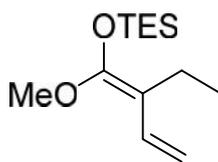
Zu einer Lösung von Diisopropylamin (1.30 mL, 1.01 g, 10.1 mmol, 1.3 Äq.) in THF (16 mL) wird innerhalb von 20 Minuten *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 3.80 mL, 9.36 mmol, 1.2 Äq) bei 0 °C zugegeben und anschließend für weitere 15 Minuten gerührt. Dann wird die Reaktionslösung auf -78 °C abgekühlt und DMPU (1.14 mL, 1.20 g, 11.7 mmol, 1.5 Äq.) über einen Zeitraum von 10 Minuten zugetropft und für weitere 10 Minuten bei selber Temperatur gerührt. Anschließend wird der Ester **60** (1.00 g, 7.80 mmol, 1.0 Äq.) langsam zugetropft. Nachdem die Lösung weitere 20 Minuten bei selber Temperatur gerührt wurde, wird *t*Butyldimethylsilylchlorid (1.53 g, 10.1 mmol, 1.3 Äq.) in THF (2 mL) zugegeben und nochmals für 40 Minuten bei -78 °C gerührt. Daraufhin wird die Lösung durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) beendet und auf Raumtemperatur gebracht. Nachdem die Phasen voneinander getrennt wurden, wird die wässrige Phase mit Petrolether (3 × 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wird destillativ (Sdp.: 103 °C, bei 10 mbar) aufgereinigt und O,O-Ketenacetal **61** (1.32 g, 5.44 mmol, 70 %) als farbloses Öl erhalten.

Sdp: 103 °C bei 10 mbar;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) = 6.73 – 6.45 (m, 1 H), 5.00 – 4.72 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 2.25 – 2.07 (m, 2 H), 1.00 – 0.94 (m, 12 H), 0.19 + 0.18 (2s, jeweils 3 H) ppm;

5. Experimenteller Teil

O,O-Ketenacetal **62**



62

$C_{13}H_{26}O_2Si$
242.43

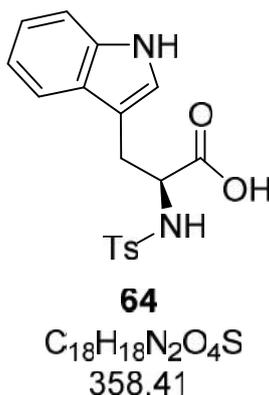
In eine auf 0 °C gekühlte Lösung von Diisopropylamin (1.30 mL, 1.01 g, 10.1 mmol, 1.3 Äq.) in THF (16 mL) wird innerhalb von 20 Minuten *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 3.80 mL, 9.36 mmol, 1.2 Äq) zugegeben und anschließend für weitere 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Dann wird die Reaktionslösung auf -78 °C abgekühlt und DMPU (1.14 mL, 1.20 g, 11.7 mmol, 1.5 Äq.) über einen Zeitraum von 10 Minuten zugetropft und für weitere 10 Minuten bei selber Temperatur gerührt. Anschließend wird der Ester **60** (1.00 g, 7.80 mmol, 1.0 Äq.) langsam zugetropft. Nachdem die Lösung weitere 20 Minuten bei selber Temperatur gerührt wurde, wird Triethylsilylchlorid (1.70 mL, 1.53 g, 10.1 mmol, 1.3 Äq.) in THF (2 mL) zugegeben und nochmals für 40 Minuten bei -78 °C gerührt. Daraufhin wird die Lösung durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) beendet und auf Raumtemperatur gebracht. Nachdem die Phasen voneinander getrennt wurden, wird die wässrige Phase mit Petrolether (3 × 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt destillativ (Sdp.: 70 °C, bei 10 mbar) aufgereinigt und O,O-Ketenacetal **62** (1.49 g, 6.10 mmol, 78 %) als farbloses Öl erhalten.

Sdp: 103 °C bei 10 mbar;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) = 6.67 – 6.48 (m, 1 H), 4.97 – 4.74 (m, 2 H), 3.59 + 3.58 (2s, zusammen 3 H), 2.20 – 2.10 (m, 2 H), 1.03 – 1.16 (m, 12 H), 0.76 -0.68 (m,6 H) ppm;

5. Experimenteller Teil

N-Ts-*L*-Tryptophan (**64**)



- Zu einer Lösung von *L*-Tryptophan (2.00 g, 9.80 mmol, 1Äq.) in Wasser/THF (9:1, 20 mL) wird Triethylamin (3.40 mL, 2.52 g, 18.9 mmol, 2 Äq.) zugegeben und auf 0 °C gekühlt. *P*-Toluolsulfonsäurechlorid (1.86 g, 9.80 mmol, 1.0 Äq.) in THF (20 mL) wird zugetropft und es wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Reaktionslösung mit MTBE gewaschen und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert (pH 3-4). Daraufhin wird mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen unter vermindertem Druck eingeengt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (Toluol/MeOH = 10:1) wird *N*-Ts-*L*-Tryptophan (**64**, 2.89 g, 8.17 mmol, 84 %) als weißer Feststoff isoliert.

$R_f = 0.35$ (Toluol/MeOH = 8:1);

$[\alpha]_{589}^{20} = -45.3$ ($c = 1.0$, EtOH);

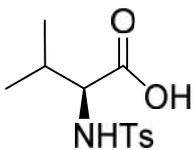
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 8.05 (s, 1 H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 7.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.34 (s, br, 1H), 5.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.27 -4.18 (m, 1 H), 3.30 – 3.13 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) = 175.3, 143.9, 136.2, 136.2, 129.7, 127.3, 127.1, 123.8, 122.4, 119.9, 118.7, 111.4, 108.8, 55.9, 29.0, 21.7 ppm;

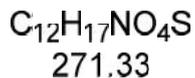
HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 381.0884, gefunden: 318.0885.

5. Experimenteller Teil

N-Ts-*L*-Valin (**68**)



68



Zu einer Lösung von *L*-Valin (2.00 g, 17.1 mmol, 1Äq.) in verdünnter Natriumhydroxid-Lösung (2M, 20 mL) auf 0 °C gekühlt wird eine Lösung von *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (3.59 g, 18.8 mmol, 1.1 Äq.) in MTBE (20 mL) getropft und es wird für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Lösung mit MTBE (3 × 20 mL) gewaschen und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert (pH 3-4). Daraufhin wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert und unter Hochvakuum getrocknet. *N*-Ts-*L*-Valin (**68**, 3.25 g, 12.0 mmol, 70 %) wird als weißer Feststoff isoliert.

$[\alpha]_{589}^{20} = 27.8$ (c = 1.0, EtOH);

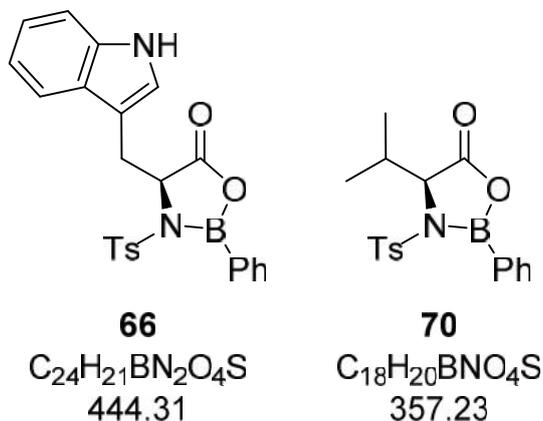
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 9.29 (s, br, 1 H), 7.71 (d, 8.3 Hz, 2 H), 7.27 (d, 7.78, J = 7.8 Hz, 2 H), 5.25 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 3.77 (dd, J = 9.9, 4.7 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.86 (d, J = 6.9 Hz, 3 H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) = 176.4, 144.0, 136.7, 129.8, 127.4, 60.7, 31.5, 21.7, 19.1, 17.3 ppm;

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 294,0776, gefunden: 294.0775.

5. Experimenteller Teil

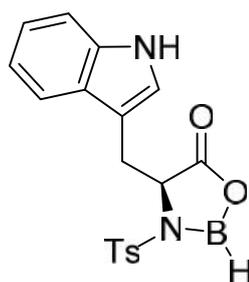
Oxazaborolidinone **66** und **70**



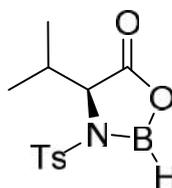
Zu einer Lösung der *N*-Tosyl-Aminosäure (**68**: 148 mg, **64**: 209 mg 414 μ mol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (2 mL) wird langsam Dichlorphenylboran (53.0 μ l, 64.7 mg, 414 μ mol, 1.0 Äq.) zugetropft und anschließend wird die Lösung für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wird das Lösungsmittel im Hochvakuum unter Argon entfernt und für 30 Minuten getrocknet. Das so erhaltene Oxazaborolidinon (**66** oder **70**) wird wegen der hohen Empfindlichkeit direkt in der folgenden Reaktion ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.

5. Experimenteller Teil

Oxazaborolidinone **65** und **69**



65
C₁₈H₁₇BN₂O₄S
368.21



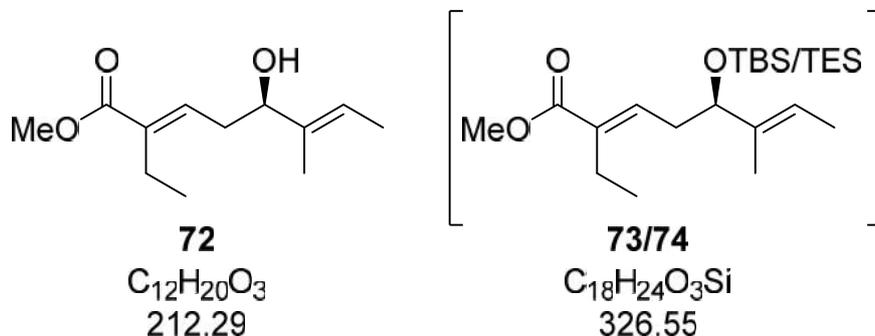
69
C₁₂H₁₆BNO₄S
281.13

Zu einer Lösung der *N*-Tosyl-Aminosäure (**68**: 148 mg, **64**: 209 mg 414 μmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1 mL) wird langsam Boran-Tetrahydrofuran Komplex (1M in THF, 0.34 ml, 338 μmol, 0.88 Äq) zugetropft und anschließend wird die Lösung für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die so erhaltene Oxazaborolidinon-Lösung (**69** oder **65** in Dichlormethan) wird wegen der hohen Empfindlichkeit direkt in der folgenden Reaktion ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.

5. Experimenteller Teil

Sekundärer Alkohol **72**

Verwendung der Oxazaborolidinone **66** oder **70**:

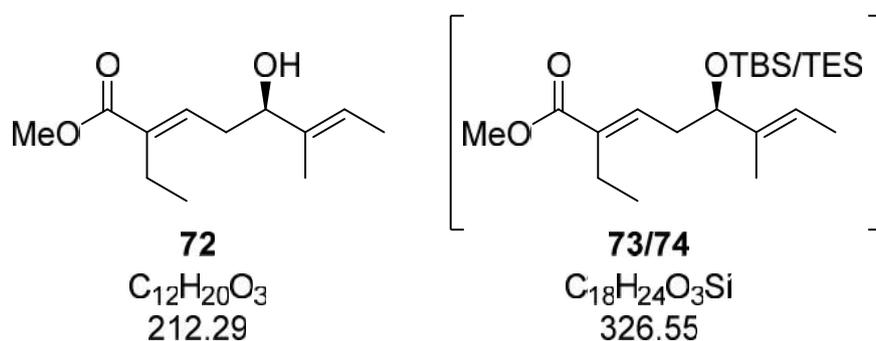


Oxazaborolidinon **66** bzw. **70** (412 mmol, 1 Äq.) wird in Propionitril (2 mL) gelöst und die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann wird Tiglinaldehyd (40.0 μL , 34.8 mg 412 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und 10 Minuten gerührt. Anschließend wird O,O-Ketenacetal **61** (200 mg, 824 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und für zwei Stunden bei gleicher Temperatur gerührt. Daraufhin werden THF (10 mL), Wasser (2 mL) und verdünnte Salzsäure (2 M, 0.4 mL) zugegeben. Dann wird auf Raumtemperatur erwärmt und mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurden, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EtOAc = 20:1 dann 4:1) aufgereinigt. Geschützter Alkohol **73** und ungeschützter Alkohol **72** werden als farblose Öle isoliert. Der geschützte Alkohol **73** wird direkt durch Rühren mit TBAF (1.0 Äq.) an Raumtemperatur in THF (1 mL) in Alkohol **72** überführt.

Für die Reaktionen mit TES-Ketenacetal **62** wird ebenso verfahren

5. Experimenteller Teil

Verwendung der Oxazaborolidinone **65** oder **69**:



Eine Lösung von Oxazaborolidinon **65** bzw **69** (412 mmol, 1 Äq.) in Dichlormethan (2 mL) wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann wird Tiglinaldehyd (40.0 μL , 34.8 mg 412 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und 10 Minuten gerührt. Anschließend wird O,O-Ketenacetal **61** (200 mg, 824 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und für zwei Stunden bei gleicher Temperatur gerührt. Daraufhin werden THF (10 mL), Wasser (2 mL) und verdünnte Salzsäure (2 M, 0.4 mL) zugegeben. Dann wird auf Raumtemperatur erwärmt und mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurden, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EtOAc = 20:1 dann 4:1) aufgereinigt. Geschützter Alkohol **73** und ungeschützter Alkohol **72** werden als farblose Öle isoliert. Der geschützte Alkohol **73** wird durch Rühren mit TBAF (1.0 Äq.) an Raumtemperatur in THF (1 mL) in Alkohol **72** überführt

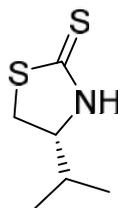
Für die Reaktionen mit TES-geschützten O,O-Ketenacetal **62** wird ebenso verfahren

$R_f = 0.33$ (PE/EtOAc = 1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 6.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 5.61 – 5.46 (m, 1 H), 4.13 (dt, $J = 6.7$ Hz, 3.2 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.50 – 2.39 (m, 2 H), 2.33 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 1.67 – 1.60 (m, 6 H), 1.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H) ppm;

5. Experimenteller Teil

(*R*)-4-Isopropyl-thiazolidin-2-thion (**113**)



113

$C_6H_{11}NS_2$
161.28

Natriumborhydrid (19.3 g, 511 mmol, 2.4 Äq.) und D-Valin (25.0 g, 213 mmol, 1.0 Äq.) werden in THF (550 mL) vorgelegt und dann wird bei 0 °C eine Lösung von Iod (54.2 g, 213 mmol, 1.0 Äq.) in THF (150 mL) über eine Stunde unter Rühren zugetropft. Anschließend wird die Lösung erst auf Raumtemperatur gebracht und dann unter Rückfluss für 18 Stunden gekocht. Daraufhin wird die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt und langsam Methanol (100 mL) zugetropft und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck der Rückstand in wässriger Kaliumhydroxid-Lösung (3 M, 100 mL) aufgenommen und vier Stunden gerührt. Nachdem die Lösung mit Dichlormethan (3 x 200 mL) extrahiert wurde, wird über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der so erhaltene Aminoalkohol (20.6 g, 200 mmol, 94 %) wird ohne weitere Reinigung direkt weiter eingesetzt.

In eine Lösung von Kaliumhydroxid (48.9 g, 870 mmol, 6.0 Äq.) in Wasser (290 mL) wird eine Lösung des Aminoalkohols (15 g, 144 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (40 mL) gegeben und anschließend Kohlenstoffdisulfid (44.0 mL, 55.4 g, 720 mmol, 5.0 Äq.) zugetropft. Daraufhin wird die Lösung für 70 Stunden unter Rückfluss gekocht, bevor Sie auf Raumtemperatur gebracht wird. Nach der Zugabe von verdünnter Salzsäure (2 M, 150 mL) wird die Lösung mit Dichlormethan (3 x 200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Feststoff in Ethylacetat/Petrolether (1:1, 300 mL) umkristallisiert. (*R*)-4-Isopropyl-thiazolidin-2-thion (**113**, 12.5 g, 113 mmol, 53 %) wird als leicht gelbe Kristalle isoliert.

5. Experimenteller Teil

$[\alpha]_{589}^{20} = 28.5$ (c = 1.0, CHCl₃);

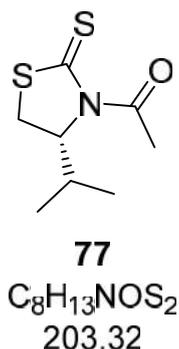
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.00 (s, br, 1 H), 4.05 (dt, J = 8.3 Hz, 6.5 Hz, 1 H), 3.50 (dd, J = 11.2 Hz, 8.3 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 11.2 Hz, 8.3 Hz, 1 H), 2.04 -1.94 (m, 1 H), 1.00 (dd, J = 13.8 Hz, 6.8 Hz, 6 H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) = 201.2, 70.1, 36.1, 32.1, 18.9, 18.3 ppm;

HRMS (ESI): [M+H]⁺ berechnet: 162.0411, gefunden: 162.0406.

5. Experimenteller Teil

(*R*)-3-Acetyl-4-Isopropyl-1,3-thiazolidin-2-thion (**77**)



In eine Suspension von Natriumhydrid (80 %, 478 mg, 13.6 mmol, 1.1 Äq.) in THF (10 mL) wird bei 0 °C eine Lösung von (*R*)-4-Isopropyl-thiazolidin-2-thion (2.00 g, 12.4 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 mL) zugetropft und für 10 Minuten gerührt. Anschließend wird bei gleicher Temperatur Acylchlorid (0.98 mL, 1.07 g, 13.6 mmol, 1.1 Äq.) dazu getropft. Dann wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und daraufhin die Reaktion durch Zugabe von verdünnter Salzsäure (2 M, 10 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc = 5:1) wird das Produkt **77** (1.77 g, 8.70 mmol, 70 %) als gelbes Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = -440$ (c = 1.0, $CHCl_3$);

$R_f = 0.5$ (PE/EtOAc = 6:1);

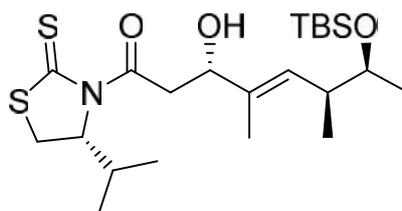
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) = 5.18 – 5.10 (m, 1 H), 3.50 (dd, J = 11.5 Hz, 8.1 Hz, 1 H), 3.02 (dd, J = 11.0 Hz, 1.1 Hz, 1 H), 2.76 (s, 3 H), 2.42 – 2.29 (m, 1 H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.97 (d, J = 7.1 Hz, 3 H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) = 203.3, 170.8, 71.4, 30.9, 30.5, 27.0, 19.2, 17.9 ppm;

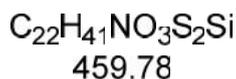
HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet: 226.0336, gefunden: 226.0337.

5. Experimenteller Teil

Sekundärer Alkohol **78**



78



Zu einer auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von (*R*)-3-Acetyl-4-Isopropyl-1,3-thiazolidin-2-thion (**77**, 122 mg, 0.60 mmol, 2.0 Äq.) in Dichlormethan (5 mL) wird Titan-tetrachlorid (1.0 M, in THF, 0.60 mL, 0.60 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft und für 20 Minuten gerührt. Daraufhin wird zu der Lösung Diisopropylethylamin (104 μL , 75.0 mg, 0.60 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft und für weitere zwei Stunden bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann wird eine Lösung von Aldehyd **27** (100 mg, 0.39 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (2 mL) zugetropft und für 16 Stunden bei gleicher Temperatur gerührt, bevor eine gesättigte Rochelle-Salz-Lösung (5 mL) zugegeben und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt wird. Dann werden die Phasen separiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedunstet. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc = 10:1) aufgereinigt und Alkohol **78** (137 mg, 0.30 mmol, 76 %) als gelbes Öl isoliert.

$[\alpha]_{589}^{20} = 46.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

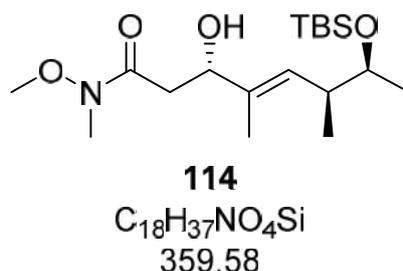
$R_f = 0.28$ (PE/EtOAc = 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 5.33 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 5.15 (t, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 4.5 (dd, $J = 9.6$ Hz, 2.7 Hz, 1 H), 3.60 – 3.48 (m, 3 H), 3.39 (dd, $J = 17.5$ Hz, 9.6 Hz, 1 H), 3.03 (dd, $J = 11.5$ Hz, 0.9 Hz, 1 H), 2.43 – 2.30 (m, 2 H), 1.66 (d, $J = 1.1$ Hz, 3 H), 1.07 (dd, $J = 6.1$ Hz, 3.0 Hz, 6 H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.94 (d, $J = 7.02$ Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H) ppm;

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 482.2195, gefunden: 482.2196.

5. Experimenteller Teil

Weinreb-Amid **114**



N,O-Dimethylhydroxylamin•Hydrochlorid (21.5 mg, 96.0 μ mol, 2.3 Äq.) wird in Dichlormethan (1 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dann wird Trimethylaluminium (2 M in Toluol, 0.11 mL, 220 μ mol, 2.3 Äq.) zugetropft und für 45 Minuten gerührt, wonach auf -15 °C gekühlt und eine Lösung des Alkohols **78** (44 mg, 96.0 μ mol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.8 mL) zugetropft wird. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Rochelle-Salz-Lösung (5 mL) die Reaktion beendet. Dann wird die Lösung mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Daraufhin werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EtOAc = 2:1) aufgereinigt um Weinreb-Amid **114** (34.5 mg, 96.0 μ mol, 100 %) als farbloses Öl zu erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = 9.0$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$);

$R_f = 0.25$ (PE/EtOAc = 2:1)

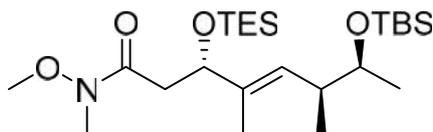
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) = 5.32 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H), 4.41 (dd, $J = 8.8$ Hz, 3.4 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.60 – 3.52 (m, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 2.70 – 2.55 (m, 2 H), 2.40 – 2.30 (m, 1 H), 1.66 (d, $J = 1.3$ Hz, 3 H), 1.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) = 171.3, 135.0, 129.6, 73.1, 72.7, 61.4, 60.5, 26.1, 22.1, 21.2, 18.3, 16.9, 14.3, 13.0, -4.1, -4.6 ppm;

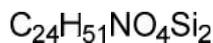
HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet: 382.2390, gefunden: 382.2384.

5. Experimenteller Teil

TES-Weinreb-Amid **81**



81



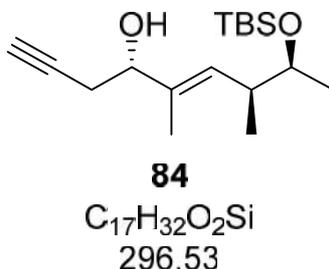
473.85

Weinreb-Amid **114** (36.6 mg, 102 μmol , 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (0.6 mL) gelöst, die Lösung auf 0 °C gekühlt und 2,6 Lutidin (26.0 μL , 25.0 mg, 224 μmol , 2.2 Äq.) zugetropft. Dann wird Chlortriethylsilan (30 μL , 35.1 mg, 130 μmol , 1.3 Äq.) zugegeben und erst für 20 Minuten bei 0 °C und dann drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktion mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) beendet und mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. TES-Weinreb-Amid **81** (22 mg, 46.4 μmol , 45 %) wird nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc = 8:1, 1% NEt₃) als farbloses Öl isoliert.

$R_f = 0.8$ (PE/EtOAc = 4:1, 1% NEt₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) = 5.28 (d, J = 10 Hz, 1 H), 4.51 (dd, J = 8.4 Hz, 4.7 Hz, 1 H), 3.70 – 3.58 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 2.72 (dd, J = 14.2 Hz, 8.7 Hz, 1 H), 2.38 – 2.28 (m, 2 H), 1.61, (d, J = 1.5 Hz, 3 H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 0.97-0.83 (m, 21 H), 0.62 – 0.50 (m, 6 H), 0.04 (s, 6 H) ppm.

5.2.2 Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.4

Terminales Alkin **84**

Zu einer Suspension aus 5 Å Molsieb (100 mg) in Cyclohexan (1.2 mL) wird erst (*S*)-TRIP (14.7 mg, 19.5 μmol, 10 mol%) und dann Aldehyd **27** (50 mg, 190 μmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Anschließend wird auf 8 °C gekühlt und Allenylboronsäureester (70.0 μL, 64.7 mg, 390 μmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Daraufhin wird für 24 Stunden bei 4-8 °C gerührt, bevor die Suspension über Celite filtriert und die Lösung mit Natriumhydroxid-Lösung (1M, 5 mL) gewaschen wird. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc = 20:1) aufgereinigt und Alkin **84** (40 mg, 134 μmol, 71 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = 1.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃);

$R_f = 0.5$ (PE/EtOAc = 4:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) = 5.32 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 4.16 (dd, $J = 10.3$ Hz, 5.9 Hz, 1 H), 3.60 – 3.51 (m, 1 H), 2.46 (dd, $J = 6.2$ Hz, 2.5 Hz, 2 H), 2.41, 2.30 (m, 1 H), 2.02 (t, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 1.87 (d, 3.7 Hz, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) = 134.7, 130.6, 81.1, 75.3, 72.6, 70.8, 40.5, 32.6, 26.1, 22.1, 18.3, 16.9, 12.5, -4.1, -4.6 ppm;

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet: 319.2069, gefunden: 319.2065.

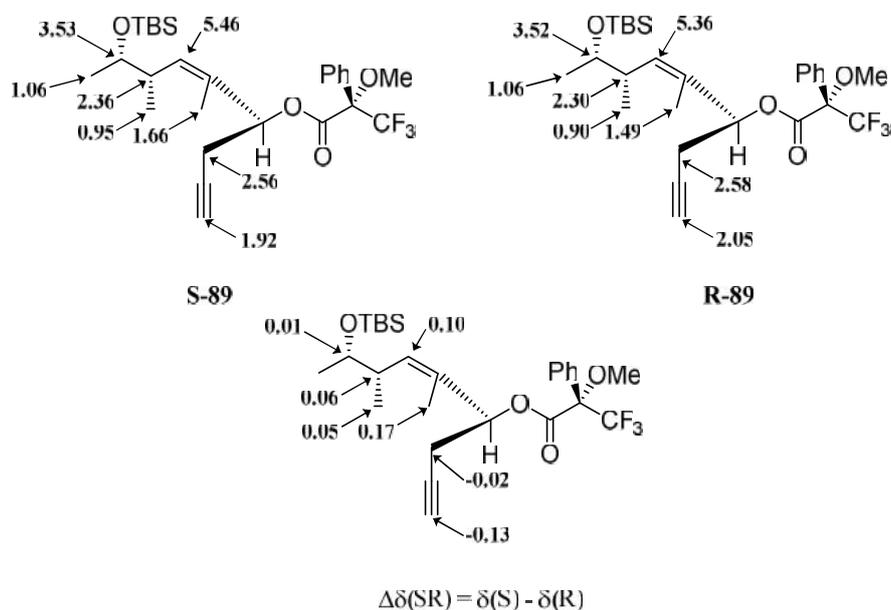
5. Experimenteller Teil

R-89:

$R_f = 0.80$ (PE/EtOAc = 5:1);

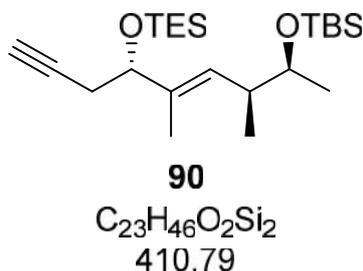
$^{11}\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 7.58 – 7.50 (m, 2 H), 7.42 – 7.34 (m, 3 H), 5.48 (dd, $J = 8.2$ Hz, 5.5 Hz, 1 H), 5.36 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 3.54 – 3.46 (m, 1 H), 2.66 (ddd, $J = 10.0$ Hz, 8.3 Hz, 2.6 Hz, 1 H), 2.52 (ddd, $J = 16.9$ Hz, 5.5 Hz, 2.6 Hz, 1 H), 2.35 – 2.24 (m, 1 H), 2.05 (t, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 1.49 (d, $J = 1.2$ Hz, 3 H), 1.06 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) = 165.6, 134.9, 132.6, 130.2, 129.7, 128.4, 127.4, 84.5, 80.1, 79.8, 72.6, 70.8, 55.9, 41.0, 29.9, 26.0, 23.5, 22.2, 18.2, 17.2, 11.9, -4.1, -4.6 ppm;



5. Experimenteller Teil

TES-Alkin **90**



Alkohol **84** (30 mg, 101 μ mol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (1 mL) vorgelegt und dann bei 0 °C Imidazol (20.6 mg, 303 μ mol, 3.0 Äq) und Chlortriethylsilan (34 μ L, 30.5 mg, 203 μ mol, 2.0 Äq) zugegeben und die Lösung erst für 30 Minuten bei gleicher Temperatur und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) langsam zugetropft und mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc = 50:1) wird TES-Alkin **90** (33.8 mg, 82.3 μ mol, 81 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = 2.5$ (c = 1.0, $CHCl_3$);

$R_f = 0.8$ (PE/EtOAc = 10:1);

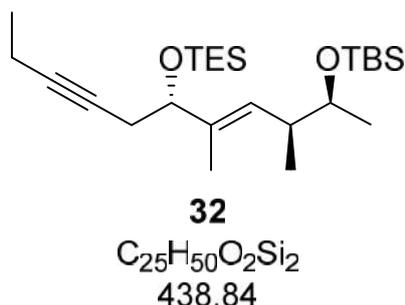
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) = 5.23 d, J = 9.8 Hz, 1 H), 4.13 (t, 6.9 Hz, 1 H), 3.58 – 3.45 (m, 2 H), 2.36 (ddd, J = 6.6 Hz, 2.6 Hz, 1.6 Hz, 1.92 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 1.3 Hz, 3 H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 0.96 – 0.90 (m, 12 H), 0.90 (s, 9 H), 0.62 – 0.55 (m, 6 H), 0.05 (s, 6 H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) = 135.4, 130.1, 82.0, 77.0, 72.9, 69.8, 40.8, 27.2, 26.1, 22.1, 18.3, 17.3, 11.5, 7.0, 4.9, -4.1, -4.6 ppm;

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet: 433.2934, gefunden: 433.2935.

5. Experimenteller Teil

Ethyl-Alkin **32**



In eine Lösung aus Alkin **90** (125 mg, 304 μ mol, 1.0 Äq.) in THF (1.5 mL) wird HMPA (160 μ L, 171 mg, 913 μ mol, 3.0 Äq.) gegeben und die Lösung auf 0°C gekühlt. Dann wird *n*BuLi (2.5 M in THF, 1.50 mL, 365 μ mol, 1.2 Äq) zugetropft und es wird für eine Stunde bei selber Temperatur gerührt. Daraufhin wird Ethyliodid (73.4 μ L, 142 mg, 913 μ mol, 3.0 Äq.) zugegeben und erst für 30 Minuten bei 0 °C, dann für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Wasser (5 mL) zugegeben und mit Petrolether (3 x5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc = 100:1) wird Ethyl-Alkin **32** (77 mg, 175 μ mol, 58 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = 5.7$ (c = 1.0, CHCl₃);

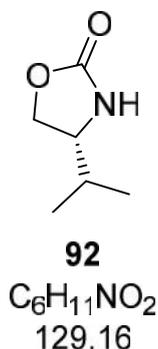
$R_f = 0.7$ (PE/EtOAc = 40:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) = 5.20 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 4.07 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.57 – 3.49 (m, 1 H), 2.32 (dt, J = 6.9 Hz, 2.5 Hz, 2 H), 2.13 (dt, J = 7.4 Hz, 2.2 Hz, 2 H), 1.60 - 1.56 (m, 1 H), 1.59 (d, J = 1.2 Hz, 3 H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 0.94 (t, J = 7.8 Hz, 9 H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.58 (q, J = 7.9 Hz, 6 H), 0.05 (s, 6 H) ppm;

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet: 461.3247, gefunden: 461.3246.

5. Experimenteller Teil

(*R*)-4-Isopropyl-2-oxazolidinon (**92**)



Acetylchlorid (38.8 ml, 42.7 g, 544 mmol, 3.2 Äq.) wird innerhalb von 10 Minuten tropfenweise zu auf 0 °C gekühltem Methanol (200 mL) gegeben. Danach wird (D)-Valin (20 g, 170 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Lösung für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Methylester der Aminosäure als Hydrochlorid in Form eines farblosen Feststoffs isoliert, welcher direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

Der Feststoff wird in 900 mL Wasser gelöst und anschließend wird langsam Natriumhydrogencarbonat (70.5 g, 840 mmol, 4.9 Äq.) portionsweise zugegeben. Danach wird Ethylchlorformiat (19.4 mL, 203 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben und die erhaltene Mischung 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend mit Ethylacetat (3 × 570 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt bis ein farbloses Öl erhalten wird.

Zu einer Lösung des Öls in Ethanol/Tetrahydrofuran (2:1, 600 ml) werden nacheinander wasserfreies Calciumchlorid (32.4 g, 292 mmol, 1.7 Äq.) und dann langsam Natriumborhydrid (23.4 g, 619 mmol, 3.6 Äq.) portionsweise zugegeben. Die Suspension wird bei Raumtemperatur für weitere 16 Stunden gerührt bevor die Lösung zum Abbruch der Reaktion in Citronensäure (1 M, 850 mL) gegeben und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wird. Daraufhin werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (3 × 400 ml) und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 × 500 ml) gewaschen. Nachdem über Magnesiumsulfat getrocknet wurde, werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird anschließend über eine kurze

5. Experimenteller Teil

Kieselgelsäule mit Ethylacetat filtriert. Das Lösemittel wird erneut unter vermindertem Druck entfernt und der Aminoalkohol als Öl erhalten wird. Dieses wird für 72 Stunden bei -20 °C gelagert bis ein Feststoff entsteht.

Der Alkohol wird mit Kaliumcarbonat (23.7 g, 171 mmol, 1.3 Äq.) gemörsert und bei 50 mbar und 90 °C für 4 Stunden erhitzt. Der erhaltene Feststoff wird in Ethylacetat/Wasser (1:1, 400 mL) aufgenommen. Anschließend werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 × 200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden nach Trocknung über Natriumsulfat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der erhaltene weiße Feststoff wird in Ethylacetat/Petrolether (1:1, 100 mL) umkristallisiert. Die Mutterlösung wird eingeeengt und der erhaltene Feststoff nochmals genauso umkristallisiert. So wird das Evansauxiliar **92** (9.91 g 76.8 mmol, 45 %) als feine farblose Kristalle erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = -12.0$ (c = 1.0, CHCl₃);

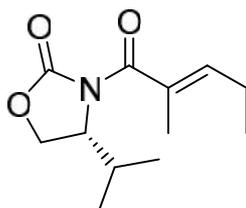
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) = 5.45 (s, br, 1 H), 4.44 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.10 (dd, J = 8.8 Hz, 6.3 Hz, 1 H), 3.63 – 3.56 (m, 1 H), 1.80 – 1.67 (m, 1 H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3 H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) = 159.7, 68.7, 58.3, 32.8, 18.2, 17.7 ppm;

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet: 152.0687, gefunden: 152.0685.

5. Experimenteller Teil

Imid **93**



93

$C_{12}H_{19}NO_3$
225.29

Zu einer Lösung von *trans*-2-Methyl-pent-2-en-säure (3.80 mL, 3.70 g, 33.0 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (85 mL) wird bei $-78^{\circ}C$ Triethylamin (9.20 mL, 6.71 g, 66.0 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und anschließend 10 Minuten gerührt. Daraufhin wird bei selber Temperatur Pivaloylchlorid (4.90 mL, 4.80 g, 39.0 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Nachdem eine Stunde gerührt wurde, wird erst Lithiumchlorid (4.20 g, 99.0 mmol, 3.0 Äq.) und dann das Evans-Auxiliar **92** (4.20 g, 33.0 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Anschließend wird die Lösung für 16 Stunden gerührt bevor Wasser (20 mL) zugegeben wird. Nach der Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Ethylacetat (3×40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung (2×30 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 10:1) ergibt das gewünschte Produkt **93** als farbloses Öl (3.8 g, 17.2 mmol, 52 %).

$[\alpha]_{589}^{20} = -30.5$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$);

$R_f = 0.4$ (PE/EtOAc = 4:1);

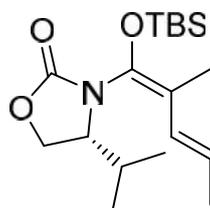
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) = 6.07 (tq, $J = 7.3$ Hz, 1.3 Hz, 1 H), 4.50 (ddd, $J = 8.8$ Hz, 5.3 Hz, 4.4 Hz, 1 H), 4.30 (t, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 4.16 (dd, 8.9 Hz, 5.4 Hz, 1 H), 2.42 – 2.30 (m, 1 H), 2.24 – 2.14 (m, 2 H), 1.89 (s, 3 H), 1.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 0.91 (dd, $J = 6.4$ Hz, 6.9 Hz, 6 H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) = 172.1, 153.8, 141.4, 130.4, 63.5, 58.4, 28.4, 21.8, 18.0, 15.2, 16.6, 13.0 ppm;

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet: 248.1263, gefunden: 248.1264.

5. Experimenteller Teil

(*E*)-N,O-Ketenacetal **34**



34

$C_{18}H_{33}NO_3Si$
339.55

Einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von Imid **93** (3.80 g, 17.0 mmol, 1.0 Äq.) in THF (50 mL) wird NaHMDS (2.0 M in THF, 10 mL, 20.0 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung für 90 Minuten bei derselben Temperatur gerührt, bevor eine Lösung von TBSCl (5.13 g, 34.0 mmol, 2.0 Äq.) in THF (25 mL) über 15 Minuten langsam zugetropft wird. Anschließend wird weitere 100 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und die Reaktion dann durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (20 mL) und Diethylether (80 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether ($3 \times 50\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung (100 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurden, wird das Rohprodukt durch eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc = 20:1) aufgereinigt und so (*E*)-N,O-Ketenacetal **34** (5.15 g, 15.2 mmol, 89 %) als farbloser Feststoff erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = 60.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

$R_f = 0.8$ (PE/EtOAc = 4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 6.20 (d, $J = 15.3\text{ Hz}$, 1 H), 5.63 (dq, $J = 15.5\text{ Hz}$, 6.6 Hz, 1 H), 4.31 (t, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1 H), 4.12 (t, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1 H), 4.04 – 3.95 (m, 1 H), 2.01 – 1.89 (m, 1 H), 1.80 – 1.76 (m, 6 H), 0.97 (s, 9 H), 0.92 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 6 H), 0.19 (s, 3 H), 0.14 (s, 3 H) ppm;

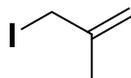
5. Experimenteller Teil

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) = 156.0, 134.8, 128.2, 124.5, 115.1, 64.5, 59.5, 29.5, 25.8, 18.9, 18.5, 18.2, 16.4, 12.4, -4.2, -4.8 ppm;

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 362.2127, gefunden: 362.2130.

5. Experimenteller Teil

Iodid **35**



35

C_4H_7I

182.00

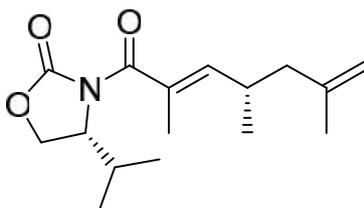
Zu einer Lösung von Methallylchlorid (2.40 mL, 2.22 g, 24.0 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (40 mL) wird NaI (4.5 g, 30.0 mmol, 1.25 Äq.) zugegeben und für 3 Stunden lichtgeschützt bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit Wasser (2×20 mL) und Brine (20 mL) gewaschen und das Lösungsmittel unter leicht vermindertem Druck entfernt, um Iodid **35** (2.40 g, 14.2 mmol, 54 %) als leicht gelbliche Flüssigkeit zu erhalten, welche direkt in der Folgereaktion eingesetzt wird.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 5.19 (s, 1 H), 4.90 (t, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 1.91 (s, 3 H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) = 142.8, 114.6, 21.1, 12.2, ppm;

5. Experimenteller Teil

Imid **94**



94

$C_{16}H_{25}NO_3$
279.38

Eine Lösung von (*E*)-Ketenacetal **34** (1.38 g, 4.03 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (30 mL) wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und nacheinander werden Iodid **35** (2.20 g, 12.1 mmol, 3 Äq.), Silbertrifluoroacetat (3.10 g, 12.1 mmol, 3.0 Äq.) und Bortrifluoriddiethyletherat (0.51 mL, 0.57 g, 4.03 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Anschließend wird für 11 Stunden bei selber Temperatur gerührt und dann die Reaktion mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) beendet. Nachdem die Lösung über Celite filtriert wurde, werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan ($2 \times 30\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Öl wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc = 20:1) aufgereinigt und so Imid **94** (810 mg, 2.90 mmol, 72 %) als farbloses Öl isoliert.

$[\alpha]_{589}^{20} = 40.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

$R_f = 0.31$ (PE/EtOAc = 8:1);

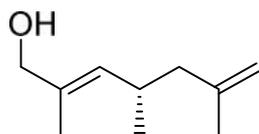
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 5.83 (dd, $J = 9.7\text{ Hz}$, 1.0 Hz, 1 H), 4.76 (s, 1 H) 4.70 (s, 1 H), 4.52 – 4.46 (m, 1 H), 4.30 (t, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1 H), 4.17 (dd, $J = 8.9\text{ Hz}$, 5.2 Hz, 1 H), 2.76 - 2.63 (m, 1 H), 2.43 – 2.32 (m, 1 H), 2.14 (dd, $J = 13.7\text{ Hz}$, 6.3 Hz, 1 H), 2.00 (dd, $J = 13.9\text{ Hz}$, 8.3 Hz, 1 H), 1.92 (d, $J = 1.2\text{ Hz}$, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 0.98 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3 H), 0.92 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3 H), 0.90 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3 H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) = 172.1, 153.7, 144.5, 143.5, 129.5, 112.3, 63.5, 58.5, 44.6, 31.1, 28.4, 22.5, 19.2, 18.0, 15.1, 13.8 ppm;

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 302.1732, gefunden: 302.1731.

5. Experimenteller Teil

Primärer Alkohol **115**



115
 $C_{10}H_{18}O$
154.25

Imid **94** (300 mg, 1.07 mmol, 1.0 Äq.) wird in THF (10 mL) und Methanol (0.22 mL, 0.17 mg, 5.40 mmol, 5.0 Äq.) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird über 10 Minuten Lithiumborhydrid (4 M in THF, 1.35 mL, 5.40 mmol, 5.0 Äq.) zugetropft und die Lösung anschließend auf Raumtemperatur gebracht. Nachdem weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wird Salzsäure (2 M, 2 mL) langsam zugetropft und für eine weitere Stunde gerührt. Anschließend wird mit Diethylether (3 × 7 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösemittel unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EtOAc = 10:1) aufgereinigt und somit Alkohol **115** (114 mg, 0.74 mmol, 70 %) als farbloses Öl isoliert.

$[\alpha]_{589}^{20} = -8.4$ (c = 1.0, $CHCl_3$);

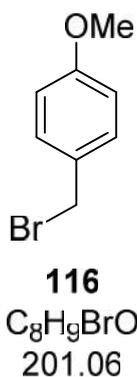
$R_f = 0.4$ (PE/EtOAc = 8:1);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) = 5.19 (dq, J = 9.2 Hz, 1,2 Hz, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 2.59 (dq, J = 9.1 Hz, 6.9 Hz, 1 H), 1.98 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.71 – 1.67 (m, 6 H), 1.45 (s, br, 1 H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3 H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) = 144.4, 133.4, 132.7, 111.7, 69.2, 45.9, 30.2, 22.5, 20.6, 13.9 ppm.

5. Experimenteller Teil

PMB-Bromid **116**



Zu einer Lösung von *p*-Methoxybenzylalkohol (6.00 mL, 6.66 g, 47.7 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (50 mL) wird bei 0 °C Phosphortribromid zugetropft (2.10 mL, 6.05 g, 22.3 mmol, 0.5 Äq.) und bei gleicher Temperatur für 2 Stunden gerührt. Dann wird für weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Lösung auf eine Mischung aus gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Eis (1:1, 100 mL) gegeben und nochmal 30 Minuten gerührt wird. Die Lösung wird mit MTBE (3 × 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach Trocknung am Hochvakuum wird *p*-Methoxybenzylbromid **116** (856 mg, 42.9 mmol, 90 %) als Öl isoliert, welches nach 24 Stunden bei -25 °C erstarrt.

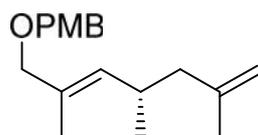
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) = 159.8, 130.6, 130.1, 114.3, 55.4, 34.1 ppm;

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 200.9915, gefunden: 200.9977.

5. Experimenteller Teil

PMB-Alkohol **95**



95

$C_{18}H_{26}O_2$

274.40

Alkohol **115** (110 mg, 0.71 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (2.5 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden erst *p*-Methoxybenzylbromid **116** (286.6 mg, 1.42 mmol, 2.0 Äq.) und dann Natriumhydrid (80 %, 42.8 mg, 1.42 mmol, 2.0 Äq.) portionsweise zugegeben. Nachdem die Suspension für 2 Stunden bei 0 °C gerührt wurde, wird nochmals für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (1 mL) beendet. Anschließend wird die Lösung mit Dichlormethan (3 × 8 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurden, wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc = 10:1, dann 5:1) aufgereinigt und geschützter Alkohol **95** (97.0 mg, 34.3 mmol, 50 %) wird als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = -3.5$ (c = 1.0, $CHCl_3$);

$R_f = 0.4$ (PE/EtOAc = 8:1);

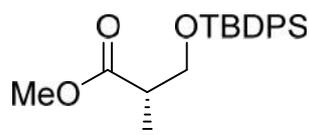
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) = 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.16 (dq, J = 9.4 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.35 (d, J = 3.0 Hz, 2 H), 3.86 (d, 5.2 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.63 (dq, J = 9.3 Hz, 6.3 Hz, 1 H), 1.99 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.73 – 1.66 (m, 6 H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3 H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) = 159.2, 144.5, 135.0, 130.9, 130.6, 129.5, 113.9, 111.6, 76.1, 70.8, 55.4, 45.9, 30.5, 22.5, 20.7, 14.1 ppm;

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet: 297.1830, gefunden: 297.1829.

5. Experimenteller Teil

TBDPS-Ester **117**



117

$C_{21}H_{28}O_3Si$

356.54

(*S*)-Roche-Ester (**39**, 4.25 g, 36.0 mmol, 1.0 Äq.) wird mit Imidazol (2.58 g, 37.9 mmol, 1.3 Äq.) in Dichlormethan (30 mL) vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Anschließend wird TBDPSCl (9.80 mL, 10.4 g, 37.9 mmol, 1.0 Äq.) langsam über einen Zeitraum von 10 Minuten zugetropft. Nachdem die Lösung auf Raumtemperatur gebracht wurde, wird weitere 20 Stunden gerührt und dann die Reaktion durch Zugabe von Wasser (10 mL) beendet. Nachdem mit *n*-Pentan (20 mL) verdünnt wurde, werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit *n*-Pentan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung (40 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc = 25:1) wird TBDPS-geschützter Ester **117** (12.4 g, 34.2 mmol, 97 %) als farbloses Öl isoliert.

$R_f = 0.4$ (PE/EtOAc = 25:1);

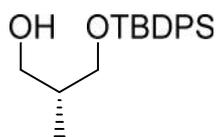
$[\alpha]_{589}^{20} = 7.2$ (c = 1.0, CHCl₃);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) = 7.68 – 7.63 (m, 4 H), 7.44 – 7.36 (m, 6 H), 3.83 (dd, J = 9.8 Hz, 6.9 Hz, 1 H), 3.73 (dd, J = 9.8 Hz, 5.8 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 2.77 – 2.67 (m, 1 H), 1.16 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.03 (s, 9 H) ppm;

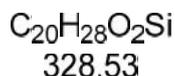
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) = 175.5, 135.7, 133.6, 129.8, 127.8, 66.0, 51.7, 42.5, 26.8, 19.4, 13.6 ppm.

5. Experimenteller Teil

Diol **96**



96



Zu Ester **117** (12 g, 33.7 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (150 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ D/BALH (1 M in Hexan, 71.0 mL, 71.0 mmol, 2.2 Äq.) tropfenweise zugegeben. Nach vollendeter Zugabe wird das Kälte-Bad entfernt und für weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Salzsäure (3 M) langsam bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben, um die Reaktion zu beenden. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wird die wässrige Phase mit Dichlormethan ($3 \times 75\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung (100 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt und Diol **96** (10.0 g, 30.4 mmol, 90 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = 4.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

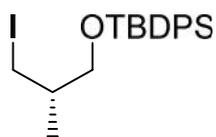
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 7.71 – 7.66 (m, 4 H), 7.46 – 7.37 (m, 6 H), 3.74 (dd, $J = 9.9\text{ Hz}, 4.5\text{ Hz}$, 1 H), 3.68 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 2 H), 3.61 (dd, $J = 10.0\text{ Hz}, 7.7\text{ Hz}$, 1 H), 2.38 (s, 1 H), 2.07 – 1.93 (m, 1 H), 1.07 (s, 9 H), 0.84 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3 H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) = 135.7, 133.3, 133.3, 129.9, 127.9, 68.9, 67.8, 37.4, 27.0, 19.3, 13.3 ppm;

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 351.1756, gefunden: 351.1756.

5. Experimenteller Teil

Iodid **36**



36

$C_{20}H_{27}IOSi$

438.42

Zu einer Lösung von Triphenylphosphan (3.83 g, 14.6 mmol, 1.2 Äq.) in Dichlormethan (40 mL) werden nacheinander bei 0 °C Imidazol (1.25 g, 18.3 mmol, 1.5 Äq.) und Iod (2.08 g, 16.4 mmol, 1.35 Äq.) zugegeben. Nachdem 15 Minuten gerührt wurde, wird eine Lösung von Diol **96** (4.00 g, 12.2 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (10 mL) zugetropft und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur gebracht und für 20 Stunden gerührt. Daraufhin wird Wasser (30 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Petrolether (3 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der so erhaltene Feststoff wird säulenchromatographisch (PE/EE = 100:1) aufgereinigt, um Iodid **36** (3.7 g, 8.54 mmol, 70 %) als farbloses Öl zu erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = 3.8$ (c = 1.0, $CHCl_3$);

$R_f = 0.6$ (PE/EtOAc = 50:1);

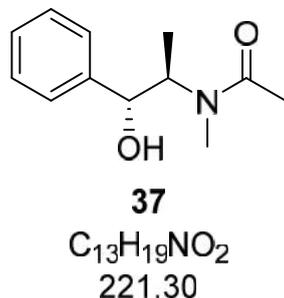
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) = 7.72 - 7.64 (m, 4 H), 7.47 - 7.37 (m, 6 H), 3.58 (dd, J = 10.1 Hz, 5.0 Hz, 1 H), 3.47 (dd, J = 10.1 Hz, 6.9 Hz, 1 H), 3.40 (dd, J = 9.6 Hz, 5.0 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 9.5 Hz, 5.8 Hz, 1 H), 1.80 - 1.65 (m, 1 H), 1.06 (s, 9 H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3 H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) = 135.8, 135.7, 134., 133.8, 129.8, 128.9, 67.5, 37.7, 27.0, 19.4, 17.5, 13.7 ppm;

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet: 461.0954, gefunden: 461.0961.

5. Experimenteller Teil

(*R,R*)-Pseudoephedrin-propionamid **37**



(*R,R*)-Pseudoephedrin (6.01 g, 36.4 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (60 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dann wird erst Triethylamin (6.10 mL, 4.45 g, 43.6 mmol, 1.2 Äq.) und anschließend Propionylchlorid (3.30 mL, 3.50 g, 38.2 mmol, 1.05 Äq.) zugegeben. Nachdem die Lösung für zwei Stunden bei 0 °C gerührt wurde, wird die Reaktion mit Wasser (60 mL) beendet. Dichlormethan wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit MTBE (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (40 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (40 mL) und gesättigter Natriumchloridlösung (40 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird (*R,R*)-Pseudoephedrin-propionamid **37** (4.7 g, 21.2 mmol, 58 %) als farbloser Feststoff ohne weitere Reinigung erhalten.

Die spektroskopischen Daten des geringeren Rotamers (*ca.* 38 %) sind mit einem Stern gekennzeichnet

$[\alpha]_{589}^{20} = -105$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$);

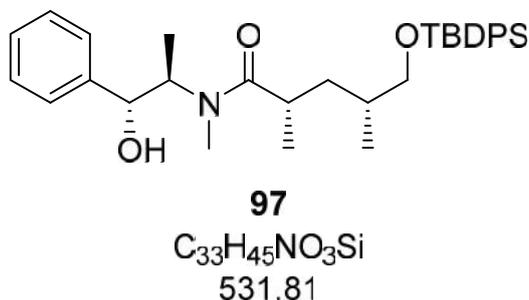
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) = 7.38 – 7.30 (m, 5 H + 2 H*), 7.28 - 7.23* (m, 3 H), 4.60 – 4.52 (m, 1 H + 1 H*), 4.50 – 4.38 (m, 1 H), 4.03 – 3.94* (m, 1 H), 3.83 (s, br, 1 H + 1 H*), 2.91* (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 2.55 – 2.35* (m, 2H), 2.34 – 2.35 (2 H), 1.18 – 1.06 (m, 6 H + 3H*), 0.96 (d, $J = 6.8$ H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) = 176.3, 175.1*, 142.6, 141.4*, 128.8*, 128.5, 128.4*, 127.7, 127.0*, 126.5, 76.0, 75.5*, 58.7*, 58.4, 27.7, 26.9*, 15.4*, 14.6, 9.7*, 9.3 ppm;

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet: 244.1313, gefunden: 244.1314.

5. Experimenteller Teil

Amid **97**



Eine Suspension von LiCl (2.90 g, 68.5 mmol, 12 Äq.) und Diisopropylamin (3.40 mL, 2.44 g, 24.5 mmol, 4.3 Äq.) in THF (30 mL) wird auf 0 °C gekühlt und anschließend wird langsam *n*BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 9.20 mL, 22.8 mmol, 4.0 Äq.) über einen Zeitraum von 45 Minuten zugetropft und für 15 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird bei -78 °C eine Lösung von (*R,R*)-Pseudoephedrin-propionamid **37** (2.53 g, 11.4 mmol, 2.1 Äq.) in THF (20 mL) über einen Zeitraum von 10 Minuten zugetropft. Daraufhin wird die Lösung eine Stunde bei -78 °C, dann 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend Iodid **36** (2.50 g, 5.71 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 mL) zugegeben. Dann wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (30 mL) zugegeben wird und die Phasen separiert werden. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 × 80 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt wurden, wird der gelbliche Rückstand mittels Säulenchromatographie (PE/EE = 2:1) aufgereinigt um Amid **97** (2.80 g, 5.31 mmol, 93 %) als farbloses Öl zu erhalten.

Es werden nur die Daten des Hauptrotamers angegeben (*ca.* 92 %)

$[\alpha]_{589}^{20} = -40.3$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$);

$R_f = 0.32$ (PE/EtOAc = 2:1);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) = 7.76 – 7.68 (m, 4 H), 7.49 – 7.33 (m, 11 H), 4.66 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 4.9 (s, br, 1 H), 3.57 (dd, $J = 9.8$ Hz, 4.8 Hz, 1 H), 3.48 (dd, $J = 9.9$ Hz, 6.0 Hz, 1 H), 2.83 (s, 3 H), 2.78 - 2.68 (m, 1 H), 1.84 – 1.65 (m, 2 H), 1.27 – 1.16 (m, 2 H), 1.18 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 1.13 – 1.08 (m, 12 H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H) ppm;

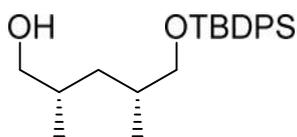
5. Experimenteller Teil

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) = 179.2, 142.8, 135.8, 135.7, 134.0, 134.0, 129.7, 129.7, 128.4, 127.7, 126.3, 76.7, 68.9, 60.5, 37.7, 34.2, 33.4, 27.0, 19.5, 17.8, 17.5, 14.5, 14.3 ppm;

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet: 554.3066, gefunden: 554.3066.

5. Experimenteller Teil

Alkohol **118**



118

$C_{23}H_{34}O_2Si$

370.61

In THF (20 mL) wird Diisopropylamin (3.20 mL, 2.3g, 22.6 mmol, 4.3 Äq.) bei $-78^{\circ}C$ vorgelegt und *n*-BuLi (2.5M in *n*-Hexan, 8.20 mL, 20.5 mmol, 3.9 Äq.) zugetropft und für 10 Minuten gerührt. Dann wird die Lösung auf $0^{\circ}C$ erwärmt und weitere 10 Minuten gerührt, bevor Amminboran (90 %, 720 mg, 21.0 mmol, 4.0 Äq.) in einer Portion zugegeben wird. Die Suspension wird für 20 Minuten bei $0^{\circ}C$ gerührt und dann auf Raumtemperatur gebracht. Nach weiteren 20 Minuten bei selber Temperatur wird Amid **97** (2.80 g, 5.26 mmol, 1.0Äq.) zugegeben und es wird für weitere vier Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch langsame Zugabe von verdünnter Salzsäure (2 M, 10 mL) bei $0^{\circ}C$ beendet und für eine weitere Stunde bei derselben Temperatur gerührt. Dann wird die Lösung mit Diethylether (3×20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit verdünnter Salzsäure (2.0 M, 10 mL), verdünnter Natriumhydroxid-Lösung (2 M, 10 mL) und gesättigter Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen. Nachdem über Natriumsulfat getrocknet wurde, werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und es wird Alkohol **118** (1.40 g, 3.70 mmol, 71 %) nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc = 20:1) als farblose ölige Flüssigkeit erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = 1.6$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$);

$R_f = 0.4$ (PE/EtOAc = 5:1);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) = 7.69 – 7.62 (m, 4 H), 7.54 – 7.40 (m, 6 H), 3.52 (dd, $J = 9.9$ Hz, 5.5 Hz, 1 H), 3.47 (dd, $J = 10.7$ Hz, 5.2 Hz, 1 H), 3.43 (dd, $J = 9.8$ Hz, 6.3 Hz, 1 H), 3.35 (dd, $J = 10.6$ Hz, 6.6 Hz, 1 H), 1.79 – 1.69 (m, 1 H), 1.68 – 1.58 (m, 1 H), 1.50 – 1.42 (m, 1 H), 1.06 (s, 9 H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz) ppm;

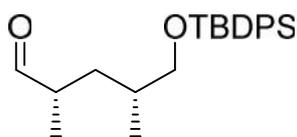
5. Experimenteller Teil

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) = 135.8, 1358.8, 134.1, 134.1, 129.7, 127.7, 127.7, 58.9, 68.5, 37.3, 33.3, 33.3, 27.0, 19.4, 18.0, 17.6 ppm;

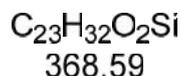
HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 371.2406, gefunden: 371.2403.

5. Experimenteller Teil

Aldehyd **38**



38



Alkohol **118** (1.20 g, 3.23 mmol, 1.0 Äq.) wird mit Triethylamin (2.24 mL, 1.63 g, 16.2 mmol, 5.0 Äq.) bei 0 °C in Dichlormethan (30 mL) vorgelegt und Schwefeltrioxid-Pyridin Komplex (1.55 g, 9.70 mmol, 3.0 Äq.) dazugegeben. Anschließend wird DMSO (3.22 mL, 3.54 g, 48.5 mmol, 15 Äq.) zugetropft und auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wird fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) zugegeben. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Aldehyd **38** (870 mg, 2.36 mmol, 73 %) wird nach säulenchromatographischer (PE/EtOAc = 50:1) Reinigung als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = 7.80$ (c = 1.0, $CHCl_3$);

$R_f = 0.7$ (PE/EtOAc = 4:1);

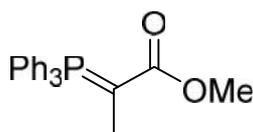
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) = 9.54 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.67 – 7.62 (m, 4 H), 7.44 – 7.35 (m, 6 H), 3.48 (dd, J = 5.7 Hz, 1.9 Hz, 2 H), 2.39 (dq, J = 7.0 Hz, 2.2 Hz, 1 H), 1.94 – 1.85 (m, 1 H), 1.78 – 1.68 (m, 1 H), 1.17 – 1.08 (m, 1 H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.05 (s, 9 H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3 H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) = 205.4, 135.8, 135.8, 129.8, 127.8, 68.6, 44.2, 34.6, 33.4, 27.0, 19.4, 17.4, 14.3 ppm;

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet: 391.2070, gefunden: 391.2073.

5. Experimenteller Teil

Wittig-Reagenz **98**



98

$C_{22}H_{21}O_2P$
348.38

Triphenylphosphan (5.00 g, 19.1 mmol, 1.0 Äq.) wird in Toluol (15 mL) vorgelegt und eine Lösung von Kaliumiodid (0.32 g, 1.90 mmol, 0.1 Äq.) in Wasser (15 mL) und anschließend 2-Brompropionsäuremethylester (3.20 mL, 4.80 g, 28.6 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Dann wird für 20 Stunden bei 70 °C gerührt. Nachdem die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird mit einer wässrigen Natriumhydroxid-Lösung (2 M) ein pH-Wert von 9-10 eingestellt und mit Dichlormethan (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Feststoff wird mit Petrolether gewaschen. Nach dem Trocknen im Hochvakuum wird Wittig-Reagenz **98** (5.80 g, 16.6 mmol, 87 %) als weißer Feststoff isoliert.

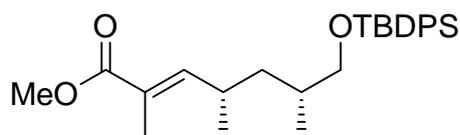
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 7.70 – 7.62 (m, 6 H), 7.48 – 7.40 (m, 9 H), 3.60 + 3.12 (s2, br, zusammen 3 H), 1.61 (d, $J = 13.7$ Hz, 3 H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) = 169.5, 133.2, 132.2, 132.1, 132.0, 132.0, 128.6, 128.5, 52.3, 52.0, 17.5, 15.7 ppm;

HRMS (ESI): $[M+H]^+$ berechnet: 349.1357, gefunden: 349.1359.

5. Experimenteller Teil

Ester **119**



119

$C_{27}H_{38}O_3Si$

438.68

Aldehyd **38** (850 mg, 2.31 mmol, 1.0 Äq.) wird in THF (25 mL) vorgelegt und Wittig-Reagenz **98** (2.4 g, 6.92 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Anschließend wird die Lösung für 16 Stunden bei 50 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc = 50:1) aufgereinigt. Ester **119** (960 mg, 2.18 mmol, 95 %) wird als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = 5.50$ (c = 1.0, $CHCl_3$);

$R_f = 0.4$ (PE/EtOAc = 20:1);

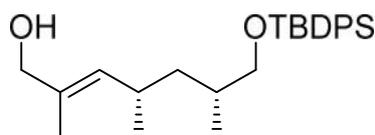
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) = 7.68 – 7.62 (m, 4 H), 7.44 – 7.34 (m, 6 H), 6.50 (dq, J = 10.2 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.48 – 3.38 (m, 2 H), 2.66 - 2.54 (m, 1 H), 1.82 (d, J = 1.4 Hz, 3 H), 1.51 – 1.46 (m, 1 H), 1.26 - 1.10 (m, 2 H), 1.05 (s, 9 H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3 H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) = 169.0, 148.5, 135.8, 135.8, 134.1, 134.1, 129.7, 127.7, 126.3, 69.3, 40.8, 34.0, 30.3, 27.0, 20.8, 19.4, 16.9, 12.7 ppm;

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet: 461.2488, gefunden: 461.2485.

5. Experimenteller Teil

Alkohol **120**



120

$C_{26}H_{38}O_2Si$
410.67

Zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (2.4 M in THF, 0.90 mL, 2.13 mmol, 1.1 Äq.) in Diethylether (5 mL) wird langsam eine Lösung von Ester **119** (760 mg, 1.73 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (1.5 mL) getropft und anschließend für eine Stunde bei selber Temperatur gerührt. Dann wird die Lösung langsam auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und für weitere 90 Minuten gerührt. Anschließend wird eine gesättigte Natriumsulfat-Lösung (0.5 mL) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt und die Lösung über Celite filtriert. Anschließend wird über Natriumsulfat getrocknet, die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und Alkohol **120** (550 mg, 1.36 mmol, 78 %) wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/EtOAc = 10:1) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = 6.30$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

$R_f = 0.35$ (PE/EtOAc = 4:1);

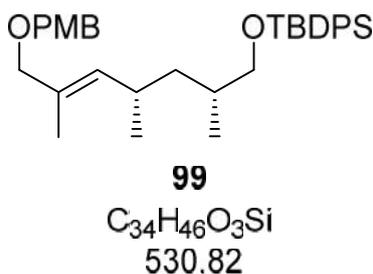
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 7.68 – 7.63 (m, 4 H), 7.45 – 7.35 (m, 6 H), 5.10 (dq, $J = 9.7\text{ Hz}$, 1.2 Hz, 1 H), 3.97 (s, 2 H), 3.48 (dd, $J = 9.8\text{ Hz}$, 5.8 Hz, 1 H), 3.41 (dd, $J = 9.7\text{ Hz}$, 5.6 Hz, 1 H), 2.54 – 2.41 (m, 1 H), 1.65 (d, $J = 1.3\text{ Hz}$, 3 H), 1.63 – 1.55 (m, 1 H), 1.41 – 1.33 (m, 1 H), 1.10 – 1.02 (m, 1 H), 1.05 (s, 9 H), 0.92 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3 H), 0.89 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3 H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) = 135.8, 135.8, 134.2, 133.5, 133.0, 129.6, 127.7, 127.7, 69.5, 69.3, 41.4, 33.9, 29.7, 27.0, 21.9, 19.5, 17.0, 14.0 ppm;

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 433.2539, gefunden: 433.2538.

5. Experimenteller Teil

PMB-Alkohol **99**



Zu einer Lösung von Alkohol **120** (25.0 mg, 60.9 μmol , 1.0 Äq.) in DMF (1 mL) wird bei 0 °C Natriumhydrid (60 %, 7.30 mg, 182 μmol , 3.0 Äq.) zugegeben, und die Lösung anschließend schrittweise über 30 Minuten erst auf 0 °C, dann auf Raumtemperatur gebracht. Dann wird *p*-Methoxybenzylbromid **116** (61.2 mg, 304 μmol , 5.0 Äq.) zugegeben und für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch langsame Zugabe einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung (4 mL) beendet und die Lösung mit Ethylacetat (5 mL) verdünnt. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit Ethylacetat (3 \times 5 mL) extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der geschützte Alkohol **99** (16 mg, 30.1 μmol , 50 %) wird nach Reinigung durch eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc = 20:1 zu 10:1) als farbloses Öl isoliert.

$[\alpha]_{589}^{20} = 5.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

$R_f = 0.4$ (PE/EtOAc = 4:1);

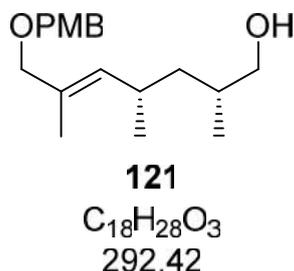
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 7.69 – 7.63 (m, 4 H), 7.44 – 7.33 (m, 6 H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 5.12 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 4.35 (s, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.50 – 3.38 (m, 2 H), 2.57 – 2.44 (m, 1 H), 1.68 – 1.58 (m, 1 H), 1.66 (d, $J = 1.2$ Hz, 3 H), 1.44 – 1.34 (m, 1 H), 1.11 – 1.00 (m, 1 H), 1.05 (s, 9 H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) = 159.3, 135.8, 134.2, 134.2, 133.4, 133.0, 130.6, 130.4, 129.5, 127.7, 127.7, 113.9, 71.6, 69.5, 69.2, 55.4, 41.4, 33.9, 29.7, 27.0, 21.8, 19.4, 17.0, 13.9 ppm;

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 553.3114, gefunden: 553.3155.

5. Experimenteller Teil

Alkohol **121**



Eine Lösung von Diol **99** (20.0 mg, 37.7 μmol , 1.0 Äq.) in THF (0.5 mL) wird mit Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF, 0.19 mL, 190 μmol , 5.0 Äq.) für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Reaktion mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 mL) beendet wird. Die Lösung wird mit Dichlormethan (3×4 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohmaterial wird, nachdem die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurden, durch eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc = 10:1) aufgereinigt. Alkohol **121** (10.0 mg, 34.2 μmol , 90 %) wird als farbloses Öl isoliert.

$[\alpha]_{589}^{20} = 21.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

$R_f = 0.27$ (PE/EtOAc = 4:1);

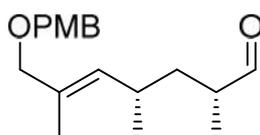
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 5.14 (dd, $J = 9.6$ Hz, 1.1 Hz, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.46 (dd, $J = 10.4$ Hz, 5.9 Hz, 1 H), 3.39 (dd, $J = 10.4$ Hz, 6.5 Hz, 1 H), 2.60 – 2.46 (m, 1 H), 1.69 (d, $J = 1.3$ Hz, 3 H), 1.63 – 1.53 (1 H), 1.40 – 1.29 (m, 1 H), 1.3 (s, br, 1 H), 1.14 – 1.04 (m, 1 H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) = 159.2, 134.8, 131.1, 130.8, 129.5, 113.9, 76.2, 71.1, 69.0, 55.4, 41.3, 34.0, 29.8, 21.9, 16.7, 14.2 ppm;

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 315.1936, gefunden: 315.1935.

5. Experimenteller Teil

Aldehyd **31**



31

$C_{18}H_{26}O_3$
290.40

Alkohol **121** (15.0 mg, 51.3 μmol , 1.0 Äq.) wird mit Triethylamin (21.3 μL , 15.6 mg, 153 μmol , 3.0 Äq.) bei 0 °C in Dichlormethan (0.5 mL) vorgelegt und Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (24.5 g, 9.70 mmol, 153 μmol , 3.0 Äq.) dazugegeben. Anschließend wird DMSO (55.0 μL , 40.2 mg, 2.20 mmol, 15 Äq.) zugetropft und auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (2 mL) und Dichlormethan (2 mL) zugegeben. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan (3×2 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden erst über ein Silica-Pad gefiltert, dann über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Aldehyd **31** (10 mg, 34.4 μmol , 67 %) wird ohne weitere Reinigung als farbloses Öl erhalten.

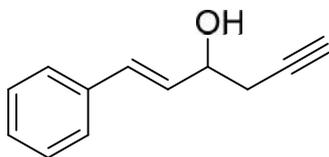
$[\alpha]_{589}^{20} = 60.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

$R_f = 0.7$ (PE/EtOAc = 4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 9.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H). 5.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.60 - 2.47 (m, 1 H), 2.38 - 2.23 (m, 1 H), 1.77 - 1.57 (m, 1 H), 1.66 (s, 3 H), 1.31 - 1.27 (m, 1 H), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H) ppm;

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 313.1782, gefunden: 313.1815.

5.2.3 Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.5

Alkin **101**

101
 $C_{12}H_{12}O$
 172.23

In eine Mischung von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und Methanol (5:1, 100 mL) wird bei 0 °C Zimtaldehyd (5.00 mL, 5.25 g, 39.7 mmol, 1.0 Äq.) und Propargylbromid (80 %, 5.75 mL, 7.67 g, 51.6 mmol, 1.3 Äq.) gegeben. Anschließend wird Zink-Staub (8.60 g, 132 mmol, 3.3 Äq.) portionsweise über einen Zeitraum von zwei Stunden zugegeben. Dann wird für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend die Suspension über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Diethylether (3 × 40 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird nach dem Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc = 5:1) aufgereinigt und Alkin **101** (3.40 g, 19.7 mmol, 49 %) als farblose Flüssigkeit erhalten.

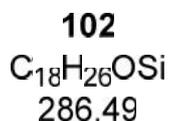
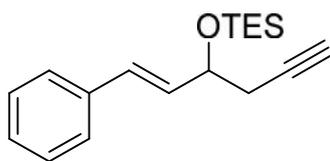
$R_f = 0.23$ (PE/EtOAc = 4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 7.45 – 7.43 (m, 2 H), 7.38 – 7.32 (m, 2 H), 7.31 – 7.26 (m, 1 H), 6.70 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 6.31 (dd, $J = 15.9$ Hz, 6.3 Hz, 1 H), 4.55 – 4.47 (m, 1 H), 2.59 (m, 2 H), 2.18, d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 2.12 (t, $J = 2.6$ Hz, 1 H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) = 136.5, 131.5, 130.1, 128.7, 128.0, 126.7, 80.3, 71.3, 70.8, 27.9 ppm.

5. Experimenteller Teil

TES-Alkin **102**



Alkohol **101** (2.10 g, 12.4 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (30 mL) vorgelegt und dann bei 0 °C Imidazol (2.50 g, 37.2 mmol, 3.0 Äq) und Chlortriethylsilan (4.1 mL, 3.70 g, 37.2 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und die Lösung erst für 10 Minuten bei gleicher Temperatur und dann 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) langsam zugetropft und mit Dichlormethan (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc = 8:1) wird TES-Alkin **102** (3.60 g, 12.4 mmol, 100 %) als farbloses Öl erhalten.

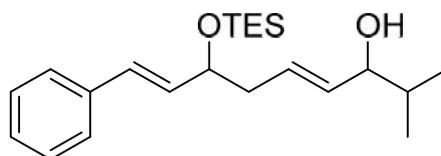
$R_f = 0.6$ (PE/EtOAc = 4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 7.40 – 7.36 (m, 2 H), 7.26 - 7.17 (m, 2 H), 7.16 – 7.11 (m, 1 H), 6.83 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.5 (dd, $J = 15.9$ Hz, 6.3 Hz, 1 H), 3.98 (q, $J = 6.9$ Hz, 6 H), 2.74 (ddd, $J = 16.4$ Hz, 5.5 Hz, 2.8 Hz, 1 H), 2.62 (ddd, $J = 15.6$ Hz, 6.3 Hz, 2.7 Hz, 1 H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 9 H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) = 137.2, 131.2, 130.6, 128.8, 127.9, 127.0, 80.8, 72.8, 70.9, 59.5, 28.5, 18.4 ppm.

5. Experimenteller Teil

Diol **104**



104
 $C_{22}H_{36}O_2Si$
360.25

Schwartz-Reagenz (99.0 mg, 0.38 mmol, 1.1 Äq.) wird in Dichlormethan (2.5 mL) gelöst und Alkin **102** (100 mg, 0.34 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Anschließend wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann Isobutanal (35 μ L, 27.7 mg, 0.38 mmol, 1.1 Äq.) langsam dazugegeben. Daraufhin wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt bevor mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2.0 mL) die Reaktion beendet und die Phasen getrennt werden. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 1.5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc = 10:1) aufgereinigt und die beiden Diastereomere des Diols **104** als farbloses Öl (68.5 mg, 50 %) erhalten

$R_f = 0.32$ (PE/EtOAc = 10:1);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) = 7.4 – 7.27 (m, 5 H), 6.56 (dd, $J = 15.9$ Hz, 5.7 Hz, 1 H), 6.21 (ddd, $J = 15.7$ Hz, 6.4 Hz, 1.8 Hz, 1 H), 5.75 – 5.62 (m, 1 H), 6.21 – 5.51 (m, 1 H), 4.61 – 4.53 (m, 1 H), 3.85 (q, $J = 7.5$ Hz, 6 H), 3.81 – 3.75 (m, 1 H), 2.49 – 2.34 (m, 2 H), 1.73 – 1.66 (m, 1 H), 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 9 H), 0.85 – 0.86 (m, 6 H) ppm.

6. Literaturverzeichnis

- [1] A. C. Wiseman, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2016**, *11*, 332.
- [2] J. F.A.N. Gummert, T. Ikonen, R. E. Morris, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **1999**, *10*, 1366.
- [3] S. Barik, *Cell. Mol. Life Sci.* **2006**, *63*, 2889.
- [4] A. Galat, *Eur. J. Biochem.* **1993**, *216*, 689.
- [5] "HGNC database of human gene names | HUGO Gene Nomenclature Committee", <https://www.genenames.org/> aufgerufen am 14.09.2017.
- [6] C. Graeb, H. Arbogast, M. Guba, K.-W. Jauch, W. Land, *Transplant. Proc.* **2004**, *36*, 125S-129S.
- [7] a) T. Kino, H. Hatanaka, S. Miyata, N. Inamura, M. Nishiyama, T. Yajima, T. Goto, M. Okuhara, M. Kohsaka, H. Aoki et al., *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1256; b) H. Tanaka, A. Kuroda, H. Marusawa, M. Hashimoto, H. Hatanaka, T. Kino, T. Goto, M. Okuhara, *Transplant. Proc.* **1987**, *19*, 11.
- [8] a) T. K. Jones, S. G. Mills, R. A. Reamer, D. Askin, R. Desmond, R. P. Volante, I. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1157; b) M. Nakatsuka, S. L. Schreiber, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **1991**, *49*, 748; c) R. E. Ireland, J. L. Gleason, L. D. Gegnas, T. K. Highsmith, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6856.
- [9] a) S. N. Sehgal, H. Baker, C. Vézina, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 727; b) C. Vézina, A. Kudelski, S. N. Sehgal, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 721.
- [10] S. N. Sehgal, K. Molnar-Kimber, T. D. Ocain, B. M. Weichman, *Med. Res. Rev.* **1994**, *14*, 1.
- [11] a) M. L. Maddess, M. N. Tackett, H. Watanabe, P. E. Brennan, C. D. Spilling, J. S. Scott, D. P. Osborn, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 591; b) D. Romo, S. D. Meyer, D. D. Johnson, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7906; c) A. B. Smith, S. M. Condon, J. A. McCauley, J. L. Leazer, J. W. Leahy, R. E. Maleczka, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5407; d) C. M. Hayward, D. Yohannes, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9345; e) K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, A. D. Piscopio, N. Minowa, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419.
- [12] T. F. Andoh, E. A. Burdmann, N. Fransechini, D. C. Houghton, W. M. Bennett, *Kidney Int.* **1996**, *50*, 1110.
- [13] C. B. Kang, Y. Hong, S. Dhe-Paganon, H. S. Yoon, *Neuro-Signals* **2008**, *16*, 318.

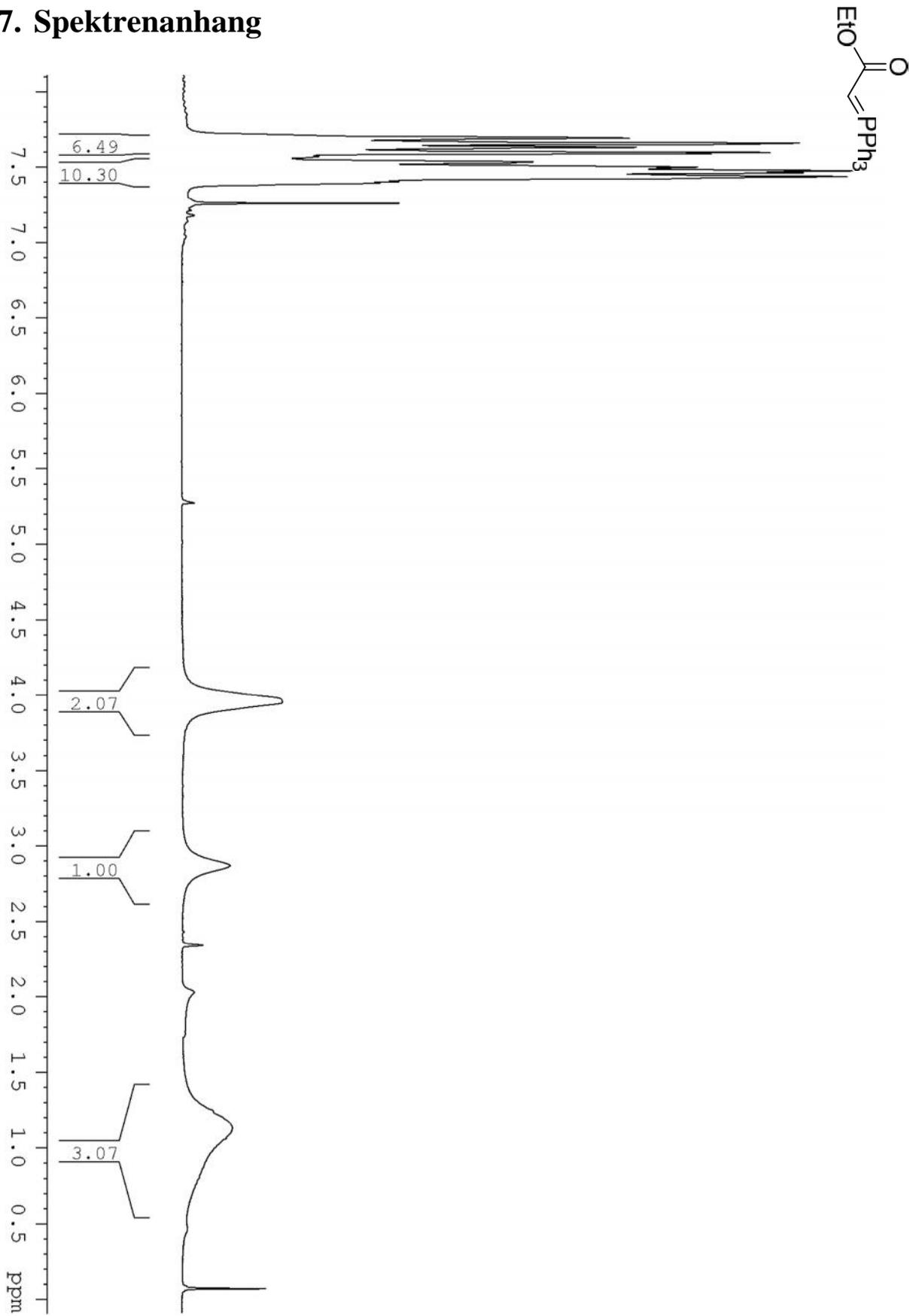
6. Literaturverzeichnis

- [14] B. D. Kahan, *Expert Opin. Pharmacother.* **2001**, 2, 1903.
- [15] J. Bové, M. Martínez-Vicente, M. Vila, *Nat. Rev. Neurosci.* **2011**, 12, 437.
- [16] B. G. Gold, V. Densmore, W. Shou, M. M. Matzuk, H. S. Gordon, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, 289, 1202.
- [17] a) I. Sosa, O. Reyes, D. P. Kuffler, *Exp. Neurol.* **2005**, 195, 7; b) C. Lubetzki, A. Williams, B. Stankoff, *Curr. Opin. Neurol.* **2005**, 18, 237.
- [18] T. Fehr, J. J. Sanglier, W. Schuler, WO1994018207 A1, **1994**.
- [19] G. M. Salituro, D. L. Zink, A. Dahl, J. Nielsen, E. Wu, L. Huang, C. Kastner, F. J. Dumont, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 997.
- [20] M. Y. Summers, M. Leighton, D. Liu, K. Pong, E. I. Graziani, *J. Antibiot.* **2006**, 59, 184.
- [21] M. Liu, C. Lu, Y. Shen, *RSC Advances* **2016**, 6, 49792.
- [22] Y. Sun, H. Hong, M. Samborsky, M. Sambosky, T. Mironenko, P. F. Leadlay, S. F. Haydock, *Microbiology* **2006**, 152, 3507.
- [23] M. He, B. Haltli, M. Summers, X. Feng, J. Hucul, *Gene* **2006**, 377, 109.
- [24] a) H. Motamedi, A. Shafiee, *Eur. J. Biochem.* **1998**, 256, 528; b) X. Ruan, D. Stassi, S. A. Lax, L. Katz, *Gene* **1997**, 203, 1.
- [25] a) P. Caffrey, S. Lynch, E. Flood, S. Finnan, M. Oliynyk, *Chemistry & Biology* **2001**, 8, 713; b) R. Reid, M. Piagentini, E. Rodriguez, G. Ashley, N. Viswanathan, J. Carney, D. V. Santi, C. R. Hutchinson, R. McDaniel, *Biochemistry* **2003**, 42, 72.
- [26] P. Caffrey, *Chembiochem* **2003**, 4, 654.
- [27] D. H. Kwan, Y. Sun, F. Schulz, H. Hong, B. Popovic, J. C. C. Sim-Stark, S. F. Haydock, P. F. Leadlay, *Chemistry & Biology* **2008**, 15, 1231.
- [28] A. Kitsche, M. Kalesse, *Chembiochem* **2013**, 14, 851.
- [29] M. T. Goulet, D. W. Hodkey, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4627.
- [30] G. Symkenberg, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1608.
- [31] A. S. Kende, B. H. Toder, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 163.
- [32] S. Simsek, M. Horzella, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5637.
- [33] L. Gerstmann, *Hochschulschrift*, Leibniz Universität Hannover, Hannover, **2016**.
- [34] Á. González, J. Aiguadé, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8949.
- [35] a) T. D. Haddad, L. C. Hirayama, J. J. Buckley, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 889; b) L. R. Reddy, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1142; c) C.-H. Ding, X.-L. Hou, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1914.

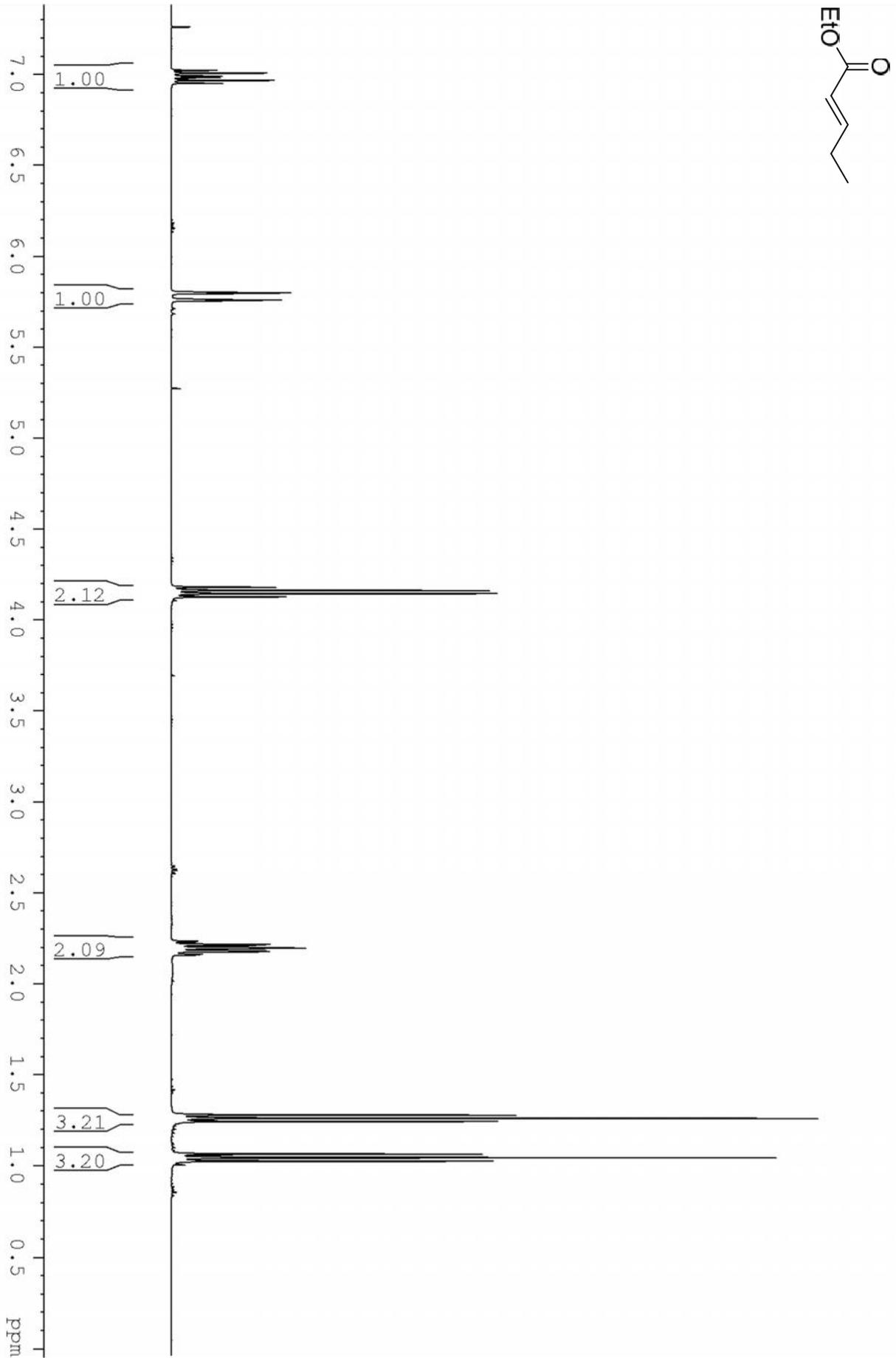
6. Literaturverzeichnis

- [36] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543.
- [37] T. Nakamura, K. Kubota, T. Ieki, S. Hosokawa, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 132.
- [38] a) H. C. Brown, M. C. Desai, P. K. Jadhav, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5065; b) S. Masamune, L. D. L. Lu, W. P. Jackson, T. Kaiho, T. Toyoda, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5523.
- [39] a) A. B. Smith, T. Bosanac, K. Basu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2348; b) H. S. Tae, J. Hines, A. R. Schneekloth, C. M. Crews, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4308; c) G. Yao, K. Steliou, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 485.
- [40] V. M. Marx, R. L. Stoddard, G. S. Heverly-Coulson, D. J. Burnell, *Chemistry* **2011**, *17*, 8098.
- [41] a) B. Zheng, M. Srebnik, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3278; b) H. Maeta, T. Hashimoto, T. Hasegawa, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5965; c) Wipf, Peter, Xu, Wenjing, *Org. Synth.* **1997**, *74*, 205.
- [42] D. Hoppe, O. Zschage, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 67.
- [43] J. L. Stymiest, V. Bagutski, R. M. French, V. K. Aggarwal, *Nature* **2008**, *456*, 778.

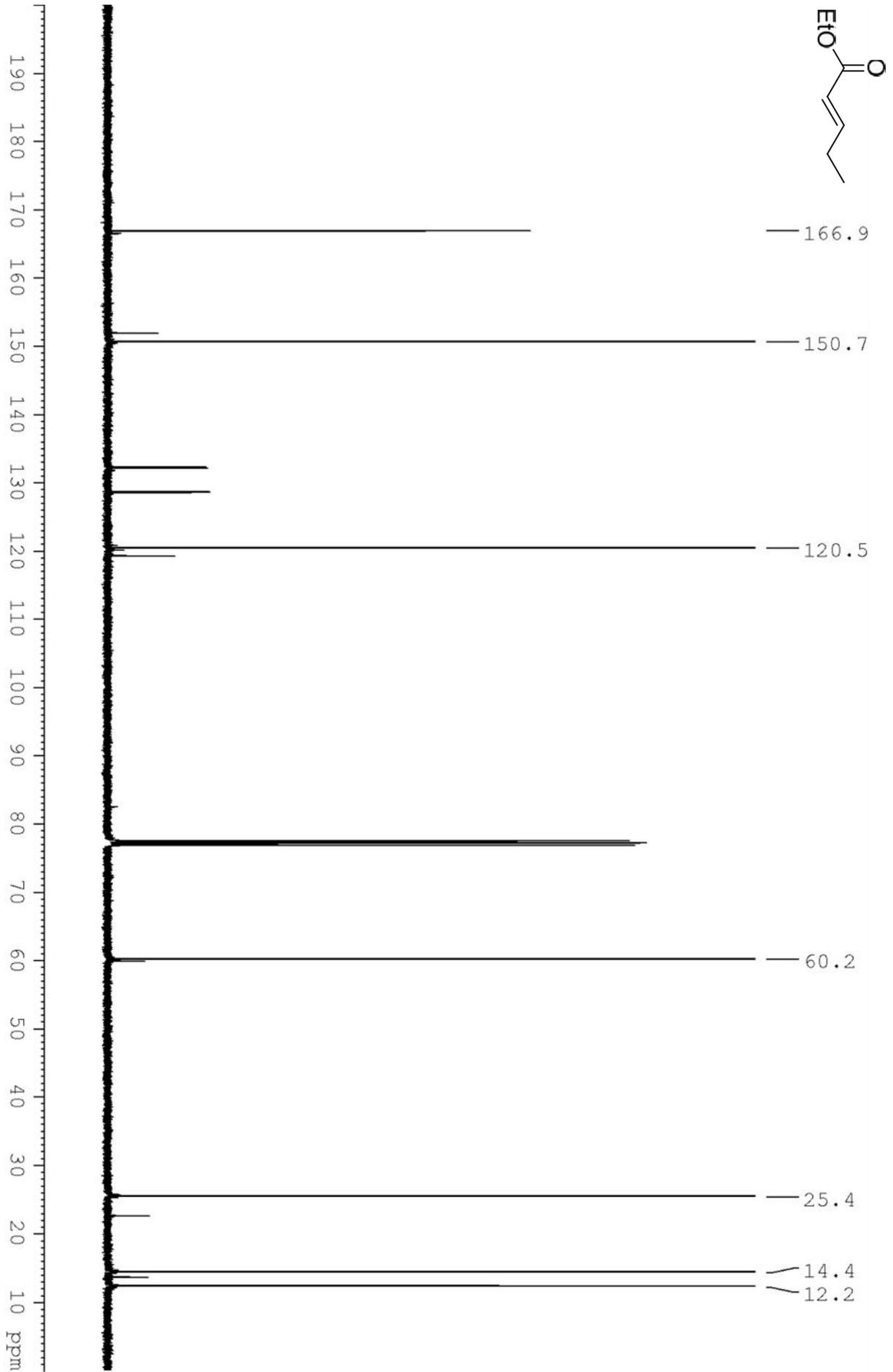
7. Spektrenanhang



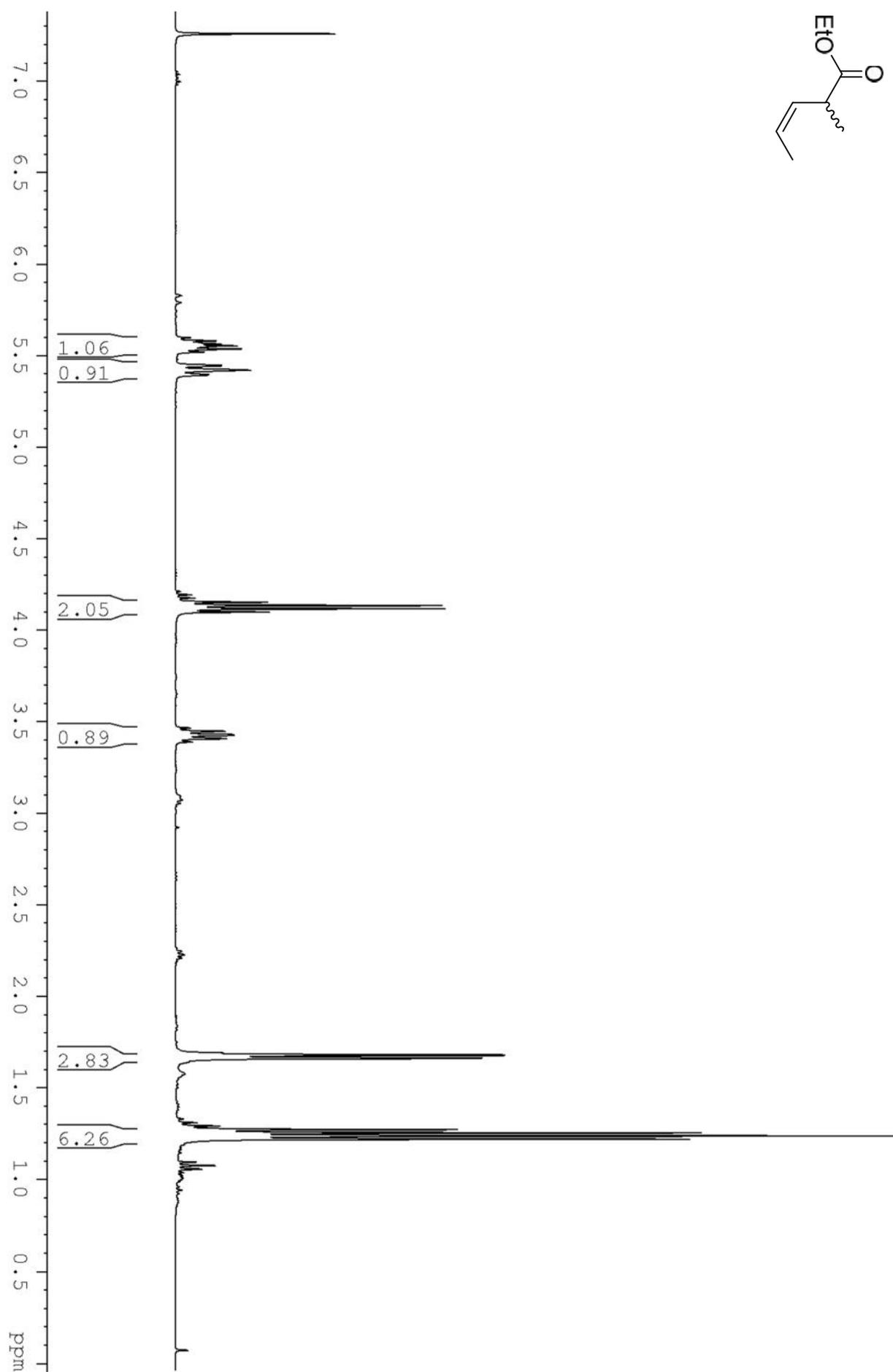
7. Spektrenanhang



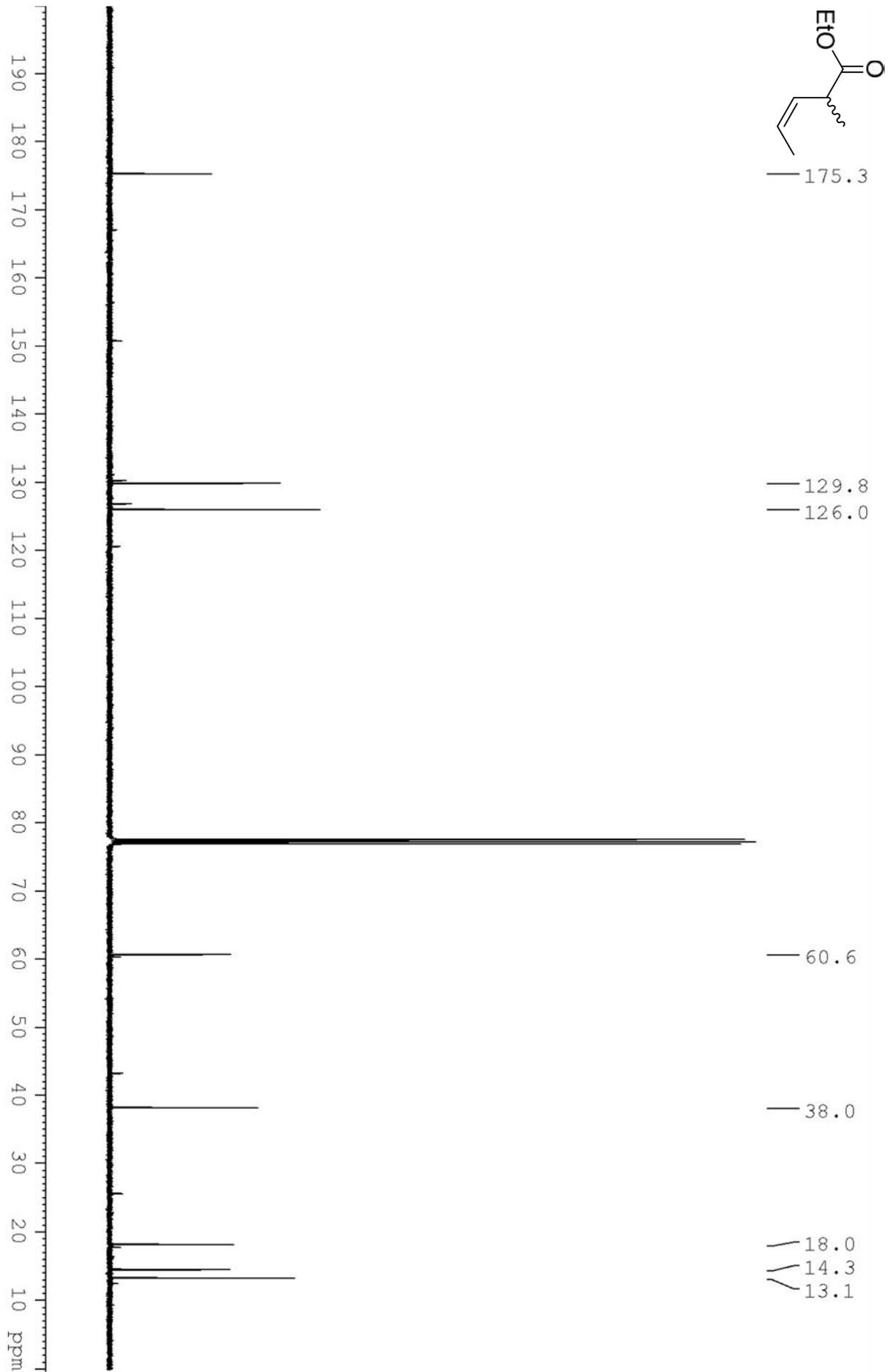
7. Spektrenanhang



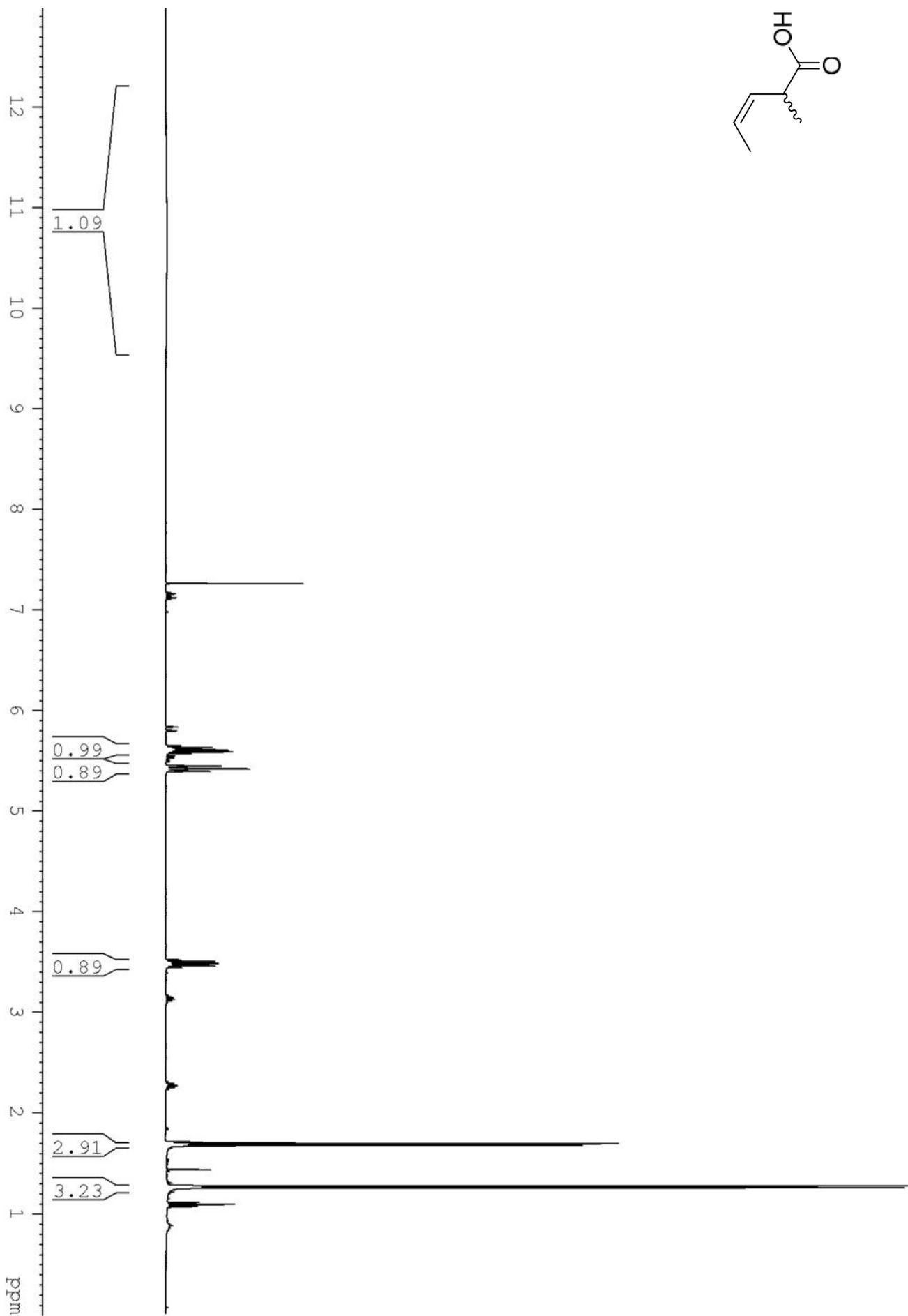
7. Spektrenanhang



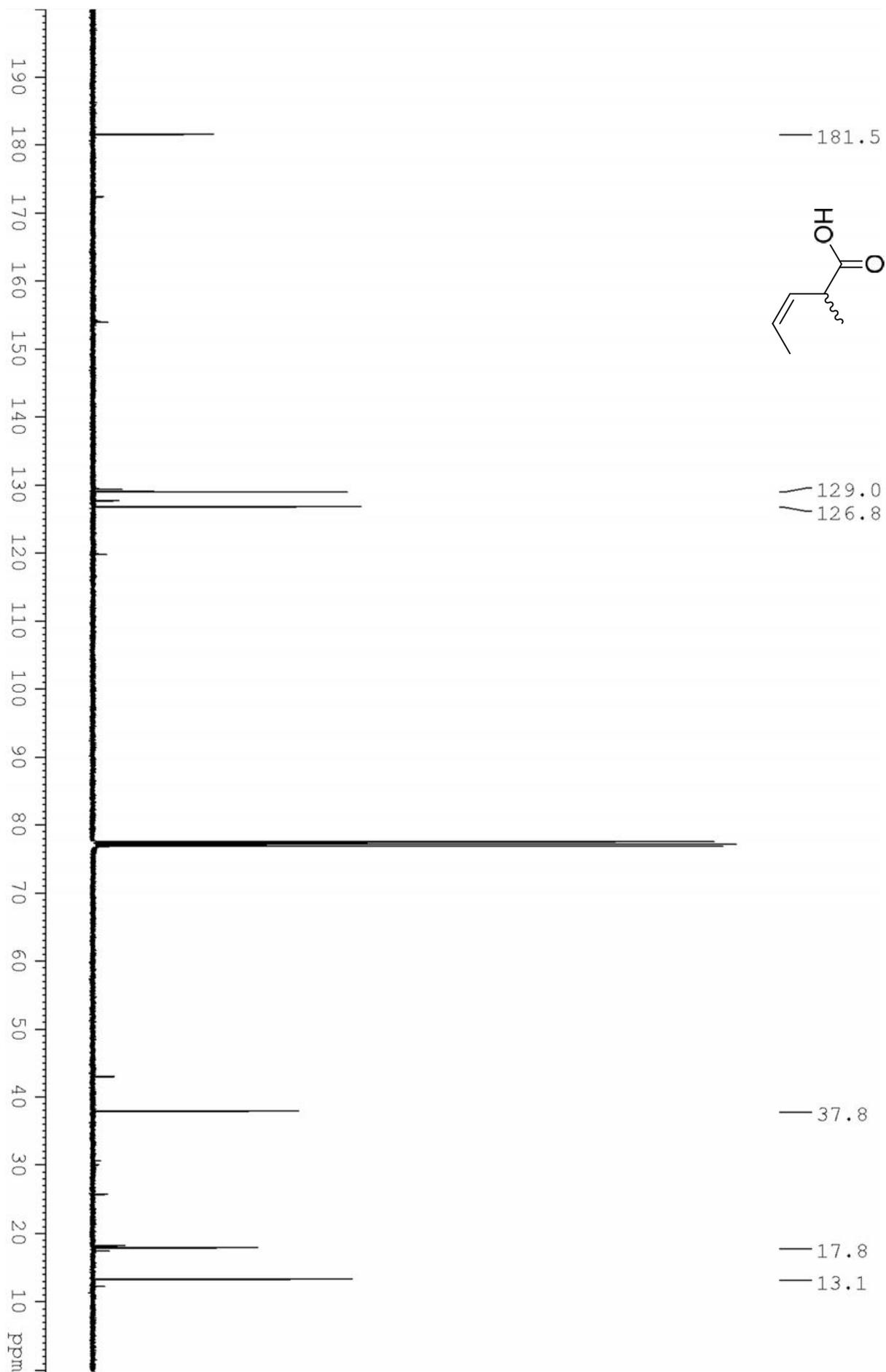
7. Spektrenanhang



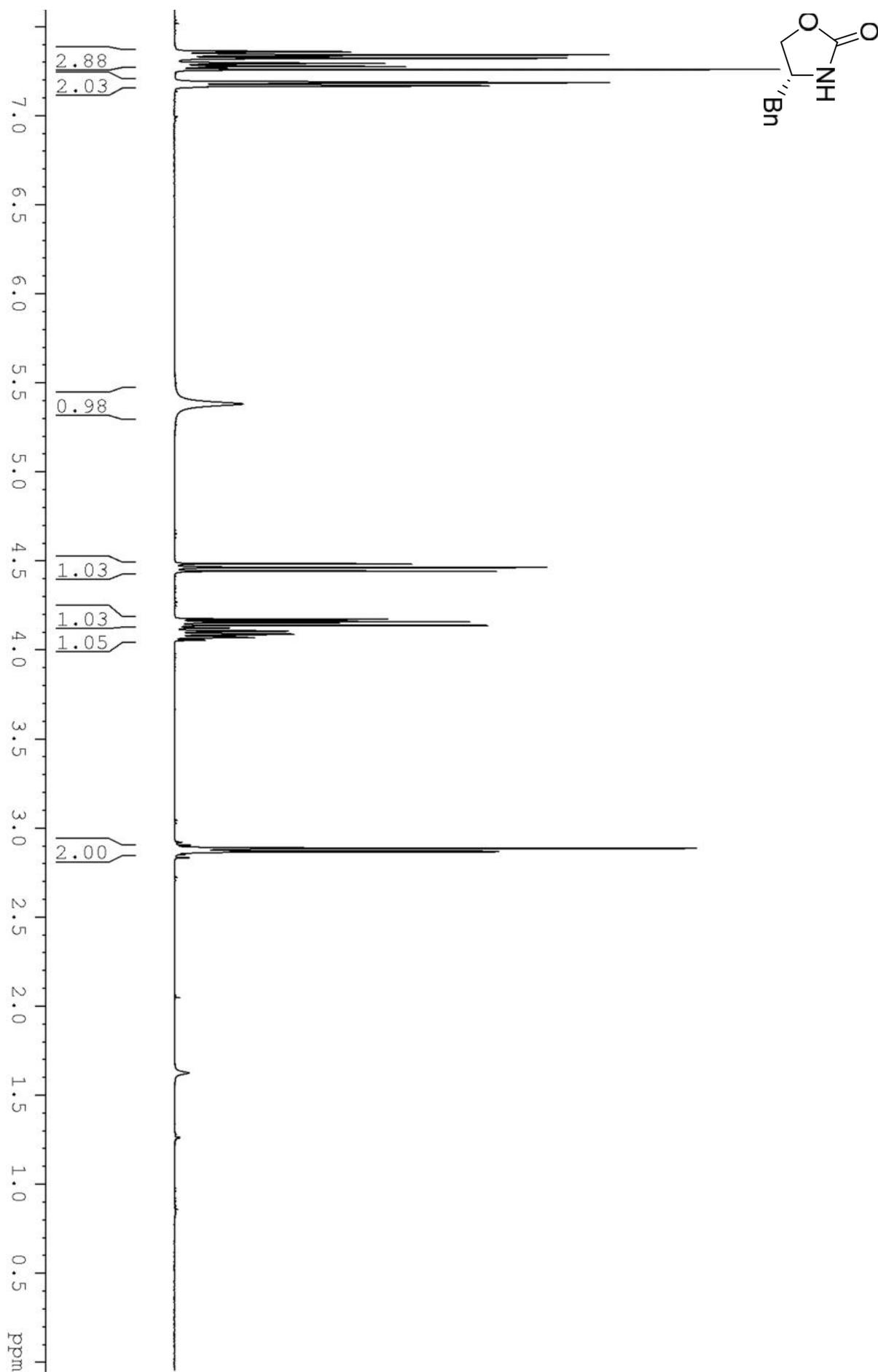
7. Spektrenanhang



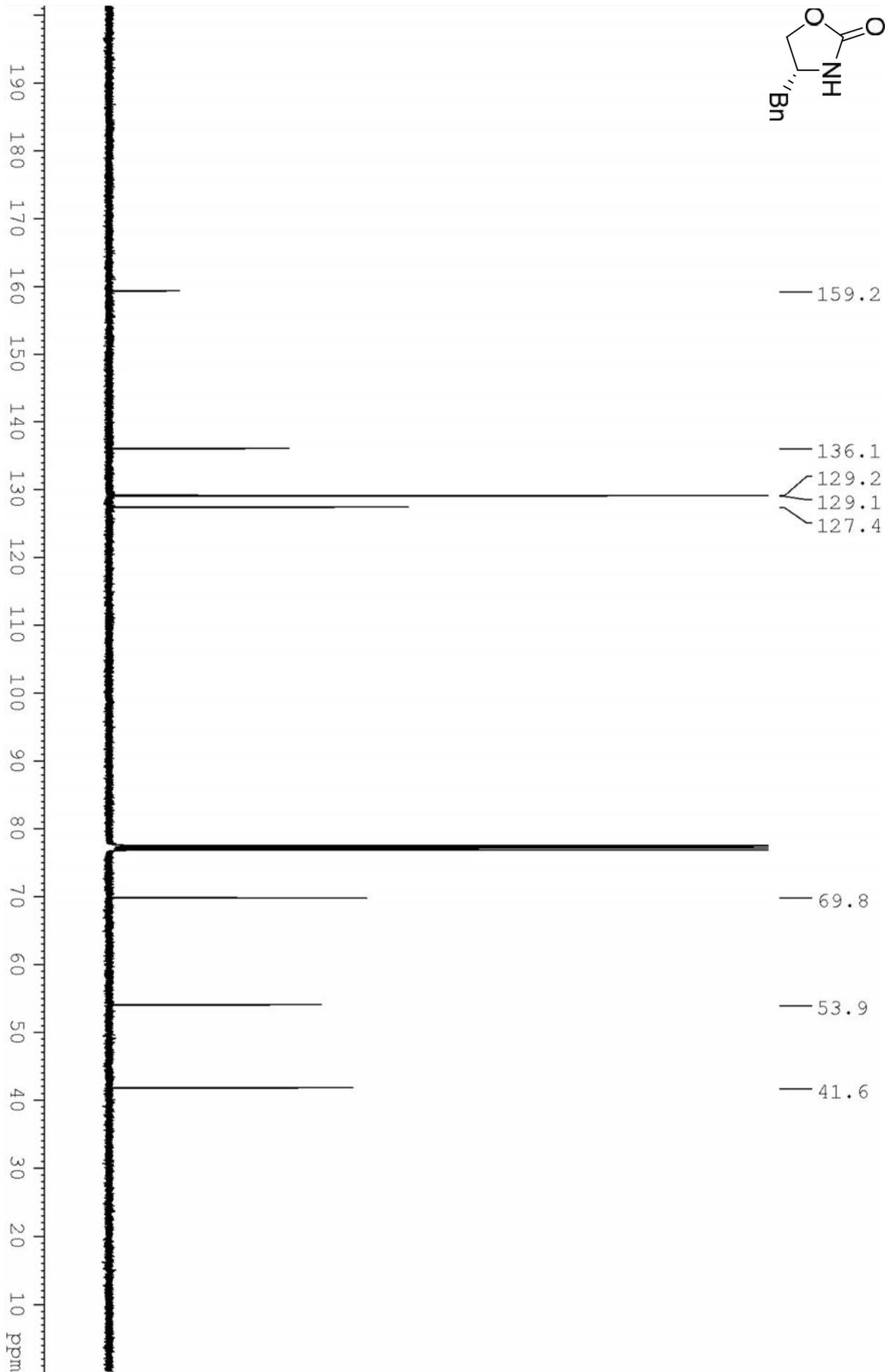
7. Spektrenanhang



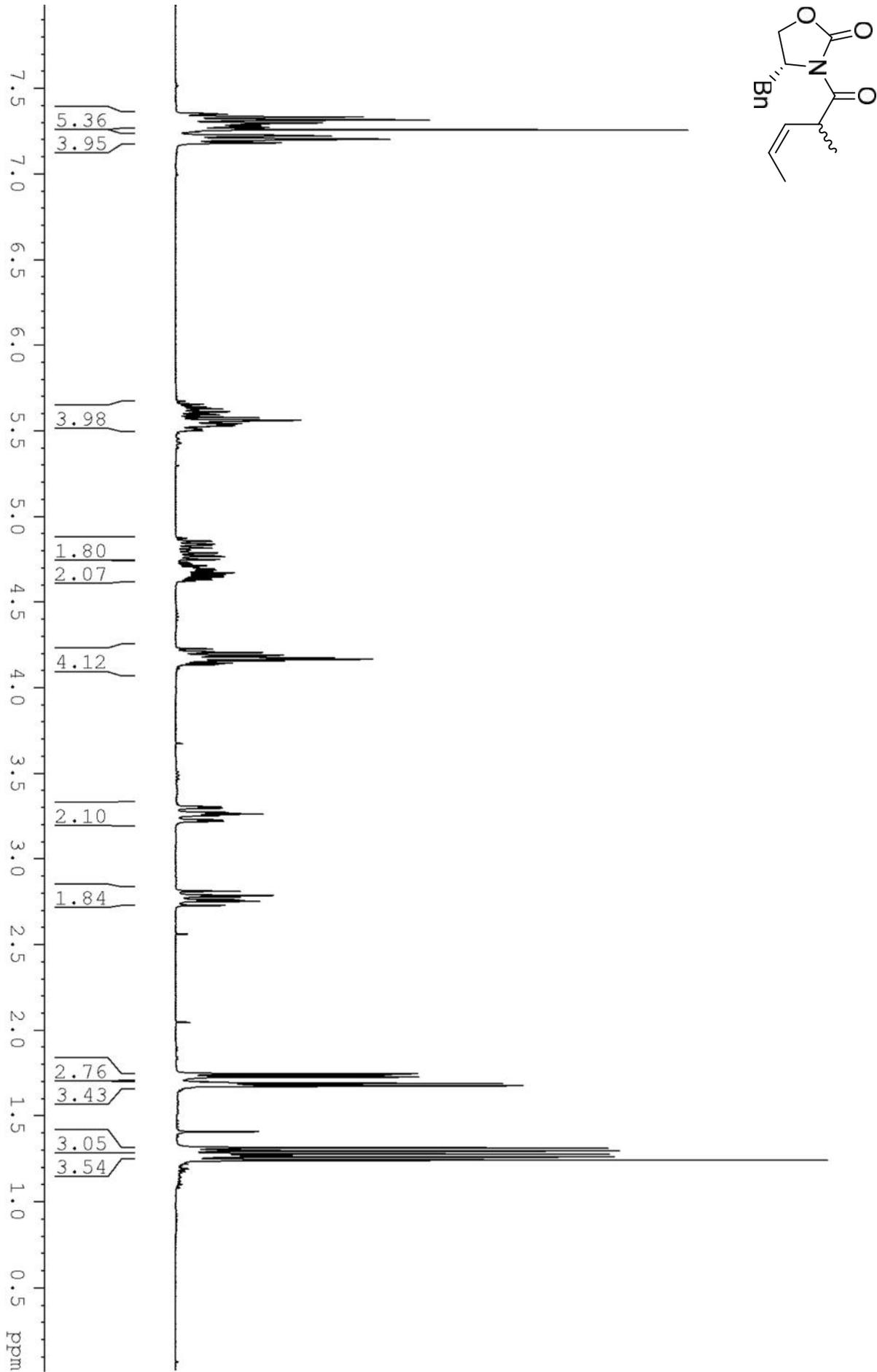
7. Spektrenanhang



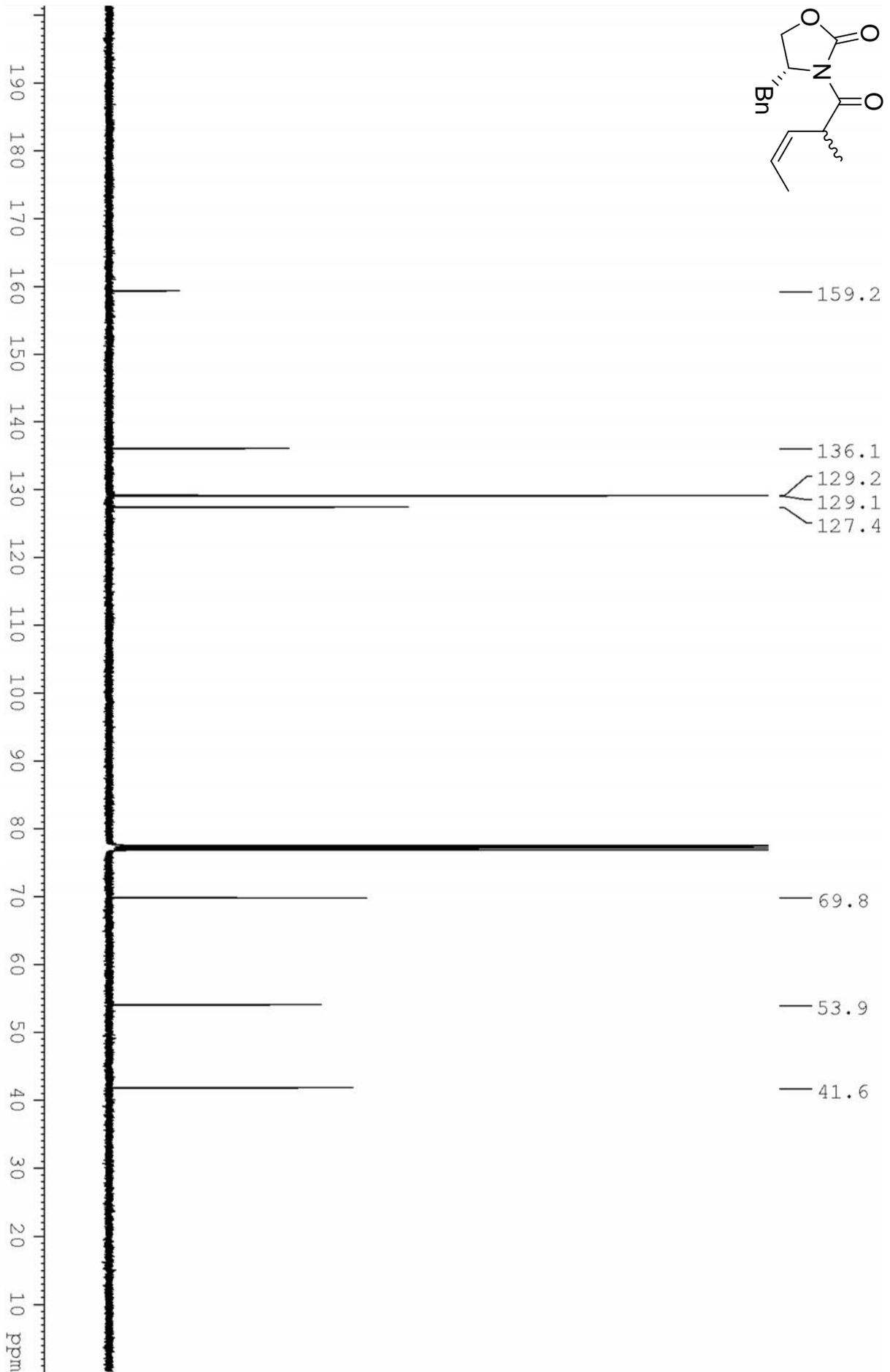
7. Spektrenanhang



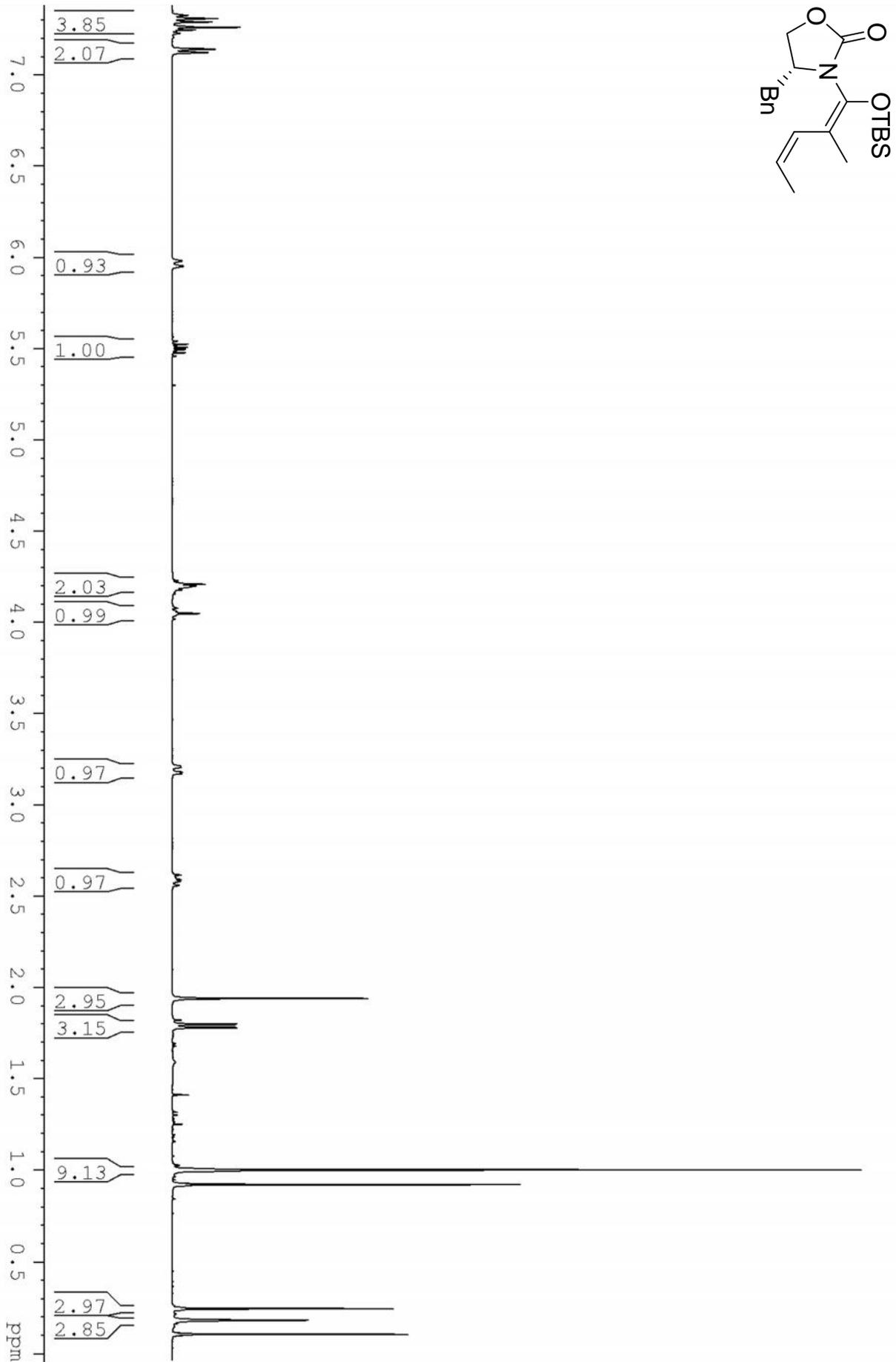
7. Spektrenanhang



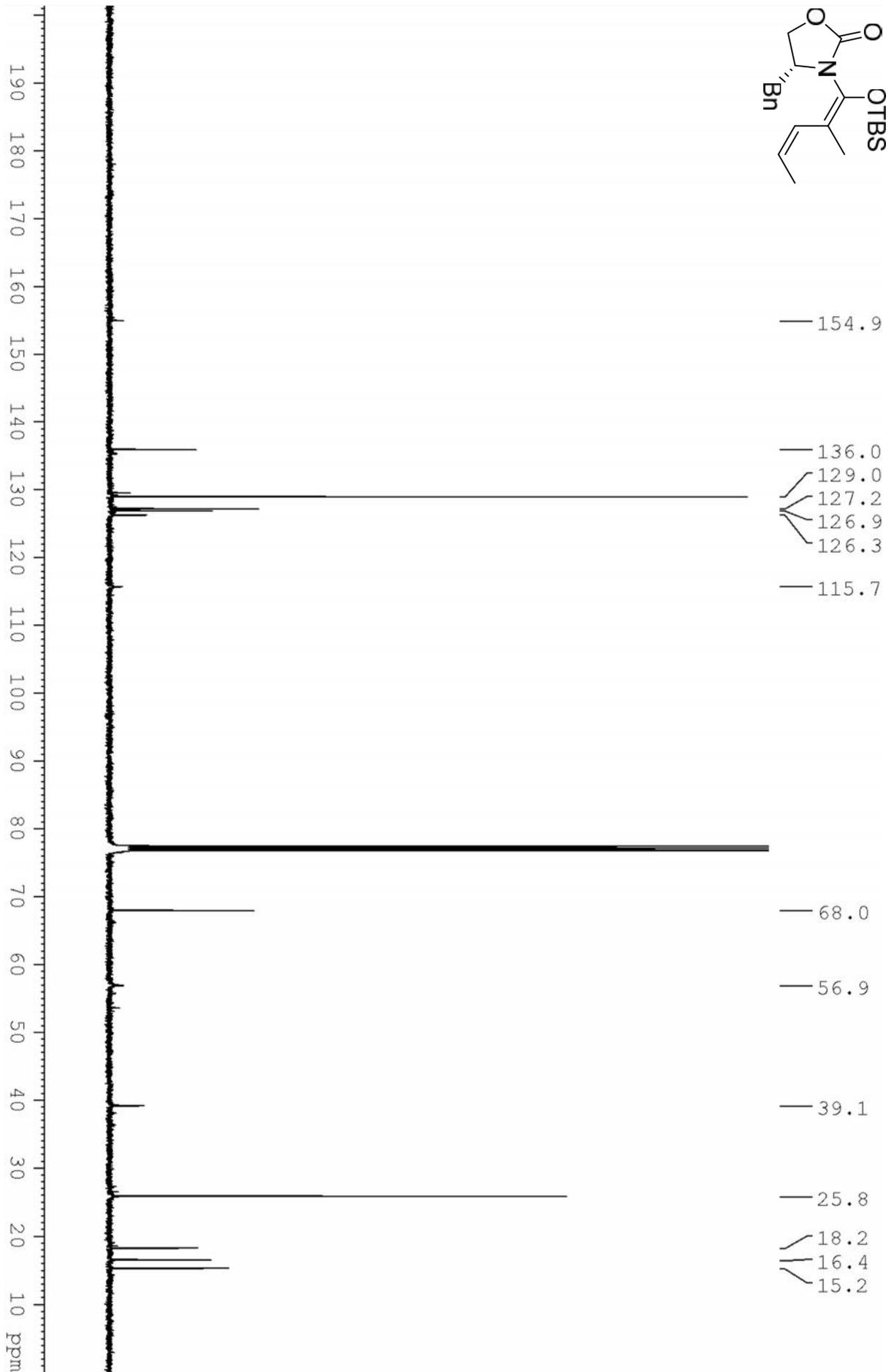
7. Spektrenanhang



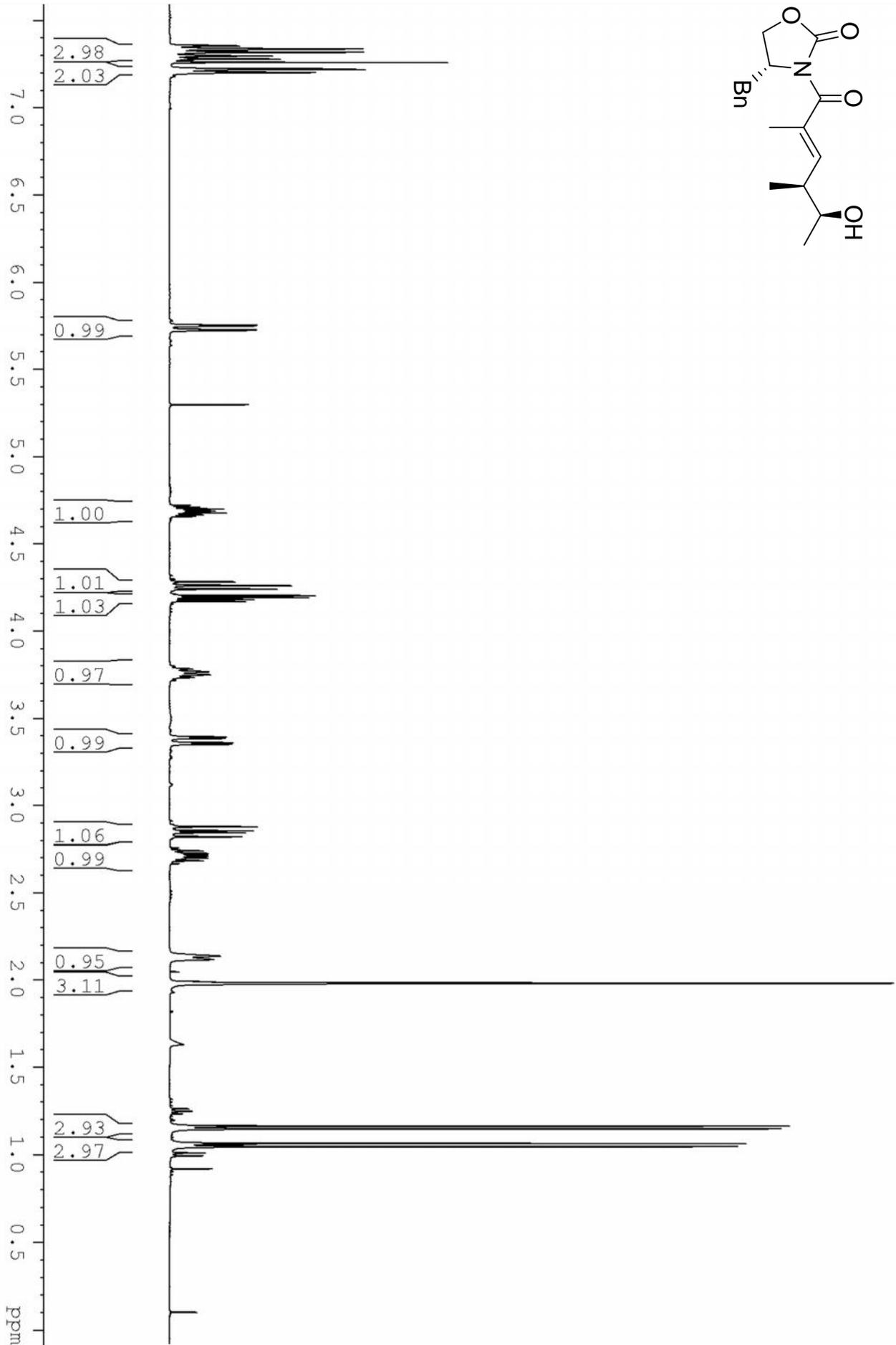
7. Spektrenanhang



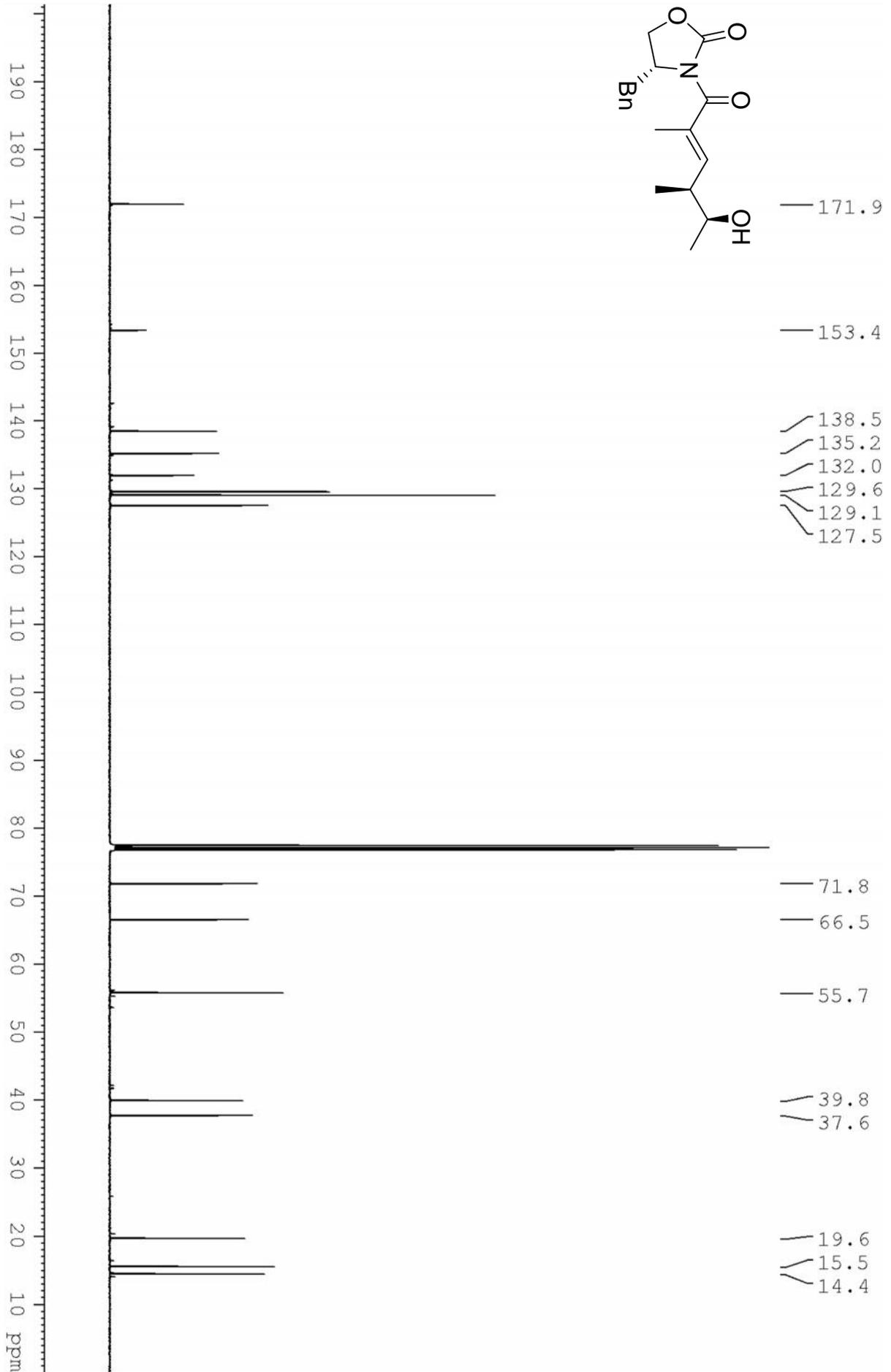
7. Spektrenanhang



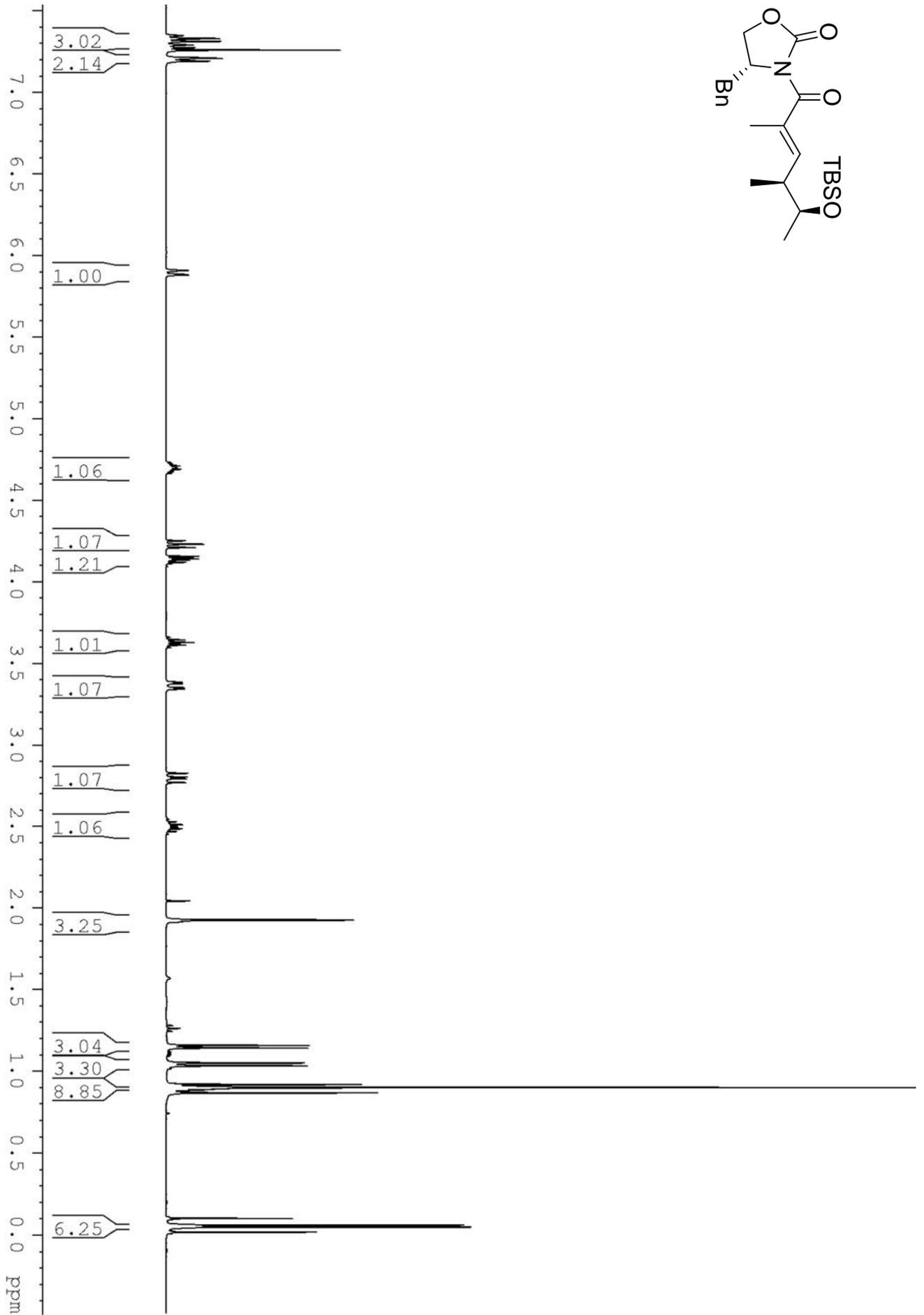
7. Spektrenanhang



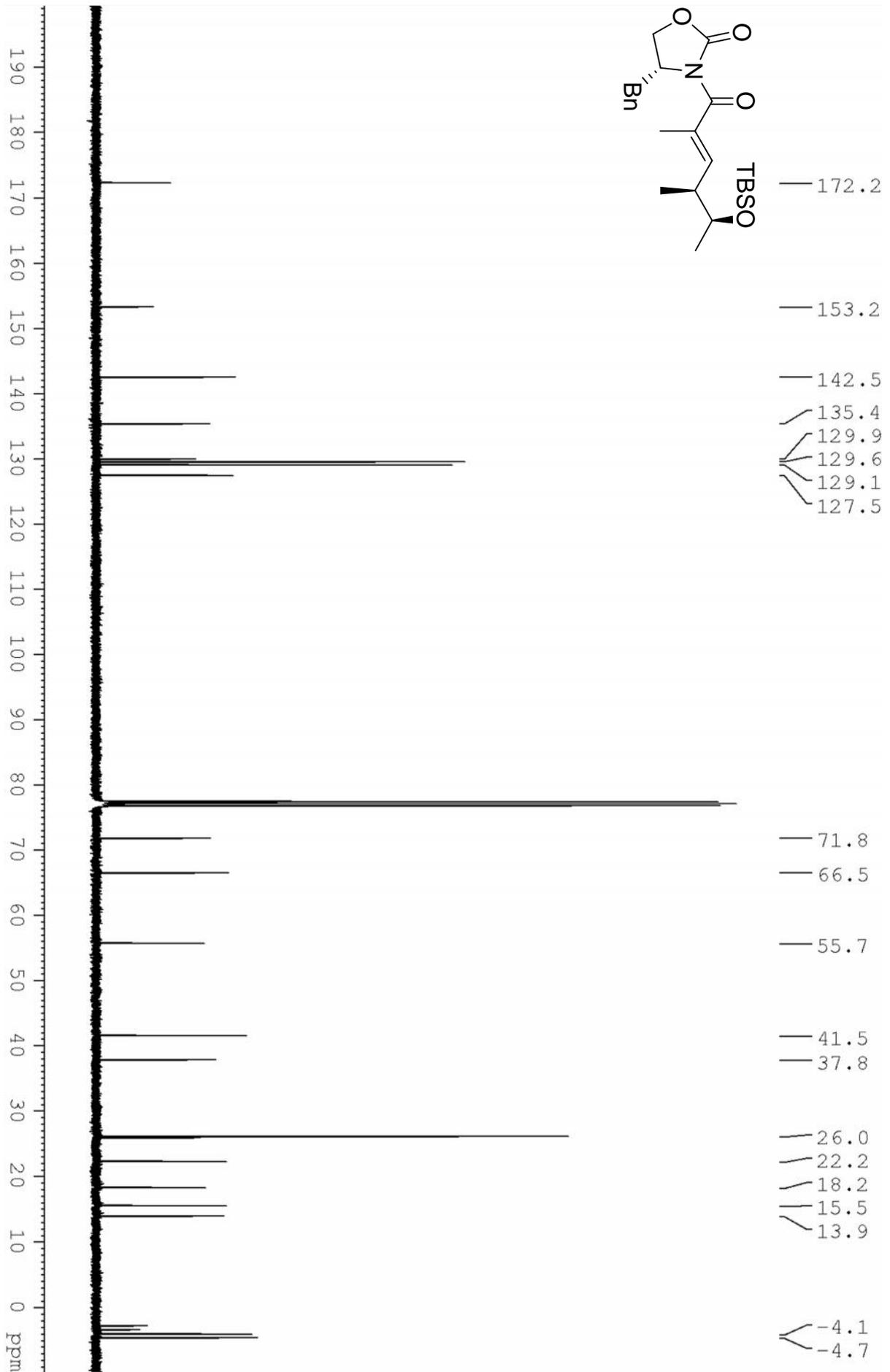
7. Spektrenanhang



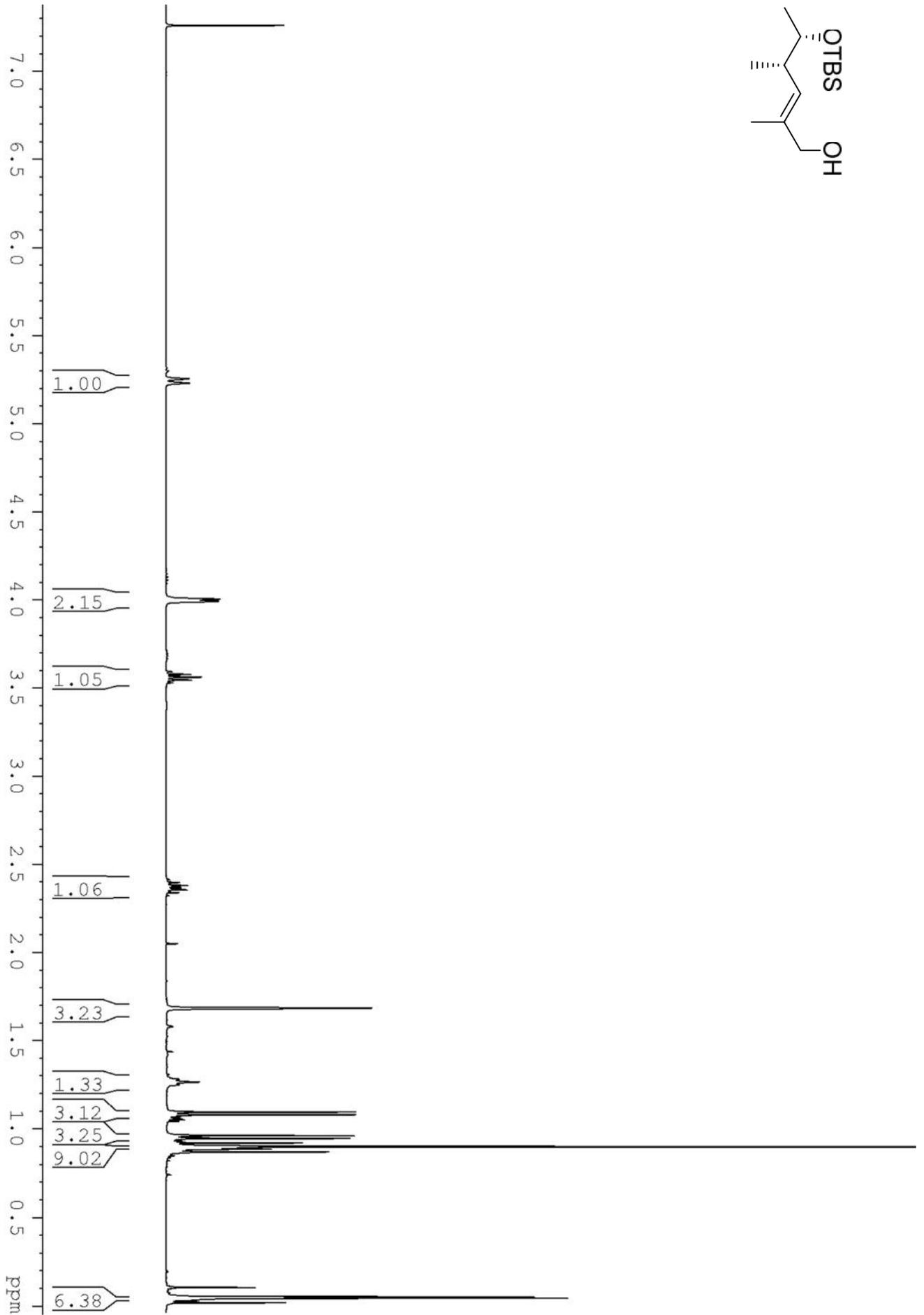
7. Spektrenanhang



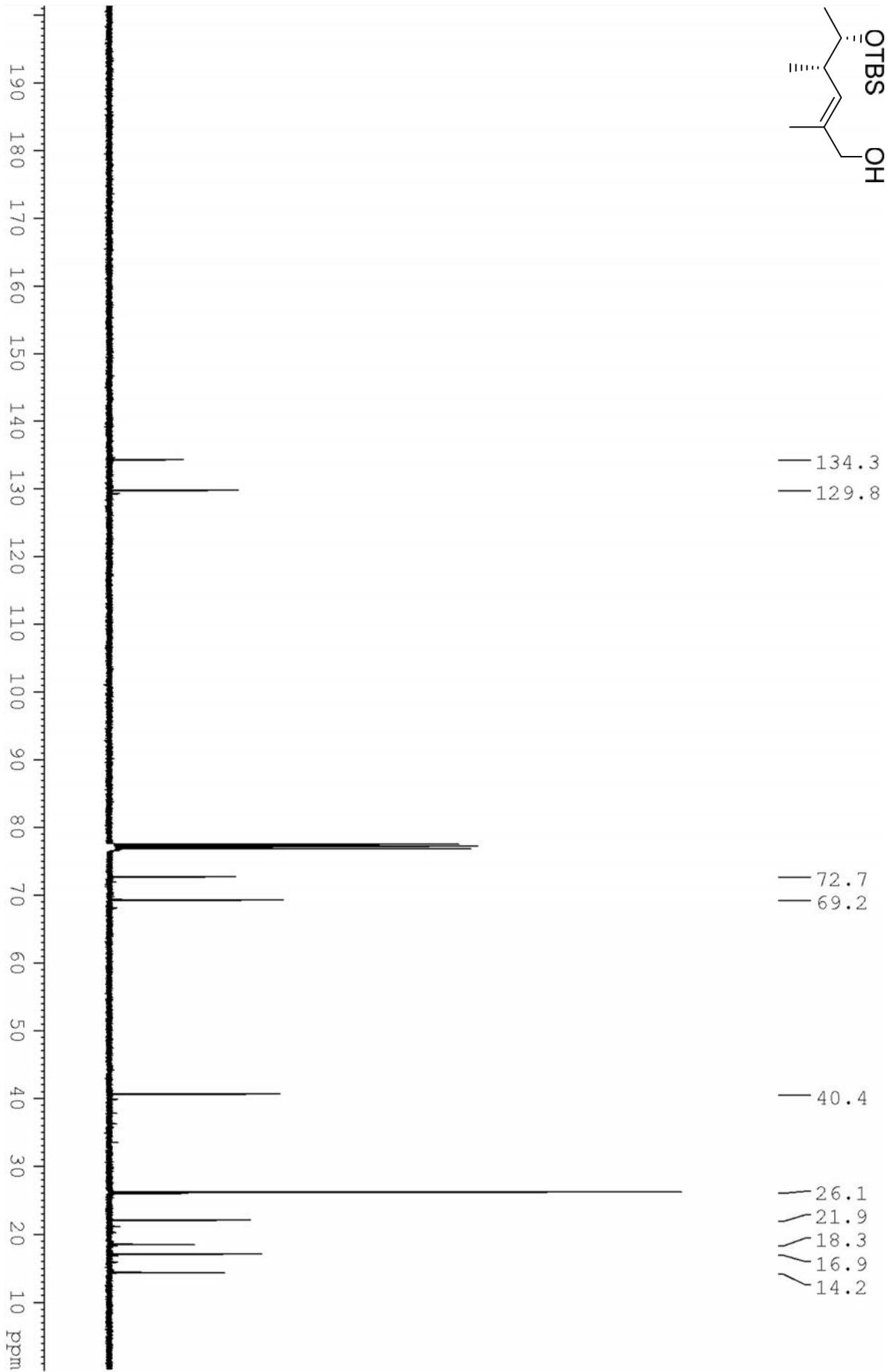
7. Spektrenanhang



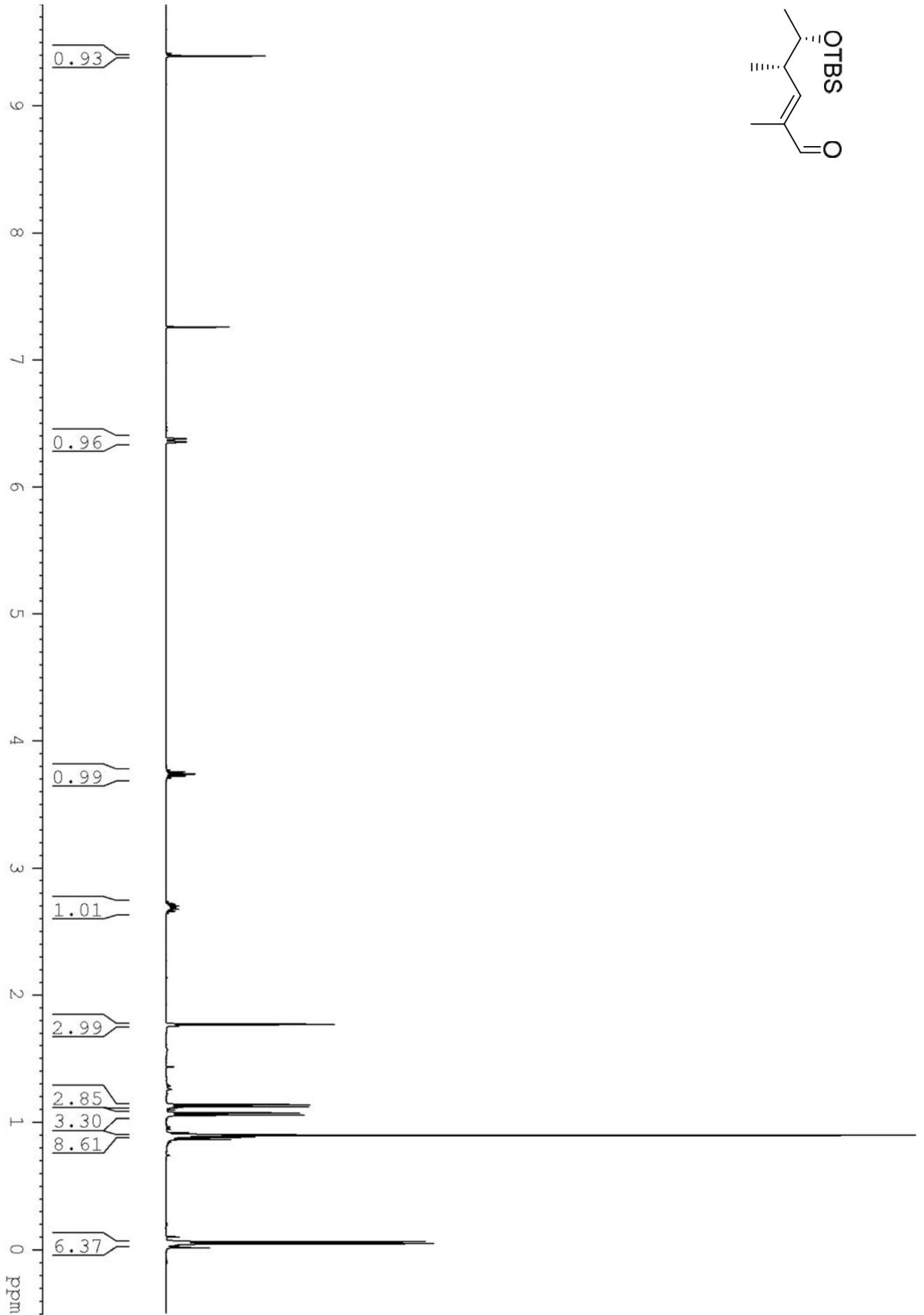
7. Spektrenanhang



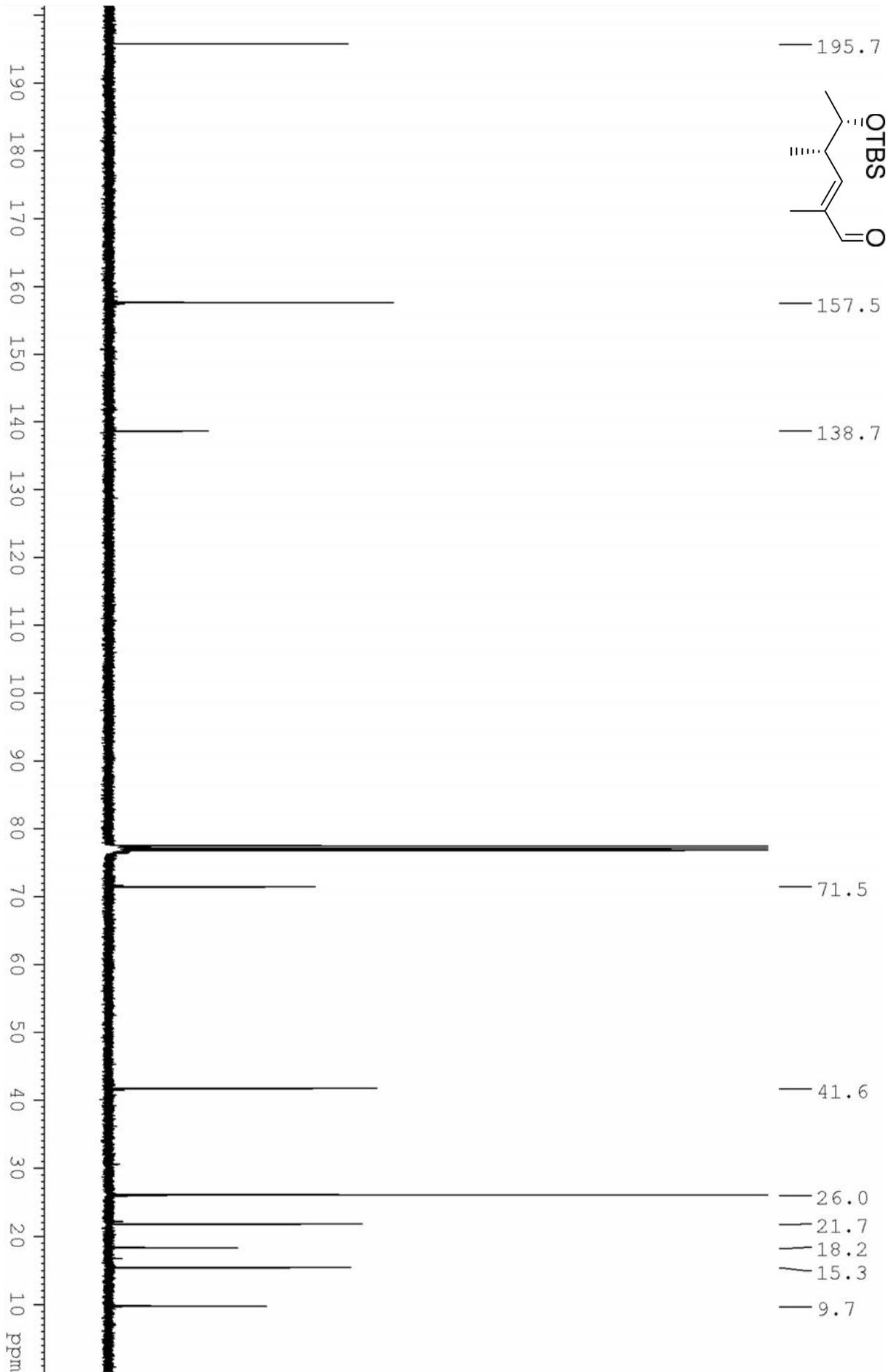
7. Spektrenanhang



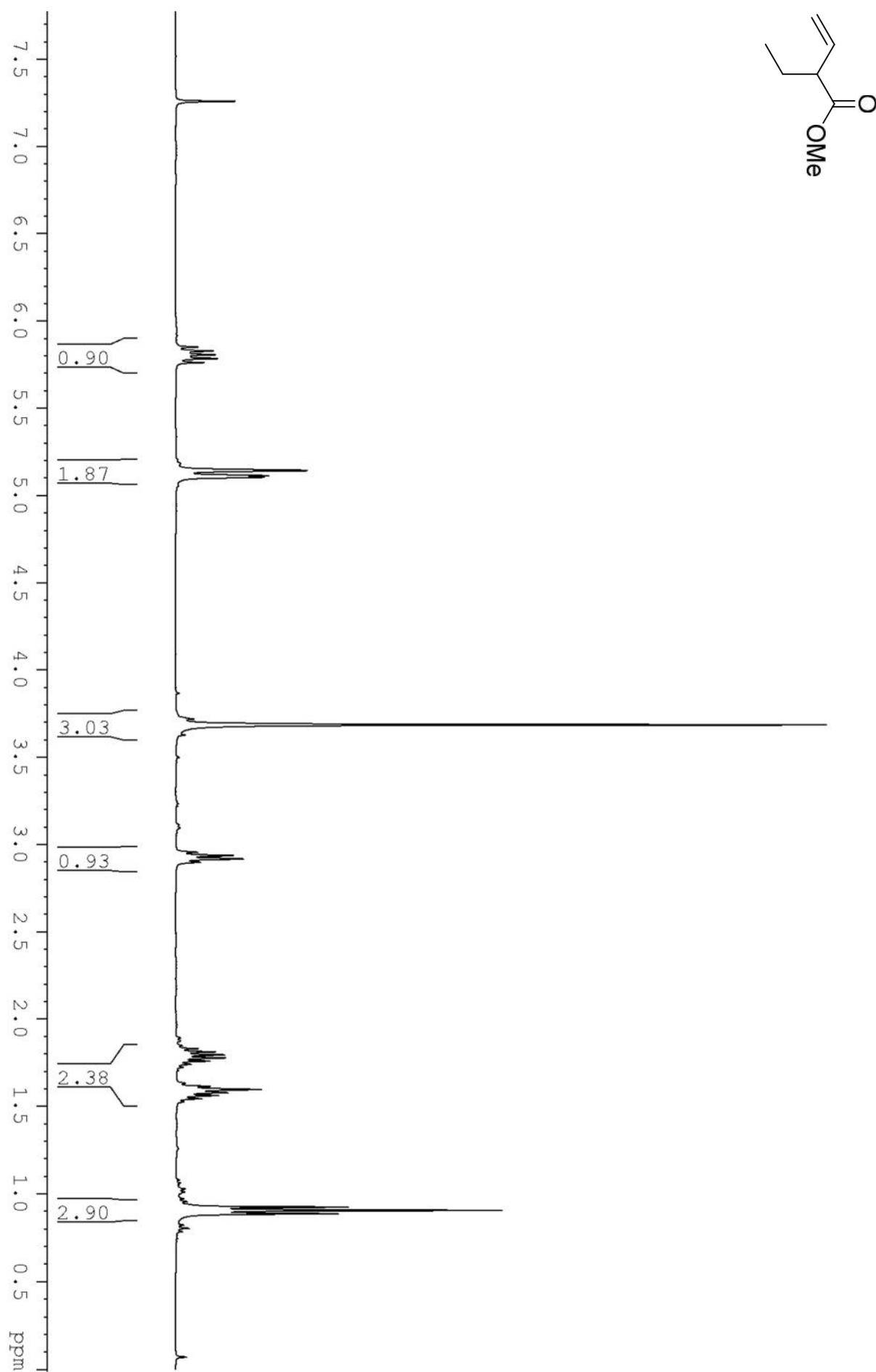
7. Spektrenanhang



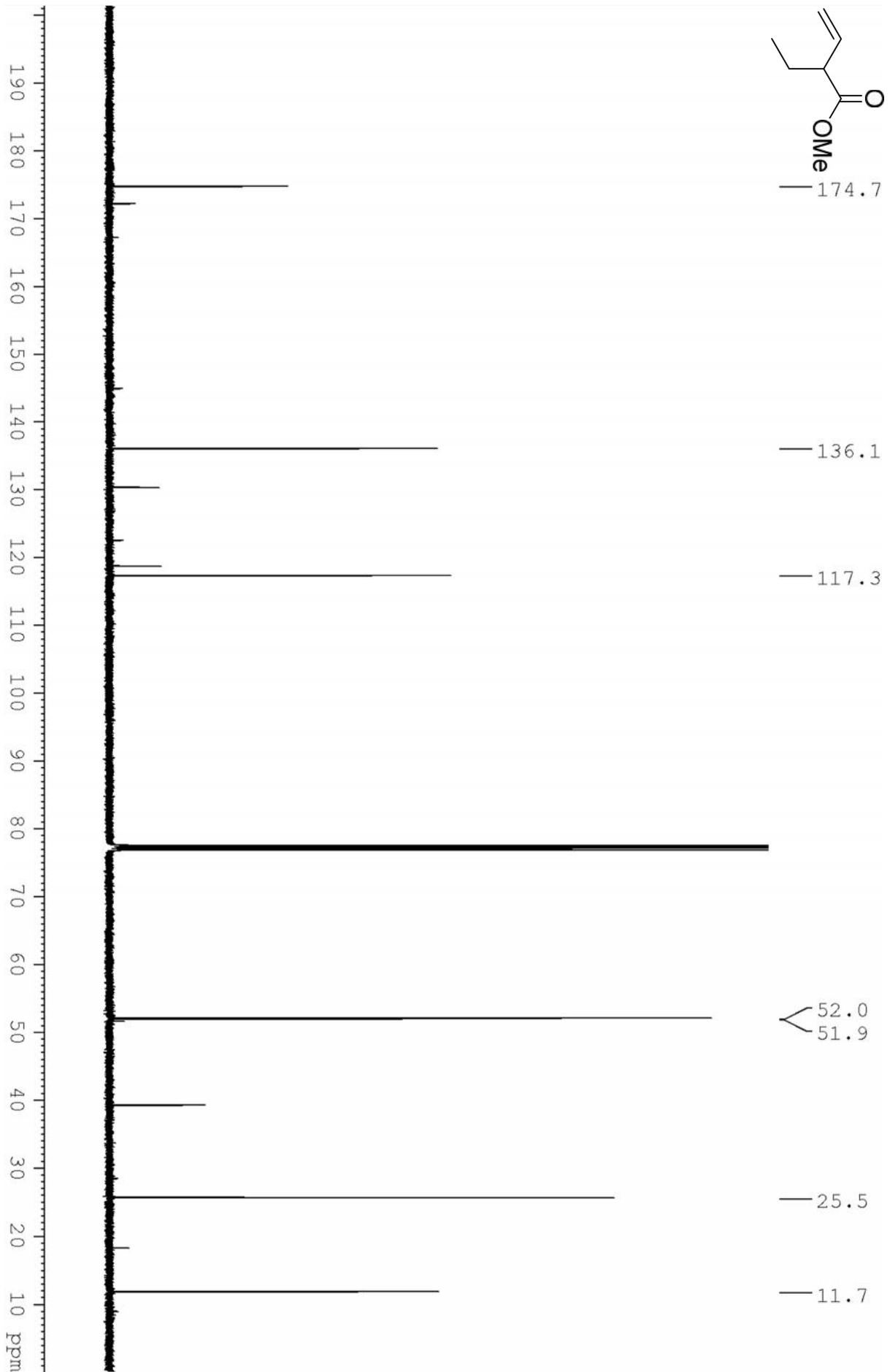
7. Spektrenanhang



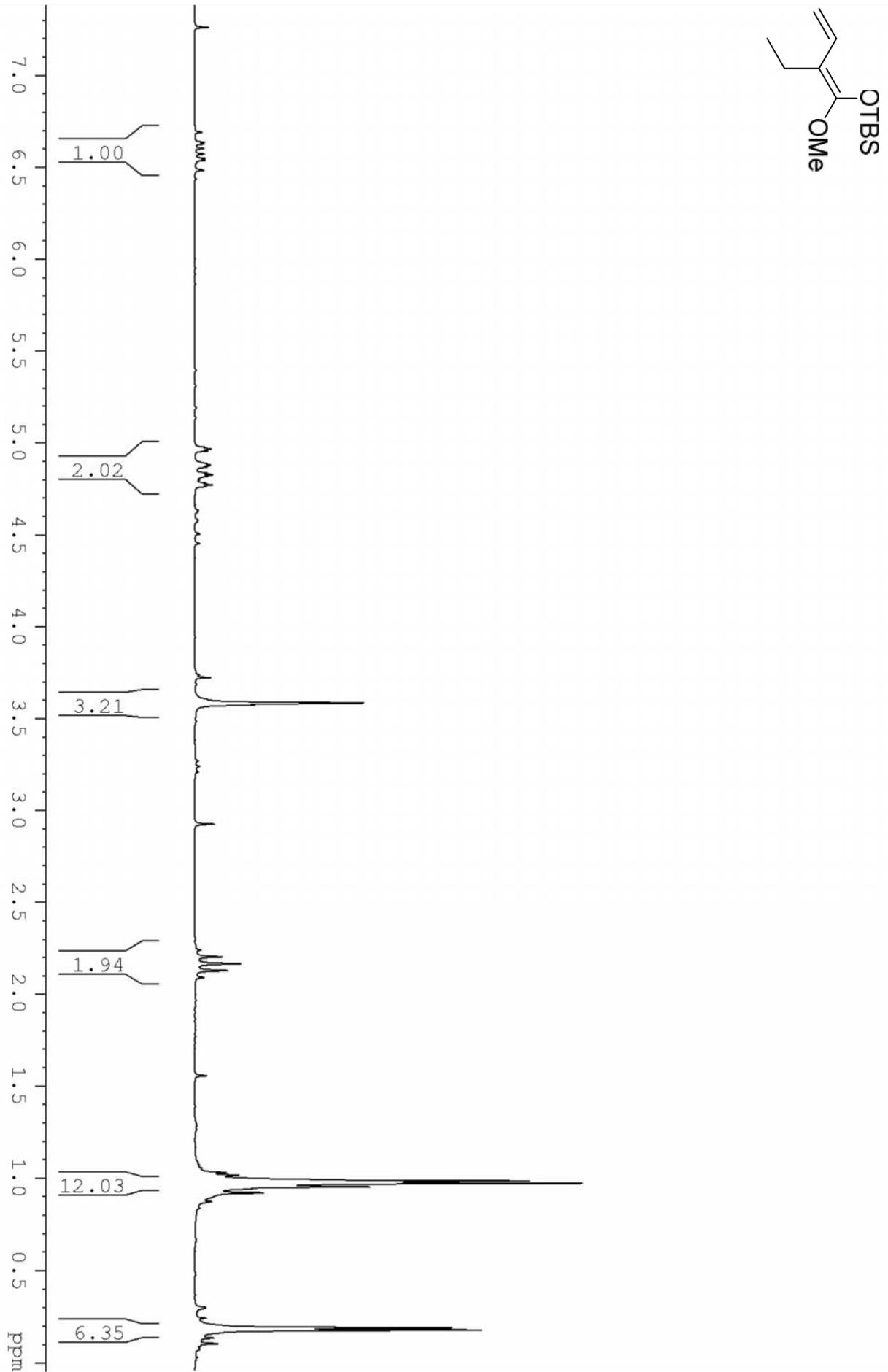
7. Spektrenanhang



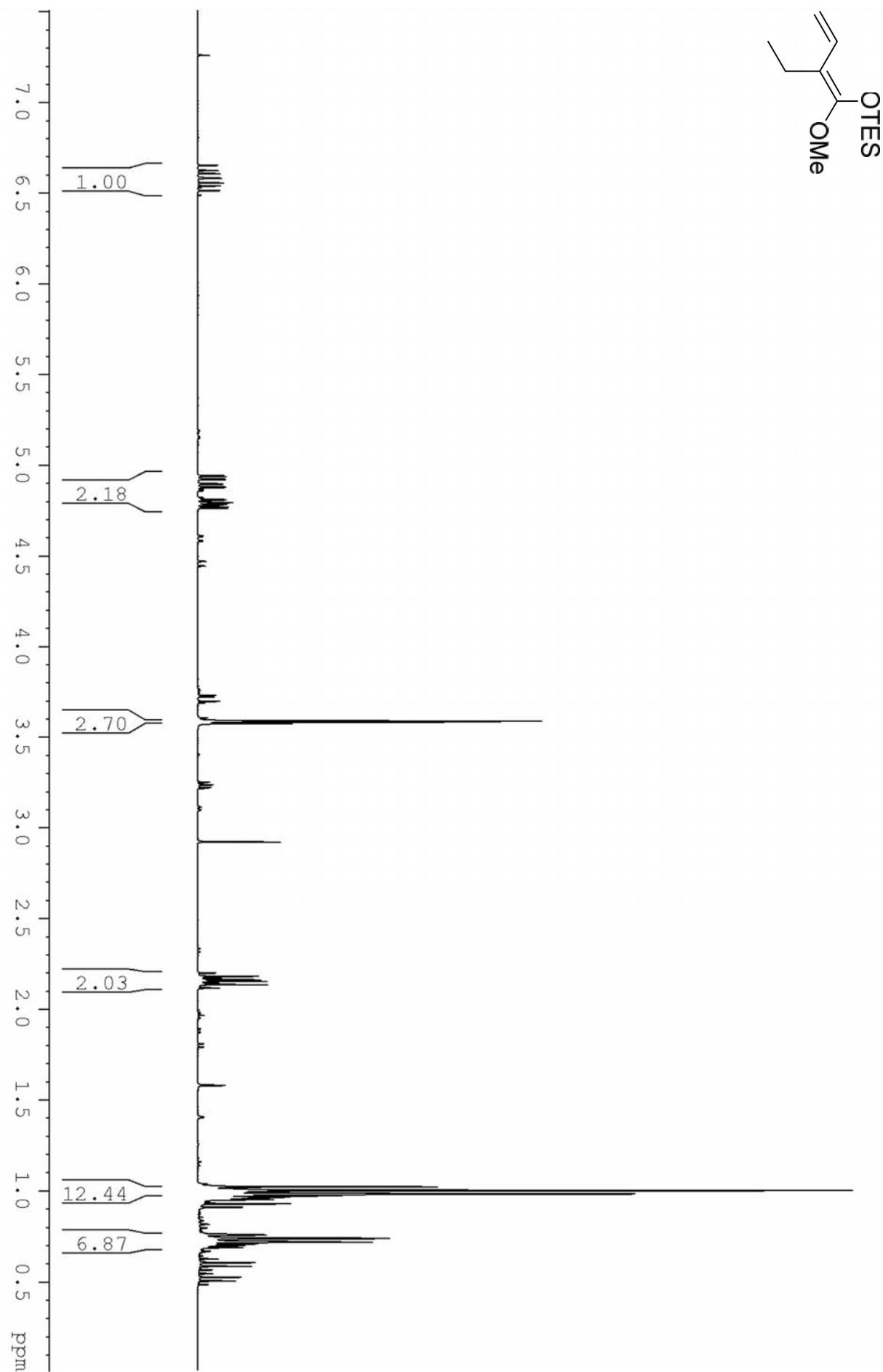
7. Spektrenanhang



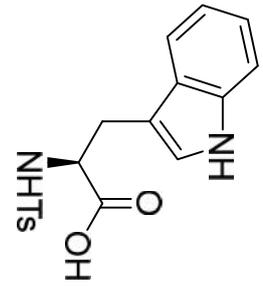
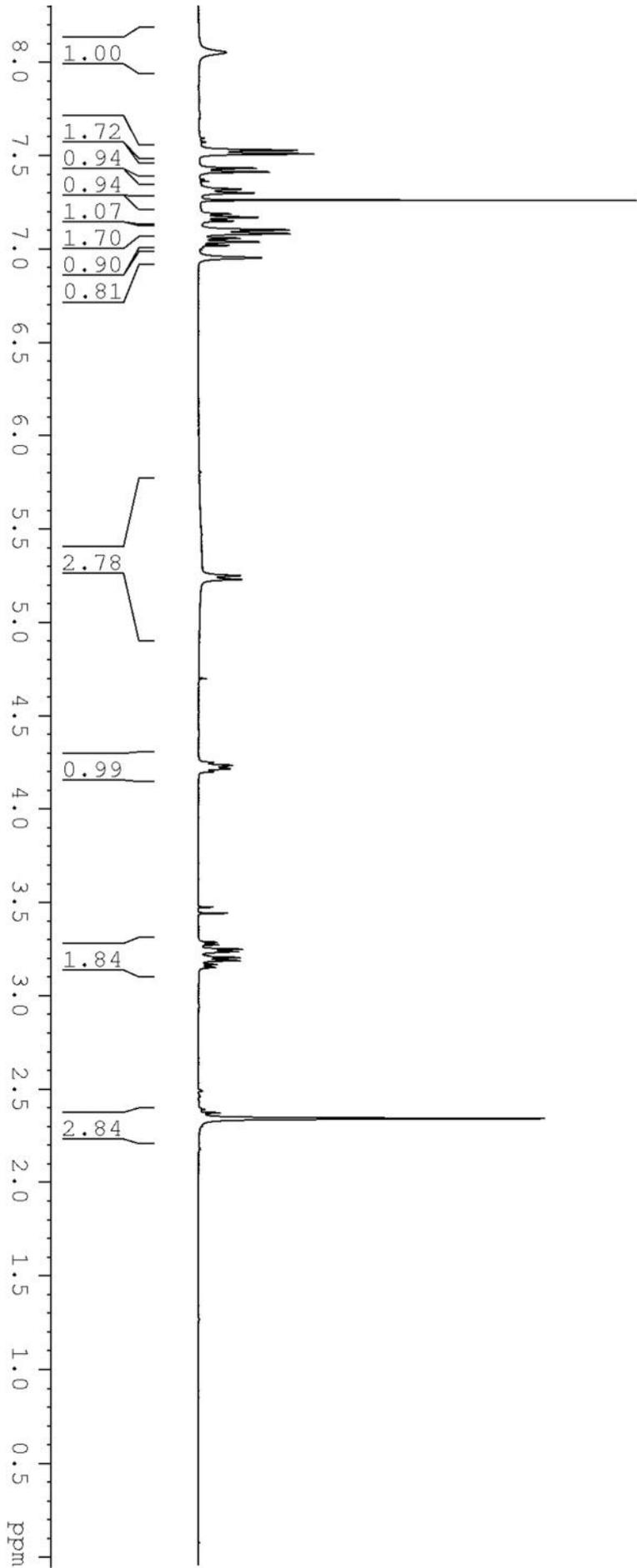
7. Spektrenanhang



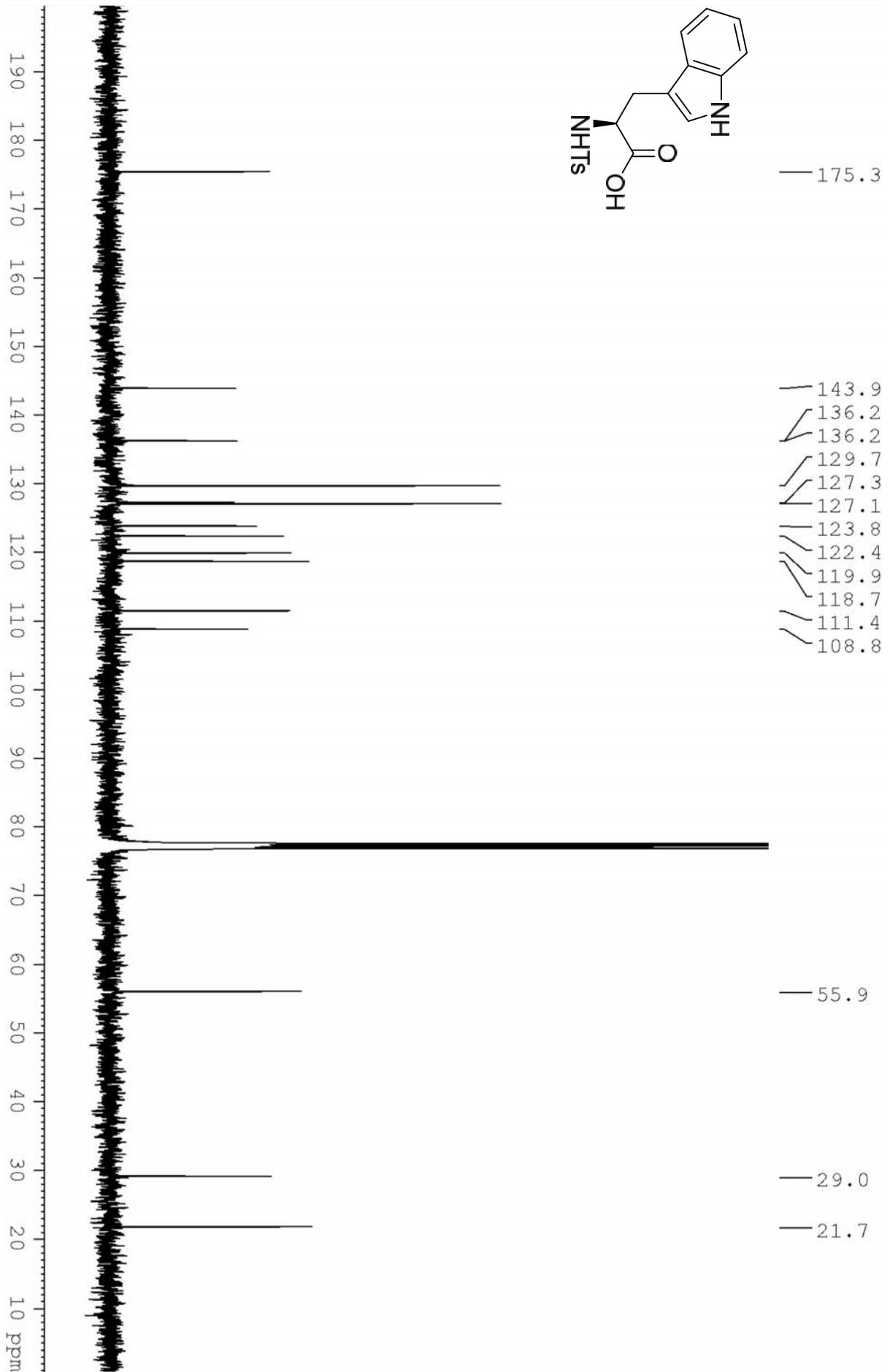
7. Spektrenanhang



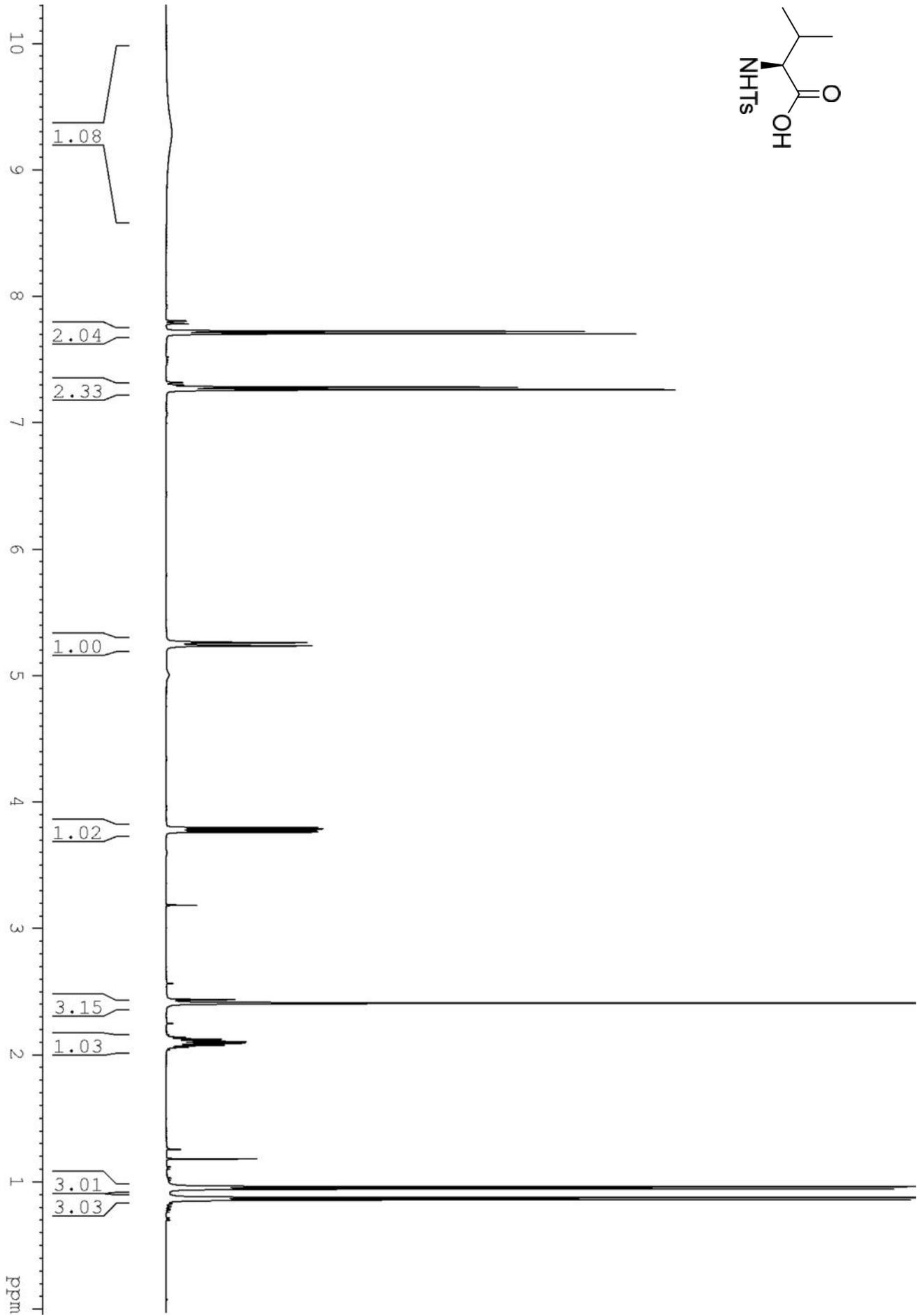
7. Spektrenanhang



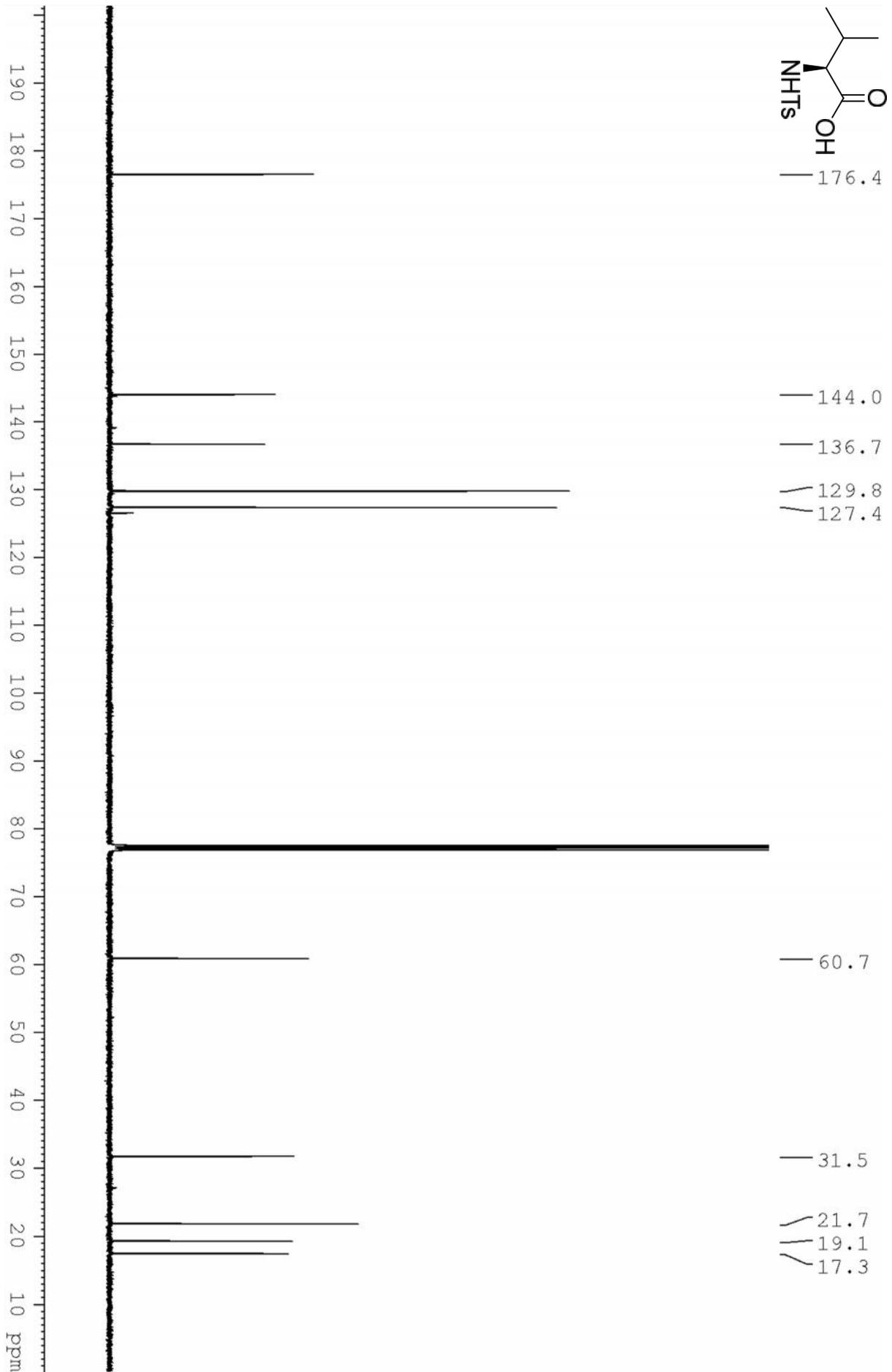
7. Spektrenanhang



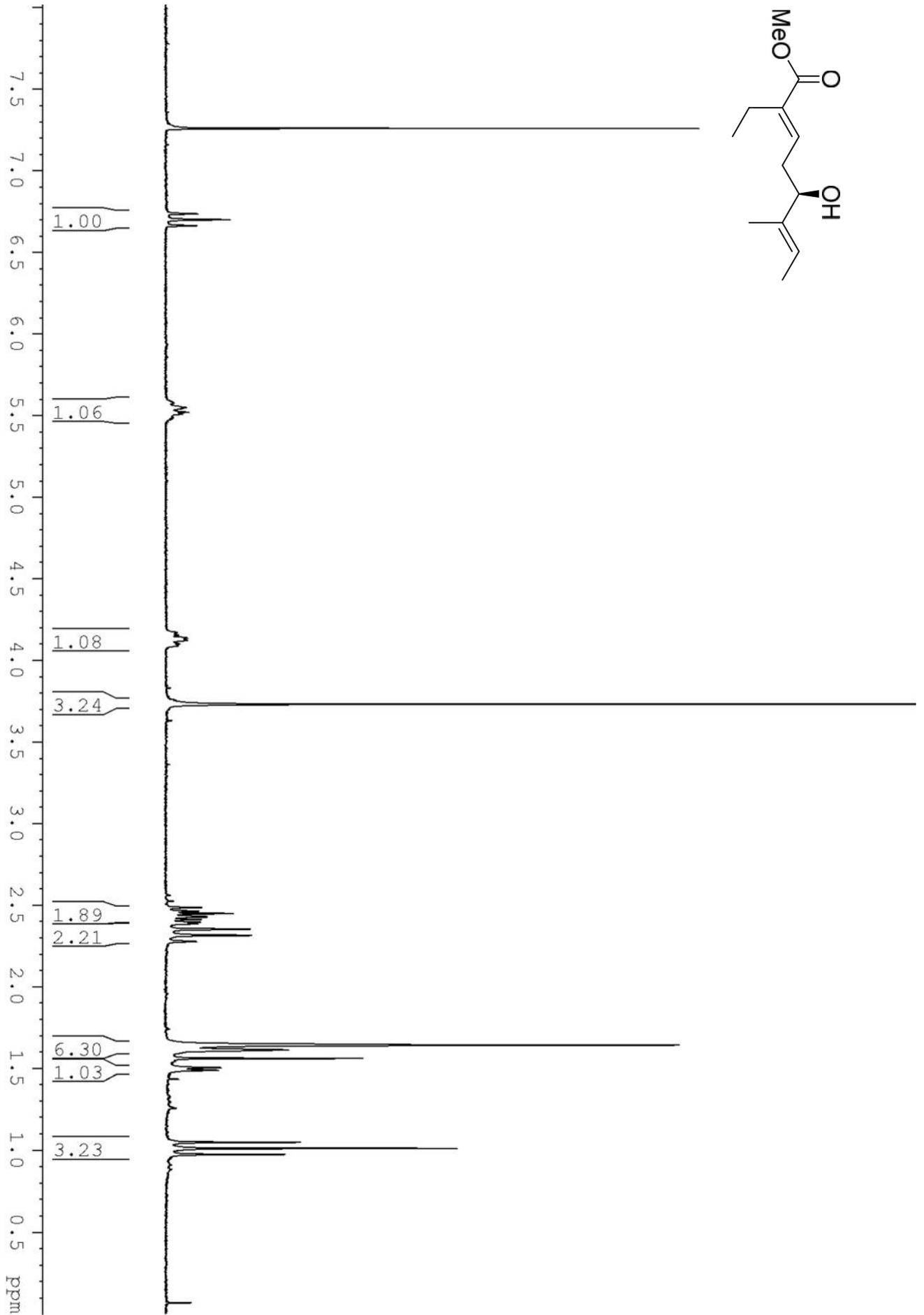
7. Spektrenanhang



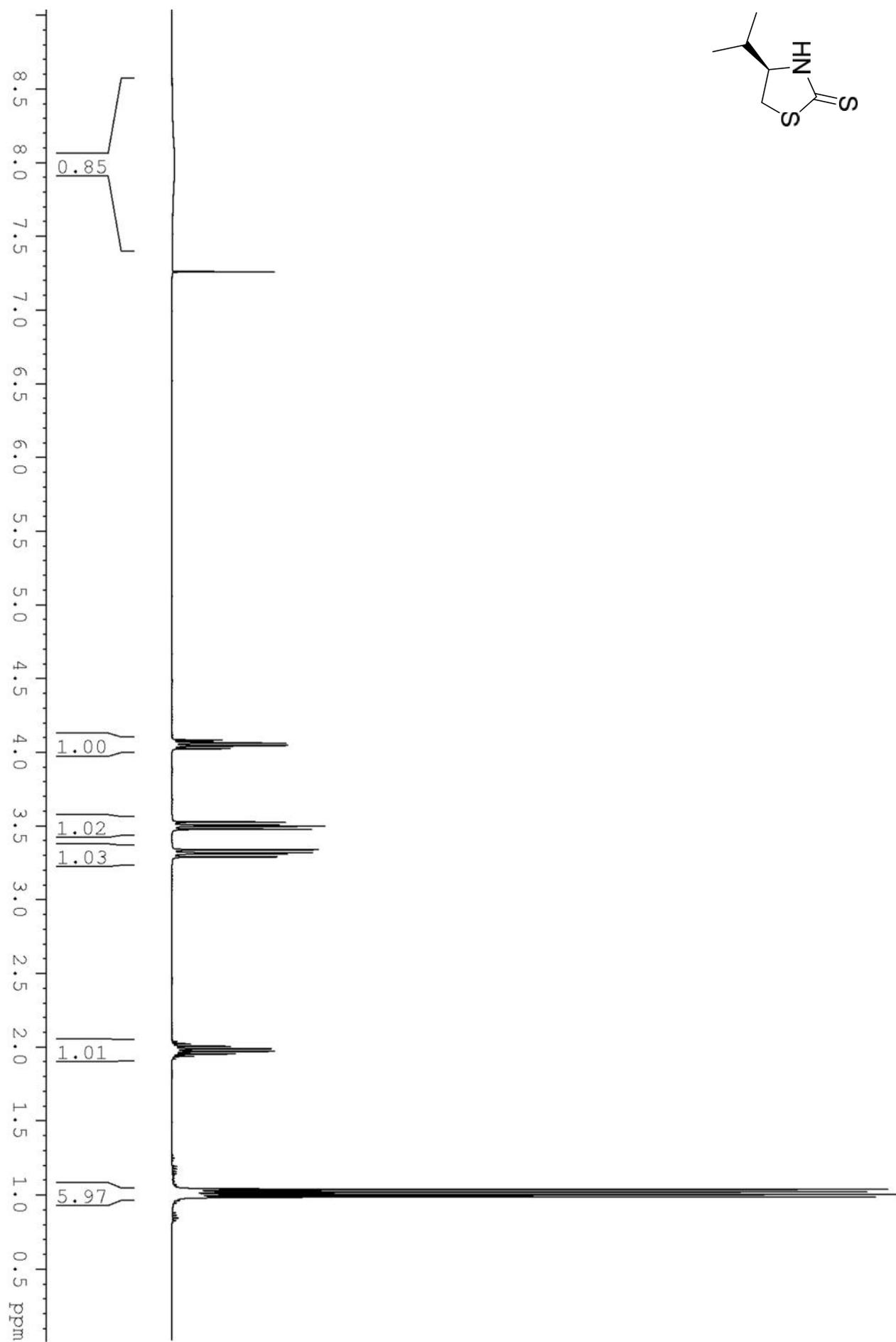
7. Spektrenanhang



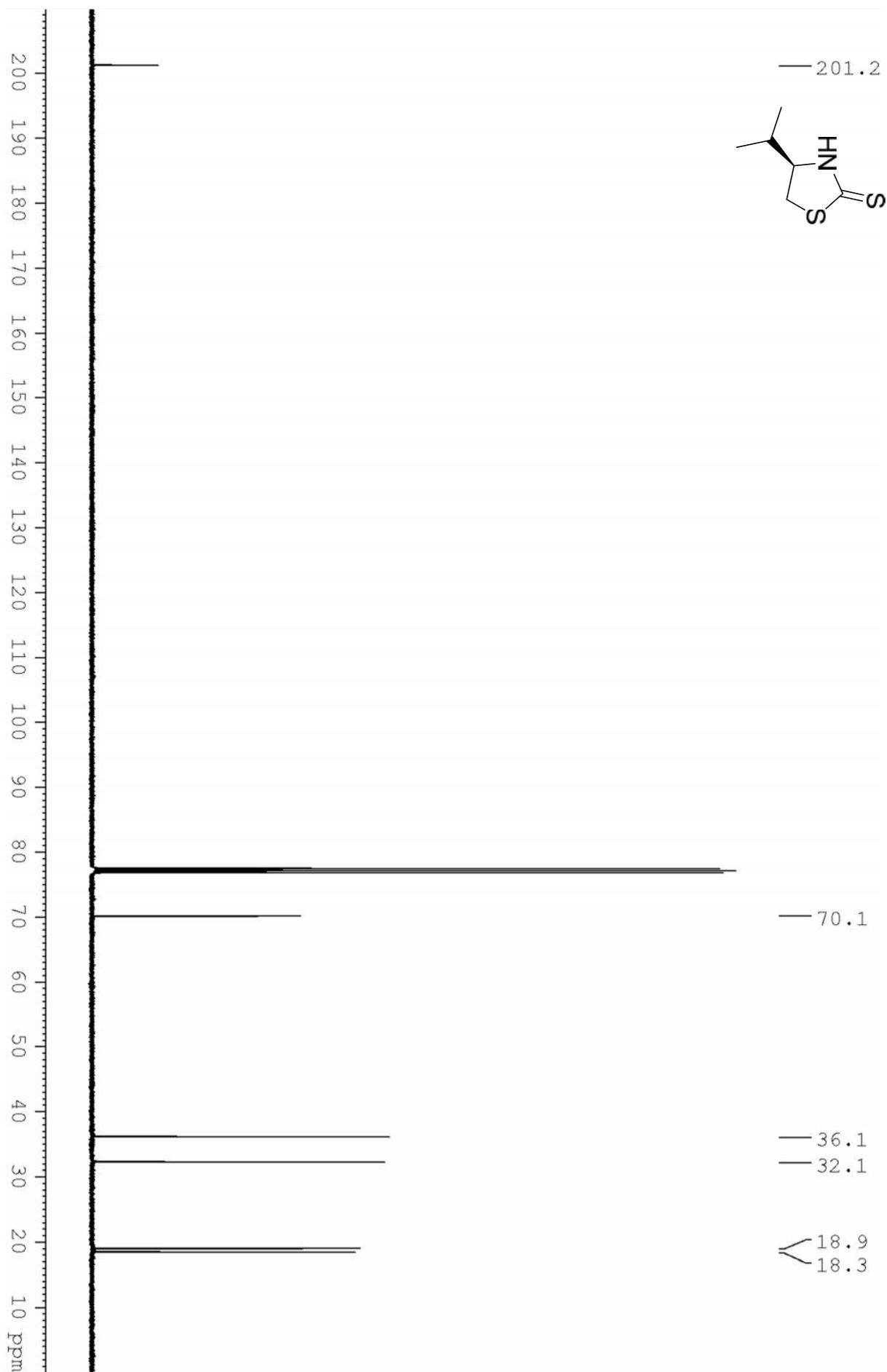
7. Spektrenanhang



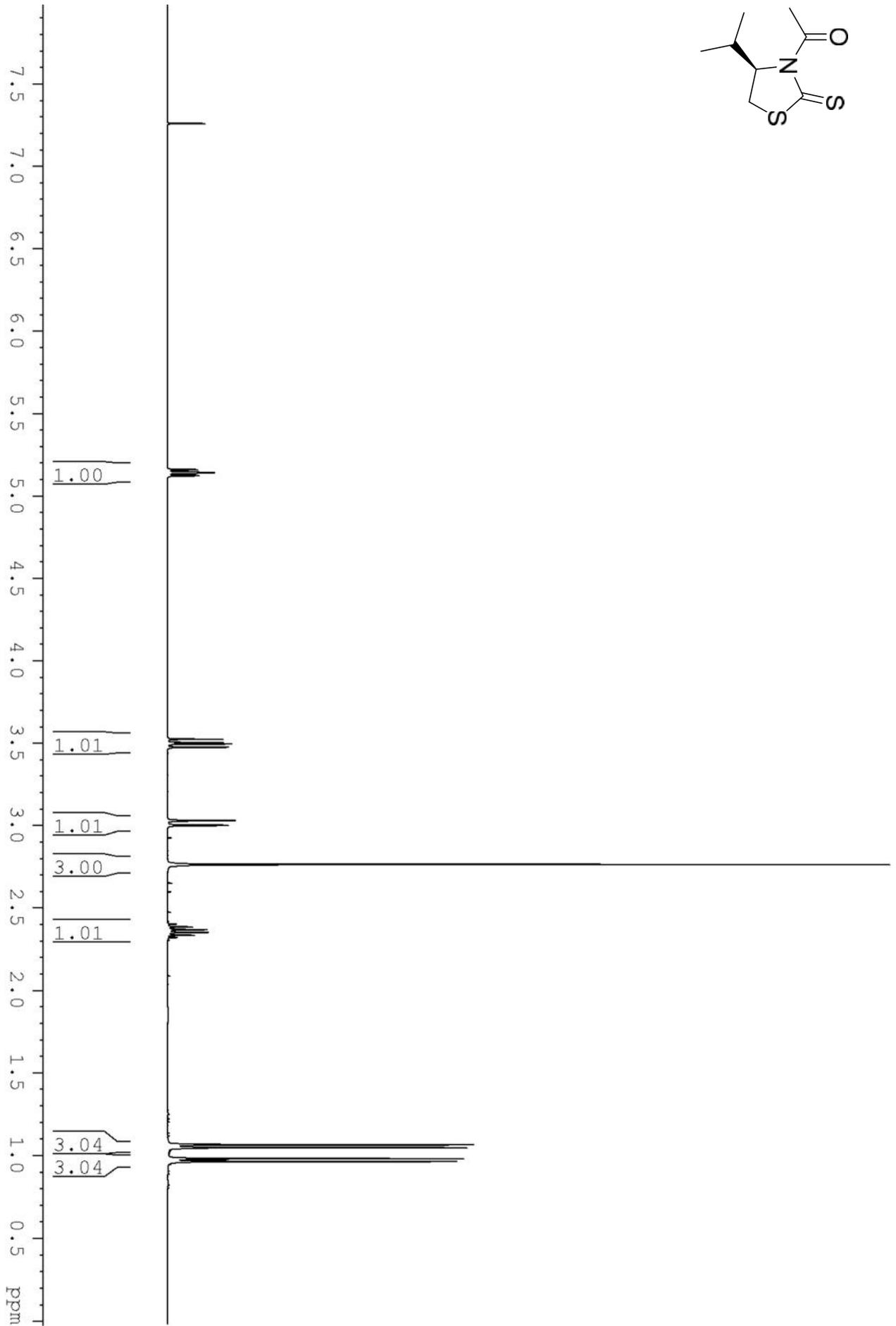
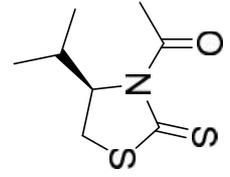
7. Spektrenanhang



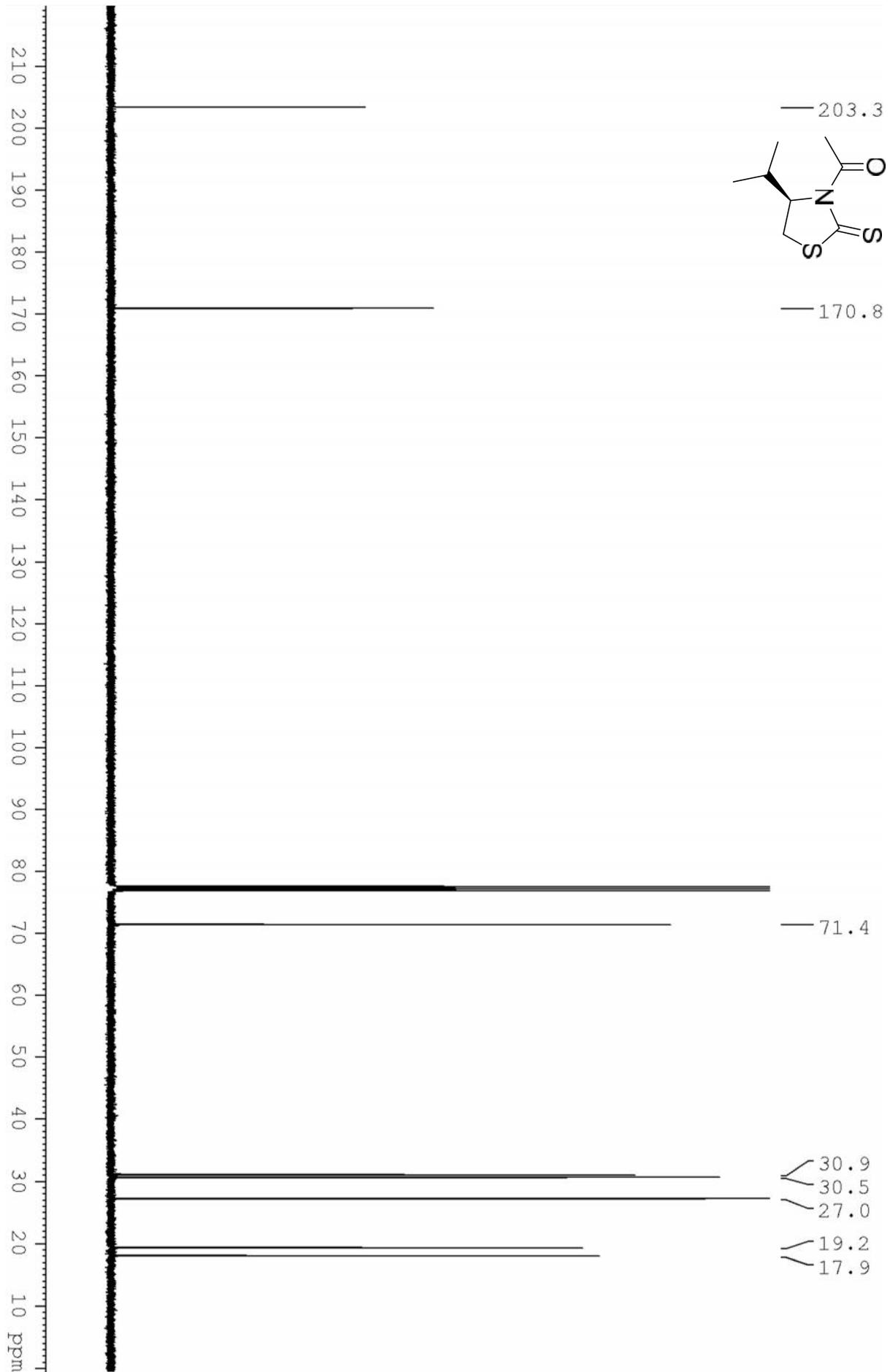
7. Spektrenanhang



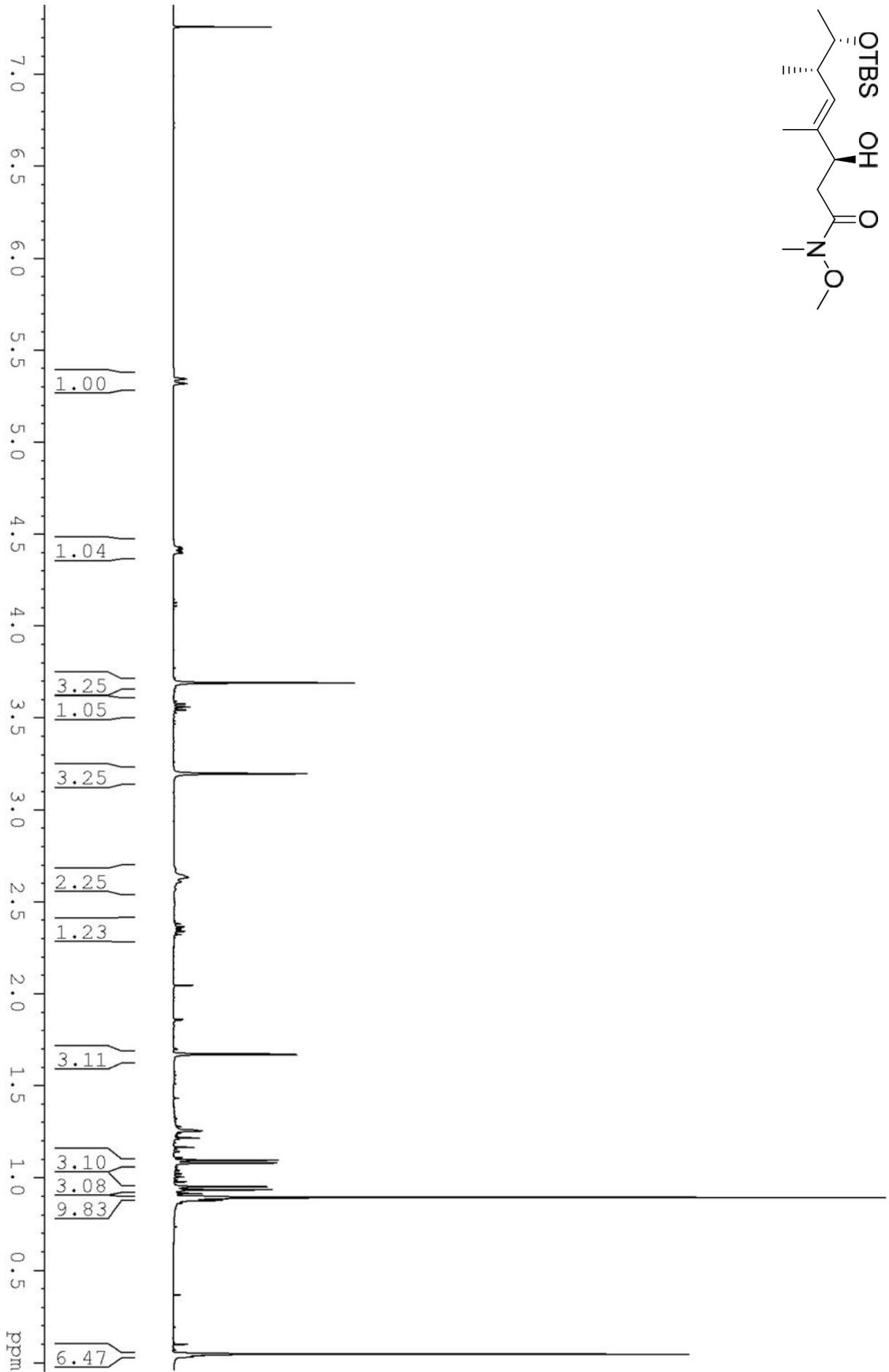
7. Spektrenanhang



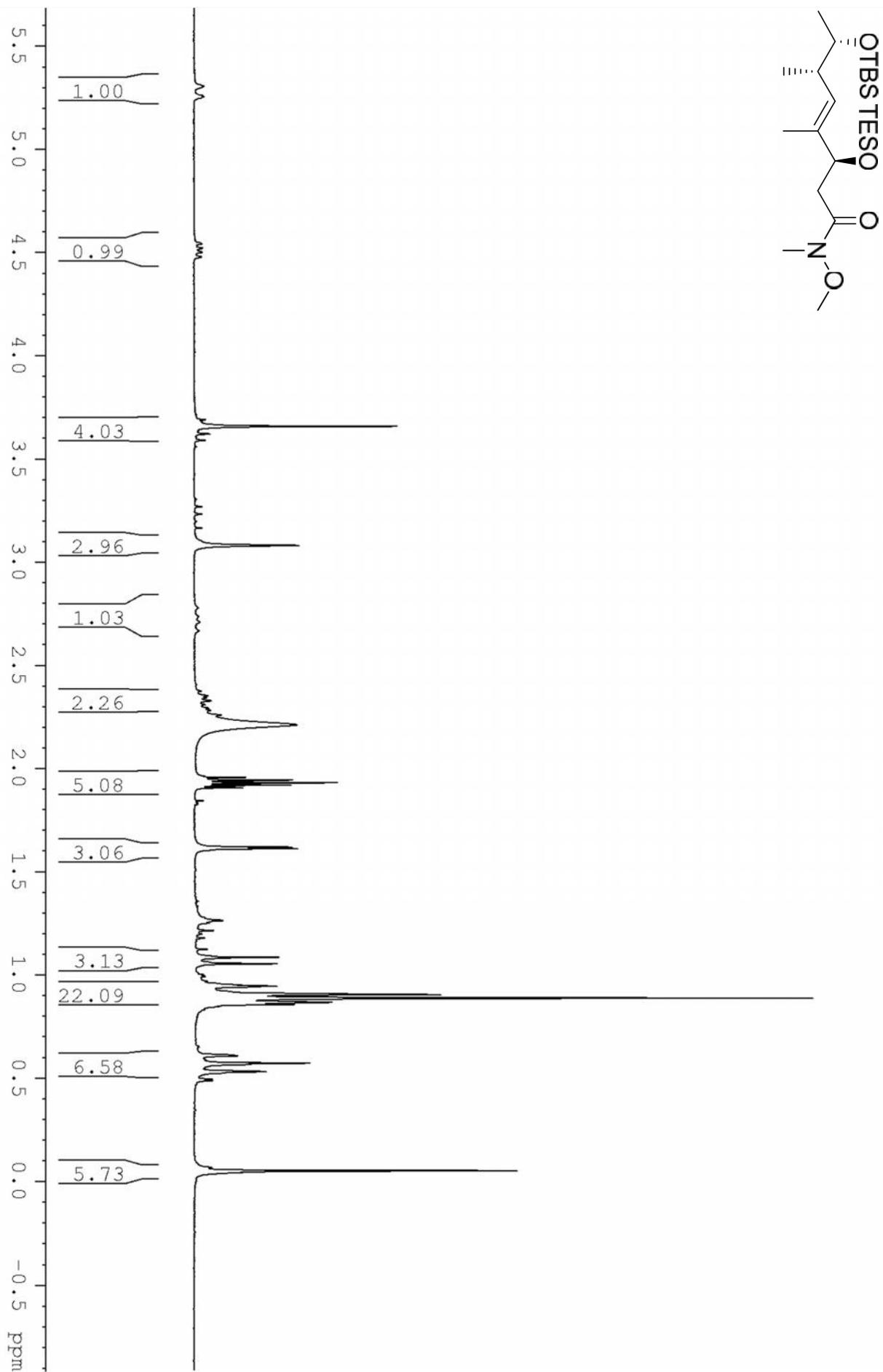
7. Spektrenanhang



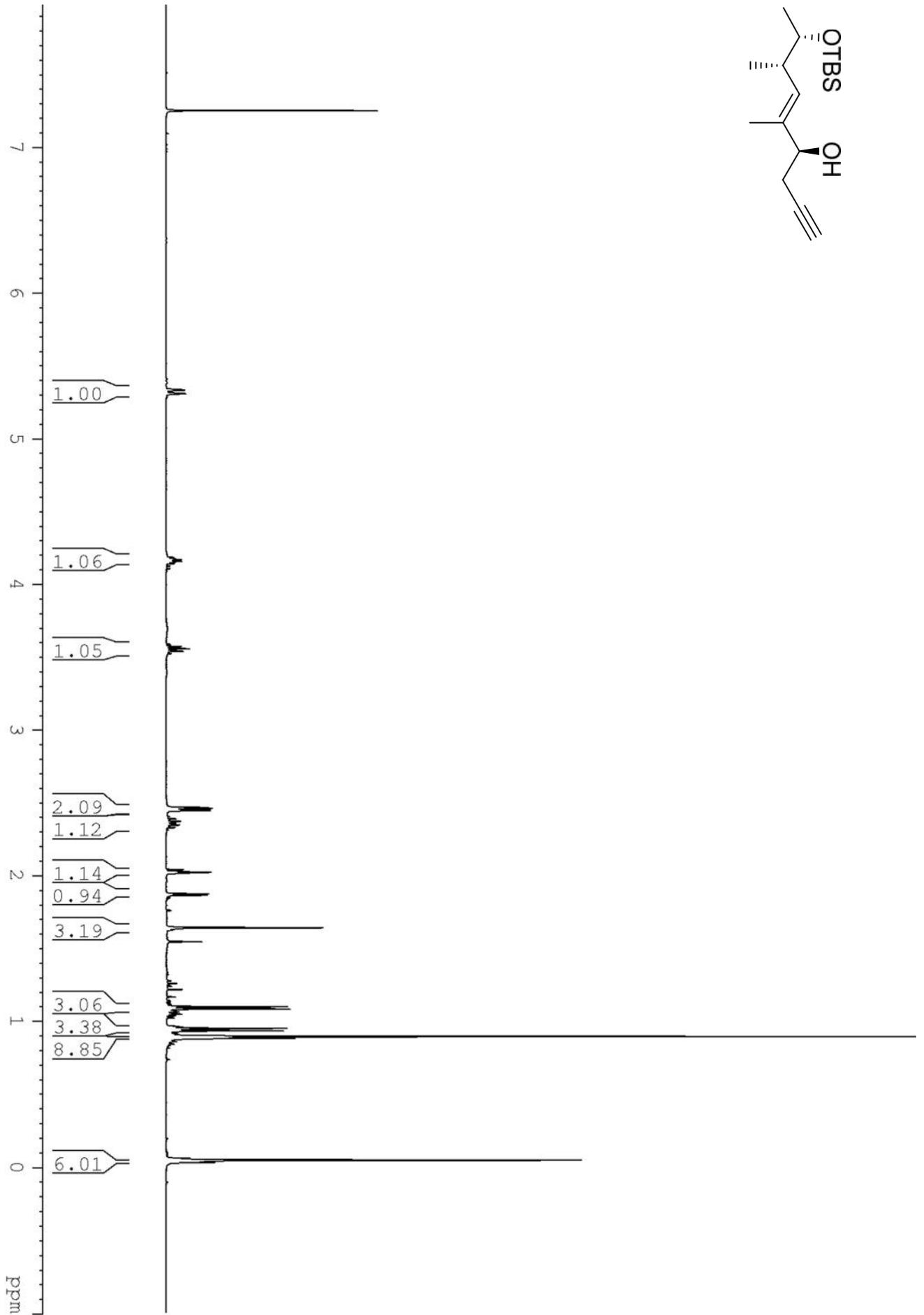
7. Spektrenanhang



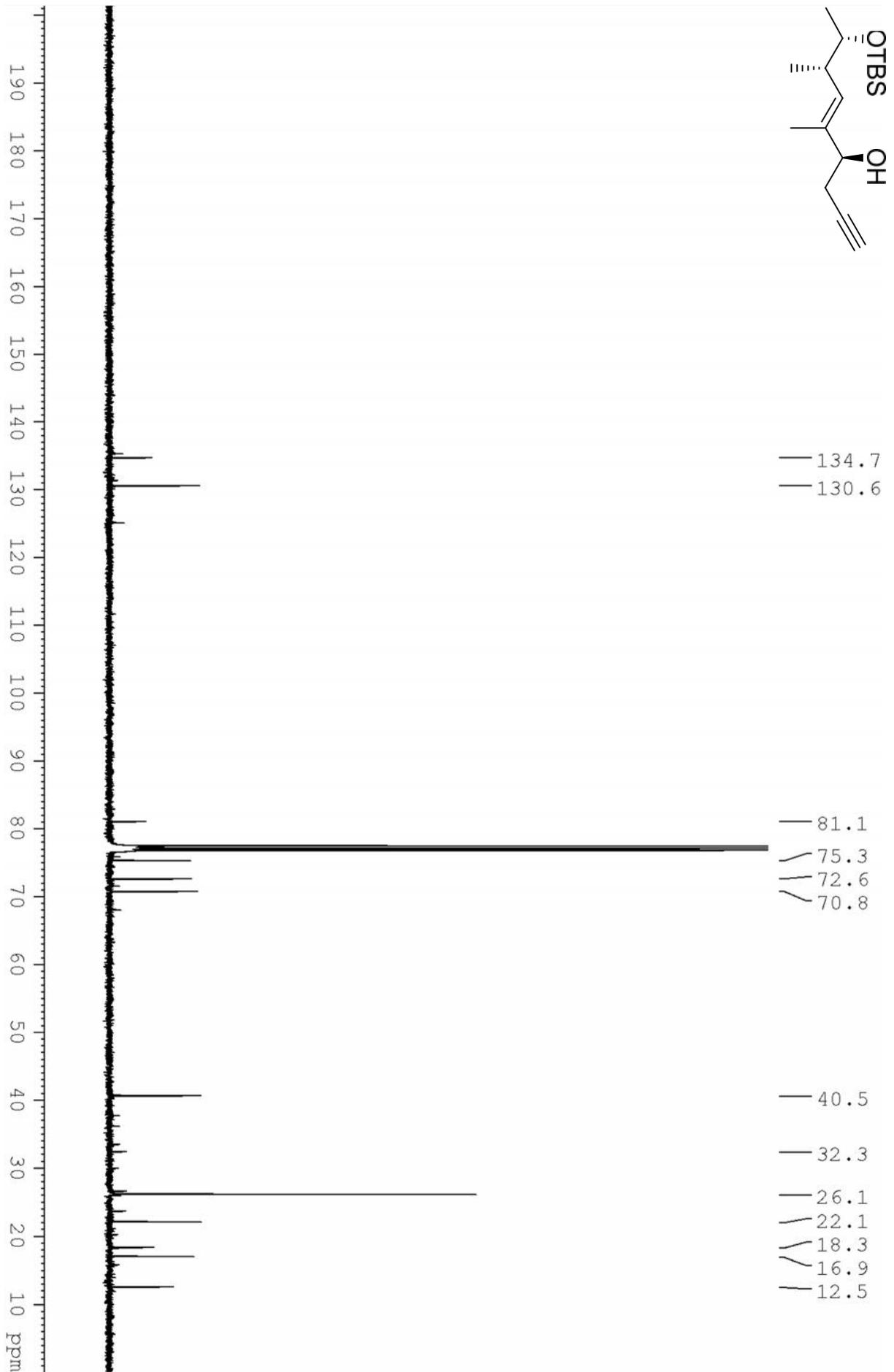
7. Spektrenanhang



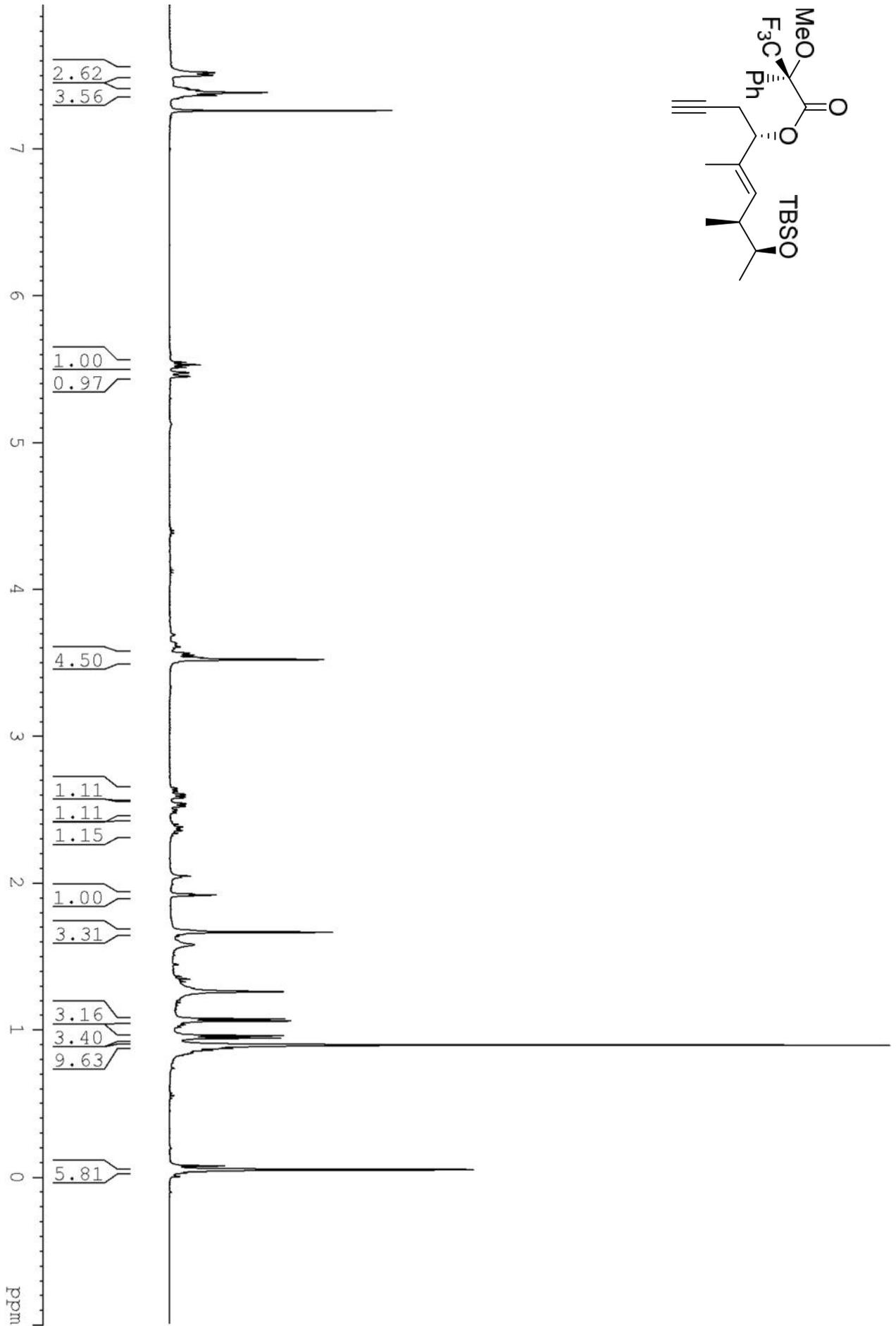
7. Spektrenanhang



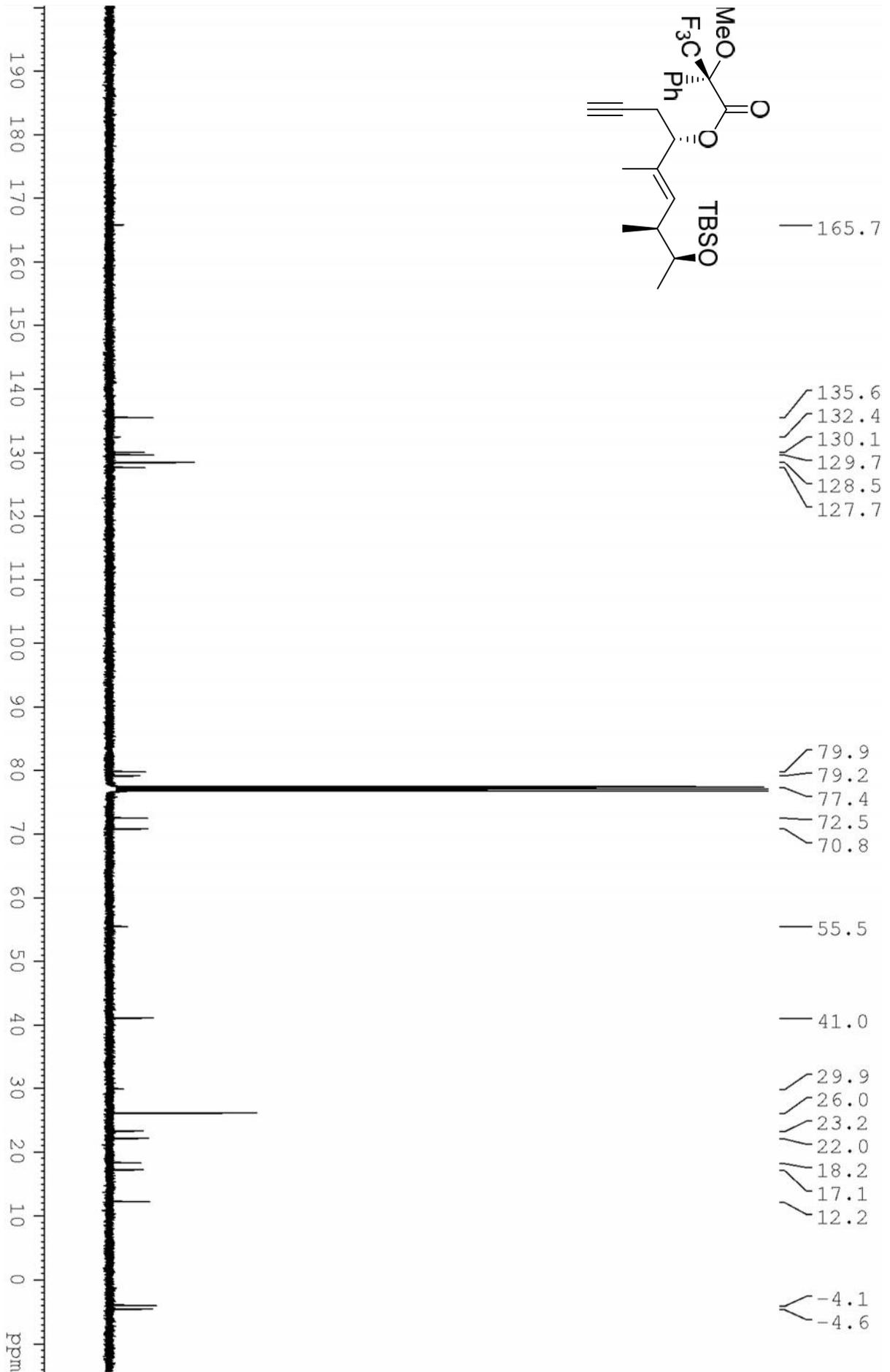
7. Spektrenanhang



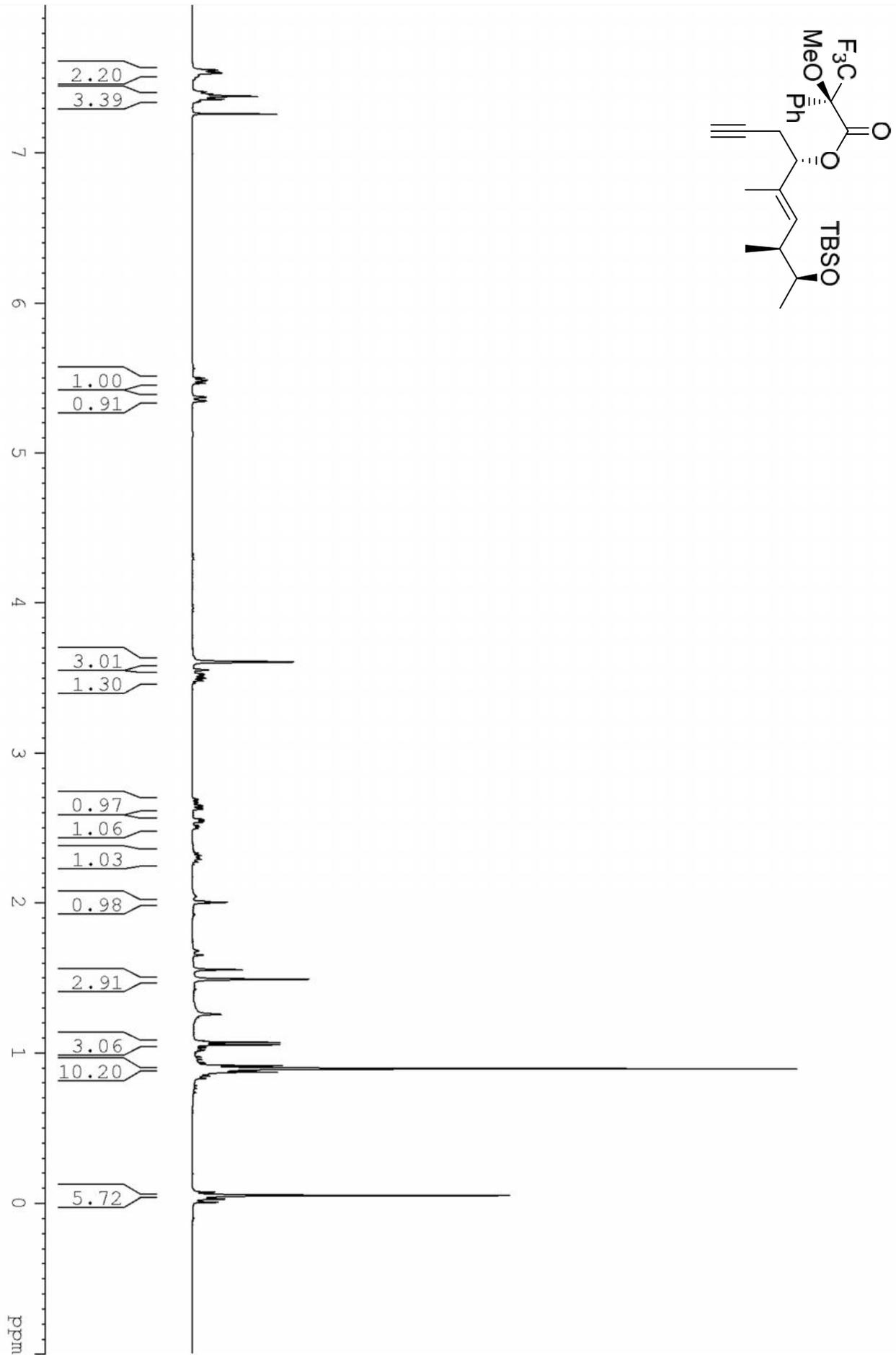
7. Spektrenanhang



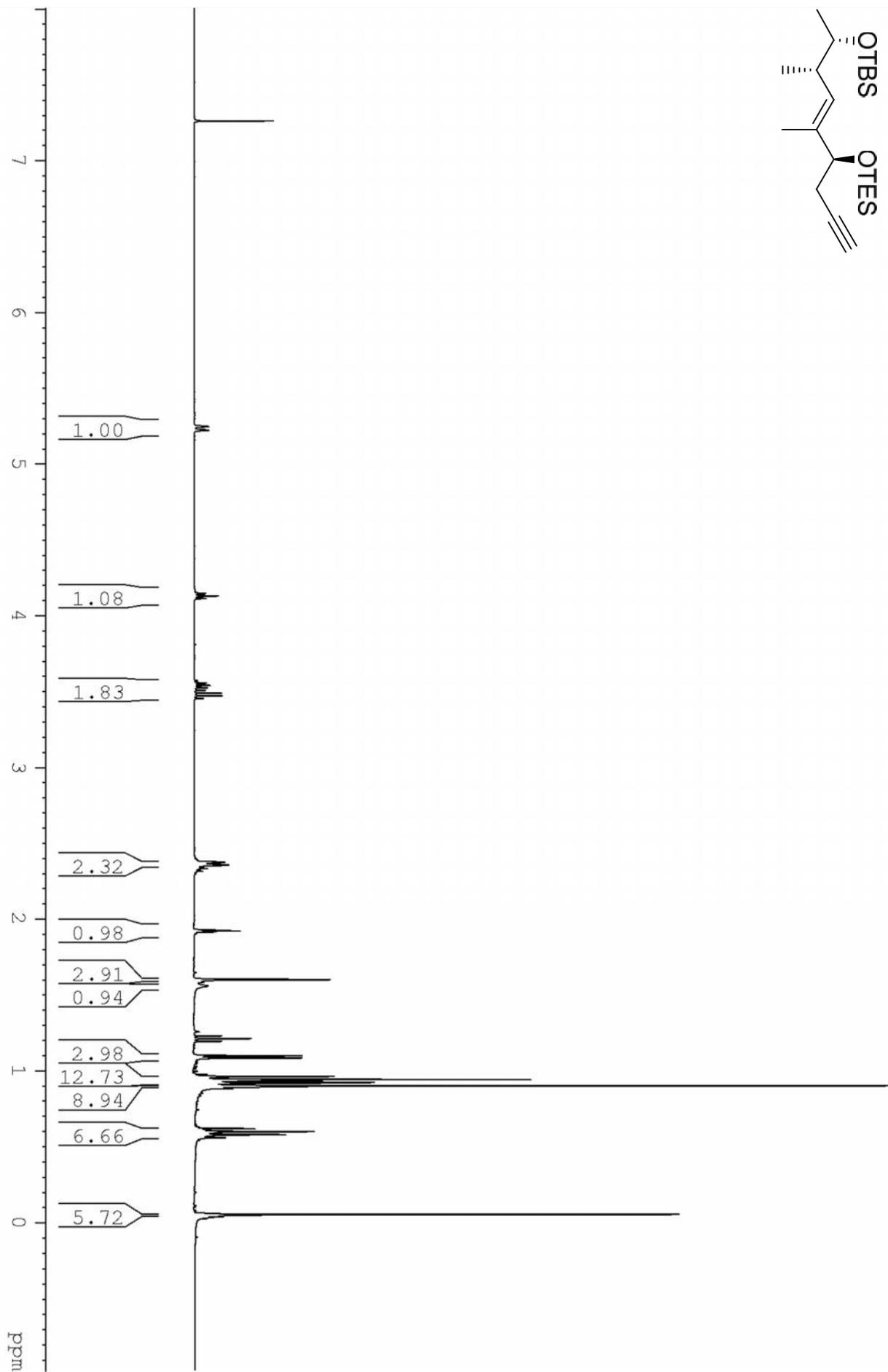
7. Spektrenanhang



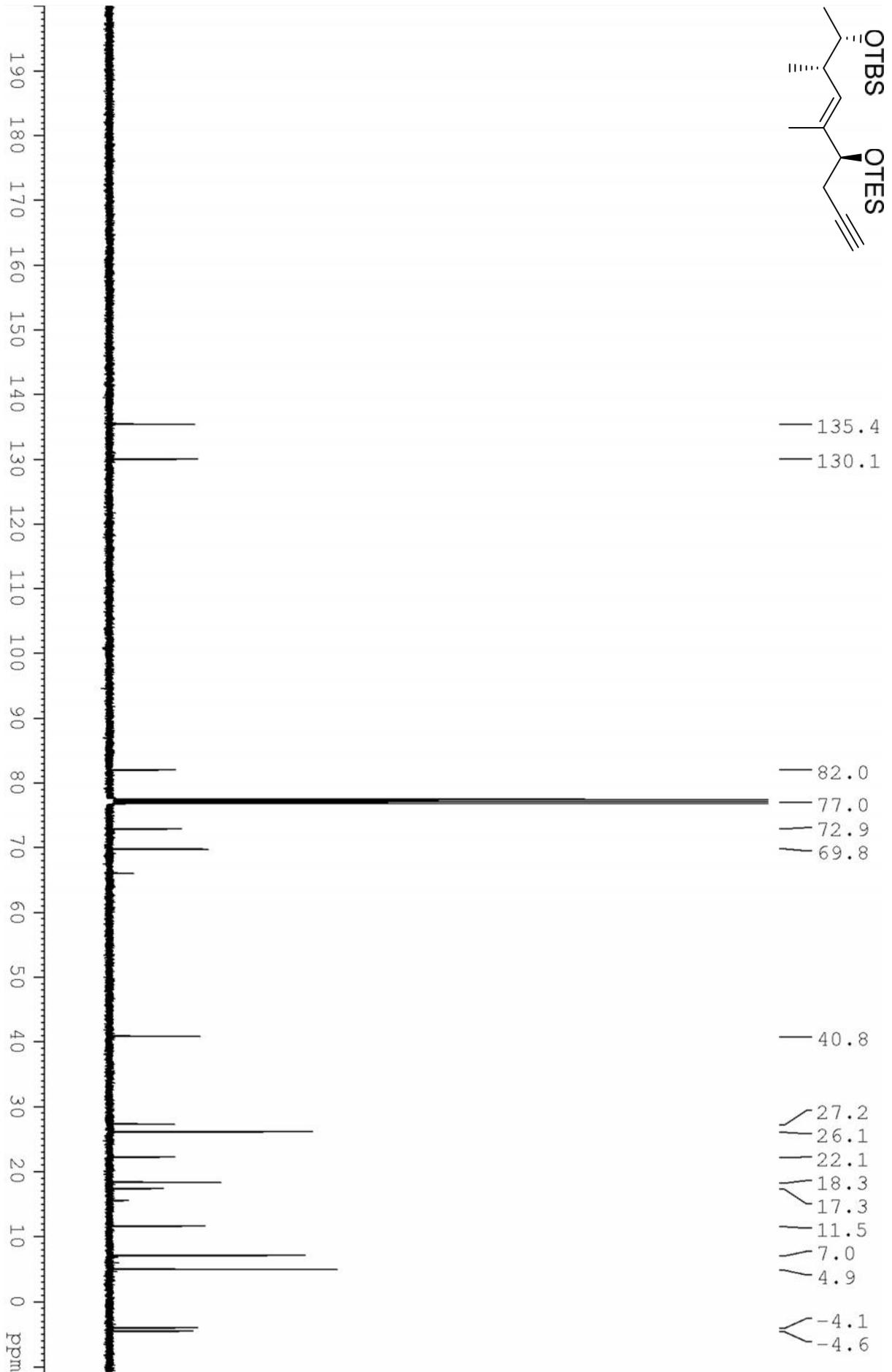
7. Spektrenanhang



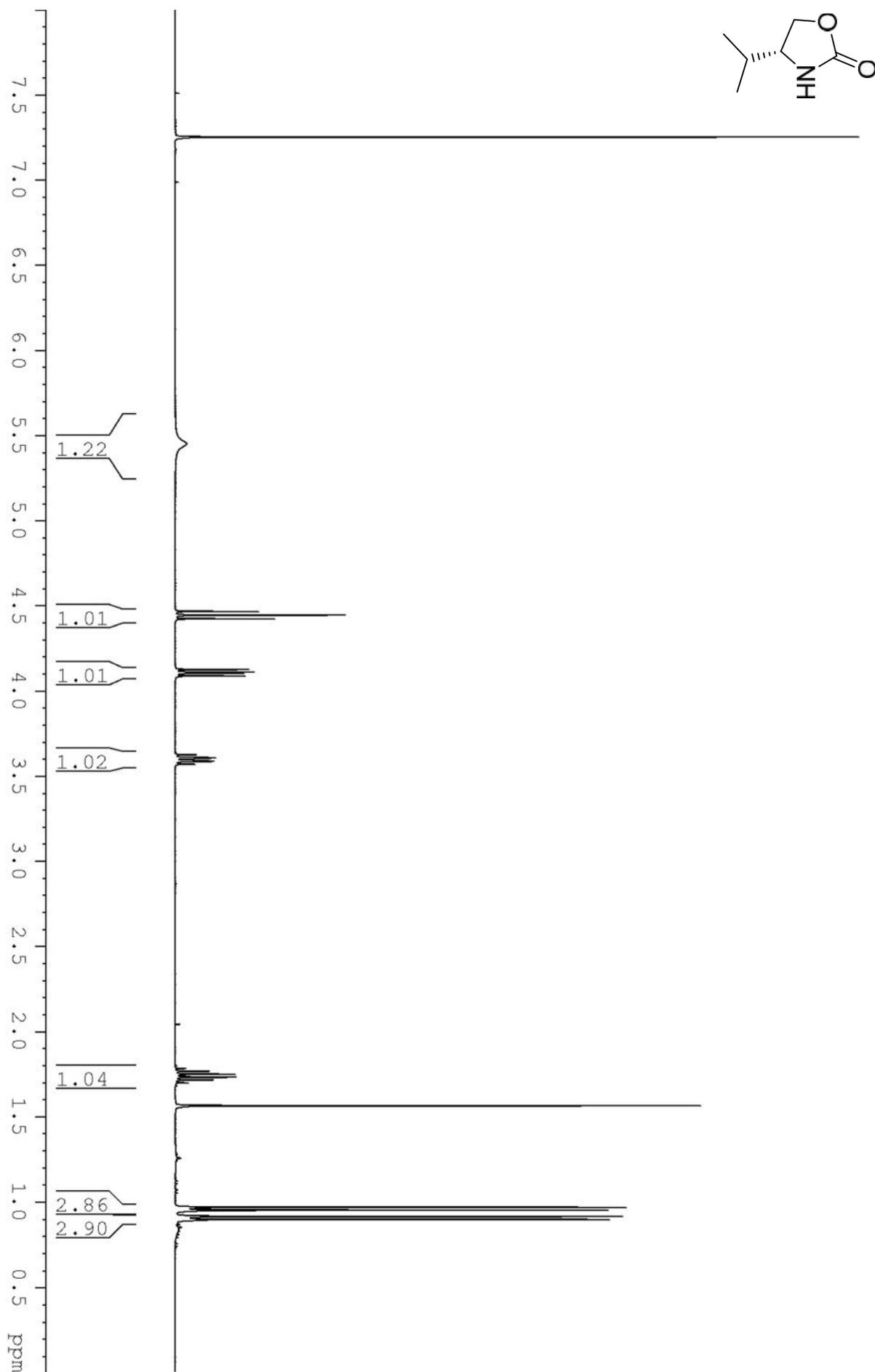
7. Spektrenanhang



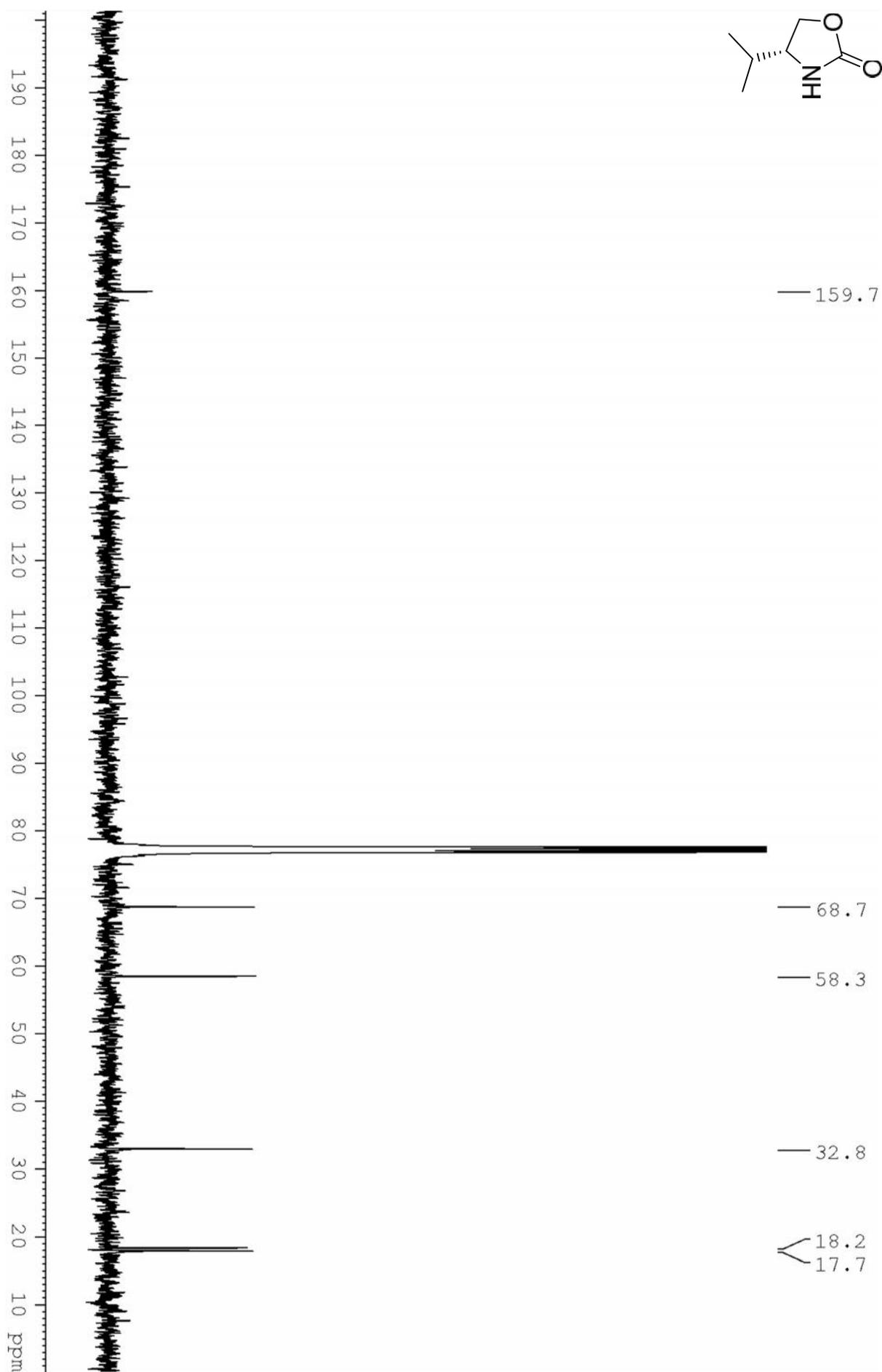
7. Spektrenanhang



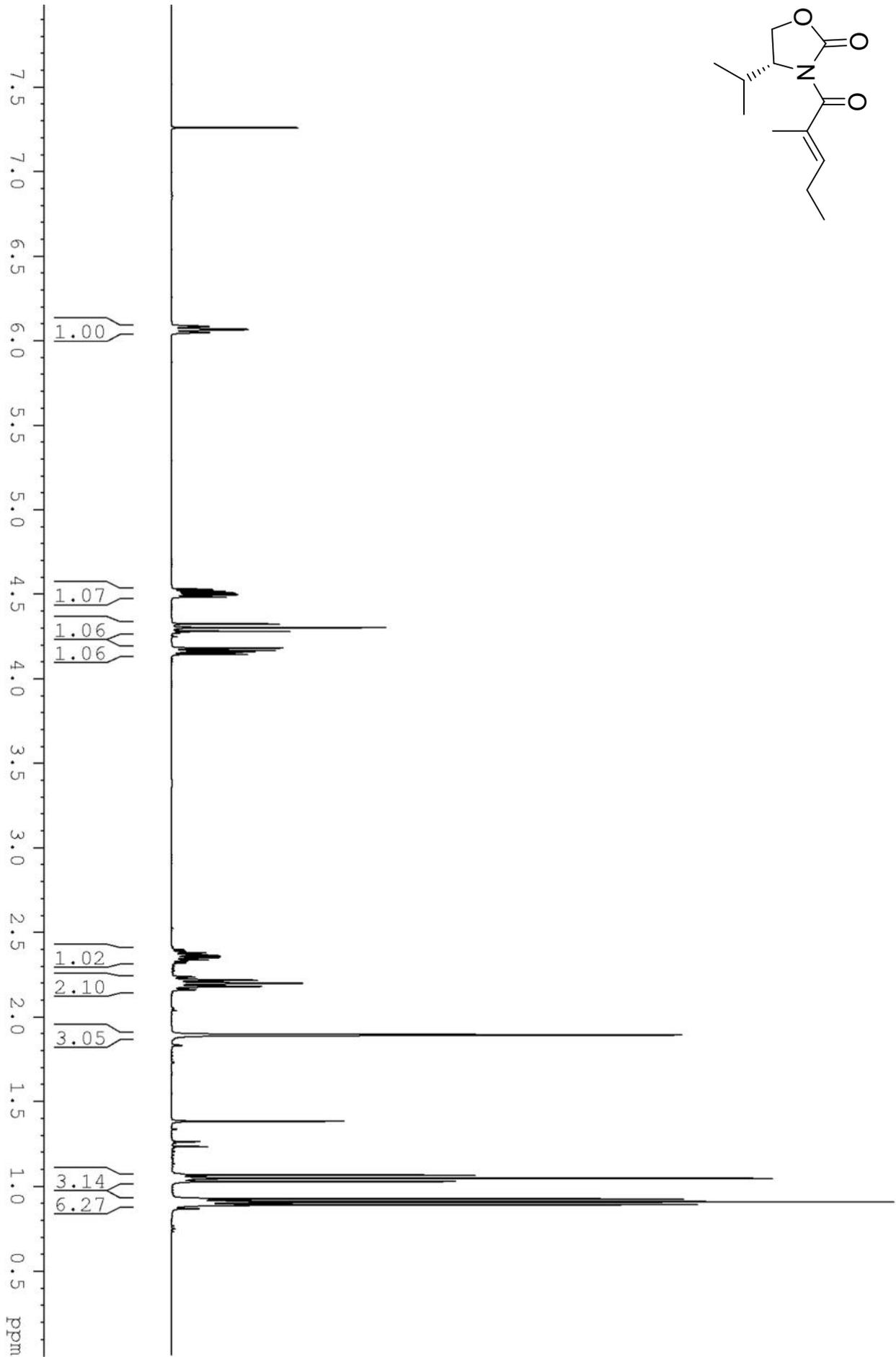
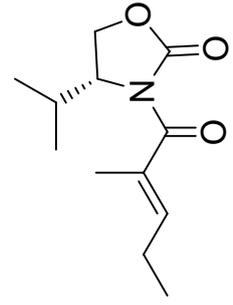
7. Spektrenanhang



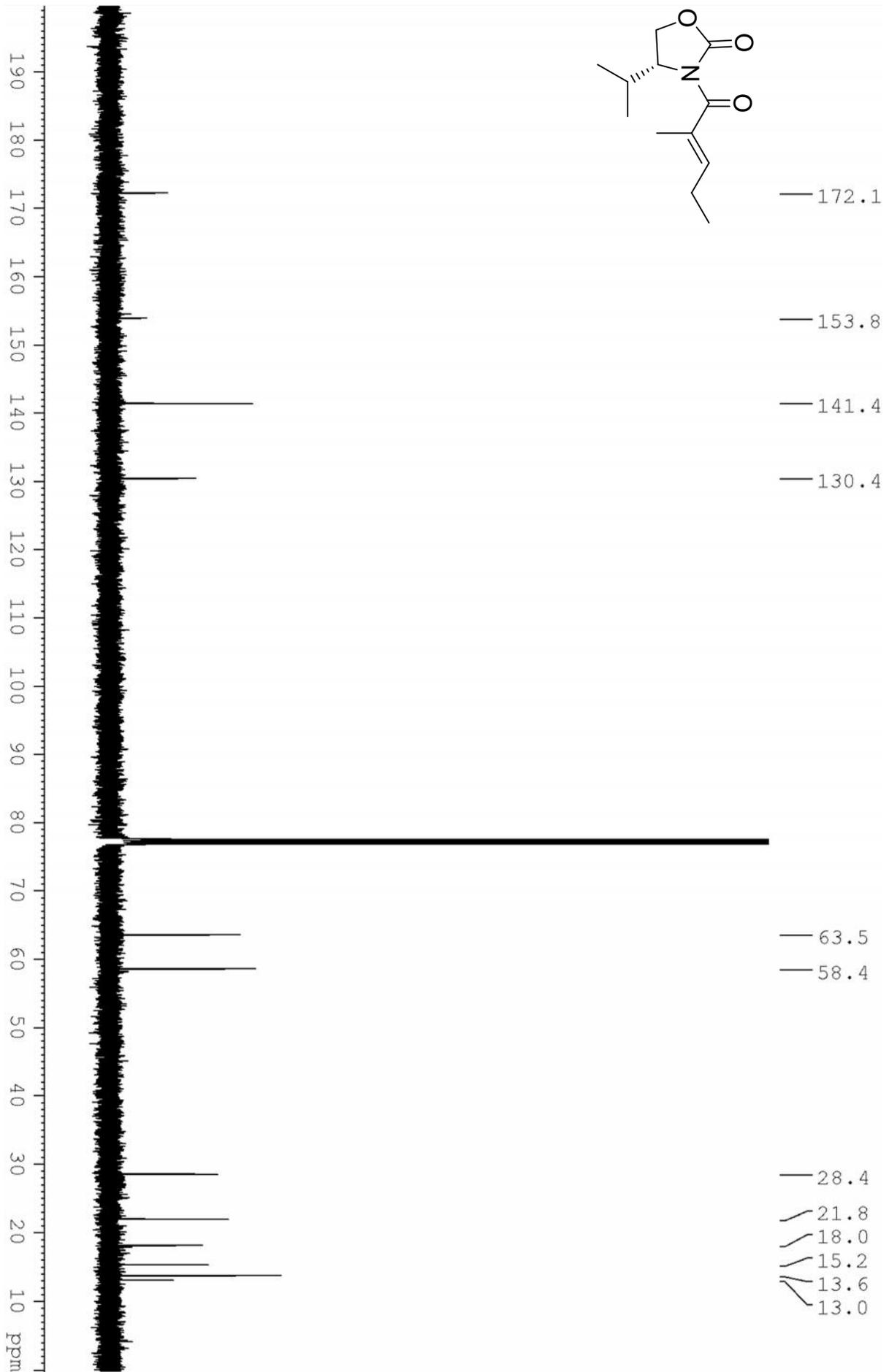
7. Spektrenanhang



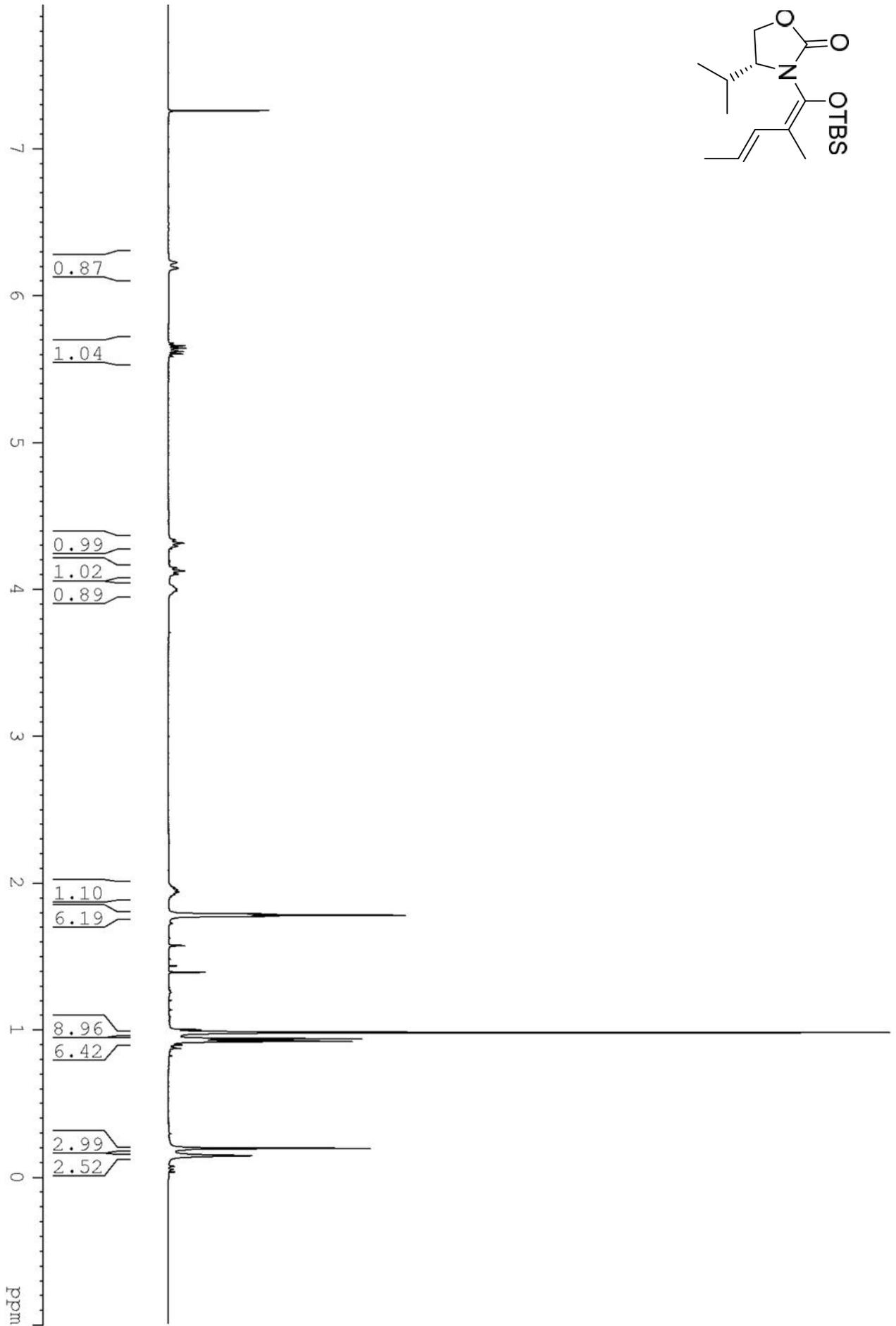
7. Spektrenanhang



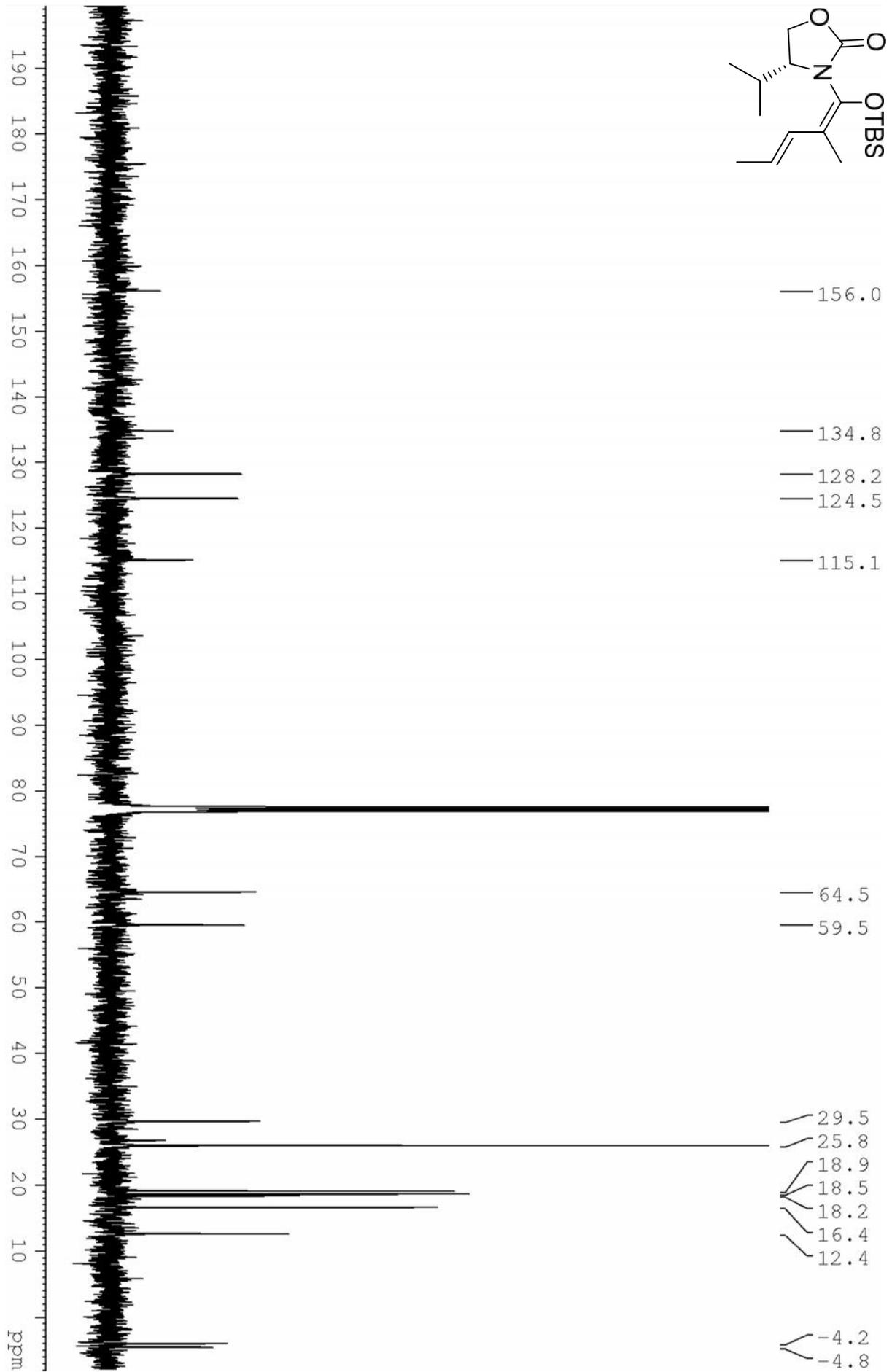
7. Spektrenanhang



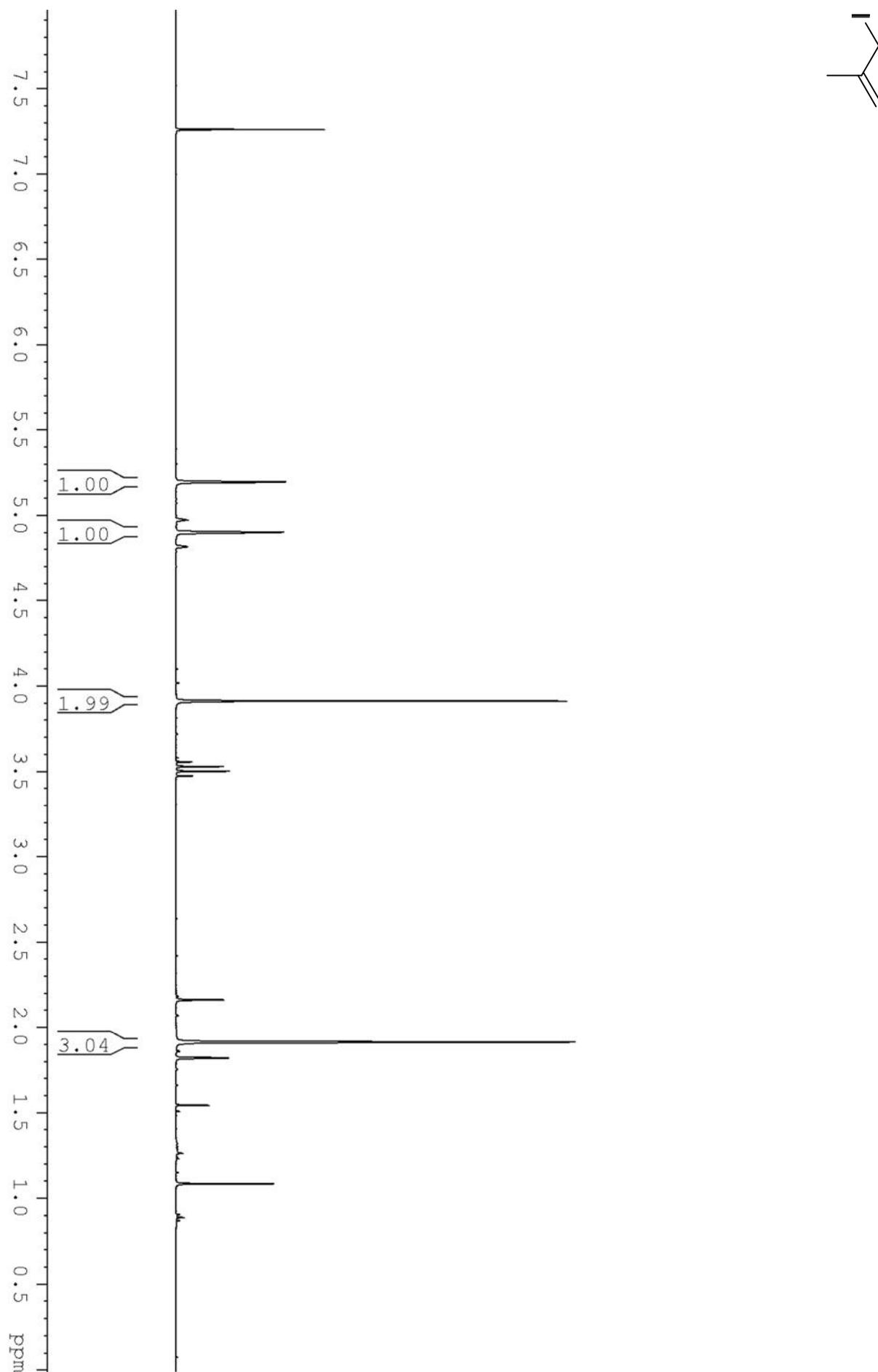
7. Spektrenanhang



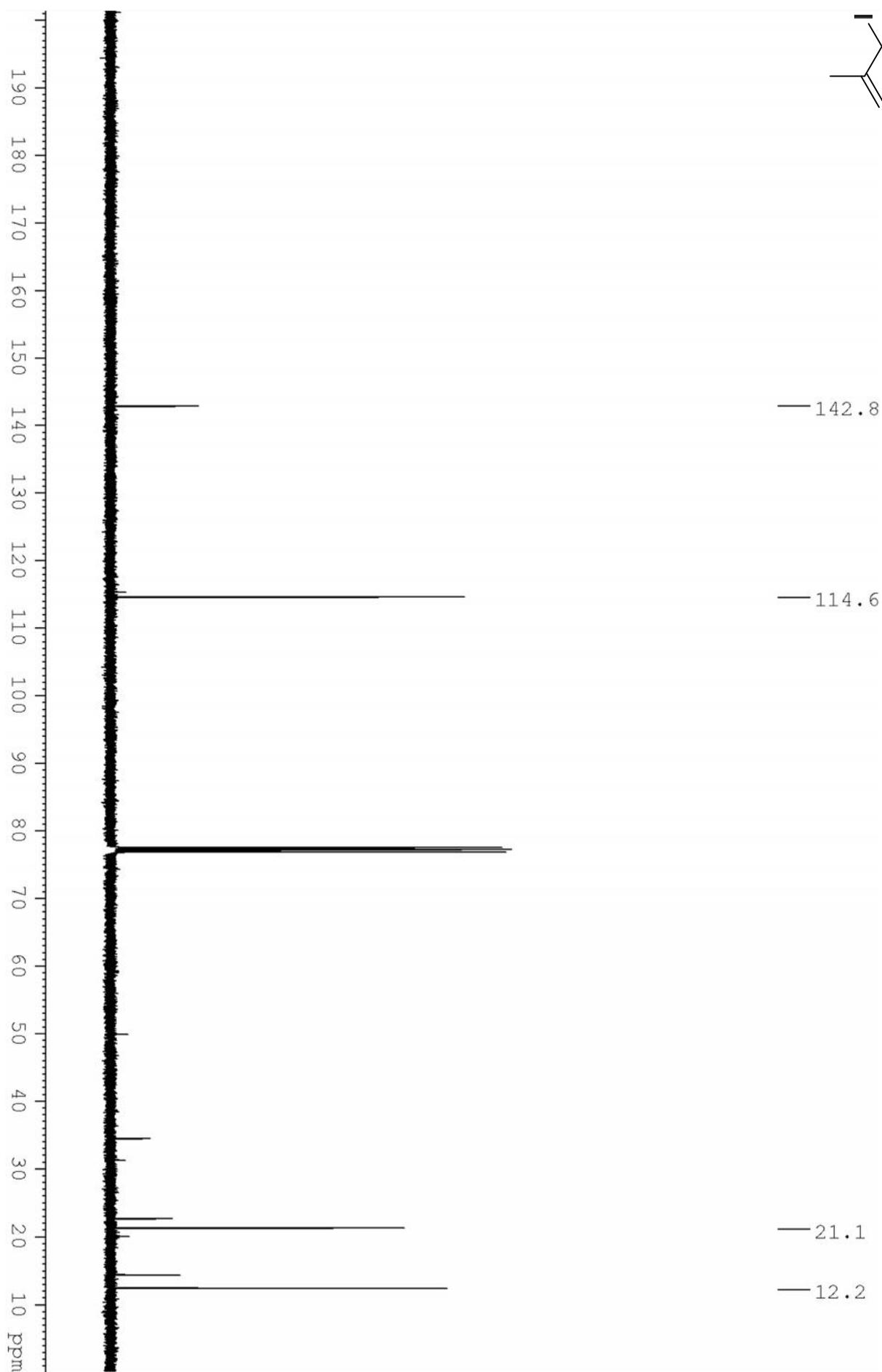
7. Spektrenanhang



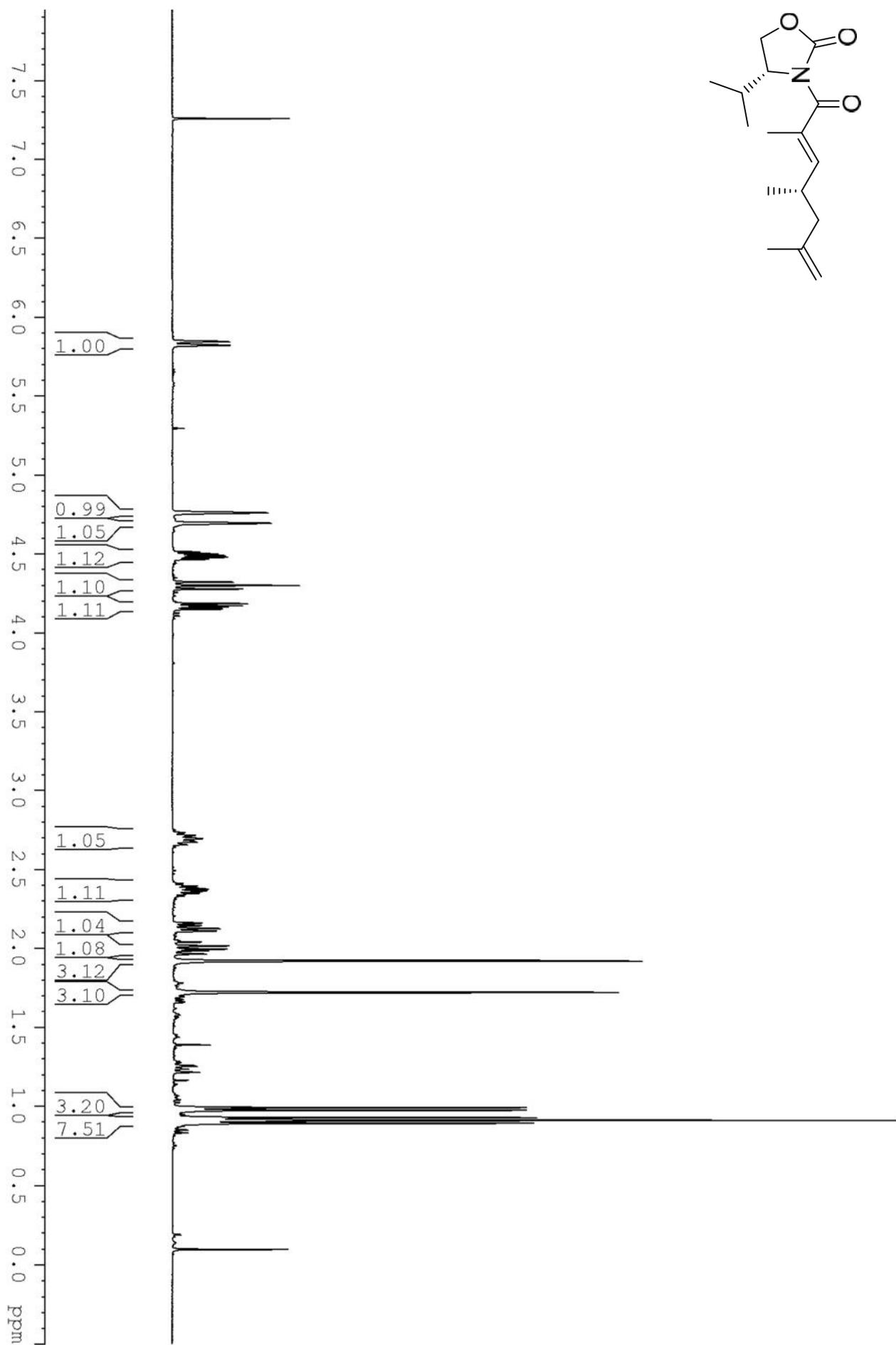
7. Spektrenanhang



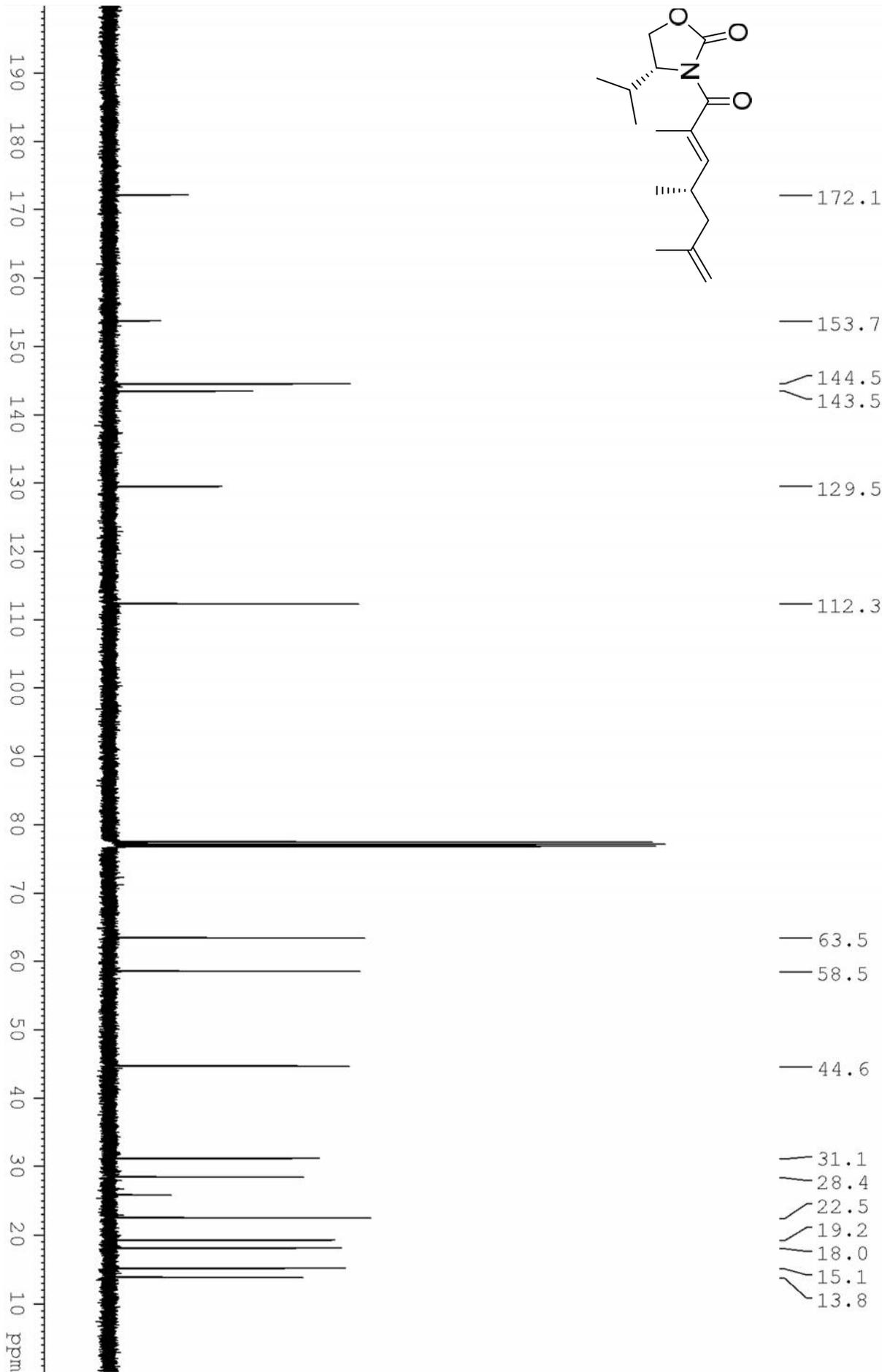
7. Spektrenanhang



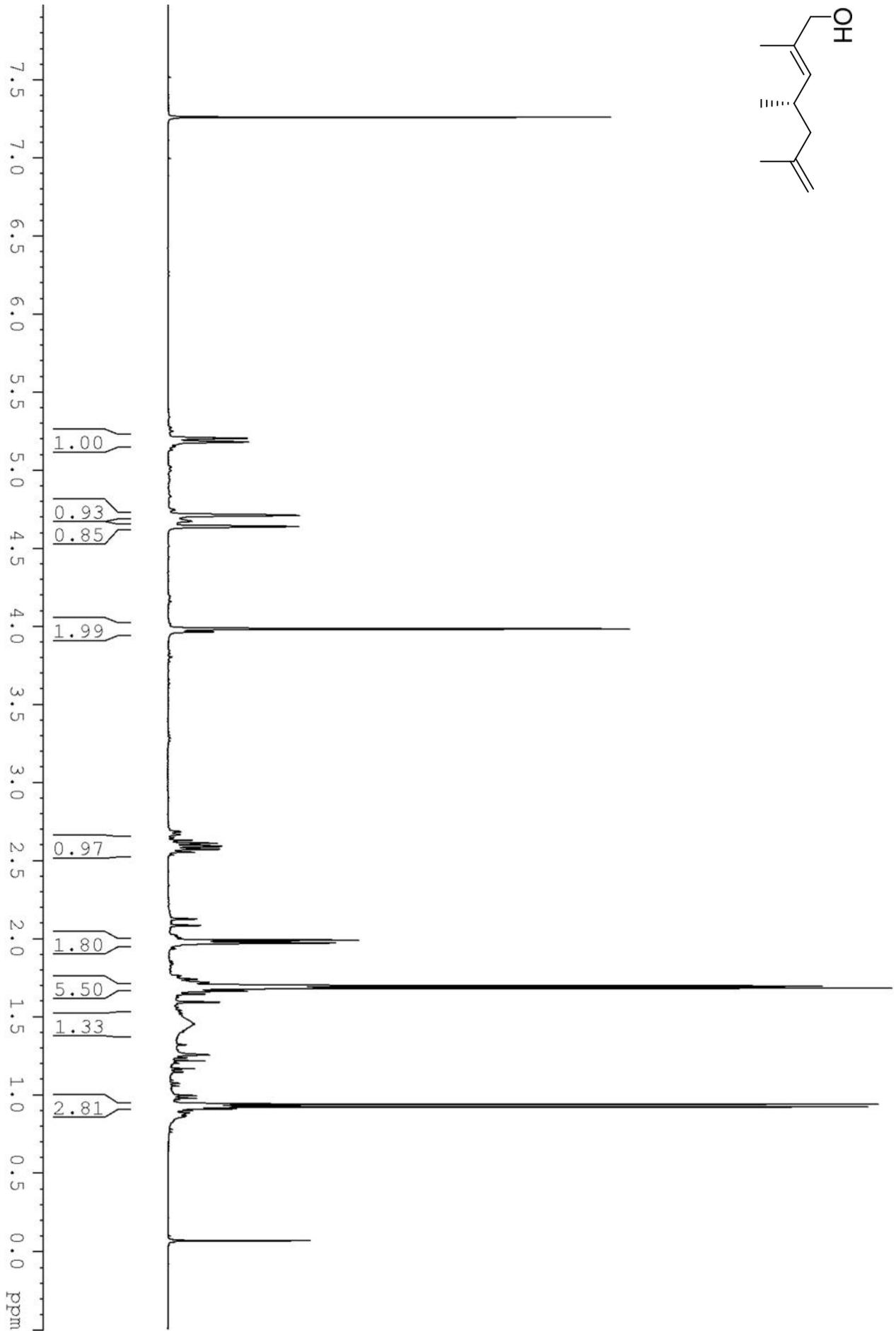
7. Spektrenanhang



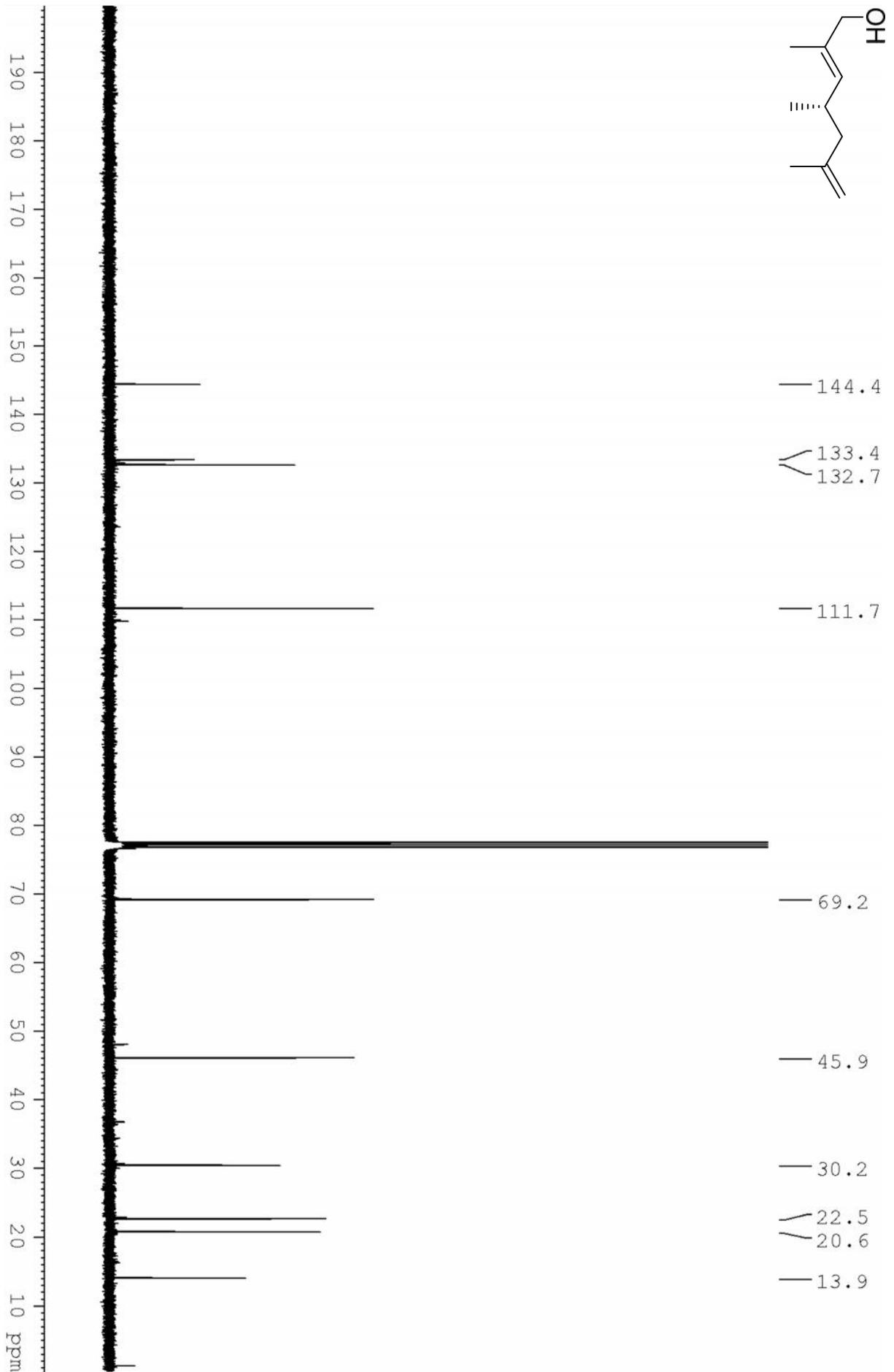
7. Spektrenanhang



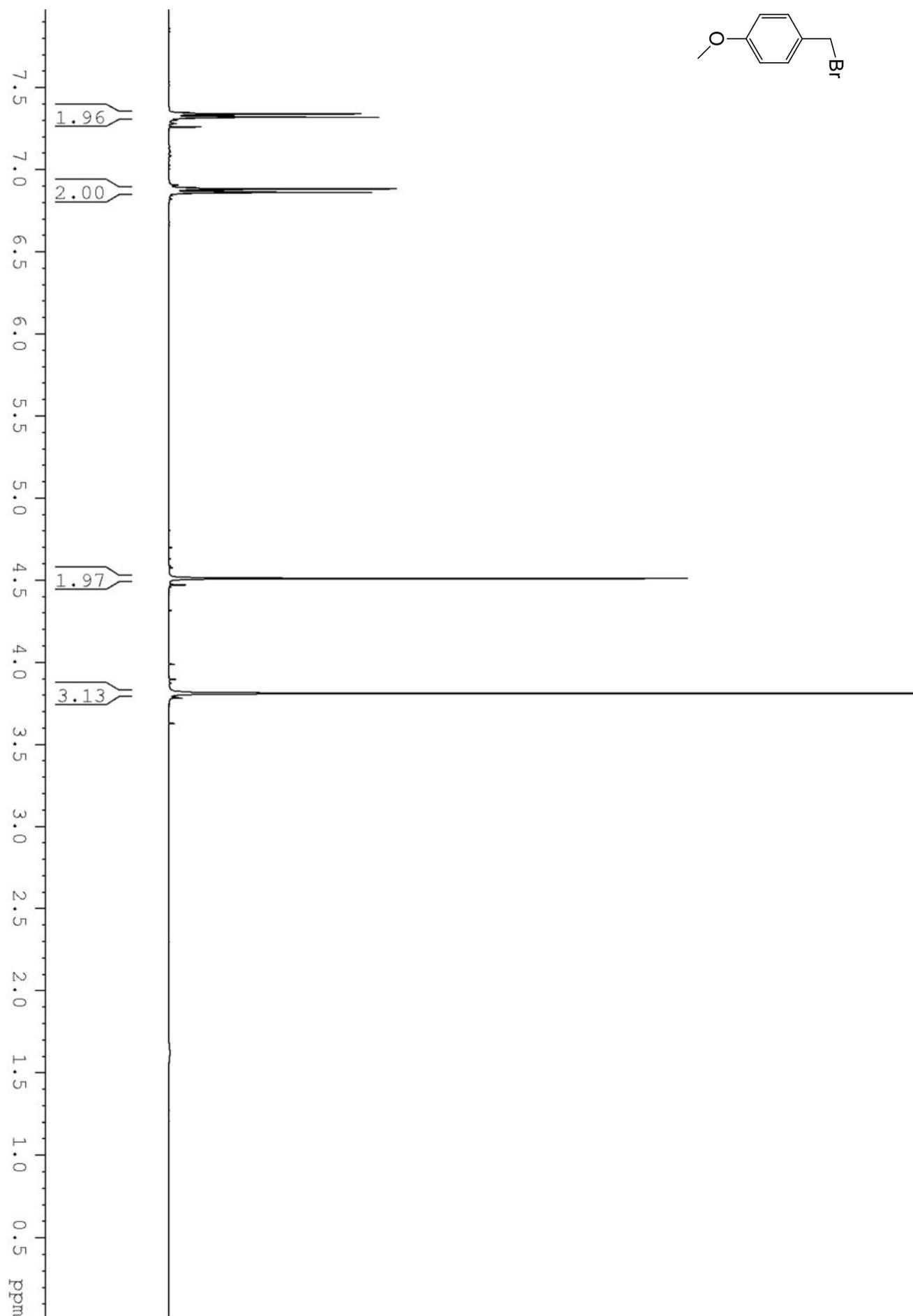
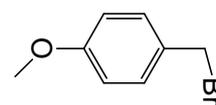
7. Spektrenanhang



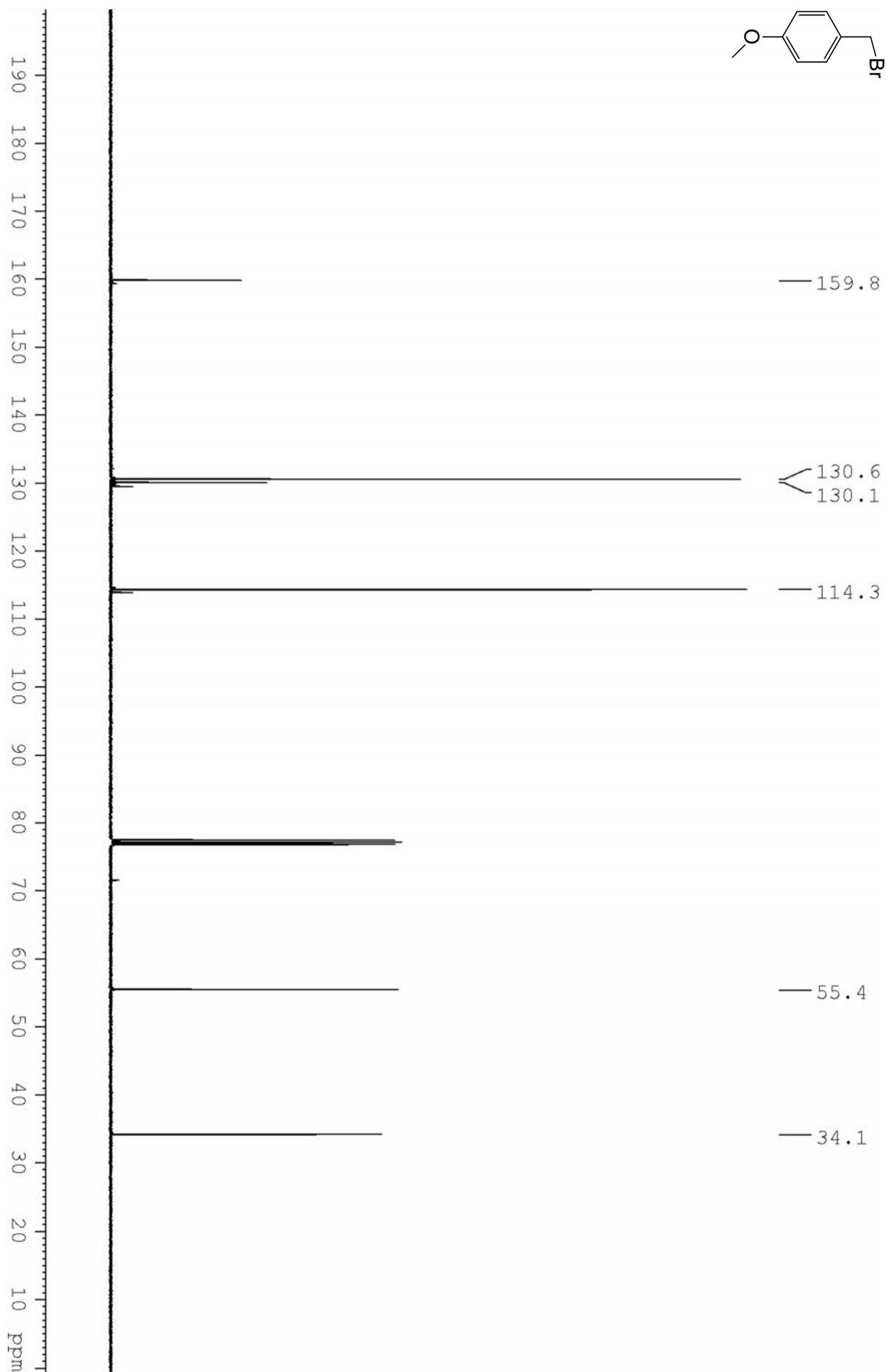
7. Spektrenanhang



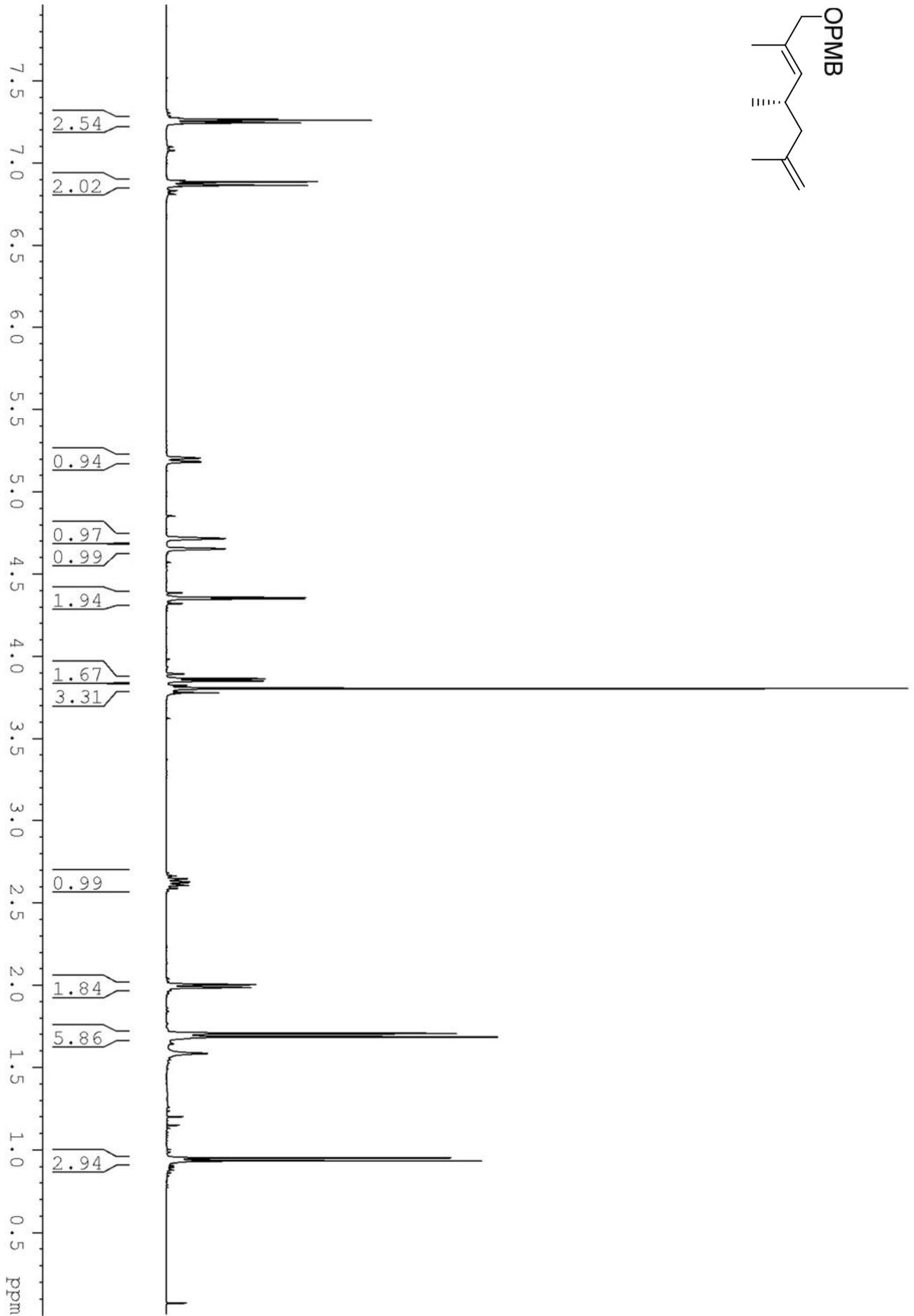
7. Spektrenanhang



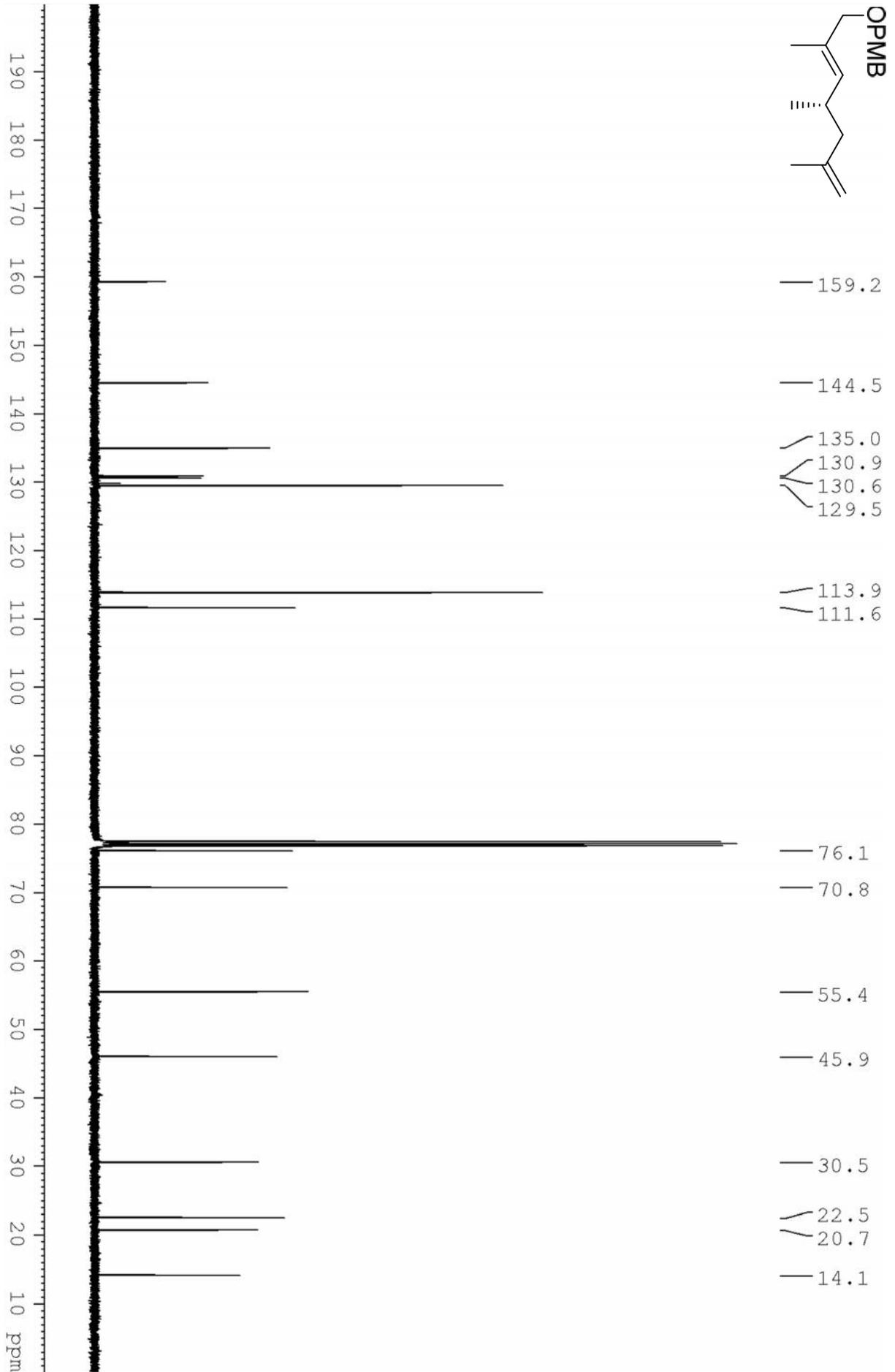
7. Spektrenanhang



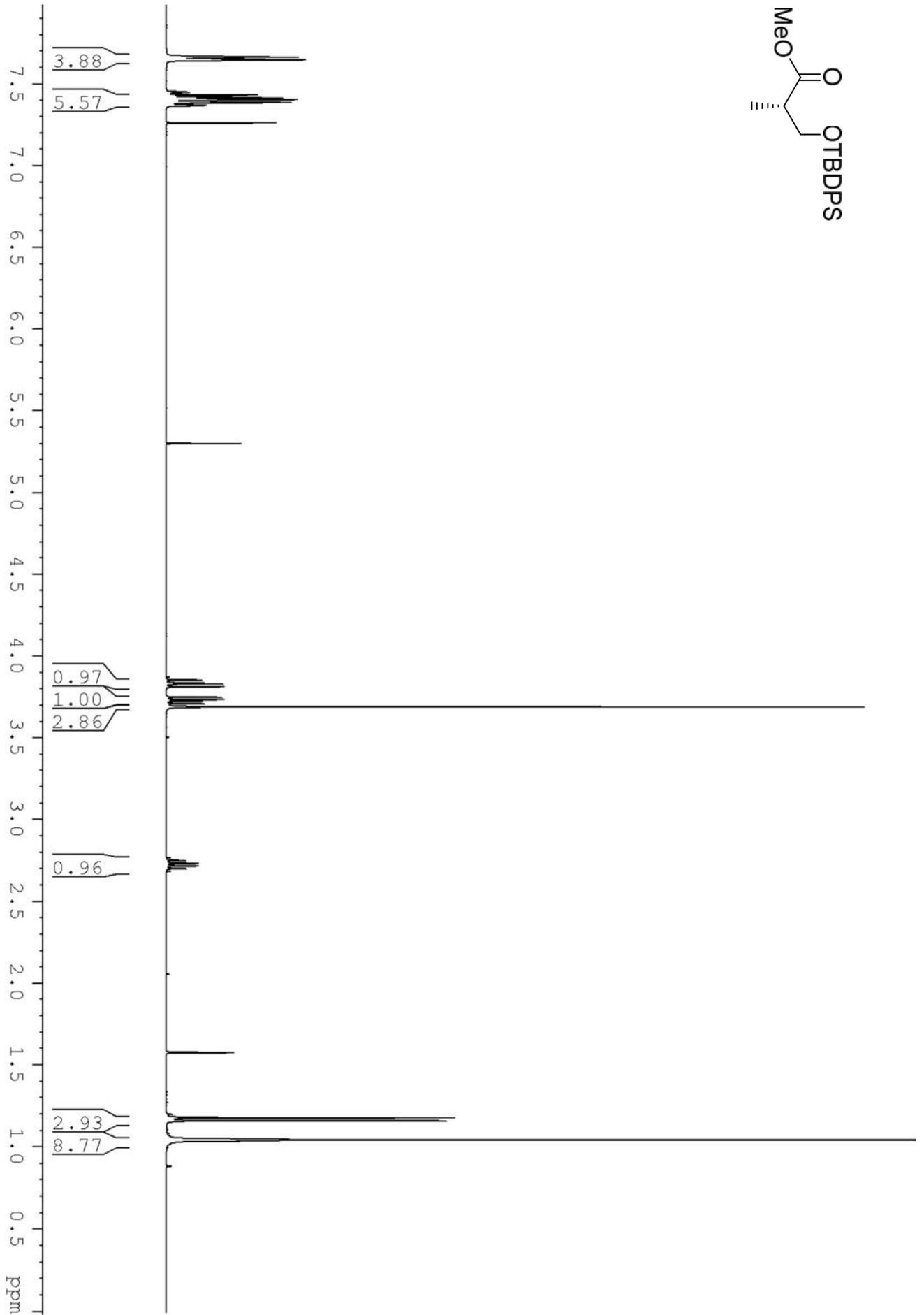
7. Spektrenanhang



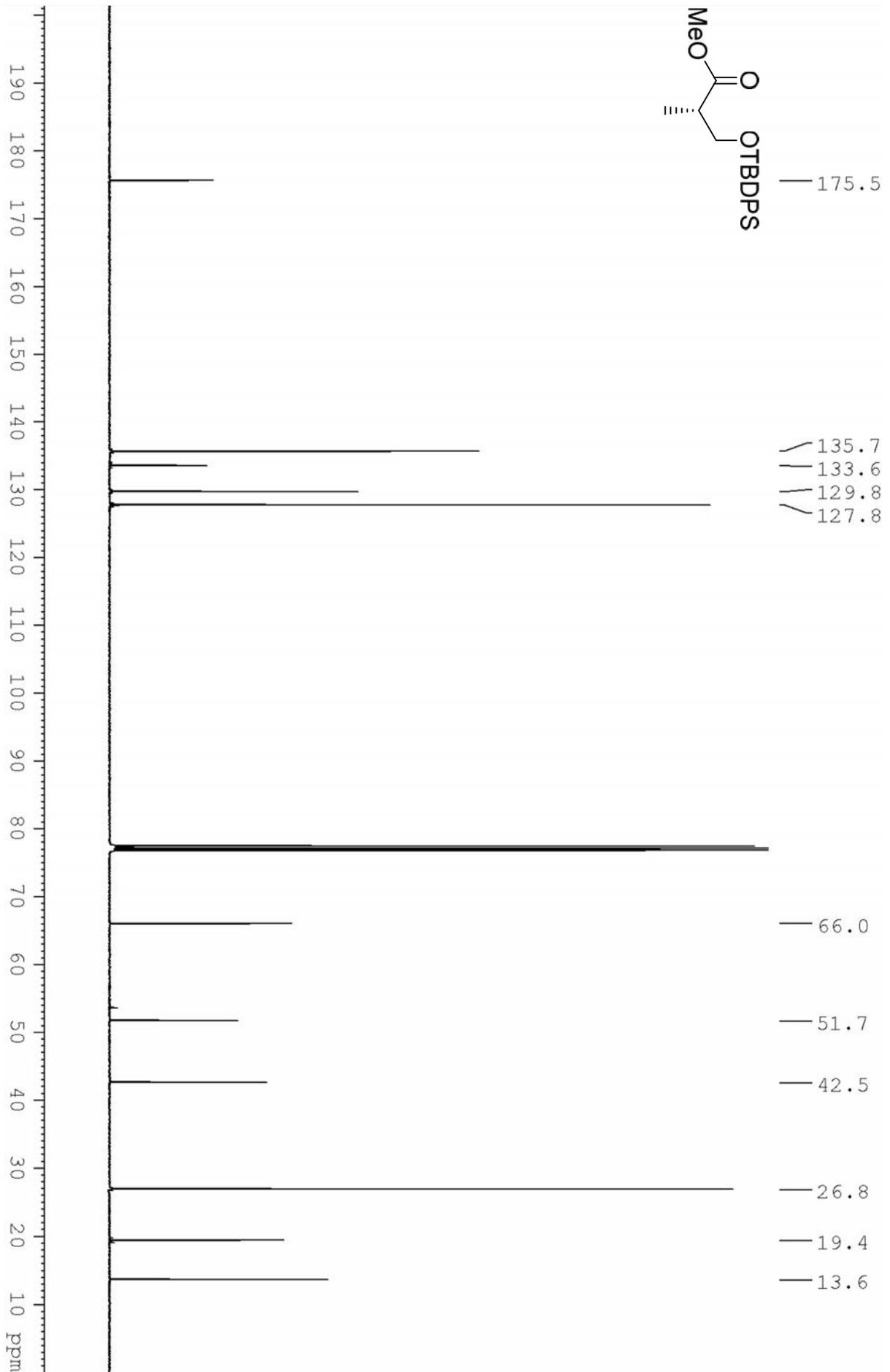
7. Spektrenanhang



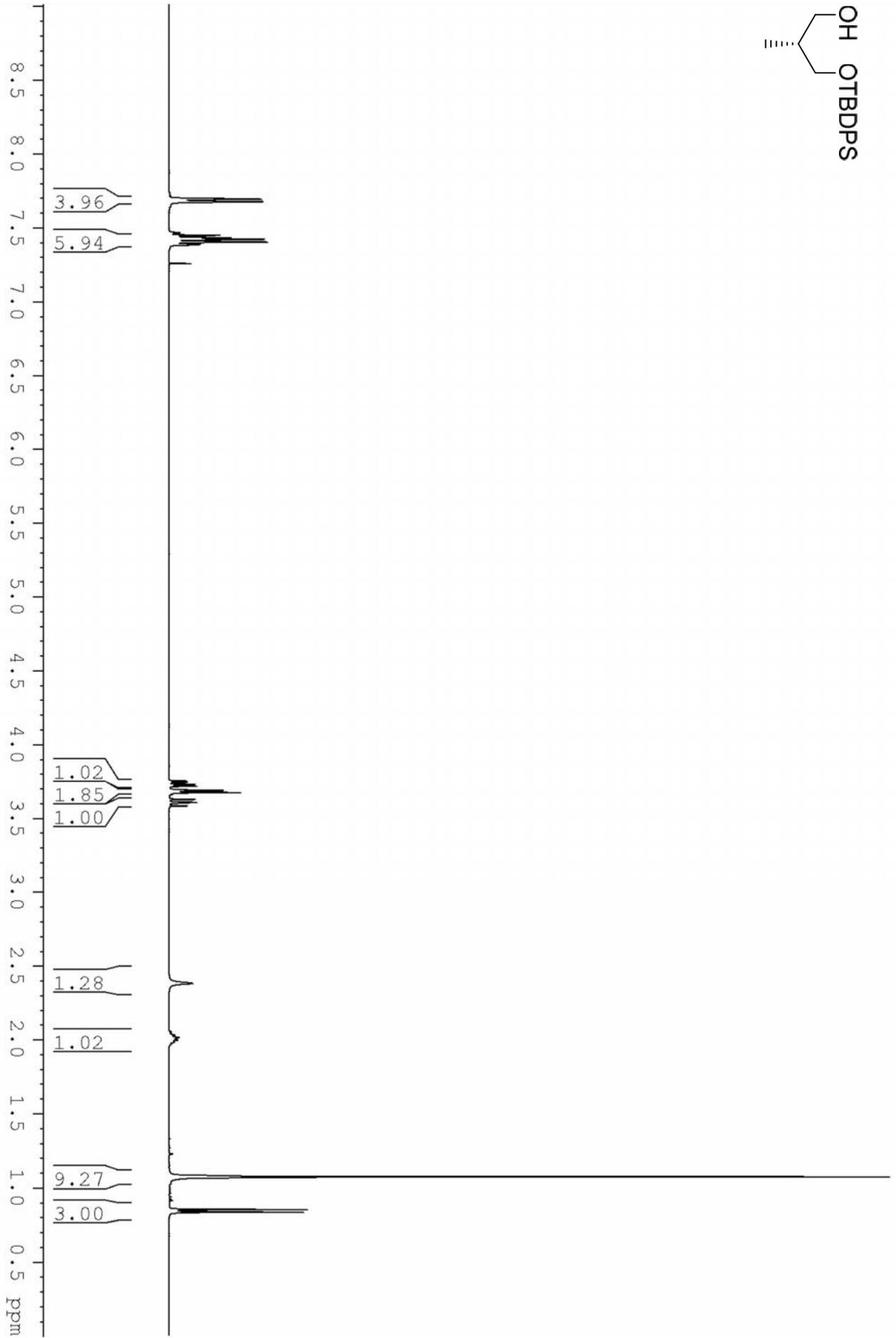
7. Spektrenanhang



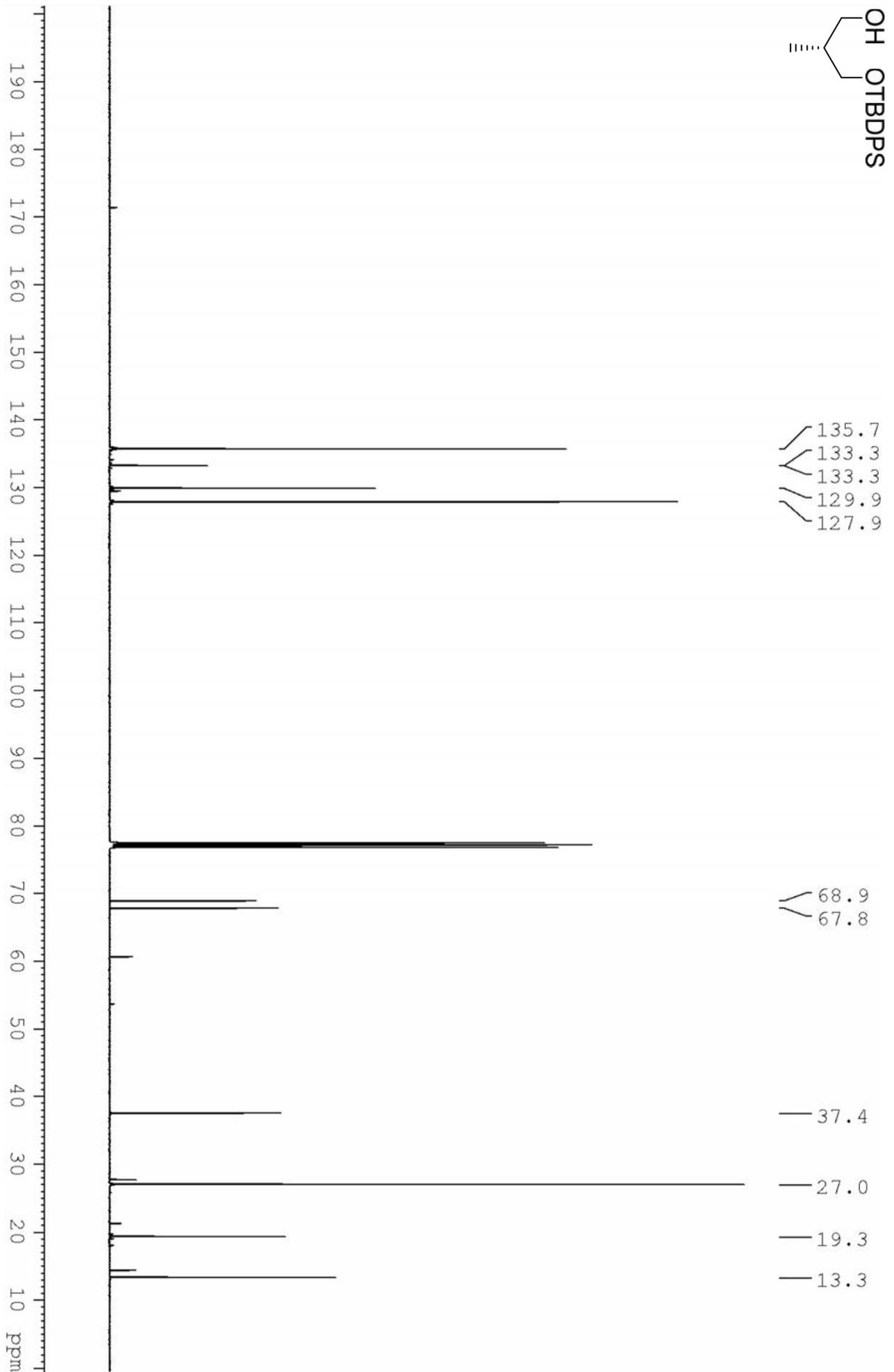
7. Spektrenanhang



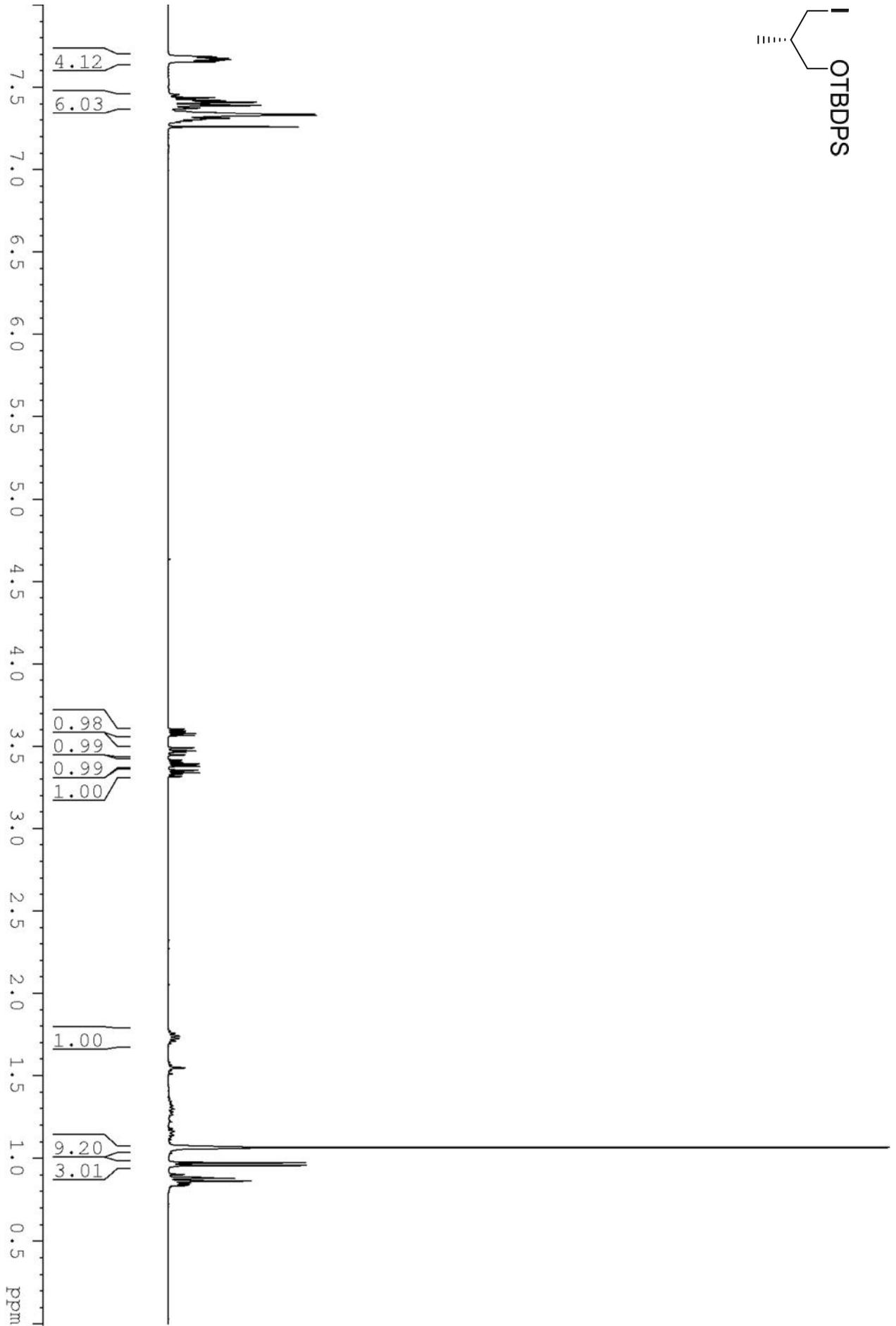
7. Spektrenanhang



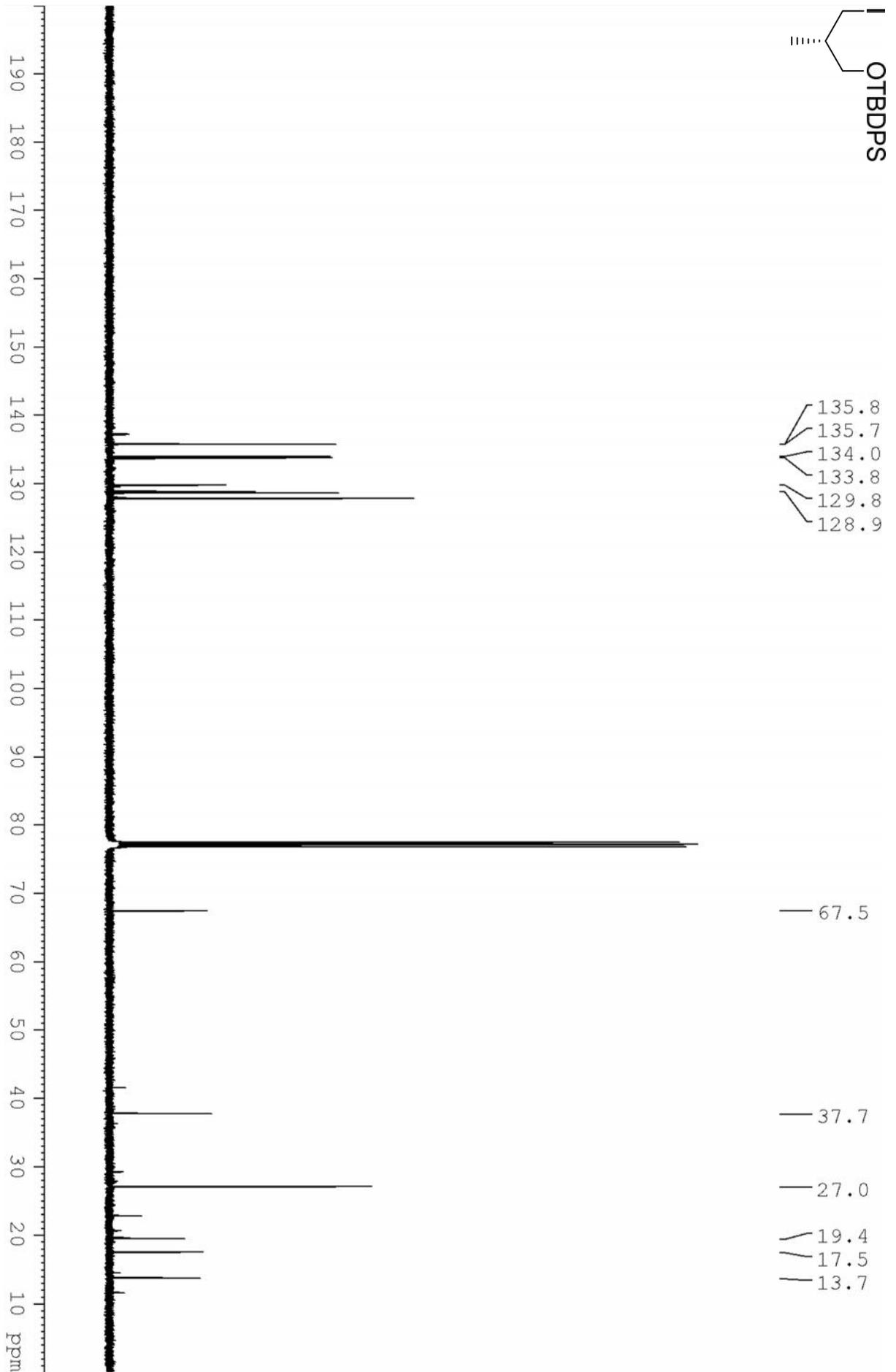
7. Spektrenanhang



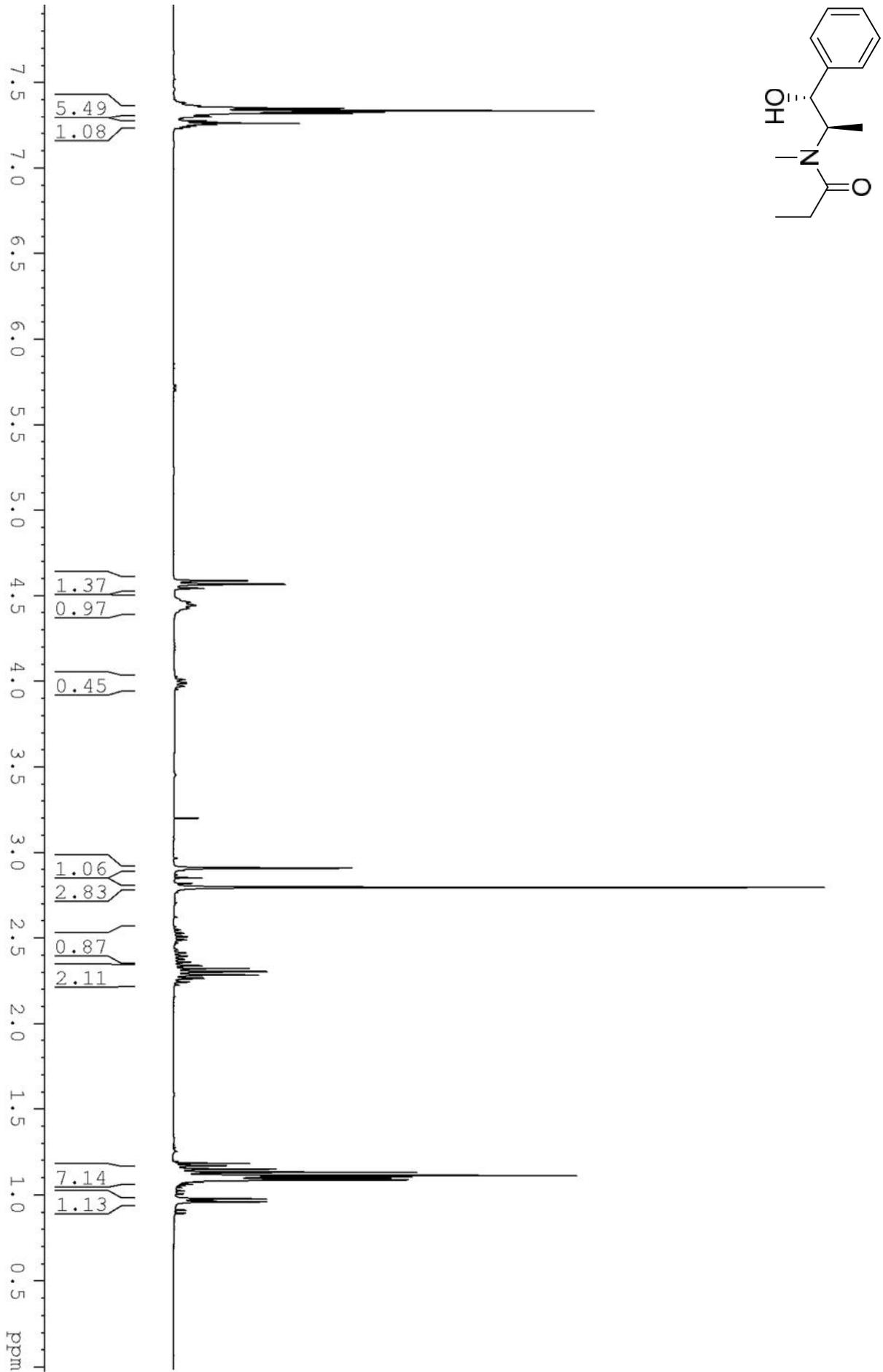
7. Spektrenanhang



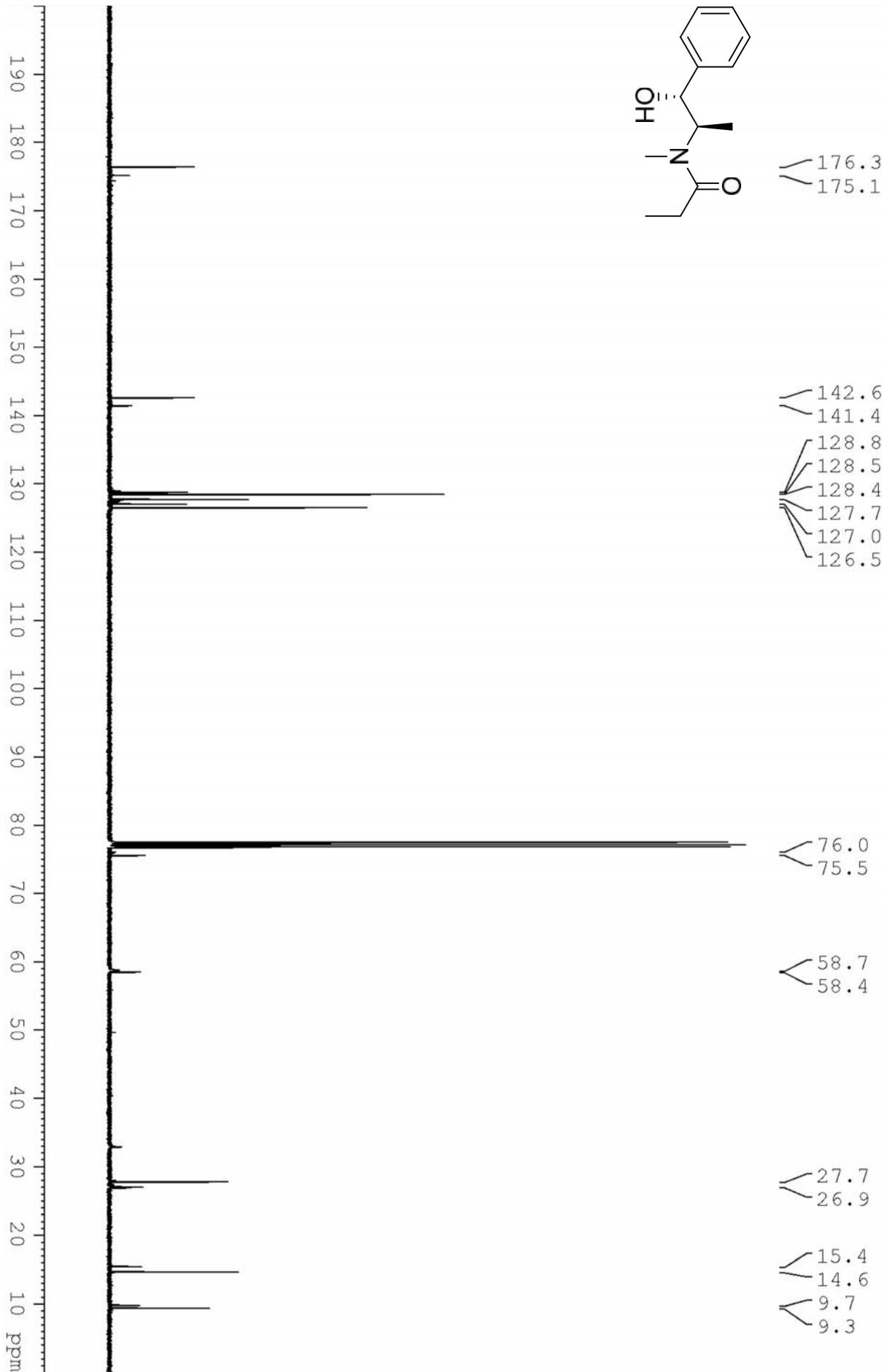
7. Spektrenanhang



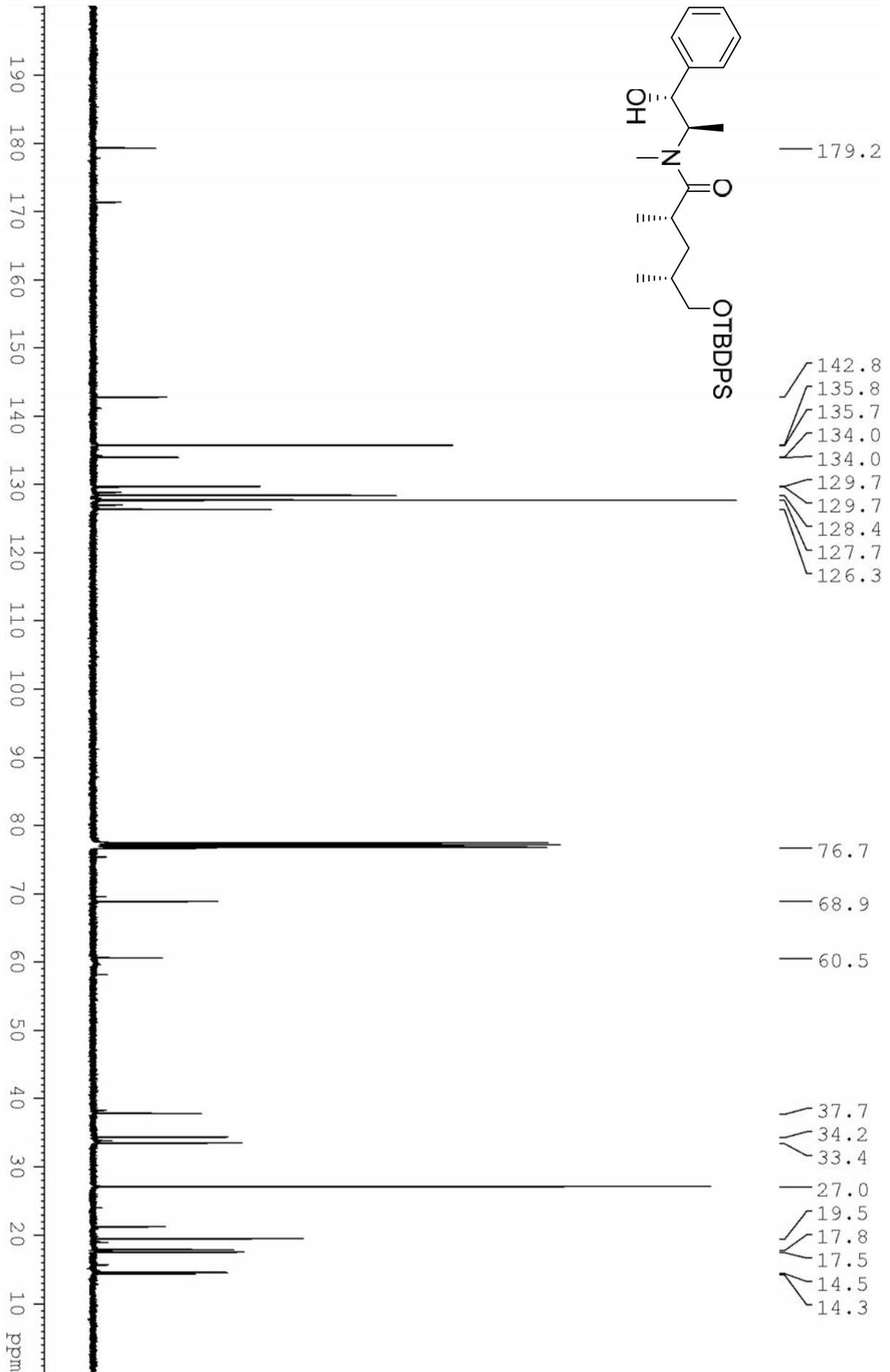
7. Spektrenanhang



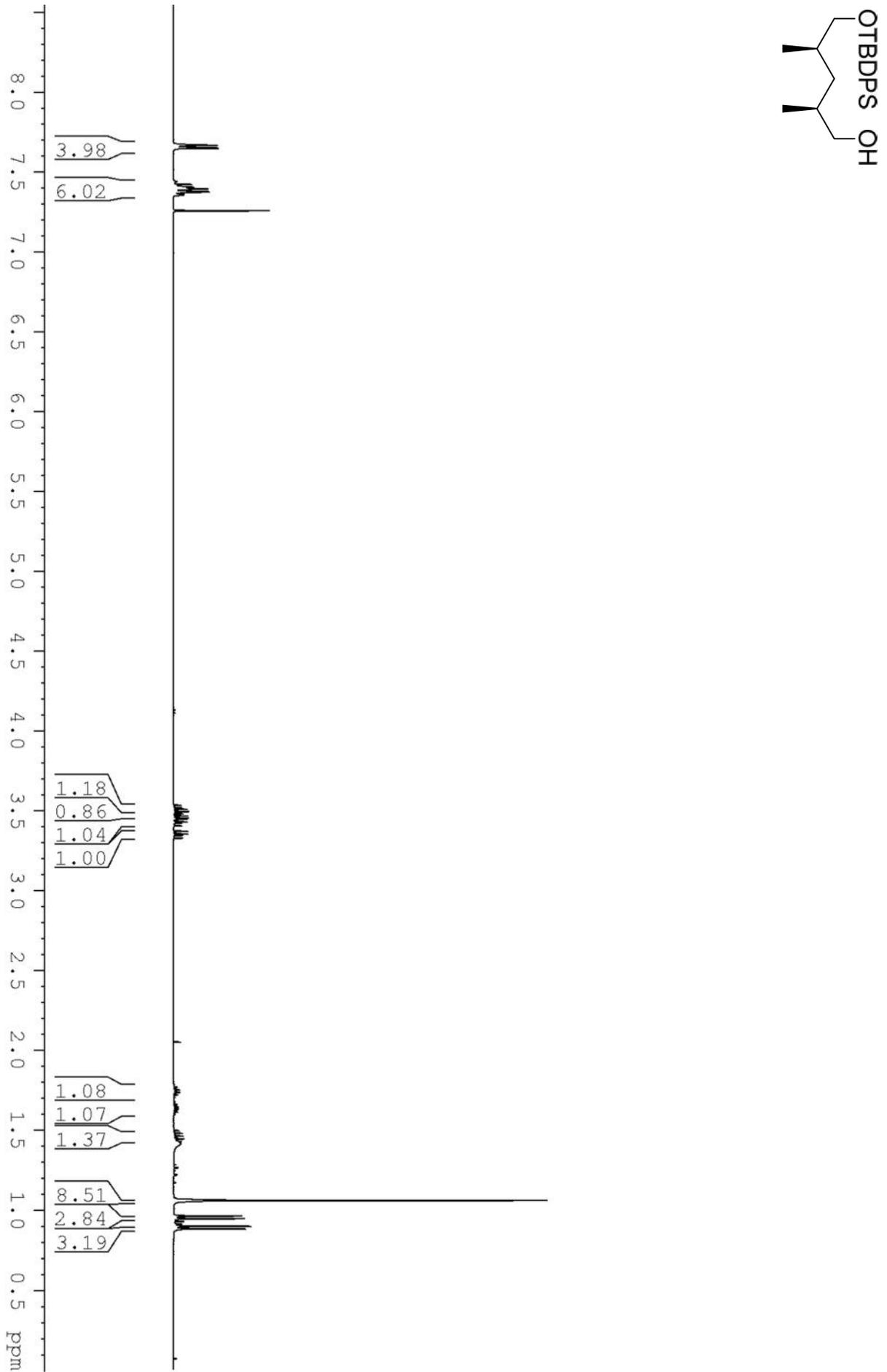
7. Spektrenanhang



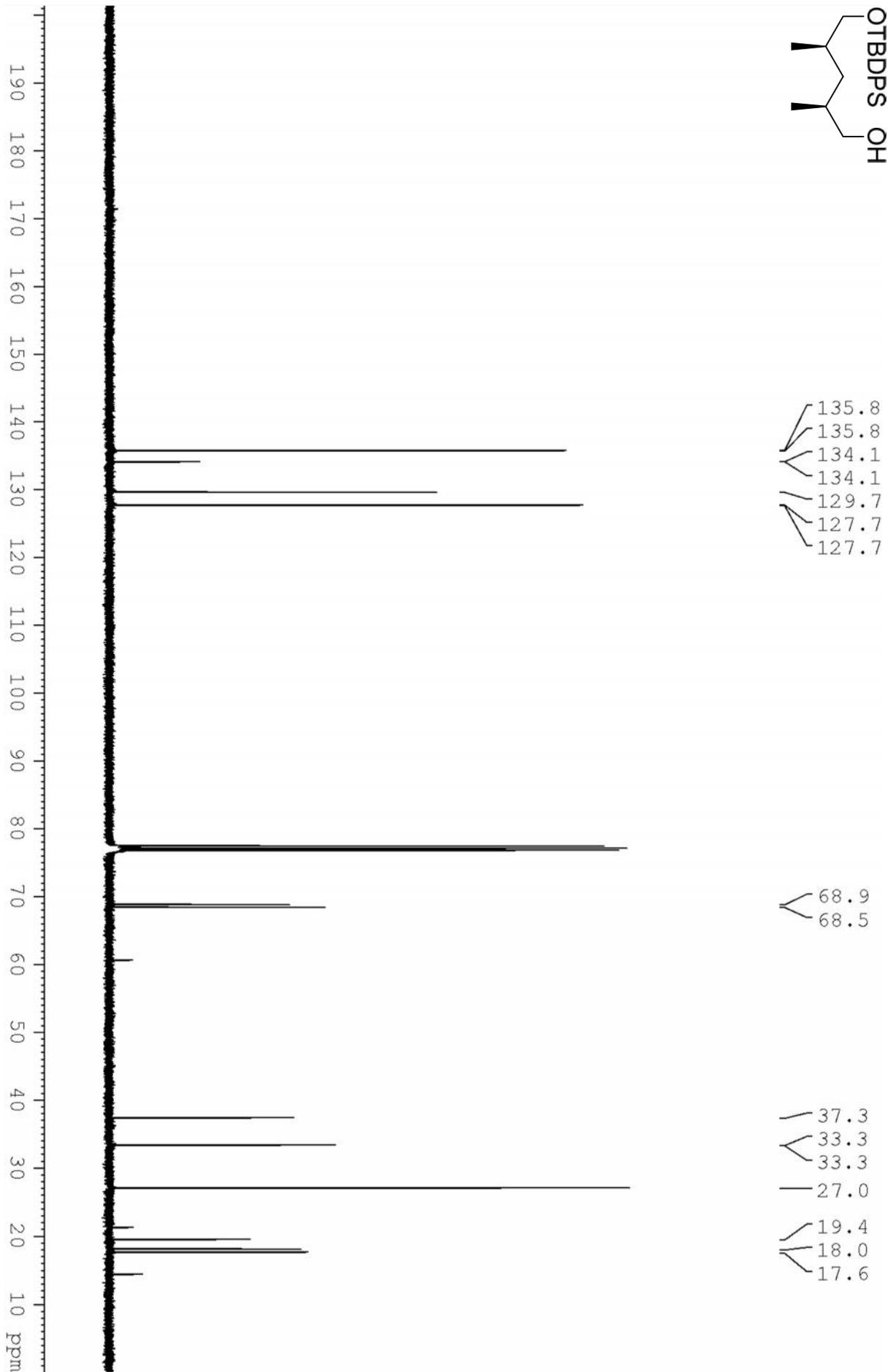
7. Spektrenanhang



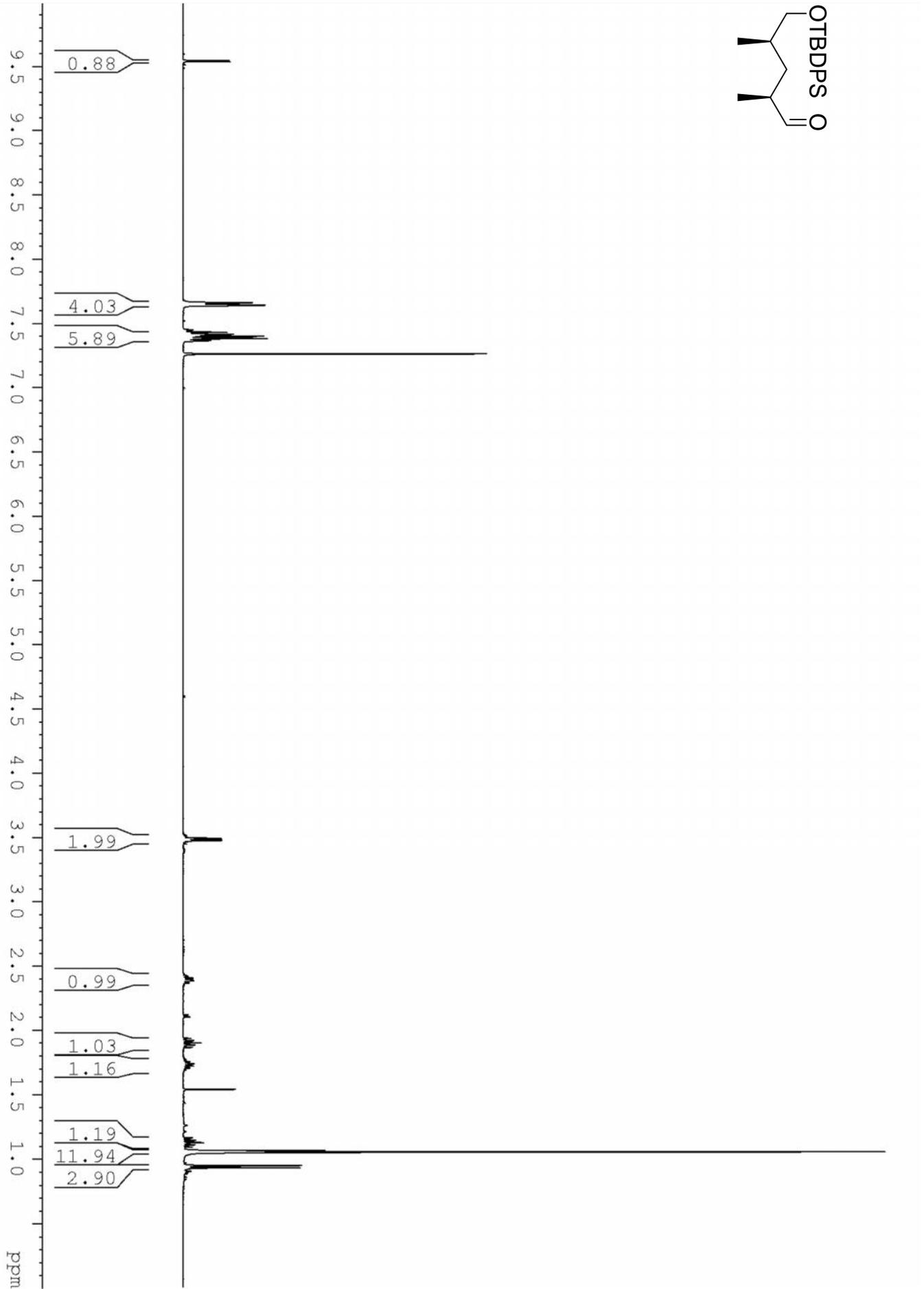
7. Spektrenanhang



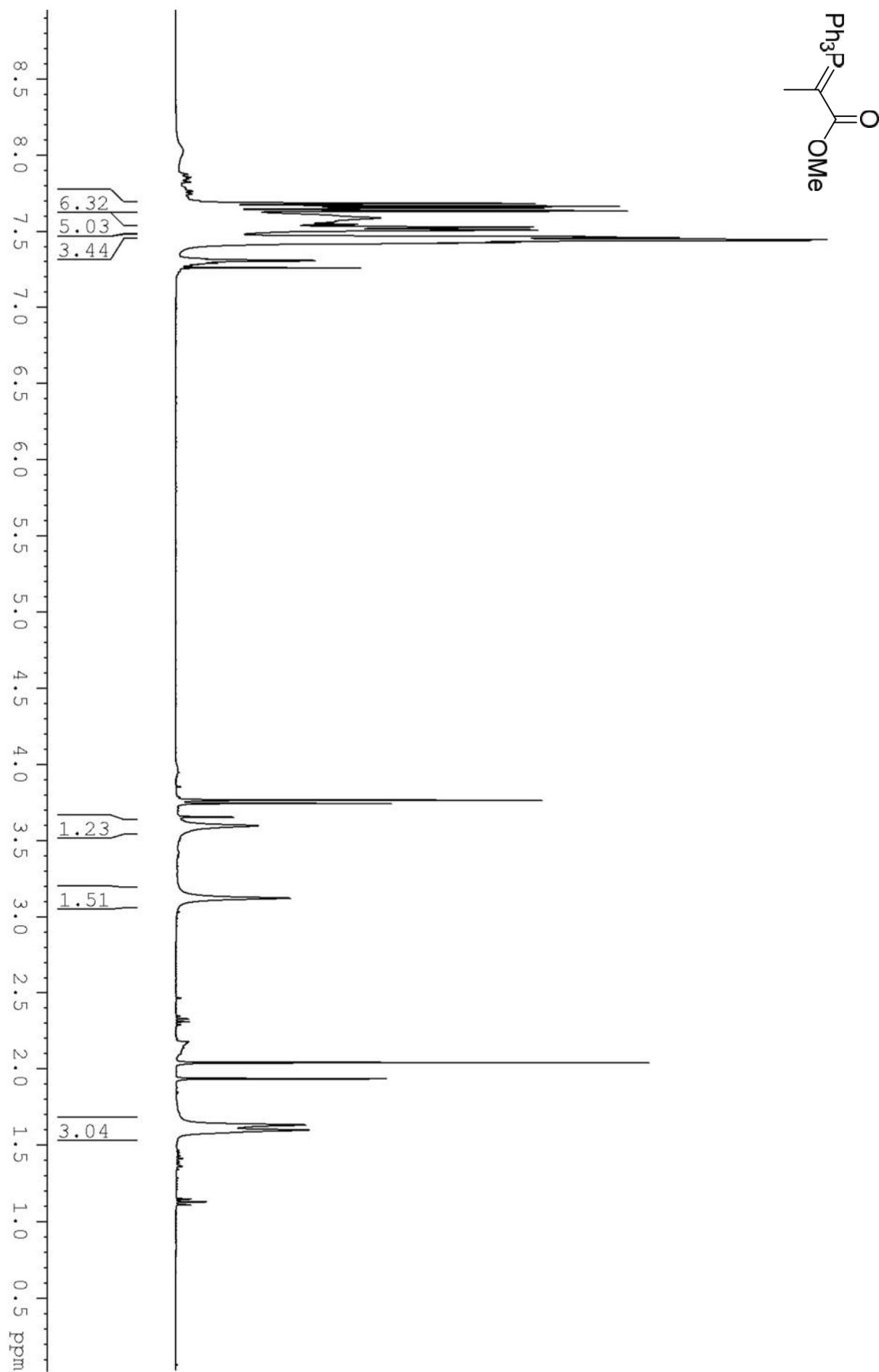
7. Spektrenanhang



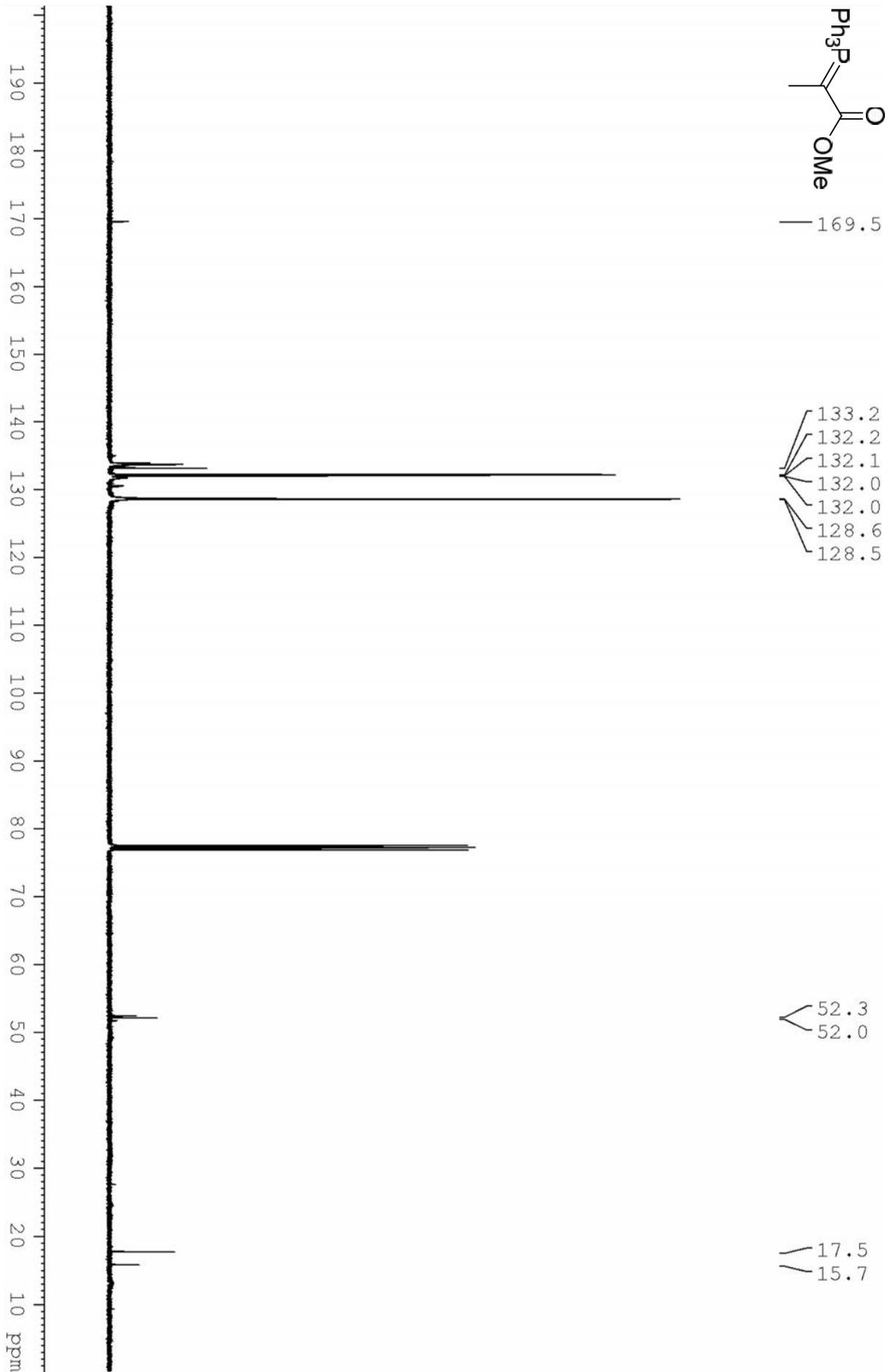
7. Spektrenanhang



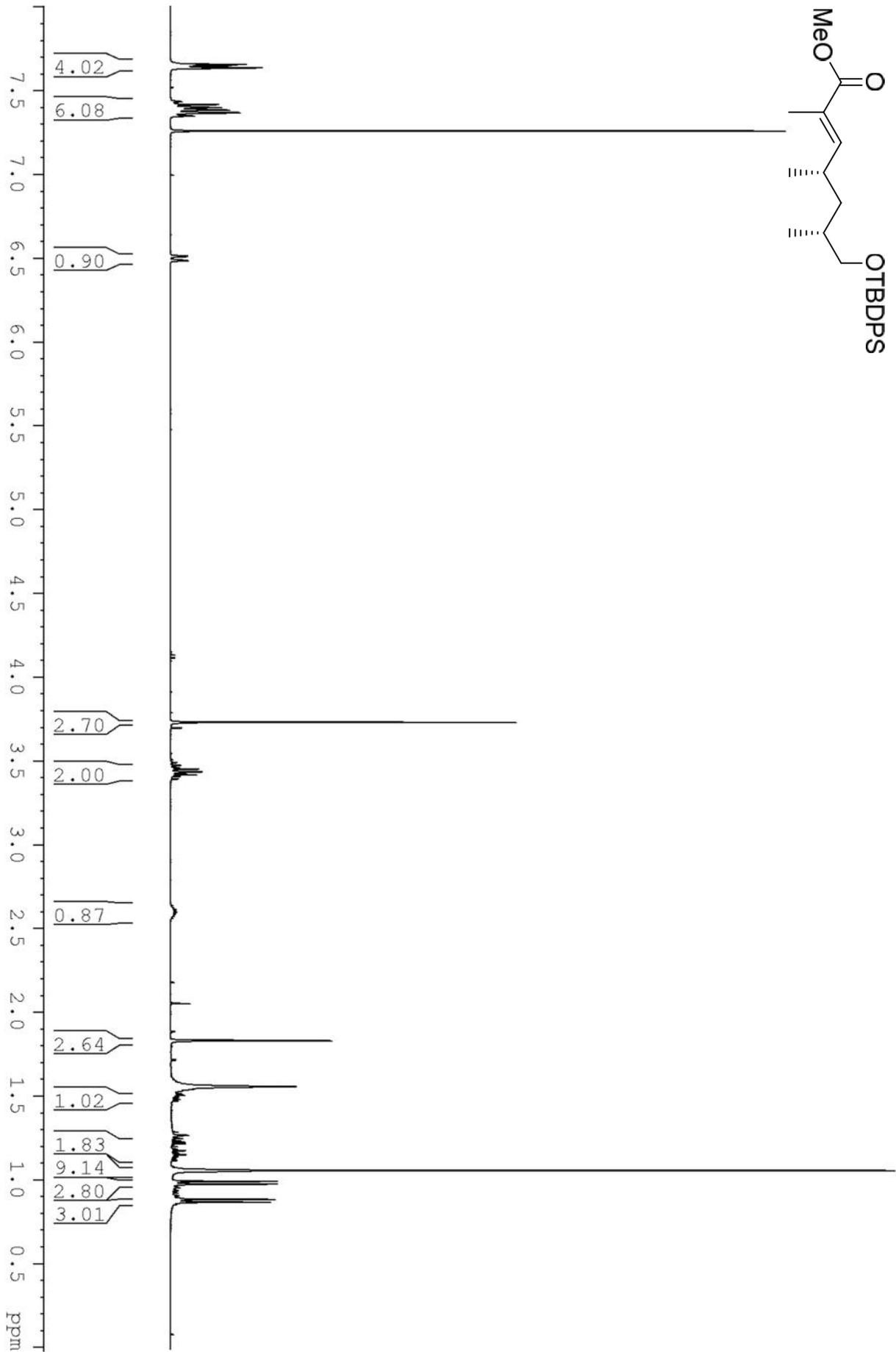
7. Spektrenanhang



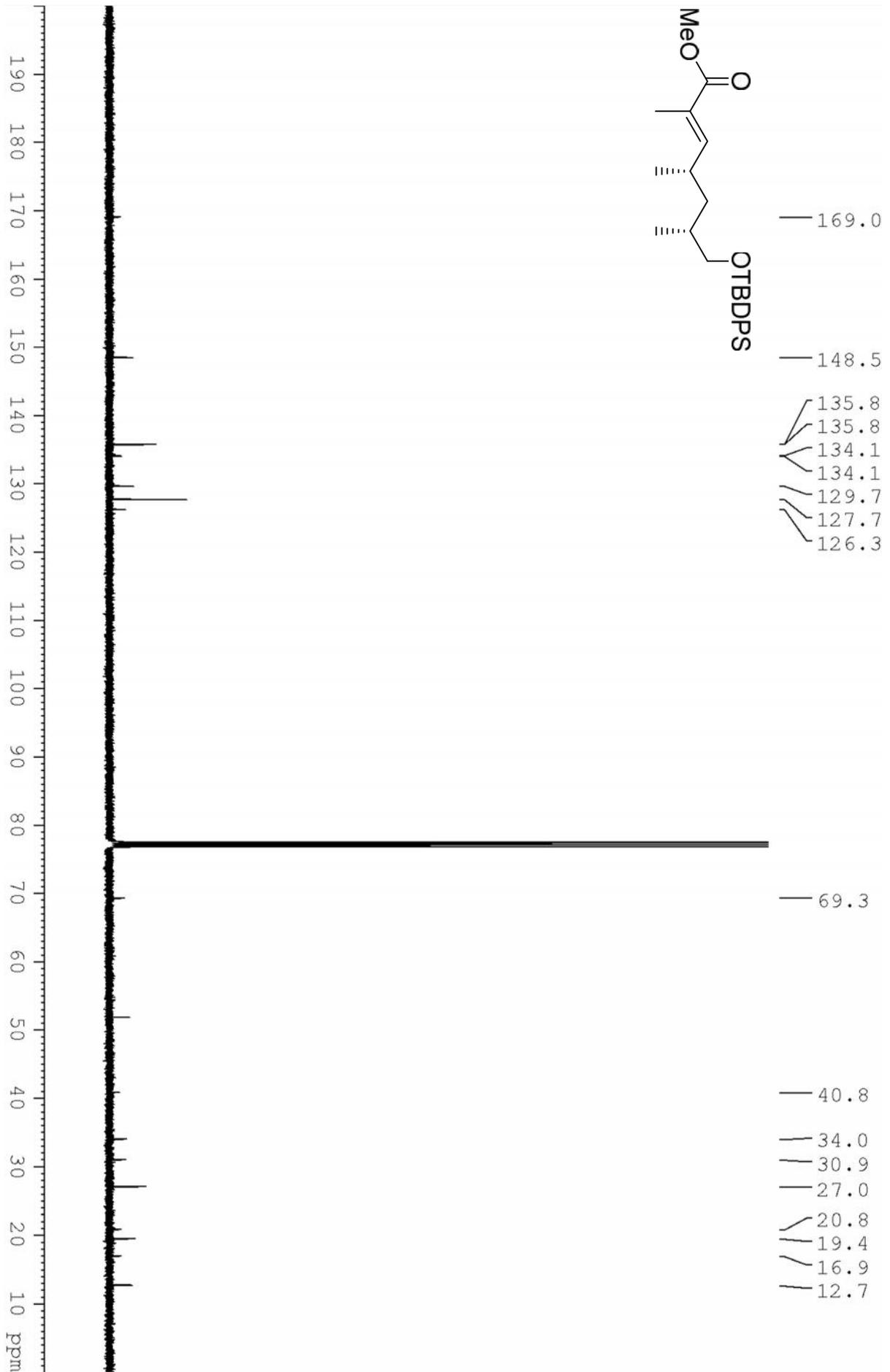
7. Spektrenanhang



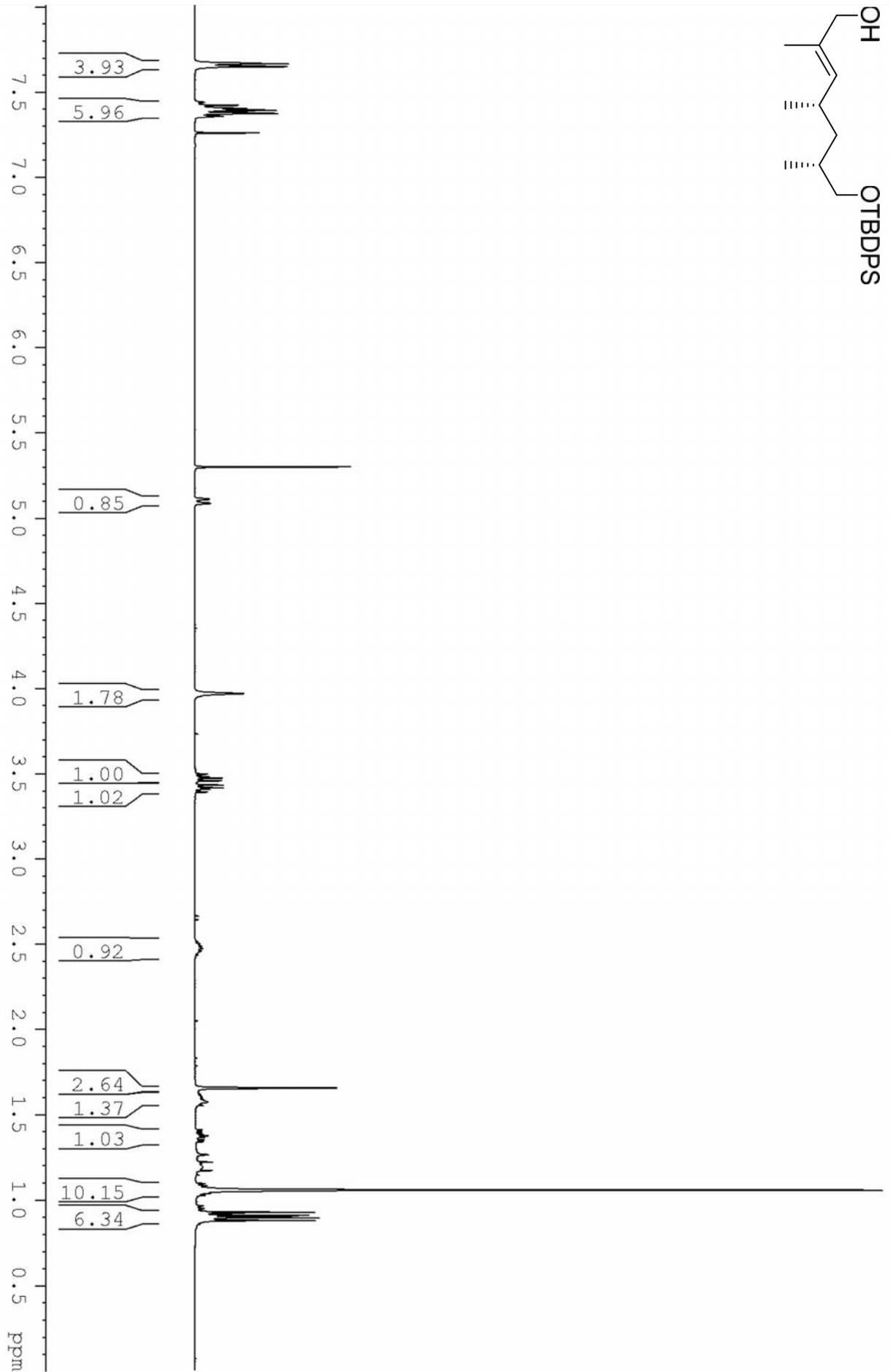
7. Spektrenanhang



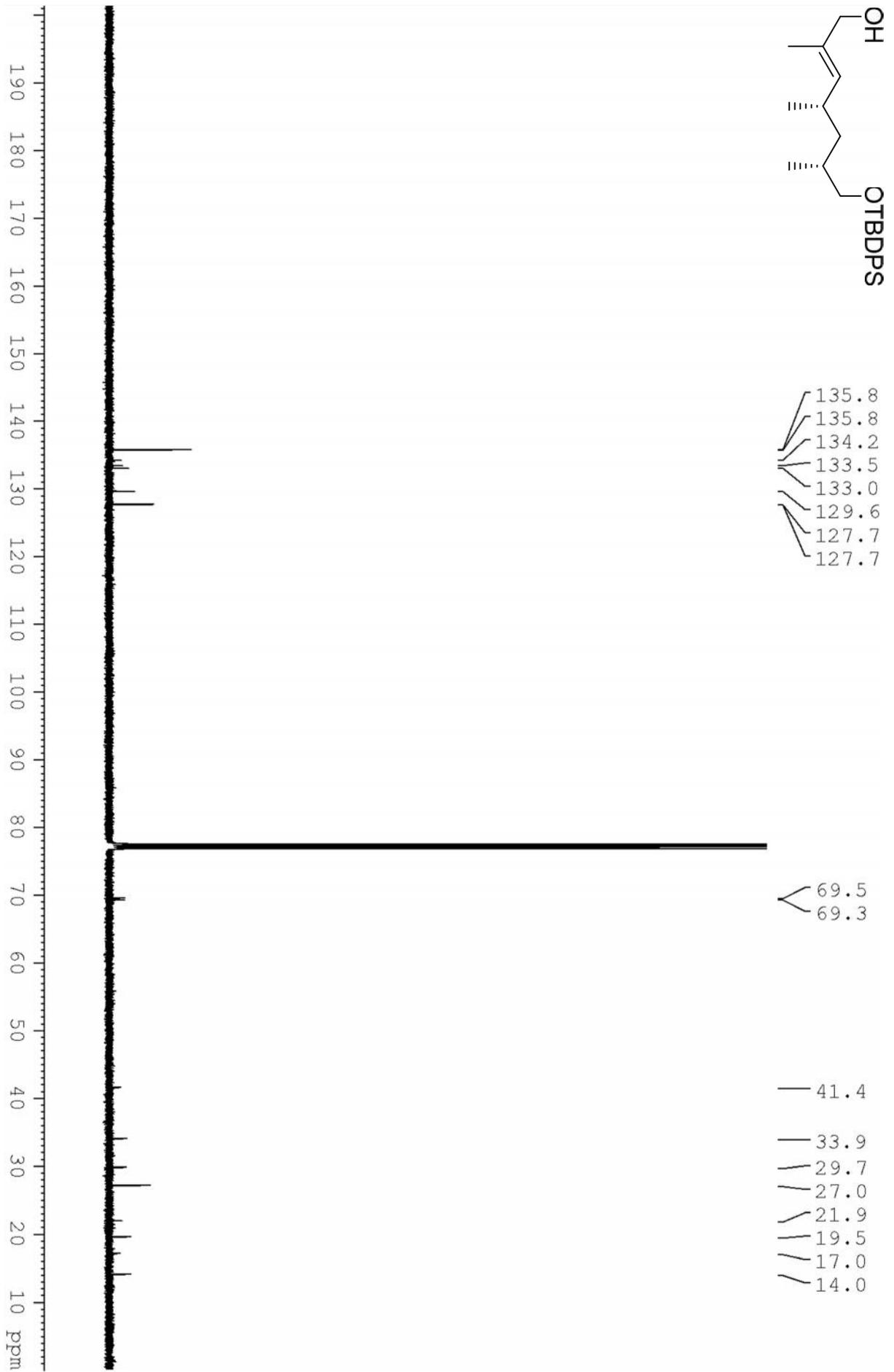
7. Spektrenanhang



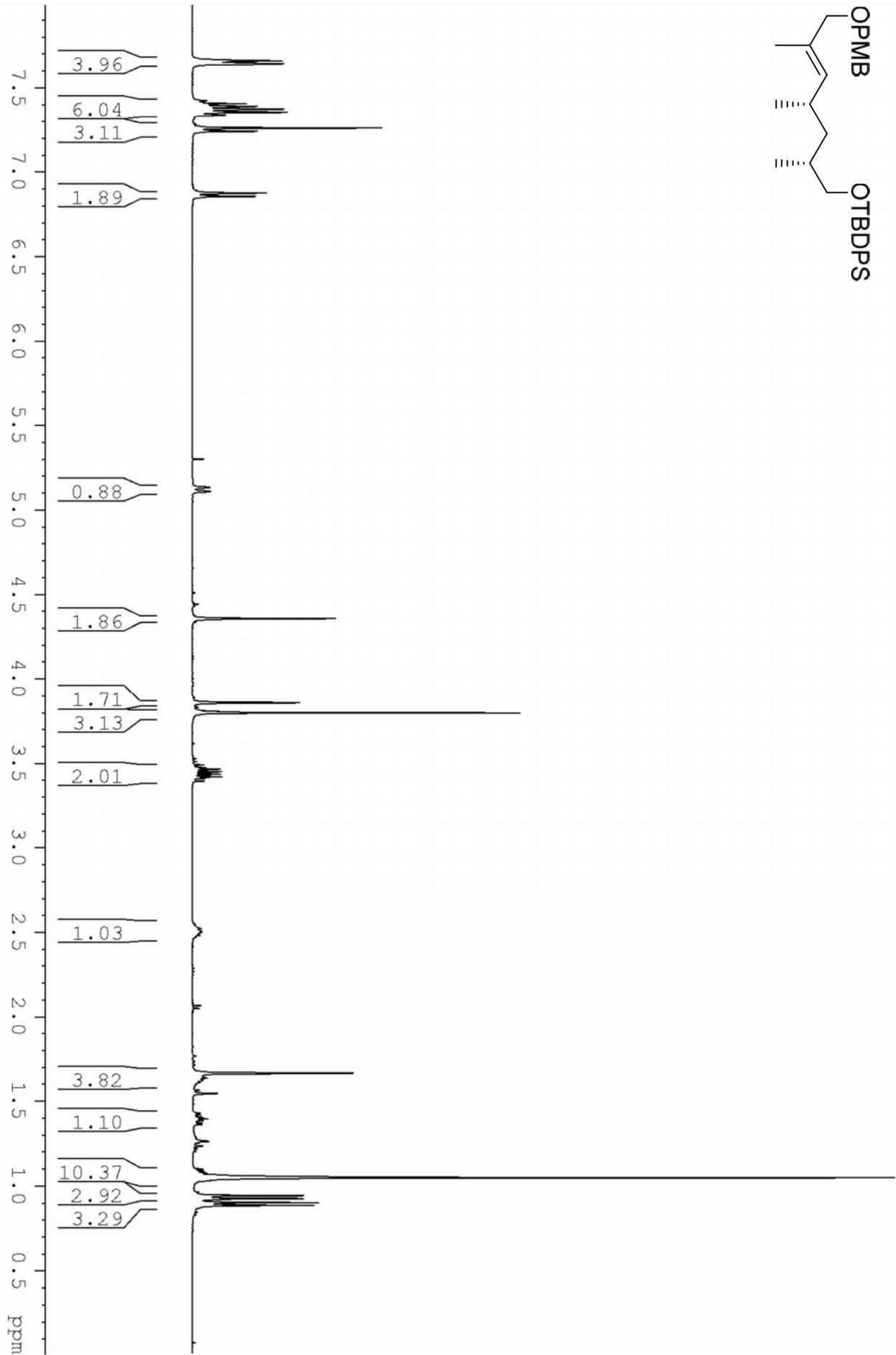
7. Spektrenanhang



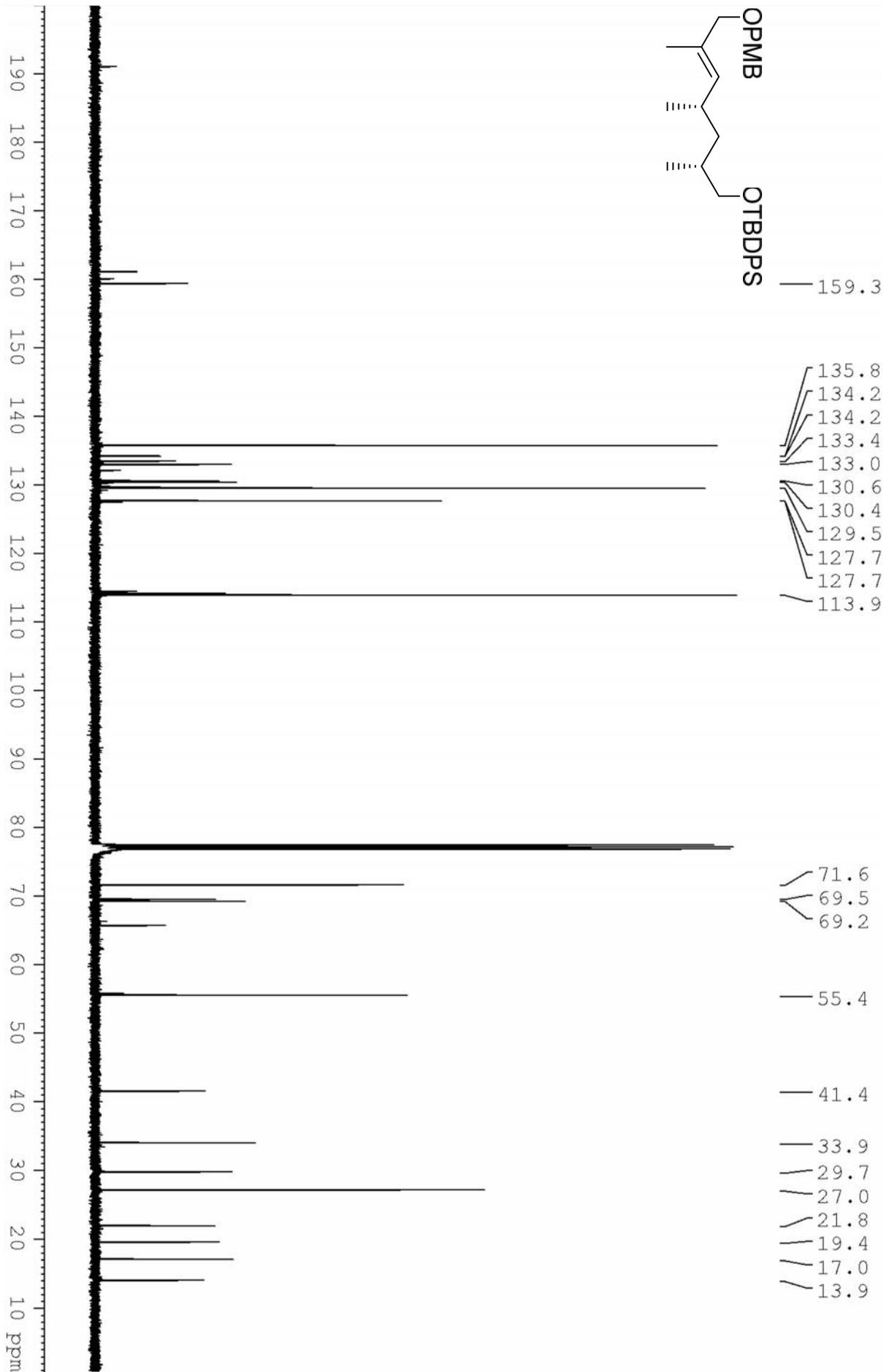
7. Spektrenanhang



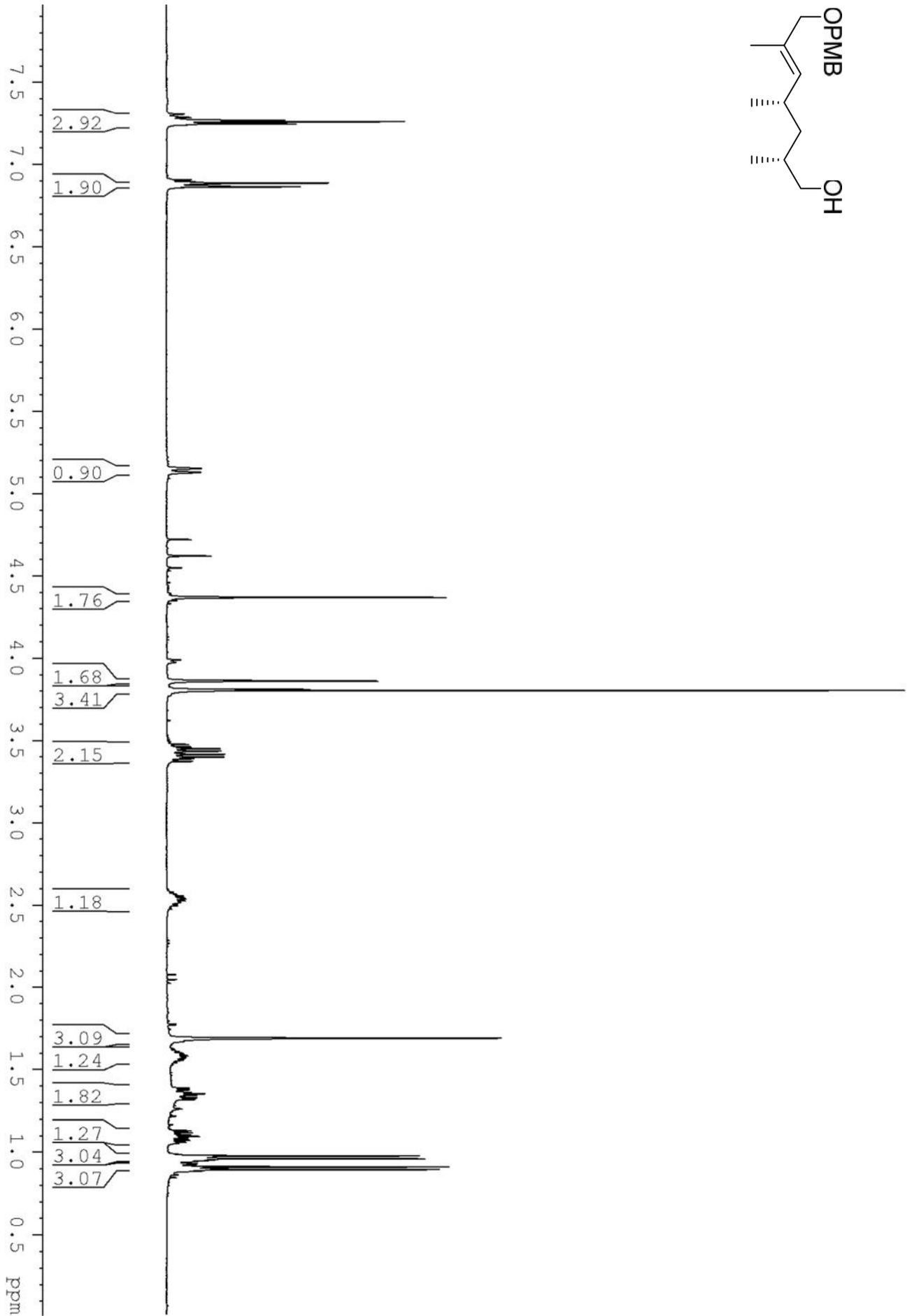
7. Spektrenanhang



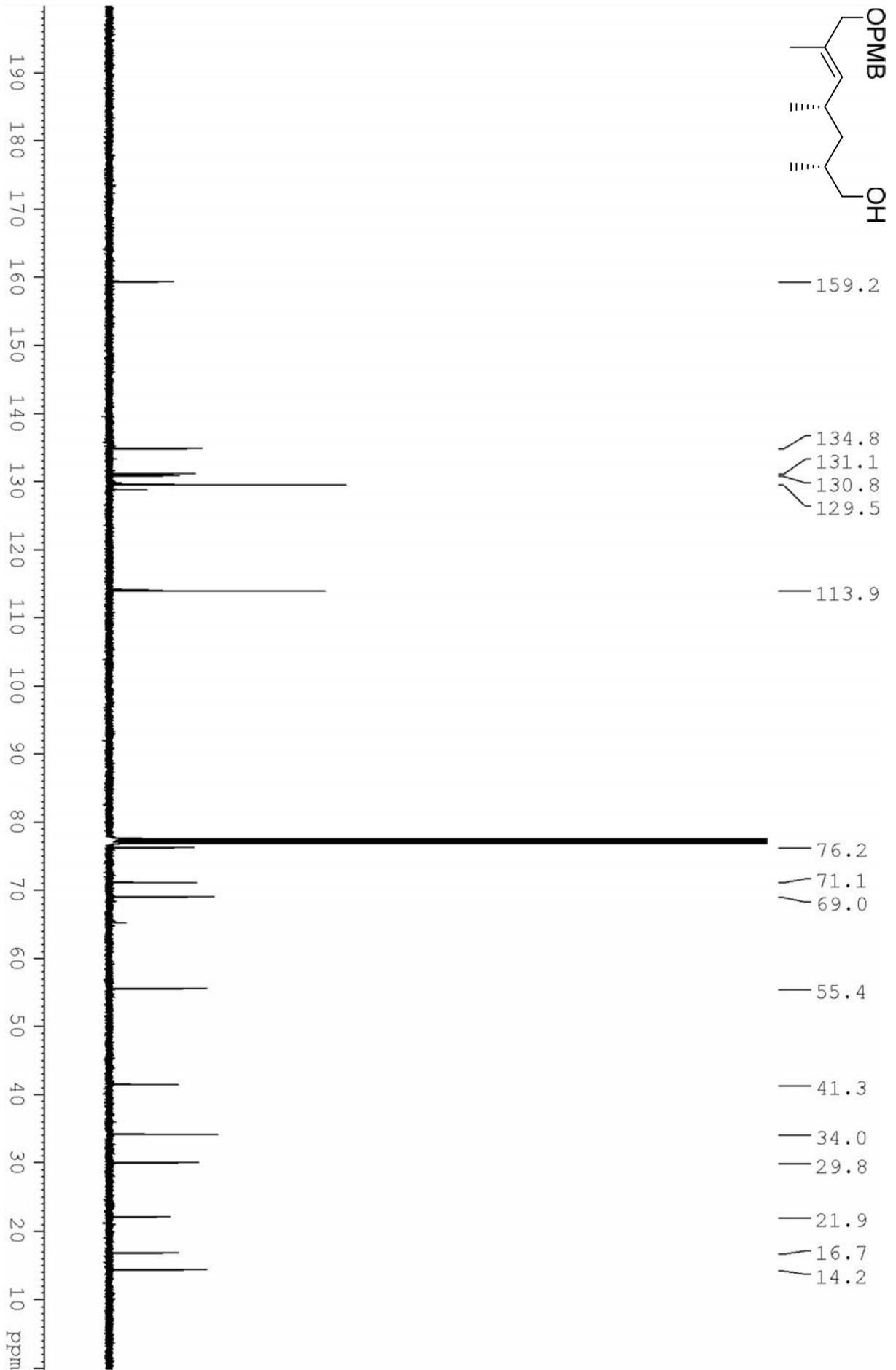
7. Spektrenanhang



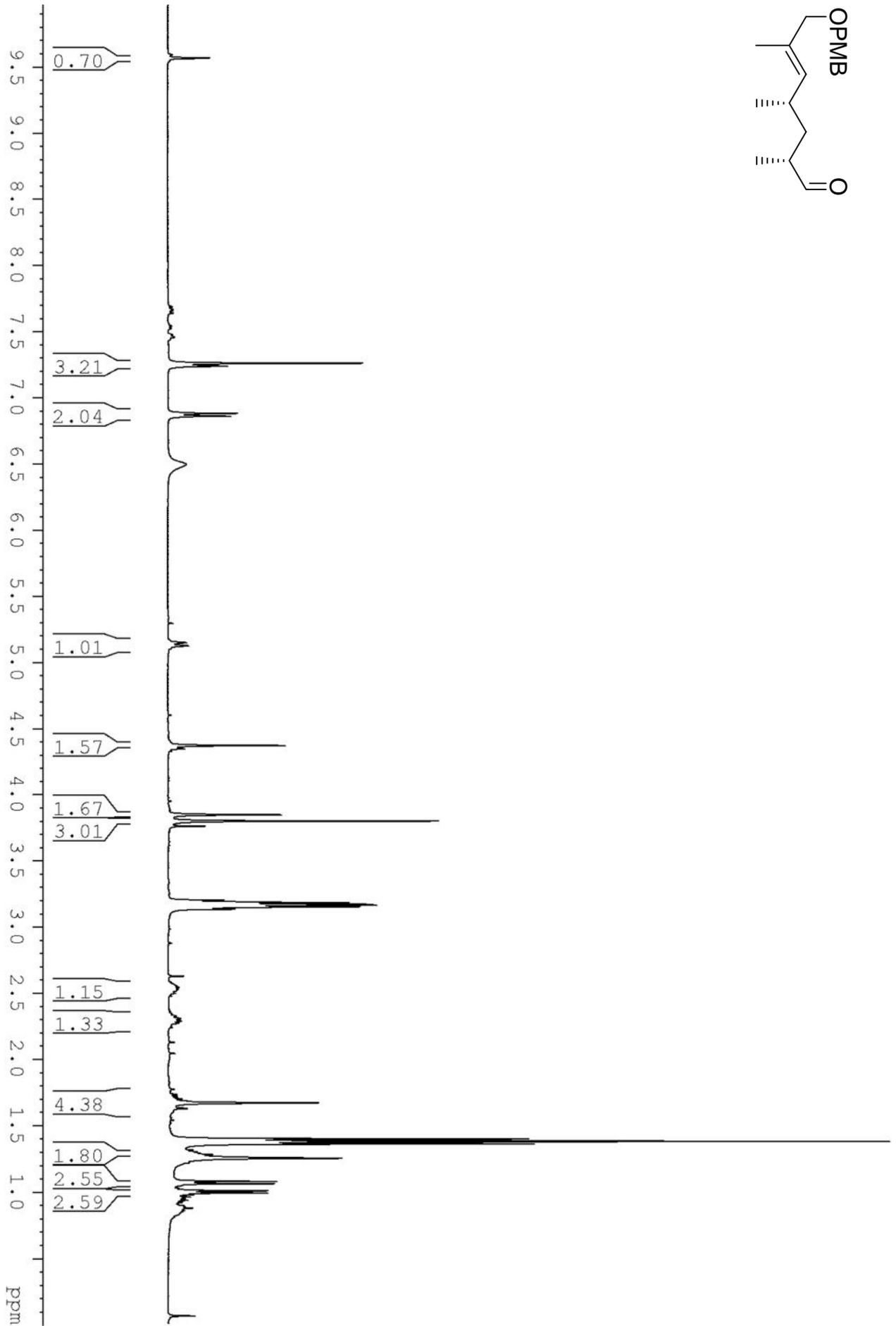
7. Spektrenanhang



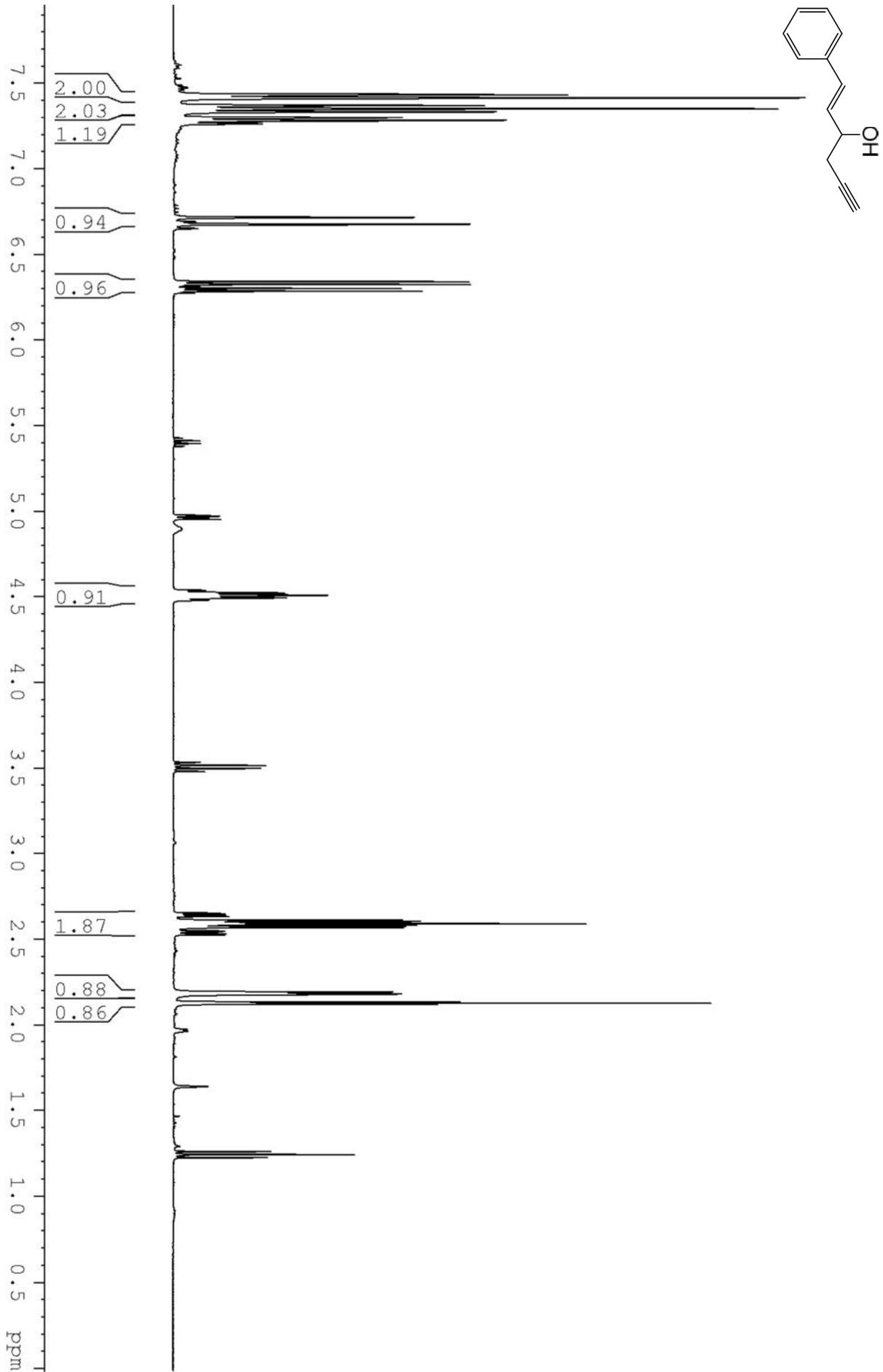
7. Spektrenanhang



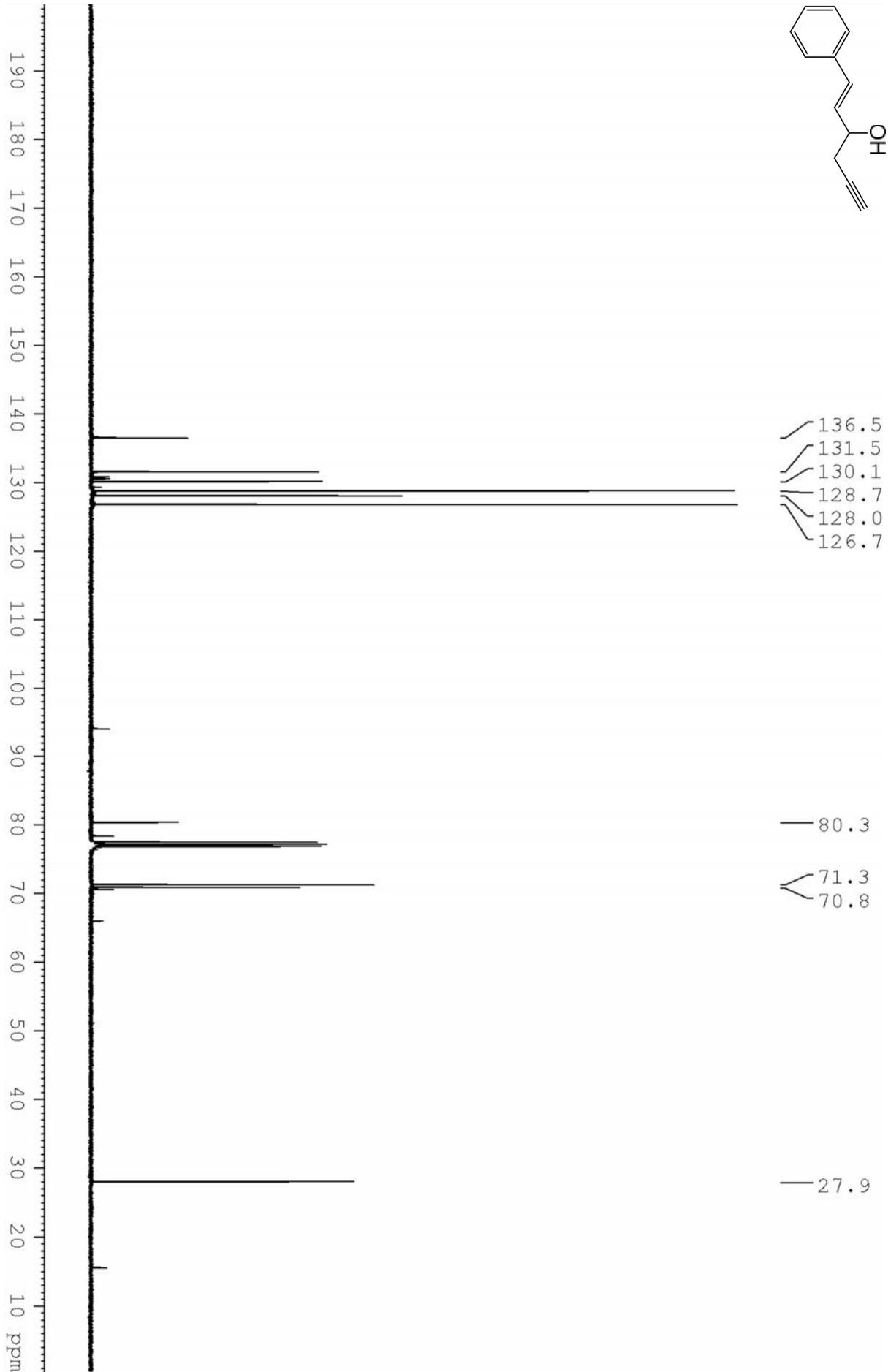
7. Spektrenanhang



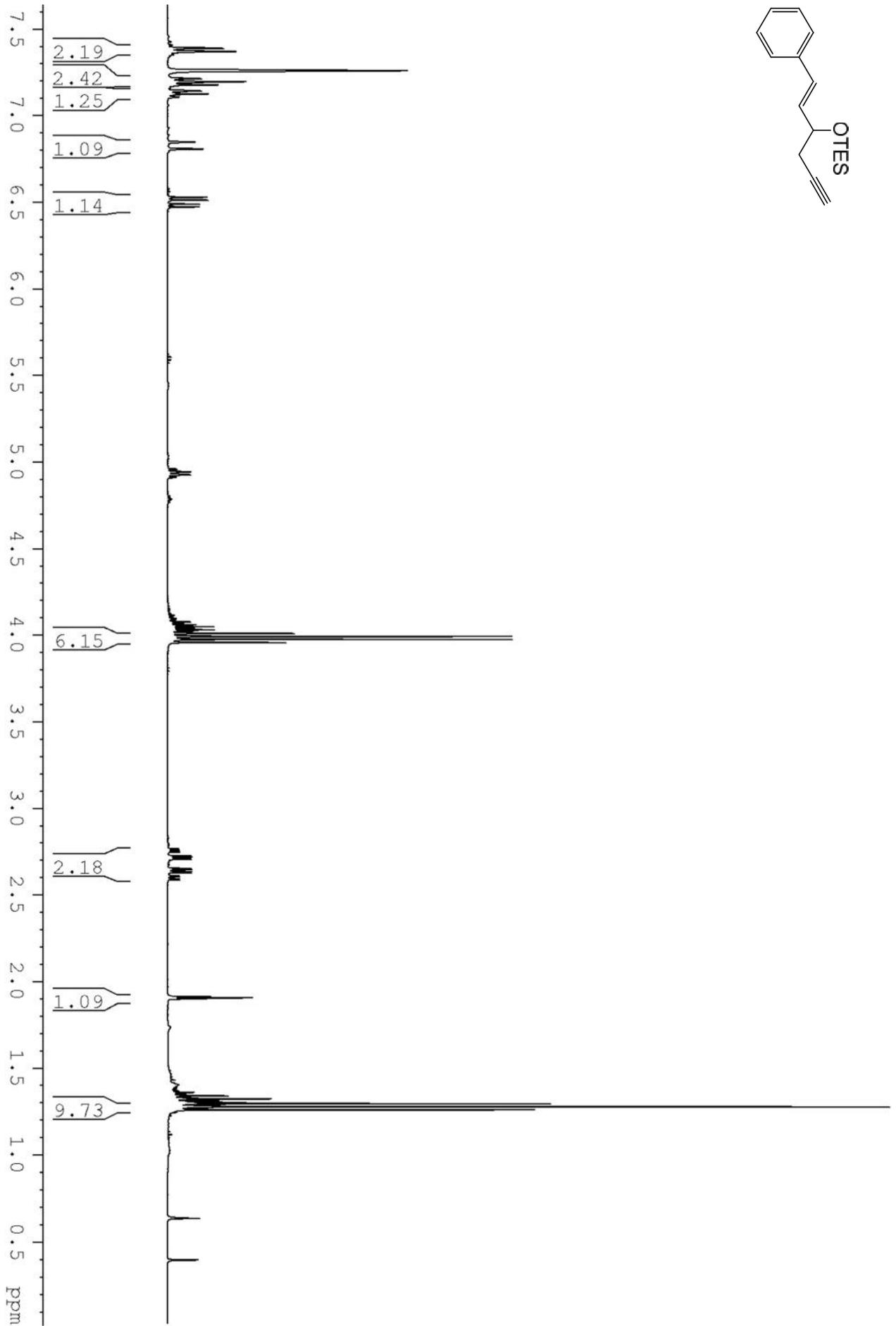
7. Spektrenanhang



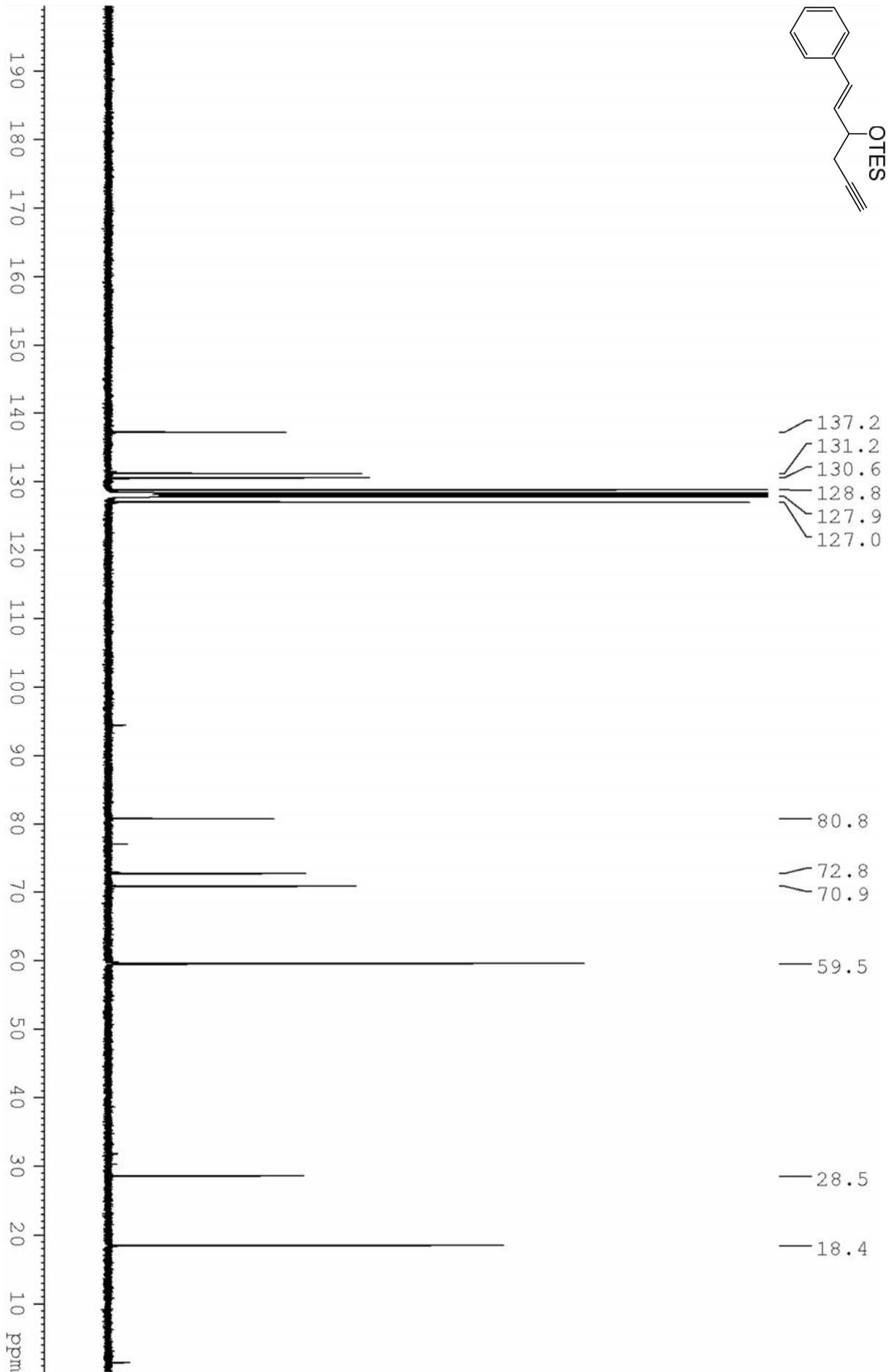
7. Spektrenanhang



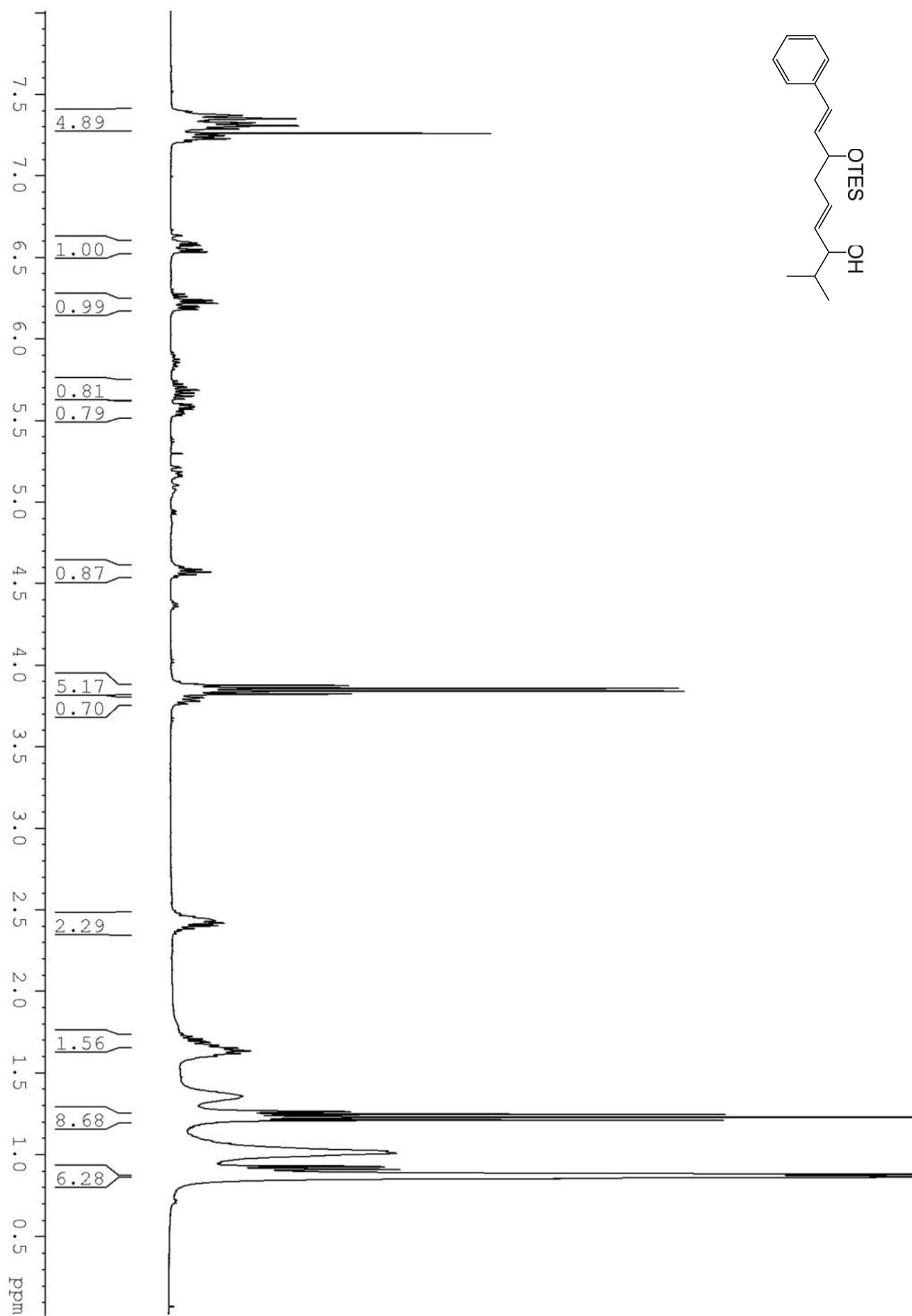
7. Spektrenanhang



7. Spektrenanhang



7. Spektrenanhang



Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Prof. Dr. Markus Kalesse für die Aufnahme in seine Gruppe, für die Bereitstellung des interessanten Themas sowie für die Unterstützung während meiner Promotion bedanken.

Bei Prof. Dr. Kirschning bedanke ich mich für die Übernahme des Korreferats und bei Prof. Dr. Scheper dafür, dass er sich als Drittprüfer bereitgestellt hat.

Großer Dank geht ebenfalls an alle Mitarbeiter der Analytik-Abteilung des Instituts für organische Chemie, insbesondere Monika Rettstadt, Dagmar Körtje und Dr. Jörg Fohrer der NMR-Abteilung sowie Roswitha Reichel und Mihail Astratov. Für Hilfe bei organisatorischen Angelegenheiten bedanke ich mich bei Frau Monika Griese und Frau Ines-Britta Roloff.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanke ich mich bei Andi Kipper, Vanessa Wandelt, Daniel Lücke, Timo Hoffmann, Sarah Hoffmann, Dennis Lübken und Daniel Lohrberg, sowie bei Yvonne, Pierre und Annette.

Für die schöne Zeit und die gute und schnelle Aufnahme in den Arbeitskreis und in die neue Stadt bedanke ich mich bei allen Mitgliedern des Arbeitskreises, vor allem meinem Mitbewohner Andreas Böhm, sowie bei Lisa Gerstmann, Bettina Werner und Thomas Tautz. Ebenso unseren PostDocs Paloma Engel Garcia, Daniel Könnig und Jürgen Lindemann.

Besonderer Dank geht an meine Laborkollegen Bukurije Govori, Arun Naini und natürlich Andi Kipper.

Der größte Dank geht an meine Eltern und meine Geschwister, die mir durch ihre andauernde Unterstützung und Hilfe den Weg wesentlich erleichtert haben

Lebenslauf

Akademischer Werdegang

Seit 05/2014

Promotion an der Leibniz Universität Hannover

am Institut für organische Chemie unter der Leitung von **Prof. Dr. M. Kalesse**, mit dem Forschungsschwerpunkt der Naturstoffchemie, insbesondere der Totalsynthese von Meridamycin.

10/2011 - 11/2013

Masterstudium an der Technischen Universität München

mit den Schwerpunkten der synthetisch-organischen Chemie und der makromolekularen Chemie.

Abschluss: **Master of Science (Gesamtnote 1.5)**

Abschlussarbeit bei **Prof. Dr. Dr. h.c. B. Rieger** am Wacker-Lehrstuhl für Makromolekulare Chemie, mit dem Thema: *Untersuchung der Metall-Kohlenstoff- und Metall-Chlor-Bindung von Zirkonocen- und Hafnocen-Komplexen mittels Einkristall-Röntgendiffraktometrie (Note 1,3)*

10/2008 - 10/2011

Bachelorstudium an der Technischen Universität München

Abschluss: **Bachelor of Science (Gesamtnote 2.1)**

Abschlussarbeit bei **Prof. Dr. Andreas Jentys** am Lehrstuhl für Technische Chemie II zum Thema: *Synthese, Charakterisierung und kinetische Untersuchung von Zirkonium(IV)oxid basierten Katalysatoren für die Synthese von Dimethylcarbonat (Note 1,7)*

09/2005 - 07/2007

Willi-Graf Gymnasium München

Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (**Note 1,9**)

Wissenschaftliche Präsentationen

- 07/2015** Posterpräsentation: "Spotlight on Synthesis - A Symposium on Organic and Natural Product Chemistry", Leiden (NL).
- 01/2016** Posterpräsentation: "Leibniz Symposium- Inspiration from Biology and Chemistry", Hannover
- 12/2016** Vortrag, 9th International PhD Symposium, Braunschweig