

# CHIRALE $\beta$ -HYDROXYESTER IN DER SYNTHESE

SYNTHESEN VON (+)-3,6-BIS-EPI-PROSOPIN

UND 5,6-DIHYDROPYRAN-2-ONEN

Vom Fachbereich Chemie  
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

**DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN**

- Dr. rer. nat. -

genehmigte

Dissertation

von

Diplom-Chemiker Oliver Götz  
geboren am 18.11.1972 in Langenhagen

Hiermit versichere ich an Eides Statt, daß ich die vorliegende  
Dissertation selbständig verfaßt und keine anderen als die  
angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Hannover,

---

Referent: Prof. Dr. H. H. Meyer  
Koreferent: Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc  
Tag der Prüfung: 23.04.2001

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 1998 bis April 2001 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Herrn Professor Dr. H. H. Meyer angefertigt.

Für die Themenstellung auf diesem außerordentlich interessanten Teilgebiet der Naturstoffsynthese und die ständige Unterstützung durch zahlreiche Diskussionen und Anregungen möchte ich Herrn Professor Dr. H. H. Meyer an dieser Stelle besonders danken. Herrn Prof. H.M.R. Hoffmann, PhD, DSc danke ich für die Übernahme des Koreferates dieser Dissertation.

Die Arbeit wurde ermöglicht durch finanzielle Unterstützung der DFG über ein Stipendium im Rahmen des Graduiertenkollegs „Chemische und technische Grundlagen der Naturstofftransformation“.

Für das allzeit gute Arbeitsklima und die stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft bedanke ich mich bei meinen Arbeitskollegen Herrn Dipl.-Chem. Dirk Haase und Herrn Dr. Axel Pahl.

Den Mitarbeitern der Spektroskopieabteilung des Instituts für Organische Chemie danke ich für den fortwährenden Einsatz bei der Messung der zahlreichen Spektren, sowie für die Hilfsbereitschaft, Sondermessungen so schnell wie möglich durchzuführen.

Für die Durchführung der Konformationsrechnungen von (+)-*Prosopin* bedanke ich mich bei Herrn Dipl.-Chem. Lars-Ole Haustedt.

All meinen Freunden und Verwandten, die mich in den letzten Jahren begleitet haben, danke ich für ihre Unterstützung. Mein besonderer Dank gilt dabei Herrn Dipl.-Chem. Bjoern Luerßen für die schnelle und erstklassige Korrektur dieser Arbeit.

Ferner danke ich Frau Roswitha Reichel für die freundliche Aufnahme und ihre andauernde gute Laune.

Meiner Freundin danke ich für Ihre stete Unterstützung und dafür, daß wir gemeinsam über die höchsten Gipfel und durch die tiefsten Täler dieser Dissertation gewandert sind.

# ABSTRACT

GÖTZ, OLIVER

## CHIRALE $\beta$ -HYDROXYESTER IN DER SYNTHESE

SYNTHESEN VON (+)-3,6-BIS-EPI-PROSOPIN

UND 5,6-DIHYDROPYRAN-2-ONEN

In der vorliegenden Doktorarbeit wurden Synthesen von Naturstoffen auf der Basis von chiralen  $\beta$ -Hydroxyestern bearbeitet. Zielmoleküle waren dabei zum einen das 2,6-disubstituierte 3-Piperidinol-Alkaloid (+)-3,6-Bis-epi-Prosopin **133** sowie die 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteine **169** und **216**.

Die Bereitstellung von chiralen  $\beta$ -Hydroxyestern erfolgte durch enzymatische kinetische Racematspaltung der racemischen Substratester mit der Lipase *Porcine Pancreas Lipase*.

Die Synthese von (+)-3,6-Bis-epi-Prosopin **133** erfolgt mit den chiralen Oxazolidinonbausteinen **101**, **106**, **107** und dem chiralen Seitenkettenbaustein **114**. Die Synthese der Oxazolidinonbausteine über eine elektrophile  $\alpha$ -Aminierung des chiralen  $\beta$ -Hydroxyesters **6** gelang nicht. Optimierende  $\alpha$ -Alkylierungen des  $\beta$ -Hydroxyesters **6** mit Benzyloxymethylchlorid lieferten dann den Synthesevorläufer für die Oxazolidinonbausteine. Die Seitenketten wurden jeweils durch eine *Grignard*-Reaktion in konvergenter Synthese angeknüpft. Durch eine *Mitsunobu*-Inversion auf der Stufe des  $\alpha$ -benzyloxymethylierten  $\beta$ -Hydroxyesters **100** kann künftig ein Zugang zu 2,3-trans substituierten 3-Piperidinolen geschaffen werden.

Die Synthese des 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteins **169** als C<sub>8</sub>-Fragment des *Ratjadons* **10** gelang nicht. Die Synthese des racemischen Bausteins **216** als C<sub>7</sub>-Vorläufer gelang dagegen in guten Ausbeuten auf verschiedenen Syntheserouten. Eine geeignete Lipase zur kinetischen Racematspaltung des  $\beta$ -Hydroxyesters **207**, der für die Synthese des chiralen Bausteins **216** eingesetzt werden sollte, konnte hingegen nicht gefunden werden.

**SCHLAGWÖRTER:** Piperidinol-Alkaloide, Prosopin, Ratjadon

# ABSTRACT

GÖTZ, OLIVER

## CHIRAL $\beta$ -HYDROXY CARBOXYLIC ESTERS IN SYNTHESIS

SYNTHESIS OF (+)-3,6-BIS-EPI-PROSOPINE AND

5,6-DIHYDROPYRAN-2-ONES

Subject of the present work were the synthesis of natural products starting from chiral  $\beta$ -hydroxy carboxylic esters. Target molecules were the 2,6-disubstituted 3-piperidinol alkaloid (+)-3,6-Bis-epi-Prosopine **133**, as well as the 5,6-dihydropyran-2-on fragments **169** and **216**.

The preparation of the chiral  $\beta$ -hydroxy carboxylic esters was achieved by enzymatic kinetic resolution of the racemic substrates with *Porcine Pancreas Lipase*.

(+)-3,6-Bis-epi-Prosopine was synthesized via the chiral oxazolidinones **101**, **106**, **107** and the chiral side chain **114**. The synthesis of the oxazolidinones via the electrophilic  $\alpha$ -amination of the chiral  $\beta$ -hydroxy carboxylic ester **6** could not be achieved. Optimizing  $\alpha$ -alkylations of the  $\beta$ -hydroxy carboxylic ester **6** with Benzyloxymethylchloride generated the precursormolecule for the oxazolidinones. The required side chains were connected by *Grignard*-reactions in convergent synthesis. The access to 2,3-anti substituted 3-piperidinols can be achieved in future via a *Mitsunobu*-inversion of the  $\alpha$ -benzyloxymethylated  $\beta$ -hydroxy carboxylic ester **100**.

The synthesis of the 5,6-dihydropyran-2-one **169** as C<sub>8</sub>-fragment of *Ratjadone* **10** could not be achieved whereas the synthesis of racemic **216** as C<sub>7</sub>-fragment was achieved with different methods in high yields. A suitable lipase for the kinetic resolution of the  $\beta$ -hydroxy carboxylic ester **207** as chiral precursormolecule for the synthesis of the chiral fragment **216** could not be established.

**KEY WORDS:** piperidinol alkaloids, *Prosopine*, *Ratjadone*

## INHALT

ABKÜRZUNGEN	1
ALLGEMEINE BEMERKUNGEN	4
THEORETISCHER TEIL	5
<b>1 Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1 Synthese von Naturstoffen - eine Herausforderung für den Synthesechemiker	5
1.2 Gezielter Aufbau chiraler Zentren	6
1.2.1 Grundlagen der kinetischen Racematspaltung	7
1.2.2 Enzymatische kinetische Racematspaltung	9
1.2.3 Grenzen der enzymatischen kinetischen Racematspaltung	11
1.2.4 Synthese chiraler $\beta$ -Hydroxycarbonsäureester	12
1.2.5 Synthesen mit chiralen $\beta$ -Hydroxycarbonsäureestern	14
<b>2 Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>16</b>
<b>3 Piperidin-Alkaloide</b>	<b>17</b>
3.1 Allgemeines	17
3.1.1 Einteilung in Gruppen und biologische Aktivität	18
3.1.2 Piperidinol-Alkaloide aus <i>Cassia</i> -Spezies	18
3.1.3 Piperidinol-Alkaloide aus <i>Prosopis africana</i>	19
3.1.4 Alkaloide aus <i>Bathiorhamnus cryptophorus</i> , <i>Fagus silvatica</i> und <i>Microcos paniculata</i>	20
3.2 Biosynthese von Piperidinalkaloiden	21
3.3 Konfigurationen von Prosopinen	25
3.4 Synthesewege zur Darstellung eines (2R, 3S, 6R)-konfigurierten substituierten Piperidinols vom <i>Prosopin</i> -Typ	27
3.4.1 Allgemeines	27
3.4.2 Synthese von (+)- <i>Prosophylin</i> <b>28</b> nach <i>Zhou</i>	28
3.4.3 Synthese von (-)- <i>Prosopinin</i> <b>23</b> nach <i>Toyooka</i>	29
3.5 Skizzierung des geplanten Syntheseweges	31
3.6 Synthesestudien zur direkten $\alpha$ -Hydroxymethylierung	32
3.7 Elektrophile $\alpha$ -Aminierung von $\beta$ -Hydroxyestern	36
3.7.1 Versuche zur elektrophilen $\alpha$ -Aminierung des $\beta$ -Hydroxyesters (R)- <b>6</b>	37
3.8-Alkylierung mit Benzyloxymethylchlorid	39
3.9 Schutzgruppenoptimierung der 6-Hydroxyfunktion des $\beta$ -Hydroxyesters <b>93</b>	43
3.10 Synthesen mit den 6-Benzyl- und 6- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy- $\beta$ -Hydroxyestern <b>93</b> und <b>100</b>	44
3.10.1 Bemerkungen zur Synthese der Carbonsäurehydrazide <b>97</b> und <b>102</b>	45
3.10.2 <i>Curtius</i> -Umlagerung der $\alpha$ -Benzyloxymethyl-substituierten Carbonsäurehydrazide <b>97</b> und <b>102</b>	47

3.11 Synthese mit dem enantiomerenreinen 6- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy- $\beta$ -Hydroxyester (R)- <b>96</b>	48
3.12 Synthese von Seitenkettenbausteinen	51
3.12.1 Synthese des Seitenkettenbausteins (11S)- <b>114</b>	52
3.12.2 Synthese des Seitenkettenbausteins <b>124</b>	54
3.13 Kupplung der Oxazolidinon- und Seitenkettenbausteine	54
3.14 Ringschluß zum Piperidinol (2R, 3R, 6S, 11'S)- <b>131</b> und Umwandlung in das (+)-3,6- <i>Bis-epi</i> -Prosopin <b>133</b>	57
3.15 Stereochemische Resultate	60
<b>4 Darstellung von 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteinen</b>	<b>61</b>
4.1 Vorkommen und biologische Aktivität	61
4.2 Totalsynthese von <i>Callystatin A</i> <b>144</b> nach <i>Kobayashi</i>	63
4.3 Totalsynthese von <i>Ratjadon</i> <b>10</b> nach <i>Kalesse</i>	68
4.4 Synthese von 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteinen aus $\beta$ -Hydroxyestern	73
4.4.1 Geplanter Syntheseweg zu racemischen 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteinen	75
4.4.2 Synthese des racemischen 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteins <b>169</b>	76
4.4.2.1 Reduktion des $\beta$ -Ketoesters <b>202</b>	77
4.4.2.2 Lactonisierungsversuche mit dem $\beta,\delta$ -Dihydroxyester <b>203</b>	79
4.4.3 Geplanter Syntheseweg zu optisch aktiven 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteinen	81
4.5 Synthese des racemischen 6-Alkynyl-5,6-dihydropyran-2-on-Bausteins <b>210</b>	83
4.6 Versuche zur Modifizierung der Ethinylseitenkette	85
4.6.1 <i>Stille</i> -Kupplung	86
4.6.2 <i>Suzuki</i> -Kupplung	88
4.6.3 Reaktionen im NMR-Röhrchen	89
4.6.4 Reduktionsversuche zum Lactol <b>235</b>	90
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>91</b>
5.1 Totalsynthese von (+)-3,6- <i>Bis-epi</i> -Prosopin <b>133</b>	91
5.2 Synthese von 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteinen	92
<b>6 Ausblick</b>	<b>93</b>
6.1 Synthese von Prosopinalkaloiden	93
6.2 Synthese von 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteinen	94

## Inhalt

---

<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>95</b>
1 Allgemeine Bemerkungen	95
2 Allgemeine Arbeitsvorschriften	97
3 Versuche zu Kapitel 3.5	99
4 Versuche zu Kapitel 3.8	103
5 Versuche zu Kapitel 3.9	106
6 Versuche zu Kapitel 3.10	111
7 Versuche zu Kapitel 3.11	115
8 Versuche zu Kapitel 3.12	124
9 Versuche zu Kapitel 3.12.2	130
10 Versuche zu Kapitel 3.13	133
11 Versuche zu Kapitel 3.14	139
12 Versuche zu Kapitel 4.4	143
13 Versuche zu Kapitel 4.5	149
14 Versuche zu Kapitel 4.6.4	158
<b>LITERATUR</b>	<b>160</b>
<b>LEBENS LAUF</b>	<b>167</b>



## ABKÜRZUNGEN

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
AEE	Acetessigester
AIBN	Azobisisobutyronitril
akt.	aktiviert
AmEE	Ameisensäureethylester
BINOL	2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphtyl
Bn	Benzyl-
BOMCl	Benzyloxymethylchlorid
br	breit
BuLi	n-Butyllithium
c	Konzentration
CC	<i>Candida Cylindracea</i>
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
cm	Zentimeter
COD	<i>cis-cis</i> -1,5-Cyclooctadien
DBAD	Di- <i>tert</i> -butylazodicarboxylat
DBnAD	Dibenzlyazodicarboxylat
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie, -chromatogramm
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3,5,6-Dichlordicyanochinon
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DHP	Dihydropyran
Dia	Diastereomere
DIAD	Di- <i>iso</i> -propylazodicarboxylat
dest.	destilliert
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid

## Abkürzungen

---

E	Enantioselektivität/ Diethylether
EE	Essigester
ee	Enantiomerenüberschuß
eq	Äquivalente
EtOH	Ethanol
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
g	Gramm
GC	Gaschromatographie, -chromatogramm
ges.	gesättigt
h	Stunde, Stunden
HOAc	Essigsäure
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie, -spektrum
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie, -spektrum
J	Kopplungskonstante
kat.	katalytische Menge
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LM	Lösungsmittel
m	molar
mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl-
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minuten
mmol	Millimol
MOMCl	Methyloxymethylchlorid
MPM	<i>para</i> -Methoxybenzyl-
MS	Massenspektrometrie, -spektrum

## Abkürzungen

---

N	Normalität (in mol/l)
NBS	N-Bromsuccinimid
NMO	N-Methylmorpholin
NMR	Kernresonanzspektroskopie, -spektrum
PE	Petrolether
Ph	Phenyl-
PhH	Benzol
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PPL	<i>Porcine Pancreas Lipase</i>
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -Toluolsulfonat
PTSA, <i>p</i> -TSOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
RT	Raumtemperatur
R <sub>f</sub>	relative Laufweite einer Substanz bei der Dünnschichtchromatographie
RF	Rückfluß
Smp.	Schmelzpunkt
TBAF	<i>tetra-n</i> -Butylammoniumfluorid
Tebbe-Reagenz	[Cp <sub>2</sub> Ti(μ-CH <sub>2</sub> )(μ-Cl)AlMe <sub>2</sub> ]
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl-
TBDMSCl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl-
TBSOTf	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyltriflat
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
TBTH	Tributylzinnhydrid
TMS	Trimethylsilyl-
TMEDA	N, N, N', N'-Tetramethylethandiamin
TPAP	<i>tetra-n</i> -Propylammoniumperruthenat
Ts-	Tosyl-

## ALLGEMEINE BEMERKUNGEN

Die stereochemische Notation in den Schemen der vorliegenden Arbeit folgt der Konvention nach H. Maehr (H. Maehr, *J. Chem. Ed.*, **1985**, 62, 114): Verstärkte oder unterbrochene **Linien** werden zur Kennzeichnung racemischer Verbindungen verwendet. Enantiomerenreine Verbindungen werden durch entsprechende **Keile** zur Angabe der absoluten Stereochemie gekennzeichnet.

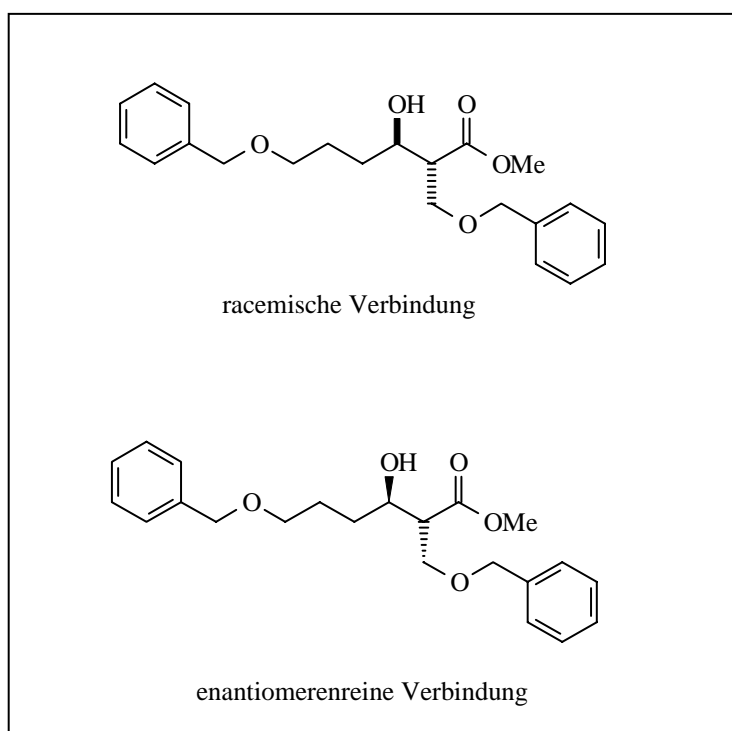


Abbildung A: Darstellung racemischer und enantiomerenreiner Verbindungen

## **THEORETISCHER TEIL**

### **1 Einleitung**

#### **1.1 Synthese von Naturstoffen - eine Herausforderung für den Synthesechemiker**

Die pharmazeutische Industrie ist stetig auf der Suche nach neuen Wirkstoffen zur Behandlung von Krankheiten. Neben der Derivatisierung von bereits erforschten Wirkstoffen werden die Forscher dabei häufig im Reich der Sekundärmetabolite von Pflanzen und Tieren fündig. Lebewesen bilden Sekundärmetabolite nicht selten zur Abwehr von Krankheitserregern oder zur Bekämpfung von Krankheitsherden im Organismus, so daß die Suche nach neuen Wirkstoffen in diesem Bereich erfolversprechend ist.

In der Natur werden die Sekundärmetabolite von Pflanzen und Tieren in einer strukturellen Varianz gebildet, die der präparativ arbeitende Chemiker respektvoll zur Kenntnis nimmt. Die Isolierung und Charakterisierung dieser Sekundärmetabolite ist nicht immer einfach. Häufig sind nur geringste Mengen unter beträchtlichem Aufwand isolierbar. Zeigen sich jedoch in Testreihen interessante biologische Aktivitäten der Sekundärmetabolite, so ist der Synthesechemiker gefragt, diese biologisch aktiven Substanzen im Labor in größeren Mengen zu synthetisieren.

Nach erfolgreicher Synthese im Labor kann die biologische Wirkung durch Derivatisierung der Substanzen verbessert werden. Häufig sind der genaue Wirkort und Mechanismus der Wirkung im Körper bekannt, so daß die Derivatisierung gezielt erfolgen kann. Hierbei ist der Chemiker der Natur, die für eine Derivatisierung auf den Einfluß der Evolution angewiesen ist, durch seine Zielstrebigkeit überlegen.

Eine der größten Herausforderungen bei der Synthese von Naturstoffen ist die korrekte Etablierung von Stereozentren im Zielmolekül. Dem Synthesechemiker stehen dabei eine Vielzahl von Möglichkeiten wie die Racematspaltung racemischer Gemische oder der *Chirale Pool* als Quelle chiraler Stoffe zur Verfügung. Eine rasch zunehmende Bedeutung besitzen auch die asymmetrischen Synthesen unter Verwendung chiraler Auxiliare.

In unserem Arbeitskreis wird überwiegend an der Synthese von Naturstoffen gearbeitet, die auf das elementare Strukturelement von  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureestern zurückgeführt werden können. Die racemischen  $\beta$ -Hydroxyester werden durch eine lipasenkatalysierte Esterverseifung in enantiomerenreine Produkte transformiert. Die korrekte Stereochemie weiterer asymmetrischer Zentren im Molekül wird dann durch das erste Stereozentrum induziert. Die erfolgreichen Totalsynthesen von *Cassin* **1**<sup>[1]</sup>, *Oudemansin* **2**<sup>[2]</sup> und *Carnavalin* **3**<sup>[3]</sup>, die unter anderem in unserem Arbeitskreis bisher auf diesem Wege gelangen, belegen die Anwendungsmöglichkeiten dieses Konzeptes.

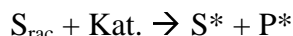
Nicht selten muß ein erheblicher präparativer Aufwand in Kauf genommen werden, um die korrekte Stereochemie im Zielmolekül zu etablieren. Daher ist die vorherige Planung der Synthese von Naturstoffen durch retrosynthetische Analysen entscheidend für den späteren Erfolg der Synthese. Anforderung an die Synthese ist dabei neben einem hohen Maß an Effizienz, die Variabilität der einzelnen Schritte zur späteren gezielten Derivatisierung der Substanzen. Die Anforderung an den Chemiker bei der Durchführung der Synthese ist neben exakten analytischen Fähigkeiten eine hohe Flexibilität, um beim Auftreten von Hindernissen geeignete Auswege zu finden.

### 1.2 Gezielter Aufbau chiraler Zentren

Es ist eine große Herausforderung für den präparativ arbeitenden organischen Chemiker, optimierte Verfahren zum gezielten Aufbau chiraler Zentren zu finden. Neben der Methode, die chiralen Zentren im Zielmolekül aus dem chiralen Pool zu übernehmen, können Reaktionen unter Verwendung chiraler Auxiliare wie dem Evans-Auxiliar asymmetrisch durchgeführt werden. Ein weiteres prominentes Verfahren zur Generierung asymmetrischer Zentren ist die *Sharpless*-Epoxidierung, bei der ein achiraler Allylalkohol unter Zuhilfenahme eines geeigneten chiralen Katalysators enantioselektiv epoxidiert wird. Des Weiteren besteht die Möglichkeit der Racematspaltung, bei der die Racemate durch chemische oder physikalische Methoden in die Enantiomere getrennt werden. Dabei macht man sich die unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften von Diastereomeren zu Nutze. Die am häufigsten verwendete Methode ist dabei die Kristallisation diastereomerer Derivate.

### 1.2.1 Grundlagen der kinetischen Racematspaltung

Neben den oben erwähnten Verfahren zur chemischen Derivatisierung, bei denen das Racemat zu den diastereomeren Produkten umgesetzt wird, finden bei der Synthese enantiomerenreiner Verbindungen auch Methoden zur kinetischen Racematspaltung Anwendung. Dabei reagiert ein Enantiomer des racemischen Eduktes unter Einwirkung eines chiralen Katalysators schneller als das andere.



mit  $S_{\text{rac}}$  = racemisches Substrat;  $S^*$  = enantiomerenreines Substrat;  $P^*$  = enantiomerenreines Produkt

Die Enantioselektivität  $E$ , die sich nach der folgenden Formel für irreversible Reaktionen berechnet, ist dabei das Maß für die Effizienz einer Reaktion.

$$E = \frac{\ln[1 - U(1 + eeP)]}{\ln[1 - U(1 + eeS)]} \quad E = \frac{\ln[(1 - U)(1 - eeS)]}{\ln[(1 - U)(1 + eeS)]}$$

Mit  $U$  = Umsatz;  $eeP$ ,  $eeS$  = Enantiomerenüberschuß von Substrat und Produkt.

Aus dieser Formel läßt sich der Zusammenhang von Umsatz und Enantiomerenüberschuß des Produktes bzw. Eduktes erkennen, wie in Abb. 1 für verschiedene  $E$ -Werte für das chirale Edukt grafisch dargestellt ist<sup>[4-6]</sup>.

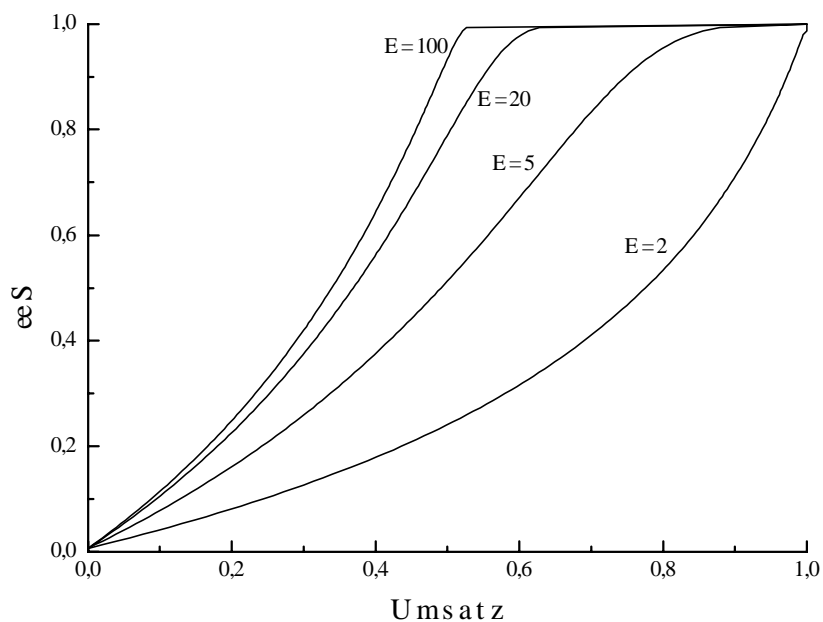


Abb. 1: Enantiomerenüberschuß des Substrates in Abhängigkeit vom Umsatz

Die Abhängigkeit der Enantiomerenüberschüsse von Edukt und Produkt vom Umsatz ergibt sich aus folgender Gleichung:

$$U = \frac{eeS}{eeS + eeP}$$

In Tabelle 1 sind die erforderlichen Umsätze für 99 %ige Enantiomerenreinheit (99 %ee) des zurückbleibenden Eduktes in Abhängigkeit verschiedener E-Werte angegeben:

Tabelle 1: Abhängigkeit des erforderlichen Umsatzes für 99 %ee des zurückbleibenden Substrates (S) von der Enantioselektivität E

E	Umsatz [%]	E	Umsatz [%]
5	86.6	100	52.3
10	72.1	200	51.1
20	61.9	300	50.6
50	54.9	500	50.3



Man kann aus der Tabelle erkennen, daß der Umsatz bei niedrigerer Enantioselektivität höher sein muß, um einen bestimmten Enantiomerenüberschuß  $ee$  im Edukt zu erhalten. Für das Produkt gilt, daß der Enantiomerenüberschuß bei niedriger Enantioselektivität  $E$  bereits bei niedrigen Umsätzen rasch abnimmt. Zusammenfassend kann man sagen, daß die Ausbeute an isoliertem chiralen Edukt oder Produkt kleiner ausfällt, je niedriger der  $E$ -Wert ist. In der Praxis anwendbare  $E$ -Werte liegen zwischen 20 und 100.

Zwei effektiv und leicht anzuwendende Beispiele sind die diastereoselektive Epoxidierung chiraler Allylalkohole nach *Sharpless* und die im folgenden Kapitel beschriebene enzymatische kinetische Racematspaltung.

### 1.2.2 Enzymatische kinetische Racematspaltung<sup>[7]</sup>

In unserem Arbeitskreis finden vor allem enzymatische Methoden breite Anwendung und stellen als Kombinationsverfahren mit der klassischen Racematspaltung in unserem Arbeitskreis die Schwerpunktmethod zur Darstellung enantiomerenreiner  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureester dar.

Zur kinetischen Racematspaltung setzt man am einfachsten Hydrolasen ein, die ohne Kofaktoren arbeiten und die Carbonsäurederivate wie Ester oder Amide spalten. In den folgenden Kapiteln sollen Beispiele für die Vielfalt an Naturstoffen gegeben werden, die aus enantiomerenreinen  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureestern hervorgehen. Die Wirkungsweise von Lipasen wird vorgestellt. Darüber hinaus wird die Anwendung der enzymatischen kinetischen Racematspaltung in Synthesen unseres Arbeitskreises gezeigt und es werden Grenzfälle vorgestellt, bei denen keine für die enzymatische kinetische Racematspaltung geeigneten Hydrolasen gefunden werden. Generell sind die isolierten Enzyme den Kulturen von Zellen und Mikroorganismen für Biotransformationen vorzuziehen.

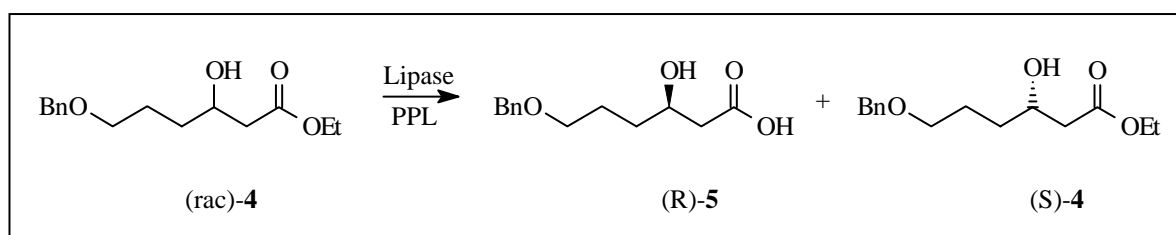
Durch die Enzymkatalyse wird jeweils nur eine der möglichen Transformationen an einem Substrat durchgeführt ( $\rightarrow$  Wirkungsspezifität). Außerdem ergibt sich aus der sterischen und

elektronischen Konfiguration im aktiven Zentrum des Enzyms, daß nur bestimmte funktionelle Gruppen an Substraten umgesetzt werden ( $\rightarrow$  Gruppenspezifität), daß nur ein bestimmtes Substrat umgesetzt wird ( $\rightarrow$  Substratspezifität) oder daß nur ein bestimmtes Enantiomer umgesetzt wird ( $\rightarrow$  Enantiospezifität).

Nach Art der katalysierten Reaktion unterscheidet man sechs Hauptklassen von Enzymen:

1. Oxidoreduktasen: katalysieren Oxidationen und Reduktionen,
2. Transferasen: übertragen Gruppen,
3. Hydrolasen / Lipasen: katalysieren Hydrolysereaktionen z. B. an Carboxylgruppen,
4. Lyasen: lösen C-C, C-O, C-N -Bindungen auf nicht hydrolytischem Weg,
5. Isomerasen: katalysieren das Gleichgewicht z.B. zwischen einer Aldose und einer Ketose,
6. Ligasen: erstellen Bindungen zwischen zwei Substraten in gekoppelter Reaktion mit der Hydrolyse einer energiereichen Triphosphatbindung (Bsp.: ATP).

Die in dieser Arbeit zum Einsatz kommenden Enzyme *Porcine Pancreas Lipase* PPL und *Candida Cylindracea* der Firma Sigma gehören zu den Serin-Hydrolasen, die Carbonsäurederivate enantioselektiv verseifen.



Schema 1: Racematspaltung durch die Hydrolase PPL

Das aktive Zentrum der zum Einsatz kommenden Enzyme befindet sich in einer Spalte oder Kaverne, die das Substrat von mehreren Seiten einschließt. Es besteht aus der Triade der Aminosäuren *Serin*, *Histidin* und *Aspartat*. Die Bindung entsteht durch einen nucleophilen Angriff einer aktivierten Hydroxygruppe des Serins auf das Carbonsäurederivat. Der Bindungsmechanismus darf dabei nicht als ein starres Schlüssel-Schloß-Prinzip verstanden werden; vielmehr können sowohl das Enzym als auch das Substrat durch die Bildung des

Enzym-Substrat-Komplexes (ES) eine veränderte räumliche Struktur einnehmen ( $\rightarrow$  induced fit). Die wesentlichen Parameter des Wirkungsmechanismus sind geklärt, Details werden noch kontrovers diskutiert<sup>[8]</sup>. Durch Hydrolyse des acylierten Enzyms wird die Carbonsäure freigesetzt, alternativ kann durch den Angriff eines anderen Nucleophils ein neues Carbonsäurederivat entstehen. Die erhaltenen Produkte weisen in Abhängigkeit der Enantioselektivität E unterschiedliche Enantiomerenüberschüsse auf und können im Bedarfsfall nach der Verseifung z. B. auf der Carbonsäurestufe als Ephedrinsalze bis zur gewünschten optischen Reinheit kristallisiert werden.

### 1.2.3 Grenzen der enzymatischen kinetischen Racematspaltung

Wie bei allen enzymatischen Verfahren können auch bei der Verwendung von PPL innerhalb bestimmter Grenzen Veränderungen der Substrate vorgenommen werden. Der Rest R des  $\beta$ -Hydroxyesters **6** kann über einen weiten Bereich variiert werden. Hier werden Heteroatome, Doppelbindungen und Aromaten akzeptiert. Eine  $\alpha$ -Substitution führt in der Regel zu einer Verringerung der enzymatischen Reaktivität, eine sterische Belastung der  $\beta$ - und  $\gamma$ -Zentren kann die enzymatische Reaktion sogar zum Erliegen bringen<sup>[9]</sup>. Der  $\beta$ -Hydroxyester **4** ist ein Beispiel für ein in dieser Arbeit erfolgreich umgesetztes Substrat. Zwei in der vorliegenden Arbeit untersuchte unerwartete Negativbeispiele sind die Ester **7** und **8**, die enzymatisch nicht verseift werden konnten (s. Abb. 2).

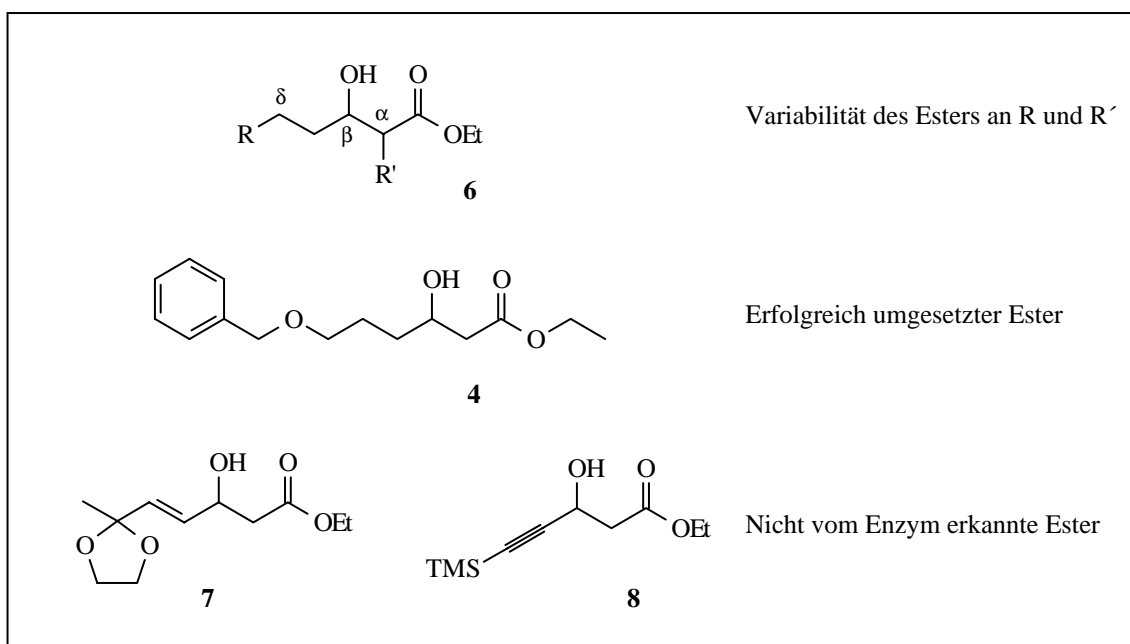


Abb. 2: Substrate für die enzymatische kinetische Racematspaltung

#### 1.2.4 Synthese chiraler $\beta$ -Hydroxycarbonsäureester

Chirale  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureester als Strukturvorläufer können in eine Vielzahl von Naturstoffen wie z. B. dem *Epothilon A* **9**<sup>[10,11]</sup>, dem *Ratjadon* **10**<sup>[12]</sup>, den Sphingosinen<sup>[13]</sup> und den Prosopinalkaloiden **11**<sup>[30]</sup> (s. Abb. 3) eingepaßt werden. Die Synthese chiraler  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureester liefert somit einen flexiblen Zugang zu wichtigen Leitstrukturen dieser Naturstoffe und ermöglicht deren konvergente Synthese.

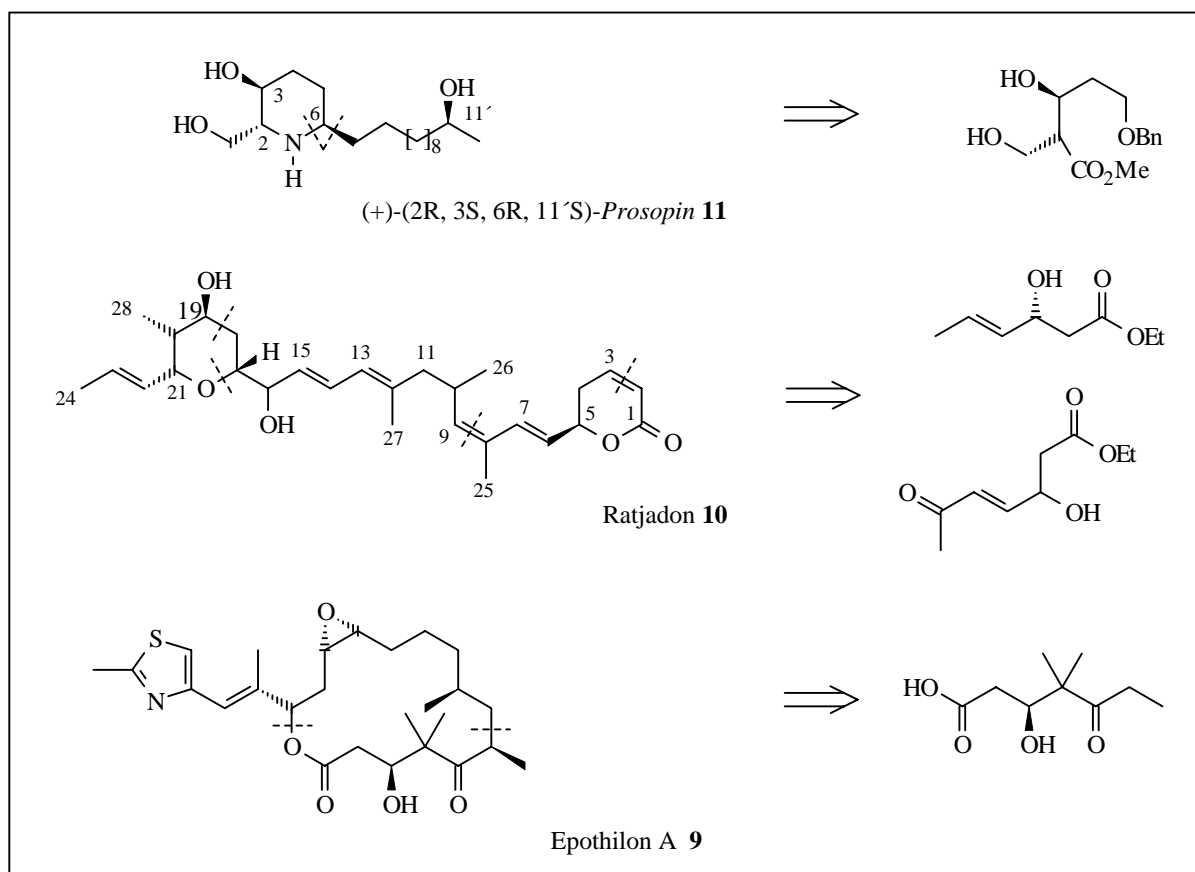
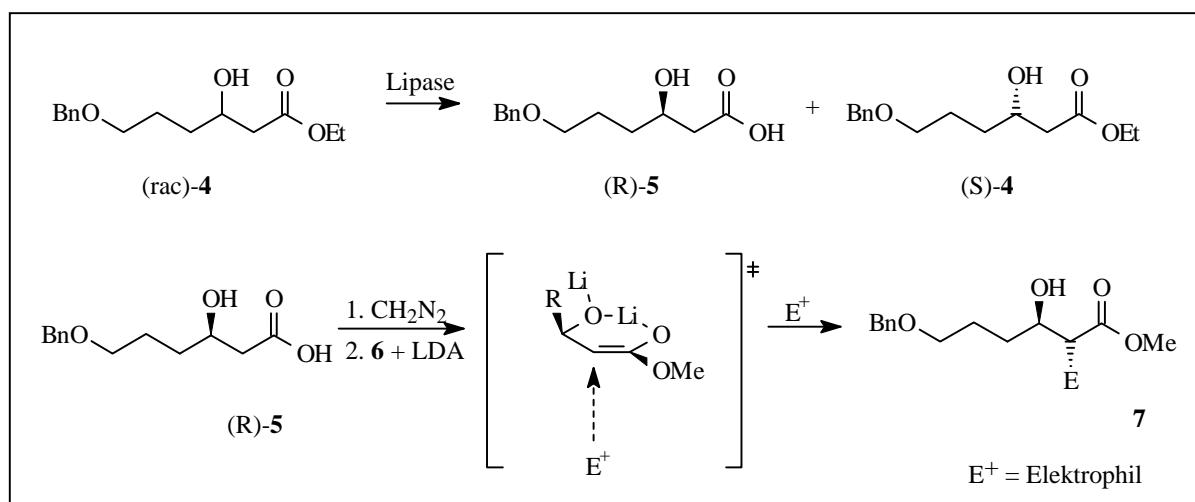


Abb. 3: Prosopin **11**, Ratjadon **10** und Epothilon A **9** als Naturstoffe mit  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureester-Strukturelement

Für die Synthese enantiomerenreiner Naturstoffe auf der Basis der  $\beta$ -Hydroxyester ist die Kombination aus der bereits vorgestellten lipasenkatalysierten enantioselektiven Esterverseifung sowie der diastereoselektiven *anti*-Alkylierung in  $\alpha$ -Position sehr effektiv.



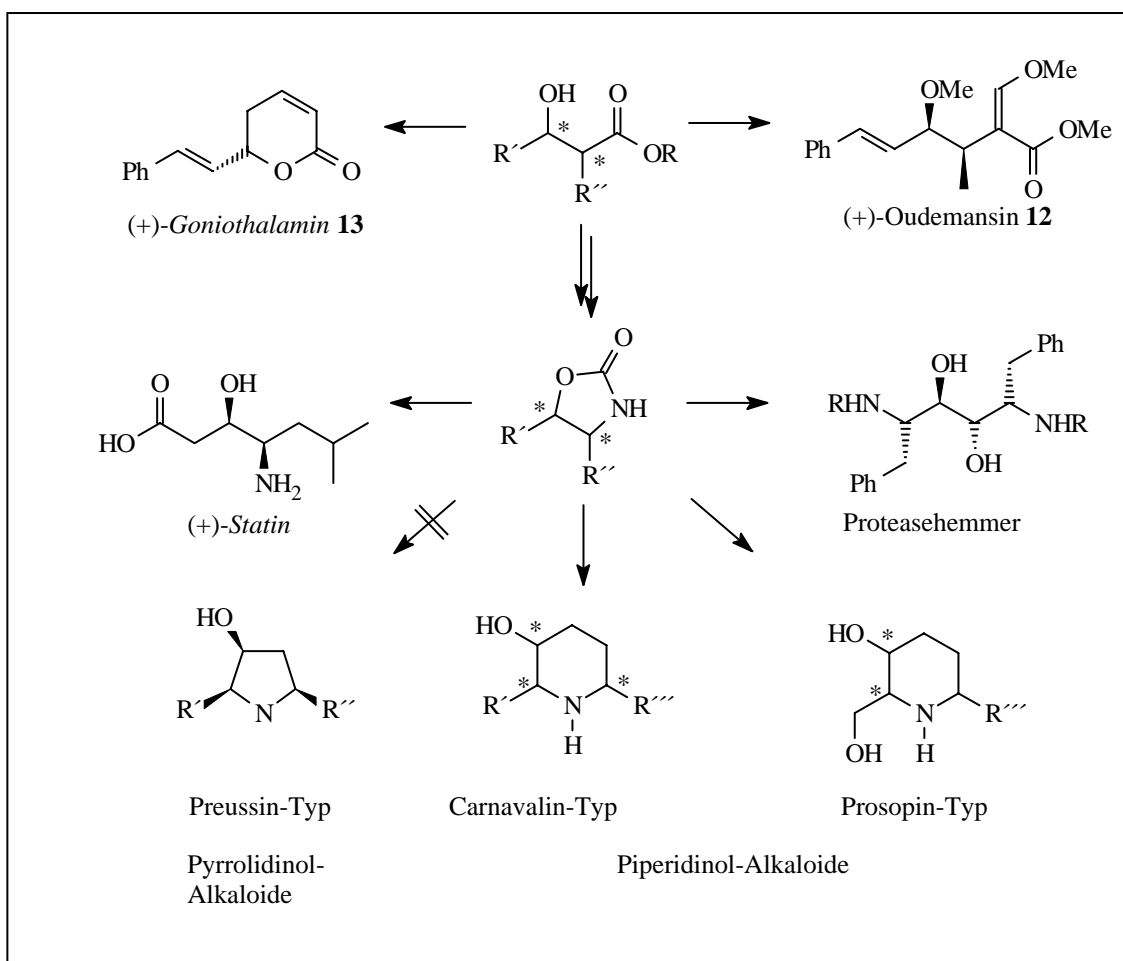
Schema 2: Enantioselektive Verseifung und *anti*-Selektivität bei der Alkylierung von  $\beta$ -Hydroxyestern

Bei der Alkylierung der  $\alpha$ -Position von  $\beta$ -Hydroxyestern ist eine hohe *anti*-Diastereoselektivität zu beobachten, wie *Frater*<sup>[15]</sup> zuerst zeigen konnte. Die Verklammerung des mit LDA generierten Dianions des  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureesters (R)-**6** mit einem Lithiumion führt zu einem sterisch definierten Sechsring-Zwischenprodukt. Der Angriff des Elektrophils wird aufgrund sterischer Abschirmung der *syn*-Position durch den Rest R in *anti*-Position dirigiert (s. Schema 2).

### 1.2.5 Synthesen mit chiralen $\beta$ -Hydroxycarbonsäureestern

Durch die Variation der Elektrophile bei der  $\alpha$ -*anti*-Alkylierung chiraler  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureester sind eine Vielzahl von Zielmolekülen darstellbar. Darüber hinaus sind durch eine Mitsunobureaktion, bei der die absolute Konfiguration der Hydroxygruppe invertiert wird, die entsprechenden  $\alpha,\beta$ -*syn*-substituierten Verbindungen zugänglich. Die Carbonsäurefunktion liefert zusätzliche Freiheitsgrade für Funktionsgruppenumwandlungen. In unserem Arbeitskreis konnten so bereits Proteasehemmer<sup>[16]</sup>, (+)-*Statin*<sup>[17]</sup>, *Piperidinol*-Alkaloide vom *Carnavalin*-Typ<sup>[1,3,18]</sup>, (+)-*Oudemansin* **12**<sup>[2]</sup> und *Gonoithalamin* **13**<sup>[14]</sup> synthetisiert werden (s. Schema 3).

Dieser Reaktionskomplex liefert in seiner Gesamtheit ein stereochemisch variables Set für den gezielten Aufbau chiraler enantiomerenreiner Ausgangsverbindungen.



Schema 3: Aus  $\beta$ -Hydroxyestern abgeleitete Zielstrukturen

Während die oben beschriebenen Substanzklassen sehr gut zugänglich sind, gelang es bislang nicht, Alkaloide des *Pyrrolidinol*-Typs auf diesem Wege herzustellen, wie *Haase* in seiner Diplomarbeit<sup>[19]</sup> zeigte. Im Syntheseweg der *Pyrrolidinol*-Alkaloide traten Eliminierungen auf, die unter Aromatisierung zu Pyrrolen führten.

*Haase* bearbeitet in seiner Dissertation<sup>[20]</sup> die konvergente Totalsynthese von *Hapalosin 14* (s. Abb. 4) aus drei Bausteinen, von denen zwei aus  $\beta$ -Hydroxyestern hervorgehen. Einer der  $\beta$ -Hydroxyester trägt dabei ein  $\alpha,\beta$ -*syn*-Substitutionsmuster, das durch eine diastereoselektive *anti*-Alkylierung, gefolgt von einer *Mitsunobu*-Reaktion erzeugt wird. *Hapalosin 14* ist ein cyclisches Depsipeptid aus dem Cyanobakterium *Hapalosiphon welwitschii*

W. & S. West. Es zeigt eine Aktivität, die die Entwicklung der Multi-drug-resistance von Tumorzelllinien verhindert<sup>[20]</sup>.

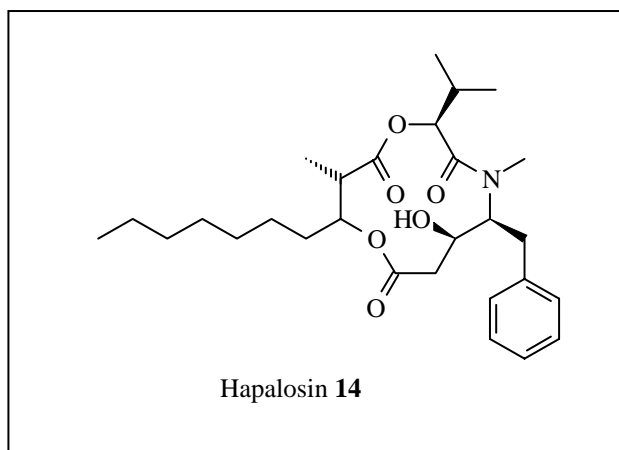


Abb. 4: Struktur von Hapalosin 14

$\beta$ -Hydroxyester wurden weiterhin erfolgreich für die Synthese des natürlichen Fungizids (+)-*Oudemansin* **12** und des Dihydropyran-2-ons (+)-*Goniothalamins* **13** eingesetzt (s. Schema 3).

## 2 Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll dieses Konzept auf zwei weitere Projekte übertragen werden.

### 1. Synthese von Prosopinalkaloiden

In Fortführung der Diplomarbeit sollen Zugangswege zu 2-Hydroxymethyl-substituierten (2R, 3S, 6R)-konfigurierten Verbindungen vom *Prosopin*-Typ geschaffen werden, die auf dem in unserem Arbeitskreis entwickelten Schema für die Totalsynthesen von (-)-*Cassin* **1**<sup>[1]</sup> und (-)-*Carnavalin* **3**<sup>[3]</sup> aufbauen.

### 2. Synthese von 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteinen

5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteine kommen als interessantes Strukturelement in komplexen biologisch aktiven Naturstoffen wie *Callystatin A* **15**<sup>[21]</sup> und *Ratjadon* **10**<sup>[12,22]</sup> vor, so daß in der vorliegenden Arbeit Studien zur Synthese dieser Bausteine nach dem Konzept der Synthese des (+)-*Goniothalamins* **13** durchgeführt werden.



### 3 Piperidin-Alkaloide

#### 3.1 Allgemeines<sup>[13]</sup>

Die Bezeichnung Alkaloide steht für eine große Gruppe stickstoffhaltiger, meist heterocyclischer Verbindungen. Der Name leitet sich davon ab, daß alle Alkaloide charakteristische basische (Alkali-ähnliche) Eigenschaften aufweisen, die durch das freie Elektronenpaar des Stickstoffs zustande kommen.

Die meisten Alkaloide sind optisch aktiv, zeigen eine spezifische biologische Wirkung<sup>[13]</sup> und sind daher von großem pharmakologischen Interesse. In unserem Arbeitskreis wird eine Gruppe von Alkaloiden mit 2,6-disubstituiertem 3-Piperidinolgerüst bearbeitet, deren Synthesen bislang noch nicht durchgeführt wurden und deren absolute Konfigurationen teilweise noch unbekannt sind (s. Abb. 5).

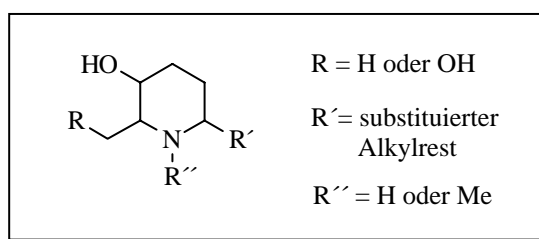


Abb. 5: 2,6-disubstituiertes Piperidinol

Die meisten dieser Piperidinalkaloide wurden aus Pflanzen der Familie der Hülsenfrüchte (*Leguminosae*) isoliert, die sich in drei Untergattungen gliedert. Die ersten beiden Untergattungen kommen vorwiegend in den Tropen vor, wohingegen Vertreter der dritten Untergattung auch in Europa angetroffen werden können:

1. Mimosoidae (Mimosengewächse),
2. Caesalpinioideae,
3. Papilionatae (Schmetterlingsblüter).

### 3.1.1 Einteilung in Gruppen und biologische Aktivität

Die Verbindungen vom 2,6-disubstituierten Piperidinolstrukturtyp lassen sich anhand ihrer Stereochemie und ihres Substitutionsmusters in Gruppen einteilen. Eine Gruppe bilden die überwiegend all-cis-(2R,3R,6S)-2-Methyl-substituierten Alkaloide vom *Cassin*-Typ (s. Abb. 6), welche sich in der Kettenlänge und Funktionalisierung des C-6-Substituenten unterscheiden. Eine weitere Gruppe bilden die 2-Hydroxymethyl-substituierten (2R, 3S, 6R)-konfigurierten Verbindungen vom *Prosopin*-Typ. Weiterhin wird eine Gruppe von den 2-Methyl-substituierten Alkaloiden aus *Bathiorhamnus cryptophorus* und *Fagus silvatica* gebildet, von denen bisher nur die relative Konfiguration bekannt ist. Von Pflanzenextrakten, die Alkaloide vom 2,6-disubstituierten Piperidinoltyp enthalten, ist eine Antitumoraktivität, eine analgetische, antiinflammatorische sowie lokalanästhetische Wirkung bekannt<sup>[3,16,23-27]</sup>.

### 3.1.2 Piperidinol-Alkaloide aus *Cassia*-Spezies<sup>[28,29]</sup>

Als erster Naturstoff dieser Gruppe konnte 1963 das Hauptalkaloid des amerikanischen Schmetterlingsblütlers *Cassia excelsa* Shrad., (-)-*Cassin* **1** isoliert werden. Als weitere Inhaltsstoffe wurden das (-)-*Carnavalin* **3** und in Spuren das (+)-*Prosopinon* **16** und das *Cassia Alkaloid D* **17** isoliert.

Aus einem Vertreter der Gattung Papilionatae *Cassia spectabilis* konnten weitere fünf Alkaloide, darunter die zu *Cassin* **1** und *Carnavalin* **3** in der 6-Position epimeren Verbindungen (-)-*Isocassin* **18** und (-)-*Isocarnavalin* **19** gewonnen werden.

*Oetting* aus unserem Arbeitskreis konnte eine effiziente Synthese zum (-)-*Cassin* **1**<sup>[1]</sup> entwickeln; aufbauend auf diesem Syntheseweg erarbeitete *Pahl* einen Syntheseweg zu beiden 11'-Epimeren des (-)-*Carnavalins* **3**<sup>[3]</sup>.

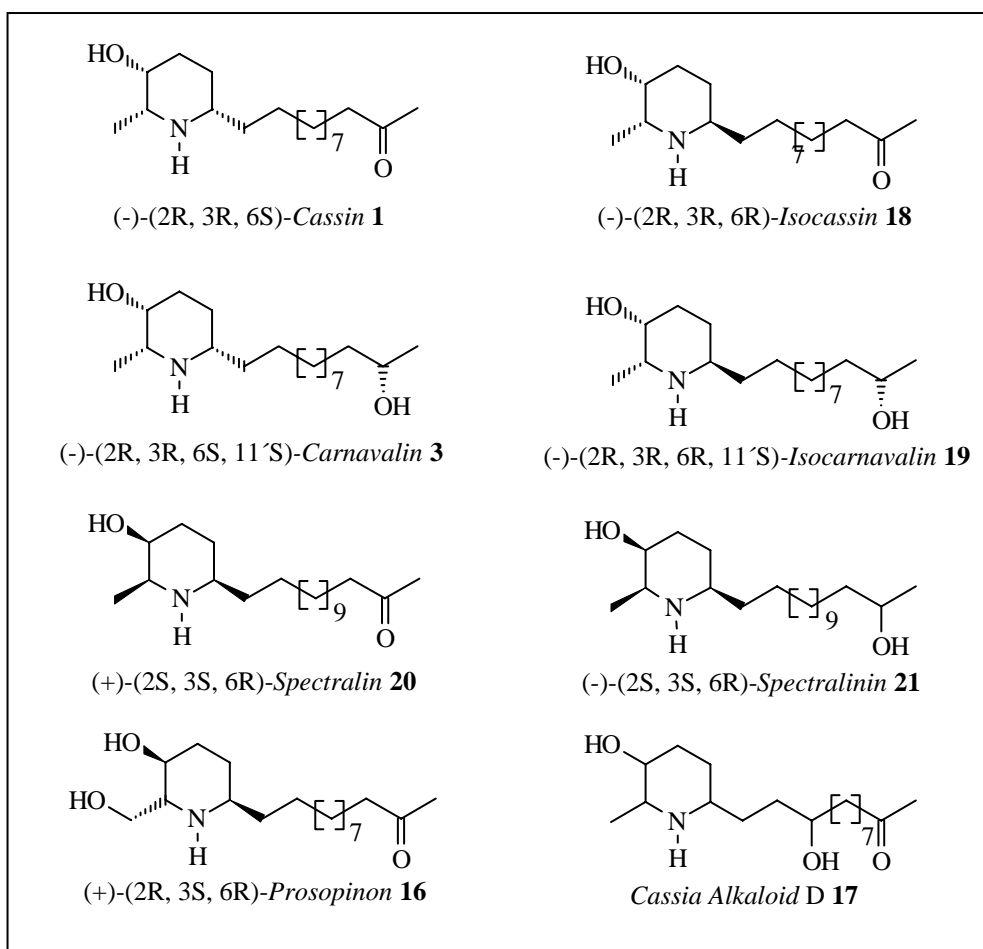


Abb. 6: Alkaloide der *Cassia*-Spezies

### 3.1.3 Piperidinol-Alkaloide aus *Prosopis africana*

Aus dem tropischen Mimosengewächs *Prosopis africana* konnten insgesamt sieben Alkaloide isoliert und untersucht werden<sup>[30]</sup> (s. Abb. 7). Dabei weisen (+)-*Prosopin* **22**, (+)-*Prosopinin* **23**, sowie Isoprosopinin A **24** und B **25** das für die Gruppe der Prosopinalkaloide typische 2,6-*trans*-Substitutionsmuster auf. Mit Ausnahme des *Prosafrinins* **26** und des *Prosafrins* **27** haben die Prosopinalkaloide einen 2-Hydroxymethylsubstituenten.

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Syntheseweg zu dieser Gruppe der 2-Hydroxymethyl-Alkaloide zu entwickeln, der auf den in unserem Arbeitskreis entwickelten Synthesekonzepten des (-)-*Cassin* **1**<sup>[1]</sup> sowie des (-)-*Carnavalin* **3**<sup>[3,18]</sup> aufbaut.

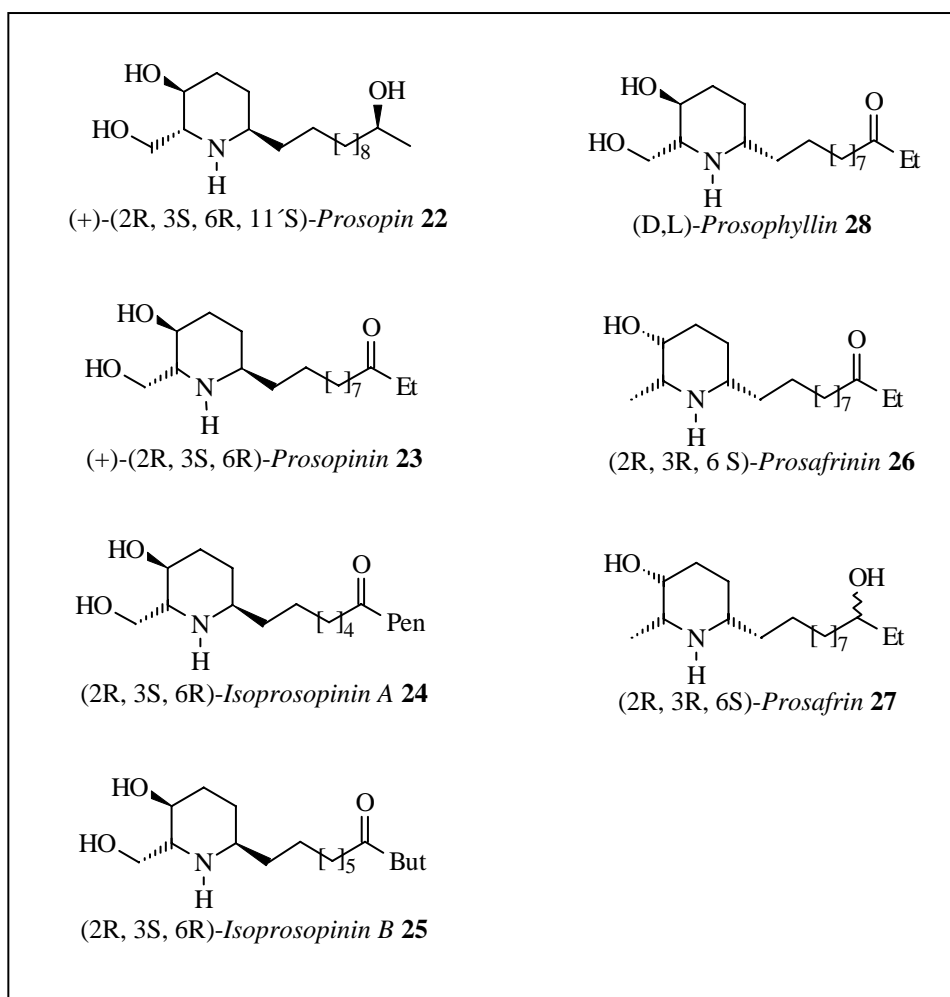


Abb. 7: Alkaloide aus *Prosopis africana*

### 3.1.4 Alkaloide aus *Bathiorhamnus cryptophorus*, *Fagus silvatica*<sup>[31]</sup> und *Microcos paniculata*<sup>[32]</sup>

Die Alkaloide (-)-*Cryptophorin* **29** und (-)-*Cryptophorinin* **30** konnten aus *Bathiorhamnus cryptophorus* isoliert werden. Aus *Fagus silvatica* (Bucheckern) konnten die beiden 5-isomeren Verbindungen der 5-Hydroxy-6-methylpiperidinsäure **31** isoliert werden. Das Piperidinol N-Methyl-6-[deca-1', 3', 5'-trienyl]-3-methoxy-2-methylpiperidin konnte erst 2000 aus *Microcos paniculata* isoliert werden. Es besitzt eine starke insektizide Wirkung.

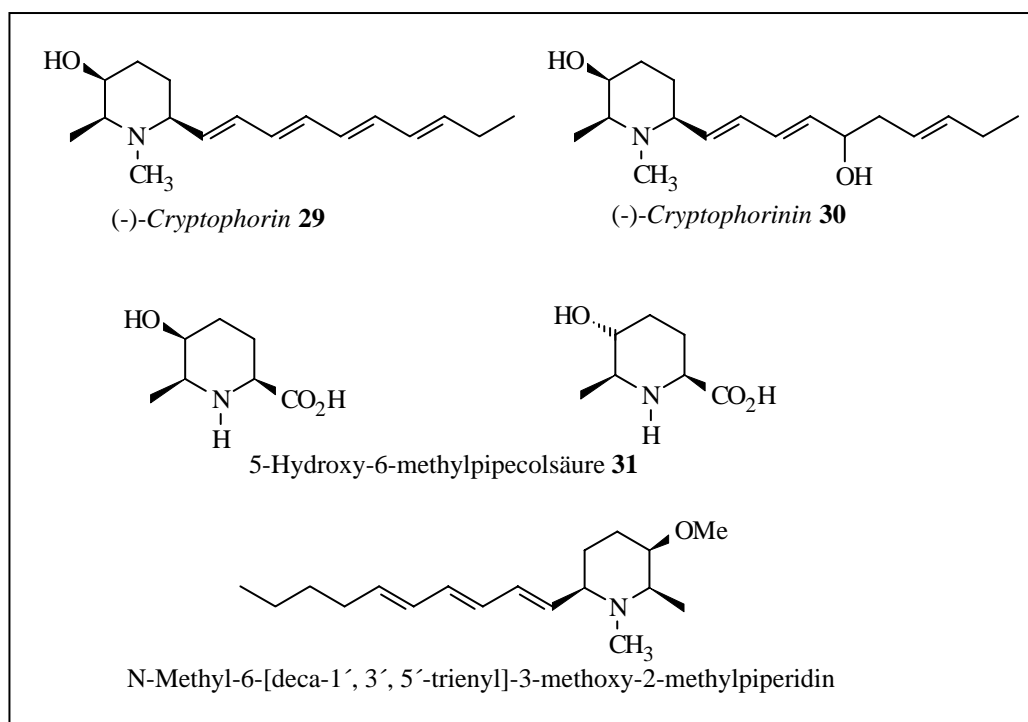


Abb. 8: Alkaloide aus *Batiorrhampus cryptophorus*, *Fagus silvatica* und *Microcos paniculata*

### 3.2 Biosynthese von Piperidinalkaloiden<sup>[13,33-38]</sup>

Bis auf wenige Ausnahmen lassen sich die Piperidinalkaloide biogenetisch von Lysin, der Nicotinsäure oder der Pipercolinsäure ableiten, wobei die letzteren Abbauprodukte des Tryptophans sind. Die Biosynthese des  $\Delta^1$ -Piperideins **32** geht von Lysin aus, das unter Enzymkatalyse zunächst decarboxyliert wird, wobei Pyridoxalphosphat (PLP, Vitamin B<sub>6</sub>) als Coenzym wirkt.

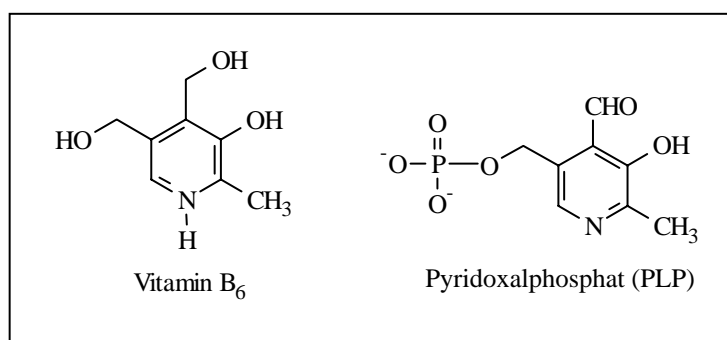
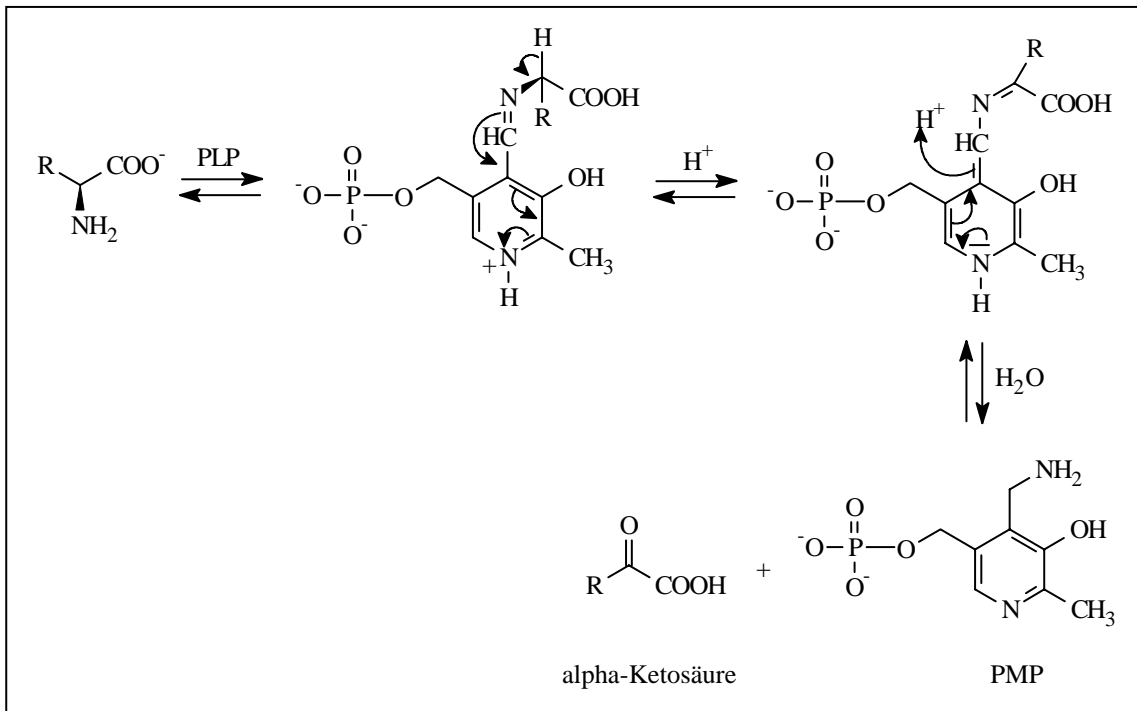


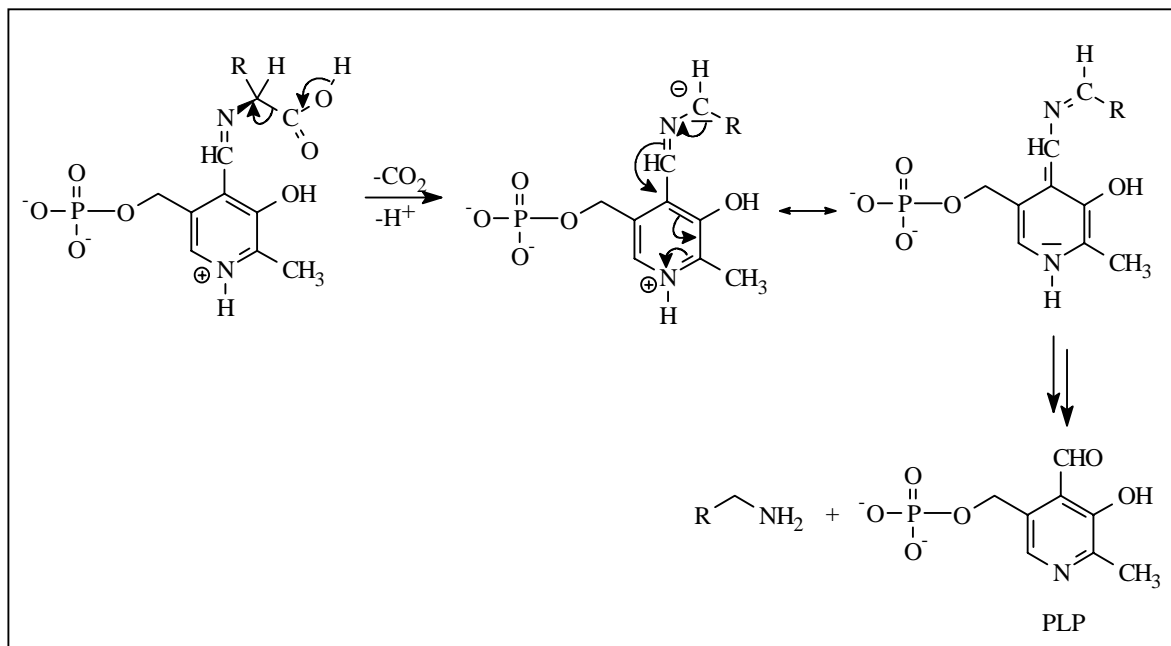
Abb. 9: Vitamin B<sub>6</sub> und PLP

PLP besitzt eine mannigfaltige katalytische Aktivität. Durch die Ausbildung eines Aldimins aus PLP und einer Aminosäure werden die Desaminierung, Decarboxylierung, Racemisierung oder Aldol-Spaltung begünstigt. Bei der Desaminierungsreaktion bildet sich aus der  $\alpha$ -Aminogruppe der Aminosäure und dem Aldehyd des PLP ein Aldimin. Das entstehende Carbanion wird durch Delokalisierung mit dem Pyridiniumkation stabilisiert. Durch die Acidität des  $\alpha$ -H-Atoms im Aldimin erfolgt eine einfache Isomerisierung zum Ketimin. Die Hydrolyse ergibt die  $\alpha$ -Ketosäure und Pyridoxaminphosphat (PMP).



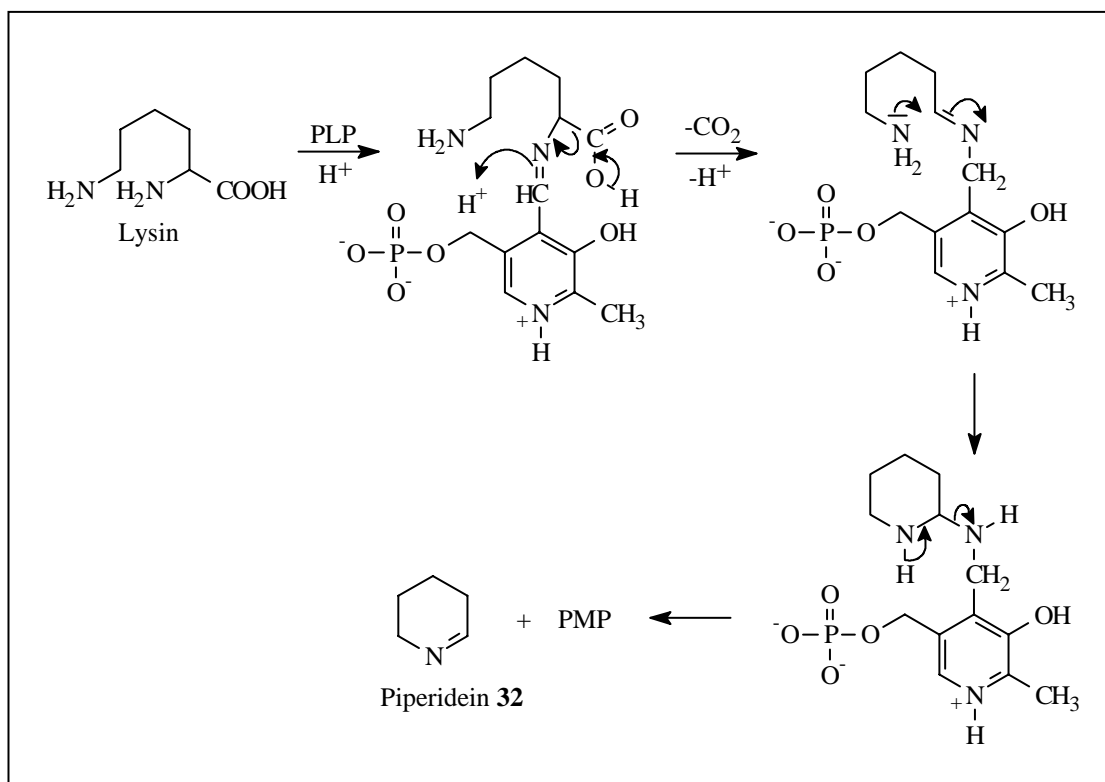
Schema 4: Desaminierung von Aminosäuren

Ebenfalls über das intermediäre Aldimin verläuft die Decarboxylierung von Aminosäuren. Das zunächst entstehende Carbanion wird durch Delokalisation der Elektronenpaare über das aromatische System stabilisiert. Durch Hydrolyse wird das entsprechende Amin gebildet.



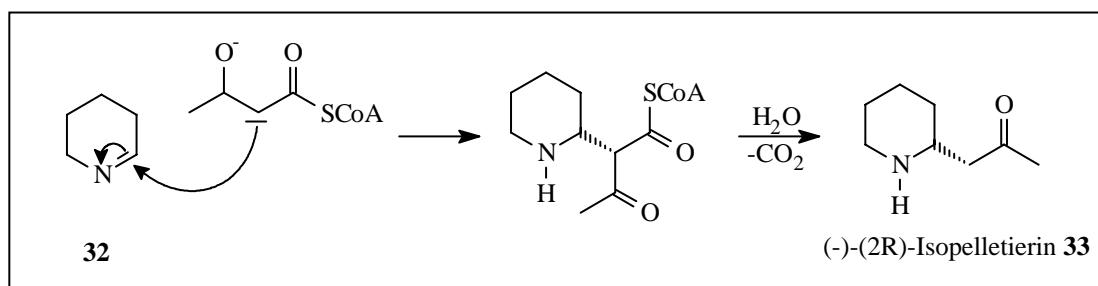
Schema 5: Decarboxylierung von Aminosäuren

Analog beginnt die Biosynthese des  $\Delta^1$ -Piperideins **32** mit der Decarboxylierung von Lysin über das entsprechende PLP-Aldimin zum *Cadaverin*. Das Aldimin ergibt nach Isomerisierung, Cyclisierung und Eliminierung  $\Delta^1$ -Piperidein **32**.



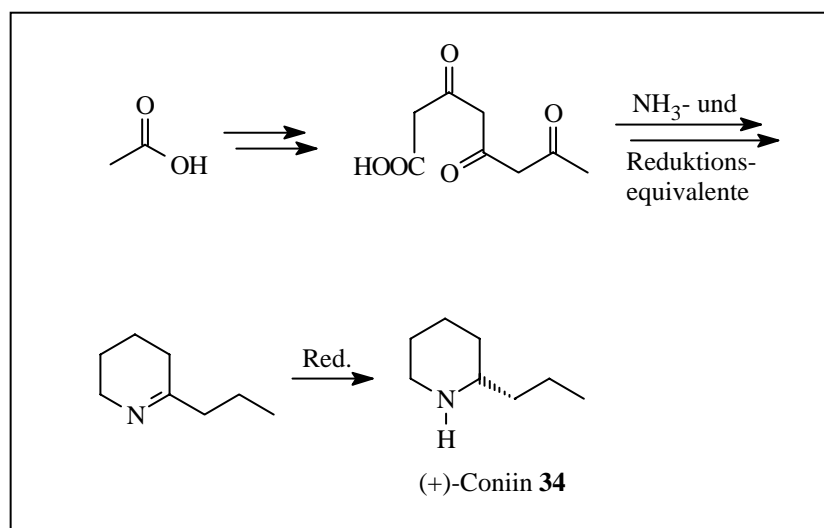
Schema 6: Biosynthese von  $\Delta^1$ -Piperidein

(-)-*Isopelletierin* **33** bildet sich aus  $\Delta^1$ -*Piperidein* **32** durch Addition von Malonyl-CoA an die Doppelbindung. Verseifung und Decarboxylierung ergeben das Produkt.



Schema 7: Biosynthese von (-)-*Isopelletierin* **33**

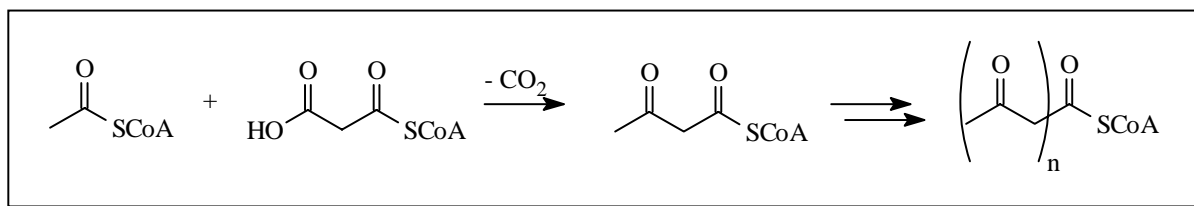
Im Unterschied zu (-)-*Isopelletierin* **33** wird *Coniin* **34** nicht aus Lysin gebildet, sondern ausgehend von Essigsäure über den Polyketidweg aufgebaut.



Schema 8: Biosyntheseweg des (+)-*Coniins* **34**

Beim Polyketidweg wird ein aktiviertes Acetatmolekül (Acetyl-CoA) mit weiteren Einheiten (z.B. Malonyl-CoA, Propionyl-CoA, Acetyl-CoA) zu einer Polyketonsäurekette verlängert. Nachfolgende Modifizierungen wie Reduktion, Kondensation usw. lassen so eine Vielzahl von Sekundärmetaboliten entstehen.





Schema 9: Der Polyketidweg

Zur Biosynthese der *Cassia*- oder *Prosopin*-Alkaloide wurde in der Literatur keine Angabe gefunden, so daß nicht geklärt ist, ob die Synthese dieser Alkaloide über den Lysinweg oder den Polyketidweg verläuft. Zur Biosynthese der Seitenketten der Alkaloide liegt ebenfalls keine Untersuchung vor.

### 3.3 Konfigurationen von Prosopinen

Den pharmakologischen Effekten von Wirkstoffen liegen im molekularen Bereich Wechselwirkungen mit Zellstrukturen zugrunde. Die Komplexstabilität steigt mit der Zahl der möglichen Kontaktstellen. Daher ist die genaue Kenntnis der Konformationen des gelösten Wirkstoffes von Bedeutung.

Wie die Modellrechnungen<sup>[39]</sup> zeigen, die *Haustedt* an unserem Institut durchgeführt hat, liegt die Seitenkette des (+)-*Prosopins* **22** und die des 6-*epi*-Stereoisomeres in wäßriger Lösung wie auch in der Gasphase so gefaltet vor, daß ein polarer und ein unpolarer Teil im Molekül gebildet wird.

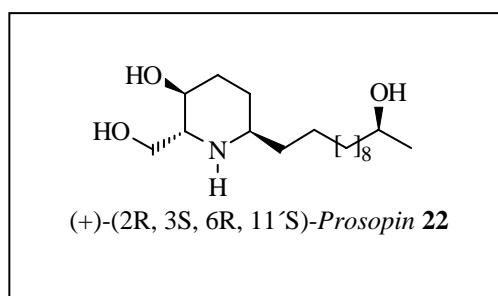


Abb. 10: (+)-*Prosopin* **22**

Die 11'-Hydroxygruppe bildet dabei in der Gasphase eine Wasserstoffbrückenbindung zum 2-Hydroxymethylsubstituenten aus. In dieser Konformation liegt eine für die pharmakologischen Effekte wichtige Häufung der polaren Gruppen vor.

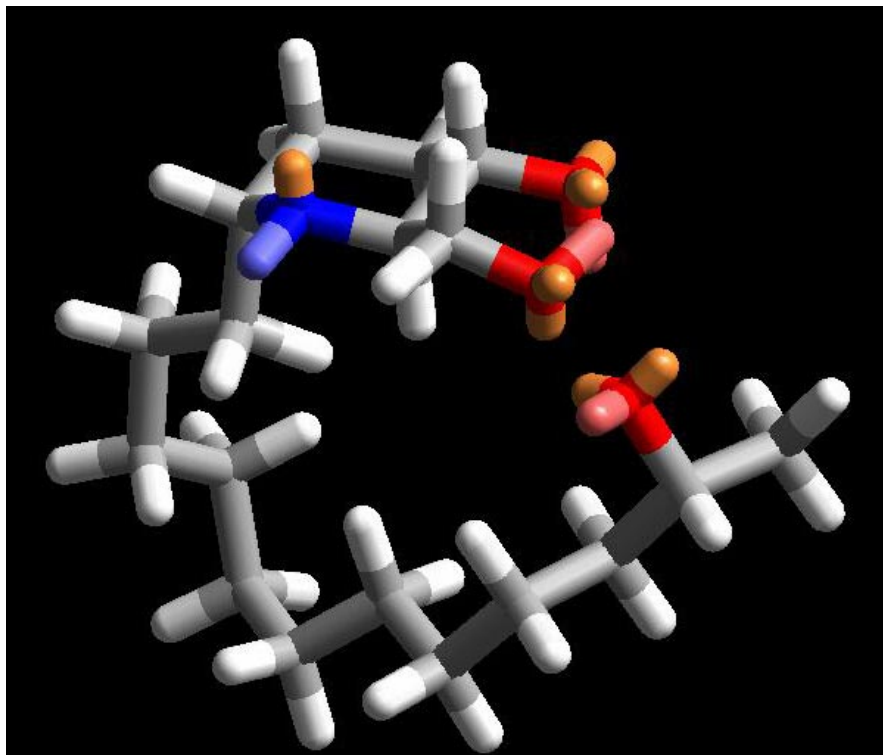


Abb. 11: Molecular Modelling Ergebnis von (+)-*Prosopin* **22** in der Gasphase

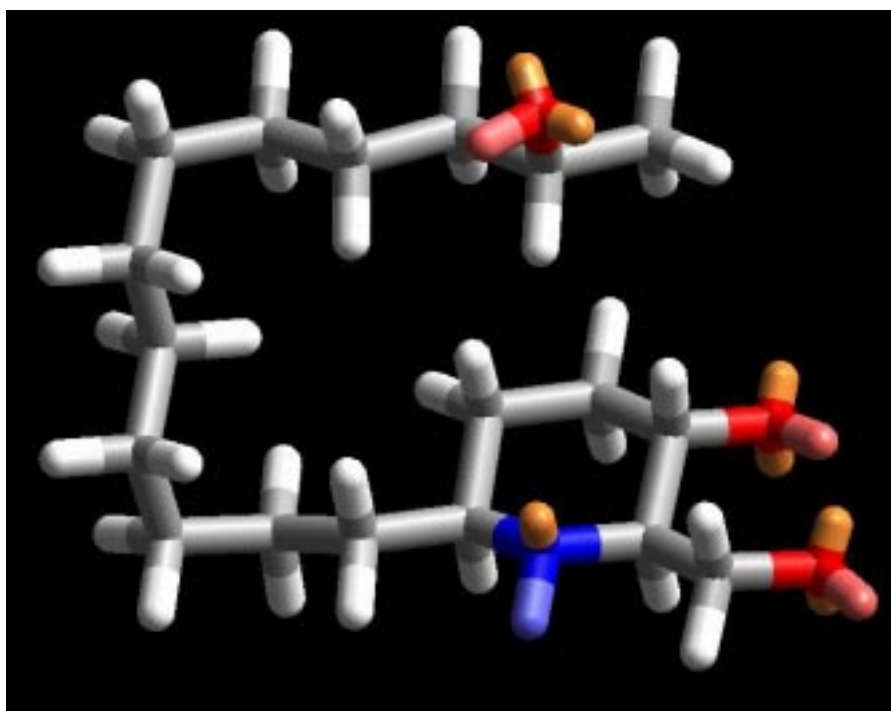


Abb. 12: Molecular Modelling Ergebnis von 6-*epi-Prosopin* in Wasser

### 3.4 Synthesewege zur Darstellung eines (2R, 3S, 6R)-konfigurierten substituierten Piperidinols vom *Prosopin*-Typ

#### 3.4.1 Allgemeines

Verschiedene Arbeitsgruppen haben bislang Synthesen der racemischen und enantiomerenreinen Alkaloide oder Modellverbindungen vom *Prosopin*-Typ vorgestellt. *Shibuya* entwickelte eine enantioselektive Route zur Modellverbindung (-)-*Desoxoprosopinin* **35**<sup>[40]</sup>.

Auch *Yamamoto*, *Hiemstra*, *Saitoh*, *Moriyama* und *Takahashi* veröffentlichten enantioselektive Synthesen der Modellverbindungen (-)-*Desoxoprosopinin* **35** und (-)-*Desoxoprosophyllin* **36**<sup>[41,42]</sup>.

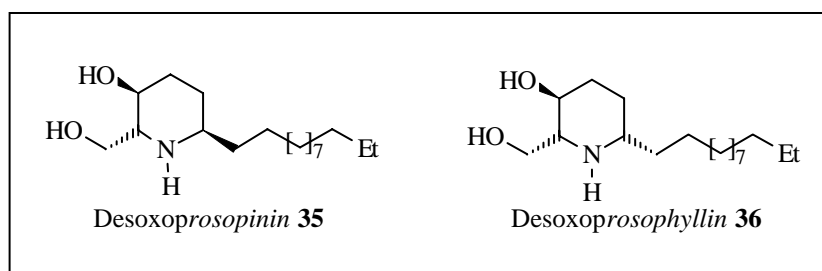


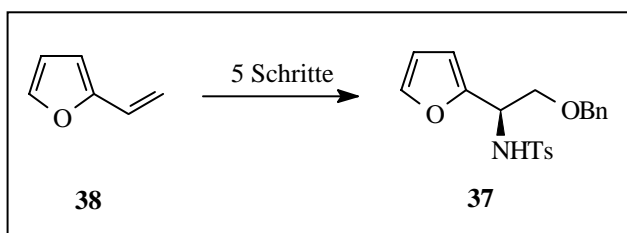
Abb. 13: *Desoxoprosopinin* **35** und *Desoxoprosophyllin* **36**

Ein Überblick über den Syntheseweg nach *Shibuya* ist bereits in der Diplomarbeit gegeben worden. Als Beispiel für die in letzter Zeit entwickelten Synthesen soll zunächst kurz die enantioselektive Route zum (+)-*Prosophyllin* **28** nach *Zhou*<sup>[43]</sup> vorgestellt werden, anschließend die von *Toyooka*<sup>[44]</sup> entwickelte Synthese des (-)-*Prosopinin*s (ent)-**23** skizziert werden.

Alle weiteren Synthesen zu Alkaloiden des *Prosopin*-Typs liefern lediglich racemische Verbindungen<sup>[45-51]</sup>. Daher besteht weiterhin Interesse an der Entwicklung flexibler enantioselektiver Routen zu Alkaloiden des *Prosopin*-Typs.

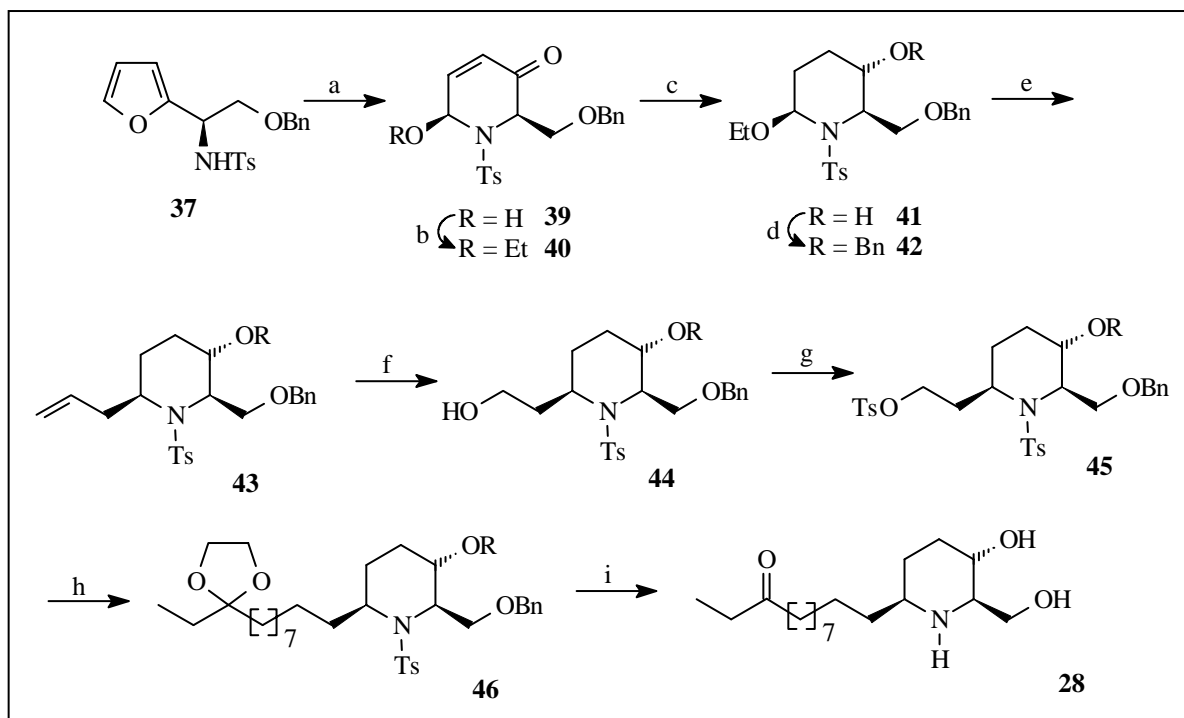
3.4.2 Synthese von (+)-*Prosophyllin* **28** nach Zhou<sup>[43]</sup>

Bei der Synthese des (+)-*Prosophyllins* **28** geht Zhou von dem (R)- $\alpha$ -Furfurylaminderivat **37** aus, welches er in fünf Schritten aus  $\alpha$ -Furylethylen **38** synthetisiert. Der frühe Schlüsselschritt ist dabei die asymmetrische *Sharpless*-Dihydroxylierung.



Schema 10: Synthesevorläufer

Die Umsetzung von **37** mit *m*-CPBA ergibt das Dihydropyridon **39**. Nach Einführung einer Alkoholschutzgruppe wird die Ketofunktion mit Natriumborhydrid zum Alkohol **41** reduziert. Nach Benzylierung des gebildeten sekundären Alkohols wird mit Allyltrimethylsilan und Titan-tetrachlorid in Dichlormethan umgesetzt. Die direkte Kupplung der Seitenkette an dieser Stelle des Syntheseweges konnte weder stereospezifisch durchgeführt werden, noch erbrachte die Reaktion befriedigende Ausbeuten. Daher wählte Zhou diesen Umweg. Die eingeführte Doppelbindung in **43** wird anschließend durch eine Ozonolyse gespalten und der erhaltene Aldehyd mit Natriumborhydrid zum Alkohol **44** reduziert. Nach Tosylierung der Hydroxylgruppe wird nun mit der Seitenkette gekuppelt und nach Entfernen aller Schutzgruppen das (+)-*Prosophyllin* **28** erhalten.



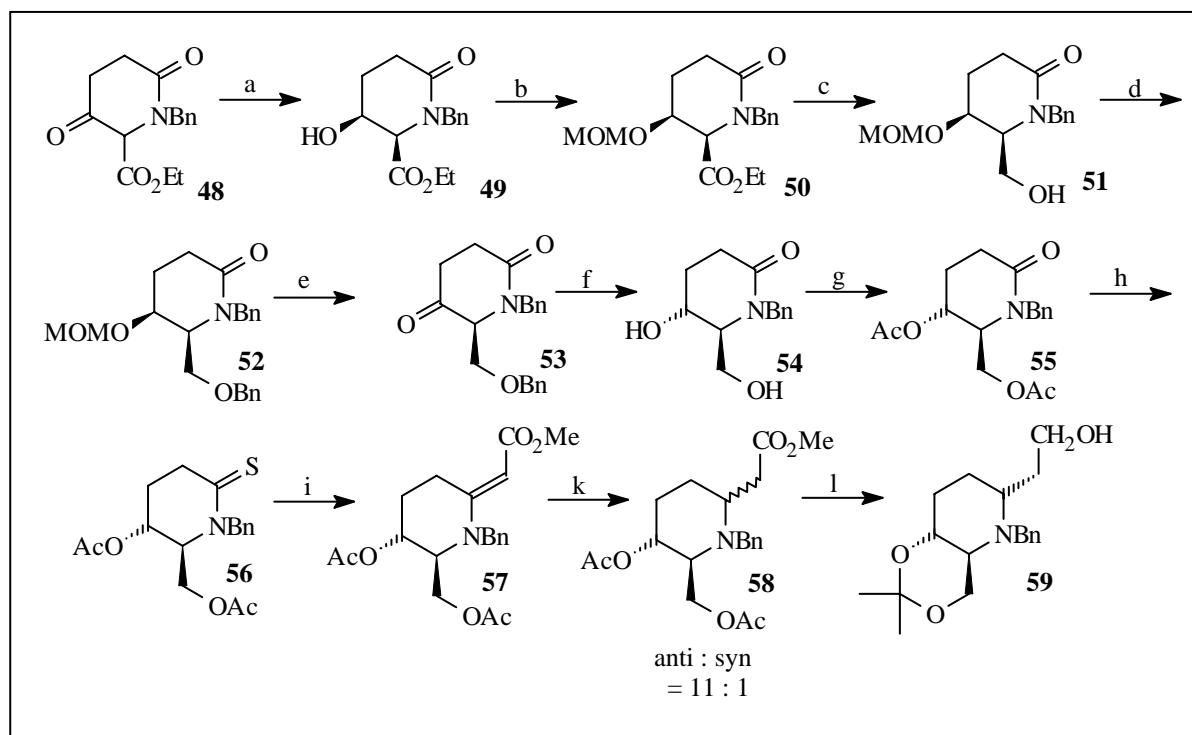
a) *m*-CPBA, DCM, RT, 82 %; b) HC(OEt)<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, Molekularsieb 4Å, THF, 0 °C, 97 %; c) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0 °C, 88 %; d) BnBr, NaH, THF, RT, 85 %; e) Allyltrimethylsilan, TiCl<sub>4</sub>, DCM, -78 °C, 67 %; f) O<sub>3</sub>, DCM: MeOH 9:1, -78 °C, dann NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0 °C, 83 %; g) Ts-Im, NaH, THF, 0 °C, 94 %; h) 7-(2-Ethyl-1,3-dioxol-yl)heptylbromid **47**, Mg, Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub>, THF, 0 °C, 81 %; i) 10 % Pd/C/H<sub>2</sub>, EtOH, dann Na/NH<sub>3</sub>, -78 °C, dann 10 % HCl, THF, 75 %.

Schema 11: Syntheseweg nach Zhou

### 3.4.3 Synthese von (-)-Prosopinin **23** nach Toyooka<sup>[44]</sup>

Toyooka geht vom  $\beta$ -Ketoester **48** aus, der durch die mikrobielle Reduktion mit Bäckerhefe zum enantiomerenreinen  $\beta$ -Hydroxyester **49** reduziert wird. Nach Schützen der sekundären Hydroxyfunktion wird der Ester zum Alkohol **51** reduziert. Nach Benzylierung des primären Alkohols wird der sekundäre Alkohol entschützt und wieder zum Keton **53** oxidiert. Die erneute Reduktion dieser Ketofunktion etabliert an dieser Stelle das erwünschte 5,6-*anti*-Substitutionsmuster des *Prosopinins* ent-**23** unter gleichzeitiger Debenzylierung des primären Alkohols. Nach Acetylierung beider Hydroxygruppen zu **55** und Bildung des Thionolactons **56**

wird durch Addition von Bromessigsäuremethylester und Episulfidkontraktion der Seitenkettenvorläufer in das Molekül **57** eingeführt.



a) Hefe, Wasser, 88 %, >99 % ee; b) MOMCl, Hünig Base, THF, Rf, 98 %; c) Super-Hydrid, THF, 0 °C, 96 %; d) NaH, BnBr, DMF-Benzol 2 : 1, 96 %; e) HCl, MeOH, Rf, PCC, AcONa, DCM, 83 %; f) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>, MeOH, NaB(OAc)<sub>3</sub>H, AcOH, 97 %; g) Ac<sub>2</sub>O, Pyridin, 88 %; h) *Lawessons* Reagenz, THF, Rf, 99 %; i) BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, PPh<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>, MeCN, Rf, 92 %; k) NaBH<sub>3</sub>CN, TFA, DCM, 0 °C, 84 %; l) LiAlH<sub>4</sub>, THF, Rf, 2,2-Dimethoxypropan, p-TsOH, MS 5 Å, DCM, RT, 75 %.

Schema 12: Syntheseweg des Piperidinolbausteins

Die Reduktion der resultierenden Doppelbindung in **57** mit Natriumcyanoborhydrid ergibt den Alkylsubstituenten in der 2-Position mit einem 2,6-*anti:syn*-Verhältnis von 11:1. Die Reduktion der Estergruppe zum Alkohol **59** erfolgt mit Lithiumaluminiumhydrid in THF. Die beiden Hydroxygruppen werden deacetyliert und als Acetonid geschützt.

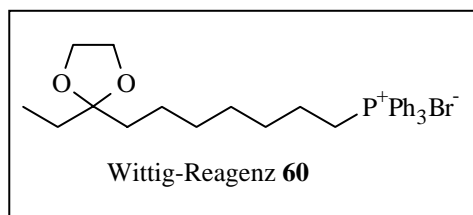
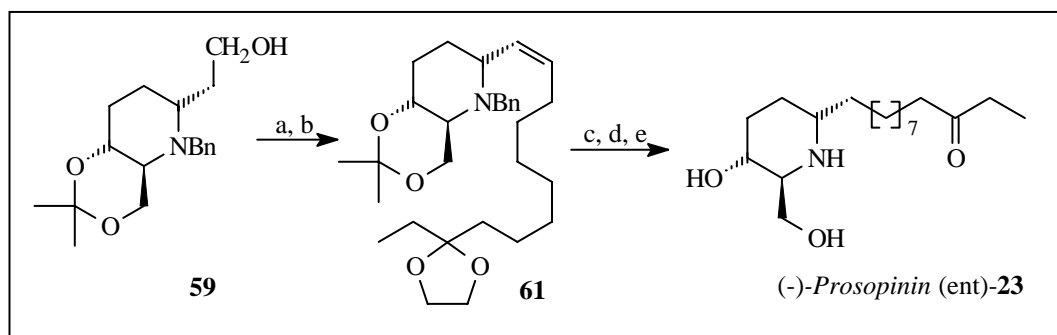


Abb. 14: Seitenkettenbaustein

Nach *Swern*-Oxidation<sup>[52]</sup> des Alkohols **59** zum Aldehyd wird im nächsten Reaktionsschritt der Seitenkettenbaustein **60** durch eine Wittigreaktion an den Piperidinolbaustein gekuppelt. Abschließend reduziert *Toyooka* die resultierende Doppelbindung mit Wasserstoff und entschützt zum (-)-*Prosopinin* (ent)-**23**.

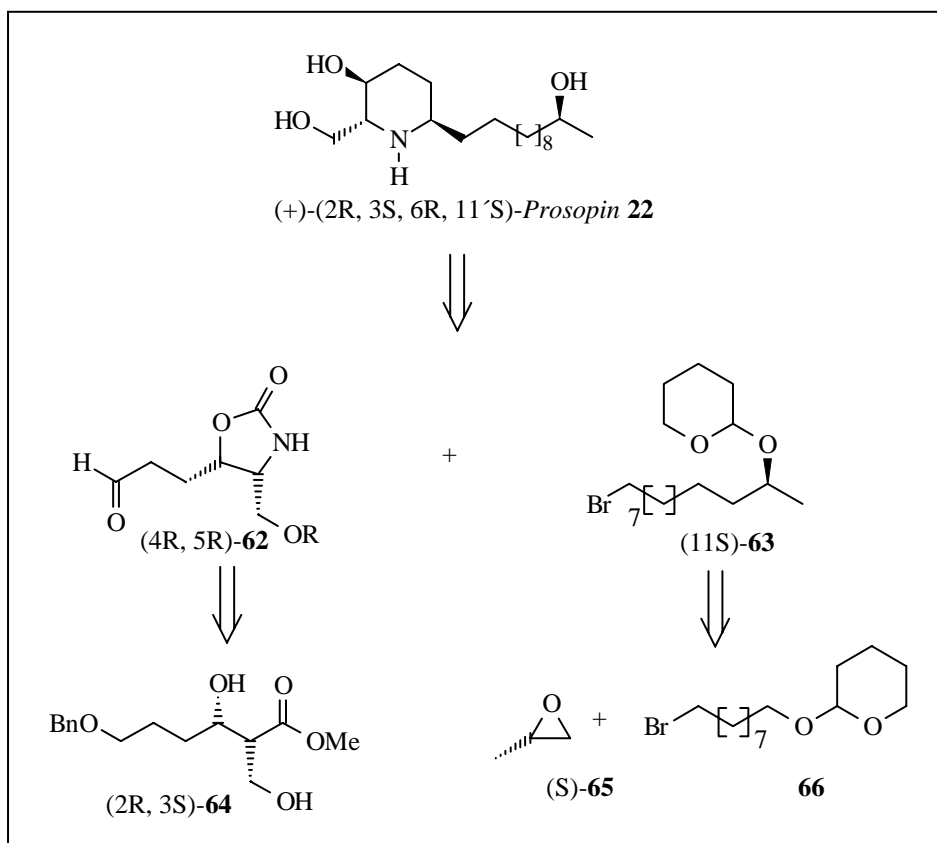


a) *Swern*-Oxidation; b) Wittig-Reagenz **60**, n-BuLi, THF, 60 % über 2 Stufen; c) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>, MeOH, 10 % HCl, EtOH; e) p-TsOH, Aceton, 72 % über 3 Stufen.

Schema 13: Kupplung der Seitenkette und Entschützung zum (-)-*Prosopinin* (ent)-**23**

### 3.5 Skizzierung des geplanten Syntheseweges

In der von *J. Oetting* entwickelten Synthese des enantiomerenreinen (-)-*Cassin* **1**<sup>[1]</sup> sowie der Synthese des (-)-*Carnavalins* **3**<sup>[3]</sup> von *A. Pahl* wird der  $\beta$ -Hydroxyester (R)-**6** in  $\alpha$ -Position antiselektiv mit Methyljodid alkyliert. Dabei wird die 6-Methylgruppe des (-)-*Cassins* **1** bzw. des (-)-*Carnavalins* **3** etabliert. Im geplanten Syntheseweg des (+)-*Prosopins* **22** müßte an dieser Stelle des Syntheseweges eine Hydroxymethylgruppe synselektiv eingeführt werden. Schema 14 zeigt den Retrosyntheseweg für das (+)-*Prosopinin* **22**.



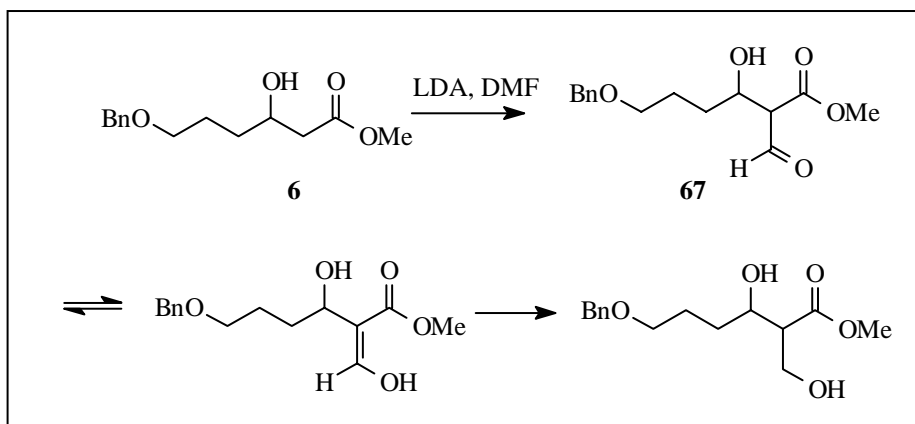
Schema 14: Retrosynthese von (+)-Prosopin **22**

Diese konvergente Synthese sieht die Synthese eines Seitenkettenbausteins (11S)-**63** vor, der durch eine Grignardaddition an den Oxazolidinonbaustein (4R, 5R)-**62** gekuppelt werden soll. Die (S)-Konfiguration des Seitenkettenbausteins wird durch die Addition von **66** an (S)-Propylenoxid (S)-**65** eingeführt. Der Oxazolidinonbaustein (4R, 5R)-**62** geht aus dem syn-hydroxymethylierten  $\beta$ -Hydroxyester (2R, 3S)-**64** hervor.

### 3.6 Synthesestudien zur direkten $\alpha$ -Hydroxymethylierung

In der Diplomarbeit wurde in orientierenden Studien versucht, durch eine Formylierung in  $\alpha$ -Position mit DMF oder Ameisensäuremethylester eine Hydroxymethylgruppe in  $\alpha$ -Position einzuführen.

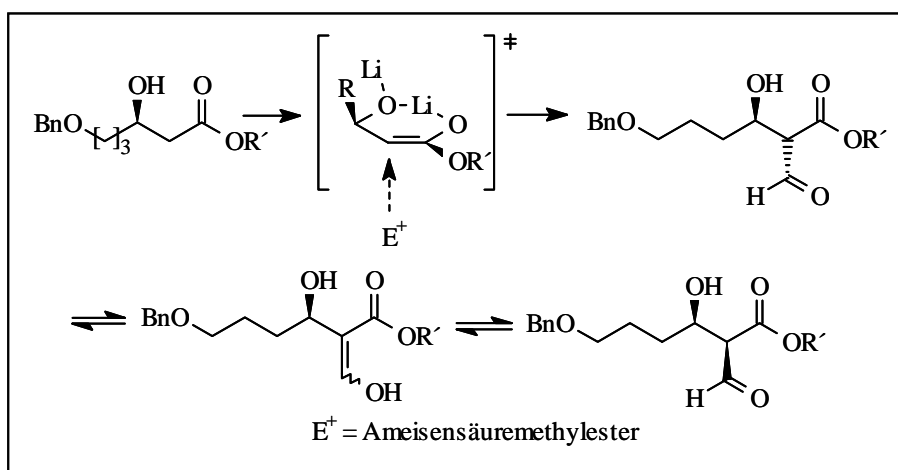




Schema 15: Formylierung in  $\alpha$ -Position und Hydrierung der Doppelbindung

Die Vorstellung war, daß der gebildete Aldehyd **67** vermutlich in der energetisch günstigen Enolform vorliegen würde, in der ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ester bzw. eine vinyloge Carbonsäure vorliegt.

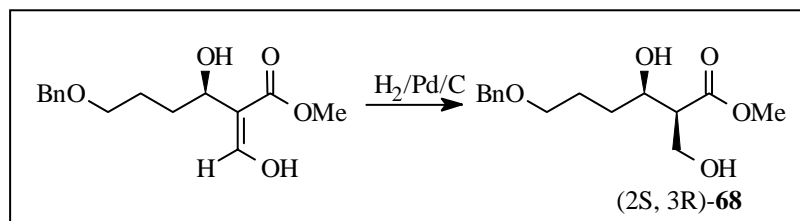
Dabei erzeugt die Einführung der Formylgruppe zunächst aufgrund der auftretenden Keto-Enol-Tautomerie noch kein neues Stereozentrum, obwohl der elektrophile Angriff auf den  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureester durch sterische Abschirmung der *syn*-Position durch den Rest R vermutlich in *anti*-Position erfolgt.



Schema 16: *anti*-Selektivität der Formylierung in  $\alpha$ -Position und Keto-Enol-Tautomerie

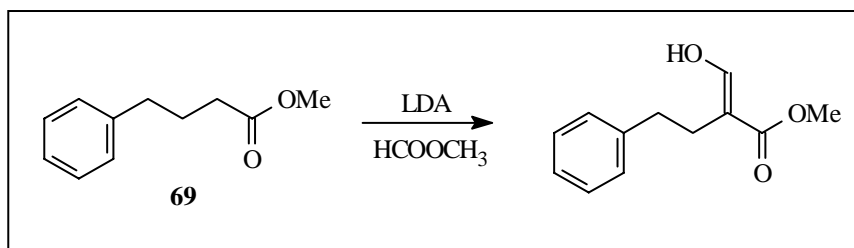
Die nach Keto-Enol-Tautomerie stattfindende katalytische Hydrierung der Doppelbindung sollte aus Gründen der sterischen Hinderung durch den Rest R ebenfalls in *anti*-Stellung zur

Hydroxygruppe erfolgen. Dies sollte zu einem enantiomerenreinen  $\alpha$ -syn-hydroxymethylierten  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureester (2S, 3R)-**68** führen.



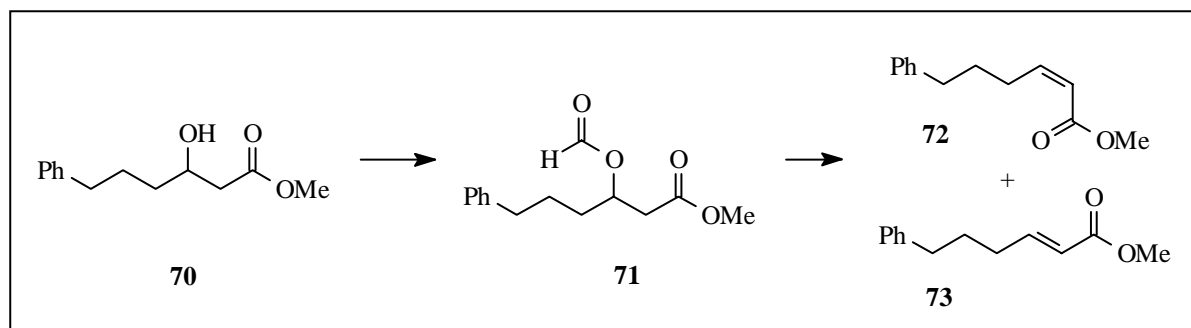
Schema 17: *anti*-Hydrierung der Doppelbindung

Die durchgeführten Formylierungsversuche führen mit Ameisensäuremethylester als Hydroxymethyläquivalent bei der stark reduzierten Modellverbindung 4-Phenylbuttersäuremethylester **69** zum Erfolg.



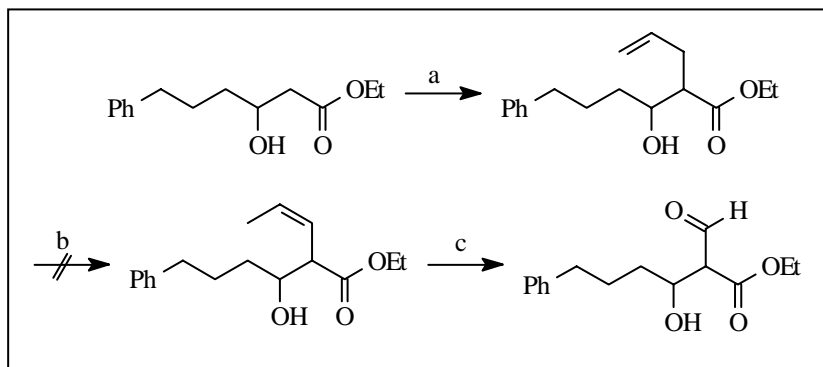
Schema 18: Formylierung des Esters **69**

Bei der versuchten Alkylierung von Ethyl-3-hydroxy-6-phenylhexanoat **70** werden allerdings nur die O-formylierte Verbindung **71** sowie die Eliminierungsprodukte **72** und **73** isoliert.



Schema 19: Nebenreaktionen bei der Formylierung

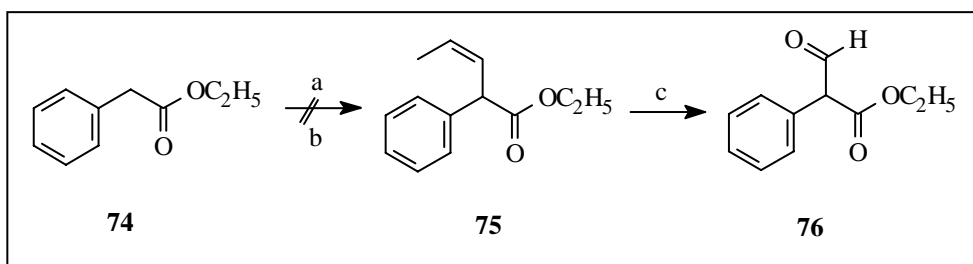
Als weitere Möglichkeit zur Einführung einer Hydroxymethylgruppe wird die Alkylierung mit Allylbromid versucht. Die so eingeführte 2-Propenylgruppe kann über die Sequenz Doppelbindungsisomerisierung, Ozonolyse und Reduktion als maskierte Hydroxymethylfunktion angesehen werden<sup>[40,41,45]</sup>. Die Doppelbindung wandert allerdings nicht nur um eine Bindung, sondern bis in Konjugation zur Esterfunktion, da das so entstehende  $\alpha,\beta$ -ungesättigte System energetisch besonders begünstigt ist.



a) LDA,  $-78^{\circ}\text{C}$ , Allylbromid b)  $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -EtOH c)  $\text{O}_3$ , DCM; dann Zn, HOAc.

Schema 20:  $\alpha$ -Allylierung

Aufgrund dieser Schwierigkeiten soll die wenig bekannte Nickel<sup>II</sup>-bromid katalysierte direkte Vinylierung mit 1-Brom-1-propen in  $\alpha$ -Position<sup>[46,47]</sup> die Doppelbindung der Propenylgruppe in der für die Ozonolyse benötigten Position etablieren.



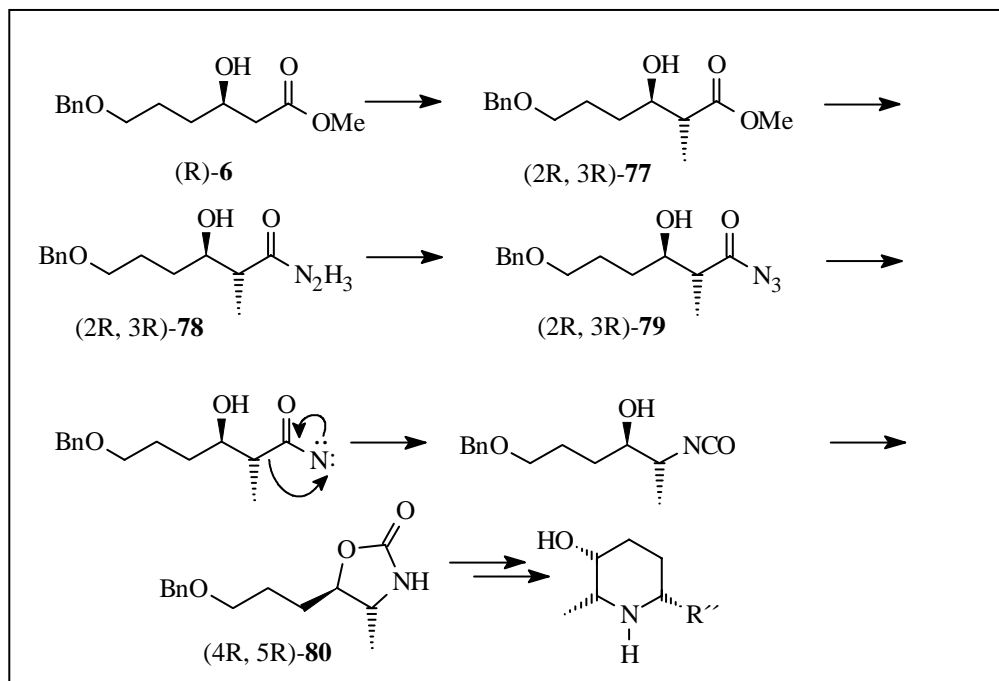
a) LDA/THF  $-78^{\circ}\text{C}$  b)  $\text{NiBr}_2$ , 1-Brom-1-propen, THF, BuLi,  $-78^{\circ}\text{C}$ , + a)  
c)  $\text{O}_3$ , DCM // Zn, HOAc.

Schema 21:  $\text{Ni}^{\text{II}}$ -katalysierte Alkylierung

Mehrere Versuche mit dem  $\beta$ -Hydroxyester **4** erbrachten nur eine große Anzahl von Neben- und Zersetzungsprodukten.

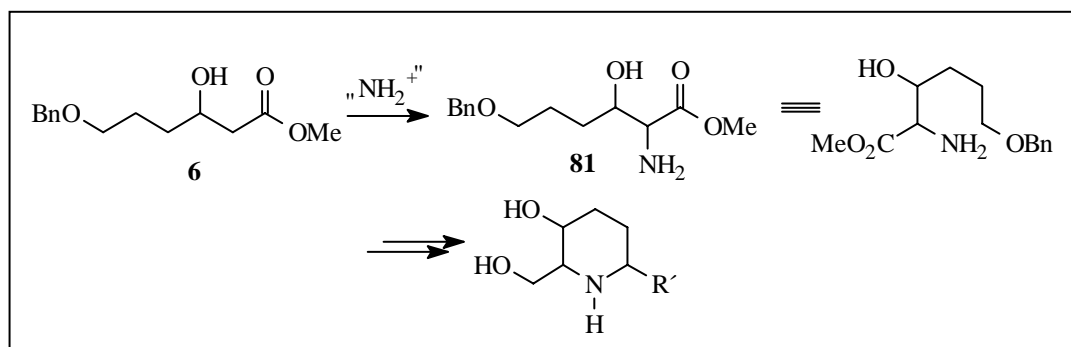
### 3.7 Elektrophile $\alpha$ -Aminierung von $\beta$ -Hydroxyestern<sup>[53-62]</sup>

Im weiteren Syntheseweg des (-)-*Cassins* **1** nach *Oetting* wird zur Etablierung der Stickstofffunktionalität eine Umsetzung zum Säurehydrazid (2R, 3R)-**78** - gefolgt von einer *Curtius*-Umlagerung zum Oxazolidinon (4R, 5R)-**80** - durchgeführt, bei der das Carboxylkohlenstoffatom abgebaut wird (s. Schema 22).



Schema 22: Abbau eines Kohlenstoffatoms bei *Oetting*

Anstelle der Etablierung einer Hydroxymethylgruppe und späterer Transformation der Carboxylgruppe in die Stickstofffunktionalität wird durch eine elektrophile Aminierung des Esters **6** in  $\alpha$ -Position die Aminogruppe direkt in das Molekül eingeführt (s. Schema 23). Die Carboxylgruppe des Esters **81** wird dann im weiteren Syntheseweg unter Erhalt des Kohlenstoffgerüsts in die Hydroxymethylgruppe des Piperidinols vom *Prosopin*-Typ transformiert.



Schema 23: Elektrophile Aminierung unter Erhalt des Kohlenstoffgerüsts

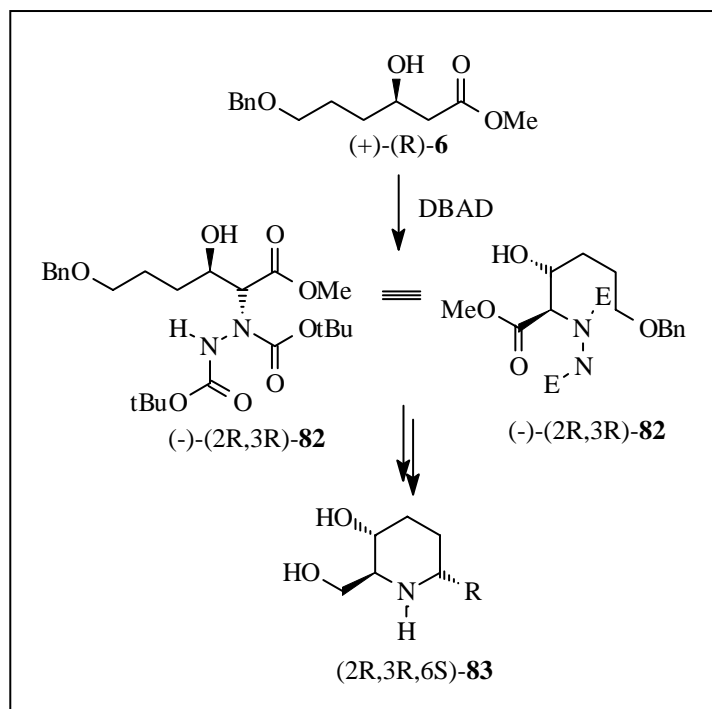
### 3.7.1 Versuche zur elektrophilen $\alpha$ -Aminierung des $\beta$ -Hydroxyesters (R)-**6**

Im Rahmen dieser Dissertation gelang die in der Diplomarbeit erstmals durchgeführte elektrophile Aminierung in  $\alpha$ -Position des optisch aktiven  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureesters (+)-(R)-**6** mit unterschiedlichen Alkylierungsreagenzien als  $\text{NH}_2^+$ -Äquivalent<sup>[48]</sup>. Die besten Ergebnisse liefert dabei die Alkylierung mit Di-*tert*-butylazodicarboxylat DBAD.

Tabelle 2: Verwendete elektrophile Aminierungsreagentien

Alkylierungsreagenz	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]
DBnAD	-78	0.5	10
DIAD	-78	0.5	20
DIAD	-78 $\rightarrow$ 0	14	10
DEAD	-78	0.5	< 10
DBAD	-78	0.5	86

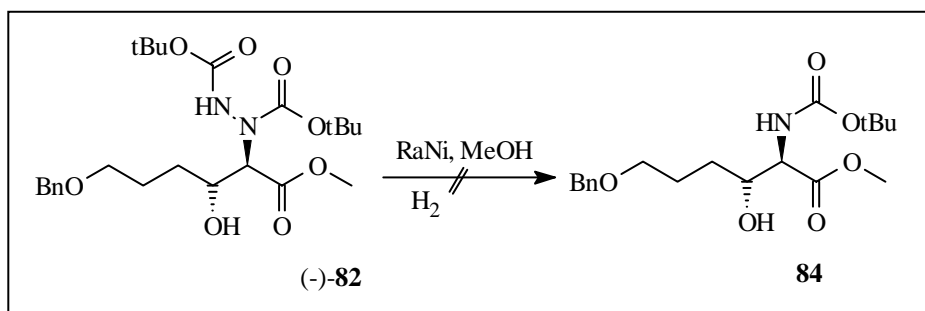
Der elektrophile Angriff des  $\text{NH}_2^+$ -Äquivalents auf die  $\alpha$ -Position erfolgt bevorzugt aus der *anti*-Position<sup>[42]</sup>. Die Aminofunktion am neu generierten Asymmetriezentrum wird also wie bei *Oetting anti* zur Hydroxygruppe eingeführt. Dadurch, daß anstelle der Methylgruppe bei *Oetting* die Aminogruppe neu in das Molekül eingeführt wird und die Carboxylgruppe in die Hydroxymethylgruppe transformiert wird, wird direkt das epimere Asymmetriezentrum aufgebaut, und die Reaktion führt direkt zur gewünschten *Prosopin*-Konfiguration des Moleküls (-)-(2R,3R)-**82** (s. Schema 24).



Schema 24: Elektrophile Aminierung mit DBAD

Man erhält in 86 %iger Ausbeute ein Gemisch der syn- und anti-Diastereomere im Verhältnis 16:84. Die Diastereomere sind durch Säulenchromatographie leicht zu trennen. Das Überwiegen des anti-Diastereomers wird durch Analogien in der Literatur bestätigt<sup>[42]</sup>.

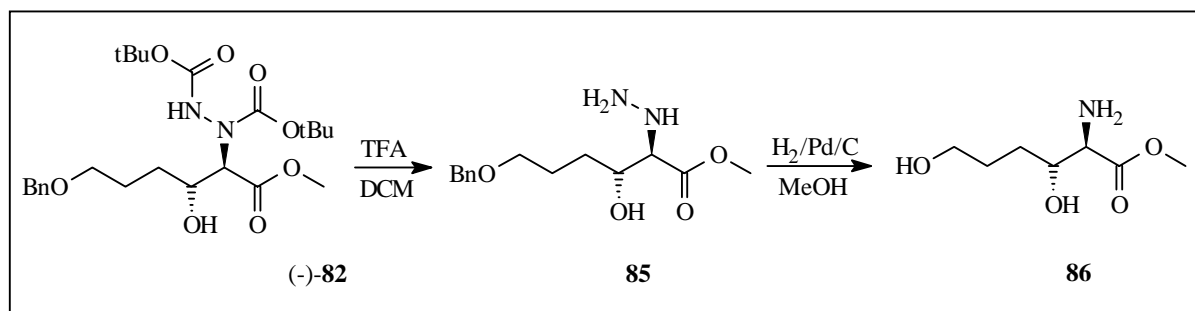
Die anschließend geplante Spaltung der Stickstoff-Stickstoffbindung mit Raney-Nickel und Wasserstoff unter Bildung des Boc-geschützten Amins<sup>[63]</sup> gelingt nicht.



Schema 25: Geplante N-N-Bindungsspaltung

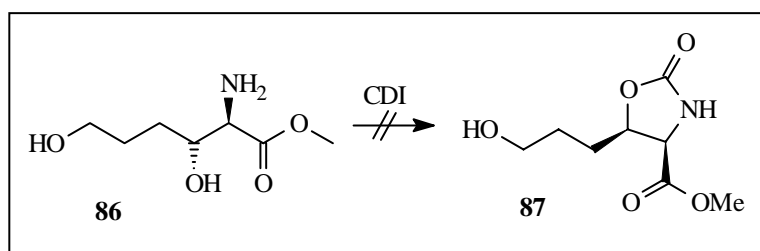
Alternativ werden zunächst beide Schutzgruppen am Stickstoff mit TFA in Dichlormethan entfernt und danach die Stickstoff-Stickstoffbindung gespalten. Dabei erbringt die Umsetzung mit Zink und HCl in Methanol keine selektive Reaktion. Bei der Hydrierung mit Wasserstoff

und Palladium auf Aktivkohle wird gleichzeitig die Benzylschutzgruppe des primären Alkohols **85** entfernt.



Schema 26: Entschützung und N-N-Bindungsspaltung

Eine Rückführung der entstandenen hochpolaren Verbindung **86** in das zu handhabende Oxazolidinon **87** durch simultanes Schützen der Amino- und der sekundären Alkoholfunktion mit CDI oder Trichlormethylchloroformiat gelingt nicht<sup>[64,65]</sup>. Nach mehreren erfolglosen Versuchen wurde das Synthesekonzept an dieser Stelle geändert.

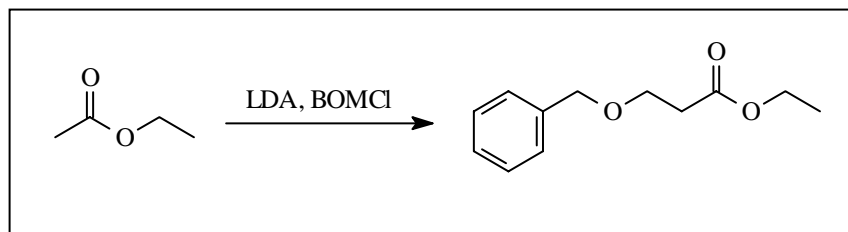


Schema 27: Geplante Synthese des Oxazolidinons **87**

### 3.8 $\alpha$ -Alkylierung mit Benzyloxymethylchlorid

Nachdem das Konzept der elektrophilen Aminierung im Syntheseweg der *Prosopin*-Alkaloide zwar gelingt, an späterer Stelle des Syntheseweges jedoch keine geeignete Schutzgruppenkombination für den sekundären Alkohol sowie das sekundäre Amin etabliert werden kann, werden weitere Reagentien zur Hydroxymethylierung der  $\alpha$ -Position getestet.

Die zunächst an Essigester durchgeführten Alkylierungsversuche mit Benzyloxymethylchlorid BOMCl<sup>[66-70]</sup> sowie mit Methyloxymethylchlorid MOMCl<sup>[71]</sup> belegen die Durchführbarkeit der Reaktion.



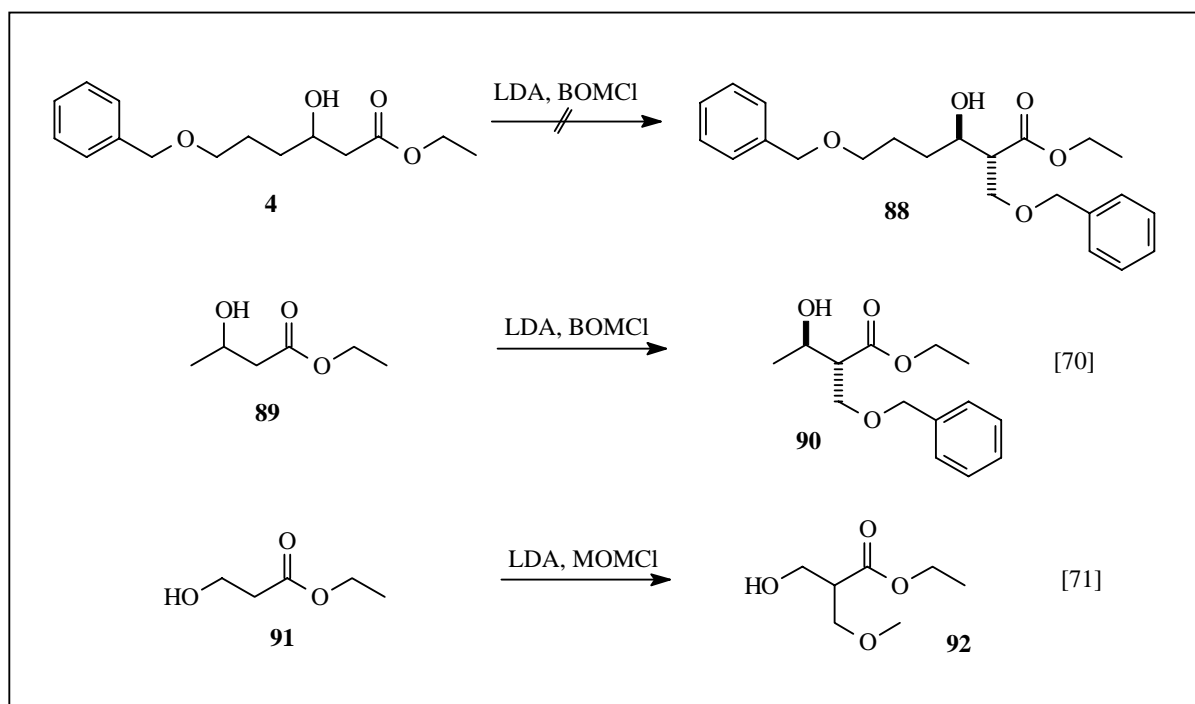
Schema 28: BOMCl-Alkylierung an Essigester als Modellverbindung

Als erstes Problem stellt sich dabei die Reinigung der Reagentien dar. Benzyloxymethylchlorid ist nur als 60 %iges technisches Gemisch zu erhalten. Die säulenchromatographische Reinigung zeigt keinen Erfolg, selbst die einfache Destillation führt nicht zur benötigten Reinheit der Verbindung. Erst die zweifache fraktionierte Destillation des BOM-Chlorids direkt vor Alkylierungsreaktion an Essigsäureethylester ergibt den gewünschten Erfolg.

Die mit zweifach destilliertem BOMCl durchgeführten Alkylierungsversuche an  $\beta$ -Hydroxyester **4** scheitern dann überraschend, obwohl in der Literatur<sup>[66-71]</sup> verschiedene Beispiele für die  $\alpha$ -Alkylierung von  $\beta$ -Hydroxyestern mit BOMCl und MOMCl gefunden werden können.

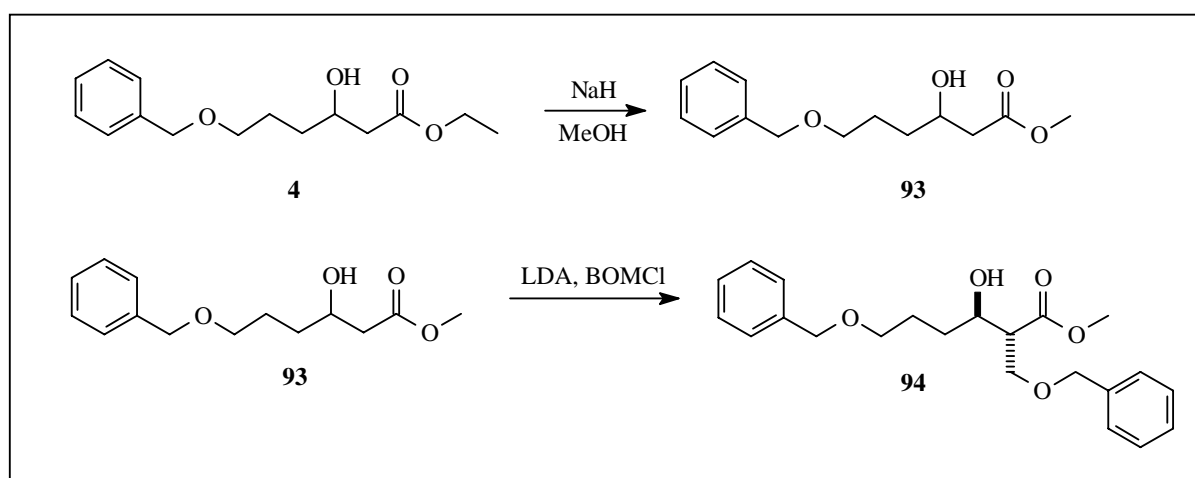
Zur Überprüfung der eigenen Arbeitsweise wurden die Literaturvorschriften nachgearbeitet, wobei die Literaturergebnisse bestätigt, teilweise sogar verbessert werden konnten.





Schema 29: Gescheiterte und erfolgreiche Alkylierung mit BOMCl

Variiert wurden dabei die Reaktionszeiten, die Temperaturprofile, die Konzentrationen, die stöchiometrischen Verhältnisse sowie die Co-Solventien. Nach zahlreichen Versuchen stellt sich heraus, daß die  $\alpha$ -Alkylierung des  $\beta$ -Hydroxyesters **4** mit BOMCl offenbar durch die sterische Abschirmung der  $\alpha$ -Position durch die Ethylgruppe des Ethylesters verhindert wird. Synthetische Studien zeigen, daß  $\beta$ -Hydroxyethylester bis zu einer Kettenlänge von drei Kohlenstoffatomen benzyloxymethyliert werden, ab dieser Kettenlänge es jedoch erforderlich ist, den Ethylester vorher in einen Methylester zu transformieren.



Schema 30: Umesterung in den Methylester und BOMCl-Alkylierung

Durch die Optimierung der Reaktionsbedingungen der  $\alpha$ -Alkylierung des  $\beta$ -Hydroxyesters **93** mit BOM-Chlorid kann eine Ausbeute von 55 % erzielt werden. Als besonders wichtig stellt sich dabei die genaue Einhaltung eines eigens erarbeiteten Temperaturprofils im Laufe der Reaktion heraus. Zu schnelles Erwärmen des Reaktionsgemisches führt zur Bildung zahlreicher Zersetzungsprodukte durch die unselektive Umsetzung des sehr reaktiven Benzyloxymethylchlorids. Zu langsamer Temperaturanstieg im Reaktionsgemisch führt dagegen nur zur Umsetzung in sehr geringen Ausbeuten und zur Zersetzung des Reagens. Eine weitere Steigerung der Ausbeute auf dieser Stufe gelingt bisher nicht.

Als weniger entscheidend stellt sich die Wahl des richtigen Co-Solvens heraus. Als Co-Solvens werden DMPU, HMPA und TMEDA verwendet. Sogar ohne den Einsatz von Co-Solventien können zufriedenstellende Ausbeuten erzielt werden.

Die folgende Tabelle zeigt eine kleine Auswahl an Versuchen, um einen Überblick über die Variation der Reaktionsbedingungen bei den durchgeführten Alkylierungsversuchen mit Benzyloxymethylchlorid zu geben. Eingesetzt wurden dabei Methyl- und Ethyl- $\beta$ -Hydroxyester verschiedener Kettenlänge und Substitution R.

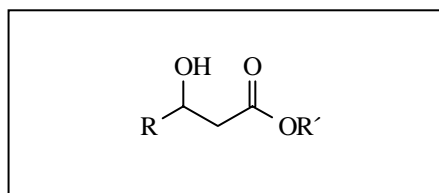


Abb. 15: Verwendete  $\beta$ -Hydroxyester

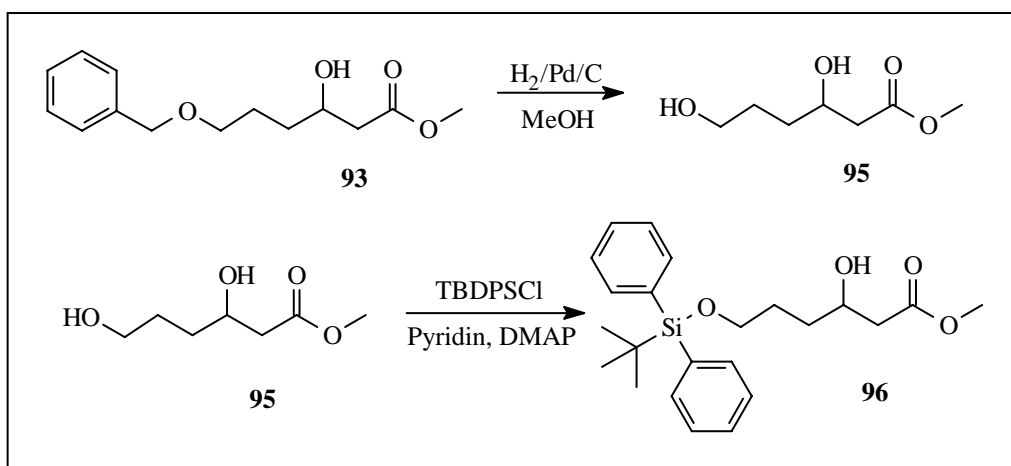
Tabelle 3: Verschiedene BOMCl-Alkylierungen im Überblick

Rest R	Rest R'	Reaktionszeit	Temperatur	Co-Solvens	Ausbeute
-CH <sub>3</sub>	Ethyl	14 h	-78 °C → RT	-	28 %
-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Ethyl	14 h	-78 °C → RT	-	25 %
-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Ethyl	14 h	-78 °C → RT	-	-
-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Methyl	14 h	-78 °C → RT	-	20 %
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OBn	Ethyl	5 h	-78 °C → RT	-	-
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OBn	Methyl	5 h	-78 °C → RT	-	54 %
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OBn	Methyl	5 h	-78 °C → RT	DMPU	55 %
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OBn	Methyl	5 h	-78 °C → RT	HMPA	45 %
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OBn	Methyl	5 h	-78 °C → RT	TMEDA	51 %
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OTBDPS	Methyl	14 h	-78 °C → RT	-	58 %

Die Benzyloxymethylderivate können durch aufwendige Chromatographie rein erhalten werden, es ist jedoch möglich, das anfallende Gemisch aus Edukt und Alkylierungsprodukt direkt weiter zu verwenden, da auf der Stufe des Oxazolidinons **98** das Edukt durch unterschiedliches chemisches Verhalten abzutrennen ist (siehe 3.9.2).

### 3.9 Schutzgruppenoptimierung der 6-Hydroxyfunktion des $\beta$ -Hydroxyesters **93**

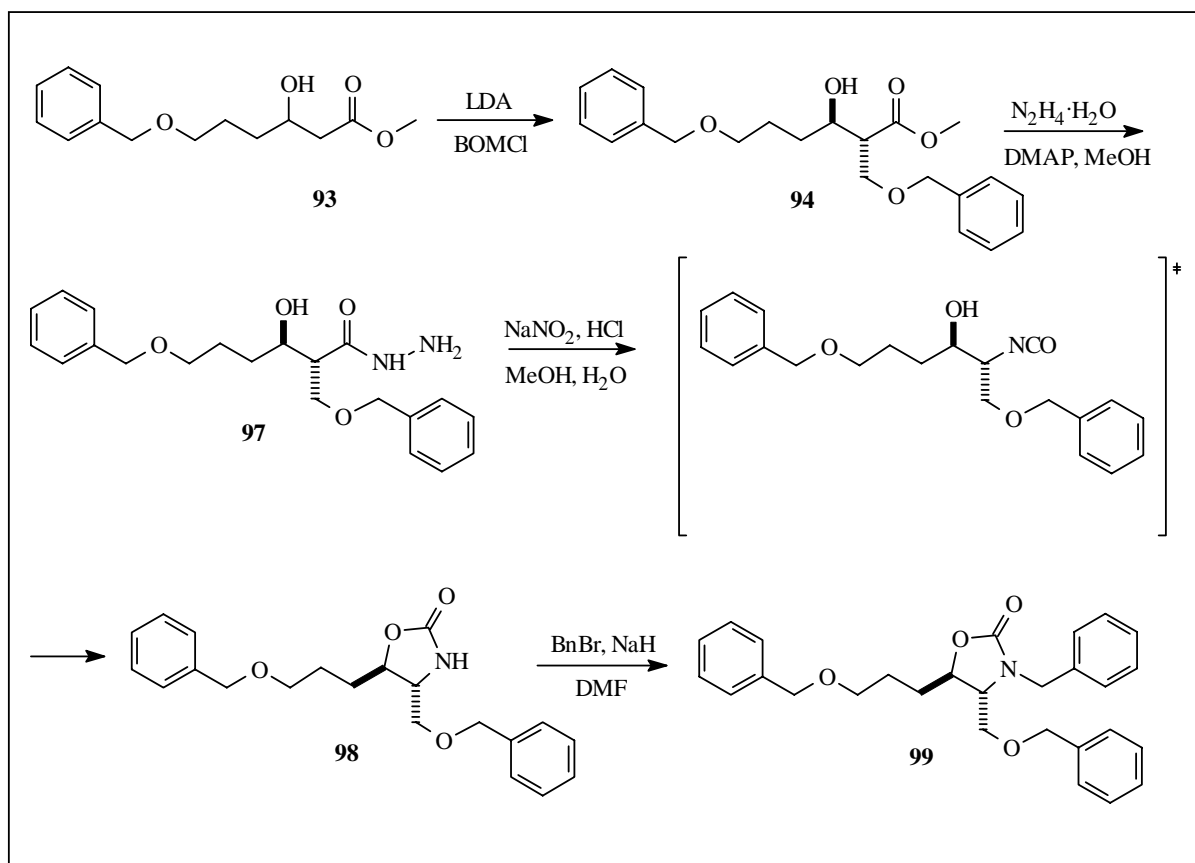
Da durch die Alkylierung mit BOMCl eine zweite benzylgeschützte primäre Alkoholfunktion eingeführt wird, ist es erforderlich, die Benzylschutzgruppe des  $\beta$ -Hydroxyesters **93** durch eine andere Schutzgruppe zu ersetzen, um ein orthogonales Schutzgruppensystem zu erhalten. Da die Benzylschutzgruppe jedoch wegen der lipasenkatalysierten enantioselektiven Esterverseifung nicht disponibel ist, damit **4** als Substrat von der Lipase PPL erkannt wird, ist es erforderlich, die Schutzgruppe nach erfolgter Enantiomerentrennung zu wechseln. Die geeignete Schutzgruppe ist die *tert*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe<sup>[72]</sup> herausgestellt. Der Wechsel der Schutzgruppe erfolgt mit einer Ausbeute von 94 % über zwei Stufen (Hydrierung, gefolgt von einer Umsetzung mit TBDPSCI<sup>[73]</sup>).



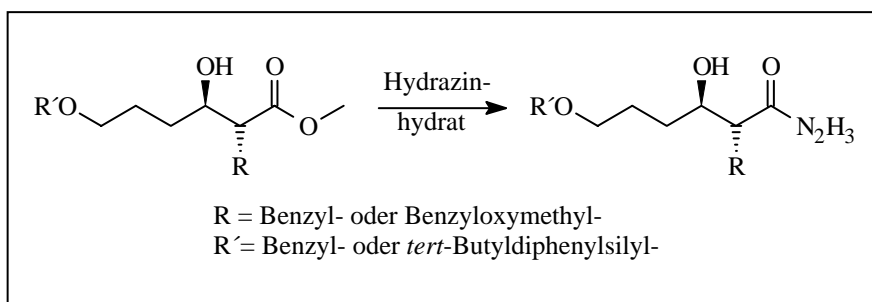
Schema 31: Wechsel der Schutzgruppe

### 3.10 Synthesen mit den 6-Benzyl- und 6-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-β-Hydroxyestern **93** und **100**

Nach erfolgter Alkylierung mit Benzyloxymethylchlorid wird die Esterfunktion mit Hydrazin in das Säurehydrazid **97** überführt und mit Natriumnitrit einer *Curtius*-Umlagerung unterzogen. Die Umsetzung mit Benzylbromid und Natriumhydrid in DMF schützt die Stickstofffunktion des Oxazolidinons **98**. Die Reinigung der sehr polaren Verbindungen erweist sich dabei als unerwartet schwierig, da die von *Oetting* und *Pahl* dargestellten α-methylierten Verbindungen jeweils aus dem Reaktionsgemisch kristallisieren, die α-benzyloxymethylsubstituierten Verbindungen jedoch nicht kristallin sind.

Schema 32: Weiterer Syntheseweg zum *tris*-benzylgeschützten Oxazolidinon **99**3.10.1 Bemerkungen zur Synthese der Carbonsäurehydrazide **97** und **102**

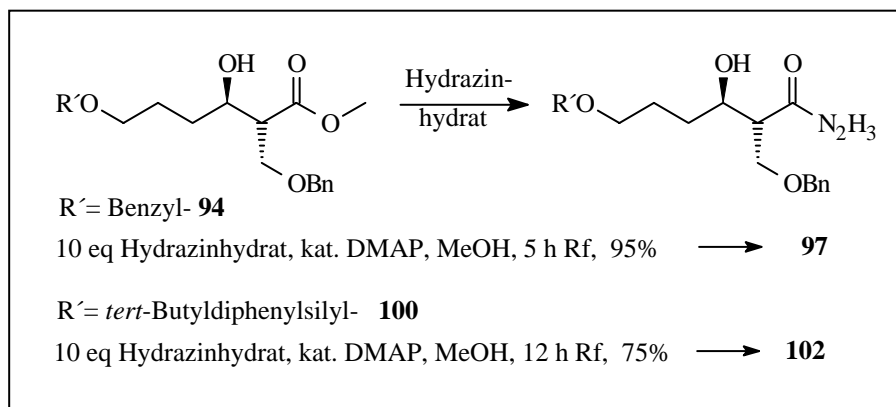
Wie *Oetting* in seiner Dissertation<sup>[1]</sup> zeigen konnte, ist die Geschwindigkeit und Ausbeute der Transformation der Esterfunktion in ein Carbonsäurehydrazid sehr stark von der Größe des Restes R an der  $\alpha$ -Position abhängig.



Schema 33: Hydrazidbildung

*Oetting* optimierte die Reaktionsbedingungen für verschiedene Reste R. Dabei zeigt sich, daß  $\alpha$ -methylierte  $\beta$ -Hydroxyester leicht und quantitativ umgesetzt werden, während mit steigendem Raumanpruch des Substituenten R (Isobutyl-, Cyclohexyl-) längere Reaktionszeiten erforderlich sind und geringere Ausbeuten zu verzeichnen sind. Günstig ist, daß  $\alpha$ -benzylierte  $\beta$ -Hydroxyester in kürzerer Zeit und in höherer Ausbeute umgesetzt werden als  $\alpha$ -cyclohexylsubstituierte  $\beta$ -Hydroxyester. Die von *Oetting* dabei in steigendem Maße als Nebenprodukte isolierten Hydraziniumcarboxylate wurden hier nicht beobachtet.

Ausgehend von den Reaktionsbedingungen für  $\alpha$ -benzylierte  $\beta$ -Hydroxyester werden in dieser Arbeit die Reaktionsbedingungen für die  $\alpha$ -benzyloxymethylsubstituierten  $\beta$ -Hydroxyester optimiert. Dabei stellt sich heraus, daß hierbei etwas längere Reaktionszeiten und größere Überschüsse an Hydrazinhydrat erforderlich sind, als bei den korrespondierenden  $\alpha$ -benzylsubstituierten Verbindungen. Im Fall des 6-Benzyloxy- $\beta$ -hydroxyesters **94** ist das Produkt nach Tagen kristallin. Der korrespondierende 6-*tert*-Butyldiphenylsilyl- geschützte  $\beta$ -Hydroxyester **100** wird als gelbliches Öl erhalten.

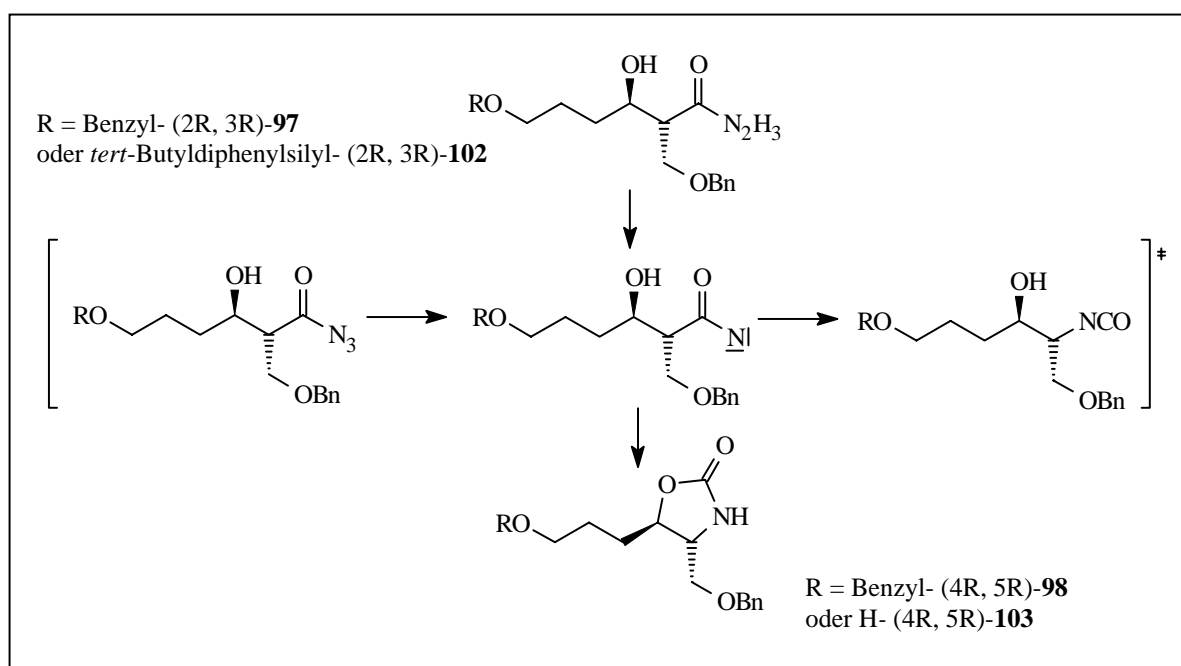


Schema 34: Optimierte Hydrazidbildung

Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Abtrennen des Hydrazinhydrates an der Ölrotationspumpe bei 50 °C bis zur Gewichtskonstanz werden die ungereinigten Carbonsäurehydrazide direkt in der nächste Reaktion eingesetzt.

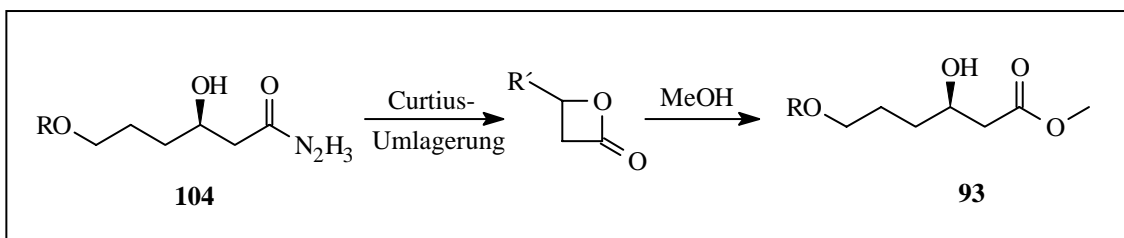
3.10.2 Curtius-Umlagerung der  $\alpha$ -Benzyloxymethyl-substituierten Carbonsäurehydrazide **97** und **102**

Die Carbonsäurehydrazide werden mit salpetriger Säure zu den entsprechenden Oxazolidinonen umgesetzt. Das Hydrazid wird dabei in salzsaurer Lösung mit Natriumnitrit zum Azid umgesetzt und nach Stickstoffabspaltung zum Isocyanat umgelagert. Das Isocyanat cyclisiert durch intramolekularen Angriff der Hydroxygruppe zum Oxazolidinon (4R, 5R)-**98**<sup>[74]</sup>.



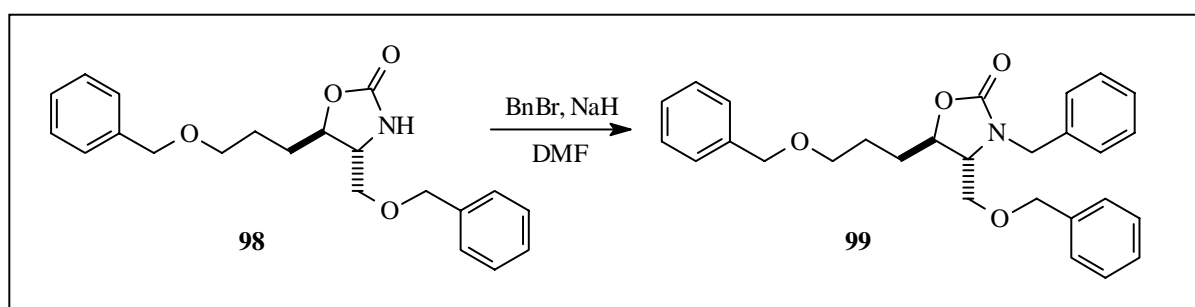
Schema 35: Curtius-Umlagerung zum Oxazolidinon (4R, 5R)-**98** und (4R, 5R)-**103**

Als günstig für den Syntheseverlauf stellt sich heraus, daß die nicht  $\alpha$ -alkylierten  $\beta$ -Hydroxyester, die noch als Verunreinigung der Carbonsäurehydrazide im Reaktionsgemisch enthalten sind und hier als Hydrazide vorliegen, auf dieser Stufe die  $\beta$ -Hydroxyester zurückbilden. Zwischenstufen sind hierbei vermutlich die  $\beta$ -Lactone, die durch das Lösungsmittel Methanol geöffnet werden.



Schema 36: Nebenreaktion bei der *Curtius*-Umlagerung

Die Stickstofffunktion des Oxazolidinons **98** wird anschließend mit Benzylbromid zum *tris*-benzylgeschützten Modellbaustein **99** umgesetzt.



Schema 37: N-Benzylierung des Oxazolidinons **98**

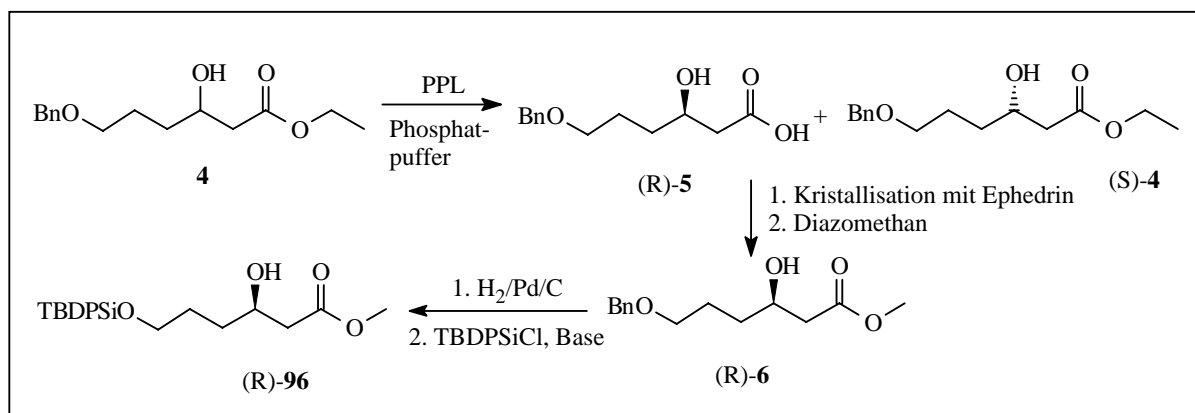
### 3.11 Syntheseweg mit dem enantiomerenreinen 6-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy- $\beta$ -Hydroxyester (R)-**96**

Die Option der *Mitsunobu*-Inversion der  $\beta$ -Hydroxyfunktion wurde zunächst zurückgestellt und damit die Synthese von 3,6-*Bis-epi-Prosopin* angestrebt. Die gesammelten Erfahrungen bisher durchgeführter Optimierungen und Reaktionsvarianten werden zu einem durchgehenden Synthesestrang über 6-*tert*-Butyldiphenylsilyl-geschützten Methylester (R)-**96** gebündelt, um ein orthogonales Schutzgruppensystem zu etablieren.

Hierzu wird der  $\beta$ -Hydroxyester **4** mit der Lipase PPL umgesetzt, die Säure (R)-**5** anschließend mit Ephedrin bis zur Enantiomerenreinheit kristallisiert und mit Diazomethan zum



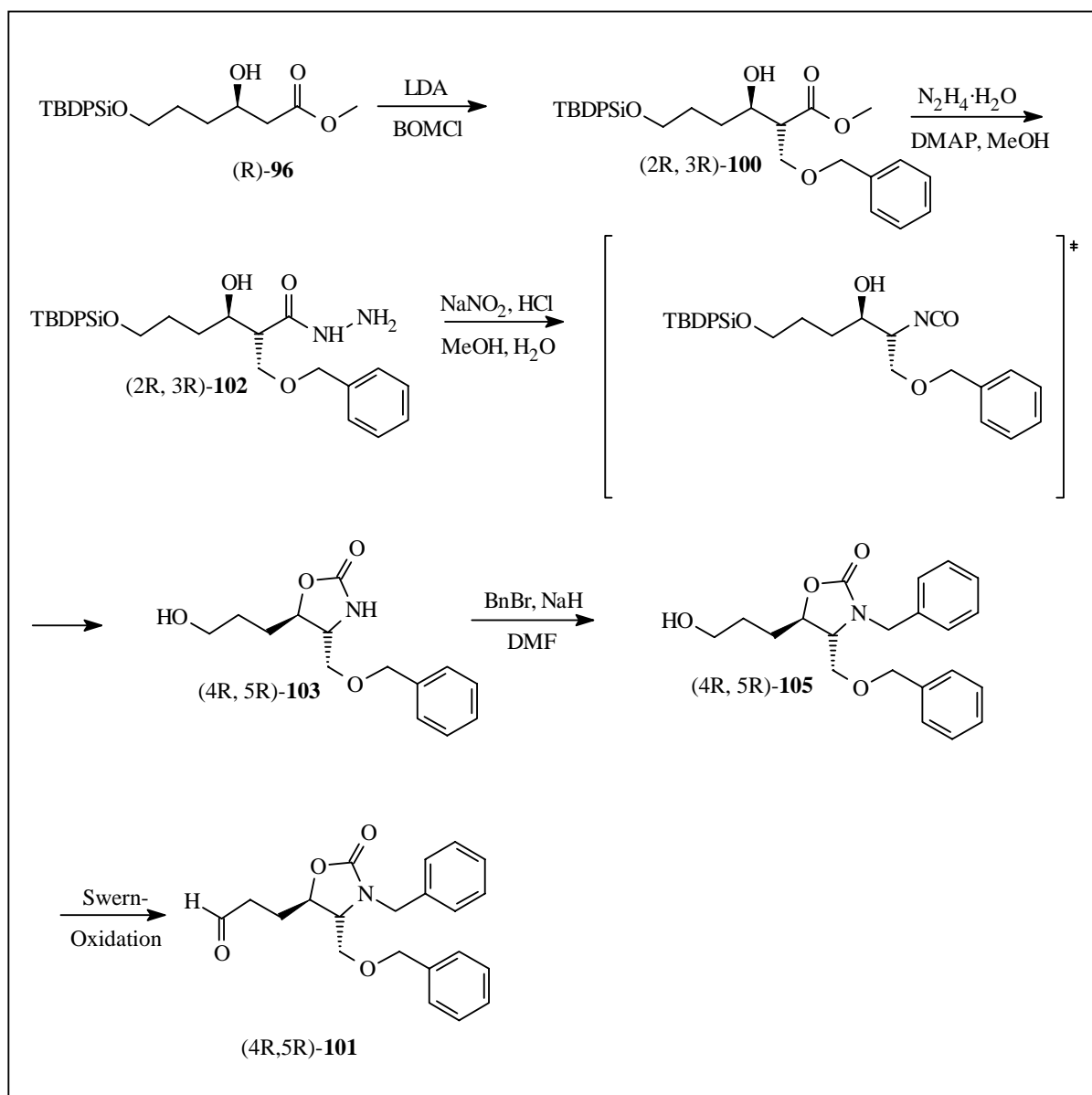
Methylester (R)-**6** verestert. Dann erfolgt der Wechsel der Benzylschutzgruppe des  $\beta$ -Hydroxyesters (R)-**6** zur TBDPS-geschützten Verbindung (R)-**96**.



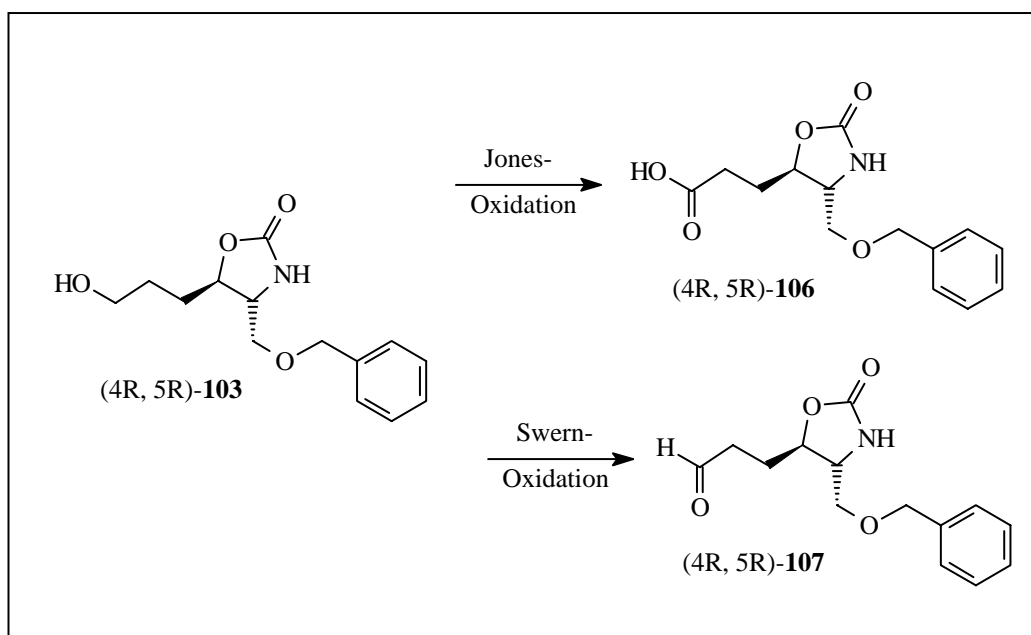
Schema 38: Enantiomerentrennung

Es zeigt sich zunächst, daß es erforderlich ist, für die BOMCl-Alkylierung ein neues Temperaturprofil zu erarbeiten. Unter Verwendung des Temperaturprofils der benzylgeschützten Verbindung kann nur eine Ausbeute von 25 % erzielt werden. Die sterische Abschirmung durch die voluminösere TBDPS-Gruppe führt zu verlängerten Reaktionszeiten und macht es erforderlich, das Reaktionsgemisch langsamer zu erwärmen. Es kann nach zahlreichen Optimierungsversuchen mit einer Ausbeute von 58 % sogar ein etwas besseres Ergebnis als bei der Alkylierung der benzylgeschützten Verbindung (R)-**6** erzielt werden.

Im salzsauren Medium der *Curtius*-Umlagerung wird in diesem Fall gleichzeitig die TBDPS-Schutzgruppe abgespalten, so daß der Alkohol (4R, 5R)-**103** direkt erhalten wird. Durch Schützen der Stickstofffunktion des Oxazolidinons als Benzylderivat erhält man mit Verbindung (4R, 5R)-**105**. Die Oxidation zum Aldehyd (4R, 5R)-**101** gelingt in guten Ausbeuten, damit ist der Baustein für den Piperidinolteil des 3,6-*Bis-epi*-Prosopins in enantiomerenreiner Form gut zugänglich.


 Schema 39: Syntheseweg mit dem TBDPS geschützten  $\beta$ -Hydroxyester **(R)-96**

Da bei diesem Stand der Synthese der Abschluß der Dissertation in Kürze geplant war, mußten Konzessionen an die Fortführung der Synthese gemacht werden. Zwar ist der N-Benzyl- geschützte Aldehyd **101** der optimale Kupplungsbaustein für die einzuführende Seitenkette, jedoch ist eine Differenzierung der O- und N-Benzylschutzgruppen nicht möglich, so daß weitere Schutzgruppenmanipulationen erforderlich werden. Aus diesem Grunde wurde entschieden, die Kupplungsversuche mit dem ungeschütztem Aldehyd **(4R, 5R)-107** und dem aus **(4R, 5R)-106** abgeleiteten Dimethylamid durchzuführen, obwohl hier Abstriche bezüglich der Kupplungsausbeute zu erwarten waren.



Schema 40: Jones-Oxidation von Alkohol (4R, 5R)-103

Das Aldehyd (4R, 5R)-107 und die Carbonsäure (4R, 5R)-106 sind aus dem Oxazolidinon (4R, 5R)-103 durch eine *Jones*-Oxidation<sup>[75,76]</sup> bzw. eine *Swern*-Oxidation in guten Ausbeuten zugänglich.

### 3.12 Synthese von Seitenkettenbausteinen

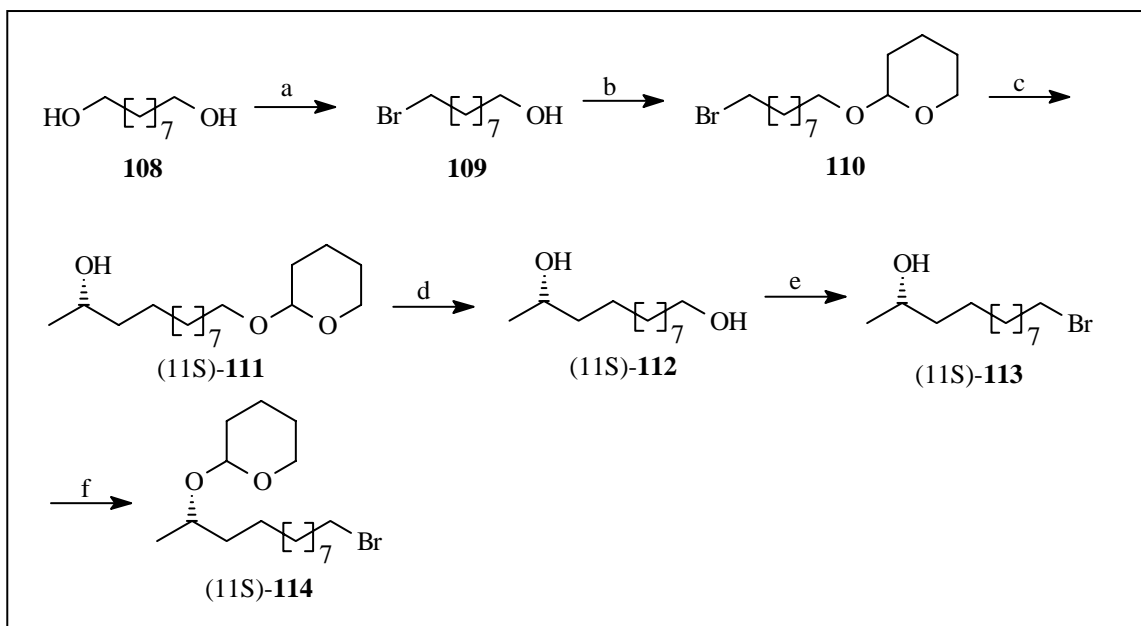
Bei der Synthese der verschiedenen Seitenketten wird die gewünschte Funktionalität am Ende der Seitenketten für die Kupplungsreaktion etabliert. Die Hydroxygruppe des (+)-*Prosopins* **22** in 11'-Position soll mit hohem Enantiomerenüberschuß in beiden Konfigurationen zugänglich sein. Die Darstellung der analogen 11'-Ketoseitenkette des (+)-*Prosopins* **22** erfolgt nach einer Methode von *Hase*<sup>[77]</sup>.

### 3.12.1 Synthese des Seitenkettenbausteins (11S)-**114**<sup>[3]</sup>

Am Beispiel des (11S)-Derivates **114** wird die Synthese vorgestellt, die analog auch für die racemische Verbindung durchgeführt wurde. Zunächst wird 1,9-Nonandiol **108** mit Bromwasserstoffsäure monobromiert und mit n-Heptan kontinuierlich extrahiert<sup>[78]</sup>. Nach Schützen des primären Alkohols als THP-Ether **110** wird die 11'-Hydroxygruppe durch eine Grignardaddition an (S)-Propylenoxid etabliert. Dabei wird die Grignardreaktion unter Kupfer-Katalyse<sup>[79]</sup> durchgeführt, da erheblich bessere Ausbeuten als bei der unkatalysierten Reaktion erzielt werden.

Der Kupferkatalysator für die Grignardaddition wird frisch hergestellt<sup>[79]</sup>. Dazu löst man Kupfer(II)chlorid-dihydrat in Methanol, gibt Trimethylphosphit hinzu und gleich darauf *cis,cis*-1,5-1,5-Cyclooctadien. Man erhält den Katalysator *cis,cis*-1,5-1,5-Cyclooctadien-kupfer(I)chlorid in Form eines farblosen Feststoffs. Dieser kann so lange verwendet werden, bis er sich wieder deutlich grünblau verfärbt. Die Struktur des Katalysators wird noch diskutiert<sup>[80,81]</sup>.

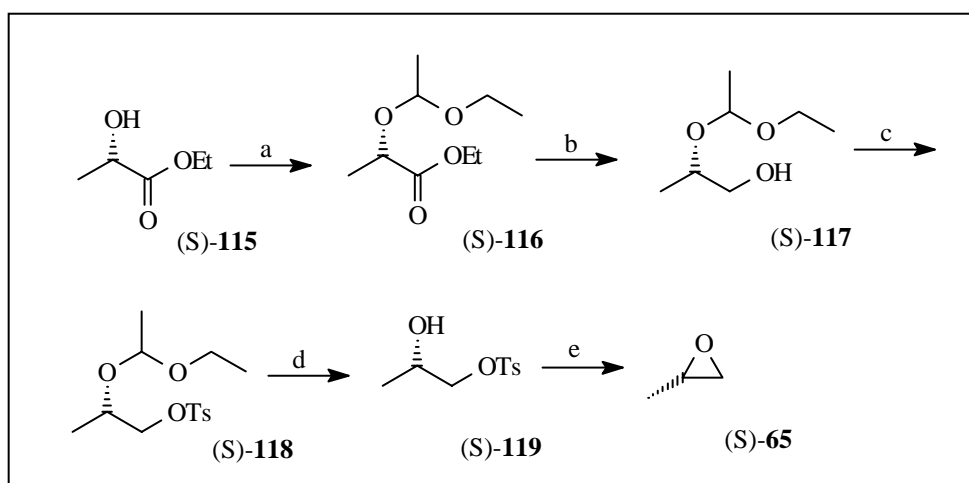
Nach Entfernung der THP-Schutzgruppe wird die primäre Alkoholfunktion des Diols (11S)-**112** mit PPh<sub>3</sub> und CBr<sub>4</sub> in ein Bromid überführt und danach der sekundäre Alkohol THP-geschützt. Man erhält den Seitenkettenbaustein (11S)-**114** des (+)-*Prosopins* **22**.



a) HBr, kont. Extrakt. n-Heptan, 92%; b) DHP, p-TsOH, Ether, 99%; c) Mg, THF, (S)-Propylenoxid, COD·CuCl, -78 °C → RT, dann d) HCl, MeOH, Rf, 55 % über 2 Stufen; e) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, DCM, 0 °C, 77 %; f) DHP, p-TsOH, Ether, 99 %.

Schema 41: Synthese der Seitenkette (11S)-114 des (+)-Prosopins **22**

Das bei der Synthese des Seitenkettenbausteins (11S)-114 verwendete (S)-Propylenoxid (S)-65 wird von der Firma Fluka mit einem Drehwert von  $[\alpha_D^{20}] = -14^\circ$  geliefert, kann aber auch in wenigen Stufen aus (S)-Milchsäureethylester (S)-115 (s. Schema 42) dargestellt werden.

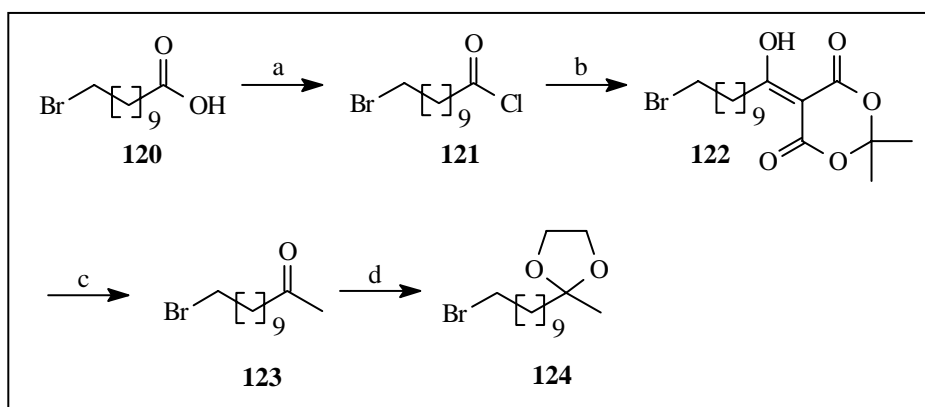


a) Ethylvinylether, TFA; b) LiAlH<sub>4</sub>; c) TsCl, Pyridin; d) HCl; e) KOH

Schema 42: Synthese von (S)-Propylenoxid (S)-65

### 3.12.2 Synthese des Seitenkettenbausteins **124**

Die Synthese der Seitenkette des (+)-*Prosopinons* (+)-**16** geht von 11-Bromundecansäurechlorid **120** aus<sup>[77]</sup>. Nach Aktivierung der Carboxylgruppe als Säurechlorid wird mit Meldrumsäure zum Acylmeldrumsäurederivat **122** umgesetzt. Die Salzsäurehydrolyse dieser Verbindung ergibt das Bromketon **123**, dessen Ketofunktion als Ethylenacetal **124** geschützt wird. Man erhält den Seitenkettenbaustein **124** des (+)-*Prosopinons* (+)-**16**.



- a) 1.1 eq (COCl)<sub>2</sub>, DMF, DCM, 0 °C; b) Meldrumsäure, 1.5 eq DMAP, THF, RT;  
 c) HCl, Rf, 83 % über 3 Stufen; 3 eq 1,2-Ethandiol, p-TsOH, Toluol, Rf, 98 %.

Schema 43: Synthese des Seitenkettenbausteins **124** des (+)-*Prosopinons*(+)-**16**

### 3.13 Kupplung der Oxazolidinon- und Seitenkettenbausteine

Die enantiomerenreinen Oxazolidinonbausteine (4R, 5R)-**101**, (4R, 5R)-**106** und (4R, 5R)-**107** werden mit der Grignardverbindung des Seitenkettenbausteins (11S)-**114** gekuppelt. **124** wurde aus Zeitgründen nicht mehr eingesetzt.

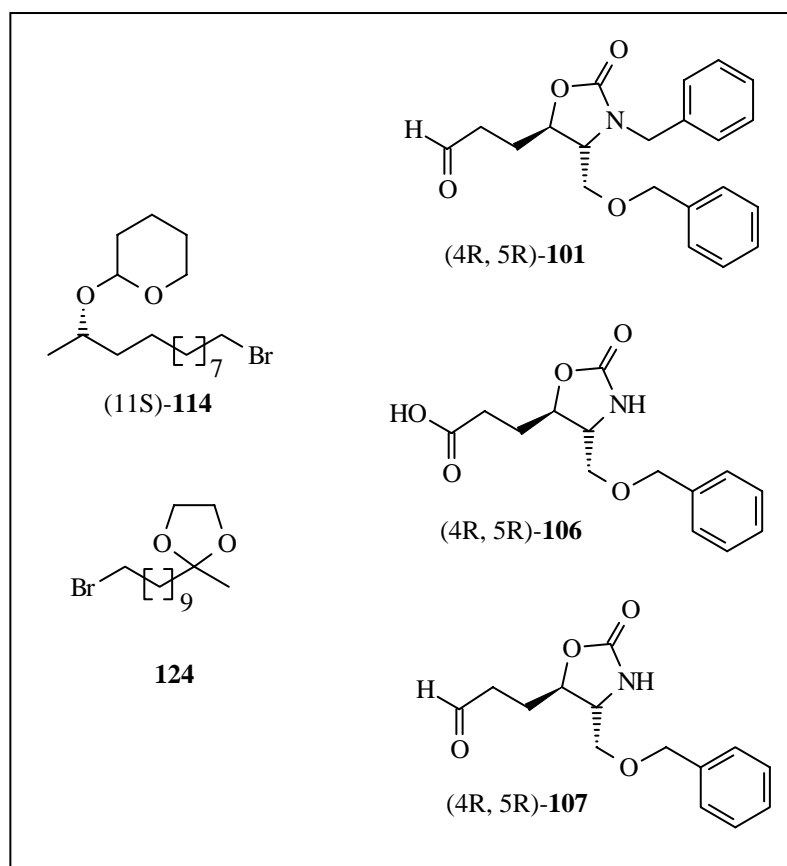
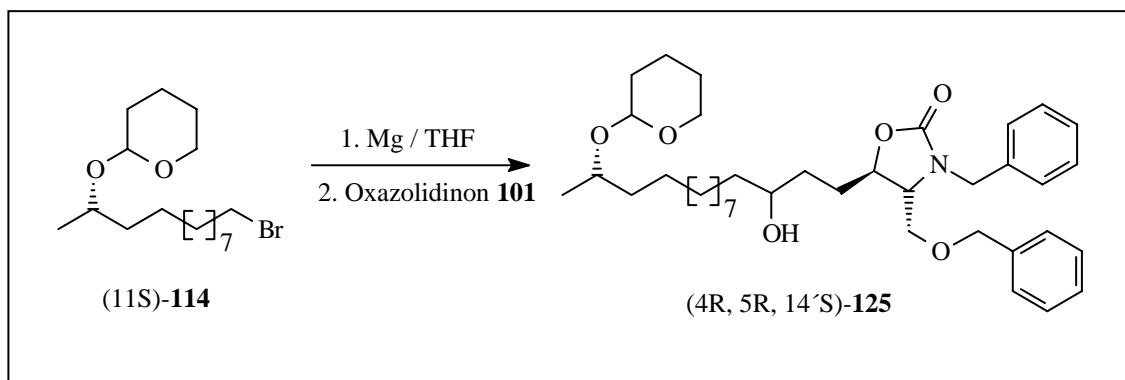


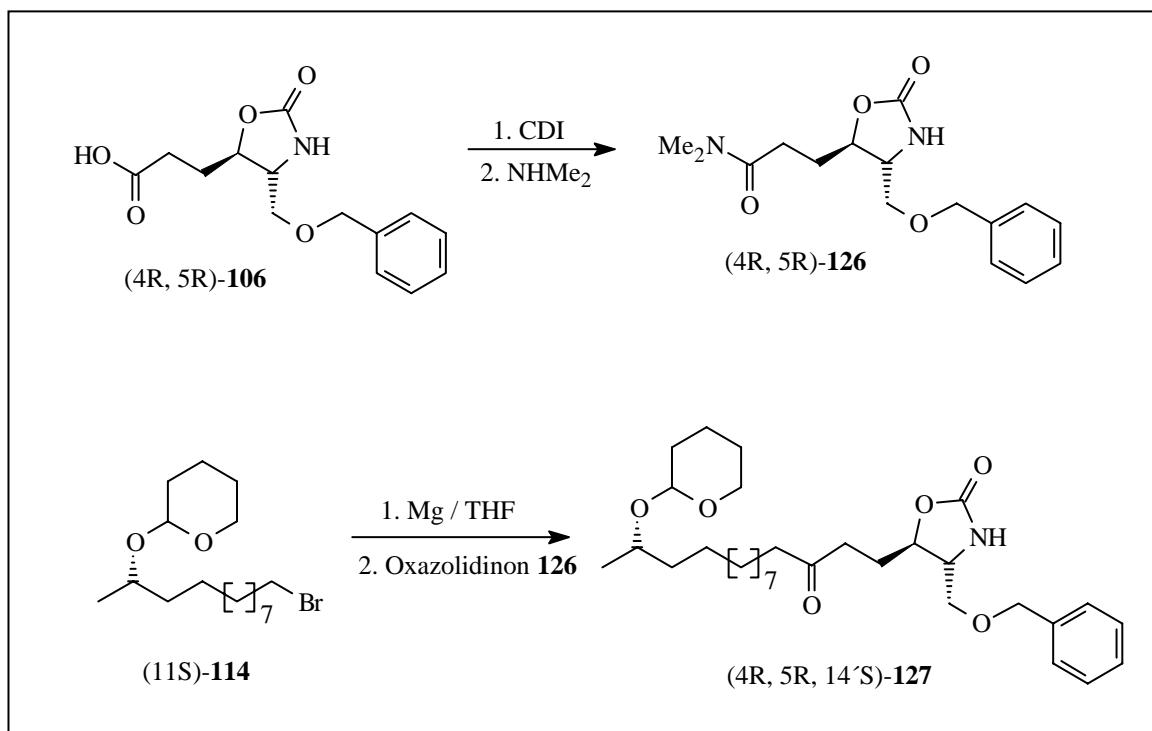
Abb. 16: Synthetisierte enantiomerenreine Bausteine

Erwartungsgemäß kann der N-benzylierte Aldehyd (4R, 5R)-101 in einer hohen Ausbeute von 65 % in einer Grignardreaktion an die Seitenkette (11S)-114 zu Verbindung (4R, 5R, 14'S)-125 gekuppelt werden. Man steht jedoch hier vor dem Problem eines nicht-orthogonalen Schutzgruppensystems, weshalb die Synthese mit den Bausteinen (4R, 5R)-106 und (4R, 5R)-107, die nicht N-benzyliert sind, fortgeführt wird.



Schema 44: Grignardaddition zur Modellverbindung (4R, 5R, 14'S)-125

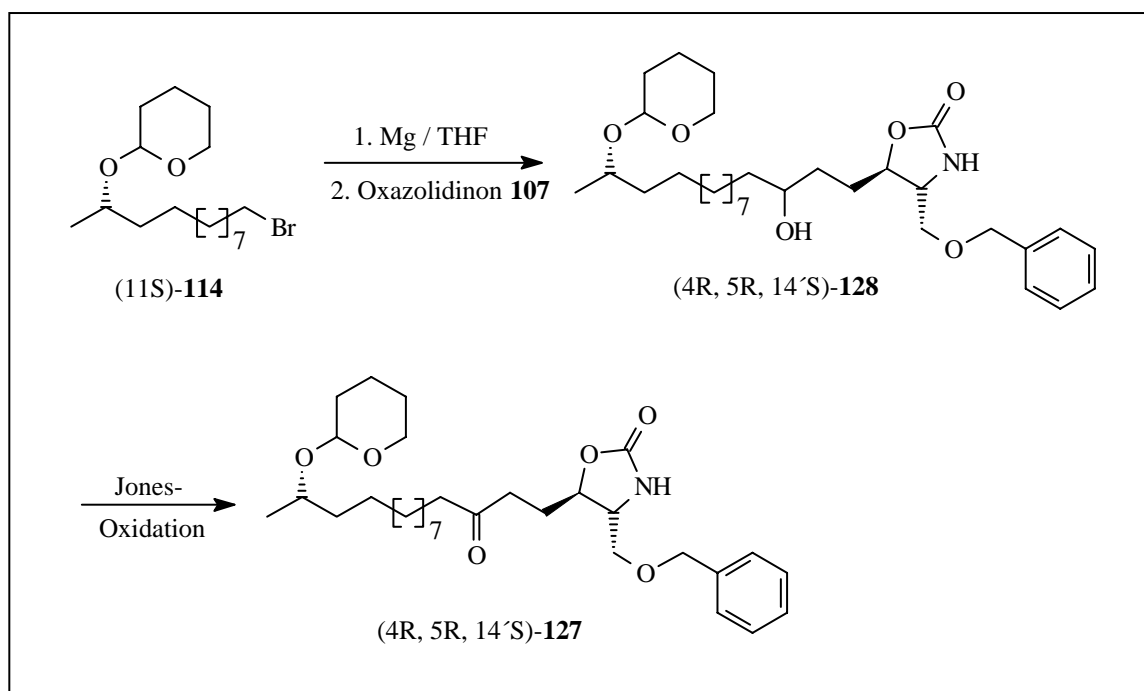
Die Säure (4R, 5R)-**106** wird für die Grignardaddition mit CDI und Dimethylamin in das Dimethylamid (4R, 5R)-**126** umgewandelt. Bei der Grignardaddition werden zwei Äquivalente der Seitenkette (11S)-**114** eingesetzt, da zunächst der Stickstoff im Oxazolidinon (4R, 5R)-**126** deprotoniert wird und erst dann die Grignardaddition an die Amidfunktion erfolgt. Die Ausbeute an Verbindung (4R, 5R, 14'S)-**127** ist mit 19 % gering, da der Angriff der Grignardverbindung auf ein Anion erfolgen muß.



Schema 45: Synthese des Dimethylamids (4R, 5R)-**126** und Grignardaddition

Die Grignardaddition der Seitenkette (11S)-**114** an den Aldehyd (4R, 5R)-**107** mit anschließender Jones-Oxidation zur Ketoverbindung (4R, 5R, 14'S)-**127** verläuft mit einer etwas besseren Gesamtausbeute von 23 %. Das Ergebnis ist aber ebenfalls unbefriedigend.



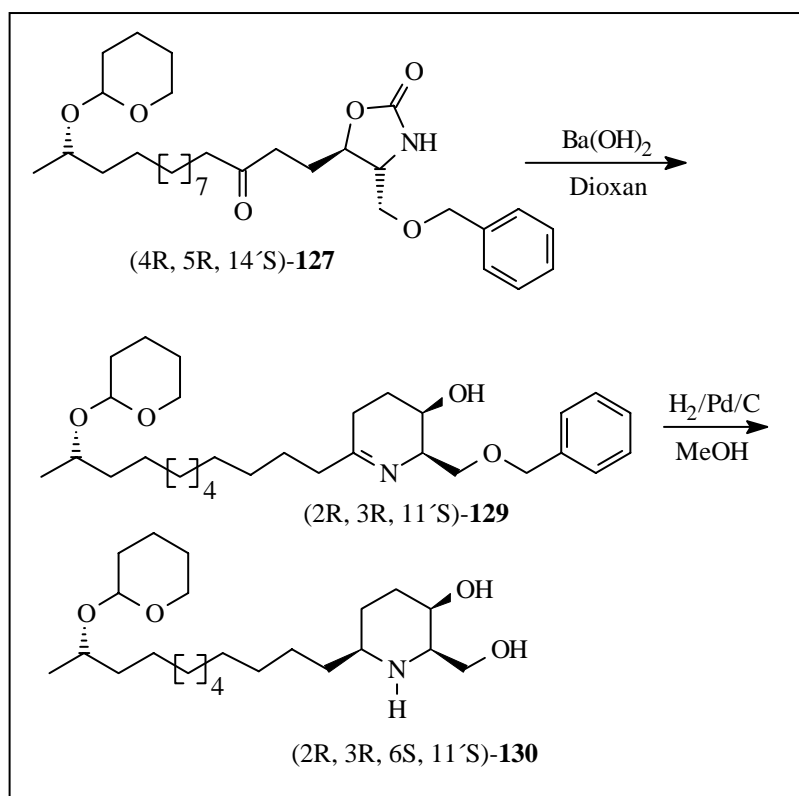


Schema 46: Grignardaddition an den Aldehyd (4R, 5R)-**107** und *Jones*-Oxidation

### 3.14 Ringschluß zum Piperidinol (2R, 3R, 6S, 11'S)-**131** und

#### Umwandlung in das (+)-3,6-Bis-*epi*-Prosopin **133**

Zur Fortführung der Synthese wird der Oxazolidinonring in (4R, 5R, 14'S)-**127** mit Bariumhydroxid geöffnet. Unter den Hydrolysebedingungen bildet sich das Imin (2R, 3R, 11'S)-**129**, das in Methanol mit  $\text{H}_2/\text{Pd/C}$  hydriert wird. Vermutet wurde, daß die Benzylschutzgruppe bei der Hydrierung mit abgespalten wird und sich sofort das 2,3,6-*cis*-2-Hydroxymethyl-6-[11'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-dodecyl]-piperidin-3-ol (2R, 3R, 6S, 11'S)-**130** bildet.



Schema 47: Geplanter Syntheseverlauf

Bei dieser katalytischen Hydrierung bleibt die O-Benzylschutzgruppe allerdings zunächst erhalten, da das gebildete Amin den Katalysator in reinem Methanol desaktiviert. Man erhält so das 2,3,6-*cis*-2-Benzylloxymethyl-6-[11'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-dodecyl]-piperidin-3-ol (2R, 3R, 6S, 11'S)-131 in 99 %iger Ausbeute.

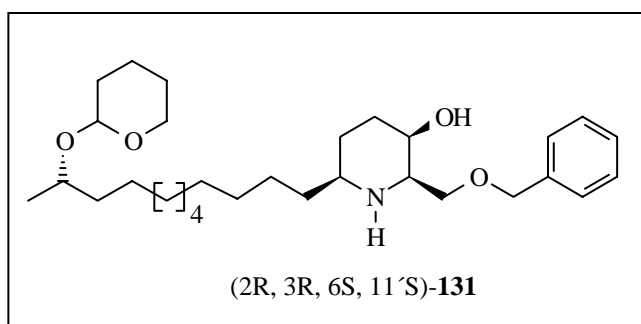
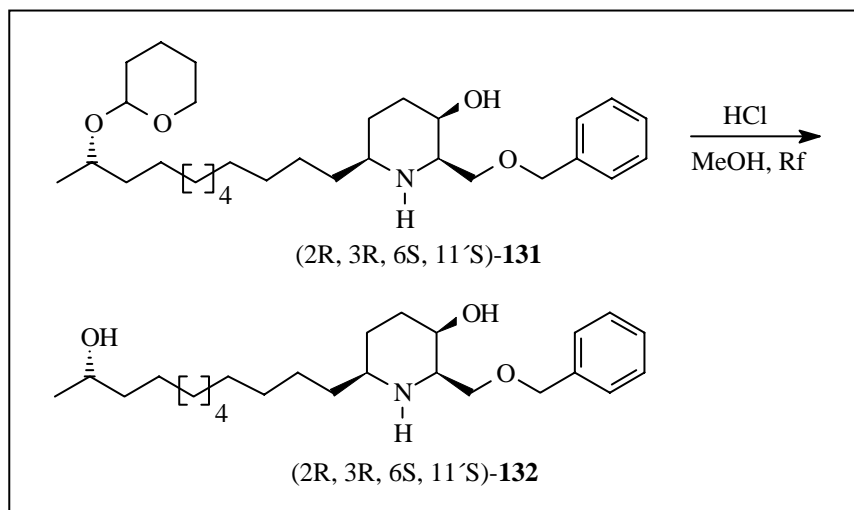


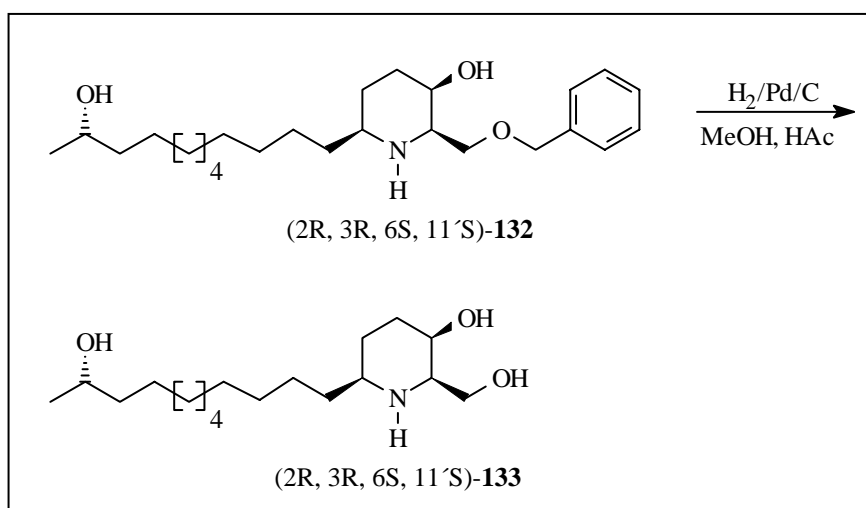
Abb. 17: 2,3,6-*cis*-2-Benzylloxymethyl-6-[11'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-dodecyl]-piperidin-3-ol (2R, 3R, 6S, 11'S)-131

Zur Entfernung der THP-Schutzgruppe wird Verbindung (2R, 3R, 6S, 11'S)-**131** mit HCl in Methanol unter Rückfluß zum 2,3,6-*cis*-2-Benzyloxymethyl-6-(11'-hydroxydodecylpiperidin-3-ol) (2R, 3R, 6S, 11'S)-**132** umgesetzt.



Schema 48: Abspaltung der THP-Schutzgruppe

In Methanol/Eisessig wird dann die Benzylschutzgruppe mit H<sub>2</sub>/Pd/C hydrogenolytisch von der Verbindung (2R, 3R, 6S, 11'S)-**132** abgespalten. Man erhält als Endprodukt der Synthese (+)-3,6-*Bis-epi-Prosopin* **133**.



Schema 49: Entschützung zu (+)-3,6-*Bis-epi-Prosopin* **133**

### 3.15 Stereochemische Resultate

Es war das Ziel der vorliegenden Arbeit (+)-*Prosopin* **22** zu synthetisieren. Durch Verzicht auf die *Mitsunobu*-Inversion des C-3 Zentrums in der Vorstufe (2R, 3R)-**100** ist gleichzeitig festgelegt, daß ein all-syn-Diastereomer bei der abschließenden Hydrierung des Imins **129** entsteht.

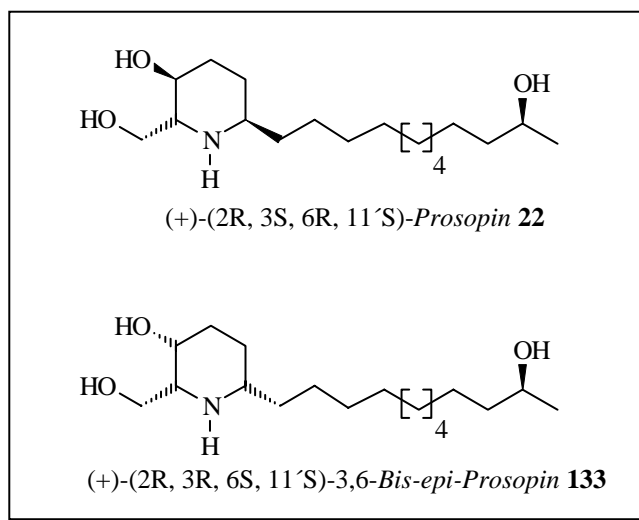


Abb. 18: *Prosopin* **22** und 3,6-Bis-*epi-Prosopin* **133**

Die grundsätzliche synthetische Varianz der stereochemischen Möglichkeiten ist durch dieses Ergebnis bestätigt und Ziel künftiger Arbeiten.

## 4 Darstellung von 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteinen

### 4.1 Vorkommen und biologische Aktivität

5,6-Dihydropyran-2-on-bausteine, die in der 6-Position substituiert sind, kommen in einer großen Zahl biologisch aktiver Substanzen, darunter *Ratjadon* **10**<sup>[12,22]</sup>, *Anguinomycin* A-D **140**<sup>[82,83]</sup> und *Leptomycin* B **141**<sup>[84-87]</sup> vor (s. Abb. 16).

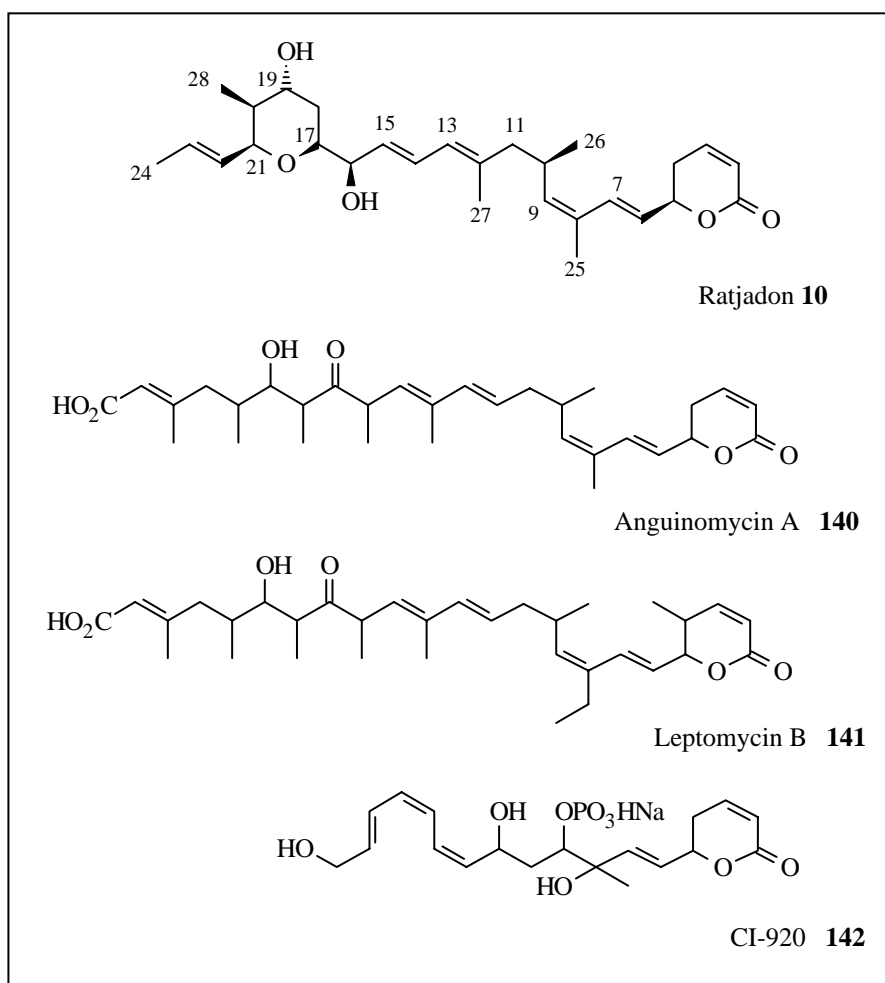


Abb. 19: Vorkommen von 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteinen

Bei *Ratjadon* handelt es sich um einen antifungal wirkenden Sekundärmetaboliten aus dem Stamm So ce360 des Myxobakteriums *Sorangium cellulosum*. *Ratjadon* zeigt eine hohe Zytotoxizität in Maus-Zellkulturen (L929) mit einem IC<sub>50</sub> von 50 pgmL<sup>-1</sup> und es hemmt das Wachstum der HeLa Zelllinie (KB3.1) in bemerkenswert geringen Konzentrationen (40 pgmL<sup>-1</sup>). Die antifungische Wirkung besteht gegen *Mucor hiemalis*, *Phytophthora*

*drechsleri*, *Ceratocystis ulmi* und *Monila brunnea*<sup>[12]</sup> mit einer MIC (minimal inhibiting concentration) von 0.04 bis 0.6  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Anders als Primär- erscheinen Sekundärmetaboliten für das Wachstum der Organismen, die sie erzeugen, zunächst entbehrlich. Ihr Nutzen für den Produzenten besteht oft darin, Schädlinge oder Konkurrenten fernzuhalten; denn diese Substanzen wirken nicht selten antibakteriell oder fungizid und finden daher oft ihren Einsatz als Antibiotika.

Die C1-C11 Einheit von Ratjadon **10** ist identisch mit dem C13-C24-Fragment des *Anguinomycin A* **140**<sup>[82,83]</sup> (s. Abb. 16), welches ebenso eine antibiotische wie starke Antitumoraktivität aufweist. Von den strukturell gleichermaßen verwandten *Leptomycinen A* und *B* **141**<sup>[84-87]</sup> (s. Abb. 16) ist eine antifungische Wirkung bekannt. Aus einer Subspezies von *Streptomyces pulveraceus* konnten die Verbindungen *PD 113270*, *PD 113271* und *CI-920* **142** (s. Abb. 16) isoliert werden, von denen wiederum eine Antitumoraktivität bekannt ist<sup>[88]</sup>. *Kazusamycin* **143**<sup>[89]</sup> besitzt antifungische und cytotoxische Eigenschaften.

Durch Biogeneseuntersuchungen an *Sorangium cellulosum* mit Natrium[1-<sup>13</sup>C]acetat und Natrium[1-<sup>13</sup>C]propionat konnte Höfle<sup>[90]</sup> zeigen, daß *Ratjadon* **10** über den Polyketidweg aufgebaut wird. Der Polyketidweg wird unter 3.2 schematisch dargestellt.

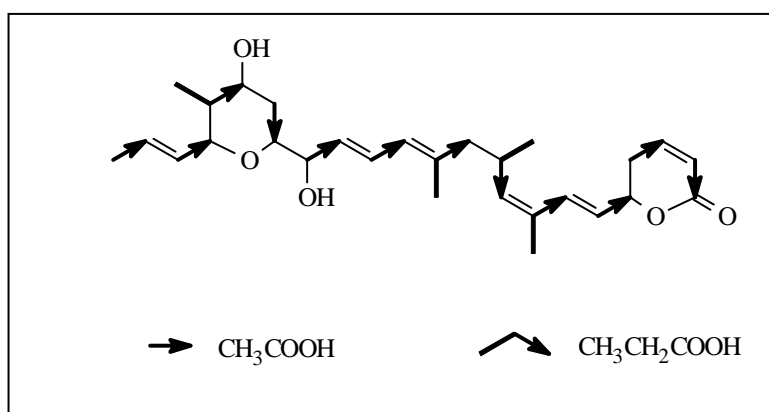
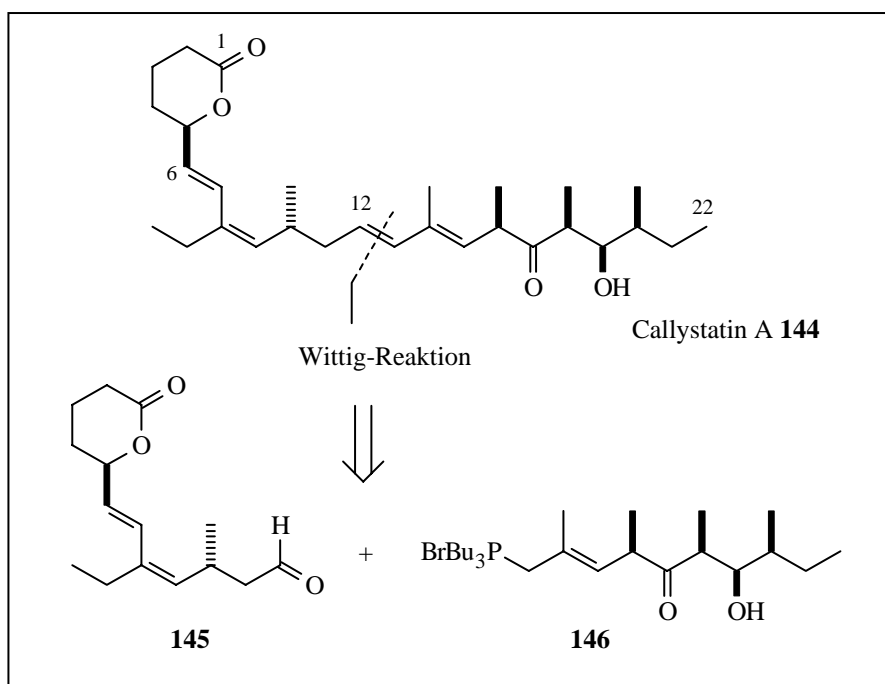


Abb. 20: Biosynthese von *Ratjadon* **10** über den Polyketidweg

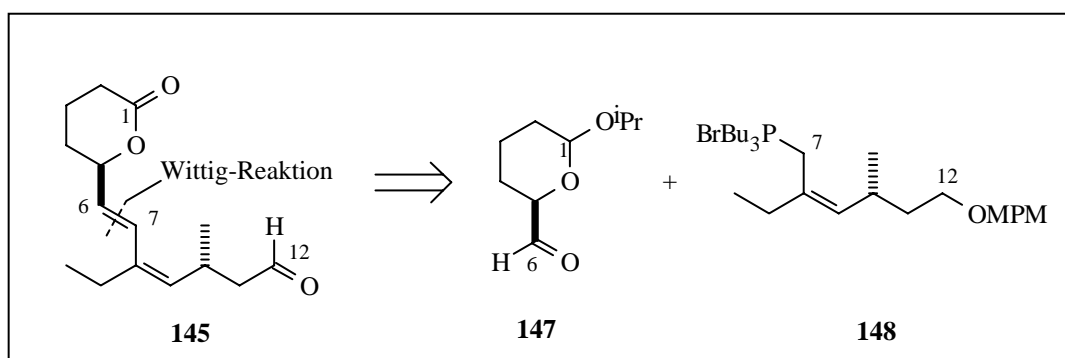
Ein weiterer interessanter Vertreter der Naturstoffe mit einem 5,6-Dihydropyran-2-on-Baustein ist der marine Naturstoff *Callystatin A* **144**, der aus dem Schwamm *Callyspongia truncata* isoliert werden konnte<sup>[21]</sup>. *Callystatin A* **144** hat in ersten biologischen Tests bereits eine interessante Antitumoraktivität gezeigt<sup>[21,91,92]</sup>.





Schema 52: Retrosynthese des *Callystatin A* **144**

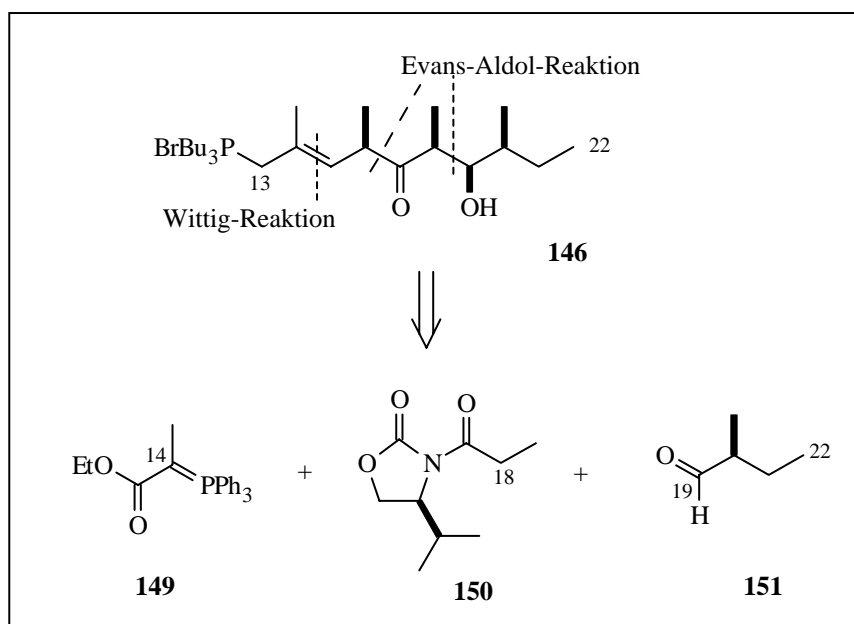
Bei der weiteren Retrosyntheseanalyse führt *Kobayashi* den C1-C12-Baustein **145** auf einen C1-C6-Baustein **147** und einen C7-C12 Baustein **148** zurück.



Schema 53: Retrosynthese des C1-C12-Bausteins **145**

Die retrosynthetische Zerlegung des C13-C22-Bausteins **146** führt zu drei Synthesetargets, die in einer Wittig- und zwei Evans-Aldol-Reaktionen miteinander verknüpft werden.

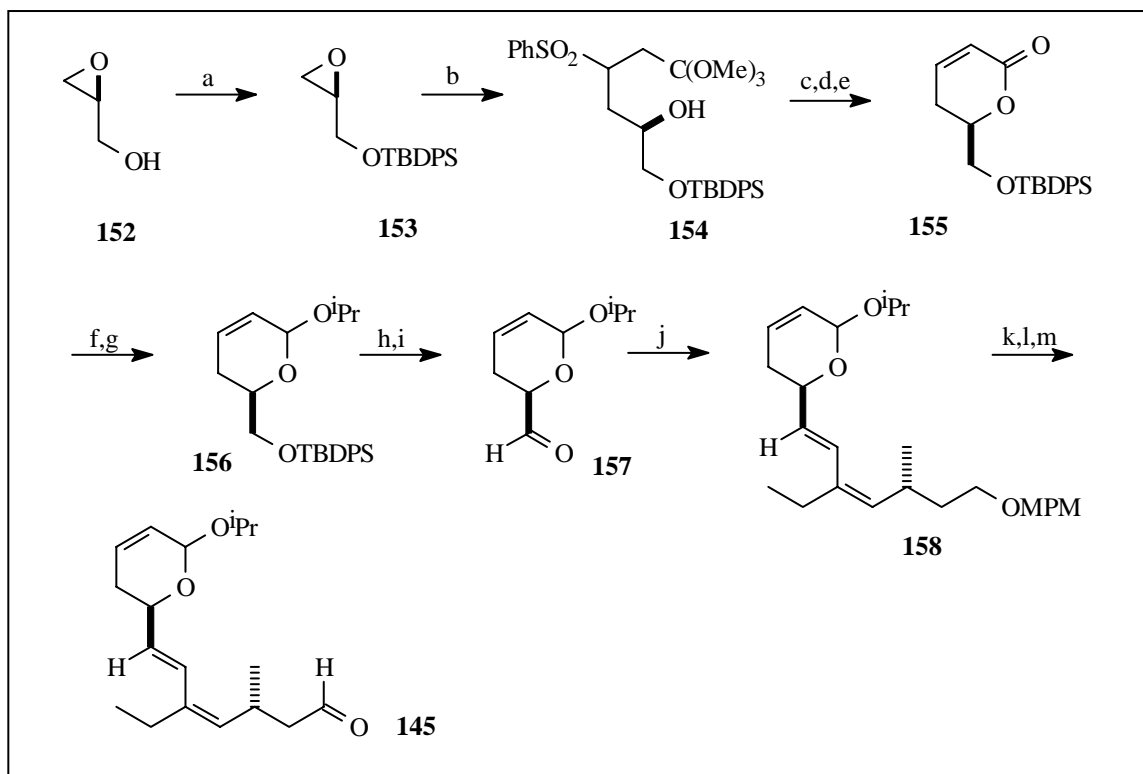




Schema 54: Retrosynthese des C13-C22-Bausteins

#### 4.2.1 Synthese des C1-C12-Segmentes **145**

*Kobayashi* geht in einer leicht abgewandelten Route nach *Ghosez*<sup>[95]</sup> von (S)-Glycidol **152** aus, das er nach Schützung der Alkoholfunktion mit TBDPS mit 3-Phenylsulphonylorthopropionat und n-BuLi in Anwesenheit von DMPU zu **154** kuppelt. Nach Ansäuern mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird mit *para*-Toluolsulfonsäure lactonisiert und mit DBU zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lacton **155** eliminiert. Mit DIBAH in DCM wird zum Lactol reduziert und mit Isopropanol zum Acetal **156** geschützt. Nach Entschützen des primären Alkohols mit TBAF wird mit einer *Swern*-Oxidation<sup>[52]</sup> zum Aldehyd **157** oxidiert. Die Kupplung mit dem C7-C12-Baustein **148** erfolgt mit LiCH<sub>2</sub>SOCH<sub>3</sub> als Base in Toluol und ergibt selektiv das E-konjugierte Dien **158**. Die Entfernung der MPM-Schutzgruppe des Alkohols mit DDQ und *Swern*-Oxidation<sup>[52]</sup> zum Aldehyd ergibt den C1-C12-Baustein **145**.



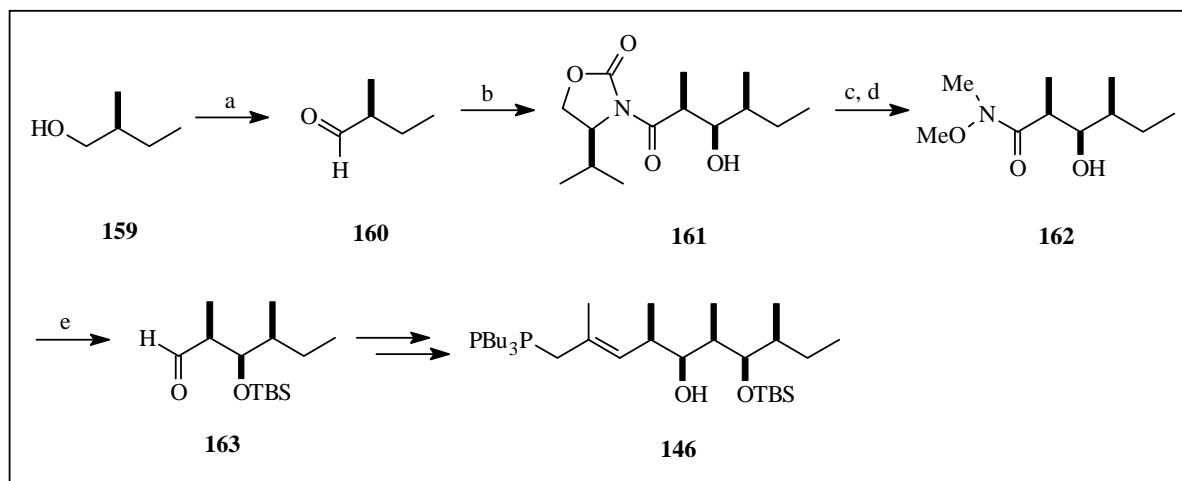
a) TBDPSCl, Imidazol, DCM; b)  $\text{nBuLi}$ , DMPU,  $\text{PhSO}_2\text{(CH}_2\text{)}_2\text{C(OMe)}_3$ , THF,  $-20\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 5\text{ }^\circ\text{C}$ ; c)  $3\text{M H}_2\text{SO}_4\text{-THF } 3:1$ ; d)  $p\text{-TsOH}$ , MS  $4\text{ \AA}$ , 1,2-Dichlorethan,  $70\text{ }^\circ\text{C}$ ; e)  $\text{NEt}_3$ , DBU, 1,2-Dichlorethan,  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ ; f) DIBAH, DCM,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ; g)  $i\text{PrOH}$ , PPTS, PhH; h) TBAF, THF; i)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO, DCM,  $\text{NEt}_3$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ; j)  $\text{LiCH}_2\text{SOCH}_3$ , **148**, Toluol,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ; k) DDQ, DCM,  $0.5\% \text{ NaHCO}_3$   $9:1$ ; l)  $i\text{PrOH}$ , PPTS; m)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{NEt}_3$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ .

Schema 55: Synthese des C1-C12-Bausteins

#### 4.2.2 Synthese des C13-C22-Bausteins **146**

Ausgehend von enantiomerenreinem S-Amylalkohol **159** führt *Kobayashi* nach einer PCC-Oxidation zum Aldehyd **160** eine asymmetrische Evans-Aldolkondensation zum Addukt **161** durch.

Unter den gewählten Bedingungen erhält er das gewünschte Diastereomer in einem Verhältnis von 9:1. Nach Entfernung des chiralen Auxiliars erhält er das Weinrebamid **162**, dessen Hydroxyfunktion als TBS-Ether geschützt wird. Das Weinrebamid wird mit DIBAH zum Aldehyd **163** reduziert und durch weitere Transformationen gelangt er zum C13-C22-Baustein **146**.

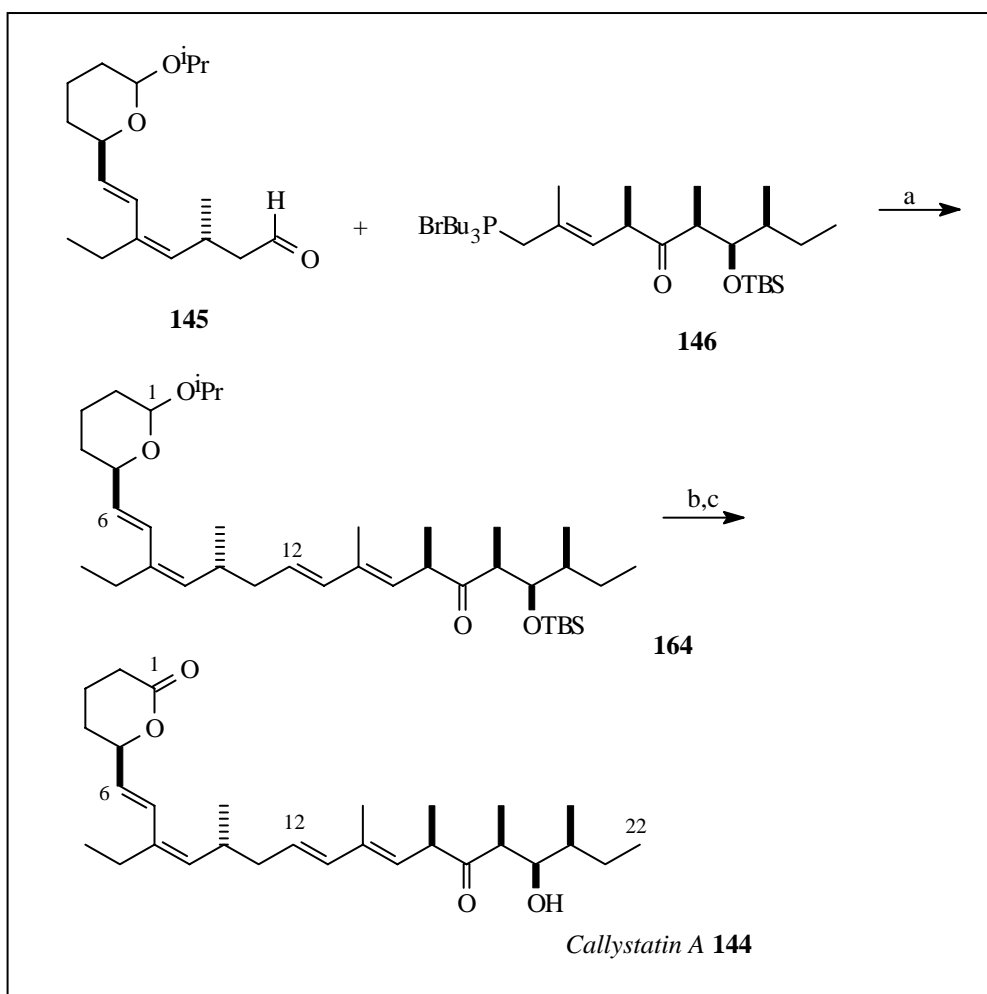


a) PCC, DCM, 0 °C; b) Bu<sub>2</sub>BOTf, NEt<sub>3</sub>, THF, -78 °C → 0 °C; c) AlMe<sub>3</sub>, MeONHMeHCl, DCM, -20 °C → 0 °C; d) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, -20 °C; e) DIBAH, THF, -78 °C.

Schema 56: Synthese des C13-C22-Bausteins **146**

#### 4.2.3 Kupplung der Bausteine

Die Bausteine **145** und **146** werden in einer *Wittig*-Reaktion miteinander gekoppelt. Eine PCC- Oxidation und die abschließende Entschützung des Alkohols ergibt das *Callystatin A* **144**.



a)  $\text{LiCH}_2\text{SOCH}_3$ , Toluol,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ; b) PCC, DCM; c) HF/Pyridin, THF.

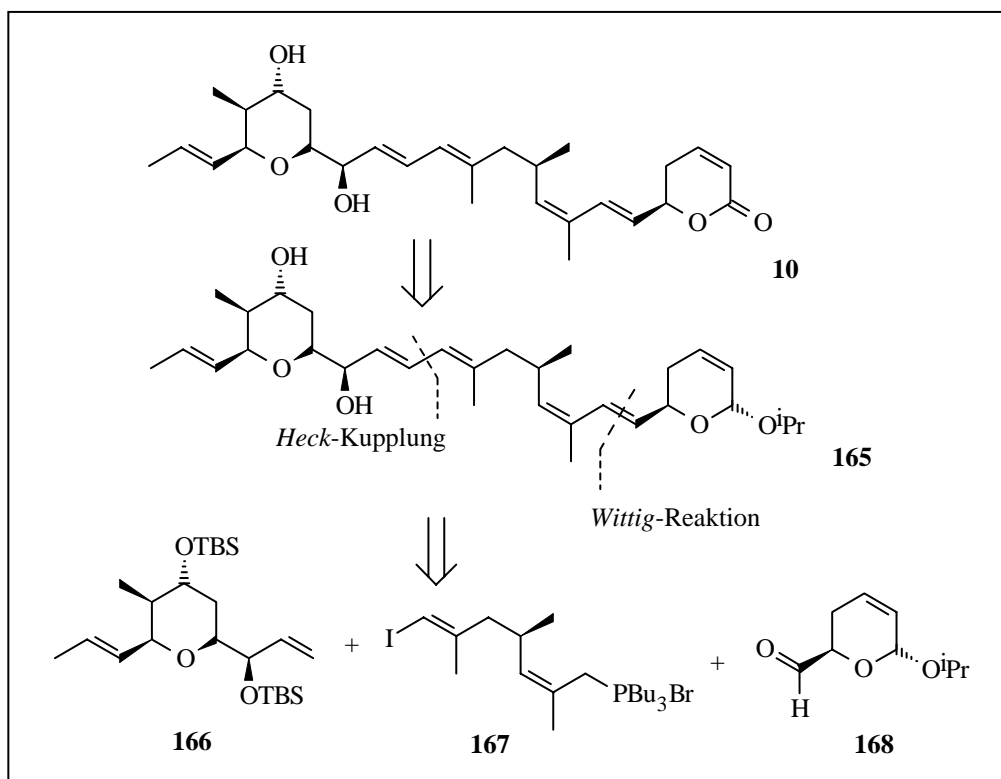
Schema 57: Kupplung der Bausteine

### 4.3 Totalsynthese von *Ratjadon 10* nach *Kalesse*<sup>[94]</sup>

Als anspruchsvolles Syntheseeziel hat *Kalesse* die Synthese des *Ratjadon 10* in Angriff genommen und erfolgreich zu Ende geführt. Er zerlegt das Zielmolekül in einer für eine kombinatorische Evaluation der Leitstruktur geeigneten Synthese in drei Bausteine: Ein Tetrahydropyranfragment **166**, einen Polyolefinteil **167** und eine Enlactonendkappe **168**.

Im Rahmen einer Kooperation sollte in dieser Arbeit eine Synthese des Enlactonfragmentes **169** erarbeitet werden, die im nächsten Kapitel vorgestellt wird.

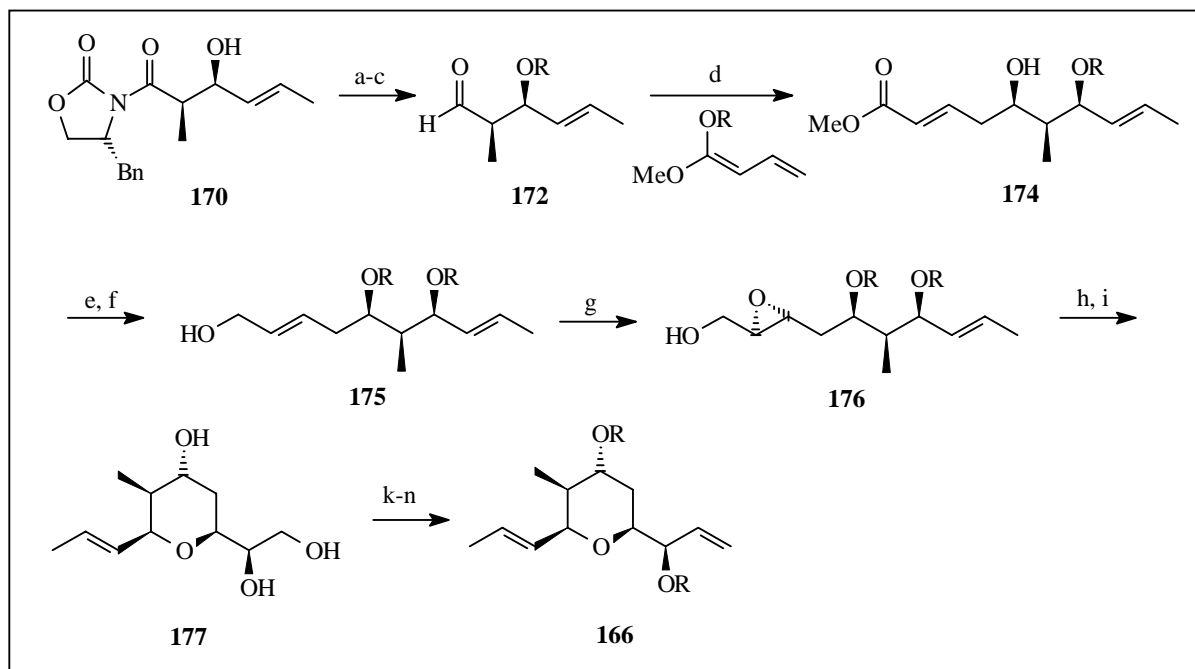
Kalesse sieht vor, die drei Fragmente **166**, **167** und **168**, in einer *Wittig*-Reaktion, gefolgt von einer *Heck*-Kupplung miteinander zu koppeln.



Schema 58: Retrosynthese von *Ratjadon* **10**

#### 4.3.1 Synthese von Fragment **166**

*Kalesse* geht bei der Synthese von Fragment **166** von dem bekannten Aldolprodukt **170**<sup>[96]</sup> aus, das er ins Weinrebamid **171** überführt. Nach Etablierung einer TBS-Schutzgruppe wird mit DIBAH zum Aldehyd **172** reduziert. Die Reaktion des Aldehyds **172** mit dem Ketenacetal **173** und  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  als Lewisäure ergibt den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **174** mit einer 3:1 Selektivität zugunsten des gewünschten Stereoisomers. Nach Silylierung der Hydroxygruppe und Reduktion des Esters wird der Allylalkohol **175** diastereoselektiv mit mCPBA<sup>[97,98]</sup> zu **176** epoxidiert. Nach Entfernen der Silylschutzgruppe wird der Ring mit Amberlyst-15 zu **177** geschlossen<sup>[99]</sup>. Die drei Hydroxygruppen werden als TBDMS-Ether geschützt und die primäre OH-Gruppe anschließend selektiv freigesetzt. Eine *Dess-Martin*-Oxidation<sup>[100]</sup>, gefolgt von einer Olefinierung mit *Tebbe*-Reagenz<sup>[101]</sup> ergibt das Fragment **166**.

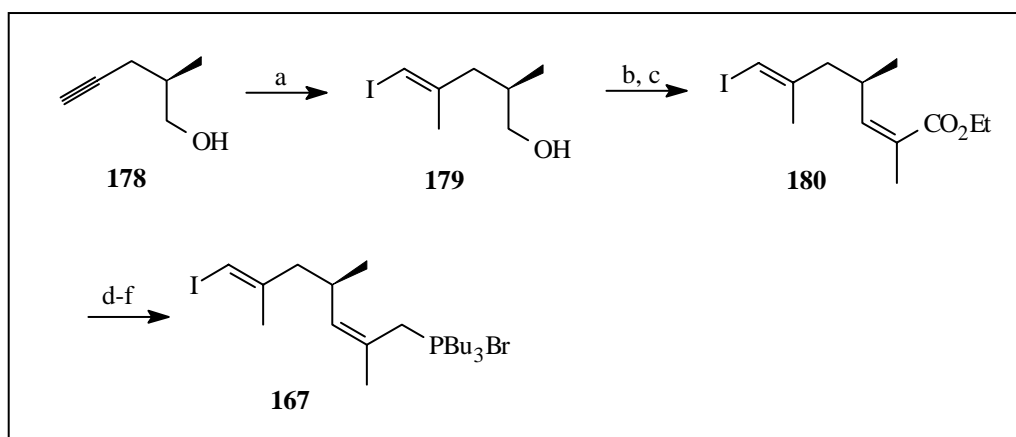


a) MeONHMeHCl, Me<sub>3</sub>Al, DCM, -20 → 25 °C; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, -78 °C; c) DIBAH, THF, -78 °C, 83 % über 3 Stufen; d) BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, DCM, Et<sub>2</sub>O, -78 °C, 67 %; e) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, -78 °C; f) DIBAH, THF, -78 °C; g) mCPBA, NaHCO<sub>3</sub>, DCM, 0 °C, 85 % über 3 Stufen; h) TBAF, THF, 88 %; i) Amberlyst-15, TFH, 93 %; k) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, -78 °C, 87 %; l) CHCl<sub>3</sub>·HCl, 97 %; m) Dess-Martin-Periodinan, DCM, 0 °C, 92 %; n) Tebbe-Reagenz, THF, 0 °C, 95 %.

Schema 59: Synthese von Fragment 166

#### 4.3.2 Synthese von Fragment 167

Die Synthese von Fragment 167 geht von dem Alkin 178 aus, das zunächst carbometalliert und dann nach *Negishi et al.*<sup>[102]</sup> mit Iod umgesetzt wird. Das resultierende Vinyljodid 179 wird einer *Dess-Martin*-Oxidation, gefolgt von einer *Z*-selektiven *Still-Gennari*-Olefinierung<sup>[103]</sup> unterzogen. Nach Reduktion des Esters 180 mit DIBAH wird der Allylalkohol in ein Bromid transformiert und dann mit Tributylphosphan zum Phosphoniumsalz 167 umgesetzt.

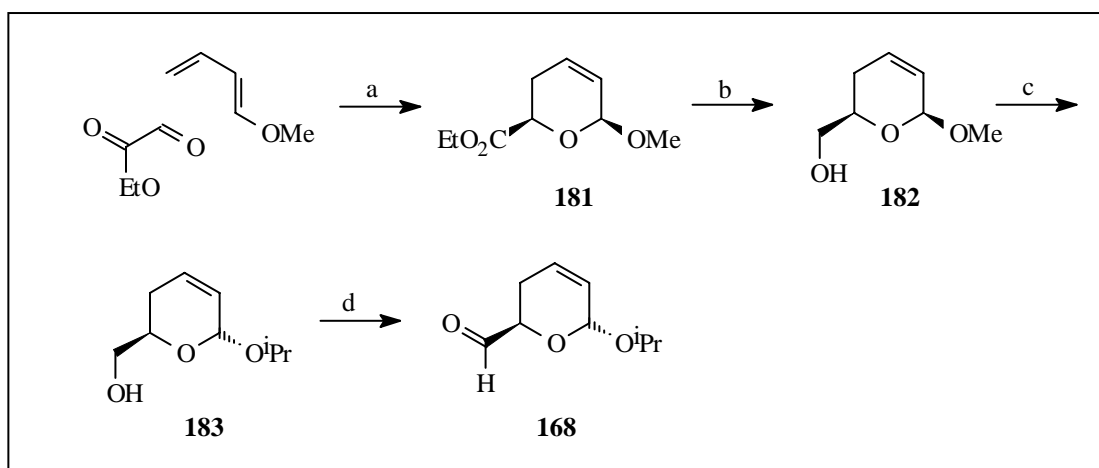


a) [Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>], AlMe<sub>3</sub>, I<sub>2</sub>, DCM, THF, -15 °C → 25 °C, 83 %; b) Dess-Martin-Periodinan, DCM, 0 °C, 81 %; c) (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)P(O)CHMeCO<sub>2</sub>Et, KHMDS, [18]-Krone-6, THF, -78 °C, 85 %; d) DIBALH, DCM, -78 °C, 77 %; e) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN; f) PBu<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 87 %.

Schema 60: Synthese von Fragment **167**

#### 4.3.3 Synthese von Fragment **168**

Der Schlüsselschritt bei der Synthese von Fragment **168** ist die Hetero-Diels-Alder-Reaktion<sup>[104-106]</sup> von 1-Methoxybutadien und Ethylglyoxolat mit einer Lewisäure als Katalysator. Dabei wird Verbindung **181** überwiegend als *endo*-Addukt in einer Enantiomerenreinheit von >90 % ee erhalten. Die Reduktion des *endo*-Adduktes **181** mit LiAlH<sub>4</sub> ergibt den Alkohol **182**. Nach Transformation in das stabilere α-Anomer **183** wird der Aldehyd **168** durch eine Swern-Oxidation<sup>[52]</sup> gebildet. Der Aldehyd ist als α-Anomer unter den Reaktionsbedingungen der anschließenden Wittig-Reaktion stabil gegen Epimerisierung.



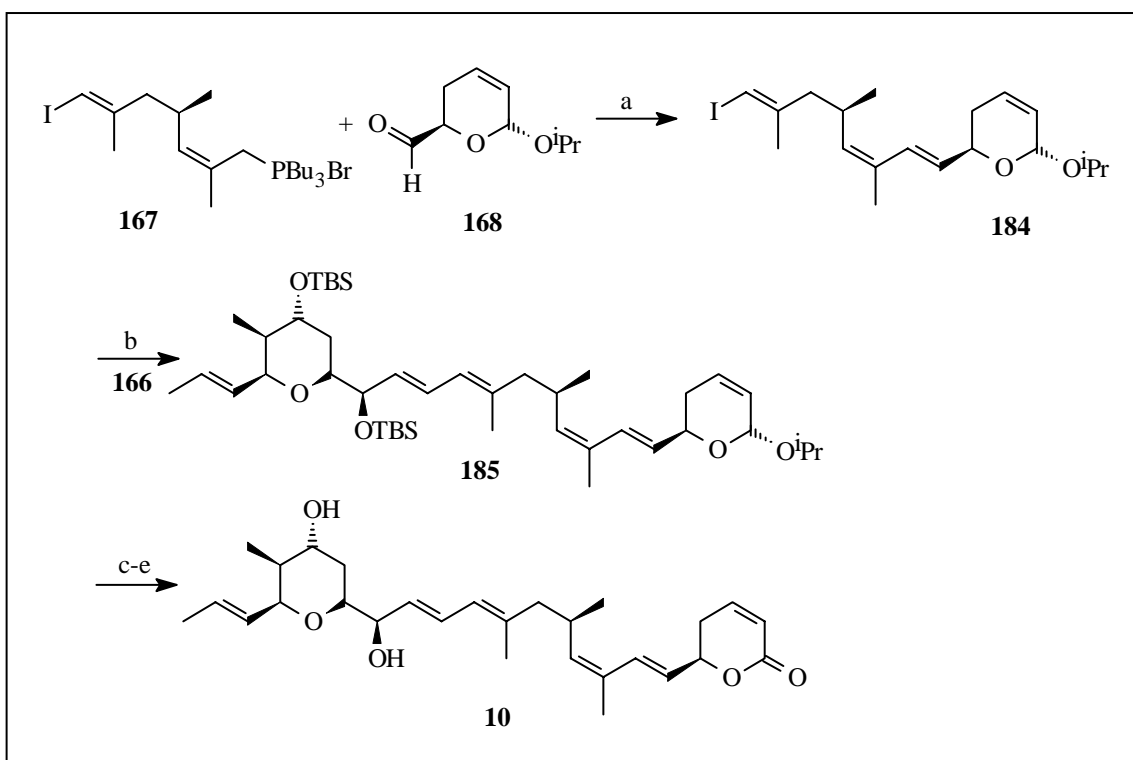
a)  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ , (+)BINOL, MS 4Å, DCM, 65 %; b)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0 °C; c)  $\text{iPrOH}$ , PPTS; d) *Swern*-Oxidation, 77 % über 3 Stufen.

Schema 61: Synthese von Fragment **168**

#### 4.3.4 Kupplung der Bausteine

Zunächst werden die Bausteine **167** und **168** in einer *Wittig*-Reaktion unter Verwendung von  $\text{}^t\text{BuOK}$  als Base miteinander gekoppelt. Die C-13-C-14-Bindung wird in einer *Heck*-Reaktion geknüpft. Nach der Hydrolyse des Acetals **185** wird mit TPAP/NMO zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lacton oxidiert. Die Entschützung der Hydroxygruppen zum *Ratjadon* **10** gelingt mit  $\text{HF}$ /Pyridin in THF/Pyridin als Lösungsmittel.



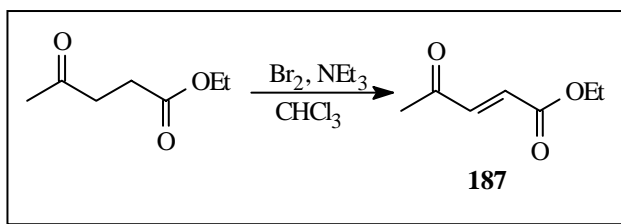


a)  $t$ BuOK, Toluol, 0 °C, 76 %; b) Pd(OAc)<sub>2</sub>, Bu<sub>4</sub>NBr, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>, DMF, 65 %; c) Aceton/H<sub>2</sub>O, PPTS, 83 %; d) TPAP, NMO, MS 4Å, DCM, 77 %; e) HFPyridin, THF, 76 %.

Schema 62: Kupplung der Bausteine zu *Ratjodon* **10**

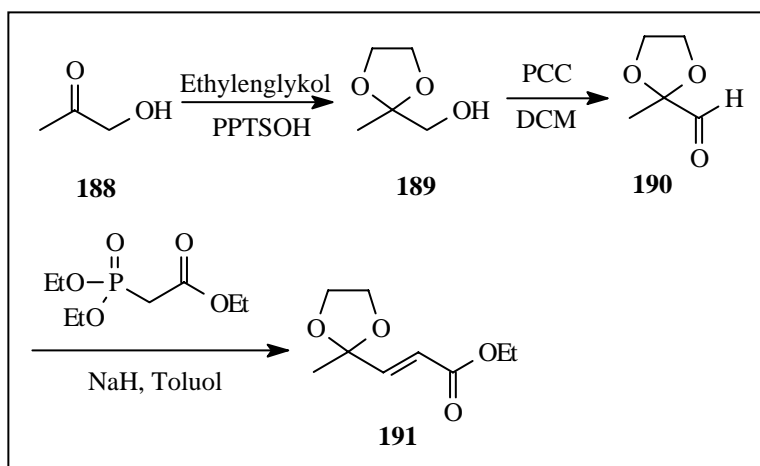
#### 4.4 Synthese von 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteinen aus $\beta$ -Hydroxyestern

Geplant war die Synthese von 5,6-Dihydropyran-2-onen über  $\delta$ -Lactone und ihre chemische Modifizierung zu Enlactonen mit Verknüpfungsstellen am C-8 oder C-7 des *Ratjodon* **10**. Zunächst wurde (E)-Methyl-4-oxo-pentenoat **186** eingesetzt. Dieses käufliche Edukt erfüllt bereits die Syntheseanforderung der selektiven Einführung einer E-Doppelbindung und umgeht auf diesem Weg die Problematik der möglichen *cis-/trans*-Isomerie. Für weitere Studien wurde dann (E)-Ethyl-4-oxo-pentenoat **187** eingesetzt, das auf zwei verschiedenen Wegen leicht darstellbar ist. Die Umsetzung von Levulinsäureethylester mit Brom und Triethylamin in Chloroform<sup>[107]</sup> ergibt das gewünschte Produkt in 61 %iger Ausbeute (s. Schema 63).



Schema 63: Synthese von Ethyl-*trans*-4-oxo-pentenoat

Der zweite mögliche Reaktionsweg sieht zunächst die Schützung der Ketofunktion von Hydroxyacetone **188** mit Ethylenglykol<sup>[108]</sup> vor. Anschließend wird die Alkoholfunktion in einer PCC-Oxidation zum Aldehyd **190** oxidiert und in einer Wittig-Horner-Emmons-Reaktion<sup>[109]</sup> zu (E)-Ethyl-4-oxo-pentenoat **187** umgesetzt. Die Ausbeute an (E)-Ethyl-4,4-ethylendioxy-pentenoat **191** beträgt hier über drei Stufen allerdings nur 42 %, so daß das erste Verfahren mit einer Gesamtausbeute von 61 % zum Einsatz kommt.

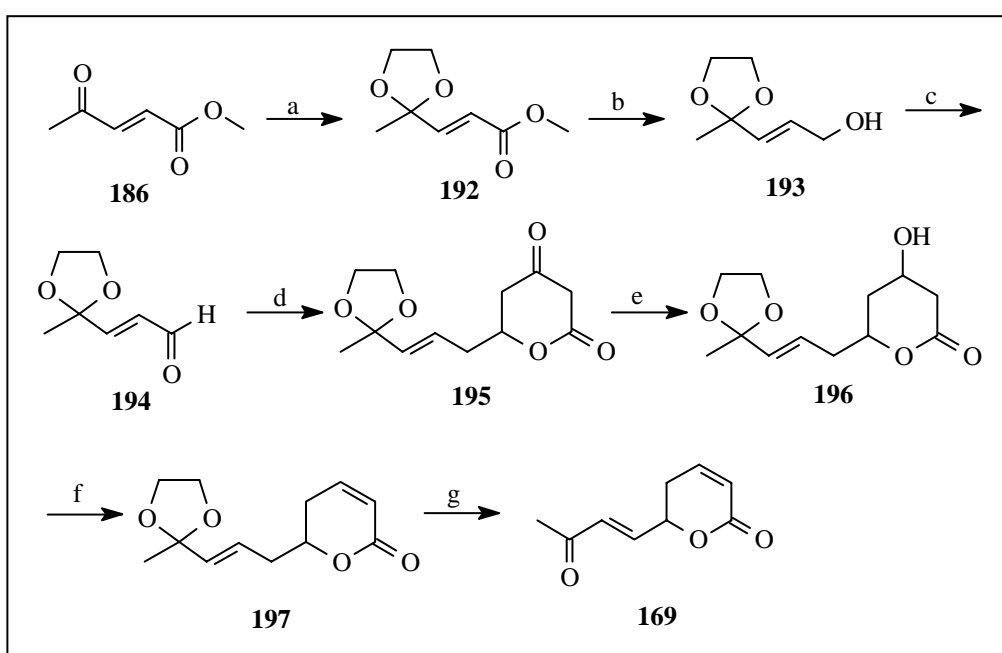


Schema 64: Synthese von (E)-Ethyl-4,4-ethylendioxy-pentenoat **191**

Der zur Kettenverlängerung benötigte Aldehyd ist aus den Edukten **186** oder **187** in drei Stufen (s. Schema 65) erhältlich<sup>[110]</sup>. Nach Schützen der Ketofunktion als Ethylenketal **192** ist der Aldehyd **194** durch die Reaktionsfolge Reduktion zum Alkohol **193** und Oxidation zum Aldehyd **194** zugänglich. Versuche zur selektiven Reduktion des Esters **192** mit DIBAL zum Aldehyd<sup>[111]</sup> **194** ergeben nur eine Ausbeute von 40 %. Auf der Stufe des Aldehyds **194** gabelt sich die Synthese.

4.4.1 Geplanter Syntheseweg zu racemischen 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteinen<sup>[112-114]</sup>

Der im Schema 65 formulierte Synthesepfad führt durch die Addition des Dianions von Acetessigester an den Aldehyd **194** nach der *in situ* Cyclisierung der Zwischenstufe auf direktem Weg zum racemischen (E)-6-(3,3-Ethylendioxy-1-butenyl)-dihydropyran-2,4-dion **195**. Nach der selektiven Reduktion der  $\beta$ -Ketofunktion zum  $\beta$ -Hydroxylacton **196** sollte die folgende Dehydratisierung das  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lacton **197** ergeben. Eine Spaltung des Ethylendioxyketals (s. Schema 65) sollte das gewünschte racemische Produkts **169** ergeben.

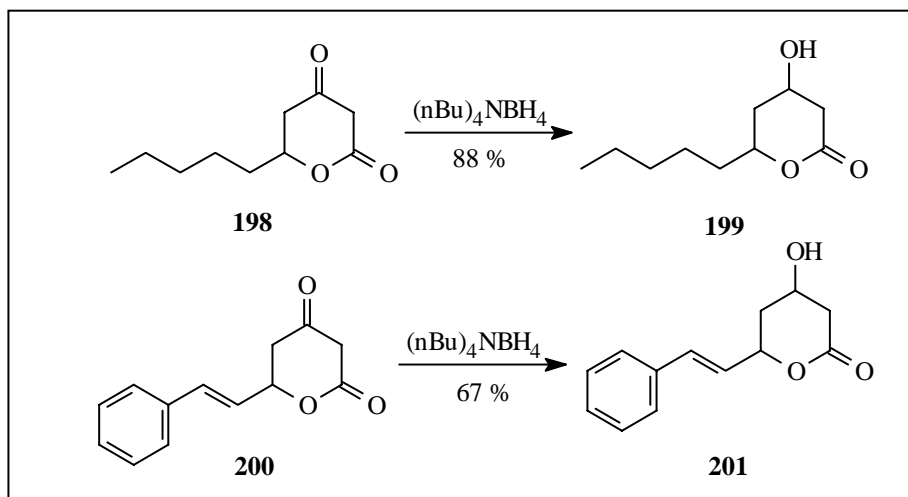


a) PPTS, Ethylenglykol, Toluol, Perforation; b)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-50^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$ ; c)  $\text{MnO}_2$ , akt., DCM, RT; d)  $\text{NaH}$ ,  $\text{BuLi}$ , AEE,  $-78^\circ\text{C}$ ; e)  $(n\text{-Bu})_4\text{NBH}_4$ , DCM,  $-20^\circ\text{C}$ ; f)  $\text{POCl}_3$ , Pyridin,  $60^\circ\text{C}$ ; g) 6N HCl, Aceton,  $\Delta$ .

Schema 65: Synthesekonzept für den racemischen 5,6-Dihydropyran-2-on-Baustein **169**

4.4.2 Synthese des racemischen 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteins **169**

Als kritischer Schritt für die Synthese von **169** stellte sich im Verlauf der Diplomarbeit die Reduktion von **195** zum  $\beta$ -Hydroxylacton **196** heraus. Die Synthese des Oxolactons **195** gelingt in guten Ausbeuten. Die Reduktion zum  $\beta$ -Hydroxylacton gelang an Testsubstanzen (s. Schema 66) reibungslos<sup>[113]</sup>.



Schema 66: Reduktion der Testverbindungen **198** und **200**

Problematisch ist dabei die große  $\alpha$ -CH-Acidität des  $\beta$ -Ketolactons **195** und die damit auftretende Keto-Enol-Tautomerie zur vinylogenen Carbonsäure, sowie deren Salzbildung mit basischen Komponenten ( $pK_S$ -Wert analog einem Kohlensäurehalbester).

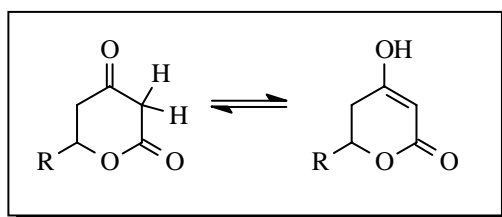
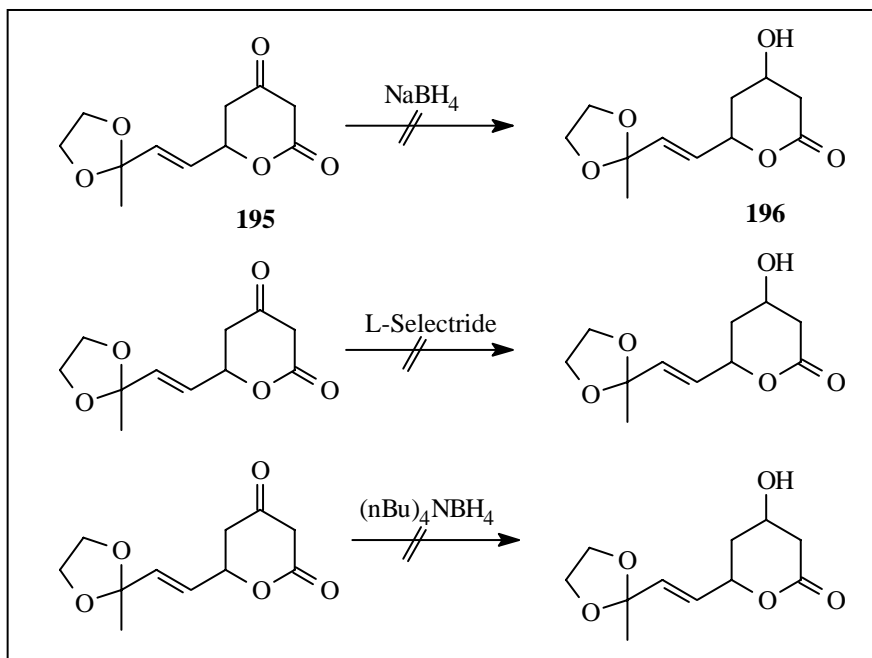


Abb. 22: Keto-Enol-Tautomerie

Die Reduktion muß jedoch aus der Keto-Gleichgewichtsform erfolgen, die nur in einem sehr geringen Anteil vorliegt. Als Reduktionsmittel wird *tetra*-N-Butylammoniumtetrahydridoborat verwendet, um die Konkurrenzreaktion der Deprotonierung in  $\alpha$ -Position zu unterdrücken. Tatsächlich ist aber bei allen durchgeführten Reduktionsversuchen mit dem Oxolacton **195** eine

starke Wasserstoffentwicklung zu beobachten, was auf die Deprotonierungsreaktion hinweist. Eine Reduktion des  $\beta$ -Ketolactons **195** kann auch bei veränderten Reaktionsbedingungen und mit anderen Reduktionsmitteln nicht beobachtet werden.

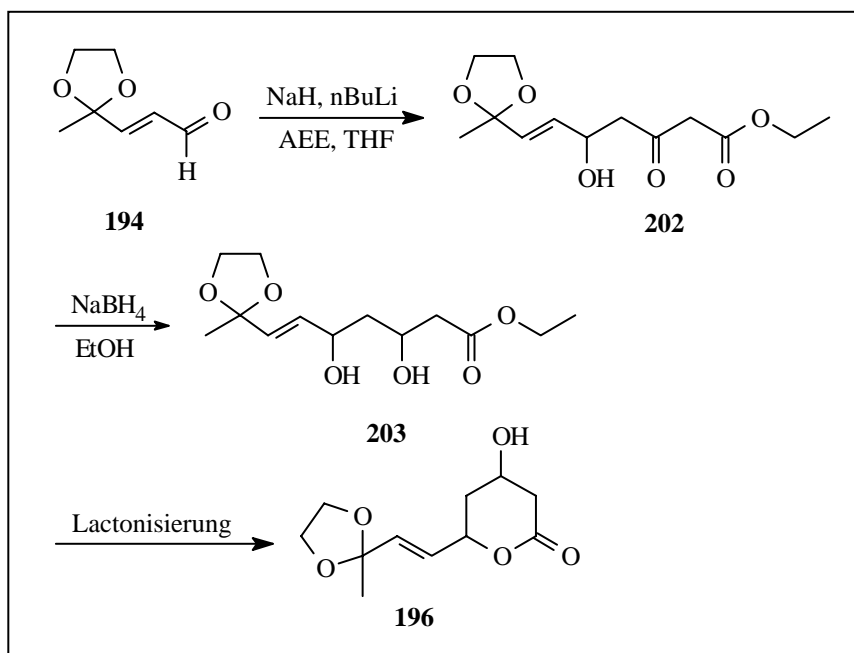


Schema 67: Gescheiterte Reduktionsversuche

Es zeigt sich, daß die unterschiedlichen Substituenten der 6-Position des Lactons (vgl. die Verbindungen **198**, **200** und **195**) den Erfolg der Reduktion der  $\beta$ -Ketofunktion zum Alkohol maßgeblich und nicht vorhersagbar beeinflussen.

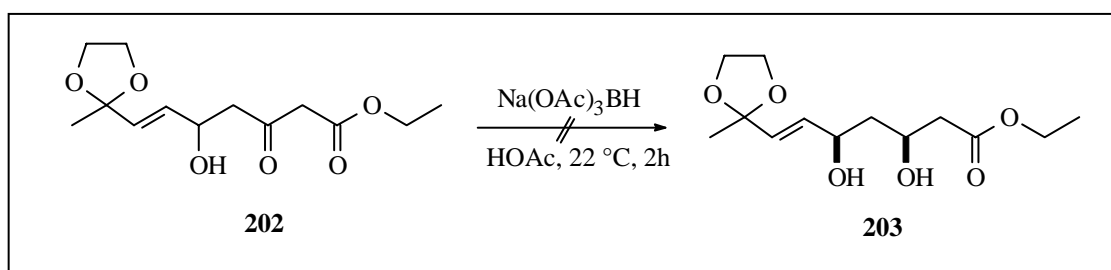
#### 4.4.2.1 Reduktion des $\beta$ -Ketoesters **202**

Nach dem Mißlingen der Reduktionsversuche des  $\beta$ -Ketolactons **195** wird die *in situ* Lactonisierung des  $\beta$ -Ketoesters **202** umgangen und bereits die offenkettige Verbindung reduziert. Dazu wird bei der Alkylierung des Aldehyds **194** mit Acetessigester direkt nach erfolgter Zugabe des Aldehyds bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  mit Ammoniumchloridlösung hydrolysiert, man erhält den offenkettigen Oxoester **202**.



Schema 68: Reduktion der offenkettigen Verbindung **202**

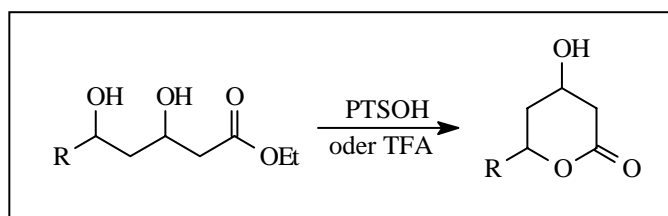
Die Reduktion der  $\beta$ -Ketofunktion mit Natriumborhydrid verläuft bei 0 °C glatt zum Diastereomergemisch von **203**. Bei Anwendung von Mineralsäuren bei der Aufarbeitung führen mehrere Versuche zur Zersetzung der Verbindung **203**. Wenn man mit Zitronensäure ansäuert und die organische Phase danach mit pH 7-Pufferlösung von Säure befreit, ist der Dihydroxyester **203** zu erhalten. Methoxydiethylboran/Natriumborhydrid bzw. Natriumtriacetoxyborhydrid sind als syn-selektive Reduktionsmittel nicht geeignet<sup>[115,116]</sup>.



Schema 69: Versuch der selektiven Reduktion zum  $\beta,\delta$ -syn-Diol

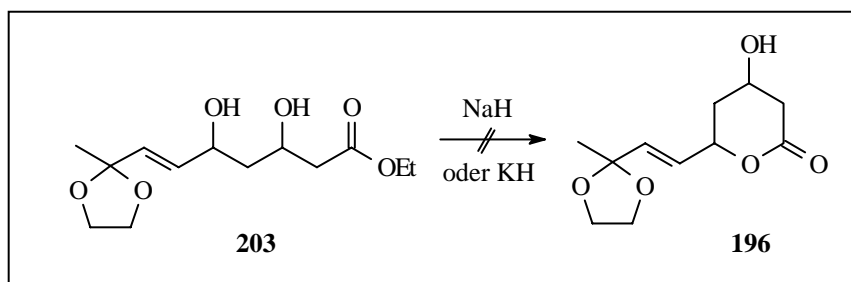
4.4.2.2 Lactonisierungsversuche mit dem  $\beta,\delta$ -Dihydroxyester **203**

Lactone werden aus Hydroxyestern unter saurer Katalyse durch *para*-Toluolsulfonsäure bzw. Trifluoressigsäure<sup>[117,118]</sup> hergestellt. Aufgrund der Säurelabilität von **203** sind hier Schwierigkeiten zu erwarten.



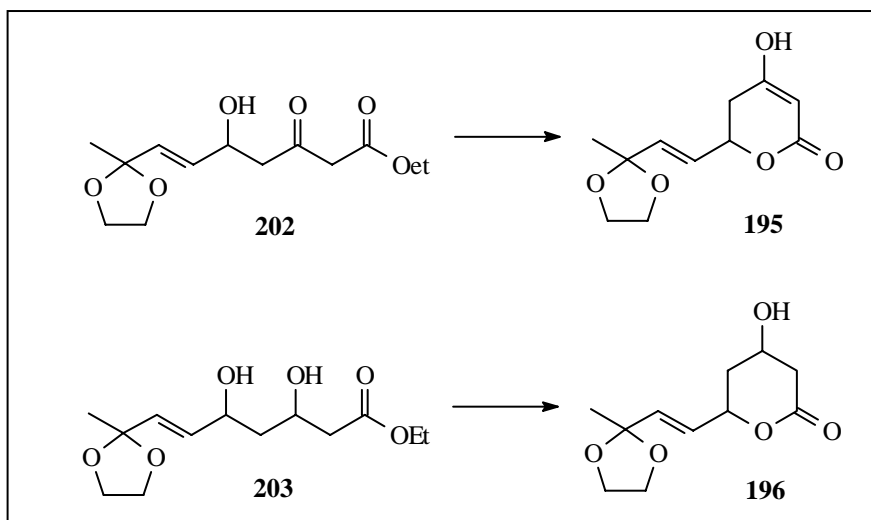
Schema 70: Lactonisierung unter saurer Katalyse

Die intramolekulare Umesterung von **203** mit katalytischen Mengen Base (Natriumhydrid, Kaliumhydrid) führt in diesem Fall in mehreren Versuchen nicht zum Lacton.



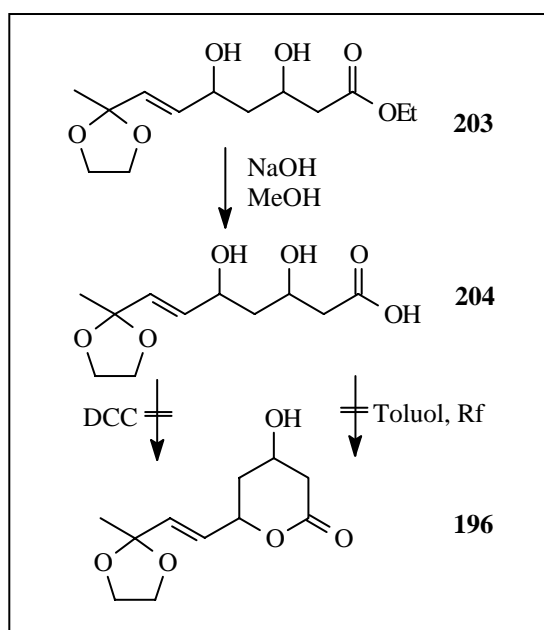
Schema 71: Lactonisierung unter Basenkatalyse

Im Vergleich zur *in situ*-Lactonisierung des  $\beta$ -Ketoesters **202** fehlt bei der Verbindung **203** als Triebkraft für die Lactonisierung die Ausbildung des  $\beta$ -Ketolactons **195**, das die energetisch günstige Enolform einnehmen kann.



Schema 72: Vergleich der Lactonisierungen von **202** und **203**

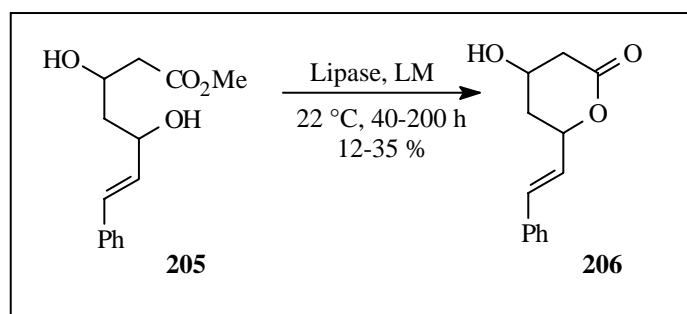
Daher wird der Ester **203** mit NaOH in Methanol zuerst zur Säure **204** hydrolysiert<sup>[119]</sup>. Eine Lactonisierung der Säure am Wasserabscheider sowie die Aktivierung der Säurefunktion mit DCC führen allerdings nicht zum Erfolg<sup>[119-121]</sup>.



Schema 73: Lactonisierungsversuche

Eine versuchte katalytische Lactonisierung mit der Lipase PPL zu **206** gelingt ebenfalls nicht<sup>[116,122]</sup>.



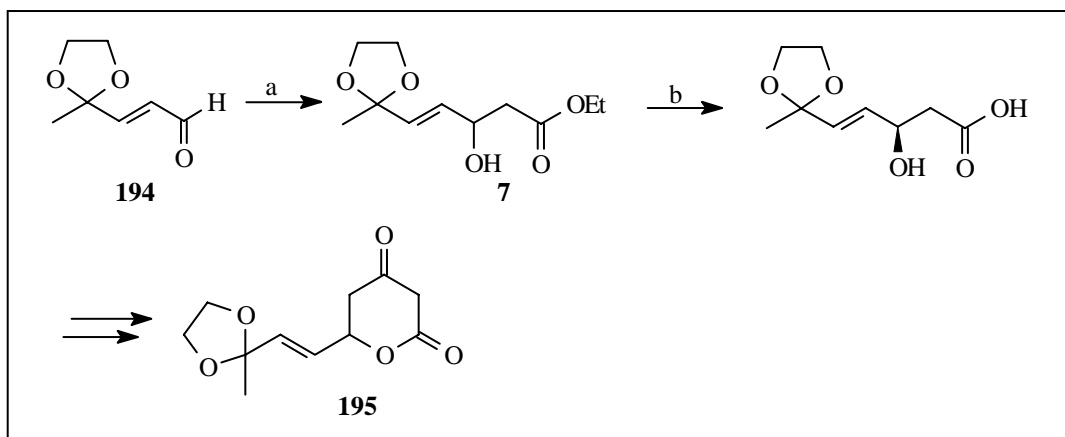


Schema 74: Lipasenkatalysierte Lactonisierung

#### 4.4.3 Geplanter Syntheseweg zu optisch aktiven 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteinen

Als Variante der Reaktion aus Kapitel 4.4.1 sollen die in diesem Kapitel beschriebenen Reaktionen zu enantiomerenreinen 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteinen führen. Erfolgt auf der Stufe des Aldehyds **194** die Kupplung mit Essigester, so erhält man den  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureester **7**, der einer enantioselektiven kinetischen Racematspaltung unterzogen werden soll (vgl. 1.2.2).

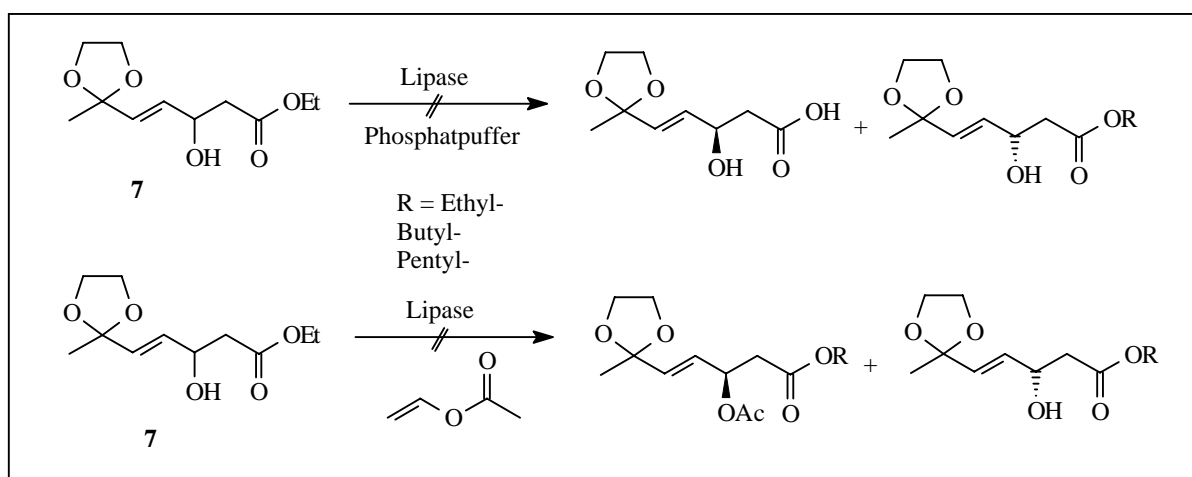
Im Zuge der Synthese war geplant, die Hydroxyfunktion zu schützen und die Carboxylfunktion ein Imidazolid<sup>[35]</sup> oder Weinrebamid<sup>[36,37]</sup> zu transformieren. Nach Umsetzung mit Essigesterenolat zu einem  $\beta$ -Ketoester und Freisetzen der Hydroxyfunktion findet die Cyclisierung zum enantiomerenreinen 6-(3,3-Ethylendioxy-1-*trans*-butenyl)-dihydropyran-2,4-dion **195** statt. Der restliche Syntheseweg mündet an dieser Stelle wieder in den racemischen Reaktionsweg (vgl. 4.4.1).



a) LDA, EE, -78 °C; b) Lipase, Phosphatpuffer pH 7, RT.

Schema 75: Geplanter Syntheseweg zu enantiomerenreinen 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteinen

Bei der enzymatischen kinetischen Racematspaltung kommen verschiedene Lipasen PPL, PS und CC zum Einsatz. Es gelingt nicht, den  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureester **7** enantioselektiv zu verseifen. Auch eine lipasenkatalysierte Acetylierung der Hydroxyfunktion mit Vinylacetat gelingt nicht. Auch die Variation des  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureesters **7** zum Butyl- und Pentylester führt nicht zu einer Erkennung durch die eingesetzten Lipasen. Der  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureester **7** stellt somit einen weiteren Grenzfall eines nicht enantioselektiv zu verseifenden Esters dar.

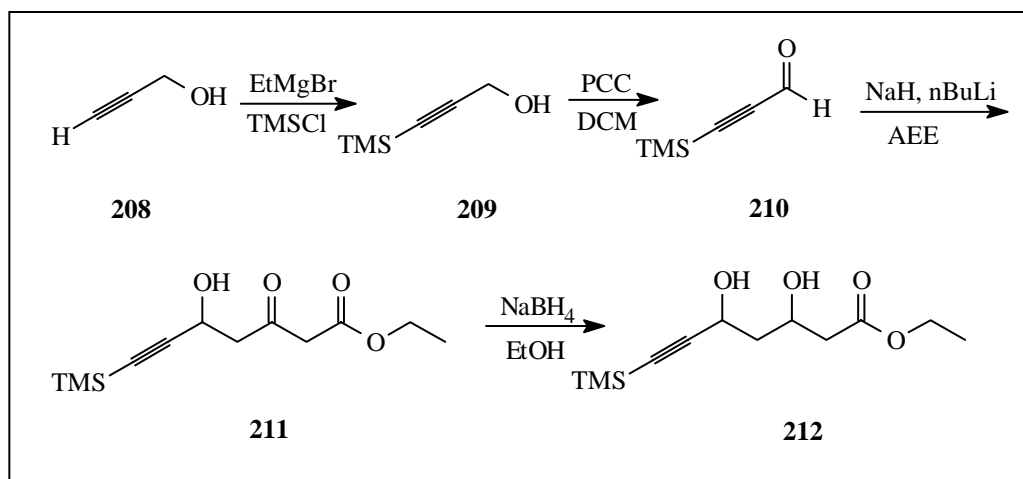


Schema 76: Gescheiterte Versuche zur Enantiomerentrennung

Da es nach zahlreichen Versuchen nicht gelang, das Lacton **196** zu erhalten, wurde die gesamte Synthese neu überarbeitet und nach einem neuen Synthesevorläufer gesucht (siehe Kapitel 4.5).

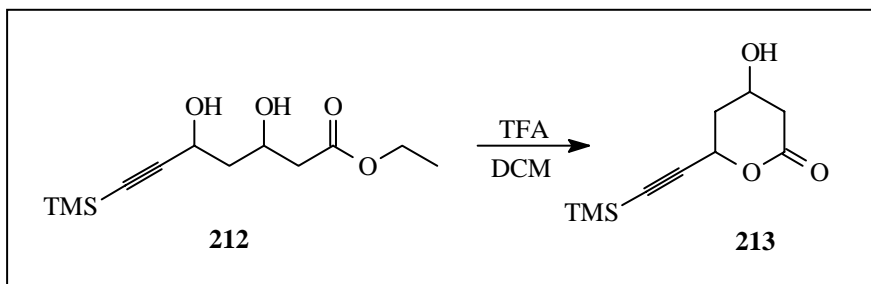
4.5 Synthese des racemischen 6-Alkynyl-5,6-dihydropyran-2-on-Bausteins **210**

Anstelle eines Bausteins zur C<sub>8</sub>-Verknüpfung wird nun ein Substrat zur C<sub>7</sub>-Verknüpfung zu einem Dien angesteuert. Die um ein C-Atom verkürzte Kette ist auf Propargylalkohol **208** und Acetessigester zurückzuführen. Der Propargylalkohol wird zunächst mit Trimethylsilylchlorid C-TMS geschützt. Nach quantitativer PCC-Oxidation zum Aldehyd **210** wird mit Acetessigester in 74 %iger Ausbeute zur offenkettigen Verbindung **211** umgesetzt<sup>[123]</sup>. Die Reduktion mit Natriumborhydrid liefert mit 93 %iger Ausbeute den β,δ-Dihydroxyester **212**.



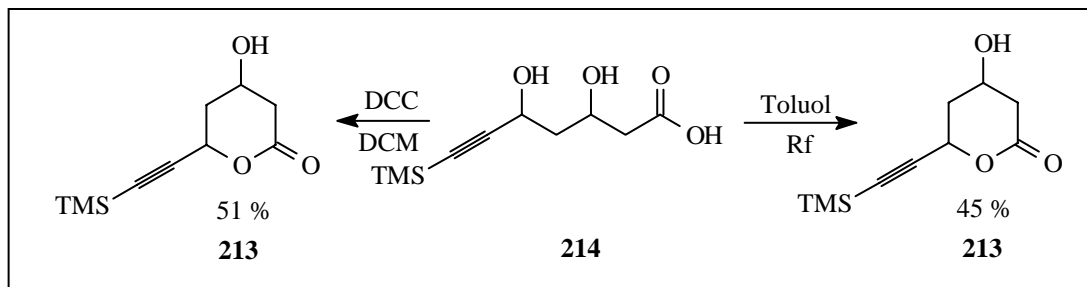
Schema 77: Synthese von **212**

Eine Lactonisierung unter Katalyse mit *para*-Toluolsulfonsäure und Trifluoressigsäure gelingt nicht. Auch die Versuche zur Basenkatalyse mit Natriumhydrid und Kaliumhydrid (vgl. 4.4.2.2) führen nicht zum Erfolg. Eine Lactonisierung gelingt erst durch Lösen des Esters in drei Äquivalenten Trifluoressigsäure. Die Reaktion bleibt bei ca. 50 % Umsatz stehen. Es gelingt jedoch, durch Eindampfen des Reaktionsgemisches und Entfernen des entstandenen Ethanols aus dem Gleichgewicht, Trocknen an der Vakuumrotationspumpe und erneutes Umsetzen in Trifluoressigsäure, die Ausbeute des Lactons auf 82 % zu steigern. Die Silylschutzgruppe bleibt unter diesen Bedingungen erhalten.



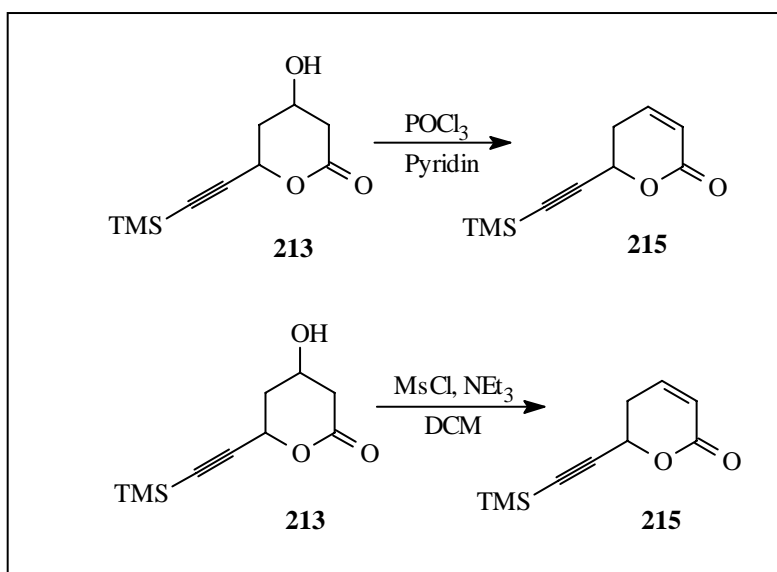
Schema 78: Lactonisierung zu **213** mit TFA

Auch mit Verbindung **212** werden alternative Methoden zur Lactonisierung erprobt, die an Verbindung **203** keinen Erfolg zeigten. Der  $\beta,\delta$ -Dihydroxyester **212** wird mit Natriumhydroxid in Methanol oder Ethanol zur Säure **214** hydrolysiert. Sowohl das Ausschleppen von Reaktionswasser mit Toluol an einem Wasserabscheider als auch die Aktivierung der Säure mit DCC führen zum Lacton **213**. Da die Ausbeuten mit 45 % beim Ausschleppen von Reaktionswasser bzw. 51 % bei der Aktivierung mit DCC im Vergleich zur TFA-induzierten Lactonisierung jedoch verhältnismäßig niedrig liegen, wird das erste Verfahren favorisiert (vgl. Schema 78 und 79).



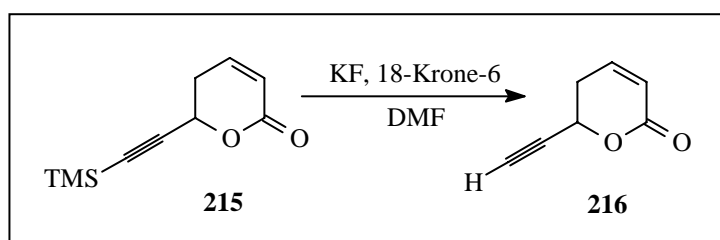
Schema 79: Lactonisierung mit DCC bzw. Toluol unter Wasserabscheidung

Nach der Lactonisierung wird zur  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Verbindung **215** eliminiert. Dazu wird die Hydroxygruppe in **213** entweder mit  $\text{POCl}_3$  chloriert und die 4-Chlorverbindung *in situ* mit Pyridin zum Enlacton **215** eliminiert. Alternativ wird die Hydroxygruppe in **213** zunächst in ein Mesylat **216** transformiert und die Eliminierung mit Triethylamin durchgeführt. Die zweite Methode liefert mit 72 % gegenüber 60 % die bessere Ausbeute.



Schema 80: Eliminierung zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lacton **215**

Die Entfernung der TMS-Schutzgruppe des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactons **215** erfolgt mit Kaliumfluorid und 18-Krone-6 in DMF<sup>[124-126]</sup> und liefert das freie 6-Ethynyllacton **216**.



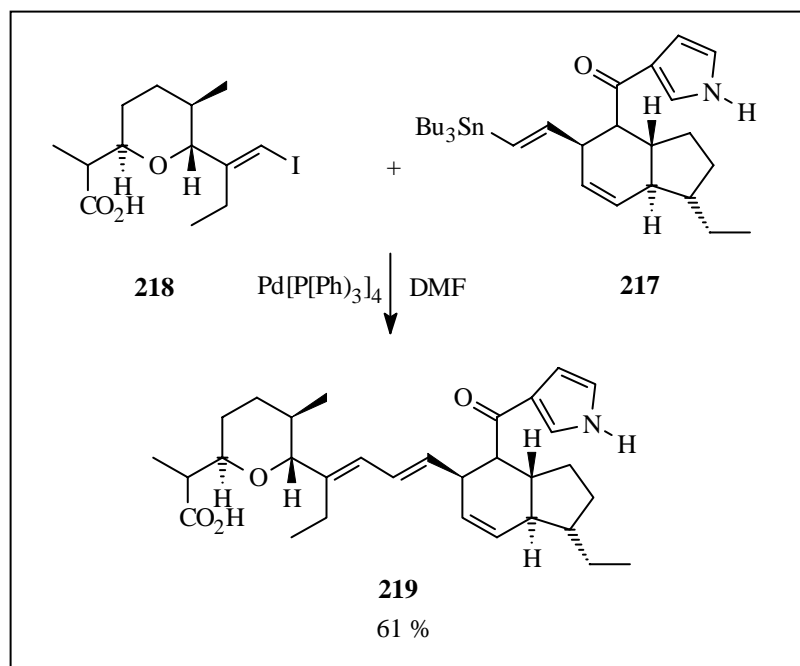
Schema 81: Entschützung zum freien Alkin **216**

#### 4.6 Versuche zur Modifizierung der Ethinylseitenkette

Der synthetisierte 5,6-Dihydropyran-2-on-Baustein **216** besitzt in 6-Position einen Alkin-substituenten, der zur Kupplung selektiv in eine Alkenylverbindung transformiert werden soll. Geplant sind eine *Stille*- oder *Suzuki*-Kupplung.

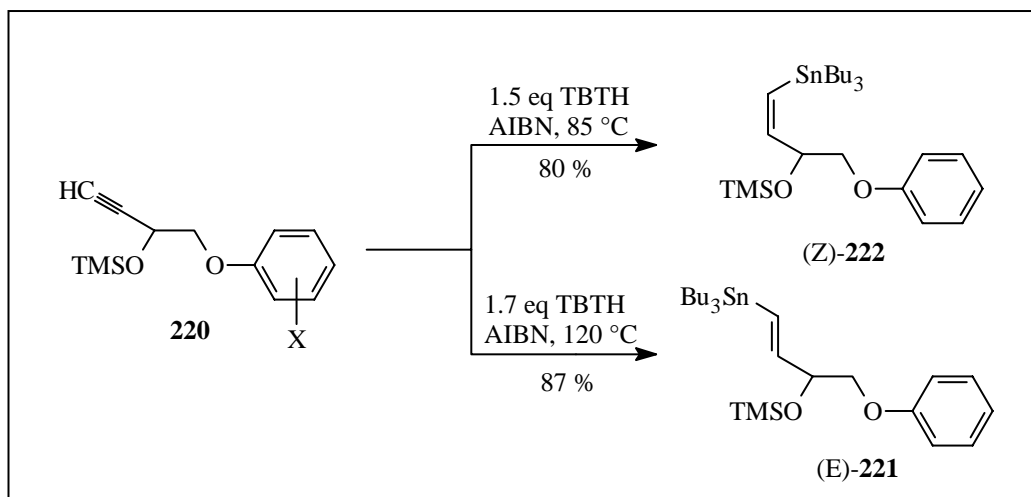
4.6.1 *Stille-Kupplung*<sup>[127-130]</sup>

Bei der nach *Stille* benannten Reaktion reagiert eine Alkenylzinnverbindung **217** mit einer Vielzahl von Organo-Halogenverbindungen wie hier z. B. mit **218** oder mit Triflaten und Säurechloriden. Dabei werden eine Fülle von funktionellen Gruppen toleriert. Bei der Kupplungsreaktion entsteht ein konjugiertes Dien **219**.



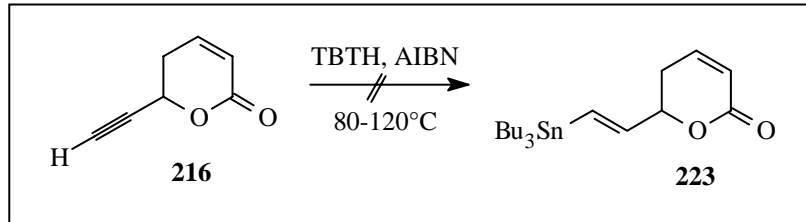
Schema 82: Beispiel für eine *Stille-Kupplung*<sup>[131]</sup>

Die Alkenylzinnverbindung kann dabei zunächst aus dem Alkin **220** mit TBTH und AIBN gebildet werden. Durch die Wahl der geeigneten Reaktionsbedingung kann dabei gezielt die *Z*- bzw. *E*-Alkenylzinnverbindung *E*-**221** bzw. *Z*-**222** generiert werden. Unter kinetischer Kontrolle bildet sich die *Z*-Verbindung, unter thermodynamischer Kontrolle die entsprechende *E*-Verbindung.



Schema 83: Bildung der Z-/E-Alkenylzinnverbindungen<sup>[128]</sup>

Zunächst wird versucht, das terminale Alkin **216** mit AIBN und TBTH in die für eine *Stille*-Kupplung geeignete *trans*-Zinnverbindung zu überführen. Zahlreiche Versuche, teils in Benzol, teils in Substanz bei unterschiedlichen Temperaturen und verschiedenen Reaktionszeiten zeigen, daß die Dreifachbindung nicht angegriffen wird.

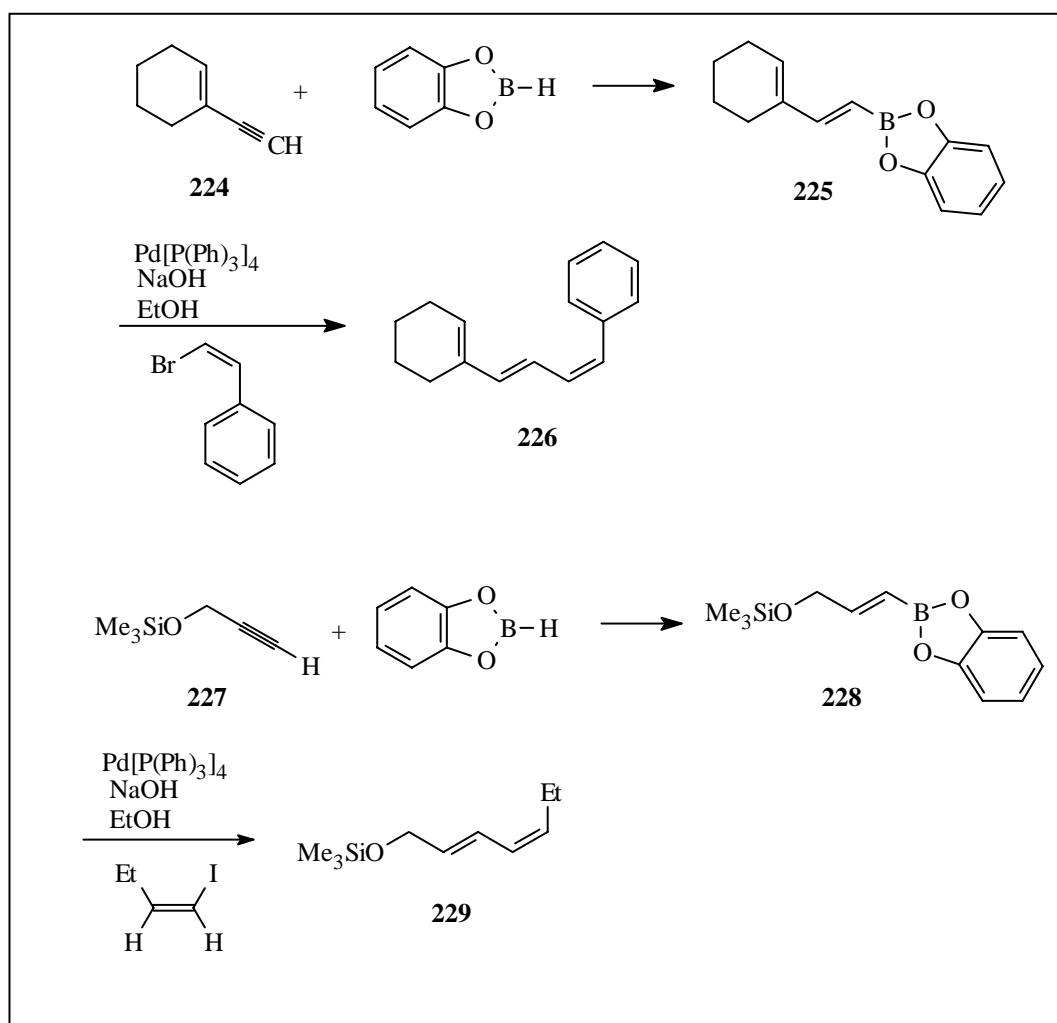


Schema 84: Geplante Umsetzung zur *trans*-Zinnverbindung **223**

Entgegen den Literaturbeispielen<sup>[127,129]</sup> unterliegt die Doppelbindung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactons **216**, kenntlich am verschwinden der Alkenprotonen im  $^1\text{H-NMR}$ , einem Angriff des TBTH. Das Konzept der *Stille*-Kupplung mußte fallen gelassen werden.

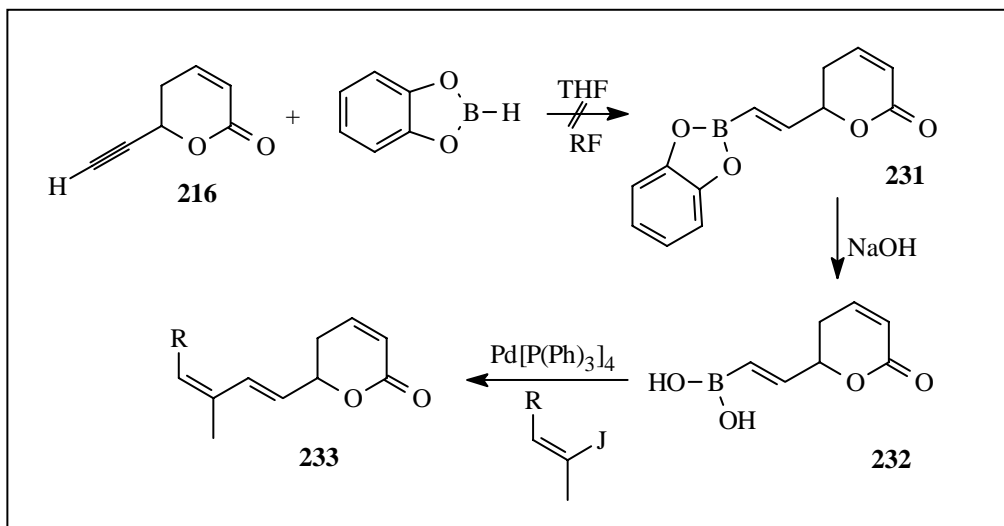
4.6.2 Suzuki-Kupplung<sup>[130,132-139]</sup>

Als weitere Möglichkeit zur C-C-Verknüpfung des terminalen Alkins **216** mit einem Seitenkettenbaustein existiert die Möglichkeit der Transformierung in die Vinylboronsäure und eine darauffolgende *Suzuki*-Kupplung. Dabei wird zunächst mit Catecholboran umgesetzt, hydrolysiert und anschließend mit einem Alkenylbromid, -iodid oder -triflat gekuppelt (s. Schema 85).

Schema 85: Beispiele für eine *Suzuki*-Kupplung



Es wurde daher versucht, das Alkin **216** mit Catecholboran umzusetzen und das Catecholboran **231** in die freie Boronsäure **232** zu transformieren um abschließend eine *Suzuki*-Kupplung zu Verbindung **233** durchzuführen.



Schema 86: Geplante Modifizierung der Seitenkette

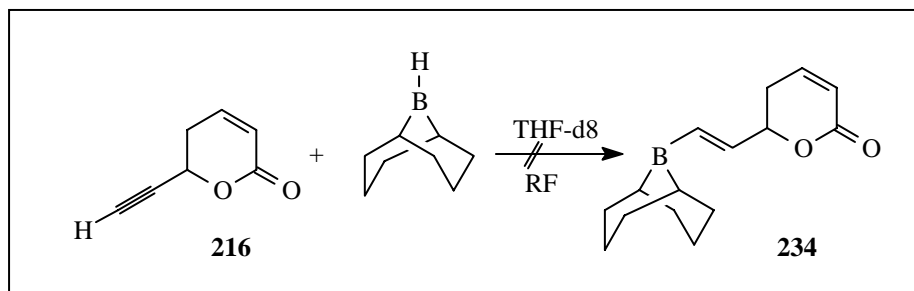
In zahlreichen Versuchen wird dabei lediglich die Zersetzung der Substanz **216** festgestellt, eine Umsetzung zum Catecholboran **231** wird nicht beobachtet.

#### 4.6.3 Reaktionen im NMR-Röhrchen

Um den Verlauf der Hydroborierung zu verfolgen und mögliche Fehler in Folgeschritten wie der Aufarbeitung auszuschließen, wurde eine Apparatur entwickelt, bei der die Reaktion im NMR-Röhrchen unter Schutzgas und unter Rückfluß durchgeführt werden kann. Die Reaktion wird in THF-D8 durchgeführt und das NMR-Röhrchen in regelmäßigen Abständen im NMR-Spektrometer einer  $^1\text{H}$ -NMR-Untersuchung unter Schutzgas unterzogen. Es zeigte sich dabei, daß selbst nach 72 h unter Rückfluß keine Reaktion auftrat. Allerdings ist im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zu sehen, daß das Signal des terminalen Alkins **216** verschwindet, allerdings nach erfolgter Aufarbeitung wieder zu beobachten ist. Dies alles deutet darauf hin, daß eine Bor-Alkin-Verbindung als Zwischenprodukt auftritt, aus der das Edukt bei der Aufarbeitung wieder

freigesetzt wird. Auch die katalytische Hydroborierung unter Verwendung des Wilkinson-Katalysators<sup>[142-144]</sup> führt zu keiner Reaktion.

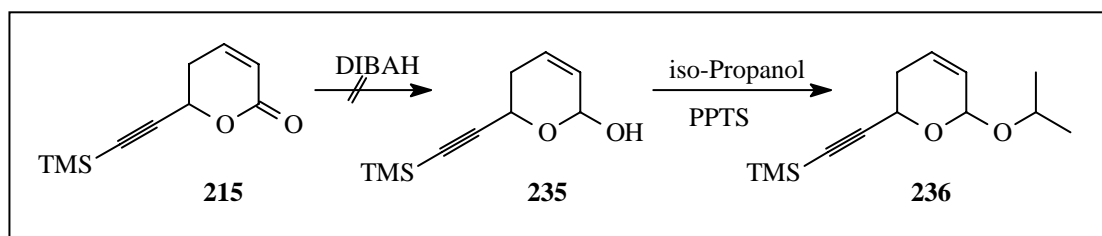
Des Weiteren werden Umsetzungen von **216** mit 9-BBN<sup>[145-147]</sup> und Diidoamylboranen<sup>[140-141]</sup> versucht, die allerdings auch nicht zur Hydroborierung des Alkins führt.



Schema 87: Gescheiterte Umsetzung mit 9-BBN

#### 4.6.4 Reduktionsversuche zum Lactol **235**<sup>[148-150]</sup>

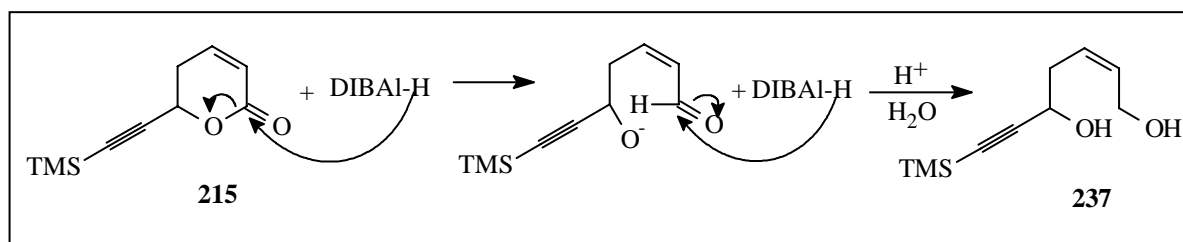
Das Lacton **216** ist vermutlich eine für Modifizierungsreaktionen (vgl. Kapitel 4.6.1-3) ungeeignete Komponente. Unter Einwirkung von Base oder Säure wird das Lacton zum Teil unter Bildung von Eliminierungsprodukten geöffnet. Zur Abschwächung dieser Tendenz wird versucht, das TMS-geschützte Lacton **215** zunächst zum Lactol **235** zu reduzieren und das Lactol analog der Synthese von Kobayashi<sup>[21,93]</sup> mit *iso*-Propanol zum Acetal **236** umzusetzen. Anschließend soll die Modifizierung der Seitenkette versucht werden.



Schema 88: Reduktionsversuche zum Lactol **235**

Zahlreiche Reduktionsversuche führen dabei jedoch nicht zum gewünschten Lactol **235**. Selbst bei Reaktionstemperaturen von -100 °C, kurzen Reaktionszeiten und einem Überschuss an

Reduktionsmittel kann nur das Edukt **215** sowie die durchreduzierte offenkettige Verbindung **237** isoliert werden.



Schema 89: DIBALH-Reduktion zur offenkettigen Verbindung **237**

Auf dieser Stufe wurden die Arbeiten zur Synthese eines 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteins aufgrund der erfolgreichen Synthese des *Ratjadon* **10** von *Kalesse et al.*<sup>[94]</sup> beendet.

## 5 Zusammenfassung

Das Verfahren zur enzymatischen kinetischen Racematspaltung von racemischen  $\beta$ -Hydroxyestern mit der Option der Erhöhung des Enantiomerenüberschusses durch Kristallisation mit optisch aktiven Aminen bietet einen flexiblen Zugang zu jeweils beiden Enantiomeren in optisch reiner Form. Die enantiomerenreinen  $\beta$ -Hydroxyester dienen als vielseitige Bausteine in der Naturstoffsynthese.

### 5.1 Totalsynthese von (+)-3,6-Bis-epi-Prosopin **133**

Zur Substanzklasse der Piperidinolalkaloide, zu der auch die Prosopinalkaloide zählen, gehören zahlreiche biologisch aktive Substanzen wie (-)-*Cassin* **1**, (-)-*Carnavalin* **3** und (+)-*Prosopin* **22**, die interessante Zielstrukturen besitzen. Die Entwicklung von Totalsynthesen dieser Piperidinalkaloide war und ist Ziel vieler Arbeitsgruppen. Durch Anlehnung an die in unserer Gruppe erfolgreich entwickelten Totalsynthesen der *Cassia*-Alkaloide (-)-*Cassin* **1** und

des (-)-*Carnavalins* **3** wurde in der vorliegenden Arbeit mit der Totalsynthese von (+)-3,6-*Bis-epi-Prosopin* **133** ein erfolgreicher Weg zur Substanzklasse der *Prosopin*-Alkaloide etabliert.

Die vielversprechende Methode der elektrophilen Aminierung des  $\beta$ -Hydroxyesters (R)-**6** gelang in guten Ausbeuten und führt zu interessanten optisch aktiven  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxyestern. Die Umsetzung zum Oxazolidinon (4R, 5R)-**87** im späteren Syntheseverlauf gelang jedoch nicht, so daß die Synthesestrategie gewechselt wurde.

Nach optimierenden Versuchen gelang die Hydroxymethylierung der  $\beta$ -Hydroxyester (R)-**6** und (R)-**96** mit Benzyloxymethylchlorid in guten Ausbeuten. Nach erfolgreicher Synthese der enantiomerenreinen Oxazolidinonbausteine (4R, 5R)-**101**, (4R, 5R)-**106**, (4R, 5R)-**107** und des enantiomerenreinen Seitenkettenbausteins (11S)-**114** gelang die Kupplung der Bausteine. Die Öffnung des Oxazolidinons (4R, 5R, 14'S)-**127** zum Imin (2R, 3R, 11'S)-**129** erfolgte, wie auch die darauffolgende Hydrierung der Doppelbindung zum Piperidinol (2R, 3R, 6S, 11'S)-**131** in fast quantitativer Ausbeute. Unter den Bedingungen der katalytischen Hydrierung bleibt die Benzylschutzgruppe zunächst erhalten, da das gebildete Amin den Katalysator desaktiviert. So ist eine gezielte stufenweise Freisetzung des Zielmoleküls durch Entfernung der THP-Schutzgruppe und die Debenzylierung in Methanol/Essigsäure mit  $H_2/Pd/C$  möglich. Erhalten wird das (+)-3,6-*Bis-epi-Prosopin* **133**.

### 5.2 Synthese von 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteinen

Ein Vielzahl von Naturstoffen wie z. B. das *Ratjadon* **10** weist das Strukturelement eines 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteins auf. Die biologisch aktiven Substanzen ziehen das Interesse der synthetisch arbeitenden Chemiker auf sich.

Die in Fortführung der Diplomarbeit angestrebte Synthese des 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteins **169** gelang nicht, da die Reduktion des  $\beta$ -Ketolactons **195** mit allen untersuchten Methoden scheiterte. Nach Reduktion der offenkettigen Verbindung **202** zum (E)-3,5-

Dihydroxyethyl-8,8-ethylendioxy-6-nonenoat **203** konnte keine geeignete Methode zur Lactonisierung etabliert werden. Damit war ein Wechsel des Synthesemodus erforderlich.

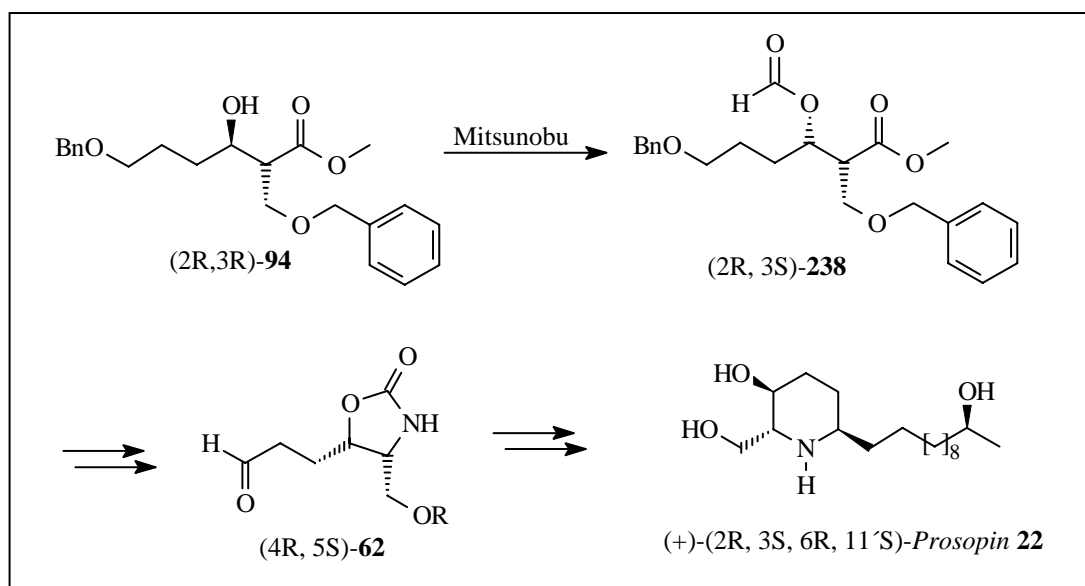
So gelang im Verlauf der Dissertation die Synthese des 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteins **216**, mit einem Alkynylsubstituenten in 6-Position ausgehend von Propargylalkohol und Acetessigester. Der offenkettige  $\beta$ -Oxoester **211** wird zu **212** reduziert und mit verschiedenen Methoden zum  $\beta$ -Hydroxylacton **213** cyclisiert. Die Eliminierung zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lacton **215** gelang auf zwei verschiedenen Wegen in guten Ausbeuten, ebenso die Abspaltung der Silylschutzgruppe zum 6-Ethynyl-5,6-dihydropyran-2-on **216**. Die untersuchten Methoden zur Modifizierung der Ethinylseitenkette zeigten bislang keinen Erfolg.

Die Versuche zur Synthese eines enantiomerenreinen 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteins durch lipasenkatalysierte enantioselektive Esterverseifung oder Acetylierung gelangen mit den bisher untersuchten Lipasen an verschiedenen  $\beta$ -Hydroxylestern nicht.

## 6 Ausblick

### 6.1 Synthese von Prosopinalkaloiden

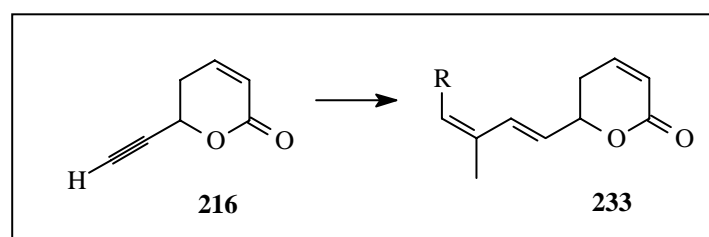
Wie unter 3.7 gezeigt wird, führt die elektrophile Aminierung der  $\alpha$ -Position von  $\beta$ -Hydroxyester (R)-**6** direkt zur gewünschten Stereochemie der *Prosopin*-Alkaloide. Die präparative Evaluation der Aminierungsprodukte ist noch nicht gelungen Ziel künftiger Arbeiten. Durch den Wechsel der Synthesestrategie zur  $\alpha$ -Benzyloxymethylierung an dieser Stelle ist es erforderlich, die absolute Konfiguration der  $\beta$ -Hydroxygruppe nach erfolgter  $\alpha$ -Alkylierung mit Benzyloxymethylchlorid zu invertieren. Dazu sollten in Zukunft optimierende *Mitsunobu*-Reaktionen aus der Stufe des  $\beta$ -Hydroxyesters (2R, 3R)-**94** durchgeführt werden, die zu einem  $\alpha,\beta$ -*syn*-Addukt (2R, 3S)-**238** führen. Beide Methoden eröffnen Zugänge zu Piperidinolen vom *Prosopin*-Typ.



Schema 90: Mitsunobu-Inversion und Synthese von (+)-Prosopin 22

## 6.2 Synthese von 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteinen

Wie beschrieben, gelang die Modifizierung der Seitenkette des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactons ( $\pm$ )-216 mit den bisher untersuchten Methoden zu den für *Stille*- und *Suzuki*-Kupplungen geeigneten Alkenylverbindungen nicht. Hier sind künftig weitere Versuche zur Modifizierung für *Sonogashira*-Kupplungen sowie durch Transmetallierungsreaktionen mit Cyano-kupraten<sup>[151,152]</sup> geplant.



Schema 91: Geplante Modifizierung der Seitenkette

Es soll versucht werden, durch Reduktion des  $\beta$ -Hydroxylactons 213 zum Lactol 235 zu gelangen, um verbesserte Ausgangsbedingungen für die Modifikationen an der Seitenkette zu schaffen. Die Umsetzung des interessanten hochfunktionalisierten  $\beta$ -Hydroxyesters ( $\pm$ )-207 soll mit weiteren Lipasen getestet werden, um einen Synthesevorläufer für die Synthese von enantiomerenreinen 5,6-Dihydropyran-2-on-Bausteinen zu erlangen.

## **EXPERIMENTELLER TEIL**

### **1 Allgemeine Bemerkungen**

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektren** wurden mit den Spektrometern WP 200 SY und AM 400 der Firma Bruker aufgenommen. Die jeweilige Meßfrequenz ist angegeben. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur und als Lösungsmittel dienten Deuteriochloroform, Deuteromethanol und Aceton-D<sub>6</sub> mit Tetramethylsilan als internem Standard. Die Charakterisierung der Signale erfolgt durch Angabe ihrer chemischen Verschiebung ( $\delta$  in ppm), der Integration (Anzahl H-Atome), der Signalmultiplizität und der Kopplungskonstanten (J in Hz). Für die Signalmultiplizitäten gelten folgende Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, dd = Doppeldublett, dt = Doppeltriplett, t = Triplet, q = Quartett, dq = Doppelquartett, qu = Quintett, m = Multiplett, br = breites Signal

**<sup>13</sup>C-NMR-Spektren** wurden mit den oben genannten Spektrometern WP 200 SY und AM 400 der Firma Bruker bei Raumtemperatur mit Tetramethylsilan als internem Standard nach dem APT- (Attached Proton Test), oder DEPT-Verfahren (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer) aufgenommen. Das Lösungsmittel und die chemische Verschiebung  $\delta$  in ppm sind jeweils angegeben. Die Meßfrequenz betrug 50 MHz (WP 200) bzw. 100 MHz (AM 400). Die Zuordnung der Kohlenstoffatome bei der Aufnahme der DEPT-Spektren erfolgt durch die Angabe CH<sub>3</sub> (primärer Kohlenstoff), CH<sub>2</sub> (sekundärer Kohlenstoff), CH (tertiärer Kohlenstoff) und C (quartärer Kohlenstoff).

**Infrarotspektren (IR)** wurden mit einem Elektrophotometer 580 und einem FT-Spektrometer 1710 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen. Die jeweiligen Aufnahmetechniken sind gekennzeichnet (kapillarer Film, KBr-Preßling, Chloroform-Lösung, Golden Gate). Charakteristische Banden sind in cm<sup>-1</sup> angegeben. Die als Maß für Intensitäten verwendeten Abkürzungen bedeuten im einzelnen: vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach und br = breit.

**Massenspektren (MS, HR-MS)** wurden mit den Massenspektrometern MAT der Firma Bruker oder Autospec der Firma VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV und der jeweils aufgeführten Meßtemperatur aufgenommen. Die Signalintensitäten sind in Prozent auf den Basispeak bezogen angegeben.

**Schmelzpunkte (Smp.)** wurden mit einer Büchi-Apparatur nach Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert. Es wird der Mittelwert eines Schmelzbereiches von ca. 2 °C angegeben.

**Elementaranalysen** wurden mit dem Gerät CHN-Rapid der Firma Heraeus im mikroanalytischen Labor der Universität Hannover durchgeführt. Bestimmt wurden jeweils die Elemente Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff.

**Drehwerte** wurden mit einem Polarimeter Perkin-Elmer 341 bei Raumtemperatur ermittelt. Die Wellenlänge des monochromatischen Lichts betrug 589 nm (Natrium-D-Linie). Das Lösungsmittel und die jeweilige Konzentration (in 10 mg/ml) sind angegeben.

**Gaschromatogramme (GC)** wurden mit einem HP-5800 II Gaschromatographen der Firma Hewlett Packard mit einer SE-54-Kapillarsäule mit Stickstoff als Trägergas aufgenommen. Die Detektion erfolgte mit einem Flammenionisator und die Integration der Signale mit einem HP 3896 Integrator. Außerdem wurde ein Varian 3300 Gaschromatograph mit Flammenionisationsdetektor Varian 4400 Integrator verwendet.

**Kugelrohrdestillationen** wurden mit einem GKR 50 Gerät der Firma Büchi durchgeführt. Angaben über die Destillationstemperatur beziehen sich dabei auf das Luftbad.

**Säulenchromatographie** erfolgte mit Kieselgel der Firma Baker (60-80 µm Korngröße) unter leichtem Überdruck. Es wurde eine Gradientenelution durchgeführt, wobei die Grenzwerte der Gradienten angegeben sind.

**Dünnschichtchromatographie (DC)** wurde auf Silica-beschichteten Aluminiumfolien 60 F<sub>254</sub> (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma E. Merck durchgeführt. Die DC-Karten wurden mit Vanillin-, Cer(IV)-, DNPH- oder Bromkresolgrün-Tauchreagentien angefärbt.



**Lösungsmittel** wurden vor dem Gebrauch destilliert und alle Reaktionen unter Verwendung absoluter Lösungsmittel wurden in ausgeheizten Glasgefäßen unter Inertgas (Stickstoff oder Argon) durchgeführt. Die für die Säulenchromatographie eingesetzten Lösungsmittel wurden ebenfalls destilliert. Der verwendete Petrolether (PE) bestand aus einem Gemisch niedrigsiedender Kohlenwasserstoffe (bis 70 °C).

**Metallorganische Reaktionen** wurden in Glasapparaturen ausgeführt, die über Nacht bei 80°C ausgeheizt wurden. Die Apparaturen wurden mehrfach mit einer Ölpumpe evakuiert und mit trockenem Argon belüftet. Anschließend wurde unter leichtem Argon-Überdruck gearbeitet.

**Phosphatpuffer-Lösung** wird als 1.0 molare Lösung durch Auflösen von 105.284 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 36.434 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  pro Liter Wasser hergestellt.

**Jones-Reagenz** wird durch Lösen von 26.7 g Chrom(VI)-oxid in 23 ml konz. Schwefelsäure und Auffüllen mit Wasser auf 100 ml hergestellt. Die Konzentration der Lösung beträgt 2.67 mmol Chrom(VI)/ml und 8.3 mmol  $\text{H}^+$ /ml.

## 2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

### 2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 : Einführung einer Tetrahydropyran-2-yloxy-schutzgruppe

In einem Einhalskolben werden 100 mmol des Alkohols in 25 ml Diethylether gelöst, mit 12 ml Dihydropyran versetzt und auf 0 °C gekühlt. Unter magnetischem Rühren werden 250 mg *para*-Toluolsulfonsäure (kat.) zugegeben, nach Abklingen der Induktionsphase auf RT erwärmt und für 2 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 20 ml Diethylether und 20 ml halbges.

NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Ether gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Es wird vom Trockenmittel abfiltriert, am Rotationsverdampfer wegen evtl. vorhandener Peroxide auf ca. ¼ des Volumens eingengt und direkt auf die berechnete Menge Kieselgel aufgezogen.

### 2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift 2: Katalytische Hydrierung

#### 2.2.1 Normaldruckhydrierung:

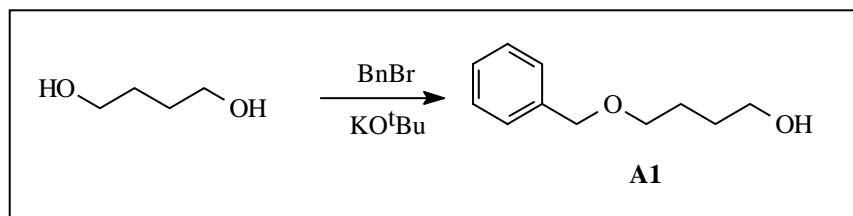
In einem Zweihalskolben, versehen mit einem Zweiweghahn und einem geraden Hahn, auf dem ein Septum angebracht ist, wird der im Lösungsmittel suspendierte Katalysator vorgelegt. Anschließend wird dreimal evakuiert und mit Wasserstoff belüftet. Der Kolben wird für 2 h an der Hydrierapparatur belassen um etwaige Leckagen zu erkennen. Danach wird unter Rühren das gelöste Edukt zugegeben und über Nacht bei RT hydriert. Die Kontrolle des Reaktionsfortschrittes erfolgt zum einen über den Wasserstoffverbrauch, zum anderen dünnschichtchromatographisch. Nach beendeter Reaktion wird dreimal evakuiert und mit Stickstoff belüftet. Der Katalysator wird abfiltriert und das Rohprodukt über eine kurze Säulenfiltration gereinigt.

#### 2.2.2 Mitteldruckhydrierung:

Der Katalysator und das Edukt werden im Lösungsmittel in einer Mitteldruck-Hydrierbombe vorgelegt. Das Reaktionsgefäß wird dreimal evakuiert und mit Wasserstoff belüftet. Anschließend wird bei 3-4 bar für die in der Versuchsbeschreibung angegebene Zeit hydriert. Die Reaktionskontrolle erfolgt dünnschichtchromatographisch, die Aufarbeitung wie oben beschrieben.

### 3 Versuche zu Kapitel 3.5

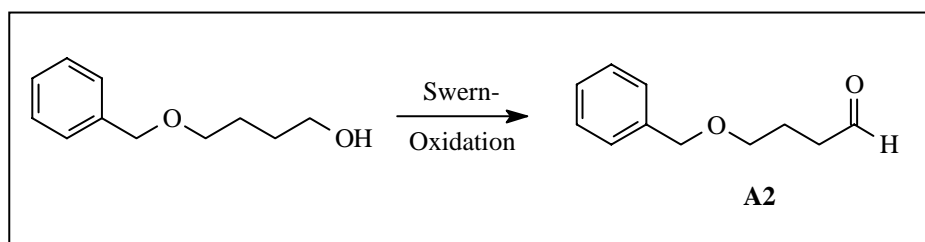
#### 3.1 Darstellung von 4-Benzyloxy-1-butanol A1



In einem Dreihalskolben, versehen mit Tropftrichter, Rückflußkühler und Stickstoffballon werden 1,4-Butandiol (136.8 g, 1.52 mol, 1 eq) bei 0 °C mit 75.3 g Kalium-*tert*-butylat (KO<sup>t</sup>Bu, 672 mmol, 0.44 eq) versetzt und auf dem Wasserbad langsam auf 90 °C erwärmt, bis sich das KO<sup>t</sup>Bu gelöst hat. Anschließend wird das Benzylchlorid (69.6 g, 550 mmol, 0.36 eq) zugetropft und dabei erhitzt, bis das entstehende *tert*-Butanol siedet (ca. 130 °C). Nach 2 h bei dieser Temperatur wird auf RT abgekühlt und zur Aufarbeitung mit 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> schwach angesäuert. Es wird viermal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird durch eine fraktionierte Kugelrohrdestillation gereinigt (0.01 Torr, 100-110 °C) und ergibt 88 g (89 % bezogen auf Benzylchlorid, R<sub>f</sub> = 0.2 in E/PE 1:1) des Produktes **A1** in Form eines klaren Öls.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur<sup>[153]</sup> überein.

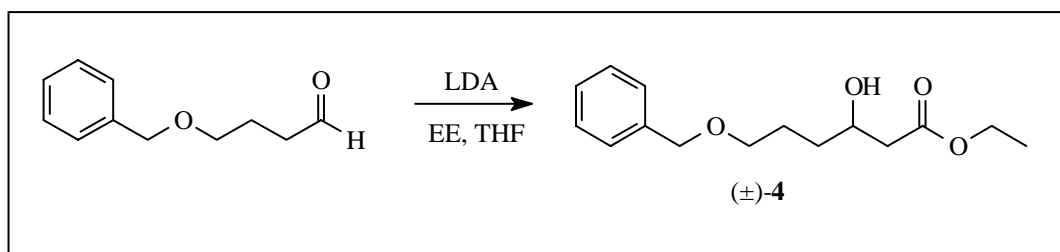
#### 3.2 Darstellung von 4-Benzyloxybutanal A2



In einem Dreihalskolben, versehen mit Tropftrichter, Innenthermometer, KPG-Rührer und Stickstoffanschluß werden 15.7 ml (183.3 mmol, 1.1 eq) Oxalylchlorid in 230 ml abs. DCM vorgelegt und auf -70 °C gekühlt. Unterhalb von -60 °C wird das DMSO zugetropft und für 10 Minuten gerührt. Anschließend wird das Edukt **A1** in 150 ml abs. DCM unterhalb von -60 °C zugetropft. Nach 30 min bei -60 °C wird das Triethylamin innerhalb von 5 Minuten zugegeben und für 10 min gerührt. Anschließend läßt man den Ansatz auftauen und versetzt mit Eiswasser und DCM. Die wäßrige Phase wird dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 1 N HCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Vakuumrotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch eine Kugelrohrdestillation gereinigt (0.01 Torr, 150-160 °C). Man erhält 33 g eines farblosen Öls (99 %, R<sub>f</sub> = 0.49 in E/PE 1:1).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur<sup>[153]</sup> überein.

### 3.3 Darstellung von (±)-(6)-Benzlyoxy-3-hydroxy-hexansäureethylester (±)-4



In einem Dreihalskolben, versehen mit Tropftrichter, Innenthermometer und Stickstoffanschluß werden Diisopropylamin (26.1 ml, 199 mmol, 1.1 eq) in 360 ml abs. THF bei -40 °C mit n-Butyllithium (124 ml, 1.6 M in Hexan, 199 mmol, 1.1 eq) versetzt. Nach 15 Minuten wird auf -78 °C gekühlt, mit Essigsäureethylester (19.5 ml, 199 mmol, 1.1 eq) versetzt und für 30 min gerührt (T → -50 °C). Anschließend wird auf -78 °C gekühlt und mit 4-Benzyloxybutanal **A2** (33 g, 181 mmol, 1 eq) in 20 ml abs. THF versetzt. Zur Aufarbeitung wird nach 15 min mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und Ether versetzt und auf RT erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird mit ges. KHSO<sub>4</sub>-Lösung angesäuert und viermal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, vom

## Experimenteller Teil

---

Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die säulenchromatographische Reinigung ermöglicht die Isolierung des Produktes ( $\pm$ )-**4** in Form eines gelblichen Öls (42.44 g, 88 %,  $R_f = 0.17$  in E/PE 1:1).

### Säulenchromatographie:

Dim.: 14 x 8 cm    LM: E/PE 1:1  $\rightarrow$  E     $V_{FR}$ : 100 ml

### Spektroskopische Daten:

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta = 1.27$  (3H, t,  $^3J = 7.16$  Hz,  $\text{OEtCH}_3$ ); 1.44-1.92 (4H, m, 4-H, 5-H); 2.42 (1H, dd,  $^2J = 17$  Hz,  $^3J = 8$  Hz, 2-H); 2.52 (1H, dd,  $^2J = 17$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz, 2-H); 3.33 (br, OH); 3.53 (2H, t,  $^3J = 6$  Hz, 6-H); 3.99-4.1 (1H, m, 3-H); 4.17 (2H, q,  $^3J = 7.16$  Hz,  $\text{OEtCH}_2$ ); 4.52 (2H, s,  $\text{Bn-CH}_2$ ) und 7.22-7.44 (5H, m, *o*-, *m*-, *p*-H).

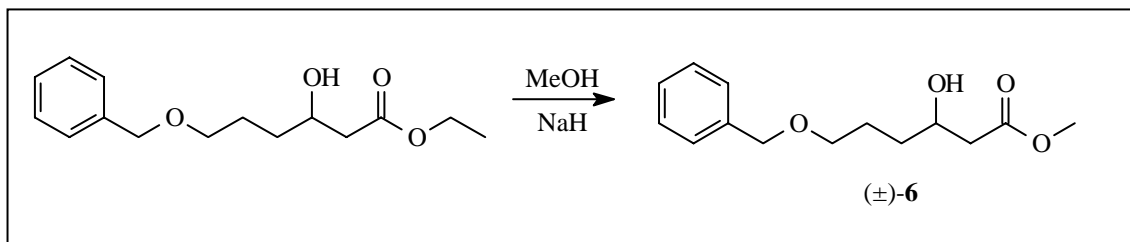
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta = 14.174$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OEtCH}_3$ ); 25.92, 33.62 ( $\text{CH}_2$ , C-4, C-5); 41.553 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 60.606 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OEtCH}_2$ ); 67.828 (CH, C-3); 70.72 ( $\text{CH}_2$ , C-6); 72.944 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{Bn-CH}_2$ ); 127.596 (CH, *o*-CH); 127.663 (CH, *p*-CH); 128.373 (CH, *m*-CH); 138.219 (C, *i*-C) und 172.308 (C-1).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 3444$  (m); 3031 (m); 2930 (m); 2860 (m); 1732 (vs); 1455 (m); 1370 (s); 1100 (s); 1030 (s); 739 (s) und 697 (s).

**MS** (RT):  $m/z = 266$  ( $\text{M}^+$ , 1.07); 221 (21.07); 160 (35.65); 157 (57.34); 142 (62.2); 111 (40.04); 99 (57.22); 91 (100) und 71 (55.22).

**HRMS**:  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$     ber. 266.151809    gef. 266.151221

3.4 Darstellung von (±)-(6)-Benzlyoxy-3-hydroxy-hexansäuremethylester (±)-6



In einem Einhalskolben werden (±)-(6)-Benzlyoxy-3-hydroxy-hexansäureethylester (±)-4 (1.5 g, 5.64 mmol, 1 eq) in 23 ml MeOH gelöst und mit 27 mg (0.67 mmol, kat.) Natriumhydrid versetzt. Das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt und dann zur Aufarbeitung mit Essigsäure angesäuert. Das Lösungsmittel wird am Vakuumrotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält das Produkt (±)-6 in 95 %iger Ausbeute in Form eines gelblichen Öls.

**Säulenchromatographie:**

Dim.: 10 x 1.5 cm    LM: E/PE 1:1                      V<sub>FR</sub>: 7 ml

**Spektroskopische Daten:**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1.50-1.85 (4H, m, 4/5-CH<sub>2</sub>); 2.44 (1H, dd, <sup>2</sup>J = 16.2 Hz, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 2-H); 2.51 (1H, dd, <sup>2</sup>J = 16.2 Hz, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, 2-H); 3.51 (2H, t, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 6-H); 3.71 (3H, s, OMe); 4.04 (1H, m, 3-H); 4.51 (2H, s, Bn-CH<sub>2</sub>) und 7.26-7.35 (5H, m, *o*-, *m*-, *p*-H).

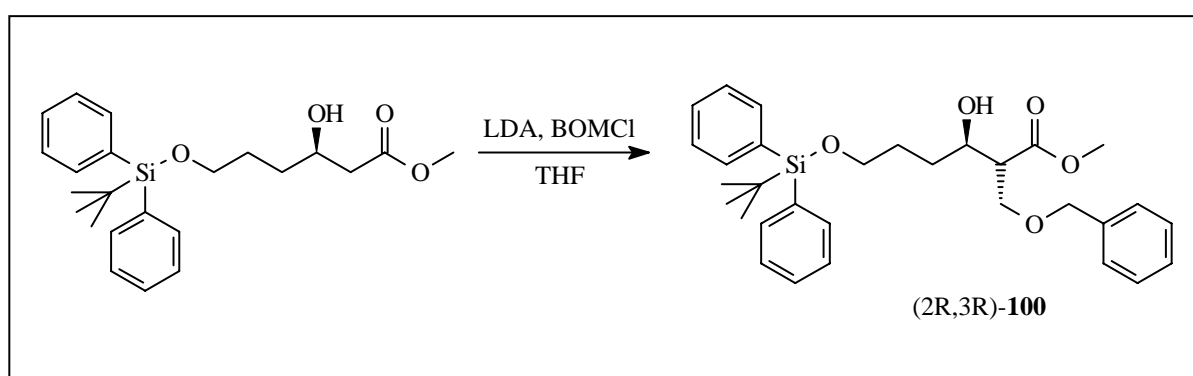
<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 25.924 (CH<sub>2</sub>, C-5); 33.670 (CH<sub>2</sub>, C-4); 41.278 (CH<sub>2</sub>, C-2); 41.694 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>); 67.833 (CH, C-3); 70.145 (CH<sub>2</sub>, C-6); 72.970 (CH<sub>2</sub>, Bn-CH<sub>2</sub>); 127.596 (CH, *o*-C); 127.663 (CH, *p*-C); 128.373 (CH, *m*-C); 138.219 (C, *i*-C) und 173.208 (C-1).

**IR (Golden Gate):**  $\tilde{\nu}$  = 3402 (w); 2934 (w); 1714 (vs); 1451 (m); 1372 (m); 1273 (vs); 1198 (s); 1174 (s); 1097 (s); 1070 (s); 1025 (s); 848 (w); 804 (w) und 713 (vs).

**MS (RT):**  $m/z = 252$  ( $M^+$ , 0.72); 208 (1.44); 146 (17.43); 128 (13.09); 107 (25.54); 91 (100) und 71 (13.46).

## 4 Versuche zu Kapitel 3.8

### 4.1 Darstellung von (2R, 3R)-2-Benzyloxymethyl-6-tert-butylidiphenylsilyl-3-hydroxyhexansäuremethylester **100**



In einem Zweihalskolben, versehen mit Septum und Stickstoffanschluß wird Diisopropylamin (0.94 ml, 7.16 mmol, 2.4 eq) in 12 ml abs. THF vorgelegt und bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit n-Butyllithium (4.48 ml, 7.16 mmol, 2.4 eq) versetzt. Nach 5 Minuten wird auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und mit (R)-(6-tert-Butyldiphenylsilyl)-3-hydroxyhexansäuremethylester **96** (1.19 g, 2.99 mmol, 1 eq) in 4 ml abs. THF versetzt. Nach 1 h, in der die Temperatur auf  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  gebracht wurde, wird der Ansatz für 2 h bei  $-50\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$  gehalten und anschließend wieder auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Nach Versetzen mit frisch destilliertem Benzyloxymethylchlorid (562 mg, 3.59 mmol, 1.2 eq in 4 ml abs. THF) wird das Kühlbad mit einem großen Überschuß an Trockeneis versetzt und der Ansatz über Nacht gerührt, wobei die Temperatur auf  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  ansteigt. Zur Aufarbeitung wird bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung versetzt, viermal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Die säulenchromatographische Reinigung des Produktes (2R, 3R)-**100** ermöglicht die Isolierung eines gelben Öls (827 mg, 58 %,  $R_f = 0.21$  in E/PE 1:1).

### Säulenchromatographie:

Dim.: 12 x 3.5 cm LM: E/PE 1:1  $V_{Fr.}$ : 20 ml

### Optischer Drehwert:

$[\alpha]_D^{24} = +31.66$  (  $c = 1.1$  in  $CHCl_3$  ).

### Spektroskopische Daten:

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400MHz):  $\delta = 1.04$  (9H, s, *t*-Bu); 1.45-1.82 (4H, m, 4- $CH_2$ , 5- $CH_2$ ); 2.82 (1H, m, 2-H); 3.6-3.8 (4H, m, 6- $CH_2$ , 1'- $CH_2$ ); 3.72 (3H, s,  $OCH_3$ ); 3.89 (1H, m, 3-H); 4.50, 4.68 (2H, 2s,  $OBnCH_2$ ) und 7.30, 7.71 (15H, 2m, *o*-, *m*-, *p*-H).

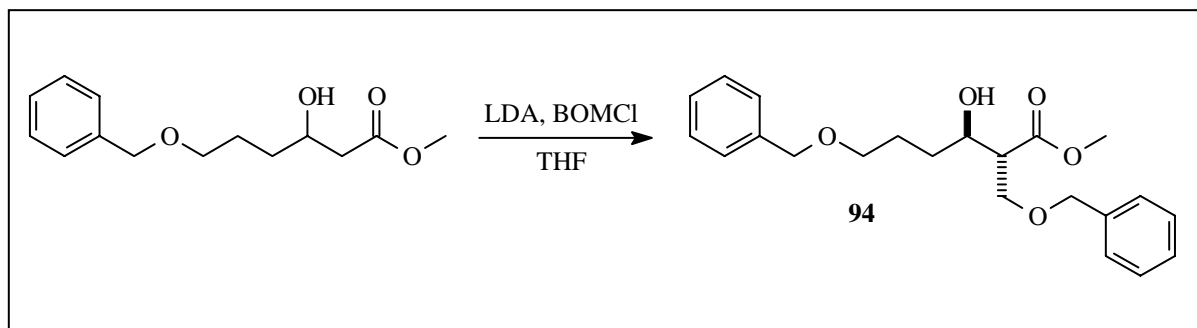
**$^{13}C$ -NMR-DEPT** ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta = 19.171$  (C, *t*-Bu); 26.901 ( $CH_3$ , *t*-Bu); 28.549, 31.895 ( $CH_2$ , C-4 u. C-5); 51.771 ( $CH_3$ ,  $OCH_3$ ); 63.766 ( $CH_2$ , C-6); 67.839 (CH, C-3); 68.823 ( $CH_2$ , C-1'); 70.177 (CH, C-2); 73.334 ( $CH_2$ ,  $Bn-CH_2$ ); 126.948, 127.697, 128.377 (CH, *o*-C); 128.533, 129.581 (CH, *p*-C); 133.786, 133.799 (C, *i*-C); 135.548, 137.840 (CH, *m*-C) und 173.688 (C-1).

**IR** (Golden Gate):  $\tilde{\nu} = 3368$  (w); 3070 (w); 2930 (m); 2857 (m); 1729 (s); 1428 (s); 1198 (m); 1169 (s); 1108 (vs); 1027 (m); 1008 (s); 845 (s); 821 (s); 736 (vs) und 699 (vs).

**MS** (RT):  $m/z = 519$  ( $M^+ - 1$ ); 429 (1.21); 256 (5.59); 199 (100); 181 (3.29); 152 (1.07); 137 (1.82); 121 (1.47); 108 (13.57); 91 (4.94) und 77 (8.34).



4.2 Darstellung von (±)-6-Benzlyoxy-2-benzyloxymethyl-3-hydroxyhexansäuremethylester 94



In einem Zweihalskolben, versehen mit Septum und Stickstoffanschluß wird Diisopropylamin (1.87 ml, 14.3 mmol, 2.4 eq) in 22 ml abs. THF vorgelegt und bei -40 °C mit n-Butyllithium (8.9 ml, 14.3 mmol, 2.4 eq) versetzt. Nach 5 Minuten wird auf -78 °C gekühlt und mit (±)-6-Benzlyoxy-3-hydroxy-hexansäuremethylester (±)-6 (1.5 g, 5.9 mmol, 1 eq) in 7 ml abs. THF versetzt. Nach 1 h, in der die Temperatur auf -45 °C gebracht wurde, wird der Ansatz für 2 h bei -50 °C ± 5 °C gehalten und anschließend wieder auf -78 °C gekühlt. Nach Versetzen mit frisch destilliertem Benzyloxymethylchlorid (933 mg, 6.5 mmol, 1.1 eq in 7 ml abs. THF) wird 2h bei -78 °C gerührt, dann innerhalb von 1 h auf 0 °C erwärmt und für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt, viermal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Die säulenchromatographische Reinigung des Produktes (±)-94 ermöglicht die Isolierung eines gelben Öls als Gemisch aus Edukt und Produkt (907 mg, 55 %, R<sub>f</sub> = 0.21 in E/PE 1:1).

**Säulenchromatographie:**

Dim.: 15 x 3.5 cm

LM: E/PE 1:1 → 3:1

V<sub>FR</sub>: 7 ml

**Spektroskopische Daten:**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1.45-1.90 (4H, m, 4/5-CH<sub>2</sub>); 2.82 (1H, m, 2-H); 3.29 (1H, br, OH); 3.49 (2H, t, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 6-H); 3.70 (3H, s, OMe); 2.73-2.79 (2H, m, 1'-H); 3.89 (ddd, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, <sup>3</sup>J = 3.6 Hz, 3-H); 4.49, 4.51 (4H, 2s, 7/10-CH<sub>2</sub>) und 7.25-7.33 (10H, m, *o*-, *m*-, *p*-H).

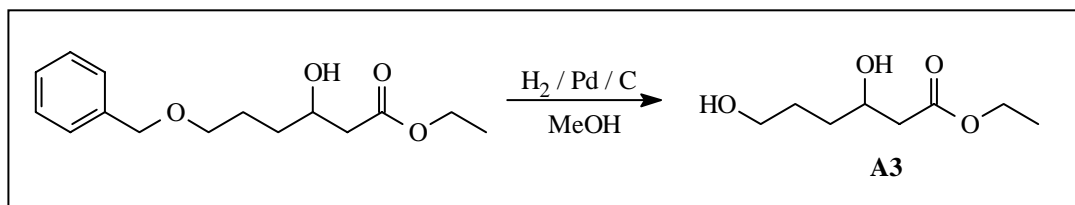
<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 25.943 (CH<sub>2</sub>, C-5); 33.679 (CH<sub>2</sub>, C-4); 41.576 (CH, C-2); 41.777 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>); 67.332 (CH, C-3); 68.823 (CH<sub>2</sub>, C-1'); 70.145 (CH<sub>2</sub>, C-6); 72.970, 73.334 (CH<sub>2</sub>, Bn-CH<sub>2</sub>); 126.955, 127.596 (CH, *o*-CH); 127.663, 127.679 (CH, *p*-CH); 128.373, 129.551 (CH, *m*-CH); 133.79, 138.219 (C, *i*-C) und 173.245 (C-1).

**IR (Golden Gate):**  $\tilde{\nu}$  = 3429 (w); 2949 (m); 2920 (m); 2863 (m); 1729 (vs); 1453 (m); 1437 (m); 1274 (m); 1201 (m); 1179 (m); 1098 (vs); 1027 (m); 738 (m) und 699 (m).

**MS (RT):** m/z = 372 (M<sup>+</sup>, 0.77); 277 (5.31); 252 (2.20); 180 (5.98); 160 (42.96); 128 (96.57) und 107 (100).

## 5 Versuche zu Kapitel 3.9

### 5.1 Darstellung von (±)-3,6-Dihydroxyhexansäureethylester **A3**



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 werden in einer Hydrierapparatur 3 g (±)-(6)-Benzlyoxy-3-hydroxy-hexansäureethylester (±)-**6** (11.26 mmol) in 10 ml Ethanol und 90 mg Pd/C (10 %ig) über Nacht bei Normaldruck hydriert. Die säulenchromatographische Reinigung ergibt das Produkt (±)-**A3** in Form eines farblosen Öls (1.87 g, 95 %, R<sub>f</sub> = 0.16 in E).

#### **Säulenchromatographie:**

Dim.: 7 x 1.5 cm    LM: E                    V<sub>FR</sub>: 7 ml

**Spektroskopische Daten:**

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta = 1.27$  (3H, t,  $^3\text{J} = 7.16$  Hz,  $\text{OEtCH}_3$ ); 1.51-1.76 (4H, m, 4/5-H); 2.46 (1H, dd,  $^2\text{J} = 16.3$  Hz,  $^3\text{J} = 8.3$  Hz, 2-H); 2.49 (1H, dd,  $^2\text{J} = 16.3$  Hz,  $^3\text{J} = 4$  Hz, 2-H); 3.66 (2H, m, 6-H); 3.98 (2H, br, OH); 4.06 (1H, m, 3-H) und 4.16 (2H, q,  $^3\text{J} = 7.16$  Hz,  $\text{OEtCH}_2$ ).

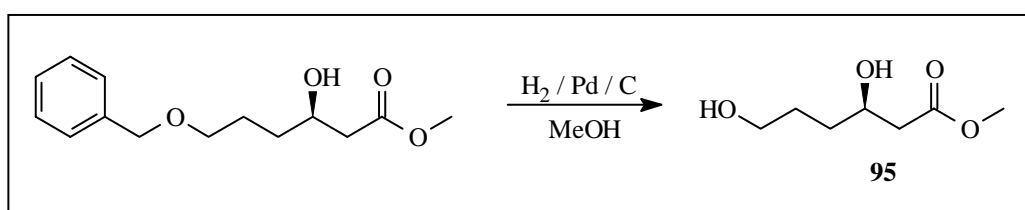
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta = 14.0$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OEtCH}_3$ ); 28.64, 33.43 ( $\text{CH}_2$ , C-4, C-5); 41.50 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 60.59 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OEtCH}_2$ ); 62.27 ( $\text{CH}_2$ , C-6); 67.86 (CH, C-3) und 172.72 (C-1).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 3623$  (w); 3429 (m); 2939 (m); 1716 (vs); 1406 (w); 1375 (m); 1190 (vs); 1023 (s); 883 (w) und 602 (w).

**MS** (RT):  $m/z = 173$  (0.73); 157 (2.85); 146 (6.65); 131 (9.37); 117 (100); 113 (15.40); 102 (10.24); 89 (33.11); 88 (13.06) und 71 (90.46).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur<sup>[154]</sup> überein.

**5.2 Darstellung von (R)-3,6-Dihydroxyhexansäuremethylester **95****



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 werden in einer Mitteldruck-Hydrierapparatur 8.5 g (R)-(6)-Benzoyloxy-3-hydroxyhexansäuremethylester (**R**)-**6** (33.7 mmol) in 30 ml Ethanol und 270 mg Pd/C (10 %ig) über Nacht bei 3.75 bar hydriert. Die säulenchromatographische Reinigung ergibt das Produkt **95** in Form eines farblosen Öls (5.94 g, 99 %,  $R_f = 0.10$  in E).

**Säulenchromatographie:**

Dim.: 10 x 3.5 cm LM: E  $V_{FR}$ : 10 ml

**Optischer Drehwert:**

$[\alpha]_D^{24} = -9.35$  (  $c = 0.67$  in  $CHCl_3$  ).

**Spektroskopische Daten:**

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400MHz):  $\delta = 1.54$ - $1.78$  (4H, m, 4-H, 5-H); 2.46 (1H, dd,  $^2J = 16.2$  Hz,  $^3J = 8.2$  Hz, 2-H); 2.49 (1H, dd,  $^2J = 16.2$  Hz,  $^3J = 4$  Hz, 2-H); 3.65-3.74 (5H, m, 6- $CH_2$  und  $OCH_3$ ); 3.98 (2H, br, OH) und 4.06 (1H, m, 3-H).

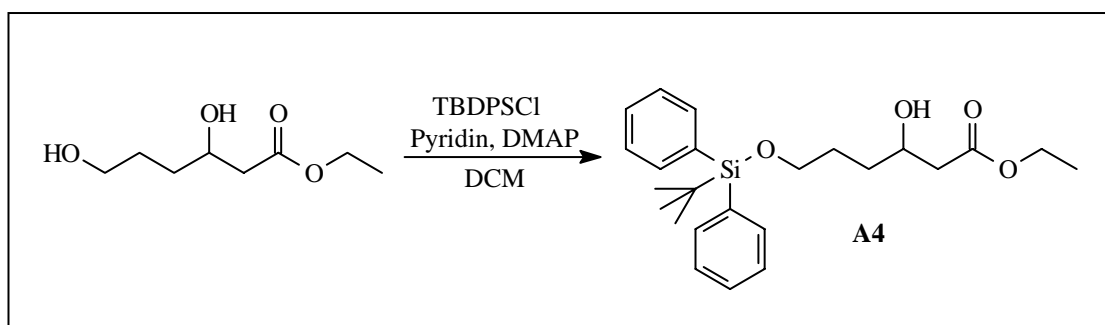
**$^{13}C$ -NMR-DEPT** ( $CDCl_3$ , 100MHz):  $\delta = 28.55$ , 33.67 ( $CH_2$ , C-4/C-5); 41.56 ( $CH_2$ , C-2); 51.67 ( $CH_3$ , OMe); 62.35 ( $CH_2$ , C-6); 67.75 (CH, C-3) und 172.05 (C-1).

**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\tilde{\nu} = 3633$  (w); 3466 (m); 2941 (m); 1712 (vs); 1406 (w); 1388 (m); 1188 (vs); 1023 (s) und 872(w).

**MS** (RT):  $m/z = 187$  (0.45); 171 (2.71); 160 (6.33); 145 (9.37); 131 (100); 127 (15.40); 102 (10.55); 89 (33.56); 88 (12.88) und 71 (88.45).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur<sup>[154]</sup> überein.

5.3 Darstellung von ( $\pm$ )-6-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-3-hydroxyhexansäureethylester **A4**



In einem Zweihalskolben, versehen mit Septum und Stickstoffballon werden ( $\pm$ )-3,6-Dihydroxyhexansäureethylester **A3** (1.5 g, 8.5 mmol, 1 eq) in 14 ml DCM gelöst, mit 1.37 ml Pyridin (17 mmol, 2 eq) und 5 mg DMAP (kat.) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (2.88 ml, 11.08 mmol, 1.3 eq) wird der Ansatz über Nacht gerührt, wobei er sich auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wird mit 1 N HCl angesäuert, dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abtrennen des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt durch eine Säulenchromatographie gereinigt (2.94 g, 86 %, R<sub>f</sub> = 0.57 in E).

### Säulenchromatographie:

Dim.: 12 x 3 cm    LM: E/PE 1:3    V<sub>FR</sub>: 7 ml

### Spektroskopische Daten:

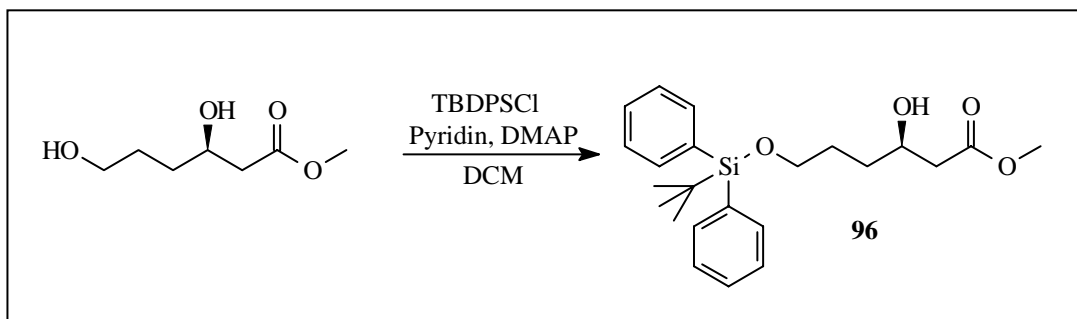
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.05 (9H, s, *t*-Bu); 1.25 (3H, t, <sup>3</sup>J = 7.16 Hz, 8-H); 1.44-1.77 (4H, m, 4/5-CH<sub>2</sub>); 2.41 (1H, dd, <sup>2</sup>J = 16.2 Hz, <sup>3</sup>J = 8.16 Hz, 2-H); 2.47 (1H, dd, <sup>2</sup>J = 16.2 Hz, <sup>3</sup>J = 4.28 Hz, 2-H); 3.22 (1H, br, OH); 3.69 (2H, t, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 6-H); 4.03 (1H, m, 3-H); 4.14 (2H, q, <sup>3</sup>J = 7.16 Hz, 7-H) und 7.35, 7.65 (10H, 2m, *o*-, *m*-, *p*-H).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  = 14.125 (CH<sub>3</sub>, C-8); 19.122 (C, *t*-Bu); 26.812, 26.856 (CH<sub>3</sub>, *t*-Bu); 28.542, 33.219 (CH<sub>2</sub>, C-4 u. C-5); 41.520 (CH<sub>2</sub>, C-2); 60.483 (CH<sub>2</sub>, C-7); 63.791 (CH<sub>2</sub>, C-6); 67.775 (CH, C-3); 127.598, 127.644 (CH, *o*-C); 129.557 (CH, *p*-C); 133.724 (C, *i*-C); 135.495, 135.507 (CH, *m*-C) und 172.722 (C-1).

**IR (Golden Gate):**  $\tilde{\nu}$  = 3454 (w); 3071 (m); 2931 (s); 2858 (s); 1733 (vs); 1428 (s); 1188 (s); 1161 (s); 1110 (vs); 823 (m) und 702 (vs).

**MS (RT):** m/z = 370 (2.26); 279 (16.58); 199 (100); 181 (4.43); 118 (10.88); 91 (3.56) und 71 (13.07).

5.4 Darstellung von (R)-6-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-3-hydroxyhexansäuremethylester **96**



In einem Zweihalskolben, versehen mit Septum und Stickstoffballon werden (R)-3,6-Dihydroxyhexansäuremethylester **95** (5.94 g, 33.7 mmol, 1 eq) in 50 ml DCM gelöst, mit 5.44 ml Pyridin (67.4 mmol, 2 eq) und 15 mg DMAP (kat.) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid ( 11.4 ml, 43.8 mmol, 1.3 eq) wird der Ansatz über Nacht gerührt, wobei er sich auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wird mit 1 N HCl angesäuert, dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abtrennen des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt (R)-**96** durch eine Säulenchromatographie gereinigt (12.4 g, 95 %, R<sub>f</sub> = 0.50 in E).

**Säulenchromatographie:**

Dim.: 15 x 4 cm

LM: E/PE 1:3

V<sub>FR</sub>: 20 ml

**Optischer Drehwert:**

$[\alpha]_D^{24} = -11.33$  (  $c = 0.59$  in CHCl<sub>3</sub> ).

**Spektroskopische Daten:**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 1.05$  (9H, s, *t*-Bu); 1.55-1.75 (4H, m, 4/5-CH<sub>2</sub>); 2.43 (1H, dd, <sup>2</sup>J = 16.3 Hz, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 2-H); 2.50 (1H, dd, <sup>2</sup>J = 16.3 Hz, <sup>3</sup>J = 4 Hz, 2-H); 3.69 (2H, t, <sup>3</sup>J = 5.88 Hz, 6-H); 3.71 (3H, s, OMe); 4.03 (1H, m, 3-H) und 7.39, 7.66 (10H, 2m, *o*-, *m*- *p*-H).

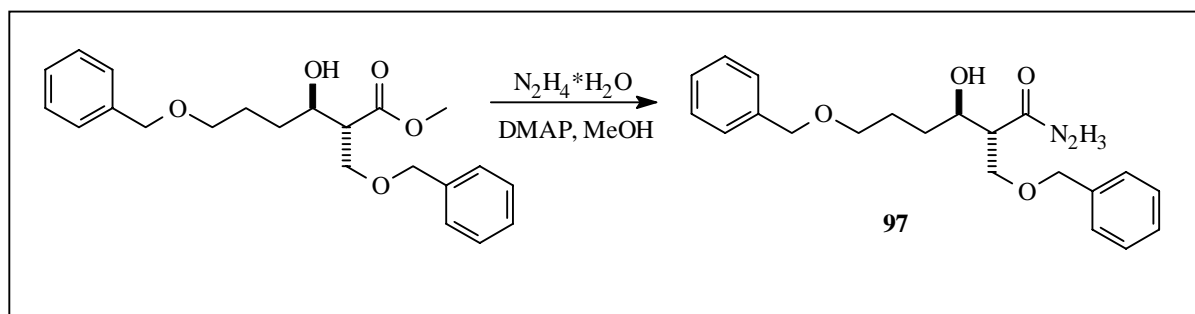
$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 19.168$  (C, *t*-Bu); 26.549, 26.835 ( $\text{CH}_3$ , *t*-Bu); 28.557, 33.259 ( $\text{CH}_2$ , C-4 u. C-5); 41.242 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 51.691 ( $\text{CH}_3$ , C-7); 63.816 ( $\text{CH}_2$ , C-6); 67.836 (CH, C-3); 127.638, 127.703 (CH, *o*-C); 129.604 (CH, *p*-C); 133.735 (C, *i*-C); 135.548, 135.564 (CH, *m*-C) und 173.261 (C-1).

**IR (Golden Gate):**  $\tilde{\nu} = 3433$  (w); 2931 (m); 2857 (m); 1735 (vs); 1428 (s); 1197 (m); 1164 (m); 1110 (vs); 823 (m); 702 (vs) und 687 (s).

**MS (RT):**  $m/z = 370$  (6.55); 311 (9.17); 265 (67.82); 223 (46.35); 199 (100); 139 (14.87); 91 (6.80) und 85 (17.08).

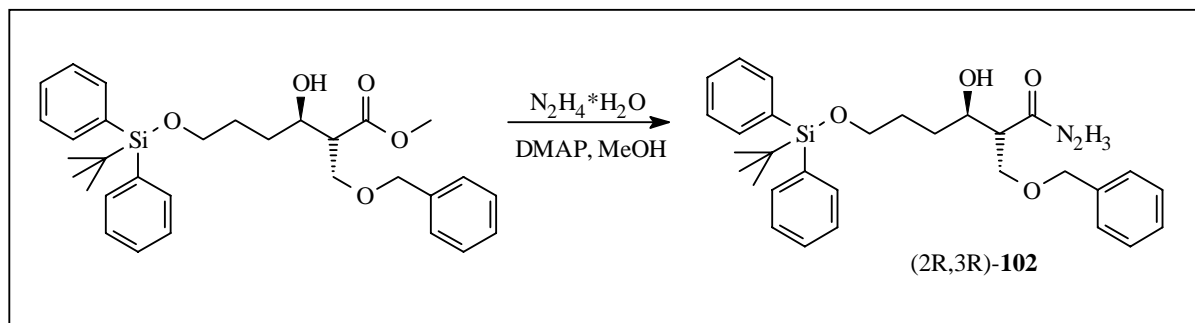
## 6 Versuche zu Kapitel 3.10

### 6.1 Darstellung von ( $\pm$ )-6-Benzyloxy-2-benzyloxymethyl-3-hydroxyhexansäurehydrazid **97**



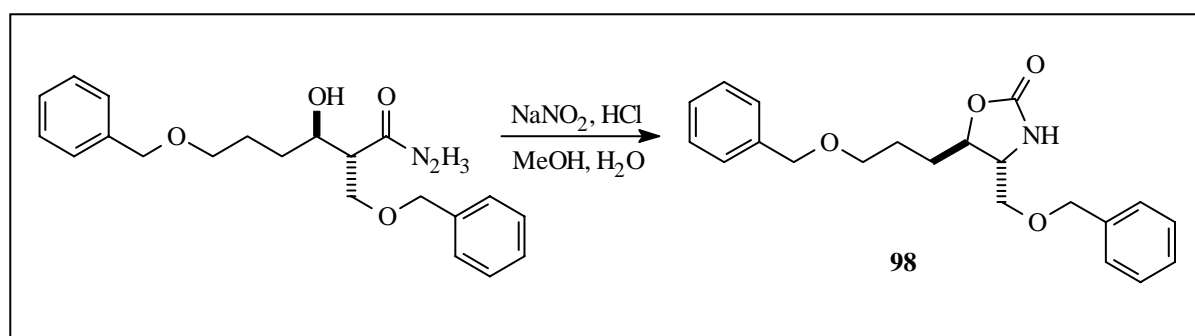
In einem Einhalskolben, versehen mit Rückflußkühler, Hahn und Stickstoffballon werden 270 mg ( $\pm$ )-6-Benzyloxy-3-hydroxy-2-benzyloxymethylhexansäuremethylester ( $\pm$ )-**94** (0.766 mmol, 1 eq) in 3 ml Methanol vorgelegt und mit Hydrazinhydrat (191 mg, 3.83 mmol, 5 eq) versetzt. Nach Versetzen mit einer katalytischen Menge DMAP wird für 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Methanols am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt bei 50 °C im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Das Rohprodukt ( $\pm$ )-**97** wird direkt weiter eingesetzt.

6.2 Darstellung von (2R, 3R)-2-Benzylloxymethyl-6-tert-butyl-diphenylsilyloxy-3-hydroxyhexansäurehydrazid **102**



In einem Einhalskolben, versehen mit Rückflußkühler, Hahn und Stickstoffballon werden 400 mg (2R, 3R)-6-tert-Butyldiphenylsilyl-3-hydroxy-2-benzylloxymethylhexansäuremethyl-ester **100** (0.769 mmol, 1 eq) in 3 ml Methanol vorgelegt und mit Hydrazinhydrat (385 mg, 7.69 mmol, 10 eq) versetzt. Nach Versetzen mit einer katalytischen Menge DMAP wird für 24 h unter Rückfluß gerührt. Nach Entfernen des Methanols am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt bei 50 °C im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Das Rohprodukt (2R, 3R)-**102** wird direkt weiter eingesetzt.

6.3 Darstellung von (±)-4-Benzylloxymethyl-5-(3'-benzyloxypropyl)-oxazolidin-2-on **98**





Bei 0 °C werden (±)-6-Benzyloxy-3-hydroxy-2-benzyloxymethylhexansäurehydrazid (±)-**97** (170 mg, 0.453 mmol, 1 eq) in 1.6 ml Methanol mit 6 N HCl (0.46 ml, 2.7 mmol, 6 eq) versetzt. Dabei zunächst ausfallendes Hydrazid geht bei der Säurezugabe wieder in Lösung. Innerhalb von 60 min wird nun mit einer wässrigen Natriumnitritlösung (87 mg, 1.26 mmol, 2.75 eq in 0.7 ml H<sub>2</sub>O) versetzt. Dabei ist eine Trübung der Lösung durch ausfallendes Azid sowie eine starke Gasentwicklung zu beobachten. Nach 30 Minuten bei 0 °C wird über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird bei 0 °C mit 1N NaOH auf pH 5-7 abgestumpft, das Methanol am Vakuumrotationsverdampfer entfernt und in DCM aufgenommen. Die wässrige Phase wird viermal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel nach Abfiltrieren des Trockenmittels am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die säulenchromatographische Reinigung ermöglicht die Isolierung von 98 mg des Produktes (±)-**98** (61 %, R<sub>f</sub> = 0.2 in E) sowie 78 mg (±)-6-Benzyloxy-3-hydroxyhexansäuremethylester (±)-**93**.

### Säulenchromatographie:

Dim.: 14 x 1.5 cm

LM: E/PE 1:1

V<sub>FR</sub>: 7 ml

### Spektroskopische Daten:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1.65-1.85 (4H, m, 1'-2'-CH<sub>2</sub>); 3.38-3.54 (4H, m, 1''-CH<sub>2</sub>, 3'-CH<sub>2</sub>); 3.61 (1H, m, 4-H); 4.27 (1H, m, 5-H); 4.48, 4.50 (4H, 2s, OBnCH<sub>2</sub>); 5.97 (0.7H, s, NH) und 7.25-7.7.33 (10H, m, *o*-, *m*-, *p*-H).

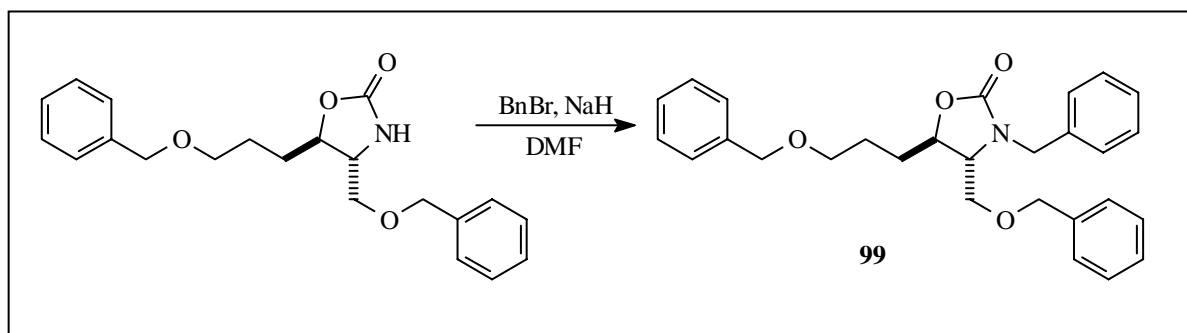
<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ = 24.924 (CH<sub>2</sub>, C-1'); 31.783 (CH<sub>2</sub>, C-2'); 57.2 (CH, C-4); 69.392 (CH<sub>2</sub>, C-3'); 71.686 (CH<sub>2</sub>, C-1''); 73.511, 73.618 (CH<sub>2</sub>, Bn-CH<sub>2</sub>); 79.187 (CH, C-5); 127.587, 127.605 (CH, *o*-C); 127.619, 127.684 (CH, *p*-C); 137.294 (C, *i*-C); 138.281, 138.294 (CH, *m*-C) und 158.961 (C-2).

IR (Golden Gate):  $\tilde{\nu}$  = 3272 (w); 2918 (m); 2858 (m); 1743 (vs); 1453 (m); 1397 (m); 1364 (m); 1273 (m); 1242 (m); 1096 (vs); 1027 (vs); 911 (w); 735 (s) und 697 (s).

MS (RT): m/z = 355 (M<sup>+</sup>, 2.78); 264 (5.4); 234 (5.2); 203 (3.0); 176 (1.67); 158 (8.45); 141 (8.57); 107 (9.97); 105 (14.37); 91 (100) und 77 (7.35).

6.4 ( $\pm$ )-3-Benzyl-4-benzyloxymethyl-5-(3'-benzyloxypropyl)-oxazolidin-2-on

**99**



In einem Einhalskolben werden ( $\pm$ )-4-Benzyloxymethyl-5-(3'-benzyloxypropyl)-oxazolidin-2-on **98** (400 mg, 1.13 mmol, 1 eq) in 1.2 ml abs. DMF vorgelegt und mit Benzylbromid versetzt (227 mg, 1.33 mmol, 1.18 eq). Nach Abkühlen auf 0 °C wird innerhalb von 1h in drei Portionen mit insgesamt 47 mg Natriumhydrid (60 %ig, 1.18 mmol, 1.05 eq) versetzt. Anschließend wird auf RT erwärmt und für 3 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Essigsäure angesäuert und mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuumrotationsverdampfer abgetrennt. Die säulenchromatographische Reinigung ermöglicht die Isolierung des Produktes ( $\pm$ )-**99** in Form eines farblosen Öls (467 mg, 95 %, R<sub>f</sub> = 0.49 in E).

**Säulenchromatographie:**

Dim.: 15 x 1.5 cm LM: E/PE 1:1 → E V<sub>FR</sub>: 7 ml

**Spektroskopische Daten:**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 1.6-1.8 (4H, m, 1'-2'-CH<sub>2</sub>); 3.32 (1H, m, 4-H); 3.38-3.55 (4H, m, 1''-CH<sub>2</sub>, 3'-CH<sub>2</sub>); 4.11 (1H, d, <sup>2</sup>J = 15 Hz, NBn-CH); 4.27 (1H, m, 5-H); 4.41, 4.45 (4H, 2s, Bn-CH<sub>2</sub>); 4.73 (1H, d, <sup>2</sup>J = 15 Hz, NBn-CH) und 7.2-7.35 (15H, m, *o*-, *m*-, *p*-H).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ = 24.861, 25.565, 26.873, 31.779 (CH<sub>2</sub>, 1'-CH<sub>2</sub>, 2'-CH<sub>2</sub>, 3'-CH<sub>2</sub>, 1''-CH<sub>2</sub>); 46.531 (CH<sub>2</sub>, NBn-CH<sub>2</sub>); 56.793 (CH, C-4); 69.395, 72.782, 73.349 (CH<sub>2</sub>, Bn-CH<sub>2</sub>); 76.381 (CH, C-5); 127.545, 127.571, 127.709, 127.737, 12.809,

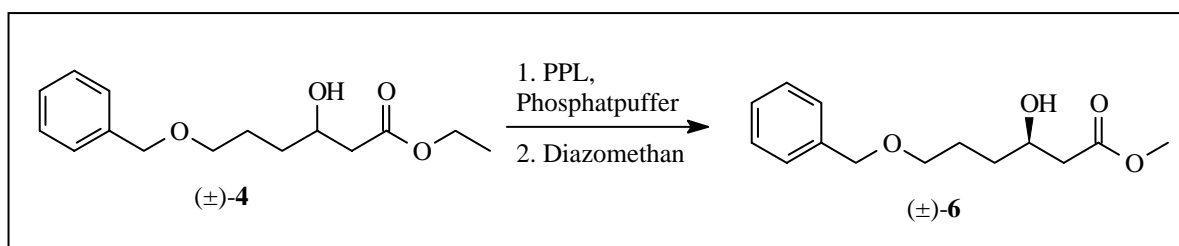
127.394, 128.033, 128.094 (CH, *o*-, *m*-, *p*-H); 136.155, 137.299, 138.334 (C, *i*-C) und 157.972 (C-2).

**IR** (Golden Gate):  $\tilde{\nu}$  = 3031 (w); 2861 (w); 1720 (vs); 1451 (m); 1422 (m); 1361 (m); 1271 (m); 1097 (s); 1069 (s); 1026 (s); 735 (vs) und 697 (vs).

**MS** (150 °C):  $m/z$  = 446 ( $M^+ + 1$ , 2.03); 339 (2.04); 324 (10.38); 280 (2.41); 234 (16.28); 190 (4.26); 150 (1.68); 122 (16.14); 106 (43.2); 105 (60.98); 91 (100) und 77 (33.81).

## 7 Versuche zu Kapitel 3.11

### 7.1 Darstellung von (R)-6-Benzylxy-3-hydroxyhexansäuremethylester (R)-6



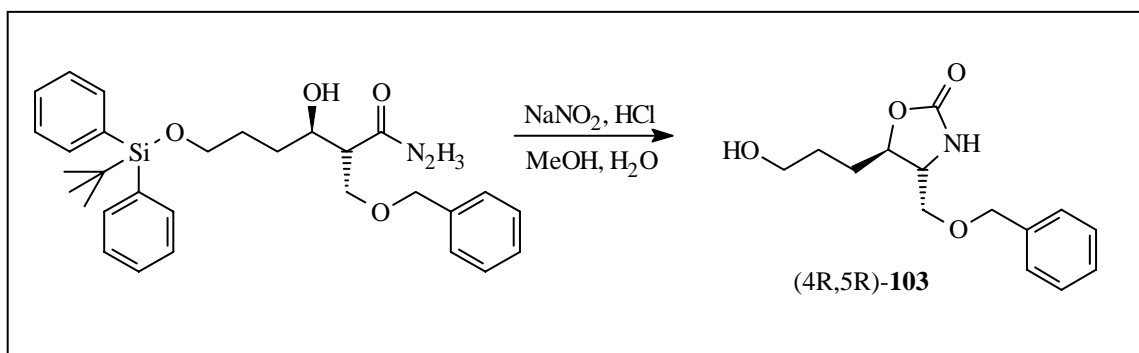
79.8 g (300 mmol) (±)-6-Benzylxy-3-hydroxyhexansäureethylester (±)-4 werden mit 1 g PPL in 200 ml Phosphatpuffer -Lösung pH 7 unter intensivem magnetischen Rühren bei RT emulgiert. Der Umsatz wird in regelmäßigen Abständen dünnschichtchromatographisch überprüft. Nach 3 und 14 Tagen wird je ein weiteres Gramm PPL zugegeben. Nach 30 Tagen beträgt der Umsatz 40 %, nach 60 Tagen 43 % (NMR-Befund).

Zur Aufarbeitung wird die Suspension direkt mit Ether extrahiert. Anschließend wird die Etherphase durch Waschen mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung von Resten der Säure befreit. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden noch einmal mit Ether von Spuren des Ethylesters befreit, bevor durch Ansäuern die Säure freigesetzt und durch fünffache Extraktion mit Ether isoliert wird. Die so gewonnenen 30.6 g Säure weisen einen Enantiomerenüberschuß von 82 %ee auf und werden durch zweifache Kristallisation mit (1R, 2S)-Ephedrin aus Essigester bis zur Enantiomerenreinheit > 98 %ee umkristallisiert.

Aus dem Ephedrinsalz wird die optisch reine Säure durch Ansäuern mit 6 N Schwefelsäure unter Eiskühlung freigesetzt, fünfmal mit Ether extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird auf 200 ml eingengt und bei 0 °C mit Diazomethan verestert. Man erhält 43.9 g des Methylesters (R)-**6** (98 % ee).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur<sup>[1]</sup> überein.

### 7.2 Darstellung von (4R, 5R)-4-Benzoyloxymethyl-5-(3'-hydroxypropyl)-oxazolidin-2-on **103**



Bei 0 °C werden (2R, 3R)-6-*tert*-Butyldiphenylsiloxy-3-hydroxy-2-benzyloxymethyl-hexansäurehydrazid (2R, 3R)-**102** (400 mg, 0.769 mmol, 1 eq) in 2.7 ml Methanol mit 6 N HCl (0.769 ml, 4.61 mmol, 6 eq) versetzt. Dabei zunächst ausfallendes Hydrazid geht bei der Säurezugabe wieder in Lösung. Innerhalb von 60 min wird nun mit einer wässrigen Natriumnitritlösung (147 mg, 2.12 mmol, 2.75 eq in 1.2 ml H<sub>2</sub>O) versetzt. Dabei ist eine Trübung der Lösung durch ausfallendes Azid sowie eine starke Gasentwicklung zu beobachten. Nach 30 Minuten bei 0 °C wird über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird bei 0 °C mit 1N NaOH auf pH 5-7 abgestumpft, das Methanol am Vakuumrotationsverdampfer entfernt und in DCM aufgenommen. Die wässrige Phase wird viermal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel nach Abfiltrieren des Trockenmittels am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die säulenchromatographische Reinigung ermöglicht die Isolierung von 114 mg des Produktes (4R, 5R)-**103** (55 %, R<sub>f</sub> = 0.2 in E) in Form eines farblosen Öls.

### Säulenchromatographie:

Dim.: 17 x 1.5 cm LM: E → E/MeOH 95:5 V<sub>FR</sub>: 7 ml

### Optischer Drehwert:

$[\alpha]_D^{24} = +34.12$  (c = 0.85 in CHCl<sub>3</sub>).

### Spektroskopische Daten:

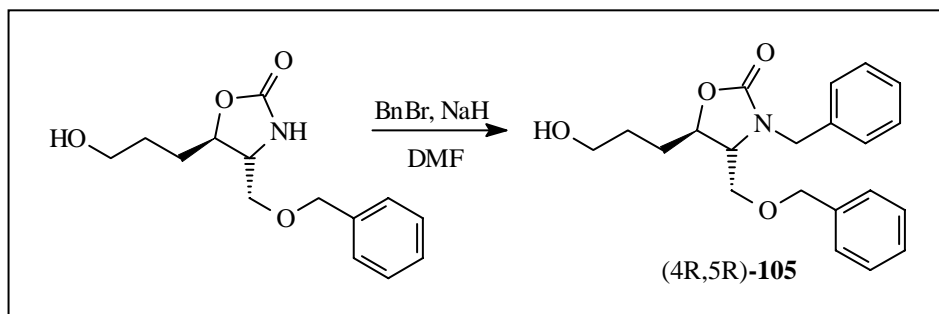
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 1.55-1.83 (4H, m, 1'-2'-H); 3.44 (2H, d, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 1''-CH<sub>2</sub>); 3.55-3.7 (3H, m, 4-H, 3'-H); 4.31 (1H, m, 5-H); 4.52 (2H, s, OBnCH<sub>2</sub>) und 7.22-7.35 (5H, m, *o*-, *m*-, *p*-H).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ = 27.329 (CH<sub>2</sub>, C-1'); 31.085 (CH<sub>2</sub>, C-2'); 58.052 (CH, C-4); 63.854 (CH<sub>2</sub>, C-3'); 71.381 (CH<sub>2</sub>, C1''); 73.409 (CH<sub>2</sub>, Bn-CH<sub>2</sub>); 79.471 (CH, C-5); 127.615 (CH, *o*-C); 127.661 (CH, *p*-C); 128.21 (CH, *m*-H); 137.177 (*i*-C) und 158.619 (C-2).

**IR** (Golden Gate):  $\tilde{\nu}$  = 3285 (m); 2938 (m); 2869 (m); 1725 (vs); 1453 (m); 1403 (m); 1234 (w); 1094 (s); 1053 (s); 1027 (s); 740 (s) und 698 (s).

**MS** (130 °C): m/z = 264 (M<sup>+</sup>+2, 1.07); 218 (1.17); 186 (5.99); 160 (4.86); 144 (53.1); 126 (68.71); 117 (13.39); 91 (100); 83 (21.45) und 77 (12.1).

7.3 Darstellung von (4R, 5R)-3-Benzyl-4-benzyloxymethyl-5-(3'-hydroxypropyl)-oxazolidin-2-on (4R, 5R)-**105**



(4R, 5R)-4-Benzyloxymethyl-5-(3'-hydroxypropyl)-oxazolidin-2-on **103** (200 mg, 0.76 mol, 1 eq) werden in 0.8 ml abs. DMF gelöst und mit 153 mg Benzylchlorid (0.89 mmol, 1.18 eq) versetzt. Nach Abkühlen der Gemisches auf 0 °C wird innerhalb 1 h in drei Portionen mit Natriumhydrid (32 mg, 0.8 mmol, 1.05 eq) versetzt. Da sich dabei Löslichkeitsprobleme ergeben, wird nochmals mit 0.8 ml abs. DMF versetzt. Anschließend wird für 3 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Essigsäure angesäuert, mit ges. Ammoniumchloridlösung aufgenommen und viermal mit DCM extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abtrennen des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Vakuumrotationsverdampfer abdestilliert. Die säulenchromatographische Reinigung ermöglicht die Isolierung des Produktes (4R, 5R)-**105** in Form eines farblosen Öls (467 mg, 95 %,  $R_f = 0.49$  in E).

**Säulenchromatographie:**

Dim.: 15 X 1.5 cm LM: E/PE 1:1 → E  $V_{Fr.}$ : 7 ml

**Optischer Drehwert:**

$[\alpha]_D^{24} = +36.27$  (  $c = 0.24$  in  $CHCl_3$  ).

**Spektroskopische Daten:**

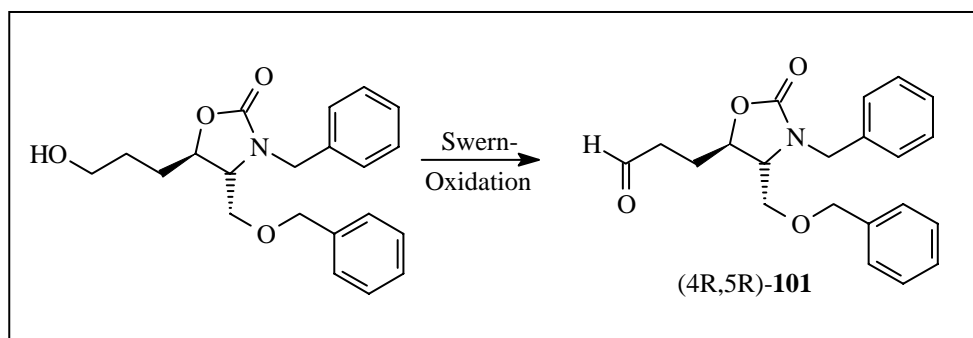
**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400MHz):  $\delta = 1.52$  (4H, m, 1'-2'-H); 2.84 (1H, br, OH); 3.34 (1H, q,  $^3J = 4.5$  Hz, 4-H); 3.42 (1H, d,  $^3J = 4.5$  Hz, 1''CH<sub>2</sub>); 3.61 (2H, t,  $^3J = 6$  Hz, 3'-H); 4.12 (1H, d,  $^2J = 15.2$  Hz, NBn-CH<sub>2</sub>); 4.29 (1H, m, 5-H); 4.42 (2H, s, OBnCH<sub>2</sub>); 4.71 (1H, d,  $^2J = 15.2$  Hz, NBn-CH<sub>2</sub>) und 7.17-7.38 (10H, m, *o*-, *m*-, *p*-H).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta = 27.597$  ( $\text{CH}_2$ , C-1'); 31.279 ( $\text{CH}_2$ , C-2'); 46.436 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{NBnCH}_2$ ); 59.384 ( $\text{CH}$ , C-4); 61.806 ( $\text{CH}_2$ , C-3'); 68.939 ( $\text{CH}_2$ , C-1''); 73.274 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{Bn-CH}_2$ ); 76.471 ( $\text{CH}$ , C-5); 127.638, 127.792, 127.895, 127.935, 128.394, 128.583 ( $\text{CH}$ , m, *o*-, *p*-, *m*-C); 135.962, 137.189 (C, *i*-C) und 157.992 (C-2).

**IR** (Golden Gate):  $\tilde{\nu} = 3400$  (w); 2923 (w); 2865 (w); 1724 (vs); 1424 (s); 1360 (m); 1247 (m); 1204 (s); 1101 (s); 1055 (s); 1027 (s); 971 (s); 738 (vs) und 698 (vs).

**MS** (110 °C):  $m/z = 359$  (1.12); 273 (1.54); 256 (1.20); 233 (3.20); 199 (100); 181 (2.75); 150 (4.39); 128 (4.64); 107 (15.2); 91 (65.53) und 71 (29.57).

#### 7.4 Darstellung von (4R, 5R)-3-Benzyl-4-benzyloxymethyl-5-(3'-propanoyl)-oxazolidin-2-on **101**



Oxalylchlorid (41 mg, 0.32 mmol, 1.1 eq) wird in 1 ml abs. DCM vorgelegt und auf  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend wird bei einer Temperatur unterhalb von  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  mit DMSO (50 mg, 0.64 mmol, 2.2 eq) versetzt und für 10 min gerührt. Die Zugabe des Eduktes (4R, 5R)-**105** (100 mg, 0.29 mmol, 1 eq) erfolgt als 1 M Lösung in abs. DCM unterhalb von  $-60\text{ }^\circ\text{C}$ . Nach 30 min Rühren wird innerhalb von 5 min mit Triethylamin (147 mg, 1.45 mmol, 5 eq) versetzt und 10 min gerührt. Nach erwärmen auf RT wird noch für 1 h gerührt und dann mit Wasser versetzt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 1 N HCl, dann einmal mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird von Trockenmittel abfiltriert und am

Rotationsverdampfer eingengt. Durch eine Säulenchromatographie wird das Produkt (4R, 5R)-**101** (98 mg, 0.28 mmol, 98 %) in Form eines farblosen Öls isoliert.

### Säulenchromatographie:

Dim.: 15 X 5 cm    LM: E    V<sub>Fr.</sub>: 7 ml

### Optischer Drehwert:

$[\alpha]_D^{24} = +38.73$  (  $c = 0.35$  in  $\text{CHCl}_3$  ).

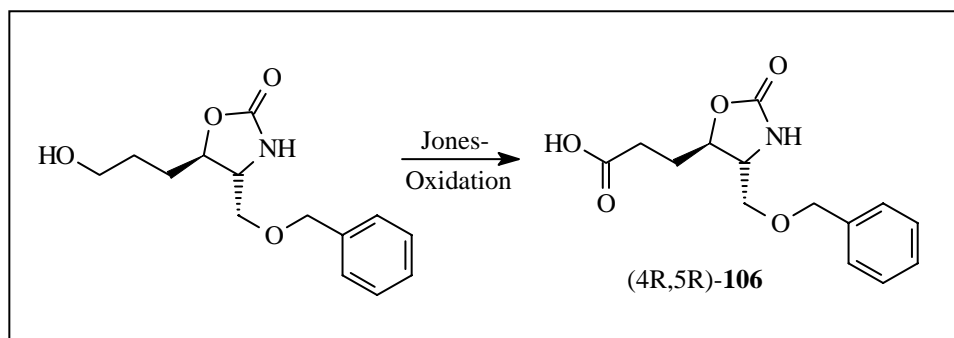
### Spektroskopische Daten:

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta = 1.91$ - $2.10$  (2H, m, 1'-H);  $2.60$ - $2.80$  (2H, m, 2'-H);  $3.42$ - $3.50$  (2H, m, 1''-H);  $3.48$ - $3.60$  (1H, m, 4-H);  $4.10$  (1H, d,  $^2J = 15.2$  Hz, NBn-CH);  $4.3$ - $4.35$  (1H, m, 5-H);  $4.53$  (2H, s, Bn-CH<sub>2</sub>);  $4.82$  (1H, d,  $^2J = 15.2$  Hz, NBn-CH);  $7.3$ - $7.48$  (10H, m, *o*-, *m*-, *p*-H) und  $9.77$  (0.7 H, s, CHO).

**IR** (Golden Gate):  $\tilde{\nu} = 3278$  (w);  $2926$  (w);  $2854$  (w);  $1738$  (vs);  $1450$  (m);  $1388$  (m);  $1222$  (m);  $1112$  (s);  $1045$  (s);  $742$  (s) und  $689$  (s).

**MS** (200 °C):  $m/z = 352$  ( $M^+ - 1$ , 1.51);  $262$  (1.42);  $219$  (1.21);  $202$  (8.4);  $159$  (1.98);  $142$  (61.24);  $134$  (31.99);  $124$  (5);  $98$  (38.73);  $91$  (100);  $83$  (2.2) und  $65$  (9.38).

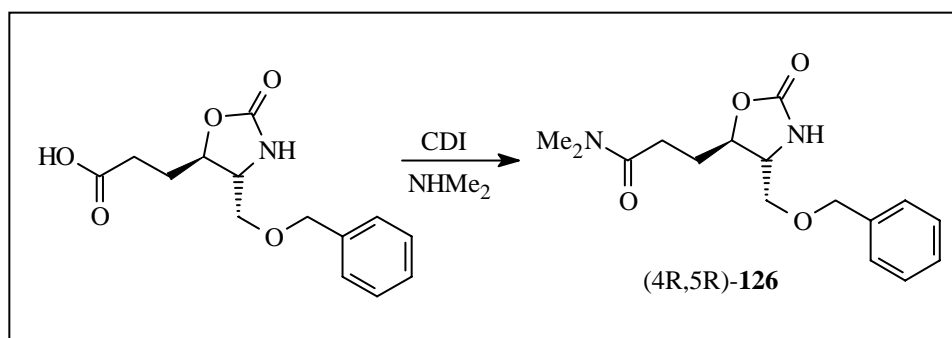
### 7.5 Darstellung von (4R, 5R)-4-Benzylloxymethyl-5-(2'-carboxyethyl)-oxazolidin-2-on **106**





Bei 0 °C werden 30 mg (0.11 mmol, 1 eq) (4R, 5R)-4-Benzoyloxymethyl-5-(3'-hydroxypropyl)-oxazolidin-2-on **103** in 1.2 ml Aceton gelöst und tropfenweise mit 0.09 ml Jones-Reagenz (0.23 mmol, 2.3 eq) versetzt. Nach 25 min wird mit 0.1 ml *iso*-Propanol versetzt und nach weiteren 2 min 1 ml Wasser zugegeben. Am Vakuumrotationsverdampfer wird das Lösungsmittel bei maximal 40 °C abdestilliert und die verbleibende wäßrige Phase fünfmal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingengt und in Ether aufgenommen. Die organische Phase wird fünfmal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Durch Einengen der organischen Phase erhält man den reisolierten Eduktalkohol (4 mg = 12 %) zurück. Die wäßrige Phase wird bei 0 °C mit 6 N HCl-Lösung auf pH 3 eingestellt und fünfmal mit DCM extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abfiltrieren des Trockenmittels wird am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält 25 mg (83 %, R<sub>f</sub> = 0.15 in E/MeOH 95:5) des Produktes (4R, 5R)-**106** in Form eines farblosen Öls, das langsam erstarrt. Das Produkt kann ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden.

#### 7.6 Darstellung von (4R, 5R)-4-Benzoyloxymethyl-5-(N,N-dimethylamidopropyl)-oxazolidin-2-on **126**



In einem Einhalskolben werden 250 mg der Säure (4R, 5R)-**106** (0.89 mmol, 1 eq) in 1 ml abs. DCM vorgelegt und bei 0 °C mit 160 mg (1 mmol, 1.1 eq) Carbonyldiimidazol versetzt. Nach 1 h bei RT wird erneut auf 0 °C gekühlt und mit 0.18 ml (1.6 mmol, 1.8 eq, 40 %ig in Wasser) Dimethylamin versetzt. Nach 30 min bei RT wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgetrennt. Am Kugelrohr wird dann bei 100 °C entstandenes Imidazol

absublimiert. Die säulenchromatographische Reinigung ermöglicht die Isolierung von 320 mg des Produktes (4R, 5R)-**126** (99 %,  $R_f = 0.14$  in E/MeOH 95:5).

**Säulenchromatographie:**

Dim.: 20 x 3.5 cm LM: E  $\rightarrow$  E/MeOH 95:5  $V_{Fr.}$ : 7 ml

**Optischer Drehwert:**

$[\alpha]_D^{24} = +43.65$  (  $c = 1.15$  in  $CHCl_3$ ).

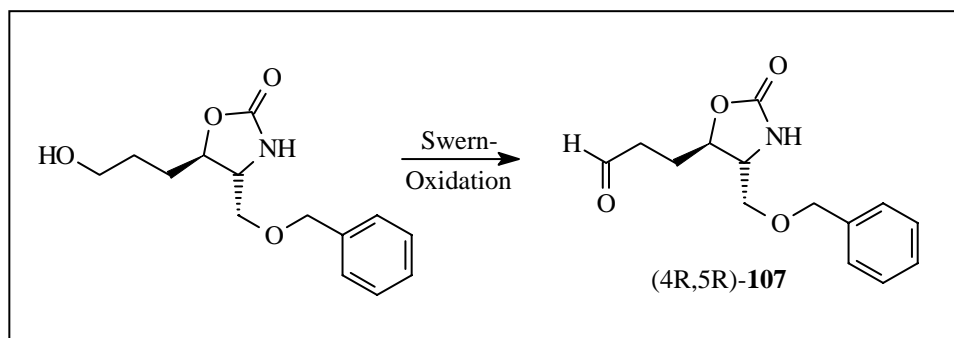
**Spektroskopische Daten:**

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400MHz):  $\delta = 1.85$ -2.20 (2H, m, 1'-H); 2.42-2.62 (2H, m, 2'-H); 2.95, 2.99 (6H, 2s, N-CH<sub>3</sub>); 3.43-2.62 (2H, m, 1''-H); 3.68 (1H, m, 4-H); 4.37 (1H, m, 5-H); 4.53 (2H, s, Bn-CH<sub>2</sub>); 5.82 (0.5 H, brs, NH) und 7.28-7.37 (5H, *o*-, *m*-, *p*-H).

**$^{13}C$ -NMR-DEPT** ( $CDCl_3$ , 100MHz):  $\delta = 28.128$ , 30.232 (CH<sub>2</sub>, 1'-CH<sub>2</sub>, 2'-CH<sub>2</sub>); 35.467, 37.072 (CH<sub>3</sub>, 2xNCH<sub>3</sub>); 57.564 (CH, C-4); 71.616 (CH<sub>2</sub>, 1''-CH<sub>2</sub>); 73.588 (CH<sub>2</sub>, Bn-CH<sub>2</sub>); 78.409 (CH, C-5); 127.779, 127.794, 128.568 (CH, *o*-, *p*-, *m*-C); 137.212 (*i*-C); 158.941 (C-2) und 177.380 (C-3').

**IR** (Golden Gate):  $\tilde{\nu} = 3121$  (m); 2926 (m); 2857 (m); 1736 (vs); 1624 (s); 1398 (s); 1254 (m); 1096 (m); 1063 (s); 1042 (m); 1928 (m); 740 (m); 698 (m); 661 (m) und 617 (m).

7.7 Darstellung von (4R, 5R)-4-Benzylloxymethyl-5-(propanoyl)-oxazolidin-2-on **107**



Oxalylchlorid (358 mg, 0.283 mmol, 1.1 eq) wird in 1 ml abs. DCM vorgelegt und auf  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Anschließend wird bei einer Temperatur unterhalb von  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit DMSO (443 mg, 0.566 mmol, 2.2 eq) versetzt und für 10 min gerührt. Die Zugabe des Eduktes (4R, 5R)-**103** (670 mg, 0.257 mmol, 1 eq) erfolgt als 1 M Lösung in abs. DCM unterhalb von  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Nach 30 min Rühren wird innerhalb von 5 min mit Triethylamin (1.304 g, 14.15 mmol, 5 eq) versetzt und 10 min gerührt. Nach erwärmen auf RT wird noch für 1 h gerührt und dann mit Wasser versetzt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 1 N HCl, dann einmal mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird vom Trockenmittel abfiltriert und am Rotations-verdampfer eingengt. Durch eine Säulenchromatographie wird das Produkt (4R, 5R)-**107** (630 mg, 0.241 mmol, 94 %,  $R_f = 0.34$  in E/MeOH 95:5) in Form eines farblosen Öls isoliert.

### Säulenchromatographie:

Dim.: 15 x 1.5 cm LM: E  $\rightarrow$  E/MeOH 95:5  $V_{\text{Fr.}}$ : 7 ml

### Optischer Drehwert:

$[\alpha]_D^{24} = +46.74$  (  $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$  ).

### Spektroskopische Daten:

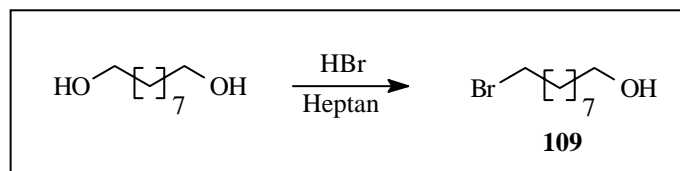
**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta = 1.90\text{-}2.05$  (2H, m, 1'-H);  $2.60\text{-}2.77$  (2H, m, 2'-H);  $3.40\text{-}3.52$  (2H, m, 1''-H);  $3.58\text{-}3.65$  (1H, m, 4-H);  $4.29\text{-}4.35$  (1H, m, 5-H);  $4.52$  (2H, s, Bn- $\text{CH}_2$ );  $7.3\text{-}7.42$  (5H, m, *o*-, *m*-, *p*-H) und  $9.75$  (0.7 H, s, CHO).

**IR** (Golden Gate):  $\tilde{\nu} = 3289$  (w);  $2926$  (w);  $2855$  (w);  $1741$  (vs);  $1453$  (m);  $1394$  (m);  $1222$  (m);  $1102$  (s);  $1023$  (s);  $737$  (s) und  $698$  (s).

**MS** ( $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ ):  $m/z = 262$  ( $\text{M}^+ - 1$ , 1.41);  $219$  (1.12);  $202$  (8.28);  $183$  (6.67);  $159$  (1.98);  $142$  (61.24);  $134$  (31.99);  $124$  (5);  $98$  (38.73);  $91$  (100);  $83$  (2.2) und  $65$  (9.38).

## 8 Versuche zu Kapitel 3.12

### 8.1 Darstellung von 9-Brom-1-nonanol **109**



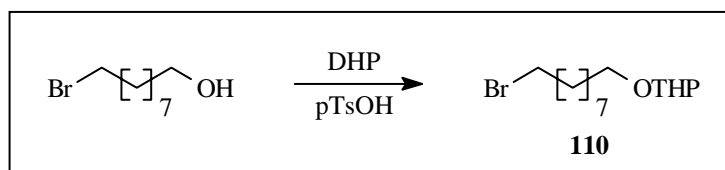
In einem 300 ml Perforator werden 1,9-Nonandiol **108** (12.5 g, 78 mmol, 1 eq) und 48 %ige Bromwasserstoffsäure (52 ml, 468 mmol, 6 eq) mit 50 ml n-Heptan überschichtet und auf 80 °C erhitzt. Im Vorlagekolben werden 70 ml n-Heptan vorgelegt. Nach 6 Stunden wird die Vorlage gegen einen neuen Kolben mit 70 ml n-Heptan ausgetauscht und für weitere 18 h extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wenig ges. Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Vakuumrotationsverdampfer eingengt. Man erhält ein gelbliches Öl, das zu gelben Kristallen erstarrt. Die säulenchromatographische Reinigung ergibt das Produkt **109** in Form farbloser Kristalle (16.28 g, 92 %,  $R_f = 0.23$  in E/PE 1:1).

#### Säulenchromatographie:

Dim.: 15 x 4 cm    LM: E/PE 1:9 → 1:1     $V_{FR}$ : 100 ml

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur<sup>[156]</sup> überein.

### 8.2 Darstellung von 1-Brom-9-(tetrahydropyran-2'-yloxy)-nonan **110**



In einem Einhalskolben werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 9-Brom-1-nonanol **109** (16.28 g, 73 mmol, 1 eq) mit Dihydropyran (8.6 ml, 95 mmol, 1.3 eq) umgesetzt. Das Rohprodukt wird direkt auf 25 g Kieselgel aufgezogen. Die säulenchromatographische Reinigung ergibt das Produkt **110** in Form eines farblosen Öls (22.71 g, 99 %,  $R_f = 0.43$  in E:PE 1:3).

### Säulenchromatographie:

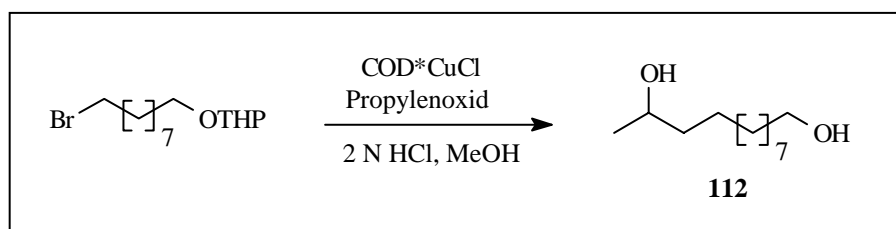
Dim.: 15 x 6 cm    LM: E/PE 1:3 → E     $V_{FR}$ : 100 ml

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur<sup>[157]</sup> überein.

### 8.3 Darstellung von 1,5-Cyclooctadien-kupfer-(I)-chlorid

In einem Erlenmeyerkolben werden 2.125 g Kupfer(II)chlorid-dihydrat in 25 ml Methanol gelöst. Anschließend wird mit 1.47 ml Trimethylphosphit und 2.5 ml *cis-cis*-1,5-Cyclooctadien (COD) versetzt und 1 h bei RT stehen gelassen. Die zunächst grüne Lösung färbt sich dabei braun und es fällt ein farbloser Feststoff aus. Der Feststoff wird abgesaugt und mit 2.5 ml eiskaltem Methanol, das 0.25 ml COD enthält, gewaschen. Der Feststoff wird kurz im Ölpumpenvakuum getrocknet und unter Argon vor Licht geschützt aufbewahrt.

### 8.4 Darstellung von (±)-1,11-Dodecandiol **112**



In einem ausgeheizten Zweihalskolben, versehen mit Tropftrichter und Rückflußkühler werden unter Stickstoffatmosphäre 428 mg Magnesiumspäne (17.6 mmol, 1.3 eq) mit 15 ml abs. THF

versetzt und ein Tropfen 1,2-Dibromethan zugegeben. Es wird auf 75-80 °C erhitzt und bei dieser Temperatur das Edukt in 20 ml abs. THF gerade so zugetropft, daß das Gemisch nach Anspringen der Reaktion gleichmäßig siedet. Nach beendeter Zugabe wird eine Stunde bei 80 °C gerührt und dann auf 0 °C abgekühlt. Die Lösung wird innerhalb von 10 Minuten mit einer Spritze zu der bei -78 °C gerührten Suspension von 1,5-Cyclooctadienkupfer-(I)-chlorid (410 mg) und (±)-Propylenoxid (0.93 ml, 13.5 mmol, 1 eq) in 30 ml abs. THF gegeben. Es wird über Nacht gerührt, wobei sich das Gemisch auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wird bei 0 °C mit 50 ml halbges. Ammoniumchloridlösung und 40 ml Diethylether versetzt und für 30 Minuten gerührt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Ether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Vakuumrotationsverdampfer eingengt.

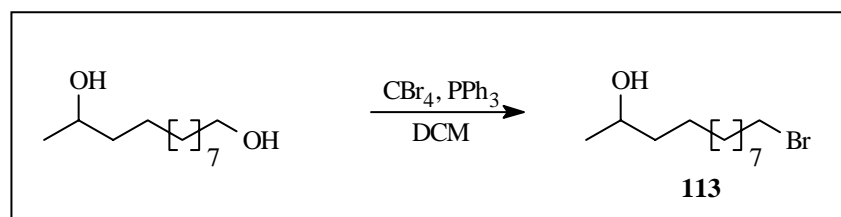
Das Rohprodukt **111** aus der ersten Stufe wird in 45 ml Methanol gelöst, mit 4.44 ml 2 N HCl versetzt und für 2 h zum Sieden erhitzt. Zur Neutralisation wird mit 2.4 g Natriumhydrogencarbonat versetzt und der Ansatz am Rotationsverdampfer auf ca. ¼ des Volumens eingengt. Der Ansatz wird mit 40 ml Wasser aufgenommen, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt in Form gelblicher Kristalle wird durch eine Säulenchromatographie gereinigt und ergibt das Produkt **112** in Form hellgelber Kristalle (1.78 g, 55 % über beide Stufen,  $R_f = 0.23$  im Ether).

### Säulenchromatographie:

Dim.: 15 x 3.5 cm LM: E/PE 1:1 → 3:1  $V_{FR}$ : 20 ml

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur <sup>[3]</sup> überein.

### 8.5 Darstellung von (±)-12-Brom-2-dodecanol **113**



## Experimenteller Teil

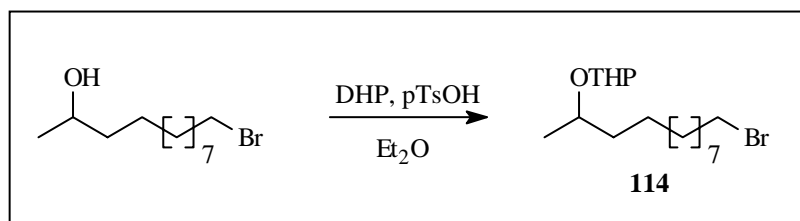
In einem Zweihalskolben, versehen mit Tropftrichter und Hahn werden unter Stickstoffatmosphäre ( $\pm$ )-1,11-Dodecandiol **112** (1.7 g, 8.4 mmol, 1 eq) in 19 ml abs. DCM gelöst, mit  $\text{CBr}_4$  versetzt und in der Wärme gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C wird mit Triphenylphosphin (2.53 g, 1.15 eq) in 11 ml abs. DCM versetzt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird mit 35 ml PE versetzt, das Reaktionsgemisch direkt auf eine Säule mit 45 g Kieselgel gegeben und mit DCM/PE 1:1,2 die unpolaren Verunreinigungen eluiert. Mit PE/EE 2:1 wird das Produkt **113** in Form eines farblosen Öls (1.5 g, 77 %) isoliert.

### Säulenchromatographie:

Dim.: 15 x 3.5 cm LM: DCM/PE 1:1.2  $\rightarrow$  EE/PE 1:2  $V_{\text{FR}}$ : 20 ml

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur <sup>[158]</sup> überein.

### 8.6 Darstellung von ( $\pm$ )-1-Brom-11-(tetrahydropyran-2'-yloxy)-dodecan **114**



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 werden 1.5 g ( $\pm$ )-12-Bromdodecan-2-ol **113** (5.65 mmol, 1 eq) und Dihydropyran (0.665 ml, 7.35 mmol, 1.3 eq) in 2 ml Ether gelöst und bei 0 °C mit 20 mg *para*-Toluolsulfonsäure (kat.) versetzt. Die säulenchromatographische Reinigung ermöglicht die Isolierung des Produktes **114** in Form eines farblosen Öls (1.95 g, 99 %,  $R_f = 0.38$  in E/PE 1:3).

### Säulenchromatographie:

Dim.: 15 x 3.5 cm LM: PE  $\rightarrow$  E/PE 1:9  $V_{\text{FR}}$ : 20 ml

**Spektroskopische Daten:**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 1.10, 1.21 (3H, 2d, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 12-CH<sub>3</sub>); 1.24-1.93 (24 H, m, 2-CH<sub>2</sub>-10-CH<sub>2</sub>, 3'-CH<sub>2</sub>-5'-CH<sub>2</sub>); 3.4 (2H, t, <sup>3</sup>J = 7 Hz, 1-CH<sub>2</sub>); 3.45-3.55, 3.84-3.99 (2H, 2m, 6'-CH<sub>2</sub>); 3.66-3.83 (1H, m, 11-H) und 4.63, 4.71 (1H, 2m, 2'-CH).

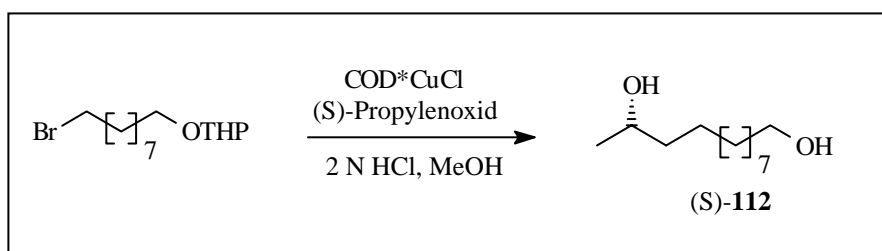
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ = 19.1, 21.6 (CH<sub>3</sub>, C-12); 19.79, 20.12, 25.47, 25.55, 25.61, 25.86, 28.18, 28.76, 29.43, 29.47, 29.51, 29.57, 29.58, 29.7, 29.74, 31.23, 31.26, 32.84, 33.98, 36.52, 37.56 (CH<sub>2</sub>, n. zug.); 62.44, 62.81 (CH<sub>2</sub>, C-1); 71.12, 73.89 (CH, C-11) und 95.59, 98.59 (CH, 2'-C).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu}$  = 2930 (s); 2855 (m); 1135 (m); 1080 (m); 1030 (m); 1024 (m) und 995 (m).

**MS** (60 °C): m/z = 350 (1.1); 348 (M<sup>+</sup>, 2.1); 305 (4.32); 249 (5.23); 129 (19.1); 102 (19) und 85 (100).

**HRMS:** C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>BrO<sub>2</sub>      ber. 348.166392      gef. 348.164215

**8.7 Darstellung von (S)-1,11-Dodecandiol 112**



Analog zur racemischen Verbindung werden 428 mg Magnesium mit 8 g 1-Brom-9-(tetrahydropyran-2'-yloxy)-nonan **110**, 0.93 ml (S)-Propylenoxid und 410 mg 1,5-Cyclooctadien-kupfer(I)-chlorid umgesetzt. Die anschließende Säulenchromatographie ergibt (S)-12-(Tetrahydropyran-2'-yloxy)-dodecan-2-ol (S)-**111** (3.34 g, 65 %) in Form eines gelben Öls. Das Produkt der ersten Stufe wird analog zur racemischen Verbindung mit 71 ml MeOH und 7.14 ml 2N HCl für 2 h rückflusiert um die THP-Schutzgruppe zu entfernen. Die



säulenchromatographische Reinigung des Produktes ergibt (S)-1,11-Dodecandiol (S)-**112** (2.52 g, 49 % über 2 Stufen,  $R_f = 0.23$  in E) in Form farbloser Kristalle.

### Säulenchromatographie:

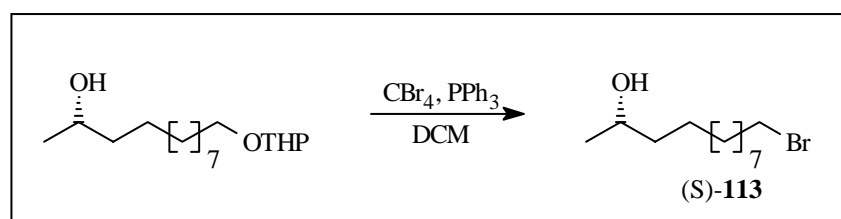
Dim.: 15 x 3.5 cm LM: E/PE 1:1 → 3:1  $V_{FR}$ : 20 ml

### Optischer Drehwert:

$[\alpha]_D^{24} = +5.35$  (  $c = 1.115$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit (±)-**112** überein.

### 8.8 Darstellung von (S)-12-Brom-2-dodecanol (S)-**113**



Übereinstimmend mit der racemischen Verbindung werden 2.52 g (S)-1,11-Dodecandiol (S)-**112** monobromiert. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes ermöglicht die Isolierung von 2.26 g (S)-12-Bromdodecan-2-ol (S)-**113** (69 %,  $R_f = 0.44$  in E/PE 3:1) in Form eines farblosen Öls.

### Säulenchromatographie:

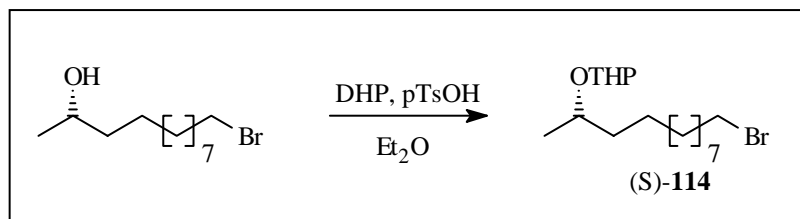
Dim.: 15 x 3.5 cm LM: DCM/PE 1:1.2 → EE/PE 1:2  $V_{FR}$ : 20 ml

### Optischer Drehwert:

$[\alpha]_D^{24} = +3.33$  (  $c = 1.015$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit (±)-**113** überein.

## 8.9 Darstellung von (S)-1-Brom-11-(teteahydropyran-2'-yloxy)-dodecan **114**



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 werden 2.26 g (S)-12-Bromdodecan-2-ol **113** mit 1 ml DHP und 30 mg *para*-Toluolsulfonsäure in 3 ml Diethylether umgesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung ergibt das Produkt (S)-**114** in Form eines farblosen Öls (2.79 g, 96 %,  $R_f = 0.4$  in E/PE 1:3).

### Säulenchromatographie:

Dim.: 15 x 3.5 cm LM: PE  $\rightarrow$  E/PE 1:9

$V_{FR}$ : 20 ml

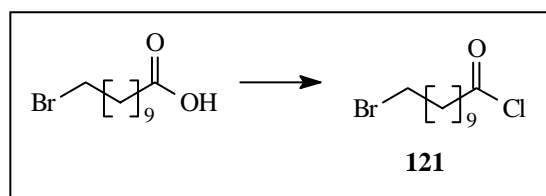
### Optischer Drehwert:

$[\alpha]_D^{24} = -1.04$  (  $c = 1.225$  in  $\text{CHCl}_3$  ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit ( $\pm$ )-**114** überein.

## 9 Versuche zu Kapitel 3.12.2

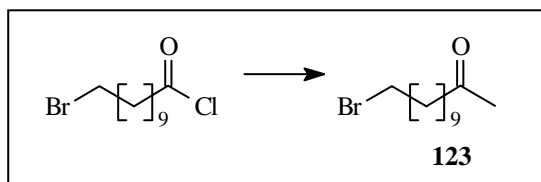
### 9.1 Darstellung von 12-Brom-2-dodecansäurechlorid **121**



In einem Einhalskolben werden unter Stickstoffatmosphäre 13.25 g (50 mmol, 1 eq) 11-Brom-undecansäure in 50 ml abs. DCM gelöst und mit 10 Tropfen abs. DMF versetzt. Bei 0 °C wird mit 4.75 ml (55 mmol, 1.1 eq) Oxalylchlorid versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach

Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird für 2 h an der Ölpumpe getrocknet. Das rohe Säurechlorid **121** wird direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

### 9.2 Darstellung von 12-Brom-2-dodecanon **123**



In einem Zweihalskolben, versehen mit KPG-Rührer, Stickstoffanschluß und Tropftrichter werden Meldrumsäure (7.56 g, 52.5 mmol, 1.05 eq) und DMAP (9.16 g, 75 mmol, 1.5 eq) unter Stickstoffatmosphäre in 80 ml abs. THF suspendiert. Das rohe Säurechlorid **121** wird in 30 ml abs. THF gelöst und bei RT innerhalb 15 Minuten zugetropft. Der Ansatz erwärmt sich dabei auf 40 °C. Nach 24 h bei RT wird mit 300 ml Wasser versetzt und mit 6 N HCl auf pH 1 eingestellt, wobei die acylierte Meldrumsäure ausfällt. Das Lösungsmittel wird weitestgehend abrotiert, die wäßrige Phase zweimal mit 75 ml DMC extrahiert und die vereinigten organischen Phasen am Vakuumrotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird in 150 ml 1 N HCl aufgenommen und 2 h rückflusiert. Anschließend wird dreimal mit Ether extrahiert und die vereinigten Etherphasen zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt **123** (12 g, 83 %,  $R_f = 0.35$  in E/PE 1:3) kann direkt in die nächste Stufe eingesetzt werden.

#### Säulenchromatographie:

Dim.: 15 x 6 cm    LM: E/PE 1:3     $V_{FR}$ : 100 ml

#### Spektroskopische Daten:

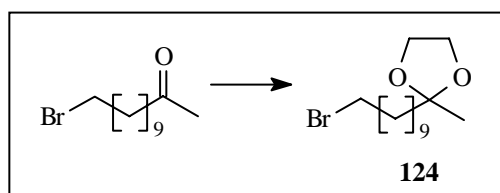
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta = 1.28\text{-}1.65$  (16H, m, 4-11- $\text{CH}_2$ ); 1.86 (2H, t,  $^3J = 7$  Hz, 11- $\text{CH}_2$ ); 2.12 (3H, s, 1- $\text{CH}_3$ ); 2.43 (2H, t,  $^3J = 7.5$  Hz, 3- $\text{CH}_2$ ) und 3.41 (2H, t,  $^3J = 7$  Hz, 12- $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR-DEPT** ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta = 23.80, 28.14, 28.71, 29.12$  ( $\text{CH}_2$ , n. zug.); 29.34 (3  $\text{CH}_2$ , n. zug.); 29.83 ( $\text{CH}_3$ , C-1); 32.81, 33.95 ( $\text{CH}_2$ , n. zug.); 43.72 ( $\text{CH}_2$ , C-3) und 209.08 (C-2).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 2927$  (vs); 2855 (s); 1718 (vs); 1439 (w); 1359 (m); 1256 (w); 1165 (m); 721 (w) und 644 (w).

**MS** (RT):  $m/z = 264$  ( $\text{M}^+ + 1$ , 2.12); 263 ( $\text{M}^+$ , 1.47); 250 (1.47); 206 (4.35); 204 (4.45); 1.48 (2.27); 85 (6.87); 71 (24.04) und 50 (100).

### 9.3 Darstellung von 12-Brom-2,2-ethylenoxydodecan **124**



In einem Wasserabscheider werden 11.2 g 12-Brom-2-dodecanon **123** (42 mmol, 1 eq) mit 7.9 g 1,2-Ethandiol (126 mmol, 3 eq) und 200 mg PTSOH (kat.) in 100 ml Toluol für 18 h rückfließt. Die organische Phase wird anschließend dreimal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung ermöglicht die Isolierung von 10.7 g (98 %,  $R_f = 0.4$  in E/PE 1:3) eines farblosen Öls.

#### Säulenchromatographie:

Dim.: 15 x 6 cm    LM: E/PE 1:3     $V_{FR}$ : 100 ml

#### Spektroskopische Daten:

**$^1\text{H}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta = 1.22$ -1.28 (14H, m, 4-10- $\text{CH}_2$ ); 1.3 (3H, s, 1- $\text{CH}_3$ ); 1.58-1.67 (2H, m, 3- $\text{CH}_2$ ); 1.86 (2H, q,  $^3J = 7$  Hz, 11- $\text{CH}_2$ ); 3.4 (2H, t,  $^3J = 12$ - $\text{CH}_2$ ) und 3.89-3.96 (4H, m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ).

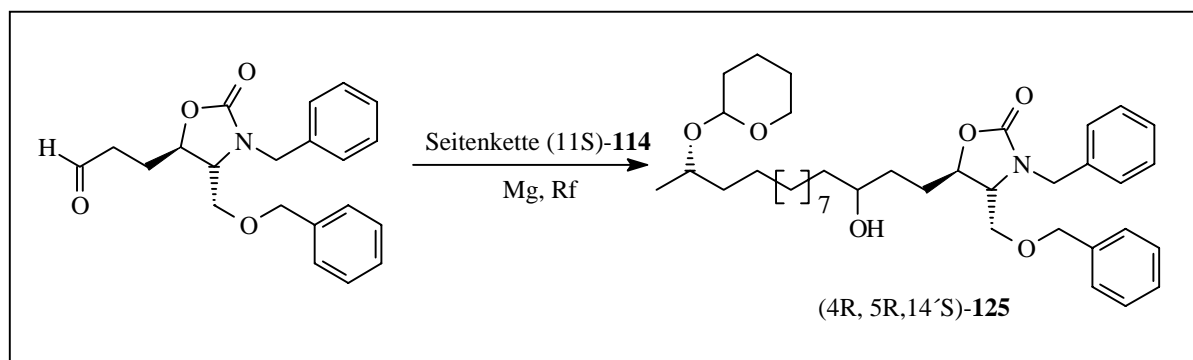
$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta = 23.7$  ( $\text{CH}_3$ , C-1); 24.04, 28.17, 28.74, 29.42, 29.44, 29.54, 29.84, 32.84, 33.88 ( $\text{CH}_2$ , C4-C12, n. zug.); 39.23 ( $\text{CH}_2$ , C-3); 64.57 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) und 110.11 (C-2).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 2981$  (m); 2927 (m); 2855 (s); 1466 (m); 1346 (w); 1250 (s); 1220 (s); 1067 (s); 948 (m) und 723 (w).

**MS** (RT):  $m/z = 293$  (14.32); 291 (4.44); 265 (4.12); 248 (3.32); 206 (6.43); 204 (8.34); 87 (64); 71 (28.05); 59 (30.1); 58 (100) und 55 (23.32).

## 10 Versuche zu Kapitel 3.13

### 10.1 Darstellung von (4R, 5R,14'S)-3-Benzyl-4-benzyloxymethyl-5-[3'-hydroxy-14'-(tetrahydropyran-2''yloxy)-pentadecyl]-oxazolidin-2-on **125**



In einer ausgeheizten Apparatur werden 11 mg Magnesiumspäne (0.447 mmol, 1.54 eq) in 1 ml abs. THF vorgelegt, mit einem Tropfen 1,2-Dibromethan versetzt und zum Rückfluß erhitzt. In der Siedehitze wird die Seitenkette (11S)-**114** (141 mg, 0.406 mmol, 1.4 eq) in 1 ml abs. THF langsam zugetropft und für 1h weiter rückflusiert. Nach Abkühlen auf RT wird langsam mit einer Lösung des Eduktes (4R, 5R)-**101** (98 mg, 0.28 mmol, 1 eq) in 1 ml abs. THF versetzt und für 45 min bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird bei 0 °C mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung versetzt und viermal mit Ether extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird

am Vakuumrotationsverdampfer eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung ermöglicht die Isolierung des Produktes (4R, 5R, 14'S)-**125** (155 mg, 0.19 mmol, 65 %) in Form eines farblosen Öls.

### Säulenchromatographie:

Dim.: 16 x 1.5      LM: E/PE 1:3 → E      V<sub>Fr.</sub>: 7 ml

### Optischer Drehwert:

$[\alpha]_D^{24} = +68.55$  (c = 0.53 in CHCl<sub>3</sub>).

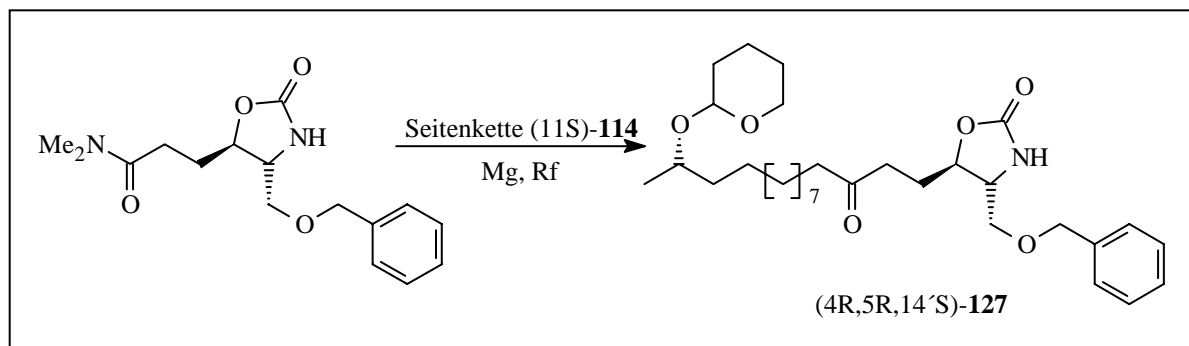
### Spektroskopische Daten:

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 1.1, 1.21 (3H, 2d, <sup>3</sup>J = 6.16 Hz, 15'-CH<sub>3</sub>); 1.20-1.95 (30H, m, n. zug.); 3.33 (1H, m, 4-H); 3.43 (1H, m, 1''-CH<sub>2</sub>); 3.5-3.61, 3.91 (3H, 3m, 6'''-CH<sub>2</sub>, 3'-CHO); 3.7-3.82 (1H, m, 14'-CH); 4.11 (1H, d, <sup>2</sup>J = 15.2 Hz, NBn-CH); 4.31 (1H, m, 5-H); 4.43 (2H, s, OBn-CH<sub>2</sub>); 4.64, 4.71 (1H, 2m, 2'''-CH); 4.81 (1H, d, <sup>2</sup>J = 15.2 Hz, NBn-CH) und 7.22-7.38 (10H, m, *o*-, *m*-, *p*-H).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ = 23.462 (CH<sub>3</sub>, C-15'); 25.724 (CH<sub>2</sub>, C-1'); 29.491, 29.540, 29.580, 30.834, 31.451, 31.726, 32.421, 37.639, 37.735, 39.320 (CH<sub>2</sub>, n. zug.); 46.543 (CH<sub>2</sub>, NBn-CH<sub>2</sub>); 59.135, 59.462 (CH, C-4, C-3'); 68.154 (CH, C-1'); 71.05, 71.494 (CH, C-14'); 73.38 (CH<sub>2</sub>, Bn-CH<sub>2</sub>); 76.915 (CH, C-5); 91.455, 91.538 (C-2'''); 127.752, 127.769, 127.794, 127.985, 128.127, 128.169, 128.501, 128.674 (CH, *o*-, *p*-, *m*-C); 136.078, 137.267 (C, *i*-C) und 157.981 (C-2).

**IR** (Golden Gate):  $\tilde{\nu}$  = 3400 (w); 2922 (s); 2851 (s); 1728 (vs); 1423 (s); 1362 (m); 1249 (m); 1204 (m); 1103 (s); 1070 (s); 1028 (s); 737 (s) und 699 (vs).

10.2 Darstellung von (4R, 5R,14'S)-4-Benzylloxymethyl-5-[3'-oxo-14'-(tetrahydropyran-2''yloxy)-pentadecyl]-oxazolidin-2-on **127**



In einer ausgeheizten Apparatur werden 22 mg Magnesiumspäne (0.876 mmol, 2.5 eq) in 2 ml abs. THF vorgelegt, mit einem Tropfen 1,2-Dibromethan versetzt und zum Rückfluß erhitzt. In der Siedehitze wird die Seitenkette (11S)-**114** (276 mg, 0.79 mmol, 2.2 eq) in 1 ml abs. THF langsam zugetropft und für 1h weiter rückflussiert. Dann wird langsam mit einer Lösung des Eduktes (4R, 5R)-**126** (173 mg, 0.359 mmol, 1 eq) in 1 ml abs. THF versetzt und für 4 h unter Rückfluß gerührt. Zur Aufarbeitung wird bei 0 °C mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und viermal mit DCM extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird am Vakuumrotations-verdampfer eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung ermöglicht die Isolierung des Produktes (4R, 5R, 14'S)-**127** (56 mg, 0.068 mmol, 19 %, R<sub>f</sub> = 0.54 in E) in Form eines farblosen Öls.

**Säulenchromatographie:**

Dim.: 15 x 1.5 cm LM: E/PE 1:1 V<sub>Fr.</sub>: 7 ml

**Optischer Drehwert:**

$[\alpha]_D^{24} = +72.05$  ( c = 0.15 in CHCl<sub>3</sub>).

**Spektroskopische Daten:**

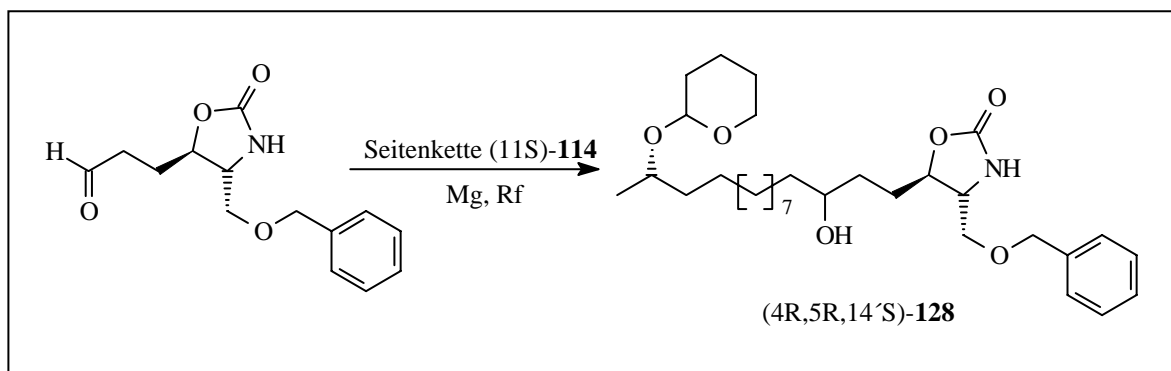
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 1.10, 1.21 (3H, 2d, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 15'-CH<sub>3</sub>); 1.22-2.05 (36 H, n. zug.); 2.39, 2.62 (4H, 2t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2'-CH<sub>2</sub>, 4'-CH<sub>2</sub>); 3.40-4.05 (6H, m, 4-H, 3'-H, 14'-H, 1''-CH<sub>2</sub>, 6'''-CH<sub>2</sub>); 4.25 (1H, m, 5-H); 4.54 (2H, s, Bn-CH<sub>2</sub>); 4.63, 4.71 (1H, 2m, 2'''-H) und 7.3-7.4 (5H, m, o-, m-, p-H).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta = 19.075, 21.456$  ( $\text{CH}_3, 15'\text{-CH}_3$ ); 20.111, 21.576, 23.806, 25.469, 25.497, 25.556, 25.873, 28.611, 29.184, 31.199, 36.485 ( $\text{CH}_2$ , n. zug.); 37.537 ( $\text{CH}_2, 2'\text{-CH}_2$ ); 42.972 ( $\text{CH}_2, 4\text{-CH}_2$ ); 57.393 ( $\text{CH}, \text{C-4}$ ); 62.454, 62.862 ( $\text{CH}_2, \text{C-1}'', \text{C-6}''$ ); 71.136 ( $\text{CH}, \text{C-14}'$ ); 73.885 ( $\text{CH}_2, \text{Bn-CH}_2$ ); 77.208 ( $\text{C-5}$ ); 95.577, 98.579 ( $\text{CH}, \text{C-2}''$ ); 127.792, 128.086, 128.581 ( $\text{CH}, o-, p-, m\text{-C}$ ); 137.161 ( $i\text{-C}$ ); 158.265 ( $\text{C-2}$ ) und 209.840 ( $\text{C-3}'$ ).

**IR** (Golden Gate):  $\tilde{\nu} = 3273$  (w); 2924 (vs); 2852 (s); 1751 (vs); 1714 (vs); 1454 (m); 1440 (m); 1371 (s); 1200 (m); 1112 (s); 1076 (s); 1021 (vs); 992 (s); 734 (s) und 698 (s).

**MS** (200 °C):  $m/z = 440$  ( $\text{M}^+ - 91, 1.12$ ); 389 (100); 310 (10.47); 264 (10.55); 237 (25.54); 202 (10.46); 150 (5.23); 91 (54.82) und 85 (32.26).

### 10.3 Darstellung von (4R, 5R, 14'S)-4-Benzylloxymethyl-5-[3'-hydroxy-14'- (tetrahydropyran-2''yloxy)-pentadecyl]-oxazolidin-2-on **128**



In einer ausgeheizten Apparatur werden 100 mg Magnesiumspäne (4.01 mmol, 2.5 eq) in 3 ml abs. THF vorgelegt, mit einem Tropfen 1,2-Dibromethan versetzt und zum Rückfluß erhitzt. In der Siedehitze wird die Seitenkette (11S)-**114** (1.224 g, 3.45 mmol, 2.2 eq) in 2 ml abs. THF langsam zugetropft und für 1h rückflusiert. Nach Abkühlen auf RT wird langsam mit einer Lösung des Eduktes (4R, 5R)-**107** (420 mg, 1.58 mmol, 1 eq) in 2 ml abs. THF versetzt und für 1 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird bei 0 °C mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung versetzt und



viermal mit DCM extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird am Vakuumrotationsverdampfer eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung ermöglicht die Isolierung von 700 mg der Seitenkette (11S)-**114**, 110 mg des Aldehyds (4R, 5R)-**107** und des Produktes (4R, 5R, 14'S)-**128** (183 mg, 0.38 mmol, 25 %,  $R_f = 0.46$  in E/MeOH 95:5) in Form eines farblosen Öls.

### Säulenchromatographie:

Dim.: 15 x 1.5 cm LM: E  $V_{Fr.}$ : 7 ml

### Optischer Drehwert:

$[\alpha]_D^{24} = +31.7$  ( $c = 1.0$  in  $CHCl_3$ ).

### Spektroskopische Daten:

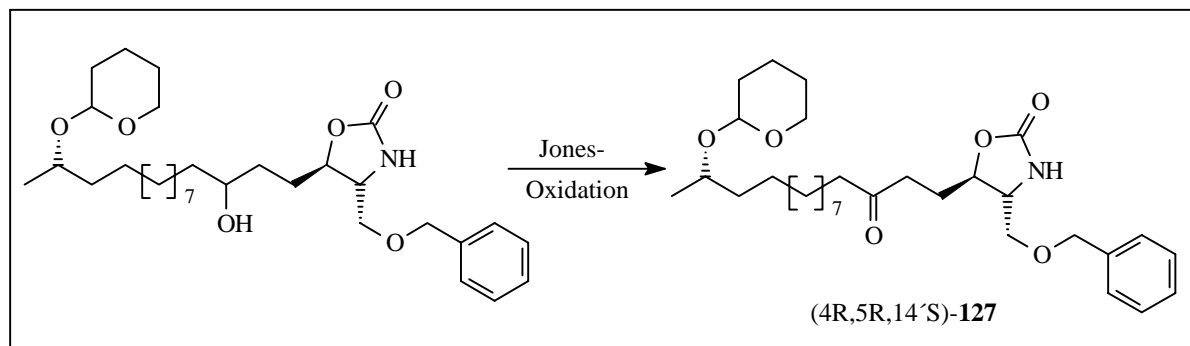
**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400MHz):  $\delta = 1.10, 1.22$  (3H, 2d,  $^3J = 6$  Hz,  $15'$ - $CH_3$ ); 1.23-2.0 (33 H, n. zug.); 3.40-4.0 (6H, m, 4-H,  $3'$ -H,  $14'$ -H,  $1''$ - $CH_2$ ,  $6'''$ - $CH_2$ ); 4.25 (1H, m, 5-H); 4.54 (2H, s, Bn- $CH_2$ ); 4.64, 4.71 (1H, 2m,  $2'''$ -H) und 7.3-7.4 (5H, m, *o*-, *m*-, *p*-H).

**$^{13}C$ -NMR-DEPT** ( $CDCl_3$ , 100MHz):  $\delta = 19.736, 21.556$  ( $CH_3$ , C- $15'$ ); 25.495 ( $CH_2$ , C- $1'$ ); 29.584, 29.555, 29.588, 29.591, 29.696, 30.866, 31.191, 31.215, 32.441, 36.483, 37.529, 39.330 ( $CH_2$ , n. zug.); 57.131, 57.462 (CH, C-4, C- $3'$ ); 62.436 ( $CH_2$ , C- $1''$ ); 71.179, 71.494 (CH, C- $14'$ ); 73.599 ( $CH_2$ , Bn- $CH_2$ ); 79.039 (CH, C-5); 95.589, 98.558 (CH, C- $2'''$ ); 127.779, 127.808, 127.985, 128.072, 128.572 (CH, *o*-, *p*-, *m*-C); 137.2 (C, *i*-C) und 157.999 (C-2).

**IR** (Golden Gate):  $\tilde{\nu} = 3290$  (w); 2962 (vs); 2853 (s); 1747 (vs); 1454 (w); 1373 (w); 1257 (w); 1200 (w); 1117 (m); 1076 (m); 1022 (s); 995 (m); 737 (m) und 699 (m).

**MS** (200 °C):  $m/z = 442$  ( $M^+ - 91$ , 2.12); 391 (100); 310 (11.47); 264 (15.57); 235 (8.68); 202 (1.51); 150 (7.2); 91 (63.81) und 85 (41.02).

10.4 Darstellung von (4R, 5R, 14'S)-4-Benzylloxymethyl-5-[3'-oxo-14'-(tetrahydropyran-2''yloxy)-pentadecyl]-oxazolidin-2-on **127**



In einem Einhalskolben werden 120 mg des Eduktes (4R, 5R, 14'S)-**128** (0.226 mmol, 1 eq) in 3.6 ml Aceton vorgelegt und bei 0 °C langsam mit 0.06 ml (0.15 mmol, 1 eq) Jones-Reagenz versetzt. So lange noch Chrom reduziert wird, ist die Lösung grün. Eine anhaltende Orangefärbung zeigt das Ende der Reaktion an. Nach einer Minute versetzt man mit Isopropanol und neutralisiert mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung. Am Vakuumrotations-verdampfer wird das Aceton entfernt und die wäßrige Phase dreimal mit DCM gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält das Produkt (4R, 5R, 14'S)-**127** in Form eines farblosen Öls (109 mg, 91 %,  $R_f = 0.54$  in E).

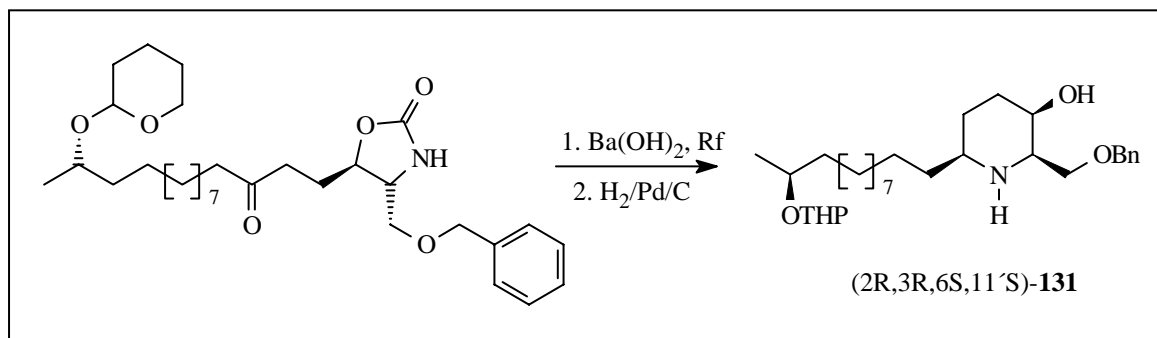
**Säulenchromatographie:**

Dim.: 15 x 1.5 cm LM: E/PE 1:1  $V_{Fr.}$ : 7 ml

Die spektroskopischen Daten stimmen mit Verbindung (4R, 5R, 14'S)-**127** aus der Grignardreaktion von (11S)-**114** mit (4R, 5R)-**126** überein.

## 11 Versuche zu Kapitel 3.14

### 11.1 Darstellung von 2,3,6-*cis*-2-Benzylloxymethyl-6-[11'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-dodecyl]-piperidin-3-ol (2R, 3R, 6S, 11'S)-**131**



In einem Einhalskolben werden 4-Benzylloxymethyl-5-[3'-oxo-14'-(tetrahydropyran-2''yloxy)-pentadecyl]-oxazolidin-2-on (4R, 5R, 14'S)-**127** (50 mg, 0.0942 mmol, 1 eq) in 3.5 ml 1,4-Dioxan gelöst und mit einer Lösung von 119 mg Bariumhydroxid-octahydrat (0.37 mmol, 4 eq) in 2.25 ml Wasser versetzt und zum Rückfluß erhitzt. Der Beginn der Reaktion ist durch ausfallendes Bariumcarbonat zu erkennen. Nach 4 h wird der Ansatz am Vakuumrotationsverdampfer auf die Hälfte eingengt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird vom Trockenmittel abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohe Imin wird in 2 ml Methanol aufgenommen und anschließend über Nacht in einer Normaldruck-Hydrierapparatur an 10 %igem Palladium/Aktivkohle nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 hydriert. Die abschließende Säulenchromatographie liefert das Produkt (2R, 3R, 6S, 11'S)-**131** in Form eines farblosen Feststoffs (47 mg, 99 %,  $R_f = 0.14$  in E/MeOH 95:5).

#### Säulenchromatographie:

Dim.: 18 x 3.5 cm LM: E  $\rightarrow$  E/MeOH 9:1  $V_{Fr.}$ : 7 ml

#### Optischer Drehwert:

$[\alpha]_D^{24} = +6.50$  (  $c = 0.21$  in  $\text{CHCl}_3$  ).

**Spektroskopische Daten:**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta = 1.10, 1.22$  (3H, 2d,  $^3J = 6$  Hz,  $12'\text{-CH}_3$ ); 1.24-1.95 (33 H, m, n. zug.); 2.53 (1H, m, 6-CH); 2.88 (1H, m, 2-CH); 3.53-3.80 (4H, m,  $11'\text{-CH}$ , 3-CH,  $6''\text{-CH}_2$ ); 3.92 (1H, m,  $6''\text{-CH}$ ); 4.52 (2H, s,  $\text{Bn-CH}_2$ ); 4.63, 4.71 (1H, 2m,  $2''\text{-CH}$ ) und 7.30-7.36 (5H, *o*-, *m*-, *p*-H).

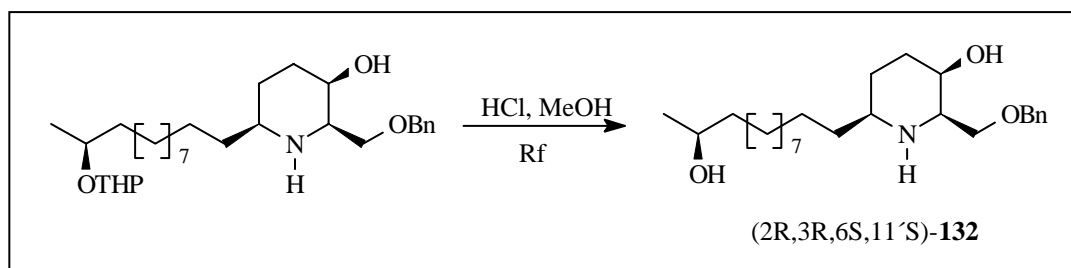
$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta = 19.054, 21.555$  ( $\text{CH}_3$ ,  $12'\text{-CH}_3$ ); 19.762, 20.078, 25.452, 25.482, 25.724, 26.069, 29.533, 29.544, 31.179, 31.198, 31.585, 36.477, 36.639, 37.522 ( $\text{CH}_2$ , n. zug.); 56.841 (CH, C-6); 59.985 (CH, C-2); 62.817 ( $\text{CH}_2$ ,  $1''\text{-CH}_2$ ); 65.714 (CH, C-3); 72.237 (CH,  $11'\text{-CH}$ ); 73.879 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{Bn-CH}_2$ ); 95.542, 98.560 (CH,  $2'''\text{-CH}$ ); 127.798, 127.827, 128.443 (*o*-, *p*-, *m*-C) und 137.848 (*i*-C).

**IR** (Golden Gate):  $\tilde{\nu} = 3327$  (w); 2923 (vs); 2852 (vs); 1453 (m); 1372 (m); 1113 (m); 1076 (m); 1022 (s); 994 (s); 735 (m) und 697 (m).

**MS** (140 °C):  $m/z = 489$  ( $\text{M}^+$ , 1.80); 389 (53.98); 368 (54.15); 285 (100); 266 (36.87); 220 (41.05); 114 (15.26); 91 (55.54) und 85 (32.42).

**HRMS:**  $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{NO}_4$  ber. 489.741304 gef. 489.741332

11.2 Darstellung von 2,3,6-cis-2-Benzyloxymethyl-6-(11'-hydroxydodecyl)-piperidin-3-ol (2R, 3R, 6S, 11'S)-132



In einem Einhalskolben werden 38 mg 2,3,6-*cis*-2-Hydroxymethyl-6-[11'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-dodecyl]-piperidin-3-ol (2R, 3R, 6S, 11'S)-**131** in 0.7 ml Methanol gelöst, mit 0.11 ml 2N Salzsäure versetzt und für 45 min zum Rückfluß erhitzt. Man neutralisiert mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. Die wäßrige Phase wird dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Vakuumrotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und ergibt das Produkt (2R, 3R, 6S, 11'S)-**132** (25 mg, 82 %, R<sub>f</sub> = 0.15 in E/MeOH 95:5) in Form eines farblosen Feststoffs.

### Säulenchromatographie:

Dim.: 18 x 1.5 cm LM: E → E/MeOH 9:1 V<sub>Fr.</sub>: 7 ml

### Optischer Drehwert:

$[\alpha]_D^{24} = +5.15$  (c = 0.01 in CHCl<sub>3</sub>).

### Spektroskopische Daten:

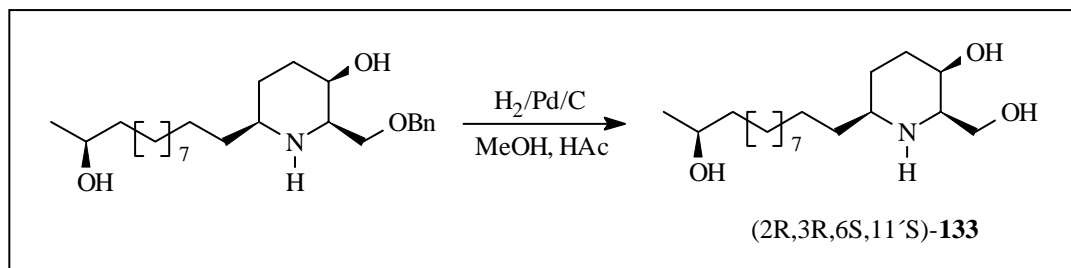
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 1.10 (3H, d, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 12'-CH<sub>3</sub>); 1.14-1.95 (27 H, 2m, n. zug.); 2.45 (1H, m, 6-CH); 2.80 (1H, m, 2-CH); 3.5 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 9.4 Hz, 1''-H); 3.58 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, 1'-H); 3.7 (2H, m, 3-H, 11'-CH); 4.45 (2H, s, Bn-CH<sub>2</sub>) und 7.30-7.38 (5H, *o*-, *m*-, *p*-H).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ = 23.344 (CH<sub>3</sub>, 12'-CH<sub>3</sub>); 25.699, 26.073, 29.453, 29.462, 29.469, 29.473; 29.512, 29.559, 29.675, 31.601, 36.677, 39.247 (CH<sub>2</sub>, n. zug.); 56.661 (CH, C-6); 59.795 (CH, C-2); 65.788 (CH, C-3); 67.986 (CH, 11'-CH); 72.389 (CH<sub>2</sub>, C-1''); 73.542 (CH<sub>2</sub>, Bn-CH<sub>2</sub>); 127.796, 127.823, 128.433 (*o*-, *p*-, *m*-C) und 137.810 (*i*-C).

**IR** (Golden Gate):  $\tilde{\nu}$  = 3333 (w); 2921 (vs); 2852 (vs); 1453 (m); 1374 (m); 1090 (s); 734 (m) und 697 (m).

**MS** (130 °C): m/z = 404 (M<sup>+</sup>-1, 1.06); 390 (3.53); 284 (100); 266 (23.58); 240 (5.38); 220 (26.68); 135 (1.60); 112 (2.41); 98 (2.39); 91 (33.33) und 81 (1.55).

11.3 Darstellung von (+)-3,6-Bis-*epi*-Prosopin **133**



Das Edukt (2R, 3R, 6S, 11'S)-**132** (21 mg, 0.05 mmol) wird in 1 ml Methanol aufgenommen, mit vier Tropfen Essigsäure versehen und anschließend über Nacht nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 hydriert. Die abschließende Säulenchromatographie liefert das Produkt (+)-(2R, 3R, 6S, 11'S)-**133** in Form eines farblosen Öls (16 mg, 99 %,  $R_f = 0.11$  in E/MeOH/NEt<sub>3</sub> (90:8:2)).

**Säulenchromatographie:**

Dim.: 10 x 1.5 cm LM: E/MeOH 9:1 → E/MeOH/NEt<sub>3</sub> 90:8:2  $V_{Fr.}$ : 7 ml

**Optischer Drehwert:**

$[\alpha]_D^{24} = +4.32$  (  $c = 0.02$  in CHCl<sub>3</sub> ).

**Spektroskopische Daten:**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta = 1.11$  (3H, d,  $^3J = 6$  Hz, 12'-CH<sub>3</sub>); 1.15-1.96 (27 H, 2m, n. zug.); 2.47 (1H, m, 6-CH); 2.81 (1H, m, 2-CH); 3.51 (1H, dd,  $^2J = 9.4$  Hz, 1''-H); 3.57 (1H, dd,  $^2J = 9.4$  Hz,  $^3J = 3.9$  Hz, 1'-H) und 3.71 (2H, m, 3-H, 11'-CH).

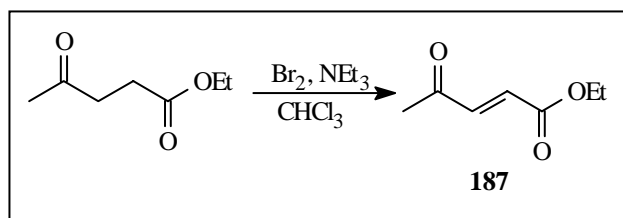
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz):  $\delta = 22.491$  (CH<sub>3</sub>, 12'-CH<sub>3</sub>); 25.244, 25.752, 25.882, 29.612, 29.662, 29.689, 29.732; 29.774, 29.825, 31.223, 35.787, 39.225 (CH<sub>2</sub>, n. zug.); 57.074 (CH, C-6); 61.582 (CH, C-2); 62.553 (CH, C-3); 64.121 (CH, 11'-CH) und 67.573 (CH<sub>2</sub>, C-1').

**IR** (Golden Gate):  $\tilde{\nu} = 3306$  (w); 2923 (vs); 2852 (vs); 2463 (s); 1639 (m); 1563 (m); 1462 (m); 1407 (m); 1374 (m); 1114 (s); 1054 (m) und 963 (m).

**MS** (120 °C):  $m/z = 315$  (M<sup>+</sup>, 1.10); 284 (100); 266 (24.53); 241 (9.96); 215 (1.54); 130 (96.64); 112 (7.0); und 81 (4.9).

## 12 Versuche zu Kapitel 4.4

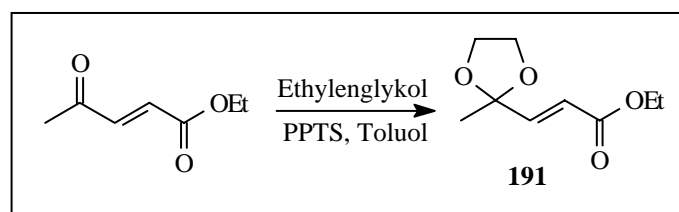
### 12.1 Darstellung von (E)-Ethyl-4-oxo-2-pentenoat **187**



Ethyl-4-oxo-pentanoat (39 g, 270 mmol, 1 eq) wird in 20 ml Chloroform gelöst und innerhalb 1h mit einer Lösung von 35 ml Brom (300 mmol, 1.11 eq) in 35 ml Chloroform versetzt. Nach Abkühlen auf 5 °C wird innerhalb 1 h mit Triethylamin (120 ml, 865 mmol, 3.2 eq) versetzt und eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Das Gemisch wird einmal mit Wasser, einmal mit 1 N HCl gewaschen und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung durch eine Vakuumdestillation bei Ölpumpenvakuum. Man erhält das Produkt **187** in Form eines farblosen Öls (24.5 g, 61 %,  $R_f = 0.23$  in E/PE 1:3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur<sup>[108]</sup> überein.

### 12.2 Darstellung von (E)-Ethyl-4,4-ethylendioxy-2-pentenoat **191**



In einer Apparatur zum Ausschleppen von Wasser werden 24.5 g (E)-Ethyl-4-oxo-2-pentenoat **187** (172.5 mmol, 1 eq), Ethylenglykol (58.8 g, 949 mmol, 5.5 eq) und Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (4.33 g, 17.25 mmol, 0.1 eq) in 300 ml Toluol vorgelegt und für 3 d

entstehendes Wasser kontinuierlich extrahiert. Es wird einmal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und die wäßrige Phase viermal mit Ether extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Trockenmittels wird am Vakuumrotationsverdampfer eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung ermöglicht die Isolierung des Produktes **191** in Form eines farblosen Öls (27.3 g, 85 %, R<sub>f</sub> = 0.31 in E/PE 1:3).

### Säulenchromatographie:

Dim.: 18 X 6 cm    LM: E/PE 1:3    V<sub>Fr.</sub>: 100 ml

### Spektroskopische Daten:

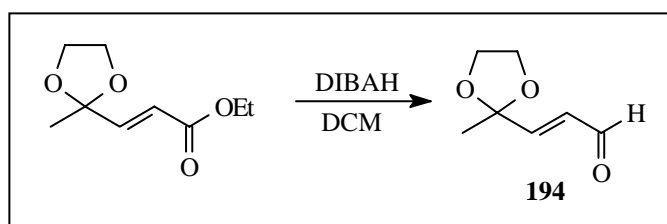
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 1.43 (3H, t, <sup>3</sup>J = 6 Hz, OEtCH<sub>3</sub>); 1.49 (3H, s, 5-H); 3.86-3.89 (2H, m, 6-7-CH<sub>2</sub>); 3.98-4.01 (2H, m, 6-7-CH<sub>2</sub>); 4.12 (2H, q, <sup>3</sup>J = 6 Hz, OEtCH<sub>2</sub>); 6.01 (1H, d, <sup>3</sup>J = 15.8 Hz, 3-H) und 6.77 (1H, d, <sup>3</sup>J = 15.8 Hz, 2-H).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ = 24.064 (CH<sub>3</sub>, C-5); 25.055 (CH<sub>3</sub>, OEtCH<sub>3</sub>); 51.294 (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>); 64.456 (CH<sub>2</sub>, C-6, C-7); 106.106 (C-4); 120.334 (CH, C-3); 146.595 (CH, C-2) und 166.254 (C-1).

**IR** (Kap. Film):  $\tilde{\nu}$  = 2988 (m); 2952 (m); 2888 (m); 1728 (vs); 1660 (m); 1436 (s); 1376 (s); 1304 (vs); 1204 (vs); 1168 (s); 1040 (vs); 864 (m) und 724 (m).

**MS** (RT): m/z = 186 (M<sup>+</sup>, 2.3); 157 (84); 141 (17.5); 129 (3.9); 113 (53.8); 87 (100); 83 (19.3) und 69 (15.7).

### 12.3 Darstellung von (E)-4,4-Ethylendioxy-2-pental 194





## Experimenteller Teil

In einem Zweihalskolben werden 1 g (E)-Ethyl-4,4-ethylendioxy-2-pentenoat **191** (5.37 mmol, 1 eq) in 15 ml abs. DCM vorgelegt und bei -78 °C innerhalb von 10 min mit 5.37 ml DIBAH (5.37 mmol, 1.0 M in Hexan) versetzt. Zur Aufarbeitung wird mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und dreimal mit Ether extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Vakuumrotationsverdampfer abdestilliert. Die säulenchromatographische Reinigung ergibt das Produkt **194** in Form eines farblosen Öls (300 mg, 40 %, R<sub>f</sub> = 0.46 in E/PE 1:1).

### Säulenchromatographie:

Dim.: 15 x 1.5 cm LM: E/PE 1:6 V<sub>Fr.</sub>: 7 ml

### Spektroskopische Daten:

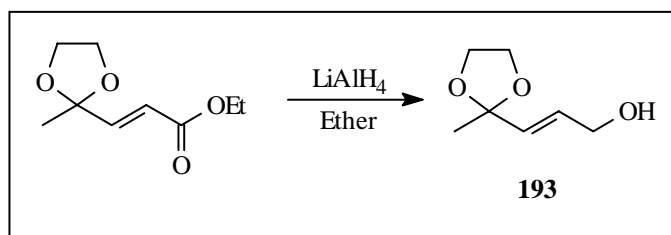
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 1.55 (3H, s, 5-CH<sub>3</sub>); 3.88 (2H, m, 6-7-CH<sub>2</sub>); 3.99-4.05 (2H, m, 6-7-CH<sub>2</sub>); 6.33 (1H, d, <sup>3</sup>J = 15.8 Hz, 3-H); 6.66 (1H, d, <sup>3</sup>J = 15.8 Hz, 2-H) und 9.61 (1H, s, 1-CHO).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ = 24.207 (CH<sub>3</sub>, C-5); 64.699, 64.875 (CH<sub>2</sub>, C-6, C-7); 106.354 (C-4); 130.762 (CH, C-3); 154.676 (CH, C-2) und 195.500 (CH, C-1).

IR (Kap. Film):  $\tilde{\nu}$  = 3368 (m); 2988 (m); 2892 (m); 1696 (vs); 1376 (m); 1216 (s); 1128 (vs); 1036 (vs); 980 (s) und 868 (m).

MS (RT): m/z = 141 (M<sup>+</sup>-1, 1.12); 127 (64.3); 113 (4.0); 99 (19.2); 87 (100); 83 (20.4) und 71 (7.0).

### 12.4 Darstellung von (E)-4,4-Ethylendioxy-2-penten-1-ol **193**



In einem Dreihalskolben werden 27.9 g Lithiumaluminiumhydrid (736 mmol, 2.5 eq) in 600 ml abs. Diethylether vorgelegt und auf -25 °C gekühlt. Dann werden 56 g (301 mmol, 1 eq) (E)-Ethyl-4,4-ethylendioxy-2-pentenoat **191** in 50 ml abs. Ether zugetropft und für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird vorsichtig mit 6 N NaOH versetzt, wobei der Ether zu sieden beginnt. Bei einer equimolaren Menge NaOH fällt das Aluminiumhydroxid als feinkristalliner Feststoff an und kann abgenutscht werden. Das Filtrat wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels am Vakuumrotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält das Produkt **193** in Form eines farblosen Öls (37.2 g, 87 %,  $R_f = 0.11$  in E/PE 1:1).

### Säulenchromatographie:

Dim.: 20 x 6 cm    LM: E/PE 1:1 → E     $V_{Fr.}$ : 100 ml

### Spektroskopische Daten:

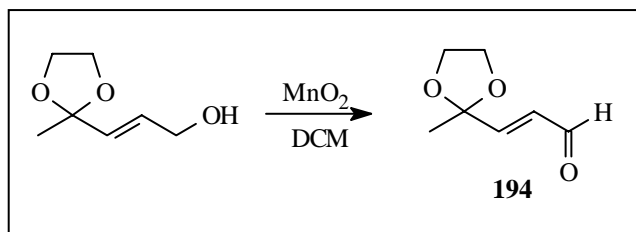
**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta = 1.47$  (3H, s, 5-H); 2.25 (1H, br, OH); 3.88-3.91 (2H, m, 6-7- $\text{CH}_2$ ); 3.93-3.99 (2H, m, 6-7- $\text{CH}_2$ ); 4.17 (2H, dd,  $^3J = 5.1$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, 1-H); 5.68 (1H, dt,  $^3J = 15.4$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, 3-H) und 5.97 (1H, dt,  $^3J = 15.4$  Hz,  $^3J = 5.1$  Hz, 2-H).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta = 24.758$  ( $\text{CH}_3$ , C-5); 62.257 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 64.456 ( $\text{CH}_2$ , C-6, C-7); 107.132 (C-4); 129.844 (CH, C-2) und 130.930 (CH, C-3).

**IR** (Kap. Film):  $\tilde{\nu} = 3416$  (vs); 2984 (vs); 2952 (vs); 2884 (vs); 1460 (m); 1444 (s); 1376 (s); 1212 (vs); 1068 (vs); 1040 (vs); 948 (s) und 860 (s).

**MS** (RT):  $m/z = 135$  (1.9); 129 (41.1); 113 (9.5); 87 (100); 85 (29.1) und 83 (12.8).

### 12.5 Darstellung von (E)-4,4-Ethylendioxy-2-pental **194**



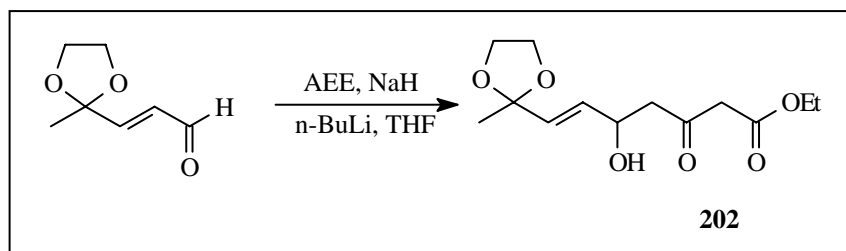
(E)-4,4-Ethylendioxy-2-penten-1-ol **193** (6 g, 41.6 mmol, 1 eq) wird in 40 ml abs. DCM vorgelegt, mit aktiviertem Mangandioxid (29 g, 333 mmol, 8 eq) versetzt und für 48 h bei RT gerührt. Nach DC-Kontrolle wird mit weiteren 4 eq Mangandioxid (14.5 g, 166.5 mmol) versetzt und erneut für 48 h gerührt. Anschließend wird durch eine Glasfritte mit einer 2 cm hohen Kieselgelschicht abgesaugt, mit viel DCM nachgewaschen, eingedampft und das Rohprodukt durch eine Säulenchromatographie gereinigt. Es können 4.05 g (69 %,  $R_f = 0.47$  in Ether) des farblosen Öls **194** isoliert werden.

#### Säulenchromatographie:

Dim.: 10 x 5 cm    LM: E/PE 1:1     $V_{Fr.}$ : 20 ml

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Verbindung **194** aus der DIBAH-Reduktion überein.

### 12.6 Darstellung von (E)-Ethyl-8,8-ethylendioxy-5-hydroxy-3-oxo-6-nonenoat **202**



In einem Dreihalskolben werden 3.67 g Natriumhydrid (60 %ig, 91.6 mmol, 1.3 eq) vorgelegt und unter Stickstoffatmosphäre mit 140 ml abs. THF versetzt. Nach Abkühlen auf 0 °C wird

mit Acetessigester (10.98 g, 84.5 mmol, 1.2 eq) versetzt und danach für 20 min gerührt. Anschließend wird auf -40 °C gekühlt und n-Butyllithium (53 ml, 84.5 mmol, 1.2 eq) zugegeben. Nach 30 min wird auf -78 °C gekühlt, mit dem Aldehyd **194** (10 g, 70.4 mmol, 1 eq) in 10 ml abs. THF versetzt und für 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Bei -78 °C wird mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und der Ansatz auf RT erwärmt. Mit ges. KHSO<sub>4</sub>-Lösung wird angesäuert und die wäßrige Phase viermal mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abtrennen des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die säulenchromatographische Reinigung ergibt reisolierten Aldehyd (2.9 g, 24 %) sowie das Produkt **202** in Form eines gelblichen Öls (14.2 g, 74 %, 93 % BORSM, R<sub>f</sub> = 0.26 in E).

### Säulenchromatographie:

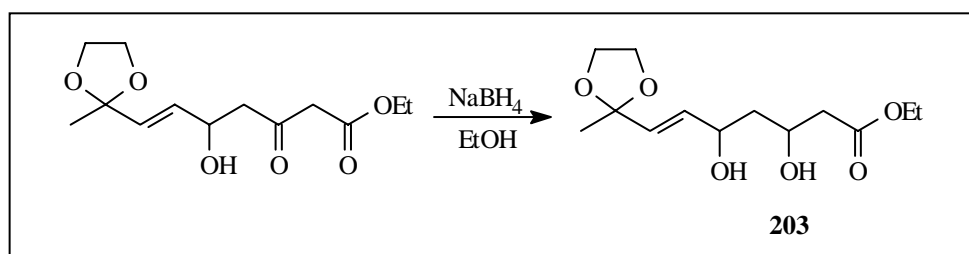
Dim.: 15 X 6      LM: E/PE 1:1      V<sub>Fr.</sub>: 100 ml

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur<sup>[123]</sup> überein.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz): δ = 1.26 (3H, t, <sup>3</sup>J = 6 Hz, OEtCH<sub>3</sub>); 1.39 (3H, s, 9-CH<sub>3</sub>); 2.69 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 16 Hz, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 4-H); 2.74 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 16 Hz, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 4-H); 3.30, 3.56 (2H, 2s, 2-H); 3.78-3.88, 3.88-3.96 (4H, 2m, 10/11-CH<sub>2</sub>); 4.22 (2H, q, <sup>3</sup>J = 6Hz, OEtCH<sub>2</sub>); 4.55 (1H, m, 5-H); 5.62 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 12.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.36 Hz, 7-H) und 5.83 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 12.9 Hz, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 6-H).

## 12.7 Darstellung von (E)- 3,5-Dihydroxy-ethyl-8,8-ethylendioxy-6-nonenaoat

### 203



(E)-Ethyl-8,8-ethylendioxy-5-hydroxy-3-oxo-6-nonenaoat **202** (1 g, 3.6 mmol, 1 eq) wird in 20 ml Ethanol gelöst und bei 0 °C mit Natriumborhydrid (56 mg, 1.47 mmol, 0.4 eq) versetzt. Nach einer Stunde wird mit Zitronensäurelösung angesäuert und das Ethanol am

Vakuumrotationsverdampfer abdestilliert. Es wird je einmal mit Wasser, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden viermal mit Ether extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abtrennen des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgetrennt. Das Rohprodukt wird durch eine Säulenchromatographie gereinigt und ergibt das Produkt **203** in Form eines gelblichen Öls (800 mg, 80 %,  $R_f = 0.92$  in E).

### Säulenchromatographie:

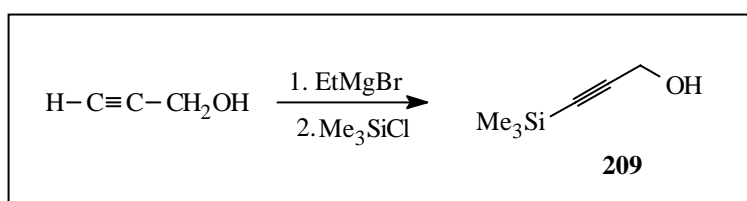
Dim.: 15 X 3.5      LM: E/PE 1:1  $\rightarrow$  E     $V_{Fr.}$ : 7 ml

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur<sup>[123]</sup> überein.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta = 1.24$  (3H, t,  $^3J = 6$  Hz,  $\text{OEtCH}_3$ ); 1.55-1.89 (2H, 2m, 4-H); 2.27, 2.28 (3H, 2s, 9- $\text{CH}_3$ ); 2.42-2.80 (2H, 2m, 2-H); 4.02-4.22 (6H, m,  $\text{OEtCH}_2$ , 10/11- $\text{CH}_2$ ); 4.25-4.32, 4.38-4.54 (2H, 2m, 3/5-H); 6.27 (1H, ddd,  $^3J = 16$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, 7-H) und 6.91 (1H, ddd,  $^3J = 15.8$  Hz,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 6-H).

## 13 Versuche zu Kapitel 4.5

### 13.1 Darstellung von 3-Trimethylsilyl-2-propin-1-ol **209**



In einem 3 l Dreihalskolben, versehen mit Innenthermometer, 250 ml Tropftrichter, KPG-Rührer, Claisenaufsatz, Stickstoffzufuhr und Rückflußkühler werden 48.7 g (2 mol, 2.8 eq) Magnesiumspäne vorgelegt, mit 1 l abs. THF versetzt und unter Stickstoffatmosphäre gesetzt. Innerhalb von 3 h gibt man 149.5 ml (2 mol, 2.8 eq) Ethylbromid unterhalb einer Temperatur von 50 °C zu. Nach beendeter Zugabe wird für 1 h auf 50 °C erwärmt und anschließend auf 5 °C gekühlt. Im Verlauf von 2.5 h werden 41 g (0.72 mol, 1 eq) Propargylalkohol **208** zugegeben, wobei die Temperatur unter 10 °C gehalten wird. Nach Rühren über Nacht bei RT

wird erneut auf 5 °C gekühlt und innerhalb 1 h 254 ml Trimethylsilylchlorid zugetropft, wobei die Temperatur unterhalb von 25 °C gehalten wird. Nach Rückflussieren für 2 h wird auf 20 °C gekühlt und innerhalb 45 min unterhalb von 45 °C mit 560 ml 4 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt. Nach 5 Minuten wird mit 600 ml Ether versetzt und nach beendeter Phasentrennung in einen Scheidetrichter überführt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit je 400 ml Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen je einmal mit 1 l Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird vom Trockenmittel abfiltriert und am Vakuumrotationsverdampfer eingeeengt. Zur Reinigung des Rohproduktes wird eine Vakuumdestillation mit einer Ölrotationspumpe mit Vakuumkonstanthalter bei 6 mbar ( $\pm$  1 mbar) durchgeführt. Man erhält das Produkt **209** (88 g, 95 %) in Form eines farblosen Öls.

### Spektroskopische Daten:

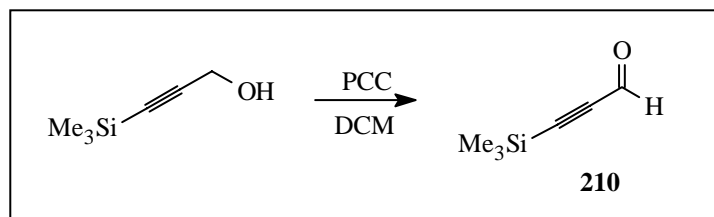
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  = 0.19 (9H, s, TMS); 2.26 (1H, s, OH) und 4.28 (2H, s, 3-CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz):  $\delta$  = -0.277 (CH<sub>3</sub>, TMS); 51.443 (CH<sub>2</sub>, C-3); 90.506 (C-2) und 103.891 (C-1).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu}$  = 3608 (s); 3000 (s); 2174 (m); 1380 (vs); 1252 (vs); 1036 (vs); 980 (s); 960 (s) und 848 (vs).

**MS** (RT):  $m/z$  = 128 (M<sup>+</sup>, 2.47); 113 (100); 85 (87.4); 75 (24.7) und 67 (4.3).

### 13.2 Darstellung von 3-Trimethylsilyl-2-propinal **210**

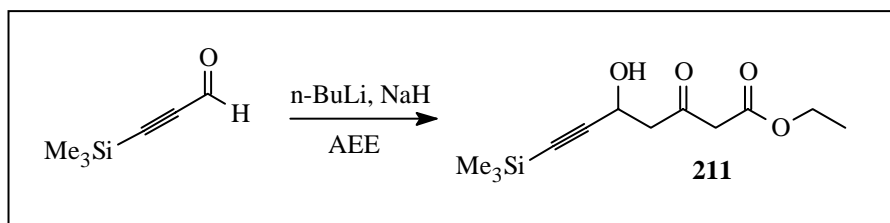


## Experimenteller Teil

Eine Suspension von 38 g Pyridiniumchlorochromat (50 %ig auf Kieselgel, 88 mmol, 1.8 eq) in 100 ml Dichlormethan wird bei 0 °C mit einer Lösung von 6.4 g 3-Trimethylsilylpropinol **209** (50 mmol, 1 eq) in 20 ml Dichlormethan versetzt. Anschließend wird für 3 ½ Stunden bei RT gerührt, über eine kurze Kieselgelsäule abfiltriert und mit 500 ml Dichlormethan eluiert. Das Rohprodukt wird durch eine Kugelrohrdestillation bei 80 mbar und 80-110 °C gereinigt und ergibt das Produkt **210** in Form eines farblosen Öls in quantitativer Ausbeute.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur<sup>[155]</sup> überein.

### 13.3 Darstellung von Ethyl-7-trimethylsilyl-5-hydroxy-3-oxo-6-heptinoat **211**



In einer ausgeheizten Apparatur wird eine magnetisch gerührte Suspension von 2.55 g Natriumhydrid (60 %ige Mineralölsuspension, 63.8 mmol, 1.2 eq) in 36 ml abs. THF bei 0 °C mit 7.61 g Acetessigester (58.5 mmol, 1.1 eq) versetzt. Nach Abkühlen der Lösung auf -40 °C wird mit 36.6 ml n-BuLi (1.6 M in Hexan, 58.5 mmol, 1.1 eq) versetzt und 20 Minuten gerührt. Anschließend wird auf -78 °C gekühlt und mit einer Lösung von 6.7 g 3-Trimethylsilylprop-2-inal **210** (53 mmol, 1 eq) in 7 ml abs. THF versetzt.

Zur Aufarbeitung wird nach 5 Minuten bei -78 °C mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung versetzt und das Reaktionsgemisch nach erwärmen auf RT mit ges.  $\text{KHSO}_4$ -Lösung angesäuert. Es wird dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Vakuumrotationsverdampfer eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung ergibt 8.84 g des Produktes **211** in Form eines gelblichen Öls (65 %,  $R_f = 0.29$  in E/PE 1:1).

#### Säulenchromatographie:

Dim.: 13 x 6 cm    LM: E/PE 1:3 → 1:1     $V_{\text{Fr.}}$ : 20 ml

**Spektroskopische Daten:**

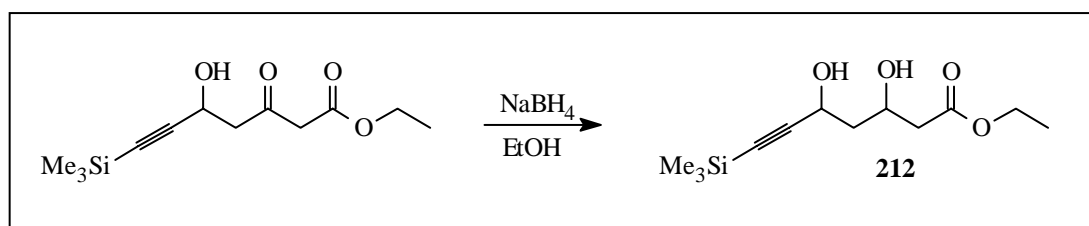
**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta = 0.16$  (9H, s, TMS); 1.29 (3H, t,  $^3\text{J} = 7.2$  Hz,  $\text{OEtCH}_3$ ); 2.27 (1H, s, OH); 2.93 (1H, dd,  $^2\text{J} = 17.3$  Hz,  $^3\text{J} = 3.76$  Hz, 4-H); 3.03 (1H, dd,  $^2\text{J} = 17.4$  Hz,  $^3\text{J} = 8.2$  Hz, 4-H); 3.45, 3.50 (2H, 2s, 2-H); 4.22 (2H, q,  $^3\text{J} = 7.2$  Hz,  $\text{OEtCH}_2$ ) und 4.83 (1H, m, 5-H).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta = -0.294$  ( $\text{CH}_3$ , TMS); 14.04 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OEtCH}_2$ ); 49.812, 50.107 ( $\text{CH}_2$ , C-2, C-4); 58.529 (CH, C-5); 61.549 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OEtCH}_2$ ); 90.089 (C-7); 104.323 (C-6); 166.633 (C-1) und 201.324 (C-3).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 3600$  (m); 2964 (s); 2900 (m); 2176 (m); 1740 (vs); 1716 (vs); 1404 (s); 1356 (s); 1252 (vs); 1228 (vs); 1040 (s); 1028 (s); 908 (vs) und 844 (vs).

**MS** (RT):  $m/z = 256$  ( $\text{M}^+$ , 3.35); 241 (24.59); 227 (14.38); 199 (28.56); 183 (50.92); 153 (37.1); 130 (47.17); 111 (100); 99 (48.73); 85 (73.6) und 75 (92.37).

13.4 Darstellung von 3,5 Dihydroxy-7-trimethylsilanylhept-6-in-carbonsäureethylester **212**



Eine Lösung von 721 g Ethyl-7-trimethylsilanyl-5-hydroxy-3-oxo-6-heptinoat **211** (28.2 mmol, 1 eq) in 140 ml Ethanol wird bei RT mit 429 mg Natriumborhydrid (11.3 mmol, 0.4 eq) versetzt und für 45 Minuten gerührt. Nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle wird mit ges.  $\text{KHSO}_4$ -Lösung angesäuert und das Lösungsmittel am Vakuumrotationsverdampfer abdestilliert. Im Anschluß daran wird mit Wasser geschüttelt, die wäßrige Phase viermal mit Diethylether gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer



eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung ermöglicht die Isolierung des Produktes **212** in Form eines gelblichen Öls (6.61 g, 91 %,  $R_f = 0.11$  in E/PE 1:1).

### Säulenchromatographie:

Dim.: 14 x 4 cm    LM: E/PE 1:3     $V_{Fr.}$ : 20 ml

### Spektroskopische Daten:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta = 0.19$  (9H, s, TMS); 1.24 (3H, t,  $^3J = 7.2$  Hz,  $\text{OEtCH}_3$ ); 1.76-2.01 (2H, m, 4-H); 2.51, 2.53 (2H, 2d,  $^3J = 5.52$  Hz, 2-H); 3.1 (1H, br, OH); 4.18 (2H, q,  $^3J = 7.2$  Hz,  $\text{OEtCH}_2$ ); 4.3, 4.52 (1H, 2m, 3-H) und 4.66 (1H, m, 5-H).

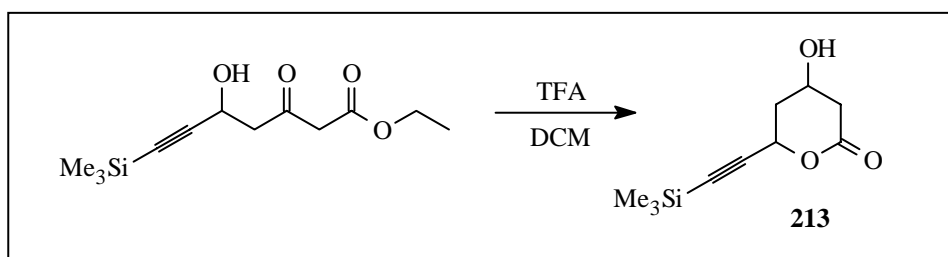
$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta = -0.167$  ( $\text{CH}_3$ , TMS); 14.117 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OEtCH}_3$ ); 41.307, 43.214 ( $\text{CH}_2$ , C-2, C-4); 60.824 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OEtCH}_2$ ); 61.931, 65.637, 67.392 ( $\text{CH}$ , C-3, C-5); 89.700 (C-7); 106.009 (C-6) und 172.549 (C-1).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 3604$  (m); 2960 (m); 2172 (w); 1720 (vs); 1408 (s); 1376 (s); 1300 (m); 1252 (vs); 1192 (s); 1092 (m); 1064 (m); 1024 (m) und 844 (vs).

**MS** (RT):  $m/z = 258$  ( $\text{M}^+$ , 1.0); 243 (9.01); 225 (10.11); 195 (18.34); 169 (14.68); 155 (30.59); 125 (18.19); 109 (45.59); 99 (34.02); 83 (17.91) und 73 (100).

**HRMS**:  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{SiO}_4$  ber. 258.161560,    gef. 258.161980

### 13.5 Darstellung von 4-Hydroxy-6-trimethylsilanylethinyl-tetrahydropyran-2-on **213**



Eine Lösung von 5.85 g 3,5-Dihydroxy-7-trimethylsilanyl-6-heptincarbonsäureethylester **212** (22.6 mmol, 1 eq) in 100 ml Dichlormethan wird bei RT mit Trifluoressigsäure (7.75 g, 68 mmol, 3 eq) versetzt und für 24 Stunden gerührt. Eine dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigt ca. 50 %igen Umsatz. Nach Einengen des Gemisches am Vakuumrotationsverdampfer wird an der Ölpumpe getrocknet um entstandenes Ethanol aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen. Anschließend wird erneut in 100 ml DCM gelöst, mit 7.75 g Trifluoressigsäure versetzt und für 24 Stunden gerührt. Das Rohprodukt **213** (4.8 g, 75 %) wird nach Einengen am Rotationsverdampfer und Trocknen an der Ölpumpe direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

### Spektroskopische Daten:

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  = 0.17 (9H, s, TMS); 2.1-2.23 (2H, m, 5-H); 2.59 (1H, dd, <sup>2</sup>J = 17.8 Hz, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, 3-H); 2.86 (1H, dd, <sup>2</sup>J = 17.8 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, 3-H); 4.45 (1H, m, 4-H) und 5.36 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>3</sup>J = 4.76 Hz, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz):  $\delta$  = -0.404 (CH<sub>3</sub>, TMS); 36.698 (CH<sub>2</sub>, C-5); 38.839 (CH<sub>2</sub>, C-3); 62.329 (CH, C-4); 66.331 (CH, C-6); 92.827 (C-7); 100.779 (C-8) und 169.069 (C-2).

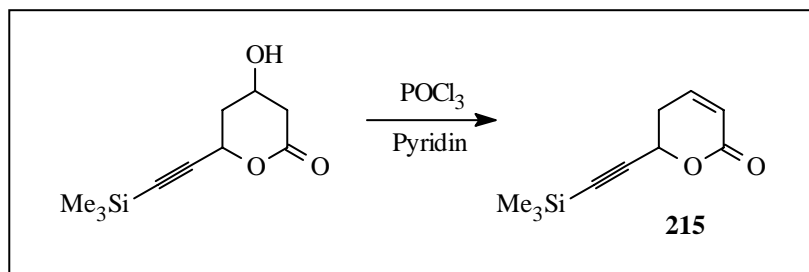
**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu}$  = 3600 (m); 3492 (m); 2956 (m); 2172 (m); 1724 (vs); 1440 (s); 1292 (s); 1252 (vs); 1104 (m) und 1012 (m).

**MS** (RT): m/z = 212 (M<sup>+</sup>, 1.9); 211 (11.69); 169 (24.81); 155 (26.21); 149 (10.83); 127 (21.61); 111 (40.48); 100 (48.74); 75 (75.96) und 73 (100).

**HRMS**: C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>SiO<sub>3</sub> ber. 212.086304      gef. 212.086873

13.6 Darstellung von 6-Trimethylsilanylethynyl-5,6-dihydropyran-2-on **215**

Methode a:



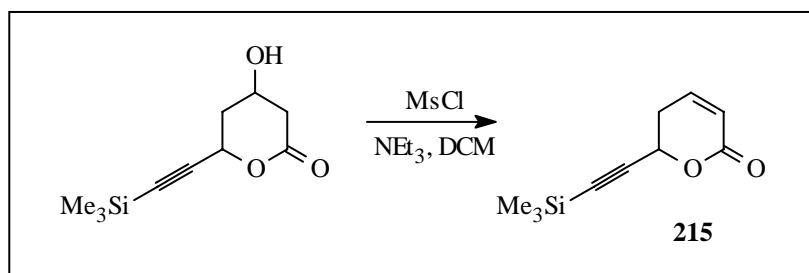
In einem Einhalskolben werden 1.89 g rohes 4-Hydroxy-6-trimethylsilanylethynyl-tetrahydropyran-2-on **213** (8.82 mmol, 1 eq) in 95 ml Pyridin gelöst. Bei 0 °C wird mit 0.92 ml POCl<sub>3</sub> (9.7 mmol, 1.1 eq) versetzt und anschließend für 1 h bei RT gerührt. Nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle wird mit Eis hydrolysiert und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgetrennt. Die säulenchromatographische Reinigung ermöglicht die Isolierung des Produktes **215** in Form eines gelblichen Öls (850 mg, 60 %; R<sub>f</sub> = 0.42 in E/PE 3:1).

**Säulenchromatographie:**

Dim.: 14 x 3.5 cm LM: E/PE 1:3 V<sub>Fr.</sub>: 20 ml

13.7 Darstellung von 6-Trimethylsilanylethynyl-5,6-dihydropyran-2-on **215**

Methode b:



## Experimenteller Teil

---

In einem Zweihalskolben, versehen mit Rührer, Septum, Hahn und Stickstoffballon werden 5 g 4-Hydroxy-6-trimethylsilanylethynyl-tetrahydropyran-2-on **213** (23.6 mmol, 1 eq) in 60 ml DCM vorgelegt und auf -50 °C gekühlt. Nach versetzen mit Mesylchlorid und Triethylamin wird für 30 min bei -50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit ges. KHSO<sub>4</sub>-Lösung versetzt und insgesamt dreimal mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels und Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch eine Säulenchromatographie gereinigt. Es wird das Produkt **215** in Form eines gelblichen Öls isoliert (3.66 g, 80 %, R<sub>f</sub> = 0.42 in E/PE 3:1).

### Säulenchromatographie:

Dim.: 15 x 4 cm    LM: E/PE 1:3 → E    V<sub>Fr.</sub>: 20 ml

### Spektroskopische Daten:

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 0.18 (9H, s, TMS); 2.66 (2H, m, 5-H); 5.17 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 8 Hz, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 6-H); 6.05 (1H, dt, <sup>3</sup>J = 9.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.76 Hz, 3-H) und 6.89 (1H, dt, <sup>3</sup>J = 9.92 Hz, <sup>3</sup>J = 4 Hz, 4-H).

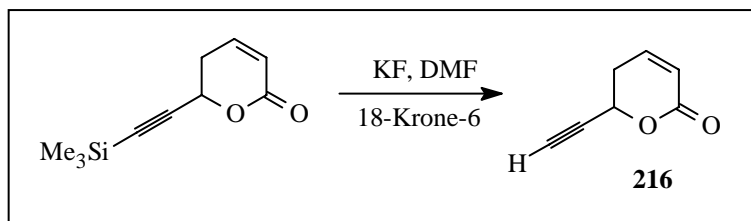
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ = -0.531 (CH<sub>3</sub>, TMS); 30.093 (CH<sub>2</sub>, C-5); 67.258 (CH, C-6); 91.996 (C-7); 100.208 (C-8); 121.229 (CH, C-3); 144.063 (CH, C-4) und 162.476 (C-2).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu}$  = 3436 (m); 3012 (m); 2960 (m); 2170 (w); 1728 (vs); 1380 (vs); 1252 (vs); 1044 (vs); 960 (s) und 848 (vs).

**MS** (110 °C): m/z = 193 (M<sup>+</sup>-1, 1.71); 179 (30.40); 161 (37.5); 151 (21.82); 135 (100); 123 (16.28); 109 (19.25); 98 (20.7); 88 (23.96); 75 (31.38) und 68 (42.99).

**HRMS:** C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>SiO<sub>2</sub> ber. 196.088553    gef. 196.091958

13.8 Darstellung von 6-Ethynyl-5,6-dihydropyran-2-on **216**



In einem Einhalskolben werden 140 mg 6-Trimethylsilanylethynyl-5,6-dihydropyran-2-on **215** (0.72 mmol, 1 eq) in 1.5 ml DMF vorgelegt und mit Kaliumfluorid (63 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq), 18-Krone-6 (19 mg, 0.072 mmol, 0.1 eq) und zwei Tropfen Wasser versetzt. Nach Rühren für 1.5 h bei RT wird mit Diethylether und Wasser versetzt. Die organische Phase wird zweimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, die vereinigten wäßrigen Phasen zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch eine Säulenchromatographie gereinigt. Das Produkt **216** wird in Form eines gelblichen Öls isoliert (66 mg, 100 %,  $R_f = 0.35$  in E/PE 3:1).

**Säulenchromatographie:**

Dim.: 12 x 1.5 cm LM: E/PE 1:1  $V_{Fr.}$ : 7 ml

**Spektroskopische Daten:**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta = 2.63$  (1H, s, 8-H); 2.64-2.79 (2H, m, 5-H); 5.21 (1H, m, 6-H); 6.07 (1H, dt,  $^3J = 9.92$  Hz,  $^4J = 1.88$  Hz, 3-H) und 6.93 (1H, dt,  $^3J = 9.88$  Hz,  $^3J = 4$  Hz, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta = 29.822$  ( $\text{CH}_2$ , C-5); 66.554 (CH, C-8); 74.899 (C-7); 79.191 (CH, C-6); 121.135 (CH, C-3); 144.019 (CH, C-4) und 162.192 (C-2).

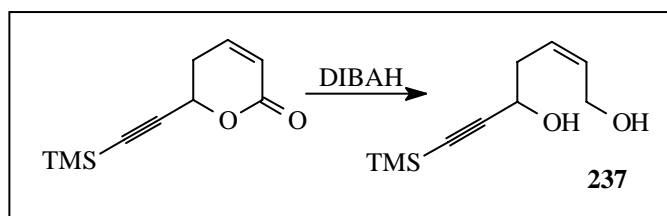
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 3304$  (vs); 2956 (w); 2159 (w); 1728 (vs); 1420 (s); 1380 (vs); 1300 (vs); 1244 (vs); 1044 (vs); 956 (s) und 816 (vs).

**MS** (RT):  $m/z = 122$  ( $M^+$ , 1.02); 121 (1.6); 92 (2.09); 88 (1.64); 78 (14.53); 68 (100); 63 (1.82); 60 (2.91); 53 (6.45) und 51 (9.84).

**HRMS:**  $C_7H_6O_2$  ber. 122.036400 gef. 122.036780

## 14 Versuche zu Kapitel 4.6.4

### 14.1 Darstellung von (Z)-1-Trimethylsilyl-3,7-dihydroxy-5-hepten-1-in **237**



In einem Zweihalskolben werden 500 mg (2.57 mmol, 1 eq) des Eduktes **215** in 22.7 ml abs. DCM gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Anschließend wird mit 5.79 ml DIBALH (1M in Hexan, 5.79 mmol, 2.25 eq) versetzt und 90 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Wasser und Ether versetzt, die wäßrige Phase zweimal mit Ether gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Vakuumrotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält das Produkt **237** in Form eines gelblichen Öls (393 mg, 85 %,  $R_f = 0.16$  in E/PE 3:1).

#### **Säulenchromatographie:**

Dim.: 15 x 1.5 cm LM: E/PE 1:1  $\rightarrow$  E  $V_{Fr.}$ : 7 ml

#### **Spektroskopische Daten:**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta = 0.169$  (9H, s, TMS); 2.52 (2H, dd,  $^3J = 7.52$  Hz,  $^3J = 6.52$  Hz, 5-H); 3.2 (1H, br, OH); 4.1-4.21 (2H, m, 2-H); 4.42 (1H, t,  $^3J = 7.7$  Hz, 6-H); 5.67 (1H, dt,  $^3J = 10.88$  Hz,  $^3J = 7.9$  Hz, 3-H) und 5.89 (1H, dt,  $^3J = 10.9$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 4-H).

## Experimenteller Teil

---

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 3605$  (s); 3435 (m); 2964 (m); 1682 (m); 1383 (m); 1252 (s); 1031 (s); 908 (s) und 846 (vs).

**MS** (60 °C):  $m/z = 195$  ( $M^+ - 1$ , 0.6); 179 (10.32); 165 (28.87); 151 (4.42); 137 (9.17); 135 (20.87); 127 (59.31); 111 (55.43); 99 (80.90); 91 (31.66); 75 (83.1); 73 (100) und 70 (12.3).

## LITERATUR

- [1] J. Oetting, *Dissertation*, **1994**, Universität Hannover
- [2] H. H. Meyer, *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, 791
- [3] A. Pahl, *Dissertation*, **1998**, Universität Hannover; A. Pahl, J. Oetting, H. H. Meyer, *Liebigs Ann. Chem.*, **1997**, 53, 7255; A. Pahl, R. Wartchow, H. H. Meyer, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2095
- [4] K. Faber: *Biotransformations in Organic Chemistry*, Springer-Verlag, **1995**
- [5] C.-S. Chen, Y. Fujimoto, G. Girdaukas, S.-J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 7294
- [6] V.S. Martin, S.S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 6237
- [7] P. Karlsson, *Biochemie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1988**
- [8] A. Basak\*, K. R. Rudra, H. Moh'd Bdour, J. Dasgupta, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 1
- [9] E. Voß, *Diplomarbeit*, Universität Hannover, **1990**
- [10] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermed, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. B. Renaud, E. A. Coulasouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature*, **1994**, 367, 630
- [11] J. J. Masters, J. T. Link, L.B. Snyder, W. B. Young, S. J. Danishefsky, *Angewandte Chem.*, **1995**, 107, 1886
- [12] K. Gerth, D. Schummer, G. Hölfe, H. Irschik, H. Reichenbach, *J. Antibiot.*, **1995**, 48, 973
- [13] G. Habermehl, P. E. Hammann, *Naturstoffchemie*, Springer-Verlag, **1992**
- [14] H. H. Meyer, *Liebigs Ann. Chem.*, **1979**, 484
- [15] G. Frater\*, U. Müller, W. Günther, *Tetrahedron*, **1984**, 40, 1269
- [16] J. Holzkamp, *Dissertation*, **1996**, Universität Hannover
- [17] J. Oetting, *Diplomarbeit*, **1989**, Universität Hannover
- [18] A. Pahl, *Diplomarbeit*, **1995**, Universität Hannover
- [19] D. Haase, *Diplomarbeit*, **1997**, Universität Hannover



- [20] D. Haase, *Dissertation* in Vorbereitung, Universität Hannover; K. Stratmann, D. L. Burgoyne, R. E. Moore\*, G. M. L. Patterson, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 7219; A. K. Gosh\*, W. Liu, Z. Chen, *Angewandte Chemie*, **1996**, *108*, 73; B. T. Q. Dinh, X. Du, C. D. Smith, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6773
- [21] N. Murakami, W. W. Wang, M. Aoki, Y. Tsutsui, M. Sugimoto, M. Kobayashi\*, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2349
- [22] Die korrekte absolute Konfiguration von *Ratjadon* wurde von G. Höfle im November 2000 mündlich mitgeteilt.
- [23] Fr. Pat. FR 1524395, *Chem. Abstr.*, **1969**, *71*, 91733w
- [24] V. U. Ahmad, A. Basha, W. Haque, *Z. Naturforsch.*, **1973**, *33b*, 347
- [25] P. Bourrinet, A. Quevauviller, *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **1968**, *162*, 1138
- [26] P. Bourrinet, A. Ouevauviller, *Ann. Pharm. Fr.*, **1968**, *26*, 787
- [27] S. A. Fr. Pat., *Omnium Chimique*, **1968**, 1524395
- [28] R. J. Highet, *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 471
- [29] W. Y. Rice Jr., J. L. Coke, *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 1010
- [30] a) G. Ratle, X. Monseur, B. C. Das, J. Yassi, Q. Khuong-Huu, R. Gontarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1966**, 2945; b) Q. Khuong-Huu, G. Ratle, X. Monseur, R. Gontarel, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **1972**, *81*, 425; c) Q. Khuong-Huu, G. Ratle, X. Monseur, R. Gontarel, *Bull. Soc. Belges*, **1972**, *81*, 443
- [31] J. Bruneton, A. Cavè, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 739; I. Kristensen, P. O. Larsen, C. E. Olsen, *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 2799
- [32] K. A. N. P. Bandara, V. Kumar\*, U. Jacobsson, L.-P. Molleyres, *Phytochemistry*, **2000**, *54*, 29
- [33] K. B. G. Torssell, *Natural Product Chemistry*, Swedish Pharmaceutical Society, **1997**
- [34] E. Leete\*, J. O. Olson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5472
- [35] T. Hemscheidt, I. D. Spenser\*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6360
- [36] M. F. Keogh, D. G. O'Donovan\*, *J. Chem. Soc.*, **1970**, 2470
- [37] E. Leistner, I. D. Spenser\*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4715
- [38] C.H. Wong, G.M. Whitesides: *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **1994**

- [39] MM2\* Minimierung mittels MacroModel 7.0; Solvens H<sub>2</sub>O; MonteCarlo Suche 50000 Schritte (automatic Setup); 27,55 kJ/mol 1 mal gefunden (schlechte Konvergenz); 12 weitere Konformationen innerhalb (1kcal/mol) Strukturen (sichtbar mit MDL-Plugin) abrufbar unter:  
[http://www.chemie.uni-hannover.de/oci/AK\\_Hoffmann/structures/prosopin.PDB](http://www.chemie.uni-hannover.de/oci/AK_Hoffmann/structures/prosopin.PDB)  
[http://www.chemie.uni-hannover.de/oci/AK\\_Hoffmann/structures/prosopin\\_h2o.PDB](http://www.chemie.uni-hannover.de/oci/AK_Hoffmann/structures/prosopin_h2o.PDB)
- [40] S. Shibuya\*, J. Ando, Y. Yuasa, *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, 6, 1525
- [41] Y. Saito, Y. Moriyama, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 75
- [42] Y. Saito, Y. Moriyama, T. Takahashi, H. Hirota, Q. Khuong-Huu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1981**, 54, 488
- [43] C. Yang, L. Liao, Y. Xu, H. Zhang, P. Xia, W. Zhou\*, *Tetrahedron Asymmetry*, **1999**, 10, 2311
- [44] N. Toyooka\*, Y. Yoshida, Y. Yotsui, T. Momose, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 4914
- [45] A. B. Holmes\*, T. N. Birkinshaw, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 813
- [46] A. B. Holmes, J. Thompson, A. J. G. Baxter, J. Dixon, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1985**, 37
- [47] M. Natsume\*, M. Ogawa, *Heterocycles*, **1981**, 16, 973
- [48] J. R. Stille\*, L. G. Beholz, G. R. Cook, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 3575
- [49] Y. Hirai\*, J. Watanabe, T. Nozaki, J. Yokoyama, S. Yamaguchi, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 776
- [50] I. Katoda, M. Kawada, Y. Muramatsu, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 42, 7469
- [51] T. Luker, H. Hiemstra, N. Speckamp, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 3592
- [52] A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis*, **1981**, 165
- [53] J.P. Genet\*, S. Mallart, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 6765
- [54] C. Gennari\*, L. Colombo, G. Bertolini, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 6394
- [55] W. Oppolzer\*, R. Moretti, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 5541
- [56] E. Fernández-Megia, M. M. Paz, F. J. Sardina\*, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7643
- [57] A. R. Sting, D. Seebach\*, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 279
- [58] D. A. Evans\*, T. C. Britton, R. L. Dorrow, J. F. Dellaria Jr., *Tetrahedron*, **1988**, 44, 5525
- [59] G. Gunati\*, L. Banfi, E. Narisano, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 5553

- [60] L. Banfi, G. Cascio, G. Guanti, E. Manghisi, E. Narisano, R. Riva, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 11967
- [61] L. Banfi, G. Cascio, C. Ghiron, G. Guanti, E. Manghisi, E. Narisano, R. Riva, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 11983
- [62] C. Greack, F. Ferreira, J. P. Genêt, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 2031
- [63] H. H. Meyer, mündliche Mitteilung
- [64] W. B. Wright, *J. Hetero. Chem.*, **1965**, *2*, 41
- [65] L. N. Pridgen\*, J. Prol Jr., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3231
- [66] S. Hatakeyama, N. Ochi, H. Numata, S. Takano\*, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1988**, 1202
- [67] S. Wattanasin\*, H. D. Do, N. Bhongle, F. G. Kathawala, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1610
- [68] G. D. James, S. D. Mills, G. Pattenden\*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1993**, 2581
- [69] J. Fang, K. Suganuma, H. Suemune, K. Sakai\*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1991**, 1549
- [70] R. E. Ireland\*, R. B. Wardle, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1780
- [71] J. L. Herrmann, R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *26*, 2429
- [72] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1994**
- [73] R. E. Ireland\*, D. M. Obrecht, *Helv. Chim. Acta*, **1986**, 1273
- [74] Lwowski, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 897
- [75] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 39
- [76] A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones, A. J. Lemin, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2548
- [77] T. A. Hase, K. Salonen, *Synth. Comm.*, **1980**, *10*, 221
- [78] G. Quinkert, *Helv. Chim. Acta*, **1989**, 1753
- [79] a) B. W. Cook, R.G. J. Miller, P.F. Todd, *J. Organomet. Chem.*, **1969**, *19*, 421  
b) E. Erdik, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 641
- [80] A. B. Goel, E.C. Ashby, *Inorg. Chem. Acta*, **1981**, *54*, 199
- [81] F. Lynendecker, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 1311
- [82] Y. Hayakawa, K.-Y. Sohda, K. Shin-Ya, T. Hidaka, *J. Antibiot.*, **1995**, *48*, 954
- [83] Y. Hayakawa, K. Adachi, N. Komeshima, *J. Antibiot.*, **1987**, *40*, 1349
- [84] K. Nishi, M. Yoshida, D. Fujiwara, M. Nishikawa, S. Horinouchi, T. Beppu, *Biochemistry*, **1994**, 6320

- [85] N. Hosokawa, H. Iinuma, H. Naganawa, M Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot.*, **1993**, *46*, 676
- [86] T. Hamamoto, T Uozumi, T. Beppu, *J. Antibiot.*, **1985**, *38*, 1573
- [87] T. Hamamoto, H. Seto, T. Beppu, *J. Antibiot.*, **1983**, *36*, 646
- [88] G. C. Hokanson\*, J. C. French, *J. Org. Chem.*, **1984**, *50*, 462
- [89] J. Umezawa, K. Komiyama, H. Oka, K. Okada, S. Tomisaka, T. Miyano, S. Takano, *J. Antibiot.*, **1984**, *37*, 706
- [90] D. Schummer\*, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.*, **1995**, 685
- [91] N. Murakami, S. Aoki, H. Tajima, K. Higuchi, M. Kobayashi\*, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2859
- [92] M. T. Crimmins\*, B. W. King, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 9084
- [93] N. Murakami, W. Wang, M. Aoki, Y. Tsutsui, K. Higuchi, M. Kobayashi\*, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5533
- [94] M. Christmann, U. Bhatt, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse\*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 4364
- [95] J. C. Carretero, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2059
- [96] D. A. Evans\*, D. L. Rieger, T. K. Jones, S. W. Kaldor, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 6260
- [97] S. Saito, H. Itoh, Y. Ono, K. Nishioka, T. Moriwake, *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, *4*, 5
- [98] K. B. Jorgensen, H. Koshino, T. Nakata, *Heterocycles*, **1998**, *47*, 679
- [99] T. Ye, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 319
- [100] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 415; D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7277; S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 7549
- [101] F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3611
- [102] E. Negishi, D. E. Van Horn, A. O. King, N. Okukado, *Synthesis*, **1979**, 501; C. L. Rand, D. E. Van Horn, M. W. Moore, E. Negishi, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4093; E. Negishi, D. E. Van Horn, T. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 6639; P. A. Wender, M. J. Tebbe, *Synthesis*, **1991**, 1089
- [103] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4405; C. Patois, P. Savignac, *Synth. Commun.*, **1991**, *21*, 2391
- [104] K. Mikayami, Y. Motoyama, M. Tereda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 2812
- [105] A. G. Dossetter, T. F. Jamison, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.*, **1999**, *111*, 2549

- [106] A. G. Dossetter, T. F. Jamison, E. N. Jacobsen,  
*Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 2398
- [107] J. E. Mc Murry\*, L. C. Blaszcak, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 2217
- [108] T. Fujisawa\*, Y. Kooriyama, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3881
- [109] S. Suhiyama, M. Honda, T. Komori\*, *Liebigs. Ann. Chem.*, **1988**, 619
- [110] V. Ley\*, H. C. Kolb, R. N. Sheppard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1992**, 2763
- [111] L. I. Zakharkin, I. M. Khorlina, *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 14, 619
- [112] H. H. Meyer, *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, 977
- [113] H. H. Meyer, *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, 977
- [114] H. H. Meyer, *Liebigs Ann. Chem.*, **1978**, 337
- [115] K.-M. Chen, E. Hardtmann, K. Prasad\*, O. Repic, M. J. Shapiro,  
*Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 155
- [116] B. Henkel, A. Kunath, H. Schick\*, *Liebigs Ann. Chem.*, **1992**, 809
- [117] H. Urabe, T. Matsuka, F. Sato\*, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 4183
- [118] G. Wess, K. Kessler, E. Baader, W. Bartmann, G. Beck, A. Bergmann, H. Jendralla,  
K. Bock, G. Holzstein, H. Kleine, M. Schnierer, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 2545
- [119] D. R. Sliskovic\*, C. J. Blankley, B. R. Krause, R. S. Newton, J. A. Picard, W. H.  
Roark, B. D. Roth, C. Sekerke, M. K. Shaw, R. L. Stanfield,  
*J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 2095
- [120] M. Smith, J. G. Moffatt, H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 6204
- [121] B. J. Balcom, N. O. Petersen, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 1922
- [122] B. Henkel, A. Kunath, H. Schick\*, *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, 4, 153
- [123] M. Eh, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 1767
- [124] M. Journet, M. Malacria\*, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 3085
- [125] J. E. Crawley, A. D. Kaye, G. Pattenden\*, S. M. Roberts,  
*J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1993**, 2001
- [126] V. Bakthavachalam, M. d'Alarcao, N. J. Leonard\*, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 289
- [127] J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1986**, 25, 508
- [128] G. A. Tolstikov, M. S. Miftakhov\*, N. A. Danilova, Y. L. Vel'der,  
*Synthesis Comm.*, **1986**, 496
- [129] L. Crombie\*, M. A. Horsham, S. R. M. Jarrett, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*,  
**1991**, 1511

- [130] F. Diederich, P. J. Stang, *Cross-Coupling Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **1998**
- [131] S. D. Burke, A. D. Piscopio, M. E. Cort, M. A. Matulenko, M. H. Parker, D. M. Armistead, K. Shankaran, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 332
- [132] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457
- [133] H. C. Brown\*, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 5249
- [134] W.-C. Shieh\*, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 379
- [135] N. Miyaura, H. Suginome\*, *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 3271
- [136] N. Miyaura, K. Yamada, H. Suginome, A. Suzuki\*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 972
- [137] G. Cassani, P. Massardo, P. Piccardi, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 2513
- [138] H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *93*, 1816
- [139] H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *93*, 4370
- [140] H. C. Brown\*, A. K. Mandal, S. U. Kulkarni, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1392
- [141] E. Negishi\*, A. Abramovitch, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 411
- [142] D. A. Evans\*, G. C. Fu, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 6671
- [143] D. A. Evans\*, G. C. Fu, B. A. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 6679
- [144] K. Burgess, M. J. Ohlmeyer, *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 1179
- [145] J. C. Colberg, A. Rane, J. Vaquer, J. A. Soderquist\*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 6065
- [146] H. C. Brown\*, C. G. Scouten, R. Liotta, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 96
- [147] H. C. Brown\*, S. Krishnamurthy, N. M. Yoon, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 1778
- [148] J. Schmidilin, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta*, **1963**, 2799
- [149] N. M. Yoon\*, Y. S. Gyoung, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2443
- [150] J. D. Prugh\*, C. S. Rooney, A. A. Deana, H. G. Ramjit, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 648
- [151] B. H. Lipshutz, E. L. Ellsworth, S. H. Dimock, D. C. Reuter, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2065
- [152] J. D. White\*, M. A. Holoboski, N. J. Green, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *42*, 7333
- [153] U. Gibbels, *Dissertation*, **1984**, Universität Hannover
- [154] S. Kiyooka\*, M. Shirouchi, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1
- [155] S. E. Denmark, T. K. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 2642
- [156] F. Camps, *Org. Prep. Proc. Int.*, **1983**, *15*, 63
- [157] G. Quinkert, *Helv. Chim. Acta*, **1987**, *70*, 825
- [158] J. E. Baldwin *et al*, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 3413

## LEBENS LAUF

Name: Götz  
Vorname: Jan Oliver  
Geburtsdatum: 18.11.1972  
Geburtsort: Langenhagen  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig

### Schulbildung

1979-1983 Grundschole Comeniusschule  
1983-1985 Orientierungsstufe Edenschule  
1985-1992 Gymnasium Leibnizschule  
05.06.1992 Abitur an der Leibnizschule zu Hannover  
mit der Gesamtnote 1,5

### Studium und Promotion

10/1992 Immatrikulation für das Studium der Chemie (Dipl.)  
an der Universität Hannover  
10/1994 Vordiplom mit der Gesamtnote sehr gut  
04/1997-11/1997 Diplomarbeit unter Prof. Dr. Hartmut H. Meyer mit dem Thema  
Studien zur Synthese von Prosopin und der  
C1-C8- Komponente von Ratjadon  
11/1997 Diplom mit der Gesamtnote sehr gut  
04/1998 - 04/2001 Anfertigung der Dissertation unter der Leitung von  
Professor Dr. Hartmut H. Meyer am Institut für Organische Chemie  
der Universität Hannover

### Wissenschaftliche Arbeiten

- 12/1997-  
03/1998                Synthese von Haptenen für katalytische Antikörper im Rahmen  
des *European Research Projects* unter der Leitung von  
Professor Dr. F. Kolisis (Universität Athen)
- 05/1998-  
12/2000                Studentenbetreuung im Rahmen des organisch-chemischen  
Fortgeschrittenenpraktikums
- 06/1998                Neuorganisation und Leitung des organisch-chemischen  
Praktikums für Physiker
- 02/1999-  
03/1999                Forschungspraktikum bei der Firma *Solvay Pharmaceuticals GmbH*
- 07/2000                Teilnahme an einem Blockseminar zum Thema Qualitätsmanagement

### Stipendien und Auszeichnungen

- 07/1995                Stiftung einer Buchprämie von Riedel de Haën für  
besondere Kenntnisse in der Organischen Chemie
- 04/1998-  
10/2000                DFG-Stipendium im Rahmen des Graduiertenkollegs  
„Chemische und technische Grundlagen  
der Naturstofftransformation“