

Studien zur Synthese des 2,3,4,6- tetrasubstituierten Tetrahydropyran- Fragments von Sorangicin A

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

von Diplom-Ingenieur Mario Walter

geb. am 29.02.1984 in Lutherstadt Wittenberg

genehmigt durch die Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Promotionskommission: Prof. Dr. Helmut Weiß (Vorsitz)
 Prof. Dr. Dieter Schinzer (Gutachter)
 Prof. Dr. Ernst R. F. Gesing (Gutachter)
 Jun.-Prof. Dr. Edgar Haak (Gutachter)

eingereicht am: 28.02.2013

Promotionskolloquium am: 24.05.2013

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Studien zum selektiven Aufbau der C16-C29-Einheit von Sorangicin A. Ziel ist es eine verbesserte Synthese für ein fortgeschrittenes Zielmolekül zu entwickeln, die einen schnellen und effektiven Zugang zum Fragment (**III**) ermöglicht.

Als Schlüsselschritt zum Aufbau des 2,3,4,6-tetrasubstituierten Tetrahydropyrans dient eine intramolekulare *Prins*-Cyclisierung. Der erforderliche *Z*-Homoallylalkohol (**74**) kann auf zwei Wegen - ausgehend von *D*-Ribose - in wenigen Schritten selektiv und in guter Ausbeute hergestellt werden. Insbesondere die hochselektive Allylierung mittels des chiralen Borreagenzes (**152**) ist hierbei hervorzuheben. (**74**) wird im Anschluss in das gemischte Ketal (**76**) überführt. Eine Lewisäure-vermittelte Ringschlussreaktion führt zu den angestrebten 4-halogenierten Tetrahydropyranen (**155**), (**158**) und (*epi*⁴-**158**). Die in diesem Zusammenhang neu etablierten Magnesiumsalze ergeben die besten Resultate und stellen eine attraktive Alternative zu den bisherigen, relativ aggressiven Bedingungen zur Einführung von Halogeniden dar. Bemerkenswert ist das solventabhängige Produktspektrum im Falle des Magnesiumiodids. Über die Wahl des Lösungsmittelgemisches kann gezielt das axiale oder äquatoriale Isomer erhalten werden.

Eines der zentralen Probleme der vorgestellten Synthese stellt die Einführung eines axialen Sauerstoffsubstituenten dar. Es wurden umfangreiche Untersuchungen zur Substitution der Halogenatome vorgenommen. Neben einer vielfältigen Variation der Reaktionsbedingungen für die Substitution kamen verschiedene alternative Methoden zum Einsatz. Es wurden sowohl Reaktionen mit hypervalenten Iodspezies als auch Übergangsmetall-vermittelte Transformationen getestet. Die schon an anderer Stelle beobachteten Schwierigkeiten bei der Installation axialer Sauerstoffunktionalitäten liegen in den speziellen sterischen und elektronischen Verhältnissen innerhalb des Moleküls begründet. Eine Lösung des Problems konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht erreicht werden.

Schlagwörter:

Sorangicin A, *Prins*-Cyclisierung, halogenierte Tetrahydropyrane, selektive Allylierung

Abstract

Studies towards the construction of the C16-C29-fragment of Sorangicin A are presented. Aim of this work was to develop a short and effective synthetic route to the 2,3,4,6-tetrasubstituted tetrahydropyrane (**III**). The intramolecular *Prins*-cyclisation of (**76**) as the key step of this route can be achieved by employing magnesium bromide diethyletherate and magnesium iodide as Lewis acids. These magnesium salts were introduced as new reagents for the *Prins*-cyclisation of acid-labile substrates, in particular. Furthermore a highly selective allylation of aldehyde (**131**) using the chiral borone reagent (**152**) was utilized to synthesize homoallylic alcohol (**74**) as one of the key intermediates. Finally the substitution of the produced 4-halogenated tetrahydropyranes (**155**), (**158**) and (*epi*⁴-**158**) was intensively investigated. In addition to nucleophilic substitution under various conditions, reactions using hypervalent iodine and transition metal mediated transformations were tested. As a result of the complex steric and electronic situation inside the molecule, the introduction of an axial oxygen substituent is difficult to achieve. During the course of the presented studies a solution for this problem could not be found.

Keywords:

Sorangicin A, *Prins*-cyclisation, halogenated tetrahydropyrane, selective allylation

Meinen Eltern

und

meiner Schwester

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Dieter Schinzer am Chemischen Institut der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg im Zeitraum von Oktober 2008 bis Februar 2013 angefertigt.

Herrn Professor Dr. Dieter Schinzer danke ich für die Möglichkeit diese Dissertation anfertigen zu dürfen und für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis sowie seine Unterstützung während der Bearbeitung.

Ich danke Herrn Junior-Professor Dr. Edgar Haak sehr herzlich für seine stete Unterstützung, die vielen interessanten und hilfreichen Gespräche, seine immer offene Tür bei Problemen und Fragen jeglicher Art und nicht zuletzt für sein Engagement bei der Durchführung der Doktorandenseminare, die meinen chemischen Horizont erweitert haben.

Herrn Professor Dr. Ernst R. F. Gesing gilt mein Dank für seine andauernde Bereitschaft mich in vielerlei Form zu unterstützen und mir in vielen Situationen mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Weiterhin danke ich den Mitgliedern des Arbeitskreises, insbesondere Nina Kaulfuß, Jörg Moritz, Stefanie Berger und Nora Thies, für die gute Zusammenarbeit, das freundschaftliche Miteinander und die den Laboralltag auflockernden Gespräche.

Frau Dr. Liane Hilfert, Frau Sabine Kühnel und Frau Ines Sauer danke ich für die Aufnahme der NMR- und IR-Spektren, die stete Hilfsbereitschaft und die allzeit freundliche Atmosphäre.

Frau Dr. Sabine Busse gilt mein Dank für die Anfertigung der MS- und HRMS-Spektren, die gute „Nachbarschaft“ und zusammen mit Frau Sabine Preiß für die gute Zusammenarbeit.

Ein großer Dank gilt dem gesamten Chemischen Institut, das ein sehr angenehmes Arbeitsumfeld bot und in dem es nie an Hilfsbereitschaft mangelte. Neben vielen netten Kollegen hab ich auch neue Freunde gefunden, die mir über diese Zeit hinaus erhalten bleiben werden.

Meinen Freunden danke ich sehr für ihre Geduld, ihr Verständnis und die Unterstützung, aber vor allem für die Zeit außerhalb der Arbeit, in der sie mir eine

sehr willkommene Abwechslung und eine mehr als angenehme Zerstreuung waren und mich erinnerten, dass es noch andere Dinge gibt als Arbeit. Besonderer Dank sei an dieser Stelle an Benjamin Heynoldt, Nora Thies, Dr. Raik Deblitz und Stefan Meineke gerichtet, die mich durch das Korrekturlesen dieser Arbeit zusätzlich unterstützt haben.

Und nicht zuletzt bin ich meiner Familie zu großem Dank verpflichtet. Meinen Eltern danke ich sehr für ihre immerwährende Unterstützung jedweder Art über all die Jahre hinweg. Meiner Schwester bin ich für ihr immer offenes Ohr sowie Rat und Tat in vielen Situationen sehr dankbar. Allen dreien danke ich, dass sie immer an mich geglaubt haben.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Naturstoffe und Naturstoffsynthese.....	1
1.2 Antibiotika	3
1.3 Sorangium Cellulosum und Sorangicine	6
1.4 Sorangicin A.....	8
1.4.1 Biologische Aktivität	8
1.4.2 Vergleich Sorangicin A - Rifampicin	8
1.4.3 Biosynthese, Isolierung, Strukturvarianten und Struktur-Wirkungs-Beziehungen	10
2 Stand der Forschung	13
2.1 Synthesen des Dihydropyranfragments (I)	14
2.1.1 Ergebnisse der Lee-Gruppe	14
2.1.2 Ergebnisse der Crimmins-Gruppe.....	15
2.1.3 Ergebnisse der Smith-Gruppe	16
2.1.4 Ergebnisse der Schinzer-Gruppe	18
2.2 Synthesen des Dioxabicyclo[3.2.1]oktanfragments (II)	19
2.2.1 Ergebnisse der Yadav-Gruppe	19
2.2.2 Ergebnisse der Crimmins-Gruppe.....	20
2.2.3 Ergebnisse der Smith-Gruppe	21
2.2.4 Ergebnisse der Schinzer-Gruppe	22
2.3 Synthesen des Tetrahydropyranfragments (III)	23
2.3.1 Ergebnisse der Srihari-Gruppe	23
2.3.2 Ergebnisse der Crimmins-Gruppe.....	23
2.3.3 Ergebnisse der Smith-Gruppe	24

2.3.4	Ergebnisse der Schinzer-Gruppe	25
2.4	Kupplungen der Teilfragmente	26
2.4.1	Ergebnisse der Smith-Gruppe	26
2.4.2	Ergebnisse der Crimmins-Gruppe.....	27
3	Aufgabenstellung	29
4	Ergebnisse und Diskussion	31
4.1	Syntheseplanung	31
4.2	Synthese von (72*).....	33
4.2.1	Olefinierung mittels Wittig-Reaktion.....	33
4.2.2	Weitere Olefinierungsreaktionen	36
4.3	Synthese des Homoallylkohols (74*)	39
4.3.1	Allylierung durch Addition an Aldehyde.....	39
4.3.2	Allylierung durch Substitution an Epoxiden	50
4.4	Prins-Cyclisierung zum Tetrahydropyran	51
4.5	Substitution der 4-halogenierten Tetrahydropyrane	63
5	Zusammenfassung und Ausblick	79
6	Experimenteller Teil	84
6.1	Allgemeines.....	84
6.2	Versuchsbeschreibung und analytische Daten	85
6.2.1	Versuche zu Kapitel 4.2	86
6.2.2	Versuche zu Kapitel 4.3	93
6.2.3	Versuche zu Kapitel 4.4	113
6.2.4	Versuche zu Kapitel 4.5	124
7	Literaturverzeichnis	129

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
ACN	Acetonitril
Ad	Adamantyl
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
Bn	Benzyl
BuLi	Butyllithium
Cp	Cyclopentadienyl
CSA	Camphersulfonsäure
Cy	Cyclohexyl
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon
DEAD	Diethylazodicarboxylat
Dess-Martin	Dess-Martin-Periodinan
DET	Diethyltartrat
DHP	Dihydropyran
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIPEA	Diisopropylethylamin
DIPT	Diisopropyltartrat
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMPU	N,N'-Dimethyl-N,N'-propylenharnstoff

DMSO	Dimethylsulfoxid
dppe	1,2-Bis-(diphenylphosphin)ethan
dppf	1,1'-Bis-(diphenylphosphin)ferrocen
EE	Essigsäureethylester
<i>epi</i> "	Epimer bezüglich C ⁿ -Kohlenstoff
eq	Äquivalente
FS	Feststoff
HAA	Homoallylalkohol
HMDS	Hexamethyldisilazid
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HV	Hochvakuum
HWE	<i>Horner-Wadsworth-Emmons</i> -Reaktion
Icr	Isocaranyl
Ipc	Isopinocampheyl
IR	Infrarotspektroskopie
kat.	katalytisch
LA	Lewissäure
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LM	Lösungsmittel
M.S.	Molsieb
mCPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
Mes	Mesityl
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektroskopie
NBS	N-Bromsuccinimid
NIS	N-Iodsuccinimid
NMO	N-Methylmorpholin-N-oxid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PCC	Pyridiniumchlorochromat

Piv	Pivaloyl
PMB	para-Methoxybenzyl
PMP	para-Methoxyphenyl
PPTS	Pyridinium-para-Toluolsulfonat
PT	1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl
Py	Pyridin
RF	Rückfluss
Rif	Rifampicin
RS	Rückstand
RT	Raumtemperatur
SG	Schutzgruppe
SorA	Sorangicin A
T	Temperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	tert-Butyldiphenylsilyl
TBS	tert-Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethylsulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetra-n-propylammoniumperruthenat
Trisyl	Triisopropylbenzylsulfonyl
Ts	para-Toluolsulfonyl
TS	Übergangszustand

1 Einleitung

1.1 Naturstoffe und Naturstoffsynthese

Seit Anbeginn seines Daseins macht sich der Mensch die Natur zu Nutze. Dienten Flora und Fauna zunächst nur als Rohstofflieferanten zur Befriedigung der physiologischen Bedürfnisse (u.a. Nahrung, Wärme, Wohnraum, Kleidung)¹, entwickelte sich durch Erfahrungen und vor allem genaue Beobachtung ziemlich schnell die Erkenntnis, dass die Natur, insbesondere die Pflanzenwelt, eine Quelle nützlicher Hilfsmittel darstellt. War man sich auch damals über die Existenz der Naturstoffe als molekulare und biologisch aktive Bestandteile nicht wirklich bewusst, nutzte der Mensch ihre biologische Wirkung schon sehr früh, indem er vor allem Pflanzen zu Arzneien, Pflanzenschutz-, aber auch Rauschmitteln sowie anderen natürlichen Hilfsstoffen verarbeitete. So verwendeten schon die Jäger der Steinzeit die Tollkirsche zur Herstellung von Pfeilgiften².

Über die Jahrtausende wurden immer mehr Pflanzen entdeckt, die eine heilende bzw. nützliche Wirkung besitzen. Dieses Wissen wurde in verschiedenen Werken, wie z.B. dem Heilkundebuch des chinesischen Kaisers Sheng Nung Pen Tsao (vor ca. 5000 Jahren)³ und dem Papyrus Ebers (16.Jh. v.Chr.)⁴, zusammengefasst. Mit der Antike erlebte die medizinische Nutzung natürlicher Stoffe einen Höhepunkt. In dieser Zeit wurde das Repertoire an Heilmitteln sehr stark erweitert. So kamen einerseits scheinbar einfache Sachen wie Feigen, Datteln oder Rizinusöl als Abführmittel zum Einsatz und andererseits aber auch komplexere Arzneien wie aus Akazien gewonnenes Tannin gegen Brandwunden oder ein aus der Rauwolfia serpentina gewonnenes Beruhigungsmittel, das den Vorläufer des noch heute benutzten Reserpins darstellt⁵. Doch nicht nur die Medizin nutzte die Wirkung verschiedener Pflanzen, auch in der Landwirtschaft erkannte man frühzeitig den Nutzen von natürlichen Stoffen. So wurden bereits im 5. Jahrhundert v. Chr. Zwiebelsud, Zypressensaft oder auch Amurca (Trester aus der Olivenölherstellung) zur Samenbeizung verwendet⁵.

Unterbrochen durch das Mittelalter, in dem ein wissenschaftliches Forschen kaum noch möglich war, setzte sich die Untersuchung der Wirkung von Pflanzen und ihrer Inhaltsstoffe mit Beginn der Renaissance fort. Im Laufe der Jahrhunderte erweiterte sich die Palette der Arzneimittel stetig (z.B. Chinin aus Chinarindenbaum, Digitalis aus Fingerhut, Mutterkornalkaloide aus Getreidepilzen, etc.)⁵, doch erst im 19. Jh. gelang es dank des großen naturwissenschaftlichen Fortschritts reine Substanzen zu isolieren, die ersten Strukturen dieser Naturstoffe aufzuklären und sie künstlich herzustellen. Wichtige Meilensteine waren hierbei die Isolierung von Morphin (Sertürner 1805)⁶, die Isolierung von Strychnin (Pelletier und Caventou, 1818)⁶, die Synthese von Harnstoff (Wöhler, 1828)⁷ und die Strukturaufklärung des Pflanzenfarbstoffs Indigo (Baeyer, 1893)⁸. Damit begann das Zeitalter der Naturstoffsynthese.

Das wissenschaftliche Feld der Naturstoffsynthese, als Teilbereich der organischen Chemie, beschäftigt sich mit der künstlichen Herstellung von in der Natur vorkommenden Stoffen. Dabei haben sich die Ziele der Chemiker im Laufe der Jahrzehnte deutlich verändert. Diente die Synthese von Naturstoffen anfangs oftmals zur Bestätigung der postulierten Strukturen, so war dies durch große Fortschritte in der Analysetechnik in den Jahren nach 1950 bald nicht mehr notwendig. Vielmehr ist die Produktion ausreichender Mengen, insbesondere pharmazeutisch genutzter Verbindungen, deren natürliche Verfügbarkeit nicht ausreichend groß ist, ein wichtiges Aufgabenfeld. Hier wird die Chemie zusehends durch Biologie und Biotechnologie verdrängt, die durch Weiterentwicklung von Zellkulturen und Produktionsverfahren sowie verbesserte Methoden zur Kultivierung, vor allem aber auch aufgrund großer Fortschritte in der Gentechnik, häufig die lukrativeren Quellen für Naturstoffe sind. Nichtsdestotrotz stellt die Naturstoffsynthese weiterhin ein interessantes Forschungsfeld dar. Neben dem rein wissenschaftlichen Aspekt komplexe Moleküle der Natur nachzubauen oder neue Methoden zur Synthese komplizierter Strukturen zu entwickeln ist vor allem die in ihrer Variabilität einzigartige Möglichkeit gezielter molekularer Veränderungen Antrieb und Motivation für die Forscher. Man ist in der Lage defi-

nierte Variationen auf atomarer Ebene durchzuführen sowie „unnatürliche“ Strukturen aufzubauen. Dies ermöglicht unter anderem die Synthese von Derivaten des eigentlichen Naturstoffs, um die Wirkung zu optimieren, neue Wirkpotentiale aufzudecken und Eigenschaften, wie Toxizität, Nebenwirkungen und Selektivität, zu verbessern.

1.2 Antibiotika

Zu den vielen Bereichen, in denen sich die Naturstoffsynthesechemiker verdient gemacht haben, zählen u.a. die Antibiotika. Denn gerade hier ist die Natur seit der ersten Stunde unverzichtbares Vorbild und zuverlässiger Lieferant biologisch aktiver Substanzen, die direkt oder in modifizierter Form als Wirkstoff zum Einsatz kommen.

Die erste Beobachtung antibiotischer Wirkung in der modernen Zeit geht auf den französischen Chemiker Louis Pasteur zurück. Er beobachtete bereits im 19. Jh., dass bestimmte Bakterien in der Lage sind Milzbranderreger abzutöten⁹. Desweiteren berichtete der Italiener Bartolomeo Gosio schon 1893 über die wachstumshemmende Wirkung der aus einem Schimmelpilz der Gattung *Penicillium* isolierten Mycophenolsäure gegen eben diese Erreger¹⁰. Und auch der französische Militärarzt Ernest Duchesne schrieb seine 1897 eingereichte Dissertation über die Bakterien abtötenden Eigenschaften bestimmter Schimmelpilze¹¹. Trotzdem und obwohl auch das von Paul Ehrlich eingeführte Salvarsan (1910, gegen Syphilis und Tropenkrankheiten)¹² und das Prontosil von Gerhard Domagk (1935, gegen Wundinfektionen)¹³ die ersten therapeutisch genutzten Antibiotika darstellen, gilt Sir Alexander Fleming weithin als der Begründer der Antibiotika-Ära. Das durch ihn 1928 entdeckte und 1941 erstmals am Patienten eingesetzte Penicillin¹⁴ brachte einen solchen medizinischen Erfolg, dass es in den darauffolgenden Jahren zu einer intensiven Suche nach neuen Wirkstoffen und einer Ausweitung der Produktion in der pharmazeutischen Industrie kam. Im Laufe der Zeit wurde eine Vielzahl an Antibiotika gefunden und entwickelt. Anfangs

handelte es sich dabei ausschließlich um natürliche Isolate aus Mikroorganismen. Jedoch wurden diese zunehmend durch synthetisierte Moleküle verdrängt, da dies eine größere Spezialisierung und umfangreichere Optimierung ermöglicht.

Das breite Spektrum an bekannten, antibiotisch wirksamen Substanzen lässt sich verschiedenartig einteilen (Herstellung, Wirkmechanismus, Wirkungsspektrum, etc.). Die für den Synthesechemiker wichtigste ist die Klassifizierung nach der Struktur. Hier unterscheidet man:

- β -Lactam-Antibiotika (Penicillin)
- Aminoglykoside (Streptomycin)
- Makrolid – Antibiotika (Erythromycin)
- Tetracycline (Doxycyclin)
- Lincosamide (Clindamycin)
- Chinolone (Nalidixinsäure)
- Sulfonamide (Sulfamethoxazol)
- Glykopeptid – Antibiotika (Vancomycin)
- Polypeptid – Antibiotika (Bacitracin)
- Cephalosporine (Mefoxin)

Durch die Entdeckung der Antibiotika und die verbesserten hygienischen Umstände wurden in Europa viele Infektionskrankheiten, wie Tuberkulose, Blutvergiftung oder Lungenentzündung, die noch bis Anfang des 20. Jh. als Todesursachen die Sterblichkeitsstatistiken anführten, auf die hinteren Plätze verwiesen¹⁵. Die Sonderstellung dieser Pharmaka wird auch daran deutlich, dass sie zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln gehören, mittlerweile über 8000 Substanzen bekannt sind¹⁶ und eine weltweite jährliche Produktion von 100 000 Tonnen aufweisen, was einem Marktwert von ungefähr 634 Mrd. Euro¹⁷ entspricht. Auch ist zu erwähnen, dass Antibiotika bei weitem nicht mehr nur in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, sondern z.B. bereits auch in der Agrikultur (Pestizid)¹⁸, der Lebensmittelindustrie (Konservierungsmittel)¹⁹ und der Molekularbiologie (Selektionsmittel)²⁰.

Der Nutzen, den die Antibiotika im Kampf gegen Infektionskrankheiten mit sich brachten, führte zu einer intensiven und teilweise inflationären Verwendung in Medizin und lebensmittelproduzierender Industrie. Dies wiederum führte zu einem stetig steigenden Auftreten von Resistenzen gegenüber einer Vielzahl von Wirkstoffen, vor der bereits der Penicillin-Entdecker Alexander Fleming 1947 warnte²¹.

Resistenzen entstehen durch Mutationen und Selektion, d.h. bei Behandlung einer Infektion mit Antibiotika überlebt ein durch ein zufällig verändertes Genom resistenter Keim, der sich anschließend weiter vermehren kann. Dieser Überlebensvorteil kann zwischen Bakterien, auch unterschiedlicher Gattungen, durch Gentransfer übertragen werden. Hierdurch wird die Therapierbarkeit einer Krankheit zunehmend herabgesetzt und kann im schlechtesten Fall sogar gänzlich aufgehoben werden. Das Ausmaß dieses Problems zeigt sich in der stetig wachsenden Zahl (multi-)resistenter Keime und den sich daraus ergebenden Problemen bei der Therapie längst besiegt geglaubter Krankheiten^{15; 22}. Noch gefährlicher sind multiresistente Keime, wie z.B. die MRSA (Methicillin-resistente Staphylococcus Aureus – Stämme). Diese Erreger sind Ursache für eine Vielzahl von Infektionen, vor allem aber der Wundinfektion nach Operationen und führen aufgrund ihrer Unempfindlichkeit gegenüber allen β -Lactam-Antibiotika zu einem erschwerten Krankheitsverlauf und einer erhöhten Sterblichkeit. Resistenzen und ihr vermehrtes und immer schnelleres Auftreten – oftmals dauert es nur wenige Jahre bis erste gegen eine neue Substanz unempfindliche Bakterienstämme gefunden werden – bedingen eine Intensivierung der Suche nach neuen potenziellen Wirkstoffen. Denn nicht zuletzt gehen laut WHO ein Drittel der jährlichen Todesfälle auf derartige Infektionen zurück²³, wobei sich diese Zahl bei einer zunehmenden Einschränkung der Therapierbarkeit weiter erhöhen kann.

Ziel der Forschung muss es sein neue und möglichst innovative Substanzen zu finden bzw. herzustellen, die in der Lage sind bestehende Resistenzen zu umgehen. Dies könnten zum einen Derivate bereits bekannter Substanzklassen sein, wobei hier die Gefahr einer Resistenzbildung relativ hoch ist, zum anderen sollte

vor allem die Offenlegung potentieller neuer Klassen mit möglichst neuen Wirkmechanismen im Fokus stehen, um genau dieses Problem zu umgehen. Das ist die Aufgabe von Chemikern und Biologen bzw. Biotechnologen gleichermaßen. Denn sowohl die Herstellung teil- bzw. vollsynthetischer Moleküle, als auch die Isolierung natürlicher Verbindungen aus Organismen exotischer ökologischer Nischen, stellen eine interessante und vielversprechende Quelle eben solcher biologisch aktiver Substanzen dar.

1.3 Sorangium Cellulosum und Sorangicine

Eine der vielen natürlichen Quellen für biologisch aktive Substanzen bilden die Myxobakterien, eine Ordnung der Bakterien, die vor allem im Boden vorkommt und teilweise auch unter extremen Umweltbedingungen zu beobachten ist. Diese Lebewesen gehören zu den Gram-negativen Bakterien und zeichnen sich durch besondere Merkmale, wie die Fähigkeit zur Bildung multizellulärer, artspezifischer Fruchtkörper, die Fortbewegung durch Gleiten sowie die Bildung einer Vielzahl an Sekundärmetaboliten großer struktureller Vielfalt aus. Ein Vertreter dieser Mikroorganismen ist das *Sorangium cellulosum* (**Abb. 1**), welches durch G. Höfle und H. Reichenbach an der ehemaligen Braunschweiger Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (heute: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung) eingehend untersucht wurde und aus dem mehrere Gruppen von Naturstoffen isoliert werden konnten. Hierzu gehören z.B. die Ambruticine (Polyether-Antibiotika), die Soraphene (antifungische 18-gliedrige Makrolide) und die Tartrolone (Makrodiolide)²⁴, aber auch die später entdeckten Sorangiolide²⁵, die Disorazole (hoch cytotoxische, makrocyclische Dilactone)²⁶ und die Chivosazole (antifungale und cytotoxische Makrolide)²⁷. Aus der Palette der Sekundärmetabolite des So ce12 Stamms sind aber vor allem die Epothilone – 16-gliedrige Makrolide mit antifungischer und cytostatischer Wirkung – und die Sorangicine, eine Gruppe von Polyether-Makrolid-Antibiotika, von besonderem Interesse.

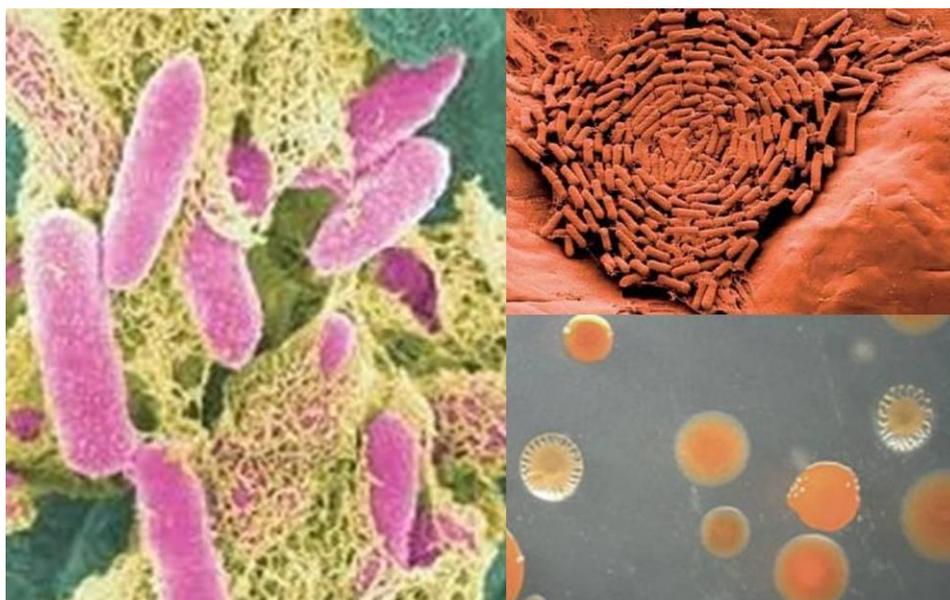


Abb. 1 Bilder verschiedener Sorangium Cellulosum Stämme

Die Epothilone (**Abb. 2**) zeichnen sich als Proliferationshemmer von Tumorzellen aus. Sie weisen einem dem Paclitaxel (Taxol) (**Abb. 2**) ähnlichen Wirkmechanismus auf (Hemmung des Zerfalls der Mikrotubuli), haben diesem gegenüber aber die Vorteile der guten synthetischen Zugänglichkeit, wesentlich besserer Wasserlöslichkeit und der Wirksamkeit gegen multiresistente Tumorzellen²⁸. Dies führte dazu, dass einige synthetische Derivate dieser Klasse den Weg in klinische Studien fanden und das Ixabepilon (Handelsname: Ixempra®) 2007 die Zulassung als Antitumormittel in den USA erhielt²⁹. Das besondere Interesse an den Sorangicinen, als neuartige Antibiotika, beruht auf ihrer Rolle als potente und spezifische Inhibitoren der eubakteriellen DNA-abhängigen RNA-Polymerase (RNAP). Sie wurden 1975 isoliert und aufgeklärt³⁰.

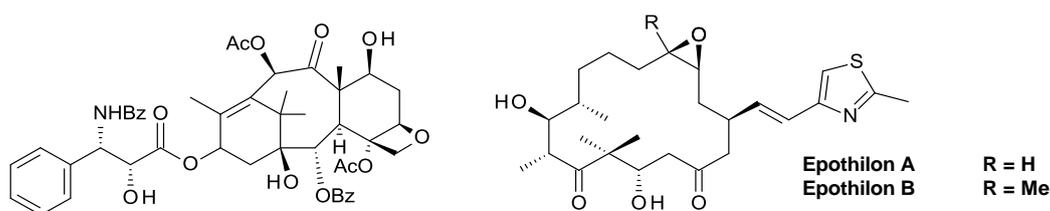


Abb. 2 Strukturen von Paclitaxel (links) und den wichtigsten Vertretern der Epothilone (rechts)

1.4 Sorangicin A

1.4.1 Biologische Aktivität

Der wichtigste Vertreter der Sorangicine ist das Sorangicin A (**Abb. 3**). Es wird durch den *Sorangium cellulosum* Stamm So ce12, der 1978 aus einer Bodenprobe aus Mexiko isoliert wurde³¹, produziert. Hierbei handelt es sich um einen 31-gliedrigen Makrolidpolyether mit neuartigen strukturellen Merkmalen und einem breiten Spektrum an biologischer Aktivität. So liegen die minimalen Hemmkonzentrationen gegen Gram-negative Bakterien bei 3 – 30 µg/ml und gegenüber Gram-positiven sogar im Bereich von 0.004 – 0.1 µg/ml. Bei zwei- bis vierfacher Konzentration wird auch bakterizide Wirkung erreicht^{31; 32}. Desweiteren zeigt Sorangicin A *in vitro* Aktivität bei der Hemmung verschiedener Tumorzelllinien (IC₅₀ 15 – 25 µg/ml), der reversen Transkriptase des „Moloney Murine Leukemia virus“ (IC₅₀ 7 µg/ml) sowie transplantiertes „human lung carcinoma in nu/nu mice“ (IC₅₀ 10 mg/kg b.i.d.)³². Eukaryotische Zellen hingegen sind vollkommen resistent und auch bei hoher Dosierung (0.3 g/kg Maus) ist keine akute Toxizität zu beobachten³².

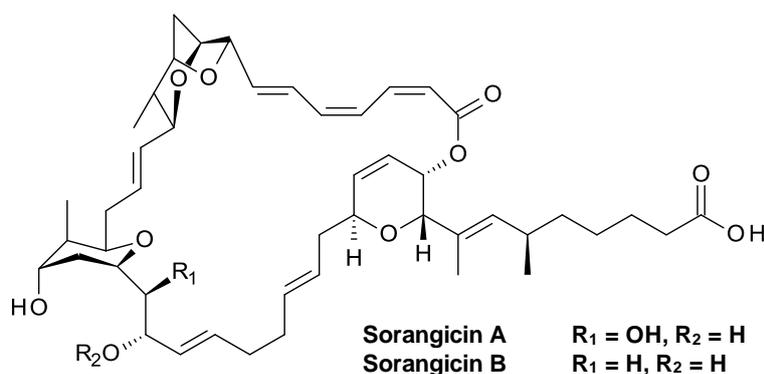


Abb. 3 Struktur der wichtigsten Sorangicine

1.4.2 Vergleich Sorangicin A - Rifampicin

Als aktivstes Myxobakterium-Antibiotika mit guter *in vivo* Wirkung und überzeugenden toxikologischen Eigenschaften galt Sorangicin A (SorA) eine zeitlang

als vielversprechender Kandidat für klinische Studien³². Zumal es in seinem Wirkspektrum dem Rifampicin (Rif) (Abb. 4)³³ vergleichbar ist und den gleichen Wirkmechanismus als RNAP-Inhibitor aufweist. Rifampicin ist Teil der Standardtherapie bei Tuberkulose³⁴, einer Infektionskrankheit, die, vor allem aufgrund einer stetigen Zunahme des Auftretens von Resistenzen, neben AIDS weltweit eine der Haupttodesursachen bei Infektionen darstellt^{35; 23}. Das vermehrte Auftreten von Rif-resistenten Stämmen führte zu einer Intensivierung der Suche nach vergleichbaren Wirkstoffen, um so ein weiteres Ansteigen der Tuberkulosesterblichkeit zu verhindern. Eben deshalb richtete sich das Interesse auf die Sorangicine, bis teilweise Kreuzresistenzen von Sorangicin A und Rifampicin festgestellt wurden. Obwohl die beiden Stoffe chemisch vollkommen unterschiedlich sind, besitzen sie ähnliche Gestalt und verfolgen den gleichen Wirkmechanismus, wobei sie die gleiche Bindetasche und die gleichen Bindungsfaktoren verwenden (Abb. 4)³⁶.

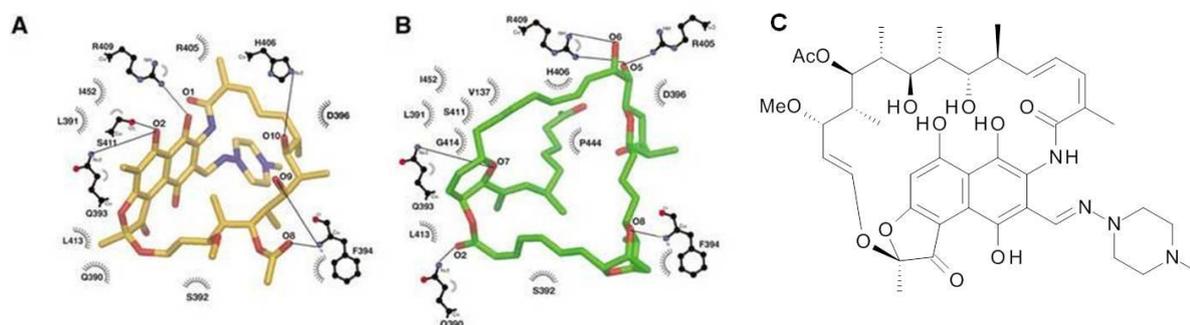


Abb. 4 Rifampicin (A) und Sorangicin A (B) in der RNAP-Bindetasche und Struktur von Rifampicin (C)

Durch seine höhere Flexibilität ist Sorangicin A im Vergleich zu dem starren Rifampicin weniger empfindlich gegenüber Veränderungen innerhalb der Bindungstasche^{36; 37}. Dies zeigt sich darin, dass von den untersuchten Rif-resistenten Zellen nur etwa die Hälfte eine teilweise bzw. vollständige Resistenz gegen Sorangicin aufweisen, wohingegen im umgekehrten Fall bei SorA-resistenten Stämmen vollständige Kreuzresistenz gegen Rifampicin zu beobachten ist^{34; 36; 37}.

Dies ist darin begründet, dass das Sorangicin - im Gegensatz zum Rifampicin - durch konformative Flexibilität („wiggling“) und Reorientierung („jiggling“) in der Lage ist resistenzverursachende Veränderungen (z.B. Substitution an Aminosäuren) teilweise zu tolerieren (Abb. 5)³⁶.

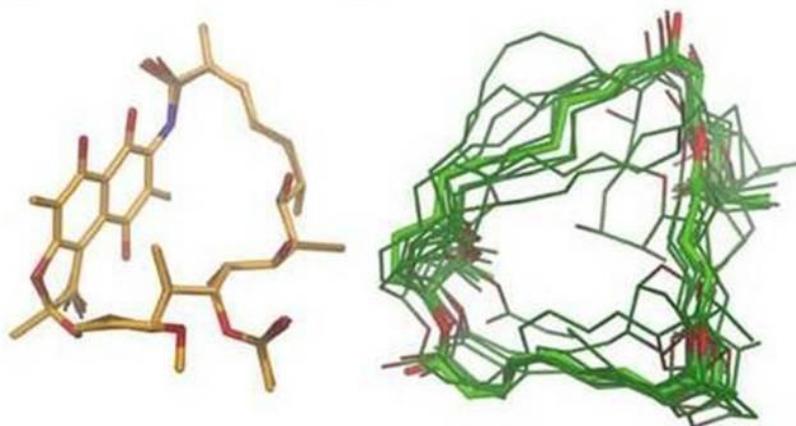


Abb. 5 Ergebnisse der Moleküldynamiksimulationen von Rifampicin (links) und Sorangicin A (rechts) (die dickgezeichneten Strukturen stellen die Ausgangskonformationen, die dünneren die Ergebnisse nach 10 unabhängigen Simulationen dar)³⁶

1.4.3 Biosynthese, Isolierung, Strukturvarianten und Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Durch Verfütterung von ¹³C-markierten Acetaten, [¹³C]Natriumhydrogencarbonat und [Methyl - ¹³C]Methionin konnte gezeigt werden, dass die Sorangicine biosynthetisch durch lineare Kondensation von 20 Acetateinheiten an einem Malonatstarter, der vollständig im Sorangicin enthalten ist, hergestellt werden. Hierbei entsteht die Carboxylfunktion des Malonyl-CoA-esters entweder aus Acetat oder aus Carbonat. Die 4 Methylgruppen stammen dabei aus Methionin³⁸.

Sorangicin A (SorA) kann durch Fermentation von *Sorangium cellulosum* (So ce12) gewonnen werden. Hierbei befinden sich die antibakteriell wirksamen Anteile im Medium. Bei hohen Produktionsraten (10 – 50 mg/l) kann SorA durch

verschiedene Extraktionsschritte sowie Kristallisation und Chromatographie in 71% Ausbeute isoliert werden³². Allerdings enthält das Rohmaterial zahlreiche weitere Bestandteile, die durch zusätzliche chromatographische Reinigungsschritte (bei niedrigen Prod.-raten) bzw. aus weiteren Fraktionen aus der Mutterlauge (bei hohen Prod.-raten) in reiner Form erhalten werden können³⁹. Sowohl SorA als auch alle anderen natürlichen Variationen konnten in ihrer Struktur hauptsächlich durch Methoden der Kernresonanzspektroskopie aufgeklärt werden. Man fand desoxygenierte Derivate (SorB), Verbindungen mit isomerisierter Trieneinheit (SorA1, SorA2, SorA3), Isomere mit geöffnetem Tetrahydrofuranring (SorC, SorC2, SorC3, SorC4) ebenso wie 21-O-β-D-Glucoside (Sorangiosid A und B) und 21-O-β-D-6'-Desoxyglucoside (Sorangiosid C und C4)³⁹ (**Abb. 6**).

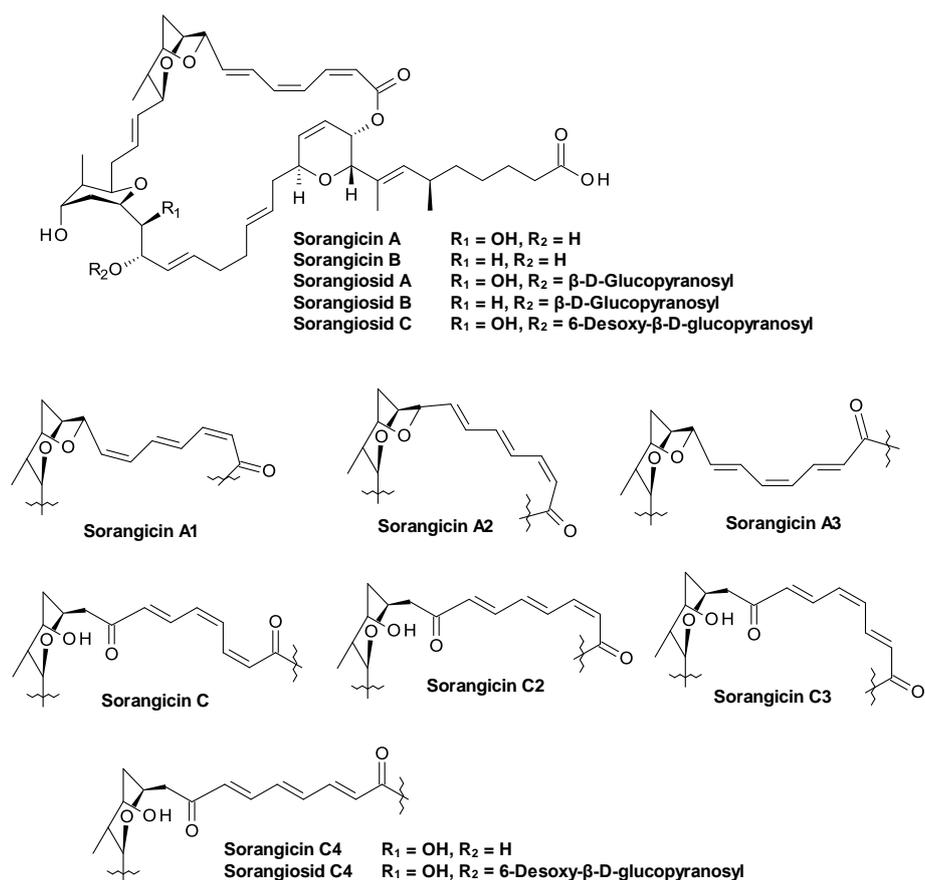


Abb. 6 natürliche Strukturvariationen der Sorangicine

Desweiteren wurden künstliche Derivate hergestellt, um eine umfassende und aussagekräftige Struktur-Wirkungs-Beziehungsuntersuchung durchführen zu können. Hierzu wurden Modifikationen an der Säurefunktion der Seitenkette und an den Hydroxylgruppen vorgenommen und auch Reaktionen mit der C21-C22-Dioleinheit, dem C25-Alkohol und der Trienstruktur durchgeführt^{40; 41}. Aus diesen Untersuchungen ergab sich, dass die Hydrophilie des vicinalen Diols essentielle Bedeutung besitzt, da jegliche Variation an dieser Stelle zu einer Verminderung der Aktivität führt^{40; 41}. Gleiches gilt für die terminale Carboxylgruppe. Auch hier sinkt die Wirkung mit zunehmender Größe und Lipophilie der eingeführten Reste⁴⁰. Geringfügige Veränderungen der Geometrie im Triensystem haben nur einen geringen Einfluss. Weitergehende Beeinträchtigungen, wie z.B. die Erhöhung der Polarität aber führen zu einer Abschwächung⁴¹. Allerdings kann durch bestimmte Modifikationen an der C25-Hydroxy-Gruppe eine Aktivitätssteigerung erreicht werden. So wirken die Einführung kleiner Schutzgruppen (Acetyl, Formyl, Methyl)⁴⁰ ebenso wie die Eliminierung zum Dihydropyran⁴¹ förderlich. Dies ist vermutlich auf eine Verbesserung der Transporteigenschaften innerhalb des Organismus zurückzuführen⁴¹.

2 Stand der Forschung

Die überzeugenden biologischen Eigenschaften, die neuartige und komplexe Struktur und nicht zuletzt die Aussicht auf potentielle Wirkstoffe durch Variation des Sorangicins weckten das Interesse an der Entwicklung einer Synthese dieses Naturstoffs. Dies führte zu einer Vielzahl an Publikationen über verschiedenste Zugänge zu Teilfragmenten des 31-gliedrigen Makrolids und gipfelte 2009 in der Veröffentlichung der ersten und bisher einzigen Totalsynthese des Naturstoffs durch die Forschungsgruppe um Amos B. Smith III.⁴²

Auch heute noch ist SorA Gegenstand der Forschung, vor allem wegen seiner strukturellen Herausforderungen. Diese sind unter anderem das Dioxabicyclo[3.2.1]oktanfragment, die seltene und instabile (*Z,Z,E*)-Trieneinheit sowie die polysubstituierten Tetra- und Dihydropyranstrukturen und die Carbonsäureseitenkette. Die wichtigsten und aktuellsten Ergebnisse und Synthesen sollen in diesem Kapitel vorgestellt werden.

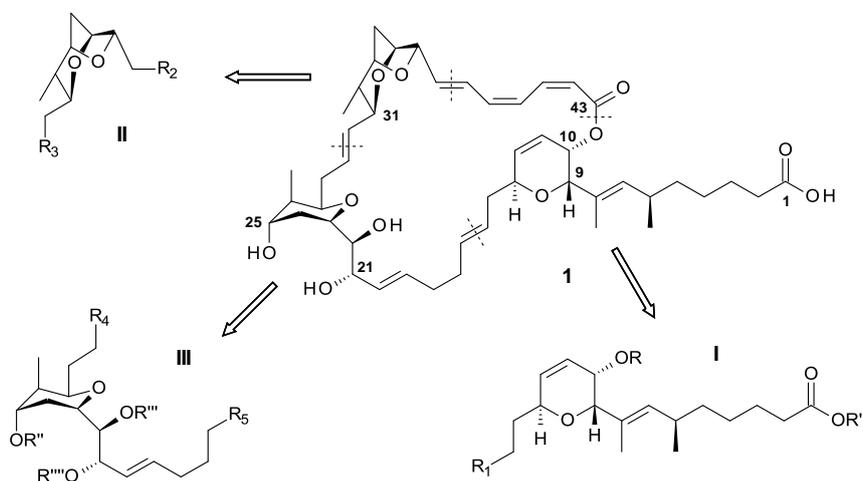


Abb. 7 retrosynthetische Analyse von Sorangicin A (1)

In **Abb. 7** ist Sorangicin A zusammen mit den durch retrosynthetische Analyse erhaltenen Teilfragmenten dargestellt. Gute Schnittstellen, um sinnvolle Zielmoleküle zu erhalten, bieten die Doppelbindungen sowie die Esterfunktion. Die sich

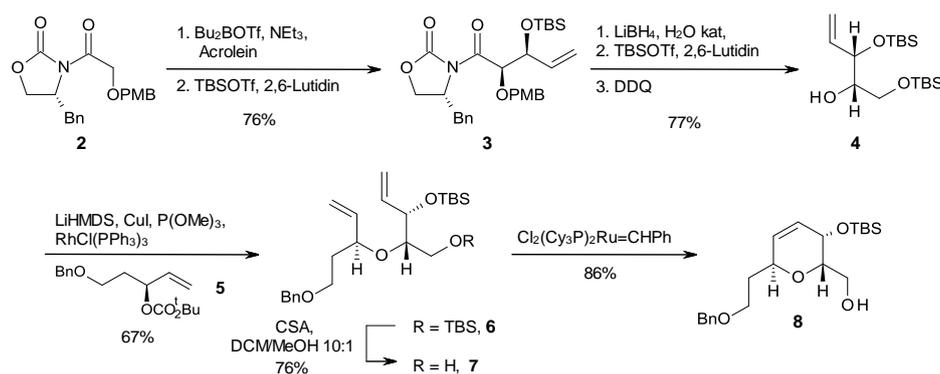
ergebenden Substrukturen können dann im Zuge einer konvergenten Synthese mit geeigneten Kupplungsreaktionen zum Naturstoff verbunden werden. Die Zerlegung von SorA ergibt das 2,3,6-*trans,cis*-trisubstituierte Dihydropyran mit der Carbonsäureseitenkette (**I**), das Dioxabicyclo[3.2.1]oktan (**II**), das 2,3,4,6-tetrasubstituierte Tetrahydropyran (**III**) sowie die C37-C43-Trieneinheit als die zu synthetisierenden Verbindungen (**Abb. 7**).

2.1 Synthesen des Dihydropyranfragments (**I**)

Es wurden Synthesen mit unterschiedlichsten Kernschritten zum Aufbau des Heterocyclus entwickelt, die im Folgenden überblicksmäßig dargestellt werden sollen.

2.1.1 Ergebnisse der Lee-Gruppe⁴³

Der Ansatz von Lee und Park beinhaltet eine Ringschlussmetathese als finalen Schritt. Hierzu wurde das Dien (**7**) durch *Evans*-Aldoladdition⁴⁴ von (**2**) und Rhodium-katalysierter allylischer Veretherung von (**4**)⁴⁵ sowie mehrerer Schutzgruppenmodifikationen hergestellt und abschließend mittels *Grubbs*-Katalysator⁴⁶ zum Dihydropyran (DHP) (**8**) cyclisiert (**Schema 1**).



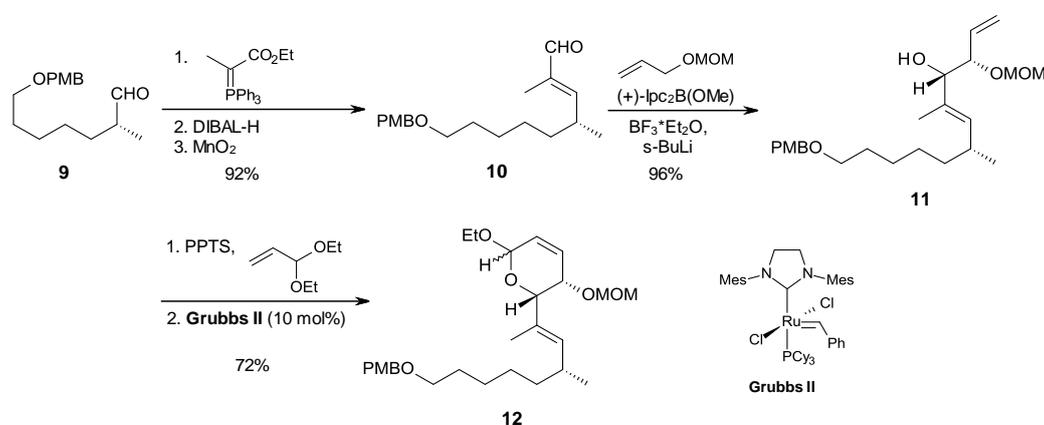
Schema 1 Synthese des Dihydropyran nach Lee und Park

Lee und Park gelingt die Darstellung von (**8**) in 8 Schritten ausgehend von (**2**) in einer Gesamtausbeute von 30%, allerdings ohne Installation der Seitenkette. Zu-

sätzlich wurde eine weitere Synthesemöglichkeit für (7) aufgezeigt, die an dieser Stelle aber unerwähnt bleiben soll.

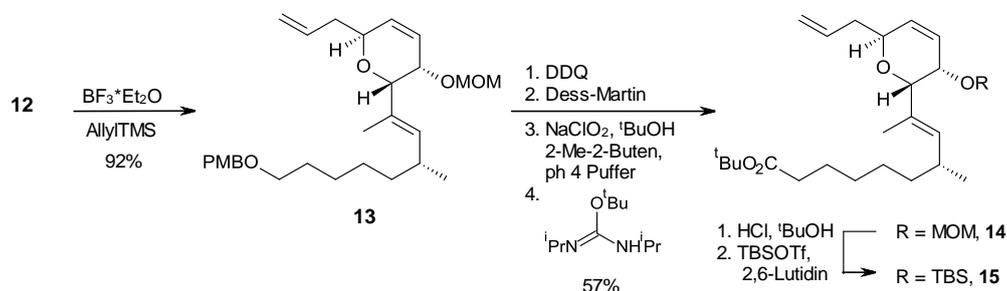
2.1.2 Ergebnisse der Crimmins-Gruppe⁴⁷

Crimmins et al. synthetisierten ausgehend vom Aldehyd (9) das gemischte Acetal (12) u.a. mithilfe von *Brown-Alkoxy-Allylierung*⁴⁸ und Ringschlussmetathese (Schema 2). Dieses wurde dann durch unterschiedliche Sequenzen in die kuppungsbereiten Verbindungen (15) und (19) überführt.



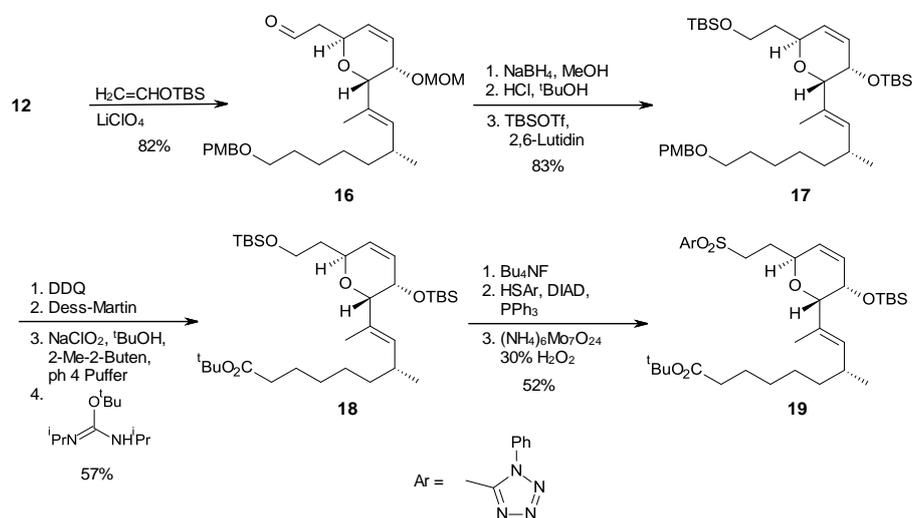
Schema 2 Synthese von Aldehyd (12) nach Crimmins et al.

Dihydropyran (15) wurde durch *Sakurai-Reaktion*⁴⁹ von (12) und diverse Transformationen zur Oxidation des C1-Kohlenstoffs und Einführung geeigneter Schutzgruppen erhalten (Schema 3). Es dient als Ausgangsstoff für eine Kreuzmetathese, wohingegen (19) in einer *Julia-Kocienski-Olefinierung*⁵⁰ eingesetzt wird.



Schema 3 Synthese von (15)

(**19**) wird durch eine selektive Lewisäure-katalysierte Addition an (**12**)⁵¹, Reduktion, notwendige Entschützungs-/Schützungschritte, Oxidation und schließlich Überführung in ein Arylsulfon dargestellt (**Schema 4**).

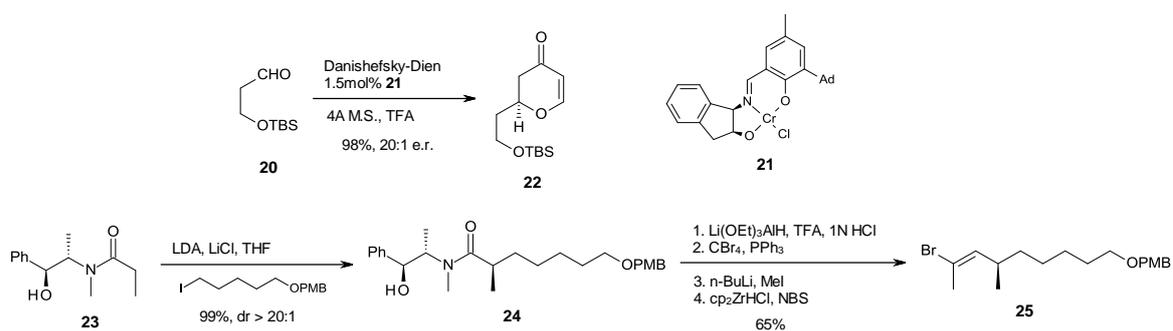


Schema 4 Synthese von Sulfon (**19**)

Es gelingt die fertigen Teilfragmente in 31% (für (**15**) in 13 Stufen) bzw. 16% (für (**19**) in 17 Stufen) ausgehend vom Aldehyd (**9**) herzustellen, der in zwei Schritten durch eine *Myers*-Alkylierung⁵² erhältlich ist.

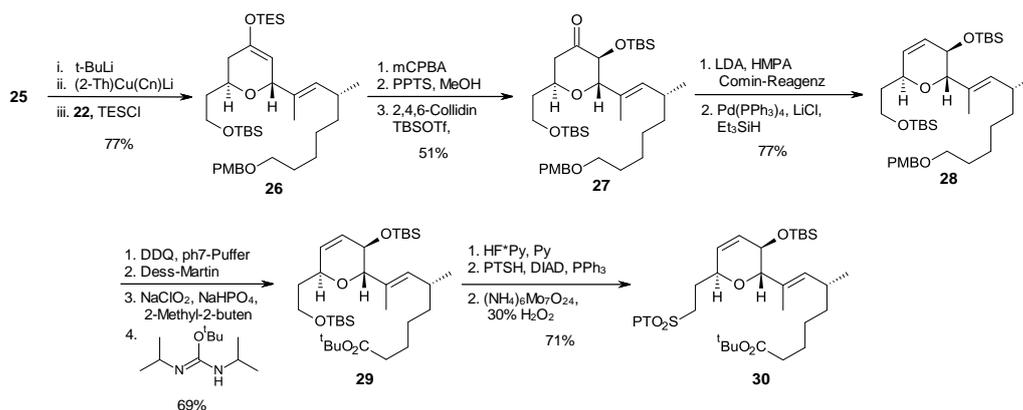
2.1.3 Ergebnisse der Smith-Gruppe^{53; 54}

Die Gruppe um Amos B. Smith III entwickelte einen Zugang zu Fragment (**I**), bei dem zunächst das Dihydropyranon (**22**) mittels Chrom-katalysierter *Diels-Alder*-Reaktion⁵⁵ aus dem *Danishesky*-Dien⁵⁶ aufgebaut wird (**Schema 5**). Dieses wird anschließend Kupfer-vermittelt mit dem Vinylbromid (**25**) gekuppelt. (**25**) ist in 55% Ausbeute und 7 Stufen aus kommerziell erhältlichen Materialien herstellbar (**Schema 5**). Im Laufe der langjährigen Untersuchungen wurden einige Verbesserungen und Erweiterungen des folgenden Syntheseteils erarbeitet. Es wird an dieser Stelle nur der aktuellste und effektivste Weg aufgeführt.



Scheme 5 Darstellung von (**22**) und (**25**)

Nach der *E*-selektiven Einführung der Seitenkette wird der Silylenolether (**26**) in einer mehrstufigen Sequenz zunächst in das geschützte DHP (**28**) und letztendlich in das zur *Julia-Kocienski*-Olefinierung geeignete Sulfon (**30**) überführt (**Scheme 6**).

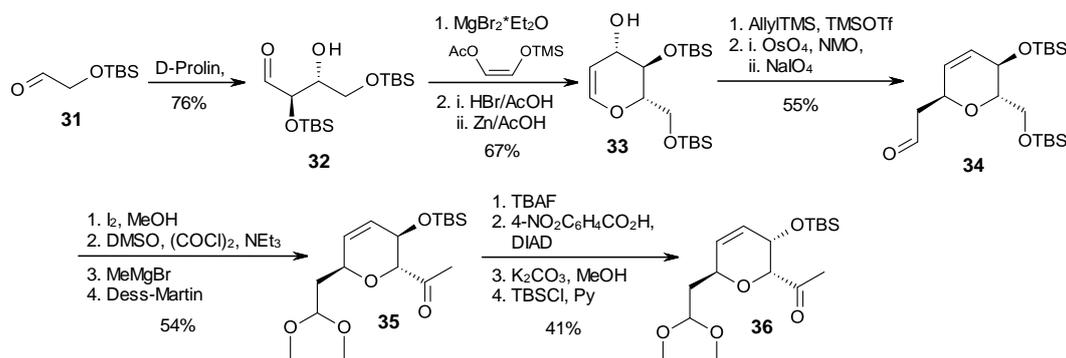


Scheme 6 Synthese von Sulfon (**30**)

Die zur Synthese von (**30**) notwendigen 19 Reaktionsschritte (von kommerziell erhältlichen Startmaterialien ausgehend) werden mit einer Gesamtausbeute von 8% durchlaufen. Das falsch konfigurierte Stereozentrum am C3-Atom des Rings wird innerhalb der Kupplungssequenz (Kap. 2.4.1) korrigiert. Der Aufbau dieses Stereozentrums in (*R*)- statt in (*S*)-Konfiguration liegt in einer zeitweisen Fehlinterpretation der Struktur von SorA begründet⁴¹, die von der ursprünglichen und richtigen abweicht³². Dies führte zu falschen Ansätzen in den Synthesepanungen. Der Sachverhalt wurde aber später eindeutig geklärt⁴².

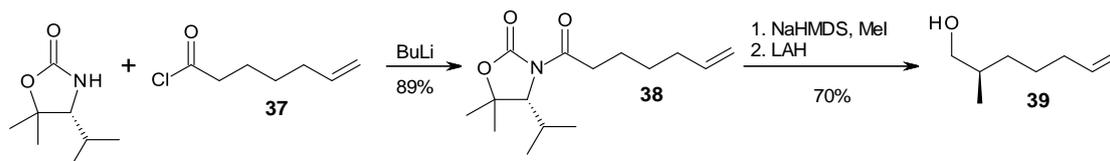
2.1.4 Ergebnisse der Schinzer-Gruppe⁵⁷⁻⁵⁹

Im Schinzer-Arbeitskreis wurden zwei Wege zum DHP erarbeitet. Der ursprüngliche von L-Glukose ausgehende Zugang wurde aufgrund der hohen Kosten des unnatürlichen Zuckers als Ausgangsstoff überarbeitet. Die so erhaltene Möglichkeit zur Synthese des Fragments (**I**) ist in **Schema 7** dargestellt.



Schema 7 Synthese von DHP (**36**)

Zunächst wird mithilfe der von *McMillan* entwickelten Reaktionsfolge zur selektiven Herstellung von Hexosen⁶⁰ das Glukal (**33**) hergestellt. Dieses wird anschließend mittels *Carbon-Ferrier-Umlagerung*⁶¹ und Dihydroxylierung/Diolsplaltung in das 2,3,6-trisubstituierte Dihydropyran (**34**) überführt. Nach der Schützung als Dimethylacetal folgt die Korrektur des C3-Stereozentrums durch *Mitsunobu*-Reaktion⁶². Zusätzlich wurde die Verbindung (**39**) synthetisiert, die als Reaktionspartner in der abschließenden Kupplungsreaktion dienen soll (**Schema 8**). Eine selektive Kupplung zum *E*-Alken konnte bisher trotz verschiedenster Reaktionsbedingungen (*Wittig*-, *Julia*-Olefinierung) nicht erreicht werden.



Schema 8 Herstellung von (**39**)

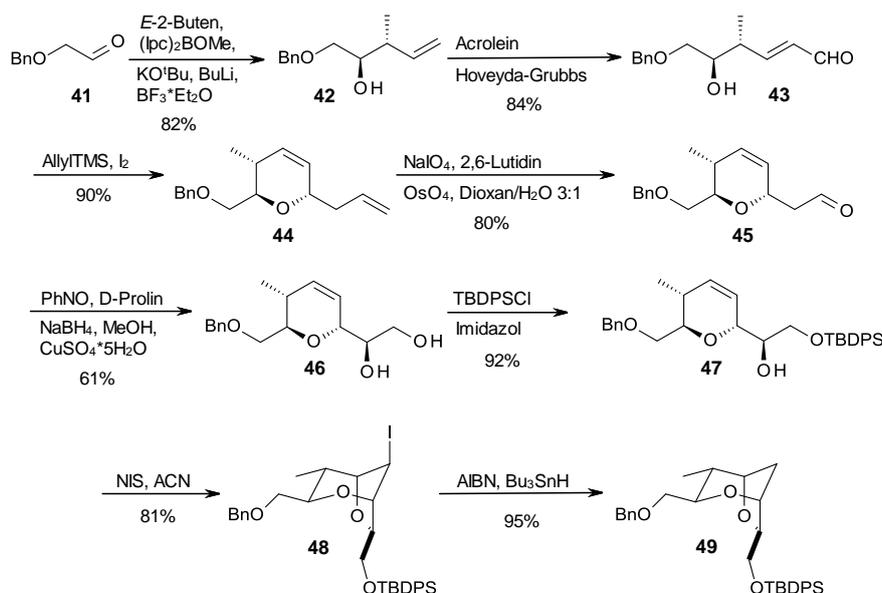
Es gelingt der Aufbau des Fragments (**I**) in 14 Stufen ausgehend von 1,2-Ethandiol in einer Gesamtausbeute von 4%, allerdings ohne die korrekte Installation der Seitenkette, aber mit der notwendigen Korrektur des Stereozentrums am C3-Kohlenstoff des Ringes.

2.2 Synthesen des Dioxabicyclo[3.2.1]oktanfragments (**II**)

Für das Fragment (**II**) existiert eine Vielzahl von Syntheserouten, die verschiedene selektive Zugänge offenlegen. In vielen Fällen wurden die ursprünglichen Vorschriften zusätzlich durch verbesserte „Synthesen der zweiten Generation“ ergänzt. Im Folgenden sollen nur die jeweils aktuellsten Fortschritte der einzelnen Forschergruppen vorgestellt werden.

2.2.1 Ergebnisse der Yadav-Gruppe⁶³

Die indische Forschungsgruppe um Yadav und Mohapatra entwickelte eine Iodkatalysierte Cyclisierungsreaktion zum diastereoselektiven Aufbau 2,6-*trans*-substituierter Dihydropyrane. Die Anwendbarkeit dieser Methode wurde im Rahmen der Synthese des bicyclischen Fragments (**II**) demonstriert (**Schema 9**).

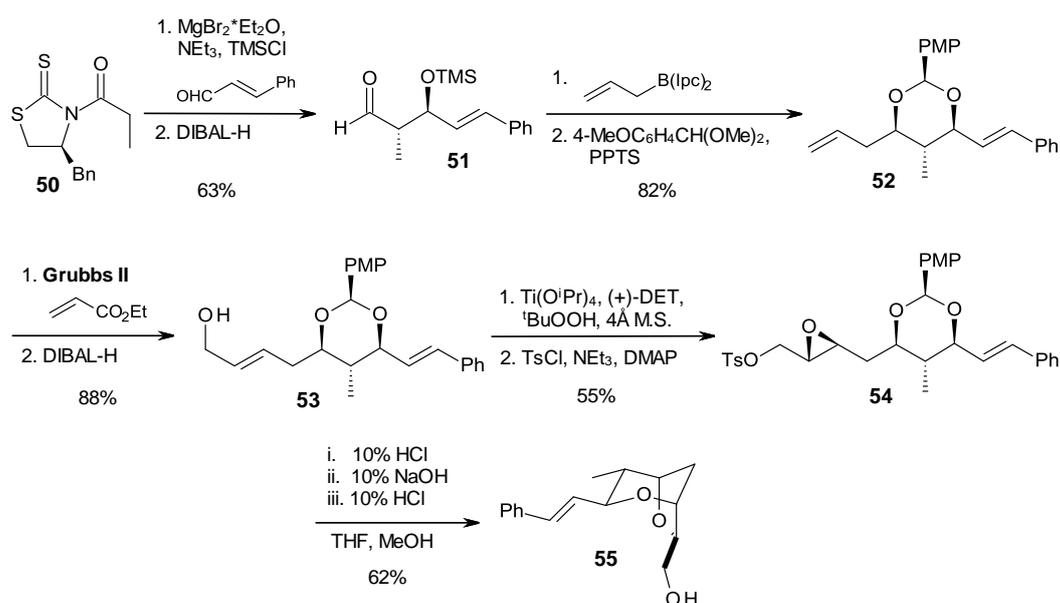


Schema 9 Bicyclussynthese nach Yadav et al.

Der durch *Brown-Crotylierung*⁶⁴ und Kreuzmetathese von (**41**) erhaltene Aldehyd (**43**) cyclisiert mithilfe katalytischer Mengen Iod und Allyltrimethylsilan zum Dihydropyran (**44**). Nach der anschließenden Umwandlung in Verbindung (**47**) folgt ein erneuter Ringschluss zum Bicyclus (**48**). Eine abschließende radikalische Iodabspaltung komplettiert die Synthese. Es gelingt die Dioxabicyclooktaneinheit in 8 Stufen und einer Gesamtausbeute von 21% herzustellen.

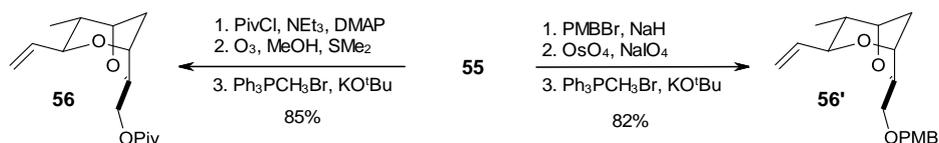
2.2.2 Ergebnisse der Crimmins-Gruppe⁶⁵

Die Syntheseroute von Michael T. Crimmins und seinen Mitarbeitern beginnt mit einer *Evans-anti-Aldol-Reaktion*⁶⁶ von Zimtaldehyd und beinhaltet als weitere Kernschritte eine asymmetrische Allylierung nach *Brown*⁶⁷, eine Kreuzmetathese und eine *Sharpless-Epoxidierung*⁶⁸ (**Schema 10**).



Schema 10 Bicyclussynthese nach Crimmins et al.

Das so erhaltene Epoxid (**54**) wird dann in einer dreistufigen Eintopfreaktion zum Bicyclus umgesetzt. Die Eintopfreaktion besteht aus einer Epoxidöffnung zum Tetrahydropyran, gefolgt von einer Epoxidbildung und der zweiten intramolekularen Epoxidöffnung zu (**55**).

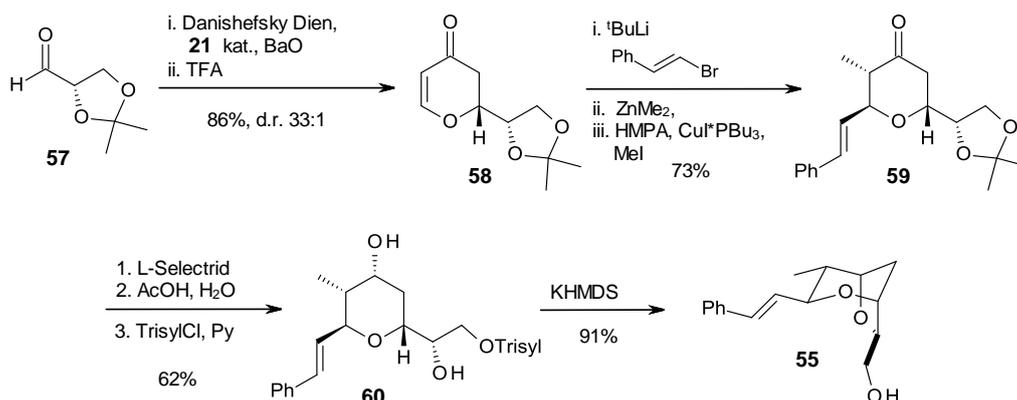


Schema 11 Modifikationen für den Einsatz in Kupplungsreaktionen

Ausgehend von Zimtaldehyd gelingt auf diesem Weg die Synthese von (**55**) mit 9-stufiger Sequenz in 16%iger Ausbeute. Das erhaltene Dioxabicyclooktan kann dann, wie in **Schema 11** gezeigt, in geeignete Kupplungsbausteine überführt werden.

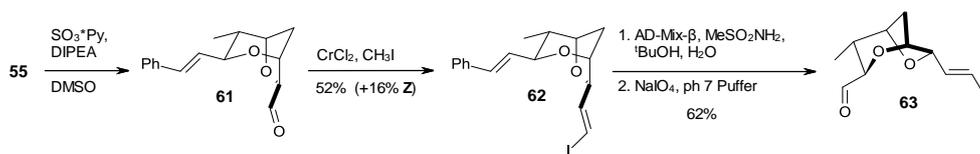
2.2.3 Ergebnisse der Smith-Gruppe^{69; 70; 54}

Die Bicyclussynthese der zweiten Generation aus dem Arbeitskreis um Smith ist stark an die des Dihydropyrans angelehnt. Da das Pyranon (**59**) die gleiche Konfiguration wie Verbindung (**27**) (Kap. 2.1.3) besitzt, kann auch dieses über Hetero-Diels-Alder-Reaktion, Michael-Addition⁷¹ und Kupfer-vermittelte Enolalkylierung selektiv hergestellt werden. Nach Reduktion des Ketons und Modifikation der Schutzgruppen bildet eine Epoxidbildungs / -öffnungs-Sequenz den abschließenden Syntheseschritt (**Schema 12**).



Schema 12 Bicyclussynthese nach Smith et al.

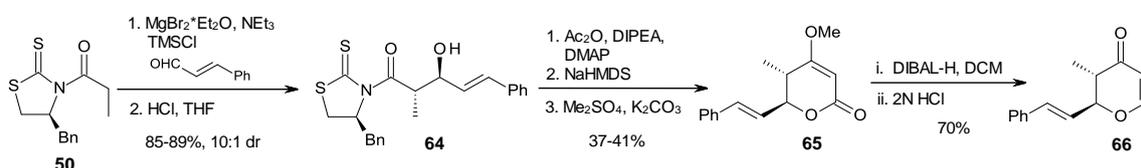
Der Alkohol (**55**) ist auf diese Weise in nur 6 Schritten und einer Ausbeute von 35% aus (**57**) zugänglich und kann im Anschluss in weiteren vier Stufen in das kupplungsreife Vinyljodid (**64**) überführt werden (**Schema 13**).



Schema 13 weitere Modifikation von (**55**)

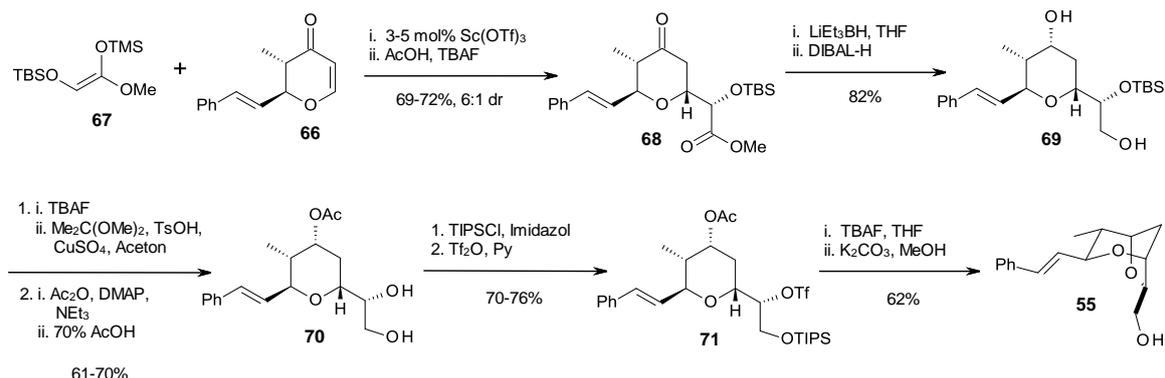
2.2.4 Ergebnisse der Schinzer-Gruppe^{59; 72}

Auch Schinzer et al. entwickelten einen Zugang zum bicyclischen Ether (**55**). Es wird hier vom acylierten Thiazolidinthion (**50**) ausgegangen, welches zum Dihydropyranon (**66**) umgesetzt wird (**Schema 14**).



Schema 14 Darstellung von (**66**)

Im Anschluss erfolgen *Michael*-Addition von (**67**), Reduktion sowie diverse Schutzgruppenmodifikationen, um (**71**) herzustellen. Im finalen Schritt wird dann durch schrittweises Entfernen der Schutzgruppen eine Epoxidbildungs-/öffnungs-Sequenz eingeleitet, die zur Bildung von (**55**) führt (**Schema 15**).



Schema 15 Synthese von (**55**) nach Schinzer et al.

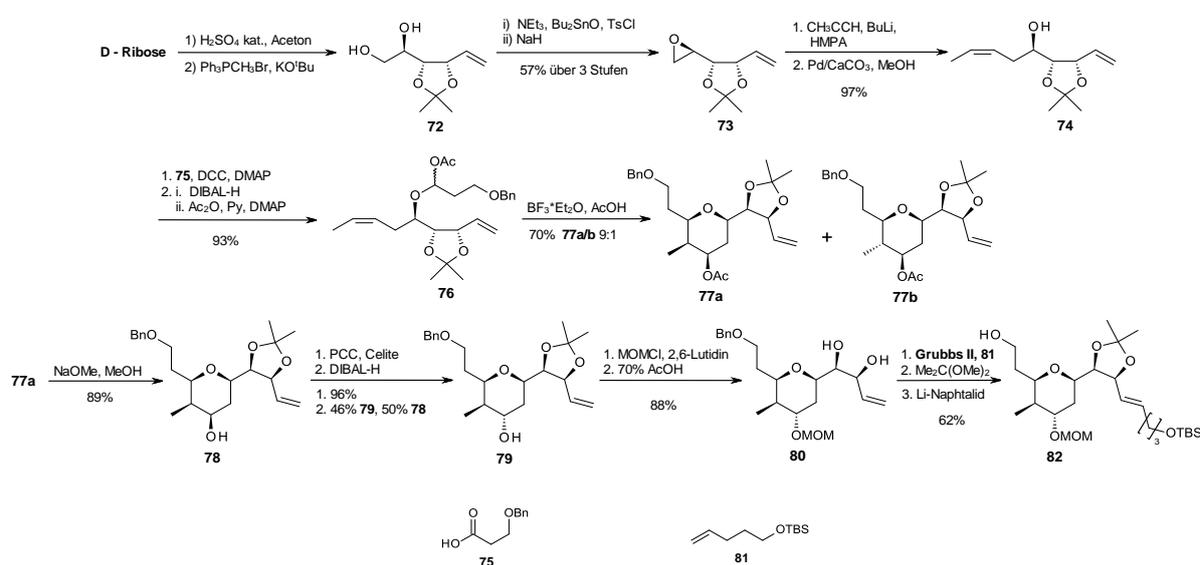
Die Synthese von (**55**) gelingt anhand dieser Vorschrift in 13 Stufen, ausgehend vom Thiazolidinthion (**50**), in bis zu 5% Gesamtausbeute.

2.3 Synthesen des Tetrahydropyranfragments (III)

Im Folgenden sollen die erarbeiteten Wege zur Darstellung der C16-C29- bzw. C19-C29-Einheit von Sorangicin A vorgestellt werden. Auch hier wurden aus unterschiedlichsten Ansätzen verschiedene selektive Syntheserouten entwickelt.

2.3.1 Ergebnisse der Srihari-Gruppe⁷³

Den Ausgangsstoff für die von Srihari et al. vorgeschlagene Synthese stellt der natürliche Zucker *D*-Ribose dar. Dieser wird mit einer Epoxidöffnung, einer segmentgekuppelten *Prins*-Cyclisierung⁷⁴ und einer Kreuzmetathese als wichtigste Kernschritte in das Zielmolekül (**82**) überführt (**Schema 16**).

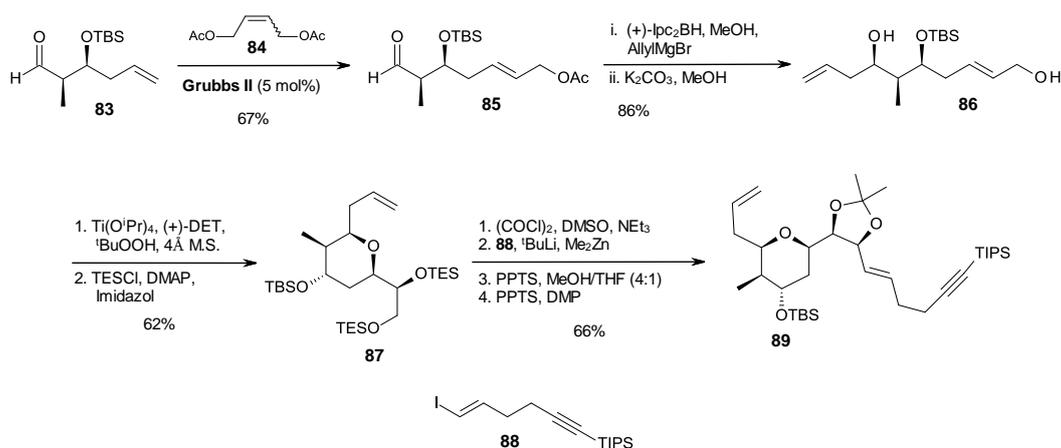


Schema 16 Synthese von (**82**)

Es gelingt in einer 17-stufigen Synthese den Zucker mit einer Ausbeute von 8% in das vollständige C16-C29-Fragment zu überführen.

2.3.2 Ergebnisse der Crimmins-Gruppe⁴⁷

Crimmins und seine Mitarbeiter verfolgten, analog zu der Synthese des Bicyclus, eine Epoxidöffnungsstrategie. Hierzu wird der Allylalkohol (**86**) mittels Kreuzmetathese und *Brown*-Allylierung⁶⁷ hergestellt und anschließend einer *Sharpless*-Epoxidierung⁶⁸ unterzogen. Durch saure Aufarbeitung wird dabei eine intramolekulare Epoxidöffnung und damit Ringschluss initiiert (**Schema 17**).

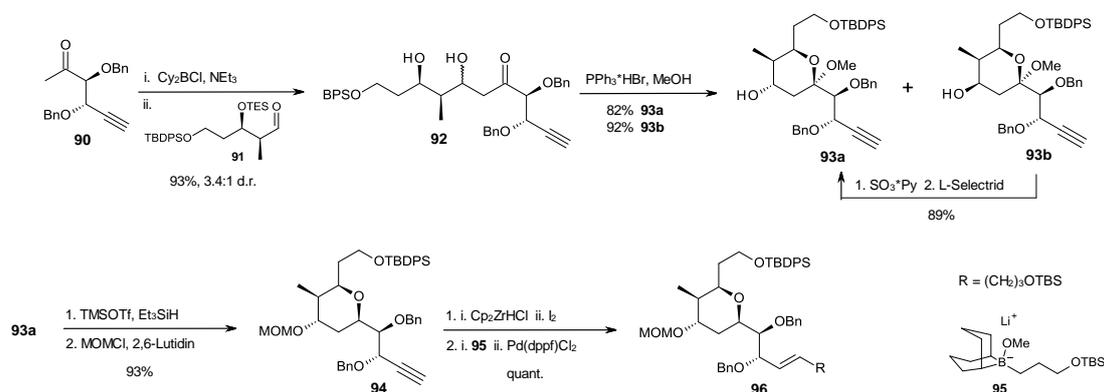


Scheme 17 THP-Synthese nach Crimmins

Das geschützte Diol (**87**) wird abschließend in einer vierstufigen Sequenz in das polysubstituierte Tetrahydropyran (THP) überführt (**Scheme 17**). Auf diesem Weg gelingt die Synthese von (**89**) über 8 Stufen in einer Ausbeute von 24% ausgehend von Aldehyd (**83**).

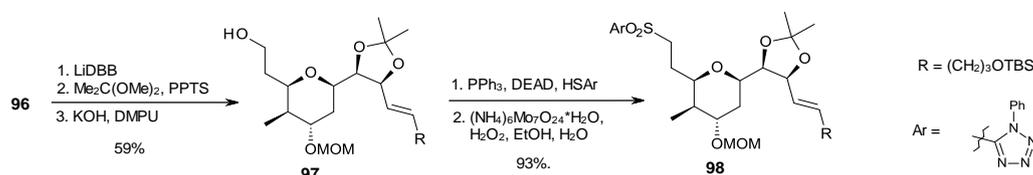
2.3.3 Ergebnisse der Smith-Gruppe^{53; 54}

Die Route von *Smith* et al. beginnt mit einer Aldolreaktion von (**90**) und (**91**), gefolgt von Cyclisierung und Reduktion des erhaltenen Methylketals zum THP (**94**). Hydrozirconierung/Iodierung des Alkins⁷⁵ und anschließende *Suzuki-Miyaura*-Kupplung⁷⁶ führen zu (**96**) (**Scheme 18**).



Scheme 18 Darstellung von (**96**)

Um ein kupplungsreifes Molekül zu erzeugen wird (**96**) abschließend zum Sulfon (**98**) umgesetzt (**Schema 19**). Ausgehend von kommerziell erhältlichen Materialien kann (**98**) auf diese Weise in 17 Stufen und 17% Ausbeute dargestellt werden.

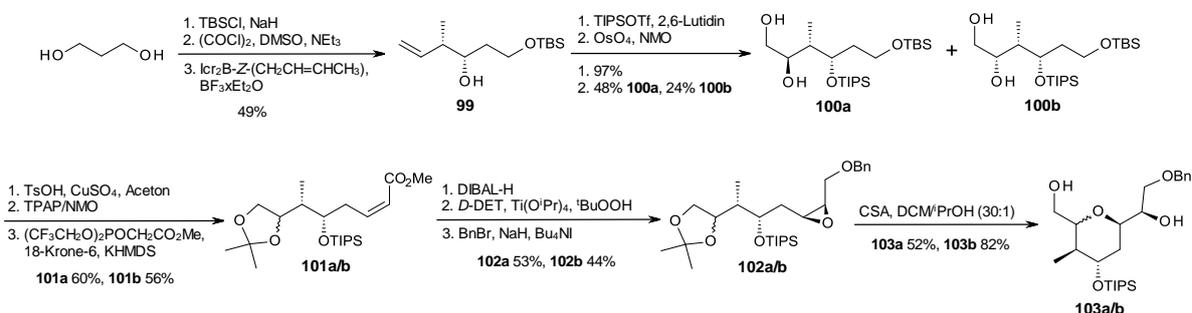


Schema 19 Umsetzung zum Sulfon (**98**)

Beim Up-Scale der Synthese ergaben sich einige Probleme, die in einer angepassten Route behoben werden konnten⁵⁴. Hierauf soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden.

2.3.4 Ergebnisse der Schinzer-Gruppe⁵⁹

Ausgehend von Propandiol wird der Homoallylalkohol (**99**) hergestellt, dessen Dihydroxylierung zu einem trennbaren Isomerengemisch von (**100a**) und (**100b**) führt. Die Dirole können jeweils durch die in **Schema 20** gezeigte Sequenz in die Tetrahydropyrane (**103a**) und (**103b**) überführt werden. Die wichtigsten Teilschritte sind hierbei eine asymmetrische Crotylborierung⁶⁴, die Dihydroxylierung mit Osmiumtetroxid, eine *Z*-selektive *Horner-Wadsworth-Emmons*-Olefinierung nach *Still*⁷⁷ sowie eine *Sharpless*-Epoxidierung⁶⁸ mit anschließender sauerkatalysierter Epoxidöffnung.



Schema 20 Syntheseroute von Schinzer et al.

Das Isomer (**103b**) stellt das C19-C29-Fragment von SorA dar, wohingegen (**103a**) als Ausgangsstoff für die ursprüngliche, im Arbeitskreis entwickelte

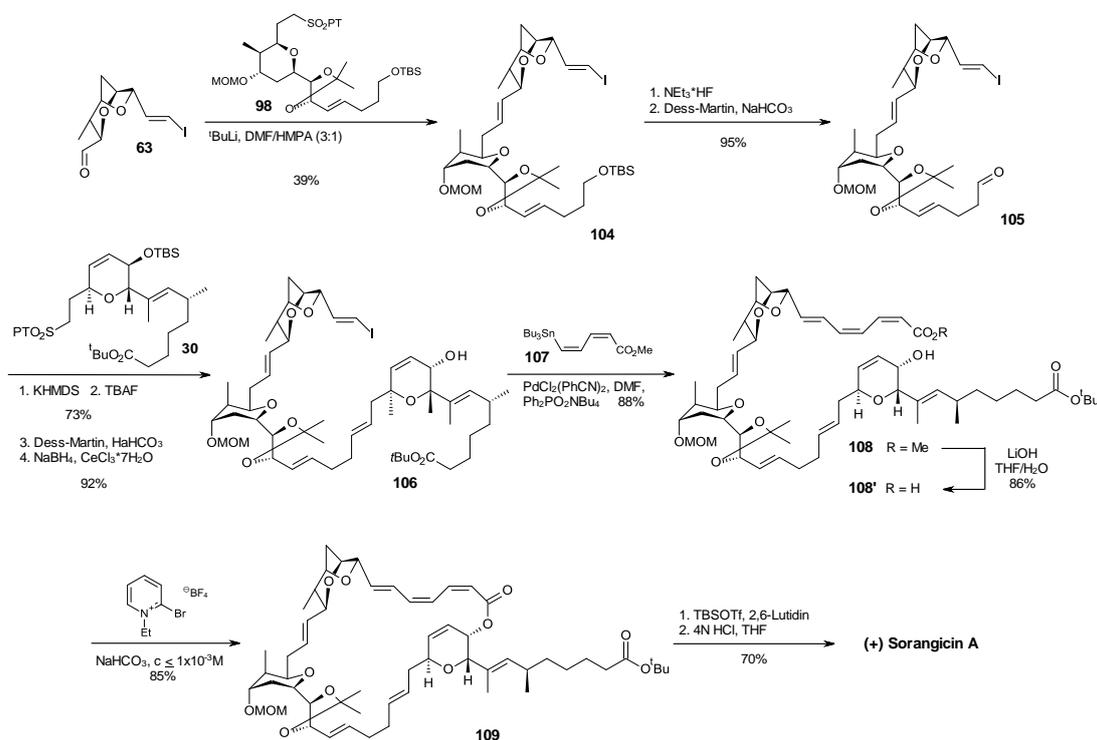
Bicyclussynthese eingesetzt wurde. THP (**103b**) wird in 2% über 12 Stufen aus Propandiol hergestellt.

2.4 Kupplungen der Teilfragmente

Nachdem im vorangegangenen Abschnitt die verschiedenen Teilsynthesen der einzelnen Forschergruppen vorgestellt wurden, folgt nun eine Übersicht der bisher erzielten Fortschritte bei der Verknüpfung der Fragmente.

2.4.1 Ergebnisse der Smith-Gruppe^{42; 54}

Die bislang einzige Totalsynthese von Sorangicin A wurde 2009 von Smith et al. veröffentlicht. Zusätzlich wurde 2011 eine überarbeitete Synthesestrategie publiziert, die weiterführende Untersuchungen beinhaltet. **Schema 21** zeigt unter welchen Bedingungen eine erfolgreiche Kupplung der Molekülteile möglich ist.



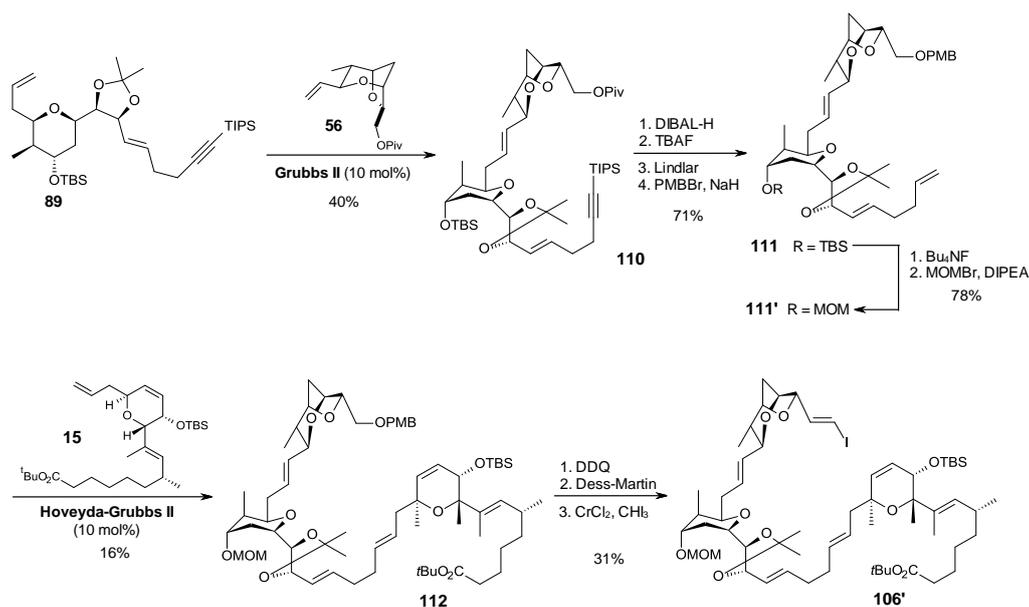
Schema 21 Totalsynthese von Sorangicin A

Zunächst wird das Dioxabicyclo[3.2.1]oktan (**63**) in einer ersten *Julia-Kocienski*-Olefinierung⁵⁰ mit dem Sulfon (**98**) verbunden. Nach Installation der

Carbonylfunktion am C16 sorgt eine zweite *Julia-Kocienski*-Olefinierung für die Verknüpfung mit dem Dihydropyran (**30**). Im Anschluss gelingt mittels Oxidation/Reduktion die notwendige Konfigurationsumkehr des Sauerstoffs am DHP. Der Erkenntnisgewinn, dass diese Modifikation auch in dieser späten Phase der Synthese möglich ist, stammt aus den weitergehenden Untersuchungen der Smith-Gruppe zur Entwicklung einer überzeugenden Synthesestrategie für SorA⁵⁴. Das Kohlenstoffgerüst wird dann durch *Stille*-Kupplung⁷⁸ mit dem Dienoat (**107**) vervollständigt. Nach Hydrolyse des Methylesters erfolgt *Mukaiyama*-Makrolactonisierung unter modifizierten Bedingungen⁷⁹, um Isomerisierungen der empfindlichen Trieneinheit zu verhindern. Abschließende globale Entschützung komplettiert die Totalsynthese.

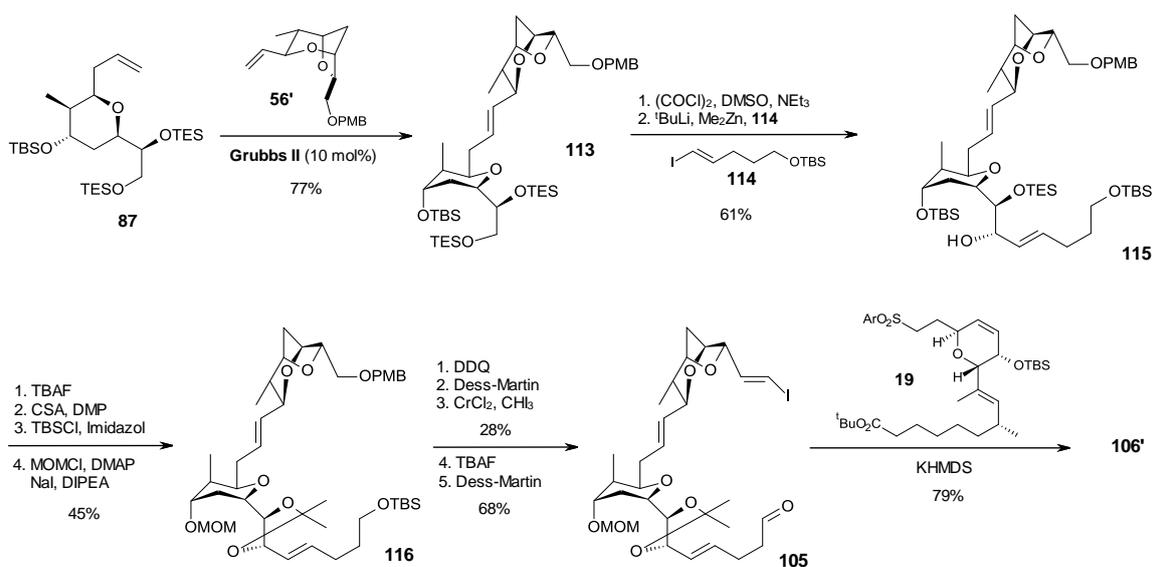
2.4.2 Ergebnisse der Crimmins-Gruppe⁴⁷

Auch Crimmins und seine Mitarbeiter haben Methoden entwickelt, um die von ihnen hergestellten Teilfragmente zu verbinden. Der erste Ansatz beinhaltet eine Metathese-Strategie, bei der zunächst mithilfe des *Grubbs*-Katalysators der zweiten Generation⁸⁰ die Bindung zwischen (**89**) und (**56**) geknüpft wird. Durch Reduktion des Alkins und diverse Schutzgruppenmodifikationen erhält man das terminale Alken (**111**'), welches mittels *Hoveyda-Grubbs*-Katalysator der zweiten Generation⁸¹ und (**15**) zu (**112**) umgesetzt wird. (**112**) kann in wenigen Schritten in das bereits aus der Smith-Synthese bekannte Vinyljodid (**106**') überführt werden (**Schema 22**). Aufgrund der schlechten Ausbeuten im zweiten Metatheseschritt wurde ein weiterer in **Schema 23** dargestellter Zugang zu (**106**') entwickelt der diesen umgeht.



Schema 22 Fragmentkupplungen nach Crimmins

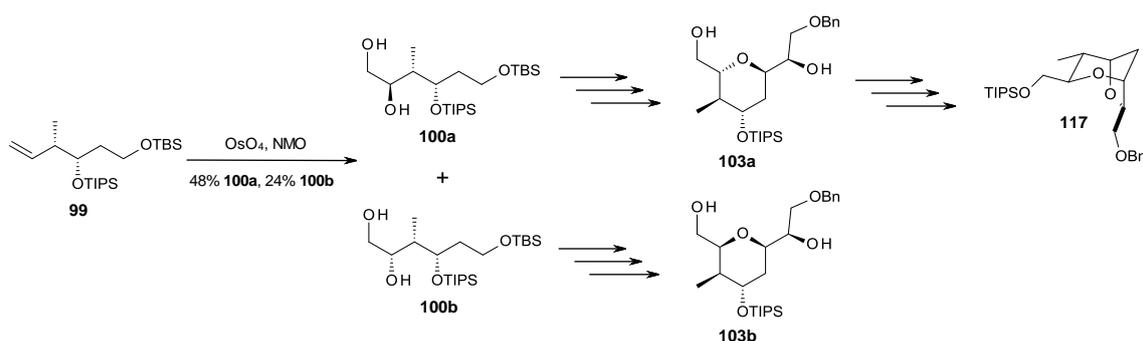
Auch hierbei werden THP (**87**) und Bicyclus (**56'**) durch Kreuzmetathese verknüpft. Allerdings wird die C16-C20-Seitenkette erst im Folgeschritt eingeführt. Mehrere Schutzgruppenmanipulationen sowie Installation des Vinyljodids und Oxidation des C16-Kohlenstoffs ergeben dann den Aldehyd (**105**), der mit der ebenfalls bereits von Smith bekannten *Julia-Kocienski-Olefinierung* zu (**106'**) umgesetzt werden kann (**Schema 23**).



Schema 23 Alternativroute zu (**106'**)

3 Aufgabenstellung

Das ursprüngliche Ziel dieser Arbeit sollte die Verknüpfung der bereits im Arbeitskreis synthetisierten Teilfragmente sein. In Anbetracht der Tatsache, dass zu Beginn dieser Arbeit an der Entwicklung effizienterer Syntheserouten zu den Substrukturen gearbeitet wurde, und demzufolge die notwendigen Ausgangsstoffe für solche Untersuchungen nicht zur Verfügung standen, erfolgte eine frühzeitige Umorientierung. Die im Arbeitskreis entwickelte THP-Synthese (Kap. 2.3.4) erfordert eine Vielzahl an Reaktionsschritten und ist mit einer Gesamtausbeute von 2% recht ineffektiv. Sie verliert durch den in Kap. 2.2.4 vorgestellten Weg zum Bicyclus weiter an Bedeutung. Bei der in **Schema 24** dargestellten Dihydroxylierung von (**99**) bildet sich ein Diastereomergemisch, dessen Komponenten auf unterschiedlichen Wegen zum THP (**103b**) bzw. Bicyclus (**117**) umgewandelt werden können. Das Diol (**103b**) ist hierbei die Unterschusskomponente (24% gegenüber (**103a**) mit 48%). Durch den verbesserten, nicht auf (**103a**) beruhenden Zugang zum bicyclischen Fragment wird die bisherige Synthese des THP unpraktikabel. Der zusätzliche Effektivitätsverlust sowie das fehlende Stereozentrum der C21-C22-Dioleinheit machen einen Fortschritt an dieser Stelle dringend notwendig.



Schema 24 ursprünglicher Weg zum THP / Bicyclus von Schinzer

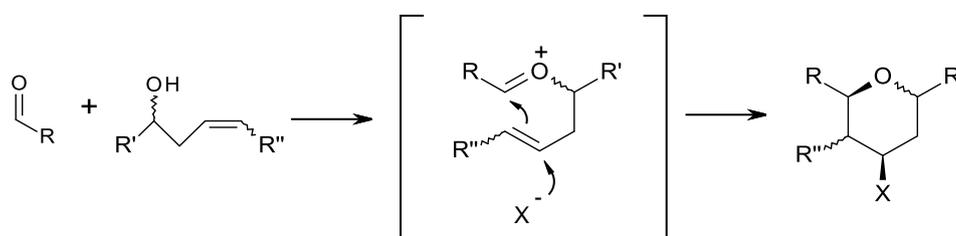
Aufgabe dieser Arbeit ist deshalb die Entwicklung einer neuen Synthesestrategie für das C16-C29-Fragment von Sorangicin A. Diese soll einen einfacheren und effizienteren Zugang ermöglichen sowie zum vollständigen und selektiven Aufbau aller Stereozentren führen. Desweiteren wird eine schnelle und praktikable

Route zur Herstellung von Ausgangsmaterial für spätere Untersuchungen von Kupplungsreaktionen, möglichst im Gramm-Maßstab, angestrebt. Die zu entwickelnde Synthese soll sowohl zu erhöhter Effektivität als auch zu einer fortgeschrittenen Zielstruktur führen. Hierzu soll zum einen die C21-C22-Dioleinheit vollständig und selektiv erstellt sowie die angrenzende *E*-Doppelbindung eingeführt werden. Zum anderen ist die sehr stabile TIPS-Schutzgruppe zu ersetzen, da die zur Abspaltung notwendigen, recht aggressiven Bedingungen im weiteren Verlauf der Totalsynthese zu Problemen führen können.

4 Ergebnisse und Diskussion

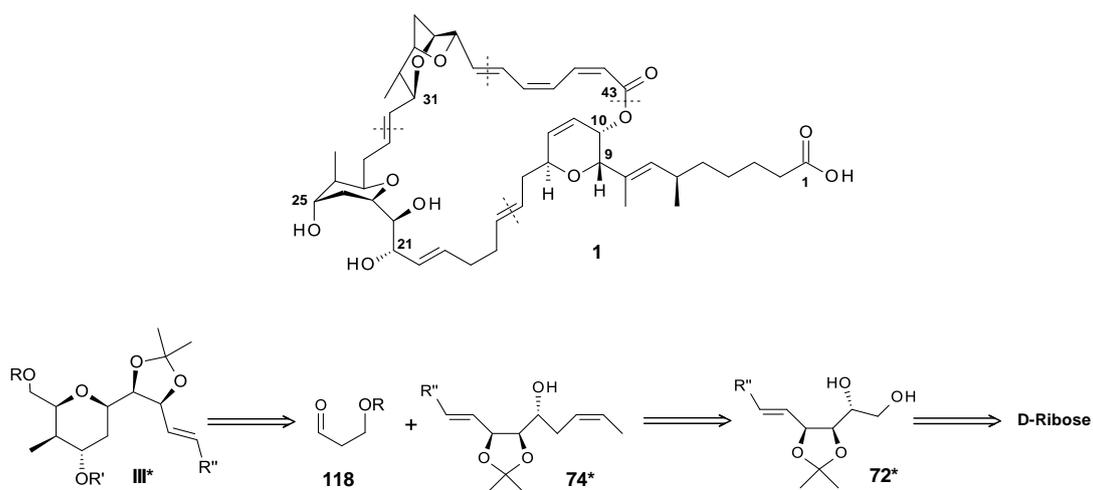
4.1 Syntheseplanung

Wie schon aus Kapitel 2 ersichtlich, gibt es eine Vielzahl an Möglichkeiten selektiv substituierte Tetrahydropyrane herzustellen, wobei ein steigender Substitutionsgrad normalerweise mit einem wachsenden synthetischen Aufwand einhergeht. In den meisten Fällen gelingt die THP-Synthese durch einen intramolekularen, nucleophilen Angriff auf ein Elektronenmangelzentrum (z.B. Epoxide, Carbonylverbindungen, etc.). Alternativ dazu kann der „Umweg“ über Dihydropyrane bzw. -pyranone eingeschlagen werden, welche infolge ihrer ausführlichen Untersuchung gezielt umgewandelt werden können. Damit erweitert sich die Palette der möglichen Kernschritte um intermolekulare Reaktionen, wie z.B. Cycloadditionen. Einen weiteren sehr potenten Zugang zu polysubstituierten Tetrahydropyranen stellt die *Prins*-Cyclisierung dar^{82; 83}. Diese ermöglicht den Aufbau mehrfach funktionalisierter THPs durch eine säurevermittelte intermolekulare Reaktion zwischen Aldehyden und Homoallylalkoholen (**Schema 25**). Infolge neuer mechanistischer Erkenntnisse und verbesserter Reaktionsbedingungen erlebte die *Prins*-Cyclisierung zu Beginn des 21. Jahrhunderts eine „Renaissance“ und findet seitdem vielfältig Anwendung. Die Entwicklung eines umfangreichen Arsenal selektiver Methoden sowie die stete Erweiterung der Produktpalette⁸⁴ ebenso wie ihre Etablierung als Makrocyclisierungsmethode in der Naturstoffsynthese⁸⁵ machen sie zu einem multifunktionellen Werkzeug des organischen Chemikers.



Schema 25 allgemeiner Mechanismus der Prins-Cyclisierung

Aus **Schema 25** ist leicht ersichtlich, dass eben diese Reaktion eine überzeugende Möglichkeit bietet Fragment (**III**) aus relativ einfachen Synthone herzustellen. Die Retrosynthese des Moleküls ergibt Aldehyd (**118**) und Homoallylkohol (**74***) als Ausgangsstoffe für die Cyclisierung, wobei (**74***) in nur wenigen Stufen aus dem natürlichen Zucker *D*-Ribose herstellbar sein sollte (**Schema 26**). Dies hat zum Vorteil, dass einerseits der Ausgangsstoff kostengünstig erhältlich ist und andererseits die Dioleinheit bereits im Startmaterial vorhanden ist. Ein aufwendiger, selektiver Aufbau dieses wichtigen Strukturelements kann somit umgangen werden. Allerdings ist zu beachten, dass bei der Prins-Cyclisierung der nucleophile Angriff in fast allen Fällen in äquatorialer Position erfolgt, was eine abschließende Konfigurationsumkehr am C4-Kohlenstoff notwendig werden lässt.



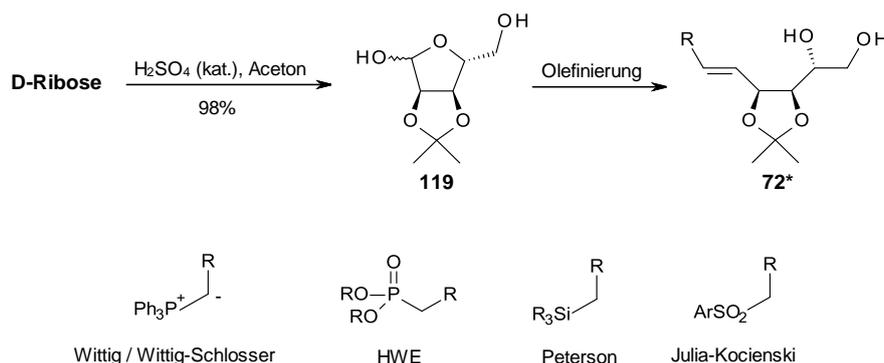
Schema 26 retrosynthetische Analyse des Zielmoleküls

Das Potenzial dieser Synthesestrategie spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass im Laufe der in dieser Arbeit vorgestellten Untersuchungen eine Synthese von Fragment (**III**) veröffentlicht wurde, die auf dem gleichen Ansatz beruht (Kap. 2.3.1). In Anbetracht der Tatsache, dass die geplante Route sich, abgesehen von der Cyclisierung, in ihren Kernschritten deutlich von den o.g. Arbeiten unterscheidet, zum Zeitpunkt besagter Veröffentlichung bereits eine Vielzahl von Ergebnissen erarbeitet wurde und die geplante Synthese eine vielversprechende

Alternative zu den bis dato bekannten Wegen darstellt, wurde dennoch an diesem Ansatz festgehalten.

4.2 Synthese von (72*)

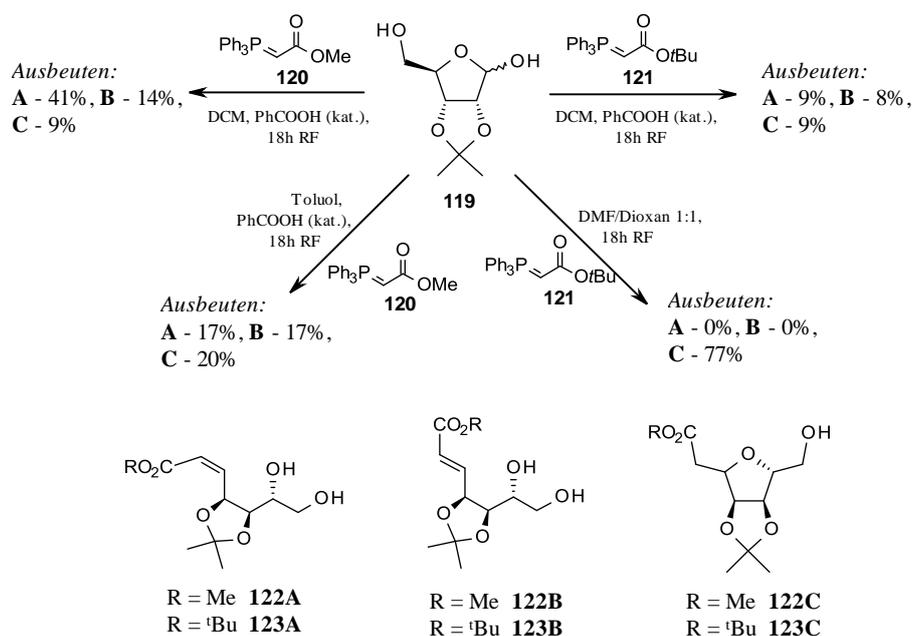
Wie in **Schema 26** gezeigt, soll ausgehend von *D-Ribose* ein Diol (**72***) hergestellt werden. Hierzu wird zunächst die C2-C3-Dioleinheit unter Standardbedingungen als Acetonid geschützt⁸⁶, um so das Zuckerlactol (**119**) als Ausgangsstoff für eine anschließende Olefinierung zum *E*-Alken zu gewinnen (**Schema 27**). Für die *E*-selektive Olefinierung von (**119**) steht theoretisch eine Vielzahl etablierter Reaktionen zur Verfügung. **Schema 27** gibt einen Überblick zu den möglichen Reagenzien.



Schema 27 Strategie zur Darstellung von (**72***)

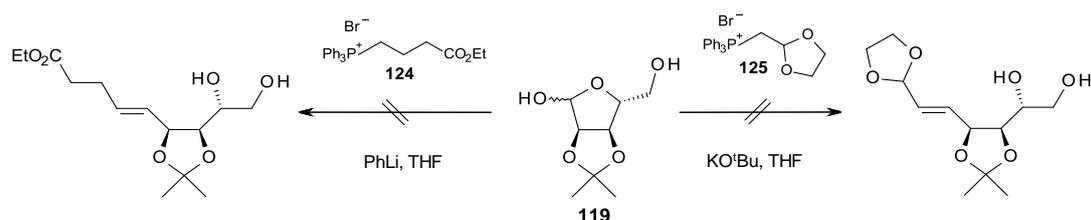
4.2.1 Olefinierung mittels Wittig-Reaktion

Aufgrund der einfachen Herstellung der Reagenzien und der normalerweise deutlich bevorzugten Bildung von *trans*-Alkenen bei der Verwendung stabilisierter Phosphorylide ist die *Wittig*-Reaktion^{87: 88} eine vielversprechende Möglichkeit für die Olefinierung von (**119**). In **Schema 28** sind die Ergebnisse dieser Versuche zusammengefasst.



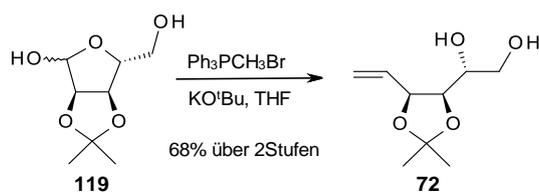
Schema 28 Übersicht zu Wittig-Reaktionen mit stabilisierten Yliden

Bei diesen Untersuchungen zeigt sich der Trend zur Ausbildung von *Z*-Alkenen. Dieser anormale Reaktionsverlauf und die Entstehung der Michael-Addukte **C** konnten bei analogen Reaktionen an Zuckerlactolen aber auch an einfachen α -Alkoxyaldehyden bereits beobachtet werden⁸⁹⁻⁹². Auch Modifikationen der Reaktionsbedingungen und Reagenzien, die bei ähnlichen Systemen zu einer erhöhten *E*-Selektivität führen (Einsatz von tert-Butylestern; Variation des Lösungsmittels), brachten keinen zählbaren Erfolg⁸⁹⁻⁹¹. Der Austausch der Phenylsubstituenten am Phosphor gegen z.B. Butylreste ist ein gängiges Mittel, um insbesondere bei cyclischen Kohlenhydraten das *trans*-Alken als Hauptprodukt zu erhalten. Allerdings sind die Ergebnisse im speziellen Fall der Ribose ebenfalls nicht zufriedenstellend (*E/Z* 2:1, 64% Gesamtausbeute)⁸⁹.



Schema 29 alternative Wittig-Reaktionen

Zusätzlich zu den gängigen Reaktionen wurde (**119**) mit den Phosphoniumsalzen (**124**) und (**125**) umgesetzt. Das aus (**125**) in situ generierte induktiv stabilisierte Ylid sollte ebenso *E*-Selektivität zeigen^{93; 94} wie die Reaktion mit dem labilen Ylid (**124**) unter *Schlosser*-Bedingungen^{95; 96} (**Schema 29**). Im Fall des Dioxolans (**125**) wurde auch bei erhöhter Temperatur kein Umsatz beobachtet. Bei der *Wittig-Schlosser*-Reaktion konnte kein Produkt isoliert werden. Hier ist anzumerken, dass mit einem deutlichen Überschuss an Base gearbeitet wird, was zur Bildung des Esterenolats führen und einen störenden Einfluss auf den Reaktionsverlauf haben kann. Die einzige sinnvolle Transformation scheint, neben dem *E/Z*-Gemisch (**122**), die bereits bekannte Umsetzung zum terminalen Alken (**72**) zu sein (**Schema 30**)⁹⁷. Diese gelingt bei Einsatz verringerter Reagenzmengen (2.2 statt 3.5eq Ph₃PCH₃Br und 2 statt 3eq KO^tBu) in einer gesteigerten Ausbeute (68 gegenüber 63%) und kann ohne Einbußen mit dem Rohprodukt der Diolschützung durchgeführt werden. Bei Variation der Schutzgruppen am Zucker können moderate bis gute Selektivitäten bei verbesserten Ausbeuten beobachtet werden^{91; 92}, was aber einen erhöhten Syntheseaufwand infolge selektiver Entschützungs- und Schützungsreaktionen bedeuten und die Effektivität der Synthese deutlich herabsetzen würde.



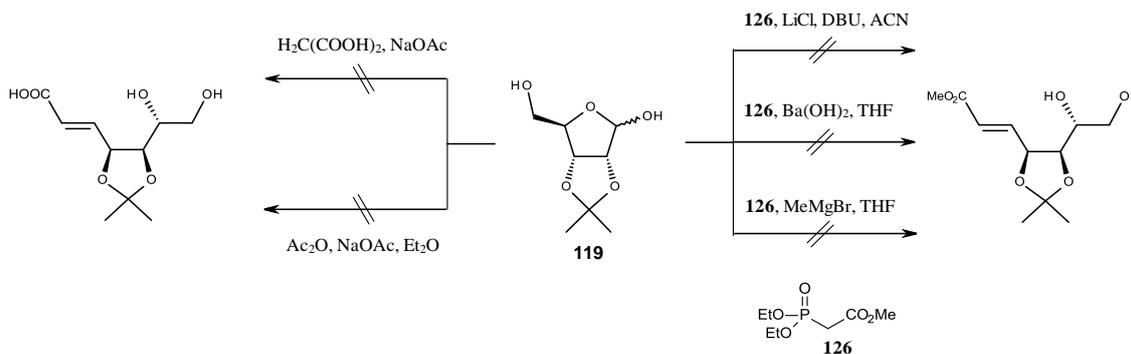
Schema 30 Darstellung von (**72**)

Das untypische Verhalten von (**119**) ist wahrscheinlich auf die hohe Sauerstoffdichte im Molekül zurückzuführen, da jedes Heteroatom eine potentielle Koordinationsstelle für den oxophilen Phosphor sowie die Kationen darstellt und noch dazu die freien Hydroxygruppen selbst als Nucleophil agieren können. Dies kann, ähnlich wie die Zugabe von Lithiumsalzen, zur Zerstörung des Oxaphosphetans

führen, wodurch die Reaktion über einen veränderten und scheinbar weniger selektiven Übergangszustand verläuft.

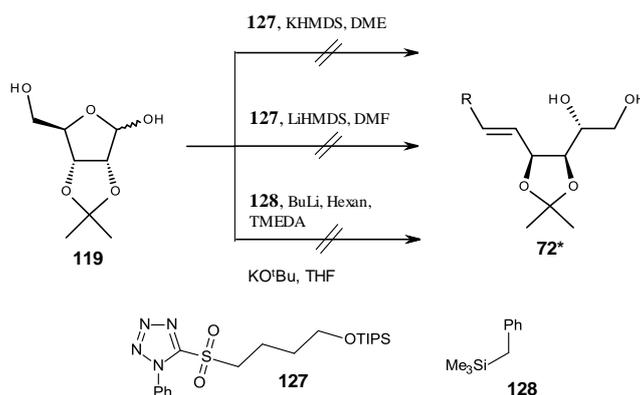
4.2.2 Weitere Olefinierungsreaktionen

Im Laufe der Zeit wurde eine große Zahl weiterer Olefinierungsmethoden entwickelt, die sich unterschiedlichster Reagenzien bedienen. Eine der *Wittig*-Reaktion verwandte Alternative ist die *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion (HWE)⁹⁸, bei der β -Ketophosphonate genutzt werden. Weiterhin stellen die *Peterson*-Olefinierung⁹⁹ (α -substituierte Silane) und die *Julia-Kocienski*-Reaktion¹⁰⁰ (heteroarylsubstituierte Sulfone) vielseitige Möglichkeiten zur Darstellung von *E*-Alkenen aus Carbonylverbindungen dar.



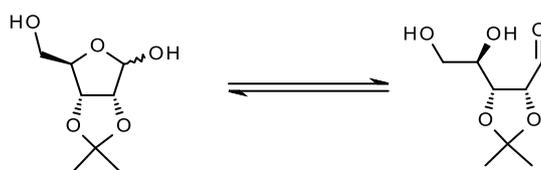
Schema 31 Versuche zur Olefinierung

Versuche die Alkenbildung durch eine *HWE*-Reaktion zu realisieren scheiterten. Wie aus **Schema 31** ersichtlich, geht die geschützte Ribose (**119**) unter keiner der gewählten Bedingungen^{101; 102} eine Reaktion mit dem Phosphonat (**126**) ein. Ein deutlicher Überschuss an *Grignard*-Reagenz und Rühren unter Sieden führt lediglich zu Zersetzung. Auch unter den Bedingungen der „klassischen“ *Knoevenagel*-Reaktion¹⁰³ und der abgewandelten *Perkin*-Zimtsäure-Synthese¹⁰⁴ reagiert (**119**) nicht (**Schema 31**). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Literaturrecherche. Für den Aufbau von *E*-Alkenen aus derartigen Lactolen finden ausschließlich stabilisierte Ylide Anwendung (Stand: Dezember 2012).



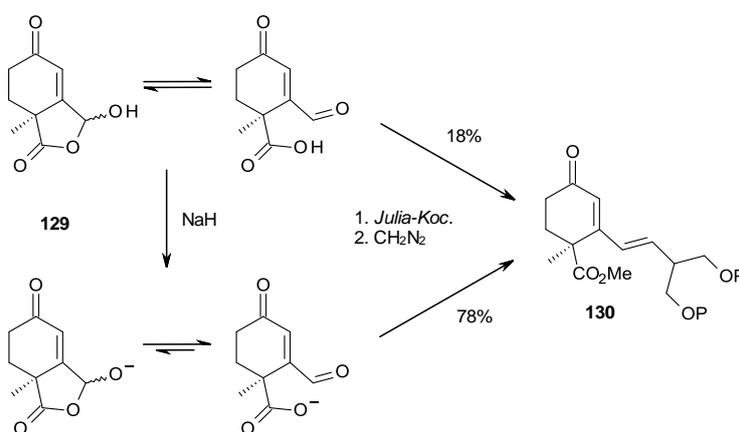
Schema 32 Untersuchungen zur *Julia-Kocienski*- und *Peterson*-Olefinierung

Angesichts des Scheiterns der üblichen Methoden werden die im Vergleich eher selten genutzte *Peterson*- und die in jüngerer Zeit entwickelte *Julia-Kocienski*-Olefinierung als weitere Alternativen zur Lösung dieses Problems geprüft (**Schema 32**). Auch hier führt keine der Reaktionen zum Erfolg. Aus den Rohprodukten der *Julia*-Reaktionen können nur die Ausgangsstoffe (**119**) und (**127**) isoliert werden und im Fall des Silans (**128**) kommt es scheinbar ausschließlich zu Zersetzungsreaktionen. In keinem der gemessenen Rohspektren sind Anhaltspunkte für die Bildung einer Doppelbindung zu finden.



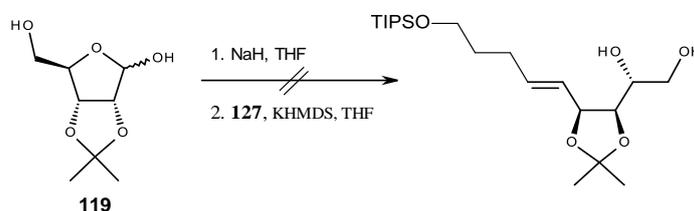
Schema 33 Gleichgewicht von (**119**)

Eine mögliche Ursache für das Versagen all dieser Olefinierungsreaktionen ist, neben der bereits erwähnten hohen Sauerstoffdichte, das in **Schema 33** dargestellte Gleichgewicht zwischen offenkettiger und cyclischer Form der 2,3-Isopropylidenribofuranose (**119**). Der nucleophile Angriff des jeweiligen Anions stellt in allen Fällen den ersten Reaktionsschritt dar. Unter den basischen Bedingungen, mit denen die Reaktionen durchgeführt werden, liegt das Gleichgewicht vermutlich vollständig auf der linken Seite, wodurch der elektrophile Carbonylkohlenstoff als Reaktionspartner fehlt.



Schema 34 Reaktivitätssteigerung bei Halbacetalen

Ähnliche Beobachtungen wurden auch von Colombo et al. gemacht, die bei dem Versuch das Halbacetal (**129**) mithilfe eines Sulfons zu olefinieren, durch eine vorherige Behandlung mit einer äquimolaren Menge an Natriumhydrid eine deutliche Reaktivitätssteigerung erreichen konnten¹⁰⁵. Hintergrund hierbei ist die Verschiebung des Gleichgewichts auf die Seite des offenkettigen Zustands, bedingt durch die höhere Stabilität des so entstehenden Carboxylats (**Schema 34**). Eine analoge Vorgehensweise bringt im Fall des Zuckerlactols (**119**) erwartungsgemäß keinen Vorteil, da hier die Stabilitätsverhältnisse zwischen den Anionen der cyclischen und der offenkettigen Form von (**119**) eher umgekehrt sind (**Schema 35**). Der elektronenärmere Acetalkohlenstoff ist besser in der Lage die erzeugte negative Ladung zu stabilisieren.



Schema 35 Umsetzung von (**119**) mit vorheriger Deprotonierung

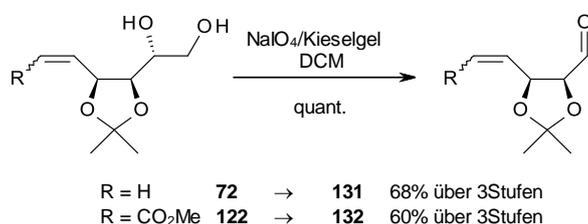
Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Installation der *trans*-Doppelbindung mit keiner der ausgewählten Methoden gelingt. Die geschützte Ribose (**119**) zeigt die den Zuckerlactolen eigenen Besonderheiten. Infolge der

geringen Erfolgsaussichten wird auf weitere Versuche verzichtet und die Synthese mit dem terminalen Alken (**72**) bzw. dem Isomerengemisch (**122A/B**) fortgesetzt. Die korrekte Installation der Seitenkette soll dann in einer späteren Phase der Synthese durch zum Beispiel Metathese erfolgen.

4.3 Synthese des Homoallylkohols (**74***)

4.3.1 Allylierung durch Addition an Aldehyde

Der nächste Syntheseschritt ist die Umsetzung von (**72**) bzw. (**122A/B**) zu den *Z*-Homoallylkoholen (**74**) und (**74'**). Die Möglichkeiten zur Herstellung von alkylsubstituierten Homoallylkoholen (HAA) sind relativ begrenzt, wobei in der Regel Aldehyde als Ausgangsstoffe dienen. Aus diesem Grund sollen die vicinalen Diole zunächst in die entsprechenden Aldehyde überführt werden. Das Standardreagenz für solche Diolsplattungen ist Natriumperiodat, welches auch hier zum Einsatz kommt. Optimale Ausbeute wird durch ein vorheriges Aufbringen des Periodats auf Kieselgel erreicht¹⁰⁶, was das benötigte Wasser im Feststoff bindet und zusätzlich die Reaktivität erhöht. Diese quasi heterogen katalysierte Reaktion sorgt in beiden Fällen für eine quantitative Ausbeute (**Schema 36**) und kann ohne Verluste mit den Rohprodukten der vorherigen Olefinierung durchgeführt werden. Das bei der *Wittig*-Reaktion als Nebenprodukt anfallende und vom Diol schwer abtrennbare Triphenylphosphinoxid lässt sich im Anschluss problemlos durch säulenchromatographische Reinigung entfernen.

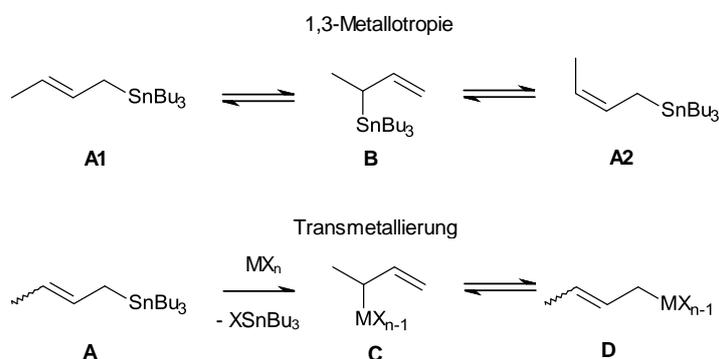


Schema 36 Diolsplattung

Zur weiteren Umsetzung der Aldehyde stehen prinzipiell drei verschiedene Wege zur Verfügung:

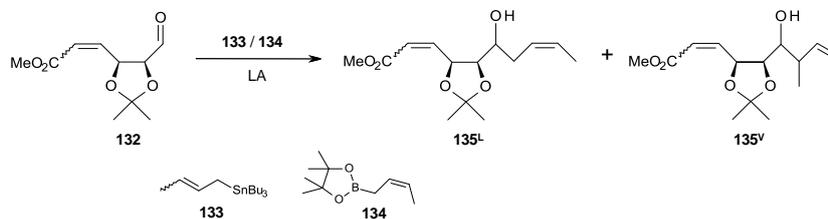
I. Umsetzung mit Metallcrotylreagenzien

Diese Reagenzien sind relativ leicht zugänglich und werden normalerweise zur Herstellung α -substituierter HAA genutzt. Verwendet man sie jedoch in Kombination mit geeigneten Lewisäuren, können sie auch für die hier angestrebte Umsetzung eingesetzt werden. Je nach Art der Lewisäure und des Metalls werden *in situ* neue reaktive Spezies generiert oder Reaktionsabläufe verändert. Dieser sonst eher unerwünschte Isomerisierungsprozess würde im vorliegenden Fall die Bildung des angestrebten Produkts ermöglichen. So können zum Beispiel beim Tributylzinnerivat durch Lewisäure-induzierte 1,3-Metallotropie oder Transmetallierung neben den linearen Crotylspezies (**A** / **D**) auch die verzweigten α -Methylallylreagenzien (**B**) und (**C**) entstehen. Letztere sind zwar instabiler aber auch reaktiver und können so durch eine Art kinetische Resolution die Produktverteilung in Richtung des terminalsubstituierten HAA verschieben (**Schema 37**)¹⁰⁷.



Schema 37 Generierung neuer reaktiver Spezies am Bsp. Crotyltributylzinn

Analoge Reaktionen konnten auch mit Crotylpinakolboranen beobachtet werden. Hier liegt jedoch ein abweichender, über eine [3,3]sigmatrope Umlagerung verlaufender Mechanismus zugrunde¹⁰⁸. Beide Systeme wurden am Aldehyd (**132**) getestet, führten aber zu keinem zufriedenstellenden Ergebnis und wurden deshalb nicht weiter verfolgt (**Tabelle 1**).

Tabelle 1 Versuche zur Darstellung linearer HAA

<i>Reagenz</i>	<i>Lewisäure</i>	<i>LM</i>	<i>T</i>	<i>Produkt</i>
133	CeCl ₃ *7H ₂ O, NaI	ACN	RF	kein Umsatz
133	CeCl ₃ *7H ₂ O, NaI	DCM	RF	kein Umsatz
133	CeCl ₃ , NaI	DCM	RF	kein Umsatz
133	InCl ₃	DCM	RF	kein Prod. isoliert
133	SnCl ₄	DCM	-78°C	135^L / 135^V ¹
134	SnCl ₄	DCM	RT	kein Prod. isoliert ²
134	Sc(OTf) ₃	DCM	RT	132 (>50%) ³ / 135^V (~20%)
134	Sc(OTf) ₃	Toluol	RT	kein Prod. isoliert ²
134	ZnCl ₂	DCM	RT	132 (~20%)/ 135^V (~50%)
134	MgCl ₂	DCM	RT	132 (45%)/ 135^V (15%)

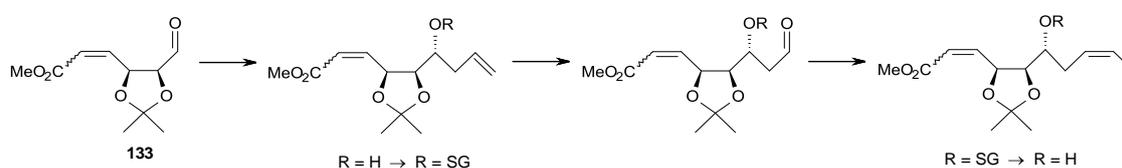
¹ im Rohspektrum sowohl terminales als auch internes Alken zu erkennen, stark verunreinigt und Gesamtausbeute < 15%, ² hauptsächlich Zersetzung, ³ Abspaltung der Acetonid-SG

Das Hauptproblem stellt hierbei die Instabilität der Acetonidschutzgruppe gegenüber Säuren dar, da durch ihre Abspaltung eine Vielzahl an Nebenreaktionen stattfinden kann. Dies steht im Konflikt mit der Tatsache, dass die Reaktion scheinbar ein gewisses Mindestmaß an Lewisacidität erfordert, um ablaufen zu können. Hinzu kommt, dass die erforderliche *in situ* Generierung der α -substituierten Allylreagenzien in den meisten Fällen scheinbar nicht erfolgt.

II. schrittweiser Aufbau

Neben der gezielten Herstellung eines linearen HAA ist die bisher nicht betrachtete Stereoselektivität von entscheidender Bedeutung. Das entstehende Stereo-

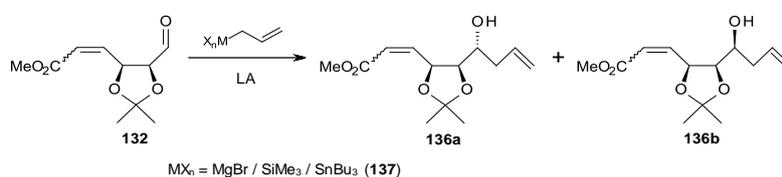
zentrum muss (*R*)-Konfiguration besitzen. Legt man das Hauptaugenmerk auf den Aufbau des Chiralitätszentrums, so stellt die Umsetzung mit einfachen Allylierungsmitteln eine ansprechende Alternative dar. Diese Reaktionsart wurde ausgiebig untersucht, sie verläuft nach bekannten Mechanismen und kann auch an verwandten Systemen, wie z.B. 2,3-Isopropylidenglyceraldehyd und α -Alkoxyaldehyden, selektiv durchgeführt werden^{109–113}. Die so erhaltene Zwischenstufe soll dann, auf dem in **Schema 38** dargestellten Weg, weiter zu (**74'**) umgesetzt werden.



Schema 38 geplanter „Umweg“ zu (**74'**)

Die zusätzlich notwendigen Umsetzungen sind alle wohl etabliert, so dass keine Problemschritte auszumachen sind. Zu beachten ist, dass die angedachte Route nur mit (**132**) sinnvoll ist, da man im Falle von (**131**) zwei terminale Doppelbindungen generieren würde. Somit wäre keine Regioselektivität für die nachfolgenden Schritte zu erwarten. Als Allylüberträger werden neben dem Allylgrignard Allyltributylzinn (**137**) und Allyltrimethylsilan benutzt und mit diesen ein begrenztes Screening möglicher Lewissäuren durchgeführt.

Tabelle 2 Allylierung von (**132**)

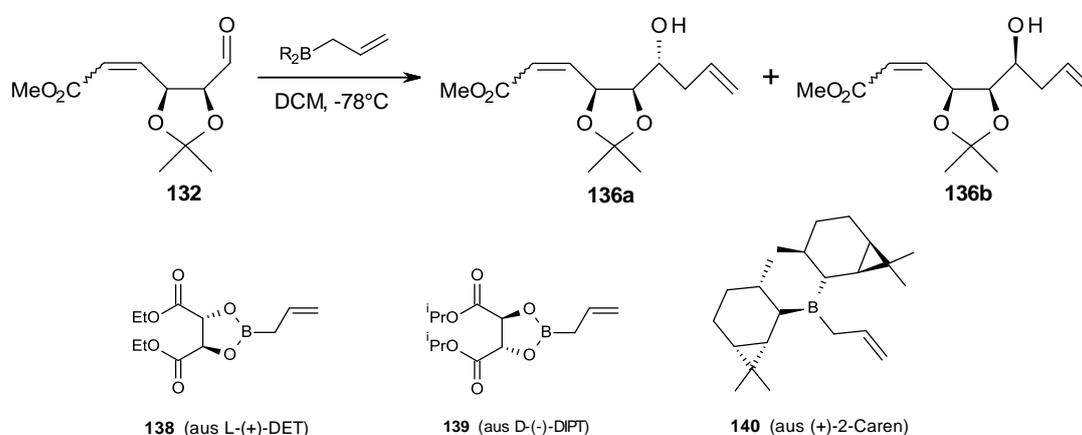


Reagenz	Lewisäure	LM	T	Verhältnis 136a/136b (Gesamtausbeute)
MgBr	-	DCM	-78°C	> 3:1 (28%)
SiMe ₃	BF ₃ ·Et ₂ O	DCM	-78°C	Gemisch (< 20%)

SiMe ₃	TiCl ₄	DCM	-78°C	kein Prod. isoliert
SiMe ₃	Mg(OTf) ₂	DCM	RT	kein Prod. (35% 132)
SiMe ₃	MgCl ₂	DCM	RT	keine Reaktion
SiMe ₃	MgBr ₂ *Et ₂ O	DCM	0°C→RT	4:1 (39%)
SiMe ₃	MgBr ₂ *Et ₂ O	THF	RT	kein Prod. (58% 132)
137	BF ₃ *Et ₂ O	Toluol	-78°C	~2:1 (65%)
137	TiCl ₄	DCM	-78°C	~2:1 (44%)
137	Sc(OTf) ₃	DCM	-78°C	~2:1 (42%)
137	MgBr ₂ *Et ₂ O	DCM	-78°C	9:1 (80%)

Bei den in **Tabelle 2** zusammengefassten Ergebnissen der Allylierungsversuche ist bezüglich der verwendeten Lewisäuren der gleiche Trend zu erkennen wie schon bei den im vorangegangenen Abschnitt vorgestellten Reaktionen. Eine zu geringe Acidität (MgCl₂, Mg(OTf)₂, MgBr₂*Et₂O in THF) führt zu unvollständigen Umsätzen, zu starke Lewisäuren (BF₃*Et₂O, TiCl₄) bewirken schlechte Ausbeuten infolge von Zersetzungs- bzw. Nebenreaktionen. Desweiteren wird eine klare Präferenz zur Bildung der gewünschten *erythro*-Form deutlich, wobei mit Magnesiumbromid in Dichlormethan die besten Selektivitäten erreicht werden. Dies ist insofern überraschend, da hier ein Reaktionsablauf nach dem *Cram-Chelat*-Modell zu erwarten ist, was zur Bildung des *syn*-Diastereomers führen sollte¹¹⁴. Infolge der Vielzahl potentieller Koordinationstellen durch die vorhandenen Sauerstoffatome scheint ein veränderter Übergangszustand die Selektivität zu bestimmen. So würde ein Angriff des Nucleophils nach dem Felkin-Anh-Modell, ebenso wie ein cyclischer Übergangszustand, zum *erythro*-Produkt führen, wobei letzteres eher unwahrscheinlich ist, da hierfür entweder eine zusätzliche Koordinationstelle am Zinn durch Substituentenabstraktion geschaffen werden oder aber eine Transmetallierung stattfinden müsste. Das Resultat der analogen Um-

setzung von (**131**) (*syn/anti* 1:1.2, 85% Gesamtausbeute) deutet darauf hin, dass die Esterfunktion einen entscheidenden Einfluss ausübt. Es handelt sich hier also scheinbar um einen störenden Einfluss durch die sauerstoffreiche Umgebung im Molekül. Diese These wird unterstützt durch die Tatsache, dass auch die bei Molekülen dieser Art normalerweise sehr selektiven, von William R. Roush entwickelten Bortartrate an (**132**) versagen (Schema 39)^{115;116}. Lediglich mit B-Allylbis(2-isocaranyl)boran (**140**) konnte vollständige Selektivität erreicht werden, allerdings bei nur 27% Ausbeute (Schema 39)¹¹⁷.

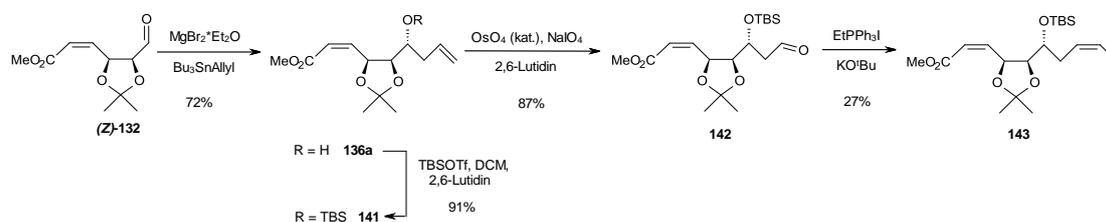


Reagenz	136a / 136b	Ausbeute
138	1:5	63%
139	1:1	67%
140	>95:1	27%

Schema 39 Übersicht zu Allylborationen

In Anbetracht der erzielten Ausbeuten ist die Reaktion mit dem Allylstannan (**137**) und Magnesiumbromid die Methode der Wahl. Die sich nun anschließenden Umsetzungen umfassen zunächst eine Schützung des Alkohols, um im Folgeschritt mittels Ozonolyse oder Dihydroxylierung/Diolsplaltung das terminale Alken in den entsprechenden Aldehyd zu überführen. Im Anschluss an die Z-selektive Wittig-Reaktion mit einem Ethyltriphenylphosphoniumsalz wird durch die Spaltung des Silyl ethers der HAA (**74'**) erhalten (Schema 40). Die Schützung zum TBS-Ether gelingt mit guter Ausbeute ebenso wie die Synthese des β -

Silyloxyaldehyds (**142**). Zwar erweist sich das terminale Alken gegenüber Ozonolyse als unreaktiv, kann aber mithilfe der Osmiumtetroxid-katalysierten Tandemreaktion in das Zielmolekül überführt werden. Bei der Olefinierung zu (**143**) können unter den gewählten Bedingungen nur schlechte Ausbeuten erreicht werden. Durch Optimierung der Bedingungen (Lösungsmittel, Base, Temperatur) kann hier mit großer Sicherheit eine deutliche Steigerung erzielt werden.



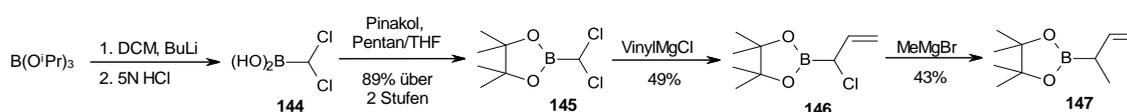
Schema 40 Übersicht zur schrittweisen Synthese von (**74***)

Dieser „Umweg“ gewährleistet, dass der benötigte Cyclisierungsvorläufer (**74***) zugänglich ist. Allerdings bedeutet diese Route einen synthetischen Mehraufwand und ist durch den damit einhergehenden zusätzlichen Substanzverlust vergleichsweise ineffektiv. Die im folgenden Abschnitt vorgestellten, parallel durchgeführten Untersuchungen und die daraus resultierenden Fortschritte machen die zusätzlichen Reaktionsschritte unnötig. Deshalb wird auf eine Optimierung verzichtet.

III. Umsetzung mit α -methylierten Allylreagenzien

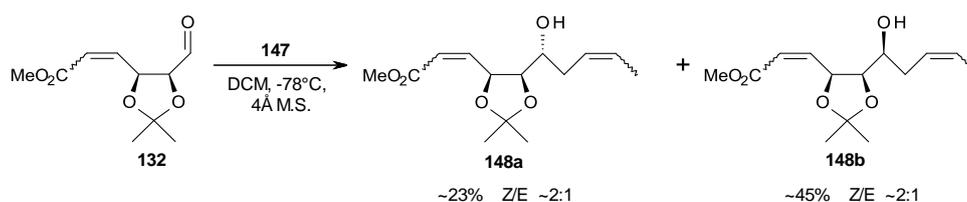
Die zur Synthese von (**74***) benötigten α -Methylallylspezies können nicht nur wie bereits beschrieben *in situ* erzeugt werden, sondern sind auch direkt zugänglich. Allerdings bedarf dies einer mehrstufigen Synthese. Unter Berücksichtigung der Eigenschaften potentieller Metallverbindungen - entsprechende Zinnorganyle sind sehr isomerisierungslabil^{118; 119} und ebenso wie die Siliziumreagenzien nur schwer bzw. aufwendig herstellbar¹²⁰ - scheint Bor als Zentralatom die vielversprechendste Variante zu sein. Neben der vergleichsweise hohen Stabilität gepaart mit einer guten Reaktivität, bringen Borreagenzien eine große Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, eine stark ausgeprägte Selektivität sowie

überzeugende toxische Eigenschaften mit sich und können noch dazu verhältnismäßig kostengünstig hergestellt werden. Im Bereich der Methylallylborverbindungen leistete Hoffmann in den Achtziger- und Neunzigerjahren Pionierarbeit^{121–124}. Die von ihm entwickelten und untersuchten α -substituierten Allylborpinakole zeigen ein hohes Maß an *Z*-Selektivität und erweisen sich als nützliche Werkzeuge für die Darstellung von Homoallylalkoholen. Die Herstellung des α -Methylallylpinakolboronsäureesters (**147**) gelingt auf dem in **Schema 41** gezeigten Weg^{122; 124}.



Schema 41 Darstellung des Allylboronats (**147**)

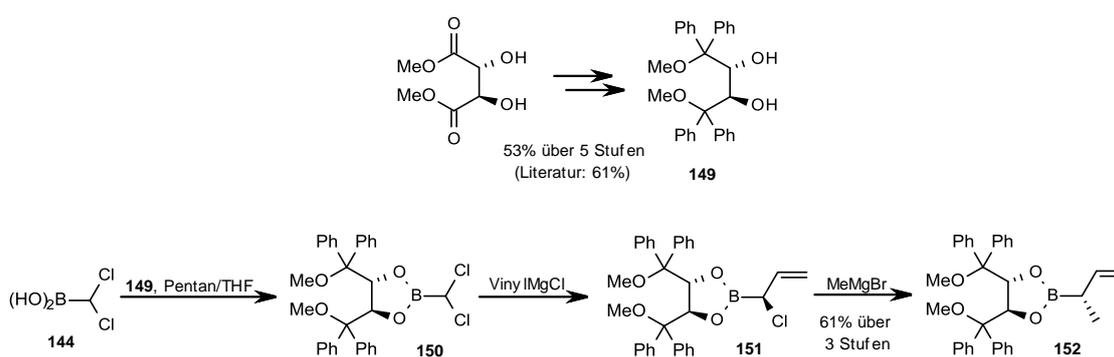
Das in racemischer Form erhaltene (**147**) ergibt bei der Umsetzung mit (**132**) ein Gemisch der acht möglichen Isomere. Es zeigt sich dabei eine klare Tendenz zur Bildung der *cis*-substituierten Doppelbindung aber auch der (*S*)-Konfiguration am neu entstandenen Stereozentrum (**Schema 42**). Die beobachtete *Z*-Selektivität ist hauptsächlich auf sterische Wechselwirkungen innerhalb des Übergangszustands zurückzuführen¹²⁴, während die Stereoselektivität angesichts des racemischen Reagenzes nur substratinduziert sein kann.



Schema 42 Umsetzung mit (**147**)

Die säulenchromatographisch erhaltenen Fraktionen bestehen jeweils aus mehreren nicht trennbaren Isomeren. Die Umsetzung stellt zwar keinen synthetisch nutzbaren Zugang zu (**74'**) dar, verdeutlicht aber die Leistungsfähigkeit von Borreagenzien als Allylüberträger. Auf dieser Grundlage wird nun eine Optimierung der Reaktion angestrebt, um ein sauberes und für die weitere Synthese einsetzbares Produkt zu erhalten. Die Einführung zusätzlicher Stereoinformation zur

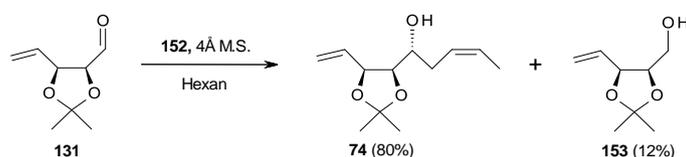
Erhöhung der Selektivität kann am einfachsten durch die Verwendung eines chiralen Liganden erreicht werden. Ein im Zusammenhang mit Bor vielseitig genutzter Vertreter ist das 1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutan-2,3-diol (**149**). In diesem Zusammenhang ist der Name Jörg Pietruszka zu erwähnen, der seit Beginn des 21. Jahrhunderts auf diesem Gebiet intensiv Forschung betreibt^{125–127}. Das Diol führt infolge des großen sterischen Anspruchs zu sehr stabilen Reagenzien und hohen Selektivitäten. Zudem kann es in beiden enantiomeren Formen und in nur wenigen Stufen aus den preiswerten Weinsäureestern hergestellt werden (**Schema 43**)¹²⁸. Auf die Nutzung von Tartratliganden wird angesichts der Ergebnisse der o.g. Allylierungsversuche von vornherein verzichtet. Durch den Einsatz von (**149**) anstelle des achiralen Pinakols ist es möglich aus der Dichlormethylboronsäure (**144**) durch *Matteson*-Reaktion¹²⁹, analog zur Darstellung von (**147**), das diastereomerenreine Allylboronat (**152**) zu synthetisieren (**Schema 43**). Aufgrund der großen sterischen Abschirmung kann (**132**) auch bei mehrtägigem Rühren unter Sieden nicht zur Reaktion gebracht werden. Eine weitere mögliche Erklärung ist die durch das elektronenreichere Ligandensystem verringerte Elektrophilie am Boratom, was zur Verlangsamung der als initiierender Schritt stattfindenden Bildung eines At-Komplexes mit dem Carbonylsauerstoff führt¹²².



Schema 43 Struktur von ((*R*)-**149**) und Synthese von (**152**)

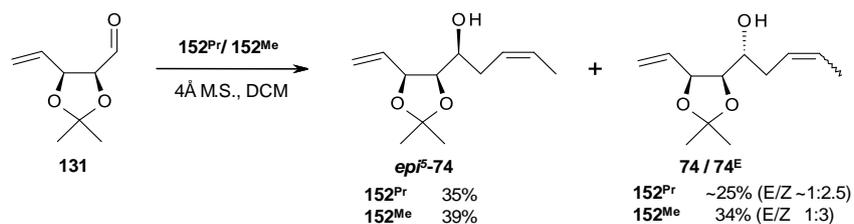
Zusätzlich wurde auch das terminale Alken (**131**) mit (**152**) umgesetzt. Diese Reaktion verläuft erfolgreich und deutet wiederum auf einen negativen Einfluss der in (**132**) zusätzlich enthaltenen Esterfunktion hin. Die sterisch bedingte, geringe

Reaktivität erfordert ein mehrtägiges Rühren bei Raumtemperatur, bis mittels DC kein Edukt mehr beobachtet werden kann. Eine Variation des Lösungsmittels (Toluol, THF, Hexan) sowie Rückflussbedingungen führen diesbezüglich zu keiner Verbesserung. Eine deutliche Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit, bei gleichbleibender Selektivität und vergleichbaren Ausbeuten, kann durch Mikrowellenbestrahlung erreicht werden. Unter diesen Umständen ist die Reaktion laut DC bereits nach zweimaligem, jeweils 20-minütigem Erhitzen auf 160°C (DCM, 58% Ausbeute) bzw. 200°C (Toluol 55% Ausbeute; Hexan 71% Ausbeute) beendet. Hier zeigt sich der Vorteil der schnellen und direkten Energieübertragung in das System, den diese Methodik mit sich bringt.



Schema 44 selektive Darstellung von (**74**)

Die Umsetzung verläuft hochselektiv und führt zu (**74**) als einzigem, sauber isolierbarem Produkt (**Schema 44**). Zusätzlich kann der Großteil (i.d.R. 80-90%) des eingesetzten Diols (**149**) zurückgewonnen werden. Der ebenfalls isolierte Alkohol (**153**) stammt aus nicht umgesetztem Ausgangsstoff. Bei dem Versuch die Reaktionsgeschwindigkeit durch verringerte Abschirmung des Boratoms zu erhöhen, zeigt sich die Unabdingbarkeit der Phenylsubstituenten im Ligandensystem. Ersetzt man diese unter Verwendung entsprechender *Grignard*-Reagenzien durch aliphatische Alkylreste (Methyl, Propyl), so kehrt sich die Selektivität der Reaktion teilweise um bzw. geht verloren. **Schema 45** zeigt die unerwarteten Ergebnisse dieser Untersuchungen. Neben der unter diesen Bedingungen leicht bevorzugten Entstehung des (*S*)-Alkohols ist auch die Bildung des *trans*-konfigurierten (*R*)-Isomers zu beobachten. Der geringere sterische Zwang scheint hier weitere, veränderte Übergangszustände zu erlauben, die zum erhaltenen Produktgemisch führen.



Schema 45 Reaktionen mit verändertem Ligandensystem

Um den gewünschten Alkohol freizusetzen bedarf es einer zusätzlichen, reduktiven Aufarbeitung. Hierzu wird das Rohprodukt in THF aufgenommen und mit einem Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid behandelt, was zur Spaltung der gegenüber Hydrolyse stabilen Bor-Sauerstoff-Bindung führt. Daran zeigt sich wiederum die sehr effektive Abschirmung des Zentralatoms durch den voluminösen Liganden. Ein vollständiger Umsatz kann in keinem der Fälle erreicht werden. Auch bei Einsatz eines zweifachen Überschusses an Borreagenz und Nutzung der Mikrowellentechnik wird, obwohl der Eduktspot in der DC-Analyse nicht mehr erkennbar ist, stets auch der durch Reduktion des Ausgangsstoffes entstandene Alkohol (**153**) isoliert (5-25%, meist ~10%). Dieser sollte durch einfache Oxidation wieder in den Aldehyd (**131**) überführt werden können, wodurch der Substanzverlust minimiert wird. Für die Herstellung von (**74**) erweist sich Hexan als das am besten geeignete Lösungsmittel (80% isolierte Ausbeute, 91% bezogen auf umgesetzten Aldehyd).

Die hohe Selektivität der Reaktion leitet sich aus den in **Abb. 8** dargestellten Übergangszuständen ab. Der Übergangszustand **TS A** ist gegenüber **TS B** stark bevorzugt, da zum einen die α -Methylgruppe aus sterischen Gründen (Wechselwirkung mit den Substituenten des Liganden) bevorzugt die axiale Position einnimmt¹²⁴ und zum anderen die Annäherung des Aldehyds bevorzugt von der weniger gehinderten Seite erfolgt. Hierbei hat die Konfiguration des geschützten Diols, infolge sterischer Wechselwirkungen mit dem axialen Proton der Doppelbindung, einen starken, dirigierenden Einfluss¹³⁰.

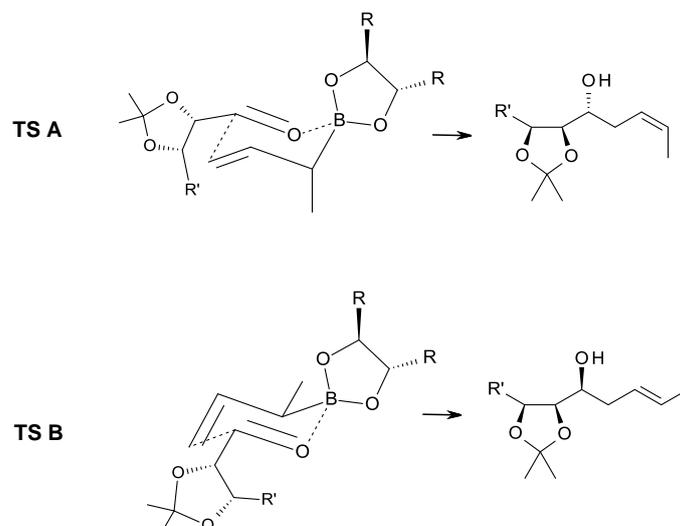
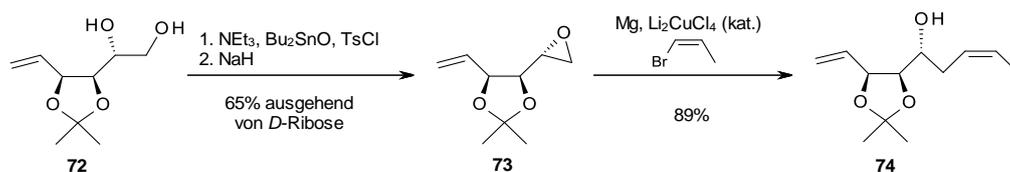


Abb. 8 Übergangszustände für die Allylierung mit (152)

Die Umsetzung von (131) mit dem Methylallylboronat (152) stellt einen selektiven und effizienten Zugang zu (74) dar. Auf diesem Weg ist der Cyclisierungsvorläufer in nur zwei Schritten und einer isolierten Ausbeute von 80% aus dem Diol (72) darstellbar.

4.3.2 Allylierung durch Substitution an Epoxiden

Eine weitere Möglichkeit zur Einführung der Homoallylfunktionalität bietet die nucleophile Substitution an Epoxiden. Der Angriff am aktivierten Dreiring erfolgt aus sterischen Gründen terminal und erlaubt den Einsatz verschiedener Kohlenstoffnucleophile. Der Vorteil dieser Herangehensweise ist darin begründet, dass die bereits in *D*-Ribose vorhandene, notwendige (*R*)-Konfiguration des Alkohols erhalten bleibt und somit ein selektiver Aufbau umgangen werden kann. Neben der bereits von Srihari et al. beschriebenen Alkinylierung mit anschließender *cis*-Hydrierung zum Alken (siehe Kap. 2.3.1) stellt die *Grignard*-Reaktion mit *Z*-1-Brompropen eine aussichtsreiche Umsetzung dar¹³¹.



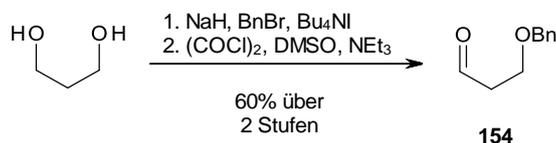
Schema 46 Synthese von (**74**) mittels *Grignard*-Reaktion

Hierzu wird das Diol (**72**) auf literaturbekanntem Weg zum Epoxid (**73**) und anschließend in einer kupferkatalysierten Reaktion mit *Z*-Propenylmagnesiumbromid zu (**74**) umgesetzt (**Schema 46**).

Mithilfe der entwickelten Methoden zur Darstellung des Homoallyllalkohols (**74**) lässt sich der benötigte Cyclisierungsvorläufer in nur wenigen Schritten und guten Ausbeuten aus *D*-Ribose herstellen. Sowohl die Darstellung mithilfe des Boronats (**152**) (4 Stufen, 54%) als auch die *Grignard*-Reaktion des Epoxids (**73**) (5 Stufen, 58%) sind zu der von Srihari et al. erarbeiteten Route (6 Stufen, 55%) absolut vergleichbar.

4.4 *Prins*-Cyclisierung zum Tetrahydropyran

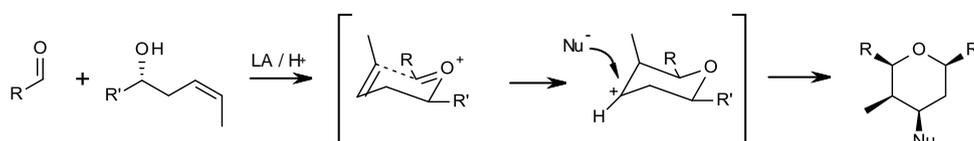
Mit dem in großer Menge herstellbaren Homoallyllalkohol (**74**) soll nun die säurevermittelte Cyclisierung zum Tetrahydropyran bewerkstelligt werden. Als zweiter Ausgangsstoff wird dazu der 3-Benzyloxypropionaldehyd (**154**) benötigt. Dieser wird in 2 Schritten, durch gezielte Schützung und anschließende *Swern*-Oxidation¹³², aus Propandiol in guter Ausbeute hergestellt (**Schema 47**).



Schema 47 Darstellung von (**154**)

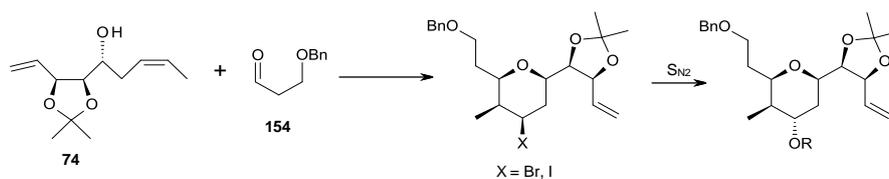
Der allgemein anerkannte Mechanismus der *Prins*-Cyclisierung ist in **Schema 48** dargestellt. Als erster Schritt erfolgt die Aktivierung der Carbonylfunktion mittels Lewis- oder Brønsted-Säure, gefolgt von der Kondensation mit dem HAA.

Hierdurch entsteht ein Oxocarbeniumion, das intramolekular vom Alken angegriffen wird. Das so entstandene Carbeniumion kann dann durch ein Nucleophil abgefangen werden. Die Reaktion verläuft über einen sechsgliedrigen Übergangszustand und führt im hier vorliegenden Fall zum all-*syn*-Produkt. Die Seitenkette des HAA nimmt zur Vermeidung diaxialer Wechselwirkung eine äquatoriale Position ein. Infolge der bevorzugten (*E*)-Geometrie des Oxoniumions ordnet sich auch der Substituent am Carbonylkohlenstoff äquatorial an. Weiterhin wird die Stellung der Methylgruppe durch die Konformation der Doppelbindung und der äquatoriale Angriff des Nucleophils durch die pseudoaxiale Position des C4-Protons bestimmt¹³³.



Schema 48 stereochemischer Verlauf der *Prins*-Cyclisierung

Es entstehen somit, durch Chiralitätstransfer vom HAA, in nur einem Schritt drei neue Stereozentren. Das neu eingeführte Nucleophil kann sowohl aus der verwendeten Säure stammen als auch aus einem Additiv. Zu den potentiell nützlichen Reaktionspartnern für das Carbokation zählen im Zuge der geplanten Synthese die Halogenide sowie Sauerstoffnucleophile. Angesichts der Tatsache, dass die *Mitsunobu*-Reaktion an diesem Molekül nicht funktioniert und der Alternativweg über die Oxidation zum Pyranon mit anschließender selektiver Reduktion nur mit mittelmäßigem Erfolg gelingt^{53; 73}, soll die Konfigurationsumkehr am C4-Kohlenstoff durch S_{N2} -Reaktion am 4-Bromo- bzw. 4-Iododivat erreicht werden. Ziel ist demzufolge die Einführung besagter Halogenatome an der 4-Position des THP, um dann die potentiellen Abgangsgruppen mithilfe eines geeigneten Sauerstoffnucleophils zu substituieren (**Schema 49**).

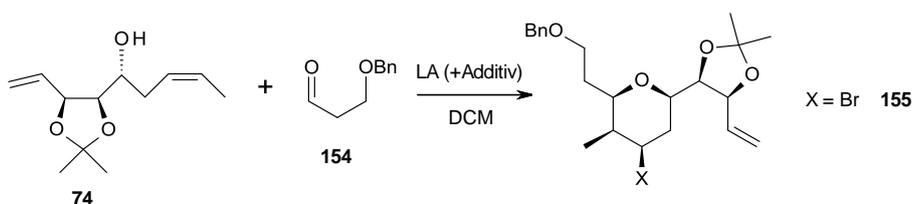


Schema 49 geplante Syntheseschritte zur Darstellung des THP-Fragments

I. Cyclisierung von (74) und (154)

Zur Realisierung der Cyclisierung von (74) und (154) wurden die Ausgangsstoffe unter den in **Tabelle 3** aufgelisteten Bedingungen umgesetzt. Lediglich die Kombination von Magnesiumbromid-Diethyletherat und Trimethylsilylbromid führt zur nachweisbaren Bildung des Produkts, jedoch mit einer nicht zufriedenstellenden Ausbeute. Aus keiner der anderen Reaktionen gelingt es saubere Fraktionen zu isolieren. Neben der Entstehung von Gemischen aus Cyclisierungsprodukten kommt es in vielen Fällen zur partiellen Abspaltung der Acetonidschutzgruppe sowie anschließender Transketalisierung des Diols mit dem Aldehyd (154). Auch die Edukte können teilweise reisoliert werden.

Tabelle 3 Versuche zur Cyclisierung von (74) und (154)

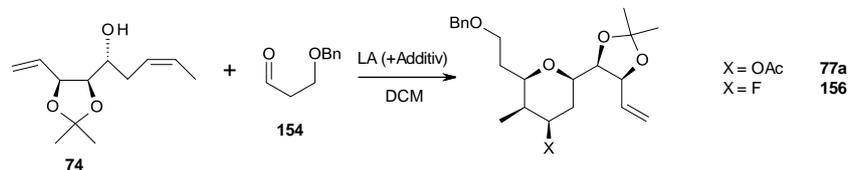


Reagenz	Additiv	X	T	Produkt
TMSBr	-	Br	0°C→RT	-
InBr ₃	TMSBr	Br	0°C	-
BBr ₃ *SMe ₂	-	Br	-78°C	-
BF ₃ *Et ₂ O	TMSBr	Br	-78°C	-
MgBr ₂ *Et ₂ O	TMSBr	Br	0°C→RT	155 (~25%) ¹
MgBr ₂ *Et ₂ O	-	Br	RT	-

BBr ₃	-	Br	-78°C	-
SnBr ₄	-	Br	-78°C	-
CeCl ₃	LiI	I	RT→RF	-
TMSI ²	-	I	RT	-
I ₂	-	I	RT	-
I ₂ ³	-	I	0°C→RT	-

¹ Produkt verunreinigt, Abschätzung aus dem ¹H-NMR; ² *in situ* hergestellt aus NaI und TMSCl; ³ Lös.-mittelgemisch aus Pentan/Toluol 1:1 verwendet

Erneut erweist sich der HAA und insbesondere die säurelabile Schutzgruppe als problematisch, da es unter den zur Cyclisierung notwendigen, sauren Bedingungen zur Spaltung und infolgedessen zu einer Vielzahl an Neben- bzw. Zersetzungsreaktionen kommt. Auch der Versuch, durch etablierte Vorgehensweisen zu THPs mit Sauerstofffunktionalitäten zu gelangen, verläuft erfolglos (**Tabelle 4**). Die zweistufige Umsetzung mit Trifluoressigsäure und anschließender Esterspaltung mit Kaliumcarbonat in Methanol führt genau wie die Verwendung von Silyl- und Scandiumtriflaten nicht zum Erfolg. Lediglich aus den Reaktionen des Bortrifluorids lassen sich Fraktionen isolieren, die definierte Produkte enthalten. Entgegen der Erwartung stellt nicht das gewünschte Acetat, sondern das fluorsubstituierte Molekül das Hauptprodukt dar. Die Acidität von Certrichlorid und Essigsäuretrimethylsilylester ist für eine Aktivierung und Reaktionsinitiierung nicht ausreichend.

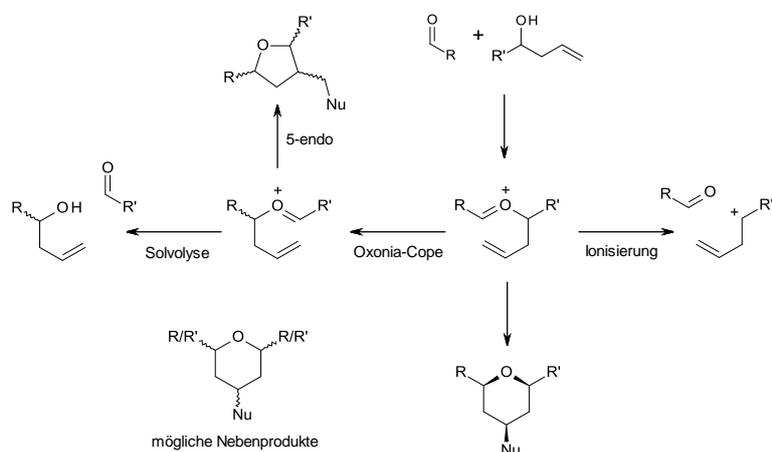
Tabelle 4 Versuche zur Cyclisierung mit Sauerstoffnucleophilen

<i>Reagenz</i>	<i>Additiv</i>	<i>X</i>	<i>T</i>	<i>Produkt</i>
(i) TFA	-	OH	0°C	-
(ii) K ₂ CO ₃ , MeOH	-	OH	0°C	-
MgBr ₂ *Et ₂ O	TMSOAc	OAc	0°C→RT	-
CeCl ₃	TMSOAc	OAc	RT→RF	keine Reaktion
Sc(OTf) ₃	-	OTf	0°C	-
TMSOTf	-	OTf	-78°C	-
TBSOTf	-	OTf	-78°C	-
TMSOTf	TMSOAc	OAc	-78°C→0°C	-
TBSOTf	TMSOAc	OAc	-78°C→0°C	-
TMSOAc	-	OAc	RT→RF	keine Reaktion
BF ₃ *Et ₂ O	AcOH	OAc	0°C	77a (~18% ¹), 156 (10%)
BF ₃ *Et ₂ O	TMSOAc	OAc	0°C	156 (25%)

¹ 1/3 ohne Acetonid-SG isoliert

Wiederum kann, neben der teilweisen Rückgewinnung der Edukte, dem Transketalisierungsprodukt und den Folgen von Zersetzungsreaktionen, in fast allen Fällen die Entstehung von Cyclisierungsgemischen beobachtet werden. Eine Umsetzung zum Tetrahydropyran ist also prinzipiell möglich, verläuft aber für eine Nutzung innerhalb der Synthese zu unselektiv. Zu den bereits nachgewiesenen Nebenreaktionen, wie die *Oxonio-Cope-Umlagerung*¹³³, *Isomisierung*¹³⁴, *Solvolyse*¹³⁵ und abweichender Ringschlussmechanismus¹³⁶ (**Schema 50**), ergeben sich durch die Freisetzung des Diols weitere konkurrierende Wege, die die Palette möglicher Produkte zusätzlich erweitern. Es stehen drei freie Hydroxygruppen

als Nucleophile zur Verfügung, die alle als Homoallyl- bzw. Allylalkohol vorliegen. Ebenfalls nicht zu vernachlässigen ist der möglicherweise störende Einfluss des während der Kondensation freigesetzten Wassers.

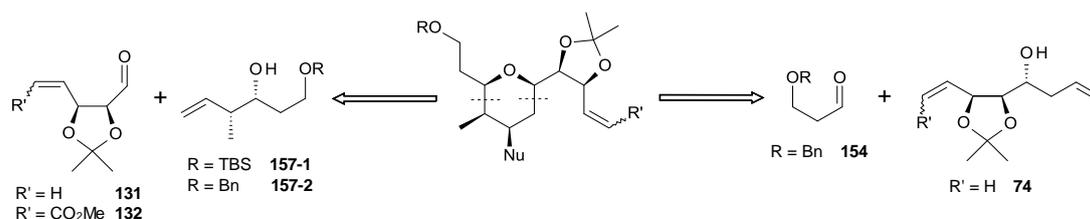


Schema 50 beobachtete Konkurrenzreaktionen bei der *Prins*-Cyclisierung

Die aufgeführten Ergebnisse zeigen, dass eine Darstellung des benötigten Tetrahydropyrans auf intermolekularem Weg zwar prinzipiell möglich ist, allerdings sind die erzielten Ausbeuten nicht zufriedenstellend.

II. alternative intermolekulare Cyclisierung

Die intermolekulare Reaktion von Aldehyd und Homoallylalkohol ist nicht nur mit den im vorangegangenen Abschnitt genutzten Ausgangsstoffen durchführbar. Setzt man den retrosynthetischen Schnitt nicht an der C2-C3- sondern an der C5-C6-Bindung an, so ergeben sich als Edukte die bereits synthetisierten Aldehyde (**131**) und (**132**) zusammen mit den terminalen Alkenen (**157-1**) und (**157-2**) (**Schema 51**).



Schema 51 Retrosynthese des Tetrahydropyrans

Zwar sind terminale Olefine weniger geeignet als interne, da sie, bedingt durch ihre geringere Stabilität, eher zu den o.g. Nebenreaktionen neigen^{133; 137}. Dennoch gibt es eine Vielzahl an Beispielen für erfolgreiche Umsetzungen. Die als Edukte gewählten Alkene (**157-1**) und (**157-2**) können durch *Brown-Crotylierung* in guten Ausbeuten und mit hoher Stereoselektivität aus den jeweiligen Aldehyden hergestellt werden^{138; 139}.

Tabelle 5 Versuche zur Cyclisierung mit terminalen Olefinen

$R' = \text{H}$ **131**
 $R' = \text{CO}_2\text{Me}$ **132**

$R = \text{TBS}$ **157-1**
 $R = \text{Bn}$ **157-2**

<i>Edukte</i>	<i>Reagenz</i>	<i>Additiv</i>	<i>X</i>	<i>T</i>	<i>Produkt</i>
131 / 157-1	MgBr ₂ *Et ₂ O	-	Br	RT	-
131 / 157-1	BBr ₃	-	Br	-78°C	-
131 / 157-1	SnBr ₄	-	Br	-78°C	-
131 / 157-1	TMSBr	-	Br	-78°C→0°C	-
131 / 157-1	BF ₃ *Et ₂ O	TMSOAc	OAc	-78°C→0°C	-
131 / 157-1	BF ₃ *Et ₂ O	AcOH	OAc	-78°C→0°C	-
131 / 157-1	TMSOTf	TMSOAc	OAc	-78°C	-
131 / 157-1	I ₂	-	I	0°C	-
131 / 157-1	KSF/O	-	OH	RF	-
131 / 157-1	H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀ *H ₂ O	-	OH	RT	-
132 / 157-1	BBr ₃ *SMe ₂	TMSBr	Br	0°C	-
132 / 157-1	ZnBr ₂	TMSBr	Br	0°C	-
132 / 157-1	MgBr ₂ *Et ₂ O	TMSBr	Br	0°C	-
132 / 157-2	TiBr ₄	2,6-Lutidin	Br	-78°C	-

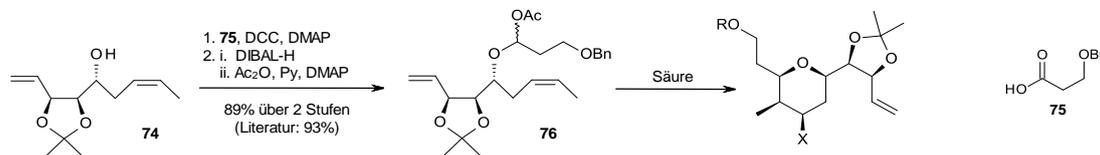
132 / 157-2	InCl ₃	TMSBr	Br	0°C	-
132 / 157-2	InBr ₃	TMSBr	Br	0°C	-
132 / 157-2	BF ₃ *Et ₂ O	TMSBr	Br	0°C	-
132 / 157-2	BF ₃ *Et ₂ O	AcOH	OAc	RT	-
132 / 157-2	TBSOTf	AcOH/TMSOAc	OAc	0°C	-
132 / 157-2	TFA	-	OH	RT	-

Auch für diesen Weg der intermolekularen Reaktion können keine brauchbaren Bedingungen gefunden werden (**Tabelle 5**). Wie schon bei den im vorherigen Abschnitt beschriebenen Versuchen beobachtet, resultieren aus den gewählten Bedingungen nur Zersetzung, Schutzgruppenabspaltung (sowohl Acetonid- als auch TBS-Schutzgruppe), Transketalisierung und die Bildung nicht trennbarer Gemische cyclisierter Verbindungen. Es zeigt sich, dass der vermeintlich schnelle und selektive Zugang über die säurevermittelte Kondensation von Aldehyd und Homoallylalkohol im hier vorliegenden Fall nicht zum erhofften Erfolg führt. Somit muss nach einer neuen Möglichkeit der THP-Synthese gesucht werden, die sich in der im Folgenden vorgestellten intramolekularen Variante der *Prins*-Cyclisierung finden lässt.

III. intramolekulare *Prins*-Cyclisierung

Die von Rychnovsky et al.¹⁴⁰ entwickelte Methode beruht auf dem Ansatz die Reaktionspartner vor der eigentlichen Cyclisierung zu koppeln, um so die Hürden einer intermolekularen Reaktion zu umgehen. Hierzu wird der Homoallylalkohol zunächst mit einer Carbonsäure oder dem entsprechenden Säurechlorid zum Ester umgesetzt. Dieser wird anschließend in einer 2-Stufen-Eintopf-Synthese, durch Reduktion und Schützung des so generierten Halbacetals, in ein gemischtes Acetal überführt¹⁴¹. Durch Umsetzung mit Säuren kann daraus dann das Tetrahydropyran erhalten werden. Die notwendigen Syntheseschritte können

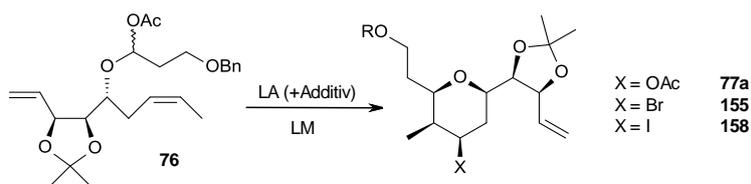
am HAA (**74**) in sehr guter Ausbeute durchgeführt werden und führen zum Acetal (**76**) (Schema 52).



Schema 52 Synthese des Cyclisierungsvorläufers (**76**)

Der Vorteil dieser Reaktionsführung liegt zum einen darin, dass die Reaktionspartner sich räumlich sehr nahe sind. Dadurch kommt es zu einer deutlichen Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit und bisher konkurrierende Abläufe treten in den Hintergrund. Zum anderen können so die Entstehung von Wasser im Zuge des Reaktionsverlaufs vermieden und mögliche Racemisierungsvorgänge eingeschränkt werden¹³³. Nicht zuletzt ist die Erzeugung des Oxocarbeniumions durch die einfach abzuspaltende Acetatabgangsgruppe deutlich erleichtert. Die Vorteile dieser Methodik spiegeln sich in den in **Tabelle 6** zusammengestellten Ergebnissen entsprechender Cyclisierungsversuche wider.

Tabelle 6 Versuche zur intramolekularen Cyclisierung



<i>Reagenz</i>	<i>Additiv</i>	<i>X</i>	<i>T</i>	<i>Lös.-mittel</i>	<i>Produkt</i>
BF ₃ *Et ₂ O	AcOH	OAc	-40°C	DCM	77a (63%) ¹
Mg(OAc) ₂	-	OAc	RT	DCM	-
MgBr ₂ *Et ₂ O	Mg(OAc) ₂	OAc	RT	DCM	-
MgF ₂	TMSOAc	OAc	RT	DCM	-
Zn(OAc) ₂	-	OAc	RT→RF	DCM	keine Reaktion

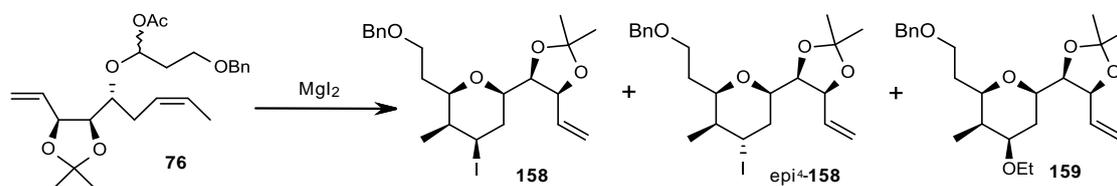
ZnCl ₂	Zn(OAc) ₂	OAc	RT	DCM	-
TMSOAc	-	OAc	RT	DCM	keine Reaktion
TMSBr	-	Br	-78°C→RT	DCM	-
SnBr ₄	-	Br	-78°C	DCM	155 (21%)
SnBr ₄	-	Br	-78°C	DCM/THF	155 (45%)
InBr ₃ (2.2eq)	-	Br	0°C	DCM	155 (57%)
InBr ₃ (1.2eq)	-	Br	0°C	DCM	155 (74%), 77a (~10%)
BF ₃ *Et ₂ O	TMSBr	Br	-78°C	DCM	-
MgBr ₂ *Et ₂ O	-	Br	0°C	DCM	155 (82%)
TMSI ²	-	I	0°C	DCM	-
LiI	-	I	RT	DCM	<i>epi</i> ⁴ - 158 (39%)
ZnI ₂	-	I	-78°C→0°C	DCM	158 ³
ZnI ₂	-	I	0°C	Et ₂ O	158 ⁴ (~30%), 159 (~25%)
MgI ₂	-	I	-78°C→0°C	DCM	<i>epi</i> ⁴ - 158 (39%)
I ₂	-	I	0°C	DCM	158 ³
I ₂	-	I	0°C→RT	Toluol	158 (67%) ⁵

¹ Ausbeute laut Srihari et al.⁷³; ² *in situ* aus NaI/TMSCl hergestellt; ³ Rohprodukt enthält hauptsächlich Spaltungsprodukte, keine genaue Ausbeute bestimmt, da zu stark verunreinigt; ⁴ Abschätzung aus dem Rohspektrum, zusätzlich ~40% (**74**) enthalten; ⁵ portionsweise Zugabe des I₂ erforderlich

Unter dem Großteil der gewählten Bedingungen können im Gegensatz zu den bisherigen Untersuchungen saubere Produktfraktionen in mäßigen bis guten Ausbeuten isoliert werden. Die Darstellung des Acetatderivats gelingt nur auf dem bereits bekannten Weg, alle anderen Reaktionen laufen entweder aufgrund mangelnder Acidität nicht ab oder resultieren in der Spaltung des Acetals. Das 4-Brom-THP kann auf unterschiedlichen Wegen gewonnen werden, von denen sich die Verwendung von Magnesiumbromid-Diethyletherat nicht nur durch die

höchste Ausbeute, sondern auch aus Kostengründen und aufgrund der einfachen Handhabbarkeit hervorhebt. Das in anderen Synthesen häufig erfolgreich eingesetzte Trimethylsilylbromid erweist sich hier als unbrauchbar. Bei den starken Lewisäuren (SnBr_4 , InBr_3) ist eine Feinabstimmung der Bedingungen notwendig, um brauchbare Resultate zu erzielen. Die Einführung von Iod gelingt ebenfalls auf verschiedenen Wegen, allerdings können hier, bedingt durch eine höhere Reaktivität und damit einhergehende Nebenreaktionen, nur moderate Erfolge erzielt werden. Die Beeinflussung der Reaktionsgeschwindigkeit durch Verwendung geeigneter, stabilisierender Lösungsmittel(-gemische) ist dabei unabdingbar. Die unerwartete Entstehung des Diastereomers (*epi*⁴-**158**), über einen axialen Angriff des Iodids, ist vermutlich auf die Bildung des α -Iodoethers zurückzuführen, welcher dann zu einem Konformationenpaar dissoziiert. Durch die räumliche Nähe innerhalb des sesselförmigen Übergangszustandes erfolgt in diesem Fall der nucleophile Angriff in axialer Position¹⁴². Die Reaktion nimmt diesen ungewöhnlichen Weg, wenn der Angriff des Nucleophils aus dem Konformationenpaar heraus schneller abläuft als der Übergang zu einem solvatisierten Ionenpaar (**Schema 53**)¹⁴². Ähnliche Beobachtungen konnten auch schon im Zuge anderer Synthesen gemacht werden¹⁴²⁻¹⁴⁴. Bemerkenswert ist an dieser Stelle, dass bei Verwendung von Magnesiumiodid die Produktbildung über die Reaktionsbedingungen gesteuert werden kann. Durch Zugabe koordinierender, sauerstoffhaltiger Lösungsmittel ist die Acidität des Magnesiums beeinflussbar. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit sowohl das axiale als auch das äquatoriale Iodid in guten Ausbeuten herzustellen (**Tabelle 7**). Bei der Verwendung von Diethylether ist die Bildung des 4-Ethoxytetrahydropyrans (**159**) als Konkurrenzreaktion zu beobachten. Unter diesen Bedingungen scheint die Aktivität der Halogenide herabgesetzt zu sein, wodurch das intermediäre Carbeniumion vom Ethersauerstoff abgefangen wird.

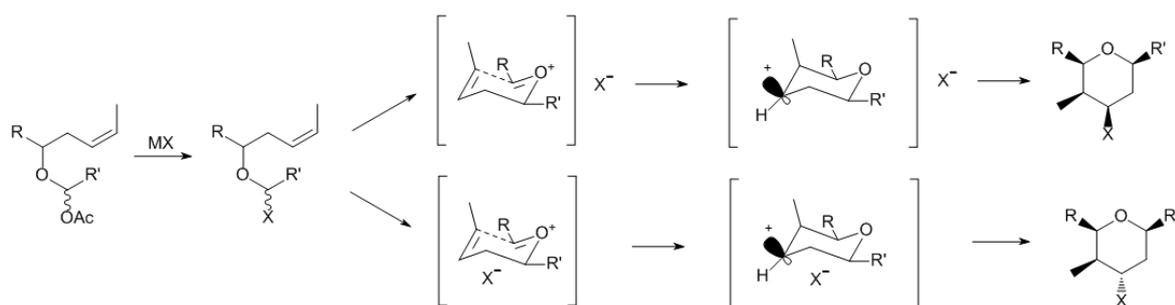
Tabelle 7 Optimierung der Reaktion mit Magnesiumiodid



Lös.-mittel	Temperatur	158	epi ⁴ -158	159
DCM	-78°C→0°C	-	49%	-
DCM / THF (9:1)	0°C	15%	60%	-
THF	RT	-	-	-
DCM / THF (1:2) ¹	0°C→RT	< 20%	< 10%	-
Et ₂ O	RT	-	-	-
DCM / Et ₂ O (1:1)	-40°C→0°C	40%	-	59%
DCM / Et ₂ O (1:1)	RT	55%	8%	19%
DCM / Et ₂ O (3:1) ²	RT	62%	8%	10%

¹ (74) als Hauptprodukt, Abschätzung aus dem Roh-NMR, ² 4eq MgI₂ eingesetzt

Selbiges ist bei der Umsetzung mit Zinkiodid in Diethylether zu beobachten. Auch hier sorgt eine stabilisierende Lösungsmittelkoordination für verringerte Reaktivität und eröffnet damit den alternativen Verlauf. Setzt man reine Ether als Lösungsmittel ein, kommt die Reaktion vollständig zum Erliegen. Unter optimierten Bedingungen gelingt es das gewünschte THP (**158**) in 62% Ausbeute herzustellen.



Schema 53 mögliche Reaktionswege der intramolekularen *Prins*-Cyclisierung

Zusammenfassend ist festzustellen, dass beide 4-halogensubstituierten Tetrahydropyrane einfach und in guten Ausbeuten hergestellt werden können. Die Reaktion zum Bromderivat (**155**) gelingt in einer etwas höheren Ausbeute und stellt bei Verwendung von Magnesiumbromid-Diethyletherat einen sehr robusten Zugang dar. Die Darstellung von (**158**) gelingt auf zwei Wegen. Die Iodvermittelte Umsetzung zeigt die höchste Ausbeute, bringt aber einige Nachteile mit sich. Zum einen gelingt der Up-Scale nur mit mäßigem Erfolg (55% Ausbeute im 400mg-Maßstab) und zum anderen kann das überschüssige Iod nur relativ aufwendig entfernt werden. Angesichts dessen ist die etwas weniger effektive Magnesiumiodid-Reaktion hinsichtlich der Herstellung größerer Mengen (**158**) zu bevorzugen.

Im Vergleich zur bekannten Synthese von (**77a**) mittels Bortrifluorid-Diethyletherat/Essigsäure-Kombination (63% für das gewünschte Isomer)⁷³ kann das Iodderivat in vergleichbarer und das 4-Bromtetrahydropyran in einer deutlich besseren Ausbeute hergestellt werden.

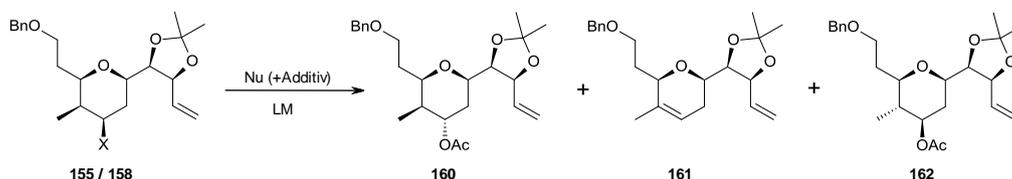
4.5 Substitution der 4-halogenierten Tetrahydropyrane

Den abschließenden Schritt der Synthese stellt die Substitution der Halogene durch Sauerstoffnucleophile dar. Es ist hierbei eine Inversion des Stereozentrums zum 4-(*S*)-Tetrahydropyran erforderlich. Die zugehörigen Untersuchungen und deren Ergebnisse sollen im Folgenden dargelegt werden.

I. einfache bimolekulare nucleophile Substitution

Der einfachste Weg die Konfigurationsumkehr zu bewerkstelligen ist eine S_{N2} -Reaktion. Als Nucleophil bietet sich dafür das Acetatanion an, da es eine nur sehr geringe Basizität aufweist und somit die stets in Konkurrenz zur Substitution auftretende Eliminierung benachteiligen sollte. Es findet sich in der Literatur eine Vielzahl an Beispielen für derartige Substitutionen an Tetrahydropyranen¹⁴⁵⁻¹⁴⁸. Zwar dienen hierbei meist Sulfonate als Abgangsgruppe, dies ist aber der Tatsache geschuldet, dass die Ausgangsstoffe dieser Reaktionen in der Regel aus Zuckern gewonnen werden. In den Kohlenhydraten trägt bereits jedes Kohlenstoffatom einen Sauerstoffsubstituenten, wodurch die Einführung von Halogenen unnötig wird. Desweiteren gibt es einige Beispiele für binukleare Substitutionen an halogenierten THPs^{149;144}. Die Versuche zum Austausch der Halogenatome gegen das Acetation unter den gängigen Bedingungen bringen, wie in **Tabelle 8** zusammengefasst, keinen Erfolg.

Tabelle 8 Versuche zur Einführung des Acetatsubstituenten

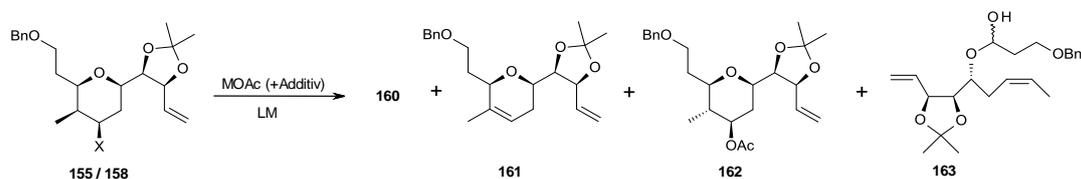


<i>Edukt</i>	<i>Reagenz</i>	<i>Additiv</i>	<i>T</i>	<i>Lös.-mittel</i>	<i>Produkt</i>
155	CsOAc	18-Krone-6	80°C	Toluol	keine Reaktion
155	CsOAc	18-Krone-6	100°C	Toluol	155 / 161
155	CsOAc	18-Krone-6	40°C	ACN	155 / 161
155	CsOAc	-	180°C	DMF	155 / 161
155	CsOAc	18-Krone-6	40°C	DMF	155 / 161 / 162 ¹
155	KOAc	18-Krone-6	RF	DCM	keine Reaktion
158	CsOAc	18-Krone-6	80°C	Toluol	keine Reaktion
158	CsOAc	18-Krone-6	40°C	Aceton	158 / 161 / 162 ¹

158	CsOAc	18-Krone-6	50°C	THF	keine Reaktion
158	CsOAc	18-Krone-6	60°C	ACN	158 / 161 / 162 ¹
158	CsOAc	18-Krone-6	40°C	DMF	158 / 161

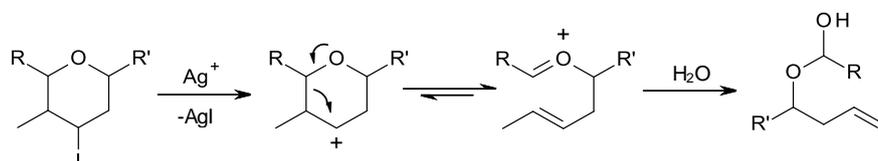
¹ in Spuren beobachtet

Das gewünschte Substitutionsprodukt (**160**) entsteht in keiner der Reaktionen. Hauptprodukt, sofern ein Umsatz erreicht wird, ist in allen Fällen das durch Eliminierung entstandene Dihydropyran (**161**). Die stete Konkurrenz dieser beiden Reaktionspfade kann normalerweise durch geeignete Bedingungen für die gewünschte Seite begünstigt werden. Variation des Lösungsmittels sowie der Reaktionstemperatur bleiben hier aber erfolglos. Auch die Güte der Abgangsgruppe besitzt keinen entscheidenden Einfluss auf den Verlauf der Reaktion. Als Nebenkomponente kann ein acetoxyliertes Isomer in Spuren isoliert werden. Nach dem ¹H-Spektrum zu urteilen handelt es sich hierbei um die Verbindung (**162**). Die äquatoriale Stellung der Methylgruppe resultiert vermutlich aus einer teilweisen *E/Z*-Isomerisierung während der *Prins*-Cyclisierung. Der ebenfalls äquatoriale Acetatsubstituent deutet auf eine S_{N1}-Reaktion hin, bei der sich aus dem intermediären Carbokation das thermodynamische Substitutionsprodukt bildet. Ähnliches ist bei den in **Tabelle 9** zusammengefassten Umsetzungen zu beobachten. Die Zugabe von Silberkationen in Form von Salzen und der Einsatz von Silberacetat bringen keine Verbesserung. Das halogenophile Silber(I)-Kation bewirkt die Abspaltung der Abgangsgruppe und könnte somit auch den nucleophilen Angriff erleichtern. Ersteres zeigt sich eindeutig im Fall des Silbertetrafluoroborats. Allerdings resultiert aus dem so erzeugten Carbeniumion nicht wie erhofft das Substitutionsprodukt, sondern die Öffnung des Heterocyclus durch eine „Retro-*Prins*-Reaktion“ zum Halbacetal (**163**) (**Schema 54**). Der Verzicht auf den Einsatz des Kronenethers führt zu einer verringerten Reaktivität des Nucleophils. Infolgedessen wird der Elektronenmangel am Kohlenstoff durch die Bildung eines Oxoniumions kompensiert, dessen anschließende Hydrolyse Verbindung (**163**) ergibt.

Tabelle 9 Substitutionsversuche unter Zugabe von Silbersalzen

<i>Edukt</i>	<i>Reagenz</i>	<i>Additiv</i>	<i>T</i>	<i>Lös.-mittel</i>	<i>Produkt</i>
155	CsOAc	AgBPh ₄	RF	Aceton	155
155	KOAc	18-Krone-6, AgBPh ₄	60°C	Toluol	155
158	CsOAc	AgBF ₄	RF	DCM	163
158	AgOAc	-	RT	DCM	158 / 161

Nachdem die Güte der Abgangsgruppe als hindernder Faktor ausgeschlossen werden kann, soll im Folgenden, durch weitere Modifikationen der Reaktion, ein tieferer Einblick in die Reaktionsabläufe gewonnen werden, um mögliche andere Ursachen aufzudecken.

**Schema 54** Mechanismus der Retro-Prins-Reaktion

Reaktionen an cyclischen Verbindungen werden stets stark durch sterische Zwänge beeinflusst, woraus auch ihre meist hohen Selektivitäten hervorgehen. Eine eingehende Betrachtung der stereochemischen Verhältnisse an den vorliegenden Tetrahydropyranen zeigt mehrere dieser Zwänge auf. Zum einen muss der nucleophile Angriff von der stärker gehinderten Unterseite des Rings erfolgen. Dies führt zu ungünstigen Wechselwirkungen mit den axialen Protonen am C2- und C6-Kohlenstoff. Ein erschwerter aber nicht unmöglicher Angriff des Nucleophils am σ^* -Orbital der C-X-Bindung ist die Folge. Zum anderen ist aber auch die Eliminierung diskriminiert. Infolge der axialen Methylgruppe und der

äquatorialen Position des Halogens kann dieser Prozess nur entweder als energetisch ungünstige *syn*-Eliminierung oder aber unter partieller Ringinversion zur Boot-Konformation ablaufen. In dieser ist, durch die 1,2-diaxiale Stellung von Halogen und Proton, die leicht ablaufende *trans*-Eliminierung möglich (Abb. 9). Eine vollständige Ringinversion kann angesichts der sperrigen, äquatorialen Seitenketten ausgeschlossen werden.

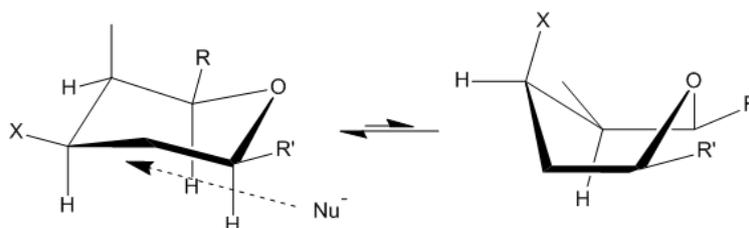
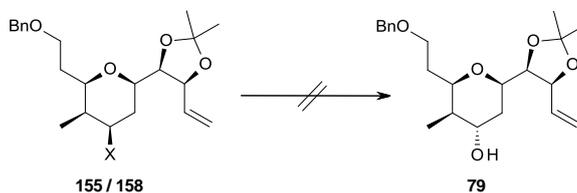


Abb. 9 Sessel- (links) und Boot-Konformation (rechts) der THPs

Eine Minimierung der sterischen Wechselwirkungen kann durch die Verwendung möglichst kleiner Nucleophile erreicht werden. Ein Versagen der Reaktion durch eben diese abstoßenden Kräfte kann angesichts der in **Tabelle 10** zusammengefassten Reaktionen sehr wahrscheinlich ausgeschlossen werden. Die Substitution gelingt mit keinem der gewählten Sauerstoffanionen. Selbst mit den kleinstmöglichen Sauerstoffnucleophilen, wie dem Peroxiddianion, dem Superoxid- und dem Hydroperoxidion, gelingt es nicht die Halogene zu ersetzen.

Tabelle 10 Umsetzungen mit anderen Sauerstoffnucleophilen



Edukt	Reagenz	Additiv	T	Lös.-mittel	Produkt
155	LiOO ^t Bu	-	50°C	THF	155 ¹
155	KNO ₂	18-Krone-6	100°C	DMF	155 / 161
155	KO ₂	18-Krone-6	RT	DMSO	161

155	Na ₂ O ₂	-	60°C	THF/H ₂ O	155
155	NaOOH	-	50°C	H ₂ O/EtOH	155 ¹
158	LiOO ^t Bu	-	50°C	THF	155 ¹
158	NaOOH	-	50°C	H ₂ O/EtOH	155 ¹

¹ die einzige zu beobachtende Reaktion ist die Abspaltung der Acetonidschutzgruppe

Der ausschlaggebende Effekt, der den Ablauf der Reaktion verhindert, ist somit an anderer Stelle zu suchen. Bereits bei den vorangegangenen Umsetzungen konnte ein ungewöhnliches Verhalten des Moleküls beobachtet werden, welches vermutlich der hohen Sauerstoffdichte zuzuschreiben ist. Auch im aktuellen Reaktionsschritt kann dies als Ursache nicht ausgeschlossen werden. Die vier vorhandenen Ethersauerstoffe sind in der Lage, bei geeigneter räumlicher Ausrichtung, eine den Kronenethern ähnliche Koordinationssphäre zu bilden. Dies kann dazu führen, dass das jeweilige Metallkation dort koordiniert wird ohne dabei sein Gegenion freizugeben. Dadurch würde sich das Metall samt des Nucleophils auf der Oberseite des Moleküls befinden und der notwendige Rückseitenangriff wäre nicht möglich. Zur Überprüfung dieses Sachverhalts wird das 4-Iodtetrahydropyran mit „metallfreien Nucleophilen“ umgesetzt. Anstelle von Metallkationen wird das nicht koordinierende Tetrabutylammoniumion verwendet (**Tabelle 11**).

Tabelle 11 Umsetzung mit „metallfreien Nucleophilen“

<i>X</i>	<i>R</i>	<i>T</i>	<i>Lös.-mittel</i>	<i>Produkt</i>	
OAc	Ac	60°C	DCE	158	
OAc	Ac	60°C	DCE/DMF	161 ¹	

OAc	Ac	60°C	ACN	161 ¹
OAc	Ac	40°C	ACN	158 / 161 / 162 ²
OAc	Ac	40°C	Aceton	158 / 161 / 162 ²
OO ^t Bu	H	RT	THF	158 ¹

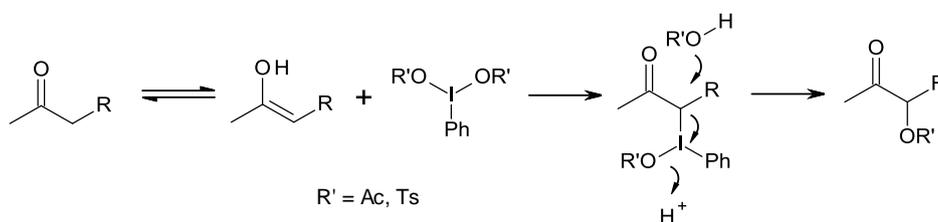
¹ teilweise Zersetzung; ² in Spuren beobachtet

Auch diese Modifikation bringt keinen Fortschritt. Wiederum wird, sofern ein Umsatz erfolgt, neben dem DHP (**161**) als Hauptprodukt das THP (**162**) in Spuren beobachtet. Die mögliche Koordination des Metallkations kann somit als der entscheidende Hinderungsgrund mit relativer Gewissheit ausgeschlossen werden, was darauf hindeutet, dass es sich hierbei um ein komplexeres, elektronisches bzw. stereoelektronisches Problem handelt.

Die Einführung eines axialen Sauerstoffsubstituenten durch einfache binukleare nucleophile Substitution scheint, angesichts des Versagens aller angewandten Methoden, am vorliegenden System nicht möglich. Das Hauptprodukt der aufgeführten Reaktionen ist für eine weitere Nutzung innerhalb der Synthese nur bedingt nutzbar. Potentielle Methoden zur Einführung einer Sauerstofffunktionalität (Hydroborierung/oxidative Spaltung, Epoxidierung/reduktive Öffnung, metallorganische Funktionalisierung etc.) sind am Dihydropyran (**161**) wenig erfolgversprechend. Zwar ist die interne Doppelbindung elektronisch gesehen reaktiver, weil höher substituiert, jedoch bietet das terminale Alken den deutlich leichter zugänglichen Angriffspunkt. Die Synthese kann auf diesem Weg ohne zusätzliche Modifikationen des Moleküls nicht zum Abschluss gebracht werden. Um dennoch das Zielmolekül zu erhalten, sollen die hergestellten Tetrahydropyrane einigen „ungewöhnlichen“ Transformationen unterworfen werden. Die Ergebnisse dieser Arbeiten werden in den folgenden Abschnitten vorgestellt.

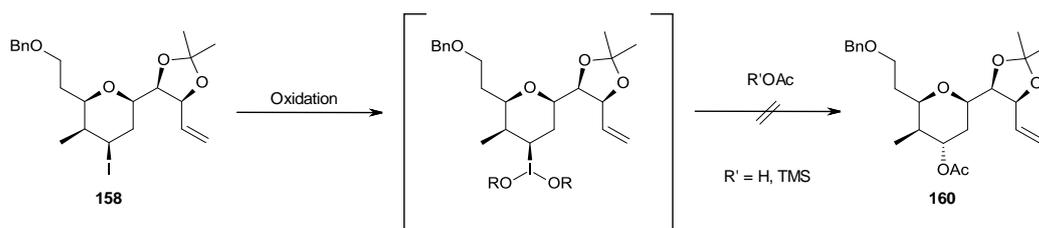
II. Reaktionen mit hypervalentem Iod

Die Oxidierbarkeit des Iods, infolge seines weichen und nur relativ schwach elektronegativen Charakters, führte zur Entwicklung einer Vielzahl an Reagenzien sowie einiger sehr nützlicher Methoden, die sich derer bedienen. Verbindungen mit hypervalentem Iod werden unter anderem in der metallorganischen Katalyse¹⁵⁰, zur Oxidation von Alkoholen^{151; 152} oder auch bei oxidativen, radikalischen Cyclisierungen¹⁵³ eingesetzt. Hierbei laufen interessante Prozesse ab, die sich für eine Übertragung auf das iodsubstituierte Tetrahydropyran (**158**) anbieten. Zwar übernimmt dabei die Iodspezies in allen Fällen die Rolle eines Reagenzes, in dem das Halogen entweder einen aromatischen Substituenten trägt oder als Ammoniumsalz vorliegt. Eine Anwendbarkeit auf iodierte Alkylsubstrate kann aber durchaus gelingen. Um dies zu untersuchen wird (**158**) verschiedenen oxidativen Reaktionen unterworfen. Die Oxidation des Halogens bewirkt eine Veränderung der elektronischen Verhältnisse, die, ebenso wie das saure Reaktionsmedium, einen förderlichen Einfluss haben und die angestrebte Substitution ermöglichen können.



Schema 55 Mechanismus der α -Oxidation von Ketonen

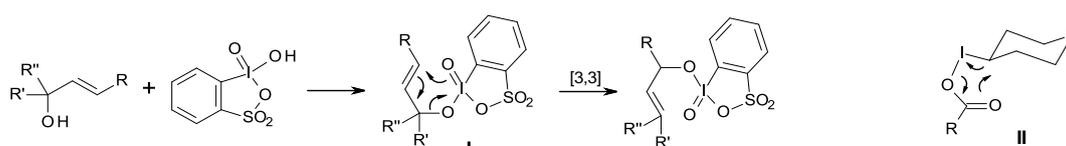
Erste Versuche wurden in Anlehnung an die α -Oxidation von Ketonen^{154–156} durchgeführt. Diese Reaktion verläuft zunächst über den Angriff eines Enols auf das elektrophile Iod(III). Im Anschluss erfolgt die Substitution des gebundenen Iod(I) durch ein weiteres Nucleophil (**Schema 55**). Zur Realisierung einer ähnlichen Reaktion am vorliegenden THP muss der Iodsubstituent zunächst durch Oxidation in eine hypervalente Spezies überführt werden, um dann ausgetauscht werden zu können.



Schema 56 geplante Darstellung von (**160**) mittels Oxidation von Iod

(genutzte Ox.-mittel: Oxone, mCPBA, Dess-Martin)

Hierzu werden verschiedene gängige Oxidationsmittel (Oxone, mCPBA, Dess-Martin-Periodinan) benutzt und die Reaktion in einem Gemisch aus polarem Lösungsmittel und Essigsäure bzw. Trimethylsilylacetat durchgeführt. Die durch den Oxidationsstufenwechsel der Abgangsgruppe veränderten elektronischen Verhältnisse im Substrat bewirken keine Verbesserung (**Schema 56**). Die zweite Alternative, die einer postulierten [3,3]-sigmatropen Umlagerung eines intermediär gebildeten Iodesters entspringt, verläuft ebenfalls erfolglos (**Schema 57**)¹⁵⁷. Die angestrebte „intramolekulare reduktive Substitution“ hat den Vorteil der räumlichen Nähe und würde die sterische Hinderung in der Einflugschneise eines externen Nucleophils umgehen (**Schema 57**). Doch weder der Einsatz von Dess-Martin-Periodinan noch meta-Chlorperbenzoesäure oder Oxone im Überschuss führen zur gewünschten Reaktion.

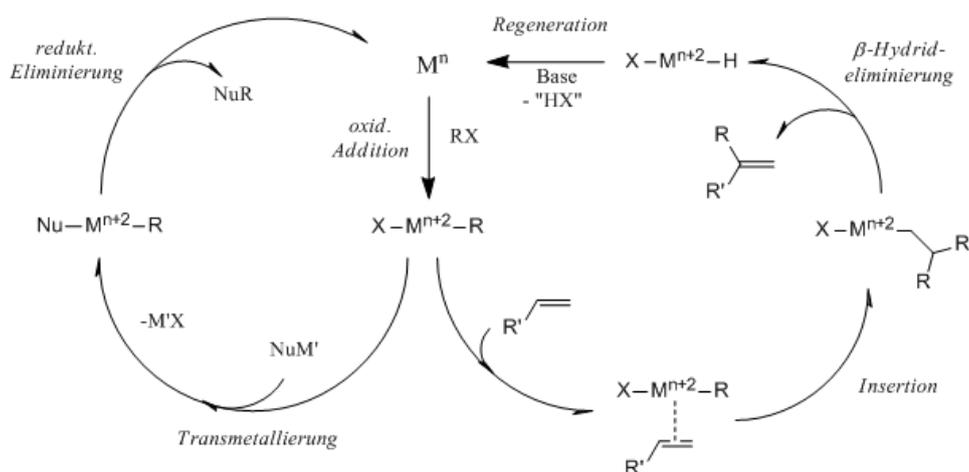


Schema 57 sigmatrope Umlagerung eines Iodesters (I) und möglicher Verlauf der intramolekularen Substitution (II)

III. Übergangsmetall-vermittelte Reaktionen

Als Letztes sollen Transformationen unter Einsatz von Übergangsmetallen getestet werden, um die Darstellung des Zielmoleküls (**160**) zu erreichen. Diese Reaktionsart stellt ein vielseitiges Werkzeug zur Funktionalisierung verschiedenster Kohlenstoff-Heteroatom- aber auch C-H-Bindungen dar und wird in ihrer Vielfäl-

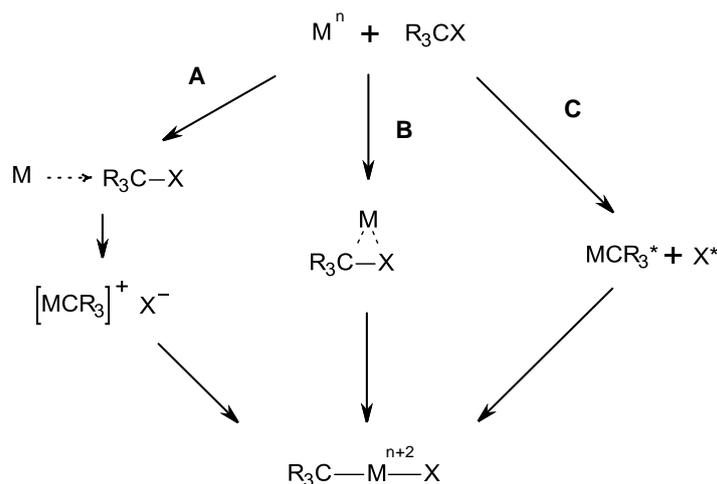
tigkeit und Effektivität stetig weiterentwickelt. Solche Umsetzungen können normalerweise, aufgrund der Regeneration der Metallspezies innerhalb des Prozesses, katalytisch geführt werden und verlaufen nach den in **Schema 58** aufgezeigten allgemeinen Mechanismen. Die Vermeidung einer intramolekularen Reaktion des oxidierten Metallkomplexes mit der terminalen Doppelbindung ist für eine erfolgreiche Anwendung ausschlaggebend.



Schema 58 allgemeine Übersicht möglicher katalytischer Reaktionen

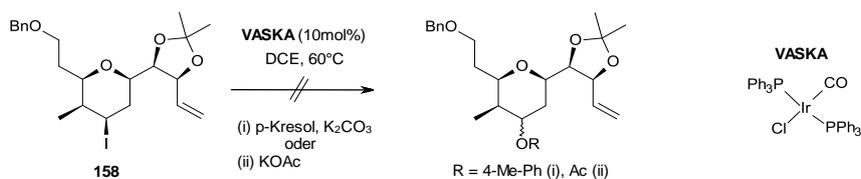
Transformationen an Alkylhalogeniden und insbesondere die Einführung von Sauerstofffunktionalitäten zählen allerdings zu den vergleichsweise wenig etablierten Reaktionen. Dies hat mehrere Ursachen. Zum einen verläuft der initiierende Schritt, die oxidative Addition, deutlich langsamer als bei den intensiv untersuchten Vinyl- und Arylhalogeniden und zum anderen ist die β -Hydrideliminierung der intermediären M^{n+2} -Spezies schwieriger zu unterdrücken¹⁵⁸. Zudem unterliegt die oxidative Addition starken sterischen Zwängen. So sind sekundäre Kohlenstoffe deutlich unreaktiver als primäre. Diese Tatsache sowie die Erkenntnisse aus mechanistischen Untersuchungen legen nahe, dass die Addition von Halogenalkanen bevorzugt auf dissoziativem Weg, d.h. nach einem S_{N2} -artigem Mechanismus (Inversion der Konfiguration), verläuft (**Schema 59**). Dies deutet auf erneut zu erwartende Schwierigkeiten hin. Prinzipiell sind aber auch Insertion in die C-X-Bindung (Retention) oder ein radikalischer Ablauf (Racemisierung) möglich (**Schema 59**)^{159–161}. Wobei Letzteren vor allem mit zuneh-

mender sterischer Hinderung im Molekül eine wachsende Bedeutung zuteil wird. Der Mechanismus der oxidativen Addition ist für die hier vorliegenden polysubstituierten THPs nicht mit absoluter Sicherheit voraussagbar. Dies stellt angesichts der entwickelten Synthesen für sowohl das axial als auch das äquatorial iodierte Isomer zunächst kein Problem dar.



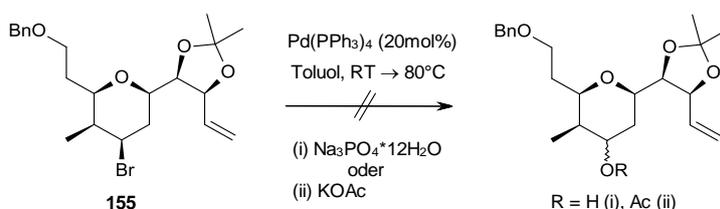
Schema 59 Übersicht zu den Mechanismen der oxidativen Addition (**A** dissoziativer Mechanismus, **B** Insertion, **C** radikalischer Verlauf)

Durch die Umsetzung der all-*syn*-Derivate (**155**) und (**158**) ebenso wie des axialen Isomers (*epi*⁴-**158**) mit verschiedenen Übergangsmetallkomplexen soll ein Einblick in die ablaufenden Prozesse gewonnen und eine Beurteilung der Erfolgsaussichten ermöglicht werden. Bei Verwendung des kommerziell erhältlichen *Vaska*-Komplexes¹⁶² (Carbonylchlorobis(triphenylphosphin)iridium(I)) kann auch bei erhöhter Temperatur kein Umsatz verzeichnet werden. Mit dem recht stabilen aber auch relativ reaktionsträgen Iridium(I)-Komplex läuft keine Addition des Iodids ab (**Schema 60**). Der angestrebte Katalysezyklus scheitert schon im ersten Schritt.



Schema 60 Versuche mit dem Vaska-Komplex

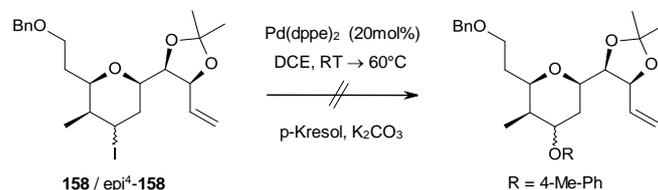
Das am besten untersuchte und in der metallorganischen Katalyse am vielseitigsten eingesetzte Übergangsmetall ist Palladium. Die Entwicklung eines umfangreichen Repertoires verschiedenster Komplexe und intensive Studien zu deren Reaktivität führten zu einer breiten Palette äußerst nützlicher synthetischer Methoden. Es soll getestet werden, inwiefern Palladium(0)-Komplexe zur Einführung von Sauerstofffunktionalitäten an den vorhandenen Tetrahydropyranen einsetzbar sind. Hierzu wird zunächst das 4-Bromderivat mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) unter Zugabe verschiedener Basen (Natriumphosphat-Dodecahydrat, Kaliumacetat) umgesetzt. Infolge des Mangels an Reaktionspartnern dienen hierbei die Basen als Nucleophile¹⁶³. In beiden Fällen kommt es nicht zur Reaktion. Wiederum scheint die oxidative Addition das Problem zu sein (**Schema 61**).



Schema 61 katalytische Umsetzungen an (**155**)

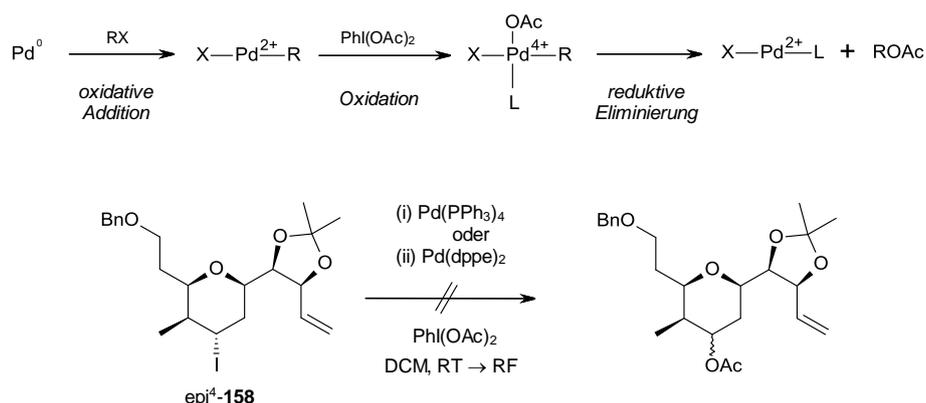
Die Verwendung der iodsubstituierten THPs bringt ebenfalls keinen Erfolg. Zwar sollten der Halogenwechsel sowie der Einsatz polarer Lösungsmittel zu einer erhöhten Reaktivität führen, jedoch kann keine Verbesserung beobachtet werden (**Schema 62**). Der für eine Addition nach dem bevorzugten dissoziativen Mechanismus notwendige Rückseitenangriff des Metalls am C4-Kohlenstoff findet aufgrund sterischer Faktoren sowohl an (**158**) als auch am vermeintlich weniger gehinderten (*epi*⁴-**158**) nicht statt. Auch die alternativen Reaktionswege über eine

Insertion bzw. einen radikalischen Mechanismus treten nicht ein. In allen Fällen scheint die Reaktivität der Edukte nicht ausreichend zu sein.



Schema 62 Reaktionen an 4-Iodtetrahydropyranen

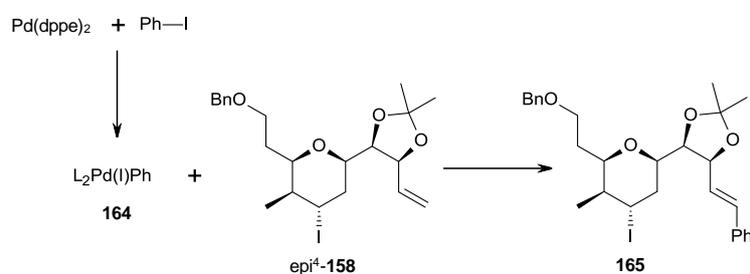
Diese Beobachtung wird durch die in **Schema 63** dargestellten Reaktionen unterstützt. Der Versuch den aus der angestrebten oxidativen Addition erhaltenen Pd(II)-Komplex durch Oxidation in eine Palladium(IV)-Spezies zu überführen, um so den Hang zur reduktiven Eliminierung zu erhöhen, scheitert.



Schema 63 allgemeiner Mechanismus der geplanten oxidativen Umsetzung (oben) und Darstellung der entsprechenden Versuche (unten)

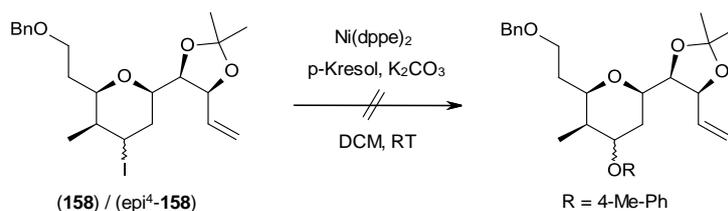
Diese Reaktionsführung hat den Vorteil, dass die Übertragung von Carboxylfunktionen, die aufgrund des partiellen Doppelbindungscharakters der Pd-O-Bindung erschwert ist, möglich wird. Im vorliegenden Fall muss der Metallkomplex stöchiometrisch eingesetzt werden, da er während der Reaktion vier Oxidationsstufen durchläuft und nach reduktiver Eliminierung als Palladium(II) vorliegt (**Schema 63**). Eine Regeneration zur Pd(0)-Spezies mittels Zugabe von Base ist angesichts der oxidierenden Bedingungen nur schwer möglich. Die nicht stattfindende Bildung des Metallalkyl-Komplexes verhindert den Ablauf der Re-

aktion. Im Fall des $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ist kein Umsatz zu beobachten, der Bis-[bis-(1,2-diphenylphosphin)ethan]palladium(0)-Komplex führt zu einigen Nebenreaktionen. Zum einen bewirkt das Phenylioddiacetat die Entstehung von Pd(II)-Spezies, die mit dem Alken reagieren. Zum anderen deuten die NMR-Spektren der isolierten Fraktionen auf die Bildung des Phenylpalladiumiodids (**164**) hin, welches in einer anschließenden *Heck*-Reaktion¹⁶⁴ mit der terminalen Doppelbindung das THP (**165**) bildet (Schema 64). Das während der Oxidation des Katalysators freiwerdende Iodbenzol ist gegenüber oxidativer Addition deutlich empfänglicher.



Schema 64 Bildung von (**165**)

Das zweite der d^{10} -Übergangsmetalle, das für Reaktionen dieser Art in Frage kommt, ist Nickel. Es bringt einige Eigenschaften mit sich, die für die angestrebte Transformation förderlich sind. So besitzt es, im Vergleich zu Palladium, die höhere Tendenz zur oxidativen Addition und die daraus resultierenden Ni(II)-Komplexe eine größere Stabilität gegenüber β -Hydrid-Eliminierung. Aus diesem Grund sollen nun entsprechende Katalysatoren eingesetzt werden. Die notwendigen Ni(0)-Spezies werden dabei durch Reduktion von Nickelacetylacetonat mit DIBAL-H in Anwesenheit von 1,2-Bis-(diphenylphosphin)ethan generiert und als Lösung eingesetzt¹⁶⁵. Der vollständige Umsatz der Edukte nach zwei Stunden bei Raumtemperatur zeigt die höhere Reaktivität des Nickels. Allerdings werden nicht die gewünschten Produkte erhalten (Schema 65).

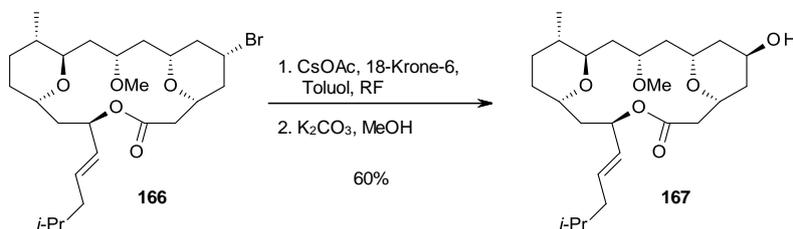


Schema 65 Umsetzungen mit Nickelkatalysator

Vielmehr erweist sich die gewählte Reaktionsführung als ungeeignet. Die NMR-spektroskopische Analyse der säulenchromatographisch erhaltenen Fraktionen deutet darauf hin, dass auch hier keine oxidative Addition stattfindet. Es kommt zur Abspaltung der Acetonidschutzgruppe sowie zu Reaktionen an der Doppelbindung. Die Kohlenstoff-Iod-Bindung bleibt dabei intakt. Desweiteren lassen sich Hinweise finden, die auf eine Reaktionsbeteiligung des Acetylacetons hindeuten. Als mögliche Ursache für die Bildung der beobachteten Produkte ist die Tendenz niedervalenter Nickel-Komplexe zu radikalischen Reaktionen zu nennen. Eine eindeutige Strukturzuordnung gelingt jedoch nicht. Um eine fundierte Aussage über die ablaufenden Prozesse treffen zu können, ist der Einsatz reiner Nickel(0)-Katalysatoren notwendig. Der störende Einfluss der zusätzlich eingebrachten Substanzen ist schwer abschätzbar. Sowohl die Metallionen des Reduktionsmittels als auch das Acetylaceton als C-H-acide Verbindung und dadurch konkurrierendes Nucleophil können den Reaktionsverlauf deutlich beeinflussen.

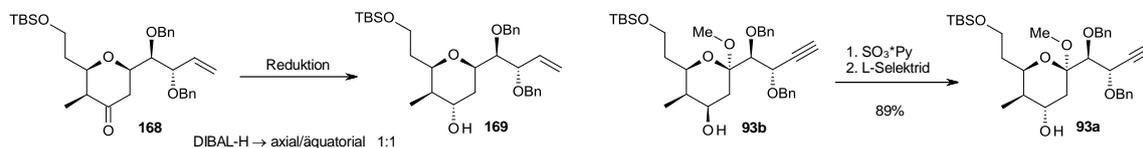
Der Austausch der Halogensubstituenten an den Tetrahydropyranen (**155**), (**158**) und (*epi*⁴-**158**) gelingt weder mittels nucleophiler Substitution noch mit den getesteten Methoden, über hypervalent Iodderivate bzw. mithilfe metallorganischer Reaktionen zum Ziel zu gelangen. Es scheint, dass elektronische oder stereo-elektronische Faktoren die Kohlenstoff-Halogen-Bindung desaktivieren bzw. gegen jeglichen Angriff abschirmen. Die freien Elektronenpaare der Sauerstoffe sowie die π -Bindung des Alkens sind potentielle Kandidaten für solche Effekte. Ein Vergleich zu ähnlichen literaturbekannten Reaktionen führt zu zwei möglichen Schlussfolgerungen. Zum einen kann die axiale Methylgruppe, angesichts

der in **Schema 66** aufgeführten erfolgreichen Substitution des bromsubstituierten Tetrahydropyrans (**166**), einen hindernden Einfluss besitzen¹⁴⁴.



Schema 66 Halogensubstitution an einer ähnlichen Verbindung

Wahrscheinlicher ist jedoch die Desaktivierung bzw. Abschirmung durch die terminale Doppelbindung. Unterstützt wird diese Annahme durch die von Smith et al. im Zuge der Entwicklung ihrer THP-Synthese erhaltenen Ergebnisse. So gelingt es nicht das Pyranon (**168**) selektiv zu reduzieren (bestes Ergebnis mit DIBAL-H: axial/äquatorial → 1:1) (**Schema 67**). Weiterhin kann unter den Bedingungen einer *Mitsunobu*-Reaktion nur Eliminierung beobachtet werden⁵³. Diese Ergebnisse wurden durch Srihari et al. bestätigt⁷³. Im Gegensatz dazu lässt sich das strukturell sehr ähnliche gemischte Ketal (**93b**) durch eine Oxidations-Reduktions-Sequenz recht effektiv in den axialen Alkohol überführen (**Schema 67**). Dies kann aber auch dem Einfluss der zusätzlichen Methoxyfunktion geschuldet sein, deren axiale Stellung zwar eine zusätzliche sterische Hinderung bedingt, die aber durch das Sauerstoffatom ebenso eine dirigierende Wirkung haben kann. Hier muss die Praxis einen endgültigen Aufschluss geben.

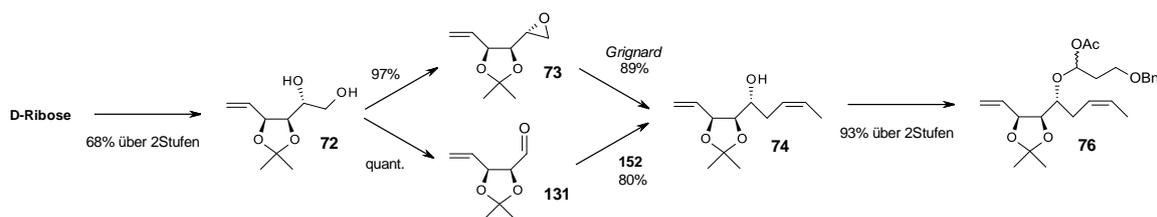


Schema 67 Unterschiede im chemischen Verhalten durch veränderte Strukturmerkmale

5 Zusammenfassung und Ausblick

Ziel der vorgestellten Untersuchungen war die Entwicklung eines schnellen und effizienten Zugangs zum C16-C29-Fragment von Sorangicin A. Dieses soll als Ausgangsstoff für Untersuchungen zu den abschließend notwendigen Verknüpfungen mit den restlichen Substrukturen dienen. Angesichts dessen sollte eine im Grammmaßstab praktikable Synthesestrategie erarbeitet werden.

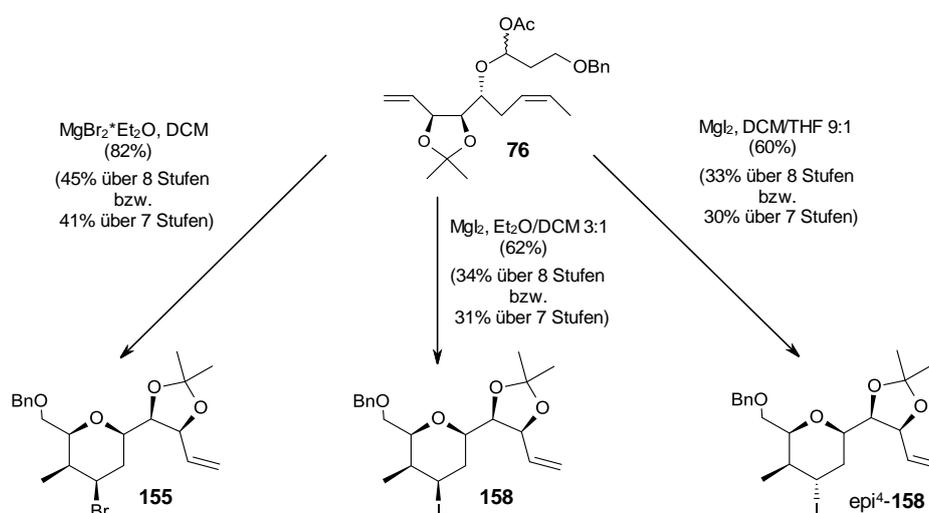
Ausgehend von *D*-Ribose kann das literaturbekannte Diol (**72**) durch optimierte Reaktionsführung in leicht verbesserter Ausbeute erhalten werden. Zur Umsetzung von (**72**) zum Homoallylkohol (**74**) wurden zwei Wege erarbeitet - zum einen die Überführung des Diols in das Epoxid (**73**) und anschließende Kupferkatalysierte *Grignard*-Reaktion mit *Z*-Propenmagnesiumbromid, zum anderen die hochselektive Allylierung des durch Diolspaltung an (**72**) quantitativ zugänglichen Aldehyds (**131**) mithilfe des chiralen Borreagenzes (**152**) (**Schema 68**). Bemerkenswert ist hierbei, dass trotz des Verlustes des (*R*)-Stereozyentrums durch die Oxidation zum Aldehyd nur ein einziges Isomer erhalten wird. Die intermolekulare Cyclisierung mit dem Aldehyd (**154**) gelingt trotz ausgiebiger Untersuchungen nicht in zufriedenstellender Form. Die alternative, von *Rychnovsky et al.* entwickelte, intramolekulare Reaktionsführung ermöglicht die Darstellung der 4-halogensubstituierten Tetrahydropyrane.



Schema 68 Übersicht zur Darstellung von (**76**)

Das als Ausgangsstoff der Cyclisierung dienende gemischte Acetal (**76**) kann in sehr guter Ausbeute aus (**74**) hergestellt werden (**Schema 68**). Als Reagenzien für den säurevermittelten Ringschluss erweisen sich Magnesiumsalze als äußerst nützlich. Die in diesem Zusammenhang bisher ungenutzten Lewisäuren Magne-

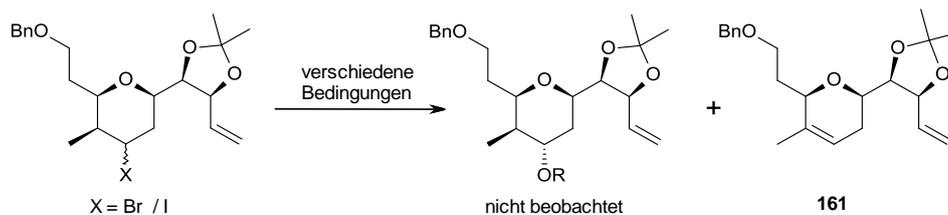
siumbromid-Diethyletherat und Magnesiumiodid ermöglichen die Herstellung 4-Brom- und 4-Iod-substituierter Tetrahydropyrane in guten Ausbeuten, wobei im Falle des Iodids durch Lösungsmittelvariation die Einführung des Halogens in äquatorialer oder axialer Position gezielt gesteuert werden kann. Auf diese Weise sind die THPs (**155**), (**158**) und (*epi*⁴-**158**) in nur wenigen Stufen und guten Ausbeuten zugänglich (**Schema 69**). Zudem gibt es keine Anzeichen für Probleme beim Up-Scale in den Grammmaßstab. Beide Magnesiumverbindungen bieten die Möglichkeit unter milden Bedingungen halogenierte Tetrahydropyrane zu generieren. Sie stellen dadurch insbesondere eine attraktive Alternative für die Transformation von Molekülen mit säurelabilen funktionellen Gruppen dar, die unter den üblichen Bedingungen (SnBr_4 , InBr_3 , TMSBr , TMSI , I_2 , etc.) nicht zugänglich sind.



Schema 69 Übersicht zur *Prins*-Cyclisierung

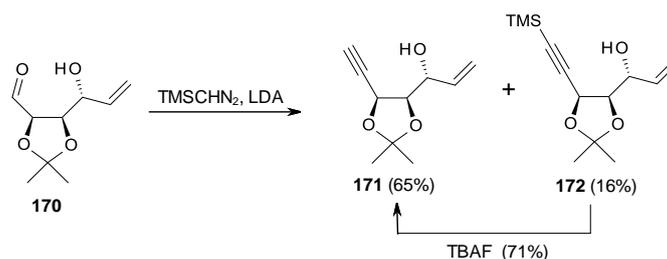
Für die abschließend notwendige Substitution durch Sauerstoffnucleophile konnte bis zum Abschluss dieser Arbeit kein zufriedenstellender Ansatz gefunden werden. Die binukleare nucleophile Substitution bleibt trotz vielfältiger Variationen der Reaktionsbedingungen und gezielter Manipulationen durch Einsatz unterschiedlichster Additive ebenso erfolglos, wie Versuche über veränderte Mechanismen zum Ziel zu gelangen. Als Hauptprodukt wird, insofern eine Reaktion

abläuft, stets das aus Eliminierung resultierende Dihydropyran (**161**) erhalten (**Schema 70**). Desweiteren kommt es in vielen Fällen zu Zersetzungsreaktionen. Das während der Synthese vielfach beobachtete „anormale“ Verhalten deutet auf spezielle elektronische bzw. stereoelektronische Verhältnisse innerhalb des Moleküls hin, die sich in mehreren Reaktionsschritten als störend erweisen.



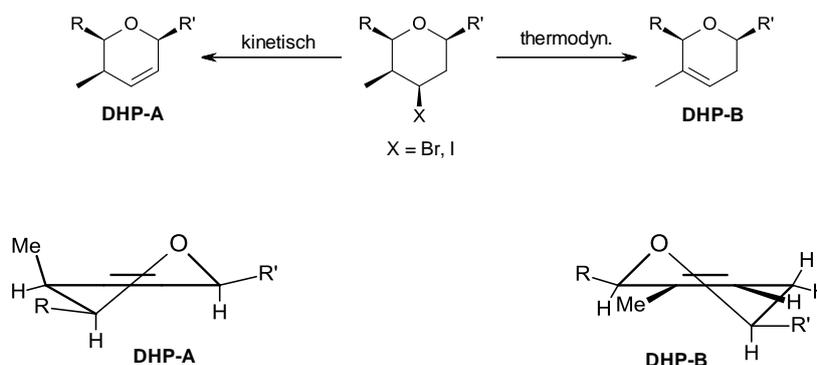
Schema 70 Übersicht zur Substitution

Der Versuch die gewünschte Sauerstofffunktionalität über metallorganische Reaktionen einzuführen bringt ebenfalls keinen Fortschritt. Die in Kap. 4.5 vorgestellten Versuche zeigen, dass der Angriff des Metalls an der Kohlenstoff-Halogen-Bindung den limitierenden Schritt darstellt. Angesichts der höheren Reaktivität bezüglich oxidativer Addition scheinen Nickel(0)- oder Rhodium(I)-Komplexe in Frage zu kommen. Einen entscheidenden Einfluss hat hierbei die Wahl der Liganden. So könnte die Verwendung von stickstoffhaltigen Liganden, infolge ihrer höheren Basizität, anstelle der Phosphine, die bisher nicht beobachtete Reaktion mit der C-X-Bindung ermöglichen^{166; 167}. Allerdings bleibt fraglich, ob diese nach einem selektiven Mechanismus (Retention oder Inversion) abläuft. Eine weitere Möglichkeit die Synthese zu einem erfolgreichen Abschluss zu bringen besteht darin, durch Veränderung der THP-Seitenketten die (stereo-)elektronischen Verhältnisse im Molekül zu verändern. In diesem Zusammenhang sollte vor allem die terminale Doppelbindung im Fokus weiterer Untersuchungen stehen.



Schema 71 Beispiel für *Colvin*-Umlagerung an einem strukturell ähnlichen System

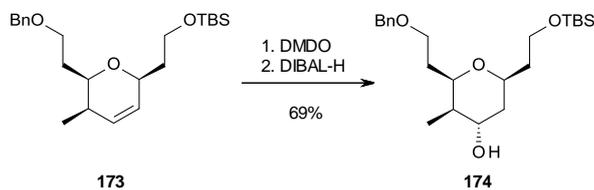
Eine Funktionalisierung oder Maskierung bzw. der Ersatz durch eine Dreifachbindung könnten den entscheidenden Ausschlag zu einer erfolgreichen Synthese geben. Die Darstellung des entsprechenden terminalen Alkins könnte z.B. durch *Colvin*-Umlagerung der geschützten Ribose (**119**), analog zu der in **Schema 71** dargestellten Reaktion, gelingen^{168; 169}. Eine erfolgreiche Übertragung der entwickelten Synthese auf ein potentiell zugängliches Alkinanalogon würde mehrere neue Möglichkeiten eröffnen. Erstens könnte somit die Ursache für das Scheitern der $\text{S}_{\text{N}2}$ -Reaktion behoben sein. Zum anderen wäre auf diesem Weg eine gezielte Umsetzung an der durch Eliminierung erhaltenen internen Doppelbindung, durch z.B. Epoxidierung, möglich.



Schema 72 allgemeine Struktur der Eliminierungsprodukte (oben) und die zugehörigen Halbsessel-Konformationen (unten)

Bei den Versuchen zur Substitution wurde stets das thermodynamische Eliminierungsprodukt erhalten. Unter geeigneten Bedingungen (sterisch anspruchsvolle Base, geringe Temperatur) sollte auch das kinetische Dihydropyran herstellbar sein (**Schema 72**). Ein (**DHP-A**) besitzt den Vorteil der zusätzlichen Stereoinforma-

tion in direkter Nachbarschaft zum Reaktionszentrum, was für die Selektivität nachfolgender Reaktionen förderlich sein sollte.



Schema 73 Beispiel für die selektive Einführung einer axialen Hydroxyfunktion

Ein auf diese Weise erhaltenes (**DHP-A**) könnte im Anschluss, analog zur Reaktion von (**173**) (**Schema 73**)¹⁷⁰, in einer zweistufigen Synthese in das gewünschte axialsubstituierte THP überführt werden. Und schließlich stellen terminale Alkine einen sehr nützlichen Ausgangsstoff für metallvermittelte *E*-selektive Additionen dar. Dadurch würde ein umfangreiches Arsenal an Methoden zur Einführung einer geeigneten Seitenkette und somit zur Vervollständigung des C16-C29-Fragments (**III**) von Sorangicin A zur Verfügung stehen. Diesbezügliche Versuche sollten Gegenstand weiterführender Untersuchungen sein.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeines

I. *analytische Methoden*

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Geräten Bruker DPX 400, Bruker AVANCE III und Bruker AVANCE 600 aufgenommen. Die Proben wurden ausnahmslos in CDCl_3 gelöst und sind jeweils gegen internes CHCl_3 standardisiert (7.26 ppm bzw. 77.01 ppm). Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm, die Kopplungskonstanten (J) in Hertz (Hz) angegeben. Die Signalmultiplizitäten wurden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplet, q = Quartett, qu = Quintett, m = Multipllett, br = breites Signal.

Zur Strukturaufklärung dienten DEPT-, HSQC-, HMBC- und NOESY-Messungen.

Massenspektren wurden mit einem Finnigan SSQ 7000 - Massenspektrometer, hochauflösende MS-Spektren (HRMS) mit einem Finnigan MAT 95 – Massenspektrometer aufgenommen. Es kam jeweils das Elektronenstoßionisationsverfahren zum Einsatz.

IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer FT-IR-2000 – Spektrometer gemessen. Feste Proben wurden als KBr-Presslinge und Flüssigkeiten als dünner Film auf KBr-Scheiben analysiert. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen ν [cm^{-1}] angegeben. Die relative Intensität der Bande ist wie folgt abgekürzt: s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breites Signal.

Schmelzpunkte (Smp.) wurden mit einem Büchi B-540 gemessen und sind nicht korrigiert.

Die Spezifischen Drehwerte ($[\alpha]_D^{20}$) wurden mithilfe eines Perkin-Elmer - Polarimeter 341, mit Lösungen der angegebenen Konzentration (c) gemessen. Als Lichtquelle diente eine Natrium-Halogen-Lampe (589nm).

II. Chromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie dienten DC-Fertigfolien POLYGRAM SIL G/UV₂₅₄ mit Fluoreszenzindikator der Firma Macherey&Nagel. Zur Bestrahlung wurde UV-Licht (254nm) und zum Anfärben Vanillin-Reagenz verwendet.

Säulenchromatographische Trennungen wurden mit Kieselgel 60 der Firma Fluka (Korngröße 0.004 – 0.0063 mm) durchgeführt. Es wurden die angegebenen Lösungsmittelgemische unter leichtem Überdruck verwendet.

III. Arbeitstechniken und Reagenzien / Lösungsmittel

Reaktionen mit luft- bzw. feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden, sofern nicht anders vermerkt, unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die Reaktionsgefäße wurden im Vorfeld am Ölpumpenvakuum, ggf. mit zusätzlichem Ausheizen, evakuiert. Organische Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet.

Erworbene Feinchemikalien wurden i.d.R. ohne vorherige Reinigung eingesetzt. In Reaktionen wurden entweder kommerziell erworbene, absolute Lösungsmittel (mindestens Reagent Grade) oder im Vorfeld getrocknete Solventien benutzt. Diethylether, Tetrahydrofuran und Toluol wurden über Natrium / Benzophenon, Dichlormethan und 1,2-Dichlorethan über Calciumhydrid getrocknet.

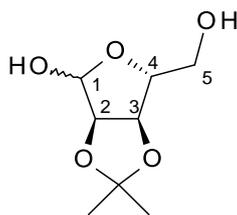
6.2 Versuchsbeschreibung und analytische Daten

Die Reihenfolge der beschriebenen Versuche orientiert sich an der Chronologie von Kapitel 4. Die Benennung der Verbindungen erfolgte nach IUPAC-Nomenklatur. Die Nummerierung der Kohlen- bzw. Wasserstoffe wurde zum Zweck der Systematisierung abweichend vorgenommen. Die Signale der spektroskopischen Messungen wurden, soweit eindeutig möglich, zugeordnet. Neue Substanzen, insofern sie für die Syntheseroute von Bedeutung sind und in ausreichender Menge vorhanden waren, wurden vollständig charakterisiert, bereits

bekannte anhand eines Vergleichs der ^1H -Daten konstatiert und mit einem Verweis auf die entsprechende Quelle versehen.

6.2.1 Versuche zu Kapitel 4.2

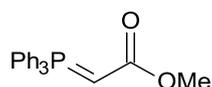
Darstellung von (3aR,6R,6aR)-6-(Hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-3a,4,6,6a-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (119)¹⁷¹



Zu einer Suspension von *D*-Ribose (20g, 133mmol) in wasserfreiem Aceton (150ml) wird konzentrierte Schwefelsäure (0.5ml) zugetropft. Nachdem sich der Feststoff vollständig aufgelöst hat wird die Lösung noch 1h nachgerührt. Durch Zugabe von $\text{Ca}(\text{OH})_2$ wird die Lösung basisch gemacht. Filtrieren der Suspension über Celite und Eindampfen des Lösungsmittels ergeben ein farbloses Öl (25.08g). Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den Folgereaktionen eingesetzt.

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_5$ (190.20) – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 5.37 (1H, s, H1), 4.77 (1H, d, $^3\text{J} = 7.94$, H5), 4.54 (1H, d, $^3\text{J} = 7.93$, H5), 4.35 (1H, s, H2), 3.63-3.68 (2H, m, H3+H4), 1.45 (3H, s, CH_3), 1.29 (3H, s, CH_3).

Darstellung von [(Methoxycarbonyl)methylen]triphenylphosphoran (120)¹⁷²

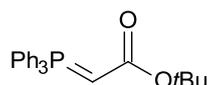


Zu einer Lösung von Triphenylphosphan (10.2g, 38.8mmol) in EE (80ml) wird eine Lösung von Methyl-2-bromacetat (6g, 38.8mmol) in EE (20ml) zugetropft. Nach Rühren über Nacht wird der entstandene FS abfiltriert, mit Ether gewaschen und für 4h bei 40°C am Rotationsverdampfer getrocknet.

Das so erhaltene Phosphoniumsalz wird in einen Scheidetrichter überführt. Zugabe von DCM (100ml) und 1M NaOH (70ml), gründliches Vermischen der Phasen, Phasentrennung und zweimaliges Extrahieren der wässrigen Phase mit

DCM ergeben das organische Extrakt. Dieses wird mit gesättigter NH_4Cl -Lösung gewaschen und anschließend getrocknet. Durch Eindampfen des Lösungsmittels erhält man (**120**) als farblosen FS (11.8g, 35.3mmol, 91% über 2 Stufen). $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{P}$ (334.36).

Darstellung von [(tert-Butoxycarbonyl)methylen]triphenylphosphoran (121**)¹⁷³**

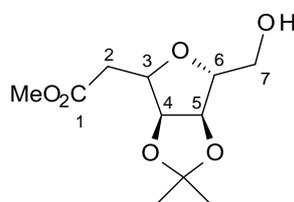


(**121**) wird analog zu (**120**) aus tert-Butyl-2-Bromacetat (1g, 5mmol) hergestellt und als farbloser FS (1.3g, 3.5mmol, 69% über 2 Stufen) erhalten. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{P}$ (376.44).

Umsetzung von (119**) mit (**120**)^{171;174}**

Es werden die geschützte Ribose (**119**) als Rohprodukt (9.55g aus 50mmol *D*-Ribose), (**120**) (18.39g, 55mmol) und Benzoesäure (1.25g, 10.2mmol) in DCM (150ml) für 18h unter Rückfluss gerührt. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wird der erhaltene RS in Et_2O gelöst und über Nacht im Kühlschrank gelagert. Das auskristallisierte Triphenylphosphinoxid wird abfiltriert und mit Et_2O gewaschen. Das Lösungsmittel wird eingedampft. Säulenchromatographische Trennung (EE/Hexan 2:1) des RS ergibt:

Fraktion 1: Methyl-2-[(3*aR*,4*R*,6*aS*)-4-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-3*a*,4,6,6*a*-tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-6-yl]acetat (**122C**) als gelbes Öl (1.17g, 4.7mmol, 9% über 2 Stufen).

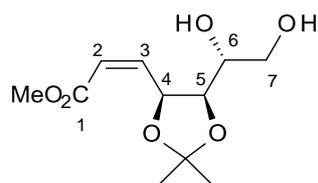


$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (246.26) – ¹H-NMR (CDCl_3 , 400MHz) 4.67 (1H, dd, $J = 6.7 / 3.8$), 4.47 (1H, dd, $J = 6.4 / 4.9$), 4.21 (1H, dt, $J = 6.9 / 4.9$), 4.03 (1H, q, $J = 3.5$), 3.75 (1H, dd, $^2J = 12.1$, $^3J = 3.0$, H7), 3.66 (3H, s, OCH_3), 3.61 (1H, dd, $^2J = 12.1$, $^3J = 3.8$,

H7), 2.70 (1H, dd, $^2J = 15.8$, $^3J = 4.9$, H2), 2.59 (1H, dd, $^2J = 15.8$, $^3J = 7.0$, H2), 1.49 (3H, s, CH₃), 1.29 (3H, s, CH₃).

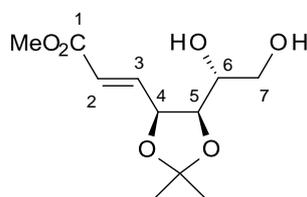
Fraktion 2: ein Gemisch aus (**122A**) und (**122B**) (A/B 3:1) als gelbes Öl (6.8g, 27.6mmol, 41% für (**122A**) und 14% für (**122B**)).

*Methyl-(Z)-3-[(4S,5R)-5-[(1R)-1,2-dihydroxyethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]prop-2-enoat (**122A**)*



C₁₁H₁₈O₆ (246.26) – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 6.25 (1H, dd, $^3J = 11.6 / 6.5$, H3), 5.91 (1H, dd, $^3J = 11.7$, $^4J = 1.1$, H2), 5.63 (1H, ddd, $^3J = ^3J = 6.9$, $^4J = 0.9$, H4), 4.28 (1H, dd, $^3J = 6.6 / 6.4$, H5), 3.64 (3H, s, OCH₃), 3.58-3.71 (3H, m, H6+H7), 2.80-3.40 (2H, s (br), OH), 1.47 (3H, s, CH₃), 1.35 (3H, s, CH₃).

*Methyl-(E)-3-[(4S,5R)-5-[(1R)-1,2-dihydroxyethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]prop-2-enoat (**122B**)*

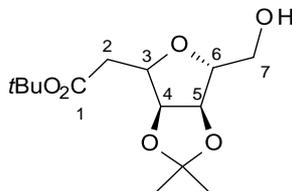


C₁₁H₁₈O₆ (246.26) – ¹H-NMR (CDCl₃, 600MHz) 7.14 (1H, dd, $^3J = 15.6 / 4.7$, H3), 6.13 (1H, dd, $^3J = 15.6$, $^4J = 1.6$, H2), 4.80 (1H, ddd, $^3J = ^3J = 4.8$, $^4J = 1.7$, H4), 4.18 (1H, dd, $^3J = 9.6 / 6.7$, H5), 3.72-3.80 (1H, m, H7), 3.67 (3H, s, OCH₃), 3.60-3.69 (2H, m, H6+H7), 1.52 (3H, s, CH₃), 1.33 (3H, s, CH₃).

Umsetzung von (119) mit (121)¹⁷¹

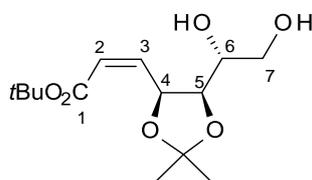
Es werden die geschützt Ribose (**119**) als Rohprodukt (0.58g aus 3mmol *D*-Ribose), (**121**) (0.61g, 3.2mmol) und Benzoesäure (0.1g, 0.8mmol) in DCM (15ml) für 18h unter Rückfluss gerührt. Die säulenchromatographische Trennung (EE/Hexan 2:1) des durch Eindampfen des Lösungsmittels erhaltenen RS ergibt:

Fraktion 1: *tert*-Butyl-2-[(3*aR*,4*R*,6*aS*)-4-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-3*a*,4,6,6*a*-tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-6-yl]acetat (**123C**) als farbloses Öl (85mg, 0.3mmol, 9% über 2 Stufen).



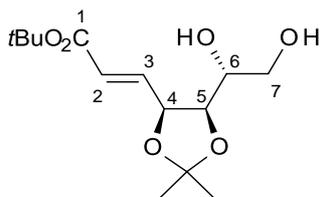
$C_{14}H_{24}O_6$ (288.34) – 1H -NMR ($CDCl_3$, 600MHz) 4.69 (1H, dd, $J = 6.6 / 3.8$), 4.51 (1H, dd, $J = 6.6 / 4.6$), 4.19 (1H, dt, $J = 6.5 / 5.0$), 4.04 (1H, q, $J = 3.5$), 3.76 (1H, dd, $^2J = 12.1$, $^3J = 3.0$, H7), 3.61 (1H, d (br), $^2J = 11.2$, H7), 2.78 (1H, s (br), OH), 2.59 (1H, dd, $^2J = 15.5$, $^3J = 5.3$, H2), 2.50 (1H, dd, $^2J = 15.5$, $^3J = 8.9$, H2), 1.50 (3H, s, CH_3), 1.42 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 1.30 (3H, s, CH_3).

Fraktion 2: *tert*-Butyl-(*Z*)-3-[(4*S*,5*R*)-5-[(1*R*)-1,2-dihydroxyethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]prop-2-enoat (**123A**) als farbloser FS (85mg, 0.3mmol, 9% über 2 Stufen).



$C_{14}H_{24}O_6$ (288.34) – 1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 6.13 (1H, dd, $^3J = 11.7 / 8.5$, H3), 5.92 (1H, dd, $^3J = 11.7$, $^4J = 0.9$, H2), 5.46 (1H, dd, $^3J = ^3J = 7.0$, H4), 4.28 (1H, dd, $^3J = 8.0 / 6.4$, H5), 3.74 (1H, dd, $^2J = 11.1$, $^3J = 3.1$, H7), 3.59-3.67 (2H, m, H6+H7), 1.46 (3H, s, CH_3), 1.44 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 1.34 (3H, s, CH_3).

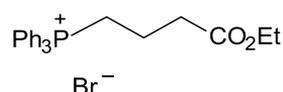
Fraktion 3: *tert*-Butyl-(*E*)-3-[(4*S*,5*R*)-5-[(1*R*)-1,2-dihydroxyethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]prop-2-enoat (**123B**) als blassgelbes Öl (70mg, 0.2mmol, 8% über 2 Stufen).



$C_{14}H_{24}O_6$ (288.34) – 1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 6.96 (1H, dd, $^3J = 15.6 / 5.0$, H3), 6.04 (1H, dd, $^3J = 15.6$, $^4J = 1.6$, H2), 4.80 (1H, ddd, $^3J = 6.6 / 5.0$, $^4J = 1.6$, H4),

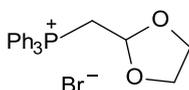
4.11 (1H, dd, $^3J = 8.8 / 6.7$, H5), 3.70-3.82 (1H, m, H7), 3.50-3.68 (2H, m, H6+H7), 1.53 (3H, s, CH₃), 1.44 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.32 (3H, s, CH₃).

Darstellung von (4-Ethoxy-4-oxobutyl)triphenylphosphoniumbromid (124)¹⁷⁵



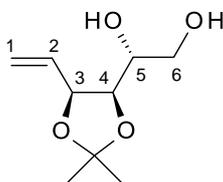
Triphenylphosphan (12.1g, 46mmol) und 4-Brombuttersäureethylester (6.4g, 33mmol) werden für 16h auf 120°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird der RS mit DCM (10ml) versetzt und für 1h mittels Ultraschall gelöst. Die erhaltene Lösung wird mit Et₂O versetzt, bis kein weiterer FS ausfällt. Der FS wird abfiltriert, mit Et₂O gewaschen und für 10h bei 100°C am Vakuum getrocknet. **(124)** wird als beigefarbener FS (14.9g, 32.6mmol, 99%) erhalten. C₂₄H₂₆O₂P*Br (457.34).

Darstellung von 1,3-Dioxan-2-ylmethyltriphenylphosphoniumbromid (125)¹⁷⁶



Zu einer Lösung von Triphenylphosphan (7.6g, 29mmol) in EE (80ml) wird eine Lösung von 2-Brommethyl-1,3-dioxolan (5g, 29mmol) in EE (20ml) zugetropft. Nach Rühren über Nacht wird das Lösungsmittel eingedampft. Über Nacht kristallisiert FS aus. Die überstehende Flüssigkeit wird entfernt und der erhaltene FS am Vakuum getrocknet. Man erhält **(125)** als farblosen FS (7.7g, 18mmol, 62%). C₂₂H₂₂O₂P*Br (429.28).

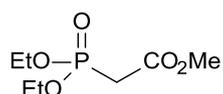
Darstellung von (1R)-1-[(4R,5S)-2,2-Dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethan-1,2-diol (72)⁹⁷



Methyltriphenylphosphoniumbromid (48.7g, 136mmol) wird für 2h bei 70°C am Vakuum getrocknet und anschließend in THF (220ml) suspendiert. Bei 0°C wird Kalium-tert-butylat (13.9g, 124mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30min bei 0°C und 1h bei RT gerührt. Bei 0°C wird eine Lösung von **(119)** (RP aus 62mmol *D*-Ribose) in THF (30ml) zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei RT wird die Reaktionslösung auf H₂O gegeben und mit EE (3mal) extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Der erhaltene RS wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

C₉H₁₆O₄ (188.22) – ¹H-NMR (CDCl₃, 600MHz) 5.95 (1H, ddd, ³J = 17.2 / 10.4 / 6.7, H2), 5.45 (1H, dt, ³J = 17.2, ⁴J = 1.4, H1), 5.31 (1H, dt, ³J = 10.5, ⁴J = 1.3, H1), 4.70 (1H, dd, ³J = ³J = 6.7, H3), 4.09 (1H, dd, ³J = 8.5 / 6.4, H4), 3.78-3.81 (1H, m), 3.68-3.72 (2H, m), 2.50-2.90 (2H, s (br), OH), 1.46 (3H, s, CH₃), 1.36 (3H, s, CH₃).

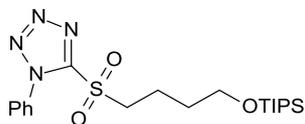
Darstellung von Methyl-2-Diethoxyphosphorylacetat (126)¹⁷⁷



Triethylphosphit (20g, 118mmol) und Methyl-2-bromacetat (17.9g, 118mmol) werden für 8h bei 100°C gerührt. **(126)** wird durch fraktionierte Destillation des Reaktionsgemisches als farblose Flüssigkeit (Sdp. 124°C, HV, 17.7g, 84mmol, 71%) erhalten.

C₇H₁₄O₅P (210.17) – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 4.00-4.04 (4H, m, CH₂CH₃), 3.59 (3H, s, OCH₃), 2.83 (2H, J = 21.5, CH₂), 1.20 (6H, m, CH₂CH₃).

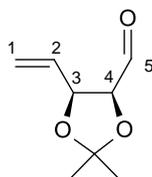
Darstellung von Triisopropyl-[4-(1-phenyltetrazol-5-yl)sulfonylbutoxy]-silan (127**)**⁵⁸



Natriumhydrid (0.96g, 24mmol, 60% in Mineralöl) wird in THF (40ml) suspendiert. Es wird Butan-1,4-diol (1.8g, 20mmol) bei 0°C zugegeben, 45min bei RT gerührt, bei 0°C Triisopropylsilylchlorid (4.24g, 22mmol) zugetropft sowie jeweils 1h bei 0°C und RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit einem Gemisch aus 10%iger Kaliumcarbonatlösung und Et₂O (1:2) versetzt und mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird mit Brine gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das durch säulenchromatographische Trennung des Rohprodukts (Pentan/Et₂O 4:1), als farblose Flüssigkeit (4.26g, 17.3mmol, 86%) erhaltene 4-Triisopropylsiloxybutan-1-ol (1.26g, 5.1mmol) wird zusammen mit 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol (0.97g, 5.4mmol) und Triphenylphosphin (1.41g, 5.4mmol) in THF (40ml) gelöst. Es wird Diisopropylazodicarboxylat (1.32g, 6.1mmol) bei 0°C zugegeben, 4h bei RT gerührt und das Lösungsmittel eingedampft. Der RS wird in Et₂O gelöst und über Nacht im Kühlschrank gelagert. Das ausgefallene Triphenylphosphinoxid wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der RS wird in Ethanol (25ml) gelöst. Bei 0°C wird langsam eine Lösung von Ammoniumheptamolybdat (1.26g, 1mmol) in Wasserstoffperoxid-Lösung (4.4ml, 35%) zugetropft. Nach Rühren bei RT für 6h wird ein EE/H₂O-Gemisch (1:1, 15ml) zugegeben, die wässrige Phase mit EE extrahiert, die organische Phase mit H₂O und Brine gewaschen und anschließend getrocknet. Flashchromatographie (Pentan/Et₂O 10:1) ergibt (**127**) als gelbes Öl (1.95g, 4.4mmol, 87%).

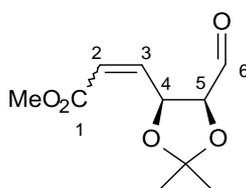
C₂₀H₃₄N₄O₃SSi (438.66) – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 7.57-7.73 (5H, m, C₆H₅), 3.83 (2H, m), 3.76 (2H, t, ³J = 5.8), 2.04-2.14 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 1.00-1.10 (21H, m).

6.2.2 Versuche zu Kapitel 4.3

Darstellung von (4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-carbaldehyde (131**)⁹⁷**

Natriumperiodat (18.4g, 86mmol) wird bei 70°C in H₂O (45ml) gelöst. Es wird Kieselgel (70g) zugegeben und intensiv gerührt bis sich ein feines Pulver bildet. Das ummantelte Kieselgel wird in DCM (240ml) suspendiert und eine Lösung des Rohprodukts aus (**72**) (aus 62mmol *D*-Ribose) in DCM (60ml) unter kräftigem Rühren zugegeben. Nach 1h bei RT wird der FS abfiltriert, der Filterkuchen gründlich mit DCM gewaschen, die erhaltene Mutterlauge eingedampft und der RS per Flashchromatographie (Pentan/Et₂O 1:1) gereinigt. Man erhält (**131**) als blassgelbes Öl (6.6g, 42.0mmol, 68% über 3 Stufen).

C₈H₁₂O₃ (156.18) – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 9.52 (1H, d, ³J = 3.1, H5), 5.71 (1H, ddd, ³J = 17.2 / 10.3 / 6.8, H2), 5.44 (1H, dt, ³J = 17.1, ⁴J = 1.2, H1), 5.30 (1H, dt, ³J = 10.4, ⁴J = 1.2, H1), 4.83 (1H, dd, ³J = ³J = 7.2, H3), 4.39 (1H, dd, ³J = 7.5 / 3.1, H4), 1.59 (3H, s, CH₃), 1.41 (3H, s, CH₃).

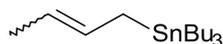
Darstellung von Methyl-3-[(4*S*,5*S*)-5-formyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]prop-2-enoat (132**)¹⁷¹**

(**132**) wird analog zu (**131**) aus dem Rohprodukt von (**122**) (aus 65mmol *D*-Ribose) hergestellt. Flashchromatographie (Pentan/Et₂O 1:1) ergibt ein E/*Z*-Gemisch (3:1) der entsprechenden Aldehyde (8.3g, 38.8mmol, 60%) als gelbe Flüssigkeit.

(*Z*)-C₁₀H₁₄O₅ (214.22) – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 9.43 (1H, dd, ³J = 2.8, ⁴J = 0.6, H6), 6.20 (1H, dd, ³J = 11.6 / 5.8, H3), 5.96 (1H, ddd, ³J = 11.6, ⁴J = 1.8 / 0.7, H2),

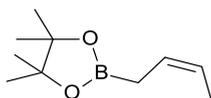
5.77 (1H, ddd, $^3J = ^3J = 7.8$, $^4J = 0.8$, H4), 4.76 (1H, dd, $^3J = 7.5 / 2.8$, H5), 3.70 (3H, s, OCH₃), 1.56 (3H, s, CH₃), 1.40 (3H, s, CH₃).

Darstellung von But-2-enyl(tributyl)stannan (133)¹⁷⁸



Zu einer Lösung von Diisopropylamin (1.2g, 12mmol) in THF (25ml) wird bei 0°C Butyllithium (7.1ml, 11mmol, 1.6M in Hexan) zugetropft. Nach 10min Rühren wird Tributylzinnhydrid (3.3g, 11mmol) zugetropft. Die Lösung wird auf -40°C gekühlt und eine Lösung von Crotylchlorid (1.0g, 11mmol) in THF (11ml) zuge-
tropft. Nach 10min Rühren wird auf 0°C erwärmt, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gequench und mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird mit H₂O gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel bei RT eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird fraktioniert destilliert. Man erhält (**133**) als blassgelbe Flüssigkeit (2.5g, 7.4mmol, 65%, HV, Sdp. 122-126°C) mit einer leichten Verunreinigung von anderen Tributylzinnverbindungen. C₁₆H₃₄Sn (345.14).

Darstellung von 2-[(Z)-But-2-enyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (134)¹⁷⁹

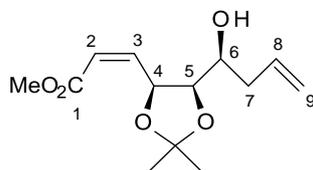


Kalium-tert-butylat (1.27g, 11mmol) wird in THF (25ml) vorgelegt. Bei -78°C wird *cis*-But-2-en (0.93g, 17mmol) einkondensiert, Butyllithium (6.9ml, 11mmol, 1.6M in Hexan) zugetropft und 30min nachgerührt. Es wird Triisopropylborat (2.1g, 11mmol) zugetropft und für weitere 30min gerührt. Eine mit NaCl gesättigte 1M HCl-Lösung (100ml) wird in einen Scheidetrichter gefüllt, das Reaktionsgemisch zügig zugegeben, eine Lösung von Pinakol (1.5g, 12mmol) in THF (55ml) beigemischt und kräftig geschüttelt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert, der organische Extrakt getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum eingedampft. Man erhält (**134**) als gelbes Flüssigkeit (1.8g, 10mmol, 92%). C₁₀H₁₉BO₂ (182.07).

Umsetzung von (132) mit (137)

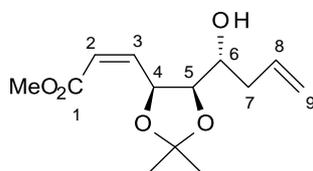
(132) (300mg, 1.4mmol) und (137) (510mg, 1.5mmol) werden in DCM (30ml) gelöst, das Gemisch wird auf -78°C abgekühlt und Magnesiumbromid-Diethyletherat (434mg, 1.7mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 2h bei -78°C gerührt und anschließend auf RT erwärmt. Es wird mit gesättigter NH_4Cl -Lösung gequenchet, mit DCM extrahiert, die organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Pentan/ Et_2O 3:1) ergibt folgende Produkte:

Fraktion 1: *Methyl-(Z)-3-[(4S,5R)-5-[(1S)-1-hydroxybut-3-enyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]prop-2-enoat (136b)* als gelbes Öl (30mg, 0.1mmol, 8%).



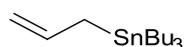
$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (256.30) – **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3 , 400MHz) 6.51 (1H, dd, $^3\text{J} = 11.6 / 6.9$, H3), 5.93 (1H, dd, $^3\text{J} = 11.6$, $^4\text{J} = 1.7$, H2), 5.77-5.84 (1H, m, H8), 5.59 (1H, ddd, $^3\text{J} = ^3\text{J} = 7.0$, $^4\text{J} = 1.0$, H4), 5.09 (1H, dd, $^3\text{J} = 17.1$, $^4\text{J} = 1.6$, H9), 5.07 (1H, dd, $^3\text{J} = 10.2$, $^4\text{J} = 0.8$, H9), 4.43 (1H, dd, $^3\text{J} = 7.4 / 2.1$, H5), 3.72 (3H, s, OCH_3), 3.46 (1H, dt, $^3\text{J} = ^3\text{J} = 6.7$, H6), 2.26 (2H, dd, $^3\text{J} = ^3\text{J} = 6.5$, H7), 1.53 (3H, s, CH_3), 1.39 (3H, s, CH_3) – **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 400MHz) 166.3 (C1), 148.3 (C2/C3), 134.5 (C8), 119.9 (C2/C3), 117.4 (C9), 108.7 (CMe_2), 80.1 (C-O), 75.0 (C-O), 68.7 (C-O), 51.5 (OCH_3), 39.3 (C7), 26.8 (CH_3), 24.2 (CH_3) – **IR** 3516 (m (br)), 3077 (w), 2988 (s), 2954 (s), 2936 (s), 2409 (w), 1719 (s), 1644 (m), 1440 (s), 1408 (m), 1382 (s), 1200 (s), 1164 (m), 1052 (s), 1001 (w), 919 (m), 878 (s), 829 (m), 695 (w), 519 (m) – **MS** m/z (%) 241 (22), 215 (30), 185 (22), 181 (29), 157 (73), 127 (100), 113 (32) – **HRMS** m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_5$ [$\text{M}-\text{CH}_3$] 241.1071 – gefunden: 241.1071 – $[\alpha]_D^{20} = +81^{\circ}$ (c = 4.07, CHCl_3).

Fraktion 2: *Methyl-3-[(4S,5R)-5-[(1R)-1-hydroxybut-3-enyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]prop-2-enoat (136a)* als blassgelbes Öl (260mg, 1.0mmol, 72%, E/Z 1:3).



(*Z*)-C₁₃H₂₀O₅ (256.30) – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 6.30 (1H, dd, ³J = 11.6 / 8.6, H3), 6.00 (1H, dd, ³J = 11.7, ⁴J = 1.3, H2), 5.78-5.94 (1H, m, H8), 5.57 (1H, ddd, ³J = ³J = 7.6, ⁴J = 0.9, H4), 5.08-5.18 (2H, m, H9), 4.20 (1H, dd, ³J = 8.0 / 6.3, H5), 3.73 (3H, s, OCH₃), 3.63 (1H, dt, ³J = 8.2 / 3.2, H6), 2.41-2.49 (1H, m, H7), 2.18-2.28 (1H, m, H7), 1.50 (3H, s, CH₃), 1.37 (3H, s, CH₃) – ¹³C-NMR (CDCl₃, 400MHz) 167.3 (C1), 146.6 (C2/C3), 134.4 (C8), 121.5 (C2/C3), 117.8 (C9), 109.3 (CMe₂), 81.2 (C-O), 74.5 (C-O), 69.4 (C-O), 52.0 (OCH₃), 38.1 (C7), 28.0 (CH₃), 25.5 (CH₃) – IR 3464 (m (br)), 3078 (w), 2988 (s), 2936 (s), 2393 (w), 1722 (s), 1643 (m), 1440 (s), 1409 (m), 1382 (s), 1202 (s), 1165 (m), 1057 (s), 916 (m), 872 (s), 829 (m), 516 (m) – MS m/z (%) 241 (15), 215 (11), 185 (19), 181 (33), 157 (72), 127 (100), 113 (31) – HRMS m/z berechnet für C₁₂H₁₇O₅ [M-CH₃] 241.1071 – gefunden: 241.1071 – [α]_D²⁰ = +69° (c = 1.47, CHCl₃).

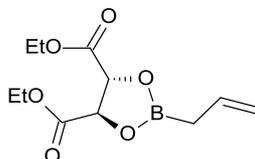
*Darstellung von Allyl(tributyl)stannan (137)*¹⁸⁰



Allylmagnesiumbromid (17ml, 17mmol, 1M in Et₂O) wird in THF (15ml) vorgelegt und Tributylzinnchlorid (4.9g, 15mmol) in THF (10ml) gelöst zugetropft. Nach 4h Rühren unter RF wird mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gequencht, mit Et₂O extrahiert, die organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Man erhält (**137**) als blassgelbes Öl (4.15g, 13mmol, 84%).

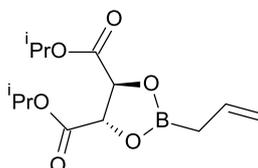
C₁₅H₃₂Sn (331.10) – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 5.88-6.00 (1H, m, CHCH₂), 4.79 (1H, ddd, ³J = 16.8, ⁴J = 1.3 / 1.0, CHCH₂), 4.64 (1H, ddd, ³J = 10.0, ⁴J = 1.6 / 0.8, CHCH₂), 1.78 (2H, d, ³J = 8.6, SnCH₂), 1.45-1.53 (6H, m), 1.26-1.35 (6H, m), 0.86-0.92 (15H, m).

Darstellung von Diethyl-(4R,5R)-2-allyl-1,3,2-dioxaborolan-4,5-dicarboxylat (138)¹¹⁵



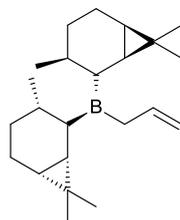
Es wird Et₂O (10ml) bei -78°C vorgelegt. Eine Lösung von Bortriisopropylborat (3.8g, 20mmol) in Et₂O (20ml) und Allylmagnesiumbromid (20ml, 20mmol, 1M in Et₂O) werden gleichzeitig zugetropft. Das Gemisch wird auf RT erwärmt und anschließend 3h gerührt. Nach Abkühlen auf 0°C wird eine mit NaCl gesättigte 1M HCl-Lösung zugetropft, auf RT erwärmt und 30min nachgerührt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase umgehend mit *L*-(+)-Diethyltartrat (4.1g, 20mmol) versetzt. Es wird mit DCM/Et₂O (1:5) extrahiert, die organische Phase über Nacht getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft, um (138) als gelbe Flüssigkeit (5.0g, 19mmol, 92%) zu erhalten. C₁₁H₁₇BO₆ (256.06).

Darstellung von Diisopropyl-(4S,5S)-2-allyl-1,3,2-dioxaborolan-4,5-dicarboxylat (139)¹¹⁵



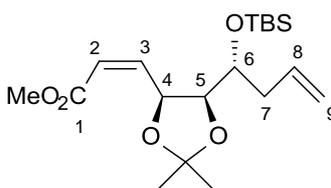
(139) wird analog zu (138) mit *D*-(-)-Diisopropyltartrat (2.34g, 10mmol) hergestellt und als semiviskose Flüssigkeit (2.5g, 8.8mmol, 88%) erhalten. C₁₃H₂₁BO₆ (256.06).

Darstellung von Allyl-bis[(1*S*,3*S*,6*R*)-3,7,7-trimethylnorcaran-2-yl]boran (140)¹¹⁷



Boran-Dimethylsulfid (760mg, 10mmol) wird in THF (20ml) vorgelegt und auf -10°C abgekühlt. Es wird (+)-2-Caren (3.0g, 22mmol) zugegeben und die Lösung für 24h bei 0°C gelagert. Die überstehende Lösung wird mittels Kanüle entfernt, die farblosen, nadelförmigen Kristalle mit Ether (3mal) gewaschen und bei 0°C am Vakuum getrocknet. Der RS wird in THF suspendiert, bei 0°C langsam MeOH (0.32g, 10mmol) zugetropft, die Reaktionslösung 3h nachgerührt und das Lösungsmittel am Vakuum eingedampft. Das so erhaltene Methoxyboran wird in Et_2O gelöst und bei -78°C tropfenweise mit Allylmagnesiumbromid (9.5ml, 9.5mmol, 1M in Et_2O) versetzt. Die hergestellte Lösung von (**140**) wird 1h bei RT gerührt und ohne weitere Aufarbeitung für die Umsetzungen benutzt. $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{B}$ (326.37).

Darstellung von Methyl-(*Z*)-3-[(4*S*,5*S*)-5-[(1*R*)-1-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxybut-3-enyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]prop-2-enoat (141)

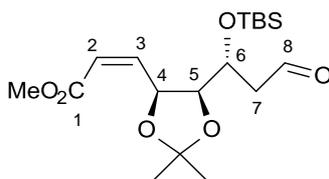


(*Z*)-(**136a**) (400mg, 1.6mmol) wird in DCM (30ml) vorgelegt und bei -78°C mit 2,6-Lutidin (508mg, 4.7mmol) und tert-Butyldimethylsilyltriflat (501mg, 1.9mmol) versetzt. Nach Rühren über Nacht bei RT wird auf 0°C abgekühlt und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert, die organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Flashchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Pentan/ Et_2O 20:1) ergibt (**141**) als farbloses Öl (530mg, 1.43mmol, 91%).

(*Z*)- $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Si}$ (370.56) – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 6.41 (1H, dd, $^3\text{J} = 11.6 / 8.7$, H3), 5.88 (1H, dd, $^3\text{J} = 11.6$, $^4\text{J} = 1.3$, H2), 5.75-5.82 (1H, m, H8), 5.71 (1H, ddd, ^3J

= $^3J = 8.8$, $^4J = 1.3$, H4), 5.00-5.10 (2H, m, H9), 4.35 (1H, dd, $^3J = 7.0 / 3.4$, H5), 3.80-3.85 (1H, m, H6), 3.71 (3H, s, OCH₃), 2.24-2.33 (1H, m, H7), 2.11-2.20 (1H, m, H7), 1.48 (3H, s, CH₃), 1.34 (3H, s, CH₃), 0.86 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.04 (3H, s, SiCH₃), 0.02 (3H, s, SiCH₃) – **¹³C-NMR** (CDCl₃, 400MHz) 166.2 (C1), 146.9 (C2/C3), 134.9 (C8), 120.1 (C2/C3), 117.3 (C9), 108.4 (CMe₂), 80.8 (C-O), 72.9 (C-O), 71.2 (C-O), 51.5 (OCH₃), 38.3 (C7), 27.4 (CH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 24.9 (CH₃), 18.1 (CMe₃), -4.4 (SiCH₃) – **IR** 3078 (w), 2987 (m), 2954 (s), 2932 (s), 2858 (s), 1721 (s), 1644 (m), 1439 (m), 1410 (w), 1381 (m), 1254 (m), 1197 (m), 1061 (m), 1003 (m), 836 (s), 776 (s), 517 (m) – **MS** m/z (%) 355 (2), 313 (14), 255 (25), 215 (20), 185 (100), 157 (21) – **HRMS** m/z berechnet für C₁₈H₃₁O₅Si [M-CH₃] 355.1935 – gefunden: 355.1934 – $[\alpha]_D^{20} = +62^\circ$ (c = 2.94, CHCl₃).

Darstellung von **Methyl-(Z)-3-[(4S,5S)-5-[(1R)-1-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-3-oxo-propyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]prop-2-enoat (142)**

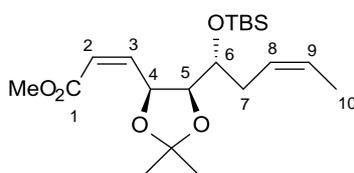


Es wird (**141**) (70mg, 0.19mmol) in einem Dioxan/H₂O-Gemisch (8ml, 3:1) vorgelegt, 2,6-Lutidin (40mg, 0.38mmol), Osmiumtetroxid (19mg, 0.002mmol, 2.5m% in ^tBuOH) und Natriumperodat (162mg, 0.76mmol) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit DCM und H₂O verdünnt, die wässrige Phase mit DCM extrahiert, die organische Phase mit Brine gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Man erhält (**142**) nach chromatographischer Reinigung (Pentan/Et₂O 10:1) als farbloses Öl (61mg, 0.16mmol, 87%).

C₁₈H₃₂O₆Si (372.53) – **¹H-NMR** (CDCl₃, 400MHz) 9.80 (1H, t, $^3J = 2.2$, H8), 6.30 (1H, dd, $^3J = 11.6 / 7.5$, H3), 5.94 (1H, dd, $^3J = 11.6$, $^4J = 1.7$, H2), 5.64 (1H, ddd, $^3J = ^3J = 7.6$, $^4J = 1.6$, H4), 4.52 (1H, dd, $^3J = 7.7 / 2.7$, H5), 4.18-4.23 (1H, m, H6), 3.73 (3H, s, OCH₃), 2.59 (1H, ddd, $^2J = 16.7$, $^3J = 6.0 / 2.4$, H7), 2.39 (1H, ddd, $^2J = 16.7$, $^3J = 4.6 / 1.8$, H7), 1.47 (3H, s, CH₃), 1.36 (3H, s, CH₃), 0.84 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.08 (3H, s, SiCH₃), 0.01 (3H, s, SiCH₃) – **¹³C-NMR** (CDCl₃, 400MHz) 201.5 (C8), 166.0 (C1), 146.7 (C2/C3), 121.1 (C2/C3), 109.0 (CMe₂), 81.8 (C-O), 73.9 (C-O), 67.3 (C-O), 51.7 (OCH₃), 40.8 (C7), 26.6 (CH₃), 25.7 (C(CH₃)₃), 24.4 (CH₃), 18.0 (CMe₃), -2.7 (SiCH₃) – **IR** 3433 (m (br)), 2955 (s), 2933 (s), 2859 (m), 1788 (m),

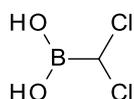
1759 (m), 1649 (w), 1440 (w), 1383 (w), 1256 (m), 1083 (w), 839 (s), 779 (s), 680 (m), 519 (m) – **MS** m/z (%) 371 (9), 329 (35), 285 (30), 271 (50), 257 (45), 225 (100), 185 (59), 159 (58) – **HRMS** m/z berechnet für C₁₈H₃₁O₆Si [M-H] 371.1884 – gefunden: 371.1882 – $[\alpha]_D^{20} = +2^\circ$ (c = 1.87, CHCl₃).

Darstellung von **Methyl-(Z)-3-[(4S,5S)-5-[(Z,1R)-1-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypent-3-enyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]prop-2-enoat (143)**

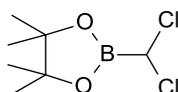


Ethyltriphenylphosphoniumiodid (209mg, 0.50mmol) wird in THF (8ml) vorgelegt und bei 0°C Kalium-tert-butylat (53mg, 0.47mmol) zugegeben. Nach 30min Rühren bei 0°C wird **(142)** (60mg, 0.16mmol) in THF (2ml) gelöst zugegeben und 1h gerührt. Die Reaktionslösung wird auf Wasser gegeben, es wird mit EE extrahiert, die organische Phase mit Brine gewaschen und getrocknet, das Lösungsmittel eingedampft und das erhaltene Rohprodukt chromatographisch gereinigt. Man erhält **(143)** als farbloses Öl (17mg, 0.04mmol, 27%).

C₂₀H₃₆O₅Si (384.58) – **¹H-NMR** (CDCl₃, 400MHz) 6.44 (1H, dd, ³J = 11.6 / 8.8, H3), 5.89 (1H, dd, ³J = 11.6, ⁴J = 1.3, H2), 5.73 (1H, dd, ³J = ³J = 7.2, H4), 5.48-5.58 (1H, m, H8/H9), 5.37-5.47 (1H, m, H8/H9), 4.34 (1H, dd, ³J = 7.0 / 3.5, H5), 3.81-3.86 (1H, m, H6), 3.71 (3H, s, OCH₃), 2.30-2.40 (1H, m, H7), 2.06-2.15 (1H, m, H7), 1.59 (3H, d, ³J = 6.6, H10), 1.50 (3H, s, CH₃), 1.36 (3H, s, CH₃), 0.86 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.05 (3H, s, SiCH₃), 0.03 (3H, s, SiCH₃) – **¹³C-NMR** (CDCl₃, 400MHz) 166.2 (C1), 146.9 (C2/C3), 126.4 (C_{sp2}), 126.0 (C_{sp2}), 120.0 (C_{sp2}), 108.4 (CMe₂), 80.9 (C-O), 72.8 (C-O), 71.3 (C-O), 51.4 (OCH₃), 31.2 (C7), 27.4 (CH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 24.9 (CH₃), 18.1 (CMe₃), 13.0 (C10), -4.4 (SiCH₃) – **IR** 3435 (s (br)), 3092 (w), 2985 (s), 2929 (s), 2858 (s), 1789 (s), 1758 (s (br)), 1651 (w), 1439 (m), 1373 (s), 1257 (s), 1220 (s), 1164 (s), 1093 (s), 1064 (s), 874 (m), 821 (s), 702 (m), 514 (w) – **MS** m/z (%) 369 (3), 327 (24), 269 (31), 237 (22), 215 (47), 199 (41), 185 (100), 125 (38) – **HRMS** m/z berechnet für C₁₉H₃₃O₅Si [M-CH₃] 369.2092 – gefunden: 369.2089 – $[\alpha]_D^{20} = -64^\circ$ (c = 0.67, CHCl₃).

Darstellung von Dichloromethylboronsäure (144)¹²⁴

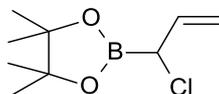
DCM (4.0g, 47mmol) wird in THF vorgelegt und bei -100°C Butyllithium (27ml, 43mmol, 1.6M in Hexan) über 30min zugetropft. Nach 30min bei -100°C wird Triisopropylborat (8.8g, 47mmol) zugegeben. Es wird 30min nachgerührt, mit 5N HCl (20ml) hydrolysiert und auf RT erwärmt. Extraktion mit Et₂O, Trocknen der organischen Phase und eindampfen des Lösungsmittels ergibt ein farbloses Öl, das ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt wird. CH₃BCl₂O₂ (128.75).

Darstellung von 2-(Dichloromethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (145)¹²⁴

Es wird das Rohprodukt von (**144**) in Pentan (25ml) vorgelegt, Pinakol (5.0g, 43mmol) zugegeben und anschließend THF zugetropft, bis sich eine klare Reaktionslösung einstellt. Nach 12h Rühren wird die Lösung getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum eingedampft. Fraktionierte Destillation des RS ergibt (**145**) als farbloses Öl (8.0g, 38mmol, 89%, HV, Sdp. 73°C).

C₇H₁₃BCl₂O₂ (210.89) – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 5.32 (1H, s, CHCl₂), 1.30 (12H, s, CH₃).

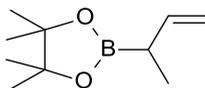
Darstellung von 2-(1-Chloroallyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (146)¹²⁴



Es wird **(145)** (8.0g, 38mmol) in THF (120ml) vorgelegt, bei -78°C Vinylmagnesiumchlorid (20ml, 38mmol, 1.9M in Et_2O) zugetropft und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Das Gemisch wird auf H_2O gegeben und mit Pentan extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Fraktionierte Destillation ergibt **(146)** als farbloses Öl (3.8g, 19mmol, 49%, HV, Sdp. 72°C).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{BClO}_2$ (202.49) – ¹H-NMR (CDCl_3 , 400MHz) 5.95 (1H, ddd, $^3\text{J} = 17.2 / 9.8 / 7.0$, CHCH_2), 5.30 (1H, dd, $^3\text{J} = 16.8$, $^4\text{J} = 1.1$, CHCH_2), 5.12 (1H, dd, $^3\text{J} = 10.1$, $^4\text{J} = 1.0$, CHCH_2), 3.91 (1H, d, $^3\text{J} = 8.0$, BCH), 1.24 (12H, s, CH_3).

Darstellung von 4,4,5,5-Tetramethyl-2-(1-methylallyl)-1,3,2-dioxaborolan (147)¹²⁴

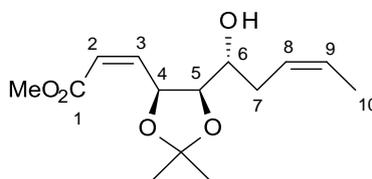


Es wird **(146)** (3.8g, 19mmol) in THF (60ml) vorgelegt, bei -78°C Methylmagnesiumbromid (6.3ml, 19mmol, 3M in Et_2O) zugetropft und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C mit gesättigter NH_4Cl -Lösung gequenchet, auf RT erwärmt und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mit Brine gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel wird eingedampft. Fraktionierte Destillation ergibt **(147)** als farbloses Öl (1.48g, 8.1mmol, 43%, HV, Sdp. 47°C).

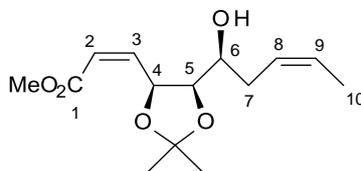
$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{BO}_2$ (182.07) – ¹H-NMR (CDCl_3 , 600MHz) 5.93 (1H, ddd, $^3\text{J} = 17.3 / 10.3 / 7.1$, CHCH_2), 4.95 (1H, d, $^3\text{J} = 17.2$, CHCH_2), 4.91 (1H, d, $^3\text{J} = 10.3$, CHCH_2), 1.86-1.91 (1H, m, BCH), 1.22 (12H, s, CH_3), 1.08 (3H, d, $^3\text{J} = 7.3$, CHCH_3).

Umsetzung von (132) mit (147)

Es wird (147) (1.0g, 5.5mmol) in DCM (50ml) vorgelegt, 4Å M.S. zugegeben, bei -78°C (132) (1.2g, 5.5mmol) zugetropft und 2h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben, die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert, die organische Phase mit Brine gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Säulenchromatographische Reinigung ergibt 3 Mischfraktionen der nicht vollständig trennbaren 8 möglichen Isomere, die folgende Verbindungen als Hauptbestandteile enthalten.

Methyl-(Z)-3-[(4S,5R)-5-[(Z,1R)-1-hydroxypent-3-enyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]prop-2-enoat (148a)

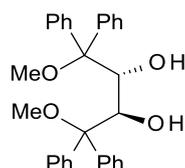
C₁₄H₂₂O₅ (270.32) – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 6.28 (1H, dd, ³J = 11.7 / 8.7, H3), 5.97 (1H, dd, ³J = 11.7, ⁴J = 1.3, H2), 5.53-5.60 (1H, m, H4), 5.36-5.54 (2H, m, H8+H9), 4.19 (1H, dd, ³J = 8.0 / 6.3, H5), 3.70 (3H, s, OCH₃), 3.52-3.60 (1H, m, H6), 2.33-2.46 (1H, m (br), H7), 2.20-2.32 (1H, m, H7), 1.60 (3H, d, ³J = 5.8, H10), 1.48 (3H, s, CH₃), 1.35 (3H, s, CH₃).

Methyl-(Z)-3-[(4S,5R)-5-[(Z,1S)-1-hydroxypent-3-enyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]prop-2-enoat (148b)

C₁₄H₂₂O₅ (270.32) – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 6.48 (1H, dd, ³J = 11.5 / 6.9, H3), 5.90 (1H, dd, ³J = 11.6, ⁴J = 1.5, H2), 5.57 (1H, ddd, ³J = ³J = 7.4, ⁴J = 1.7, H4), 5.33-5.55 (2H, m, H8+H9), 4.40 (1H, dd, ³J = 7.7 / 2.0, H5), 3.68 (3H, s, OCH₃), 3.35-3.45 (1H, m, H6), 2.23 (2H, t, ³J = 7.1, H7), 1.57 (3H, dd, ³J = 6.8, ⁴J = 0.7, H10), 1.50 (3H, s, CH₃), 1.36 (3H, s, CH₃).

Nach Abschätzung aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren belaufen sich die Ausbeuten der (*R*)-konfigurierten HAA auf insgesamt ca. 23% und der (*S*)-konfigurierten HAA auf ca. 45%. Das E/Z-Verhältnis beträgt jeweils ca. 1:2.

Darstellung von (2*R*,3*R*)-1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenyl-butan-2,3-diol (149)¹²⁸



Para-Anisaldehyddimethylacetal (13.4g, 74mmol), *L*-(+)-Dimethyltartrat (12.5g, 70mmol) und para-Toluolsulfonsäure (1.6g, 8mmol) werden in Toluol (70ml) vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wird 6h bei 130°C gerührt, wobei kontinuierlich ein MeOH/Toluol-Gemisch abdestilliert wird. Der RS wird mit DCM verdünnt und mit Kaliumcarbonat neutralisiert, die Lösung über Celite filtriert und das Lösungsmittel eingedampft. Das erhaltene Öl wird aus Pentan umkristallisiert. Es wird ein beigefarbener FS erhalten, der direkt weiter umgesetzt wird.

Es werden Magnesiumspäne (13.6g, 560mmol) in THF (150ml) vorgelegt und mit einer Spatelspitze Iod versetzt. Eine Lösung von Brombenzol (87.9g, 560mmol) in THF (50ml) wird so zugetropft, dass die Lösung nur leicht siedet. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch für 1h unter RF gerührt und anschließend auf 0°C abgekühlt. Der FS aus dem vorherigen Schritt wird in THF (150ml) gelöst und zugetropft. Nach Rühren über Nacht wird mit Et₂O verdünnt, mit 20%-NH₄Cl-Lösung gequench und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft.

Der RS wird in THF (200ml) gelöst und bei 0°C portionsweise mit Natriumhydrid (8.4g, 210mmol, 60% in Mineralöl) versetzt. Nach 1h Rühren bei RT wird Methyljodid (29.8g, 210mmol) zugegeben und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von Et₂O und H₂O wird die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (3mal), die organische Phase mit H₂O (5mal) und Brine gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft.

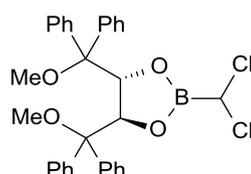
Der erhaltene RS wird in EE (150ml) gelöst und eine NaBrO₃-Lösung (105ml, 210mmol, 2M) zugegeben. Bei 0°C wird eine Na₂S₂O₄-Lösung (105ml, 210mmol, 2M) zugetropft und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Nach Verdünnen

mit EE wird die wässrige Phase mit EE extrahiert, die organische Phase mit 2M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (8mal) und Brine gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Der RS wird in DCM (300ml) gelöst und mit Aktivkohle (3g) versetzt. Es wird 1h unter RF gerührt, auf RT abgekühlt, über Celite filtriert und das Lösungsmittel eingedampft.

Der in Et_2O (250ml) gelöste RS wird bei 0°C portionsweise mit Lithiumaluminiumhydrid (8.0g, 210mmol) versetzt. Nach Rühren über Nacht wird mit Et_2O verdünnt und nacheinander mit H_2O (7ml), 15% NaOH (7ml) und nochmals H_2O (7ml) hydrolysiert. Das Reaktionsgemisch wird über Celite filtriert und der Filterkuchen gründlich mit Et_2O gewaschen. Das Filtrat wird getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Flashchromatographische Reinigung des RS (Pentan/Ether 10:1) ergibt (**149**) als farblosen FS (16.8g, 37mmol, 53% über 5 Stufen).

$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (454.56) – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 7.47 (4H, d, $^3J = 7.32$, C_6H_5), 7.24-7.36 (16H, m, C_6H_5), 4.75 (2H, d, $^3J = 3.66$, CHOH), 3.20 (6H, s, OCH_3), 2.78 (2H, s (br), OH).

Darstellung von (**4R,5R**)-2-(Dichloromethyl)-4,5-bis[*methoxy(diphenyl)methyl*]-1,3,2-dioxaborolan (**150**)

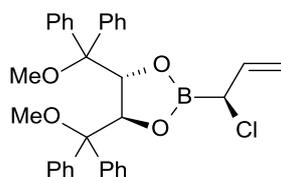


Es wird (**144**) (2.5g, 19mmol) in Pentan (10ml) vorgelegt, (**149**) (8.6g, 19mmol) zugegeben und anschließend THF zugetropft, bis sich eine klare Reaktionslösung einstellt. Nach 12h Rühren wird 1h getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

$\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{BCl}_2\text{O}_4$ (547.28) – **Smp.** $139-143^\circ\text{C}$ – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 7.27-7.45 (20H, m, C_6H_5), 5.49 (2H, s, CHOB), 4.88 (1H, s, CHCl_2), 3.03 (6H, s, OCH_3) – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 140.5 ($\text{C}_{\text{ar,q}}$), 129.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 83.2 (COMe), 79.0 (CHOB), 51.9 (OCH_3) – **IR** 3436 (w (br)), 3054 (w), 2929 (m), 1601 (w), 1495 (m), 1447 (m), 1405 (m), 1382 (m), 1246 (m), 1202 (m), 1156 (w), 1075 (m), 1031 (m), 1008 (m), 967 (m), 742 (m), 698 (s),

637 (m), 605 (m) – **MS** m/z (%) 513 (12), 487 (11), 357 (14), 307 (30), 276 (100) – **HRMS** m/z berechnet für $C_{31}H_{29}BCl_2O_4$ 546.1550 – gefunden: 546.1543 – $[\alpha]_D^{20} = -116^\circ$ (c = 0.80, $CHCl_3$).

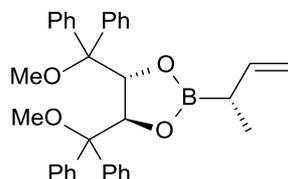
Darstellung von **(4R,5R)-2-[(1S)-1-Chloroallyl]-4,5-bis[methoxy(diphenyl)methyl]-1,3,2-dioxaborolan (151)**



Zu einer Lösung des Rohprodukts von **(150)** in THF (75ml) wird bei $-78^\circ C$ Vinylmagnesiumchlorid (10ml, 19mmol, 1.9M in Et_2O) zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei RT wird das Lösungsmittel eingedampft und der RS chromatographisch gereinigt (Pentan/ Et_2O 20:1). **(151)** wird als farbloser FS (8.9g, 17mmol, 87% über 2 Stufen) erhalten.

$C_{33}H_{32}BClO_4$ (538.87) – **Smp.** $72-74^\circ C$ – **1H -NMR** ($CDCl_3$, 400MHz) 7.23-7.44 (20H, m, C_6H_5), 5.61 (1H, ddd, $^3J = 16.7 / 10.0 / 7.8$, $CHCH_2$), 5.42 (2H, s, CHOB), 5.10 (1H, d, $^3J = 16.7$, $CHCH_2$), 4.99 (1H, d, $^3J = 10.0$, $CHCH_2$), 3.54 (1H, dd, $^3J = 7.8$, $^4J = 1.1$, $CHCl$), 3.02 (6H, s, OCH_3) – **^{13}C -NMR** ($CDCl_3$, 400MHz) 140.9 ($C_{ar,q}$), 140.8 ($C_{ar,q}$), 134.5 ($CHCH_2$), 129.6 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 116.1 ($CHCH_2$), 83.2 (COMe), 78.5 (CHOB), 67.9 ($CHCl$), 51.8 (OCH_3) – **IR** 3430 (w (br)), 3059 (m), 2938 (s), 2833 (m), 1636 (w), 1601 (w), 1495 (s), 1447 (s), 1384 (s), 1348 (s), 1244 (m), 1155 (w), 1076 (s), 1032 (m), 1013 (m), 967 (w), 758 (s), 700 (s), 637 (m), 612 (m), 480 (w) – **MS** m/z (%) 307 (27), 276 (97), 255 (32), 227 (100), 214 (33) – **HRMS** m/z berechnet für $C_{33}H_{32}BClO_4$ 538.2083 – gefunden: 538.2083 – $[\alpha]_D^{20} = -85^\circ$ (c = 1.00, $CHCl_3$).

Darstellung von (4R,5R)-4,5-Bis[methoxy(diphenyl)methyl]-2-[(1S)-1-methylallyl]-1,3,2-dioxaborolan (152)



Zu einer Lösung von **(151)** (8.9g, 17mmol) in THF (60ml) wird bei -78°C Methylmagnesiumbromid (5.7ml, 17mmol, 3M in Et_2O) zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei RT wird das Lösungsmittel eingedampft und der RS chromatographisch gereinigt (Pentan/ Et_2O 20:1). Man erhält **(152)** als farblosen FS (6.0g, 12mmol, 61% über 3 Stufen).

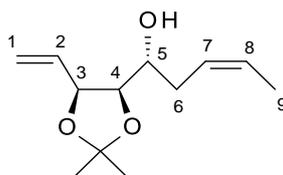
$\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{BO}_4$ (518.45) – **Smp.** $61\text{-}63^{\circ}\text{C}$ – **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3 , 400MHz) 7.27-7.44 (20H, m, C_6H_5), 5.69 (1H, ddd, $^3\text{J} = 17.1 / 10.6 / 7.0$, CHCH_2), 5.36 (2H, s, CHOB), 4.76 (1H, d, $^3\text{J} = 10.6$, CHCH_2), 4.74 (1H, d, $^3\text{J} = 16.9$, CHCH_2), 3.05 (6H, s, OCH_3), 1.48 (1H, dd, $^3\text{J} = ^3\text{J} = 7.2$, BCH), 0.81 (3H, d, $^3\text{J} = 7.3$, CH_3) – **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 400MHz) 141.2 ($\text{C}_{\text{ar,q}}$), 141.1 ($\text{C}_{\text{ar,q}}$), 140.3 (CHCH_2), 129.5 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 111.0 (CHCH_2), 83.1 (COMe), 77.4 (CHOB), 51.5 (OCH_3), 13.4 (CHCH_3) – **IR** 3447 (w (br)), 3059 (m), 2959 (s), 2833 (m), 1636 (m), 1601 (m), 1495 (s), 1447 (s), 1380 (s), 1346 (s), 1232 (m), 1076 (s), 1033 (m), 1015 (m), 1001 (m), 758 (s), 699 (s), 637 (m), 611 (m), 483 (w) – **MS** m/z (%) 497 (38), 485 (100), 357 (20), 276 (30), 264 (32) – **HRMS** m/z berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{BO}_4$ 518.2640 – gefunden: 518.2634 – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -116^{\circ}$ (c = 1.67, CHCl_3).

Umsetzung von (131) mit (152)

Es wird **(152)** (4.3g, 8.3mmol) in Hexan (40ml) vorgelegt, 4Å M.S. zugegeben, **(131)** (1.0g, 6.4mmol) zugetropft und 5d gerührt. Das Lösungsmittel wird eingedampft, der RS in Et_2O gelöst, Lithiumaluminiumhydrid (0.73g, 19.2mmol) bei 0°C portionsweise zugegeben und das Gemisch für 1h bei RT gerührt. Hydrolysieren mit H_2O , 10% NaOH und nochmals H_2O (je 0.7ml), Filtrieren über Celite, gründliches Waschen des Filterkuchens mit Et_2O , trocknen der organischen Phase und Eindampfen des Lösungsmittels ergibt das Rohprodukt. Durch Flashchromatographie (Pentan/ Et_2O 4:1) können folgende Substanzen isoliert werden:

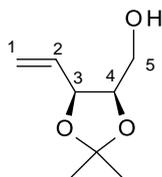
Fraktion 1: *(2R,3R)*-1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenyl-butan-2,3-diol (**149**) als farbloser FS (3.2g, 7.1mmol, 85% bezogen auf eingesetztes (**152**))

Fraktion 2: *(Z,1R)*-1-[(4*R*,5*S*)-2,2-Dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl]pent-3-en-1-ol (**74**)⁷³ als farblose Flüssigkeit (1.1g, 5.1mmol, 80%).

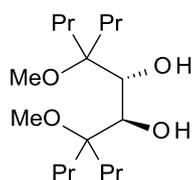


$C_{12}H_{20}O_3$ (212.28) – ¹H-NMR (CDCl₃, 600MHz) 6.05 (1H, ddd, ³J = 17.4 / 10.1 / 7.0, H2), 5.67-5.73 (1H, m, H7/H8), 5.47-5.52 (1H, m, H7/H8), 5.43 (1H, dt, ³J = 17.1, ⁴J = 1.4, H1), 5.30 (1H, dt, ³J = 10.4, ⁴J = 1.4, H1), 4.67 (1H, dd, ³J = 7.1 / 6.5, H3), 4.02 (1H, dd, ³J = 8.4 / 6.3, H4), 3.68-3.73 (1H, m, H5), 2.45-2.50 (1H, m, H6), 2.30-2.35 (1H, m, H6), 1.80 (1H, d, ³J = 4.2, OH), 1.66 (3H, dd, ³J = 6.8, ⁴J = 0.8, H9), 1.50 (3H, s, CH₃), 1.39 (3H, s, CH₃).

Fraktion 3: [(4*R*,5*S*)-2,2-Dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl]methanol (**153**)¹⁸¹ als farblose Flüssigkeit (0.1g, 0.8mmol, 12%).

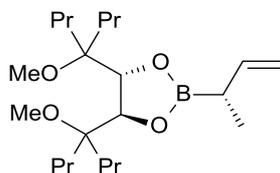


$C_8H_{14}O_3$ (158.20) – ¹H-NMR (CDCl₃, 600MHz) 5.86 (1H, ddd, ³J = 17.4 / 10.0 / 7.0, H2), 5.39 (1H, dt, ³J = 17.1, ⁴J = 1.3, H1), 5.28 (1H, dt, ³J = 10.4, ⁴J = 1.2, H1), 4.65 (1H, dd, ³J = ³J = 7.1, H3), 4.26 (1H, dt, ³J = ³J = 6.4, H4), 3.58 (2H, s (br), H5), 1.90 (1H, s (br), OH), 1.51 (3H, s, CH₃), 1.39 (3H, s, CH₃).

Darstellung von (5R,6R)-4,7-Dimethoxy-4,7-dipropyl-decan-5,6-diol (149^{Pr})

(149^{Pr}) wird analog zu (149) aus *L*-(+)-Dimethyltartrat (1.8g, 10mmol) und 1-Brompropan (9.8g, 80mmol) hergestellt und nach chromatographischer Reinigung als blassgelbes Öl (1.13g, 3.6mmol, 36%) erhalten.

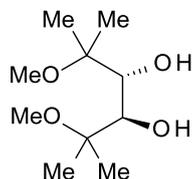
$C_{18}H_{38}O_4$ (318.49) – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 4.46 (2H, d, ³J = 6.8, CHOH), 3.80 (6H, s, OCH₃), 1.47-1.68 (6H, m), 1.11-1.36 (10H, m), 0.84 (12H, t, ³J = 7.4, CH₃).

Darstellung von (4R,5R)-4,5-Bis(1-methoxy-1-propyl-butyl)-2-[(1S)-1-methylallyl]-1,3,2-dioxaborolan (152^{Pr})

(152^{Pr}) wird analog zu (152) aus (149^{Pr}) (1.1g, 3.6mmol) hergestellt und nach chromatographischer Reinigung als farbloses Öl (415mg, 1.1mmol, 31%) erhalten.

$C_{22}H_{43}BO_4$ (382.38) – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 5.95 (1H, ddd, ³J = 17.4 / 10.1 / 7.0, CHCH₂), 4.97 (1H, dt, ³J = 15.5, ⁴J = 1.7, CHCH₂), 4.90 (1H, dt, ³J = 10.2, ⁴J = 1.6, CHCH₂), 4.38 (2H, s, CHOB), 3.20 (6H, s, OCH₃), 1.96 (1H, t, ³J = 7.2, BCH), 1.23-1.56 (16H, m), 1.12 (3H, dd, ³J = 7.2, ⁴J = 1.0, CHCH₃), 0.90 (12H, t, ³J = 7.1, CH₃).

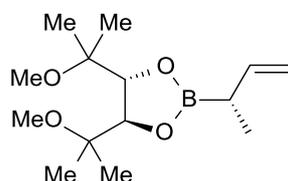
Darstellung von (3R,4R)-2,5-Dimethoxy-2,5-dimethyl-hexan-3,4-diol (149^{Me})



(149^{Me}) wird analog zu (149) aus *L*-(+)-Dimethyltartrat (3.88g, 21.8mmol) und Methylmagnesiumbromid (58.1ml, 174.4mmol, 3M in Et₂O) hergestellt und nach chromatographischer Reinigung als farbloses Öl (1.74g, 8.4mmol, 39%) erhalten.

C₁₀H₂₂O₄ (206.28) – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 4.57 (2H, d, ³J = 8.8, CHOH), 3.24 (6H, s, OCH₃), 1.22 (6H, s, CH₃), 1.19 (6H, s, CH₃).

Darstellung von (4R,5R)-4,5-Bis(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-2-[(1S)-1-methylallyl]-1,3,2-dioxaborolan (152^{Me})



(152^{Me}) wird analog zu (152) aus (149^{Me}) (1.7g, 8.4mmol) hergestellt und nach chromatographischer Reinigung als farblose Flüssigkeit (470mg, 1.7mmol, 21%) erhalten.

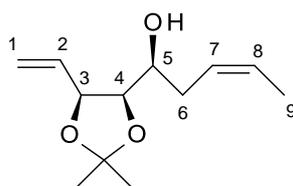
C₁₄H₂₇BO₄ (382.38) – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 5.94 (1H, ddd, ³J = 17.4 / 10.2 / 7.0, CHCH₂), 4.96 (1H, dt, ³J = 17.2, ⁴J = 1.8, CHCH₂), 4.89 (1H, dt, ³J = 10.3, ⁴J = 1.7, CHCH₂), 4.08 (2H, s, CHOB), 3.17 (6H, s, OCH₃), 1.96 (1H, qu, ³J = 7.2, BCH), 1.13 (6H, s, CH₃), 1.11 (3H, d, ³J = 7.3, CHCH₃), 1.07 (6H, s, CH₃).

Umsetzung von (131) mit (152^{Me})

Es wird (152^{Me}) (285mg, 1.1mmol) in DCM (5ml) vorgelegt, 4Å M.S. zugegeben, (131) (150mg, 1.0mmol) zugetropft und 2d gerührt. Das Reaktionsgemisch wird

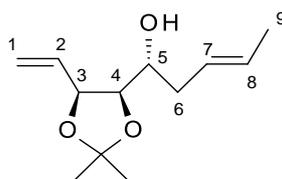
mit DCM verdünnt, auf H₂O gegeben, die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert, der organische Extrakt wird getrocknet und das Lösungsmittel wird eingedampft. Durch Flashchromatographie (Pentan/Et₂O 4:1) können folgende Substanzen isoliert werden:

Fraktion 1: (*Z,1S*)-1-[(4*R,5S*)-2,2-Dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl]pent-3-en-1-ol (*epi*⁵-**74**) als farbloses Öl (80mg, 0.4mmol, 39%).



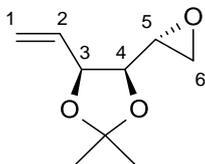
C₁₂H₂₀O₃ (212.28) – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 5.96 (1H, ddd, ³J = 17.2 / 10.2 / 8.3, H2), 5.53-5.59 (1H, m, H7/H8), 5.40-5.47 (1H, m, H7/H8), 5.32 (1H, d, ³J = 17.1, H1), 5.26 (1H, d, ³J = 10.1, H1), 4.54 (1H, dd, ³J = ³J = 7.4, H3), 4.03 (1H, dd, ³J = 6.7 / 5.1, H4), 3.54-3.61 (1H, m, H5), 2.27 (1H, d, ³J = 5.2, OH), 2.16-2.25 (2H, m, H6), 1.58 (3H, dd, ³J = 6.7, ⁴J = 0.8, H9), 1.49 (3H, s, CH₃), 1.36 (3H, s, CH₃).

Fraktion 2: Gemisch aus (**74**) und (*E,1R*)-1-[(4*R,5S*)-2,2-Dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl]pent-3-en-1-ol (**74**^E) als farbloses Öl (70mg, 0.3mmol, 34%, (**74**)/(**74**^E) 3:1).



C₁₂H₂₀O₃ (212.28) – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 5.94 (1H, m, H2), 5.50-5.60 (1H, m, H7/H8), 5.41-5.48 (1H, m, H7/H8), 5.37 (1H, d (br), ³J = 17.2, H1), 5.24 (1H, d (br), ³J = 10.4, H1), 4.62 (1H, dd, ³J = ³J = 6.7, H3), 3.93 (1H, dd, ³J = 8.1 / 6.4, H4), 3.59 (1H, td, ³J = 8.1 / 2.5, H5), 2.19-2.25 (1H, m, H6), 2.06-2.14 (1H, m, H6), 1.89 (1H, s (br), OH), 1.66 (3H, d, ³J = 6.2, H9), 1.44 (3H, s, CH₃), 1.33 (3H, s, CH₃).

Darstellung von (4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-4-[(2*R*)-oxiran-2-yl]-5-vinyl-1,3-dioxolan (73)⁷³



Zu einer Lösung von (72) (3.8g, 20mmol) in DCM (40ml) werden bei 0°C Dibutylzinnoxid (1.0g, 4mmol) und Triethylamin (3.0g, 30mmol) gegeben. Nach 20min Rühren bei RT wird bei 0°C portionsweise para-Toluolsulfonsäurechlorid (3.8g, 20mmol) zugegeben. Es wird 5h bei RT gerührt, über Celite filtriert, mit DCM nachgewaschen, getrocknet und eingedampft. Der erhaltene RS wird in THF (30ml) gelöst und bei 0°C zu einer Suspension von Natriumhydrid (1.2g, 30mmol) in THF (40ml) zugetropft. Nach 4h Rühren bei RT wird auf 0°C abgekühlt, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gequench und mit Et₂O und H₂O verdünnt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert, der organische Extrakt mit Brine gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel wird eingedampft. Man erhält nach Flashchromatographie (Pentan/Et₂O 2:1) (73) als farblose Flüssigkeit (3.3g, 19mmol, 97%).

C₉H₁₄O₃ (170.21) – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 5.99 (1H, ddd, ³J = 17.2 / 10.4 / 6.8, H2), 5.48 (1H, dt, ³J = 17.1, ⁴J = 1.2, H1), 5.35 (1H, dt, ³J = 10.4, ⁴J = 1.5, H1), 4.74 (1H, dd, ³J = ³J = 6.6, H3), 3.76 (1H, dd, ³J = ³J = 6.8, H4), 2.96 (1H, m, H5), 2.83 (1H, dd, ³J = 5.1 / 3.9, H6), 2.68 (1H, dd, ³J = 5.1 / 3.2, H6), 1.52 (3H, s, CH₃), 1.38 (3H, s, CH₃).

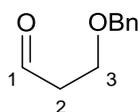
Umsetzung von (73) mit Z-Propenylmagnesiumbromid

Magnesiumspäne (2.9g, 120mmol) und Z-1-Brompropen (0.7g, 6mmol) werden in THF (20ml) vorgelegt und mit einigen Krümeln Iod versetzt. Nachdem die exotherme Reaktion startet wird weiteres Z-1-Brompropen (6.4g, 54mmol) in THF (30ml) gelöst so zugetropft, dass die Lösung nur leicht siedet. Nach 1.5h wird das Rühren beendet, um den vorhandenen FS absetzen zu lassen. Die überstehende Lösung wird mittels Kanüle entnommen und bei -78°C zu einer Lösung von Lithiumtetrachlorocuprat(II) (15ml, 1,5mmol, 0.1M in THF) in THF (120ml) zugetropft. Nach 30min Rühren wird eine Lösung von (73) (5.1g, 30mmol) in THF (20ml) zugetropft und das Gemisch auf RT erwärmt und über Nacht gerührt.

Quenchen mit gesättigter NH_4Cl -Lösung, Verdünnen mit Et_2O , Extrahieren mit Et_2O , Waschen der organischen Phase mit Brine, Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels sowie abschließende Flashchromatographie (Pentan/ Et_2O 4:1) ergeben (**74**) als blassgelbe Flüssigkeit (5.7g, 27mmol, 89%).

6.2.3 Versuche zu Kapitel 4.4

*Darstellung von 3-Benzyloxypropanal (154)*¹⁸²



Propan-1,3-diol (3.8g, 50mmol) wird in THF (100ml) vorgelegt, Natriumhydrid (2g, 50mmol, 60% in Mineralöl) bei 0°C zugegeben und das Gemisch für 30min bei RT gerührt. Bei 0°C werden Benzylbromid (7.7g, 45mmol) zugetropft und Tetrabutylammoniumiodid (0.9g, 2.5mmol) zugegeben. Nach 2h Rühren bei RT wird mit H_2O gequencht, mit EE extrahiert, das organische Extrakt mit Brine gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Flashchromatographie (Pentan/ Et_2O 1:1) ergibt zunächst 3-Benzyloxypropanol (5.4g, 32mmol, 66%).

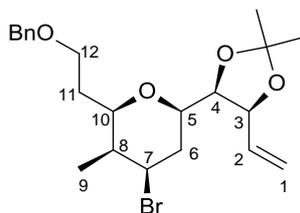
Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (2.1g, 17mmol) in DCM (20ml) werden bei -78°C nacheinander eine Lösung von DMSO (2.3g, 29mmol) in DCM (10ml) und eine Lösung des Propanols (2.3g, 14mmol) in DCM (10ml) zugetropft. Nach 1h Rühren wird Triethylamin (6.3g, 63mmol) zugegeben, auf RT erwärmt, mit DCM verdünnt und mit 1M KHSO_4 -Lösung angesäuert. Extraktion mit DCM, Waschen der organischen Phasen mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Trocknen sowie Säulenchromatographie (Pentan/ Et_2O 1:1) ergeben (**154**) als gelbes Öl (2.1g, 13mmol, 60% über 2 Stufen).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (164.20) – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 9.79 (1H, t, $^3\text{J} = 1.8$, H1), 7.28-7.40 (5H, m, C_6H_5), 4.54 (2H, s, CH_2Ph), 3.82 (2H, t, $^3\text{J} = 6.0$, H3), 2.88 (2H, td, $^3\text{J} = 6.0 / 1.8$, H2).

Umsetzung von (74) mit (154) und $MgBr_2 \cdot Et_2O/TMSBr$

Zu einer Lösung von (74) (70mg, 0.33mmol) und (154) (60mg, 0.36mmol) in DCM (5ml) werden bei 0°C nacheinander Magnesiumbromid-Diethyletherat (85mg, 0.33mmol) und Trimethylsilylbromid (103mg, 0.66mmol) gegeben. Nach Erwärmen auf RT wird über Nacht gerührt, mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gequenchet, mit DCM extrahiert, die organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Chromatographische Reinigung (Pentan/ Et_2O 4:1) ergibt als leicht verunreinigtes Hauptprodukt:

(2*R*,3*S*,4*R*,6*R*)-2-(2-Benzoyloxyethyl)-4-bromo-6-[(4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-methyl-tetrahydropyran (155) als farbloses Öl (36mg, 0.08mmol, 25%).



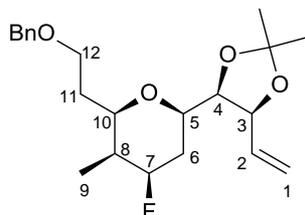
$C_{22}H_{31}BrO_4$ (439.38) – 1H -NMR ($CDCl_3$, 600MHz) 7.27-7.37 (5H, m, C_6H_5), 5.83 (1H, ddd, $^3J = 16.8 / 10.0 / 6.5$, H2), 5.34 (1H, dt, $^3J = 17.1$, $^4J = 1.5$, H1), 5.14 (1H, d, $^3J = 10.5$, H1), 4.64 (1H, dd, $^3J = 6.3$, H3), 4.44-4.51 (2H, m, CH_2Ph), 4.42 (1H, dt, $^3J = 12.8 / 4.3$, H7), 3.97 (1H, dd, $^3J = 8.4 / 6.3$, H4), 3.39-3.52 (1H, m, H10), 3.48-3.52 (2H, m, H12), 3.36 (1H, td, $^3J = 9.8 / 2.4$, H5), 2.20 (1H, dt, $^2J = 10.2$, $^3J = 2.8$, H6), 1.92-1.99 (2H, m, H6+H8), 1.78-1.85 (1H, m, H11), 1.60-1.66 (1H, m, H11), 1.45 (3H, s, CH_3), 1.36 (3H, s, CH_3), 1.07 (3H, d, $^3J = 6.9$, H9) – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 138.2 ($C_{ar,q}$), 133.6 (C2), 128.4 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 117.4 (C1), 108.7 (CMe_2), 79.2 (C4), 78.6 (C3), 76.6 (C10), 76.3 (C5), 73.0 (CH_2Ph), 66.9 (C12), 54.0 (C7), 39.7 (C8), 34.6 (C6), 33.9 (C11), 27.7 (CH_3), 25.3 (CH_3), 7.6 (C9) – IR 3374 (w (br)), 2984 (s), 2936 (s), 2869 (s), 1723 (w), 1496 (w), 1454 (m), 1381 (s), 1255 (m), 1216 (s), 1163 (m), 1100 (s), 1069 (s), 1028 (m), 1008 (m), 957 (w), 929 (w), 876 (s), 807 (w), 738 (s), 698 (s), 645 (w), 585 (w), 513 (w) – MS m/z (%) 424 (70), 301 (50), 231 (75), 141 (55), 137 (70), 127 (100) – HRMS m/z berechnet für $C_{22}H_{31}BrO_4$ 438.1403 – gefunden: 438.1404 – $[\alpha]_D^{20} = +43^\circ$ (c = 2.00, $CHCl_3$).

Zur Strukturaufklärung dienten HSQC- und HMBC-Experimente, die Konformationsanalyse erfolgte mittels NOESY-Messung: NOEs können u.a. zwischen H5/H6, H5/H7, H5/H10, H6/H7, H6/H9, H7/H8, H7/H10, H8/H9, H8/H11 und H9/H11 beobachtet werden.

Umsetzung von (74) mit (154) und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}/\text{AcOH}$

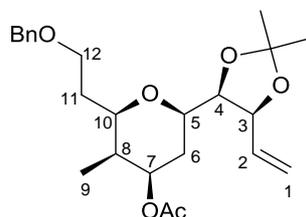
Zu einer Lösung von (74) (80mg, 0.38mmol) und (154) (63mg, 0.38mmol) in DCM (5ml) werden bei 0°C nacheinander Essigsäure (342mg, 5.7mmol) und Bortrifluorid-Diethyletherat (54mg, 0.38mmol) gegeben. Nach 1h Rühren wird mit Et_2O verdünnt, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gequenchet, mit Et_2O extrahiert, die organische Phase mit Brine gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Chromatographische Reinigung (Pentan/ Et_2O 4:1 → 1:4) ergibt folgende Fraktionen:

Fraktion 1: (2*R*,3*S*,4*R*,6*R*)-2-(2-Benzoyloxyethyl)-6-[(4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl]-4-fluoro-3-methyl-tetrahydropyran (156) als farbloses Öl (17mg, 0.04mmol, 10%).



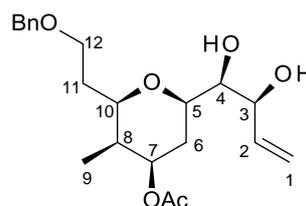
$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{FO}_4$ (378.48) – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 7.27-7.37 (5H, m, C_6H_5), 5.84 (1H, ddd, $^3\text{J} = 17.0 / 10.5 / 6.6$, H2), 5.34 (1H, dt, $^3\text{J} = 17.0$, $^4\text{J} = 1.5$, H1), 5.14 (1H, dt, $^3\text{J} = 10.5$, $^4\text{J} = 1.3$, H1), 4.72 (1H, ddt, $J_{\text{H,F}} = 48.7$, $^3\text{J} = 11.8 / 5.1$, H7), 4.65 (1H, dd, $^3\text{J} = ^3\text{J} = 6.4$, H3), 4.44-4.52 (2H, m, CH_2Ph), 4.00 (1H, dd, $^3\text{J} = 8.4 / 6.3$, H4), 3.51 (2H, dd, $^3\text{J} = 7.4 / 5.2$, H12), 3.44-3.48 (1H, m, H10), 3.31 (1H, tt, $^3\text{J} = 10.1$, $\text{J} = 1.9$, H5), 2.00-2.08 (2H, m), 1.78-1.87 (1H, m), 1.57-1.67 (2H, m), 1.45 (3H, s, CH_3), 1.36 (3H, s, CH_3), 0.90 (3H, d, $^3\text{J} = 6.8$, H9) – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 138.3 ($\text{C}_{\text{ar,q}}$), 133.6 (C2), 128.4 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 117.4 (C1), 108.7 (CMe_2), 91.5 (d, $J_{\text{C,F}} = 180.8$, C7), 79.3 (C4), 78.6 (C3), 74.3 (C5/C10), 73.7 (C5/C10), 73.1 (CH_2Ph), 66.9 (C12), 37.0 (C8), 32.9 (C6), 29.7 (C11), 27.7 (CH_3), 25.3 (CH_3), 5.2 (C9) – **IR** 3422 (m (br)), 2983 (s), 2935 (s), 1723 (s), 1649 (w), 1454 (m), 1373 (s), 1241 (s (br)), 1173 (w), 1102 (s), 1071 (m), 1027 (m), 930 (w), 875 (s), 739 (s), 715 (s), 699 (s), 615 (m), 515 (m) – **MS** m/z (%) 377 (100), 363 (37), 286 (43), 231 (41), 173 (36), 142 (54) – **HRMS** m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{FO}_4$ [M-H] 377.2123 – gefunden: 377.2124 – $[\alpha]_D^{20} = +27^\circ$ (c = 1.87, CHCl_3).

Fraktion 2: [(2*R*,3*S*,4*R*,6*R*)-2-(2-Benzyloxyethyl)-6-[(4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-methyl-tetrahydropyran-4-yl]acetat (**77a**)⁷³ als farbloses Öl (22mg, 0.05mmol, 12%)



$C_{24}H_{34}O_6$ (418.52) – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 7.27-7.37 (5H, m, C₆H₅), 5.84 (1H, ddd, ³J = 17.0 / 10.5 / 6.6, H2), 5.33 (1H, dt, ³J = 17.0, ⁴J = 1.5, H1), 5.13 (1H, dt, ³J = 10.5, ⁴J = 1.2, H1), 4.98 (1H, dt, ³J = 12.1 / 4.8, H7), 4.64 (1H, dd, ³J = ³J = 6.4, H3), 4.45-4.52 (2H, m, CH₂Ph), 3.99 (1H, dd, ³J = 8.5 / 6.3, H4), 3.46-3.57 (3H, m, H10+H12), 3.37-3.42 (1H, m, H5), 2.04 (3H, s, C(O)CH₃), 1.88-1.99 (2H, m), 1.77-1.85 (1H, m), 1.51-1.66 (2H, m), 1.44 (3H, s, CH₃), 1.35 (3H, s, CH₃), 0.89 (3H, d, ³J = 6.9, H9).

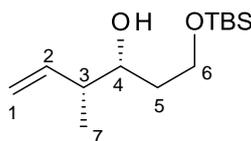
Fraktion 3: [(2*R*,3*S*,4*R*,6*R*)-2-(2-Benzyloxyethyl)-6-[(1*S*,2*S*)-1,2-dihydroxybut-3-enyl]-3-methyl-tetrahydropyran-4-yl]acetat (**77a***) als farbloses Öl (12mg, 0.03mmol, 6%).



$C_{21}H_{30}O_6$ (378.46) – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 7.28-7.37 (5H, m, C₆H₅), 5.92 (1H, ddd, ³J = 17.1 / 10.7 / 6.7, H2), 5.35 (1H, dd, ³J = 17.3, ⁴J = 1.3, H1), 5.28 (1H, d, ³J = 10.6, H1), 4.98 (1H, dt, ³J = 12.0 / 4.8, H7), 4.46-4.52 (2H, m, CH₂Ph), 4.23 (1H, dd, ³J = ³J = 6.1, H3), 3.62-3.66 (1H, m), 3.45-3.57 (4H, m), 2.06 (3H, s, C(O)CH₃), 1.92-2.03 (2H, m), 1.80-1.88 (1H, m), 1.60-1.69 (2H, m), 0.89 (3H, d, ³J = 6.9, H9).

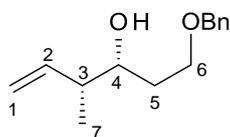
Umsetzung von (74) mit (154) und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} / \text{TMSOAc}$

Zu einer Lösung von (154) (60mg, 0.36mmol) in DCM (5ml) werden bei 0°C nacheinander, im Abstand von jeweils 5min, Bortrifluorid-Diethyletherat (47mg, 0.33mmol), (74) (70mg, 0.33mmol) und Trimethylsilylacetat (132mg, 1.0mmol) gegeben. Nach 2h Rühren wird mit Et_2O verdünnt, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gequenchet, mit Et_2O extrahiert, die organische Phase mit Brine gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Chromatographische Reinigung (Pentan/ Et_2O 4:1 → 1:4) ergibt, neben mehreren Mischfraktionen, (156) als farbloses Öl (35mg, 0.08mmol, 25%).

Darstellung von (3R,4R)-1-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-methyl-hex-5-en-3-ol (157-1)¹³⁹

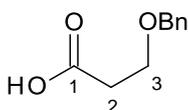
Zu einer Suspension von Kalium-tert-butylat (2.0g, 18mmol) in THF (50ml) wird bei -78°C *cis*-But-2-en (1.9g, 34mmol) gegeben und Butyllithium (11.6ml, 18mmol, 1.6M in Hexan) zugetropft. Nach Rühren bei -40°C für 15min wird auf -78°C abgekühlt, in Et_2O (25ml) gelöstes (-)-Ipc₂BOMe (Herstellung analog zur Synthese der Methoxyboran-Zwischenstufe für (140) mit (+)- α -Pinen (6g, 44mmol)) zugetropft, 30min gerührt und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3.12g, 22mmol) zugegeben. Anschließend wird in THF (20ml) gelöstes 3-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxypropanal (3.8g, 21mmol) zugetropft, 3h gerührt, auf 0°C erwärmt und 10% NaOH-Lösung (15ml) sowie 35% H_2O_2 -Lösung (6ml) zugegeben. Das Zweiphasengemisch wird für 1h unter RF gerührt, die wässrige Phase wird mit Et_2O extrahiert, die organische Phase mit H_2O und Brine gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Flashchromatographie des erhaltenen RS ergibt (157-1) als farbloses Öl (2.4g, 9.8mmol, 55%).

$\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ (244.45) – ¹H-NMR (CDCl_3 , 400MHz) 5.75 (1H, ddd, ³J = 18.0 / 10.3 / 7.7, H2), 5.02 (1H, dd, ³J = 17.2, ⁴J = 1.0, H1), 5.00 (1H, dd, ³J = 10.3, ⁴J = 0.9, H1), 3.86 (1H, dt, ²J = 10.0, ³J = 5.0, H6), 3.77 (1H, dt, ²J = 9.4, ³J = 4.0, H6), 3.64 (1H, dt, ³J = 7.9 / 2.3, H4), 3.37 (1H, s (br), OH), 2.23 (1H, m, H3), 1.62-1.70 (1H, m, H5), 1.53-1.61 (1H, m, H5), 1.03 (3H, d, ³J = 6.8, H7), 0.87 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.05 (6H, s, SiCH₃).

Darstellung von (3R,4R)-1-Benzyloxy-4-methyl-hex-5-en-3-ol (157-2)¹³⁸

(**157-2**) wird analog zu (**157-1**) aus 3-Benzyloxypropanal (**154**) (1.7g, 11mmol) hergestellt. Die chromatographische Reinigung (Pentan/Et₂O 4:1) ergibt (**157-2**) als farblose Flüssigkeit (1.1g, 5mmol, 56%).

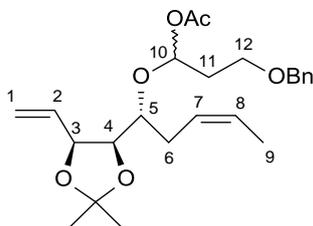
C₁₄H₂₀O₂ (220.31) – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 7.26-7.36 (5H, m, C₆H₅), 5.78 (1H, ddd, ³J = 17.9 / 10.2 / 7.4, H2), 5.03-5.10 (2H, m, H1), 4.52 (2H, s, CH₂Ph), 3.69-3.76 (1H, m), 3.62-3.69 (2H, m), 2.26 (1H, m, H3), 1.76-1.83 (1H, m, H5), 1.66-1.75 (1H, m, H5), 1.05 (3H, d, ³J = 6.8, H7).

Darstellung von 3-Benzyloxypropansäure (75)¹⁸³

Gemörsertes Chrom(VI)oxid (12.6g, 126mmol) wird in konzentrierter Schwefelsäure (12.6ml) vorgelegt und langsam mit H₂O (50ml) verdünnt. Die erhaltene Lösung wird langsam zu einer Lösung aus 3-Benzyloxypropanol (10.4g, 63mmol) in Aceton (150ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 30min gerührt, der FS wird abfiltriert, das Lösungsmittel eingedampft und der RS mit EE (100ml) versetzt. Die organische Phase wird mit H₂O (2mal) und Brine gewaschen, getrocknet und eingedampft. Säulenchromatographische Reinigung des RS ergibt (**75**) als farbloses Öl (7.4g, 41mmol, 66%), das über Nacht kristallisiert.

C₁₀H₁₂O₃ (188.20) – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 7.28-7.39 (5H, m, C₆H₅), 4.60 (2H, s, CH₂Ph), 3.80 (2H, t, ³J = 6.2, H3), 3.50 (2H, t, ³J = 6.2, H2).

Darstellung von [3-Benzoyloxy-1-[(Z,1R)-1-[(4R,5S)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl]pent-3-enoxy]propyl]acetat (76)⁷³



Zu einer Lösung von **(75)** (3.2g, 18mmol) in DCM (30ml) wird bei 0°C portionsweise DCC (3.7g, 18mmol) gegeben. Nach 15min Rühren wird in DCM (20ml) gelöster HAA (**74**) (3.2g, 15mmol) zugetropft, DMAP (0.2g, 1.5mmol) zugegeben, auf RT erwärmt und 5h gerührt. Der FS wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der RS chromatographisch gereinigt, um zunächst den entsprechenden Ester zu isolieren (5.2g, 14mmol, 92%). C₂₂H₃₀O₅ (374.47).

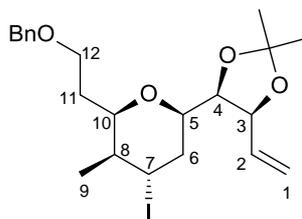
Zu einer Lösung des erhaltenen Esters (750mg, 1.9mmol) in DCM (10ml) wird bei -78°C DIBAL-H (3.8ml, 3.8mmol, 1M in DCM) zugetropft. Nach 30min Rühren werden Pyridin (450mg, 5.7mmol), DMAP (690mg, 5.7mmol) und Essigsäureanhydrid (1.2g, 11.3mmol) zugegeben und für 12h bei -78°C gerührt. Nach Erwärmen auf 0°C, Rühren für 1h, quenchen mit gesättigter NH₄Cl-Lösung und gesättigter Kalium-/Natriumtartrat-Lösung wird auf RT erwärmt, mit DCM verdünnt und für 1h gerührt. Extraktion mit DCM, Waschen des organischen Extrakts mit 1M KHSO₄-Lösung (2mal), gesättigter NaHCO₃-Lösung (3mal) und Brine sowie Trocknen der organischen Phase, Eindampfen des Lösungsmittels und Flashchromatographie (Pentan/Et₂O 4:1) ergibt **(76)** als farbloses Öl (770mg, 1.8mmol, 89% über 2 Stufen). Es handelt sich hierbei um ein 2:1-Gemisch der isomeren Acetale. Die analytischen Daten des Hauptisomers lauten:

C₂₄H₃₄O₈ (418.52) – ¹H-NMR (CDCl₃, 600MHz) 7.26-7.35 (5H, m, C₆H₅), 6.15 (1H, t, ³J = 5.5, CHOAc), 5.95 (1H, ddd, ³J = 17.0 / 10.7 / 5.5, H2), 5.54-5.60 (1H, m, H7/H8), 5.42-5.48 (1H, m, H7/H8), 5.35 (1H, dt, ³J = 17.1, ⁴J = 1.6, H1), 5.19 (1H, dt, ³J = 10.6, ⁴J = 1.4, H1), 4.60 (1H, dd, ³J = ³J = 6.4, H3), 4.46 (2H, d, ²J = 20.6, CH₂Ph), 4.11 (1H, dd, ³J = 7.4 / 6.6, H4), 3.74 (1H, dt, ³J = 7.6 / 4.3, H5), 3.46-3.55 (2H, m, H12), 2.48-2.53 (1H, m, H6), 2.41-2.47 (1H, m, H6), 2.01 (3H, s, C(O)CH₃), 1.95-1.99 (2H, m, H11), 1.62 (3H, d, ³J = 6.5, H9), 1.47 (3H, s, CH₃), 1.34 (3H, s, CH₃).

Umsetzung von (76) mit SnBr_4 / InBr_3 / $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ / LiI

Allgemeine Vorschrift: Zu einer Lösung von (76) wird bei angegebener Temperatur die Lewisäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird gerührt bis das Edukt vollständig verbraucht ist. Anschließend wird mit DCM verdünnt, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gequench, mit DCM extrahiert, die organische Phase getrocknet, das Lösungsmittel eingedampft und der RS chromatographisch gereinigt (Pentan/ Et_2O 4:1).

- a) Nach o.g. allgemeiner Vorschrift wird aus (76) (50mg, 0.12mmol) und SnBr_4 (115mg, 0.26mmol) in DCM (5ml) bei -78°C (155) als farbloses Öl (11mg, 0.03mmol, 21%) erhalten.
- b) Nach o.g. allgemeiner Vorschrift wird aus (76) (160mg, 0.38mmol) und SnBr_4 (200mg, 0.46mmol) in DCM/THF (15ml, 10:1) bei $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$ (155) als farbloses Öl (76mg, 0.17mmol, 45%) erhalten.
- c) Nach o.g. allgemeiner Vorschrift wird aus (76) (50mg, 0.12mmol) und InBr_3 (93mg, 0.26mmol) in DCM (5ml) bei 0°C (155) als farbloses Öl (30mg, 0.07mmol, 57%) erhalten.
- d) Nach o.g. allgemeiner Vorschrift wird aus (76) (150mg, 0.36mmol) und InBr_3 (153mg, 0.43mmol) in DCM (15ml) bei 0°C (155) als farbloses Öl (117mg, 0.27mmol, 74%) erhalten. Zusätzlich wird (77a) als Hauptbestandteil einer Nebenfraktion isoliert (~15mg, 0,03mmol, 10%).
- e) Nach o.g. allgemeiner Vorschrift wird aus (76) (170mg, 0.41mmol) und $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (212mg, 0.82mmol) in DCM (20ml) bei 0°C (155) als farbloses Öl (146mg, 0.33mmol, 82%) erhalten.
- f) Nach o.g. allgemeiner Vorschrift wird aus (76) (50mg, 0.12mmol) und LiI (70mg, 0.52mmol) in DCM (5ml) bei RT (*2R,3S,4S,6R*)-2-(2-Benzylxyethyl)-6-[(*4R,5S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl]-4-iodo-3-methyltetrahydropyran (*epi*⁴-158) als farbloses Öl (23mg, 0.05mmol, 39%) erhalten.



$C_{22}H_{31}IO_4$ (486.38) – **1H -NMR** ($CDCl_3$, 600MHz) 7.27-7.37 (5H, m, C_6H_5), 5.87 (1H, ddd, $^3J = 17.1 / 10.3 / 6.8$, H2), 5.37 (1H, dt, $^3J = 17.1$, $^4J = 1.4$, H1), 5.18 (1H, dt, $^3J = 10.4$, $^4J = 1.1$, H1), 4.61-4.66 (2H, m, H3+H7), 4.48-4.55 (2H, m, CH_2Ph), 4.12 (1H, dt, $^3J = 8.8 / 3.0$, H10), 4.01 (1H, dd, $^3J = 8.2 / 6.2$, H4), 3.80-3.85 (1H, m, H5), 3.50-3.57 (2H, m, H12), 2.00-2.06 (1H, m (br), H6), 1.89-1.96 (1H, m (br), H6), 1.73-1.82 (2H, m, H8+H11), 1.53-1.61 (1H, m, H11), 1.45 (3H, s, CH_3), 1.35 (3H, s, CH_3), 1.01 (3H, d, $^3J = 7.1$, H9) – **^{13}C -NMR** ($CDCl_3$, 400MHz) 138.4 ($C_{ar,q}$), 133.3 (C2), 128.4 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 117.8 (C1), 108.7 (CMe_2), 79.2 (C4), 78.6 (C3), 73.0 (CH_2Ph), 72.4 (C5/C10), 71.8 (C5/C10), 67.3 (C12), 40.4 (C8), 36.3 (C7), 33.5 (C6), 32.2 (C11), 27.7 (CH_3), 25.5 (CH_3), 13.5 (C9) – **IR** 3435 (m (br)), 2984 (s), 2931 (s), 2858 (s), 2360 (w), 1726 (m), 1646 (w), 1496 (w), 1454 (m), 1427 (w), 1380 (s), 1371 (s), 1261 (s), 1219 (m), 1158 (w), 1099 (s), 1067 (s), 1028 (s), 928 (m), 873 (m), 803 (s), 736 (m), 698 (s), 627 (w), 512 (w) – **MS** m/z (%) 471 (9), 301 (14), 283 (16), 217 (8), 141 (18), 137 (11), 98 (39), 91 (100) – **HRMS** m/z berechnet für $C_{22}H_{31}IO_4$ 486.1259 – gefunden: 486.1262 – $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$ (c = 1.40, $CHCl_3$).

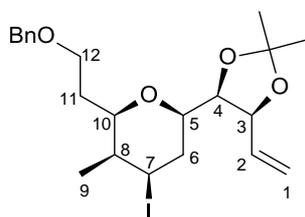
Die Konformationsanalyse erfolgte mittels **NOESY**-Messung: NOEs können u.a. zwischen H5/H6, H5/H10, H6/H7, H6/H9, H7/H8, H7/H9, H8/H9, H8/H10, H8/H11 und H9/H11 beobachtet werden.

Umsetzung von (76) mit I_2 in DCM

(76) (50mg, 0.12mmol) und 3Å M.S. werden in DCM (3ml) vorgelegt. Es wird bei $0^\circ C$ in DCM (3ml) gelöstes Iod (36mg, 0.13mmol) zugegeben und 1h gerührt. Quenchen mit H_2O , Extrahieren mit Et_2O , Waschen des organischen Extrakts mit gesättigter $Na_2S_2O_3$ -Lösung und Brine sowie Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels ergibt das Rohprodukt (40mg), das neben einigen Verunreinigungen hauptsächlich aus (158) und (74) (Verhältnis ~15:1) besteht.

Umsetzung von (76) mit I₂ in Toluol

(76) (50mg, 0.12mmol) und 3 Å M.S. werden in Toluol (3ml) vorgelegt. Es wird bei 0°C in Toluol (3ml) gelöstes Iod (36mg, 0.13mmol) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Infolge des unvollständigen Umsatzes (laut DC-Analyse) wird nochmals Iod (72mg, 0.26mmol) zugegeben und über Nacht gerührt. Quenchen mit H₂O, Extrahieren mit DCM, Waschen des organischen Extrakts mit gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung und Brine sowie Trocknen, Eindampfen des Lösungsmittels und Flashchromatographie ergibt (2*R*,3*S*,4*R*,6*R*)-2-(2-Benzoyloxyethyl)-6-[(4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl]-4-iodo-3-methyl-tetrahydropyran (158) als farbloses Öl (39mg, 0.08mmol, 67%).



C₂₂H₃₁IO₄ (486.38) – ¹H-NMR (CDCl₃, 600MHz) 7.27-7.37 (5H, m, C₆H₅), 5.82 (1H, ddd, ³J = 17.0 / 10.6 / 6.6, H2), 5.33 (1H, dt, ³J = 17.1, ⁴J = 1.5, H1), 5.13 (1H, dt, ³J = 10.5, ⁴J = 1.3, H1), 4.59-4.65 (2H, m, H3+H7), 4.44-4.52 (2H, m, CH₂Ph), 3.95 (1H, dd, ³J = 8.6 / 6.3, H4), 3.61-3.65 (1H, m, H10), 3.45-3.51 (2H, m, H12), 3.34-3.40 (1H, m, H5), 2.27 (1H, dt, ²J = 13.2, ³J = 3.0, H6), 2.11 (1H, dt, ²J = 13.2, ³J = 11.0, H6), 1.88-1.95 (1H, m (br), H8), 1.73-1.82 (1H, m, H11), 1.58-1.65 (1H, m, H11), 1.45 (3H, s, CH₃), 1.35 (3H, s, CH₃), 1.13 (3H, d, ³J = 6.9, H9) – ¹³C-NMR (CDCl₃, 400MHz) 138.3 (C_{ar,q}), 133.6 (C2), 128.4 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 117.4 (C1), 108.7 (CMe₂), 79.1 (C4), 78.6 (C3), 77.5 (C5/C10), 76.4 (C5/C10), 73.0 (CH₂Ph), 66.9 (C12), 40.3 (C8), 36.6 (C6), 34.4 (C11), 33.0 (C7), 27.7 (CH₃), 25.3 (CH₃), 10.3 (C9) – IR 3421 (m (br)), 2983 (s), 2934 (s), 2869 (s), 2362 (m), 1720 (m), 1647 (w), 1497 (w), 1454 (m), 1381 (m), 1253 (m), 1217 (m), 1158 (w), 1097 (m), 1028 (w), 956 (w), 928 (w), 876 (s), 739 (s), 699 (s), 668 (m), 576 (m), 513 (m) – MS m/z (%) 471 (9), 301 (42), 217 (18), 137 (31), 127 (15), 98 (35), 91 (100) – HRMS m/z berechnet für C₂₂H₃₁IO₄ 486.1262 – gefunden: 486.1262 – [α]_D²⁰ = +33° (c = 2.20, CHCl₃).

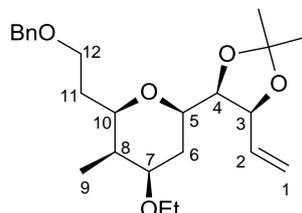
Die Konformationsanalyse erfolgte mittels NOESY-Messung: NOEs können u.a. zwischen H5/H6, H5/H7, H5/H10, H6/H7, H6/H9, H7/H8, H7/H10, H8/H9, H8/H11 und H9/H11 beobachtet werden.

Umsetzung von (76) mit MgI₂

Allgemeine Vorschrift: Zu einer Lösung von (76) im angegebenen Lösungsmittel(-gemisch) wird bei entsprechender Temperatur Magnesiumiodid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird gerührt bis das Edukt vollständig verbraucht ist. Anschließend wird mit DCM verdünnt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gequenchet, mit DCM extrahiert, die organische Phase getrocknet, das Lösungsmittel eingedampft und der RS chromatographisch gereinigt (Pentan/Et₂O 4:1).

- a) Nach o.g. allgemeiner Vorschrift wird aus (76) (55mg, 0.13mmol) und MgI₂ (72mg, 0.26mmol) in DCM (5ml) bei -78°C → 0°C (*epi*⁴-158) als farbloses Öl (31mg, 0.06mmol, 49%) erhalten.
- b) Nach o.g. allgemeiner Vorschrift werden aus (76) (200mg, 0.48mmol) und MgI₂ (267mg, 0.96mmol) in DCM/THF (20ml, 9:1) bei 0°C (158) (34mg, 0.07mmol, 15%) und (*epi*⁴-158) (140mg, 0.29mmol, 60%) als farblose Öle erhalten.
- c) Nach o.g. allgemeiner Vorschrift werden aus (76) (100mg, 0.24mmol) und MgI₂ (133mg, 0.48mmol) in DCM/Et₂O (15ml, 1:1) bei -40 → 0°C (158) (46mg, 0.09mmol, 40%) und (159) (57mg, 0.14mmol, 59%) als farblose Öle erhalten.
- d) Nach o.g. allgemeiner Vorschrift werden aus (76) (160mg, 0.38mmol) und MgI₂ (214mg, 0.76mmol) in DCM/Et₂O (20ml, 1:1) bei RT (158) (102mg, 0.21mmol, 55%), (*epi*⁴-158) (15mg, 0.03mmol, 8%) und (159) (29mg, 0.08mmol, 10%) als farblose Öle erhalten.
- e) Nach o.g. allgemeiner Vorschrift werden aus (76) (200mg, 0.48mmol) und MgI₂ (535mg, 1.92mmol) in DCM/Et₂O (20ml, 3:1) bei RT (158) (145mg, 0.30mmol, 62%), (*epi*⁴-158) (19mg, 0.04mmol, 8%) und (159) (19mg, 0.05mmol, 10%) als farblose Öle erhalten.

(2*R*,3*R*,4*R*,6*R*)-2-(2-Benzoyloxyethyl)-6-[(4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl]-4-ethoxy-3-methyl-tetrahydropyran (**159**)



$C_{24}H_{36}O_5$ (404.54) – 1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 7.26-7.37 (5H, m, C_6H_5), 5.87 (1H, ddd, $^3J = 17.0 / 10.6 / 6.6$, H2), 5.34 (1H, dt, $^3J = 17.0$, $^4J = 1.6$, H1), 5.13 (1H, dt, $^3J = 10.4$, $^4J = 1.2$, H1), 4.64 (1H, dd, $^3J = 6.3$, H3), 4.45-4.53 (2H, m, CH_2Ph), 3.99 (1H, dd, $^3J = 8.5 / 6.3$, H4), 3.40-3.55 (6H, m), 3.30-3.35 (1H, m, H5), 2.03 (1H, d, $^3J = 7.7$, H6), 1.88-1.95 (2H, m), 1.77-1.87 (1H, m), 1.57-1.66 (1H, m), 1.46 (3H, s, CH_3), 1.35 (3H, s, CH_3), 1.19 (3H, t, $^3J = 7.0$, CH_2CH_3), 0.84 (3H, d, $^3J = 6.9$, H9) – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 138.4 ($C_{ar,q}$), 134.0 (C2), 128.3 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 117.2 (C1), 108.5 (CMe_2), 79.5 (C4), 78.7 (C3), 77.5 (C7), 75.3 (C5/C10), 74.4 (C5/C10), 73.0 (CH_2Ph), 67.2 (C12), 62.5 (CH_2CH_3), 35.7 (C8), 33.3 (C6/C11), 29.8 (C6/C11), 27.7 (CH_3), 25.3 (CH_3), 15.4 (CH_2CH_3), 5.3 (C9) – IR 2977 (s), 2932 (s), 2869 (s), 1740 (m), 1455 (m), 1372 (m), 1247 (m), 1217 (m), 1167 (w), 1098 (s), 1028 (w), 957 (w), 927 (w), 875 (m), 804(m), 738 (s), 698 (s), 615 (w), 515 (w) – MS m/z (%) 404 (5), 389 (32), 231 (100), 212 (23), 155 (34), 125 (61) – HRMS m/z berechnet für $C_{24}H_{36}O_5$ 404.2557 – gefunden: 404.2557 – $[\alpha]_D^{20} = +43^\circ$ (c = 1.93, $CHCl_3$).

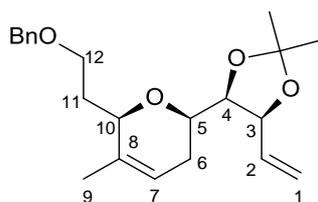
6.2.4 Versuche zu Kapitel 4.5

Die Versuche zur Substitution der halogenierten THPs mit Cäsium-, Kalium- und Tetrabutylammoniumacetat wurden nach folgender *allgemeiner Vorschrift* durchgeführt: Das THP (1eq.) wird zusammen mit dem Acetat (8eq.) und ggf. 18-Krone-6 (8eq.) im Lösungsmittel vorgelegt. Anschließend wird bei angegebener Temperatur für mindestens 6h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von H_2O (bei Toluol) oder gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung (alle anderen LM) gequencht. Verdünnen mit DCM, Extraktion mit DCM, Trocknen der organischen Phase, Eindampfen des LM und Flashchromatographie ergibt die isolierten Produkte.

- a) Nach o.g. allgemeiner Vorschrift werden aus (**155**) (80mg, 0.18mmol), CsOAc und 18-Krone-6 in Toluol bei 100°C (**161**) (50mg, 0.14mmol, 77%) und (**155**) (8mg, 0.02mmol, 10%) isoliert.
- b) Nach o.g. allgemeiner Vorschrift wird aus (**155**) (80mg, 0.18mmol) und CsOAc in DMF bei 180°C (**161**) (44mg, 0.12mmol, 68%) isoliert.
- c) Nach o.g. allgemeiner Vorschrift werden aus (**158**) (50mg, 0.10mmol), CsOAc und 18-Krone-6 in Toluol bei 100°C (**161**) (23mg, 0.06mmol, 64%) und (**162**) (in Spuren) isoliert.

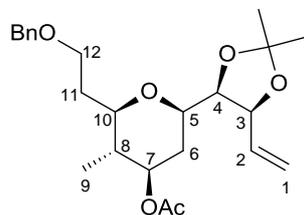
Die restlichen Versuche wurden anhand von DC-Analyse beurteilt. Auf eine Aufarbeitung der Reaktionsgemische und Isolierung der Komponenten wurde, angesichts der Tatsache, dass das gewünschte Zielprodukt in keinem der Fälle entsteht, verzichtet.

(2*R*,6*R*)-6-(2-Benzoyloxyethyl)-2-[(4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-methyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran (**161**)



$C_{22}H_{30}O_4$ (358.47) – 1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 7.27-7.37 (5H, m, C_6H_5), 5.89 (1H, ddd, $^3J = 17.0 / 10.7 / 6.5$, H2), 5.54 (1H, m, H7), 5.35 (1H, dt, $^3J = 16.8$, $^4J = 1.8$, H1), 5.15 (1H, dt, $^3J = 10.5$, $^4J = 1.8$, H1), 4.68 (1H, ddt, $^3J = 6.3$, $^4J = 1.2$, H3), 4.47-4.54 (2H, m, CH_2Ph), 4.05 (1H, d (br), $^3J = 9.6$, H10), 3.99 (1H, dd, $^3J = 8.9 / 6.3$, H4), 3.55-3.62 (2H, m, H12), 3.43-3.48 (1H, m, H5), 2.02-2.11 (3H, m), 1.62-1.70 (2H, m), 1.61 (3H, s (br), H9), 1.46 (3H, s, CH_3), 1.37 (3H, s, CH_3) – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 138.3 ($C_{ar,q}$), 134.5 (C8), 133.8 (C2), 128.3 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 120.0 (C7), 116.6 (C1), 108.5 (CMe_2), 79.8 (C4), 78.6 (C3), 74.1 (C5/C10), 73.0 (CH_2Ph), 71.6 (C5/C10), 67.1 (C12), 33.0 (C6/C11), 28.5 (C6/C11), 27.7 (CH_3), 25.4 (CH_3), 18.9 (C9) – IR 3441 (s (br)), 2986 (s), 2936 (s), 2882 (s), 1723 (s), 1646 (w), 1455 (m), 1372 (s), 1248 (w), 1217 (w), 1171 (w), 1100 (s (br)), 928 (m), 873 (s), 746 (s), 715 (w), 699 (s), 513 (m) – MS m/z (%) 358 (5), 343 (18), 231 (36), 223 (49), 203 (56), 149 (37), 139 (100) – HRMS m/z berechnet für $C_{22}H_{30}O_4$ 358.2139 – gefunden: 358.2142 – $[\alpha]_D^{20} = +15^\circ$ (c = 1.13, $CHCl_3$).

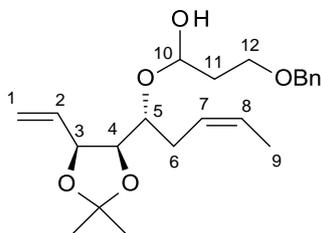
[(2*R*,3*R*,4*R*,6*R*)-2-(2-Benzoyloxyethyl)-6-[(4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-methyl-tetrahydropyran-4-yl]acetat (**162**)



$C_{24}H_{34}O_6$ (418.52) – 1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 7.27-7.37 (5H, m, C_6H_5), 5.87 (1H, ddd, $^3J = 17.0 / 10.5 / 6.6$, H2), 5.35 (1H, dt, $^3J = 17.2$, $^4J = 1.5$, H1), 5.16 (1H, dt, $^3J = 10.5$, $^4J = 1.2$, H1), 5.12 (1H, dt, $^3J = 2.8$, H7), 4.62 (1H, dd, $^3J = 6.4$, H3), 4.48-4.55 (2H, m, CH_2Ph), 3.94 (1H, dd, $^3J = 8.2 / 6.3$, H4), 3.54-3.64 (3H, m, H10+H12), 3.50 (1H, td, $^3J = 10.0 / 2.3$, H5), 2.08 (3H, s, $C(O)CH_3$), 2.00-2.05 (1H, m), 1.90-1.98 (1H, m), 1.53-1.62 (3H, m), 1.43 (3H, s, CH_3), 1.35 (3H, s, CH_3) 0.82 (3H, d, $^3J = 6.9$, H9).

Umsetzung von (158) mit $CsOAc$ und $AgBF_4$

(**158**) (39mg, 0.08mmol) und 3Å M.S. werden in DCM (3ml) vorgelegt. $CsOAc$ (46mg, 0.24mmol) und Silbertetrafluoroborat (16mg, 0.08mmol) werden zugegeben und das Reaktionsgemisch wird für 8h bei 50°C gerührt. Quenchen mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung, Extrahieren mit DCM, Trocknen der organischen Phase, Eindampfen des Lösungsmittels und Flashchromatographie des erhaltenen RS ergibt, neben Mischfraktionen aus Zersetzungsprodukten, 3-Benzoyloxy-1-[(*Z*,1*R*)-1-[(4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl]pent-3-enoxy]propan-1-ol als farbloses Öl (10mg, 0.03mmol, 33%).



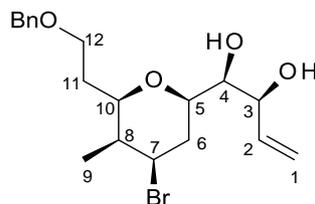
$C_{24}H_{32}O_5$ (376.49) – 1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 7.27-7.37 (5H, m, C_6H_5), 5.89 (1H, ddd, $^3J = 17.4 / 10.5 / 6.8$, H2), 5.50-5.64 (2H, m, H7+H8), 5.41 (1H, dt, $^3J = 17.3$, $^4J = 1.4$, H1), 5.33 (1H, dt, $^3J = 10.5$, $^4J = 1.3$, H1), 4.82 (1H, t, $^3J = 5.4$, H10), 4.50 (2H, s (br), CH_2Ph), 3.80 (1H, dd, $^3J = 9.0 / 6.9$, H3), 3.59 (2H, t, $^3J = 6.4$, H12), 3.43-3.48 (1H, m, H5), 3.17 (1H, t (br), $^3J = 8.8$, H4), 2.54-2.61 (1H, m (br), H6),

2.30-2.38 (1H, m, H6), 1.93-1.99 (2H, m, H11), 1.64 (3H, d, $^3J = 5.9$, H9), 1.23 (6H, s, CH₃).

Umsetzung von (155) mit Peroxidationen

- a) Tert-Butylhydroperoxid (0.02ml, 0.13mmol, 5.5M in Nonan) wird in THF (4ml) vorgelegt. Bei -78°C wird Butyllithium (0.08ml, 0.12mmol, 1.6M in Hexan) zugetropft. Die hergestellte Lösung wird zu einer Lösung von (155) (50mg, 0.11mmol) in THF (1ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 6h unter RF gerührt. Quenchen mit gesättigter Na₂S₂O₅-Lösung, Extrahieren mit Et₂O, Waschen des organischen Extrakts mit Brine, Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels ergeben das Rohprodukt.
- b) (155) (50mg, 0.11mmol) wird in EtOH vorgelegt. Es wird 0.1M NaOH/H₂O₂-Lösung (1.4ml, 0.14mmol) zugegeben und für 6h unter RF gerührt. Quenchen mit gesättigter Na₂S₂O₅-Lösung, Extrahieren mit EE, Waschen des organischen Extrakts mit Brine, Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels ergeben das Rohprodukt.

Die erhaltene Rohprodukte werden vereinigt und chromatographisch gereinigt (Pentan/Et₂O 1:2). Neben dem Edukt (155) wird (*1S,2S*)-1-[(*2R,4R,5S,6R*)-6-(2-Benzyloxyethyl)-4-bromo-5-methyl-tetrahydropyran-2-yl]but-3-ene-1,2-diol (155*) (45mg, 0.11mmol, 50%) als farbloses Öl erhalten.

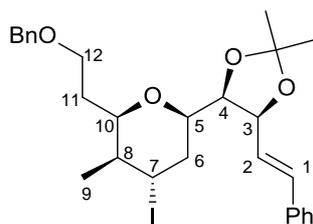


C₁₉H₂₇BrO₄ (399.32) – ¹H-NMR (CDCl₃, 600MHz) 7.28-7.36 (5H, m, C₆H₅), 5.91 (1H, ddd, $^3J = 17.1 / 10.7 / 6.6$, H2), 5.34 (1H, d, $^3J = 17.3$, H1), 5.27 (1H, d, $^3J = 10.5$, H1), 4.48 (2H, s (br), CH₂Ph), 4.42 (1H, dt, $^3J = 12.8 / 4.3$, H7), 4.22 (1H, s (br), H3), 3.63-3.66 (1H, m (br)), 3.54 (1H, t (br), $^3J = 6.1$), 3.48-3.53 (2H, m, H12), 3.39-3.43 (1H, m, H5), 2.36-2.63 (2H, s (br), OH), 2.23 (1H, dt, $^2J = 13.2$, $^3J = 2.8$, H6), 1.95-2.04 (2H, m, H6+H8), 1.81-1.87 (1H, m, H11), 1.63-1.68 (1H, m, H11), 1.07 (3H, d, $^3J = 6.9$, H9) – ¹³C-NMR (CDCl₃, 400MHz) 138.1 (C_{ar,q}), 136.4 (C2), 128.4 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 117.8 (C1), 79.4 (C4), 77.2 (C3), 74.8 (C10), 73.0 (C5), 73.0 (CH₂Ph), 66.7 (C12), 54.0 (C7), 39.5 (C8), 33.8 (C6/C11), 33.7 (C6/C11), 7.6 (C9) – IR 3428 (s (br)), 2977 (s), 2946 (s), 2866 (s), 1719 (m), 1644 (w), 1602 (w), 1496 (w), 1454 (w), 1390 (m), 1289 (m), 1176 (w), 1098 (s (br)), 1028 (w), 993 (w), 929

(w), 805 (w), 739 (s), 715 (w), 699 (s), 649 (w), 591 (m) – **MS** m/z (%) 398 (4), 389 (85), 341 (58), 307 (25), 301 (55), 292 (47), 283 (77), 263 (100) – **HRMS** m/z berechnet für $C_{19}H_{27}BrO_4$ 398.1087 – gefunden: 398.1084 – $[\alpha]_D^{20} = +37^\circ$ (c = 2.80, $CHCl_3$).

Umsetzung von (*epi*⁴-158) mit $Pd(dppe)_2$ und $PhI(OAc)_2$

(*epi*⁴-158) (35mg, 0.07mmol) wird in DCM (3ml) vorgelegt. Es werden $Pd(dppe)_2$ (65mg, 0.07mmol) und Phenylioddiacetat (46mg, 0.14mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 7h bei 50°C gerührt. Quenchen mit gesättigter $Na_2S_2O_5$ -Lösung, Extrahieren mit DCM, Trocknen der organischen Phase, Eindampfen des Lösungsmittels und Flashchromatographie (Pentan/ Et_2O 4:1) ergeben (2*R*,3*S*,4*S*,6*R*)-2-(2-Benzoyloxyethyl)-6-[(4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-[(*E*)-styryl]-1,3-dioxolan-4-yl]-4-iodo-3-methyl-tetrahydropyran (**165**) als farbloses Öl (12mg, 0.02, 30%).



$C_{28}H_{35}IO_4$ (562.48) – **¹H-NMR** ($CDCl_3$, 400MHz) 7.45 (2H, d, $^3J = 7.1$, C_6H_5), 7.22-7.33 (8H, m, C_6H_5), 6.72 (1H, d, $^3J = 15.8$, H1), 6.26 (1H, dd, $^3J = 15.8 / 7.5$, H2), 4.84 (1H, dd, $^3J = ^3J = 6.4$, H3), 4.66 (1H, dt (br), $^3J = ^3J = 2.7$, H7), 4.15 (2H, s, CH_2Ph), 4.06-4.19 (2H, m), 3.92-3.97 (1H, m, H5), 3.34-3.44 (2H, m, H12), 2.02-2.08 (1H, m (br)), 1.84-1.96 (3H, m), 1.73-1.80 (1H, m), 1.50 (3H, s, CH_3), 1.39 (3H, s, CH_3), 1.01 (3H, d, $^3J = 7.1$, H9) – **¹³C-NMR** ($CDCl_3$, 400MHz) 138.3 ($C_{ar,q}$), 136.6 ($C_{ar,q}$), 133.4 (C2), 128.6 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 124.4 (C1), 108.8 (CMe_2), 79.6 (C4), 78.9 (C3), 72.8 (C5/C10), 72.6 (CH_2Ph), 72.3 (C5/C10), 67.6 (C12), 40.4 (C8), 36.4 (C7), 33.4 (C6), 32.1 (C11), 27.6 (CH_3), 25.4 (CH_3), 13.5 (C9).

7 Literaturverzeichnis

- 1 *Bedürfnishierarchie - Definition und Erklärung*; Marktforschungsinstitut Dr. Villani & Partner; (<http://www.sdi-research.at/lexikon/beduerfnishierarchie.html>).
- 2 *Tollkirsche*; (<http://www.gifte.de/Giftpflanzen/Laien/tollkirsche.htm>).
- 3 *Shen nung pen Ts'ao king*; (http://www.uni-protokolle.de/Lexikon/Shen_nung_pen_Ts%B4ao_king.html).
- 4 Scholl, Reinhold, *Der Papyrus Ebers*, 2002, Univ.-Bibl.; (ISBN: 9783910108936).
- 5 Dieter Jaskolla (Biologische Bundesanstalt, Informationszentrum Phytomedizin und Bibliothek Berlin-Dahlem); *Der Pflanzenschutz vom Altertum bis zur Gegenwart*; Julius Kühn-Institut; 2006.
- 6 Roth, Klaus; **Chemie in unserer Zeit**, 2011, 45, 3, 202–218; (DOI: 10.1002/ciuz.201100552).
- 7 *Harnstoff/ Urea*; (<http://www.omikron-online.de/cyberchem/cheminfo/0249-lex.htm>).
- 8 *Indigo*; Gleissner, Nadine; (<http://daten.didaktikchemie.uni-bayreuth.de/umat/indigo/indigo.htm>).
- 9 *The History of Penicillin* | *eHow.com*; Russell, Lisa; (http://www.ehow.com/about_4626737_history-of-penicillin.html).
- 10 *Bartolomeo Gosio* - *InfoRapid Wissensportal*; (<http://de.inforapid.org/index.php?search=Bartolomeo%20Gosio>).
- 11 *19th Century Geek of the Week – Ernest Duchesne* | *The Incubator*; (<http://incubator.rockefeller.edu/?p=476>).
- 12 *Salvarsan*; (http://www.scientific.at/2010/roe_1009.htm).
- 13 *Gerhard Johannes Paul Domagk - Onmeda: Medizin & Gesundheit*; gofeminin.de GmbH; Koeln, 51149; Germany; (<http://www.onmeda.de/lexika/persoenlichkeiten/domagk.html>).
- 14 *Historie: Vor 75 Jahren wurde das Penicillin entdeckt - Wissen* | *STERN.DE*; (<http://www.stern.de/wissen/natur/forschung/historie-vor-75-jahren-wurde-das-penicillin-entdeckt-512417.html>).
- 15 *Tuberkulose - Infektionskrankheit Nummer eins* | *RP ONLINE*; (<http://www.rp-online.de/gesundheit/news/tuberkulose-infektionskrankheit-nummer-eins-1.565893>).
- 16 *Lexikon der Biologie > Antibiotika*; (<http://www.wissenschaft-online.de/abo/lexikon/bio/4027>).
- 17 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI); *Pharma-Daten 2011*.

- 18 Susanne Täuber (UFAG LABORATORIEN AG); *Den Pestiziden auf der Spur*; **Lebensmittel-Technologie** 06/11.
- 19 Kiermeier, Friedrich; **Z Lebensm Unters Forch**, 1973, 151, 3, 179–186; (DOI: 10.1007/BF01855115).
- 20 *Antibiotikum*; (<http://www.uni-protokolle.de/Lexikon/Antibiotikum.html>).
- 21 *antibiotika am Ribosom - riboworld.com*; (<http://riboworld.com/antib/antibindex.php>).
- 22 *ABR-Surveillance_I.KLARE*, Klare, I.; (<https://ars.rki.de/Download/2010-11-04-WS2010-2-1%20klare.pdf>).
- 23 *WHO | Global Health Observatory Data Repository*; WHO | World Health Organization; (<http://apps.who.int/ghodata/?vid=10012>).
- 24 Fugmann, Burkhard, *Rompp Lexikon Naturstoffe*, 1997, Georg Thieme Verlag; (ISBN: 3137499011).
- 25 Jansen, Rolf, et al.; **Liebigs Ann. Chem.**, 1995, 5, 867–872; (DOI: 10.1002/jlac.1995199505125).
- 26 Jansen, Rolf, et al.; **Liebigs Ann. Chem.**, 1994, 8, 759–773; (DOI: 10.1002/jlac.199419940802).
- 27 Jansen, Rolf, et al.; **Liebigs Ann./Recl.**, 1997, 8, 1725–1732; (DOI: 10.1002/jlac.199719970814).
- 28 Bollag, Daniel M.; **Cancer Research**, 1995, 55, 2325–2333.
- 29 *Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung – Pressemitteilungen*; Helmholtz Center for Infection Research; (http://www.helmholtz-hzi.de/de/presse_und_oeffentlichkeit/pressemitteilungen/ansicht/article/complete/hzi_molekuel_wird_krebsmedikament_in_den_usa/).
- 30 Jansen, Rolf, et al.; **Tetrahedron Letters**, 1985, 26, 49, 6031–6034; (DOI: 10.1016/S0040-4039(00)95117-7).
- 31 Irschik, H., et al.; **J. Antibiot.**, 1987, 40, 1, 7–13.
- 32 Jansen, Rolf, et al.; **Liebigs Ann. Chem.**, 1989, 2, 111–119; (DOI: 10.1002/jlac.198919890124).
- 33 Sensi, P.; **Rev Infect Dis**, 1983, 5 Suppl 3, S402-6.
- 34 Xu, M., et al.; **Journal of Bacteriology**, 2005, 187, 8, 2783–2792; (DOI: 10.1128/JB.187.8.2783-2792.2005).
- 35 Raviglione, M. C.; Snider, D. E.; Kochi, A.; **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, 1995, 273, 3, 220–226; (DOI: 10.1001/jama.1995.03520270054031).
- 36 Campbell, Elizabeth A., et al.; **EMBO J**, 2005, 24, 4, 674–682; (DOI: 10.1038/sj.emboj.7600499).
- 37 Römmele, Günter, et al.; **J. Antibiot.**, 1990, 43, 1, 88–91; (DOI: 10.7164/antibiotics.43.88).

- 38 Jansen, Rolf, et al.; **Liebigs Ann. Chem.**, 1989, 4, 309–313; (DOI: 10.1002/jlac.198919890155).
- 39 Jansen, Rolf, et al.; **Liebigs Ann. Chem.**, 1989, 3, 213–222; (DOI: 10.1002/jlac.198919890142).
- 40 Jansen, Rolf, et al.; **Liebigs Ann. Chem.**, 1990, 10, 975–988; (DOI: 10.1002/jlac.1990199001178).
- 41 Schummer, Dietmar; Irschik, Herbert; Höfle, Gerhard; **Liebigs Ann. Chem.**, 1993, 3, 293–304; (DOI: 10.1002/jlac.199319930150).
- 42 Smith, Amos B., et al.; **J. Am. Chem. Soc.**, 2009, *131*, 34, 12109–12111; (DOI: 10.1021/ja906115a).
- 43 Park, Su Ho; Lee, Hyo Won; **Bull. Korean Chem. Soc.**, 2008, *29*, 9, 1661–1662.
- 44 Gage, James R.; Evans, David A.; DeRussy, Donald T.; Paquette, Leo A., **Organic Syntheses, Diastereoselective Aldol Condensation Using a Chiral Oxazolidinone Auxiliary: (2*S**,3*S**)-3-Hydroxy-3-phenyl-2-methylpropanoic Acid**, 68; (DOI: 10.1002/0471264180.os068.11).
- 45 Evans, P. Andrew, et al.; **Angew. Chem. Int. Ed.**, 2004, *43*, 36, 4788–4791; (DOI: 10.1002/anie.200460612).
- 46 Trnka, Tina M.; Grubbs, Robert H.; **Acc. Chem. Res.**, 2001, *34*, 1, 18–29; (DOI: 10.1021/ar000114f).
- 47 Crimmins, Michael T.; Haley, Matthew W.; O'Bryan, Elizabeth A.; **Org. Lett.**, 2011, *13*, 17, 4712–4715; (DOI: 10.1021/ol201920j).
- 48 Brown, Herbert C.; Jadhav, Prabhakar K.; Bhat, Krishna S.; **J. Am. Chem. Soc.**, 1988, *110*, 5, 1535–1538; (DOI: 10.1021/ja00213a029).
- 49 Hosomi, Akira; Sakurai, Hideki; **J. Am. Chem. Soc.**, 1977, *99*, 5, 1673–1675; (DOI: 10.1021/ja00447a080).
- 50 Blakemore, Paul R., et al.; **Synlett**, 1998, 01, 26–28; (DOI: 10.1055/s-1998-1570).
- 51 Enev, Valentin S.; Kaehlig, Hanspeter; Mulzer, Johann; **J. Am. Chem. Soc.**, 2001, *123*, 43, 10764–10765; (DOI: 10.1021/ja016752q).
- 52 Myers, Andrew G., et al.; **J. Am. Chem. Soc.**, 1997, *119*, 28, 6496–6511; (DOI: 10.1021/ja970402f).
- 53 Smith, Amos B.; Fox, Richard J.; Vanecko, John A.; **Org. Lett.**, 2005, 7, 14, 3099–3102; (DOI: 10.1021/ol051119l).
- 54 Smith, Amos B., et al.; **Tetrahedron**, 2011, *67*, 51, 9809–9828; (DOI: 10.1016/j.tet.2011.09.035).
- 55 Jacobsen, Eric N.; Jamison, Timothy F.; Dosstter, Alexander G.; **Angew. Chem.**, 1999, *111*, 16, 2549–2552.

- 56 Danishefsky, S.; Kitahara, T.; **J. Am. Chem. Soc.**, 1974, *96*, 25, 7807–7808; (DOI: 10.1021/ja00832a031).
- 57 Krug, Olga, *Studien zur Totalsynthese der Sorangicine* (Dissertation).
- 58 Belayneh, Kumeneger Debalike, *Progress towards the total synthesis of sorangicin A* (Dissertation).
- 59 Schinzer, Dieter; Schulz, Claudia; Krug, Olga; **Synlett**, 2004, *15*, 2689–2692; (DOI: 10.1055/s-2004-835661).
- 60 Northrup, A. B.; **Science**, 2004, *305*, 5691, 1752–1755; (DOI: 10.1126/science.1101710).
- 61 Ferrier, Robert J., **Top. Curr. Chem.**, *Substitution-with-Allylic-Rearrangement Reactions of Glycal Derivatives*, *215*, 153–175; (DOI: 10.1007/3-540-44422-X_7).
- 62 Mitsunobu, Oyo; **Synthesis**, 1981, *01*, 1–28; (DOI: 10.1055/s-1981-29317).
- 63 Mohapatra, Debendra K., et al.; **Chem. Eur. J.**, 2010, *16*, 7, 2072–2078; (DOI: 10.1002/chem.200902999).
- 64 Brown, Herbert C.; Bhat, Krishna S.; **J. Am. Chem. Soc.**, 1986, *108*, 19, 5919–5923; (DOI: 10.1021/ja00279a042).
- 65 Crimmins, Michael T.; Haley, Matthew W.; **Org. Lett.**, 2006, *8*, 19, 4223–4225; (DOI: 10.1021/ol061339e).
- 66 Evans, David A., et al.; **Org. Lett.**, 2002, *4*, 7, 1127–1130; (DOI: 10.1021/ol025553o).
- 67 Racherla, Uday S.; Brown, Herbert C.; **J. Org. Chem.**, 1991, *56*, 1, 401–404; (DOI: 10.1021/jo00001a072).
- 68 Gao, Yun, et al.; **J. Am. Chem. Soc.**, 1987, *109*, 19, 5765–5780; (DOI: 10.1021/ja00253a032).
- 69 Smith, Amos B.; Fox, Richard J.; **Org. Lett.**, 2004, *6*, 9, 1477–1480; (DOI: 10.1021/ol049644s).
- 70 Smith, Amos B.; Dong, Shuzhi; **Org. Lett.**, 2009, *11*, 5, 1099–1102; (DOI: 10.1021/ol802942j).
- 71 Suzuki, Masaaki, et al.; **Tetrahedron**, 1990, *46*, 13-14, 4809–4822; (DOI: 10.1016/S0040-4020(01)85596-4).
- 72 Michaelis, Lars, *Synthese des Dioxabicyclooctanfragmentes der Sorangicine und Studien zur Konstruktion des E,Z,Z-Triensystems* (Dissertation).
- 73 Srihari, P.; Kumaraswamy, B.; Yadav, J.S; **Tetrahedron**, 2009, *65*, 32, 6304–6309; (DOI: 10.1016/j.tet.2009.06.035).
- 74 Jaber, James J.; Mitsui, Kazuhiko; Rychnovsky, Scott D.; **J. Org. Chem.**, 2001, *66*, 13, 4679–4686; (DOI: 10.1021/jo010232w).
- 75 Hart, Donald W.; Blackburn, Thomas F.; Schwartz, Jeffrey; **J. Am. Chem. Soc.**, 1975, *97*, 3, 679–680; (DOI: 10.1021/ja00836a056).

-
- 76 Miyaura, Norio; Suzuki, Akira; **Chem. Rev.**, 1995, 95, 7, 2457–2483; (DOI: 10.1021/cr00039a007).
- 77 Still, W.Clark; Gennari, Cesare; **Tetrahedron Letters**, 1983, 24, 41, 4405–4408; (DOI: 10.1016/S0040-4039(00)85909-2).
- 78 Stille, John K.; **Angew. Chem. Int. Ed.**, 1986, 25, 6, 508–524; (DOI: 10.1002/anie.198605081).
- 79 Li, Peng; Xu, Jie-Cheng; **Tetrahedron**, 2000, 56, 41, 8119–8131; (DOI: 10.1016/S0040-4020(00)00657-8).
- 80 Scholl, Matthias, et al.; **Org. Lett.**, 1999, 1, 6, 953–956; (DOI: 10.1021/ol990909q).
- 81 Garber, Steven B., et al.; **J. Am. Chem. Soc.**, 2000, 122, 34, 8168–8179; (DOI: 10.1021/ja001179g).
- 82 Prins, H.J; **Proceedings of the Section of sciences**, Koninklijke Nederlandse akademie van wetenschappen, 1919, 22, 51–56.
- 83 Hanschke, Ernst; **Chem. Ber.**, 1955, 88, 7, 1053–1061; (DOI: 10.1002/cber.19550880718).
- 84 Olier, Clarisse, et al.; **Tetrahedron**, 2010, 66, 2, 413–445; (DOI: 10.1016/j.tet.2009.10.069).
- 85 Crane, Erika A.; Scheidt, Karl A.; **Angew. Chem.**, 2010, 122, 45, 8494–8505; (DOI: 10.1002/ange.201002809).
- 86 Kaskar, Bashir, et al.; **Synthesis**, 1990, 11, 1031–1032; (DOI: 10.1055/s-1990-27085).
- 87 Wittig, Georg; Geissler, Georg; **Liebigs Ann. Chem.**, 1953, 580, 1, 44–57; (DOI: 10.1002/jlac.19535800107).
- 88 Wittig, Georg; Schöllkopf, Ulrich; **Chem. Ber.**, 1954, 87, 9, 1318–1330; (DOI: 10.1002/cber.19540870919).
- 89 Harcken, Christian; Martin, Stephen F.; **Org. Lett.**, 2001, 3, 22, 3591–3593; (DOI: 10.1021/ol016729+).
- 90 Chang, Shuh-Kuen; Paquette, Leo A.; **Synlett**, 2005, 19, 2915–2918; (DOI: 10.1055/s-2005-918960).
- 91 Railton, Craig J.; Clive, Derrick L.J; **Carbohydrate Research**, 1996, 281, 1, 69–77; (DOI: 10.1016/0008-6215(95)00329-0).
- 92 Maryanoff, Bruce E.; Reitz, Allen B.; **Chem. Rev.**, 1989, 89, 4, 863–927; (DOI: 10.1021/cr00094a007).
- 93 Hsu, Day-Shin; Liao, Chun-Chen; **Org. Lett.**, 2007, 9, 22, 4563–4565; (DOI: 10.1021/ol702062p).
- 94 Cox, Catherine M.; Whiting, Donald A.; **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, 1991, 8, 1907; (DOI: 10.1039/P19910001907).

-
- 95 Wang, Qian, et al.; **Chem. Eur. J.**, 2003, 9, 2, 570–574; (DOI: 10.1002/chem.200390061).
- 96 Tarnowski, Andrej, et al.; **Eur. J. Org. Chem.**, 2005, 6, 1129–1141; (DOI: 10.1002/ejoc.200400671).
- 97 Moon, Hyung Ryong, et al.; **Tetrahedron: Asymmetry**, 2002, 13, 11, 1189–1193; (DOI: 10.1016/S0957-4166(02)00316-6).
- 98 Wadsworth, William S.; Emmons, William D.; **J. Am. Chem. Soc.**, 1961, 83, 7, 1733–1738; (DOI: 10.1021/ja01468a042).
- 99 Peterson, Donald John; **J. Org. Chem.**, 1968, 33, 2, 780–784; (DOI: 10.1021/jo01266a061).
- 100 Baudin, Jean Bernard, et al.; **Tetrahedron Letters**, 1991, 32, 9, 1175–1178; (DOI: 10.1016/S0040-4039(00)92037-9).
- 101 Paterson, Ian; Yeung, Kap-Sun; Smaill, Jeff B.; **Synlett**, 1993, 1993, 10, 774–776; (DOI: 10.1055/s-1993-22605).
- 102 Claridge, Timothy D. W., et al.; **Org. Lett.**, 2008, 10, 23, 5437–5440; (DOI: 10.1021/ol802212e).
- 103 Duarte, Carolina de Mattos, et al.; **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2004, 23, 4-5, 363–369; (DOI: 10.1016/j.ejps.2004.08.011).
- 104 Ghorai, Prasanta, et al.; **J. Med. Chem.**, 2008, 51, 22, 7193–7204; (DOI: 10.1021/jm800841w).
- 105 Colombo, Maria I., et al.; **Tetrahedron: Asymmetry**, 2003, 14, 6, 717–725; (DOI: 10.1016/S0957-4166(03)00082-X).
- 106 Zhong, Yong-Li; Shing, Tony K. M.; **J. Org. Chem.**, 1997, 62, 8, 2622–2624; (DOI: 10.1021/jo9621581).
- 107 Fargeas, Valérie, et al.; **Eur. J. Org. Chem.**, 2008, 10, 1681–1688; (DOI: 10.1002/ejoc.200701183).
- 108 Ramachandran, P. Veeraraghavan; Pratihari, Debarshi; Biswas, Debanjan; **Chem. Commun.**, 2005, 15, 1988; (DOI: 10.1039/b418996e).
- 109 Keck, Gary E.; Boden, Eugene P.; **Tetrahedron Letters**, 1984, 25, 3, 265–268; (DOI: 10.1016/S0040-4039(00)99857-5).
- 110 Nagaiah, K., et al.; **Tetrahedron Letters**, 2007, 48, 40, 7173–7176; (DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.07.191).
- 111 Choi, Hwan Geun, et al.; **Tetrahedron Letters**, 2010, 51, 38, 4942–4946; (DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.07.122).
- 112 Marco-Contelles, José; Opazo, Elsa de; **J. Org. Chem.**, 2002, 67, 11, 3705–3717; (DOI: 10.1021/jo0111107).
- 113 Gung, Benjamin W., **Organic Reactions**, *Additions of Allyl, Allenyl, and Propargylstannanes to Aldehydes and Imines*, 64; (DOI: 10.1002/0471264180.or064.01).

- 114 Crimmins, Michael T.; Long, Alan; **Org. Lett.**, 2005, 7, 19, 4157–4160; (DOI: 10.1021/ol0515107).
- 115 Roush, William R.; Walts, Alan E.; Hoong, Lee K.; **J. Am. Chem. Soc.**, 1985, 107, 26, 8186–8190; (DOI: 10.1021/ja00312a062).
- 116 Roush, William R., et al.; **J. Org. Chem.**, 1990, 55, 13, 4109–4117; (DOI: 10.1021/jo00300a031).
- 117 Brown, Herbert C., et al.; **J. Am. Chem. Soc.**, 1990, 112, 6, 2389–2392; (DOI: 10.1021/ja00162a047).
- 118 Jephcote, Vincent J.; Thomas, Eric J.; **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, 1991, 2, 429; (DOI: 10.1039/P19910000429).
- 119 Furlani, Donatella, et al.; **Journal of Organometallic Chemistry**, 1988, 341, 1-3, 345–356; (DOI: 10.1016/0022-328X(88)89088-0).
- 120 Uno, Hidemitsu; **Bull. Chem. Soc. Jpn.**, 1986, 59, 8, 2471–2479; (DOI: 10.1246/bcsj.59.2471).
- 121 Hoffmann, Reinhard W.; Landmann, Bernd; **Tetrahedron Letters**, 1983, 24, 31, 3209–3212; (DOI: 10.1016/S0040-4039(00)88137-X).
- 122 Hoffmann, Reinhard W.; Landmann, Bernd; **Chem. Ber.**, 1986, 119, 3, 1039–1053; (DOI: 10.1002/cber.19861190324).
- 123 Hoffmann, Reinhard W.; Landmann, Bernd; **Chem. Ber.**, 1986, 119, 6, 2013–2024; (DOI: 10.1002/cber.19861190622).
- 124 Hoffmann, Reinhard W.; Jens Wolff, J.; **Chem. Ber.**, 1991, 124, 3, 563–569; (DOI: 10.1002/cber.19911240323).
- 125 Pietruszka, Jörg; Schöne, Niklas; **Angew. Chem. Int. Ed.**, 2003, 42, 45, 5638–5641; (DOI: 10.1002/anie.200352210).
- 126 Pietruszka, Jörg; Schöne, Niklas; **Synthesis**, 2006, 1, 24–30; (DOI: 10.1055/s-2005-921756).
- 127 Pietruszka, Jörg; Frey, Wolfgang; Fernández, Enrique; **J. Org. Chem.**, 2010, 75, 16, 5580–5589; (DOI: 10.1021/jo1008959).
- 128 Bishop, Martina, et al.; **Synthesis**, 2008, 15, 2488–2490; (DOI: 10.1055/s-2008-1067174).
- 129 Matteson, Donald S.; Ray, Rahul; **J. Am. Chem. Soc.**, 1980, 102, 25, 7590–7591; (DOI: 10.1021/ja00545a046).
- 130 Roush, William R., et al.; **J. Am. Chem. Soc.**, 1986, 108, 12, 3422–3434; (DOI: 10.1021/ja00272a043).
- 131 Trost, Barry M.; Papillon, Julien P. N.; Nussbaumer, Thomas; **J. Am. Chem. Soc.**, 2005, 127, 50, 17921–17937; (DOI: 10.1021/ja055967n).
- 132 Omura, Kanji; Swern, Daniel; **Tetrahedron**, 1978, 34, 11, 1651–1660; (DOI: 10.1016/0040-4020(78)80197-5).

- 133 Jasti, Ramesh; Rychnovsky, Scott D.; **J. Am. Chem. Soc.**, 2006, *128*, 41, 13640–13648; (DOI: 10.1021/ja064783l).
- 134 Crosby, Stuart R., et al.; **Org. Lett.**, 2002, *4*, 4, 577–580; (DOI: 10.1021/ol010285o).
- 135 Roush, William R.; Dilley, Garrett J.; **Synlett**, 2001, Special Issue, 955–959; (DOI: 10.1055/s-2001-14632).
- 136 Lolkema, Lucie D.M, et al.; **Tetrahedron**, 1994, *50*, 24, 7115–7128; (DOI: 10.1016/S0040-4020(01)85238-8).
- 137 Kataoka, Kazuhide, et al.; **Tetrahedron**, 2006, *62*, 11, 2471–2483; (DOI: 10.1016/j.tet.2005.12.054).
- 138 Smith, Amos B., et al.; **J. Am. Chem. Soc.**, 1999, *121*, 45, 10468–10477; (DOI: 10.1021/ja992134m).
- 139 N'Zoutani, Marie-Ange; Pancrazi, Ange; Ardisson, Janick; **Synlett**, 2001, *6*, 769–772; (DOI: 10.1055/s-2001-14601).
- 140 Rychnovsky, Scott D.; Hu, Yueqing; Ellsworth, Bruce; **Tetrahedron Letters**, 1998, *39*, 40, 7271–7274; (DOI: 10.1016/S0040-4039(98)01586-X).
- 141 Kopecky, David J.; Rychnovsky, Scott D.; **J. Org. Chem.**, 2000, *65*, 1, 191–198; (DOI: 10.1021/jo991452l).
- 142 Jasti, Ramesh; Vitale, Justin; Rychnovsky, Scott D.; **J. Am. Chem. Soc.**, 2004, *126*, 32, 9904–9905; (DOI: 10.1021/ja046972e).
- 143 Vitale, Justin P., et al.; **Org. Lett.**, 2005, *7*, 15, 3255–3258; (DOI: 10.1021/ol051039h).
- 144 van Orden, Lori J.; Patterson, Brian D.; Rychnovsky, Scott D.; **J. Org. Chem.**, 2007, *72*, 15, 5784–5793; (DOI: 10.1021/jo070901r).
- 145 Pei, Zhichao; Dong, Hai; Ramström, Olof; **J. Org. Chem.**, 2005, *70*, 17, 6952–6955; (DOI: 10.1021/jo050650r).
- 146 Cai, Ye; Ling, Chang-Chun; Bundle, David R.; **J. Org. Chem.**, 2009, *74*, 2, 580–589; (DOI: 10.1021/jo801927k).
- 147 Binkley, Roger W.; **Journal of Carbohydrate Chemistry**, 1994, *13*, 1, 111–123; (DOI: 10.1080/07328309408009181).
- 148 Luo, Shun-Yuan, et al.; **J. Org. Chem.**, 2006, *71*, 3, 1226–1229; (DOI: 10.1021/jo051518u).
- 149 Zurwerra, Didier; Gertsch, Jürg; Altmann, Karl-Heinz; **Org. Lett.**, 2010, *12*, 10, 2302–2305; (DOI: 10.1021/ol100665m).
- 150 Lyons, Thomas W.; Sanford, Melanie S.; **Chem. Rev.**, 2010, *110*, 2, 1147–1169; (DOI: 10.1021/cr900184e).
- 151 Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S.; **J. Am. Chem. Soc.**, 2000, *122*, 31, 7596–7597; (DOI: 10.1021/ja001825b).

- 152 Uyanik, Muhammet; Akakura, Matsujiro; Ishihara, Kazuaki; **J. Am. Chem. Soc.**, 2009, *131*, 1, 251–262; (DOI: 10.1021/ja807110n).
- 153 Nicolaou, K. C., et al.; **J. Am. Chem. Soc.**, 2002, *124*, 10, 2233–2244; (DOI: 10.1021/ja012126h).
- 154 Ochiai, Masahito, et al.; **J. Am. Chem. Soc.**, 2005, *127*, 35, 12244–12245; (DOI: 10.1021/ja0542800).
- 155 Yamamoto, Yukiharu; Togo, Hideo; **Synlett**, 2006, 5, 798–800; (DOI: 10.1055/s-2006-933120).
- 156 Uyanik, M., et al.; **Science**, 2010, 328, 5984, 1376–1379; (DOI: 10.1126/science.1188217).
- 157 Uyanik, Muhammet; Fukatsu, Ryota; Ishihara, Kazuaki; **Org. Lett.**, 2009, *11*, 15, 3470–3473; (DOI: 10.1021/ol9013188).
- 158 Ariafard, Alireza; Lin, Zhenyang; **Organometallics**, 2006, 25, 16, 4030–4033; (DOI: 10.1021/om060236x).
- 159 Hills, Ivory D.; Netherton, Matthew R.; Fu, Gregory C.; **Angew. Chem. Int. Ed.**, 2003, 42, 46, 5749–5752; (DOI: 10.1002/anie.200352858).
- 160 Munro-Leighton, Colleen, et al.; **Organometallics**, 2011, 30, 10, 2646–2649; (DOI: 10.1021/om200221r).
- 161 Collman, James P.; Brauman, John I.; Madonik, Alex M.; **Organometallics**, 1986, 5, 2, 310–322; (DOI: 10.1021/om00133a600).
- 162 Vaska, L.; DiLuzio, John W.; **J. Am. Chem. Soc.**, 1961, 83, 12, 2784–2785; (DOI: 10.1021/ja01473a054).
- 163 Chen, Guoshu; Chan, Albert S.C; Kwong, Fuk Yee; **Tetrahedron Letters**, 2007, 48, 3, 473–476; (DOI: 10.1016/j.tetlet.2006.11.036).
- 164 Heck, R. F.; Nolley, J. P.; **J. Org. Chem.**, 1972, 37, 14, 2320–2322; (DOI: 10.1021/jo00979a024).
- 165 Lee, Mei Tsu; Foxman, Bruce M.; Rosenblum, Myron; **Organometallics**, 1985, 4, 3, 539–547; (DOI: 10.1021/om00122a019).
- 166 Anderson, Thomas J.; Jones, Gavin D.; Vicic, David A.; **J. Am. Chem. Soc.**, 2004, *126*, 26, 8100–8101; (DOI: 10.1021/ja0483903).
- 167 Csok, Zsolt, et al.; **J. Am. Chem. Soc.**, 2008, *130*, 26, 8156–8157; (DOI: 10.1021/ja8025938).
- 168 Miwa, Kazuhiro; Aoyama, Toyohiko; Shioiri, Takayuki; **Synlett**, 1994, 2, 107–108; (DOI: 10.1055/s-1994-22755).
- 169 Chandra, Girish, et al.; **Org. Lett.**, 2012, *14*, 8, 2134–2137; (DOI: 10.1021/ol300667q).
- 170 Ghosh, Arun K.; Ren, Guo-Bao; **J. Org. Chem.**, 2012, 77, 5, 2559–2565; (DOI: 10.1021/jo202631e).

-
- 171 Argyropoulos, Nikolaos G.; Panagiotidis, Theodoros D.; Gallos, John K.; **Tetrahedron: Asymmetry**, 2006, 17, 5, 829–836; (DOI: 10.1016/j.tetasy.2006.02.006).
- 172 Nyhlén, Jonas; Eriksson, Lars; Bäckvall, Jan-E; **Chirality**, 2008, 20, 1, 47–50; (DOI: 10.1002/chir.20479).
- 173 Nader, Franz W.; Brecht, Angelika; Kreis, Siegfried; **Chem. Ber.**, 1986, 119, 4, 1196–1207; (DOI: 10.1002/cber.19861190410).
- 174 Ivanova, N. A., et al.; **Russ. J. Org. Chem.**, 2006, 42, 11, 1701–1705; (DOI: 10.1134/S1070428006110169).
- 175 Jana, Ranjan, et al.; **Org. Lett.**, 2012, 14, 16, 4074–4077; (DOI: 10.1021/ol3016989).
- 176 Marchetti, M., et al.; **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, 2008, 288, 1-2, 103–108; (DOI: 10.1016/j.molcata.2008.03.025).
- 177 Davies, Stephen G., et al.; **Tetrahedron**, 2009, 65, 49, 10192–10213; (DOI: 10.1016/j.tet.2009.09.104).
- 178 de Lemos, Elsa, et al.; **Chem. Eur. J.**, 2008, 14, 35, 11092–11112; (DOI: 10.1002/chem.200801478).
- 179 Ramachandran, P. Veeraraghavan; Pratihari, Debarshi; Biswas, Debanjan; **Chem. Commun.**, 2005, 15, 1988; (DOI: 10.1039/b418996e).
- 180 Russell, Glen A.; Ngoviwatthai, Preecha; Tashtoush, Hasan I.; **Organometallics**, 1988, 7, 3, 696–702; (DOI: 10.1021/om00093a020).
- 181 Pavlik, Christopher, et al.; **Org. Lett.**, 2009, 11, 16, 3722–3725; (DOI: 10.1021/ol9013427).
- 182 Gennari, Cesare; Cozzi, Pier Giorgio; **J. Org. Chem.**, 1988, 53, 17, 4015–4021; (DOI: 10.1021/jo00252a025).
- 183 Raker, Joseph, et al.; **J. Heterocyclic Chem.**, 2012, 49, 1, 221–226; (DOI: 10.1002/jhet.878).

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Mario Walter
geboren am	29.02.1984
in	Lutherstadt Wittenberg
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulische und wissenschaftliche Ausbildung

1990 – 1994	Grundschule Cobbelsdorf
1994 – 2003	Allgemeine Hochschulreife (Abitur) Albert-Schweitzer-Gymnasium Coswig/Anhalt
10/2003 – 09/2008	Diplom-Ingenieur (Studiengang: Molekulare und Strukturelle Produktgestaltung, „mit Auszeichnung“) Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
seit 10/2008	Promotionsstudent (FVST - ICH - Organische Chemie, Prof. Dr. D. Schinzer) Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg