

Studien zur Totalsynthese der Sorangicine

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium

(Dr.rer.nat.)

von Dipl.-Chem. Olga Krug

geboren am 22.10.1974 in Wladikavkaz, Russische Föderation

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

Gutachter: Prof. Dr. Dieter Schinzer
Prof. Dr. Udo Nubbemeyer

Promotionskolloquium am 07.02.2005

Zusammenfassung

Diese Arbeit beschreibt die Studien zur Totalsynthese der C-1 - C-16-Fragments **III** der neuartigen Makrolid-Antibiotika Sorangicine.

Retrosynthetisch betrachtet könnte das Fragment C-1 - C-16 zuerst in das Dihydropyran-derivat (Fragment **A**) und in die Säureseitenkette C-1 - C-8 (Fragment **B**) gespalten werden.

Fragment **A** (**66**) konnte ausgehend von *L*-Glucose über eine Linearsequenz von 12 Stufen in einer Gesamtausbeute von 26% hergestellt werden. Die erforderlichen Konfigurationen für C-9 und C-10 sind in *L*-Glucose schon vorhanden. Die Einführung des Chiralitätszentrum am C-13-Kohlenstoffatom gelingt hochdiastereoselektiv über die Carbo-Ferrier-Umlagerung des Glucals **44** mit ATMS. Die Schützung der beiden Alkohole als TBS-Ether und anschließender oxidativer Spaltung der terminalen Doppelbindung führt zum Aldehyd **61**. Er wird als Acetal geschützt, und der primäre Alkohol selektiv entschützt. Die folgende Oxidation, Grignard Addition mit MeMgBr und nochmalige Oxidation liefert das Keton **66**, das auf diesem Wege diastereo- und enantiomerenrein aufgebaut wurde.

Als Ausgangsverbindung für die Synthese der Säureseitenkette (Fragment **B**) dient die kommerziell erhältliche 6-Heptensäure **71**. Die korrekte Konfiguration am Stereozentrum C-6 wird nach der „Evans Methode“ durch stereoselektive Methylierung des Oxazolidonderivats **73** mit einem Enantiomerenüberschuss von über 99% etabliert. Eine LAH-Reduktion des Esters liefert den Alkohol **76**.

Zuerst wurde versucht, die beiden Fragmente über eine Wittig- bzw. Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion aufzubauen. Die dazu benötigten Phosphoniumsalze **78 a** und **b** oder das Phosphonat **79** konnten in wenigen Schritten aus dem Alkohol **76** hergestellt werden.

Das Keton **66** erwies sich gegenüber dem Phosphonium-Ylid aus **78** und dem nichtstabilisierten Phosphonat **79** zu reaktionsträge, so dass für den Aufbau des Fragments **III** ein anderer Weg eingeschlagen werden musste.

Bei dem Versuch das Fragment **III** über Julia-Olefinierung herzustellen, konnte nur das *Z*-Diastereomer isoliert werden.

Insgesamt konnte es mit der gelungenen Synthese der Intermediaten **65**, **66(A)** und **76** ein weiterer Schritt auf dem Weg zur Totalsynthese der Sorangicine abgeschlossen werden.

Die erhaltene Schlüsselintermediate zusammen mit den schon vorhandenen Fragmenten **I** und **II** stellen vielversprechende Kupplungspartner für die zukünftigen Experimente für die Totalsynthese der Sorangicine dar.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 1999 bis Juni 2004 am Chemischen Institut der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. D. Schinzer angefertigt.

Herrn Prof. Dr. D. Schinzer danke ich für die Überlassung des Themas, die Möglichkeit zur selbständigen Arbeit und die jederzeit freundliche Unterstützung bei deren Durchführung.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. D. Schinzer danke ich für die gute Zusammenarbeit und die Diskussionsbereitschaft. Mein besonderer Dank gilt hier Norbert Müller, Erika Bourguet, Andrew Goss, Muharram und Nadya Dimitrova.

Für die Aufnahme der Spektren möchte ich mich bei Frau Dr. L. Hilfert, Frau Dr. K. Ibrom, Frau A. Gädicke, Frau I. Sauer (NMR); Frau Dr. S. Busse und Frau S. Preiss (MS, HRMS); Frau U. Gutknecht (IR, UV/Vis) und Frau Dr. E. Müller (GC) bedanken.

Allen Mitarbeitern des Chemischen Institutes der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg danke ich für die freundliche Aufnahme und die stets vorhandene Hilfsbereitschaft.

Für die Korrekturvorschläge und hilfreichen Anmerkungen zu dieser Arbeit möchte ich mich bei Herrn Dr. Friedrich Stuhlmann und Herrn Dr. Andrew Goss bedanken.

Dem Land Sachsen-Anhalt danke ich für die Förderung durch ein Doktorandenstipendium.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mann Karl-Werner für sein Verständnis und die ständige Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hintergrund	1
1.2	Myxobakterien als Produzenten biologisch wirksamer Stoffe.....	2
1.3	Sorangicine – neue Antibiotika aus Sorangium Cellulosum.....	2
1.4	Publizierte Teilsynthese	4
2	Aufgabenstellung	6
3	Theoretischer Teil	7
3.1	Exkurs 1: Synthese der C - 23 - C - 28 und C - 30 - C - 37 – Fragmente der Sorangicine..	7
3.2	Retrosynthetische Analyse des Fragments III.....	10
3.3	Exkurs 2: Literaturbekannte Synthesen von Dihdropyranen	12
3.4	Synthese des Dihdropyranfragments A.....	15
3.4.1	Carbo-Ferrier-Umlagerung.....	17
3.4.2	Schutzgruppenmanipulationen zur Darstellung von 59	20
3.4.3	Oxidative Spaltung der terminalen Doppelbindung.....	21
3.4.4	Abschließende Reaktionen zum Fragment A.....	22
3.5	Synthese des Fragments B.....	24
3.5.1	Synthese des Alkohols 76	24
3.5.2	Darstellung der Phosphoniumsalzen 78a und 78b	26
3.6	Versuche zur Verknüpfung der Bausteine	26
3.6.1	Julia-Olefinierung.....	28
3.6.2	Umbau des Fragments 91 zur Säure.....	31
4	Zusammenfassung und Ausblick	33
4.1	Zusammenfassung.....	33
4.2	Ausblick	34
5	Experimenteller Teil	35
5.1	Allgemeine Arbeitstechniken.....	35
5.2	Beschreibung der Versuche.....	38
5.2.1	Versuche zu Kapitel 3.4	38
5.2.2	Versuche zu Kapitel 3.4.1	41
5.2.3	Versuche zu Kapitel 3.4.2	42

5.2.4	Versuche zu Kapitel 3.4.3	52
5.2.5	Versuche zu Kapitel 3.4.4	56
5.3	Versuche zu Kapitel 3.5	62
5.3.1	Versuche zu Kapitel 3.5.1	62
5.3.2	Versuche zu Kapitel 3.5.2	69
5.4	Versuche zu Kapitel 3.6	73
5.4.1	Versuche zu Kapitel 3.6.1	73
5.4.2	Versuche zu Kapitel 3.6.2	81
6	Literaturverzeichnis.....	86

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Seuchen und Infektionskrankheiten haben bis zum 20. Jahrhundert mehr Menschen getötet als alle Kriege. Vor allem dank Antibiotika und modernen Tuberkulostatika sind viele dieser Krankheiten heute, zumindest in den industrialisierten Ländern, stark zurückgedrängt.^[1] Die Antibiotika-Era begann 1928, als Alexander Fleming die antibiotische Wirkung von *Penicillium notatum* entdeckt hat. Fleming beobachtete eine verdorbene Staphylokokkenkultur, bei der sich auf dem Nährmedium um eine Schimmelinfection ein Hof gebildet hatte, in dem keine Bakterien wuchsen. Weitere Untersuchungen zeigten, dass dieser Pilz auch andere Bakterien hemmte. Den noch unbekanntem Wirkstoff nannte Fleming Penicillin. Erst 1940 gelang Ernst Boris Chain und Howard Florey die Isolierung und Charakterisierung. Der hohe therapeutische Wert von Penicillin gegen Streptokokken-, Staphylokokken- und Gasbrand-Infektionen, gegen Meningitis epidemica, Gonorrhoe und Syphilis wurde durch die herrschende Kriegszeit dramatisch belegt. Seitdem wurde die Antibiotikaforschung - die Suche nach weiteren therapeutisch anwendbaren antibakteriellen Naturstoffen und vorteilhaften chemischen Abwandlungen – intensiviert. Die neue Klasse von Medikamenten – Antibiotika – hat die Erfolge der Pharmaindustrie, die Bekämpfung von vielen Krankheiten, eine deutliche Verbesserung des Lebensstandards und der Lebensqualität, geprägt. Als Selman Waksman 1952 für seine Entdeckung des Streptomycins den Nobelpreis erhielt, gratulierte ein kleines Mädchen mit einem Blumenstrauß. Sie war die erste Patientin, deren tuberkulöse Hirnhautentzündung mit Streptomycin geheilt wurde.

Trotz dieser beeindruckenden Erfolge gibt es noch viele ungelöste Probleme, die die Suche nach neuen antibiotisch wirksamen Stoffen erforderlich macht. Das größte Problem ist die Entstehung immer neuer resistenter Bakterien, die dazu führt, dass einige Infektionskrankheiten und die Tuberkulose wieder auf dem Vormarsch sind. Das liegt auch daran, dass viele Antibiotika früher zu breit und nicht immer konsequent eingesetzt wurden. Leider tragen auch die Krankenhäuser zur Ausbreitung multiresistenter Erreger bei. Für die erdgeschichtlich sehr viel älteren Bakterien scheinen auch „modernste“ Antibiotika immer wieder keine „unbekannte Überraschung“ zu bieten.^[2]

So stellt die bakterielle Resistenzentwicklung immer neue Anforderungen an die Suche nach neuen Antibiotika, deren Synthese eine große Herausforderung für die moderne organische Chemie ist.

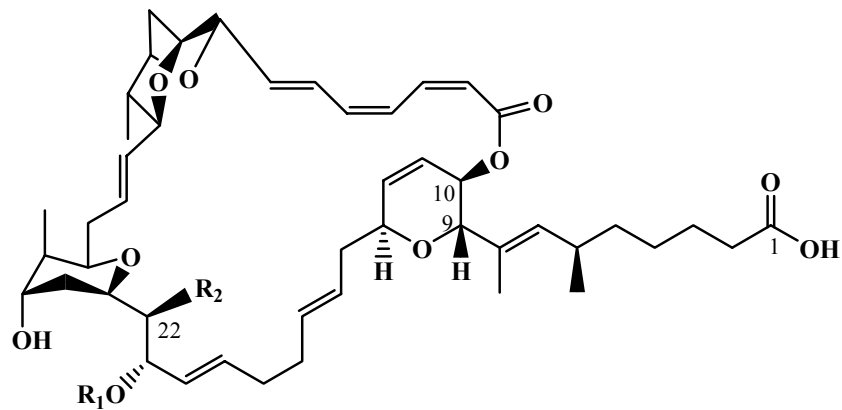
1.2 Myxobakterien als Produzenten biologisch wirksamer Stoffe

Seit der Isolierung von Penicillin haben die Mikroorganismen große Aufmerksamkeit der Forscher bei der Suche nach neuen Wirkstoffen erregt. In diesen Rahmen werden in der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig seit 1975 Myxobakterienstämme gezüchtet und auf die Produktion biologisch aktiver Verbindungen hin untersucht.^[3] Bisher wurden 80 neue Grundstrukturen mit über 350 Strukturvarianten isoliert. Zu den größten Erfolgen zählt die Isolierung des neuartigen Antitumor-Wirkstoffs Epothilon aus dem Myxobakterienstamm *Sorangium cellulosum* (So ce90). Die isolierten Verbindungen gehören zu verschiedenen Verbindungsklassen, wie z.B. Makrolaktamen und -lactonen, Polyenen, Heterocyclen, Aromaten, Alkaloiden und Peptiden, sowie ihren Kombinationen. Die Fähigkeit, einen bestimmten Strukturtyp zu produzieren ist stammspezifisch und nicht auf eine bestimmte Art beschränkt. Da es eine praktisch unbegrenzte Zahl von Stämmen gibt, hat die Forschung an den Myxobakterien eine große Bedeutung für die Pharmazie und Medizin.

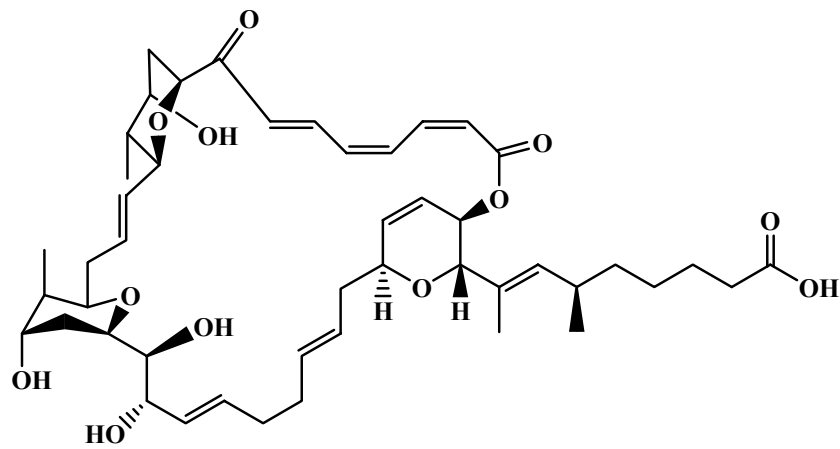
1.3 Sorangicine – neue Antibiotika aus *Sorangium Cellulosum*

In gleitenden Bakterien, insbesondere den Myxobakterien, wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl neuartiger Antibiotika gefunden. Im Rahmen eines Screeningprogrammes zur Isolierung und Strukturaufklärung biologisch aktiver Sekundärmetaboliten von Mikroorganismen, wurde Sorangicin A (**1**) 1985 an der GBF in Braunschweig entdeckt.^[4] Dieser Bakterienstamm war 1978 aus einer Bodenprobe aus Xcaret in Mexico isoliert worden und wurde später von der Gruppe von Professor G. Höfle kultiviert.^[5]

Sorangicin A ist ein *in vivo* und *in vitro* hochaktives antibakterielles Antibiotikum, das aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum*, So ce12, isoliert wurde. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) liegen im Bereich von 3-30 µg/ml gegen gramnegative und 0.004 - 0.1 µg/ml gegen grampositive Bakterien. Bei 2-4 facher Konzentration der MHK wirkt Sorangicin bactericid.



- 1: $R_1 = H, R_2 = OH$ Sorangicin A
2. $R_1 = H, R_2 = H$ Sorangicin B
3. $R_1 = \beta\text{-D-Glucopyranosyl};$
 $R_2 = H \text{ oder } OH$ Sorangioside



4. Sorangicin C

Abbildung 1: Strukturen der natürlich vorkommenden Sorangicine

In Aktivität und Wirkungsspektrum ist Sorangicin A mit dem Antibiotikum Rifampicin,^[2] das in der Tuberkulose-Kombinationstherapie angewandt wird, zu vergleichen. Beide Antibiotika sind spezifische Inhibitoren der eubakteriellen DNS-abhängigen RNS-Polymerase und blockieren den Start der RNS-Synthese.^[6] Leider gleichen sich das Rifampicin und das Sorangicin A nicht nur in

ihrer Wirkungsweise, sondern auch in der Resistenzentwicklung der Bakterien gegen diese Antibiotika. So besteht eine partielle Kreuzresistenz für Rifampicin und Sorangicin A. Dabei sind z.B. die gegen Rifampicin resistenten Mutanten von *Escherichia coli* nur teilweise gegen Sorangicin A resistent, während im umgekehrten Fall alle gegen Sorangicin A resistenten Mutanten auch gegen Rifampicin unempfindlich sind.^[7]

In vitro hemmt Sorangicin A verschiedene Tumorzelllinien ($IC_{50} = 15 - 25 \mu\text{g/ml}$) und die reverse Transkriptase des „Moloney murine Leukemia Virus“ ($IC_{50} = 7 \mu\text{g/ml}$) sowie transplantierte „human lung carcinoma in nu/nu mice“ (10 mg/kg b.i.d.). Auch bei hoher Dosierung (z.B. 0.3 g/kg Maus) wurde in Tierversuchen bisher keine akute Toxizität von Sorangicin A beobachtet.

Verwandt mit Sorangicin A ist das Sorangicin B (2), das sich durch die Substitution an Position 22 unterscheidet. Es zeigt noch etwas höhere antibiotische Aktivität und hat noch zusätzlich antivirale Wirkung, zum Beispiel gegen das Hepatitis B-Virus.^[8]

Eine gute *in vivo* Wirkung verbunden mit einer relativ niedrigen akuten Toxizität machen die Sorangicine A und B zu guten Kandidaten für eine mögliche klinische Anwendung.

1.4 Publierte Teilsynthese

Im Jahr 2004 berichtete A. B. Smith III *et al.*^[9] über die Synthese des Dioxabicyclo[3.2.1]-octan – C - 30 – C - 38 Fragments der Sorangicine A und B, das über eine regio- und stereokontrollierte säurekatalysierte Epoxidöffnung aufgebaut wurde. Dank einer Komplexbildung zwischen dem Alkin **5** und $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ konnte eine hohe Regio- und Stereoselektivität erreicht werden.

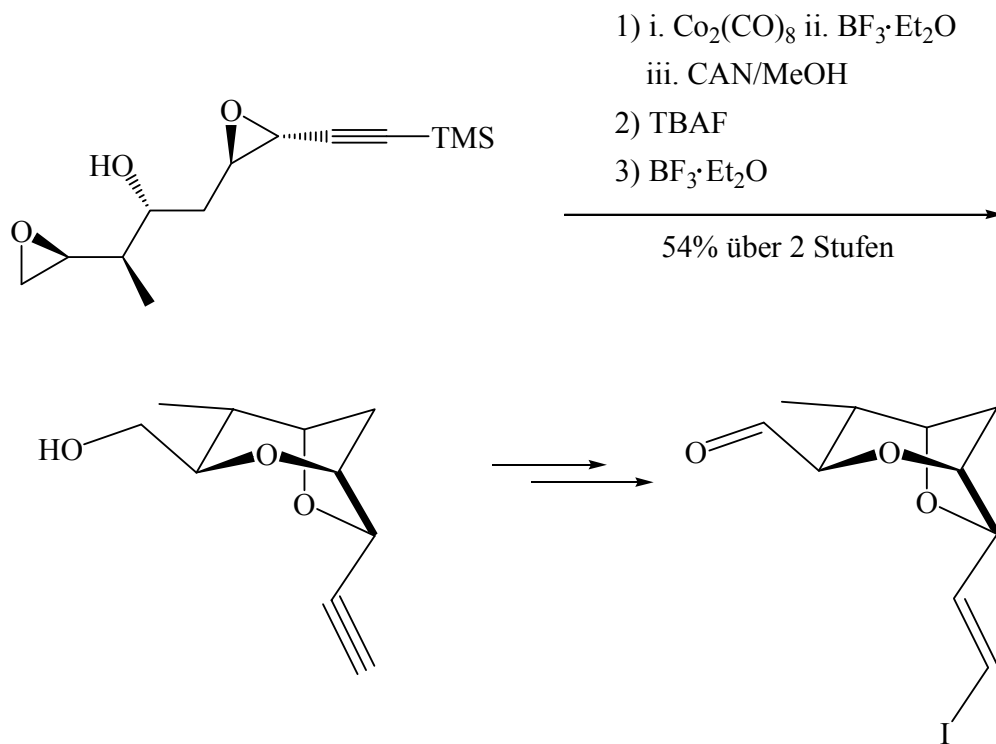


Abbildung 2: Synthese des C - 30 – C - 38 Fragments der Sorangicine nach A. B. Smith III *et al.*

2 Aufgabenstellung

Bei den Sorangicinen A(1) und B(2) handelt es sich um 31-gliedrige-macrocyclische Lactone mit 14 bzw. 15 Stereozentren, die vier Ringether und eine Säureseitenkette enthalten. Bei der retrosynthetischen Analyse haben wir das Makrolakton in drei Hauptfragmente (I, II und III) zerlegt.

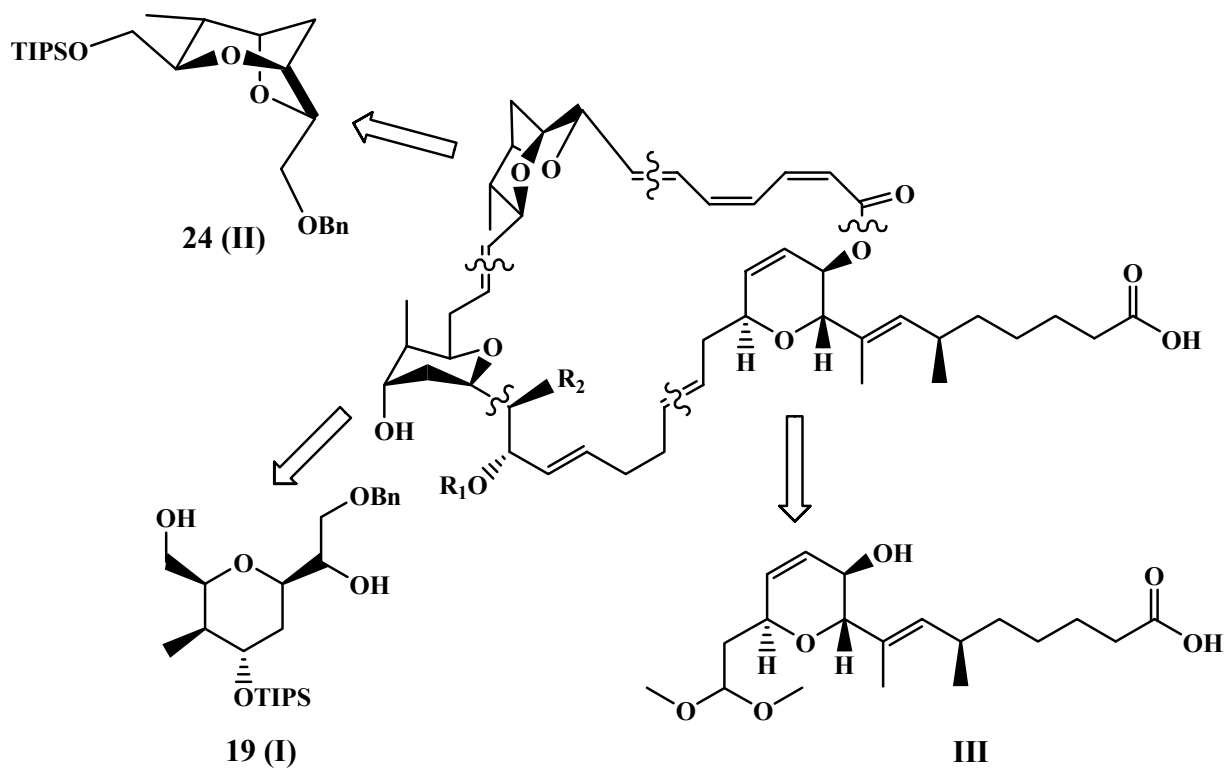


Abbildung 3: Retrosynthetische Analyse der Sorangicine A und B

Im Rahmen dieser Arbeit soll ein möglichst effizienter Zugang zu dem C-1 - C-16 Fragment (III) der Sorangicine A und B entwickelt werden. Da das Fragment vier Stereozentren enthält, ist die Anwendung synthetischer Methoden mit möglichst hoher Stereoselektivität von besonderer Bedeutung.

3 Theoretischer Teil

3.1 Exkurs 1: Synthese der C - 23 - C - 28 und C - 30 - C - 37 – Fragmente der Sorangicine

Die synthetischen Studien zu Sorangicinen wurden in unserem Arbeitskreis 1996 von Claudia Merten (geb. Schulz) begonnen. Im Rahmen ihrer Dissertation^[10] untersuchte sie die Synthese der C-23 – C-28 und C-30 – C-37 (Fragmente **I** und **II**) der Sorangicine.

Bei Fragment **I** handelt es sich um ein Tetrahydropyran, bei Fragment **II** um ein Dioxabicyclo[3.2.1]-octan, das auch ein Tetrahydropyran enthält.

Da die Tetrahydropyranfragmente **19 (I)** und **18** (Vorstufe für das Fragment **II**) sich nur in der Konfiguration an einem Kohlenstoffatom unterscheiden, konnten sie aus dem selben Ausgangsprodukt über die gleichen Sequenz synthetisiert werden. Die Synthese der beiden Tetrahydropyrane ist in Schema **4** präsentiert.

Nach der stereoselektiven Crotylborierung^[11] des Aldehyds **9** wurde die Doppelbindung mit Osmiumtetroxid dihydroxyliert.^[12] Die Dihydroxylierung unter Sharpless Bedingungen^[13] mit AD-mix α oder AD-mix β ergab leider keine Vorteile. Es wurden beide Diole **12** und **13** isoliert, die voneinander getrennt werden konnten und beide für die Synthese der Tetrahydropyran-Fragmente eingesetzt wurden. Nach dem Schützen des Diols **12** als Acetonid, wurde der primäre Alkohol gleichzeitig entschützt, zum Aldehyd **14** oxidiert und schließlich in einer Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion mit Still-Gennari Reagenz^[14] gebracht, wobei nur das Z-Isomer **15** entstand. Die Säure wurde zum Alkohol **16** mit DIBAH reduziert^[15] und der entstandene Allylalkohol unter Sharpless-Bedingungen^[16] epoxidiert. Dabei wurden beide Diastereomere im Verhältnis 3:1 zugunsten des benötigten Epoxids in einer Gesamtausbeute von 89% isoliert. Die anschließende CSA-katalysierte Cyclisierung^[17] des Epoxids **17** schließt **18** mit einer Ausbeute von 52% und 82 % von **16** (Fragment **I**) die Synthese der Tetrahydropyrane ab.

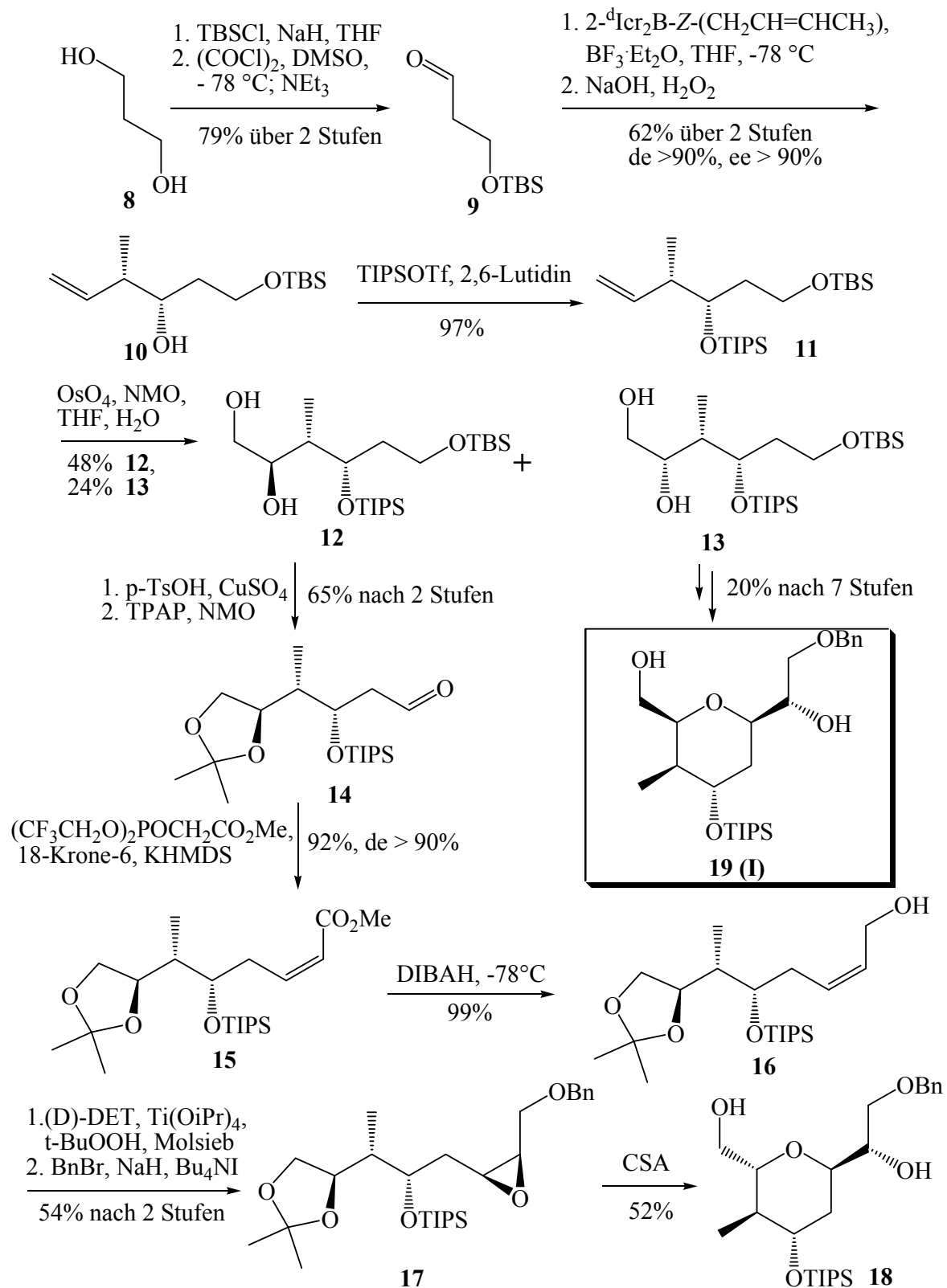


Abbildung 4: Synthese der Tetrahydropyrane **19** (Fragment I) und **18** (Vorstufe zum Fragment II)

Die ganze Sequenz **12** → **18** wurde auch für **13** → **19** wiederholt. Die Gesamtausbeute **12** → **18** beträgt 3.7 %, **13** → **19** – 2.3 %.

Für den Aufbau des bicyclischen Fragments **24** (**II**) geht man von Tetrahydropyran **18** aus. Zuerst wurde der primäre Alkohol in **18** selektiv als TIPS-, und der sekundäre als PMB-Ether zu **20** geschützt.

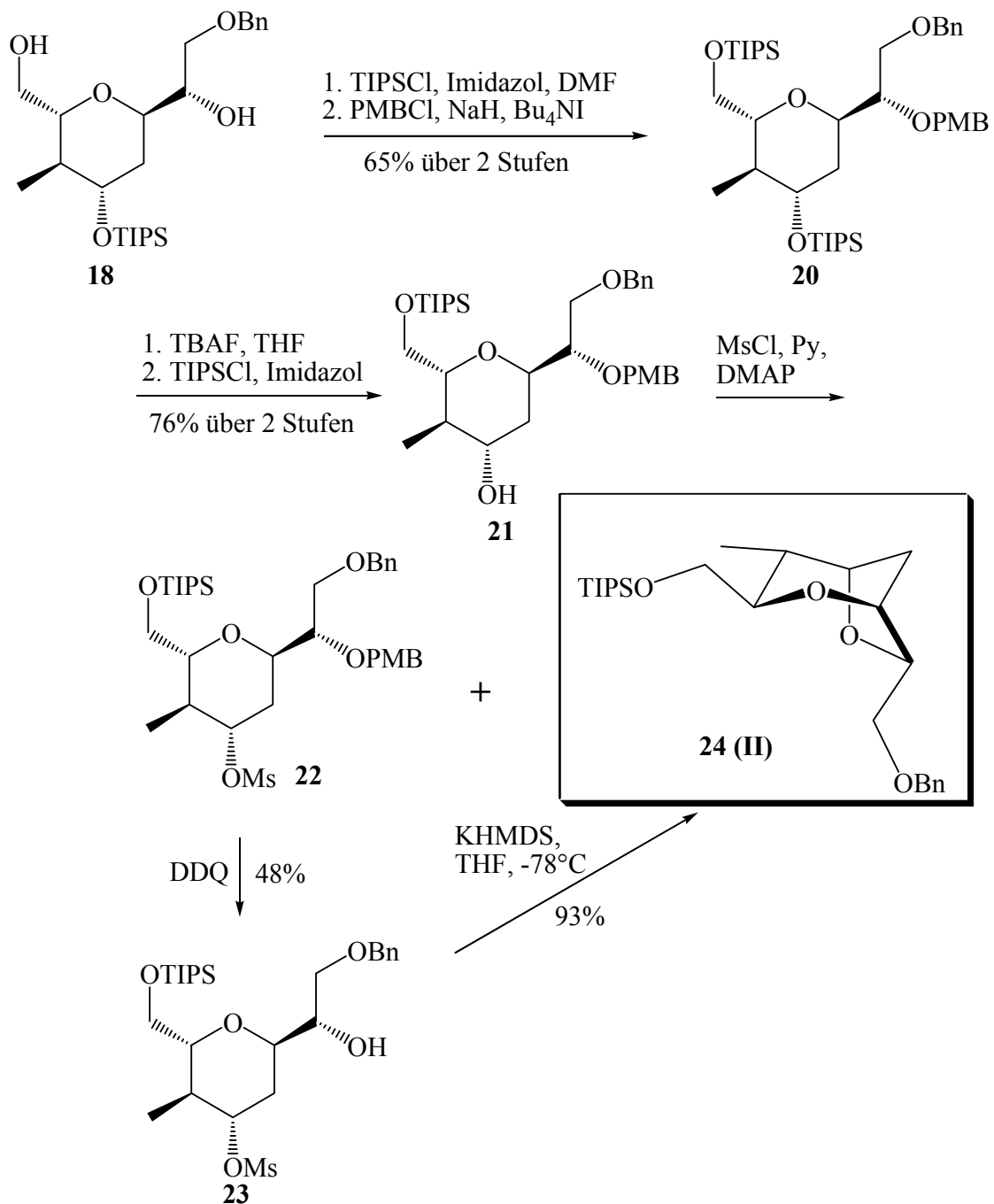


Abbildung 5: Syntheseweg zum bicyclischen Fragment **18** (**II**)^[10]

Nach der Spaltung der beiden Triisopropylether mit TBAF, wurde der primäre Alkohol erneut selektiv mit Triisopropylsilylchlorid und Imidazol zum Silylether **21** umgesetzt und in das Mesylat **22** überführt. Dabei beobachtet man bereits die Entstehung des bicyclischen Fragments **24 (II)** zusammen mit dem Mesylat **22**, das in zwei Stufen und hohe Ausbeute auch in das Fragment **II** überführt werden konnte.

3.2 Retrosynthetische Analyse des Fragments III

Retrosynthetisch betrachtet könnte das Fragment C-1 - C-16 zuerst in das Dihydropyranderivat (Fragment **A**) und in die Säureseitenkette C-1 - C-8 (Fragment **B**) gespalten werden. Die Doppelbindung zwischen C-7 und C-8, die die beiden Fragmente miteinander verknüpft, wurde als Bruchstelle in der Retrosynthese ausgewählt. Als Ausgangsverbindung für die Synthese der Säureseitenkette könnte die kommerziell erhältliche 6-Heptensäure **71** dienen. Die korrekte Konfiguration am Stereozentrum C-6 wird nach einer Methode von Evans durch stereoselektive Methylierung des Oxazolidonderivats **73** etabliert. Die 6-Heptensäure besitzt die erforderliche Länge der Kohlenstoffketten für Fragment **B**. Am Ende dieser Kette ist eine Doppelbindung vorhanden, die in eine Säure-Funktion überführt werden konnte. Für das andere Schlüsselintermediat **A** haben wir uns für *L*-Glucose als Ausgangsverbindung entschieden, die das erforderliche Stereomuster für die C-9 und C-10 Atome besitzt. Die Konfiguration an C-13 kann diastereoselektiv über eine Carbo-Ferrier Umlagerung aufgebaut werden.

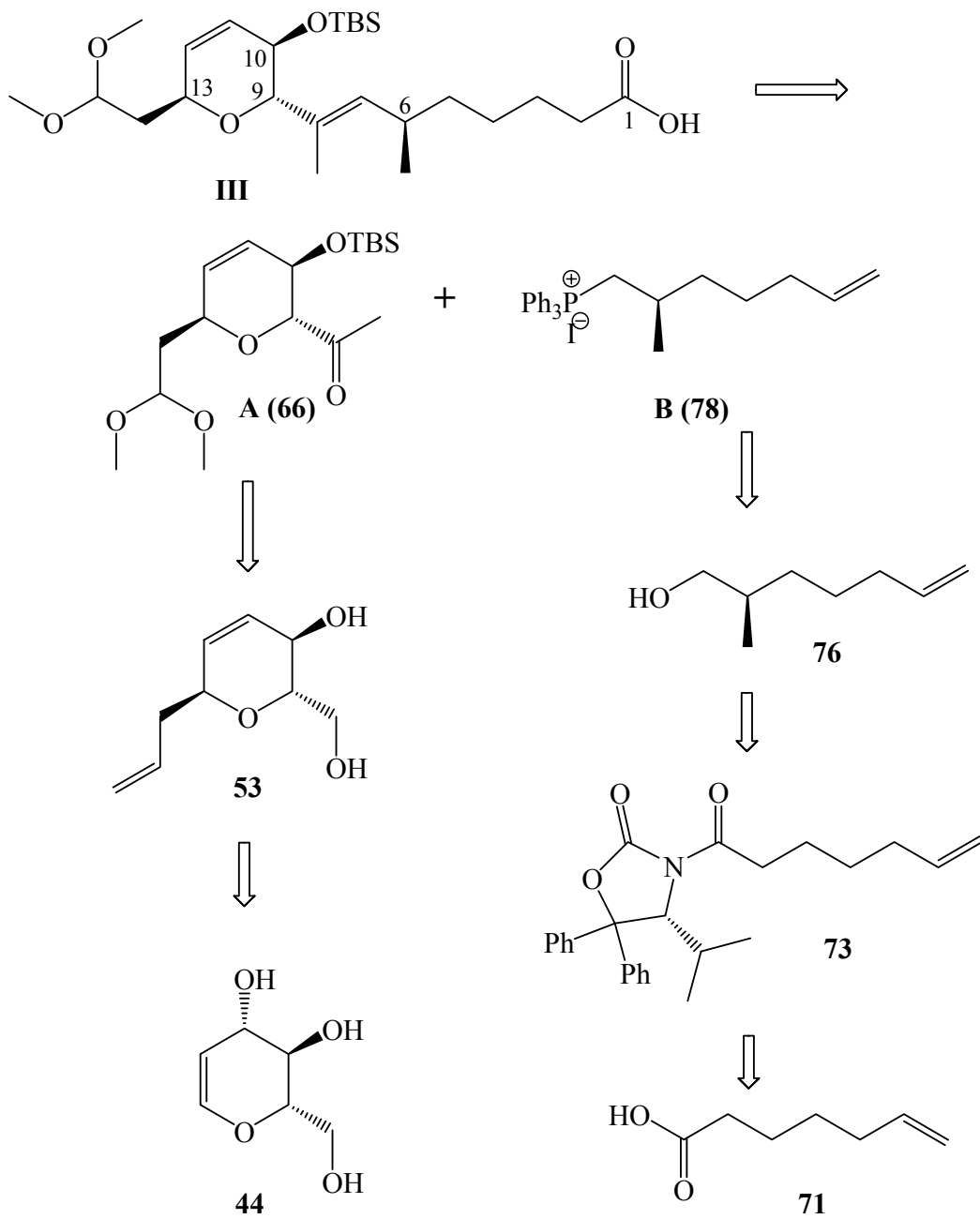


Abbildung 6: Retrosynthetische Analyse des Fragments **III**

3.3 Exkurs 2: Literaturbekannte Synthesen von Dihydropyranen

Für den Aufbau von 2,3-Dihydropyranen existieren eine Reihe von Methoden.

Eine davon geht von enantiomerenreinen Zucker-Molekülen aus. Diese Methode, die auf dem Einsatz enantiomerenreiner Verbindungen basiert – s.g. „chiral pool“ - hat eine breite Anwendung in der Naturstoffsynthese gefunden.^[18] Der Vorteil dieser Methode besteht darin, dass eine Reihe von Zuckern mit unterschiedlicher Stereochemie in praktisch 100% enantiomerenreiner Form zugänglich ist. Sie gehören allerdings zur „natürlichen“ Serie, so dass von beiden Enantiomeren nur eins verfügbar ist. Aber auch einige „unnatürliche“ Zucker-Moleküle sind in den letzten Jahren kommerziell zugänglich geworden, da sie auch eine Anwendung in der Naturstoffsynthese finden.

Die andere Methode zur Herstellung von 2,3-Dihydropyranen wurde von S. Danishefsky *et al.*^[19] ausgearbeitet. Es handelt sich um eine Hetero-Diels-Alder Reaktion zwischen 1-Methoxy-3-(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien („Danishefsky Dien“) **25** und verschiedenen α,β -ungesättigten Aldehyden. Die 2,3-Dihydro-pyran-4-one **27** könnten über eine Carbo-Ferrier Umlagerung in 2,3-Dihydropyrane überführt werden.

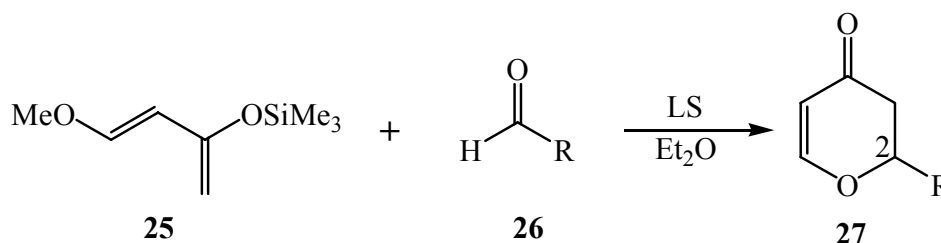


Abbildung 7: On the Lewis Acid Catalyzed Cyclocondensation of Silyloxy Dienes with α,β -Unsaturated Aldehydes,

S. Danishefsky, J.F. Kerwin, Jr., *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3183

S. Danishefsky *et al.*^[20] haben auch Untersuchungen für eine asymmetrische Variante dieser Reaktion durchgeführt. Dabei wurden die beiden Antipoden von $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ (Tris-[3-(heptafluorpropyl-hydroxymethylen)-camphorato]-europium und $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (Europium (III)-7,7-dimethyl-1,1,1,2,2,3,3 – heptafluor-4,6-octadionat) als chirale Katalysatoren für die Reaktion eingesetzt. Die höchsten ee-Werte, die man erreichen konnte, lagen bei 18%. Bei der Reaktion zwischen einem chiralen Derivat vom „Danishefsky Dien“, und zwar 1-*L*-8-phenmenthyl-3-

(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien, und verschiedenen Aldehyden konnte man bei den Pyranen mit großen Substituenten in der 2-Position, wie Benzyl oder 2-Furyl eine sehr gute Selektivität (25:1 für Phenyl, 22:1 für 2-Furyl) erzielen. Bei Pyranen mit kleinen Gruppen, wie Methyl oder 2-Propenyl war die Selektivität (5.6:1 für Methyl bzw. 6.4:1 für 2-Propenyl) jedoch nur moderat. Auch andere Arbeitskreise beschäftigten sich mit Katalysatoren für die asymmetrische Variante dieser Reaktion. Die höchsten ee-Werte bis zu 99,4% konnten bisher von K.A. Jørgensen *et al.*^[21] mit verschiedenen BINOL-Derivaten bei der Reaktion zwischen Benzaldehyd und dem „Danishefsky Dien“ erreicht werden.

Bei der 1993 von T. Sato und S. Ariura beschriebenen Methode^[22] zur Darstellung von (2*R*,3*R*)-2-Methyl-3-hydroxy-2,3-dihydropyran-4-on **33** wurde das Kohlenstoffgerüst durch eine Methylenverknüpfungsreaktion zwischen Ester **28** und zwei Äquivalenten von Trimethylstannylmethylithium **29** aufgebaut. Übliche metallorganische Verbindungen reagieren mit Estern gewöhnlich zu tertiären Alkoholen, da die zunächst entstehenden Ketone dem Reagenz gegenüber reaktiver sind als die als Edukte eingesetzten Ester. Das Primärprodukt, das α -Stannylketon **30**, nimmt eine Sonderstellung ein: Der Angriff eines weiteren Moleküls **29** erfolgt bevorzugt am elektropositiven Zinnatom statt an der Carbonylgruppe. Dieser Angriff führt, unterstützt durch den elektronenziehenden Effekt der Carbonylgruppe, zu einer heterolytischen Spaltung der Zinn-Kohlenstoff-Bindung und somit zur Bildung des Enolats **31**. Wird das entstandene Enolat mit einem geeigneten Elektrophil abgefangen (in diesem Fall: Ameisensäuremethylester), resultiert als Gesamtreaktion die Verknüpfung einer Acetylgruppe und eines Elektrophils über eine Methyleninheit zu **32**. Die Behandlung von **32** mit Schwefelsäure in THF liefert **33** in 75%iger Ausbeute.

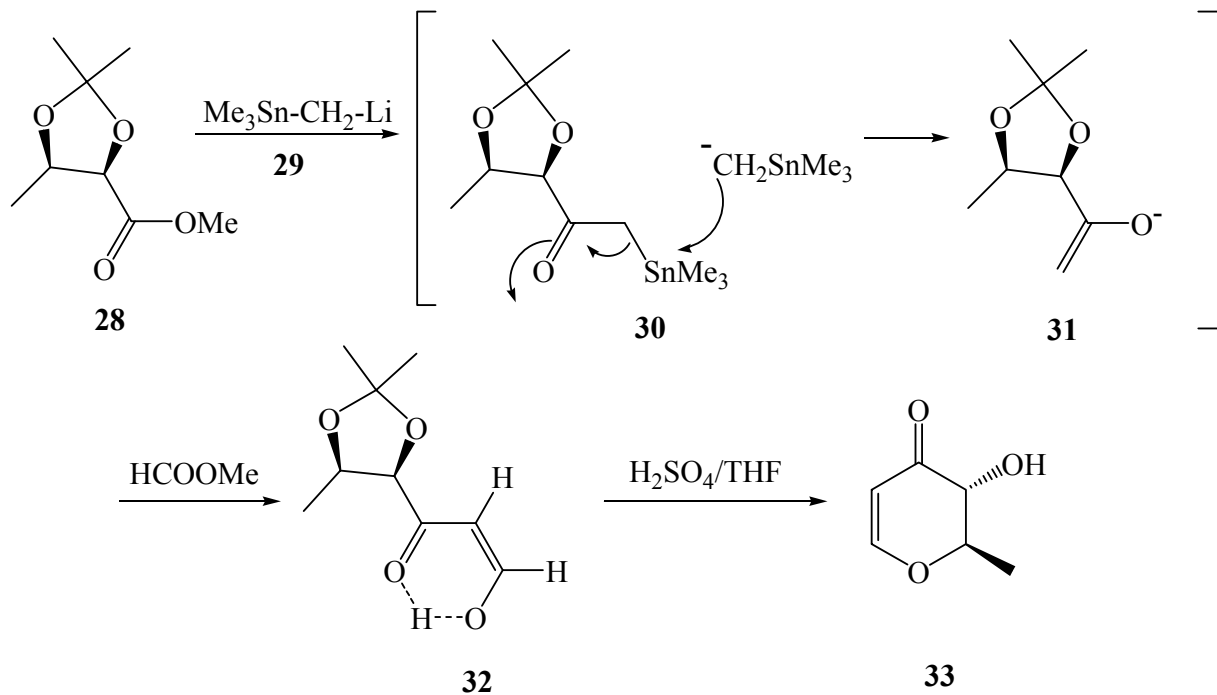
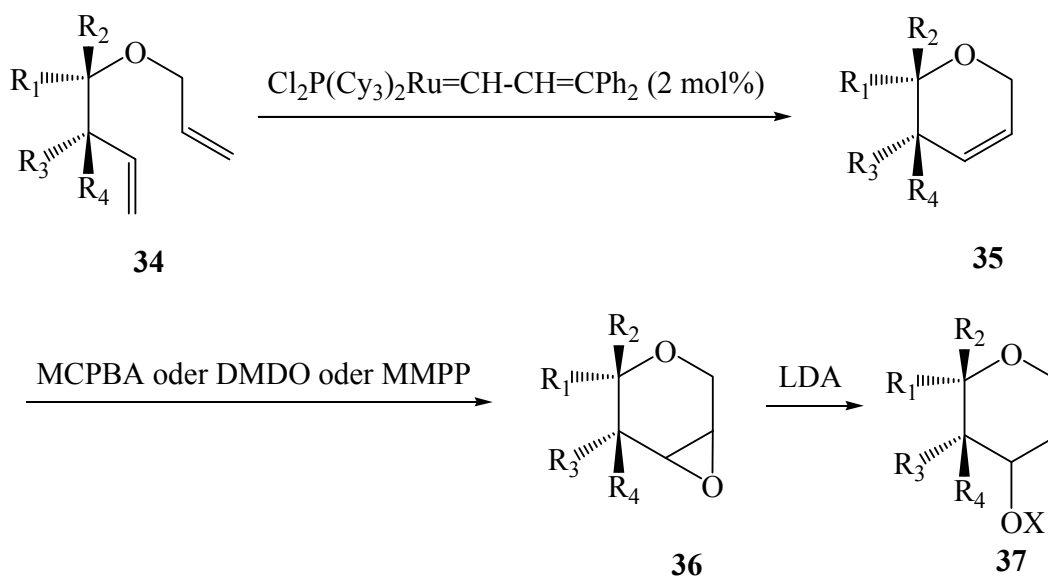


Abbildung 8: (Trimethylstannyl)methylolithium zum Aufbau einer Methylenebrücke zwischen zwei Acylgruppen in der Naturstoffsynthese

T. Sato, S. Ariura, *Angewandte Chemie*, **1993**, 129

Diese originelle Methode hat den Nachteil, dass man eine stöchiometrische Menge an Trimethylstannylmethan braucht, das nicht nur sehr toxisch, sondern auch schlecht biologisch abbaubar ist.

B. Schmidt^[23] veröffentlichte 1999 eine neue Methode zur Herstellung von 2,3-Dihydropyranen. Die erste Reaktion ist die Olefinmethathese, die von M.T. Crimmins und A.L. Choy^[24] 1997 beschrieben wurde. Der Schlüsselschritt ist eine basekatalysierte Ringöffnung von Epoxid **36**, die zum Allylalkohol **37** führt.



a: $\text{R}_2 = p\text{-anisyl}$, $\text{R}_1, \text{R}_3, \text{R}_4 = \text{H}$; **b:** $\text{R}_2 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$, $\text{R}_1, \text{R}_3, \text{R}_4 = \text{H}$; **c:** $\text{R}_1 = \text{Ph}, \text{R}_2 = \text{Me}$, $\text{R}_3, \text{R}_4 = \text{H}$; **d:** $\text{R}_2 = \text{Cyclohexyl}$, $\text{R}_1, \text{R}_3, \text{R}_4 = \text{H}$; **e:** $\text{R}_2, \text{R}_3 = (\text{CH}_2)_4$, $\text{R}_1, \text{R}_4 = \text{H}$; **f:** $\text{R}_2, \text{R}_3 = \text{CH}_2\text{OH}$ for **6f** und $\text{R}_2, \text{R}_3 = \text{CH}_2\text{OC}(\text{Me})_2\text{OCH}_2$, $\text{R}_1, \text{R}_4 = \text{H}$ (für 1-5f)

Abbildung 9: Base-induced rearrangement of dihydropyran oxides: A novel synthesis of cyclic enol ethers with a hydroxy-function in the allylic position

B. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4319

3.4 Synthese des Dihydropyranfragments A

Bei dem Fragment A (**Abb. 6**) handelt es sich um ein hochsubstituiertes Dihydropyransystem. Zuerst haben wir versucht das Fragment über die von S. Danishefsky *et al.*^[19] ausgearbeitete Methode aus 1-Methoxy-3-(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien **25** und Methacrolein **38** aufzubauen. Das entstandene 2-Isopropenyl-2,3-dihydropyran-4-on **39** wäre ein möglicher Kandidat für den Aufbau des Fragments A.

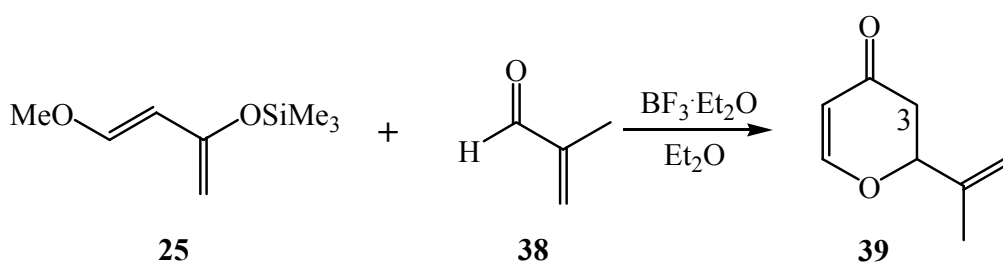
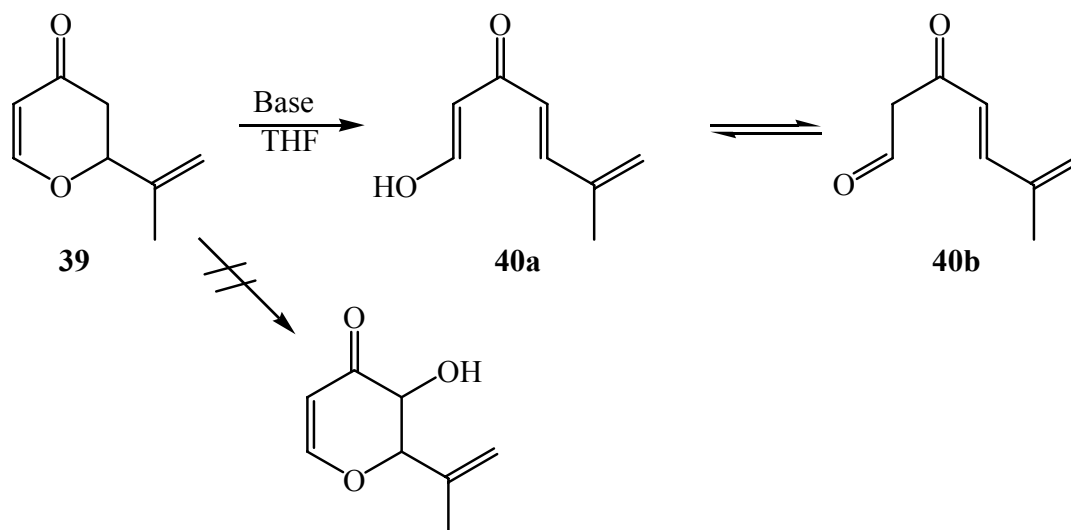


Abbildung 10: Synthese von **39**

Das Problem, das wir bei dieser Route hatten, war die Einführung der Hydroxy-Gruppe in der 3-Position. Zwar gibt es eine Oxidationsmethode von S. Danishefsky *et al.*^[25] mit $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, die aber nicht reproduziert werden konnte.

Die Versuche, das Dihydropyran **39** zu deprotonieren und anschließend zu oxidieren, schlugen fehl. Nach einer Deprotonierung mit einer Base (z.B. LiHMDS, NaHMDS, KHMDS) wurde lediglich die Verbindung **40a** in Gleichgewicht mit ihrem Tautomer **40b** isoliert.



Base: LiHMDS, NaHMDS, KHMDS

Abbildung 11: Oxidationsversuch von **39**

Bedingt durch diese Probleme, beendeten wir diese Route und entwickelten eine neue Strategie. Bei der Beobachtung des Fragments **A** fällt dessen strukturelle Ähnlichkeit mit *L*-Glucose auf, die die erforderliche Konfiguration an C-9 und C-10 mitbringt. *L*-Glucose ist kommerziell erhältlich und wurde in den letzten Jahren als Baustein für die Synthese verschiedener Natur- und biologisch aktiver Stoffe angewandt.^[26] Sie wird auch in der Lebensmittelindustrie als Diätsüßmittel verwendet, da sie vom menschlichen Körper nicht metabolisiert wird.

Aus *L*-Glucose **41** wurde zuerst in vier Stufen *L*-Glucal **44** synthetisiert. Für die Darstellung des Tri-*O*-Acetyl-*L*-Glucals **43** aus Glucose gibt es verschiedene Verfahren, z.B. eine dreistufige Strategie. Die Glucose wird zuerst durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid acetyliert, dann die Acetyl-Gruppe an C-1 (Acetat eines Halbacetals) gegen Brom ausgetauscht, wobei sich nur das α -Anomer **42** bildet. Die anschließende reduktive Eliminierung mit Zink führt zum Tri-*O*-Acetyl-*L*-Glucal **43**. Wir haben diese Reaktion nach einer von Koreeda *et al.*^[27] ausgearbeiteten

Eintopfvariante in einer Ausbeute von 81% durchgeführt. Die folgende Entschützung der Acetylgruppen mit $\text{NEt}_3/\text{H}_2\text{O}$ in Methanol verläuft quantitativ und man erhält *L*-Glucal **44**, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt wird.

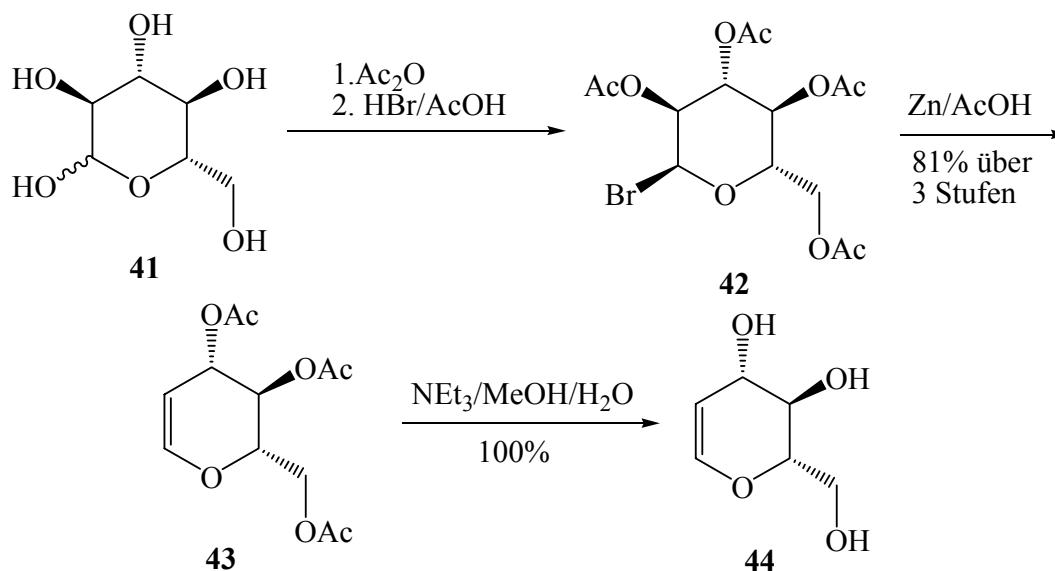
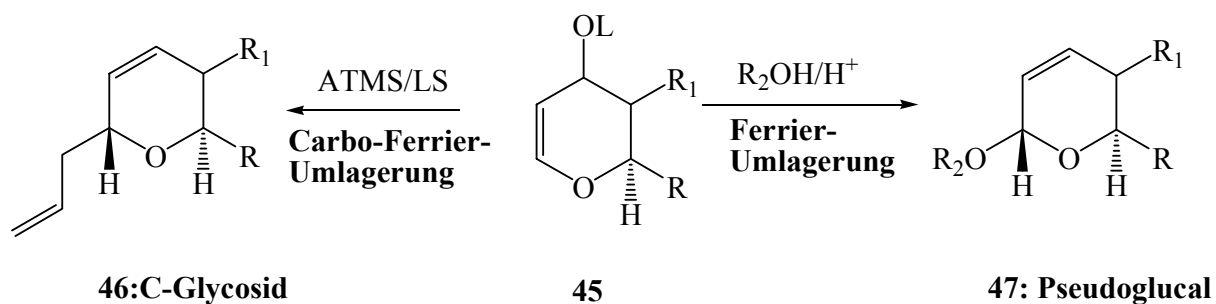


Abbildung 12: Synthese des *L*-Glucals **44**

3.4.1 Carbo-Ferrier-Umlagerung

Die Reaktion zwischen verschiedenen Glucalen mit Nucleophilen, wie z.B. ATMS in Gegenwart einer Lewis Säure wird als Carbo-Ferrier-Umlagerung^[28] bezeichnet. Sie verläuft häufig diastereoselektiv, und die so erzeugten Verbindungen sind wichtige Intermediate in der Synthese diverser Naturstoffen.

Diese Umlagerung wurde zuerst 1982 von S. Danishefsky *et al.*^[28c] für Tri-O-acetyl-glucal **43** und ATMS untersucht und später bei vielen Naturstoffsynthesen, wie zum Beispiel Brevetoxin B von K.C. Nicolaou *et al.*,^[29] Avermectin von S. Danishefsky *et al.*,^[30] Swinholid A und Scytophycin C von J. Paterson *et al.*,^[31] angewandt.



L: H, P; $R_1 = \text{OH, OP}$, R = alkyl, aryl, $\text{CH}_2\text{OH, CH}_2\text{OP}$, $R_2 = \text{alkyl}$
 P = Schutzgruppe, wie z.B. Ac, Bn, Bz

Abbildung 13: Prinzip der Carbo-Ferrier Umlagerung

Bei der Carbo-Ferrier Umlagerung werden Allylsilane mit der nucleophilen Doppelbindung Lewis-Säure-katalysiert an Glucal addiert.

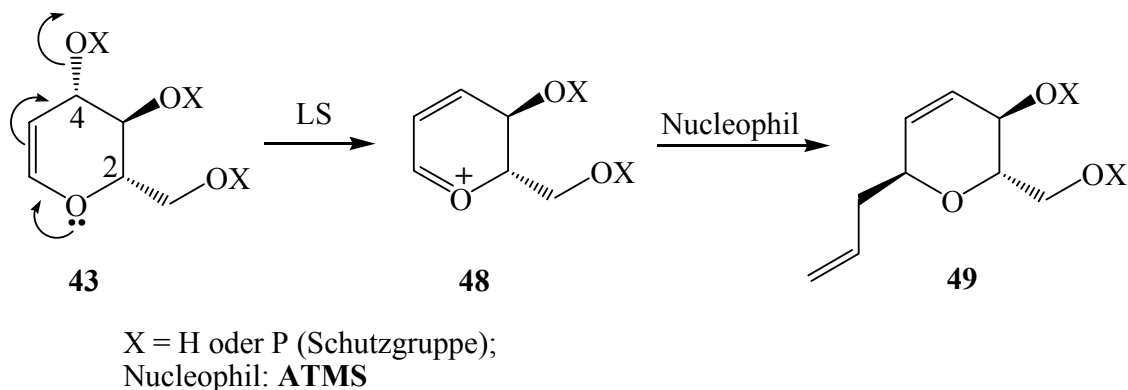
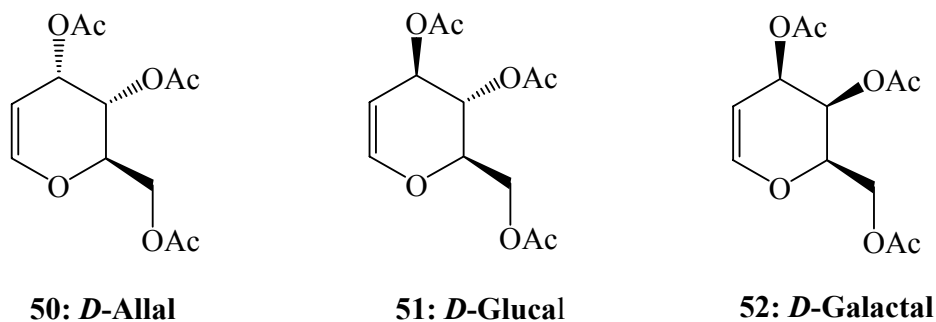


Abbildung 14: Mechanismus der Carbo-Ferrier Umlagerung am Beispiel der Derivaten des Tri-*O*-Acetyl-*D*-Glucals

Die Reaktion verläuft diastereoselektiv und das Nucleophil greift in die *trans*-Position zu C-2, so dass hauptsächlich das α -Anomer entsteht. Die *de*-Werte hängen von mehreren Faktoren, wie der Stereochemie des Glucals, des eingesetzten Nucleophils und der LS, ab. Wie Danishefsky *et al.*^[28c] zeigen konnten, haben die Substituenten in 3- und 4- Position des Glucals Einfluss auf den Verlauf der Carbo-Ferrier-Umlagerung. Die Ergebnisse dieser Reaktion zwischen ATMS und drei verschiedenen Glucalen sind in **Abb. 15** zusammengefasst.



Glucal Triacetat Derivat	Selektivität
D-Allal	6:1
D-Glucal	16:1
D-Galactal	30:1

Abbildung 15: Selektivität bei der Carbo-Ferrier-Umlagerung zwischen ATMS und verschiedenen Derivaten der Tri-O-Acetyl-Glucalen (in Methylenchlorid, mit TiCl_4 bei -78°C)

Auch durch die Auswahl der Lewis Säuren kann man die Diastereoselektivität dieser Reaktion beeinflussen. Gute de-Werte sind mit den starken Lewis Säuren, wie z.B. TiCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ zu erreichen.^[28c, 30] Mit schwachen Aktivatoren dieser Reaktion, wie z.B. Montmorillonit K-10 sind die de-Werte nur moderat.^[32]

Die von K. Toshima *et al.*^[33] ausgearbeitete Methode dieser Umlagerung für ungeschütztes Glucal **44** verläuft mit guter Ausbeute und noch besserer Diastereoselektivität ($>99\%$), als für die Tri-O-acetyl-glucal (85% Ausbeute, de = 94%).

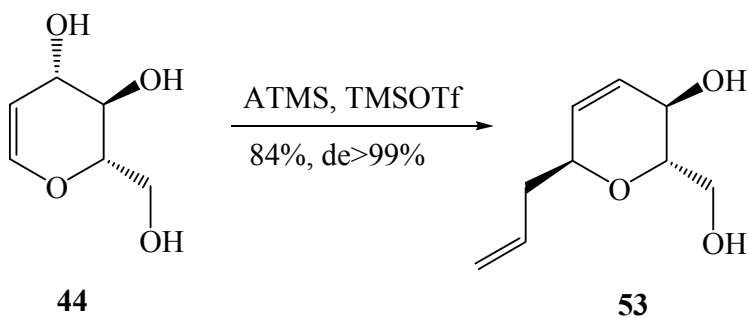


Abbildung 16: Darstellung von **53**

3.4.2 Schutzgruppenmanipulationen zur Darstellung von 59

Zunächst wird versucht, den primären Alkohol **53** selektiv zu schützen. Dazu wurden verschiedene Schutzgruppenkombinationen ausprobiert. Unser erster Versuch, Schützen des primären Alkohols als TBS-Ether^[34] und des Allylalkohols als Acetyl-Derivat,^[35] hat nicht funktioniert, da bei der Entschützung des Silylethers mit TBAF eine Wanderung der Acetylgruppe stattfand, so daß nach der Oxidation nur Verbindung **56** isoliert wurde.

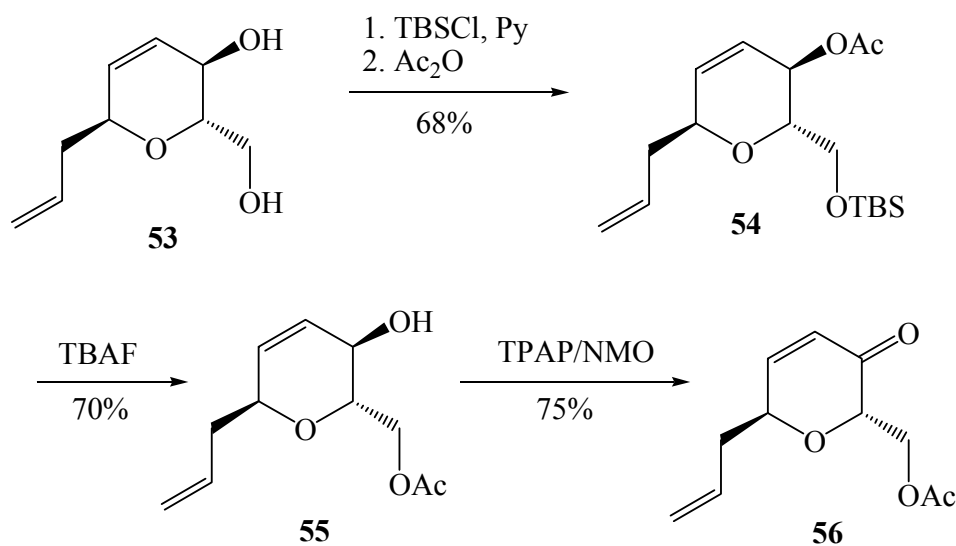


Abbildung 17: Mislungene Schutzgruppenstrategie von **53**

Der nächste Versuch, Schützen des primären Alkohols als Acetyl- und des allylischen Alkohols als TBS-Gruppe, verlief in zwei Stufen in einer Ausbeute von 80%.

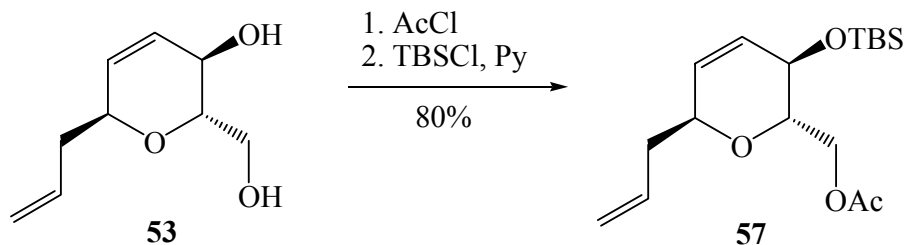


Abbildung 18: Synthese von **57**

Die besten Ergebnisse wurden durch Schützen der beiden Alkohole als TBS-Ether^[36] und anschließende selektiver Entschützung des primären Alkohols mit CSA^[37] erreicht. In zwei Stufen wurde die Verbindung **59** in einer Ausbeute von 80% isoliert.

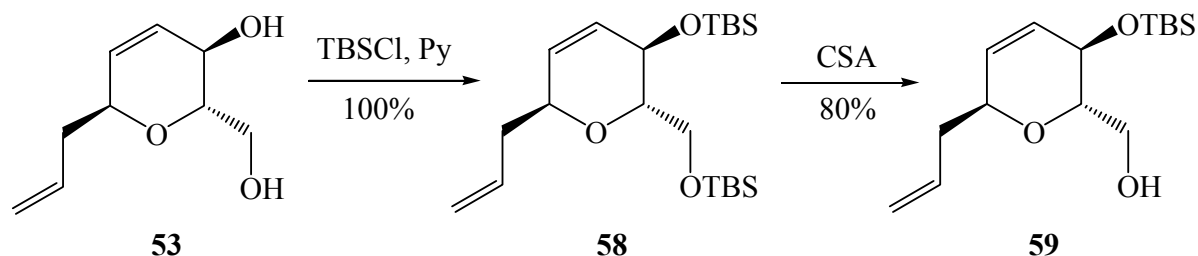


Abbildung 19: Darstellung des Alkohols **59**

3.4.3 Oxidative Spaltung der terminalen Doppelbindung

Alkene können in Gegenwart katalytischer Mengen Osmiumtetroxid und stöchiometrisch eingesetztem Natriumperiodat oder durch Ozonolyse oxidativ gespalten werden. Da in Verbindung **59** nur die terminale Doppelbindung selektiv gespalten werden soll, haben wir nach chemoselektiven Methoden gesucht.

Die Ozonolyse verlief unselektiv und beide Doppelbindungen wurden gleichzeitig oxidiert.

Die Umsetzung von **59** mit Osmiumtertoxid und Natriumperiodat^[38] lieferte das Produkt **60** in nur 30%iger Ausbeute.

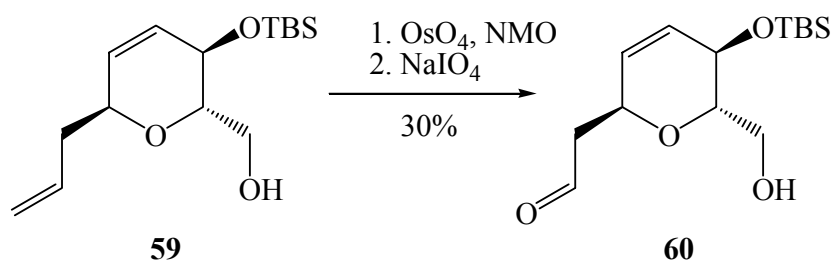


Abbildung 20: Osmolyse von **59**

Die gleiche Reaktion mit **58** gab das Produkt **61** in 54%iger Ausbeute.

Alternativ zum Osmiumtetroxid kann die Methode von P. Wipf *et al.*^[39] mit AD-mix α oder AD-mix β , die chemoselektiver verläuft, verwendet werden. Dabei kann auch das flüchtige und toxische Osmiumtetroxid durch das feste, nichtflüchtige Kaliumosmat-Dihydrat ersetzt werden.

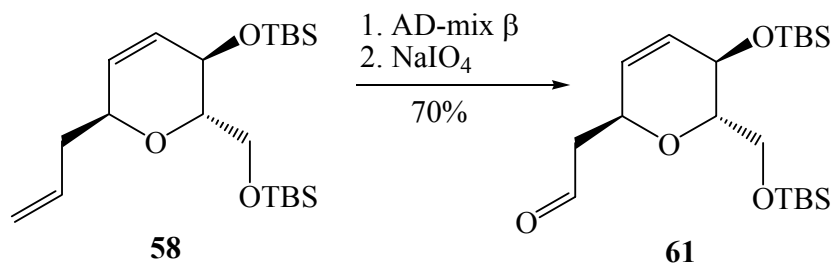


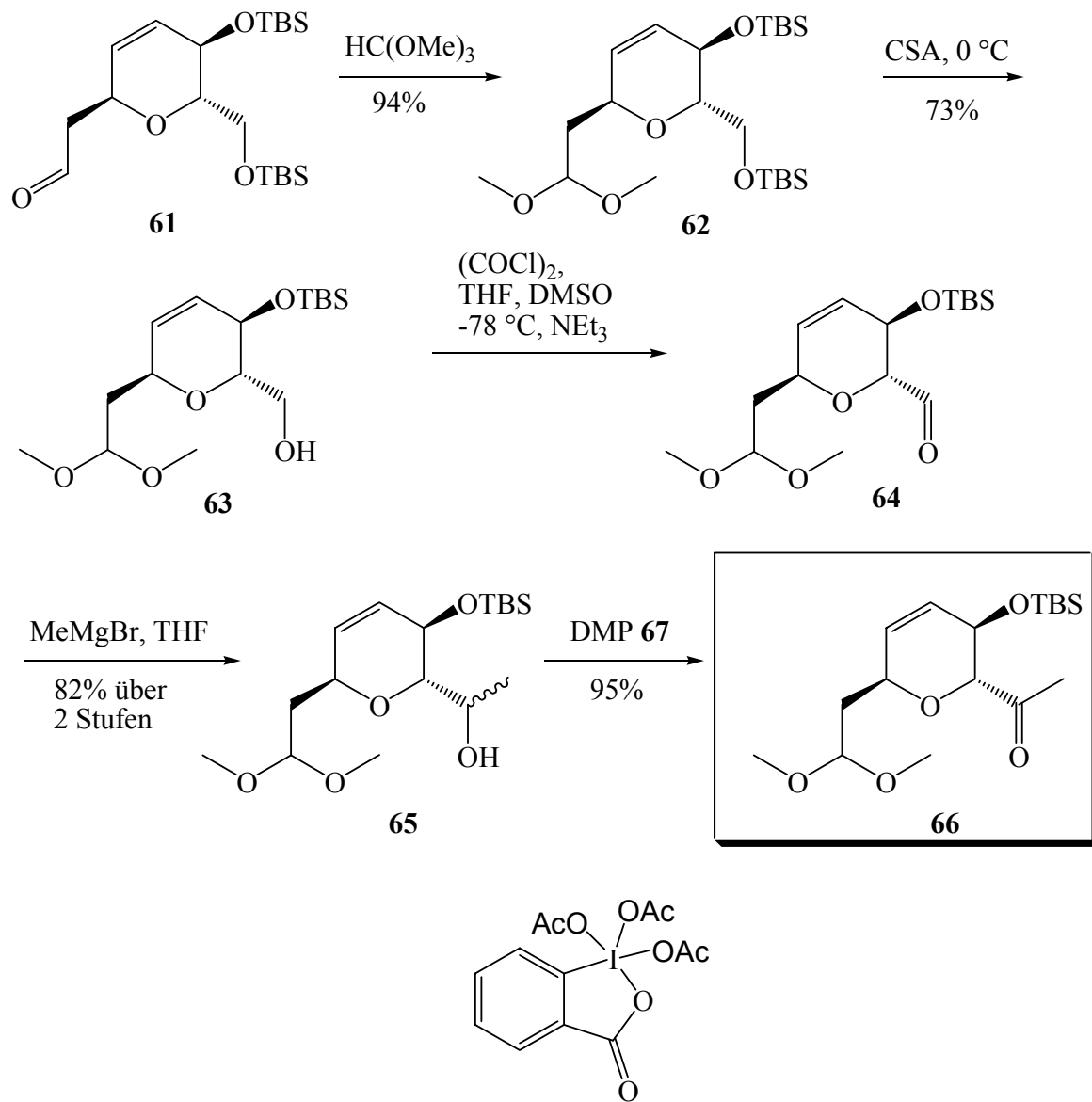
Abbildung 21: Synthese des Aldehyds **61**

Mit dieser Strategie ist das gewünschte Produkt **61** in einer 70%igen Ausbeute isoliert worden.

3.4.4 Abschließende Reaktionen zum Fragment A

Anschließend wurde der Aldehyd **61** mit Orthoameisensäuretrimethylester^[40] als Acetal **62** in einer 94%igen Ausbeute geschützt. Das selektive Entschützen des primären Alkohols in **62** mit CSA in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ^[37] verläuft glatt und Alkohol **63** kann in 73%iger Ausbeute erhalten werden. Allerdings muß der Reaktionsverlauf sorgfältig dünnschichtchromatographisch verfolgt werden, um eine weitergehende Desilylierung zu vermeiden. Der Alkohol **63** wurde anschließend in einer Eintopfreaktion unter „Swern“ Bedingungen in THF^[41] oxidiert und in eine Grignard-Reaktion mit MeMgBr gebracht. Diese Bedingungen sind notwendig, weil der Aldehyd **64** sehr labil ist, zu Racemisierung neigt und deshalb sofort weiter umgesetzt werden sollte.

Die folgende Oxidation des Alkohols **65** mit Dess-Martin-Periodan^[42] liefert das Keton **66** in einer Ausbeute von 95 %.



67: Dess-Martin-Periodan

Abbildung 22: Die abschließenden Reaktionen zum Fragment A (**66**)

3.5 Synthese des Fragments B

3.5.1 Synthese des Alkohols 76

Die Synthese des Alkohols **76** verläuft analog der Sequenz, die in unserer Gruppe von A. Limberg^[43] für die Totalsynthese des Epothilons ausgearbeitet wurde. Statt „Evans-Auxiliar“ haben wir das „Seebach-Auxiliar“ **70** verwendet, weil die Methylierung von **73** zu **75** selektiver verläuft und höhere ee-Werte erreicht werden konnten. Bei der chiralen GC Analyse des Iodids **77** wird das andere Enantiomer praktisch nicht beobachtet und die Enantiomerenreinheit liegt bei >99%. Mit dem „Evans-Auxiliar“ erhält man einen ee-Wert von 92%.

R-(3,3)-Diphenyl-4-isopropyl-2-oxazolidinon **70** wurde nach einer bekannten Vorschrift von D. Seebach *et al.*^[44] ausgehend von *D*-(-)-Valin in drei Stufen und einer Gesamtausbeute von 52% synthetisiert.

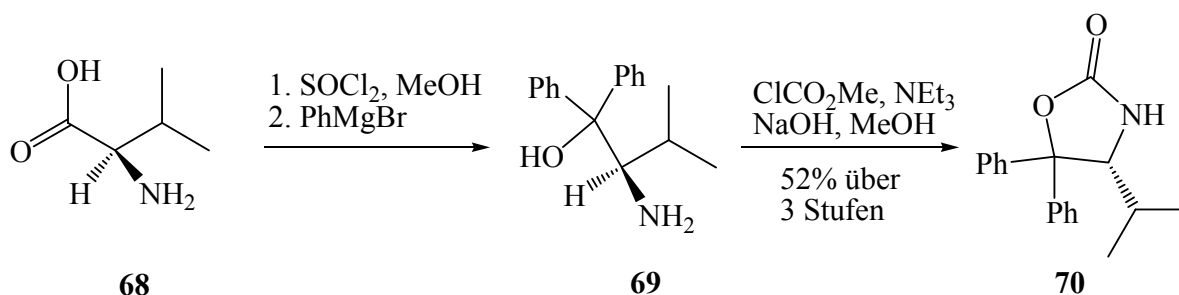


Abbildung 23: Herstellung des Oxazolidinons **70**

Die Überführung der Carbonsäure in das Säurechlorid **72** gelingt quantitativ mit Oxalylchlorid bei 40°C.

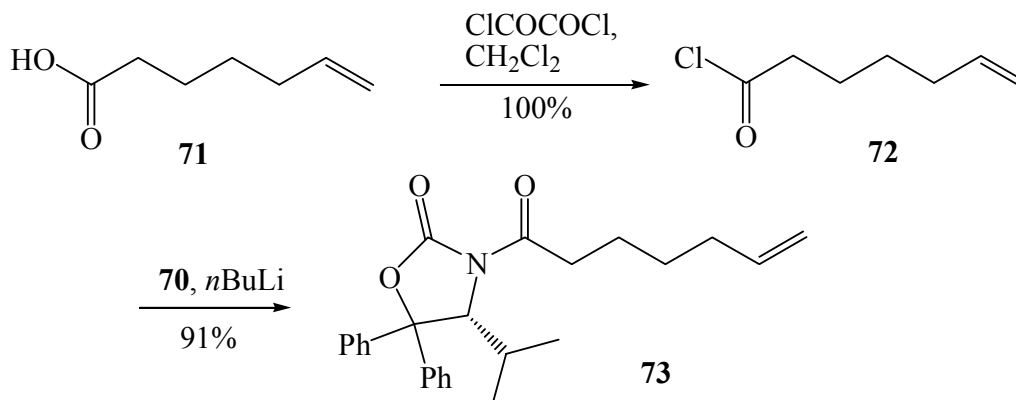


Abbildung 24: Synthese des Amids **73**

Die folgende N-Acylierung von **70** mit 6-Heptensäurechlorid **72** führt zu (3*R*)-Hept-6-enoyl-4-isopropyl-5-diphenyloxazolidin-2-on **73** in einer 85%igen Ausbeute.

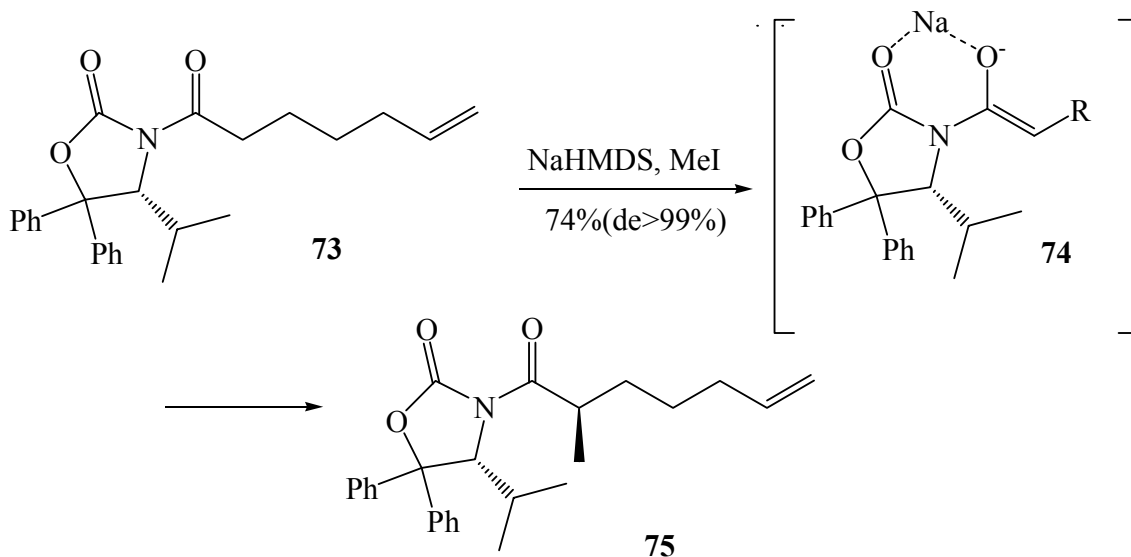


Abbildung 25: Diastereoselektive Alkylierung des Amids **73**

Diastereoselektive α -Alkylierung von **73** mit Methyljodid führt zu (4*R*,2'*R*)-4-isopropyl-5,5-diphenyl-3-(2-methylheptenoyl)-oxazolidin-2-on **75** in einer 74%igen Ausbeute (de > 99 %). Bei der Deprotonierung des Amids **73** wird praktisch ausschließlich das Z-Enolat **74** gebildet (**Abb. 25**). Die eine Seite des durch Chelatisierung konformativ fixierten Systems ist durch die Isopropylgruppe gegen den Angriff eines Elektrophils abgeschirmt, so dass die Alkylierung mit MeI mit hoher diastereofacialer Selektivität verläuft.

Die Reduktion von **75** mit LAH verläuft ohne Racemisierung und liefert das (2*R*)-Methyl-hept-6-en-1-ol^[43] **76** in einer Ausbeute von 95%. Das Auxiliar **70** kann man bis zu 70% zurückgewinnen.

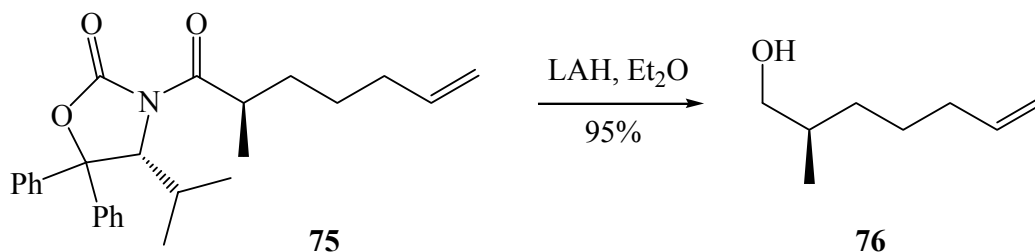


Abbildung 26: Synthese des Alkoholfragments **76**

3.5.2 Darstellung der Phosphoniumsalzen 78a und 78b

Der Alkohol **76** wird in 94%iger Ausbeute mit Iod, Imidazol und Triphenylphosphin in CH_2Cl_2 ^[45] bei 0°C zum Iodid **77** umgesetzt. Das Phosphoniumsalz **78** (**a** oder **b**) wird aus dem Iodid **77** durch Erhitzen mit Triphenylphosphin bzw. Tributylphosphin unter Rückfluß in Acetonitril gebildet.

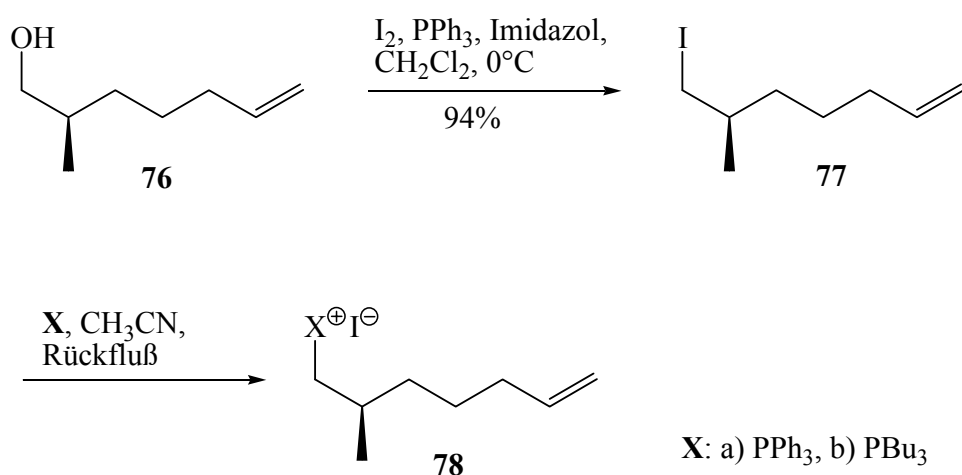
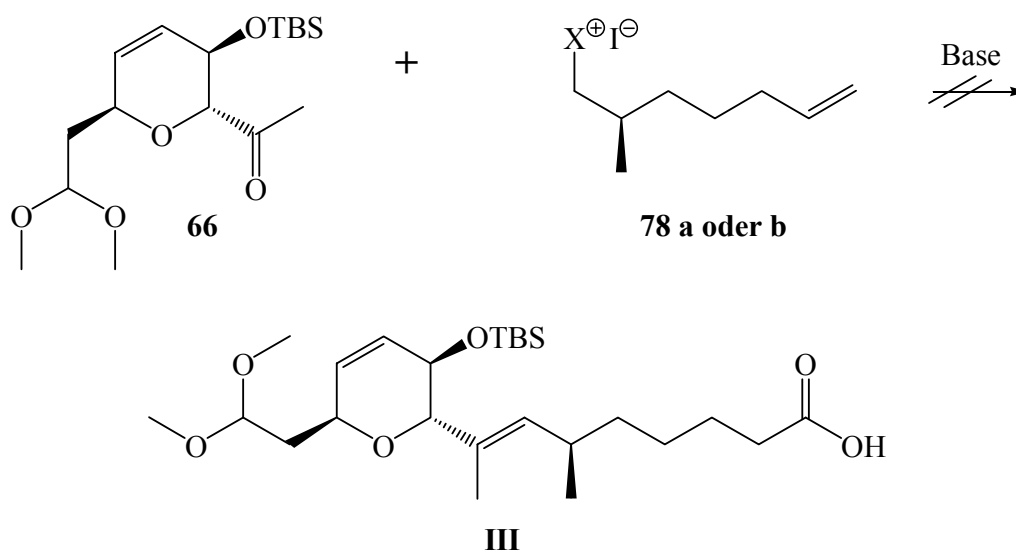


Abbildung 27: Synthese der Phosphoniumsalzen **78a** und **78b**

3.6 Versuche zur Verknüpfung der Bausteine

Zuerst haben wir versucht das Fragment **III** über eine Wittig-Reaktion herzustellen.

Das Phosphoniumsalz **78** (**a** oder **b**) wurde unter Standardbedingungen mit den Basen LiHMDS, NaHMDS und KHMDS in THF bei 0 °C oder bei RT deprotoniert und mit dem Keton **66** zur Reaktion gebracht. Überraschenderweise konnte jedoch in keinem Fall dünn-schichtchromatographisch ein Umsatz beobachtet werden. Offenbar ist das hochfunktionalisierte Keton zu reaktionsträge, um mit dem schwach basischen Phosphonium-Ylid aus **78** eine Umsetzung zum gewünschten trisubstituierten Olefin einzugehen.



Reaktionsbedingungen	Ergebnis
KOt-Bu, Toluol	keine Reaktion
LiHMDS, THF	keine Reaktion
KOt-Bu, THF	keine Reaktion
<i>n</i> -Buli, THF	keine Reaktion

Abbildung 28: Versuch zum Aufbau des Fragments **III** durch Wittig-Verknüpfung

Daher wurde alternativ eine Reaktion mit dem nichtstabilisierten Phosphonat **79** geplant. Es ist aus dem Iodid **77** durch Arbuzov-Reaktion in 92% Ausbeute zugänglich.

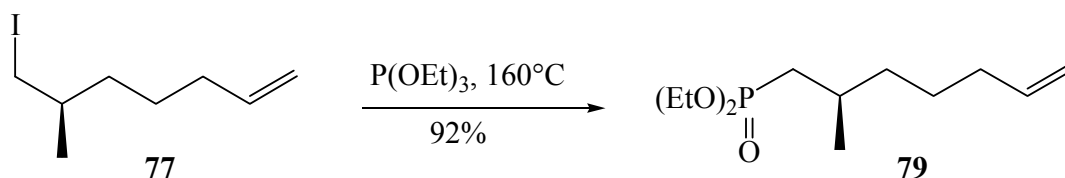


Abbildung 29: Synthese des Phosphonats **79**

Das Phosphonat **79** wurde mit KHMDS und 18-Krone-6^[46] deprotoniert. Bei der Reaktion mit dem Keton **66** wurde kein Umsatz und nach längerer Reaktionszeit eine Zersetzung des Ketons

beobachtet. Offenbar ist das Keton unter diesen Bedingungen für die Bildung des Fragments **III** nicht reaktiv genug, und es musste nach einem anderen Syntheseweg gesucht werden.

3.6.1 Julia-Olefinierung

Nach dem Scheitern der Verknüpfung über eine Wittig- und Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion, haben wir versucht das Fragment **III** über eine Julia-Olefinierung aufzubauen. Das 1991 von S. Julia *et al.*^[47] ausgearbeitete Eintopfverfahren dieser Olefinierung stellt eine Verbesserung der vierstufigen Reaktion, die zuerst 1973 von M. Julia^[48] beschrieben wurde.

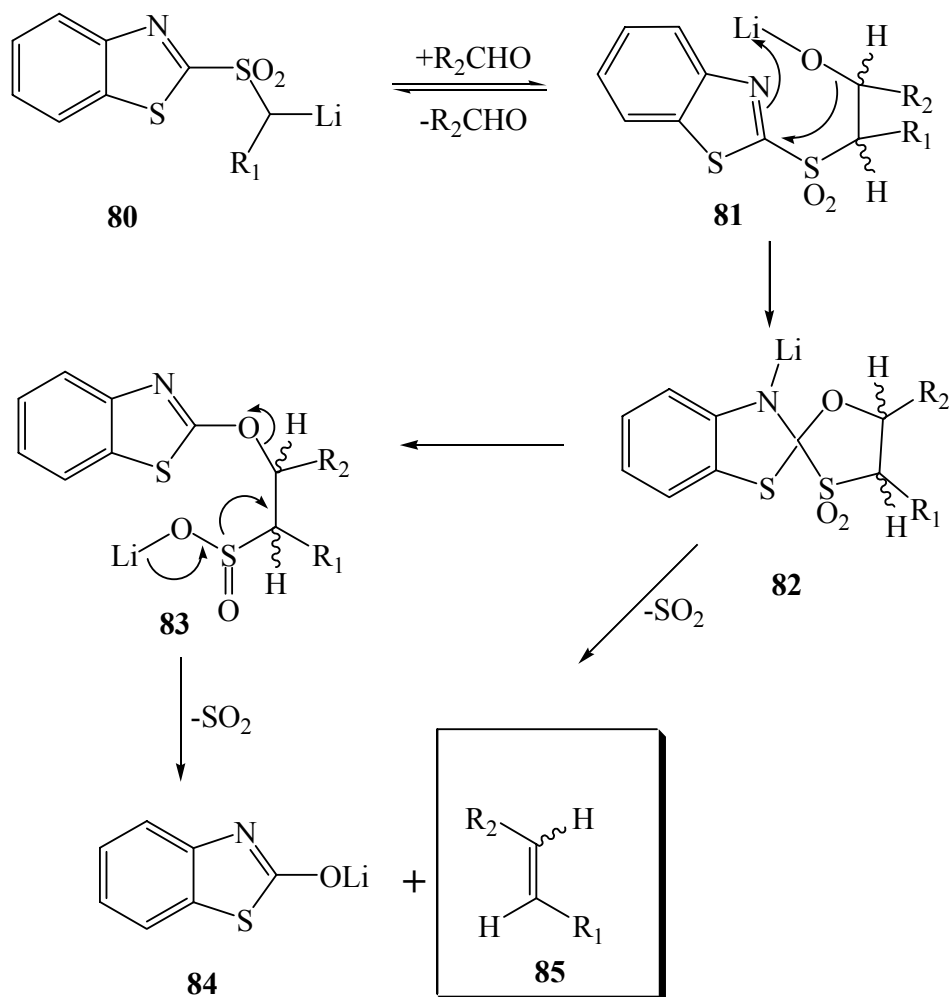


Abbildung 30: Mechanismus der S. Julia-Olefinierung

Dabei reagiert ein deprotoniertes Benzothiazolysulfon **80** mit dem Aldehyd oder Keton. Als Vorteil dieser Kupplung im Vergleich mit der Wittig-Reaktion gilt eine hohe *E*-Selektivität. Diese Ergebnisse sind aber eher auf den Aufbau einer disubstituierten Doppelbindung bezogen, da es für die trisubstituierte Doppelbindung bisher nur sehr wenige Beispiele gibt.

Auch eine neue Variante von P. J. Kocziensky *et al.*,^[49] wo anstelle des Benzothiazolysulfons **86** 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-Thiol **88** eingesetzt wird, wurde bisher fast nur für Aldehyde getestet. Dabei ist eine höhere *E*-Diastereoselektivität zu erwarten.

Um für die Julia-Olefinierung benötigte Sulfone **87** und **89** herzustellen, wurde der Alkohol **76** in einer Mitsunobu Reaktion^[50] einmal mit 2-Sulfanylbenzothiazol **86** und mit 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-Thiol **88** umgesetzt.

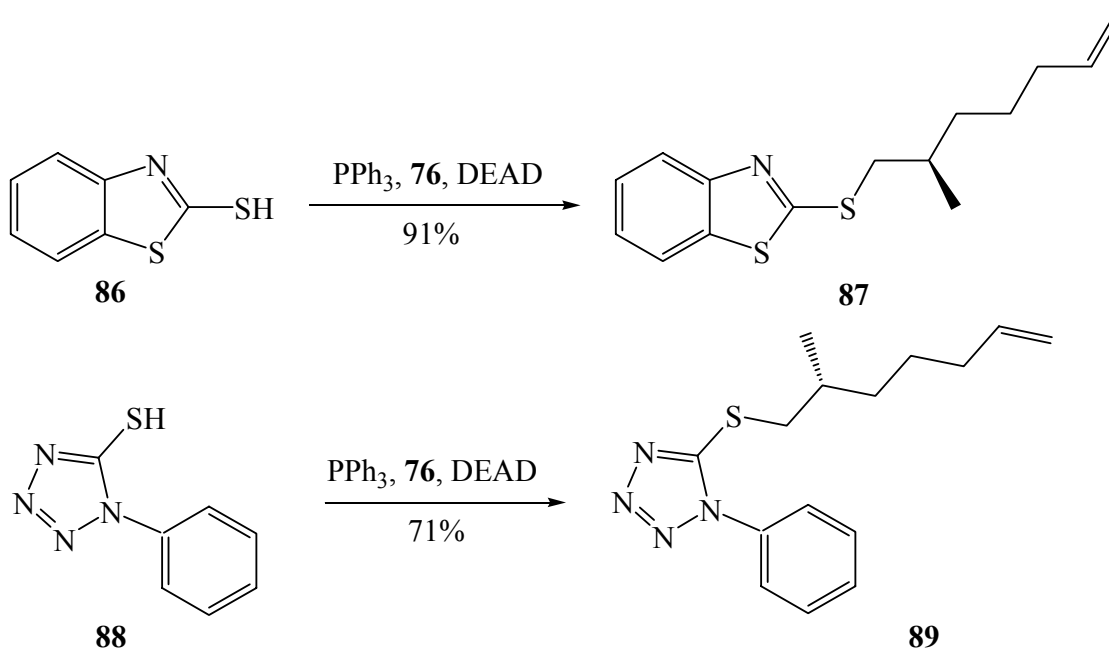


Abbildung 31: Synthese der Sulfone **87** und **89**

Anschließend sollten die beiden Thioether **87** und **89** zu Sulfonen oxidiert werden. Die dafür geeigneten Oxidationsmittel könnten MCPBA oder Wasserstoffperoxid mit $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6$ in Ethanol sein. Leider konnten in beiden Fällen durch Oxidation mit MCPBA nicht die erwünschten Produkte isoliert werden. Es gelang nur die Oxidation von **87** zu **90** in einer Ausbeute von 75%. Als Oxidationsmittel erwies sich nur Wasserstoffperoxid mit $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6$ ^[51] erfolgreich.

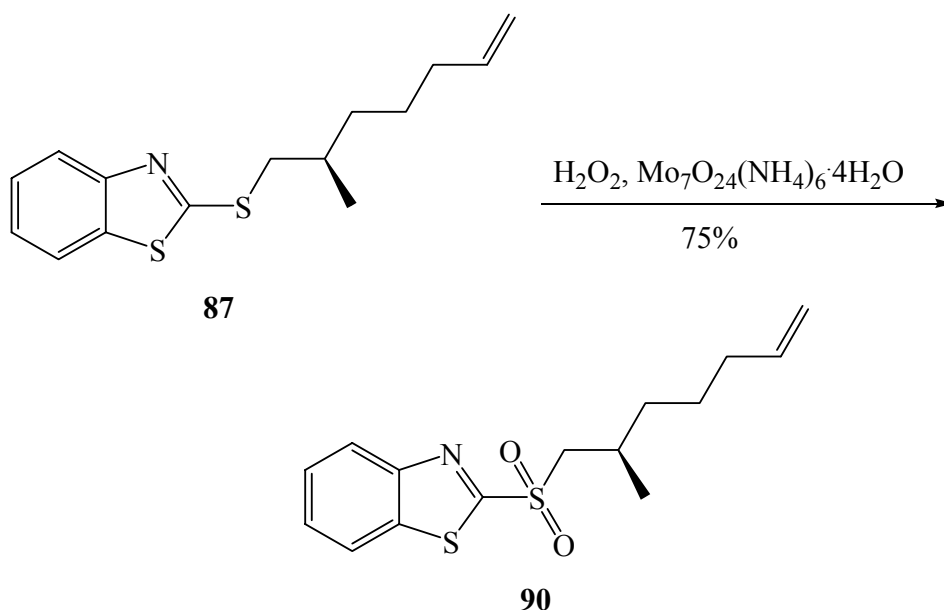
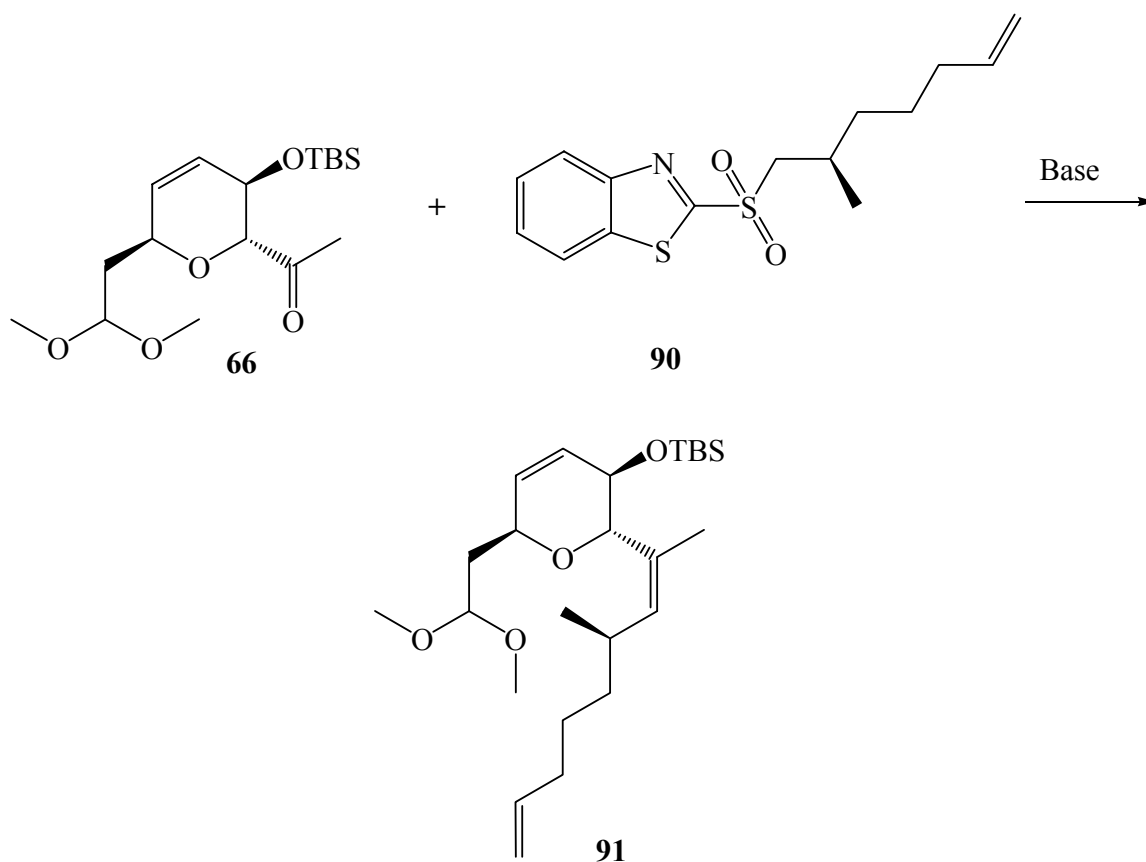


Abbildung 32: Oxidation des Thioethers **87** zum Sulfonoxid **90**

Bei der darauf folgenden Julia-Olefinierung wurde das (2*R*)-2-(2-Methylhept-6-en-1-sulfonyl)-benzothiazol **90** mit verschiedenen Basen (LiHMDS, KHMDS, NaHMDS) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ enolisiert. Nach einer Deprotonierungsphase von einer Stunde, wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ das Keton **66** in THF zugetropft und nach weiteren vier Stunden bei gleicher Temperatur gequenchet. Nach der Aufarbeitung konnte nur ein Diastereomer isoliert werden. Nach der Auswertung von NOESY, COSY und C_αH -Korrelation NMR-Spektren wurde festgestellt, dass es sich um das *Z*-Diastereomer handelt. Auch mit anderen Basen, wie NaHMDS, KHMDS oder Verwendung von DME als Lösungsmittel, was die Entstehung des gewünschten Diastereomers begünstigen sollte, ließ sich das Produkt mit *E*-Doppelbindung nicht darstellen.



Reaktionsbedingungen	Ergebnis
LiHMDS, THF	Nur Z-Isomer, 64%
NaHMDS, THF	Nur Z-Isomer, 50%
KHMDS, THF	Nur Z-Isomer, 48%
KHMDS, DME	Nur Z-Isomer, 46%

Abbildung 33: Herstellung von **91**

3.6.2 Umbau des Fragments **91** zur Säure

9-BBN addiert sich selektiv^[39c] an die terminale Doppelbindung in **91**. Die anschließende Freisetzung der Alkoholfunktion mit alkalischem Wasserstoffperoxid liefert den Alkohol **92** in 75%iger Ausbeute.

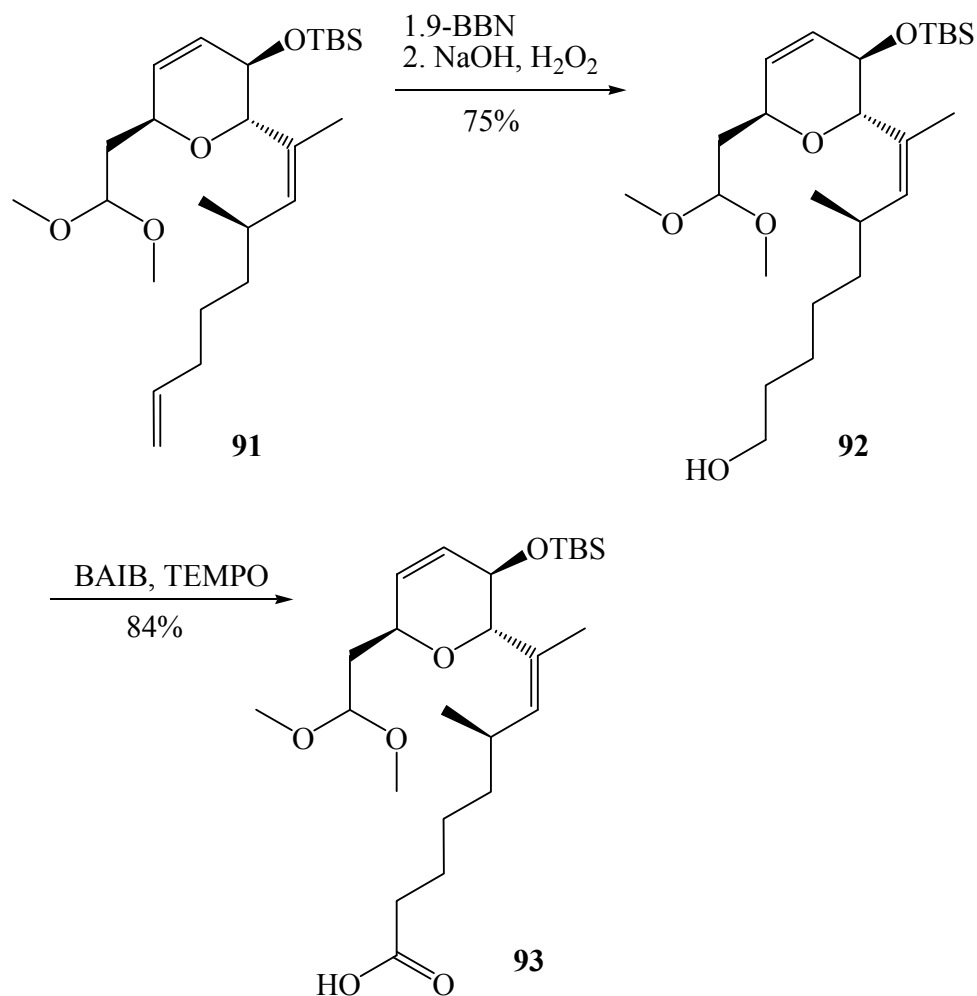


Abbildung 34: Synthese der Säure **93**

Die Oxidation eines primären Alkohols zur Carbonsäure wird häufig in zwei Schritten über den Aldehyd durchgeführt, der anschließend mit Natriumchlorit zur Säure weiteroxidiert wird. Durch einige Methoden gelingt aber eine direkte Umsetzung des Alkohols zur Säure. Tatsächlich kann der Alkohol **92** direkt mit BAIB und katalytischen Mengen von TEMPO^[52] zur Säure **93** umgesetzt werden. Eine zweistufige Transformation kann somit vermieden werden.

4 Zusammenfassung und Ausblick

4.1 Zusammenfassung

Die Entwicklung von neuen Antibiotika in der Zeit immer wachsender bakterieller Resistenz ist ein aktuelles Gebiet der modernen Synthesechemie. In diesem Zusammenhang stellt die Totalsynthese des neuartigen Makrolid-Antibiotikums Sorangicin eine besondere Herausforderung dar.

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, einen möglichst effizienten Weg zu Fragment **III** auszuarbeiten. Nach der retrosynthetische Analyse wurde es in zwei weitere Fragmente **A** und **B** gespalten.

Fragment **A** (**66**) konnte ausgehend von *L*-Glucose über eine Linearsequenz von 12 Stufen, in einer Gesamtausbeute von 26% hergestellt werden. Die erforderliche Konfigurationen für C-9 und C-10 sind in *L*-Glucose schon vorhanden. Die Einführung des Chiralitätszentrums am C-13-Kohlenstoffatom gelingt hochdiastereoselektiv über die Carbo-Ferrier-Umlagerung des Glucals **44** mit ATMS. Die Schützung der beiden Alkohole als TBS-Ether und anschließender oxidativer Spaltung der terminalen Doppelbindung führt zum Aldehyd **61**. Er wird als Acetal geschützt, und der primäre Alkohol selektiv entschützt. Die folgende Oxidation, Grignard Addition mit MeMgBr und nochmalige Oxidation liefert das Keton **66**. Die Ausbeuten dieser Teilsynthese liegen sämtlich über 70% und damit stellt diese Synthese einen effizienten Zugang zum Schlüsselintermediat **A** dar, das in einer Enantiomerenreinheit von über 99% für die nächsten Stufen zur Verfügung steht.

Das C-6-Chiralitätszentrum des Fragments **B** wurde durch eine asymmetrische Methylierung nach der „Evans-Methode“ mit einem Enantiomerenüberschuss von über 99% aufgebaut. Eine LAH-Reduktion des Esters liefert den Alkohol **76**.

Zuerst wurde versucht, die beiden Fragmente über eine Wittig- bzw. Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion aufzubauen. Die dazu benötigten Phosphoniumsalze **78 a** und **b** oder das Phosphonat **79** konnten in wenigen Schritten aus dem Alkohol **76** hergestellt werden.

Das Keton **66** erwies sich gegenüber dem Phosphonium-Ylid aus **78** und dem nichtstabilisierten Phosphonat **79** zu reaktionsträge, so dass für den Aufbau des Fragments **III** ein anderer Weg eingeschlagen werden musste.

Bei dem Versuch das Fragment **III** über Julia-Olefinierung herzustellen, konnte nur das *Z*-Diastereomer isoliert werden.

Die über die Julia-Olefinierungs Reaktion erhaltene Verbindung **91** kann in zwei Schritten und einer Ausbeute von 63% in die Säure **93** umgewandelt werden.

4.2 Ausblick

Nach dem Misslingen des Aufbaus des Fragment **III** sollte nach einer weiteren Alternative gesucht werden. Man könnte versuchen, die *Z*-Doppelbindung in **93** in das *E*-Diastereomer zu isomerisieren. Dabei kommen photochemische Methoden^[53] in Frage, oder die Öffnung eines Epoxids,^[54] das selektiv aufgebaut werden könnte.

Man könnte auch die Verknüpfung zwischen dem Aldehyd, der aus dem Alkohol **73** erhalten wird und den Bausteinen für die Wittig-, Horner-Wadsworth-Emmons- oder Julia-Olefinierungs Reaktion, die aus dem Alkohol **65** hergestellt werden könnten, in einer Studie ausprobieren.

Es konnten mit den gelungenen Synthesen der Intermediaten **65**, **66(A)** und **76** weitere Schritte auf dem Weg zur Totalsynthese der Sorangicine gelöst werden.

Die nächste Frage ist die Ausarbeitung einer richtigen Strategie zur sequenziellen Verknüpfung der einzelnen Fragmente und den abschließenden Ringschluss zum Makrocyclus. Dabei könnte die Verknüpfung der Fragmente **I** und **II**, wie auch **I** und **A** durch die ungesättigte Kohlenwasserstoffbrücke über eine Variante der Wittig-Reaktion oder auch eine Palladium-katalysierte Kupplungsreaktion getestet werden.

Anschließend könnte der Ringschluss an einer der Triendoppelbindungen, zum Beispiel durch eine Palladium- katalysierte Kupplungsreaktion oder eine McMurry-Reaktion möglich sein. Die Triendoppelbindungen sollten am Ende der Totalsynthese aufgebaut werden, da es bekannt ist, das sie sehr isomerisierungslabil sind.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Arbeitstechnik

Sämtliche Reaktionen mit feuchtigkeits- oder luftempfindlichen Substanzen wurden unter einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die Apparaturen wurden zuvor im Ölpumpenvakuum mit Hilfe eines Heißluftföns ausgeheizt. Zur Zugabe von flüssigen Reagenzien oder Lösungen wurden Spritzen und mit Septen verschlossene Reaktionsgefäße benutzt, die Zugabe von Feststoffen erfolgte im Stickstoff- Gegenstrom.

Ausgangsverbindungen und Lösungsmittel

Die eingesetzten Chemikalien wurden als handelsübliche Produkte ohne weitere Reinigung verwendet oder gegebenenfalls vor Einsatz destilliert.

Die für Reaktionen eingesetzten Lösungsmittel wurden nach üblichen Methoden gereinigt bzw. absolutiert oder als getrocknete Lösungsmittel über Molekularsieb von der Firma Fluka bezogen (H₂O-Gehalt <0.01%). Tetrahydrofuran (THF) und Diethylether wurden über Natrium/Benzophenon, Dichlormethan über Calciumhydrid unter Stickstoff absolutiert und direkt vor Gebrauch destilliert.

Präparative Säulenchromatographie

Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 der Firma Fluka mit einer Korngröße von 0.0040 bis 0.0063 mm benutzt. Sämtliche Laufmittel wurden vor Benutzung destilliert. Es wurde ausschließlich bei ca. 0.2 – 0.4 bar Überdruck mit den angegebenen Lösungsmittelgemischen chromatographiert. Bei den Mengenangaben dieser Lösungsmittelgemische handelt es sich um Volumenverhältnisse.

Nomenklatur

Die nachfolgend beschriebenen Verbindungen sind im wesentlichen nach IUPAC-Regeln benannt. Die zur Auswertung der spektroskopischen Daten verwendete Bezifferung der Kohlenstoffzentren wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit abweichend von der IUPAC-Bezifferung innerhalb einer Synthesesequenz beibehalten und ist den jeweiligen Strukturformeln zu entnehmen.

Analytik

Für die analytische **Dünnschichtchromatographie** kamen DC-Fertigfolien POLYGRAM SIL G/UV₂₅₄ mit Fluoreszenzindikator der Firma Macherey & Nagel zum Einsatz. Die Detektion erfolgte durch Bestrahlung mit UV-Licht (254 nm) und durch Eintauchen der entwickelten DC-Karten in Vanillin-, Cer(IV)-Sulfat/Phosphormolybdänsäure- oder KMnO₄- Reagenz und anschließendes Erhitzen mit dem Heißluftfön.

Färbereagenzien für die Dünnschichtchromatographie

a) Vanilin-Reagenz:

Man löst 8.6 g Vanilin in 200 ml Ethanol und gibt langsam 2.5 ml konzentrierte Schwefelsäure zu.

b) Cer(IV)-sulfat/Phosphormolybdänsäure-Reagenz:

Es werden 16 ml konzentrierte Schwefelsäure und 5 g Molybdätophosphorsäure in 200 ml Wasser gelöst und 2 g Cer(IV)-sulfat zugegeben.

c) Kaliumpermanganat-Reagenz

Es werden 3 g KMnO₄ und 20 g K₂CO₃ in 300 ml Wasser gelöst und 5 ml 5%ige Natronlauge zugegeben.

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX 400, AM-200 und AM-400 (400 bzw. 200 Hz) der Firma Bruker in CDCl₃ aufgenommen. Als interner Standard diente Tetramethylsilan (0.00 ppm). Die chemischen Verschiebungen sind in [ppm] (δ -Skala), Kopplungskonstanten J in [Hz] angegeben. Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, dd = Dublett eines Dublets, dt = Dublett eines Triplets, ddd = Dublett eines Doppeldublets usw.

¹³C-NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX 400, AM-200 und AM-400 (50.3 bzw. 100.6 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Als interner Standard diente CDCl₃ (77.01 ppm). Zur Bestimmung der Signalmultiplizitäten wurde die DEPT-135-Technik angewendet. Die Signalmultiplizitäten sind folgendermaßen angegeben.

q = CH₃-Gruppen, t = CH₂-Gruppen, d = CH-Gruppen, s = quartäre C-Atome

Signalzuordnung erfolgten zum Teil anhand von Vergleichsdaten und unter Zuhilfenahme von ^1H , ^1H -COSY, ^1H , ^{13}C -Kopplungsexperimenten und NOESY-Experimenten.

Massenspektren wurden mit einem Finnigan SSQ 7000-Massenspektrometer aufgenommen. Die relativen Intensitäten sind in [%] bezogen auf den Basispeak (100%) angegeben. Als Ionisierungsmethode wurde die chemische Ionisation (CI) mit CH_4 als Reaktantgas angewendet.

MS-Hochauflösungen (HRMS) wurden mit einem Finnigan MAT 95–Massenspektrometer nach der escan-Methode gemessen.

IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer FT-IR-2000-Spektrometer aufgenommen. Die Spektren von Flüssigkeiten wurden als dünner Film auf KBr-Scheiben mit einem IR-Mikroskop vermessen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen ν [cm^{-1}] angegeben. Die relativen Banden-Intensitäten sind folgendermaßen abgekürzt:

w= schwach, m =mittel, s = stark, b = breites Signal

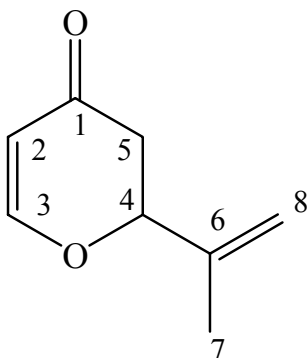
UV/VIS-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer Lambda 19-Spektrometer gemessen.

Spezifische Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer 341–Polarimeter gemessen. Die spezifischen Drehwerte $[\alpha]$ sind in [$10^2\text{deg kg}^{-1}\text{m}^{-2}$] bei der Messtemperatur T in [$^{\circ}\text{C}$] und einer Messkonzentration c in [g/100ml] angegeben.

5.2 Beschreibung der Versuche

5.2.1 Versuche zu Kapitel 3.4

Darstellung von 2-Isopropenyl-2,3-dihydro-pyran-4-on (39)



Zu einer Lösung von 700 mg (10 mmol) Methacrolein in 100 ml wasserfreien Diethylether unter Stickstoff bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gibt man 2 g (11.6 mmol) von 1-Methoxy-3-(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien („Danishefsky Dien“) und anschließend tropfenweise 1.42 g (10 mmol) Borfluorid-Etherat-Komplex. Man lässt 2 h bei dieser Temperatur rühren und quencht mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung. Man lässt die Reaktion auf RT erwärmen, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase drei Mal mit je 100 ml Ether. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel eingeeengt und der Rest säulenchromatigraphisch mit Pentan/ Ether 1:1 gereinigt. Man erhält 875 mg (6.34 mmol, 63.4%) Dihydropyran **39** als gelbe Flüssigkeit.

Allgemeine Daten:

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$, $M = 138.17\text{ g/mol}$, gelbe Flüssigkeit,
 $R_f = 0.54$ (Ether), UV (+), Vanillin: dunkelblau

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

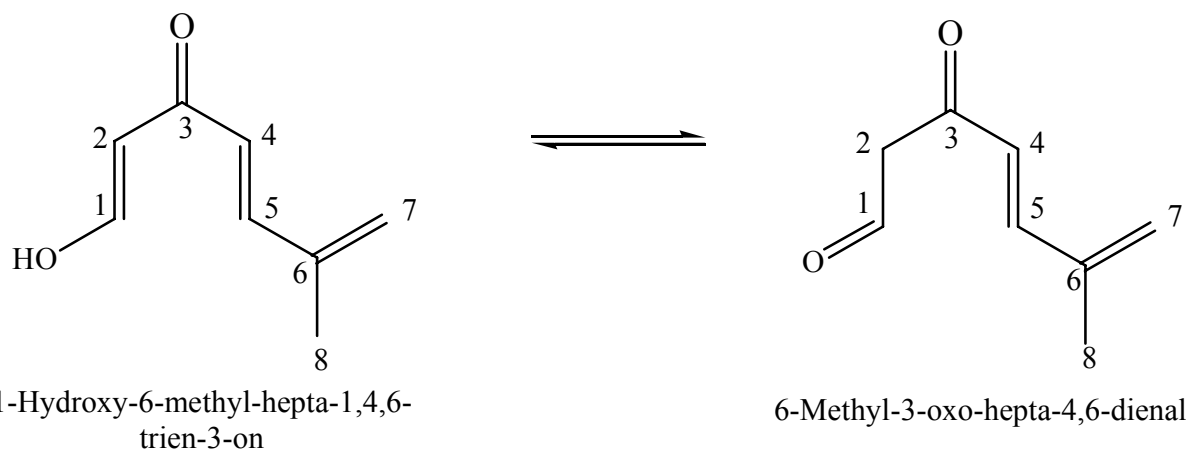
$\delta = 7.37$ (dd, $J = 6.0/0.8\text{ Hz}$, 1H, H - 3); 5.41 (dd, $J = 6.0/1.3\text{ Hz}$, 1H, H - 2); 5.07 (dq, $J = 2.1/1.0\text{ Hz}$, 1H, H - 8); 5.02 (m, 1H, H - 8); 4.79 (ddq, $J = 14.0/3.5/0.6\text{ Hz}$); 1H, H - 4); 2.68 (dd, $|J^2| = 16.7\text{ Hz}$, H - 5); 2.46 (ddd, $^4J(\text{H}^2, \text{H}^5) = 1.2\text{ Hz}$, $^3J(\text{H}^4, \text{H}^5)_{\text{cis}} = 3.5$

Hz; $|^2J(\text{H}^5, \text{H}^6)| = 16.7 \text{ Hz}$, H-6); 1.80 (m, 3H, H - 7)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz)

$\delta = 192.28$ (s, C - 1); 163.00 (d, C - 3); 141.24 (s, C - 6); 114.16 (q, C - 7); 106.98 (d, C - 2); 82.10 (d, C - 4); 40.50 (t, C - 5); 18.05 (q, C - 7)

Darstellung von 1-Hydroxy-6-methyl-hepta-1,4,6-trien-3-on (40a) bzw. 6-Methyl-3-oxo-hepta-4,6-dienal (40b)



Zu einer Lösung von 600 mg (4.35 mmol) von 2-Isopropenyl-2,3-dihydro-pyran-4-on **39** in 4 ml THF gibt man bei -78°C tropfenweise 4.4 ml einer 1M Lösung LiHMDS in THF. Man lässt 1 h rühren und gießt anschließend 5 ml einer gesättigten NaHCO_3 Lösung zu. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und drei Mal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und in Vakuum eingengt. Die folgende säulechromatographische Reinigung mit Pe/ Et_2O 1:1 liefert 180 mg (1.3 mmol, 30%) 1-Hydroxy-6-methyl-hepta-1,4,6-trien-3-on **40a** bzw. 6-Methyl-3-oxo-hepta-4,6-dienal **40b**, die in $^1\text{H-NMR}$ als Gemisch der beiden Tautomeren nachweisbar sind.

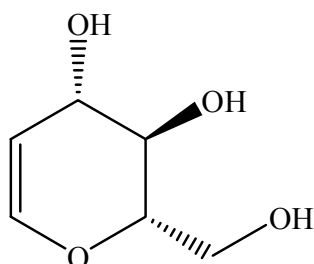
Allgemeine Daten:

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$, $M = 138.17 \text{ g/mol}$, gelbe Flüssigkeit,
 $R_f = 0.18$ (Pentan/ Et_2O 1:1), Vanillin: olivgrün

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 14.73$ (br s, 1H, OH); 8.63 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H - 1); 7.34 (d, $J = 15.7$ Hz, H - 5); 5.98 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H - 4); 5.65 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H - 2); 5.39 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H, H - 7); 5.37 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H - 7)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 184.47$ (d, C - 1); 181.24 (s, C - 3); 143.75 (d, C - 5); 140.78 (s, C - 6); 124.67 (t, C - 7); 123.23 (d, C - 4); 101.93 (d, C - 2); 18.03 (q, C - 8)

Darstellung von *L*-glucal (44)

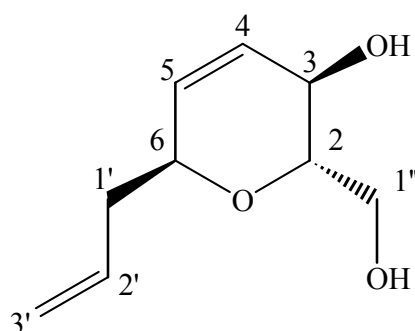


Zu einer Suspension von 1g *L*-Glucose in 3.61g (7.0 mol equiv) Essigsäureanhydrid gibt man 1g 33%iger Lösung von Bromwasserstoff in Essigsäure. Man lässt die Reaktion rühren und hält die Raumtemperatur mit Hilfe des Eisbads. Nach einer Stunde Rühren entsteht eine klare Lösung, zu der noch 6 g der 33%iger Bromwasserstoff-Lösung in Essigsäure zugegeben wird. Man lässt über Nacht rühren, und gibt anschließend 2 g wasserfreien NaOAc um den Überschuss des Bromwasserstoffs zu neutralisieren. Die entstandene Lösung gibt man zu einer Suspension aus 315 mg $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ und 12.6 g Zn in einer Lösung aus 10 ml Wasser, 15 ml Essigsäure und 9.45g NaOAc. Man lässt weitere 1.5 h bei RT rühren, filtriert anschließend das Lösungsmittel ab, wäscht zuerst mit 100 ml Essigester und dann mit 100 ml Wasser. Die organische Phase wird mit 100 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung und 50 ml Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird einrotiert. Das Rohprodukt wird in einem Gemisch aus 4 ml Methanol, 5 ml Wasser und 1 ml NEt_3 vier Stunden bei RT gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels, wird das Produkt in Vakuum über Nacht über Phosphorpentoxid getrocknet. Man

erhält 650 mg (4.45 mmol, 81%) *L*-Glucal als gelbes Öl, das ohne weitere Reinigung in Carbo-Ferrier Umlagerung Reaktion eingesetzt wird.

5.2.2 Versuche zu Kapitel 3.4.1

Darstellung von (2*S*,3*R*,6*S*)-6-Allyl-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-3,6-dihydro-2-*H*-pyran (53)



Eine Lösung von 303 mg (2.075 mmol) *L*-Glucal **44** und 473 mg (4.15 mmol, 2 equiv) Allyltrimethylsilan in einem Gemisch aus 28 ml CH₂Cl₂ und 14 ml CH₃CN kühlt man auf -78 °C und tropft 460 mg (2.075 mmol, 1 equiv) TMSOTf hinzu. Man lässt die Reaktion bei dieser Temperatur 30 Min rühren und quentscht mit einer eiskalten gesättigten NaHCO₃-Lösung, extrahiert drei Mal mit je 50 ml Essigester, trocknet über Na₂SO₄ und engt das Lösungsmittel ein. Der Rückstand wird flaschchromatigraphisch mit Pentan/EE 1:1 gereinigt. Man erhält 298 mg (1.74 mmol, 84 %) des Pyrans **53**.

Allgemeine Daten:

C₉H₁₄O₃, M = 170.21 g/mol, gelbes Öl, R_f = 0.64

(CH₂Cl₂/Aceton = 1:1); Vanillin: dunkelblau;

[α]_D²⁰ = +33.6° (c = 0.94 CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

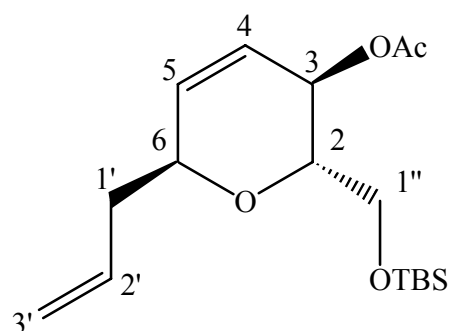
δ = 5.93 – 5.78 (m, 3H, H-2', H - 4, H - 5); 5.15 – 5.09 (m, 2H, H - 3'); 4.25 – 4.21 (m, 1H, H - 6); 4.10 (br d, J = 7.6 Hz, 1H, H - 3); 3.83 (dd, J = 11.5 und 4.2 Hz, 1H, H-1''); 3.78 (dd, J = 11.5 und 4.2 Hz, 1H, H - 1''); 3.55 (ddd, J = 7.9/5.9/4.3 Hz, 1H, H - 2); 2.75 (br s, 2H, OH); 2.49 (br ddd, J =

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz)

13.8/6.8/6.8 Hz, 1H, H - 1'); 2.33 (br ddd, $J = 13.8/6.8/6.8$ Hz, 1H, H - 1');
 $\delta = 134.44$ (d, C - 2'); 130.30 (d, C - 4); 128.77 (d, C - 5); 117.47 (t, C - 3'); 73.27 (d, C - 2); 72.11 (d, C - 6); 63.71 (d, C - 3); 62.66 (t, C - 1''); 37.83 (t, C - 1')

5.2.3 Versuche zu Kapitel 3.4.2

Darstellung von (2*S*,3*R*,6*S*)-Essigsäure-6-allyl-2-*tert*-butyldimethylsilanyloxymethyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl-ester (54)



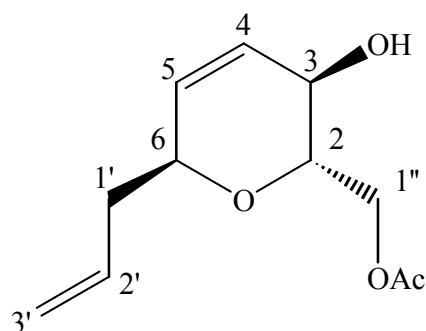
Zu einer Lösung von 1.1g (6.40 mmol, 1 equiv) des Alkohols **53** in 11 ml Pyridin gibt man bei 0°C 971 mg (6.4 mmol, 1 equiv) TBDMSCl. Man lässt die Reaktion auf RT aufwärmen und rührt über Nacht. Danach gibt man zum Reaktionsgemisch 3.26 g (32 mmol, 5 equiv) von Essigsäureanhydrid und lässt weiter über Nacht rühren. Zur Aufarbeitung gibt man 20 ml eine ges. NaHCO_3 -Lösung, extrahiert die wässrige Phase drei Mal mit je 100 ml Essigester, trocknet über MgSO_4 und rotiert das Lösungsmittel ein. Der Rückstand wird flaschchromatographisch mit CH_2Cl_2 gereinigt. Man erhält 1.43g (4.39 mmol, 68%) von **54** und 346 mg (0.867 mmol) von **58**.

Allgemeine Daten:

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$, $M = 326.50$ g/mol, gelbes Öl, $R_f = 0.75$ (Pentan/EE 4:1); Vanillin: dunkelblau; $[\alpha]_D^{20} = -58.4^\circ$ ($c=1.00$ CHCl_3)

¹H-NMR (CDCl ₃ , 400 MHz)	$\delta = 5.92$ (ddd, $^3J(\text{H}^4, \text{H}^5) = 10.4$ Hz, 1H, H - 5); 5.86 (dddd, 1H, H - 2'); 5.81 (ddd, 1H, H - 4); $5.14, 5.10$ (dd, 2H, H - 3'); $4.27 - 4.22$ (m, 1H, H - 6); 3.82 (td, $^3J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 5.2$ Hz, 1H, H - 2); 3.75 (d, $^3J(\text{H}^2, \text{H}^{1'}) = 5.2$ Hz, 2H, H - 1'); $2.45, 2.30$ (dddd, 2H, H - 1'); 2.08 (s, 3H, OAc - CH ₃); 0.89 (s, 9H, OSiC(CH ₃) ₃); $0.06, 0.05$ ($2 \times 3\text{H}$, OSi(CH ₃) ₂)
¹³C-NMR (CDCl ₃ , 100 MHz)	$\delta = 170.53$ (s, C - Ac); 134.25 (d, C - 4); 133.21 (d, C - 5); 123.43 (d, C - 2'); 117.34 (t, C - 3'); 73.16 (d, C - 2); 70.85 (d, C - 6); 65.29 (d, C - 3); 62.67 (t, C - 1''); 38.25 (t, C - 1'); 25.85 (q, OSiC(CH ₃) ₃); 21.19 (q, C - OAc - CH ₃); 18.30 (s, OSiC(CH ₃) ₃); -5.40 (OSi(CH ₃) ₂); -5.44 (OSi(CH ₃) ₂)
MS (CI)	$m/z = 327.10$ ($\text{M}^+ + \text{H}^+$, 6); 285.13 (17); 268.16 (24); 267.14 (100); 195.05 (10)
IR (kap. Film)	2954 (w), 2930 (w), 2857 (w), 1744 (s), 1372 (w), 1236 (s), 1114 (w), 1093 (w), 1023 (w), 838 (s), 778 (w)
HRMS	$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Si}$ berechnet: 326.1913 gefunden: 326.1923

Darstellung von (2*S*,3*R*,6*S*)-Essigsäure-6-allyl-3-hydroxy-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ylmethylester (55**)**



Variante 1: Zu einer Lösung von 1g (3 mmol, 1 equiv) **54** in 15 ml THF gibt man 3.67 ml (1.2 equiv) TBAF (1M Lösung in THF) und lässt 2 h rühren. Man quenchst die Reaktion mit 20 ml gesättigter NH₄Cl Lösung, extrahiert drei Mal mit je 100 ml Essigester, trocknet über MgSO₄ und rotiert das Lösungsmittel ein. Der Rückstand wird flüschromatographisch mit Pe/EE = 1:4 gereinigt. Man erhält 457 mg (2.15 mmol, 70%) des Alkohols **55**.

Variante 2: Zu einer Lösung von 150 mg (0.88 mmol, 1 equiv) des Alkohols **53** in 5 ml CH₂Cl₂ gibt man 0.3 ml Pyridin und 69 mg (0.88 mmol, 1 equiv) Acetylchlorid und lässt 2 h bei 0 °C rühren. Anschließend wird das Produkt ohne Aufarbeitung flüschromatographisch mit Pe/EE = 4:1 gereinigt. Man erhält 150 mg (0.78 mmol, 80%) des monogeschützten Alkohols **55**.

Allgemeine Daten:

C₁₁H₁₆O₄, M = 212.24 g/mol, farbloses Öl, R_f = 0.32 (Pe/EtOAc 4:1); Vanillin: dunkelblau; [α]_D²⁰ = + 49.8° (c = 0.99 CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ = 5.89 -5.79 (m, 3H, H-4, H-5, H - 2'); 5.18 -5.09 (m, 2H, H - 3'); 4.47 (dd, J = 5.6/6.3Hz), 1H, H - 1'); 4.29 - 4.24 (m, 1H, H - 6); 4.22 (dd, J = 3.1/8.1 Hz, 1H, H - 1'); 3.97 (m, 1H, H - 3); 3.71 (ddd, 1H, H - 2); 2.48 - 2.41 (m, 2H, H - 1'); 2.11 (s, 3H, OAc)

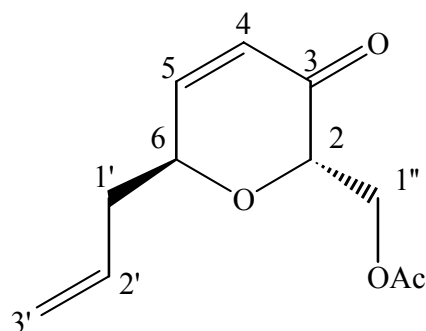
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 171.62$ (C - Ac); 134.19 (C - 2'); 130.78 (C - 4); 128.01 (C - 5); 117.53 (C - 3'); 72.43 (C - 2); 72.06 (C - 6); 63.64 (C - 1'); 63.26 (C - 3); 37.91 (C - 1'); 20.83 (CH_3 - OAc)

MS (CI) $m/z = 213.13$ ($\text{M}^+ + \text{H}^+$, 21); 195.09 (84); 171.03 (32); 153.05 (40)

IR (kap. Film) 3448 (bw), 1741 (s), 1436 (w), 1370 (m), 1244 (bs), 1120 (w), 1077 (m), 1045 (s), 998 (w), 974 (w), 916 (w), 728 (w)

HRMS $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$
berechnet: 212.1048
gefunden: 212.1033

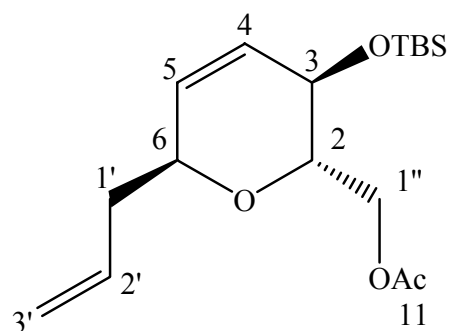
Darstellung von (2*S*,6*S*)-Essigsäure-6-allyl-3-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ylmethylester (56)



Zu einer Lösung von 411 mg (1.93 mmol, 1 equiv) Alkohol **55** in 4 ml CH_2Cl_2 gibt man 339 mg (2.90 mmol, 1.5 equiv) NMO und 34 mg (0.096 mmol, 0.05 equiv) TPAP. Man lässt 10 min bei RT rühren und reinigt anschließend das Produkt flaschchromatographisch ohne Aufarbeitung mit Pe/EE 4:1. Man erhält 307 mg (1.45 mmol, 75%) des Ketons **56**.

Allgemeine Daten:	$C_{11}H_{14}O_4$, $M = 210.23$ g/mol, gelbes Öl, $R_f = 0.65$ (Pentan/Essigester 4:1); UV (+); Vanillin: rose; $[\alpha]_D^{20} = +98.4^\circ$ ($c = 1.09$ $CHCl_3$)
1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)	$\delta = 7.05$ (dd, $J = 10.5/2.6$ Hz, 1H, H - 5); 6.15 (dd, $J = 10.5/2.0$ Hz, 1H, H - 4); 5.90 (tdd, $^3J(H^{2'}, H^{3'}) = 10.0$ Hz _{cis} , 17.0 Hz _{trans} ; 1H, H - 2'); 5.22 (dddd, $^4J(H^{1'}, H^{3'}) = 1.5$ Hz, 2H, H - 3'); $4.66 - 4.61$ (m, 1H, H - 6); 4.57 (dd, $J = 11.7/7.0$ Hz, 1H, H - 1'); 4.49 (dd, $^3J(H^2, H^{1'}) = 7.0/2.8$ Hz, 1H, H - 2); 4.31 (dd, $^2J = 11.7/2.8$ Hz, 1H, H - 1'); $2.59 - 2.41$ (m, 2H, H - 1'); 2.07 (s, 3H, $CH_3 - OAc$)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz)	$\delta = 193.06$ (s, C - 3); 170.57 (s, C - OAc); 150.99 (d, C - 5); 132.86 (d, C - 2'); 126.04 (d, C - 4); 118.45 (t, C - 3'); 75.68 (d, C - 2); 70.36 (d, C - 6); 62.37 (t, C - 1'); 37.41 (t, C - 1'); 20.76 (q, $CH_3 - OAc$)
MS (CI)	211.09 ($M^+ + H^+$, 73); 169.04 (19); 151.03 (100); 133.00 (7)
UV/Vis (CH_3CN), λ_{max} , nm ($\log \epsilon$):	215.47 (3.1)
IR (kap. Film)	1744 (s), 1692 (m), 1231 (s), 1046 (m)
HRMS	$C_{11}H_{14}O_5$ berechnet: 210.0892 gefunden: 210.0902

Darstellung von (2*S*,3*R*,6*S*) – Essigsäure-6-allyl-3-*tert*-butyldimethylsilanyloxy-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ylester (57)



Zu einer Lösung des Alkohols **55** (115 mg, 0.54 mmol) in 1 ml Pyridin gibt man 98 mg (1.08 mmol) TBSCl und lässt über Nacht rühren. Zur Aufarbeitung gießt man auf die Reaktionsmischung 2 ml eine gesättigte NaHCO₃-Lösung, extrahiert die wässrige Phase drei Mal mit je 20 ml Essigester, trocknet die organische Phase über MgSO₄, filtriert ab und rotiert das Lösungsmittel ein. Der Rückstand wird flaschchromatographisch mit Pe/EE 20:1 gereinigt. Man erhält 172 mg (0.53 mmol, 98 %) des Produkts **57** als gelbes Öl.

Allgemeine Daten:

C₁₇H₃₀O₄Si, M = 326.50 g/mol, gelbes Öl, R_f = 0.25 (Pentan/Essigester 20:1); Vanillin: blau; [α]_D²⁰ = -27.6 (c = 1.01 CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ = 5.85 (ddt, ³J(H², H^{3'}) = 17.2 Hz; 10.1 Hz, ³J(H^{1'}, H²) = 7.1 Hz, 1H, H - 2'); 5.71 (m, 2H, H - 4, H - 5); 5.10 - 5.06 (m, 2H, H - 3'); 4.27 (dd, J = 2.3 Hz, |²J = 11.7 Hz, 2H, H - 1'); 4.23 (m, 1H, H - 6); 4.14 (m, 1H, H - 2); 3.60 (ddd, J = 2.2 Hz, J = 5.8 Hz, 1H, H - 3); 2.48, 2.26 (ddd, ³J = 7.0 Hz/7.2 Hz, 2H, H - 1'); 2.07 (s, 3H, CH₃ - OAc); 0.930; 0.800 (s, 9H; OSi(CH₃)₃); 0.080, 0.050 (2s, 2 × 3H, OSi(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz)

δ = 170.9 (s, CO - Ac); 137.1 (d, C - 2'); 129.6 (d,

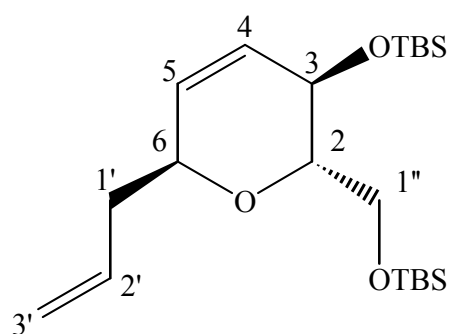
C - 4); 129.6 (d, C - 5); 117.3 (t, C - 3'); 72.8 (d, C - 6); 71.04 (d, C - 3); 64.04 (d, C - 2); 63.8 (t, C - 1'); 37.5 (t, C - 1'); 25.5 (q, OSiC(CH₃)₃); 25.6 (q, OSiC(CH₃)₃); 20.8 (s, CH₃ - Ac); 17.8 (s, OSiC(CH₃)₃); -5.04 (q, OSi(CH₃)₂); - 4.32 (q, OSi(CH₃)₂)

MS (EI) $m/z = 326.1$ (M⁺, 0.003); 285.0 (2); 269.0 (10); 226.1 (12); 59.0 (6)

IR (kap. Film) 2956 (w), 2931 (w), 2890 (w), 2859 (w), 1746 (s), 1363 (w), 1253 (s), 1235 (s), 1095 (s), 1047 (w), 1023 (w), 877 (m), 838 (s)

HRMS C₁₇H₃₀O₅Si
 berechnet: 326.1913
 gefunden: 326.1916

Darstellung von (2*S*,3*R*,6*S*) – 6-Allyl-3-*tert*-butyldimethylsilanyloxy-2-*tert*-butyldimethylsilanyloxymethyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran (58)



Der Alkohol **53** (500 mg, 2.9 mmol) wird in 5 ml wasserfreien Pyridin vorgelegt. Man kühlt die Lösung auf 0 °C und gibt 920 mg (2.1 equiv, 6.09 mmol) von TBSCl langsam zu, lässt die Lösung auf RT aufwärmen und rührt noch weitere 12 Stunden. Anschließend wird 7 ml einer

5%iger NaHCO₃ Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit je 30 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und in Vakuum eingeeengt. Nach der säulenchromatographische Reinigung mit Pe/Et₂O 100:1 erhält man 1.16 g (2.9 mmol, 100%) des geschützten Alkohols **58** als gelbes Öl.

Allgemeine Daten:

C₂₁H₄₂Si₂O₃, M = 398.73 g/mol, farbloses Öl, R_f = 0.35 (Pentan/ Et₂O 100:1); Vanillin: dunkelblau; [α]_D²⁰ = - 28.9° (c = 0.98 CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ = 5.87 (tdd, ³J (H^{2'}, H^{3'}) = 17.0 Hz, ³J (H^{1'}, H^{2'}) = 6.5 Hz, 1H, H - 2'); 5.74 – 5.68 (m, 2H, H - 4/5), 5.10, 5.06 (ddd, 2H, H - 3'); 4.24 – 4.16 (m, 1H, H - 6); 4.05 (ddd, 1H, H - 3); 3.85, 3.68 (2 × dd, |²J (H^{1''}, H^{1''})| = 11.1, 2H, H - 1''); 3.44 (ddd, ³J (H², H^{1''})_{cis} = 2.5 Hz; ³J (H², H^{1'})_{trans} = 6.0 Hz, ³J (H³, H²) = 8.1 Hz, 1H, H - 2); 2.47, 2.27 (ddd, 1H, H - 1'); 0.903; 0.901 (2s, 2 × 9H; OSiC(CH₃)₃); 0.098, 0.086, 0.068, 0.066 (4s, 4 × 3H, OSi(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz)

δ = 134.96 (d, C - 2'); 129.71 (d, C - 5); 129.69 (d, C - 4); 116.92 (t, C - 3'); 74.42 (d, C - 2); 72.38 (d, C - 6); 64.06 (d, C - 3); 63.22 (t, C - 1''); 37.78 (t, C - 1'); 25.97 (q, OSiC(CH₃)₃); 25.7(q, OSiC(CH₃)₃); 18.45 (s, OSiC(CH₃)₃); 18.01 (s, OSiC(CH₃)₃); -4.25 (q, OSi(CH₃)₂); -4.75 (q, OSi(CH₃)₂); -5.12 (q, OSi(CH₃)₂); -5.28 (q, OSi(CH₃)₂)

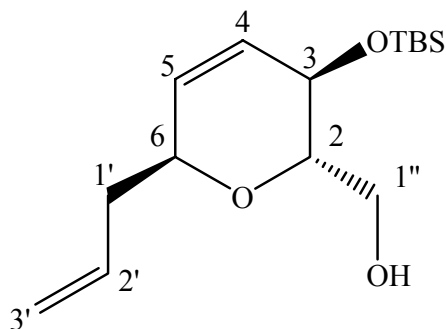
MS (EI)

398 (M⁺, 0.03); 383.2 (0.2); 357.2 (9); 341.1 (16); 267.1 (1); 117.0 (100)

IR (kap. Film) 2956 (s), 2930 (s), 2886 (w), 2858 (m), 1473 (w), 1463 (w), 1254 (m), 1158 (w), 1094 (s), 1019 (w), 880 (w), 837 (s), 777 (s)

HRMS $C_{21}H_{42}O_3Si_2$
 berechnet: 398.2673
 gefunden: 398.2682

Darstellung von (2*S*,3*R*,6*S*) – 6-Allyl-3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-3,6-dihydro-2*H*-pyran-ylmethanol (59**)**



Variante 1: Eine Lösung von **57** (89 mg, 0.27 mmol) in 1 ml Methanol, 0.2 ml Triethylamin und 0.1 ml Wasser wird 48 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Ende der Reaktion wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand flaschchromatographisch mit Pe/EE = 20:1 gereinigt. Man erhält 80 mg (0.27 mmol, 100%) des Alkohols **59**.

Variante 2: Zu einer Lösung des Alkohols **58** (400 mg, 1.00 mmol) in einem Gemisch aus 10 ml CH_2Cl_2 und 10 ml Methanol wird bei 0 °C 209 mg (0.90 mmol, 0.9 equiv.) CSA langsam zugegeben und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend quentscht man mit 5 ml NEt_3 . Das Lösungsmittel wird in Vakuum einrotiert und der Rest säulenchromatographisch mit Pe/EE 20:1 gereinigt. Man erhält 227 mg (0.80 mmol, 80%) des Alkohols **59**.

Allgemeine Daten: $C_{15}H_{28}SiO_3$, $M = 284.47$ g/mol, gelbes Öl, $R_f = 0.18$ (Pentan/Essigester 20:1), Vanillin: blau,

$$[\alpha]_D^{20} = -34.4 (c=1.00 \text{ CHCl}_3)$$

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

$\delta = 5.85$ (ddt, $^3J(\text{H}^{1'}, \text{H}^{2'})=7.0$ Hz, $^3J(\text{H}^{3'}, \text{H}^{2'})_{\text{cis}} = 10.1$ Hz, $^3J(\text{H}^{3'}, \text{H}^{2'})_{\text{trans}} = 17.0$ Hz, 1H, H - 2'); 5.76 – 5.71 (m, 2H, H - 4, H - 5); 5.11 – 5.05 (m, 2H, H - 3'); 4.25 (m, 1H, H - 6); 4.12 (dd, $J = 8.2$ Hz/ 3.0 Hz, 1H, H - 2); 3.81, 3.34 (m, 2H, H - 1''); 3.47 (ddd, $^3J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 8.0$ Hz/ 3.0 Hz, 1H, H - 3); 2.51 – 2.44 (m, 1H, H - 1'); 2.32 – 2.25 (m, 1H, H - 1'); 1.99 (dt, $J(\text{H}^{1''}, \text{H}^{2''}) = 6.0$ Hz; OH); 0.900 (s, 9H; OSiC(CH₃)₃); 0.100, 0.090 (2s, 2 × 3H, OSi(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz)

$\delta = 134.8$ (d, C - 2'); 130.2 (d, C - 4); 129.2 (d, C - 5); 117.3 (t, C - 3'); 72.9 (d, C - 3); 72.6 (d, C - 6); 64.40 (d, C - 2); 62.7 (t, C - 1''); 37.7 (t, C - 1'); 25.5 (q, OSiC(CH₃)₃); 25.7 (q, OSiC(CH₃)₃); 17.8 (s, OSiC(CH₃)₃); -4.8 (q, OSi(CH₃)₂); -4.3 (q, OSi(CH₃)₂)

MS (CI)

285.16 (M⁺ + H⁺, 100); 267 (50); 243 (36); 154 (10)

IR (kap. Film)

3478 (bw), 2957 (m), 2930 (m), 2887 (w), 2858 (w), 1253 (w), 1089 (s), 879 (m), 838 (m), 777 (m)

HRMS

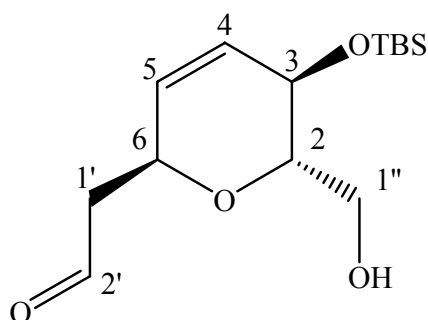
C₁₅H₂₈SiO₃

berechnet: 284.1808

gefunden: 284.1811

5.2.4 Versuche zu Kapitel 3.4.3

Darstellung von (2*S*,3*R*,6*S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy-6-hydroxymethyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-acetaldehyd (**60**)



Es werden 52 mg (0.175 mmol) Alken **59** in 10 ml H₂O und 10 ml THF gelöst und bei RT gerührt. Man gibt nacheinander 20 mg (0.17 mmol) NMO und 0.56 ml (0.055 mmol, 2.5%ig in *tert.*-Butanol) Osmiumtetroxid-Lösung zu. Man lässt 6 h bei RT rühren.

Dann wird 1 ml einer ges. Na₂S₂O₅ Lösung zugegeben und noch 2 h gerührt. Man gibt eine ges. NaCl-Lösung und EtOAc zu. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

Das Rohprodukt wird in einem Lösungsmittelgemisch aus 10 ml Ethanol und 10 ml dest. Wasser gelöst. Man gibt 75 mg (0.35 mmol, 2 equiv) NaIO₄ hinzu und lässt 1 h bei RT rühren. Man gibt EtOAc zu und extrahiert nach Phasentrennung die wässrige Phase dreimal mit EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird Flaschchromatographisch mit Pentan/ EE 4:1 gereinigt. Man erhält 16 mg (0.054 mmol, 30%) des Aldehyds **60**.

Allgemeine Daten:

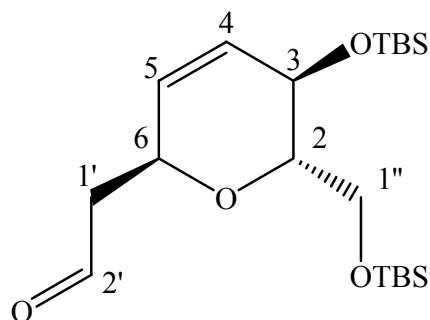
C₁₄H₂₆O₄Si, M = 286.44 g/mol, gelbes Öl, R_f = 0.24 (Pentan/Essigester 4:1); Vanillin: dunkelblau

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ = 9.81 (dd, ³J (H^{1'}, H^{2'}) = 2.6 Hz, 1H, H - 2'); 5.79 (ddd, ³J (H⁴, H⁵) = 10.4 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, H - 4); 4.71 (m, 1H, H - 5); 4.84 - 4.79 (m, 1H, H - 6); 4.2 -

	4.1 (m, 1H, H - 2); 3.79, 3.66 (dd, $^3J(H^{1''}, H^2) = 5.3$ Hz/ 2.7 Hz, $^2J(H^{1''}, H^{1'}) = 11.6$ Hz, 2H, H - 1'); 3.43 (ddd, $^4J(H^3, H^5) = 2.8$ Hz; $^3J(H^4, H^3) = 5.3$ Hz; $^3J(H^2, H^3) = 8.1$ Hz, 1H, H - 3); 2.90 (ddd, $^3J(H^{1'}, H^2) = 2.6$ Hz; $^3J(H^{1'}, H^6) = 9.1$ Hz, $^2J(H^{1'}, H^{1'}) = 16.7$ Hz, 2H, H - 1'); 0.89 (s, 9H, OSiC(CH ₃) ₃); 0.11, 0.09 (2s, 2 × 3 H, OSi(CH ₃) ₂)
¹³C-NMR (CDCl ₃ , 100 MHz)	δ = 200.00 (d, C - 2'); 131.14 (d, C - 4); 127.90 (d, C - 5); 73.3 (d, C - 3); 68.01 (d, C - 6); 63.60 (d, C - 2); 62.14 (t, C - 1'); 46.70 (ddd, J = 1.2 Hz/ 4.6 Hz, C - 1'); 25.70 (q, OSiC(CH ₃) ₃); 17.90 (s, OSiC(CH ₃) ₃); -4.90 (q, OSi(CH ₃) ₂); -4.40 (q, OSi(CH ₃) ₂)
MS (EI)	400.2 (M ⁺ , 0.02); 385.2 (0.26); 357.2 (1); 343.1 (26); 299.1 (31); 271.1 (4); 185.1 (17); 169.1 (11); 117.0 (100)
IR (kap. Film)	3435 (bw), 2956 (m), 2930 (s), 2887 (w), 2858 (m), 1727 (w), 1473 (w), 1463 (w), 1255 (m), 1090 (bs), 1007 (m), 882 (m), 838 (s), 777 (s)
HRMS	C ₁₄ H ₂₆ O ₄ Si berechnet: 286.1600 gefunden: 286.1589

Darstellung von (2*S*,3*R*,6*S*)-5-*tert*-butyldimethylsilanyloxy-6-*tert*-butyldimethylsilanyloxymethyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl-acetaldehyd (61**)**



1g (2.5 mmol) **58** werden in 10 ml *tert*-Butanol vorgelegt und mit einer Lösung von 3.5g (2.5 mmol) AD-mix β und 10 ml dest. Wasser behandelt. Man lässt 1 min bei RT und 36 h bei 5 °C rühren.

Nach Zugabe von 4.5 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ lässt man auf RT kommen und rührt 1 h bei RT. Man gibt EtOAc zu und extrahiert nach Phasentrennung die wässrige Phase dreimal mit EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

Das Rohprodukt wird in einem Lösungsmittelgemisch aus 10 ml *tert*-Butanol und 10 ml dest. Wasser gelöst. Man gibt 1.8 g NaIO_4 hinzu und lässt 1 h bei RT rühren. Anschließend gibt man EtOAc zu und extrahiert nach Phasentrennung die wässrige Phase dreimal mit EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird Flasch-Chromatographisch mit Pentan/ Et_2O 10:1 gereinigt. Man erhält 700 mg (1.75 mmol, 70%) des Aldehyds **61**.

Allgemeine Daten:

$\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}_2$, $M = 400.71$ g/mol, gelbes Öl; $R_f = 0.16$ (Pentan/ Et_2O 10:1); Vanillin: dunkelgrün;
 $[\alpha]_D^{20} = -43.7^\circ$ ($c=0.85$ CHCl_3)

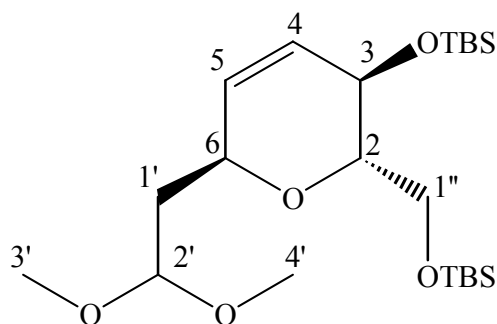
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

$\delta = 9.82$ (dd, $^3\text{J}(\text{H}^{2'}, \text{H}^{1'}) = 2.3$ und 2.1 Hz, 1H, H - 2'); 5.76 (ddd, $^3\text{J}(\text{H}^4, \text{H}^5) = 8.5$ Hz, $^4\text{J} = 1.8$ Hz, 1H, H - 4); 5.72 (ddd, $^3\text{J}(\text{H}^4, \text{H}^5) = 8.5$ Hz, $^4\text{J} = 1.6$ Hz,

	1H, H - 5); 4.74 (dddd, 1H, H - 6); 4.10 (ddd, 1H, H - 3); 3.81, (dd, J = 11.1/ 2.7 Hz, 1H, H - 1'); 3.69 (dd, $^3J(H^2, H^{1'})_{cis} = 2.7$ Hz, $^3J(H^2, H^{1'})_{trans} = 5.6$ Hz, $ ^2J(H^{1'}) = 11.1$ Hz, 1H, H - 1'); 3.41 (ddd, $^3J(H^2, H^3) = 7.6$ Hz, 1H, H - 2); 2.56, 2.52 (ddd, $ ^2J(H^1) = 16.4$ Hz, 1H, H - 1'); 0.90, 0.89 (2s, $2 \times 9H$, OSiC(CH ₃) ₃); 0.10, 0.09, 0.05 (3s, 4×3 H, OSi(CH ₃) ₂)
¹³C-NMR (CDCl ₃ , 100 MHz)	$\delta = 200.79$ (d, C - 2'); 130.71 (d, C - 5); 128.42 (d, C - 4); 74.62 (d, C - 2); 68.00 (d, C - 6); 63.4 (d, C - 3); 62.72 (t, C-1'); 46.74 (t, C-1'); 25.90 (q, OSiC(CH ₃) ₃); 25.74 (q, OSiC(CH ₃) ₃); 18.37 (s, OSiC(CH ₃) ₃); -4.82 (q, OSi(CH ₃) ₂); -5.20 (q, OSi(CH ₃) ₂); -5.34 (q, OSi(CH ₃) ₂)
MS (EI)	400.2 (M ⁺ , 0.02); 385.2 (0.26); 357.2 (1); 343.1 (26); 299.1 (31); 271.1 (4); 185.1 (17); 169.1 (11); 117.0 (100)
IR (kap. Film)	2956 (s), 2930 (s), 2886 (m), 2858 (m), 2362 (w), 2341 (w), 1731 (s), 1473 (w), 1464 (w), 1389 (w), 1254 (m), 1157 (w), 1093 (s), 1019 (w), 1006 (w), 883 (m), 837 (s), 777 (s), 670 (w)
HRMS	C ₂₀ H ₄₀ O ₄ Si ₂ berechnet: 400.2465 gefunden: 400.2461

5.2.5 Versuche zu Kapitel 3.4.4

Darstellung von (2*S*,3*R*,6*S*)-3-*tert*-butyldimethylsilanyloxy-2-*tert*-butyldimethylsilanyloxymethyl-6-(2,2-dimethoxyethyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyran (**62**)



Zu einer Lösung des Aldehyds **61** (90 mg, 0.225 mmol) in 2 ml Dichlormethan mit 4A Molsieb und 1 mg PPTS gibt man 167 mg (1.58 mmol) der Orthoameisensäuremethylester und lässt 2 h bei RT rühren. Das Lösungsmittel wird eingeeengt und der Rückstand flaschchromatographisch mit Pe/EE 20:1 gereinigt. Man erhält 94 mg (0.21 mmol, 94%) des Acetals **62**.

Allgemeine Daten:

$C_{22}H_{46}O_5Si_2$, $M = 446.78$ g/mol, gelbes Öl; $R_f = 0.58$ (Pentan/Ether 3:1); Vanillin: blau; $[\alpha]_D^{20} = -43.4$ ($c = 1.16$ $CHCl_3$)

 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

$\delta = 5.71 - 5.65$ (m, 2H, H - 4/5); 4.61 (dd, 3J ($H^{1'}$, $H^{2'}$) = 8.4/3.1 Hz, 1H, H - 2'); 4.29 (ddd, $J = 10.5/3.0$, 1H, H - 6); 4.04 (dd, $J = 8.0/2.1$ Hz, 1H, H - 2); 3.84, 3.66 (dd, 3J (H^2 , $H^{1''}$)_{cis} = 2.4 Hz; 3J (H^2 , $H^{1''}$)_{trans} = 6.12 Hz; $|^2J$ ($H^{1''}$, $H^{1''}$)| = 11.0 Hz, 1H, H - 1''); 3.40 (s, 3H, H - 3'/4'); 3.33 (s, 3H, H - 3'/4'); 1.98, 1.71 (ddd, $|J^2$ ($H^{1'}$, $H^{1'}$) = 14 Hz|, 1H, H - 1'); 0.91, 0.90 (2s, 2×9 H, $OSiC(CH_3)_3$); 0.09, 0.08, 0.07, 0.06 (4s, 4×3 H, $OSi(CH_3)_2$)

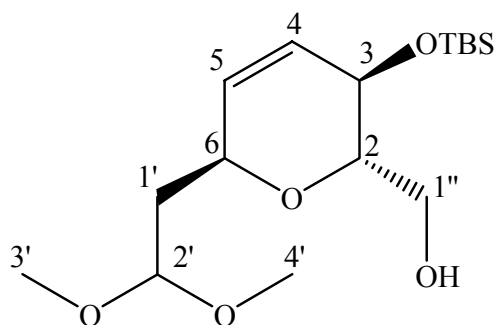
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta =$ 129.92 (d, C - 5); 129.71 (d, C - 4); 102.63 (d, C - 2'); 74.09 (d, C - 2); 69.31 (d, C - 6); 64.10 (d, C - 3); 63.22 (t, C - 1'); 54.35 (q, C - 3'/4'); 52.74 (q, C - 4'/3'); 35.98 (t, C - 1'); 25.98 (q, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$); 25.77 (q, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$); 18.44 (s, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$); 17.99 (s, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$); -4.24 (q, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$), -4.79 (q, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$), -5.17 (q, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$); -5.28 (q, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$)

MS (EI) 446.3 (M^+ , 0.016); 431.2 (0.028); 416.3 (0.044); 389.2 (6); 357.2 (10); 331.2 (17); 89.0 (20); 75.1 (100)

IR (kap. Film) 2956 (s), 2931 (s), 2897 (w), 2858 (m), 1472 (w), 1464 (w), 1255 (m), 1158 (w), 1119 (s), 1089 (s), 886 (m), 837 (s), 777 (s)

HRMS $\text{C}_{22}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}_2$
berechnet : 446.2884
gefunden : 446.2875

Darstellung von (2*S*,3*R*,6*S*)-3-*tert*-butyldimethylsilanyloxy-6-(2,2-dimethoxy-ethyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyranyl-methanol (63)



Zu einer Lösung des Acetals **62** (80 mg, 0.18 mmol) in einem Gemisch aus 1.8 ml CH₂Cl₂ und 1.8 ml Methanol wird bei 0°C 38 mg CSA zugegeben und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Man quentscht mit 1 ml NEt₃. Das Lösungsmittel wird in Vakuum einrotiert und der Rest säulenchromatographisch mit Pe/EE 5:1 gereinigt. Man erhält 44 mg (0.13 mmol, 73%) des Alkohols **63**.

Allgemeine Daten:

C₁₆H₃₂O₅Si, M = 332.51 g/mol; gelbes Öl; R_f = 0.24 (Pentan/Ether 1:1); Vanillin: dunkelblau; $[\alpha]_D^{20} = -57.7$ (c=1.05 CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

$\delta = 5.72, 5.67$ (ddd, ³J(H⁴, H⁵) = 10.4 Hz, 2H, H - 4/5); 4.56 (dd, ³J(H^{1'}, H^{2'}) = 3.4/7.2 Hz, 1H, H - 2'); 4.35 (dddd, 1H, H - 6); 4.12 (ddd, ³J(H³, H²) = 8.2 Hz, 1H, H - 3); 3.81 (dd, J = 11.3/ 2.7Hz, 1H, H - 1'); 3.64 (dd, J = 11.3/5.8 Hz, 1H, H - 1'); 3.42 (ddd, 1H, H - 2); 3.37 (s, 3H, H - 3'/4'); 3.33 (s, 3H, H - 4'/3'); 2.01, 1.74 |²J(H^{1'}, H^{2'})| = 14.4 Hz, 1H, H - 1'); 0.90 (s, 9H, , OSiC(CH₃)₃); 0.10, 0.09 (2s, 2 × 3H, , OSi(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz)

$\delta = 130.12$ (d, C - 5); 129.43 (d, C - 4); 102.48 (d, C - 2'); 72.78 (d, C - 2); 69.84 (d, C - 6); 64.16 (d, C - 3); 62.50 (t, C - 1'); 53.48 (q, C - 3'/4'); 52.76 (q, C - 4'/3'); 35.56 (t, C - 1'); 25.71 (q, OSiC(CH₃)₃); 17.95 (s, OSiC(CH₃)₃); - 4.33 (q, OSi(CH₃)₂); - 4.88 (q, OSi(CH₃)₂)

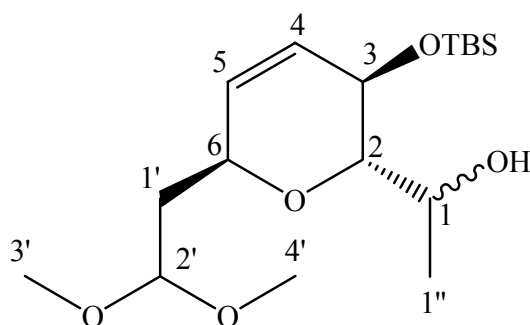
MS (EI)

332.2 (M⁺, 0.01), 331.2 (M⁺-H⁺; 0.03); 315.2 (0.01); 301.2 (0.20); 243.1 (12); 89.1 (6); 75.1 (100)

IR (kap. Film) 3479 (bw), 2957 (s), 2931 (s), 2896 (w), 2859 (m), 1473 (w), 1464 (w), 1389 (w), 1257 (w), 1088 (bs), 882 (s), 838 (s)

HRMS C₁₆H₃₂O₅Si
berechnet: 332.2019
gefunden: 332.2009

Darstellung von (2*S*,3*R*,6*S*)-1-3-*tert*-butyldimethylsilanyloxy-6-(2,2-dimethoxyethyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyranyl)-ethanol (65**)**



Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung 229 mg (1.8 mmol, 3 equiv) (COCl)₂ in 0.6 ml THF gibt man tropfenweise 187 mg (2.4 mmol, 4 equiv) DMSO. Man lässt 1 h rühren und gibt anschließend 200 mg (0.6 mmol, 1 equiv) des Alkohols **63** zu. Die Reaktion wird auf -30 °C erwärmt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Man quenchst mit 354 mg (3.6 mmol, 6 equiv) NEt₃ und lässt die Reaktion auf 0 °C erwärmen. Dann gibt man 0.4 ml 3M CH₃MgBr Lösung zu und lässt über Nacht auf RT aufwärmen. Man quenchst mit 5 ml frisch hergestellter NH₄Cl Lösung und rührt noch 1 h. Die wässrige Phase wird abgetrennt und drei Mal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und eingengt. Der Rückstand wird mit Pe/ Ether 4:1 flaschchromatographisch gereinigt. Man erhält 170 mg (0.49 mmol, 82%) des Alkohols **65**.

Allgemeine Daten: C₁₈H₃₈O₅Si, M = 346.22 g/mol, gelbes Öl, R_f = 0.16 (Pentan/Ether 4:1); Vanillin: dunkelblau;

$$[\alpha]_D^{20} = -63.4 \text{ (c = 1.60 CHCl}_3\text{)}$$

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ = 5.73 (ddd, ³J (H⁴, H⁵) = 10.4 Hz, 1H, H - 4); 5.65 (ddd, ⁴J = 1.9 Hz, 1H, H - 5); 4.56 (dd, ³J (H^{2'}, H^{1'}) = 8.2/ 3.3 Hz, 1H, H - 2'); 4.36 (dddd, 1H, H - 6); 4.28 (ddd, ³J (H³, H⁴) = 3.9 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, H - 3); 3.98 (s, 1H, H - 1); 3.39 (s, 3H, H - 3'/4'); 3.33 (s, 3H, H - 4'/3'); 3.12 (dd, ³J(H², H³) = 8.0 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H, H - 2); 1.93, 1.73 (ddd, ²J (H^{1'}) = 14.4 Hz, ³J = 3.6 Hz, 8.2 Hz, 1H, H - 1'); 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H - 1'); 0.91 (s, 9H, OSiC(CH₃)₃); 0.12 (s, 6H, OSi(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz)

δ = 130.45 (d, C - 4); 129.16 (d, C - 5); 102.39 (d, C - 2'); 75.07 (d, C - 2); 69.88 (d, C - 6); 65.22 (d, C - 1); 64.01 (d, C - 3); 53.84 (q, C - 3'/4'); 52.67 (q, C - 4'/3'); 35.84 (t, C - 1'); 25.78 (q, OSiC(CH₃)₃); 20.54 (q, C-1'); 18.00 (s, OSiC(CH₃)₃); - 4.26 (q, OSi(CH₃)₂); - 4.79 (q, OSi(CH₃)₂)

MS (EI)

346 (M⁺, 0.02), 257 (3), 231 (0.72), 213 (4), 215 (0.30), 199 (6), 75.1(100), 57.1 (4)

IR (kap. Film)

3469 (bw), 2956 (m), 2931 (s), 2896 (w), 2858 (w), 1388 (w), 1256 (w), 1126 (s), 1092 (s), 899 (w), 882 (w), 862 (w), 838 (w), 793 (w), 778 (m)

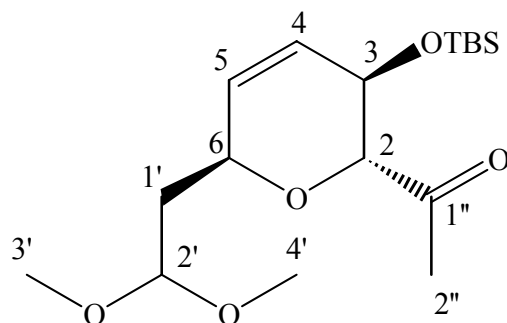
HRMS

C₁₈H₃₅O₅Si

berechnet für (M⁺ - CH(OCH₃)₂): 257.1573

gefunden: 257.1574

Darstellung von (2*S*,3*R*,6*S*)-1-3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-6-(2,2-dimethoxyethyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyranyl-ethanon (66**)**



Zu einer Lösung des Alkohols **65** (405 mg, 1.17 mmol) in 6 ml Dichlormethan gibt man 546 mg (1.29 mmol, 1.1 equiv) einer 15%igen Dess-Martin-Periodinan Lösung und lässt 4 h bei RT rühren. Das Produkt wird ohne Aufarbeitung flaschchromatographisch mit Pe/Et₂O = gereinigt. Man erhält 382 mg (1.11 mmol, 95%) des Ketons **66**.

Allgemeine Daten:

C₁₇H₃₂O₅Si, M = 344.52 g/mol, farbloses Öl, R_f = 0.34 (Pentan/Et₂O 4:1); Vanillin: dunkelblau;
[α]_D²⁰ = -51.4 (c=0.90 CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ = 5.77, 5.69 (ddd, ³J(H², H³) = 6.1 Hz, 2H, H - 4, H - 5); 4.58 (dd, ³J(H^{1'}, H^{2'}) = 7.8 Hz/ 3.64 Hz, 1H, H - 2'); 4.38 – 4.33 (m, 2H, H - 2, H - 6); 3.95 (d, ³J(H², H³) = 6.2 Hz, 1H, H - 3); 3.37 (s, 3H, H - 3'/4'); 3.33 (s, 3H, H - 4'/3'); 2.27 (s, 3H, H - 2''); 1.99, 1.77 (ddd, ³J(H^{1'}, H²) = 7.8 Hz, |²J(H^{1''})| = 14.3 Hz, 1H, H - 1'); 0.88 (s, 9H; OSiC(CH₃)₃); 0.09, 0.06 (2s, 2 × 3H, OSi(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz)

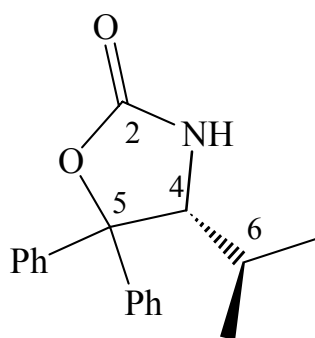
δ = 206.52 (s, C - 1''); 129.68 (d, C - 5); 128.72 (d, C - 4); 102.02 (d, C - 2'); 78.80 (d, C - 3); 69.55 (d, C - 6); 64.16 (d, C - 2); 53.75 (q, C - 3'/4'); 52.66 (q,

	C - 4'/3'); 36.46 (q, C - 1'); 27.75 (q, C - 2'); 25.74 (q, OSi(CH ₃) ₃); 17.99 (s, OSi(CH ₃) ₃); - 4.49 (q, OSi(CH ₃) ₂); - 4.83 (q, OSi(CH ₃) ₂)
MS (EI)	344.4 (M ⁺ , 0.02); 287.3 (1); 269.3 (2); 255.2 (34); 229.2 (5); 211.2 (8); 197.2 (90); 89.1 (15); 75.1 (100)
IR (kap. Film)	2955 (m), 2931 (m), 2899 (w), 2858 (w), 1732 (m), 1473 (w), 1464 (w), 1389 (w), 1361 (w), 1254 (m), 1192 (w), 1121 (s), 861 (m), 838 (s), 778 (m)
HRMS	C ₁₇ H ₃₂ O ₅ Si berechnet für (M ⁺ - <i>t</i> -Bu): 287.1315 gefunden: 287.1315

5.3 Versuche zu Kapitel 3.5

5.3.1 Versuche zu Kapitel 3.5.1

Darstellung von 4(*R*)-Isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-on (70)



Es wird 10 g (85 mmol) *D*-Valin in 100 ml Methanol vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Man gibt 15 g (126 mmol, 1.5 eq) Thionylchlorid tropfenweise über 30 Minuten zu und lässt über Nacht auf RT erwärmen. Zu dem gelben Öl wird 50 ml Ethanol zugegeben und das Reaktionsgemisch noch 30 Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wird am Reaktionsverdampfer in Vakuum

abdestilliert. Man erhält 14.3 g (85 mmol, 100%) von *D*-Valin-hydrochlorid-methylester als weiße Pulver, das ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

Zu einer aus Mg und Brombenzol frisch hergestellten Lösung von PhMgBr (ca. 45 g, 4 equiv.) in wasserfreiem Ether gibt man 14.3 g des *D*-Valin-hydrochlorid-methylesters, rührt 30 min bei RT und anschließend über Nacht bei 36 °C. Nach Abkühlen wird der Überschuss an Mg mit Eiswasser und 1N HCl Lösung hydrolysiert. Man gibt 100 ml Essigester zu und die bringt die Reaktionsmischung mit konz. NH₃-Lösung auf pH 5. Die Phasen wurden voneinander getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit je 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und man gibt 5 ml Methanol hinzu. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 6.3 g (72 %) von (*R*)-2-Amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol als weißen Feststoff, der ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

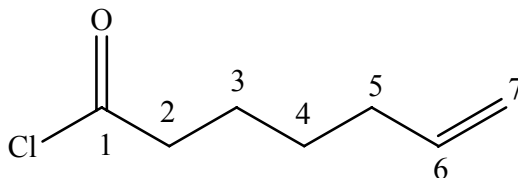
Zu einer Lösung aus 6.3 mg (24.7 mmol) (*R*)-2-Amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol und NEt₃ (3.8 ml, 27.2 mmol, 1.1 equiv) in 125 ml wasserfreiem Dichlormethan gibt man bei -25 °C tropfenweise ClCO₂Et (1.9 ml, 24.7 mmol, 1.0 equiv) hinzu. Man lässt die Reaktion langsam auf RT aufwärmen, wäscht mit 50 ml 1 N HCl Lösung, und rotiert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird in 150 ml einer 1 N NaOH-Lösung in Methanol suspendiert und 9 h unter Rückfluss erhitzt, mit Wasser verdünnt und auf 0°C gekühlt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit Wasser, Ether (1ml/mmol) und Pentan gewaschen. Man erhält 12.4 g (52%) des 4(*R*)-Isopropyl-5.5-diphenyl-oxazolidin-2-on **70** als weißer Feststoff.

Allgemeine Daten:

C₁₈H₁₉NO₂, M = 281.35 g/mol, weißer Feststoff, R_f = 0.30 (Pentan/ Et₂O 2:1); UV (+); Vanillin (-)

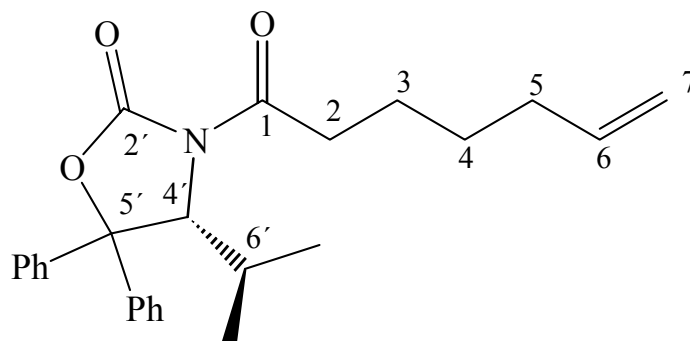
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7.56 - 7.53 (m, 2H, arom.H); 7.43 - 7.23 (m, 8H, arom. H); 6.26 (br s, 1H, NH); 4.36 (d, J = 3.66 Hz, 1H, H - 4); 1.90 - 1.83 (m, 1H, H - 6); 0.90 (d, J = 6.95 Hz, 3H, C - 6 - CH₃); 0.69 (d, J = 6.58 Hz, 3H, C - 6 - CH₃)

Darstellung von Hept-5-enoylchlorid (72)

Eine Lösung von 2.58 g (20.1 mmol) Hept-6-ensäure in 10 ml CH_2Cl_2 wird mit 5.11 g (40.3 mmol, 2 equiv) Oxalylchlorid versetzt, dann 1 h bei RT und 1 Stunde bei 40°C gerührt. Man lässt die Reaktion abkühlen und destilliert das Lösungsmittel bei 5 mbar ab. Man erhält 2.95 g (20.1 mmol, 100%) des Säurechlorids **72**. Dieses Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

Allgemeine Daten: $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClO}$, $M = 146.62$ g/mol, farblose Flüssigkeit **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)** $\delta = 5.86 - 5.66$ (m, 1H, H - 6), $5.06 - 4.92$ (m, 2H, H - 7); 2.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H - 2); $2.55 - 2.01$ (m, 2H, H - 5); $1.79 - 1.64$ (m, 2H); $1.52 - 1.36$ (m, 2H, H - 3, H - 4) **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz)** $\delta = 173.64$ (s, C - 1); 137.75 (d, C - 6); 115.12 (t, C - 7); 46.87 (t, C - 2); 33.05 (t, C - 5); 27.52 (t, C - 3); 24.41 (t, C - 4)

Darstellung von 3-Hept-6-enoyl-4(R)-Isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-on (73)

Eine Lösung von Oxazolidinon **70** (1.76 g, 6.00 mmol) in 24 ml THF wird auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit 4.3 ml (6.9 mmol, 1.15 equiv) einer 1.6 M Lösung von *n*BuLi-Lösung in Hexan versetzt. Anschließend wird eine Lösung von 1.1 g (7.5 mmol, 1.2 equiv) Säurechlorids **72** in 5 ml THF zugegeben. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und gießt die Reaktionslösung auf ges. NaHCO₃-Lösung. Die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel auf Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird flüschromatographisch mit Pentan/Ether 5:1 gereinigt. Man erhält 2.22 g (5.68 mmol, 91%) des Amids **73**.

Allgemeine Daten:

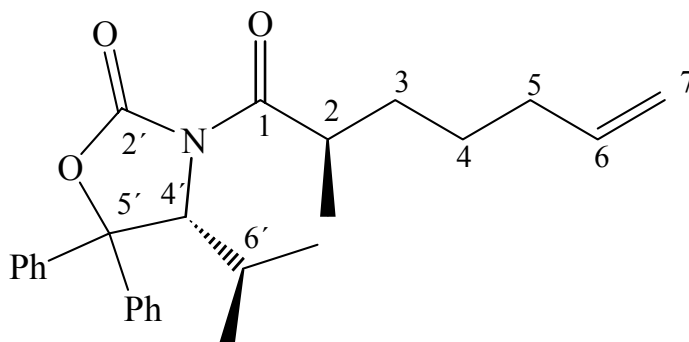
C₂₅H₂₉NO₃, M = 391.51 g/mol, gelbes Öl, R_f = 0.5 (Pentan/Et₂O 5:1), UV(+), Vanillin: rose, $[\alpha]_D^{20} = +179.0^\circ$ (c=1.30 CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

$\delta = 7.49 - 7.25$ (m, 10 H, aromatische H), 5.79 (tdd, 1H, H - 6); 5.37 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H - 4'); 4.99 (ddt, 2H, H - 7); 2.91 - 2.72 (ddd, $|^2J(H^2, H^2)| = 16$ Hz; $^3J(H^3, H^2) = 8.2$ und 6.7 Hz), 1H, H-2); 2.07 - 1.93 (dq, 3H, H - 5, H - 6'); 1.66 - 1.28 (m, 4H, H - 3, H - 4); 0.88 (d, J = 7.0 Hz, 3H, C6'-CH₃); 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H, C6'-CH₃)

¹³C-NMR (CDCl ₃ , 100 MHz)	$\delta = 173.05$ (s, C - 1); 153.03 (s, C - 2'); 142.37 (d, Ph - 1); 138.39 (d, C - 6); 138.17 (s, Ph - 1); 128.86 (d, Ph - 3); 128.54 (d, Ph - 4); 128.35 (d, Ph - 3); 127.91 (d, Ph - 4); 125.91 (d, Ph - 2); 125.60 (d, Ph - 2); 114.58 (t, C - 7); 89.33 (s, C - 5'); 64.49 (d, C - 4'); 34.95 (t, C - 2); 33.35 (t, C - 5); 29.83 (t, C - 3); 28.12 (d, C - 6'); 24.07 (t, C - 4); 21.75 (q, C - 6' - CH ₃); 16.40 (q, C - 6' - CH ₃)
MS (EI)	$m/z = 391.2$ (M ⁺ , 4); 281.1 (2); 238.1 (15); 220.1 (23); 111.1 (20); 83.1 (17); 77.0 (15); 55.0 (41)
UV/Vis (Et ₂ O), λ_{\max} , nm (log ϵ) :	243.94 (2.5), 258.54 (2.6)
IR (kap. Film)	3064 (w), 2968 (m), 2934 (m), 2877 (w), 1785 (s), 1706 (s), 1450 (m), 1364 (m), 1318 (m), 1210 (m), 1175 (m), 761 (m), 704 (w).
HRMS	C ₂₅ H ₂₉ NO ₃ berechnet: 391.2147 gefunden: 391.2148

Darstellung von (2*R*, 4*R*)-Isopropyl-3-(2-methyl-hept-6-enoyl)-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-on (75)



Zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung des Amids **73** (6.13 g, 15.67 mmol) in 78 ml THF werden 18.02 ml (18.02 mmol, 1,15 equiv) einer 1 M Lösung von NaHMDS tropfenweise zugegeben. Man lässt 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ rühren, addiert 11.12 g (78.35 mmol, 5 equiv) Methyljodid und lässt langsam über Nacht auf RT aufwärmen. Anschließend wird mit ges. NH_4Cl -Lösung gequenchet, drei Mal mit je 200 ml Et_2O extrahiert, über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in Vakuum eingeengt und der Rückstand flaschchromatographisch mit Pentan/ Et_2O 10:1 gereinigt. Man erhält 4.65 g (11.5 mmol, 74%) der methylierten Verbindung **75**.

Allgemeine Daten:

$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_3$, $M = 405.54\text{ g/mol}$, gelbes Öl, $R_f = 0.58$ (Pentan/ Et_2O 5:1), UV (+), Vanillin: rose, $[\alpha]_D^{20} = +139.1^{\circ}$ ($c=1.05\text{ CHCl}_3$)

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

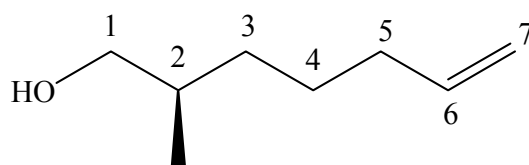
$\delta = 7.54 - 7.28$ (m, 10 H, aromatische H), 5.63 – 5.53 (m, 1H, H - 6); 5.37 (d, $J = 3.5\text{ Hz}$, 1H, H - 4'); 4.87 – 4.82 (m, 2H, H - 7); 3.65 (qt = sextet, weil $^3J(\text{H}^2, \text{H}^{\text{H-CH}_3}) = 6.8\text{ Hz}$, $^3J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 6.8\text{ Hz}$, 1H, H - 2); 2.07 (dq (q), 1H, H - 6'); 1.79 – 1.71 (m, 2 H, H - 5); 1.51 – 1.41 (m, 2H, H - 3); 1.21 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H, C - 2 - CH_3); 1.04 – 0.86 (m, 2H, H - 4); 0.87 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H, C - 6' - CH_3); 0.78 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H, C - 6' - CH_3)

 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz)

$\delta = 176.93$ (s, C - 1); 152.81 (s, C - 2'); 142.37 (d, Ph - 1); 138.36 (d, C - 6); 138.06 (s, Ph - 1); 128.81 (d, Ph - 3); 128.54 (d, Ph - 4); 128.37 (d, Ph - 3); 127.91 (d, Ph - 4); 125.86 (d, Ph - 2); 125.56 (d, Ph - 2); 114.41 (t, C - 7); 89.27 (s, C - 5'); 64.68 (d, C - 4'); 37.12 (t, C - 2); 33.48 (t, C - 5); 32.79 (t, C - 3); 29.72 (d, C - 6'); 25.87 (t, C - 4); 21.67 (q, C - 6' - CH_3); 17.93 (q, C - 2 - CH_3); 16.40 (q, C - 6' - CH_3)

MS (EI)	$m/z = 405.2 (M^+, 5); 337.2 (21); 238.1 (13); 220.1 (50); 125.1 (48); 97.1 (46); 77.0 (17); 55.0 (79)$
UV/Vis (Et ₂ O), λ_{\max} , nm (log ϵ) :	243.94 (2.4), 258.94 (2.7)
IR (kap. Film)	2968 (m), 2934 (s), 1784 (s), 1702 (s), 1450 (s), 1385 (m), 1362 (m), 1316 (m), 1228 (m), 761 (m), 705 (m)
HRMS	C ₂₆ H ₃₁ NO ₃ berechnet: 405.2304 gefunden: 405.2302

Darstellung von (2*R*)-Methyl-hept-6-en-1-ol (**76**)



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 4.6 g (11.4 mmol, 1 equiv) der methylierten Verbindung **75** in 100 ml Et₂O werden langsam 3.47 g (91.2 mmol, 8 equiv) von LAH zugegeben. Man lässt die Reaktionsmischung 2 h erhitzen und quencht nach der Abkühlung durch die Zugabe von Wasser. Anschliesend wird über Celite mit Et₂O flaschfiltriert und säulenchromatographisch mit Pe/ Et₂O 3:1 gereinigt. Man erhält 1.38 g (10.8 mmol, 95 %) des Alkohols **76**.

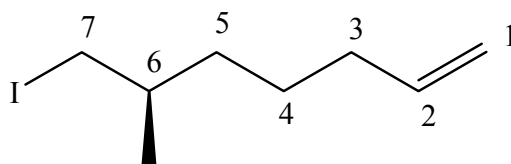
Allgemeine Daten: C₈H₁₆O, M = 128.21 g/mol, farblose Flüssigkeit,
R_f = 0.32 (Pentan/Et₂O 1:1), $[\alpha]_D^{20} = + 19.1$ (c = 1.00
CHCl₃)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 5.79 - 5.69$ (m, 3H, H - 1, H - 2), 3.41 (m, 2H, H - 7); 2.08 - 1.03 (m, 6H, H - 3, H - 4, H - 5); 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) $\delta = 138.62$ (d, C - 2); 114.59 (t, C - 1); 41.38 (t, C - 7); 35.11 (d, C - 6); 34.31 (t, C - 3); 33.76 (t, C - 5); 26.18 (t, C - 4); 18.76 (q, C - 6 - CH_3)

5.3.2 Versuche zu Kapitel 3.5.2

Darstellung von (6*R*)-7-Iod-6-methyl-hept-1-en (77)



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von PPh_3 (307 mg 1.17 mmol, 1.5 equiv) in 5 ml CH_2Cl_2 gibt man 81 mg (1.17 mmol, 1.5 equiv) Imidazol und 296 mg (1.17 mmol, 1.5 equiv) Iod. Man rührt 10 min bei 0°C , gibt Alkohol **76** (100 mg, 0.78 mmol) hinzu, rührt noch 30 min bei 0°C und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Die flaschchromatographische Reinigung des Rückstands mit Pentan ergibt 175 mg (94%) Iodid **77** als farblose Flüssigkeit.

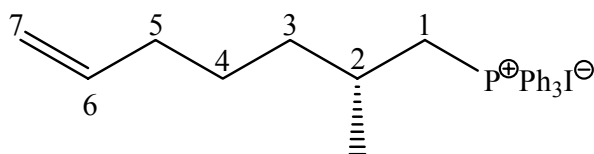
Allgemeine Daten:

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{I}$, $M = 238.11$ g/mol, farblose Flüssigkeit, $R_f = 0.5$ (Pentan), UV (+), Vanillin: (-), $[\alpha]_D^{20} = +4.5^\circ$
($c = 1.00$ CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 5.80$ (tdd, $^3J(\text{H}^3, \text{H}^2) = 6.8$ Hz, 2H, H - 2), 5.01, 4.95 (ddd, 2H, H - 1); 3.15 (dd, $|^2J| = 9.8$ Hz, $^3J(\text{H}^6, \text{H}^7) = 6.1$ Hz, 2H, H - 7); 2.08 - 1.23 (m, 8H,

	H - 3, H-4, H - 5, H - 6); 0.98 (d, 3J (H ⁶ , H ^{C-6-CH₃}) = 6.4 Hz, 3H, C - 6 - CH ₃)
¹³C-NMR (CDCl ₃ , 100MHz)	δ = 138.62 (d, C - 2); 114.30 (t, C - 1); 35.80 (t, C - 5); 34.20 (d, C - 6); 33.76 (t, C - 3); 26.20 (t, C - 4); 20.5 (q, C - 6 - CH ₃); 17.76 (t, C - 7)
MS (CI)	238 (M ⁺ , 0.78); 127 (2); 111 (16); 69 (100); 55 (65)
UV/Vis (C ₂ H ₅ OH), λ _{max} , nm (log ε):	225.01 (2.1), 251.99 (2.7)
IR (kap. Film)	2960 (m), 2929 (s), 2856 (m), 2347 (s), 2337 (m), 2332 (m), 1641 (w), 1458 (w), 1378 (w), 1194 (m), 911 (s)
HRMS	C ₈ H ₁₅ I berechnet: 238.0218 gefunden: 238.0220

Darstellung von (2*R*)-2-Methylheptenyltriphenylphosphoniumiodid (**78a**)

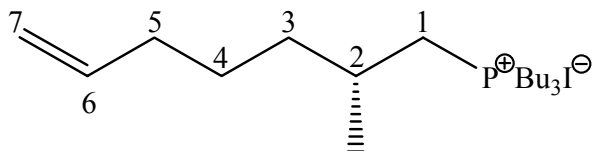


Iodid **77** (100 mg, 0.42 mmol) und 121 mg (0.46 mmol, 1.1 equiv) PPh₃ werden in 5 ml CH₃CN 24 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Flashchromatographische Reinigung (Et₂O/ EtOH 6:1) des Rückstands ergibt 69 mg (78%) Phosphoniumiodid **78a** als gelbes Öl.

Allgemeine Daten: C₂₆H₃₀IP, M = 500,39 g/mol, gelbes Öl, R_f = 0.23 (Et₂O/ EtOH 6:1), UV (+), Vanillin: gelb

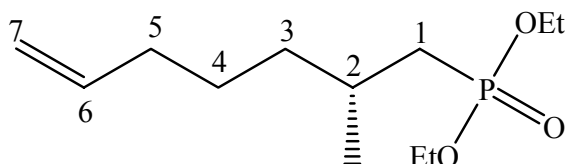
¹H-NMR	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ = 5.64 (tdd, ³ J (H ⁵ , H ⁶) = 6.7 Hz, 1H, H - 6); 4.87- 4.84 (m, 2H, H - 7); 3.70, 3.43 (ddd, ² J (P, H ¹) = 13.2 Hz, ³ J (H ¹ , H ²) = 5.2 Hz, ² J (H ¹ , H ¹) = 16.0 Hz , 2H, H - 1); 1.95 (m, 1H, H - 2); 1.85 (m, 2H, H - 5); 1.43 - 1.37 (m, 4H, H - 3, H - 4); 1.02 (d, ³ J (H ^{H-CH₃} , H ²) = 6.6 Hz, 3H, C - 2 - CH ₃)
¹³C-NMR (CDCl ₃ , 100 MHz)	δ = 137.9 (t, C - 6); 114.6 (d, C - 7); 37.3 (d, ³ J (P, C ³) = 9.7 Hz, C - 3); 33.0 (t, C - 5); 29.5 (t, C - 1); 28.7 (d, ² J (C ² , P) = (-) 4.2 Hz, C - 2); 25.6 (t, C - 4); 20.8 (q, ³ J (P, C ^{C-2-CH₃}) = 7.2 Hz, C - 2 - CH ₃)
³¹P-NMR (CDCl ₃ , 81 MHz)	δ = 23.58
MS (EI)	373 (M ⁺ von (C ₂₆ H ₃₀ P ⁺), 24), 277 (20), 262 (100), 183 (92), 69 (35)
UV/Vis (C ₂ H ₅ OH), λ _{max} , nm (log ε):	250.28 (3.1), 266.70 (3.5), 270.89 (3.4), 273.67 (3.4)
IR (kap. Film)	3419 (bw), 2965 (w), 2924 (m), 2859 (w), 1485 (w), 1438 (s), 1112 (s), 997 (w), 918 (w), 748 (s), 721 (m), 691 (s), 537 (m), 509 (m)
HRMS	C ₂₆ H ₃₀ IP berechnet für (C ₂₆ H ₃₀ P ⁺): 373.2085 gefunden: 373.2085

Darstellung von (2*R*)-2-Methylheptenyltributylphosphoniumiodid (**78b**)



Zu einer Lösung des Iodids **77** (100 mg (0.42 mmol)) in 3 ml Acetonitril wird langsam Tributylphosphan (106 mg, 0.13 ml, 0.52 mmol) getropft. Die Lösung wird 2 h bei RT gerührt und dann im Vakuum eingengt. Man erhält das Phosphoniumsalz **78b** als gelbes Öl, das ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wird.

Darstellung von (2*R*)-Methylheptenylphosphonsäurediethylester (**79**)



Eine Mischung aus 100 mg (0.42 mmol) Iodid **77** und 0.5 ml Triethylphosphit wird 3 h bei 140°C gerührt. Der Triethylphosphit-Überschuß wird im Hochvakuum entfernt. Man erhält 96 mg (92%) des Phosphonats **79** als gelbes Öl, das ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wird.

Allgemeine Daten:

C₁₂H₂₅O₃P, M = 248.30 g/mol, gelbes Öl,

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

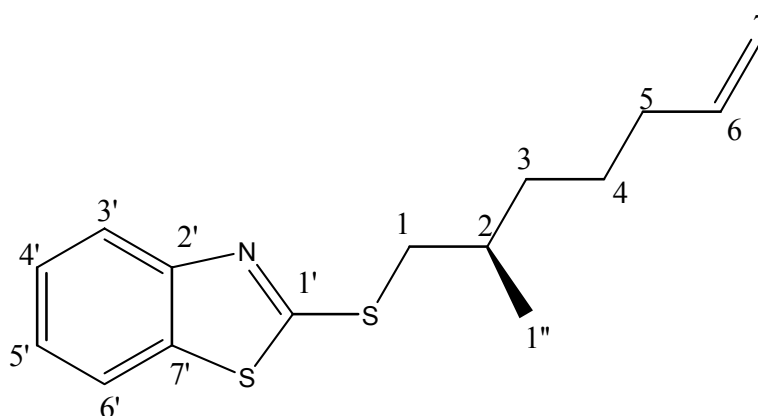
δ = 5.67 (ddt, ³J (H⁶, H⁷)_{cis} = 10.1 Hz, ³J (H⁶, H⁷)_{trans} = 17.0 Hz, 1H, H - 6); 4.85 - 4.82 (m, 2H, H - 7); 4.20 - 4.05 (m, 4H, OCH₂CH₃); 2.02 (td, ³J (H⁴, H⁵) = 6.6 Hz, H - 5); 1.91 (m, 1H, H - 2); 1.78 (ddd, J = 4.8 Hz/ 15 Hz/ 19 Hz, 1H, H - 1); 1.56 (ddd, J = 8.3 Hz/ 15 Hz/ 19 Hz, 1H, H - 1); 1.5 - 1.3 (m, 4H, H - 3, H - 4); 1.4 - 1.3 (m, 6H, OCH₂CH₃); 1.08 (d, ³J (H², H^{H-CH3}) = 2.5 Hz, 3H, C - 2 - CH₃)

^{13}C-NMR (CDCl_3 , 100 MHz)	$\delta = 138.3$ (d, C - 6); 114.0 (t, C - 7); 61.3 (t, $J(\text{P}, \text{C}) = 5.1$ Hz, OCH_2CH_3); 37.2 (d, $^3J(\text{P}, \text{C}^3) = 13.8$ Hz, C - 3); 33.3 (t, C - 5); 32.3 (t, $^1J(\text{P}, \text{C}^1)$, C-1); 27.7 (d, C - 2); 25.6 (t, C - 4); 20.8 (q, $^3J(\text{P}, \text{C}^{\text{H-CH}_3}) = 7.5$ Hz, C - 2 - CH_3); 15.89 (q, $^3J(\text{P}, \text{C}) = 6.5$ Hz, OCH_2CH_3)
^{31}P-NMR (CDCl_3 , 81 MHz)	$\delta = 31.29$
MS (EI)	248 (M^+ , 13), 233 (8), 179 (37), 69 (24)
IR (kap. Film)	2984 (m), 1255 (s), 1099 (w), 1032 (s), 979 (s), 925 (m), 732 (s)
HRMS	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{P}$ berechnet: 248.1541 gefunden: 248.1541

5.4 Versuche zu Kapitel 3.6

5.4.1 Versuche zu Kapitel 3.6.1

Darstellung von (2*R*)-2-(2-Methylhept-6-enylsulfanyl)-benzothiazol (87)



Eine Lösung von 130 mg (0.78 mmol, 2 equiv) 2-Sulfonylbenzothiazol und 155 mg (0.59 mmol, 1.5 equiv) PPh₃ in 6 ml THF kühlt man auf 0 °C und tropft 50 mg (0.39 mmol) Alkohol **76** in 1.3 ml THF hinzu. Anschließend wird 122 mg (0.70 mmol) eine DEAD-Lösung in 0.7 ml THF zugetropft. Man lässt für 1 d bei RT rühren. Dann wird das Lösungsmittel in Vakuum einrotiert und der Rest mit Pe/Et₂O 50:1 säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält 98 mg (0.35 mmol, 91%) des Benzothiazols **87**.

Allgemeine Daten:

C₁₅H₁₉S₂N, M = 277.10 g/mol, farbloses Öl; R_f = 0.1 (Pentan/Ether = 200:1), Vanillin: blau; UV (+); [α]_D²⁰ = - 49.5° (c = 1.09 CHCl₃)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ = 7.85 (d, ³J = 7.6 Hz, 1H, H - 6'); 7.75 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, H - 3'); 7.31 (t, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, H - 5'); 7.27 (t, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, H - 4'); 5.75 (tdd, ³J (H⁵, H⁶) = 6.7 Hz, 1H, H - 6); 5.02, 4.85 (2 × ddd, ³J (H⁶, H⁷)_{trans} = 17 Hz, ³J (H⁶, H⁷)_{cis} = 10.0 Hz, 2H, H - 7); 3.41, 3.19 (dd, |²J| = 12.0 Hz, ³J (H¹, H²) = 5.7 Hz, 2H, H - 1); 2.06 (dt, ³J (H⁴, H⁵) = 6.9 Hz, 2H, H - 5), 1.99 - 1.89 (m, 1H, H - 2); 1.62 - 1.39 (m, 3H, H - 4, H - 4, H - 3); 1.35 - 1.25 (m, 1H, H - 3); 1.06 (d, ³J (H⁶, H⁷)_{cis} = 10 Hz, ³J (H², H^{1''})_{trans} = 7.0 Hz, 3H, H - 1')

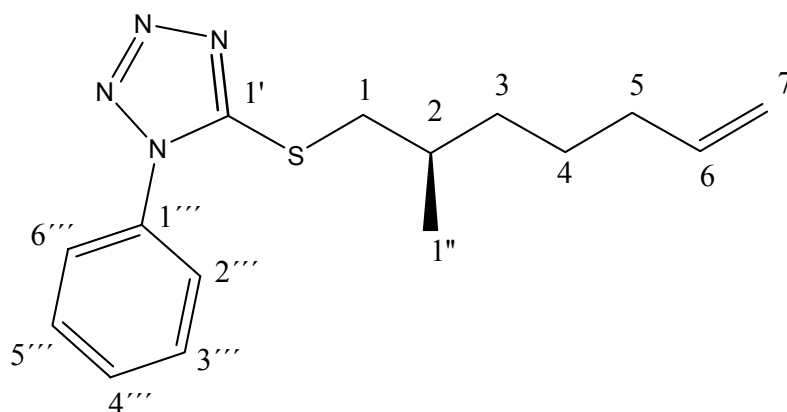
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)

δ = 167.61 (s, C - 1'); 153.29 (s, C - 2'); 138.69 (d, C - 6); 135.11 (t, C - 7'); 125.95 (d, C - 4'), 124.06 (d, C - 5'); 121.39 (d, C - 3'); 120.87 (d, C - 6'); 114.56 (t, C - 7); 40.59 (t, C - 1); 35.50 (t, C - 3); 33.79 (t, C - 5); 33.11 (d, C - 2); 26.17 (t, C - 4); 19.32 (q, C - 1')

MS (EI)

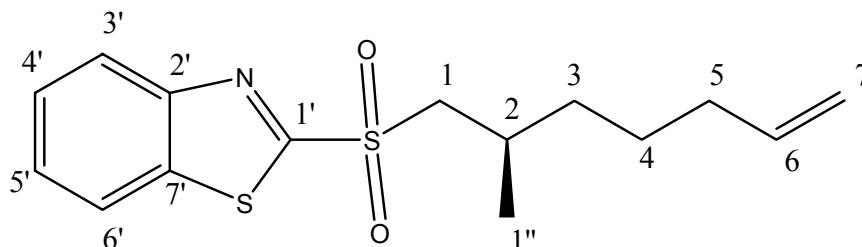
277.3 (M⁺ - H⁺, 9); 262.3 (2); 223.2 (2); 167.2 (100); 166.1 (5); 77.1 (1)

UV/Vis (C ₂ H ₅ OH), λ_{max} , nm (log ϵ):	109.55 (4.1), 223.00 (4.3), 224.09 (4.3), 226.13 (4.3), 226.79 (4.3), 252.31 (3.8), 279.67 (4.1), 285.50 (4.1), 287.91 (4.1), 295.92 (3.9), 298.88 (4.0)
IR (kap. Film)	2928 (w), 1458 (s), 1428 (s), 996 (s), 755 (m), 726 (w)
HRMS	C ₁₅ H ₁₉ S ₂ N berechnet: 277.0959 gefunden: 277.0961

Darstellung von (2R)-5-(2-Methyl-hept-6-enylsulfanyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (89)

Eine Lösung von 76 mg (0.429 mmol, 1.1 equiv) 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol und 112 mg (0.429 mmol) PPh₃ in 4 ml THF kühlt man auf 0 °C und gibt tropfenweise 50 mg (0.39 mmol, 1 equiv) Alkohol **76** in 2 ml THF hinzu. Danach tropft man 75 mg (0.429 mmol) DEAD zu und lässt auf RT erwärmen. Man rührt 1 d bei RT und rotiert anschließend das Lösungsmittel ein. Der Rückstand wird flaschromatographisch mit Pe/Et₂O 10:1 gereinigt. Man erhält 80 mg (0.28 mmol, 71%) des Tetrazols **89**.

Allgemeine Daten:	$C_{15}H_{20}SN_4$, $M = 288.14$ g/mol, gelbes Öl; $R_f = 0.56$ (Pentan/Ether 10:1); Vanillin: blau; UV (+); $[\alpha]_D^{20} = -3.1^\circ$ ($c = 1.03$ $CHCl_3$)
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)	$\delta = 7.61 - 7.52$ (m, 5H, H - 2''', H - 3''', H - 4''', H - 5''', H - 6'''); 5.78 (tdd, $^3J(H^5, H^6) = 6.7$ Hz, $^3J(H^6, H^7) = 10.2$ Hz/17.0 Hz, 1H, H - 6); 5.00, 4.95 (ddd, 2H, H - 7); 3.47, 3.27 (dd, $ ^2J = 12.6$ Hz, $^3J(H^1, H^2) = 7.5$ Hz, 1H, H - 1); 2.06 (dt, $^3J = 8.1$ Hz, 2H, H - 5); 1.99 - 1.91 (m, 1H, H - 2); 1.55 - 1.40 (m, 3H, H - 4, H - 4, H - 3); 1.40 - 1.19 (m, 1H, H - 3); 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H - 1')
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz)	$\delta = 154.68$ (s, C - 1'); 138.53 (d, C - 6); 133.73 (s, C - 1''); 130.03 (d, C - 4'''); 129.74 (d, C - 2'''); 123.85 (d, C - 3'''); 114.63 (t, C - 7); 40.42 (t, C - 1); 35.28 (t, C - 3); 33.73 (t, C - 5); 32.80 (d, C - 2); 26.05 (t, C - 4); 19.06 (q, C - 1')
MS (EI)	$m/z = 289.3$ ($M^+ + H^+$, 100); 255.3 (17); 227.3 (6); 179.2 (10); 150.2 (6); 143.2 (26); 118.2 (17); 101.1 (8); 91.1 (6); 77.1 (10); 67.2 (6); 55.1 (10)
UV/Vis (C_2H_5OH), λ_{max} , nm (log ϵ):	202.99 (4.5), 216.19 (3.9), 225.98 (3.0)
IR (kap. Film)	2960 (w), 2930 (s), 2858 (w), 1598 (w), 1500 (s), 1460 (w), 1412 (m), 1387 (m), 1241 (w), 1088 (w), 1075 (w), 1015 (w), 912 (w), 761 (s), 965 (m)
HRMS	$C_{15}H_{20}SN_4$ berechnet: 288.1409 gefunden: 288.1410

Darstellung von (2*R*)-2-(2-Methylhept-6-en-1-sulfonyl)-benzothiazol (90)

Zu einer Lösung des Benzothiazols **87** (354 mg, 1.28 mmol) in 13 ml EtOH gibt man tropfenweise bei 0 °C eine frisch hergestellte Lösung von 158 mg (0.13 mmol, 0.1 equiv) $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in 1.3 g (39 mmol, 30 equiv) H_2O_2 (30% in H_2O). Man lässt die Reaktion auf RT erwärmen und über Nacht rühren. Danach wird die Reaktion mit 100 ml Ether verdünnt und mit Wasser und Kochsalz-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase drei Mal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel in Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde flaschchromatographisch mit Pe/Et₂O 10:1 gereinigt. Man erhält 297 mg (0.96 mmol, 75%) des Sulfons **90**.

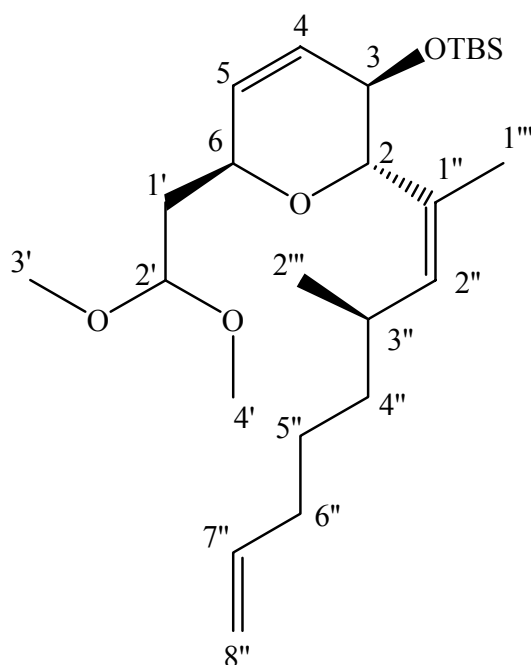
Allgemeine Daten:

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{S}_2\text{N}$, $M = 309.09$ g/mol; gelbes Öl; $R_f = 0.32$ (Pentan/Ether 10:1); UV (+); Vanillin: hellblau; $[\alpha]_D^{20} = -7.2$ ($c = 0.94$ CHCl_3)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):

$\delta = 8.21$ (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, H-6'); 8.02 (d, $^3J = 8.1$ Hz/ 1.5 Hz, 1H, H-3'); 7.68, 7.58 (t, 2H, H-4', H-5'); 5.73 (tdd, 3J (H⁶, H⁷) = 10.0 Hz/ 17.0 Hz, 3J (H⁵, H⁶) = 6.7 Hz, 1H, H-6); 4.96 – 4.89 (ddd, 2H, H-7); 3.57, 3.36 (dd, $^2J = 14.0$ Hz, 3J (H¹, H²) = 8 Hz/ 5 Hz, 1H, H-1); 2.36 – 2.26 (m, 1H, H-2); 2.02 – 1.95 (m, 2H, H-5); 1.60 – 1.22 (m, 4H, H-3, H-4); 1.14 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-1')

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz):	$\delta = 166.67$ (s, C - 1'); 152.65 (s, C - 2'); 138.21 (d, C - 6); 136.69 (s, C - 7'); 127.96 (d, C - 5'); 127.61 (d, C - 4'); 125.39 (d, C - 3'); 122.33 (d, C - 6'); 114.77 (t, C - 7); 60.67 (t, C - 1); 35.98 (t, C - 3); 33.44 (t, C - 5); 28.39 (d, C - 2); 25.54 (t, C - 4), 19.80 (q, C - 1')
MS (CI)	$m/z = 310.2$ ($\text{M}^+ + \text{H}^+$, 17); 188.2 (100); 176.2 (27); 135.2 (37); 134.2 (11); 77.2 (5)
UV/Vis ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), λ_{max} , nm ($\log \epsilon$):	204 (4.3), 210 (4.2), 214 (4.3), 215 (4.3), 229 (4.0), 236 (4.0), 246 (3.6), 271 (4.0)
IR (kap. Film)	1473 (w), 1325 (m), 1148 (s), 763 (w), 631 (w)
HRMS	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{S}_2\text{N}$ berechnet: 309.0857 gefunden: 309.0858

Darstellung von (1*Z*,2*S*,3*R*,3''*S*,6*S*)-*tert*-Butyl-6-(2,2-dimethoxyethyl)-2-(1,3-dimethylocta-1,7-dienyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yloxy-dimethylsilan (91**)**

Zu einer Lösung des Sulfons **90** (21 mg, 0.06 mmol) in 2 ml THF gibt man tropfenweise bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 72 μl (0.072 mmol, 1.2 equiv) einer 1M LiHMDS Lösung in THF. Man lässt 1 h bei dieser Temperatur rühren und tropft anschließend zu entstehender gelben Lösung 21 mg (0.06 mmol) das Keton **66** in 0.5 ml THF. Danach rührt man noch 4 h und quentscht durch Zugabe 2 ml einer ges. NH_4Cl Lösung. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische Phase drei Mal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde flaschchromatographisch mit Pe/Et₂O 10:1 gereinigt. Man erhält 17 mg (0.055 mmol, 64%) des Kupplungsprodukts **91**.

Allgemeine Daten:

$\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}$, $M = 438.72\text{ g/mol}$; gelbes Öl, $R_f = 0.74$ (Pentan/Ether 4:1); Vanillin: dunkelblau;
 $[\alpha]_D^{20} = -37.3$ ($c = 1.00\text{ CHCl}_3$)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

$\delta = 5.85 - 5.67$ (2 \times dd, 2H, H - 4, H - 5, tdd, 1H, H - 7''); 5.17 (dd, 3J (H^{2''}, H^{3''}) = 9.5 Hz, 1H, H - 2''), 4.98, 4.92 (2 \times dd, 3J (H^{7''}, H^{8''})_{trans} = 17.1 Hz, 3J (H^{7''}, H^{8''})_{cis} = 10.1 Hz, 2H, H - 8''); 4.53 (dd, 3J (H^{1'}, H^{2'}) = 3.8 Hz, 3J (H^{1'}, H^{2'}) = 7.9 Hz, 1H; H - 2'); 4.30 (m, 2H, H - 6); 4.20 (dd, 1H, H - 3); 4.16 (d, 3J (H², H³) = 8.3 Hz, 1H, H - 2); 3.56 (s, 3H, H - 3'/4'); 3.30 (s, 3H, H - 4'/3'); 2.55 - 2.44 (m, 1H, H - 3''); 2.06 - 1.96 (m, 3H, H - 1', H-6''); 1.86 - 1.75 (m, 1H, H - 1'); 1.70 (s, 3H, H - 1''); 1.40 (m, 2H, H - 5''); 1.3, 1.2 (ddt, 2H, H - 4''); 0.94 (d, 3J (H^{3''}, H^{3''}) = 6.6 Hz, 3H, H - 2''); 0.88 (s, 9H, OSi(CH₃)₃); 0.08 (s, 3H, OSi(CH₃)₂); 0.03 (s, 3H, OSi(CH₃)₂)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)

$\delta = 139.06$ (d, C - 7''); 137.97 (d, C - 2''); 130.93 (d, C - 4); 130.53 (s, C - 1''); 129.48 (d, C - 5); 114.29 (t, C - 8''); 102.23 (d, C - 2'); 70.76 (d, C - 2); 69.88 (d, C - 6); 65.29 (d, C - 3); 53.69 (q, C - 3'/4'); 52.43 (q, C - 4'/3'); 37.32 (t, C - 4''); 36.20 (t, C - 1'); 34.01 (t, C - 6''); 31.75 (d, C - 3''); 26.83 (t, C - 5''); 25.84 (q, OSi(CH₃)₃); 21.33 (q, C - 2''); 18.38 (q, C - 1''); 18.12 (s, OSi(CH₃)₃); - 4.43 (q, OSi(CH₃)₂); - 4.56 (q, OSi(CH₃)₂)

MS (EI)

438.3 (M⁺, 0.005); 423.3 (0.005); 408.4 (0.01); 407.3 (0.05); 323.3 (1); 75.1 (100); 57.1 (4)

IR (kap. Film)

2956 (s), 2930 (s), 2858 (m), 1463 (w), 1257 (w), 1191 (w), 1120 (s), 1092 (s), 1064 (s), 996 (w), 909 (w), 865 (m), 837 (m), 790 (w), 776 (m)

HRMS

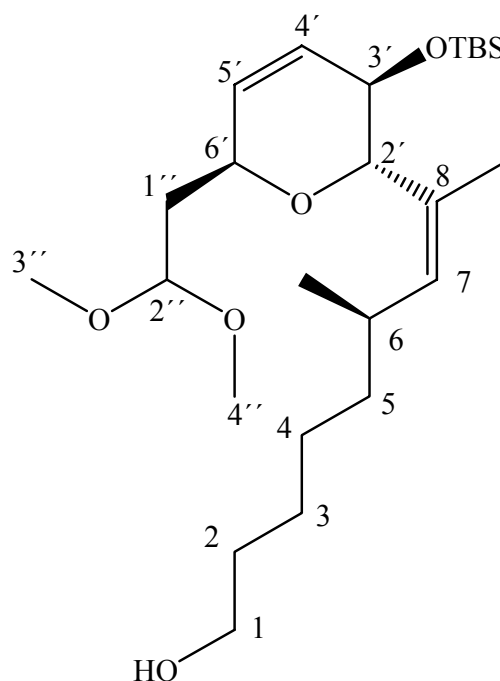
 $C_{25}H_{46}O_4Si$

berechnet: 438.3165

gefunden: 438.3167

5.4.2 Versuche zu Kapitel 3.6.2

Darstellung von (1*Z*,2*S*,3*R*,3''*S*,6*S*)-8-[3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-(2,2-dimethoxyethyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]-6-methyl-non-7-en-1-ol (**92**)



Zu einer Lösung von **91** (57 mg, 0.13 mmol) in 2.5 ml THF gibt man 1.3 ml (0.26 mmol, 2 equiv) einer 0.5M Lösung von 9-BBN in THF und lässt 1 d bei RT rühren. Danach wird 1.3 ml einer 0.5 NaOH und 1.3 ml einer 30 %igen H_2O_2 -Lösung langsam zugegeben und die Reaktion noch 6 h gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit je 30 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rest wurde säulenchromatographisch mit Pe/ Et_2O 1:1 gereinigt. Man erhält 44mg (0.096 mmol, 75%) des Alkohols **92**.

Allgemeine Daten:

$C_{25}H_{48}O_5Si$, $M = 456.74$ g/mol, gelbes Öl, $R_f = 0.16$ (Pe/Et₂O 1:1); Vanillin: dunkelblau; $[\alpha]_D^{20} = -44.2$ ($c = 1.00$ CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

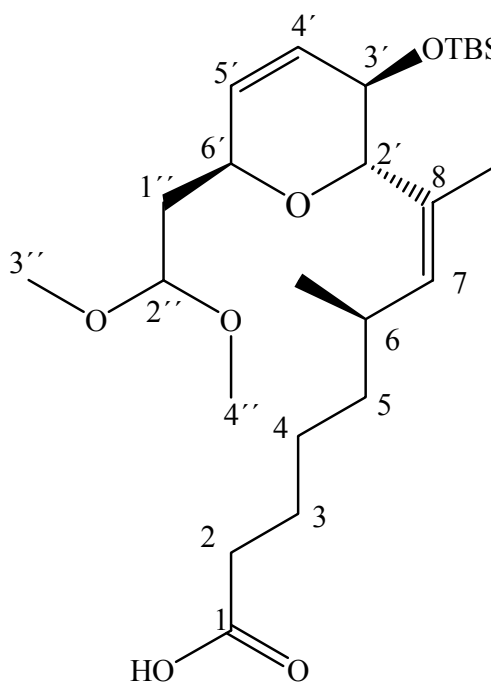
$\delta = 5.75$ (ddd, $^4J(H^{5'}, H^{3'}) = 1.6$ Hz, 1H, H - 5'); 5.68 (ddd, $^3J(H^{4'}, H^{5'}) = 10.4$ Hz, $^4J(H^{4'}, H^{6'}) = 1.7$ Hz, 1H, H - 4'); 5.16 (d, $^3J(H^7, H^6) = 9.6$ Hz, $^4J(H^7, H^{C-8-CH_3}) = 1.3$ Hz, 1H, H - 7); 4.56 (dd, $^3J(H^{1''}, H^{2''}) = 7.9/3.9$ Hz, 1H, H - 2''); 4.33 – 4.28 (m, 1H, H - 6'); 4.20 (ddd, $^3J(H^{4'}, H^{3'}) = 3.2$ Hz, $^4J(H^{5'}, H^{3'}) = 1.5$ Hz, 1H, H-3'); 4.16 (d, $^3J(H^{2'}, H^{3'}) = 8.3$ Hz, 1H, H - 2'); 3.62 (t, $^3J(H^2, H^1) = 6.5$ Hz, 2H, H - 1); 3.36 (s, 3H, 3''(H - 4'')); 3.29 (s, 3H, H - 4''(H - 3'')); 2.53 - 2.46 (m, 1H, H - 6); 1.95, 1.86 (ddd, $|^2J(H^{1''}, H^{1'})| = 13.9$ Hz, $^3J(H^{1''}, H^{2''}) = 8.0$ Hz, $^3J(H^{1''}, H^6) = 4.7$ Hz, 2H, H-1'); 1.70 (d, $^4J(H^7, H^{H-8-CH_3}) = 1.3$ Hz, 3H, C - 8 - CH₃); 1.68 – 1.44 (m, 8H, H-2, H-3, H-4, H-5); 0.94 (d, $^3J(H^6, H^{C-6-CH_3}) = 6.6$ Hz, 3H, C-6-CH₃); 0.87 (s, 9H, OSi(CH₃)₃); 0.08 (s, 3H, OSi(CH₃)₂); 0.03 (s, 3H, OSi(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz)

$\delta = 139.07$ (d, C - 7); 131.00 (d, C - 5'); 130.43 (s, C - 8); 129.34 (d, C - 4'); 101.91 (d, C - 2''); 70.80 (d, C - 2'); 69.84 (d, C - 6'); 65.23 (d, C - 3'); 62.66 (t, C - 1); 53.90 (q, C - 3''(C - 4'')); 51.48 (q, C - 4''(C - 3'')); 37.67 (t, C - 5); 36.09 (t, C - 1'); 32.50 (t, C - 2); 31.59 (d, C - 6); 26.93 (t, C - 3); 25.83 (q, OSi(CH₃)₃); 25.61 (t, C - 4); 21.30 (q, C - 6 - CH₃); 18.30 (q, C - 8 - CH₃); 18.11 (s, OSi(CH₃)₃); - 4.43 (q, OSi(CH₃)₂); - 4.58 (q, OSi(CH₃)₂)

MS (EI)	456 (M^+ , 0.05), 441 (0.03), 425 (0.10), 410 (0.13), 394 (0.40), 367 (1.60), 75.0 (100)
IR (kap. Film)	2928 (s), 2857 (m), 1463 (w), 1388 (m), 1302 (w), 1256 (w), 1192 (w), 1119 (s), 1093 (s), 1065 (m), 1006 (w), 863 (w), 837 (m), 776 (m)
HRMS	$C_{25}H_{48}O_5Si$ berechnet: 456.3271 gefunden: 456.3271

Darstellung von (1*Z*,2*S*,3*R*,3''*S*,6*S*)-8-[3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-(2,2-dimethoxyethyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]-6-methyl-non-7-ensäure **93**



Eine Lösung des Alkohols **92** (23 mg, 0.05 mmol) in einem Gemisch aus 0.2 ml CH_3CN und 0.2 ml Wasser wird unter Rühren mit 1.56 mg (0.01 mmol, 0.2 equiv) TEMPO und 32 mg (0.1 mmol, 2 equiv) BAIB versetzt. Man lässt 1 h bei RT rühren, filtriert anschließend über Kieselgur und spült mit Dichlormethan. Das Lösungsmittel wird einrotiert und der Rest

fläschchromatographisch mit Pe/Et₂O 3:1 gereinigt. Man erhält 20 mg (0.043 mmol, 84%) der Säure **93**.

Allgemeine Daten:

C₂₅H₄₆O₆Si, M = 470.72 g/mol, gelbes Öl, R_f = 0.57 (Pe/Et₂O 1:1); Vanillin: dunkelblau; $[\alpha]_D^{20} = -33.6$ (c = 0.90 CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

$\delta = 5.75$ (ddd, 4J (H^{5'}, H^{3'}) = 1.6 Hz, 1H, H - 5'); 5.68 (ddd, 3J (H^{4'}, H^{5'}) = 10.4 Hz, 4J (H^{4'}, H^{6'}) = 1.7 Hz, 1H, H-4'); 5.16 (dd, 3J (H⁷, H⁶) = 9.6 Hz, 4J (H⁷, H^{C-8-CH3}) = 1.3 Hz, 1H, H - 7); 4.56 (dd, 3J (H^{1''}, H^{2''}) = 7.9/ 3.9 Hz, 1H, H - 2''); 4.33 - 4.28 (m, 1H, H-6'); 4.20 (ddd, 3J (H^{4'}, H^{3'}) = 3.2 Hz, 4J (H^{5'}, H^{3'}) = 1.5 Hz, 1H, H - 3'); 4.16 (d, 3J (H^{2'}, H^{3'}) = 8.3 Hz, 1H, H - 2'); 3.36 (s, 3H, 3''(H - 4'')); 3.29 (s, 3H, H - 4''(H - 3'')); 2.52 - 2.46 (m, 1H, H - 6); 2.36 (t, 3J (H², H³) = 7.4 Hz, 2H, H - 2); 1.95, 1.86 (ddd, $|^2J$ (H^{1''}, H^{1'})| = 13.9 Hz, 3J (H^{1''}, H^{2''}) = 8.0 Hz, 3J (H^{1''}, H^{6'}) = 4.7 Hz, 2H, H - 1''); 1.70 (d, 4J (H⁷, H^{H-8-CH3}) = 1.3 Hz, 3H, H - 8 - CH₃); 1.68 - 1.25 (m, 6H, H - 3, H - 4, H - 5); 0.95 (d, 3J (H⁶, H^{C-6-CH3}) = 6.6 Hz, 3H, C - 6 - CH₃); 0.88 (s, 9H, OSi(CH₃)₃); 0.08 (s, 3H, OSi(CH₃)₂); 0.03 (s, 3H, OSi(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz)

$\delta = 178.12$ (C - 1); 137.77 (d, C - 7); 131.04 (d, C - 5'); 130.62 (s, C - 8); 129.32 (d, C - 4'); 101.96 (d, C - 2''); 70.83 (d, C - 2'); 69.86 (d, C - 6'); 65.28 (d, C - 3'); 54.02 (q, C - 3''(C - 4'')); 51.48 (q, C - 4''(C - 3'')); 37.39 (t, C - 5); 36.11 (t, C - 1''); 33.77 (t, C - 2); 31.91 (d, C - 6); 26.92 (t, C - 4); 25.85 (q, OSi(CH₃)₃); 24.97 (t, C - 3); 21.39 (q, C - 6 -

	CH ₃); 18.34 (q, C - 8 - CH ₃) 18.13 (s, OSiC(CH ₃) ₃); - 4.40 (q, OSi(CH ₃) ₂); - 4.58 (q, OSi(CH ₃) ₂)
MS (EI)	381 (4), 323 (3), 273 (2), 272 (10), 240 (10), 75.0 (100)
IR (kap. Film)	2931 (s), 2858 (s), 1736 (s), 1710 (s), 1463 (m), 1390 (m), 1375 (m), 1254 (s), 1192 (m), 1120 (s), 1093 (s), 1063 (m), 985 (m), 862 (m), 837 (s), 776 (m)
HRMS	C ₂₅ H ₄₆ O ₆ Si berechnet: 470.3063 gefunden: 470.3062

6 Literaturverzeichnis

- [1] Böhm, H.-J.; Klebe, G.; Kubinyi, H. *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, **1996**.
- [2] Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.; Försterman, U., Starke, K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer Verlag München, Jena, **2001**
- [3] Höfle, G.; Reichenbach, H. *Sekundärmetabolismus bei Mikroorganismen*, Attempo Verlag Tübingen, **1995**, 61-72.
- [4] (a) Jansen, R.; Wray, V.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6031. (b) Jansen, R.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Schomburg, H.; Wray, V.; Höfle G. *Liebigs Ann. Chemie* **1989**, 111.
- [5] (a) Jansen, R.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Wray, V.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chemie* **1989**, 213. (b) Jansen, R.; Schummer, D.; Irschik, H.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chemie* **1990**, 975. (c) Schummer, D.; Irschik, H.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chemie* **1993**, 293.
- [6] Irschik, H.; Jansen, R.; Gerth, K.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **1987**, 49, 7.
- [7] Römmele, G.; Wirz, G.; Soll, R.; Vosbeck, K.; Gruner, J.; Wehrli, W. *J. Antibiot.* **1990**, 43, 88.
- [8] Galle, P.R.; Theillmann, L. *Arzneim.-Forschung* 1990, **40**, 12, 1380.
- [9] Smith A.B. III, Fox, R.J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1477.
- [10] Schulz, C., *Synthese der C 23 – C 28 – und C 30 – C 37 – Fragmente der Sorangicine A und B*, Dissertation, Magdeburg, **2000**.
- [11] (a) Randad, R.S.; Brown, H.C. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4457. (b) Bhat, K.S.; Brown, H.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5919. (c) Bhat, K.S.; Brown, H.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 293.
- [12] Corey, E.J.; Hopkins, P.B.; Kim, S.; Yoo, S.; Nambiar, K.B.; Falck, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 7131.
- [13] (a) Kolb, H.C.; Andersson, P.G.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1278. (b) Kolb, H.C.; Sharpless, K.B. *Chemical Reviews* **1994**, 94,8.
- [14] Still, W.C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 21, 4405.
- [15] Corey, E.J.; Nicolaou, K.C.; Toru, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2287.

- [16] (a) Gao, Y.; Hanson, R.M.; Klunder, J.M.; Ko, S.Y.; Masamune, H.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765. (b) Rossiter, B.E.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3707. (c) Katsuki, T.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1980**, *102*, 5976. (d) Gao, Y.; Murai, A. *Tetrahedron. Lett.*, **1992**, *33*, 4349.
- [17] (a) Bäurle, S.; Hoppen, S.; Koert, U. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1341; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1263. (b) Christmann, M.; Bhatt, U.; Quitschalle, M.; Claus, E.; Kalesse, M. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4535; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4364. (c) Bhatt, U.; Christmann, M.; Quitschalle, M.; Claus, E.; Kalesse, M. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1885.
- [18] Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products, the chiron Approach*, Pergamon Press New York, **1983**.
- [19] Danishefsky, S. J., Kerwin, J.F. Jr. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3183.
- [20] Bednarski, M., Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7060.
- [21] Simonsen, K.B.; Svenstrup, N.; Roberson, M.; Jørgensen, K.A. *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 123.
- [22] Sato, T.; Ariura, S. *Angewandte Chemie*, **1993**, 129 – 130.
- [23] Schmidt, B. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4319 – 4320.
- [24] Crimmins, M.T. ; Choy, A. L. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7548 - 7549.
- [25] Danishefsky, S. J.; Bednarski, M. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3411.
- [26] (a) Fiandor, J.; Garcia-Lopez, M.T.; De las Heras, F.G.; Mendez-Castillon, P.P.; Gil-Fernandez, C.; Perez, S.; Vilas, P.; Perez, C.; Gancedo, A.G. *Nucleosides & Nucleotides*, **1989**, *8*, 257. (b) Tatsuta, K.; Niwata, Y.; Umezawa, K.; Toschima, K.; Nakata, M. *Tett. Lett.*, **1990**, *31*, 1171. (c) Broka, C.A.; Ehrler, J. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *42*, 5907.
- [27] Schull, B.K.; Wu, Z.; Koreeda, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 955.
- [28] (a) Ferrier, R. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 5443. (b) Ferrier, R.; Prasad, N. *J. Chem. Soc.*, **1969**, 570. (c) Danishefsky, S. J.; Kerwin, J.F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3803.
- [29] Nicolaou, K.C.; Duggan, M.E.; Hwang, C.-K.; Somers, P.K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, 1359.
- [30] Wincott, F.E.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4951.
- [31] (a) Paterson, J.; Smith, J.D. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5351. (b) Paterson, J.; Smith, J.D.; Ward, R.A. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 9413.
- [32] Toshima, K.; Miyamoto, N.; Matsuo, G.; Nakata, M., Matsamura, S. *Chem. Commun.*, **1996**, 1379.

- [33] (a) Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5673. (b) Toshima, K.; Matsuo, G.; Ishizuka, T.; Ushiki, Y.; Nakata, M., Matsamura, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2307.
- [34] Corey, E.J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.
- [35] Dinh, T.N.; Khac, D.D.; Gandolfi, I.; Memoria, Y.; Fetizon, M.; Prange, T. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 287.
- [36] Tolstikov, A.G.; Prokopenko, O.F.; Spirikhin, L.V.; Tolstikov, G. A. *Russ. J. Org. Chem.* **1993**, *19*, 139.
- [37] Nelson, T. D.; Crouch, D. R. *Synthesis* **1996**, 1031.
- [38] Danishefsky, S. J.; DeNinno, S.; Lartey, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2082.
- [39] (a) Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. *Chemical Reviews* **1994**, *94*, 2483. (b) Wipf, P.; Kim, Y.; Goldstein, D.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11106. (c) Wipf, P.; Uto, Y.; Yoshimura, S. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1670.
- [40] (a) Hanna, I.; Lallemand, J.-Y.; Wlodyka, P. *Tett. Lett.* **1994**, *35*, 6685. (b) Hanna, I.; Wlodyka, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6985.
- [41] Gomez, A.M.; Lopez, C.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3859.
- [42] Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- [43] Schinzer, D.; Limberg, A.; Böhm, O. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1477.
- [44] Hintermann, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093.
- [45] Lange, G.L.; Gottardo, C. *Synth. Comm.* **1990**, *20*, 1473.
- [46] Overman, L.E.; Thompson, A.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2248.
- [47] Baudin, J.B.; Hareau, G.; Julia, S.A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175.
- [48] Julia, M.; Paris, J.M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833.
- [49] Blakemore, P.R.; Cole, W.J.; Kocienski, P.; Morley, A. *Synlett*, **1998**, 26.
- [50] Smith, N.D.; Kocienski, P.; Street, S.D.A. *Synthesis*, **1996**, 652.
- [51] Blakemore, P.R.; Kocienski, P.; Marzcek, S.; Wicha, J. *Synthesis*, **1999**, 1209.
- [52] a) Epp, J.B.; Widlanski, T.S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293. b) Dondoni, A.; Mariotti, G.; Marra, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4475.
- [53] a) Oldroyd, D.L.; Weedon, A.C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1333. b) Ghosh, A.K.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11027. c) Hu, T.; Corey, E.J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3547.
- [54] Vedejs, E.; Fuchs, P.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 822.

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
ATMS	Allyltrimethylsilan
BAIB	Bis(acetyl)iodbenzol
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
BINOL	2,2'-Dihydroxy-1,1'-binyphyl
<i>n</i> -BuLi	Butyllithium
Bn	Benzyl
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat
CSA	Camphersulfonsäure
CI	Chemische Ionisation
COSY	Correlation Spectroscopy
d	Tag
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DEPT	distortionless enhancement by polarisation transfer
DET	Diethyltartrat
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
de	Diastereomerenüberschuß
ee	Enantiomerenüberschuß
EE	Essigsäureethylester
eq	Equivalent
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunde
HRMS	high resolution mass spectrometry
Hz	Hertz
Icr	Isocaranyl

IR	Infrarot
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
KO ^t Bu	Kalium- <i>tert.</i> -butylat
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
LS	Lewis Säure
M	Molar
M ⁺	Molekülion
Me	Methyl
MG	Molekulargewicht
MHK	minimale Hemmkonzentration
Ms	Methansulfonyl
MS	Massenspektrum
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NOESY	zweidimensionale homonukleare Kern-Overhauser-Spektren
NMO	N-Methylmorpholin-N-oxid
NMR	Kernmagnetische Resonanz
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
Py	Pyridin
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMSOTf	Trimethylsilyl-trifluormethansulfonat
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperrutenat
UV/VIS	Ultraviolet-Visible-Spektroskopie

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Olga Krug, geb. Chourakova
Geburtsdatum: 22.10.1974
Geburtsort: Wladikavkaz (Russische Föderation)
Familienstand: verheiratet
Staatsangehörigkeit: Russische Föderation

Schulbildung und Studium

1981 – 1991 Puschkin-Mittelschule in Wladikavkaz mit Schwerpunkt Englisch.
Mittlere Reife. Zeugnis „mit Auszeichnung“

1991 – 1996 Studium der Chemie an der Nord-Ossetschen Staatlichen Chetagurov-Universität (NOSU) in Wladikavkaz

Februar – Juni 1996 Diplomarbeit an der Lehrstuhl der organischen Chemie der NOSU über das Thema: Red-Ox Eigenschaften von Derivaten der Difurylmethanen

15.08.1996 Abschluss als Diplom-Chemiker, Chemielehrer

Oktober 1996 – Juli 1997

August 1998 – September 1999 Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Lehrstuhl der Organischen Chemie der Nord-Ossetischen Staatlichen Chetagurov-Universität

August – September 1997 Deutschsprachkurs am Sprachinstitut „Speak & Write“ in Marburg

Oktober 1997 – Juli 1998 DAAD – Forschungsstipendium

Wissenschaftliche Arbeit am Institut der organischen Chemie der TU Braunschweig und am Chemischen Institut der Universität Magdeburg im Arbeitskreis von Prof. Dr. D. Schinzer

Seit 1.10.1999

Anfertigung der Doktorarbeit „Studien zur Totalsynthese der Sorangicine“ bei Prof. Dr. D. Schinzer am Chemischen Institut der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

Zusatzqualifikation

Oktober 2003 – Juli 2004

Erfolgreiche Teilnahme am Kurs „*Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*“

Publikationen

J. Martens-Lobenhoffer, O. Krug, S. M. Bode-Böger:

Determination of arginine and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in human plasma by liquid chromatography/mass spectrometry with isotope dilution technique *J. Mass Spectrometry*, **2004**, 39, 1287.

D. Schinzer, C. Schulz, O. Krug:

Studies towards the total synthesis of Sorangicins: Asymmetric Synthesis of the key fragments *Synlett*, **2004**, 2689.

Tagungsbeiträge:

D. Schinzer, O. Chourakova, C. Schulz:

Studies towards the total synthesis of Sorangicins, COST D12 Workshop, La Laguna Tenerife, Spain, 20.-23.09.2001

D. Schinzer, O. Chourakova, C. Schulz:

Studies towards the total synthesis of Sorangicins, 14. Irsee Naturstofftage der DECHEMA e. V., 20.-22.02.2002