

Synthese von optisch aktivem 9,14-Methylen-Lipoxin A₄

Dissertation
zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz



Adile Duymaz
geboren in Çivril/Denizli (Türkei)

Mainz, 2007

Dünyada herşey için, medeniyet için, hayat için, başarı için en gerçek yol gösterici ilimdir, fendir. İlim ve fenin dışında yol gösterici aramak gaflettir, cahilliktir, doğru yoldan sapmaktır. Yalnız ilmin ve fenin yaşadığımız her dakikadaki safhalarının gelişimini anlamak ve ilerlemeleri zamanında takip etmek şarttır.

(Mustafa Kemal Atatürk, 1924)

Die Wissenschaft und Technik sind der wahrste Wegweiser für alles auf der Welt, für die Zivilisation, für das Leben und für den Erfolg. Einen anderen Wegweiser außer Wissenschaft und Technik zu suchen bedeutet Gedankenlosigkeit, Unwissenheit und Abkommen vom rechten Weg. Nur, es ist eine Notwendigkeit, die Phasen der Entwicklung der Wissenschaft und Technik in jeder Minute unseres Lebens zu begreifen und die Fortschritte rechtzeitig zu verfolgen.

(Mustafa Kemal Atatürk, 1924)

*Ablam için
(für meine Abla)*

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2001 bis September 2002 am Institut für Organische Chemie der Freien Universität in Berlin und von Oktober 2002 bis März 2006 am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz angefertigt.

Abstract

The synthesis of optical active 9,14-methylene-lipoxin A₄ (focus of this study). Like prostaglandins, prostacyclins, thromboxanes and leucotrienes, lipoxin A₄ and its derivatives emanate from the arachidonic acid cascade. All these compounds belong to the group of biological active eicoanoids, consisting of 20 C-atoms.

The biosynthesis of lipoxins is performed either by lipoxygenase or cell-cell interactions. Lipoxins show selective biological properties, which are most important in anti-inflammatory or infection defence processes. Due to rapid isomerisation, these high activities are connected to a very low stability. This instability is the reason why it was not possible until now to determine the biological active conformation of lipoxin A₄ at the receptor. Thus, the synthesis of analogues with a higher stability aims at a better investigation of the lipoxin-receptor configuration.

Further investigations revealed that the biological activity of the lipoxin A₄-analogue synthesised by Nokami et al differs considerably from that of lipoxin. Motivated by these works, the group of Nubbemeyer developed the idea to mimic the conjugated tetraene system of lipoxin A₄ by cycloheptatriene. Here, the isomerisation of the active *cis*-isomer to the inactive *trans*-isomer is inhibited by a methylene group. The properties of an analogue with a cycloheptatriene skeleton should be similar to those of lipoxin A₄ and thus give insight in the associated biological activity.

The convergent synthesis of 9,14-methylene-LXA₄ enables the access to building blocks with already optimised synthesis. Also, such a strategy opens up the possibility to synthesise a large amount of potentially interesting substances by using the same procedure.

Important reactions in the course of the synthesis are:

- C8-C20 building block: Friedel-Crafts acylations, Haloform reaction, esterification by standard procedures, enantioselective reduction by chiral CBS-catalyst and protecting group operations.
- C1-C7 building block: ex-chiral-pool synthesis starting from 2-desoxy-D-ribose, Wittig-reaction, hydrogenation using Pd/C, protecting group operations, Swern oxidation to the aldehyde.

Key reaction of the synthesis is the Julia-Kocienski olefination: here the combination of the two building blocks leads to the selective formation of the *trans*-olefine. The methylene ester of 9,14-lipoxin A₄ is obtained after further protecting group operations (and after opening of the δ -valerolactone) and shows biological activity.

Kurzfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Synthese von optisch aktivem 9,14-Methylen-Lipoxin A₄ untersucht. Lipoxin A₄ und seine Derivate leiten sich von der Arachidonsäurekaskade ab wie die Prostaglandine, Prostacycline, Thromboxane und Leucotriene. Alle diese Verbindungen sind biologisch aktive Eicosanoide, die aus 20 C-Atomen bestehen.

Lipoxine können im Organismus auf verschiedenen Biosynthesewegen entstehen: über die Lipoxygenase sowie über die Zell-Zell-Wechselwirkungen. Untersuchungen ergaben, dass die Lipoxine selektive biologische Wirkungen zeigen, die eine wichtige Rolle vor allem in Entzündungsprozessen und Infektabwehr zeigen. Da aber diese Moleküle rasch isomerisieren, sind diese hohen Aktivitäten mit einer sehr geringen Stabilität gekoppelt. Aufgrund dieser Instabilität konnte die biologisch aktive Konformation des Lipoxin A₄ am Rezeptor nicht eindeutig bestimmt werden. Zur besseren Untersuchung der Lipoxinrezeptor-Anordnung wurden deshalb stabile Analoga synthetisiert.

Die biologische Aktivität des nach Nokami et al hergestellten Lipoxin A₄-Analogons weicht sehr stark von der des Lipoxins ab. Angeregt durch diese Arbeiten wurde in der Arbeitsgruppe Nubbemeyer die Idee entwickelt, das konjugierte Tetraensystem des Lipoxin A₄-Moleküls durch das Cycloheptatrien nachzuahmen. Die CH₂-Gruppe bildet eine Brücke, die die Isomerisierung vom aktiven *cis*-Isomer zu den inaktiven *trans*-Isomeren verhindern soll. Mit diesem Cycloheptatriengerüst als Lipoxin A₄-Analogon hoffen wir das Lipoxingerüst unwesentlich zu verändern und die damit verbundene biologische Aktivität zu erhalten.

Die Synthese des 9,14-Methylen-LXA₄ soll möglichst konvergent erfolgen, so dass gegebenenfalls auf Bausteine zurückgegriffen werden kann, deren Aufbau bereits optimiert wurde. Eine derartige Strategie ermöglicht darüber hinaus die Herstellung einer großen Zahl von weiteren potentiell interessanten Verbindungen ohne komplettes Umstellen der Synthese.

Wichtige Reaktionen im Verlauf dieser Synthese sind:

- bei der Synthese des C8-C20-Bausteins: Friedel-Crafts-Acylierungen, Haloform-Reaktion, Veresterung mittels Standardmethoden, enantioselektive Reduktion mit dem chiralen CBS-Katalysator und Schutzgruppenoperation.
- bei der Synthese des C1-C7-Bausteins: ex-chiral-pool-Synthese aus 2-Desoxy-D-ribose, Wittig-Reaktion, Hydrierung mit Pd/C, Schutzgruppenoperation, Abspaltung von Schutzgruppen und Swern-Oxidation zum Aldehyd.

Die Schlüsselreaktion der ganzen Synthese ist die Eintopf-Variante der Julia-Olefinierung nach Kocienski: selektiver Aufbau des *trans*-Olefins durch Verknüpfung der beiden Bausteine. Nach weiteren Schutzgruppenoperationen (und Öffnung des δ -Valerolactons) wird der Methylester des 9,14-Lipoxin A₄ erhalten, dessen biologische Aktivität zweifelsfrei bewiesen wurde.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| INHALTSVERZEICHNIS | 1 |
| 1 ALLGEMEINER TEIL | 3 |
| 1.1 EINLEITUNG..... | 3 |
| 1.2 EICOSANOIDE (PROSTAGLANDINE, PROSTACYCLINE, THROMBOXANE, LEUKOTRIENE UND LIPOXINE) | 5 |
| 1.2.1 Struktur und Nomenklatur der Prostaglandine..... | 5 |
| 1.2.2 Struktur und Nomenklatur der übrigen Arachidonsäure-Metabolite | 6 |
| 1.2.3 Der cyclische (COX) und der lineare (LOX) Weg des Arachidonsäurestoffwechsels..... | 8 |
| 1.3 ISOLIERUNG UND STRUKTURELLE CHARAKTERISIERUNG DER LIPOXINE | 13 |
| 1.4 BIOLOGISCHE WIRKUNGEN DER LIPOXINE | 15 |
| 1.5 CHEMISCHE SYNTHESSEN VON EICOSANOIDEN | 17 |
| 1.5.1 Die palladiumkatalysierte Synthesestrategie | 18 |
| 1.5.2 Synthese von Leukotrien B ₄ [9] und seinen Derivaten..... | 19 |
| 1.5.3 Synthese von Lipoxinen..... | 20 |
| 1.6 NEUE LIPOXIN A ₄ -ANALOGA AUS DER LITERATUR UND IHRE SYNTHESE | 26 |
| 1.7 MOTIVATION | 30 |
| 2 SPEZIELLER TEIL | 32 |
| 2.1 AUFGABENSTELLUNG | 32 |
| 2.2 RETROSYNTHESE VOM LIPOXIN A ₄ -ANALOGON..... | 33 |
| 2.3 SYNTHESEPLAN | 34 |
| 2.3.1 Syntheseplan des C1-C7-Bausteins..... | 34 |
| 2.3.2 Syntheseplan des C8-C20-Bausteins..... | 35 |
| 2.4 DIE ENANTIOSELEKTIVE REDUKTION | 35 |
| 2.4.1 Enantioselektive katalytische Hydrierung | 36 |
| 2.4.2 Enzymatische Reduktion | 38 |
| 2.4.3 Reagenzkontrollierte enantioselektive Reduktionen | 39 |
| 2.5 ENANTIOMERENREINHEIT UND DEREN BESTIMMUNG..... | 45 |
| 2.5.1 Bestimmung von Enantiomerenreinheiten durch NMR-Methoden | 45 |
| 2.5.2 Bestimmung von Enantiomerenreinheiten durch chromatographische Verfahren..... | 47 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 2.6 | DIE JULIA-OLEFINIERUNG | 50 |
| 2.6.1 | Die klassische Julia-Olefinierung (Julia-Lythgoe-Olefinierung) | 50 |
| 2.6.2 | Die modifizierte Julia-Olefinierung | 52 |
| 2.6.3 | Die Synthese der Sulfone | 62 |
| 2.7 | BETRACHTUNG EINZELNER SYNTHESCHRITTE | 64 |
| 2.7.1 | Synthese der C1-C7-Bausteine | 64 |
| 2.7.2 | Synthese des (S)-Oxazaborolidin-Boran-Komplexes..... | 71 |
| 2.7.3 | Synthese des C8-C20-Bausteins..... | 73 |
| 2.7.4 | Anwendung der modifizierten Julia-Kocienski Olefinierung | 91 |
| 2.7.5 | Die Synthese des 9,14-Methylen-Lipoxin A ₄ -Methylester [122] | 99 |
| 3 | ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK | 102 |
| 3.1 | ZUSAMMENFASSUNG | 102 |
| 3.2 | AUSBLICK..... | 105 |
| 4 | EXPERIMENTELLER TEIL..... | 110 |
| 4.1 | MATERIALIEN UND METHODEN | 110 |
| 4.1.1 | Analytik | 110 |
| 4.1.2 | Chromatographische Verfahren..... | 112 |
| 4.1.3 | Präparative Verfahren und Reagenzien..... | 114 |
| 4.2 | SYNTHESEVORSCHRIFTEN UND ANALYTISCHE DATEN..... | 115 |
| 4.2.1 | Synthese der C1-C7-Bausteine | 115 |
| 4.2.2 | Synthese des Modellaldehyds | 128 |
| 4.2.3 | Synthese des (S)-Oxazaborolidin-Boran-Komplexes [130]..... | 129 |
| 4.2.4 | Synthese des C8-C20-Bausteins..... | 133 |
| 4.2.5 | Die Synthese des 9,14-Methylen-Lipoxin A ₄ -Methylester [122] | 152 |
| 4.2.6 | Alternativer Weg: | 166 |
| 5 | SPEKTRENANHANG | 171 |
| 6 | ANHANG: VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN..... | 186 |
| 7 | LITERATURVERZEICHNIS | 189 |

1 Allgemeiner Teil

1.1 Einleitung

Die große Herausforderung für den heutigen Synthesechemiker sind die Darstellung und die Charakterisierung von wichtigen biologisch aktiven Naturstoffen und neuartigen Analoga. Unter Beachtung der stereochemischen und regioselektiven Kriterien muss er komplizierte Verbindungen gezielt verändern oder gänzlich neu synthetisieren können. Um diese strukturell vielfältigen Zielmoleküle herstellen zu können, benötigt er moderne leistungsfähige und selektive chemische Synthesen. Da aus natürlichen Quellen die Naturstoffe nur selten ausreichend verfügbar sind, müssen sie oftmals von Grund auf synthetisiert werden, um den Zugang zu genügend Material für eine breite biologische Untersuchung zu gewährleisten. Bei den heutigen Methoden, die zur Darstellung von Naturstoffen zur Verfügung stehen, benötigt man immer optisch aktive Verbindungen für jede enantioselektive Synthese, unabhängig davon, ob die Synthese substrat- oder reagenzkontrolliert bzw. stöchiometrisch oder katalytisch durchgeführt wird.

Enantiomerenreine Verbindungen werden entweder aus der Natur isoliert oder leiten sich von einem Naturstoff ab. Der präparativ orientierte Naturstoffchemiker interessiert sich vor allem für biologisch aktive Naturstoffe, die Aufklärung der Wirkmechanismen der neu hergestellten Verbindungen und deren Anwendung. Große synthetische Bedeutung haben die Modifizierungen dieser Verbindungen um Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu erarbeiten, die Aktivität zu steigern, Nebenwirkungen zu minimieren, die pharmakologischen und chemischen Eigenschaften zu verändern und um aktive Teilstrukturen zu erkennen.

In der Naturstoffsynthese sind vor allem die Analoga von großer praktischer Bedeutung. Bei den Analoga werden durch chemische Modifikationen die chemische und metabolische Stabilität erhöht, um die Wirkungsdauer zu verlängern.

Die Oxygenierung der Arachidonsäure [1] durch ein breites Spektrum menschlicher Zelltypen führt zur Bildung mehrerer Klassen an biologisch aktiven Materialien. Da diese Verbindungen aus 20 C-Atomen bestehen, wurden sie Eicosanoide genannt. Eicosanoide ähneln insofern Hormonen, da viele ihrer Wirkungen intrazellulär über cAMP (cyclisches Adenosin-3',5'-monophosphat) übertragen werden. Im Gegensatz zu Hormonen werden sie jedoch nicht über den Blutkreislauf an den Ort ihrer Wirkung transportiert. Die chemisch und biologisch instabilen Eicosanoide sind vielmehr lokale Mediatoren, d.h. sie wirken dort, wo sie gebildet werden.

Das Eicosanoid Lipoxin A₄ [2] wird aus der in der Zellmembran gespeicherten Arachidonsäure (5Z,8Z,11Z,14Z-Eicosatetraensäure) [1] gebildet (Abbildung 1).

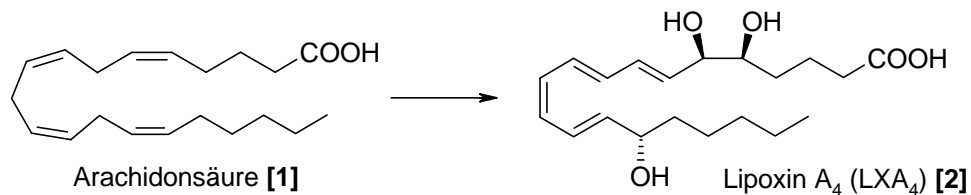


Abbildung 1: Umwandlung von Arachidonsäure [1] in Lipoxin A₄ [2]

Als „Gewebshormon“ ist es durch seine hohe biologische Aktivität gekennzeichnet, diese hohe biologische Aktivität ist allerdings mit einer sehr geringen metabolischen Stabilität gekoppelt, d.h., dass diese Moleküle z. B. rasch isomerisieren können. Die Bestimmung der biologisch aktiven Form der Lipoxe ist deshalb besonders schwierig. Weiterhin ist die Rolle des konjugierten Tetraensystems noch nicht geklärt.

Eine wichtige Deaktivierung besteht in der *Z/E*-Isomerisierung der C11/C12 Doppelbindung. Zur besseren Untersuchung der Lipoxinrezeptor-Anordnung wurden deshalb stabilere Analoga synthetisiert. 1998 gelang der Gruppe um Nokami^[1] die Synthese eines substituierten Benzol-Derivats [3] (Abbildung 2). Das 1,2-Divinylbenzol imitiert dabei das Tetraensystem. Offenbar ist bei diesem Derivat die Veränderung des Lipoxingerüsts zu drastisch. Die biologische Aktivität weicht stark von der des Lipoxins ab. Weitere pharmakologische Untersuchungen wurden bis heute nicht veröffentlicht.

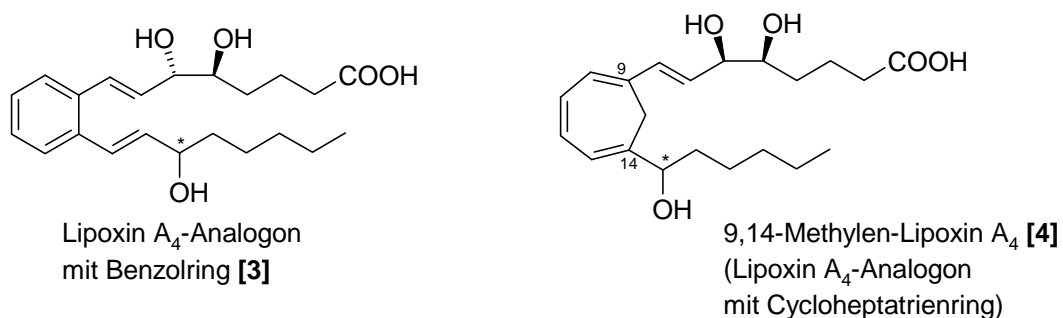


Abbildung 2: Strukturen von Lipoxin A₄-Analoga

Im Rahmen der Untersuchungen von stabileren Analoga wird in unserer Arbeitsgruppe die Synthese des 9,14-Methylen-Lipoxin A₄ [4] (Abbildung 2) bearbeitet. Eine Isomerisierung der 11,12-*cis*-Doppelbindung wird durch das Einführen der Methylen-Brücke unterbunden. Gleichzeitig sollte das konjugierte Tetraensystem weitgehend original erhalten bleiben. Im

Vergleich zum Nokami-Derivat [3] könnte so die strukturelle Veränderung weit weniger drastisch ausfallen.

1.2 Eicosanoide (Prostaglandine, Prostacycline, Thromboxane, Leukotriene und Lipoxine)^{[2],[3],[4]}

Ausgehend von mehrfach ungesättigten Fettsäuren wird eine Vielzahl hochreaktiver Regulationsstoffe biosynthetisiert. Weit aus am wichtigsten ist die Arachidonsäure (5Z,8Z,11Z,14Z-Eicosatetraensäure) [1] von der sich eine Vielzahl biochemisch bedeutender Verbindungen wie die Prostaglandine, Thromboxane, Prostacycline, Leukotriene und Lipoxine ableiten.

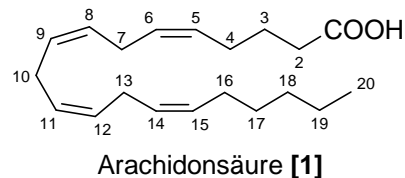


Abbildung 3: Die Nummerierung der Arachidonsäure [1]

Sie werden deshalb unter der Bezeichnung Eicosanoide zusammengefasst. Die Aufklärung von Struktur und Funktion der Eicosanoide geht im Wesentlichen auf die Arbeiten von S. Bergström^[5], B. Samuelsson^[6] und J. R. Vane^[7] zurück, die dafür mit dem Medizin-Nobelpreis 1982 ausgezeichnet wurden.

1.2.1 Struktur und Nomenklatur der Prostaglandine

Als Prostaglandine (PG) bezeichnet man eine Gruppe von Verbindungen, die aus 20 C-Atomen unter Einschluss eines Cyclopentanringes bestehen. Dieser Cyclopentanring trägt zwei Kohlenstoffketten, eine mit sieben (in der C1 immer als Carboxylgruppe vorliegt) und eine mit acht C-Atomen. Der chemische Grundkörper leitet sich von der Prostansäure [5] ab, die in der belebten Natur so nicht vorkommt.

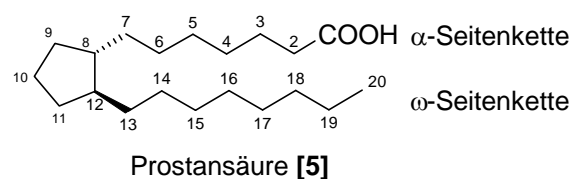


Abbildung 4: Nummerierung der Prostansäure [5]^[4]

Die Strukturen der Cyclopentanringe verschiedener Prostaglandine werden durch einen Großbuchstaben A-J gekennzeichnet. Die Nomenklatur basiert auf dem Typ des Fünfringes und der Seitenkette.

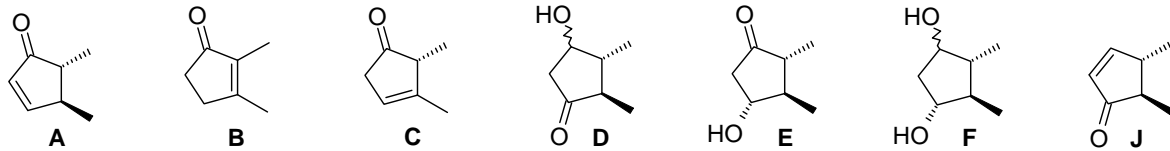


Abbildung 5: Struktur des Cyclopentanringes verschiedener Prostaglandine^[4]

Durch die Anzahl der Doppelbindungen in den Seitenketten werden die Prostaglandine (PG's) als mono-, bis- oder trienoisch klassifiziert. Dies wird durch die Indizes (1, 2, 3 usw.) in den verschiedenen Seitenketten angegeben.

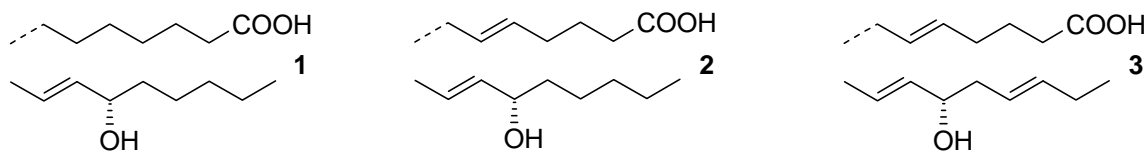


Abbildung 6: Indizes der Seitenketten^[4]

Die Bezeichnungen α oder β (*cis* oder *trans* zur α -Seitenkette) beziehen sich auf die Stellung der Hydroxygruppe am C9 im Cycloheptanring.

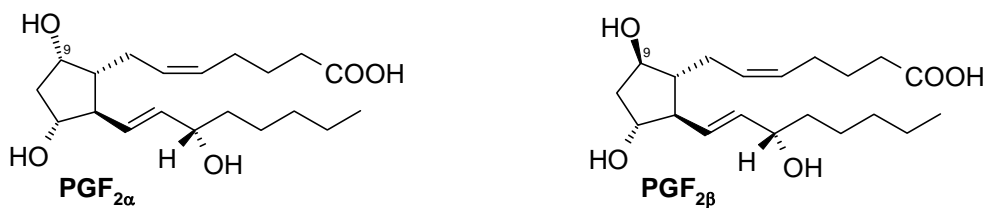
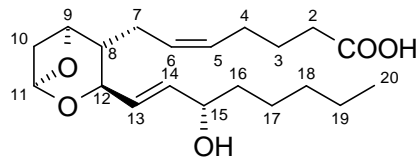


Abbildung 7: Die Stellung der Hydroxygruppe an C9.

1.2.2 Struktur und Nomenklatur der übrigen Arachidonsäure-Metabolite

In diesem Kapitel soll noch kurz auf die Struktur und Nomenklatur der übrigen Arachidonsäure-Metabolite eingegangen werden. Die Struktur und Nomenklatur leiten sich ebenfalls von der in der Natur nicht vorkommenden Prostansäure [5] ab. Sie bilden ebenfalls wie alle anderen Metabolite eine Gruppe von mehrfach ungesättigten C20-Carbonsäuren.

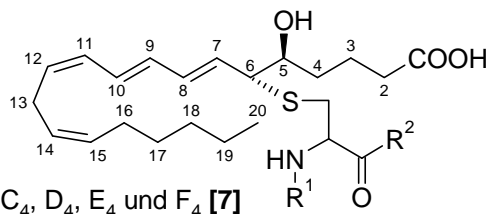
Bei den Thromboxanen wird die Nummerierung der C1-C20-Kette wie bei der Prostansäure [5] durchgeführt. Die Thromboxane besitzen allerdings einen sechsgliedrigen Oxanring anstelle des Cyclopentanringes. Die Seitenketten werden analog den Prostaglandinen bezeichnet.



Thromboxan A₂ [6]

Abbildung 8: Die übliche Nummerierung der C-Atome nach der Prostansäure [5]-Nomenklatur

Bei den Leukotrienen handelt es sich um mehrfach ungesättigte aliphatische C₂₀ Fettsäuren. Sie besitzen eine charakteristisch konjugierte Trien-Struktur und eine Thioetherverbindung. Auch hier werden die verschiedenen Derivate mit Buchstaben bezeichnet. Indexzahlen weisen wie bei der Nomenklatur der Prostaglandine auf die Zahl der Doppelbindungen in der Fettsäurekette hin.



Leukotriene C₄, D₄, E₄ und F₄ [7]

Abbildung 9: Die übliche Nummerierung der C-Atome nach der Prostansäure[5]-Nomenklatur

Die Lipoxine gehören ebenfalls in die Klasse der linearen ungesättigten Fettsäuren. Sie besitzen vier konjugierte Doppelbindungen und tragen drei Hydroxygruppen. Die Nummerierung der linearen Kette erfolgt analog der Prostansäure [5]. Bei dem 9,14-Methylen-Lipoxin A₄ wird die Nummerierung der beiden Seitenketten analog der Prostansäure [5] durchgeführt. Die CH₂-Brücke zwischen den C9 und C14 wird dabei nicht berücksichtigt.

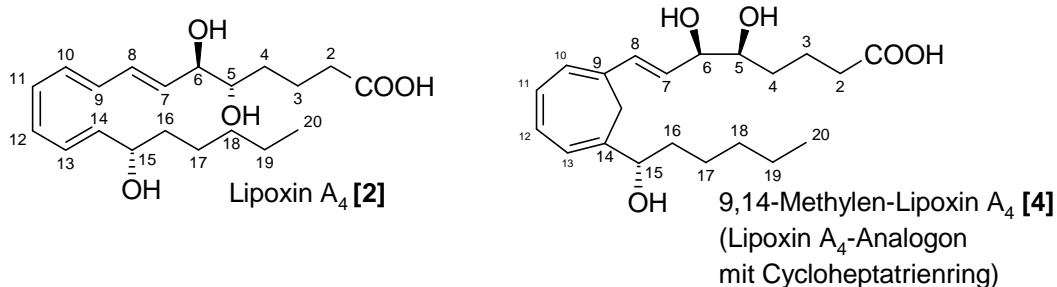


Abbildung 10: Lipoxin A₄ [2] und 9,14-Methylen-Lipoxin A₄ [4]. Die übliche Nummerierung der C-Atome nach der Prostansäure[5]-Nomenklatur

1.2.3 Der cyclische (COX) und der lineare (LOX) Weg des Arachidonsäurestoffwechsels

Bei den Eicosanoiden wird eine Unterscheidung zwischen den Produkten des Cyclooxygenase (COX)- und des Lipoxygenaseweges (LOX) (Abbildung 11) gemacht. In beiden Fällen handelt es sich primär um die Anlagerung des molekularen Sauerstoffs (Dioxygenase-Reaktion) an die ungesättigte Fettsäure.

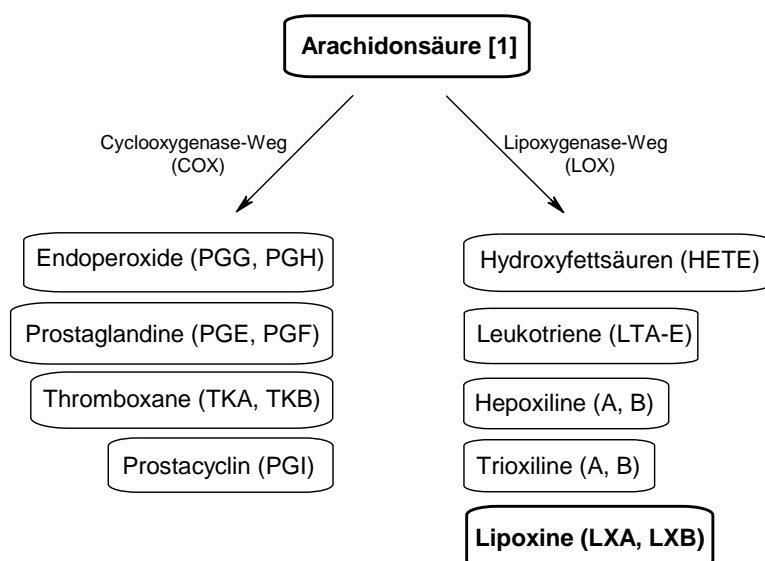
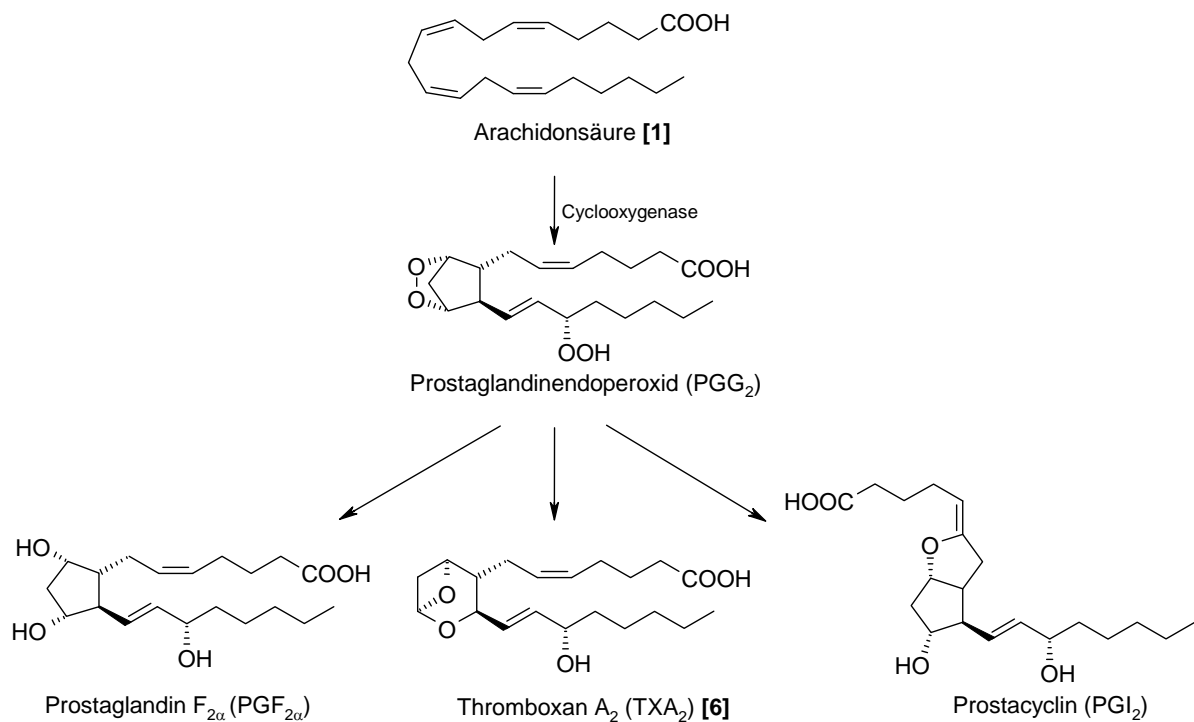


Abbildung 11: Cyclooxygenase- und Lipoxygenase-Weg des Arachidonsäure[1]-Metabolismus^[3].

1.2.3.1 Substanzen des Cyclooxygenase-Weges (COX)

Als Primärprodukte des Cyclooxygenaseweges (cyclischer Arachidonsäure-Stoffwechsel) werden die Endoperoxide gebildet. In-vivo wird aus den Endoperoxiden enzymatisch ein

ganzes Spektrum an Verbindungen, den Prostaglandinen, Thromboxanen und Prostacyclinen, gebildet (Schema 1).



Schema 1: Der Cyclooxygenase-induzierte Metabolismus von Arachidonsäure [1] über die Endoperoxide zu den Prostaglandinen, Thromboxanen und Prostacyclinen. Schema aus K. C. Nicolaou, J. Y. Ramphal, N. A. Petatis, C. N. Serhan, *Angew. Chem.*, 1991, 103, 1119.

Die Prostaglandine kommen in nahezu allen Organen des Menschen in sehr geringer Konzentration vor. Die höchste Konzentration findet man in der Samenflüssigkeit, wo sie auch erstmals im Jahre 1935 von Euler isoliert werden konnten. So wie alle anderen Eicosanoide werden die Prostaglandine rasch metabolisch inaktiviert, so dass ihre Wirkung auf die nähere Umgebung beschränkt bleibt. Deshalb werden sie auch als Lokalhormone bezeichnet. Die physiologischen und pathophysiologischen Wirkungen der Prostaglandine sind vielfältig. Neben der Beteiligung der Prostaglandine als Mediatoren an Schmerz und Entzündung wirken sie anregend auf die glatte Muskulatur.

Therapeutisch werden Prostaglandine als Wehenmittel wegen der Uteruskontraktion zur Geburtseinleitung (besonders PGF_{2α}, Trivialname: Dinoprost) oder als Abortiva (besonders PGE₂, Trivialname: Dinoproston) eingesetzt. Während der Wehentätigkeit kann der PGF_{2α}-Spiegel im Fruchtwasser auf ca. das 20fache steigen. Eine Hemmung der Prostaglandin-Synthese hemmt auch die Wehentätigkeit.

In den Blutplättchen (Thrombozyten) bildet sich überwiegend aus PGH_2 das Thromboxan A_2 (TXA_2) [6] und wirkt gefäßverengend (vasokonstriktionisch) und pro-aggregatorisch.

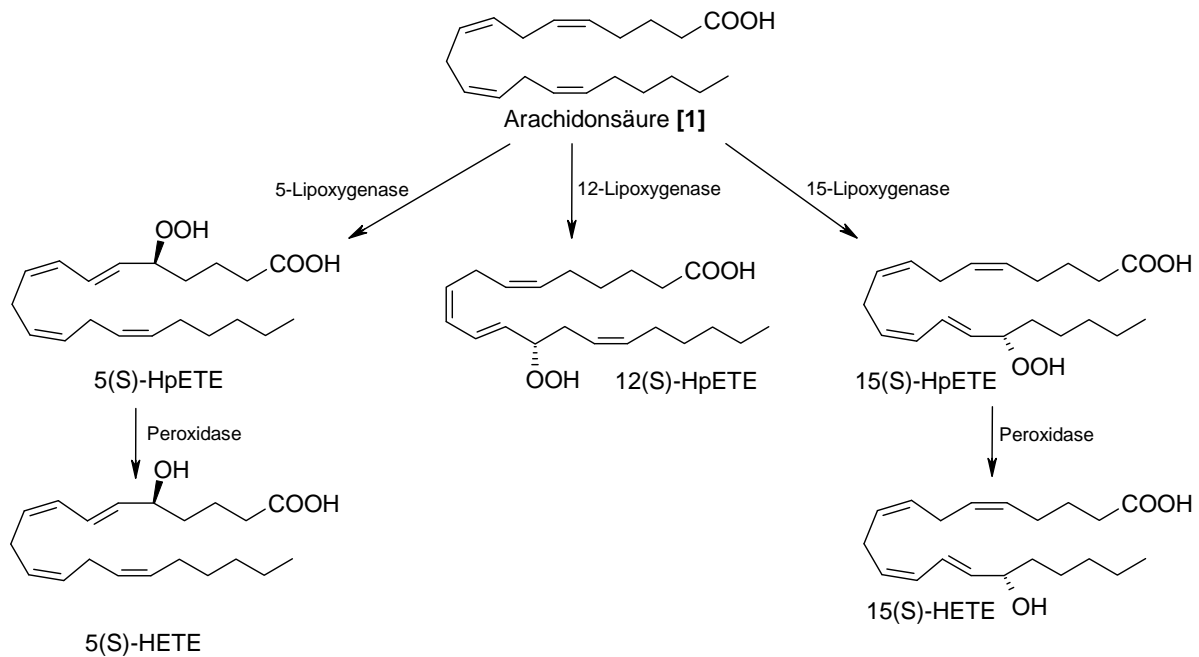
Das Prostacyclin (PGI_2) wurde im Jahre 1976 durch J. R. Vane^[7] entdeckt. Prostacyclin wird vorwiegend in der Nierenrinde gebildet. Dieses fördert die Nierendurchblutung und stimuliert die Reninbildung. Im Nierenmark wird dagegen PGE_2 gebildet, welches Wirkungen des antidiuretischen Hormons teilweise antagonisiert. Prostacyclin und PGE_2 werden vor allen durch die Magenschleimhaut gebildet. Dadurch wird die Schleimbildung gefördert und die Magensäurebildung unterdrückt. Das Auftreten von Geschwüren nach der Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika könnte auf die Synthesehemmung dieser cytoprotektiven Prostaglandine zurückzuführen sein.

Während Thromboxan A_2 [6] die Aggregation der Blutplättchen stimuliert, ist sein Gegenspieler, das Prostacyclin, ein starker Aggregationshemmer. TXA_2 [6] wird sehr schnell zum wirkungslosen TXB_2 gespalten, das weiter metabolisiert wird. Das Acetal TXA wird also zum Halbacetal TXB hydrolysiert. Hemmer der Thromboxan-Biosynthese und Thromboxan-Antagonisten haben Bedeutung in der Prophylaxe von Thromben (Schutz vor Herzinfarkt). Prostacyclin-Analoga sind zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen von Interesse. Das Leukotrien B_4 (LTB_4) [7], das in den Granulozyten gebildet wird, wirkt chemotaktisch und pro-aggregatorisch auf andere Leukozyten. LTC_4 [7'], LTD_4 [7''] und LTE_4 [7'''] verengen die Bronchien und lösen somit wahrscheinlich Bronchialasthma aus. Alle hier genannten Leukotrine haben noch fiberauslösende Eigenschaften.

Prostaglandin-Derivate oder Prostaglandine selber sind bereits als Pharmaka im Handel oder befinden sich in klinischen Studien bevor sie zugelassen werden dürfen. Auch in der Veterinärmedizin finden Prostaglandine eine bedeutende Anwendung.

1.2.3.2 Substanzen des Lipoxygenase-Weges (LOX)

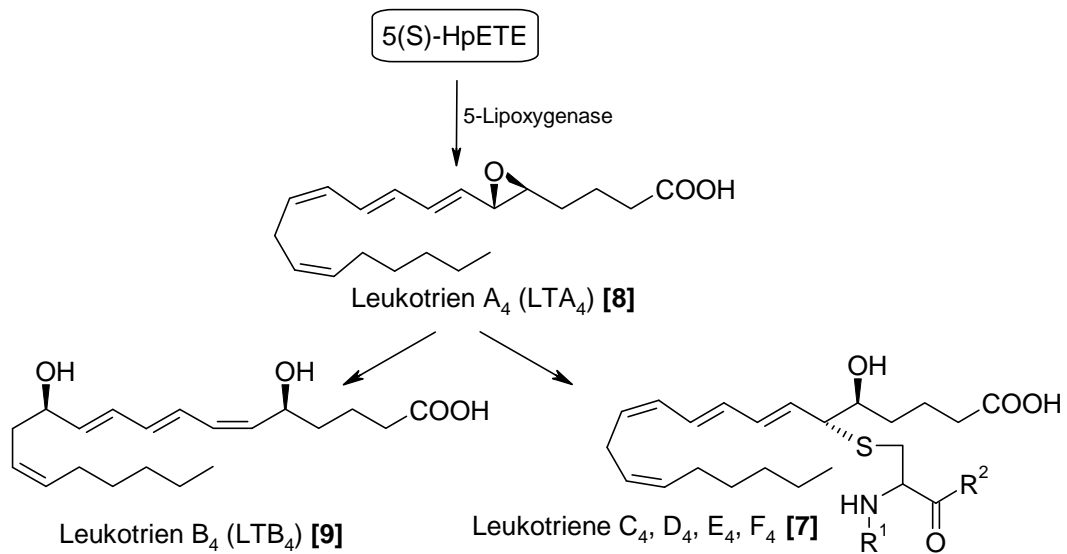
Durch 5-,12- oder 15-Lipoxygenasen (linearer Arachidonsäure-Stoffwechsel) werden auf dem Lipoxygenase-Weg aus Arachidonsäure [1] als Primärprodukte instabile, mehrfach ungesättigte 5-,12- bzw. 15-Hydroperoxysäuren (HpETEs, Hydroperoxyeicosatetraensäuren) gebildet (Schema 2).



Schema 2: Primärprodukte des Lipoxygenaseweges (LOX)

Im Unterschied zur Bildung der Endoperoxide nach dem Cyclooxygenaseweg (Schema 1) erfolgt durch die Lipoxygenase nur die Anlagerung eines Sauerstoffmoleküls. Durch Peroxidase-Aktivität entstehen aus den extrem instabilen HpETEs die entsprechenden Hydroxyfettsäuren (HETEs).

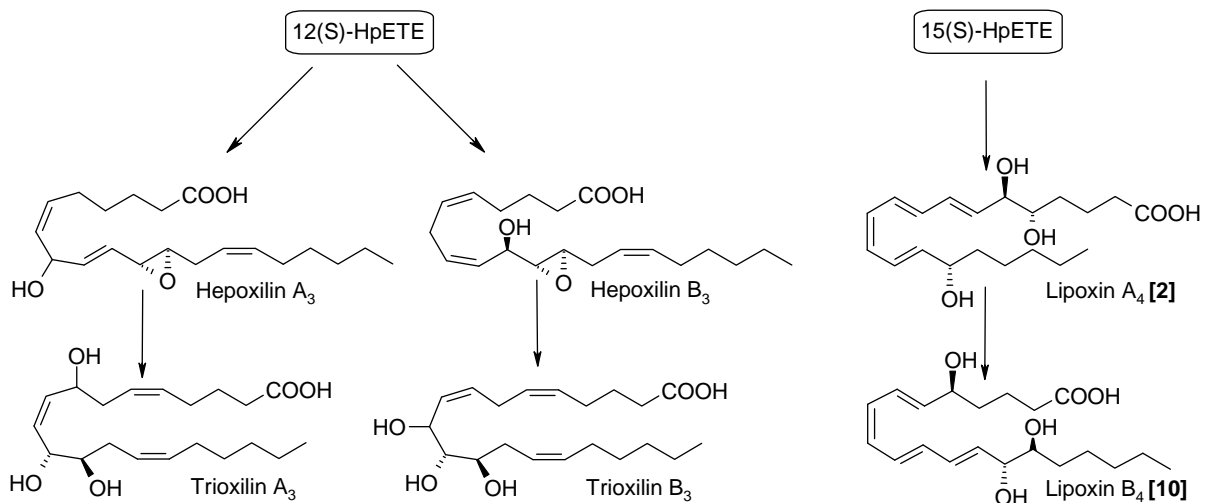
Die Leukotiene (LTs) sind Produkte der 5-Lipoxygenase (Schema 3). Aus 5(S)-HpETE entsteht als instabiles Zwischenprodukt das Leukotrien A₄ (LTA₄) [8]. Aus diesem Epoxid werden durch nucleophilen Angriff und unter Einbeziehung der Trienkomponente die Leukotriene LTB₄ [9] (OH-Gruppe) und LTC₄ [7] (Glutathionrest) gebildet. Die Abspaltung einzelner Aminosäurereste von LTC₄ [7] führt zu den Leukotrienen D₄ (LTD₄) [7^{''}] und Leukotrienen E₄ (LTE₄) [7^{'''}].



Schema 3: Die Entstehung der Leukotriene aus 5-(S)-HpETE durch 5-Lipoxygenase.

Die Leukotriene werden in den Leukocyten gebildet und sind als Mediatoren für allergische und entzündliche Erkrankungen mitverantwortlich. LTC₄ [7'] und LTD₄ [7''] entfalten eine starke spasmogene Wirkung an den Bronchialen von Affen und Menschen. Bei den nach Stimulierung der Mastzellen freigesetzten Mediatoren handelt es sich um ein Gemisch, das neben der Hauptkomponente LTD₄ [7''] noch LTC₄ [7'] und LTE₄ [7'''] enthält.

Von den 12- bzw. 15-HpETEs leiten sich die Hepoxiline (von Hydroxyperoxid), die Trioxiline und die Lipoxine ab (Schema 4).



Schema 4: Produkte der 12- und 15-Lipoxygenase

Mitte der 80er Jahre wurden die Hepoxiline, Trioxiline und die Lipoxine entdeckt^[8]. Die Hepoxiline (von Hydroxyperoxid) sind als Mediatoren an der Insulinwirkung beteiligt und

werden in den Langerhansschen Inseln gebildet. Unter Einwirkung einer Epoxid-Hydratase entstehen aus ihnen die Trihydroxyderivate, die Trioxiline. Die Lipoxine sind konjugierte Tetraene und regulieren die Leukocytenfunktionen.

1.3 Isolierung und strukturelle Charakterisierung der Lipoxine^[45]

Bei Untersuchungen zur Umwandlung von Arachidonsäure [1] über den 15-Lipoxygenaseweg wurde die Arachidonsäure [1] in bis dahin nicht beschriebene polare Verbindungen überführt. So zeigten die Ergebnisse von mehreren Arbeitsgruppen, dass die Lipoxygenierung an C15 zu Eicosanoiden von großem biologischem Interesse führen könnte^[9,10].

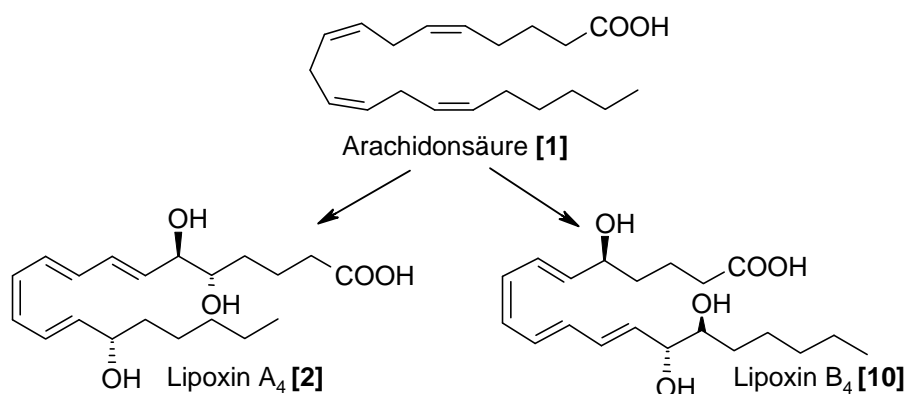


Abbildung 12: Arachidonsäure [1], Lipoxin A₄ [2] und Lipoxin B₄ [10].

Um die zellulären Vorgänge, die zur Bildung dieser neuen polaren Verbindungen geführt haben könnten, zu verstehen, wurden größere Mengen an Materialien für biologische und Strukturstudien hergestellt. So wurden 15(*S*)-HETE und das entsprechende Hydroperoxyderivat 15(*S*)-HpETE synthetisiert und die sich bei Behandlung mit menschlichen Leukocyten bildenden Produkte identifiziert^[8b,11,12]. Diese Vorgehensweise erleichterte die Isolierung und Charakterisierung der neuen Reihe oxygenierter Derivate der Arachidonsäure [1] mit einem ungewöhnlich konjugierten Tetraensystem, die durch Wechselwirkungen zwischen den Lipoxygenase-Reaktionswegen entstanden sind. Daher wurde für sie nun der Trivialname Lipoxin (lipoxygenase interaction product) vorgeschlagen^[8b,11,12]. Die Grundstrukturen der beiden ersten Verbindungen dieser Reihe wurden durch physikalische Methoden, einschließlich HPLC, UV-Spektroskopie und die Kopplungen von Gaschromatographie und Massenspektroskopie (GC-MS), sowie durch oxidative Ozonolyse bestimmt^[45].

Nachdem die Grundstrukturen bestimmt waren, bemühten sich viele Arbeitsgruppen darum, die genaue Stereochemie der beiden Verbindungen aufzuklären.

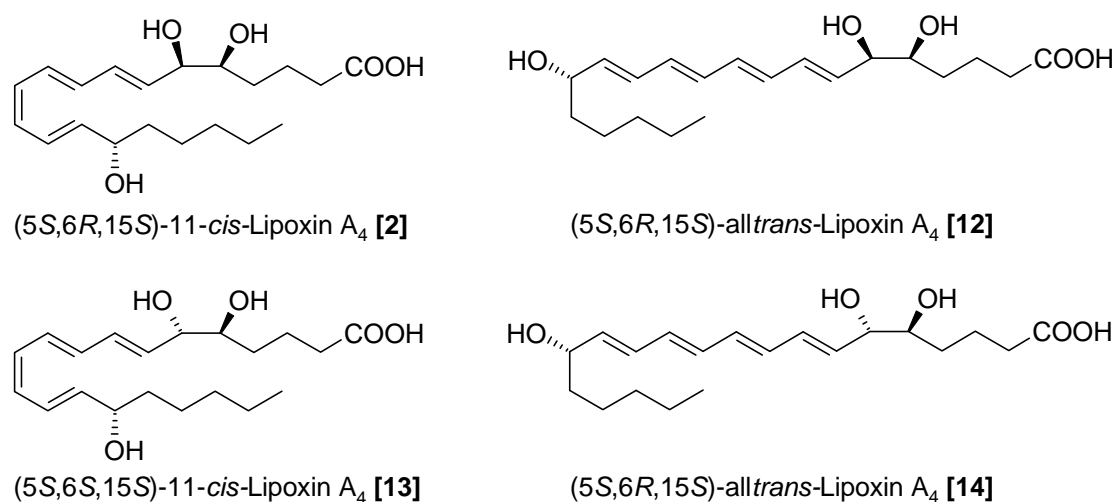
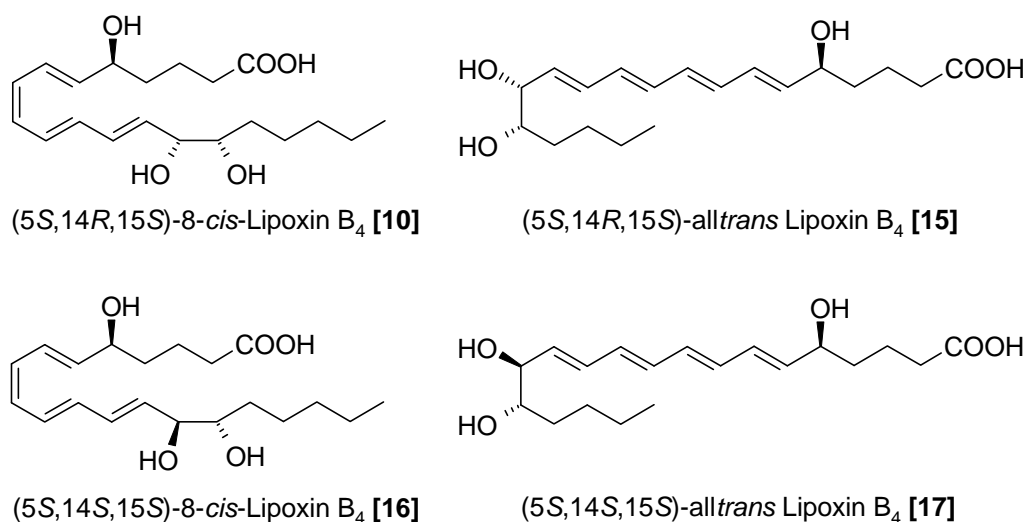


Abbildung 13: Lipoxin A Isomere^[13,14]

Fitzsimmons *et al.*^[13] waren die ersten, die das in der Natur vorkommende Lipoxin A als die (5S,6R,15S)-Trihydroxy-(7E,9E,11Z,13E)-eicosatetraensäure ((5S,6R,15S)-11-*cis*-Lipoxin A₄ [2]) charakterisierten. Eine ergänzende Publikation von denselben Autoren wurde 1985 veröffentlicht, in der sie Lipoxin A als eine Mischung aus vier Isomeren angeben^[14]. Diese Isomere sind: (5S,6R,15S)-11-*cis*-Lipoxin A₄ [2], (5S,6S,15S)-11-*cis*-Lipoxin A₄ [12], (5S,6R,15S)-all *trans*-Lipoxin A₄ [13] und (5S,6S,15S)-all *trans*-Lipoxin A₄ [14] (Abbildung 13).

Unter denselben Gesichtspunkten wurde die vorläufige Struktur von Lipoxin B₄ bestimmt^[8b]. Die Merck Frost Gruppe gab an, dass das natürliche Lipoxin B₄ eine Mischung aus (5S,14R,15S)-Trihydroxy-6,8,10,12-*trans*-eicosatetraensäure ((5S,14R,15S)-all *trans*-Lipoxin B₄ [15]) und (5S,14S,15S)-Trihydroxy-6,8,10,12-*trans*-eicosatetraensäure ((5S,14S, 5S)-all *trans*-Lipoxin B₄ [17]) ist^[15]. Diese Ergebnisse beruhen auf HPLC-Analysen von synthetischem und biosynthetischem Lipoxin B₄. Auf der anderen Seite aber berichtete die Forschungsgruppe in Harvard, dass das natürliche Lipoxin B₄ aus (5S,14S,15S)-Trihydroxy-6,10,12-*trans*-8-*cis*-eicosatetraensäure ((5S,14S,15S)-8-*cis*-Lipoxin B₄ [16]) und einem kleinen Anteil von (5S,14R,15S)-Trihydroxy-6,10,12-*trans*-8-*cis*-eicosatetraensäure ((5S,14R,15S)-8-*cis*-Lipoxin B₄ [10]) besteht^[16]. Ihre Ergebnisse beruhen auf HPLC-Analysen.

Abbildung 14: Lipoxin B Isomere^[16]

Auch hier stellte Nicolaou's Gruppe fest, dass das natürliche Lipoxin B₄ eine Mischung aus [15], [16] und [17] mit Lipoxin B₄ [10] als aktive Komponente darstellt (Abbildung 14)^[12d].

1.4 Biologische Wirkungen der Lipoxine^[17,18,19,45]

Die Stoffe der Arachidonsäurekaskade werden zu den Mediatoren oder Mediatorstoffen gerechnet. Mediatoren sind Substanzen, die aus Zellen bzw. Zellverbänden freigesetzt werden und unmittelbar auf benachbarte Zellen einwirken, d.h. parakrine Effekte hervorrufen. So werden die Lipoxine zu den Mediatoren gezählt, da sie nicht durch das Blut zu ihrem Wirkort transportiert werden. Sie wirken lokal nahe den Zellen, die sie produzieren. Durch die geringe metabolische Stabilität ist die Wirkung der Lipoxine auf das nahe gelegene Gewebe begrenzt^[20].

Die biologischen Wirkungen der Lipoxine unterscheiden sich deutlich von denen der anderen Eicosanoide. In jedem System erwiesen sich die Reaktionen auf LXA₄ [2] und LXB₄ [10] als stereospezifisch, d.h. Lipoxine haben einen deutlichen Effekt auf verschiedene Klassen der Leukocyten (weiße Blutkörperchen). Zu den Leukocyten zählt man Granulocyten (54–62% der Leukocyten), Lymphocyten (25–33%) und Monocyten (3–7%), die wichtige Funktionen im Rahmen der körpereigenen Abwehr haben. Dabei kooperieren die verschiedenen Zelltypen untereinander gesteuert durch als Mediatoren wirkende Signalsubstanzen wie Lipoxine, Leukotriene und Lymphokine. Bei vielen entzündlichen Erkrankungen verändert sich die Anzahl der Leukocyten. In diesem Zusammenhang konnte eine verminderte Produktion von Lipoxinen im menschlichen Gewebe nachgewiesen werden. So ist bekannt, dass die Lipoxine bei chronischen Lebererkrankungen, chronisch-myeloische Leukämie, Asthma, Arthritis,

Entzündungen im Auge u.v.m. nur in geringeren Konzentrationen vorliegen^[21,22]. Somit hängen Ablauf, Ausbreitung und Heilung der Entzündung mit der Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie z.B. den Lipoxinen und den Leukotrienen zusammen. Die entzündungshemmende (anti-inflammatorische) Wirkung der Lipoxine konnte in vielen in-vivo und in-vitro Systemen bereits nachgewiesen werden. Lipoxin A₄ [2] hemmt sowohl die Wirkungsweise von LTB₄ (Plasmaverlust) als auch die Leukocytenwanderung. Diese sind Schlüsselvorgänge bei Entzündungs-Reaktionen. Das bedeutet also, dass die biologische Wirkung des LXA₄ [2] auf zwei verschiedenen Wegen stattfindet: (1) LXA₄ [2] bindet stereoselektiv an den spezifischen LXA₄-Rezeptor (R), der sich auf der Zellmembran befindet. Damit wird die Wanderung der Neutrophilen (Granulocyten) in die Zelle gehemmt. Als entzündungshemmende Wirkung wird hierbei die Wanderung der Monocyten in die Zelle hingegen stimuliert, wo sie als Makrophagen (M) Antigene phagozytieren und schließlich enzymatisch verwerten. Damit unterstützen die Lipoxine einen wichtigen Teil der spezifischen Immunabwehr (Abbildung 15). (2) LXA₄ [2] kann aber auch mit dem Rezeptor für Leukotriene interagieren und damit die Entzündungsreaktion, die durch Leukotriene verursacht wird, blockieren. Diese Wirkungsweisen zeigen, dass die Lipoxine eine wichtige Rolle als Gegenregulatoren bei Entzündungen einnehmen können.

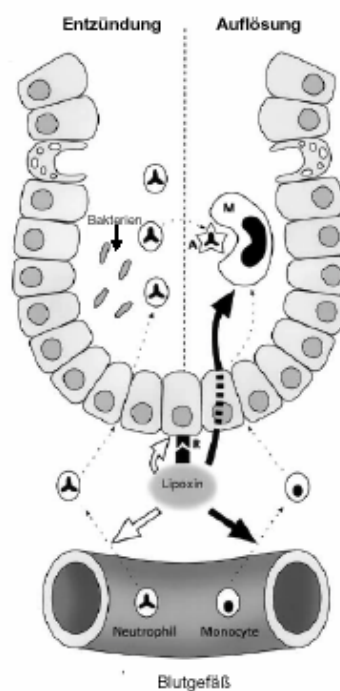


Abbildung 15: Schematische Darstellung der Wirkungsweise (1) von LXA₄ [2] auf die Leukocytenwanderung (A: Apoptose des neutrophilen Granulocyten; M: Makrophage; R: LXA₄-Rezeptor). Graphik aus J. Goh, C. Godson, H. R. Brady, P. MacMathuna, *Gastroenterology*, 2003, 124, 1043^[17b].

Lipoxine üben ferner ungewöhnliche Wirkungen auf spezielle Zelltypen aus. Neuere Forschungsergebnisse zeigen, dass Lipoxine auch LTB₄- und FLMP-induzierte Reaktionen (d.h. IP₃-Bildung und Ca²⁺-Mobilisierung) blockieren können. Weiterhin blockieren LXA₄ [2] und LXB₄ [10] selektiv die cytotoxischen Wirkungen natürlicher Killerzellen^[23].

Allerdings werden die Lipoxine im lebenden Organismus sehr schnell wieder enzymatisch inaktiviert. LXA₄ [2] wird durch Dehydrogenase katalytisch abgebaut, so dass es biologisch inaktiv wird. Für die Synthese eines Lipoxin-Analogons als Wirkstoff ist es deshalb wichtig, dass dieses nicht der schnellen Inaktivierung unterliegt und seine biologische Aktivität im Organismus beibehalten wird.

Nach den bisherigen Forschungsergebnissen können Lipoxine auf mehreren Biosynthesewegen entstehen, die Lipoxygenase ebenso wie die Zell-Zell-Wechselwirkungen einschließen können. Lipoxin A₄ [2] sowie Lipoxin B₄ [10] zeigen selektive biologische Wirkungen in vivo- und in-vitro Systemen, was darauf hindeutet, dass sie an zellulären Regulationsprozessen, die für Entzündungen und Infektabwehr wichtig sind, beteiligt sind. Zukünftige Forschungen werden klären, ob die Lipoxine und die inzwischen zahlreich synthetisierten Lipoxin-Analoga bei bestimmten Krankheiten Entzündungssymptome hemmen oder regulieren können.

1.5 Chemische Synthesen von Eicosanoiden^[45]

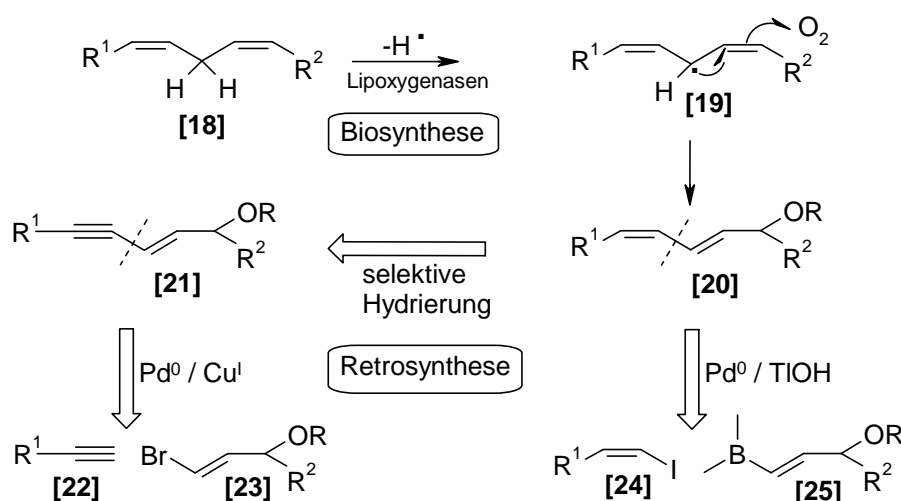
Die Lipoxine sowie alle anderen Eicosanoide konnten aus natürlichen Quellen nur in geringen Mengen isoliert werden. Deshalb spielt die chemische Synthese dieser Verbindungen eine Schlüsselrolle bei der Bestimmung ihrer Stereochemie und ermöglicht eine systematische Untersuchung ihrer biologischen Eigenschaften und Funktionen. Es wurde nach einem flexiblen Synthesepfad gesucht, der eine größtmögliche Zahl an Isomeren liefert und die Identifizierung der natürlich vorkommenden Stereoisomere sowie den Vergleich der biologischen Wirkungen der verschiedenen Isomere zulässt. So ist die Synthese von Lipoxinen und den anderen Eicosanoiden aus zwei Gründen ziemlich anspruchsvoll. Erstens ist das Eicosanoidgerüst mit korrekter Konfiguration der Doppelbindungen zu konstruieren, und zweitens muss die richtige Konfiguration an den die Hydroxygruppen tragenden Stereozentren sichergestellt sein. Das Kohlenstoffgerüst dieser mehrfach ungesättigten Systeme wurde häufig durch Knüpfen von C-C-Doppelbindungen via Wittig-Reaktion aufgebaut. Eine Alternative stellt hier eine allgemein anwendbare Strategie, die auf der palladiumkatalysierten Bildung von C-C-Einfachbindungen aus Vinylvorstufen basiert. Die Konfiguration an den

hydroxylierten Positionen der Zielmoleküle können durch Verwendung von Ausgangsmaterialien aus dem chiralen Pool, z.B. von 2-Desoxyribose oder Milchsäure, kontrolliert werden. Die ausgewählte Methode stützt sich jedoch auf die asymmetrische Epoxidierung nach Sharpless, die ein sehr flexibles Verfahren zur Synthese einer großen Zahl verschiedener Stereoisomere mit hoher und vorhersagbarer Enantioselektivität ist. Auf diese Art können viele Kohlenstoffgerüste mit unterschiedlichen Konfigurationen an den Stereozentren synthetisiert werden.

In diesem Kapitel ist ein Überblick über den Anfang, die Entwicklung und die Anwendung zur Totalsynthese einer Vielzahl natürlicher und synthetischer Eicosanoide wiedergegeben.

1.5.1 Die palladiumkatalysierte Synthesestrategie

Eine allgemeine Strategie zur Synthese acyclischer Eicosanoide geht vom vorgeschlagenen Biosynthesemechanismus für die Bildung dieser natürlich vorkommenden Moleküle aus. Hierbei wird das ($\alpha Z, \delta Z$)-Pentadiensystem [18] der Arachidonsäure [1] durch Lipoxygenasen und molekularem Sauerstoff über [19] in das konjugierte (Z, E)-System [20] überführt (Schema 5).



Schema 5: Biosynthese und Retrosynthese acyclischer Eicosanoide^[45]

Um einen allgemeinen Zugang zu dieser Verbindungsklasse zu eröffnen, war ein stereokontrollierter und effizienter Aufbau des Grundgerüsts [20] notwendig.

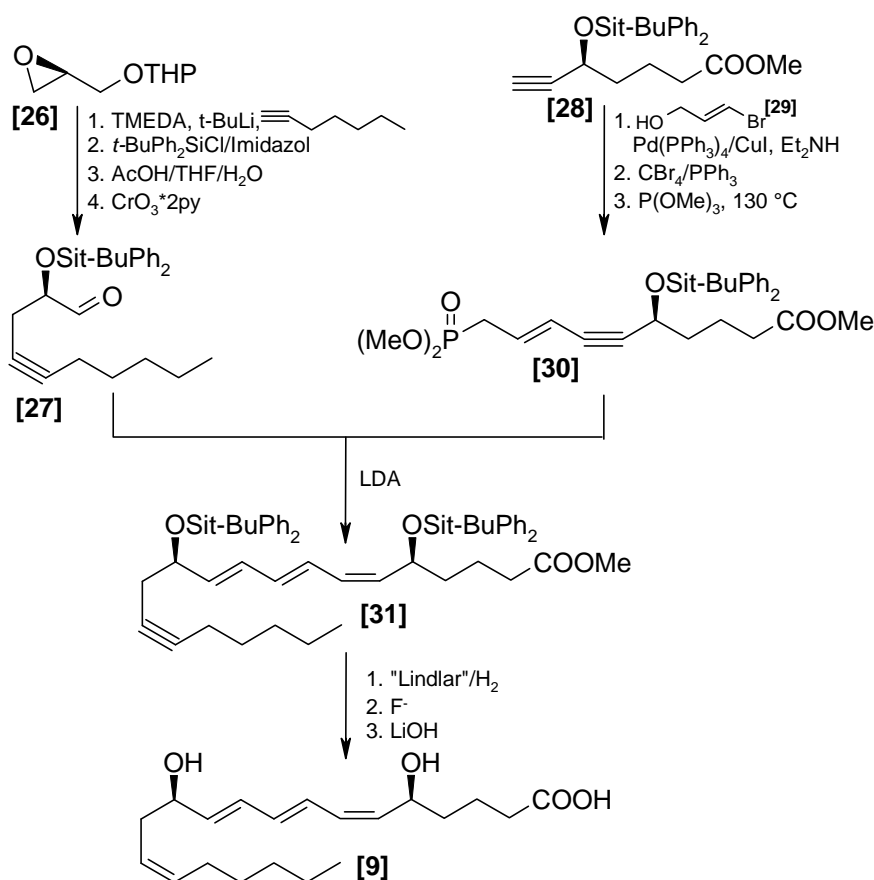
Die Umkehrung der Pd-katalysierten Bildung der mittleren C-C-Bindung in [21] ist der Schlüsselschritt in der Retrosynthese von [20]. [21] kann durch selektive Hydrierung in [20] überführt werden, so dass die Synthese durch Pd^0/Cu^I -katalysierte Verknüpfung^[24] des Alkins

[22] mit terminaler Dreifachbindung mit dem Vinylbromid [23] möglich ist. Eine gute Alternative stellt hier die Suzuki-Reaktion^[25] des Vinyliodids [24] mit dem Vinylboran [25] dar. Allerdings wurde hier die mit Pd⁰/TIOH-Katalyse arbeitende Modifikation nach Kishi *et al.*^[26] angewendet. Dieser Syntheseansatz ermöglicht die rasche und ökonomische Herstellung einer Vielzahl wichtiger Zwischenverbindungen, und er ist flexibel genug, um unter Verwendung gängiger Zwischenstufen und Reaktionen eine Reihe von Kohlenstoffgerüsten zu liefern.

Mit dieser vorgestellten Methode kann man mehrere Typen acyclischer Eicosanoide wie Monohydroxyeicosatetraensäuren (HETE)^[27], Leukotrien B₄ [9]^[28], Lipoxin A₄ [2]^[29,41] und Lipoxin B₄ [10]^[29c,29d,30] synthetisieren.

1.5.2 Synthese von Leukotrien B₄ [9] und seinen Derivaten

Ein DiHETE-Derivat von besonderem Interesse ist das Leukotrien B₄ (LTB₄) [9]. Für diese Verbindung, die ein wichtiges Zwischenprodukt der Arachidonsäurekaskade ist, wurden mehrere Synthesen entwickelt. Ein Beispiel einer solchen Synthese zeigt das Schema 6.



Schema 6: Pd⁰/Cu^I-katalysierte Totalsynthese von Leukotrien B₄ [9]

Die Sonogashira-Kupplung von **[28]** mit dem Vinylbromid **[29]** liefert einen Allylkohol, der nach Überführung ins Bromid und Arbuzov-Reaktion das Schlüsselphosphonat **[30]** ergibt. Diese Zwischenstufe dient als C1-C10-Baustein in der Synthese von LTB₄ und mehreren Strukturanaloga. Die zweite Zwischenstufe **[27]** wird aus dem (R)-Glycidol-THP-Ether **[26]** durch Epoxidöffnung mit lithiiertem 1-Heptin, Silylierung, Abspaltung der THP-Ether-Gruppe und Oxidation hergestellt. Die Horner-Reaktion von **[30]** und **[27]** unter basischen Bedingungen liefert das Grundgerüst **[31]**, das durch Lindlar-Hydrierung und Abspaltung der Schutzgruppen in Leukotrien B₄ **[9]** überführt wird.

Die acetylenischen LTB₄-Analoga **[32]** und **[33]** (Abbildung 16) werden ebenfalls aus der Zwischenstufe **[31]** hergestellt.

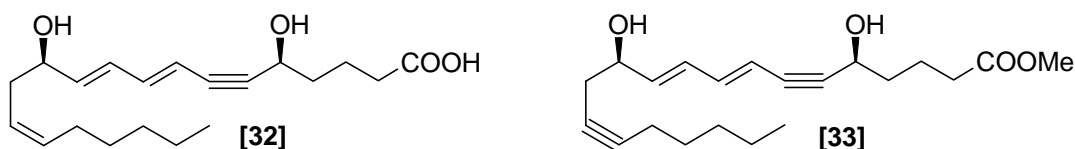


Abbildung 16: Die synthetischen Leukotien-B₄-Derivate.

1.5.3 Synthese von Lipoxinen

Aufgrund der begrenzten Menge an biologisch erhaltenem Material konnten die Konfigurationen an C6 des Lipoxins A₄ **[2]** und C14 des Lipoxins B₄ **[10]** nicht bestimmt werden. Zusätzlich waren die Konfigurationen der Doppelbindungen C8-C9 von LXA₄ **[2]** und C11-C12 von LXB₄ **[10]** unsicher. Diese stereochemischen Unsicherheiten, die eine Reihe von Stereoisomeren zuließen, erforderten die Entwicklung eines allgemeinen, flexiblen Syntheseverfahrens, das jedes dieser Isomere stereoselektiv und zweifelsfrei für vergleichende Untersuchungen untereinander und mit natürlichen Proben sowie für biologische Bewertungen lieferte. So wurde die auf der Pd⁰/Cu^I-Katalyse basierende *trans*-Strategie entwickelt. Es konnte eine große Anzahl isomerer Lipoxin A- und Lipoxin B-Derivate synthetisiert werden. Die Verfügbarkeit der Verbindungen sowie vergleichende Untersuchungen mit natürlichen Materialien ermöglichten die komplette Aufklärung der Strukturen von LXA₄ **[2]** und LXB₄ **[10]** sowie die Identifizierung einiger weiterer natürlich vorkommender LX-Isomere.

1.5.3.1 Totalsynthese von Lipoxin A₄ nach Nicolaou^[41]

Abbildung 17 zeigt die retrosynthetische Analyse von Lipoxin A₄ [2], die zu den Zwischenstufen [34], [35] und [36] als potentielle Ausgangsverbindungen führen.

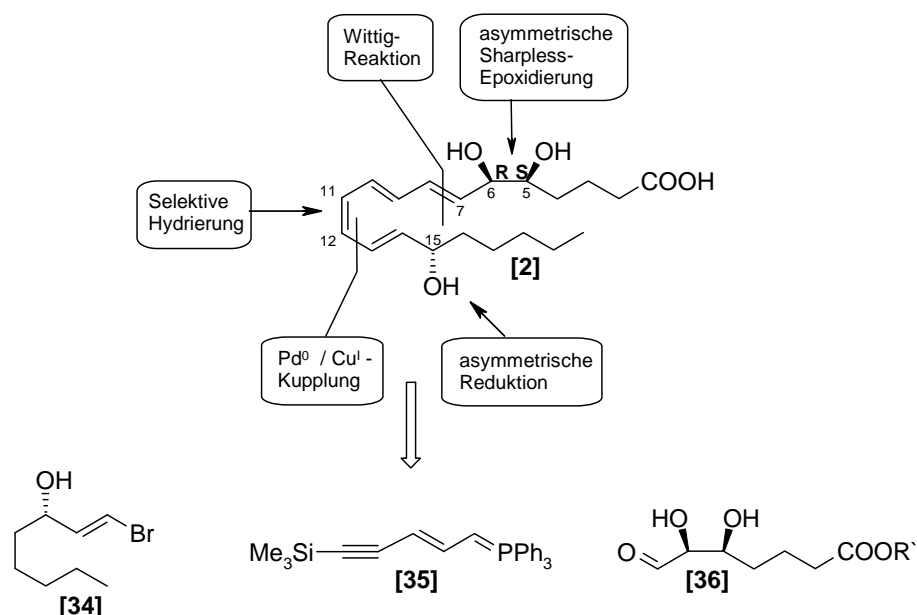


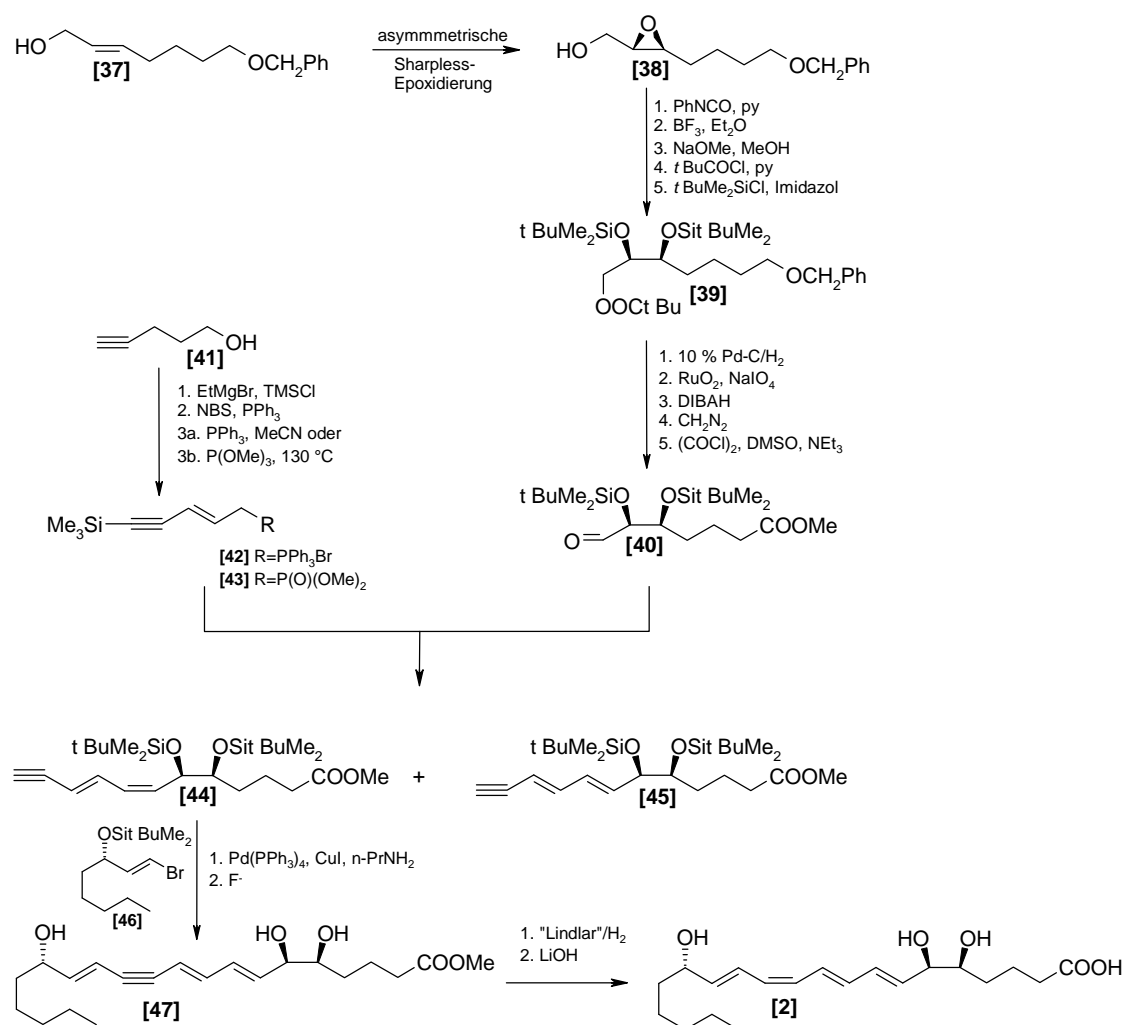
Abbildung 17: Retrosynthetische Analyse von Lipoxin A₄ [2] nach Nicolaou

Die sorgfältig geplante Strategie soll die Bildung einer *cis*- als auch einer *trans*-Doppelbindung zwischen C11 und C12 ermöglichen. Die asymmetrische Sharpless-Epoxidierung soll die vier möglichen Stereoisomere des Fragments [36] durch Variation der Doppelbindungskonfiguration in der Alkoholvorstufe sowie der absoluten Konfiguration des chiralen Hilfsstoffs zugänglich machen.

Die in Schema 7 zusammengefaßte konvergente Totalsynthese des (5*S*,6*R*,15*S*)-Lipoxin A₄ [2] veranschaulicht die Strategie für die Synthese der Lipoxin A₄-Derivate.

Schema 7 zeigt den Aufbau der erforderlichen Fragmente [40] und [42] bzw. [43] in reiner Form nach bekannten Methoden und beschreibt die Schlüsselverknüpfung der zu den Zielmolekülen führenden Reaktionen. Eine hervorragende Ausbeute (98%) erhält man aus der Kupplung des aus dem Phosphoniumsalz [42] entstehenden Phosphorans mit dem Aldehyd [40]. Es entsteht allerdings ein Gemisch der (*E*)- und (*Z*)-Produkte [44] bzw. [45] (1:1). Nachdem das (*Z*)-Isomer [45] leicht mit katalytischen Mengen an Iod zur (*E*)-Verbindung [44] isomerisiert werden konnte, wurde diese dann mit dem Vinylbromid [46] unter Pd⁰/Cu^I-Katalyse verknüpft und nach Desilylierung das Lipoxingerüst [47] in guter Ausbeute (80%)

erhalten. Katalytische Hydrierung nach Lindlar und Hydrolyse führte von [47] zu Lipoxin A₄ [2].



Schema 7: Die konvergente Totalsynthese von Lipoxin A₄ [2] nach Nicolaou

Biosynthesestudien mit synthetischem Lipoxinepoxid offenbarten die Bildung weiterer Verbindungen mit dem Lipoxingrundgerüst. Um die vollständige Charakterisierung dieser Verbindungen zu erleichtern und sie weiteren Studien zugänglich zu machen, wurde eine Vielzahl der Stereoisomere von Lipoxin A₄ synthetisiert^[29c]. Die 15(*S*)-Konfiguration von LXA₄ [2] wird bei diesen Zielverbindungen beibehalten, sie unterscheiden sich von den ursprünglichen Lipoxinen in der Konfiguration des Tetraensystems sowie an C5 und/oder C6. Basierend auf der allgemeinen Strategie zur Synthese linearer Eicosanoide sind im wesentlichen die Pd⁰/Cu^I-katalysierte Kupplungsreaktion zwischen Alkinen mit terminaler Dreifachbindung und Vinylhalogeniden, nach der die absoluten Konfigurationen der Stereozentren und der Doppelbindungen vorhersagbar sind. Die asymmetrische Sharpless-

Epoxidierung wurde hier auch wieder für den Aufbau der optisch aktiven Diolgruppierung angewendet.

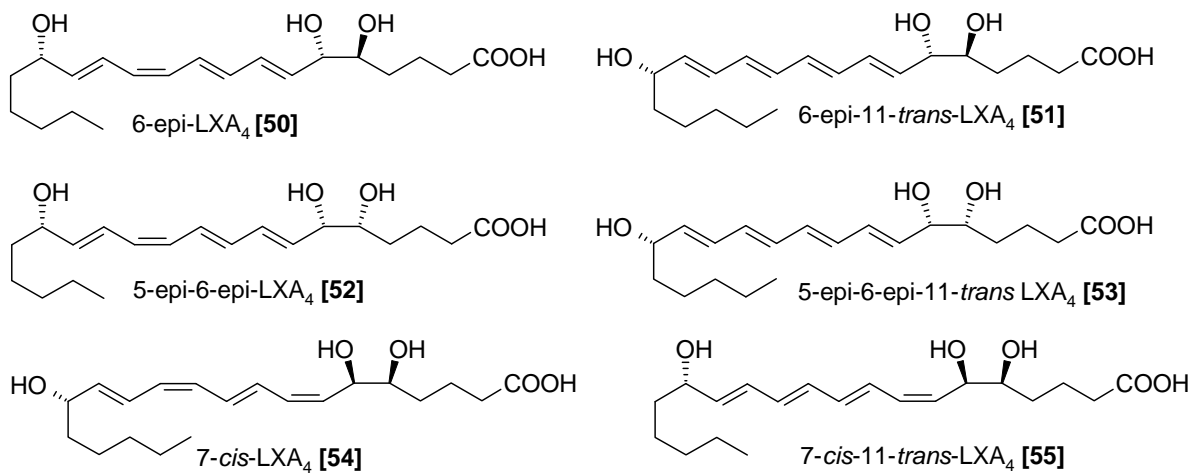


Abbildung 18: Strukturen der synthetisierten Stereoisomere von Lipoxin A₄ [2]

Abbildung 18 zeigt die synthetisierten Isomere [50]-[55]. Der Vergleich dieser Verbindungen mit biologischem Material klärte die komplette Molekülstruktur eines neuen, natürlich vorkommenden Lipoxins A₄ [2], des 7-cis-11-trans-Lipoxin A₄ [55] auf^[31]. Untersuchungen mit diesen Stereoisomeren lieferten außerdem zusätzliche Informationen für einen hohen Grad an Stereospezifität beim Auslösen biologischer Wirkungen durch Lipoxine.

1.5.3.2 Totalsynthese von Lipoxin B₄ nach Nicolaou^[41]

Abbildung 19 zeigt die gesamte retrosynthetische Analyse von Lipoxin B₄ [10], die zu den Zwischenstufen [54], [35] und [55] als potentielle Ausgangsverbindungen führen.

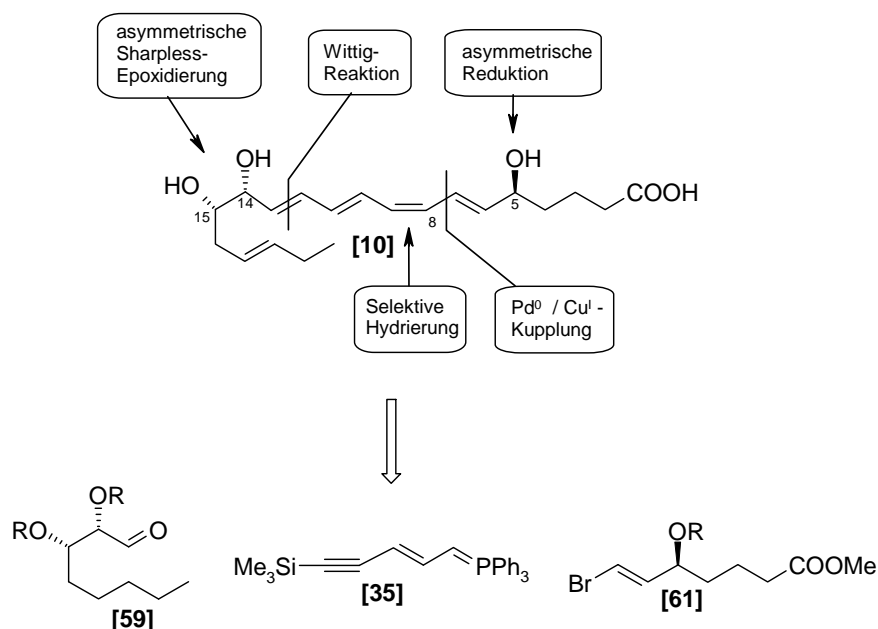
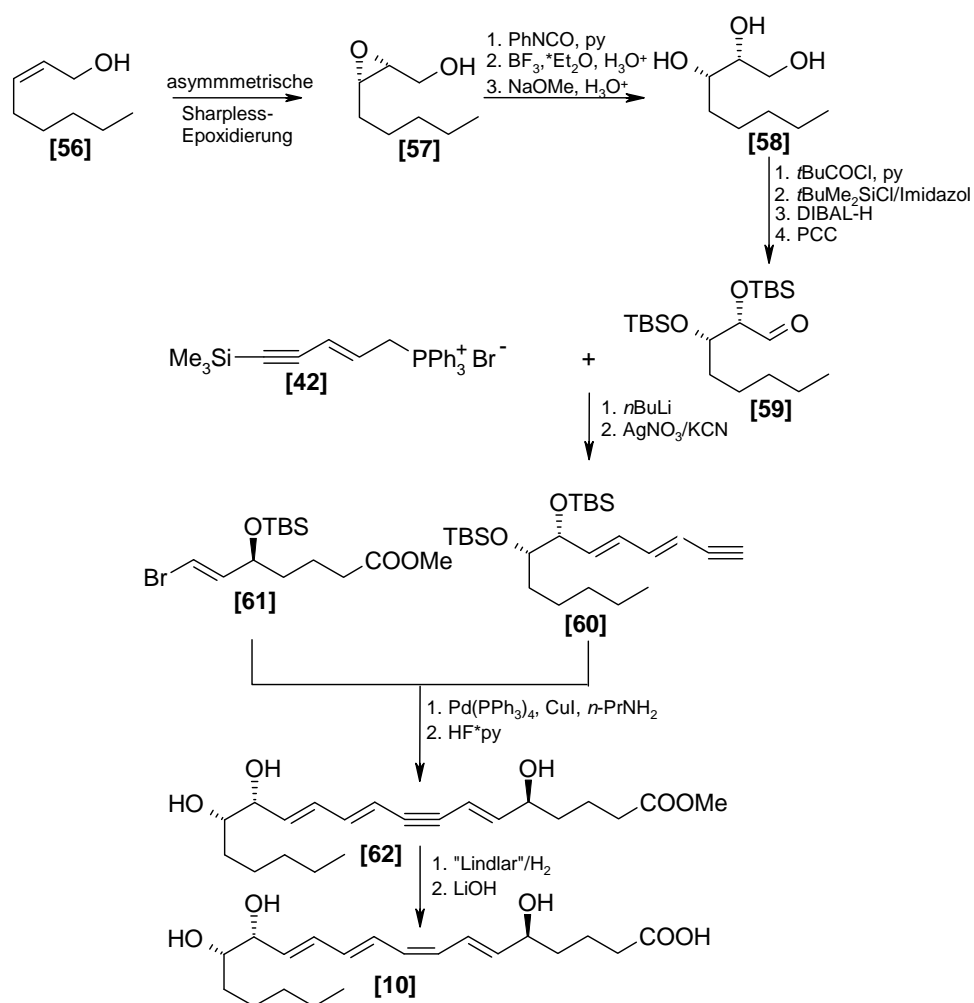


Abbildung 19: Retrosynthetische Analyse von Lipoxin B₄ [10]

Nach Überlegungen und Strukturstudien blieben die Konfigurationen an C8-C9 und die an C14 im Lipoxin B₄ [10] als Kernpunkte der zu lösenden stereochemischen Fragen übrig. Deshalb muss die Strategie für die Totalsynthese dieser Verbindung so angelegt sein, dass diese Parameter variiert werden können^[30].

Da die 8(*Z*)-Doppelbindung leicht zur 8(*E*)-Doppelbindung isomerisiert werden kann, sollte zuerst die Synthese des 8(*Z*)-Isomeren in Angriff genommen werden. Auch die asymmetrische Sharpless-Epoxidierung sollte eine gewisse Flexibilität bieten, die zur Synthese der erforderlichen Hydroxyverbindungen wie auch ihrer Isomere notwendig sind. Die Konfiguration an C5 wird durch eine asymmetrische Reduktion erreicht, während die 8(*Z*)-Konfiguration durch eine selektive Reduktion nach Lindlar erreicht werden soll. Die Schlüsselreaktionen, die zum Aufbau des Lipoxin-B-Gerüsts herangezogen werden, sind die schon erwähnte Wittig-Reaktion und die Pd⁰/Cu^I-katalysierte Verknüpfung.



Schema 8: Pd⁰/Cu^I-katalysierte Totalsynthese von Lipoxin B₄ [10]

Die Synthese von Lipoxin B₄ [10] und anderen Verbindungen dieser Reihe ging von dem Allylalkohol [56] aus, der nach der asymmetrischen Sharpless-Epoxidierung [57] liefert, das durch Bildung des Urethans und anschließende Umlagerung in das Triol [58] überführt wird. Nach Schützen des primären Alkohols werden die beiden sekundären silylgeschützt. Jetzt kann die primäre Position wieder entschützt werden und durch eine Oxidation mit PCC kann dann der Aldehyd [59] erhalten werden. Der Aldehyd [59] wird mit dem aus [42] entstehenden Phosphoran unter Bildung des Acetylenderivats [60] kondensiert. [60] und das Vinylbromid [61] werden dann unter Pd⁰/Cu^I-Katalyse verknüpft. Die Behandlung der entstehenden Verbindung mit HF·py ergibt das LXB-Gerüst [62]. Abschließende Lindlar-Hydrierung von [62] liefert den Lipoxin B₄-Methylester, aus dem Lipoxin B₄ [10] in hoher Ausbeute (90 %) erhalten wird (Schema 8).

Wie bereits für LXA₄ [2] diskutiert, sind diejenigen Isomere von Lipoxin B₄ [10], in denen die 5(*S*)-Konfiguration beibehalten wird, die Konfigurationen der Doppelbindungen an den

anderen Zentren, die Hydroxygruppen tragen, variiert werden, weitere interessante Zielmoleküle (Abbildung 20).

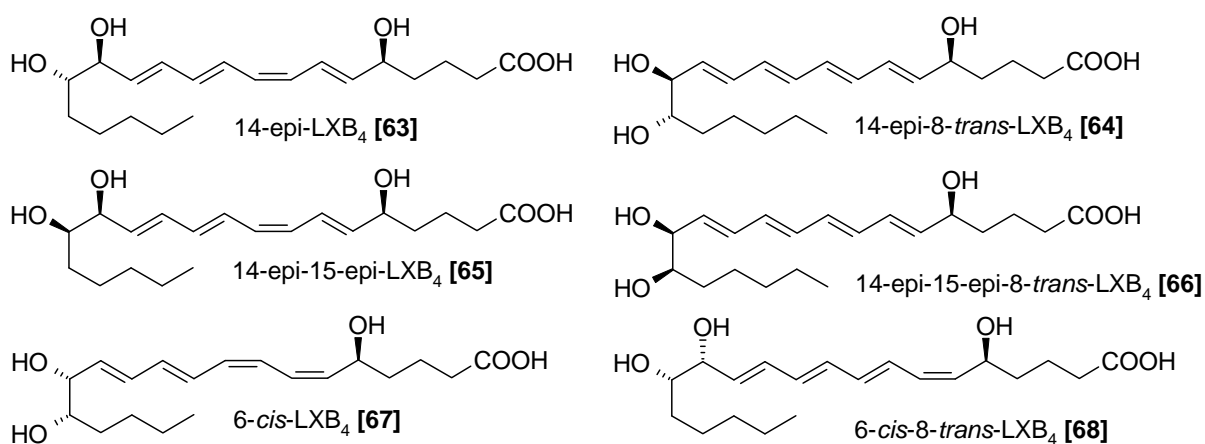


Abbildung 20: Strukturen der synthetisierten Stereoisomere von Lipoxin B₄ [10].

Ausgehend vom (*E*)-Isomer des Alkohols [56] und unter Verwendung von (+)- oder (-)-Diethyltartrat können die in Abbildung 20 gezeigten LXB₄-Isomere [63]-[68] durch Modifikation der allgemeinen Bedingungen synthetisiert werden.

1.6 Neue Lipoxin A₄-Analoga aus der Literatur^[32] und ihre Synthese

In der Literatur finden sich inzwischen neuartige Lipoxin A₄-Analoga. Die erste und zweite Generation der Lipoxin A₄-Analoga sind in den Abbildungen 21 und 22 wiedergegeben. Die erste Generation der Lipoxin A₄-Analoga wurde synthetisiert, weil diese die schnelle Inaktivierung des Stoffwechsels von LXA₄ über die ω -Oxidation oder die Oxidation des 15 (*S*)-Alkohols der Prostaglandin-Dehydrogenase (PDGH) minimieren sollten. Das sollte durch das Ersetzen der Alkyl-Kette mit einer fluorierten Phenoxy-Gruppe und das Umkehren der Stereochemie am C15 zum R-Isomer (15-epi) erreicht werden. Diese stereochemische Inversion sollte die metabolische Stabilität steigern, aber nicht die erwartete Bioaktivität der Analoga reduzieren. Die Entdeckung der 15-epi- oder Aspirin triggered LXA₄, die äquipotentiale Aktivität in LXA₄-Untersuchungen zeigen, sind dagegen schlechtere Substrate für die Prostaglandin-Dehydrogenase. Diese neuartigen Analoga sind unter dem Sammelbegriff der ersten Generation der LXA₄-Analoga zusammengefasst, die in Abbildung 21 als 15-epi-16-(para-Fluor)-Phenoxy-LXA₄ wiedergegeben sind.

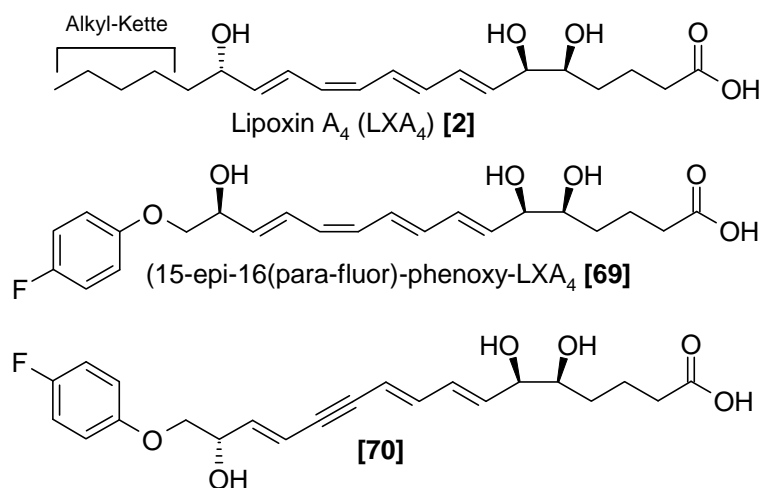


Abbildung 21: Lipoxin A₄ [2] und die erste Generation von Lipoxin A₄-Analoga [69] und [70].

Die potenziellen entzündungshemmenden und die immunmodulatorischen (Beeinflussungen des Immunsystems, z.B. durch chemische Einwirkung oder Bestrahlung) Eigenschaften von LXA₄ [2] wurden in einer Serie von in-vivo Modellen gezeigt. Diese beinhalten die ovalbumininduzierten allergischen Entzündungen und die Hyperaktivität, Granulocyten und T-Zellen-abhängige Hautreaktionen, die akute Phase der Dextran Natriumsulfat (DSS)-induzierte Colitis usw. Obwohl [69] in diesen Modellen wirksam ist, wird dieses Analogon nach intravenöser Injektion nach ca. 15 Minuten von der Maus wieder ausgeschieden. Ferner wurde die orale pharmakokinetische Disposition von [69] nicht beschrieben und ihr Potenzial für systematische Anwendungen nicht genug erforscht.

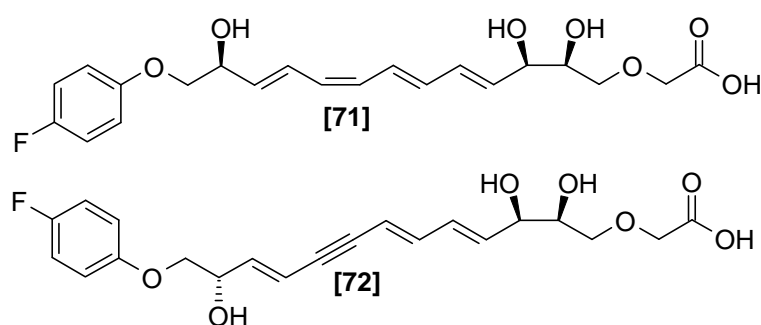
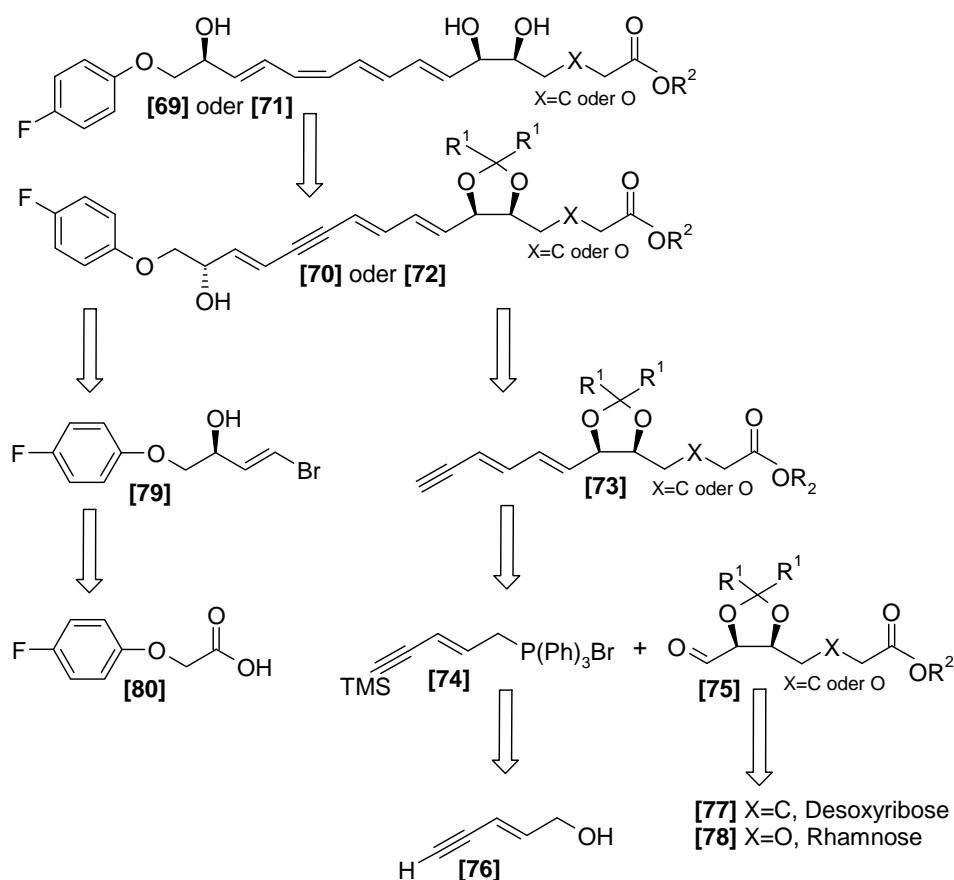


Abbildung 22: Die zweite Generation von Lipoxin A₄-Analoga [71] und [72].

Um den Stoffwechsellabbau und um den potentiellen Anstieg der in-vivo-Halbwertszeit zu eliminieren, wurde eine zweite Generation von LXA₄-Analoga konstruiert, die die Tetraen-Struktur beinhalten. Trotz eines einfach stabilen Pharmakophors in-vivo ist das pharmakokinetische Profil von [71] und [72] ähnlich dem von Lipoxin A₄ [2], was eine kurze intrinsische in-vivo-Halbwertszeit nahelegt. Ähnliche biologische Aktivitäten mit einem

besseren pharmakokinetischen Profil wurden für die korrespondierenden *E,E,E*-trien-11-in-3-oxa-LXA₄-Analoga erwartet.

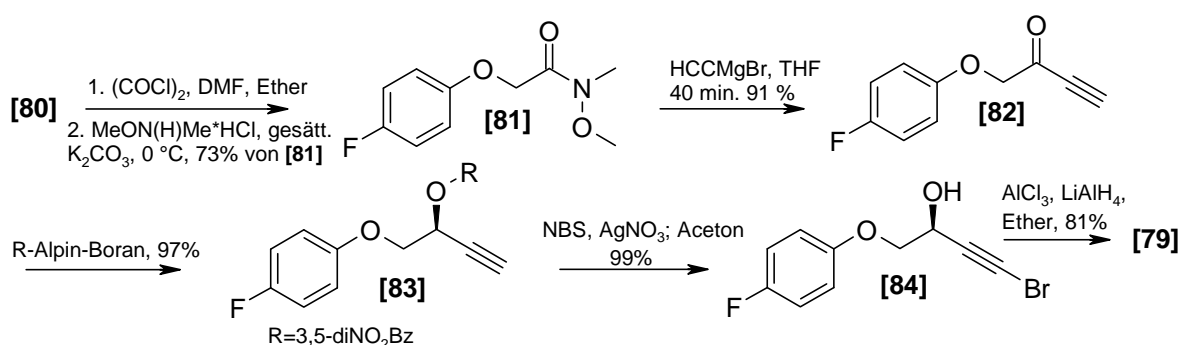


Schema 9: Retrosynthetische Analyse der Lipoxin-Analoga [69]-[72]

Die retrosynthetische Analyse zeigt die Synthese von neuartigen Lipoxin A₄-Analoga (Schema 9). Die konvergente Synthese teilt die Moleküle in drei Teile: in ein Enin-Wittig-Reagenz- [74], einen Aldehyd- [75] und eine Vinylbromid-Einheit [79]. Die Stereochemie an C5 und C6 wird durch eine ex-chiral-pool-Synthese durch die Wahl der geeigneten Ausgangsmaterialien direkt mitgebracht und die Stereochemie an C15 durch eine chirale Reduktion eingestellt. Die Geometrie der C9-C10-Doppelbindung ist im Edukt *E*-Pent-2-in-4-en-1-ol [76] bereits etabliert. Die Geometrie der C13-C14-Doppelbindung ist durch die Reduktion des Propargylalkohols zugänglich. Die Geometrie der C7-C8 und C11-C12-Doppelbindungen wird im Laufe der Synthese eingestellt.

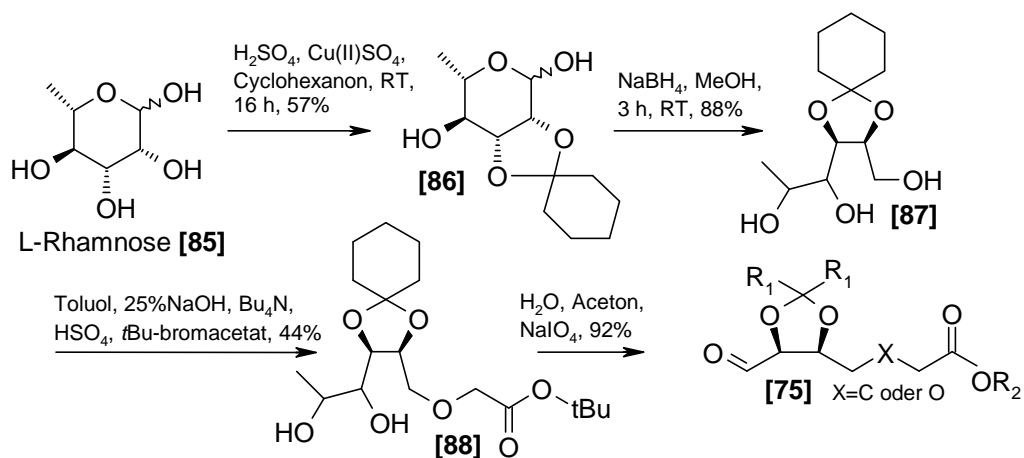
Die Darstellung des Vinylbromids [79] ist in Schema 10 gezeigt. Weinreb-Amid [81] wird aus 4-Fluorphenoxyessigsäure [82] über das korrespondierende Säurechlorid hergestellt. Die Behandlung des Amids [81] mit Lithiumacetylid ergibt das Keton [82], das mit dem *R*-Alpin-

Boran chiral reduziert wird^[33]. Die Ausbeute der chiralen Reduktion betrug 97% und es wurde ein ee von 60-70% erhalten, der durch Schützen des Alkohols und anschließendes Umkristallisieren auf >98% erhöht werden konnte. Der Hydrolyse des Dinitrobenzylesters folgt die Bromierung des Acetylens mit N-Bromsuccinimid und Silbernitrat und das Acetylenbromid **[84]** wird in 99 %iger Ausbeute erhalten. Die Reduktion des Acetylenbromids **[84]** mit Lithiumaluminiumhydrid/Aluminiumchlorid-Mischung ergibt das *E*-Vinylbromid **[79]** in 81 %iger Ausbeute.



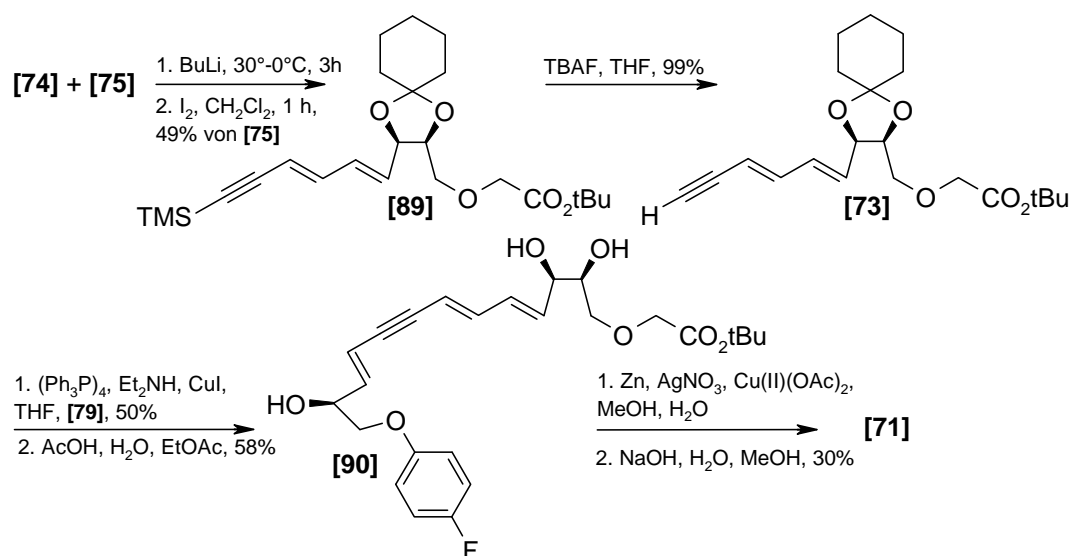
Schema 10: Darstellung von Vinylbromid **[79]**.

Cyclohexylidenketal **[86]** wird aus Rhamnose **[85]**^[34] hergestellt (Schema 11). **[86]** wird mit Natriumborhydrid zum Triol **[87]** reduziert. Selektive O-Alkylierung des primären Alkohols und Verwendung von Phasentransfer-Bedingungen und *tert*-Butylbromacetat ergibt den Ether **[88]**. Der Aldehyd **[75]** wird schließlich durch Glykolspaltung aus **[88]** mit Natriummetaperiodat hergestellt.



Schema 11: Synthese des Aldehyds **[75]** aus Rhamnose **[85]**

Die Synthese des 3-oxa-Lipoxin-Analogons ist in Schema 12 dargestellt. Die Wittig-Olefinierung von [74] und [75] ergibt [89] als eine Mischung aus *E,E*- und *E,Z*-Isomeren.



Schema 12: Synthese des 3-oxa-Lipoxin-Analogons [71]

Die Iod-katalysierte Isomerisierung des *E,E*-Isomers von [89] und Entschützen der Silylschutzgruppe ergibt das Dienyleinheit [73]. Eine palladium-katalysierte Sonogashira-Kupplung von [73] und [79] und nachfolgende Hydrolyse des Cyclohexylidenketals liefert den korrespondierenden *tert*-Butylester [90]. Nach Reduktion von [90] mit aktiviertem Zink^[35] zum *E,E,Z,E*-Tetraen und anschließender Esterhydrolyse kann das 3-oxa-Lipoxin-Analogon [71] erhalten werden.

1.7 Motivation

Nach der Entdeckung der Lipoxine im Jahre 1983 durch die Gruppe von Samuelsson folgten sehr viele Totalsynthesen^[36,37,38,39,40,41,42]. Da es sich um instabile Moleküle handelt, die bei der Aufreinigung oder unter sauren Bedingungen isomerisieren, konnte ihre biologisch aktive Konformation am Rezeptor noch nicht bestimmt werden. Ebenso ist die Rolle des konjugierten Tetraensystems ungeklärt. Um diese offenen Fragen zu beantworten, wurden 1998 von der Gruppe um Nakomi lipoxinanaloge Verbindungen mit einem Benzolring dargestellt^[1]. Durch den Benzolring mit den beiden Vinylsubstituenten wurde hier das konjugierte Tetraensystem nachgeahmt (Abbildung 23).

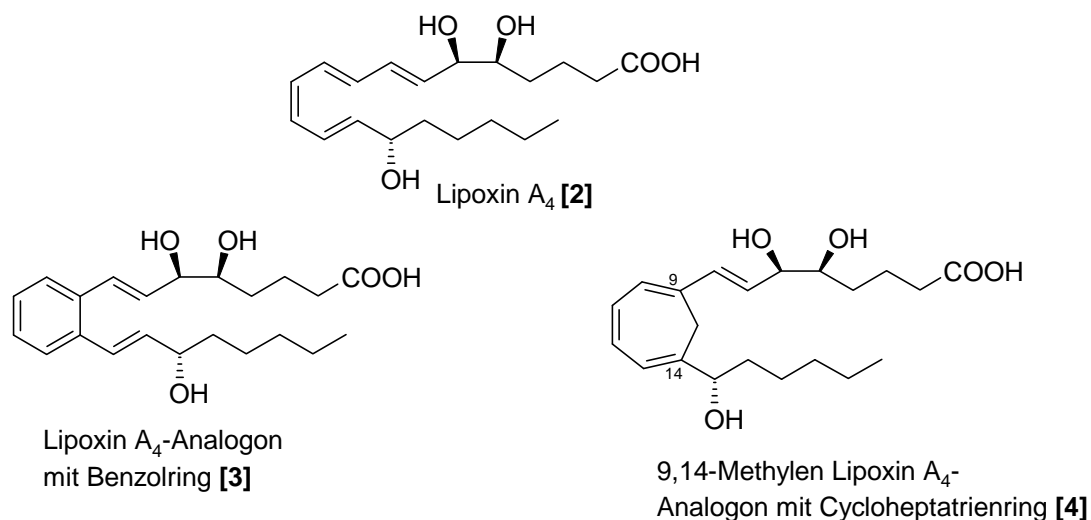


Abbildung 23: Strukturen von Lipoxin A₄ [2] und dessen Analoga

Die biologische Aktivität dieses Analogons [3] unterscheidet sich stark von der des Lipoxins. Der Ersatz des konjugierten Tetraensystems durch den Benzolring ergab offenbar eine zu große Veränderung des Lipoxingerüsts. Weitere pharmakologische Untersuchungen dieses Analogons [3] sollten folgen, wurden aber bis heute nicht veröffentlicht^[1].

Das Ziel dieser vorliegenden Arbeit ist es, ein stabiles Lipoxin A₄-Analogon [4] aufzubauen, welches dem in der Natur vorkommenden Lipoxin A₄ [2] mit nur wenigen Unterschieden entspricht. Dieses Lipoxin A₄-Analogon [4] sollte besser als der Benzolring das konjugierte Tetraensystem wiedergeben. Der Benzolring imitiert das Lipoxingerüst nicht perfekt, weil seine Doppelbindungen delokalisiert sind. So wurde die Idee entwickelt, das konjugierte Tetraensystem des Lipoxin A₄-Moleküls durch das Vinyl-Cycloheptatrien zu ersetzen (Abbildung 23). Die CH₂-Gruppe im Molekül bildet eine Brücke, die die Isomerisierung vom aktiven *cis*-Isomer [13] zu den inaktiven all *trans*-Isomeren [12], [14] verhindert (Abbildung 13). Mit dem Cycloheptatriengerüst als Lipoxin A₄-Analogon [4] hofft man, dass dieses das Lipoxingerüst unwesentlich verändert. So können viele Untersuchungen folgen, die die biologische Aktivität dieser Lipoxin-Analoga auf ihre Eignung in der Pharmakologie/Medizin überprüfen.

2 Spezieller Teil

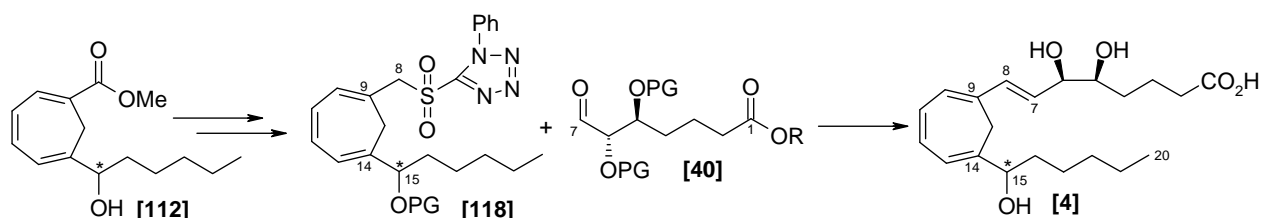
2.1 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist die effiziente Synthese eines Lipoxin A₄-Analogons [4] aus einfachen Vorstufen. Dabei standen die enantioselektive Reduktion der C15-Hydroxygruppe, die von Kocienski entwickelte Eintopf-Variante der Julia-Olefinierung und die ex-chiral-pool-Synthese des C1-C7-Bausteins [40] aus 2-Desoxy-D-ribose [92] im Mittelpunkt der Arbeit.

Die Reduktion der C15-Hydroxygruppe kann entweder nach Corey^[43] mit einem Oxazaborolidin-Katalysator sowie nach Brown^[108] oder nach Midland^[68] mit einem Alpin-Boran durchgeführt werden. Bei dieser Reduktion zum sekundären Alkohol sollte die Enantioselektivität sehr hoch sein. Diese Methode wurde bereits erfolgreich zur enantioselektiven Synthese in Naturstoffen und α -Aminosäuren angewendet und es werden gute Enantiomerenüberschüsse ee 97.5-99% vorausgesagt.

Die Eignung der Julia-Olefinierung für diese Systeme sollte durch erste Tests mit Modellaldehyden untersucht werden^[44]. Die Olefinierung sollte möglichst mit hohen Ausbeuten erfolgen und die *E*-Doppelbindung stereoselektiv erzeugen. Sollte diese Schlüsselreaktion der ganzen Strategie nicht ausreichend *E*-selektiv verlaufen, sind alternative Strategien zu entwickeln. Die Olefinierung könnte dann alternativ nach Wittig^[81,82], Horner^[82c,83] oder Peterson^[85] erfolgen.

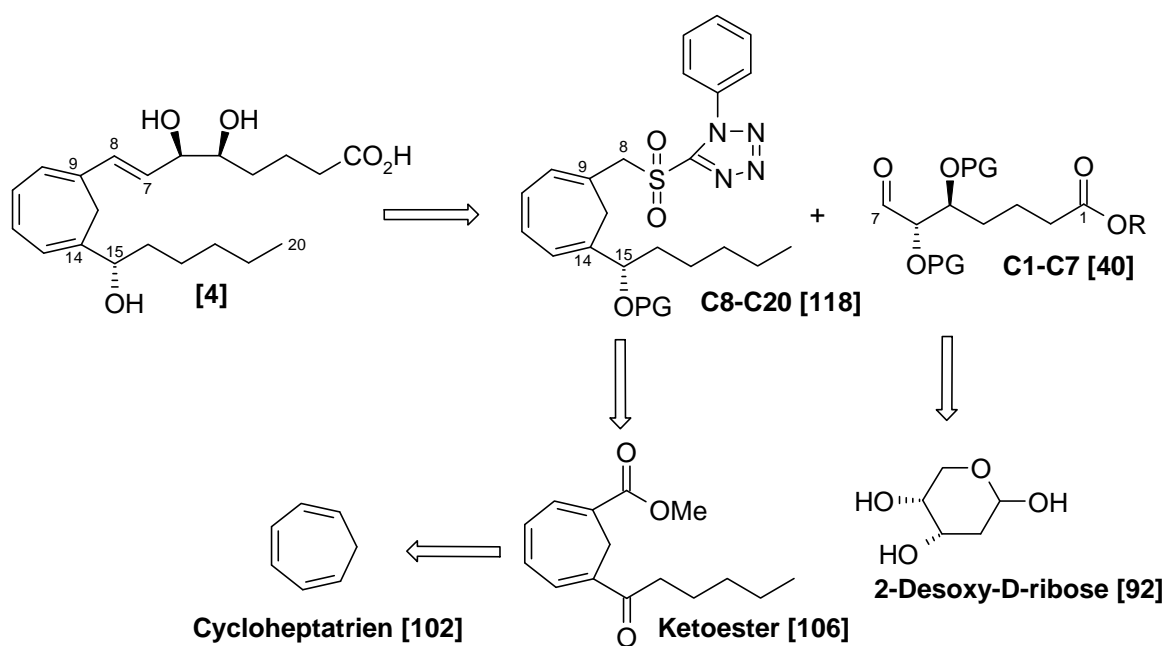
Bei der Synthesestrategie des C1-C7-Bausteins [40] sollte darauf geachtet werden, dass die Ausbeuten der einzelnen Zwischenstufen sehr hoch sind, so dass am Ende genug Substanz für die Olefinierung zur Verfügung steht. Das Schutzgruppenmuster auf den Sauerstofffunktionen spielt hier eine wichtige Rolle.



Schema 13: Syntheseübersicht von 9,14-Methylen-LXA₄ [4]

2.2 Retrosynthese vom Lipoxin A₄-Analogon

Die Entwicklung der allgemeinen Synthesestrategie geht von einer konvergenten Synthese eines 9,14-Methylen-LXA₄ [4] aus, die das Ziel dieser Arbeit ist. So kann man gegebenenfalls auf Bausteine zurückgreifen, deren Aufbau bereits optimiert ist. Eine derartige Strategie ermöglicht darüber hinaus die Herstellung einer großen Zahl von weiteren potentiell interessanten Verbindungen ohne komplettes Umstellen der Synthese. Der wichtigste Retrosyntheseschritt in unserer Strategie ist der Schnitt durch das Olefin C7/C8 von Verbindung [4]. Die Schlüsselreaktion der Wahl ist eine Olefinierung nach Julia/Kocienski um die notwendige *E*-Konfiguration einzustellen^[56-62]. Diese Olefinierung soll das Problem der *E/Z*-Isomerisierung vermeiden, das bei den Nicolaou'schen Synthesen bis jetzt unvermeidbar war^[45,46,47].



Schema 14: Retrosynthese des Lipoxin A₄-Analogons [4]

Die Synthese des C1-C7-Bausteins [40] kann nach Nicolaou- oder Schering-Vorschriften aus 2-Desoxy-D-ribose [92] zugänglich gemacht werden. Für den C8-C20-Baustein [118] ist hier die Synthese entwickelt worden, deren Retrosynthese folgendermaßen aussieht.

Der C8-C20-Baustein (Sulfon) [118] kann über den Ketoester [106] analog Vogel^[50] aus Cycloheptatrien [102] aufgebaut werden (Schema 14).

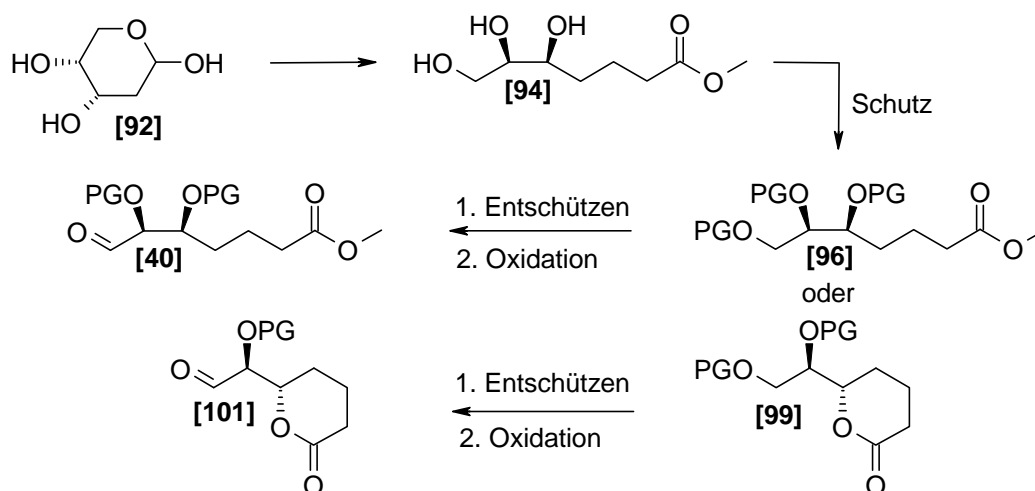
2.3 Syntheseplan

Entsprechend der retrosynthetischen Zerlegung sind die zu synthetisierenden Schlüsselbausteine der C1-C7- und der C8-C20-Baustein.

2.3.1 Syntheseplan des C1-C7-Bausteins

2-Desoxy-D-ribose [92] wird mittels Wittig-Reaktion um C2 verlängert, das entstehende Olefin wird mit 10% Palladium/Kohlenstoff-Katalysator und Wasserstoff zu [94] hydriert^[48]. Die Differenzierung der drei Hydroxylgruppen erfolgt durch selektiven Schutz des primären Alkohols mit Tritylchlorid, da diese milde neben dem Ester im Säuren gespalten werden kann. Die sekundären OH-Gruppen können als TBS-Ether geschützt werden. Diese können neben Trityl und CO₂Me eingebaut werden. Die TBS-Ether überstehen Oxidation zum Baustein [40]^[49] und Julia-Olefinierung und können neben Ester leicht durch F[⊖] abgespalten werden.

Es ist zu beachten, dass die freie OH-Gruppe an C5 auch ein Lacton mit der Carbonylgruppe an C1 ausbilden kann. Hier wäre dann nur noch die OH-Gruppe an C6 zu schützen und man kann mit Lacton-Aldehyd [101] die Olefinierung nach Julia untersuchen (Schema 15).

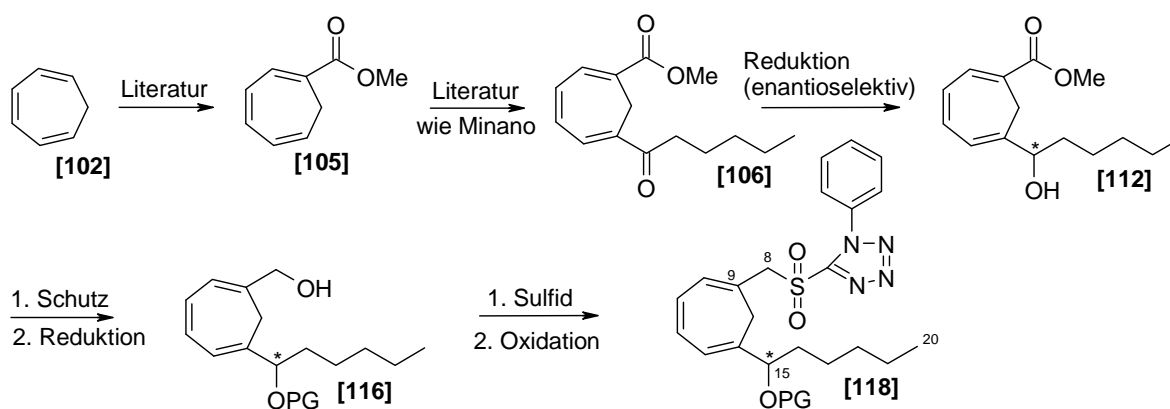


Schema 15: Syntheseplan für den C1-C7-Baustein [40] bzw. [101]

2.3.2 Synthesepfad des C8-C20-Bausteins

Das Cycloheptatrien **[102]** wird durch Acylierung in 1-Acetylcycloheptatrien überführt^[50]. Die anschließende oxidative Spaltung der Methylketongruppe führt zur Carbonsäure, die durch Veresterung der Säurefunktion geschützt wird^[51].

Durch eine nochmalige Acylierung mit Hexanoylchlorid wird in Position 6 am Cycloheptatrienring substituiert^[52]. Die Reduktion des Ketons **[106]** führt zum Alkohol^[53]. Diese Hydroxyfunktion wird dann geeignet geschützt. Mit DIBAH wird der Methyl ester reduziert und ein primärer Alkohol **[116]** erhalten^[54]. Dieser wird beispielsweise via Mitsunobu-Reaktion in das Sulfid überführt^[55]. Es wird zum Sulfon **[118]** oxidiert und der Julia-Olefinierung zugänglich gemacht^[56,57,58,59,60,61,62].



Schema 16: Synthesepfad für den C8-C20-Baustein **[118]**

2.4 Die enantioselective Reduktion

Ein sehr wichtiger Syntheseschritt der vorliegenden Arbeit ist die enantioselective Reduktion der Keto-Gruppe an C15 zum chiralen sekundären (*S*)- oder (*R*)-Alkohol **[112]**.

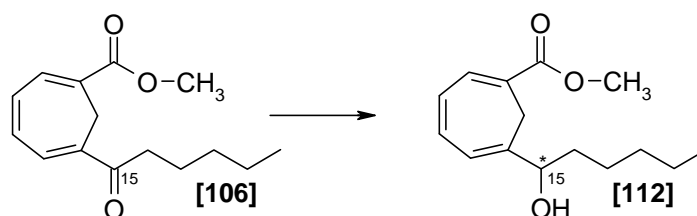


Abbildung 24: Enantioselective Reduktion an C15 zum sekundären Alkohol **[112]**

Es gibt viele Möglichkeiten, um die enantioselektive Reduktion an C15 zu verwirklichen. Hier soll zuerst einmal ein kurzer Überblick über die Möglichkeiten der Reduktion der Keto-Gruppe gegeben werden. Danach soll über die ausgewählte Reduktionsmöglichkeit, die CBS-Reduktion nach Corey, ausführlicher berichtet werden.

2.4.1 Enantioselektive katalytische Hydrierung^[63,64]

Vor ca. 60 Jahren wurden komplexe Metallhydride wie Lithiumaluminiumhydrid und Natriumborhydrid als Reduktionsmittel in die organische Chemie eingeführt. Doch mit dem großen Wunsch, optisch reine Substanzen zu synthetisieren, begann auch die Suche nach chiralen Liganden für diese Reduktionsmittel, die in der asymmetrischen Synthese Chiralität induzieren sollten. Die Arbeiten mit homogenen Hydrierverfahren, insbesondere die Beschäftigung über die Chiralitätsvervielfältigung, prägen diese Forschungen seit über 20 Jahren. Die Entdeckung und die Entwicklung eines außergewöhnlich praktikablen Verfahrens zur homogenen Hydrierung, bei dem relative und absolute Konfigurationen durch gezieltes Molekül-Engineering auf effektive und dennoch flexible Weise eingestellt werden können, sind das Hauptziel der selektiven Hydrierung von Ketonen überhaupt. So wurde im Laufe der Zeit eine große Anzahl chiraler Katalysatoren entwickelt, wobei insbesondere die mit BINAP hergestellten Katalysatoren eine exzellente stereochemische Induktion gezeigt haben.

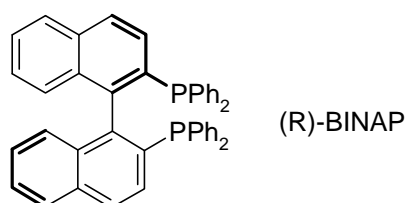


Abbildung 25: 2,2'-Bis-(diarylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP)

Die bei Biphenylderivaten auftretende Atropisomerie gibt es auch bei Binaphthylderivaten; z.B. weist die 2,2'-Bis-(diarylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) (Abbildung 25) eine Chiralitätsachse auf. Sie können in chirale Metallkomplexe überführt werden, die leicht dargestellt werden können und sehr wirksame asymmetrische Katalysatoren sind.

Durch Verwendung von (*R*)- oder (*S*)-BINAL-H ist es gelungen, prochirale Carbonylverbindungen zu optisch aktiven Alkoholen mit hoher Enantiomerenreinheit zu reduzieren.

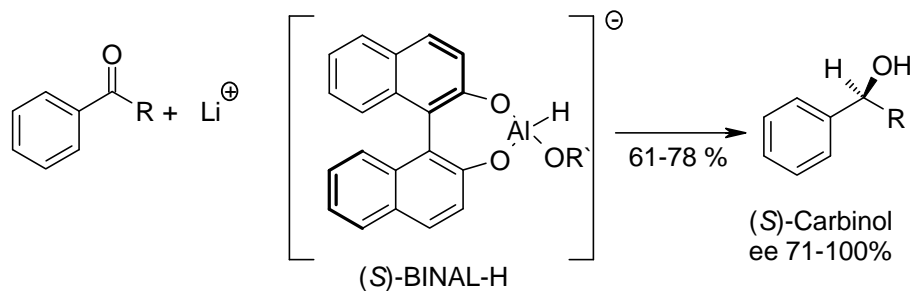
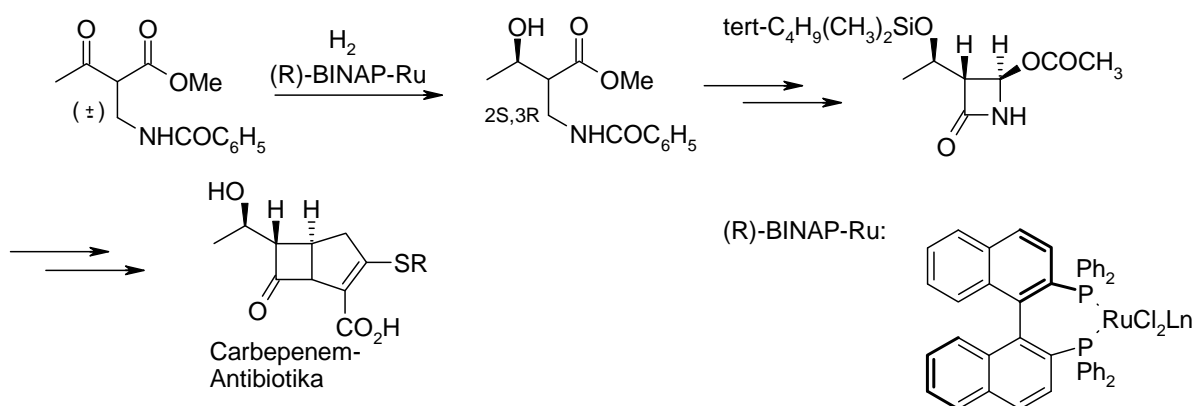


Abbildung 26: Darstellung von (S)-Carbinol mit (S)-BINAL-H als Katalysator

Bei enantioselektiven Hydrierungen haben sich besonders die BINAP-Ru(II)-dicarboxylatkomplexe bewährt, da diese Katalysatoren beeindruckende Ergebnisse erzielt haben. Für diese guten chiralen Induktionen, die oft mit 0.02 mol% Katalysator erreicht werden, müssen jedoch erst die optimalen Druck- und Temperaturbedingungen ausgetestet werden. Außerdem sollten die verwendeten Substrate und Reaktionsmedien sehr sauber sein, da Verunreinigungen und Sauerstoff die Edelmetallkatalysatoren schnell vergiften können. Im industriellen Maßstab ist diese Methode von hoher Bedeutung, da keine Abfälle aus den Reagenzien entstehen. Inzwischen gibt es zahlreiche Anwendungen in der industriellen Produktion sowie in der synthetischen organischen Chemie.



Schema 17: Industrielle Anwendung von BINAP-Ru-Hydrierkatalysatoren in der asymmetrischen Synthese von Carbapenem-Antibiotika^[64]

Diese bedeutende Reaktion (Schema 17) ist jedoch lediglich ein Beispiel für viele katalysierte asymmetrische Hydrierungen von funktionalisierten Ketonen durch BINAP-Ru-Komplexe. Alkohole erwiesen sich als die geeignetsten Lösungsmittel für diese Transformationen. Auf ähnlichem Weg und mit ebenfalls hoher Enantioselektivität (90-100% ee) gelingt die Hydrierung zahlreicher funktionalisierter Olefine. Für die Durchführung dieser Reaktionen steht eine

Reihe von isolierten oder in situ hergestellten BINAP-Ru^{II}-Komplexen zur Verfügung (Abbildung 27).

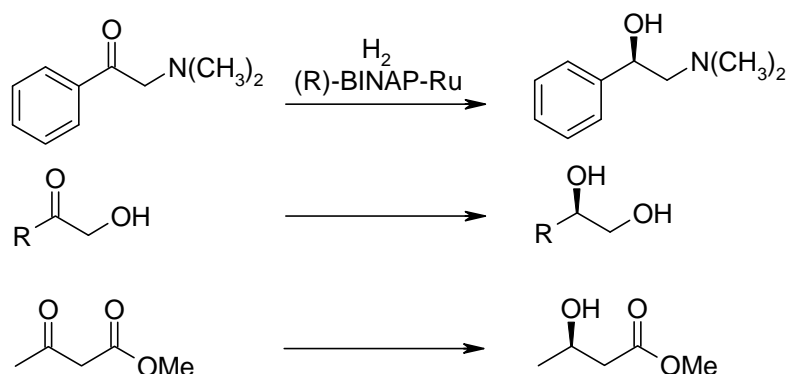


Abbildung 27: Beispiele für die prinzipiellen Möglichkeiten bei der BINAP-Ru-katalysierten asymmetrischen Hydrierungen von funktionalisierten Ketonen

2.4.2 Enzymatische Reduktion^[65,66]

Bei der enzymatischen Reduktion lassen sich Carbonylgruppen (unter Hydridübertragung) unter milden Bedingungen reduzieren. Geeignete Enzyme sind Makromoleküle, die die chemischen Reaktionen in biologischen Systemen katalysieren. Fast alle bekannten Enzyme sind Proteine. Ein Enzym besteht aus einer oder einem Ensemble von Polypeptidketten. Diese Ketten sind Copolymere aus Aminosäuren gleicher absoluter Konfiguration, d.h. es sind enantiomerenreine Makromoleküle. Deshalb laufen Enzymreaktionen in biologischen Systemen häufig stereoselektiv ab. In der Synthesechemie wird diese vorteilhafte Eigenschaft von Enzymen ebenfalls vor allem für die stereoselektive Synthese genutzt.

Enzyme katalysieren entweder nur eine einzige Reaktion für nur ein Substrat oder einen bestimmten Reaktionstyp mit einem begrenzten Substrattyp. Nebenreaktionen laufen hier selten bis gar nicht ab.

Enzyme sind nichtracemische chirale Katalysatoren, weshalb in der Regel nichtracemische chirale Produkte in hoher Enantiomerenreinheit entstehen. Zur Erklärung von enzymatischen Reaktionen gibt es verschiedene Modellvorstellungen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll. Es soll hier lediglich eine allgemeine Erklärung gegeben werden. Demnach soll ein Substrat von einem Enzym als solches erkannt werden, muss es am Enzym eine Substratbindungsstelle geben, die geometrisch komplementär zur Substratstruktur ist.

Außerdem müssen die Aminosäurereste, die mit dem Substrat spezifisch wechselwirken, auch elektronisch komplementäre Eigenschaften zur Substratstruktur aufweisen.

2.4.3 Reagenzkontrollierte enantioselektive Reduktionen

Die Reduktion von prochiralen Ketonen mithilfe chiraler Reduktionsmittel zu optisch aktiven sekundären Alkoholen ist ein wichtiger Schlüsselschritt in der organischen Synthese. Heute werden für die enantioselektive Reduktion von Carbonylverbindungen chirale Metall-Komplexe eingesetzt. Durch Vorgabe der Absolutkonfiguration des Auxiliars läßt sich gezielt die Konfiguration des Substrates bestimmen.

2.4.3.1 Die enantioselektive Reduktion nach M. M. Midland^[68] und H. C. Brown^[67]

Eine bedeutende Entwicklung im Bereich der chiralen Organoborane gelang M. M. Midland^[68]. Das Alpin-Boran (B-Isopinocampheyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonan) **[123]** wurde als effektives chirales Reduktionsmittel für reaktive Carbonylverbindungen wie aliphatische, allylische und aromatische Ketone sowie ungesättigte Ketone und α -Ketoester entwickelt (Abbildung 28). Alpin-Boran läßt sich einfach und günstig aus α -Pinen und Boran synthetisieren. H. C. Brown konnte allerdings die Enantioselektivität verbessern, indem er am α -Pinen festhielt und die sterische und elektronische Umgebung am Bor-Atom veränderte. Er entwickelte das DIP-Chlorid ((-)-Ipc₂BCl; (-)-Diisopinocampheylchloroboran) **[124]** welches prochirale Ketone zu sekundären Alkoholen in hohem Enantiomerenüberschuss reduziert (Abbildung 28)^[67].

Die Einführung des Chloratoms neben den beiden Alkylresten am Zentralatom Bor erhöht dessen Lewisacidität und erleichtert damit die Reaktion mit der Carbonylgruppe.

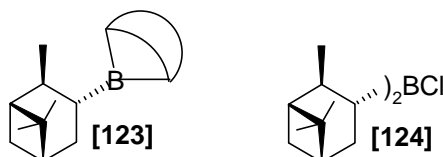
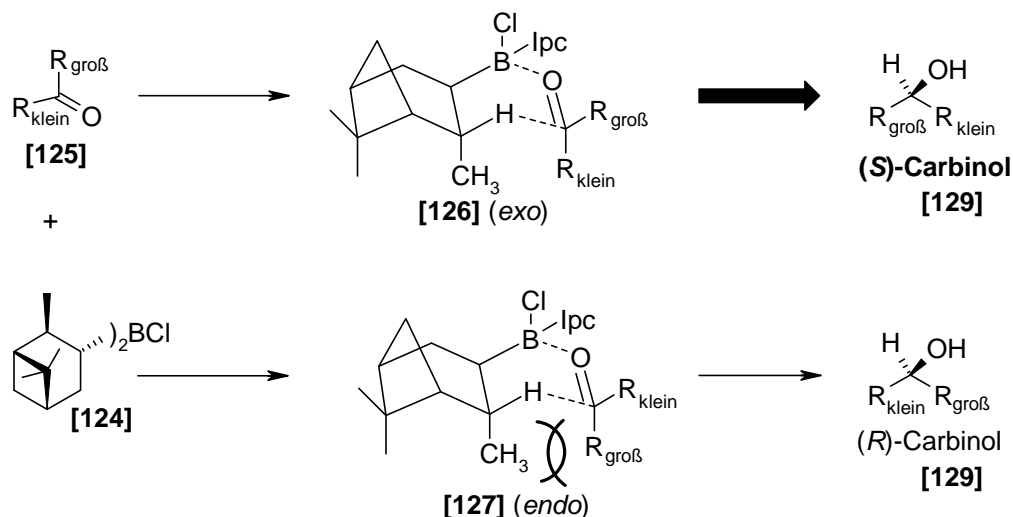


Abbildung 28: Alpin-Boran **[123]** nach M. M. Midland^[68] und DIP-Chlorid **[124]** nach H. C. Brown^[67]

Nach H. C. Brown ist der allgemeine Reaktionsmechanismus für die Reduktion der Ketone mit DIP-Chlorid **[124]** im folgenden Schema 18 wiedergegeben.

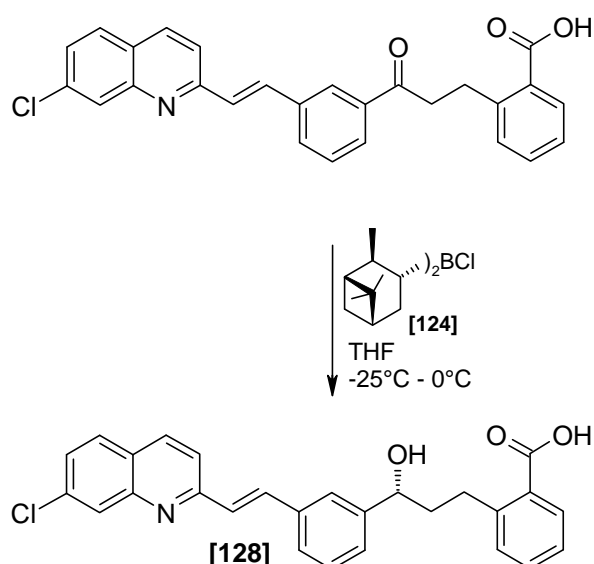


Schema 18: Reaktionsmechanismus für die enantioselektive Reduktion von Ketonen durch DIP-Chlorid [124] nach H. C. Brown^[67]

Das DIP-Chlorid [124] bindet im ersten Schritt mit seinem lewissauren Bor-Atom an den Carbonylsauerstoff des Ketons [125]. Über den bevorzugten sechsgliedrigen, bootartigen Übergangszustand [126] (*exo*) erfolgt die Übertragung des Hydrids, wobei das Wasserstoff-Atom und das Bor-Zentrum *cis* zueinander stehen. Der kleine Rest R_{klein} des Ketons [125] steht hierbei der axialen Methylgruppe des DIP-Chlorids [124] in *syn*-Position gegenüber, während der große Rest $R_{\text{gro\ss}}$ eine äquatoriale Position einnimmt. Dies erklärt, warum dieser Übergangszustand (ÜZ) sterisch bevorzugt wird und überwiegend der (*S*)-Alkohol [129] entsteht. Im Vergleich zum Alpin-Boran [123] ist DIP-Chlorid [124] aufgrund seines Chlorsubstituenten die stärkere Lewis-Säure. Die B-O-Bindung ist somit fester und kürzer, wodurch die Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs erhöht und der Hydrid-Transfer erleichtert wird. Für die Enantioselektivität hat die kürzere Bindung zur Folge, dass die pro- (*S*)-Ausrichtung im Übergangszustand sterisch noch stärker bevorzugt ist. Somit kann der Enantiomerenüberschuß mit DIP-Chlorid [124] gesteigert werden. DIP-Chlorid [124] reduziert aromatische und α -tertiäre Alkylketone. Als Beispiel soll hier die Reduktion von Acetophenon genannt werden; hier ist ein Enantiomerenüberschuß von $\geq 98\%$ ee erreicht worden^[67].

Das DIP-Chlorid [124] wurde schon öfters in der organischen Synthese als chirales Reduktionsmittel eingesetzt. Bei der enantioselektiven Reduktion des LTD₄ Antagonisten L-699-392 [128] stellte die Gruppe von A. O. King^[69] das Reagenz *in situ* her und reduzierte das Keton enantioselektiv zum (*S*)-Hydroxyester. Dabei konnte ein Enantiomerenüberschuß von

$\geq 97.5\%$ ee erzielt werden. Probleme wie die Reduktion der Ethan-Brücke (eine Überreduktion der Ethan-Brücke (3-10%) reduzierte die Ausbeute bei der Verwendung des CBS-Katalysators) tauchten hier nicht auf. Ein Nachteil des DIP-Chlorids [124] ist hier die stöchiometrische Herstellung, aber die Edukte Boran und α -Pinen sind relativ preisgünstig zu bekommen, was den äquimolaren Einsatz erträglich erscheinen läßt.



Schema 19: Reduktion mit DIP-Chlorid [135] zur Synthese des LTD₄ Antagonisten L-699,392 [128] nach A. O. King^[69]

2.4.3.2 Die enantioselective Reduktion nach E. J. Corey^[43,70]

Im Laufe der achtziger Jahre entdeckte die Gruppe von Itsuno^[71], dass Boran in Gegenwart chiraler Aminoalkohole eine enantioselective Reduktion von prochiralen Ketonen zu sekundären Alkoholen ermöglicht. Dies führte zur Entwicklung der Oxazaborolidine als chirale Katalysatoren für die enantioselective Reduktion. So kam es, dass 1987 die drei Chemiker E. J. Corey, R. K. Bakshi und S. Shibata die Oxazaborolidine als geeignete Katalysatoren für eine hoch enantioselective Reduktion von Ketonen entdeckten^[70]. Der (S)-Oxazaborolidin-Boran-Komplex [130] dient bei der Corey-Bakshi-Shibata-Reduktion (CBS-Reduktion) als Katalysator (Abbildung 29). Die CBS-Reduktion führt bei kurzen Reaktionszeiten mit ausgezeichneten Enantioselectivitäten zu sekundären Alkoholen, deren absolute Konfiguration sich aufgrund der sterischen Ansprüche der Carbonylsubstituenten leicht vorhersagen läßt^[43,70].

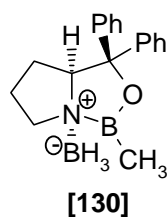
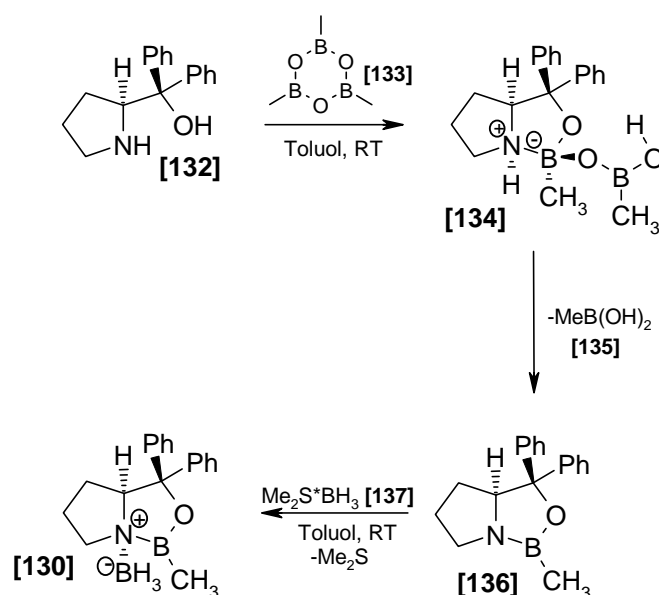


Abbildung 29: (*S*)-Oxazaborolidin-Boran-Komplex [130] für die CBS-Reduktion

Zur Darstellung des (*S*)-Oxazaborolidin-Boran-Komplexes [130] wird (*S*)-Diphenyl-2-pyrrolidinmethanol [132] mit Trimethylboroxin [133] umgesetzt.

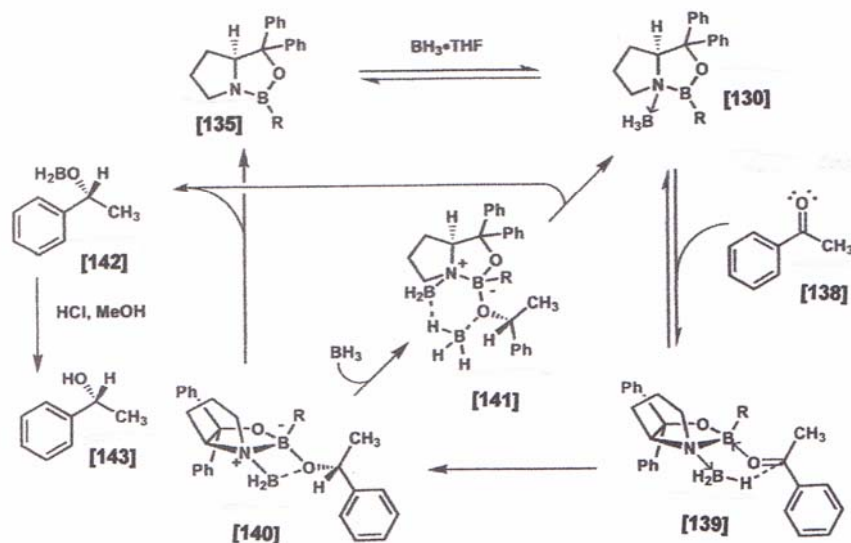


Schema 20: Umesterung zum Oxazaborolidin-Komplex [136] und Boran-Addition zum (*S*)-Oxazaborolidin-Boran-Komplex [130]

Nach Zugabe des Trimethylboroxins [133] entsteht zunächst das Intermediat [134], welches als farbloser Niederschlag ausfällt. Durch Erhitzen des Intermediats [134] in Toluol unter Rückfluß erhält man schließlich den Oxazaborolidin-Komplex [136], aus dem durch Boran-Addition mit dem Borandimethylsulfid-Komplex [137] das Reagenz [130] entsteht^[72].

Der allgemeine Mechanismus für die Reduktion von Ketonen mit dem Oxazaborolidin-Komplex [130] (R=Me) nach Corey ist im folgenden Schema 21 wiedergegeben. Durch Variation der Substituenten am Oxazaborolidinring kann die Reaktion auf ein spezielles Keton zugeschnitten werden und ist daher sehr breit anwendbar. Bei diesem Modell wird die absolute Konfiguration im Produkt, die hervorragende Enantioselektivität der Reduktion, die

außergewöhnliche Steigerung der Reduktionsgeschwindigkeit und der Umsatz am Katalysator erklärt.

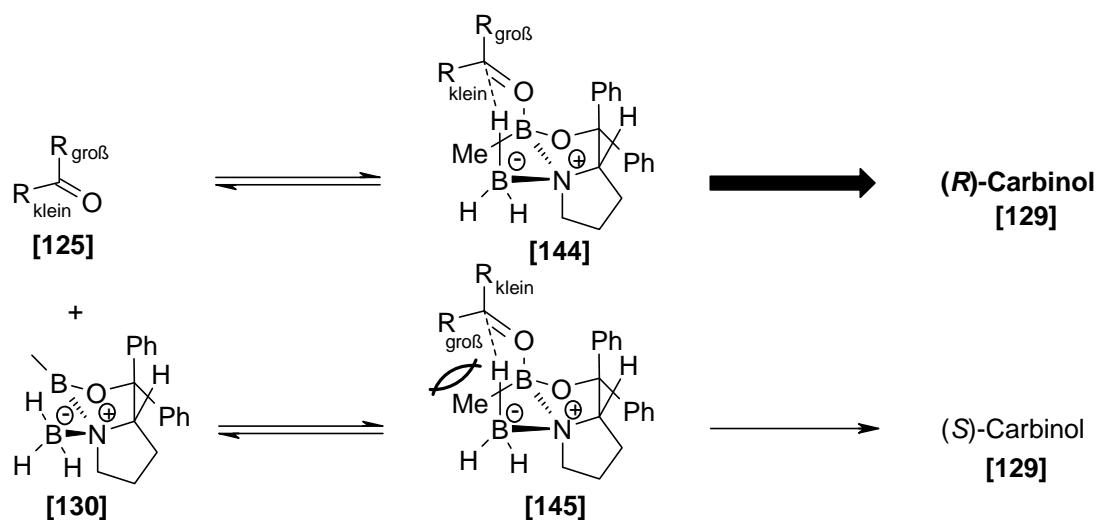


Schema 21: Vorgeschlagener Mechanismus für die katalytische enantioselective Reduktion von Ketonen durch Oxazaborolidine am Beispiel von Acetophenon (R = Me). Graphik aus Literatur^[43].

Als erstes wird BH_3 an das als Lewis-Base wirkende Stickstoffatom auf der α -Seite des Oxazaborolidins **[135]** koordiniert. Es entsteht der *cis*-verknüpfte Oxazaborolidin- BH_3 -Komplex **[130]**. Die Verbindung **[130]** konnte ^{11}B -NMR-spektroskopisch und die kristalline Struktur durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt werden^[73]. Die Lewis-Acidität des endocyclischen Boratoms wird durch die Koordination des elektrophilen Borans an das Stickstoffatom deutlich erhöht, da BH_3 nun als Hydriddonor aktiviert ist. Als nächstes bindet dann das Keton (z.B. Acetophenon) über das sterisch besser zugängliche freie Elektronenpaar und *cis* zur benachbarten BH_3 -Gruppe. Diese Bindung reduziert ungünstige sterische Wechselwirkungen zwischen dem Oxazaborolidin und dem Keton. Das elektronenarme Carbonylkohlenstoffatom und das koordinierte BH_3 richten sich so aus, dass der stereoelektronisch bevorzugte seitenselektive Hydridtransfer über einen sechsgliedrigen Übergangszustand zum Reduktionsprodukt **[140]** führt. Die Abspaltung des Reduktionsprodukts aus **[140]** erfolgt nun auf zwei Wegen, wobei auch der Oxazaborolidin-Katalysator regeneriert wird. Weg 1: Über eine Cycloeliminiierung wird der Alkoxyligand zusammen mit dem Boranfragment am Stickstoff in **[135]** abgespalten. Es wird das Oxazaborolidin **[135]** regeneriert und das Borinat **[142]** freigesetzt. Weg 2: Durch die Addition von BH_3 an **[140]** entsteht die sechsgliedrige, durch BH_3 -überbrückte Verbindung **[141]**, die in den Katalysator-

BH₃-Komplex [130] und das Borinat [142] zerfällt. Da das Borinat [142] leicht zum Dialkoxyboran (RO)₂BH und BH₃ disproportioniert, lassen sich alle drei Wasserstoffatome des in stöchiometrischen Mengen eingesetzten Reduktionsmittels effizient nutzen.

Die Gruppe von Liotta^[73,74] erklärt die Enantioselektivität der CBS-Reduktion von prochiralen Ketonen über einen sesselförmigen, sechsgliedrigen Übergangszustand. Hierbei kommt es zu einer 1,3-diaxialen Wechselwirkung zwischen den Substituenten R_{klein} bzw. R_{groß} des Ketons und der Methylgruppe des Oxazaborolidin-BH₃-Komplexes. Über die beiden abgebildeten möglichen diastereomeren Übergangszustände [144] und [145] wird deutlich, dass das (*R*)-Carbinol bevorzugt entstehen muss.

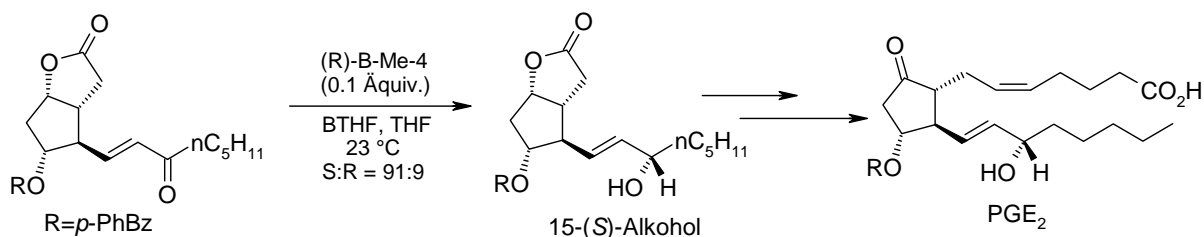


Schema 22: Sesselförmiger, sechsgliedriger Übergangszustand zur Erklärung der Enantioselektivität der CBS-Reduktion nach Liotta^[73]

Am Beispiel der stöchiometrischen Reduktion von Acetophenon mit dem Oxazaborolidin-BH₃-Komplex zeigte die Gruppe von D. J. Mathre, dass sie einen Enantiomerenüberschuss von $\geq 99.8\%$ erreichen können^[73].

Die Gruppe von A. O. King^[69] konnte zur enantioselektiven Reduktion der Keto-Gruppe des LTD₄ Antagonisten L-699-392 erfolgreich auch den Oxazaborolidin-BH₃-Komplex verwenden. Dabei konnte ein Enantiomerenüberschuß von $\geq 98.5\%$ ee erzielt werden. Problematisch war hierbei allerdings die Überreduktion der Ethan-Brücke (3-10%). Deshalb wurde bei der Synthese des LTD₄ Antagonisten L-699-392 [128] die Methode nach H. C. Brown gewählt (Schema 19).

Der Oxazaborolidin-BH₃-Komplex wird zur enantioselektiven Reduktion in einigen wichtigen bioaktiven Verbindungen sowie in Naturstoffsynthesen eingesetzt^[43]. Einige Beispiele hierfür sind die asymmetrische Synthese des Alkaloids (-)-Slaframin, des Immundepressivums (-)-Rapamycin, eine neuere enantioselektive Synthese von (-)-Morphin, eine enantioselektive Synthese von der Zwischenstufe des A-Rings von Taxol sowie eine asymmetrische Synthese von Prostaglandinen (Schema 23).



Schema 23: Asymmetrische Synthese von Prostaglandinen

Die CBS-Reduktion ist hier nach zahlreichen entwickelten Reagentien und Reaktionsbedingungen eine bequeme katalytische Methode, die ein 10:1-Gemisch der diastereomeren Alkohole unter außerordentlich milden Bedingungen liefert.

2.5 Enantiomerenreinheit und deren Bestimmung^[75]

2.5.1 Bestimmung von Enantiomerenreinheiten durch NMR-Methoden

Eine Methode zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit Enantiomerenreinheits-Wert (er-Wert) ist die direkte Messung per NMR. Eine Möglichkeit unter vielen ist die Verwendung von chiralen Derivatisierungsreagentien. Andere Möglichkeiten sind z.B. die Verwendung von chiralen Shiftreagentien oder die Verwendung von chiralen Lösungsmitteln. Auf letztgenannte Möglichkeiten soll hier nicht näher eingegangen werden.

Ein Enantiomergemisch (R,S) wird mit einem enantiomerenreinen Derivatisierungsreagenz (R*) versetzt. Es bilden sich zwei Diastereomere R-R* und S-R*, die sich in ihren physikalischen Eigenschaften, wie z.B. den NMR-Verschiebungen, unterscheiden. In der von M. Raban und K. Mislow^[76] veröffentlichten Arbeiten wurden chirale Alkohole und chirale Amine in die entsprechenden Ester und Amide umgewandelt. Sie benutzten als chirales Derivatisierungsreagenz (CDA, chiral derivatizing agent) das Säurechlorid der (R)-(-)-O-Methylmandelsäure [146]. Die diastereomeren Ester und Amide ergaben sowohl im ¹H-NMR

als auch im ^{13}C -NMR unterschiedliche chemische Verschiebungen. Durch die Integration der Signale konnten die jeweiligen Mengen an der (R)- und (S)-Substanz ermittelt werden.

Einige Derivatisierungsreagenzien, die heute sehr oft benutzt werden, sind z.B.:

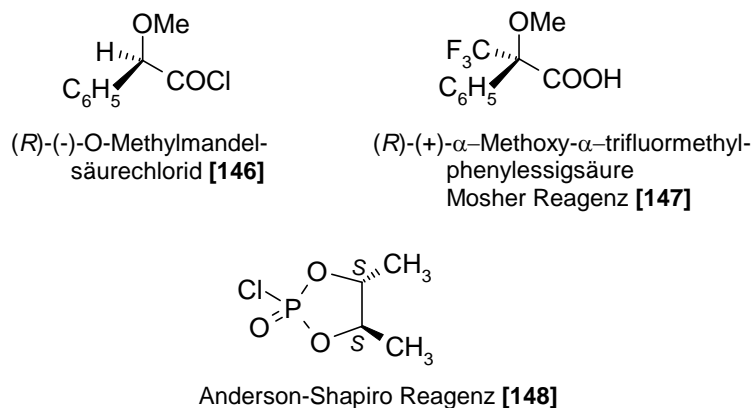


Abbildung 30: Verschiedene Derivatisierungsreagenzien nach D. Parker, *Chem. Rev.* 1991, 1441.

Die ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren von den zu analysierenden Substanzen werden aber oftmals zu kompliziert, die Änderungen der chemischen Verschiebungen im ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren können oft sehr schwer interpretiert werden. Hier schaffen Derivatisierungsreagenzien mit einem ungewöhnlichen NMR-aktiven Kern potentiell Abhilfe. ^{19}F - oder ^{31}P -Kerne sind besonders geeignet.

Als Derivatisierungsreagenz ist das Mosher Reagenz [147] sehr beliebt, weil die unterschiedlich verschobenen Signale in ^{19}F -NMR-Spektren integriert werden können. Darüberhinaus besitzt das Mosher Reagenz [147] kein acides α C-H-Atom neben der Ester-Carboxylgruppe mehr, so dass eine mögliche Racemisierung des Reagenzes unter verschiedenen Reaktionsbedingungen vollständig unterdrückt wird. Bei dem Anderson-Shapiro Reagenz [148] erfolgt die Analyse im ^{31}P -NMR.

Neben den oben aufgeführten Reagenzien gibt es viele weitere ähnliche CDA-Reagenzien^[75]. Einige Punkte sollten vor dem Einsatz von einem CDA-Reagenz beachtet werden. Die Überprüfung der Reinheit des Reagenzes vor dem Einsatz ist wichtig, dies kann durch eine Reaktion mit einer Referenzverbindung geschehen, die enantiomerenrein ist. Die Umsetzung muss quantitativ sein, da sonst keine Angaben über die Enantiomerenverhältnisse gemacht werden können. Denn es darf während der Derivatisierung keine kinetische Racematspaltung erfolgen und vor allem keine Racemisierung der zu untersuchenden Substanz. Der ee-Wert ist mit dieser Methode nur bis zu 95% gut erfassbar.

Zusammenfassend kann man hier sagen, dass man Alkohole, Thiole und Diole erfolgversprechend mit dem Mosher Reagenz [147] oder der O-Mandelsäure [146] derivatisieren kann. Das Mosher Reagenz [147] ist aufgrund der Konfigurationsstabilität zu bevorzugen.

2.5.2 Bestimmung von Enantiomerenreinheiten durch chromatographische Verfahren^[77]

Es gibt prinzipiell zwei Optionen die Enantiomerenreinheiten durch chromatographische Verfahren zu bestimmen.

1. Eine Derivatisierung mit einem chiralen Reagenz und nachfolgende Trennung mittels GC (Gaschromatographie) oder HPLC an einer achiralen Phase.
2. Direkte Trennung der Enantiomeren an einer chiralen Phase.

Bei der ersten Methode werden die Enantiomere mit einem chiralen, optisch reinen Reagenz derivatisiert, es bildet sich ein Diastereomerenpaar. Diastereomere sind Moleküle, welche mehr als ein Asymmetriezentrum besitzen und sich in ihren physikalischen Eigenschaften unterscheiden. Diastereomere lassen sich prinzipiell mit einem achiralen chromatographischen System trennen. In diesem Falle müssten die Derivatisierungsreagenzien sorgfältig ausgesucht werden.

| Reinheit des optisch aktiven Reagenz | Maximale detektierbare optische Reinheit der Probe |
|--------------------------------------|--|
| 99.95 % | 99.9 % |
| 99.5 % | 99.0 % |
| 98% | 96 % |

Es ist noch notwendig darauf zu achten, dass während der Derivatisierung keine Racemisierung auftritt, so dass das Reagenz für die Reaktion im Überschuß vorliegen muss.

Die Diastereomere können unterschiedlich intensive Interaktionen am Detektor hervorrufen. Für quantitative Bestimmungen muss daher eine Kalibrierkurve aufgenommen werden. Es ist unerlässlich, die jeweilige chirale Säule mit dem Racemat zu testen. Erst nach eindeutiger Zuordnung der durch beide Enantiomere verursachten Signale sind sichere Aussagen hinsichtlich der Enantiomerenreinheit einer „chiralen“ Probe möglich. Gerade bei chiralen Trägermaterialien muss man mit erheblichen Unterschieden in der Retentionszeit beider

Enantiomere rechnen. Besonders das zuletzt eluierte Material weist häufig einen breiten, niedrigen Peak auf, der als Mindermengenenantiomer leicht übersehen würde, was dann zu falschen Aussagen hinsichtlich der Reinheit führen kann.

Die Anwendung der Gaschromatographie (GC) in der Diastereomerentrennung ist nicht immer anwendbar, da die Verdampfbarkeit der Substanzen gerade bei großen Molekülen nur bedingt gegeben ist. Die HPLC bietet hier mehr Vorteile, da sich Laufmittel und stationäre Phase leicht verändern lassen.

Bei der zweiten Methode ist die Trennung der chiralen Substanzen direkt an chiralen Phasen zwar sehr bequem, aber die chiralen Phasen sind sehr teuer. Es stehen zwar sehr viele verschiedene chirale Phasen zur Verfügung, aber nicht alle chiralen Phasen lösen das vorliegende Trennproblem. Auch hier muss man nach der geeigneten Phase für das spezielle Trennproblem suchen. Kommerziell erwerbliche chirale Phasen sind z.B. Bürstenphasen, bei welchem kleine Moleküle, oft mit p-Akzeptorgruppen, auf Silicagel gebunden sind; helicale Polymere, vor allem Cellulose und ihre Derivate; Phasen mit chiralen Kavitäten; Proteinphasen und Ligandenaustauschphasen.

In unsere Arbeitsgruppe werden meistens Phasen mit chiralen Kavitäten verwendet. Zu ihnen zählen die makrozyklischen Glycopeptid-Antibiotika wie Vancomycin oder Teicoplanin. Dieses Konzept, Makrolidantibiotika als chirale Selektoren zu verwenden, wurde 1994 zuerst von Dr. D. W. Armstrong an der Pittsburgh Conference vorgestellt. Die Vancomycin-Säule war die erste einer Serie neuer Technologien für chirale Trennungen basierend auf der Immobilisierung von Antibiotika. Sie beruht auf der kovalenten Bindung des amphoteren Glycopeptids Vancomycin an ein sphärisches 5µm Silicagel. Der Ligand ist in einer Weise gebunden, dass seine Stabilität gewährleistet ist, während gleichzeitig wichtige Bestandteile zur chiralen Erkennung verfügbar bleiben.

Vancomycin enthält 18 chirale Zentren, die drei Taschen bzw. Höhlen umgeben. Fünf aromatische Ringstrukturen überbrücken diese strategischen Aushöhlungen. Wasserstoff-Donor- und Akzeptor-Bindungsstellen stehen nahe den Ringstrukturen zur Verfügung. Diese Art von Anordnung ist für seine äußerst günstigen enantioselektiven Interaktionen bekannt.

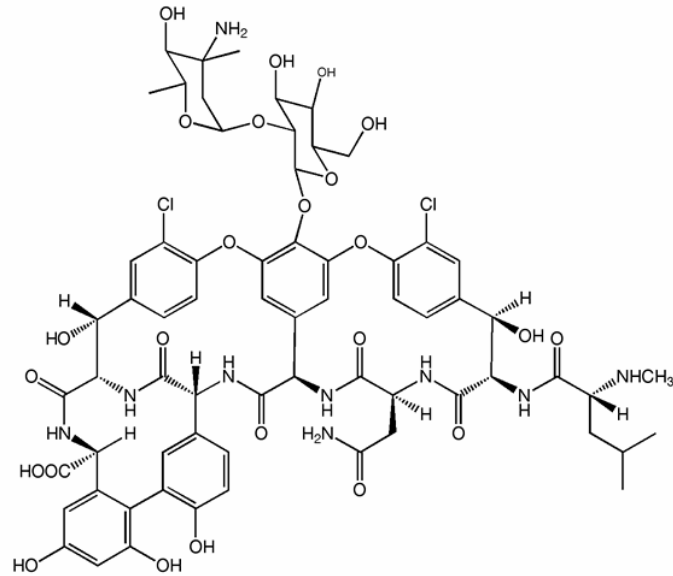


Abbildung 31: Struktur des makrozyklischen Glycopeptids Vancomycin

Die Teicoplanin-Struktur weist 23 chirale Zentren auf, die rund um vier Taschen angeordnet sind. Wasserstoffdonor- und akzeptorstellen sitzen nahe an den aromatischen Ringen. Diese Strukturmerkmale erlauben selektive Wechselwirkungen mit chiralen Strukturen.

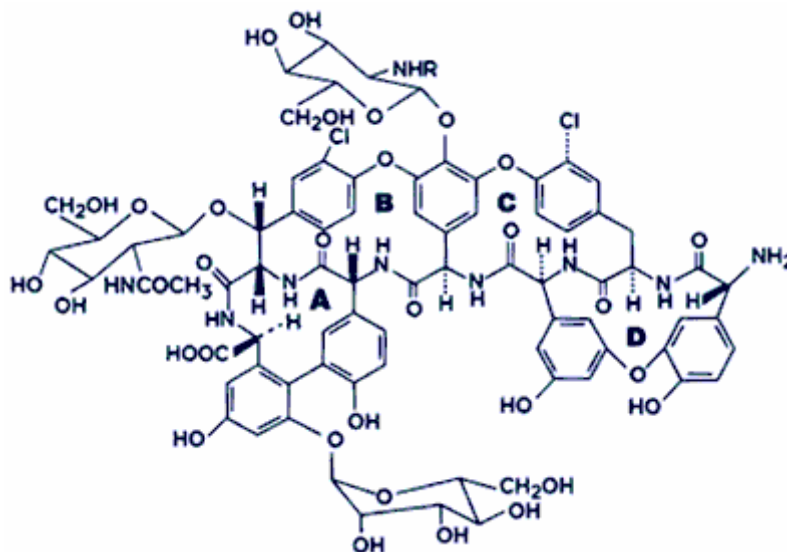


Abbildung 32: Struktur des makrozyklischen Glycopeptids Teicoplanin

Von den bis heute getesteten Antibiotika zeigte Vancomycin die breiteste Anwendbarkeit als chiraler Selektor, sowohl in „normal phase“ als auch unter „reversed phase“ Bedingungen. Teicoplanin kann ebenfalls unter allen Elutionsbedingungen nahezu gleich erfolgreich verwendet werden. Im Gegensatz zur Vancomycin-Säulen zeigte sich, dass die mit Teicoplanin belegten Säulen unter polar-organischen Bedingungen viele Anwendungsmöglichkeiten besitzen. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Natur der einzelnen

Molekülanteile des Teicoplanins, das Peptid-, Kohlenhydrat- und ionische Gruppen enthält, ist es nicht überraschend, dass die Vancomycin-Säulen unter verschiedenen Elutionsbedingungen unterschiedliche Selektivitäten zeigen. Die Trennung einer großen Zahl chiraler Verbindungen wird durch diese chiralen Säulen möglich.

2.6 Die Julia-Olefinierung^[56-62,78,79,80,88,89]

Der Schlüsselschritt der vorliegenden Arbeit ist die Verknüpfung der C1-C7-Bausteine [40] und [101] mit dem C8-C20-Baustein [118] über eine Julia-Olefinierung zum *trans*-C7-C8-Olefin [119]. In diesem Kapitel soll ein allgemeiner Überblick über die Julia-Olefinierung gegeben werden.

Das Realisieren der Verknüpfung über eine Wittig-^[81,82], Horner-Wittig-^[82c,83] oder Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion^[82c,84] konnte ausgeschlossen werden, da diese Olefinierungen im Allgemeinen hohe *Z*-Selektivitäten und keine bis sehr geringe *E*-Selektivitäten vorweisen. Die Olefinierungen nach Peterson^[85] und Johnson^[86] könnten brauchbare Alternativen zur Julia-Olefinierung bieten, aber auf diese Olefinierungsmethoden soll hier nicht näher eingegangen werden.

Die Julia-Olefinierung dient allgemein zur Darstellung von *trans*-Alkenen aus Alkylphenylsulfonen. Die klassische Julia-Olefinierung^[87] (die sogenannte Julia-Lythgoe-Olefinierung) wurde ungefähr vor 30 Jahren von den Brüdern Marc und Sylvestre Julia aus Frankreich entdeckt und später von Basil Lythgoe verbessert. Sie besteht aus drei Synthesestufen, die sehr aufwendig sind. Eine abschließende reduktive Eliminierung wird mit Natriumamalgam durchgeführt, was relativ unbequem ist. Es wurde nach einer einfacheren Alternative gesucht, die dann von Sylvestre Julia als die einstufige Julia-Olefinierung^[88] (auch als modifizierte Julia-Olefinierung oder die Eintopf-Variante bekannt) vorgestellt wurde. Diese kommt zwar ohne Quecksilber aus, ist aber nur auf basenresistente Aldehyde anwendbar. Die neueste Variante der Julia-Olefinierung ist die Julia-Kocienski-Olefinierung^[56-62,89], die auf alle Typen von Aldehyden angewendet werden kann.

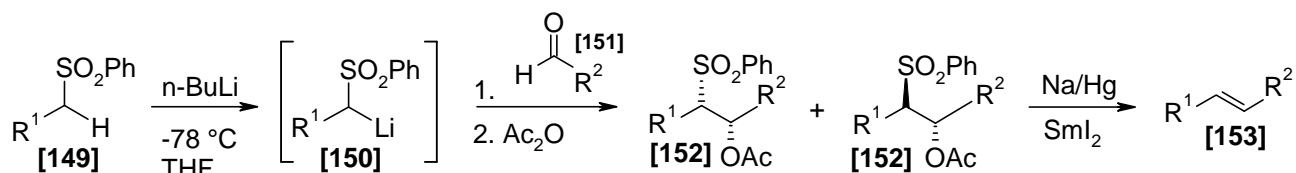
Seit ihrer Entdeckung wird die Julia-Olefinierung erfolgreich in vielen konvergenten Totalsynthesen von Naturstoffen eingesetzt.

2.6.1 Die klassische Julia-Olefinierung (Julia-Lythgoe-Olefinierung)

Die klassische Variante der Julia-Olefinierung, die allgemein auch als (Marc)-Julia-Lythgoe-Olefinierung bekannt ist, ist relativ mühselig, da es sich um eine mehrstufige Reaktion

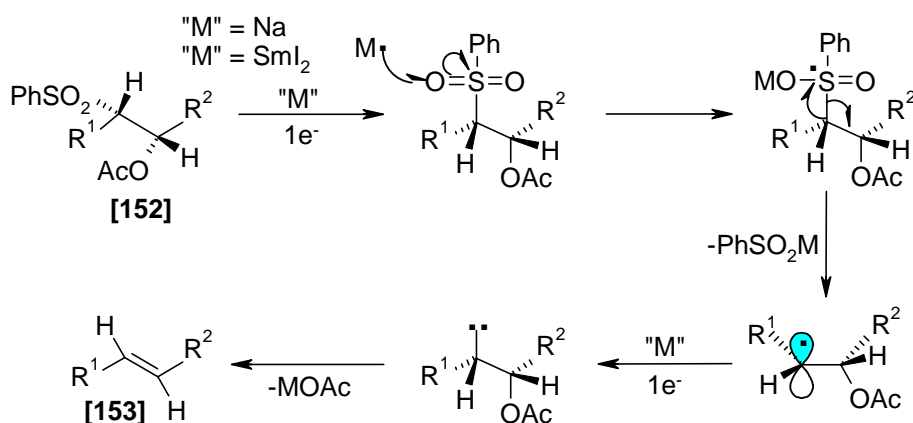
handelt. Olefinierungen über die klassische Julia-Olefinierung sind relativ unhandlich und erfordern typischer Weise vier unterschiedliche Syntheseoperationen (Schema 24): Deprotonierung von einem Alkylphenylsulfon **[149]** mit Butyllithium in α -Stellung zum Schwefel, Addition des so gebildeten Anions **[150]** an den Aldehyd **[151]**, Acetylierung des resultierenden β -Alkoxy sulfons und die abschließende reduktive Eliminierung mit Natriumamalgam, was dann bevorzugt zum *trans*-Alken **[153]** führt.

Da die Addition der lithiumorganischen Verbindung an den Aldehyd **[151]** unselektiv ist, entsteht zunächst ein Gemisch aus *syn*- und *anti*-konfigurierten Produkten. Die abschließende reduktive Eliminierung mit Natriumamalgam führt jedoch in beiden Fällen bevorzugt zum *trans*-Alken **[153]**. Somit wird die Stereoselektivität der Olefinierung erst im letzten Schritt festgelegt (Schema 24).



Schema 24: Reaktionsgleichung einer klassischen Julia-Olefinierung

Ursprünglich wurde für die reduktive Eliminierung mit Na/Hg der in Schema 25 dargestellte Mechanismus angenommen. Doch Keck *et al.*^[90] führten 1995 Reaktionen mit deuteriummarkierten Methanol als Lösungsmittel durch und fanden heraus, dass in Reaktionen mit Natrium-Amalgam Deuterium eingebaut wird. In den Reaktionen mit SmI_2 wurde hingegen kein Deuterium eingebaut. D.h., dass der postulierte Mechanismus für die reduktive Eliminierung mit SmI_2 gültig ist und nicht für die Na/Hg-Eliminierung.

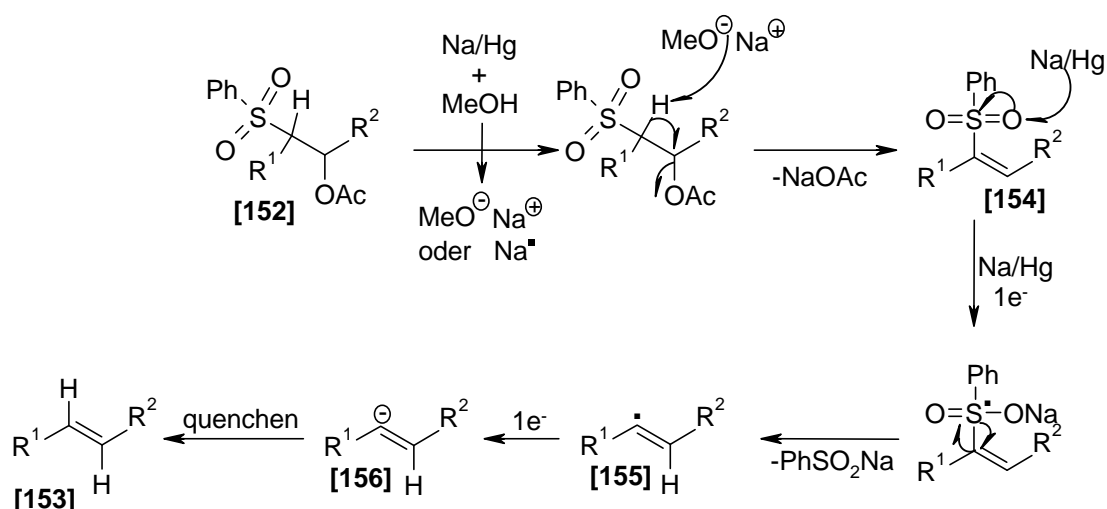


Schema 25: Der ursprünglich vorgeschlagene Mechanismus der klassischen Julia-Olefinierung

Nach den oben angeführten Ergebnissen schlagen Keck *et al.*^[90] den folgenden Mechanismus für die Julia-Lythgoe-Olefinierung mit Natrium-Amalgam vor (Schema 26).

Als erstes wird das Acetoxysulfon **[152]** mit NaOMe deprotoniert und das Vinylsulfon **[154]** erhalten. Danach wird das Vinylsulfon **[154]** zum Vinylradikal **[155]** reduziert. Das so erhaltene Intermediat wird dann weiter zum Vinylianion **[156]** mit Natrium als Gegenion reduziert. Nach Quenchen der Reaktion wird das Olefin **[153]** erhalten.

Da das Vinylradikal **[155]** als *cis*- und *trans*-Radikal vorliegt, diese equilibrieren können und das *trans*-Radikal stabiler ist, führen beide diastereomeren Acetoxysulfone selektiv dann bevorzugt zum *trans*-Produkt.



Schema 26: Alternativer Mechanismus der reduktiven Eliminierung mit Na/Hg

Die klassische Julia-Olefinierung ist generell hoch stereoselektiv, d. h. es werden meistens *trans*-Alkene **[153]** gebildet. Der Anteil der *E*-Alkene kann durch stärkere Kettenverzweigungsgrade der Reste R¹ und R² erhöht werden.

Die relativ geringe Toleranz gegenüber reduktionsempfindlichen, funktionellen Gruppen kann in der klassischen Julia-Olefinierung als ein großer Nachteil angesehen werden.

2.6.2 Die modifizierte Julia-Olefinierung

Mittlerweile hat sich die einstufige Variante (Eintopf-Verfahren) nach Sylvestre Julia zur besseren Variante als die klassische Julia-Olefinierung entwickelt. Bei dieser als modifizierte Julia-Olefinierung bekannten Reaktion wird das Phenylsulfon aus der klassischen Julia-Olefinierung durch Heteroarylsulfone ersetzt und kann auf Aldehyde jeglicher Art angewendet werden.

Eine einfache Darstellung von Alkenen aus **BT**-Sulfonen [157] mit Aldehyden gelingt in einem Schritt. Eine hohe *E/Z*-Selektivität lässt sich durch geeignete Wahl an Base, Lösungsmittel und dem heterocyclischen Rest relativ gut steuern.

2.6.2.1 Heterocyclische Sulfone für die Alkensynthese

Für die Alkensynthese *via* modifizierte Julia-Olefinierung wurden in der Literatur vier verschiedene aktivierende heterocyclische Reste beschrieben, die jeweils unterschiedliche nützliche Stereoselektivitäten besitzen. Speziell handelt es sich um die Reste Benzothiazol-2-yl (**BT** [157]), Pyridin-2-yl (**PYR** [158]), 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl (**PT** [159]) und 1-*tert*-Butyl-1*H*-tetrazol-5-yl (**TBT** [160]) (Abbildung 33).

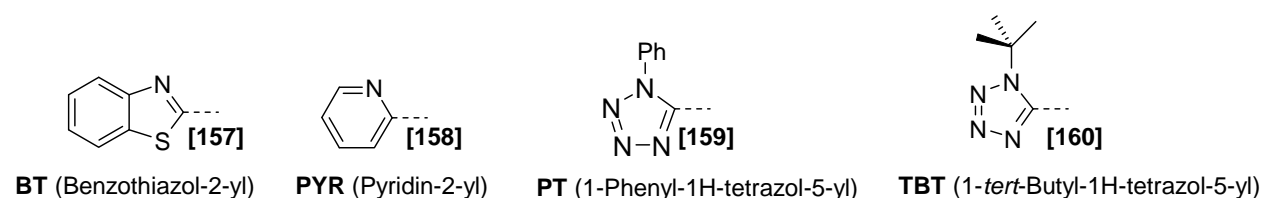


Abbildung 33: Heteroarylreste für die modifizierte Julia-Olefinierung

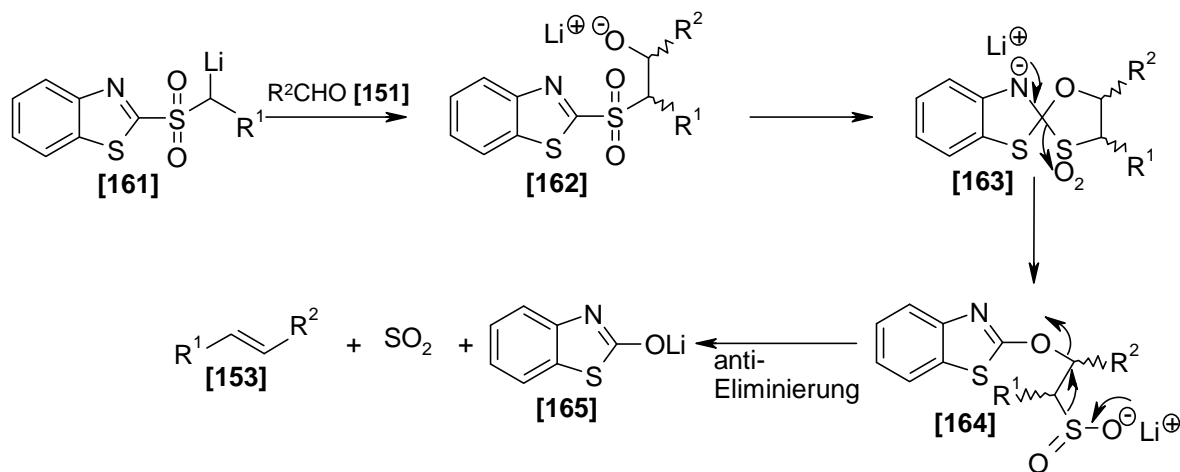
Es wurden noch diverse andere Typen von Heteroarylsulfonen beschrieben, die in der modifizierten Julia-Olefinierung genutzt wurden. Bei den alternativen Sulfonen handelt es sich speziell um Pyrimidin-2-yl^[91], 1-Methylimidazol-2-yl, Benzimidazol-2-yl^[92], 1-Methylbenzimidazol-2-yl^[92] und 4-Methyl-1,2,4-triazol-3-yl und Isoquinolin-1-yl. Auf diese Sulfone soll hier nicht näher eingegangen werden.

Die vier häufig benutzten Heteroarylsulfone (Abbildung 33) sollen im Folgenden näher beschrieben werden.

2.6.2.2 Allgemeiner Mechanismus der modifizierten Julia-Olefinierung

Die Reaktionssequenz der modifizierten Olefinierungsvariante wird wie bei der klassischen Julia-Olefinierung durch eine Deprotonierung an der α -Position zum Sulfon eingeleitet. Es entsteht das Lithiumsalz des Heteroarylsulfons [161], welches sich bei Zugabe des Aldehyds [152] zum sehr instabilen β -Alkoxysulfon [162] addiert. Die Akzeptorposition im Heteroaromaten ermöglicht dann den Ringschluss zum Spirocyclus [163]. Durch Smiles-Umlagerung^[93] (über den Spirocyclus [163]) wird das Li-Sulfinat [164] erzeugt, welches dann durch

eine spontane *anti*-Eliminierung unter Abspaltung von Schwefeldioxid und Lithiumbenzothiazol-2-olat [165] von Li-Sulfinat [164] zum resultierenden *E*-Alken [153] abreagiert (Schema 27).



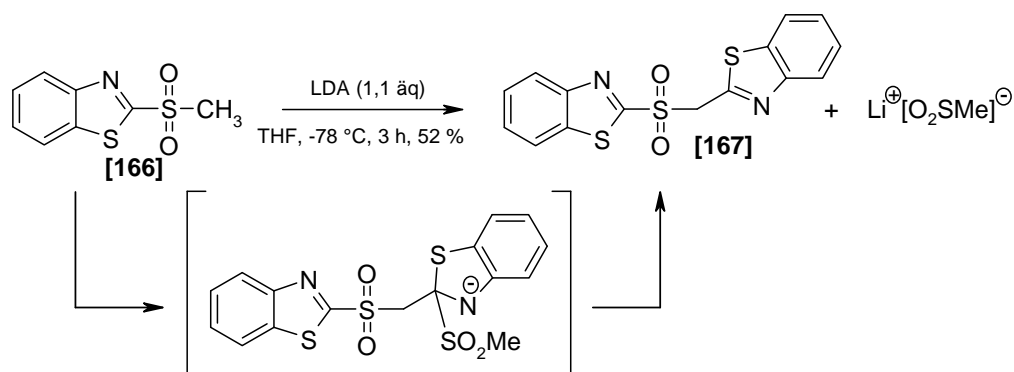
Schema 27: Die modifizierte Julia-Olefinierung

2.6.2.3 BT-Sulfone

Die **BT-Sulfone** [157] sind die am Meisten erforschten Reaktanden für die modifizierte Julia-Olefinierung^[58-60,92,94,95,96]. Sie bieten mehrere Eigenschaften, die für diese Reaktion von besonderem Interesse sind. Diese sollen im Folgenden nun näher erläutert werden.

2.6.2.3.1 Probleme bei der Julia-Olefinierung (ipso-Substitution)

Da **BT-Sulfone** [157] besonders gegen nukleophile Angriffe am C2-Kohlenstoffatom anfällig sind, beteiligen sie sich leicht an Reaktionen, die eine *ipso*-Substitution mit Verlust der Sulfinat-Abgangsgruppe zur Folge haben. Die Deprotonierung muss deshalb mit einer nicht nukleophilen Base wie z. B. dem LDA (Lithiumdiisopropylamid) erfolgen, damit die *ipso*-Substitution unterdrückt werden kann. Die Donor-Akzeptor-Eigenschaft der metallierten **BT-Sulfone** kann zur Eigenkondensation führen, was ein großes Problem bei sterisch ungehinderten Sulfonen wie z. B. dem Methyl-**BT-Sulfon** [166] (Schema 28) darstellt. Das Methyl-**BT-Sulfon** [166] ergibt mit LDA bei tiefen Temperaturen das Addukt [167] mit einer Ausbeute von 52%^[91] und das Ausgangsmaterial [166] mit einer Ausbeute von 48%^[56]. Eine Veränderung der Reihenfolge der Reaktandenzugabe, die Zugabe des **BT-Sulfons** zum Aldehyd, unterdrückt dieses Reaktionsverhalten auch nicht.



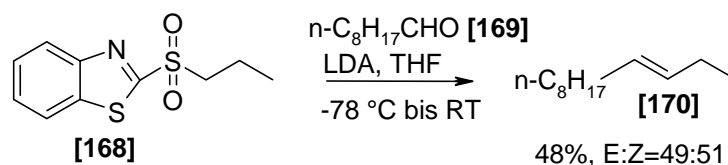
Schema 28: ipso-Substitution / Eigenkondensation bei BT-Sulfonen [160]

Es konnte noch gezeigt werden, dass **BT-Sulfone [157]** mit einer gesättigten Kette auch *ipso*-Substitutionen eingehen wie **[166]**^[56]. Dieses Verhalten wurde bei **PYR-Sulfonen [158]** nicht beobachtet^[56].

Olefinierungsreaktionen mit **BT-Sulfonen [157]** führt man am Besten unter den sog. „Barbier-Bedingungen“^[79] durch, weil so die Nebenreaktion, die sog. *ipso*-Substitution, unterdrückt werden kann. Die Base wird zu der vorgelegten Mischung aus Sulfon und Aldehyd gegeben, so dass das Sulfon *in situ* deprotoniert und somit eine Konkurrenzreaktion zwischen anschließender Addition des Aldehyds und der Eigenkondensation stattfindet.

2.6.2.3.2 Lösungsmittelabhängigkeit

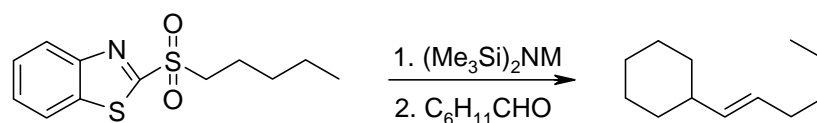
Der stereochemische Reaktionsverlauf der modifizierten Julia-Olefinierung mit **BT-Sulfonen [157]** ist substratkontrolliert, aber auch die Reaktionsbedingungen üben einen gewissen Einfluß aus. Folgende Reaktion wurde unter Barbier-Bedingungen in THF mit LDA durchgeführt.



Schema 29: Eine modifizierte Julia-Olefinierung mit BT-Sulfonen

Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen reagieren einfache Alkylsulfone **[168]** mit gesättigten aliphatischen Aldehyden **[169]** zu nichtkonjugierten 1,2-disubstituierten Alkenen **[170]** mit schwacher bzw. keiner Stereoselektivität. Weiterführende Studien haben gezeigt,

dass die Selektivität bei solchen Reaktionen sehr stark von der Polarität des Lösungsmittels abhängig sein kann, wie folgende Tabelle zeigt:



Schema 30: Eine Beispielreaktion zur Abhängigkeit von der Lösungsmittelpolarität

| | E:Z | E:Z | E:Z | E:Z |
|----|--------|-------------------|-------|-------|
| M | Toluol | Et ₂ O | THF | DME |
| Li | 50:50 | 49:51 | 66:34 | 70:30 |
| Na | 54:46 | 50:50 | 62:38 | 75:25 |
| K | 54:46 | 51:49 | 54:46 | 76:24 |

Tabelle 1: Lösungsmittel und Baseneffekte bei der Beispielreaktion

In Tabelle 1 werden am Beispiel der Reaktion von Schema 30 die *E/Z*-Selektivität und die Ausbeuten in Abhängigkeit von diversen Lösungsmitteln gezeigt. Das Sulfon wurde zuerst mit verschiedenen Basen deprotoniert und anschließend mit dem Aldehyd umgesetzt. Polare Lösungsmittel wie DME begünstigen die *E*-Selektivität, unpolare Lösungsmittel wie Toluol verursachen dagegen eher unselektive Reaktionen.

Das Gegenion der jeweils benutzten Base scheint hier keine Rolle zu spielen, was jedoch kein allgemein gültiges Phänomen darstellt.

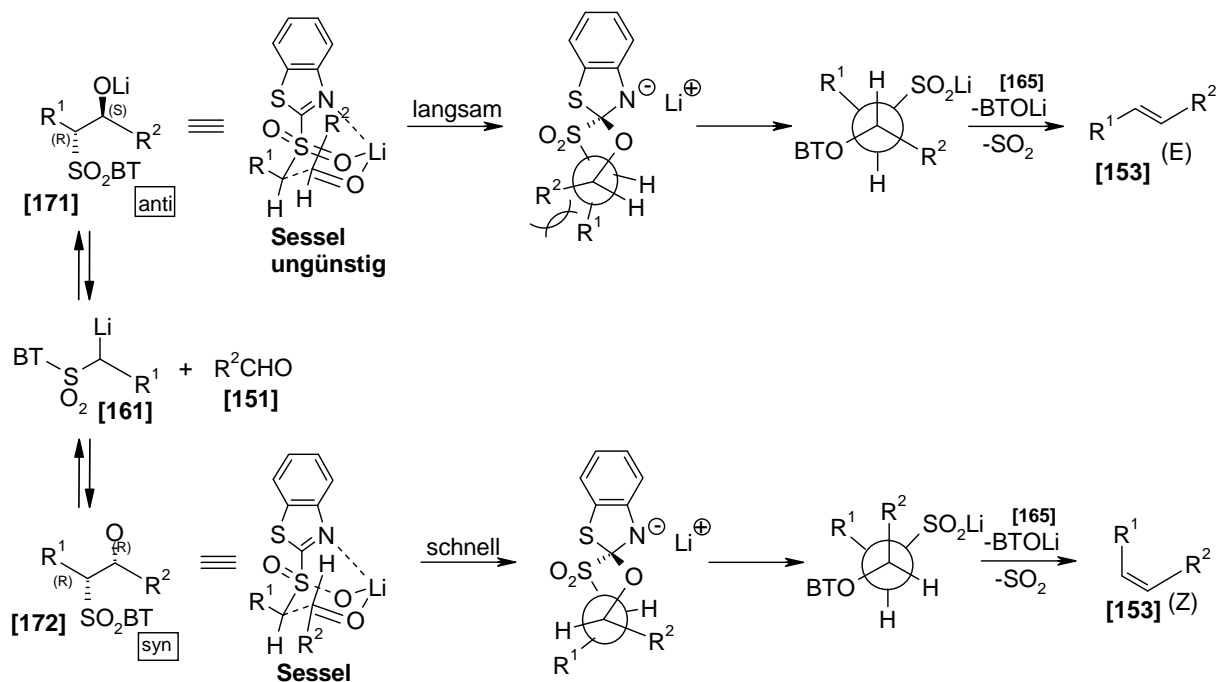
2.6.2.3.3 Vermuteter Mechanismus der modifizierten Julia-Olefinierung mit BT-Sulfonen

Untersuchungen der basischen Eliminierung an einfachen β -Hydroxy-benzothiazol-2-yl-sulfonen haben ergeben, dass β -Alkoxy-benzothiazol-2-yl-sulfone stereospezifisch über eine antiperiplanare Anordnung im letzten Eliminierungsschritt zu Olefinen zerfallen.

Das *anti*-Diastereomer [171] ergibt dabei ein (*E*)-Alken [153] und das *syn*-Diastereomer [172] ein (*Z*)-Alken [153]. Über diesen Mechanismus lässt sich auch die enttäuschende Stereoselektivität in den beiden obigen Reaktionen erklären. Ausschlaggebend ist die geringe Diastereoselektivität im vorausgehenden nukleophilen Angriff vom Sulfon-substituierten

Carbanion auf den Aldehyd [151]. Die *E*:*Z*-Verhältnisse der Olefinprodukte spiegeln das *syn*:*anti*-Verhältnis des intermediären β -Alkoxy sulfons wieder (Schema 31).

BT-Julia-Olefine werden hauptsächlich mit ungesättigten oder aromatischen Aldehyden zur Reaktion gebracht um *E*-Olefine zu erzeugen.



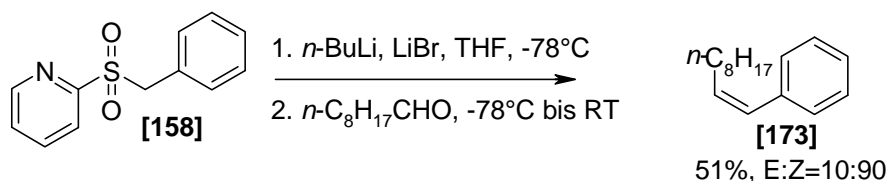
Schema 31: Vermuteter Mechanismus der modifizierten Julia-Olefinierung

2.6.2.3.4 PYR-Sulfone

In diesem Kapitel sollen die Eigenschaften der **PYR**-Sulfone [158] dargestellt werden. Ein Vergleich erfolgt hierbei immer mit den besser erforschten **BT**-Sulfonen [157].

Bei den **PYR**-Sulfonen [158] werden keine *ipso*-Substitutionen beobachtet, da sie im Allgemeinen weniger anfällig als analoge **BT**-Sulfone [157] sind. Derivate der **PYR**-Sulfone [158] können relativ einfach mit *n*-BuLi schon bei niedrigen Temperaturen deprotoniert werden. Der Mangel an Elektrophilie des Pyridinylnukleophils führt zu einer exzellenten Stabilität der deprotonierten **PYR**-Sulfone [158]. Charette *et al.*^[92] haben von metallierten **PYR**-Sulfonen [158] berichtet, dass sie sogar bis zu fünf Minuten bei Raumtemperatur stabil sind. **PYR**-Sulfone [158] haben geringere Ausbeuten an Alkenen in Reaktionen mit Aldehyden zeigen aber generell eine erhöhte *Z*-Selektivität als vergleichbare **BT**-Sulfone [157]. Dies wird auf die erhöhte Stabilität der metallierten **PYR**-Sulfone [158] zurückgeführt.

Ein β,γ -ungesättigtes **PYR**-Sulfon **[158]** ergibt eine höhere *cis*-Selektivität in Reaktionen mit Aldehyden als ein entsprechendes **BT**-Sulfon **[157]**^[56,78]. Anhand der Beispielreaktion (Schema 32) wird deutlich, dass das **PYR**-Sulfon **[158]** eine höhere *cis*-Selektivität (*E:Z*=10/90) und auch eine geringere Ausbeute (51%) an **[173]** ergibt.



Schema 32: Erhöhte *cis*-Selektivität bei **PYR**-Sulfonen **[158]**

Eine geeignete Erklärung kann die Eigenschaft von β -alkoxy **PYR**-Sulfonen **[158]** sein, die unter den gegebenen Bedingungen eine sehr langsame Smiles-Umlagerung eingehen. Dies allerdings erhöht die Chance zur diastereoselektiven Equilibrierung der Intermediate über den gleichen Fragmentierungs-/Additionsmechanismus wie bei den **BT**-Sulfonen **[157]**, was dann die Entstehung von (*Z*)-Alkenen **[153]** begünstigt.

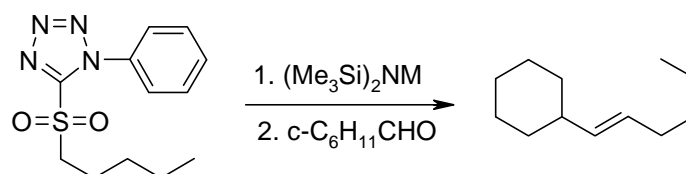
Die modifizierte Julia-Olefinierung mit **PYR**-Sulfonen **[158]** bietet somit eine Alternative zu den *cis*-selektiven Olefinierungen. Auch die Besonderheit, dass diese Variante mit den **PYR**-Sulfonen **[158]** bei Raumtemperatur durchgeführt wird, ist sehr eindrucksvoll. Allerdings muss sich diese Variante der modifizierten Julia-Olefinierung in vielen Reaktionen erst bewähren, damit sie zukünftig Verwendung in der Olefinsynthese findet.

2.6.2.3.5 PT-Sulfone oder die Julia-Kocienski-Olefinierung

Die **PT**-Sulfone **[159]** wurden Ende der neunziger Jahre von P. J. Kocienski *et al.*^[59,60] für die modifizierte Julia-Olefinierung entwickelt (auch bekannt als Julia-Kocienski-Olefinierung). **PT**-Sulfone **[159]** bieten gegenüber **BT**-Sulfonen **[157]** in vielen Fällen eine teilweise bessere *E*-Selektivität als vergleichbare **BT**-Sulfonen **[157]**. Diese Variante der modifizierten Julia-Olefinierung bietet auch in Abwesenheit von elektronischen und sterischen Faktoren hervorragende *E*-Selektivität. Die Neigung zur Eigenkondensation ist bei den **PT**-Sulfonen **[159]** sehr gering, d.h. sie können zuerst mit der Base deprotoniert und anschließend mit dem jeweiligen Aldehyd zur Reaktion gebracht werden. Diese recht milden Reaktionsbedingungen ermöglichen somit auch Umsetzungen mit basenempfindlichen Aldehyden.

2.6.2.3.5.1 Lösungsmittelabgängigkeit

Die *trans*-Selektivität von PT-Sulfonen [159] erhöht sich mit steigender Polarität des Lösungsmittels und mit steigender Elektropositivität des Basengegenions in Reaktionen mit einfachen nichtkonjugierten 1,2-disubstituierten Alkenen (Tabelle 2). Aus der Beispielreaktion (Schema 33) und der Tabelle 2 wird ersichtlich, dass eine Kombination aus DME als Lösungsmittel und Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDs) als Base optimale Bedingungen zur Synthese von einfachen *trans*-Alkenen bieten.



Schema 33: Eine Beispielreaktion zur Lösungsmittelpolarität

| <i>E:Z</i> | Toluol | Et ₂ O | THF | DME |
|------------|--------|-------------------|-------|-------|
| M | | | | |
| Li | 51:49 | 61:39 | 69:31 | 72:28 |
| Na | 65:35 | 65:35 | 73:27 | 89:11 |
| K | 77:23 | 89:11 | 97:3 | 99:1 |

Tabelle 2: Lösungsmittel und Baseneffekte bei der Beispielreaktion

Die Stereoselektivität bei der Julia-Kocienski-Olefinierung ist im Gegensatz zur klassischen Julia-Olefinierung nicht vom Grad der Kettenverzweigung abhängig. Durch Abbildung 34 wird diese Tatsache nochmals deutlich gemacht.

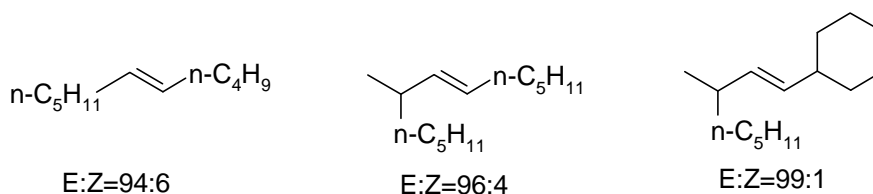


Abbildung 34: Unabgängigkeit der Stereoselektivität von der Kettenverzweigung bei PT-Sulfonen

Die Abhängigkeit vom Basengegenion ist über die Bildung von Chelaten zu erklären. Lithiumkationen komplexieren das β -Alkoxyintermediat, so dass der Aldehydsauerstoff bei

der Addition nach innen zeigt. Dies führt zu *syn*- β -Alkoxy-Sulfonen [175], die dann stereoselektiv zu *cis*-Alkenen [153] zerfallen können. Durch unpolare Lösungsmittel wird dieser Effekt noch unterstützt, da das Lösungsmittel den Sauerstoff solvatisieren kann.

Bei Kalium als Basengegenion findet keine Komplexbildung wie oben statt. Allerdings kann durch polare Lösungsmittel der Aldehydsauerstoff solvatisiert und nach außen gedreht werden. Dies führt dann zu *anti*- β -Alkoxy-Sulfonen [175'], die stereoselektiv zu *trans*-Alkenen [153] reagieren.

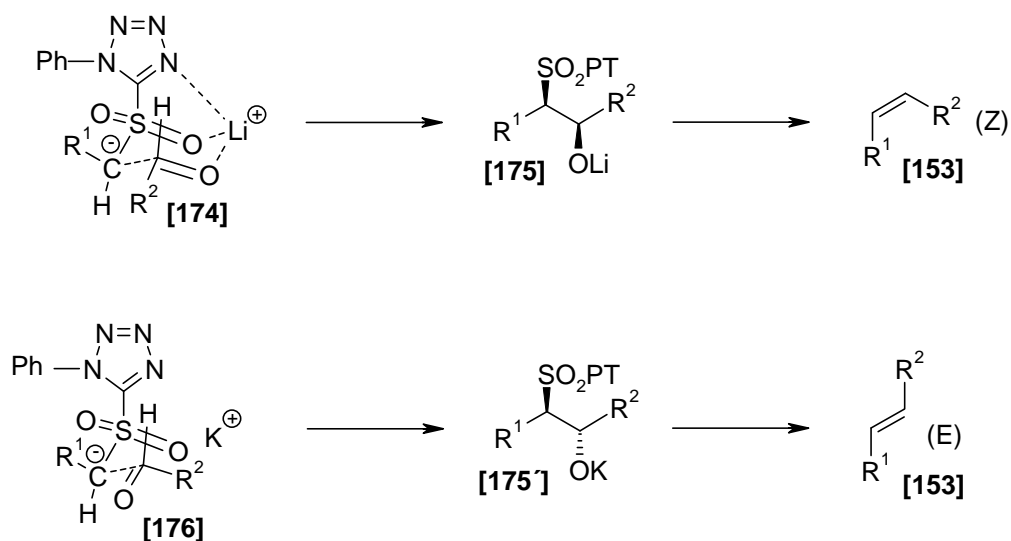


Abbildung 35: Stereokontrolle durch Lösungsmittel- und Gegenionenwahl

Neueste experimentelle Untersuchungen zur Stereoselektivität von β -Alkoxy-PT-Sulfonen haben ergeben, dass die oben erwähnte *trans*-Selektivität das Resultat einer kinetisch kontrollierten diastereoselektiven Addition von einfachen Alkyl-PT-Sulfonen an nicht-konjugierte Aldehyde zu *anti*- β -Alkoxy-Sulfonen [175'] führen, sofern dies nicht durch oben beschriebene Lösungsmittel- und Basengegenioneneffekte aufgehoben wird.

2.6.2.3.6 TBT-Sulfone

Metallierte PT-Sulfone [159] sind im Allgemeinen stabiler als die analogen metallierten BT-Sulfone [157]. Durch die Anwesenheit des Phenyl-Ringes ist das elektrophile schwefeltragende Kohlenstoffatom sterisch vor nukleophilen Angriffen abgeschirmt. Wenn aber der Phenyl-Rest durch eine sterisch noch anspruchsvollere Gruppe, der *tert*-Butyl-Gruppe ersetzt wird, wird die Stabilität des deprotonierten Sulfons noch stärker erhöht. Das bedeutet, dass

auch die **TBT**-Sulfone **[160]** wie die **PYR**-Sulfone **[158]** eine relativ hohe *cis*-Selektivität vorweisen.

In Abbildung 36 ist ein Vergleich von einigen *n*-Butylheteroarylsulfonen unter Standardbedingungen wiedergegeben. Die Sulfone wurden deprotoniert und zwei Stunden später der übrig gebliebene Rest wieder hydrolysiert. Eigenkondensation ist wahrscheinlich für diese Ergebnisse verantwortlich.

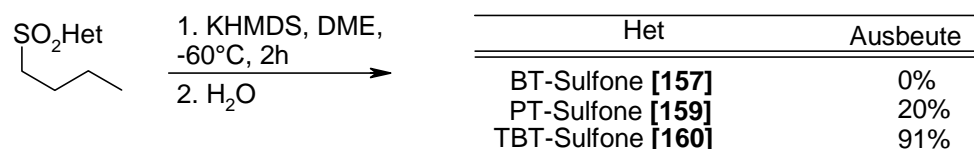
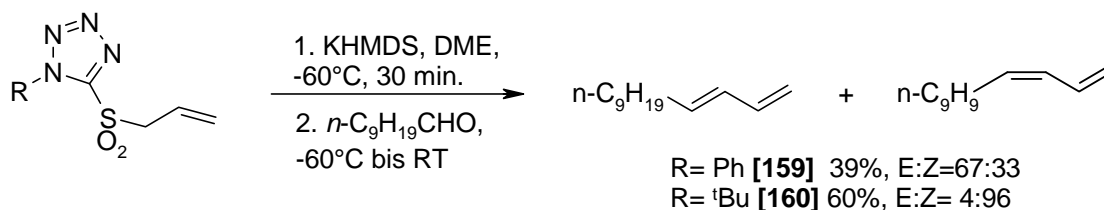


Abbildung 36: Stabilitätsvergleich deprotonierter Heteroarylsulfone

Schema 34 zeigt die Synthese von nichtkonjugierten 1,2-disubstituierten Alkenen mit **TBT**-Sulfonen **[160]** und mit analogen **PT**-Sulfonen **[159]**. Metallierte allylische oder benzyllische **TBT**-Sulfone **[160]** kondensieren mit Aldehyden zu konjugierten 1,2-disubstituierten (*Z*)-Alkenen mit einer sehr guten Stereoselektivität (*E*:*Z* = 4:96). Zum Vergleich wird hier mit **PT**-Sulfonen **[159]** eine umgekehrte Stereoselektivität (*E*:*Z* = 67:33) erhalten.



Schema 34: Vergleich von β,γ -ungesättigten Sulfonen

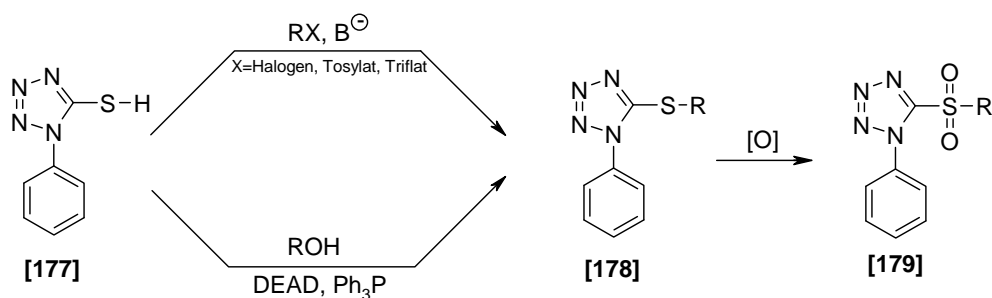
Der sterisch anspruchsvolle *tert*-Butyl-Rest unterstützt hierbei wahrscheinlich den Ausgleich zwischen den intermädären *syn*- und *anti*- β -Alkoxysulfonen durch Erhöhung der Energiebarriere bei der Umlagerung, so dass wenn die Fragmentierung möglich ist, eine hohe *cis*-Selektivität erreicht wird.

Auch diese modifizierte Julia-Olefinierung mit **TBT**-Sulfonen **[160]** bietet eine Alternative zu den *cis*-selektiven Olefinierungen. Eine Besonderheit, die diese Variante bietet, ist die Tatsache, dass die **TBT**-Sulfone **[160]** bei Raumtemperatur noch stabiler als die **PYR**-Sulfone **[158]** sind. Auch diese Variante der modifizierten Julia-Olefinierung muss sich erst in vielen Reaktionen bewähren, damit sie zukünftig Verwendung in der Olefinsynthese findet.

2.6.3 Die Synthese der Sulfone

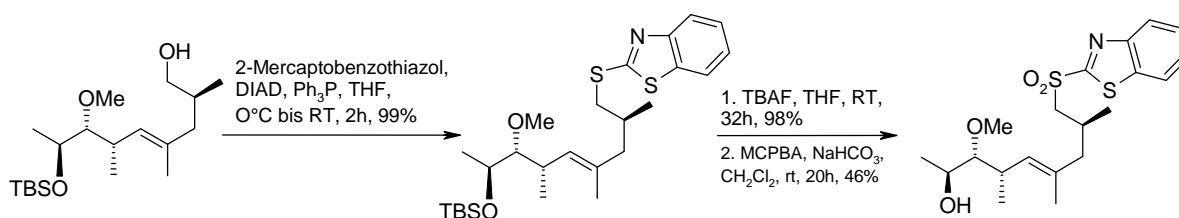
Eine Julia-Olefinierung nach der klassischen oder der modifizierten Variante kann nur durchgeführt werden, wenn heterocyclische Sulfone [179] leicht zugänglich sind. Diese intermediären heterocyclischen Sulfone [179] werden typischerweise durch eine zweistufige S-Alkylierungs-/S-Oxidations-Sequenz aus den entsprechenden Thiolen [177] hergestellt. Die Heteroarylthiol-Ausgangsstoffe [177] sind als billige, geruchlose Feststoffe kommerziell erhältlich.

Die Alkylierung des Thiols [177] kann auf zwei verschiedenen Wegen erreicht werden. Der erste Weg ist eine klassische Umsetzung mit Alkylhalogeniden unter basischen Bedingungen. Der alternative zweite Weg verläuft über eine Mitsunobu-Reaktion zwischen einem aliphatischen Alkohol und den Heteroarylthiol.



Schema 35: Synthese der Sulfone

Die Mitsunobu-Reaktion wurde schon in vielen Totalsynthesen sehr weit verbreitet angewendet, da die Reaktion unter sehr milden Bedingungen und in guten Ausbeuten abläuft (Schema 36).

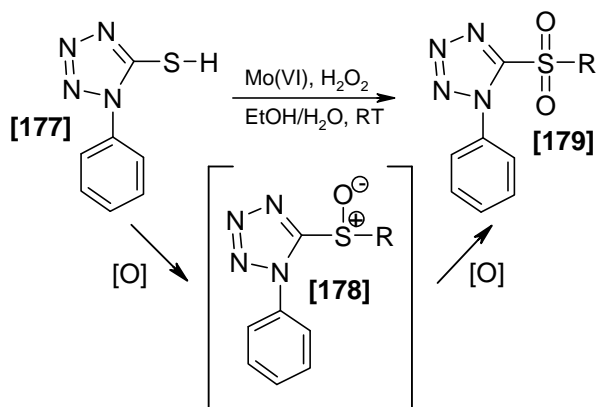


Schema 36: Beispiel einer Mitsunobu-Reaktion in einer Synthese

Kocienski *et al.*^[97] haben in einem ihrer Totalsynthesen die Mitsunobu-Reaktion zur Herstellung des intermediären Heteroarylsulfons benutzt. Unter den bekannten Mitsunobu-Reaktionsbedingungen haben sie das Addukt mit 2-Mercaptobenzothiazol, DIAD und

Triphenylphosphin in THF umgesetzt. Der so erhaltene Thioether kann dann mit MCPBA zum BT-Sulfon oxidiert und der modifizierten Julia-Olefinierung unterzogen werden (Schema 36).

Die Oxidation des Thioethers [177] zum Sulfon [179] kann je nach Bedarf mit Peroxiden (z.B. MCPBA-Nebenreaktionen zu Epoxiden sind bei ungesättigten Verbindungen möglich) oder chemoselektiv mit H_2O_2 unter Ammoniumpolymolybdat-Katalyse ($(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) durchgeführt werden. Auch Oxidationsmittel wie Oxon[®][60], Peroxoessigsäure^[98], Monoperoxophthalsäure, Kaliumpermanganat^[99] sowie Natriumperchlorat werden hier eingesetzt.



Schema 37: Oxidation von Sulfid [177] zum Sulfon [179] über Sulfoxid [178]

Bei der Oxidation ist allgemein zu beachten, dass zunächst eine Oxidation vom Thioether [177] zum entsprechenden Sulfoxid [178] erfolgt und erst anschließend eine Oxidation zum gewünschten Sulfon [179]. Dies kann auch leicht zu Produktgemischen führen, wenn die Umsetzung zu früh abgebrochen wird.

2.7 Betrachtung einzelner Syntheseschritte

2.7.1 Synthese der C1-C7-Bausteine

2.7.1.1 Synthese der Aldehyde

Die Darstellung der C1-C7-Fragmente erfolgte jeweils über sechs Schritte in Anlehnung an die Literatur, die von der Schering AG entwickelt wurde. Hier war es besonders wichtig die Höhe der Ausbeuten gerade der letzten Stufen zu optimieren, da die Schering-Sequenz hier erhebliche Ausbeutenverluste aufwies.

Die Synthese startet mit 2-Desoxy-D-ribose [92], welche unter Standard-Bedingungen mittels Wittig-Reaktion mit dem stabilisierten Ylid um C2 verlängert wird^[100]. Es wurde vorzugsweise das *E*-Olefin [93] hergestellt, welches als Rohprodukt im Anschluß hydriert wurde.

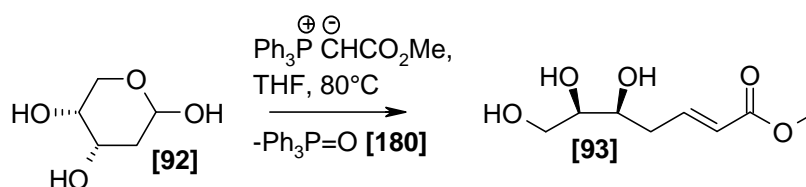
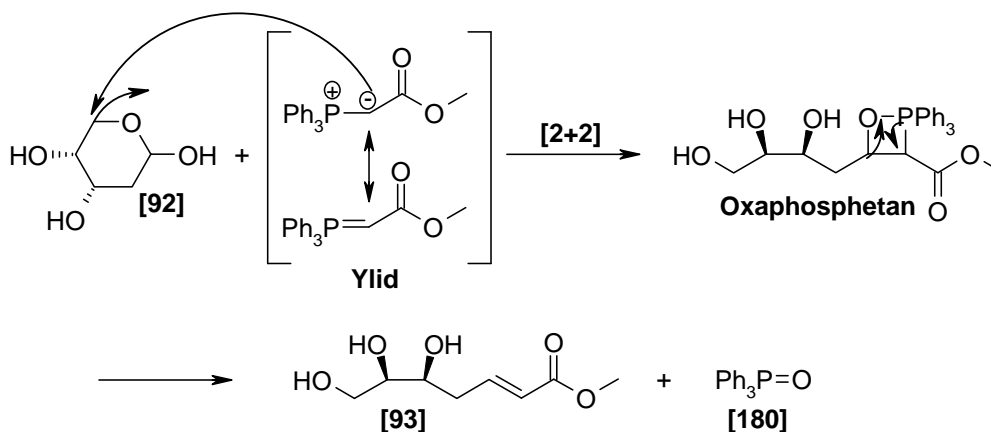


Abbildung 37: Wittig- Reaktion

Die Reaktion zum Olefin [93] wird allgemein durch eine 2+2-Cycloaddition des Ylens an den Aldehyd eingeleitet. Nach Durchlaufen eines planaren Übergangszustands mit maximalen Abständen der Substituenten erhält man ein *trans*-Oxaphosphetan, welches nach Cycloreversion in Triphenylphosphinoxid [180] und das *trans*-Olefin [93] zerfällt. Die Triebkraft der Reaktion ist die Ausbildung der sehr starken Phosphor-Sauerstoff-Doppelbindung.



Schema 38: Mechanismus der Wittig-Reaktion

Bei dieser Stufe war es nicht nötig das Produkt **[93]** aufzureinigen, da das Nebenprodukt Triphenylphosphinoxid **[180]** die palladiumkatalysierte Hydrierung nicht stört. So wurde das erhaltene Rohprodukt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Für die Charakterisierung war es allerdings nötig, einen Teil des Produkts **[93]** zu reinigen, was sich als sehr schwierig herausstellte. Das Triphenylphosphinoxid **[180]** konnte nicht richtig vom Produkt **[93]** getrennt werden, obwohl die R_f -Werte von beiden recht unterschiedlich waren. Das Nebenprodukt Triphenylphosphinoxid **[180]** verteilt sich während der Operation über die ganze Säule und konnte letztendlich nur durch zweimalige Aufreinigung über die HPLC abgetrennt werden. Das sorgfältige Charakterisieren des Triols erforderte also erheblichen Aufwand und sollte deshalb, wenn möglich, vermieden werden.

Die zweite Stufe des C1-C7-Bausteins ist, wie schon erwähnt, eine palladiumkatalysierte Hydrierung. Die Reaktion gelingt, problemlos, da keine weiteren empfindlichen Gruppen zugegen sind.

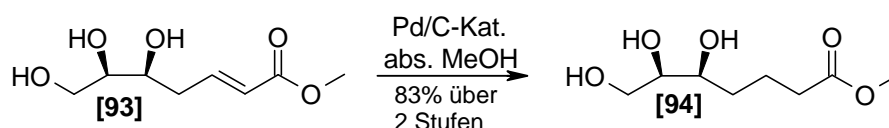
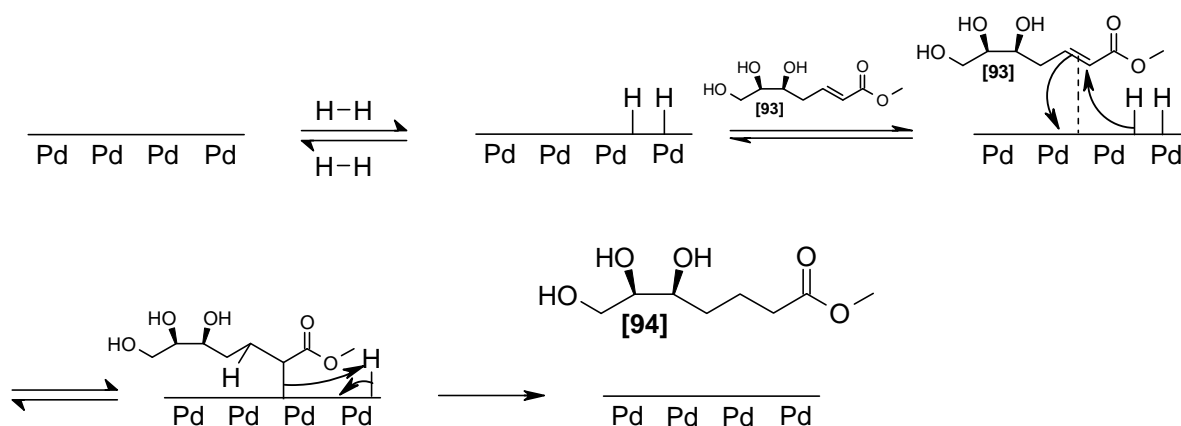


Abbildung 38: Palladiumkatalysierte Hydrierung

Die Hydrierung findet bei Raumtemperatur statt, wenn man als Katalysator Palladium (dispergiert auf Aktivkohle, Pd/C) zusetzt. Die Aufgabe des Katalysators liegt im Wesentlichen in der Aktivierung des Wasserstoffes durch die Bildung des Metall-gebundenen quasi atomaren Wasserstoffes auf der Katalysator-Oberfläche. Als Lösungsmittel wird bei dieser Hydrierung Methanol verwendet.



Schema 39: Mechanismus der katalytischen Hydrierung mit Palladium auf Kohle

Die Durchführung und Handhabung der Hydrierung gelang problemlos, es wird kein Autoklav benötigt. Die Reaktion wurde in einem Schlenckkolben durchgeführt. Nach Lösen des Olefins in abs. Methanol und Zugabe des Katalysators wurde der Kolben evakuiert und mit einem Wasserstoff-Ballon belüftet. Diese Operation wurde zweimal wiederholt und die Reaktion mit leichtem Wasserstoff-Überdruck bei Raumtemperatur 48 Stunden weitergerührt. Analog zur vorherigen Stufe war auch hier die Aufreinigung zur Charakterisierung des Trihydroxyheptansäuremethylesters **[94]** problematisch. Die endgültige Reinigung gelang erst nach etlichen säulenchromatographischen Reinigungen über die HPLC. Da allerdings das Triol roh in die nächste Stufe eingesetzt werden kann, wurde hier nur ein Teil des Triols zur Charakterisierung gereinigt.

Als nächstes wird zur Differenzierung der drei OH-Gruppen die primäre zunächst als Tritylether geschützt. Das rohe Triol wird dazu in Pyridin gelöst und in Gegenwart von DMAP mit Tritylchlorid umgesetzt. Unter diesen Bedingungen wird die primäre OH-Gruppe selektiv geschützt, man erhält den Tritylether **[95]** in 32% Ausbeute. Unter den schwach basischen Reaktionsbedingungen bildet sich als Konkurrenzprodukt auch das δ -Valerolacton **[98]** in 52% Ausbeute. Offenbar fördert der eingestellte pH-Wert die Cyclisierung. Trotz des sehr ähnlichen R_f -Werts gelingt die Trennung mittels Säulenchromatographie, so dass beide Produkte zweifelsfrei zu charakterisieren sind. Die Verhältnisse Lacton/Ester unterliegen in den Reaktionen starken Schwankungen und hängen offenbar von den jeweils exakten Reaktionsbedingungen, sowie der Aufarbeitung ab. Da sowohl Ester **[95]** als auch Lacton **[98]** für die weitere Synthese geeignete Bausteine darstellen, wird mit beiden Derivaten weiter gearbeitet.

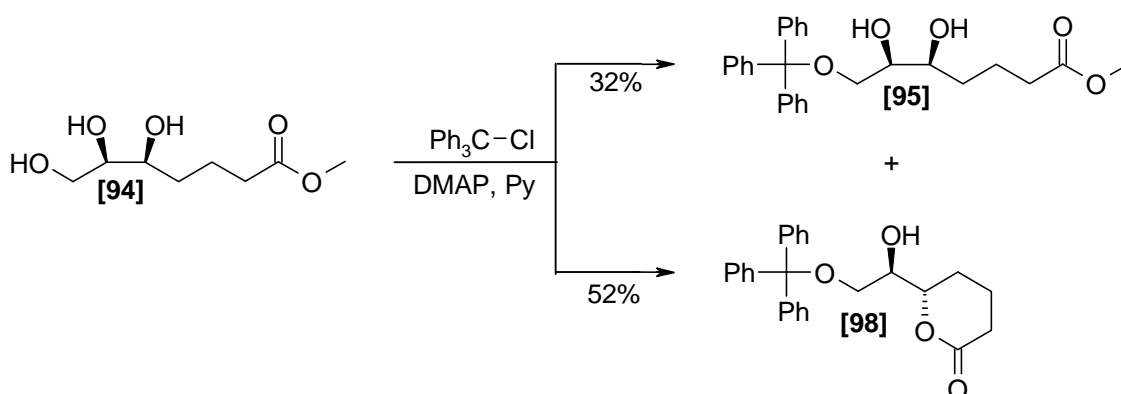
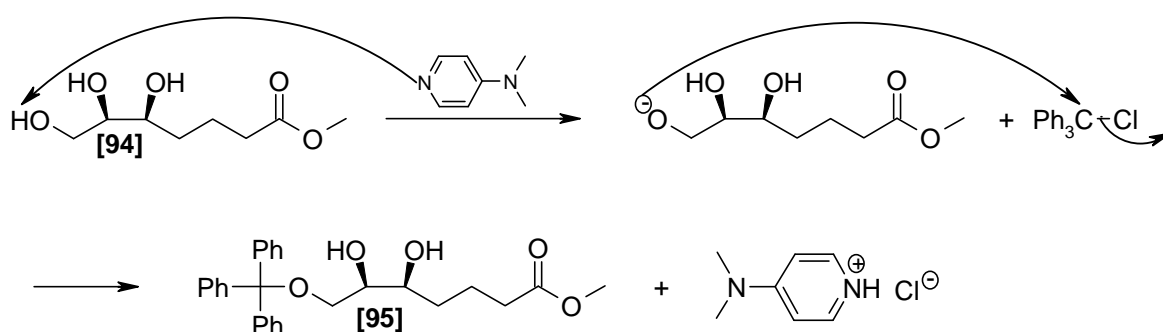


Abbildung 39: Schützen des primären Alkohols

Der Mechanismus der Trityletherbildung kann als eine Variante der Williamson-Reaktion angesehen werden. Anstelle des üblichen NaH übernimmt hier das 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) die Rolle der den Alkohol deprotonierenden Base. Das intermediär entstandene Tritylkation kann mit dem Alkoholat reagieren und Pyridin oder DMAP fangen das entstehende HCl ab (Schema 40).



Schema 40: Mechanismus der Schutzgruppenoperation

Die Lactonisierung kann als Primär- oder als Folgeschritt angesehen werden. Bei dieser Reaktion mit DMAP in Pyridin wird nicht nur der primäre Alkohol, sondern im Gleichgewicht auch jeweils einer der sekundären Alkohole deprotoniert werden. Die OH-Funktion an C5 steht für die Bildung des sechsgliedrigen Ringes (Lactons) günstig, im Valerolacton sind Ringspannung und transannulare Wechselwirkungen vernachlässigbar. Der zunächst gebildete Alkoxid an C5 geht also eine intramolekulare Umesterung ein und ein stabiles Lacton entsteht.

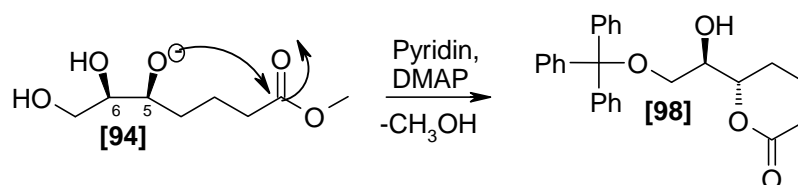


Abbildung 40: Die Entstehung des δ -Valerolactons

Anschließend werden die sekundären OH-Gruppen silyliert. Dazu wurden *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid, Imidazol und als Lösungsmittel Dimethylformamid verwendet.

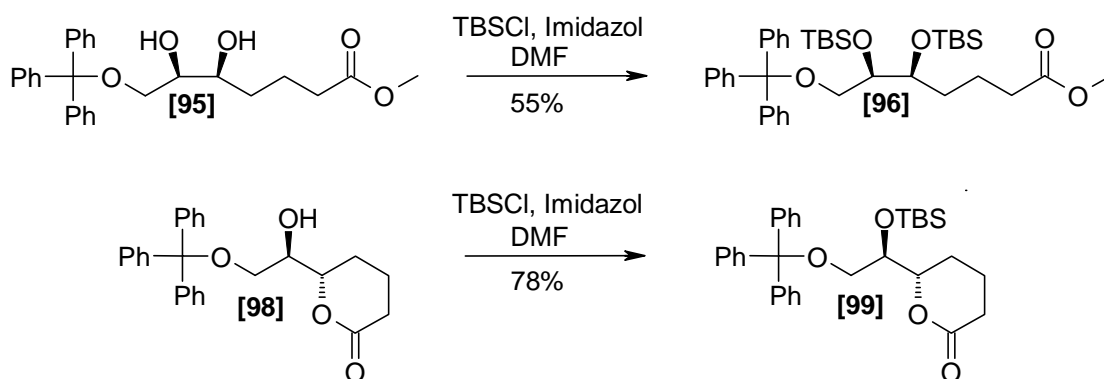
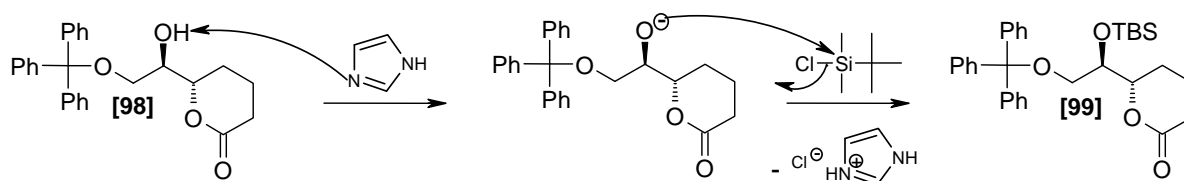


Abbildung 41: Silylschutz der sekundären Alkohole

Die Base Imidazol deprotoniert im Gleichgewicht den Alkohol [98] zum Alkoxid. Jetzt wird die Alkoxid-Gruppe mit *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid versetzt und so die freie Alkoholfunktion geschützt.



Schema 41: Mechanismus des Alkoholschutzes am Beispiel von Alkohol [98]

Die Silylierung gelang vollständig nur mit einem Überschuss an TBSCl und einer langen Reaktionszeit von bis zu 78 Stunden. Bei dem offenkettigen C1-C7-Baustein [95] war ein größerer Überschuss an TBSCl und eine längere Reaktionszeit notwendig, weil hier zwei sekundäre OH-Gruppen geschützt werden mussten. Im Reaktionsverlauf konnte festgestellt werden, dass erst eine OH-Gruppe und danach die zweite OH-Gruppe silyliert wurde, was eine Erklärung für die lange Reaktionszeit sein kann. Hauptproblem ist sicherlich die Etablierung des voluminösen Silylethers neben der sterisch anspruchsvollen Tritylschutzgruppe. Es ist sicher leicht verständlich, dass im offenkettigen Material [95] zunächst die 5-OH-Gruppe relativ rasch silyliert wird. Das Einführen der zweiten Schutzgruppe an C6 zwischen TrO- und OTBS-Gruppe gelingt dann nach längerer Reaktionszeit oder nach Erhitzen.

Die in der Schering-Synthese beschriebene geringere Ausbeute ist hier sicher auf die unvollständige Silylierung zurückzuführen.

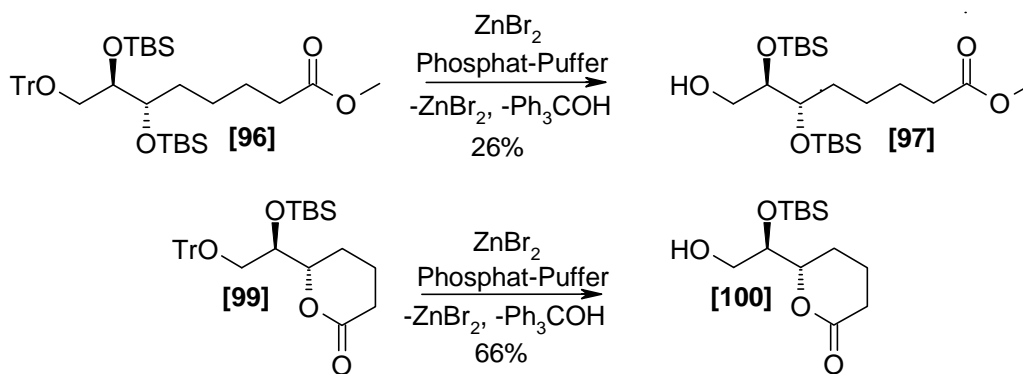
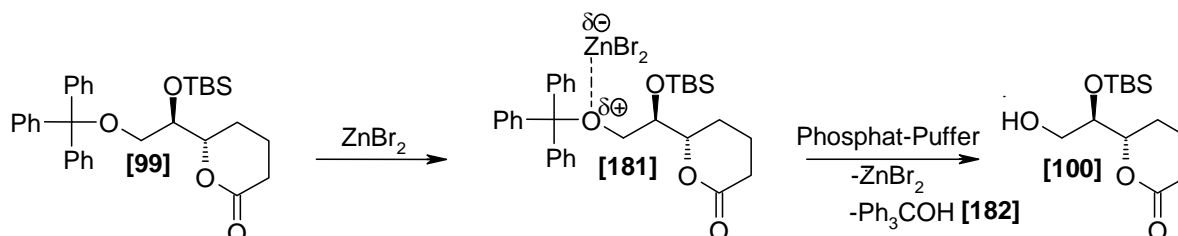


Abbildung 42: Ether-Spaltung

Nun kann die Abspaltung des Tritylethers angegangen werden. Sie gelingt selektiv mit Zinkbromid. Die Reaktion erscheint auf den ersten Blick simpel.

So wie die Alkohole verhalten sich Ether starken Protonen der Lewis-Säuren gegenüber als Basen und bilden Oxonium-Ionen [181]. Deshalb können sie durch eine Reaktion mit Lewis-Säuren wie Zinkbromid gespalten werden was besonders leicht erfolgt, wenn ein stabiles Triphenylmethylkation gebildet wird. Der Phosphat-Puffer dient hier zur hydrolytischen Spaltung bei einem bestimmten pH-Wert, so dass das Produkt [100] und der Tritylalkohol [182] gebildet werden können, ohne dass die Silylgruppen wandern oder gar abgespalten werden.



Schema 42: Mechanismus der Ether-Spaltung

In den hier beschriebenen Beispielen ist zu beachten, dass die Tr-Ether selektiv neben den ebenfalls sauer spaltbaren Silylethern zur Reaktion gebracht werden müssen. Die meisten Standard-Protonen- und Lewis-Säuren und Solventien scheiden daher aus. Auch ist darauf zu achten, dass bei der Aufarbeitung (stark) basische Bedingungen vermieden werden, um jegliche Wanderung der Silylether auf die primäre Position zu verhindern.

Diese Stufe gelang in der Durchführung problemlos, allerdings war die säulenchromatographische Reinigung ein Problem, da sich der Tritylalkohol [182] über die ganze Säule verteilte und schlecht abzutrennen war.

Abschließend ermöglicht die Swern-Oxidation den vollständigen Aufbau des C1-C7-Bausteins. Der Mechanismus der Swern-Oxidation ist in Abbildung 43 wiedergegeben. Mit Lacton **[101]** und Ester **[40]** stehen somit zwei potentiell geeignete Bausteine für die nachfolgende Julia-Kocienski Olefinierung zur Verfügung.

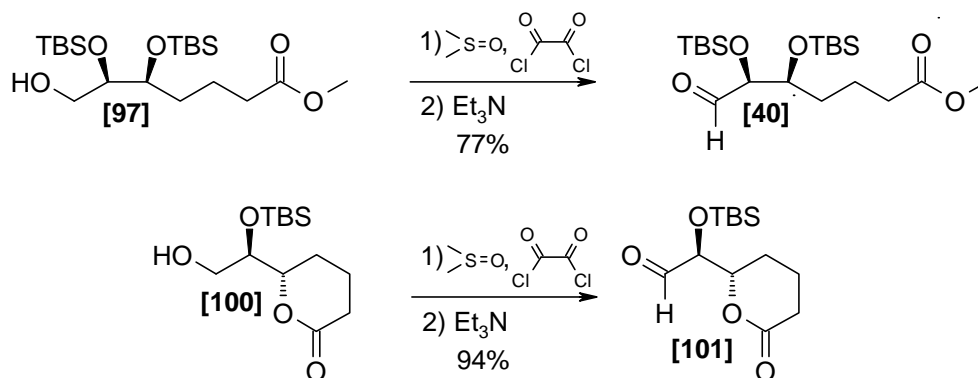
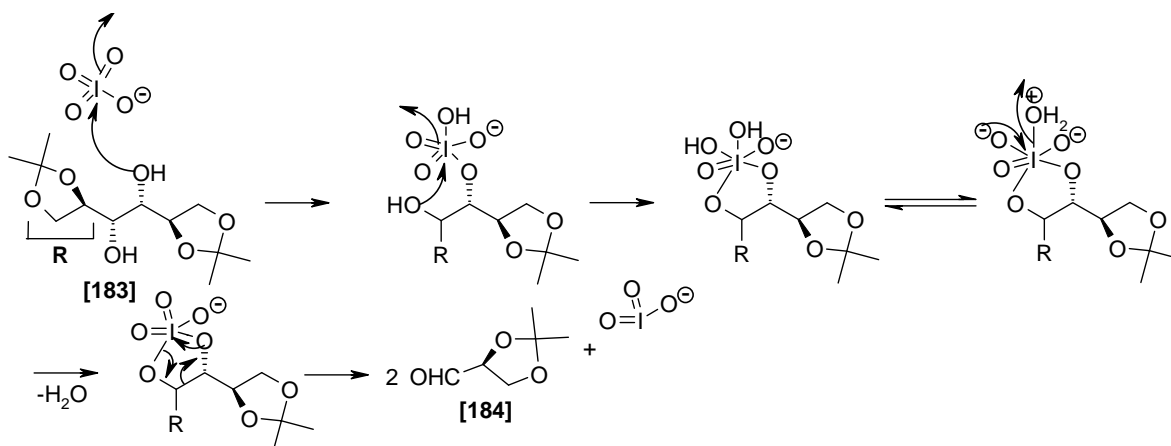


Abbildung 43: Swern-Oxidation

Präparativ hat sich folgendes Vorgehen bewährt: Da die Aldehyde im Allgemeinen nicht lange haltbar sind, war es immer sinnvoll die Oxidation zum Aldehyd unmittelbar vor dem Einsetzen in die Julia-Olefinierung anzusetzen. Die Swern-Oxidation und die Julia-Olefinierung sollten idealer Weise immer an einem Tag durchgeführt werden. Zuerst sollte die Oxidation des Alkohols **[97]** oder **[100]** angesetzt werden bevor dann die Deprotonierung des Sulfons **[118]** in Angriff genommen wird. In der Zeit kann dann oxidiert werden und der Aldehyd über Molsieb (4Å) zum Entfernen von restlichem Wasser gerührt werden. Erst wenn alles Wasser entfernt und danach auch auf -60°C gekühlt ist, sollte der jeweilige Aldehyd **[40]** oder **[101]** in den Sulfon-Ansatz tropfenweise zugegeben werden. Nur so gelangen brauchbare Julia-Olefinierungen hinsichtlich der Ausbeute.

2.7.1.2 Synthese des (S)-2,3-O-Isopropyliden-D-glyceraldehyd (Modellaldehyd)

Die Darstellung des Modellaldehyds **[184]** erfolgte aus Diacetonmannit **[183]** in einer Stufe, die bereits in der Literatur beschrieben ist^[110]. Mittels NaIO₄ in THF/H₂O gelang die Glycol-spaltung in hoher Ausbeute (85.7%).

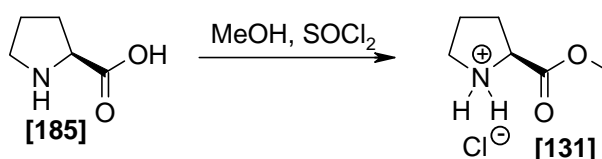


Schema 43: Mechanismus der Glykolspaltung

Auch war es von großer Wichtigkeit, dass man den Aldehyd [184] vor der Julia-Kocienski-Olefinierung über Molsieb (4Å) einige Stunden vortrocknen musste, um letzte H₂O-Spuren sicher zu entfernen.

2.7.2 Synthese des (*S*)-Oxazaborolidin-Boran-Komplexes

Die Darstellung des (*S*)-Oxazaborolidin-Boran-Komplexes [130], der zur enantioselektiven Reduktion des Ketons [106] zum Carbinol [112] gebraucht wird, geht von (*S*)-Prolin [185] aus und wurde nach den Vorschriften von D. J. Mathre^[72] und der Organic Synthesis-Vorschrift^[101] durchgeführt.

Abbildung 44: Veresterung von (*S*)-Prolin [185] zum (*2S*)-Prolinmethylesterhydrochlorid [131]

Zuerst wird die Carbonsäurefunktion des (*S*)-Prolins [185] mit Thionylchlorid in Methanol zum Methylester umgesetzt. Intermediär wird dabei das Säurechlorid gebildet, welches schließlich mit dem Lösungsmittel zum (*2S*)-Prolinmethylesterhydrochlorid [131] weiterreagiert.

Im folgenden Reaktionsschritt wurde [131] mit dem Reagenz [186] durch eine Grignard-Reaktion zum (*S*)-Diphenyl-2-pyrrolidinmethanol [132] umgesetzt^[101].

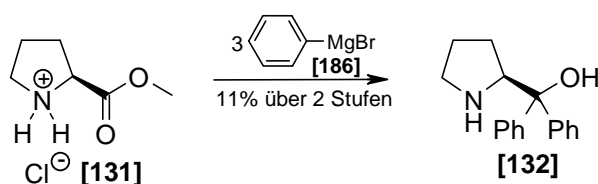


Abbildung 45: Grignard-Reaktion zum (*S*)-Diphenyl-2-pyrrolidinmethanol[132]

Die Reinigung des Produktes [132] gestaltete sich als sehr schwierig. Zunächst musste eine säulenchromatographische Vorreinigung an Kieselgel durchgeführt werden. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in wenig Diethylether aufgenommen und mit Heptan überschichtet. Durch die Lagerung bei -20 °C fielen dann hellgelbe Kristalle aus. Manchmal war es auch notwendig Impfkristalle hinzuzufügen. Da die Umkristallisation sich relativ schwierig gestaltete, konnte hier lediglich eine Ausbeute von 11 % über zwei Stufen erhalten werden.

Die Herstellung des Oxazaborolidin-Boran-Komplexes [130] verlief über zwei Stufen. Hierzu wurde zunächst der (*S*)-Diphenyl-2-pyrrolidinmethanol [132] durch Umesterung mit Trimethylboroxin [133] (50 %ige Lösung in THF) zum Oxazaborolidin-Komplex [136] umgesetzt.

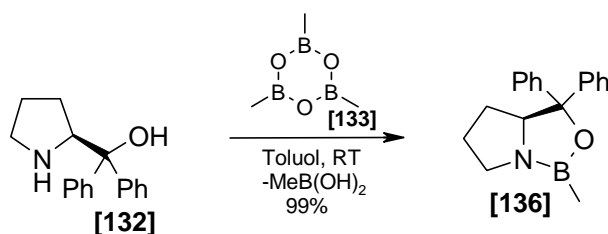


Abbildung 46: Umesterung mit Trimethylboroxin [133] zum Oxazaborolidin-Komplex [136]

Die Zugabe von Trimethylboroxin [133] ist eine exotherme Reaktion ($> 80\text{ kcal/mol}$), weshalb mit viel Lösungsmittel gearbeitet werden musste. Außerdem durfte das Trimethylboroxin [133] nur langsam zugetropft werden, denn schon während der Zugabe des Trimethylboroxins [133] stieg die Temperatur um 15 °C . Das Intermediat [134] fiel als farbloser Niederschlag aus (Schema 20).

Nach Zugabe von Trimethylboroxin [133] wurde für ca. 30 Minuten bei Raumtemperatur weitergerührt, um die Bildung des Intermediats [134] zu gewährleisten. Danach wurde unter vermindertem Druck das Wasser und die Methylboronsäure als Azeotrop mit Toluol abdestilliert. Um eine vollständige Entfernung der Nebenprodukte zu gewährleisten, wurde diese Prozedur noch einmal wiederholt. Nach Einengen bis zur Trockene blieb ein gelblicher

Feststoff übrig. Dieser konnte ohne weiteres bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre gelagert werden.

Zur Darstellung des (*S*)-Oxazaborolidin-Boran-Komplexes **[130]** wurde dann eine Boran-Addition mit dem Borandimethylsulfid-Komplex **[137]** durchgeführt.

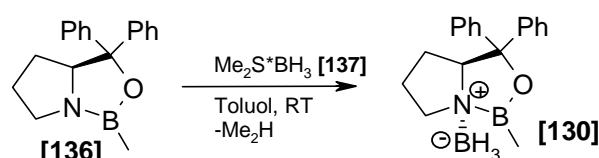


Abbildung 47: Boran-Addition zum Oxazaborolidin-Boran-Komplex **[130]**

Der Oxazaborolidin-Boran-Komplex **[130]** wurde bei -15°C dargestellt. Nach 30 Minuten Reaktionszeit wird dann ohne weitere Charakterisierung der hergestellte Oxazaborolidin-Boran-Komplex **[130]** in die enantioselective Reduktion der Ketogruppe des Ketoesters **[106]** eingesetzt.

2.7.3 Synthese des C8-C20-Bausteins

2.7.3.1 Synthese des Ketoesters **[95]**

Der Aufbau des Ketoesters **[106]** erfolgt in vier Schritten, die bereits in der Literatur beschrieben oder in der Arbeitsgruppe entwickelt wurden^[102,103,104,105]. Besonders wichtig ist hier das Erzielen von möglichst hohen Ausbeuten bei ausreichender Reinheit der Produkte, da auf dieser Sequenz die gesamte Synthese basiert. Dies erforderte die Variation der bekannten Reaktionsbedingungen.

Die Synthese startet mit der Friedel-Crafts-analogen Acylierung von Cycloheptatrien **[102]** nach Vogel^[103].

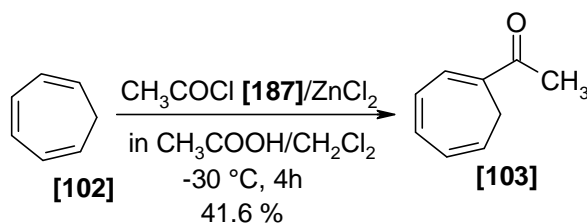
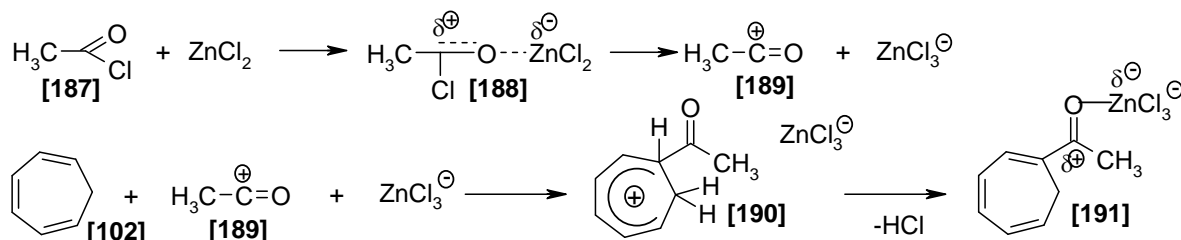


Abbildung 48: Friedel-Crafts-analoge Acylierung von Cycloheptatrien **[102]**

Eingeleitet wird die Friedel-Crafts-analoge Acylierung durch die Bildung des Donor-Akzeptor-Komplexes [188] aus dem Säurechlorid [187] und der Lewis-Säure Zinkchlorid, wodurch die Acylkomponente aktiviert wird. Dieser Komplex [188] kann zum Acylium-Ion [189] und einem Zinktrichlorid-Anion dissoziieren; sowohl [188] als auch [189] sind nun in der Lage, als Elektrophil mit einem Aromaten oder einem System mit konjugierten Doppelbindungen zu reagieren. Der Mechanismus konnte durch den Nachweis sowohl des Komplexes [188] als auch des Acylium-Ions [189] gestützt werden; bei sterisch anspruchsvollen Resten am Säurechlorid sowie in polaren Lösungsmitteln läuft die Reaktion bevorzugt über das Acylium-Ion ab. Das Elektrophil reagiert mit dem Homoaromaten unter Bildung eines σ -Komplexes (Cycloheptadienyl-Kation [190]). Unter Abspaltung eines Protons „rearomatisiert“ das Substrat und bildet ein Arylketon, wobei der Carbonylsauerstoff durch die Lewis-Säure komplexiert wird.

Folglich muss abschließend der Produkt-Lewis-Säure-Komplex [191] hydrolytisch gespalten werden. Aus diesem Grund muss der Katalysator in mindestens äquimolarer Menge eingesetzt werden.



Schema 44: Mechanismus der Friedel-Crafts-analogen Acylierung

Der Komplex [191] wie auch das Reaktionsprodukt [103] sind verglichen mit dem Edukt [102] weniger reaktiv, so dass im Allgemeinen keine mehrfache Substitution erfolgt.

Cycloheptatrien [102] wird unter Lewis-Säure-Katalyse (ZnCl_2) mit Acetylchlorid umgesetzt. Die Reaktion wird bei -30°C durchgeführt. Aufgrund des komplexen Reaktionsgemisches ist die direkte Reaktionskontrolle mittels DC nicht einfach. Daher wurde immer mit einer Probe eine kleine Aufarbeitung durchgeführt um so aussagekräftige DC's zu erhalten.

Die Reinigung des Produkts [103] wurde mittels einer Standarddestillationsapparatur im Hochvakuum durchgeführt. Sie wurde der Kugelrohrdestillation vorgezogen, da so bessere Ausbeuten an reinem Material erhalten wurden. Die Destillationstemperatur in der Apparatur konnte so ständig überprüfbar konstant gehalten werden, was bei der Kugelrohrdestillationsapparatur praktisch nicht gewährleistet ist. Die Ausbeute an reinem Keton lag bei 41.6%.

Im zweiten Schritt wird die Acetylgruppe durch die Haloform-Reaktion in die Carbonsäure [104] überführt. Hauptproblem dieses Schrittes ist die potentielle Überoxidation zu diversen Benzoesäuren.

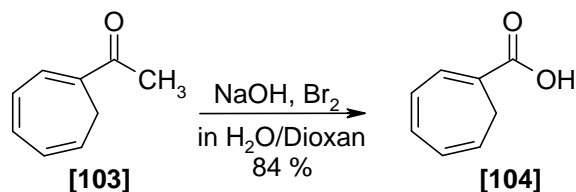
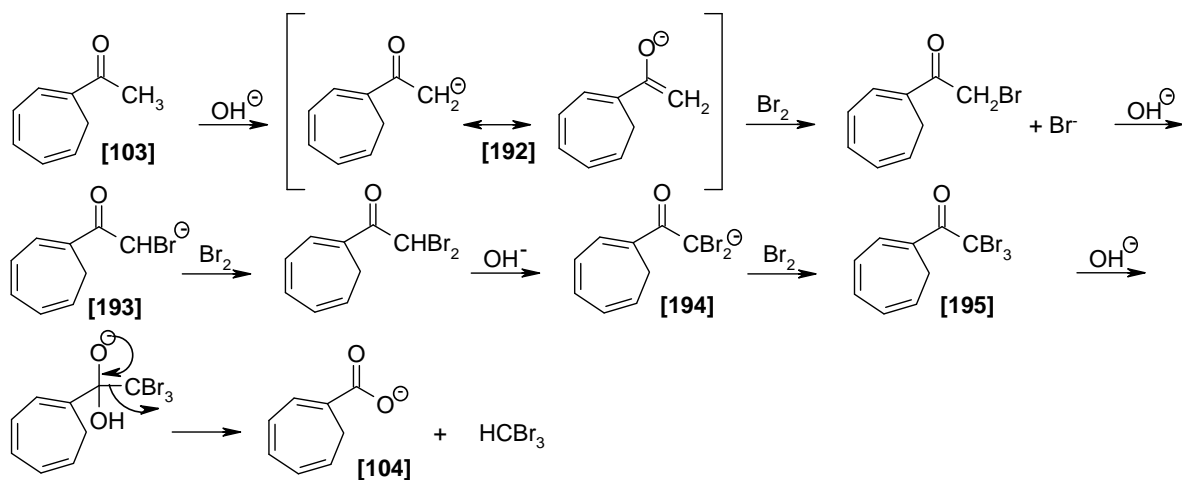


Abbildung 49: Haloform-Reaktion

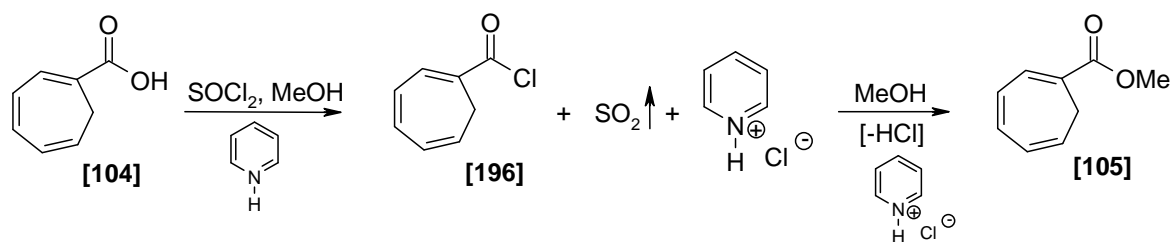
Die Haloform-Reaktion ist eine Kombination aus zwei verschiedenen Reaktionen: Zunächst wird die Methylgruppe dreifach halogeniert, indem in drei aufeinanderfolgenden einander analogen Schritten durch basisch induzierte Protonenabspaltung Enolate [192-194] erzeugt werden, die dann aus freiem Halogen jeweils ein Halogenatom aufnehmen. Durch den Angriff eines Hydroxyd-Ions an das so gebildete Trihalogenketon [195] wird schließlich die Spaltung eingeleitet.



Schema 45: Mechanismus der Haloform-Reaktion

Bei dieser Zwei-Phasen-Reaktion war es wichtig, einen KPG-Rührer zu verwenden, um durch eine ständig gute Durchmischung eine gleichmäßige Oxidation zu gewährleisten. Durch diese technische Maßnahme konnte die Ausbeute der Reaktion auf 84% gesteigert werden. Die Reinigung erfolgte mittels der Säulenchromatographie. Eine Umkristallisation war nicht erforderlich.

Ausgehend von der Carbonsäure **[104]** wird die Säurefunktion unter Standardbedingungen mit Thionylchlorid und Methanol verestert^[104].



Schema 46: Veresterung

Dabei bildet sich aus dem Thionylchlorid und der Säurefunktion von **[104]** unter Abspaltung von HCl und SO_2 das Säurechlorid **[196]**, welches mit Methanol eine Methanolyse eingeht, und der Methyl ester **[105]** entsteht. Das Pyridin dient hier zum Abfangen von entstehendem HCl . Es wird unter einer Neutralisationsreaktion das Pyridiniumhydrochlorid gebildet und so das HCl aus dem Reaktionsgleichgewicht entfernt.

Die Reinigung des Produkts **[105]** erfolgte durch eine Hochvakuumdestillation und ergab so sehr reines Produkt. Die Ausbeute dieser Veresterung beträgt 58%. Sie konnte zwar nicht verbessert werden, eine mühsame Säulenchromatographie mit größeren Substanzmengen blieb aber erspart.

Der Methyl ester **[105]** wird dann mit Hexanoylchlorid **[197]** einer erneuten Acylierung analog Vogel, verbessert durch A. M. Oyarzabal unterworfen^[102]. Als Lewis-Säure wurde diesmal das Aluminiumchlorid gewählt, da es eine stärkere Lewis-Säure als Zinkchlorid ist und hier ein bereits Akzeptor-substituiertes, elektronenarmes Trien ein zweites Mal acyliert werden muss.

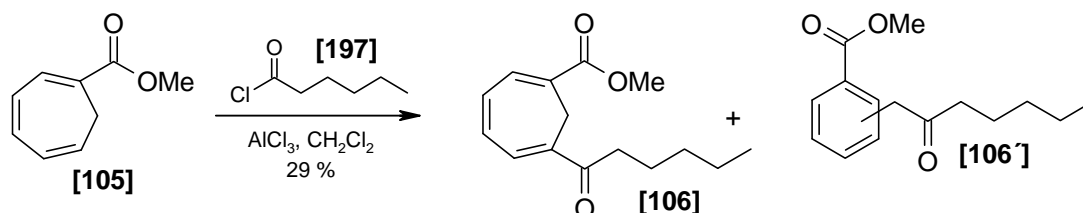
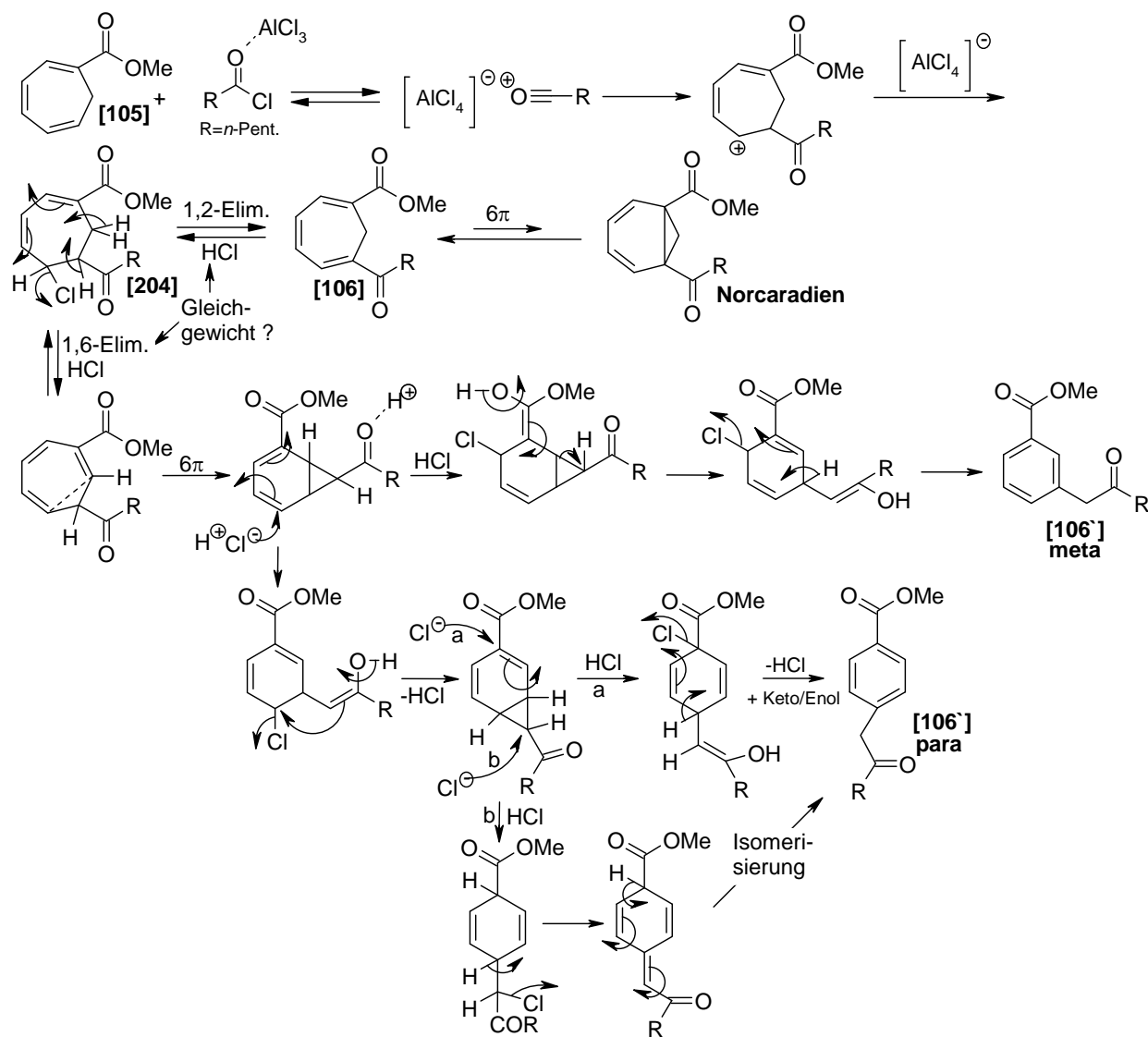


Abbildung 50: Zweite Friedel-Crafts-analoge Acylierung an einem Akzeptor-substituierten, elektronenarmen Trien

Der Mechanismus dieser Reaktion kann analog der ersten Acylierung nach Friedel-Crafts formuliert werden (Schema 44). Da das akzeptorsubstituierte Triensystem weniger elektronenreich ist als das des unsubstituierten Cycloheptatriens **[102]**, müssen die Reaktionsbedingungen leicht verändert werden, um den elektrophilen Angriff zu ermöglichen. Es wurde daher mit der stärkeren Lewis-Säure, dem Aluminiumchlorid gearbeitet. Hier ist zwingend darauf zu achten, dass das verwendete Lösungsmittel trocken und das Aluminiumchlorid hoch aktiv ist, da sonst drastische Ausbeuteeinbußen eintreten. Man erhält meist einen erheblichen Anteil an Ester **[105]** wieder zurück (wenig Zersetzung). Die Entstehung der aromatischen Produkte ist in Schema 47 wiedergegeben. Die Reaktionszeit darf allerdings eine Dauer von ein bis maximal zwei Stunden nicht überschreiten, weil sonst nur noch aromatische Isomerisierungsprodukte **[106']** laut Schema 47 erhalten werden^[102]. Diese sind dann in der Regel nur schwierig vom eigentlichen Produkt **[106]** abzutrennen, was dann zu erheblichen Verlusten führt.

Wegen des akzeptorsubstituierten π -Systems im Methylester **[105]** sind zur Einführung des Hexanoylsubstituenten drastische Bedingungen nötig, d. h. die stärkere Lewis-Säure Aluminiumchlorid wird zur Einführung des Hexanoylrestes verwendet, was natürlich wesentlich elektrophiler als das zuvor verwendete Zinkchlorid ist. Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen reagiert der Methylester **[105]** wahrscheinlich zum Additionsprodukt **[204]**. Dieses Additionsprodukt **[204]** kann jetzt entweder über eine 1,2-Eliminierung oder über eine 1,6-Eliminierung von HCl zum anvisierten Produkt **[106]** weiterreagieren. Der Ketoester **[106]** könnte nun über seine sechs delokalisierten π -Elektronen dann noch zum Norcaradien übergehen. Norcadienderivate des in Schema 47 gezeigten Musters lagern sich dann bereitwillig in die entsprechenden aromatischen Produkte **[106']** um. Das Entstehen des Additionsproduktes **[204]**, die bei der Fortsetzung der Arbeit gefunden wurde^[106] bestätigt somit die Erklärung, die in Schema 47 wiedergegeben ist.



Schema 47: Eine mögliche Erklärung für das Entstehen der aromatischen Produkte [106']

Entscheidend ist bei dieser Reaktion, das richtige Fenster (größtmöglicher Umsatz/geringst mögliche Zersetzung) zu finden. Dieses hat sich schwieriger gestaltet als zuerst angenommen. Bei den ersten Reaktionen wurden hier als Hauptprodukte fast nur die aromatischen Produkte [106'] gefunden. Zur Charakterisierung der aromatischen Produkte [106'] wurden ^1H - und ^{13}C -NMR- sowie IR- und MS-Spektren und zur endgültigen Bestätigung sogar H, C-COSY-Spektren aufgenommen^[102].

Die Reinigung dieser Stufe gestaltete sich häufig schwierig und erfolgte zuerst mittels der Säulenchromatographie. Diese Operation ergab aber wiederum nur eine Vortrennung, da das Produkt und die Verunreinigungen sehr ähnlich liegende R_f -Werte hatten. Die endgültige Fein-Reinigung wurde dann mittels präparativer HPLC erreicht.

Der 6-(1-Oxoheptyl)-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester **[106]** ist kein stabiles Produkt. Er zersetzt sich unter sauren Bedingungen sehr rasch zu den aromatischen Abbauprodukten (Schema 47). Saure Bedingungen sind nach der Friedel-Crafts-analogen Acylierung gegeben, auch wenn man das Produkt noch reinigt. Auch die Lagerung im Gefrierfach bei -20°C erwies sich als sehr schwierig, da innerhalb von zwei Tagen die Substanz im Kolben schwarz-braun wurde und von dem Produkt konnte per DC kaum noch was detektiert werden. Abhilfe kann man sich hier verschaffen indem man die Reduktion als nächste Stufe der Synthese unmittelbar an die HPLC anschließt.

Da offenbar HCl-Spuren die Isomerisierung/Zersetzung katalysieren kann mittels Redox-Sequenz NaBH_4 -Reduktion zum racemischen Alkohol **[107]** und anschließende Swern-Oxidation zurück zum Ketoester **[106]** ein offenbar lagerstabiles Material gewonnen werden. Nach der Swern-Oxidation wird im Basischen aufgearbeitet, das so gewonnene Keton ist über Monate stabil.

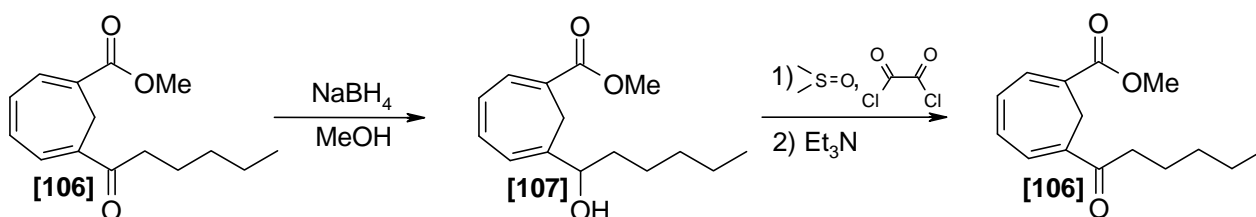
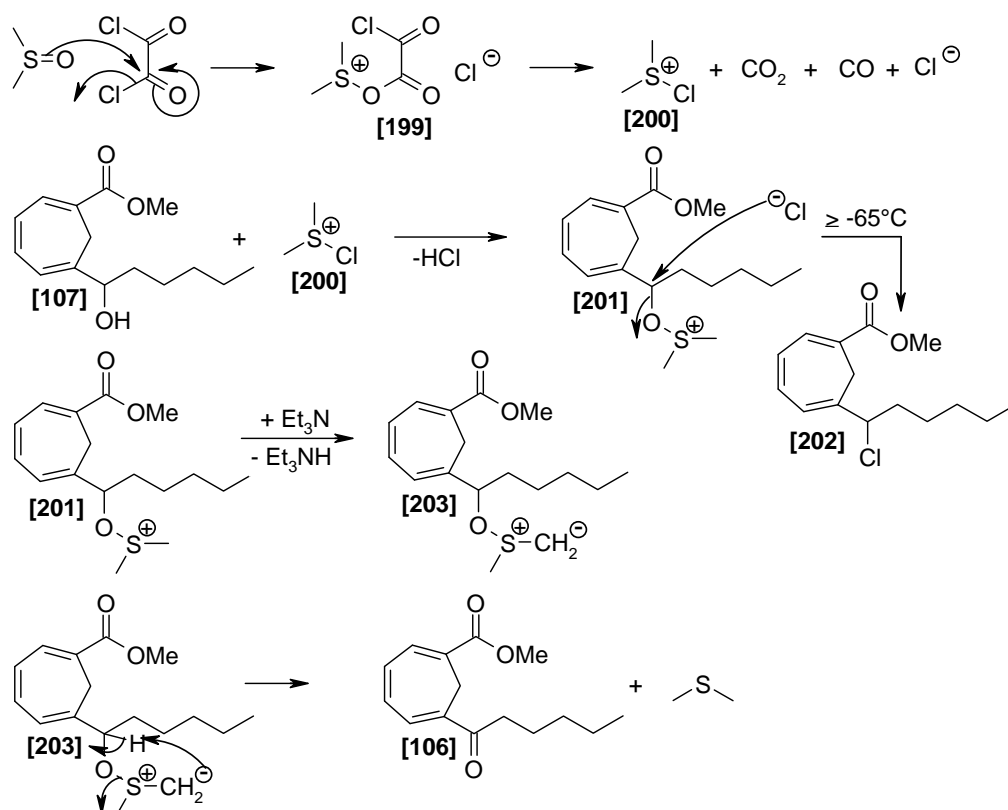


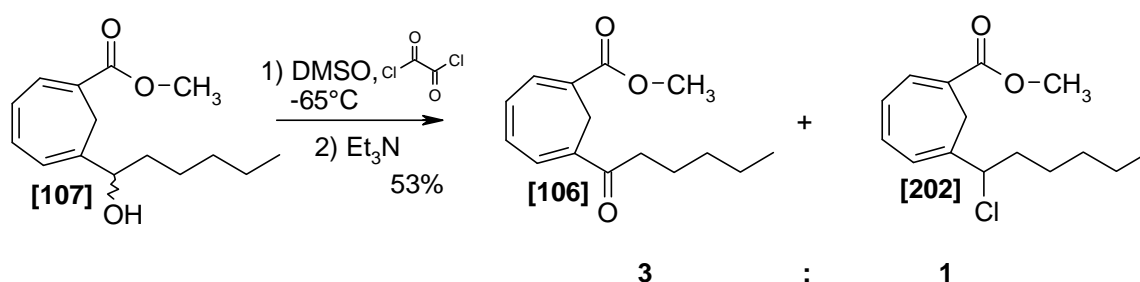
Abbildung 51: Swern-Oxidation

Im ersten Schritt der Swern-Oxidation bildet Dimethylsulfoxid mit Oxalylchlorid ein Addukt **[199]**, welches zu einem Dimethylchlorsulfonium-Ion **[200]** zerfällt. Die Reaktion mit einem Alkohol **[107]** bei -78°C führt zu einem Alkoxy-sulfoniumion **[201]**. Triethylamin deprotoniert das Zwischenprodukt **[201]** zu einem Schwefelylid **[203]**. Das Ylid lagert um und es entsteht das Produkt **[106]** und Dimethylsulfid.



Schema 48: Mechanismus der Swern-Oxidation

Auch der Vergleich der Ausbeuten an [106] unmittelbar nach der Friedel-Crafts-analogen Acylierung und Reinigung und der Kaskade Friedel-Crafts-analoge Acylierung und anschließender Redox-Sequenz zeigt, dass der 3-stufige Prozeß mit 60% dem einstufigen mit nur 30% trotz des längeren und aufwendigen Weges deutlich überlegen ist.

Abbildung 52: Swern-Oxidation bei -65°C nach^[106]

Die Ausbeute dieser Swern-Oxidation bei -65°C betrug 53% (Abbildung 52). Als Nebenreaktion lief allerdings die Substitution ab. Es wurden das Oxidations- und Substitutionsprodukt im Verhältnis 3:1 erhalten^[106]. Um gute Ausbeuten an Keton [106] zu erzielen ist eine exakte Temperatur-Kontrolle unerlässlich: Während der Oxidation bei über -65°C ein erheblicher Anteil an Chlorid [202] anfällt, kann dies bei -78°C vollständig

unterdrückt werden. Die Reaktion zum Chlorid [202] kann bei Temperaturen über -65°C dominieren, was auf die hohe Aktivität von Fluchtgruppen neben dem Cycloheptatrien trotz der Estergruppe hinweist (siehe Schema 48).

Mittlerweile wurde bei der Fortsetzung der Arbeit ein neuer Weg gefunden^[106]. Bei geringfügig niedrigerer Reaktionstemperatur und längerer Reaktionszeit gelingt es, das Additionsprodukt [204] von Hexanoylchlorid an den Ester [105] abzufangen.

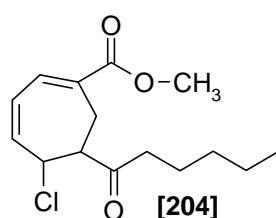


Abbildung 53: 6-(1-Oxohexyl)-5-chloro-1,3-cycloheptadien-1-carbonsäuremethylester nach C. Bühle^[106]

Es entstehen hierbei die beiden Diastereomeren Chlorketone in 89% Ausbeute. Die Eliminierung zum Keton [106] gelingt unter Zemplén-Bedingungen mit NaOMe/MeOH in 91% Ausbeute.

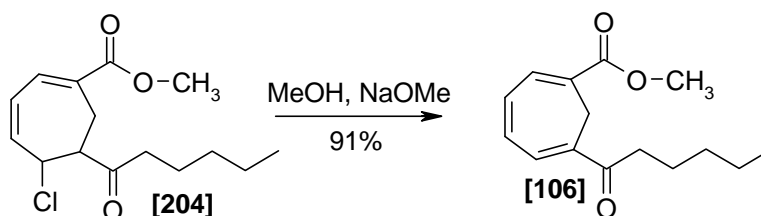


Abbildung 54: Eliminierung von HCl nach^[106] unter Zemplén-Bedingungen

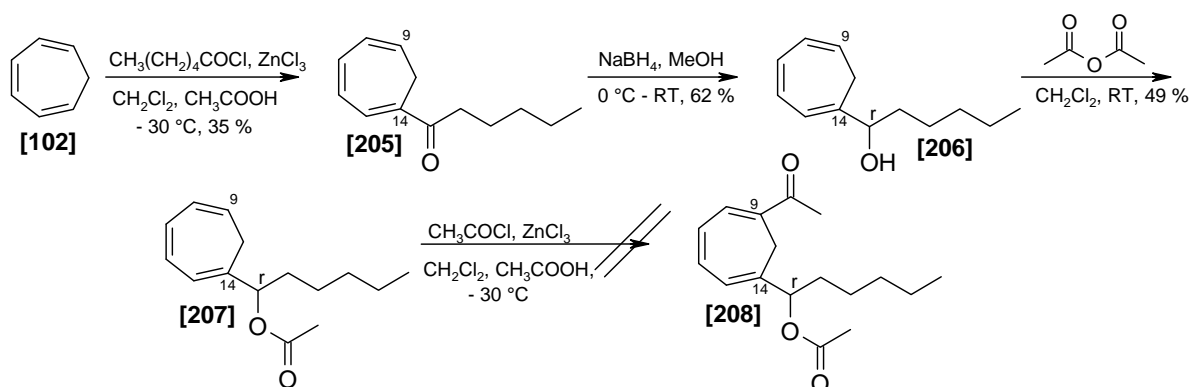
Da diese Reaktion unter basischen Bedingungen abläuft, ist dann das Keton [106] stabil und kann problemlos gelagert werden.

2.7.3.2 Alternativer Weg zur Darstellung des C8-C20-Bausteins

Da sich die direkte Darstellung (bei der zweiten Friedel-Crafts-analogen Acylierung) des Ketoesters [106] immer wieder als problematisch erwies, wurde ein alternativer Weg getestet. Prinzipiell sollten die beiden aufeinanderfolgenden Acylierungen getauscht werden können: Zuerst wird die C15-C20-Kette eingeführt, dann erst C8. Da die Differenzierung der Ketofunktionen im Nachhinein als problematisch eingeschätzt wurde, sollte das Keton an

Position 15 vor Einführen der Acetylgruppe reduziert und geschützt werden. Dieses Vorgehen vermeidet den Weg über den „labilen“ Ketoester **[106]** und bereitet die zweite Acylierung durch Erhöhen des Donorcharakters im Cycloheptatrien **[102]** bestens vor. Entscheidend für die Sequenz ist jedoch der geeignete Schutz des intermediären Carbinols (säurestabil, nicht zu voluminös).

Die Acylierung des Cycloheptatriens **[102]** mit Hexanoylchlorid wird analog der Friedel-Crafts-Acylierung mit dem Acetylchlorid **[187]** (siehe Kapitel 2.7.3.1) durchgeführt. Bei der Reaktionsdurchführung tauchen keine Besonderheiten auf. Das Produkt **[205]** wird destillativ gereinigt, die Ausbeute ist allerdings mit 35% niedriger als die Acylierung mit Acetylchlorid. Das Produkt **[205]** wird nach der Charakterisierung zum racemischen Alkohol **[206]** mit Natriumborhydrid analog der Reduktion zu **[107]** reduziert. Die Reaktionsbedingungen wurden genauso wie dort gewählt und eine Ausbeute von 62% wurde schließlich erhalten. Der nun folgende Acetat-Schutz der freien OH-Gruppe wurde in Dichlormethan mit Essigsäureanhydrid und Pyridin durchgeführt. Die Reaktionszeit betrug 40 Stunden, was vergleichbar mit der Reaktionszeit des Silylschutzes des sekundären Alkohols **[96]** ist. Fazit ist, dass die Reaktionen bis zum Molekül **[207]** ohne nennenswerte Schwierigkeiten durchgeführt werden kann.



Schema 49: Versuch zur Darstellung des C8-C20-Bausteins über einen alternativen Weg

Doch bei der zweiten Acylierung stellten sich erhebliche Schwierigkeiten ein. Die Reaktion lies sich per DC kaum kontrollieren. Eine säulenchromatographische Aufreinigung des Rohprodukts ergab kein brauchbares Produkt **[208]**. Auch die Aufnahme von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigte keinerlei Acetat **[208]**. So wurde dieser alternative Weg zum Ketoester **[106]** aufgegeben. Eine mögliche Erklärung für das Scheitern dieses Weges könnte die labile C15 OH-Position sein: durch Dissoziation im Säuren (Ester oder OH) entstünde ein Allylkation, welches durch Isomerisierung (Tropyliumion), Eliminierung (Olefin) oder Substitution etliche

Nebenreaktionskanäle eröffnen würde. Dies führt dann zum gefundenen komplexen Produktgemisch.

2.7.3.3 Racemische und Enantioselektive Reduktion an C15

2.7.3.3.1 Racemische Reduktion mit Natriumborhydrid

Um die beiden Carbonylgruppen für die Folgestufen (Reduktion) differenziert zu halten, wurde die Ketogruppe nicht (sauer katalysiert) ins Ketal überführt da Abbau-Reaktionen zu befürchten waren. Die Reduktion des Ketoesters **[106]** wurde im Rahmen dieser Arbeit sowohl racemisch als auch enantioselektiv durchgeführt.

Die racemische Reduktion erfolgte unter Standardbedingungen mit Natriumborhydrid in Methanol. Natriumborhydrid wird hier gewählt, da es nicht so aktiv ist wie Lithiumaluminiumhydrid. Die Umesterung der Methylestergruppe konnte vollständig vermieden werden. Da die Ketogruppe die Position 15 im Zielmolekül repräsentiert, bot es sich an, die hier zu etablierende OH-Gruppe direkt zu generieren und geeignet zu schützen.

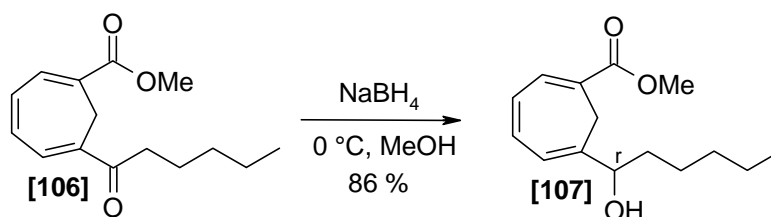
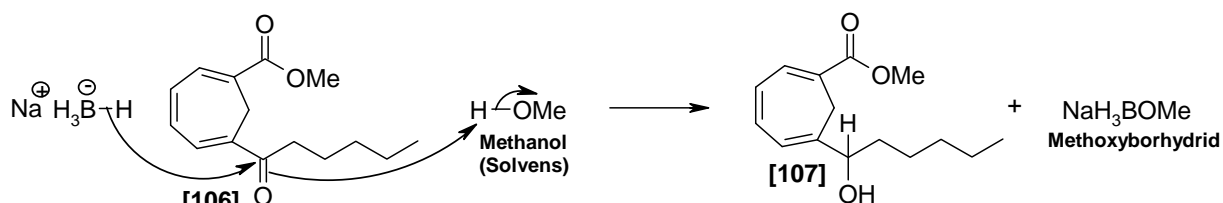


Abbildung 55: Racemische Reduktion mit Natriumborhydrid

Die Natriumborhydrid-Reduktion vollzieht eine nukleophile 1,2-Addition des Hydrids an das elektrophile Carbonyl-Kohlenstoffatom. Setzt man Borhydrid in einem protischen Lösungsmittel, z. B. Methanol ein, aktiviert das Lösungsmittel im Augenblick des Angriffs das Substrat durch Protonierung des O-Atoms. Der hier entstehende Boran wird im Endeffekt durch das Methanolat zum Methoxyborhydrid abgefangen.



Schema 50: Mechanismus der Natriumborhydrid-Reduktion

Da auch die übrigen Wasserstoffzentren zur Reduktion genutzt werden können, genügten im Grunde 0.25 mol Äq. NaBH_4 für die vollständige Umsetzung des Substrats. Die Borverbindung wird dabei zu Tetramethoxyborat, $\text{B}(\text{OMe})_4$ ^o umgewandelt.

Es wurde eine Ausbeute von 86% erhalten, auf eine Reinigung konnte verzichtet werden, da durch die HPLC in der Vorstufe das Edukt sehr rein eingesetzt wurde und keine Nebenreaktionen auftraten. Im Gegensatz zum Keton [106] ist das Carbinol [107] sehr viel stabiler und kann problemlos gehandhabt und gelagert werden.

Im Zielmolekül ist in Position 15 eine OH-Funktion mit definierter absoluter Konfiguration vorhanden. Diese soll durch eine enantioselektive Reduktion aus Keton [106] hergestellt werden. Zur sicheren Überprüfung der Enantiomerenreinheit mittels Mosher-Analyse ist es unerlässlich, die Ester beider Enantiomere mit Mosher Säure zu kennen um sie nebeneinander nachweisen zu können. Dazu wurde eine Probe des racemischen Alkohols mit Mosher Säure ((*S*)-(-)-Methoxy- α -trifluormethylphenyllessigsäure, (+)-MPTA) [209] versetzt und der Mosherester [113] dargestellt. Die Reaktion gelang mit hohen Ausbeuten, so dass eine kinetische Racematspaltung ausgeschlossen werden konnte.

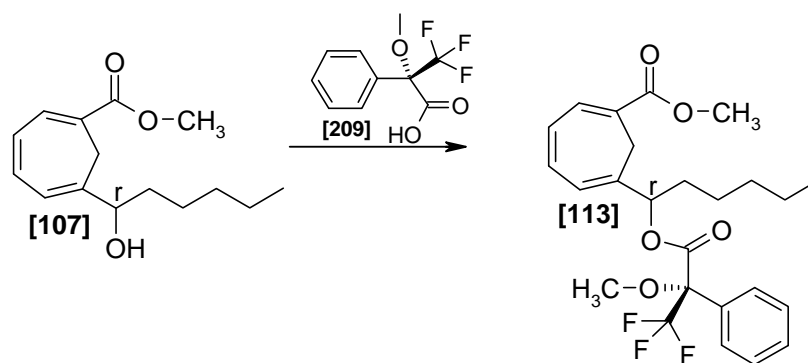


Abbildung 56: Mosherester [113] vom racemischen Alkohol [107]

Das so erzeugte Diastereomergemisch wurde mittels HPLC analysiert. Das Chromatogramm der achiralen HPLC-Analyse zeigt in Abbildung 57, dass unter den gegebenen Bedingungen beide Diastereomere mit guter Auflösung detektiert werden können.

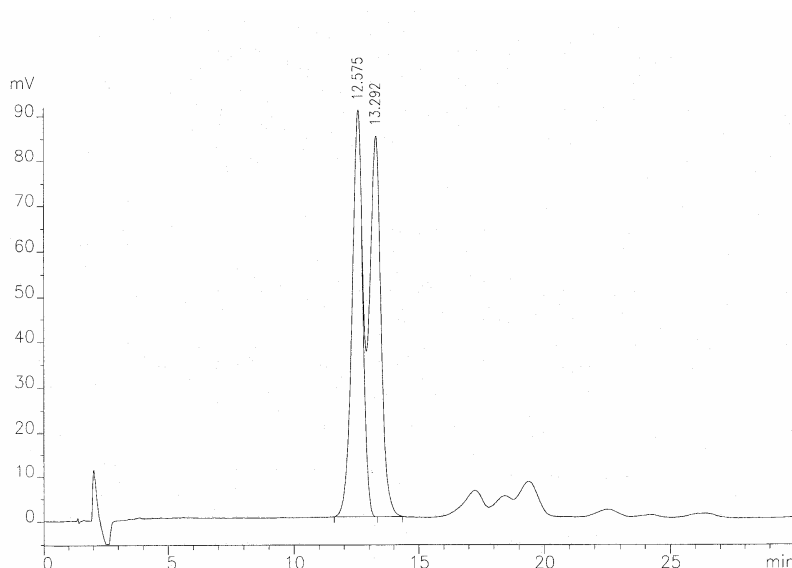


Abbildung 57: Chromatogramm der achiralen HPLC des Moshersters vom racemischen Alkohols [107]
 (Säule: Nucleosil 50-5 μm 4x250 mm; Eluent 1,5 % Essigester/Hexan; Flow 1 ml/min; Detektion: UV 254 nm, Retentionszeit: 12.57 min., 13.29 min.)

Damit können die unter enantioselektiven Reduktionsbedingungen erzielten Ergebnisse zweifelsfrei analysiert und der Diastereomerenüberschuß mit guter Genauigkeit angegeben werden.

2.7.3.3.2 Enantioselektive Reduktion mit dem Oxazaborolidin-Boran-Komplex

Die enantioselektive Reduktion wird mit dem Oxazaborolidin-Boran-Komplex [130] durchgeführt^[43]. Hierzu muss erst das Oxazaborolidin-Boran-Reagenz [130] aus (S)-Prolin [185] über 4 Stufen hergestellt werden (siehe Kapitel 2.7.2).

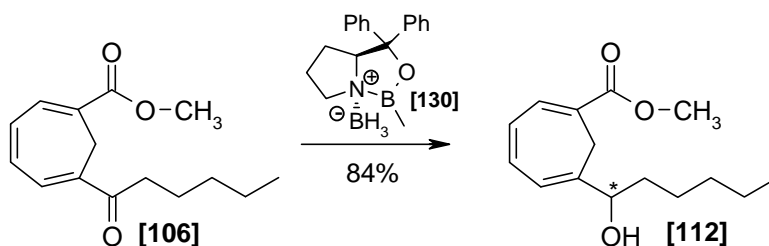
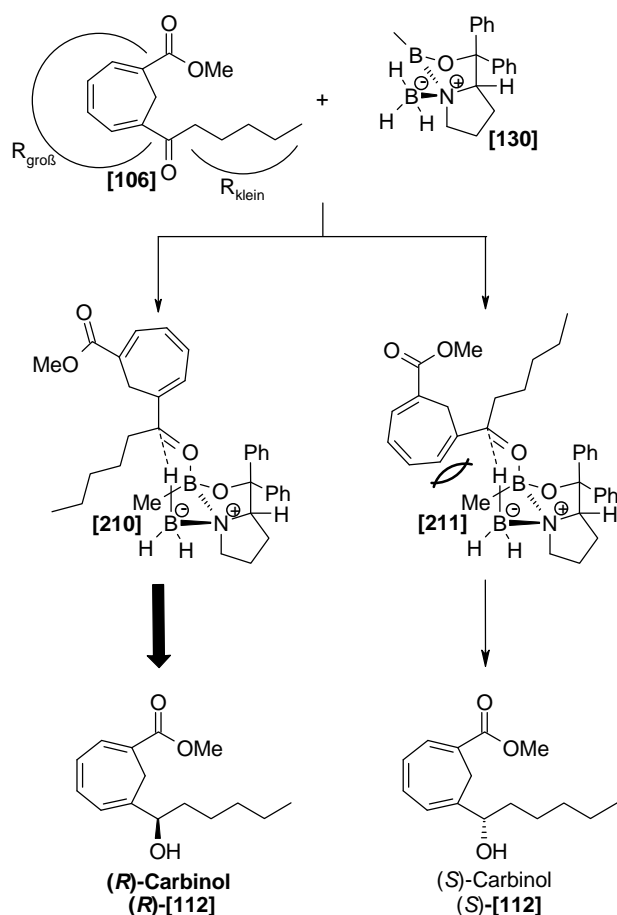


Abbildung 58: Enantioselektive Reduktion mit dem CBS-Katalysator

In Anlehnung an die Literatur^[72,101] wird der Oxazaborolidin-Komplex **[136]** in abs. THF unter Argonatmosphäre vorgelegt und auf -15°C gekühlt. Der Borandimethylsulfid-Komplex **[137]** wird bei dieser Temperatur langsam in den Ansatz über eine Spritze getropft. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten wird dann der in abs. THF gelöste Ketoester **[106]** ebenfalls in den Reaktionsansatz gegeben. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei -15°C kann die Reaktion dann auf Raumtemperatur gebracht werden, da laut DC-Kontrolle die Reduktion beendet ist. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit Methanol langsam versetzt (exotherme Reaktion!). Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Es war eher eine Filtrationssäule, denn der Ketoester **[106]** wurde eine Stufe vorher über die HPLC gereinigt und konnte so sehr sauber in die Reduktion eingesetzt werden. Es wurde eine Ausbeute von 84% erhalten.

Die Konfiguration des resultierenden Alkohols **[112]** wird hier in Anlehnung an den allgemeinen Vorschlag von E. J. Corey und C. J. Helal^[43] für die enantioselective CBS-Reduktion des Ketoesters **[106]** wiedergegeben.



Schema 51: Vorschlag für den Reaktionsmechanismus der enantioselectiven CBS-Reduktion des Ketoesters **[106]**. Graphik aus^[106]

Als erstes bindet der Ketoester **[106]** über sein Carbonylsauerstoff an das Lewis-saure endocyclische Boratom. Nun können zwei diastereomere, sechsgliedrige Übergangszustände **[210]** und **[211]** durchlaufen werden, über die die Übertragung des Hydrids erfolgt. Durch eine 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen den $R_{\text{groß}}$ - bzw. R_{klein} -Substituenten des Ketoesters **[106]** und der Methylgruppe des Oxazaborolidin-Boran-Komplexes **[130]** sollte der 6-(1-(*R*)-Hydroxyhexyl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester (*R*)-**[112]** schließlich sterisch bevorzugt sein.

Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde eine Mosher-Analyse durchgeführt. Dazu wurde der Alkohol **[112]** mit ((*S*)-(-)-Methoxy- α -trifluormethylphenyl)essigsäure, (+)-MPTA **[209]** in 64% Ausbeute verestert.

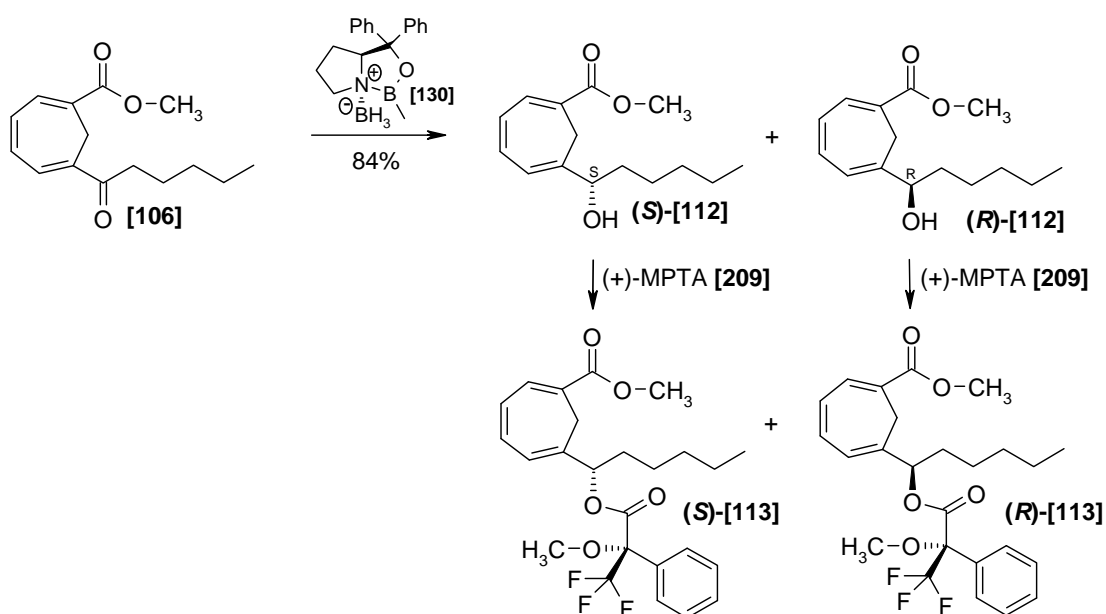


Abbildung 59: Enantioselektive Reduktion mit dem CBS-Katalysator und die resultierenden Mosherester

Zur Bestimmung der Enantioselektivität wurde auch hier eine achirale HPLC-Analyse durchgeführt. Das Chromatogramm für die enantioselektive Reduktion, die bei -15°C durchgeführt wurde, ist in der folgenden Abbildung 60 wiedergegeben. Durch Integration wurde ein Enantiomerenüberschuss von 70% ermittelt.

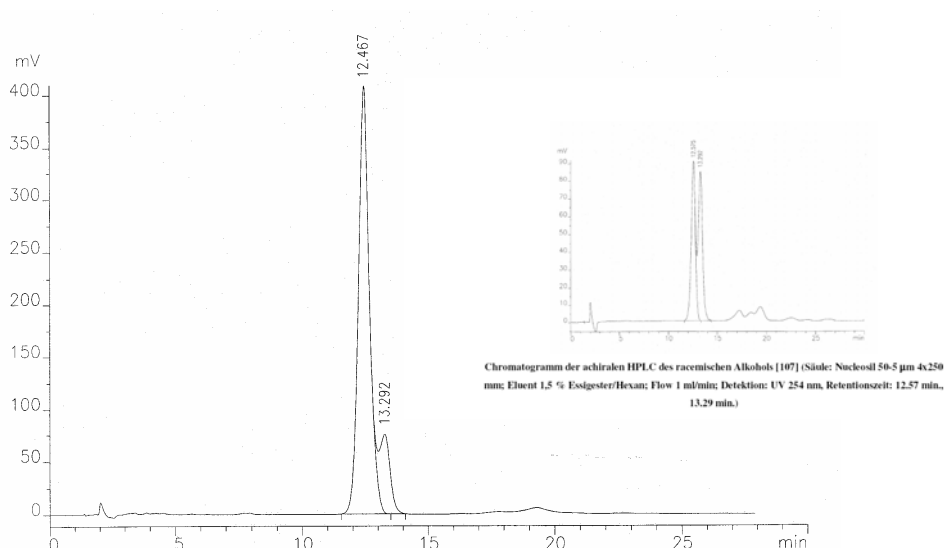


Abbildung 60: Chromatogramm der achiralen HPLC zur enantioselektiven CBS-Reduktion des Alkohols [112] (Säule: Nucleosil 50-5 µm 4x250 mm; Eluent 1,5 % Essigester/Hexan; Flow 1 ml/min; Detektion: UV 254 nm, Retentionszeit: 12.47 min., 13.29 min.). Enantiomerenüberschuss: 70 % ee. Chromatogramm der achiralen HPLC des racemischen Alkohols [107] zum Vergleich.

Die optische Aktivität des Alkohols [112] wurde über den Drehwert quantifiziert. Für das Enantiomergemisch (Hauptprodukt 84.92% - Unterschussisomer 15.08% = 70% ee) ergab sich ein Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -15.72^\circ$ ($c=1.08$, CH_2Cl_2). Da hier ein Enantiomerenüberschuss von 70% ee vorliegt, ist der angegebene Drehwert des Produkts [112] nach der CBS-Reduktion nur als Tendenz zu betrachten.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die enantioselektive CBS-Reduktion des Ketoesters [106] gelingt. Bei der Reaktion wird eine Ausbeute von 84% erreicht. Der Enantiomerenüberschuss von 70% ee hat hier allerdings nur einen vorläufigen Charakter. Mittlerweile wurde diese CBS-Reduktion optimiert. Die Reaktion wird inzwischen nicht mehr bei -15°C durchgeführt, sondern bei -78°C in abs. THF. Eine Ausbeute von 76% und ein Enantiomerenüberschuss von 95% ee zeigen hier die gute Optimierung der Reaktionsbedingungen^[106].

Das glatte Gelingen der CBS-Reduktion wirft die Frage auf, wie man das zweite Enantiomere herstellen kann. Für die Synthese des 9,14-Methylen-Lipoxin A₄ wird der (*S*)-konfigurierte Alkohol [112] benötigt. Über die CBS-Reduktion von C15 erhält man hier mit dem preisgünstigen (*S*)-Prolinderivat nach Plausibilitätsbetrachtung den (*R*)-Alkohol [112]. Hier müsste man entweder zuerst den (*R*)-konfigurierten Oxazaborolidin-Boran-Komplex [130'] herstellen und dann die enantioselektive Reduktion durchführen, um den (*S*)-Alkohol [112] zu

erhalten. Da aber der (*R*)-konfigurierte Oxazaborolidin-Boran-Komplex **[130']** sehr teuer in der Herstellung ist, kann man zunächst den (*R*)-konfigurierten Alkohol **[112]** mit der CBS-Reduktion synthetisieren, um diesen dann über die Mitsunobu-Inversion in den Alkohol (*S*)-**[112]** zu überführen^[106].

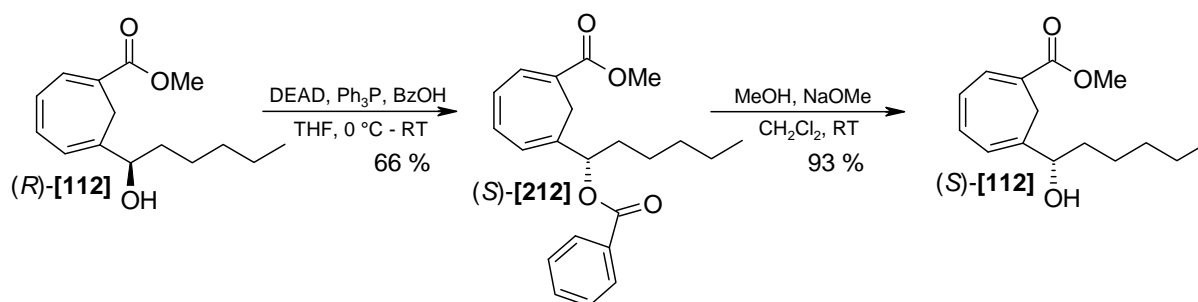


Abbildung 61: Mitsunobu-Inversion des Alkohols (*R*)-**[103]** zum (*S*)-Alkohol **[103]**.Abbildung aus^[106]

Ausgehend von Alkohol (*R*)-**[112]** wurde die Mitsunobu-Inversion in abs. THF mit Triphenylphosphin, Benzoesäure und Azodicarbonsäurediethylester (DEAD) mit je 20% Überschuß bei 0°C durchgeführt. Dann wurde die Reaktion auf Raumtemperatur gebracht und zwölf Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte eine Ausbeute von 66% an (*S*)-**[212]** erreicht werden. Die Verseifung von (*S*)-**[212]** wurde mit Natriummethanolat in Methanol durchgeführt. Nach einer Reaktionsdauer von 48 Stunden bei Raumtemperatur, konnte eine Ausbeute von 93% erreicht werden. Der (*S*)-Alkohol **[112]** konnte also über die Mitsunobu-Inversion mit einer Gesamtausbeute von 61% über zwei Stufen hergestellt werden. Erste Überprüfungen ergaben jedoch, dass trotz weitgehend neutralen Reaktionsbedingungen im Produkt ein geringer ee-Wert vorlag. Offenbar findet die Inversion nicht vollständig nach S_N2 statt oder das Zwischenprodukt (Benzoat) wird teilweise mit überschüssiger Benzoesäure selbst substituiert. Die Empfindlichkeit der Allylposition wurde bereits im Rahmen der Swern-Oxidation festgestellt. Da die Inversion des C15 (*R*)-Alkohols durch den (teilweisen) Verlust an optischer Aktivität bezahlt wird, bietet sich im Grunde nur die direkte enantioselective Reduktion mit dem teureren (*R*)-Prolin (CBS) oder, alternativ, die Brown-Reduktion mit an. Erste Experimente ergaben zwar den gewünschten hohen ee-Wert von 95.8%, aber mit 31.6% noch mäßige chemische Ausbeuten. Die Optimierung steht noch aus.

Es ist allerdings noch offen, ob die Mitsunobu-Inversion eine Alternative zur enantioselectiven Reduktion nach H. C. Brown sein kann^[106].

Im folgenden Schritt wurde die Alkoholfunktion durch Silylierung geschützt. Die Wahl fiel auf den TBS-Ether, da dieser die Folgeschritte unbeschadet übersteht und nach Kupplung mit dem C1-C7-Baustein gemeinsam mit den C5 und C6 TBS-Ethern am Ende der Synthese abgespalten werden kann. Auch diese Reaktion erfolgt nach Standardverfahren^[105].

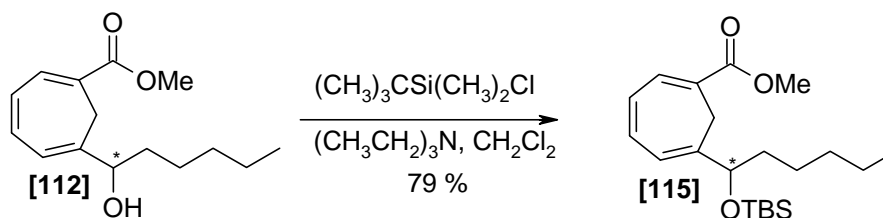


Abbildung 62: Schutz der Alkoholfunktion

Da aber ein sekundärer Alkohol neben dem Cycloheptatrienylring reagieren muss, dauert der Prozeß 72 Stunden bei 40 °C (Rückfluß). Für eine glatte Transformation war auch ein fünffacher Überschuß an Triethylamin und an *tert*-Butyldimethylsilylchlorid erforderlich. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhält man Silylether [115] mit einer Ausbeute von 79%.

2.7.3.4 Synthese des primären Alkohols [116]

Nach chemoselektivem Schutz der sekundären OH-Gruppe kann die Transformation des Esters [115] zum Sulfon [118] begonnen werden. Zunächst erfolgt die Reduktion mit DIBAH zum Alkohol [116] nach der Vorschrift von Winterfeldt^[54].

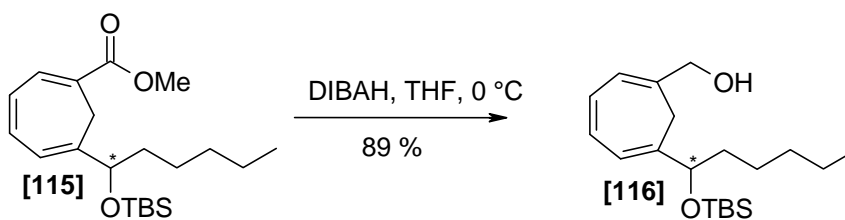
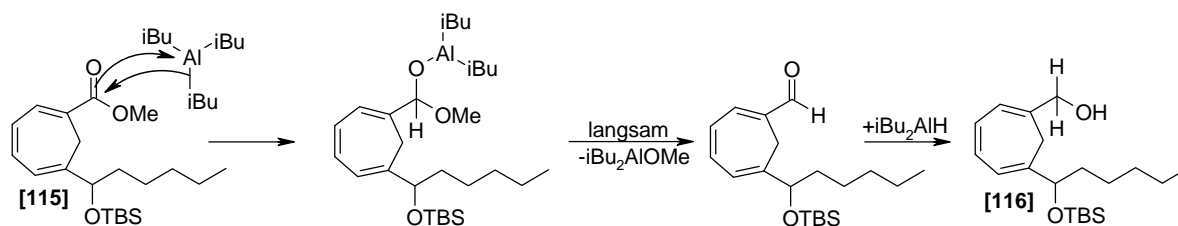


Abbildung 63: DIBAH-Reduktion



Schema 52: Mechanismus der DIBAH-Reduktion

Die Reaktion selbst verläuft glatt und ohne Besonderheiten, problematisch ist eher die Aufarbeitung. Um das Entstehen schwer verarbeitbarer $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ -Emulsionen zu vermeiden, muss die Hydrolyse mit definierten Mengen wässriger Salzlösung erfolgen. Durch vorsichtiges Zutropfen von Kalium-Natriumtartratlösung erreicht man einen Punkt, bei dem das Reaktionsgemisch zu einer Gallerte erstarrt. Um eine glatte Hydrolyse zu erzielen, sollte mittels KPG-Rührer intensiv gerührt werden. Bei vorsichtigem Zugeben von weiterer Kalium-Natriumtartratlösung bildet sich schließlich ein flockiger weißer Niederschlag, was durch Zugabe von Magnesiumsulfat etwas beschleunigt werden kann. Die organische Lösung läßt sich dann problemlos abdekantieren, der Rückstand kann noch etwas mit Diethylether extrahiert werden. Durch dieses Verfahren erhält man den Alkohol [116] in 89 %iger Ausbeute.

2.7.4 Anwendung der modifizierten Julia-Kocienski Olefinierung

Die Kupplung vom C8-C20-Baustein [118] und vom C1-C7-Baustein [40] bzw. [101] erfolgt über die Julia-Kocienski Olefinierung. Dabei wird selektiv das *trans*-C7-C8-Olefin [119] bzw. [120] gebildet.

2.7.4.1 Synthese des Sulfons

Zur Vorbereitung der Julia Olefinierung wird der Alkohol [116] über eine Mitsunobu-Reaktion^[55] in das Sulfon [118] überführt. Dazu wird hier das 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol [213] benutzt, da die aus der Reaktion resultierenden 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl-sulfone [159] wie schon oben beschrieben eine sehr hohe *trans*-Selektivität versprechen. Zudem weisen diese deprotonierten Sulfone eine geringere Neigung zur Eigenkondensation auf.

Die Mitsunobu-Reaktion ist eine wichtige Methode, um einen Alkohol durch nukleophile Substitution unter neutralen Bedingungen direkt in geeignete andere funktionelle Gruppen zu überführen. Eine Ausbeute von 95-99% wird bei dieser Reaktion erhalten, was auch für diese Reaktion hier spricht.

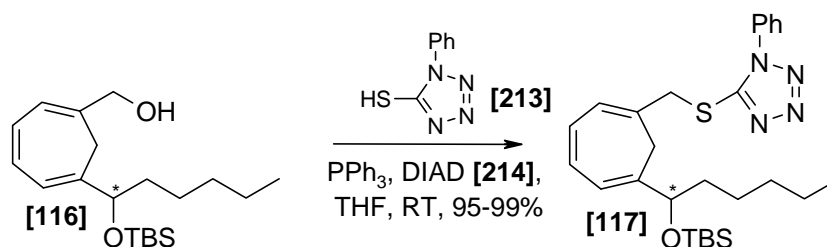
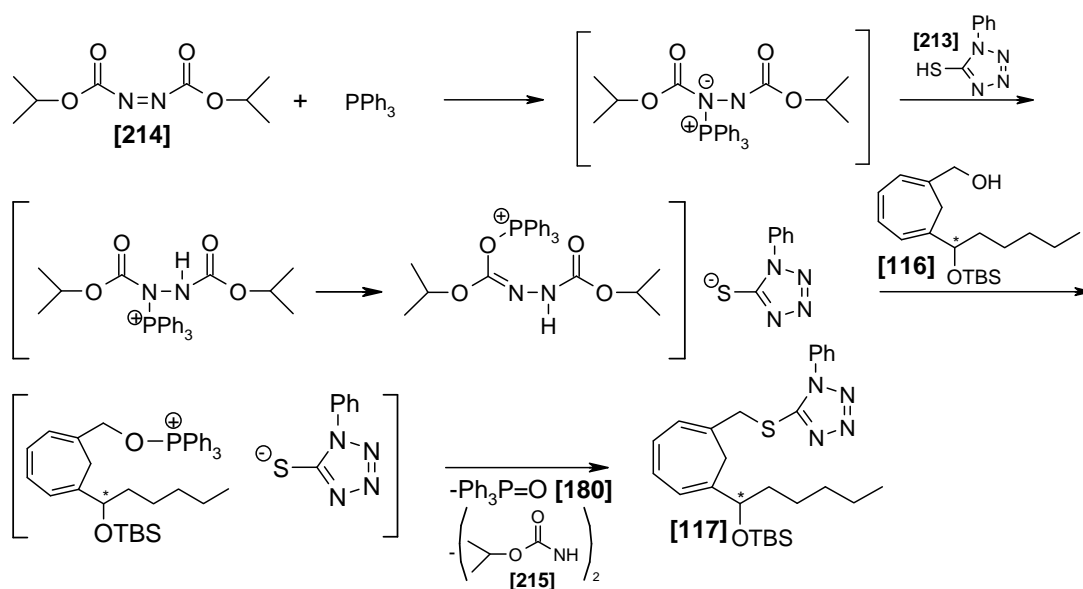


Abbildung 64: Mitsunobu-Reaktion zum Sulfid

Der Mechanismus lässt sich in drei Schritte unterteilen: Addukt-Bildung, Aktivierung des Alkohols und S_N2 -Reaktion.

Im ersten Schritt reagiert das Triphenylphosphin mit dem Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) [214] zu einem zwitterionischen Addukt. Im zweiten Schritt wird das Zwitterion mit dem 5-Mercapto-1-phenyl-1,2,3,4-tetrazol [213] zu einem Zwischenprodukt protoniert. Nach $N \rightarrow O$ -Verschiebung des Phosphoniumsubstituenten wird das Imid-Stickstoffzentrum protoniert, das Alkoholat übernimmt das Phosphoniumsalz unter Freisetzung des Hydazindicarboxylates [215]. Im dritten Schritt erfolgt die Reaktion an der Alkohol-Gruppe des Oxyphosphoniumsalzes nach einem S_N2 -Mechanismus, es bildet sich Triphenylphosphinoxid [180] und das Sulfid [117].



Schema 53: Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion

Die anschließende Oxidation des Thioethers zum Sulfon [118] ist ein problematischer Schritt, da hier das Sulfid [117] chemoselektiv neben dem elektronenreichen Cycloheptatrien umgesetzt werden muss. Versuche die Oxidation mit MCPBA durchzuführen scheiterten, da

hier sehr viele Nebenreaktionen auftraten (bei ungesättigten Verbindungen sind Nebenreaktionen zu Epoxiden möglich, am Cycloheptatrien speziell kann auch die Hydridabstraktion zum Aromat -Tropyliumsalz- erfolgen). Die Oxidation zum Sulfon **[118]** wurde dann schließlich nach der Kocienski-Variante^[58-62,78] durchgeführt. Als Katalysator wurde Ammoniummolybdat-Hydrat $[\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ benutzt, das von Fluka gekauft wurde. Die eigentliche Oxidation wurde mit 30 %igem Wasserstoffperoxid erreicht.

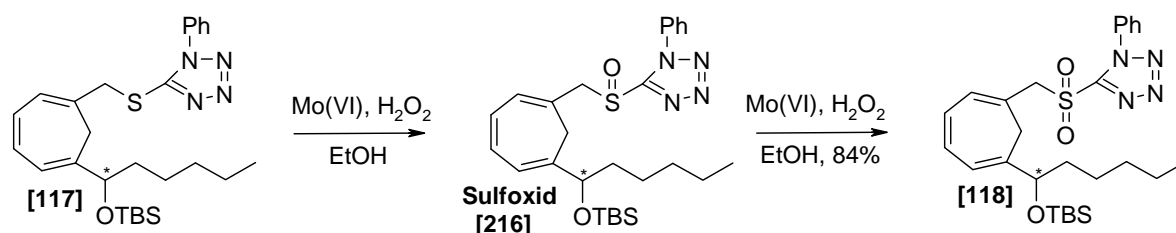


Abbildung 65: Oxidation des Sulfids zum Sulfon

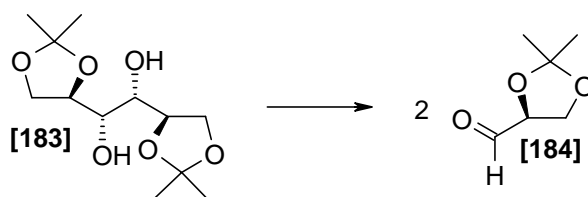
Um hohe Ausbeuten zu erzielen sollte stets frisches H_2O_2 verwendet werden. Ältere Chargen erwiesen sich häufig als inaktiv. Hier wurde in der Regel die 250-ml Wasserstoffperoxid-Einheit von Merck benutzt.

Die Kontrolle des Reaktionsfortschritts per DC erwies sich als schwierig, da die R_f -Werte vom Edukt und Produkt nahezu gleich sind (R_f -Wert (Sulfid): 0.54 (PE/EE=5:1); R_f -Wert (Sulfon): 0.52 (PE/EE=5:1)). Ein eindeutiger Hinweis für das Abfließen der Reaktion und damit auch für die ausreichende Qualität des Wasserstoffperoxids ist das intermediäre Auftreten des Sulfoxids **[216]**. Dieses erscheint als deutlich polarer Fleck (R_f -Wert: 0.37 (PE:EE=5:1)) bereits nach kurzer Zeit auf der DC-Karte. Das Verschwinden des Sulfoxids im weiteren Verlauf der Reaktion belegt dann das Entstehen des Sulfons **[118]**. Das Wasserstoffperoxid wird bei dieser Reaktion entgegen der Literatur in einem 65-fachen Überschuss eingesetzt. Nach einer Reaktionsdauer von 72 Stunden wird dann das Produkt in 84 %iger Ausbeute erhalten. Produktgemische und Nebenreaktionen treten hier nicht auf bzw. sind sehr gering und wurden per DC nicht detektiert.

Die Reaktion wurde gegenüber früheren Experimenten deutlich optimiert hinsichtlich verkürzter Reaktionsdauer und höherer Ausbeute. Damit bewegt sich das Ergebnis der Reaktion ganz in dem Bereich, den auch Kocienski für weit weniger komplexe Modellsysteme angibt. In der Durchführung stellt diese Reaktion kein Problem mehr dar.

2.7.4.2 Testreaktionen zur Julia-Kocienski Olefinierung

Der Schlüsselschritt der Synthese des Metylen-LXA₄ [122] ist die Verknüpfung des Sulfons [118] mit dem Aldehyd [40] bzw. [101]. Eine möglichst hohe *trans*-Selektivität kann mittels Julia-Kocienski-Reaktion erzielt werden. Erste Testreaktionen wurden durchgeführt, um die Eignung der Julia Olefinierung für diesen Schritt der Totalsynthese zu überprüfen. Dafür wurde zunächst der aufwendig synthetisierte Originalaldehyd [40] nach Nicolaou durch den weniger komplexen Glycerinaldehyd [184] als Modellaldehyd ersetzt.



Schema 54: Darstellung des Glycerinaldehyds [184]

Dieser wird aus kommerziell erhältlichem Diaceton-D-Mannitol [183] durch Natriumperiodat-Spaltung als Rohprodukt hergestellt. Da diese Reaktion in wässrigem Medium abläuft, muss der Modellaldehyd [184] vor dem Umsetzen mit dem Sulfon [118] durch Rühren mit Molekularsieb (4 Å) sorgfältig getrocknet werden^[110]. Die Verknüpfung des Modellaldehyds [184] und des Sulfons [118] wird durch die Eintopf-Variante der Julia-Olefinierung, die von Kocienski modifiziert wurde, realisiert.

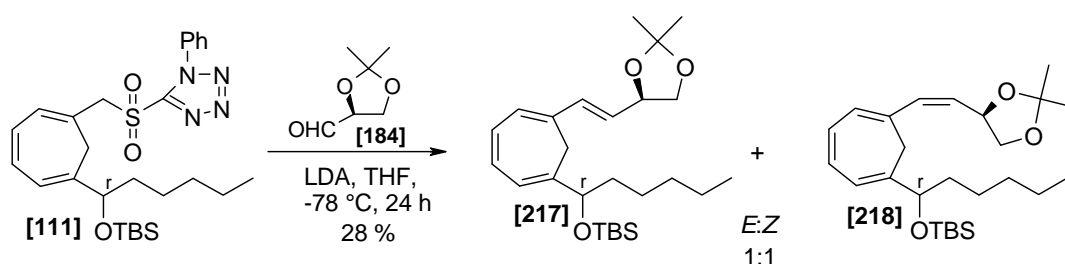


Abbildung 66: Julia-Kocienski-Olefinierung mit dem Modellaldehyd

Zunächst wird das Sulfon [111] mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) in abs. THF bei -78°C deprotoniert. Dann wird der Aldehyd [184] zugesetzt, und man läßt bei tiefen Temperaturen reagieren.

Es wird bei diesen Testreaktionen ein 1:1-Gemisch von *cis*- und *trans*-Olefin [217] und [218] erhalten, die allerdings über die HPLC gut getrennt werden können. Die Kopplungskon

stanten im $^1\text{H-NMR}$ der neu erzeugten Olefine [217], [218] sind für das *cis*-Olefin $J=11.13$ Hz und für das *trans*-Olefin $J=15.00$ Hz. Als erstes Ergebnis kann man sagen, dass das direkte Übertragen der Reaktion von Kocienski *et al.* schon gelingt doch hinsichtlich der zu erzielenden Stereoselektivität Optimierungsbedarf besteht.

2.7.4.3 Variation der Olefinierungsbedingungen

Zunächst wurde die Base variiert. Dazu wurde das Sulfon [111] bei tiefen Temperaturen deprotoniert und dann der Aldehyd [184] zugegeben. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde jeweils auf Raumtemperatur aufgetaut. Unabhängig vom Gegenion wurden hohe *trans*-Selektivitäten erhalten, die beste Ausbeute (33%) wurde mit LiHMDS erhalten.

| | Base | Edukt | Ausbeute an <i>trans</i> -Produkt | Selektivität (<i>cis/trans</i>) | Zurückgewonnenes Edukt |
|---|--------|--------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| 1 | LiHMDS | 150 mg | 40 mg (33%) | 2:98 | 20 mg (13%) |
| 2 | NaHMDS | 150 mg | 30 mg (25%) | 4:96 | 10 mg (7%) |
| 3 | KHMDS | 150 mg | ~ 10 mg (8%) | 0:100 | 80 mg (54%) |

Tabelle 3: Ergebnisse aus der ersten Testreihe (-78°C → RT)

Wird die Reaktion nach 24 Stunden bei -78°C gequentscht, so steigt die Ausbeute auf 41-25% bei ca. 70-40% zurückgewonnenem Edukt. Hier erwiesen sich NaHMDS und LiHMDS als nahezu gleichwertig. Das Halten der tiefen Temperatur bewahrt offenbar das Edukt und/oder das Produkt vor rascher Zersetzung, nur 32-28% der Substanz gehen verloren.

| | Base | Edukt | Ausbeute an <i>trans</i> -Produkt | Selektivität (<i>cis/trans</i>) | Zurückgewonnenes Edukt |
|---|--------|--------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| 1 | LiHMDS | 150 mg | 50 mg (41%) | 2:98 | 40 mg (27%) |
| 2 | NaHMDS | 150 mg | 50 mg (41%) | 4:96 | 40 mg (27%) |
| 3 | KHMDS | 150 mg | 30 mg (25%) | 0:100 | 70 mg (47%) |

Tabelle 4: Ergebnisse aus der zweiten Testreihe (nur bei -78°C)

Ein erstes Ergebnis aus den beiden Testreihen ergibt: LiHMDS als Base und DMF als polares Lösungsmittel liefern bessere Ausbeuten und eine gute Stereoselektivität.

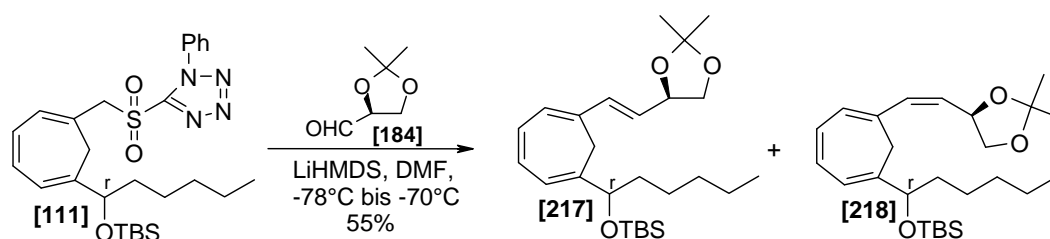


Abbildung 67: Julia-Olefinierung nach verbesserten Reaktionsbedingungen

Ein größerer Ansatz mit 400 mg Edukt (Sulfon **[111]**) und 200 mg Modellaldehyd **[184]** (zwei Äquivalente) lieferte dann das bislang beste Resultat: 20 mg Sulfon **[111]** werden nach der Säulenchromatographie zurückgewonnen. Es wird eine Selektivität (*cis:trans*): 2:98 erreicht und eine Ausbeute von 180 mg, das sind 55%. Hier stellt sich noch die Frage nach der Diastereoselektivität der Olefinierung. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der gereinigten Olefinierungsprodukte wiesen keine doppelten Signalsätze auf. Die entstandenen Diastereomere können also nicht per HPLC getrennt werden, da es sich wahrscheinlich um schlecht trennbare Diastereomere handelt.

Somit konnte festgestellt werden, dass die Julia-Kocienski-Olefinierung für diesen Schritt der Totalsynthese geeignet ist. Die erforderliche *trans*-Selektivität und die erforderliche ausreichende Ausbeute bei dieser Reaktion sind somit in Aussicht gestellt. Jetzt kann die Olefinierung mit den Aldehyden **[40]** bzw. **[101]** und dem 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl-sulfon **[111]** bzw. **[118]** realisiert werden.

2.7.4.4 Die Julia-Kocienski Olefinierung

Die optimierten Bedingungen der Julia-Kocienski-Olefinierung wurden nun auf die Kupplung von Sulfon **[118]** und Lacton **[101]** bzw. Ester **[40]** übertragen. Zunächst wird das Sulfon **[118]** mit Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid (LiHMDS) in abs. Dimethylformamid (DMF) bei -78°C für vier Stunden deprotoniert. Dann wird der Aldehyd **[101]** bzw. **[40]**, der auch zuvor (nach der Swern-Oxidation) bei -78°C für mindestens vier Stunden über Molekularsieb (4\AA) sorgfältig getrocknet wurde, zugesetzt, und man lässt ca. vier bis fünf Stunden bei tiefen Temperaturen reagieren (Abbildung 68 und 69).

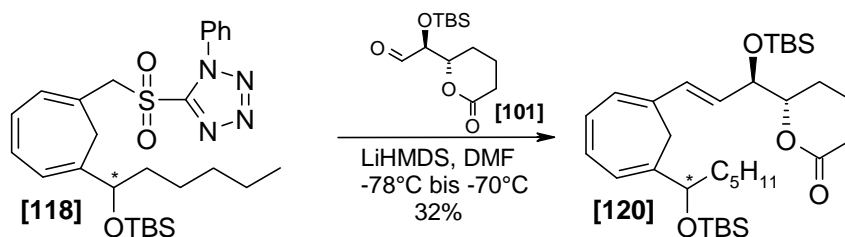


Abbildung 68: Julia-Kocienski-Olefinierung mit dem Aldehyd [101]

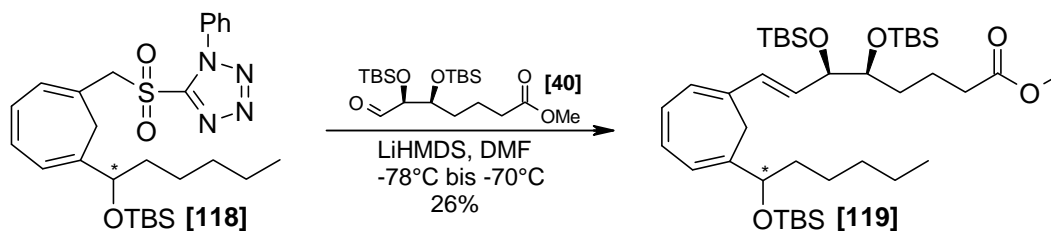


Abbildung 69: Julia-Kocienski-Olefinierung mit dem Aldehyd [40]

Einige Punkte sollte man allerdings bei der Durchführung der Julia-Kocienski Olefinierung besonders beachten. Die Base sollte immer frisch sein bzw. ist es besser das LiHMDS neu zu kaufen. Erste durchgeführte Reaktionen mit älteren Chargen von NaHMDS und LiHMDS ergaben nur das Nebenprodukt [114] (Abbildung 70). Die neu gekaufte Charge von LiHMDS bei der Firma Fluka hat sich dann besonders bewährt, da so die Bildung des Nebenprodukts [114] weitgehend unterdrückt bzw. ganz vermieden werden konnte.

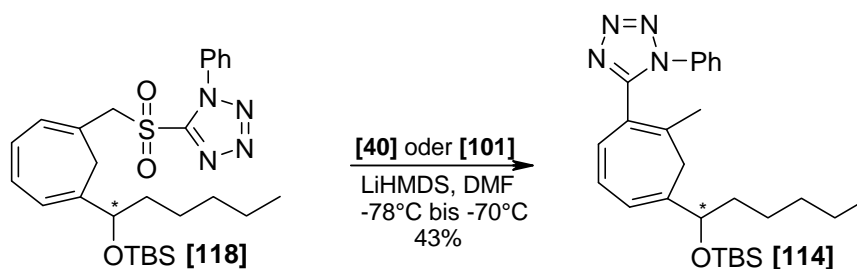


Abbildung 70: Nebenprodukt bei der Julia-Kocienski-Olefinierung

Ein anderer Grund für das Entstehen der Verbindung [114] ist wahrscheinlich das unvollständige Entfernen von Wasserresten aus den Aldehyden [101] und [40]. Da die Darstellung der Aldehyde über die Swern-Oxidation läuft und die Aufarbeitung der Swern-Oxidation im wässrigen Milieu durchgeführt wird, ist es unvermeidbar, dass die Aldehyde noch eine Restfeuchtigkeit haben, wenn sie in die Olefinierungsreaktion eingesetzt werden sollen. Deshalb werden die Aldehyde mindestens 4 Stunden bei Raumtemperatur über

Molsieb (4Å) gerührt, bevor sie auf -78°C gekühlt und in den Sulfonansatz gegeben werden. Folgende Arbeitsweise hat sich dann mit der Zeit bewährt, weil so das Entstehen der Verbindung [114] unterdrückt wurde und nur die reinen Olefinierungsprodukte [119] und [120] erhalten werden konnten: Ein Tag vor der Durchführung der Julia-Kocienski-Olefinierung wurden die Aldehyde [101] bzw. [40] über die Swern-Oxidation hergestellt. Ob auch wirklich die Verbindung [101] bzw. [40] entstanden sind, wurde immer per $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nachkontrolliert. Danach wurden sie über Nacht bei -18°C im Gefrierfach aufbewahrt. Zur Durchführung der eigentlichen Olefinierungen wurden die Aldehyde dann am nächsten Tag auf Raumtemperatur gebracht, in DMF gelöst und über Molsieb (4Å) gerührt bis die restliche Feuchtigkeit vollständig entfernt werden konnte (mindestens 4 Stunden). Dann wurde auf -78°C gekühlt und in den ebenfalls auf -78°C vorgekühlten und deprotonierten Sulfonansatz über eine Spritze langsam gegeben. Der Reaktionsverlauf wurde immer mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt, doch dies stellte sich als besonders schwierig heraus, da die Olefinierungsprodukte [119] bzw. [120] und das Nebenprodukt [114] ungefähr dieselben R_f -Werte haben. Auch das Färben der DC's mit den zur Verfügung stehenden Färbereagenzien brachte keine neuen Erkenntnisse, da die Produkte [119] bzw. [120] und das Nebenprodukt [114] vergleichbare funktionellen Gruppen tragen.

Es wurden auch Versuche unternommen, die Aldehyde mit einer vorgekühlten Spritze in den Sulfonansatz zugeben. Doch diese Variation der Reaktionsbedingung war in der Durchführung sehr problematisch und änderte nichts in den Ergebnissen.

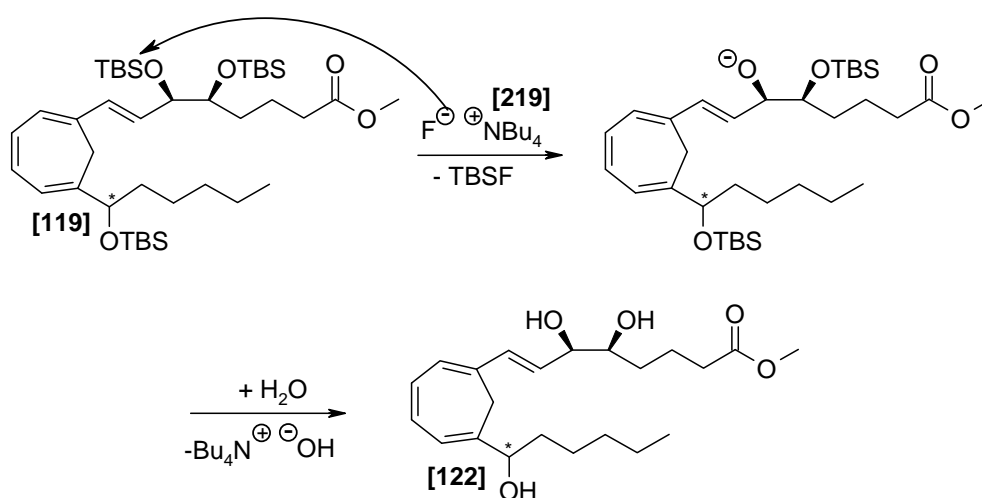
Ob das Sulfon racemisch [111] oder enantiomerenangereichert [118] eingesetzt wurde, machte keinen Unterschied bei der Entstehung des Nebenproduktes [114].

Bei den Olefinierungsprodukten [119] und [120] wurden in den NMR-Spektren keine Diastereomere gesehen, so dass man davon ausgehen kann, dass die Diastereomere schlecht trennbar sind. Herauszuheben bleibt, dass in beiden Reihen stets ausschließlich die gewünschten *E*-Olefine entstanden sind.

Der Einsatz der Julia-Kocienski-Olefinierung in der vorliegenden Totalsynthese des Naturstoffanalogons Lipoxin A₄ [4] erwies sich als sehr sinnvoll. Da hier gezeigt werden konnte, dass diese Reaktion in dieser Totalsynthese angewendet werden kann, müssen jetzt natürlich die Optimierungsarbeiten gemacht werden. Denn eine maximale Ausbeute von 32% bei dieser Reaktion ist nicht optimal, wenn diese Reaktion in einer Totalsynthese als Schlüsselschritt Anwendung findet. Die konkreten Ansatzpunkte zur Optimierung sind: sehr langes Rühren des Aldehyds [40] bzw. [101] über Molekularsieb (4Å), Reaktionsdauer und natürlich die exakte Kontrolle der Reaktionstemperatur.

2.7.5 Die Synthese des 9,14-Methylen-Lipoxin A₄-Methylester [122]

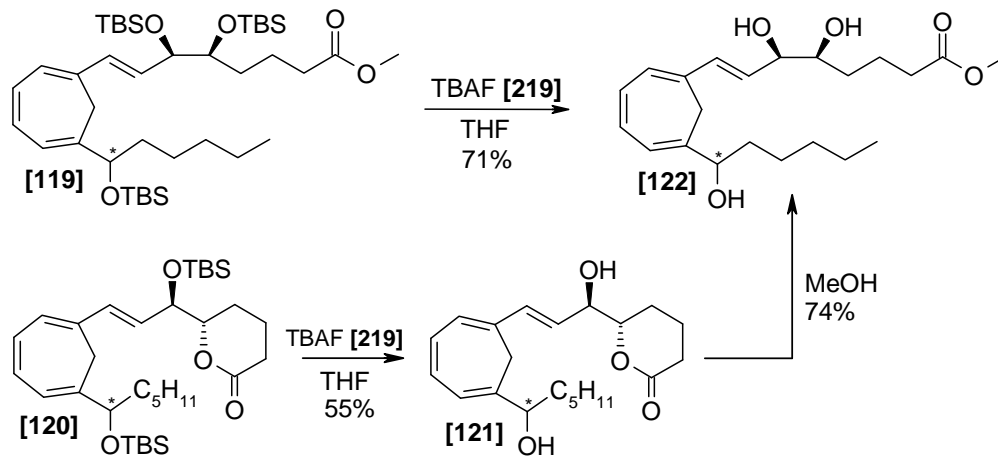
Nach der erfolgreichen Kupplung des C8-C20-Bausteins [118] und der C1-C7-Bausteine [40] bzw. [101] *via* Julia Olefinierung zu [119] und [120] müssen noch die Schutzgruppen abgespalten werden, um zum Methylester des 9,14-Methylen-Lipoxin A₄ zu gelangen. Als erstes werden die sekundären silylgeschützten OH-Gruppen freigesetzt. Dies geschieht mit Tetrabutylammoniumfluorid [219]. Die Schutzgruppen werden sukzessive gespalten. Bei einer kürzeren Reaktionszeit erhält man auch unvollständig desilyliertes Material.



Schema 55: Schutzgruppenabspaltung durch Tetrabutylammoniumfluorid

Entgegen der Literatur^[107] wird hier ein zehnfacher Überschuss an Tetrabutylammoniumfluorid [219] eingesetzt. Da hier gleich drei sekundäre OH-Gruppen entschützt werden, erwies sich ein 10 facher Überschuss als günstig. Die Reaktionszeit muss mit 24 Stunden ausreichend lang sein um eine vollständige Reaktion zu erreichen. Man erhält den Ester mit 71% Ausbeute.

Auch beim Lacton [121] werden zuerst die TBS-Schutzgruppen entfernt bevor dann das Lacton [121] geöffnet wurde.



Schema 56: Schutzgruppenabspaltung mit TBAF [219] und Lactonöffnung mit basischem Methanol

Das Lacton [121] wird mit basischem Methanol leicht geöffnet. Spuren von Methanol reichten schon aus um das Lacton im Rahmen der HPLC-Reinigung zu öffnen. Es wurden leicht Mischfraktionen von [122] und [121] erhalten, die dann schwierig zu charakterisieren waren.

Die Verseifung des Esters zur freien Säure lies sich nicht realisieren.

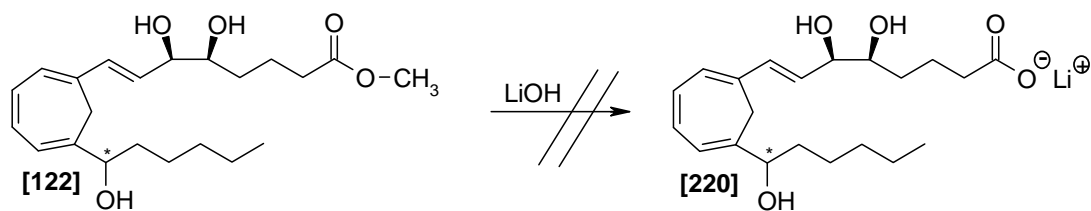
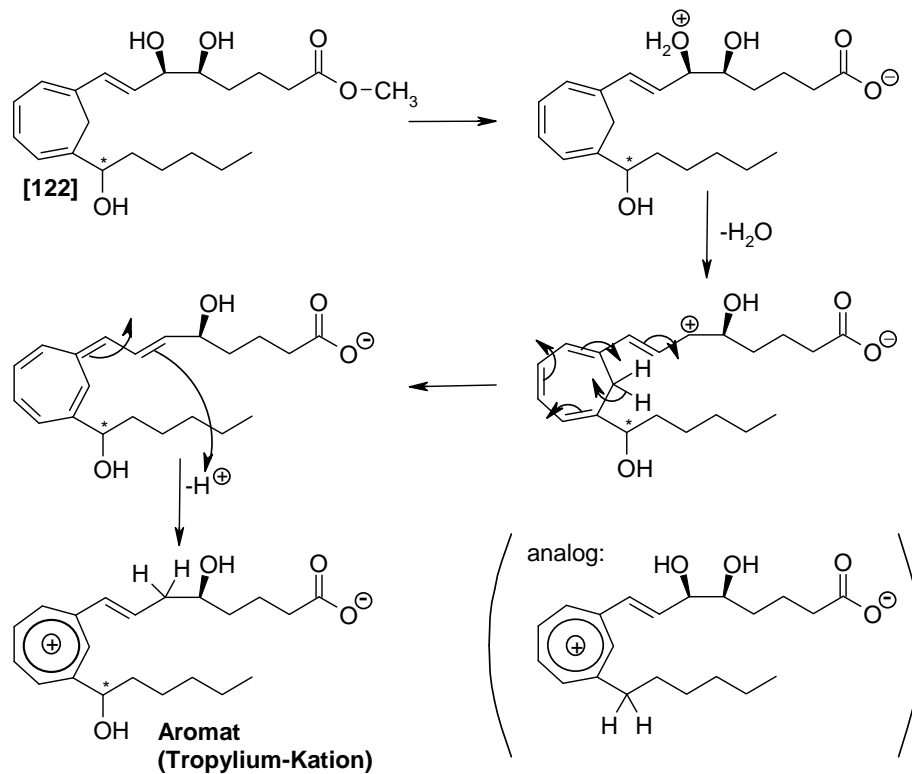


Abbildung 71: Versuch zur Verseifung von [122]

Wie das Lipoxin A₄ selbst ist das 9,14-Methylenderivat säurelabil, schon das Erzeugen der freien Säure selbst kann durch „internal quench“ zur Protonierung und Eliminierung einer der beiden Allyl-OH-Gruppen führen und ein stabiles, delokalisiertes Carbeniumion ausbilden (Nonatetraenyl-Kation). Durch Umprotonierung könnte dann leicht ein stabiles, aromatisches Tropyliumion entstehen, welches natürlich Folgeprozessen unterliegen kann (Schema 57). Deshalb wurde versucht das Lithiumsalz der Carbonsäure [220] herzustellen.



Schema 57: Ein Vorschlag zur Zersetzung

Die Reaktionsbedingungen wurden möglichst einfach gewählt. So wurde der Methylester **[122]** in THF vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Danach wurde eine frisch hergestellte Lösung von Lithiumhydroxid (1N LIOH-Lösung) in den Ansatz langsam hineingetropt. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionslösung eine Stunde bei Raumtemperatur weiter gerührt. Nach Aufnahme eines DC's war die Reaktion beendet, da kein Edukt mehr zu detektieren war. Nach Entfernung des Solvens im Vakuum wurde ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen, welches leider keine Peaks vom Edukt oder Produkt aufwies. Offenbar gibt es auch im Basischen einen effizienten Zersetzungsweg. Da das Gros des Methylesters der Schering AG für biologische und pharmakologische Untersuchungen zur Verfügung gestellt wurde, steht eine genaue Untersuchung der Verseifung noch aus. Der Methylester des 9,14-Methylen-Lipoxin A₄ **[122]** ist wie in der originalen LXA₄-Serie die lagerbare Endstufe.

3 Zusammenfassung und Ausblick

3.1 Zusammenfassung

Da die biologisch aktive Form von Lipoxin A₄ [2] noch nicht bestimmt ist und die Rolle des konjugierten Tetraensystems noch nicht geklärt werden konnte, wurden zur besseren Untersuchung der Lipoxinrezeptor-Anordnung stabilere Analoga synthetisiert.

Im Rahmen dieser Untersuchungen haben wir in unserer Arbeitsgruppe die Synthese eines solchen Analogons erarbeitet.

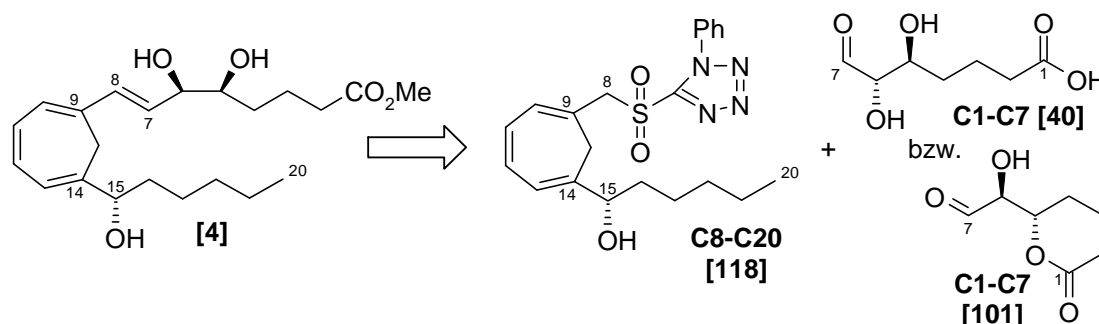
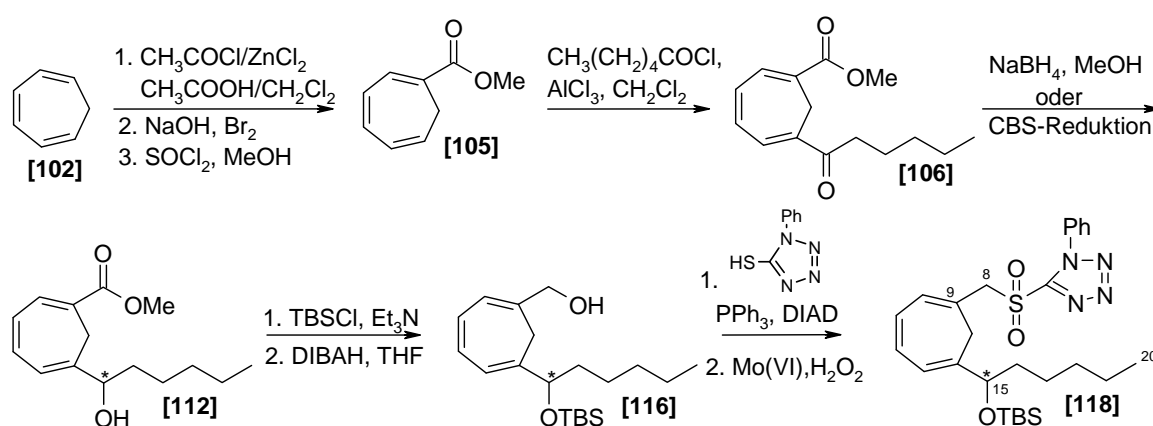


Abbildung 72: Retrosynthese des 9,14-Methylen-Lipoxin A₄-Analogons [4]

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Ausarbeitung eines möglichst effizienten Weges zur Totalsynthese von 9,14-Methylen-Lipoxin A₄ [4]. Eine konvergente Synthese mit der Julia-Kocienski Olefinierung als Schlüsselschritt eröffnet dabei die Chance, dieselbe Strategie auch zur Herstellung weiterer LX-Analoga einzusetzen. Zunächst galt es, den C8-C20-Baustein (Sulfon) [111] und [118] und den C1-C7-Baustein (Aldehyd) [40] bzw. [101] herzustellen. Die Synthese des C8-C20-Bausteins [111] bzw. [118] startete vom 1,3,5-Cycloheptatrien [102]. Über drei literaturbekannte Stufen wurde zunächst aus 1,3,5-Cycloheptatrien [102] der Methylester [105] generiert und daraus der Ketoester [106] hergestellt. Die Sequenz konnte hinsichtlich der Reinheit der Produkte, der Reinigung und der Gesamtausbeute deutlich verbessert werden. Als besonders hilfreich erwies sich die sofortige Reduktion des im Sauren labilen Ketons [106]. Nach der Re-Oxidation unter Swern-Bedingungen (basisch) erwies sich der Ketoester [106] als deutlich stabiler. Die Ketofunktion läßt sich dann mit Natriumborhydrid zum racemischen Alkohol [107], nach Corey zum optisch aktiven Material [112] reduzieren. Die chemische Ausbeute war mit 84% hoch, jedoch ist der bislang erzielte ee von 70% noch zu verbessern. Die Strukturzuordnung erfolgte bislang in Analogie zu den in der Literatur angegebenen Modellvorstellungen. Der exakte Beweis steht noch aus. Die OH-Funktion kann dann als Silylether geschützt werden. Die Überführung der Methylestergruppe

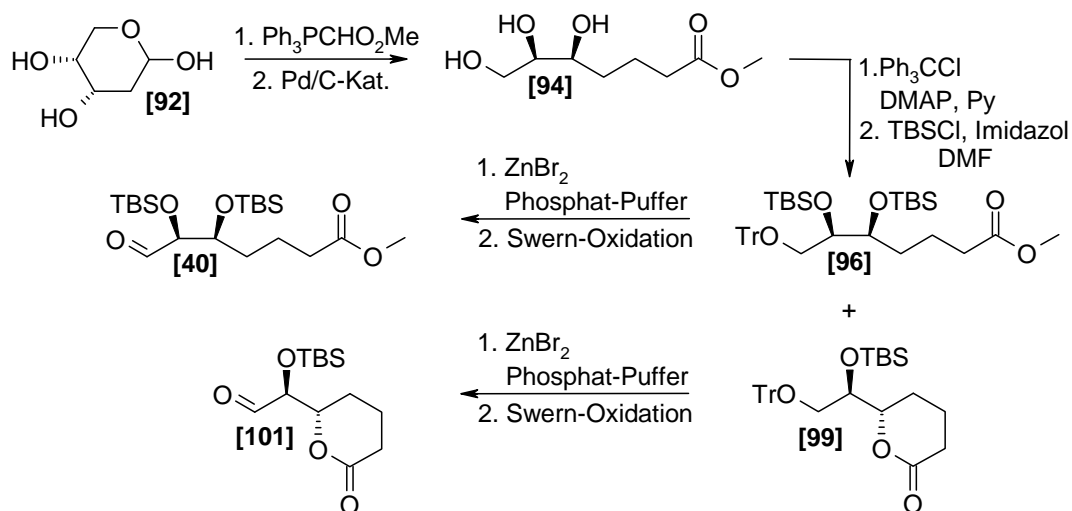
in das Julia-Kocienski-Phenyltetrazolylsulfon gelang in drei Schritten, die alle durch gute Ausbeuten charakterisiert sind: Die DIBAH-Reduktion lieferte den primären Alkohol [116], der dann durch Mitsunobu-Reaktion in den Thioether [117] und nach Oxidation ins Sulfon [118] überführt wurde.

Insgesamt verläuft die Synthese des C8-C20-Bausteins über 9 (11) Stufen mit einer Gesamtausbeute von <1% beginnend bei Cycloheptarien [102]. Trotz der geringen Gesamtausbeute über 9 (11) Stufen stehen für die Kupplung g-Mengen zur Verfügung.



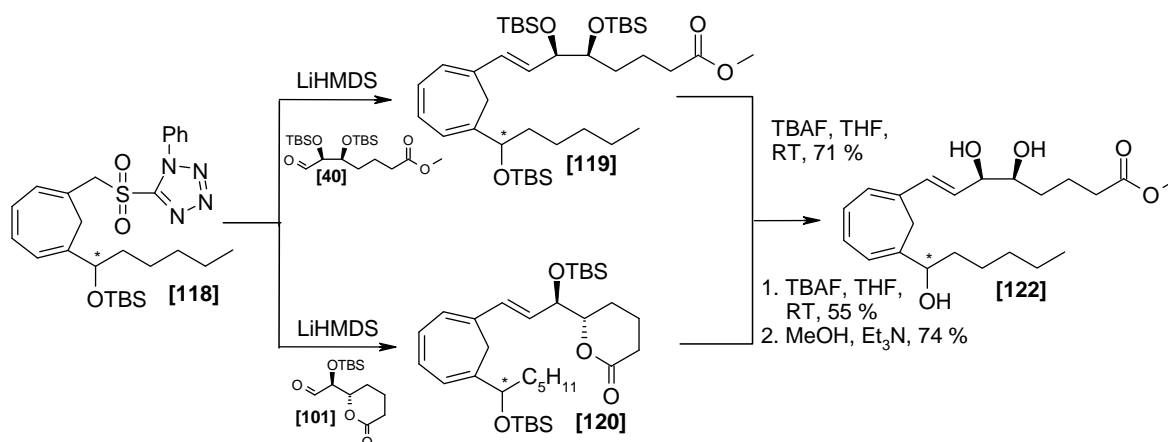
Schema 58: Synthese des C8-C20-Bausteins

Die Synthese des C1-C7-Bausteins erfolgt über ex-chiral-pool-Synthesen ausgehend von der käuflich erworbenen 2-Desoxy-D-ribose [92]. Hierbei wurde mittels Wittig-Reaktion und anschließender Hydrierung die Substanz in den Trihydroxyester [94] überführt. Der primäre Alkohol wird dann zur Differenzierung der OH-Gruppen als Tritylether geschützt. Dabei cyclisiert ein Teil der Substanz zum δ -Valerolacton [98]. Die sekundären OH-Gruppen werden als Silylether geschützt. Die anschließende Abspaltung des Tritylethers gelingt selektiv durch Zinkbromid. Abschließend ermöglicht die Swern-Oxidation den vollständigen Aufbau des C1-C7-Bausteins. Mit dem zum Teil cyclisierten Lacton und dem Ester stehen hier zwei geeignete Bausteine für die nachfolgende Olefinierung zur Verfügung. Bei diesem Syntheseweg konnte stets die Teilcyclisierung der Substanz über die Massenspektroskopie bewiesen werden. So konnten erhebliche Substanzverluste vermieden werden, da auch die lactonisierte Substanz separat zum C1-C7-Baustein aufgebaut werden konnte. Die C1-C7-Bausteine wurden in 6 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 16% beginnend beim 2-Desoxy-D-ribose [92] hergestellt.



Schema 59: Synthese der C1-C7-Bausteine [40] bzw. [101]

Die Eintopf-Variante der Julia-Olefinierung nach Kocienski stellt den Schlüsselschritt der Sequenz dar. Diese Reaktion erwies sich in der Durchführung als schwierig, lieferte aber die gewünschte hohe *E*-Selektivität beim Aufbau der Doppelbindung. Zunächst wurden die Reaktionsbedingungen durch Reaktion mit dem leichter zugänglichen Modellaldehyd [184] optimiert. Anschließend wurden sowohl das C1-C7-Lacton [101] als auch der C1-C7-Ester [40] umgesetzt. Es konnten 32% und 26% Kupplungsprodukt rein isoliert werden. Die Olefine [119] und [120] wiesen jeweils die erwartete *E*-Konfiguration auf, *Z*-Produkt wurde nicht gefunden. Beide Transformationen müssen sicher noch optimiert werden. Das Freisetzen der OH-Gruppen gelang mit TBAF/THF, nach Öffnen des Lactons mit MeOH/NaOMe konnte der 9,14-LXA₄-Ester [122] mit hoher Ausbeute hergestellt und charakterisiert werden. Die gesamte Synthese verlief über 25 Stufen, wobei die längste lineare Sequenz 18 (20) Schritte mit einer Gesamtausbeute von < 0.1% aufwies. Trotzdem konnten auf diese Weise 7.6 mg (0.02 mmol) 9,14-LXA₄-Ester [122] gewonnen werden.

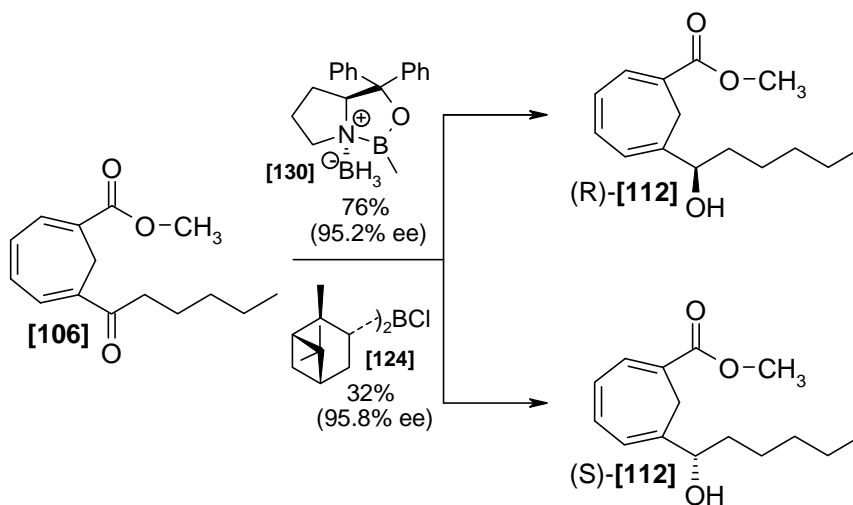


Schema 60: Julia-Kocienski Olefinierung mit anschließendem Entschützen der Silyl ether

Die Spaltung des Methylesters zur Säure gestaltete sich erwartungsgemäß schwierig. Die freie Säure ist ebenso wie die des Original LXA₄ nicht stabil. Erste Versuche zur Gewinnung des Li-Salzes schlugen fehl. Da alle biologischen Tests vom Methylester ausgehen, der erst unmittelbar vor dem anvisierten Experiment gespalten wird, wurden keine intensiven Untersuchungen mehr durchgeführt. Das Material wird derzeit von der Schering AG/Berlex hinsichtlich LXA₄-Aktivität getestet.

3.2 Ausblick

Aufbauend auf den Ergebnissen dieser Arbeit wurden von C. Bühle^[106] weiterführende Experimente im Rahmen einer Staatsexamensarbeit unternommen. Mittlerweile konnte die Synthese zum Keton **[106]** ausgehend von 1,3,5-Cycloheptatrien **[102]** um eine Stufe verkürzt und die Ausbeuten der einzelnen Stufen nochmals verbessert werden. Dabei gelang es die zweite Friedel-Crafts-analoge Acylierung durch eine Säurechlorid-Addition zu ersetzen. Die anschließende HCl-Eliminierung mit NaOMe/MeOH lieferte den Ketoester **[106]**, der nach der basischen Reaktion stabil war. Die enantioselective Reduktion des Ketons **[106]** konnte daraufhin eingehender untersucht werden.



Schema 61: Enantioselective Reduktion H. C. Brown zum Alkohol (S)-[112] sowie enantioselective CBS-Reduktion zum (R)-[112]^[106] nach C. Bühle.

Zunächst wurden die Reduktionen nach H. C. Brown^[108] und nach Corey untersucht. Nach H. C. Brown führte die enantioselective Reduktion mit DIP-Chlorid bei 0°C zum (S)-Alkohol **[112]** mit einer sehr hohen Selektivität (95.8% ee). Bei dieser Methode nach H. C. Brown gab es allerdings erhebliche Ausbeuteeinbußen bei der Reinigung des Produkts. So wurde die enantioselective Reduktion nach Corey optimiert. Hier konnten bei einer Reaktionstemperatur

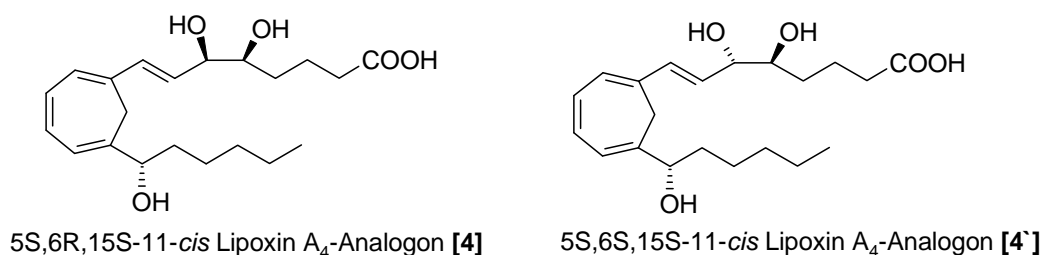
von -78°C in THF gute Ausbeuten (75.8%) und eine hohe Selektivität (95.2% ee) erzielt werden. Der (*R*)-Alkohol [112] konnte dann noch mittels Mitsunobu-Inversion^[80] in den erforderlichen (*S*)-Alkohol [112] mit einer guten Ausbeute (61%) aber teilweisen Verlust an optischer Reinheit überführt werden.

Aus den vorliegenden Ergebnissen ergeben sich folgende Optimierungsvorschläge hinsichtlich der Totalsynthese des Lipoxin A₄-Analogons. Die Stufen bis zur Darstellung des Ketons [106] können als gesichert betrachtet werden. Die Ergebnisse der enantioselektiven Reduktion zum Alkohol [112] gelangen bereits nach H. C. Brown mit einem Enantiomerenüberschuß von 95.8% ee und nach Corey mit einem Enantiomerenüberschuß von 95.2% ee. Da die chemischen Ausbeuten der Brown Reduktion noch unbefriedigend ist, könnte hier das enantiomere Corey Reagenz Abhilfe schaffen. Alternativ bietet sich auch die enantioselektive Reduktion an C15 nach Midland an^[68].

Die Darstellung des C1-C7-Bausteins sollte auf das lactonisierte Material fokussiert werden, da die Zwischenstufen alle Feststoffe sind und dadurch viel besser lagerbar und weniger zersetzungsgefährdet sind. Das Schützen der freien OH-Gruppen erfordert hier kürzere Reaktionszeiten, da weniger sterisch gehinderte OH-Gruppen geschützt werden müssen. Bei der Julia-Kocienski Olefinierung erwies sich der lactonisierte C1-C7-Aldehyd als besseres Reaktionsaddukt, da hier eine höhere Ausbeute erzielt wurde. Auch das Abspalten der Silylether erwies sich als unproblematisch, da zwei anstatt drei OH-Gruppen freigesetzt werden müssen.

Soll auch in Zukunft die Verknüpfung der beiden Bausteine *via* Julia-Kocienski Olefinierung erfolgen, so ist noch viel Optimierungsarbeit zu leisten. So ist z. B die Ausbeute der Reaktion mit 32% im Vergleich bislang niedrig. Unerlässlich ist auf jeden Fall ein vollständiger Wasserausschluß, die Erzeugung des Aldehyds nach Swern könnte auch eine ohne Wasser auskommende Oxidation (Dess-Martin^[109]) ersetzt werden. Auch die weitere Variation von Solvens, Base und Temperatur stehen noch aus.

In weiterer Zukunft könnte für die Synthese von 9,14-Methylen-Lipoxin A₄ [122] ein alternativer Weg eingeschlagen werden. Hier böte sich z. B. eine enzymatische Solvolyse unter physiologischen Bedingungen an. Das Konzept sollte effiziente diastereo- und enantioselektive Synthesen von 9,14-Methylen-LXA₄ [122] ermöglichen und auch die anderen Isomere von Lipoxin A₄-Analoga [4] zugänglich machen.

Abbildung 73: Lipoxin A₄ Isomere

Mögliche Alternativen zur Olefinierung:

Da die als Schlüsselreaktion geplante Julia Olefinierung zur Zeit nicht mit ausreichender Ausbeute verläuft, sollten alternative Strategien entwickelt werden: Verlängert man C8-C20 um ein C-Atom und kürzt entsprechend C1-C7 um eines, so könnten zur Kupplung „Grignard“-Reaktionen von ungesättigten Organometall-C7-C20-Bausteinen mit optisch aktiven α -Hydroxyaldehyden (C1-C6) eingesetzt werden (Abbildung 74). Durch Wahl der OH-Schutzgruppe könnte nach Cram-Felkin-Anh oder Chelat-Cram die Addition selektiv zum LXA₄-Analogon mit der erforderlichen C6-Konfiguration gesteuert werden.

Die C1-Verlängerung von C8-C20 könnte aus dem Alkohol [116] nach Oxidation zu Aldehyd [221] via Corey-Fuchs-Sequenz zum Alkin [222] vorgenommen werden.

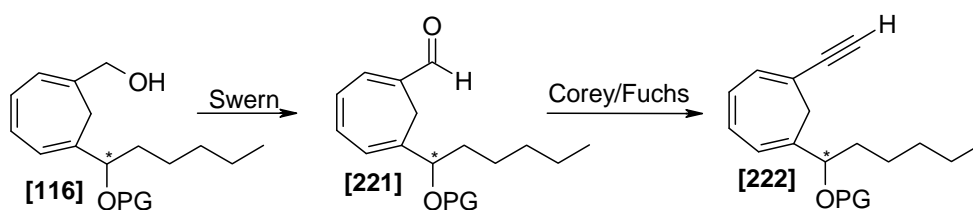
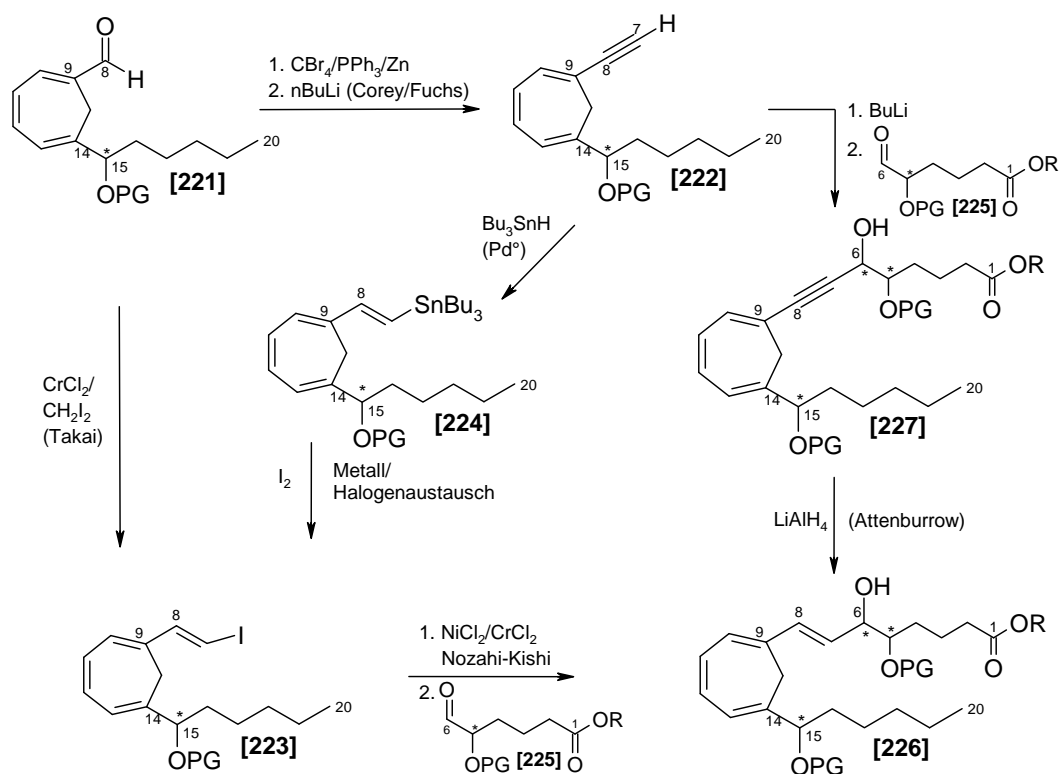


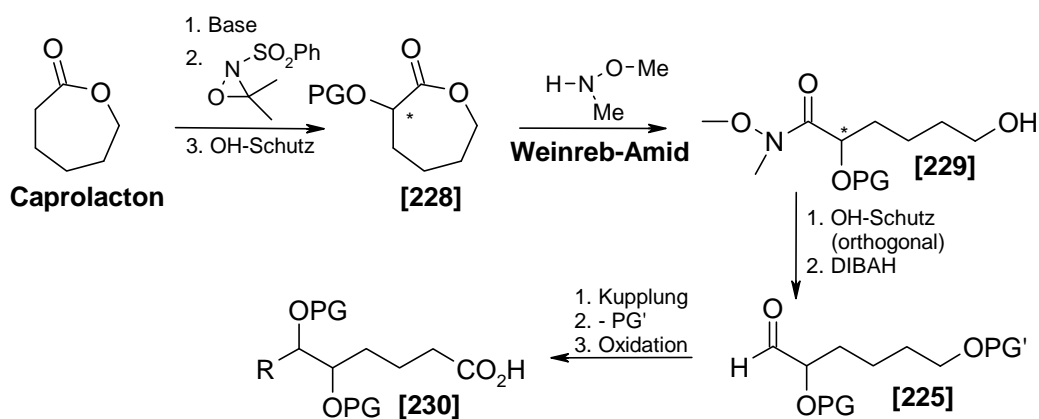
Abbildung 74: Aufbau der C7-C20-Kette

Zur C-C-Kupplung böten sich diverse Wege an, zwischen denen leicht gewechselt werden könnte (Schema 62): Ausgehend vom Aldehyd [221] könnte nach Takai das E-Vinyliodid [223] aufgebaut werden. Dasselbe Molekül wäre aus Alkin [222] via Hydrostannylierung (\rightarrow [224]) und Metall-Halogen austausch herstellbar. Eine Kishi-Nozaki Kupplung mit Aldehyd [225] würde zum geschützten Zielmolekül [226] führen. Alternativ kann auch Alkin [222] an [225] addiert werden, der entstandene Propargylalkohol [227] müsste abschließend nach Attenburrow zu [226] reduziert werden.



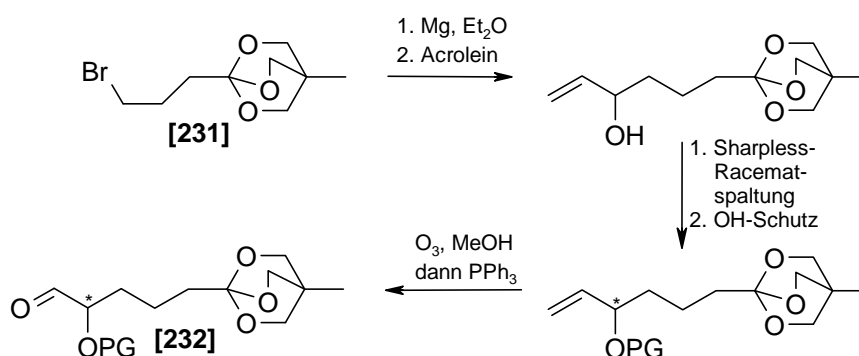
Schema 62: Verschiedene Möglichkeiten der C-C-Kupplung

Zur Darstellung des C1-C6-Aldehyds [225] bieten sich zwei Varianten an. Ausgehend von Caprolacton könnte via Davis-Oxidation (enantioselektiv oder Racematspaltung) das α -Hydroxylacton [228] hergestellt werden. Nach Lactonöffnung zum Weinreb-Amid [229] und orthogonalem Schutz der primären OH-Gruppe könnte zum Aldehyd [225] reduziert werden. Nach der Kupplung müsste man allerdings die Carbonsäure an Position 1 von [230] noch erzeugen (Schema 63).



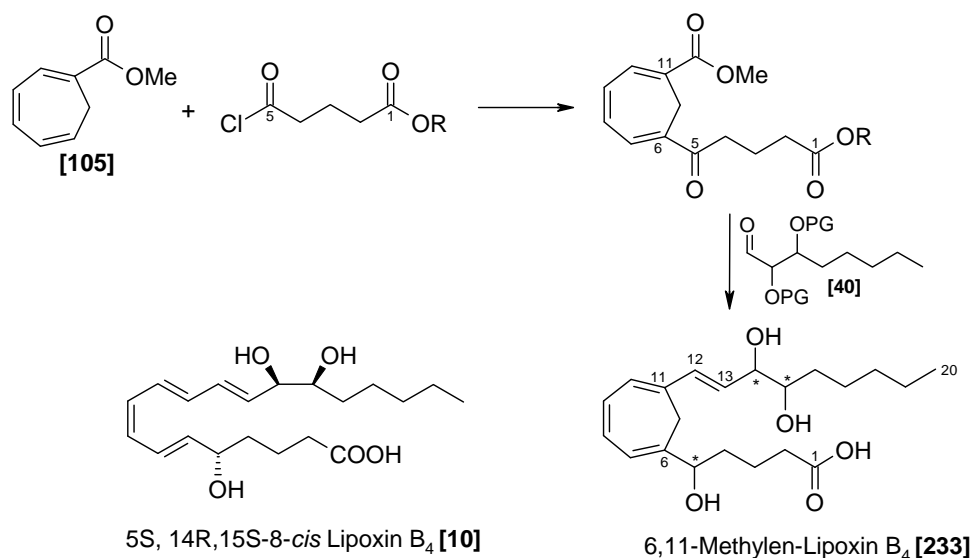
Schema 63: C1-C6-Darstellung über Caprolacton

Alternativ könnte man vom Orthoester [231] starten, der nach Halogen-Metallaustausch an Acrolein addiert wird. Nach Sharpless-Racematspaltung, Schutz der OH-Funktion und Ozonolyse würde man Aldehyd [232] erhalten, aus dem die Carbonsäure nach Kupplung durch Orthoesterspaltung freigesetzt werden würde (Schema 64).



Schema 64: C1-C6-Aldehyddarstellung

Darüber hinaus könnte durch einfaches Ändern der Regiochemie auch 6,11-Methylen-LXB₄-Derivate [233] aufgebaut werden. Die chemische Synthese sollte also mit hoher Wahrscheinlichkeit zum anvisierten Ziel führen. Ob die Verbindungen die erhofften biologischen Aktivitäten zeigen, ist erst nach Abschluß der Arbeit feststellbar.



Schema 65: Ein möglicher Syntheseweg von Lipoxin B₄-Analogon [233]

4 Experimenteller Teil

4.1 Materialien und Methoden

4.1.1 Analytik

4.1.1.1 ¹H-NMR-Spektroskopie

Sämtliche Substanzen wurden mit Spektrometern der Firma Bruker vermessen (AM 400: 400 MHz; AC 300: 300 MHz.) Als Lösungsmittel wurden deuteriertes Chloroform und Dichlormethan verwendet. Die chemischen Verschiebungen δ der Signalsätze sind als dimensionslose, charakteristische Größe in ppm angegeben. Zur Beschreibung der Signalmultiplizität durch Spin-Spin-Kopplung werden folgende Abkürzungen benutzt: s=Singulett, d=Dublett, t=Triplett, q=Quartett, m=Multiplett. Aufgelöste Kopplungsmuster sind durch direkt aufeinander folgende Abkürzungen beschrieben; z. B. dd=Doppeldublett. Die Angaben der Kopplungskonstanten lauten [ⁿJ]=Hz; n ist dabei die Zahl der Bindungen zwischen zwei koppelnden Kernen d.h. bei ⁿJ, mit n=2 liegt eine geminale Kopplung, bei n=3 eine vicinale Kopplung vor.

Als Standard gilt das Signal von Chloroform bei $\delta=7.24$ ppm (s) und das Signal von Dichlormethan bei $\delta=5.32$ ppm (s).

Die Zuordnung der zum entsprechenden Signal gehörenden Protonen erfolgt bezüglich der vorangestellten durchnummerierten Strukturformel.

4.1.1.2 ¹³C-NMR-Spektroskopie

Die Substanzen wurden mit dem AM 400-Spektrometer der Firma Bruker aufgenommen (100,6 MHz). Die chemische Verschiebung δ ist ebenfalls in ppm angegeben. Als deuteriertes Lösungsmittel wurden CDCl₃ (Triplett bei $\delta=77.0$ ppm) und CD₂Cl₂ (Quintett bei $\delta=53.5$ ppm) verwendet, die als Standard dienten. Die Spektren sind ¹H-Breitband entkoppelt. Zur sicheren Zuordnung wurden ebenfalls DEPT-Spektren aufgenommen, was in Klammern vermerkt ist. Auch hier erfolgt die Zuordnung des zum entsprechenden Signal gehörenden Kohlenstoffs bezüglich der vorangestellten durchnummerierten Strukturformel.

4.1.1.3 IR-Spektroskopie

Die Infrarot Spektren wurden mit einem Fourier Transform Infrarot Spektrometer (FT/IR-400plus) mit der single reflection horizontale ATR (ZnSe-Kristall) Einheit der Firma Jasco aufgenommen und mit Jasco Spectra Manager für Windows bearbeitet. Die Wellenzahl-Angabe der Absorptionsbanden erfolgt in cm^{-1} . Die Bandenintensität wird durch folgende Abkürzungen charakterisiert: s=stark, m=mittel, w=wenig intensiv. Sehr breite Signale werden zudem durch die Abkürzung br = breit gekennzeichnet.

4.1.1.4 Massenspektroskopie

Es wurden Geräte der Firma Finnigan (MAT 711, MAT 211 S) verwendet. Angegeben werden die physikalischen Masse-Ladungsverhältnisse der Molekül- und Fragmentierungskationen. Die Aufnahmebedingungen sowie die relativen Intensitäten, bezogen auf den Basispeak, sind im Text vermerkt (runde Klammern; EI = Elektronenionisation). Soweit eine Zuordnung der Signale sinnvoll und möglich erschien, wurde dies in eckigen Klammern festgehalten. Hochaufgelöste Massenspektren wurden nach Möglichkeit vom Molpeak angefertigt.

Zudem wurden massenspektroskopische Untersuchungen noch mit dem Gerät MAT 95 der Firma Finnigan im FD-Modus durchgeführt. Angegeben sind die jeweiligen physikalischen Masse-Ladungsverteilungen (m/z -Wert) der Molekülkationen. Dabei ist der Molpeak mit M^+ gekennzeichnet.

4.1.1.5 Elementaranalyse (EA)

Zur Bestimmung des Gehaltes an Wasserstoff, Kohlenstoff, Schwefel und Stickstoff einer synthetisierten Verbindung wurden Elementaranalysen mit einem varioEL der Firma Foss-Heraeus durchgeführt.

4.1.1.6 Polarimetrie

Die Drehwerte wurden an dem Polarimeter des Typs 241 der Firma Perkin-Elmer bei $[\alpha]_{546}$ und $[\alpha]_{578}$ gemessen. Die spezifischen Drehwerte wurden mit Hilfe der untenstehenden Gleichung berechnet. Zur Probenvorbereitung wurde eine exakte Einwaage bei ca. 20 mg

durchgeführt, diese mit abs. Dichlormethan auf 2 ml aufgefüllt und anschließend ca. 1 ml für die Messung entnommen.

$$A = \frac{\alpha_{578 \text{ gemessen}}}{\alpha_{546 \text{ gemessen}} - \alpha_{578 \text{ gemessen}}}$$
$$\alpha_{D \text{ gemessen}} = \frac{A \cdot \alpha_{546 \text{ gemessen}}}{A + 1,3727}$$
$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha_{D \text{ gemessen}} \cdot 2000}{\text{Einwaage [mg]}}$$

4.1.1.7 Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden an Bestimmungsapparaten der Firma Stuart Scientific (Bibby, SMP 10) gemessen und unkorrigiert angegeben.

4.1.1.8 UV/VIS-Spektroskopie

Die UV/VIS-Spektren wurden mit dem Diodenarray Spektrometer Specord S10 der Firma Carl-Zeiss-Jena® aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde Dichlormethan verwendet. Die Konzentrationen der vermessenen Lösungen liegen bei $10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$.

4.1.2 Chromatographische Verfahren

4.1.2.1 Dünnschichtchromatographie

Die dünnschichtchromatographische Kontrolle der Reaktionsabläufe erfolgte anhand von mit Kieselgel 60 beschichteten Aluminiumfolien mit Fluoreszenz-Indikator F₂₅₄ der Firma Merck. Gemische aus *n*-Hexan (*n*-Hex) und Essigsäureethylester (EE) und Gemische aus Petrolether (PE) (Siedetemperatur: 40°C-70°C) und Essigsäureethylester (EE) dienten als Laufmittel und werden hinter dem R_f-Wert in Klammern angegeben. Außer durch UV-Aktivität wurden die Substanzen auch mittels einiger Färbereagenzien detektiert.

Anisaldehyd-Lösung: Mischung aus 1 ml Anisaldehyd, 100 ml Eisessig und 2 ml konz. H₂SO₄

| | |
|---------------------------|---|
| Bromkresolgrün-Lösung: | Eine Lösung aus 40 mg Bromkresolgrün und 100 ml Ethanol wird mit 0,1 molarer NaOH-Lösung bis zur Blaufärbung titriert |
| Cer-Reagenz: | 10 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, 25 g Phosphormolybdänsäure und 80 ml konz. H_2SO_4 , werden mit destilliertem Wasser auf 1 Liter aufgefüllt |
| Kaliumpermanganat-Lösung: | 0,05 %ige wässrige Lösung von KMnO_4 |
| Ninhydrin-Lösung: | 200 mg Ninhydrin werden in 100 ml Ethanol gelöst |
| Schlittlers-Reagenz: | Mischung aus 3 ml 10 %iger wässriger H_2PtCl_6 -Lösung, 100 ml destilliertem Wasser und 100 ml 6%iger wässriger KI-Lösung |

4.1.2.2 Säulenchromatographie

Bei der präparativen Säulenchromatographie wurde als stationäre Phase Kieselgel der Firma Merck (Kieselgel 60; 0.040-0.063 mm Korngröße; 230-400 mesh ASTM) verwendet. Das Elutionsmittel aus Gemischen von EE/PE und PE/MeOH wurde möglichst so gewählt, dass sich bei der DC-Kontrolle für die zu trennende Substanz mit diesem Laufmittel ein R_f -Wert kleiner 0.35 ergab.

4.1.2.3 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Die HPLC-Trennung wurde mit Modulsystemen der Firma Knauer (Pumpe 64, UV- und RI-Detektion, Schreiber), Waters/Millipore (Injektionssystem U6K9), und dem Computerprogramm „Starlet“ vorgenommen. Die präparative HPLC-Trennung wurde mit einer Knauer-Säule (32x250 mm oder 65x300 mm), die mit 5 μm Nucleosil 50 gepackt war, durchgeführt. Für die analytische HPLC-Trennung wurde eine mit 5 μm Nucleosil 50 gepackte Knauer-Säule (4x250) verwendet. Gemische aus Isopropanol/*n*-Hexan und EE/*n*-Hex dienten als Elutionsmittel.

Spektroskopische und chromatographische Untersuchungen wurden an der Luft durchgeführt.

4.1.3 Präparative Verfahren und Reagenzien

4.1.3.1 Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln und Reagenzien

Alle verwendeten organischen Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Je nach erforderlichem Trockenheitsgrad wurden die Lösungsmittel dann noch folgendermaßen getrocknet bzw. absolutiert:

| | |
|-------------------|---|
| Dichlormethan: | CH_2Cl_2 wurde über eine mit basischem Aluminiumoxid gefüllten Säule getrocknet. |
| Dimethylformamid: | DMF wird nach mehrstündigem Rückflusskochen über Calciumhydrid abdestilliert. |
| Tetrahydrofuran: | THF der Reinheit „p.a.“ wurde unter einer Argonatmosphäre über Natrium unter Rückfluss erhitzt. Bei Zugabe von Benzophenon indiziert eine intensive Blaufärbung Wasserfreiheit. |
| Triethylamin: | Et_3N wird über Kaliumhydroxid gekocht und bei Normaldruck destilliert. |
| Zinkchlorid: | Bei 200 °C im Hochvakuum ausgeheizt und unter Argon aufbewahrt. |

Die absolutierten Lösungsmittel wurden über aktiviertem Molekularsieb (3Å und 4Å) aufbewahrt. Diethylether und Acetonitril der Reinheit „p.a.“ wurden direkt eingesetzt.

4.1.3.2 Verwendete Reagenzien

Die Ausgangsmaterialien wurden von den Firmen ACROS, Aldrich, Fluka, Janssen, Merck-Schuchard und Schering bezogen. *n*-BuLi wurde als 2,5 molare Lösung in *n*-Hexan, DIBAH als 1,5 molare Lösung in Toluol und TBSCl 50 %ig in Toluol eingesetzt.

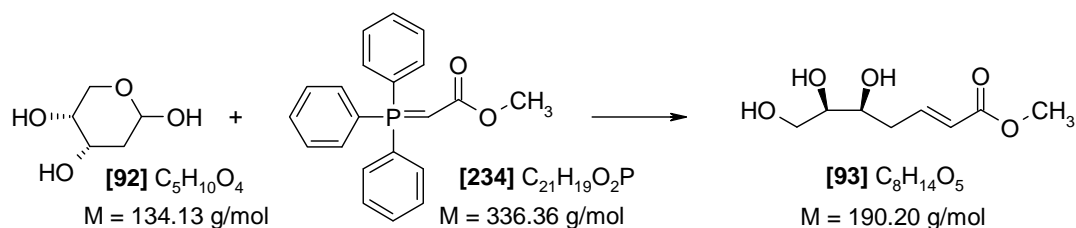
4.1.3.3 Präparative Methoden

Sämtliche Reaktionen in nichtwäßrigem Medium wurden in Apparaturen durchgeführt, die vorher im Vakuum ausgeheizt und mit Argon belüftet wurden. Es wurde stets nach der Schlenkmethode im Argon-Gegenstrom gearbeitet. Sofern nicht anders angegeben, wurden die Reaktionslösungen magnetisch gerührt.

4.2 Synthesevorschriften und analytische Daten

4.2.1 Synthese der C1-C7-Bausteine

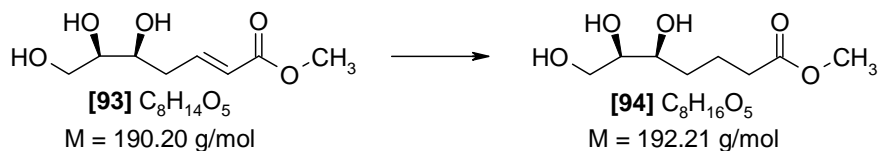
4.2.1.1 5(R),6(R),7-Trihydroxy-2(E)-heptensäuremethylester [93]



Ein 500-ml-Dreihalskolben wird ausgeheizt und mit Argon geflutet. 25 g (0.075 mol) Methyl(triphenylphosphoranyliden)acetat [234] werden in 350 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wird anschließend mit 6.47 g (0.048 mol) 2-Desoxy-D-ribose [92] versetzt und für fünf Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wird der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur gebracht und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Es werden 28.94 g Rohprodukt erhalten.

Das Rohprodukt wird ohne Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

4.2.1.2 5(R),6(R),7-Trihydroxyheptensäuremethylester [94]



In einem 500-ml-Schlenckkolben werden unter Argonatmosphäre 28.94 g Edukt [93] gelöst in 400 ml abs. Methanol vorgelegt und die Apparatur dreimal evakuiert und mit Argon geflutet. Nun werden 1.6 g Pd/C-Katalysator (10% Palladium) hinzugegeben und die Apparatur nochmals evakuiert und mit Wasserstoff geflutet. Anschließend wird bei Raumtemperatur 48 Stunden nachgerührt. Nach 1H -NMR- und dünnschichtchromatographischer Kontrolle wird zur Aufarbeitung der Katalysator abfiltriert und die gelbe Lösung im Vakuum eingengt. Das

Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt und ein farbloser Feststoff erhalten. Als Laufmittel dient EE/MeOH (20:1).

HPLC (Produktgemisch):

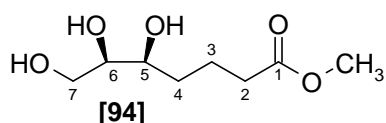
Feste Phase: Nucleosil 50-5 μm 4x250 mm,

Mobile Phase: 0.5% Methanol in Methylenchlorid, Flow: 2 ml/min,

Detektion: UV 254 nm

Nebenprodukte: 2.3 min., 2.8 min.

Hauptprodukt: 3.4 min.



Ausbeute: 7.68 g (0.040 mol, 83.3% über zwei Stufen)

R_f-Wert: 0.19 (EE/MeOH=20:1)

Schmelzpunkt: 35-36 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ (ppm)=1.42-1.54 (m, 2H, H3), 1.58-1.68 (m, 1H, H4'), 1.75- 1.85 (m, 1H, H4), 2.35 (t, 2H, H2, J=7.06, J = 7.43 Hz), 3.50-3.55 (m, 1H, H7'), 3.55-3.60 (m, 1H, H7), 3.64 (s, 3H, Ester), 3.65-3.70 (m, 2H, H6 und H5), 4.00 (s, 1H, OH), 4.15 (s, 1H, OH), 4.35 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ (ppm)=21.19 (C3), 31.99 (C4), 33.66 (C2), 51.66 (Ester), 63.11 (C7), 72.69 (C5), 74.34 (C6), 174.53 (C1).

IR (FT-IR):

3303 (m), 2954 (m), 2905 (m), 1732 (s), 1461 (w), 1436 (m), 1236 (m), 1195 (m), 1175 (m), 1060 (m), 1017 (m), 921, (w), 869 (m), 668 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 80°C, 70 eV):

m/z =192 [(M)⁺, < 1%], 160 [(M-CH₃OH)⁺, 3%], 132 [(M-CH₃COOH)⁺, < 1%], 129, [(M-C₂H₇O₂)⁺, 2%], 128 [(M- C₂H₈O₂)⁺, 22%], 99 [(C₅H₇O₂)⁺, 100%].

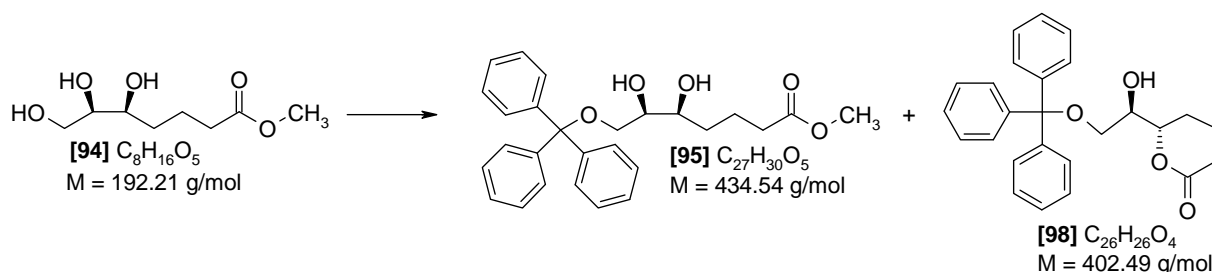
EA: berechnet: C = 49.99%, H = 8.39%

gefunden: C = 49.88%, H = 8.53%

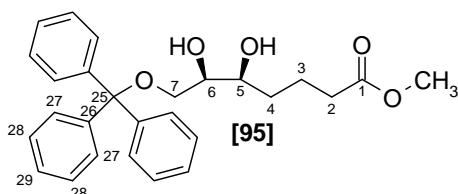
Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -14.65$ (c = 1.03, Ethanol)

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -4.86$ (c = 1.04, CH₂Cl₂)

4.2.1.3 5(R),6(R)-Dihydroxy-7-(triphenylmethoxy)-heptansäuremethylester [95] und 6(S)-(1(S)-Hydroxy-2-triphenylmethoxyethyl)- δ -valerolacton [98]



In einem 500-ml-Schlenckkolben werden unter Argonatmosphäre 14 g (0.036 mol) 5(R),6(R),7-Trihydroxyheptansäuremethylester [94] in 120 ml Pyridin gelöst. Nun gibt man bei Raumtemperatur 11.15 g (0.040 mol) Chlortriphenylmethan und eine Spatelspitze Dimethylaminopyridin in den Ansatz. Anschließend wird die dunkelgelbe Lösung 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird danach für sechs Stunden auf 80°C erwärmt und nach DC-Kontrolle wieder auf Raumtemperatur gebracht. Die rotbraune Lösung wird zur Aufarbeitung auf ein Gemisch aus Eis/konz. Salzsäure (1:1) gegeben und dann dreimal mit je 200 ml Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wird einmal mit 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingeengt. Die Produkte werden säulenchromatographisch gereinigt. Als Laufmittel dient CH_2Cl_2 /Aceton(15:1).



Ausbeute: 5.00 g (0,012 mol, 32%)

R_f-Wert: 0.44 (CH_2Cl_2 /Aceton=9:1)

¹H-NMR (CD_2Cl_2 , 400 MHz):

δ (ppm)=1.33(m, 2H, H3), 1.57(m, 1H, H4'), 1.73 (m, 1H, H4), 2.35 (t, 2H, H2, J=7.35, J=7.35 Hz), 3.24 (q, 1H, H7', J=5.88, J=4.05, J=5.88 Hz), 3.32 (dd, 1H, H7, J=3.68, J=6.25,

$J=3.31$ Hz), 3.61 (m, 1H, H5), 3.62 (s, 3H, Ester), 3.63 (m, 1H, H6), 7.33 (m, 3H, H28 und H29), 7.45 (m, 2H, H27).

^{13}C -NMR (CD_2Cl_2 , 100 MHz):

δ (ppm)=23.00 (C3), 33.67 (C4), 35.55 (C2), 53.23 (Ester), 66.39 (C7), 74.45 (C5), 74.93 (C6), 88.94 (C25), 129.09 (C29), 129.85 (C27), 130.45 (C28), 145.69 (C26), 175.80 (C1).

IR (FT-IR):

3431 (m), 2934 (m), 1724 (s), 1489 (w), 1447 (m), 1241 (m), 1051 (s), 745 (s), 698 (s), 632 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 200°C, 70 eV):

$m/z=434$ [(M)⁺, < 1%], 404 [(M-CH₂O)⁺, 4%], 386 [(C₂₆H₂₈O₄-H₂O)⁺, < 1%], 368, [(C₂₆H₂₆O₄-H₂O)⁺, < 1%], 260 [(C₁₉H₁₆O)⁺, 26%], 244 [(C₁₉H₁₆)⁺, 100%], 183 [(C₁₃H₁₁O)⁺, 19%], 165 [(C₁₃H₉)⁺, 13%], 105 [(C₇H₅O)⁺, 17%].

HRMS: [M-CH₃OH]⁺: C₂₆H₂₆O₄

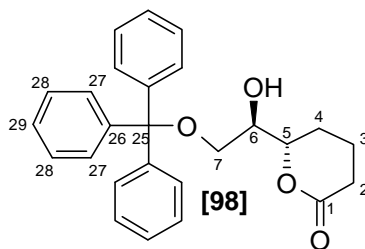
berechnet: 402.18311

gefunden: 402.18233

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = +7.14$ (c = 1.10, CH₂Cl₂)

EA: berechnet: C = 74.63%, H = 6.96%

gefunden: C = 74.51%, H = 6.91%



Ausbeute: 8.40 g (0.021 mol, 52%)

R_f-Wert: 0.22 (CH₂Cl₂/Ac=9:1)

Schmelzpunkt: 56-57°C

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz):

δ (ppm)=1.63(m, 1H, H4'), 1.79(m, 3H, H5 und H4), 2.40 (m, 1H, H2'), 2.51 (m, 1H, H2), 3.27 (q, 1H, H7', $J=5.48$, $J=4.3$, $J=5.48$ Hz), 3.38 (dd, 1H, H7, $J=6.26$, $J=3.52$, $J=5.87$ Hz), 3.89 (s, 1H, H6), 4.35 (m, 1H, H5), 7.23 (t, 1H, H29, $J=7.04$, 7.44 Hz), 7.30 (t, 2H, H28, $J=7.04$, $J=7.82$ Hz), 7.42 (d, 2H, H27, $J=7.43$ Hz).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ (ppm)=18.13 (C3), 22.36 (C2), 29.73 (C4), 63.61 (C7), 71.54 (C6), 80.75 (C5), 127.21 (29), 127.94 (27), 128.55 (28), 143.56 (26), 171.38 (C1).

IR (FT-IR):

3447 (m), 2948 (m), 1730 (s), 1448 (m), 1217 (m), 1066 (s), 832 (s), 774 (s), 632 (m) cm⁻¹.

MS (EI, 180°C, 70 eV):

m/z =402 [(M)⁺, 5%], 325 [(M-C₆H₅)⁺, 15%], 259 [(C₁₉H₁₅O)⁺, 6%], 243 [(C₁₉H₁₅)⁺, 100%], 165 [(C₁₃H₉)⁺, 9%], 143 [(C₇H₁₁O₃)⁺, 1%].

HRMS: [C₂₆H₂₆O₄]⁺:

berechnet: 402.18311

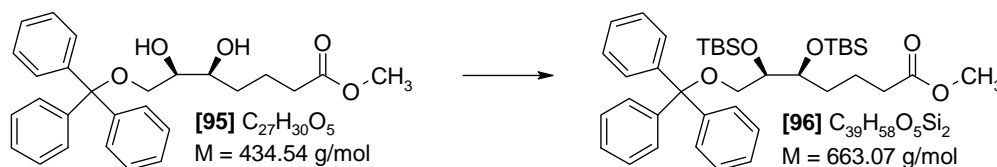
gefunden: 402.18193

EA: berechnet: C = 77.59%, H = 6.51%

gefunden: C = 77.50%, H = 6.64%

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +10.85$ (c = 1.00, CH₂Cl₂)

4.2.1.4 5(R),6(R)-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-(triphenylmethoxy)-heptansäuremethylester [96]



In einem 250-ml-Rundkolben werden 5.72 g (0.013 mol) 5(R),6(R)-Dihydroxy-7-(triphenylmethoxy)-heptansäuremethylester [95] und 7.95 g (0.117 mol) Imidazol in 60 ml Dimethylformamid vorgelegt. Es werden 17.8 ml (15,5 g) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (50% in Toluol) zugefügt. Danach wird die Reaktionsmischung 78 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach erfolgter Reaktion wird zur Aufarbeitung mit 30 ml Diethylether versetzt. Die organische Phase wird dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingedunstet. Das Produkt wird erst säulenchromatographisch vorgereinigt. Die vollständige Reinigung erfolgt über HPLC.

HPLC (5.08 g Produktgemisch):

Feste Phase: Nucleosil 50-5 μm 32x250 mm,

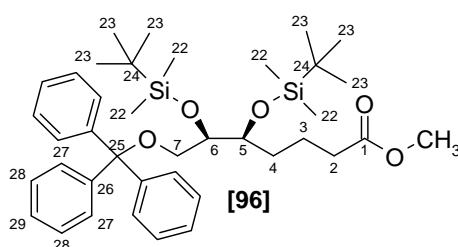
Mobile Phase: Methanol/Methylenchlorid Dichte: 1.310

Flow: 10 ml/min, 44 bar

Detektion: UV 254 nm

Nebenprodukte: 11.18 min., 14.99 min.

Hauptprodukt: 17.36 min, 4.74 g



Ausbeute: 4.74 g (7.15 mmol, 55%)

R_F-Wert: 0.48 (PE/EE = 10:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ (ppm)= -0.02, 0.04 (2 s, je 6H, H22), 0.83 (s, 18H, H23), 1.34 (m, 2H, H4'), 1.52(m, 2H, H3), 1.74 (m, 1H, H4), 2.26 (t, 2H, H2, J=7.82, J=7.24 Hz), 3.00 (q, 1H, H7', J=5.87, J=3.91, J=5.87 Hz), 3.13 (dd, 1H, H7, J=6.26, J=3.13, J=6.26 Hz), 3.65 (s, 3H, Ester), 3.75 (m, 1H, H5), 3.85 (t, 1H, H6, J=6.26, J=5.87 Hz), 7.22 (t, 3H, H29, J=7.04, J=7.44 Hz), 7.28 (t, 6H, H28, J=7.04, J=7.82 Hz), 7.43 (d, 2H, H27, J=7.43 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ (ppm)= -4.85, -3.95 (C22), 18.14 (C24), 21.63 (C3), 25.92 (C23), 32.03 (C4), 34.32 (C2), 51.43 (Ester), 65.31 (C7), 74.82 (C5), 74.91 (C6), 86.96 (C25), 126.89 (C29), 127.70 (C27), 128.76 (C28), 144.12 (C26), 174.00 (C1).

IR (FT-IR):

2928 (m), 2856 (m), 1740 (s), 1448 (w), 1360 (m), 1250 (m), 1073 (s), 832 (s), 772 (s), 757 (s), 703 (s) cm⁻¹.

MS (EI, 140°C, 70 eV):

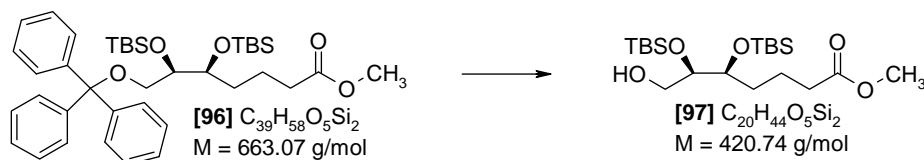
m/z=662 [(M)⁺, < 1%], 631 [(M-CH₃O)⁺, 1%], 257 (1%) 243 [(C₁₉H₁₅)⁺, 100%], 165 [(C₁₃H₉)⁺, 9%], 73 [(C₃H₉Si)⁺, 7%].

Drehwert: [α]_D²² = -4.95 (c = 1.02, CH₂Cl₂)

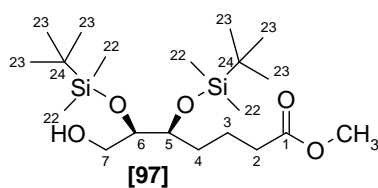
EA: berechnet: C = 70.65%, H = 8.82%

gefunden: C = 70.57%, H = 8.81%

4.2.1.5 5(*R*),6(*R*)-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-heptansäuremethylester [97]



In einem 250-ml-Schlenckkolben werden unter Argonatmosphäre 4 g (6.03 mmol) 5(*R*),6(*R*)-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-(triphenylmethoxy)-heptansäuremethylester [96] in 70 ml Methylenchlorid vorgelegt. Anschließend werden 40.74 g (180.9 mmol) getrocknetes Zinkbromid in den Ansatz gegeben und 192 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach DC-Kontrolle wird die Reaktion mit 100 ml Dinatriumhydrogenphosphatlösung und 50 ml Methylenchlorid versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird mit soviel Magnesiumsulfat versetzt, bis sie sich verfestigte. Die organische Phase wird vom Magnesiumsulfat-Klumpen abdekantiert und dieser fünfmal mit je 30 ml Methylenchlorid versetzt, röhrengelassen und wieder abdekantiert. Danach wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt. Als Laufmittel dienen erst PE/EE (20:1) und dann PE/EE (10:1).



Ausbeute: 0.65 g (1.54 mmol, 26%)

R_f-Wert: 0.22 (PE/EE = 10:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ (ppm)=0.04, 0.07 (2 s, je 6H, H22), 0.87 (d, 18H, H23, J=3.13 Hz), 1.52 (m, 2H, H4), 1.67 (m, 2H, H3), 2.28 (t, 2H, H2, J=7.04 Hz, J=7.43 Hz), 3.57 (m, 1H, H1), 3.64 (s, 3H, H1), 3.75 (m, 1H, H3), 3.67-3.73 (m, 2H, H6 und H5).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ (ppm)= -4.59, -4.44 (C22), 18.01 (C24), 20.16 (C3), 25.85 (C23), 33.11 (C4), 34.22 (C2), 51.46 (Ester), 63.76 (C7), 73.77 (C5), 74.77 (C6), 173.80 (C1).

IR (FT-IR):

3512 (m), 2929 (m), 2857 (m), 1741 (s), 1472 (w), 1360 (m), 1251 (m), 1096 (s), 832 (s), 774 (s), 669 (m) cm⁻¹.

MS (EI, 80°C, 70 eV):

$m/z=420$ [(M)⁺, < 1%], 405 [(M-CH₃)⁺, <1%], 389 [(M-OCH₃)⁺ 10%] 371 [(C₁₉H₄₁O₄Si₂-H₂O)⁺, 8%], 345 [(M-C₂H₇OSi)⁺, 15%], 331 (28%), 271 (77%), 245 [(C₁₉H₁₇)⁺, 90%], 231 [(C₁₈H₁₅)⁺, 100%],, 73 [(C₃H₉Si)⁺, 96%].

HRMS: [M-CH₃O]⁺: C₁₉H₄₁O₄Si₂

berechnet: 389.25333

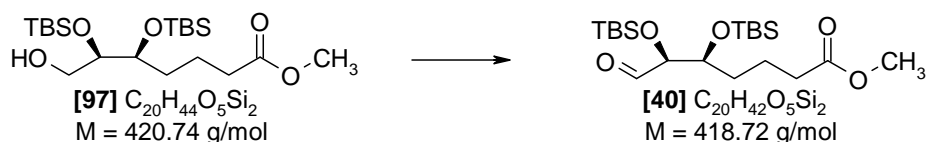
gefunden: 389.25433

EA: berechnet: C = 57.09%, H = 10.54%

gefunden: C = 57.15%, H = 10.54%

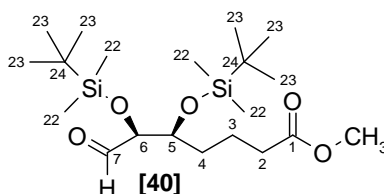
Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +3.02$ (c = 1.08, CH₂Cl₂)

4.2.1.6 5(R),6(R)-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-(oxo)-heptansäuremethylester [40]



In einem 50-ml-Dreihalskolben werden unter Argonatmosphäre 26.69 mg (0.34 mmol) Dimethylsulfoxid gelöst in 2.5 ml abs. Methylenchlorid vorgelegt und auf -78°C gebracht. Nun werden 36.3 mg (0.29 mmol) Oxalylchlorid gelöst in 0.71 ml abs. Methylenchlorid in den Ansatz gegeben und bei bleibender Temperatur röhrengelassen. Anschließend werden 80 mg (0.19 mmol) 5(R),6(R)-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-heptansäuremethylester [97] gelöst in 2 ml abs. Methylenchlorid tropfenweise in den Ansatz gegeben. Hierbei wird die Lösung trüb. Es wird eine Stunde bei -74 bis -78°C röhren gelassen. Nun werden 100 mg (1.0 mmol, 0.14 ml) Triethylamin in den Ansatz getropft und innerhalb von zwei Stunden auf Raumtemperatur gebracht. Der Ansatz wird mit 50 ml Diethylether und 25 ml Wasser

versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird einmal mit 25 ml Wasser und einmal mit 30 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Aldehyd wird ohne jede Reinigungsoperation in die nächste Reaktion eingesetzt.



Ausbeute: 0.08 g (0.19 mmol, 100%)

R_f-Wert: 0.50 (PE/EE = 10:1)

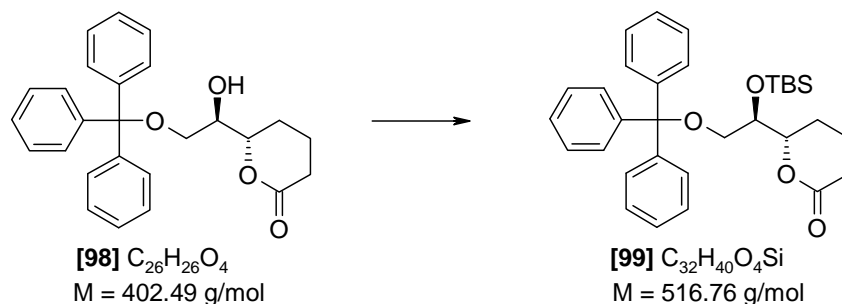
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ (ppm)=0.04, 0.05 (2 s, je 6H, H22), 0.84 und 0.89 (d, 18H, H23, J=17.6 Hz), 1.56 (m, 4H, H4 und H3), 2.29 (t, 2H, H2, J=7.04, J=7.04 Hz), 3.64 (s, 3H, Ester), 3.86 (m, 2H, H5 und H6), 9.57 (s, 1H, H7).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

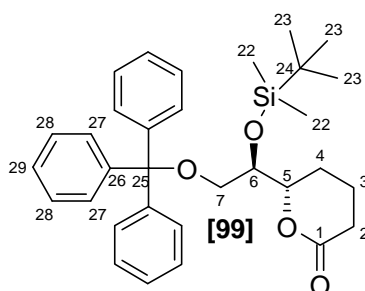
δ (ppm)= -4.89, -4.71, -4.67, -4.44 (C22), 18.06, 18.23 (C24), 20.58 (C3), 25.79 (C23), 32.92 (C4), 33.97 (C2), 51.48 (Ester), 74.98 (C5), 80.70 (C6), 173.66 (C1), 203.55 (C8).

4.2.1.7 6(S)-[1(S)-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-triphenylmethoxyethyl]-δ-valerolacton [99]



In einem 250-ml-Rundkolben werden 2.0 g (0.005 mol) 6(S)-(1(S)-Hydroxy-2-triphenylmethoxyethyl)-δ-valerolacton [98] und 0.82 g (0.12 mol) Imidazol in 20 ml Dimethylformamid vorgelegt. Es werden 0.9 g (0.006 mol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zugefügt.

Danach wird die Reaktionsmischung 78 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach Ende der Reaktion wird zur Aufarbeitung mit 20 ml Diethylether versetzt. Die organische Phase wird dreimal mit je 30 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt. Als Laufmittel dienen PE/EE (10:1) und danach PE/EE (5:1).



Ausbeute: 2.02 g (3.9 mmol, 78%)

R_F-Wert: 0.29 (PE/EE = 5:1)

Schmelzpunkt: 86-88 °C

¹H-NMR (CD₂Cl₂, 400 MHz):

δ (ppm)= -0.08, 0.01 (2 s, je 3H, H22), 0.78 (s, 9H, H23), 1.55 (m, 1H, H4'), 1.69 (m, 2H, H3), 1.85 (m, 1H, H4), 2.30 (m, 1H, H2'), 2.52 (m, 1H, H2), 2.98 (dd, 1H, H7', J=8.21, J=1.57, J=8.21 Hz), 3.22 (q, 1H, H7, J = 5.08, J=4.70, J=4.69 Hz), 3.99 (m, 1H, H6), 4.55 (m, 1H, H5), 7.23 (t, 1H, H29, J=7.04, J=7.44 Hz), 7.29 (t, 2H, H28, J=7.04, J=7.83 Hz), 7.39 (d, 2H, H27, J=7.43 Hz).

¹³C-NMR (CD₂Cl₂, 100 MHz):

δ (ppm)= -4.85, -4.80 (C22), 17.93 (C24), 18.48 (C3), 20.52 (C2), 25.68 (C23), 30.11 (C4), 63.91 (C7), 72.33 (C6), 81.29 (C5), 86.86 (C25), 127.10 (29), 127.83 (27), 128.53 (28), 143.67 (26), 171.36 (C1).

IR (FT-IR):

2927 (m), 2852 (m), 1736 (s), 1447 (m), 1250 (s), 1057 (s), 827 (s), 778 (s), 700 (s), 632 (m) cm⁻¹.

MS (EI, 180°C, 70 eV):

m/z=517 [(M)⁺, 5%], 259 [(C₁₉H₁₅O)⁺, 6%], 257 [(C₁₃H₂₅O₃Si)⁺, 6%], 243 [(C₁₉H₁₅)⁺, 75%], 165 [(C₁₃H₉)⁺, 12%], 73 [(C₃H₉Si)⁺, 100%].

HRMS (220°C, 80 eV):[C₁₉H₁₅O]⁺:

berechnet: 259.11229

gefunden: 259.11207

[C₁₃H₂₅O₃Si]⁺:

berechnet: 257.1573

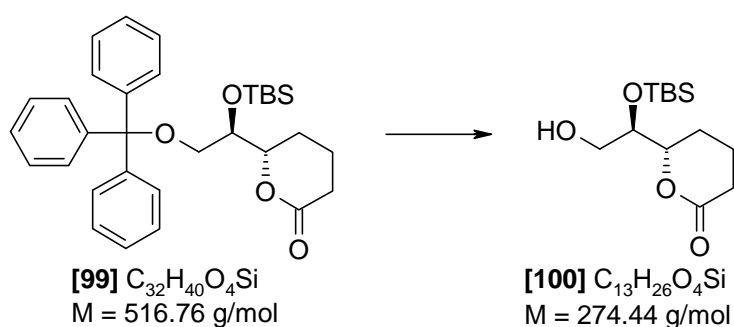
gefunden: 257.15710

EA: berechnet: C = 74.38%, H = 7.80%

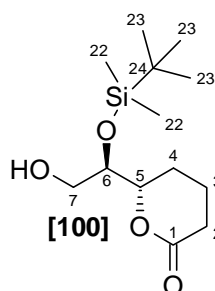
gefunden: C = 74.26%, H = 7.84%

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -19.90^\circ$ (c = 1.03, CH₂Cl₂)

4.2.1.8 6(S)-[1(S)-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-ethyl]-δ-valerolacton [100]



In einem 250-ml-Schlenckkolben werden unter Argonatmosphäre 1.8 g (3.48 mmol) 6(S)-[1(S)-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-triphenylmethoxyethyl]-δ-valerolacton **[99]** in 20 ml Methylenchlorid vorgelegt. Anschließend werden 1.83 g (8.1 mmol) getrocknetes Zinkbromid in den Ansatz gegeben und 86 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach DC-Kontrolle wird die Reaktion mit 25 ml Dinatriumhydrogenphosphatlösung und 20 ml Methylenchlorid versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Die wässrige Phase wird mit Magnesiumsulfat verfestigt. Die organische Phase wird vom Magnesiumsulfat-Klumpen abdekantiert und dieser fünfmal mit je 30 ml Methylenchlorid versetzt, röhrengelassen und wieder abdekantiert. Danach wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt. Als Laufmittel dienen zuerst PE/EE (3:1) und dann PE/EE (1:1).



Ausbeute: 0.64 g (2.3 mmol, 66%)

R_f-Wert: 0.24 (PE/EE = 1:1)

Schmelzpunkt: 81-83 °C

¹H-NMR (CD₂Cl₂, 400 MHz):

δ (ppm)=0.10, 0.12 (2 s, je 3H, H22), 0.90 (s, 9H, H23), 1.67 (m, 1H, H4'), 1.80(m, 2H, H4'), 1.95 (m, 2H, H3), 2.15 (s, 1H, OH), 2.38 (m, 1H, H2'), 2.57 (m, 1H, H2), 3.59 (dd, 1H, H7', J=5.09, J=6.26, J=5.08 Hz), 3.66 (dd, 1H, H7, J=4.30, J=7.04, J=4.31 Hz), 3.82 (q, 1H, H6, J=4.70, J=4.69, J=4.70 Hz), 4.36 (m, 1H, H5).

¹³C-NMR (CD₂Cl₂, 100 MHz):

δ (ppm)= -4.60, -4.50 (C22), 18.26 (C24), 18.73 (C3), 23.35 (C2), 25.98 (C23), 30.23 (C4), 63.49 (C7), 74.50 (C6), 80.66 (C5), 171.29 (C1).

IR (FT-IR):

3448 (m), 2954 (m), 2856 (m), 1731 (s), 1471 (m), 1360 (s), 1248 (m), 1053 (s), 834 (s), 776 (s), 632 (m) cm⁻¹.

MS (EI, 180°C, 70 eV):

m/z=275 [(M-H)⁺, < 1%], 257 [(M-OH)⁺, 4%], 243 [(M-CH₃O)⁺, 11%], 217 [(C₉H₁₇O₄Si)⁺, 19%], 199 [(C₉H₁₅O₃Si)⁺, 62%], 171 [(C₈H₁₅O₂Si)⁺, 30 %], 125 [(C₇H₉O₂)⁺, 74%], 75 [(C₃H₇O₂)⁺, 100%].

EA: berechnet: C = 56.89%, H = 9.55%

gefunden: C = 56.82%, H = 9.64%

HRMS (100°C, 80 eV):

[C₁₃H₂₅O₃Si]⁺:

berechnet: 257.15729

gefunden: 257.15633

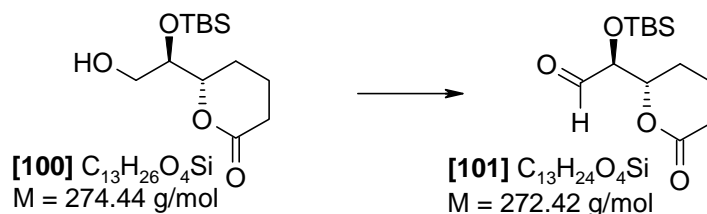
[C₁₂H₂₃O₃Si]⁺:

berechnet: 243.14165

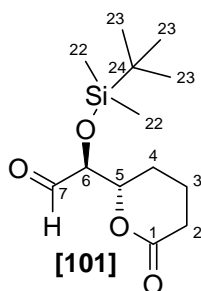
gefunden: 243.14255

Drehwert: [α]_D²² = -0.47 (c = 1.00, CH₂Cl₂)

4.2.1.9 6(S)-[1(S)-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-oxo]- δ -valerolacton [101]



In einem 50-ml-Dreihalskolben werden unter Argonatmosphäre 26.69 mg (0.34 mmol) Dimethylsulfoxid gelöst in 2.5 ml abs. Methylenchlorid vorgelegt und auf -78°C gebracht. Nun werden 36.3 mg (0.29 mmol) Oxalylchlorid gelöst in 0.71 ml abs. Methylenchlorid in den Ansatz gegeben und bei bleibender Temperatur röhrengelassen. Anschließend werden 80 mg (0.19 mmol) 6(S)-[1(S)-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-ethyl]- δ -valerolacton [100] gelöst in 2 ml abs. Methylenchlorid tropfenweise in den Ansatz gegeben. Hierbei wird die Lösung trüb. Es wird eine Stunde bei -74 bis -78°C röhren gelassen. Nun werden 100 mg (1.0 mmol, 0.14 ml) Triethylamin in den Ansatz getropft und innerhalb von zwei Stunden auf Raumtemperatur gebracht. Der Ansatz wird mit 50 ml Diethylether und 25 ml Wasser versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird einmal mit 25 ml Wasser und einmal mit 30 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Aldehyd wird ohne jede Reinigungsoperation in die nächste Reaktion eingesetzt.



Ausbeute: 0.15 g (0.55 mmol, 94%)

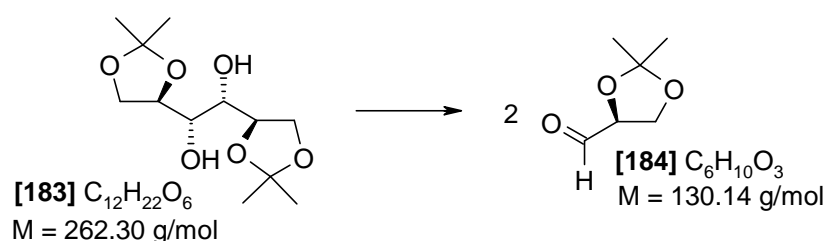
R_F-Wert: 0.46 (PE/EE = 1:1)

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

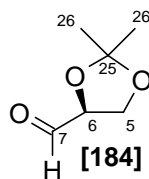
δ (ppm)=0.10, 0.12 (2 s, je 3H, H22), 0.91 (s, 9H, H23), 1.85 (m, 4H, H4 und H3), 2.41 (m, 1H, H2'), 2.60 (m, 1H, H2), 4.27 (d, 1H, H6, $J=3.31$ Hz), 4.60 (m, 1H, H5), 9.64 (s, 1H, H7).

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

δ (ppm)= -4.84, -4.84 (C22), 18.16 (C24), 18.33 (C3), 22.02 (C2), 25.67 (C23), 29.84 (C4), 79.04 (C6), 80.28 (C5), 170.38 (C1), 201.86 (C7).

4.2.2 Synthese des Modellaldehyds**4.2.2.1 (S)-2,3-O-Isopropyliden-D-glycerinaldehyd [184]**

Es werden 0.9 g (4.2 mmol) Natriumperodat in 1.4 ml Wasser und 2.1 ml THF suspendiert. Dann wird in 10 ml THF gelöstes Diacetonmannit (1.0 g, 3.8 mmol) [183] bei Raumtemperatur unter intensivem Rühren in die Suspension getropft und eine Stunde gerührt. Zur Aufarbeitung werden 15 ml Diethylether in den Reaktionsansatz gegeben. Nach kurzer Durchmischung wird der Feststoff abgesaugt. Das Filtrat wird im Vakuum bei Temperaturen unter 35°C eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels ($T \leq 35^\circ\text{C}$) unter vermindertem Druck erhält man ein farbloses Öl. Es wird ohne Reinigung und Charakterisierung sofort umgesetzt.

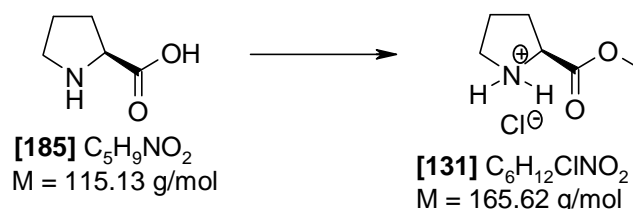


Ausbeute: 0.80 g (6.14 mmol, 85.7%)

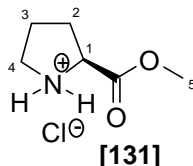
Literaturbekannte Substanz; weitere Daten s. Literatur^[110]

4.2.3 Synthese des (S)-Oxazaborolidin-Boran-Komplexes [130]

4.2.3.1 (2S)-Prolinmethylesterhydrochlorid [131]



In einem 250-ml-Rundkolben werden 10 g (86.86 mmol) Prolin **[185]** in 50 ml Methanol suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Es werden 10.33 g (173.72 mmol) Thionylchlorid langsam in den Ansatz getropft. Dabei entsteht eine schwachgelbe bis klare Lösung. Anschließend wird 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung ist dann klar und grün. Jetzt wird das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und das Rohprodukt erhalten. Es wird ein Roh-NMR aufgenommen und das Rohprodukt so in die nächste Stufe eingesetzt.



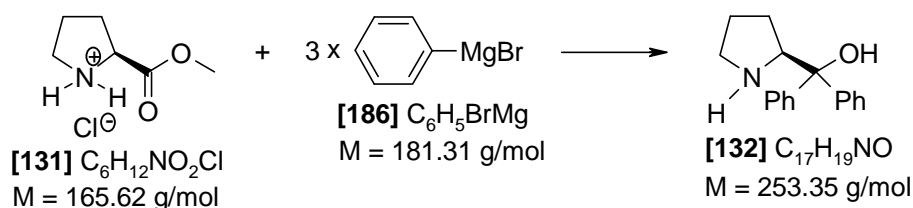
Ausbeute: 17.07 g (Rohausbeute)

¹H-NMR (400 MHz, MeOD):

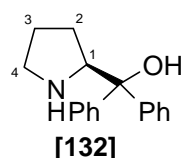
δ (ppm)=2.13 (m, 2H, H2), 2.47 (m, 3H, H3), 3.42 (m, 2H, H4), 3.89 (s, 3H, H5), 4.47 (m, 1H, H1).

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten s. Literatur^[111].

4.2.3.2 (S)-Diphenyl-2-pyrrolidinmethanol [132]



In einem 1000-ml-Dreihalskolben werden unter Argonatmosphäre 14.46 g (618 mmol) Magnesium in 20 ml abs. Diethylether vorgelegt und ein Teil von 97 g (65.08 ml, 618 mmol) Brombenzol in den Ansatz getropft. Zum Unterstützen des Anspringens der Reaktion werden einige Iodkristalle oder ein Tropfen Brom hineingegeben, der Ansatz leicht gerührt und der Reaktionskolben von außen leicht erwärmt. Das Anspringen der Reaktion zeigte sich durch Sieden, Trübung und Refluxieren. Danach wurde der Rest vom Brombenzol in 100 ml abs. Diethylether gelöst und langsam in den Ansatz getropft. Die Lösung ist dann tiefbraun. Das (2S)-Prolinmethylesterhydrochlorid [131] wird in einen 1000-ml-Dreihalskolben gegeben und das frisch hergestellte Grignard-Reagenz [186] in den Kolben mit dem (2S)-Prolinmethylesterhydrochlorid [131] getropft. Der Ansatz wird dann 72 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abschluß der Reaktion (DC-Kontrolle) wird der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt und der Inhalt des Kolbens langsam auf 300 g Eis gegeben. Anschließend wird mit konz. Ammoniak stark alkalisch eingestellt, aber die Emulsion löst sich nicht auf. Deshalb wird mit 20%iger Salzsäure neutral eingestellt, woraufhin sich die Emulsion fast auflöst. Die Lösung wird mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Nach Trennen der Phasen wird die organische Phase mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung wieder alkalisch gestellt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird verworfen und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch vorgereinigt. Danach werden Umkristallisationsversuche unternommen. Dazu wird die Substanz in Diethylether gelöst und mit einigen Millilitern Heptan überschichtet und dann zum Auskristallisieren in das Kühlfach gestellt. Nach 24 Stunden fallen leicht gelbe Kristalle aus, die abgesaugt und getrocknet werden.



Ausbeute: 2.8 g (11.05 mmol, 11%)

R_f-Wert: 0.04 (100% EE)

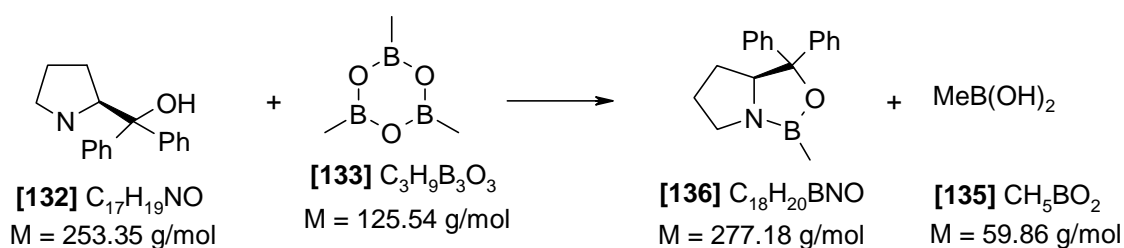
Schmelzpunkt: 77-80°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

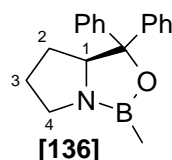
δ (ppm)=1.53 (m, 1H, H2'), 1.75 (m, 3H, H2 und H3), 2.91 (m, 2H, H4), 4.38 (t, 1H, H1, J=7.43, J=7.05).

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten s. Literatur^[111].

4.2.3.3 (S)-Tetrahydro-1-methyl-3,3-diphenyl-1H,3H-pyrrol[1,2-c]-[1,3,2]-oxazaborol-Komplex [136]



In einem 25-ml-Rundkolben werden 0.72 g (2.84 mmol) (*S*)-Diphenylprolinol **[132]** in 10 ml abs. Toluol unter Argonatmosphäre gelöst. Danach werden sehr langsam 0.92 ml (3.27 mmol) Trimethylboroxin **[133]** langsam über eine Spritze in den Ansatz getropft. Nach erfolgter Reaktion wird noch 30 min. nachgerührt. Zwischenzeitlich fällt ein farbloser Feststoff aus. Jetzt wird noch einmal die gleiche Menge Toluol, wie sie zum Lösen gebraucht wurde, in den Ansatz gegeben und die Hälfte der Menge an Toluol unter vermindertem Druck entfernt. Es wird nochmals die doppelte Menge an Toluol dazugegeben und wieder das Lösungsmittel, Wasserreste und die Methylboronsäure **[135]** unter Vakuum abgezogen. Anschließend wird zur Trockene eingengt. Es bleibt ein leicht gelblicher Feststoff übrig.

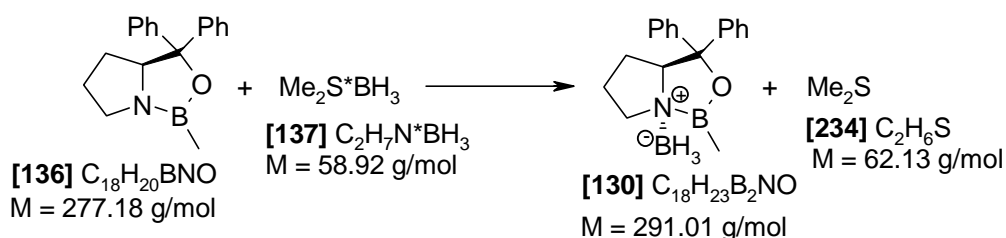


Ausbeute: 0.78 g (2.81 mmol, 99%)

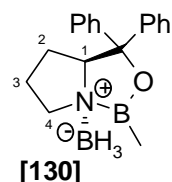
R_f-Wert: 0.06 (100% EE)

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten s. Literatur^[111].

4.2.3.4 (S)-Tetrahydro-1-methyl-3,3-diphenyl-1H,3H-pyrrol[1,2-c]-[1,3,2]-oxazaborol-boran-Komplexes [130]



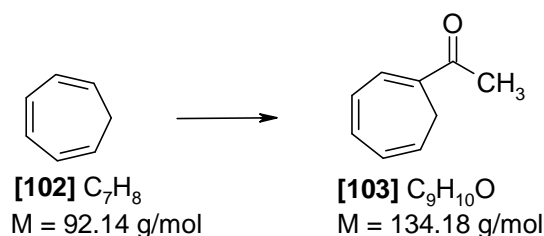
In einem 50-ml-Schlenckkolben werden 0.45 g (1.62 mmol) (S)-Tetrahydro-1-methyl-3,3-diphenyl-1H,3H-pyrrol[1,2-c][1,3,2] oxazaborol-Komplex **[136]** in ca. 15-20 ml abs. THF gelöst und auf -15°C gekühlt. 1.79 ml (3.57 mmol) Borandimethylsulfid-Komplex **[137]** werden dazugetropft und ca. 30 min. bei dieser Temperatur weitergerührt. Ohne weitere Aufreinigung wird dieser in die enantioselektive Reduktion der Ketogruppe eingesetzt.



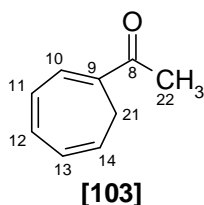
Literaturbekannte Substanz; weitere Daten s. Literatur^[111].

4.2.4 Synthese des C8-C20-Bausteins

4.2.4.1 1-Acetyl-1,3,5-cycloheptatrien [103]



In einem 1000-ml-Dreihalskolben werden unter Argonatmosphäre 85.18 g (0.625 mol) Zinkchlorid und 63 ml Eisessig vorgelegt. Dazu wird eine Mischung aus 95 ml Dichlormethan und 44.5 ml (0.625 mol) Acetylchlorid gegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktionsmischung auf -50°C abgekühlt ist, werden langsam 51.7 ml (0.5 mol) 1,3,5-Cycloheptatrien [102] zugetropft. Dabei sollte die Temperatur -30°C nicht übersteigen. Nach 5 Stunden Rühren bei -30°C (DC-Kontrolle) wird der Reaktionsansatz mit 200 ml kaltem Wasser hydrolysiert und etwa 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase wird dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigte organische Phase wird einmal mit wässriger Ammoniaklösung und anschließend zweimal mit Wasser gewaschen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das anschließende Destillieren des Lösungsmittels im Vakuum liefert 54.59 g (0.41 mol, 82%) hellgelbes Rohöl. Die destillative Reinigung des Rohöls erfolgt im Hochvakuum bei 0.001 mm Quecksilbersäule und 43°C. Es wird ein hellgelbes Öl erhalten.



Ausbeute: 27.9 g (0.21 mol, 41.6%)

R_f-Wert: 0.36 (*n*-Hex:EE = 5:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)=2.35 (s, 3H, H22), 2.60 (d, 2H, H21, J=7.35 Hz), 5.53 (q, 1H, H14, J=6.61, J=9.56, J=6.62 Hz), 6.23 (dd, 1H, H13, J=5.14, J=3.68, J=5.88 Hz), 6.67 (dd, 1H, H11, J=5.88, J=5.15, J=5.88 Hz), 6.82 (dd, 1H, H12, J=5.88, J=5.15, J=5.88 Hz), 7.05 (d, 1H, H10, J=5.88 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)=25.23 (C21), 26.14 (C22), 125.79 (C14), 127.08 (C13), 129.13 (C11), 131.65 (C9), 132.98 (C12), 135.90 (C10), 197.47 (C8).

IR (KBr):

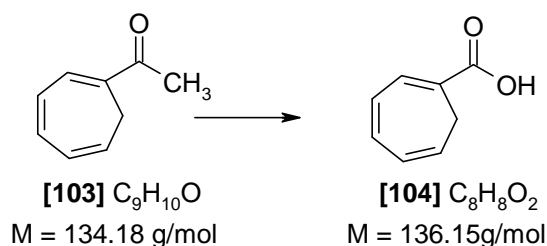
3308 (m), 3026 - 2838 (s), 1661 (s), 1605, 1527, 1431 (s), 1431 (m), 1384 (m), 705 (s) cm⁻¹.

MS (EI, 30°C, 80 eV):

m/z=134 [(M)⁺, 81%], 119 [(M-CH₃)⁺, 11%], 91 [(C₇H₇)⁺, 100%], 77 [(C₆H₅)⁺, 7%], 65 [(C₅H₃)⁺, 41%], 51 [(C₄H₃)⁺, 11%], 43 [(C₃H₇)⁺, 99%], 39 [(C₃H₃)⁺, 28%].

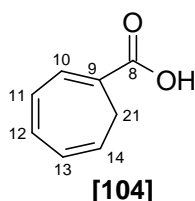
HRMS (30°C, 80 eV):

[M]⁺: C₉H₁₀O gefunden: 134.07476
 berechnet: 134.07317

4.2.4.2 1,3,5-Cycloheptatrien-1-carbonsäure [104]

In einem 500-ml-Dreihalskolben mit KPG-Rührer werden 55.5 g (1.39 mol) Natriumhydroxid in 215 ml Wasser bei 0°C vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird auf -15°C abgekühlt, mit 22 ml (0.14 mol) Brom versetzt und 30 Minuten gerührt. Danach wird das in 20 ml Dioxan gelöste 1-Acetyl-1,3,5-cycloheptatrien (19.6 g, 0.15 mmol) [103] so zugetropft, dass die Temperatur 0°C nicht überschreitet. Der Reaktionsansatz wird nun eine Stunde bei 0°C gerührt, und anschließend wird die Reaktionstemperatur langsam in 2.5 Stunden auf Raumtemperatur gebracht. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Substanz zur Aufarbeitung in einen Schütteltrichter überführt und die Phasen getrennt. Die

wäßrige Phase wird dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Um das überschüssige Brom zu entfernen wird die wäßrige Phase mit konz. Natriumthiosulfatlösung versetzt. Danach wird die wäßrige Phase mit 37 %iger Salzsäure angesäuert, bis ein pH-Wert von 1 erreicht ist. Diese wäßrige Phase wird dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Anschließendes Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum liefert 18.7 g (0.137 mol, 93%) Rohöl. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Hex:EE=10:1) erhält man hellgelbe Nadeln.



Ausbeute: 16.8 g (0.124 mol, 84%)

R_f-Wert: 0.3 (*n*-Hex:EE=2:1)

Schmelzpunkt: 61-62°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)=2.64 (d, 2H, H21, J=7.04 Hz), 5.59 (q, 1H, H14, J=7.04, J=9.00, J=7.05 Hz), 6.27 (dd, 1H, H13, J=5.48, J=3.91, J=5.48 Hz), 6.67 (dd, 1H, H11, J=6.26, J=5.08, J=5.87, Hz), 6.82 (dd, 1H, H12, J=5.86, J=5.48, J=5.48 Hz), 7.34 (d, 1H, H10, J=5.87 Hz), 12.09 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)=26.29 (C21), 121.09 (C9), 124.63 (C14), 127.26 (C13), 129.03 (C11), 134.77 (C12), 136.22 (C10), 171.94 (C8).

IR (KBr):

3000 (w, breit), 3016 - 2848 (m), 2610 (m), 1678 (s), 1606, 1528, 1440 (m), 721 (s) cm⁻¹.

MS (EI, 30 C, 80 eV):

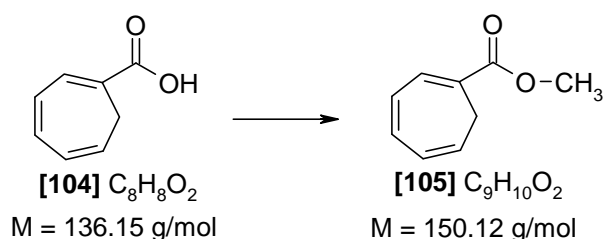
m/z=136 [(M)⁺, 43%], 118 [(M-H₂O)⁺, 13%], 91 [(C₇H₇)⁺, 100%], 77 [(C₆H₅)⁺, 14%], 65 [(C₅H₅)⁺, 32%], 51 [(C₄H₃)⁺, 12%], 39 [(C₃H₃)⁺, 26%].

HRMS (30°C, 80 eV):

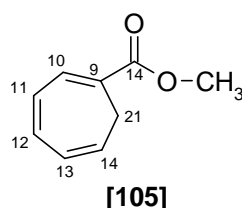
[M]⁺: C₈H₈O gefunden: 136.05188

 berechnet: 136.05243

4.2.4.3 1,3,5-Cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester [105]



In einem 100-ml-Dreihalskolben werden 3.15 g (0.023 mol) 1,3,5-Cycloheptatrien-1-carbonsäure [104], 3 Tropfen Pyridin und 6.3 ml Thionylchlorid eine Stunde erhitzt. Danach wird die Lösung auf Raumtemperatur gebracht und das überschüssige Thionylchlorid unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 6.33 ml Toluol aufgenommen. Dem Reaktionsansatz werden 10 ml Methanol zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bis zum Sieden erhitzt und weitere 60 Minuten gerührt. Nach Rühren für 24 Stunden bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle) wird zur Aufarbeitung der Reaktionsansatz mit 58 ml Wasser hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase viermal mit je 20 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit gesättigter Natriumchloridlösung (Brine) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Es wird eine Rohausbeute von 3.10 g (0.0021 mol, 90%) erhalten. Das hellgelbe Produkt wird durch HV-Destillation bei 0.02 mm Quecksilbersäule und 55°C gereinigt. Es wird ein hellgelbes Öl erhalten.



Ausbeute: 2.0 g (0.013 mol, 58%)

R_f-Wert: 0.5 (*n*-Hex:EE=2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)=2.62 (d, 2H, H₂₁, J=7.05 Hz), 3.74 (s, 3H, Ester), 5.55 (q, 1H, H₁₄, J=7.04, J=9.39, J=7.05 Hz), 6.23 (dd, 1H, H₁₃, J=5.87, J=3.52, J=5.87 Hz), 6.63 (dd, 1H, H₁₁, J=5.87,

lösung, abschließend einmal mit 150 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, wobei ein hellbraunes Rohöl von 11.5 g (0.046 mol, 95%) Ausbeute erhalten wird. Die Reinigung des Rohöls erfolgte erst säulenchromatographisch (*n*-Hex:EE=10:1) und anschließend durch HPLC. Es wird ein hellgelbes Öl erhalten.

HPLC (11.5 g Produktgemisch):

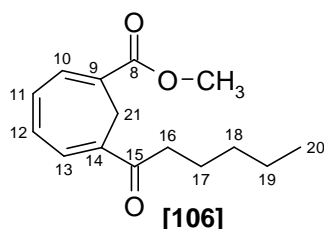
Feste Phase: Nucleosil 50-5 µm 32x250 mm,

Mobile Phase: 10% Essigester in *n*-Hexan, Flow: 21 ml/min, 36 bar

Detektion: UV 254 nm

Nebenprodukte: 4.4 min., 5.1 min. und 6.0 min., 7.95 g

Hauptprodukt: 4.7 min., 3.55 g



Ausbeute: 3.55 g (0.0143 mol, 29%)

R_f-Wert: 0.5 (*n*-Hex:EE=2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)=0.85 (t, 3H, H20, J=7.04, J=7.04 Hz), 1.28 (m, 4H, H19, H18), 1.60 (quin, 2H, H17, J=7.43, J=7.43, J=7.05, J=7.43 Hz), 2.70 (t, 2H, H16, J=.05, J=7.43 Hz), 2.98 (s, 2H, H21), 3.77 (s, 3H, Ester), 6.86 (m, 2H, H11, H12), 7.09 (d 1H, H13, J=4.69 Hz), 7.25 (d, 1H, H10, J=4.69 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)=13.93 (C20), 22.48 (C19), 24.19 (C18), 24.77 (C18), 31.46 (C21), 38.45 (C16), 52.25 (Ester), 125.57 (C9), 131.55 (C13), 133.14 (C10), 133.51 (C11), 133.70 (C12), 133.83 (14) 166.00 (C8), 199.30 (C15).

IR (KBr):

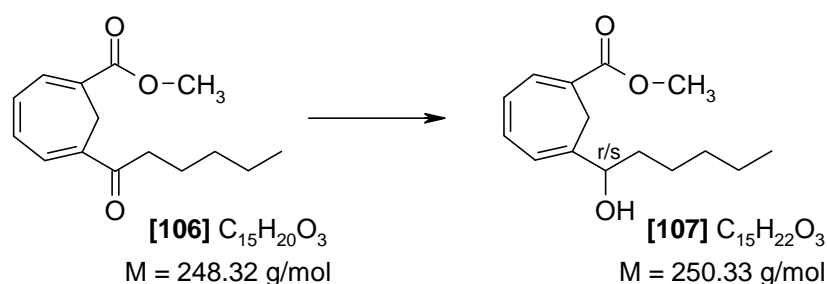
2954 (s), 2871 (s), 1714 (s), 1670 (s), 1610, 1594, 1436 (m), 1275, 1097 (s), 739 (m) cm⁻¹.

MS (EI, 50°C, 80 eV):

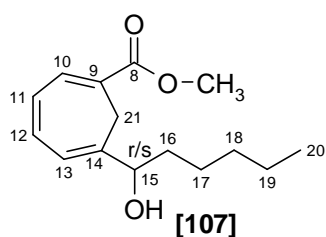
m/z=248 [(M)⁺, 100%], 233 [(M-CH₃)⁺, 23%], 217 [(M-OCH₃)⁺, 4%], 191 [(M-C₄H₉)⁺, 57%], 177 [(M-C₅H₁₁)⁺, 24%], 149 [(M-C₆H₁₁O)⁺, 20%], 91 [(C₇H₇)⁺, 29%].

HRMS (50°C, 80 eV):

[M]⁺: C₁₅H₂₀O₃ gefunden: 248.14431
berechnet: 248.14125

4.2.4.5 6-(1(*R/S*)-Hydroxyhexyl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester [107]

In einem 100-ml-Schlenk Kolben werden 2 g (8.0 mmol) 6-(1-Oxo-hexyl)-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester [106] in 30 ml Methanol vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Es werden innerhalb von fünf Minuten 0.61 g (16.0 mmol) Natriumborhydrid in kleinen Portionen zugegeben. Anschließend wird zwei Stunden bei 0 °C gerührt, nach der DC-Kontrolle wird der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur gebracht. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wird mit 8 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert, und die gesammelten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung (Brine) gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, wobei ein gelbes Öl in 1.90 g (7.6 mmol, 95%) Rohausbeute erhalten wird. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird ein hellgelbes Öl erhalten.



Ausbeute: 1.72 g (6.9 mmol, 86%)

R_f-Wert: 0.18 (*n*-Hex:EE=5:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)=0.84 (m, 3H, H₂₀), 1.24 (m, 6H, H₁₉, H₁₈, H₁₇), 1.65 (m, 2H, H₁₆), 2.17 (d, 1H, OH, J=5.09 Hz), 2.45 (d, 1H, H₂₁, J=12.91 Hz), 2.87 (d, 1H, H₂₁, J=12.91 Hz), 3.74 (s, 3H, Ester), 4.20 (q, 1H, H₁₅, J=5.87, J=5.48, J=6.26 Hz) 6.13 (d, 1H, H₁₃, J=5.88 Hz), 6.50 (dd 1H, H₁₁, J=5.87, J=5.08, J=5.87 Hz), 6.67 (dd, 1H, H₁₂, J=6.26, J=5.09, J=5.87 Hz) 7.10 (d, 1H, H₁₀, J=5.88 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)=14.02 (C₂₀), 22.52 (C₁₉), 25.44 (C₁₈), 27.01 (C₁₇), 31.65 (C₁₆), 35.81 (C₂₁), 52.05 (Ester), 75.39 (C₁₅), 121.51 (C₉), 121.63 (C₁₃), 128.29 (C₁₁), 133.19 (C₁₂), 134.87 (C₁₀), 142.30 (C₁₄), 166.85 (C₈).

IR (KBr):

3452 (m), 2952, 2930 (s), 2858 (s), 1710 (s), 1614, 1534, 1436 (w), 1275, 1093 (s), 739 (s) cm⁻¹.

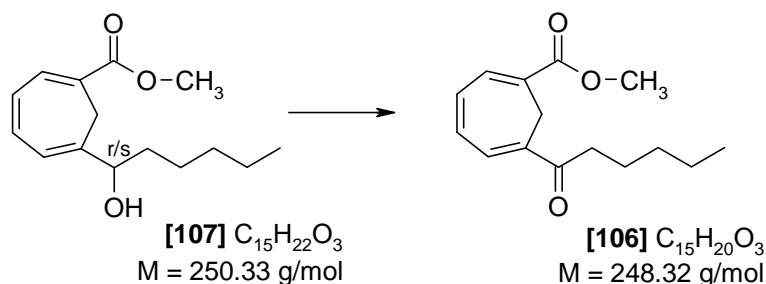
MS (EI, 100°C, 80 eV):

m/z=250 [(M)⁺, 10%], 219 [(M-OCH₃)⁺, 26%], 218 [(M-OCH₄)⁺, 29%], 190 [(M-C₂H₄O₂)⁺, 10%], 91 [(C₇H₇)⁺, 100%], 65 [(C₅H₅)⁺, 13%].

HRMS (100°C, 80 eV):

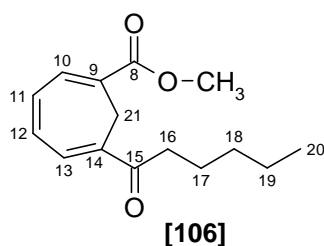
[M]⁺: C₁₅H₂₂O₃ berechnet.: 250.15690
 gefunden: 250.15388

EA: berechnet: C = 71.97%, H = 8.86%
 gefunden: C = 71.12%, H = 8.97%

**4.2.4.6 6-(1-Oxoethyl)-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester
(Swern-Oxidation) [106]**

In einem 50-ml-Dreihalskolben werden unter Argonatmosphäre 0,28 g (3.0 mmol) Dimethylsulfoxid in 2.6 ml abs. Dichlormethan vorgelegt und auf -78°C gebracht. Es werden 0.39 g

(3.0 mmol) Oxalylchlorid in 0.75 ml abs. Dichlormethan gelöst und schnell unter Argon in den Ansatz bei -78°C getropft. Nun wird der Ansatz eine Stunde bei gleichbleibender Temperatur weitergerührt. Anschließend werden 0.5 g (2.0 mmol) 6-(1(*R/S*)-Hydroxyhexyl)-1,3,5-cycloheptarien-1-carbonsäuremethylester **[96]** in 12.5 ml abs. Dichlormethan gelöst und langsam über einen Tropftrichter in den Ansatz getropft. Jetzt wird die Reaktion zwischen -78°C und (-74°C) für zwei Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung werden 1.06 ml (10.5 mmol) abs. Triethylamin in den Ansatz gegeben und innerhalb von drei Stunden wird der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur gebracht. Es werden 50 ml Diethylether und 25 ml dest. Wasser hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird einmal mit 25 ml dest. Wasser und danach einmal mit 30 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird zuerst mittels Säulenchromatographie (PE/EE=5:1) vorgereinigt und danach *via* HPLC gereinigt.



Ausbeute: 0.3 g (1.2 mol, 60%)

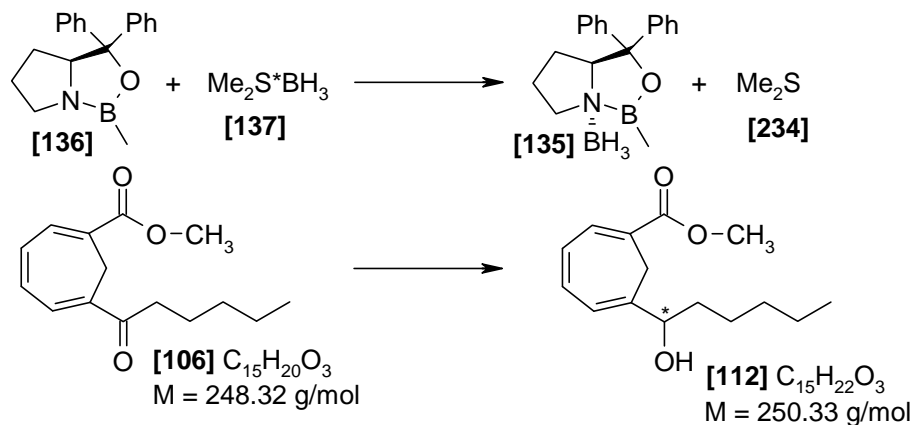
R_f-Wert: 0.53 (PE:EE=5:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

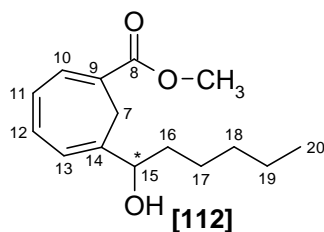
δ (ppm)=0.85 (t, 3H, H20, J=7.04, J=7.04 Hz), 1.28 (m, 4H, H19, H18), 1.60 (quin, 2H, H17, J=7.43, J=7.43, J=7.05, J=7.43 Hz), 2.70 (t, 2H, H16, J=7.05, J=7.43 Hz), 2.98 (s, 2H, H21), 3.77 (s, 3H, Ester), 6.86 (m, 2H, H11, H12), 7.09 (d 1H, H13, J=4.69 Hz), 7.25 (d, 1H, H10, J=4.69 Hz).

Weitere Daten siehe Seite 138 unter Kapitel 4.2.4.4.

4.2.4.7 6-(1(*R*)-Hydroxyhexyl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester [112]



In einem 50-ml-Dreihalskolben werden 0.45 g (1.62 mmol) (*S*)-Tetrahydro-1-methyl-3,3-diphenyl-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3,2]-oxazaborol-Komplex [136] in 15 ml abs. Toluol unter Argonatmosphäre vorgelegt und auf -15°C gekühlt. 0.012 ml (0.09 mmol) Boran-Methylsulfid-Komplex [137] in THF werden via einer Spritze langsam in den Ansatz getropft und 30 min. bei gleicher Temperatur weitergerührt. Nun werden 0.94 g (3.78 mmol) 6-(1-Oxohexyl)-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester [106] in 10 ml abs. THF gelöst und in den Ansatz gegeben. Die Reaktion wird nun für zwei Stunden bei -15°C weitergerührt. Nach Entfernen der Kühlung wird der Ansatz für weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach erfolgter Reaktion (DC-Kontrolle) wird zur Aufarbeitung mit 20 ml Methanol hydrolysiert und für weitere 30 min. weitergerührt. Anschließend wird der Ansatz in einen Rundkolben überführt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch in PE/EE (5:1) gereinigt. Es wird ein hellgelbes Öl erhalten.



Ausbeute: 0.8 g (3.20 mmol, 84%)

R_f-Wert: 0.23 (PE:EE=5:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)=0.84 (t, 3H, H₂₀, J=6.65, J=6.75 Hz), 1.24 (m, 6H, H₁₉, H₁₈, H₁₇), 1.65 (m, 2H, H₁₆), 2.17 (d, 1H, OH, J=5.09 Hz), 2.45 (d, 1H, H₂₁, J=12.91 Hz), 2.87 (d, 1H, H_{21'}, J=12.91 Hz), 3.75 (s, 3H, Ester), 4.20 (q, 1H, H₁₅, J=5.87, J=5.48, J=6.26 Hz) 6.21 (d, 1H, H₁₃, J=5.88 Hz), 6.60 (dd 1H, H₁₁, J=5.87, J=5.08, J=5.874 Hz), 6.73 (dd, 1H, H₁₂, J=6.26, J=5.09, J=5.87 Hz) 7.17 (d, 1H, H₁₀, J=5.88 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)=14.02 (C₂₀), 22.52 (C₁₉), 25.44 (C₁₈), 27.01 (C₁₇), 31.65 (C₁₆), 35.81 (C₂₁), 52.05 (Ester), 75.39 (C₁₅), 121.57 (C₁₀), 121.63 (C₁₃), 128.29 (C₁₁), 133.19 (C₁₂), 134.87 (C₉), 142.30 (C₁₄), 166.86 (C₈).

IR (KBr):

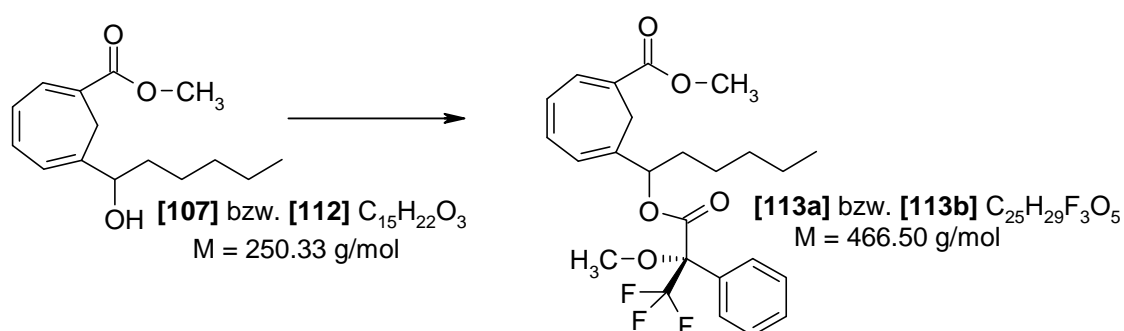
3452 (m), 2952, 2930 (s), 2858 (s), 1710 (s), 1614, 1534, 1436 (w), 1275, 1093 (s), 739 (s) cm⁻¹.

EA: berechnet: C = 71.97%, H = 8.86%

gefunden: C = 71.15%, H = 8.90%

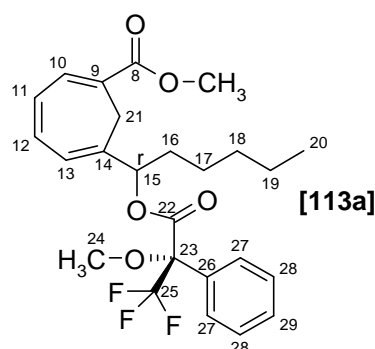
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -15.72^\circ$ (c = 1.08, CH₂Cl₂)

4.2.4.8 6-[1(*R/S*)-(2-Methoxy-2-phenyl-3,3,3-trifluorpropionyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptarien-1-carbonsäuremethylester [113a] und 6-[1(*R*)-(2-Methoxy-2-phenyl-3,3,3-trifluorpropionyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptarien-1-carbonsäuremethylester [113b]



0.11 g (0.40 mmol) (*S*)-(-)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylessigsäure **[209]** und 0.034 g, (0.046 mmol) N,N-Dimethylformamid werden in 10 ml n-Hexan vorgelegt. Danach werden 0.013 g (0.1 mmol) Oxalylchlorid tropfenweise in den Ansatz gegeben. Nachdem sich ein

farblos Niederschlag gebildet hat, wird eine Stunde bei Raumtemperatur weitergerührt. Wiederum nach einer Stunde geht ein Großteil des Niederschlags in Lösung und es bilden sich einige ölige Tröpfchen. Die Hexanlösung wird abdekantiert und n-Hexan unter vermindertem Druck entfernt. 0.05 g (0.2 mmol) 6-(1(*R/S*)-Hydroxyhexyl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester [107] bzw. 6-(1(*R*)-Hydroxyhexyl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester [112], 0.012 g (0.1 mmol) Dimethylaminopyridin und 0.06 g (0.6 mmol) Triethylamin werden in Chloroform gelöst. Jetzt wird das frisch hergestellte Moshersäurechlorid in diesen Ansatz getropft. Es wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach zwei Stunden werden 10 ml Dichlormethan in den Ansatz gegeben. Die Lösung wird erst mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann mit 10 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch in PE/EE (10:1) gereinigt. Es wird ein hellgelbes Öl erhalten.

**Racemat:****Ausbeute:** 0.03 g (0.064 mmol, 80%)**Rf -Wert:** 0.51 (PE:EE=5:1)**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

δ (ppm)=0.79 (t, 3H, H₂₀, J=7.72, J=6.62 Hz), 1.20 (m, 6H, H₁₉, H₁₈, H₁₇), 1.77 (m, 2H, H₁₆), 1.98 (dd, 1H, H₂₁, J=13.23, J=40.45, J=13.23 Hz), 3.27 (dd, 1H, H₂₁', J=13.24, J=26.84, J=13.60 Hz), 3.51 (d, 3H, H₂₄, J=15.44 Hz), 3.73 (s, 3H, Ester), 5.50 (quin, 1H, H₁₅, J=6.62, J=7.35, J=7.72, J=6.99 Hz), 6.21 (dd, 1H, H₁₃, J=5.51, J=27.95, J=5.88 Hz), 6.66 (m, 2H, H₁₁ und H₁₂), 7.21 (q, 1H, H₁₀, J=5.88, J=4.04, J=5.88 Hz), 7.35 (m, 5H, H₂₇, H₂₈, H₂₉).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)=13.87 (C20), 22.33 (C19), 24.82, 25.14 (C18), 26.51, 26.64 (C17), 31.16, 31.20 (C16), 32.80 (C21), 51.97 (Ester), 55.34, 55.52 (C24), 80.29, 80.46 (C15), 84.40, 84.56 (q, C23, $J=12.42$, $J=22.61$, $J=9.04$ Hz), 117.59, 121.41, 125.23, 128.68 (q, C25, $J=288.22$, $J=290.49$, $J=258.83$ Hz), 122.40, 122.51 (C9), 124.75, 124.98 (C13), 127.26, 127.38 (C11), 128.27, 128.31 (C28), 129.25, 129.39 (C29), 129.46, 129.51 (C27), 132.20, 132.42 (26), 133.30, 133.42 (C12), 134.18, 134.24 (C10), 135.23, 135.31 (C14), 165.74, 165.89 (C22), 166.02, 166.06 (C8).

IR (FT-IR):

2952 (m), 1745, 1709 (s), 1435 (m), 1272 (s), 1212 (s), 1164 (s), 1121 (m), 1014, 989 (m), 737, 718, 697 (s) cm^{-1} .

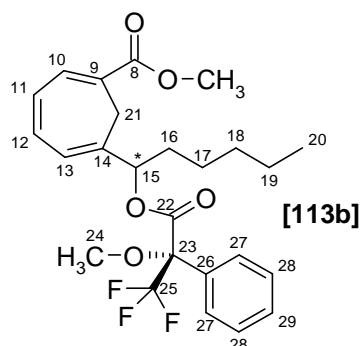
MS (FD-MS):

466.4 [M^+]

EA: berechnet: C = 64.37%, H = 6.27%

gefunden: C = 64.38%, H = 6.33%

HPLC: 1:1 (Verhältnis der Diastereomere)

**Optisch aktive Probe:**

Ausbeute: 0.06 g (0.13 mmol, 64%)

R_f -Wert: 0.53 (PE:EE=5:1)

 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)=0.81 (t, 3H, H20, $J=6.62$, $J=7.35$ Hz), 1.20 (s, 6H, H19, H18, H17), 1.75 (m, 2H, H16), 1.95 (dd, 1H, H21, $J=13.60$, $J=40.45$, $J=13.60$ Hz), 3.27 (dd, 1H, H21', $J=13.24$, $J=27.21$, $J=13.60$ Hz), 3.51 (d, 3H, H24, $J=15.81$ Hz), 3.72 (s, 3H, Ester), 5.50 (quin, 1H, H15, $J=7.36$, $J=6.98$, $J=6.62$, $J=7.72$ Hz), 6.22 (dd, 1H, H13, $J=5.89$, $J=27.95$, $J=5.71$ Hz),

6.64 (m, 2H, H11 und H12), 7.21 (q, 1H, H10, $J=5.88$, $J=4.41$, $J=5.88$ Hz), 7.38 (m, 5H, H27, H28 und H29).

^{13}C -NM (100 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)=13.87 (C20), 22.33 (C19), 24.82, 25.13 (C18), 26.51, 26.64 (C17), 31.22 (C16), 32.80 (C21), 51.99 (Ester), 55.54 (C24), 80.29, 80.46 (C15), 84.40, 84.53 (q, C23, $J=28.25$, $J=87.13$, $J=32.87$ Hz), 117.58, 121.41, 125.23, 129.06 (q, C25, $J=288.22$, $J=290.49$, $J=258.83$ Hz), 122.39, 122.51 (C9), 124.75, (C13), 127.26, 127.37 (C11), 128.27, 128.31 (C28), 129.25, 129.40 (C29), 129.48 (C27), 132.20, (26), 133.31, 133.43 (C12), 134.18, 134.24 (C10), 135.21, 135.31 (C14), 165.74, (C22), 166.02, 166.07 (C8).

IR (FT-IR):

cm^{-1} : 2952 (m), 1745, 1708 (s), 1435 (m), 1272 (s), 1212 (s), 1163 (s), 1121 (m), 1014, 989 (m), 736, 718, 696 (s).

MS (FD-MS):

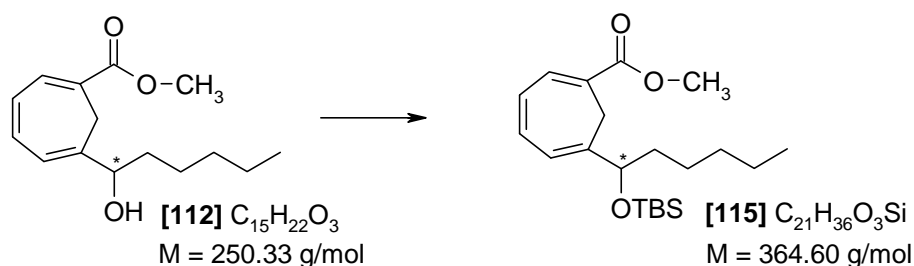
466.4 [M^+]

EA: berechnet: C: 64.37%, H: 6.27%

gefunden: C: 64.26%, H: 6.27%

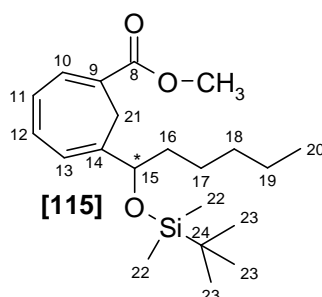
HPLC: 85:15 \equiv 70% ee

4.2.4.9 6-[(1(*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester (70% ee) [115]



In einem 100-ml-Rundkolben werden 2.2 g (8.79 mmol) 6-(1(*R*)-Hydroxyhexyl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester (70% ee) [112] und 6.13 ml (43.95 mmol) Triethylamin in 60 ml Dichlormethan bei 0°C vorgelegt. Es werden 6.62 g (43.95 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zugefügt. Nach 30-minütigem Rühren wird die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur gebracht und zur vollständigen Reaktion 72 Stunden zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsansatz mit 10 ml Methanol hydrolysiert

und 30 Minuten gerührt. Danach wird der Reaktionsansatz mit 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhält man ein hellgelbes Öl.



Ausbeute: 1.53 g (4.2 mmol, 76%)

R_f-Wert: 0.48 (PE:EE=20:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)= -0.11, -0.01 (2 s, je 3H, H22), 0.85 (m, 12H, H23 und H20), 1.20 (m, 6H, H19, H18, H17), 1.56 (m, 2H, H16), 2.00 (d, 1H, H21, J=12.92 Hz), 3.27 (d, 1H, H21', J=12.91 Hz), 3.75 (s, 3H, Ester), 4.18 (t, 1H, H15, J=5.87, J=6.26 Hz) 6.16 (d, 1H, H13, J=6.26 Hz), 6.54 (dd 1H, H11, J=5.87, J=5.08, J=5.87 Hz), 6.72 (dd, 1H, H12, J=6.26, J=5.09, J=5.86 Hz), 7.18 (d, 1H, H10, J=6.26 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)= -5.09, -4.79 (C22), 14.02 (C20), 18.20 (C24), 22.52 (C19), 25.18 (C18), 25.80 (C23), 27.15 (C17), 31.67 (C16), 36.89 (C21), 51.86 (Ester), 76.21 (C15), 121.15 (C13), 121.50 (C10), 127.62 (C11), 133.31 (C12), 134.98 (C9), 143.37 (C14), 166.51 (C8).

IR (FT-IR):

2956, 2930 (s), 2858 (s), 1711 (s), 1462, 1434 (w), 1272, 1206 (s), 1088 (s), 831 (s), 773 (s), 735 (s) cm⁻¹.

MS (FD-MS):

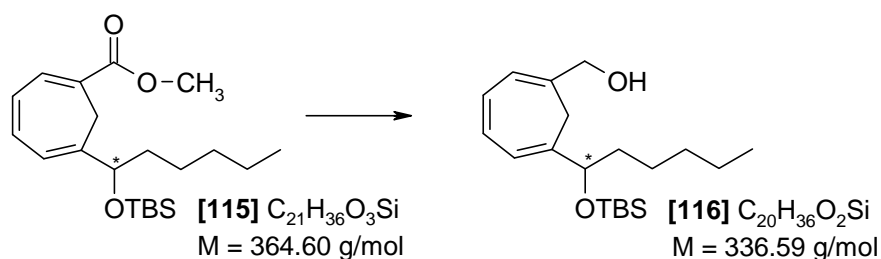
364.5 [M⁺] (Hauptpeak)

EA: berechnet: C = 69.18%, H = 9.95%

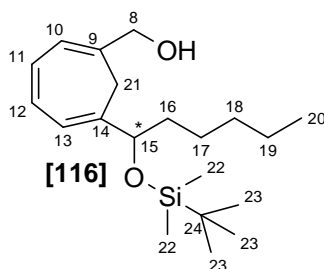
gefunden: C = 69.09%, H = 9.98%

Drehwert: [α]_D²⁰ = +12.58 (c = 1.00, CH₂Cl₂)

4.2.4.10 6-[(1*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy]-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrien-1-methanol (70% ee) [116]



In einem 250-ml-Dreihalskolben werden 2.45 g (6.72 mmol) 6-[(1*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy]-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester (70% ee) [115] unter Argonatmosphäre in 40 ml Toluol bei 0°C vorgelegt und 26.5 ml Diisobutylaluminiumhydrid (1.5 M Lösung in Toluol) zugetropft. Es wird 30 Minuten gerührt, die Kühlung entfernt und die Lösung auf Raumtemperatur gebracht. Nach zweistündigem Rühren und nachfolgender DC-Kontrolle wird der Ansatz zur Aufarbeitung mit 20 ml absolutiertem Methanol hydrolysiert. Es wird zehn Minuten gerührt, die Lösung mit gesättigter Kalium-Natriumtartratlösung im Überschuß (15 ml) versetzt und 30 Minuten gerührt. Die organische Phase wird mit 30 ml Diethylether verdünnt und die wäßrige Phase mit Magnesiumsulfat entfernt. Die organische Phase wird vom Magnesiumsulfat-Klumpen abdekantiert und fünfmal mit je 40 ml Diethylether gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Reinigung erhält man ein farbloses Öl.



Ausbeute: 1.53 g (4.54 mmol, 85%)

R_f-Wert: 0.41 (PE:EE=5:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)= -0.07, 0.01 (2 s, je 3H, H22), 0.84 (s, 12H, H23 und H20), 1.23 (m, 6H, H19, H18, H17), 1.51 (m, 2H, H16), 1.83 (s, 1H, OH), 2.14 (d, 1H, H21, J=13.30 Hz), 2.66 (d, 1H, H21', J=12.91 Hz), 4.11 (t, 1H, H15, J=6.26, J=6.65 Hz), 4.22 (m, 2H, H8), 5.99 (t, 1H, H10, J=3.52, J=2.35 Hz), 6.01 (s, 1H, H13), 6.44 (t, 2H, H12 und H11, J=3.13, J=3.13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)= -5.00, -4.65 (C22), 14.02 (C20), 18.31 (C24), 22.58 (C19), 25.42 (C18), 25.86 (C23), 28.23 (C17), 31.68 (C16), 36.58 (C21), 66.30 (C8), 76.91 (C15), 121.40 (C13), 121.85 (C10), 129.02 (C12), 129.34 (C11), 135.74 (C9), 138.97 (C14).

IR (FT-IR):

3313 (m), 2958, 2928 (s), 2856 (s), 1462 (w), 1252, 1060 (s), 834 (w), 773 (s), 739 (st) cm⁻¹.

MS (FD-MS):

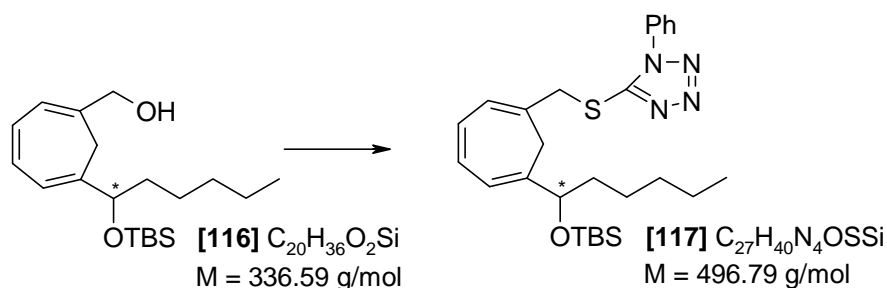
336.3 [M⁺]

EA: berechnet: C = 71.37%, H = 10.78%

gefunden: C = 71.30%, H = 10.73%

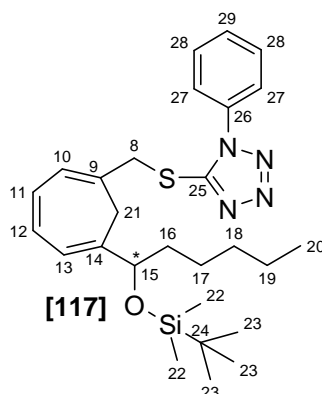
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +14.42$ (c = 1.00, CH₂Cl₂)

4.2.4.11 1-(Phenyl-1H-tetrazolythiomethyl)-6-[(1(R)-tert-butyl-dimethylsilyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrien (70% ee) [117]



In einem 250 ml Schlenkkolben werden 1.97 g (7.50 mmol) Triphenylphosphin, 1.34 g (7.50 mmol) 1-Mercapto-1-phenyl-1,2,3,4-tetrazol und 2.02 g (6.00 mmol) 6-[(1(R)-tert-Butyldimethylsilyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrien-1-methanol (70% ee) [116] in 130 ml THF unter Argonatmosphäre bei 0 °C vorgelegt. Nach 10-minütigem Rühren werden 1.52 g (7.50 mmol) Diisopropylazodicarboxylat tropfenweise in den Reaktionsansatz gegeben und für weitere zehn Minuten bei 0°C gerührt. Die Kühlung wird entfernt und die Lösung 24 Stunden gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Lösungsmittel unter vermindertem

Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Das Produkt ist ein hellgelbes Öl.



Ausbeute: 2.14 g (4.31 mmol, 95%)

R_f-Wert: 0.21 (PE:EE=20:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)= -0.09, 0.01 (2 s, je 3H, H22), 0.84 (s, 12H, H23 und H20), 1.22 (m, 6H, H19, H18, H17), 1.50 (m, 2H, H16), 2.07 (d, 1H, H21, J=12.91 Hz), 2.68 (d, 1H, H21', J=12.83 Hz), 4.12 (m, 1H, H8), 4.23 (d, 2H, H15, J=13.3 Hz), 6.01 (d, 1H, H13, J=5.87 Hz), 6.24 (d, 1H, H10, J=5.53 Hz), 6.36 (dd, 2H, H11, J=5.87, J=5.48, J=5.48 Hz), 6.43 (dd, 1H, H12, J=5.87, J=5.48, J=5.47 Hz), 7.55 (m, 5H, H27, H28 und H29).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)= -5.03, -4.65 (C22), 13.99 (C20), 18.25 (C24), 22.57 (C19), 25.30 (C18), 25.83 (C23), 30.55 (C17), 31.61 (C16), 37.01 (C21), 40.84 (C8), 76.91 (C15), 121.66 (C13), 123.89 (C23), 126.53 (C10), 127.61 (C29), 128.53 (C9), 129.73 (C28), 130.08 (C12), 130.43 (C11), 133.64 (C26), 139.88 (C14), 153.78 (C25).

IR (FT-IR):

2958, 2928 (s), 2855 (s), 1499 (w), 1385 (w), 1248 (w), 1071 (s), 834 (s), 774, 758, 743 (s), 692 (s) cm⁻¹.

MS (FD-MS):

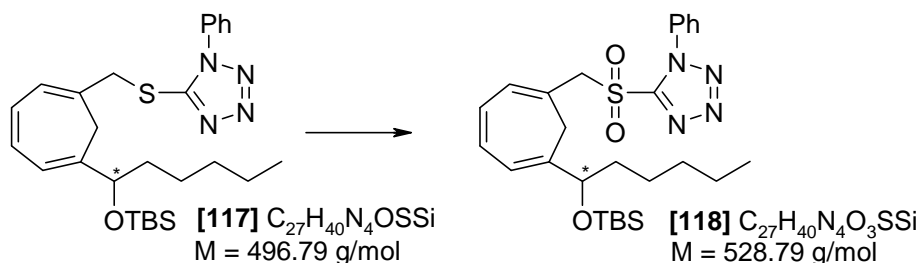
496.4 [M⁺] Hauptpeak

EA: berechnet: C = 65.28%, H = 8.12%, N = 11.28%, S = 6.45%

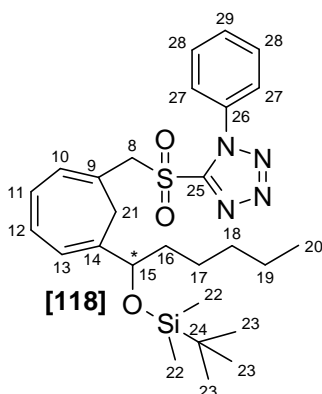
gefunden: C = 65.30%, H = 8.14%, N = 11.24%, S = 6.49%

Drehwert: [α]_D²⁰ = -8.57 (c = 1.05, CH₂Cl₂)

4.2.4.12 1-(Phenyl-1H-tetrazolylsulfonylethyl)-6-[(1*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxy]-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrien (70% ee) [118]



In einem 50-ml-Schlenk Kolben werden 1.10 g (2.34 mmol) 1-(Phenyl-1H-tetrazolylthiomethyl)-6-[(1*R/S*)-*tert*-butyldimethylsilyloxy]-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrien (70% ee) [117] bei 0°C in 25 ml Ethanol unter Argonatmosphäre vorgelegt. Danach werden 0.75 g (0.61 mmol) Ammoniummolybdat-Hydrat in 1.19 ml (39.18 mmol) Wasserstoffperoxid bei 0°C gelöst und langsam in den Reaktionsansatz gegeben. Nach einer Stunde Rühren bei 0°C wird der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht. Anschließend wird der Ansatz 96 Stunden gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wird er zur Aufarbeitung mit 10 ml Diethylether verdünnt und mit 10 ml Wasser und 10 ml Brine extrahiert. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird dreimal mit je 10 ml Diethylether gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wird ein gelbes Öl erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE:EE=10:1) erhält man ein hellgelbes Öl.



Ausbeute: 1.03 g (1.95 mmol, 83%)

R_f-Wert: 0.27 (PE:EE=10:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)= -0.10, 0.00 (2 s, je 3H, H22), 0.84 (s, 12H, H23 und H20), 1.23 (m, 6H, H19, H18, H17), 1.48 (m, 2H, H16), 2.31 (d, 1H, H21, J=13.61 Hz), 2.57 (d, 1H, H21', J=13.60 Hz), 4.08 (t, 1H, H15, J=5.89, J=6.98 Hz), 4.50 (q, 2H, H8, J=13.98, J=20.59, J=13.97 Hz), 6.01 (d, 1H, H13, J=5.52 Hz), 6.21 (d, 1H, H10, J=5.52 Hz), 6.37 (dd, 2H, H11, J=5.89, J=5.14, J=6.07 Hz), 6.50 (dd, 1H, H12, J=5.88, J=5.52, J=5.51 Hz), 7.57 (m, 5H, H27, H28 und H29).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)= -5.04, -4.62 (C22), 13.99 (C20), 18.29 (C24), 22.57 (C19), 25.25 (C18), 25.84 (C23), 31.34 (C17), 31.62 (C16), 37.01 (C21), 63.55 (C8), 76.08 (C15), 117.72 (C9), 121.87 (C13), 125.31 (C27), 128.19 (C10), 129.54 (C28), 131.41 (C12), 131.93 (C11), 132.58 (C29), 132.98 (C26), 139.81 (C14), 153.43 (C25).

IR (FT-IR):

2958, 2928 (s), 2856 (s), 1737 (w), 1497 (w), 1461 (w), 1345 (w), 1249 (w), 1155 (s), 1072 (s), 835 (s), 759, (s), 686 (s) cm⁻¹.

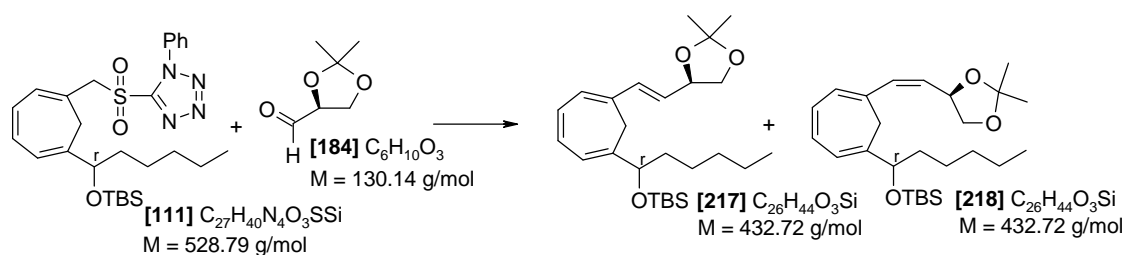
MS (FD-MS):

638.6 (100%), 528.3 (28.56%), 527.3 (39.59%), 471.3 (37.54%), 319.3 (45.05%),

EA: berechnet: C = 61.33%, H = 7.62%, N = 10.60%, S = 6.06%

gefunden: C = 61.21%, H = 7.57%, N = 10.65%, S = 6.05%

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +3.33$ (c = 1.00, CH₂Cl₂)

4.2.5 Die Synthese des 9,14-Methylen-Lipoxin A₄-Methylester [122]**4.2.5.1 1-((3,4)-(R)-Isopropylidendioxy)-1-E/Z-butenyl-6-[(1-(R/S)-tert-butylidimethylsilyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrien [217] und [218] (Olefinierung mit dem Modellaldehyd)**

In einem 100-ml-Dreihalskolben werden 0.45 g (0.85 mmol) 1-(Phenyl-1H-tetrazoylsulfonylmethyl)-6-[(1(*R/S*)-*tert*-butyldimethylsilyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrien [111] bei -78°C in 30 ml THF unter Argonatmosphäre vorgelegt. Danach werden 0.47 ml (0.94 mmol) Lithiumdiisopropylamid (2 M Lösung in THF) zugefügt und eine Stunde bei -78°C gerührt. 0.3 g (0.9 mmol) (*S*)-2,3-O-Isopropyliden-D-glyceraldehyd in THF werden auf -78°C gekühlt. Der Aldehyd wird in den Reaktionsansatz gegeben und dieser für 24 Stunden gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wird der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht. Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsansatz mit 40 ml Diethylether verdünnt und mit 40 ml Brine extrahiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 30 ml Diethylether gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wird ein gelbes Öl in 0.22 g (0.51 mmol, 60%) Rohausbeute erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung und HPLC werden zwei hellgelbe Produkte detektiert. Bei diesen Produkten handelt es sich um die *cis*- und *trans*-Doppelbindungisomere.

HPLC (220 mg Produktgemisch):

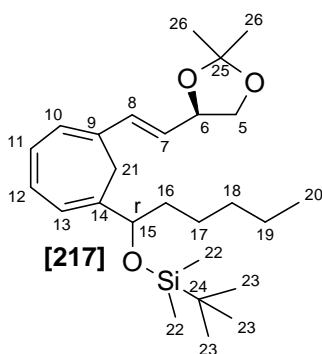
Feste Phase: Nucleosil 50-5, 4x250 mm,

Mobile Phase: 2% Essigester in *n*-Hexan, Flow: 2 ml/min,

Detektion: UV 254 nm

Produkt 1: (*cis*-Doppelbindung): 3.3 min, 50 mg

Produkt 2: (*trans*-Doppelbindung): 4.1 min, 50 mg



Ausbeute an *trans*-Olefin: 50 mg (0.12 mmol, 14%)

R_f -Wert: 0.45 (*n*-Hex:EE=10:1)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)= -0.09, 0.00 (2s, je 3H, H22), 0.84 (m, 9H, H23), 0.84 (m, 3H, H20), 1.19 (m, 6H, H19, H18, H17), 1.42 (m, 6H, H26), 1.50 (m, 2H, H16), 1.78, 1.93 (dd, 1H, H21, $J=15.00$,

^1H , H7, $J=7.50$ Hz), 5.60 (m, 1H, H6), 5.90 (m, 1H, H10), 6.01 (m, 1H, H13), 6.20 (d, 1H, H8, $J = 11.13$ Hz), 6.38 (m, 2H, H12, H11).

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3):

δ (ppm)= -5.0, -4.7 (C22), 14.0 (C20), 18.2 (C19), 22.6 (C18), 25.7 (C23, C26), 26.7 (C26), 31.5 (C17), 32.4 (C16), 37.5 (C21), 69.7 (C5), 72.5 (C6), 76.6 (C15), 109.3 (C25), 121.2 (C7), 125.5 (C13), 128.6 (C13, C12), 130.1 (C8), 130.2 (C11), 130.8 (C14), 133.6 (C10), 139.7 (C9).

IR (KBr):

3349 (w), 2955, 2930 (s), 2857, 2709 (s), 1626, 1530, 1467 (m), 1380 (s), 1250 (s), 1067, 850 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 80°C , 80 eV):

$m/z=432$ [M] $^+$, 32%], 417 [$\text{M}-\text{CH}_3$] $^+$, < 1%], 374 [$\text{M}-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$] $^+$, 9%], 361 [$\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{11}$] $^+$, 5%], 331 [$\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$] $^+$, < 1%], 117 [$\text{C}_6\text{H}_{17}\text{Si}$] $^+$, 15%], 91 [C_7H_7] $^+$, 13%], 73 [$\text{C}_3\text{H}_7\text{Si}$] $^+$, 100%].

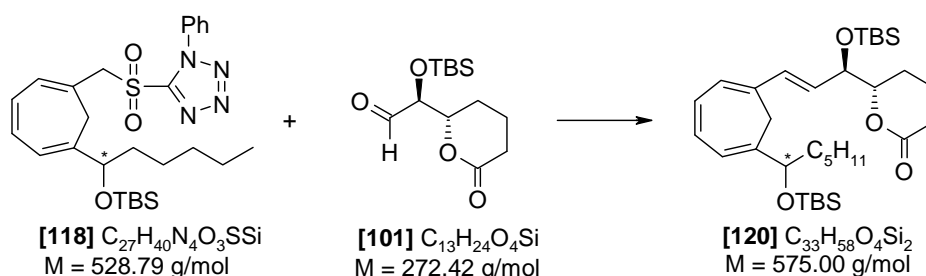
HRMS (70°C , 80 eV):

[M] $^+$: $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}$ gefunden: 432.30642
berechnet: 432.30597

UV (CH_2Cl_2): 232.72 ($\epsilon = 4270$)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +151.53$ ($c = 1.37$, CDCl_3)

4.2.5.2 [6-[(1(*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrienyl]-1-3-((*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(*E*)-propenyl- δ -valerolacton (70% ee) [120]



In einem 25-ml-Dreihalskolben werden 270 mg (0.51 mmol) 1-(Phenyl-1H-tetrazoysulfonylmethyl)-6-[(1*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxy]-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrien (70% ee) **[118]** in 10 ml abs. DMF unter Argonatmosphäre vorgelegt und auf -70 °C gekühlt. Es wird für 30 min. bei dieser Temperatur gerührt. Danach werden 0.51 ml (0.51 mmol) Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid-Lösung (1 M Lösung in THF) über eine Spritze in den Ansatz langsam zugetropft (Dauer der Zugabe ca. 10 min.). Die Lösung nimmt dabei eine dunkelrote bis rotbraune Farbe an. Der Ansatz wird jetzt für 3-4 Stunden zwischen -70°C und -78°C gehalten und weiter gerührt. Nebenbei werden 140 mg (0.51 mmol) 6(*S*)-[1(*S*)-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-oxo]- δ -valerolacton **[101]** in 5 ml abs. DMF gelöst und mit einigen Körnern Molsieb (Korngröße 4Å) versehen und auf ebenfalls auf -70°C gekühlt. Der Aldehyd wird nach ca. 4 Stunden Rühren über Molsieb in den Reaktionsansatz gegeben und dieser für 4-5 Stunden zwischen -70°C und -78°C gerührt. Nach Reaktionskontrolle (DC) wird der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht und 24 Stunden bei Raumtemperatur weiter gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsansatz mit 5 ml dest. Wasser hydrolysiert und 30 min. weiter gerührt. Die Mischung wird mit 20 ml Diethylether verdünnt und mit 40 ml halbkonzentrierter Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml Diethylether gewaschen. Die gesammelten organischen Phasen werden nochmals zweimal mit 15 ml dest. Wasser und einmal mit 15 ml Brine-Lösung gewaschen. Nun wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Vorreinigung in PE:EE (10:1) mit 1% Triethylamin und anschließender HPLC wird das Produkt erhalten.

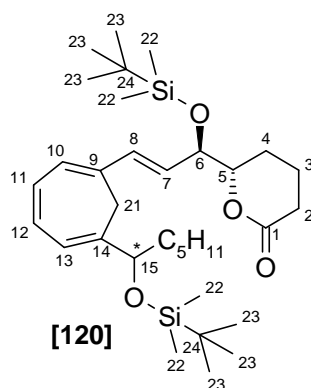
HPLC (98.8 mg Produktgemisch):

Feste Phase: Diol-Säule, 32x250 mm,

Mobile Phase: 0.5% Isopropanol in *n*-Hexan, + 0.5% Triethylamin Flow: 28 ml/min,

Detektion: UV 254 nm

Produkt: (Olefinierungsprodukt): 12.73 min, 78.3 mg



Ausbeute: 78.3 mg (0.136 mmol, 32%)

R_f -Wert: 0.21 (PE:EE=10:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)= -0.07, 0.00, 0.03, 0.08 (4 s, je 3H, H22), 0.88 (m, 24H, H23 und H20), 1.19 (m, 6H, H19, H18, H17), 1.35 (m, 1H, H16'), 1.45 (m, 1H, H16), 1.72 (m, 1H, H21), 1.83 (m, 2H, H3), 1.93 (m, 2H, H4), 2.37 (m, 1H, H2'), 2.55 (dt, 1H, H2, J=5.05, J=5.04, J=7.45, J=5.05, J=5.26 Hz), 3.24 (dd, 1H, H21', J=12.93, 43.19, 13.16 Hz), 4.06 (t, 1H, H15, J=5.27, J=7.45 Hz), 4.23 (m, 1H, H5), 4.52 (d, 1H, H6, J=9.93 Hz), 5.88 (dd, 1H, H7, J=5.70, J=10.08, J=5.70 Hz, J=15.78, 15.78 Hz), 6.03 (s, 1H, H13), 6.12 (s, 1H, H10), 6.36 (d, 1H, H8, J=15.79 Hz), 6.47 (m, 2H, H11 und H12).

Ein COSY wurde zur Unterstützung der Zuordnung aufgenommen.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)= -5.13, -4.82, -4.76, -4.62 (C22), 14.01 (C20), 18.16, 18.22 (C24), 18.47 (C3), 21.09 (C19), 22.60 (C2), 25.54 (C18), 25.79 (C23), 27.02 (C4), 30.14 (C17), 31.68 (C16), 36.70 (C21), 74.36 (C15), 76.56 (C5), 83.32 (C6), 121.27 (C13), 127.11 (C10), 128.24 (C11), 129.13 (C12), 130.21 (C7), 130.86 (C14), 132.89 (C8), 139.35 (C9), 171.08 (C1).

IR (FT-IR):

2954, 2928 (s), 2856 (s), 1741 (w), 1471 (w), 1360 (w), 1236 (s), 1066, 1049 (s), 834 (s), 774, (s), 738 (s), 668 (w) cm⁻¹.

MS (FD-MS):

574.4 [M]⁺

MS (ESI-MS):

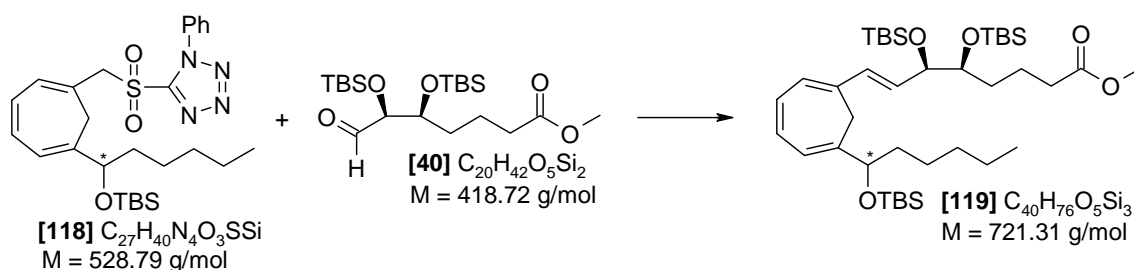
597.4601 [M+Na]⁺

EA: berechnet: C = 68.93%, H = 10.17%

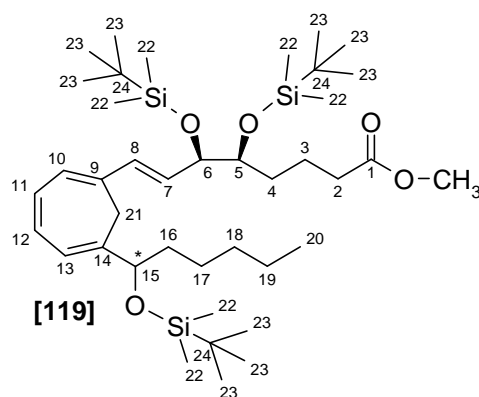
gefunden: C = 68.97%, H = 10.22%

Drehwert: [α]_D²⁰ = -32.15 (c=1.00, CH₂Cl₂)

4.2.5.3 [6-(1(*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrienyl-1-((5,6-Bis)-(*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(*E*)-octensäuremethylester (70% ee) [119]



In einem 25-ml-Dreihalskolben werden 80 mg (0.15 mmol) 1-(Phenyl-1H-tetrazolylsulfonylmethyl)-6-[(1(*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrien (70% ee) **[118]** in 5 ml abs. DMF unter Argonatmosphäre vorgelegt und auf -70 °C gekühlt. Es wird für 30 min. bei dieser Temperatur gerührt. Danach werden 0.20 ml (0.20 mmol) Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid-Lösung (1 M Lösung in THF) über eine Spritze in den Ansatz langsam zugetropft (Dauer der Zugabe ca. 5 min.). Die Lösung nimmt dabei eine dunkelrote bis rotbraune Farbe an. Der Ansatz wird jetzt für 3-4 Stunden zwischen -70°C und -78°C gehalten und weiter gerührt. Nebenbei werden 71 mg (0.51 mmol) 5(*R*),6(*R*)-Bis-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7-(oxo)-heptensäuremethylester **[40]** in 3 ml abs. DMF gelöst und mit einigen Körnern Molsieb (Korngröße 4Å) versehen und ebenfalls auf -70°C gekühlt. Der Aldehyd wird nach ca. 4 Stunden Rühren über Molsieb in den Reaktionsansatz gegeben und dieser für 4-5 Stunden zwischen -70°C und -78°C gerührt. Nach Reaktionskontrolle (DC) wird der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht und 24 Stunden bei Raumtemperatur weiter gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsansatz mit 3 ml dest. Wasser hydrolysiert und 30 min. weiter gerührt. Die Mischung wird mit 10 ml Diethylether verdünnt und mit 20 ml halbkonzentrierter Natriumhydrogenkarbonat-Lösung extrahiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 10 ml Diethylether gewaschen. Die gesammelten organischen Phasen werden nochmals zweimal mit 8 ml dest. Wasser und einmal mit 8 ml Brine-Lösung gewaschen. Nun wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung in PE:EE (10:1) mit 1% Triethylamin wird das Produkt erhalten.



Ausbeute: 28.3 mg (0.039 mmol, 26%)

R_f-Wert: 0.36 (PE:EE=20:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)= -0.07, 0.01, 0.02, 0.06, 0.07, 0.11 (6 s, je 3H, H22), 0.85 (t, 3H, H20, J=6.45, J=7.24 Hz), 0.91 (t, 27H, H23, J=3.91, 4.89 Hz), 1.23 (m, 6H, H19, H18, H17), 1.42 (m, 3H, H16 und H4'), 1.59 (m, 2H, H3), 1.74 (d, 2H, H21, J=13.11 Hz und H4), 2.27 (dt, 2H, H2, J=2.35, J=5.67, J=1.57, J=5.67, J=2.15 Hz), 3.37 (d, 1H, H21', J=13.10 Hz), 3.66 (s, 3H, Ester), 4.08 (m, 13H, H15, H5 und H6), 6.06 (dd, 2H, H7, J=6.85, J=8.99, J=6.85 Hz, J=15.84, J=15.84 Hz und H13), 6.11 (s, 1H, H10), 6.22 (d, 1H, H8, J=15.84 Hz), 6.48 (m, 2H, H12 und H11).

Ein COSY wurde zur Unterstützung der Zuordnung aufgenommen.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)= -5.07, -4.70, -4.64, -4.59, -4.10, -3.95 (C22), 14.04 (C20), 18.23, 18.26, 18.37 (C24), 21.15 (C19), 22.71 (C3), 25.65 (C18), 25.88, 26.05, 26.10 (C23), 27.02 (C2), 31.67 (C4), 33.02 (C17), 34.22 (C16), 36.39 (C21), 51.45 (Ester), 76.78 (C15), 76.82 (C5), 87.53 (C6), 121.39 (C13), 126.49 (C10), 129.20 (C11), 129.78 (C12), 130.28 (C7), 131.91 (C14), 132.48 (C8), 139.56 (C9), 173.96 (C1).

IR (FT-IR):

2952, 2928 (s), 2856 (s), 1742 (w), 1471 (w), 1360 (w), 1250 (s), 1069(s), 833 (s), 773, (s), 739 (w), 668 (w) cm⁻¹.

MS (FD-MS):

720.5 [M]⁺

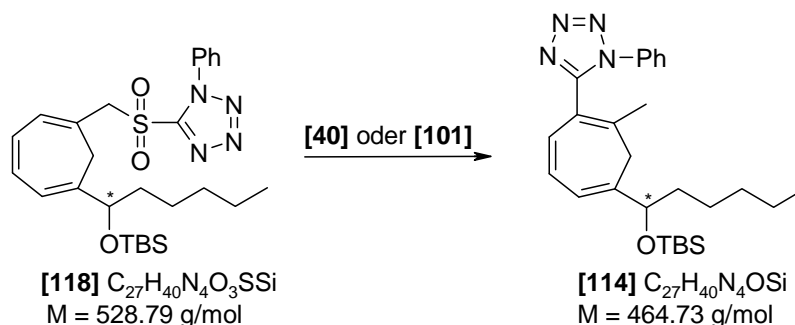
MS (ESI-MS):

743.5156 [M+Na]⁺

Drehwert: [α]_D²⁰ = -25.84 (c=1.19, CH₂Cl₂)

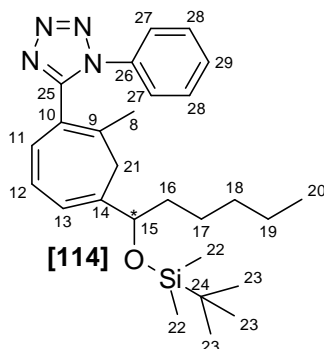
EA: berechnet: C = 66.61%, H = 10.62%
 gefunden: C = 68.67%, H = 10.43%

4.2.5.4 [6-[(1(*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-hexyl]-1-methyl-2-(1-phenyltetrazolyl)-1,3,5-cycloheptatrien (70% ee) [114]



In einem 25-ml-Dreihalskolben werden 80 mg (0.15 mmol) 1-(Phenyl-1H-tetrazolyl-sulfonylmethyl)-6-[(1(*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrien (70% ee) **[118]** in 5 ml abs. DMF unter Argonatmosphäre vorgelegt und auf -60°C gekühlt. Es wird für 30 min. bei dieser Temperatur gerührt. Danach werden 0.20 ml (0.20 mmol) Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid-Lösung (1 M Lösung in THF) über eine Spritze in den Ansatz langsam zugetropft (Dauer der Zugabe ca. 5 min.). Die Lösung nimmt dabei eine dunkelrote bis rotbraune Farbe an. Der Ansatz wird jetzt für 3-4 Stunden zwischen -60°C und -50°C gehalten und weiter gerührt. Nebenbei werden 71 mg (0.51 mmol) 5(*R*),6(*R*)-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-(oxo)-heptansäuremethylester **[40]** bzw. 6(*S*)-[1(*S*)-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-oxo]- δ -valerolacton **[101]** in 3 ml abs. DMF gelöst und mit einigen Körnern Molsieb (Korngröße 4\AA) versehen und ebenfalls auf -60°C gekühlt. Der Aldehyd **[40]** bzw. **[101]** wird nach ca. 2-3 Stunden Rühren über Molsieb in den Reaktionsansatz gegeben und dieser für 4-5 Stunden zwischen -60°C und -50°C gerührt. Nach Reaktionskontrolle (DC) wird der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht und 24 Stunden bei Raumtemperatur weiter gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsansatz mit 3 ml dest. Wasser hydrolysiert und 30 min. weiter gerührt. Die Mischung wird mit 10 ml Diethylether verdünnt und mit 20 ml halbkonzentrierter Natriumhydrogenkarbonat-Lösung extrahiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 10 ml Diethylether gewaschen. Die gesammelten organischen Phasen werden nochmals zweimal mit 8 ml dest. Wasser und einmal mit 8 ml Brine-Lösung gewaschen. Nun wird die organische Phase über Magnesium-

sulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung in PE:EE (10:1) mit 1% Triethylamin wird das Produkt erhalten.



Ausbeute: 0.16g (0.34 mmol, 43%)

R_f-Wert: 0.18 (PE:EE=10:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)= -0.05, 0.03 (2 s, je 3H, H22), 0.84 (m, 12H, H23 und H20), 1.20 (m, 6H, H19, H18, H17), 1.43 (m, 2H, H16), 1.81 (s, 3H, H8), 2.20 (d, 1H, H21, J=12.87 Hz), 2.82 (d, 1H, H21', J = 12.50 Hz), 4.11 (t, 1H, H15, J=6.25, J=5.51 Hz), 6.00 (d, 1H, H13, J=5.51 Hz), 6.19 (d, 1H, H11, J=11.03 Hz), 6.40 (dd, 2H, H12, J=5.52, J=5.88, J=5.50 Hz), 7.34 (m, 5H, H27, H28 und H29).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)= -5.01, -4.64 (C22), 14.02 (C20), 18.25, (C24), 22.11 (C8), 22.54 (C19), 25.27 (C18), 25.84 (C23), 31.65 (C17), 34.60 (C16), 36.59 (C21), 76.36 (C15), 117.92 (C9), 121.23 (C13), 123.52 (C27), 128.79 (C12), 129.31 (C28 und C29), 130.75 (C11), 134.27 (C26), 138.67 (C10), 141.11 (C14), 153.38 (C25).

IR (FT-IR):

2953, 2928 (s), 2856 (s), 1494 (w), 1457 (w), 1404 (w), 1250 (s), 1071 (s), 834 (s), 761, (s), 688 (w) cm⁻¹.

MS (FD-MS):

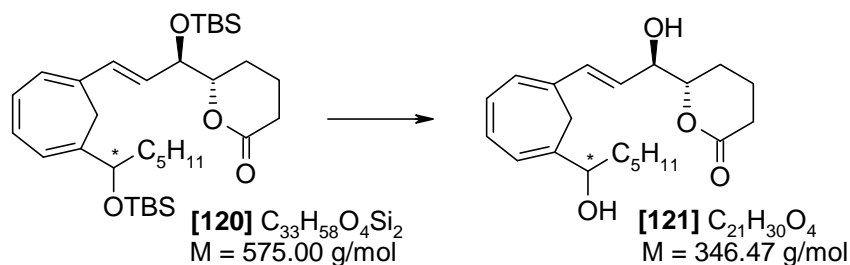
464.4 [M]⁺

EA: berechnet: C = 69.78%, H = 8.68%, N = 12.06%

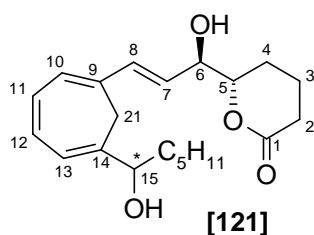
gefunden: C = 69.97%, H = 8.95%, N = 11.56%

Drehwert: [α]_D²⁰ = +68.25 (c = 1.15, CH₂Cl₂)

4.2.5.5 1-[3-((*R*)-Hydroxy)-1-(*E*)-propenyl- δ -valerolacton]-6-[(1-(*R*)-hydroxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrien (70% ee) [121]



Es werden 45 mg (0.078 mmol) [6-[(1-(*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrienyl]-1-3-((*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(*E*)-butenyl- δ -valerolacton (70% ee) [120] in 2-3 ml abs. THF unter Argonatmosphäre vorgelegt und 0.63 ml TBAF (1M Lösung in THF mit < 5% H₂O) in den Ansatz über eine Spritze langsam zugetropft. Die Lösung wird beim ersten Tropfen TBAF dunkelrot bis dunkelviolet. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur gehalten und die Reaktion via DC kontrolliert. Nach Rühren für 24 Stunden ist die Reaktion beendet. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit 2 ml gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und dreimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch in 100% EE gereinigt.



Ausbeute: 8.2 mg (0.024 mmol, 30%)

R_f-Wert: 0.11 (100% EE)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)=0.85 (t, 3H, H₂₀, J=6.60, J=7.09 Hz), 1.24 (m, 6H, H₁₉, H₁₈, H₁₇), 1.58 (m, 4H, H₁₆, H_{3'} und, OH von H₁₆), 1.80 (m, 3H, H₃ und H_{3'}), 1.94 (m, 1H, H₄), 2.28 (dd, 1H, OH von H₆, J=3.66, J=14.19, J=4.15 Hz), 2.38 (dd, 2H, H₂₁, J=12.96, J=25.19, J=13.20 Hz), 2.46 (m, 1H, H_{2'}), 2.60 (m, 1H, H₂), 2.73 (dd, 1H, H_{21'}, J=12.96, J=25.19, J=13.20 Hz), 4.12 (t,

¹H, H15, J=6.35, J=6.61 Hz), 4.37 (m, 1H, H5), 4.47 (s, 1H, H6), 5.99 (dd, 1H, H7, J=6.36, J=9.54, J=6.11 Hz, J=15.90, J=15.65 Hz), 6.10 (s, 1H, H13), 6.17 (s, 1H, H10), 6.42 (d, 1H, H8, J=15.90 Hz), 6.51 (m, 2H, H11 und H12).

Ein COSY wurde zur Unterstützung der Zuordnung aufgenommen.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)=14.02 (C20), 18.32 (C3), 21.69 (C19), 22.57 (C2), 25.51 (C18), 26.98 (C4), 29.76 (C17), 31.74 (C16), 35.09 (C21), 73.45 (C15), 75.79 (C5), 83.07 (C6), 122.27 (C13), 126.27 (C10), 127.84 (C11), 129.86 (C12), 130.34 (C7), 130.94 (C14), 133.82 (C8), 138.91 (C9), 171.35 (C1).

MS (FD-MS):

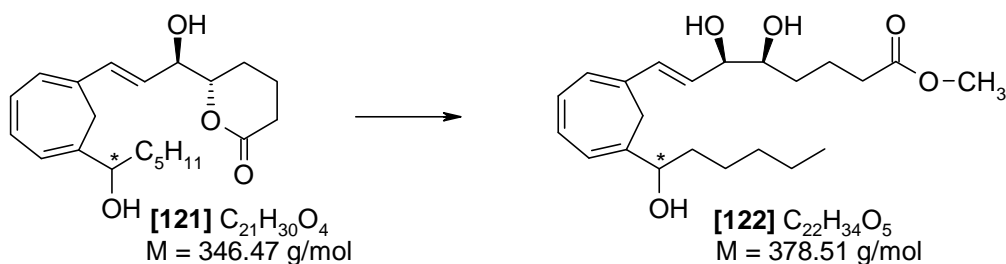
346.3 [M]⁺

MS (ESI-MS):

369.2450[M+Na]⁺

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -3.02$ (c = 0.65, CH₂Cl₂)

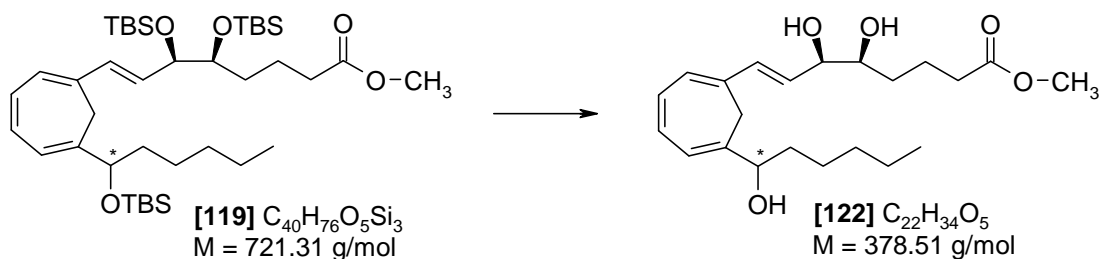
4.2.5.6 9,14-Methylen-5(S),6(R),15(R)-trihydroxyeicosa-7(E),9(E),11(Z),13(E)-tetraensäuremethylester (70% ee) oder 9,14-Methylen-Lipoxin A₄-Methylester (70% ee) [122]



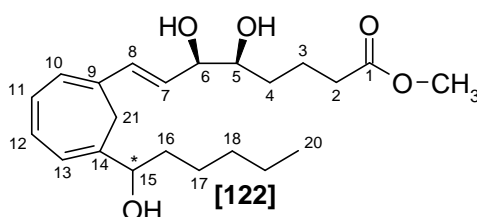
In einem 10-ml-Schlenckkolben werden unter Argonatmosphäre 19.5 mg (0.056 mmol) 1-[3-((R)-Hydroxy)-1-(E)-propenyl-δ-valerolacton]-6-[(1-(R)-hydroxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrien (70% ee) [121] in 5 ml abs. Methanol vorgelegt und mit einigen Tropfen abs. Triethylamin versetzt. Es wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nun wird der Ansatz in ein 25 ml Rundkolben überführt und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch (100% EE) gereinigt.

Daten siehe Kapitel 4.2.5.7.

4.2.5.7 9,14-Methylen-5(*S*),6(*R*),15(*R*)-trihydroxyeicosa-7(*E*),9(*E*),11(*Z*),13(*E*)-tetraensäuremethylester (70% ee) oder 9,14-Methylen-Lipoxin A₄-Methylester (70% ee) [122]



Es werden 20 mg (0.028 mmol) [6-(1-(*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrienyl-1-((5,6-Bis)-(*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(*E*)-octensäuremethylester (70% ee) [119] in 1 ml abs. THF unter Argonatmosphäre vorgelegt und 0.42 ml TBAF (1M Lösung in THF mit < 5% H₂O) in den Ansatz über eine Spritze langsam zugetropft. Die Lösung wird beim ersten Tropfen TBAF dunkelrot bis dunkelviolet. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur gehalten und die Reaktion via DC's kontrolliert. Nach Rühren für 24 Stunden ist die Reaktion beendet. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit 1 ml gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und dreimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch in 100% EE gereinigt.



Ausbeute (Lactonöffnung): 15.6 mg (0.0412 mmol, 74%)

Ausbeute (Entschützen): 7.6 mg (0.02 mmol, 71%)

R_f-Wert: 0.11 (100% EE)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)=0.85 (t, 3H, H20, J=6.61, J=6.62 Hz), 1.25 (m, 6H, H19, H18, H17), 1.46 (m, 2H, H16), 1.61 (m, 3H, H3 und H4'), 1.81 (m, 1H, H4), 2.34 (t, 2H, H2, J=6.99, J=7.35 Hz), 2.45 (dd, 2H, H21, J=13.23, 65.51, 12.87 Hz), 3.63 (s, 3H, Ester), 3.69 (quin, 1H, H5, J=3.68, J=4.41, J=4.41, J=4.05 Hz), 4.12 (d, 1H, H6, J=6.61 Hz), 4.17 (m, 1H, H5), 6.10 (dd, 1H, H7, J = 6.85, 8.99, 6.85 Hz, J=15.82, J=15.44 Hz und H13), 6.14 (s, 1H, H10), 6.34 (d, 1H, H8, J=15.82 Hz), 6.50 (m, 2H, H11 und H12).

Ein COSY wurde zur Unterstützung der Zuordnung aufgenommen.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ (ppm)=14.00 (C20), 21.06 (C19), 22.59 (C3), 25.54 (C18), 26.84 (C2), 31.57 (C16), 31.66 (C4), 33.64 (C17), 35.23 (C21), 51.58 (Ester), 74.14 (C15), 75.70 (C5), 75.76 (C6), 122.45 (C13), 127.16 (C10), 128.03 (C11), 129.85 (C12), 130.12 (C7), 131.32 (C14), 133.70 (C8), 138.99 (C9), 174.27 (C1).

MS (FD-MS):

757.6 (58.75%), 378.3 (42.50%), 360 4 (68.75%), 346.3 (58.75%), 254.3 (100%), 115.2 (75.63%).

MS (ESI-MS):

401.2756[M+Na]⁺

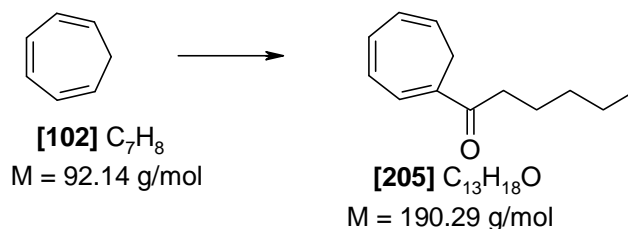
EA: berechnet: C = 69.81%, H = 9.05%

gefunden: C = 69.75%, H = 9.05%

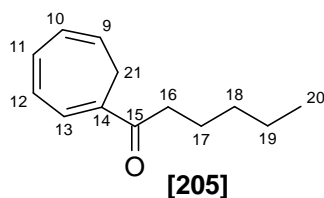
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -9.48$ (c = 0.70, CH₂Cl₂)

4.2.6 Alternativer Weg:

4.2.6.1 1-Hexanoyl-1,3,5-cycloheptatrien [205]



In einem 250-ml-Dreihalskolben mit KPG-Rührer werden unter Argonatmosphäre 40.10 g (0.300 mol) Zinkchlorid und 25 ml Eisessig vorgelegt. Dazu wird eine Mischung aus 35 ml Dichlormethan und 41.4 ml (0.300 mol) Acetylchlorid gegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktionsmischung auf -50°C abgekühlt ist, werden langsam 26.1 ml (0.25 mol) 1,3,5-Cycloheptatrien **[102]** in den Ansatz getropft. Dabei sollte die Temperatur -30°C nicht übersteigen. Nach fünf stündigem Rühren bei -30°C (DC-Kontrolle) wird der Reaktionsansatz mit 100 ml kaltem Wasser hydrolysiert und etwa 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung werden die Phasen getrennt, die wäßrige Phase dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen einmal mit wäßriger Ammoniaklösung und anschließend zweimal mit Wasser gewaschen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das anschließende Destillieren des Lösungsmittels im Vakuum liefert 30.57 g (0.16 mol, 64%) hellgelbes Rohöl. Die destillative Reinigung des Rohöls erfolgt im Hochvakuum bei 0.001 mm Quecksilbersäule und 65°C. Es wird ein hellgelbes Öl erhalten.



Ausbeute: 16.5 g (0,087 mol, 35%)

R_f-Wert: 0.62 (*n*-Hex/EE=5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz):

δ (ppm) = 0.86 (t, 3H, H₂₀, J = 6.38, J = 6.38 Hz), 1.28 (q, 4H, H₁₉ und H₁₈, J = 3.64 Hz, J = 3.65 Hz, J = 3.64 Hz), 1.61 (quint, 2H, H₁₇, J = 7.29, J = 7.29, J = 7.29, J = 7.28 Hz), 2.64 (d, 2H, H₂₁, J = 6.37 Hz), 2.68 (t, 2H, H₁₆, J = 8.2, J = 7.28 Hz), 5.56 (q, 1H, H₉, J = 7.28 Hz, J = 9.11, J = 7.29 Hz), 6.21 (dd, 1H, H₁₀, J = 6.38, J = 3.65, J = 5.46 Hz), 6.70 (dd, 1H, H₁₁, J = 5.98, J = 4.55, J = 6.38 Hz), 6.79 (dd, 1H, H₁₂, J = 5.46, J = 5.27, J = 5.47 Hz), 7.05 (d, 1H, H₁₃, J = 6.38 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz):

δ (ppm) = 13.83 (C₂₀), 22.46 (C₁₉), 24.60 (C₁₈), 25.51 (C₁₇), 31.51 (C₂₁), 38.08 (C₁₆), 125.56 (C₉), 127.00 (C₁₄), 129.19 (C₁₃), 131.38 (C₁₀), 131.75 (C₁₁), 135.61 (C₁₂), 199.99 (C₁₅).

IR (KBr):

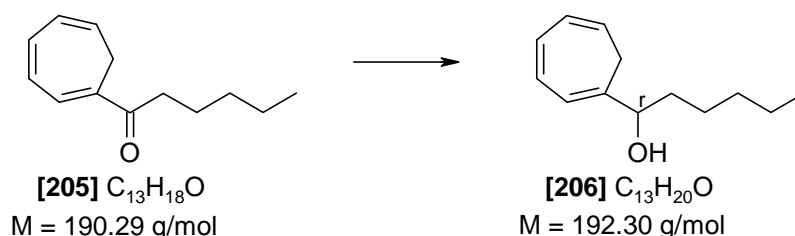
3455 (m), 2957 (m), 2923 (m), 1663 (s), 1527 (w), 1466 (w), 1377 (w), 1165 (m), 1014 (w), 780 (m), 713 (w) cm⁻¹.

MS (EI, 30°C, 80 eV):

m/z = 190 [(M)⁺, 61%], 133 [(M-C₃H₉)⁺, 72%], 119 [(M-C₅H₁₁)⁺, 24%], 119, [(M-C₇H₇)⁺, 29%], 91 [(C₇H₇)⁺, 87%], 71 [(C₅H₁₁)⁺, 34%], 65 [(C₅H₅)⁺, 26%], 43 [(C₃H₇)⁺, 100%], 39 [(C₃H₃)⁺, 18%].

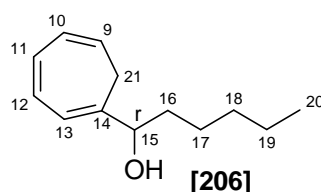
HRMS (30°C, 80 eV):

[C₁₃H₁₈O]⁺: berechnet: 190.135765
 gefunden: 190.13673

4.2.6.2 1-[1-(R/S)-Hydroxyhexyl]-1,3,5-cycloheptatrien [206]

In einem 100-ml-Schlenkcolben werden 6.5 g (0.034 mol) 1-Hexanoyl-1,3,5-cycloheptatrien [205] in 50 ml Methanol vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Es werden innerhalb von fünf Minuten 2.57 g (0.068 mol) Natriumborhydrid in kleinen Portionen zugegeben. Anschließend

wird zwei Stunden bei 0°C gerührt, und nach DC-Kontrolle wird der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur gebracht. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wird mit 15 ml Wasser versetzt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert, und die gesammelten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung (Brine) gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, wobei ein gelbes Öl in 6.3 g (0.033 mmol, 96%) Rohausbeute erhalten wird. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird ein hellgelbes Öl erhalten.



Ausbeute: 4.06 g (0.2 mol, 62%)

R_f-Wert: 0.24 (*n*-Hex/EE=5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz):

δ (ppm)=0.88 (t, 3H, H₂₀, J=5.88, J=6.37 Hz), 1.29 (s, 6H, H₁₉, H₁₈ und H₁₇), 1.56 (m, 2H, H₉), 1.72 (s, 1H, OH), 2.11 (dd, 1H, H₂₁, J=6.62, J=5.88, J=6.62 Hz), 2.62 (dd, 1H, H₂₁, J=7.35, J=5.89, J=7.35 Hz), 4.22 (t, 1H, H₁₅, J=6.62, J=6.61 Hz), 5.36 (q, 1H, H₉, J=6.61, J=9.56, J=6.62 Hz), 6.13 (m, 2H, H₁₁ und H₁₀), 6.55 (t, 2H, H₁₂ und H₁₃, J=2.21, J=2.20 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz):

δ (ppm)=13.97 (C₂₀), 22.51 (C₁₉), 25.54 (C₁₈), 27.61 (C₁₇), 31.66 (C₂₁), 37.02 (C₁₆), 75.86 (C₁₅), 121.55 (C₉), 121.72 (C₁₃), 126.57 (C₁₀), 129.77 (C₁₁), 130.28 (C₁₂), 139.43 (C₁₄).

IR (KBr):

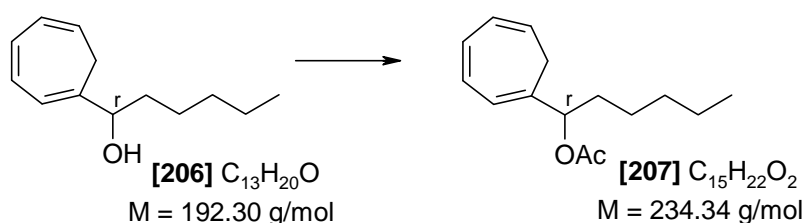
3399 (s), 2955 (m), 2930 (s), 2858 (m), 1624 (w), 1466 (w), 1437 (w), 1381 (w), 1025 (m), 774 (m), 708 (s) cm⁻¹.

MS (EI, 30°C, 80 eV):

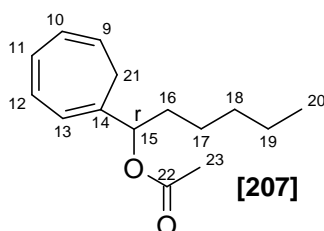
m/z=192 [(M)⁺, 27%], 121 [(M-C₅H₁₁)⁺, 39%], 92 [(C₇H₈)⁺, 100%], 65 [(C₅H₅)⁺, 15%], 51 [(C₄H₃)⁺, 7%], 39 [(C₃H₃)⁺, 13%].

HRMS (30°C, 80 eV):[C₁₃H₂₀O]⁺: berechnet: 192.15142

gefunden: 190.15132

4.2.6.3 1-[1-(R/S-Acetyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrien [107]

In einem 50-ml-Schlenkkolben werden 1.0 g (5.20 mmol) 1-(R/S)-Hydroxyhexyl-1,3,5-cycloheptatrien **[206]** in 10 ml Dichlormethan vorgelegt. 1.06 g (10.40 mmol) Essigsäureanhydrid und (0.52 mmol) und 0.04 ml (0.37 mmol) Pyridin werden in den Reaktionsansatz gegeben und bei Raumtemperatur 40 Stunden gerührt. Zur Reaktionskontrolle werden Dünnschichtchromatogramme angefertigt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 10 ml Wasser versetzt und eine Stunde nachgerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 15 ml Dichlormethan extrahiert. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, wobei ein gelbes Öl in 0.55 g (2.35 mmol, 90%) Rohausbeute erhalten wird. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird ein hellgelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 0.6 g (2.56 mmol, 49%)**R_f-Wert:** 0.50 (*n*-Hex/EE=5:1)**¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz):**

δ (ppm)=0.84 (t, 3H, H₂₀, J=6.61, J=6.62 Hz), 1.24 (s, 6H, H₁₉, H₁₈ und H₁₇), 1.48-1.70 (m, 2H, H₁₆), 1.72 (dd, 1H, H₂₁, J=6.62, J=7.35, J=5.15 Hz), 2.04 (s, 3H, H₂₃), 2.63 (dd,

^1H , H21, $J=7.35$, $J=5.15$, $J=7.35$ Hz), 5.29 (m, 2H, H15 und H9), 6.13 (dd, 2H, H11 und H10, $J=5.14$, $J=3.68$, $J=5.15$ Hz), 6.52 (m, 2H, H12 und H13).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 63 MHz):

δ (ppm)=13.91 (C20), 21.27 (C23), 22.40 (C19), 25.18 (C18), 27.93 (C17), 31.40 (C21), 34.92 (C16), 77.54 (C15), 121.41 (C9), 122.87 (C13), 126.59 (C10), 129.38 (C11), 129.63 (C12), 134.11 (C14), 170.00 (C22).

IR (KBr):

3019 (s), 2975 (m), 2400 (m), 1727 (m), 1215 (s), 1046 (m), 929 (w), 759 (s), 669 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 50°C, 80 eV):

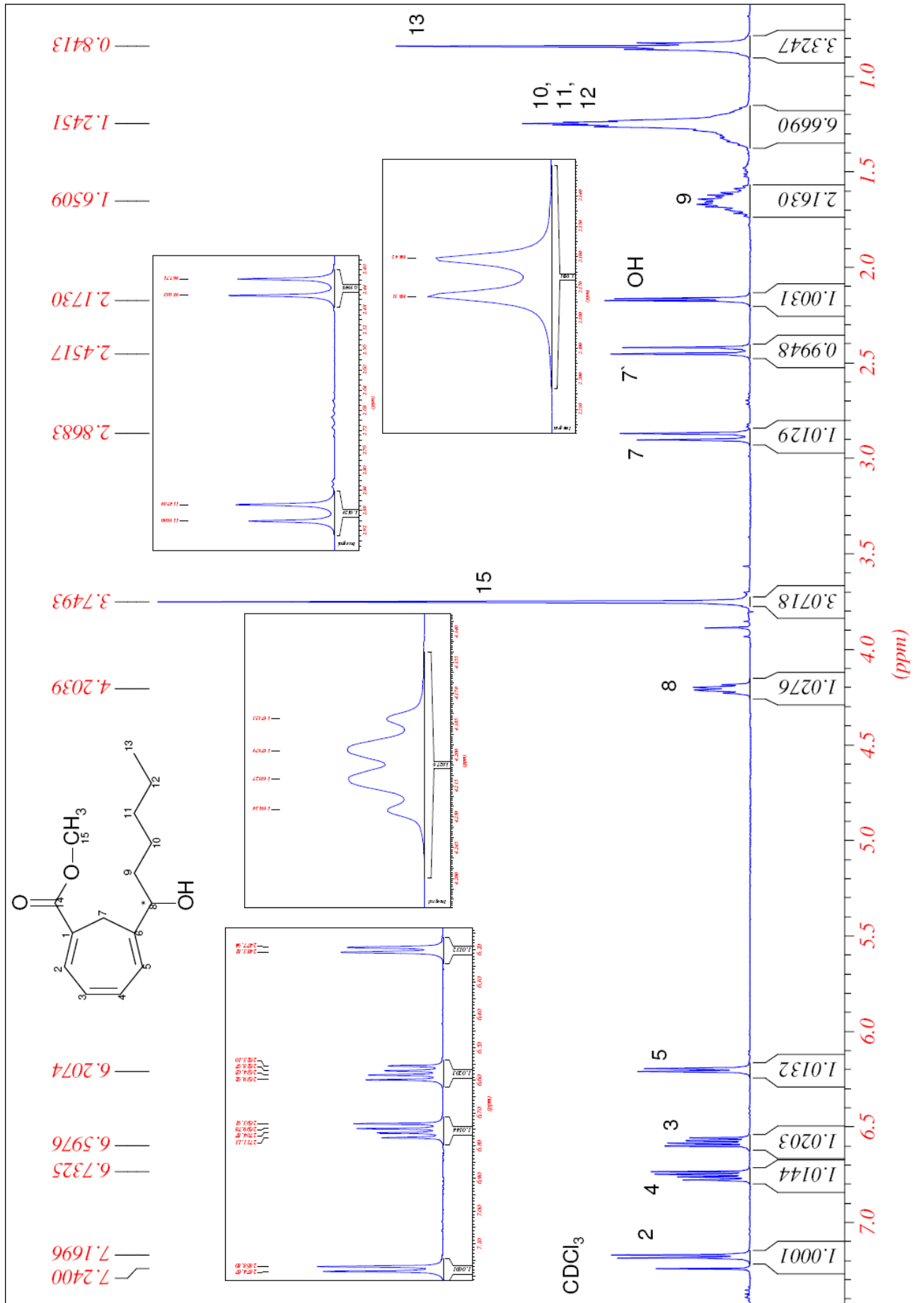
$m/z=234$ [(M)⁺, < 1%], 206 [(M-C₂H₄)⁺, < 1%], 192 [(M-CH₂CO)⁺, 1%], 174 [(M-CH₃COOH)⁺, 34%], [(C₉H₉)⁺, 100%], 104 [(C₈H₈)⁺, 42%], 91 [(C₇H₇)⁺, 55%], 65 [(C₅H₅)⁺, 7%], 43 [(C₃H₇)⁺, 92%].

HRMS (50°C, 80 eV):

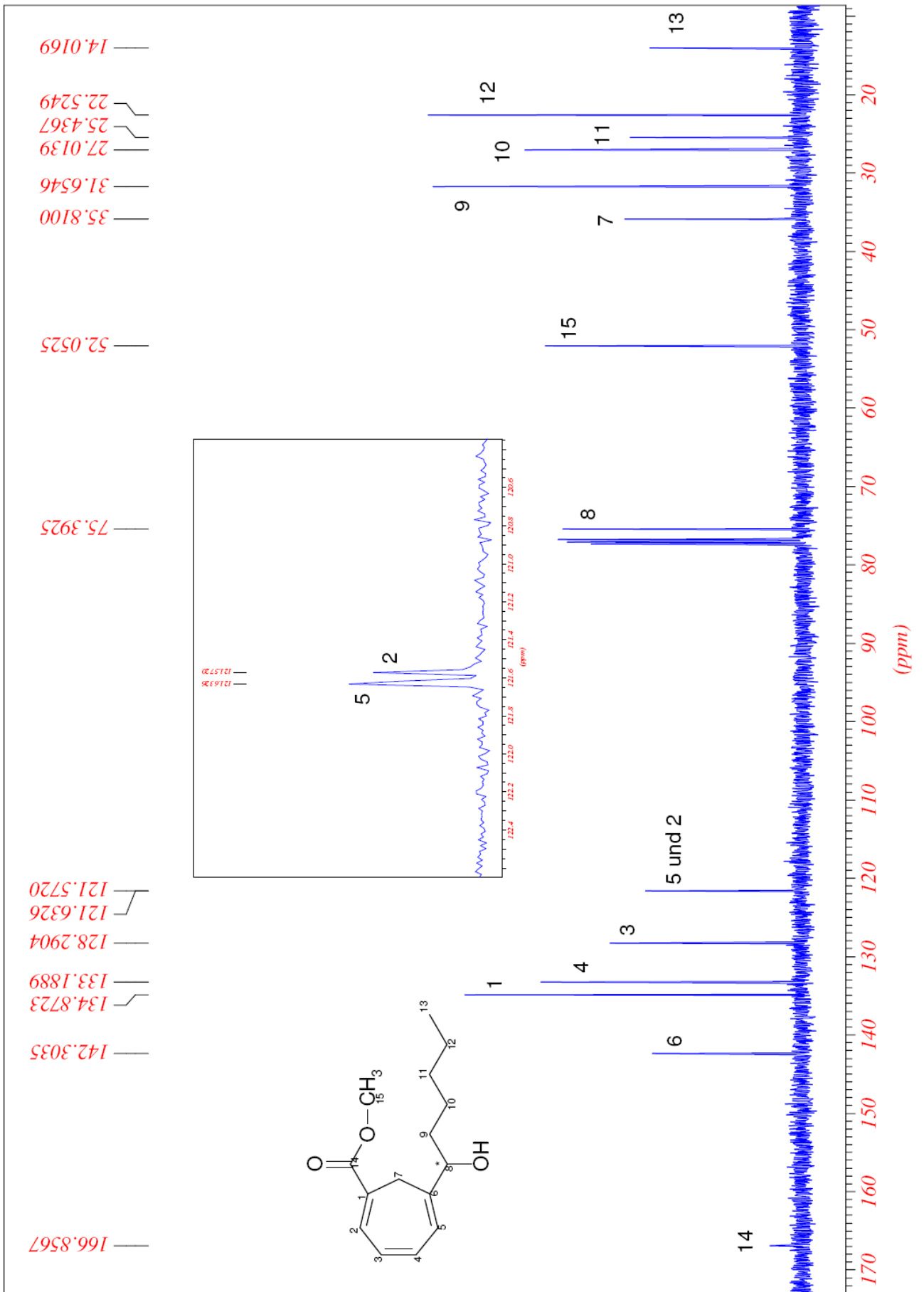
[C₁₅H₂₂O₂]⁺: berechnet: 234.16198
 gefunden: 234.16192

5 Spektrenanhang

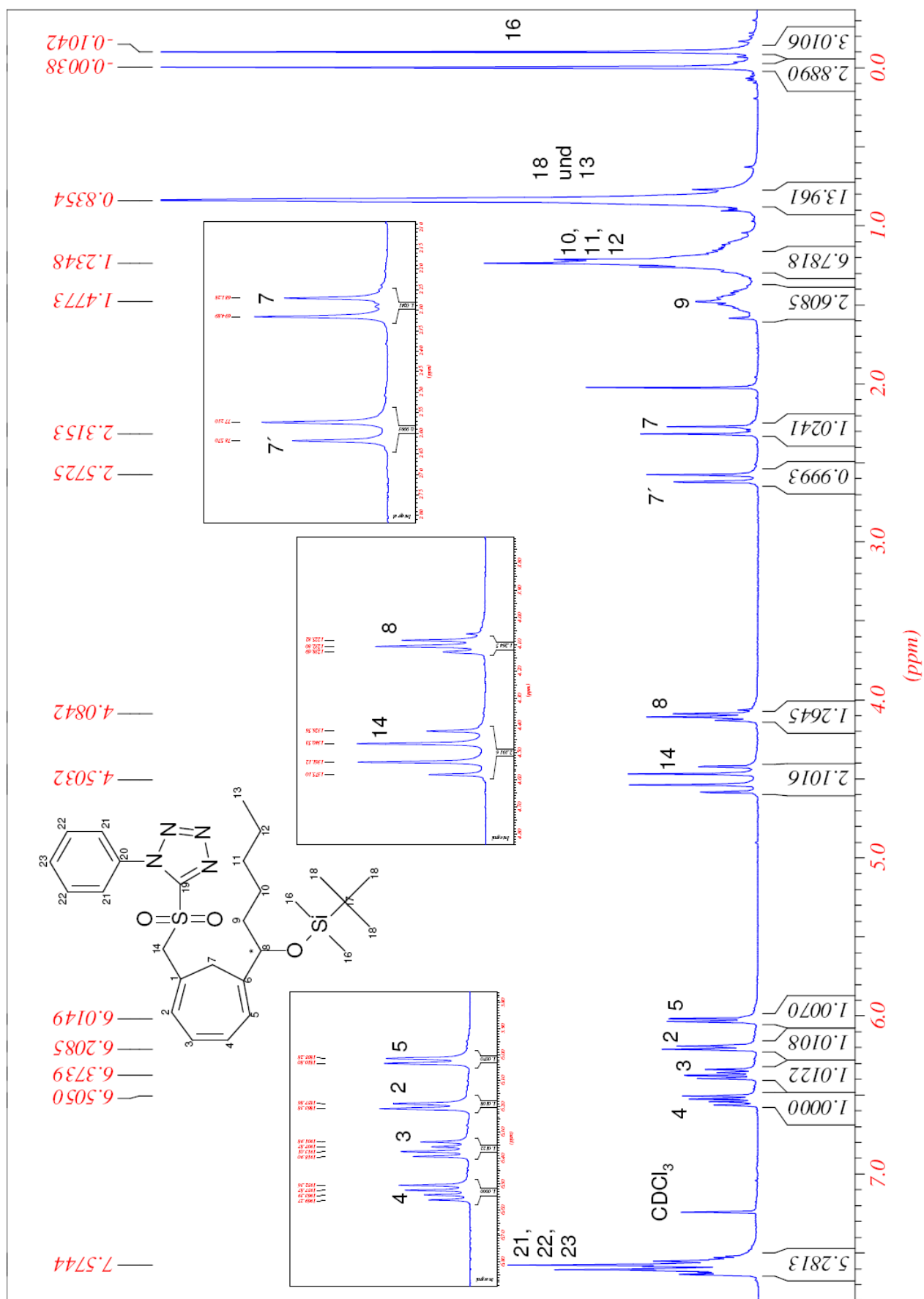
- Spektrum 01:** ^1H -NMR von 6-(1(*R*)-Hydroxyhexyl)-1,3,5-cycloheptarien-1-carbonsäuremethylester [112]
- Spektrum 02:** ^{13}C -NMR von 6-(1(*R*)-Hydroxyhexyl)-1,3,5-cycloheptarien-1-carbonsäuremethylester [112]
- Spektrum 03:** ^1H -NMR von 1-(Phenyl-1H-tetrazoysulfonylmethyl)-6-[(1(*R*)-*tert*-butyl dimethylsilyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrien (70 % ee) [118]
- Spektrum 04:** ^{13}C -NMR von 1-(Phenyl-1H-tetrazoysulfonylmethyl)-6-[(1(*R*)-*tert*-butyl dimethylsilyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrien (70 % ee) [118]
- Spektrum 05:** ^1H -NMR von 5(*R*),6(*R*)-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-(oxo)-heptansäuremethylester [40]
- Spektrum 06:** ^{13}C -NMR von 5(*R*),6(*R*)-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-(oxo)-heptansäuremethylester [40]
- Spektrum 07:** ^1H -NMR von 6(*S*)-[1(*S*)-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-oxo]- δ -valerolacton [101]
- Spektrum 08:** ^{13}C -NMR von 6(*S*)-[1(*S*)-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-oxo]- δ -valerolacton [101]
- Spektrum 09:** ^1H -NMR von [6-(1-(*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrienyl-1-((5,6-Bis)-(*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(*E*)-octensäuremethylester (70% ee) [119]
- Spektrum 10:** ^{13}C -NMR von [6-(1-(*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrienyl-1-((5,6-Bis)-(*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(*E*)-octensäuremethylester (70% ee) [119]
- Spektrum 11:** ^1H -NMR von [6-[(1-(*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrienyl]-1-[(3(*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(*E*)-propenyl-4-(*S*)- δ -valerolacton] (70% ee) [120]
- Spektrum 12:** ^{13}C -NMR von [6-[(1-(*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrienyl]-1-[(3(*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(*E*)-propenyl-4-(*S*)- δ -valerolacton] (70% ee) [120]
- Spektrum 13:** ^1H -NMR von 9,14-Methylen-5(*S*),6(*R*),15(*R*)-trihydroxyeicosa-7(*E*),9(*E*),11(*Z*),13(*E*)-tetraensäuremethylester (70% ee) oder 9,14-Methylen-Lipoxin A₄-Methylester (70% ee) [122]
- Spektrum 14:** ^{13}C -NMR von 9,14-Methylen-5(*S*),6(*R*),15(*R*)-trihydroxyeicosa-7(*E*),9(*E*),11(*Z*),13(*E*)-tetraensäuremethylester (70% ee) oder 9,14-Methylen-Lipoxin A₄-Methylester (70% ee) [122]



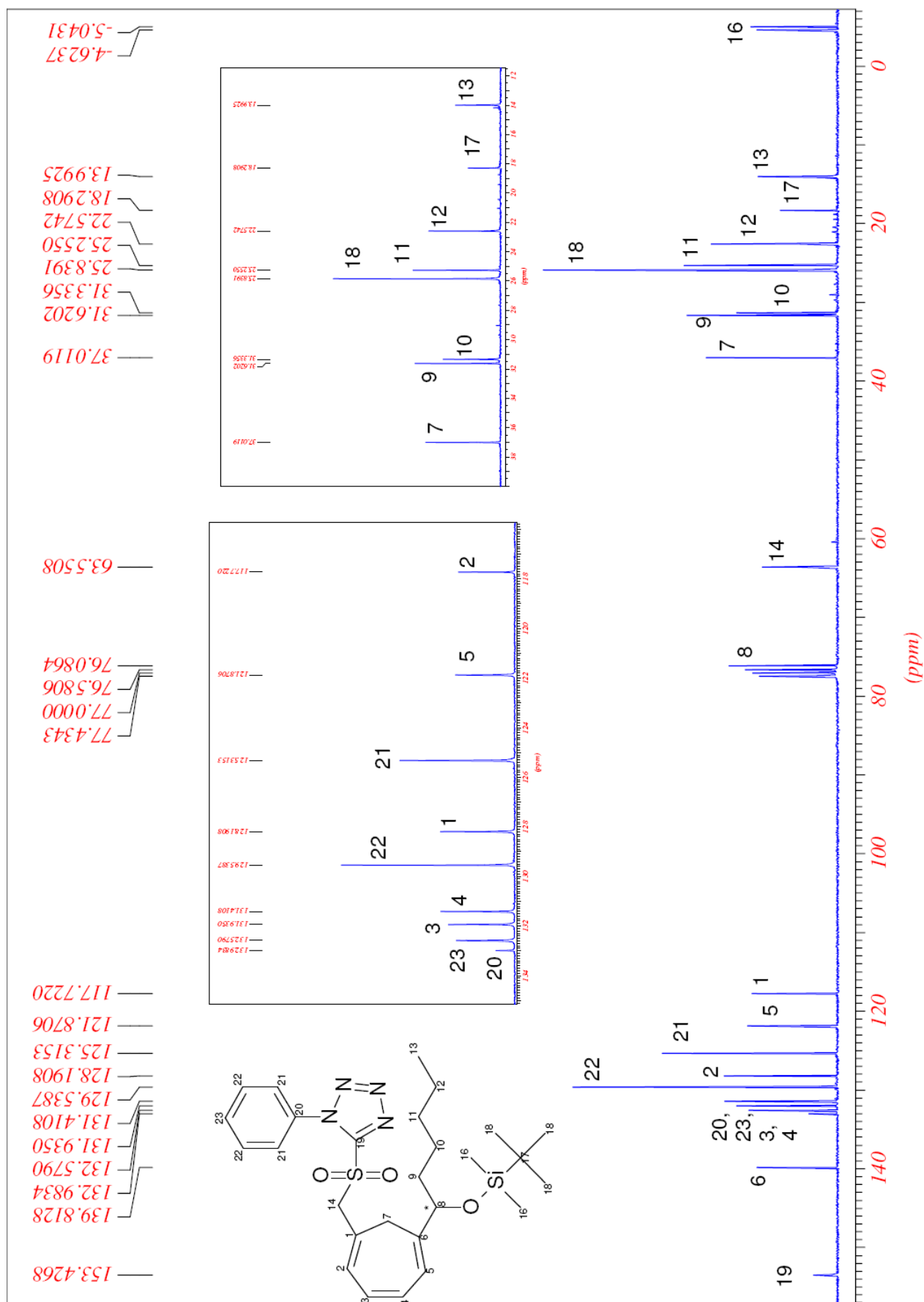
Spektrum 01: 6-(1(R)-Hydroxyhexyl)-1,3,5-cycloheptarien-1-carbonsäuremethylester [112]



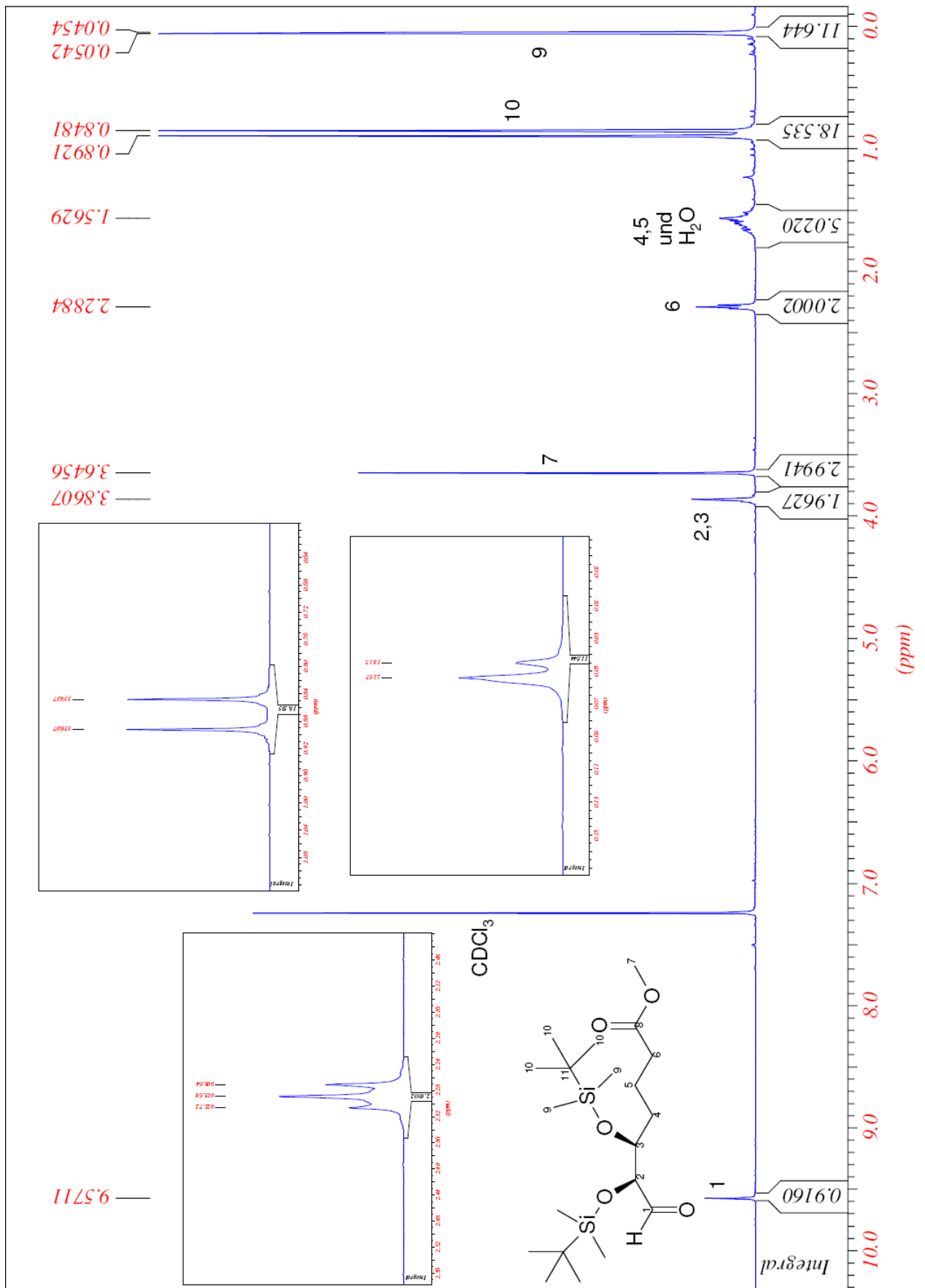
Spektrum 02: 6-(1(R)-Hydroxyhexyl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester [112]



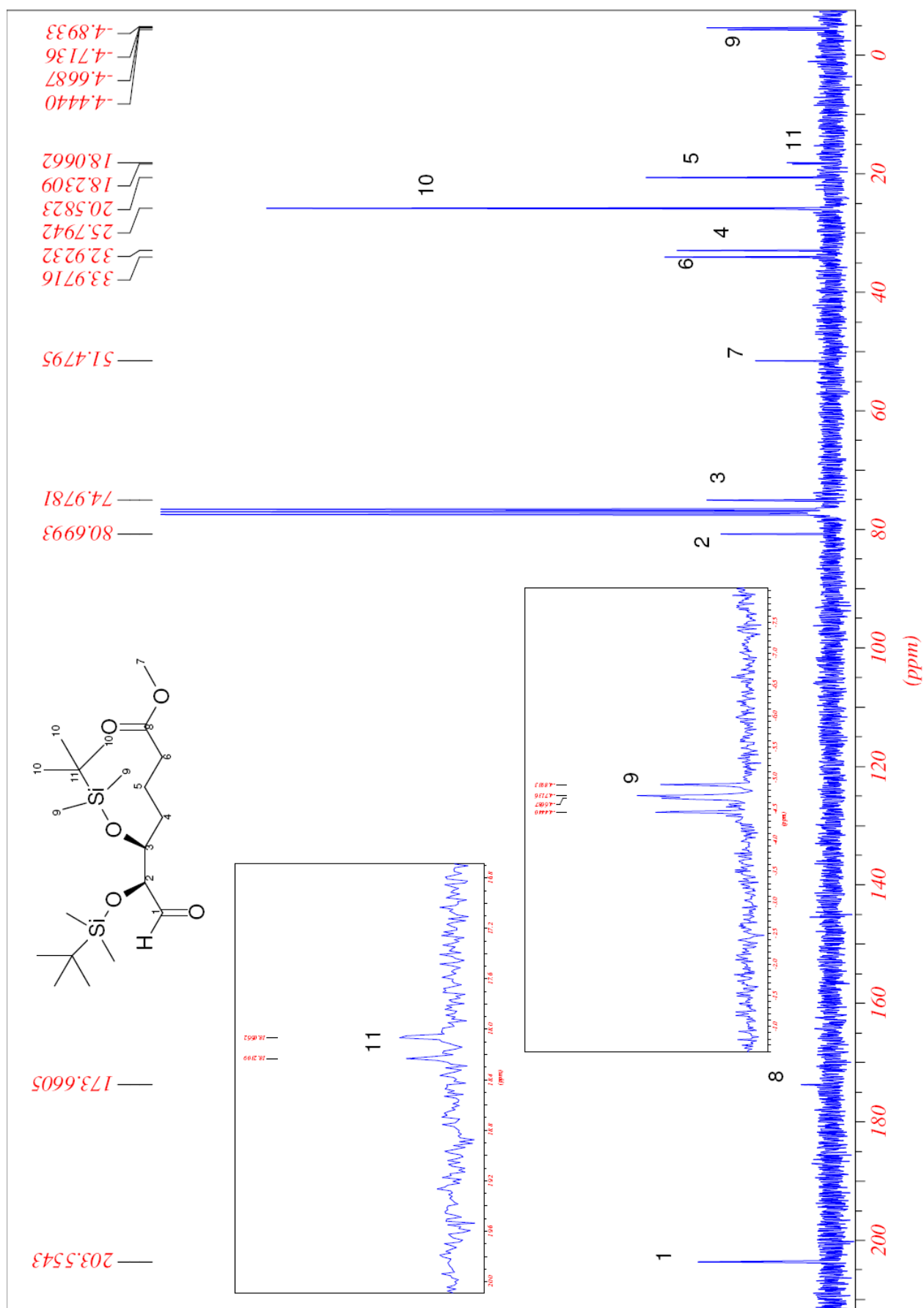
Spektrum 03: 1-(Phenyl-1H-tetrazolylsulfonylmethyl)-6-[(1(R)-tert-butyl dimethylsilyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrien (70 % ee) [118]



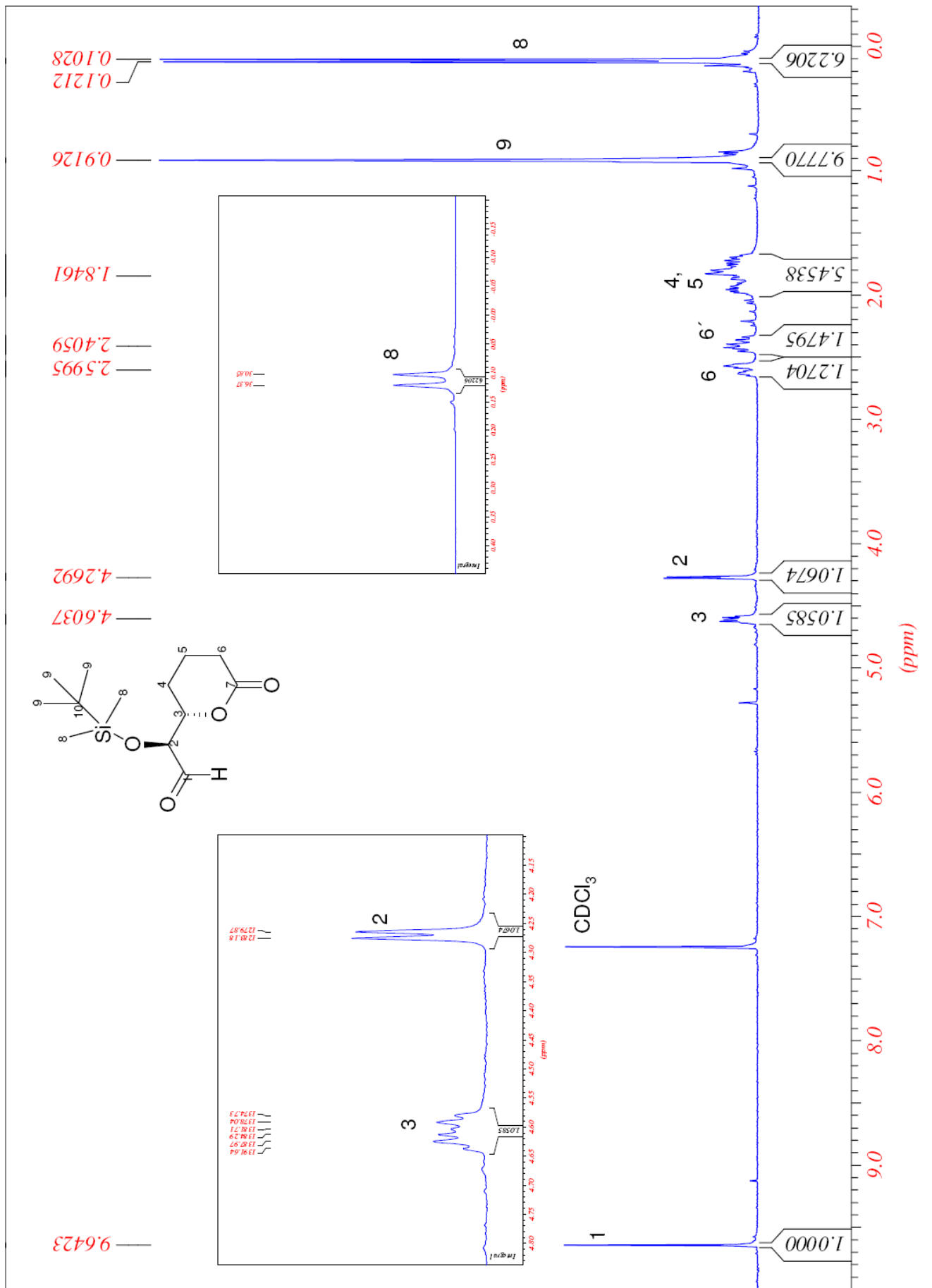
Spektrum 04: 1-(Phenyl-1H-tetrazolylsulfonylmethyl)-6-[(1*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxy]-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrien (70 % ee) [118]



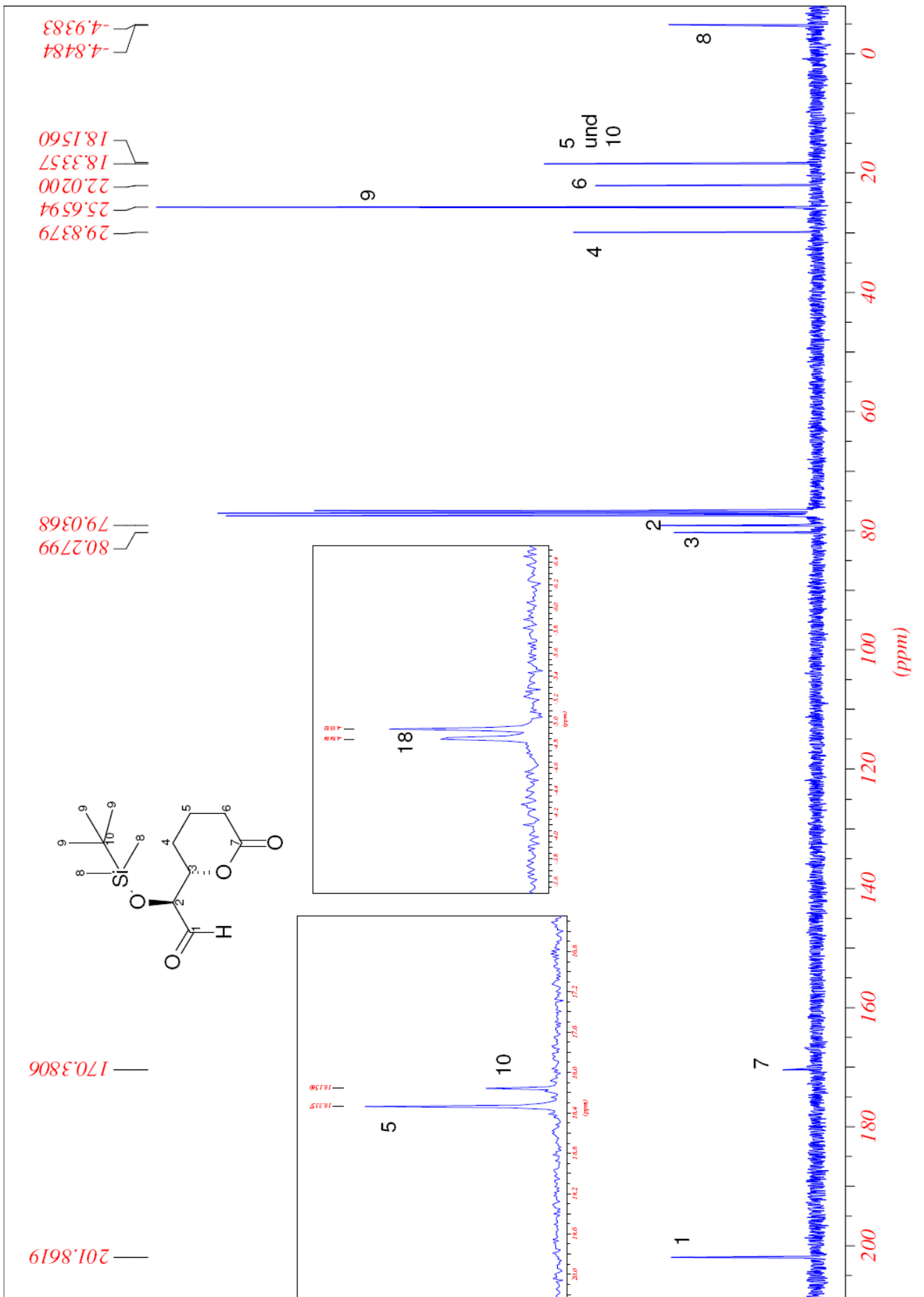
Spektrum 05: 5(R),6(R)-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-(oxo)-heptansäure-methylester [40]



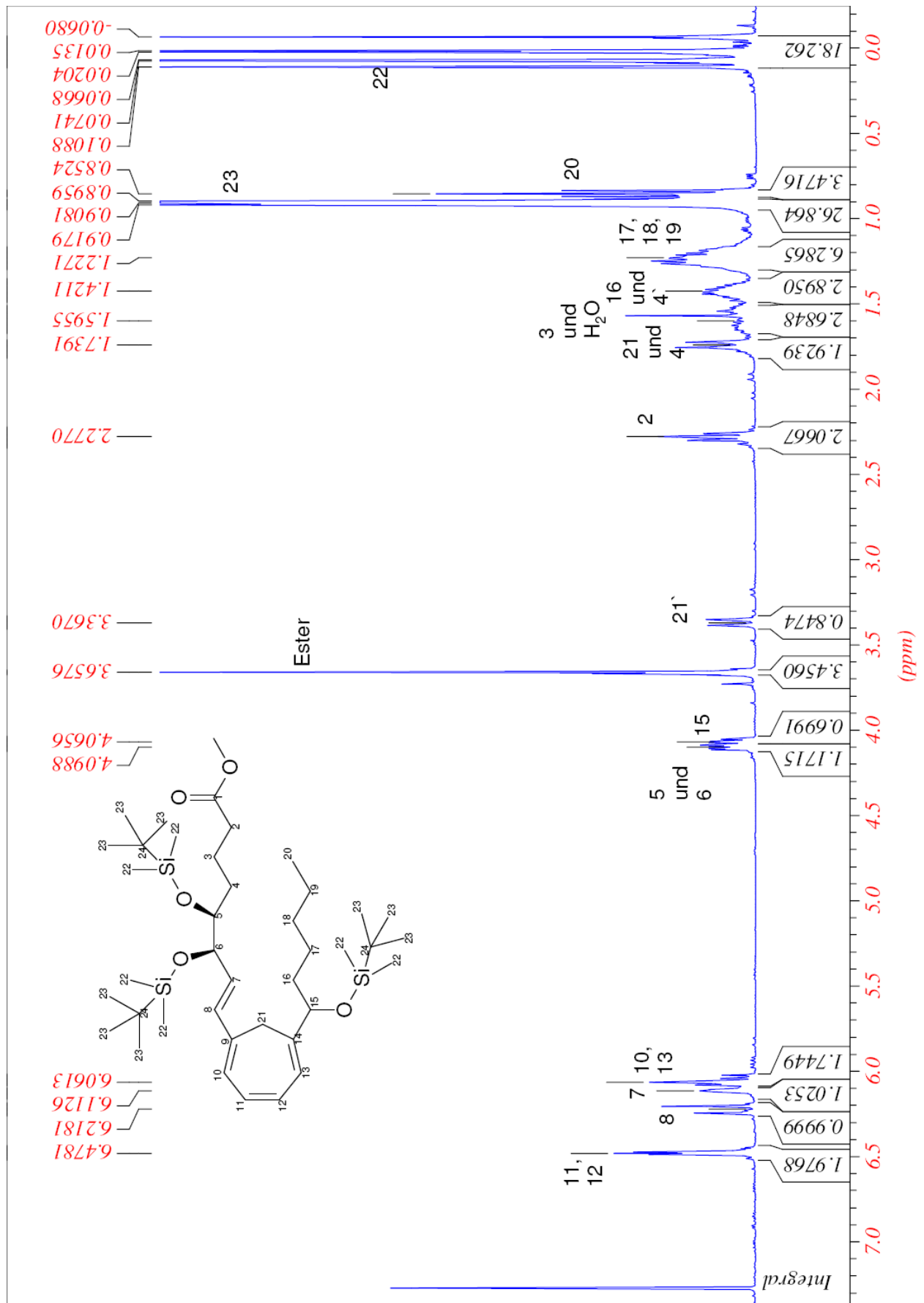
Spektrum 06: 5(R),6(R)-Bis-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-7-(oxo)-heptansäure-methylester [40]

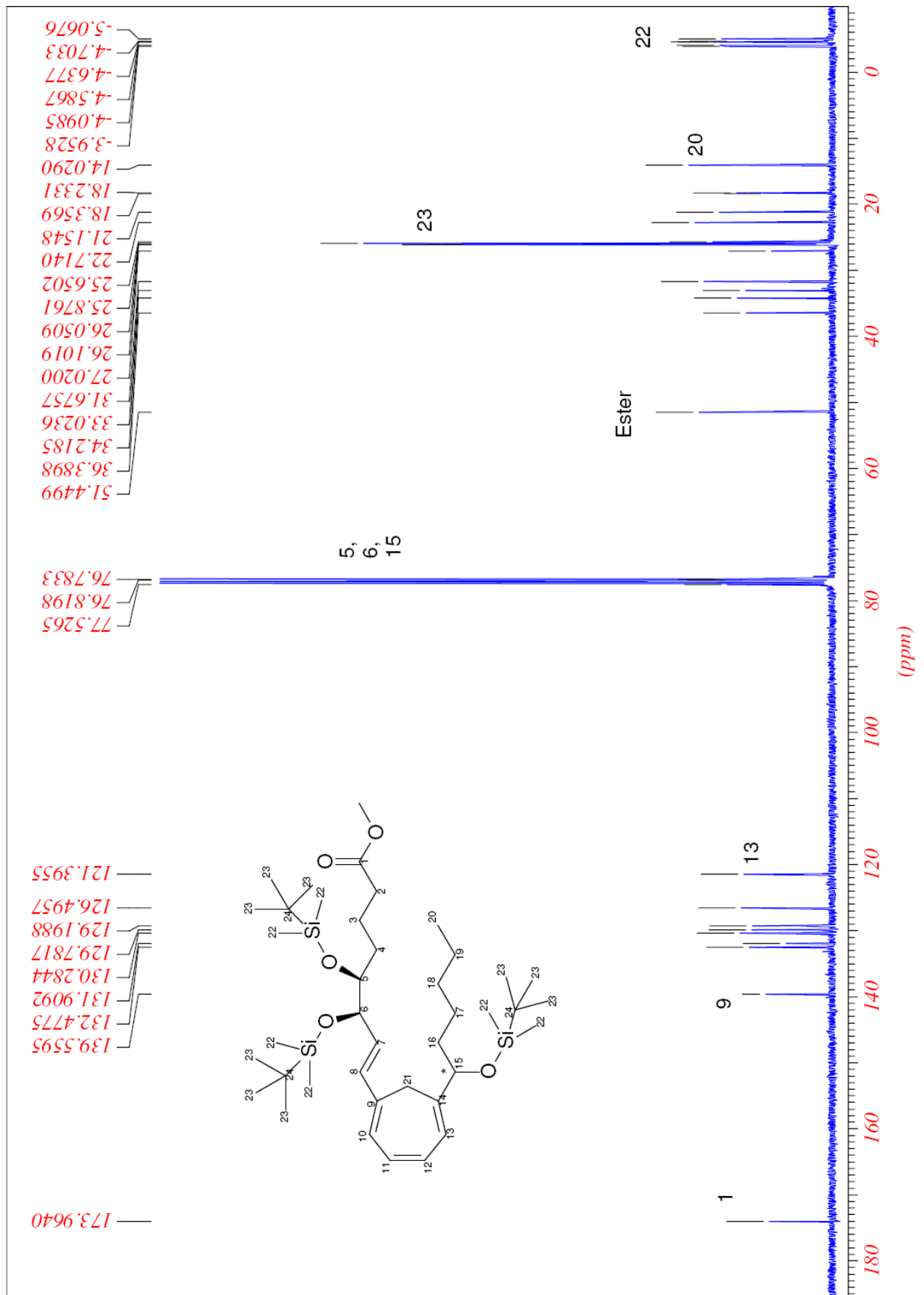


Spektrum 07: 6(S)-[1(S)-[1(S)-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-oxo]-δ-valerolacton [101]

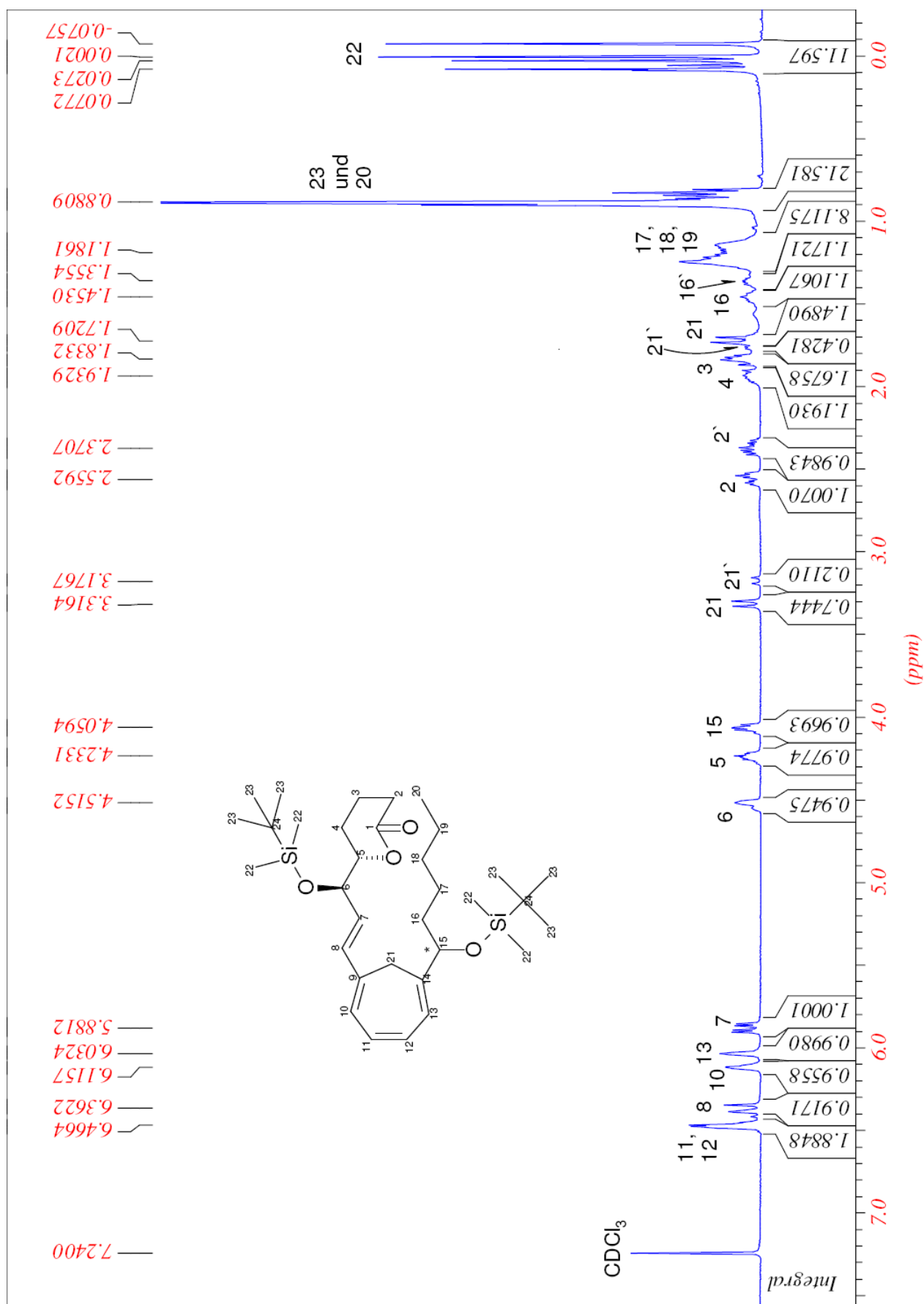


Spektrum 08: 6(S)-[1(S)-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-oxo]- δ -valerolacton [101]

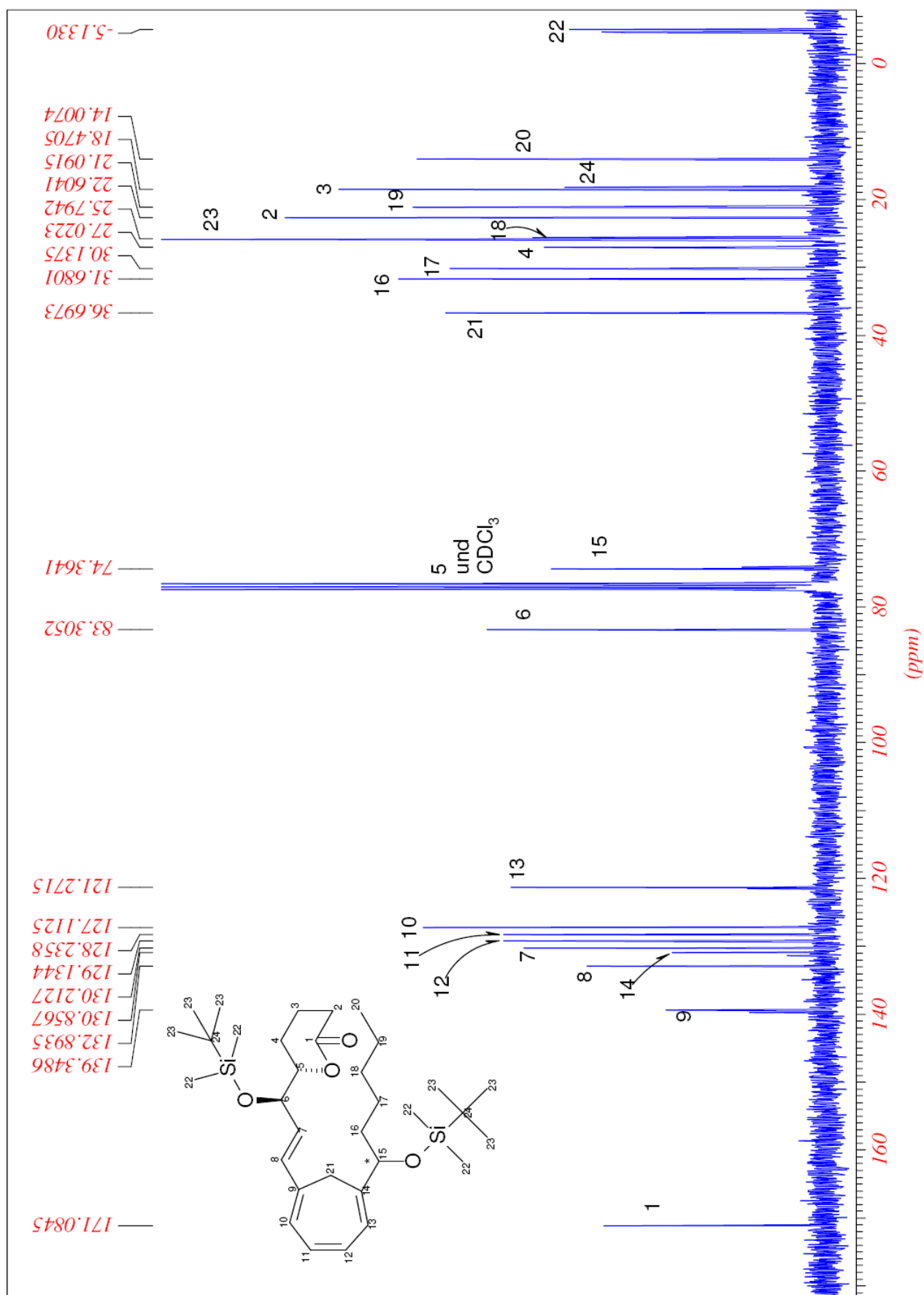




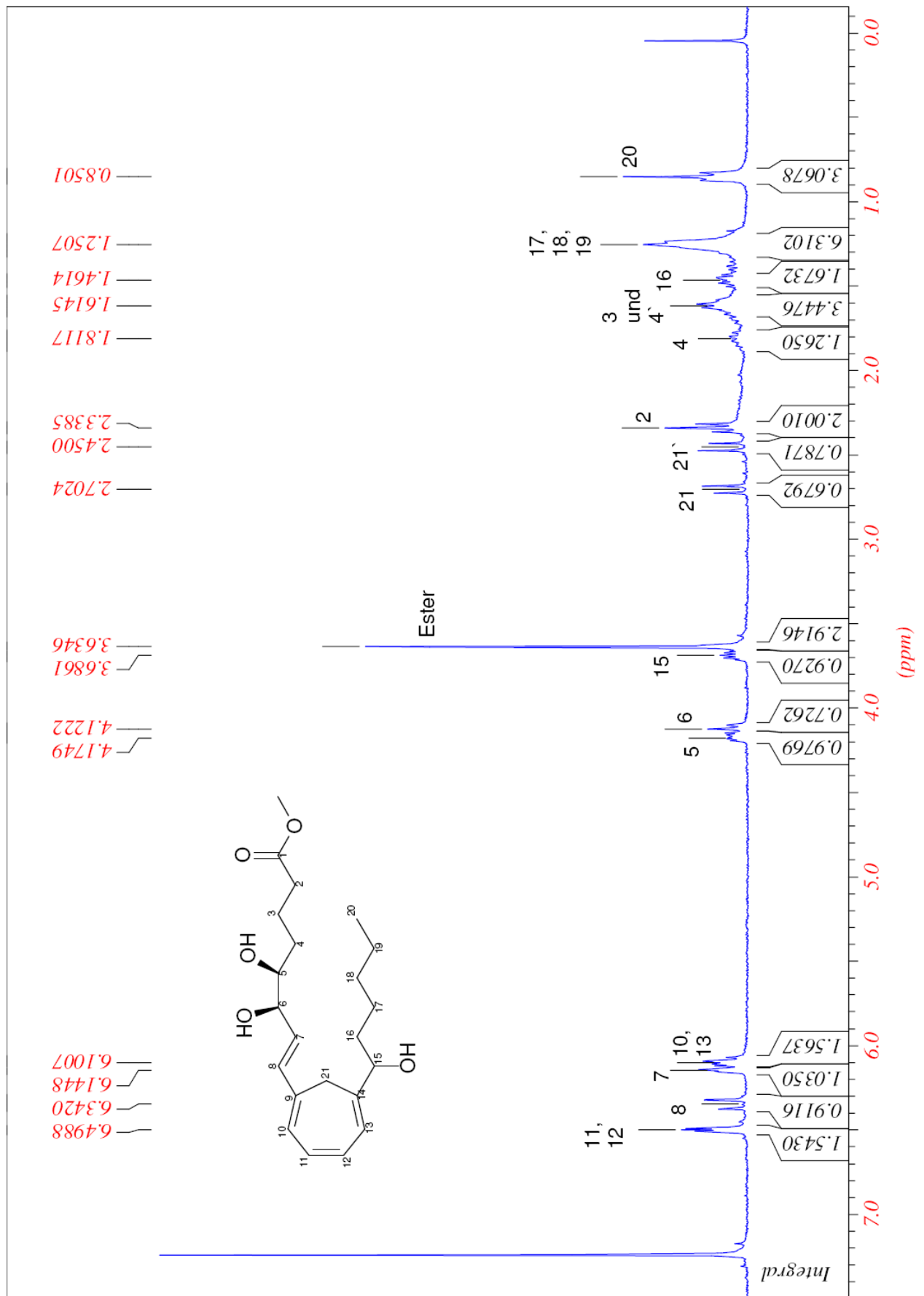
Spektrum 10: [6-(1-(*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrienyl-1-((5,6-Bis)-(*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(*E*)-octensäuremethylester (70% ee) [119]



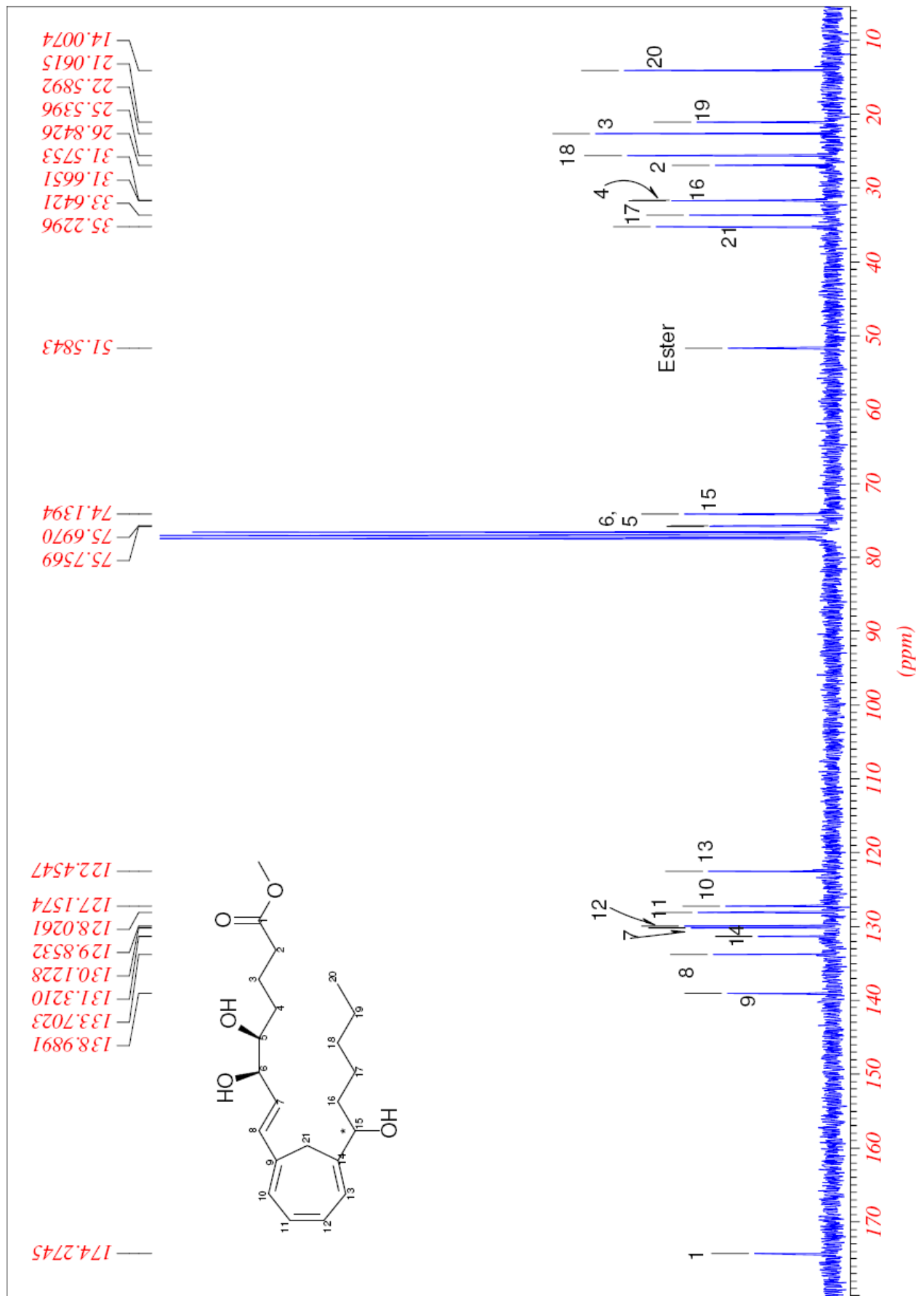
Spektrum 11: [6-[1-(*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy]-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrienyl]-1-[(3(*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(*E*)-propenyl-4-(*S*)- δ -valerolacton] (70% ee) **[120]**



Spektrum 12: [6-[(1-(*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-hexyl]-1,3,5-cycloheptatrienyl]-1-[(3(*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(*E*)-propenyl-4-(*S*)- δ -valerolacton] (70% ee) [120]



Spektrum 13: 9,14-Methylen-5(S),6(R),15(R)-trihydroxyeicosa-7(E),9(E),11(Z),13(E)-tetraensäuremethylester (70% ee) oder 9,14-Methylen-Lipoxin A₄-Methylester (70% ee) [122]



Spektrum 14: 9,14-Methylen-5(*S*),6(*R*),15(*R*)-trihydroxyeicosa-7(*E*),9(*E*),11(*Z*),13(*E*)-tetraensäuremethylester (70% ee) oder 9,14-Methylen-Lipoxin A₄-Methylester (70% ee) [122]

6 Anhang: Verzeichnis der Abkürzungen

Es wurden folgende Abkürzungen verwendet:

| | |
|---------------------------------|---|
| AA | Arachidonsäure |
| Abb. | Abbildung |
| abs. | absolut |
| Ac | Acetyl |
| äq. | Äquivalente |
| aq | wässrig |
| BMS | Borandimethylsulfid-Komplex |
| ber. | berechnet |
| Brine | gesättigte Natriumchloridlösung |
| Bu | Butyl |
| Bz | Benzoyl |
| bzw. | beziehungsweise |
| CBS | Corey-Bakshi-Shibata |
| CDA | chiral derivatizing agent (chirales Derivatierungsreagenz) |
| CDCl ₃ | Chloroform (deuteriert) |
| CD ₂ Cl ₂ | Dichlormethan (deuteriert) |
| d | Dublett |
| DAG | Diacylglycerin |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| dd | Doppeldublett |
| DEAD | Diethylazodicarboxylat |
| dest. | destilliert |
| DEPT | Distortionsless Enhancement by Polarization Transfer |
| DIAD | Diisopropylazodicarboxylat |
| DIBAH | Diisobutylaluminiumhydrid |
| DIP-Chlorid | (-)-Diisopinocampheylchloroboran ((-)-Ipc ₂ BCl) |
| DMAP | 4-N,N-Dimethylaminopyridin |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| EA | Elementaranalyse |
| ee | Enantiomeric Excess |
| EE | Essigsäureethylester |
| EI | Elektronenstoßionisation |

| | |
|------------------|---|
| Et | Ethyl |
| FD | Felddesorption |
| GC | Gaschromatographie |
| gef. | gefunden |
| ges. | gesättigt |
| h | Stunde |
| HETE | Hydroxy-eicosatetraensäure |
| <i>n</i> -Hex | <i>n</i> -Hexan |
| HPETE | Hydroperoxy- eicosatetraensäure |
| HPLC | high pressure liquid chromatography (Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie) |
| HRMS | high resolution mass spectroscopy (hochaufgelöste Massenspektroskopie) |
| i | iso |
| IR | Infrarotspektroskopie |
| IP ₃ | Inositoltriphosphat |
| J | Kopplungskonstante |
| kat. | katalytisch |
| KHMDS | Hexamethyldisilazan Kaliumsalz |
| konz. | konzentriert |
| LDA | Lithiumdiisopropylamid |
| LiHMDS | Hexamethyldisilazan Lithiumsalz |
| LTA ₄ | Leukotrien A ₄ |
| LTB ₄ | Leukotrien B ₄ |
| LX | Lipoxin |
| LXA ₄ | Lipoxin A ₄ |
| LXB ₄ | Lipoxin B ₄ |
| m | Multipllett |
| M | molare Masse/molar (bei Lösungen) |
| Me | Methyl |
| ml | milliliter |
| MS | Massenspektrometrie |
| N | normal (bei Lösungen) |
| NaHMDS | Hexamethyldisilazan Natriumsalz |
| NMR | nuclear magnetic resonance (Kernresonanzspektroskopie) |

| | |
|-------------------|--|
| PCC | Pyridiniumchlorochromat |
| PCL | Pseudomonas cepacia Lipase |
| PE | Petrolether |
| PGF _{2α} | Prostaglandin F _{2α} |
| PGI ₂ | Prostacyclin ₂ |
| Piv | Pivaloyl |
| ppm | parts per million |
| Py | Pyridin |
| r | racemisch |
| R | organischer Rest |
| R _f | Refraktionswert |
| RT | Raumtemperatur |
| s. | siehe |
| Sdp. | Siedepunkt |
| Smp. | Schmelzpunkt |
| t | Triplet |
| T | Temperatur |
| TBS | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl |
| TBSCl | <i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TsOH | p-Toluolsulfonsäure |
| TXA ₂ | Thromboxan A ₂ |
| UV/VIS | Ultraviolettspektroskopie |
| ÜZ | Übergangszustand |
| u.v.m. | und vieles mehr |

7 Literaturverzeichnis

- [1] J. Nokami, A. Furukawa, Y. Okuda, A. Hazato, S. Kurozumi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1005.
- [2] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, M. Schäfer-Korting, *Mutschler Arzneimittelwirkungen*, 8. völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage, wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, **2001**.
- [3] P. Nuhn, *Naturstoffchemie*, 3. Auflage, S. Hirzel Verlag Stuttgart, Leipzig, **1997**
- [4] a) G. Habermehl, P. E. Hammann, H. C. Krebs, *Naturstoffchemie*, 2., völlig neu bearbeitete Auflage, Springer Verlag Berlin, **2002**; b) D. Voet, J. G. Voet, *Biochemie*, VCH Verlagsgesellschaft mbH Weinheim, **1994**.
- [5] S. Bergström, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 865 (Nobelvortrag).
- [6] B. Samuelsson, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 881.
- [7] J. R. Vane, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 741.
- [8] a) C. N. Serhan, M. Hamberg, B. Samuelsson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1984**, 118, 943; b) C. N. Serhan, M. Hamberg, B. Samuelsson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, 81, 5335; c) B. Samuelsson, S.-E. Dahlen, J. Lindgren, C. A. Rouzer, C. N. Serhan, *Science* **1987**, 237, 1171.
- [9] C. N. Serhan, U. Lundberg, G. Weissmann, B. Samuelsson, *Prostaglandins* **1984**, 27, 563.
- [10] P. Borgeat, L. de Fruteau, J. Maclouf, *Biochem. Pharmacol.* **1983**, 32, 381.
- [11] C. N. Serhan, M. Hamberg, B. Samuelsson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1984**, 118, 943.
- [12] a) C. N. Serhan, K. C. Nicolaou, S. E. Weber, C. A. Veale, S.-E. Dahlen, T. J. Puustinen, B. Samuelsson, *J. Biol. Chem.* **1986**, 261, 16340; b) C. N. Serhan, P. Y.-K. Wong, B. Samuelsson, *Prostaglandins* **1987**, 34, 201; c) C. N. Serhan, P. Fahlstadius, S.-E. Dahlen, M. Hamberg, B. Samuelsson, *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leucotriene Res.* **1985**, 15, 163; d) C. N. Serhan, M. Hamberg, B. Samuelsson, J. Morris, D. G. Wishka, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1986**, 83, 1983.
- [13] J. Adams, B. J. Fitzsimmons, Y. Gerard, Y. Leblanc, J. F. Evans, J. Rokach, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 464.
- [14] B. J. Fitzsimmons, J. Adams, J. F. Evans, Y. Leblanc, J. Rokach, *J. Biol. Chem.* **1985**, 260, 13008.
- [15] Y. Leblanc, B. Fitzsimmons, J. Adams, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1399.
- [16] E. J. Corey, M. M. Mehrotra, W. Su, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1919.
- [17] a) C. N. Serhan, *Prostaglandins, Leukotriens and Essential Fatty Acids*, **2005**, 73, 141; b) J. Goh, C. Godson, H. R. Brady, P. McMathuna, *Gastroenterology*, **2003**, 124, 1043; c) D. W. Gilroy, *Prostaglandins, Leukotriens and Essential Fatty Acids*, **2005**, 73, 203; d) N. A. Petasis, I. Akritopoulou-Zanze, V. V. Fokin, G. Bernasconi, R. Keledjan, R. Yang, J. Uddin, K. C. Nagulapalli, C. N. Serhan, *Prostaglandins, Leukotriens and Essential Fatty Acids*, **2005**, 73, 301; e) G. Bannenberg, R.-L. Moussignac, K. Gronert, P. R. Devchand, B. A. Schmidt, W. J.

- Guilford, J. G. Baumann, B. Subramanyam, H. D. Perez, J. F. Parkinson, C. N. Serhan, *British Journal of Pharmacology*, **2004**, 143, 43.
- [18] N. Chiang, M. Arita, C. N. Serhan, *Prostaglandins, Leukotriens and Essential Fatty Acids*, **2005**, 73, 163.
- [19] K. Gronert, *Prostaglandins, Leukotriens and Essential Fatty Acids*, **2005**, 73, 221.
- [20] D. Voet, J. G. Voet, H. R. Pratt, *Lehrbuch der Biochemie*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2002**.
- [21] N. Chiang, M. Arita, C. N. Serhan, *Prostaglandins, Leukotriens and Essential Fatty Acids*, **2005**, 73, 163.
- [22] K. Gronert, *Prostaglandins, Leukotriens and Essential Fatty Acids*, **2005**, 73, 221.
- [23] U. Ramstedt, C. N. Serhan, K. C. Nicolaou, S. E. Webber, H. Wigzell, B. Samuelsson, *J. Immunol.* **1987**, 138, 266.
- [24] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hogihira, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.
- [25] N. Miyaura, Y. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3437.
- [26] J. Uenishi, L.-M. Beau, R. W. Armstrong, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4756.
- [27] a) K. C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, I. M. Taffer, R. E. Zipkin, *Synthesis* **1986**, 344; b) K. C. Nicolaou, J. Y. Ramphal, Y. Abe, *Synthesis* **1989**, 898; c) K. C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, E. M. Elisseou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1580.
- [28] a) K. C. Nicolaou, R. E. Zipkin, R. E. Dolle, B. D. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 3548; b) K. C. Nicolaou, Y. S. Chung, P. Hernandez, I. M. Taffer, R. E. Zipkin, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 107, 7515.
- [29] a) K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1816; b) B. E. Marron, R. A. Spanevello, M. E. Elisseou, C. N. Serhan, K. C. Nicolaou, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5522; c) K. C. Nicolaou, B. E. Marron, C. A. Veale, S. E. Webber, C. N. Serhan, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5527; d) K. C. Nicolaou, S. E. Webber, J. Y. Ramphal, Y. Abe, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 1077; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1019.
- [30] a) K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 297; b) K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *Synthesis*, **1986**, 453.
- [31] K. C. Nicolaou, B. E. Marron, C. A. Veale, S. E. Webber, S.-E. Dahlen, B. Samuelsson, C. N. Serhan, *Biochim. Biophys. Acta* **1989**, 1003, 44.
- [32] a) W. J. Guilford, J. F. Parkinson, *Prostaglandins, Leukotriens and Essential Fatty Acids*, **2005**, 73, 245; b) W. J. Guilford, J. G. Baumann, W. Skuballa, S. Bauer, G. P. Wie, D. Davey, C. Schaefer, C. Mallari, J. Terkelsen, J.-L. Tseng, J. Shen, B. Subramanyam, A. J. Schottelius, J. F. Parkinson, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2157.
- [33] O. W. Gooding, C. C. Beard, G. F. Cooper, D. Y. Jackson, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3681.
- [34] J. R. Wheatley, A. R. Beacham, P. M. deQ. Lilley, D. J. Watkin, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, 5, 2523.
- [35] W. Boland, N. Schoer, C. Sieler, M. Feigel, *Giffordia mitchellae Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1025.

- [36] a) E. J. Corey, W. Su, M. B. Cleaver, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4181, b) E. J. Corey, W. Su, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 281, c) E. J. Corey, M. M. Mehrotra, W. Su, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1919.
- [37] a) J. Adams, B. J. Fitzsimmons, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4713; b) Y. Leblanc, J. Adams, B. J. Fitzsimmons, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.*, 26, 1399; c) B. J. Fitzsimmons, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3939.
- [38] Y. Kobayashi, N. Kato, T. Shimazaki, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6297.
- [39] J. Morris, D. G. Wishka, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 803.
- [40] M. Alami, B. Crousse, G. Linstumelle, L. Mambu, M. Larchevêque *Tetrahedron Assym.* **1997**, 8, 2949.
- [41] K. Nicolaou, C. A. Veale, S. E. Webber, H. Katerinopoulos, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7515.
- [42] A. Rodríguez, M. Nomen, B. W. Spur, J. J. Godfroid, T. H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 823.
- [43] E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2092.
- [44] Adile Duymaz, *Diplomarbeit FU-Berlin*, **2001**.
- [45] K. C. Nicolaou, J. Y. Ramphal, N. A. Petatis, C. N. Serhan, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1119; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1100.
- [46] C. N. Serhan, K. C. Nicolaou, S. E. Webber, C. A. Veale, S. E. Dahlen, T. J. Puustinen, B. Samuelsson, *J. Biol. Chem.* **1986**, 261, 16340.
- [47] K. C. Nicolaou, C. A. Veale, S. E. Webber, H. Katerinopoulos, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7515.
- [48] M. Sasaki, M. Ishikawa, H. Fuwa, K. Tachibana, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 1889.
- [49] K. C. Nicolaou, C. A. Veale, S. E. Webber, H. Katerinopoulos, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 107, 7515.
- [50] E. Vogel, M. H. Deger, J. Sombroek, J. Palm, A. Wagner, J. Lex, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 43.
- [51] H. Higuchi, M. Kondo, H. Yonehara, J. Ojima, M. Iyoda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 275.
- [52] H. Higuchi, S. Seiken, C. Sakon, N. Hiraiwa, K. Asano, S. Kondo, J. Ojima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 3538.
- [53] L.-F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthese im organisch chemischem Praktikum*, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1991**
- [54] E. Winterfeldt, *Synthesis* **1975**, 617.
- [55] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.
- [56] J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, R. Lorne, O. Ruel, *Bull. Soc. Chim, Fr.* **1993**, 130, 856.
- [57] J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, O. Ruel, *Bull. Soc. Chim, Fr.* **1993**, 130, 336.
- [58] N. D. Smith, P. J. Kocienski, S. D. A. Street, *Synthesis* **1996**, 652.
- [59] P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26.
- [60] P. J. Kocienski, A. Bell, P. R. Blakemore, *Synlett* **2000**, 365.
- [61] P. Hall, J. Brun, D. Denni, R. Metternich, *Synlett* **2000**, 315.
- [62] D. Denni, R. Metternich, D. Denni, B. Thai, R. Sedrani, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 64, 9632.

- [63] R. Noyori in I. Ojima (Ed), *catalytic asymmetric synthesis*, Wiley-VCH, New York **2000**.
- [64] R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 40-75.
- [65] F. Theil, „Enzyme in der Organischen Chemie“, Spektrum Akademischer Verlag, 1. Auflage, **1997**, 33-43.
- [66] H. G. O. Becker, R. Beckert, G. Domschke, E. Fanghänel, W. D. Habicher, P. Metz, D. Pavel, K. Schwetlich, *Organikum*, 21 ed., Wiley-VCH, **2000**.
- [67] H. C. Brown, P. V. Ramachandan, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4504.
- [68] a) M. M. Midland, A. Tramontano, S. A. J. Zderic, *J. Organomet. Chem.* **1978**, 156, 203; b) M. M. Midland, J. I. McLoughlin, J. Gabriel, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 159.
- [69] A. O. King, E. G. Corley, R. K. Anderson, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3731.
- [70] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2092.
- [71] a) S. Itsuno, A. Hirao, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1673; b) A. Hirao, S. Itsuno, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 315.
- [72] D. J. Mathre, T. K. Jones, L. C. Xavier, T. J. Blacklock, R. A. Reamer, J. J. Mohan, E. T. T. Jones, K. Hoogsteen, M. W. Baum, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 751.
- [73] D. J. Mathre, A. S. Thompson, A. W. Douglas, K. Hoogsteen, J. D. Carroll, E. G. Corley, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2880.
- [74] D. K. Jones, D. C. Liotta, I. Shinkai, D. J. Mathre, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 799.
- [75] D. Parker, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1441.
- [76] M. Raban, K. Mislow, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4249.
- [77] V. R. Meyer, *Praxis der Hochleistungs-Flüssigchromatographie*, 8. Auflage, Verlag Otto Salle-Sauerländer, **1999**.
- [78] P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2563.
- [79] a) S. Peterson, „Overview of the Julia-Kocienski Olefination“, Evan`s Group Literature Seminar, **2003**; b) C. Ließmann, OC-F-Seminar, Universität Hannover, **2004**.
- [80] R. Brückner, „Reaktionsmechanismen“, Spektrum Akademischer Verlag, 3. aktualisierte Auflage, **2004**, 480-483; 194-195; 811-812.
- [81] a) G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.*, **1953**, 580, 44; b) G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.*, **1954**, 87, 1318.
- [82] a) E. Vedejs, M. J. Peterson, *Top. Stereochem.*, **1994**, 21,1; A. W. Johnson, *Ylides and Imines of Phosphorus*, Wiley, New York, **1993**; c) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 863.
- [83] a) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.*, **1958**, 91, 61; b) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.*, **1959**, 92, 2499.
- [84] a) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 1733; b) W. S. Wadsworth, *Org. React.*, **1977**, 25, 73.
- [85] a) D. J. Peterson, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 780; b) L. F. van Staden, D. Gravestock, D. J. Ager, *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, 31, 195; c) D. J. Ager, *Org. React.*, **1990**, 38,1.
- [86] C. R. Johnson, J. R. Shanklin, R. A. Kirchhoff, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 6462.

- [87] M. Julia, J. M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833.
- [88] J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, O. Ruel, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4833.
- [89] a) P. J. Kocienki, B. Lythgoe, S. Ruston, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 829; b) P. J. Kocienki, B. Lythgoe, D. A. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 834; c) P. J. Kocienki, B. Lythgoe, I. Waterhouse, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 1045; d) P. J. Kocienki, B. Lythgoe, S. Ruston, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 1290.
- [90] G. E. Keck, K. A. Savin, M. A. Weglarz, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 3194.
- [91] J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, R. Lorne, O. Ruel, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1993**, 130, 856.
- [92] a) A. B. Charette, C. Berthelette, D. St-Martin, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 5149; b) A. B. Charette, C. Berthelette, D. St-Martin, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6619.
- [93] W. E. Truce, E. M. Kreider, W. W. Brand, *Org. React.*, **1970**, 18, 99.
- [94] G. Pattenden, A. T. Plowright, A. Tomos, T. Ye, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6099.
- [95] D. A. Evans, D. M. Fitch, T. E. Smith, V. J. Cee, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 10033.
- [96] J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, O. Ruel, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 1175.
- [97] P. R. Blakemore, P. J. Kocienski, A. Morley, K. Muir, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 955.
- [98] P. T. Gallagher, B. Iddon, H. Suschitzky, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 2362.
- [99] Y. Ueno, A. Kojima, M. Okawara, *Chem. Lett.*, **1984**, 2125.
- [100] M. T. Diaz, R. L. Perez, E. Rodriguez, J. L. Ravelo, J. D. Julio, *Syn. Lett* **3**, **2001**, 345.
- [101] *Organic Synthesis, CV 9*, 676.
- [102] A. M. Oyarzabal, *Masterarbeit* FU Berlin **2000**.
- [103] E. Vogel, M. H. Deger, J. Sombroek, J. Palm, A. Wagner, J. Lex, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 43.
- [104] H. Higuchi, M. Kondo, H. Yonehara, J. Ojima, M. Iyoda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 275.
- [105] H. Higuchi, S. Seiken, C. Sakon, N. Hiraiwa, K. Asano, S. Kondo, J. Ojima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 3538.
- [106] C. Bühle, *Staatsexamensarbeit* Universität Mainz **2006**.
- [107] a) E. J. Corey, W. Su, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 281-284; b) E. J. Corey, W. Su, M. B. Cleaver, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4181-4184; c) J. S. Yadav, D. K. Barma, D. Dutta, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 143-146; c) N. A. Sheddan, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5115.
- [108] Brown, *J. Org. Chem.*, **1995**, 57, 504; Brown, *ibid.* **1985**, 50, 5446; Brown, *ibid.* **1989**, 54, 1577.
- [109] A. Speicher, V. Bomm, T. Eicher, *J. Prakt. Chem.* **1996**, 338, 588-590; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7549.
- [110] J. Mann, N. K. Partlett, A. Thomas, *J. Chem. Res.* **1987**, 369.
- [111] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925; b) E. J. Corey, P. Da Silva Jardine, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7297; c) E. J. Corey, R. K. Bakshi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 611.

Posterpräsentationen

1. A. Duymaz, U. Nubbemeyer, **ORCHEM, 2004**, Bad Nauheim, Deutschland:
"Naturstoff-Analoga: Synthesen um das 9,14-Lipoxin A₄"
2. A. Duymaz, U. Nubbemeyer, **Schering Chemistry Workshop, 2006**, Berlin, Deutschland, *"Nature Product-Analogues: Synthesis of 9,14-Lipoxin A₄"*
3. A. Duymaz, U. Nubbemeyer, **19. Irseer Naturstofftage 2007**, Irsee, Deutschland, *"Naturstoff Analoga: Synthese von 9,14-Methylen-Lipoxin A₄"*

