

Synthese von Naturstoffen mit Lacton- Strukturen großer und mittlerer Ringgröße: Ein Curvularin-Analogon und Phomol

Dissertation zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
im Promotionsfach Organische Chemie
am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz

Denise Schmidt

geboren in Wiesbaden

Mainz, im März 2011

Tag der mündlichen Prüfung: 11.Mai.2011

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit
von Juli 2007 bis März 2011
am Institut für Organische Chemie
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz angefertigt.

FÜR MEINE ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
1 EINLEITUNG	6
1.1 Chronisch-entzündliche Prozesse	6
1.1.1 NF- κ B-Signaltransduktionsweg	7
1.1.2 JAK/STAT-Signaltransduktionsweg	9
1.2 Macrocyclische Antibiotika.....	13
1.3 (S)-(-)-Curvularin.....	14
1.4 Phomol.....	17
1.5 Synthese von Makrolactonen.....	18
2 ZIELSETZUNG	21
2.1 Dreizehngliedriges (S)-(-)-Curvularin-Analogon	21
2.2 Phomol.....	21
3 SYNTHESEPLANUNG	23
3.1 Retrosyntheseplanung für das (S)-(-)-Curvularin-Analogon	23
3.2 Retrosyntheseplanung für Phomol.....	24
3.2.1 Synthese aus D-Mannitol	24
3.2.2 Alternative Synthese aus D-Mannitol und (+)-Xylose.....	25
4 ALLGEMEINER TEIL	27
4.1 Das dreizehngliedrige (S)-(-)-Curvularin-Analogon	27
4.1.1 Darstellung des Arylessigsäure-Fragments	27
4.1.2 Synthese von (S)-Hex-5-en-2-ol	29
4.1.3 Veresterung nach Steglich	30
4.1.4 Acylierung des Phenylelessigsäureesters	31
4.1.5 Oxidative Decarboxylierung mit Blei(IV)-acetat (Kochi-Methode)	34
4.1.6 Ringschlussmetathese	35
4.1.7 Reduktion des Metatheseprodukts.....	37
4.2 Phomol.....	39
4.2.1 Darstellung der diastereomeren Alkohole 58+59	39
4.2.2 Darstellung von (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3,4- <i>O</i> -Isopropyliden-dec-1-en-5-ol	41
4.2.3 Versuche zum Aufbau des Säurebausteins aus (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3- <i>O</i> -Isopropyliden-4-penten-1-ol.....	42

4.2.4	Aufbau des benzylgeschützten Säurebausteins aus D-Mannitol.....	47
4.2.5	Veresterung nach Yamaguchi.....	51
4.2.6	Studien zur Ringschlussmetathese.....	54
4.2.7	Synthese des orthogonal-stabil geschützten Alkoholbausteins 106	58
4.2.8	Versuche zur Metathese an dem orthogonal-stabil geschützten Ester 107	62
4.2.9	Schutzgruppenmanipulation an den Bausteinen für die Ringschlussmetathese..	63
4.2.10	Experimente zur Ringschlussmetathese	65
4.2.11	Synthese der Seitenkette und Versuche zu deren Einführung an C-8	67
5	ZUSAMMENFASSUNG	71
5.1	Synthese des dreizehngliedrigen (S)-(-)-Curvularin-Analogons	71
5.2	Phomol.....	72
6	EXPERIMENTELLER TEIL	77
6.1	Messgeräte und allgemeine Anmerkungen zur Durchführung der organischen Synthese.....	77
6.2	Versuche zu Kapitel 4.1.....	80
6.2.1	Versuche zu Kapitel 4.1.2.....	83
6.3	Versuche zu Kapitel 4.2.1.....	93
6.4	Versuche zu Kapitel 4.2.2.....	97
6.5	Versuche zu Kapitel 4.2.3.....	100
6.6	Versuche zu Kapitel 4.2.4.....	107
6.7	Versuche zu Kapitel 4.2.5.....	112
6.8	Versuche zu Kapitel 4.2.7.....	115
6.9	Versuche zu Kapitel 4.2.9.....	124
6.10	Versuche zu Kapitel 4.2.10.....	135
6.11	Versuche zu Kapitel 4.2.11.....	138
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	143
8	SPEKTRENANHANG.....	149
8.1	Spektren zu Kapitel 4.1	149
8.2	Spektren zu Kapitel 4.2	152

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

α	spezifischer Drehwert
Abb.	Abbildung
absol.	Absolut
Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
Ac ₂ O	Acetanhydrid
All	Allylalkohol
Ber.	Berechnet
Bn	Benzyl
C	Konzentration
CH	Cyclohexan
COX	Cyclooxygenase
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
Cy	Cyclohexyl
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
EE	Ethylacetat
eNOS	endotheliale NO-Synthase
ESI	Elektrospray-Massenspektroskopie
Fa.	Firma

Gef.	gefunden
ges.	gesättigt
i. Hochvak.	im Hochvakuum
IL	Interleukin
INF	Interferon
iNOS	induzierbare NO-Synthase
i. Vak.	im Vakuum
<i>J</i>	Kopplungskonstante
JAK	Januskinase
konz.	Konzentriert
λ	Wellenlänge
m	Multipllett
M	Molarität
Me	Methyl
MeOH	Methanol
Mes	Mesityl
NF- κ B	nukleare Faktor κ B
NMR	magnetische Kernresonanz
nNOS	neuronale NO-Synthase
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PGF _{2α}	Prostaglandin E _{2α}
PGH ₂	Prostaglandin-Endoperoxid H ₂
PGI ₂	Prostacyclin I ₂
Ph	Phenyl
ppm	Parts per million
q	Quartett

quant.	quantitativ
R _f	Retentionsfaktor
s	Singulett
Sdp.	Siedepunkt
Schmp.	Schmelzpunkt
STAT	Signal transducer and activator of transcription
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
Tf	Trifluormethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TNF	Tumor-Nekrosefaktor
Ts	Tosyl
TxA ₂	Thromboxan A ₂

1 EINLEITUNG

1.1 Chronisch-entzündliche Prozesse

Entzündungsprozesse stellen eine Antwort des Körpergewebes auf Verletzungen dar, die durch verschiedene Faktoren wie UV-Strahlung, Immunkrankheiten, mikrobielle Infektionen oder Gewebsverletzungen ausgelöst werden. Ihre Einleitung hat im Normalfall das Ziel, den ursächlichen Entzündungsreiz zu beseitigen und totes Gewebe zu ersetzen.¹ Im Gegensatz dazu ist bei chronischen Entzündungen oftmals kein äußerer Stimulus vorhanden, und die Abwehrreaktion richtet sich gegen körpereigenes Gewebe, welches infolge der Entzündungsprozesse allmählich abstirbt.²

Chronisch-inflammatorische Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen sind weit verbreitet und haben in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen; so leiden allein in Deutschland 27% der Bevölkerung an mindestens einer chronischen Krankheit.³ Dennoch gibt es gegenwärtig nur unzureichende therapeutische Möglichkeiten für diese Krankheitsbilder.

In den meisten Fällen sind chronisch-entzündliche Erkrankungen durch eine Akkumulation inflammatorischer Immunzellen (T-Lymphozyten, Plasma-Zellen, Monocyten/Makrophagen, Neutrophile) charakterisiert, welche ein komplexes Gemisch aus Lipiden, Wachstumsfaktoren, Zytokinen, Chemokinen und destruktiven Enzymen synthetisieren und exportieren.² Durch die Freisetzung großer Mengen an proinflammatorischen Zytokinen (Tumor-Nekrosefaktor- α (TNF- α), verschiedene Interleukine) während des Entzündungsprozesses werden Signaltransduktionskaskaden, wie der *nuclear-factor*- κ B-Signaltransduktionsweg (NF- κ B-Signaltransduktionsweg) und der JAK/STAT-Signaltransduktionsweg ausgelöst, welche eine Schlüsselstellung in inflammatorischen Prozessen einnehmen.¹

¹ M. Kracht, J. Sakalatvala, *Cytokine* **2002**, 3, 91-106.

² J. S. Smolen, G. Steiner, *Nature Reviews* **2003**, 2, 473-488.

³ P. Lugert, *Vortrag zur statistischen Woche* **2009**.

Im folgenden Entzündungsverlauf lösen diese Zytokine die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren aus, durch die es zur Expression von proinflammatorischen Enzymen (u. a. COX-2, iNOS) kommt. Diese Enzyme sind für den weiteren Entzündungsprozess und die damit einhergehende Gewebedegradation verantwortlich.² Die Signaltransduktionskaskaden stellen somit einen Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Therapeutika für chronisch-entzündliche Prozesse dar, die auf der Ebene der Genexpression die Synthese entzündungsunterstützender Enzyme und Proteine unterdrücken.¹

1.1.1 NF- κ B-Signaltransduktionsweg

Der nukleare Faktor κ B ist ein Transkriptionsfaktor, der als Antwort auf zahlreiche inflammatorische Stimuli, wie z.B. Zytokine, Wachstumsfaktoren, Hormone, bestimmte Fettsäuren und chemisch-physikalische Noxen, aktiviert wird.⁴

Ein dauerhaft aktivierter Transkriptionsfaktor NF- κ B wird mit zahlreichen Krebsarten, neurodegenerativen Erkrankungen und chronisch-entzündlichen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Es hat sich gezeigt, dass NF- κ B an der Regulation von über 400 Genen beteiligt ist, die in die Zellproliferation, Apoptose und in Entzündungsprozessen involviert sind. Da NF- κ B in der Pathogenese dieser Erkrankungen eine der Schlüsselrollen spielt, stehen Substanzen, die die Aktivierung von NF- κ B unterdrücken, im derzeitigen Fokus der Forschung. Dennoch sind die detaillierten Mechanismen, wie z. B. der Aktivierung von NF- κ B, nicht eindeutig aufgeklärt.⁵

NF- κ B gehört zur Familie der Rel-Proteine, von denen in Säugetieren fünf Rel/NF- κ B Transkriptionsfaktoren existieren: NF- κ B1, NF- κ B2, c-Rel, RelA und RelB. Diese Proteine können Homo- oder Heterodimere bilden,^{6,7} wobei es sich bei dem prototypischen Mitglied der NF- κ B Familie um ein Dimer handelt, das aus den Untereinheiten p65/RelA und p50/NF- κ B1 besteht. Beide Untereinheiten können an die DNA binden, aber nur die p65-Untereinheit besitzt Transaktivierungsdomänen, die

⁴ H. I. Pahl, *Oncogene* **1999**, *18*, 6853-6866.

⁵ B. Aggarwal, G. Sethi, A. Nair, H. Ichikawa, *Current Signal Transductions Therapy*, **2006**, *1*, 25-51.

⁶ S. Gosh, M. J. May, E. B. Kopp, *Annu. Rev. Immunol.* **1998**, *16*, 225-260.

⁷ S. Gosh, M. Karin, *Cell* **2002**, *109*, 81-96.

inmunde sind die Transkription zu induzieren. Seine Aktivität wird durch Regulator-Proteine, die sogenannten Inhibitoren der NF- κ B (I κ B), gesteuert.^{8,9}

Das inaktive NF- κ B-Protein liegt im Zytoplasma assoziiert mit I κ B vor, welches die Kernlokalisierungssequenz von NF- κ B maskiert. Nach Stimulation der Zelle, z. B. durch den Tumor-Nekrosefaktor- α , kommt es zur Aktivierung einer I κ B-Kinase, eines Enzym-Komplexes, der I κ B phosphoryliert. Das dadurch inaktivierte I κ B dissoziiert von NF- κ B und legt dessen Kernlokalisierungssequenz frei, sodass NF- κ B in den Zellkern wandern und dort als Transkriptionsfaktor an spezifische DNA-Abschnitte binden kann. Dadurch kommt es zur Steigerung der Transkription bestimmter Gensequenzen, wie z.B. Genen von Proteinen der Entzündungs- und Immunreaktion (**Abbildung 1.1.1**).¹⁰

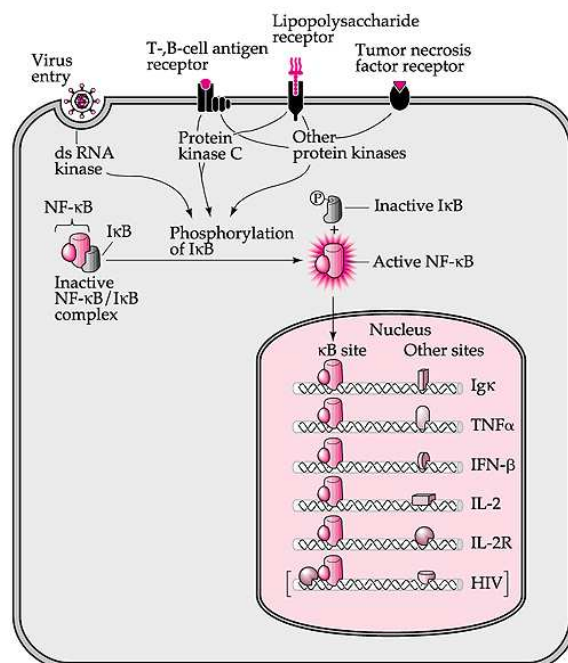


Abbildung 1.1.1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von NF- κ B.¹⁰

Als Beispiel für die Involvement von NF- κ B in die Transkriptionsregulierung nachgeschalteter Signalwege ist unter anderem die Aktivierung der Expression der Prostaglandin-H-Synthase zu nennen.

⁸ Q. Li, I. M. Verma, *Nat. Rev. Immunol.* **2002**, *2*, 725-734.

⁹ M. S. Hayden, S. Gosh, *Genes. Dev.* **2001**, *15*, 2321-2342.

1.1.2 JAK/STAT-Signaltransduktionsweg

Eine weitere wichtige intrazelluläre Zellkommunikationskette ist der JAK/STAT-Signaltransduktionsweg, welchem eine wesentliche Funktion bei der Regulation der Zytokin-abhängigen Genexpression zukommt. Nachdem die Zytokine an ihre Rezeptoren gebunden haben, kommt es zu einer Phosphorylierungskaskade, die letztendlich in der Aktivierung der STATs (*signal transducers and activators of transcription*) mündet, die als Transkriptionsfaktoren die Promotoren der zytokingeregelten Gene aktivieren.¹¹ Es existieren vier Formen der Janus-Kinase (JAK1, JAK2, JAK3 und Tyk2); von den STAT-Proteinen sind bisher sieben Formen bekannt (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b und STAT6).¹²

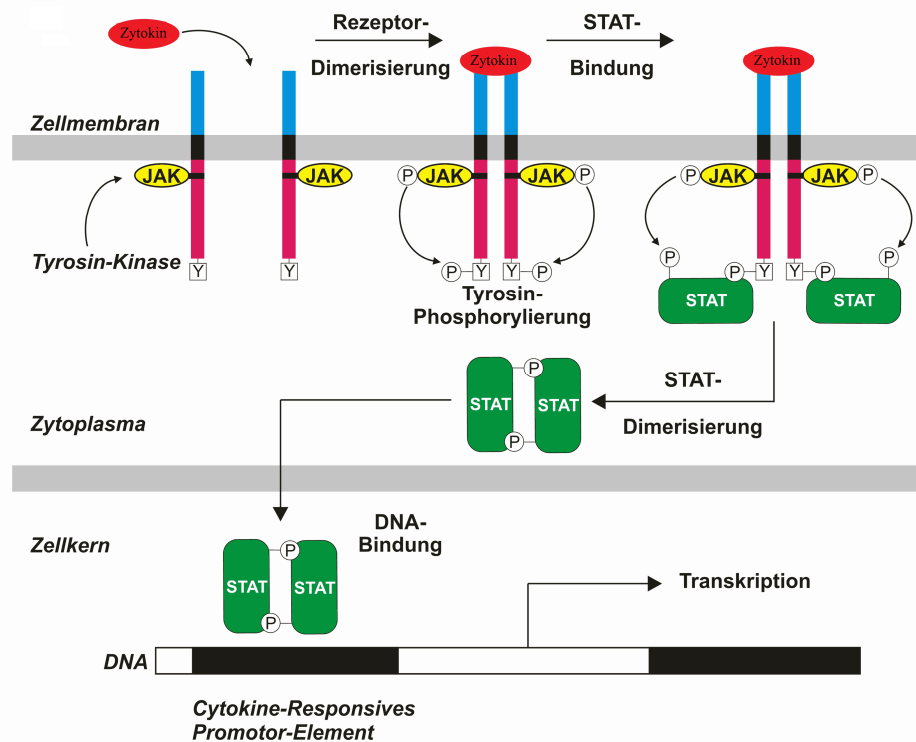


Abbildung 1.1.2: Schematische Darstellung der JAK/STAT Signaltransduktionskaskade.

In humanen Zellen ist die Induktion nachgelagerter entzündungsrelevanter Prozesse hauptsächlich vom $\text{INF-}\gamma\text{-JAK2-STAT1-1}\alpha$ -Signaltransduktionsweg abhängig.¹³ Bei diesem Signalweg erfolgt die Aktivierung durch das Zytokin $\text{INF-}\gamma$, welches an einen

¹⁰ B. Darney, B. Aggarwal, *Ann. Rheum. Dis.* **1999**, 58, I2-I13.

¹¹ J. Bogin, *Dissertation* Universität Heidelberg, **2004**.

¹² J. J. O'Shea, M. Gadina, R. D. Schreiber, *Cell* **2002**, 109, 121-131.

homodimeren Rezeptor bindet. Durch die Bindung des Liganden an den Rezeptor werden die JAKs aktiviert, wodurch diese sich selbst und den Rezeptor phosphorylieren. Daraufhin können STATs an den Rezeptor anbinden und werden nun ebenfalls phosphoryliert. Im phosphorylierten Zustand bilden die STAT1-Proteine Dimere, die daraufhin in den Zellkern eindringen können. Die STAT1-Dimere binden im Zellkern an spezifische DNA-Sequenzen, wodurch die Transkription INF- γ -induzierter Gene erfolgt (**Abbildung 1.1.2**).

Im weiteren Verlauf des Entzündungsprozesses kommt es nun durch die INF- γ -abhängigen Proteine zur Induktion von proinflammatorischen Enzymen, wie der Prostaglandin-H-Synthase COX-2 und der induzierten NO-Synthase iNOS.¹

1.1.3 Cyclooxygenasen

Die Cyclooxygenase (Prostaglandin-H-Synthase) ist ein intrazelluläres Enzym der Prostaglandinbiosynthese, welches die Oxidation von Arachidonsäure **(1)** zu dem cyclischen Endoperoxid PGH₂ (Prostaglandin-Endoperoxid-H₂) **(2)** katalysiert. Sie spielt eine entscheidende Rolle bei Entzündungsprozessen.

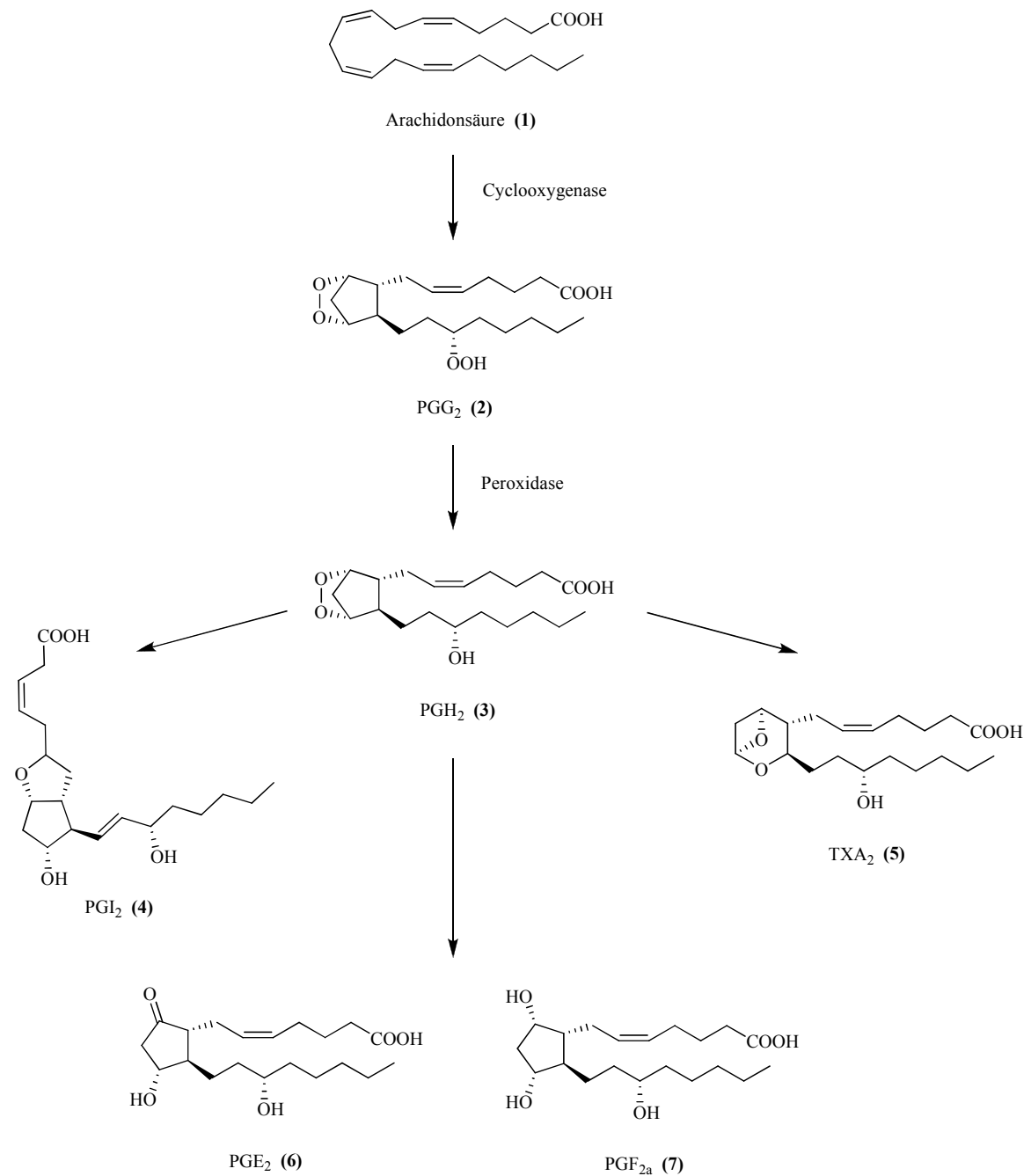
Die Cyclooxygenase setzt zunächst in einer Oxygenierungsreaktion Arachidonsäure **(1)** zu 15-Hydroperoxyprostaglandinendohydroperoxid (PGG₂) **(2)** um, welches unverzüglich durch eine Peroxidase zu dem cyclischen Endoperoxid PGH₂ **(3)** reduziert wird. Dieses wird daraufhin durch gewebsspezifisch exprimierte Isomerasen in verschiedene Prostanoiden (Prostacyclin **(4)**, Thromboxan **(5)** und die Prostaglandine **(6)/(7)**) umgewandelt (**Schema 1.1.1**).¹⁴

Prostacyclin (PGI₂) **(4)** ist ein Gewebshormon, welches in den Endothelzellen gebildet wird und bedingt durch die labile Enolether-Struktur nur eine kurze Lebensdauer von ca. 5 Minuten aufweist. Es fungiert zum einen als Hemmstoff der Blutgerinnung und zum anderen als Vasodilatator und stellt somit funktionell einen Gegenspieler zu Thromboxan (TxA₂) **(5)** dar, welches überwiegend in den Thrombozyten gebildet wird. Thromboxan (TxA₂) **(5)** fördert Vasokonstriktion und aktiviert die Thrombozytenaggregation. Es besitzt mit einer Halbwertszeit von nur 30 Sekunden eine noch kürzere Lebensdauer als

¹³ A. Shiraiishi, J. Dudler, M. Lotz, *J. Immunol.* **1997**, 159, 3549-3554.

¹⁴ K. Müller-Decker, *JDDG* **2004**, 2, 668-675.

Prostacyclin (PGI₂) (4). Die Prostaglandine PGE₂ (6) und PGF_{2a} (7) sind Schmerz-, Entzündungs- und Fieberbotenstoffe des Körpers und werden im Entzündungsfall ausgeschüttet.^{15,16}



Schema 1.1.1: Biosynthese von Prostanoiden aus Arachidonsäure (1).

¹⁵ Urban, Fischer, *Roche Lexikon der Medizin*, 5. Auflage.

¹⁶ T. D. Warner, J. A. Mitchell, *Br. J. Pharmacol.* **2004**, 18, 790-804.

Aufgrund der Beteiligung von Prostaglandinen an zahlreichen physiologischen Vorgängen ist die selektive Hemmung der erhöhten Prostaglandinfreisetzung bei pathophysiologischen Prozessen wie z.B. Entzündungen wünschenswert.¹⁷

Das für die Entwicklung nicht-steroidaler Entzündungshemmer entscheidende Zielenzym ist die in den beiden Isoformen COX-1 und COX-2 vorkommende Cyclooxygenase, welche die Prostaglandinbiosynthese einleitet.¹⁴ COX-1 ist die nicht-induzierbare, konstitutive Form, die in Thrombozyten, Endothelzellen und in der Magenschleimhaut exprimiert wird. Es ist für die Prostaglandinsynthese im Zusammenhang mit physiologischen Vorgängen wie der Regulation der Thrombozytenaggregation und der Steuerung gastritischer Funktionen verantwortlich.

COX-2 dagegen ist die induzierbare, nicht konstitutiv exprimierte Form, die überwiegend durch Zytokine induziert wird. Ist ein Entzündungsstimulus vorhanden, so wird COX-2 gebildet, und es kommt zu Entzündung, Schmerz und Fieber. Die Induktion der Gentranskription erfolgt sehr schnell, was die Hochregulierung der Expression von COX-2 innerhalb weniger Minuten ermöglicht. Andererseits besitzt das COX-2-Protein in den meisten Zelltypen nur eine kurze Halbwertszeit von 5 bis 30 Minuten, so dass die zelluläre Konzentration an COX-2 nach Wegfall des Entzündungsstimulus schnell wieder abnimmt.¹⁷

Zur Unterdrückung der Entzündungssymptome ist nur die Inhibition von COX-2 nötig. Eine selektive Inhibierung der COX-2 gegenüber der COX-1 wird jedoch von den meisten Medikamenten nicht bewirkt, wodurch in Folge der Inhibierung der COX-1 im Magen bei den meisten Präparaten eine Gastritis als Nebenwirkung auftritt.

1.1.4 NO-Synthase

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein wichtiger Modulator zur Aufrechterhaltung von entzündlichen Vorgängen. Seine Synthese wird von NO-Synthasen (NOS) aus L-Arginin katalysiert. In Säugetieren sind drei Isoformen der NO-Synthase bekannt: die neuronale NO-Synthase (nNOS), die konstitutive endotheliale NO-Synthase (eNOS) und die

¹⁷ D. Steinhilber, *Pharmazie in unserer Zeit*, **2002**, 2, 140-144.

induzierte NO-Synthase (iNOS).¹⁸ Die nNos ist ein Ca^{2+} -abhängiges Enzym und kommt hauptsächlich in neuronalen Zelltypen vor, in denen das gebildete NO als retrograder Neurotransmitter wirkt. Die eNOS, ebenfalls ein Ca^{2+} -abhängiges Enzym, wird überwiegend in den Endothelzellen konstitutiv exprimiert.¹⁹ Die iNOS ist ein Ca^{2+} -unabhängiges Enzym und wird meistens durch Zytokine bei Entzündungsreaktionen induziert. Sie produziert NO als wichtiges Effektormolekül in der unspezifischen Immunabwehr. Bei chronisch-entzündlichen Prozessen kann es zu einer Überexpression der iNOS kommen. Da sie als Ca^{2+} -unabhängiges Enzym nach ihrer Synthese bis zur Degradation permanent aktiv ist, entsteht dabei die etwa 1000-fache Menge an NO verglichen mit den Mengen von konstitutiv exprimierten nNOS und eNOS.²⁰ Große NO-Mengen dienen zur Abwehr von Bakterien, Viren, Parasiten und bestimmten Tumorzellen. Andererseits kann Stickstoffmonoxid aber auch zu Zellschäden und Apoptose bei körpereigenem Gewebe führen.²¹

1.2 Macrocyclische Antibiotika

Makrolactone gehören zu den häufig verwendeten Vertretern von klinisch relevanten Antibiotika, welche primär bei Infektionen durch Gram-positive Bakterien, wie *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pneumoniae* und *Staphylococcus pyogenes*, Anwendung finden. Macrocyclische Antibiotika besitzen weiterhin antiinflammatorische Aktivität²² und greifen in verschiedene inflammatorische Signaltransduktionskaskaden ein, wodurch sie z. B. die Bildung von proinflammatorischen Cytokinen^{23,24} und Prostaglandinen^{25,26} beeinflussen. Zu den bekanntesten Vertretern der sogenannten Makrolidenantibiotika gehören Azithromycin, Clarithromycin, Roxithromycin und Erythromycin. Diese Makrolactone reduzieren, in einem konzentrationsabhängigen

¹⁸ J. T. Croves, C. C. Wang, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 687-695.

¹⁹ D. S. Brecht, S. H. Snyder, *Annu. Rev. Biochem.* **1994**, *63*, 175-195.

²⁰ H. Kleinert, A. Pautz, K. Linker, P. M. Schwarz, *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *500*, 255-266.

²¹ B. Brüne, U. K. Messner, K. Sansau, *Toxicol. Lett.* **1995**, *82*, 233-237.

²² J. Zalewska-Kaszubska, D. Gorska, *Pharmacol Res.* **2001**, *44*, 451-454.

²³ K. Takeshita, I. Yamagishi, M. Harada, S. Otomo, T. Nakagawa, Y. Mizushima, *Drugs Exp. Clin. Res.* **1989**, *15*, 527-533.

²⁴ S. Konno, M. Adachi, K. Asano, K. Okamoto, T. Takahashi, *Life Sci.* **1993**, PL25-PL30.

²⁵ J. Lakritz, J. W. Holle, *Vet. Ther.* **2002**, *3*, 7-21.

Maße, die Bildung von TNF- α und verschiedener Interleukine,²⁶ was mit der Inhibierung der COX-2- und iNOS-Expression durch diese Makrolactone zusammenzuhängen scheint. Daraus lässt sich schließen, dass die Makrolactone in den JAK/STAT- bzw. NF- κ B-Signaltransduktionsweg eingreifen und dort die Expression unterdrücken. Des Weiteren wurde gezeigt, dass die Aktivierung von NF- κ B durch Antioxidantien inhibiert werden kann,²⁷ was zu einer Verringerung der Entzündungsreaktion führt. Roxithromycin und Erythromycin weisen antioxidative Eigenschaften auf,²⁸ so dass es denkbar ist, dass diese, und auch weitere, Makrolactone als antinflammatorische Wirkstoffe die Aktivierung von NF- κ B unterbinden.

1.3 (S)-(-)-Curvularin

Curvularine sind Makrolactone, die von einer Anzahl von *Curvularia*-, *Alternaria*-, *Cochiliobolus*- und *Penicillium*-Arten produziert werden.^{29,30} Sie zeigen eine Vielzahl biologischer Aktivitäten.

Curvularin wurde erstmals 1956 von O. C. Musgaev aus einer *Curvularia*spezies isoliert.³¹ Wenige Jahre später gelang Birch et al. die Aufklärung der Struktur durch Abbauprodukte und durch die Synthese eines acyclischen Abbauproduktes.^{32,33}

Curvularin ist für eine antimikrobielle Aktivität^{34,35} und für eine effektive Inhibierung der Zellteilung bekannt.³⁶ Es greift in den JAK/STAT-Signaltransduktionsweg ein und inhibiert dort die Phosphorylierung der STAT-Proteine. Desweiteren konnte an

²⁶ A. Ianaro, A. Ialenti, P. Maffia, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, 292, 156-163.

²⁷ F. D'Acquisito, A. Ianaro, A. Ialenti, T. Iuvone, V. Colantuoni, R. Carnuccio, *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, 396, 233-236.

²⁸ W.L. Hand, D. L. Hand, N. King-Thompson, *Antimicrob. Agents Chem.* **1990**, 34, 863-870.

²⁹ E.L. Ghisalberty, C.Y. Roland, *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 2175-2177.

³⁰ Jixun Zhan, A. A. Leslie Gunatilaka, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1271-1273.

³¹ O.C. Musgaev, *J. Chem. Soc.* **1957**, 4301-4305.

³² A.J. Birch, O.C. Musgaev, R. W. Rickards, H. Smith, *J. Chem. Soc.* **1959**, 3146-3152.

³³ A.J. Birch, B. Moore, R. W. Rickards, *J. Chem. Soc.* **1962**, 220-222.

³⁴ B. Bicalho, R. A. C. Goncalves, A. P. M. Zibordi, G. P. Manfio, *Zeitschr. Naturforschung*, **2003**, 58c, 746-751.

³⁵ D. J. Robeson, G. A. Strobel, *Zeitschr. Naturforschung, Teil C* **1981**, 56, 1081-1083.

³⁶ a) Y. Yao, M. Hausding, G. Erkel, T. Anke, U. Förstermann, H. Kleinert, *Mol. Pharm.* **2003**, 63, 383-391; b) Dissertation Y. Yao, Institut f. Pharmakologie, Universität Mainz, **2003**.

Tiermodellen gezeigt werden, das (S)-(-)-Curvularin (**8**) die Expression der iNOS-mRNA in der Leber und der Milz von Mäusen auch *in vivo* reduzieren kann (**Abbildung 1.3.1**).³⁷

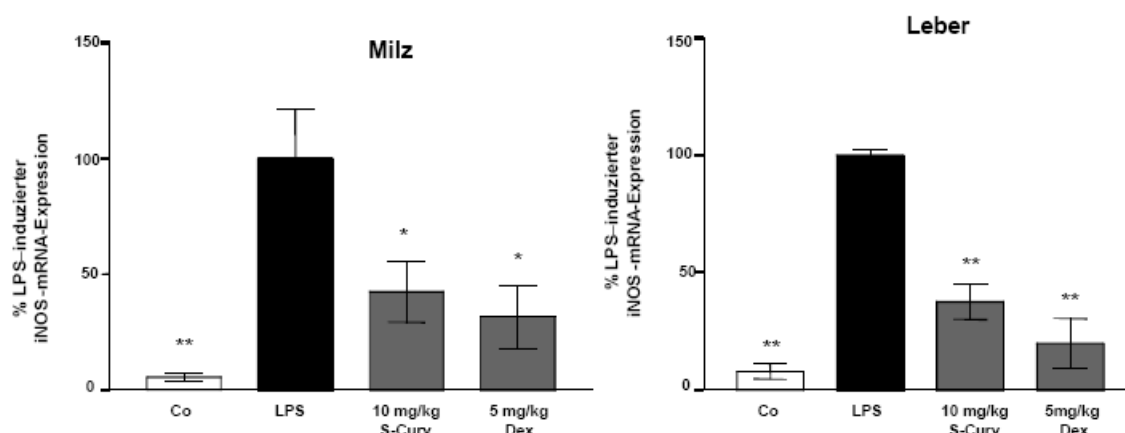
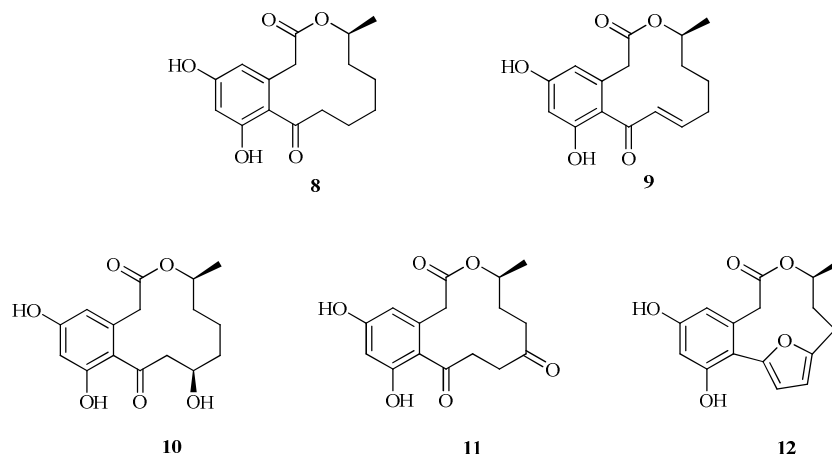


Abbildung 1.3.1: *In vivo* Wirkung von (S)-(-)-Curvularin (**8**) auf das LPS-induzierte iNOS-mRNA-Expression in der Leber und in der Milz von Mäusen (Vergleich: Dexamethason).

Zusammen mit Curvularin (**8**) werden in der Natur meistens verwandte Makrolactone, wie (E)- und (Z)-Dehydrocurvularin (**9**), (11R, 15S)-11-Hydroxycurvularin (**10**), 12-Oxocurvularin (**11**) und Citreofuran (**12**), gefunden (**Schema 1.3.1**).^{36,38}

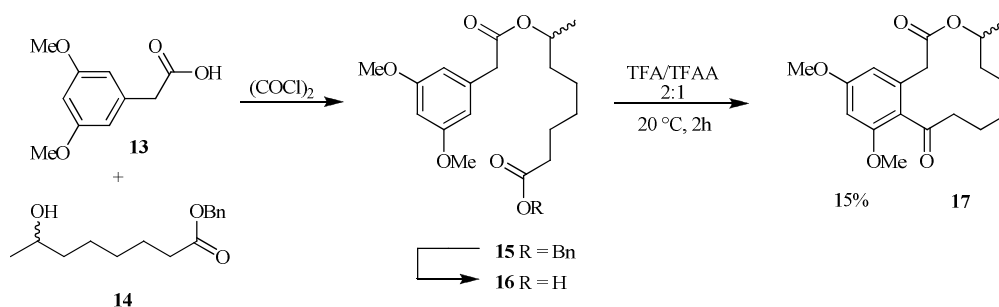


Schema 1.3.1: (S)-(-)-Curvularin (**8**) und ähnliche isolierte Makrolactone.

³⁷ A. Kobayashi, T. Hino, S. Yata, T. J. Itoh, H. Sato, K. Kawazu, *Agric. Biol. Chem.* **1988**, *52*, 3119-3123.

³⁸ S. Lai, Y. Shirizu, S. Yamamura, K. Kawai, Y. Terada, H. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2241-224.

Im Anschluss an die Strukturaufklärung sind mehrere Abbau- und Umwandlungsprodukte des Curvularins synthetisiert worden. Curvularin konnte jedoch nicht aus der entsprechenden Hydroxysäure durch Ringschluss zum Lactonring erhalten werden.³⁹ Baker et al. gelang es, (\pm)-Curvularindimethylether (**16**) aus 7-((3,5-Dimethoxyphenyl)acetoxy)octansäure (**15**) durch intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung herzustellen (Schema 1.3.2).⁴⁰ Hierbei wurde ein Benzylester als selektiv abspaltbare Carboxylschutzgruppe verwendet. Die Ausbeute fiel mit 15% jedoch unbefriedigend aus.



Schema 1.3.2: Synthese von (*R, S*)-Di-*O*-methylcurvularin (**17**).⁴⁰

Die erste Totalsynthese von (*S*)-(-)-Curvularin gelang Gerlach 1977 auf dem gleichen Syntheseweg. Als Schutzgruppe für die Phenolhydroxylgruppe verwendete er den hydrogenolytisch spaltbaren Benzylether und für die Carbonsäuregruppe den 2-(Trimethylsilyl)ethylester, welcher sich mit Tetrabutylammoniumfluorid selektiv zur Säure spalten lässt.⁴¹ Diese Synthesestrategie wurde mit leichter Variation der Schutzgruppen von verschiedenen Arbeitsgruppen angewandt, um Curvularin oder analoge zwölfgliedrige Ringsysteme darzustellen.⁴⁰⁻⁴²

³⁹ B.W. Bycroft, J.C. Roberts, P.M. Baker, *J. Chem. Soc.* **1964**, 2289-2295.

⁴⁰ P.M. Baker, B. W. Bycroft, J.C. Roberts, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1913-1921.

⁴¹ a) H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 3039-3044, b) F. Bracher, N. R. Ayangar, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1599-1600.

⁴² Dissertation S. Elzner, Institut für organische Chemie, Universität Mainz, **2005**.

1.4 Phomol

Dem südamerikanischen Korallenbaum *Erythrina crista-galli* werden bei der traditionellen medizinischen Anwendung antibakterielle, antiinflammatorische und neuroleptische Eigenschaften zugeschrieben. Da diese Pflanze endophytische Pilze beherbergt, wird vermutet, dass die Sekundärmetaboliten der Pilze zu diesen pharmakologischen Aktivitäten beitragen. Die bisher aus *Erythrina crista-galli* isolierten Endophyten sind überwiegend Pilzstämme der Gattung *Phomopsis*.

Einer der isolierten Sekundärmetabolite von Fermentationen von *Phomopsis* sp. Strain E02018 ist das Polyketidlacton Phomol (**18**). Die Struktur von Phomol wurde durch spektroskopische Methoden von Weber et al. bestimmt,⁴³ wobei jedoch die absolute Konfiguration nicht aufgeklärt werden konnte (**Abbildung 1.4.1**).

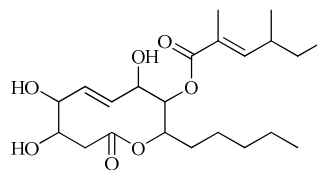


Abbildung 1.4.1: Struktur von Phomol (**18**).

Phomol besitzt fungizide, antibakterielle, antiinflammatorische und schwach cytotoxische Wirkung. Die antiinflammatorische Wirkung wurde in einem *in vivo*-Inflammations-Assay an Mäusen mit 12-*O*-Tetradecanoylphorbol-13-acetat (TPA) getestet.⁴³

TPA ist ein Aktivator der Proteinkinase C. Durch Aktivierung der Proteinkinase C wird IκB phosphoryliert, so dass es zur Aktivierung von NF-κB kommt und in der Folge proinflammatorische Gene vermehrt transkribiert werden.

Bei dem *in vivo*-Inflammations-Test, dem sogenannten *mouse ear edema model*, wurden in den Ohren von Mäusen durch topische Anwendung von TPA und dem daraus resultierenden Entzündungsprozess Ödeme verursacht. Anschließend wurden die Ödeme mit Phomol und mit der Referenzsubstanz Indometacin behandelt. Letzteres ist ein Inhibitor der COX-1 und COX-2 und wird als nichtsteroidales Antiphlogistikum

verwendet. Phomol zeigte hierbei eine vergleichbare Wirkung wie Indometacin (**Tabelle 1.1.2.1**).⁴³

Tabelle 1.1.2.1: *Topische antiinflammatorische Wirkung im mouse ear edema model.*

eingesetzte Substanz	Ödem [mg]	Inhibierung des Ödems [%]
Kontrolle	17.82 ± 0.71	
Phomol	8.34 ± 1.11	53.2
Indometacin	6.01 ± 0.69	66.0

Die antiinflammatorische Wirkung von Phomol wird mit einer Inaktivierung von NF-κB in Verbindung gebracht.⁴⁴ Allerdings sind die genauen Mechanismen nicht bekannt.

Phomol zeigte ebenfalls cytotoxische Effekte gegen mehrere geprüfte Zelllinien, wobei die Proliferation der Zellen in einem Konzentrationsbereich von 20-50 µg/mL um bis zu 50% erniedrigt wurde (Colo-320, MDA-MB-231).⁴³

1.5 Synthese von Makrolactonen

Die systematische Einteilung von Cycloaliphaten erfolgt in vier Gruppen: kleine (n = 3,4), „normale“ (n = 5-7), mittlere (n = 8-12) und große Ringe (n > 12). Die Synthese von mittleren Ringsystemen aus acyclischen Vorläufermolekülen ist energetisch ungünstig, da sie sowohl eine hohe Pitzer-Spannung (konformative Wechselwirkung benachbarter Substituenten) als auch Prelog-Spannung (transannulare Wechselwirkung) aufweisen.

Es gibt zwei wichtige Strategien zur Synthese von Estern mit mittlerer und großer Ringgröße: die Makrolactonisierung und die Ringschlussmetathese.

⁴³ D. Weber, O. Sterner, T. Anke, *Journal of Antibiotics* **2004**, 57, 559-563.

⁴⁴ A. Gradillas, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6232 – 6247.

Bei der Makrolactonisierung erfolgt der Ringschluss durch intramolekulare Veresterung. Die Aktivierung der Carboxylfunktion kann durch die Bildung gemischter Anhydride mittels Trifluoressigsäureanhydrid⁴⁵ oder 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid nach Yamaguchi,⁴⁶ mit *N*-Methylpyridiniumsalzen nach Mukaiyama,⁴⁷ mit Kupplungsreagenzien wie DCC⁴⁸ oder durch Überführung in die Thioester nach Corey/Nicolaou⁴⁹ erfolgen.

In den letzten Jahren hat sich die Ringschlussmetathese als effiziente Synthesemethode für die Darstellung von mittleren Ringsystemen etabliert.⁵⁰ Dies war durch die Entwicklung aktiver und leicht handhabbarer Katalysatoren möglich. Ursprünglich wurden von Schrock entwickelte Molybdänkatalysatoren wie **19**⁵¹ eingesetzt, die zwar äußerst reaktiv sind, aber aufgrund ihrer Empfindlichkeit gegenüber Wasser und Luft hohe Anforderungen an die Reaktionsdurchführung stellen.

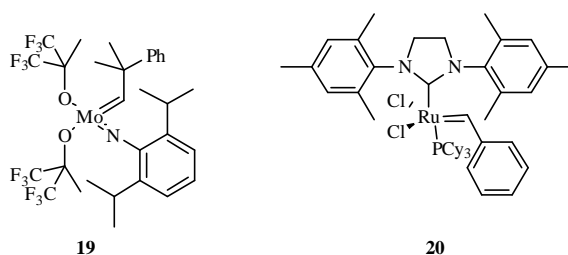


Abbildung 1.5.1: Metathesekatalysatoren.

Mit der Entwicklung neuer Rutheniumkatalysatoren wie **20** (Grubbs-Katalysator der zweiten Generation) (**Abbildung 1.5.1**) konnte eine Verbesserung der Katalysator-

⁴⁵ M. Bartra, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5132-5138; b) D. H. Grayson, E. D. Roycroft, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 269-270.

⁴⁶ J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.

⁴⁷ T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1976**, 49-50.

⁴⁸ G. Keck, E. P. Boden, M. R. Wiley, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 896-906.

⁴⁹ a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614-5616; b) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 653-654; c) E. J. Corey, D. J. Brunelle, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3409-3412.

⁵⁰ a) M. E. Maier, *Angew. Chem.* **2000**, *122*, 2153-2157; b) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4412-4450; c) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140-3172.

⁵¹ R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.

stabilität gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit erreicht werden.⁵² Durch die Verwendung von *N*-heterocyclischen Carbenliganden wurden außerdem die Aktivität und die Toleranz funktioneller Gruppen deutlich gesteigert. Auf den Mechanismus der Ringschlussmetathese wird in Abschnitt 4.1.6 näher eingegangen.

⁵² S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.

2 ZIELSETZUNG

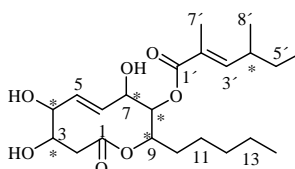
2.1 Dreizehngliedriges (S)-(-)-Curvularin-Analogon

Ein Ziel dieser Arbeit war der Aufbau des C-13-Ringgerüst eines (S)-(-)-Curvularin-Analogons. Aus biologischen Studien ist bekannt, dass (S)-(-)-Curvularin **8** die Tyrosin-Phosphorylierung von STAT1-Proteinen inhibiert.³⁵ Die Struktur des biologischen Targets ist jedoch unbekannt. Aus diesem Grund soll eine Variation des (S)-(-)-Curvularin-Gerüsts (**8**) vorgenommen werden, indem das zwölfgliedrige Ringgerüst erweitert wird. Anhand eines dreizehngliedrigen Makrolactons soll getestet werden, wie sich die Variation der aliphatischen Struktureinheit auf die antiinflammatorische Aktivität auswirkt.

2.2 Phomol

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Totalsynthese von Phomol (**18**). Die Arbeitsgruppe um H. Anke am Institut für Biotechnologie und Wirkstoff-Forschung in Kaiserslautern isolierte einen neuen Metabolit mit antiinflammatorischer Aktivität durch Fermentation der Pilzkultur *Phomopsis* sp. E02018, welchem sie den Namen Phomol gaben.

Durch Bestimmung der Molekülmasse und Auswertung der NMR-spektroskopischen Daten konnte die Konstitution des isolierten Naturstoffs aufgeklärt werden (**Schema 2.2.1**).



Schema 2.2.1: Struktur von Phomol (**18**)

Da bisher keine Kristallstruktur eines geeigneten Derivats der Verbindung aufgenommen werden konnte, konnte über die absolute Konfiguration an den sechs Stereozentren des Moleküls keine Aussage getroffen werden. Anhand der NMR-spektroskopischen Daten

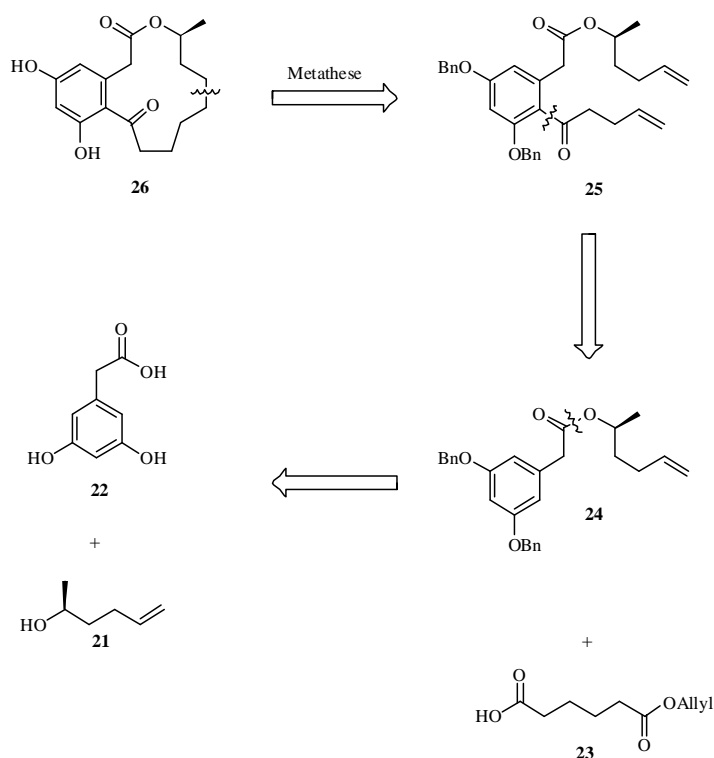
kann die relative Konfiguration an C-7, C-8 und C-9 bestimmt werden. Sowohl bei H-8, als auch bei H-9 wurde eine Kopplungskonstante $J = 10.3 \text{ Hz}$ gemessen. Dies deutet darauf hin, dass diese Wasserstoffatome zueinander *trans*-ständig sind. Des Weiteren wurde bei H-8 eine Kopplungskonstante $J = 1.7 \text{ Hz}$ gemessen, woraus geschlossen werden kann, dass die Wasserstoffe an C-7 und C-8 eine *cis*-ständige Konfiguration besitzen. Über die relative Konfiguration der restlichen drei Stereozentren ließ sich keine Aussage treffen. Damit ergeben sich 16 mögliche Stereoisomere für Phomol.

Ziel dieser Arbeit war die Totalsynthese des isolierten Naturstoffs. Dadurch sollte zum einen die Struktur bestätigt und zum anderen die absolute Konfiguration des Naturstoffs aufgeklärt werden.

3 SYNTHESEPLANUNG

3.1 Retrosyntheseplanung für das (S)-(-)-Curvularin-Analogon

Das C-13-Ringgerüst des (S)-(-)-Curvularin Analogons soll entsprechend der Totalsynthese von (S)-(-)-Curvularin (**8**) aufgebaut werden⁴².



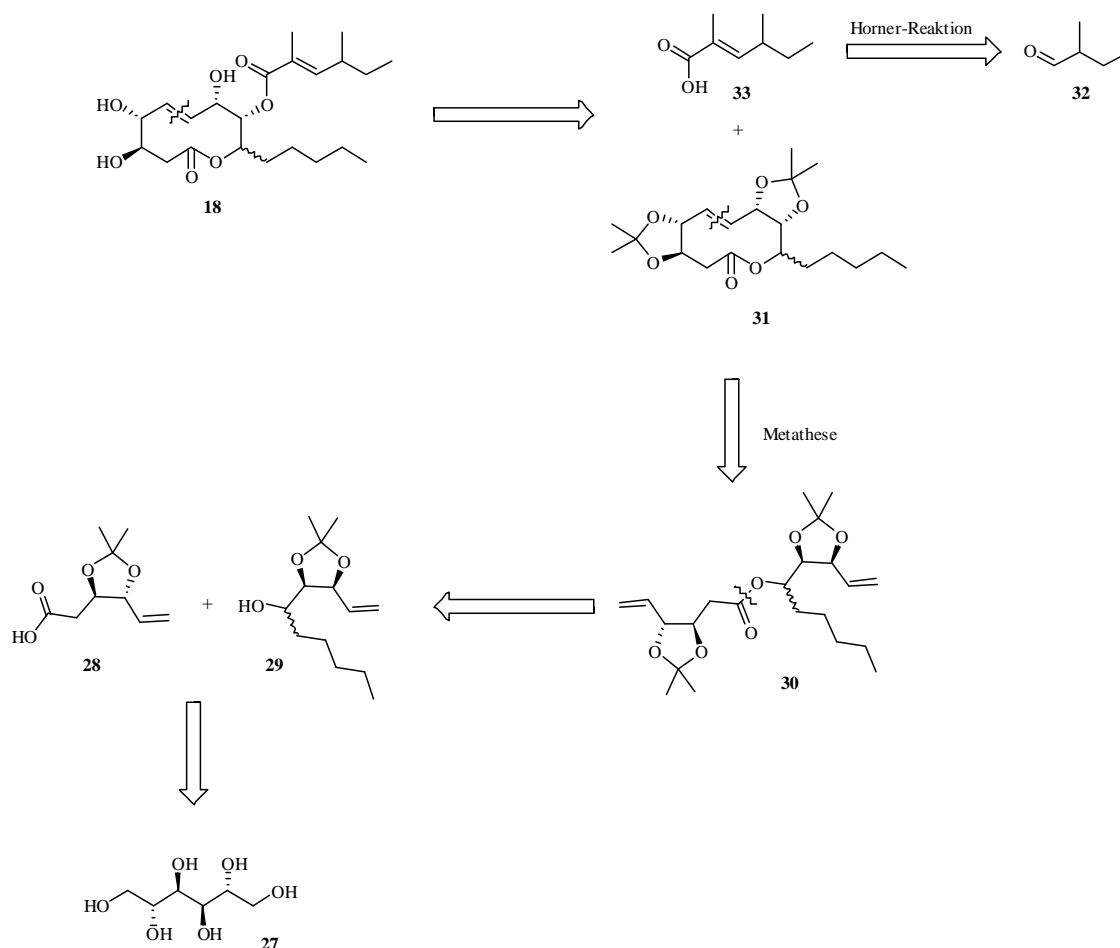
Schema 3.1.1: Retrosynthese für das (S)-(-) Curvularin Analogon

Den Schlüsselschritt in dieser Synthese stellt die Ringschlussmetathese zum Makrolacton dar. Das hierfür benötigte Diolefin (**25**) soll aus (S)-Hexenol (**21**) und Dihydroxyphenylessigsäure (**22**) gewonnen werden, wobei in (**24**) nach Blockieren der Phenol und Carboxylfunktionen zunächst noch eine Pent-4-enoyl Einheit eingeführt werden muss (**Schema 3.1.1**).

3.2 Retrosyntheseplanung für Phomol

3.2.1 Synthese aus D-Mannitol

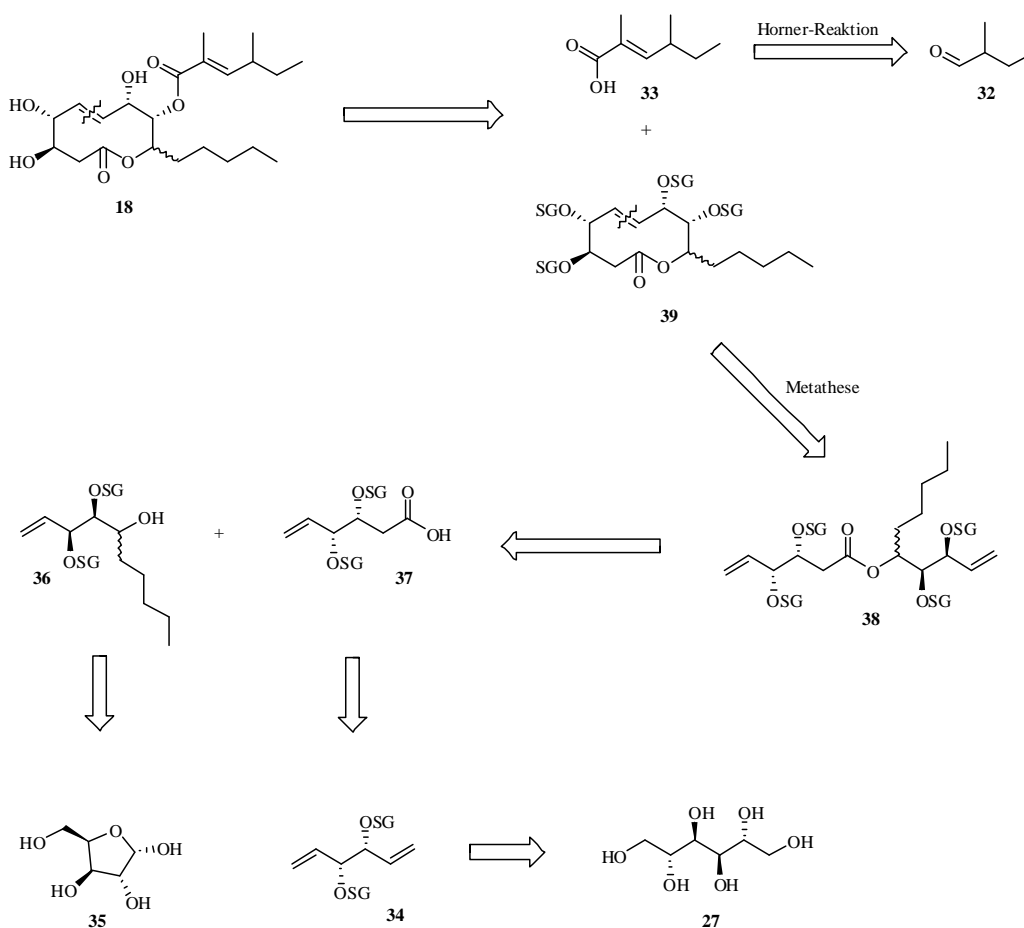
Den abschließenden Schritt der Synthese des Phomols sollte die Veresterung mit der Säure **33** bilden, welche aus Methylbutyraldehyd (**32**) durch eine Horner-Reaktion hergestellt werden soll. Der Schlüsselschritt der Synthese des Lactongrundgerüsts ist die Ringschlussmetathese-Reaktion, welche zwischen C-5 und C-6 erfolgen soll. Das hierfür benötigte Diolefin **30** sollte durch Veresterung der Säure **28** und des Alkohols **29** erhalten werden, welche beide aus D-Mannitol herstellbar sein sollten (**Schema 3.2.1**). Als Ausgangsmolekül wurde D-Mannitol gewählt, da bei dessen Verwendung die relative Konfiguration an C-7 und C-8 mit der des Naturstoffs übereinstimmen würde.



Schema 3.2.1: Retrosynthese 1

3.2.2 Alternative Synthese aus D-Mannitol und (+)-Xylose

Der zweite retrosynthetische Ansatz unterscheidet sich von der ersten lediglich in der Synthese des Alkoholbausteins. Hierbei soll der Säurebaustein, wie in der ersten Syntheseroute, aus D-Mannitol hergestellt werden, jedoch soll der Weg über das Diolefin **38** und anschließender Hydroborierung zu dem gewünschten Säurebaustein **37** führen. Der Alkoholbaustein **36** dagegen soll aus (+)-Xylose (**35**) gewonnen werden, weil dadurch eine Differenzierung der Schutzgruppen der verschiedenen Hydroxylgruppen möglich ist und die Hydroxylgruppe an C-8 selektiv deblockiert werden kann. So sollte anschließend die regioselektive Veresterung mit der Säure **33** möglich werden. Diese Veresterung soll unter Mitsunobu-Bedingungen stattfinden, da die Konfiguration umgekehrt werden muss (**Schema 3.2.2**).



Schema 3.2.2: Retrosynthese 2.

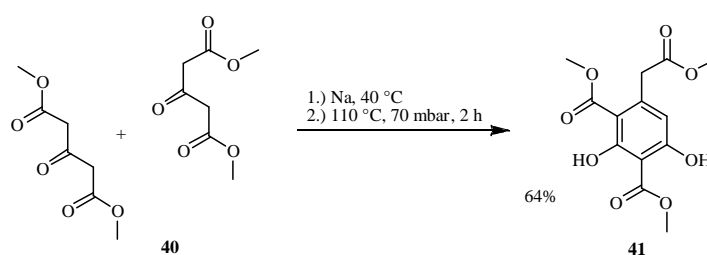
4 ALLGEMEINER TEIL

4.1 Das dreizehngliedrige (S)-(-)-Curvularin-Analogon

4.1.1 Darstellung des Arylessigsäure-Fragments

Ein zentraler Baustein für die Totalsynthese des (S)-(-)-Curvularins und des Analogons ist die 3,5-Dihydroxyphenylessigsäure (**44**). Diese kann aus Acetondicarbonsäuredimethylester (**40**) in fünf Stufen dargestellt werden. Dieser Diester **40** wurde dafür mit Natrium bei 110 °C in einer Knoevenagel- und Claisenkondensation zum Benzoltricarbonsäuretrimethylester **41** umgesetzt.⁵³

In einer früheren Arbeit wurde gezeigt, dass bei den in der Literatur angegebenen Reaktionsbedingungen (2 Stunden, 140 °C) nur eine geringe Ausbeute von 35% (Literatur: 53%) erhalten wird.⁴² Aus diesem Grund wurde die Synthese unter modifizierten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Es wurde ein Vakuum von 70 mbar angelegt, wodurch Methanol und Wasser, die als Kondensationsprodukte anfallen, während der Reaktion aus dem Reaktionsgemisch entfernt wurden.⁵⁴ Auf diesem Weg setzte sich das Edukt weitgehend um, und man erhielt den Trimethylester (**41**) nach Umkristallisation aus Methanol in einer Ausbeute von 64% (**Schema 4.1.1**).

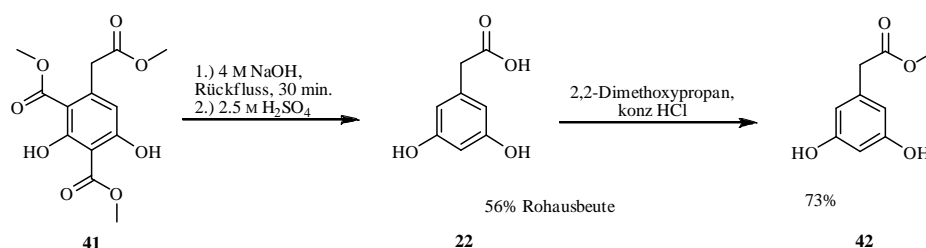


Schema 4.1.1: Kondensation von Acetondicarbonsäuredimethylester (**40**).

⁵³ B. W. Theilacker, W. Schmitt, *Liebigs Ann. Chem.* **1950**, 570, 15-33.

⁵⁴ Organikum, 20. Auflage, J. A. Barth Verlag, Heidelberg, **1996**, S. 513.

Die Methylester wurden bei 100 °C in 30 Minuten mit 4 M Natronlauge verseift.⁵⁴ Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 2.5 M Schwefelsäure auf einen pH-Wert von 3 eingestellt und weitere zehn Minuten bei 100 °C gerührt, wobei zwei der aromatischen Carbonsäurefunktionen decarboxyliert wurden. Da sich die sehr polare rohe Säure **22** chromatographisch nur schwer reinigen ließ, wurde sie zunächst mit 2,2-Dimethoxypropan unter Säurekatalyse in den Methylester **42** überführt.⁵⁴ Nach chromatographischer Reinigung konnte dieser in einer Ausbeute von 73% erhalten werden. Bei dieser Reaktion wirkt 2,2-Dimethoxypropan sowohl als Methanolquelle als auch als wasserentziehendes Mittel. Die Wahl der verwendeten Säure ist bei dieser Reaktion wichtig. Mit *p*-Toluolsulfonsäure⁵⁵ kann eine erhebliche Bildung von Nebenprodukten eintreten, während beim Einsatz von Salzsäure⁵⁶ die Reaktion glatt verläuft (**Schema 4.1.2**).



Schema 4.1.2: Synthese von (3,5-Dihydroxyphenyl)essigsäuremethylester (**42**).

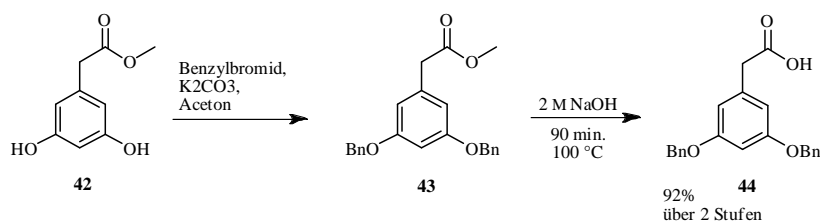
Im nächsten Schritt wurden die phenolischen OH-Gruppen von **42** in einer Williamson-Synthese mit Benzylbromid und Kaliumcarbonat in die Benzylether überführt.^{41a,57} Die Reaktionslösung wurde dazu 16 Stunden bei Raumtemperatur und eine weitere Stunde bei 45 °C gerührt. Durch Umkristallisation aus Methanol wurde der Dibenzylether **43** in einer guten Ausbeute isoliert.

Um die substituierte Phenylessigsäure **44** darzustellen, wurde 3,5-Bis(benzyloxy)phenyl-essigsäuremethylester (**43**) mit 2 M Natronlauge verseift.⁴² Die Säure (**44**) wurde in quantitativer Ausbeute erhalten und konnte ohne weitere Reinigung in der folgenden Synthese eingesetzt werden (**Schema 4.1.3**).

⁵⁵ G. Revial, I. Rabin, S. Lim, M. Pfau, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2252-2256.

⁵⁶ J. R. Rachele, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2898.

⁵⁷ K. Ichinose, Y. Ebizuka, U. Sankawa, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49, 192-196.

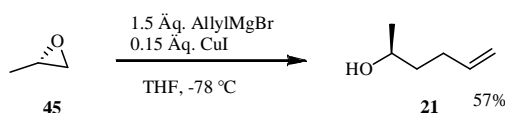


Schema 4.1.3: Darstellung von 3,5-Bis(benzyloxy)phenyllessigsäure (**44**).

Der zentrale Baustein 3,5-Bis(benzyloxy)phenyllessigsäure (**44**) wurde auf diesem Syntheseweg in einer Gesamtausbeute von 43% über fünf Stufen erhalten.

4.1.2 Synthese von (S)-Hex-5-en-2-ol

Die nucleophile Ringöffnung von Epoxiden mittels organometallischen Reagenzien wird häufig genutzt, um die Bildung neuer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen zu erreichen. Die Verwendung von Cupraten hat sich bei dieser Strategie bewährt.⁵⁸ Die Erhöhung der Ringgröße des (S)-(-)-Curvularins erfolgte durch die Verwendung von (S)-Hex-5-en-2-ol (**21**) anstelle von (S)-Pentenol. Nach literaturbekannter Vorschrift wurde das in der nächsten Reaktion benötigte (S)-Hex-5-en-2-ol (**21**) hergestellt.^{59,60} Dafür wurde (S)-Propenoxid (**45**) in einer CuI-katalysierten Epoxidöffnung umgesetzt (**Schema 4.1.4**). Hierfür wurde bei -78 °C zu einem Gemisch aus Kupfer(I)diodid in THF Allylmagnesiumbromid gegeben, wodurch sich das entsprechende Cuprat bildete. Anschließend erfolgte langsames Zutropfen von (S)-Propenoxid (**45**) zu der trüben bräunlichen Lösung. Man ließ den Ansatz innerhalb von vier Stunden auf -20 °C kommen und rührte bei dieser Temperatur. Auf diese Weise konnte (S)-Hex-5-en-2-ol (**21**) in einer Ausbeute von 57% erhalten werden.



Schema 4.1.4: CuI-katalysierte Epoxidöffnung von (S)-Propenoxid zu (S)-Hex-5-en-2-ol.

⁵⁸ C. Huynh, F. Derguini-Boumechal, G. Linstumelle, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 17, 1503-1506.

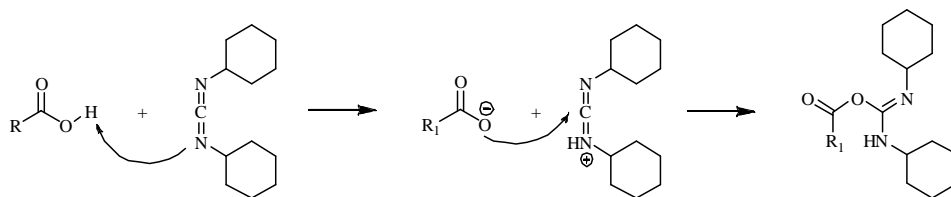
⁵⁹ A. Kalivretnos, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1991**, 57, 2883-2894.

⁶⁰ J. K. Whitesell, R. M. Lawrence, H. H. Chen, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4779-4784.

4.1.3 Veresterung nach Steglich

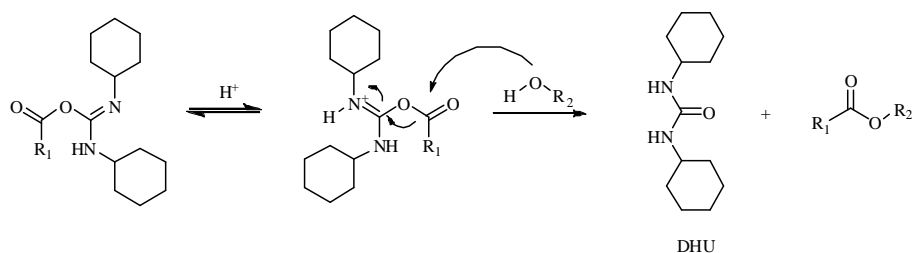
Die Veresterung nach Steglich ist eine milde Reaktion, welche die Umsetzung von sterisch gehinderten Säuren und Alkoholen ermöglicht.

Die Carbonsäure und *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) reagieren zu einem *O*-Acylisoharnstoff, dessen Reaktivität mit dem entsprechenden Anhydrid der Säure vergleichbar ist (**Schema 4.1.5**).



Schema 4.1.5: Reaktion einer Carbonsäure mit DCC unter Bildung eines *O*-Acylisoharnstoffs.

An dem gebildeten *O*-Acylharnstoff kann nun der Alkohol angreifen. Es bildet sich der stabile Dicyclohexylharnstoff und der gewünschte Ester (**Schema 4.1.6**).

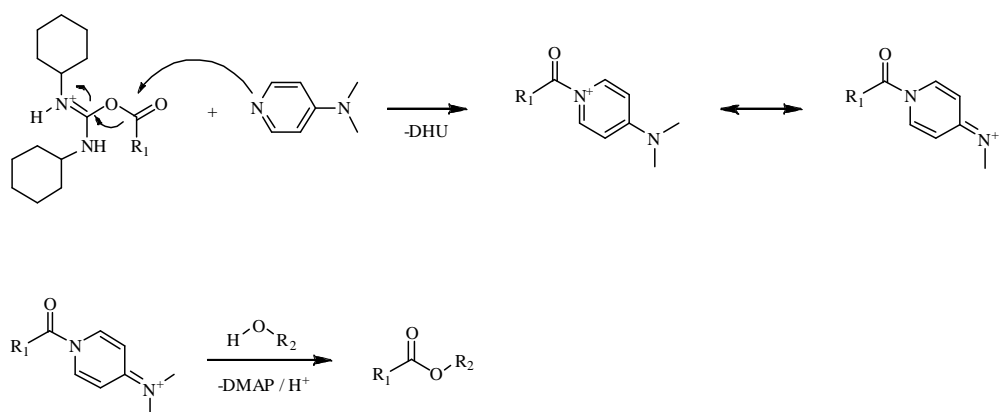


Schema 4.1.6: Bildung des Esters.

Bei der von DCC bewirkten Veresterung tritt als Nebenreaktion die Bildung von *N*-Acylharnstoff ein. Dieser entsteht durch Acylwanderung. Durch Zugabe von 10-mol % des Steglich-Katalysators 4-(*N,N*-Dimethylamino)-pyridin (DMAP) wird die Reaktion mit Alkoholen so beschleunigt, dass die Bildung von Nebenprodukten ausbleibt und selbst sterisch anspruchsvolle Ester bei Raumtemperatur in guten Ausbeuten entstehen.⁶¹ Eine Erklärung für diese Beschleunigung liegt in der Reaktion des *O*-Acylharnstoffs mit DMAP; gegenüber dem Alkohol stellt DMAP ein stärkeres Nucleophil dar. Es reagiert mit dem *O*-Acylharnstoff zu einem reaktiven *N*-Acylpyridinium-Ion. Dieses

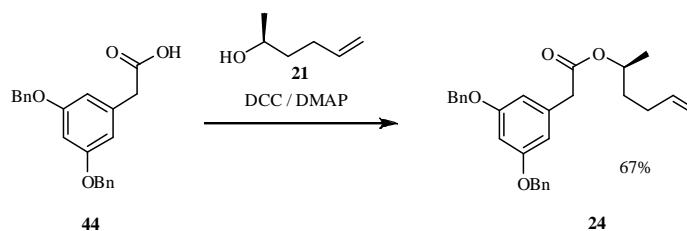
⁶¹ B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chemie*, **1978**, *90*, 556-557.

Zwischenprodukt geht keine intramolekularen Nebenreaktionen ein, sondern reagiert rasch mit dem Alkohol zum stabilen Ester (**Schema 4.1.7**).



Schema 4.1.7: Mechanismus der Veresterung mit Steglich-Katalysator.

Die Veresterung von 3,5-Bis(benzyloxy)phenyllessigsäure (**44**) mit (*S*)-Hexenol (**21**) fand unter Aktivierung durch DCC und DMAP statt.⁶² Der Ester (**24**) wurde nach chromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 67% erhalten (**Schema 4.1.8**).



Schema 4.1.8: Veresterung der Säure **44** mit (*S*)-Hex-5-en-2-ol.

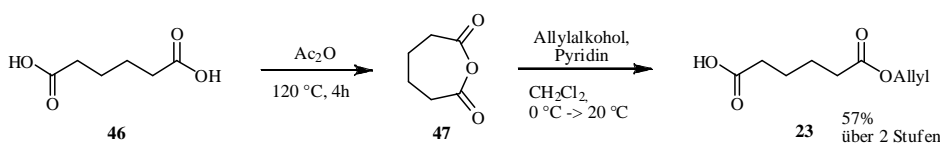
4.1.4 Acylierung des Phenyllessigsäureesters

In den nächsten Reaktionsschritten sollte zunächst die Pentenylseitenkette in 2-Position des Arylessigsäure-(1-methylpent-4-en-1-yl)ester (**24**) eingeführt werden. Dazu wurde ein einfach geschützter Adipinsäurebaustein in einer Friedel-Crafts-Acylierung mit **24**

⁶² a) U. Kazmaier, C. Schneider, *Synthesis*, **1998**, 9, 1321-1326; b) D. Barker, M. D. McLeod, M. A. Brimble, G. P. Savage, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1785-1788.

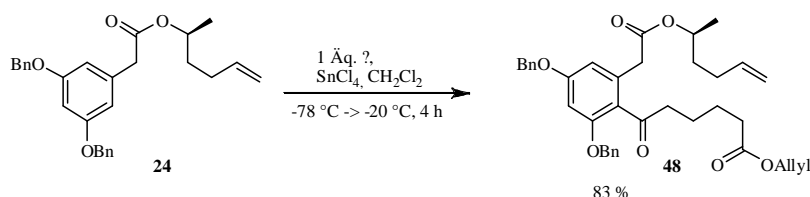
umgesetzt. Nach Abspaltung der Carboxylschutzgruppe und einer Kochi-Decarboxylierung sollte auf diesem Weg das Diolefin **25** erhalten werden.

Die Synthese von Adipinsäure-monoallylester wurde nach einer literaturbekannten Vorschrift durchgeführt.⁶³ Adipinsäure (**46**) wurde mit Acetanhydrid umgesetzt, wobei sich das cyclische Anhydrid **47** bildete. Nach dem Entfernen des überschüssigen Acetanhydrids und der entstandenen Essigsäure wurde das Anhydrid **47** mit Allylalkohol bei 0 °C unter Zusatz von Pyridin und einer katalytischen Menge DMAP zum Monoallylester **23** geöffnet (**Schema 4.1.9**).



Schema 4.1.9: Synthese von Adipinsäuremonoallylester.

In der darauf folgenden Reaktion wurde der Phenyllessigsäureester **24** mit Adipinsäuremonoallylester (**23**) acyliert (**Schema 4.1.10**).⁶⁴ Die Friedel-Crafts-Acylierung aromatischer Verbindungen ist die wichtigste Synthesemethode für aromatische und aromatisch-aliphatische Ketone. Als Acylierungsmittel werden Säurehalogenide, meist Säurechloride, verwendet. In diesem Sinne wurde Adipinsäuremonoallylester (**23**) mit Oxalylchlorid und einer katalytischen Menge DMF in das entsprechende Chlorid überführt. Das gebildete Säurechlorid wurde mit Zinntetrachlorid und dem Ester (**24**) versetzt.



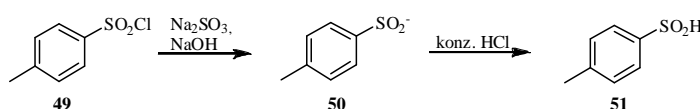
Schema 4.1.10: Acylierung des Phenyllessigsäureesters **24** mit Adipinsäuremonoallylester.

⁶³ a) C. D. Hurd, R. Roach, C. W. Huffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 78, 104-106; b) V. K. Datcheva, K. Kiss, L. Solomon, K. S. Kyler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 270-274.

⁶⁴ G. M. Badger, H. J. Rodda, W. H. F. Sasse.; *J. Chem. Soc.*, 1954, 4162-4168.

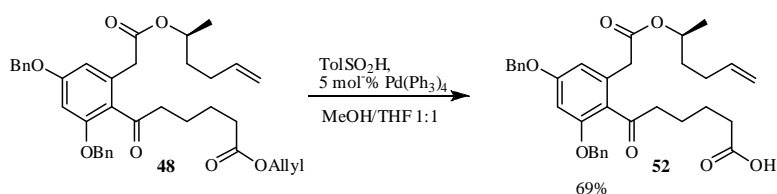
Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und die Reaktion bei vollständigem Umsatz abgebrochen. Bei zu langen Reaktionszeiten kann Zinntetrachlorid die Spaltung der Benzylether bewirken.⁶⁵

Allylester lassen sich leicht durch Palladium-katalysierten Transfer der Allylgruppe auf ein Nucleophil unter milden Bedingungen spalten. Die Allylgruppe wird dabei auf ein Abfangreagenz übertragen. Als Abfangnucleophil diente in diesem Fall *p*-Toluolsulfinsäure (**51**), welche in zwei Reaktionsschritten hergestellt wurde (**Schema 4.1.11**).⁶⁶ Dazu setzte man *p*-Toluolsulfonylchlorid (**49**) mit Natriumsulfit und 10 M Natronlauge zu Natrium-*p*-toluolsulfinat (**50**) um. Dieses reagierte mit konzentrierter Salzsäure zu *p*-Toluolsulfinsäure (**51**).



Schema 4.1.11: Synthese von *p*-Toluolsulfinsäure.

Die Abspaltung des Allylesters fand bei Raumtemperatur in einem entgasten Lösungsmittelgemisch aus Methanol und Tetrahydrofuran im Verhältnis 1:1 statt. Hierfür wurde der Ester **48** mit 1.5 Äquivalenten Natrium-*p*-toluolsulfinat (**51**) und 5 mol% Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) umgesetzt⁶⁷ und der Reaktionsverlauf mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Auf diesem Weg wurde die Säure **52** in guter Ausbeute gewonnen (**Schema 4.1.12**).



Schema 4.1.12: Abspaltung des Allylesters zur Säure **52**.

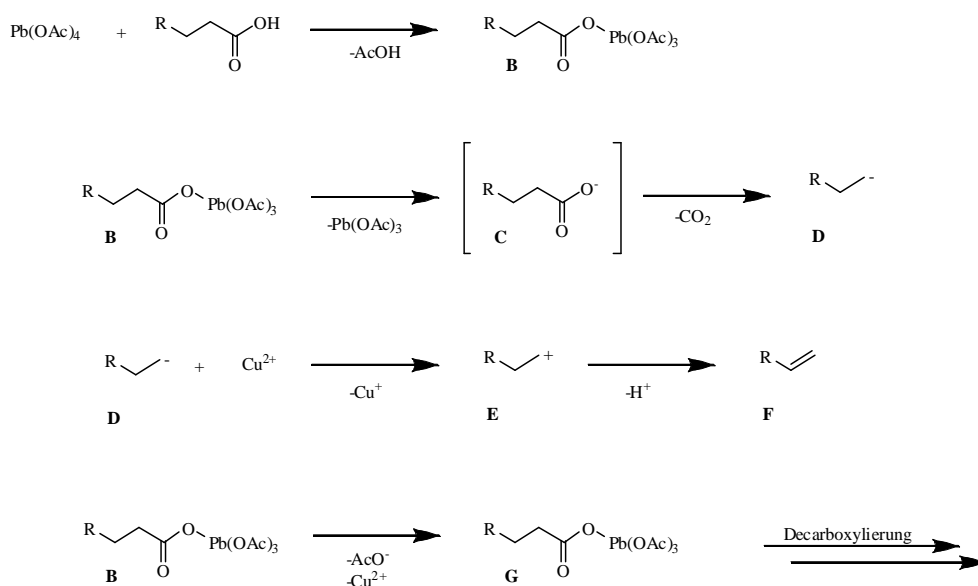
⁶⁵ H. Hori, Y. Nishida, H. Ohru, H. Meguro, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1346-1353.

⁶⁶ Reaktionen und Synthesen (Hrsg.: L.-F. Tietze, Th. Eicher), S. 73, Thieme Verlag, Stuttgart, **1991**.

⁶⁷ H. Honda, H. Morita, I. Nagakura, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8932.

4.1.5 Oxidative Decarboxylierung mit Blei(IV)-acetat (Kochi-Methode)

Die oxidative Decarboxylierung mittels Blei(IV)-acetat nach Kochi^{68,69} ist ein nützliches Verfahren in der organischen Synthese. Hierbei wird aus einer Carbonsäure durch die Umsetzung mit Blei(IV)-acetat und katalytischen Mengen an Kupferacetat das entsprechende Olefin gebildet. Die Säure **A** bildet zunächst mit Blei(IV)-acetat das gemischte Blei(IV)-Salz **B**. Durch Erwärmung erfolgt eine homolytische Spaltung der Bindung zwischen dem Bleiatom und dem Carboxylat. Das gebildete Radikal **C** decarboxyliert rasch zum Alkylradikal **D**. Die Funktion des Cu^{2+} ist zunächst, das Radikal **D** abzufangen und zum Alkylkation **E** zu oxidieren, das unter Abspaltung eines Protons das Olefin **F** ausbildet (oxidative Eliminierung). Der Kupferkatalysator wird anschließend durch Oxidation mit Blei(IV) regeneriert. Die dabei gebildete Blei(III)-Verbindung **G** ist instabil und zerfällt rasch unter Decarboxylierung. Durch Kupfer wird die Reaktion zusätzlich beschleunigt (**Schema 4.1.13**).



Schema 4.1.13: Mechanismus der oxidativen Decarboxylierung nach Kochi.

Die Kupfercarboxylate neigen zu Dimerenbildung. Dieses Problem kann jedoch umgangen werden, indem eine kleine Menge Pyridin zugegeben wird. Dieses bewirkt

⁶⁸ J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2500-2502.

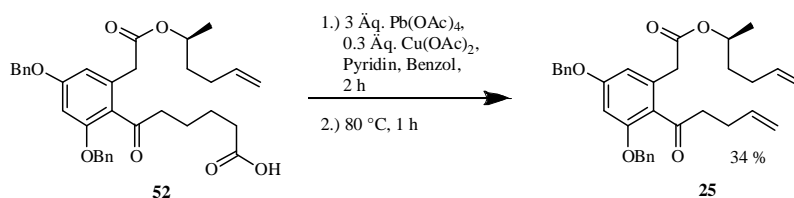
⁶⁹ J. D. Bacha, J. K. Kochi, *Tetrahedron* **1968**, 24, 2215-2226; b) R. A. Sheldon, J. K. Kochi, *Organic Reactions* **1972**, 19, 279-309.

eine Dissoziation der Kupfercarboxylate zu monomeren Cu^{2+} -Spezies, welche die Oxidation der Alkylradikale bewirken.



Schema 4.1.14: Gesamtgleichung der oxidativen Decarboxylierung einer Säure durch $\text{Pb}(\text{OAc})_4$.

Die oxidative Decarboxylierung der Säure **52** mittels Bleitetraacetat zum Diolefin **25** ergab keinen vollständigen Umsatz und gelang nur mit einer geringen Ausbeute von lediglich 34% (**Schema 4.1.15**). Jedoch konnte das nicht umgesetzte Edukt nahezu vollständig zurückgewonnen werden, indem das Bleicarboxylat bei Abbruch der Reaktion durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure hydrolysiert wurde.

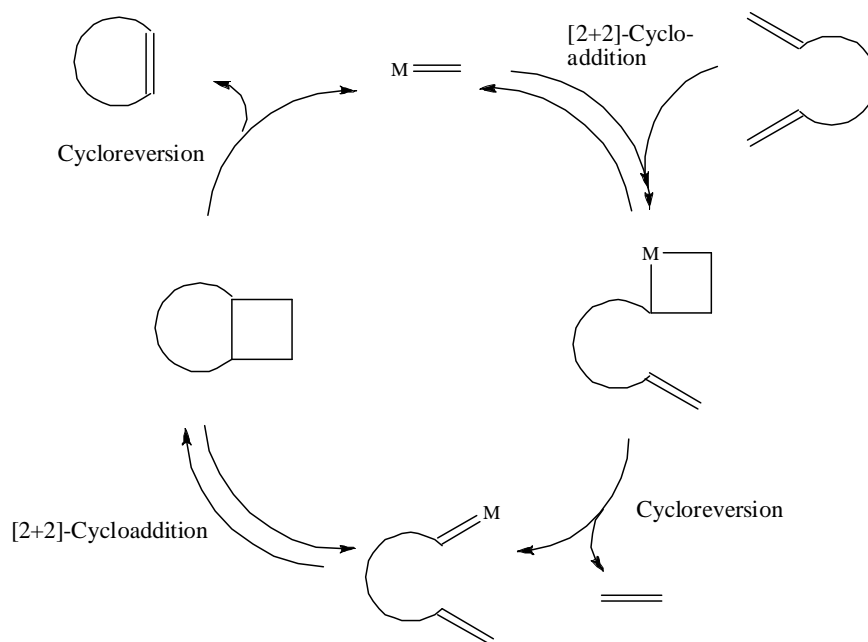


Schema 4.1.15: Oxidative Decarboxylierung nach Kochi.

4.1.6 Ringschlussmetathese

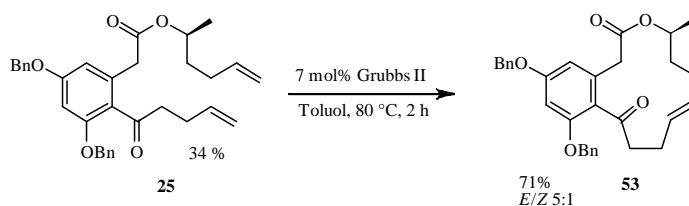
Die Ringschlussmetathese ist inzwischen zu einem Schlüsselschritt bei der Bildung von mittleren und großen Ringen geworden. Der Mechanismus der Reaktion verläuft zunächst über eine [2+2]-Cycloaddition zwischen einem Olefin und einem Alkyliden-Metallkomplex. Bei der anschließenden Cycloreversion wird Ethylen abgespalten. Daraufhin erfolgt eine weitere [2+2]-Cycloaddition, und es findet eine erneute Cycloreversion statt. Hierbei bildet sich das cyclische Produkt und es kommt zur Rückbildung der reaktionstragende Alkyliden-Komplexes (**Schema 4.1.16**).⁷⁰

Durch Ringschlussmetathese sind beliebige Ringgrößen mit Ausnahme von Drei- und Vierringen zugänglich. Sie fand in den vergangenen Jahren breite Anwendung bei einer großen Zahl von Totalsynthesen mittlerer und großer Ringe.^{71,72,73,74}



Schema 4.1.16: Mechanismus der Ringschlussmetathese nach Chauvin.

Die Ringschlussmetathese zum dreizehngliedrigen Makrolacton wurde unter Einsatz von 10 mol% des Grubbs-Katalysators der zweiten Generation (**20**) durchgeführt (**Schema 4.1.17**). Der Katalysator **20** und das Diolefin **25** wurden in entgastem Toluol bei 80 °C zwei Stunden gerührt.



Schema 4.1.17: Ringschlussmetathese zum dreizehngliedrigen Makrolacton (**53**)

⁷⁰ J.-L. Herisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161-176.

⁷¹ R. M. Garbaccio, S. J. Stachel, D. K. Baeschlin, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10903-10908.

⁷² A. Fürstner, O. R. Thiel, N. Kindler, B. Bartowska, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7990-7995

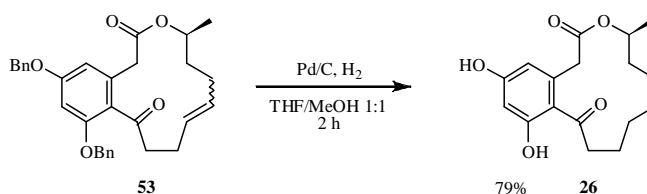
⁷³ M. Nevalainen, A. M. P. Koskinen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4184-4186;

⁷⁴ X. Wang, E. J. Bowman, B. J. Bowman, J. A. Porco, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3685-3689.

Dadurch konnte der ungesättigte Dreizehning in einer Gesamtausbeute von 71% erhalten werden, wobei die *E*- und *Z*-konfigurierten dreizehngliedrigen Ringe nicht voneinander abgetrennt wurden. Mittels Gaschromatographie konnte aber das *E*-/*Z*-Verhältnis ermittelt werden. Dieses betrug $E/Z = 5:1$.

4.1.7 Reduktion des Metatheseprodukts

Den abschließenden Schritt in der Synthese des dreizehngliedrigen Curvularin-Analogons stellte die Spaltung der Benzylether bei gleichzeitiger Reduktion der Doppelbindung dar. Hierfür wurde **53** mit Palladium auf Kohle (10%) versetzt und hydriert (**Schema 4.1.18**).



Schema 4.1.18: Reduktion des Metatheseprodukts zu dem Curvularin-Analogon **26**.

Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und bei vollständigem Umsatz abgebrochen. Auf diesem Weg wurde (8*S*)-1,3-Dihydroxy-8-methyl-9,10,11,12,13,14-hexyhydro-5*H*,8*H*-7-oxabenzocyclotridecen-5-15-dion (**26**) nach chromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 79% erhalten.

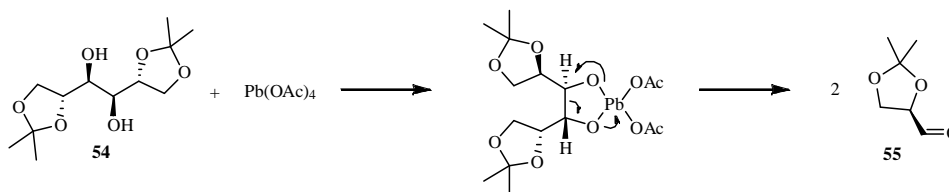
4.2 Phomol

4.2.1 Darstellung der diastereomeren Alkohole 58+59

Zunächst sollten (2*R*,3*R*)-2,3-*O*-Isopropyliden-4-penten-1,2,3-triol (**58**) und (2*R*,3*S*)-2,3-*O*-Isopropyliden-4-penten-1,2,3-triol (**59**) durch eine C-C-Bindungsspaltung, anschließender Grignard-Reaktion und Schutzgruppenwechsel aus D-Mannitol (**27**) hergestellt werden. Diese Alkohole stellen die Basismoleküle für die angestrebte Syntheseroute dar und sollten im Anschluss zu dem Säure- und Alkoholbaustein umgesetzt werden.

Im ersten Schritt dieser Synthese wurde D-Mannitol unter Lewis-Säurekatalyse in 1,2- und 5,6-Position durch Isopropylidengruppen blockiert.⁷⁵ Hierzu wurde D-Mannitol in eine gesättigte Aceton-Zinkchlorid-Lösung gegeben und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Auf diese Weise konnte das geschützte D-Mannitol (**54**) in einer Ausbeute von 83% in Form farbloser Nadeln erhalten werden.

Als Nebenprodukt fiel bei dieser Synthese das triisopropylidenblockierte Mannitol an, welches jedoch durch Umkristallisation aus Hexan/Chloroform (9:1) vom gewünschten Produkt abgetrennt werden konnte. Im Anschluss wurde eine Glykolspaltung durchgeführt.⁷⁶ Bei *cis*-Glykolen verläuft die Spaltung mit Bleitetraacetat über einen cyclischen, fünfgliedrigen Blei(IV)säurediester, der in einem konzertierten Mechanismus durch Verschiebung von drei Valenzelektronenpaaren zu Pb(OAc)₂ und zu zwei Äquivalenten der Carbonylverbindung **55** zerfällt (**Schema 4.2.1**). Ein Valenzelektronenpaar wird zu einem nichtbindenden Elektronenpaar am Bleiatom, so dass dieses von der Oxidationsstufe +4 zur Oxidationsstufe +2 reduziert wird.

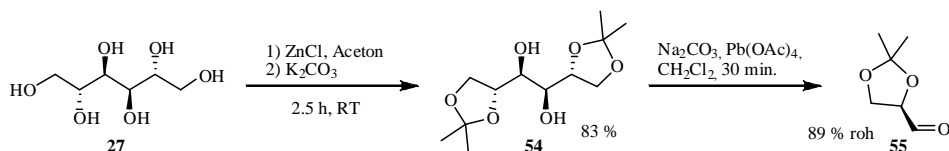


Schema 4.2.1: *cis*-Glykolspaltung.

⁷⁵ R. Katoch, G. K. Trivedi, R. S. Phadke, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 62, 2753-2758.

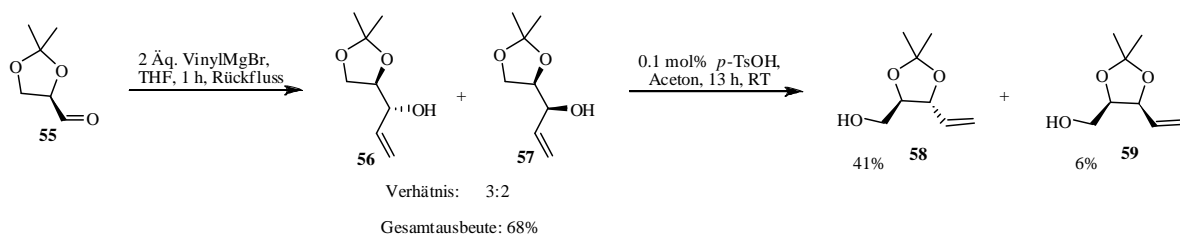
⁷⁶ R. Dumont, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta*, **1983**, 66, 81, 814-823.

Indem **54** in Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit Natriumcarbonat und Bleitetraacetat versetzt wurde, konnte nach 20 minütigem Rühren der Aldehyd **55** in einer Ausbeute von 89 % gewonnen werden (**Schema 4.2.2**). Da dieser sehr reaktiv ist, wurde er ohne weitere Reinigung in den Folgereaktionen eingesetzt.



Schema 4.2.2: Isopropylidenschützung und C-C-Spaltung zum Aldehyd **55**.

Die folgende Einführung der Vinylgruppe erfolgte durch eine Grignard-Reaktion.⁷⁷ Hierzu wurde der Aldehyd (**55**) mit 2 Äquivalenten Vinylmagnesiumbromid-Lösung in Tetrahydrofuran umgesetzt. Bei dieser Reaktion entstanden die Alkohole **56** und **57** in einer Gesamtausbeute von 68 %. Es wurde ein Diastereomerenmischung (**56** *R/S*:**57** *R/R* 3:2) erhalten, dessen Zusammensetzung mittels Gaschromatographie bestimmt wurde. Auf dieser Stufe ließen sich die Diastereomere säulenchromatographisch nicht trennen. Im Anschluss erfolgte die Verschiebung der Isopropylidengruppe von der 1,2-Position auf die 2,3-Position. Dies geschah, indem das Diastereomerenmischung mit 0.1 mol% *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat, in Aceton 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt wurde (**Schema 4.2.3**). Die geringe Ausbeute von insgesamt 47% (41% **59** *R/R*, 6% **58** *R/S*) ist dadurch zu erklären, dass es sich um eine Gleichgewichtsreaktion handelt. Des Weiteren war zu erkennen, dass sich der Alkohol **57** in dieser Reaktion kaum umsetzte. Dies ist wahrscheinlich so zu begründen, dass dessen cisoide Konformation sterisch schwerer einzunehmen ist.



Schema 4.2.3: Bildung der Alkohol-Diastereomere **58** und **59**.

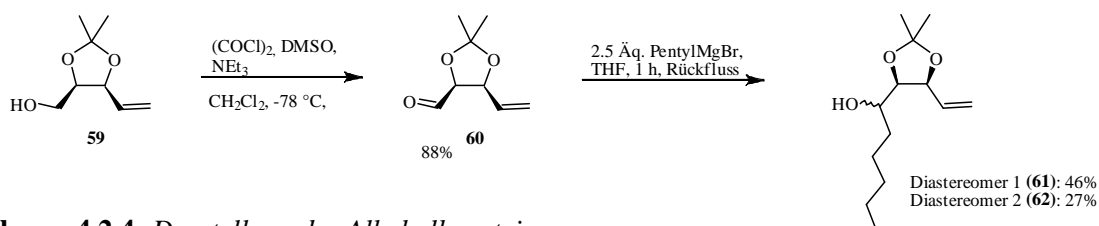
⁷⁷ V. Jäger, D. Schröter, B. Koppenhoefer, *Tetrahedron* **1991**, 47, 2195-2210.

4.2.2 Darstellung von (3*S*,4*R*)-3,4-*O*-Isopropyliden-dec-1-en-5-ol

Für die Synthese der Diastereomere **61** und **62**, die den Alkoholbaustein für die anschließende Veresterung darstellen, sollte (2*R*,3*S*)-2,3-*O*-Isopropyliden-4-penten-1-ol (**59**) zunächst einer Swern-Oxidation unterworfen werden, um den entsprechenden Aldehyd zu erhalten. Anschließend sollte die Pentylseitenkette durch eine Grignardreaktion mit Pentylmagnesiumbromid eingeführt werden.

Die Swern-Reaktion ist eine der gängigsten Oxidationsmethoden zur Synthese von Aldehyden und Ketonen aus primären und sekundären Alkoholen. Der Vorteil dieser Reaktion ist, dass keine Weiteroxidation der Aldehyde zu Carbonsäuren stattfindet.

Zur Durchführung dieser Reaktion wurde unter Argonatmosphäre Oxalylchlorid in Dichlormethan gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Zu dieser Lösung wurde Dimethylsulfoxid gegeben, so dass sich durch nucleophilen Angriff des Dimethylsulfoxids an Oxalylchlorid das aktivierte Sulfoxonium-Intermediat bilden konnte, welches in dieser Reaktion als Oxidationsmittel fungiert. Der Alkohol **59** wurde dieser Reaktionslösung hinzugefügt und nach 20 minütiger Reaktionszeit erfolgte nach Zugabe von Triethylamin die Deprotonierung des Sufoxonium-Salzes und somit unter Abspaltung von Dimethylsulfid die Bildung des gewünschten Aldehyds **60**. Dieser wurde in einer Ausbeute von 88% erhalten und ohne weitere Reinigung in die folgende Grignard-Reaktion eingesetzt. Um die Pentylseitenkette einzuführen, wurde der Aldehyd mit 2.5 Äquivalenten 2 M Pentylmagnesiumbromid-Lösung in Diethylether umgesetzt. Nach flashchromatographischer Reinigung konnte **61** in einer Ausbeute von 46% und **62** in einer Ausbeute von 27% erhalten werden (**Schema 4.2.4**). Die Konfiguration dieser Alkohole konnte mittels NMR Spektroskopie nicht bestimmt werden.



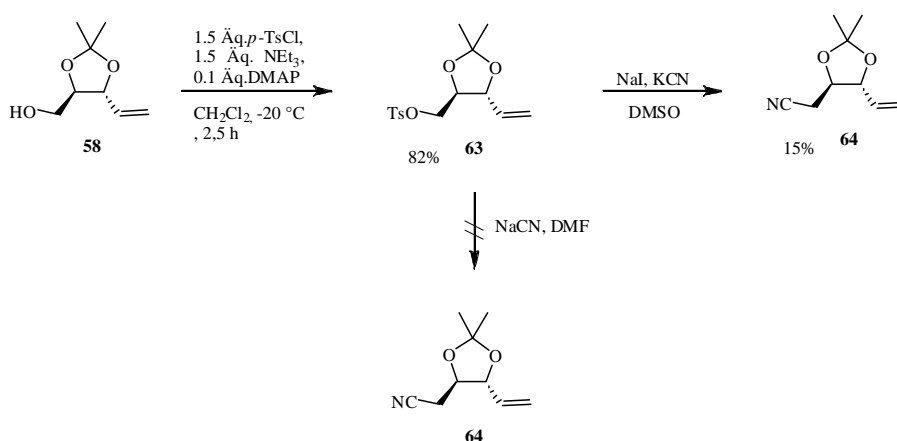
Schema 4.2.4: Darstellung der Alkoholbausteine.

4.2.3 Versuche zum Aufbau des Säurebausteins aus (2*R*,3*R*)-2,3-*O*-Isopropyliden-4-penten-1-ol

4.2.3.1 Verwendung der Isopropylidenschutzgruppe

Um den Säurebaustein für die Veresterung zu erhalten, war zunächst geplant, den Alkohol **58** im nächsten Schritt mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid umzusetzen, um eine gute Abgangsgruppe für die anschließende nucleophile Substitution mit Cyanid zum entsprechenden Nitril zu erhalten. Durch die Reaktion zum Nitril sollte die nötige C1-Kettenverlängerung stattfinden und das entstandene Nitril anschließend zu der entsprechende Carbonsäure umgesetzt werden.

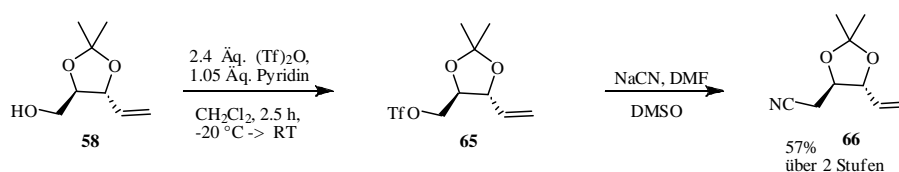
Für die Darstellung des *p*-Toluolsulfonsäureesters **63** wurde (2*R*,3*R*)-2,3-*O*-Isopropyliden-4-penten-1-ol (**58**) in absol. Dichlormethan gelöst. Triethylamin sowie *N,N*-Dimethylaminopyridin wurden zugegeben und die Lösung auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Nach der Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und zweistündigem Rühren bei dieser Temperatur konnte **63** nach flashchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 82% erhalten werden. Bei der anschließenden nucleophilen Substitution mit Natriumcyanid in *N,N*-Dimethylformamid war kein Umsatz des Edukts zu beobachten. Daraufhin wurde die Reaktion mit Natriumiodid als Hilfsnucleophil und Kaliumcyanid in Dimethylsulfoxid durchgeführt. Hierbei ließ sich das Nitril **64** in einer Ausbeute von lediglich 15% isolieren, da sich das Edukt auch in dieser Reaktion kaum umsetzte (**Schema 4.2.5**).



Schema 4.2.5: Darstellung des Nitrils **64** mit Hilfe der Tosylatgruppe.

Aus diesem Grund sollte nun anstelle der *p*-Toluolsulfonylgruppe die Trifluormethansulfonylgruppe zur Aktivierung der primären Alkohol-Funktion eingeführt werden, da das Triflat im Allgemeinen eine bessere Abgangsgruppe darstellt. Dazu wurde nun (2*R*,3*R*)-2,3-

O-Isopropyliden-4-penten-1-ol (**58**) mit Trifluormethan-sulfonsäureanhydrid in Dichlormethan bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Reaktion gebracht. Das auf diese Weise erhaltene Triflat **65** ist sehr reaktiv, und es kommt sehr schnell zu Eliminierungsreaktionen, weshalb das Triflat sofort in die folgende Reaktion eingesetzt wurde. Die nucleophile Substitution wurde mit Natriumcyanid in *N,N*-Dimethylformamid durchgeführt, wodurch das Nitril **66** in 57% über 2 Stufen erhalten wurde (**Schema 4.2.6**). Die Ursache für die mäßige Ausbeute von 57% liegt hierbei wahrscheinlich in der Empfindlichkeit des Triflats.



Schema 4.2.6: Darstellung des Nitrils **66** unter Verwendung der Triflatabgangsgruppe.

Im Anschluss daran wurden mehrere Versuche unternommen, um das Nitril **66** zu hydrolysieren und somit den Säurebaustein für die Veresterung zu erhalten.

Zunächst wurden verschiedene Reaktionsbedingungen untersucht, um das Nitril **66** im alkalischen Medium zu verseifen. Hierfür wurden folgende Reagenzien verwendet:

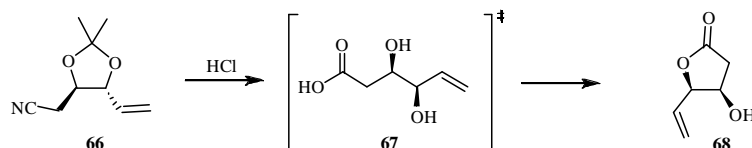
- NaOH , H_2O_2 30%ig
- KOH , Ethylenglycol
- NaOH , EtOH

Die Versuche wurden jeweils mit 1 M, 3 M und 6 M Konzentration unter Rückfluss durchgeführt.

Jedoch konnte bei keinem dieser Versuche die Carbonsäure isoliert werden. Stattdessen kam es zur Bildung von Zersetzungsprodukten, was wahrscheinlich auf die CH -Acidität des Protons an C-1 zurückzuführen ist.

Da die Darstellung der Carbonsäure auf diesem Weg nicht möglich war, wurde versucht, diese durch saure Hydrolyse des Nitrils darzustellen. Zu diesem Zweck wurde das Nitril **66** mit 1 M, 3 M und 6 M Salzsäure-Lösung bei Raumtemperatur und unter Rückfluss behandelt. Auch diese Versuche führten nicht zu dem gewünschten Produkt. Mit 1M Salzsäure-Lösung bei Raumtemperatur konnte kein Umsatz festgestellt werden. Bei allen anderen Versuchen wurden Zersetzungsprodukte und die Bildung des Lactons **68** beobachtet.

Die Lactonbildung ist dadurch zu erklären, dass unter diesen Bedingungen zunächst eine Deblockierung der Hydroxylfunktionen an C-2 und C-3 stattfindet, da die Isopropylidengruppierung säurelabil ist. Anscheinend lässt sich zumindest ein Teil des Nitrils zu der entsprechenden Carbonsäure **67** umsetzen und diese reagiert anschließend mit der freien Hydroxylgruppen an C-3 unter Bildung eines Lactons (**Schema 4.2.7**).

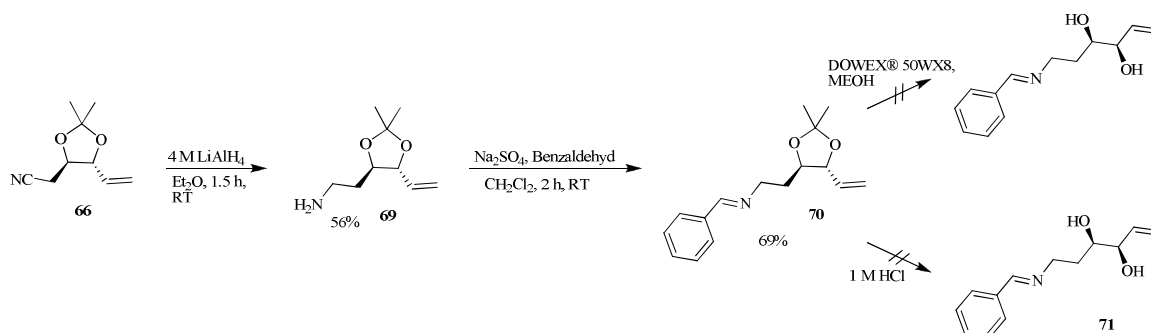


Schema 4.2.7: Lactonbildung unter sauren Bedingungen

4.2.3.2 Versuche zur Darstellung des Carbonsäurebausteins durch eine Schiff'sche Base

Da es nicht möglich war, die Schutzgruppen auf der Stufe des Nitrils zu wechseln, sollte das Nitril nun blockiert werden, um anschließend die Schutzgruppenmanipulation durchführen zu können. In dieser Syntheseroute sollte das Nitril **66** im ersten Schritt zu dem Amin **69** reduziert und anschließend mit Benzaldehyd zur entsprechenden Schiff'schen Base umgesetzt werden. Anschließend sollte die Deblockierung der Isopropylidengruppe folgen und das Diol **71** durch eine Williamson-Synthese in einen Dibenzylether überführt werden. Durch darauf folgende Spaltung der Schiff'schen Base sollte das dibenzylgeschützte Amin gewonnen werden, welches in Folgereaktionen zur Carbonsäure umgesetzt werden sollte.

Im ersten Schritt wurde die Reduktion des Nitrils **66** bei Raumtemperatur mit 4 M Lithiumaluminiumhydrid-Lösung durchgeführt. Das Amin **69** konnte nach flashchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 56% erhalten werden. Darauf folgte die Kondensationsreaktion desamins **69** mit Benzaldehyd zur Schiff'schen Base **70**.



Schema 4.2.8: Geplante Synthese über eine Schiff'sche Base.

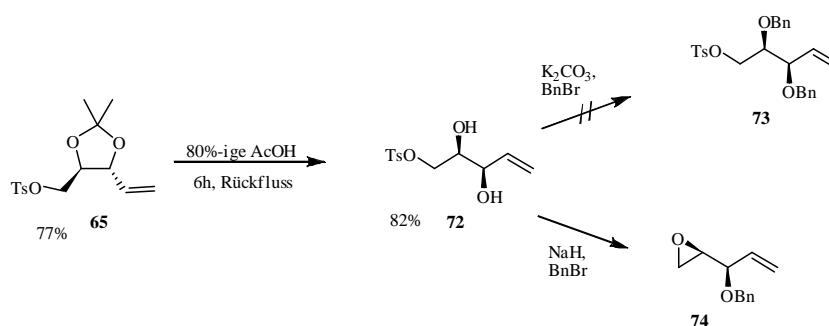
Die anschließende Deblockierung der Isopropylidengruppe mit 1M Salzsäure-Lösung war jedoch nicht erfolgreich, da die Schiff'sche Base zu säurelabil ist und ebenfalls gespalten wurde. Aus diesem Grund wurde versucht, die Isopropylidengruppe unter milderen Bedingungen mit DOWEX® 50WX8 zu entfernen. Jedoch ist die Schiff'sche Base auch unter diesen Bedingungen nicht stabil, sodass das gewünschte Produkt nicht erhalten werden konnte (**Schema 4.2.8**).

4.2.3.3 Versuche zur Darstellung des Carbonsäurebausteins unter Schutzgruppenmanipulation

Auf den bisher untersuchten Wegen war eine Darstellung des Carbonsäurebausteins nicht möglich. Deshalb sollte nun versucht werden, den Zugang zu diesem Baustein durch Blockierung der primären Hydroxylgruppe und anschließendem Austausch der Schutzgruppe an den sekundären Hydroxylgruppen zu ermöglichen.

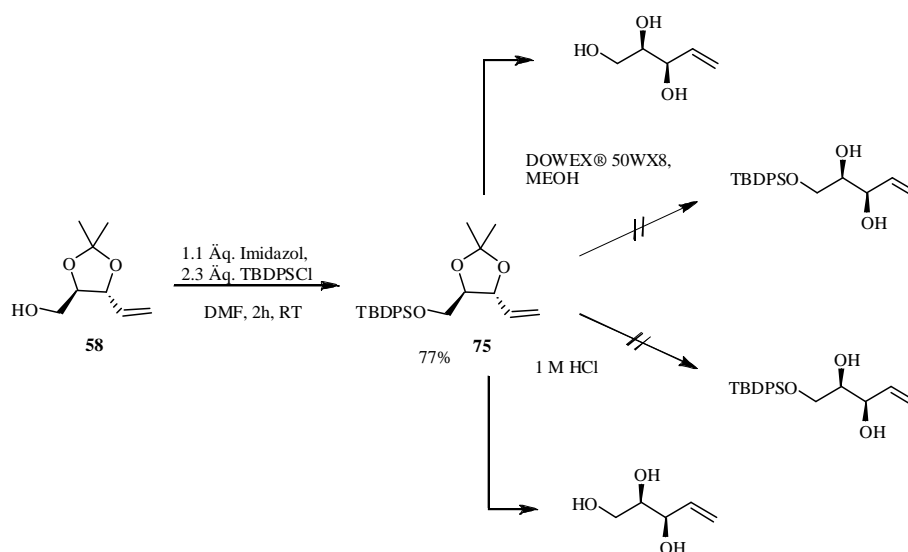
Hierzu wurde das Tosylat **65** (**Abschnitt 4.2.3.1**) zunächst durch Refluxieren in 80%iger Essigsäure zu dem Diol **72** umgesetzt, welches nach flashchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 82% erhalten wurde. Die darauf folgende Williamson-Synthese mit Benzylbromid und Kaliumcarbonat gelang nicht. Grund dafür ist, dass Kaliumcarbonat nicht ausreicht, um die Hydroxylgruppen in diesem Molekül zu deprotonieren, bzw. dass Epoxidbildung einsetzt.

Daher wurde im folgenden Versuch Natriumhydrid als Base eingesetzt, jedoch lieferte auch diese Reaktion nicht das gewünschte Produkt (**73**). Stattdessen greift nach Deprotonierung durch Natriumhydrid in diesem Fall der Sauerstoff an C-1 an, wodurch endgültig das Epoxid **74** gebildet wird. (**Schema 4.2.9**).



Schema 4.2.9: Versuche zur Schutzgruppenmanipulation an **65**.

Nachdem sich die *p*-Toluolsulfonylgruppe zur Blockierung der primären Hydroxylfunktion als ungeeignet erwiesen hatte, sollte diese nun in einen Silylether überführt werden. Da die Isopropylidengruppe in einem Folgeschritt unter sauren Bedingungen gespalten werden sollte, fiel die Wahl auf den *tert*-Butyldiphenylsilylether (TBDPS-Ether), da dieser allgemein auch bei pH 1 noch stabil ist^{78,79}. Die Darstellung des Silylethers **75** gelang durch die Reaktion von (2*R*,3*R*)-2,3-*O*-Isopropyliden-4-penten-1-ol (**58**) mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (TBDPSCl) in *N,N*-Dimethylformamid in einer Ausbeute von 77%. Anschließend wurde dieses Produkt mit 1 M Salzsäure-Lösung behandelt, um die Isopropylidengruppe zu spalten. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und es war zu erkennen, dass zuerst die TBDPS-Schutzgruppe und erst danach die Isopropylidengruppe gespalten wurde. Um eine mildere Methode anzuwenden, wurde in einem weiteren Versuch DOWEX® 50WX8 verwendet. Jedoch war dieser Versuch ebenfalls nicht erfolgreich, auch hierbei wurde zuerst die TBDPS-Gruppe und anschließend die Isopropylidengruppe angegriffen (**Schema 4.2.10**).



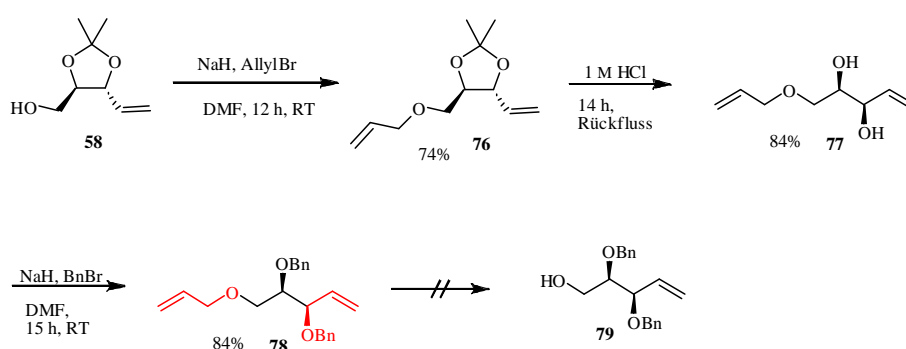
Schema 4.2.10: Versuche zur Schutzgruppenmanipulation an **75**.

Des Weiteren wurden Versuche zur Verwendung von Allylether für den Schutz der primären Hydroxylgruppe durchgeführt. Da Allylether säurestabil sind, sollte die Abspaltung der Isopropylidengruppe möglich sein. Nach erneuter Blockierung des Diols **77** sollte der Allylether palladiumkatalysiert gespalten werden.

⁷⁸ T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, **2007**.

⁷⁹ S. Hanessian, P. Lavalley, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975.

Im ersten Schritt wurde (2*R*,3*R*)-2,3-*O*-Isopropyliden-4-penten-1-ol (**58**) mit Natriumhydrid deprotoniert und anschließend mit Allylbromid umgesetzt wodurch der Allylether **76** nach flashchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 74% erhalten wurde. Die darauf folgende Deblockierung der Isopropylidengruppe mit 1 M Salzsäure-Lösung lieferte das Diol **77**, welches im nächsten Reaktionsschritt durch eine Williamson-Synthese in den Dibenzylether **78** überführt wurde. Allylether sind unter sauren und basischen Bedingungen weitgehend stabil, weshalb die Allylgruppierung häufig als Schutzgruppe für Alkohole verwendet wird. Die Entfernung der Schutzgruppe erfolgt in den meisten Fällen durch Isomerisierung des Allylethers zum entsprechenden Enolether und dessen anschließender solvolytischer Spaltung.⁸⁰ Die Versuche, den Allylether **78** unter diesen Bedingungen zu spalten und somit den freien primären Alkohol **79** zu erhalten, waren allerdings nicht erfolgreich. Die Schwierigkeit liegt in diesem speziellen Fall darin, dass in dem zu spaltenden Allylether noch eine zweite Allylgruppierung vorhanden ist. Es war nicht möglich, die Allylgruppierung, welche den primären Alkohol schützt, selektiv abzuspalten (**Schema 4.2.11**)



Schema 4.2.11: Verwendung der Allylgruppierung zur Blockierung des primären Alkohols.

4.2.4 Aufbau des benzylgeschützten Säurebausteins aus D-Mannitol

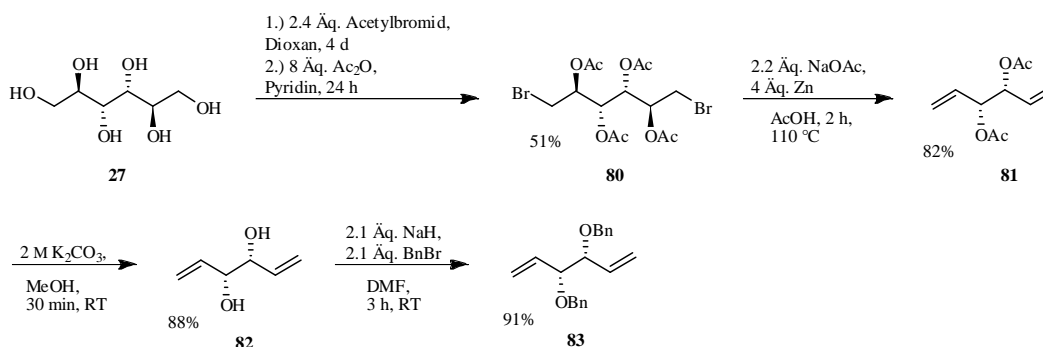
Nachdem die Versuche zur Synthese des Säurebausteins aus einer C-5 Einheit unter Kettenverlängerung durch Überführung in das Nitril gescheitert waren, wurde eine neue Syntheseroute verfolgt.

⁸⁰ R. Boss, R. Scheffold, *Angew. Chemie* **1976**, 88, 578-579.

4.2.4.1 Synthese von (3*R*,4*R*)-3,4-Dibenzyloxy-1,5-hexadien

Ausgehend von D-Mannitol (**27**) sollte zunächst durch Umsetzung mit Acetylbromid und anschließender Blockierung der Hydroxylgruppen durch Acetanhydrid, das acetylgeschützte Dibromid **80** hergestellt werden, welches anschließend durch reduktive Eliminierung und Deblockierung der Hydroxylgruppen und Überführung in den Dibenzyloxyether das Diolefin **83** liefern sollte. Ausgehend von diesem sollte eine Hydroborierung zu dem entsprechenden Alkohol und anschließende Oxidation zu dem gewünschten Säurebaustein **84** führen.

Für die Bromierung wurde D-Mannitol in Dioxan gelöst und unter Argonatmosphäre langsam mit Acetylbromid versetzt. Nach viertägigem Rühren bei Raumtemperatur und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Pyridin gelöst, und die Hydroxylgruppen wurden durch Umsetzung mit Acetanhydrid blockiert.⁸¹ Durch Umkristallisieren aus Ethanol konnte (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5-Tetraacetoxy-1,6-dibromhexan (**80**) in einer Ausbeute von 51% gewonnen werden. Die mäßige Ausbeute von 51% ist damit zu erklären, dass bei der Bromid-Einführung das tribromierte D-Mannitol als Nebenprodukt entsteht, welches jedoch durch die Umkristallisation aus Ethanol abgetrennt werden konnte. Durch anschließende zweifache reduktive Eliminierung mit Zink und Natriumacetat in Eisessig konnte nach zweistündigem Erhitzen bei 110 °C und destillativer Reinigung das Diolefin **81** in 82%-iger Ausbeute erhalten werden.



Schema 4.2.12: Darstellung des Diolefins **83**.

Im Anschluss daran wurden die Hydroxylgruppen deblockiert, indem **81** in Methanol gelöst und mit 2 M Kaliumcarbonat-Lösung versetzt wurde. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und nach vollständigem Umsatz aufgearbeitet. Durch Destillation im Vakuum konnte (3*R*,4*R*)-3,4-Dihydroxy-1,5-hexadien (**82**) als farbloses Öl gewonnen werden. Für die folgende Blockierung der Hydroxylgruppen durch Überführung in

⁸¹ C. Cromez-Robert, M. Benazza, C. Fréchoy, G. Demailly, *Carbohydr. Res.* **1997**, *303*, 359-365.

Benzylether wurde nach Deprotonierung von **82** mit Natriumhydrid in *N,N*-Dimethylformamid Benzylbromid unter Eiskühlung zugegeben, und das Diolefin **83** wurde nach flashchromatographischer Reinigung in einer sehr guten Ausbeute isoliert (**Schema 4.2.12**).

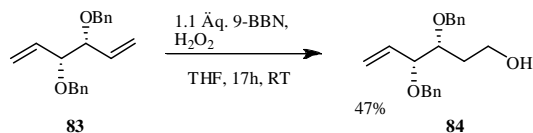
4.2.4.2 Darstellung von (3*R*,4*R*)-3,4-Dibenzyloxy-5-hexensäure

Um den Säurebaustein **85** darzustellen, sollte im folgenden Schritt aus dem Diolefin **83** (3*R*,4*R*)-3,4-Dibenzyloxy-5-hexen-1ol (**84**) durch eine Hydroborierungsreaktion hergestellt werden, um dieses dann durch Oxidation der primären Alkoholfunktion, in (3*R*,4*R*)-3,4-Dibenzyloxy-5-hexensäure (**85**) zu überführen.

Die Hydroborierung sollte nach einer Vorschrift von R. Schmidt⁸² erreicht werden. Hierzu wurde **84** zunächst unter Argonatmosphäre in Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe sollte die Zugabe von 1.1 Äquivalenten einer 0.5 M 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan-Lösung (9-BBN-Lösung) in Tetrahydrofuran über 24 Stunden folgen. So sollte eine kontinuierliche Zugabe der 9-BBN-Lösung gewährleistet werden. Die Zugabe stellte sich jedoch als problematisch heraus, da bei dieser Temperatur 9-BBN ausfiel und somit die Spritzenpumpe verstopfte. Daraufhin wurde die 9-BBN-Lösung manuell zugegeben, indem der Reaktionslösung alle 30 Minuten 0.5 mL dieser Lösung hinzugefügt wurden. Bei dieser Reaktionsführung war kein Umsatz des Edukts zu beobachten. Eine Erhöhung der Äquivalente an 9-BBN wurde nicht in Betracht gezogen, da **83** über zwei Olefinfragmente verfügt und eine doppelte Hydroborierung möglich ist. Um diese soweit wie möglich zu unterdrücken, sollte nicht mit einem Überschuss an Hydroborierungsreagenz gearbeitet werden. Daher wurde in einem weiteren Versuch das Diolefin **83** ohne Lösungsmittel vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 0.5 M 9-BBN-Lösung versetzt, wobei alle 30 Minuten 0.5 mL zugegeben wurden. Nach 17-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde 3 N Natronlauge und 50%-ige Wasserstoffperoxid-Lösung in Wasser langsam, unter starker Wärmeentwicklung zu der Reaktionslösung gegeben und zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt, um das gebildete Alkylboran durch Oxidation in den gewünschten Alkohol zu überführen(**Schema 4.2.13**).

⁸² U. Kűfner, R. R. Schmidt, *Synthesis* **1985**, 1060-1062.

Auf diese Weise konnte (3*R*,4*R*)-3,4-Dibenzoyloxy-5-hexen-1-ol (**84**) in einer Ausbeute von 47% als farbloses Öl erhalten werden



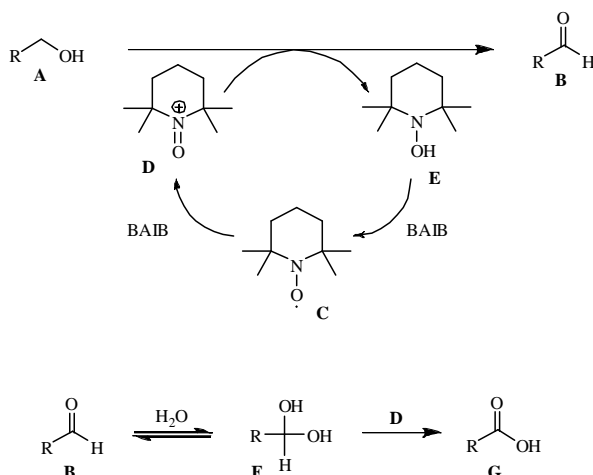
Schema 4.2.13: Hydroborierung zum primären Alkohol **84**.

Die geringe Ausbeute ist darauf zurückzuführen, dass diese Reaktion unvollständig verlief. Es konnten 31% des Startmaterials nach flashchromatographischer Reinigung zurückgewonnen werden.

4.2.4.2.1 Oxidation des primären Alkohols durch TEMPO und BAIB

Epp und Widlanski beschrieben 1999 die Oxidation von Alkoholen zu Carbonsäuren unter Verwendung von katalytischen Mengen 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy (TEMPO) und Bis(acetoxy)iodobenzol (BAIB) als sekundäres Oxidationsmittel in Acetonitril/Wasser.⁸³

Durch BAIB wird Tempo (**C**) in das Oxammoniumsalz **D** überführt, welches als primäres Oxidationsmittel dient und den Alkohol **A** zu dem Aldehyd **B** oxidiert.

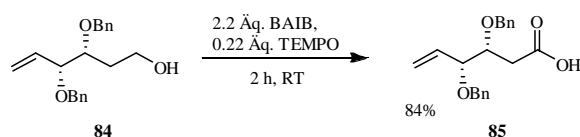


Schema 4.2.14: Katalysezyklus der TEMPO-katalysierten Oxidation mit BAIB.

⁸³ J. B. Epp, T. S. Widlanski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293.

Dadurch wird das Hydroxylamin **E** gebildet, welches durch Reaktion mit BAIB wieder zu dem stabilen Radikal **C** reagiert und der Reaktionszyklus auf diese Weise erneut beginnen kann. Der gebildete Aldehyd **B** steht in der Gegenwart von Wasser mit dem entsprechenden Hydrat **F** im Gleichgewicht. Durch die Reaktion mit dem Oxammoniumsalz **D** wird das Hydrat **F** zu der entsprechenden Säure **G** oxidiert, und das entstandene Hydroxylamin **E** geht wieder in den Katalysezyklus ein (**Schema 4.2.14**).⁸⁴

Um die Oxidation durchzuführen, wurde der Alkohol **84** in Acetonitril/Wasser 1:1 gelöst. Dieser Lösung wurden 2.2 Äquivalente BAIB und 0.22 Äquivalente TEMPO zugefügt. Nach zweistündiger Reaktionszeit bei Raumtemperatur und Reinigung an Kieselgel wurde der Säurebaustein **85** in einer Ausbeute von 84% erhalten (**Schema 4.2.15**).



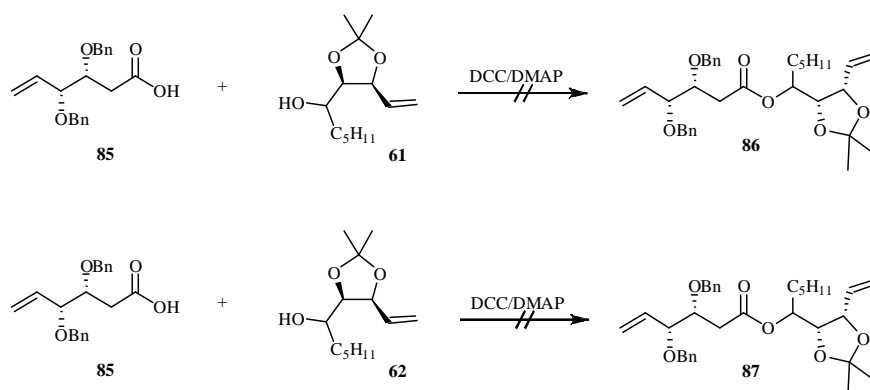
Schema 4.2.15: TEMPO-katalysierte Oxidation mit BAIB.

4.2.5 Veresterung nach Yamaguchi

Im weiteren Verlauf der Synthese sollten die beiden Alkoholbausteine **61** und **62** mit dem Säurebaustein **85** verestert werden, um anschließend die Ringschlussmetathese zum Makrolacton durchführen zu können. Die Veresterung sollte mit beiden Diastereomeren des Alkoholbausteins durchgeführt werden, da die Konfiguration an C-1 nicht bekannt ist. So sollte herauszufinden sein, welches der Diastereomere im Hinblick auf die relative Konfiguration des Naturstoffs die richtige Konfiguration besitzt. Nach der Ringschlussmetathese zum Makrolacton sollte es dann möglich sein, die absolute Konfiguration des Produkts zu ermitteln.

Zunächst wurde versucht, den gewünschten Ester mit Hilfe der Steglich-Veresterung zu erhalten (**Abschnitt 4.1.3**).

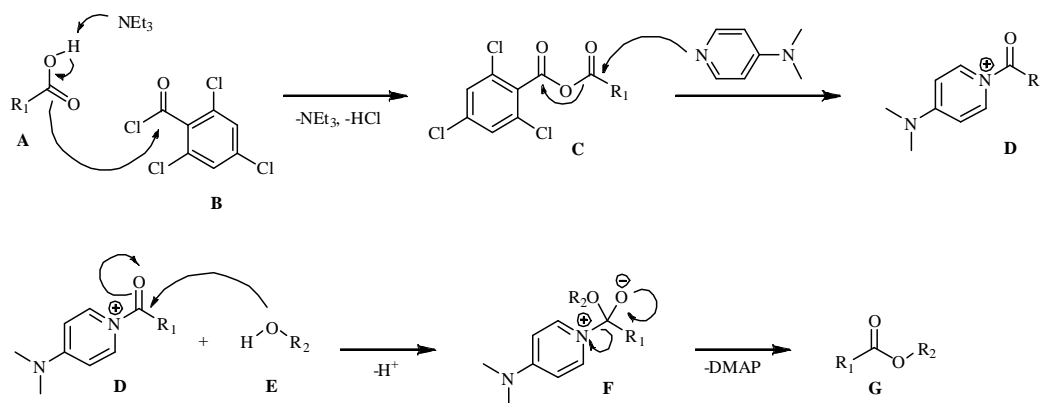
⁸⁴ M. Zhao, J. Li, Z. Song, D. M. Tschaen, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564, A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974.



Schema 4.2.16: Versuche zur Veresterung nach Steglich.

Die Umsetzungen wurden dünnenschichtchromatographisch verfolgt, wobei bei dieser Reaktionsführung kein Umsatz der Edukte zu beobachten war (**Schema 4.2.16**). Da die Veresterung nach Steglich bei den verwendeten Substraten nicht erfolgreich war, sollte im Anschluss die Veresterung unter Yamaguchi-Bedingungen durchgeführt werden. Die Yamaguchi-Veresterung wurde gewählt, da sie die milde Synthese von hochfunktionalisierten Estern erlaubt.⁸⁵

Zunächst wurde die Carbonsäure **A** durch die Zugabe von Triethylamin deprotoniert. Das Carboxylat reagiert anschließend mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid **B** (Yamaguchi-Reagenz) unter Bildung des gemischten Anhydrids **C**. Nach dessen Bildung wurde der Reaktionslösung, eine Mischung aus dem zu veresternden Alkohol **E** und *N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP), hinzugefügt. DMAP ist ein stärkeres Nucleophil als der Alkohol **E** und reagiert selektiv mit der sterisch ungehinderten Carboxylgruppe, was zur Bildung des Zwischenprodukts **D** führt.

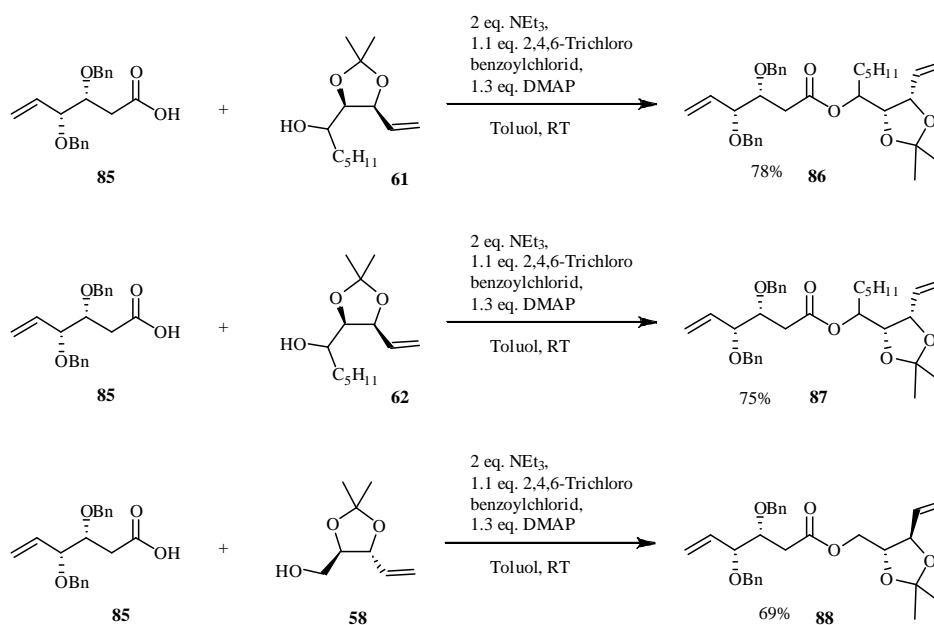


Schema 4.2.17: Mechanismus der Yamaguchi-Veresterung

Da das gebildete Zwischenprodukt **D** weniger gehindert und die Acylgruppe polarisiert ist wird eine schnelle Reaktion mit dem Alkohol **E** ermöglicht, wodurch sich nach Abspaltung von DMAP der stabile Ester **G** bildet (Schema 4.2.17).⁸⁶

Für die Yamaguchi-Veresterungen wurde der Säurebaustein **85** unter Argonatmosphäre in Toluol gelöst und mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und Triethylamin versetzt. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde der Reaktionslösung eine Mischung aus dem entsprechenden Alkoholbaustein (**61** bzw. **62**) hinzugefügt und die Mischung bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Nach flashchromatographischer Reinigung konnten die Ester **86** und **87** als farblose Öle erhalten werden.

Des Weiteren wurde (2*R*,3*R*)-2,3-*O*-Isopropyliden-4-penten-1,2,3-triol **58** unter diesen Reaktionsbedingung mit dem Säurebaustein **85** verestert. Motivation dafür war zum einen die Möglichkeit ein Derivat des Makrolactons auf diese Weise aufzubauen und zum anderen ein weiteres Molekül für die folgenden Studien zur Ringschlussmetathese zur Verfügung zu haben. Der daraus resultierende Ester **88** konnte in einer Ausbeute von 69% isoliert werden (Schema 4.2.18).



Schema 4.2.18: Veresterungen unter Yamaguchi-Bedingungen.

⁸⁵ J.Inanga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1979**, 52, 1989-1993.

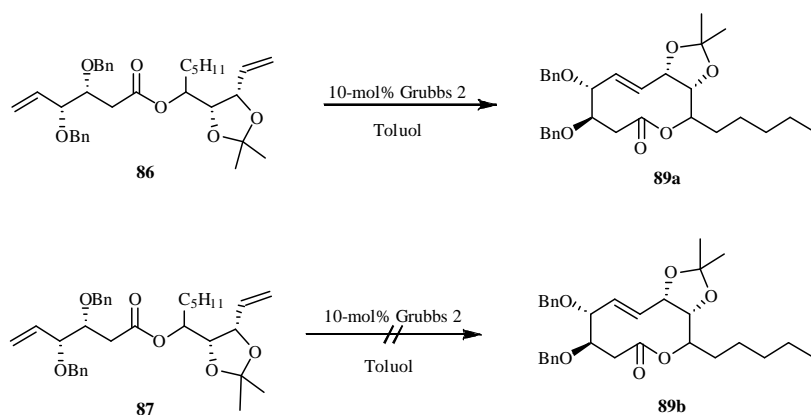
4.2.6 Studien zur Ringschlussmetathese

Um den Makrocyclus zu erhalten, sollte im folgenden Schritt die Ringschlussmetathese durchgeführt werden. Auf den Mechanismus der Ringschlussmetathese nach Chauvin wurde bereits in Abschnitt 4.1.6 eingegangen.

In der Literatur^{50,52,71,87,88} wird in den meisten Fällen Dichlormethan oder Toluol als Lösungsmittel für die Ringschlussmetathese angegeben. Des Weiteren kommt als Katalysator meist der Grubbs-Katalysator der zweiten Generation zum Einsatz, da er, wie bereits erwähnt, eine hohe Reaktivität und zugleich Stabilität besitzt.

4.2.6.1 Metathese-Studien an den diastereomeren substituierten Hexensäurepentylestern **86** und **87**

Die Ester **86** und **87** sollten nun beide durch Metathese zu den entsprechenden Lactonen umgesetzt werden. Hierzu wurden sie unter Argonatmosphäre in absoluten, entgasten Toluol gelöst, wobei eine Konzentration von 0.005 mol/L gewählt wurde, um die mögliche intermolekulare Metathese zu unterdrücken. Diese Lösungen wurden mit 10-mol% Grubbs-Katalysator der zweiten Generation versetzt und auf 110 °C erhitzt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 20-stündiger Reaktionszeit war bei Ester **86** ein geringer Umsatz zu beobachten, wohingegen Ester **87** nicht reagiert hatte.



Schema 4.2.19: Erste Versuche zur Ringschlussmetathese.

⁸⁶ T. Okimo, S. Qi, H. Matsuda, M. Murakani, M. Yamaguchi, *Nat. Prod.* **1997**, *60*, 158-161.

⁸⁷ D. K. Mohapatra, D. K. Ramesh, M. A. Giradello, M. S. Chorghade, M. K. Gurjar, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2621-2625.

⁸⁸ P. Gupta, P. Kumar, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1195-1202.

Auch ein weiterer Zusatz von 5 mol% Katalysator führte zu keiner weiteren Reaktion, weshalb die Reaktionen abgebrochen wurde. Ester **87** konnte durch Reinigung an Kieselgel fast vollständig zurückgewonnen werden.

Die Trennung von Ester **86** und des bei der Reaktion entstandenen Produkts erwies sich als sehr schwierig. Durch NMR-spektroskopische Untersuchungen konnte jedoch nachgewiesen werden, dass sich das Lacton **89** gebildet hatte. Aus der Kopplungskonstante von $^3J = 17.1$ Hz wurde geschlossen, dass dieses Lacton (**89**) eine Doppelbindung mit der gewünschten *trans*-Konfiguration aufweist (**Schema 4.2.19**).

Im Anschluss daran sollte versucht werden, die Ausbeute von **89** zu steigern und **87** zur Reaktion zu bringen. Zu diesem Zweck wurden die Metatheseexperimente mit den Estern **86** und **87** in Dichlormethan durchgeführt, um den Einfluss des Lösungsmittels auf den Reaktionsverlauf zu untersuchen. Jedoch konnte unter diesen Bedingungen weder Ester **86** noch Ester **87** zur Reaktion gebracht werden. Kadyrov et al. publizierten 2007, dass perfluorierte Lösungsmittel, wie Octafluortoluol und Oktafluorbenzol einen erheblichen Einfluss auf die Reaktivität von Metathesekatalysatoren der zweiten Generation haben und dass durch Verwendung von diesen Lösungsmitteln die Ausbeute drastisch verbessert werden kann.⁸⁹ Aus diesem Grund wurden die Metatheseversuche mit **86** und **87** sowohl in Octafluortoluol als auch in Hexafluorbenzol durchgeführt. Dennoch konnte auch hier keines der beiden Edukte umgesetzt werden. Takuho und Kuwahara veröffentlichten 2007 ein Metatheseprotokoll, welches sich der Mikrowellentechnik bedient,⁹⁰ Deshalb wurden Studien zur Ringschlussmetathese unter Mikrowellenbestrahlung durchgeführt. Es wurden für beide Edukte verschiedene Reaktionszeiten, Wattzahlen, Temperaturen und Lösungsmittel untersucht.

In Tabelle 4.2.6.1 sind die Experimente zur Ringschlussmetathese unter Verwendung verschiedener Lösungsmittel und bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen zusammengefasst. Lediglich die Experimente in Toluol mit Ester **A** lieferten das gewünschte Lacton. Jedoch war der Umsatz bei allen Experimenten verschwindend gering. Das Lacton **89** konnte nur NMR-spektroskopisch in der Rohproduktmischung nachgewiesen werden.

⁸⁹ R. Kadyrov, M. Bieniek, K. Grela, DE Patent Application 102007018148.7, April 11, 2007.

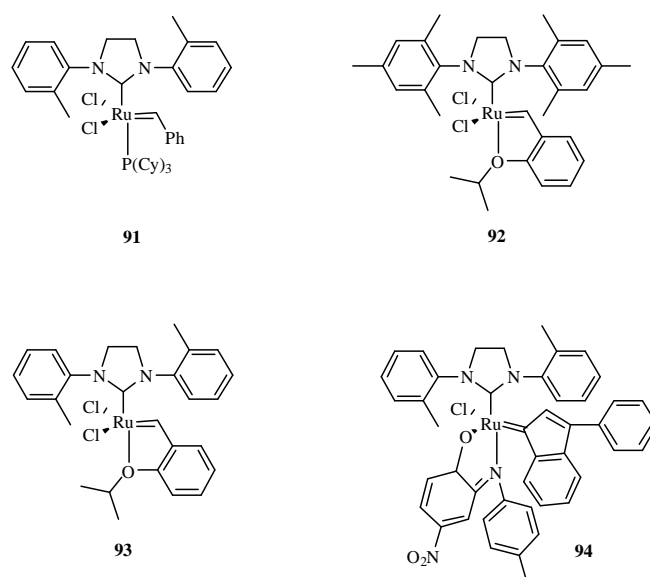
⁹⁰ T. Miyagi, S. Kuwahara, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2007**, *6*, 1592-1594.

Tabelle 4.2.6.1: Metathesestudien in verschiedenen Lösungsmitteln

Method	C ₇ H ₈	C ₇ F ₈	CH ₂ Cl ₂	C ₆ F ₆
A1	×	–	–	–
A2	–	–	–	–
B1	–	–	–	–
B2	–	–	–	–
C1	–	–	–	–
C2	–	–	–	–
D1	×	–	–	–
D2	–	–	–	–
E1	×	–	–	–
E2	–	–	–	–

× : Das Lacton wurde NMR-spektroskopisch nachgewiesen; – : kein Umsatz; 1: Ester **86**; 2: Ester **87**, A: 110 °C, 10 mol-% Grubbs 2; B: 90 W, 60 min. 90 °C, 10 mol-% Grubbs 2; C: 90 W, 60 min. 110 °C, 10 mol-% Grubbs 2; D: 150 W, 60 min. 110 °C, 10 mol-% Grubbs 2, E: 150 W, 60 min. 110 °C, 15 mol-% Grubbs 2.

Aus diesem Grund sollten nur weitere Studien zur Ringschlussmetathese in Toluol unter Verwendung unterschiedlicher Metathesekatalysatoren durchgeführt werden. Als Katalysatoren wurden Dichloro[1,3-bis(2-methylphenyl)-2-imidazolidinyliden](2-isopropoxyphenylmethyl)-ruthenium(II) (**91**), (1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden)-dichloro(*o*-isopropoxyphenylmethyl)ruthenium (Hoveyda-Grubbs-Katalysator der zweiten Generation) (**92**), Dichloro[1,3-bis(2-methylphenyl)-2-imidazolidinyliden]-(benzyliden)-tricyclohexylphosphinruthenium(II) (**93**), und [1,3-Bis-(mesityl)-2-imidazolidinyliden]-[2-[[4-methylphenyl]-imino]-methyl]-4-nitrophenolyl]-[3-phenyl-1H-inden-1-yliden]rutheniumchlorid (**94**) eingesetzt (**Schema 4.2.20**). Bei allen Katalysatoren handelt es sich um Ruthenium-Carben-Komplexe. Katalysator **92** ist der Hoveyda-Grubbs-Katalysator der zweiten Generation, bei dem im Gegensatz zu dem Grubbs-Katalysator der zweiten Generation, ein Tricyclohexylphosphin-Ligand durch einen Sauerstoffliganden ausgetauscht wurde. Bei Katalysator **91** und **93** handelt es sich um Analoga des Grubbs-Katalysators bzw. des Hoveyda-Grubbs-Katalysators der zweiten Generation. Der Unterschied besteht lediglich darin, dass die Aryl-Liganden am Imidazolidin nur noch eine statt 3 Methylgruppen tragen und dadurch räumlich weniger anspruchsvoll sind. Dahingegen ist Katalysator **94**, der einen Inden-Liganden trägt, der sterisch anspruchsvollste der verwendeten Katalysatoren.



Schema 4.2.20: Weitere verwendete Metathesekatalysatoren.

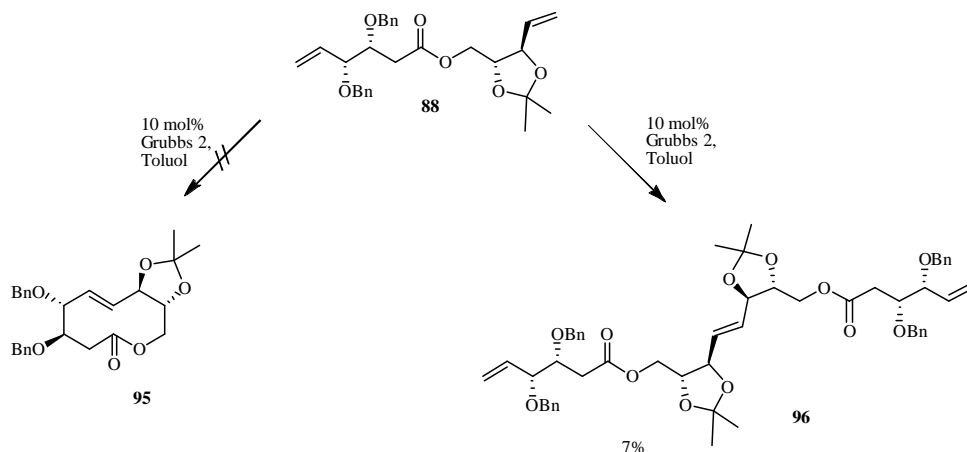
Die Metathese-Experimente mit diesen Katalysatoren wurden mit einer Eduktkonzentration von 0.005 mol/L in absolutem entgastem Toluol bei 90 Watt und bei 150 Watt durchgeführt. Die Temperatur bei diesen Reaktionen betrug 110 °C und die Reaktionszeit 60 Minuten. Unter diesen Reaktionsbedingungen war weder in den Reaktionen mit Ester **86** noch mit Ester **87** ein Reaktionsumsatz zu beobachten.

4.2.6.2 Metathese-Studien an dem Ester **88**

Die Ester **86** und **87** sind bis auf die Konfiguration des Kohlenstoffs, der die Pentylseitenkette trägt, identisch. Dennoch reagiert nur Ester **86** in der Ringschlussmetathese, was nahelegt, dass die Konfiguration des pentylsubstituierten Kohlenstoffs eine Rolle bei der Anlagerung des Katalysators an das Olefin spielt. Um heraus zu finden, welchen Einfluss die Pentylseitenkette des Esters auf die Reaktion hat, sollten nun Experimente zur Ringschlussmetathese an dem an diesem Kohlenstoff nicht substituierten Ester **88** durchgeführt werden.

Für die Ringschlussmetathese wurde Ester **88** in Toluol gelöst ($c = 0.005$ mol/L), mit 10 mol-% Grubbs-Katalysator der zweiten Generation versetzt und auf 110 °C erhitzt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und bereits nach einer Stunde konnte beobachtet werden, dass sich ein Produkt bildete. Nach sechs Stunden wurde die Reaktion bei

unvollständigem Umsatz abgebrochen und das gebildete Produkt durch Chromatographie an Kieselgel von dem Edukt abgetrennt. Nach NMR-spektroskopischer Untersuchung musste jedoch festgestellt werden, dass es sich bei dem isolierten Produkt nicht um den gewünschten Makrozyklus **95**, sondern um das Dimer **96** handelt.



Schema 4.2.21: Kreuzmetathese zum Dimer **96**.

Es wurde nur jenes Dimer **96** isoliert, bei welchem die Olefin-Gruppierungen, die benachbart zur Isopropylidengruppe liegen, miteinander reagiert hatten. Ein gemischtes Dimer oder ein Dimer aus der Reaktion der Olefine, die benachbart zu den Benzylethern positioniert sind, konnte nicht gefunden werden. Das lässt darauf schließen, dass das der Isopropylidengruppe benachbarte Olefin reaktiver ist. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass dieser Teil des Esters geordneter vorliegt und somit leichter in die [2+2]-Cycloaddition, die den ersten Schritt des Ringschlussmetathese darstellt (**Abschnitt 4.1.6**), eingehen kann.

Daraus wurde geschlossen, dass die Konzentration des Esters C zu hoch war und die Reaktion wurde mit einer Konzentration von 0.001 mol/L wiederholt. Bei dieser Konzentration war aber auch nach einer Reaktionszeit von 20 Stunden kein Umsatz zu beobachten.

4.2.7 Synthese des orthogonal-stabil geschützten Alkoholbausteins **106**

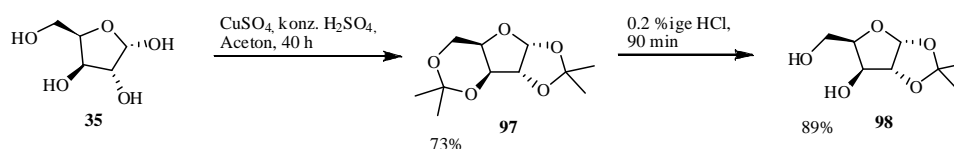
Da sich die Isopropyliden-Schutzgruppe des Alkoholbausteins für die Ringschluss-metathese als ungeeignet erwiesen hatte, sollte nun ein anderes Schutzgruppenmuster verwendet werden. Es sollten für die beiden Hydroxylgruppen orthogonal-stabile Schutz-gruppen gewählt

werden, um nach erfolgter Ringschlussmetathese die Hydroxylgruppe an C-8 selektiv deblockieren und verestern zu können.

4.2.7.1 Synthese von 3-*O*-Benzyl-1,2-*O*-isopropyliden- α -D-xylofuranose

Zunächst wurde (-)-1,2-*O*-Isopropyliden- α -D-xylofuranose (**97**) nach einer Vorschrift von White und Jeffrey⁹¹ aus (+)-Xylose (**35**) hergestellt, um dieses anschließend durch Schutzgruppenmanipulation in 3-*O*-Benzyl-1,2-*O*-isopropyliden- α -D-xylofuranose (**101**) zu überführen.⁹²

Um die Hydroxylfunktionen zu blockieren, wurde (+)-Xylose (**35**) zunächst in Aceton gelöst und mit Kupfersulfat sowie konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 40-stündiger Reaktionszeit und Destillation im Hochvakuum konnte **97** als farbloses Öl erhalten werden. Die anschließende selektive Abspaltung der 3,5-Isopropylidengruppierung erfolgte mit 0.2%iger Salzsäure-Lösung bei Raumtemperatur und lieferte (-)-1,2-*O*-Isopropyliden- α -D-xylofuranose (**98**) in einer Ausbeute von 89% (Schema 4.2.22).

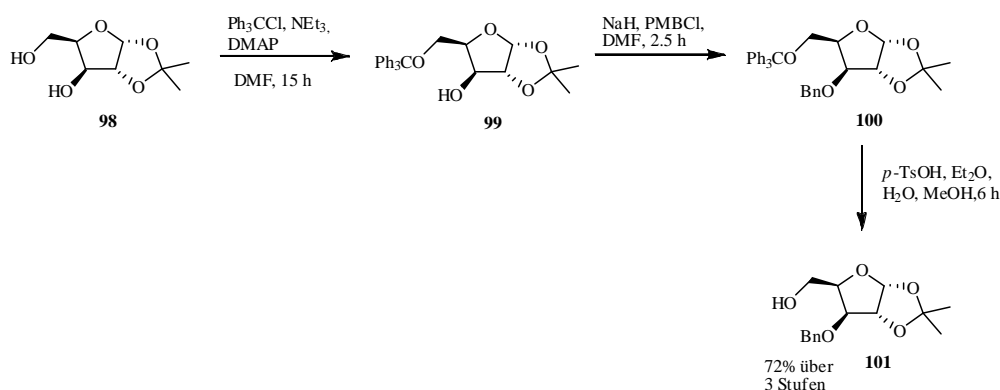


Schema 4.2.22: Darstellung von (-)-1,2-*O*-Isopropyliden- α -D-xylofuranose.

Daraufhin wurde **98** mit Triphenylmethylchlorid, zur selektiven Blockierung der primären Hydroxylgruppe umgesetzt. Anschließend wurde die verbliebene freie Hydroxylfunktion mit Benzylbromid in einen Benzylether überführt. Die Spaltung des Triphenylmethylethers erfolgte mit 0.4 Äquivalen *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol/Diethylether/Wasser 25:10:14. Nach flashchromatographischer Reinigung konnte 3-*O*-Benzyl-1,2-*O*-isopropyliden- α -D-xylofuranose (**101**) in einer Gesamtausbeute von 72% über 3 Stufen erhalten werden (Schema 4.2.23).

⁹¹ J. D. White, S. C. Jeffrey, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2600.

⁹² L. A. Paquette, L. Barriault, D. Pissarnitski, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *4*, 619-631.



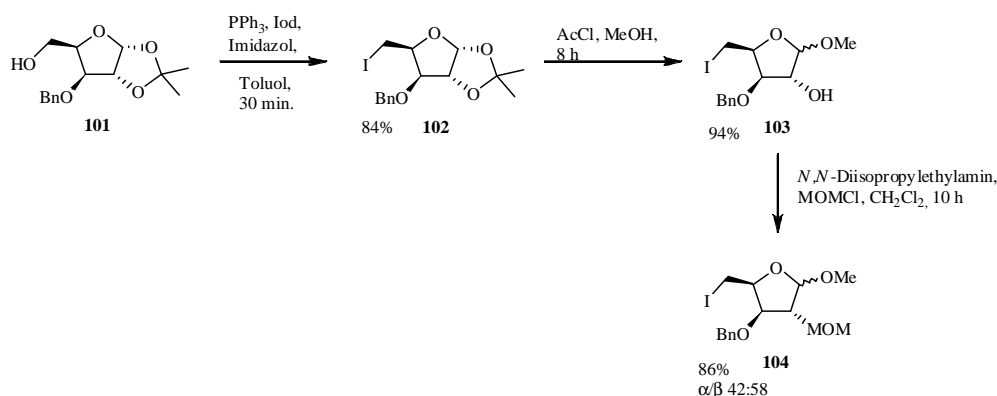
Schema 4.2.23: Darstellung von 3-O-Benzyl-1,2-O-isopropyliden- α -D-xylofuranose.

4.2.7.2 Synthese von (3*S*,4*S*)-3-Benzyl-4-methyloxymethyl-dec-1-en-5-ol

Um den orthogonal geschützten Alkoholbaustein **106** zu erhalten, war es nötig, die freie primäre Hydroxylfunktion durch Iod zu ersetzen, daraufhin die Isopropyliden-schutzgruppe zu spalten um das Methyl-Xylosid zu gewinnen. Anschließend sollte die verbliebene freie 2-Hydroxylgruppe in einen Monomethoxymethylether überführt werden, um durch eine zinkvermittelte Ringöffnung den Aldehyd **105** zu erhalten. In einer darauf folgenden Grignard-Reaktion sollte die Pentylseitenkette eingeführt werden.

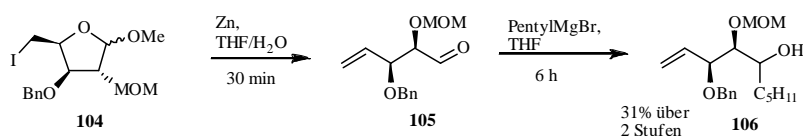
Im ersten Schritt wurde das Xylose-Derivat **101** mit Triphenylphosphin, Imidazol und Iod, nach einer Vorschrift von Garegg und Samuelsson⁹³ in die entsprechende 5-Iod-Verbindung **102** überführt. Durch die Reaktion mit Acetylchlorid in Methanol konnte die Isopropylidengruppe abgespalten und das Methyl-Xylosid **103** dargestellt werden. Um die freie Hydroxylgruppe an C-2 zu blockieren, wurde der Monomethoxymethylether gewählt, da sich dieser in der Gegenwart von Benzylethern spalten lässt, was für die Einführung der Seitenkette nach erfolgter Ringschlussmetathese notwendig ist. Die Reaktion wurde in Dichlormethan unter Verwendung der Hünig-Base, *N,N*-Diisopropylethylamin, durchgeführt und lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 86% und einem α/β -Verhältnis von 42:58, welches durch Gaschromatographie bestimmt wurde (**Schema 4.2.24**).

⁹³ P. J. Garegg, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1980**, 2866-2869.



Schema 4.2.24: Synthese der Xylofuranose **104**.

Für die Darstellung des Aldehyds **105** wurde die zinkvermittelte Ringöffnung von halogenierten Kohlenhydraten nach Bernet und Vasella durchgeführt.⁹⁴ Hierfür wurde zunächst Zinkstaub durch eine 2%-ige Kupfersulfat-Lösung aktiviert und zu diesem eine Lösung aus **104** in Tetrahydrofuran/Wasser 4:1 gegeben. Nach zweistündiger Reaktionszeit bei 50 °C und Aufarbeitung des Aldehyds **105**, wurde dieser ohne weitere Reinigung in die folgende Grignard-Reaktion mit Pentylmagnesiumbromid eingesetzt. Auf diese Weise wurde der Alkoholbaustein **106** erhalten.



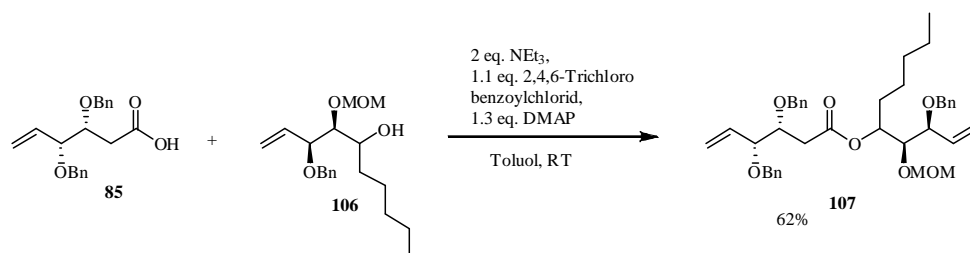
Schema 4.2.25: Darstellung des Alkoholbausteins **106**.

Dieser konnte lediglich in einer Ausbeute von 31%, über 2 Stufen, isoliert werden (**Schema 4.2.25**). Die geringe Ausbeute ist darauf zurückzuführen, dass der Monomethoxymethylether unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht ausreichend stabil ist. Bei der flashchromatographischen Reinigung fielen in hohem Maße Zersetzungsprodukte des Moleküls an. Außerdem wäre zu erwarten gewesen, dass bei dieser Reaktion beide Diastereomere entstehen. Tatsächlich konnte aber nur ein Diastereomer isoliert werden. Die Bestimmung der Konfiguration am pentylsubstituierten Kohlenstoff war durch NMR-spektroskopische Untersuchungen nicht zu erreichen.

⁹⁴ B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1990-2016, B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2400-2410.

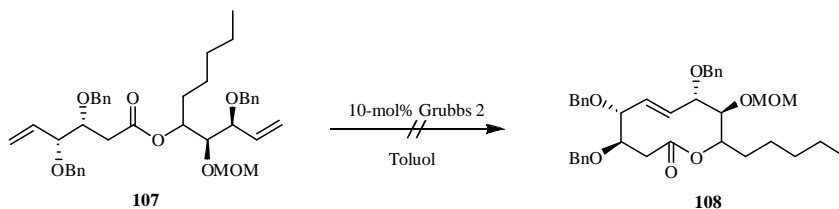
4.2.8 Versuche zur Metathese an dem orthogonal-stabil geschützten Ester **107**

Um den durch Benzyl- und Monomethoxymethylether blockierten Ester **107** zu erhalten, wurde der Alkoholbaustein **106** mit (3*R*,4*R*)-3,4-Dibenzyloxy-5-hexen-1-ol (**85**) unter Yamaguchi-Bedingungen verestert. Nach flashchromatographischer Reinigung wurde der Ester **107** in einer Ausbeute von 62% als farbloses Öl erhalten (**Schema 4.2.26**).



Schema 4.2.26: Synthese des orthogonal-stabil geschützten Esters **107**.

Im Anschluss wurde versucht, eine Ringschlussmetathese an diesem Molekül durchzuführen. Hierfür wurde der Ester **107** zunächst unter Argonatmosphäre in Toluol gelöst und mit 10 mol% Grubbs-Katalysator der zweiten Generation versetzt.



Schema 4.2.27: Geplante Ringschlussmetathese.

Nach 15-stündigem Rühren bei 110 °C war durch dünnschichtchromatographische Kontrolle kein Umsatz zu beobachten. Aus diesem Grund wurden der Reaktionslösung nochmals 5 mol% Katalysator zugefügt und die Mischung nochmals zehn Stunden bei 110 °C gerührt.

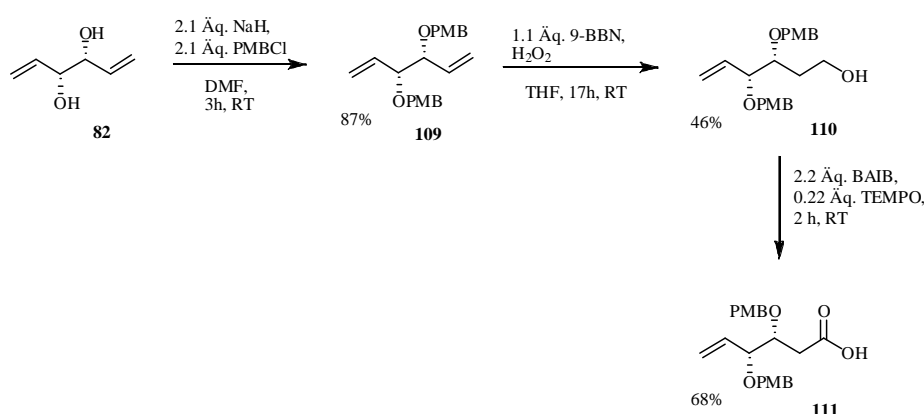
Auch unter diesen Bedingungen war es nicht möglich, das Lacton **108** darzustellen (**Schema 4.2.27**). Ein Grund dafür könnte sein, dass die Pentylseitenkette die Konfiguration besitzt, welche die Bildung des Katalysator-Olefin-Komplexes unterbindet (**Abschnitt 4.2.6.1**). Eine weitere mögliche Erklärung ist, dass die Olefine zu elektronenarm und damit zu unreaktiv sind, um eine Ringschlussmetathese einzugehen.

4.2.9 Schutzgruppenmanipulation an den Bausteinen für die Ringschlussmetathese

Um die Elektronendichte der Olefine des in die Ringschlussmetathese eingebundenen, Esters zu erhöhen, sollten die Benzylether durch *p*-Methoxybenzylether ersetzt werden. Des Weiteren hatte sich der Monomethoxymethylether zur Blockierung einer der Hydroxylfunktionen des Alkoholbausteins für die gewählten Reaktionsbedingungen als ungeeignet erwiesen, weshalb dieser gegen einen Silylether ausgetauscht werden sollte.

4.2.9.1 Synthese von (3*R*,4*R*)-3,4-Dibenzyloxy-5-hexensäure

Für diese Synthese wurde analog der Darstellung von **85** verfahren. Ausgehend von (3*R*,4*S*)-3,4-Dihydroxy-1,5-hexadien (**82**) wurden die Hydroxylgruppen zunächst durch eine Williamson-Synthese in *p*-Methoxybenzylether überführt, wobei das Diolefin **109** nach Reinigung an Kieselgel in einer Ausbeute von 87% erhalten werden konnte.



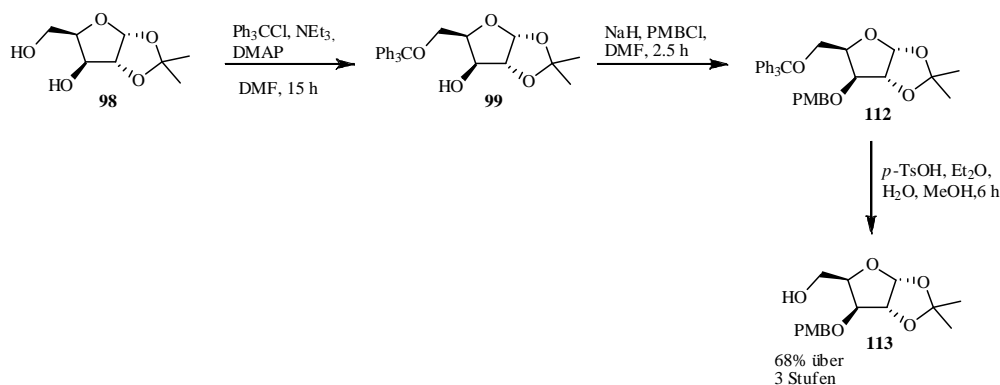
Schema 4.2.28: Darstellung des Säurebausteins **111**.

Durch eine anschließende Hydroborierung mit 9-BBN, gefolgt von einer Oxidation mit TEMPO unter Verwendung von BAIB konnte der Säurebaustein **111** als farbloses Öl erhalten werden (**Schema 4.2.28**).

4.2.9.2 Synthese der Alkoholbausteine **118** + **119**

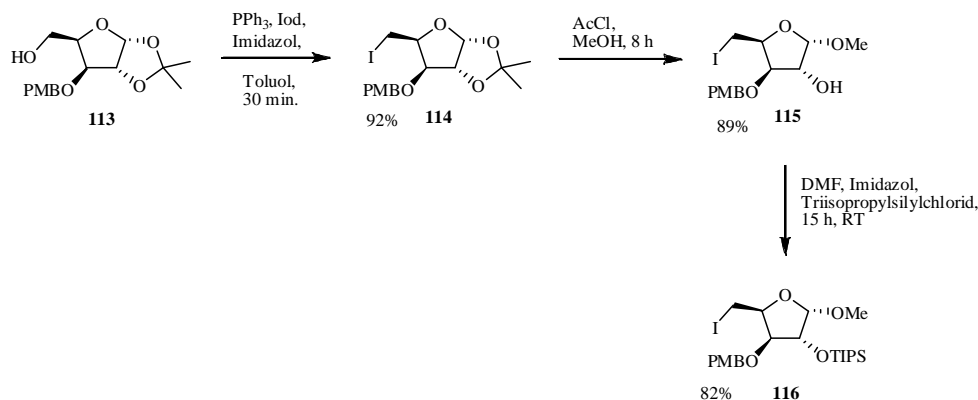
Die Synthese der Alkoholbausteine **118** und **119** begann mit der Blockierung der primären Hydroxylfunktion von **98** durch einen Triphenylmethylether. Im Anschluss wurde nach

Deprotonierung mit Natriumhydrid und Reaktion mit *p*-Methoxybenzylchlorid in Gegenwart von Tetra-*n*-butylammoniumiodid die Xylofuranose **112** dargestellt. Nach Deblockierung der primären Hydroxylgruppe konnte die Xylofuranose **113** durch flashchromatographische Reinigung in einer Ausbeute von 68% über 3 Stufen erhalten werden (**Schema 4.2.29**).



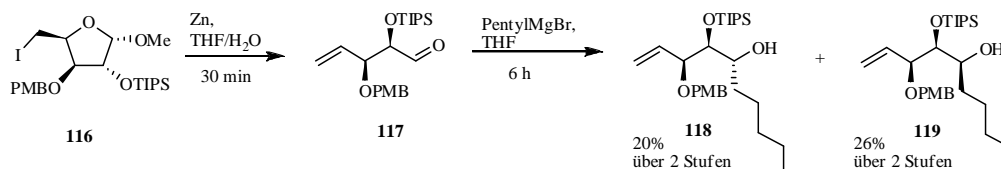
Schema 4.2.29: Darstellung der Xylofuranose **113**.

Nach der Einführung von Iod an C-5 mit Imidazol, Triphenylphosphin und Iod in Toluol wurde **114** in Methanol mit Acetylchlorid zur Xylofuranose **115** umgesetzt. Für das Methyl-Xylosid wurde ein α/β -Verhältnis von 44:56 durch Gaschromatographie ermittelt. Um die verbliebene freie Hydroxylfunktion von **115** zu blockieren, wurde Triisopropylsilylchlorid gewählt, da der entstehende Ether unter den Bedingungen der Folgereaktionen stabil sein sollte. Für die Überführung in den Triisopropylsilylether wurde **115** in *N,N*-Dimethylformamid gelöst und Imidazol sowie Triisopropylsilylchlorid hinzugefügt. Nach 15-stündiger Reaktionszeit bei Raumtemperatur und Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel konnte die Xylose **116** in einer Ausbeute von 82% erhalten werden (**Schema 4.2.30**).



Schema 4.2.30: Synthese der Xylofuranose **116**.

Durch anschließende zinkvermittelte Ringöffnung, gefolgt von einer Grignard-Reaktion mit Pentylmagnesiumbromid konnten die Alkoholbausteine **118** und **119** nach flashchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 20% und 26% isoliert werden (**Schema 4.2.31**).



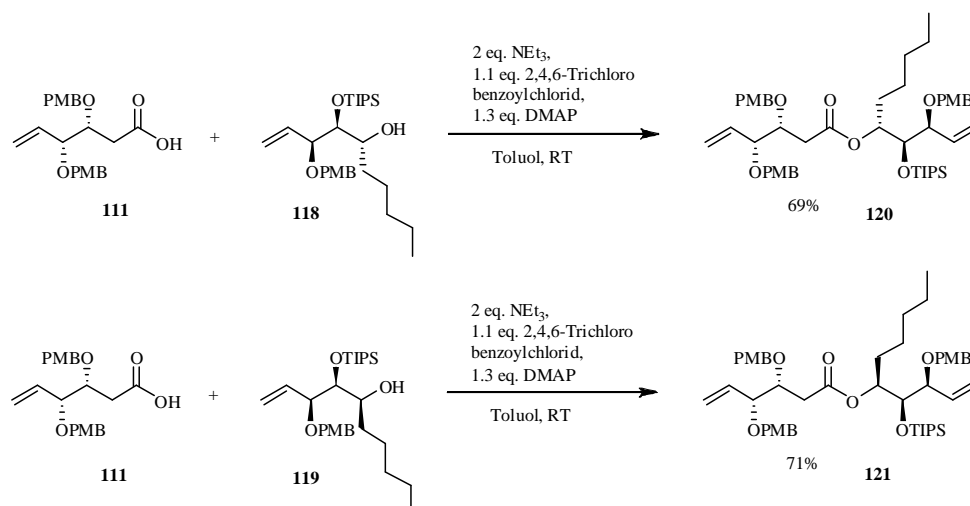
Schema 4.2.31: Zinkvermittelte Ringöffnung mit anschließender Pentyleinführung.

Der Grund für die niedrigen Ausbeuten ist, dass das Diastereomergemisch schlecht zu trennen ist. Es wurde eine Mischfraktion von 38% aus den beiden Diastereomeren erhalten, welche sich auch mittels präparative HPLC nicht trennen ließ.

4.2.10 Experimente zur Ringschlussmetathese

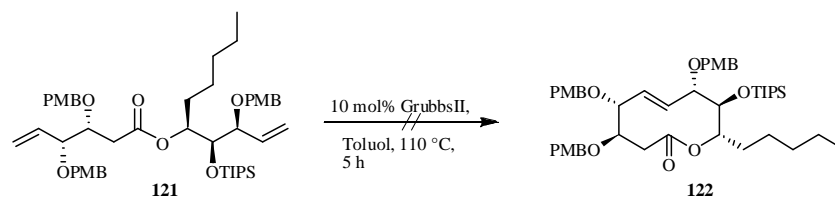
Im Folgenden sollten nun die Alkoholbausteine **118** und **119** mit dem Säurebaustein unter Yamaguchi-Bedingungen verestert werden, um an diesen Estern die Ringschlussmetathese durchzuführen.

Für die Veresterungen nach Yamaguchi wurde nach dem in Abschnitt 4.2.5, beschriebenen Reaktionsprotokoll verfahren. Nach flashchromatographischer Reinigung konnten die Ester **120** und **121** in guten Ausbeuten erhalten werden (**Schema 4.2.32**).



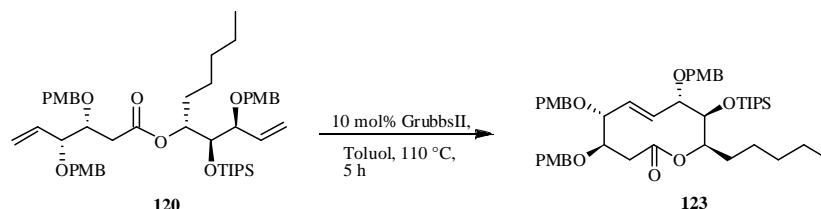
Schema 4.2.32: Darstellung der orthogonal blockierten Ester **120** und **121**.

Im nächsten Schritt wurde zunächst der Ester **121** in Toluol gelöst, wobei hier wieder eine Konzentration von 0.005 mol/L gewählt wurde. Zu dieser Lösung wurden 10-mol% Grubbs-Katalysator der zweiten Generation gegeben und die Lösung auf 110 °C erhitzt. Nach zehn Stunden wurden nochmals 5-mol% Katalysator zugegeben, da kein Umsatz zu beobachten war. Die Reaktion wurde weiterhin dünnschichtchromatographisch verfolgt. Jedoch war auch nach weiteren zehn Stunden keine Produktbildung zu erkennen (**Schema 4.2.33**).



Schema 4.2.33: Versuchte Darstellung des Lactons **121** durch Ringschlussmetathese.

Das Ringschlussmetathese-Experiment unter Verwendung von Ester **120** wurde ebenfalls in Toluol, mit einer Eduktkonzentration von 0.005 mol/L und 10 mol% Grubbs-Katalysator der zweiten Generation durchgeführt. Nach fünfständiger Reaktionszeit bei 110 °C konnte das Lacton **123** in einer Ausbeute von 9% erhalten werden (**Schema 4.2.34**). Die geringe Ausbeute ist darauf zurückzuführen, dass sich nur ein geringer Teil des Esters **120** umgesetzt hatte, dieser konnte jedoch zurückgewonnen werden.



Schema 4.2.34: Synthese des Lactons **123**.

Die Protonen H-5 und H-6 weisen eine Kopplungskonstante $^3J = 16.1$ Hz auf, woraus geschlossen werden konnte, dass die Doppelbindung des Makrolactons wie beim Naturstoff *trans*-konfiguriert ist.

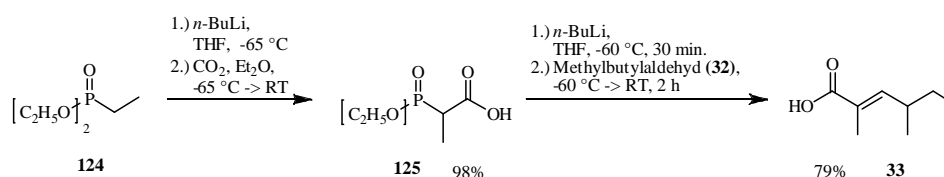
Anhand der Ergebnisse der Experimente zur Ringschlussmetathese aus den Abschnitten 4.2.6.1, 4.2.6.2 und 4.2.10 kann gefolgert werden, dass die Konfiguration der Pentylseitenkette einen erheblichen Einfluss auf die Ringschlussmetathese ausübt. Da der Ringschluss jeweils mit nur einem Diastereomer erfolgt, ist es naheliegend, dass die Konfiguration der Pentylseitenkette ausschlaggebend für die räumliche Anordnung des Esters

ist und damit ebenfalls für die Fähigkeit, mit dem Katalysator unter Ausbildung des Makrozyklus zu reagieren.

4.2.11 Synthese der Seitenkette und Versuche zu deren Einführung an C-8

Den abschließenden Schritt der Synthese stellt die Einführung der Seitenkette an C-8 der (*E*)-2,4-Dimethyl-2-hexensäure (**33**) dar. Die Säure **33** sollte durch eine Horner-Reaktion aus 2-(Diethoxyphosphoryl)-propansäure (**125**) und Methylbutylaldehyd **32** synthetisiert werden.

Im ersten Schritt wurde die für die Horner-Reaktion benötigte Carbonsäure **125** nach einer Vorschrift von Coutrot und Ghribi⁹⁵ hergestellt. Dazu wurde unter Argonatmosphäre langsam Ethylphosphonsäurediethylester (**124**) bei -65 °C zu einer Lösung aus *n*-Butyllithium in Diethylether und Toluol gegeben und 30 Minuten gerührt. Das entstandene Lithiumsalz wurde anschließend auf eine ges. Trockeneis/Diethylether-Lösung gegeben, wodurch sich die Carbonsäure **125** bildete, welche nach wässriger Aufarbeitung ohne weitere Reinigung in die nachfolgende Horner-Reaktion eingesetzt wurde. Hierzu wurde 2-(Diethylphosphoryl)-propansäure (**125**) langsam zu einer auf -60 °C gekühlten Lösung aus *n*-Butyllithium gegeben, wodurch sich ein Carbanion bildete, welches mit dem zugegebenen Methylbutylaldehyd **32** zur gewünschten Carbonsäure **33** reagierte. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel konnte (*E*)-2,4-Dimethyl-2-hexensäure (**33**) in einer Ausbeute von 79% als farbloses Öl erhalten werden (Schema 4.2.35).

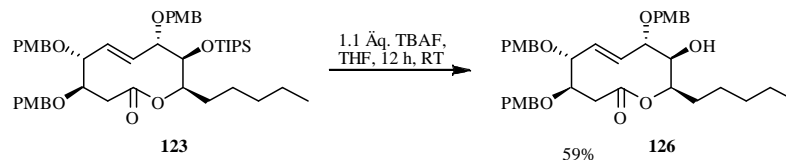


Schema 4.2.35: Darstellung von (*E*)-2,4-Dimethyl-2-hexensäure (**33**).

Im folgenden Schritt wurde zunächst versucht den Triisopropylsilylether in **123** mittels Pyridin-HF zu spalten, was jedoch nicht glückte. Ein Grund dafür könnte in der sterischen Hinderung durch die benachbarten Substituenten liegen. Die Spaltung konnte jedoch durch Verwendung von Tetra-*n*-butylammoniumfluorid durchgeführt werden. Dafür wurde das

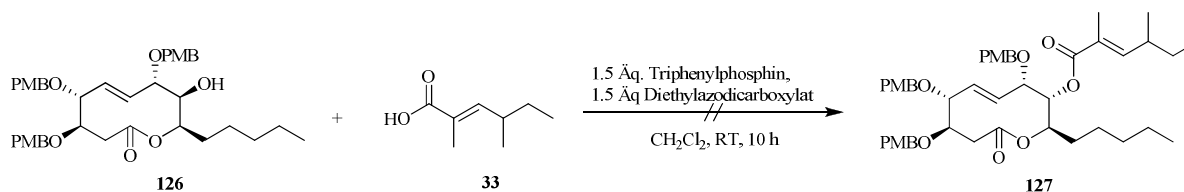
⁹⁵ P. Coutrot, A. Ghribi, *Synthesis* **1986**, 9, 661-664.

Lacton **123** in absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid versetzt. Nach zwölfstündiger Reaktionszeit und anschließender Reinigung durch präparative HPLC konnte das Lacton **126** in einer Ausbeute von 59% erhalten werden (**Schema 4.2.36**).



Schema 4.2.36: Darstellung des Lactons **126**.

Anschließend sollte die Seitenkette an C-8 des Lactons **126** eingeführt werden. Im Hinblick auf die relative Konfiguration des Naturstoffs ist es nötig, die Konfiguration an C-8 umzukehren. Aus diesem Grund wurde versucht, das Lacton **126** unter Mitsunobu-Bedingungen mit (*E*)-2,4-Dimethyl-2-hexensäure (**33**) zur Reaktion zu bringen, da sich unter diesen Bedingungen die Konfiguration des Kohlenstoffatoms umkehren lassen sollte. Es fand jedoch unter den gewählten Bedingungen keine Reaktion statt.

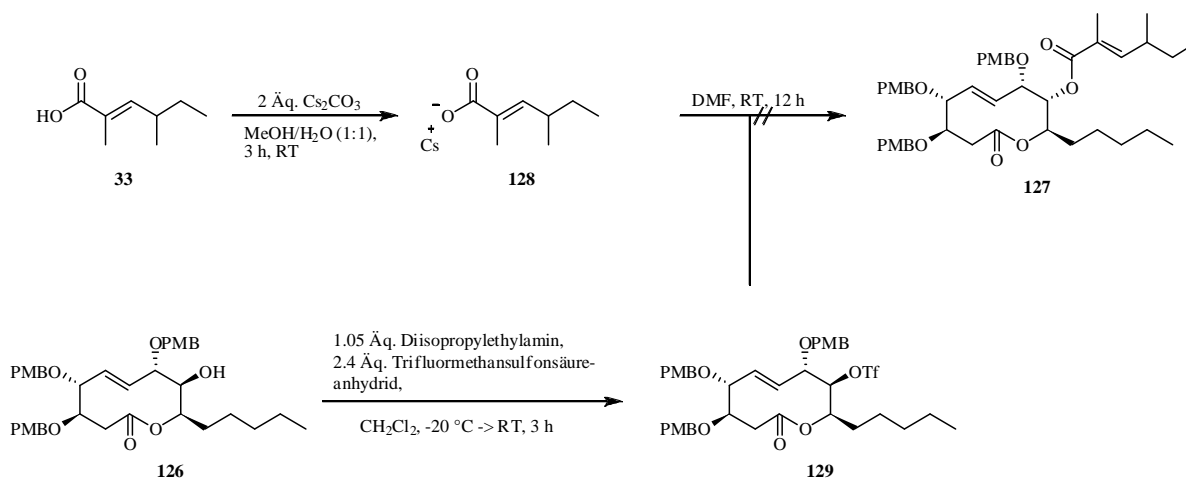


Schema 4.2.37: Versuch zur Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen.

Vermutlich sind sterische Gründe für das Ausbleiben der Reaktion verantwortlich. Daher wurde im folgenden Versuch das Lacton **126** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in das entsprechende Triflat **127** überführt, um die Austrittstendenz des Substituenten an C-8 in einer S_N2 -Reaktion zu erhöhen.

Des Weiteren sollte die Nucleophilie des einzuführenden (*E*)-2,4-Dimethyl-2-hexensäure-Anions (**33**) erhöht werden. Dazu wurde durch die Umsetzung von **33** mit Cäsiumcarbonat in einem Wasser-Methanol Gemisch das Cäsiumsalz **128** gebildet. In der folgenden S_N2 -Reaktion des Cäsiumsalzes **128** mit dem Triflat **129** sollte der Ester **127** unter Inversion der Konfiguration an C-8 gebildet werden. Hierzu wurden die Reaktionspartner **128** und **129** in Dimethylformamid gelöst und zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Auch diese Reaktion führte nicht zu dem gewünschten Zielmolekül **127** (Schema 4.2.38).



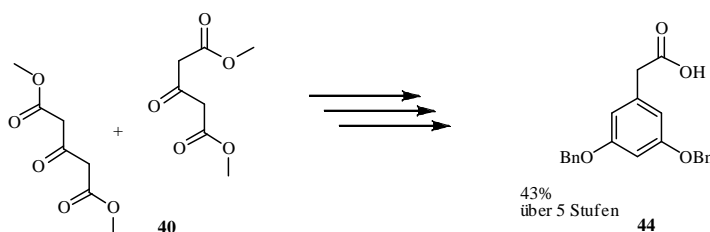
Schema 4.2.38: Versuch zur Darstellung des Lactons **127**.

Möglich ist, dass das Triflat **129** wegen sterischer Hinderung in S_N2-Weise nicht reaktiv ist, so dass es bereits bei der Zugabe des Cäsiumsalzes **128** zu Eliminierungsreaktionen kommt.

5 ZUSAMMENFASSUNG

5.1 Synthese des dreizehngliedrigen (S)-(-)-Curvularin-Analogons

Ein Ziel dieser Arbeit war die Synthese des dreizehngliedrigen (S)-(-)-Curvularin-Analogons **26**. Das Arylessigsäurefragment **44**, welches einen wichtigen Baustein für die Synthese des dreizehngliedrigen Makrolactons **26** darstellt, konnte aus Aceton-dicarbonyldimethylester (**40**) in fünf Stufen in einer Ausbeute von 43 % erhalten werden (**Schema 5.11**).

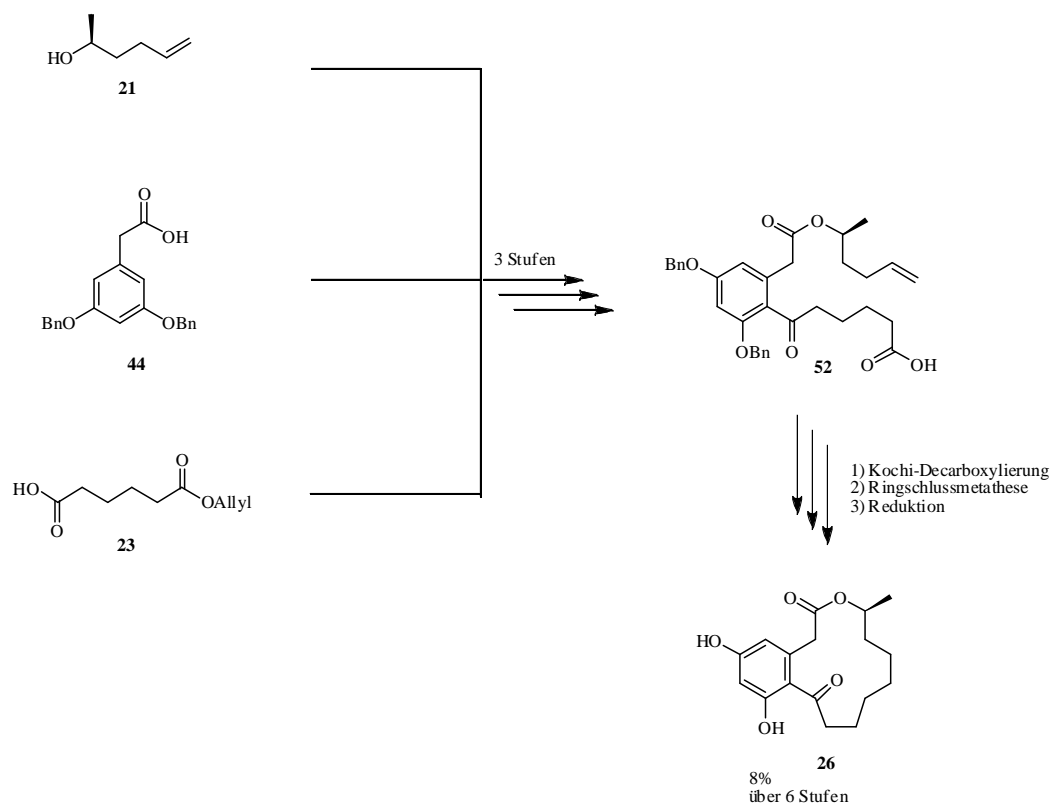


Schema 5.1.1: Synthese des Arylessigsäurefragments.

Die zwei weiteren Bausteine, welche für die Synthese des Analogons **26** benötigt wurden, waren (S)-Hex-5-en-2-ol (**21**) und Adipinsäuremonoallylester (**23**).

Die Darstellung des ungesättigten Alkohols **21** gelangt in einer von Kupfer(I)iodid katalysierten Epoxidöffnung von (S)-Propenoxid (**45**) mit Vinylmagnesiumbromid. Der Allylester wurde aus Adipinsäure (**46**) durch Umsetzung mit Acetanhydrid und Allylalkohol erhalten.

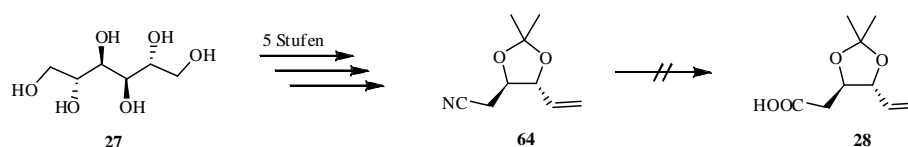
Ausgehend von diesen drei Bausteinen konnte (8S)-1,3-Dihydroxy-8-methyl-9,10,11,12,13,14-hexahydro-5H,8H-7-oxabenzocyclotridecen-5-15-dion (**26**) in sechs Stufen in einer Gesamtausbeute von 8% gewonnen werden (**Schema 5.1.2**).



Schema 5.1.2: Darstellung des Analogons **26**.

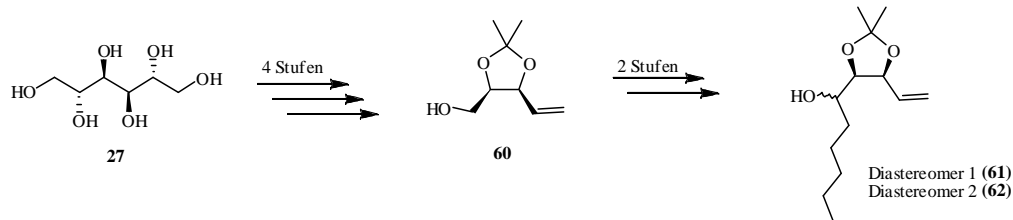
5.2 Phomol

Das zweite Ziel dieser Arbeit war die Totalsynthese von Phomol. Die zunächst eingeschlagene Syntheseroute (vgl. **Schema 3.2.1**) führte nicht zu dem gewünschten Naturstoff. Das Nitril **64** konnte aus D-Mannitol über den *O*-isopropylidengeschützten Glycerinaldehyd in einer Ausbeute von 12% über fünf Stufen hergestellt werden. Jedoch war seine Hydrolyse zur Carbonsäure **28** trotz Variation der Bedingungen nicht möglich (**Schema 5.2.1**).



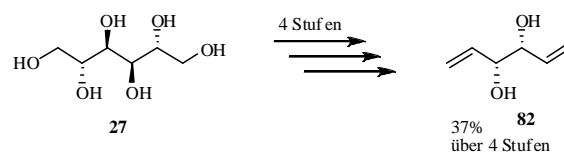
Schema 5.2.1: Geplante Darstellung der Carbonsäure **28** aus D-Mannitol.

Die zur Veresterung mit der Carbonsäure vorgesehenen isopropylidengeschützten Alkoholbausteine **61** und **62** wurden ebenfalls aus D-Mannitol **27** in sechs Stufen synthetisiert (**Schema 5.2.2**).



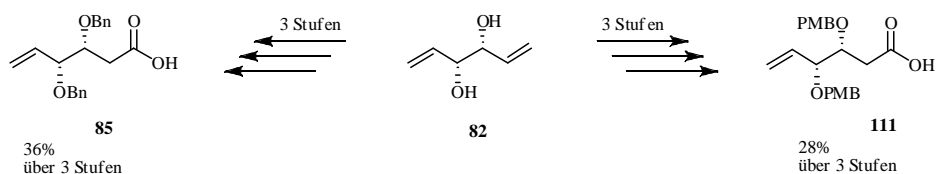
Schema 5.2.2: Darstellung der Alkoholbausteine **61** und **62**.

Nachdem die Synthese des Säurebausteins auf dem ersten Weg nicht glückte, wurde wiederum aus D-Mannitol in vier Stufen (*3R,4R*)-3,4-Dihydroxy-1,5-hexadien (**82**) hergestellt und in einer Ausbeute von 37% isoliert (**Schema 5.2.3**).



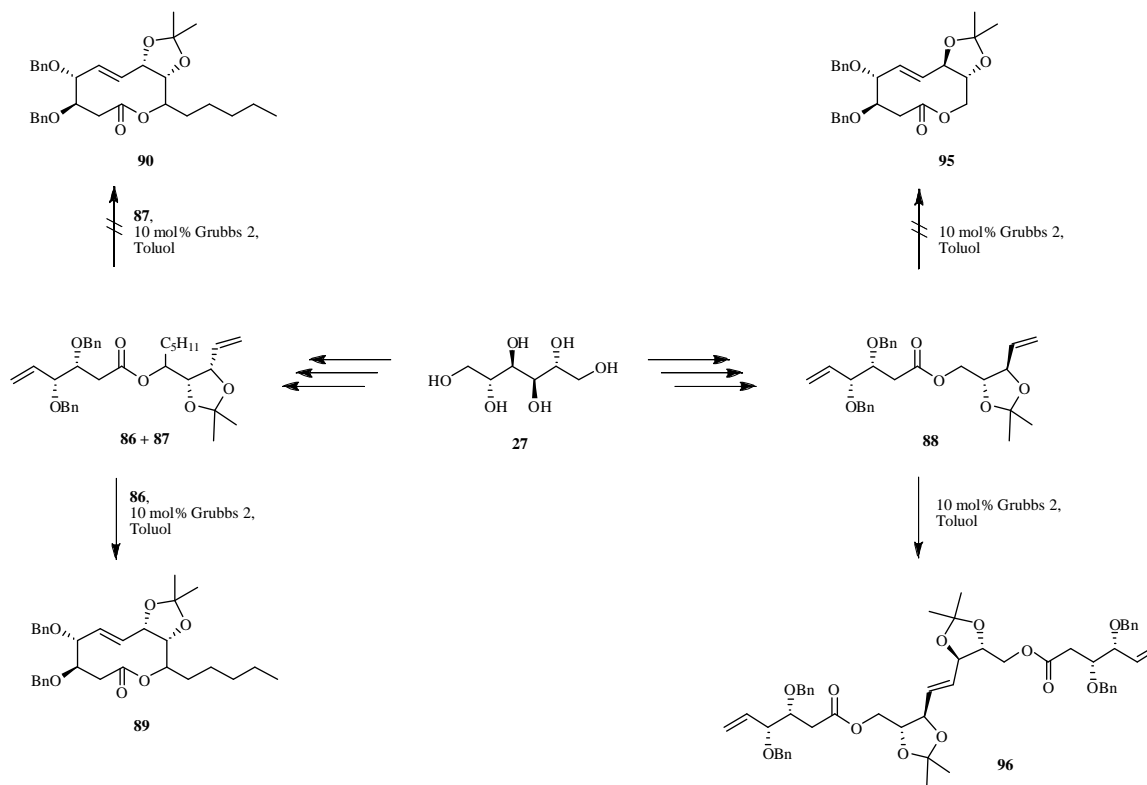
Schema 5.2.3: Synthese des benzylgeschützten Säurebausteins **85**.

Aus diesem Diol **82** ließen sich die alternativ geschützten Carbonsäurebausteine **85** und **111** in 3 Stufen gewinnen (**Schema 5.2.4**).



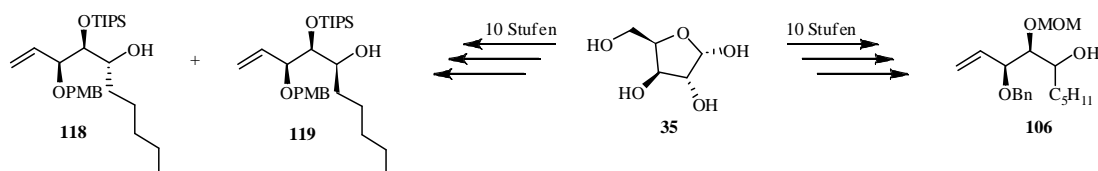
Schema 5.2.4: Darstellung der Säurebausteine **85** und **111**.

Nach Kondensation der Säure **85** mit den Alkoholen **61/62** bzw. **58** wurden die so erhaltenen Ester **86**, **87** und **88** der Ringschlussmetathese unterworfen. Nur aus dem Ester **86** entstand das Makrolactons **89** in Spuren, welches spektroskopisch nachgewiesen werden konnten (**Schema 5.2.5**).



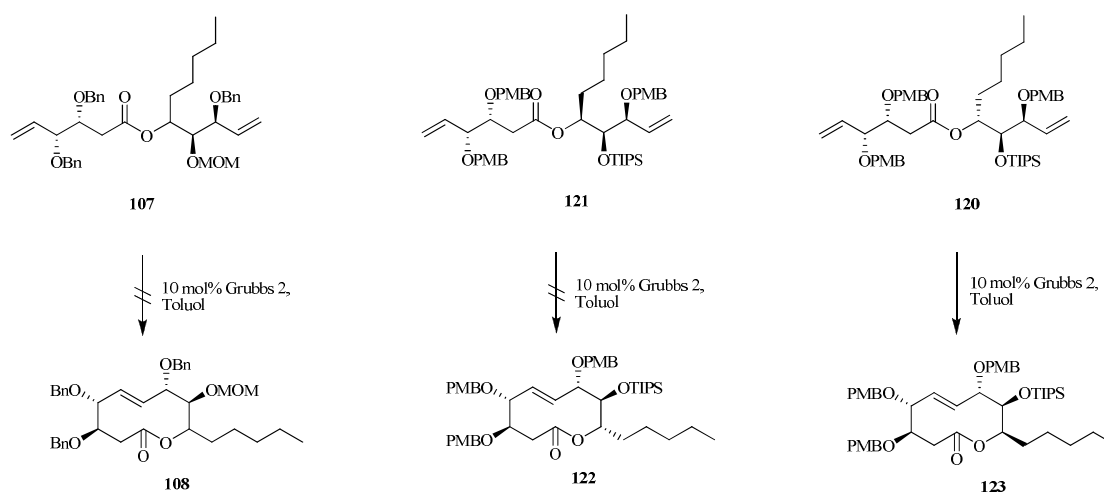
Schema 5.2.5: Experimente zur Makrolactondarstellung ausgehend von *D*-Mannitol.

Daher wurden im weiteren Verlauf orthogonal-stabil geschützte Alkoholbausteine aus (+)-Xylose in 10 Stufen dargestellt (**Schema 5.2.6**).



Schema 5.2.6: Synthese der orthogonal-stabil geschützten Säurebausteine.

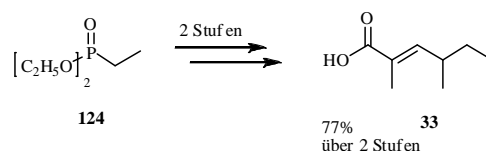
Aus diesen wurden mit den Carbonsäuren **85** und **111** die Ester **107**, **120** und **121** synthetisiert, welche im Folgenden in Studien zur Ringschlussmetathese eingesetzt wurden.



Schema 5.2.7: Versuche der Darstellung von Makrolactonen durch den Einsatz von orthogonal-stabil geschützten Alkoholbausteinen.

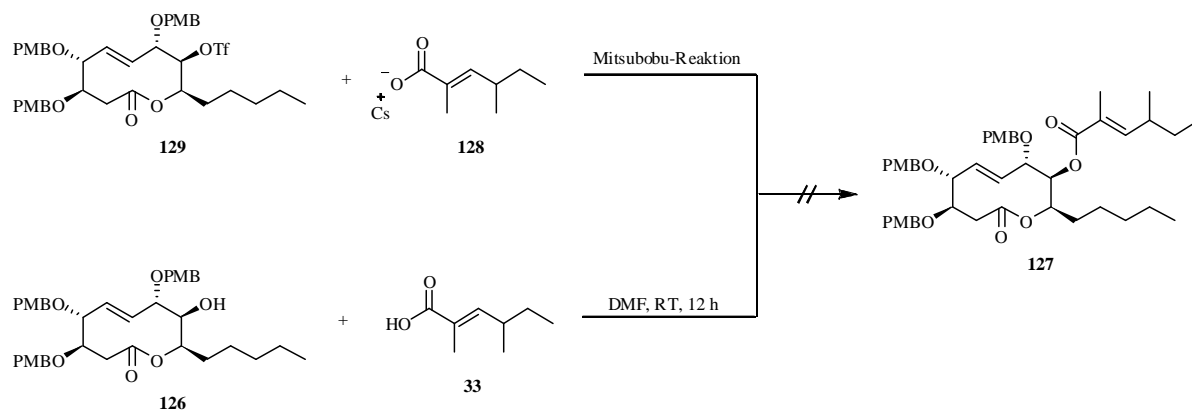
Diese Experimente zur Ringschlussmetathese ergaben, dass die Konfiguration des die Pentylseitenkette tragenden Kohlenstoffs ausschlaggebend für die Bildung des Makrozyklus ist. Lediglich der Ester **120** ließ sich in das Zehnring-Lacton **123** durch Ringschlussmetathese überführen (**Schema 5.2.7**).

Die für die Einführung der Ester-Seitenkette benötigte (*E*)-2,4-Dimethyl-2-hexensäure (**33**) wurde aus Ethylphosphonsäurediethylester (**124**) und Methylbutyraldehyd (**32**) aufgebaut und in einer Ausbeute von 77% erhalten (**Schema 5.2.8**).



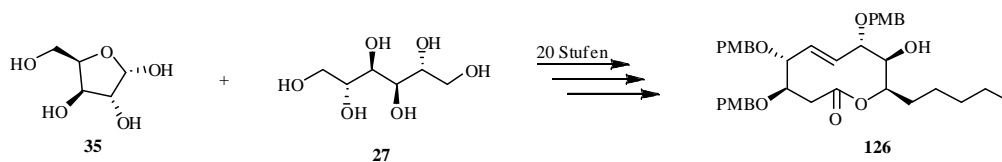
Schema 5.2.8: Synthese von (*E*)-2,4-Dimethyl-2-hexensäure.

Die Einführung der Esterseitenkette an C-8 des Lactons **126** sollte unter Inversion der Konfiguration an C-8 vollzogen werden. Die Esterbildung gelang weder unter Mitsunobu-Bedingungen, noch durch eine S_N2 -Reaktion des Cäsiumsalz **128** mit dem Triflat **129**. Dafür sind vermutlich sterische Gründe verantwortlich.



Schema 5.2.9: Versuche zur Einführung der Seitenkette an C-8.

Das Grundgerüst des Phomols **126** konnte nach diesen Ergebnissen aus D-Mannitol (**27**) und (+)-Xylose (**35**) in einer Synthese von 20 Stufen unter Einschluss einer Ringschlussmetathese als Schlüsselreaktion erhalten werden (**Schema 5.2.10**).



Schema 5.2.10: Synthese des Phomol-Grundgerüsts.

Lediglich die Einführung der Esterseitenkette unter Inversion der Konfiguration an C-8 bleibt noch zu lösen.

6 EXPERIMENTELLER TEIL

6.1 Messgeräte und allgemeine Anmerkungen zur Durchführung der organischen Synthese

Lösungsmittel:

Die Lösungsmittel wurden nach literaturbekannten Verfahren getrocknet,⁹⁶ destilliert und frisch eingesetzt. Absolutes DMF wurde von der Firma Fluka bezogen. Deuterierte Lösungsmittel wurden von der Firma Deutero gekauft.

Dünnschichtchromatographie:

Zur Dünnschichtchromatographie wurden Aluminiumfertigplatten beschichtet mit Kieselgel 60F₂₅₄ der Firma Merck, Darmstadt, eingesetzt. Die verwendeten Laufmittelgemische sind in Volumenverhältnissen (v:v) angegeben. Die Identifizierung der Produkte erfolgte durch UV-Detektion ($\lambda = 254$ nm) und mit den nachfolgenden Anfärbereagenzien:

- Lösung von 1 g Kaliumpermanganat und 5 g Natriumcarbonat in 250 ml Wasser;
- Lösung von 2.5 g Molybdätophosphorsäure und 1 g Cer-(IV)-sulfat in 6 ml konzentrierter Schwefelsäure und 94 ml Wasser.

Die Fertigplatten wurden in die jeweiligen Lösungen eingetaucht und durch Erhitzen mit einem Heißluftgebläse entwickelt.

Flash-Chromatographie:

Säulenchromatographische Reinigungen wurden nach dem Verfahren der Flash-Chromatographie durchgeführt.⁹⁷ Verwendet wurde Kieselgel für Flash-Chromatographie der Firma MP Biomedical, Eschwege (Partikelgröße 32-63 μ m). Die Laufmittelgemische sind in

⁹⁶ D. D. Perrin, L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3. Aufl., Pergamon Press, Oxford, **1988**.

⁹⁷ W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

Volumenverhältnissen (v:v) angegeben. Die verwendeten Lösungsmittel Ethylacetat und Cyclohexan wurden vor Gebrauch destilliert.

Drehwerte:

Die spezifischen Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer-Polarimeter 241 bei Wellenlängen von $\lambda = 546$ nm und $\lambda = 578$ nm bestimmt und sind auf die Natrium-D-Linie ($\lambda = 589.3$ nm) extrapoliert. Lösungsmittel, Konzentrationen (g/100 ml) und Temperaturen sind bei den einzelnen Verbindungen vermerkt.

Schmelzpunkte:

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Gerät nach Dr. Tottoli der Firma Büchi gemessen und sind nicht korrigiert.

Massenspektrometrie:

ESI-Massenspektren wurden mit einem Navigator-Instrument der Firma ThermoElectron, Boston (USA) bei Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel, einer Probenkonzentration von 0.1 mg/ml, einer Flussrate von 0.75 ml/min, einer Cone-Voltage von 70 V (oder 35 V) und einem N₂-Strom von 300 l/h gemessen.

Die Molmassen bei den Massenspektren beziehen sich auf die Massen der reinen Isotope ¹H, ¹²C, ¹⁶O, ²³Na und ³⁹K, die Molmasse bei den Summenformeln dagegen auf die natürliche Isotopenverteilung.

Elementaranalysen:

Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt.

NMR-Spektroskopie:

Die ¹H- und ¹³C- NMR-Spektren wurden mit folgendem Gerät gemessen:

- 300 MHz-¹H-NMR und 75.5 MHz-¹³C-NMR *Bruker AC 300*
- 400 MHz-¹H-NMR und 100.6 MHz-¹³C-NMR *Bruker AM 400*

- 400 MHz-¹H-NMR und 100.6 MHz-¹³C-NMR *Bruker AV-400*

Die chemischen Verschiebungen δ werden in ppm angegeben und beziehen sich auf das Signal des jeweils verwendeten deuterierten Lösungsmittels relativ zu Tetramethylsilan als Standard. Zur Auswertung der Daten wurde das Programm *Mestrenova* verwendet.

Analytische und präparative RP-HPLC

Analytische RP-HPLC-Messungen wurden an einer Apparatur der Fa. *Knauer*, Berlin, bestehend aus einer *Maxi-Star K-1000*-Gradientenpumpe, einem *Knauer* Vierkanalentsäuerer und einem Diodenarraydetektor DAD 2062 bzw. K-2800 vorgenommen. Die Flussrate des Eluenten, eines Wasser/Acetonitril-Gemisches, wurde auf 1 mL/min eingestellt. Es wurden Proben der Konzentrationen 1-3 mg/mL verwendet, wobei die Detektion bei einer Wellenlänge von $\lambda = 214$ nm erfolgte. Die folgende Trennsäule wurde verwendet:

- Luna[®] C₁₈(2) (5 μ , 250 x 4.6 mm), Fa. *Phenomex*, Torrance (USA)

Präparative RP-HPLC-Messungen wurden an einem System der Fa *Knauer*, Berlin, bestehend aus zwei *Mini-Star K-500* in Hochdruckgradientenschaltung, einer präparativen Mischkammer und einem Variable-Wavelength-Monitor als UV-Detektor durchgeführt. Bei präparativen Trennungen wurde eine Flussrate von 20 mL/min verwendet. Die folgende Trennsäule wurde verwendet:

- Luna[®] C₁₈(2) (10 μ , 250 x 50 mm), Fa. *Phenomex*, Torrance (USA)

Die bei den Trennungen angewendeten Gradienten sind bei den einzelnen Verbindungen angegeben. Alle Lösungsmittel wurden vor Gebrauch 20-30 Minuten im Ultraschallbad entgast. Wasser wurde mittels eines *Simplicity-185*-Wasseraufbereitungssystem der Firma *Millipore*, Billerica (USA), aufbereitet.

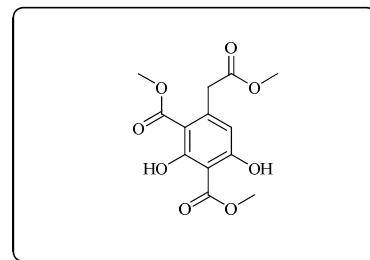
Gaschromatographie:

Zur gaschromatographischen Untersuchung wurde ein Gaschromatograph 3900 der Firma *Varian*, Palo Alto (USA), mit der chiralen Trennsäule *CHIRALDEXTM G-TA* (20m x 0.25mm) von *Astec*, Bellefonte (USA), eingesetzt. Als Trägergas wurde Stickstoff verwendet.

6.2 Versuche zu Kapitel 4.1

[2,4-Bis(carbomethoxy)-3,5-dihydroxyphenyl]essigsäuremethylester (**41**)^{42,53}

Zu 100 g Acetondicarbonsäuredimethylester (**40**) (0.57 mol, 1 Äq.) wurden 1.1 g kleingeschnittenes Natrium (48 mmol, 0.08 Äq.) gegeben und solange bei ca. 40 °C gerührt, bis sich das Natrium auflöste. Anschließend wurde die Temperatur auf 110 °C erhöht,



und die Kondensationsprodukte (MeOH, Wasser) wurden durch Anlegen eines Vakuums von 70 mbar abdestilliert. Das Gemisch erstarrte nach ca. zwei Stunden zu einer festen, gelben Kristallmasse. Nach vier Stunden wurden 4.7 mL Essigsäure (82 mmol, 0.14 Äq.) zugegeben. Die Kristallmasse wurde zweimal aus je 1.8 L Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 54.15 g (181 mmol, 64%) farblose Nadeln.

$R_f = 0.28$ (PE/EE 4:1).

Schmp. = 140 °C, Schmp. (Lit)⁵³ = 141 °C.

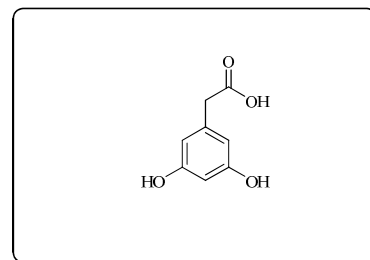
$C_{13}H_{14}O_5$ (298.3 g/mol).

ESI-MS (neg.): $m/z = 297.40$ [M-H]⁻.

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 12.95, 12.00 (s, 2H, -OH), 6.35 (s, 1H, CH, Ph), 4.00, 3.85, 3.67 (3 × s, 3 × 3H, COOCH₃), 3.79 (s, 2H, CH₂).

(3,5-Dihydroxyphenyl)essigsäure (**22**)⁵⁴

Zu 161 mL 4 N NaOH wurden 39.2 g [2,4-Bis-(carbomethoxy)-3,5-dihydroxyphenyl]essigsäuremethylester (**41**) (131 mmol) gegeben und eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde die Lösung mit 2.5 M Schwefelsäure auf pH 3 eingestellt, wobei eine CO₂



Entwicklung zu beobachten war. Die rötliche Lösung wurde fünf Minuten auf 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde fünfmal mit je 150 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und

das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt konnte ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

Rohausbeute: 12.30 g (73.15 mmol, 56%), schwach brauner amorpher Feststoff.

$R_f = 0.17$ (PE/EE/AcOH 10:10:1).

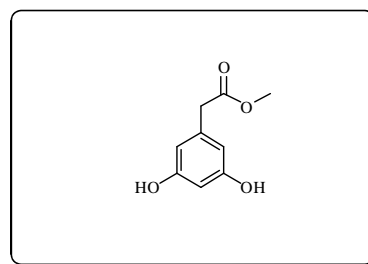
$C_8H_8O_4$ (168.2 g/mol).

ESI-MS (neg.): $m/z = 123.01 [M-H-CO_2]^-$, 167.00 $[M-H]^-$, 290.02 $[2M-H-CO_2]^-$, 334.90 $[2M-H]^-$, 503.02 $[3M-H]^-$.

300 MHz- 1H -NMR (Aceton- d_6): δ [ppm] = 6.32 (d, 2H, $^3J = 2.4$ Hz, H-2, H-6, Ph), 6.23 (d, 1H, $^3J = 2.4$ Hz, H-4, Ph), 3.44 (s, 2H, CH_2).

(3,5-Dihydroxyphenyl)essigsäuremethylester (42)⁵³

Zunächst wurden 9.7 g (3,5-Dihydroxyphenyl)essigsäure (**22**) (57.69 mmol, 1.0 Äq.) mit 71.5 mL 2,2-Dimethoxypropan und 5.7 mL konz. Salzsäure versetzt. Die Lösung wurde 1.5 Stunden unter Argonatmosphäre gerührt. Zur Beendigung der Reaktion



wurden vorsichtig 11.5 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. hinzugefügt und Methanol sowie Aceton i. Vak. entfernt. Durch weitere Zugabe von Natriumhydrogencarbonat-Lsg. wurde die Reaktionslösung neutralisiert und schließlich fünfmal mit je 60 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte über Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 60:40:1).

Ausbeute: 7.56 g (42 mmol, 73%), farblose Kristalle.

$R_f = 0.48$ (CH/EE/AcOH 50:50:1).

Schmp. = 109 °C, Schmp. (Lit)⁵³ = 110 °C.

$C_9H_{10}O_4$ (182.2 g/mol).

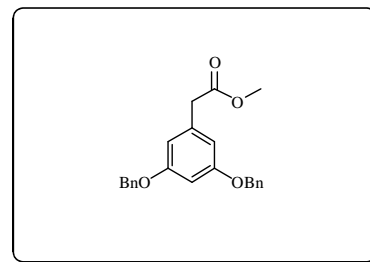
ESI-MS (neg.): $m/z = 180.91 [M-H]^-$, 363.02 $[2M-H]^-$.

300 MHz-¹H-NMR (Aceton-d₆): δ [ppm] = 6.24-6.28 (m, 3H, H-2, H-4, H-6, Ph), 3.62 (s, 3H, COOCH₃), 3.45 (s, 2H, CH₂).

75.5 MHz-¹³C-NMR (Aceton-d₆): δ [ppm] = 172.2 (COO), 159.4 (C-3, C-5, Ph), 137.7 (C-1, Ph), 108.7 (C-2, C-6, Ph), 102.0 (C-4, Ph), 51.9 (COOCH₃), 41.4 (CH₂).

3,5-Bis(benzyloxy)phenylessigsäuremethylester (**43**)^{41,57}

Zu 7.56 g (3,5-Dihydroxyphenyl)essigsäuremethylester (**42**) (42 mmol, 1 Äq.) in 190 mL Aceton wurden 26.23 g Kaliumcarbonat (191 mmol, 4.5 Äq.) und 12 g Benzylbromid (100 mmol, 2.4 Äq.) gegeben. Die Mischung wurde 16 Stunden bei Raumtemp. und eine weitere Stunde bei 45 °C gerührt. Im Anschluss wurde Kaliumcarbonat abfiltriert, der Filterkuchen mit Aceton gewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit je 95 mL 1 N Salzsäure-Lsg., ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. (95 mL) und ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand zweimal aus je 170 mL Methanol umkristallisiert.



Ausbeute: 11.3 g (31.20 mmol, 74%), farblose Kristalle.

$R_f = 0.56$ (CH/EE 4:1).

Schmp. = 64 °C, Schmp. (Lit)⁵⁷ = 63-64 °C.

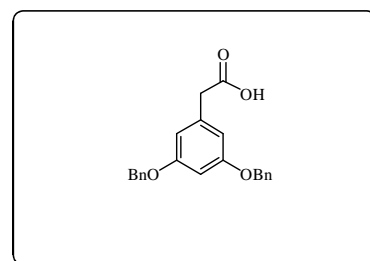
C₂₃H₂₂O₄ (362.2 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 385.30 [M+Na]⁺, 747.32 [2M+Na]⁺.

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 7.32-7.44 (m, 10H, CH, Bn), 6.55 (s, 3H, H-2, H-4, H-6, Ph), 5.03 (s, 4H, 2 × CH₂, Bn), 3.69 (s, 3H, COOCH₃), 3.56 (s, 2H, CH₂-COO).

3,5-Bis(benzyloxy)phenylessigsäure (**44**)⁴¹

Es wurden 9.0 g 3,5-Bis(benzyloxy)phenylessigsäuremethylester (**43**) (25 mmol) in 225 mL 2 N Natronlauge



1.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, mit 2 M Schwefelsäure auf pH 3 eingestellt und viermal mit je 380 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 380 mL Wasser und 380 mL ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Filtration wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die rohe Säure konnte ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

Zur Umkristallisation wurde die Säure in 75 mL Essigester, mit 225 mL Petrolether gefällt und auf -16 °C gekühlt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 7.9 g (23 mmol, 92%), farblose Kristalle.

$R_f = 0.37$ (CH/EE/AcOH 50:30:1).

$C_{22}H_{20}O_4$ (348.4 g/mol).

ESI-MS (neg.): $m/z = 303.23$ [M-CO₂-H]⁻, 347.17 [M-H]⁻; 695.40 [2M-H]⁻.

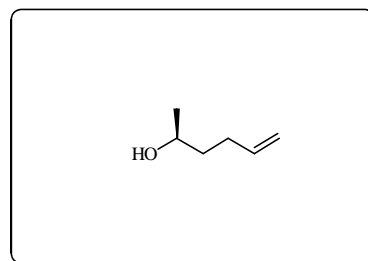
300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 7.31-7.44 (m, 10 H, CH, Bn), 6.55 (s, 3H, H-2, H-4, H-6, Ph), 5.03 (s, 4H, 2 × CH₂, Bn), 3.59 (s, 2H, CH₂-COO).

75.5 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 171.7 (COO), 160.2 (C-3, C-5, Ph), 139.8 (C_i, Bn), 135.3 (C-1, Ph), 128.7 (C_o, Bn), 128.1 (C_p, Bn), 127.7 (C_m, Bn), 108.6 (C-2, C-6, Ph), 101.0 (C-4, Ph), 70.2 (CH₂, Bn), 41.3 (CH₂-COO).

6.2.1 Versuche zu Kapitel 4.1.2

(S)-Hex-5-en-2-ol (21)⁶⁰

Bei -78 °C wurde zu 1.64 g Kupfer(I)iodid (8.56 mmol, 0.15 Äq.) in 70 mL absol. Tetrahydrofuran 85.62 mL 1 M Allylmagnesiumbromid-Lsg. (85.62 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und 30 Minuten gerührt. Zu der trüben Mischung wurden 4 mL (S)-Propenoxid (**45**) (57.08 mmol, 1 Äq.)



innerhalb von 5 Minuten zugegeben. Der Ansatz wurde innerhalb von vier Stunden auf -20°C erwärmt, wobei sich die Reaktionsmischung dunkel färbte. Anschließend wurde 16

Stunden bei -20°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 80 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. / 80 g Eis gegeben und eine Stunde bei Raumtemp. gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 150 mL Diethylther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Diethylether wurde über eine Vigreux-Kolonnen entfernt und der Rückstand mit einer Kugelrohrdestille destilliert.

Ausbeute: 3.27 g (32.64 mmol, 57%) farblose Flüssigkeit.

Sdp.: ca. 70°C (200 mbar).

$[\alpha]_D^{22} = 10.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3), $[\alpha]_D^{22}$ (Lit.)⁹⁸ = 17.3 ($c = 1.1$, Diethylether).

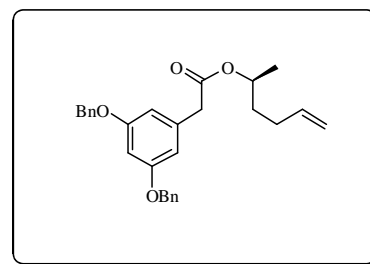
$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$ (100.2 g/mol).

300 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 5.90-5.77 (m, 1H, H-5), 5.08-4.94 (m, 2H, H-6), 3.87-3.77 (m, 1H, H-2), 2.22-2.08 (m, 2H, H-3), 1.58-1.50 (m, 2H, H-4), 1.19 (d, 3H, $^3J = 6.25$ Hz, H-1).

75.5 MHz- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 138.5 (C-5), 114.7 (C-6), 67.6 (C-2), 38.2 (C-3), 30.1 (C-4), 23.4 (C-1).

(S)-3,5-Bis(benzyloxy)phenylelessigsäure-(1-methylpent-4-en-1-yl)ester (**24**)

Es wurden 1.82 g (S)-Hex-5-en-2-ol (**21**) (18.20 mmol, 1.0 Äq.), 6.97 g 3,5-Bis(benzyloxy)phenylelessigsäure (**44**) (20 mmol, 1.1 Äq.), 50 mL absol. Dichlormethan und 222 mg *N,N*-Dimethylaminopyridin (1.82 mmol, 0.1 Äq.) vorgelegt. Hierzu wurden unter Eiskühlung 5.26 g



Dicyclohexyl-carbodiimid (25.48 mmol, 1.4 Äq.) hinzugefügt. Die Kühlung wurde nach 30 Minuten entfernt und weitere 90 Minuten bei Raumtemp. gerührt. Der gebildete Harnstoff wurde abfiltriert und mit wenig Dichlormethan gewaschen. Die Lösung wurde mit je 80 mL 1 M Salzsäure-Lsg. und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (CH/EE 10:1) chromatographiert.

⁹⁸ P. Conti, C. Dallanoca, M. De Amici, C. De Micheli, G. Carrera, F. Zambianchi, *Tetrahedron Assym.* **1929**, 9, 657-665.

Ausbeute: 5.27 g (12.24 mmol, 67%) farbloses Öl.

$R_f = 0.61$ (CH/EE 4:1).

$[\alpha]_D^{22} = +5.3$ (c = 1.0, CHCl₃).

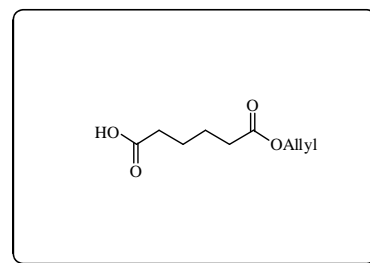
C₂₈H₃₀O₄ (430.5 g/mol).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 7.44-7.29 (m, 10H, CH, Bn), 6.56-6.53 (m, 3H, CH, Ph), 5.77 (tdd, 1H, $^3J_{\text{trans}} = 16.9$ Hz, $^3J_{\text{cis}} = 10.3$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, CH₂-CH=CH₂), 5.02 (s, 4H, 2 × CH₂, Bn), 5.00-4.89 (m, 3H, CH-CH₂, CH=CH₂), 3.53 (s, 2H, CH₂-COO), 2.08-1.94 (m, 2H, CH₂-CH-CH₂), 1.72-1.50 (m, 3H, CH-CH₂-CH₂), 1.21 (d, 3H, $^3J = 6.3$ Hz, CH-CH₃).

75.5 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 171.1 (COO), 160.2 (C-O, Ph), 136.8 (C_i, Bn), 136.5 (C_i, Ph), 135.7 (CH=CH₂), 128.8 (C_o, Bn), 128.1 (C_p, Bn), 127.7 (C_m, Bn), 117.9 (CH=CH₂), 108.6 (C_o, Ph), 101.2 (C_p, Ph), 70.6 (CH-CH₃), 70.2 (CH₂, Bn), 42.0 (CH₂-COO), 35.0, 24.2 (CH₂-COOAll, CH-CH₂-CH₂-CH), 19.6 (CH-CH₃).

Adipinsäure-monoallylester (23)⁶³

Zunächst wurden 35 g Adipinsäure (46) (239 mmol, 1.0 Äq.) und 75 mL Acetanhydrid (793 mmol, 3.3 Äq.) zusammen-gegeben und vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden Essigsäure und überschüssiges Acetanhydrid i. Vak. entfernt. Der



Rückstand wurde in 250 mL absol. Dichlormethan aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Dazu wurden unter Eiskühlung und Rühren 30 mL Allylalkohol (430 mmol, 1.8 Äq.), 1 g *N,N*-Dimethyl-aminopyridin (8.19 mmol, 0.03 Äq.) und 53 mL Pyridin (645 mmol, 2.7 Äq.) zugegeben. Die Reaktions-lösung wurde 30 Minuten unter Eiskühlung gerührt, bevor die Kühlung entfernt und weitere zwei Stunden gerührt wurde. Lösungsmittel und Pyridin wurden i. Vak. entfernt und der Rückstand in 250 mL Dichlormethan aufgenommen. Es wurde zweimal mit je 250 mL 2 N Salzsäure-Lsg. und einmal mit 250 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (CH/EE/AcOH 180:40:1) chromatographiert.

Ausbeute: 25.32 g (136 mmol, 57%), farbloses Öl.

$R_f = 0.14$ (CH/EE 4:1).

$C_9H_{14}O_4$ (186.2 g/mol).

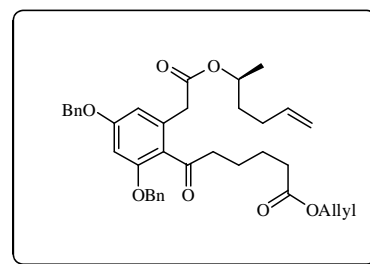
ESI-MS (neg.): $m/z = 185.08$ $[M-H]^-$.

300 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 5.98-5.85 (m, 1H, $CH=CH_2$, All), 5.34-5.22 (m, 2H, $CH=CH_2$, All), 4.59-4.57 (m, 2H, $CH-CH_2$, All), 2.41-2.35 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$), 1.70-1.68 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$).

75.5 MHz- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 179.6 (COOH), 173.2 (COOAll), 132.2 ($CH=CH_2$, All), 118.4 ($CH=CH_2$), 65.3 (CH_2-CH , All), 33.9, 33.7 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$), 24.4, 24.2 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$).

(S)-6-{2,4-Bis(benzyloxy)-6-[(1-methylpent-4-en-1-yl)oxycarbonylmethyl]phenyl}-6-oxohexansäureallylester (48)

Nachdem 1.06 g Adipinsäuremonoallylester (**23**) (5.70 mmol, 1.1 Äq.) in 30 mL absol. Dichlormethan gelöst wurden, wurde diese Lösung mit einem Tropfen *N,N*-Dimethylformamid versetzt. Unter Rühren wurden 0.57 mL Oxalsäuredichlorid (6.71 mmol, 1.3 Äq.)



zugegeben. Nach beendeter Gas-entwicklung (ca. 1 Stunde) wurde die Reaktionsmischung im Hochvakuum eingengt und getrocknet. Der Rückstand wurde unter Argonatmosphäre in 50 mL absol. Dichlormethan aufgenommen und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Diese Lösung wurde mit 0.79 mL Zinntetrachlorid (6.71 mmol, 1.3 Äq.) versetzt und 15 Minuten gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 3.0 g (*S*)-3,5-Bis(benzyloxy)phenylessigsäure-(1-methylpent-4-en-1-yl)ester (**24**) (5.17 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in 50 mL absol. Dichlormethan. Die Reaktionsmischung wurde innerhalb von vier Stunden auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Sobald dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachgewiesen werden konnte, wurde die Lösung auf 50 g Eis gegeben. Die Mischung wurde in 50 mL Dichlormethan aufgenommen, die organischen Phasen wurden abgetrennt und mit je 50 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. und Wasser gewaschen. Es wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (CH:EE 10:1) chromatographiert.

Ausbeute: 2.57 g (4.30 mmol, 83%), farbloses Öl.

$R_f = 0.48$ (CH/EE 4:1).

$[\alpha]_D^{22} = +1.27$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

$\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{O}_7$ (598.7 g/mol). Ber.: C 77.32% H 7.08%

Gef.: C 77.14% H 6.98%

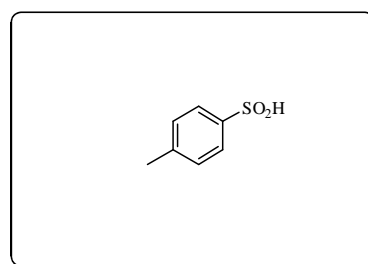
ESI-MS (pos.): $m/z = 599.20$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 621.12 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

300 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 7.40-7.31 (m, 10H, CH, Bn), 6.53 (d, 1H, $^4J = 2.2$ Hz, H-4, Ph), 6.48 (d, 1H, $^4J = 2.2$ Hz, H-6, Ph), 5.98-5.71 (m, 1H, CH=CH₂, All), 5.04, 5.02 (s, $2 \times 2\text{H}$, $2 \times \text{CH}_2$, Bn), 5.69-5.21 (m, 3H, CH=CH₂, CH=CH₂, All), 4.97-4.86 (m, 3H, CH₃-CH, CH=CH₂), 4.55 (d, 2H, $^3J = 5.7$ Hz, CH-CH₂, All), 3.61 (s, 2H, Ph-CH₂-COO), 2.85 (t, 2H, $^3J = 7.2$ Hz, Ph-CH₂-COO), 2.21 (t, 2H, $^3J = 7.2$ Hz, CH₂-COOAll), 2.10-2.01 (m, 2H, CH₂-CH=CH₂), 1.75-1.47 (m, 6H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂, CH-CH₂), 1.21 (d, 3H, $3J = 6.3$ Hz, CH-CH₃).

75.5 MHz- ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 206.1 (CO, Carbonyl), 173.1 (COOAll), 170.8 (Ph-CH₂-COO), 160.4 (C-4, Ph), 157.9 (C-2, Ph), 137.7 (CH=CH₂), 136.3, 136.0 (C_i, Bn), 134.8 (C-6, Ph), 132.3 (CH=CH₂, All), 128.6 (C_o, Bn), 128.3, 128.2 (C_p, Bn), 127.6, 127.5 (C_m, Bn), 124.6 (C-1, Ph), 118.0 (CH=CH₂, All), 114.9 (CH=CH₂), 109.1 (C-5, Ph), 99.4 (C-3, Ph), 71.1 (CH-CH₃), 70.7, 70.1 (CH₂, Bn), 64.9 (CH₂, All), 44.0 (Ph-CO-CH₂), 39.1 (Ph-CH₂-COO), 35.0, 34.0, 29.6 (CH₂-COOAll, CH-CH₂-CH₂-CH), 24.5, 23.6 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 19.9 (CH-CH₃).

***p*-Toluolsulfinsäure (51)⁶⁵**

Zu einer Lösung aus 11.45 g Natriumsulfit (90.90 mmol, 1.25 Äq.) in 45 mL Wasser wurden bei 70 °C Innentemperatur innerhalb einer Stunde 16.4 mL 10 M Natronlauge (164 mmol, 2.25 Äq.) zugetropft und gleichzeitig portionsweise 13.91 g *p*-Toluolsulfochlorid



(49) (73 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung drei Stunden bei 70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung 14 Stunden auf +4 °C gekühlt und das ausgefallene Natrium-*p*-toluolsulfinat abgesaugt. Dieses wurde

anschließend in 110 mL Wasser gelöst und auf 60 °C erwärmt. Zu dieser Lösung wurden 18.2 mL konz. Salzsäure zugetropft, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete. Man ließ abkühlen und bewahrte die Mischung zwei Stunden im Kühlschrank auf. Der Niederschlag wurde abfiltriert und dreimal mit je 5 mL eiskaltem Wasser gewaschen. Abschließend wurde aus 140 mL Wasser umkristallisiert und über P₅O₁₀ i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 9.92 g (63.51 mmol, 87%), farblose Kristalle.

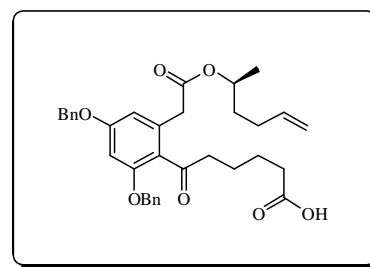
Schmp.: 84 °C, Schmp. (Lit)⁹⁹ = 84-84.5 °C.

C₇H₈O₂S (156.2 g/mol).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 9.03 (s, 1H, SO₂H), 7.71-7.21 (m, 4H, CH, Ph), 2.48-2.41 (m, 3H, CH, CH₃).

(S)-6-{2,4-Bis(benzyloxy)-6-[(1-methylpent-4-en-1-yl)oxycarbonylmethyl]phenyl}-6-oxohexansäure (52)

Unter Argonatmosphäre wurden 2.35 g (S)-6-{2,4-Bis-(benzyloxy)-6-[(1-methylpent-4-en-1-yl)oxycarbonylmethyl]phenyl}-6-oxohexansäureallylester (**48**) (3.92 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in 106 mL entgastem THF/Methanol 1:1, mit 1.10 g *p*-Toluolsulfinsäure (7.04



mmol, 1.8 Äq.) und 226 mg Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) (0.196 mmol, 0.05 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemp. ein bis zwei Stunden unter dünnschichtchromatographischer Kontrolle gerührt und bei vollständigem Umsatz abgebrochen. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand in 100 mL Dichlormethan aufgenommen und mit 50 mL 1 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der braune ölige Rückstand wurde an Kieselgel (CH/EE/AcOH 175:50:1) chromatographiert.

Ausbeute: 1.52 g (2.72 mmol, 69%) gelbes Öl.

$R_f = +0.32$ (CH:EE/AcOH 60:30:1).

⁹⁹ Kice et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 8020.

$$[\alpha]_D^{22} = -4.24 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}.$$

$C_{34}H_{38}O_7$ (558.7 g/mol). Ber.: C 73.10% H 6.86%

Gef.: C 72.80% H 6.64%

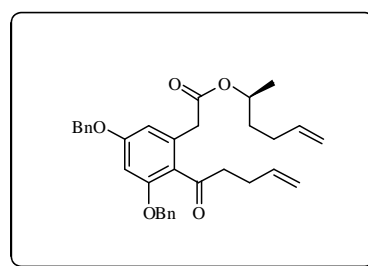
ESI-MS (neg.): $m/z = 557.24$ $[M-H]^-$.

300 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 7.40-7.31 (m, 10H, CH, Bn), 6.54 (d, 1H, $^4J = 2.2$ Hz, H-3, Ph), 6.48 (d, 1H, $^4J = 2.2$ Hz, H-5, Ph), 5.84-5.71 (m, 1H, $CH_2-CH=CH_2$), 5.04, 5.02 (2s, $2 \times 2H$, $2 \times CH_2$, Bn), 4.99-4.86 (m, 3H, CH_3-CH , $CH_2-CH=CH_2$), 3.62 (s, 2H, Ph- CH_2-COO), 2.84 (t, 2H, $^3J = 7.5$ Hz, Ph-CO- CH_2), 2.21 (t, 2H, $^3J = 7.2$ Hz, CH_2-COOH), 2.07-1.08 (m, 2H, $CH_2-CH=CH_2$), 1.75-1.43 (m, 6H, $CH_2-CH_2-CH_2$), 1.21 (d, $^3J = 6.3$ Hz, CH- CH_3).

75.5 MHz- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 206.1 (CO, Carbonyl), 179.2 (COOH), 170.9 (Ph- CH_2-COO), 160.4 (C-4, Ph), 158.0 (C-2, Ph), 137.8 ($CH=CH_2$), 136.3, 135.9 (C_i, Bn), 134.7 (C-6, Ph), 128.6 (C_o, Bn), 128.3, 128.2 (C_p, Bn), 127.7, 127.5 (C_m, Bn), 124.5 (C-1, Ph), 114.9 ($CH=CH_2$), 109.1 (C-5, Ph), 99.4 (C-3, Ph), 71.1 (CH- CH_3), 70.8, 70.2 (CH_2 , Bn), 43.9 (Ph-CO- CH_2), 39.1 (Ph- CH_2-COO), 35.0, 33.7 (CH_2-COOH , $CH_3-CH-CH_2-CH_2-CH$), 24.2, 23.4, 20.7 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$, $CH_2-CH_2-CH=CH_2$), 19.9 (CH- CH_3).

(S)-1-Methylpent-4-en-1-yl-[3,5-bis(benzyloxy)-2-(pent-4-enoyl)phenyl]acetat (25)

Es wurden 790 mg (S)-6-{2,4-Bis(benzyloxy)-6-[(1-methyl-pent-4-en-1-yl)oxycarbonylmethyl]phenyl}-6-oxohexansäure (**52**) (1.41 mmol, 1.0 Äq.) in 13 mL absol. Benzol gelöst und mit 71.1 mg Kupfer(II)acetat (0.39 mmol, 0.3 Äq.) und 0.46 mL Pyridin versetzt. Nach



fünfminütigem Rühren wurden zu der tiefgrünen Lösung 1.88 g Blei(IV)acetat (4.23 mmol, 3 Äq.) gegeben und eine Stunde bei Raumtemp., sowie zwei bis drei Stunden unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurden 12 mL 1 M Salzsäure-Lsg./ges. Natriumchlorid-Lsg./H₂O 1:1:2 zugegeben und 15 Minuten bei Raumtemp. gerührt. Der grünlich-braune Niederschlag wurde über Zeolith abfiltriert, der Filterkuchen mit 10 mL Dichlormethan gewaschen und die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wurde nochmals mit

7 mL 1 M Salzsäure-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak entfernt. Die Reinigung erfolgte über Flashchromatographie (CH/EE 15:1).

Nicht umgesetztes Edukt konnte durch Eluieren mit CH/EE/AcOH (175:50:1) zurückgewonnen werden.

Ausbeute: 197 mg (0.39 mmol, 34%) **25** + 390 mg (0.76 mmol, 54%) Edukt **52**; farbloser, amorpher Feststoff.

$R_f = 0.56$ (CH/EE 4:1).

$[\alpha]_D^{22} = -1.32$ (c = 1.0, CHCl₃).

C₃₄H₃₇O₅ (512.6 g/mol). Ber.: C 77.32% H 7.08%

Gef.: C 77.14% H 6.98%

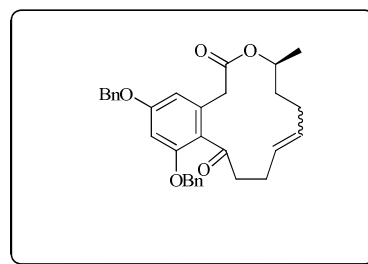
ESI-MS (pos.): m/z = 513.11 [M+H]⁺, 535.23 [M+Na]⁺.

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 7.42-7.33 (m, 10H, CH, Bn), 6.54 (d, 1H, ⁴J = 2.0 Hz, H-3, Ph), 6.49 (d, 1H, ⁴J = 2.2 Hz, H-5, Ph), 5.83-5.67 (m, 2H, 2 × CH₂-CH=CH₂), 4.97-4.86 (m, 5H, 2 × CH₂-CH=CH₂, CH₃-CH), 5.04, 5.03 (2s, 2 × 2H, 2 × CH₂, Bn), 3.62 (s, 2H, Ph-CH₂-COO), 2.95 (t, 1H, ³J = 7.6 Hz, Ph-CO-CH₂), 2.38-2.30 (m, 2H, Ph-CO-CH₂-CH₂), 1.71-1.48 (m, 4H, CH-CH₂-CH₂-CH=CH), 1.21 (d, 3H, ³J = 6.3 Hz, CH-CH₃).

75.5 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 205.7 (CO, Carbonyl), 170.8 (Ph-CH₂-COO), 160.4 (C-5, Ph), 158.0 (C-3, Ph), 137.8, 137.7 (2 × CH=CH₂), 136.3, 136.0 (C_i, Bn), 134.8 (C-1, Ph), 128.7, 128.6 (C_o, Bn), 128.2 (C_p, Bn), 127.6, 127.5 (C_m, Bn), 124.5 (C-2, Ph), 114.9, 114.6 (2 × CH=CH₂); 109.0 (C-6, Ph), 99.4 (C-4, Ph), 71.1 (CH-CH₃), 70.7, 70.2 (2 × CH₂, Bn), 43.5 (Ph-CO-CH₂), 39.1 (Ph-CH₂-COO), 35.0 (CH₃-CH-CH₂-CH₂), 28.2 (CO-CH₂-CH₂-CH), 26.9 (CH₃-CH-CH₂-CH₂), 19.9 (CH-CH₃).

(8S,11E/Z)-1,3-Dibenzyloxy-8-methyl-9,10,13,14-5H,8H-7-oxabenzocyclotridecen-5,15-dion (53)

Unter Argonatmosphäre wurden 173 mg (S)-1-Methylpent-4-en-1-yl-[3,5-bis(benzyloxy)-2-(pent-4-enoyl)phenyl]acetat (**25**) (0.34 mmol, 1 Äq.) in entgastem abs. Toluol gelöst und mit 20.2 mg Benzyliden[1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene]di-



chloro(tricyclohexylphosphin)-ruthenium (**20**) (0.025 mmol, 0.07 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde zwei Stunden bei 80 °C unter Argon gerührt und zur Beendigung der Reaktion eine weitere Stunde an der Luft bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (CH/EE 20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 116 mg (0.24 mmol, 71%). farbloser, wachsartiger Feststoff.

$R_f = 0.49$ (CH/EE 4:1).

E/Z 5:1 (bestimmt durch GC).

$[\alpha]_D^{22} = +36.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

C₃₁H₃₂O₅ (484.58 g/mol). Ber.: C 76.84% H 6.66%

Gef.: C 76.78% H 6.71%

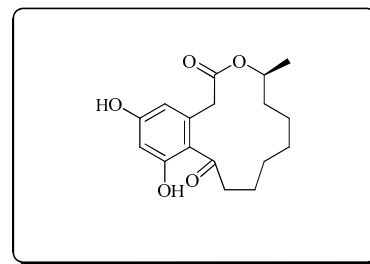
ESI-MS (pos.): $m/z = 485.11$ [M+H]⁺, 507.04 [M+Na]⁺, 522.92 [M+K]⁺.

400 MHz-¹H-NMR, COSY, HSQC (CDCl₃): δ [ppm] = 7.40-7.31 (m, 10H, CH, Bn), 6.53 (d, 1H, ⁴J = 2.2 Hz, H-2), 6.50 (d, 1H, ⁴J = 2.1 Hz, H-4), 5.36-5.25 (m, 2H, H-11, H-12), 5.05, 5.02 (2 × s, 2 × 2H, 2 × CH₂, Bn), 4.97-4.93 (m, 1H, H-8), 3.96 (d, 1H, ²J = 16.4 Hz, H-5a), 3.34 (d, 1H, ²J = 16.5 Hz, H-5b), 3.03-2.83 (m, 1H, H-14a), 2.3-2.22 (m, 1H, H-14b), 2.14-1.93 (m, 2H, H-13), 1.75-1.64 (m, 4H, H-9, H-10), 1.17 (d, 3H, ³J = 6.3 Hz, CH₃).

100.6 MHz-¹³C-NMR, COSY, HSQC (CDCl₃): δ [ppm] = 206.9 (C-15), 171.2 (C-6), 160.1 (C-3), 157.8 (C-1), 136.5, 136.3 (C_i, Bn), 134.4 (C-4a), 130.1, 129.5 (C-11, C-12), 128.5, 128.3 (C_o, Bn), 128.2 (C_p, Bn), 127.6, 127.4 (C_m, Bn), 124.7 (C-15a), 109.0 (C-4b), 99.5 (C-2), 70.4 (C-8), 70.7, 70.2 (2 × CH₂, Bn), 43.2 (C-14), 38.9 (C-5), 34.5 (C-9), 26.3, 25.4 (C-10, C-13), 20.3 (CH₃).

(8S)-1,3-Dihydroxy-8-methyl-9,10,11,12,13,14-hexahydro-5H,8H-7-oxabenzocyclotridecen-5,15-dion (26)

Zu 66 mg (8S, 11E/Z)-1,3-Dibenzyloxy-8-methyl-9,10,13,14-5H,8H-7-oxabenzocyclotridecen-5-15-dion (53) (0.14 mmol, 1 Äq.), gelöst ist 6 mL Methanol/THF 1:1 wurden 25 mg 10% Palladium auf Aktivkohle (25 mg) gegeben und unter Wasserstoffatmosphäre zwei



Stunden bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über eine ca. 4 cm hohe Kieselgelschicht filtriert und zur vollständigen Eluierung des Produktes wurde mit 250 mL Ethanol gewaschen. Die Lösungsmittel wurden i. Vak. entfernt. Im Anschluss wurde der Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (CH/EE 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 34 mg (0.11 mmol, 79%), farbloser Feststoff.

Schmp. 195 °C.

$R_f = 0.34$ (CH/EE/AcOH 60:30:1).

$[\alpha]_D^{22} = +43.6$ (c = 1.0, CHCl₃).

C₃₄H₃₇O₅ (306.35 g/mol). Ber.: C 66.65% H 7.24%

Gef.: C 66.59% H 7.16%

ESI-MS (pos.): m/z = 307.16 [M+H]⁺, 329.19 [M+Na]⁺.

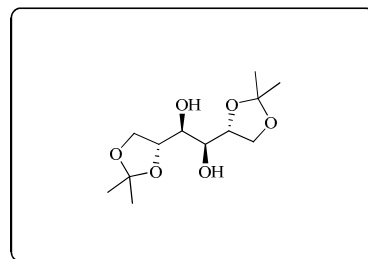
400 MHz-¹H-NMR, COSY, HSQC (Aceton-d₆): δ [ppm] = 6.25 (d, 1H, ⁴J = 2.2 Hz, H-2), 6.23 (d, 1H, ⁴J = 2.2 Hz, H-4), 5.22-5.12 (m, 1H, H-8), 3.98 (d, 1H, ²J = 17.6 Hz, H-5a), 3.64 (d, 1H, ²J = 17.6 Hz, H-5b), 2.86-2.70 (m, 2H, H-14), 1.90-1.75 (m, 2H, H-13), 1.67-1.22 (m, 8H, H-12, H-11, H-10, H-9), 1.28 (d, 3H, ³J = 6.3 Hz, CH₃).

100.6 MHz-¹³C-NMR, COSY, HSQC (Aceton-d₆): δ [ppm] = 206.7 (C-15), 171.42 (C-6), 161.3 (C-3), 160.4 (C-1), 137.1 (C-4a), 122.3 (C-15a), 112.4 (C-4), 102.6 (C-2), 70.9 (C-8), 43.8 (C-14), 39.7 (C-5), 33.6 (C-9), 27.4, 25.7, 24.2, 21.9 (C-13, C-12, C-11, C-10), 20.5 (CH₃).

6.3 Versuche zu Kapitel 4.2.1

1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden-D-mannitol (**54**)⁷⁵

Zu 500 mL Aceton wurden 150 g Zinkchlorid (1.10 mol, 2.8 Äq.) gegeben, um eine gesättigte Lösung herzustellen. Zu dieser wurden 72 g D-Mannitol (**27**) (395 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und die Mischung bei Raumtemp. gerührt. Nach zweistündigem Rühren wurde die Lösung



klar. Anschließend gab man die Reaktionslösung in 400 mL einer ges. Kaliumcarbonat-Lsg. und rührte weitere 30 Minuten bei Raumtemp.. Der Feststoff wurde abfiltriert und Filtrat, sowie Rückstand, dreimal mit je 300 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde in heißem Hexan/Chloroform (9:1) gelöst, wonach er über Nacht im Kühlschrank auskristallisierte.

Ausbeute: 86.0 g (329 mmol, 83%), farblose Nadeln.

Schmp. 121 °C, Schmp. (Lit)⁷⁵ = 120 °C.

$[\alpha]_D^{22} = +1.3$ (c = 1.0, MeOH), $[\alpha]_D^{22}$ (Lit.)⁷⁵ = +2.9 (c = 2.38, CHCl₃).

C₁₂H₂₂O₆ (262.3 g/mol).

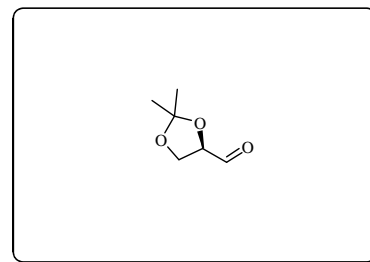
ESI-MS (pos.): m/z = 247 [M-CH₃]⁺.

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 4.09-4.21 (m, 4H, H-1, H-6), 3.97 (dd, 2H, ³J = 8.4 Hz, 5.5 Hz, H-2, H-5), 3.74 (t, 2H, ³J = 6.3 Hz, H-3, H-4), 2.65 (d, 2H, ³J = 6.6 Hz, 2 × OH), 1.41 (s, 6H, 2 × CH₃), 1.35 (s, 6H, 2 × CH₃).

75.5 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 108.2 (2 × C-(CH₃)₂), 74.9 (C-2, C-5), 70.4 (C-1, C-6), 66.8 (C-3, C-4), 27.0, 25.6 (4 × CH₃).

(4R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbaldehyd (55)⁷⁶

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung aus 37 g 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden-D-mannitol (**54**) (141 mmol, 1.0 Äq.) in 500 mL Dichlormethan wurden zuerst 145 g Natriumcarbonat (1.37 mol, 10 Äq) und dann 65.5 g Blei(IV)-acetat (148 mmol, 1.05 Äq) gegeben. Nachdem die Reaktionsmischung 10 Minuten bei Raumtemp. gerührt wurde, konnte kein Oxidationsmittel mehr nachgewiesen werden (Kaliumiodid-Stärkepapier). Die rot-braune Mischung wurde über *Celite*/Natriumsulfat abfiltriert und dreimal mit je 100 mL Dichlormethan gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt konnte ohne Reinigung in die weitere Synthese eingesetzt werden.



Ausbeute: 33 g (125 mmol, 89%), farbloses, zähflüssiges Öl.

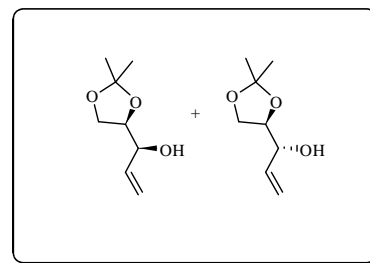
$[\alpha]_D^{22} = +61$ ($c = 1.0$, MeOH), $[\alpha]_D^{22}$ (Lit.)¹⁰⁰ = +75 ($c = 1.38$, CHCl₃).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 9.66 (d, 1H, ³ $J = 1.11$ Hz, CHO), 4.30-4.35 (m, 1H, H-2), 4.04-4.12 (m, 2H, H-3), 1.33 (s, 3H, CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃).

75.5 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 201.6 (CHO), 110.7 (C-4), 79.5 (C-2), 65.0 (C-3), 25.7 (CH₃), 24.6 (CH₃).

(2R,3R)-1,2-*O*-Isopropyliden-4-penten-1,2,3-triol (56),**(2R,3S)-1,2-*O*-Isopropyliden-4-penten-1,2,3-triol (57)**⁷⁷

Unter Argonatmosphäre wurden 500 mL einer 1 M Vinylmagnesiumbromid-Lösung (500 mmol, 2 Äq) in Tetrahydrofuran vorgelegt. Hierzu wurden bei Raumtemp. tropfenweise 33 g (4R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbaldehyd (**55**) (250 mmol, 1 Äq.) gegeben.



Nach einstündigem Erhitzen unter Rückfluss wurde die braune Reaktionslösung auf 0° C gekühlt und mit 130 mL Diethylether verdünnt. Es folgte eine langsame Zugabe von 150 mL einer ges. Ammoniumchlorid-Lösung. Der Niederschlag wurde abfiltriert und

¹⁰⁰ J. Bi, V. K. Aggarwal, *Chem. Com.*, **2008**, 1, 120-122.

viermal mit je 100 mL Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Flashchromatographie an Kieselgel (CH/EE 5:2).

Ausbeute: 26.87 g (170 mmol, 68%), farbloses Öl.

Verhältnis *R/S*:*R/R* 6:4 (bestimmt durch GC)

$R_f = 0.31$ (CH/EE 5:1).

$[\alpha]_D^{22} = +4.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$ (158.3 g/mol).

ESI-MS (pos.): $m/z = 181.2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

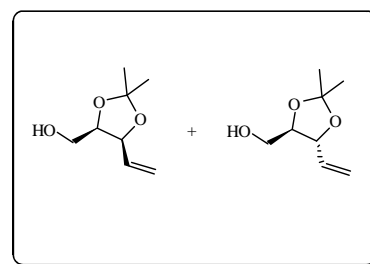
300 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 5.82 (ddt, $^3J_{trans} = 16.7$, $^3J_{cis} = 10.7$, $^3J = 5.5$, 1H, H-4), 5.38 (d, 1H, $^3J_t = 16.8$, H-5_{trans}), 5.26 (d, 1H, $^3J = 10.2$, H-5_{cis}), 4.29-4.27 (m, 1H, H-3), 4.08-4.13 (m, 1H, H-2), 3.86-3.96 (m, 2H, H-1), 1.43 (s, 3H, CH_3), 1.34 (s, 3H, CH_3).

100.6 MHz- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 136.1 (C_4), 117.6 (C_5), 109.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 78.5 (C_2), 73.9 (C_3), 65.7 (CH_2), 26.3 (CH_3), 25.1 (CH_3).

(2*R*,3*R*)-2,3-*O*-Isopropyliden-4-penten-1,2,3-triol (58),

(2*R*,3*S*)-2,3-*O*-Isopropyliden-4-penten-1,2,3-triol (59),

Zu 17.6 g (2*R*,3*S*)-1,2-*O*-Isopropyliden-4-penten-1,2,3-triol (**57**), (2*R*,3*R*)-1,2-*O*-Isopropyliden-4-penten-1,2,3-triol (threo) (**56**) (111 mmol, 1.0 Äq.) in 100 mL Aceton wurden 213 mg *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat (1.1 mmol, 0.01 Äq) gegeben und die Lösung 13 Stunden



unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 110 mg Natriumacetat (1.32 mmol, 0.01 Äq) zugegeben und weitere 15 Minuten bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Aceton gewaschen. Das Filtrat wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (CH/EE 5:2) chromatographiert.

(2R,3R)-2,3-O-Isopropyliden-4-penten-1,2,3-triol:

Ausbeute: 7.20 g (45.5 mmol, 41%), farbloses Öl.

$R_f = 0.26$ (CH/EE 5:1).

$[\alpha]_D^{22} = +2.8$ (c = 1.0, CHCl₃), $[\alpha]_D^{22}$ (Lit.)¹⁰¹ = +5.4 (c = 0.23, CH₂Cl₂).

C₈H₁₄O₃ (158.3 g/mol). Ber.: C 60.74% H 8.92%

Gef.: C 61.06% H 8.47%

ESI-MS (pos.): m/z = 181.2 [M+Na]⁺.

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 5.82 (ddt, 1H, ³J_{trans} = 17.1 Hz, ³J_{cis} = 10.3 Hz, ³J = 6.9 Hz, 1H, H-4), 5.37 (d, 1H, ³J_{trans} = 17.1 Hz, H-5), 5.26 (d, 1H, ³J_{cis} = 10.2 Hz, H-5), 4.30 (t, 1H, ³J = 8.1, H-3), 3.86-3.76 (m, 2H, H-1), 3.59 (dd, ³J = 12.6 Hz, ³J = 4.2 Hz, 1H, H-2), 2.10 (s, br, 1H, OH), 1.43 (s, 6H, C(CH₃)₂).

100.6 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 134.8 (C₄), 119.1 (C₅), 109.2 (C(CH₃)₂), 80.9 (C₂), 78.3 (C₃), 60.6 (C₁), 26.9 (CH₃).

(2R,3S)-2,3-O-Isopropyliden-4-penten-1,2,3-triol:

Ausbeute: 2.36 g (14.9 mmol, 6%), farbloses Öl.

$R_f = 0.20$ (CH/EE 5:1).

$[\alpha]_D^{22} = +41.3$ (c = 1.0, CHCl₃), $[\alpha]_D^{22}$ (Lit.)¹⁰² = +38.0 (c = 1.49, CHCl₃).

C₈H₁₄O₃ (158.3 g/mol). Ber.: C 60.74% H 8.92%

Gef.: C 60.98% H 8.51%

ESI-MS (pos.): m/z = 181.2 [M+Na]⁺.

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 5.84 (ddt, 1H, ³J_{trans} = 17.4 Hz, ³J_{cis} = 9.9 Hz, ³J = 7.2 Hz, H-4), 5.37 (d, 1H, ³J = 17.4 Hz, H-5_{trans}), 5.25 (d, 1H, ³J = 10.5 Hz, H-5_{cis}), 4.62 (t, 1H, ³J = 7.5 Hz, H-3), 4.24 (q, 1H, ³J = 5.7 Hz, H-2), 3.55 (dd, 2H, ³J = 5.7 Hz, 2H, H-2), 1.49 (s, 3H, CH₃), 1.37 (s, 3H, CH₃).

¹⁰¹ F. Sarabia, A. Sánchez-Ruiz, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9514-9520.

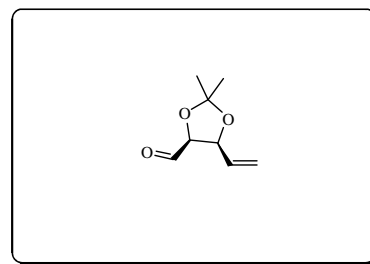
¹⁰² W. J. Choi, J. G. Park, S. J. Yoo, H. O. Kim, H. R. Moon, m. W. Chun, Y. H. Jung, L. S. Jeong, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6490-6494.

100.6 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 134.9 (C₄), 119.0 (C₅), 109.2 (C(CH₃)₂), 81.0 (C₂), 78.3 (C₃), 60.7 (C₁), 26.9 (CH₃).

6.4 Versuche zu Kapitel 4.2.2

(2*S*,3*S*)-2,3-*O*-Isopropyliden-4-penten-1-al (60)

Unter Argonatmosphäre wurden 0.44 mL Oxalylchlorid (5.17 mmol, 1.1 Äq) in 10 mL absol. Dichlormethan gelöst und auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 0.73 mL Dimethylsufoxid (10.34 mmol, 2.2 Äq.) hinzugegeben. Es wurde und 10 Minuten gerührt.



Daraufhin erfolgte die Zugabe von 734 mg (2*R*,3*S*)-2,3-*O*-Isopropyliden-4-penten-1-ol (59) (4.70 mmol, 1 Äq.) in 5 mL absol. Dichlormethan, und die Reaktionslösung wurde 20 Minuten gerührt. Nach anschließender Zugabe von 3.16 mL Triethylamin (23.5 mmol, 5 Äq) wurde die Reaktionslösung auf Raumtemp. erwärmt, weitere 30 Minuten gerührt und die Reaktion schließlich durch die Zugabe von 5 mL Wasser abgebrochen. Nach dreimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit je 5 mL Dichlormethan wurde die organische Phase mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. und 1 M Salzsäure-Lsg. gewaschen. Es wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne Reinigung zur weiteren Synthese verwendet.

Ausbeute: 650 g (4.16 mmol, 88%), farbloses Öl.

$R_f = 0.36$ (CH/EE 7:1).

$[\alpha]_D^{22} = +4.1$ (c = 1.0, CHCl₃), $[\alpha]_D^{22}$ (Lit.)¹⁰³ = +3.3 (c = 1.33, CHCl₃).

C₈H₁₂O₃ (156.2 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 179.19 [M+Na]⁺.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 179.0679 [M+Na]⁺ (ber.: 179.0684 g/mol).

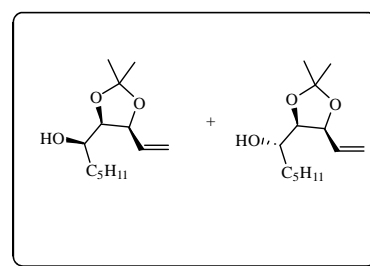
¹⁰³ H. R. Moon, W. J. Choi, H. O. Kim, L. S. Jeong, *Tetrahedron Asymmetrie* **2002**, *13*, 1189-1193.

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 9.52 (s, bs, CHO), 5.73 (ddt, 1H, ³J_{trans} = 17.4 Hz, ³J_{cis} = 10.5 Hz, ³J = 6.9 Hz, H-3), 5.48-5.28 (m, 2H, H-4), 4.83 (t, 1H, ³J = 7.5 Hz, ³J = 6.9 Hz, H-2), 4.39 (dd, 1H, ³J = 7.5 Hz, 3.1 Hz, H-1), 2.14 (s, 6H, 2 × CH₃).

75.5 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 207.1 (CHO), 133.5 (C-4), 116.8 (C-6), 109.8 (C-5), 101.5 (C-2), 71.5 (C-3), 30.9 (2 × CH₃).

(3*S*,4*R*)-3,4-*O*-Isopropyliden-dec-1-en-5-ol (61 + 62)

Unter Argonatmosphäre wurden 5.14 ml einer 2 M Pentylmagnesiumbromid-Lsg. in Diethylether (10.28 mmol, 2.5 Äq.) im Kolben vorgelegt und 640 mg (4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-carbaldehyd (**60**) (4.11 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in 6 mL absol.



Tetrahydrofuran, wurden langsam unter Eiskühlung zugetropft. Im Anschluss wurde die Eiskühlung entfernt und die Reaktionsmischung unter Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle, eine Stunde) wurde auf Raumtemp. abgekühlt und die Reaktion durch langsames Zutropfen einer ges. Ammoniumchlorid-Lsg. abgebrochen. Zum Lösen des Niederschlags wurde Wasser zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 4 mL 1 M Salzsäure-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer i. Vak. entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Flashchromatographie (CH/EE 6:1).

Diastereomer 1 (61):

Ausbeute: 432 mg (1.89 mmol, 46%), farbloses Öl.

$R_f = 0.23$ (CH/EE 5:1).

$[\alpha]_D^{22} = -22.05$ (c = 0.5, CHCl₃).

C₁₃H₂₄O₃ (228.3 g/mol). Ber.: C 68.38% H 10.59%

Gef.: C 67.99 % H 10.21%

ESI-MS (pos.): m/z = 251.13 [M+Na]⁺.

400 MHz-¹H-NMR, ¹H-COSY (CDCl₃): δ [ppm] = 5.96 (ddd, 1H, ³J = 17.7 Hz, ³J = 10.2 Hz, ³J = 7.5 Hz, CH=CH₂), 5.44-5.29 (m, 2H, CH=CH₂), 4.56 (dd, 1H, ³J = 8.0 Hz, ³J = 6.9 Hz, CH-CH=CH₂), 3.99 (dd, 1H, ³J = 6.7 Hz, ³J = 5.4 Hz, CH-CH-OH), 3.57-3.51 (m, 1H, CH-OH), 1.51 (s, 3H, C-CH₃), 1.45-1.39 (m, 2H, CH₂-CH), 1.38 (s, 3H, CH₃), 1.35-1.21 (m, 6H, 3 × CH₂), 0.86 (t, 3H, ³J = 6.7 Hz, (CH₂-(CH₂)₃-CH₃).

100.6 MHz-¹³C-NMR, HSQC (CDCl₃): δ [ppm] = 135.8 (CH=CH₂), 116.9 (CH=CH₂), 108.5 (C-(CH₃)₂), 82.9 (CH-CH-OH), 79.9 (CH₂=CH-CH), 71.1 (CH-OH), 34.2 (CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 26.9, 25.8 (C-(CH₃), 31.8, 27.4, 22.6 (CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 14.0 (CH₂-(CH₂)₃-CH₃).

Diastereomer 2 (62):

Ausbeute: 253 mg (1.11 mmol, 27 %), farbloses Öl.

R_f = 0.14 (CH/EE 5:1).

$[\alpha]_D^{22}$ = +9.9 (c = 1.0 CHCl₃).

C₁₃H₂₄O₃ (228.3 g/mol). Ber.: C 68.38% H 10.59%

Gef.: C 68.03 % H 10.20%

ESI-MS (pos.): m/z = 251.15 [M+Na]⁺.

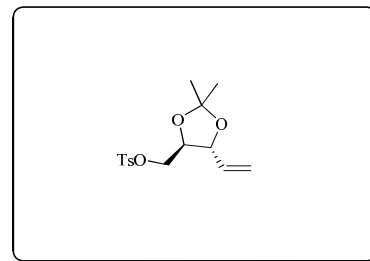
400 MHz-¹H-NMR, ¹H-COSY (CDCl₃): δ [ppm] = 6.03 (ddd, ³J = 17.4 Hz, ³J = 10.2 Hz, ³J = 7.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.44-5.28 (m, 2H, CH=CH₂), 4.63 (dd, 1H, ³J = 7.5 Hz, ³J = 6.4 Hz, CH₂=CH-CH), 3.96 (dd, 1H, ³J = 8.2 Hz, ³J = 6.3 Hz, CH-CH-OH), 3.64 (td, 1H, ³J = 8.5 Hz, ³J = 2.7 Hz, CH-OH), 1.80 (br s, 1H, OH), 1.74-1.67 (m, 2H, CH₂-(CH₂)₃-CH₃) 1.47 (s, 3H, C-CH₃), 1.36 (s, 3H, C-CH₃), 1.45-1.22 (m, 6H, CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 0.88 (t, 3H, ³J = 6.8 Hz, CH₂-(CH₂)₃-CH₃).

100.6 MHz-¹³C-NMR, HSQC (CDCl₃): δ [ppm] = 134.7 (CH=CH₂), 118.5 (CH=CH₂), 108.7 (C-(CH₃)₂), 80.73 (CH-CH-OH), 78.9 (CH₂=CH-CH), 70.0 (CH-OH), 33.7 (CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 25.3, 24.8 (C(CH₃)₂), 31.8, 27.8, 22.6 (CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 14.0 (CH₂-(CH₂)₃-CH₃).

6.5 Versuche zu Kapitel 4.2.3

(2*R*,3*R*)-2,3-Dioxo-2,3-*O*-Isopropyliden-pent-4-enyl-*p*-toluolsulfonat (63)

Zunächst wurden 3 g Alkohol (**58**) (19 mmol, 1.0 Äq.) unter Argonatmosphäre in 37 mL absol. Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurden 7.80 mL Triethylamin (29 mmol, 1.5 Äq.) und 232 mg *N,N*-Dimethylaminopyridin (1.9 mmol, 0.1 Äq.) in 37 mL absol. Dichlormethan gegeben und das Gemisch auf -20°C abgekühlt. Anschließend wurden 5.42 g *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (29 mmol, 1.5 Äq.) hinzugefügt. Nach zweieinhalb Stunden wurde die Bildung von farblosen Kristallen beobachtet und die Reaktion durch Zugabe von 150 mL Wasser abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 80 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit je 100 mL Wasser und ges. Natriumchlorid-Lsg gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CH/EE 10:3) gereinigt.



Ausbeute: 4.89 g (15.60 mmol, 82%), gelbliches Öl.

$R_f = 0.19$ (CH/EE 5:2).

$[\alpha]_D^{22} = +7.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3), $[\alpha]_D^{22}$ (Lit.)¹⁰⁴ = +8.4 ($c = 1.0$, CHCl_3).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$ (312.4 g/mol).

ESI-MS (pos.): $m/z = 335.7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

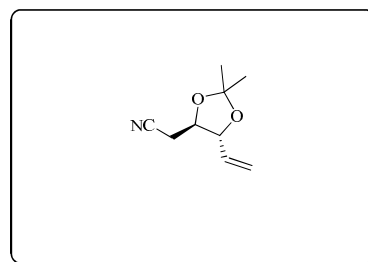
300 MHz-¹H-NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 7.77 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2H, H_o -Ts), 7.33 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H, H_m -Ts), 5.83-5.70 (m, 1H, =CH-), 5.35-5.24 (m, 2H, =CH₂), 4.23-4.18 (m, 1H, H-4), 4.17-4.02 (m, 2H, CH₂), 3.82-3.79 (m, 1H, H-3), 2.43 (s, 3H, CH₃-Ts), 1.36 (s, 3H, CH₃), 1.33 (s, 3H, CH₃).

75 MHz-¹³C-NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 145.0 (C_i), 136.2 (-CH=), 134.2 (C_p), 129.8 (C_m), 127.9 (C_o), 119.7 (=CH₂), 109.9 (C -(CH₃)₂), 78.8 (=CH-CH-), 77.9 (-CH₂-CH), 67.9 (CH₂), 26.9, 26.6 (2 × CH₃), 21.6 (CH₃-Ts).

¹⁰⁴ G. Paney, M. Kapur, M. I. Khan, S. M. Gaikwad, *Org. Biol. Chem.* **2003**, *1*, 3321-3326.

(2*R*,3*R*)-2,3-*O*-Isopropyliden-2,3-dioxy-5-hexenonitril (66)

Es wurden 2.81 g (2*R*,3*R*)-2,3-*O*-Isopropyliden-4-penten-1,2,3-triol (**58**) (17.77 mmol, 1.0 Äq.) (**58**) in absol. Dichlormethan gelöst und auf -20 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurden 1.5 mL Pyridin (18.66 mmol, 1.05 Äq.) und anschließend sehr langsam 5.15 mL Trifluormethan-



sulfonsäureanhydrid (43.37 mmol, 2.4 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter langsamem Erwärmen auf Raumtemp. drei Stunden gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung mit 50 mL Dichlormethan verdünnt und mit je 100 mL 1 M Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. und Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Filtration wurde das Lösungsmittel i. Vak. bei Raumtemp. entfernt. Die erhaltene orange-braune Flüssigkeit wurde in 40 mL *N,N*-Dimethylformamid gelöst, mit 1.74 g Natriumcyanid (35.50 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und 15 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurden 200 mL Wasser zugegeben und dreimal mit je 75 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CH/E 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.69 g (10.10 mmol, 57%, über 2 Stufen), braunes Öl.

$R_f = 0.49$ (CH/EE 6:1?).

$[\alpha]_D^{22} = +2.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (167.2 g/mol).

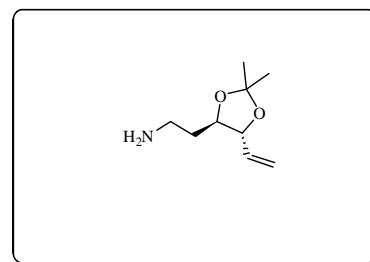
ESI-MS (pos.): $m/z = 168.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 190.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

300 MHz-¹H-NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 5.79-5.73 (m, 1H, =CH), 5.46-5.30 (m, 2H, =CH₂), 4.23-4.17 (m, 1H, =CH-CH), 3.85-3.80 (m, 6.0 Hz, 1H, CH₂-CH), 2.75-2.52 (m, 2H, CH₂), 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.41 (s, 3H, CH₃).

75 MHz-¹³C-NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 133.4 (=CH), 120.6 (=CH₂), 116.2 (CN), 110.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 81.6 (CH₂-CH), 75.2 (=CH-CH), 27.0, 26.8 ($2 \times \text{CH}_3$), 20.2 (C-CN).

(3*R*,4*R*)-3,4-*O*-Isopropyliden-6-amino-1-hexen (69)¹⁰⁵

Unter Argonatmosphäre wurden zunächst 5.9 mL 4 M Lithiumaluminiumhydrid-Lösung (23.60 mmol, 4 Äq.) in einem Kolben vorgelegt. Hierzu wurde langsam eine Lösung aus 980 mg Nitril (**66**) (5.90 mmol, 1 Äq.) in 5 mL absol. Diethylether gegeben und 1.5 Stunden bei



Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit 7 mL 10%-iger Natronlauge abgebrochen. Nach Filtration der Reaktionsmischung über eine 1 cm dicke Kieselgelschicht wurde der Filterkuchen dreimal mit je 7 mL Essigester gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Flashchromatographie (CH/EE 5:1).

Ausbeute: 565 mg (3.3 mmol, 56%), farbloses Öl.

$R_f = 0.38$ (CH/EE 5:1).

$[\alpha]_D^{22} = +3.68$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (171.2 g/mol).

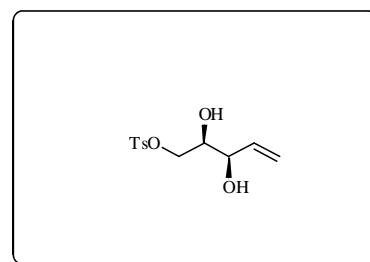
ESI-MS (pos.): $m/z = 172.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 194.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 110.3 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

300 MHz-¹H-NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 7.77 (ddd, 1H, $^3J_{trans} = 17.3$ Hz, $^3J_{cis} = 10.2$ Hz, $^3J_{cis} = 7.42$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.37-5.31 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.97 (t, 1H, $^3J = 7.8$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.71 (td, 1H, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.88-2.79 (m, 2H, NH_2-CH_2), 1.71-1.60 (m, 2H, $\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 1.39 (s, 3H, CH_3), 1.38 (s, 3H, CH_3).

75.5 MHz-¹³C-NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 133.7 ($=\text{CH}$), 121.1 ($=\text{CH}_2$), 110.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 81.9 (CH_2-CH), 74.0 ($=\text{CH}-\text{CH}$), 31.1 (NH_2-CH_2-), 32.9 (CH_2-CH), 27.0, 26.8 ($2 \times \text{CH}_3$).

(2*R*,3*R*)-2,3-Dihydroxy-pent-4-enyl-*p*-toluolsulfonat (72)

Zunächst wurden 255 mg (2*R*,3*R*)-2,3-Dioxo-2,3-*O*-Isopropyliden-pent-4-enyl-*p*-toluolsulfonat (0.82 mmol) (**65**) in einem Kolben vorgelegt. Hierzu wurden 8 mL



¹⁰⁵ G. Lin, Z. Shi, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 1369-1382

80%-ige Essigsäure gegeben und sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde die Essigsäure i. Hochvak. entfernt und der Rückstand dreimal mit je 10 mL Toluol codestilliert. Die Reinigung erfolgte durch Flashchromatographie (CH/EE 3:1).

Ausbeute: 184 mg (0.67 mmol, 82%), farbloses Öl.

$R_f = 0.31$ (CH/EE 5:1).

$[\alpha]_D^{22} = +3.8$ (c = 1.0, CHCl₃).

C₁₂H₁₆O₅S (272.3 g/mol).

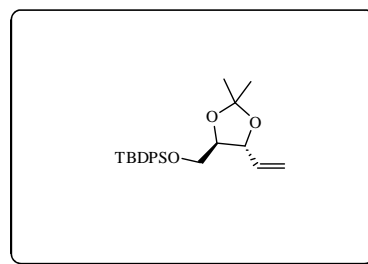
ESI-MS (neg.): m/z = 135.2 [M-2H]²⁻.

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 7.75 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H, H_o-Ts), 7.35 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, H_m, TOS), 5.73-5.86 (m, 1H, =CH-), 5.37-5.32 (m, 2H, =CH₂), 4.27-4.21 (m, 1H, H-4), 4.18-4.06 (m, 2H, CH₂), 3.81-3.78 (m, 1H, H-3), 2.45 (s, 3H, CH₃-Ts).

75 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 145.3 (C_i), 136.7 (-CH=), 134.81 (C_p), 129.7 (C_m), 128.1 (C_o), 119.4 (=CH₂), 80.3 (=CH-CH-), 79.9 (-CH₂-CH), 67.6 (-CH₂-), 21.8 (CH₃-Ts).

(2R,3R)-2,3-O-Isopropyliden-1-O-tert-butylidiphenylsilyl-pent-4-en-1,2,3-triol (75)

Unter Argonantmosphäre wurden 200 mg Alkohol (**58**) (1.25 mmol, 1 Äq.) in 6 mL *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Zu dieser Lösung wurden 94 mg Imidazol (1.38 mmol, 1.1 Äq.) und 0.75 mL *tert*-Butyl-diphenylchlorsilan (2.88 mmol, 2.3 Äq.) gegeben und



zwei Stunden bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 15 mL Diethylether verdünnt und die organische Phase dreimal mit je 8 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach dreimaligem Codestillieren mit je 10 mL Toluol wurde der Rückstand an Kieselgel (CH/EE 25:1) chromatographiert.

Ausbeute: 274 mg (0.96 mmol, 77%), farbloses Öl.

$R_f = 0.62$ (CH/EE 8:1).

$$[\alpha]_D^{22} = -5.4 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}.$$

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ (396.6 g/mol).

ESI-MS (pos.): $m/z = 419.19$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

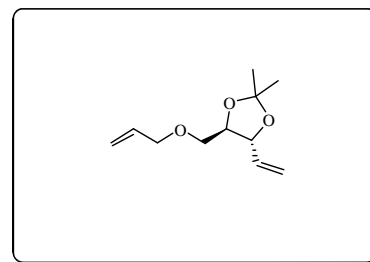
ESI-HRMS (pos.): $m/z = 419.2028$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, (ber.: 419.2019 g/mol).

300 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 7.70-7.35 (m, 10H, Ph), 5.83 (ddd, 1H, $^3J_{trans} = 17.2$ Hz, $^3J_{cis} = 10.3$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.35-5.19 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.44 (t, 1H, $^3J = 7.3$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}$), 3.84-3.66 (m, 3H, $\text{CH}_2-\text{CH}-$), 1.43 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.04 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

75 MHz- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 135.3 (C_i , Ph), 134.6 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 129.7, 129.6, 127.7 (Ph), 118.2 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 109.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 81.2 (CH_2-CH), 79.2 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}$), 62.9 (CH_2), 27.1, 27.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

(2*R*,3*R*)-2,3-*O*-Isopropyliden-1-*O*-allyl-pent-4-en-1,2,3-triol (76)

Zu einer Suspension aus 252 mg Natriumhydrid, 60% in Mineralöl, (6.32 mmol, 1 Äq.) in 3.5 mL *N,N*-Dimethylformamid wurde 1 g des Alkohols (**58**) (6.32 mmol, 1 Äq.), gelöst in 2 mL *N,N*-Dimethylformamid, bei Raumtemp. langsam eingetropft. Nach 30 Minuten



wurden 0.55 mL Allylbromid (6.32 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 10 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. gequench und dreimal mit je 20 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 5:2) gereinigt.

Ausbeute: 922 mg (4.65 mmol, 74%), farbloses Öl.

$R_f = 0.21$ (CH/EE 5:2).

$$[\alpha]_D^{22} = +4.75 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}.$$

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (198.3 g/mol).

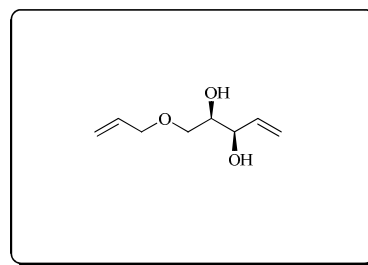
ESI-MS (pos.): $m/z = 199.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 221.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 5.91-5.75 (m, 2H, 2 × CH=CH₂), 5.36-5.12 (m, 4H, 2 × CH=CH₂), 4.16 (dd, 1H, ³J = 8.3 Hz, ³J = 7.3 Hz, O-CH₂-CH-CH), 4.04-4.00 (m, 2H, CH₂, Allyl), 3.89-3.81 (m, 1H, O-CH₂-CH), 3.53-3.51 (m, 2H, O-CH₂-CH-CH), 1.40 (s, 6H, 2 × CH₃).

75 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 137.1, 134.4 (2 × CH=CH₂), 117.6, 117.4 (2 × CH=CH₂), 110.2 (C(CH₃)₃), 75.4 (O-CH₂-CH-CH), 73.9 (O-CH₂-CH-CH), 72.2 (CH₂, Allyl), 71.1 (O-CH₂-CH-CH), 26.9, 26.7 (2 × CH₃).

(2*R*,3*R*)-1-*O*-Allyloxy-pent-4-en-1,2,3-triol (77)

Zu einer Lösung aus 318.11 mg (2*R*,3*R*)-2,3-*O*-Isopropyliden-1-*O*-allyl-pent-4-en-1,2,3-triol (76) (2.00 mmol) in 3 mL Tetrahydrofuran wurden 1.2 mL 1 M Salzsäure-Lsg. gegeben und 14 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemp.



gekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 265.78 mg (1.68 mmol, 84%), farbloses Öl.

$R_f = 0.28$ (CH/EE 8:1).

$[\alpha]_D^{22} = +14.87$ (c = 1.0, CHCl₃).

C₈H₁₄O₃ (158.2 g/mol).

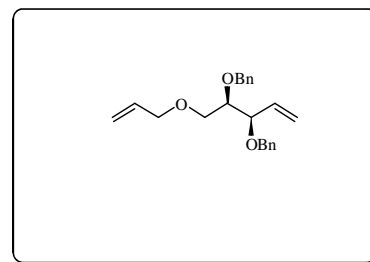
ESI-MS (neg.): m/z = 78.1 [M-2H]²⁻.

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 5.91-5.78 (m, 2H, 2 × CH=CH₂), 5.34-5.13 (m, 4H, 2 × CH=CH₂), 4.10 (t, 1H, ³J = 6.0 Hz, O-CH₂-CH-CH), 3.98-3.96 (m, 2H, CH₂, Allyl), 3.66-3.61 (m, 1H, O-CH₂-CH), 3.55-3.42 (m, 2H, O-CH₂-CH-CH).

75 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 137.0, 134.2 (2 × CH=CH₂), 117.5, 117.1 (2 × CH=CH₂), 73.4 (O-CH₂-CH-CH), 72.9 (O-CH₂-CH-CH), 72.4 (CH₂, Allyl), 71.3 (O-CH₂-CH-CH).

(2*R*,3*R*)-1-*O*-Allyloxy-2,3-*O*-dibenzyl-pent-4-en-1,2,3-triol (78)

Zu 300 mg Natriumhydrid (7.48 mmol, 2.2 Äq.), 60% in Mineralöl, wurden unter Argonatmosphäre 10 mL *N,N*-Dimethylformamid gegeben. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und es folgte die Zugabe von 539 mg (2*R*,3*R*)-1-*O*-Allyloxy-pent-4-en-1,2,3-triol (77)



(3.40 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in 3 mL *N,N*-Dimethylformamid. Es wurde 15 Minuten bei 0 °C und 30 Minuten bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung erneut auf 0 °C gekühlt und 0.9 mL Benzylbromid (7.50 mmol, 2.2 Äq.) wurden langsam hinzugegeben. Nach 15 stündigem Rühren bei Raumtemp. wurde die Reaktion mit 10 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. abgebrochen und die wässrige Phase dreimal mit je 7 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (CH/EE 20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 960 mg (2.84 mmol, 84%), farbloses Öl.

$R_f = 0.24$ (CH/EE 5:2).

$[\alpha]_D^{22} = +11.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (338.4 g/mol). Ber.: C 78.07% H 7.74%

Gef.: C 77.98 % H 7.63%

ESI-MS (pos.): $m/z = 361.1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

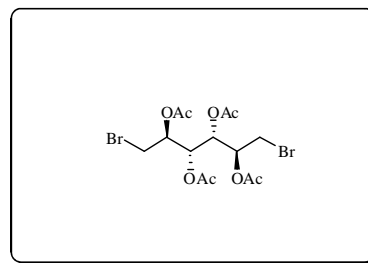
300 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 5.93-5.80 (m, 2H, $2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$), 5.33-5.13 (m, 4H, $2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$), 5.76-5.36 (m, 4H, CH_2 , Bn), 4.00-3.87 (m, 3H, $\text{O-CH}_2\text{-CH-CH}$, CH_2 , Allyl), 3.70-3.58 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH-CH}$), 3.56-3.48 (m, 1H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}$).

75 MHz- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 138.7, 1.38.5 ($2 \times \text{C}_i$, Bn), 135.2, 134.8 ($2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$), 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 127.5 (Bn), 118.4, 116.8 ($2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$), 80.5 ($\text{O-CH}_2\text{-CH-CH}$), 80.3 ($\text{O-CH}_2\text{-CH-CH}$), 73.4 (CH_2 , Allyl), 72.3 ($\text{O-CH}_2\text{-CH-CH}$), 70.7, 70.3 ($2 \times \text{CH}_2$, Bn).

6.6 Versuche zu Kapitel 4.2.4

(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5-Tetraacetoxy-1,6-dibromhexan (**80**)⁸¹

Unter Argonatmosphäre wurden 54.7 g D-Mannitol (**27**) (300 mmol, 1 Äq.) in 600 mL absol. Dioxan gelöst. Dazu wurden langsam 88.9 g Acetylbromid (53.55 mL, 723 mmol, 2.4 Äq) zugegeben. Nach vier Tagen Rühren bei Raumtemp. wurde das Lösungsmittel unter



vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt und der viskose Rückstand in 300 mL Pyridin gelöst. Im Anschluss erfolgte langsame Zugabe von 245 g Acetanhydrid (2.4 mol, 8 Äq). Nach einem weiteren Tag Rühren bei Raumtemp. wurde das Pyridin i. Vak. entfernt und der Rückstand aus 50 mL Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 72.85 g (153 mmol, 51%), (Lit.)⁸¹ = 50% farbloser Feststoff.

Schmp. = 122 °C, Schmp. (Lit.)⁸¹ = 120-122 °C.

R_f = 0.41 (CH/EE 3:1).

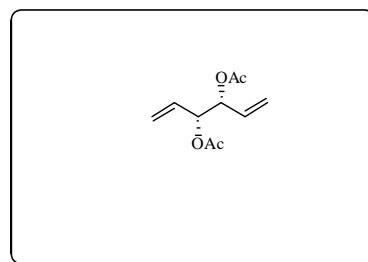
$[\alpha]_D^{22} = +30.2$ (c = 1.0, CHCl₃), $[\alpha]_D^{22}$ (Lit.)⁸¹ = +29.6 (c = 0.95, CH₂Cl₂).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 5.38 (d, 2H, ³J = 8.2 Hz, H-3, H-4), 5.10-5.04 (m, 2H, H-2, H-5), 3.52 (d, 2H, ³J = 11.5, ³J = 3.6, H-1_a, H-6_a), 3.33 (d, 2H, ³J = 11.5 Hz, ³J = 6.0, H-1_b, H-6_b).

75.5 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 169.7, 169.6 (4 × C=O), 69.1, 68.9 (4 × O-CH), 30.6 (2 × CH₂), 20.8, 20.7 (4 × CH₃).

(3R,4R)-3,4-Diacetoxy-1,5-hexadien (**81**)¹⁰⁶

Zunächst wurden 50.2 g (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5-Tetraacetoxy-1,6-dibromhexan (**80**) (105 mmol, 1 Äq.) in 525 mL Eisessig gelöst und 19.9 g Natriumacetat (232 mmol, 2.2 Äq.) sowie 27.5 g Zinkstaub (421 mmol,



¹⁰⁶ B. Schmidt, S. Nave, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 215-230.

4 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde zwei Stunden auf 110 °C erhitzt, bis die Gasentwicklung abgeschlossen und die Reaktionslösung klar geworden war. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde der Zinkstaub abfiltriert und Eisessig unter vermindertem Druck entfernt. Der viskose, farblose Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und dreimal mit je 150 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der farblose Rückstand i. Vak. destilliert.

Ausbeute: 17.07 g (86 mmol, 82%), (Lit.)¹⁰⁶ = 85% farbloses Öl.

$R_f = 0.57$ (CH/EE 5:1).

Sdp. = 60 °C, 0.8 mbar, Sdp. (Lit.)¹⁰⁶ = 59-61 °C, 0.8 bar.

$C_{10}H_{14}O_4$ (198.2 g/mol).

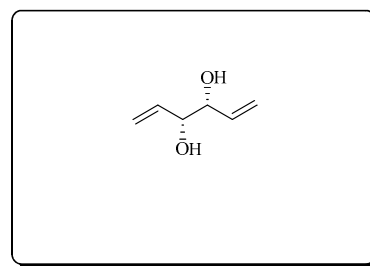
ESI-MS (pos.): $m/z = 221.09$ $[M+Na]^+$.

300 MHz-¹H-NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 5.75 (ddd, 2H, $^3J_{trans} = 17.3$ Hz, $^3J_{cis} = 10.7$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, H-2, H-5), 5.38 (d, 2H, $^3J = 5.3$ Hz, H-3, H-4), 5.30 (d, 2H, $^3J = 17.4$ Hz, $=CH_{2trans}$), 5.26 (d, 2H, $^3J = 10.6$ Hz, $=CH_{2cis}$). 2.06 (s, 6H, $2 \times CH_3$)

75.5 MHz-¹³C-NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 169.8 (C=O), 132.1 (-HC=), 119.2 (=CH₂), 74.3 (OCH), 20.9 (CH₃).

(3R, 4R)-3,4-Dihydroxy-1,5-hexadien (82)¹⁰⁶

Zu 13 g (3R,4R)-3,4-Diacetoxy-1,5-hexadien (**81**) (65.0 mmol, 1 Äq.), gelöst in 260 mL Methanol, wurden 4 mL 2 M Kaliumcarbonat-Lsg. hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemp. gerührt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt.



Nach vollständigem Umsatz (ca. 30 min) wurden 8 mL 1 M Salzsäure in 1 mL Portionen zugegeben. Nach Trocknen der Reaktionslösung über Magnesiumsulfat und Filtration wurde das Lösungsmittel i. Vak. (100 mbar, 40 °C) entfernt bis die Lösung trüb wurde. Der Rückstand wurde in 10 mL Diethylether aufgenommen, nochmals über

Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand schließlich i. Vak destilliert.

Ausbeute: 6.53 g (57.2 mmol, 88%), (Lit.)¹⁰⁵ = 86% farbloses Öl.

$R_f = 0.21$ (CH/EE 5:3).

Sdp. = 46 °C, 0.4 mbar, Sdp. (Lit.)¹⁰⁵ = 43 °C, 0.4 mbar.

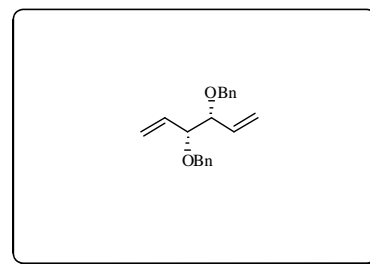
$[\alpha]_D^{22} = +35.6$ (c = 1.0, CHCl₃), $[\alpha]_D^{22}$ (Lit.)¹⁰⁶ = +41.0 (c = 0.98, CH₂Cl₂)

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 5.91-5.80 (m, 2H, CH=), 5.38-5.21 (m, 4H, =CH₂), 4.00-3.98 (m, 2H, OCH).

75.5 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 136.6 (-HC=), 117.5 (=CH₂), 75.7 (OCH).

(3R,4R)-3,4-Dibenzyloxy-1,5-hexadien (83)

Zu 568 mg Natriumhydrid (23.65 mmol, 2.1 Äq.) in 35 mL *N,N*-Dimethylformamid wurden unter Eiskühlung langsam 1.29 g (3R,4R)-3,4-Dihydroxy-1,5-hexadien (**82**) (11.26 mmol, 1 Äq.) in 20 mL *N,N*-Dimethylformamid gegeben. Es wurde eine Stunde bei Raumtemp. gerührt,



bis keine Wasserstoffentwicklung mehr zu beobachten war. Nach der Zugabe von 2.83 mL Benzylbromid (23.65 mmol, 2.1 Äq) unter Eiskühlung und dreistündigem Rühren bei Raumtemp. wurden 50 mL Wasser hinzugegeben und die Reaktionsmischung dreimal mit je 75 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Ausbeute: 6.34 g (21.5 mmol, 91%), farbloses Öl.

$R_f = 0.39$ (CH/EE 1:1).

$[\alpha]_D^{22} = -20.3$ (c = 1.0, CHCl₃), $[\alpha]_D^{22}$ (Lit.)¹⁰⁷ = -15.6 (c = 1.5, CHCl₃).

C₂₀H₂₂O₂ (294.4 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 317.16 [M+Na]⁺.

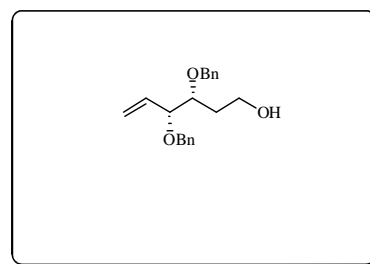
¹⁰⁷ F. G. Calvo-Flores, P. Garzia-Mendoza, F. Hernández-Mateo, J. Isac-Garcia, F. Santoyo-González, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3994-3961.

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 7.38-7.22 (m, 10H, Bn), 5.89-5.75 (m, 2H, H-2, H-5), 5.30-5.19 (m, 4H, H-1, H-6), 4.66 (d, 2H, ²J = 12.2 Hz, CH₂ Bn), 4.46 (d, 2H, ²J = 2.2 Hz, CH₂ Bn), 3.92-3.86 (m, 2H, H-3, H-4).

75.5 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 138.7 (C_i, Bn), 136.2 (C-2, C-5), 128.3 (C_m, Bn), 127.7 (C_o, Bn), 127.5 (C_p, Bn), 118.6 (C-1, C-6), 82.4 (C-3, C-4), 70.7 (2 × CH₂, Bn).

(3*R*, 4*R*)-3,4-Dibenzyloxy-5-hexen-1-ol (**84**)

Unter Argonatmosphäre wurden 2.5 g (3*R*,4*R*)-3,4-Dibenzyloxy-1,5-hexadien (**83**) (8.49 mmol, 1 Äq.) in einem Kolben vorgelegt. Bei Raumtemp. wurden innerhalb von sieben Stunden 18 mL 0.5 M 9-Borabicyclo(3.3.1)nonan-Lsg. in Tetrahydrofuran



(9.34 mmol, 1.1 Äq) hinzugegeben. Nach 17 stündigem Rühren bei Raumtemp. wurden 4.35 mL 3 N Natronlauge. Es wurden 1.07 mL 50%ige Wasserstoffperoxid-Lösung in Wasser langsam hinzugefügt und zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Im Anschluss wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (CH/EE 7:1) chromatographiert.

Ausbeute: 1.27 g (4.01 mmol, 47%), farbloses Öl + 774 mg Edukt (2.63 mmol, 31%).

$R_f = 0.21$ (CH/EE 1:1).

$[\alpha]_D^{22} = +16.5$ (c = 1.0, CHCl₃).

C₂₀H₂₄O₃ (312.4 g/mol).

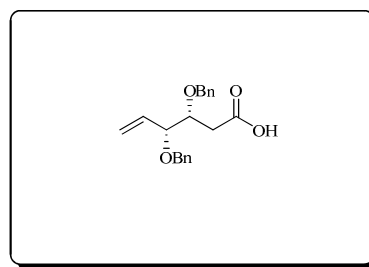
ESI-MS (pos.): m/z = 335.17 [M+Na]⁺.

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 7.36-7.24 (m, 10H, CH, Bn), 5.82 (ddd, 1H, ³J_{trans} = 7.0 Hz, ³J_{cis} = 10.7, ³J = 7.5, CH=CH₂), 5.36 (ddd, 1H, ³J = 10.7 Hz, ³J = 0.9 Hz, ³J = 0.9 Hz, CH=CH₂), 5.31 (ddd, 1H, ³J = 16.9 Hz, ³J = 0.9 Hz, ³J = 0.9 Hz, CH=CH₂), 4.79-4.38 (m, 4H, CH₂, Bn), 4.00-3.95 (m, 1H, CH₂=CH-CH), 3.75-3.66 (m, 3H, CH₂-OH, CH₂-CH-OBn), 2.09 (s, br, 1H, OH), 1.88-1.64 (m, 2H, CH₂-CH₂-OH).

75.5 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 138.3 (C_i, Bn), 134.8 (CH=CH₂), 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 127.7 (CH, Bn), 119.3 (CH₂=CH), 82.3 (CH₂=CH-CH), 79.7 (CH₂-CH-OBn), 73.3, 70.6 (2 × CH₂, Bn), 60.5 (CH₂-OH), 33.2 (CH₂-CH-OH).

(3*R*,4*R*)-3,4-Dibenzyloxy-5-hexensäure (85)

Zu einer Lösung aus 1.29 g (3*R*,4*R*)-3,4-Dibenzyloxy-5-hexen-1-ol (**84**) (4.13 mmol, 1 Äq.) in 18 mL Acetonitril/Wasser 1:1 wurden 2.94 g [Bis(acetoxy)iod]-benzol (9.13 mmol, 2.2 Äq) und 132.77 mg 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (0.89 mmol, 0.22 Äq) gegeben und zwei



Stunden bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurden unter Eiskühlung 4 mL 2 M Salzsäure-Lsg. langsam zutropft. Die Lösung wurde mit 50 mL Diethylether verdünnt, dreimal mit je 20 mL Wasser und einmal mit 20 mL ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand an Kieselgel (PE/Diethylether 1:1) chromatographiert.

Ausbeute: 1.13 g (3.46 mmol, 84%), farbloses Öl.

$R_f = 0.38$ (PE/Diethylether 1:1).

$[\alpha]_D^{22} = +3.7$ (c = 1.0, CHCl₃).

C₂₀H₂₂O₄ (326.4 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 349.5 [M+Na]⁺.

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 7.38-7.26 (m, 10H, CH, Bn), 5.86 (ddd, 1H, ³J_{trans} = 16.9 Hz, ³J_{cis} = 10.9, ³J = 7.1, CH=CH₂), 5.40-5.35 (m, 2H, CH=CH₂), 4.75-4.41 (m, 4H, CH₂,Bn), 4.08 (ddd, 1H, ³J = 8.7 Hz, ³J = 5.5 Hz, ³J = 4.0 Hz, CH₂-CH-OBn), 3.99 (dd, 1H, ³J = 6.9 Hz, ³J = 5.7 Hz, CH₂=CH-CH), 2.64 (ddd, 2H, ³J = 24.8 Hz, ³J = 16.2 Hz, ³J = 6.3 Hz, CH₂-COO).

75.5 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 177.6 (COOH), 138.2 (C_i, Bn), 134.3 (CH=CH₂), 128.4, 128.3, 128.0, 127.8, 127.7 (CH, Bn), 119.5 (CH=CH₂), 81.0 (CH₂=CH-CH), 77.4 (CH₂-CH-OBn), 73.6, 70.7 (2 × CH₂, Bn), 36.3 (CH₂-COO).

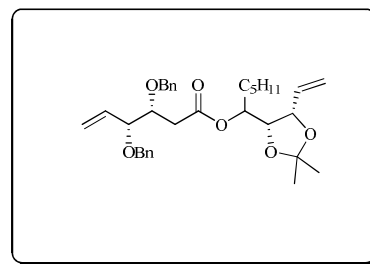
6.7 Versuche zu Kapitel 4.2.5

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Veresterung nach Yamaguchi

Die Carbonsäure wurde unter Argonatmosphäre in absol. Toluol gelöst. Zu dieser Lösung wurde 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (1.1 Äq) sowie Triethylamin (2 Äq) gegeben und zwei Stunden bei Raumtemp. gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe einer Mischung aus dem entsprechenden Alkohol (1 Äq) und 4-Dimethylaminopyridin (1.3 Äq) in absol. Toluol. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemp. wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. beendet. Die wässrige Phase wurde mit Essigester extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mittel Flashchromatographie.

(3*R*,4*R*)-3,4-Dibenzyloxy-hex-5-ensäure-[(3*S*,4*R*,5*R/S*)-3,4-*O*-isopropyliden-3,4-dioxo]-5-dec-1-enylester (Diastereomer 1) (86)

Die Veresterung wurde nach der allgemeine Arbeitsvorschrift für die Veresterung nach Yamaguchi durchgeführt. Hierfür wurden 180 mg (3*R*,4*R*)-3,4-Dibenzyloxy-5-hexensäure (**85**) (0.55 mmol, 1 Äq.) in 6 mL absol. Toluol, 96 µL 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (0.61 mmol, 1.1 Äq), 0.15 mL Triethylamin (1.1 mmol, 2 Äq), 126 mg (3*S*,4*R*)-3,4-*O*-Isopropyliden-dec-1-en-5-ol (**61**) (0.55 mmol, 1 Äq) und 87 mg *N,N*-Dimethylaminopyridin (0.71 mmol, 1.3 Äq) in 12 mL Toluol eingesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte durch Flashchromatographie (CH/EE 7:1)



Ausbeute: 230.78 mg (0.43 mmol, 78%), farbloses Öl.

$R_f = 0.69$ (CH/EE 5:1).

$[\alpha]_D^{22} = -12.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

$\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_6$ (536.70 g/mol). Ber.: C 73.85% H 8.26%

Gef.: C 73.51% H 8.74%

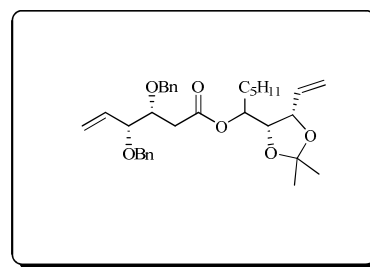
ESI-MS (pos.): $m/z = 559.2 [M+Na]^+$.

400 MHz-¹H-NMR, ¹H-COSY, HSQC (CDCl₃): δ [ppm] = 7.35-7.24 (m, 10H, CH, Bn), 5.90-5.78 (m, 2H, 2 × CH=CH₂), 5.36-5.17 (m, 4H, 2 × CH=CH₂), 4.94 (dt, 1H, ³J = 7.5 Hz, ³J = 5.4 Hz, C₅H₁₁-CH-CH), 4.70-4.40 (m, 4H, CH₂, Bn), 4.55 (dd, 1H, ³J = 7.6 Hz, ³J = 6.8 Hz, CH₂=CH-CH-O-isopropyliden), 4.19-4.16 (m, 1H, C₅H₁₁-CH-CH), 4.12 (ddd, 1H, ³J = 9.0 Hz, ³J = 5.6 Hz, ³J = 4.0 Hz, CH-CH₂-COO), 3.98-3.69 (m, 1H, CH₂=CH-CH-OBn), 2.63 (ddd, 2H, ³J = 16.3 Hz, ³J = 5.8 Hz, CH₂-COO), 1.58-1.52 (m, 2H, CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.49, 1.35 (2 × s, 6H, C-(CH₃)₂), 1.41-1.15 (m, 6H, CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 0.85 (t, 3H, ³J = 6.8 Hz, CH₂-(CH₂)₃-CH₃).

100.6 MHz-¹³C-NMR, HSQC (CDCl₃): δ [ppm] = 171.5(COO), 138.3, 138.6 (C_i, Bn), 134.8, 134.4 (2 × CH=CH₂), 128.3, 128.2, 127.7, 127.5, 127.4 (CH, Bn), 119.2, 119.1 (2 × CH=CH₂), 109.0 (CH(CH₃)₂), 81.3 (CH₂=CH-CH-OBn), 78.9 (CH₂=CH-CH-O-isopropyliden), 78.7 (C₅H₁₁-CH-CH-), 77.5 (CH-CH₂-COO-), 73.2 (CH₂, Bn), 72.0 (CH-C₅H₁₁), 70.7 (CH₂, Bn), 36.7 (CH₂-COO), 31.2 (CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 27.4, 25.5 (C-(CH₃)₂), 31.6, 24.9, 22.5 (CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 14.0 ((CH₂)₄-CH₃).

(3R,4R)-3,4-Dibenzyloxy-hex-5-ensäure-[(3S,4R,5R/S)-3,4-O-isopropyliden-3,4-diocxo]-5-dec-1-enylester (Diastereomer 2) (87)

Die Veresterung wurde nach der allgemeine Arbeitsvorschrift für die Veresterung nach Yamaguchi durchgeführt. Hierfür wurden 180 mg (3R,4R)-3,4-Dibenzyloxy-5-hexensäure (**85**) (0.55 mmol, 1 Äq.) in 6 mL absol. Toluol, 96 µL 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid



(0.61 mmol, 1.1 Äq), 0.15 mL Triethylamin (1.1 mmol, 2 Äq), 126 mg (3S,4R)-3,4-O-Isopropyliden-dec-1-en-5-ol (**62**) (0.55 mmol, 1 Äq) und 87 mg *N,N*-Dimethylaminopyridin (0.71 mmol, 1.3 Äq) in 12 mL Toluol eingesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mittel Flashchromatographie (CH/EE 7:1)

Ausbeute: 221.23 mg (0.41 mmol, 75%), farbloses Öl.

$R_f = 0.61$ (CH/EE 5:1).

$[\alpha]_D^{22} = +3.9$ (c = 1.0, CHCl₃).

$C_{33}H_{44}O_6$ (536.70 g/mol). Ber.: C 73.85% H 8.26%

Gef.: C 74.19% H 7.89%

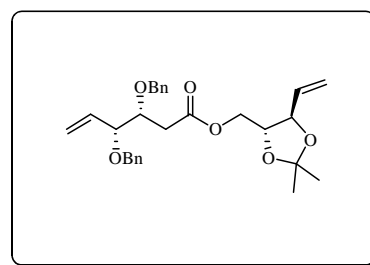
ESI-MS (pos.): $m/z = 559.2 [M+Na]^+$.

400 MHz- 1H -NMR, 1H -COSY, HSQC ($CDCl_3$): δ [ppm] = δ [ppm] = 7.35-7.21 (m, 10H, CH, Bn), 5.85-5.70 (m, 2H, $2 \times CH=CH_2$), 5.33-5.14 (m, 4H, $2 \times CH=CH_2$), 4.90 (dt, 1H, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, C_5H_{11} -CH-CH-), 4.70-4.35 (m, 5H, CH_2 , Bn, $CH_2=CH-CH-O$ -isopropyliden), 4.16-4.11 (m, 1H, C_5H_{11} -CH-CH-), 4.06 (ddd, 1H, $^3J = 9.2$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, CH- CH_2 -COO-), 3.91 (dd, 1H, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, $CH_2=CH-CH-OBn$), 2.56-2.39 (m, 2H, CH_2 -COO-), 1.66-1.55 (m, 2H, CH_2 -(CH_2) $_3$ - CH_3), 1.45, 1.33 ($2 \times s$, 6H, C-(CH_3) $_2$), 1.26-1.18 (m, 6H, CH_2 -(CH_2) $_3$ - CH_3), 0.81 (t, 3H, $^3J = 6.7$ Hz, CH_2 -(CH_2) $_3$ - CH_3).

100.6 MHz- ^{13}C -NMR, HSQC ($CDCl_3$): δ [ppm] = 171.5(COO), 138.5, 138.4 (Ci, Bn), 134.7, 134.4 ($2 \times CH=CH_2$), 128.5, 128.3, 127.8, 127.6, 127.4 (CH, Bn), 119.3, 119.1 ($2 \times CH=CH_2$), 109.5 ($CH(CH_3)_2$), 81.3 ($CH_2=CH-CH-OBn$), 79.1 ($CH_2=CH-CH-O$ -isopropyliden), 78.5 (C_5H_{11} -CH-CH-), 77.5 (CH- CH_2 -COO-), 73.4 (CH_2 , Bn), 72.3 (CH- C_5H_{11}), 70.7 (CH_2 , Bn), 36.6 (CH_2 -COO), 31.5 (CH_2 -(CH_2) $_3$ - CH_3), 27.1, 25.8 (C-(CH_3) $_2$), 31.3, 24.7, 22.9 (CH_2 -(CH_2) $_3$ - CH_3), 14.2 ((CH_2) $_4$ - CH_3).

(3R,4R)-3,4-Dibenzyloxy-hex-5-ensäure-[(3R,4R)-3,4-O-isopropyliden-3,4-dioxo]-pent-1-enylester (88)

Die Veresterung wurde nach der allgemeine Arbeitsvorschrift für die Veresterung nach Yamaguchi durchgeführt. Hierfür wurden 500 mg (3R,4R)-3,4-Dibenzyloxy-5-hexensäure (**85**) (1.53 mmol, 1 Äq.) in 16 mL absol. Toluol, 263 μ L 2,4,6-Trichlorbenzoyl-



chlorid (1.68 mmol, 1.1 Äq), 425 μ L Triethylamin (3.06 mmol, 2 Äq), 253 mg (2R,3R)-2,3-O-Isopropyliden-4-penten-1,2,3-triol (**58**) (1.53 mmol, 1 Äq) und 243 mg *N,N*-Dimethylaminopyridin (199 mmol, 1.3 Äq) in 12 mL Toluol eingesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mittel Flashchromatographie (CH/EE 8:1)

Ausbeute: 494.60 mg (1.06 mmol, 69%), farbloses Öl.

$R_f = 0.52$ (CH/EE 5:1).

$[\alpha]_D^{22} = +16.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (466.6g/mol). Ber.: C 70.08 % H 7.38 %

Gef.: C 70.41 % H 7.09 %

ESI-MS (pos.): $m/z = 489.7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

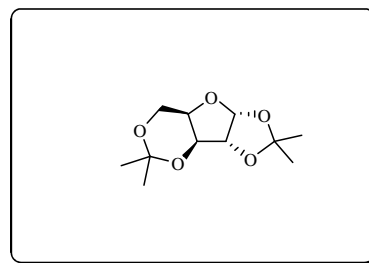
300 MHz- ^1H -NMR, ^1H -COSY, HSQC (CDCl_3): δ [ppm] = 7.37-7.27 (m, 10H, CH, Bn), 5.89-5.76 (m, 2H, $2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$), 5.40-5.24 (m, 4H, $2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$), 4.74-4.39 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$, Bn), 4.27 (dt, 1H, $^3J = 7.4$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, COO- CH_2 -CH), 4.17 (dt, 1H, $^3J = 11.3$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}-\text{O}$ -isopropyliden), 4.13-4.06 (m, 2H, CH- CH_2 -COO, COO- CH_2 -CH), 3.97 (dd, 1H, $^3J = 6.7$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}-\text{OBn}$), 3.90-3.85 (m, 1H, COO- CH_2 -CH), 2.72-2.54 (m, 2H, CH_2 -COO), 1.44, 1.43 ($2 \times$ s, 6H, C-(CH_3) $_2$).

100.6 MHz- ^{13}C -NMR, HSQC (CDCl_3): δ [ppm] = 171.4(COO), 138.4, 138.2 (C_i , Bn), 134.6, 134.5 ($2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$), 128.4, 128.3, 127.9, 127.7, 127.6 (CH, Bn), 119.4, 119.3 ($2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$), 109.8 (C(CH_3) $_2$), 81.1 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}-\text{OBn}$), 79.3 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}-\text{O}$ -isopropyliden), 78.5 (COO- CH_2 -CH), 77.6 (CH- CH_2 -COO), 73.5, 70.7 ($2 \times \text{CH}_2$, Bn), 63.3 (COO- CH_2), 36.4 (CH_2 -COO), 27.0, 26.9 (C-(CH_3) $_2$).

6.8 Versuche zu Kapitel 4.2.7

(-)-1,2:3,5-Di-*O*-isopropyliden- α -D-xylofuranose (**97**)⁹¹

Zu einer Lösung von 100 g (+)-Xylose (**35**) (0.66 mol, 1 Äq.) in 2 L Aceton wurden 200 g Kupfersulfat (1.25 mol, 1.9 Äq.) und 10 mL konz. Schwefelsäure gegeben. Die Mischung wurde 40 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert. Das



Filtrat wurde mit 32 mL 15 N Ammoniumhydroxyd-Lsg. versetzt, der gebildete Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 109 g (0.48 mol, 72%), (Lit.)⁹¹ = 73%, farbloses Öl.

$R_f = 0.63$ (CH/EE 5:2).

$[\alpha]_D^{22} = +1.8$ (c = 1.0, CHCl₃), $[\alpha]_D^{22}$ (Lit.)¹⁰⁸ = +5.0 (c = 3.0, CHCl₃).

C₁₁H₁₈O₅ (230.3 g/mol).

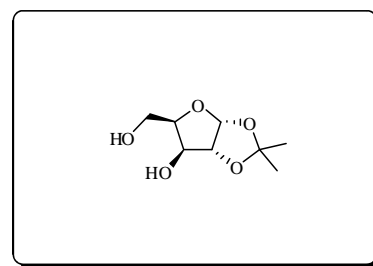
ESI-MS (pos.): m/z = 231.4 [M+H]⁺.

400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 5.96 (d, 1H, ³J = 3.7 Hz, H-1), 4.48 (d, 1H, ³J = 3.7 Hz, H-2), 4.25 (d, 1H, ³J = 2.2 Hz, H-3), 4.09-3.98 (m, 3H, H-4, H-5_a, H-5_b), 1.45, 1.40, 1.34, 1.28 (4 × s, 12H, 3 × CH₃).

75.5 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 111.5 (C-6), 105.4 (C-6), 105.4 (C-7), 85.0 (C-2), 73.3 (C-4), 71.6 (C-3), 60.1 (C-5), 28.9 (CH₃), 26.7 (CH₃), 26.1 (CH₃), 18.6 (CH₃).

(-)-1,2-*O*-Isopropyliden- α -D-xylofuranose (**98**)⁹¹

Zu 69.5 g (-)-1,2:3,5-Di-*O*-isopropyliden- α -D-xylo-furanose (**97**) (0.3 mol, 1 Äq.) wurden 695 mL 0.2%ige Salzsäure-Lsg. gegeben und 90 Minuten bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und die Salzsäure unter vermindertem Druck



entfernt. Zu dem Rückstand wurden 500 mL Chloroform gegeben und die unlöslichen anorganischen Salze wurden abfiltriert. Der Filterkuchen wurde mit 100 mL Chloroform gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Ausbeute: 51 g (268 mmol, 89%), (Lit.)⁹¹ = 90%, farbloses Öl.

$R_f = 0.47$ (CH/EE 5:3).

$[\alpha]_D^{22} = -20.3$ (c = 1.0, CHCl₃), $[\alpha]_D^{22}$ (Lit.)¹⁰⁹ = -22.4 (c = 1.1, CHCl₃).

C₈H₁₄O₅ (190.2 g/mol).

¹⁰⁸ D. J. Bell, *J. Chem. Soc.* **1947**, 1461-1464.

¹⁰⁹ O. Mauraoka, K. Yoshikai, H. Takahashi, T. Minemotsu, G. Lu, T. Wang, H. Matsuda, M. Yoshikawa, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14*, 500-509.

ESI-MS (pos.): $m/z = 191.2 [M+H]^+$.

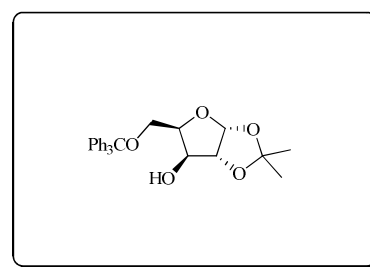
400 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 5.85 (d, 1H, $^3J = 3.7$ Hz, H-1), 4.40 (d, 1H, $^3J = 3.7$ Hz, H-2), 4.17 (d, 1H, $^3J = 2.6$ Hz, H-3), 4.07-4.05 (m, 1H, H-4), 3.90-3.81 (m, 2H, H-5_a, H-5_b), 1.37, 1.20 ($2 \times s$, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

100.6 MHz- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 111.7 (C-(CH_3)), 104.7 (C-1), 85.3 (C-2), 79.4 (C-4), 75.9 (C-3), 60.4 (C-5), 26.6 (CH_3), 26.1 (CH_3).

3-*O*-Benzyl-1,2-*O*-isopropyliden- α -D-xylofuranose (101)

1,2-*O*-Isopropyliden-5-*O*-trityl- α -D-xylofuranose (99)

Zu einer Lösung von 30 g 1,2-*O*-Isopropyliden- α -D-xylofuranose (**98**) (158 mmol mol, 1 Äq.) in 100 mL *N,N*-Dimethylformamid wurden 46.2 g Triphenylmethylchlorid (0.166 mol, 1.05 Äq.), 33 mL Triethylamin und



966 mg *N,N*-Dimethylaminopyridin (7.9 mmol, 0.05 Äq.) hinzugefügt und 15 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf Eiswasser gegeben und dreimal mit je 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit je 70 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Auf eine weitere Reinigung wurde verzichtet und das erhaltene rote Öl in die nächste Reaktion eingesetzt.

Rohdaten:

$R_f = 0.15$ (CH/EE 5:1).

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (432.51 g/mol).

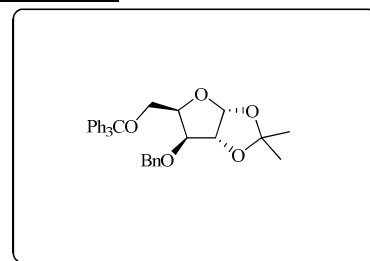
ESI-MS (pos.): $m/z = 455.3 [M+\text{Na}]^+$.

400 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 7.44-7.21 (m, 15H, Bn), 5.99 (d, 1H, $^3J = 3.7$ Hz, H-1), 4.51 (d, 1H, $^3J = 3.7$ Hz, H-2), 4.27-4.25 (m, 2H, H-3, H-4), 3.59-3.35 (m, 2H, H-5_a, H-5_b), 1.47, 1.31 ($2 \times s$, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

100.6 MHz- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 143.0 (C_i, Ph), 128.5, 128.1, 127.9, 127.3 (Ph), 111.7 (C-(CH_3)), 105.0 (C-6), 87.3 (C(Ph)₃) 85.1 (C-2), 78.4 (C-4), 76.3 (C-3), 62.0 (C-5), 26.8 (CH_3), 26.2 (CH_3).

3-O-Benzyl-1,2-O-isopropyliden-5-O-trityl- α -D-xylofuranose (100)

Zu 1,2-*O*-Isopropyliden-5-*O*-trityl- α -D-xylofuranose (**99**) in 100 mL *N,N*-Dimethyl-formamid wurden 5.82 g Tetra-*n*-butylammoniumiodid (15.78 mmol, 0.1 Äq.) gegeben und auf 0 °C gekühlt. Nun wurden portionsweise 7.58 g Natriumhydrid (158 mmol, 1 Äq.) hinzugefügt und 30 Minuten unter Eiskühlung gerührt. Anschließend wurden 20.6 mL Benzylbromid (174 mmol, 1.1 Äq.) langsam hinzugetropft, das Eisbad entfernt und 2.5 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktion durch langsame Zugabe ges. Ammoniumchlorid-Lsg. abgebrochen und die wässrige Phase fünfmal mit je 80 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 30 mL ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene farblose Öl wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Synthese umgesetzt.



Rohdaten:

$R_f = 0.58$ (CH/EE 5:1).

$C_{34}H_{34}O_5$ (522.6 g/mol).

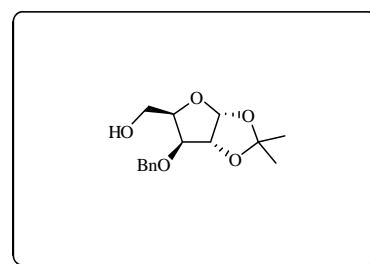
ESI-MS (pos.): $m/z = 545.7$ $[M+Na]^+$.

400 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 7.52-7.07 (m, 20H, Ph, Bn), 5.89 (d, 1H, $^3J = 3.8$ Hz, H-1), 5.48-4.55 (m, 2H, H-4, 1H CH_2 -Bn), 3.98 (d, 1H, $^3J = 3.98$ Hz, H-3), 3.53 (dd, 1H, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, H-5_a), 3.29 (dd, 1H, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, H-5_b), 1.51, 1.31 ($2 \times s$, 6H, $2 \times CH_3$).

100.6 MHz- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 143.9 (C_i , Ph), 137.2 (C_i , Bn), 128.7, 128.5, 128.1, 127.9, 127.3, 127.2 (Ph, Bn), 111.7 (C -(CH_3)), 105.0 (C -1), 87.3 (C (Ph)₃) 82.7 (C -4), 82.4 (CH_2 , Bn), 78.4 (C -2), 76.3 (C -3), 62.0 (C -5), 26.9 (CH_3), 26.2 (CH_3).

3-O-Benzyl-1,2-O-isopropyliden- α -D-xylofuranose (101)

Zu 3-*O*-Benzyl-1,2-*O*-isopropyliden-5-*O*-trityl- α -D-xylofuranose (**100**) in 100 mL Methanol, 40 mL Diethylether und 4 mL Wasser wurden 12 g *p*-Toluolsulfonsäure-



monohydrat (63 mmol, 0.4 Äq.) gegeben. Nach sechstündigem Rühren bei Raumtemp. wurde die Reaktionslösung mit 400 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. versetzt. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 100 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 mL ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert (CH/EE 5:2).

Ausbeute: 31.9 g (114 mmol, 72%) über 3 Stufen, farbloses Öl.

$R_f = 0.46$ (CH/EE 5:1).

$[\alpha]_D^{22} = -62.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3), $[\alpha]_D^{22}$ (Lit.)¹¹⁰ = -58.7 ($c = 7.5$, CHCl_3).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (280.32 g/mol).

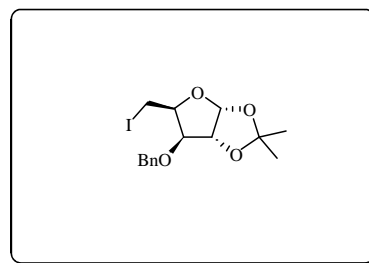
ESI-MS (pos.): $m/z = 303.3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

400 MHz-¹H-NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 7.35-7.26 (m, 5H, Bn), 5.96 (d, 1H, $^3J = 3.8$ Hz, H-1), 4.68 (d, 1H, $^3J = 12.0$ Hz, CH_2 -Bn), 4.61 (d, 1H, $^3J = 3.8$ Hz, H-2), 4.46 (d, 1H, $^3J = 12.0$ Hz, CH_2 -Bn), 4.25 (dd, 1H, $^3J = 8.6$ Hz, 4.9 Hz, H-4), 3.98 (d, 1H, $^3J = 3.5$ Hz, H-3), 3.91-3.79 (m, 2H, H-5_a, H-5_b), 1.46, 1.30 ($2 \times s$, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

100.6 MHz-¹³C-NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 136.82 (C_i , Bn), 128.6, 128.2, 127.7 (Bn), 111.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)$), 105.0 (C-1), 82.6 (C-4), 82.4 (C-2), 80.2 (C-3), 71.9 (CH_2 , Bn), 60.9 (C-5), 26.8 (CH_3), 26.3 (CH_3).

3-O-Benzyl-5-deoxy-5-iod-1,2-O-isopropyliden- α -D-xylofuranose⁹³ (102)

Zunächst wurden 12.48 g 3-O-Benzyl-1,2-O-isopropyliden- α -D-xylofuranose (**101**) (44.5 mmol, 1 Äq.) in 330 mL Toluol gelöst. Zu dieser Lösung wurden 10.61 g Imidazol (156 mmol, 3.5 Äq.), 12.48 g Triphenylphosphin (49 mmol, 1.15 Äq.) und 16.95 g Iod (66.8 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und 30 Minuten bei 70 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde



anschließend in 350 mL einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. gegeben und

¹¹⁰ X. Ding, W. Wang, F. Kong, *Carbohydr. Res.* **1997**, 303, 445-448.

5 Minuten gerührt. Um das überschüssige Iod zu vernichten, wurde ges. Natriumdithionit-Lsg. Zugegeben, bis die organische Phase klar wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 60 mL Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Flashchromatographie (PE/EE 7:1).

Ausbeute: 14.58 g (37 mmol, 84%), gelbes Öl.

$R_f = 0.32$ (PE/EE 5:1).

$[\alpha]_D^{22} = -76.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3), $[\alpha]_D^{22}$ (Lit.)¹¹¹ = -81.5 ($c = 0.68$, CHCl_3).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{IO}_4$ (390.21 g/mol).

ESI-MS (pos.): $m/z = 413.1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

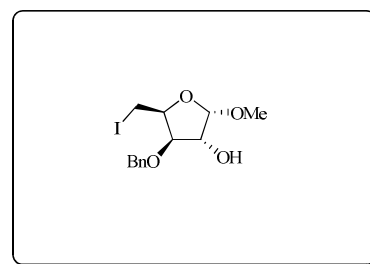
400 MHz-¹H-NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 7.35-7.26 (m, 5H, Bn), 5.96 (d, 1H, $^3J = 3.8$ Hz, H-1), 4.68 (d, 1H, $^2J = 12.0$ Hz, CH_2 , Bn), 4.61 (d, 1H, $^3J = 3.8$ Hz, H-2), 4.46 (d, 1H, $^2J = 12.0$ Hz, CH_2 , Bn), 4.25 (dd, 1H, $^3J = 8.6$ Hz, 4.9 Hz, H-4), 4.08 (d, 1H, $^3J = 3.5$ Hz, H-3), 3.91-3.79 (m, 2H, H-5_a, H-5_b), 1.46, 1.30 ($2 \times$ s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

100.6 MHz-¹³C-NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 137.4 (C_i , Bn), 128.4, 128.1, 127.9 (Bn), 111.7 ($\text{C}-(\text{CH}_3)$), 105.2 (C-1), 85.3 (C-3), 84.1 (C-2), 79.8 (C-4), 71.8 (CH_2 , Bn), 27.0 (CH_3), 26.7 (CH_3).

Methyl-3-*O*-benzyl-5-deoxy-5-iod- α,β -D-xylofuranosid¹¹² (103)

Zu einer Lösung aus 14.0 g 3-*O*-Benzyl-5-deoxy-5-iod-1,2-*O*-isopropyliden- α -D-xylofuranose (102)

(35.88 mmol, 1 Äq.) in 460 mL Methanol wurden bei 0 °C 18.7 mL Acetylchlorid (0.26 mmol, 0.007 Äq.) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde auf



Raumtemp. erwärmt und acht Stunden gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung durch Zugabe einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. auf pH 7 eingestellt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 500 mL Dichlormethan aufgenommen. Es wurde zweimal mit je 100 mL Wasser gewaschen, über

¹¹¹ Young et al., *Tetrahedron* **2002**, 58, 9351-9358.

Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne zusätzliche Reinigung in die weitere Synthese eingesetzt.

Ausbeute: 12.28 g (337 mmol, 94%), farbloses Öl.

α/β – Verhältnis: 42:58 (bestimmt durch GC).

$R_f = 0.39, 0.27$ (CH/EE 7:1).

$C_{13}H_{17}IO_4$ (364.18 g/mol).

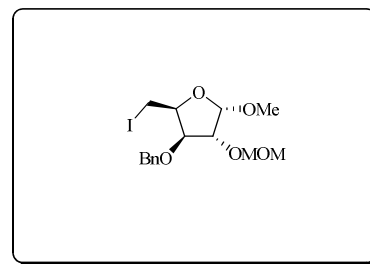
ESI-MS (pos.): $m/z = 387.2$ $[M+Na]^+$.

400 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 7.35-7.26 (m, 5H, Bn), 5.03 (d, 1H, $^3J = 4.5$ Hz, H-1 $_{\alpha}$), 4.81 (br s, 1H, H-1 $_{\beta}$), 4.74-4.49 (m, 3H, H-2, CH_2 , Bn), 4.42 (td, 1H, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, H-4), 4.24 (br s, 1H, H3), 3.39-3.22 (m, 5H, H-5 $_{ab}$, OCH_3).

100.6 MHz- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 137.6, 137.5 (C_i , Bn), 128.5, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8 (Bn), 109.8 (C-1 $_{\beta}$), 102.3 (C-1 $_{\alpha}$), 83.6, 83.5 (C-3), 82.0, 79.5 (C-2), 79.2, 76.2 (C-4), 72.8, 72.2 (CH_2 , Bn), 56.1, 56.0 (OCH_3), 4.5, 1.6 (C-5).

Methyl-3-*O*-benzyl-5-deoxy-5-iod-2-*O*-methoxymethyl- α,β -D-xylofuranosid (**104**)

Zunächst wurden 3.5 g Methyl-3-*O*-benzyl-5-deoxy-5-iod- α,β -D-xylofuranosid (**103**) (9.6 mmol, 1 Äq.) in 60 mL absol. Dichlormethan gelöst. Unter Argonatmosphäre wurden 1.9 mL *N,N*-Diisopropylethylamin (11.5 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben. Es wurde



10 Minuten bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 1.09 mL Methoxymethylchlorid (14.4 mmol, 1.5 Äq.) wurde acht Stunden bei Raumtemp. gerührt und anschließend 10 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 40 mL ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie (CH/EE 15:1) gereinigt.

¹¹² A. Bercier, R. Plantier-Royon, C. Portella, *Carbohydrate Research* **2007**, 342, 2450-2455.

Ausbeute: (8.29 mmol, 86%), farbloses Öl.

$R_f = 0.64, 0.52$ (CH/EE 7:1).

$C_{15}H_{21}IO_5$ (408.23 g/mol).

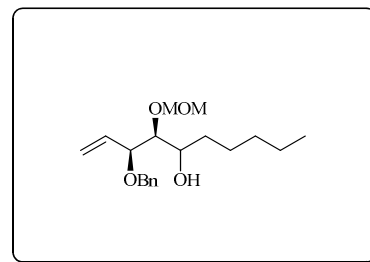
ESI-MS (pos.): $m/z = 431.2$ $[M+Na]^+$.

400 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 7.37-7.29 (m, 5H, Bn), 4.97 (d, 1H, $^3J = 4.2$ Hz, H-1 $_{\alpha}$), 4.90 (br s, 1H, H-1 $_{\beta}$), 4.70-4.53 (m, 3H, H-2, CH_2 -Bn), 4.46 (dd, 1H, $^3J = 13.0$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, H-4), 4.16 (br s, 1H, H-3), 3.43-3.32 (m, 7H, H-5 $_{ab}$, OCH_3 , CH_2 -MOM). 3.41 (s, 3H, OCH_3), 3.34 (s, 3H, CH_3 -MOM).

100.6 MHz- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 137.4 (C_i , Bn), 128.4, 128.1, 128.0, 127.7 (Bn), 108.6 (C-1 $_{\beta}$), 96.9 (C-1 $_{\alpha}$), 96.0 (CH_2 -MOM), 83.9, 83.1 (C-3), 82.1, 81.6 (C-4), 78.3, 78.0 (C-2), 72.6 (CH_2 , Bn), 56.0, 56.7 ($2 \times OCH_3$), 4.0, 1.3 (C-5).

(3*S*,4*S*)-3-Benzoyloxy-4-methyloxymethyl-dec-1-en-5-ol (105)

Zunächst wurde Zink aktiviert, indem 2.30 g Zinkstaub (35.21 mmol, 10 Äq.) in 100 mL 2%ige Kupfersulfat-Lösung gegeben und 5 Minuten bei Raumtemp. gerührt wurde. Die Kupfersulfatlösung wurde abdekantiert und das Zink, mit 20 mL Wasser und 20 mL Tetrahydrofuran



gewaschen. Zu dem aktivierten Zink wurde eine Lösung aus 1.44 g Methyl-3-*O*-benzyl-5-deoxy-5-iod-2-*O*-methoxymethyl- α,β -*D*-xylofuranosid (**104**) (3.52 mmol, 1 Äq.) in 15 mL Tetrahydrofuran/Wasser 4:1 gegeben. Die Reaktionsmischung wurde zwei Stunden bei 50 °C gerührt. Im Anschluss wurde Zink über *Celite* abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde in 30 mL Dichlormethan aufgenommen, die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in 10 mL absol. Tetrahydrofuran gelöst und unter Eiskühlung und Argonatmosphäre zu 4.4 mL 2 M Pentylmagnesiumbromid-Lsg. in Diethylether (8.88 mmol, 2.5 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde die Reaktionslösung auf Raumtemp. abgekühlt und langsam mit 15 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über

Magnesiumsulfat und Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel (CH/EE 10:1) chromatographiert.

Ausbeute: 320 mg (1.06 mmol, 31%), farbloses Öl.

$R_f = 0.35$ (CH/EE 5:1).

$[\alpha]_D^{22} = -28.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

$\text{C}_9\text{H}_{30}\text{O}_4$ (322.4 g/mol). Ber.: C 70.77% H 9.38%

Gef.: C 71.14% H 8.76%

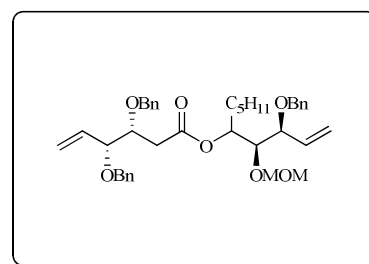
ESI-MS (pos.): $m/z = 323.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 345.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

400 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 7.33-7.25 (m, 5H, CH, Bn), 5.89-5.80 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.81 (d, 1H, $^3J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-MOM}$), 4.74 (d, 1H, $^3J = 6.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-MOM}$), 4.62 (d, 1H, $^3J = 12.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Bn}$), 4.32 (d, 1H, $^3J = 11.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Bn}$), 3.98 (dd, 1H, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OBn}$), 3.40 (s, 3H, CH_3 , MOM), 3.38-3.34 (m, 2H, CH-MOM , CH-OH), 1.71-1.62 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$), 1.36-1.19 (m, 6H, $-\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$), 0.86 (t, 3H, CH_3), 3.34 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$).

100.6 MHz- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 137.7 (C_i, Bn), 136.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 136.4, 130.9, 126.1 (CH, Bn), 117.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 93.2 (CH-OMOM), 80.8 (CH-OBn), 73.5 (CH_2 , Bn), 72.5 (CH-OH), 55.6 (CH_3 , MOM), 37.2, 31.7, 26.9, 22.6 ($(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$), 14.0 ($(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$).

(3R,4R)-3,4-Dibenzyloxy-hex-5-ensäure-[(3S,4S,5R/S)-3-(p-methoxybenzyl)-4-methoxymethyl]-5-dec-1-enylester (107)

Die Veresterung wurde nach der allgemeine Arbeitsvorschrift für die Veresterung nach Yamaguchi durchgeführt. Hierfür wurden 179 mg (3R,4R)-3,4-Dibenzyloxy-5-hexensäure (**85**) (0.55 mmol, 1 Äq.) in 10 mL absol. Toluol, 95 μL 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid



(0.60 mmol, 1.1 Äq), 150 μL Triethylamin (1.1 mmol, 2 Äq), 163 mg (3S,4S)-3-Benzyloxy-4-methoxy-dec-1-en-5-ol (**106**) (0.55 mmol, 1 Äq) und 79 mg *N,N*-Dimethylaminopyridin (65 mmol, 1.3 Äq) in 8 mL Toluol eingesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mittel Flashchromatographie (CH/EE 10:1)

Ausbeute: 221.23 mg (0.34 mmol, 62%), farbloses Öl.

$R_f = 0.69$ (CH/EE 5:1).

$[\alpha]_D^{22} = -11.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

$\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{O}_7$ (630.8 g/mol). Ber.: C 74.26% H 7.99%

Gef.: C 74.63% H 8.27%

HR-ESI (pos.): $m/z = \text{ber.}: 853.3454$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{gef.}: 853.3471$.

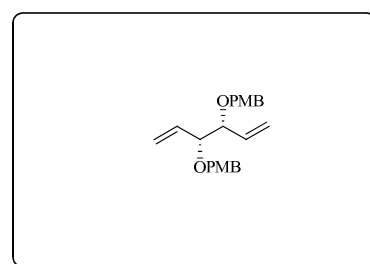
300 MHz- ^1H -NMR, ^1H -COSY, HSQC (CDCl_3): δ [ppm] = 7.33-7.20 (m, 15H, CH, Bn), 5.85-5.70 (m, 2H, $2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$), 5.33-5.23 (m, 4H, $2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$), 5.05 (ddd, 1H, $^3J = 7.4$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{-CH}$), 4.89 (d, 1H, $^3J = 6.9$ Hz, CH_2 , MOM), 4.70 (d, 1H, $^3J = 6.9$ Hz, CH_2 , MOM), 4.67-4.53 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$, Bn), 4.38 (d, 1H, $^3J = 12.0$ Hz, CH_2 , Bn), 4.27 (d, 1H, $^3J = 11.7$, CH_2 , Bn), 4.09 (ddd, 1H, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH-OPMB}$), 3.96-3.88 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH-OPMB}$, CH-CH-OTIPS), 3.61 (dd, 1H, $^3J = 6.6$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, CH-OTIPS), 3.36 (s, 3H, CH_3 , MOM), 2.57 (qd, 2H, $^3J = 16.5$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-COO}$), 1.71-1.48 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$), 1.41-1.34 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$), 0.82 (t, 3H, $(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$).

100.6 MHz- ^{13}C -NMR, HSQC (CDCl_3): δ [ppm] = 171.1 (COO), 138.6, 138.3, 138.2 (C_i , Bn), 134.7, 134.6 ($2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$), 128.3, 128.2, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4 (CH, Bn), 119.3, 119.1 ($2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$), 110.5 (CH_2 , MOM), 98.5 (CH-OMOM), 81.5 (CH-CH-OMOM), 81.1 ($\text{CH}_2\text{-CH-OPMB}$), 79.9 ($\text{CH}_2\text{-CH-OPMB}$), 73.7, 73.5 (CH_2 , Bn), 56.2 (CH_3 , MOM), 36.4 ($\text{CH}_2\text{-COO}$), 31.7 ($\text{CH-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$), 30.9, 26.8, 22.3 ($\text{CH-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$), 14.0 ($(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$).

6.9 Versuche zu Kapitel 4.2.9

(3R, 4R)-3,4-Di-*p*-methoxybenzyloxy-1,5-hexadien (109)

Zu 1.77 g Natriumhydrid (73.60 mmol, 2.1 Äq.) in 50 mL *N,N*-Dimethylformamid wurden, unter Eiskühlung, langsam 4 g (3R,4R)-3,4-Dihydroxy-1,5-hexadien (82)



(35.10 mmol, 1.0 Äq.) in 20 mL *N,N*-Dimethylformamid gegeben. Es wurde eine Stunde bei Raumtemp. gerührt, bis keine Wasserstoff-entwicklung mehr zu beobachten war. Nach der Zugabe von 10.42 mL *p*-Methoxybenzylchlorid (77.20 mmol, 2.2 Äq) unter Eiskühlung und dreistündigem Rühren bei Raumtemp. wurden 80 mL Wasser hinzugegeben und die Reaktionsmischung dreimal mit je 100 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert (CH/EE 12:1).

Ausbeute: 10.82 g (30.54 mmol, 87%), farbloses Öl.

$R_f = 0.59$ (CH/EE 4:1).

$[\alpha]_D^{22} = -22.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (354.44 g/mol). Ber.: C 74.55% H 7.39%

Gef.: C 74.21% H 7.88%

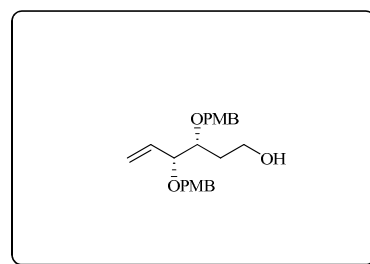
ESI-MS (pos.): $m/z = 377.2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

300 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 7.25 (d, 2H, $^3J = 8.6$ Hz, CH_o , PMB), 6.85 (d, 1H, $^3J = 8.6$ Hz, CH_m , PMB), 5.86-5.75 (m, 2H, H-2, H-5), 5.28-5.23 (m, 4H, H-1, H-6), 4.58 (d, 2H, $^2J = 11.7$ Hz, CH_2 , PMB), 4.38 (d, 2H, $^2J = 11.7$ Hz, CH_2 , PMB), 3.87-3.81 (m, 2H, H-3, H-4), 3.97 (s, 6H, OCH_3).

75.5 MHz- ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 159.2 (C_p , PMB), 135.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 130.6 (C_i , PMB), 129.3 (C_o , PMB), 118.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 113.5 (C_m , PMB), 82.4 (CH-OPMB), 70.7 ($2 \times \text{CH}_2$, PMB), 55.2 (OCH_3 , PMB).

(3*R*, 4*R*)-3,4-Di-*p*-methoxybenzyloxy-5-hexen-1-ol (110)

Unter Argonatmosphäre wurden 6.0 g (3*R*,4*R*)-3,4-Di-*p*-methoxybenzyloxy-1,5-hexadien (**109**) (16.93 mmol, 1.0 Äq.) in einem Kolben vorgelegt. Bei Raumtemp. wurden innerhalb von sieben Stunden 37.2 mL einer 0.5 M 9-Borabicyclo(3.3.1)nonan-Lösung in Tetrahydro-



furan (18.62 mmol, 1.1 Äq) hinzugegeben. Nach 17 stündigem Rühren bei Raumtemp. wurden 8.67 mL 3 N Natronlauge und 3.05 mL 35%-ige Wasserstoffperoxid-Lsg. in

Wasser langsam zugegeben und zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Im Anschluss wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (CH/EE 7:1) chromatographiert.

Ausbeute: 2.96 g (7.95 mmol, 46 %), farbloses Öl + 2.04 g Edukt (5.76 mmol, 34%).

$R_f = 0.31$ (CH/EE 1:1).

$[\alpha]_D^{22} = +9.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (372.5 g/mol). Ber.: C 70.94% H 7.58%

Gef.: C 70.56% H 7.96%

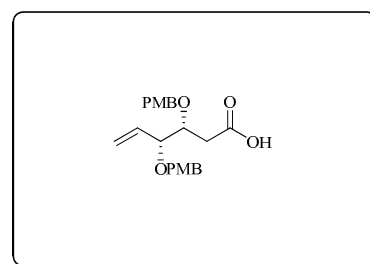
ESI-MS (pos.): $m/z = 395.4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

400 MHz- ^1H -NMR, ^1H -COSY, HSQC (CDCl_3): δ [ppm] = 7.31-7.22 (m, 4H, H_o , PMB), 6.92-6.83 (m, 4H, H_m , PMB), 5.79 (ddd, 1H, $^3J_{trans} = 17.7$ Hz, $^3J_{cis} = 10.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.34-5.28 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.68 (d, 1H, $^2J = 11.2$ Hz, CH_2 , PMB), 4.56 (d, 1H, $^2J = 11.5$ Hz, CH_2 , PMB), 4.48 (d, 1H, $^2J = 11.2$ Hz, CH_2 , PMB), 4.32 (d, 1H, $^2J = 11.5$ Hz, CH_2 , PMB), 3.96 (dt, 1H, $^3J = 6.7$ Hz, $^2J = 5.0$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}$), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3 , PMB), 3.69-3.63 (m, 3H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$), 1.89-1.64 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$).

100.6 MHz- ^{13}C -NMR, HSQC (CDCl_3): δ [ppm] = 159.3 (C_p , PMB), 134.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 130.8, 130.4 (C_i , PMB), 129.8, 129.4, 128.6 (C_o , PMB), 119.1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 113.8 (C_m , PMB), 81.9 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}$), 79.5 ($\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$), 72.8, 70.3 ($2 \times \text{CH}_2$, PMB), 60.6 (CH_2-OH), 55.3 (OCH_3 , PMB), 33.2 ($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$).

(3R,4R)-3,4-Di-*p*-methoxybenzyloxy-5-hexensäure (111)

Zu einer Lösung aus 2.03 g (3R,4R)-3,4-Di-*p*-methoxybenzyloxy-5-hexen-1-ol (**110**) (5.45 mmol, 1 Äq.) in 23 mL Acetonitril/Wasser 1:1 wurden 3.86 g [Bis-(acetoxy)iod]benzol (11.99 mmol, 2.2 Äq.) und 187.3 mg 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy



(1.20 mmol, 0.22 Äq.) gegeben. Es wurde zwei Stunden bei Raumtemp. gerührt.

Anschließend wurden unter Eiskühlung 5 mL 2 M Salzsäure-Lsg. langsam hinzuge tropft und die Lösung mit 50 mL Diethylether verdünnt. Die Reaktionslösung wurde dreimal mit je 20 mL Wasser und einmal mit 20 mL ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand an Kieselgel (PE/Diethylether 1:1) chromatographiert.

Ausbeute: 1.43 g (3.71 mmol, 68%), farbloses Öl.

$R_f = 0.32$ (PE/Diethylether 1:1).

$[\alpha]_D^{22} = -10.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_6$ (386.44 g/mol). Ber.: C 68.38% H 6.78%

Gef.: C 68.02% H 6.97%

ESI-MS (pos.): $m/z = 409.1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

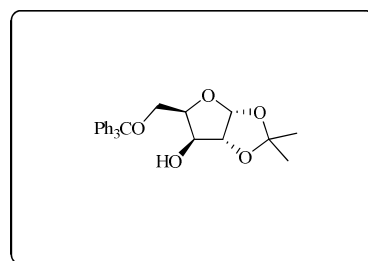
400 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 7.24-7.19 (m, 4H, H_o , Bn), 6.86-6.80 (m, 4H, H_m , Bn), 5.80 (ddd, 1H, $^3J_{trans} = 16.9$ Hz, $^3J_{cis} = 10.8$, $^3J = 7.2$, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.34-5.29 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.63-4.301 (m, 4H, CH_2 , PMB), 3.99 (td, 1H, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 5.1$, $\text{CH}_2\text{-CH-OPMB}$), 3.91 (dd, 1H, $^3J = 12.5$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH-CH}$), 3.78 (s, 3H, OCH_3 , PMB), 3.76 (s, 3H, OCH_3 , PMB), 2.57 (ddd, 2H, $^3J = 24.6$, $^3J = 16.2$, $^3J = 8.6$, $\text{CH}_2\text{-COO}$).

106.6 MHz- ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 177.0 (C-1), 159.2 (C_p , PMB), 134.5 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 130.3, 130.2 (C_i , PMB), 129.6, 129.4 (C_o , PMB), 119.3 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 113.7 (C_m , PMB), 80.6 ($\text{CH}_2=\text{CH-CH}$), 77.0 ($\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 73.1, 70.3 ($2 \times \text{CH}_2$, PMB), 55.2 (OCH_3 , PMB), 36.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$).

3-*O*-*p*-Methoxybenzyl-1,2-*O*-isopropyliden- α -D-xylofuranose (113)

1,2-*O*-Isopropyliden-5-*O*-trityl- α -D-xylofuranose (99)

Zunächst wurden 30 g 1,2-*O*-Isopropyliden- α -D-xylofuranose (**98**) (0.158 mol, 1 Äq.) in 100 mL *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Zu dieser Lösung wurden 46.2 g Triphenylmethylchlorid (0.166 mol, 1.05 Äq.),



33 mL Triethylamin und 966 mg *N,N*-Dimethylamino-pyridin (7.9 mmol, 0.05 Äq.) hinzugefügt. Es wurde 15 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf Eiswasser gegeben und dreimal mit je 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit je 70 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wurde als rotes Öl gewonnen.

Rohdaten:

$R_f = 0.15$ (CH/EE 5:1).

$C_{27}H_{28}O_5$ (432.51 g/mol).

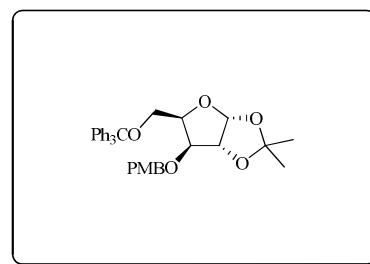
ESI-MS (pos.): $m/z = 455.3$ $[M+Na]^+$.

400 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 7.44-7.21 (m, 15H, Ph), 5.99 (d, 1H, $^3J = 3.7$ Hz, H-1), 4.51 (d, 1H, $^3J = 3.7$ Hz, H-2), 4.27-4.25 (m, 2H, H-3, H-4), 3.59-3.35 (m, 2H, H-5_a, H-5_b), 1.47, 1.31 (2 \times s, 6H, 2 \times CH_3).

75.5 MHz- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 143.0(C_i , Ph), 128.5, 128.1, 127.9, 127.3 (Ph), 111.7 (C-(CH_3)), 105.0 (C-6), 87.3 (C(Ph)₃), 85.1 (C-2), 78.4 (C-4), 76.3 (C-3), 62.0 (C-5), 26.8 (CH_3), 26.2 (CH_3).

3-*O*-*p*-Methoxybenzyl-1,2-*O*-isopropyliden-5-*O*-trityl- α -D-xylofuranose (**112**)

Zu 1,2-*O*-Isopropyliden-5-*O*-trityl- α -D-xylofuranose (**99**) in 80 mL *N,N*-Dimethyl-formamid wurden 4.71 g Tetra-*n*-butylammoniumiodid (12.75 mmol, 0.1 Äq.) gegeben und auf 0 °C gekühlt. Nun wurden portionsweise 3.06 g Natriumhydrid (127.5 mmol, 1Äq.) hinzugefügt und 30



Minuten unter Eiskühlung gerührt. Anschließend wurden 18.9 mL *p*-Methoxybenzylchlorid (140.5 mmol, 1.1 Äq.) langsam hinzugetropft, das Eisbad entfernt und 2.5 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktion durch langsame Zugabe ges. Ammoniumchlorid-Lsg. abgebrochen und die wässrige Phase fünfmal mit je 80 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 30 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

$R_f = 0.49$ (CH/EE 4:1).

$[\alpha]_D^{22} = -67.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

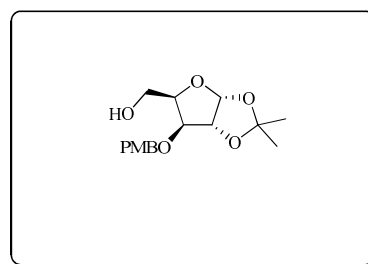
$\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_6$ (552.66 g/mol).

400 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 7.51-7.28 (m, 15H, Ph), 7.44-7.21 (m, 15H, Ph), 7.21 (d, 2H, $^3J = 8.7$ Hz, CH_o , PMB), 6.84 (d, 1H, $^3J = 8.7$ Hz, CH_m , PMB), 5.91 (d, 1H, $^3J = 3.6$ Hz, H-1), 4.65-4.53 (m, 2H, H-2, CH_2 , PMB), 4.36 (d, 1H, $^2J = 11.5$ Hz, CH_2 , PMB), 4.25 (dd, 1H, $^3J = 8.7$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, H-4), 4.07-3.84 (m, 3H, H-3, H-5_{ab}), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 1.45, 1.31 ($2 \times$ s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

100.6 MHz- ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 159.7 (C_p , PMB), 143.3 (C_i , Ph), 130.4 (C_i , PMB), 128.6, 128.3, 127.8, 127.5 (Ph), 129.4, 129.2 (C_o , PMB), 113.7 (C_m , PMB), 111.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 105.4 (C-1), 87.6 ($\text{C}(\text{Ph})_3$), 82.5 (C-4), 82.4 (C-2), 75.6 (C-3), 71.6 (CH_2 , PMB), 62.3 (C-5), 55.6 (O- CH_3), 26.7 (CH_3), 26.5 (CH_3).

3-O-p-Methoxybenzyl-1,2-O-isopropyliden- α -D-xylofuranose (113)

Zu 3-O-p-Methoxybenzyl-1,2-O-Isopropyliden-5-O-trityl- α -D-xylofuranose (**112**) in 100 mL Methanol, 40 mL Diethylether und 4 mL Wasser, wurden 12 g *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat (63 mmol, 0.4 Äq.) gegeben. Nach sechstündigem Rühren bei Raumtemp. wurde die



Reaktionslösung mit 400 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 100 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 mL ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert (CH/EE 5:2).

Ausbeute: 13.34 g (107.44 mmol, 68%), farbloses Öl.

$R_f = 0.50$ (CH/EE 5:4).

$[\alpha]_D^{22} = -62.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (310.34 g/mol). Ber.: C 61.92% H 7.15%

Gef.: C 62.24% H 7.54%

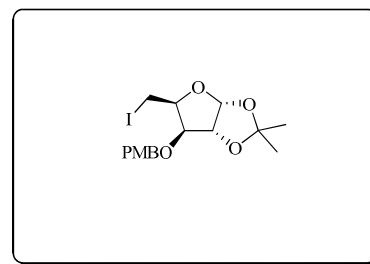
ESI-MS (pos.): $m/z = 311.43 [M+H]^+$, $323.29 [M+Na]^+$.

400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 7.20 (d, 2H, ³ $J = 8.6$ Hz, CH_o, PMB), 6.85 (d, 1H, ³ $J = 8.7$ Hz, CH_m, PMB), 5.93 (d, 1H, ³ $J = 3.8$ Hz, H-1), 4.62-4.55 (m, 2H, H-2, CH₂, PMB), 4.38 (d, 1H, ² $J = 11.7$ Hz, CH₂, PMB), 4.22 (dd, 1H, ³ $J = 8.6$ Hz, ³ $J = 4.9$ Hz, H-4), 3.96-3.77 (m, 3H, H-3, H-5_{ab}), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 1.44, 1.29 (2 × s, 6H, 2 × CH₃).

100.6 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 159.3 (C_p, PMB), 130.7 (C_i, PMB), 129.2, 129.0 (C_o, PMB), 113.4 (C_m, PMB), 111.4 (C(CH₃)₂), 105.2 (C-1), 82.6 (C-4), 82.2 (C-2), 75.7 (C-3), 72.5 (CH₂, PMB), 62.8 (C-5), 55.4 (O-CH₃), 26.3 (CH₃), 26.1 (CH₃).

3-*O*-*p*-Methoxybenzyl-5-deoxy-5-iod-1,2-*O*-isopropyliden- α -D-xylofuranose (**114**)

Zunächst wurden 17.83 g 3-*O*-*p*-Methoxybenzyl-1,2-*O*-isopropyliden- α -D-xylofuranose (**113**) (57.45 mmol, 1 Äq.) in 400 mL Toluol gelöst. Zu dieser Lösung wurden 13.70 g Imidazol (201 mmol, 3.5 Äq.), 15.82 g Triphenylphosphin (60 mmol, 1.15 Äq.) und 18.27 g Iod



(72 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Es wurde 30 Minuten bei 70 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend in 400 mL einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. gegeben und 5 Minuten gerührt. Um das überschüssige Iod zu vernichten, wurde ges. Natriumdithionit-Lsg. Zugegeben, bis die organische Phase klar wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 80 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel i. Vak. befreit. Die Reinigung erfolgte mittels Flashchromatographie (CH/EE 10:1).

Ausbeute: 22.2 g (52.85 mmol, 92%), gelbes Öl.

$R_f = 0.45$ (CH/EE 5:1).

$[\alpha]_D^{22} = -73.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

C₁₆H₂₁IO₅ (420.24 g/mol). Ber.: C 45.73% H 5.04%

Gef.: C 45.51% H 5.20%

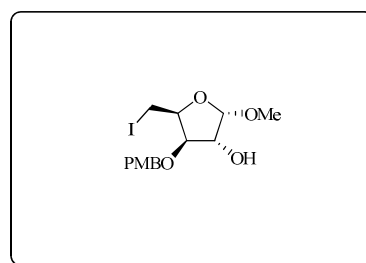
ESI-MS (pos.): $m/z = 443.31 [M+Na]^+$.

400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 7.28 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, CH_o, PMB), 6.87 (d, 1H, ³J = 8.6 Hz, CH_m, PMB), 5.93 (d, 1H, ³J = 3.7 Hz, H-1), 4.62-4.559 (m, 2H, H-2, CH₂, PMB), 4.49 (d, 1H, ²J = 11.7 Hz, CH₂, PMB), 4.44 (ddd, 1H, ³J = 9.0 Hz, ³J = 6.1 Hz, ³J = 3.1 Hz, H-4), 4.06 (d, ³J = 3.1, H-3), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.29-3.26 (m, 2H, H-5_{ab}), 1.48, 1.30 (2 × s, 6H, 2 × CH₃).

100.6 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 159.5 (C_p, PMB), 129.4 (C_{o,m}, PMB), 129.3 (C_i, PMB), 111.9 (C(CH₃)₂), 105.7 (C-1), 82.0 (C-2), 81.2 (C-4), 81.1 (CH₂-Ph), 72.4 (C-3), 55.3 (O-CH₃), 26.9 (CH₃), 26.3 (CH₃), 8.0 (C-5).

Methyl-3-*O*-*p*-methoxybenzyl-5-deoxy-5-iod- α,β -D-xylofuranosid (115)

Zu einer Lösung aus 21.28 g 3-*O*-*p*-Methoxybenzyl-5-deoxy-5-iod-1,2-*O*-isopropyliden- α -D-xylofuranose (**114**) (50.63 mmol, 1 Äq.) in 650 mL Methanol wurden bei 0 °C 26.3 mL Acetylchlorid (0.37 mmol, 0.007 Äq.) langsam hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf



Raumtemp. erwärmt und acht Stunden bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung durch Zugabe einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. auf pH 7 eingestellt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 700 mL Dichlormethan aufgenommen. Es wurde zweimal mit je 100 mL Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne zusätzliche Reinigung in die weitere Synthese eingesetzt.

Ausbeute: 14.76 g (45.06 mmol, 89%), farbloses Öl.

α/β – Verhältnis: 44:56 (bestimmt durch GC).

R_f = 0.67, 0.48 (CH/EE 4:1).

C₁₄H₁₉IO₅ (394.2 g/mol). Ber.: C 42.66% H 4.86%

Gef.: C 42.79% H 4.98%

ESI-MS (pos.): m/z = 417.3 [M+Na]⁺.

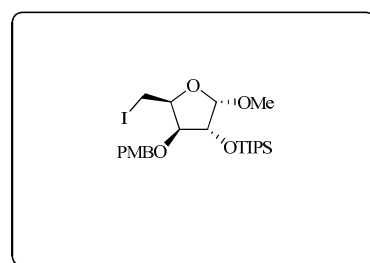
400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 7.28-7.23 (m, 2H, CH_o, PMB), 6.88-6.85 (m, 2H, CH_m, PMB), 4.97 (d, 1H, ³J = 4.4 Hz, H-1 _{α}), 4.86 (br s, 1H, H-1 _{β}), 4.65-4.47 (m, 3H, CH₂,

PMB, H-2), 4.46-4.36 (m, 1H, H-4), 4.24-4.19 (m, 1H, H-3), 3.78 (s, 3H, OCH₃, PMB), 3.95 (dd, 1H, ³J = 4.9 Hz, ²J = 2.7 Hz, H-5_a), 3.89 (dd, 1H, ³J = 5.9 Hz, ²J = 2.7 Hz, H-5_b), 3.47, 3.39 (2 × s, 3H, C-1-OCH₃).

100.6 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 159.7 (C_p, PMB), 131.3 (C_i, PMB), 129.4, 129.2 (C_o, PMB), 113.6 (C_m, PMB), 110.6 (C-1_β), 102.2 (C-1_α), 83.6, 83.4 (C-3), 82.1, 81.3 (C-2), 76.3, 75.9 (C-4), 72.4 (CH₂, PMB), 56.1, 55.9 (C-1-OCH₃), 55.1 (OCH₃, PMB), 4.3 (C-5).

Methyl-3-*O*-*p*-methoxybenzyl-5-deoxy-5-iod-2-*O*-triisopropylsilyl- α,β -D-xylofuranosid (**116**)

Es wurden 5 g Methyl- 3-*O*-*p*-methoxybenzyl-5-deoxy-5-iod- α,β -D-xylofuranosid (**115**) (12.68 mmol, 1 Äq.) in 15 mL *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Zu dieser Lösung wurden 3.02 g Imidazol (44.38 mmol, 3.5 Äq.) und 2.78 mL Triisopropylchlorid 97%ig (12.68 mmol, 1 Äq.)



gegeben und 15 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurden 20 mL Wasser zugegeben und die Lösung dreimal mit je 20 mL Cyclohexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert (CH/EE 15:1).

Ausbeute: 5.72 g (10.40 mmol, 82%), farbloses Öl.

R_f = 0.67, 0.52 (CH/EE 7:1).

C₂₃H₃₉IO₅Si (550.54 g/mol). Ber.: C 50.18% H 7.14%

Gef.: C 50.14% H 7.53%

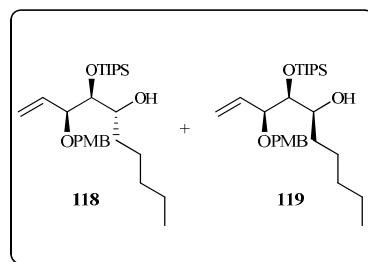
ESI-MS (pos.): m/z = 573.1 [M+Na]⁺.

400 MHz-¹H-NMR, ¹H-COSY (CDCl₃): δ [ppm] = 7.31-7.26 (m, 2H, CH_o, PMB), 6.90-6.87 (m, 2H, CH_m, PMB), 4.85-4.83 (m, 2H, H-1_α, H-1_β), 4.68-4.48 (m, 3H, CH₂, PMB, H-4), 4.34-4.32 (m, 1H, H-2), 3.86 (dd, 1H, ³J = 5.2 Hz, ³J = 1.8 Hz, H-3), 3.82 (s, 3H, OCH₃, PMB), 3.43, 3.42 (2 × s, 3H, C-1-OCH₃), 3.37-3.35 (m, 2H, H-5), 1.09-1.03 (m, 21H, TIPS).

100.6 MHz-¹³C-NMR, COSY, HSQC (CDCl₃): δ [ppm] = 159.4 (C_p, PMB), 130.0 (C_i, PMB), 129.5, 129.4 (C_o, PMB), 113.8 (C_m, PMB), 111.3 (C-1_β), 102.8 (C-1_α), 83.7, 83.6 (C-3), 82.5 (C-4), 79.9, 78.6 (C-2), 72.5 (CH₂, PMB), 56.1, 55.7 (C-1-OCH₃), 55.3 (OCH₃, PMB), 19.9 (CH, TIPS), 12.3, 12.0 (CH₃, TIPS), 4.1, 3.8 (C-5).

(3*S*,4*S*,5*R*/*S*)-3-(*p*-Methoxybenzyl)-4-(triisopropylsilyloxy)-1-decen-5-ol (118 + 119)

Zunächst wurde Zink aktiviert, indem 2.33 g Zinkstaub (35.57 mmol, 10 Äq.) in 100 mL 2 %ige Kupfersulfat-Lsg. gegeben und 5 Minuten bei Raumtemp. gerührt wurden. Die Kupfersulfatlösung wurde abdekantiert und das Zink, mit 20 mL Wasser und 20 mL Tetrahydrofuran



gewaschen. Zu dem Zink wurde eine Lösung aus 1.96 g Methyl-3-*O*-*p*-methoxybenzyl-5-deoxy-5-iod-2-triisopropylsilyl- α - β -D-xylofuranose (**116**) (3.56 mmol, 1 Äq.) in 15 mL Tetrahydrofuran/Wasser 4:1 zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde zwei Stunden bei 50 °C gerührt. Im Anschluss wurde Zink über *Celite* abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde in 30 mL Dichlormethan aufgenommen, die wässrige Phase wurde abgetrennt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich filtriert. Der Rückstand wurde in 10 mL absol. Tetrahydrofuran gelöst und unter Eiskühlung und Argonatmosphäre zu 4.4 mL einer 2 M Pentylmagnesiumbromid-Lsg. in Diethylether (8.88 mmol, 2.5 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung auf Raumtemp. abgekühlt und langsam mit 15 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel (CH/EE 10:1) chromatographiert.

(3*S*,4*S*,5*R*)-3-(*p*-Methoxybenzyl)-4-(triisopropylsilyloxy)-1-decen-5-ol (**118**):

Ausbeute: 319 mg (0.69 mmol, 20% über 2 Stufen), farbloses Öl.

$R_f = 0.38$ (PE/EE 8:1).

$[\alpha]_D^{22} = +9.0$ (c = 1.0, CHCl₃).

$C_{22}H_{36}O_4Si$ (464.75 g/mol).

ESI-MS (pos.): $m/z = 487.2 [M+Na]^+$.

400 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 7.21 (d, 2H, $^3J = 8.6$ Hz, CH_o , PMB), 6.84 (d, 2H, $^3J = 8.6$ Hz, CH_m , PMB), 5.89-5.78 (m, 1H, $CH=CH_2$), 5.36-5.31 (m, 2H, $CH=CH_2$), 4.54, 4.21 ($2 \times$ d, 2H, $^2J = 11.3$ Hz, CH_2 , PMB), 3.88-3.83 (m, 1H, CH -OTIPS), 3.78 (s, 3H, OCH_3 , PMB), 3.72 (dd, 1H, $^3J = 5.9$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz, CH -OPMB), 3.65-3.60 (m, 1H, C_5H_{11} - CH), 1.52-1.40 (m, 2H, CH_2 -(CH_2) $_3$ - CH_3), 1.33-1.21 (m, 6H, CH_2 -(CH_2) $_3$ - CH_3), 1.04-0.97 (m, 21H, $3 \times CH$, $6 \times CH_3$, TIPS), 0.86 (t, 3H, $^3J = 6.8$ Hz, CH_2 -(CH_2) $_3$ - CH_3).

100.6 MHz- ^{13}C -NMR, DEPT ($CDCl_3$): δ [ppm] = 158.9 (C_p , PMB), 135.4 ($CH=CH_2$), 130.7 (C_i , PMB), 129.3 (C_o , PMB), 119.3 ($CH=CH_2$), 113.8 (C_m , PMB), 82.2 (CH -OTIPS), 76.5 (CH -OPMB), 70.7 (CH_2 , PMB), 69.9 (CH -OH), 35.4, 32.0, 25.4, 22.7 ($(CH_2)_4$ - CH_3), 18.2 ($(CH_2)_4$ - CH_3), 18.2 (CH , TIPS), 12.8 ($(CH_2)_4$ - CH_3).

(3*S*,4*S*,5*S*)-3-(p-Methoxybenzyl)-4-(triisopropylsilyloxy)-1-decen-5-ol (119):

Ausbeute: 432 mg (0.93 mmol, 26% über 2 Stufen), farbloses Öl.

$R_f = 0.29$ (PE/EE 8:1).

$[\alpha]_D^{22} = -3.7$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

$C_{22}H_{36}O_4Si$ (464.75 g/mol).

ESI-MS (pos.): $m/z = 487.2 [M+Na]^+$.

400 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 7.20 (d, 2H, $^3J = 8.8$ Hz, H_o , PMB), 6.83 (d, 2H, $^3J = 8.8$ Hz, H_m , PMB), 5.99-5.98 (m, 1H, $CH=CH_2$), 5.36-5.31 (m, 2H, $CH=CH_2$), 4.57, 4.28 ($2 \times$ d, 2H, $^2J = 11.4$ Hz, CH_2 , PMB), 3.96 (dd, 1H, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, CH -OTIPS), 3.78 (s, 3H, OCH_3 , PMB), 3.74 (dd, 1H, $^3J = 6.0$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, CH -OPMB), 3.64-3.59 (m, 1H, C_5H_{11} - CH), 1.57-1.48 (m, 2H, CH_2 -(CH_2) $_3$ - CH_3), 1.36-1.20 (m, 6H, CH_2 -(CH_2) $_3$ - CH_3), 1.03-0.96 (m, 21H, $3 \times CH$, $6 \times CH_3$, TIPS), 0.86 (t, 3H, $^3J = 6.8$ Hz, CH_2 -(CH_2) $_3$ - CH_3).

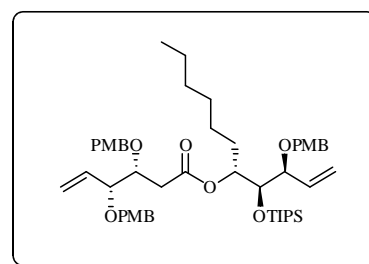
100.6 MHz- ^{13}C -NMR, DEPT ($CDCl_3$): δ [ppm] = 158.7 (C_p , PMB), 134.9 ($CH=CH_2$), 130.5 (C_i , PMB), 129.2 (C_o , PMB), 119.3 ($CH=CH_2$), 113.9 (C_m), 82.5 (CH -OTIPS), 77.1

(CH-OPMB), 70.3 (CH₂, PMB), 70.2 (CH-OH), 35.2, 32.4, 25.7, 22.5 ((CH₂)₄-CH₃), 18.3 ((CH₂)₄-CH₃), 18.3 (CH, TIPS), 13.1 ((CH₂)₄-CH₃).

6.10 Versuche zu Kapitel 4.2.10

(3R,4R)-3,4-Di-*p*-methoxybenzyloxy-hex-5-ensäure-[(3S,4S,5R)-3-(*p*-methoxybenzyloxy)-4-methoxymethoxy]-5-dec-1-enylester (**120**)

Die Veresterung wurde nach der allgemeine Arbeitsvorschrift für die Veresterung nach Yamaguchi durchgeführt. Hierfür wurden 124.4 mg (3R,4R)-3,4-Di-*p*-methoxybenzyloxy-5-hexensäure (**111**) (0.30 mmol, 1 Äq.) in 12 mL absol. Toluol, 60 µL 2,4,6-Trichlor-



benzoylchlorid (0.38 mmol, 1.1 Äq), 100 µL Triethylamin (0.71 mmol, 2 Äq), 136 mg (3S,4S,5R)-3-(*p*-Methoxybenzyl)-4-(triisopropylsilyloxy)-1-decen-5-ol (**118**) (0.30 mmol, 1 Äq) und 47 mg *N,N*-Dimethylamino-pyridin (39 mmol, 1.3 Äq) in 8 mL Toluol eingesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mittel Flashchromatographie (CH/EE 8:1)

Ausbeute: 221.23 mg (0.21 mmol, 69%), farbloses Öl.

$R_f = 0.67$ (CH/EE 3:1).

$[\alpha]_D^{22} = -4.1$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

C₄₉H₇₂O₉Si (833.2 g/mol).

ESI-MS (pos.): $m/z = 856.1$ [M+Na]⁺.

HR-ESI (pos.): $m/z = \text{ber.: } 869.1925$ [M+Na]⁺, gef.: 869.1941.

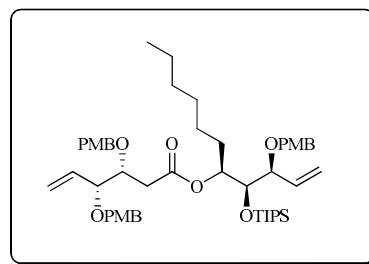
400 MHz-¹H-NMR, ¹H-COSY (CDCl₃): δ [ppm] = 7.27-7.20 (m, 6H, CH_o, PMB), 6.88-6.81 (m, 6H, CH_m, PMB), 5.86-5.77 (m, 2H, 2 × CH=CH₂), 5.33-5.25 (m, 4H, 2 × CH=CH₂), 4.97 (dt, 1H, ³J = 8.5 Hz, ³J = 4.3 Hz, C₅H₁₁-CH), 4.60-4.51 (m, 4H, 2 × CH₂, PMB), 4.34, 4.22 (2 × d, 2H, ²J = 11.7 Hz, CH₂, PMB), 4.06 (dt, 1H, ³J = 8.5 Hz, ³J = 4.3 Hz, CH₂-CH-OPMB), 3.91-3.88 (m, 2H, CH-OTIPS, CH₂-CH-CH-

OPMB), 3.86 (m, 1H, CH-CH-OTIPS), 3.81, 3.80, 3.79 (3 × s, 9H, 3 × OCH₃, PMB), 2.58-2.43 (m, 2H, CH₂-COO), 1.71-1.49 (m, 2H, CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.29-1.20 (m, 6H, CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.03-0.99 (m, 21H, 3 × CH, 6 × CH₃, TIPS), 0.84 (t, 3H, ³J = 6.8 Hz, (CH₂)₄-CH₃).

100.6 MHz-¹³C-NMR, HSQC (CDCl₃): δ [ppm] = 171.6 (COO), 159.3 (C_p, PMB), 135.0, 134.8 (2 × CH=CH₂), 130.8, 130.7, 130.5 (C_i, PMB), 129.5, 129.3, 129.2 (C_o, PMB), 118.9, 118.7 (2 × CH=CH₂), 113.7, 113.6, 113.5 (C_m, PMB), 81.7 (CH-CH-OTIPS), 81.0 (CH₂-CH-CH-OPMB), 77.5 (CH₂-CH-OPMB), 75.0 (C₅H₁₁-CH), 74.9 (CH-OTIPS), 73.2, 70.3, 70.1 (CH₂, PMB), 55.3, 55.2 (OCH₃, PMB), 36.7 (CH₂-COO), 30.2 (CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 31.8, 25.3, 22.5 (CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 18.2 (CH, TIPS), 14.1 ((CH₂)₄-CH₃), 13.0 (CH₃, TIPS).

(3R,4R)-3,4-Di-*p*-methoxybenzyloxy-hex-5-ensäure-[(3S,4S,5S)-3-(*p*-methoxybenzyloxy)-4-methoxymethyloxy]-5-dec-1-enylester (121)

Die Veresterung wurde nach der allgemeine Arbeitsvorschrift für die Veresterung nach Yamaguchi durchgeführt. Hierfür wurden 257 mg (3R,4R)-3,4-Di-*p*-methoxybenzyloxy-5-hexensäure (**111**) (0.62 mmol, 1 Äq.) in 12 mL absol. Toluol, 120 µL 2,4,6-



Trichlorbenzoylchlorid (0.75 mmol, 1.1 Äq), 210 µL Triethylamin (1.48 mmol, 2 Äq), 286 mg (3S,4S,5S)-3-(*p*-Methoxybenzyl)-4-(triisopropylsilyloxy)-1-decen-5-ol (**119**) (Diastereomer 2) (0.62 mmol, 1 Äq) und 98 mg *N,N*-Dimethylaminopyridin (80 mmol, 1.3 Äq) in 8 mL Toluol eingesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mittels Flashchromatographie (CH/EE 8:1)

Ausbeute: 366.76 mg (0.44 mmol, 71%), farbloses Öl.

$R_f = 0.59$ (CH/EE 4:1).

$[\alpha]_D^{22} = -8.6$ (c = 1.0, CHCl₃).

C₄₉H₇₂O₉Si (833.2 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 856.1 [M+Na]⁺.

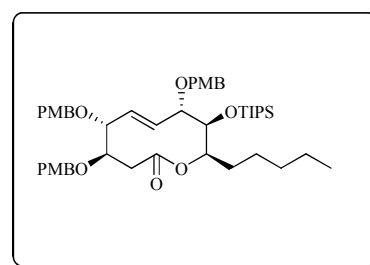
HR-ESI (pos.): m/z = ber.: 869.1925 [M+Na]⁺, gef.: 869.1934.

400 MHz-¹H-NMR, ¹H-COSY (CDCl₃): δ [ppm] = 7.27-7.20 (m, 6H, CH_o, PMB), 6.87-6.81 (m, 6H, CH_m, PMB), 5.88-5.77 (m, 2H, 2 × CH=CH₂), 5.35-5.29 (m, 4H, 2 × CH=CH₂), 5.06-5.03 (m, 1H, C₅H₁₁-CH), 4.59-4.51 (m, 4H, 2 × CH₂, PMB), 4.33, 4.25 (2 × d, 2H, ²J = 11.6 Hz, CH₂, PMB), 4.06 (dd, 1H, ³J = 8.8 Hz, ³J = 4.7 Hz, CH₂-CH-OPMB), 4.02 (dd, 1H, ³J = 6.9 Hz, ³J = 1.6 Hz, CH-OTIPS), 3.90 (t, 1H, ³J = 6.2 Hz, CH₂-CH-CH-OPMB), 3.81, 3.80, 3.79 (3 × s, 9H, 3 × OCH₃, PMB), 3.72 (t, 1H, ³J = 7.2 Hz, CH-CH-OTIPS), 2.66-2.43 (m, 2H, CH₂-COO), 1.80-1.40 (m, 2H, CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.32-1.16 (m, 6H, CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.07-0.97 (m, 21H, 3 × CH, 6 × CH₃, TIPS), 0.84 (t, 3H, ³J = 6.7 Hz, (CH₂)₄-CH₃).

100.6 MHz-¹³C-NMR, HSQC (CDCl₃): δ [ppm] = 171.6 (COO), 159.1, 158.9 (C_p, PMB), 135.0, 134.9 (2 × CH=CH₂), 130.9, 130.7, 130.5 (C_i, PMB), 129.3, 129.2 (C_o, PMB), 118.8, 118.7 (2 × CH=CH₂), 113.7, 113.6, 113.5 (C_m, PMB), 82.7 (CH-CH-OTIPS), 80.9 (CH₂-CH-CH-OPMB), 77.3 (CH₂-CH-OPMB), 76.4 (C₅H₁₁-CH), 75.4 (CH-OTIPS), 72.9, 70.4, 70.0 (CH₂, PMB), 55.2 (OCH₃, PMB), 36.5 (CH₂-COO), 31.7 (CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 28.1, 25.4, 22.5 (CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 18.2, 18.1 (CH, TIPS), 14.1 ((CH₂)₄-CH₃), 12.8 (CH₃, TIPS).

(4R,5R,8S,9S,10R,E)-4,5,8-Tri(*p*-methoxybenzyloxy)-10-pentyl-9-(triisopropylsilyloxy)-3,3,5,8,9,10-hexahydro-2*H*-oxecin-2-on (122)

Unter Argonatmosphäre wurden 143 mg (3*R*,4*R*)-((3*S*,4*S*,5*R*)-3-(*p*-Methoxybenzyloxy)-4-(triisopropylsilyloxy)-1-decen-5-yl)-3,4-bis(*p*-methoxybenzyloxy)-5-hexenoat (**121**) (0.17 mmol, 1 Äq.) in 35 mL absol. entgasten Toluol gelöst und mit 22.1 mg Benzyliden[1,3-



bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylden]dichloro(tricyclohexylphosphin)-ruthenium (**20**) (0.026 mmol, 0.10 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde fünf Stunden bei 110 °C unter Argonatmosphäre und im Anschluss, zur Beendigung der Reaktion, eine weitere Stunde an der Luft bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Die Reinigung erfolgte durch präparative HPLC.

Ausbeute: 12 mg (0.015 mmol, 9%), farbloses Öl.

Analytische HPLC (LUNA C18, 250 × 4.6 mm, 60% → 100% Acetonitril, 15 min.):

R_t [min] = 29.3

$[\alpha]_D^{22} = 20.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

$\text{C}_{47}\text{H}_{68}\text{O}_9\text{Si}$ (805.1 g/mol).

HR-ESI (pos.): $m/z = \text{ber.}: 827.4530$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{gef.}: 827.4552$.

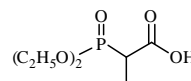
400 MHz- ^1H -NMR, COSY, HSQC (CDCl_3): δ [ppm] = 7.32-7.23 (m, 6H, CH_o , PMB), 6.89-6.85 (m, 6H, CH_m , PMB), 5.96 (dd, 1H, $^3J = 16.1$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, H-6), 5.53 (dd, 1H, $^3J = 16.1$ Hz, $^3J = 10.8$ Hz, H-5), 5.08 (dd, 1H, $^3J = 9.4$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, H-9), 4.76, 4.61 ($2 \times$ d, 2H, $^2J = 10.9$ Hz, CH_2 , PMB), 4.66, 4.31 ($2 \times$ d, 2H, $^2J = 12.1$ Hz, CH_2 , PMB), 4.56, 4.45 ($2 \times$ d, 2H, $^2J = 11.5$ Hz, CH_2 , PMB), 3.99-3.94 (m, 2H, H-3, H-7), 3.90 (dd, 1H, $^3J = 10.7$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, H-4), 3.80 (br s, 6H, $3 \times \text{OCH}_3$, PMB), 2.62 (dd, 1H, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, H-2_a), 2.28 (dd, 1H, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 11.4$ Hz, H-2_b), 1.75-1.60 (m, 2H, H-10), 1.39-1.23 (m, 6H, H-11, H-12, H-13), 1.04-1.00 (m, 21H, $3 \times \text{CH}$, $6 \times \text{CH}_3$, TIPS), 0.88 (t, 1H, $^3J = 6.8$ Hz, H-14).

100.6 MHz- ^{13}C -NMR, COSY, HSQC (CDCl_3): δ [ppm] = 171.6 (C-1), 159.4, 159.1, 159.0 (C_p , PMB), 131.9 (C-6), 130.9, 130.8, 130.3 (C_i , PMB), 129.6, 129.4, 129.2 (C_o , PMB), 124.6 (C-5), 113.8, 113.7, 113.6 (C_m , PMB), 86.5 (C-4), 79.9 (C-3), 76.9 (C-7), 74.3 (C-8), 73.1, 71.6, 70.5 ($3 \times \text{CH}_2$, PMB), 71.4 (C-9), 55.3 ($3 \times \text{OCH}_3$, PMB), 38.9 (C-2), 32.1 (C-10), 32.0, 25.1, 22.6 (C-11, C-12, C-13), 18.1 ($3 \times \text{CH}$, TIPS), 14.1 (C-14), 12.8 ($6 \times \text{CH}_3$, TIPS).

6.11 Versuche zu Kapitel 4.2.11

2-(Diethylphosphoryl)propansäure (**125**)⁹⁵

Unter Argonatmosphäre wurden zu 8.25 mL 1.5 M *n*-Butyllithium-Lsg. in Diethylether (13.2 mmol, 1.1 Äq) 10 mL absol. Tetrahydrofuran gegeben und auf -65 °C gekühlt. Hierzu wurden tropfenweise 2 g Diethylphosphonat (**123**) (12 mmol, 1 Äq.), gelöst in 2 mL



absol. Tetrahydrofuran, hinzugegeben und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung in ein Becherglas, in welchem sich 20 mL ges.

Trockeneis-Diethylether-Lsg. befanden, gegeben. Man ließ sich die Reaktionslösung innerhalb von zwei Stunden langsam auf Raumtemp. erwärmen. Nach der Zugabe von 10 ml Wasser wurde die organische Phase abgetrennt und zweimal mit je 2.5 mL ges. Natriumcarbonat-Lsg. gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und mit Diethylether gewaschen. Schließlich wurde die wässrige Phase mit 2 M Schwefelsäure-Lsg. auf pH 1 eingestellt, mit Natriumchlorid gesättigt und dreimal mit je 5 mL Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Filtration wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne zusätzliche Reinigung für die weitere Synthese verwendet.

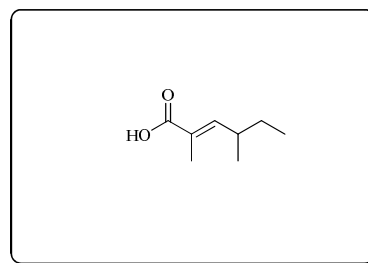
Ausbeute: 2.48 g (11.80 mmol, 98%), (Lit.)⁹⁵ = 82-85%, farbloses Öl.

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 4.73-4.55 (m, 4H, 2 × CH₂), 3.04 (dq, 1H, ²J = 23.7 Hz, ³J = 7.2 Hz, CH), 1.62-1.28 (m, 9H, 3 × CH₃).

75.5 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 172.1 (COOH), 62.9 (CH₂), 41.2 (CH), 17.3 (CH₂-CH₃), 10.8 (CH₃).

(E)-2,4-Dimethyl-2-hexensäure (33)¹¹³

Bei -60 °C wurde zu 15.75 mL 1.6 M *n*-Butyllithium-Lsg. (25.20 mmol, 2.1 Äq.), gelöst in 30 mL absol. Tetrahydrofuran, langsam eine Lösung aus 2.48 g 2-(Diethylphosphoryl)propansäure (**125**) (11.80 mmol, 1.0 Äq.) in 30 mL absol. Tetrahydrofuran hineingetropt



und 30 Minuten gerührt. Zu dieser Lösung wurden 1.29 mL 2-Methylbutyraldehyd (**97**) (12 mmol, 1.01 Äq.), gelöst 20 mL absol. Tetrahydrofuran, gegeben. Es wurde eine weitere Stunde bei -60 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemp. erwärmt und weitere drei Stunden gerührt. Nun wurde mit 30 ml Wasser hydrolysiert und die organische Phase zweimal mit je 20 mL 10%iger Natriumhydrogencarbonat-Lsg. extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden zweimal mit je 25 mL Diethylether gewaschen, mit 1 M Salzsäure-Lsg. tropfenweise auf pH 4 eingestellt, mit Natriumchlorid gesättigt und mit Diethylether extrahiert (2 × 30 mL). Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Filtration wurde das Lösungsmittel i.

¹¹³ P Coutrot, A. Ghribi, *Synthesis* **1986**, 9, 790-792.

Vak. entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 5:2) gereinigt.

Ausbeute: 1.33 g (9.32 mmol, 79%), (Lit.) = 82% farbloses Öl.

$C_8H_{14}O_2$ (142.2 g/mol).

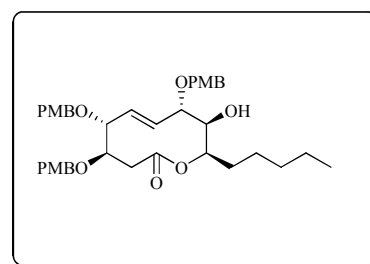
ESI-MS (pos.): $m/z = 165.3 [M+Na]^+$.

300 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 6.67 (dd, 1H, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 1.4$ Hz, =CH-CH), 2.44-2.36 (m, 1H, =CH-CH), 1.82 (dd, 3H, $^3J = 3.2$ Hz, $^3J = 1.3$ Hz, $CH_3-C=CH$), 1.49-1.25 (m, 2H, CH_2), 0.99 (dd, 3H, $^3J = 6.7$ Hz, CH_3-CH -), 0.84 (t, 3H, $^3J = 7.4$ Hz, CH_2-CH_3).

75.5 MHz- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 174.3 (COOH), 150.8 (C=CH), 126.1 (C=CH), 35.1 (CH_3-CH), 29.5 (CH_2), 19.5 (CH_3-CH), 11.9 (CH_3-CH_2).

(4*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*R*,*E*)-9-Hydroxy-4,5,8-tri(*p*-methoxybenzyloxy)-10-pentyl-3,3,5,8,9,10-hexahydro-2*H*-oxecin-2-on (126)

Unter Argonatmosphäre wurden 13 mg (4*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*R*,*E*)-4,5,9-Tri(*p*-methoxybenzyloxy)-10-pentyl-8-(triisopropylsilyloxy)-3,3,5,8,9,10-hexahydro-2*H*-oxecin-2-on (**126**) (0.017 mmol, 1 Äq.) in 2 mL absol. Tetrahydrofuran gelöst und mit 5 μ L Tetra-*n*-



butylammoniumfluorid (0.09) mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Nach zwölfstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurden 0.5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 5 mL Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Filtration wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt Die Reinigung erfolgte durch präparative HPLC.

Ausbeute: 7 mg (0.01 mmol, 59%), farbloser, amorpher Feststoff.

Analytische HPLC (LUNA C18, 250 \times 4.6 mm, 60% \rightarrow 100% Acetonitril, 15 min.):

R_t [min] = 32.5

$[\alpha]_D^{22} = 14.3$ (c = 1.0, $CHCl_3$).

$C_{47}H_{68}O_9Si$ (648.33 g/mol).

HR-ESI (pos.): $m/z = \text{ber.}: 648.3298 [M+Na]^+$, $\text{gef.}: 648.3279$.

400 MHz- $^1\text{H-NMR}$, COSY, HSQC (CDCl_3): δ [ppm] = 7.25-7.21 (m, 6H, CH_o , PMB), 6.86-6.81 (m, 6H, CH_m , PMB), 5.90 (dd, 1H, $^3J = 16.0$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, H-6), 5.52 (dd, 1H, $^3J = 16.0$ Hz, $^3J = 9.4$ Hz, H-5), 5.12 (dd, 1H, $^3J = 8.8.4$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, H-9), 4.73-4.31 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$, PMB), 4.09-4.02 (m, 1H, H-7), 3.93 (ddd, 1H, $^3J = 11.5$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, H-3), 3.85 (t, $^3J = 9.0$ Hz, H-4), 3.78, 3.77, 3.76 ($3 \times s$, 6H, $3 \times \text{OCH}_3$, PMB), 3.58-3.54 (m, 1H, H-8), 2.62 (dd, 1H, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, H-2_a), 2.21 (dd, 1H, $^2J = 13.8$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, H-2_b), 1.71-1.42 (m, 2H, H-10), 1.30-1.17 (m, 6H, H-11, H-12, H-13), 0.83 (t, 1H, $^3J = 6.8$ Hz, H-14).

100.6 MHz- $^{13}\text{C-NMR}$, COSY, HSQC (CDCl_3): δ [ppm] = 171.0 (C-1), 159.2, 159.0, 159.0 (C_p, PMB), 131.4 (C-6), 130.7, 130.5, 130.2 (C_i, PMB), 129.5, 129.2, 129.1 (C_o, PMB), 125.7 (C-5), 113.8, 113.7, 113.6 (C_m, PMB), 86.1 (C-4), 79.8 (C-3), 77.3 (C-7), 72.5 (C-8), 73.2, 71.6, 70.4 ($3 \times \text{CH}_2$, PMB), 71.3 (C-9), 55.3 ($3 \times \text{OCH}_3$, PMB), 38.7 (C-2), 31.6 (C-10), 31.5, 24.9, 22.5 (C-11, C-12, C-13), 14.0 (C-14).

7 LITERATURVERZEICHNIS

- [1]. M. Kracht, J. Saklatvala, *Cytokine* **2002**, 3, 91-106.
- [2]. J. S. Smolen, G. Steiner, *Nature Reviews* **2003**, 2, 473-488.
- [3]. P. Lugert, *Vortrag zur statistischen Woche* **2009**.
- [4]. H. I. Pahl, *Oncogene* **1999**, 18, 6853-6866.
- [5]. B. Aggarwal, G. Sethi, A. Nair, H. Ichikawa, *Current Signal Transductions Therapy*, **2006**, 1, 25-51.
- [6]. S. Gosh, M. J. May, E. B. Kopp, *Annu. Rev. Immunol.* **1998**, 16, 225-260.
- [7]. S. Gosh, M. Karin, *Cell* **2002**, 109, 81-96.
- [8]. Q. Li, I. M. Verma, *Nat. Rev. Immunol.* **2002**, 2, 725-734.
- [9]. M. S. Hayden, S. Gosh, *Genes. Dev.* **2001**, 15, 2321-2342.
- [10]. B. Darney, B. Aggarwal, *Ann. Rheum. Dis.* **1999**, 58, I2-I13.
- [11]. J. Bogin, *Dissertation Universität Heidelberg*, **2004**.
- [12]. J. J. O'Shea, M. Gadina, R. D. Schreiber, *Cell* **2002**, 109, 121-131.
- [13]. A. Shiraiishi, J. Dudler, M. Lotz, *J. Immunol.* **1997**, 159, 3549-3554.
- [14]. K. Müller-Decker, *JDDG* **2004**, 2, 668-675.
- [15]. Urban, Fischer, *Roche Lexikon der Medizin*, 5. Auflage.
- [16]. T. D. Warner, J. A. Mitchell, *Br. J. Pharmacol.* **2004**, 18, 790-804.
- [17]. D. Steinhilber, *Pharmazie in unserer Zeit*, **2002**, 2, 140-144.
- [18]. J. T. Croves, C. C. Wang, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, 4, 687-695.
- [19]. D. S. Brecht, S. H. Snyder, *Annu. Rev. Biochem.* **1994**, 63, 175-195.
- [20]. H. Kleinert, A. Pautz, K. Linker, P. M. Schwarz, *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, 500, 255-266.
- [21]. B. Brüne, U. K. Messner, K. Sansau, *Toxicol. Lett.* **1995**, 82, 233-237.
- [22]. J. Zalewska-Kaszubska, D. Gorska, *Pharmacol Res.* **2001**, 44, 451-454.
- [23]. K. Takeshita, I. Yamagishi, M. Harada, S. Otomo, T. Nakagawa, Y. Mizushima, *Drugs Exp. Clin. Res.* **1989**, 15, 527-533.
- [24]. S. Konno, M. Adachi, K. Asano, K. Okamoto, T. Takahashi, *Life Sci.* **1993**, PL25-PL30.
- [25]. J. Lakritz, J. W. Holle, *Vet. Ther.* **2002**, 3, 7-21.
- [26]. A. Ianaro, A. Ialenti, P. Maffia, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, 292, 156-163.
- [27]. F. D'Acquisito, A. Ianaro, A. Ialenti, T. Iuvone, V. Colantuoni, R. Carnuccio, *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, 396, 233-236.
- [28]. W.L. Hand, D. L. Hand, N. King-Thompson, *Antimicrob. Agents Chem.* **1990**, 34, 863-870.
- [29]. E.L. Ghisalberti, C.Y. Roland, *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 2175-2177.

- [30]. Jixun Zhan, A. A. Leslie Gunatilaka, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1271-1273.
- [31]. O.C. Musgaev, *J. Chem. Soc.* **1957**, 4301-4305.
- [32]. A.J. Birch, O.C. Musgaev, R. W. Rickards, H. Smith, *J. Chem. Soc.* **1959**, 3146-3152.
- [33]. A.J. Birch, B. Moore, R. W. Rickards, *J. Chem. Soc.* **1962**, 220-222.
- [34]. B. Bicalho, R. A. C. Goncalves, A. P. M. Zibordi, G. P. Manfio, *Zeitschr. Naturforschung*, **2003**, 58c, 746-751.
- [35]. D. J. Robeson, G. A. Strobel, *Zeitschr. Naturforschung, Teil C* **1981**, 56, 1081-1083.
- [36]. a) Y. Yao, M. Hausding, G. Erkel, T. Anke, U. Förstermann, H. Kleinert, *Mol. Pharm.* **2003**, 63, 383-391; b) Dissertation Y. Yao, Institut f. Pharmakologie, Universität Mainz, **2003**.
- [37]. A. Kobayashi, T. Hino, S. Yata, T. J. Itoh, H. Sato, K. Kawazu, *Agric. Biol. Chem.* **1988**, 52, 3119-3123.
- [38]. S. Lai, Y. Shirizu, S. Yamamura, K. Kawai, Y. Terada, H. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2241-224.
- [39]. B.W. Bycroft, J.C. Roberts, P.M. Baker, *J. Chem. Soc.* **1964**, 2289-2295.
- [40]. P.M. Baker, B. W. Bycroft, J.C. Roberts, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1913-1921.
- [41]. a) H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 3039-3044, b) F. Bracher, N. R. Ayangar, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1599-1600.
- [42]. Dissertation S. Elzner, Institut für organische Chemie, Universität Mainz, **2005**.
- [43]. D. Weber, O. Sterner, T. Anke, *Journal of Antibiotics* **2004**, 57, 559-563.
- [44]. A. Gradillas, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6232 – 6247.
- [45]. M. Bartra, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5132-5138; b) D. H. Grayson, E. D. Roycroft, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 269-270.
- [46]. J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989-1993.
- [47]. T. Mikaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1976**, 49-50.
- [48]. G. Keck, E. P. Boden, M. R. Wiley, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 896-906.
- [49]. a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5614-5616; b) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 653-654; c) E. J. Corey, D. J. Brunelle, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 3409-3412.
- [50]. a) M. E. Maier, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2153-2157; b) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4412-4450; c) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140-3172.
- [51]. R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875-3886.
- [52]. S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168-8179.
- [53]. B. W. Theilacker, W. Schmitt, *Liebigs Ann. Chem.* **1950**, 570, 15-33.

- [54]. Organikum, 20. Auflage, J. A. Barth Verlag, Heidelberg, **1996**, S. 513.
- [55]. G. Revial, I. Rabin, S. Lim, M. Pfau, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2252-2256.
- [56]. J. R. Rachele, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2898.
- [57]. K. Ichinose, Y. Ebizuka, U. Sankawa, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 192-196.
- [58]. C. Huynh, F. Derguini-Boumechal, G. Linstumelle, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *17*, 1503-1506.
- [59]. A. Kalivretnos, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1991**, *57*, 2883-2894.
- [60]. J. K. Whitesell, R. M. Lawrence, H. H. Chen, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4779-4784.
- [61]. B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chemie*, **1978**, *90*, 556-557.
- [62]. a) U. Kazmaier, C. Schneider, *Synthesis*, **1998**, *9*, 1321-1326; b) D. Barker, M. D. McLeod, M. A. Brimble, G. P. Savage, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 1785-1788.
- [63]. a) C. D. Hurd, R. Roach, C. W. Huffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *78*, 104-106; b) V. K. Datcheva, K. Kiss, L. Solomon, K. S. Kyler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 270-274.
- [64]. G. M. Badger, H. J. Rodda, W. H. F. Sasse.; *J. Chem. Soc.*, 1954, 4162-4168.
- [65]. H. Hori, Y. Nishida, H. Ohru, H. Meguro, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1346-1353.
- [66]. Reaktionen und Synthesen (Hrsg.: L.-F. Tietze, Th. Eicher), S. 73, Thieme Verlag, Stuttgart, **1991**.
- [67]. H. Honda, H. Morita, I. Nagakura, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8932.
- [68]. J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2500-2502.
- [69]. J. D. Bacha, J. K. Kochi, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2215-2226; b) R. A. Sheldon, J. K. Kochi, *Organic Reactions* **1972**, *19*, 279-309.
- [70]. J.-L. Herisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161-176.
- [71]. R. M. Garbaccio, S. J. Stachel, D. K. Baeschlin, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10903-10908.
- [72]. A. Fürstner, O. R. Thiel, N. Kindler, B. Bartowska, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7990-7995.
- [73]. M. Nevalainen, A. M. P. Koskinen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4184-4186;
- [74]. X. Wang, E. J. Bowman, B. J. Bowman, J. A. Porco, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3685-3689.
- [75]. R. Katoch, G. K. Trivedi, R. S. Phadke, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *62*, 2753-2758.
- [76]. R. Dumont, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta*, **1983**, *66*, 81, 814-823.
- [77]. V. Jäger, D. Schröter, B. Koppenhofer, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2195-2210.
- [78]. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, **2007**.
- [79]. S. Hanessian, P. Lavalley, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975.
- [80]. R. Boss, R. Scheffold, *Angew. Chemie* **1976**, *88*, 578-579.
- [81]. C. Cromez-Robert, M. Benazza, C. Fréchu, G. Demailly, *Carbohydr. Res.*

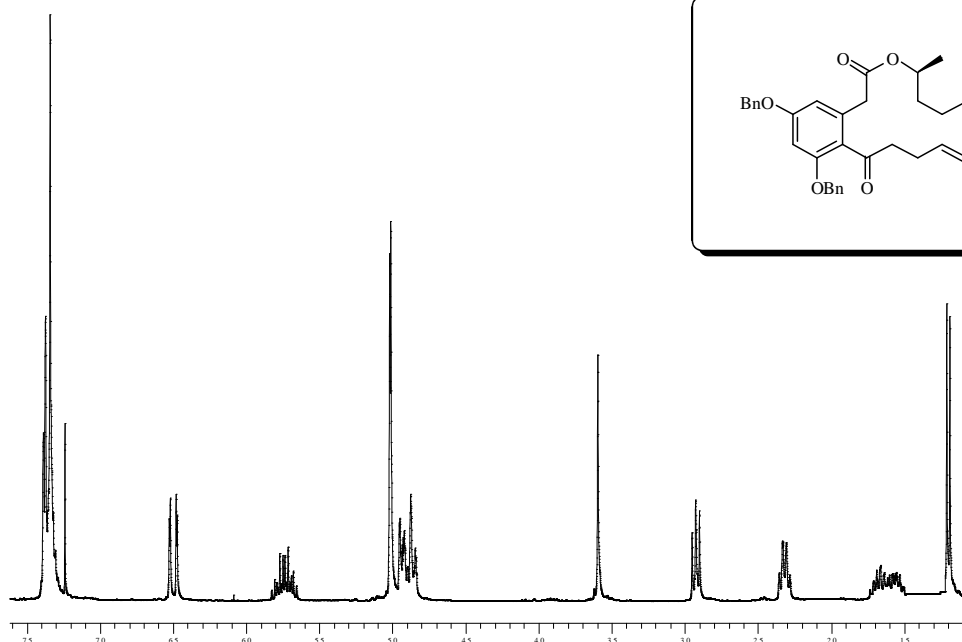
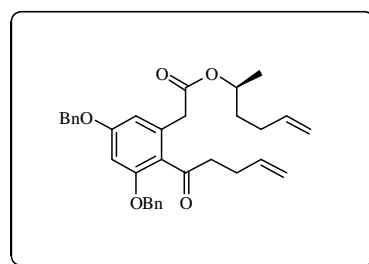
- 1997**, 303, 359-365.
- [82]. U. Küfner, R. R. Schmidt, *Synthesis* **1985**, 1060-1062.
- [83]. J. B. Epp, T. S. Widlanski, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 293.
- [84]. M. Zhao, J. Li, Z. Song, D. M. Tschaen, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2564, A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatell, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6974.
- [85]. J. Inanga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1979**, 52, 1989-1993.
- [86]. T. Okimo, S. Qi, H. Matsuda, M. Murakani, M. Yamaguchi, *Nat. Prod.* **1997**, 60, 158-161.
- [87]. D. K. Mohapatra, D. K. Ramesh, M. A. Giradello, M. S. Charghade, M. K. Gurjar, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2621-2625.
- [88]. P. Gupta, P. Kumar, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1195-1202.
- [89]. R. Kadyrov, M. Bieniek, K. Grela, DE Patent Application 102007018148.7, April 11, **2007**.
- [90]. T. Miyagi, S. Kuwahara, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2007**, 6, 1592-1594.
- [91]. J. D. White, S. C. Jeffrey, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2600.
- [92]. L. A. Paquette, L. Barriault, D. Pissarnitski, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 4, 619-631.
- [93]. P. J. Garegg, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1980**, 2866-2869.
- [94]. B. Barnet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1990-2016, B. Barnet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2400-2410.
- [95]. P. Coutrot, A. Ghribi, *Synthesis* **1986**, 9, 661-664.
- [96]. D. D. Perrin, L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3. Aufl., Pergamon Press, Oxford, **1988**.
- [97]. W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.
- [98]. P. Conti, C. Dallanoca, M. De Amici, C. De Micheli, G. Carrera, F. Zambianchi, *Tetrahedron Assym.* **1929**, 9, 657-665.
- [99]. Kice et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 8020.
- [100]. J. Bi, V. K. Aggarwal, *Chem. Com.*, **2008**, 1, 120-122.
- [101]. F. Sarabia, A. Sánchez-Ruiz, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9514-9520.
- [102]. W. J. Choi, J. G. Park, S. J. Yoo, H. O. Kim, H. R. Moon, m. W. Chun, Y. H. Jung, L. S. Jeong, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6490-6494.
- [103]. H. R. Moon, W. J. Choi, H. O. Kim, L. S. Jeong, *Tetrahedron Asymmetrie* **2002**, 13, 1189-1193
- [104]. G. Paney, M. Kapur, M. I. Khan, S. M. Gaikwad, *Org. Biol. Chem.* **2003**, 1, 3321-3326.
- [105]. G. Lin, Z. Shi, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 1369-1382
- [106]. B. Schmidt, S. Nave, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 215-230.
- [107]. F. G. Calvo-Flores, P. Garzia-Mendoza, F. Hernández-Mateo, J. Isac-Garcia,

- F. Santoyo-González, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3994-3961.
- [108]. D. J. Bell, *J. Chem. Soc.* **1947**, 1461-1464.
- [109]. O. Mauraoka, K. Yoshikai, H. Takahashi, T. Minemotsu, G. Lu, T. Wang, H. Matsuda, M. Yoshikawa, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14*, 500-509.
- [110]. X. Ding, W. Wang, F. Kong, *Carbohydr. Res.* **1997**, *303*, 445-448.
- [111]. Young et al., *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9351-9358.
- [112]. A. Bercier, R. Plantier-Royon, C. Portella, *Carbohydrate Research* **2007**, *342*, 2450-2455.
- [113]. P Coutrot, A. Ghribi, *Synthesis* **1986**, *9*, 790-792.

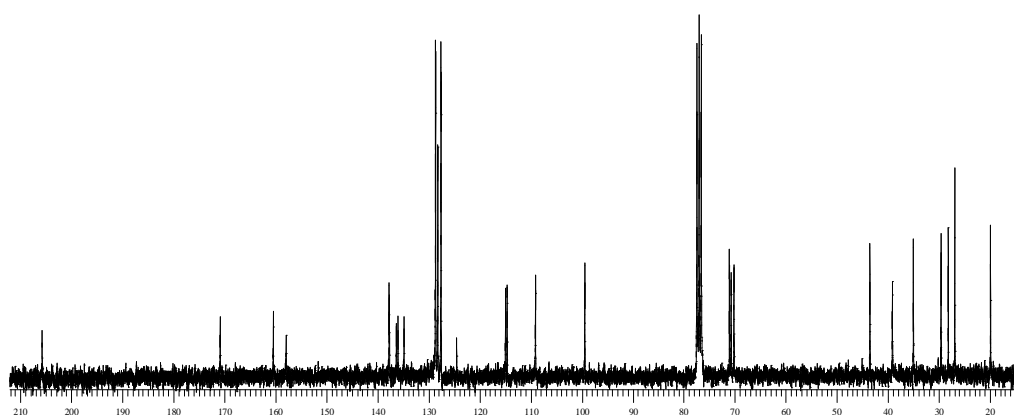
8 SPEKTRENANHANG

8.1 Spektren zu Kapitel 4.1

(S)-1-Methylpent-4-en-1-yl-[3,5-bis(benzyloxy)-2-(pent-4-enyl)phenyl]acetat (25)

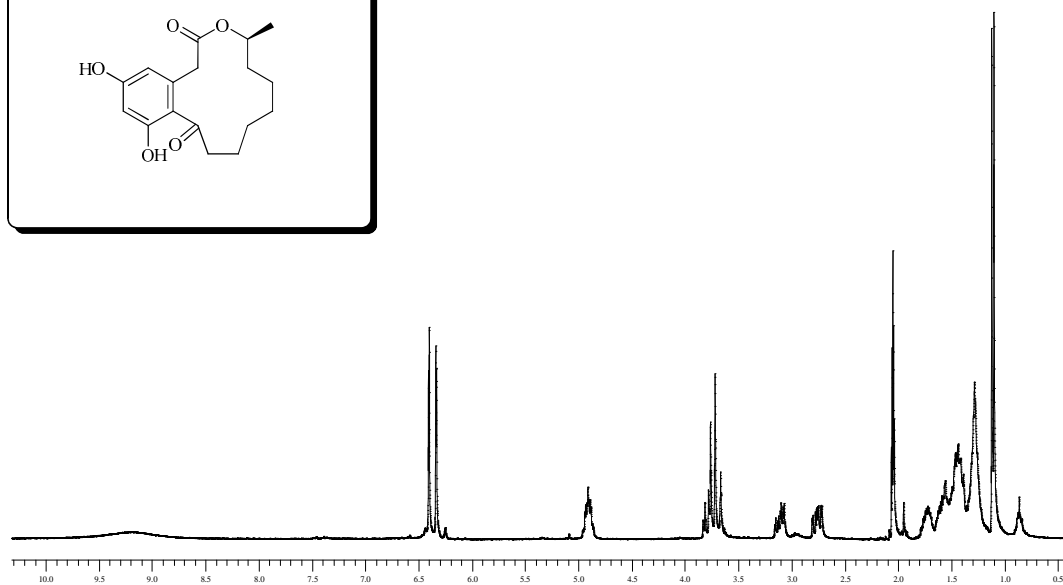
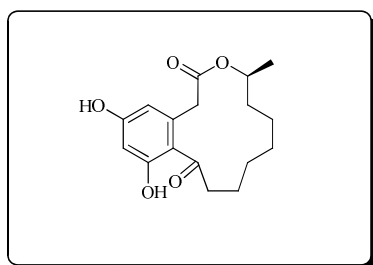


300 MHz-¹H in CDCl₃

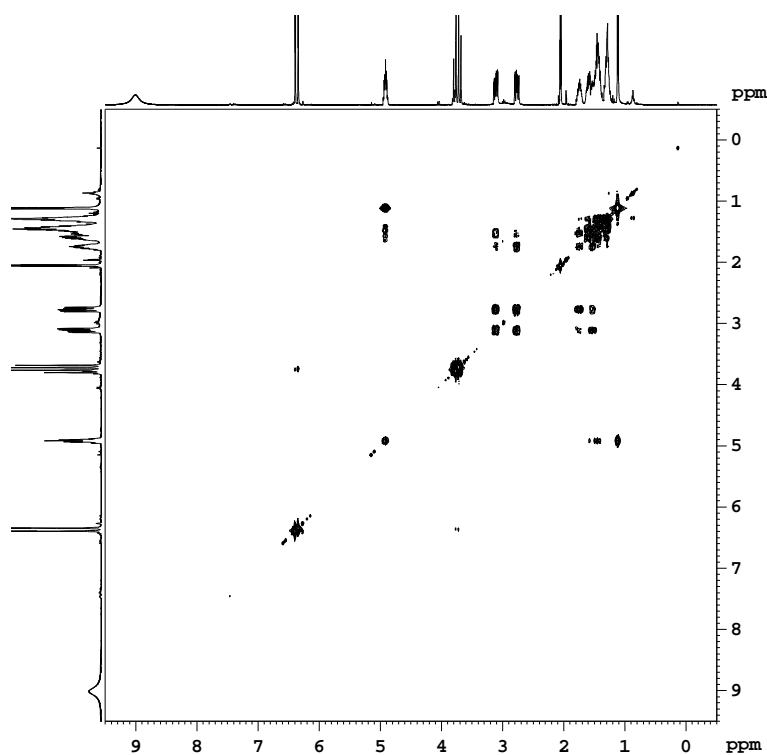


75.5 MHz-¹³C in CDCl₃

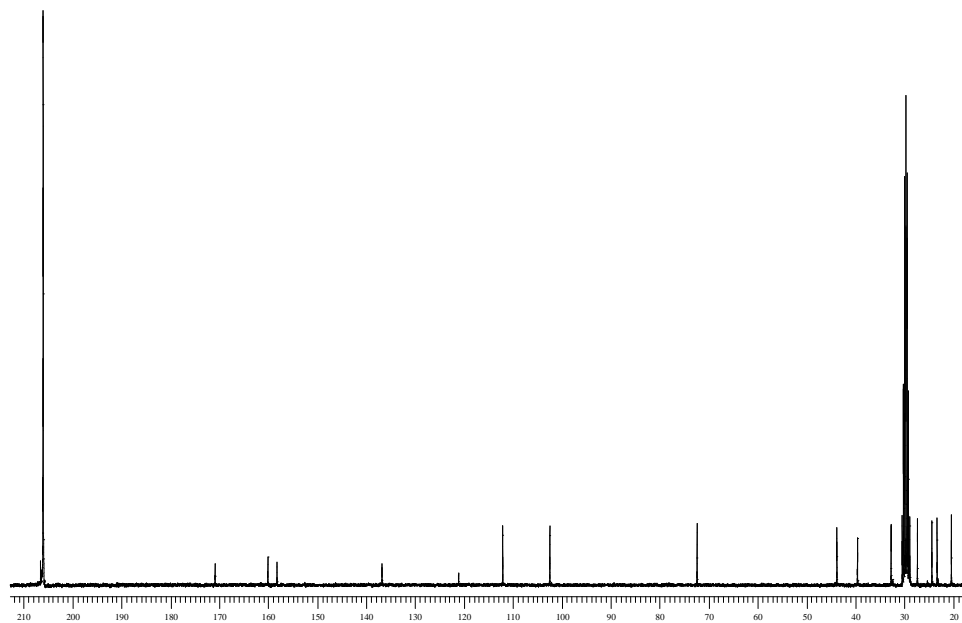
(8*S*)-1,3-Dihydroxy-8-methyl-9,10,11,12,13,14-hexahydro-5*H*,8*H*-7-oxabenzocyclotridecen-5-15-dion (26)



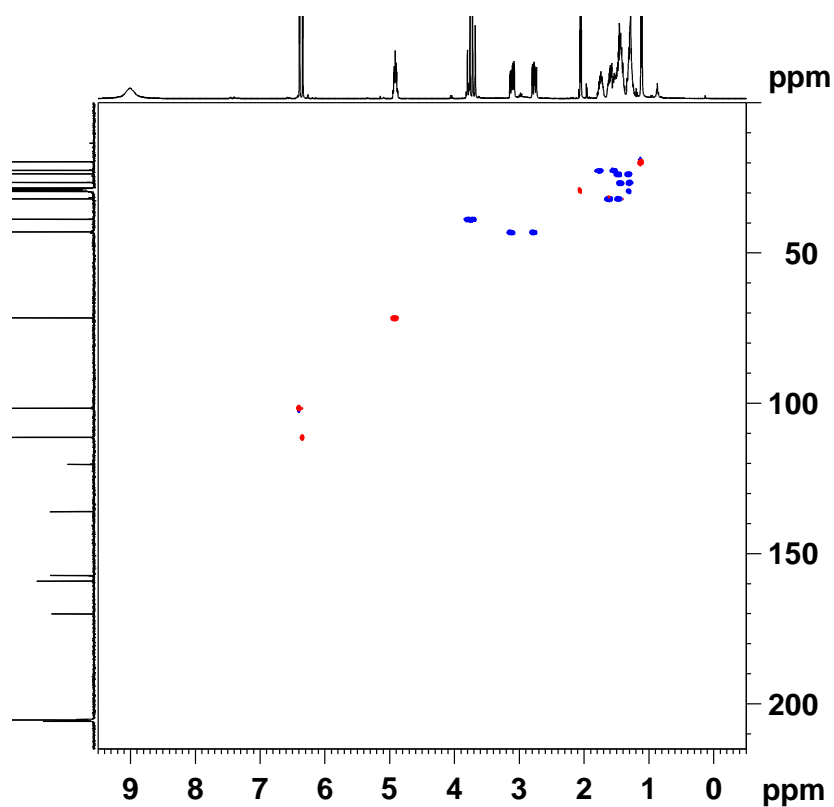
400 MHz-¹H in Aceton-d₆



400 MHz-¹H-¹H-COSY in Aceton-d₆



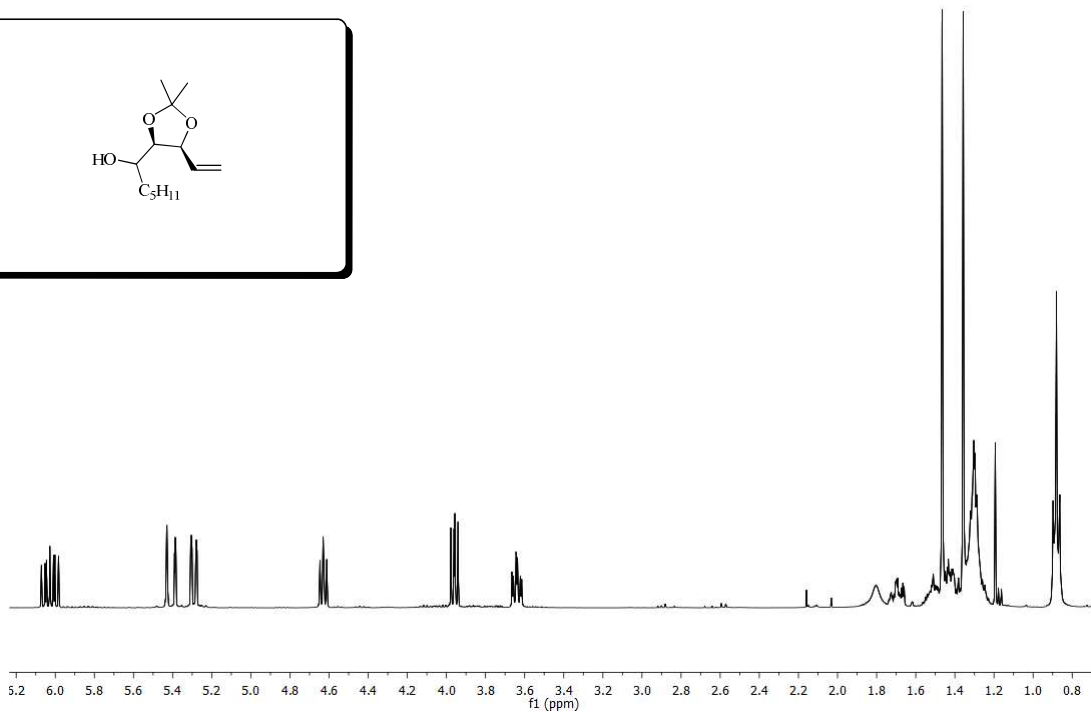
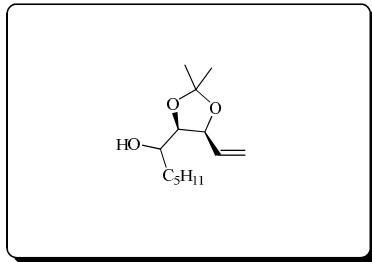
100.6 MHz- ^{13}C in Aceton- d_6



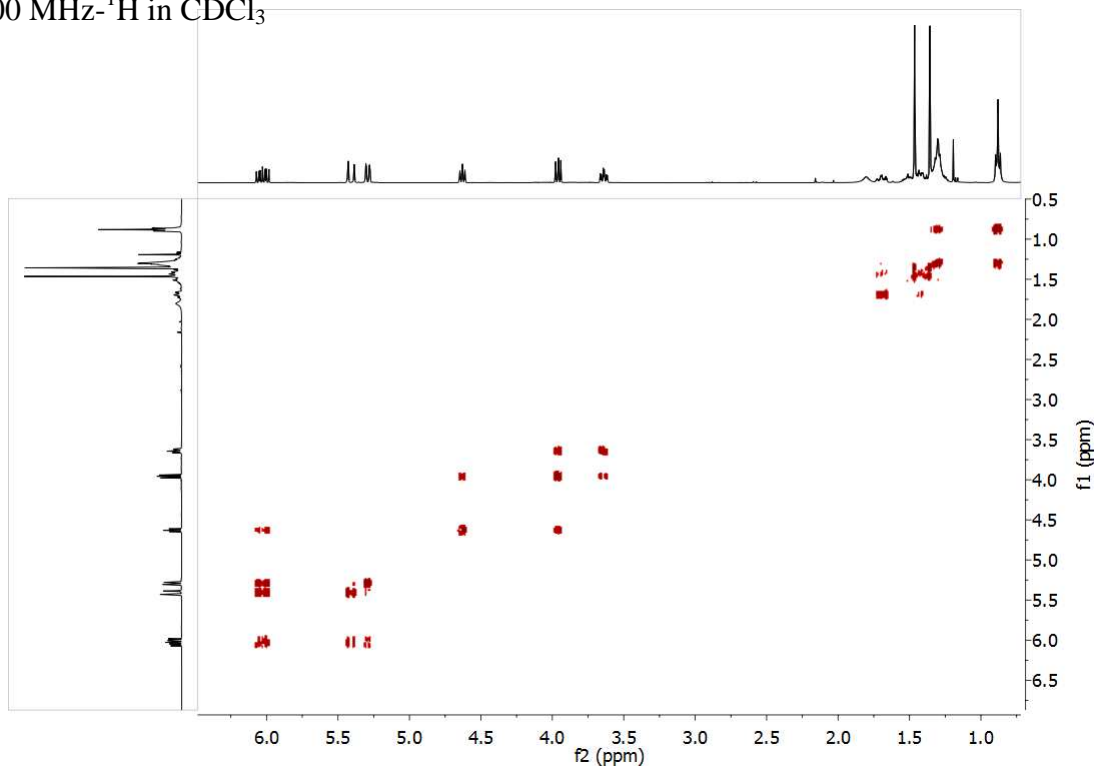
100.6 MHz ^1H - ^{13}C -HSQC in Aceton- d_6

8.2 Spektren zu Kapitel 4.2

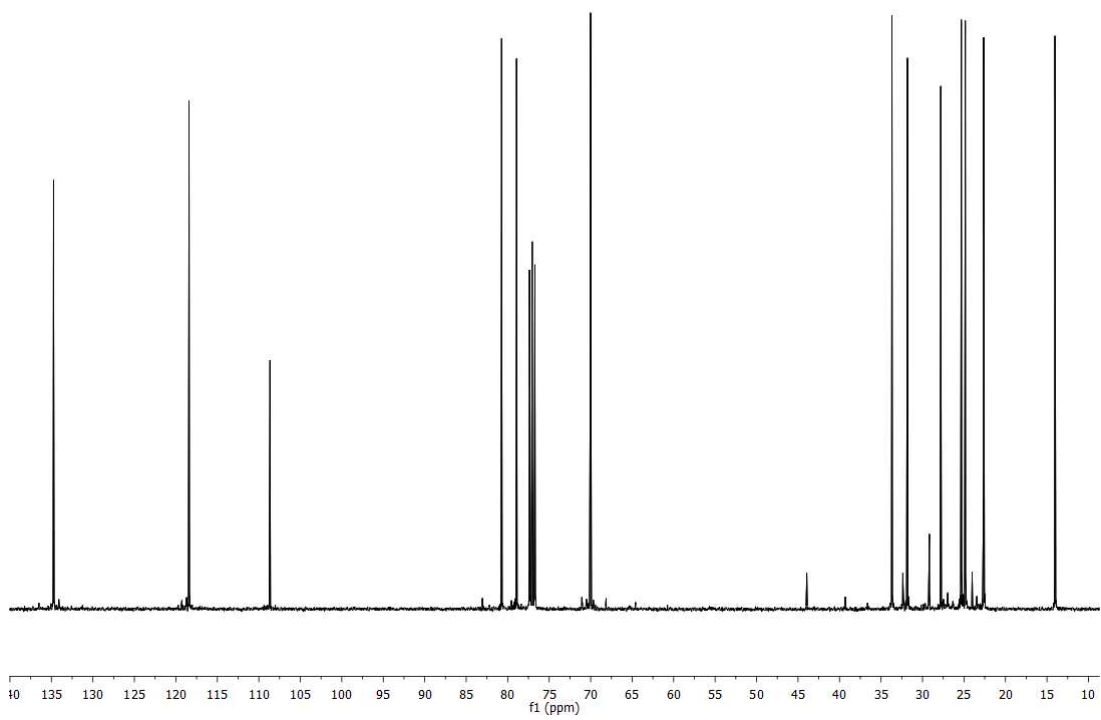
(3*S*,4*R*)-3,4-*O*-Isopropyliden-dec-1-en-5-ol (62)



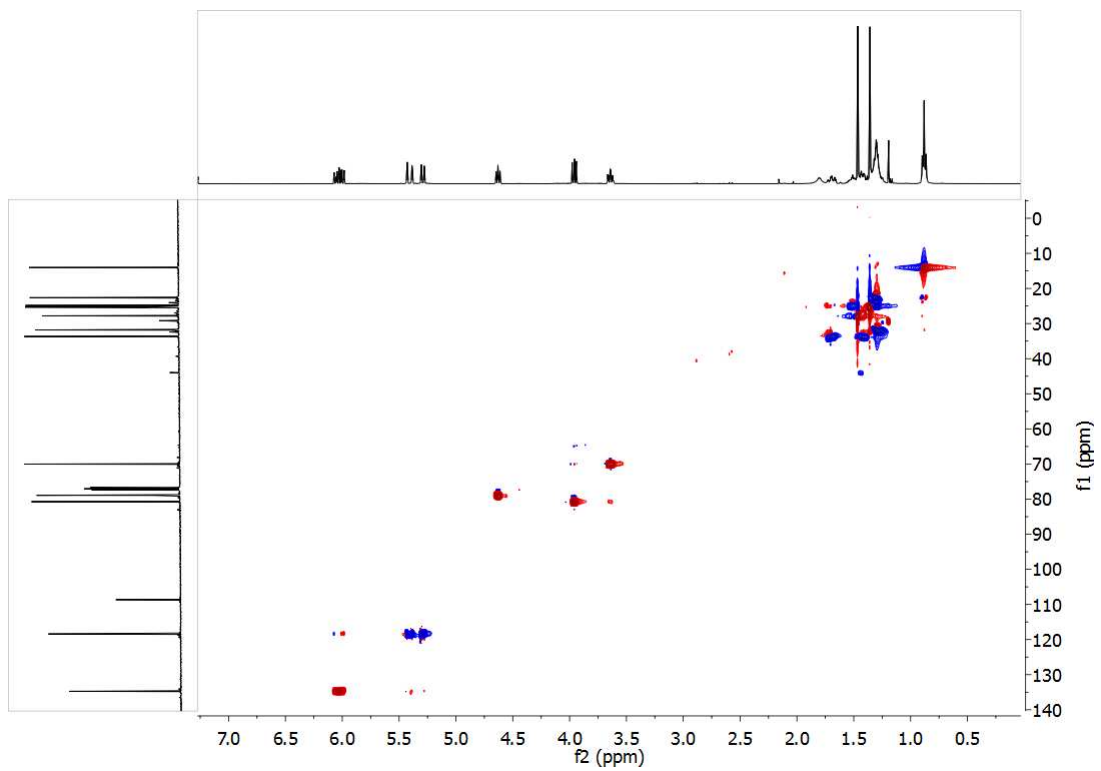
400 MHz-¹H in CDCl₃



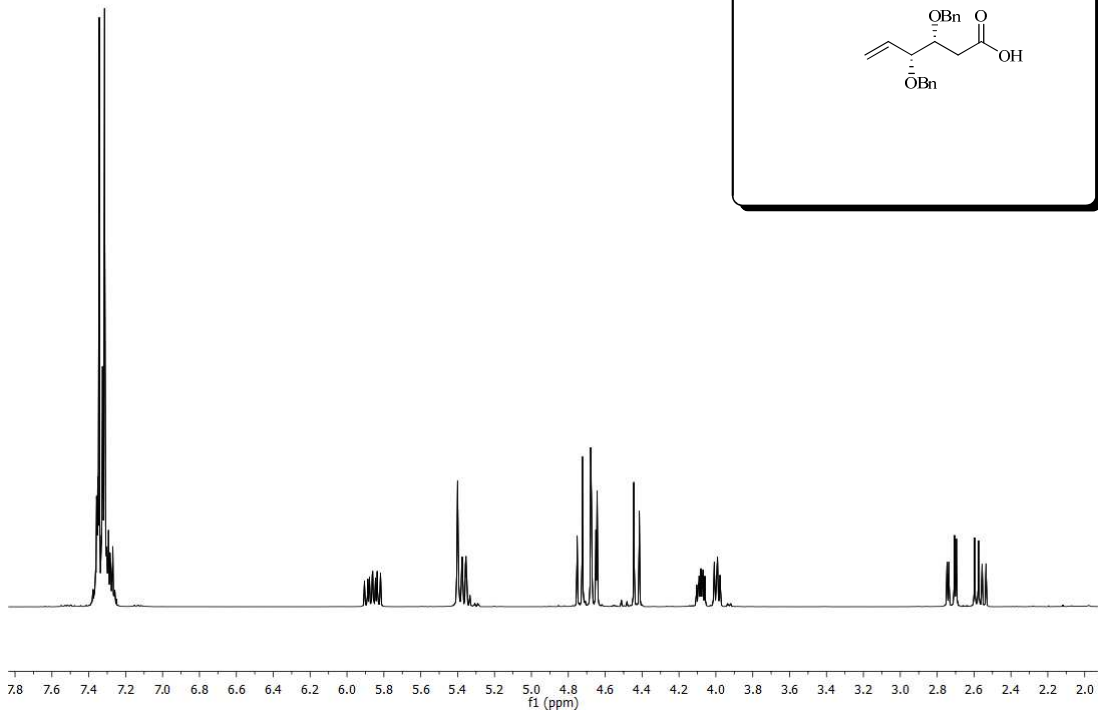
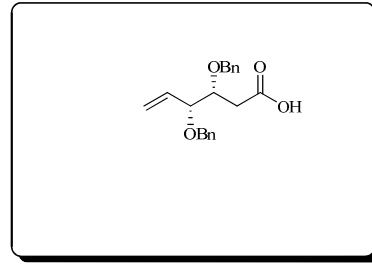
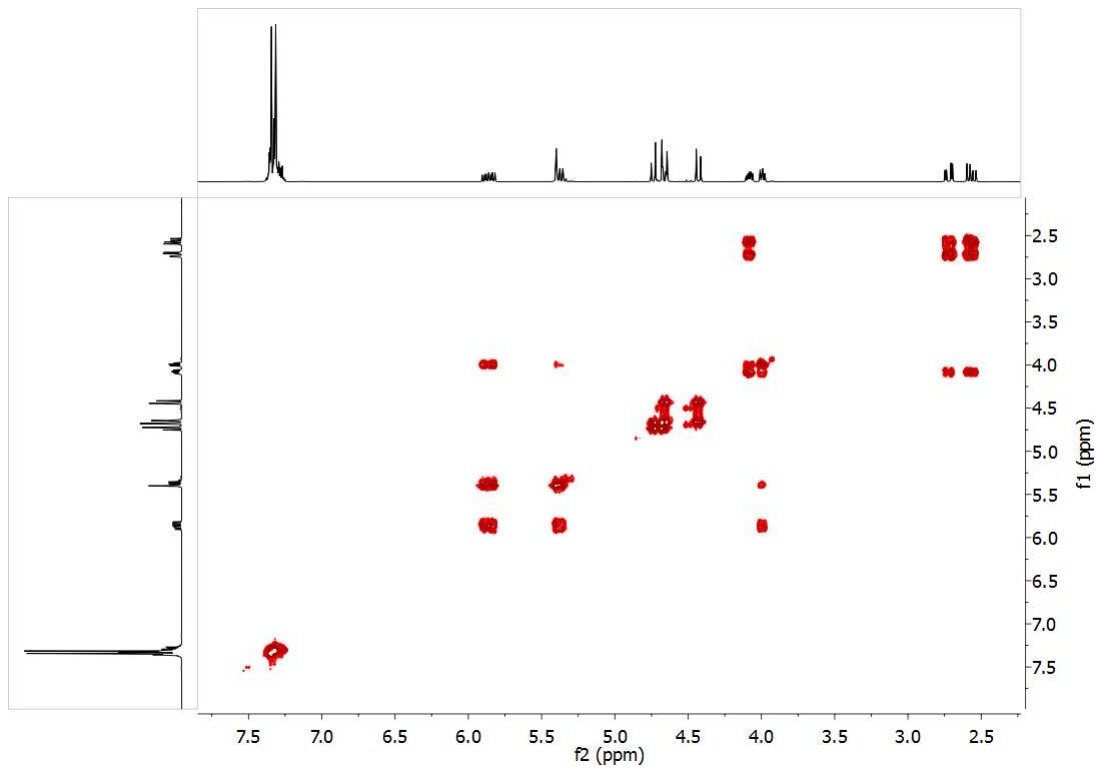
400 MHz-¹H-¹H-COSY in CDCl₃

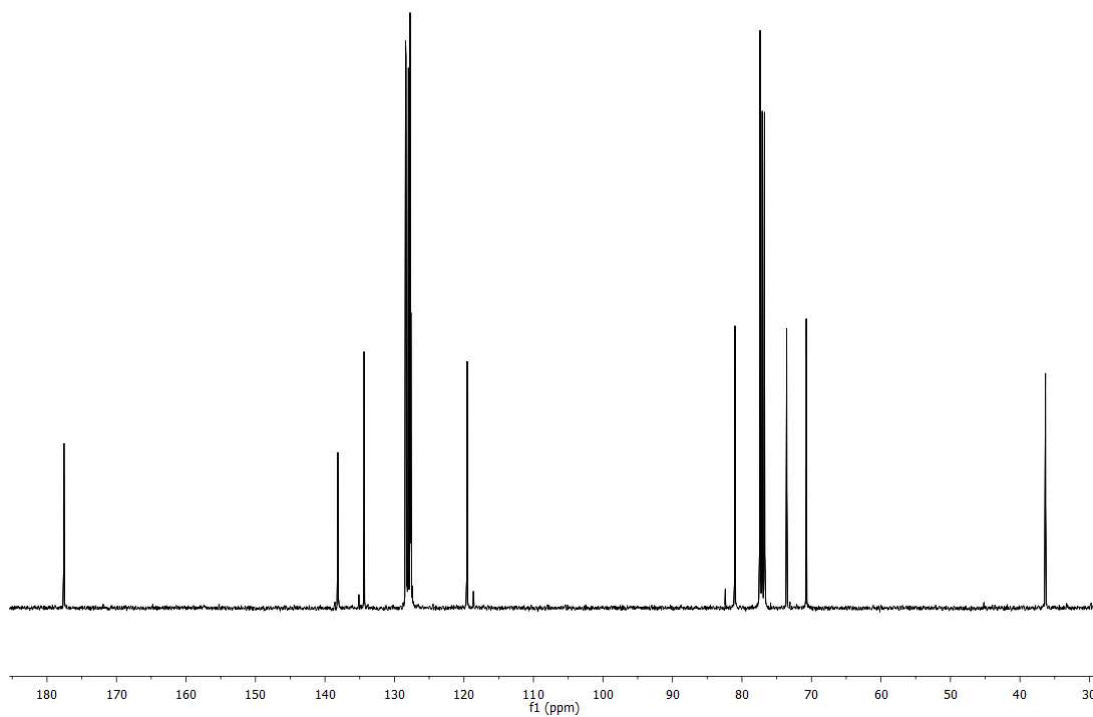


100.6 MHz-¹³C in CDCl₃

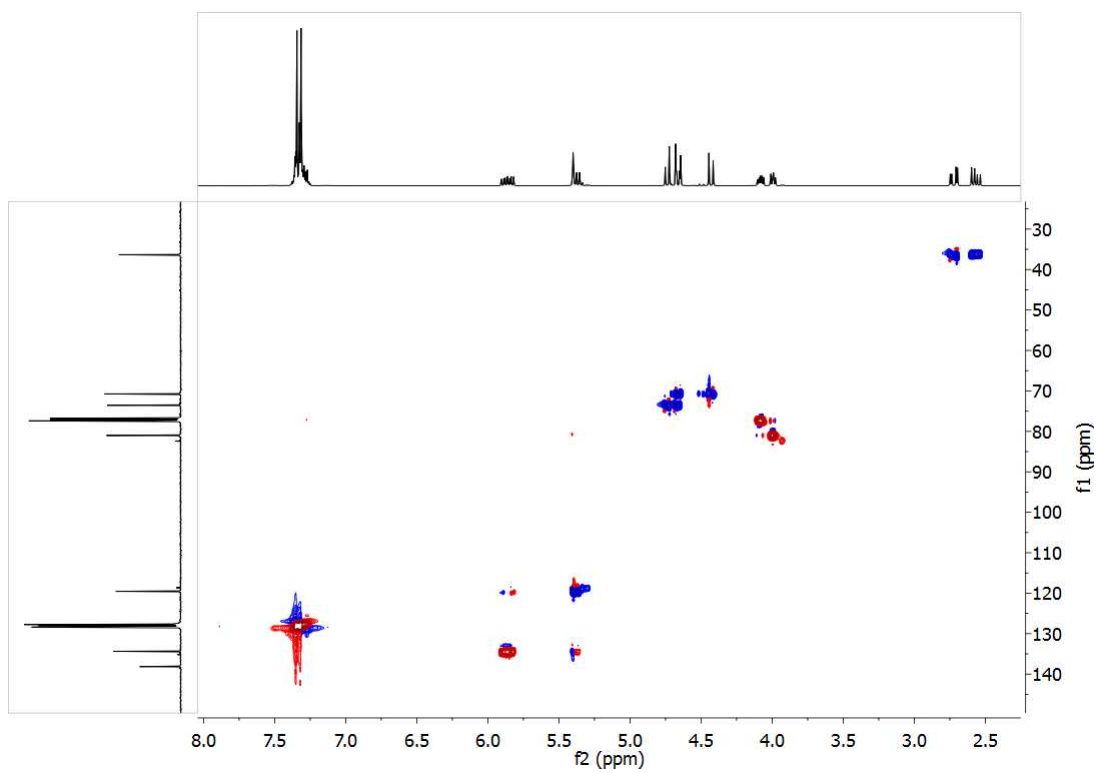


100.6 MHz ¹H-¹³C-HSQC in CDCl₃

(3*R*,4*R*)-3,4-Dibenzyloxy-5-hexensäure (85)400 MHz-¹H in CDCl₃400 MHz-¹H-¹H-COSY in CDCl₃

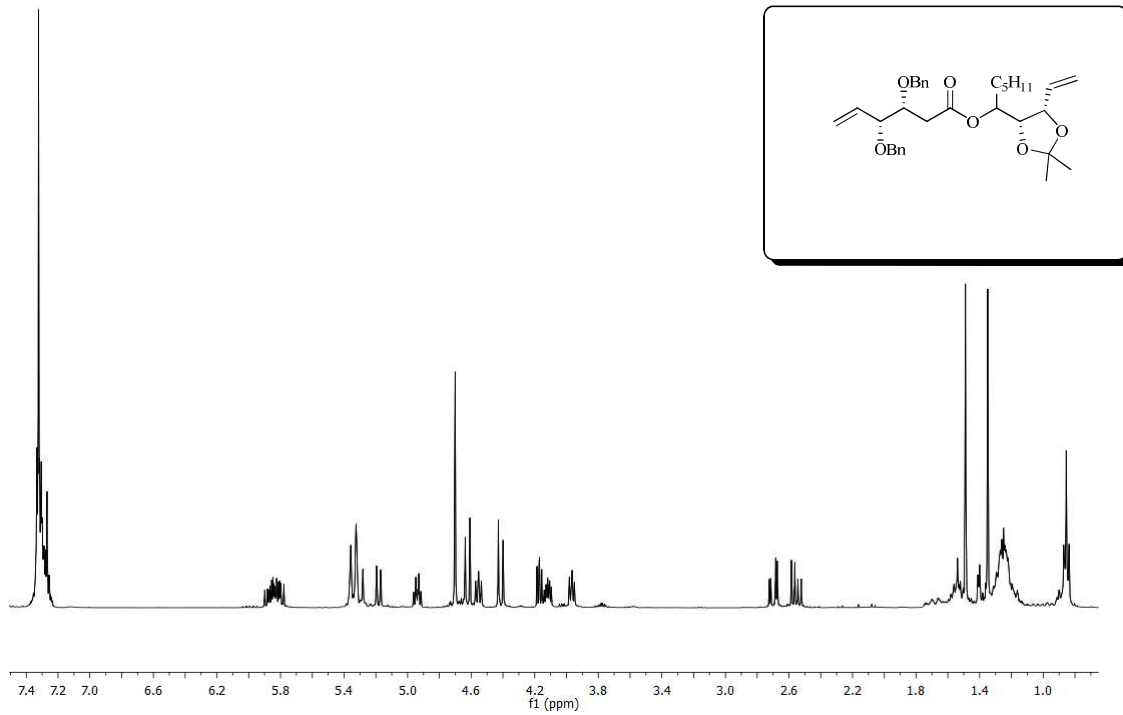


100.6 MHz-¹³C in CDCl₃

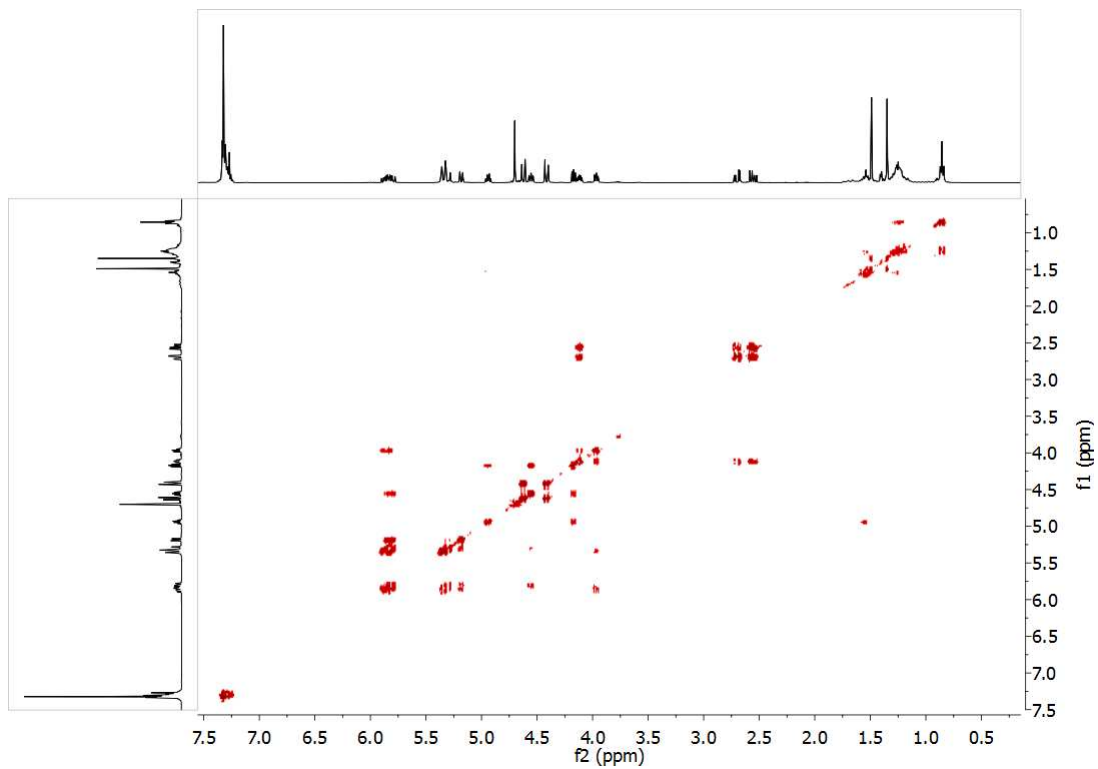


100.6 MHz ¹H-¹³C-HSQC in CDCl₃

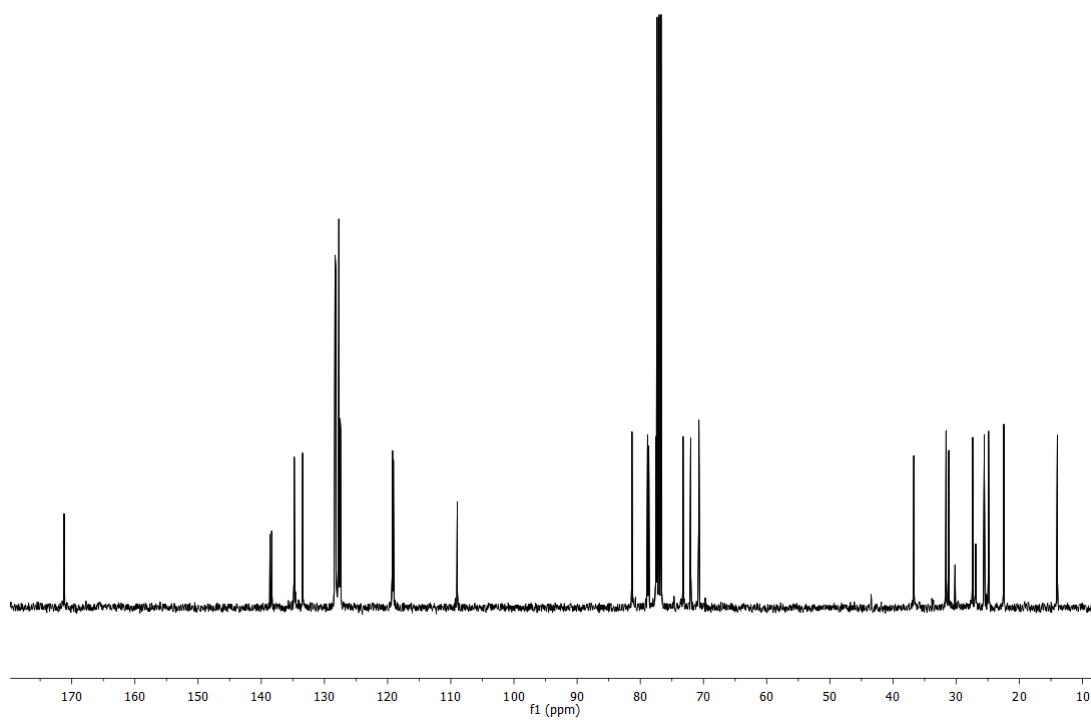
(3*R*,4*R*)-3,4-Dibenzyloxy-hex-5-ensäure-[(3*S*,4*R*,5*R/S*)-3,4-*O*-isopropyliden-3,4-dioxo]-5-dec-1-enylester (86)



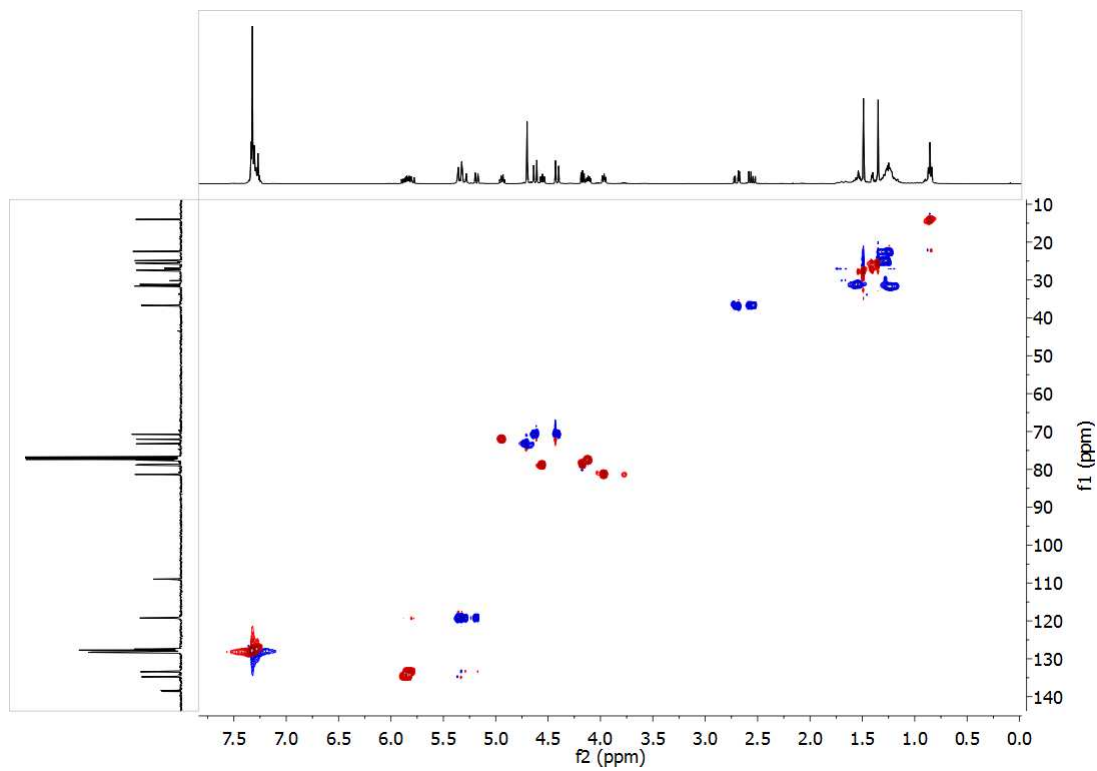
400 MHz-¹H in CDCl₃



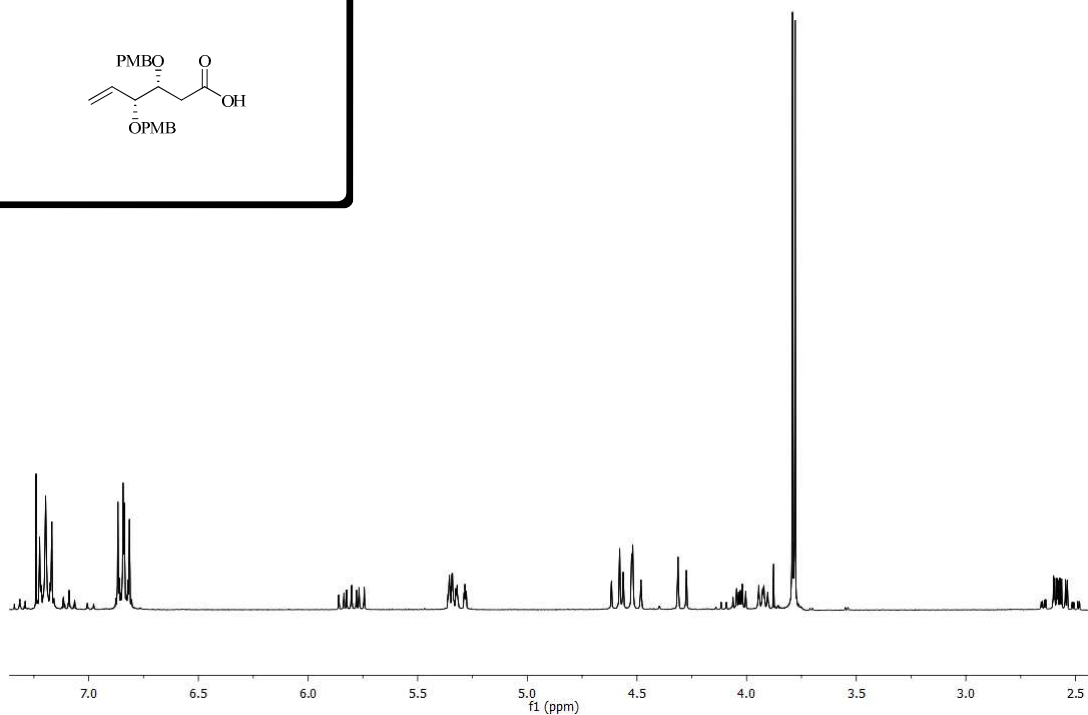
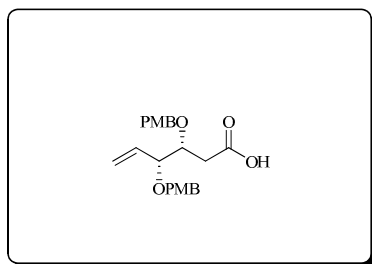
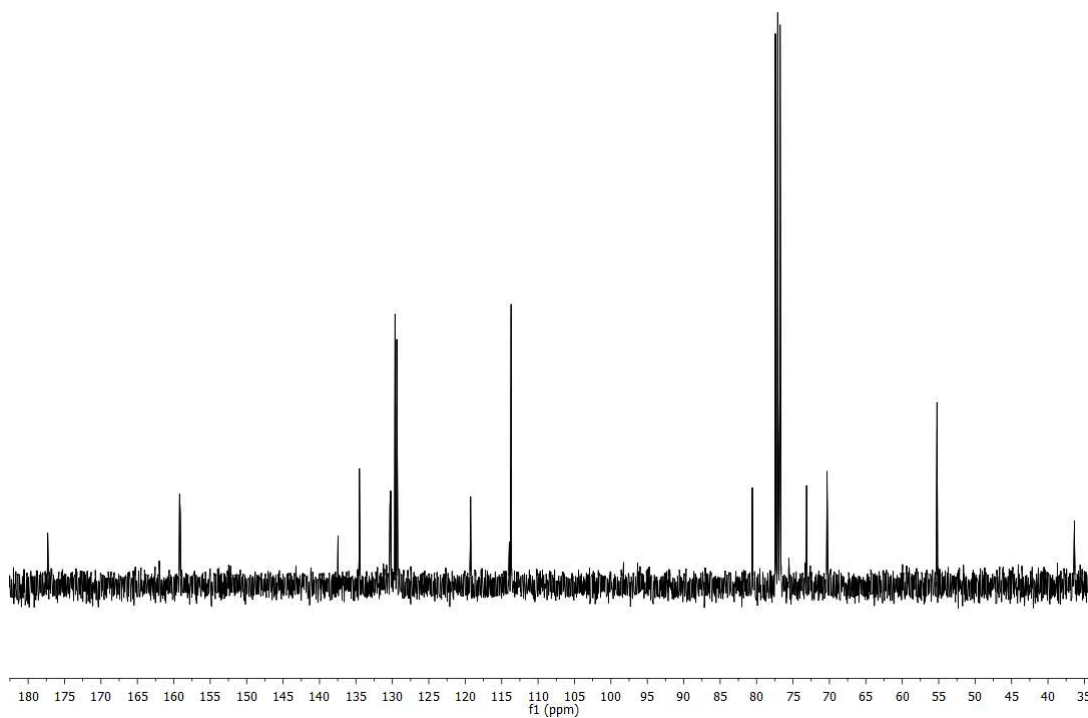
400 MHz-¹H-¹H-COSY in CDCl₃

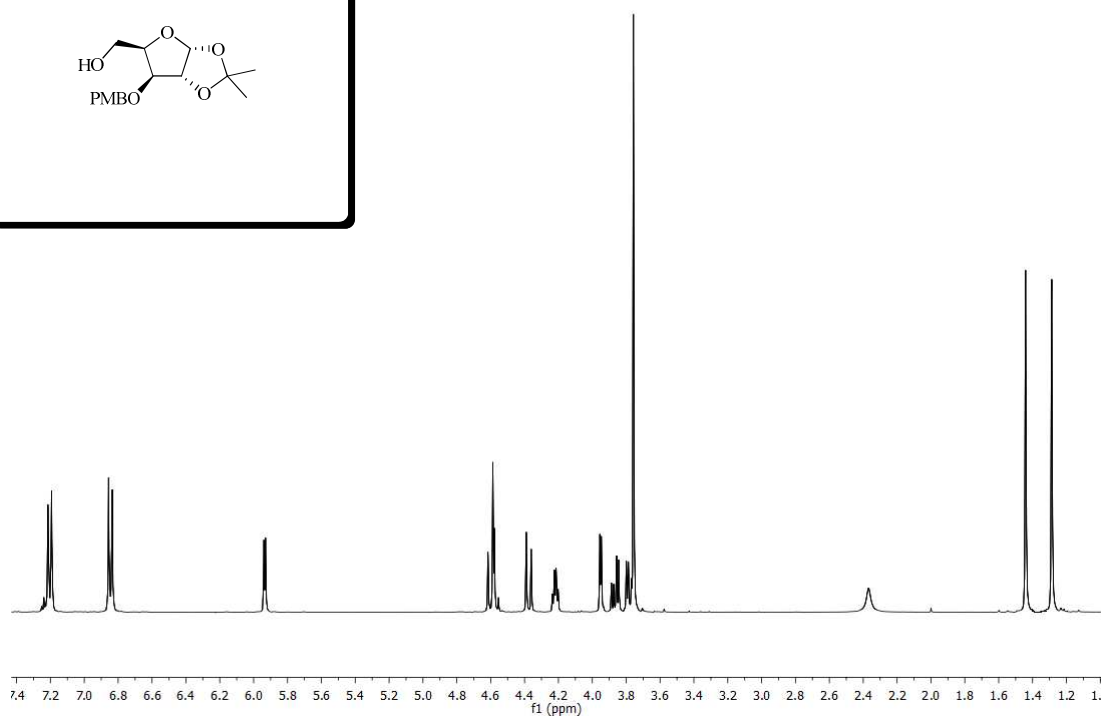
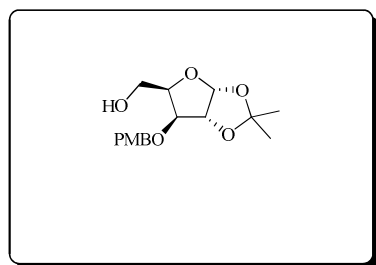


100.6 MHz-¹³C in CDCl₃

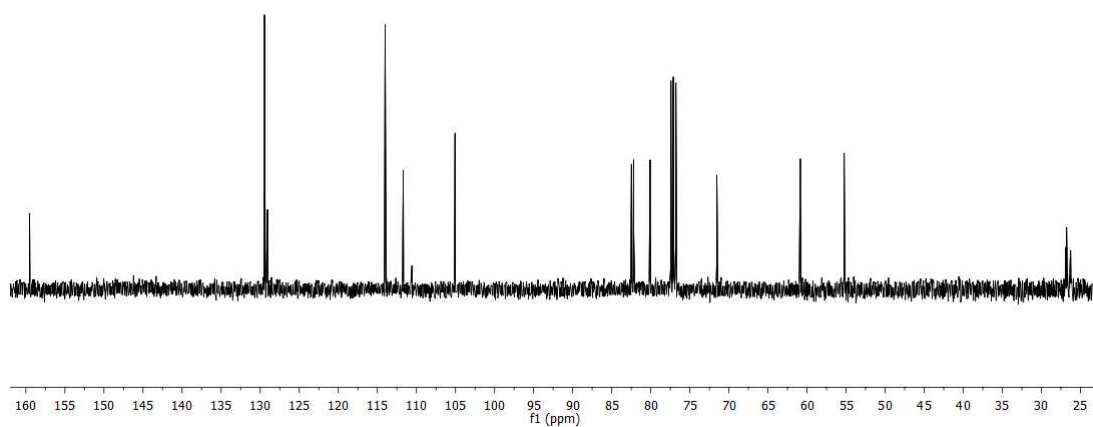


100.6 MHz ¹H-¹³C-HSQC in CDCl₃

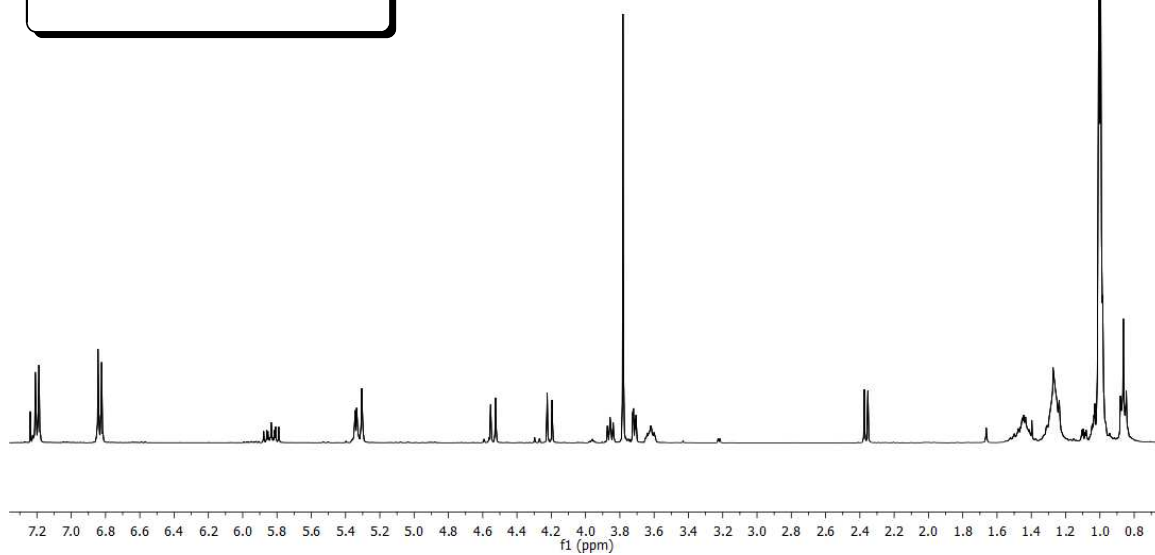
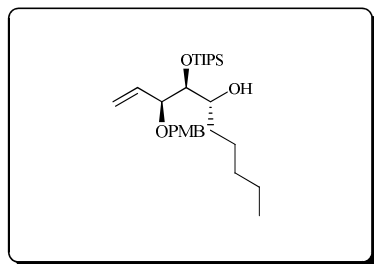
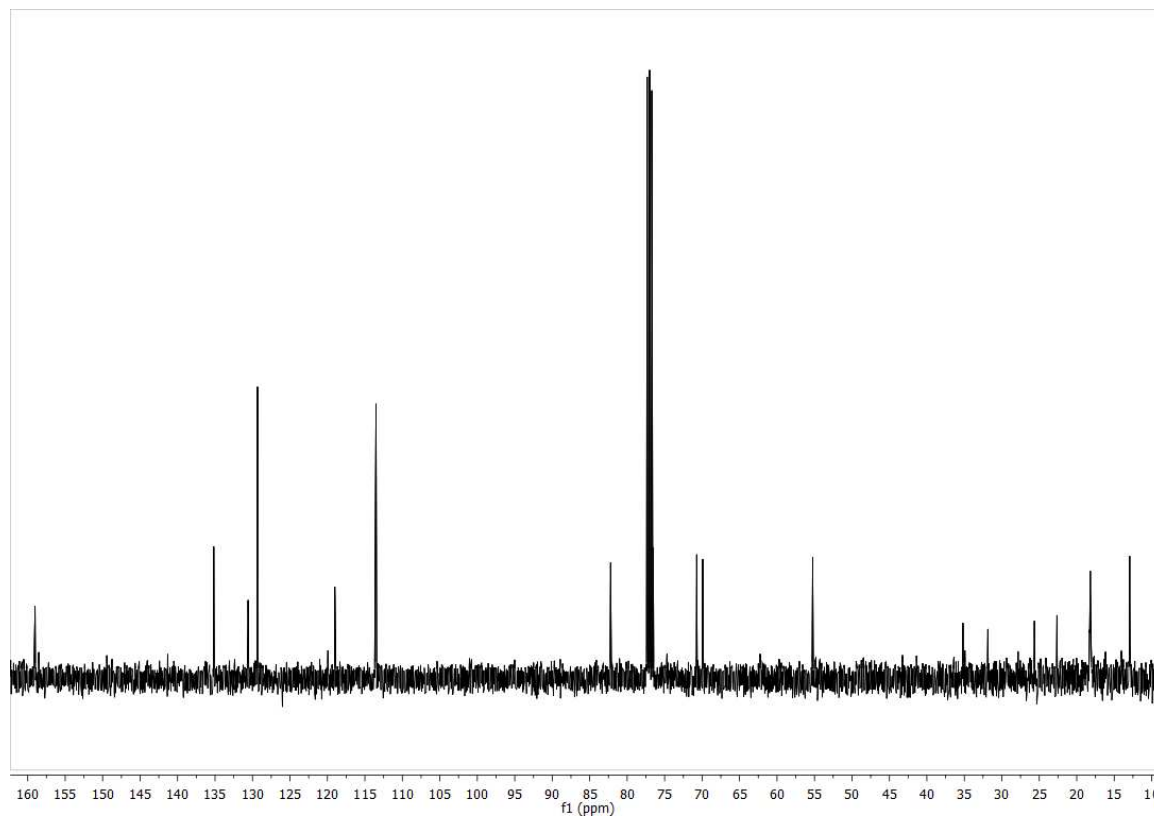
(3*R*,4*R*)-3,4-Di-*p*-methoxybenzyloxy-5-hexensäure (111)400 MHz-¹H-¹H-COSY in CDCl₃100.6 MHz-¹³C in CDCl₃

3-*O*-*p*-Methoxybenzyl-1,2-*O*-isopropyliden- α -D-xylofuranose (113)

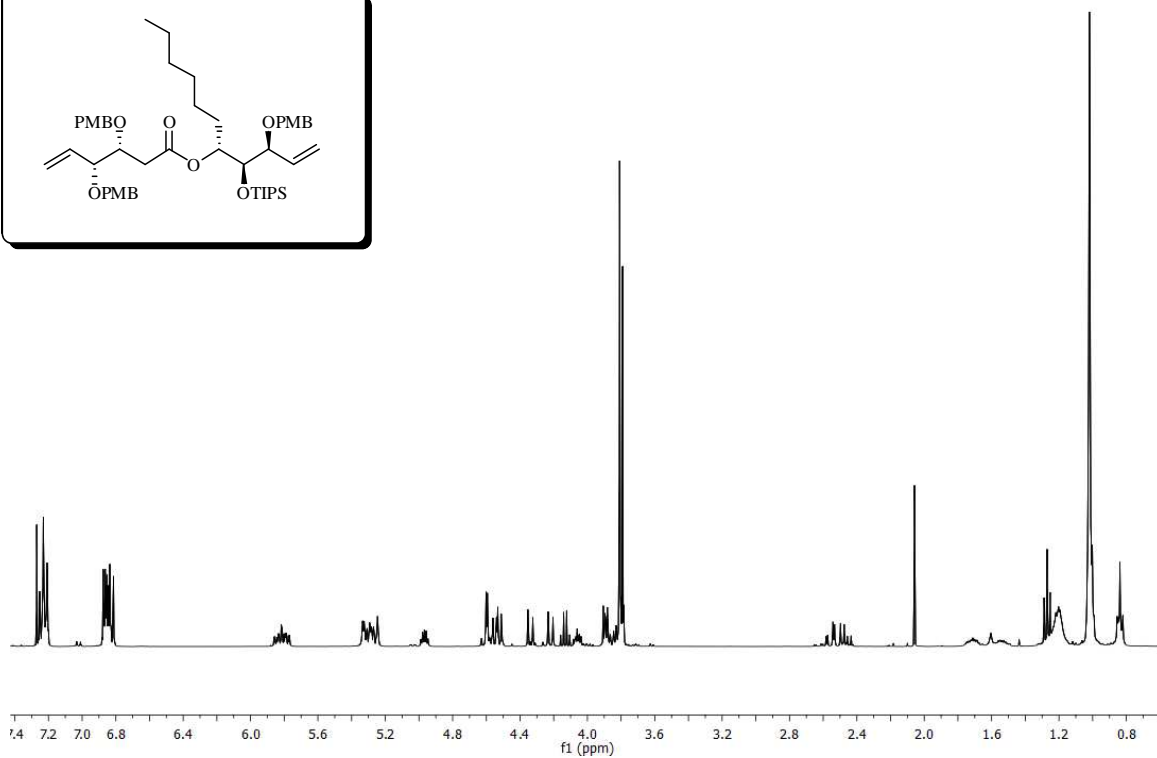
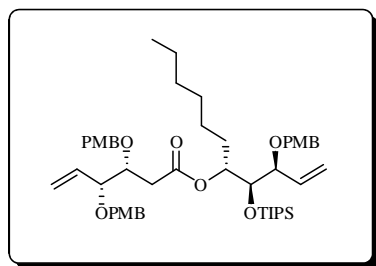
400 MHz- ^1H in CDCl_3



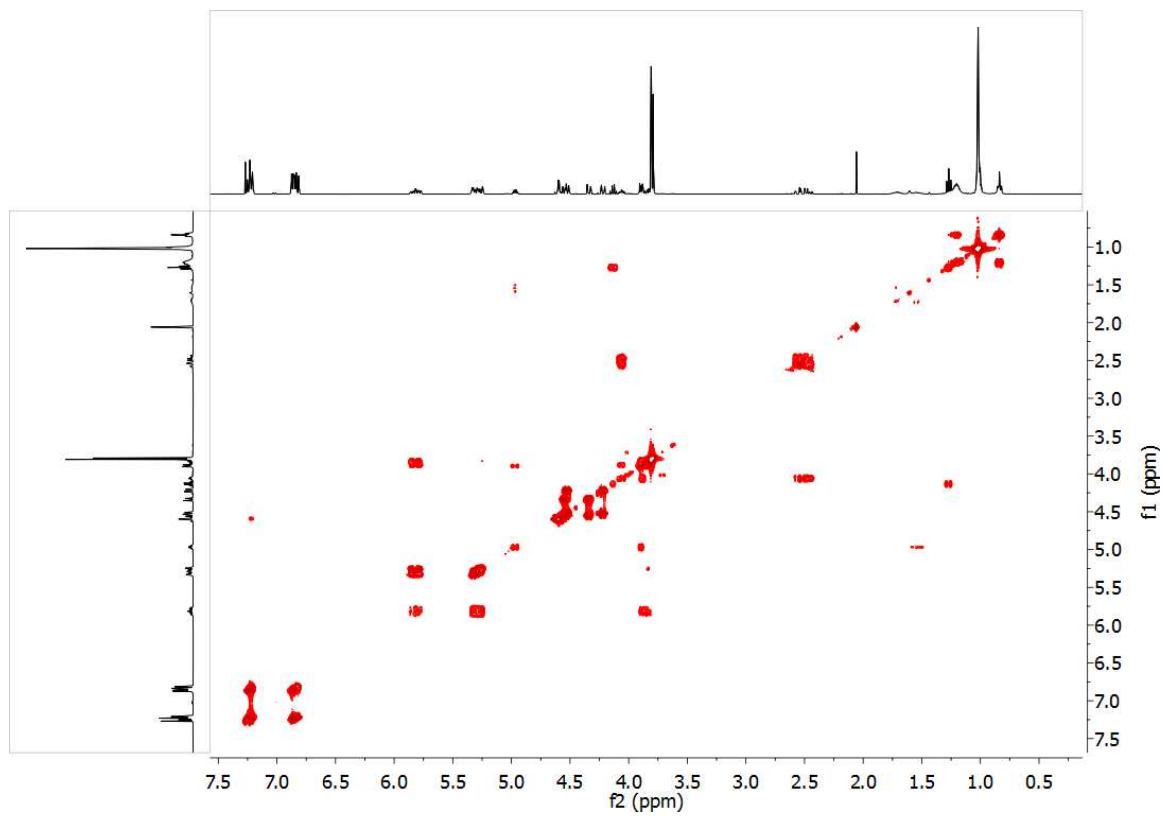
100.6 MHz- ^{13}C in CDCl_3

(3*S*,4*S*,5*R*)-3-(*p*-Methoxybenzyl)-4-(triisopropylsilyloxy)-1-decen-5-ol (118)400 MHz-¹H in CDCl₃100.6 MHz-¹³C in CDCl₃

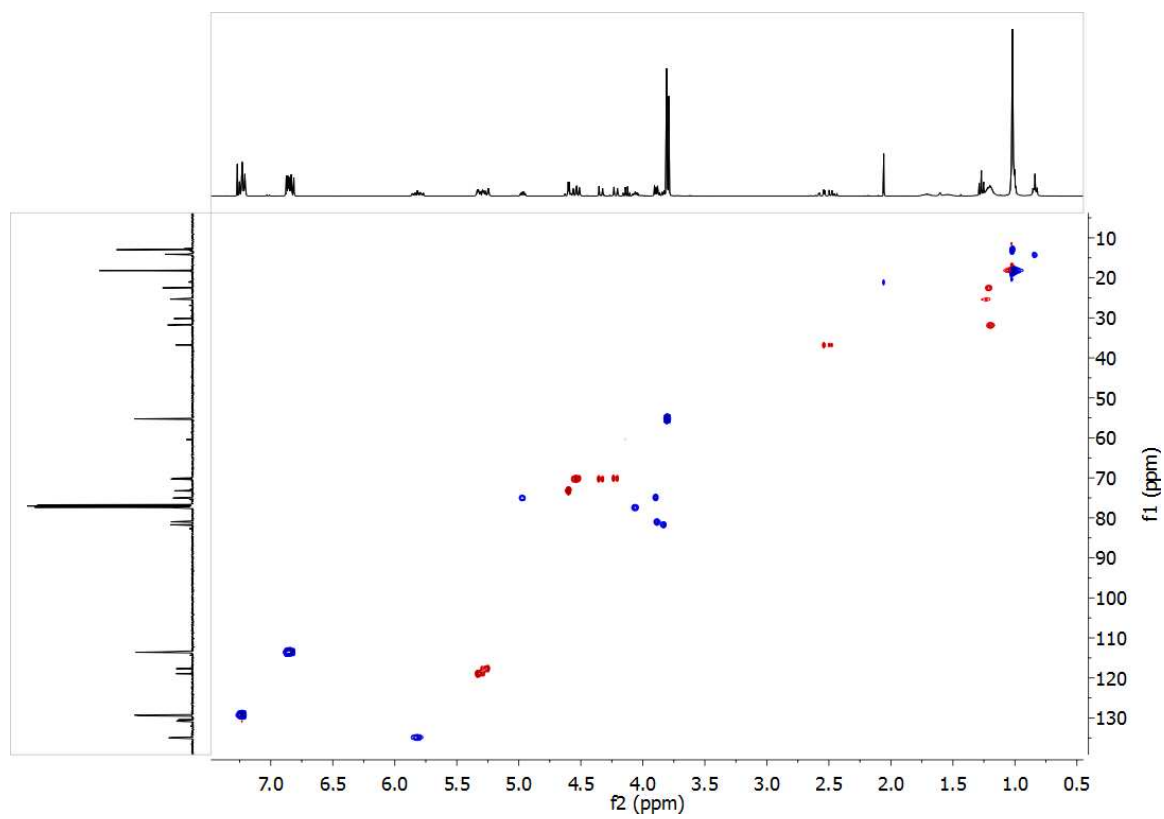
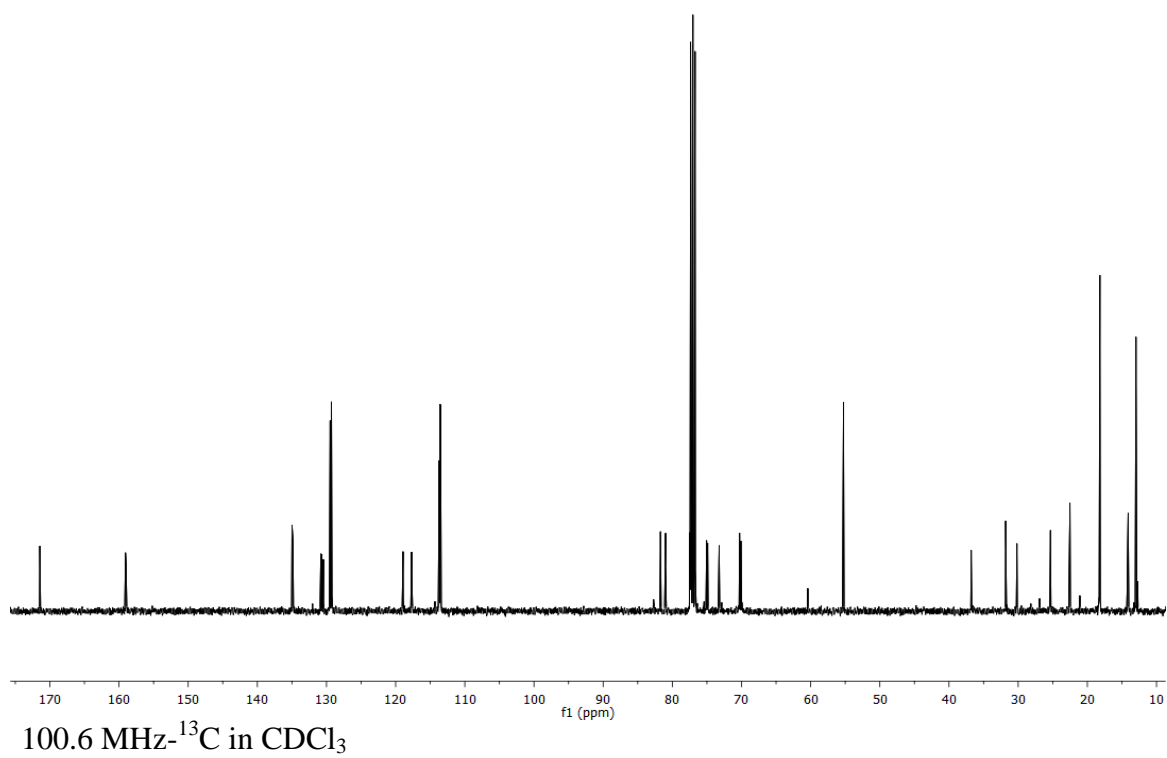
(3*R*,4*R*)-3,4-Di-*p*-methoxybenzyloxy-hex-5-ensäure-[(3*S*,4*S*,5*R*)-3-(*p*-methoxybenzyloxy)-4-methoxymethoxy]-5-dec-1-enylester (120)



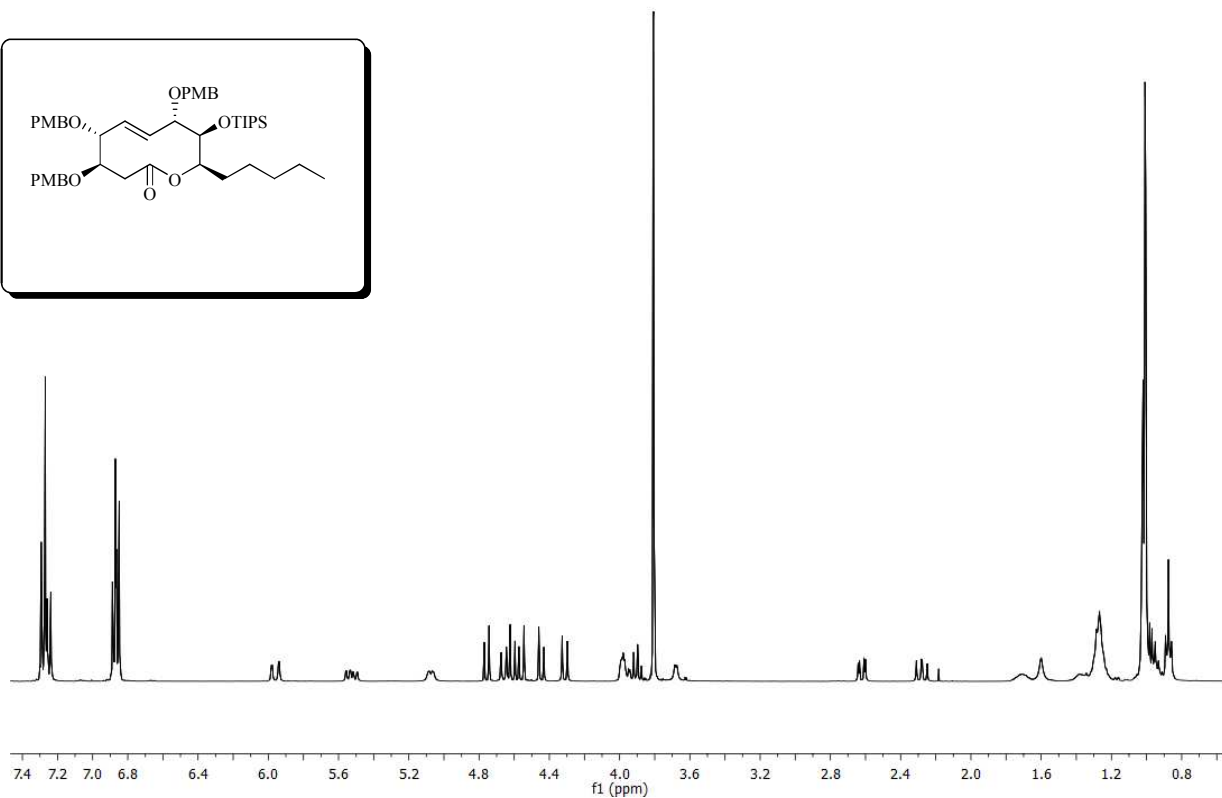
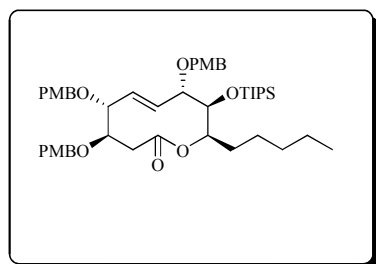
400 MHz- ^1H in CDCl_3



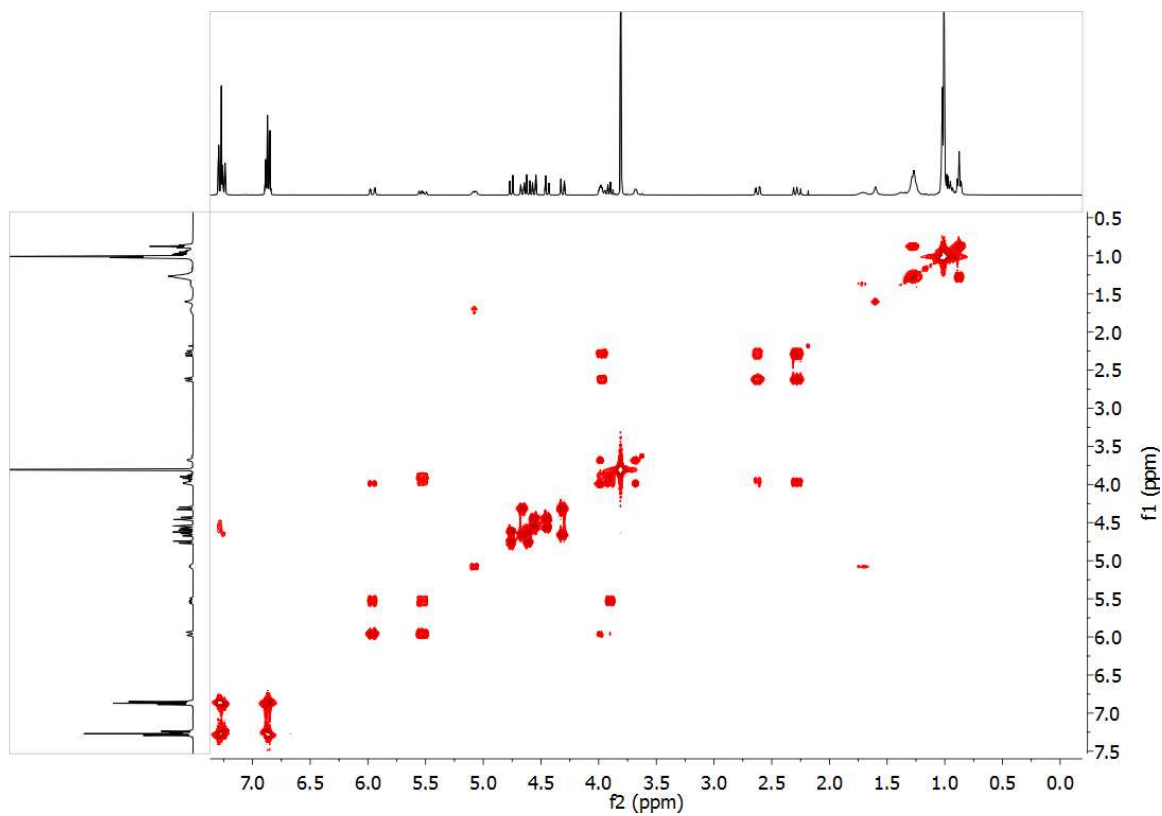
400 MHz- ^1H - ^1H -COSY in CDCl_3



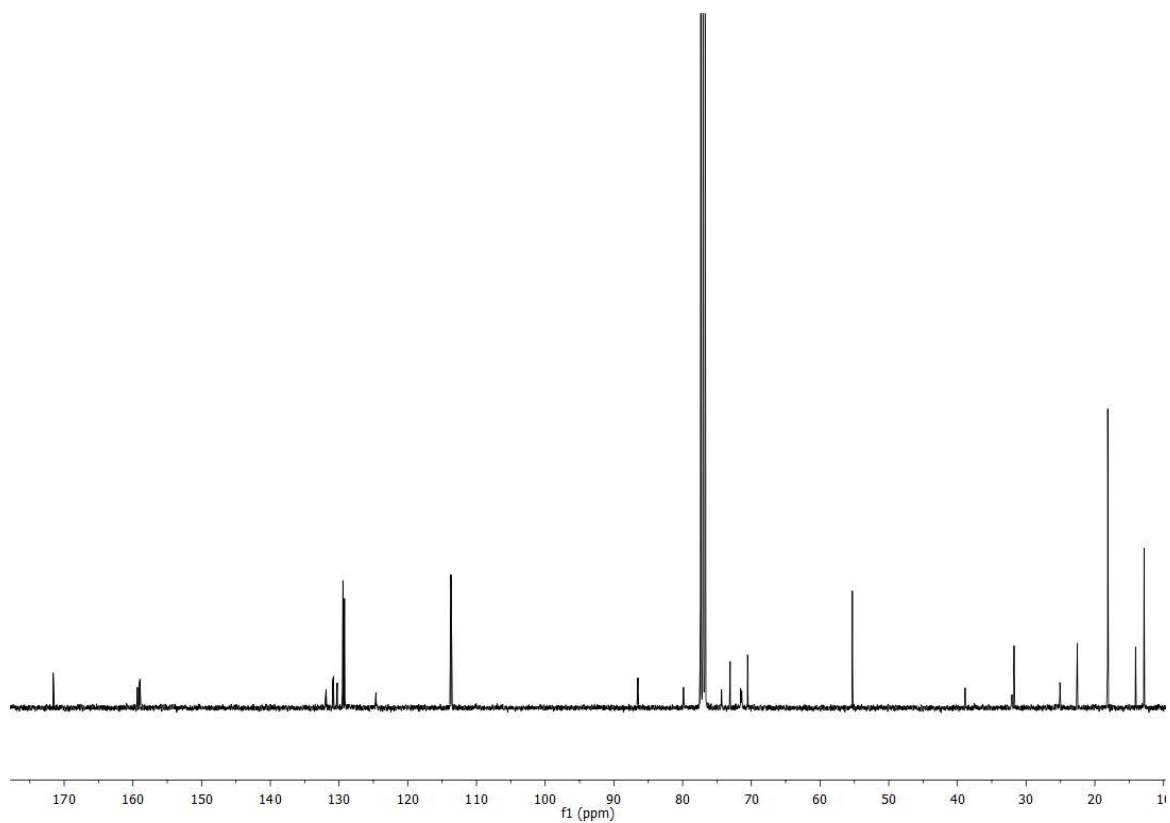
(4*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*R*,*E*)-4,5,9-Tri(*p*-methoxybenzyloxy)-10-pentyl-8-(triisopropylsilyloxy)-3,3,5,8,9,10-hexahydro-2*H*-oxecin-2-on (122)



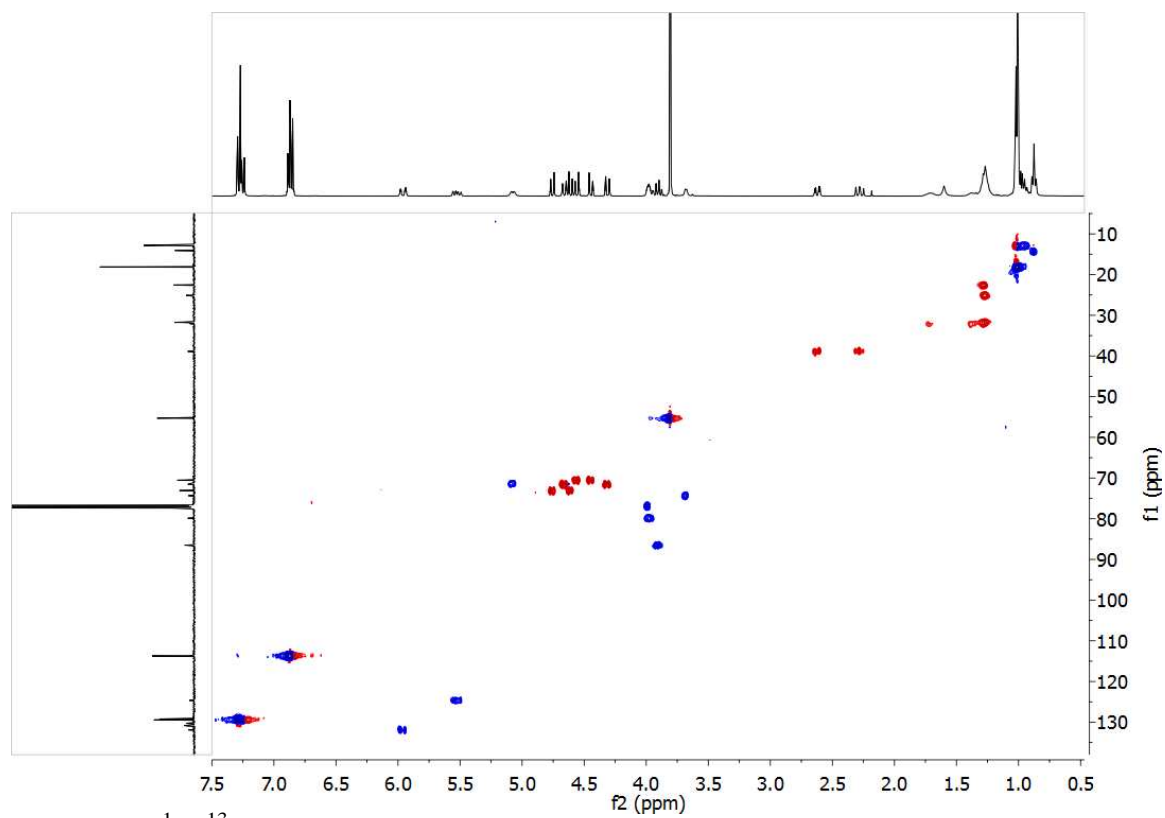
400 MHz-¹H in CDCl₃



400 MHz-¹H-¹H-COSY in CDCl₃

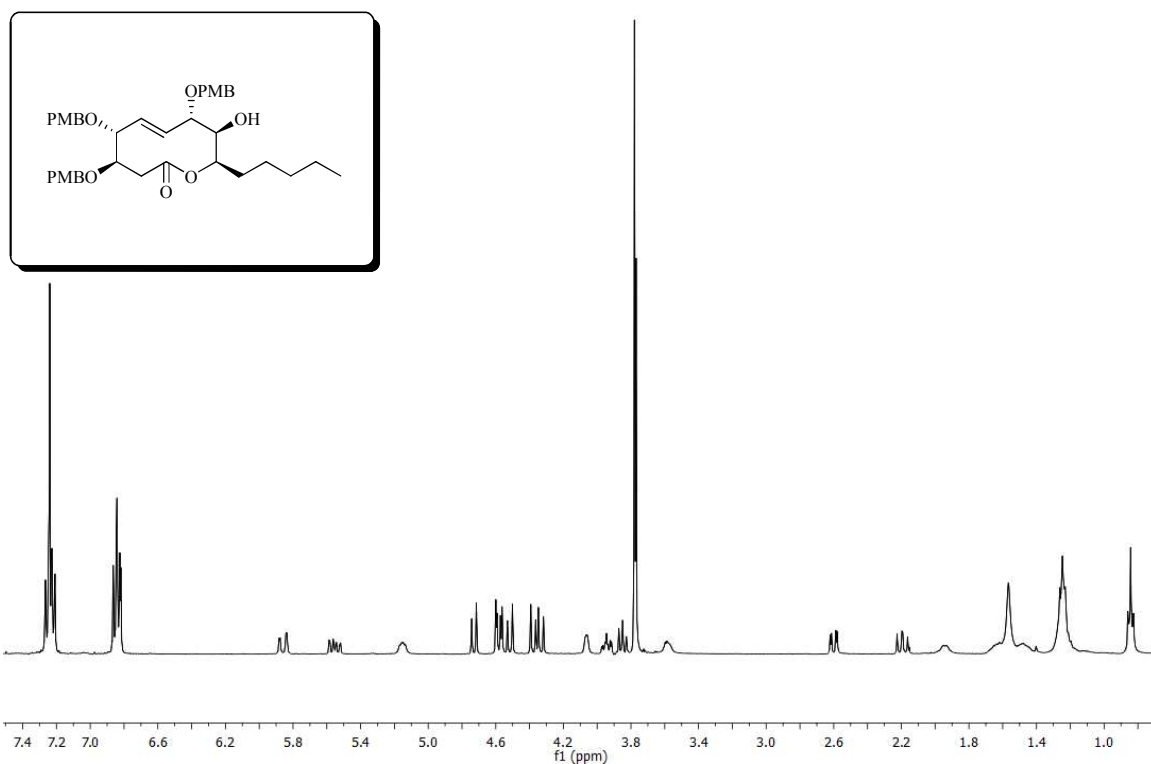


100.6 MHz- ^{13}C in CDCl_3

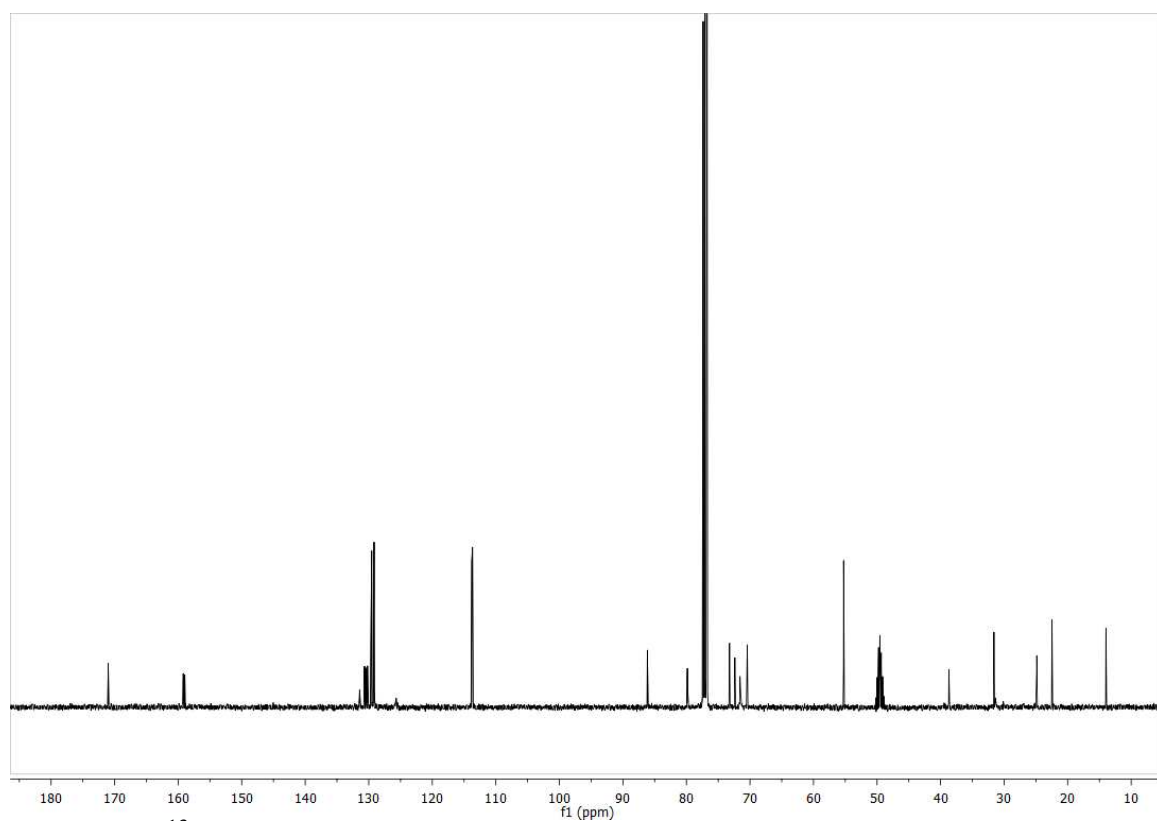


100.6 MHz ^1H - ^{13}C -HSQC in CDCl_3

(4*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*R*,*E*)-9-Hydroxy-4,5,8-tri(*p*-methoxybenzyloxy)-10-pentyl-3,3,5,8,9,10-hexahydro-2*H*-oxecin-2-on (126)



400 MHz-¹H in CDCl₃



100.6 MHz-¹³C in CDCl₃

