

Studien zur Totalsynthese des Antibiotikums Gulmirecin B

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Andreas Paul
geboren in Sindelfingen

Tübingen
2024

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:	23.01.2025
Dekan:	Prof. Dr. Thilo Stehle
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Martin E. Maier
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Ziegler

Posterpräsentation:

Andreas Paul, Martin E. Maier "Studies Towards the Total Synthesis of Gulmirecin B", ESOC XL 40th – European Symposium for Organic Chemistry 2019, Wien (Austria), 14.–18. Juli 2019.

Andreas Paul, Martin E. Maier "New Studies Towards the Total Synthesis of Gulmirecin B", BOSS XVII 17th-Belgian Organic Synthesis Symposium 2022, Namur (Belgien) 03.–08. Juli 2022.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst zu haben. Die Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Es haben bisher keine Promotionsverfahren stattgefunden. Ich erkenne die Promotionsordnung der Eberhard Karls Universität Tübingen vom 24.04.2015 an.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 2018 bis Juli 2023 unter Anleitung von Prof. Dr. Martin E. Maier an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen angefertigt.

"There's no success like failure. And Failure's no success at all."

-Bob Dylan

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Martin E. Maier meinen tief empfundenen Dank aussprechen. Die Möglichkeit, meine Dissertation in Ihrem Arbeitskreis durchführen zu dürfen, hat mich sehr bereichert. Ich danke Ihnen für ihre fachliche Expertise, Ihre geduldige Unterstützung und Ihr kontinuierlicher Ansporn, welche maßgeblich zu meinem wissenschaftlichen Wachstum beigetragen haben. Für die Übernahme des Zweitgutachtens möchte ich mich bei Prof. Dr. Thomas Ziegler bedanken.

Magdalena Muresan danke ich für die administrative Unterstützung und die stets freundlichen Gespräche. Für die labortechnische Unterstützung möchte ich zudem Maria Munari und Florian Herrmann danken.

Ein besonderer Dank richtet sich an Tamer Kocakaya, nicht nur für den sehr hilfreichen fachlichen Austausch, sondern auch für die Freundschaft, die gemeinsame Zeit im Labor und außerhalb des Labors.

Ein Dank richtet sich auch an alle ehemaligen und aktuellen Arbeitskollegen, Studienkollegen und Betreuer, die ich während meiner Zeit an der Universität Tübingen kennen lernen durfte.

Mein Dank gilt auch Dr. Dorothee Wistuba, Claudia Krause, Dr. Norbert Grzegorzec sowie Dr. Peter Haiss für das Messen der Massenspektren. Priska Kolb und Dominik Brzecki danke ich für das Messen der hochaufgelösten NMR-Spektren. Dr. Jochen Neumaier danke ich für die Unterstützung bei der Bestimmung des Enantiomerenüberschusses.

Zuletzt danke ich meinen Freunden und meiner Familie und meiner Freundin Tatjana für die Unterstützung über all die Jahre hinweg. Ohne euch wäre das nicht möglich gewesen

Von Herzen
meiner Freundin
Tatjana
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Über Antibiotika	1
1.1.1 Wirkmechanismen von Antibiotika.....	7
1.1.1.1. Hemmung der Zellwandsynthese.....	9
1.1.1.2. Hemmung der DNA-Replikation und -Reparatur	10
1.1.1.3. Hemmung der Proteinbiosynthese	11
1.1.1.4. Störung der Zellmembran.....	13
1.1.1.5. Störung der Purinsynthese	14
1.1.2 Resistenzmechanismen von Bakterien	17
1.1.3 Myxobakterien als neuartige Quelle von Wirkstoffen	19
1.2 Gulmirecine & Disciformycine	22
1.2.1 Isolation & Charakterisierung	22
1.2.2 Biologische Aktivität.....	24
1.2.3 Biosynthese.....	26
1.2.4 Bisher veröffentlichte synthetische Arbeiten	29
1.2.4.1. Totalsynthese von Disciformycin A und B nach Fürstner et al.	29
1.1.1.1. Totalsynthese des Disciformycin B von Kirschning et al.....	34
1.2.4.2. Synthese des C1-C12 Gerüsts von Gulmirecin B von Maier und Rengarasu ...	37
1.2.4.3. Darstellung des Makrozyklus von Gulmirecin A von Ichikawa et al.	40
1.2.4.4. Totalsynthese des Disciformycin B von Altmann und Waser	43
1.2.4.4.1. Totalsynthese des Gulmirecin B von Waser und Altmann	46
1.3 Schlussfolgerung	48
1.4 Schlüsselreaktionen	49
1.4.1 Asymmetrische 1,4-Addition nach Feringa und Minnaard	49
1.4.2 Decarboxylierende Alkenylierung	53
1.4.3 Ringschließende-Alkin-Metathese (RCAM) nach Fürstner.....	55
2 Aufgabenstellung & Ziele.....	57
2.1 Retrosynthetische Überlegung	58

2.1.1 Synthesestrategie 1. Generation	58
2.1.2 Synthesestrategie 2. Generation	61
3 Ergebnisse & Diskussion	64
3.1 Konstruktion der Bausteine – Synthesestrategie 1. Generation	64
3.1.1 Synthese des Metallorganyls 1-9	64
3.1.2 Aufbau der Verbindung 1-8	69
3.1.2.1. Aufbau des Michael-Systems 1-5 Variante I	69
3.1.2.1.1. HWE und Wittig-Olefinierung.....	71
3.1.2.2. Aufbau des Michael-Systems 1-5 Variante II.....	74
3.1.2.3. Aufbau des Michael-Systems 1-5 Variante III.....	76
3.1.2.4. Konjugierte 1,4-Addition am ungesättigten Ester.....	77
3.1.2.5. Weiterführende Reaktionen zur Vollendung des Fragments 1-8	83
3.1.3 Aufbau der Verbindung 1-12	86
3.1.4 Konstruktion der C1-C8-Kette via Weinreb-Keton-Synthese	87
3.2 Retrosynthese Synthesevariante 2.....	97
3.2.1 Konstruktion der Bausteine – Synthesestrategie 2. Generation.....	99
3.2.2 Sharpless asymmetrische Dihydroxylierung am Dummy-Gerüst 2-46.....	101
3.2.3 Aufbau der Verbindung 2-25	103
3.2.3.1. Synthese der Furylbuttersäure-Variante I.....	103
3.2.3.2. Synthese der Furylbuttersäure Variante II	104
3.2.3.3. Oxidation des Furylbutanols zur Furylbutansäure	106
3.2.3.4. Aktualisierte Syntheseroute	117
3.2.3.5. Einführung der Chiralitätszentren in invertierter Abfolge	129
4 Zusammenfassung & Ausblick.....	132
5 Experimenteller Teil	138
5.1 Allgemeine Informationen	138
5.1.1 Arbeitstechniken, Chemikalien und Geräte	138
5.1.2 Chromatographie.....	139
5.1.3 Destillation.....	139
5.1.4 Analytik	140

5.3 Synthesevorschriften	142
5.3.1 4-((4-Methoxybenzyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (1-2a).....	142
5.3.2 <i>tert</i> -Butyl((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)diphenylsilan (1-2b)	143
5.3.4 3-((4-Methoxybenzyl)oxy)propan-1,2-diol (1-3a)	144
5.3.6 3-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl)oxy)propan-1,2-diol (1-3b).....	145
5.3.7 2-((4-Methoxybenzyl)oxy)acetaldehyd (1-4a)	146
5.3.9 2-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl)oxy)acetaldehyd (1-4b)	147
5.3.11 <i>S</i> -Ethyl (<i>E</i>)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)but-2-Enthioat (1-5b).....	148
5.3.13 <i>S</i> -Ethyl (<i>E</i>)-4-((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)oxy)but-3-enthioat (1-5c).....	151
5.3.14 <i>S</i> -Ethyl (<i>S</i>)-4-((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylbutanthioat (1-6c)	152
5.3.16 <i>S</i> -ethyl (<i>S</i>)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylbutanthioat (1-6b).....	154
5.3.17 (<i>S</i>)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylbutan-1-ol (1-7)	155
5.3.19 (<i>S</i>)-1-((4-Iodo-2-methylbutoxy)methyl)-4-methoxybenzen (1-8a)	156
5.3.20 (<i>S</i>)-1-((4-Bromo-2-methylbutoxy)methyl)-4-methoxybenzen (1-8b).....	158
5.3.21 <i>S</i> -Ethyl 2-bromoethanthioat (1-33)	159
5.3.22 -Ethyl 2-(triphenyl- <i>l</i> 5-phosphanyliden)ethanthioester (1-35)	160
5.3.24 <i>S</i> -Ethyl 2-(diethoxyphosphoryl)ethanthioat (1-38).....	161
5.3.26 <i>S</i> -ethyl prop-2-enthioat (1-39).....	162
5.3.28 1-((Allyloxy)methyl)-4-methoxybenzen (1-30).....	163
5.3.30 (<i>E</i>)-4-Bromobut-2-ensäure (1-41).....	164
5.3.32 <i>S</i> -Ethyl (<i>E</i>)-4-bromobut-2-enthioat (1-42)	165
5.3.34 (<i>E</i>)-4-((4-Methoxybenzyl)oxy)but-3-ensäure (1-43)	166
5.3.36 (-)-Dimethyl (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxylat (1-11b)	167
5.3.38 (-)-Diethyl (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxylat (1-11a).....	168
5.3.39 (-)-(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-(Ethoxycarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure (1-12b)	169
5.3.41 (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> ⁴ , <i>N</i> ⁵ -Dimethoxy- <i>N</i> ⁴ , <i>N</i> ⁵ ,2,2-tetramethyl-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxamid (1-12).....	170
5.3.43 (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -Methoxy-5-((<i>S</i>)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methylpentanoyl)- <i>N</i> ,2,2-trimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxamid (1-28a)	172
(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2,3-Dihydroxy- <i>N</i> -methoxy-8-((4-methoxybenzyl)oxy)- <i>N</i> ,7-dimethyl-4-oxooctanamid (1-28b)	172

(S)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-1-((4S,5S)-5-(5-((4-methoxybenzyl)oxy)pentanoyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4-methylpentan-1-on (1-28c)	172
5.3.45 2-Butylfuran (2-44)	175
5.3.47 (E)-4-Oxo-oct-2-ensäure (2-45).....	176
5.3.49 Ethyl (E)-4-oxooct-2-enoat (2-46a)	177
5.3.51 Benzyl (E)-4-oxooct-2-enoat (2-46b)	178
5.3.53 Phenyl (E)-4-oxooct-2-enoat (2-46c)	179
5.3.55 <i>p</i> -Tolyl (E)-4-oxooct-2-enoat (2-46d).....	180
5.3.57 4-Methoxybenzyl (E)-4-oxooct-2-enoat (2-46e)	181
5.3.59 Ethyl (2S,3S)-2,3-dihydroxy-4-oxooctanoat (2-47a).....	182
5.3.61 Benzyl (2S,3S)-2,3-dihydroxy-4-oxooctanoat (2-47b).....	183
5.3.63 Ethyl (4S,5S)-2,2-dimethyl-5-pentanoyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (2-48a)	184
5.3.65 Benzyl (4S,5S)-2,2-dimethyl-5-pentanoyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (2-48b)	185
5.3.67 (S)-2-Amino-3-phenylpropan-1-ol (2-61).....	186
5.3.69 (S)-4-Benzylloxazolidin-2-on (2-62)	187
5.3.71 (2-Carboxyethyl) triphenylphosphoniumbromid (2-2)	188
5.3.73 4-Iodobutan-1-ol (2-5b).....	189
5.3.75 <i>tert</i> -Butyl(4-iodobutoxy)diphenylsilan (2-6a)	190
5.3.77 Triethyl(4-iodobutoxy)silan (2-6b)	192
5.3.79 (4-Iodobutoxy)triisopropylsilan (2-6c)	193
5.3.81 <i>tert</i> -Butyl(4-iodobutoxy)dimethylsilan (2-6d).....	194
5.3.83 <i>tert</i> -Butyl(4-(furan-2-yl)butoxy)diphenylsilan (2-8a)	196
5.3.85 Triethyl(4-(furan-2-yl)butoxy)silan (2-8b)	197
5.3.87 (4-(Furan-2-yl)butoxy)triisopropylsilan (2-8c).....	198
5.3.89 <i>tert</i> -Butyl(4-(furan-2-yl)butoxy)dimethylsilan (2-8d).....	199
5.3.90 4-(Furan-2-yl)butan-1-ol (2-9)	200
5.3.91 4-(Furan-2-yl)butanal (2-10)	201
5.3.92 4-(Furan-2-yl)butansäure (2-11)	203
5.3.94 (S)-4-Benzyl-3-(4-(furan-2-yl)butanoyl)oxazolidin-2-on (2-12)	205
5.3.95 (S,E)-8-(4-Benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-4,8-dioxooct-2-enoic acid (2-13)	206
5.3.97 (S)-4-Benzyl-3-((S)-4-(furan-2-yl)-2-Methylbutanoyl)oxazolidin-2-on (2-14).....	207

5.3.99 (<i>S,E</i>)-8-((<i>S</i>)-4-Benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-7-methyl-4,8-dioxooct-2-ensäure (2-15)	209
5.3.101 Benzyl (<i>S,E</i>)-8-((<i>S</i>)-4-benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-7-methyl-4,8-dioxooct-2-enoat (2-16b)	210
5.3.103 (<i>S</i>)-4-(Furan-2-yl)-2-methylbutan-1-ol (2-18)	211
5.3.104 (<i>S</i>)- <i>tert</i> -Butyl(4-(Furan-2-yl)-2-methylbutoxy)dimethylsilan (2-19a)	212
5.3.105 (<i>S</i>)- <i>tert</i> -Butyl(4-(furan-2-yl)-2-methylbutoxy)diphenylsilan (2-19b)	213
5.3.106 (<i>S</i>)-(4-(Furan-2-yl)-2-methylbutoxy)triisopropylsilan (2-19d)	214
5.3.107 (<i>S,E</i>)-8-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-7-methyl-4-oxooct-2-ensäure (2-20a)	215
5.3.108 (<i>S,E</i>)-8-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl)oxy)-7-methyl-4-oxooct-2-ensäure (2-20b)	216
5.3.109 (<i>S,E</i>)-7-Methyl-4-oxo-8-((triisopropylsilyl)oxy)oct-2-ensäure (2-20c)	217
5.3.110 (2 <i>S,3S,7S</i>)-2,3-Dihydroxy-7-methyl-4-oxo-8-((triisopropylsilyl)oxy)octansäure (2 <i>R,3R,7S</i>)-2,3-Dihydroxy-7-methyl-4-oxo-8-((triisopropylsilyl)oxy)octansäure (2-21)	218
5.3.111 (3 <i>S,4S,5S,8S</i>)-3,4-Dihydroxy-8-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan-2-on & (3 <i>R,4R,5S,8S</i>)-3,4-Dihydroxy-8-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan-2-on (2-22)	219
5.3.112 2,2-Dimethyl-5-((<i>S</i>)-4'-methyl-5'-((triisopropylsilyl)oxy)pentanoyl)-1,3-dioxolan-4-carbonsäure (2-25)	220
5.3.113 5-((4 <i>S</i>)-1-Hydroxy-4-methyl-5-((triisopropylsilyl)oxy)pentyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure (2-26a)	221
5.3.115 Carbonsäure 2-26b	222
5.3.116 Ethyl (<i>S,E</i>)-8-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-7-methyl-4-oxooct-2-enoat (2-30c)	223
5.3.118 Ethyl (<i>S,E</i>)-7-methyl-4-oxo-8-((triisopropylsilyl)oxy)oct-2-enoat (2-30a)	224
5.3.120 Benzyl (<i>S,E</i>)-7-methyl-4-oxo-8-((triisopropylsilyl)oxy)oct-2-enoat (2-30b)	226
5.3.122 Ethyl (2 <i>R,3R,7S</i>)-2,3-dihydroxy-7-methyl-4-oxo-8-((triisopropylsilyl)oxy)octanoat (2-31a)	228
5.3.123 Ethyl (4 <i>S,5S</i>)-2,2-dimethyl-5-((<i>S</i>)-4-methyl-5-((triisopropylsilyl)oxy)pentanoyl)-1,3-dioxolan-4-carboxylat (2-32a)	229
5.3.125 Ethyl (4 <i>S,5R</i>)-5-((4 <i>S</i>)-1-hydroxy-4-methyl-5-((triisopropylsilyl)oxy)pentyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (2-33a)	230
5.3.126 Ester 2-33b	231
5.3.127 Aldehyd 2-34	232
5.3.129 (<i>E</i>)-8-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-4-oxooct-2-ensäure (2-63a)	233

5.3.131 Ethyl (<i>E</i>)-8-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-4-oxooct-2-enoat (2-64).....	234
5.3.133 Ethyl (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-8-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-2,3-dihydroxy-4-oxooctanoat (2-65a).....	235
5.3.135 (<i>rel</i>)-(2 <i>S</i> , 3 <i>S</i>) Ethyl 8-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-2,3-dihydroxy-4-oxooctanoat (2-65b).....	236
6 Analytik.....	237
7 Literatur.....	325

Abkürzungsverzeichnis

2,2'-DMP	2,2'-Dimethoxypropan
2D	zweidimensional
acac	Acetylaceton
AcOH	Essigsäure
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
aq.	wässrig
b.r.s.m.	based on recovered starting material
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BMS	Borandimethylsulfid
Bu	Butyl
CAN	Cer(IV)-Ammoniumnitrat
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
COSY	correlation spectroscopy
Cp	Cyclopentadienyl
CSA	Camphersulfonsäure
d	Dublett
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	N,N'-Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DisA	Disciformycin A
DisB	Disciformycin B
DMAP	Dimethylaminopyridin
DME	Dimethylether
DMEDA	1,2-Dimethylethylendiamin
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
d.r.	Diastereomerenverhältnis
<i>E. Coli</i>	<i>Escherichia Coli</i>
EA	Ethylacetat
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
ee	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess)
Et	Ethyl

G II	Grubbs Katalysator 2. Generation
GuIA	Gulmirecin A
GuIB	Gulmirecin B
HF	Fluorwasserstoff
HG II	Hoveyda-Grubbs Katalysator 2. Generation
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion
Hz	Hertz
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
<i>i</i>PrMgCl	Isopropylmagnesiumchlorid
IR	Infrarotspektroskopie
JosiPhos	(<i>R</i>)-1-[(<i>S_P</i>)-2-(Diphenylphosphino)-ferrocenyl]- ethylidicyclohexylphosphin
Kat.	katalytisch
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
KI	Künstliche Intelligenz
m	Multipllett
<i>m</i>CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
mg	Milligramm
mM	Millimol
MOM	(Chlormethyl)methylether
mRNA	Messenger-RNA (Boten-RNA)
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	Massenspektrometrie
n.i.	no inhibition
NADP	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (oxidierte Form)
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (reduzierte Form)
NBS	N-Bromsuccinimid
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMP	N-Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Kernspinresonanz
NOESY	Nuclear Overhauser and Exchange Spectroscopy
o.n.	über Nacht (overnight)
OTf	Triflat

PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
PE	Petrolether
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration
Piv	Pivaloyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMBTCA	4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluolsulfonat
PTSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Pyr.	Pyridin
q	Quartett
quant.	quantitativ
quint	Quintett
RAE	Redox-aktiver Ester
RCAM	Ringschließende Alkinmetathese (ring-closing alkyne metathesis)
RCM	Ringschließende Alkenmetathese (ring-closing alkene metath.)
RNA	Ribonukleinsäure
ROESY	Rotating Frame Overhauser Enhancement Spectroscopy
RT	Raumtemperatur
SAD	Sharpless Asymmetrische Dihydroxylierung
<i>s</i>BuLi	<i>sec</i> -Butyllithium
SEMCI	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid
SET	single electron transfer
T	Temperatur
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBSCI	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
<i>t</i>BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
<i>t</i>BuOH	<i>tert</i> -Butanol
TCBC	2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid
TCCA	Trichlorisocyanursäure
TCNHPI	N-Hydroxytetrachlorphthalimid
TCT	Cyanurchlorid
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
TESCI	Triethylsilylchlorid
TFAA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl

TMS	Trimethylsilyl
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
TMSOTf	Trimethylsilyltriflat
Tol	Toluol
TrCl	Tritylchlorid
tRNA	transfer-RNA
TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
TTBP	2,4,6-Tri- <i>tert</i> -butylphenol
vgl.	vergleiche
VRSA	Vancomycin resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>

1 Einleitung

1.1 Über Antibiotika

„Leben verhindert Leben“. Dieser Satz wurde 1877 vom französischen Chemiker und Mitbegründer der medizinischen Mikrobiologie, Louis Pasteur, formuliert, um die gegenseitige Hemmung des Wachstums bestimmter Bakterienarten zu beschreiben. Diese Beobachtung bildet die grundlegende Beschreibung für nahezu sämtliche Antibiotika, welche wiederum auf der Wirksamkeit von Naturstoffen basieren, die aus diversen Mikroorganismen extrahiert werden. Obgleich Naturstoffe bereits seit langer Zeit als medizinische Wirkstoffe genutzt werden, lange bevor ihre genaue Natur oder gar ihre Existenz bekannt war^[1], erfolgte eine revolutionäre Neubewegung erst mit der Entdeckung des Penicillins von Alexander Fleming^[2]. Fleming entdeckte 1928 zufällig, dass der Schimmelpilz *Penicillium notatum* eine Substanz absondert, welche das Bakterienwachstum hemmt^[2] (Abbildung 1).

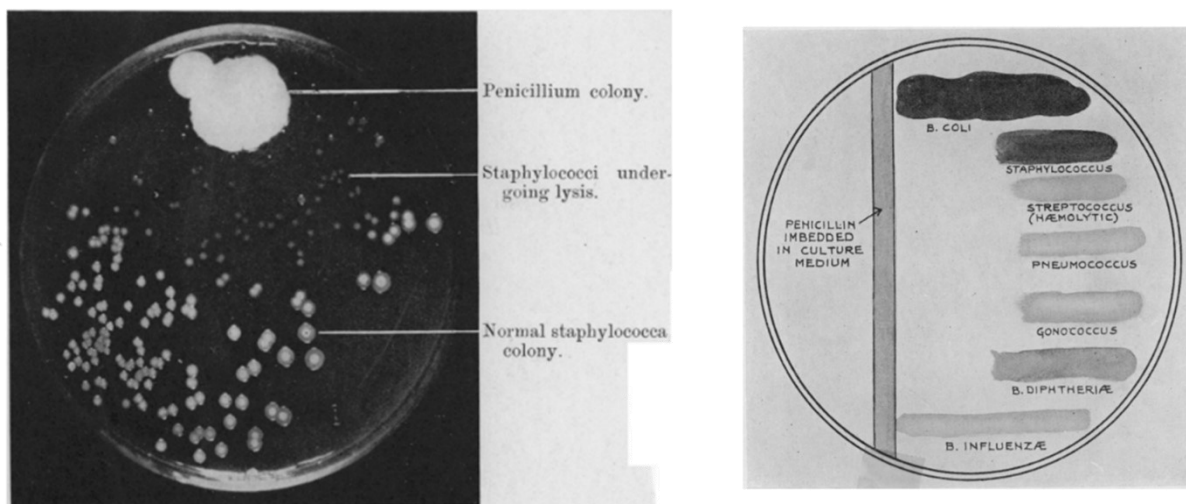


Abbildung 1: Abgebildetes Nährmedium einer Staphylococci-Kolonie in Anwesenheit einer Penicillin-Kolonie (links); Wirksamkeitsversuch des Penicillins gegen verschiedene Bakterienstämme (rechts).^[2]

Diese glückliche und herausragende Entdeckung war die Geburtsstunde des Penicillins. Es benötigte jedoch weitere zwölf Jahre bis zur Marktreife, nicht zuletzt dem anfänglichen Desinteresse der wissenschaftlichen Gemeinschaft geschuldet. Die Skepsis schwenkte in Euphorie um, und so konnten durch die Massenproduktion des Penicillins im zweiten

Weltkrieg die Infektionen verwundeter Soldaten behandelt werden, was zu einer drastischen Verbesserung der Überlebenschancen der Patienten führte. Nach dieser Erfolgsgeschichte begannen Forscher nach anderen antibiotisch wirksamen Stoffen zu suchen und schnell entdeckte man neben dem Penicillin das Streptomycin, Chloramphenicol oder das Tetracyclin sowie noch viele andere^[3]. Die wichtigste Quelle für eine Vielzahl von diversen Naturstoffen bildet dabei die Familie der Actinomycetales^[4]. Diese Mikroorganismen kommen vermehrt im Boden vor, aber auch in Gewässern oder vermodernden Bäumen. Durch Isolation der Organismen und Anreicherung konnten viele antibiotisch wirkende Stoffe, aber auch andere Arzneimittel, extrahiert und identifiziert werden. Bekannte Vertreter sind das Vancomycin, Erythromycin, Tetracyclin sowie auch das Nystatin (vgl. **Abbildung 2**).

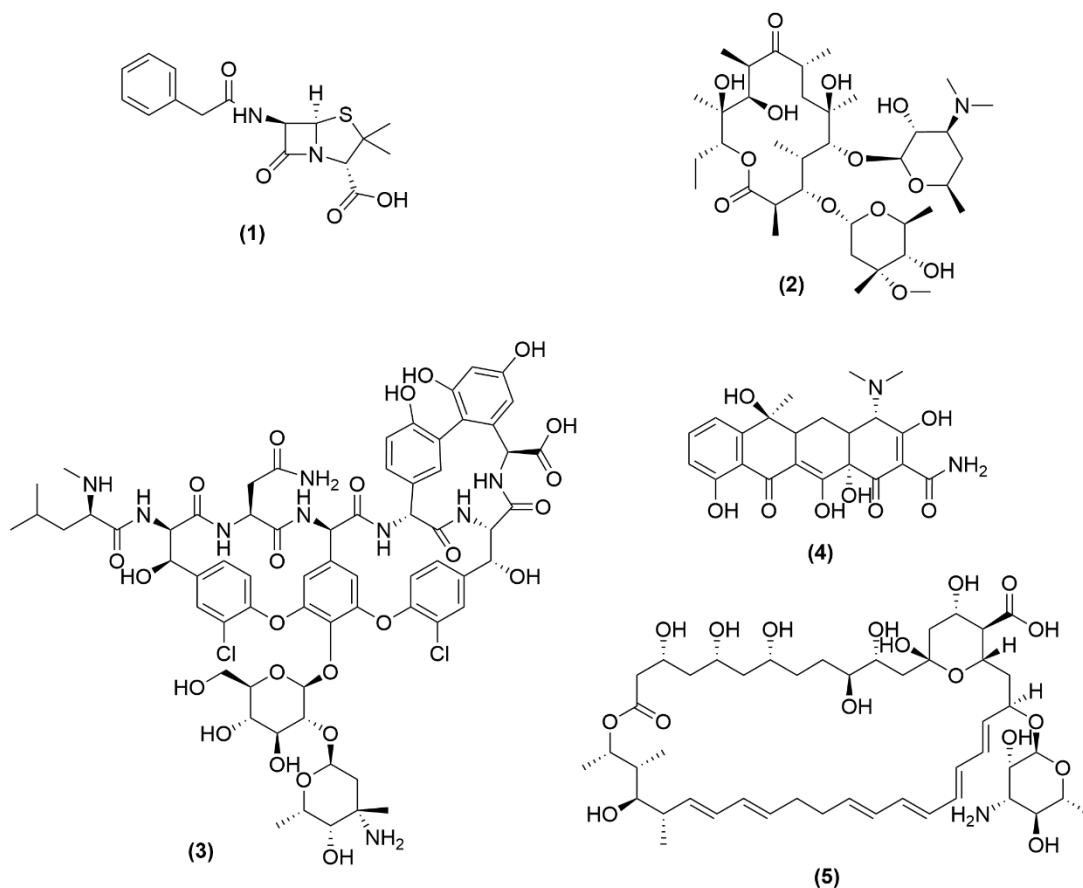


Abbildung 2: Penicillin **(1)** als klassischer Vertreter der β -Lactame, das Makrolidantibiotikum Erythromycin **(2)**, das Glykopeptidantibiotikum Vancomycin **(3)**, das Breitbandantibiotikum Tetracyclin **(4)**, die Polyenmakrolactonstruktur Nystatin **(5)**, welche als Antimykotikum eingesetzt wird.

Die reine Identifizierung eines neuen antibiotisch wirkenden Naturstoffs ist daher zwar ein entscheidender Schritt, dem jedoch viel arbeitsintensive Forschung folgen muss, um die Transformation hin zu einem effektiven, antibiotisch wirkenden Medikament zu schaffen. Dafür benötigt es Synthesemethoden, welche kosteneffizient und im großen Maßstab anwendbar sind, um die Wirkstoffe erzeugen und der Menschheit zugänglich machen zu können. Das gelingt entweder biotechnologisch, voll- oder halbsynthetisch. Alle drei Varianten haben ihre Vor- und Nachteile, wobei in dieser Arbeit ein vollsynthetischer Ansatz gewählt wurde. Dabei versteht man unter einer Totalsynthese den Versuch, Verbindungen aus der Natur im Labor zu replizieren. Im Gegensatz zur biotechnologischen Erzeugung ist man dabei nicht an Umweltfaktoren gebunden, sondern kann sich nach Belieben dem chemischen Baukasten bedienen.

Die daraus resultierende Veränderung im Gesundheitswesen repräsentierte einen bahnbrechenden Fortschritt in der Medizin, der die Menschheit vor den verheerenden Folgen bakterieller Infektionen schützte. Seit dieser Zeit hat sich die Behandlung und Kontrolle von Infektionskrankheiten grundlegend gewandelt. Obwohl es etwa ein halbes Jahrhundert dauerte, die Beobachtungen von Louis Pasteur nutzbar zu machen, führte dies zu einer signifikanten Verbesserung der weltweiten Lebenserwartung und Gesundheit der Bevölkerung. Diese kraftvollen Medikamente haben zahlreichen Menschen das Leben gerettet und spielen eine entscheidende Rolle bei der Bekämpfung bakterieller Infektionen, sei es im klinischen Umfeld oder in der Landwirtschaft^[5]. Damit einhergehend kam die Hoffnung auf, ein Ende der bakteriellen Infektionskrankheiten herbeizuführen und so artete die Suche nach neuen antibiotisch wirkenden Naturstoffe in einem regelrechten Wettrennen aus. Der in **Abbildung 3** abgebildete Zeitstrahl zeigt den chronologischen Verlauf der Antibiotika-Entdeckungen auf. So ist deutlich zu sehen, dass der Großteil der Antibiotika zwischen 1945 und 1960 entdeckt wurden, eingeläutet mit der Markteinführung des Penicillins 1940 und dessen enormen ökonomischen und gesellschaftlichen Erfolgs. Bis heute spricht man daher von dem goldenen Zeitalter der Antibiotika zwischen 1950 und 1960^[6]. In den folgenden Jahren ist jedoch ein starker Rückgang von Entdeckungen zu beobachten, bis hin zur völligen Stagnation neuer Entdeckungen (1990 – heute).

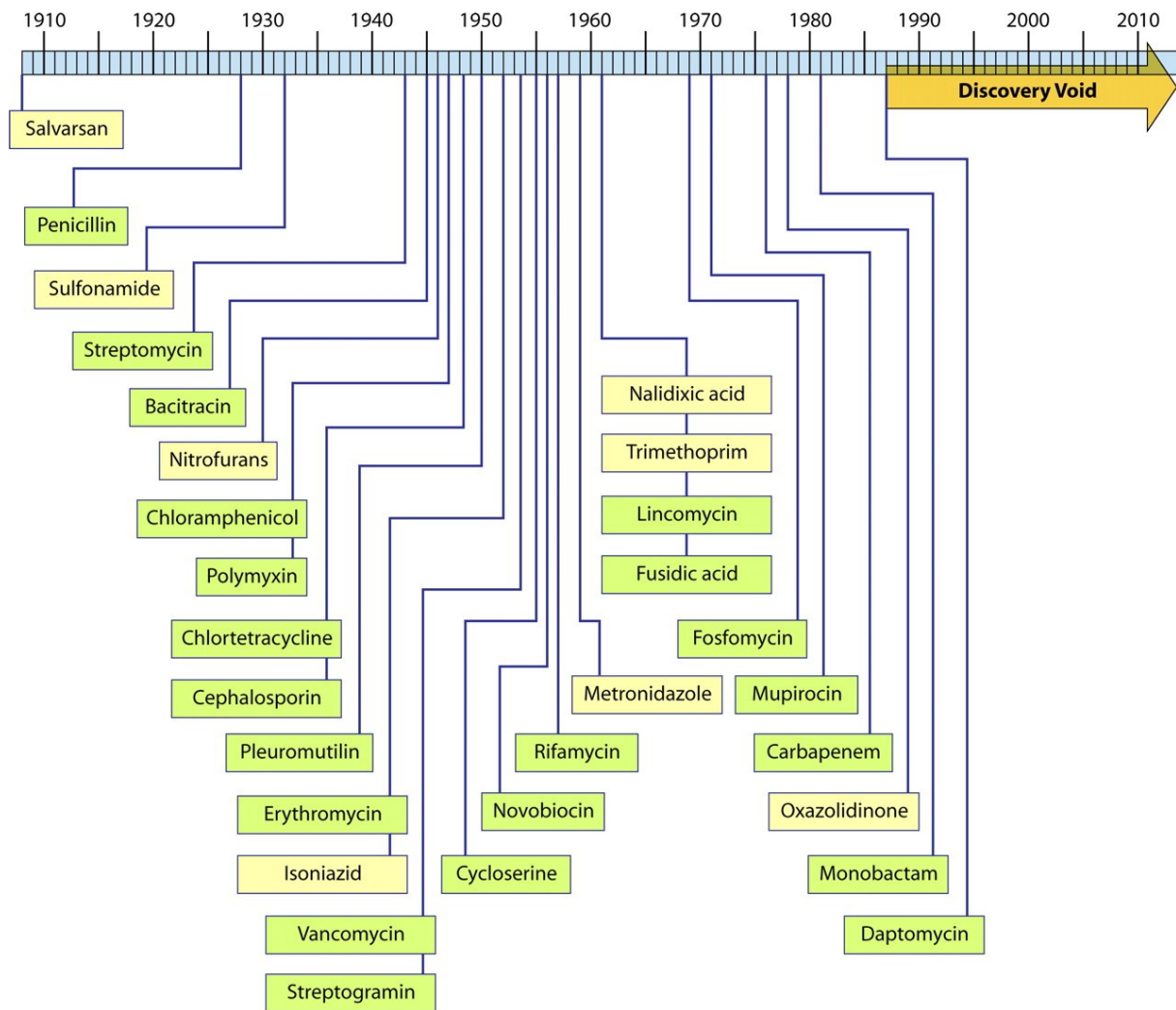


Abbildung 3: Chronologischer Zeitstrahl der entdeckten antibiotischen Stoffe bis ins 21. Jahrhundert.^[7]

Dabei ist die Notwendigkeit neuer Antibiotika wichtiger denn je geworden. Denn die Zahl an antibiotikaresistenten Bakterien nimmt stetig zu, wodurch die langfristige Wirksamkeit dieser Medikamente gefährdet ist^[8]. Bislang konnte lediglich der kontinuierliche Nachschub neuer Antibiotika diesem Trend entgegenwirken. Es stellt sich dennoch die Frage, wie es überhaupt zu dieser Situation kommen konnte.

Lange Zeit wurde die Gefahr durch die aufkommenden Resistenzen nicht erkannt, sich in der Sicherheit wiegend einen beinahe unendliche Pool an antibiotisch wirkenden Naturstoffen, aufgrund der natürlichen Vielfalt, zur Verfügung zu haben. Aber der Schein trügt. Von den ca. 8000 bekannten Wirkstoffen mit antibiotischen Eigenschaften kommen lediglich 100 in der therapeutischen Anwendung zum Einsatz^[9]. Häufiger Grund dafür sind die Nebenwirkungen im menschlichen Körper. Denn in der Natur entwickeln sich die Naturstoffe

nicht dahingehend, arzneistoffähnlich zu sein, sondern nur im Rahmen der bakteriellen Physiologie und Ökologie zu agieren.

Allgemein unterteilt man antibiotisch wirkende Stoffe dahingehend, dass sie entweder bakterizid oder bakteriostatisch wirken. Letztere hemmen lediglich das Wachstum anderer Bakterien, wohingegen erstere tödlich auf die Bakterien wirken. Diese Eigenschaften, welche sich über Tausende von Jahren im Rahmen der Evolution entwickelt haben, lassen sich nicht ohne weiteres nach Wunsch zu Eigen machen.

Die in **Abbildung 4** aufgezeigte Statistik der Markteinführung eines Antibiotikums und der zeitliche Ablauf bis zur ersten gemeldeten Resistenz verbildlicht das Problem. Ein deutlicher Trend ist dabei zu erkennen. Schnell aufkommende Resistenzen nach nur wenigen Jahren, und bisher konnte sich kein Antibiotikum dieser Entwicklung entziehen.

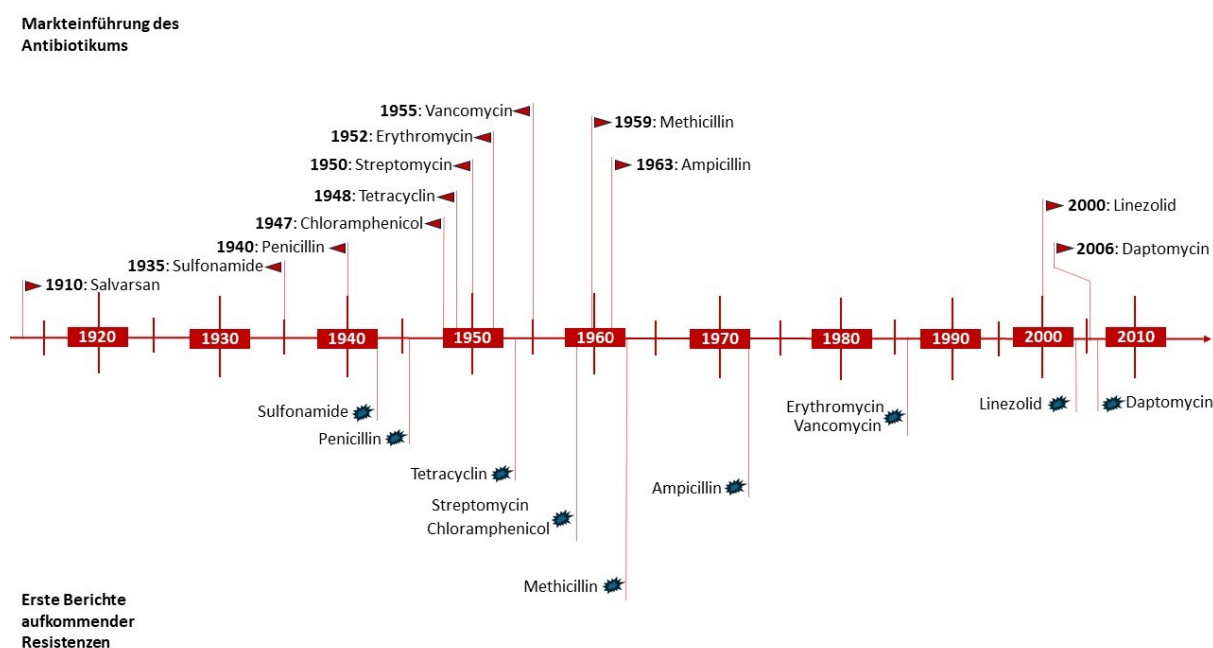


Abbildung 4: Markteinführung eines Antibiotikums im Verhältnis zum ersten Bericht einer aufgetauchten Resistenz^[3].

Ein häufig genannter Grund für dieses Problem ist die übermäßige und unsachgemäße Anwendung in der Veterinär- und Humanmedizin. Dies ist jedoch nur ein runtergebrochenes, eindimensionales, wenn auch prominentes Beispiel für die Herausforderungen im Umgang mit aufkommenden Resistenzen und bereits jetzt stehen wir vor der Bedrohung durch multiresistente Keime, gegen die wir keine wirksamen Schutzmaßnahmen haben^[5,10]. Seit

Jahren warnen Experten und die WHO vor der Konsequenz uns in einer Zeit vor der Antibiotika-Therapie wieder zu finden^[10].

So wurde Ende des 20. Jahrhunderts, um die Jahrtausendwende, eine neue Initiative gestartet bisher unentdeckte antibiotisch wirkende Stoffe zu finden. Dafür dringt man in immer abgelegeneren Orten vor, um nach Mikroorganismen zu suchen, in der Hoffnung einen neuartigen Wirkmechanismus zu entdecken, um den verheerenden Kreuzresistenzen entgegenzuwirken. Dabei ist im letzten Jahrzehnt ein neuer Bakterienstamm als Quelle von Naturstoffen vermehrt in den Fokus der Forschung geraten und gibt Anlass zur Hoffnung – die Myxobakterien. Diese Familiengruppe erzeugt strukturell neuartige Stoffgruppen, was für einen neuartigen Wirkmechanismus sprechen könnte. Die Myxobakterien werden nachfolgend in Kapitel 0 beschrieben und vorgestellt.

Moderne Screening-Methoden sowie KI-basierte Suchsysteme wurden über die Zeit entwickelt und unterstützen zusätzlich die Suche. Dabei erhofft man sich durch gezielte Vorauswahl die Trefferquote für antibiotisch wirkenden Naturstoffen deutlich zu erhöhen^[11,12]. Auch bereits untersuchte Mikroorganismen rücken wieder vermehrt in den Vordergrund, um unter den nicht primär gebildeten Naturstoffen einen passenden Kandidaten zu finden. Erstaunlicherweise konnten jedoch in den letzten 30 Jahren nur wenige Antibiotika auf den Markt gebracht werden und die bisherigen ausgebildeten Resistenzen sind so weit fortgeschritten, dass die neu entwickelten Antibiotika als Reserve zurückgehalten werden müssen.

Zu all dem hat sich die pharmazeutische Industrie aus der Antibiotikaforschung zurückgezogen, nicht zuletzt wegen dem fehlenden Wirtschaftlichkeitskonzept. So lastet die Verantwortung auf den Universitäten und kleinen Start-Ups, welche bei weitem nicht die monetären und strukturellen Möglichkeiten der Industrie ausschöpfen können.

Daher benötigt es eine globale Gesundheitsstrategie, und ein Umdenken im Gebrauch von Antibiotika. Nur so lässt sich eine Verbesserung des Status Quo herbeiführen.

Um ein besseres Verständnis über Antibiotika, deren Bedeutung im Gesundheitswesen und die Resistenzbildung zu bekommen, wird in den nachfolgenden Kapiteln ein Einblick in die verschiedenen Klassen von Antibiotika und ihre Funktionsweise gegeben.

1.1.1 Wirkmechanismen von Antibiotika

In Anbetracht der vielschichtigen Natur antibiotischer Wirkstoffe ist es von essenzieller Bedeutung, einen detaillierten Einblick in die Wirkungsweise verschiedener Antibiotika zu gewinnen. Dies ermöglicht nicht nur ein grundlegendes Verständnis darüber, wie Antibiotika Bakterien angreifen, sondern fördert auch die Erkenntnis über die strukturellen Merkmale, die für diese Angriffe verantwortlich sind. Diese Erkenntnisse bilden die Grundlage für die Entwicklung innovativer Angriffsstrategien zur Bekämpfung bakterieller Infektionen. Darüber hinaus eröffnen sie Perspektiven für die Anwendung künstlicher Intelligenz bei der Suche nach neuen antibiotischen Wirkstoffen^[11,12].

Der Wirkmechanismus antibiotischer Substanzen präsentiert sich als hochkomplex und variiert abhängig von der spezifischen Struktur des Wirkstoffs. Eine grundlegende Unterscheidung besteht zwischen bakteriziden und bakteriostatischen Antibiotika. Erstere vermögen Bakterien direkt zu eliminieren, während letztere lediglich das Wachstum der Mikroorganismen hemmen. Bevor jedoch die vielfältigen Wirkmechanismen antibiotischer Wirkstoffe beleuchtet werden, ist es notwendig, einen Blick auf den Aufbau und die systematische Klassifikation von Bakterien zu werfen. Bakterien gehören zu den prokaryotischen Zellen, einschließlich der Archaeen. Im Gegensatz dazu werden menschliche oder tierische Zellen den Eukaryoten zugeordnet. Die Unterscheidung zwischen Prokaryoten und Eukaryoten, basierend auf der Organisation ihrer Zellstruktur und Organellen, ist von essenzieller Bedeutung, da antimikrobielle Substanzen möglichst zielgerichtet agieren sollen. **Abbildung 5** veranschaulicht den Querschnitt einer prokaryotischen Zelle im Vergleich zu einer eukaryotischen Zelle.

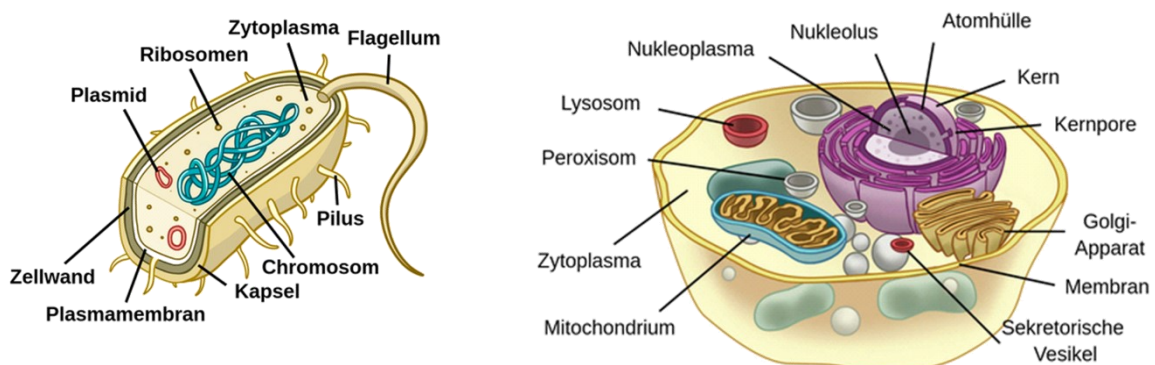


Abbildung 5: Querschnitt einer prokaryotischen Zelle (links)^[13] und einer eukaryotischen Zelle (rechts)^[14].

Prokaryoten sind einfach strukturierte Zellen und haben keinen Zellkern. Ihr genetisches Material, das in Form der Desoxyribonukleinsäure (DNA) vorliegt, befindet sich frei im Zytoplasma. Außerdem besitzen sie nur wenige Organellen, haben Ribosomen, die für die Proteinbiosynthese verantwortlich sind, aber es fehlen typische Eukaryoten-Organellen wie Mitochondrien, Endoplasmatisches Retikulum (violettes Gangsystem in **Abbildung 5** rechts) und der Golgi-Apparat. Die Fortpflanzung erfolgt über Zellteilung oder horizontale Gentransfermechanismen wie Konjugation.

Eukaryoten hingegen haben einen gut definierten Zellkern, der die DNA umgibt und schützt. Darüber hinaus haben sie eine breite Palette von Organellen, die verschiedene Funktionen erfüllen. Mitochondrien sind zum Beispiel für die Energieproduktion verantwortlich, das endoplasmatische Retikulum ist an der Proteinproduktion und -modifikation beteiligt. Eukaryoten haben komplexe Fortpflanzungsmechanismen, einschließlich der Mitose für die asexuelle Vermehrung und Meiose für die Sexuelle Vermehrung.

Eine weitere Differenzierung innerhalb der Bakterien erfolgt durch die Gram-Färbung, eingeführt durch den dänischen Bakteriologen Hans Christian Joachim Gram^[15]. Diese Einteilung unterscheidet zwischen Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien auf Grundlage ihrer Zellwandstruktur (siehe **Abbildung 6**). Gram-positive Bakterien weisen eine robuste, dicke Mureinhülle auf, während Gram-negative Bakterien eine dünnere und fragile Mureinhülle haben, jedoch eine zusätzliche äußere Membranschicht aus Lipiden besitzen. Beispiele für Gram-positive Bakterien sind *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes*, während Salmonellen und *E. Coli* dem Gram-negativen Typus angehören.

Insgesamt sind Prokaryoten und Eukaryoten grundlegend verschieden in Bezug auf ihre Zellstruktur, Organellen, Größe, Komplexität, Lebensraum und Fortpflanzung. Diese Unterschiede sind entscheidend für ihre jeweiligen Rollen in der Biologie und Ökologie unserer Welt.

Diese Unterschiede bilden die Basis für die verschiedenen Wirkweisen von Antibiotika, mit denen gezielt in lebenswichtige Prozesse der Bakterienzellen eingegriffen werden kann und im besten Fall die menschlichen Zellen nicht in Mitleidenschaft gezogen werden.

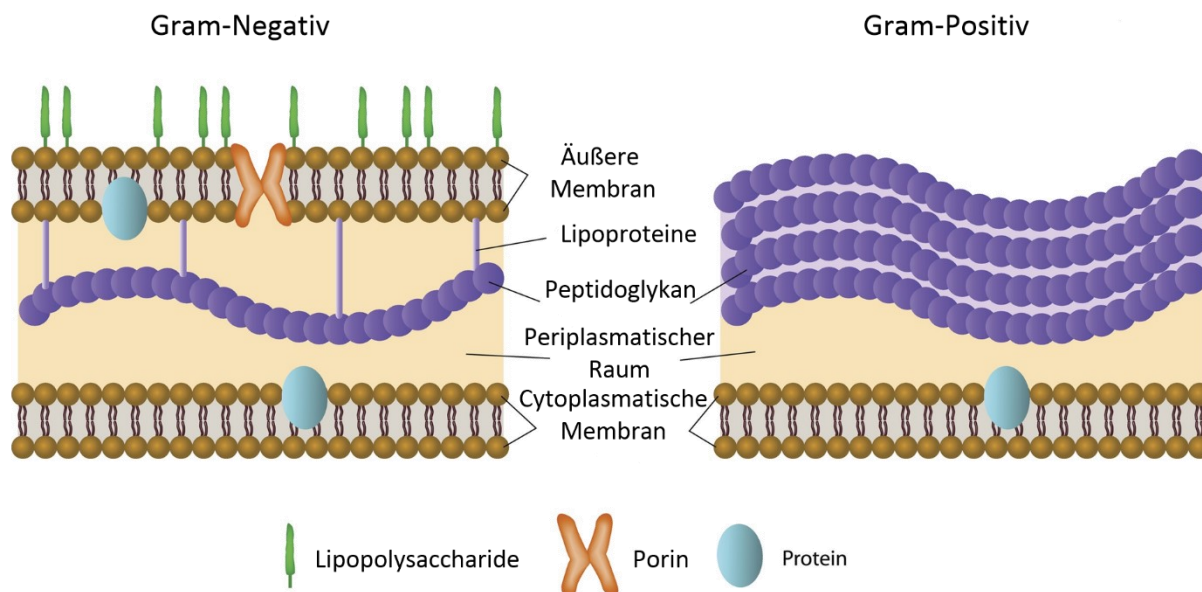


Abbildung 6: Unterscheidung von Bakterien in Struktur der Zellwand nach Gram. Gram-positiv (links) und Gram-negativ (rechts).

Nachfolgend wird genauer auf einige Angriffsmechanismen wie die Hemmung der Zellwandsynthese, der DNA-Replikation sowie Störungen bei Zellmembran und Purinsynthese eingegangen, um ihre selektive Wirkung verstehen zu können.

1.1.1.1. Hemmung der Zellwandsynthese

Die strukturelle Integrität der bakteriellen Zellwand spielt eine entscheidende Rolle sowohl im Schutzmechanismus als auch in der Anfälligkeit von Bakterien gegenüber bestimmten Antibiotika. Die Fortpflanzung von Bakterien erfolgt durch Zellteilung, ein Prozess, bei dem sowohl die Mutter- als auch die Tochterzelle ihre normale Zellwandstruktur wiederherstellen müssen. Dies erfordert eine Vergrößerung der Mureinhülle während und nach der Teilung.

Die Mureinhülle, welche aus langen Ketten acetylierter Aminosucker (Glykane) besteht, allein bietet jedoch keine hinreichende Stabilität. Um eine robuste äußere Hülle zu gewährleisten, ist eine zusätzliche Quervernetzung durch bakterielle Enzyme (Oligopeptide) erforderlich. Gemeinsam bildet sie ein Peptidoglykan-Gerüst aus^[16].

Penicilline und andere β -Lactam-Antibiotika stören gezielt diesen Prozess der Quervernetzung. Als Konsequenz bildet sich eine bakterielle Zellwand, die anfällig für Brüche ist und leicht zusammenbrechen kann.

Es ist zu betonen, dass der Zusammenbruch der äußeren Membran zu einem unmittelbaren Absterben der Bakterien führt. Daher werden β -Lactam-Antibiotika, darunter Penicilline und Cephalosporine, als bakterizide Wirkstoffe klassifiziert. Es sei angemerkt, dass eukaryotische Zellen, die keine Peptidoglykan-Zellwand besitzen, von dieser Wirkungsweise unberührt bleiben, da sie stattdessen aus Lipiden bestehen und somit nicht durch β -Lactame angegriffen werden^[9,17,18].

1.1.1.2. Hemmung der DNA-Replikation und -Reparatur

Die genetische Information, die bei einer Zellteilung weitergegeben wird, befindet sich in der ringförmigen DNA-Helix, welche mehr als tausendmal länger sein kann als der Durchmesser einer einzelnen Bakterienzelle. Diese findet in dem Bakterium nur Platz, weil ein bakterielles Chromosom zwar einen enormen Radius hat, jedoch ist die Dicke eines solchen DNA-Strangs gering. So kann die DNA-Helix zusammengefaltet werden, um ihre Länge zu verkürzen, unter der Prämisse, dass dieser Vorgang reversibel ist. Denn bei der Replikation der DNA muss das Chromosom entfaltet sein. Ein spezielles Enzym ermöglicht dies dem Bakterium: die sogenannte Gyrase. Diese hilft die DNA sowohl zu entpacken als auch zu entwirren. Ohne dieses Enzym kann das Erbgut nicht auf die Tochterzelle bei der Zellteilung weitergegeben werden. Hemmt man also die Funktion der Gyrase kann die Fortpflanzung der Bakterienzelle unterbunden werden. Eukaryotische Zellen besitzen keine Gyrase, da ihre Chromosomen anders gebündelt werden. Dieser wichtige Unterschied ermöglicht es ein Angriffsziel für antibiotisch wirkende Substanzen zu sein. Sogenannte Gyrasehemmer standen Ende des letzten Jahrhunderts im Fokus der medizinischen Forschung. Im Gegensatz zu vielen anderen antimikrobiellen Substanzen gehören die Vertreter der Gyrasehemmer jedoch nicht zu den Naturstoffen, sondern sind rein synthetischen Ursprungs. Eine wichtige Gruppe bilden die Fluorochinolone, davon sind in **Abbildung 7** drei Vertreter abgebildet^[16,18].

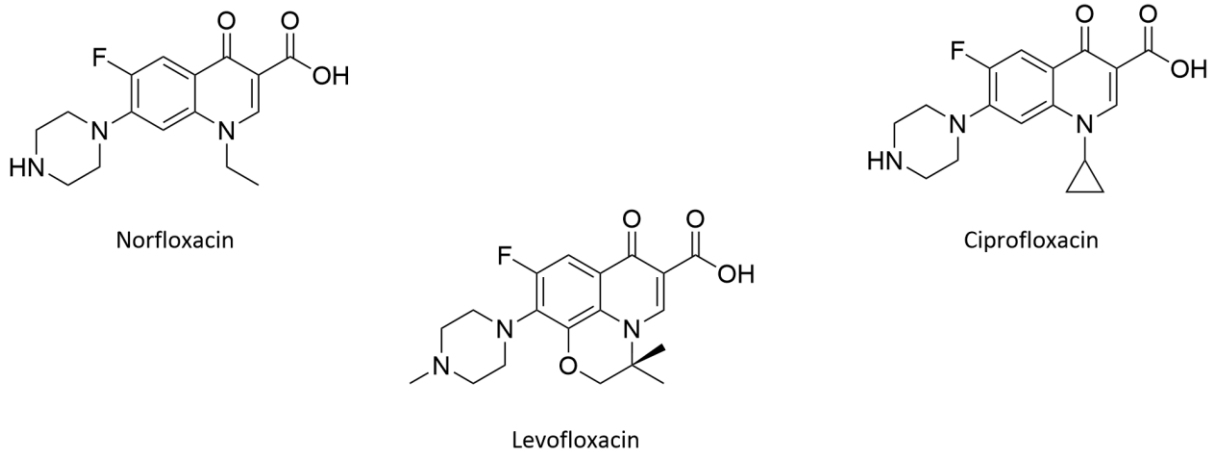


Abbildung 7: Norfloxacin, Levofloxacin sowie Ciprofloxacin als Vertreter der Fluorochinolone.

1.1.1.3. Hemmung der Proteinbiosynthese

Antibiotika wie Tetracycline, Makrolide und Aminoglykoside intervenieren in den Prozess der bakteriellen Proteinsynthese durch Bindung an die Ribosomen^[9,16–18], welche die für die Proteinproduktion entscheidenden zellulären Strukturen darstellen. Diese Bindung inhibiert die Synthese lebenswichtiger Proteine in der Bakterienzelle. Die Frage nach der Unterscheidung zwischen menschlichen und bakteriellen Zellen in diesem Zusammenhang erfordert eine grundlegende Betrachtung der Proteinsynthese. Grundsätzlich verläuft dieser Prozess zwischen Eukaryoten und Prokaryoten nur geringfügig unterschiedlich. In beiden Organismen erfolgt die Transkription, wodurch der genetische Code von einem DNA-Segment auf ein RNA-Segment übertragen wird. Die resultierende RNA kann dann von Ribosomen ausgelesen werden, um durch Translation die benötigten Proteine zu synthetisieren. Die für die Proteinsynthese erforderlichen Aminosäuren werden durch die tRNA bereitgestellt. Der Ablauf dieses Prozesses zeigt nur minimale Unterschiede zwischen Mensch und Bakterium, wobei lediglich die mRNA im Bakterium anstelle der RNA im Menschen ausgelesen wird.

Eine detaillierte Analyse des ribosomalen Ausleseprozesses offenbart, dass sowohl die RNA als auch die mRNA von Ribosomen abgelesen werden. Ribosomen setzen sich aus einer kleinen und einer großen Untereinheit zusammen, die gemeinsam einen Tunnel bilden. Durch diesen Tunnel muss der RNA/mRNA-Strang während des Translationsprozesses hindurchgleiten. Die Nukleotidabfolge wird dabei abgelesen, wobei jeweils drei Nukleotide

ein Codon formen, das die Information für eine spezifische Aminosäure trägt. Die Aminosäuren sind mit der tRNA verbunden, welche mit einer Anticodonsequenz ausgestattet ist. Die tRNA kann ausschließlich nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip an die RNA binden, wobei die Aminosäure von der vorherigen tRNA auf die neu eingetretene übertragen wird. Dieser Prozess führt zur kontinuierlichen Verlängerung der Aminosäurenkette, bis eine tRNA auf ein Stoppcodon trifft und die Elongation abgeschlossen wird.

Abbildung 8 veranschaulicht den Mechanismus der ribosomalen Auslesung der RNA, gefolgt von Transkription und Elongation. Das Fehlen eines funktionellen Ribosoms würde diesen Mechanismus unmöglich machen. Der entscheidende Unterschied zwischen menschlichen (oder allgemein eukaryotischen) und bakteriellen Zellen liegt in der deutlich größeren und komplexeren Struktur des menschlichen Ribosoms. Aufgrund dieser strukturellen Unterschiede können antibiotische Substanzen selektiv nur an prokaryotischen Ribosomen binden, wodurch die Biosynthese unterbrochen oder verändert wird. Das Andocken der tRNA wird oft verhindert, was zu einer Abweichung vom genetischen Code und letztendlich zum Absterben des Bakteriums führt.

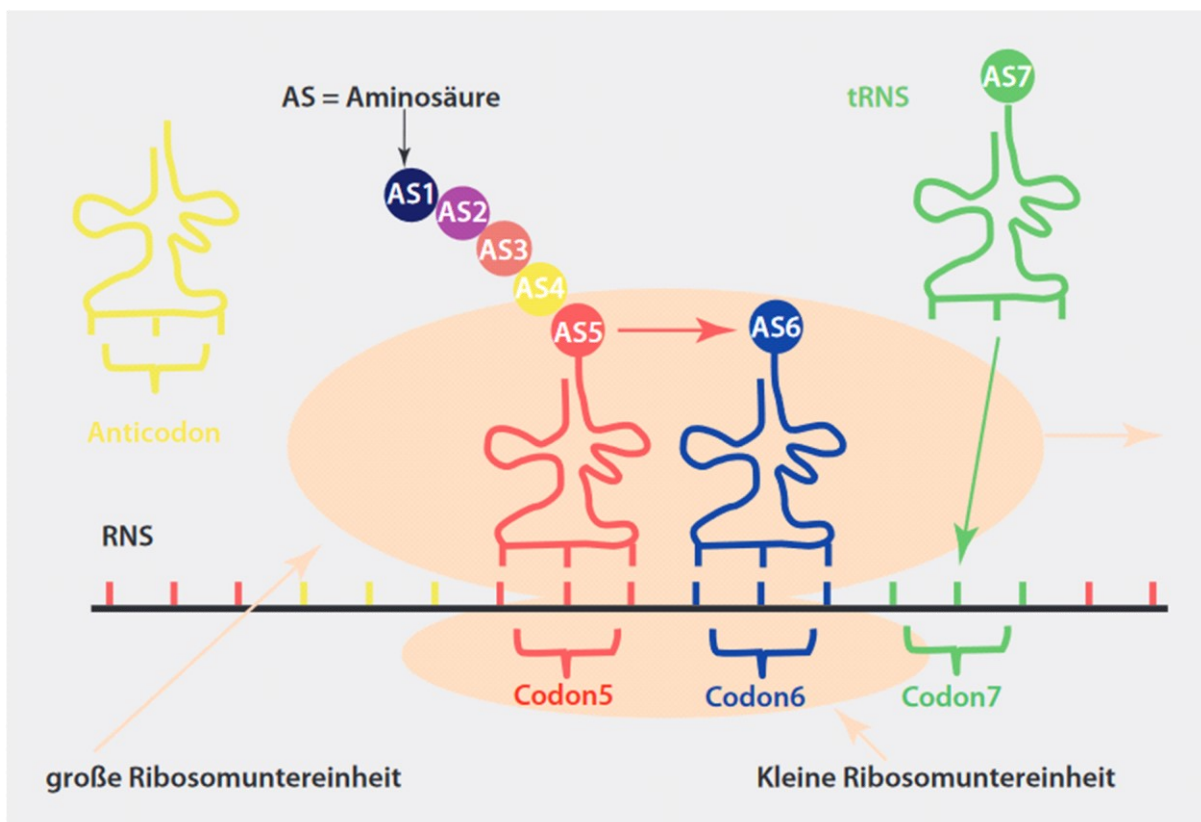


Abbildung 8: Mechanismus der ribosomalen Auslesung der RNA, gefolgt von Transkription und Elongation.

1.1.1.4. Störung der Zellmembran

Die Polymyxine repräsentieren eine Klasse von Antibiotika, die primär gegen Gram-negative Bakterien gerichtet sind. Ihre Wirkungsweise beruht auf der Interaktion mit den Lipiden in der äußeren bakteriellen Membran, welche als Schutzschicht fungiert^[9]. Als Peptidantibiotika weisen die Polymyxine eine zyklische Heptapeptidstruktur mit einer Tripeptid-Seitenkette auf, an deren Ende eine verzweigte hydrophobe Fettsäure angeordnet ist (siehe **Abbildung 9**). Diese molekulare Konfiguration ermöglicht die Ausprägung einer Polarität, die aufgrund ihrer elektronischen Kompatibilität mit den Phospholipiden der Zellmembran in Wechselwirkung treten kann.

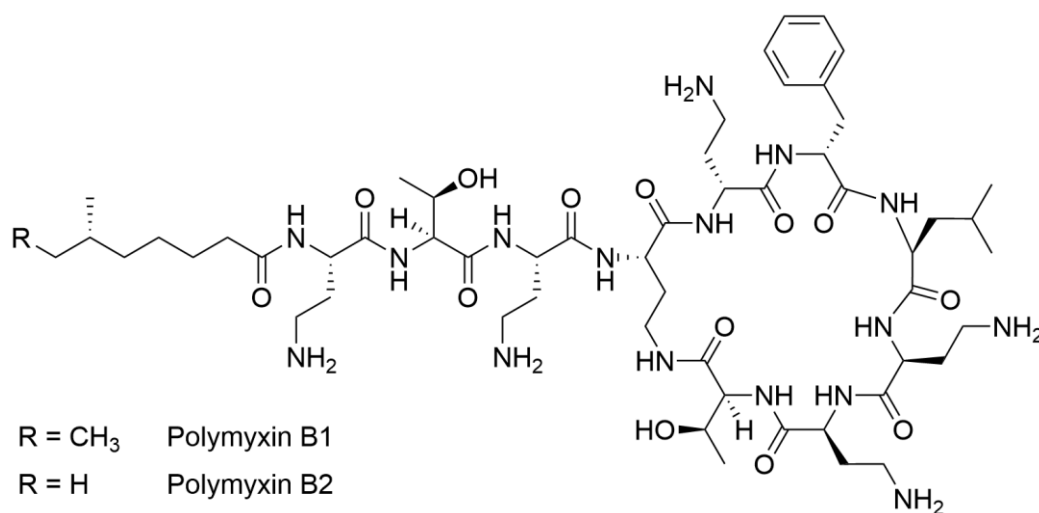


Abbildung 9: Strukturformel des Polymyxin B1 und Polymyxin B2.

Doch welche Aufgabe besitzt die Zellmembran genau?

Die bakterielle Zellmembran, eine Phospholipid-Doppelschicht, unterscheidet sich von eukaryotischen Membranen durch das Vorhandensein von Hopanoiden anstelle von Sterolen. Die Stabilisierung dieser Doppelschicht erfolgt durch kationische Ca²⁺- und Mg²⁺-Ionen, welche sich an die negativ geladenen Phospholipide binden. Die Membran agiert dabei als Permeabilitätsbarriere und ermöglicht die selektive Aufnahme lebenswichtiger Nährstoffe durch die Bakterienzelle. Dieser Membrantransport wird von Proteinen geleistet, die entweder auf der Membran angelagert oder in sie integriert sind.

Die spezifische Wechselwirkung der Polymyxine mit den Phospholipiden, insbesondere solchen, die an Polysaccharide gebunden sind, führt zu strukturellen Veränderungen in der Zellmembran. Diese Veränderungen destabilisieren die Membran, führen zur Bildung von Löchern oder Poren und erhöhen die Permeabilität für Ionen, Nährstoffe und andere Moleküle. Die resultierende Schädigung beeinträchtigt den Stoffwechselhaushalt der Bakterienzelle und führt zum Verlust der osmotischen Stabilität, letztlich resultierend in der Lyse der Bakterienzelle^[19].

Es ist hervorzuheben, dass der Einsatz von Polymyxinen in der Regel als letzte Maßnahme erfolgt, da sie potenziell toxisch für humane Zellen sind. Ihre Anwendung beschränkt sich auf Situationen, in denen andere Antibiotika wirkungslos sind oder bei schwerwiegenden gram-negativen bakteriellen Infektionen, bei denen alternative Behandlungsoptionen begrenzt sind. Die Verwendung von Polymyxinen erfordert eine präzise Überwachung und wird vornehmlich bei schweren Infektionen in Betracht gezogen, bei denen der therapeutische Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

1.1.1.5. Störung der Purinsynthese

Einige Antibiotika intervenieren gezielt in die Stoffwechselprozesse von Bakterien, die für deren Überleben und Wachstum unerlässlich sind. Folsäure, auch als Vitamin B bekannt, stellt einen wesentlichen Bestandteil der Purinsynthese dar. Eine einzigartige Charakteristik von Pflanzen und Bakterien besteht darin, dass sie aus Dihydropteridin und *p*-Aminobenzoessäure durch enzymatische Reaktionen Dihydrofolsäure synthetisieren^[16]. Im Gegensatz dazu erfolgt die Aufnahme von Folsäure beim Menschen über die Nahrung, da sie nicht durch endogene Prozesse erzeugt werden kann. Die Folsäure-Reduktase ist verantwortlich für die Generierung der Dihydrofolsäure im menschlichen Organismus (siehe **Abbildung 10**, Seite 16).

Sulfonamide intervenieren gezielt in den enzymatischen Prozess der Dihydrofolsäure-Synthese, indem sie als Strukturanaloga der *p*-Aminobenzoessäure fungieren und diese verdrängen^[18]. Diese konkurrierende Reaktion unterbindet die Bildung der Dihydrofolsäure und ihrer aufbauenden Folgereaktionen. Die Dihydrofolsäure stellt einen

Schlüsselausgangsstoff für die Dihydrofolatreduktase dar, sowohl bei Säugern als auch bei Bakterien^[16]. Ein weiteres Antibiotikum, Trimethoprim, inhibiert ebenfalls die Dihydrofolatreduktase. Interessanterweise hemmt Trimethoprim die bakterielle Reduktase etwa 100.000-fach stärker als die entsprechende Reduktase bei Säugetieren. Diese Diskrepanz in der Empfindlichkeit ermöglicht den Einsatz von Trimethoprim als Antibiotikum, ohne schädliche Auswirkungen auf den Menschen zu haben. Häufig wird es in Kombination mit Sulfonamiden eingesetzt, um deren Wirksamkeit zu potenzieren.

Die schematische Darstellung des Stoffwechselprozesses und des Angriffs der Antibiotika ist in **Abbildung 10** veranschaulicht.

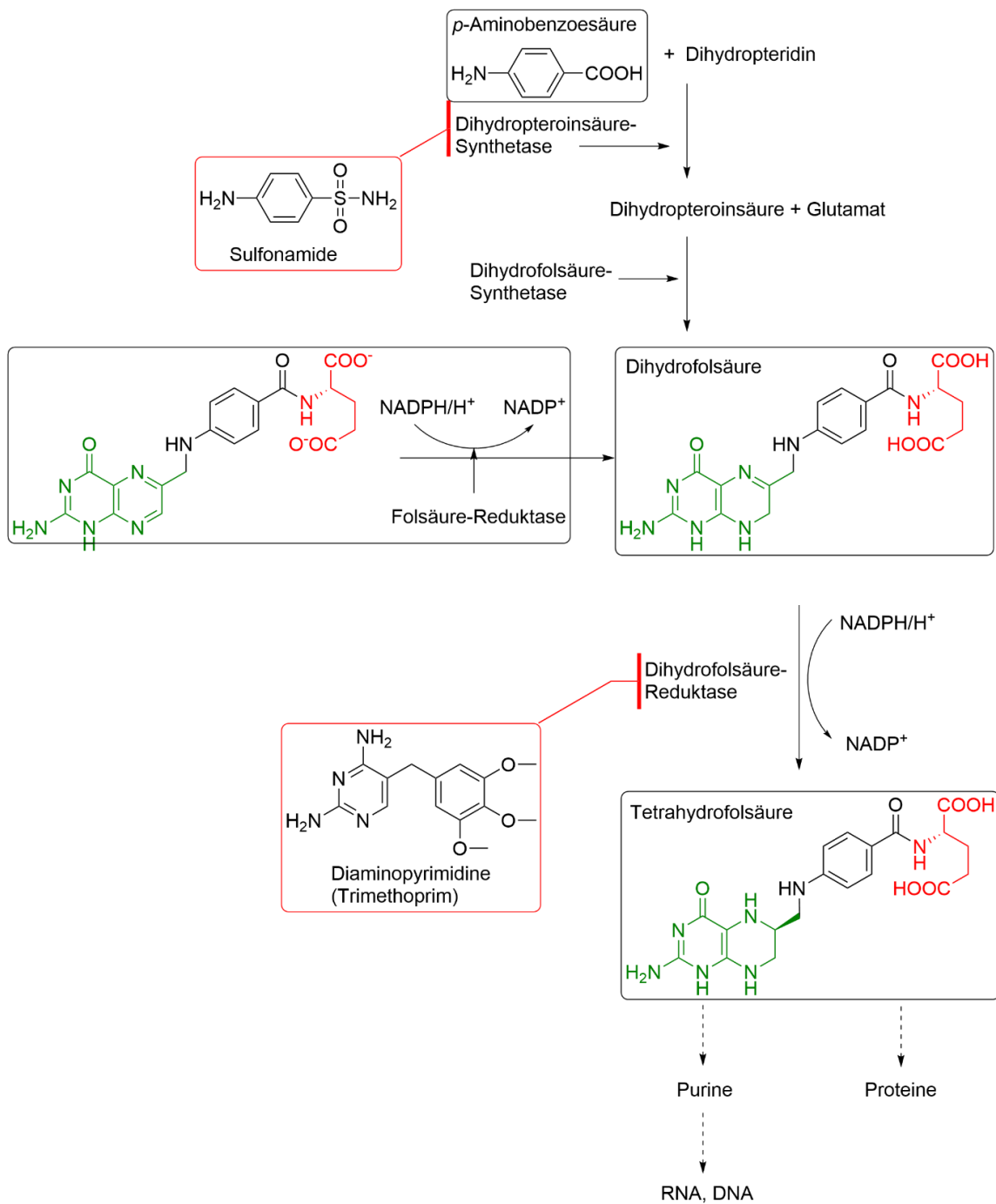


Abbildung 10: Folsäuresynthese in Bakterien und Angriffspunkte für Antibiotika. Adaptiert aus MTA Dialog.^[20]

1.1.2 Resistenzmechanismen von Bakterien

Bakterien sind faszinierende Mikroorganismen, die im Verlauf von Millionen von Jahren der Evolution Anpassungen an vielfältige Umgebungen und Bedingungen erfahren haben. Die Fähigkeit dieser Organismen, sich gegenüber Antibiotika zu entwickeln, erscheint angesichts ihrer anpassungsfähigen Natur nicht überraschend. Dieser Anpassungsprozess, der eine zunehmende Herausforderung für die Menschheit darstellt, ist jedoch äußerst komplex und von verschiedenen Einflussfaktoren geprägt.

Die natürliche genetische Vielfalt der Bakterien stellt eine der Hauptursachen für die Entstehung von Antibiotikaresistenzen dar^[17]. Durch spontane chromosomale Mutationen können Resistenzmerkmale entstehen, die dann durch Zellteilung an die nächste Generation weitergegeben werden. Diese Entwicklung gewährt den Bakterien einen Überlebensvorteil, da sie sich trotz therapeutischer Intervention vermehren und weiterhin bestehen können. Besonders signifikant ist dieses Resistenzverhalten bei bakteriostatischen Antibiotika.

Ein weiterer Mechanismus zur Entwicklung von Antibiotikaresistenzen ist die horizontale Genübertragung^[9,16,21]. Bakterien mit genetischen Resistenzmechanismen können diese rasch auf ganze Bakterienkolonien übertragen, selbst zwischen verschiedenen Arten von Bakterien. Beispiele hierfür sind die Konjugation, bei der ein Plasmid über einen gebildeten Sexpilus übertragen wird, sowie die Transformation, bei der freie DNA-Fragmente von abgestorbenen Bakterien aufgenommen werden^[16] (**Abbildung 11**).

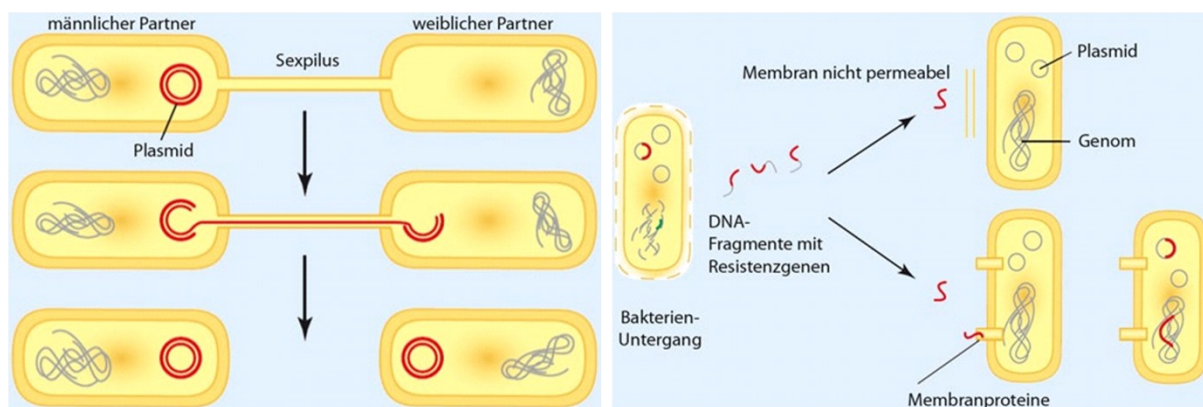


Abbildung 11: Resistenzübertragung via Konjugation (links) und Transformation (rechts).^[16]

Seltene Übertragungswege von Resistenzen umfassen die Verwendung von Bakteriophagen, bei denen Phagen-DNA mit einem Resistenzgen auf das infizierte Bakterium übertragen wird (Transduktion). Zusätzlich dazu spielen Transposone eine Rolle, die Mutationen in der DNA vorantreiben (siehe **Abbildung 12**).

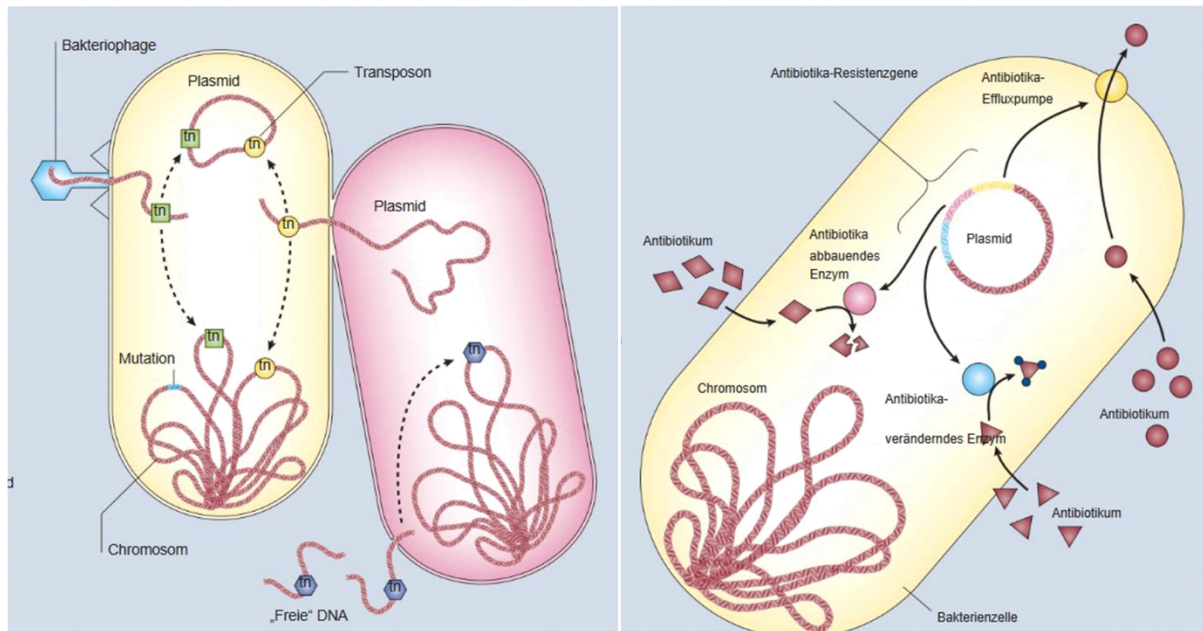


Abbildung 12: Resistenzen Ausbildung durch horizontalen Gentransfer (links); Inaktivierung oder Abbau antibiotischer Wirkstoffe (rechts).^[21]

Neben der Resistenzausbildung über das Genom verfügen Bakterien über verschiedene "Exit-Mechanismen", um mit antibiotischen Wirkstoffen umzugehen. Dies beinhaltet die Regulation des Medikamenteneinstroms, die Expression über Effluxpumpen und die Produktion spezifischer Enzyme zur Inaktivierung oder zum Abbau der antibiotischen Substanzen. Ein Beispiel hierfür sind β -Lactamasen, die β -Lactame inaktivieren können^[9,16].

Die übermäßige oder unsachgemäße Anwendung von Antibiotika beschleunigt den Prozess der Resistenzentwicklung erheblich. Wenn Antibiotika nicht gemäß den ärztlichen Anweisungen eingenommen werden, überleben einige Bakterien mit natürlichen oder erworbenen Resistenzmerkmalen, die dann weitergegeben werden. Dies trägt zur Verbreitung von Resistenzgenen in der Bakterienpopulation bei und führt letztendlich zu erhöhter Antibiotikaresistenz^[22].

Die Mobilität von Bakterien ermöglicht es ihnen, leicht von Mensch zu Mensch und sogar zwischen Ländern zu reisen. Dies führt dazu, dass resistente Bakterien nicht nur bei der betroffenen Person, sondern auch in ihrem Umfeld und sogar länderübergreifend nachgewiesen werden können. Die global vernetzte mikrobielle Ökologie macht Länder und Bürger weltweit zu Teilnehmern und Trägern der Konsequenzen von Antibiotikaresistenzen^[23].

Selbst in isolierten Umgebungen, wie einer Höhle in New Mexiko, die seit 4 Millionen Jahren von der Außenwelt abgeschnitten ist, wurden Bakterien mit Resistenzen gefunden^[24]. Trotz intensiver Forschung existiert derzeit keine erfolgversprechende globale Strategie gegen Antibiotikaresistenzen, weshalb die Suche nach neuen Antibiotika weiterhin im Fokus steht

1.1.3 Myxobakterien als neuartige Quelle von Wirkstoffen

In den vorangegangenen Abschnitten wurden die Entdeckung sowie die Entwicklung und Forschung von Antibiotika umrissen, einschließlich ihrer bemerkenswerten Erfolge und der resultierenden Probleme durch aufkommende Resistenzen, mit denen wir heute konfrontiert sind. Die gegenwärtige Hoffnung liegt weiterhin in der Entdeckung neuer antibiotisch wirksamer Substanzen, die maßgeblich durch das Screening von in der Natur vorkommenden Mikroorganismen und ihrer Sekundärmetabolite vorangetrieben wird. Diese Mikroorganismen, die durch Millionen von Jahren der Evolution optimale Effizienz gegenüber spezifischen Erregern entwickelt haben, wurden intensiv erforscht^[4].

Bisherige Erkenntnisse deuten darauf hin, dass die ertragreichsten Mikroorganismen, insbesondere die *Actinomycetales* mit etwa 8000 Verbindungen, sowie die Gattung *Bacillus* mit über 1400 isolierten Verbindungen und die Klasse der Pseudomonaden mit mehr als 400 gewonnenen Verbindungen, eine bedeutende Rolle in der Produktion von antibiotisch wirksamen Stoffen spielen^[4,25]. Mit dem Nachlassen neuer Entdeckungen wurden Forschungsbemühungen in Gebiete gelenkt, die von extremen Lebensbedingungen geprägt sind, sei es durch klimatische Extrembedingungen oder einen erhöhten Konkurrenzdruck.

Ein Mikroorganismus, der in dieser Hinsicht besonders hervorsteht, sind die Myxobakterien. Diese Gram-negativen Bakterien sind vorwiegend in mikrobiologisch reichen Umgebungen

mit organischem Substrat anzutreffen, insbesondere in Bodenproben, verrottetem pflanzlichen Material oder Tierdung^[26]. Myxobakterien zeichnen sich durch besondere physiologische und biochemische Prozesse sowie ihre Genetik aus^[4,25,27]. Zwei herausragende Merkmale, die sie von anderen Mikroorganismen unterscheiden, sind ihre Fähigkeit, über feste Oberflächen zu gleiten oder zu kriechen, sodass selbst eine Kulturplatte nach kürzester Zeit unter dem Mikroskop bedeckt ist (siehe **Abbildung 13** links), sowie die Bildung von größeren Verbänden, sogenannten „Wolfsrudeln“^[28], um gemeinsame Ernährungs- oder Jagdstrategien zu etablieren.

Diese „Wolfsrudel“ setzen Enzyme und antibiotisch wirksame Substanzen frei, um Makromoleküle, wie z.B. Cellulose, aber auch größere Mikroorganismen, wie Pilze oder konkurrierende Bakterien, in ihrer Umgebung als Nahrungsquelle zu nutzen^[29]. Unter Hungerbedingungen zeigen Myxobakterien zudem die bemerkenswerte Fähigkeit zur Bildung mehrzelliger Fruchtkörper. Dabei umfasst ein Fruchtkörper die Dimension von 10^4 bis 10^6 Zellen (siehe **Abbildung 13** rechts). Der genaue Mechanismus, hinter diesen multizellulären Strukturen ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Doch ist es sehr wahrscheinlich, dass sie den Neustart eines neuen Lebenszyklus durch eine Zellgemeinschaft ermöglichen^[25].

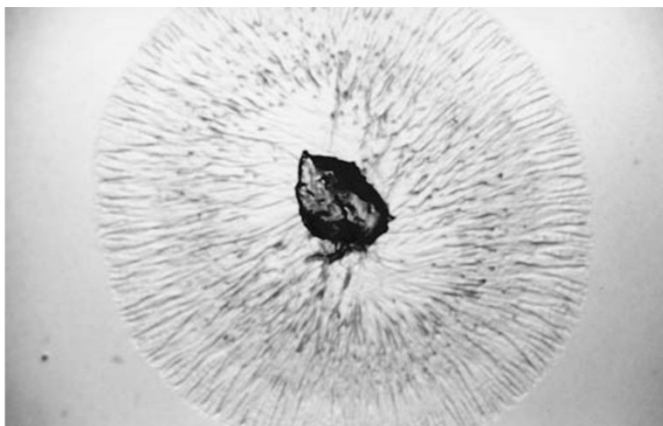


Abbildung 13: Myxobakterienkultur unter dem Mikroskop (links). Ausgebildete Fruchtkörper (rechts).^[4]

Die vielfältigen Angriffs- und Verteidigungsmechanismen von Myxobakterien spiegeln sich in der Breite isolierter Sekundärmetabolite wider. Etwa 54% dieser Naturstoffe zeigen antifungizide Wirkungen, 29% besitzen antibiotische Eigenschaften, und es wurden auch Substanzen mit anti-malaria, immunsuppressiven, insektiziden, herbiziden sowie cytostatischen und zytotoxischen Wirkungen identifiziert. Die Produktion solcher Substanzen geht jedoch mit einem erheblichen Energieaufwand einher, was zu Lasten der Fortpflanzung geht und somit die Kultivierung von Myxobakterien äußerst schwierig und zeitaufwendig gestaltet.

Um die von Myxobakterien produzierten Sekundärmetabolite zugänglich zu machen, bleibt oft die synthetische Darstellung der Verbindungen als einzige realistische Option, da die Zellteilung der Myxobakterien mehrere Stunden in Anspruch nehmen kann. Dennoch ist die Isolation und die anschließende biologische, physikalische sowie chemische Untersuchung der Wirkstoffe von entscheidender Bedeutung. Diese Aspekte werden in den folgenden Kapiteln genauer an den Beispielen der Gulumirecine und Disciformycine beleuchtet.

1.2 Gulmirecine & Disciformycine

1.2.1 Isolation & Charakterisierung

Im Jahre 2014 wurden durch unterschiedliche Forschungsgruppen zwei eng verwandte Stoffklassen entdeckt, die möglicherweise unter einer gemeinsamen Kategorie subsumiert werden könnten. Die Arbeitsgruppe unter der Leitung von Rolf Müller^[30] isolierte aus dem Myxobaktériensorte *Pyxidicoccus fallax* AndGT8 die Verbindungen Disciformycin A (**T-1**) und B (**T-2**). Gleichzeitig extrahierte die Forschungsgruppe um Markus Nett Gulmirecin A (**T-3**) und Gulmirecin B (**T-4**) aus dem Myxobakterium *Pyxidicoccus fallax* HKI 727^[31] (**Abbildung 14**).

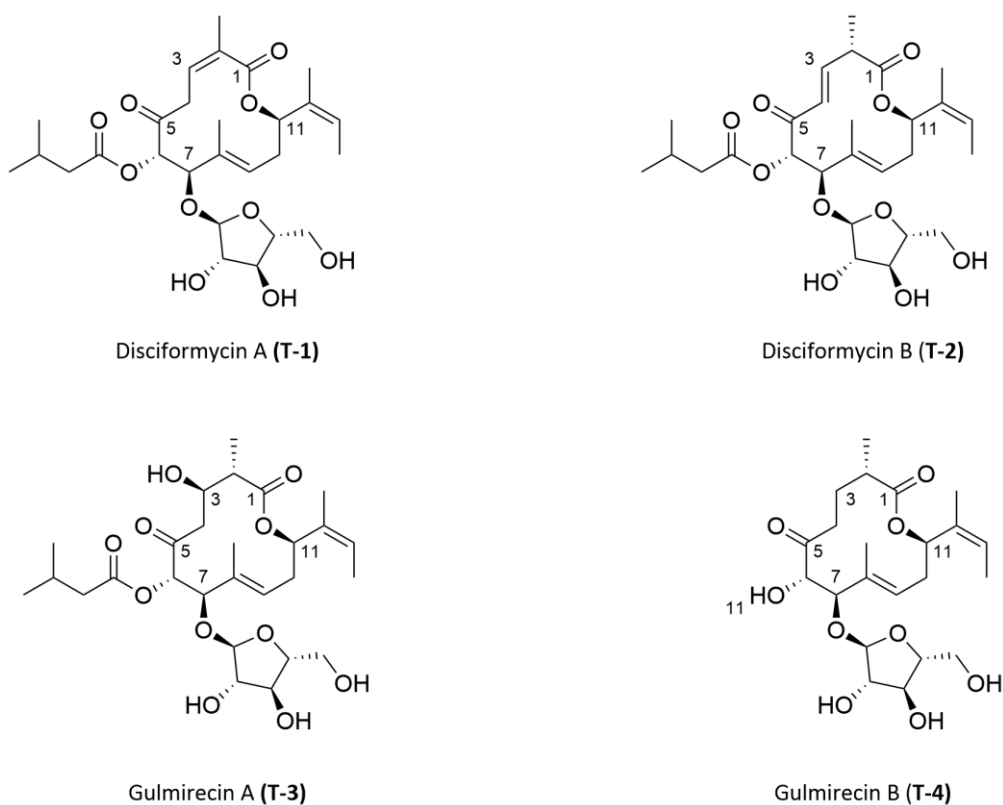


Abbildung 14: Strukturformel des Disciformycin A & B (**T-1** & **T-2**), Gulmirecin A & B (**T-3** & **T-4**).

Diese 12-gliedrigen Makrolidglykoside sind hochgradig funktionalisiert und weisen mehrere ungesättigte Einheiten, diverse Chiralitätszentren sowie eine bedeutende Anzahl an Alkohol- und Carbonylfunktionalitäten auf. Ihre strukturelle Differenzierung erstreckt sich insbesondere über den C2-C4-Baustein, zudem sind sie an der C7-Position mit einer Arabinoseeinheit α -glykosyliert. Gulmirecin B zeichnet sich, im Gegensatz zu den anderen drei Naturstoffen, durch das Fehlen des Isovaleryl-Restes am C6 aus.

Unter idealen Bedingungen gelang es der Forschungsgruppe um Müller et al., aus einem 70-Liter-Kultivierungsansatz 25.4 mg Disciformycin A (**T-1**) sowie zusätzlich 7.6 mg Disciformycin B (**T-2**) zu isolieren. Der wesentliche Unterschied zwischen den beiden Verbindungen liegt ausschließlich in der Isomerisierung der C2-C3 Doppelbindung, wodurch Disciformycin B ein weiteres Chiralitätszentrum aufweist.

Die strukturelle Aufklärung, einschließlich der absoluten Konfiguration beider Verbindungen, wurde durch die Anwendung einer Kombination aus NMR-Spektroskopie, MS-Spektrometrie sowie Abbau- und molekularer Modellierungstechniken erreicht. Die massenspektrometrische Analyse ergab die Elementarzusammensetzung und deutete auf acht Doppelbindungsäquivalente hin. IR-Spektroskopische Untersuchungen identifizierten die funktionellen Gruppen, und die Auswertung des HSQC-Spektrums ermöglichte die Zuordnung der C-H-Bindungen. Die Tieffeldverschiebung von H-11 wies auf eine Esterbindung hin. 2D-NMR-Experimente klärten die Struktur des Aglykons sowie die räumliche Lage und das Substitutionsmuster der Doppelbindungen auf.

Die Zuckereinheit wurde mithilfe von Datenbanken der Arabinose identifiziert und durch derivatisierten Abgleich bestätigt. Die absolute Konfiguration wurde durch ROESY-Korrelationen der Arabinoseeinheit und des Kerngerüsts bestimmt. Die vorgeschlagene Struktur wurde zusätzlich durch die Analyse der biosynthetischen Genomcluster bestätigt. Eine detaillierte Beschreibung findet sich in der Originalveröffentlichung^[30].

Mittels Fermentation des Stammes *Pyxidicoccus fallax* HKI 727 in einem 50-Liter-Ansatz wurde die Gewinnung der beiden Gulmirecine realisiert. Dabei wurden 8.2 mg Gulmirecin A (**T-3**) und 2.1 mg Gulmirecin B (**T-4**) isoliert. Analog zu den Disciformycinen erfolgte die Aufklärung des Aglykons (zuckerfreie Einheit) durch MS- und NMR-Analysen. Die Bestimmung der relativen Stereochemie erfolgte darüber hinaus durch 2D-NMR-Experimente (NOESY, COSY, ROESY, HBMC, HSQC...) sowie mittels biochemischer Methoden. Chemische Derivatisierungsansätze wie Ozonolyse oder Mosher Veresterung in Verbindung mit der Analyse der Abbauprodukte erwiesen sich als erfolglos. Erst durch die Analyse der Gencluster konnte die Stereochemie verifiziert werden.

1.2.2 Biologische Aktivität

Nach erfolgter Charakterisierung der isolierten Naturstoffe wurden sie hinsichtlich ihrer biologische Aktivität eingehend untersucht. Die Arbeitsgruppe um Rolf Müller^[30] führten die Aktivitätstest der Disciformycine im Verhältnis zur Aktivität des Antibiotikums Vancomycin durch. Dabei umfasste die Evaluation der Wirkung gegenüber Gram-positiven wie auch Gram-negativen Stämmen, und darüber hinaus auch gegenüber MRSA sowie VRSA.

Dabei stellte sich heraus, dass Disciformycin A (**T-1**) und Disciformycin B (**T-2**) eine bemerkenswerte biologische Aktivität, insbesondere im Bereich der antimikrobiellen Wirkung gegen Gram-positive Bakterien aufzeigen. Ihre Wirksamkeit erstreckt sich speziell auf Staphylokokken, darunter *Staphylococcus carnosus* DSM-20501 und *Staphylococcus aureus* Newman. Zusätzlich zeigen sie eine Hemmung gegenüber zwei MRSA-Stämmen, nämlich *Staphylococcus aureus* DSM-11822 und *Staphylococcus aureus* N315, die eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber anderen Antibiotikaklassen wie Makroliden und Chinolonen aufweisen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Disciformycin A und Disciformycin B möglicherweise über alternative Wirkmechanismen verfügen, die für die Behandlung von antibiotikaresistenten Bakterien von großem Nutzen sein könnten.

Die minimalen hemmenden Konzentrationen (MICs) der Disciformycine fallen in den Bereich des Reserveantibiotikums Vancomycin. Besonders hervorzuheben ist, dass keine Kreuzresistenz zu Vancomycin besteht, einem lebenswichtigen Reserveantibiotikum in der Humanmedizin. Dies wurde durch die ausgeprägte Wirksamkeit gegen Methicillin- und Vancomycinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA/VRSA) Mu50 (ATCC 700699) deutlich.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass Disciformycin A und Disciformycin B keine zytotoxischen Effekte gegen humane HCT-116-Dickdarmkrebszellen, Mausfibroblasten L929 und Hamsterovarzellen CHO-K1 in Konzentrationen bis zu 10 µM zeigten. Diese Ergebnisse deuten auf ein vielversprechendes Potenzial von Disciformycin A und B hin, sowohl als antimikrobielle Wirkstoffe als auch als mögliche Kandidaten für die Entwicklung von Krebstherapien, ohne dabei gesunde Zellen zu schädigen.

Zudem zeigen die Untersuchungen, dass Disciformycin B die stärker wirksame Spezies darstellt (siehe **Tabelle 1**).

Tabelle 1: Minimale Hemmkonzentration (MICs) ausgewählter Bakterienstämme (in $\mu\text{g mL}^{-1}$) und Halbhemmkonzentrationen für Zelllinien (IC_{50} in μM) von Disciformycin A (**T-1**) und Disciformycin B (**T-2**). n.i. = no inhibition bis zu einer Konzentration von $67 \mu\text{g/mL}$.^[30]

	T-1	T-2	Vancomycin
<i>Bacillus subtilis</i> DSM-10	4.2	0.8	0.25
<i>Staphylococcus aureus</i> DSM-20501	7.8	2.4	0.25
<i>Staphylococcus aureus</i> Newman	8.0	1.2	0.5
<i>Staphylococcus aureus</i> DSM-11822 (MRSA)	4.0	0.6	1.0
<i>Staphylococcus aureus</i> N315 (MRSA)	8.0	1.2	0.5
<i>Staphylococcus aureus</i> Mu50 (MRSA/VRSA)	2.0	0.6	16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	n.i.	n.i.	>64
<i>Chromobacterium violaceum</i>	n.i.	n.i.	>64
<i>E. coli</i>	n.i.	n.i.	>64
Dickdarmkebszellen HTC-116	>10	>10	-
Mausfibroblasten L929	>10	>10	-
Hamsteroarzellen CHO-K1	>10	>10	-

Die Gulmirecine (**T-3/T-4**) wurden in Relation zu dem Antibiotikum Ciprofloxacin gemessen und zeigen vielversprechende Aktivität gegenüber Gram-positiven Bakterien nicht aber gegen Gram-negative oder Pilze sowie Hefen^[31]. Gulmirecin A zeigte zusätzlich Wirkung gegen MRSA (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Minimale Hemmkonzentration (MICs) ausgewählter Bakterienstämme (in $\mu\text{g mL}^{-1}$) und Halbhemmkonzentrationen für Zelllinien (IC_{50} in μM) von Gulmirecin A (**T-3**) und Gulmirecin B (**T-4**). n.i. = no inhibition observed.^[31]

	T-3	T-4	Ciprofloxacin
<i>Bacillus subtilis</i> DSM-10	35	n.a.	30
<i>Staphylococcus aureus</i>	29	17	19
<i>Staphylococcus auricularis</i>	31	19	20
<i>Mycobacterium varae</i>	17	n.a.	24
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	n.i.	n.i.	38
<i>E. coli</i>	n.i.	n.i.	34

Auch wenn ein direkter Vergleich der Aktivitätsstudien zwischen den Disciformycinen und Gulmirecinen nicht ohne weiteres möglich ist, da sie separat vermessen wurden, so suggerieren die Werte dennoch eine erhöhte Aktivität der Disciformycine. Besonders ist hier das Disciformycin B hervorzugeben.

Die Gruppe um Müller^[30] konnte darüber hinaus zeigen, dass die Disciformycine keine Kreuzresistenzen mit anderen antibiotischen Klassen aufweist, was im ersten Moment für

einen neuartigen Wirkmechanismus spricht. Dennoch geht die wissenschaftliche Gemeinschaft bisher davon aus, dass sie die bakterielle RNA-Polymerase inhibieren, wie es auch bei den antibiotisch wirkenden Stoffen Fidaxomicin und Rifamycin-Derivaten zu beobachten ist.

Aufgrund der großen Übereinstimmung der strukturellen Gestalt der vier Verbindungen (**T-1** bis **T-4**) kann man davon ausgehen, dass sie über denselben Wirkmechanismus verfügen.

1.2.3 Biosynthese

Bevor wir auf die bisherigen synthetischen Erzeugungsversuche der Disciformycine wie auch der Gulmirecine kommen, wollen wir vorerst einen Blick auf die aus der Natur erörterte Biosynthese eingehen. Makrolide werden in der Natur durch repetitive Verknüpfung von Acylthioester-Monomeren durch decarboxylative Claisen-Kondensationen gebildet, vermittelt durch Typ-I-Polyketidsynthasen (PKS). Über eine Genclusteranalyse konnte sowohl die Gruppe um Rolf Müller^[30] einen möglichen biosynthetischen Weg für die Disciformycine wie auch die Gruppe um Markus Nett^[31] für die Gulmirecine vorschlagen.

Für die Disciformycine wurde eine Typ-I-PKS identifiziert, welche aus sechs separaten PKS-Modulen besteht. Dabei ist der **Abbildung 15** zu entnehmen, dass die Konstruktion des Moleküls am Modul DifG beginnt, und über die Module DifB bis DifF kettenverlängert wird und anschließend über eine Makrozyklisierung freigesetzt wird. Dabei hebt sich das Modul DifF auf besondere Art und Weise hervor, da hier über eine Dehydratase (DH)-Domäne entweder die Z-konfigurierte C2-C3-Doppelbindung in **T-1** oder eine E-konfigurierte C3-C4-Doppelbindung in **T-2** erzeugt wird. Letztere stammt wahrscheinlich dann von der DH-Domäne von DifF über eine Doppelbindungsmigration von C2-C3 nach C3-C4. Abschließend wird nach der Makrozyklisierung die OH-Gruppe am C6 durch das Cytochrom-P450-Enzym eingeführt. Acylierung und Glykosylierung durch Acyltransferase (AT)- und Glykosyltransferase (GT)-Enzyme vollenden die Biosynthese.

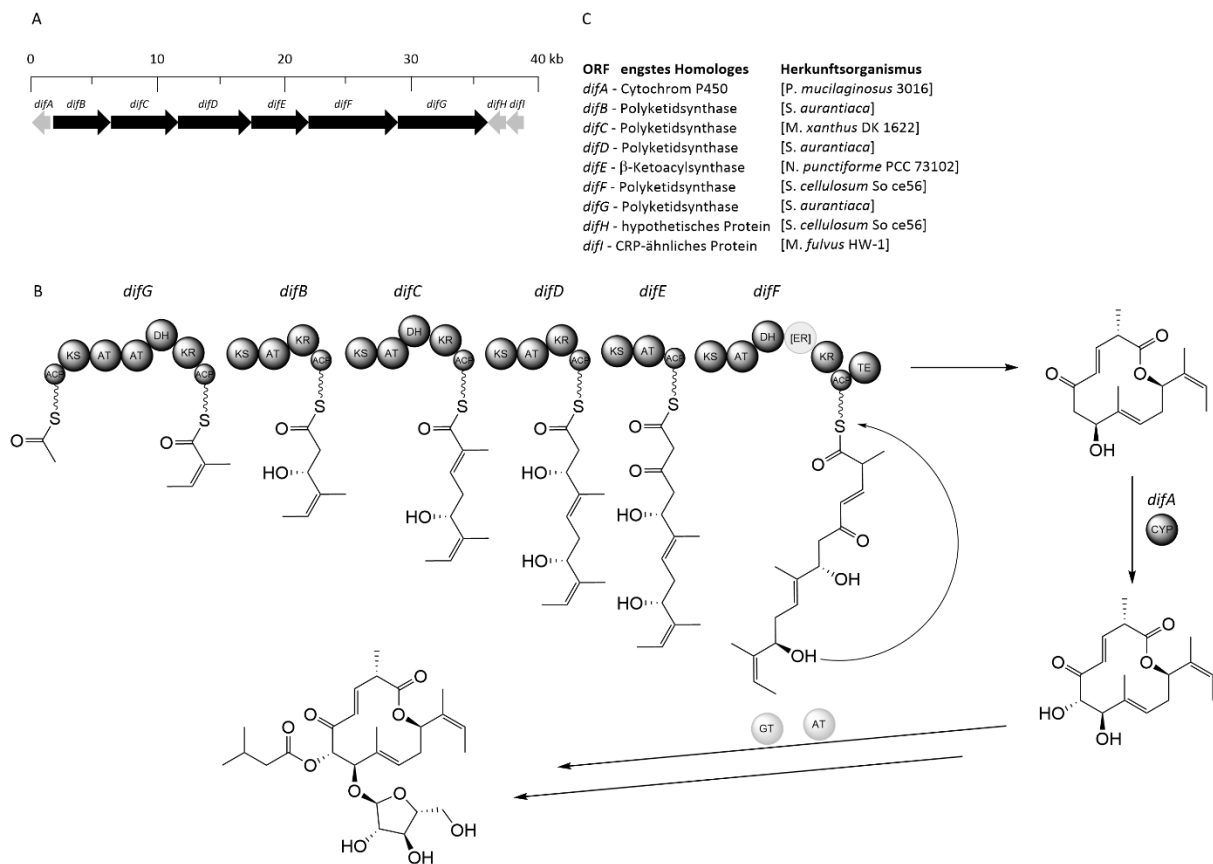
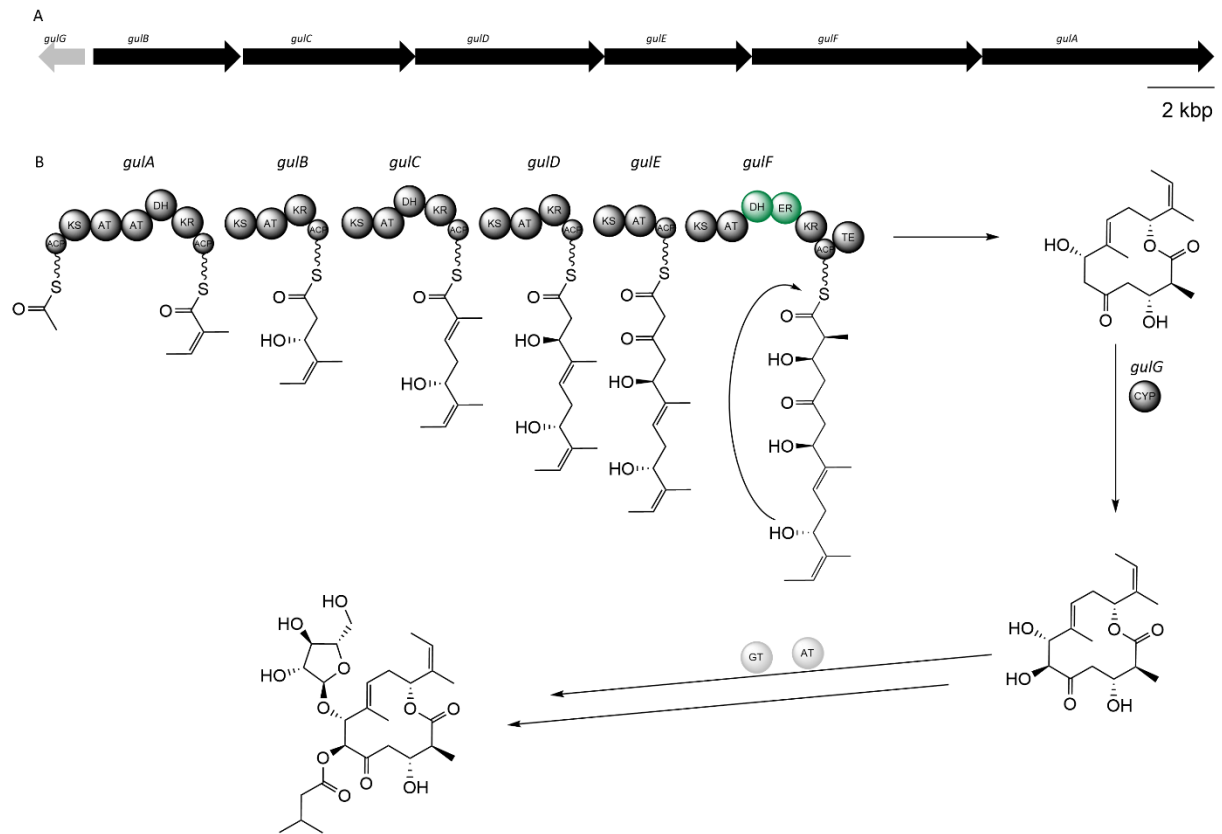


Abbildung 15: A) Disciformycin-Biosynthesegencluster. PKS-Gene sind als dunkelgraue Pfeile dargestellt, andere ORFs als hellgraue Pfeile. B) Biosynthesehypothese für Disciformycin B. Die Hydroxygruppe an C-6 wird durch das Cytochrom-P450-Enzym DifA eingefügt. Die Gene, für die Glykosyl- und die Acyltransferase der letzten beiden Biosyntheseschritte liegen außerhalb des Genclusters und sind noch nicht identifiziert. ACP=Acyl-Carrierprotein-Domäne; AT=Acyltransferase(-Domäne); CYP=Cytochrom P450; DH=Dehydratase-Domäne; ER=Enoylreduktase-Domäne; GT=Glykosyltransferase; KS=Ketosynthase-Domäne; KR=Ketoreduktase-Domäne; TE=Thioesterase-Domäne. C) Annotierte ORFs, im dif-Gen-cluster und nächsthomologe Sequenz, ermittelt mit BLAST.^[30]

Die Biosynthese von Gulmirecinen folgt demselben Muster eines Typ-I-PKS wie es bereits bei der Biosynthese der Disciformycine beschrieben ist. Die Genclusteranalyse weisen auf das Vorhandensein von sechs PKS-Modulen (GulA-GulF, **Abbildung 16**) hin. Auffällig ist die große Ähnlichkeit hinsichtlich der Konstruktion der Disciformycine und Gulmirecine. Lediglich das Modul F ist zwischen der beiden Stoffklassen zu unterscheiden. Für die Zusammenstellung des Gulmirecin A geht man davon aus, dass das DH-Modul inaktiv ist, wodurch die Makrozyklisierung mit dem Vorhandensein der Hydroxygruppe am C3 erfolgt. Hingegen erfolgt die Zusammenstellung des Gulmirecin B mit den operierenden DH- sowie ER-Modulen, was zur Dehydratisierung und Reduktion der resultierenden C3-C4-Doppelbindung führt. Abschließende Hydroxylierung am C6 erfolgt durch das CYP-P450-Enzym, gefolgt von Acylierung sowie Glykosylierung durch die jeweiligen Enzyme für beide Gulmirecine.



1.2.4 Bisher veröffentlichte synthetische Arbeiten

Im Folgenden werden zunächst die bisher ausgearbeiteten Syntheseerkenntnisse der Disciformycine und Gulumirecine zusammengefasst. Dabei ist anzumerken, dass zu Beginn dieser Arbeit lediglich die Arbeiten um die Gruppe von Alois Fürstner^[32] über die Totalsynthese der Disciformycine A und B, sowie die Arbeit um Kirschning et al.^[33], welche eine Synthesestrategie des Disciformycin B beschreiben, bekannt waren.

1.2.4.1. Totalsynthese von Disciformycin A und B nach Fürstner et al.

Die erste Totalsynthese aus der Familie der Disciformycine erfolgte 2018 von der Arbeitsgruppe um Fürstner^[32]. Dabei konzentrierten sie sich auf die Darstellung des biologisch aktivsten Vertreters, dem Disciformycin B, welches durch Migration der C3-C4 Doppelbindung in das Disciformycin A überführt werden kann. Schlüsselreaktion der Totalsynthese der beiden Disciformycin Geschwister bildet die Ringschließende Alkinmetathese^[34] (RCAM), welche sie im eigenen Arbeitskreis entwickelt haben, und eine elegante Ringschlussvariante darbietet. Zudem wird die Zielverbindung **T-2** durch eine metallvermittelte Additionsreaktion sowie einer Veresterung aufgebaut. Der Retrosynthetische Überblick ist nachfolgend abgebildet (**Abbildung 17**).

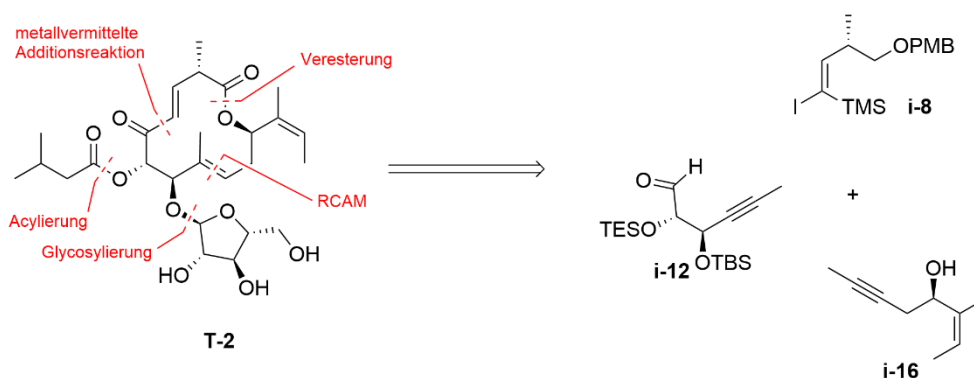
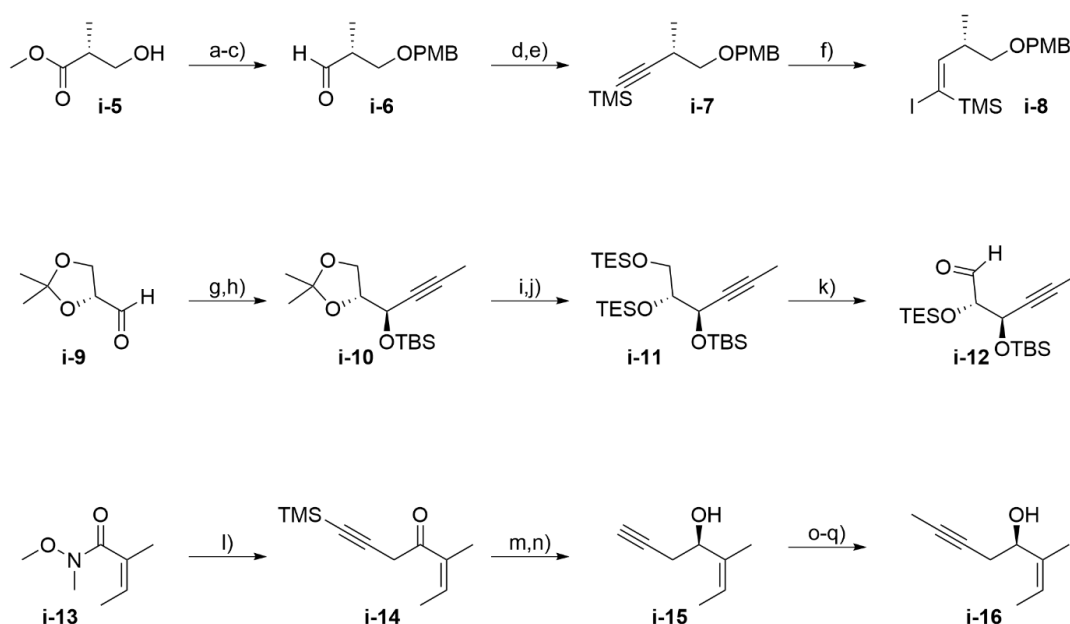


Abbildung 17: Retrosynthese des Disciformycin B von der Arbeitsgruppe um Alois Fürstner^[32]. Die Zerlegung ergibt die drei Schlüsselfragmente **i-8**, **i-12** und **i-16**.

Die Synthese beginnt mit der Darstellung der essenziellen Alkinfragmente **i-12** und **i-16**^[35] sowie des Vinyljodids **i-8** (vgl. **Schema 1**). Letzteres kann ausgehend vom (*R*)-Roche Ester in sechs Stufen erzeugt werden. Unter Schützung der terminalen Alkoholfunktion und hydridischer Reduktion des Esters mit LiAlH₄ ergibt das methylierte Propanol, welches

anschließend unter Swern-Bedingungen zum Aldehyd **i-6** umgesetzt wird. Homologisierung nach Corey-Fuchs Bedingungen^[36] erzeugt das TMS-geschützte Alkin **i-7** in einer Gesamtausbeute von 61 % über 5 Stufen, welches durch regioselektive Hydrozirkonierung^[37,38] mit dem „Schwartz Reagenz“ und darauffolgender Iodierung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ das vinyloge Iodid **i-8** ergibt.



Schema 1: Darstellung der Fragmente **i-8**, **i-12** und **i-16**.^[32] a) PMBTCA, kat. PPTS, DCM, 85 %; b) LiAlH_4 , Et_2O , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis RT; c) Oxalylchlorid, DMSO, DIPEA, DCM, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis RT; d) CBr_4 , PPh_3 , DCM, 75 % (3 Stufen); e) i. $n\text{-BuLi}$, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; ii. TMSCl , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis RT, 96 %; f) i. $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$, THF; ii. I_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis RT, 62–80 %; g) Propin, 1*R*,2*S*-(-)-*N*-Methylephedrin, Zn(OTf)_2 , DIPEA, Tol, d.r. = 97:3, quant.; h) TBSCl , Imidazol, DCM, 98 %; i) $\text{HS(CH}_2)_3\text{SH}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DCM, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 83 %; j) TESCl , Imidazol, DCM, 86 %; k) Oxalylchlorid, DMSO, DIPEA, DCM, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis RT, 85 %; l) (Trimethylsilyl)prop-2-in-1-yl)magnesiumbromid **i-17**, THF, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$; m) kat. (*S*)-1-Methyl-3,3-diphenyl-tetrahydropyrrolo-[1,2*c*][1,3,2]oxazaborol (**i-18**), Catecholboran, Tol, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, 91 % ee, 62 % (2 Stufen); n) K_2CO_3 , MeOH, 98 %, o) TBSCl , Imidazol, DCM, 92 %; p) $n\text{-BuLi}$, MeI, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis RT, 98 %; q) TBAF, THF, 88 %.

Der Aldehyd **i-12** kann ausgehend vom kommerziell erhältlichen, enantiomerenreinen (*R*)-Isopropylidenglyceraldehyd **i-9** erzeugt werden. Die Kettenverlängerung erfolgt über eine hoch diastereoselektive Carreira-Alkinylierung^[39] (*d.r.* = 97:3), gefolgt von einer Abfolge von Schutzreaktionen. Im finalen Schritt kann das persilylierte Triol **i-11** nach Swern-Bedingungen zum gewünschten Zwischenprodukt **i-12** in einer Gesamtausbeute von 59 % umgewandelt werden.

Das dritte Fragment **i-16** kann aus dem Weinreb-Amid **i-13** dargestellt werden, welches wiederum aus dem Methylester der Angelikasäure zugänglich ist^[35]. In einer Weinreb-Addition mit dem Grignard-Reagenz **i-17** kann das Enon **i-14** dargestellt werden,

anschließend erfolgt eine enantioselektive Reduktion mit dem Corey-Bakshi-Shibata (CBS) Reagenz **i-18**^[40–42] (**Abbildung 18**). Schützungsmanagement und anschließende Methylierung der Dreifachbindung ergibt das Alkin **i-16** in einer Gesamtausbeute von 47 %.

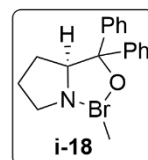
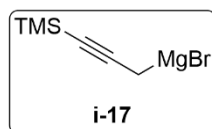


Abbildung 18: (Trimethylsilyl)prop-2-in-1-yl)magnesiumbromid (**i-17**), (*S*)-1-methyl-3,3-diphenyl-tetrahydropyrrolo-[1,2c][1,3,2]oxazaborol (**i-18**)^[40].

Das Zusammenführen der Schlüsselfragmente zum Disciformycin-Kerngerüst beginnt mit der Knüpfung der Fragmente **i-8** und **i-12**. Diese erfolgt über eine Abfolge von Metallierung und Addition mit anschließender Oxidationssequenz, wie in **Schema 2** (Seite 33) aufgezeigt. Dabei konnte beobachtet werden, dass die Lithium-Halogen Austauschreaktion mit *t*-BuLi oder *n*-BuLi, zu einer *E/Z*-Isomerisierung um die C3-C4 Doppelbindung (Gulmirecin B Nummerierung) führt, selbst bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Durch Verwendung von *i*PrMgCl als Metallierungsreagenz kann die Isomerisierung unterbunden werden und gibt den gewünschten Alkohol **i-19** in einem Diastereomerenverhältnis von ca. 1:1. Die chirale Information wird nachfolgend durch Oxidation wieder aufgehoben. Anschließende Umwandlung des C1 Alkohols durch eine Abfolge von Dess-Martin-^[43] und Pinnick-Kraus-Oxidation^[44–46] generiert Verbindung **i-21**.

Die beiden Alkin-Fragmente **i-21** und **i-16** können durch eine Variante der Steglich-Veresterung^[47] mit EDCl geknüpft werden. Im Gegensatz dazu konnte unter klassischen Yamaguchi-Bedingungen^[48], durch Enolisierung am C5, lediglich das Pyron **i-27** dargestellt werden (siehe **Schema 2**). Das zeigt erneut die Sensitivität der Struktur auf. Nachfolgende RCAM mit dem Molybdän-Katalysator **i-28** (**Abbildung 19**) stellt den Makrozyklus in ausgezeichneter Ausbeute dar.

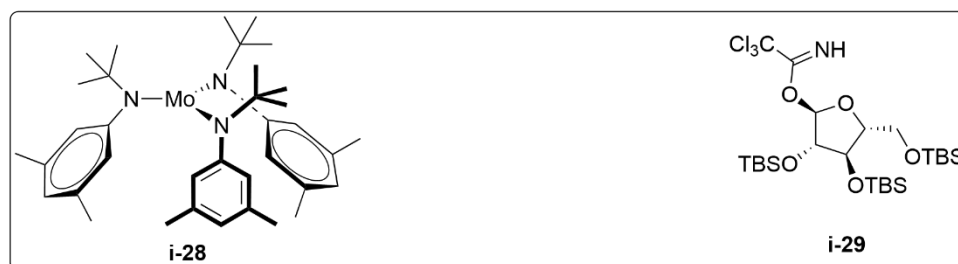
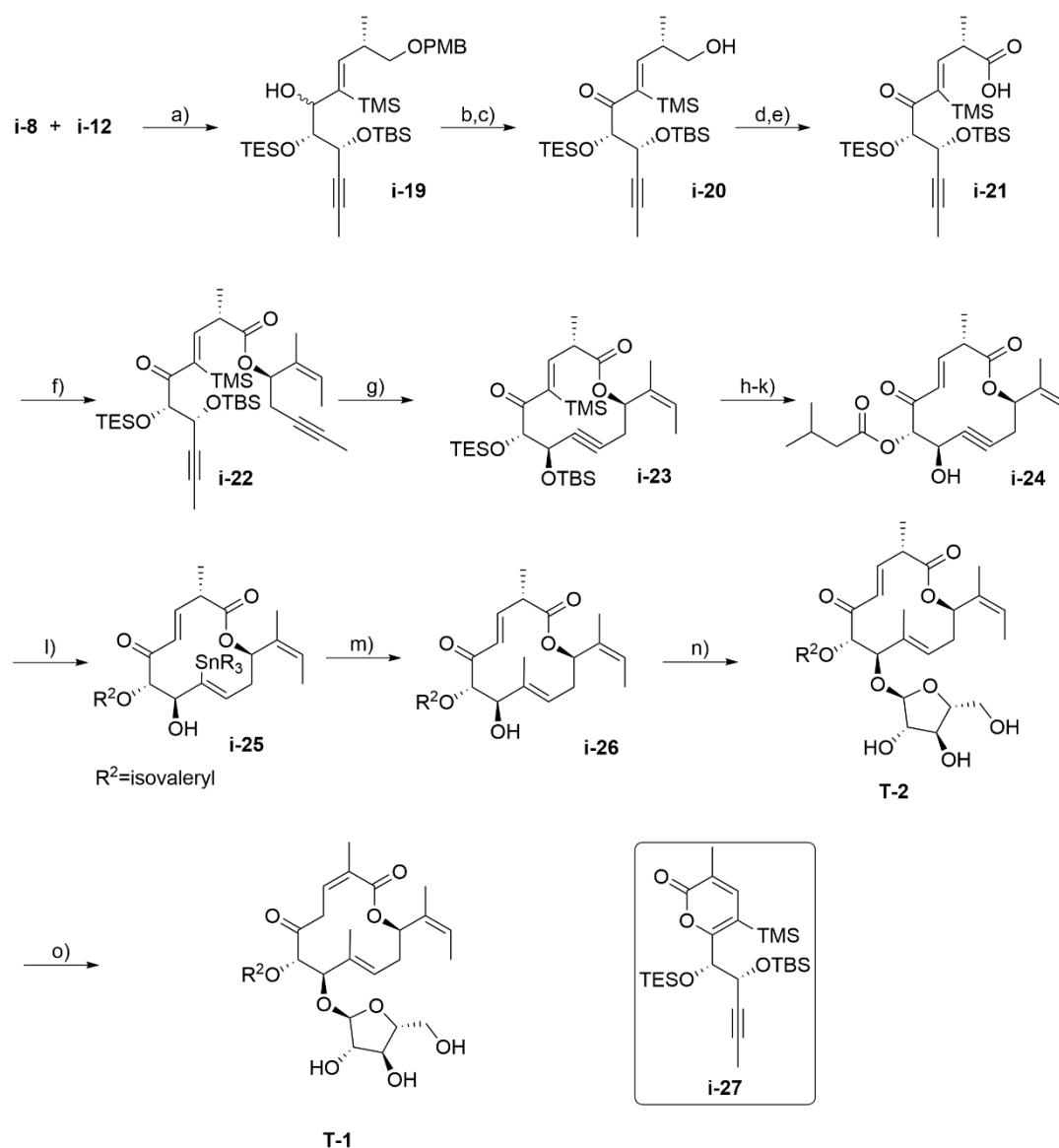


Abbildung 19: Molybdänkatalysator für RCAM (**i-28**), derivatisierte Arabinose (**i-27**).

Einführung der Isovaleryl-Seitenkette erfolgte durch Entschützung und Veresterung. Sich anschließende TBS-Abspaltung war jedoch mit umfangreicher Acylwanderung des Isovalerian-Restes verbunden, was der Konformation des Makrozyklus zuzuschreiben ist. Um die konformatorische Anordnung des Makrolactons zu entspannen, wurde die TMS-Fixierung der Doppelbindung, durch Protodesylierung mit AgF/AcOH aufgehoben und direkt mit Ameisensäure versetzt, um die TBS-Gruppe abzuspalten. Der entstehende Alkohol **i-24** kann schließlich durch die hydroxy-dirigierende Hydrostannylierung/Methylierung, anschließender Schmidt-Glykosylierung^[49] mit dem TBS-geschützten Arabinosederivat **i-29** (**Abbildung 19**) und globale Entschützung mit wässriger HF in die Zielverbindung **T-4** überführt werden. Wie bereits beschrieben kann Disciformycin B (**T-4**) mit basischer Behandlung in seinen Verwandten Disciformycin A (**T-3**) überführt werden.



Schema 2: a) *i*. **i-8**, $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$, THF, $-25\text{ }^\circ\text{C}$ bis $-15\text{ }^\circ\text{C}$; ii. **i-12**, $-25\text{ }^\circ\text{C}$ bis $0\text{ }^\circ\text{C}$, d.r. = 1:1.3, 69 %; b) DMP, NaHCO_3 , DCM, 85 %; c) DDQ, pH 7 Puffer, DCM, $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 91 %; d) DMP, NaHCO_3 , DCM; e) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-Methyl-2-Buten, $t\text{BuOH}$, 83-93 %; f) **i-16**, EDCl, kat. DMAP, DCM, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 78 %; g) 40 mol% **i-28**, DCM, Tol, $90\text{ }^\circ\text{C}$, 93 %; h) kat. PTSA, MeOH, DCM, $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 88 %; i) Isovalerylsäureanhydrid, kat. CeCl_3 , THF, 95 %; j) AgF, AcOH, THF/MeOH/ H_2O (2:2:1); k) HCOOH, THF, H_2O ; l) $[\text{Cp}\cdot\text{RuCl}_4]$, Bu_3SnH , DCM, $-50\text{ }^\circ\text{C}$; m) $[(\text{cod})\text{Pd}(\text{Me})\text{Cl}]$, THF, $55\text{ }^\circ\text{C}$, 20 % (4 Stufen); n) **i-29**, TMSOTf, DCM, $-45\text{ }^\circ\text{C}$ bis $-20\text{ }^\circ\text{C}$; o) aq. HF, DCM, 27 % (2 Stufen); p) NEt_3 , MeCN/DCM, quant.

1.1.1.1. Totalsynthese des Disciformycin B von Kirschning et al.

Eine weitere Synthesestrategie zur Darstellung des Disciformycin B wurde von Kirschning et al.^[33] etabliert. Dabei war ihr ursprünglicher Plan eine Synthese des Disciformycin A herauszuarbeiten. Dabei ergaben theoretischen Berechnungen, dass Disciformycin A (**T-1**) durch Doppelbindungsmigration in das vermutlich stabilere Disciformycin B (**T-2**) umgewandelt wird und so beide Naturstoffe dargestellt werden könnten. Die retrosynthetische Überlegung bestand darin, den Ringschluss über eine Makrolactonisierung aus der *seco*-Säure (Hydroxycarbonsäure) herzustellen. Das Rückgrat wird durch eine Abfolge von Olefinierungs-, Allylierungs- sowie einer Aldolreaktion konstruiert. Dabei wird zunächst die *E*-konfigurierte C2-C3-Doppelbindung erzwungen, die anschließend in die thermodynamisch stabilere *Z*-Konfiguration überführt werden soll (**Abbildung 20**), um eine mögliche Isomerisierung der *Z*-konfigurierten- α,β -ungesättigte Säure zu unterbinden.

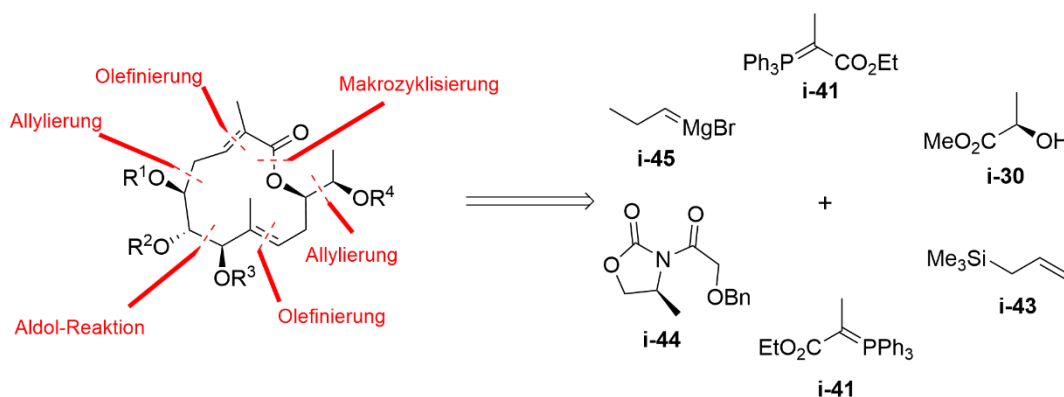
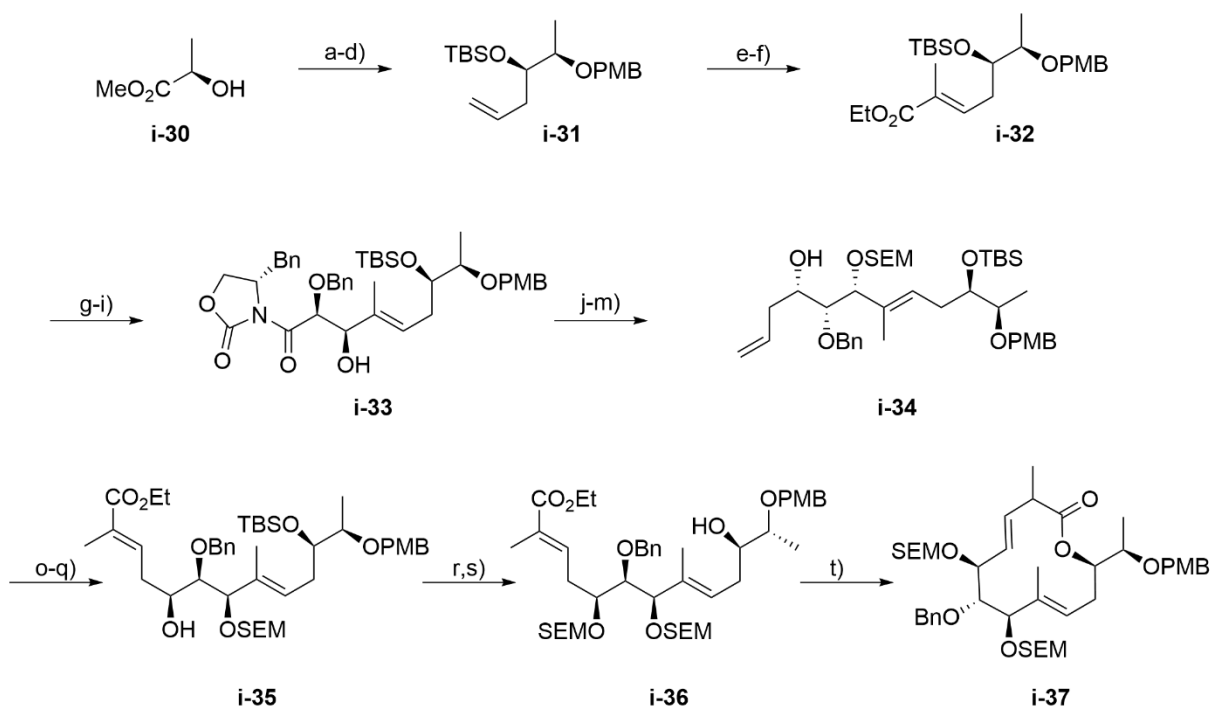


Abbildung 20: Kirschnings retrosynthetischer Zugang zum Disciformycin A.^[33]

Die Synthese beginnt, wie in **Schema 3** aufgezeigt, mit dem kommerziell erhältlichen Methyl- (*R*)-Lactat **i-30** welches zum α,β -ungesättigten Ester **i-32** in mehreren Schritten umgesetzt wird. Schützungen der Alkoholfunktionen gepaart mit klassischer Esterreduktion zum Aldehyd, gefolgt von einer Hosomi-Sakurai-Allylierung^[50] sowie O-Silylierung konstruiert die verlängerte Kohlenstoffkette **i-31**. Im nächsten Schritt erfolgt eine Ozonolyse, welche den Aldehyd für die einer *E*-selektiven Wittig-Olefinierung^[51,52] vorbereitet und den Ester **i-32** in ausgezeichneter Stereoselektivität (>10:1) erzeugt. Umwandlung des Esters zum korrespondierenden Aldehyd und Reaktion mit **i-41** unter Evans-Aldol Bedingungen generiert Verbindung **i-33**. Das Aldolprodukt wird anschließend zum Weinreb-Amid transamidiert. Der sekundäre C7-Alkohol (Disciformycin A Nummerierung) wird mit einer

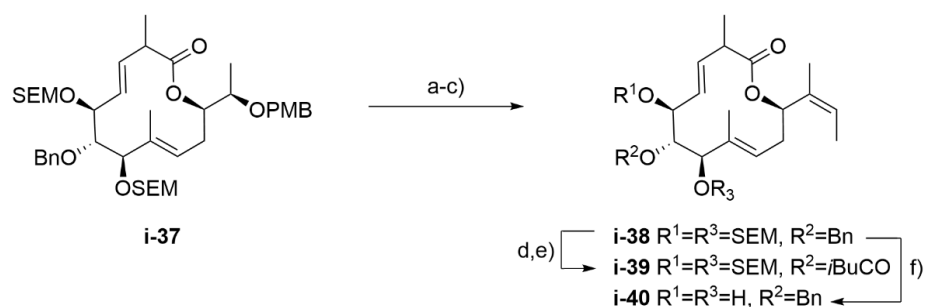
SEM-Gruppe geschützt und anschließend wird in einer Addition/Eliminierungsabfolge mit Allyl-Grignard sowie chiraler Reduktion mit dem CBS-Reagenz^[40–42] zum Polyol **i-34** überführt. Asymmetrische Sharpless Dihydroxylierung^[53,54] (SAD) des terminalen Olefins, gefolgt von Periodat-Spaltung erzeugt den korrespondierenden Aldehyd, welcher in einer erneuten Wittig-Olefinierung den ungesättigten Ester **i-35** in einer Ausbeute von 56 % über 3 Stufen darstellt. Selektives Schutzmanagement generiert die seco-Säure, welche unter Yamaguchi-Bedingungen^[48] zum Makrolacton **i-37** cyclisiert wird.



Schema 3: a) PMBTCA, kat. CSA, DCM, 95 %; b) DIBAL-H, DCM, -78 °C; c) Allyltrimethylsilan, SnCl_4 , -78 °C; d) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, -78 °C, 69 % (3 Stufen), d.r. = 7:1; e) O_3 , PPh_3 , DCM/MeOH, -78 °C; f) (1-ethoxycarbonylethyliden)triphenylphosphoran, DCM, 40 °C, 87 % (2 Stufen); g) LiAlH_4 , THF, 0 °C; h) MnO_2 , DCM; i) **i-44**, Bu_2BOTf , NEt_3 , Tol, -78 °C, 61 % (3 Stufen), d.r. > 10:1; j) $\text{Me}(\text{MeO})\text{NH}\cdot\text{HCl}$, DIBAL-H, THF, -30 °C, 90 %; k) SEMCl, DIPEA, DMAP, DMF, 40 °C, quant.; l) Allylmagnesiumbromid (**i-45**), THF, -78 °C; m) kat. (R)-1-Methyl-3,3-diphenyl-tetrahydropyrrolo-[1,2c][1,3,2]oxazaborol (**ent i-18**), $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, THF, -50 °C 95 % (2 Stufen), d.r. > 10:1; n) AD-mix- β , $\text{tBuOH}/\text{H}_2\text{O}$; o) NaIO_4 , THF/ H_2O ; p) (1-ethoxycarbonylethyliden)triphenylphosphoran, DCM, 0 °C bis RT, 56 % (3 Stufen); q) SEMCl, DIPEA, DMAP, DMF, 40 °C, 80 %; r) $\text{HF} \cdot \text{Pyr}$, Pyridin/THF, 74 %; s) LiOH , THF/MeOH/ H_2O , 40 °C; t) **i-36**, TCBC, DIPEA, THF; ii) DMAP, Tol, 80 °C, 69 % (2 Stufen), d.r. = 4:1.

Dabei migriert die C2-C3-Doppelbindung, wodurch ein weiteres Chiralitätszentrum entsteht. Die Diastereomere konnten dabei nicht aufgetrennt werden. Versuche zur Reisolierung der Doppelbindung zeigten kein positives Ergebnis, wodurch die Zielsetzung auf das Disciformycin B umformuliert wurde. In einer letzten Reaktionsabfolge wird die olefinische

Seitenkette am C11, durch Überführung der Alkoholfunktion am C12 in den korrespondierenden Aldehyd gefolgt von Wittig-Reaktion, eingeführt (**Schema 4**).



Schema 4: a) DDQ, DCM/pH 7 Puffer, 0 °C; b) DMP, NaHCO₃, DCM, 55 % (2 Stufen), d.r. = 6:1; c) EtPPh₃Br, KHMDS, DME/HMPA, -50 °C, 70 %, d.r. = 6:1; d) DDQ, DCM/pH 7 Puffer, 35 °C; e) Isovalerylsäureanhydrid, DIPEA, DMAP, 68 % (2 Stufen), d.r. = 10:1; f) ZnCl₂, Et₂O, EtSH, 0 °C, 69 %, d.r. = 10:1.

Abschließend wurde die Bearbeitung der Hydroxylfunktionen untersucht. Dabei war die Einführung des Acylrestes an der C6-OH Position erfolgreich, jedoch konnten anschließend die SEM-Acetale nicht gespalten werden. Gleichermäßen problematisch war die globale Entschützung vor der Acetylierung. Hier konnten lediglich die SEM Acetale gespalten werden, die benzyliche Schutzgruppe war jedoch nicht mehr zu entfernen, wodurch diese Synthesestrategie hier ihr Ende fand.

1.2.4.2. Synthese des C1-C12 Gerüsts von Gulmirecin B von Maier und Rengarasu

Die in der Arbeitsgruppe von Maier^[55] erarbeitete Route zeigt eine mögliche Strategie zur Herstellung von Gulmirecin B auf. Das dabei formulierte Ziel war, den Makrozyklus über eine Makrolactonisierung nach Mitsunobu-Bedingungen zu etablieren. Der aus **Abbildung 21** zu entnehmenden Retrosynthese ist die Erzeugung des linearen Rückgrats aus den beiden Fragmenten **i-55** und **i-48** über eine metallvermittelte Additionsreaktion realisierbar. Die beiden Fragmente können wiederum aus der kommerziell erhältlichen Hex-5-ensäure (**i-49**) sowie der L(-)-Äpfelsäure (**i-41**) synthetisiert werden.

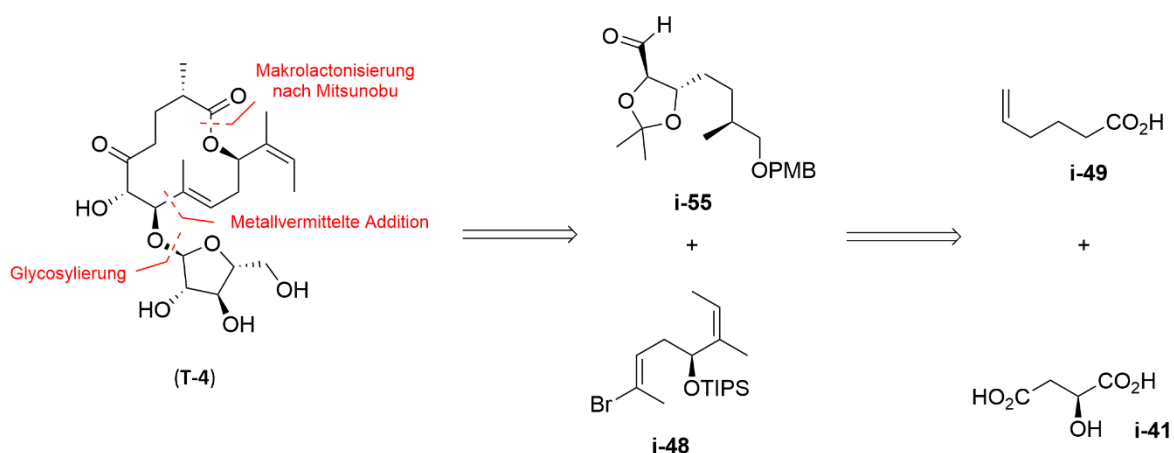
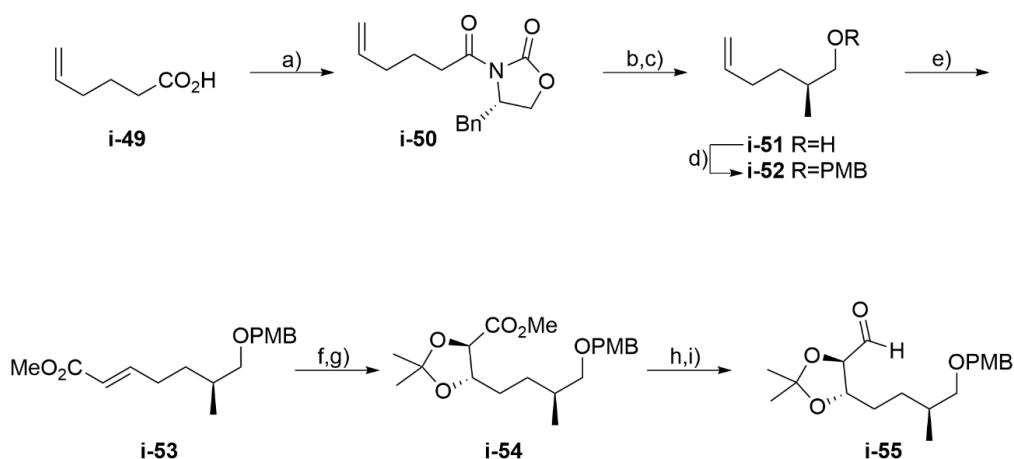


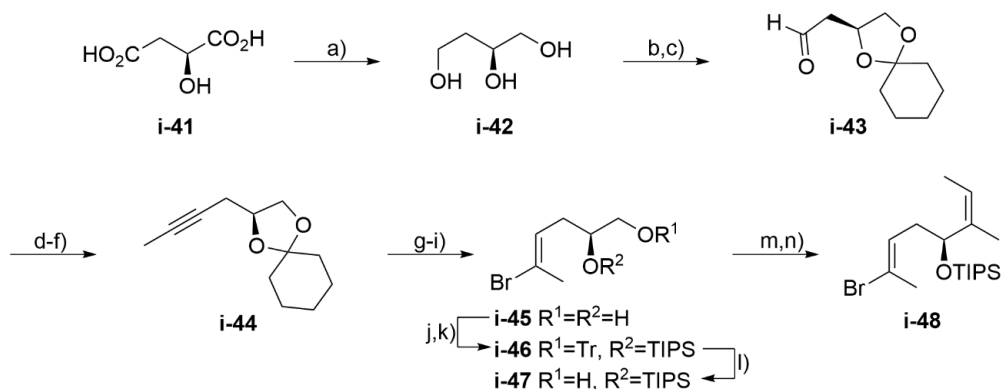
Abbildung 21: Retrosynthetische Zerlegung des C12-Grundkörpers in die Schlüsselfragmente **i-48b** sowie **i-55**.

Die Darstellung des C1-C7 Gerüsts (Gulmirecin B Nummerierung) erfolgt aus der Hex-5-ensäure (**i-49**) und ist in **Schema 5** dargestellt. In nur wenigen Schritten kann diese zum gewünschten Knüpfungsfragment **i-55** homologisiert werden. Die Einführung der Methylgruppe erfolgt durch Evans-Alkylierung^[56]. Anschließend setzt sich die Abspaltung des Auxiliars zum terminalen Alkohol fort. Nach Schützung wird die Kettenverlängerung über Olefinmetathese^[57] mit Grubbs II Katalysator weitergeführt. Das Methylenoat **i-53** bildet die Ausgangsverbindung für die asymmetrische Sharpless Dihydroxylierung^[53,54] zur Einführung der Hydroxylfunktionen. Das Diol wird acetalisiert und anschließend über eine Reduktions-/Oxidationsabfolge zum Aldehyd **i-55** umgesetzt.



Schema 5: I. **i-49**, PivCl , Et_3N , THF; II. (*S*)-4-Benzyl-2-Oxazolidinon, $n\text{BuLi}$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 54 %; b) I. NaHMDS , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; II. MeI , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 83 %; c) LiBH_4 , MeOH , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 62 %; d) NaH , PMBCl , TBAI, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 75 %; e) Methylacrylat, kat. Grubbs II., Tol, $85\text{ }^\circ\text{C}$, 95 %; f) *AD-Mix- α* , $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$, $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 64 %; g) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, kat. TsOH , 71 %; h) LiAlH_4 , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 96 %; i) Oxalylchlorid, DMSO , NEt_3 , DCM , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 95 %.

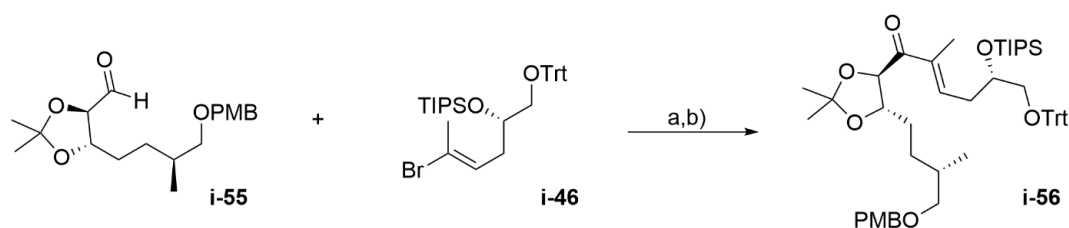
Die Erzeugung des Fragments **i-48** ist in **Schema 6** aufgezeigt und erfolgt über 13 Stufen ausgehend von der kommerziell erhältlichen L(-)-Äpfelsäure (**i-41**). Diese wird über Reduktion mit LiAlH_4 zum Triol **i-42** umgesetzt, welches chemoselektiv mit Cyclohexanon geschützt werden kann und anschließend unter Swern-Bedingungen zum Aldehyd **i-43** umgesetzt wird. Die Homologisierung zum methylierten Alkin **i-44** erfolgt nach Appel- und Corey-Fuchs-Bedingungen^[36,58]. Anschließende Hydrozirkonierung mit *in situ* erzeugtem Schwartz-Reagenz^[37,38] wird mit *N*-Bromsuccinimid gequench, wodurch das vinyliche Bromid **i-45** entsteht. Saure Acetalöffnung erlaubt es die frei gewordenen Alkoholgruppen chemoselektiv zu schützen. Der primäre Alkohol wird trityliert, der sekundäre silylisch zum TIPS-geschützten Ether umgesetzt. Weiterführende Kettenverlängerung zum homologierten Fragment **i-48** erfolgt durch selektive Entschützung des primären Alkohols, welcher anschließend in einer Swern-Reaktion oxidiert wird gefolgt von Kettenverlängerung durch Methylmagnesiumbromid, Oxidation nach Dess-Martin^[43] und Wittig-Olefinierung^[51,52].



Schema 6: a) $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$, THF, 0 °C; b) Cyclohexanon, kat. TsOH, 58 % (2 Stufen); c) Oxalylchlorid, DMSO, NEt_3 , DCM, -78 °C, 81 %; d) PPh_3 , DCM, 0 °C, 65 %; e) i. $n\text{-BuLi}$, THF, -78 °C, ii. MeI, -78 °C bis RT, 74 %; f) i. Cp_2ZrCl_2 , DIBAL-H, THF, 0 °C bis 55 °C; ii. NBS, THF, 0 °C, 93 %, d.r. = 4:1; g) AcOH/ H_2O (1:1), 42 %; h) TrCl, Pyridin, DMAP, 59 %; i) TIPSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0 °C, 86 %; j) Et_3SiH , $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, DCM, 0 °C, 75 %; k) IBX, DMSO, 0 °C bis RT, 76 %; l) MeMgBr , THF, 0 °C, 76 %; m) DMP, NaHCO_3 , DCM, 75 %; n) EtPPh_3Br , KHMDS, THF, -78 °C, 66%.

Die Knüpfung der beiden Fragmente **i-48** und **i-55** konnte jedoch nicht erfolgreich durchgeführt werden, daher wurde die Knüpfung mit der Vorläufer-Verbindung **i-46** (Schema 6) durchgeführt. Verbindung **i-46** wird über einen Halogen-Metallaustausch lithiiert und an den Aldehyd **i-55** addiert. Der entstehende sekundäre Alkohol wird anschließend oxidiert um die C1-C12-Kette (**i-56**) zu generieren (Schema 7).

In weiterführender Forschung zur Beendigung der Route müsste die Makrolactonisierung durchgeführt und anschließend noch eine Olefinierung der Seitenkette am C12 vollzogen werden.



Schema 7: a) i. **i-46**, $s\text{BuLi}$, THF, -78 °C, II. **i-55**, -78 °C, b) DMP, DCM, 28 % (2 Stufen).

1.2.4.3. Darstellung des Makrozyklus von Gulmirecin A von Ichikawa et al.

Die erste Syntheseroute zur Darstellung des Gulmirecin A (**T-1**) stammt von der Gruppe um Ichikawa et al.^[59] und beruht auf einer Ni(0) vermittelten reduzierenden Cyclisierung als Schlüsselreaktion (**Abbildung 22**), welche zuvor ausgiebig von Montgomery^[59,60] etabliert und untersucht wurde. Die Darstellung des Kohlenstoff-Kerngerüsts **i-57** etabliert sich aus der Veresterung zweier Fragmente **i-59** und **i-70** (siehe **Schema 8** und **Schema 9**), welche durch die Ausgangsverbindungen des L-(+)-Diethyltartrats **i-60** sowie des (S)-Glycidol **i-66** ihre synthetischen Startpunkte finden.

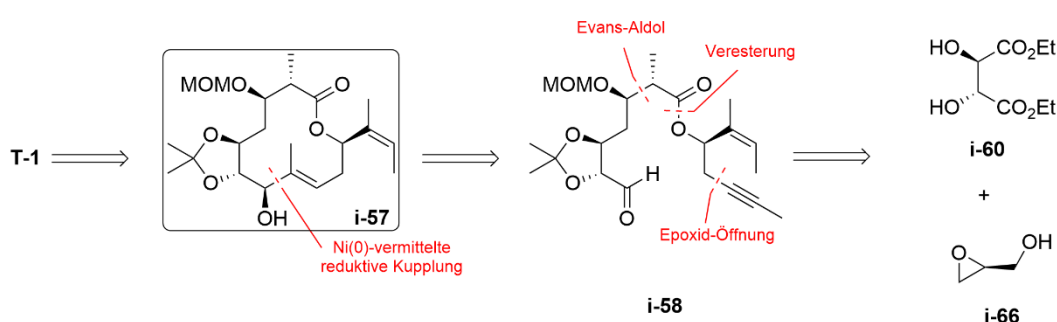
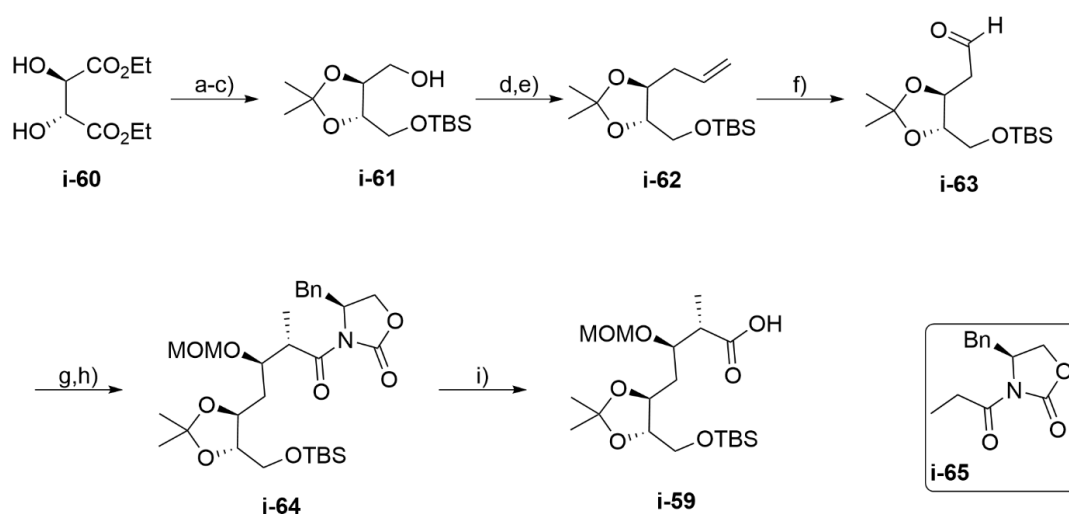


Abbildung 22: Ni(0)-vermittelte Ringschlussknüpfung als Schlüsselreaktion zur Vollendung des Makrozyklus^[59].

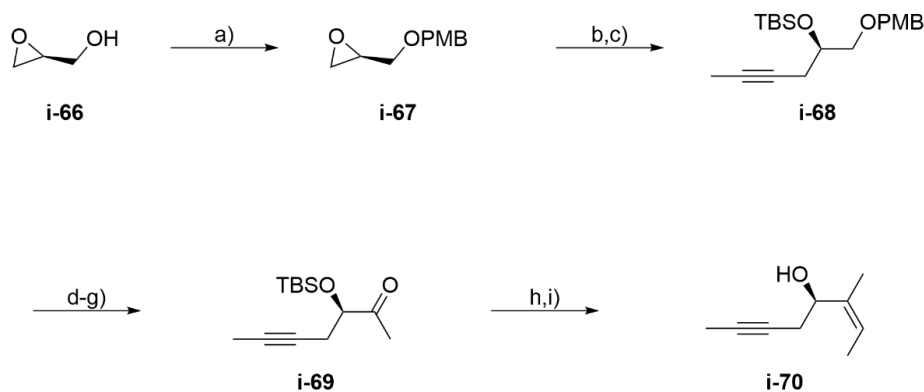
Die hoch funktionalisierte *seco*-Säure **i-59** wird ausgehend von Diethyltartrat **i-60** über neun Schritte dargestellt (siehe **Schema 8**), beginnend mit der Schützung der Diol-Einheit zum Acetonid.



Schema 8: a) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, kat. TsOH , DCM, Δ ; b) NaBH_4 , LiCl, EtOH, THF, 40 °C, 86 % (2 Stufen); c) TBSCl, Imidazol, DMAP, DCM, quant.; d) I_2 , PPh_3 , Imidazol, Tol, 60 °C; e) VinylMgBr, CuI, HMPA, THF, -40 °C bis RT, 83 % (2 Stufen); f) $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, NaIO₄, 2,6-Lutidin, Dioxan/H₂O, 0 °C bis RT; g) **i-65**, TiCl_4 , DIPEA, NMP, DCM, 0 °C, 96 % (2 Stufen); h) MOMCl, DIPEA, DCM, 99 %; i) H_2O_2 , LiOH, THF/H₂O, 0 °C.

Anschließende Reduktion der Esterfunktionen, gefolgt von Monosilylierung ergibt die Verbindung **i-61**, wodurch die Symmetrie des Moleküls aufgehoben wird. Die Homologisierung des Alkohols **i-61** zum terminalen Olefin **i-62** verläuft mittels Iodierung nach Appel^[58] und nukleophiler Substitution mit Vinylmagnesiumbromid. Umwandlung der terminalen Doppelbindung zum Aldehyd **i-63** erfolgt in einem Schritt durch Dihydroxylierung und Periodatspaltung. Die weiterführende Evans-Aldol-Reaktion mit *N*-Propionyl-oxazolidinon **i-65** führte unter Verwendung von *n*Bu₂BOTf als Lewis-Säure, zu keiner Umsetzung. Die Verwendung von TiCl₄ als Lewis-Säure erwies sich als erfolgreich und generiert das gewünschte Produkt **i-64** stereoselektiv in 96 %-iger Ausbeute^[61]. MOM-Schätzung sowie Hydrolyse des Amids vollendet die geschützte *seco*-Säure **i-59**.

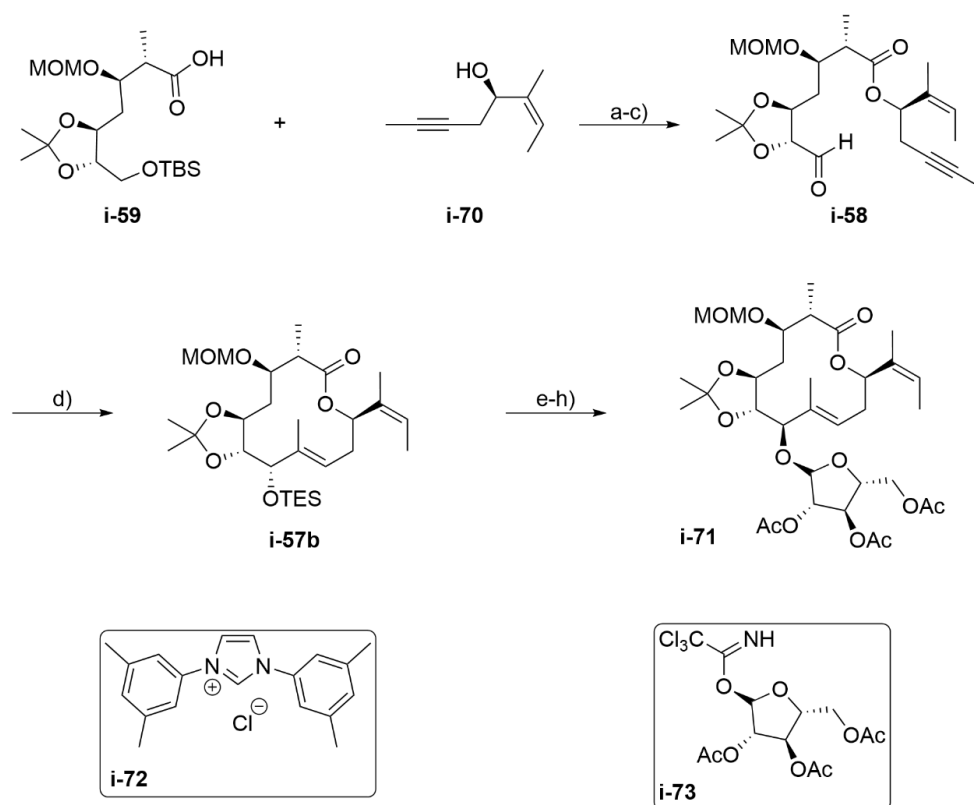
Die Synthese des terminalen Alkins **i-70**, ist bereits von Fürstner^[32] beschrieben (vgl. **Schema 9**). Ausgehend vom (*S*)-Glycidol **i-66** erfolgt nach der Schätzung des Alkohols, die Lewis-Säure katalysierte Epoxidöffnung mit Propin. Schätzungsmanagement erlaubt die Umsetzung des terminalen Alkohols zum Keton **i-69** über eine Abfolge von Oxidation und Addition. (*Z*)-selektive Wittig-Olefinierung erzeugt letztendlich das Eninol **i-70** in einer Gesamtausbeute von 25 % über 7 Schritte.



Schema 9: a) PMBCl, NaH, DMF, 0 °C bis RT, 92 %; b) Propin, *n*BuLi, BF₃ OEt₂, THF, -78 °C bis RT, 70 %; c) TBSCl, Imidazol, DCM, quant.; d) DDQ, DCM/H₂O; e) DMP, DCM, RT; f) MeMgBr, THF, -78 °C bis RT; g) DMP, DCM, RT; h) EtPPh₃Br, KHMDS, DME, HMPA, -50 °C bis RT, 43 % (5 Stufen); i) TBAF, THF, 89 %.

Die Knüpfung der beiden Fragmente **i-59** und **i-70** erfolgt über die Veresterung nach Steglich mit EDCI und DMAP^[47]. Selektive Entschätzung der TBS Einheit und Oxidation zum Aldehyd stellt das Ausgangsgerüst dar, welches über den Ni(0)-vermittelten Ringschluss cyclisiert werden kann. Dabei entsteht jedoch das falsche Stereoisomer an C7. Die Inversion der chiralen C7-Information kann durch Mitsunobu-Reaktion mit *p*-Nitrobenzoesäure und

anschließender Hydrolyse erreicht werden. Abschließende Schmidt-Glykosylierung^[49] legt den Makrocyclus **i-71** dar (vgl. **Schema 10**). An dieser Stelle konnte keine erfolgreiche Abspaltung der Schutzgruppen durchgeführt werden, ohne eine Zersetzung der Verbindung zu beobachten. Der Versuch, andere Schutzgruppen zu verwenden, scheiterte bereits zuvor beim Ringschluss.



Schema 10: a) EDCI, DMAP, DCM; b) 3HF·NEt₃, THF, 66 %; c) DMP, DCM, RT; d) Ni(cod)₂, IMes·HCl (**i-72**), tBuOK, Et₃SiH, THF, 50 °C, 33 %; e) TBAF, THF, 30 % (3 Stufen); f) *p*-Nitrobenzoesäure, DMEAD, PhOPPh₂, Tol, 0 °C bis RT, 67 %; g) LiOH, MeOH, quant.; h) **i-73**, TMSOTf, 4A Molsieb, DCM, –20 °C bis –7 °C, 98 %, a:b > 19:1.

1.2.4.4. Totalsynthese des Disciformycin B von Altmann und Waser

Eine weitere Synthesemöglichkeit zur Darstellung des Disciformycin B wurde von Waser und Altmann untersucht^[62]. Die dabei gewählte Schlüsselreaktion beruht auf der Ringschlussalkenmethathese^[63] (RCM) eines Tetraens **i-82**, welches durch eine Evans *syn*-Aldol-Reaktion, asymmetrische Brown-Allylierung^[64] des Angelikaaldehyds sowie der stereoselektiven $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ vermittelten 1,2-Reduktion eines Enons konstruiert wird. Vollendet wird das Molekül durch Glykosylierung und chemoselektive allylische Alkoholoxidation im Spätstadium (siehe **Abbildung 23**).

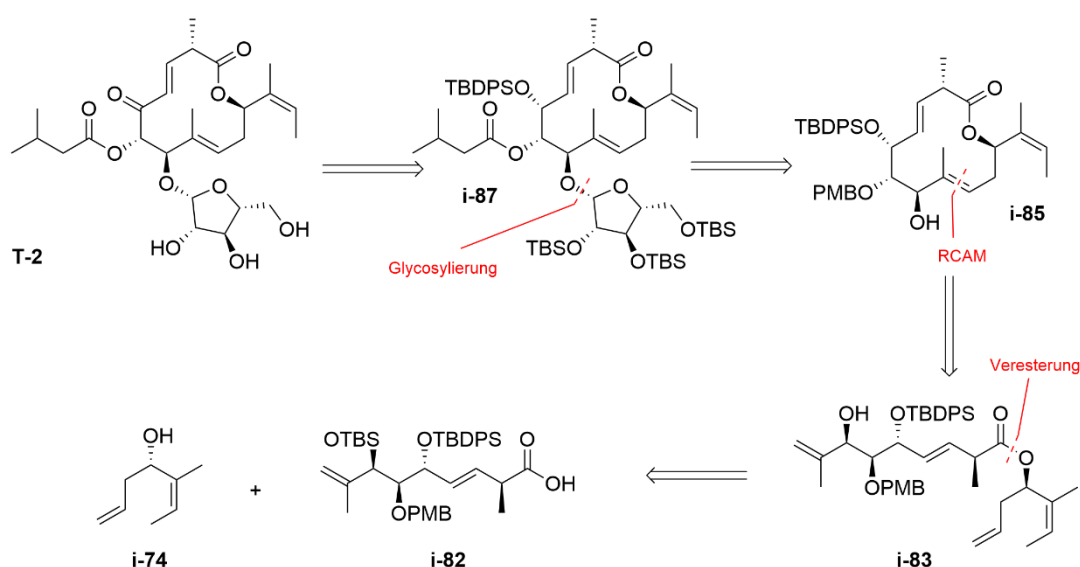
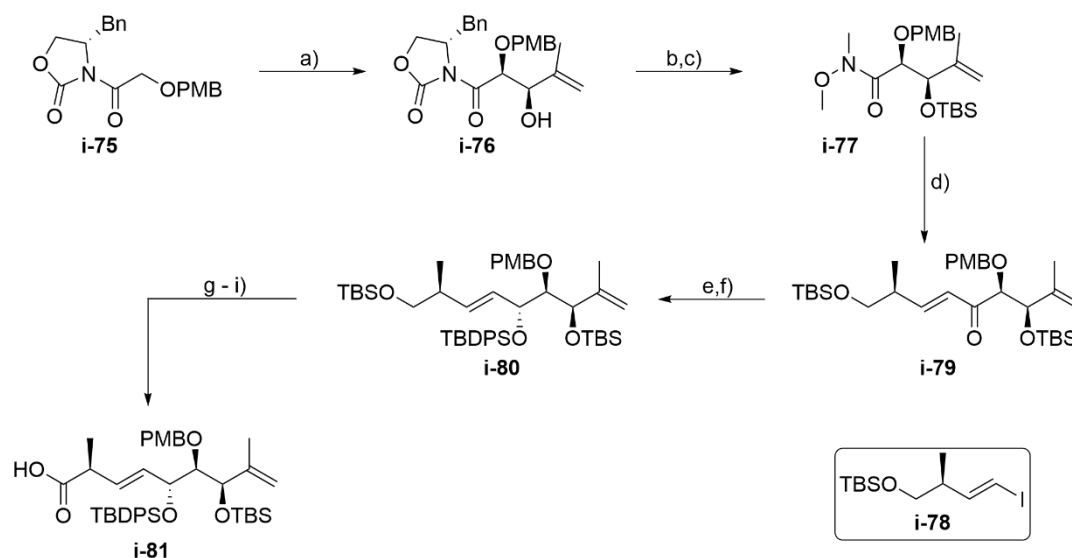


Abbildung 23: Retrosynthetische Überlegung zur Darstellung des Disciformycin B (**T-2**) von Waser und Altman^[62].

Das Tetraen **i-82** wird aus den Teilfragmenten **i-74** und **i-81** über eine Veresterung nach Yamaguchi-Bedingungen^[48] geknüpft. Das Dienol **i-74** ist dabei sehr einfach zugänglich aus dem kommerziell erhältlichen Methylsterderivat der Angelikasäure. Der Ester wird über eine Reduktions-/Oxidationsabfolge mit LiAlH_4 und anschließender Umsetzung des entstandenen Alkohols mit MnO_2 zum Angelikaaldehyd umgesetzt. Anschließende asymmetrische Brown-Allylierung^[64] erzeugt das benötigte Fragment **i-74**.

Die hoch funktionalisierte Diensäure **i-81** kann in mehreren Schritten aus dem abgebildeten *N*-Acyl-Oxazolidinon **i-75** dargestellt werden. Wie in **Schema 11** aufgeführt kann durch Umsetzung mit Methacrolein das *syn*-Aldol-Produkt **i-76** erzeugt werden, welches wiederum in zwei Schritten zum Weinreb-Amid **i-77** umgesetzt werden kann. Additions/Eliminierungsabfolge mit dem bereits bekannten Vinyljodid **i-78** erweitert das

Kohlenstoffgerüst zur Verbindung **i-79**. Stereoselektive Carbonylreduktion mit $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ und anschließende Schützung des entstandenen sekundären Alkohols gibt das Tetrol **i-80** in 85 %-iger Ausbeute über zwei Schritte. Dabei variiert die Ausbeute der Reduktion je nach Reaktionsansatz. Letztendlich wird der primäre terminale Alkohol durch Entschützung, sowie DMP^[43] und Pinnick-Kraus-Oxidation^[44,45] zur Carbonsäure **i-81** umgesetzt.

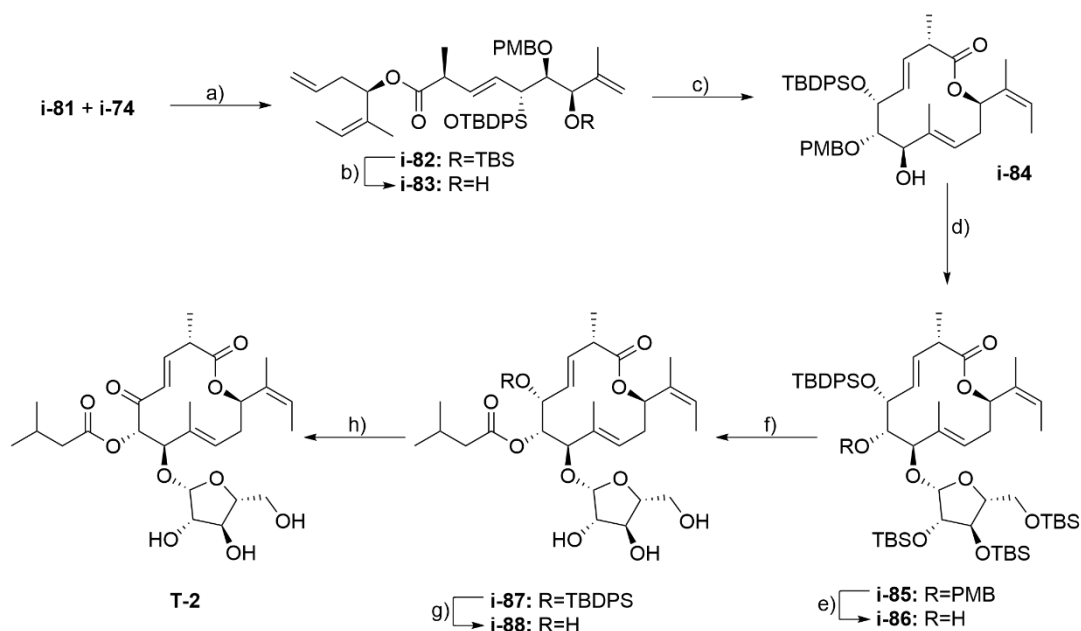


Schema 11: a) I. **i-75**, Bu_2BOTf , NEt_3 , Tol , -50°C , 1.5 h; II. Methacrolein, -78°C bis 0°C , 2 h, 97 %, d.r. > 95:5; b) I. $\text{MeNH}(\text{OMe})\cdot\text{HCl}$, AlMe_3 , THF , 0°C bis RT , 30 min; II. **i-76**, -20°C bis 0°C , 3 h; c) TBSOTf , 2,6-Lutidin, DCM , 0°C , 30 min, 78 % (2 Stufen); d) I. **i-78**, tBuLi , Et_2O , -78°C , 1 h; II. **i-77**, -78°C bis -50°C , 2 h, 85 %, E/Z > 95:5; e) $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, Et_2O , -78°C bis -10°C , 40 min, 75 %, d.r. > 95:5; f) TBDSOCl , Imidazol, DMAP, DCM , RT bis 50°C , 18 h, 97 %; g) $\text{HF}\cdot\text{Pyr.}$, THF , 0°C bis 4°C , 43 h, 81 %; h) DMP, NaHCO_3 , DCM , RT , 1 h; i) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-Methyl-2-Buten/ tBuOH (1:1).

Die beiden Teilfragmente wurden unter Mitsunobu-Bedingungen^[65] zum Tetraen **i-82** geknüpft, und anschließend selektiv TBS entschützt, um die nachfolgende RCM nicht zu beeinträchtigen (**Schema 12**). Ausführliche Untersuchungen zur RCM mit Grubbs II wurden durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, dass der gewünschte Makrozyklus **i-84** in 37 %-iger Ausbeute isoliert werden kann mit einer 10 %-igen Verunreinigung des entstehenden Dimers, welches zu diesem Zeitpunkt nicht abgetrennt werden kann. Zusätzlich konkurrierend zum C12 Zyklus entsteht das fünfgliedrige Cyclopententriol.

Das Aglykon kann nur in einer dehydrogenierenden Glykosylierung zum TBS geschützten Arabinosederivat **i-85** umgesetzt werden. Anschließend wird selektiv mit DDQ^[66] die benzyliche Schutzgruppe (PMB) entfernt und acetyliert. Nachfolgende silyliche Entschützung stellte sich als herausfordernd dar. Beste Ergebnisse zeigte die Verwendung von $\text{HF}\cdot\text{Pyridin}$. Die Reaktion musste unter konsequenter Beobachtung noch vor

vollständiger Entschützung der TBDPS Gruppe beendet werden, um Acylwanderung zu unterbinden. Finale Oxidation des Allylkohols mit dem Bobbitt-Salz^[67] ergibt innerhalb einer Stunde das Disciformycin B (**T-2**) ohne eine olefinische Migration zum Disciformycin A zu beobachten und stellt daher eine herausragende Synthesemöglichkeit dar.



Schema 12: a) **i-81**, DEAD, PPh_3 , THF, 0 °C bis RT, 4 h, 83 %, d.r. > 95:5; b) CSA, DCM/MeOH (1:1), RT, 2 h, 57 % (82 % b.o.r.sm); c) 1 mM **i-83**, Grubbs II (75 mol%), Benzol, 80 °C, 6 h, **i-84**, ca. 37 % (E/Z > 95:5); d) TBS-Arabinose, Ph_2SO , Tf_2O , TTBP, 3 A Molsieb, DCM/Tol (1:10), -78 °C bis RT, o.n., 60 %; e) DDQ, DCM/pH-7-Puffer (6:1), RT, 22 h, 79 %; f) Isovalerylchlorid, Pyr., DMAP, DCM, 50 °C, 14 h, 65 %; g) HF·Pyr, THF/Pyr. (1:1), 0 °C bis RT, 24 h, 51 %; h) 4-Acetylamino-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-Oxoammonium Tetrafluoroborat, SiO_2 , DCM, RT, 1 h, 71 %.

1.2.4.4.1. Totalsynthese des Gulmirecin B von Waser und Altmann

Zudem konnte mit dieser Synthesestrategie sowohl das Gulmirecin A wie auch das Gulmirecin B erzeugt werden. Dabei stellt die Synthese des Gulmirecin B (**T-4**) die erste Totalsynthese dieses Stoffes dar^[68] und soll nachfolgend genauer beleuchtet werden. Dabei lässt sich das Kerngerüsts **i-94** über die RCM erzeugen. Das dafür benötigte Trien **i-93** ergibt sich aus der Yamaguchi-Veresterung^[65] der Carbonsäure **i-91**, welche durch einfache 1,4-Reduktion der bereits für die Darstellung des Disciformycin B erzeugten Verbindung **i-79** erzeugt werden kann, sowie dem Alkohol **i-74**. Letztere kann aus der Angelikasäure dargestellt werden und ist ebenso bereits oben beschrieben (vgl. **Schema 1**).

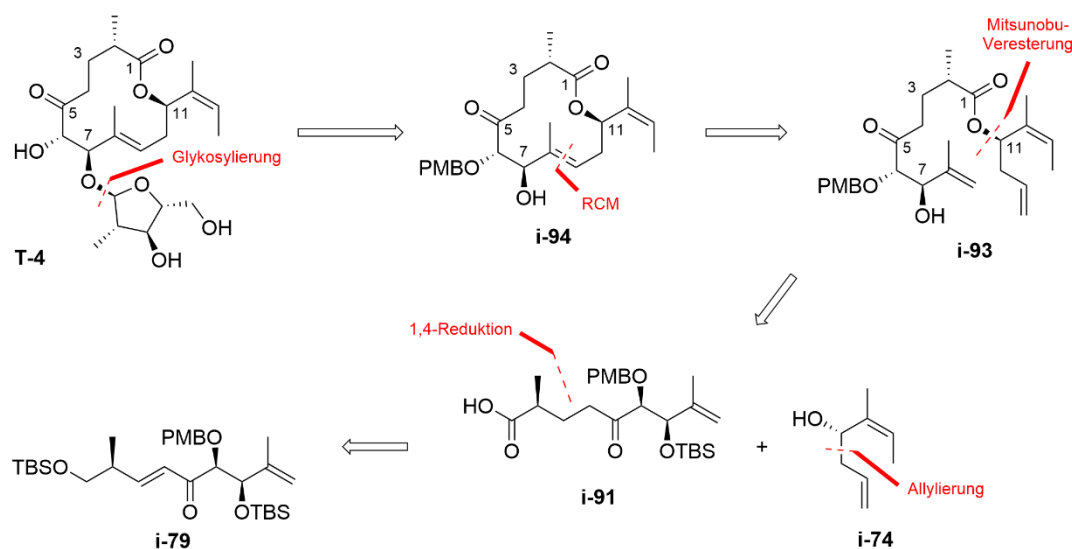
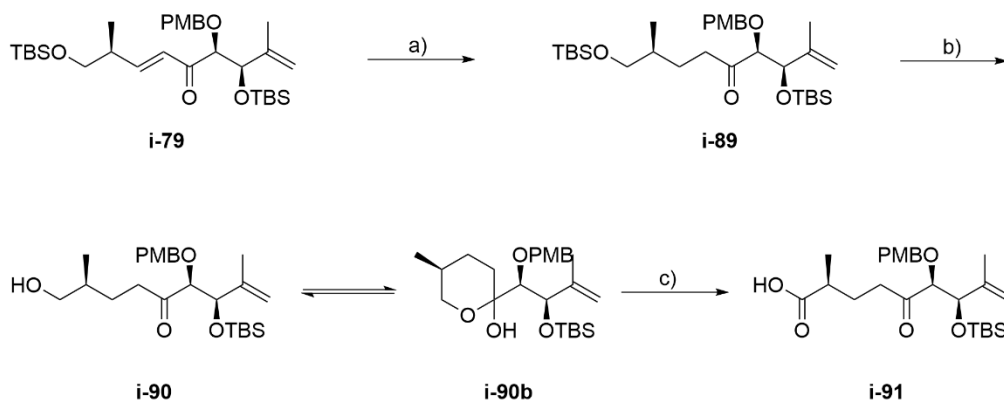


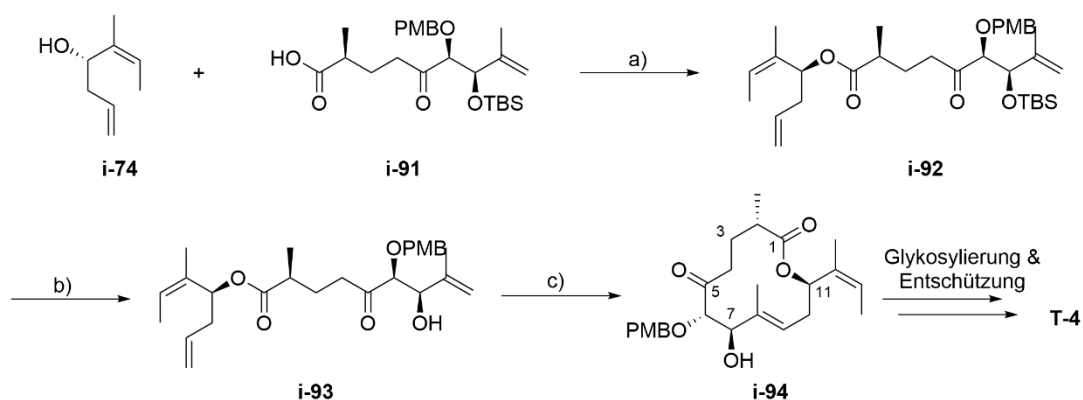
Abbildung 24: Retrosynthese zur Darstellung des Gulmirecin B (**T4**) via RCM aus dem Trien **i-93**, welches durch Mitsunobu-Veresterung der Carbonsäure **i-91** sowie dem ungesättigten Alkohol **i-74** dargestellt werden kann.

Für die Reduktion elektronenarmer Olefine wird oft Cu-H verwendet, speziell für die 1,4-Reduktion wird das Strykers Reagenz verwendet. Da es äußerst mild agiert und eine hohe Chemoselektivität aufweist sowie auch viele funktionelle Gruppen toleriert. In **Schema 13** ist die Syntheseabfolge aufgezeigt. Nach der 1,4-Reduktion schließt sich die Abspaltung der TBS-Gruppe mit HF-Pyridin an. Der erzeugte primäre Alkohol **i-90** neigt jedoch zur Hemiketalisierung, wodurch das cyclische Halbacetal **i-90b** als Nebenprodukt anfällt und nicht abgetrennt werden kann. Abschließende Corey-Schmidt-Oxidation generiert die Carbonsäure **i-91**.



Schema 13: Synthese der Carbonsäure **i-91**: a) $[(\text{PPh}_3)\text{CuH}]_6$, H_2O , ToI , RT , 15 min, 96 %; b) $\text{HF}\cdot\text{Pyr.}$, THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis $4\text{ }^\circ\text{C}$, 28 h, 91 %; c) PDC , DMF , RT , 24 h, 64 %, d.r. > 95:5.

Die Knüpfung der Fragmente **i-74** und **i-91** verläuft unter Mitsunobu-Bedingungen und ist in **Schema 13** aufgezeigt. Der sekundäre TBS-Ether wird anschließend fluoridisch zum Alkohol freigesetzt, um die sich anschließende RCM zu begünstigen. Bei nicht gepufferten Fluoridquellen war dabei jedoch eine Zersetzung über eine Retro-Aldol-Reaktion zu beobachten. Der Ringschluss gelingt abschließend in zufriedenstellender Ausbeute. Glykosylierung und globale Entschützung etablierten erstmals das Gulumirecin B (**T-4**) (**Schema 14**).



Schema 14: Vollendete Totalsynthese des Gulumirecin B. a) DEAD , PPh_3 , THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 69 %, d.r. > 95:5; b) $\text{HF}\cdot\text{Pyridin}$, THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT , 20 h, 88 %; c) G-II , Benzol , $80\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 75 %.

1.3 Schlussfolgerung

In vorausgegangenen Kapiteln haben wir die Wichtigkeit von antibiotisch wirksamen Naturstoffen dargelegt und die bisherigen Bemühungen neuartige Verbindungen zu entdecken aufgezeigt. Die immer weiter fortschreitende Resistenzbildung gegenüber verschiedenen Antibiotika stellt uns vor gewaltige Probleme. Die Myxobakterien bilden aufgrund ihrer vielfältigen Sekundärmetabolite und deren neuartigen Strukturmerkmal eine vielversprechende Quelle neuer antibiotischer Substanzen. So zeigen die Makrolid-Glykoside (**T-1** bis **T-4**) erstaunliche Wirksamkeit gegen Gram-positive Bakterienstämme, gleichzeitig bleiben Gram-negative Bakterien von der Wirkung unberührt. Antibiotika, die spezifisch gegen grampositive Bakterienstämme wirksam sind, spielen eine entscheidende Rolle in der modernen Medizin. Grampositive Bakterien umfassen eine Vielzahl von Krankheitserregern, darunter Staphylokokken, Streptokokken und Clostridien, die eine breite Palette von Infektionen verursachen können, von Hautinfektionen bis hin zu lebensbedrohlichen systemischen Erkrankungen. Die Bedeutung dieser Antibiotika liegt in ihrer Fähigkeit, gezielt grampositive Bakterien zu bekämpfen, ohne die nützlichen Bakterien im menschlichen Körper zu schädigen. Dies ist entscheidend, da das Ungleichgewicht der mikrobiellen Gemeinschaft im Körper zu schwerwiegenden gesundheitlichen Problemen führen kann. Durch die selektive Bekämpfung grampositiver Bakterien können diese Antibiotika Infektionen effektiv behandeln, während sie das Gleichgewicht der natürlichen Darmflora weitgehend intakt lassen. Zudem zeigen biologische Aktivitätsstudien vielversprechende Ergebnisse bezüglich ihrer Wirksamkeit gegen MRSA und VRSA bei den Disciformycinen und Gulmirecin A. Gulmirecin B zeigt eine verminderte biologische Aktivität, kann aber als Ausgangsstoff wirksamerer Derivate dienen. So ist beispielsweise die Einführung der fehlenden Isovaleryleinheit denkbar, die das Gulmirecin B von den anderen Verbindungen der Stoffklasse unterscheidet. Interessanterweise zeigten die Aktivitätsstudien von Waser und Altman^[68] bezüglich ihres erzeugten Gulmirecin B eine weitaus stärkere Aktivität als das biologisch erzeugte Analogon. Der Grund hierfür ist noch ungeklärt, zeigt jedoch die Bedeutsamkeit von Totalsynthesen für weniger aktive Naturstoffe auf.

In den nachfolgenden Kapiteln werden die in dieser Arbeit identifizierten Schlüsselreaktionen genauer betrachtet und abschließend in die Aufgabenstellung mit eingebettet.

1.4 Schlüsselreaktionen

In dieser Arbeit sind einigen Reaktionen eine Schlüsselrolle zuzuschreiben und werden daher nachfolgend ausführlicher beschrieben.

1.4.1 Asymmetrische 1,4-Addition nach Feringa und Minnaard

Die konjugierte Addition (1,4-Addition) von Kohlenstoffnucleophilen an α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen ist eine häufig verwendete Methode zur C-C-Knüpfung. Einige erarbeitete Ansätze zur 1,4-Addition an ungesättigten Esterderivaten (wie zum Beispiel Oxazolidinone, Pyrrolidinone, Pyrazolidinone, Acylphosphonate oder Imide^[69]) wurden über die letzten Jahre erfolgreich entwickelt. Hierbei beschränkt man sich jedoch auf die Verwendung von „weichen“ Nucleophilen. Die Entwicklung chiraler Liganden ermöglicht es, stereokontrolliert Chiralitätszentren zu erzeugen. Jedoch ist diese Knüpfungsvariante komplex. Sowohl in der Wahl des Michael-Systems wie auch des Nucleophils war man lange Zeit sehr beschränkt, da harte Kohlenstoffnucleophilen in der Regel in einer konkurrierende 1,2-Addition eingehen. Lange Zeit wurde daher die konjugierte Addition unter Verwendung spezieller Dialkylzink-Verbindungen durchgeführt. Erst die Untersuchungen um die Forschungsgruppen von Feringa und Minnaard ermöglichten die Verwendung von Metallorganyle an Michael-Systemen^[70]. Dabei untersuchte man zunächst die 1,4-Addition an cyclische Enone, unter Verwendung von Alkyl-Grignard-Verbindungen, welche Cu(I) vermittelt elektronisch modifiziert werden, um sie so der 1,4-Position zugänglicher zu machen. Mit der Einführung Ferrocenyl-basierter Diphosphin-Liganden (TaniaPhos **1**) kann die Reaktion sowohl stereo- als auch regiokontrolliert ablaufen. Dabei konnten hohe ee-Werte (96 %) sowie Regioselektivitäten (95:5) realisiert werden (**Abbildung 25**).

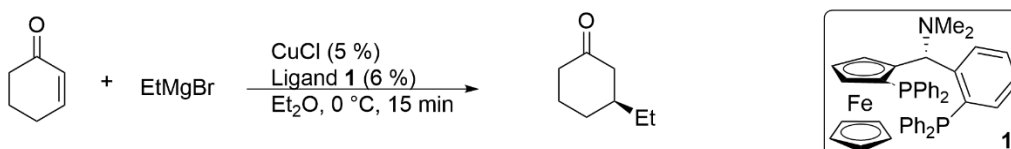


Abbildung 25: Entdeckung der 1,4-Addition an Enone durch „harte“ Metallorganyle^[70].

Dies war die Grundlage für die Etablierung der 1,4-Addition an ungesättigten Estern. Auch wenn diese eine geringere intrinsische Reaktivität als Enone besitzen, konnten Nachforschungen beider Arbeitsgruppen letztendlich die geeigneten Bedingungen für die Addition hervorbringen^[69,71–73]. Vorangetrieben von dem Erfolg an Enonen adaptierten sie die Ergebnisse auf das acyclische Gerüst der Crotonsäure. Unter Verwendung des Josi-Phos-Liganden **2**, konnten sie exzellente Ergebnisse sowohl im Umsatz als auch in der Regio- wie auch Stereochemie erzielen (**Abbildung 26**).

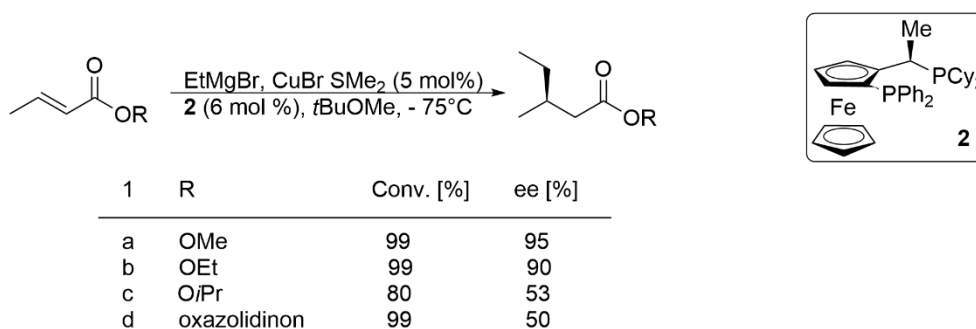


Abbildung 26: Asymmetrische Cu(I)-vermittelte Alkylierung am Oxoester.^[69]

Den Beobachtungen ist zu entnehmen, dass mit steigendem sterischem Anspruch des Esters die Enantioselektivität sowie der Umsatz deutlich herab geht. Zusätzlich scheint diese Variante ihr Limit in der Verwendung des weniger reaktiven Methyl-Grignard Reagenz zu finden. Dabei konnte weder die Enantioselektivität noch die Ausbeute in zufriedenstellendem Maße beobachtet werden^[69].

Kurz darauf konnte die Methylierung an ungesättigten Thioestern als Alternative entwickelt werden^[71]. Die verminderte Elektronendelokalisation in der Thioester-Einheit, im Vergleich zum Oxoester, resultiert in einer höheren Aktivität bezüglich der konjugierten Addition. Die daraus resultierenden höheren Ausbeuten und Enantioselektivitäten dürften höchstwahrscheinlich auf ihre inhärenten elektronischen Eigenschaften zurückzuführen sein, die Enonen ähnlicher sind. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass ein möglicher positiver Effekt aufgrund einer Koordination des aktiven Katalysators mit dem Schwefelatom entsteht. Interessanterweise, verlaufen die Alkylierungen mit Ethyl-Grignard-Reagenzien in dieser Variante mit einer verminderten Ausbeute und Stereoselektivität. Aromatische Derivate zeigen laut den Daten eher schlechtere Ergebnisse, wenn auch nicht einheitlich. Aromaten mit elektronenziehenden Substituenten zeigen gute Werte bezüglich der

untersuchten Reaktion auf, elektronenschiebende Substituenten hingegen zeigten schlechte Ausbeuten, aber gute Werte in der Enantioselektivität^[72] auf (**Abbildung 27**).

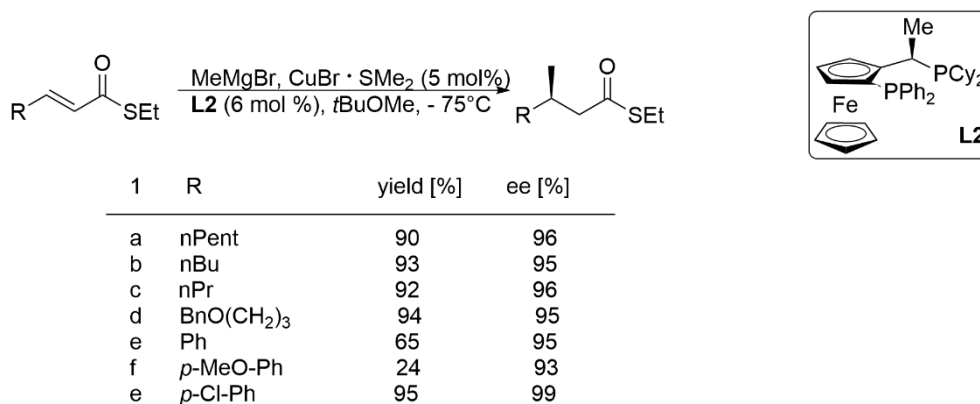


Abbildung 27: 1,4-Addition von Grignard-Reagenzien am ungesättigten Thioester.^[71]

Diese Knüpfungsvariante hat eine Vielzahl an Synthesestrategien eröffnet und weitere Varianten wurden entwickelt. Beispielhaft soll hier die von Feringa ausgearbeitete Tandem 1,4-Addition-Aldol-Reaktion genannt sein, welche die Möglichkeit darstellt, Michael-Systeme in beiden olefinischen Positionen zu derivatisieren^[74].

Aus mechanistischen Untersuchungen von Loh et al.^[75] zur konjugierten Addition an Estern geht hervor, dass sowohl der chirale Ligand als auch die Konfiguration der Doppelbindung des Michael-Systems Einfluss auf die Entstehung des jeweiligen Enantiomer hat. Bei Verwendung von *Z*-Olefinen entsteht unter Verwendung des (*R*)-Tol-BINAP-Liganden das (*R*)-konfigurierte methylierte Produkt, wohingegen der (*S*)-Tol-BINAP-Ligand ergibt das jeweilige enantiomere Produkt erzeugt. Im Falle eines *Z*-Olefins agieren die Tol-BINAP-Liganden genau umgekehrt. (siehe **Abbildung 28** rechts).

Weiterhin untersuchte die Gruppe um Feringa et al.^[76] den Mechanismus der Reaktion und konnten einen möglichen Zyklus postulieren (siehe **Abbildung 28** links). Dabei beginnt dieser nach der Reaktion des reaktiven Cu-Liganden-Komplex durch Reaktion mit dem Grignard-Reagenz zum Komplex **A**, welcher dann mit dem Michael-System reagiert. Dabei interagiert im ersten Schritt das Cu(I) mit der Doppelbindung unter Bildung eines π -Komplexes und simultaner Koordination der Mg-Verbindung an den Carbonyl-Sauerstoff. Anschließende Insertion ergibt den σ -Komplex, gefolgt von Alkylmigration und reduktiver Eliminierung um die Ausgangsverbindung **A** wieder zu generieren^[76].

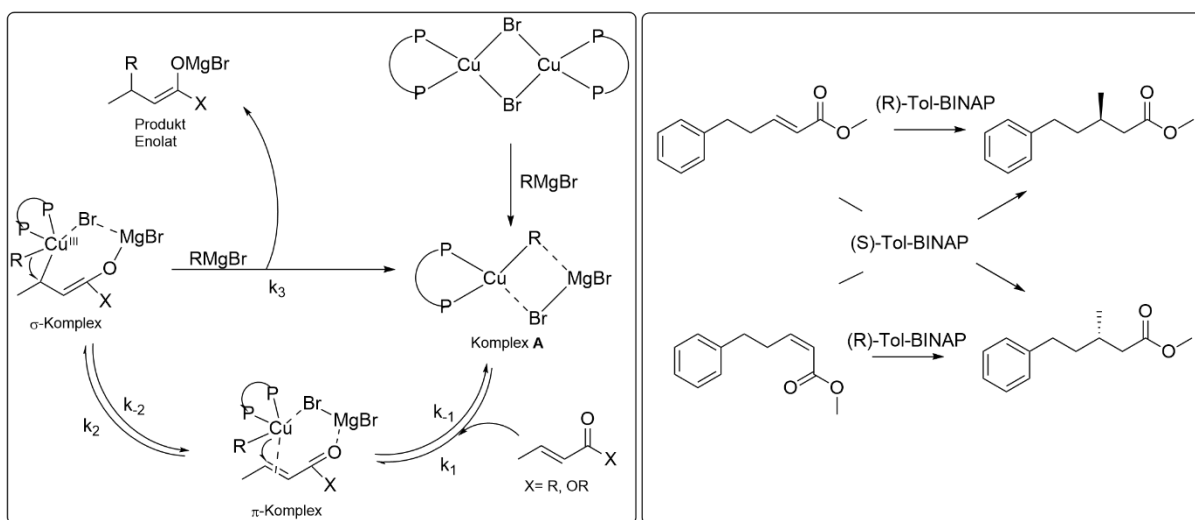


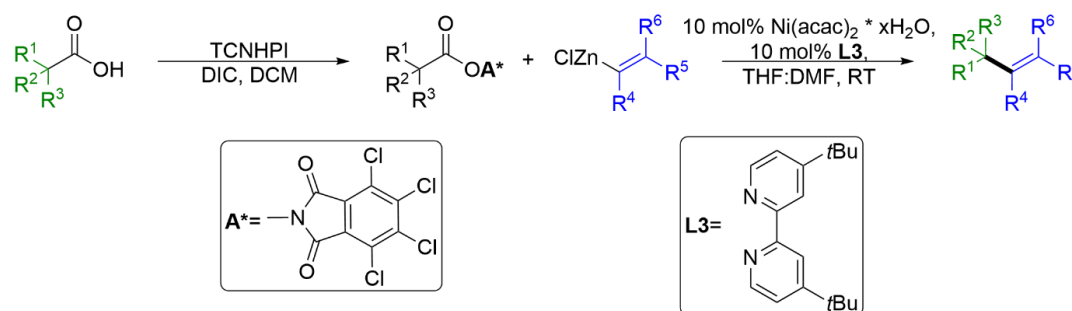
Abbildung 28: Mechanistische Postulationen der konjugierten 1,4-Addition nach Feringa und Minnaard^[76] sowie von Wang et al.^[75].

Diese Erkenntnisse fließen in unsere Synthesestrategie ein zur Einführung des methyltragenden Stereozentrums am C2 des Gulmirecin B.

1.4.2 Decarboxylierende Alkenylierung

Der Aufbau hoch komplexer Naturstoffe stellt für Chemiker große Herausforderungen in der Synthesechemie dar. Eine besondere Aufmerksamkeit genießt dabei die Olefin-Chemie, welche eine essenzielle Rolle in der Manipulation organischer Materie spielt. Wie zum Beispiel in pericyclischen Reaktionen, Polymerisationen sowie Oxidationen oder Reduktionen. Als jüngste Entdeckung sind die Metathesereaktionen zu nennen.

Die decarboxylierende Alkenylierung stellt eine elegante Methode zur Einführung oder Knüpfung olefinischer Gerüste, ausgehend von einer Alkylcarbonsäure sowie eines Alkenyl-Zink-Derivates, unter Verwendung eines Redox-aktiven Esters (RAE) dar^[77] (siehe **Schema 15**).



Schema 15: Reaktionsübersicht der decarboxylierenden Alkenylierung durch Ausbildung des RAE, gefolgt von der Ni-katalysierten C-C-Knüpfung unter CO_2 -Abspaltung.^[77]

Diese Nickel-katalysierte Knüpfungsmethode beschrieb die Arbeitsgruppe um P. S. Baran erstmals für die Aryl-Alkyl-Knüpfung, ähnlich einer Negishi-Kupplung^[78] sowie einer Suzuki-ähnlichen Kupplung mit Boronsäuren^[79]. Auch eine Übertragung dieser Methodik auf Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplung zwischen einer Redox-aktivierten Carbonsäure mit einem Alkylzink-Reagenz konnte etabliert werden^[80] sowie die Weiterentwicklung auf ein Eisen-katalysiertes Pendant^[81].

Die Arbeitsgruppe um P. S. Baran schlägt dafür den in **Abbildung 29** aufgezeigten Mechanismus vor.

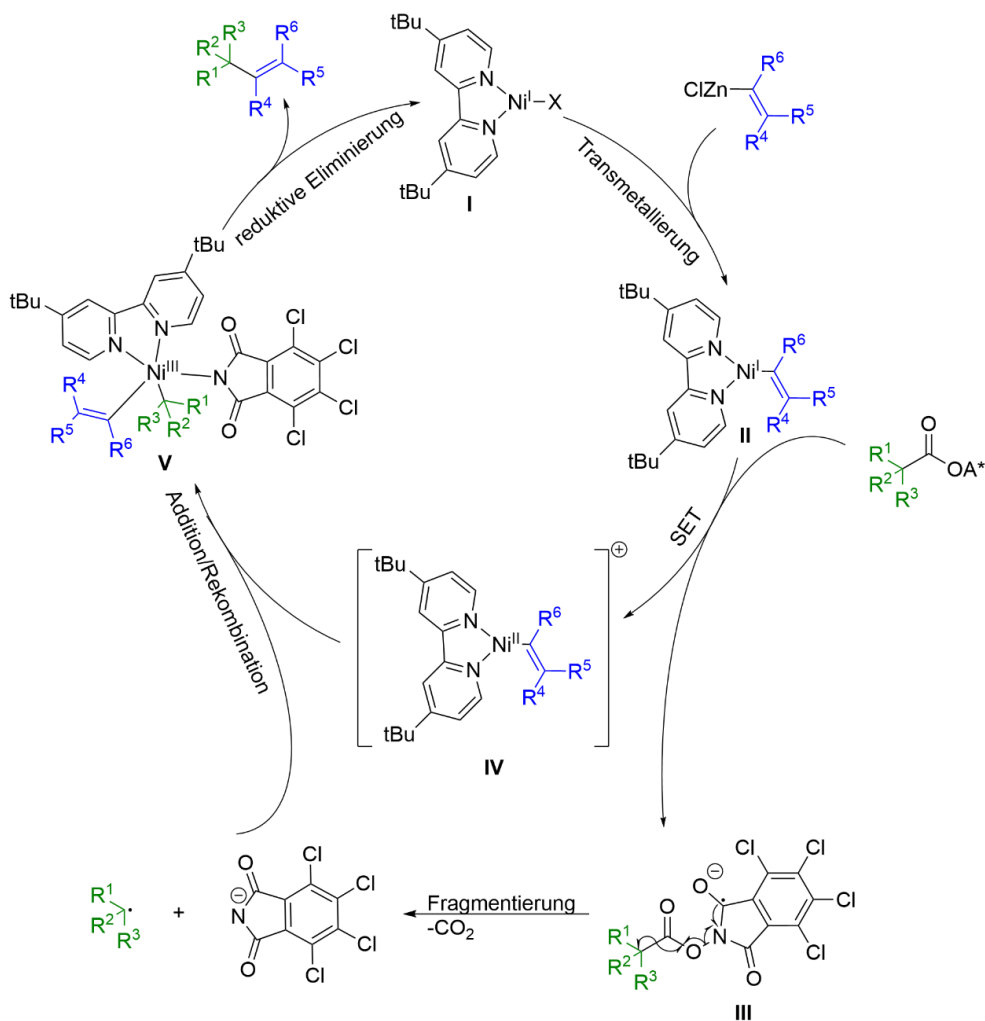


Abbildung 29: Postulierter Mechanismus der decarboxylierenden C-C-Knüpfung, beginnend mit der Transmetallierung des Zinkorganyls und der aktiven Ni(I)-Spezies I, gefolgt von einem SET auf den Redox-aktiven Ester unter Ausbildung der Verbindung III. Diese fragmentiert unter CO₂-Abspaltung und erzeugt das Tetrachlorphthalimidanion sowie das organische Radikal (grün). Diese beiden Fragmente reagieren in einer Additions-/Rekombinationsreaktion mit dem Ni(II)-Komplex IV unter Ausbildung des Ni(III)-Komplexes V. Reduktive Eliminierung generiert das gewünschte Produkt sowie die aktive Ni(I)-Spezies (I).

Diese Darstellungsvariante ermöglicht eine Vielzahl neuartiger Zugänge in der Totalsynthese und die Alkylcarbonsäure bildet dabei einen kostengünstigen Ausgangsstoff. Besonders die Weinsäure ist hier zu nennen, die wohl kostengünstigste Carbonsäure mit chiraler Information, welche zum Aufbau von Naturstoffen mit Diol-Untereinheit versehen sind. So zum Beispiel auch die Gulumirecine und Disciformycine.

1.4.3 Ringschließende-Alkin-Metathese (RCAM) nach Fürstner

Die Ursprünge der Alkinmetathese kommen aus dem Bereich der heterogenen Katalyse und gehen auf die Arbeiten von Penella et al. aus dem Jahr 1968 zurück. So konnte die Gruppe zeigen, dass 2-Pentin durch WO_3 auf Kieselgel zu einem Gemisch aus 2-Butin und 3-Hexin umgesetzt wird^[82]. Aufgrund der harschen Reaktionsbedingungen (200-450 °C) erfuhr diese Entdeckung jedoch keine große Beachtung. Bereits wenige Jahre später konnte die katalytische Aktivität eines $[\text{Wo}(\text{CO})_6]$ -Komplexes von Mortreux und Blanchard aufgezeigt und weiterentwickelt werden. Das Anwendungsgebiet der Mortreux-Katalysatoren war jedoch beschränkt, aufgrund ihrer geringen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen^[83]. Weitere Untersuchungen von Katz et al. führten zu einem postulierten Mechanismus, welcher ganz der Logik des Chauvin-Zyklus der Alkenmetathese entspricht^[84] (siehe **Abbildung 30**) und bis heute seine Gültigkeit beibehalten hat. Dabei geht man von einer reaktiven Zwischenstufe **A** aus, welche eine Metall-Dreifachbindung aufweist und in einer [2+2]-Cycloaddition zum Metallacyclobutadien **B** reagiert. Dieses steht im Gleichgewicht zu seinem Resonanzextrem **B'**, aus welchem sich das Tolan und erneut eine aktive Metall-Kohlenstoff-Spezies bildet. Letzteres reagiert erneut mit einem Substratmolekül unter Ausbildung von 2-Butin und der Spezies **A**, wodurch der Katalysezyklus geschlossen wird.

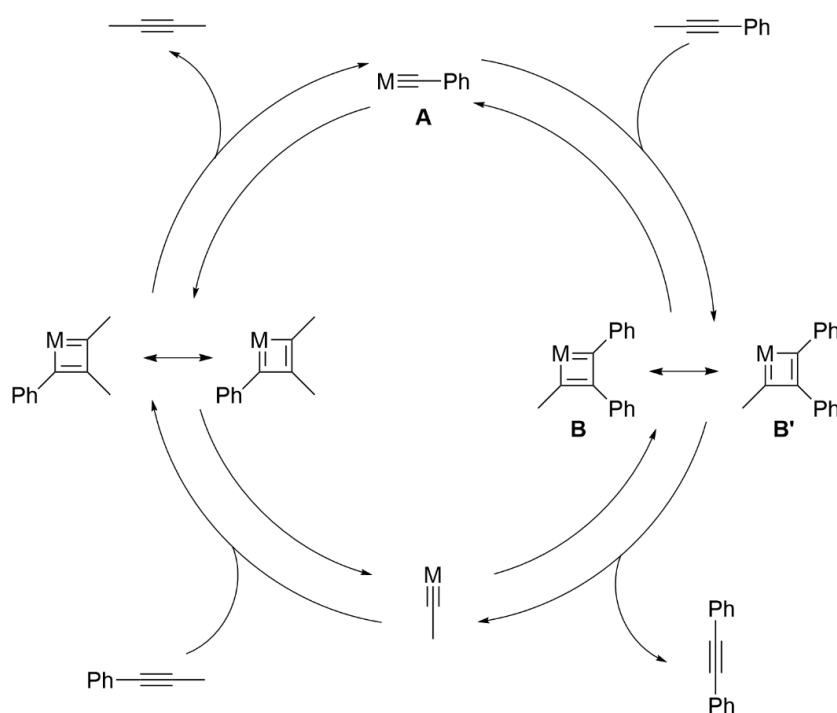


Abbildung 30: Darstellung des allgemein anerkannten Mechanismus der Alkinmetathese anhand der Reaktion von 1-Phenyl-1-propin zu Tolan und 2-Butin.^[85]

Trotz der sich früh absehbaren Möglichkeiten der Alkin-Metathese, war deren Anwendung in der Synthesechemie gering. Erst mit der Entwicklung der Ringschließenden-Alkin-Metathese (RCAM) und leistungsfähigeren Katalysatoren, mit hoher Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, richtete sich die Aufmerksamkeit der Chemiker auf diese Reaktionsart. Ursprünglich wurde die RCAM entwickelt, um einen Schlüssel zu einem stereochemischen Problem zu finden, dass bei der Ringschließenden Alken-Metathese (RCM) nicht direkt zu lösen war. Denn dabei fallen in der Regel die Produkte in einem *E/Z*-Gemisch an, welches man bei größeren Ringen nicht vermag vorherzusagen.

Die RCAM ermöglicht nach dem Ringschluss des entstandenen Alkins einen stereoselektiven Zugang zu (*E*)- oder (*Z*)-Olefinen. Beispielsweise kann durch partielle Reduktion mittels der Lindlar-Hydrierung oder einer Abfolge von Hydroborierung und Protonierung ein stereoselektiver Zugang für die (*Z*)-konfigurierten Alkene geschaffen werden. (*E*)-Olefine können hingegen durch eine Methode von Trost et al.^[86] entwickelte *trans*-Reduktion zugänglich gemacht werden. Außerdem bieten Cycloalkine auch zahlreiche andere Derivatisierungsmöglichkeiten und durch geschickte Verknüpfung mit Folgereaktionen kann erwartet werden, dass ein erheblicher Strukturraum zugänglich wird. Lediglich die Struktur der Substrate muss hierbei derivatisiert werden, da terminale Alkine zu Polymerisation neigen und daher nicht mit der benötigten Effektivität umgesetzt werden können. Diese müssen alkyliert werden, in der Regel müssen sie methyliert, wie es in der Totalsynthese des Disciformycin B von Fürstner et al.^[32] beschrieben ist.

Als Grundlage der RCAM wird der von Schrock^[87] entwickelte Wolfram-Alkylidinkomplex **K1** verwendet, welcher in seinen Liganden derivatisiert werden kann, um seine Reaktivität gegenüber strukturell unterschiedlichen Alkinen zu spezifizieren (**Abbildung 31**). So finden die Katalysatoren ein breites Anwendungsgebiet in den Alkinmetathesereaktionen.

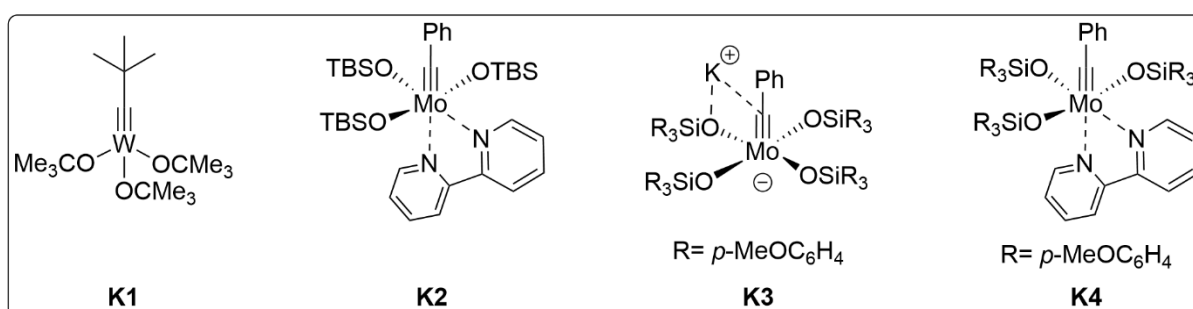


Abbildung 31: Entwickelte Alkylidinkomplexe, beginnend mit dem Wolframalkyldinkomplex von Schrock (**K1**), auf dessen Basis die spezifischen Katalysatoren **K2-K4** entwickelt wurden.

2 Aufgabenstellung & Ziele

Ziel dieser Arbeit war es eine neuartige Syntheseroute zur Darstellung des Gulmirecin B zu etablieren. Es ist hervorzuheben, dass zu Beginn der Untersuchungen lediglich die Veröffentlichungen der Gruppe um Alois Fürstner^[32] über die Darstellung des Disciformycin A und B sowie die Untersuchungen von Kirschning et al. zu Disciformycin B^[33] bekannt waren.

Die Gulmirecine schienen bis dato noch nicht erforscht zu sein, womöglich wegen ihrer weniger ausgeprägten biologischen Aktivität. Wir sind der Meinung, dass auch die Gulmirecine eine vielversprechende Ausgangsstruktur bilden können, aus welcher weitere Derivate synthetisiert und untersucht werden könnten. Nicht zuletzt wegen den neuesten Beobachtungen von Waser und Altmann^[68] bezüglich der biologischen Aktivitätsstudien ihren synthetisch erzeugten Gulmirecin B.

Aufgrund der starken strukturellen Übereinstimmung des Gulmirecin B mit den Disciformycinen, muss davon ausgegangen werden, dass die Erfahrungen der strukturellen Eigenschaften bezogen auf mögliche Instabilitäten und Reaktivitäten analog auf die Gulmirecine zu übertragen sind. Daher haben wir als besonders sensible Einheit die C5-C8 Kette hervorgehoben. Da unter anderem retro-Aldol sowie Zersetzungen beobachtet wurden^[32,62], gilt es, dieses Gerüst besonders zu stabilisieren.

Dabei ist die konvergente Synthesestrategie von Fürstner et al. hervorzuheben, da diese die Funktionalitäten durch gezielte Wahl passender Edukte eingeführt haben (siehe 1.2.4.1). Kirschning et al.^[33] präsentieren eine lineare Synthesestrategie, welche mit intensiven Schutzmanagement einhergeht. Dies hatte zur Folge, dass im finalen Schritt die Abspaltung der Schutzgruppen nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte.

Diese beiden Erkenntnisse bestimmten maßgeblich unsere Überlegungen bezüglich der Retrosynthese, welche nachfolgend beschrieben werden.

2.1 Retrosynthetische Überlegung

Zu Beginn dieser Arbeit wurden zwei mögliche Trennungsstellen im makrocyclischen Kerngerüst berücksichtigt. Entweder würde dieser durch Makrolactonisierung^[88] dargestellt werden und anschließend durch Glykosylierung mit *D*-Arabinose in Gulmirecin B umgewandelt werden oder die Kernstruktur könnte via Ringschluss-Alkin-Metathese^[89] etabliert werden. Im letzteren Fall würde eine *trans*-Methylierung^[90] folgen sowie eine abschließende Glykosylierung. Diese beiden Ansätze werden in dieser Arbeit untersucht und aufkommende Herausforderungen ausgearbeitet sowie diskutiert.

2.1.1 Synthesestrategie 1. Generation

In unseren ersten retrosynthetischen Überlegungen begannen wir mit der Etablierung des Aglykons des Gulmirecin B (**T-4**) durch Makrolactonisierung (**Abbildung 32**). Die Breite an Möglichkeiten Makrolactone zu bilden war dabei für uns entscheidend, da dies in den letzten Schritten erfolgen würde und uns ein wenig Spielraum gegenüber unerwarteter Nebenreaktionen offenhalten würde. Beispielsweise könnte die Makrolactonisierung nach Steglich-, Yamaguchi- oder Mitsunobu-Bedingungen erfolgen, welche unter anderem von der Arbeitsgruppe um Kirschning et al.^[33] bei der Totalsynthese des Disciformycin B erfolgreich angewendet wurde. Der dafür benötigte *seco-Ester* **1-32** kann aus der Knüpfung der drei Teilfragmente **1-27**, **1-12** und **1-9** durch Weinreb-Keton-Synthese^[91] und decarboxylierende Alkenylierung^[77] dargestellt werden. Dabei bildet die Verbindung aus dem Bis-Weinreb-Amid **1-12** und dem Metallorganyl **1-9** die C1-C8 Kette (**1-29**), anschließende Kupplung mit dem Dienol **1-27** würde das Kohlenstoffskelett vollenden.

Die beiden Fragmente **1-9** und **1-12** würden via klassischem Additions-/Eliminierungs-Mechanismus geknüpft^[91]. Hydrolyse der verbleibenden Weinreb-Funktion zur Säure **1-29**^[92] erzeugt den Ausgangsstoff für die Knüpfung mit dem Dienol **1-27** mittels decarboxylierender Alkenylierung, welche eine moderne und elegante Variante zur C-C-Knüpfung darstellt^[77].

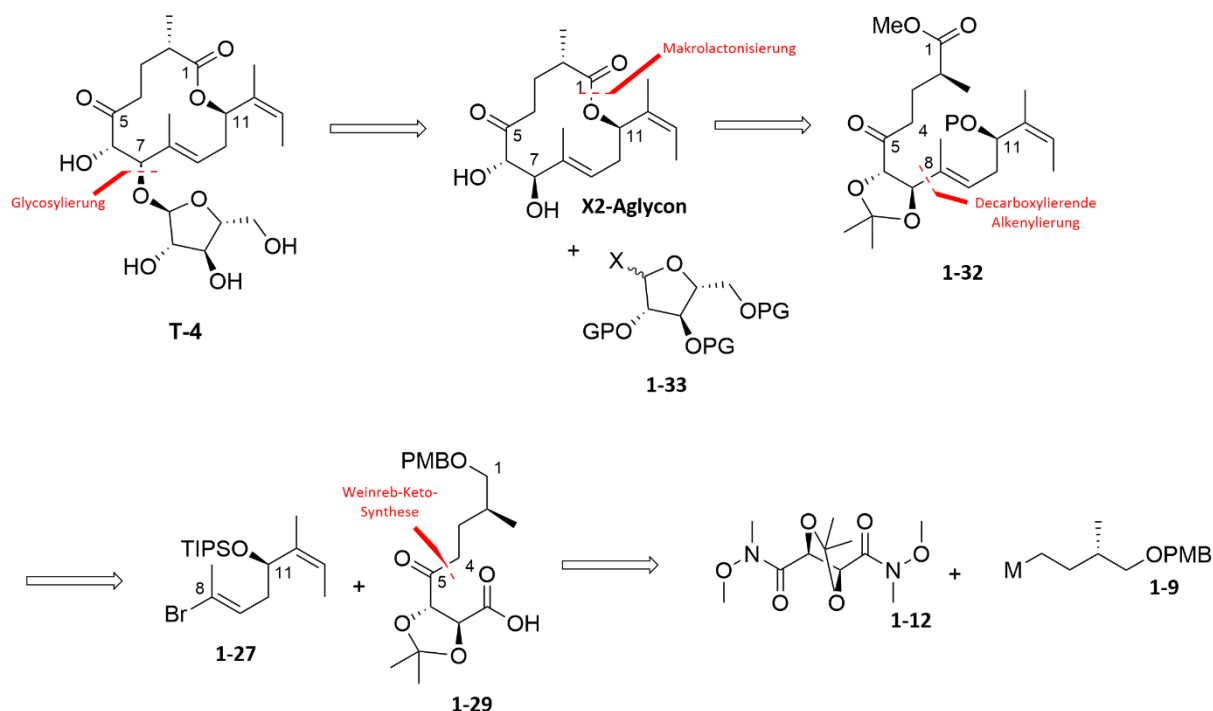


Abbildung 32: Retrosynthetische Überlegung zur Etablierung des Makrocyclus via decarboxylierender Alkenylierung^[77] und stereoselektiver 1,4-Michael-Addition nach Feringa-Minnaard-Bedingungen^[71].

Die Darstellungen der Fragmente **1-12**^[93] sowie **1-27**^[55] sind bereits ausgearbeitet, lediglich die Knüpfung muss hierbei untersucht werden. Das Bis-Weinreb-Amid (**1-12**) kann in drei Schritten ausgehend von dem kommerziell erhältlichen (*R*)-Diethyltartrat dargestellt werden. Dabei stellt die *D*-Weinsäure nicht nur eine kostengünstige Ausgangsverbindung dar, sondern gibt bereits die vollständige Stereochemie der C5-C8-Untereinheit des Gulmirecin B wieder. Aufwendige asymmetrische Synthesen mit teuren Liganden erspart man sich dabei. Zusätzlich erhält man eine Fixierung der Diol-Einheit durch deren Schützung zum Dioxolan. Beobachtete Retro-Aldol-Zersetzungen wie von Fürstner^[32] und Altmann^[62] beschrieben, sollten damit ausgeschlossen sein.

Die Verwendung von Weinsäurederivaten in der sich anschließenden decarboxylierenden Alkenylierung ist von Baran et al.^[77] beschrieben. Dieser hebt dabei die Einzigartigkeit der decarboxylierenden C-C-Knüpfung an solchen Verbindungen hervor, weshalb dieser Ansatz äußerst raffiniert und vielversprechend ist.

Das halogenierte Dienol **1-27** ist ein aufwendig erzeugtes Molekül, welches im Arbeitskreis Maier von Rengarasu^[94] etabliert und optimiert wurde. Dessen Synthese beinhaltet 14 Schritte ausgehend von der *L*-Äpfelsäure (vgl. Kapitel 1.2.4.2). Es ist jedoch dabei zu untersuchen, ob das Dienol als geeignete Ausgangsverbindung für die decarboxylierende

Alkenylierung benutzt werden kann. Alternativ können Vorstufen der Verbindung untersucht werden und die Syntheseroute zur *seco*-Säure entsprechend angepasst werden.

Ein Vorteil dieser konvergenten Synthesestrategie liegt darin, dass zwei von drei Bausteinen bereits etabliert sind und das Metallorganyl **1-9** aufgrund seiner Kompaktheit keine größeren Probleme hervorrufen sollte. Der Vorteil kleinerer Teilfragmente hat wiederum zur Ursache, dass deren Knüpfung mit einem starken Anstieg an Komplexität in ihrer elektronischen und sterischen Verfassung einhergeht. Intensive Überlegungen zur passenden Wahl orthogonaler Schutzgruppen sind dabei essenziell. Außerdem spielt die Reihenfolge der Knüpfung oft eine entscheidende Rolle.

Da die Addition an Weinreb-Amiden ausgiebig untersucht ist, haben wir uns für den Ansatz entschieden erst das C1-C8 Gerüst aufzubauen und uns im zweiten Schritt mit der decarboxylierende Alkenylierung auseinander zu setzen. Nicht zuletzt, weil es uns an Erfahrung und Know-how zu einer solch „neuen“ Reaktionsmethode fehlt. Oft sind fehlende Erfahrungen, insbesondere nicht veröffentlichte Informationen zu Reaktionen ein großes Hindernis in der Synthese und könnten zu Schwierigkeiten in ihrer Ausübung führen. Hierfür muss außerdem Verbindung **1-27** in das Alkenylzink-Reagenz via Transmetallierung überführt werden. Die Verwendung von ZnCl_2 ist dabei aufgrund der besonders hohen Hygroskopie alles andere als trivial und ist daher ein möglicher Risikofaktor in der Synthese. Alles in allem ist diese Reaktionsvariante jedoch sehr elegant und vielversprechend. Sie ist daher unsere erste Wahl in der Darstellung des Gulmirecin B.

2.1.2 Synthesestrategie 2. Generation

Zusätzlich haben wir an einer Alternativroute gearbeitet, welche auf einer linearen Synthese zu einem C1-C8-Baustein beruht. Dabei soll der Ringschluss über die von Fürstner^[89] erarbeitete Ringschluss-Alkin-Metathese durchgeführt werden (**Abbildung 33**).

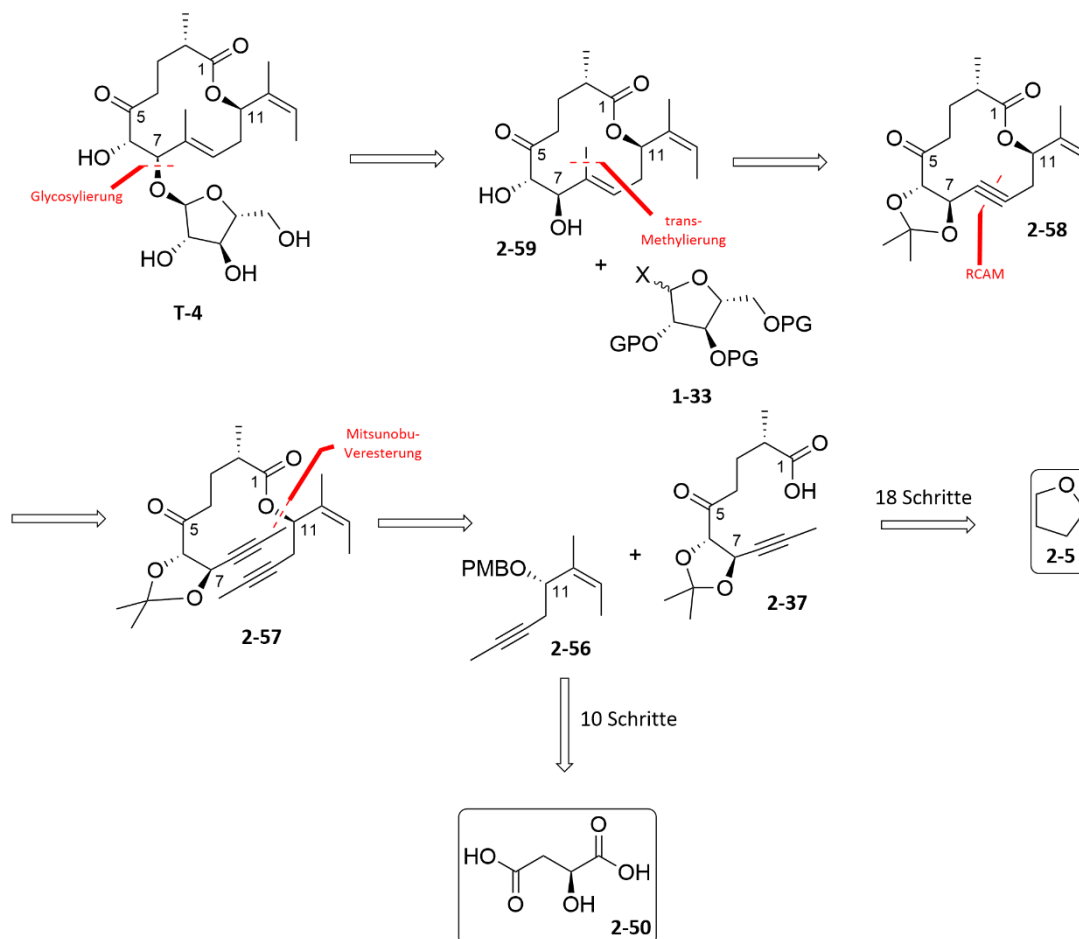


Abbildung 33: Retrosynthetische Überlegung zur Etablierung des Makrolactons via Ringschluss-Alkin-Metathese (RCAM) nach Fürstner.^[89]

Das dafür benötigte methylierte Dialkin **2-57** lässt sich über klassische Veresterung erzeugen. Die Synthese des C9-C14 Bausteins **2-56** wurde in einer eigenständigen Untersuchung von meiner Kollegin Jessica Jünger^[95] entwickelt. Ausgehend von der (*L*)-Äpfelsäure (**2-50**) kann in zehn Schritten das methylierte Alkinol **2-56** dargestellt werden. In einer Abfolge von selektiver Boran-Reduktion, Weinreb-Keton-Synthese, Wittig-Olefinierung, Dess-Martin-Oxidation und Corey-Fuchs-Reaktion wird die Verbindung aufgebaut.

Ein besonderer Vorteil in dieser Synthesevariante liegt in der cleveren Einführung der chiralen Funktionalitäten. Das C5-C8-Motiv muss jedoch gesondert untersucht werden, um mögliche retro-Aldol-Reaktionen auszuschließen.

Da es sich um eine mehrstufige Synthese handelt, benötigt es intensives Schutzmanagement. Sowohl die Oxidation in Anwesenheit der Furan-Untereinheit könnte sich als kritisch erweisen, als auch die Auswahl einer passenden elektronischen Umgebung für die SAD ist nicht trivial. Die C9-C14-Untereinheit könnte aufgrund der kompakten Struktur und der schwachen Polarität flüchtig sein, was zu erheblichen Problemen in der Synthese führen würde.

Aufgrund der diversen kritischen Stellen in diesem Syntheseansatz, ist dieser die zweite Wahl und wird nachfolgend genauer beschrieben.

3 Ergebnisse & Diskussion

3.1 Konstruktion der Bausteine – Synthesestrategie 1. Generation

3.1.1 Synthese des Metallorganyls 1-9

Ein wichtiger Schritt in der Totalsynthese ist es, geeignete Ausgangsmaterialien zu finden, die in großen Mengen verfügbar sowie kostengünstig sind. Die Darstellung des Fragments **1-27** erfolgt, wie zuvor beschrieben, aus der enantiomerenreinen D-Malonsäure. Verbindung **1-12** kann einfach in drei Schritten aus dem enantiomerenreinen (2S,3S)-Diethyltartrat erzeugt werden. Diese Synthesen sind literaturbekannt^[55] und eine Optimierung derer stellt eine untergeordnete Rolle dar.

Einen geeigneten Zugang für die Darstellung des Metallorganyls **1-9** zu finden, wurde bereits in vorausgehender Masterarbeit^[97] begonnen. Dabei orientierte man sich an den Arbeiten um Feringa und Minnaard et al.^[69,71–74,98,99], welche einen synthetischen Zugang zu einem α,β -ungesättigten Ester beschreiben (**Abbildung 35**), an welchem sie die asymmetrische Methylierung durchführen können, um das Chiralitätszentrum zu erzeugen.

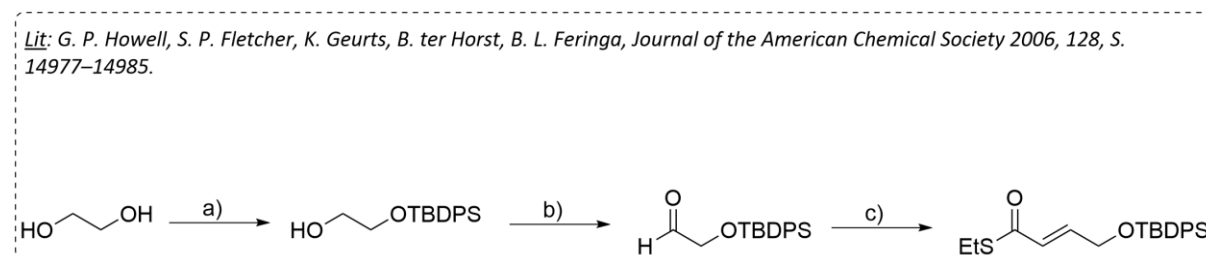


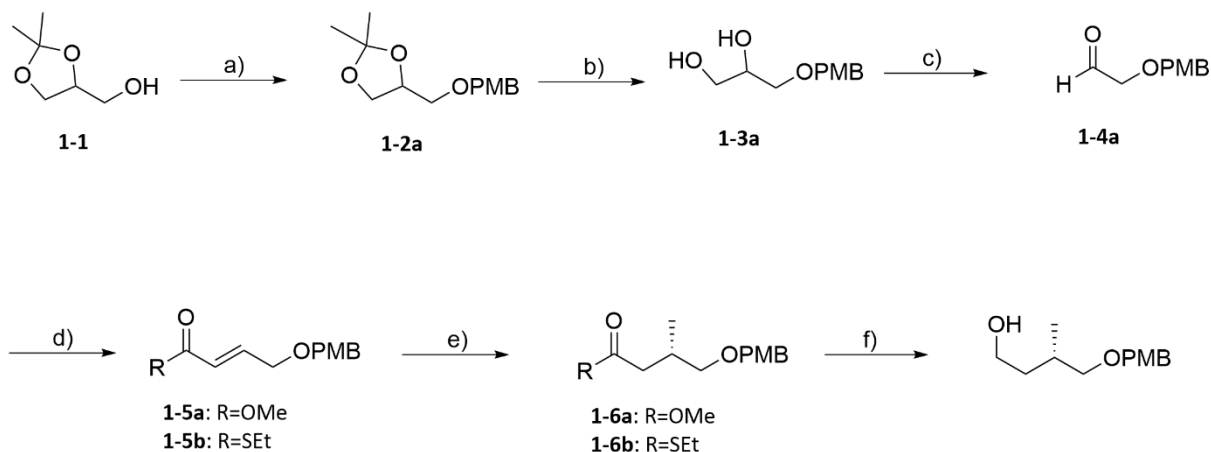
Abbildung 35: Syntheseansatz von Feringa und Minnaard et al.^[74,99] zur Darstellung des Thio-Michael-Systems, welches als Ausgangsverbindung für die asymmetrische Alkylierung fungiert. a) Imidazol, TBDPSCI, THF, RT, 24 h, 79 %; b) IBX, EtOAc, Δ , 24 h; c) $\text{Ph}_3\text{PCHCOSEt}$, DCM, Δ , 24 h, 80 % (2 Stufen).

Die Gruppe erzeugte dabei den α,β -ungesättigten Thioester in drei Schritten ausgehend vom Ethan-1,2-diol, welches zuerst monosilyliert wird und anschließend zum Aldehyd oxidiert wird. Darauf folgende Wittig-Olefinierung stellt den Thioester dar.

In der Masterarbeit^[97] versuchten wir einen alternativen Syntheseansatz zu etablieren, der besser zu kontrollieren ist, um so höhere Ausbeuten generieren zu können. Gerade beim ersten Schritt der Synthese von Feringa und Minnaard, der Monosilylierung, ist die

Umsetzung der zweiten Hydroxylfunktion nur schwer zu unterbinden und Nebenprodukte fallen an. Zudem sollte eine nicht-silylische oder dazu orthogonale Schutzgruppe eingeführt werden, um im späteren Syntheseverlauf, bei der Knüpfung der Fragmente, ungewollten konkurrierende Reaktionen zu unterbinden.

Daher fiel unsere Wahl auf eine *para*-Methoxybenzyl (PMB)-Schutzgruppe, welche wir durch Fischer-Ethersynthese einführen wollten. Aus Erfahrungen in unserem Arbeitskreis wussten wir, dass die einfache Veretherung eines Diols mit PMB zu erheblichen Problemen führte. Daher war unser Ansatz den Aldehyd **1-4a** ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Solketal (**1-1**) zu erzeugen. Vorlage für diese Überlegungen boten die Arbeiten von Langlois^[100], Neumeier^[101] und Tayler et al.^[102] (Schema 16).



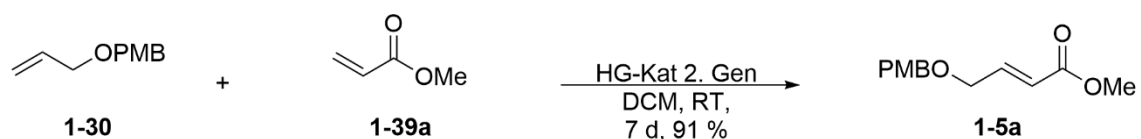
Schema 16: Zusammenfassung der Kerninformationen der vorausgegangenen Masterarbeit^[97] zur Synthese des C1-C4-Bausteins. a) Imidazol, PMBCl, DCM, RT, 24 h; b) 1 N HCl, THF, 24 h, 55–83 % (2 Stufen); c) NaIO₄, H₂O, DCM, 0 °C, 18 h, quant.; d) **1-5a:** (EtO)₂POCH₂COOMe, NaH, THF, –78 °C, 3 h, 82 %; **1-5b:** Ph₃PCHCOSEt, DCM, Δ, 18 h, 42 %; e) **1-6a:** I. CuI, (R)-Tol-BINAP, II. MeMgBr, –78 °C, tert-Butyl-Methylether, 2.5 h, 35 %; **1-6b:** I. CuI, (R)-Tol-BINAP, II. MeMgBr, –78 °C, tert-Butyl-Methylether, 2.5 h, 62 %; f) DIBAL-H, THF, RT, 24 h, 15 %.

Dabei erwies sich der Umgang mit der benzylichen Schutzgruppe (PMB) als weitaus schwieriger und problematischer als sein Silyl-Analog. Bei den durchgeführten Reaktionsschritten, welche nicht unter völliger Umsetzung des eingesetzten *para*-Methoxybenzylchlorids (PMBCl) ablaufen, folgte eine erschwerte, bis unmögliche Aufreinigung des Rohprodukts. So war es nicht möglich die Verbindung **1-2a** in ausreichender Reinheit zu generieren. Erst bei weiterer Umsetzung konnte die Verbindung **1-2a** von den Verunreinigungen destillativ abgetrennt werden. Das dafür benötigte Vakuum und die hohen Temperaturen waren in klassischen Destillationsaufbauten mit Vigreux-

Kollone jedoch kaum zu erreichen, dass lediglich eine Kugelrohrdestille zum erwünschten Resultat führte, mit dem Nachteil nur kleine Mengen umsetzen zu können. Bei größeren Ansätzen waren Zersetzungsreaktionen die Folge und die Ausbeuten sanken drastisch herab (< 55 %).

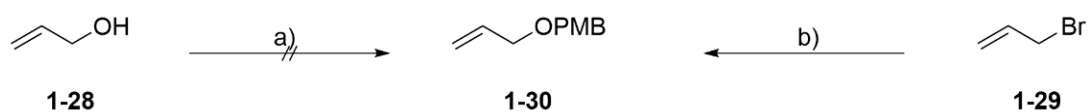
Die sich anschließende Öffnung des Acetals erfolgte problemlos im Säuren, gefolgt von der Homologisierung zum olefinischen Michael-Gerüst. Dabei wurde der Oxoester **1-5a** in einer Wadsworth-Emmons-Reaktion in sehr guten Ausbeuten (82 %) umgesetzt, welcher sich jedoch nicht für die Methylierung unter Feringa-Minnaard-Bedingungen eignet^[69]. Daher wurde der Thioester **1-5b**, aus einer Wittig-Reaktion dargestellt, wie in **Abbildung 35** für das TBDPS-Analoga beschrieben. Für den Fall des PMB-Derivates konnten jedoch lediglich verminderte Ausbeuten von 42 % und verminderten Diastereoselektivität ($E/Z=5:1$) generiert werden. Die darauffolgende asymmetrische Methylierung erfolgte in moderaten Ausbeuten von 62 %. Eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden, da sich das dafür benötigte Racemat, welches als Referenz dient, nicht trennen ließ. Eine Derivatisierung konnte aus zeitlichen Gründen nicht mehr durchgeführt werden und so wurde die Synthese fortgeführt. Erste Reduktionsversuche ergaben den Alkohol **1-7a** in noch unzureichender Ausbeute, was jedoch auf einen Fehler in der Aufarbeitung zurückzuführen ist.

Weitere Syntheseansätze zur Darstellung der Michael-Systeme **1-5a** und **1-5b** wurden aufgrund der nicht zufriedenstellenden Ausbeuten angestrebt^[97]. Vielversprechend ist dabei die Darstellung über eine Kreuzmetathese mit dem Grubbs Katalysator 2. Generation. Diese Darstellungsvariante wurde vorerst auf den Oxoester **1-5a** angewendet, um ihre potenzielle Durchführbarkeit zu untersuchen. In **Schema 17** ist die Darstellung aus dem kommerziell erhältlichen Methylacrylat **1-39a** sowie dem PMB-geschützten Allylalkohol **1-30** aufgezeigt.



Schema 17: Darstellung des Michael-Systems **1-5a** über eine Kreuzmetathese aus den PMB-Allylalkohol **1-30** sowie dem kommerziell erhältlichen Methylacrylat **1-39a**.

Verbindung **1-30** wurde über Standard-Ethersynthese aus dem Allylkohol (**1-28**) und PMBCl versucht zu erzeugen. Dabei war eine komplette Umsetzung der Ausgangsstoffe jedoch nicht möglich und bereits bei kleinen Mengen verbleibenden PMBCl war eine säulenchromatographische Auftrennung nicht mehr möglich. Der Versuch das Produkt destillativ abzutrennen, endete in Polymerisierungsreaktionen. Daher wurde die Nukleophile der Substrate umgekehrt. Die Umsetzung des Allylbromid (**1-29**) mit PMBOH ergab erfolgreich den Allylether 1-30 in 75 %-iger Ausbeute (**Schema 18**).



Schema 18: a) NaH, PMBCl, THF, RT, 5 h, keine Isolation möglich; b) PMBOH, NaH, THF, RT, 6 h, 75 %;

Diese Synthesevariante bildet eine gute Alternative zur Darstellung über eine Olefinierungsreaktion und soll auf den Thioester **1-5b** angewendet werden. Feringa und Minnaard et al.^[103] beschreiben bereits die Möglichkeit zur Darstellung solcher α,β -ungesättigter Thioester.

Auf Basis dieser Vorarbeit soll eine Optimierung der Synthesestrategie durchgeführt werden, außerdem ein silylisch geschützter α,β -ungesättigter Thioester wie in **Abbildung 35** erzeugt werden, da an diesem bereits hervorragende Werte für die asymmetrische Methylierung von Feringa und Minnaard et al. [74,99] erarbeitet wurden.

Zudem wird eine weitere Darstellungsmöglichkeit des α,β -ungesättigten Thioester ausgehend von der Crotonsäure (**1-37**) angestrebt^[73].

Anschließende Reduktion sowie Funktionalisierung zum Halogenid via Appel-Reaktion^[58] vollendet den C1-C4-Körper der über eine Halogen-Metall-Austausch-Reaktion in die reaktive Verbindung **1-9** überführt werden kann. Die Knüpfung an das Weinreb-Amid wird daraufhin untersucht und die Synthese fortgeführt.

In **Abbildung 36** sind die angestrebten oder zu optimierenden Syntheszugänge des Michael-Systems **1-5a** und **1-5b** aufgeführt.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der einzelnen Syntheszugänge (I.-III.) im Detail beleuchtet und die daraus resultierenden Beobachtungen beschrieben.

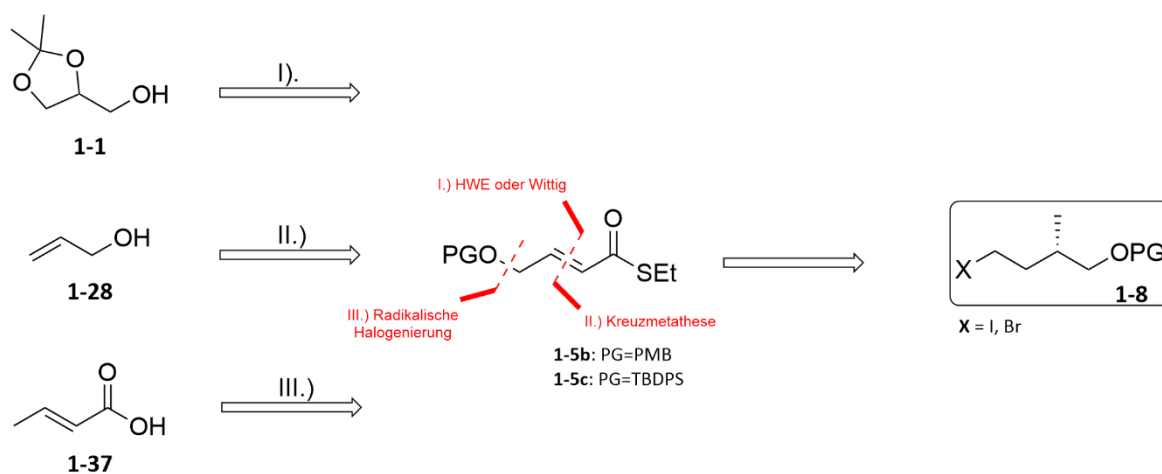
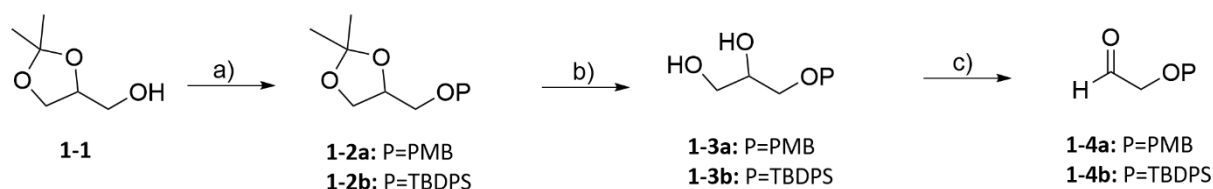


Abbildung 36: Syntheszugänge (I-III) der Michael-Systeme **1-5b** und **1-5c**, welche zur Etablierung des Bausteins **1-8** als Schlüsselverbindungen dienen.

3.1.2 Aufbau der Verbindung 1-8

3.1.2.1. Aufbau des Michael-Systems 1-5 Variante I

Aus den Informationen der vorausgegangenen Masterarbeit^[97] konnten wir Aufreinigungsschwierigkeiten aufgrund nicht vollständig umgesetztes PMBCl herauslesen. Da wir dieses Problem in verschiedenen Reaktionen herausarbeiten konnten, strebten wir hier eine Optimierung der Schützungsreaktion an. In **Tabelle 3** sind dabei die Reaktionsbedingungen der Schützungsreaktion (**Schema 19**) aufgelistet. Wir versuchten dabei durch Variation unterschiedlicher Parameter eine vollständige Umsetzung zu erreichen. Dabei identifizierten wir fünf Einflussfaktoren in der Reaktion, die zu einem Verminderten Reaktionsumsatz führen könnten. Zu Beginn versuchten wir durch eine Verdünnungsreihe den Reaktionsablauf zu verbessern, denn bei der Deprotonierung des eingesetzten Solketal mit Natriumhydrid konnten wir eine Agglomeratbildung in der Reaktionslösung beobachten. Dabei hatte der entstehende Feststoff ein so großes Volumen, dass ein kontinuierliches Rühren oft nicht mehr möglich war. Wir vermuteten, dass dadurch die Deprotonierung nur noch teilweise und nur an der Oberfläche dieser Agglomerate stattfinden würde. Durch Verdünnung (**Tabelle 3** Versuch 1 bis 5) konnten diese Agglomerate wieder in Lösung gebracht werden und die Ausbeuten stark verbessert werden. Dennoch war eine vollständige Reaktion mit PMBCl nicht erreichbar und selbst bei sehr guten Ausbeuten von über 90 % war eine Isolation des Produkts nicht möglich. Diese Beobachtung ließ sich nur durch nicht vollständig deprotoniertes Solketal erklären und so erhöhten wir die Reaktionsdauer der Deprotonierung (t_1) in den nächsten Versuchen (**Tabelle 3** Versuch 6). Gleichzeitig wurde die Reaktionsdauer Substitution (t_2) reduziert. Dabei konnten Ausbeuten von bis zu 95 % erreicht werden. In einem letzten Optimierungsversuch (**Tabelle 3** Versuch 7) wurde das PMBCl untermolar zugegeben und so konnte eine vollständige Umsetzung des PMBCl garantiert werden. Die quantitative Ausbeute bezieht sich dabei auf das eingesetzte PMBCl. Übrig gebliebenes Solketal lässt sich säulenchromatographisch ohne Probleme abtrennen. Durch diese Optimierung verliefen die weiterführenden Reaktionsschritte zum Aldehyd **1-4a** ohne Probleme und so konnte der Aldehyd in einer quantitativen Ausbeute erzeugt werden.



Schema 19: Synthese der Aldehyde **1-4a** und **1-4b**, welche als Vorstufe für die Darstellung des Michael-Systems **1-5a** sowie **1-5b** benötigt werden. Reaktionsbedingungen: a) NaH, PMBCl, THF, RT, 1 d, quant., oder Imidazol, DCM, TBDPsCl, RT, 5 h, quant., b) HCl (1 N), THF, RT, 5 h, quant., c) NaIO₄, DCM, H₂O, 0 °C bis RT, 1 d, quant.

Tabelle 3: Reaktionsbedingungen der Schützung des Solketal (1-1) mit PMBCl. t₁ = Reaktionsdauer der Deprotonierung, t₂ = Reaktionsdauer der Substitution.

Versuch	M [mol/L]	Äq (NaH)	t ₁	Äq (PMBCl)	t ₂	Ausbeute [%]
1	1.0	1.2	3 h	1.0	5 h	75
2	0.7	1.2	3 h	1.0	5 h	79
3	0.5	1.2	3 h	1.0	5 h	83
4	0.3	1.2	3 h	1.0	5 h	87
5	0.1	1.2	3 h	1.0	5 h	91
6	0.1	1.2	6 h	1.0	3 h	95
7	0.1	1.2	6 h	0.9	3 h	quant.

Die Darstellung des TBDPs geschützten Analogon **1-4b** ist in der Literatur beschrieben^[104]. Die Darstellung des Aldehyds **1-4b** hebt sich besonders in der einfacheren Aufarbeitung im Gegensatz zu **1-4a** hervor. Der Unterschied in der Schütungsreaktion liegt darin, dass silylische Schutzgruppen nicht in einer klassischen S_N2-Substitution eines Alkohols ablaufen, sondern im ersten Schritt das Silylchlorid in einer vorgelagerten S_N2-Reaktion mit Imidazol reagiert. Das entstandene Imidazolidiniumsilan ist sehr viel elektrophiler und reaktiver ist, wodurch im nachfolgenden Schützungsschritt der Alkohol nicht erst deprotoniert werden muss und direkt mit dem Imidazolidiniumsilan reagieren kann. Die Ausbeuten verlaufen hierbei quantitativ.

3.1.2.1.1. HWE und Wittig-Olefinierung

Die Umsetzung der Aldehyde **1-4a** und **1-4b** zu den α,β -ungesättigten Estern **1-5a** bzw. **1-5b** erfolgt über eine Olefinierungsreaktion (**Abbildung 37**). Dabei zeigten bisherige Experimente^[97], dass die Olefinierung nach HWE (Horner-Wadsworth-Emmons) mit dem kommerziell erhältlichen Diethylphosphonat **1-36** sehr gute Ausbeuten und Diastereoselektivitäten erreicht werden konnten (**Tabelle 4** Versuch 1, Seite 76). Da der Oxoester **1-5a** sich jedoch nicht für die 1,4-Addition nach Feringa und Minnaard^[69] eignet, wurde der Thioester über eine Wittig-Olefinierung^[52,105] mit dem Ylen **1-35** dargestellt. Dabei verlief die Reaktion unter Einbußen der Ausbeute und der Diastereoselektivität ($E/Z=5:1$, **Abbildung 38**, **Tabelle 4** Versuch 3).

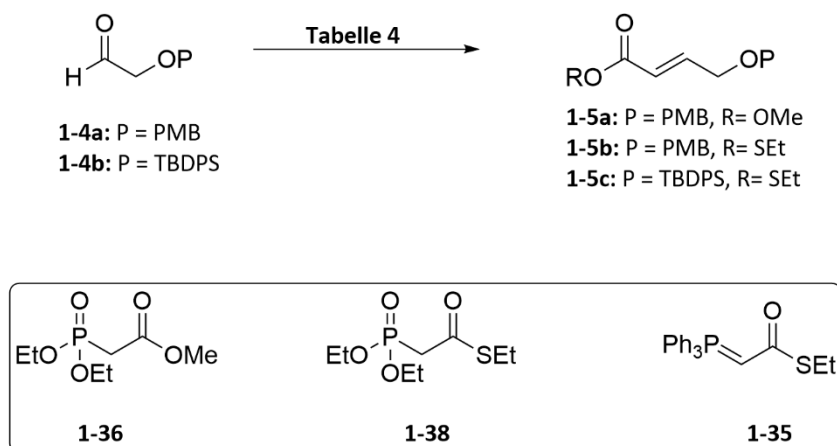


Abbildung 37: Durchgeführte Olefinierungsreaktionen zur Etablierung des Michaelsystems **1-5** mit den Edukten **1-4a**, **1-4b** sowie **1-36**, **1-38** und **1-35**. Weitere Informationen siehe **Tabelle 4**.

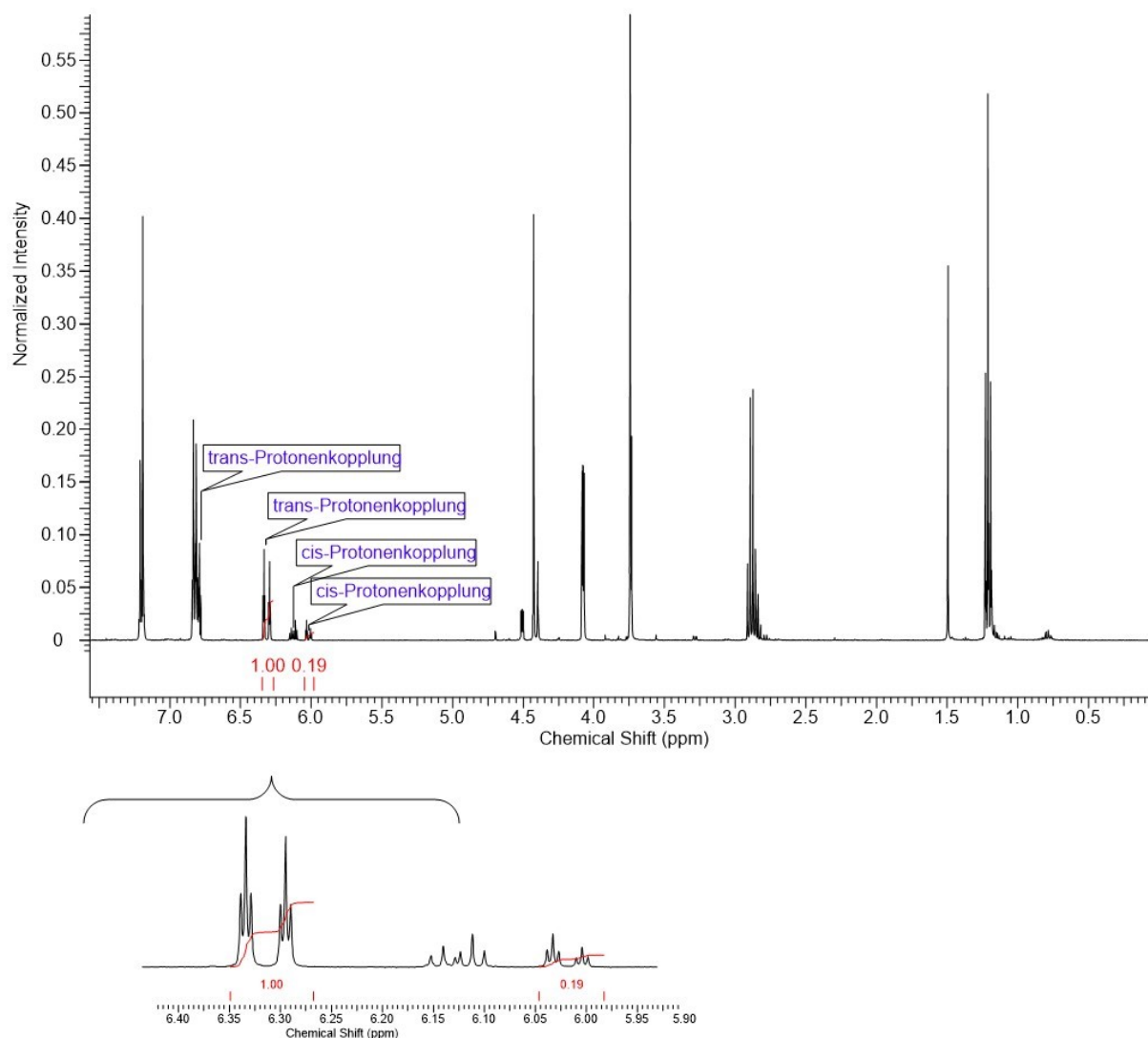
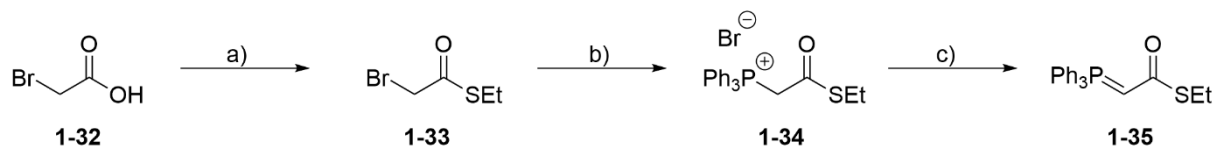


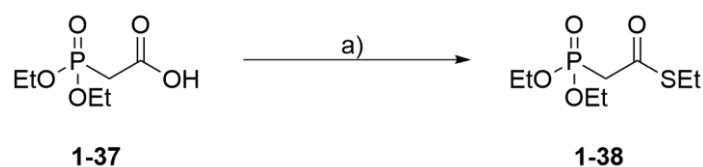
Abbildung 38: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Wittig-Reaktion unter Verwendung des Ylen **1-35**. Herauszulesen ist das Diastereomerenverhältnis von E/Z=5:1.

Das dafür benötigte S-Ethyl Wittig-Ylen kann in drei Schritten ausgehend von der Bromessigsäure (**1-32**) erzeugt werden (Schema 20). Zunächst wird **1-32** unter Steglich-Bedingungen, mit DCC, DMAP und EtSH in DCM unter Kühlung, zum S-Ethyl Thiolat **1-33** umgesetzt. Anschließende Reaktion mit PPh_3 in Benzol unter Reflux ergibt das Phosphoniumsalz **1-34** als weißen Feststoff in 95%-iger Ausbeute. Erneutes Lösen in DCM gefolgt von basischer Behandlung mit 10 %-iger K_2CO_3 -Lösung ergibt letztendlich das Ylen **1-35** als weißen Feststoff in quantitativer Ausbeute.



Schema 20 Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) DCC, DMAP, EtSH, DCM, 0 °C bis RT, 5 h, 79 %; b) PPh₃, Benzol, Δ, 3 h, 95 %; c) K₂CO₃ (10 %-ige Lösung), 3 h, RT, quant.

Zur Optimierung der Synthese soll die HWE-Reaktion auf den Thioester **1-5b** und **1-5c** angewendet werden. Das hierfür benötigte S-Ethyl-Diethylphosphonat **1-38** erzeugt werden. Hierzu wird in einer Veresterungsreaktion die Diethylphosphonoessigsäure (**1-37**) nach Steglich-Bedingungen^[98] mit DMAP, DCC und EtSH in DCM umgesetzt (Schema 21). Dabei konnte die Reaktion auf 88 % optimiert werden (Lit: 76 %).



Schema 21: Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) DCC (1 Äq.), DMAP (0.1 Äq), EtSH (1 Äq), DCM, 0 °C bis RT, 5 h, 88 %.)

Tabelle 4 ist zu entnehmen, dass der α,β-ungesättigte Ester **1-5b** durch die HWE-Reaktion^[106] in einer Ausbeute von 66 % erzeugt werden konnte. Dabei wurde ausschließlich das *E*-Diastereomer erzeugt (Versuch 2). Trotz unzähliger Optimierungsversuche konnten keine höheren Ausbeuten erzielt werden. Die Erzeugung des TBDPS-geschützten Thioesters **1-5c** hingegen verläuft mit guten Ausbeuten, sowohl in der Wittig als auch der HWE-Reaktion, ab (vgl. Tabelle 4 Versuch 4 + 5). Eine alternative Nutzungsmöglichkeit der *Z*-Isomere ist in Kapitel 1.4.1 beschrieben. Dabei kann durch geschickte Wahl des Liganden die 1,4-Addition das erwünschte methylierte Produkt **1-6** erzeugt werden. Aufgrund der zufriedenstellenden Ausbeuten der HWE-Reaktion wurde das jedoch nicht weiterverfolgt.

Tabelle 4: Durchgeführte Olefinierungsreaktionen zur Erzeugung des Michael-Systems 1-5.

Versuch	Edukt	Olefinierungsmethode	Ausbeute [%]	d.r. (E:Z)
1	1-4a	HWE, 1-36	91 (1-5a)	99:1
2	1-4a	HWE, 1-38	66 (1-5b)	99:1
3	1-4a	Wittig, 1-35	55 (1-5b)	85:15
4	1-4b	HWE, 1-38	80 (1-5c)	99:1
5	1-4b	Wittig, 1-35	79 (1-5c)	85:15

3.1.2.2. Aufbau des Michael-Systems 1-5 Variante II

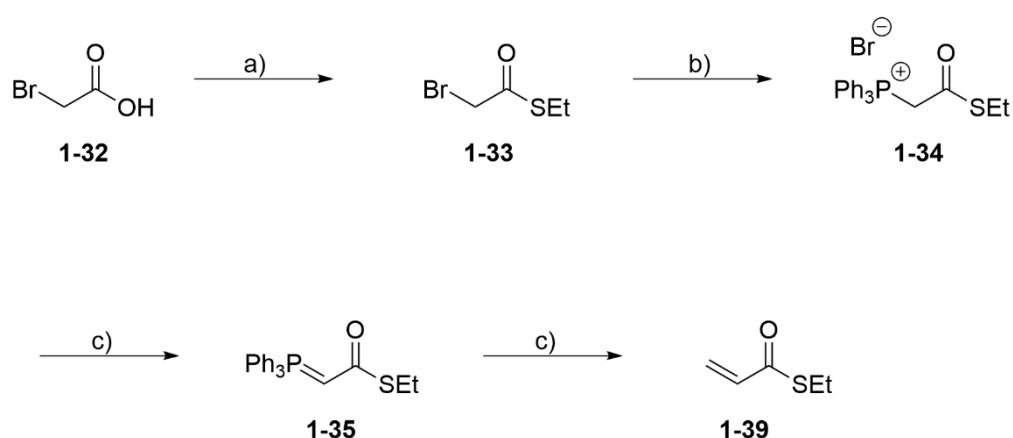
In einer weiteren Variante sollte versucht werden, das PMB-Derivat **1-5b** über eine Kreuzmetathese zu erzeugen. Die dafür benötigten Ausgangsverbindungen ergeben sich aus einem Allylalkohol (**1-28**), welcher zunächst geschützt werden soll und dem S-Ethyl Thioacrylat **1-39** (Schema 22).



Schema 22: Darstellung des Thio-Michaelsystems durch Kreuzmetathese. Reaktionsbedingungen sind der **Tabelle 5** zu entnehmen.

Dabei konnten wir bereits in vorausgehender Masterarbeit^[97] erste Erkenntnisse dieser Reaktion zur Darstellung des Oxoesters **1-5a** gewinnen, welcher in hervorragender Ausbeute von 91 % gewonnen werden konnte. Die Adaptierung auf Thioverbindungen ist bereits von Feringa und Minnaard^[103] untersucht und erfolgreich beschrieben.

Hierfür wird das Thioacrylat **1-39** in vier Schritten aus der Bromessigsäure (**1-32**) erzeugt, wobei die ersten drei Schritte analog zur Darstellung des Wittig-Ylen **1-35** ablaufen. In einem letzten Reaktionsschritt wird dann dieses mit Paraformaldehyd in DCM unter Reflux für 30 Minuten zur Reaktion gebracht und zum Thioacrylat umgesetzt (**Schema 23**).



Schema 23: Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) DCC, DMAP, SEt, DCM, 0 °C bis RT, 5 h, 79 %; b) PPh₃, Benzol, Δ, 3 h, 95 %; c) K₂CO₃ (10 %-ige Lösung), 3 h, RT, quant.; Paraformaldehyd, DCM, Δ, 30 min, 57 %.

Die Erzeugung des PMB-geschützten Allylkohols erfolgt durch Fischer-Ethersynthese mit PMBCl und wurde bereits zuvor beschrieben (Schema 18). Die sich anschließende Kreuzmetathese der allylischen Verbindung **1-30** und dem Thioacrylat **1-39** wurde hinsichtlich des Grubbs-Katalysators 2. Generation (G-II) sowie dem Hoveyda-Grubbs-Katalysator 2. Generation (HG-II) untersucht (siehe Schema 22). Die Ergebnisse sind nachfolgend in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Durchgeführten Metathesereaktionen mit dem G-II und HG-II-Katalysator (Abbildung 39). T=Temperatur, d.r.=Diastereomerenverhältnis.

Versuch	Katalysator	T	Zeit t	Ausbeute [%]	d.r. (E:Z)
1	G-II (2 mol %)	RT	24 h	-	-
2	G-II (2 mol%)	Δ	24 h	-	-
3	HG-II (1 mol %)	RT – Δ	5 h	47	99:1
4	HG-II (2 mol%)	RT – Δ	5 h	57	99:1
5	HG-II (2 mol%)	RT – Δ	5 h	57	99:1
6	HG-II (5 mol%)	RT	24 h	66	99:1

Dabei konnte beobachtet werden, dass der Grubbs-II Katalysator zu keiner erfolgreichen Umsetzung führt, selbst unter Rückfluss (vgl. Tabelle 5 Versuch 1+2^[103]). Ein möglicher Grund hierfür könnten konkurrierende Polymerisierungsreaktionen sein. Die Verwendung des HG-II-Katalysators generiert das gewünschte Produkt in moderater Ausbeute. Zwar führte eine Erhöhung der Katalysator-Menge zu besseren Ausbeuten. Da der HG-II-Katalysator jedoch sehr teuer ist und keine signifikante Verbesserung in der Gesamtausbeute des α,β -ungesättigten Thioesters **1-5b** erreicht wurde, stellt es keine alternative Darstellungsmethode für uns dar.

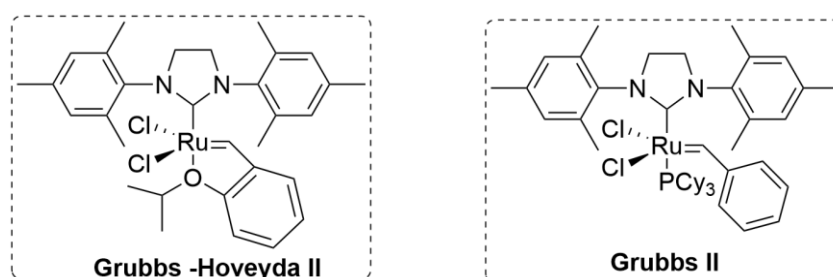


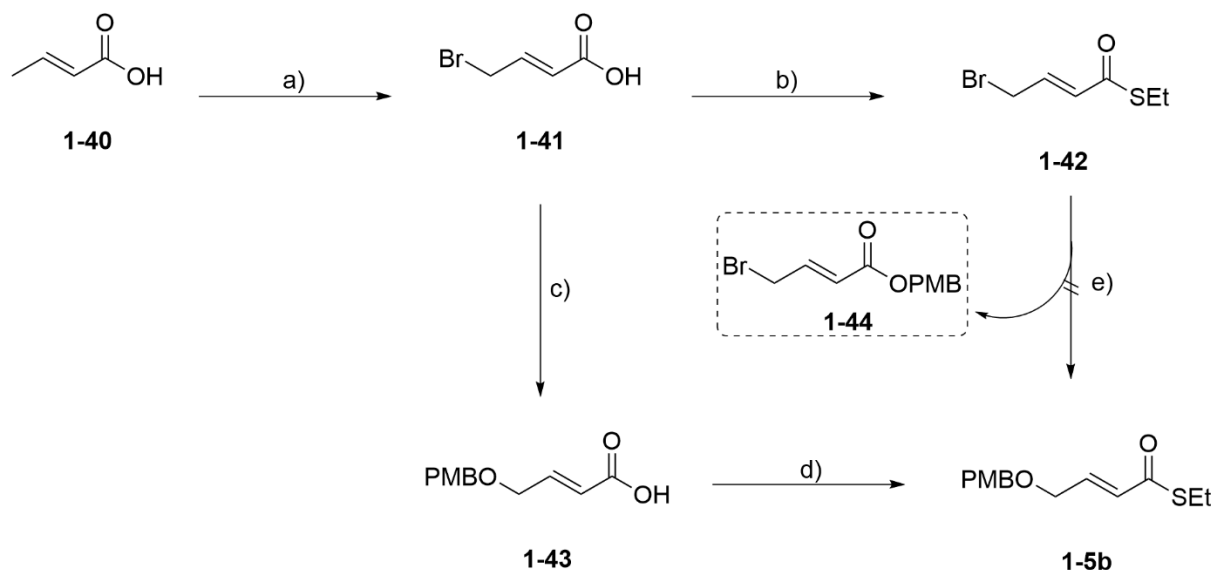
Abbildung 39: Hoveyda-Grubbs-Katalysator 2. Generation (HG-II) Grubbs-Katalysator 2. Generation (G-II).

3.1.2.3. Aufbau des Michael-Systems 1-5 Variante III

In einer dritten Synthesestrategie soll der Thioester **1-5b** ausgehend von der kommerziell erhältlichen Crotonsäure (**1-40**) erzeugt werden. Hierbei wird in einem ersten Schritt, in einer Wohl-Ziegler-Reaktion unter Einsatz von *N*-Bromsuccinimid (NBS) und Azobis(isobutyronitril) (AIBN) in Benzol unter Rückfluss, allylisch halogeniert. Die isolierte Bromcrotonsäure (**1-41**) erreicht hohe Reinheit durch Umkristallisation und kann daher in großem Maßstab (> 50 g) hergestellt werden. Die Transformation zum Thioester gemäß den Steglich-Bedingungen^[47] resultiert in der quantitativen Ausbeute der Verbindung **1-42**. Diese erwies sich jedoch als ungeeignet für die Substitution des Bromids durch *para*-Methoxybenzylalkohol (PMBOH), da nur die Umesterung zum PMB-Ester **1-44** beobachtet wurde (Schema 24).

Die Reihenfolge wurde daher umgekehrt, wobei zunächst die Substitution des Bromids der Bromcrotonsäure **1-41** durchgeführt wurde. Hierbei ist zu beachten, dass PMBOH in doppelter Menge zugegeben werden muss, um primär der konkurrierenden Säure-Base-Reaktion mit der Carbonsäure vorzubeugen. Moderat zufriedenstellende Ausbeuten können erzielt werden. Abschließend wird die Steglich-Veresterung zum Thioester durchgeführt, wobei Ausbeuten von 91 % erzielt werden.

Es ist jedoch darauf zu achten, dass bei längeren Reaktionszeiten eine Thio-Michael-Reaktion des EtSH abläuft. Insgesamt stellt diese Synthesevariante aufgrund der einfachen Durchführbarkeit, sowie unkomplizierter Aufreinigungsschritte und guter Ausbeuten (66 % über 3 Schritte) eine vielversprechende Alternativdarstellung des PMB-geschützten Michael-Systems **1-5b** dar. Dieses konnte im Multigramm-Maßstab (> 20 g) synthetisiert werden und wird anschließend auf seine Eignung für die asymmetrische Methylierung nach Feringa und Minnaard^[71] hin untersucht.



Schema 24: Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) NBS, AIBN, Benzol, Δ , 24 h, 81 %; b) DMAP, DCC, EtSH, 0°C bis RT , 5 h, quant.; c) PMBOH (2 $\text{\AA}q$), NaH (2 $\text{\AA}q$), THF, 0°C bis RT , 2 h, dann **1-41**, Δ , o.n., 75 %; d) DMAP, DCC, EtSH, 0°C bis RT , 5 h, 91 %; e) PMBOH (1 $\text{\AA}q$), NaH (1 $\text{\AA}q$), THF, 0°C bis RT , 2 h, dann **1-41**, Δ , 3 h., 0 %;

3.1.2.4. Konjugierte 1,4-Addition am ungesättigten Ester

Zuvor wurden verschiedene ausgearbeitete Synthesemethoden zur Darstellung des Michael-Systems vorgestellt. Dabei konnte der Oxoester **1-5a** in hervorragenden Ausbeuten erzeugt werden, welcher jedoch bezüglich der asymmetrischen Methylierung laut Literatur^[69] weniger gut geeignet ist, was in vorausgegangener Masterarbeit^[97] bestätigt werden konnte (**Schema 25, Tabelle 6**). Die asymmetrische Reaktionsvariante wird dabei unter Verwendung der chiralen Liganden (*R*)-Tol-BINAP (**L1**) und (*R,S_{Fe}*)-JosiPhos (**L2**) durchgeführt, welche in **Abbildung 40** abgebildet sind.

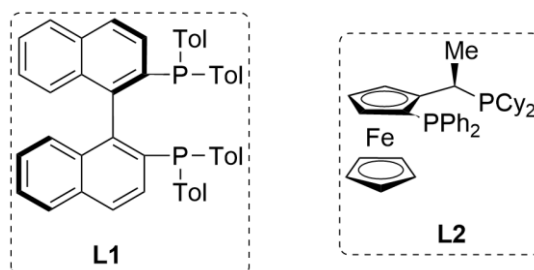
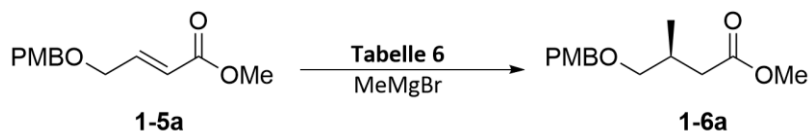


Abbildung 40: Verwendete Liganden für die asymmetrische 1,4-Addition nach Feringa und Minnaard. **L1** = (*R*)-Tol-BINAP, **L2** = (*R,S_{Fe}*)-JosiPhos.

Es konnte gezeigt werden, dass die Liganden einen positiven Effekt auf die Reaktionsführung haben, was dadurch gekennzeichnet ist, dass die racemische Reaktion ohne Ligand nicht abläuft (siehe **Tabelle 6** Versuch 1+2). Zudem wurde der Einfluss unterschiedlicher Cu(I)-Quellen untersucht sowie der Einfluss der Temperatur.

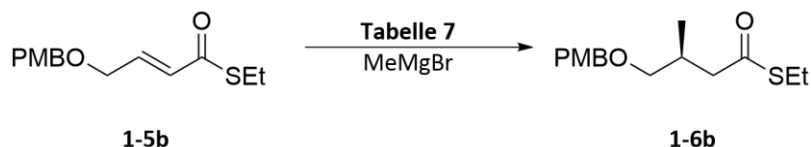


Schema 25: Konjugierte 1,4-Addition von Methyl-Grignard an Oxoester **1-5a**. Reaktionsbedingungen sind der **Tabelle 6** zu entnehmen. a) MeMgBr, Cu(I)-Quelle, **L1** oder **L2**, tBuOMe, $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

Tabelle 6: Durchgeführten 1,4-Addition am Oxoester **1-5a**.

Versuch	Cu(I)-Quelle	Ligand	Temperatur	Zeit	Ausbeute
1	CuI	-	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	6 h	-
2	CuBr·SMe ₂	-	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	6 h	-
3	CuI	L1	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	48 h	20 % (1-5a : 1-6a / 50:50)
4	CuBr·SMe ₂	L1	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	48 h	< 10 %
5	CuI	L2	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	48 h	< 10 %
6	CuBr·SMe ₂	L2	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	48 h	< 10 %
7	CuI	L2	$-30\text{ bis }0\text{ }^\circ\text{C}$	48 h	-
8	CuBr·SMe ₂	L2	$-30\text{ bis }0\text{ }^\circ\text{C}$	48 h	-

Diese Untersuchungen wurden dann auf die Thioester **1-5b** und **1-5c** adaptiert und hinsichtlich ihrer Eignung bewertet. Die Gruppe um Feringa und Minnaard^[99,107] konnten bereits hervorragende Ergebnisse für das TBDPS-geschützte Derivat **1-5c** erarbeiten. Mit dem dabei verwendeten Ferrocenyl-Liganden **L2** erreichten sie hervorragende ee-Werte sowie Ausbeuten (95 % Ausbeute, 98 % ee), wohingegen mit dem Liganden **L1** verminderte ee-Werte beobachtet wurden^[72]. Diese Ergebnisse gilt es zu erreichen und auf das PMB-Analoga **1-5b** zu übertragen. Nachfolgend sind die durchgeführten Reaktionen mit ihren Ergebnissen tabellarisch aufgeführt.



Schema 26: Konjugierte 1,4-Addition von Methyl-Grignard-Reagenzien am Thioester **1-5b**. a) MeMgBr, Cu(I)-Quelle, **L1** oder **L2**, *t*BuOMe, -78°C . Die Reaktionsbedingungen sind der **Tabelle 7** zu entnehmen.

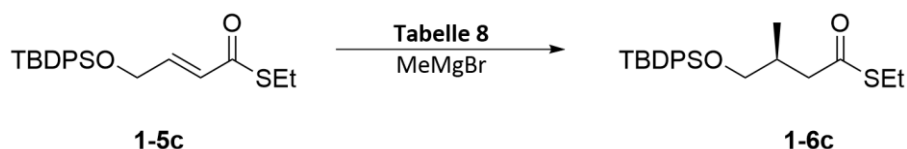
Tabelle 7: Durchgeführte 1,4-Addition am Thioester **1-5b**.

Versuch	Cu(I)	Ligand	Temperatur	Zeit	Ausbeute [%]	ee-Werte [%]
1	CuI	-	-78°C	6 h	40	-
2	CuBr·SMe ₂	-	-78°C	6 h	45	-
3	CuI	L1	-78°C	6 h	63	91
4	CuBr·SMe ₂	L1	-78°C	6 h	66	88
5	CuI	L2	-78°C	6 h	65	80
6	CuBr·SMe ₂	L2	-78°C	6 h	69	79
7	CuBr·SMe ₂	L1	-78 bis -30°C	6 h	66	80
8	CuBr·SMe ₂	L2	-78 bis -30°C	6 h	60	70
9	CuBr·SMe ₂	L1	-78°C	o.n.	77	95
10	CuBr·SMe ₂	L2	-78°C	o.n.	73	85
11	CuBr·SMe ₂	L1	-78°C	48 h	75	91
12	CuBr·SMe ₂	L2	-78°C	48 h	70	80

Aus **Tabelle 7** ist zu entnehmen, dass die racemisch durchgeführte Reaktion mit moderaten Ausbeuten verläuft und auch hier ein positiver Effekt der Liganden auf die Reaktion beobachtet werden kann. Die Ausbeuten der asymmetrischen Reaktionen sind deutlich höher, wohingegen bei der Wahl der Cu(I)-Quelle lediglich zu vernachlässigende Unterschiede bezüglich der Ausbeute und der ee-Werte zu beobachten sind. Faktoren wie Luftfeuchtigkeit, Außentemperatur und selbst die Rührgeschwindigkeit können die Reaktion beeinflussen und sind nur schwer zu kontrollieren. Versuche den Enantiomerenüberschuss durch mildere Reaktionstemperaturen zu verbessern, hatten keinen Erfolg (Versuch 7+8). Länger Reaktionszeiten hingegen begünstigen den Reaktionsablauf und so können Ausbeuten von 77% mit einem Enantiomerenüberschuss von 95% erreicht werden. Dabei zeigt der (*R*)-Tol-BINAP-Ligand (**L1**) wesentlich bessere Werte als der (*R,S_{Fe}*)-Josiphos-Ligand (**L2**), was den Beobachtungen aus der Literatur^[99] eher entgegen spricht. Aufgrund des enormen Kostenunterschieds (**L1**: 103,00€/500 mg; **L2**: 420,00 €/500 mg) ist hier von einer enormen Verbesserung zu sprechen. Zudem ist zu betonen, dass die Optimierung der Reaktion unzählige Reaktionsansätze benötigte und daher eine sehr zeit- und

kostenintensive Methode darstellt. Trotz der intensiven Bemühungen konnten die ausgezeichneten Werte der Arbeitsgruppe um Feringa und Minnaard et al.^[71,73,76,98,99] nicht erreicht werden. Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass die Reaktion substratabhängig ist und nicht weiter optimiert werden kann.

Zudem wird die Reaktion an dem literaturbekanntem^[99] TBDPS-Analogon **1-5c** durchgeführt. Jedoch konnten die beschriebenen Ergebnisse der asymmetrischen 1,4-Addition um Feringa und Minnaard nicht reproduziert werden (siehe **Tabelle 8**). Zwar zeigt der JosiPhos-Ligand (**L2**) hier die besseren Ausbeuten wie auch ee-Werte auf, da wir jedoch bessere Ergebnisse mit dem PMB-Derivat **1-5b** und dem kostengünstigeren (*R*)-Tol-BINAP (**L1**) erzielen konnten, führten wir die Synthesestrategie mit dem PMB-Derivat fort.



Schema 27: Konjugierte 1,4-Addition von Methyl-Grignard an das ungesättigte Michael-System **1-5c**. a) MeMgBr, Cu(I)-Quelle, **L1** oder **L2**, tBuOMe, -78°C . Die Reaktionsbedingungen sind der **Tabelle 8** zu entnehmen.

Tabelle 8: Durchgeführten 1,4-Addition am Thioester **1-5c**

Versuch	Cu(I)	Ligand	Temperatur	Zeit	Ausbeute [%]	ee-Werte [%]
1	CuI	-	-78°C	6 h	51	-
2	CuBr·SMe ₂	-	-78°C	6 h	55	-
3	CuBr·SMe ₂	L1	-78°C	o.n.	61	75
4	CuBr·SMe ₂	L2	-78°C	o.n.	69	88

Interessanterweise ist die Bestimmung des Enantiomerenüberschuss nicht trivial, da sich die Racemate der methylierten Addukte **1-6b** sowie **1-6c** nicht haben auftrennen lassen. Dieses Phänomen ist bereits von der Arbeitsgruppe um Feringa^[74] beschrieben, wie auch dessen Lösung durch die Überführung in das korrespondierende Lacton **1-6d**, wie es in **Schema 28** skizziert ist. Dabei konnte lediglich das Lacton **1-5d** aus der TBDPS-geschützten racemischen Verbindung **1-5c** isoliert werden und als Referenz etabliert werden. Das PMB-geschützte Analogon konnte nicht in ausreichender Reinheit isoliert werden, da bei der Abspaltung der Schutzgruppe, sowohl mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) als auch mit Cer(IV)-Ammoniumnitrat (CAN), ein vielfältiges Produktgemisch entsteht (**Tabelle 9**).

Die Abspaltung der TBDPS-Schutzgruppe hingegen verläuft fluoridisch mit *tert*-Butylammoniumfluorid-Lösung in quantitativer Ausbeute.



Schema 28: Enantiomerenbestimmung der methylierten Addukte **1-5b** sowie **1-5c** durch Überführung in deren korrespondierende Lactone **1-5d**.

Tabelle 9: Durchgeführte Lactonisierungen zur Bestimmung der *ee*-Werte.

Versuch	PG	Reagenz	Zeit	Ausbeute
1	TBDPS	TBAF (1M)	3 h	Quant.
2	PMB	DDQ ^[108]	30 min	Produktgemisch
3	PMB	CAN ^[108]	3 h	Produktgemisch

Im Zuge einer Wissenschaftskonferenz (ESOC 2019) wurden wir auf die Arbeiten um die Arbeitsgruppe von S. Harutyunyan^[109] aufmerksam. In dieser wird die konjugierte Addition an Carbonsäuren beschrieben. Diese Möglichkeit galt zuvor aufgrund der priorisierten Säure-Base-Reaktion zwischen Metallorganyl und Carbonsäure als nicht möglich, da das entstehende Carboxylat weitgehend unreaktiv ist.

Hierbei wird jedoch raffiniert die Carbonsäure *in situ* mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ oder TMSOTf zum jeweiligen Bor- bzw. Silylester umgesetzt. Der Mechanismus ist nachfolgend in **Abbildung 41** aufgezeigt.

Dabei ist es entscheidend, in welcher Abfolge dieses Intermediat gebildet wird. Es ist unabdinglich zuerst den Bor- oder Silylester zu bilden, welcher dann mit dem Grignard-Reagenz reagieren kann. Dabei kann die Umsetzung zum aktiven Ester, durch Erzeugung eines Li- oder Na-Carboxylat-Präkursors optimiert werden.

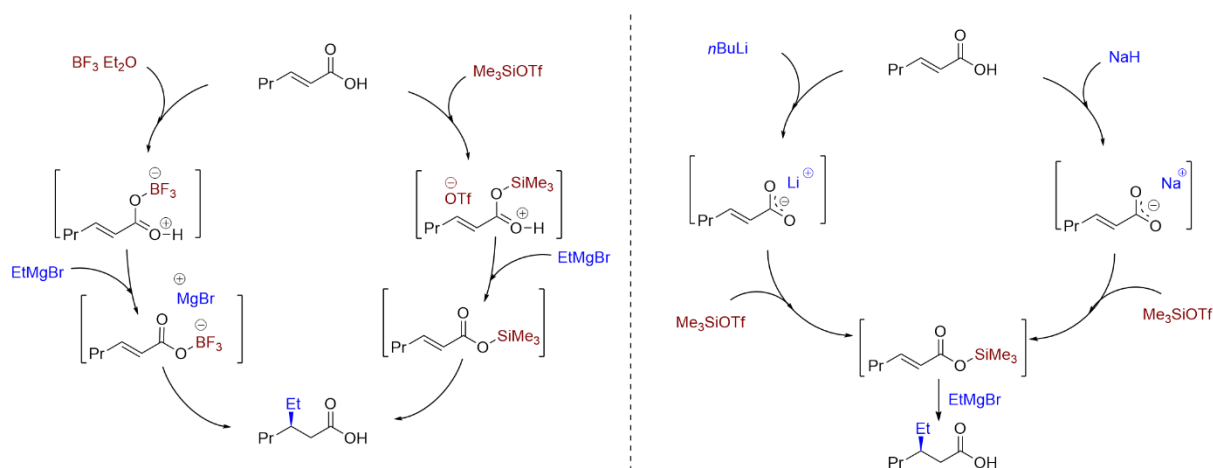
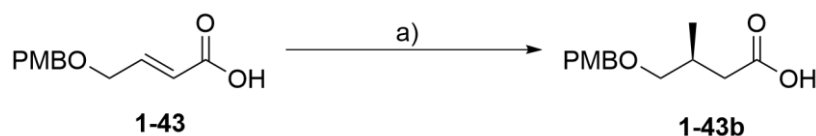


Abbildung 41: Mechanistische Betrachtung der 1,4-Addition an Carbonsäuren durch *in situ* Veresterung zum Borester oder Silylester.^[109]

Diese Variante stellt für uns eine elegante Möglichkeit dar die Reaktionsschritte zu reduzieren und damit verbunden die Gesamtausbeute zur Erzeugung des Michael-Systems zu erhöhen. Die hierfür verwendete Carbonsäure ergibt sich in unserem Fall aus der Crotonsäure (**1-37**) in zwei Schritten wie zuvor beschrieben (**Schema 24**) ohne weitere Optimierungen.

Die Versuchsdurchführungen der konjugierten Alkylierung an der derivatisierten Crotonsäure **1-43** (**Schema 29**) sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt. Der **Tabelle 10** ist zu entnehmen, dass die Reaktion lediglich mit dem Silylester, welcher aus dem Li-Präkursor erzeugt wurde, zu einer beobachteten Umsetzung führt. Jedoch ist die Ausbeute dabei so gering, dass man von Aufreinigungsschritten und *ee*-Wert Bestimmung abgesehen hat. Bei höheren Temperaturen verläuft die Reaktion nicht mehr selektiv und eine Aufreinigung ist unmöglich. Die konjugierte Addition aus dem Borester blieb dabei in allen Varianten erfolglos. Wir können uns diese Beobachtungen nur mit der verminderten Reaktivität des Methyl-Grignard-Reagenz erklären. Zwar hat die Gruppe um S. Harutyunyan erfolgreiche Beispiele für die Methylierung aufzeigen können^[109], doch fällt dabei auf, dass diese sich auf zwei Edukte beschränken. Es lässt vermuten, dass diese Reaktion nicht anwendbar auf unser Edukt ist und bietet daher keine Alternative für unsere Route.



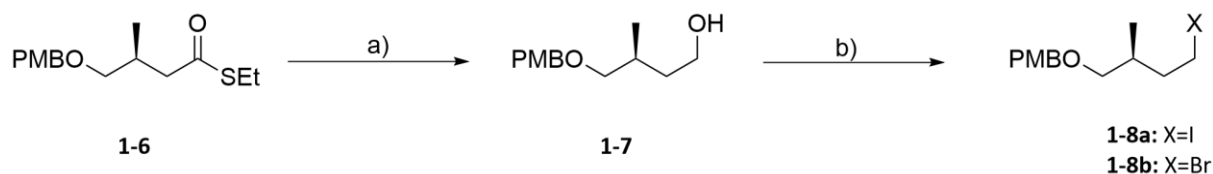
Schema 29: a) Base, Lewis-Säure (LA), MeMgBr, **L1**, CuBr·SMe₂ (5 mol%), –78 °C, tBuOMe. Die verwendeten Basen und Lewis-Säuren sind der **Tabelle 10** zu entnehmen.

Tabelle 10: Konjugierte 1,4-Addition an der Carbonsäure durch in situ Veresterung^[109].

#	Base	LA	Temperatur	Umsetzung
1	<i>n</i> BuLi	TMSOTf	–78 °C	-
2	<i>n</i> BuLi	TMSOTf	–30 °C	20 %
3	<i>n</i> BuLi	TMSOTf	0 °C	Produktgemisch
4	NaH	TMSOTf	–78 °C	-
5	NaH	TMSOTf	–30 °C	-
6	-	TMSOTf	–30 °C	-
7	<i>n</i> BuLi	BF ₃ ·Et ₂ O	–78 °C	-
8	<i>n</i> BuLi	BF ₃ ·Et ₂ O	–30 °C	-
9	NaH	BF ₃ ·Et ₂ O	–78 °C	-
10	NaH	BF ₃ ·Et ₂ O	–30 °C	-
11	-	BF ₃ ·Et ₂ O	–30 °C	-

3.1.2.5. Weiterführende Reaktionen zur Vollendung des Fragments 1-8

Der angereicherte (> 5 g) methylierte Thioester **1-6a** wird im Anschluss durch eine reduktive Umsetzung mit entweder LiAlH₄ oder DIBAL-H^[110] in den primären Alkohol **1-7** überführt. Die Reduktion mit LiAlH₄ erfolgt in quantitativer Ausbeute innerhalb weniger Stunden, wobei nach dem Fieser-Quench keine weiteren Aufreinigungsschritte erforderlich sind. Im Gegensatz dazu verläuft die Reduktion mit DIBAL-H, bei dem ein Überschuss verwendet wird, deutlich langsamer und kann teilweise auf der Aldehyd-Zwischenstufe verharren. Der Aldehyd kann jedoch erneut umgesetzt werden, wodurch eine vollständige Umsetzung erreicht werden kann. Trotz dieser Möglichkeit bleibt die Reduktion mit LiAlH₄ aufgrund ihrer Effizienz und quantitativen Ausbeute vorzuziehen.



Schema 30: a) LiAlH₄, Et₂O, –78 °C bis RT, 5 h, quant.; oder DIBAL-H, THF, –30 °C bis RT, 2 d, 99 % (davon 25 % Aldehyd, welcher erneut eingesetzt wird) (b.r.s.m); b) **Tabelle 11**.

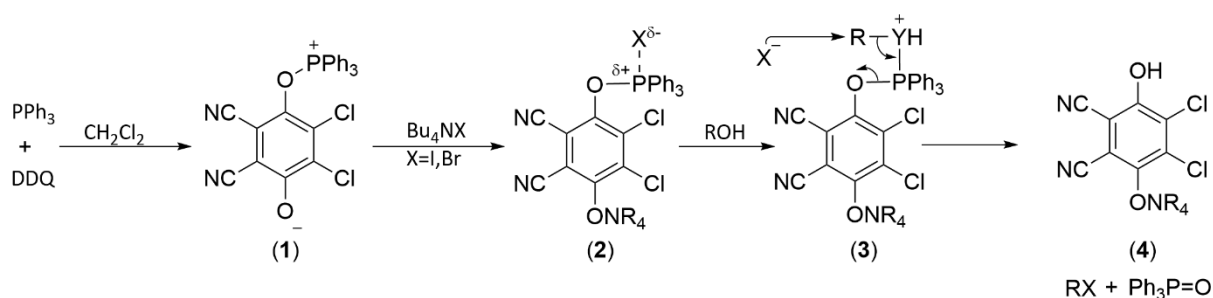
Die sich anschließende Umwandlung zum Halogenid **1-8** erwies sich als problematisch. Sowohl das Iodid als auch das Bromid konnten lediglich in moderaten Ausbeuten generiert werden. Das Iodid **1-8a** selbst ist nicht stabil und zersetzt sich bei RT innerhalb einer Stunde, und selbst bei Lagerung bei -15 °C innerhalb weniger Tage. Daher muss das Iodid direkt nach der Isolation weiter umgesetzt werden, was in nachfolgendem Kapitel beschrieben ist.

Die Darstellung des Iodids **1-8a** wurde zuerst in einer Appel-artigen Reaktion, mit PPh_3 , I_2 und Imidazol, realisiert (**Schema 30 b**). Dabei konnte gezeigt werden, dass die Reaktion direkt nach Zugabe des Reaktanden beendet werden muss. Längere Reaktionszeiten führen zu reduzierten Ausbeuten (**Tabelle 11 Versuch 1-3**). Aufgrund der schnellen Reaktionsgeschwindigkeit war eine Kontrolle der Umsetzung nur in geringem Umfang möglich. Daher wurde versucht die Reaktionskinetik durch Verdünnung herabzusenken. Dabei konnte man jedoch keinen positiven Effekt auf die Ausbeute beobachten. Im Gegensatz dazu konnte man einen Ausbeuteverlust bei erhöhter Molarität beobachten (**Tabelle 11 Versuch 4+5**). Erfolgreich war hingegen die Kühlung der Reaktion im Eisbad. Tiefere Temperaturen hatten wiederum keinen positiven Einfluss (**Tabelle 11 Versuch 6+7**). In einer Abwandlung dieser Reaktionsvariante mit DDQ und TBAI kann der Reaktionsfortschritt über den Farbumschlags der entstehenden Intermediate beobachten werden (**Tabelle 11 Versuch 8+9, Schema 31**)^[111]. Diese Reaktion ist einfacher zu kontrollieren und auch in größeren Maßstäben durchführbar. Eine Kühlung der Reaktion hat hier keinen positiven Effekt.

Tabelle 11: Halogenierungsreaktionen zur Darstellung der Verbindungen 1-8. I. 1.25 Äq I₂, 1.375 Äq Imidazol, 1.5 Äq PPh₃; II. 1.2 Äq PPh₃, 1.2 Äq DDQ, 1.2 Äq TBAI. Alle Versuche wurden in DCM durchgeführt.

Versuch (Schema 30 b)	c [mol/L]	Reagenzien	Temperatur	Zeit	Ausbeute [%]
1	0.1	PPh ₃ , Imidazol, I ₂	RT	60 min	41
2	0.1	PPh ₃ , Imidazol, I ₂	RT	15 min	50
3	0.1	PPh ₃ , Imidazol, I ₂	RT	1 min	61
4	0.01	PPh ₃ , Imidazol, I ₂	RT	1 – 10 min	61
5	0.3	PPh ₃ , Imidazol, I ₂	RT	1 – 10 min	47
6	0.1	PPh ₃ , Imidazol, I ₂	0 °C	1 min	66
7	0.1	PPh ₃ , Imidazol, I ₂	-30 °C	1 – 10 min	60
8	0.1	PPh ₃ , DDQ, TBAI	RT	10 min	66
9	0.1	PPh ₃ , DDQ, TBAI	0 °C	20 min	59
10	0.1	CBr ₄ , PPh ₃	RT	30 min	55
11	0.1	CBr ₄ , PPh ₃	RT	10 min	45
12	0.1	CBr ₄ , PPh ₃	0 °C	45 min	50
13	0.1	PPh ₃ , DDQ, TBABr	RT	30 min	71

Aufgrund der Instabilität des Iodids **1-8a** wurde das Bromid **1-8b** erzeugt, das im Vergleich dazu weitgehend stabil ist. Die Synthese erfolgte in einer klassischen Appel-Reaktion^[58], jedoch waren nur moderate Ausbeuten erzielbar. Eine Abwandlung mit DDQ und TBABr führte hingegen zu einer Ausbeute von 71 % und ermöglichte eine einfache Durchführbarkeit (Tabelle 11 Versuch 10-13). Das Bromid kann anschließend in einer Grignard-Reaktion weiter umgesetzt werden, was jedoch größere Mengen erfordert.

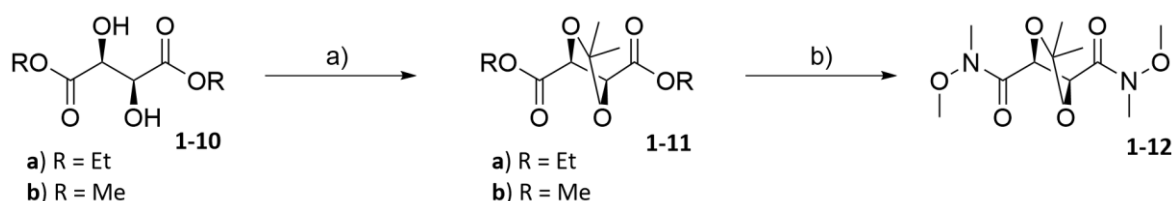


Schema 31: Postulierter Mechanismus der Halogenierungsreaktion nach Iranpoor et al.^[111]. Der Reaktionsverlauf ist dabei über die hier aufgeführten Intermediate (1) bis (4) über einen Farbumschlag zu erkennen. (1)=dunkelrot, (2)=gelb, (3)=rot.

Die Halogenide **1-8a** und **1-8b** sollen nun an das Bis-Weinreb-Amid **1-12** geknüpft werden, um die C1-C8-Kette des Gulumirecin B aufzubauen. Die Synthese der Verbindung **1-12** wird nachfolgend beschrieben.

3.1.3 Aufbau der Verbindung 1-12

Die Darstellung des Bis-Weinreb-Amids **1-12** erfolgt aus den kommerziell erhältlichen Weinsäurederivaten **1-10a** bzw. **1-10b**, wie in der Literatur beschrieben^[112]. Für die Synthese wurde jeweils der Ethyl- wie auch der Methylester verwendet, um sie in einem direkten Vergleich bzgl. der Transamidierung zu unterziehen (Schema 32).



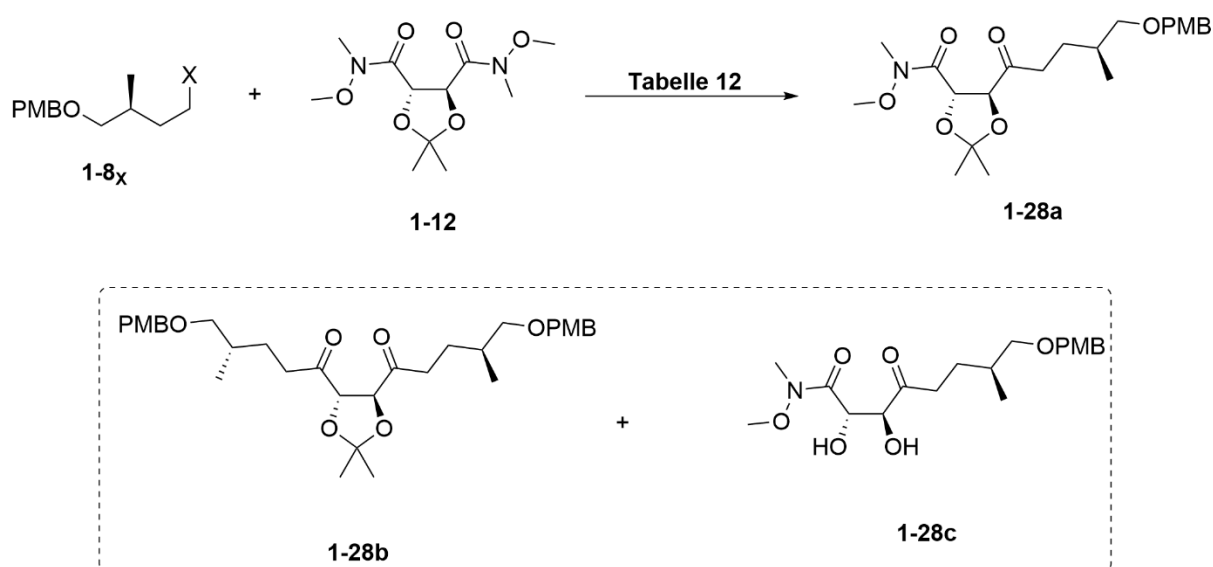
Schema 32: Darstellung des Bis-Weinreb-Amids **1-12**. a) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Aceton, Molsieb 4 Å, RT, 3 h, 75–81 %; b) *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid, Trimethylaluminium (2 M in Hexan), DCM, -20°C , 4 h, 69 %.

Die Ausgangsmaterialien **1-10a** / **1-10b** wurden in Aceton gelöst und mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ behandelt um das korrespondierende Dioxolan **1-11a** in 75 %-iger bzw. **1-11b** in 81 %-iger Ausbeute zu generieren. Es ist anzumerken, dass zu lange Reaktionszeiten einen negativen Einfluss auf die Ausbeute haben. Es ist davon auszugehen, dass eine Zersetzung des Moleküls dabei stattfindet. Durch Verwendung von Molsieb konnten die Ausbeute ein wenig verbessert werden. Insbesondere bei größeren Ansätzen (> 5 g Edukt) kann dabei das entstehende Wasser aus der Reaktionslösung entfernt werden.

Anschließend Transamidierung der Ester **1-11a** sowie **1-11b** mit *N,O*-Dimethyl-Hydroxylaminhydrochlorid und AlMe_3 bei -20°C ergibt das Bis-Weinreb-Amid **1-12** als weißen Feststoff. Dabei haben wir eine Reihe an Optimierungsreaktionen durchgeführt, jedoch niemals die exzellenten quantitativen Ausbeuten, wie sie in der Literatur^[93] aufgeführt sind erreicht. Unserer Erkenntnis nach, ist darauf zu achten, dass die Reaktionstemperatur während der Reaktion nicht über -20°C ansteigt. Langsame tropfenweise Zugabe der Esterverbindungen hat einen zusätzlichen positiven Effekt auf die Ausbeute. Im Allgemeinen konnten wir jedoch beobachten, dass bei großen Ansätzen (>5 g) die Ausbeute geringer wurde. In unserem Fall verlief die Transamidierung des Methylesters minimal besser, vor allem aber schneller.

3.1.4 Konstruktion der C1-C8-Kette via Weinreb-Keton-Synthese

Die Konstruktion der C1-C8-Kette erfolgt durch die Verwendung der Untereinheiten **1-8** und **1-12**, wobei die verwendeten Halogenide **1-8a** und **1-8b** in zwei verschiedenen Varianten mit dem Weinreb-Amid geknüpft werden. Das Iodid **1-8a** wird durch eine Metall-Halogen-Austausch Reaktion *in situ* zum Lithium-Organyl umgesetzt, während die Nukleophilie des Bromids **1-8b** durch eine Grignard-Reaktion aufgebaut wird. Anschließend erfolgt die Verknüpfung in einem klassischen Additions-Eliminierungs-Mechanismus mit dem Bis-Weinreb-Amid **1-12** unter Bildung der alkylierten Spezies **1-28a**. Dabei konnten jedoch nur die Nebenprodukte **1-28b** und **1-28c** isoliert werden (Schema 33).



Schema 33: Knüpfungsreaktionen zur Etablierung der C1-C8-Kette via Weinreb-Keton-Synthese^[91]. Reaktionsbedingungen sind der **Tabelle 12** zu entnehmen.

Diese Reaktion bestimmt maßgeblich, als eine der beiden Knüpfungsvarianten, den Erfolg der Totalsynthese und wurde daher ausgiebig untersucht. Nachfolgende **Tabelle 12** hat die wichtigsten Reaktionen aufgeführt.

Tabelle 12: Reaktionsbedingungen der Weinreb-Keton-Synthese.

Versuch	1-8 _x X	c [mol/l]	LM	Reagenz	Zeit [h]	T [°C]	Ausbeute
Knüpfungen des Iodids 1-8a via Metall-Halogen-Austauschreaktion							
1	I	0.01	THF	<i>t</i> -BuLi	5	-78	1-28b (10%), 1-28c (15%)
2	I	0.01	THF	<i>t</i> -BuLi	18	-78	-
3	I	0.03	Hex/Et ₂ O (3:2)	<i>t</i> -BuLi	4	-78	1-28b (10%), 1-28c (15%)
4	I	0.1	Hex/Et ₂ O (3:2)	<i>t</i> -BuLi	4	-78 bis -30	1-28c (30%)
5	I	0.05	Hex/Et ₂ O (3:2)	<i>t</i> -BuLi	o.n.	-78 bis RT	Zersetzung
6	I	0.1	Hex/Et ₂ O (3:2)	<i>t</i> -BuLi	0.5	-78 bis -30	1-28c (45%)
Knüpfungen des Bromids 1-8b via Grignard-Reaktion							
7	Br	0.1	Et ₂ O	Mg	5	Δ	1-28c (29%)
8	Br	0.1	Et ₂ O	Mg	o.n.	Δ	-
9	Br	0.1	THF	Mg	5	Δ	1-28c (33%)
10	Br	0.1	THF	Mg	o.n.	Δ	-
11	Br	0.1	THF	<i>i</i> PrMgCl LiCl	3	-15	Isopropyl- Addukt
12	Br	0.1	THF	<i>i</i> PrMgCl LiCl	4	-20	Isopropyl- Addukt
13	Br	0.1	THF	<i>i</i> PrMgCl LiCl	6	-78 bis 0	Isopropyl- Addukt
14	Br	0.1	THF	<i>t</i> BuMgCl	4	-78 bis -40	-
Kupfer vermittelte Knüpfungsvarianten (Normant und Gilman)							
15	I	0.1	THF	<i>t</i> -BuLi, CuI	6	-78	-
16	Br	0.1	THF	Mg dann CuBr·SMe ₂	5	Δ, dann -78	-

Dabei ist im ersten Teil der Tabelle die Knüpfung des Iodids **1-8a** via Metall-Halogen-Austauschreaktion mit *t*-BuLi aufgelistet, im zweiten Teil die Grignard-vermittelte Alkylierung des Bromids **1-8b** am Bis-Weinreb-Amid **1-12**, sowie im dritten Abschnitt der **Tabelle 12** (Versuch 15 und 16) die Kupfer vermittelten Alkylierungen aus den Gilman- bzw. Normant-Cuprate. Dabei wurde die Reaktion konzentrations-, zeit- und temperaturabhängig untersucht.

Aus den Ergebnissen ist herauszulesen, dass lange Reaktionszeiten der Li-vermittelten Alkylierung, zur Zersetzung des Produkts führte. Das ist sowohl in THF als auch in Hexan/Et₂O zu beobachten (**Tabelle 12** Versuch 2 & 4). Hingegen konnte bei kürzeren Reaktionszeiten sowohl das entschützte Addukt **1-28c** sowie das doppelt alkylierte Derivat **1-28b** isoliert werden, jedoch nie das angestrebte Produkt **1-28a** (Analytik siehe Anhang). So konnte zwar eine Verbindung isoliert werden, welche via HR-MS die korrekte Massenzahl aufweist, bei genauerem Blick auf das ¹H-NMR-Spektrum fallen jedoch ein paar Ungereimtheiten auf.

So ist eine Zuordnung der Signale in **Abbildung 42** zu den jeweiligen Protonen möglich, wie zum Beispiel der C-9-Methyl-Einheit bei 0.6 ppm oder die Methylgruppen des Dioxolans bei 1.3 und 1.4 ppm wie auch die Protonen am C-2 und C-3 bei 4.9 und 5.0 ppm, fehlend jedoch sind die charakteristischen Signale der N-Methyl bzw. N-Methoxy-Gruppe. Zudem waren weitere Untersuchungen nicht möglich, da diese Verbindung lediglich in Versuch 1 (**Tabelle 12**) aufgetreten ist.

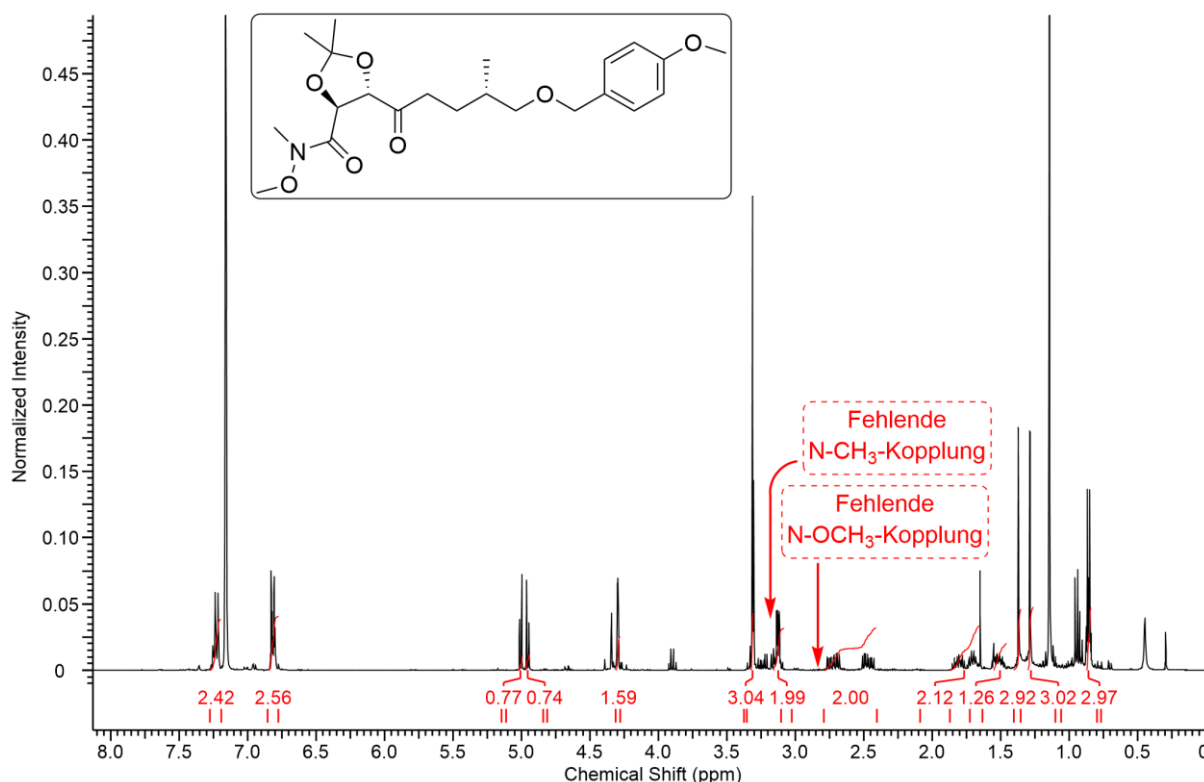


Abbildung 42: ¹H-NMR-Spektrum einer isolierten Verbindung, welche auf die Verbindung **1-28a** hindeutet, jedoch fehlen hierbei einige wichtige Protonen-Signale.

Daher wurde in weiteren Optimierungen versucht, sowohl die doppelte Alkylierung als auch die Schutzgruppenabspaltung zu unterbinden. Wir erhofften uns dabei, dass dadurch eine Verbesserung der Ausbeute von 20% (bei 10 %-iger Ausbeute von **1-28b**) möglich ist, da das zweite Metallorganyl **1-8** an ein weiteres Bis-Weinreb-Amid **1-12** knüpfen könnte und nicht an ein bereits alkyliertes Addukt **1-28a**. Interessanterweise führten eine höhere Reaktionskonzentration, eine erhöhte Reaktionstemperatur (-30 °C), sowie kurze Reaktionszeiten genau zu diesem erwünschten Ergebnis (vgl. Versuch 4, 6). Jedoch konnte auch hier lediglich die Bildung des Diol **1-28c** beobachtet werden. Die Isolierung des Dioxolans **1-28a** konnte in keinem der Versuche erreicht werden. Dabei wurde penibel darauf geachtet, dass selbst bei der Aufarbeitung ein pH-Wert von 6.5 nicht unterschritten wird.

Wir konnten uns daher nicht erklären, wie eine Optimierung bezüglich der Schutzgruppen-Abspaltung angestrebt werden könnte. In der Regel erfolgt die Abspaltung eines Acetals im Säuren, die durchgeführte Reaktion ist jedoch stark alkalisch.

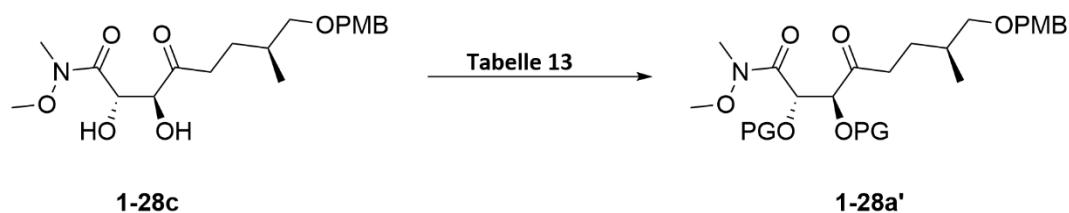
Zudem konnte ein weiteres Problem durch die Freisetzung des Diols nicht mehr verhindert werden, da wir diese eingebaut hatten, um mögliche Retro-Aldol-Reaktionen am hoch

funktionalisierten Gerüst zu unterbinden. So könnten die verminderten Ausbeute genau dafür ein Indiz sein. Auch wenn wir keine passenden Zersetzungsprodukte analysieren konnten, liegt es dennoch nahe, dass eine Zersetzung teilweise stattfindet.

Parallel zu den Untersuchungen am Iodid **1-8a** wurde die Knüpfung mittels einer Grignard-Reaktion untersucht. Dabei wurde das Bromid **1-8b** entweder in THF oder Et₂O zur Grignard-Verbindung umgesetzt. Aber auch hier sind die beobachtbaren Ergebnisse mit denen der Li-vermittelten Alkylierung übereinstimmend. Auch hier konnte lediglich das Diol **1-28c** isoliert werden. Lange Reaktionszeiten führen auch hier zur Zersetzung der Verbindung, was wiederum die These möglich ablaufender Retro-Aldol-Reaktionen unterstützt. Um auch in kleineren Ansätzen das Bromid umsetzen zu können, haben wir es mit dem Turbo-Grignard-Reagenz umgesetzt. Dabei konnte jedoch lediglich die Isopropyl-Addition am Bis-Weinreb-Amid beobachtet werden. Merkwürdigerweise konnte in keiner der durchgeführten Reaktionen ein Halogenaustausch beobachtet werden, da das Edukt in großen Mengen zurückgewonnen werden konnte. Daher haben wir eine Testreaktion mit dem Turbo-Grignard-Reagenz durchgeführt, für mehrere Stunden (30 h) reagieren lassen und anschließend hydrolysiert, um nachvollziehen zu können, ob ein Austausch zwischen dem Turbo-Grignard-Reagenz und dem Bromid stattfindet. Dabei konnten wir lediglich Spuren davon detektieren, und beinahe vollständig das Edukt zurückgewinnen.

In einer letzten Versuchsreihe versuchten wir die Alkylierung aus den Gilman- bzw. Normant-Cupraten zu realisieren. Diese sind schnell aus dem Li-Organyl, im Fall des Gilman-Cuprat, bzw. aus der Grignard-Verbindung für das Normant-Cuprat darzustellen. Doch auch hier konnten wir keine Produktbildung beobachten.

Da wir an dieser Stelle nicht weitergekommen sind, versuchten wir das Diol **1-28c**, welches in ausreichender Menge angereichert werden konnte, zu schützen, um mit der Syntheseroute fortfahren zu können (**Schema 34**). Nachfolgend sind die Ergebnisse tabellarisch aufgeführt.



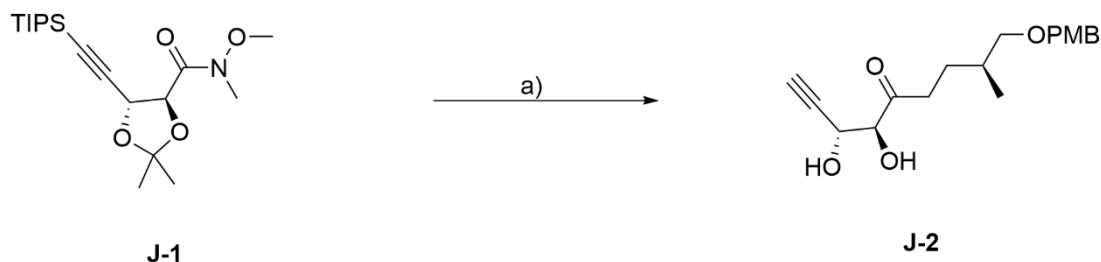
Schema 34: Schützungsreaktionen des Glykols. Aufgelistete Reaktionen sind der **Tabelle 13** zu entnehmen.

Tabelle 13: Reaktionsbedingungen der Glykolschätzung.

Versuch	Schutzgruppe PG	Reagenz	Reaktionszeit t [h]	Temperatur T [°C]	Ausbeute/ Ergebnis
1	Cyclohexanon	ZnCl ₂ , <i>p</i> TSA	24	RT-Δ	1-28c
2	Cyclohexanon	NEt ₃	24	RT-Δ	1-28c
3	Aceton	BF ₃ ·Et ₂ O	24	RT-Δ	1-28c
4	Aceton	CuSO ₄	72	RT-Δ	1-28c
5	2,2'-DMP, Aceton	<i>p</i> TSA	72	RT-Δ	1-28c
6	2,2'-DMP, DMF	CSA	72	RT-Δ	1-28c
7	2-Methoxypropen	CSA	72	RT-Δ	1-28c
8	TMS	Imidazol	72	RT-Δ	1-28c
9	TES	Imidazol	72	RT-Δ	1-28c
10	TBS	Imidazol	72	RT-Δ	1-28c
11	TBDPS	Imidazol	72	RT-Δ	1-28c
12	TIPS	Imidazol	72	RT-Δ	1-28c

Erstaunlicherweise konnte die Schätzung der Diol-Einheit in keiner Reaktionsvariante durchgeführt werden. Weder durch Ringerweiterung (**Tabelle 13** Versuch 1+2) noch durch erneute Schätzung zum Acetonid (**Tabelle 13** Versuch Nr. 3-6) oder als acyclische Silylether. Es konnte lediglich das Edukt zurückgewonnen werden.

Aus diesen Beobachtungen folgerten wir, dass es weniger ein sterisches Problem, sondern mehr ein elektronisches Problem ist. Einflussfaktoren könnten hierbei von der PMB-Schutzgruppe kommen. Daher untersuchten wir, unter Anleitung von Jessica Jünger, die Addition des Alkyljodids **1-8a** an das von ihr erzeugte Weinreb-Amid **J-1**, um einen Vergleich heranziehen zu können (**Schema 35**).

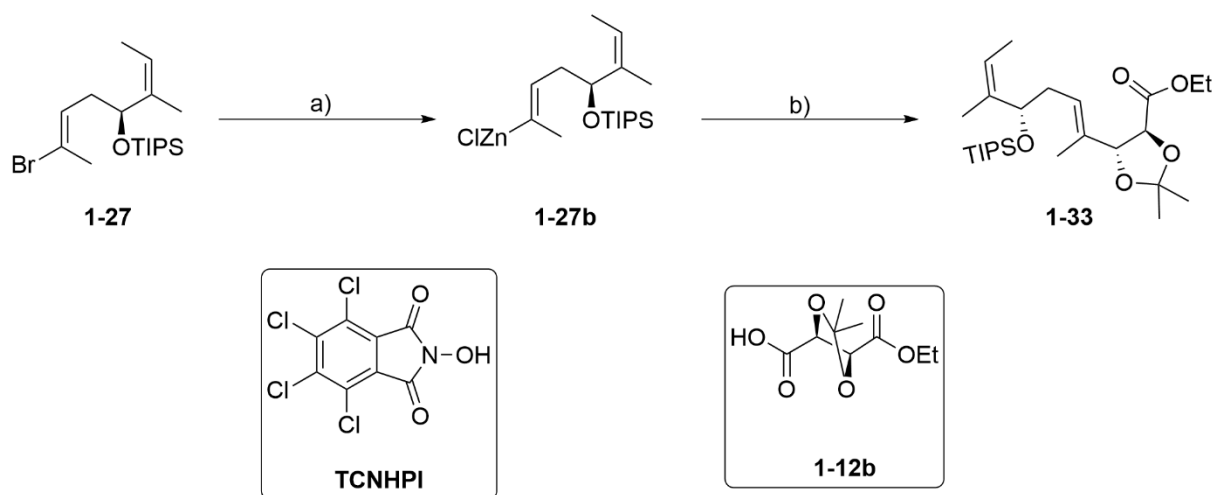


Schema 35: Weinreb-Keto-Synthese des Alkyliodids **1-8a** an das Weinreb-Amid **J-1** unter Ausbildung des Keton-Glykols **J-2**. a) **1-8a**, *t*-BuLi, Hex/Et₂O, -78 °C bis RT.

Auch hier konnte selbiges Phänomen beobachtet werden. Eine Alkylierung konnte stattfinden, jedoch unter Abspaltung der Acetonid- aber auch TMS-Einheit. Das bekräftigt unsere Vermutung, dass die PMB-Einheit möglicherweise einen negativen Einfluss auf die Bildung der C1-C8-Kette hat.

Da es für den weiteren Verlauf der Synthese absolut notwendig ist, die Diol-Einheit in geschützter Form vorliegen zu haben, konnte die Syntheseroute hier nicht weitergeführt werden. Notwendig wäre die Syntheseroute mit einer alternativen Schutzgruppe durchzuführen um dieses Phänomen abschließend beurteilen zu können. Aufgrund der sehr zeitintensiven Optimierungsversuche der 1,4-Addition nach Feringa und Minnaard^[69,71,76] sollte zuerst die decarboxylierende Alkenylierung nach Baran et al. untersucht werden, um eine genauere Einschätzung des Erfolgs der Synthesestrategie zu bekommen.

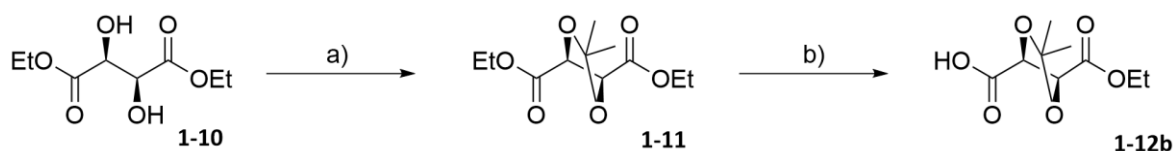
Dafür wurde die Reihenfolge der Knüpfungen umgedreht, sprich erst die Verbindung **1-27** über die vorgeschlagene decarboxylierende Alkenylierung von Baran et al.^[77], an die Monoethylweinsäure **1-12b** zu knüpfen und anschließend das Alkylhalogenid **1-8** an die entstandene C5-C14-Kette zu addieren, wie es nachfolgend in **Schema 36** aufgezeigt ist.



Schema 36: Decarboxylierende Alkenylierung nach Baran et al. zur Etablierung des C5-C14 Gerüsts. a) I. LiCl, Mg, C₂H₄Br₂, THF, RT; II. **1-27**, THF, Δ; III. ZnCl₂, (1M in THF); b) I. TCNHPI, **1-12b**, DIC, DCM; II. Ni(acac)₂ · x H₂O, 2,2'-Bipyridin, DMF; III. **1-27b**, THF, RT, o.n.

Hierfür soll die Verbindung **1-27**, welche in unserem Arbeitskreis von Rengarasu^[55] dargestellt wurde, in eine Grignard-Verbindung überführt werden, welche anschließend mit ZnCl₂ transmetalliert wird. Das Zinkorganyl **1-27b** soll dann an die Monoethylweinsäure (**1-12b**) geknüpft werden. Dafür wird zuvor die Verbindung **1-12b** mit dem N-Hydroxy-Tetrachlorphthalimid (**TCNHPI**) zum Aktivester umgesetzt, welcher dann nach Baran-Bedingungen unter CO₂-Abspaltung mit dem Zinkorganyl **1-27b** zu Verbindung **1-33** alkenyliert werden kann.

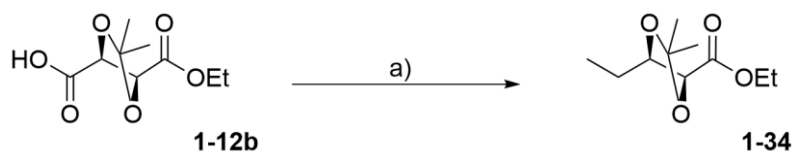
Für diese Untersuchung wird Verbindung **1-12b** in zwei Schritten aus der D-Weinsäure erzeugt. Anschließend erfolgt die Glykolschutzung zum Dioxolan **1-11**, wie bereits zuvor beschrieben und in einem letzten Schritt wird basisch zum Monoester **1-12b** hydrolysiert (**Schema 37**).



Schema 37: a) BF₃·Et₂O, Aceton, 4 A Molsieb, 4 h, 70 %; b) **1-11**, H₂O/Dioxan, NaOH, 4 h, 43 %.

Da wir keinerlei Expertise in unserem Arbeitskreis bezüglich der decarboxylierenden Alkenylierung hatten, wurde zuerst die zuvor entwickelte decarboxylierende Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplung^[80] mit dem kommerziell erhältlichen Zn(Et)₂ an der Monoweinsäure **1-12b**

untersucht (Schema 38). Dabei verlaufen die Reaktionsdurchführungen sehr ähnlich und das Zinkorganyl muss nicht erst hergestellt werden.



Schema 38: Decarboxylierende C-C-Knüpfung nach Baran et al. a) I. TCNHPI, **1-12b**, DCM; II. Ni_2 -glyme, 4,4'-di-*t*Bu-Bipyr., DMF; III. $Zn(Et)_2$, 20 %.

Nach anfänglichen Schwierigkeiten konnten wir eine Produktbildung im NMR nachweisen und via HRMS bestätigen. Dabei war es interessant zu sehen, dass die Reaktion unter Argon nicht ablief, während unter Stickstoffatmosphäre und Verwendung von nicht absolutierten Lösungsmitteln das gewünschte Ergebnis reproduzierbar erreicht wurde, wenn auch nur in geringer Ausbeute (20 %).

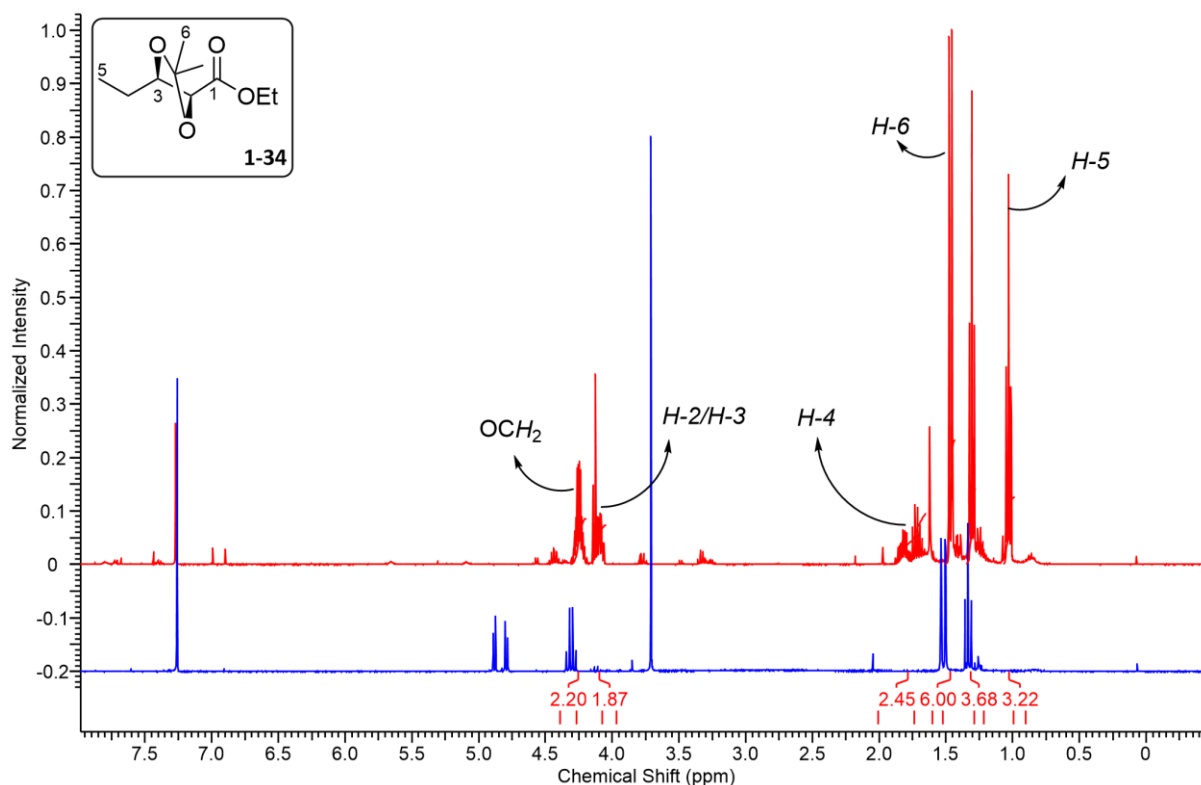


Abbildung 43: 1H NMR des Produkts (rot) und Edukts (blau) der decarboxylierenden C-C-Kreuzkupplung^[80,113].

In der **Abbildung 43** entspricht das blau eingefärbte Spektrum der Ausgangsverbindung **1-12b**, das rote unserem gewünschten Produkt. Dabei ist die entstehende Ethyl-Einheit (C4-C5) deutlich zu erkennen. Die terminale Methylgruppe ergibt ein Triplet bei 0.90 ppm, während die diastereotopen Protonen an der C-4 Methyleneinheit aufspalten und ein komplexes Multiplett ergeben (1.65-1.89 ppm). Die glykolischen Protonen erfahren durch den Verlust der elektronenziehenden Carboxylat-Einheit eine Hochfeldverschiebung. Das C3-Proton spaltet als Duplett vom Triplet auf, während das C2-Proton weiterhin als Duplett mit Dacheffekt vorliegt. Beide Signale überlagern, weshalb die Aufspaltung nur schwer zu erkennen ist.

Die gewonnenen Erkenntnisse sollen auf die angestrebte decarboxylierende Alkenylierung angewendet werden, um das C5-C14-Gerüst aufzubauen. Das Bromid **1-27**, welches bereits von Rengarasu^[55] synthetisiert und zur Verfügung gestellt wurde, konnte in zwei unterschiedlichen Umsetzungsvarianten untersucht werden.

Zum einen wurde versucht das Zinkorganyl aus dem erzeugten Grignard-Reagenz zu gewinnen, sowie über einen Metall-Halogen austausch mit sec-BuLi (**Schema 36**). Obwohl ein Reaktionsfortschritt erkennbar war, konnte keine Produktbildung (**1-33**) mit dem Aktivester der Verbindung **1-12b** beobachtet werden.

Aufgrund der nur schwer identifizierbaren Probleme in dieser Synthesestrategie, sowie der zeitlich limitierenden Dimension dieser Arbeit, haben wir von weiteren Untersuchungen abgesehen und uns mit der Erzeugung der C1-C8 Kette aus einer linearen Synthesestrategie beschäftigt, welche im Anschluss beschrieben wird.

3.2 Retrosynthese Synthesevariante 2

Wie im Syntheseansatz der 1. Generation, wird Gulmirecin B durch Glykosylierung und globale Entschützung vollendet. Das Kerngerüst wird hierbei jedoch durch eine Ringschließende-Alkin-Metathese^[89] etabliert. Die dreifach substituierte Doppelbindung, welche zwischen dem C8-C9-Atom lokalisiert ist, wird in diesem Plan durch *trans*-Reduktion^[90] gefolgt von Methylierung installiert. Dabei dirigiert die benachbarte Hydroxygruppe am C7 die Methylgruppe an die gewünschte Position.

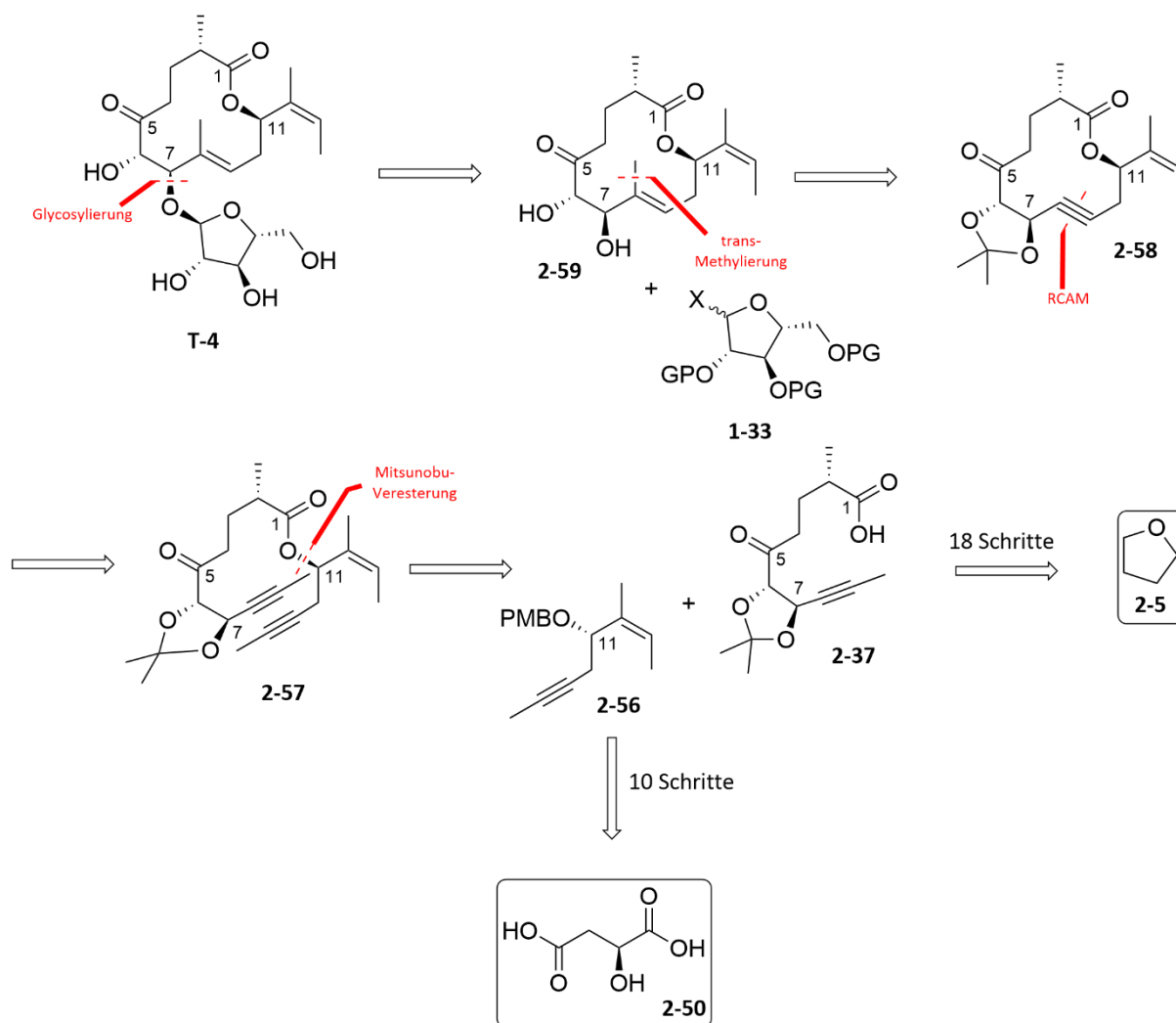
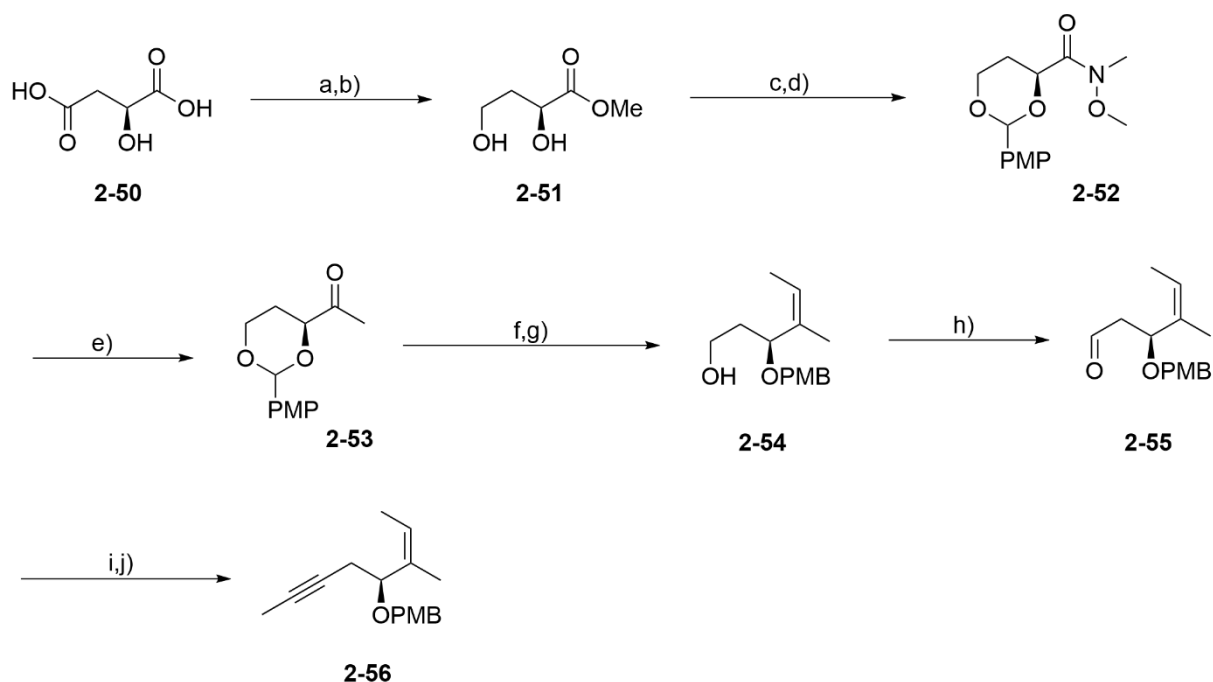


Abbildung 44: Retrosynthesevariante 2. Etablierung des Grundgerüsts durch Ringschließende Alkin-Metathese (RCAM).

Die RCAM erfolgt aus zwei methylierten Alkinen. Das Dialkin **2-57** kann durch Veresterung der Alkensäure **2-37** sowie des Alkeninols **2-56** realisiert werden. Diese beiden Fragmente stellen in dieser Synthesevariante die Schlüsselfragmente dar, welche zum einen aus Tetrahydrofuran (**2-5**) bzw. der *L*-Äpfelsäure (**2-50**) dargestellt werden können (**Abbildung 44**).

Auf die erarbeiteten Syntheseschritte des C1-C8-Gerüsts wird nachfolgend im Detail eingegangen. Vorerst soll die Darstellung der ungesättigten Verbindung **2-56**, welche in unserem Arbeitskreis von Jessica Jünger^[95] untersucht wurde, kurz aufgezeigt werden (**Schema 39**).



Schema 39: Ausgearbeitete Synthesevariante von Jessica Jünger^[95] zur Darstellung des Fragments **2-56**, welches in eine Veresterung mit dem C1-C8-Körper (**2-37** siehe 3.2.3) zum Dialkin **2-57** umgesetzt werden soll. a) TFAA, MeOH, 87 %; b) BMS, THF, quant.; c) PMB-Schützung, 56-68 %; d) *i*-PrMgCl, CH₃NHOCH₃ · HCl, 71 %; e) MeLi, THF, 93 %; f) (EtPPh₃)Br, NaHMDS, THF, 82 %; g) DIBAL-H, DCM, 72 %; h) DMP, DCM, 80 %; i) PPh₃, CBr₄, DCM, 75 %; j) BuLi, THF, MeI, 69 %.

Ausgehend von der *L*-Äpfelsäure (**2-50**) wird in einer Abfolge von Fischer-Veresterung und selektiver Boran-Reduktion der Carbonsäure das Diol **2-51** erzeugt, welches anschließend als Acetal geschützt wird. Umwandlung des Esters zum Weinreb-Amid **2-52** schließt sich an sowie Weinreb-Keton-Synthese mit Methyllithium. Das dadurch entstandene Keton **2-53** wird in einer Wittig-Reaktion und hydridischer Reduktion zum mono-geschützten Diol **2-54** umgewandelt. Dess-Martin-Oxidation erzeugt den Aldehyd **2-55** in 80 %-iger Ausbeute. Abschließende Corey-Fuchs-Reaktion und Methylierung des Acetylids ergibt das Alkin **2-56**. Dieses soll im späten Verlauf der Totalsynthese über eine Mitsunobu-Veresterung an die Carbonsäure **2-37** geknüpft werden. Die Untersuchungen zur Synthese der Säure **2-37** wird nachfolgend beschrieben.

3.2.1 Konstruktion der Bausteine – Synthesestrategie 2. Generation

Die vollständige Retrosynthese des Bausteins **2-37**, welcher für die Veresterung zum Kerngerüst benötigt wird, ist in **Abbildung 45** abgebildet. Dabei soll die methylierte Dreifachbindung in einer Corey-Fuchs-Reaktion^[36] oder Seyferth-Gilbert-Homologisierung^[114] aus dem Aldehyd **2-34** erzeugt werden, welcher durch Reduktion des Esters **2-32** etabliert werden kann. Die vicinalen Hydroxylfunktionen sollen stereoselektiv über die Sharpless Asymmetrische Dihydroxylierung^[35,53,54,115] aus dem ungesättigten Oxoenolat **2-30** eingeführt werden. Dieses kann durch oxidative Ringöffnung aus dem derivatisierten Furanerüst **2-19**, unter Pinnick-ähnlichen^[116,117] Bedingungen realisiert und über eine Steglich-Veresterung^[47] vollendet werden. Das Stereozentrum am C2 soll nach Evans-Bedingungen^[56] aus dem Oxazolidinon **2-14** installiert werden, welches wiederum aus der Furylbuttersäure **2-11** durch Amidierung erreichbar ist.

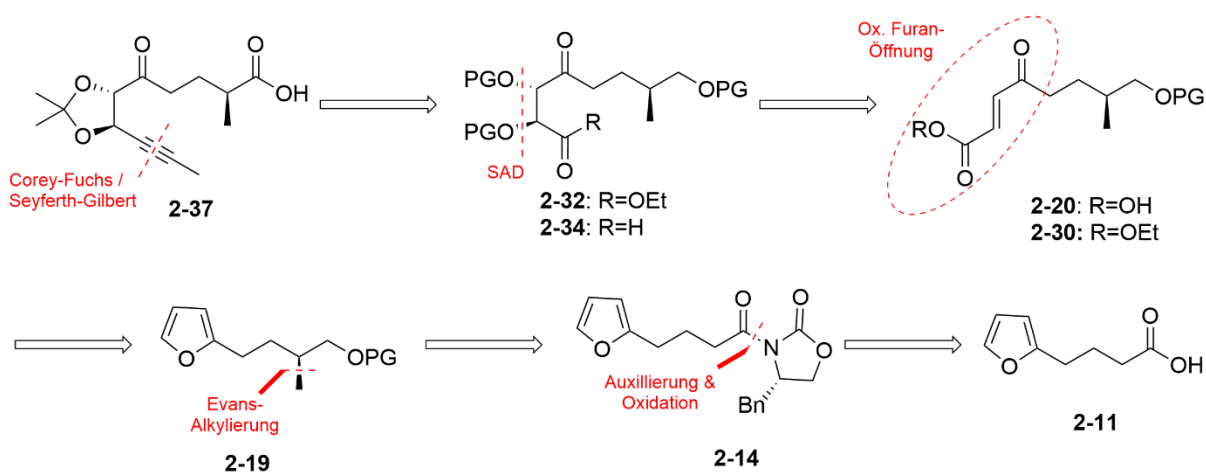


Abbildung 45: Retrosynthese des C1-C8-Gerüsts ausgehend von der Furylbuttersäure (**2-11**).

Die Carbonsäure **2-11** selbst kann abschließend durch zwei Syntheseansätze realisiert werden: 1) Durch Ringöffnung des Tetrahydrofurans (**2-5**) und anschließender Alkylierung mit Furyllithium, gefolgt von Oxidation des terminalen Alkohols sowie 2) durch eine Wittig-Reaktion^[52] aus dem Furfural (**2-3**) und dem Wittig-Salz **2-2**, welches aus der Brompropionsäure (**2-1**) generiert werden kann. Die erzeugte Ensäure **2-4** muss daraufhin hydriert werden (siehe **Abbildung 46**). Diese beiden Synthesemöglichkeiten runden die Retrosynthese ab und werden anschließend diskutiert.

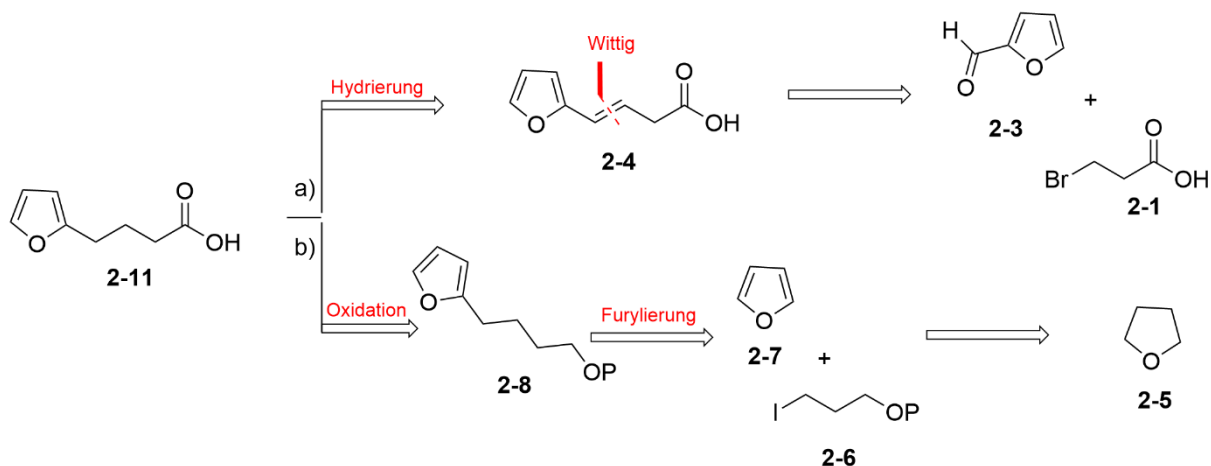


Abbildung 46: Darstellungsvarianten der Furfylbuttersäure (**2-11**) via (a) Wittig-Reaktion und Hydrierung aus Furfural (**2-3**) und der 3-Brompropionsäure (**2-1**) oder (b) Alkylierung von Furan (**2-7**) mit Iodbutanol **2-6**, welches aus THF (**2-5**) erzeugt werden kann. Anschließende Oxidation vollendet das Gerüst.

Zuvor soll aufgrund der unerwarteten Schwierigkeiten in der vorausgegangenen Synthesestrategie der ersten Generation, die Konstruktion der C1-C8-Kette vorerst in ihren kritischen Syntheseschritten untersucht werden. Dazu gehört die SAD, welche an dem Oxoenolat-Gerüst **2-30** bisher nicht ausreichend beschrieben ist und daher ausgiebige Untersuchungen benötigt. Dabei bedienen wir uns den Erfahrungen von Chavan et al.^[96], welche die SAD an einem ungesättigten 4-Oxoenolat erfolgreich beschreiben konnten, jedoch mit aromatischer Seitenkette, welche einen positiven Effekt auf die SAD ausübt (siehe Seite 62 **Abbildung 34**).

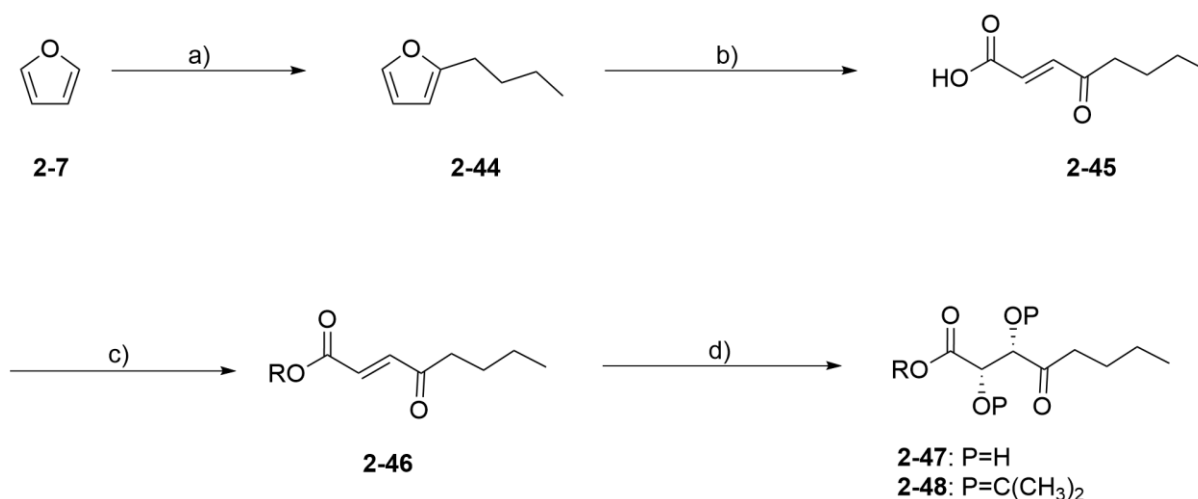
Außerdem greifen wir auf die Beschreibungen von Wu und Feast^[116] zurück, welche ein analoges Gerüst zu **2-19** (ohne chirale Methyleinheit in der Seitenkette) untersuchten. Dabei beschreiben sie, dass die asymmetrische Dihydroxylierung an der Oxo-Ensäure nicht erfolgreich durchführbar war und daher auf die racemische Upjohn-Variante ausgewichen werden musste. Wu und Feast beschreiben jedoch keinen Versuch der asymmetrischen Dihydroxylierung am Oxo-Enolat, welches wir aufgrund der Beschreibungen von Chavan et al.^[96] nicht unversucht lassen wollten.

Eine weitere Schwierigkeit könnte, aufgrund der Sensitivität der Furaneinheit, die Oxidation des Furfylbutanols **2-9** darstellen. Dabei sind Ringöffnungen oder Halogenierungen, je nach Oxidationsmittel, denkbar und sollen daher ausgiebig untersucht werden.

Zudem kommt, wie bereits oben erwähnt, eine mögliche reduzierte Stabilität der dihydroxylierten Verbindung **2-32** und deren ungeschützte Vorstufe. Die Untersuchung dieser könnte jedoch aufschlussreiche Informationen, bezüglich einer möglichen Nachbargruppen-Beteiligung der PMB-Schutzgruppe, aus der Synthesevariante der ersten Generation liefern. Es gilt daher, in diesem Syntheseansatz, zusätzlich eine geeignete Schutzgruppe für die Darstellung der C1-C8-Kette zu finden.

3.2.2 Sharpless asymmetrische Dihydroxylierung am Dummy-Gerüst 2-46

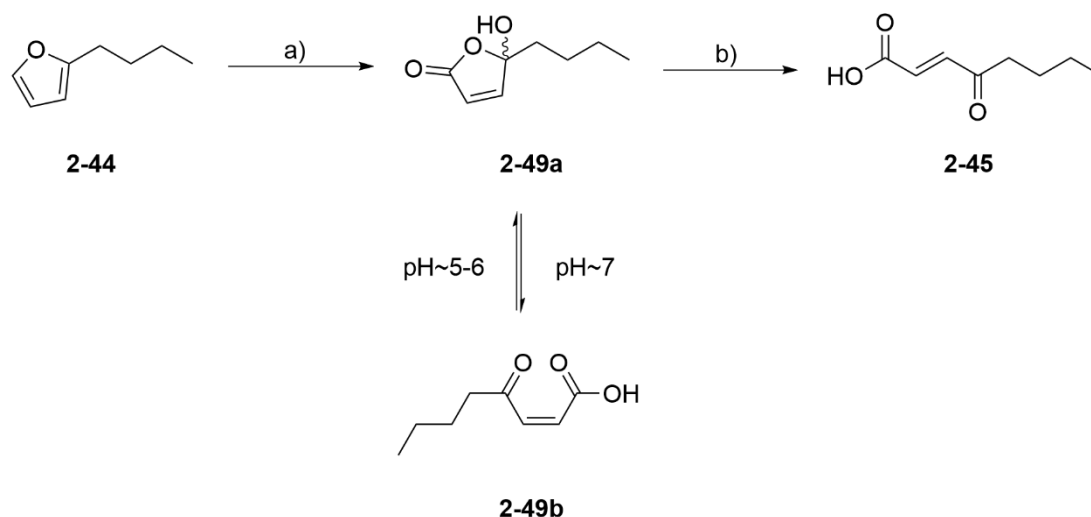
Für die Untersuchungen der SAD am 4-Oxo-Enoat soll eine umfunktionalisierte Seitenkette eingeführt werden, um mögliche Nebeneffekte ausschließen zu können. Hierfür wird, wie in **Schema 40** skizziert, ausgehend vom Furan in einer Alkylierung mit Iodbutan das Furylbutan **2-44** erzeugt. Dabei läuft aufgrund der dirigierenden Metallierung, die Alkylierung in α -Position ab und indem man die Reaktion bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durchführt, kann die zweifache Deprotonierung, welche zum 2,5-Dilithiofuran führen würde, größtenteils unterbunden werden.



Schema 40: a) I. *n*-BuLi, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; II. Iodbutan, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 75 %; b) I. NaClO₂, NaH₂PO₄, tBuOH:H₂O (5:1), RT, 4 h; II. Pyr. (1 mol%), THF:Aceton:H₂O (5:4:1), RT, 2 h, 75 %; c) DCC, DMAP, ROH, DCM, 0 °C bis RT, 27–52%; d) AD-mix- β , MeSO₂NH₂, tBuOH:H₂O (1:1), 0 °C bis RT, 4 h, 67 %. R=variabel und ist der **Tabelle 14** zu entnehmen.

Anschließende oxidative Ringöffnung der Furaneinheit verläuft unter Pinnick-ähnlichen Bedingungen^[117]. Dabei wird lediglich auf das Opferalken verzichtet und es entsteht in moderater Ausbeute das (*E*)-Ketoenoat **2-45**. Die oxidative Furanöffnung verläuft dabei über das cyclische Butenolid **2-49a** als Zwischenstufe, welches in einem sensiblen pH-abhängigen

Gleichgewicht zur (*Z*)-Ketosäure **2-49b** steht (vgl. **Schema 41**). Indem man das Butenolid auf Chloroform gibt und wässrig aufarbeitet, kann anschließend die Isomerisierung durch katalytische Mengen Pyridin zum gewünschten (*E*)-Isomer **2-45** realisiert werden.



Schema 41: Mechanismus der oxidativen Furanöffnung. a) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , $t\text{BuOH}:\text{H}_2\text{O} / 5:1$, RT, 4 h; b) $\text{THF}:\text{Aceton}:\text{H}_2\text{O}$, Pyridin (1 mol%), RT, 2 h, 81 %.

Darauffolgende Veresterungsversuche stellen die Ausgangsverbindungen für die Untersuchungen der Sharpless-Dihydroxylierung dar. Dafür wurden eine Reihe verschiedener Esterderivate (**2-46a-g**) nach Steglich-Bedingungen erzeugt. Es konnten sowohl lineare, kurzkettige, homonukleare wie auch heteronukleare Ester dargestellt werden. In **Tabelle 14** sind die erzeugten benzylischen sowie arylischen Ester aufgelistet, wobei sowohl das 4-Aminophenol wie auch das Ethanthiol in einer Aza- bzw. Thio-Michael-Reaktion in Konkurrenz reagiert haben und sich daher nicht eignen.

Tabelle 14: Synthetisierte Esterverbindungen **2-36a-g** und die darauf angewendeten SAD.

2-46	R-OH	Ausbeute [%]	SAD	Upjohn	ee
a	Et	75	65	99	95
b	Bn	59	69	95	-
c	PMB	36	-	-	-
d	Ph	27	-	-	-
e	4-Aminophenol	0	-	-	-
f	<i>p</i> -Kresol	42	-	-	-
g	SEt	0	-	-	-

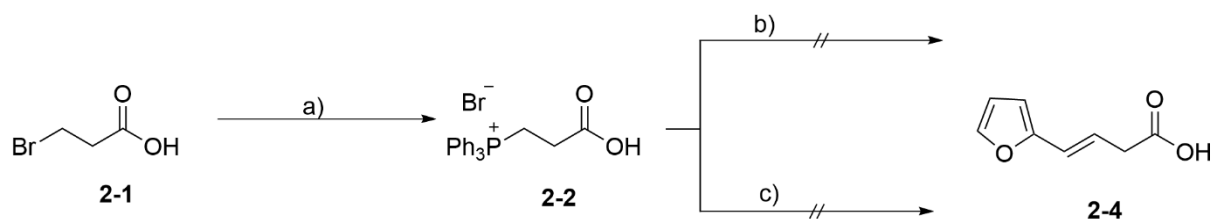
Des Weiteren sind aus der **Tabelle 14** die Ausbeuten der Steglich-Veresterungen, und deren Umsetzung in der asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung (SAD), wie auch der racemisch ablaufenden Upjohn-Dihydroxylierung zu entnehmen. Dabei konnten gute Ausbeuten für die SAD bei dem Ethyl- bzw. Benzyl Ester (**2-46a/2-46b**) beobachtet werden. Die racemisch ablaufende Upjohn-Variante läuft in fast quantitativer Ausbeute ab. Die Analyse des Enantiomerenüberschuss (ee) konnte lediglich für den Ethylester durchgeführt werden und ergab optimale Werte. Das Racemat des Benzylesters ließ sich weder per GC-MS- noch über chirale HPLC-MS-Analyse auftrennen und die ee-Werte konnten daher nicht bestimmt werden. Auch eine Überführung des Glykols **2-47** in das Acetonid **2-48** ergab keine positiven Ergebnisse in Bezug auf die Trennbarkeit.

Zudem verlief die Umsetzung lediglich unter moderaten Ausbeuten. Es liegt nahe, dass dabei das Keton teilweise mit dem Methanol zum Ketal reagiert. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die SAD am ungesättigten Ketoester in ausreichend guten Ausbeute und hervorragender Enantioselektivität durchführbar ist und dieser bietet demnach eine bisher nicht untersuchte Ausgangsverbindung und soll nun auf unsere Synthesestrategie angewendet werden.

3.2.3 Aufbau der Verbindung 2-25

3.2.3.1. Synthese der Furylbuttersäure-Variante I

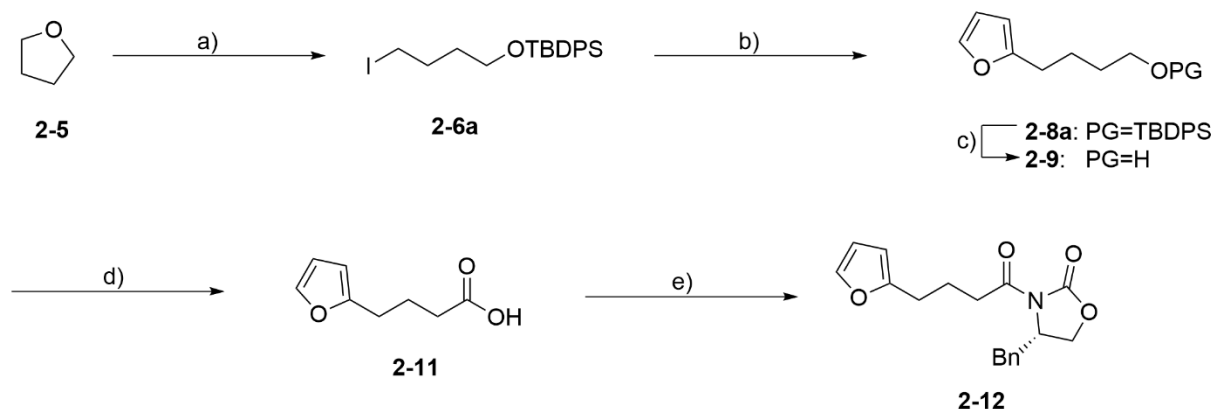
Für die Darstellung der Furylbuttersäure über die Wittig-Olefinierung wird in einem ersten Schritt die Brompropionsäure (**2-1**) mit Triphenylphosphin unter Reflux umgesetzt. Dabei erzeugt man das Wittig-Salz **2-2** in hervorragenden Ausbeuten, welches nachfolgend über die Bildung des Ylen mit NaH oder *t*BuOK mit Furfural umgesetzt werden soll. Dabei müssen zwei Äquivalente Base zugegeben werden, um im ersten Schritt die Säure in das Carboxylat *in situ* umzusetzen, welche anschließend in der Wittig-Reaktion reagieren sollte (**Schema 42**). Leider konnten wir dabei keine Produktbildung feststellen. Hingegen konnten wir dünnschichtchromatographisch eine Vielzahl an Nebenprodukten erkennen, die sich nicht auftrennen ließen. Daher mussten wir diesen Syntheseansatz verwerfen und konzentrierten uns auf die Synthesevariante ausgehend von Tetrahydrofuran.



Schema 42: a) PPh_3 , CH_3CN , Δ , 16 h, 94 %; b) **2-2**, NaH, Furfural (**2-3**), THF:DMSO (3:1), RT bis Δ , 16 h; c) *t*BuOK, Furfural (**2-3**), THF, -78°C bis RT, 16 h.

3.2.3.2. Synthese der Furylbuttersäure Variante II

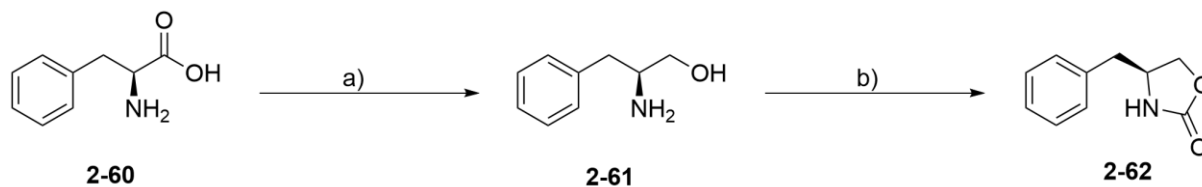
Bei der zweiten Syntheseroute ließen wir die gewonnenen Erkenntnisse aus dem Dummy-Experiment in unsere Synthesestrategie mit einfließen. Hierbei soll jedoch das Chiralitätszentrum am C2 (Gulmirecin B Nummerierung) zuerst eingeführt werden, um die faciale Selektivität der SAD durch das Diastereomerenverhältnis einfach bestimmen zu können.



Schema 43: a) I. **2-5**, I_2 , NaBH₄, 0°C bis RT, 5 h, II. Imidazol, TBDPSCI, DCM, RT, o.n. 95 % (2 Stufen); b) I. Furan (**2-7**), *n*BuLi, THF, -78°C , 1 h; II. **2-6a**, -78°C , 3 h, 75 %; c) 1 M TBAF, THF, RT, 0.5 h, quant.; d) PDC, DMF, RT, 33–66 %; e) I. **2-11**, NEt₃, PivCl, THF, 0°C , 2 h; II. **2-62**, *n*BuLi, -78°C , THF, 4 h, 91 %.

Dabei wird, wie in **Schema 43** abgebildet, ausgehend von Tetrahydrofuran (**2-5**) durch Ringöffnung und anschließende Alkoholschutzung der Silylether **2-6a** dargestellt^[117,118]. Anschließende Furylierung durch *in situ* erzeugtes Furyllithium ergibt das erwartete Gerüst **2-8a**, welches durch eine Abfolge aus fluoridischer Entschützung mit TBAF-Lösung, sowie PDC-vermittelter Oxidation zur Carbonsäure **2-11** umfunktionalisiert werden kann. Dabei erwies sich der letzte Schritt als problematisch, da die Furaneinheit sensitiv gegenüber zu starken Oxidationsmitteln ist, was mit einem Ausbeuteverlust einher geht. Nichtsdestotrotz

konnte die Furylbutansäure in bis zu 70 %-iger Ausbeute in kleinen Ansätzen hergestellt werden. Für die weitere Umsetzung wird das Evans-Auxiliar benötigt, welches einfach aus der Aminosäure L-Phenylalanin (**2-60**) in zwei Schritten erzeugt werden kann^[119] (siehe **Schema 44**).

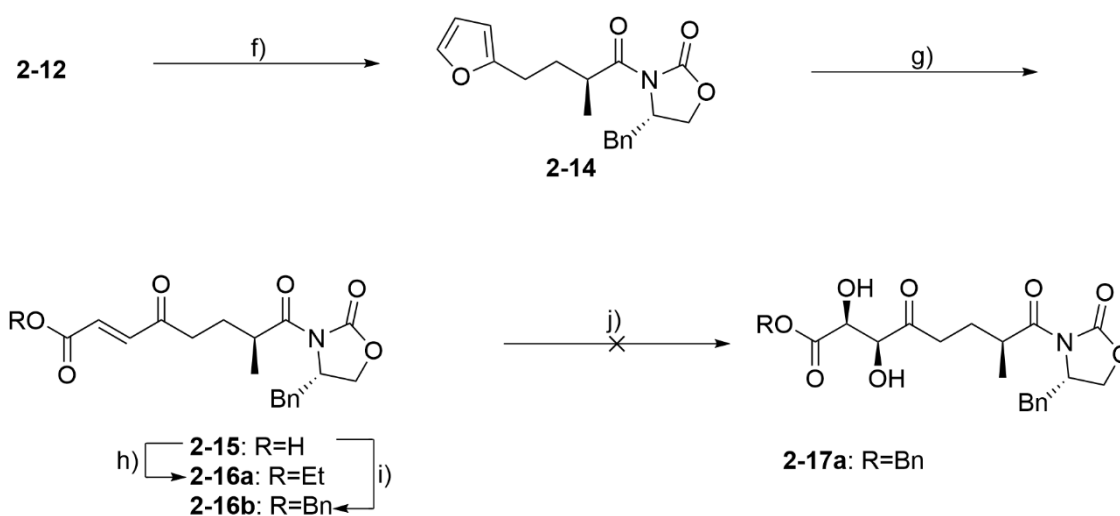


Schema 44: a) NaBH₄, I₂ in THF, THF, 0 °C bis RT bis Δ, 16 h, 80 %; b) K₂CO₃, Diethylcarbonat, 130 °C, 3 h, 90 %.

Dafür wird zuerst die Aminosäure **2-60** reduktiv mit NaBH₄ und Iod zum Phenyl-Aminoalanol (**2-61**) umgesetzt. Anschließender Ringschluss zum Oxazolidinon-Korpus erfolgt mit dem Diethylcarbonat unter basischen Bedingungen.

Anschließend Lithium-vermittelte Amidierung des Evans-Auxiliars **2-62** an die Furylbutansäure erfolgt in hervorragenden Ausbeuten.

Über die Verbindung **2-12** kann nun stereoselektiv methyliert werden (**Schema 45**). Dabei schirmt die Benzylgruppe am Oxazolidinon die Rückseite des Moleküls ab, sodass die Alkylierung mit Methyljodid von der Vorderseite erfolgen muss. Dies wird durch einen einfachen Signalsatz der Verbindung **2-14** im ¹³C-Spektrum bestätigt.



Schema 45: f) I. **2-12**, NaHMDS (1 M), THF, -78 °C, 1.5 h; II. MeI, THF, 3 h, 76 %; g) I. NaClO₂, NaH₂PO₄, tBuOH:H₂O (5:1) [1 mmol/mL], RT, 4 h; II. Pyr. (1 mol%) THF:Aceton:H₂O (5:4:1), RT, 2 h, 81%; h) DMAP, DCC, EtOH, DCM, 0 °C bis RT, 5 h, 71 %; i) DMAP, DCC, BnOH, DCM, 0 °C bis RT, 5 h, 65 %; j) AD-mix-β, MeSO₂NH₂, tBuOH:H₂O (1:1), RT, 4 h, 0 %.

Ausgehend von der methylierten Verbindung **2-14** wird die oxidative Furanöffnung unter Pinnick-ähnlichen Bedingungen durchgeführt. Dabei entsteht jedoch bei wässriger Aufarbeitung stets ein *cis-trans*-Gemisch im Verhältnis von 9:1, welches man umgehen kann, wenn man die Reaktion mit Chloroform beendet. Ein leicht saurer pH-Wert ist ausreichend um das Gleichgewicht wie in **Schema 41** beschrieben in Richtung des Butenolids zu verschieben, welches anschließend durch katalytische Mengen Pyridin zur offenkettigen *trans*-Enonsäure **2-15** reagiert. Es konnten Ausbeuten bis zu 81% erreicht werden. Die Säure **2-15** kann daraufhin unter Steglich-Konditionen^[47] in den korrespondierenden Ethyl- (**2-16a**) bzw. Benzylester (**2-16b**) überführt werden. An diesen beiden ungesättigten 4-Oxo-Enoaten wurde die SAD zur Darstellung der dihydroxylierten Verbindung **2-17a** vorgenommen. Diese Versuche blieben jedoch erfolglos.

Da wir teilweise eine Abspaltung des Auxiliars via NMR-Spektroskopie beobachten konnten, gingen wir davon aus, dass dieses an der Reaktion stört. Folglich muss die Synthese dahingehend umgestellt werden, dass an geeigneter Stelle das Auxiliar entfernt wird. Wir entschieden uns dafür, das Auxiliar direkt nach der Evans-Alkylierung wieder abzuspalten und anschließend den freigewordenen Alkohol zu schützen. Außerdem sollte die Synthese im Allgemeinen optimiert werden, weshalb die Oxidation des Furylbutanols zur Furylbuttersäure einer separaten Untersuchung unterzogen wurde. Es konnte ein starker Ausbeuteverlust bei größeren Ansätzen (>1 g, < 30 %) beobachtet werden. Die Optimierung dieses Reaktionsschrittes soll nachfolgend beleuchtet werden.

3.2.3.3. Oxidation des Furylbutanols zur Furylbuttersäure

Die Oxidation primärer Alkohole in ihre korrespondierenden Carbonsäuren ist in der Totalsynthese nicht nur eine weit verbreitete Funktionalisierung im Aufbau komplexer Naturstoffe, sondern stellt ebenso eine der kniffligsten Herausforderungen dar. Aufgrund des hohen Redox-Potentials zwischen Alkohol und Säure werden dabei nicht selten auch weitere funktionelle Gruppen im Molekül mit beeinflusst. Daher wurden über die Jahre immer selektivere Oxidationsmittel entwickelt^[120].

Dabei bildet die Oxometallat-Oxidation die am meisten verwendete Variante. Unter klimaökologischen Gesichtspunkten wird dies lediglich eine Zukunft im Labormaßstab

finden, da durch den Gebrauch von Übergangsmetallen stöchiometrische Mengen von metallischem Abfall als Nebenprodukt anfallen. In diesem Zuge haben sich unter dem Aspekt „Green Chemistry“ neue Methoden etabliert, welche auf das Oxidationsvermögen von O_2 , $NaClO_2$ oder $NaOCl$ zurückgreifen, da hier lediglich Wasser bzw. $NaCl$ als Nebenprodukte entstehen^[120].

In unserer beschriebenen Synthesestrategie haben wir eine Cr(VI)-vermittelte Oxidation eines Furylbutanols **2-9** eingebaut und in ersten Versuchen dabei deutliche Schwankungen der Ausbeute beobachten können. Dabei wurde die Umwandlung zur Carbonsäure **2-11** in einem Schritt unter Verwendung der Cr(VI)-Verbindung PDC in wässrigem DMF realisiert^[121]. In kleinen Maßstäben bis 500 mg konnten dabei zufriedenstellende Ausbeuten bis 70 % realisiert werden. Beim Up-scaling auf Multigramm-Maßstäbe war ein deutlicher Abfall der Ausbeuten (ca. 30-40 %) zu beobachten. Ebenso traten größere Schwierigkeiten bei der Aufreinigung auf, da durch die überstöchiometrische Zugabe von PDC eine Vielzahl verschiedener Chrom-Verbindungen gebildet wurden.

Im Rahmen eines betreuten Modulpraktikums von Carsten Jeuck sollte dieser Reaktionsschritt intensiv untersucht und nach einer alternativen Reaktionsmöglichkeit gesucht werden. Dabei ist dies durch den anwesenden Furan-Baustein keineswegs trivial: dieser ist sensibel gegenüber oxidativer Ringöffnung oder aromatischer Halogenierung, um nur zwei Beispiele möglicher Nebenreaktionen zu nennen.

Bei dieser Untersuchung haben wir uns aufgrund mangelnder Zeit und Verfügbarkeit auf die Oxometallat sowie die Stickstoff- und Chlorid-basierten Oxidationen beschränkt, welche nachfolgend geschildert werden.

Das stärkste Oxidationsvermögen besitzen die Übergangsmetalle der ersten Reihe der Nebengruppen. Dazu zählen die V(V)-, Cr(VI)-, Mn(VII)- sowie Fe(VI)-Verbindungen. Die weitverbreitetsten Oxidationen basieren jedoch ausschließlich auf den Cr(VI)- sowie Mn(VII)-Verbindungen. Letztere haben allerdings ein so starkes Oxidationsvermögen, dass sie vermehrt als Detektionsreagenz verwendet werden, weniger in komplexen Totalsynthesen. Vanadium-Oxidantien haben bisher keine große Aufmerksamkeit in der organischen Synthesechemie erfahren, wenn auch die Oxidation von Benzylalkohol zu Benzaldehyd durch

ein Vanadat-TEMPO-System mit Wasserstoffperoxid beschrieben ist. Es bietet jedoch für uns keine Alternative zu klassischen Zwei-Stufen Reaktionen wie Swern und Pinnick^[120].

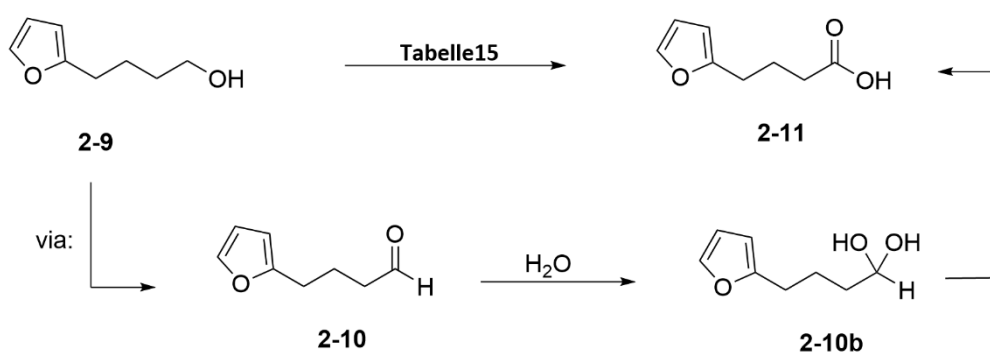
Auch sind keine Fe(VI)-Oxidationen bekannt obwohl, oder gerade weil das Redox-Potential des Ferrations, FeO_4^{2-} , suggeriert, dass es ein noch stärkeres Oxidationsmittel als das Permanganat, MnO_4^{2-} , ist. Dabei ist bekannt, dass K_2FeO_4 Benzylalkohol in Benzaldehyd umwandeln kann, und zudem keine toxischen Nebenprodukte anfallen, wodurch auf Eisen basierte Oxidationsmittel von großem Interesse wären. In unserer Synthese konnten wir jedoch bereits zeigen, dass K_2MnO_4 zur vollständigen Zersetzung des Moleküls führt, und daher wird das Ferrat nicht als Möglichkeit betrachtet.

Eine weitere, oft in Zusammenhang mit der Zuckerchemie, verwendete Oxidationsmethode bildet die Ley-Griffith-Oxidation ab. Dabei können mit milden Bedingungen unter Verwendung des Ley-Griffith-Reagenz ($(\text{C}_3\text{H}_7)_4\text{N}^+\text{RuO}_4^-$) primäre Alkohole bis zur Carbonsäure oxidiert werden. Diese Oxidationsvariante ist aufgrund der hohen Kosten des Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) sehr teuer und bildet nur bedingt eine alternative Möglichkeit. Aus der Erstveröffentlichung von Ley et al.^[122] ist jedoch zu entnehmen, dass Furylalkanoole nicht erfolgreich umgesetzt werden können.

Weit verbreitet sind hingegen die Cr(VI)-Verbindungen, welche vielseitige Anwendung in der Oxidation von Alkoholen zu Carbonsäuren finden. Dabei finden diese in wässriger Lösung unter sauren Bedingungen oder wie bereits versucht im wässrigen organischen Medium (PDC) statt. Da die Oxidation unter neutralen Bedingungen nach der Corey-Schmidt-Methode zu erschwerten Problemen bei größeren Maßstäben geführt hat, sollte anschließend die Oxidation unter Jones-Bedingungen durchgeführt werden^[123]. Dabei wird das Oxidationsreagenz durch CrO_3 oder K_2CrO_7 in wässriger Schwefelsäure erzeugt. Es wird Aceton als Co-Solvent zugegeben, um sowohl die Löslichkeit des Substrats aber auch die Trennbarkeit der entstehenden Carbonsäure und der Chromsalze in der Aufreinigung zu erleichtern. Der **Tabelle 15** ist zu entnehmen, dass diese Variante jedoch nicht auf unsere Verbindung anwendbar ist, da eine komplette Zersetzung des Moleküls festgestellt wurde (Versuch Nr. 3 und 4).

Um dieses Problem zu umgehen versuchten wir eine Variante, in der lediglich katalytische Mengen (2 mol%) der Chrom(VI)-Verbindung verwendet wird und stattdessen H_5IO_6 als stöchiometrisches Oxidans^[124]. Aber auch hier war lediglich eine komplette Zersetzung zu beobachten, was womöglich der Fragilität der Furan-Einheit zuzuschreiben ist (Versuch Nr. 5).

Auch der Versuch die Carbonsäure **2-11** in einer zweistufigen Variante der Corey-Schmidt-Reaktion umzusetzen ergab nicht zufriedenstellende Ausbeuten. Hierbei wird die Reaktion erst unter Wasserausschluss durchgeführt, um den Aldehyd **2-10** zu isolieren. In einem zweiten Reaktionsschritt wird dann Wasser zugegeben, um das Hydrat zu bilden, um so die weitere Oxidation zu ermöglichen. Dieser zweite Oxidationsschritt kann dann auch mit alternativen Oxidationsmethoden durchgeführt werden (Versuch Nr.2). Hierbei konnten jedoch nur verminderte Ausbeuten von 45 % bei größeren Ansätzen für den Aldehyd **2-10** erreicht werden, wodurch sich die Folgereaktion als nicht konkurrenzfähig ergibt.



Schema 46: Direkte Oxidation des Furfylbutanols **2-9** zur Furfylbuttersäure **2-11**. Dabei entsteht in einem ersten Reaktionsschritt der Aldehyd **2-10**, welcher mit Äquimolarer Menge H_2O in sein korrespondierendes Hydrat **2-10b** überführt wird und letztendlich zur Carbonsäure **2-11** oxidiert wird. Die Reaktionsbedingungen sind der **Tabelle 15** zu entnehmen.

Tabelle 15: Oxidationsvarianten zur direkten Oxidation von Alkohol zur Säure.

Versuch	Cr(VI)-Spezies	Lösungsmittel	Ausbeute
1	$(\text{PyH})_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	DMF_{aq}	66 % (< 500 mg) 20-35 % (>500 mg)
2	$(\text{PyH})_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	DMF_{dry}	45 % 2-10 + 25% 2-9
3	$\text{CrO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4$	H_2O	-
4	$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7, \text{H}_2\text{SO}_4$	H_2O	-
5	CrO_3 (2 mol%), H_5IO_6 ^[125]	$\text{CH}_3\text{CN}_{\text{aq}}$	-
6	$[\text{PyH}]^+[\text{CrO}_3\text{Cl}]^-$, (2 mol%), H_5IO_6	$\text{CH}_3\text{CN}_{\text{aq}}$	-

Eine weitere direkte Oxidationsmethode stellt die TEMPO-vermittelte Oxidation dar, welche erstmals von Cella et al.^[126] im Jahr 1975 beschrieben ist. Dabei greift die Gruppe die Beobachtungen von Golubev, Rozantsev und Neiman^[127] auf, welche die Oxidation von Ethanol zum Acetaldehyd unter Behandlung mit dem Oxoammoniumsalz **T1** beschreiben.

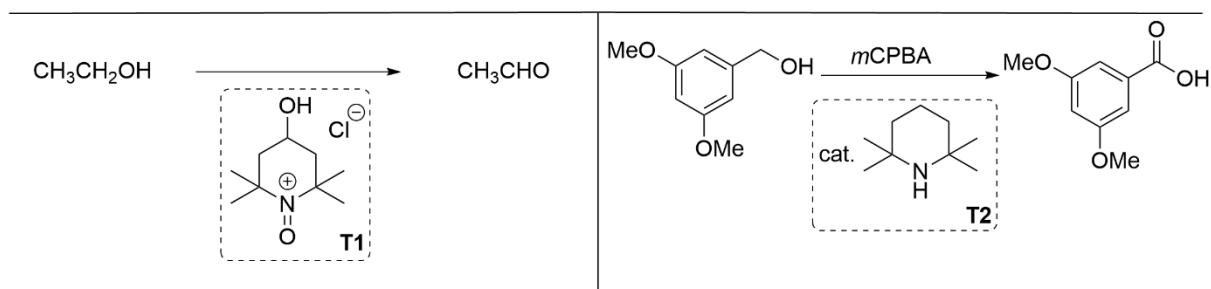


Abbildung 47: Beschriebene Oxidation eines Alkohols von Cella et al.^[126] (links). Erweiterte Methode von Golubev, Rozantsev und Neiman^[127] (rechts).

Die Weiterentwicklung von der Gruppe um Cella^[126] bestand darin, das Piperidin-Derivat **T2** in katalytischer Menge mit stöchiometrischem *m*CPBA umzusetzen. Dabei wird das cyclische Amin zum stabilen Radikal 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (**TEMPO**) durch die Persäure oxidiert, welches anschließend in einem zweiten Oxidationsschritt zum Oxoammoniumsalz **T3** umgesetzt wird, welches als primäres Oxidationsmittel fungiert und den Alkohol in den korrespondierenden Aldehyd umwandelt. Dabei entsteht das Hydroxylamin, welches wiederum zum **TEMPO** oxidiert wird und der Katalysezyklus geschlossen wird (**Abbildung 48**).

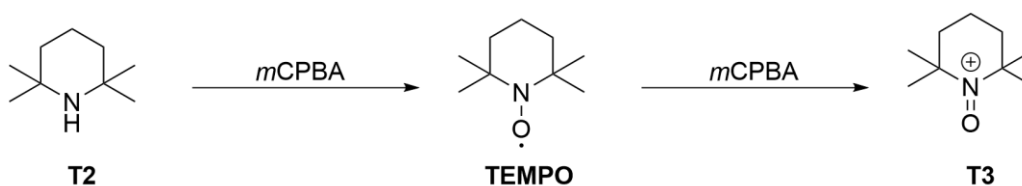


Abbildung 48: Umsetzung des Piperidin-Derivat **T2** mit *m*CPBA über zwei Reaktionsabfolgen zum Oxoammoniumsalz **T3**.

Aufgrund der stöchiometrischen Zugabe von *m*CPBA, welches in der Lage ist verschiedenste funktionelle Gruppen zu oxidieren, war diese Methode lediglich auf wenig anspruchsvolle Moleküle beschränkt und wurde anschließend von Anelli et al.^[128] weiterentwickelt.

Anelli's Durchführung verläuft durch stöchiometrische Zugabe von NaOCl als sekundäres Oxidationsmittel in einem zweiphasigen Gemisch aus DCM und Wasser unter Anwesenheit

von NaHCO_3 und KBr (**Abbildung 49**). Dabei kann der Aldehyd durch kurze Reaktionszeiten realisiert werden und durch einen Phasentransfer-Katalysator bis hin zur Säure oxidiert werden. Dabei wirkt NaHCO_3 als pH-Puffer ($\text{pH} = 8.6$) und die Zugabe von KBr generiert *in situ* teilweise HOBr . Beide Zusätze beschleunigen die Reaktion erheblich. Nachteil dieser Variante ist jedoch die hohe Chlorierungsaffinität des Hypochlorids, wodurch elektronenreiche Substrate in dieser Variante ihr Limit finden. Dazu gehören Verbindungen wie Alkene aber auch elektronenreiche Aromaten.

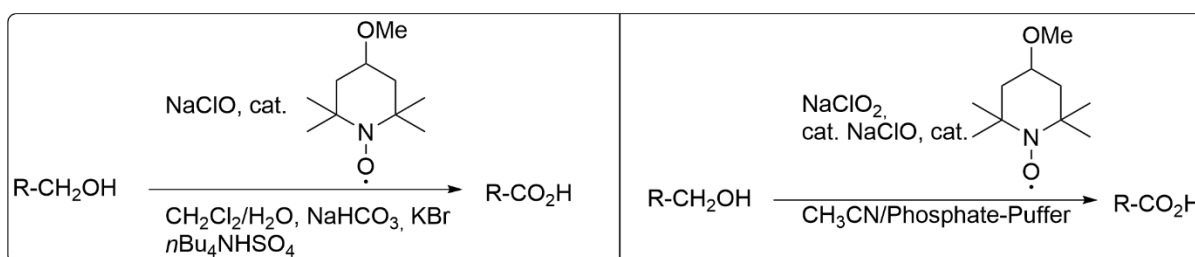


Abbildung 49: TEMPO-vermittelte Oxidation nach Anelli et al.^[128] (links) und TEMPO-vermittelte Oxidation nach Zhao et al.^[129] (rechts).

Um diese Nebenreaktion zu unterbinden modifizierte Zhao et al.^[129] die Durchführung dahingehend, die Zugabe von NaOCl auf katalytische Mengen zu reduzieren. Um die Regenerierung von NaOCl als sekundäres Oxidans zu gewährleisten, werden stöchiometrische Mengen NaClO_2 zugegeben. Eine Verbindung, die die Chlorierungsaffinität des Hypochlorits unterbindet (**Abbildung 49**).

Nachfolgend ist der Mechanismus der Anelli-Variante^[128] abgebildet. Dabei reagiert als primäres Oxidans das Oxoammoniumsalz (**T3**) unter basischen Bedingungen (NaHCO_3 , $\text{pH} = 8.6$) zum Aldehyd, welcher durch das Zweiphasensystem in das Hydrat teilweise umgesetzt wird und weiter reagieren kann. Gleichzeitig entsteht während der Reaktion das Hydroxylamin, welches durch HOBr zum Oxoammoniumsalz reoxidiert wird. Die hypobromige Säure entsteht durch Oxidation des Bromids durch das Oxidationsvermögen der Hypochlorigen Säure. Das Hydrat des Aldehyds durchläuft anschließend einen zweiten Katalysezyklus, wodurch die Säure dargestellt wird (**Abbildung 50**).

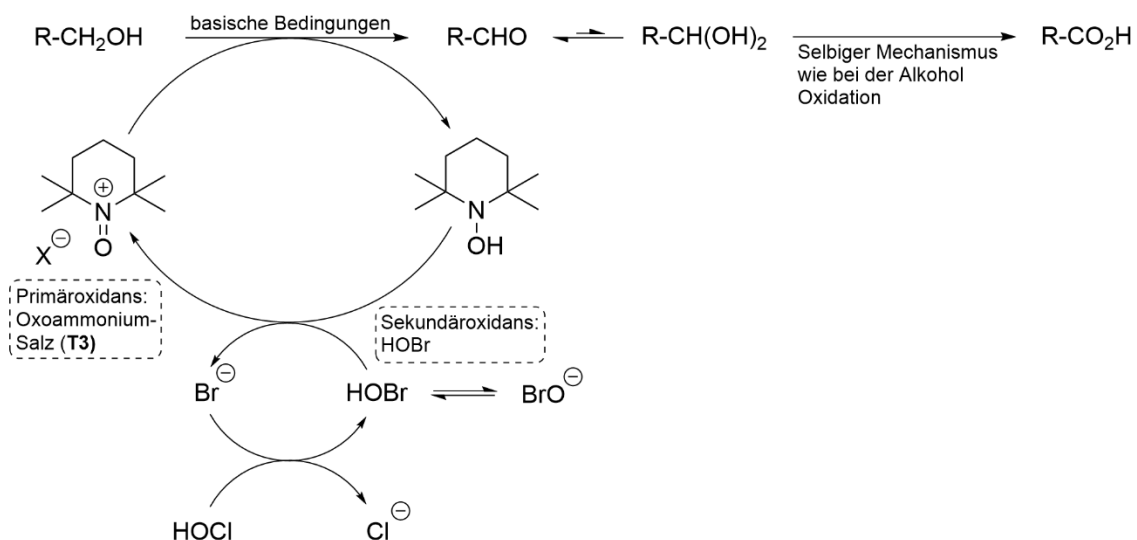


Abbildung 50: Beschriebener Mechanismus der Anelli-Variante^[128] einer TEMPO-vermittelten Oxidation von Alkoholen zur Carbonsäure.

Bei Zhao's Modifikation^[129] werden katalytische Mengen NaOCl eingesetzt, welches analog der Anelli's Variante, das Hydroxylamin, welches bei der Oxidation des Alkohols zum Aldehyd entsteht, oxidiert. Um die katalytische Menge an NaOCl konstant halten zu können, ist stöchiometrisch $NaClO_2$ zugegeben, welches für die Reoxidation der Chloridionen zum NaClO verantwortlich ist. Die Oxidation des Alkohols zur Säure verläuft auch hier über das Hydrat des Aldehyds. Dieser reagiert jedoch im zweiten Oxidationsschritt zur Säure mit dem stöchiometrisch eingesetzte $NaClO_2$ und durchläuft im Gegensatz zur Anelli-Variante nicht einen zweiten Katalysezyklus. Als Nebenprodukt fällt dabei wiederum hypochlorige Säure an.

Eine weitere Variante wurde noch im selben Jahr von Epp und Widlanski^[130] beschrieben, welche auf die Verwendung von NaOCl als sekundäres Oxidans verzichtet und so Chlorierungen nicht möglich sind. Stattdessen wird Bis(acetoxy)iodbenzol (BAIB) verwendet (**Abbildung 51**). Wird dieses in stöchiometrischer Menge zugegeben, so läuft die Reaktion bis zur Aldehydstufe, und ist den Arbeiten von Piancatelli et al.^[131] zuzuschreiben. Die Weiterentwicklung von Epp und Widlanski beschreibt die Zugabe von mindestens zwei Äquivalenten von BAIB, was zur vollständigen Oxidation bis zur Säure führt. Diese Reaktionsvariante ist insofern besonders, da sie in völliger Abwesenheit von anorganischen Salzen abläuft und daher sich die Nebenprodukte auf Iodbenzol und Essigsäure beschränken.

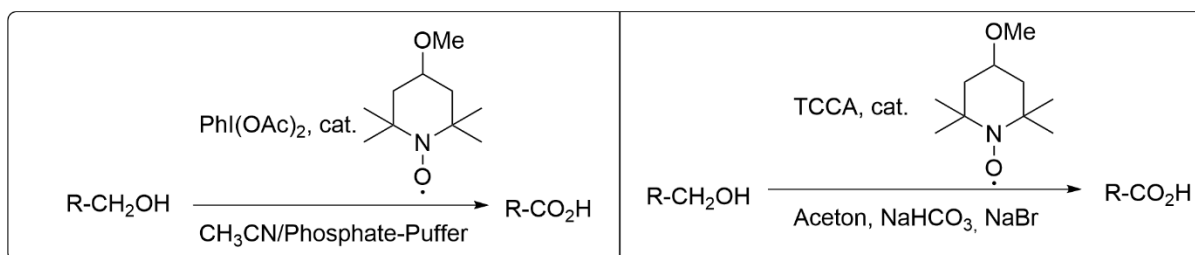


Abbildung 51: TEMPO-vermittelte Oxidation nach Epp und Widlanski^[130] und der Weiterentwicklung von Piancatelli^[131] (links) sowie die DeLuca Variante (rechts).

Eine letzte Variante, die hier genannt werden soll, ist von DeLuca 2003 veröffentlicht und verläuft unter Verwendung von Trichlorisocyanursäure (TCCA), welche im wässrigen Medium hypochlorige Säure bildet und daher sehr ähnlich der Anelli Variante^[128] verläuft. Diese wird hier nicht zusätzlich beschrieben.

Die mechanistische Betrachtung der TEMPO-vermittelten Oxidation von Epp und Widlanski^[130] beginnt mit der Disproportionierung von TEMPO, welche initial durch Ligandenaustausch des BIAB mit dem eingesetzten Alkohol startet. Anschließende Oxidation mit dem Oxoammoniumsalz verläuft wie bereits oben beschrieben unter Ausbildung des Hydroxylamins, welches durch BAIB oxidiert wird und dabei Iodbenzol und Essigsäure freisetzt. Die Oxidation zur Carbonsäure verläuft in einem weiteren Oxidationszyklus mit dem primären Oxidans (siehe **Abbildung 52**).

Durch die Abwesenheit von Halogenierungsmitteln könnte diese Variante vielversprechend für unsere Verbindung **2-9** sein. Die Ergebnisse der durchgeführten TEMPO-vermittelten Oxidationen sind in **Tabelle 16** aufgeführt.

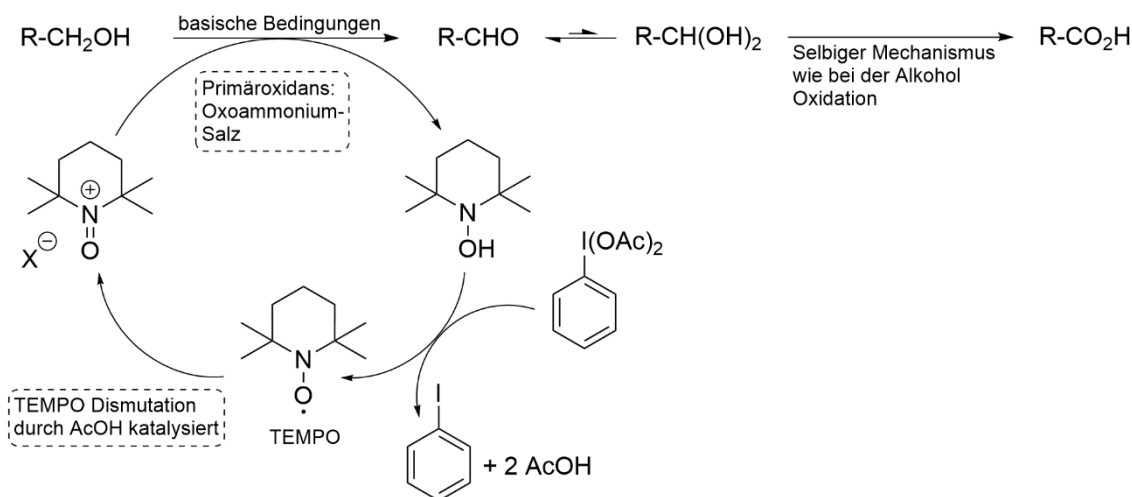


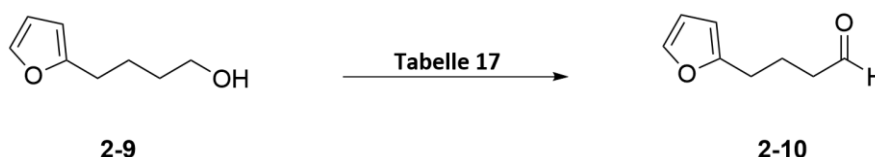
Abbildung 52: Mechanismus der TEMPO-vermittelten Oxidationsvariante zur Darstellung von Carbonsäuren aus Alkoholen nach Piancatelli^[131].

Tabelle 16: Durchgeführte TEMPO-vermittelte Oxidationen des Furylbutanols 2-8.

#	Reaktionsart	Reaktionsbedingungen	Reaktionszeit	Ausbeute 2-11 [%]
1	Anelli et al.	NaOCl, kat. TEMPO DCM/H ₂ O, NaHCO ₃ , KBr, Phosphat-Puffer, 0°C	15 – 60 min	Zersetzung
2	Zhao et al.	NaClO ₂ , kat. NaOCl, kat. TEMPO, MeCN, 0°C	10 – 30 min	Zersetzung
3	Epp, Widlanski	BIAB, kat. TEMPO, CH ₃ CN, Phosphat-Puffer, RT	4 – 18 h	18 %
4	DeLuca	TCCA, kat. TEMPO, NaBr, NaHCO ₃ , 0 °C bis RT	30 – 60 min	Zersetzung

Es konnte gezeigt werden, dass die TEMPO-vermittelten Oxidationen keine alternative Darstellungsmethode zur Corey-Schmidt-Oxidation aufzeigen. Lediglich die Variante von Epp und Widlanski erzeugte die Carbonsäure, allerdings in einer nicht ausreichenden Ausbeute von 18%. Die Varianten von Anelli, Zhao und DeLuca führten zu vollständiger Zersetzung unserer Verbindung, was vermutlich auf die Verwendung von NaOCl bzw. NaClO₂ zurückzuführen ist.

Da wir keine zufriedenstellende Durchführung für die direkte Oxidation zur Säure etablieren konnten, wollten wir die Säure in zwei Stufen über den Aldehyd erzeugen (**Schema 47**). Dabei bedienen wir uns klassischen Oxidationsmethoden, wie der Swern- oder DMP-Oxidation zum Aldehyd, welcher wiederum nach Pinnick-Bedingungen zur Säure umgesetzt wird. Nachfolgend sind tabellarisch die Oxidationen aufgelistet.



Schema 47: Oxidationsvarianten zur Darstellung der Aldehyds **2-10** ausgehend vom Alkohol **2-9**. Reaktionsbedingungen sind der **Tabelle 17** zu entnehmen.

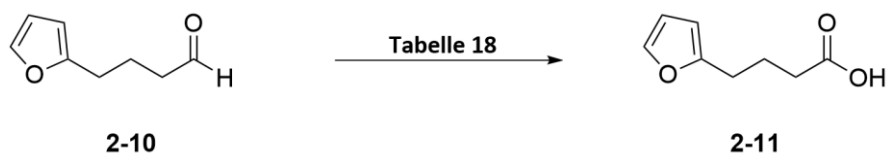
Tabelle 17 ist zu entnehmen, dass die Chrom-vermittelten Oxidationen zum Aldehyd mit moderaten Ausbeuten ablaufen. Im Gegensatz zur vollständigen Oxidation zur Säure ist hier jedoch kein Abfall der Ausbeute bei größeren Ansätzen zu beobachten.

Auch die Dess-Martin-Oxidation läuft nicht wie erhofft mit guten Ausbeuten ab. Eventuell stört hierbei die in situ erzeugte Essigsäure, welche mit dem Furangerüst interagieren kann. Außerdem wurde eine TEMPO-vermittelte Oxidation durchgeführt, welche lediglich schlechte Ausbeuten liefert.

Tabelle 17: Durchgeführten Reaktionen zum Aldehyd **2-10**.

#	Reaktionsart	Reaktionsbedingungen	Ausbeute 2-10 [%]
1	Corey-Schmidt	PDC, DCM, RT, 30 h	56
2	Corey-Suggs	PCC, DCM, RT, 5 h	63
3	Dess-Martin	DMP, RT, 4 h	51
4	Swern	(COCl) ₂ , DMSO, NEt ₃ , THF, -78 °C, 4 h	78
5	Swern-Variante	TCT, DMSO, NEt ₃ , THF, -30 °C, 3 h	81
6	TEMPO	TEMPO, pTSA, 24 h	35

Die Swern- und Swern-ähnliche Varianten ergaben zufriedenstellende Ausbeute und konnten beliebig groß skaliert werden. Die Abwandlung mit TCT ermöglicht die Reaktion bei mildereren Bedingungen durchführen zu können, was einen positiven, wenn auch geringen Effekt auf die Ausbeuten hat. Der Aldehyd konnte dadurch im Multigramm-Maßstab dargestellt werden und wurde anschließend weiter oxidiert (Schema 48).



Schema 48: Oxidationsvarianten zur Erzeugung der Carbonsäure **2-11** ausgehend vom Aldehyd **2-10**. Die Reaktionsbedingungen sind der **Tabelle 18** zu entnehmen.

Tabelle 18: Durchgeführten Oxidationen vom Aldehyd **2-10** zur Carbonsäure **2-11**.

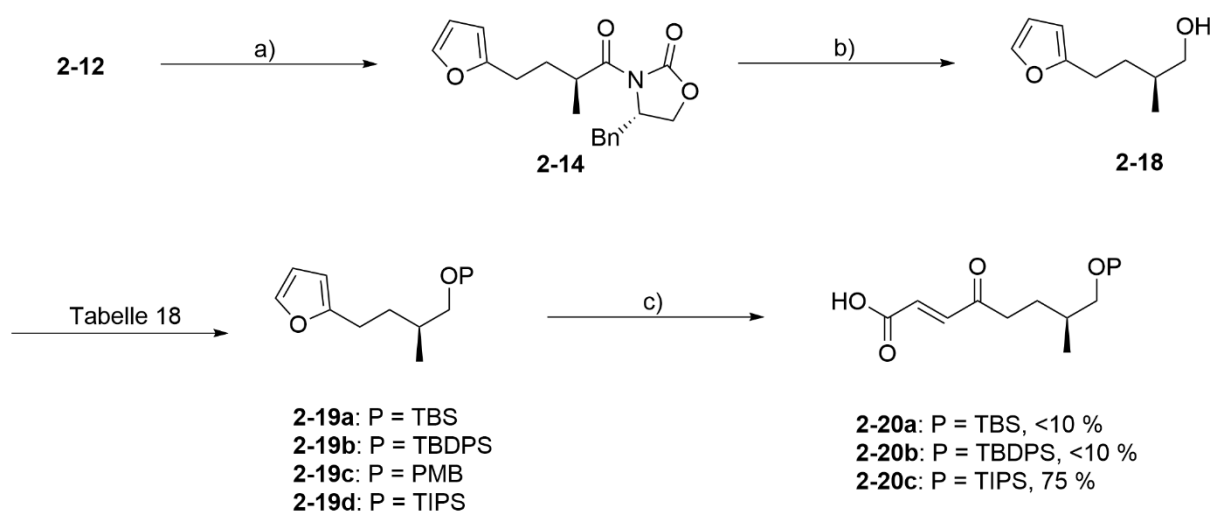
#	Reaktionsart	Reaktionsbedingungen	Ausbeute 2-11 [%]
1	Jones-Oxidation	CrO ₃ , Aceton/H ₂ SO ₄ , RT, 30 h	21
2	Pinnick	NaH ₂ PO ₄ , NaClO ₂ , 2-Methyl-2-buten, tBuOH/THF/H ₂ O (4:4:1), RT, 4 h	quant.
3	Corey-Schmidt	PDC, DMF _(aq) , RT, 5 h	46

Der Aldehyd **2-10** wurde zeitgleich in einer Variante nach Jones, Corey-Schmidt sowie nach Pinnick umgesetzt. Dabei stellte sich heraus, dass bei der Jones-Oxidation größtenteils Zersetzungen des Moleküls stattfinden. Die Chrom-vermittelte Oxidationsvariante konnte den angereicherten Aldehyd **2-10** nicht in zufriedenstellendem Maße umsetzen. Letztendlich konnte über die Pinnick-Oxidation die Carbonsäure **2-11** in quantitative Ausbeuten generiert werden. Die ausgezeichneten Ausbeuten der Pinnick-Oxidation könnten dem NaH₂PO₄ zugeschrieben werden, welches die Reaktionslösung puffert, sowie dem Opferalken, welches eine Überoxidation, und dem damit verbundenen Angriff am Furan, unterbindet.

Diese Syntheseoptimierungen wurden anschließend auf die Synthesestrategie 2. Generation angewendet. Gleichzeitig soll nach der asymmetrischen Methylierung das Auxiliar abgespalten werden, da wir vermuteten, dass dieses bei der SAD stört, weshalb diese nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte.

3.2.3.4. Aktualisierte Syntheseroute

Mit der angereicherten Furylbutansäure **2-11** soll die weiterführende Syntheseroute dahingehend verändert werden, dass nach der Einführung der Methylgruppe am C2 (Gulmirecin B Nummerierung) zur methylierten Verbindung **2-14**, das Evans-Auxiliar abgespalten wird und anschließend die frei gewordene Hydroxylfunktion silylisch geschützt wird (Schema 49). Bei der Wahl der Schutzgruppe orientierten wir uns an der Arbeit von Wu und Feast et al.^[116], welche ein nicht-methyliertes Analogon mit einer TBS-Schutzgruppe versehen haben und in darauffolgender oxidativer Furanöffnung und anschließender SAD hervorragende Ausbeute sowie Diastereoselektivitäten beobachten konnten.



Schema 49: Überarbeitete Syntheseroute. Abspaltung des Auxiliars nach der asymmetrischen Methylierung.
 a) I. **2-12**, NaHMDS, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, II. MeI, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 78 %; b) LiBH_4 (4 M), THF/MeOH, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis RT, 4 h, 95 %;
 c) I. NaClO_2 , NaH_2PO_4 , tBuOH:H₂O (5:1) [1 mmol/mL], RT, 4 h; II. Pyr. (1 mol%) THF:Aceton:H₂O (5:4:1), RT, 2 h.

Tabelle 19: Schutzungsreaktionen des methylierten Furylbutanols **2-18**.

Versuch	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]
1	2-19a: Imidazol, TBSCl, DCM, RT, 4 h	95
2	2-19b: Imidazol, TBDPSCI, DCM, RT, 4 h	Quant.
3	2-19c: NaH, PMBCl, THF, RT, 6 – 48 h	-
4	2-19c: NaH, PMBCl, DMF, RT, 6 – 48 h	-
5	2-19c: NEt_3 , PMBCl, THF, RT, 6 – 48 h	-
6	2-19d: Imidazol, TIPSCI, DCM, RT, 5 h	91

Aus **Tabelle 19** sind die durchgeführten Schützungsreaktionen zu entnehmen. Es wurde eine TBS-, TBDPS-, TIPS- sowie ein PMB-Schutzgruppe eingeführt. Letztere sollte eingeführt werden, um einen direkten Vergleich zur Stabilität der dihydroxylierten Verbindung aus der Synthesestrategie 1. Generation ziehen zu können. Hier war jedoch zu sehen, dass sich der primäre Alkohol nicht zum benzyliischen Ether **2-19c** hat umsetzen lassen. Dabei wurde die Reaktion in unterschiedlichen Lösungsmitteln und mit verschiedenen Basen durchgeführt. Eine Erklärung hierfür konnten wir nicht finden und setzten die Synthese mit den silyliischen Ethern **2-19a**, **19b** und **19d** fort.

Obwohl die Verbindung **2-19a** sich lediglich durch eine weitere Methylgruppe am C2 (Gulmirecin B Nummerierung) zum literaturbekanntem^[116] Analoga unterscheidet, konnten wir bei der oxidativen Furanöffnung nach Pinnick-ähnlichen Bedingungen lediglich sehr geringe Ausbeuten bei der Produktbildung beobachten. Scheinbar reicht bereits diese geringe Veränderung in der Struktur aus um das System zu „stören“. Die alternative aromatische TBDPS-Schutzgruppe zeigte ähnliche verminderte Ausbeuten. Grund hierfür könnten mögliche Angriffe an den aromatischen Substituenten der silyliischen Schutzgruppe sein. Ein Argument, das hierfür sprechen könnte, war die Abspaltung der Schutzgruppe, welche NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden konnte.

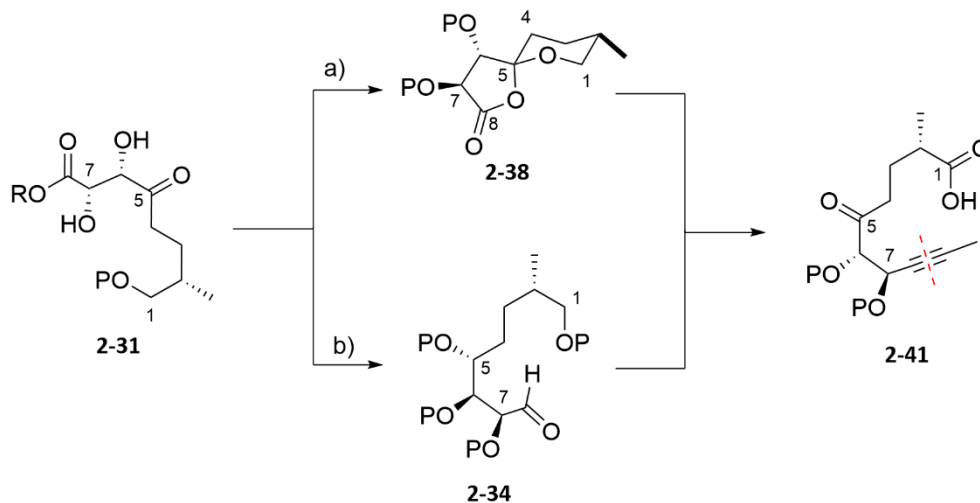
Erfolgreich verlief die Schützung mit TIPSCI in sehr guten Ausbeuten, welches sich ebenso in ausreichend guten Mengen zur 4-Oxo-Ensäure **2-20c** umsetzen ließ. Es konnten somit mehrere Gramm erzeugt werden, welche als Ausgangsverbindung für die SAD dienen soll.

Dabei ist beschrieben^[116], dass die asymmetrische Dihydroxylierung an der 4-Oxo-Ensäure nicht abläuft und auf die racemische Up-John-Variante zurückgegriffen werden musste. Eine asymmetrische Dihydroxylierung an dem korrespondierenden Ester ist nicht beschrieben. Aufgrund der starken Abweichung zur literaturbekanntem oxidativen Furanöffnung^[116], soll die SAD dennoch an der Säure durchgeführt werden. Es stellte sich dabei heraus, dass die Ergebnisse den Beobachtungen von Wu und Fest^[116] entsprechen und eine SAD an der 4-Oxo-Ensäure **2-20b** sowie **2-20c** nicht möglich ist.

Für die Etablierung der SAD an dem korrespondierenden 4-Oxyenoat können wir auf unserer Ergebnisse des Dummy-Experiments zurückgreifen (vgl. 3.2.2). Dabei konnten wir erstmalig aufzeigen, dass die SAD am 4-Oxo-Enoat mit aliphatischer Seitenkette in zufriedenstellenden Ausbeuten möglich ist. Bislang war diese lediglich mit aromatischer Seitenkette, welche einen stabilisierenden Effekt auf die SAD ausübt, bekannt^[96].

Um die Folgereaktionen, zur Vollendung des Fragments, hin zur Alkincarbonsäure **2-41** nach kritischen Reaktionen zu untersuchen, strebten wir dennoch erstmals die racemische Upjohn-Dihydroxylierung an, da diese in quantitativen Ausbeuten möglich war.

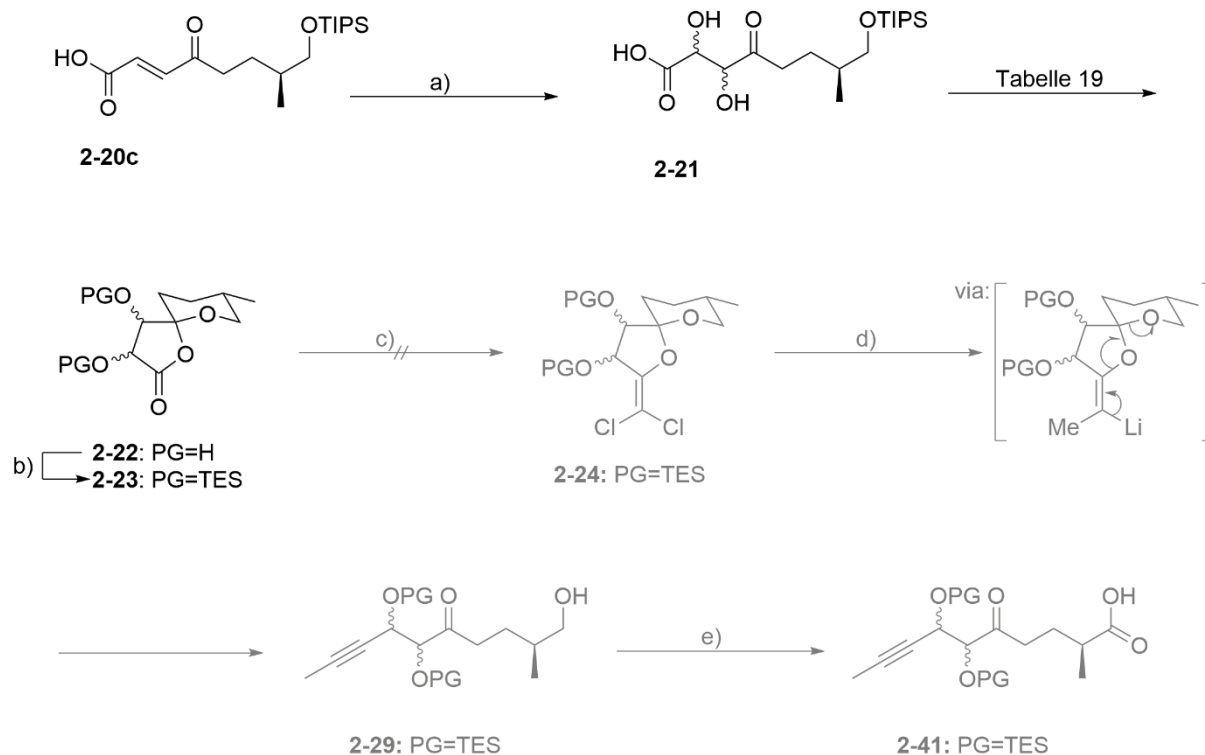
Die Darstellung des Alkins **2-41** ist dabei über zwei Routen realisierbar. Wie in **Schema 50** aufgezeigt, kann die Darstellung entweder über eine Spirolactonisierung (vgl. **Schema 50 a**) oder über eine lineare Abfolge von Reduktion und Oxidation sowie entsprechendem Schutzmanagement (vgl. **Schema 50 b**) erfolgen. Diese beiden Routen sollen in einer Upjohn-Variante untersucht und anschließend auf die stereoselektive SAD übertragen werden.



Schema 50: Darstellungsmöglichkeiten des terminalen Alkins **2-41**. a) via Spirolactonisierung oder b) Redox-Management und Schützung.

Nachfolgend ist die Dihydroxylierung an der 4-Oxo-Ensäure **2-20c** beschrieben (siehe **Schema 51**). Diese wird durch katalytische Menge an K_2OsO_4 und durch Zugabe von Zitronensäure sowie NMO (N-Methylmorpholin-N-oxid) als Ko-Oxidans umgesetzt. Dabei konnten die Ergebnisse des Dummy-Experiments mit hervorragenden Ausbeuten von über 90 % bestätigt werden. Eine Auftrennung der Diastereomere war jedoch nicht möglich.

Anschließende Spirolactonisierung, welche von Feast und Wu et al.^[116] beschrieben war, erwies sich jedoch als problematisch. Fest und Wu beschreiben die Abspaltung der TBS-Schutzgruppe durch äquimolare Mengen *p*TSA, wodurch die *in situ* stattfindende katalytisch induzierte Spirolactonisierung in einem Schritt erfolgt.



Schema 51: a) K_2OsO_4 , Zitronensäure, NMO, *t*BuOH:H₂O (1:1), RT, 4 h, 95 %; b) Imidazol, TESCl, DCM, RT, 4 h; c) CCl_4 , PPh_3 , THF, Δ ; d) MeLi, Et₂O, RT, 2 d^[34]; e) Oxidation (bspw. Swern + Pinnick).

In unserem Fall war die TIPS-Schutzgruppe nur schwer durch *p*TSA zu entfernen und es konnte kein passendes Produkt identifiziert werden. Lediglich Zwischenprodukte und Schutzgruppenwanderung waren durch NMR- sowie MS-Analytik zu beobachten. Längere Reaktionszeiten führten hingegen zur Zersetzung des Moleküls (vgl. Tabelle 20).

Eine zweistufige Reaktion, welche mit der Entschützung der TIPS-Gruppe mit TBAF einhergeht, gefolgt durch Säure-katalysierte Spirolactonisierung führte bereits im ersten Schritt zur Zersetzung der Verbindung. Dies zeigt bereits die Basen-Sensitivität der dihydroxylierten Verbindung 2-21 auf, weshalb wir mit gepufferten Reagenzien die Abspaltung durchführten. Zum einen wurde die fluoridische Abspaltung durch Triethylamin Trihydrofluorid ($NEt_3 \cdot 3HF$) durchgeführt. Dabei konnte lediglich ein wilder Mix an Produkten beobachtet werden, welche nicht aufgetrennt werden konnten. Zum anderen verwendeten

wir Pyridin Hydrofluorid-Lösung (Py·HF), wodurch die Spiroverbindung **2-22** in geringer Ausbeute in einem Schritt dargestellt werden konnte.

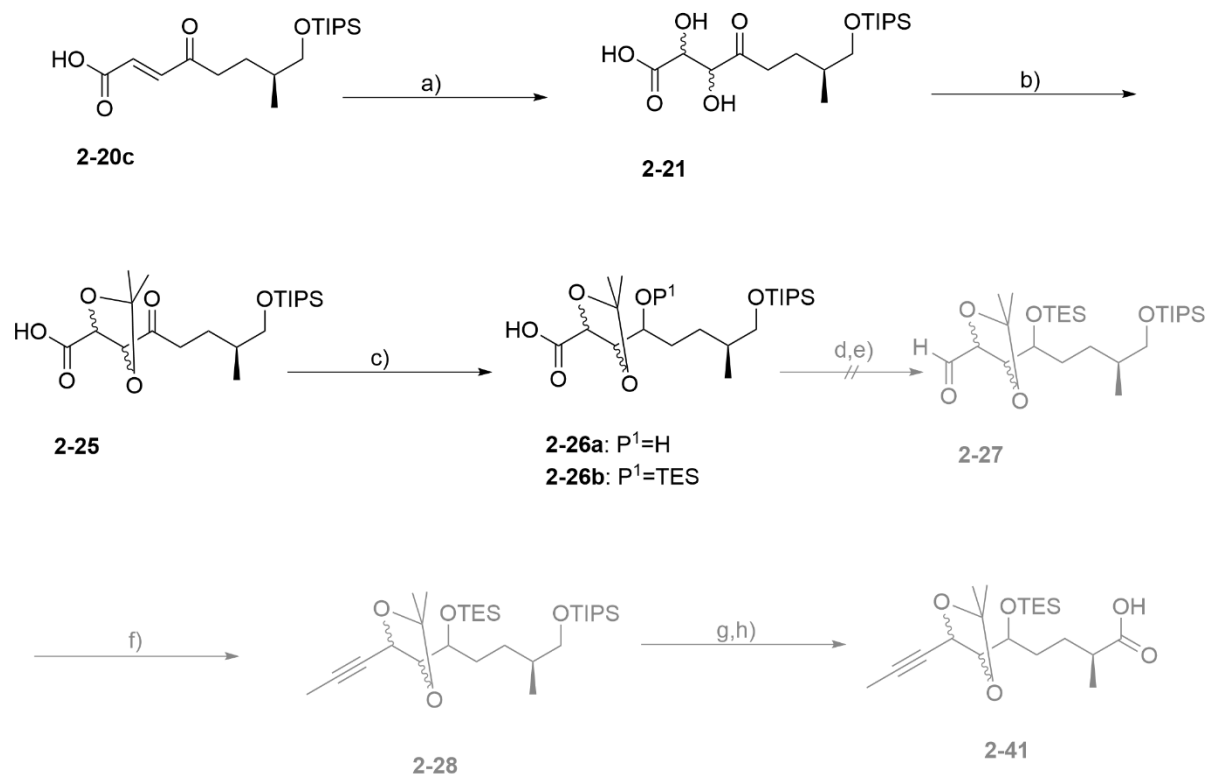
Tabelle 20: Spirolactonisierungsversuche der dihydroxylierten Verbindung **2-21**.

Versuch	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]
1	<i>p</i> TSA, THF, RT – 50 °C, 3 d	-
2	TBAF, THF, RT, 4 h	-
3	NEt ₃ · 3HF, NEt ₃ , THF, RT, 6 h	-
4	HF · Pyridin, DCM, 0 °C	25

Aufgrund der nicht zufriedenstellenden Ausbeuten der Spirolactonisierung konnte die weiterführende Synthese nicht untersucht werden. Dabei hätte sich nach der Schützung des Diols **2-22** eine von Fürstner et al.^[34] erarbeitete Variante zur Darstellung nicht terminaler Alkine aus einem Lacton angeschlossen. Dabei setzt man das Lacton in einer Corey-Fuchs-Variante um, wodurch wie in **Schema 51** das Dichlorolefin **2-24** entstünde. Metall-Halogen-Austausch schließt sich an unter Ausbildung des Metallvinylidens. Dieses reagiert mit einem zweiten Äquivalent MeLi. Letztendlich öffnet sich das Lacton in einer reduktiven Eliminierung zum methylierten Alkin **2-29**, welches abschließend zum finalen C1-C8-Fragment oxidiert werden müsste (**Schema 51**).

Bei der Synthesevariante aus **Schema 50 b** soll die Umsetzung zum Alkin **2-41** in einer linearen Abfolge aus intensivem Schützungsmanagement sowie Reduktions- und Oxidationsabfolge durchgeführt werden (**Schema 52**). Dafür wurde nach der Dihydroxylierung mittels Upjohn-Bedingungen das Glykol **2-21** in das Dioxolan **2-25** überführt. Ein alternativer Schützungsversuch mit TESCl schlug hingegen fehl und es konnte lediglich das Edukt zurückgewonnen werden. Anschließende Reduktion des Ketons mit LiAlH₄ und Schützung des entstehenden Alkohols **2-26a** zum Triethylsilylether **2-26b** schließt sich an. Darauf folgende Überführung der Carboxylfunktion in den Aldehyd durch eine Reduktions-Oxidationsabfolge mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex und Swern-Reaktion schlug fehl. Die Synthese kann dennoch weitergedacht werden, da für die Totalsynthese der Ester anstelle der Carbonsäure eingesetzt wird und so eine selektive Reduktion mit DIBAL-H direkt zum Aldehyd durchgeführt werden kann. Dennoch erkennt man, dass bei dieser Variante intensives Redox- sowie Schützungsmanagement notwendig ist. Der Aldehyd **2-27** muss final über eine Corey-Fuchs-Reaktion in das Alkin **2-28** überführt werden. Selektive

Silylschutzgruppen-Abspaltung gefolgt von globaler Oxidation rundet die Synthese des benötigten C1-C8-Fragments ab.



Schema 52: a) K_2OsO_4 , Zitronensäure, NMO, $tBuOH:H_2O$ (1:1), RT, 4 h, 95 %; b) $pTSA$, 2,2-DMP, Aceton, RT, 4 h, 71 %; c) I. $LiAlH_4$, Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h; II. Imidazol, $TESCl$, DCM , RT 88 % (2 Stufen); d) $BH_3 \cdot DMS$, THF , RT, 5 h, 0 %; e) DMP , DCM , RT; f) I. PP_3 , CBR_4 , DCM , $-78\text{ }^\circ\text{C}$; II. $nBuLi$, MeI , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, THF .; g) globale Silyl-Entschützung (1 M TBAF); h) Globale Oxidation Swern + Pinnick;

Diese Erkenntnisse sollen nun auf den 4-Oxo-Ester **2-30** angewendet werden. Die angestrebten Ester **2-31a** und **2-31b** ergaben sich aus den Ergebnissen des Dummy-Experiments und lassen sich, wie in **Tabelle 21** aufgeführt, darstellen.



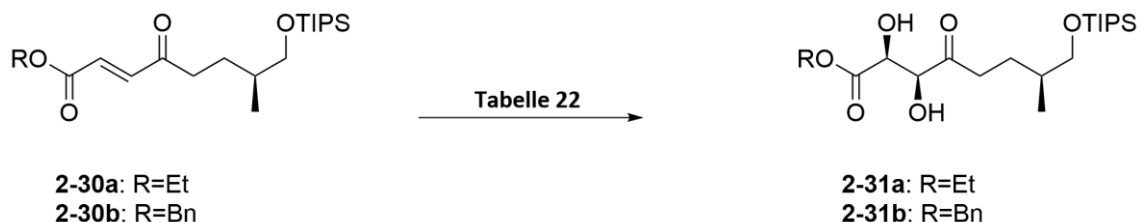
Schema 53: Veresterungsversuche zur Darstellung des 4-Oxo-Enoats **2-30** ausgehend von der 4-Oxo-E Säure **2-20c**. Die Reaktionsbedingungen sind der **Tabelle 21** zu entnehmen.

Tabelle 21: Verschiedene Veresterungsversuche der Carbonsäure **2-20c**.

Ansatzgröße	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%] 2-30a/2-30b
200 mg	DMAP, DCC, EtOH, DCM, 0 °C – RT, 5 h	-
50 mg	EtOH, NEt ₃ , DMAP, 2,4,6-TCBCl, Benzol, RT	81
400 mg	EtOH, NEt ₃ , DMAP, 2,4,6-TCBCl, Benzol, RT	52
50 mg	Cs ₂ CO ₃ , EtI, CHCN, Δ	91
400 mg	Cs ₂ CO ₃ , EtI, CHCN, Δ	87
100 mg	Cs ₂ CO ₃ , BnBr, CHCN, Δ	71

Aus dem Dummy-Experiment (vgl. Seite 101) konnte gezeigt werden, dass die Dihydroxylierung am 4-Oxo-Ethylenoat mit sehr guten Ausbeuten und hoher Enantioselektivität abläuft. Die analoge Übertragung auf die Syntheseroute zur Darstellung des Ethylesters **2-30a** nach Steglich-Bedingungen war jedoch erfolglos (Tabelle 21 Versuch 1).

Eine alternative Veresterungs-Variante nach Yamaguchi-Bedingungen, welche über das *in situ* erzeugte Anhydrid der Trichlorbenzoesäure verläuft, erzeugte schließlich den Ethylester **2-30a** in Ausbeuten zwischen 52-81 %, je nach Ansatzgröße. In kleinen Ansätzen konnten gute Ausbeuten von 81 % erreicht werden, bei größeren Ansätzen wurde jedoch vermehrt der Angriff des Ethanol am Benzoesäure-Carbonyl der Anhydrid-Zwischenstufe beobachtet (Tabelle 21 Nr. 2 & 3). In einer letzten Variante konnte schließlich der Ethylester durch Umsetzung mit Cs₂CO₃ und EtI in Acetonitril unter Reflux gebildet werden, selbst ohne Nebenproduktbildung bei größeren Ansätzen. So wurde auch mit letzterer Methode der Benzylester **2-30b** erzeugt (Tabelle 21 Nr. 3 – 5). Beide sollen als Ausgangsverbindung für die Untersuchung der SAD benutzt werden.



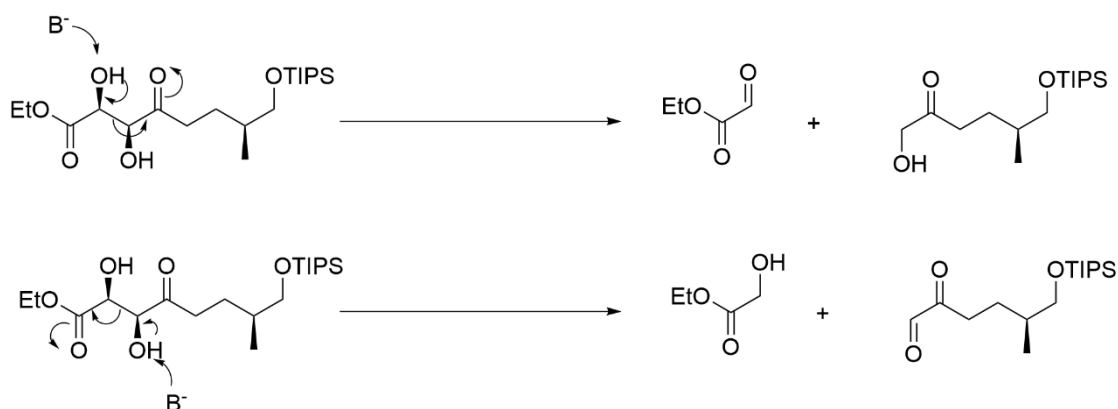
Schema 54: Asymmetrische Dihydroxylierungsversuche nach Sharpless^[35]. Die Reaktionsbedingungen sind der Tabelle 22 zu entnehmen.

Tabelle 22: SAD am 4-Oxyenoat **2-30a** und **2-30b**. de=Diastereomerenüberschuss.

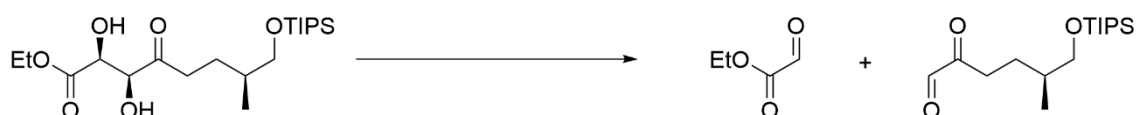
Versuch	Ansatz [mg]	Olefin-Lösung	Additive	Temperatur [°C]	Produkt [%]	de-Werte via ¹³ C
1	50	0.1 M	AD-mix-β, MeSO ₂ NH ₂	RT – 0°C	20 – 50	99+
2	100	0.1 M	AD-mix-β, MeSO ₂ NH ₂	RT – 0°C	0 – 18	99+
3	650	0.1 M	AD-mix-β, MeSO ₂ NH ₂	RT – 0°C	10	99+
4	50	0.1 M	AD-mix-β, MeSO ₂ NH ₂ , NaHCO ₃ -Puffer (pH=10.3)	RT – 0°C	21	99+
6	50	0.1 M	AD-mix β, MeSO ₂ NH ₂ , NaHCO ₃ (ohne K ₂ CO ₃)	RT – 0°C	-	-
7	50	0.1 M	AD-mix β, MeSO ₂ NH ₂ , 3 Äq Sörensen-Puffer (pH=7.9)	RT – 0°C	12	99+
8	50	0.1 M	AD-mix β, MeSO ₂ NH ₂ , 3 Äq Sörensen-Puffer (pH=6.9)	RT – 0°C	18	99+
9	50	0.1 M	AD-mix β, MeSO ₂ NH ₂ , 3 Äq Sörensen-Puffer (pH=4.9)	RT – 0°C	-	-
10	50	0.1 M	Ligand (5 mol %) K ₂ OsO ₄ (1 mol %), K ₂ CO ₃ (3 Äq), K ₃ [Fe(CN) ₆] (3 Äq), MeSO ₂ NH ₂	RT – 0°C	21	99+
11	50	0.1 M	Ligand (5 mol %) KCO ₃ (3 Äq), K ₃ [Fe(CN) ₆] (0.2 mol %) + Na ₂ S ₂ O ₈ (1 Äq), K ₂ OsO ₄ (1 mol %), MeSO ₂ NH ₂	RT	-	-

In einem ersten Testversuch verlief die Reaktion hoch diastereoselektiv allerdings mit moderaten chemischen Ausbeuten (**Tabelle 22** Versuch 1). Bei größeren Ansätzen (**Tabelle 22** Versuch 2 + 3) sank die Ausbeute jedoch so drastisch herab, dass hier weitere Untersuchungen angestrebt wurden. Dabei wurde vermutet, dass bei größeren Maßstäben die Menge des AD-Mix- β , und die darin enthaltenen basischen Salze problematisch hinsichtlich möglicher Retro-Aldol-Reaktionen oder oxidativer Spaltung der Glykol-Untereinheit sein könnten (**Schema 55**), wie es auch bei der Spirolactonisierung oder TIPS-Abspaltung zu beobachten war.

Retro-Aldol:



Oxidative Glycol-Spaltung:



Schema 55: Mögliche Zersetzungsreaktionen des dihydroxylierten Keto-Esters. Aufgezeigt sind die Angriffspunkte einer möglicherweise ablaufenden Retro-Aldol-Reaktion und darunter die oxidative Glykol-Spaltung.

Daher wurde versucht, diese über ein Puffer-System auszugleichen, um mögliche Basen-induzierte Retro-Aldol-Reaktionen zu unterbinden. In der Literatur^[115] ist dafür der Gebrauch von drei Äquivalenten NaHCO_3 als Puffer-Reagenz beschrieben, wodurch das System auf $\text{pH} = 10.3$ gepuffert wird. Dies hat jedoch keinen positiven Effekt auf die Ausbeute aber auch keinen negativen auf die Enantioselektivität. In einem weiteren Versuch wurde komplett auf K_2CO_3 verzichtet und dieses durch NaHCO_3 ersetzt, um den pH -Wert weiter zu senken (anzusäuern). Dabei liegt der pH -Wert durch das Bicarbonat ungefähr zwischen 7.0-7.4. Es

konnte jedoch keine Reaktion mehr beobachtet werden, was den Beschreibungen der Literatur^[115] entspricht.

Alternativ wurde der Reaktion ein Phosphat-Puffer-System nach Sörensen^[132] zugegeben. Der dabei verwendete Phosphat-Puffer nach Sörensen kann, je nach Mischverhältnis, unterschiedliche pH-Werte annehmen. Da die racemische Variante unter Verwendung der Zitronensäure mit sehr guten Ausbeuten abläuft, wurde ein möglicher positiver Einfluss hinsichtlich saurer pH-Werte untersucht (**Tabelle 22**, Versuch 7-9). Dieser konnte jedoch nicht auf die asymmetrische Reaktion adaptiert werden. Es liegt nahe, dass der Stickstoff im Ligandensystem im Sauren protoniert wird, wodurch der Ligand seine Funktion verliert.

In einer weiteren Untersuchung wurde der AD-Mix β verwendet, welcher aus dem Liganden (DHDQ)₂PHAL, K₂CO₃, K₃[Fe(CN)₆] sowie K₂OsO₄ besteht, eigen zusammengemengt und die Verhältnisse variiert. Die Idee dabei war, dass aus dem gekauften Gemisch nicht die Mengenangaben durch Entnahme erreicht werden. Gleichzeitig erhofften wir uns durch gezielte Änderung der Mengenverhältnisse die Reaktion in Richtung der dihydroxylierten Verbindung **2-31a** treiben zu können. Dabei haben wir die Menge des Liganden sowie der Os(VI)-Spezies erhöht, was für elektronenarme Olefine beschrieben ist hilfreich zu sein^[115]. Die Reaktion soll durch die resultierenden verkürzten Reaktionszeiten weniger der Spaltungsreaktionen ausgesetzt sein, wodurch höhere Ausbeuten erzielt werden sollen – nicht jedoch in diesem Fall.

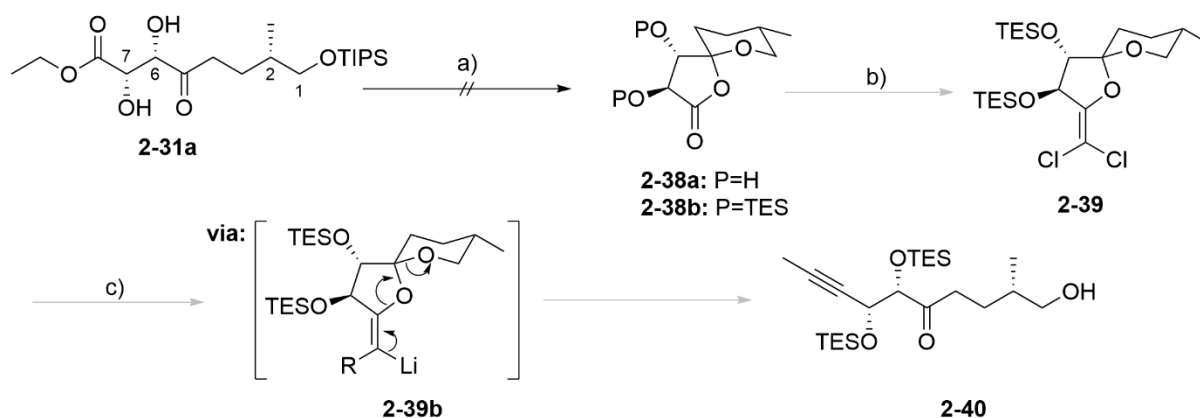
Weiterhin ist beschrieben, dass das Co-Oxidans (K₃[Fe(CN)₆]) durch Na₂S₂O₈ ersetzt werden kann, wodurch bei manchen olefinischen Edukten bessere Ausbeuten erreicht werden konnten^[115]. Hierbei soll die Reaktion dann bei Raumtemperatur durchgeführt werden ohne Einbußen bei der Enantioselektivität. Um mögliche oxidative Spaltungen zu unterbinden könnte hiermit die Ausbeute verbessert werden. In unseren Versuch (**Tabelle 22** Nr. 11) konnte jedoch kein Produkt isoliert werden.

Zeitgleich wurde der erzeugte Benzylester **2-30b** dihydroxyliert. Dieser eignet sich jedoch nicht als Ausgangsstoff für die Dihydroxylierung, da es lediglich zur Hydrolyse des Benzylesters kommt.

Obwohl wir die SAD an 4-Oxo-Enoaten mit linearer Seitenkette erfolgreich zeigen konnten, war die Übertragung auf unsere Syntheseroute nicht erfolgreich. Es konnten lediglich Spuren des Produkts erzeugt werden. Mögliche Nebenreaktionen könnten Retro-Aldol-Reaktion sowie oxidative Glykolspaltung sein, welche wir jedoch nicht nachweisen konnten.

Aufgrund der großen Übereinstimmung der Dummy-Verbindung **2-47** und unserer Zwischenverbindung **2-31** kann ein scheinbar negativer Einfluss der Hydroxyfunktion am C1 (Gulmirecin B Nummerierung) oder der Methylgruppe am C2 nicht ausgeschlossen werden, wie es bereits bei der oxidativen Furanöffnung zu sehen war. Ein möglicher Einfluss der Methylgruppe wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit untersucht werden. Aufgrund zeitlicher Gründe soll die weiterführende Synthesestrategie mit dem angereicherten dihydroxylierten Ethylester **2-31a** so weit möglich untersucht werden.

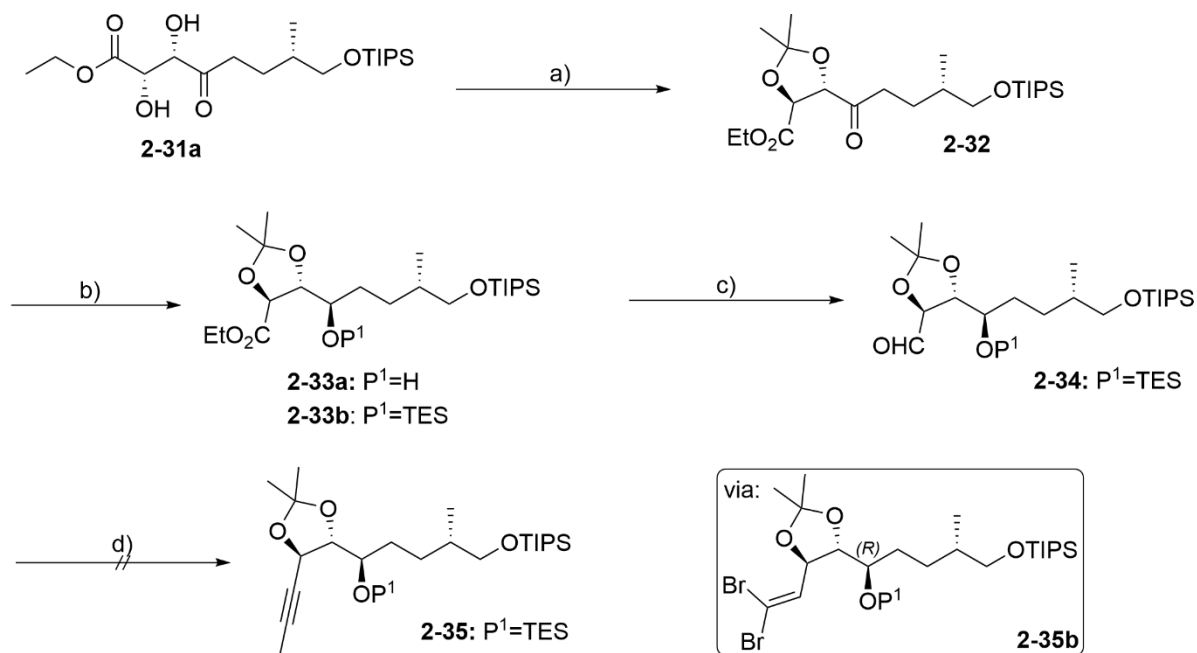
Dafür sollen die Erkenntnisse aus der racemischen Upjohn-Variante übernommen werden. Die Verbindung **2-31a** soll mit HF-Pyridin in das Spirolacton **2-38a** überführt werden und anschließend in den Silylether **2-38b**. Die Öffnung des Spirolacton in das methylierte Alkin **2-40** soll wie bereits zuvor beschrieben nach der Variante von Lehr und Schulthoff^[34] durchgeführt werden (siehe Schema 56).



Schema 56: a) I. HF-Pyr, DCM, -40 °C bis RT, 4 h, 0%; II. Imidazol, TESCl, DCM, RT, 4 h; b) CCl_4 , PPh_3 , THF, Δ ; c) MeLi, Et₂O, Fe(acac)₃, Diaminobenzol, RT, 48 h.

Trotz der erhöhten Reaktivität des Esters **2-31a** gegenüber der Carbonsäure **2-20c** konnten wir keine erfolgreiche Umsetzung zur Spiroverbindung **2-38a** beobachten.

Daher muss die Synthese des Alkins über die lineare Abfolge aus Reduktion und Schützung erfolgen.



Schema 57: a) *p*TSA, 2,2-DMP, Aceton, RT, 5 h, 97 %; b) I. *L*-Selectride, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 4 h; II. Imidazol, TESCl, DCM, RT, 4 h, (75 % über 2 Stufen); c) DIBAL-H, DCM, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 4 h, 77 %; d) I. PP_3 , CBr_4 , DCM, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; II. *n*BuLi, MeI, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, THF.

Das Diol **2-31a** wird dabei in einer Schützung in Aceton unter katalytischer Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäure (*p*TSA) zum Dioxolan **2-32** umgesetzt. Zusätzlich wurde 2,2-Dimethoxypropan (2,2-DMP) als Wasserfänger zugegeben, um eine mögliche Rückreaktion des Dioxolans **2-32** mit freien Wassermolekülen zu verhindern und so das Gleichgewicht hin zum Produkt zu beeinflussen. 2,2-DMP reagiert mit Wasser unter Bildung von Aceton und Methanol. Letzteres kann mit der Carbonylfunktion reagieren, was wir jedoch, im Gegensatz zum Dummy-Experiment nicht beobachtet haben. Die Reaktion verläuft mit nahezu quantitativer Ausbeute (97%) ab. Im nachfolgenden Schritt wird das C4-Carbonyl mit *L*-Selectride stereoselektiv in 85 %-iger Ausbeute reduziert. Die Chiralität wird im weiteren Syntheseverlauf durch Oxidation aufgehoben.

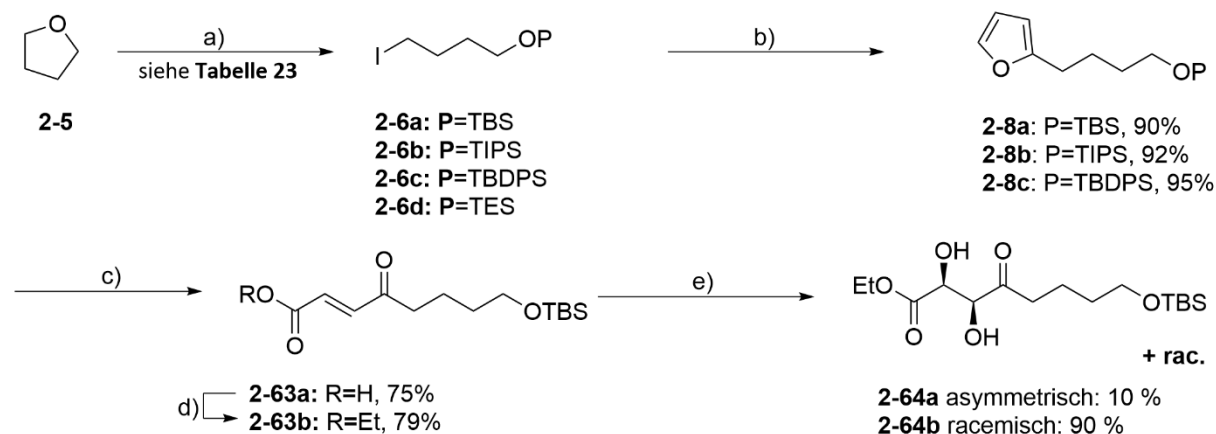
Der entstandene Alkohol **2-33a** wird anschließend silylisch mit TESCl zur Verbindung **2-33b** in quantitativer Ausbeute umgesetzt. Die sich anschließende Reduktion des Esters **2-33b** erfolgte bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit DIBAL-H in DCM. Dabei konnte der Aldehyd **2-34** in 77 %-iger Ausbeute isoliert werden. Dieser wird abschließend zur Vollendung des Fragments in einer Corey-Fuchs-Methode zum methylierten Alkin umgesetzt. Jedoch scheiterten hier die Versuche. Selbst das benötigte Dibromid **2-35b** konnte nicht isoliert werden. Ein weiterer Versuch den Aldehyd in das Alkin zu überführen, wurde über die Seyfert-Gilbert-Homologisierung mit dem Bestman-Ohira-Reagenz durchgeführt, aber auch hier konnte keine Umsetzung beobachtet werden (Schema 57).

Da wir in dieser Synthesestrategie die SAD als limitierende Reaktion benennen müssen, konnten im weiteren Reaktionsgeschehen nur wenige Milligramm des Aldehyds **2-34** produziert werden, was eine ausgiebige Untersuchung der Alkinylierung sehr erschwerte. Wir konnten nicht genug Substanz anreichern, um weitere Reaktionen durchzuführen und müssen daher davon ausgehen, dass auch hier im letzten Schritt die Synthesestrategie ihr Ende findet.

3.2.3.5. Einführung der Chiralitätszentren in invertierter Abfolge

Durch Abgleich der gewonnenen Erkenntnisse aus der Synthesestrategie 2. Generation mit dem Dummy-Experiment, lässt sich aufgrund der geringen strukturellen Abweichung darauf schließen, dass die Dihydroxylierung entweder durch die eingeführte Methylgruppe oder durch die terminale Alkohol-Funktionalität beeinträchtigt wird. Daher haben wir uns dafür entschieden, die Synthesestrategie dahingehend zu verändern, zuerst die SAD durchzuführen und anschließend die Methylgruppe einzuführen. Nicht zuletzt, da die racemische Upjohn-Dihydroxylierung, wie auch die Spirolactonisierung an einem TBS-Analogon von Fest und Wu^[116] beschrieben ist.

Da wir zudem einen möglichen negativen Einfluss der Schutzgruppe auf die SAD nicht ausschließend können, haben wir mehrere verschiedene Schutzgruppen eingeführt und auf diese Syntheseüberlegung angewendet. Die Installation der Schutzgruppen erfolgt dabei im ersten Syntheseschritt durch die THF-Öffnung wie bereits zuvor beschrieben. Nachfolgend sind in **Tabelle 23** die verschiedene Darstellungsmethoden für die erstellten Iodbutanether aufgelistet.



Schema 58: Alternative Syntheseroute zur Einführung der Chiralitätszentren. b) I. Furan (**2-7**), *t*BuLi, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, THF, 4 h; II. **2-6x**, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h; c) I. NaClO_2 , NaH_2PO_4 , *t*BuOH:H₂O (5:1) [1 mmol/mL], RT, 4 h; II. Pyr. (1 mol%) THF:Aceton:H₂O (5:4:1), RT, 2 h. d) EtI, CsCO₃, CH₃CN, RT, 5 h; e) racemisch: K₂O₈, Zitronensäure, NMO, *t*BuOH:H₂O (1:1), RT, 4 h, 90 %; asymmetrisch: AD-mix- β , MeSO₂NH₂, *t*BuOH:H₂O (1:1), RT, 5 h, 10%.

Tabelle 23: THF-Öffnung zu verschiedenen geschützten Iodbutanole **2-7a-d**. LM = Lösungsmittel.

#	Schritt I	LM	Schritt II	LM	Ausbeute [%]
1	I ₂ , NaBH ₄	THF	Imidazol, TBDPSCI	DCM	quant.
2	I ₂ , NaBH ₄	THF	Imidazol, TBSCl	DCM	quant.
3	I ₂ , NaBH ₄	THF	Imidazol, TIPSCI	DCM	quant.
4	I ₂ , NaBH ₄	THF	Imidazol, TESCI	DCM	quant.
5	I ₂ , NaBH ₄	THF	Imidazol, TMSCI	DCM	-
6	AlMe ₃ , NaI	THF	Imidazol, TBDPSCI	DCM	quant.
7	AlMe ₃ , NaI	THF	Imidazol, TBSCl	DCM	91
8	NaI, TBSCl	CH ₃ CN			88

Der **Tabelle 23** sind drei verschiedene Darstellungsmöglichkeiten für die Öffnung des Tetrahydrofurans aufgezeigt. Die bereits beschriebene Variante der sauren Ringöffnung durch *in situ* generierte Iodwasserstoffsäure via NaBH₄ und I₂, konnte auf weitere Schutzgruppen in optimalen Ausbeuten angewendet werden (siehe **Tabelle 23** Nr. 1 – 4)^[118,133].

Eine alternative Synthesevariante, erfolgt durch die Al³⁺-vermittelte Ringöffnung mit NaI, wodurch ebenso sehr gute Ausbeuten erreicht werden können (siehe **Tabelle 23** Nr. 6 – 7)^[134].

In einer letzten Darstellungsmöglichkeit wird die Öffnung des Rings sowie die anschließende Schützung in einem Schritt, mit NaI und TBSCl, vollzogen^[135]. Dabei sind jedoch wesentlich längere Reaktionszeiten nötig. Die einfache Aufarbeitung sowie Aufreinigung stellen jedoch eine gute Alternative dar.

Anschließend erfolgt die Furylierung der Ether **2-7a-d** sowie die oxidative Furanöffnung nach Pinnick-ähnlichen Bedingungen zur 4-Oxo-Ensäure **2-63a**. Wie bereits zuvor beschrieben konnten wir auch hier beobachten, dass sich sowohl die die TIPS- (**2-8b**) als auch die TBDPS- (**2-8c**) derivatisierten Verbindungen nicht in dieser Reaktion umsetzen lassen können. Hingegen erreicht man bei dem literaturbekannten TBS-Ether zufriedenstellende Ausbeuten. Die 4-Oxo-Ensäure **2-63a** wird anschließend mit CsCO₃ und EtI unter Rückfluss zum Ethylester **2-63b** umgesetzt, welcher dann asymmetrisch nach Sharpless-Bedingungen, sowie racemisch in der Upjohn Variante, dihydroxyliert wird. Die racemische Upjohn-Variante generiert die dihydroxylierte Verbindung **2-64b** in 90% Ausbeute. Bei der asymmetrisch verlaufenden SAD können lediglich 10% des Diols isoliert werden, weshalb zuvor beschriebenes Phänomen bestätigt wird (**Schema 58**).

Eine Bestimmung des Enantiomerenüberschuss konnte auf dieser Stufe nicht durchgeführt werden, da sich die Verbindungen via HPLC-MS nicht auftrennen ließen. Eine weitere Verfolgung dieser Route ist aufgrund der gleichen Problematik wie im vorausgehenden Kapitel nicht zu empfehlen.

Es gibt uns jedoch den Aufschluss, dass die fehlende Methylgruppe am chiralen C2 (Gulmirecin B Nummerierung) keinen Einfluss auf die Durchführbarkeit der SAD hat. Der Einfluss der terminalen Alkoholgruppe (C1) und deren Derivatisierung durch Schutzgruppen lässt sich abschließend nur schwer bewerten. Zwar scheint es aufgrund der starken Übereinstimmung der unterschiedlichen untersuchten Derivate nur logisch das Problem darin zu sehen, es wäre jedoch eine sehr verkürzte Schlussfolgerung.

4 Zusammenfassung & Ausblick

In vorliegender Arbeit beschreiben wir zwei unterschiedliche Syntheseansätze zur Darstellung des Gulmirecin B. Das Makrolidglykosid, welches aus dem Myxobakterium *Pyxidicoccus fallax* HKI 727 erstmals isoliert wurde, zeigt antibiotische Wirksamkeit gegenüber Gram-positiven, nicht aber gegen Gram-negative Bakterienstämme. Der Naturstoff, zu dessen Familie auch das DisA, DisB wie auch das Gula zählen, zeichnet sich durch seine neuartige Struktur aus und besitzt bisher keine Kreuzresistenzen zu anderen Antibiotika, weshalb große Hoffnung in diese Naturstoffklasse für die Bekämpfung multiresistenter Keime gesetzt wird. Seit kurzem sind für alle vier Vertreter Totalsynthesen beschrieben^[32,33,55,59,62], zu Beginn dieser Arbeit waren jedoch lediglich die Darstellungen für die Disciformycine A und B bekannt.

Wir präsentieren hier einen Zugang zum Gulmirecin B in einer bisher nicht untersuchten Synthesestrategie. Zum einen wird das Kerngerüst über eine konvergente Synthese dargestellt, bestehend aus drei Fragmenten (**1-8**, **1-12** und **i-48**), welche über eine Weinreb-Keton-Synthese sowie eine decarboxylierende Alkenylierung geknüpft werden können. Dabei bestand die Hauptaufgabe in der Etablierung und Optimierung eines Zugangs der C1-C4-Kette **1-8**, welche bereits in vorausgegangener Masterarbeit begonnen wurde, sowie der Knüpfung des literaturbekannten Fragments **1-12** zur Darstellung der C1-C8-Kette. In einem letzten Schritt sollte das von Rengarasu und Maier^[55] erzeugte Fragment **i-48** in einer decarboxylierenden Alkenylierung zur Vollendung des seco-Esters geknüpft und die Makrolactonisierung untersucht werden.

In **Abbildung 53** sind die verschiedenen Syntheseansätze zur Darstellung des Schlüsselfragments **1-5** aufgezeigt, mit welchem die chirale Information über eine Feringa-Minnaard-Alkylierung eingeführt wurde. Dabei konnten exzellente Werte für den Enantiomerenüberschuss erreicht werden. Die anschließende Umwandlung in die Alkylhalogenide **1-8** ermöglichte die Knüpfung an das Bis-Weinreb-Amid **1-12**, wodurch die C1-C8-Kette via Weinreb-Keton-Synthese erzeugt werden konnte. Hierbei war jedoch die Abspaltung der glykolischen Schutzgruppe zu beobachten, was eine weiterführende Synthese nicht ermöglichte. Die Versuche einer erneuten Schützung der Dirole schlugen fehl. Insgesamt konnte diese Synthese bis hin zur Knüpfung der Fragmente zu einer maximalen Totalausbeute von 12 % über 8 Schritte optimiert werden.

Die Umkehrung der Knüpfungsreihenfolge zur Erzeugung der C5-C12-Kette über die decarboxylierende Alkenylierung der Fragmente **i-48** sowie des Monoethyltartrats **1-12b** und anschließender Weinreb-Keton-Synthese war nicht erfolgreich und erfordern intensivere Untersuchungen.

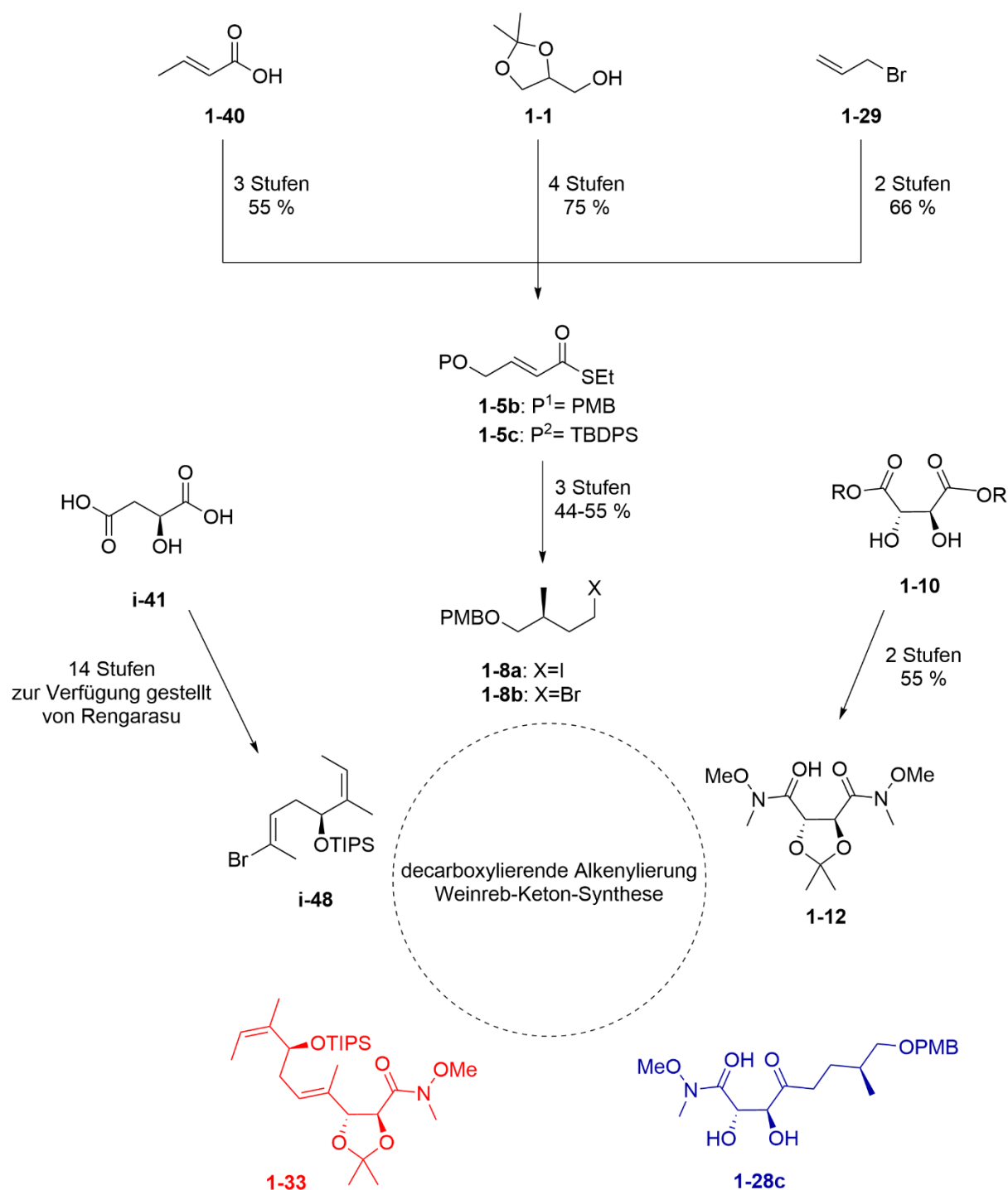


Abbildung 53: Zusammenfassung der durchgeführten Reaktionen und Untersuchungen der Synthesestrategie 1. Generation.

In einer zweiten konvergenten Synthesestrategie sollte die C1-C8-Kette in einer linearen Syntheseabfolge ausgehend von Tetrahydrofuran (**2-5**) und Furan (**2-7**) erzeugt werden. Hierbei sollten die Chiralitätszentren über eine Evans-Alkylierung sowie einer Sharpless Asymmetrischen Dihydroxylierung eingeführt werden. Die hierfür angestrebte SAD an 4-Oxo-Enoaten war bislang nicht ausreichend untersucht und wurde daher zu Beginn an der Dummy-Verbindung **2-46** durchgeführt. Diese kann in drei Schritten ausgehend von Furan (**2-7**) erzeugt werden. Hierbei konnte für den Benzyl- wie auch Ethylester erfolgreich die asymmetrische Dihydroxylierung am elektronenarmen 4-Oxo-Enoat stereoselektiv und in zufriedenstellenden Ausbeuten durchgeführt werden (**Abbildung 54**).

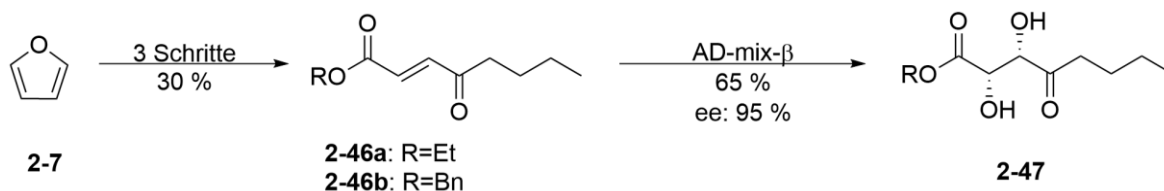
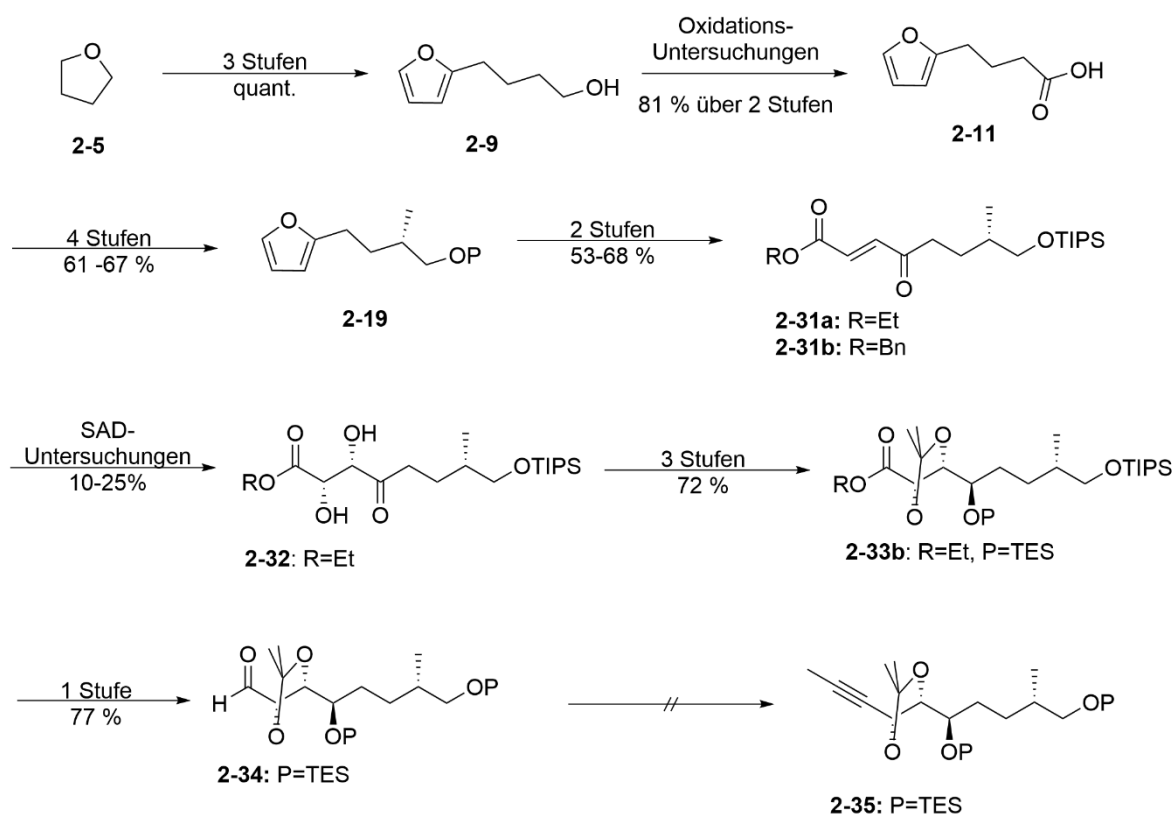


Abbildung 54: Durchgeführtes Dummy-Experiment zur Untersuchung der SAD am 4-Oxyenoat.

Die gewonnenen Erkenntnisse sollten anschließend auf die angedachte Synthesestrategie übernommen werden. Hierfür musste intensives Schutzgruppenmanagement sowie eine separate Untersuchung hinsichtlich der Oxidation des Furylbutanols hin zur Furylbutansäure durchgeführt werden (**Schema 59**).

Bei der Ausgangsverbindung **2-31a,b** angekommen, stellte sich jedoch heraus, dass die Adaptierung der untersuchten Reaktionsbedingungen der SAD nicht trivial ist und mit Zersetzungen einhergeht. So konnten lediglich wenige Milligramm der dihydroxylierten Spezies **2-32** erzeugt werden. Die weiterführenden Untersuchungen zur Vollendung der C1-C8-Kette konnten bis zur finalen Umwandlung zum methylierten Alkin **2-35** trotz allem durchgeführt werden. Der letzte Schritt zum Alkin hingegen war jedoch nicht erfolgreich und aufgrund mangelnden Ausgangsstoffes konnte dieser Schritt nicht hinreichend untersucht werden.

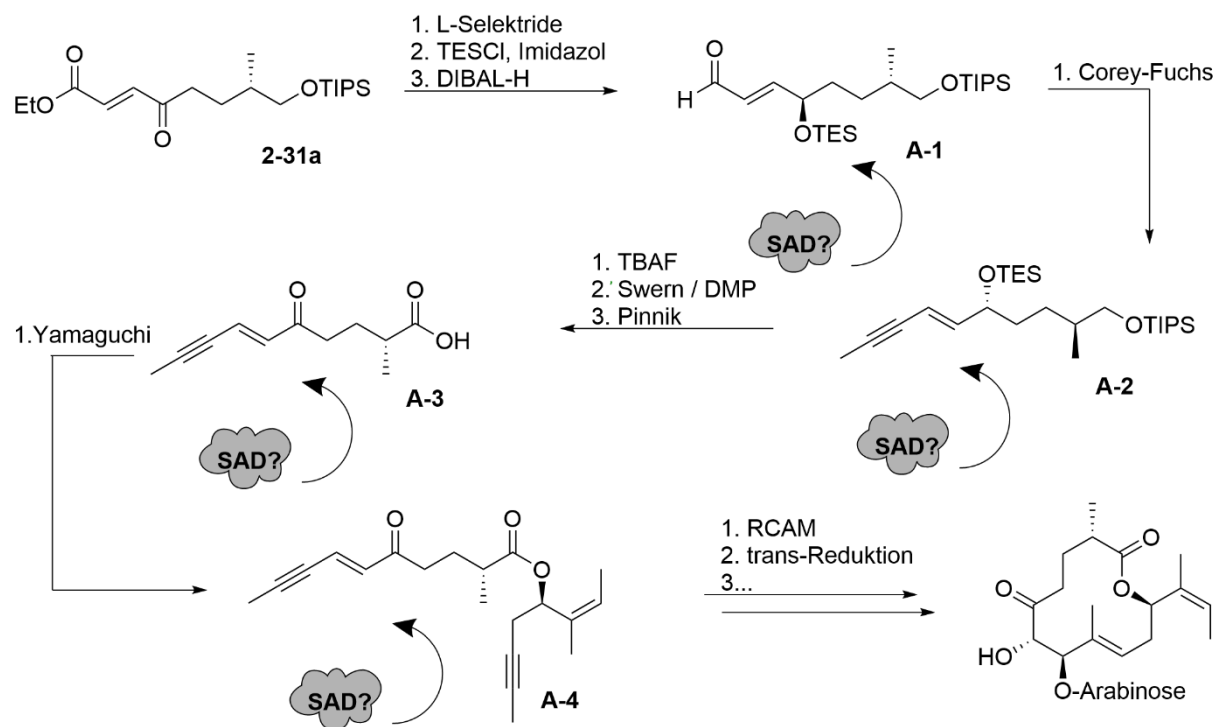
Die Untersuchungen haben daher ihr Ende gefunden, da aufgrund der nicht Reproduzierbaren SAD nicht genug Substanz angereichert werden konnte. Dennoch konnte bis zur Dihydroxylierung eine Gesamtausbeute von 36 % über 11 Schritte erreicht werden und ausgehend vom Diol **2-32** sind die weiterführenden Reaktionen mit einer Gesamtausbeute von 55 % über 4 Schritte ebenso als gut zu bewerten.



Schema 59: Zusammenfassung der linearen Synthese zur Darstellung der C1-C8-Kette aus der Synthesestrategie zweiter Generation.

Da in dieser Synthesevariante die asymmetrische Dihydroxylierung als limitierender Faktor identifiziert wurde, muss für weiterführende Forschungen die SAD im Bezug auf die Ausbeute und Reproduzierbarkeit optimiert werden. Da Retro-Aldol-Reaktionen als Nebenreaktionen der SAD an strukturell vergleichbaren Verbindungen, wie **2-31**, bereits berichtet sind^[68], scheint eine Veränderung der Struktur um diese Nebenreaktion zu unterbinden am erfolgversprechendsten. Dafür könnte man, ausgehend von der Verbindung **2-31**, die Struktur dahingehend verändern, dass die Carbonylfunktionen (Keton und Ester), welche für die Retro-Aldol essenziell sind, abgewandelt werden. In **Schema 60** ist eine mögliche Alternativroute aufgezeigt. Bei dieser würde man in einem ersten Schritt das Keton stereoselektiv reduzieren und schützen, gefolgt von der Reduktion des Esters zum Aldehyd

A-1 mit DIBAL-H. Hier könnte bereits ein Dihydroxylierungsversuch vorgenommen werden. Die SAD am konjugierten Enal ist dabei bereits mehrfach beschrieben^[115,136], nicht jedoch an einer solchen Struktur. Sollte die SAD auch hier ohne Erfolg ablaufen, könnte man den Aldehyd **A-1** in einer Corey-Fuchs-Reaktion zum methylierten Alkin **A-2** umwandeln. Die anschließende SAD an Alkinenolen ist bereits mehrfach beschrieben unter anderem von Rajaram et al.^[137] oder Carter et al.^[138] und hätte den Vorteil, dass hier keine Retro-Aldol-Reaktionen mehr möglich sind. Daher scheint diese Verbindung am geeignetsten für die SAD. Eine weitere Möglichkeit der Dihydroxylierung bestände in der sich anschließenden Verbindung **A-3**. Diese würde man durch globale Entschützung des konjugierten Alkohols- **A-2** mit TBAF, sowie Oxidation der Alkohole, erreichen. Auch diese strukturelle Anordnung könnte eine vielversprechende Ausgangsverbindung für die SAD sein^[115]. Möglicherweise könnte die Carbonsäure einen negativen Einfluss auf die SAD haben. Eine letzte Möglichkeit der Dihydroxylierung würde der Ester **A-4** bieten, dieser ist jedoch mehrfach ungesättigt und ein Verlust der Chemoselektivität ist daher nicht auszuschließen.



Schema 60: Mögliche Alternativen für die Einführung der Hydroxylfunktionen via SAD.

Da wir in beiden Synthesestrategien, jeweils das Problem in der Fragilität der C1-C8-Kette wiederfinden konnten, scheinen sich diese Retrosynthetischen Ansätze nicht für die Darstellung des Gulumirecin B zu eignen. Eine Lösung dieses Problems könnte in einem anderen Zugang für benachbarte Hydroxygruppen liegen. Diese finden sich auch in Zuckern wieder. Denkbar wäre daher eine Synthesestrategie ausgehend von der D-Xylose, welche den Bereich der C4-C8-Kette des Gulumirecin B abdecken könnte.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Informationen

5.1.1 Arbeitstechniken, Chemikalien und Geräte

Alle sauerstoff- und wasserempfindlichen Reaktionen wurden unter Inertgas-Atmosphäre durchgeführt. Dafür wurden die verwendeten Glasgeräte in einem Trockenschrank bei 100 °C sowie ggf. erneut mit einer Heizluftpistole separat ausgeheizt. Anschließend wurden mit gängiger Schlenk-Technik die Reaktionsapparaturen mehrmals mithilfe einer Ölpumpe evakuiert (10^{-1} mbar) sowie mit Stickstoff bzw. Argon geflutet. Absolutierte Lösungsmittel wurden frisch nach literaturbekannten Methoden hergestellt. Die verwendeten Flüssigkeiten wurden mithilfe von Spritzen über Septen oder einem vorher inertisierten Tropftrichter zugegeben. Feststoffe wurden im Inertgas-Gegenstrom in die jeweiligen Glasgeräte mit einem Feststofftrichter überführt. Die verwendeten Chemikalien wurden von der Chemikalienversorgung der Universität Tübingen bereitgestellt oder bei den Firmen ABCR GMBH, ACROS ORGANICS B.V.B.A., ALFA AEASR, THERMOFISHER GMBH, CARBOLUTION CHEMICALS GMBH, CARL ROTH GMBH & CO. KG, CHEMPUR GMBH, SIGMA-ALDRICH CHEMIE GMBH, FLUKA CHEMIE GMBH, FLUOROCHEM LTD., MERCK KGAA und TCI DEUTSCHLAND GMBH erworben und wenn nicht anders angegeben direkt verwendet. Die Einwaage der verwendeten Feststoffe erfolgte in einem dafür vorgesehenen Raum mittels einer Feinwaage. Magnetrührer der Marke IKA wurden verwendet. Das Abziehen von Lösungsmitteln wurde an einem Rotationsverdampfer der Marke BÜCHI durchgeführt. Für Reaktionen, die besonders tiefe Temperaturen erforderten wurde ein Kryostat der Marke HAAKE oder JULABO sowie ein Aceton bzw. Isopropanol befülltes Dewargefäß verwendet. Reaktionen die höhere Temperaturen benötigten wurden in einem Ölbad durchgeführt. Synthetisierte sowie erworbene Chemikalien und Produkte, welche einer Kühlung benötigten, wurden in einem Kühlschrank oder einer Gefriertruhe bei 0 °C bzw. -28 °C aufbewahrt.

5.1.2 Chromatographie

Die Isolierung und Aufreinigung der Produkte erfolgte unter anderem durch Säulenchromatographie. Dabei wurde generell mit dem Kieselgel der Korngröße 40–63 μm der Firma MACHERY-NAGEL GMBH & Co. KG bei leichtem Überdruck gearbeitet. Bevorzugtes Filterhilfsmittel ist standardisierter Kieselgur 545 der Firma CARL ROTH GMBH & Co. KG. Die Folien zur Dünnschichtchromatographie des Typs SIL G/UV 254 stammen ebenfalls von der Firma MACHERY-NAGEL GMBH & Co. KG. Zur Detektion wurde UV-Licht der Wellenlängen 254 bzw. 366 nm verwendet. Die Anfärbung der Verbindungen erfolgte mittels Färbereagenzien:

- Molybdänblau (12 g Ammoniumheptamolybdat-Tetrahydrat $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4 \text{H}_2\text{O}$, 0,5 g CAN und 15 mL konz. H_2SO_4 in 200 mL H_2O)
- Kaliumpermanganat (1,5 g KMnO_4 , 10 g K_2CO_3 und 1,25 mL 10 %NaOH in 200 mL H_2O)
- Vanillin (5 g 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd und 0,5 mL konz. H_2SO_4 in 100 mL EtOH).

5.1.3 Destillation

Für die Isolation mancher Produkte erfolgte eine fraktionierte Destillation. Dafür wurde entweder eine Apparatur mit Vigreux-Kolonne, Liebigkühler sowie einem Vorstoß mit Spinne verwendet. Die Hitzequelle war dabei ein Ölbad. Außerdem wurde eine Kugelrohrapparatur für die Isolation hochsiedender Stoffe benutzt. Dabei besteht die Hitzequelle aus einem elektrisch betriebenen Heizofen, wodurch schneller höhere Temperaturen erzielt werden können (**Abbildung 55**).

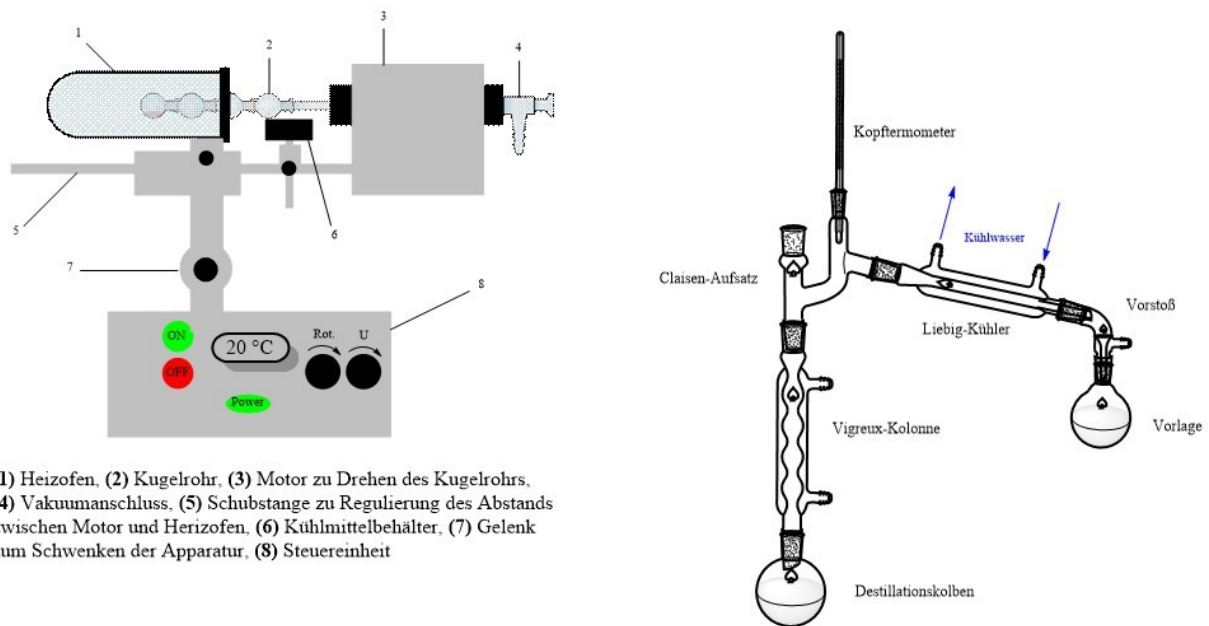


Abbildung 55: Aufbau einer Kugelrohrapparatur (links) und einer Vigreux-Apparatur (rechts).

5.1.4 Analytik

Die im Anhang dargestellten NMR-Spektren wurden an den Spektrometern der Marke BRUKER und ATM Probenkopf (3-7 mm) aufgenommen. Die ^{13}C -NMR Spektren wurden ^1H -Breitbandentkoppelt aufgenommen.

Spektrometer	^1H -NMR	^{13}C -NMR	^{31}P -NMR
Avance II HD 300 NanoBay	300.15	75.22	
Avance III HD 400	400.16	100.62	161.97
Avance III HDX 600	600.13	150.90	
Avance III HDX 700	700.29	176.09	

Für eine komplette Strukturaufklärung, welche die Zuordnung der H-Atome zu den C-Atomen erfordert, wurden zusätzlich DEPT-, HSQC-, HMBC- sowie H,H-COSY-Spektren aufgenommen. Die Auswertung erfolgte über das Programm ACD/NMR Processor Academic Edition v. 12 der Firma ADVANCED CHEMISTRY DEVELOPMENT LABS. Für die Beschreibung der Signale wurden die Abkürzungen s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett) und deren Kombinationen sowie m (Multipllett) verwendet.

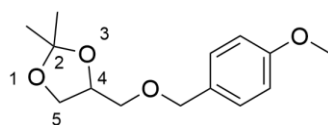
Die Hochauflösende bzw. High-Resolution Massenspektren (HRMS) wurden am DALTONICS MAXIS 4G der BRUKER CORP. (ESI-TOF) oder an einem MAT 95 von MASCOM BREMEN (EI-SEM) aufgenommen. Die Messungen wurden zum größten Teil von der Serviceabteilung für Massenspektrometrie am Institut für Organische Chemie der Eberhard Karls Universität aufgenommen.

Die Drehwerte der chiralen Substanzen, welche sich aus der optischen Rotationsdispersion ergeben, wurden an einem P-1020 Polarimeter der Firma JASCO DEUTSCHLAND GMBH mittels einer Küvette (d = 10 cm) bei Raumtemperatur durchgeführt.

$[a]_D^{20}$: ($c = \text{Konzentraion } \left[\frac{\text{g}}{100} \text{ mL} \right], \text{Lösungsmittel}$), $D = 589 \text{ nm}$, $T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$.

5.3 Synthesevorschriften

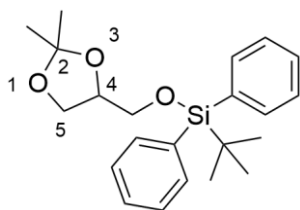
5.3.1 4-(((4-Methoxybenzyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (1-2a)



Die Synthese der literaturbekannten Verbindung orientiert sich an der Synthesevorschrift von Golding et al.^[139]. In einem Schlenkkolben wird 60 %-iges NaH in Mineralöl (4.18 g, 174.0 mmol) vorgelegt, dieses mehrmals mit *n*-Hexan gewaschen und der Kolben inertisiert. Anschließend wird das NaH in THF abs. (100 mL) suspendiert. Das Reaktionsgefäß kühlt man auf 0 °C im Eisbad und rührt für 15 min bis eine milchige Trübung entsteht. Anschließend tropft man Solketal (20.0 g, 151.3 mmol) zu und rührt für weitere 30 min bei 0 °C. Das Reaktionsgemisch lässt man auf RT temperieren und rührt erneut für weitere 90 min. Danach lässt man eine 3M Lösung aus PMBCl (21.3 g, 136.2 mmol) in absolutem THF (60 mL) langsam zur Reaktionslösung zutropfen und erhitzt das Gemisch für 18 h unter Rückfluss. Den Reaktionsfortschritt überprüft man dünnschichtchromatographisch ($R_f = 0.61$ PE/EE, 4:1). Nach vollständigem Umsatz beendet man die Reaktion mit H₂O (50 mL) und separiert die entstehenden Phasen. Die wässrige Phase extrahiert man gegen EA (3 x 150 mL), die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (3 x 25 mL) gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Eine destillative Aufreinigung (135 °C, $1.3 \cdot 10^{-1}$ mbar) mit einer Kugelrohrdestille ergibt das PMB-geschützte Solketal (33.83 g, 134.1 mmol) in quantitativer Ausbeute (bezogen auf PMBCl) als farbloses hochviskoses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.35 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.41 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 3.43 (dd, $J = 9.8, 5.6$ Hz, 1H, CH₂OPMB), 3.51 (dd, $J = 9.9, 5.7$ Hz, 1 H, CH₂OPMB), 3.71 (dd, $J = 8.3, 6.4$ Hz, 1H, 5-*H*), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 4.03 (dd, $J = 8.3, 6.4$ Hz, 1 H, 5-*H*), 4.27 (tt, $J = 6.0, 6.0$ Hz, 1 H, 4-*H*), 4.45 (dd, $J = 11.7, 13.6$ Hz, 2 H, PhCH₂), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 25.4, 26.8 (C(CH₃)₂), 55.3 (OCH₃), 66.9 (C-5), 70.8 (CH₂OPMB), 73.1 (PhCH₂), 74.8 (C-4), 109.3 (C(CH₃)₂), 113.8 (Ar-C), 129.4 (Ar-C), 130.0 (Ar-C), 159.3 (Ar-C).

R_f [PE/Et₂O, 4:1] = 0.61.

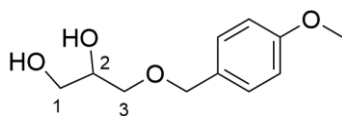
5.3.2 *tert*-Butyl((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)diphenylsilan (1-2b)

Die silylische Schützung orientiert sich an der Veröffentlichung von Maier et al.^[94]. In einem 250 mL Schlenkkolben legt man Solketal (5.0 g, 37.8 mmol) vor und löst es in 100 mL DCM. Imidazol (4.13 g, 60.6 mmol) gibt man zu Reaktionslösung hinzu und anschließend tropft man TBDPSCI (12.5 g, 45.5 mmol) über einen Tropftrichter zu. Dabei entsteht eine weiße Suspension. Nach vollständiger Zugabe rührt man für 4 h bei Raumtemperatur und kontrolliert den Reaktionsfortschritt via Dünnschichtchromatographie. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (20 mL) beendet. Der weiße Niederschlag wird mit reichlich H₂O gelöst, die Phasen getrennt, sowie gegen DCM extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wäscht man gegen ges. NaCl-Lösung (25 mL), trocknet anschließend über MgSO₄ und filtriert die festen Bestandteile ab. Das Filtrat engt man bei vermindertem Druck ein. Eine säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EA, 10:1) ergibt den Silylether **1-2b** in quantitativer Ausbeute als farblose Flüssigkeit (14 g, 37.8 mmol). Wird die Reaktion in DMF durchgeführt, erhält man quantitative Ausbeuten, jedoch ist die Abtrennung von DMF aufwendiger.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.05 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.35 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.38 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.65 (dd, *J* = 10.5, 6.5 Hz, 1 H, CH₂OSiR₃), 3.73 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1 H, CH₂OSiR₃), 3.91 (dd, *J* = 8.3, 6.1 Hz, 1 H, 4-*H*), 4.07 (dd, *J* = 8.2, 6.4 Hz, 1 H, 5-*H*), 4.20 (qd, *J* = 6.2, 4.6 Hz, 1 H, 5-*H*) 7.33–7.47 (m, 6 H, Ar-*H*), 7.61–7.69 (m, 4 H, Ar-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm 19.2 (C(CH₃)₃), 25.5 (C(CH₃)₂), 26.5 (C(CH₃)₂), 26.7 (C(CH₃)₃), 64.5 (C-4), 66.8 (C-5), 76.0 (CH₂OR), 109.2 (C-2), 127.7 (Ar-C), 129.6 (Ar-C), 129.7 (Ar-C), 133.3 (Ar-C), 134.8 (Ar-C), 135.6 (Ar-C).

R_f [PE/Et₂O, 4:1] = 0.72

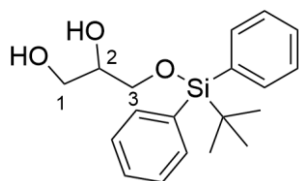
5.3.4 3-((4-Methoxybenzyl)oxy)propan-1,2-diol (1-3a)



Die Öffnung des Acetals des derivatisierten Solketales ist in der Veröffentlichung von Golding^[139] und Langlois^[100] et al. beschrieben. Hierfür legt man den Solketaether (20.0 g, 79.3 mmol) in einem 500 mL Rundhalskolben vor und löst das Edukt in THF (200 mL). Unter starkem Rühren gibt man über einen Tropftrichter 1 N HCl-Lösung (150 mL) zu. Das Reaktionsgemisch rührt man über 2 d bis dünnschichtchromatographisch eine vollständige Umsetzung des Edukts zu beobachten ist. Man beendet die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (25 ml). Anschließend überführt man die Reaktionslösung in einen Erlenmeyerkolben und stellt einen pH-Wert von ca. 7 ein. Das organische Lösungsmittel entfernt man unter vermindertem Druck und extrahiert die wässrige Phase gegen reichlich EA (3 x 50 ml). Die vereinigten organischen Lösungsmittel trocknet man über MgSO₄, filtriert die festen Bestandteile ab und konzentriert das Filtrat bei vermindertem Druck ein. Das Rohprodukt destilliert man anschließend über eine Kugelrohrdestille bei 9×10^{-1} mbar fraktioniert. Das Diol erhält man als farblose Flüssigkeit in quantitativer Ausbeute (16.8 g, 79.3 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 2.80–3.06 (bs, 1 H, 1-OH), 3.12–3.37 (bs, 1 H, 2-OH), 3.42–3.51 (m, 2 H, 3-H), 3.59–3.67 (m, 2 H, 1-H), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 3.80–3.88 (m, 1 H, 2-H), 4.44 (s, 2 H, OCH₂Ar), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 55.2 (pmb-OCH₃), 64.0 (C-1), 70.5 (C-2), 71.4 (C-3), 73.2 (OCH₂Ar), 113.8 (Ar-C), 129.4 (Ar-C), 129.7 (Ar-C), 159.3 (Ar-C).

R_f [PE/Et₂O, 4:1] = 0.13.

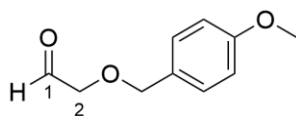
5.3.6 3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)propan-1,2-diol (1-3b)

Die Acetalöffnung des silylisch geschützten Analogons des Solketaleters orientiert sich an den Arbeiten der Gruppe von Goodman et al.^[140]. Dafür legt man das Edukt (5.0 g, 13.5 mmol) in einem 250 mL Rundkolben mit Rückflusskühler vor und gibt 90 %-ige Essigsäure (100 mL) zu. Unter Rückfluss wird für 10 min gerührt und anschließend wird die Reaktionslösung von der Hitzequelle entfernt und im Wasserbad auf RT temperiert. Anschließend entfernt man die essigsaurige Lösung unter vermindertem Druck. Dabei fällt ein weißer Feststoff aus, welcher aus 15 mL Wasser umkristallisiert wird (4.46 g, 13.5 mmol, 100%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.07 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.61–3.85 (m, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H), 7.35–7.48 (m, 4 H, Ar-H), 7.62–7.74 (d, 4 H, Ar-H). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 19.2 (C(CH₃)₃), 26.8 (C(CH₃)₃), 63.8 (C-1), 65.2 (C-2), 71.8 (C-3), 127.8 (Ar-C), 129.9 (Ar-C), 132.8 (Ar-C), 135.5 (Ar-C).

R_f [PE:Et₂O 4:1] = 0.21.

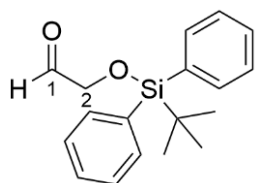
5.3.7 2-((4-Methoxybenzyl)oxy)acetaldehyd (1-4a)



Die Glykolspaltung nach Malaprade orientiert sich an der Vorschrift von Golding^[139] und Longlois^[100] et al. Hierfür legt man das PMB-veretherte Glycerinderivat (4.34 g, 20.45 mmol) in einem 250 mL Rundhalskolben vor und löst es in abs. DCM (50 mL). Zur Lösung gibt man erst H₂O (2.45 mL, 136 mmol) und anschließend portionsweise NaIO₄ (5.83 g, 27.3 mmol) bei 0 °C zu und rührt bei RT für 28 h. Dabei entsteht eine gelbe Lösung. Den Reaktionsverlauf kontrolliert man stündlich via Dünnschichtchromatographie. Nach vollständigem Umsatz des Ausgangsstoffes verdünnt man das Reaktionsgemisch mit DCM (150 mL) und extrahiert mehrmals gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 50 mL) um die entstehenden Salze in die wässrige Phase zu überführen. Die vereinigten org. Lösungen trocknet man gegen MgSO₄, filtriert die Suspension und entfernt die org. Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Ohne weitere Aufreinigung erhält man den Aldehyd in nahezu quantitativer Ausbeute (3.6 g, 20.0 mmol) als leicht gelbliches Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 3.80 (s, 3 H, pmb-OCH₃), 4.06 (d, J = 0.9 Hz, 2 H, 2-H), 4.55 (s, 2 H, PhCH₂), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 9.69 (t, J = 0.8 Hz, 1 H, CHO). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 55.2 (pmb-OCH₃), 73.3 (C-2), 75.0 (PhCH₂), 113.9 (Ar-C), 128.8 (Ar-C), 129.7 (Ar-C), 159.6 (Ar-C), 200.6 (CHO).

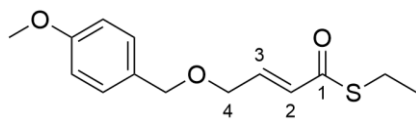
R_f [PE:Et₂O 1:1] = 0.41.

5.3.9 2-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)acetaldehyd (1-4b)

Die Glykolspaltung des TBDPS Analogons des Glycerinderivats verläuft analog zum PMB geschützten Derivat und orientiert sich an derselbigen Vorschrift^[139,100]. Das weiße, feste Glycerinderivat (6.5 g, 19.7 mmol) legt man in einem Rundhalskolben vor und löst es in DCM (70 mL). Der Reaktionslösung mischt man Wasser (6.5 Äq, 2.3 mL) bei und fügt portionsweise NaIO_4 (5.47 g, 25.6 mmol) bei 0 °C zu. Dabei färbt sich das Gemisch gelb. Nach Zugabe des Periodats lässt man die Reaktion auf RT temperieren und rührt sie für 1 d. Nach vollständiger Umsetzung verdünnt man die Lösung mit reichlich DCM (50 mL) und extrahiert gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 50 mL). Die organischen Lösungen trocknet man anschließend über MgSO_4 , filtriert die festen Bestandteile ab und konzentriert das Filtrat bei vermindertem Druck ein. Den rohen Aldehyd reinigt man über sein Sulfit-Addukt auf. Hierfür löst man das Rohprodukt in MeOH (1 mL), und gibt 40 %-iger NaHSO_3 -Lösung (5.1 mL) zu und säuert die Lösung mit 1 N HCl an. Die wässrige Komponente wird extrahiert und mit 10 %-iger NaOH-Lösung versetzt, dabei fällt der Aldehyd (5.87 g, 19.7 mmol) als weißer Feststoff aus.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.10 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 4.21 (d, $J = 0.8$ Hz, 2 H, CH_2), 7.35–7.49 (m, 6 H, Ar-H), 7.60–7.68 (m, 4 H, Ar-H), 9.72 (s, 1 H, CHO). **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):** δ ppm 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 70.0 (C-2), 127.9 (Ar-C), 130.1 (Ar-C), 132.5 (Ar-C), 135.5 (Ar-C), 201.7 (CHO).

R_f [PE:Et₂O 4:1] = 0.57.

5.3.11 S-Ethyl (*E*)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)but-2-Enthioat (1-5b)**Methode A: (Kreuzmetathese)**

Nach der Vorschrift von Minnaard und Feringa et al.^[103] heizt man einen Schlenkkolben aus und inertisiert diesen unter Argon. Den Hoveyda-Grubbs Katalysator 2. Gen. (50 mg, 0.08 mmol) gibt man im Gegenstrom zu und löst diesen in DCM (5 mL). Anschließend gibt man das S-Ethyl Thioacrylat (465 mg, 4.0 mmol), gelöst in DCM (5 mL), sowie den PMB geschützten Allylkohol (1.81 mL, 10.0 mmol) zur Reaktionslösung und refluxiert für 2.5 h. Nachdem die Umsetzung des Edukts dünnschichtchromatographisch indiziert ist, beendet man die Reaktion durch Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Das Rohprodukt reinigt man säulenchromatographisch (PE/EA, 50:3) auf und generiert den Michael-Akzeptor in 54 %-iger Ausbeute (575 mg, 2.16 mmol) als farblose Flüssigkeit.

Methode B: (HWE Reaktion)

Die Olefinierung orientiert sich an der Vorschrift von Isobe et al.^[141]. In einem inertisierten Schlenkkolben legt man NaH (60 % Suspension in Mineralöl, 10.0 g, 27.7 mmol) vor und suspendiert den Feststoff in THF. Das Reaktionsgemisch kühlt man anschließend im Eisbad und tropft langsam, über einen Zeitraum von 15 min, das S-Ethyl Ketophosphonat (10.0 g, 41.6 mmol) zur Reaktionslösung zu. Man rührt, bis eine homogene Lösung entsteht, welche anschließend im Aceton/N₂-Bad auf -78°C gekühlt wird. Den PMB geschützten Aldehyd **1-4a** (5.0 g, 27.8 mmol) löst man in THF (30 mL) und tropft ihn über einen Tropftrichter über einen Zeitraum von 30 min zur Reaktionslösung zu. Es wird für weitere 30 min bei -78°C gerührt, dabei alle 10 min eine Reaktionskontrolle durchgeführt (PE/EA, 3:1). Die Reaktion beendet man mit Wasser (25 mL), gerade dann, wenn ein Nebenprodukt dünnschichtchromatographisch beobachtet werden kann. Die Phasen werden separiert. Die wässrigen Komponenten werden mit Et₂O (3 x 25 mL) extrahiert, die vereinigten org. Phasen gegen ges. NH₄Cl-Lösung (3 x 25 mL) gewaschen, sowie über MgSO₄ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck einkonzentriert. Das gelbliche Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/Et₂O, 5:1) aufgereinigt. Man erhält den Thioester **1-5b** in 66 %-iger Ausbeute (4.9 g, 18.6 mmol) als farblose Flüssigkeit.

Methode C: (Wittig-Olefinierung)

In einem 250 mL Schlenkkolben legt man den Aldehyd **1-4a** (1.6 g, 8.88 mmol) vor und löst diesen in 100 mL DCM. Das Wittig-Ylid (6.5 g, 17.76 mmol) wird zugegeben, anschließend wird die Lösung für 18 h refluxiert. Der Reaktionsverlauf wird dabei regelmäßig überprüft. Bei

vollständiger Umsetzung des Edukts wird die Reaktion beendet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Den Rückstand nimmt man in PE (100 mL) auf und wäscht mehrmals gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 50 mL). Die vereinigten org. Komponenten trocknet man über MgSO₄, filtriert die festen Bestandteile ab und konzentriert das Filtrat unter vermindertem Druck. Das Rohprodukt reinigt man anschließend säulenchromatographisch (PE/EA, 4:1) auf. Das ungesättigte Thio-Michaelsystem isoliert man in einem Diastereomerenverhältnis von 85:15 (*trans/cis*) und einer Ausbeute von 57 % (1.35 g, 5.1 mmol).

Methode D: (Steglich Veresterung der Säure)

Die Umsetzung der Ensäure zum analogen Thioesterderivat orientiert sich an der Vorschrift von Feringa und Minnaard et al. sowie Steglich und Neises^[47,103]. Hierfür legt man unter Inertbedingungen die 4-(4-Methoxybenzyloxy)crotonsäure (150 mg, 0.67 mmol), sowie DMAP (8.6 mg, 0.07 mmol) und Ethanthiol (0.06 mL, 0.8 mmol) vor und löst das Gemisch in DCM (100 mL). Die Reaktionslösung kühlt man im Eisbad und unter starkem Rühren gibt man anschließend DCC (167.1 mg, 0.81 mmol) zu. Man rührt für 4.5 h, dabei kontrolliert man den Reaktionsfortschritt regelmäßig dünnschichtchromatographisch. Ein Feststoff fällt aus, welchen man nach vollständiger Umsetzung über Celite filtriert und wäscht den Rückstand mit kaltem DCM (10 mL). Das Filtrat schüttelt man gegen NaHCO₃-Lösung (3 x 10 mL) und wäscht danach die org. Komponenten mehrmals gegen H₂O (3 x 25 mL) und ges. NaCl-Lösung (3 x 25 mL). Die vereinigten org. Lösungen trocknet man über MgSO₄, filtriert die festen Bestandteile ab und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EA, 5:1) aufgereinigt. Der ungesättigte Thioester erhält man in 94 %-iger Ausbeute (170 mg, 0.64 mmol).

Methode E: (Umesterung von Oxoester zum Thioester)

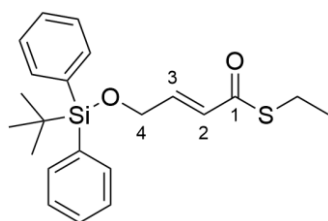
Die Umesterung orientiert sich an der Vorschrift, welche von der Feringa Gruppe veröffentlicht wurde. Für die Umesterung des Oxoesters zum Thioesters legt man in einem Schlenkkolben den Oxoester (200 mg, 0.85 mmol) vor und löst diesen in THF (5 mL). AlCl₃ (94 mg, 0.70 mmol) gibt man zur Reaktionslösung, gefolgt von TMS-SEt (227 mg, 1.69 mmol). Die Reaktionslösung färbt sich dunkelrot. Das Reaktionsgemisch refluxiert man für 3 h und kontrolliert halbstündlich den Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch. Die Reaktion beendet man durch Zugabe von Phosphatpuffer (10 mL). Anschließend separiert man die Phasen und extrahiert die wässrige Komponente gegen Et₂O (3 x 10 mL). Die vereinigten org. Lösungen wäscht man gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 10 mL) und trocknet über MgSO₄, filtriert die Suspension und konzentriert das Filtrat bei vermindertem Druck ein. Eine säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EA, 5:1) schließt sich an. Man isoliert den Thioester in 26 %-iger Ausbeute (55 mg, 0.21 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, SCH₂CH₃), 2.94 (q, J = 7.4 Hz, 2 H, SCH₂CH₃), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 4.14 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 2 H, 4-*H*), 4.49 (s, 2 H, Ar-CH₂), 6.37 (dt, J = 15.6, 2.0 Hz, 1 H, 2-*H*), 6.84–6.91 (m, 1 H, 3-*H*) 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, Ar-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 14.7 (SCH₂CH₃), 23.2 (SCH₂CH₃), 55.2 (OCH₃), 68.2 (C-4), 72.5 (PhCH₂), 113.8 (Ar-C), 128.1 (C-2), 129.3 (Ar-C), 129.6 (Ar-C), 140.1 (C-3), 159.3 (Ar-C), 175.9 (COSCH₂CH₃).

R_f (PE/Et₂O, 5:0.3) [Molybdänblau] = 0.32.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 289.08689 $\frac{m}{z}$; **HRMS (ESI):** [M+Na]⁺ gemessen = 289.08688

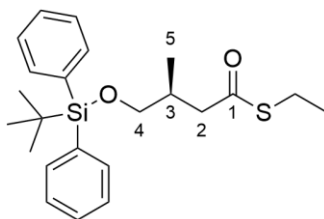
$\frac{m}{z}$, rel. Massenabweichung = 0.02 ppm.

5.3.13 S-Ethyl (E)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)but-3-enthioat (1-5c)**Methode B: (HWE-Reaktion)**

In analoger Weise zum PMB geschützten Derivat, führt man die Reaktion nach Isobe et al.^[141] durch. In einem inertisierten Schlenkkolben legt man NaH (60 % Suspension in Mineralöl, 10.0 g, 27.7 mmol) vor und suspendiert den Feststoff in THF. Das Reaktionsgemisch kühlt man anschließend im Eisbad und tropft langsam, über einen Zeitraum von 15 min, das S-Ethyl Ketophosphonat (13.3 g, 55.5 mmol) zur Reaktionslösung zu. Man rührt, bis eine homogene Lösung entsteht, welche anschließend im Aceton/N₂-Bad auf –78 °C gekühlt wird. Den TBDPS geschützten Aldehyd (5.0 g, 27.7 mmol) löst man in THF (30 mL) und tropft ihn über einen Tropftrichter über einen Zeitraum von 30 min zur Reaktionslösung zu. Es wird für weitere 30 min bei –78 °C gerührt, dabei alle 10 min eine Reaktionskontrolle durchgeführt (PE/EA, 3:1). Die Reaktion beendet man mit Wasser (25 mL), gerade dann, wenn ein Nebenprodukt dünnschichtchromatographisch beobachtet werden kann. Die Phasen werden separiert. Die wässrigen Komponenten gegen Et₂O (3 x 25 mL) extrahiert, die vereinigten org. Phasen gegen ges. NH₄Cl-Lösung (3 x 25 mL) gewaschen, sowie über MgSO₄ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck aufkonzentriert. Das gelbliche Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/Et₂O, 5:1) aufgereinigt. Man erhält das TBDPS geschützte Thioat **1-5c** in 46 %-iger Ausbeute (2.52 g, 6.54 mmol) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.08 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.30 (s, *J* = 7.5 Hz, 3 H, SCH₂CH₃), 2.97 (q, 2H, *J* = 7.4 Hz, 2 H, SCH₂CH₃), 4.35 (dd, *J* = 4.2, 2.0 Hz, 2 H, 4-*H*), 6.55 (dt, *J* = 15.6, 2.0 Hz, 1 H, 2-*H*), 6.89 (dt, *J* = 16.0, 2.0 Hz, 1 H, 3-*H*), 7.36-7.45 (m, 6H, Ar-*H*), 7.63-7.70 (m, 4H, Ar-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 14.7 (SCH₂CH₃), 23.2 (SCH₂CH₃), 26.8 (C(CH₃)₃), 33.7 (C-3), 47.7 (C-2), 67.8 (C-4), 127.6 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 129.6 (C-2), 133.8 (C-3), 135.5 (Ar-C), 199.1 (C-1).

R_f [PE/EA, 15:1] = 0.40.

5.3.14 S-Ethyl (S)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylbutanthioat (1-6c)

Die asymmetrische Methylierung von ungesättigten Thioestern ist den Arbeitskreisen von Feringa und Minnaard et al.^[71,72] zuzuschreiben. In einem Schlenkcolben legt man CuBr-DMS Komplex (78 mg, 0.38 mmol) und (*R*)-Tol-BINAP (385 mg, 0.57 mmol) vor, inertisiert den Reaktionskolben und löst die Feststoffe in frisch absolutierten TBME (50 mL). Die gelbe Reaktionslösung rührt man für 1 h bei RT und wird anschließend im N₂/Aceton Bad auf –78 °C gekühlt. MeMgBr-Lösung (12.62 mL, 37.86 mmol) tropft man über einen Zeitraum von 15 min zur Reaktionslösung zu und rührt das Gemisch für weitere 60 min bei –78 °C. Den ungesättigten Thioester (2 g, 7.6 mmol) löst man in TBME (7.6 mL) und tropft diese zum Reaktionsgemisch über einen Zeitraum von 2 h via Spritzenpumpe zu. Den Reaktionsfortschritt kontrolliert man via Dünnschichtchromatographie. Nach 12 h ist das Edukt vollständig umgesetzt. Die Reaktion beendet man durch Zugabe von MeOH (15 mL) und NH₄Cl-Lösung (10 mL). Die Phasen werden separiert und gegen H₂O (3 x 20 mL) gewaschen sowie die wässrigen Komponenten gegen Et₂O (3 x 25 mL) extrahiert. Die org. Lösungen trocknet man über MgSO₄, filtriert die festen Bestandteile ab und entfernt die Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das Rohprodukt reinigt man säulenchromatographisch (PE/EA, 4:1). Der methylierte Thioester isoliert man in 69 %-iger Ausbeute (1.44 g, 3.6 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.94 (d, *J* = 6.60 Hz, 3 H, *H*-5) 1.05 (s, 9 H, C(CH₃)₃) 1.23 (t, *J* = 7.40 Hz, 3 H, SCH₂CH₃) 2.20–2.31 (m, 1 H, *H*-3) 2.32–2.42 (m, 1 H, *H*-2a) 2.78–2.84 (m, 1 H, *H*-2b) 2.85–2.91 (m, 2 H, SCH₂CH₃) 3.36–3.59 (m, 2 H, *H*-4) 7.35–7.47 (m, 6 H, Ar-*H*) 7.61–7.68 (m, 4 H, Ar-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 14.8 (SCH₂CH₃), 16.4 (C-5), 19.3 (C(CH₃)₃) 23.3 (SCH₂CH₃), 26.8 (C(CH₃)₃), 33.7 (C-3), 47.7 (C-2), 67.9 (C-4), 127.6 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 129.6 (Ar-C) 133.6 (Ar-C) 133.8 (Ar-C) 135.5 (Ar-C) 199.1 (C-1).

R_f [PE/EA, 15:1] = 0.45.

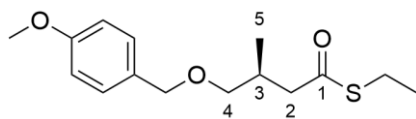
Drehwert [α]₂₅^D = –7.5 ° (11 mg in 1.3 mL CHCl₃, *c* = 0.85). Lit: –8.0 ° *c*: 1.2g/100 mL CDCl₃.

Der Enantiomerenüberschuss kann nicht direkt über den Thioester ermittelt werden, da sich das Racemat nicht auf einer chiralen Säule trennen lässt. Dies ist bereits von Feringa und Minnaard et al.^[72] beschrieben. Zur Bestimmung des ee-Wertes überführt man den Thioester durch Abspaltung der Schutzgruppe in sein korrespondierendes Lacton. Im Falle

eines PMB-Ethers nutzt man entweder DDQ oder CAN, wie in der Veröffentlichung von Spencer et al.^[66] zu lesen. Die Enantiomere des Lactons lassen sich via GC-MS auftrennen. Die asymmetrische Methylierung läuft mit einem Enantiomeren Überschuss von 95 % ab.

GS-MS: Säule: Mega-DEX DET Beta 12397, 0.25 μ m x 0.25mm x 25m. Stationäre Phase: 6-tBu-2,3-di-O-Eth-beta-CB. Mobilephase: H₂, 75kP. 50 °C (3 min); 5 grad/min bis 200 °C.

5.3.16 S-ethyl (S)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylbutanthioat (1-6b)



Die Synthese der Verbindung **1-6b** orientiert sich an selben Veröffentlichungen^[71,72] wie das Analogon **1-6a**. In einem Schlenkkolben legt man CuBr·DMS Komplex (78.0 mg, 0.38 mmol) und (*R*)-Tol-BINAP (385 mg, 0.57 mmol) vor, inertisiert den Reaktionskolben und löst die Feststoffe in frisch absolutierten TBME (50 mL). Die gelbe Reaktionslösung rührt für 1 h bei RT und wird anschließend im N₂/Aceton Bad auf –78 °C gekühlt. MeMgBr-Lösung (12.62 mL, 37.86 mmol) tropft man über einen Zeitraum von 15 min zur Reaktionslösung zu und rührt das Gemisch für weitere 60 min. Den ungesättigten Thioester **1-5b** (2 g, 8.0 mmol) löst man in TBME (8 mL) und tropft diese zum Reaktionsgemisch über einen Zeitraum von 2 h via Spritzenpumpe zu. Der Reaktionsfortschritt wird dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Nach 12 h ist das Edukt vollständig umgesetzt. Die Reaktion beendet man durch Zugabe von MeOH (15 mL) und NH₄Cl-Lösung (10 mL). Die Phasen werden separiert und gegen H₂O (3 x 15 mL) gewaschen sowie die wässrigen Komponenten gegen Et₂O (3 x 25 mL) extrahiert. Die org. Lösungen trocknet man über MgSO₄, filtriert die festen Bestandteile ab und entfernt die Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das Filtrat reinigt man säulenchromatographisch (PE/EA, 4:1) auf. Den methylierten Thioester **1-6b** isoliert man in 77 %-iger Ausbeute (1.74 g, 6.2 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, SCH₂CH₃), 2.27–2.43 (m, 2 H, 2-H), 2.65–2.78 (m, 1 H, 3-H), 2.85 (q, *J* = 7.4 Hz, 2 H, SCH₂CH₃), 3.23–3.34 (m, 2 H, 4-H), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 4.41 (s, 2 H, PhCH₂), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 7.24 (d, *J* = 8.56 Hz, 2 H, Ar-H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ ppm = 14.8 (SCH₂CH₃), 16.7 (3-CH₃), 23.3 (SCH₂CH₃), 31.5 (C-3), 48.0 (C-2), 55.2 (OCH₃), 72.6 (CH₂Ar), 74.3 (C-4), 113.7 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 130.5 (Ar-C), 159.1 (Ar-C), 198.9 (C-1).

R_f [PE/EA, 15:1] = 0.38.

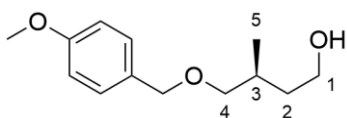
Drehwert [α]₂₅^D = 1.2 ° (11 mg in 1.1 mL CHCl₃, c = 1.0).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 305.11819 $\frac{m}{z}$; [M+Na]⁺ berechnet = 305.11853 $\frac{m}{z}$, rel. Massenabweichung = 1.14 ppm.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschuss wurde in gleicher Weise wie bei Verbindung **1-6c** durchgeführt. Die Enantiomere des Lactons lassen sich via GC-MS mit chiraler Säule auftrennen. Die asymmetrische Methylierung läuft mit einem Enantiomeren Überschuss von 95 % ab.

GS-MS: Säule: Mega-DEX DET Beta 12397, 0.25 μm x 0.25 mm x 25 m. Stationäre Phase: 6-tBu-2,3-di-O-Eth-beta-CB. Mobilephase: H₂, 75 kP. 50 °C (3 min); 5 grad/min bis 200 °C.

5.3.17 (S)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylbutan-1-ol (1-7)



Die Reduktion von Estern mit LiAlH_4 ist seit langem bekannt und ist ausführlich im Werk „Lehrbuch der Anorganischen Chemie“ von Holleman und Wiberg^[142] beschrieben. Die Synthese orientiert sich an der Vorschrift von Shin-Ya und Doi et al.^[143] und wird wie folgt durchgeführt.

In einem 250 mL Schlenkkolben legt man LiAlH_4 (1.61 g, 42.5 mmol) vor und suspendiert den Feststoff in Et_2O (100 mL). Die Lösung kühlt man im N_2/Aceton Bad auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und tropft anschließend den Thioester (5 g, 17.7 mmol) hinzu, welcher in Et_2O (25 mL) gelöst ist. Die Reaktion rührt bis zum vollständigen Umsatz, ohne die Kühlung zu entfernen, dann erfolgt die Beendigung der Reaktion sowie die Aufarbeitung über den Fieser Quench (5 mL H_2O , 5 mL 15 %-ige NaOH -Lösung, 15 mL H_2O , dann 30 min bei RT rühren abschließend filtrieren). Ohne weitere Aufreinigung kann der Alkohol in 95 %-iger Ausbeute weiter umgesetzt werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.50–1.63 (m, 2 H, 3- H), 1.91 (dd, J = 12.4, 5.64 Hz, 1 H, 2- H), 3.24–3.36 (m, 2 H, 4- H), 3.58–3.71 (m, 2 H, 1- H), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 4.44 (s, 2 H, PhCH_2), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, Ar- H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, Ar- H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ ppm = 17.7 (3- CH_3), 31.5 (C-3), 38.1 (C-2), 55.2 (OCH_3), 61.1 (C-1), 72.8 (C-6), 75.8 (C-4), 113.8 (C-Ar), 129.3 (Ar-C), 130.0 (Ar-C), 159.2 (Ar-C).

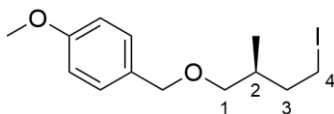
R_f [PE/EA, 15:1] = 0.18.

Drehwert $[\alpha]_{25}^D = 22.1\text{ }^\circ$ (13 mg in 1.3 mL CHCl_3 , $c = 1.0$).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet = 247.13047 $\frac{m}{z}$; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ gemessen = 247.13084 $\frac{m}{z}$, rel.

Massenabweichung = 1.50 ppm.

5.3.19 (S)-1-((4-Iodo-2-methylbutoxy)methyl)-4-methoxybenzen (1-8a)

**Methode A: (Appel-artig)**

Eine alternative Halogenierung ist in der Veröffentlichung von Iranpoor et al.^[111] beschrieben. Hierfür legt man in einem Schlenk Kolben mit Rührfisch DDQ (1.75 g, 7.71 mmol) vor und löst es in abs. DCM (75 mL). Die dabei entstehende Lösung färbt sich gelb. PPh₃ (2.02 g, 7.71 mmol) wird in einer Portion zugegeben und beim Lösen verfärbt sich das Reaktionsgemisch tiefrot. Anschließend gibt man NBu₄I (2.85 g, 7.71 mmol) zur Lösung wodurch erneut eine gelbe Lösung entsteht, und letztendlich wird der Alkohol (1.44 g, 6.42 mmol), gelöst in DCM (5 mL), zugetropft. Ein roter Farbumschlag ist dabei zu erkennen, welcher gleichzeitig das Ende der Reaktion anzeigt. Das Lösungsmittel entfernt man bei vermindertem Druck und das zurückbleibende rote Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EA, 4:1) aufgereinigt. Man erhält das farblose Produkt (1.5 g, 4.49 mmol) in 70 %-iger Ausbeute.

Methode B: (Appel-artig 2. Variante)

Die an der Appel-Reaktion angelehnte Halogenierung orientiert sich an der Vorschrift von Zheng et al.^[144]. In einem Schlenk Kolben legt man unter Lichtausschluss PPh₃ (176 mg, 0.67 mmol) vor und inertisiert das Reaktionsgefäß. Man gibt DCM (5 mL) zu, rührt und fügt portionsweise I₂ (141 mg, 0.56 mmol) zur Reaktionslösung zu, wodurch die Lösung sich tiefrot färbt. Direkt danach gibt man Imidazol (42 mg, 0.61 mmol) zu, und tropft anschließend den Alkohol (100 mg, 0.45 mmol), gelöst in DCM (5 mL), langsam bei 0 °C zur Reaktionslösung zu. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch kontrolliert und bereits nach wenigen Minuten quencht man die Reaktion durch Zugabe von Wasser (3 mL). Die Phasen werden separiert, die wässrige Komponenten extrahiert man gegen DCM (3 x 5 mL), die vereinigten org. Phasen werden aufkonzentriert und auf eiskalten PE (15 mL) gegeben. Dabei fällt PPh₃O aus, welches abgetrennt werden kann. Dieser Vorgang wird 3–4-mal wiederholt und anschließend trocknet man die vereinigten org. Phasen über MgSO₄. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EA, 4:1) schließt sich an. Das Iodid kann in 59 %-iger Ausbeute (89 mg, 0,27 mmol) isoliert werden. Dieses ist jedoch hoch instabil gegenüber Wärme, Licht und auch unter starker Kühlung defragmentiert das Molekül, wodurch direkte Umsetzung notwendig ist.

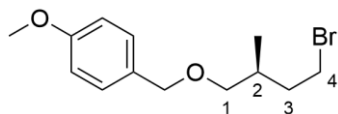
^1H NMR (400 MHz, Benzol- d_6): δ ppm = 0.70 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, 2- CH_3), 1.37–1.48 (m, 1 H, 3- H_a), 1.69 (m, 1 H, 2- H), 1.77–1.88 (m, 1 H, 2- H_b), 2.76–2.90 (m, 2 H, 4- H), 2.95–3.05 (m, 2 H, 1- H), 3.31 (s, 3 H, OCH_3), 4.23 (s, 2 H, PhCH_2), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, Ar- H) 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, Ar- H). **^{13}C NMR (100 MHz, Benzol- d_6):** δ ppm = 5.2 (C-4), 16.7 (2- CH_3), 35.2 (C-2), 38.6 (C-3), 55.2 (OCH_3), 73.2 (PhCH_2), 74.7 (C-1), 114.4 (Ar-C), 129.7 (Ar-C), 131.5 (Ar-C), 160.1 (Ar-C).

R_f [PE/EA, 15:1] = 0.81.

Drehwert $[\alpha]_{25}^D$ = Drehwert-Bestimmung nicht möglich, da die Belichtung der Lösung zur Zersetzung führte.

HR-MS: MS-Analyse aufgrund der Instabilität nicht durchführbar.

5.3.20 (S)-1-((4-Bromo-2-methylbutoxy)methyl)-4-methoxybenzen (1-8b)

**Methode A: (Appel-Reaktion^[58])**

Die Bromierung des Alkohols läuft analog zur Iodierung und orientiert sich an der Vorschrift von Beak et al.^[145]. Hierfür löst man in einem Schlenkkolben PPh₃ (644 mg, 2.45 mmol) in abs. DCM (50 mL) und kühlt die Lösung im Eisbad. Tetrabrommethan (814 mg, 2.45 mmol) wird portionsweise zugegeben, anschließend der in abs. DCM gelöste Alkohol (50 mL) (500 mg, 2.23 mmol). Die Reaktion ist bereits nach wenigen Minuten vollendet und wird zum Quenchen auf eiskaltes Hexan (25 mL) gegossen. Dabei fällt Triphenylphosphinoxid aus. Der Feststoff wird abfiltriert, das Filtrat engt man bei vermindertem Druck ein und wiederholt den Vorgang, bis kein Phosphinoxid mehr ausfällt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EA, 20:1) ergibt 318 mg des farblosen Produkts (55 %).

Methode B: (Appel-artig)

Nach analogem Vorgehen zur Iodierung^[111] wird DDQ (2.55 g, 11.23 mmol) in einem Schlenkkolben mit Rührfisch vorgelegt und in DCM (25 mL) gelöst. Die Lösung wird dabei gelb und bei Zugabe von Triphenylphosphan (2.94 g, 11.23 mmol) rot. Nach kurzem Rühren wird dann NBu₄Br (3.63 g, 11.23 mmol) langsam zugegeben, wodurch die Reaktionslösung wieder eine rote Farbe annimmt, bis der in DCM (10 mL) vorgelöste Alkohol (2.1 g, 8.92 mmol) zugetropft wird. Dabei wird die Lösung erneut gelb. Durch den Farbverlauf lassen sich die Zwischenstufen der Reaktion über das Benzochinon verfolgen. Die Halogenierung ist direkt nach der Zugabe der Halogenquelle vollendet und man entfernt das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Eine säulenchromatographische Aufreinigung ergibt 1.7 g des Bromalkans (5.92 mmol, 66 %).

¹H NMR (400 MHz, Benzol-*d*₆): δ ppm = 0.72 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, 2-CH₃), 1.47 (dt, J = 14.1, 6.7 Hz, 1 H, 2-H), 1.82 (m, 2 H, 3-H), 2.96–3.04 (m, 2 H, 1-H), 3.04–3.15 (m, 2 H, 4-H), 3.30 (s, 3 H, OCH₃), 4.24 (s, 2 H, PhCH₂), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 7.13–7.22 (m, 2 H, Ar-H). **¹³C NMR (100 MHz, Benzol-*d*₆):** δ ppm = 17.0 (2-CH₃), 32.3 (C-4), 33.0 (C-2), 37.7 (C-3), 55.1 (OCH₃), 73.2 (PhCH₂), 74.9 (C-1), 114.4 (Ar-C), 129.7 (Ar-C), 131.5 (Ar-C), 160.1 (Ar-C).

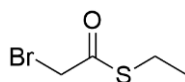
R_f [PE/EA, 15:1] = 0.78.

Drehwert $[\alpha]_{25}^D = 55.5^\circ$ (1.0 mg in 1.1 mL CHCl₃, $c = 0.9$).

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet = 309.04606 $\frac{m}{z}$; $[M+Na]^+$ gemessen = 309.04617 $\frac{m}{z}$, rel.

Massenabweichung = 0.34 ppm.

5.3.21 S-Ethyl 2-bromoethanthioat (1-33)

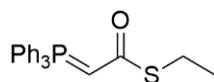


Ausgehend von der kommerziell erhältlichen Bromessigsäure kann das S-Ethyl Wittig-Ylid in drei Stufen, wie in der Veröffentlichung von Becer et al.^[146] beschrieben, dargestellt werden und wird unter Steglich Bedingungen^[47] realisiert. Dafür legt man in einem 500 mL Schlenkkolben mit Rührfisch und Septum Bromessigsäure (14.2 g, 0.1 mol) vor und löst diese in DCM. (350 mL) Im N₂ Gegenstrom gibt man DMAP (1.2 g, 0.01 mol) über einen Feststofftrichter zu und rührt bis eine homogene Lösung entsteht. Anschließend folgt die Zugabe von EtSH (10 mL, 0.13 mol) über eine Spritze und man kühlt daraufhin das Reaktionsgemisch auf 0 °C im Eisbad. Die Reaktionslösung rührt man für einige Minuten. Danach gibt man portionsweise DCC (21.7 g, 0.105 mol) über einen Feststofftrichter zur Reaktionslösung. Die Reaktion läuft stark exotherm ab, weshalb darauf geachtet werden muss, dass die Reaktionstemperatur 10 bis 15 °C nicht überschreitet. Die Reaktion wird über Nacht gerührt und man lässt sie langsam auf RT temperieren. Der Reaktionsfortschritt wird dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Nach ca. 12 h ist das Edukt vollständig umgesetzt. Das Reaktionsgemisch filtriert man über Celite und wäscht den Rückstand mehrmals (3 x 50 mL) mit DCM. Das Filtrat wäscht man mehrmals gegen ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 50 mL), anschließend gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 50 mL). Die vereinigten org. Lösungen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel entfernt. Ohne weitere Aufreinigung wird das Rohprodukt weiter umgesetzt. Die NMR-Daten stimmen mit der Literatur^[146] überein.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, SCH₂CH₃), 2.94 (q, *J* = 7.4 Hz, 2 H, SCH₂CH₃), 4.01 (s, 2 H, 2-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 14.3 (SCH₂CH₃), 24.6 (SCH₂CH₃), 33.5 (C-2), 192.7 (C=O).

R_f [Et₂O:PE / 2:1] = 0.15.

Die S-Ethylbromessigsäure wird weiter umgesetzt.

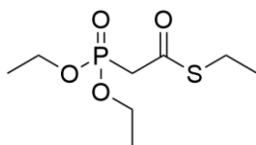
5.3.22 -Ethyl 2-(triphenyl-*l*S-phosphanyliden)ethanthioester (1-35)

Nach der Vorschrift von Becer et al.^[146] legt man in einem 500 mL Schlenkkolben mit Rückflusskühler und Septum PPh₃ (34.5 g, 0.13 mol) vor und löst den weißen Feststoff in Benzol (100 mL). Der zuvor erzeugte α -Bromthioester (15.2 g, 0.08 mol) gibt man zur Reaktionslösung und rührt das Reaktionsgemisch für 1 h unter Rückfluss. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch kontrolliert und bei vollständigem Umsatz des Edukts entfernt man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Dabei fällt ein weißer Feststoff in gelber Lösung aus. Den weißen Feststoff filtriert man und wäscht mehrmals mit eiskaltem Toluol (3 x 50 mL). Das entstandene Phosphoniumsalz löst man anschließend in DCM_{HPLC} (150 mL) in einem Rundhalskolben und gibt unter starkem Rühren K₂CO₃-Lösung (10 %-ig, 100 mL) zu. Nach 30 min trennt man die Phasen und extrahiert mehrmals mit DCM (3 x 50 mL). Man wäscht die vereinigten org. Phase gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 50 mL), trocknet über MgSO₄ und filtriert die festen Bestandteile ab. Das Lösungsmittel entfernt man bei vermindertem Druck. Das Rohprodukt wird aus 24 mL Pentan umkristallisiert. Man erhält das S-Ethyl Wittig Ylid als weiße Kristalle in 80 %-iger Ausbeute (24.2 g, 66.4 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.22 (t, J = 6.6 Hz, 3 H, SCH₂CH₃), 2.81 (q, J = 7.0 Hz, 2 H, SCH₂CH₃), 3.48–3.79 (m, 1 H, P=CHR), 7.31–7.87 (m, 15 H, PPh₃). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 16.2 (SCH₂CH₃), 23.0 (SCH₂CH₃), 46.3 (PCH₂R), 47.4 (P=CHR), 126.2 (P-C_{Ar}), 127.1 (P-C_{Ar}), 128.7 (Ar-C), 128.8 (Ar-C), 132.1 (Ar-C), 132.1 (Ar-C), 132.8 (Ar-C), 132.9 (Ar-C), 180.3 (C=O). **³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 13.5 (P=O).

R_f [Et₂O:PE / 2:1] = 0.45.

5.3.24 S-Ethyl 2-(diethoxyphosphoryl)ethanthioat (1-38)

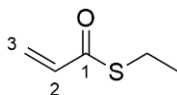


Die Darstellung des S-Ethyl Diethylphosphonats orientiert sich an der Vorschrift von Feringa und Minnaard et al.^[99] und verläuft unter Steglich Bedingungen^[47]. In einem 500 mL Schlenkcolben legt man die Diethylphosphonoessigsäure (35.6 g, 181.5 mmol) vor und löst sie in 250 mL DCM. Die klare Lösung wird im Eisbad gekühlt und anschließend gibt man EtSH (13.1 mL, 181.5 mmol) und DMAP (2.2 g, 18.1 mmol) zur Lösung hinzu. Dabei wird das Reaktionsgemisch schalgelb. Man rührt die Lösung für 15 min, daraufhin wird langsam portionsweise DCC (37.5 g, 181.5 mmol) zugegeben. Eine starke Reaktion ist zu beobachten sowie ein deutlicher Anstieg der Reaktionstemperatur. Es ist darauf zu achten, dass die Innentemperatur 10 bis 15 °C nicht überschreitet. Die Reaktion rührt man über Nacht bei RT und kontrolliert den Reaktionsfortschritt regelmäßig. Nach vollständigem Umsatz wird das Reaktionsgemisch über Celite gefiltert und anschließend mit reichlich DCM nachgespült. Die gesammelten org. Phasen wäscht man mehrmals gegen ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (3 x 25 mL), und trocknet die Lösung über MgSO₄. Die Suspension filtriert man und entfernt das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Das Rohprodukt reinigt man säulenchromatographisch (PE:Et₂O / 1:5; R_f = 0.4) auf. Das Phosphonothioat generiert man in 73 %-iger Ausbeute (31.85 g, 132.6 mmol). Die NMR Daten stimmen mit denen der Literatur überein^[99].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, SCH₂CH₃), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 6 H, 2 x OCH₂CH₃), 2.91 (q, *J* = 7.4 Hz, 2 H, SCH₂CH₃), 3.19 (d, *J* = 21.3, 2 H, P-CH₂), 4.06–4.25 (m, 4 H, 2 x OCH₂CH₃). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 14.4 (SCH₂CH₃), 16.2 (OCH₂CH₃), 16.3 (OCH₂CH₃), 24.2 (SCH₂CH₃), 42.2 (P-C), 43.5 (P-C), 62.7 (OCH₂CH₃), 62.8 (OCH₂CH₃), 190.3 (C=O). **³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 18.2 (P=O).

R_f [Et₂O:PE / 2:1] = 0.21.

5.3.26 S-ethyl prop-2-enthioat (1-39)

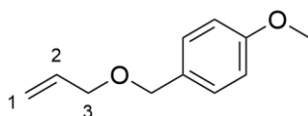


Die Darstellung von diversen Thioacrylaten ist von Minnaard und Feringa et al.^[103] beschrieben und orientiert sich an dieser Veröffentlichung. In einem 500 mL Dreihalsrundkolben legt man unter inerten Bedingungen das Wittig-Reagenz **1-35** (15.9 g, 43.6 mmol) und Paraformaldehyd (7.2 g, 218.2 mmol) vor und löst das Gemisch in DCM (200 mL). Man rührt für 30 min unter Reflux (40 °C) und kontrolliert den Reaktionsfortschritt via Dünnschichtchromatographie. Nach vollständiger Umsetzung entfernt man das Lösungsmittel bei vermindertem Druck und suspendiert den Rückstand in Pentan (100 mL). Die Suspension filtriert man über eine, mit SiO₂ gepackte Fritte, wäscht mit 250 mL eines Gemisches aus Pentan und Et₂O (9:1) und stabilisiert die vereinigten Filtrate durch Zugabe von Hydrochinon (ca. 30 mg). Das Rohprodukt reinigt man destillativ (54 °C, 50 mbar) auf. Man erhält das Produkt als farbloses Öl in 69 % iger Ausbeute (3.5 g, 30.1 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, SCH₂CH₃), 2.95 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H, SCH₂CH₃), 5.65 (dd, *J* = 9.8, 1.59 Hz, 1 H, 2-*H*), 6.22–6.41 (m, 2 H, 3-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 14.6 (SCH₂CH₃), 23.1 (SCH₂CH₃), 126.0 (C-2), 135.1 (C-3), 190.5 (C-1).

R_f [PE:Et₂O / 9:1] = 0.7.

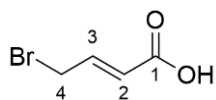
5.3.28 1-((Allyloxy)methyl)-4-methoxybenzen (1-30)



Die Synthesevorschrift orientiert sich an Herzon et al.^[147]. In einem 500 mL Schlenkkolben legt man NaH (1.43 g, 59.6 mmol) (60 %-ige Suspension in Mineralöl) vor, und wäscht das Gemisch mehrmals mit *n*-Hexan (3 x 200 mL) um das Mineralöl zu entfernen. Anschließend inertisiert man den Reaktionskolben und suspendiert den Feststoff in THF (100 mL). Die Lösung kühlt man im Eisbad auf 0 °C. In einem zweiten Schlenkkolben löst man PMB-OH (5.0 mL, 40.6 mmol) in abs. THF (100 mL) und gibt diese Lösung dann im N₂-Gegenstrom über eine Spritze zur NaH-Suspension. Die Suspension rührt für 45 min bei 0 °C, daraufhin gibt man NBu₄I (0.75 g, 2.0 mmol) zu sowie Allylbromid (8.77 mL, 101.5 mmol) über einen Zeitraum von 15 min. Das Reaktionsgemisch wird auf RT aufgetaut und für weitere 12 h gerührt. Den Reaktionsverlauf kontrolliert man dünnschichtchromatographisch. Nach vollständigem Umsatz des Edukts werden die festen Bestandteile über eine Fritte abgetrennt und mit EA gewaschen (3 x 25 mL). Die vereinigten Filtrate konzentriert man bei vermindertem Druck ein. Das Rohprodukt reinigt man anschließend mit einer Kugelrohrdestille bei 130 °C und 6 · 10⁻¹ mbar destillativ auf. Den PMB Allylether (9.6 g, 53.9 mmol) enthält man in einer 53 %-igen Ausbeute als farblose Flüssigkeit. Die analytischen Daten können mit der Literaturstelle^[148] abgeglichen werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 4.00 (dt, *J* = 5.6, 1.4 Hz, 2 H, 3-*H*), 4.45 (s, 2 H, CH₂Ar), 5.19 (dd, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1 H, 1-*H*), 5.29 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1 H, 1-*H*), 5.89–6.00 (m, 1 H, 2-*H*), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, Ar-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 55.2 (OCH₃), 70.9 (CH₂Ar), 71.8 (C-3), 113.8 (Ar-C), 117.0 (C-1), 129.3 (Ar-C), 130.4 (Ar-C), 134.8 (C-2), 159.2 (Ar-C).

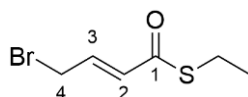
R_f [PE/EE, 4:1] = 0.61.

5.3.30 (*E*)-4-Bromobut-2-ensäure (1-41)

Die Darstellung der Bromcrotonsäure orientiert sich an der Veröffentlichung von Minnaard und Feringa et al.^[73]. Hierfür legt man in einem 500 mL Dreihalskolben mit Rückflusskühler Crotonsäure (30.0 g, 0.35 mol) und NBS (86.2 g, 0.38 mol) vor und löst die Stoffe in Benzol (300 mL). Es entsteht eine tief dunkelgelbe Lösung, welche man unter starkem Rühren refluxiert. Anschließend fügt man dem Reaktionsgemisch AIBN (1.7 g, 3 mol %) zu und rührt für 2 h. Dabei kontrolliert man regelmäßig den Reaktionsverlauf via Dünnschichtchromatographie. Nach vollständigem Umsatz des Edukts kühlt man das Reaktionsgemisch im Eisbad auf 0 °C und filtriert die Suspension über Celite. Den Rückstand wäscht man mehrfach mit Toluol (3 x 20 mL) und konzentriert die vereinigten Filtrate bei vermindertem Druck ein. Nach kurzer Zeit kristallisiert das Produkt in leicht bräunlicher Farbe im Kolben. Das Rohprodukt kristallisiert man aus 12 mL Toluol, um das Produkt als farblose Kristalle zu generieren. Die Bromcrotonsäure erhält man in 87 %-iger Ausbeute.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 4.02 (dd, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 2 H, 4-*H*), 6.04 (dt, *J* = 15.4, 1.2 Hz, 1 H, 2-*H*), 7.10 (dt, *J* = 15.3, 7.3 Hz, 1 H, 3-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 28.7 (C-4), 123.7 (C-2), 144.4 (C-3), 170.7 (C-1).

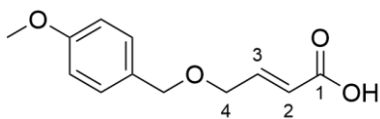
R_f [PE/EA, 5:1] = 0.27.

5.3.32 S-Ethyl (*E*)-4-bromobut-2-enthioat (1-42)

Die Umsetzung der Bromcrotonsäure zum 4-Bromo S-Ethylbutenthioat orientiert sich an der Vorschrift von Feringa und Minnaard et al. und verläuft unter Steglich Bedingungen^[47,103]. In einem Schlenkkolben legt man die Bromcrotonsäure **1-41** (3.47 g, 21.0 mmol) vor und löst sie in DCM (50 mL). Unter Rühren gibt man EtSH (1.55 mL, 21.0 mmol) sowie eine katalytische Menge DMAP (0.26 g, 0.21 mmol) zu und kühlt die Lösung auf 0 °C im Eisbad. Das Reaktionsgemisch rührt für 30 min, danach gibt man DCC (4.76 g, 23.1 mmol) portionsweise zu. Nach vollständiger Zugabe wird das Gemisch bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach vollständigem Umsatz der Bromcrotonsäure filtriert man das Gemisch über Celite und wäscht mit DCM nach. Das Filtrat wäscht man mehrmals gegen ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 15 mL), sowie gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 15 mL) und H₂O (3 x 10 mL). Die vereinigten org. Lösungen trocknet man über MgSO₄, filtriert die festen Bestandteile ab und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Eine säulenchromatographische Aufreinigung (PE:Et₂O / 5:1) schließt sich an, um das Produkt als weißen Feststoff zu isolieren.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, SCH₂CH₃), 2.96 (q, *J* = 7.4 Hz, 2 H, SCH₂CH₃), 3.99 (dd, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 2 H, CH₂Br), 6.26 (dt, *J* = 15.3, 1.2 Hz, 1 H, 2-*H*), 6.84 (tt, *J* = 14.8, 7.2 Hz, 1 H, 3-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 14.6 (SCH₂CH₃), 23.4 (SCH₂CH₃), 29.2 (CH₂Br), 131.0 (C-2), 137.2 (C-3), 189.3 (C=O).

R_f [PE/EA, 5:1] = 0.47.

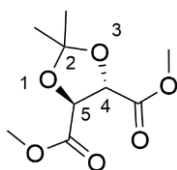
5.3.34 (*E*)-4-((4-Methoxybenzyl)oxy)but-3-ensäure (1-43)

Die weitere Umsetzung der Bromcrotonsäure **1-41** zum PMB-Ether **1-43** erfolgt nach der Vorschrift von Herzon et al.^[147]. In einem Schlenkcolben legt man NaH (152 mg, 6.33 mmol, 100 %-ig) und TBAI (57 mg, 0.03 mmol) vor und inertisiert das Reaktionsgefäß. Die Feststoffe suspendiert man in THF (40 mL) und kühlt das Gemisch anschließend im Eisbad. Unter starkem Rühren tropft man PMB-OH (397.5 mg, 2.9 mmol) über einen Zeitraum von 15 min zu und rührt die Reaktion für weitere 30 min bei 0 °C. Anschließend temperiert man die Reaktionslösung auf RT und tropft die Bromcrotonsäure (474.6 mg, 2.88 mmol), gelöst in THF (10 mL), zur Reaktionslösung zu. Über Nacht refluxiert man die Reaktion und beendet die Reaktion nach vollständiger Umsetzung durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (10 mL). Die Phasen separiert man und extrahiert mehrmals gegen EA (3 x 25 mL). Die vereinigten org. Lösungen wäscht man gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 25 mL) und trocknet sie anschließend über MgSO₄, filtriert die festen Bestandteile und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das gelbe Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EA, 3:1) aufgereinigt. Das Produkt kann in 75 %-iger Ausbeute (480 mg, 2.16 mmol) als gelbes Öl isoliert werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 3.76 (s, 3 H, OCH₃), 4.13 (dd, *J* = 4.1, 2.0 Hz, 2 H, 4-*H*), 4.46 (s, 2 H, PhCH₂), 6.09 (dt, *J* = 15.7, 1.9 Hz, 1 H, 2-*H*), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.03 (dt, *J* = 15.7, 4.1 Hz, 1 H, 3-*H*), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, Ar-*H*), 8.63 (bs, 1 H, COOH). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 55.2 (OCH₃), 68.1 (C-4), 72.5 (C-5), 113.8 (Ar-C), 120.4 (C-2), 129.3 (Ar-C), 129.5 (Ar-C), 147.1 (C-3), 159.3 (Ar-C), 171.4 (C-1).

R_f [PE/EA, 2:1] = 0.19.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 245.04898, [M+Na]⁺ gemessen = 245.07814, Δ*m*_{rel} = 1.66 ppm.

5.3.36 (-)-Dimethyl (4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxylat (1-11b)

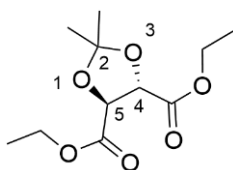
Das Isopropyliden-geschützte Weinsäurederivat kann nach Ye et al.^[149] dargestellt werden. Dafür legt man in einem 250 mL Schlenkkolben das (-)-Dimethyltartrat (5.0 g, 20.0 mmol) vor und löst dieses in Aceton (50 mL). Die Reaktionslösung kühlt man im Eisbad und tropft über einen Zeitraum von 10 min $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4.1 mL, 24.0 mmol) zu. Dabei entsteht eine tiefgelbe bis rötliche Lösung, welche für 3 h bei Raumtemperatur gerührt wird. Währenddessen verfolgt man den Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch ges. NaHCO_3 -Lösung (150 mL) gequenchet. Aceton entfernt man bei vermindertem Druck und extrahiert die wässrige Phase mehrmals gegen EA (3 x 25 mL). Die vereinigten org. Lösungen wäscht man anschließend gegen ges. NaCl -Lösung (3 x 25 ml) und trocknet die Lösung über MgSO_4 . Die festen Bestandteile filtriert man ab und konzentriert das Filtrat bei vermindertem Druck auf. Das dunkelrote Öl reinigt man destillativ (60 °C, $5 \cdot 10^{-2}$ mbar) auf. In erster Fraktion erhält man das (-)-Dimethyltartrat als farbloses Öl in 79 %-iger Ausbeute (4.85 g, 22.2 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 1.49 (s, 6 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.82 (s, 6 H, 2 x OCH_3), 4.80 (s, 2 H, 4-H + 5-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ ppm = 26.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 52.8 (OCH_3), 77.2 (C-4 + C-5), 113.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 170.1 (2 x COOMe).

R_f [PE/EA, 4:1] = 0.51.

Drehwert $[\alpha]_{25}^D = 46.5^\circ$ (1.0 mg in 1.1 mL CHCl_3 , $c = 0.9$).

Lit: Drehwert $[\alpha]_{25}^D = 44.9^\circ$ (1.0 mg in 1.0 mL CHCl_3 , $c = 1.0$)^[150].

5.3.38 (-)-Diethyl (4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxylat (1-11a)

In einem 250 mL Schlenkkolben wird analog zum Methyl ester-Derivat das (-)-Diethyltartrat (3.4 mL, 20.0 mmol) vorgelegt und dieses in Aceton (50 mL) gelöst^[149]. Zur Lösung tropft man dann $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3.0 mL, 24.0 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zu. Dabei entsteht eine tief dunkle, ins Schwarze gehende Lösung, welche für 4 h gerührt wird. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch ges. NaHCO_3 -Lösung (100 mL) gequenchet. Aceton entfernt man unter vermindertem Druck und extrahiert die wässrige Phase mehrmals gegen EA (3 x 50 mL). Die vereinigten org. Lösungen wäscht man anschließend gegen ges. NaCl -Lösung (3 x 25 mL) und trocknet die org. Phase über MgSO_4 . Die Suspension filtriert man und entfernt unter vermindertem Druck das Lösungsmittel. Das dunkelrote Rohprodukt reinigt man destillativ (70 °C, $5 \cdot 10^{-2}$ mbar) auf und erhält das Produkt in erster Fraktion als gelbe Flüssigkeit in 69 %-iger Ausbeute (3.4 g, 13.8 mmol).

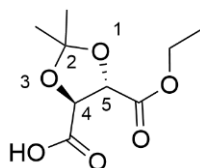
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 6 H, 2 x OCH_2CH_3), 1.48 (s, 6 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 4 H, OCH_2CH_3) 4.75 (s, 2 H, H-4 + H-5). **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):** δ ppm = 13.9 (OCH_2CH_3) 26.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$) 61.7 (OCH_2CH_3) 76.5 (C-4 + C-5) 113.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$) 169.5 (2 x COOEt).

R_f [PE/EA, 4:1] = 0.51.

Drehwert $[\alpha]_{25}^D = 51.5^\circ$ (1.1 mg in 1.1 mL CHCl_3 , $c = 1.0$).

Lit: **Drehwert** $[\alpha]_{25}^D = 37.1^\circ$ (1.8 mg in 1.0 mL CHCl_3 , $c = 1.8$)^[151].

5.3.39 (-)-(4*S*,5*S*)-5-(Ethoxycarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure (**1-12b**)



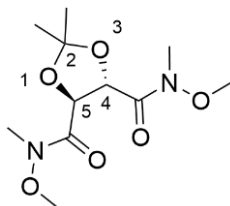
Die Synthese der Carbonsäure **1-12b** orientiert sich an der Vorschrift von Ji et al.^[152]. Zu einer Lösung von dem geschützten Weinsäure-Derivat **1-11a** (5.0 g, 20.25 mmol) in dest. Wasser und Dioxan (1:1) (200 mL) tropft man über einen Zeitraum von 30 min eine 1 M NaOH-Lösung (21 mL) zu und rührt anschließend die Reaktionslösung für 3 h bei RT. Das Reaktionsgemisch extrahiert man gegen DCM (100 mL). Die wässrige Phase säuert man mit konz. HCl zu einem pH-Wert von 2 an, und extrahiert erneut gegen DCM (100 mL). Die vereinigten org. Lösungen trocknet man über MgSO₄, filtriert die Suspension und konzentriert das Filtrat bei vermindertem Druck ein. Das gelbe Öl wird säulenchromatographisch (PE/EA, 4:1-1:1) aufgereinigt. Man isoliert die mono-Ethylweinsäure **1-12b** als farbloses Öl in 80 %-iger Ausbeute (3.55 g, 16.3 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.50 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.53 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 4.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4.79 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H, 5-*H*), 4.88 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H, 4-*H*). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ ppm = 14.0 (OCH₂CH₃), 26.9 (C(CH₃)₂), 62.1 (OCH₂CH₃), 78.3 (C-4), 78.7 (C-5), 113.9 (C(CH₃)₂), 169.5 (COOEt), 174.0 (COOH).

R_f [PE/EA, 4:1] = 0.39.

Drehwert [α]₂₅^D = 37.3 ° (1.4 mg in 1.1 mL CHCl₃, c = 1.3).

5.3.41 (4*S*,5*S*)-*N*⁴,*N*⁵-Dimethoxy-*N*⁴,*N*⁵,2,2-tetramethyl-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxamid (**1-12**)



A: Ausgehend vom Ethylester

Die Umsetzung der geschützten Weinsäurederivate zur Bis-Weinreb-Amid-Spezies **1-12** ist in der Veröffentlichung von Brückner et al.^[153] beschrieben. Hierfür legt man in einem 250 mL Schlenkkolben das feste *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (9.51 g, 97.5 mmol) vor und inertisiert das Reaktionsgefäß. Den Feststoff löst man in DCM (100 mL) und kühlt die leicht gelbliche Lösung im N₂/Aceton-Bad auf –30 °C herab. Über einen Zeitraum von 15 min tropft man anschließend AlCl₃-Lösung (48.7 mL, 97.5 mmol, 2 M) zu, dabei entsteht eine intensive gelbe Lösung, welche man für weitere 10 min rührt. Anschließend tropft man das Diethyltartrat (6.0 g, 24.4 mmol), welches in DCM (10 mL) gelöst ist, über 5 min zum Reaktionsgemisch. Bei dauerhafter Kühlung rührt die Reaktion bis zum vollständigen Umsatz, währenddessen kontrolliert man den Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch. Die Reaktion beendet man anschließend in der Kälte mit reichlich ges. NaHCO₃-Lösung (25 mL). Überschüssiges AlCl₃ wird dabei deaktiviert. Die Phasen separiert man im Scheidetrichter, extrahiert mehrmals gegen DCM (3 x 25 mL) und wäscht die vereinigten org. Phasen gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 25 mL). Die organische Phase trocknet man über MgSO₄, filtriert die festen Bestandteile ab und konzentriert das Filtrat bei vermindertem Druck ein. Das Rohprodukt reinigt man anschließend säulenchromatographisch (PE/EA, 1:2) auf. Das Bis-Weinreb-Amid **1-12** erhält man in 71 %-iger Ausbeute als weißen Feststoff (4.75 g, 17.0 mmol).

B: Ausgehend vom Methylester

Die Umsetzung der geschützten Weinsäurederivate zur Bis-Weinreb-Amid-Spezies **1-12** ist in der Veröffentlichung von Brückner et al.^[153] beschrieben. Hierfür legt man in einem 250 mL Schlenkkolben das feste *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (10.7 g, 110.0 mmol) vor und inertisiert das Reaktionsgefäß. Den Feststoff löst man in DCM (100 mL) und kühlt die leicht gelbliche Lösung im N₂/Aceton-Bad auf –30 °C herab. Über einen Zeitraum von 15 min tropft man anschließend AlCl₃-Lösung (55.0 mL, 110.0 mmol, 2 M) zu, dabei entsteht eine intensive gelbe Lösung, welche man für weitere 10 min rührt. Anschließend tropft man das Diethyltartrat (6.0 g, 27.5 mmol), welches in DCM (10 mL) gelöst ist, über 5 min zum Reaktionsgemisch. Bei dauerhafter Kühlung rührt die Reaktion bis zum vollständigen Umsatz, währenddessen kontrolliert man den Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch.

Die Reaktion beendet man anschließend in der Kälte mit reichlich ges. NaHCO₃-Lösung (25 mL). Überschüssiges AlCl₃ wird dabei deaktiviert. Die Phasen separiert man im Scheidetrichter, extrahiert mehrmals gegen DCM (3 x 25 mL) und wäscht die vereinigten org. Phasen gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 25 mL). Die organische Phase trocknet man über MgSO₄, filtriert die festen Bestandteile ab und konzentriert das Filtrat bei vermindertem Druck ein. Das Rohprodukt reinigt man anschließend säulenchromatographisch (PE/EA, 1:2) auf. Das Bis-Weinreb-Amid **1-12** erhält man in 63 %-iger Ausbeute als weißen Feststoff (4.8 g, 17.4 mmol).

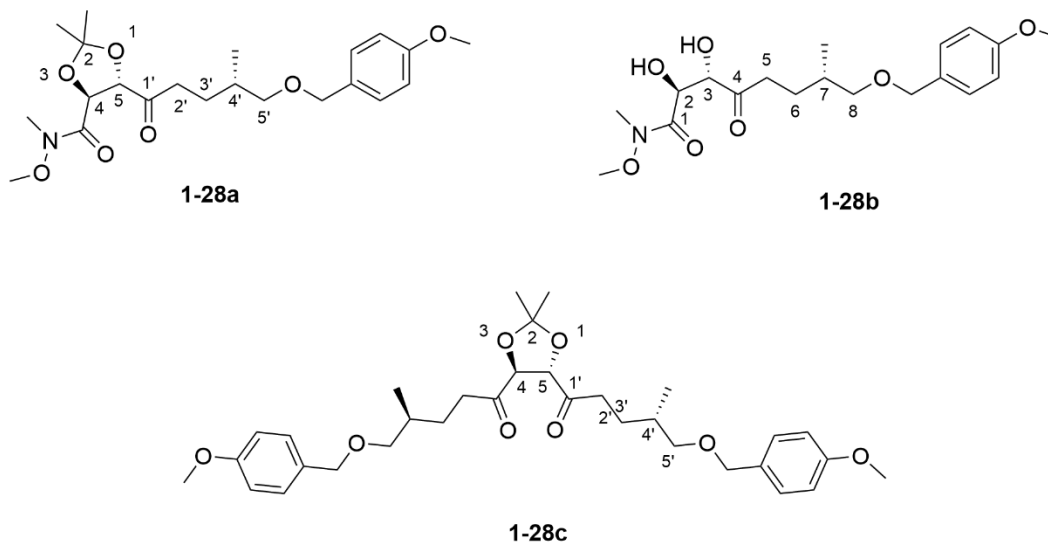
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.46 (s, 6 H, 2 x C(CH₃)₂), 3.17 (s, 6 H, 2 x NCH₃), 3.64 (s, 6 H, 2 x NOCH₃), 5.11 (br. s., 2 H, 2 x CHOR). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 26.4 (C(CH₃)₂), 32.4 (NCH₃), 61.6 (NOCH₃), 74.9 (CHOR), 112.8 (C(CH₃)₂), 169.9 (CON).

R_f [PE/EA, 2:1] = 0.21.

5.3.43 (4*S*,5*S*)-*N*-Methoxy-5-((*S*)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methylpentanoyl)-*N*,2,2-trimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxamid (1-28a)

(2*S*,3*S*,7*S*)-2,3-Dihydroxy-*N*-methoxy-8-((4-methoxybenzyl)oxy)-*N*,7-dimethyl-4-oxooctanamid (1-28b)

(*S*)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-1-((4*S*,5*S*)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)pentanoyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4-methylpentan-1-on (1-28c)



Methode A: Lithium-Halogen-Austausch

In einem Schlenkkolben löst man das Iodid **1-8a** (400.0 mg, 1.2 mmol) in einem Gemisch aus Hexan und Et₂O im Verhältnis 1 zu 1 (24 mL) und kühlt anschließend die Reaktionslösung auf –78 °C im Aceton/Stickstoff-Bad. Es wird *t*BuLi (160.1 mg, 1.5 mL, 1.7 M, 2.5 mmol) zugetropft und für 30 min gerührt. Dabei entsteht eine gelblich bis rote Lösung. In einem zweiten Schlenkkolben löst man das Bis-Weinreb-Amid **1-12** (471.4 mg, 1.8 mmol) in THF (18 mL) und kühlt auch dieses auf –78 °C. Das erzeugte Lithiumorganyl gibt man nun über einen Zeitraum von 15 min zum gelösten Weinreb-Amid und rührt das Reaktionsgemisch für 30 min. Dabei wird der Reaktionsverlauf regelmäßig kontrolliert (via DC und NMR). Nach vollständigem Umsatz beendet man die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (5 mL) und extrahiert gegen EA (3 x 10 mL). Die vereinigten organischen Lösungen trocknet man über MgSO₄, filtriert die festen Bestandteile ab und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das Rohprodukt reinigt man anschließend säulenchromatographisch (PE/EA, 4:1) auf. Dabei konnte das Diol **1-28b** (140 mg, 0.365 mmol) in 30 %-iger Ausbeute isoliert werden, sowie das doppelt alkylierte Addukt **1-29c** (70 mg, 0.123 mmol) jedoch nicht das Acetonid-geschützte Derivat **1-28a**, welches angestrebt wurde.

Methode B: Grignard-Reaktion

In einem Schlenkkolben legt man Mg-Späne (220 mg, 9.16 mmol) vor und inertisiert den Kolben. Der Feststoff wird über einen Tag mit einem Rührfisch „gemahlen“ (aktiviert) und anschließend tropft man das Bromid **1-8b** (2.17 g, 7.57 mmol), welches in wenig THF (3 mL) gelöst ist, über einen Zeitraum von 15 min zu der Mg-Spänen. Dabei sollte eine Reaktion zu beobachten sein (Gasentwicklung), falls nicht kann ein Korn Iod zugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird anschließend refluxiert. Nach 8 h (auch bis zu 18 h) wird das Weinreb-Amid **1-12** (2.2 g, 7.95 mmol) in THF (80 mL) gelöst und zur Reaktionslösung gegeben. Die Reaktion rührt bei RT für mehrere Stunden. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Die Reaktion wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (5 mL) beendet und gegen Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Lösungen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt. Es konnte bei großen Ansätzen kein Produkt isoliert werden, jedoch im kleinen Maßstab (200 mg Bromid) konnte in 20 %-iger Ausbeute das monoalkylierte Diol **1-28b** (80 mg, 0.21 mmol bezogen auf 200 mg Ansatz) isoliert werden.

1-28b:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, 7-CH₃), 1.46–1.55 (m, 1 H, 6-Ha), 1.69 (m, 1 H, 7-H), 1.80 (m, 1 H, 6-Hb), 2.37–2.52 (m, 1 H, 8-Ha), 2.68–2.76 (m, 1 H, 8-Hb), 2.78 (s, 3 H, NCH₃), 3.12 (dd, J = 6.1, 4.2 Hz, 2 H, 5-H), 3.16 (bs, 3 H, NOCH₃), 3.32 (s, 3 H, PhOCH₃), 4.29 (d, J = 2.3 Hz, 2 H, PhCH₂), 5.14 (d, J = 4.3, 1 H, 2-H), 5.33 (d, J = 4.3, 1 H, 3-H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 17.5 (7-CH₃), 27.8 (C-6), 32.4 (NCH₃), 33.6 (C-7), 37.5 (C-8), 55.2 (PhOCH₃), 61.6 (NOCH₃), 73.2 (PhCH₂), 74.7 (C-2), 75.3 (C-5), 83.2 (C-3), 114.4 (Ar-C), 129.7 (Ar-C), 131.6 (Ar-C), 160.0 (Ar-C), 170.5 (C-1), 208.5 (C-4).

R_f [EA/PE, 4:1] = 0.15.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 406.18417, [M+Na]⁺ gemessen = 406.18410, Δm_{rel} = 0.03 ppm.

1-28c:

¹H-NMR (400 MHz, Benzol-*d*₆): δ ppm = 0.86 (d, J = 6.7 Hz, 6 H, 2 x 4'-CH₃), 1.28 (s, 6 H, 2 x 2-CH₃), 1.46–1.59 (m, 2 H, 2 x 3'-Ha), 1.66–1.88 (m, 4 H, 2 x 4'-H + 2 x 3'-Hb), 2.41–2.71 (m, 4 H, 2 x 2'-Ha), 3.13 (dd, J = 6.0, 2.45 Hz, 4 H, 2 x 2'-Hb), 3.31 (s, 6 H, 2 x PhOCH₃), 4.30 (d, J = 1.3 Hz, 4 H, PhCH₂), 4.65 (s, 2 H, 5-H + 4-H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H). **¹³C-NMR (100 MHz, Benzol-*d*₆):** δ ppm = 17.7 (4'-CH₃), 26.7 (C-3'), 27.9 (2 x 2-CH₃), 33.8 (C-4'), 37.5 (C-2'), 55.1 (PhOCH₃), 73.2 (PhCH₂), 75.7 (C-5'), 82.2 (C-4 + C-5), 112.6 (C-2), 114.4 (Ar-C), 129.7 (Ar-C), 131.7 (Ar-C), 160.1 (Ar-C), 208.2 (C-1').

R_f [EA/PE, 4:1] = 0.67.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 593.30849, [M+Na]⁺ gemessen = 593.30883, Δm_{rel} = 0.23 ppm.

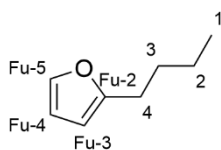
Methode C: Gilman-Cuprat

In einem Schlenkkolben löst man das Iodid **1-8a** (400.0 mg, 1.2 mmol) in einem Gemisch aus Hexan und Et₂O im Verhältnis 1 zu 1 (24 mL) und kühlt anschließend die Reaktionslösung auf –78°C im Aceton/N₂-Bad. Es wird *t*BuLi (160.1 mg, 2.5 mmol) zugetropft und für 30 Minuten gerührt. Dabei entsteht eine gelblich bis rote Lösung. Anschließend wird CuI (114.3 mg, 0.6 mmol) zugegeben und für weitere 2 h bei –78 °C gerührt. Das Bis-Weinreb-Amid **1-12** (471.4 mg, 1.8 mmol) löst man in Et₂O und gibt dieses zur Reaktionslösung in einem Schuss hinzu. Die Reaktion rührt für 2 h, dabei lässt man das Reaktionsgemisch temperieren und beendet die Reaktion anschließend mit ges. NH₄Cl-Lösung (5 mL) und extrahiert mehrmals (3 x 25 mL) gegen Et₂O. Die vereinigten org. Lösungen trocknet man über MgSO₄, filtriert die festen Bestandteile ab und entfernt das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EA, 4:1) aufgereinigt. Es konnte kein passende Verbindung isoliert werden.

Methode D: Normant-Cuprat

In einem Schlenkkolben legt man Mg-Späne (220 mg, 9.16 mmol) vor und inertisiert den Kolben. Der Feststoff wird über einen Tag mit einem Rührfisch „gemahlen“ (aktiviert) und anschließend tropft man das Bromid **1-8b** (2.17 g, 7.57 mmol), welches in wenig THF (3 mL) gelöst ist, über einen Zeitraum von 15 min zu der Mg-Späne. Dabei sollte eine Reaktion zu beobachten sein (Gasentwicklung), falls nicht kann ein Korn Iod zugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird anschließend refluxiert. Nach 8 h (auch bis zu 18 h) gibt man CuBr (271.1 mg, 1.89 mmol) zur Reaktionslösung und rührt die Reaktion für mehrere h. Anschließend gibt man das Weinreb-Amid **1-12** (1.1 g, 3.78 mmol) zur Reaktionslösung und rührt erneut für eine Stunde. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Die Reaktion wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL) beendet und gegen Et₂O (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Lösungen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt. Es konnte kein Produkt isoliert werden.

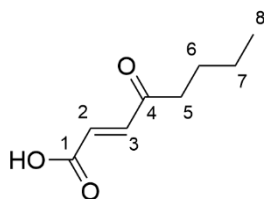
5.3.45 2-Butylfuran (2-44)



Die Darstellung des 2-Furylbutans orientiert sich an der Veröffentlichung von Kim et al.^[154]. In einem Schlenkcolben gibt man frisch destilliertes Furan (6.0 mL, 82.0 mmol) vor und verdünnt dieses in THF (100 mL). Die farblose Lösung kühlt man in einem Aceton/Stickstoff Gemisch auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Zur gekühlten Lösung tropft man *n*-BuLi (28 mL, 2.5 M, 70 mmol) zu, dabei färbt sich die Lösung gelb. Nach der Zugabe rührt man das Gemisch für eine Stunde. Währenddessen kühlt man nicht weiter und temperiert auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Separat verdünnt man das Iodbutan (7.2 mL, 63.6 mmol) in THF (10 mL) und kühlt die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Das Furyllithium tropft man anschließend zur Iodbutan-Lösung und rührt anschließend die Lösung für 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Darauffolgend ohne Kühlung weitere drei h. Man beendet die Reaktion durch Zugabe ges. NH_4Cl -Lösung und extrahiert mit Et_2O (3 x 50 mL). Die organischen Phasen trocknet man über MgSO_4 , die Feststoffe filtriert man und entfernt das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Das orange-gelbe Rohprodukt reinigt man säulenchromatographisch (PE/EA, 4:1) auf. Man erhält 7.3 g (58.8 mmol, 92 %) des Furylbutans als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, 4'-H), 1.36 (dq, $J = 14.9, 7.4$ Hz, 2 H, 3'-H), 1.61 (dt, $J = 15.2, 7.5$ Hz, 2 H, 2'-H), 2.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H, 1'-H), 5.96 (dd, $J = 3.1, 0.9$ Hz, 1 H, 3-H), 6.27 (dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, 1 H, 4-H), 7.28 (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1 H, 5-H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):** δ ppm = 13.8 (C-4'), 22.2 (C-3'), 27.6 (C-2'), 30.1 (C-1'), 104.4 (C-3), 110.0 (C-4), 140.6 (C-5), 156.5 (C-2).

R_f [PE/EA, 50:1] = 0.9.

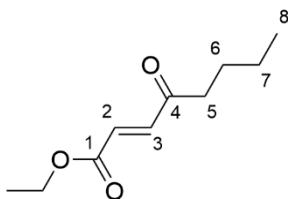
5.3.47 (*E*)-4-Oxo-oct-2-ensäure (2-45)

Die Darstellung von 4-Oxyalkensäuren ausgehend von Furylderivaten ist in der Veröffentlichung von Salomon et al.^[117] beschrieben. Hierfür gibt man in einem Erlenmeyer Kolben NaOCl₂ (8.0 g, 72.5 mmol) und NaH₂PO₄ (4.4 g, 36.2 mmol) vor und löst die Salze in Wasser (4 mL). Es entsteht eine gelbe Lösung die warm wird. In einem Rundhalskolben löst man das Furylbutan (3.0 g, 24.2 mmol) in *t*BuOH (20 mL) und tropft die gelbe wässrige Salzlösung zu. Die Reaktion rührt man für 2 h und entfernt anschließend das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Den wässrigen Rückstand extrahiert man mehrmals gegen Chloroform (3 x 25 mL) und wäscht die vereinigten org. Lösungen gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 25 mL). Die vereinigten org. Phasen trocknet man anschließend über MgSO₄, filtriert die Suspension und entfernt das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Das Rohprodukt löst man erneut in einem Gemisch aus THF, Aceton und Wasser (4:4:1, 5 mL) und gibt 1 mol% Pyridin (0.02 mL) zu. Man rührt für weitere 2 h und entfernt anschließend erneut das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EA, 3:1). Man isoliert x g () der ungesättigten Oxycarbonsäure als gelbbraune zähe Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, 8-*H*) 1.36 (dq, *J* = 14.9, 7.4 Hz, 2 H, 7-*H*) 1.62 (dt, *J* = 15.3, 7.5 Hz, 2 H, 6-*H*) 2.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 5-*H*) 6.65 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H, 2-*H*) 7.00 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H, 3-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 13.8 (C-8), 22.2 (C-7), 25.7 (C-6), 41.5 (C-5), 129.6 (C-2), 141.2 (C-3), 170.8 (C-1), 199.8 (C-4).^[155]

R_f [PE/EA, 10:1] = 0.32.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₈H₁₂O₃ 155.07137, [M+Na]⁺ gemessen 155.07161, Δ_{mrel} = 1.54 ppm.

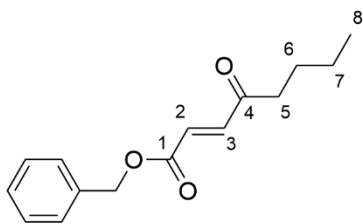
5.3.49 Ethyl (*E*)-4-oxooct-2-enoat (2-46a)

Die Darstellung des Ethylesters orientiert sich an dem von Steglich et al.^[47,156] entwickelten Verfahren. Dafür legt man in einem Schlenkcolben die ungesättigte Oxocarbonsäure (1.0 g, 6.4 mmol) vor und löst diese in abs. DCM (10 mL). Die Reaktionslösung kühlt man im Eisbad und gibt EtOH (1.1 g, 7.0 mmol) und DMAP (78.2 mg, 0.64 mmol) zu und rührt bis sich alle Komponenten gelöst haben. Anschließend gibt man portionsweise DCC (1.6 g, 7.7 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zu. Die Kühlung entfernt man, wodurch eine Gelbfärbung der Reaktionslösung zu beobachten ist. Der Reaktionsfortschritt wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 4 h wird die Reaktion beendet. Das ausgefallene Harnstoffderivat wird abfiltriert, das Filtrat wird mehrmals mit 0.5 M HCl-Lösung (3 x 5 mL) sowie mit NaHCO₃-Lösung (3 x 25 mL) gewaschen. Die vereinigten org. Phasen trocknet man über MgSO₄, filtriert die Suspension und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das Rohprodukt lässt sich säulenchromatographisch (PE/EA, 4:1) aufreinigen. Den Ethylester isoliert man als leicht gelbes Öl in 66 %-iger Ausbeute (780 mg, 4.23 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, 8-*H*), 1.21–1.33 (m, 5 H, 7-*H* + OCH₂CH₃), 1.56 (dt, J = 14.9, 7.3, 7.3 Hz, 2 H, 6-*H*), 2.57 (t, J = 7.3 Hz, 2 H, 5-*H*), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 6.60 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, 2-*H*), 6.99 (d, J = 16.0 Hz, 3 H, 3-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 16.5 (C-8), 18.3 (OCH₂CH₃), 27.1 (C-7), 35.1 (C-6), 39.5 (C-5), 67.9 (OCH₂CH₃), 129.6 (C-2), 141.1 (C-3), 170.5 (C-1), 199.7 (C-4).

R_f [PE/EA, 10:1] = 0.52.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 207.09917, [M+Na]⁺ gemessen = 207.09931, Δm_{rel} = 0.68 ppm.

5.3.51 Benzyl (*E*)-4-oxooct-2-enoat (2-46b)

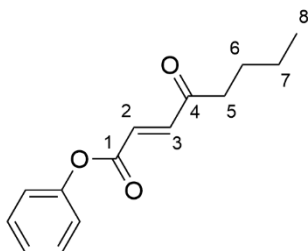
Für die Veresterung nach Steglich et al.^[47,156] legt man die Oxo-Ensäure **2-45** (0.55 g, 3.5 mmol) in abs. DCM (10 mL) vor und gibt anschließend Benzylalkohol (1.08 ml, 10.5 mmol) und DMAP (42.8 mg, 0.35 mmol) zu. Dem Reaktionsgemisch fügt man unter starkem Rühren bei 0 °C portionsweise DCC (0.86 g, 4.2 mmol) über einen Zeitraum von 5 min zu. Anschließend lässt man die Reaktion auf RT temperieren und rührt für 4 Stunden. Ein weißer Feststoff fällt dabei aus. Dieses Harnstoffderivat filtriert man ab und wäscht das Filtrat mit 0.5 M HCl-Lösung (2 x 10 mL) und ges. NaHCO₃-Lösung (2 x 10 mL). Die organische Phase trocknet man anschließend über Na₂SO₄ und entfernt das Lösemittel unter vermindertem Druck. Den dunklen Rückstand reinigt man säulenchromatographisch (PE/EA, 4:1) auf. Man erhält den Benzylester als gelbe Flüssigkeit (444.0 mg, 52 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 8-*H*), 1.33 (dq, *J* = 15.0, 7.4 Hz, 2 H, 7-*H*), 1.56–1.71 (m, 2 H, 6-*H*), 2.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 5-*H*), 5.23 (s, 2 H, PhCH₂), 6.70 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, 2-*H*), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.08 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, 3-*H*) 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, Ar-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 13.8 (C-8), 22.2 (C-7), 25.7 (C-6), 41.2 (C-5), 67.1 (PhCH₂), 128.1 (C-2), 128.3 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 130.2 (Ar-C), 139.7 (C-3), 165.4 (C-1), 199.8 (C-4).

R_f [PE/EA, 10:1] = 0.60.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 269.11482, [M+Na]⁺ gemessen = 269.11472, Δm_{rel} = 0.34 ppm.

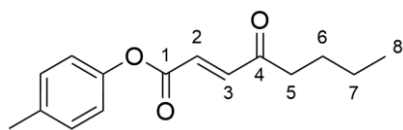
5.3.53 Phenyl (E)-4-oxooct-2-enoat (2-46c)



Für die Veresterung nach Steglich et al.^[47,156] legt man die Oxo-Ensäure **2-45** (1.0 g, 6.4 mmol) in abs. DCM (20 ml) vor und gibt anschließend Phenol (1.8 g, 19.2 mmol) und DMAP (78.0 mg, 0.64 mmol) zu. Dem Reaktionsgemisch fügt man unter starkem Rühren bei 0 °C portionsweise DCC (1.6 g, 7.68 mmol) über einen Zeitraum von 5 min zu. Anschließend lässt man die Reaktion auf RT temperieren und rührt für 4 Stunden. Ein weißer Feststoff fällt dabei aus. Dieses Harnstoffderivat filtriert man ab und wäscht das Filtrat mit 0.5 M HCl-Lösung (2 x 10 mL) und ges. NaHCO₃-Lösung (2 x 10 mL). Die organische Phase trocknet man anschließend über Na₂SO₄ und entfernt das Lösemittel unter vermindertem Druck. Den dunklen Rückstand reinigt man säulenchromatographisch (PE/EA, 4:1) auf. Man erhält den Phenylester als gelbe Flüssigkeit (211.0 mg, 14.9 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 8-*H*), 1.34–1.45 (m, 2 H, 7-*H*), 1.64–1.73 (m, 2 H, 6-*H*), 2.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, 5-*H*), 6.89 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, 2-*H*), 7.13–7.47 (m, 6 H, Ar-*H* + 3-*H*).

R_f [PE/EA, 10:1] = 0.57.

5.3.55 *p*-Tolyl (E)-4-oxooct-2-enoat (2-46d)

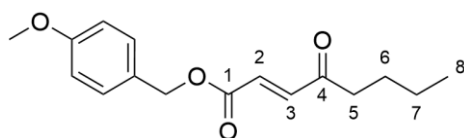
Für die Veresterung nach Steglich et al.^[47,156] legt man die Oxo-Ensäure (1.0 g, 6.4 mmol) in abs. DCM (20 ml) vor und gibt anschließend *p*-Cresol (0.87 mL, 0.9 g, 8.3 mmol) und DMAP (78.0 mg, 0.64 mmol) zu. Dem Reaktionsgemisch fügt man unter starkem Rühren bei 0 °C portionsweise DCC (1.6 g, 7.68 mmol) über einen Zeitraum von 5 min zu. Anschließend lässt man die Reaktion auf RT temperieren und rührt für 4 Stunden. Ein weißer Feststoff fällt dabei aus. Dieses Harnstoffderivat filtriert man ab und wäscht das Filtrat mit 0.5 M HCl-Lösung (2 x 10 mL) und ges. NaHCO₃-Lösung (2 x 10 mL). Die organische Phase trocknet man anschließend über Na₂SO₄ und entfernt das Lösemittel unter vermindertem Druck. Den dunklen Rückstand reinigt man säulenchromatographisch (PE/EA, 4:1) auf. Man erhält den phenolischen Ester **2-46d** als gelbe Flüssigkeit (225.0 mg, 14 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 8-*H*), 1.26–1.37 (m, 2 H, 7-*H*), 1.52–1.67 (m, 2 H, 6-*H*), 2.29 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.61 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, 5-*H*), 6.79 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, 2-*H*), 6.85–7.15 (m, 6 H, Ar-*H* + 3-*H*).

R_f [PE/EA, 10:1] = 0.62.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 269.11482, [M+Na]⁺ gemessen = 269.11499, Δ*m*_{rel} = 0.65 ppm.

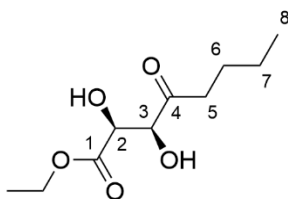
5.3.57 4-Methoxybenzyl (E)-4-oxooct-2-enoat (2-46e)



Für die Veresterung nach Steglich et al.^[47,156] legt man die Oxo-Ensäure (1.0 g, 6.4 mmol) in abs. DCM (20 ml) vor und gibt anschließend PMBOH (2.6 g, 19.2 mmol) und DMAP (78.0 mg, 0.64 mmol) zu. Dem Reaktionsgemisch fügt man unter starkem Rühren bei 0 °C portionsweise DCC (1.6 g, 7.68 mmol) über einen Zeitraum von 5 min zu. Anschließend lässt man die Reaktion auf RT temperieren und rührt für 4 h. Ein weißer Feststoff fällt dabei aus. Dieses Harnstoffderivat filtriert man ab und wäscht das Filtrat mit 0.5 M HCl-Lösung (2 x 10 mL) und ges. NaHCO₃-Lösung (2 x 10 mL). Die organische Phase trocknet man anschließend über Na₂SO₄ und entfernt das Lösemittel unter vermindertem Druck. Den dunklen Rückstand reinigt man säulenchromatographisch (PE/EA, 4:1) auf. Man erhält den Benzylester **2-46e** als gelbe Flüssigkeit (641.0 mg, 36 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 8-*H*), 1.32 (dq, *J* = 15.0, 7.4 Hz, 2 H, 7-*H*), 1.56–1.64 (m, 2 H, 6-*H*), 2.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, 5-*H*), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 5.16 (s, 2 H, PhCH₂), 6.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, 2-*H*), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.06 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, 3-*H*), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, Ar-*H*).

R_f [PE/EA, 10:1] = 0.52.

5.3.59 Ethyl (2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxy-4-oxooctanoat (2-47a)

Die Dihydroxylierung am ungesättigten 4-Ketoester ist erstmals von Chavan et al.^[96] beschrieben. Hierfür legt man den AD-mix- β (1.4 g) und MeSO_2NH_2 (95 mg, 1 mmol) in H_2O (5 mL) und *t*-Butanol (5 mL) vor. Sobald die Feststoffe in Lösung sind, kühlt man das Reaktionsgemisch auf 0 °C und gibt den olefinischen Oxoester **2-46a** (184.2 mg, 1 mmol) hinzu. Das Eisbad entfernt man anschließend und rührt das Gemisch für 4 h bei Raumtemperatur. Nach vollständiger Umsetzung des Edukts gibt man unter Eiskühlung 22 % NaSO_3 -Lösung (2 mL) hinzu und rührt für weitere 30 min bei Raumtemperatur. Die organische Phase extrahiert man mehrmals mit Ethylacetat (3 x 25 mL), die vereinigten org. Extrakte wäscht man zwei Mal mit 2 M KOH-Lösung (2 x 10 mL), um überschüssige Amide in die wässrige Phase zu überführen. Die gesammelten organische Phasen trocknet man über MgSO_4 , filtriert die festen Bestandteile ab und entfernt das Lösemittel unter vermindertem Druck. Der orangene Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/EA, 1:1) aufgereinigt. Man erhält das Diol **2-47a** als gelbe Flüssigkeit (181 mg, 65 %).

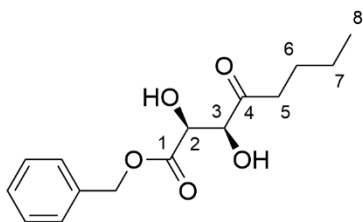
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, 8-*H*), 1.23–1.36 (m, 5 H, 7-*H*, OCH_2CH_3), 1.54–1.63 (m, 2 H, 6-*H*), 2.54 (dt, J = 16.2, 7.6 Hz, 2 H, 5-*H*), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 4.45 (d, J = 1.8 Hz, 3 H, 3-*H*), 4.57 (d, J = 1.8 Hz, 1 H, 2-*H*). **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):** δ ppm = 13.6 (C-8), 13.9 (OCH_2CH_3), 22.0 (C-7), 25.2 (C-6), 37.5 (C-5), 62.2 (OCH_2CH_3), 71.3 (C-3), 77.6 (C-2), 171.4 (C-1), 208.0 (C-4).

R_f [PE/EA, 1:1] = 0.25.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet = 241.10464, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ gemessen = 241.10489, Δm_{rel} = 1.03 ppm.

Drehwert $[\alpha]_{25}^D = 2.5^\circ$ (1.1 mg in 1.1 mL CHCl_3 , $c = 1.0$).

GS-MS: Säule: Mega-DEX DET Beta 12397, $0.25\mu\text{m} \times 0.25\text{mm} \times 25\text{m}$. Stationäre Phase: 6-*t*Bu-2,3-di-O-Eth-beta-CB. Mobilephase: H_2 , 75kP. Isothermisch gemessen (110 °C, 50 min).

5.3.61 Benzyl (2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxy-4-oxooctanoat (2-47b)

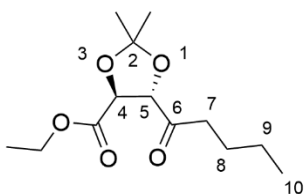
Nach selbiger Vorschrift^[96] wie der Ethylester **2-47a**, wird der Benzylester **2-47b** umgesetzt. AD-mix- β (1.4 g) und MeSO₂NH₂ (95 mg, 1 mmol) löst man in H₂O (5 mL) und *t*-Butanol (5 mL). Das Reaktionsgemisch kühlt man anschließend auf 0 °C und gibt den olefinischen Oxoester **2-46b** (246 mg, 1 mmol) über einen Zeitraum von mehreren Minuten hinzu. Daraufhin wird das Eisbad entfernt und das Gemisch für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung des Edukts gibt man bei 0 °C eine 22 %-ige NaSO₃-Lösung (2 mL) hinzu und rührt für weitere 30 min bei Raumtemperatur. Die organische Phase extrahiert man mit Ethylacetat (3 x 10 mL) und die vereinigten org. Extrakte wäscht man anschließend mit 2 M KOH-Lösung (2 x 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über MgSO₄, filtriert die Feststoffe, und entfernt das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Den orangenen Rückstand reinigt man säulenchromatographisch (PE/EA, 1:1) auf. Man erhält das dihydroxylierte Produkt als gelbes Öl (181 mg, 65 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, 8-*H*), 1.33 (dq, J = 15.0, 7.4 Hz, 2 H, 7-*H*), 1.57–1.73 (m, 2 H, 6-*H*), 2.56 (dt, J = 18.7, 8.1 Hz, 2 H, 5-*H*), 3.08 (br. s, 1 H, 3-*OH*), 3.79 (br. s., 1 H, 4-*OH*), 4.50 (s, 1 H, 3-*H*), 4.65 (s, 1 H, 2-*H*), 5.23–5.34 (m, 2 H, PhCH₂), 7.33–7.40 (m, 5 H, Ar-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 13.7 (C-8), 22.2 (C-7), 25.3 (C-6), 37.5 (C-5), 68.1 (PhCH₂), 71.4 (C-3), 77.5 (C-2), 128.4 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 134.7 (Ar-C), 171.3 (C-1), 207.6 (C-4).

R_f [PE/EA, 1:1] = 0.31.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 303.12029, [M+Na]⁺ gemessen = 303.12048, Δm_{rel} = 0.61 ppm.

Drehwert [α]₂₅^D = 7.5 ° (1.1 mg in 1.1 mL CHCl₃, c = 1.0).

5.3.63 Ethyl (4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-pentanoyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (2-48a)

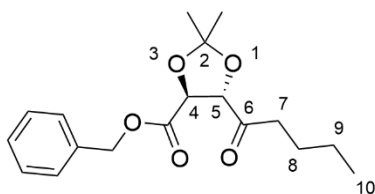
Die Diolschützung zum Dioxolan orientiert sich an der Vorschrift von Fernandes et al.^[157]. In einem Schlenkcolben legt man das dihydroxylierte Edukt **2-47a** (46 mg, 0.21 mmol) vor, inertisiert das Gefäß und löst die Substanz in abs. Aceton (4 mL). Unter Rühren gibt man 2,2-Dimethoxypropan (125 mg, 1.2 mmol) als Wasserfänger sowie eine katalytische Menge TsOH · H₂O (8 mg, 0.042 mmol). Das Reaktionsgemisch rührt für 20 h bei Raumtemperatur, anschließend quencht man die Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lösung (2 mL) und entfernt das meiste des Acetons bei vermindertem Druck. Den wässrigen Rückstand extrahiert man mehrmals (3 x 5 mL) mit Ethylacetat. Die vereinigten Extrakte trocknet man über MgSO₄, filtriert die Suspension und entfernt das Lösemittel unter vermindertem Druck. Man erhält das Dioxolan **2-48a** als leicht gelbe Flüssigkeit (13 mg, 24 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 10-*H*), 1.25–1.36 (m, 4 H, 9-*H*, OCH₂CH₃), 1.44 (s, 3 H, C(CH₃)), 1.47 (s, 3 H, C(CH₃)), 1.59 (dt, *J* = 15.1, 7.6 Hz, 2 H, 8-*H*), 2.54 (dt, *J* = 10.0, 7.4 Hz, 2 H, 7-*H*), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 4-*H*), 4.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 5-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 13.8 (C-10), 14.1 (OCH₂CH₃), 22.2 (C-9), 25.1 (C-8), 25.9 (C(CH₃)), 26.5 (C(CH₃)), 38.6 (C-7), 61.8 (OCH₂CH₃), 75.6 (C-4), 82.7 (C-5), 113.0 (C(CH₃)), 170.3 (COOEt), 207.7 (C-6).

R_f [PE/EA, 1:1] = 0.65.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 281.13594, [M+Na]⁺ gemessen = 281.13548, Δ_{m,rel} = 1.31 ppm.

Drehwert [α]₂₅^D = 11.1 ° (1.0 mg in 1.1 mL CHCl₃, c = 1.0).

5.3.65 Benzyl (4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-pentanoyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (2-48b)

Nach selbiger Vorschrift^[157], nachdem der Ethylester umgesetzt wurde, legt man den dihydroxylierten Benzylester (110.0 mg, 0.39 mmol) löst man in 4 ml abs. Aceton unter Stickstoffatmosphäre und gibt 2,2-Dimethoxypropan (227.0 mg, 2.18 mmol) und TsOH · H₂O (15.0 mg, 0.078 mmol) hinzu. Das Reaktionsgemisch rührt man für 2 Stunden bei Raumtemperatur und verfolgt den Reaktionsverlauf mittels Dünnschichtchromatographie. Anschließend beendet man die Reaktion durch Zugabe von mit ges. NaHCO₃-Lösung und verdünnt die Reaktionslösung mit Ethylacetat. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird gegen EA extrahiert, die vereinigten org. Extrakte werden gegen NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält das Dioxolan als leicht gelbe Flüssigkeit (62 mg, 50 %).

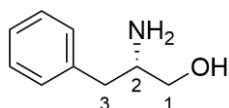
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 10-*H*), 1.18–1.30 (m, 2 H, 9-*H*), 1.31 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.39 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.45–1.56 (m, 2 H, 8-*H*), 2.55 (dt, *J* = 11.7, 7.4 Hz, 2 H, 7-*H*), 4.56 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 4-*H*), 4.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 5-*H*), 5.02–5.32 (m, 2 H, PhCH₂), 7.23–7.34 (m, 5 H, Ar-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 13.8 (C-10), 22.2 (C-9), 25.1 (C-8), 25.9 (C(CH₃)₂), 26.5 (C(CH₃)₂), 38.6 (C-7), 67.4 (PhCH₂), 75.6 (C-4), 82.7 (C-5), 113.1 (C(CH₃)₂), 128.3 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 135.6 (Ar-C), 170.2 (COOBn), 207.6 (C-6).

R_f [PE/EA, 1:1] = 0.71.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 343.15159, [M+Na]⁺ gemessen = 343.15201, Δ*m*_{rel} = 0.74 ppm.

Drehwert [*α*]₂₅^D = 17.7 ° (1.1 mg in 1.1 mL CHCl₃, *c* = 1.0).

5.3.67 (S)-2-Amino-3-phenylpropan-1-ol (2-61)

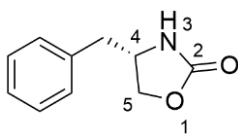


Um das Evans-Auxiliar **2-61** zu erzeugen, beginnt man mit der Reduktion des enantiomerenreinen L-Phenylalanin. Wie in Kitir und Olsen et al.^[158] beschrieben, legt man hierfür in einem Schlenkkolben L-Phenylalanin (20.0 g, 121.7 mmol) vor und inertisiert den Kolben. Die Aminosäure löst man in THF (300 mL) und kühlt anschließend die Lösung im Eisbad. Portionsweise gibt man NaBH₄ (11.0 g, 291.0 mmol) zu, dabei ist darauf zu achten, dass die Reaktionstemperatur 10 °C nicht überschreitet. Nach der Zugabe des Reduktionsmittels und abgeschlossener Gasentwicklung, gibt man eine Lösung von Iod (30.7 g, 121.7 mmol) in THF (60 mL) über einen Zeitraum von 15 min zu und rührt die Reaktion erst bei RT und refluxiert anschließend über Nacht. Nach vollständigem Umsatz tropft man MeOH (60 mL) unter Eiskühlung zu, um so die Reaktion zu beenden. Man rührt für eine weitere Stunde bei RT und entfernt daraufhin das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Den Rückstand versetzt man mit 20 %-iger wässriger KOH-Lösung (240 mL) und rührt für weitere 5 h. Die Lösung verdünnt man mit Wasser (200 mL) und extrahiert mehrmals gegen DCM (3 x 200 mL). Die vereinigten organischen Lösungen trocknet man über MgSO₄, filtriert und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Zurück bleibt das L-Phenylalaninol **2-61** als weißer Feststoff in 88 %-iger Ausbeute (16.0 g, 106.0 mmol) und kann ohne weitere Aufreinigungsschritte weiter umgesetzt werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.99 (s, 2H, NH₂), 2.45–2.83 (m, 2H, 3-H), 3.12 (m, 1H, 2-H), 3.68–3.30 (bs., 1H, 1-OH), 7.36–7.15 (m, 5H, 5 × Ar-H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ ppm = 41.0 (C-3), 54.3 (C-2), 66.4 (C-1), 126.5 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 129.3 (Ar-C), 138.7 (Ar-C).

R_f [PE:Et₂O / 5:1] = 0.21.

5.3.69 (S)-4-Benzyloxazolidin-2-on (2-62)

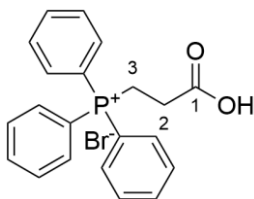


Der Ringschluss zum Oxazolidinon orientiert sich an der Veröffentlichung von Ma et al.^[159]. Das erzeugte (S)-2-Amino-3-phenylpropan-1-ol **2-61** (16.0 g, 106.0 mmol) legt man in einem Rundhalskolben vor und gibt Diethylcarbonat (25.6 mL, 212.0 mmol) und K₂CO₃ (1.46 g, 10.6 mmol) hinzu. Danach versieht man den Rundhalskolben mit einer Destillationsbrücke und destilliert das Reaktionsgemisch bei 130 °C unter Atmosphärendruck. Es wird so lange refluxiert, bis kein weiteres entstehendes EtOH mehr abdestilliert werden kann. Daraufhin kühlt man die Reaktion im Eisbad und schwemmt das Reaktionsgemisch mit DCM (120 mL) und 1 M NaHCO₃-Lösung (120 mL) auf und rührt für weitere 15 min. Anschließend trennt man die Phasen, trocknet die org. Lösung über MgSO₄, filtriert die festen Bestandteile ab und entfernt das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Der Rückstand wird aus Toluol (60 mL) umkristallisiert. Die weißen Kristalle werden abgenutscht und im Vakuum getrocknet. Das Evans-Auxiliar isoliert man in 78 %-iger Ausbeute (14.6 g, 82.4 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 2.89 (dd, J = 6.7, 2.8 Hz, 2 H, PhCH₂), 4.05–4.19 (m, 2 H, 5-H, 4-H), 4.41–4.48 (m, 1 H, 5-H), 5.78 (br. s., 1 H, NH), 7.15–7.39 (m, 5 H, Ar-H). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 41.4 (PhC), 53.7 (C-4) 69.6 (C-5) 127.2 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 135.9 (Ar-C), 159.4 (C-2).

R_f [PE:Et₂O / 5:1] = 0.45.

5.3.71 (2-Carboxyethyl) triphenylphosphoniumbromid (2-2)



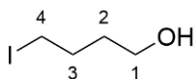
Die Darstellung des Wittig-Salzes der Propionsäure orientiert sich an der Veröffentlichung von Miyatake et al.^[160]. Unter inerten Bedingungen gibt man zu einer Lösung von 3-Brompropansäure (10.0 g, 65.0 mmol) in Acetonitril (25 mL), PPh₃ (17.0 g, 65.0 mmol) zu und rührt die entstehende Reaktionsmischung unter Reflux für 24 h. Nach vollständiger Umsetzung des Edukts entfernt man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und nimmt den Rückstand in DCM (50 mL) auf und überschichtet die Lösung mit Et₂O (25 mL). Die zweiphasige Lösung lässt man bei -30 °C für 72 h ruhen, dabei fällt ein weißer Niederschlag aus, welchen man mehrmals mit eiskaltem Et₂O (5 x 10 mL) wäscht. Den Rückstand trocknet man im Hochvakuum. Das erzeugte Wittig-Salz isoliert man als weißen Feststoff in 94 %-iger Ausbeute (25.3 g, 60.9 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 3.00 (dt, *J* = 13.3, 7.5 Hz, 2 H, 3-*H*), 3.73 (dt, *J* = 12.8, 7.6 Hz, 2 H, 2-*H*), 7.61–7.82 (m, 15 H, Ar-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 18.6 (C-2), 19.2 (C-2), 28.1 (C-3), 28.1 (C-3), 116.9 (Ar-C), 117.8 (Ar-C), 130.5 (Ar-C), 130.7 (Ar-C), 133.5 (Ar-C), 133.6 (Ar-C), 135.3 (Ar-C), 135.3 (Ar-C), 171.1 (C-1), 171.2 (C-1).

R_f [PE/EA, 5:1] = 0.34.

Anmerkung: Es ist ein doppelter Signalsatz im ¹³C-Spektrum zu sehen, aufgrund der P-C- und der P-H-Kopplung.

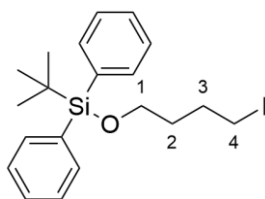
5.3.73 4-Iodobutan-1-ol (2-5b)



Die Darstellung des geschützten Iodobutanols aus THF orientiert sich an der Veröffentlichung von Spino et al.^[161]. In einem Schlenkkolben wird Iod (22.8 g, 89.8 mmol) vorgelegt und inertisiert, anschließend in THF (200 mL) gelöst. Dabei entsteht eine tiefrote bis braune Lösung, welche bei Raumtemperatur gerührt wird. Die Lösung kühlt man daraufhin im Eisbad und gibt portionsweise NaBH₄ (1.70 g, 45.0 mmol) zu. Eine Gasentwicklung ist dabei zu beobachten, sowie eine stark exotherme Reaktion. Nach vollendeter Zugabe wird die Reaktion für 2 h gerührt und unter Eiskühlung mit Wasser (5 mL) gequencht. Das organische Lösungsmittel entfernt man bei vermindertem Druck und extrahiert die wässrige Phase mehrmals mit reichlich EA (3 x 50 mL). Die vereinigten org. Lösungsmittel trocknet man über MgSO₄, filtriert das Trocknungsmittel ab und konzentriert das Filtrat bei vermindertem Druck ein. Zurück bleibt ein gelbrotes Öl welches direkt weiter umgesetzt wird.

¹H-NMR (400 MHz, Benzol-*d*₆): δ ppm = 1.34 (dt, *J* = 14.7, 6.5 Hz, 2 H, 2-*H*), 1.56 (dt, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 2 H, 3-*H*), 2.77 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, 4-*H*), 3.30 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H, 1-*H*), 4.61 (br. s., 1 H, 1-OH). **¹³C-NMR (100 MHz, Benzol-*d*₆):** δ ppm = 7.1 (C-4), 30.5 (C-3), 33.6 (C-2), 61.8 (C-1).

R_f [100 % PE] = 0.99.

5.3.75 *tert*-Butyl(4-iodobutoxy)diphenylsilan (2-6a)**Methode A**

Diese Darstellungsmethode schließt sich direkt an die Erzeugung des Iodbutanols (20.0 g, 100.0 mmol) an. Dieses löst man in DCM (200 mL) und gibt Imidazol (8.51 g, 125.0 mmol) sowie TBDPSCI (32.4 mL, 125.0 mmol) zu. Das Reaktionsgemisch rührt man über Nacht bei Raumtemperatur. Nach vollständigem Reaktionsfortschritt wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Dabei fällt ein weißer Feststoff aus, welcher anschließend mit reichlich gesättigter NH_4Cl -Lösung (100 mL) aufgeschwemmt wird. Die wässrige Phase extrahiert man gegen Et_2O (3 x 50 mL), trocknet die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 , filtriert die Suspension und entfernt das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Das silylisch geschütztes Rohprodukt kann über eine Fritte über Kieselgel mit Hexan aufgereinigt werden. Man erhält 42.3 g (96.5 mmol, 96.5 % über zwei Schritte) des gewünschten Produkts **2-6a** als farbloses Öl.

Methode B

Die Darstellung des Iodbutanols aus THF mittels AlCl_3 und NaI ist von Ghiaci et al.^[134] beschrieben. In einem Dreihalskolben gibt man THF (100 mL) vor und kühlt den Reaktionskolben auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Mit einem Spatel fügt man portionsweise AlCl_3 (6.6 g, 49.4 mmol, 2M) zu, rührt das Reaktionsgemisch für 30 min und daraufhin folgt die Beigabe von NaI (7.4 g, 49.4 mmol). Die Suspension wird gelb und wird für mehrere Stunden gerührt. Zugabe von Wasser beendet die Reaktion. Ein Großteil des THF wird bei vermindertem Druck entfernt, die wässrige Lösung wird mit PE (60/40) extrahiert (3 x 50 mL), über MgSO_4 getrocknet, filtriert und erneut bei vermindertem Druck einkonzentriert. Das rohe Iodbutanol (10.0 g) wird ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

Man löst die Substanz in DCM (200 mL), gibt Imidazol (4.26 g, 62.5 mmol) und TBDPSCI (16.2 mL, 62.5 mmol) zu und rührt über Nacht. Das Lösungsmittel wird anschließend bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in ges. NH_4Cl -Lösung (30 mL) aufgenommen und mit Et_2O (3 x 25 mL) extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, die festen Bestandteile filtriert sowie das Filtrat bei vermindertem Druck isoliert. Man erhält den silylisch geschütztes Ether **2-6a** in 85 %-iger Ausbeute (18.7 g, 42.7 mmol).

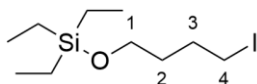
Methode C

Die One-pot Umsetzung von THF zum geschützten Iodbutanol ist von Botting und O'Hagan^[135] beschrieben. In einem 500 mL Schlenkkolben legt man THF (5.0 g, 5.6 mL, 69.3 mol) vor und gibt Acetonitril (200 mL) als Lösungsmittel hinzu. Zur Lösung gibt man anschließend NaI (8.32 g, 55.5 mmol) zu und mengt über eine Spritze TBDPSCI (7.6 g, 27.7 mmol) dem Gemisch bei. Die gelbe Reaktionslösung refluxiert man über Nacht und beendet die Reaktion anschließend durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (20 mL). Ein weißer Feststoff fällt dabei aus, welcher bei Verdünnung mit Wasser (50 mL) in Lösung geht. Die beiden Phasen separiert man anschließend und wäscht die org. Phase gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 25 mL), und extrahiert die wässrigen Phasen gegen Et₂O (3 x 25 mL). Die vereinigten org. Lösungsmittel trocknet man anschließend über MgSO₄, filtriert die festen Bestandteile ab und entfernt die Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Die Reaktion läuft aufgrund der einfachen Reagenzien selektiv ab und benötigt keine weiteren Aufreinigungsschritte. Das geschützte Iodbutanol **2-6a** kann in 81 %-iger Ausbeute (9.8 g, 22.4 mmol) isoliert werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.05 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.65 (dt, J = 14.8, 6.0 Hz, 2 H, 2-H), 1.94 (dt, J = 14.6, 7.1 Hz, 2 H, 3-H), 3.19 (t, J = 7.0 Hz, 2 H, 4-H), 3.67 (t, J = 6.1 Hz, 2 H, 1-H), 7.33–7.48 (m, 6 H, Ar-H), 7.65 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 4 H, Ar-H). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 7.0 (C-4), 19.2 (C-3), 26.8 (C(CH₃)₃), 30.1 (C(CH₃)₃), 33.2 (C-2), 62.0 (C-1), 127.6 (Ar-C), 129.6 (Ar-C), 133.7 (Ar-C), 135.5 (Ar-C).

R_f [100 % PE] = 0.99.

5.3.77 Triethyl(4-iodobutoxy)silan (2-6b)



In einem Schlenk Kolben löst man Iod (20.0 g, 78.8 mmol) in THF (200 mL). Es entsteht eine tiefrote bis braune Lösung, welche bei Raumtemperatur gerührt wird. Anschließend gibt man unter Eisbadkühlung portionsweise NaBH_4 (1.5 g, 39.6 mmol) zu. Unter großer Gas- und Wärmeentwicklung wird die Reaktion für 2 h gerührt, darauffolgend unter Eiskühlung mit Wasser (5 mL) gequenchet. Ein Großteil des organischen Lösungsmittels entfernt man bei vermindertem Druck und extrahiert die wässrige Phase mehrmals mit reichlich EA (3 x 50 mL). Die vereinigten org. Lösungsmittel trocknet man über MgSO_4 , filtriert das Trocknungsmittel und konzentriert das Filtrat bei vermindertem Druck ein.

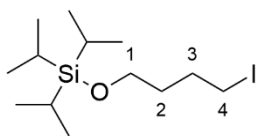
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Benzol- d_6): δ ppm = 1.34 (dt, J = 14.7, 6.5 Hz, 2 H, 2- H), 1.56 (dt, J = 14.3, 7.2 Hz, 2 H, 3- H), 2.77 (t, J = 7.0 Hz, 2 H, 4- H), 3.30 (t, J = 6.2 Hz, 2 H, 1- H), 4.61 (br. s., 1 H, 1- OH). **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Benzol- d_6):** δ ppm = 7.1 (C-4), 30.5 (C-3), 33.6 (C-2), 61.8 (C-1).

Den iodierten Alkohol (10.0 g, 50.0 mmol) löst man in DCM (200 mL) und gibt Imidazol (4.25 g, 62.5 mmol) und TESCl (9.4 g, 62.5 mmol) zu. Das Reaktionsgemisch rührt man über Nacht bei Raumtemperatur. Nach vollständigem Reaktionsfortschritt wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Dabei fällt ein weißer Feststoff aus, welcher anschließend mit reichlich gesättigter NH_4Cl -Lösung (50 mL) aufgeschwemmt wird. Man extrahiert mit Et_2O (3 x 50 mL), trocknet über MgSO_4 und filtriert die Lösung von seinen festen Bestandteilen. Das silylisch geschützte Rohprodukt kann über eine Fritte, gepackt mit Kieselgel, mit Hexan aufgereinigt werden. Man erhält in 93 %-iger Ausbeute (14.6 g, 46.5 mmol) den Silylether **2-6b** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 0.53 (q, J = 7.8 Hz, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.89 (t, J = 7.9 Hz, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1.55 (dt, J = 14.9, 6.0 Hz, 2 H, 2- H), 1.85 (dt, J = 14.5, 7.2 Hz, 2 H, 3- H), 3.16 (t, J = 7.0 Hz, 2 H, 4- H), 3.57 (t, J = 6.2 Hz, 2 H, 1- H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):** δ ppm = 4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 5.8 (C-4), 6.8 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 30.2 (C-2), 33.6 (C-3), 61.6 (C-1).

R_f [100 % PE] = 0.99.

5.3.79 (4-Iodobutoxy)triisopropylsilan (2-6c)

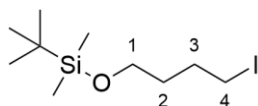


In einem Schlenkkolben löst man Iod (10.0 g, 39.9 mmol) in THF (150 mL). Es entsteht eine tiefrote bis braune Lösung, welche bei Raumtemperatur gerührt wird. Anschließend gibt man unter Eisbadkühlung portionsweise NaBH_4 (0.75 g, 19.8 mmol) zu. Unter großer Gas- und Wärmeentwicklung wird die Reaktion für 2 h gerührt, darauffolgend unter Eiskühlung mit Wasser (5 mL) gequenchet. Ein Großteil des organischen Lösungsmittels entfernt man bei vermindertem Druck und extrahiert die wässrige Phase mehrmals mit reichlich EA (3 x 50 mL). Die vereinigten org. Lösungsmittel trocknet man über MgSO_4 , filtriert das Trocknungsmittel und konzentriert das Filtrat bei vermindertem Druck ein.

Den iodierten Alkohol (5.0 g, 25.0 mmol) löst man in DCM (150 mL) und gibt Imidazol (2.13 g, 31.8 mmol) und TIPSCl (12.1 g, 31.8 mmol) zu. Das Reaktionsgemisch rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Nach vollständigem Reaktionsfortschritt wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Dabei fällt ein weißer Feststoff aus, welcher anschließend mit reichlich gesättigter NH_4Cl -Lösung (50 mL) aufgeschwemmt wird. Man extrahiert mit Et_2O (3 x 35 mL), trocknet über MgSO_4 und filtriert die Lösung von seinen festen Bestandteilen. Das silylisch geschützte Rohprodukt kann über eine Fritte, gefüllt mit Kieselgel, mit PE (60/40) aufgereinigt werden. Man erhält 8.7 g (24.4 mmol, 98 %) des gewünschten Produkts als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 0.97–1.15 (m, 21 H, Isopropyl-*H*), 1.33–1.45 (m, 2 H, 2-*H*), 1.66 (dt, J = 14.2, 7.2 Hz, 2 H, 3-*H*), 2.79 (t, J = 7.0 Hz, 2 H, 4-*H*), 3.45 (t, J = 6.1 Hz, 2 H, 1-*H*). **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):** δ ppm = 7.1 (*C*-4), 12.6 (*C*-3), 18.6 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 30.8 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 34.2 (*C*-2), 62.7 (*C*-1).

R_f [100 % PE] = 0.99.

5.3.81 *tert*-Butyl(4-iodobutoxy)dimethylsilan (2-6d)**Methode A**

In einem Schlenkkolben löst man Iod (20.0 g, 78.8 mmol) in THF (200 mL). Es entsteht eine tiefrote bis braune Lösung, welche bei Raumtemperatur gerührt wird. Anschließend gibt man unter Eisbadkühlung portionsweise NaBH₄ (1.5 g, 39.6 mmol) zu. Unter großer Gas- und Wärmeentwicklung wird die Reaktion für 2 h gerührt, darauffolgend unter Eiskühlung mit Wasser (5 mL) gequencht. Ein Großteil des organischen Lösungsmittels entfernt man bei vermindertem Druck und extrahiert die wässrige Phase mehrmals mit reichlich EA (3 x 50 mL). Die vereinigten org. Lösungsmittel trocknet man über MgSO₄, filtriert das Trocknungsmittel und konzentriert das Filtrat bei vermindertem Druck ein.

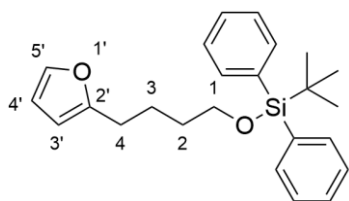
Den iodierten Alkohol (10.0 g, 50.0 mmol) löst man in DCM (200 mL) und gibt Imidazol (4.25 g, 62.5 mmol) und TBSCl (9.4 g, 62.5 mmol) zu. Das Reaktionsgemisch rührt man über Nacht bei Raumtemperatur. Nach vollständigem Reaktionsfortschritt wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Dabei fällt ein weißer Feststoff aus, welcher anschließend mit reichlich gesättigter NH₄Cl-Lösung (50 mL) aufgeschwemmt wird. Man extrahiert mit Et₂O (3 x 50 mL), trocknet über MgSO₄ und filtriert die Lösung von seinen festen Bestandteilen. Das silylisch geschützte Rohprodukt kann über eine Fritte, gepackt mit Kieselgel, mit Hexan aufgereinigt werden. Man erhält in 99 %-iger Ausbeute (15.5 g, 49.3 mmol) den Silylether **2-6d** als farbloses Öl.

Methode C

Die One-pot Umsetzung von THF zum geschützten Iodbutanol ist von Botting und O'Hagan^[135] beschrieben. In einem 500 mL Schlenkkolben legt man THF (5.0 g, 69.3 mol, 2.5 Äq) vor und gibt Acetonitril (200 mL) als Lösungsmittel hinzu. Zur Lösung gibt man dann NaI (8.32 g, 55.4 mmol, 2 Äq) zu und mengt über eine Spritze TBSCl (4.18 g, 27.7 mmol, 1 Äq) dem Gemisch bei. Die gelbe Reaktionslösung refluxiert man über Nacht und beendet die Reaktion anschließend durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (20 mL). Ein weißer Feststoff fällt dabei aus, welcher bei Verdünnung mit Wasser (50 mL) in Lösung geht. Die beiden Phasen separiert man anschließend und wäscht die org. Phase gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 25 mL), und extrahiert die wässrigen Phasen gegen Et₂O (3 x 25 mL). Die vereinigten org. Lösungsmittel trocknet man anschließend über MgSO₄, filtriert die festen Bestandteile ab und entfernt die Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Die Reaktion läuft aufgrund der einfachen Reagenzien selektiv ab und benötigt keine weiteren Aufreinigungsschritte. Das geschützte Iodbutanol **2-6d** kann in quantitativer Ausbeute (8.7 g, 27.7 mmol) isoliert werden.

¹H-NMR (400 MHz, Benzol-*d*₆): δ ppm = 0.00 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.94 (s, 9 H, Si(C(CH₃)₃)), 1.35 (dt, J = 11.9, 6.0 Hz, 2 H, 2-*H*), 1.60 (dt, J = 14.3, 7.2 Hz, 2 H, 3-*H*), 2.75 (t, J = 7.0 Hz, 2 H, 4-*H*), 3.33 (t, J = 6.1 Hz, 2 H, 1-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, Benzol-*d*₆):** δ ppm = -5.2 (Si(CH₃)₂), 6.7 (C-4), 18.5 (C-3), 26.1 (C(CH₃)₃), 30.5 (C(CH₃)₃), 33.7 (C-2), 62.0 (C-1).

R_f [100 % PE] = 0.99.

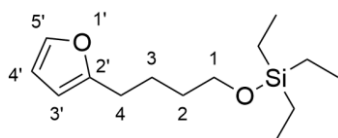
5.3.83 *tert*-Butyl(4-(furan-2-yl)butoxy)diphenylsilan (**2-8a**)

Die Alkylierung orientiert sich an den Veröffentlichungen von Salomon und Perron et al.^[118,133] In einem Dreihalskolben mit Tropftrichter, Innenthermometer und Rührfisch legt man Furan (5.62 g, 6.0 mL, 82.5 mmol) in THF (150 mL) vor und kühlt auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Zu der Reaktionslösung tropft man *n*-BuLi (5.82 g, 8.26 mL, 11.0 M, 90.8 mmol) zu, und rührt das Reaktionsgemisch für 1 h. Dabei entsteht eine gelbe Lösung, welche beim langsamen Auftauen auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ rot wird. In einem weiteren Schlenkcolben löst man das Iodalkan **2-6a** (39.8 g, 90.8 mmol) in THF (150 mL) und kühlt auch diesen auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Über eine Spritze tropft man das erzeugte Furyllithium zum Iodalkan zu. Die Reaktion rührt 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend für weitere 2 h ohne weitere Kühlung. Man beendet die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (25 mL). Die Phasen werden getrennt und mit PE (60/40) extrahiert (3 x 100 mL). Die organische Lösung wird über MgSO_4 getrocknet, die Feststoffe werden abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Man erhält den furylierten Alkohol **2-8a** in 90 %-iger Ausbeute (28.2 g, 74.5 mmol.) Dieser wird ohne weitere Aufreinigungsschritte weiterverwendet.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 0.92 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.48 (m, 2 H, 3-*H*), 1.60 (m, 2 H, 2-*H*), 2.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, 4-*H*), 3.55 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H, 1-*H*), 5.82 (dd, $J = 3.1, 0.8$ Hz, 1 H, 3'-*H*), 6.14 (dd, $J = 3.1, 1.8$ Hz, 1 H, 4'-*H*), 7.16 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H, 5'-*H*), 7.20–7.33 (m, 6 H, Ar-*H*), 7.53 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 4 H, Ar-*H*). **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):** δ ppm = 24.3 (C-3), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.6 (C-2), 31.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.8 (C-4), 63.5 (C-1), 104.6 (C-3'), 110.0 (C-4'), 127.5 (Ar-C), 129.5 (Ar-C), 134.0 (Ar-C), 135.5 (Ar-C), 140.6 (C-5') 156.3 (C-2').

R_f [PE/ Et_2O , 50:1] = 0.91.

5.3.85 Triethyl(4-(furan-2-yl)butoxy)silan (2-8b)

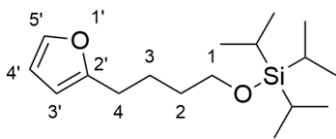


In einem Dreihalskolben, welcher mit einem Tropftrichter, Innenthermometer und Rührfisch ausgestattet ist, legt man Furan (2.8 g, 41.1 mmol, 2.5 mL) in THF (75 mL) vor und kühlt die Lösung im Aceton/N₂ Bad auf –78 °C herunter. Zu der Reaktionslösung tropft man über einen Zeitraum von 30 min n-BuLi (2.9 g, 4.1 mL, 11.0 M, 45.2 mmol) zu, und rührt das noch farblose Reaktionsgemisch für 1 h. Dabei entsteht eine gelbe Lösung, welche beim langsamen Auftauen auf 0 °C rot wird. In einem weiteren Schlenkkolben legt man das Iodalkan **2-6b** (14.2 g, 45.2 mmol) vor, löst diesen in THF (150 mL) und kühlt diese Lösung auf –78 °C. Über eine Spritze tropft man das *in situ* erzeugte Furyllithium zum Butylether zu. Die Reaktion rührt 1 h bei –78 °C und anschließend für weitere 2 h ohne Kühlung. Die Reaktion beendet man durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung (25 mL). Die Phasen werden getrennt und mit PE (60/40) extrahiert (3 x 100 mL). Die vereinigten organische Lösung trocknet man über MgSO₄, die Feststoffe werden abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Man erhält den furylierten Alkohol **2-8b** in 92 %-iger Ausbeute (9.63 g, 37.85 mmol). Dieser wird ohne weitere Aufreinigungsschritte weiterverwendet.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.58 (q, *J* = 8.0 Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃), 1.48–1.72 (m, 4 H, 2-*H* + 3-*H*), 3.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, 4-*H*), 3.56 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, 1-*H*), 6.22 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H, 3'-*H*), 6.33 (dd, *J* = 3.3, 1.83 Hz, 1 H, 4'-*H*), 7.37 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H, 5'-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 6.8 (Si(CH₂CH₃)₃), 10.9 (Si(CH₂CH₃)₃), 23.8 (C-3), 30.2 (C-2), 33.6 (C-4), 62.2 (C-1), 104.6 (C-3'), 110.0 (C-4'), 140.6 (C-5'), 156.3 (C-2').

R_f [PE/Et₂O, 50:1] = 0.91.

5.3.87 (4-(Furan-2-yl)butoxy)triisopropylsilan (2-8c)

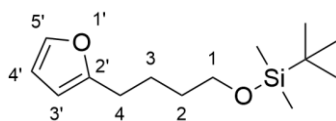


In einem Dreihalskolben, welcher mit einem Tropftrichter, Innenthermometer und Rührfisch ausgestattet ist, legt man Furan (2.8 g, 41.1 mmol, 2.5 mL) in THF (75 mL) vor und kühlt die Lösung im Aceton/N₂ Bad auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ herunter. Zu der Reaktionslösung tropft man über einen Zeitraum von 30 min n-BuLi (2.9 g, 4.1 mL, 11.0 M, 45.2 mmol) zu, und rührt das noch farblose Reaktionsgemisch für 1 h. Dabei entsteht eine gelbe Lösung, welche beim langsamen Auftauen auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ rot wird. In einem weiteren Schlenkkolben legt man das Iodalkan **2-6c** (16.1 g, 45.2 mmol) vor, löst diesen in THF (150 mL) und kühlt diese Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Über eine Spritze tropft man das *in situ* erzeugte Furyllithium zum Butylether zu. Die Reaktion rührt 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend für weitere 2 h ohne Kühlung. Die Reaktion beendet man durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung (25 mL). Die Phasen werden getrennt und mit PE extrahiert (3 x 100 mL). Die vereinigte organische Lösung trocknet man über MgSO₄, die Feststoffe werden abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Man erhält den furylierten Alkohol **2-8c** in 89 %-iger Ausbeute (9.35 g, 36.8 mmol). Dieser wird ohne weitere Aufreinigungsschritte weiterverwendet.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.96–1.10 (m, 21 H, TIPS-*H*), 1.50–1.60 (m, 2 H, 3-*H*), 1.60–1.73 (m, 2 H, 2-*H*), 2.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, 1-*H*), 3.66 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, 4-*H*), 5.93 (dd, $J = 3.1, 0.8$ Hz, 1 H, 3'-*H*), 6.22 (dd, $J = 3.1, 2.0$ Hz, 1 H, 4'-*H*), 7.24 (dd, $J = 1.8, 0.7$ Hz, 1 H, 5'-*H*).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ ppm = 12.0 (CH(CH₃)₂), 18.0 (CH(CH₃)₂), 24.4 (C-2), 27.8 (C-1), 32.4 (C-3), 63.1 (C-4), 104.6 (C-3'), 110.0 (C-4'), 140.6 (C-5'), 156.3 (C-2').

R_f [PE:Et₂O / 50:1] = 0.86.

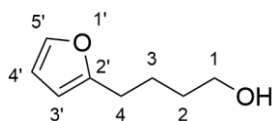
5.3.89 *tert*-Butyl(4-(furan-2-yl)butoxy)dimethylsilan (2-8d)

In einem Dreihalskolben, welcher mit einem Tropftrichter, Innenthermometer und Rührfisch ausgestattet ist, legt man Furan (2.8 g, 41.1 mmol, 2.5 mL) in THF (75 mL) vor und kühlt die Lösung im Aceton/N₂ Bad auf -78 °C herunter. Zu der Reaktionslösung tropft man über einen Zeitraum von 30 min *n*-BuLi (2.9 g, 4.1 mL, 11.0 M, 45.2 mmol) zu, und rührt das noch farblose Reaktionsgemisch für 1 h. Dabei entsteht eine gelbe Lösung, welche beim langsamen Auftauen auf 0 °C rot wird. In einem weiteren Schlenkkolben legt man das Iodalkan **2-6d** (14.2 g, 45.2 mmol) vor, löst diesen in THF (150 mL) und kühlt diese Lösung auf -78 °C. Über eine Spritze tropft man das *in situ* erzeugte Furyllithium zum Butylether zu. Die Reaktion rührt 1 h bei -78 °C und anschließend für weitere 2 h ohne Kühlung. Die Reaktion beendet man durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung (25 mL). Die Phasen werden getrennt und mit PE (60/40) extrahiert (3 x 100 mL). Die vereinigten organische Lösung trocknet man über MgSO₄, die Feststoffe werden abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Man erhält den furylierten Alkohol **2-8d** in 97 %-iger Ausbeute (10.2 g, 40.0 mmol). Dieser wird ohne weitere Aufreinigungsschritte weiterverwendet.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.00 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.84 (s, 9 H, Si(C(CH₃)₃)), 1.43–1.61 (m, 4 H, 2-*H*, 3-*H*), 2.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 4-*H*), 3.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, 1-*H*), 5.93 (dd, *J* = 3.1, 0.8 Hz, 1 H, 3'-*H*), 6.22 (dd, *J* = 3.1, 2.0 Hz, 1 H, 4'-*H*), 7.24 (dd, *J* = 1.8, 0.7 Hz, 1 H, 5'-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = -5.3 (Si(CH₃)₂), 18.3 (*C*-4), 24.3 (*C*-3), 25.9 (Si(C(CH₃)₃)), 27.7 (*C*-2), 32.2 (Si(C(CH₃)₃)), 61.9 (*C*-1), 104.6 (*C*-3'), 110.0 (*C*-4'), 140.6 (*C*-5'), 156.3 (*C*-2').

R_f [PE:Et₂O / 50:1] = 0.87.

5.3.90 4-(Furan-2-yl)butan-1-ol (2-9)

**Methode A: Fluoridische Entschützung mit TBAF (TES, TIPS, TBDPS, TBDMS)**

Die fluoridischen Entschützen von Silylethern orientieren sich an der Veröffentlichung von Salomon et al.^[133]. Das silylisch geschützte Furylbutanol **2-8a** (analog dazu **2-8c** und **2-8d**) (10.0 g, 26.1 mmol) legt man in einem Schlenkkolben vor und löst diesen in THF (100 mL). Die leicht gelbe Lösung rührt man bei 0 °C stark und gibt anschließend TBAF-Lösung (20.5 g, 78.4 mL, 1M, 78.4 mmol) schnell hinzu. Es werden weitere Stunden gerührt, bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr vorhanden ist. Das Lösungsmittel entfernt man bei vermindertem Druck, und versetzt den Rückstand mit ges. NaCl-Lösung (50 mL). Die wässrige Lösung extrahiert man gegen EA (3 x 25 mL), die vereinigten org. Lösungen trocknet man über MgSO₄, filtriert die Feststoffe und konzentriert das Filtrat bei vermindertem Druck ein. Übrig bleibt ein tiefgelbes Öl, welches säulenchromatographisch (PE/EA, 5:1) aufgereinigt wird. Das Furylbutanol **2-9** erhält man in quantitativer Ausbeute (3.66 g, 26.1 mmol) als farbloses Öl. Die NMR-Daten stimmen mit den Derivaten überein.

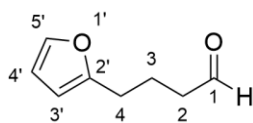
Methode B: Saure Entschützung mit 1 N HCl oder verdünnter HCOOH

Die Spaltung des TES-geschützten Silylethers **2-8b** kann man selektiv durch Zugabe von Ameisensäure in MeOH realisieren. Dafür löst man das Edukt (5.0 g, 19.4 mmol), wie in der Veröffentlichung von Broderick et al.^[162] zu lesen, in MeOH (50 mL) und tropft langsam HCOOH (0.73 mL konz.) gelöst in MeOH (7.5 mL) zu. Die Reaktion rührt man für 3 h und beendet die Reaktion durch Zugabe von 10 %-iger NaHCO₃-Lösung (20 mL). Ein Großteil des MeOH wird bei vermindertem Druck entfernt und der Rest anschließend gegen EA (3 x 25 mL) extrahiert. Die kombinierten org. Lösungen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Man erhält das Furylbutanol **2-9** in 73 %-iger Ausbeute (2.7 g, 19.4 mmol) als leicht gelbes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.46–1.73 (m, 4 H, 2-H, 3-H), 2.59 (t, J = 7.0 Hz, 2 H, 1-H), 3.59 (t, J = 6.4 Hz, 2 H, 4-H), 5.92 (dd, J = 3.2, 0.9 Hz, 1 H, 3'-H), 6.20 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1 H, 4'-H), 7.22 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1 H, 5'-H). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 24.2 (C-2), 27.6 (C-3), 32.1 (C-1), 62.6 (C-4), 104.8 (C-3'), 110.0 (C-4'), 140.7 (C-5'), 155.9 (C-2').

R_f [PE/EA, 4:1] = 0.37.

5.3.91 4-(Furan-2-yl)butanal (2-10)

**Methode A: (Swern-Oxidation)**

In einem Schlenkkolben löst man Oxalylchlorid (4.52 g, 35.7 mmol) in DCM (100 mL) und kühlt die Reaktion auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ herab. DMSO (7.52 g, 96.3 mmol) fügt man tropfenweise zu und rührt das Gemisch für 15 Minuten. Der Alkohol **2-9** (5.0 g, 35.7 mmol) wird separat in DCM (20 mL) gelöst und zur Reaktionslösung langsam zugegeben. Die Reaktionstemperatur wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten und für weitere 90 Minuten gerührt. Anschließend gibt man NEt_3 (21.7 g, 29.8 mL, 214.0 mmol) zu und entfernt die Kühlung. Die Reaktion lässt man unter ständigem Rühren auf RT temperieren und gibt dann NaCl-Lösung (20 mL) zum Gemisch. Man extrahiert mehrmals mit DCM (3 x 50 mL), trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 , filtriert die festen Bestandteile ab und konzentriert das Filtrat ein. Ohne weitere Aufreinigungsschritte wird der Aldehyd **2-10** weiter zur Carbonsäure **2-11** umgesetzt (78 % Ausbeute aus Rückrechnung).

Methode B: (Swern-artig)

In einer modifizierten Swern-Reaktion legt man Cyanurchlorid (657.7 mg, 3.6 mmol) vor und löst es in THF (50 mL). Die Reaktionslösung kühlt man auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ und tropft anschließend DMSO (1.39 g, 1.27 mL, 17.8 mmol) zu. Die Reaktion rührt für 40 min dann tropft man, den in THF (5 mL) gelösten Alkohol **2-9** (500 mg, 3.6 mmol), zur Reaktion zu. Nach weiteren 40 min Rühren, gibt man NEt_3 (1.44 g, 2.0 mL, 14.3 mmol) zur Lösung und lässt die Reaktion auf Raumtemperatur temperieren. Das Lösungsmittel entfernt man bei vermindertem Druck und schwemmt den Rückstand mit Et_2O (25 mL) auf und säuert die Lösung mit 1N HCl-Lösung (5 mL) an. Man wäscht gegen NaHCO_3 - und NaCl-Lösung (jeweils 3 x 10 mL) und extrahiert mit Et_2O (3 x 25 mL). Die organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert die Feststoffe ab und konzentriert das Filtrat bei vermindertem Druck ein. Den Aldehyd **2-10** isoliert man in 81 %-iger Ausbeute (400 mg, 2.9 mmol) und setzt ihn ohne weitere Aufreinigung zur Carbonsäure **2-11** um.

Methode C: (Corey-Schmidt-Oxidation)

Den Alkohol **2-9** (5.0 g, 35.7 mmol) löst man in DCM abs. (250 mL) in einem Schlenkkolben und gibt PDC (40.3 g, 107.0 mmol) zur Lösung. Das Gemisch wird für mehrere Stunden gerührt, bis das Edukt vollständig abreagiert ist. Man suspendiert die Reaktion mit SiO_2 (30 g), rührt für weitere 30 min und filtriert anschließend die Feststoffe über Celite ab. Das Filtrat wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck einkonzentriert.

Eine säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EA, 2:1) schließt sich an. Man erhält den Aldehyd **2-10** in 56 %-iger Ausbeute (2.75 g, 19.9 mmol) als gelbe Flüssigkeit.

Methode D: (Corey-Suggs-Oxidation)

Man löst den Alkohol **2-9** (500 mg, 3.6 mmol) in DCM (50 mL) und gibt unter strengem Wasserausschluss PCC (1.54 g, 7.1 mmol) zur Reaktionslösung zu. Die Reaktion rührt man für 5 h und quencht anschließend mit EtOH (10 mL). Die Reaktion wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel verdampft man bei vermindertem Druck. Den Rückstand reinigt man säulenchromatographisch (PE/EA, 2:1) auf. Man gewinnt den Aldehyd **2-10** in 64 %-iger Ausbeute (315 mg, 2.3 mmol) als gelbes Öl.

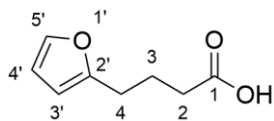
Methode E: (DMP-Oxidation)

Unter inerten Bedingungen legt man DMP (146 mg, 0.36 mmol) vor und rührt bei RT. Separat verdünnt man den Alkohol **2-9** (50 mg, 0.36 mmol) in DCM (5 mL) und tropft diesen langsam zur Reaktionslösung zu. Man rührt das Gemisch für 4 h bei RT und quencht die Reaktion anschließend mit Na₂S₂O₃- und NaHCO₃-Lösung (jeweils 1 mL). Man extrahiert mit EA (3 x 5 mL) und trocknet über MgSO₄. Die festen Bestandteile filtriert man ab und entfernt das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Den Aldehyd **2-10** isoliert man nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung in 51 %-iger Ausbeute (25 mg, 0.18 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.97 (quint, J = 7.3 Hz, 2 H, 3-*H*), 2.47 (td, J = 7.3, 1.5 Hz, 2 H, 4-*H*), 2.67 (t, J = 7.3 Hz, 2 H, 2-*H*), 6.00 (dd, J = 3.2, 0.9 Hz, 1 H, 3'-*H*), 6.27 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1 H, 4'-*H*), 7.30 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1 H, 5'-*H*), 9.74 (t, J = 1.5 Hz, 1 H, CHO). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 20.6 (C-3), 27.1 (C-4), 43.0 (C-2), 105.5 (C-3'), 110.1 (C-4'), 141.1 (C-5'), 154.8 (C-2'), 202.0 (CHO).

R_f [PE/EA, 4:1] = 0.75.

5.3.92 4-(Furan-2-yl)butansäure (2-11)

**Methode A: (Corey-Schmidt-Oxidation)**

Die Oxidation des Furylbutanols **2-9** zur Furylbuttersäure **2-11** orientiert sich an der Veröffentlichung von Salomon et al.^[133]. Dafür legt man in einem Rundhalskolben das Furylbutanol **2-9** (3.0 g, 21.7 mmol) vor und löst es in DMF (150 mL). Damit die Oxidation vollständig bis zur Säure abläuft gibt man Wasser (25 mL) hinzu und gibt anschließend PDC (24.5 g, 65.1 mmol) hinzu. Das Reaktionsgemisch rührt für mehrere Stunden (ca. 6 h), bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr detektiert werden kann. Anschließend versetzt man die Reaktionslösung mit NH₄Cl-Lösung (25 mL) und extrahiert das Gemisch mehrmals gegen Et₂O (3 x 50 mL). Die organischen Extrakte wäscht man gegen angesäuertes Wasser (pH=3, 3 x 25 mL), trocknet sie über MgSO₄ und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das Rohprodukt reinigt man säulenchromatographisch (PE/EA, 2:1) auf. Man erhält die Furylbuttersäure **2-11** in 66 %-iger Ausbeute (2.2 g, 14.3 mmol) als gelbes Öl.

Methode B: (TEMPO-Oxidation nach Epp und Widlanski)

In einem Rundhalskolben löst man den furylierten Butylalkohol **2-9** (200 mg, 1.4 mmol) in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser im Verhältnis 4 zu 1 (20 mL). DAIB (1.0 g, 3.2 mmol) und TEMPO (68 mg, 0.43 mmol) werden der Reaktionslösung beigelegt, anschließend rührt man für 5 h bei Raumtemperatur. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch detektiert. Nach gegebener Zeit beendet man die Reaktion mit 22 %-iger Na₂S₂O₃-Lösung (5 mL), und ko-evaporiert mit Tol/EtOH (1:1, 50 mL). Eine säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EA/HCOOH, 2:1:0.01) schließt sich an. Man erhält 52 mg (0.34 mmol, 23 %) als weißen Feststoff.

Methode C: (Jones-Oxidation)

Den Aldehyd **2-10** (350 mg, 2.5 mmol) legt man in einem Rundhalskolben vor und löst diesen in Aceton (50 mL) und Wasser (10 mL). Zur Lösung tropft man langsam das Jones-Reagenz (1.6 mL, 2M-Lösung in 30 % H₂SO₄) zu. Die Reaktion rührt bei RT für 90 min und wird anschließend mit ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) gequenchet und mit Wasser (10 mL) verdünnt. Man extrahiert mit Et₂O (3 x 25 mL), trocknet über MgSO₄ und filtriert die festen Bestandteile ab. Das Lösungsmittel entfernt man bei vermindertem Druck. Die Carbonsäure **2-11** erhält man in 22 %-iger Ausbeute (87 mg, 0.56 mmol) als gelbes Öl.

Methode D: (Pinnick-Oxidation)

Den Aldehyd **2-10** (5.0 g, 36.2 mmol) löst man in einem Gemisch aus *t*BuOH:H₂O (4:1, 100 mL) und gibt das Opferalken 2-Methyl-2-buten (40 mL, 365 mmol) hinzu. Die Reaktionslösung kühlt man auf 0 °C herab und gibt NaClO₂ (6.36 g, 57.9 mmol) sowie NaH₂PO₄ (6.95 g, 57.9 mmol) als Puffer hinzu. Die Reaktionslösung wird gelb und Energie wird frei. Es ist dringend darauf zu achten die Temperatur konstant bei 0 °C zu halten. Das Reaktionsgemisch rührt bei 0 °C für mehrere h (ca. 4 h), bis das Edukt vollständig umgesetzt ist. Anschließend gibt man gesättigte NaCl-Lösung (25 mL) zu, separiert die Phasen und extrahiert mit EA (3 x 25 mL). Die kombinierten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert sowie bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel entfernt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EA/HCOOH, 2:1:0.01) schließt sich an. Das Produkt **2-11** isoliert man in quantitativer Ausbeute (5.6 g, 36.2 mmol).

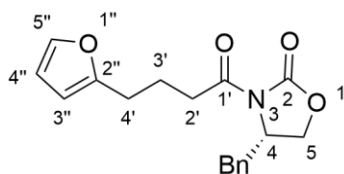
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.79 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 3-*H*), 2.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 4-*H*), 2.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2-*H*), 6.09 (dd, *J* = 3.2, 0.7 Hz, 1 H, 3'-*H*), 6.34 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1 H, 4'-*H*), 7.50 (dd, *J* = 1.8, 0.7 Hz, 1 H, 5'-*H*), 11.55–12.66 (bs, 1 H, COOH). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 23.1 (C-3), 26.6 (C-4), 32.8 (C-2), 105.3 (C-3'), 110.3 (C-4'), 141.3 (C-5'), 155.0 (C-2'), 174.1 (COOH).

R_f [PE/EA, 10:1] = 0.13.

HRMS (ESI): [M-H]⁻ berechnet = 153.05572, [M-H]⁻ gemessen = 153.05570,

Δ*m*_{rel} = 0.13 ppm.

5.3.94 (S)-4-Benzyl-3-(4-(furan-2-yl)butanoyl)oxazolidin-2-on (2-12)



Furylbuttersäure **2-11** (500 mg, 3.25 mmol) legt man in einem Schlenkkolben vor und löst diese in THF (10 mL). Die Reaktionslösung kühlt man unter Rühren im Eisbad und tropft langsam frisch destilliertes NEt_3 (0.64 mL, 4.54 mmol) über einen Zeitraum von 15 min zu. Die Reaktion rührt man für 30 min in der Kälte und gibt anschließend tropfenweise Pivaloylchlorid (0.44 mL, 3.57 mmol) zu. Dabei entsteht eine milchige Trübung, welche für eine weitere h gerührt wird. Zwischenzeitlich löst man unter inerten Bedingungen das Evans-Oxazolidinon (550 mg, 3.58 mmol) in einem separaten Kolben in THF (5 mL) und kühlt das Gemisch im N_2 /Stickstoff Bad auf -78°C herab. Im N_2 -Gegenstrom tropft man dann langsam $n\text{-BuLi}$ (1.43 mL, 3.57 mmol) hinzu und rührt die gelbe Lösung für 45 min in der Kälte. Die Suspension des erzeugten Anhydrids der Furylbuttersäure gibt man zügig zur Lösung der deprotonierten Auxiliar-Lösung. Die Kühlung entfernt man und lässt die Reaktion auf RT temperieren. Der Reaktionsfortschritt wird dabei dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Bei vollständigem Umsatz (nach ca. 5 h) quencht man die Reaktion mit ges. NH_4Cl -Lösung (5 mL), löst die dabei ausfallenden Feststoffe mit Wasser (5 mL) und arbeitet die Reaktion auf. Die Phasen trennt man im Scheidetrichter, extrahiert die wässrige Komponente gegen EA (3 x 10 mL) und trocknet die vereinigten org. Lösungen über MgSO_4 , filtriert die festen Komponenten und entfernt die org. Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EA, 6:1, 4:1, 2:1) aufgereinigt. Man erhält das Produkt **2-12** in 95 %-iger Ausbeute (966.8 mg, 3.1 mmol) als farblose Flüssigkeit.

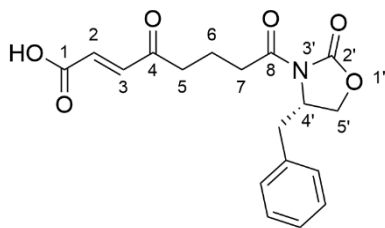
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 1.99 (quint, $J = 7.1$ Hz, 2 H, $3'\text{-H}$), 2.63–2.75 (m, 3 H, $2'\text{-H} + \text{CH}_2\text{Ph}$), 2.93 (m, $J = 7.5, 7.5, 7.5$ Hz, 2 H, $4'\text{-H}$), 3.23 (dd, $J = 13.3, 3.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.07–4.18 (m, 2 H, $5\text{-H} + 4\text{-H}$), 4.54–4.65 (m, 1 H, 5-H), 5.97 (dd, $J = 3.2, 0.7$ Hz, 1 H, $3''\text{-H}$), 6.22 (dd, $J = 3.1, 1.8$ Hz, 1 H, $4''\text{-H}$), 7.09–7.32 (m, 6 H, $5''\text{-H} + \text{Ar-H}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ ppm = 22.6 ($\text{C-3}'$), 27.2 ($\text{C-2}'$), 34.8 ($\text{C-4}'$), 37.9 (PhCH_2), 55.1 (C-4), 66.2 (C-5), 105.3 ($\text{C-3}''$), 110.1 ($\text{C-4}''$), 127.4 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 129.4 (Ar-C), 135.2 (Ar-C), 141.0 ($\text{C-5}''$), 153.4 (C-2), 155.1 ($\text{C-2}''$), 172.8 ($\text{C-1}'$).

R_f [PE/EA, 4:1] = 0.38.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet = 336.12063, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ gemessen 336.12095,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.97$ ppm.

Drehwert $[\alpha]_{25}^D = -54.7^\circ$ (1.7 mg in 1.5 mL CHCl_3 , $c = 1.0$).

5.3.95 (*S,E*)-8-(4-Benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-4,8-dioxooct-2-enoic acid (2-13)

Das auxilierte Furylbutan-Derivat **2-12** (100.0 mg, 0.32 mmol) legt man in einem 100 mL Rundhalskolben vor und löst dieses in einem Gemisch aus *t*BuOH:H₂O (5:1, 15 mL). Anschließend gibt man langsam NaClO₂ (184.4 mg, 2.04 mmol) sowie NaH₂PO₄ (123.4 mg, 1.02 mmol) zur Reaktionslösung und rührt die tiefgelbe Lösung für 1 h bei Raumtemperatur. Daraufhin beendet man die Reaktion durch Zugabe von CHCl₃ (25 mL), wodurch sich das Gemisch weißlich, trüb färbt. Die Mischung wäscht man mehrmals gegen H₂O (3 x 10 mL), sowie gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 25 mL). Die vereinigten org. Lösungen trocknet man über MgSO₄, filtriert die festen Bestandteile und konzentriert das Filtrat unter vermindertem Druck ein.

Das Rohprodukt wird erneut in einem Gemisch aus THF:Aceton:H₂O (5:4:1, 10 mL) und gibt 1 mol% Pyridin (0.26 mL) hinzu. Die Reaktionslösung rührt für mehrere h (ca. 3-4 h), bis ein vollständiger Umsatz zu detektieren ist. Das Lösungsmittel entfernt man anschließend unter vermindertem Druck und reinigt das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EA, 4:1, 2:1, 1:1) auf. Die auxilierte 4-Oxo-Ensäure **2-13** erhält man in 55 %-iger Ausbeute (60.8 mg, 0.17 mmol).

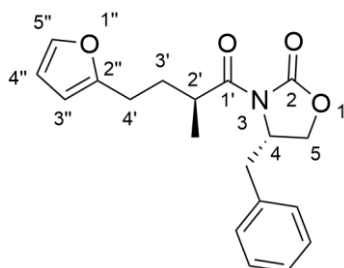
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.99–2.10 (m, 2 H, 6-*H*), 2.71–2.83 (m, 3 H, 7-*H* + CH₂Ph), 2.99 (td, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 2 H, 5-*H*), 3.29 (dd, *J* = 13.3, 3.4 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.15–4.25 (m, 2 H, 5'-*H* + 4'-*H*), 4.61–4.72 (m, 1 H, 5-*H*), 6.69 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, 2-*H*), 7.12 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, 3-*H*), 7.16–7.37 (m, 5 H, Ar-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 17.9 (C-6), 34.5 (C-7), 37.9 (CH₂Ph), 40.5 (C-5), 55.1 (C-4'), 66.3 (C-5'), 127.4 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 129.4 (C-2), 129.8 (Ar-C), 135.2 (Ar-C), 140.8 (C-3), 153.5 (C-2'), 169.3 (C-1), 172.4 (C-8), 198.5 (C-4).

R_f [PE/EA, 2:1] = 0.29.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 368.11046, [M+Na]⁺ gemessen = 368.10988, Δ*m*_{rel} = 1.57 ppm.

Drehwert [*α*]₂₅^D = -44.2 ° (1.4 mg in 1.1 mL CHCl₃, *c* = 1.3).

5.3.97 (S)-4-Benzyl-3-((S)-4-(furan-2-yl)-2-Methylbutanoyl)oxazolidin-2-on (2-14)

**Methode A: Evans Alkylierung mit LiHMDS**

Das acylierte Oxazolidinon **2-12** (5.0 g, 16.0 mmol) legt man in einem 500 mL Schlenk Kolben vor und löst sie in THF (100 mL). Die Lösung kühlt man im Aceton/N₂ Bad auf –78 °C und tropft langsam unter starkem Rühren eine 2 M LiHMDS-Lösung (10.4 mL, 20.7 mmol) zu. Das Reaktionsgemisch nimmt eine gelbe Farbe an. Dieses Gemisch rührt man für 1 h bei gleichbleibender Temperatur. Währenddessen löst man in einem weiteren RHK Iodmethan (5.0 mL, 79.8 mmol) in THF (25 mL) und tropft diese Lösung zum Reaktionsgemisch über 10 min zu. Danach entfernt man die Kühlung und lässt die Reaktion auf RT temperieren. Die Reaktion rührt für 3 h, dabei kontrolliert man den Reaktionsverlauf halbstündlich. Nach vollständigem Umsatz des Edukts (nach ca. 4 h) beendet man die Reaktion mit ges. NH₄Cl-Lösung (20 mL). Einen Großteil des THF entfernt man bei vermindertem Druck und extrahiert die verbleibende wässrige Phase gegen DCM (3 x 10 mL). Die vereinigten org. Lösungen trocknet man anschließend über MgSO₄, filtriert die Lösung und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck um das Rohprodukt als gelbes Öl zu generieren. Eine säulenchromatographische (PE/EA, 5:1) Aufreinigung schließt sich an. Die methylierte Spezies **2-14** isoliert man in 75 %-iger Ausbeute (3.93 g, 12.0 mmol).

Methode B: Evans Alkylierung mit NaHMDS

In einem 50 mL Schlenk Kolben löst man das acylierte Oxazolidinon **2-12** (500 mg, 1.6 mmol) in THF (10 mL) und kühlt die Reaktionslösung im Aceton/N₂ Bad auf –78 °C herab. Eine 2 M NaHMDS-Lösung (1.0 mL, 2.1 mmol) tropft man anschließend langsam zu und rührt die gelbe Lösung für 1 h bei gleichbleibender Temperatur. Iodmethan (0.5 mL, 8.0 mmol) gibt man über einen Zeitraum von 5 min im nächsten Schritt hinzu. Die Reaktion kontrolliert man halbstündlich, über einen Zeitraum von 3.5 h, dünnschichtchromatographisch und temperiert die Reaktionslösung. Bei RT beendet man die Reaktion mit ges. NH₄Cl-Lösung (5 mL). Dabei fällt ein weißer Feststoff aus, welcher durch weitere Verdünnung mit Wasser in Lösung gebracht wird. Die Phasen trennt man im Scheidetrichter, extrahiert die wässrige Lösung gegen Et₂O (3 x 10 mL) und wäscht anschließend die kombinierten org. Lösungen gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 10 mL), trocknet sie über MgSO₄, filtriert die Feststoffe ab und konzentriert den Rückstand bei vermindertem Druck ein. Das gelbe Rohprodukt reinigt man

säulenchromatographisch (PE/EA, 5:2) auf um das methylierte Produkt **2-14** als farbloses Öl in 80 %-iger Ausbeute (420 mg, 1.28 mmol) zu isolieren.

Methode C: Evans Alkylierung mit KHMDS

In einem Schlenk Kolben löst man das acylierte Oxazolidinon **2-12** (100 mg, 0.32 mmol) in THF (25 mL) und kühlt die Reaktionslösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Eine 1 M KHMDS-Lösung (0.4 mL, 0.4 mmol) tropft man langsam über einen Zeitraum von 5 min hinzu und rührt bei dauerhafter Kühlung das gelbe Gemisch für 1 h. Anschließend gibt man zügig Iodmethan (0.1 mL, 1.6 mmol) zu und rührt weiterhin 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und temperiert anschließend die Reaktion auf RT. Dabei wird der Reaktionsfortschritt regelmäßig dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Nach 3 h beendet man die Reaktion nach vollständiger Umsetzung des Edukts mit ges. NH_4Cl -Lösung (5 mL). Dabei fällt ein weißer Feststoff aus, welcher bei Zugabe von Wasser (5 mL) in Lösung geht. Die Phasen separiert man im Scheidetrichter und extrahiert die wässrige Komponente mehrfach gegen Et_2O (3 x 5 mL) sowie die vereinigten org. Lösungen gegen ges. NaCl -Lösung (3 x 5 mL). Anschließend trocknet man die org. Phasen über MgSO_4 , filtriert die Lösung und entfernt das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Das gelbliche Rohprodukt reinigt man säulenchromatographisch (PE/EA, 4:1) auf und generiert das methylierte Produkt **2-14** in 65 %-iger Ausbeute als farbloses Öl (68 mg, 0.2 mmol).

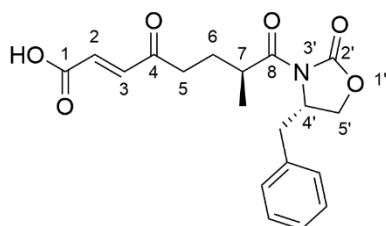
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, $2'\text{-CH}_3$), 1.66 (dq, $J = 13.6, 7.6$ Hz, 1 H, $3'\text{-H}$), 2.04 (dq, $J = 13.6, 7.7$ Hz, 1 H, $3'\text{-H}$), 2.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H, $4'\text{-H}$), 2.75 (dd, $J = 13.4, 9.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.23 (dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.69–3.80 (sext, $J = 6.8, 6.8, 6.8, 6.8, 6.8$ Hz, 1 H, $H\text{-}2'$), 4.09–4.22 (m, 2 H, $H\text{-}5$), 4.61 (ddt, $J = 9.8, 6.7, 3.4, 3.4$ Hz, 1 H, 4-H), 5.98 (dd, $J = 3.2, 0.7$ Hz, 1 H, $3''\text{-H}$), 6.25 (dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, 1 H, $4''\text{-H}$), 7.16–7.37 (m, 7 H, $5''\text{-H} + \text{Ar-H}$). **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):** δ ppm = 17.6 ($2'\text{-CH}_3$), 25.7 ($C\text{-}4'$), 31.5 ($C\text{-}3'$), 37.2 ($C\text{-}2'$), 37.9 (CH_2Ph), 55.3 ($C\text{-}4$), 66.0 ($C\text{-}5$), 105.1 ($C\text{-}3''$), 110.0 ($C\text{-}4''$), 127.3 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 129.4 (Ar-C), 135.2 (Ar-C), 141.0 ($C\text{-}5''$), 153.0 ($C\text{-}2$), 155.2 ($C\text{-}2''$), 176.6 ($C\text{-}1'$).

R_f [PE/EA, 5:1] = 0.71.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet = 350.13628, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ gemessen = 350.13645, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.48$ ppm.

Drehwert $[\alpha]_{25}^D = -7.5\text{ }^{\circ}$ (1.1 mg in 1.1 mL CHCl_3 , $c = 1.0$).

5.3.99 (*S,E*)-8-((*S*)-4-Benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-7-methyl-4,8-dioxooct-2-ensäure
(2-15)



Das alkylierte Furylbutan-Derivat **2-14** (220.0 mg, 0.67 mmol) legt man in einem 100 mL Rundhalskolben vor und löst diese in einem Gemisch aus tBuOH:H₂O (5:1, 25 mL). Anschließend gibt man langsam NaClO₂ (130.9 mg, 1.44 mmol) sowie NaH₂PO₄ (195.9 mg, 1.65 mmol) zur Reaktionslösung und rührt die tiefgelbe Lösung für 1 h bei Raumtemperatur. Daraufhin beendet man die Reaktion durch Zugabe von CHCl₃ (25 mL), wodurch sich ein weißer Niederschlag bildet. Die Mischung wäscht man mehrmals gegen H₂O (3 x 10 mL), sowie gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 25 mL). Die vereinigten org. Lösungen trocknet man über MgSO₄, filtriert die festen Bestandteile ab und konzentriert das Filtrat unter vermindertem Druck ein. Das Rohprodukt wird erneut in einem Gemisch aus THF:Aceton:H₂O (5:4:1, 20 mL) gelöst und gibt 1 mol% Pyridin (0.54 mL) hinzu. Die Reaktionslösung wird für 3–4 h gerührt, bis ein vollständiger Umsatz zu detektieren ist. Das Lösungsmittel entfernt man anschließend unter vermindertem Druck und reinigt das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EA, 4:1, 2:1, 1:1) auf. Die auxilierte 4-Oxo-ensäure **2-15** erhält man in 60 %-iger Ausbeute (145 mg, 0.4 mmol).

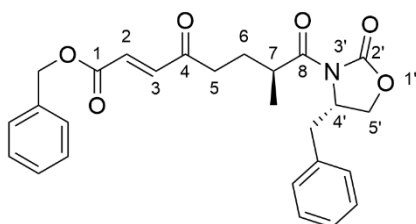
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 7-CH₃), 1.72–1.89 (m, 1 H, 6-Ha), 1.97–2.12 (m, 1 H, 6-Hb), 2.65–2.72 (m, 2 H, 5-H), 2.76 (dd, *J* = 13.5, 9.4 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.21 (dd, *J* = 13.4, 3.2 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.64–3.81 (m, 1 H, 7-H), 4.16 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1 H, 5'-H), 4.20–4.27 (m, 1 H, 5'-H), 4.60–4.73 (m, 1 H, 4'-H), 6.64 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, 2-H), 7.00–7.10 (m, 1 H, 3-H), 7.13–7.38 (m, 5 H, Ar-H). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 17.9 (7-CH₃), 21.0 (C-6), 34.5 (C-7), 37.9 (CH₂Ph), 40.4 (C-5), 55.1 (C-4'), 66.3 (C-5'), 127.3 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 129.3 (C-2), 129.7 (Ar-C), 135.1 (Ar-C), 140.7 (C-3), 153.4 (C-2'), 169.3 (C-1), 172.4 (C-8), 198.5 (C-4).

R_f [PE/EA, 2:1] = 0.33.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 382.12611, [M+Na]⁺ gemessen = 382.12611, Δ*m*_{rel} = 0.00 ppm.

Drehwert [*α*]₂₅^D = -2.5 ° (1.1 mg in 1.1 mL CHCl₃, *c* = 1.0).

5.3.101 Benzyl (*S,E*)-8-((*S*)-4-benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-7-methyl-4,8-dioxooct-2-enoat (2-16b)



In einem 50 mL Schlenkcolben legt man die Carbonsäure (100 mg, 0.28 mmol) vor und löst diese in DCM (20 mL). Anschließend gibt man den Benzylalkohol (0.05 mL, 0.30 mmol) sowie DCC (68.9 mg, 0.33 mmol), DMAP (3.4 mg, 0.028 mmol) und CSA (3.25 mg, 0.014 mmol). Das Reaktionsgemisch rührt man für drei Stunden bei Raumtemperatur und beendet daraufhin die Reaktion durch Zugabe mit ges. NH_4Cl -Lösung (10 mL). Die Phasen werden mehrmals gegen DCM (3 x 20 mL) extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert sowie bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel getrennt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EA, 3:2) isoliert den Benzylester **2-16b** in 66 %-iger Ausbeute (83.0 mg, 0.18 mmol).

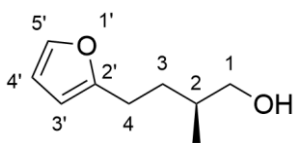
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 7- CH_3), 1.71 (td, $J = 14.1, 6.6$ Hz, 1 H, 6- Ha), 1.84–2.00 (m, 1 H, 6- Hb), 2.52–2.59 (m, 2 H, 5- H), 2.64 (dd, $J = 13.3, 9.6$ Hz, 1 H, 4'- CH_2Ph), 3.11 (dd, $J = 13.4, 3.0$ Hz, 1 H, 4'- CH_2Ph), 3.60 (sext, $J = 6.7$ Hz, 1 H, 7- H), 3.96–4.14 (m, 2 H, 5'- H), 4.47–4.60 (m, 1 H, 4'- H), 5.11 (s, 2 H, OCH_2Ph), 6.58 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, 2- H), 6.94 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, 3- H), 7.03–7.30 (m, 10 H, Ar- H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):** δ ppm = 17.4 (7- CH_3), 26.7 (C-6), 37.0 (C-7), 37.9 (4'- CH_2Ph), 38.8 (C-5), 55.2 (C-4'), 66.1 (C-5'), 67.2 (OCH_2Ph), 127.3 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 129.4 (C-2), 130.6 (Ar-C), 135.1 (Ar-C), 135.1 (Ar-C), 139.5 (C-3), 153.0 (C-2'), 165.3 (C-1), 176.2 (C-8), 198.7 (C-4).

R_f [PE/EA, 1:1] = 0.78.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet = 472.17306, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ gemessen = 472.17355, $\Delta m_{\text{rel}} = 1.04$ ppm.

Drehwert $[\alpha]_{25}^D = 9.7^\circ$ (1.3 mg in 1.1 mL CHCl_3 , $c = 1.2$).

5.3.103 (S)-4-(Furan-2-yl)-2-methylbutan-1-ol (2-18)



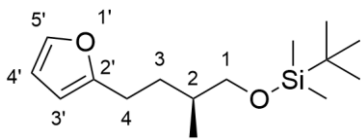
Die Auxiliar-Abspaltung orientiert sich an der Vorschrift von Zheng et al.^[163]. Das asymmetrisch methylierte Substrat **2-14** (550 mg, 1.68 mmol) legt man in einem 100 mL Schlenk Kolben vor und löst es in THF (25 mL) sowie MeOH (0.05 mL). Die Lösung kühlt man anschließend im Eisbad und tropft langsam eine 4 M Lösung LiBH₄ (0.8 mL, 3.2 mmol) zu. Die Reaktion rührt man bei 0 °C für mehrere h, bis das Edukt vollständig umgesetzt ist. Nach 3 h kann man dünnschichtchromatographisch beobachten, dass die Reaktion beendet ist und quencht sie mit 2 M NaOH (5 mL), verdünnt mit Wasser (10 mL) und extrahiert anschließend die wässrige Phase gegen Et₂O (3 x 25 mL). Die vereinigten org. Lösungen trocknet man über MgSO₄, filtriert die festen Bestandteile ab und entfernt das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Das methyliert Furylbutanol **2-18** isoliert man in quantitativer Ausbeute (259.0 mg, 1.68 mmol) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 2-CH₃), 1.38–1.53 (m, 1 H, 3-H_a), 1.66 (ttq, *J* = 13.2, 13.2, 6.5, 6.5, 6.5, 6.5, 6.5 Hz, 2-H), 1.79 (dddd, *J* = 13.3, 9.5, 6.6, 5.4 Hz, 1 H, 3-H_b), 2.55–2.78 (m, 2 H, 4-H), 3.49 (m, 2 H, 1-H), 5.98 (dd, *J* = 3.1, 0.8 Hz, 1 H, 3'-H), 6.26 (dd, *J* = 3.1, 1.8 Hz, 1 H, 4'-H), 7.28 (dd, *J* = 1.7, 0.7 Hz, 1 H, 5'-H). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 16.3 (2-CH₃), 25.5 (C-4), 31.3 (C-3), 35.2 (C-2), 68.0 (C-1), 104.7 (C-3'), 110.1 (C-4'), 140.7 (C-5'), 156.2 (C-2').

R_f [PE/Ea, 4:1] = 0.33.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 331.18853 $\frac{m}{z}$; **HRMS (ESI):** [M+Na]⁺ gemessen = 331.18796 $\frac{m}{z}$, rel. Massenabweichung = 1.55 ppm.

Drehwert [α]₂₅^D = -27.7 ° (1.1 mg in 1.1 mL CHCl₃, c = 1.0).

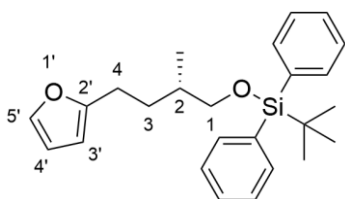
5.3.104 (*S*)-*tert*-Butyl(4-(Furan-2-yl)-2-methylbutoxy)dimethylsilan (2-19a)

In einem 50 mL Schlenkcolben legt man das methylierte Furylbutanol (250 mg, 1.62 mmol) vor und löst es in DCM (25 mL). Zur Lösung gibt man Imidazol (143.5 mg, 2.11 mmol) über einen Feststofftrichter zu und tropft anschließend TBSCl (0.34 mL, 2.11 mmol) schnell hinzu. Eine milchige Trübung entsteht, welche für mehrere h rührt. Regelmäßig kontrolliert man den Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch, bis das Edukt sich vollständig umgesetzt hat. Die Reaktion beendet man mit ges. NH_4Cl -Lösung (5 mL), verdünnt das Reaktionsgemisch mit Wasser (5 mL) und separiert die Phasen. Die wässrige Phase extrahiert man gegen DCM (3 x 25 mL) und wäscht die vereinigten org. Lösungen gegen ges. NaCl -Lösung (3 x 10 mL), trocknet sie anschließend über MgSO_4 , filtriert die Lösung und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das gelbe Rohprodukt reinigt man säulenchromatographisch (PE:Et₂O / 5:1) auf und isoliert den Silylether **2-19a** als farbloses Öl in 95 %-iger Ausbeute (415 mg, 1.55 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.02 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, 2-CH₃), 1.35–1.46 (m, 1 H, 3-H_a), 1.55–1.70 (m, 1 H, 2-H), 1.71–1.84 (m, 1 H, 3-H_b), 2.64 (s, 2 H, 4-H), 3.43 (dd, J = 8.0, 6.0 Hz, 2 H, 1-H), 5.96 (dd, J = 3.1, 0.9 Hz, 1 H, 3'-H), 6.26 (dd, J = 3.1, 2.0 Hz, 1 H, 4'-H), 7.28 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1 H, 5'-H). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = -5.3 (Si(CH₃)₂), 18.3 (2-CH₃), 19.3 (SiC(CH₃)₃), 24.3 (C-4), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 27.7 (C-3), 32.2 (C-2), 61.9 (C-1), 104.6 (C-3'), 110.0 (C-4'), 140.6 (C-5'), 156.3 (C-2').

R_f [PE/EA, 8:1] = 0.63.

Drehwert $[\alpha]_{25}^D = -6.3^\circ$ (1.5 mg in 1.2 mL CHCl₃, $c = 1.25$).

5.3.105 (*S*)-*tert*-Butyl(4-(furan-2-yl)-2-methylbutoxy)diphenylsilan (2-19b)

In einem 50 mL Schlenkkolben legt man das methylierte Furylbutanol (150 mg, 0.97 mmol) vor und löst es in DCM (25 mL). Zur Lösung gibt man Imidazol (72.8 mg, 1.1 mmol) über einen Feststofftrichter zu und tropft anschließend TBDPSCI (0.28 mL, 1.1 mmol) schnell hinzu. Eine milchige Trübung entsteht, welche für mehrere h rührt. Regelmäßig kontrolliert man den Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch, bis das Edukt sich vollständig umgesetzt hat. Die Reaktion beendet man mit ges. NH_4Cl -Lösung (5 mL), verdünnt das Reaktionsgemisch mit Wasser (5 mL) und separiert die Phasen. Die wässrige Phase extrahiert man gegen DCM (3 x 25 mL) und wäscht die vereinigten org. Lösungen gegen ges. NaCl -Lösung (3 x 10 mL), trocknet sie anschließend über MgSO_4 , filtriert die Lösung und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das gelbe Rohprodukt reinigt man säulenchromatographisch (PE: Et_2O / 5:1) auf und isoliert den Silylether **2-19b** als farbloses Öl in quantitativer Ausbeute (381.9 mg, 0.97 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, 2- CH_3), 1.04 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.40–1.52 (m, 1 H, 3- H_a), 1.63–1.76 (m, 1 H, 2- H), 1.77–1.89 (m, 1 H, 3- H_b), 2.48–2.74 (m, 2 H, 4- H), 3.50 (dd, J = 7.0, 5.9 Hz, 2 H, 1- H), 5.94 (dd, J = 3.1, 0.8 Hz, 1 H, 3'- H), 6.26 (dd, J = 3.1, 2.0 Hz, 1 H, 4'- H), 7.28 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1 H, 5'- H), 7.32–7.48 (m, 6 H, Ar- H), 7.59–7.69 (m, 4 H, Ar- H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):** δ ppm = 16.7 (2- CH_3), 19.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.5 (C-4), 26.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 31.3 (C-3), 35.2 (C-2), 68.6 (C-1), 104.5 (C-3'), 110.0 (C-4'), 127.6 (Ar-C), 129.5 (Ar-C), 134.0 (Ar-C), 135.6 (Ar-C), 140.6 (C-5'), 156.5 (C-2').

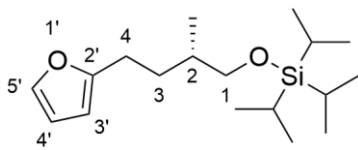
R_f [PE/EA, 8:1] = 0.73.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet = 431.24008 $\frac{m}{z}$; **HRMS (ESI):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ gemessen = 431.20141

$\frac{m}{z}$, rel. Massenabweichung = 2.1 ppm.

Drehwert $[\alpha]_{25}^D = -7.3^\circ$ (1.3 mg in 1.2 mL CHCl_3 , $c = 1.1$).

5.3.106 (S)-4-(Furan-2-yl)-2-methylbutoxytriisopropylsilan (2-19d)



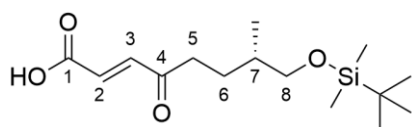
In einem 100 mL Schlenkkolben legt man das methylierte Furylbutanol (400 mg, 2.59 mmol) vor und löst es in DCM (50 mL). Zur Lösung gibt man Imidazol (195 mg, 2.85 mmol) über einen Feststofftrichter zu und tropft anschließend TIPSOTf (0.77 mL, 2.85 mmol) schnell hinzu. Eine milchige Trübung entsteht, welche für mehrere h rührt. Regelmäßig kontrolliert man den Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch, bis das Edukt sich vollständig umgesetzt hat. Die Reaktion beendet man mit ges. NH_4Cl -Lösung (10 mL), verdünnt das Reaktionsgemisch mit Wasser (10 mL) und separiert die Phasen. Die wässrige Phase extrahiert man gegen DCM (3 x 25 mL) und wäscht die vereinigten org. Lösungen gegen ges. NaCl -Lösung (3 x 10 mL), trocknet sie anschließend über MgSO_4 , filtriert die Lösung und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das gelbe Rohprodukt reinigt man säulenchromatographisch (PE:Et₂O / 5:1) auf und isoliert den Silylether **2-19d** als farbloses Öl in 91 %-iger Ausbeute (735.0 mg, 2.37 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, 2-CH₃), 1.00–1.16 (m, 21 H, TIPS-H), 1.36–1.51 (m, 1 H, 3-Ha), 1.58–1.73 (m, 1 H, 2-H), 1.74–1.89 (m, 1 H, 3-Hb), 2.65 (td, J = 9.0, 6.4 Hz, 2 H, 4-H), 3.53 (dd, J = 6.0, 3.7 Hz, 2 H, 1-H), 5.96 (dd, J = 3.1, 0.9 Hz, 1 H, 3'-H), 6.26 (dd, J = 3.1, 1.8 Hz, 1 H, 4'-H), 7.28 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1 H, 5'-H). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 11.9 (SiCH(CH₃)₂), 16.6 (2-CH₃), 18.0 (SiCH(CH₃)₂), 25.6 (C-4), 31.4 (C-3), 35.5 (C-2), 68.3 (C-1), 104.4 (C-3'), 110.0 (C-4'), 140.6 (C-5'), 156.7 (C-2').

R_f [PE/EA, 8:1] = 0.63.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 333.22203 $\frac{m}{z}$; **HRMS (ESI):** [M+Na]⁺ gemessen = 333.22189 $\frac{m}{z}$, rel. Massenabweichung = 0.43 ppm.

Drehwert [α]₂₅^D = -5.5 ° (1.6 mg in 1.4 mL CHCl₃, c = 1.1).

5.3.107 (*S,E*)-8-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-methyl-4-oxooct-2-ensäure (2-20a)

In einem 100 mL Rundhalskolben löst man in einem Gemisch aus *t*BuOH und H₂O (5:1, 30 mL) das TBS geschützte Furylbutanol **2-19a** (300.0 mg, 1.12 mmol) und gibt NaClO₂ (303.2 mg, 3.35 mmol) und NaH₂PO₄ (201.1 mg, 1.68 mmol) zu. Das Reaktionsgemisch färbt sich tiefgelb. Die Reaktion rührt für 1 h bei RT, anschließend wird die Reaktion mit CHCl₃ (10 mL) verdünnt. Dabei entsteht eine milchige Trübung, welche gegen H₂O (3 x 10 mL) gewaschen wird. Die vereinigten org. Lösungen werden zusätzlich gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 10 mL) gewaschen sowie über MgSO₄ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel entfernt. Das gelbe Filtrat löst man erneut in einem Gemisch aus THF/Aceton/H₂O (5:4:1, 30 mL) und gibt katalytische Mengen Pyridin (ca. 0.9 mL) hinzu. Die Lösung rührt für mehrere h, anschließend entfernt man das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Das Rohprodukt reinigt man säulenchromatographisch (PE/EA, 1:1) auf und isoliert die Oxooctensäure **2-20a** als gelbes Öl in 15 %-iger Ausbeute (52 mg, 0.17 mmol).

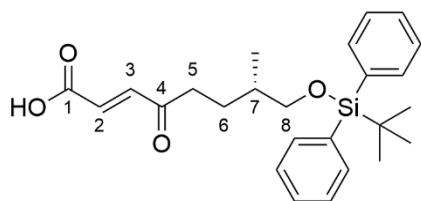
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.02 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.87 (s + d, 12 H, (Si(CH₃)₃) + 7-CH₃), 1.39–1.54 (m, 1 H, 6-Ha), 1.55–1.67 (m, 1 H, 7-H), 1.68–1.86 (m, 1 H, 6-Hb), 2.60–2.76 (m, 2 H, 5-H), 3.43 (dd, *J* = 5.9, 1.5 Hz, 2 H, 8-H), 6.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, 3-H), 7.13 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, 2-H), 9.64 (br. s., 1 H, COOH). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = –5.4 (Si(CH₃)₂), 16.5 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (7-CH₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 27.2 (C-5), 35.1 (C-6), 39.5 (C-7), 67.9 (C-8), 129.6 (C-2), 141.1 (C-3), 170.5 (C-1), 199.7 (C-4).

R_f [PE/EA, 1:1] = 0.13.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 323.16491 $\frac{m}{z}$; **HRMS (ESI):** [M+Na]⁺ gemessen = 323.16517

$\frac{m}{z}$, rel. Massenabweichung = 1.44 ppm.

Drehwert [α]₂₅^D = –19.7 ° (1.8 mg in 1.5 mL CHCl₃, *c* = 1.2).

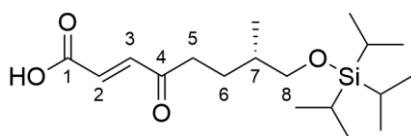
5.3.108 (*S,E*)-8-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-7-methyl-4-oxooct-2-ensäure (2-20b)

In einem 50 mL Rundhalskolben löst man in einem Gemisch aus *t*BuOH und H₂O (5:1, 30 mL) das TBDPS geschützte Furylbutanol **2-19b** (150.0 mg, 0.38 mmol) und gibt NaClO₂ (103.6 mg, 0.38 mmol) und NaH₂PO₄ (68.7 mg, 0.57 mmol) zu. Das Reaktionsgemisch färbt sich tiefgelb. Die Reaktion rührt für 1 h bei RT, anschließend wird die Reaktion mit CHCl₃ (10 mL) verdünnt. Dabei entsteht eine milchige Trübung, welche gegen H₂O (3 x 10 mL) gewaschen wird. Die vereinigten org. Lösungen werden zusätzlich gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 10 mL, 30 mL) gewaschen sowie über MgSO₄ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel entfernt. Das gelbe Rohprodukt löst man erneut in einem Gemisch aus THF/Aceton/H₂O (5:4:1, 30 mL) und gibt katalytische Mengen Pyridin (0.3 mL) hinzu. Die Lösung rührt für mehrere Stunden, anschließend entfernt man das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Das Rohprodukt liegt als gelbes Öl vor und lässt sich auf Grund der geringen Ausbeute (5 %, 8 mg, 0.019 mmol) nicht weiter aufreinigen. Eine eindeutige Zuordnung der NMR-Signale war unmöglich.

R_f [PE/EA, 1:1] = 0.19.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 423.19971 $\frac{m}{z}$; **HRMS (ESI):** [M+Na]⁺ gemessen = 423.20036 $\frac{m}{z}$, rel. Massenabweichung = 1.53 ppm.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 447.19621 $\frac{m}{z}$; **HRMS (ESI):** [M+Na]⁺ gemessen = 447.19636 $\frac{m}{z}$, rel. Massenabweichung = 0.33 ppm.

5.3.109 (*S,E*)-7-Methyl-4-oxo-8-((triisopropylsilyl)oxy)oct-2-ensäure (2-20c)

In einem 500 mL Rundhalskolben löst man in einem Gemisch aus *t*BuOH und H₂O (5:1, 160 mL) das Furylbutanolderivat **2-19d** (3.50 g, 11.27 mmol) und gibt NaClO₂ (3.06 g, 33.81 mmol) und NaH₂PO₄ (2.03 g, 16.91 mmol) zu. Das Reaktionsgemisch färbt sich tiefgelb. Die Reaktion rührt für 1 h bei RT, anschließend wird die Reaktion mit CHCl₃ (50 mL) verdünnt. Dabei entsteht eine milchige Trübung, welche gegen H₂O (3 x 50 mL) gewaschen wird. Die vereinigten org. Lösungen werden zusätzlich gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 50 mL) gewaschen sowie über MgSO₄ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Das gelbe Rohprodukt löst man erneut in einem Gemisch aus THF/Aceton/H₂O (5:4:1, 100 mL) und gibt katalytische Mengen Pyridin (9 mL, 1 mol%) hinzu. Die Lösung rührt für mehrere h, anschließend entfernt man das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Das Rohprodukt reinigt man säulenchromatographisch (PE/EA, 1:1) auf und isoliert das Produkt **2-20c** als gelbes Öl in 66 %-iger Ausbeute (2.56 g, 7.47 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 7-CH₃), 0.97–1.13 (m, 21 H, TIPS-H), 1.42–1.56 (m, 1 H, 6-Ha), 1.57–1.71 (m, 1 H, 7-H), 1.74–1.86 (m, 1 H, 6-Hb), 2.70 (ddd, *J* = 8.8, 6.5, 3.9 Hz, 2 H, 5-H), 3.52 (dd, *J* = 5.9, 3.2 Hz, 2 H, 8-H), 6.66 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, 3-H), 7.13 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, 2-H). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 11.9 (SiCH(CH₃)₂), 16.6 (7-CH₃), 18.0 (SiCH(CH₃)₂), 27.3 (C-5), 35.4 (C-6), 39.6 (C-7), 68.3 (C-8), 129.7 (C-2), 141.0 (C-3), 170.5 (C-1), 199.8 (C-4).

R_f [PE/EA, 1:1] = 0.17.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 341.21536 $\frac{m}{z}$; **HRMS (ESI):** [M+Na]⁺ gemessen = 341.21571 $\frac{m}{z}$, rel. Massenabweichung = 1.01 ppm.

Drehwert [α]₂₅^D = -23.1 ° (1.5 mg in 1.3 mL CHCl₃, *c* = 1.15).

5.3.110 (2*S*,3*S*,7*S*)-2,3-Dihydroxy-7-methyl-4-oxo-8-((triisopropylsilyl)oxy)octansäure
 (2*R*,3*R*,7*S*)-2,3-Dihydroxy-7-methyl-4-oxo-8-((triisopropylsilyl)oxy)octansäure
 (2-21)

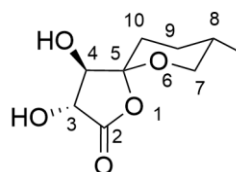
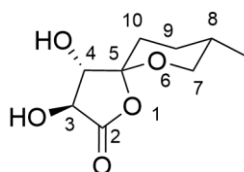


In einem Rundhalskolben legt man die Oxo-Ensäure **2-20c** (300 mg, 0.876 mmol) vor und löst die Substanz in einem Gemisch aus *t*BuOH:H₂O (1:1, 20 mL). Die Reaktionslösung versetzt man dann mit Zitronensäure (126.0 mg, 0.657 mmol), K₂OsO₄ (30.0 mg, 0.087 mmol) und NMO (126.0 mg, 1.07 mmol). Die gelbe Lösung rührt man für 4 h bis dünnschichtchromatographisch das Edukt sich vollständig umgesetzt hat. Das *tert*-Butanol entfernt man bei vermindertem Druck und säuert den verbliebenen wässrigen Rückstand mit 1 N HCl (5 mL) an, extrahiert im Folgenden dann mit reichlich EA (3 x 25 mL). Die vereinigten org. Lösungen trocknet man über Na₂SO₄, filtriert die Lösung und konzentriert das Rohprodukt bei vermindertem Druck ein. Das gelbe Öl wird säulenchromatographisch (EA:PE 5:1) aufgereinigt. Das Diol **2-21** kann in 90 %-iger Ausbeute (297.0 mg, 0.79 mmol) als farblose Flüssigkeit isoliert werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.87 (dd, *J* = 6.6, 1.1 Hz, 3 H, 7-CH₃), 0.95–1.13 (m, 21 H, TIPS-*H*), 1.33–1.52 (m, 1 H, 6-*Ha*), 1.53–1.68 (m, 1 H, 7-*H*), 1.69–1.88 (m, 1 H, 6-*Hb*), 2.48–2.70 (m, 2 H, 5-*H*), 3.38–3.61 (m, 2 H, 8-*H*), 4.45 (s, 1 H, 2-*H*), 4.56 (s, 1 H, 3-*H*), 7.19 (br. s., 1 H, COOH). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 11.9 (SiCH(CH₃)₂), 16.5 (7-CH₃), 18.0 (SiCH(CH₃)₂), 26.8 (C-5), 35.5 (C-6), 43.9 (C-7), 64.0 (C-8), 68.2 (C-2), 78.4 (C-3), 176.2 (C-1) 209.7 (C-4).

R_f [100 % EA] = 0.1.

5.3.111 (3*S*,4*S*,5*S*,8*S*)-3,4-Dihydroxy-8-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan-2-on &
(3*R*,4*R*,5*S*,8*S*)-3,4-Dihydroxy-8-methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan-2-on (2-22)



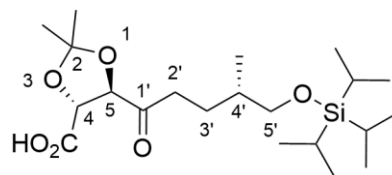
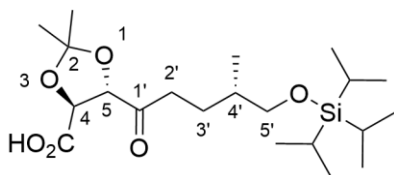
In einem Rundhalskolben legt man das Diastereomerengemisch der 2,3-Dihydroxy-4-oxocarbonsäure **2-21** (100.0 mg, 0.266 mmol) vor und löst diese in DCM (10 mL). Das Reaktionsgemisch wird im Eisbad gekühlt und tropft anschließend HF·Pyr. (0.3 mL, 28.95 mg, 0.29 mmol) langsam zu. Die Reaktion rührt anschließend unter dauerhafter Kühlung, bis ein vollständiger Umsatz dünnschichtchromatographisch erkennbar ist. Anschließend wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wird in Et₂O (10 mL) aufgenommen und mehrmals gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 10 mL) extrahiert. Die organische Lösung trocknet man über MgSO₄, filtriert die festen Bestandteile ab und konzentriert das Filtrat bei vermindertem Druck ein. Das Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch (MeOH/DCM/AcOH, 10:90:3) aufgereinigt. Man erhält das Spirolacton **2-22** in 35 %-iger Ausbeute (19 mg, 0.094 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, 8-CH₃), 1.45–2.10 (m, 5 H, 10-*H*, 9-*H*, 8-*H*), 3.70–3.83 (m, 1 H, 4-*H*), 3.88–4.00 (m, 1 H, 3-*H*), 4.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, 7-*H*).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ ppm = 16.8 (8-CH₃), 26.9 (C-10), 29.4 (C-9), 30.5 (C-8), 69.6 (C-7), 73.4 (C-3), 78.7 (C-4), 102.4 (C-5) 173.5 (C-2).

R_f [MeOH/DCM/AcOH, 90:10:3] = 0.51.

5.3.112 2,2-Dimethyl-5-((*S*)-4'-methyl-5'-((triisopropylsilyl)oxy)pentanoyl)-1,3-dioxolan-4-carbonsäure (2-25)

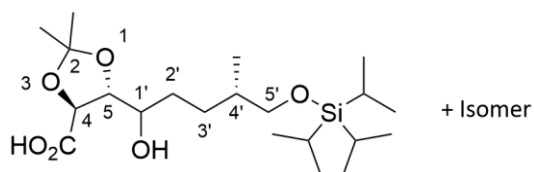


Das Diastereomergemisch der Diole **2-21** (350 mg, 0.93 mmol) legt man in einem 50 mL Schlenkcolben vor und löst die Mischung in Aceton (10 mL). Es wird 2,2-Dimethoxypropan (116.2 mg, 1.12 mmol) als Wasserfänger zugegeben sowie *p*-Toluolsulfonsäure (16.0 mg, 0.093 mmol). Die Lösung färbt sich rötlich und rührt für 5 h. Währenddessen kontrolliert man regelmäßig den Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch. Nach vollständigem umsetzen der Edukte beendet man die Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL) und entfernt das org. Lösungsmittel (Aceton) unter vermindertem Druck. Den wässrigen Rückstand extrahiert man mehrmals mit EA (3 x 20 mL) und trocknet die vereinigten org. Lösungen über MgSO₄, filtriert die Suspension und entfernt das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Das gelbe Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EA, 4:1) aufgereinigt. Man erhält das Dioxolan **2-25** in 85 %-iger Ausbeute (330 mg, 0.79 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.87 (dd, *J* = 6.6, 1.1 Hz, 3 H, 4'-CH₃), 0.95–1.13 (m, 21 H, TIPS-*H*), 1.27 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.31 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.33–1.52 (m, 1 H, 3'-*Ha*), 1.53–1.68 (m, 1 H, 4'-*H*), 1.69–1.88 (m, 1 H, 3'-*Hb*), 2.48–2.70 (m, 2 H, 2'-*H*), 3.38–3.61 (m, 2 H, 5'-*H*), 4.45 (s, 1 H, 4-*H*), 4.56 (s, 1 H, 5-*H*), 7.19 (br. s., 1 H, COOH). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 11.9 (SiCH(CH₃)₂), 16.5 (4'-CH₃), 18.0 (SiCH(CH₃)₂), 26.8 (C-3'), 27.5 (C(CH₃)₂), 27.9 (C(CH₃)₂), 35.5 (C-2'), 43.9 (C-4'), 64.0 (C-5'), 68.2 (C-4), 78.3 (C-5), 113.1 (C(CH₃)₂), 176.2 (CO₂H), 209.7 (C-1').

R_f [PE/EA, 4:1] = 0.53.

5.3.113 5-((4S)-1-Hydroxy-4-methyl-5-((triisopropylsilyl)oxy)pentyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure (2-26a)



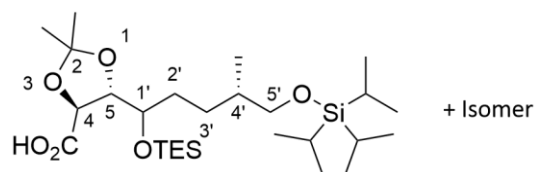
Das erzeugte Dioxolan (100 mg, 0.24 mmol) legt man in einem 25 mL Schlenkkolben vor, löst die Substanz in DCM (10 mL) und kühlt die Reaktionslösung im Aceton/N₂ Bad auf –78 °C. Nun gibt man tropfenweise eine 1 M DIBAL-H-Lösung (0.26 mL, 0.26 mmol) zu, dabei färbt sich das Reaktionsgemisch gelb. Die Reaktion rührt bei –78 °C für 5 h. Dabei kontrolliert man den Reaktionsumsatz regelmäßig und beendet die Reaktion tropfenweise mit ges. NH₄Cl-Lösung (2 mL), sobald kein Edukt mehr zu detektieren ist. Ein weißer Feststoff fällt aus, welcher durch zusätzliche Verdünnung mit Wasser in Lösung geht. Die Phasen werden separiert, die wässrige Komponente extrahiert man gegen DCM (3 x 5 mL). Die gesammelten org. Lösungen wäscht man gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 5 mL) und trocknet sie anschließend über MgSO₄ und entfernt das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Das Rohprodukt **2-26a** wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 4'-CH₃), 0.93–1.07 (m, 21 H, TIPS-H), 1.34 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.39 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.64–2.17 (m, 5 H, 3'-H + 2'H, 4'-H), 2.50–2.62 (m, 1 H, 1'-H), 3.43–3.51 (m, 2 H, 5'-H), 4.32–4.39 (m, 2 H, 4-H + 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ ppm = 12.0 (SiCH(CH₃)₂) 16.6 (4'-CH₃), 18.1 (SiCH(CH₃)₂), 26.6 (C-3'), 27.0 (C(CH₃)₂), 27.8 (C(CH₃)₂), 35.8 (C-4'), 65.9 (C-1'), 68.2 (C-5'), 75.7 (C-4), 83.1 (C-5), 114.2 (C(CH₃)₂), 173.9 (COOH).

R_f [PE/EA, 4:1] = 0.27.

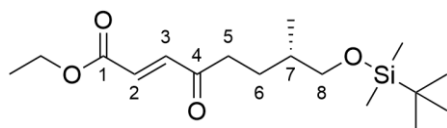
5.3.115 Carbonsäure 2-26b



In einem 10 mL Schlenkkolben legt man das Hydroxydioxolan **2-26a** (50 mg, 0.12 mmol) vor und löst es in DCM (5 mL). Zur Reaktionslösung gibt man Imidazol (10.6 mg, 0.155 mmol) und TESCl (23.4 mg, 0.155 mmol) und rührt für 5 h. Bei Zugabe der Reaktanden entsteht eine milchige Trübung. Den Reaktionsfortschritt kontrolliert man dünnschichtchromatographisch und beendet die Reaktion nach vollständiger Umsetzung des Edukts mit ges. NH_4Cl -Lösung (5 mL). Die Phasen trennt man im Scheidetrichter und extrahiert die wässrige Phase gegen DCM (3 x 5 mL). Die vereinigten org. Lösungen wäscht man gegen ges. NaCl -Lösungen (3 x 5 mL) und trocknet sie über MgSO_4 , filtriert die festen Bestandteile ab und konzentriert das Filtrat bei vermindertem Druck. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EA, 5:1) aufgereinigt und man isoliert die Carbonsäure **2-26b** in 90 %-iger Ausbeute (57 mg, 0.107 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 0.58 (q, $J = 8.0$ Hz, 6 H, TES- CH_2), 0.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 12 H, TES- CH_3 + 7- CH_3), 1.01–1.12 (m, 21 H, TIPS- H), 1.37 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.43 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.74–2.19 (m, 5 H, 3'- H + 2'- H , 4'- H), 3.44–3.59 (m, 3 H, 5'- H + 1'- H), 4.19–4.31 (m, 2 H, 4- H + 5- H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ ppm = 5.8 (SiCH_2CH_3), 6.6 (SiCH_2CH_3), 12.0 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 16.5 (4'- CH_3), 18.0 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.0 (C-3'), 33.1 (C-2'), 35.9 (C-4'), 68.4 (C-5'), 74.3 (C-1'), 77.7 (C-4), 83.5 (C-5), 113.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 172.4 (COOH).

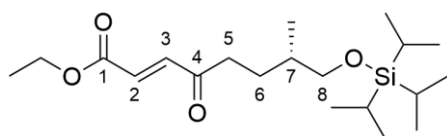
R_f [PE/EA, 4:1] = 0.63.

5.3.116 Ethyl (*S,E*)-8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-methyl-4-oxooct-2-enoat (2-30c)

Die TBS geschützte Oxo-Ensäure **2-20a** (50 mg, 0.166 mmol) legt man in einem Schlenkcolben vor und löst sie in DCM (5 mL). DCC (41.2 mg, 0.20 mmol) gibt man über einen Feststofftrichter zur Reaktionslösung und rührt das Gemisch für 30 min. Zu dem *in situ* erzeugte O-Acylisoharnstoffderivat tropft man EtOH (0.22 mL, 10 mg, 0.216 mmol) und gibt eine katalytische Menge DMAP (2.03 mg, 0.016 mmol) zu. Die Reaktion rührt man für 3 h und beendet anschließend die Reaktion mit ges. NH₄Cl-Lösung. Die Phasen separiert man und extrahiert die wässrige Phase gegen DCM (3 x 5 mL), sowie die vereinigten org. Lösungen gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 5 mL). Man trocknet anschließend die org. Lösung über MgSO₄, filtriert die festen Bestandteile und entfernt das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Man erhält den Ethylester in 66 %-iger Ausbeute (36 mg, 0.11 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.02 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.87 (s, 12 H, Si(C(CH₃)₃) + 7-CH₃), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.38–1.84 (m, 3 H, 6-*H* + 7-*H*), 2.66 (ddd, *J* = 8.9, 6.4, 2.8 Hz, 2 H, 5-*H*), 3.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 2 H, 8-*H*), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 6.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, 3-*H*), 7.05 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H, 2-*H*). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = –5.4 (Si(CH₃)₂), 16.6 (C(CH₃)₃), 18.3 (7-CH₃), 24.9 (OCH₂CH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 27.3 (C-5), 35.2 (C-6), 39.4 (C-7), 61.4 (OCH₂CH₃), 67.9 (C-8), 130.7 (C-2), 139.3 (C-3), 165.6 (C-1), 200.0 (C-4).

R_f [PE/EA, 4:1] = 0.69.

5.3.118 Ethyl (*S,E*)-7-methyl-4-oxo-8-((triisopropylsilyl)oxy)oct-2-enoat (2-30a)**Methode A (Steglich):**

In einem 250 mL Schlenkkolben legt man die TIPS geschützte Oxo-Ensäure **2-20c** (1.0 g, 2.92 mmol) vor und löst diese in DCM (50 mL). Zur Reaktionslösung gibt man DCC (722.81 mg, 3.5 mmol) in einem Schlag zu und rührt das Gemisch für 30 min. Der Feststoff geht dabei in Lösung und färbt die Lösung gelb. Zu dem *in situ* erzeugten O-Acylisoharnstoff tropft man anschließend EtOH (0.22 mL, 174.83 mg, 3.8 mmol) und mengt der Lösung eine katalytische Menge DMAP (35.67 mg, 0.29 mmol) bei. Die Reaktion rührt für 3 h und nachdem die dünnschichtchromatographische Kontrolle induziert, dass der Reaktionsfortschritt komplett ist, beendet man die Reaktion mit ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL). Die Phasen separiert man und wäscht die org. Phase gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 20 mL), die vereinigten wässrigen Lösungen extrahiert man mehrmals gegen DCM (3 x 20 mL). Die organischen Lösungen trocknet man über MgSO₄, filtriert die Feststoffe und konzentriert das Filtrat bei vermindertem Druck ein. Zurück bleibt ein gelbes Öl, welches säulenchromatographisch (PE/EA, 1:1 → 1:5) aufgereinigt wird. Das Produkt **2-30a** gewinnt man als farbloses Öl in 50 %-iger Ausbeute (545 mg, 1.47 mmol).

Methode B (Yamaguchi):

Eine Lösung aus der Oxo-Ensäure **2-20c** (1.0 g, 2.92 mmol) in Benzol (100 mL) legt man in einem Schlenkkolben vor und versetzt das Reaktionsgemisch mit EtOH (0.17 mL, 134.5 mg, 2.92 mmol), NEt₃ (0.406 mL, 295.4 mg, 2.92 mmol) und dem Yamaguchi-Reagenz 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (712.0 mg, 2.92 mmol) sowie DMAP (35.67 mg, 0.29 mmol). Die Reaktion rührt bei Raumtemperatur für 2-3 h bis dünnschichtchromatographisch das Edukt nicht mehr detektiert werden kann. Anschließend beendet man die Reaktion durch Zugabe von 10 %-iger Zitronensäure-Lösung (10 mL) und extrahiert die wässrige Phase gegen Et₂O (3 x 25 mL). Die vereinigten org. Lösungen wäscht man anschließend mehrmals gegen NaCl-Lösung (3 x 20 mL) und trocknet sie über MgSO₄. Die Feststoffe filtriert man ab, das Filtrat konzentriert man bei vermindertem Druck ein. Das gelbe Rohprodukt reinigt man säulenchromatographisch (PE/EA, 3:1) auf um das farblose Produkt **2-30a** in 70 %-iger Ausbeute (760 mg, 2.05 mol) als Öl zu erhalten.

Methode C (Cs₂CO₃ & Etl):

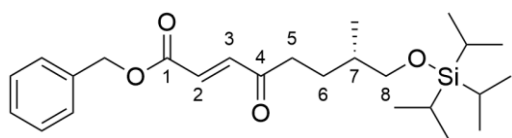
In einem Schlenkkolben legt man die Oxo-E Säure **2-20c** (1.0 g, 2.92 mmol) vor, löst sie in Acetonitril (100 mL) und gibt Cs₂CO₃ (1.25 g, 3.8 mmol) sowie Etl (774.0 mg, 0.4 mL, 4.96 mmol) zu. Das Reaktionsgemisch rührt man und refluxiert für 1 h. Die Reaktion beendet man so bald dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr zu detektieren ist. Hierfür kühlt man die Reaktion auf Raumtemperatur und filtriert die festen Komponenten ab. Das Filtrat konzentriert man bei vermindertem Druck ein, den Rückstand nimmt man in Chloroform (50 mL) auf und wäscht gegen 20 %-ige NaHCO₃-Lösung (3 x 20 mL) und anschließend gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 20 mL). Die vereinigten org. Phasen trocknet man über MgSO₄, filtriert die Feststoffe und entfernt das Rohprodukt von seinem Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Eine säulenchromatographische Aufreinigung des gelben Öls schließt sich an. Der Ethylester **2-30a** kann in 85 %-iger Ausbeute (920 mg, 2.48 mmol) als farbloses Öl erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 7-CH₃), 0.99–1.10 (m, 21 H, TIPS-H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.41–1.55 (m, 1 H, 6-Ha), 1.57–1.69 (m, 1 H, 7-H), 1.72–1.84 (m, 1 H, 6-Hb), 2.67 (ddd, *J* = 8.8, 6.5, 4.0 Hz, 2 H, 5-H), 3.51 (dd, *J* = 5.9, 1.5 Hz, 2 H, 8-H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 6.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, 3-H), 7.04 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, 2-H). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 11.9 (SiCH(CH₃)₂), 14.1 (OCH₂CH₃), 16.6 (7-CH₃), 18.0 (SiCH(CH₃)₂), 27.3 (C-5), 35.5 (C-6), 39.4 (C-7), 61.3 (OCH₂CH₃), 68.2 (C-8), 130.6 (C-2), 139.3 (C-3), 165.6 (C-1), 200.0 (C-4).

R_f [PE/EA, 4:1] = 0.72.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 393.24316 $\frac{m}{z}$; **HRMS (ESI):** [M+Na]⁺ gemessen = 393.24314 $\frac{m}{z}$, rel. Massenabweichung = 0.05 ppm.

Drehwert [α]₂₅^D = -2.5 ° (1.5 mg in 1.3 mL CHCl₃, c = 1.15).

5.3.120 Benzyl (*S,E*)-7-methyl-4-oxo-8-((triisopropylsilyl)oxy)oct-2-enoat (2-30b)**Methode A: CsCO₃, BnBr**

In einem Schlenkkolben legt man die Oxo-Ensäure **2-20c** (500 mg, 1.46 mmol) vor, löst sie in Acetonitril (50 mL) und gibt Cs₂CO₃ (618.3 mg, 1.9 mmol) sowie BnBr (374.5 mg, 0.26 mL, 2.19 mmol) zu. Das Reaktionsgemisch refluxiert man unter starkem Rühren für 1 h. Die Reaktion beendet man, sobald dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr zu detektieren ist. Hierfür kühlt man die Reaktion auf Raumtemperatur und filtriert die festen Komponenten ab. Das Filtrat konzentriert man bei vermindertem Druck ein, den Rückstand nimmt man in Chloroform (25 mL) auf und wäscht gegen 20 %-iger NaHCO₃-Lösung (3 x 10 mL). Anschließend wäscht man gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 20 mL) und trocknet die vereinigten org. Phasen über MgSO₄, filtriert die Feststoffe ab und entfernt das Rohprodukt von seinem Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Eine säulenchromatographische Aufreinigung des gelben Öls schließt sich an. Der Benzylester **2-30b** kann in 85 %-iger Ausbeute (537.0 mg, 1.24 mmol) als farbloses Öl erhalten werden.

Methode B: Steglich-Veresterung:

In einem 50 mL Schlenkkolben legt man die TIPS geschützte Oxo-Ensäure **2-20c** (500 mg, 1.46 mmol) vor und löst diese in DCM (25 mL). Zur Reaktionslösung gibt man DCC (391.5 mg, 1.9 mmol) in einem zu und rührt das Gemisch für 30 min. Der Feststoff geht dabei in Lösung und färbt die Lösung gelb. Zu dem *in situ* erzeugten O-Acylisoharnstoff tropft man anschließend BnOH (236.8 mg, 0.23 mL, 2.19 mmol) zu und mengt der Lösung eine katalytische Menge DMAP (17.8 mg, 0.146 mmol) bei. Die Reaktion rührt für 4 h und wird anschließend mit ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL) gequench, nachdem dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr zu detektieren war. Die Phasen separiert man und wäscht die org. Phase gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 10 mL), die vereinigten wässrigen Lösungen extrahiert man mehrmals gegen DCM (3 x 10 mL). Die vereinigten organischen Lösungen trocknet man über MgSO₄, filtriert die Feststoffe ab und konzentriert das Filtrat bei vermindertem Druck ein. Zurück bleibt ein gelbes Öl, welches säulenchromatographisch (PE/EA, 1:1) aufgereinigt wird. Das Produkt **2-30b** gewinnt man als farbloses Öl in 65 %-iger Ausbeute (355 mg, 0.96 mmol).

Methode C: Yamaguchi-Veresterung

Eine Lösung aus der Oxo-Ensäure **2-20c** (500 mg, 1.46 mmol) in Benzol (50 mL) legt man in einem Schlenkkolben vor und versetzt das Reaktionsgemisch mit BnOH (205.2 mg, 0.2 mL, 1.9 mmol), NEt₃ (162.5 mg, 1.61 mmol) und dem Yamaguchi-Reagenz 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (391.6 mg, 1.61 mmol) sowie DMAP (17.8 mg, 0.146 mmol). Die Reaktion rührt bei Raumtemperatur für 2-3 h bis dünnschichtchromatographisch das Edukt nicht mehr detektiert werden kann. Anschließend beendet man die Reaktion durch Zugabe von 10 %-iger Zitronensäure-Lösung (10 mL) und extrahiert die wässrige Phase gegen Et₂O (3 x 20 mL). Die vereinigten org. Lösungen wäscht man anschließend mehrmals gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 20 mL) und trocknet sie über MgSO₄. Die Feststoffe filtriert man ab, das Filtrat konzentriert man bei vermindertem Druck ein. Das gelbe Rohprodukt reinigt man säulenchromatographisch (PE/EA, 3:1) auf, um so das farblose Produkt in 70 %-iger Ausbeute (380 mg, 1.03 mmol) als Öl zu generieren.

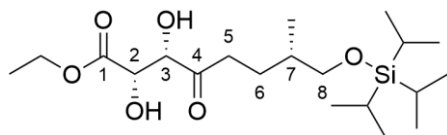
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 7-CH₃), 0.97–1.13 (m, 21 H, TIPS-H), 1.40–1.54 (m, 1 H, 6-Ha), 1.58–1.70 (m, 1 H, 7-H), 1.71–1.89 (m, 1 H, 6-Hb), 2.67 (m, 2 H, 5-H), 3.47–3.55 (dd, *J* = 5.9, 1.5 Hz, 2 H, 8-H), 5.23 (s, 2 H, CH₂Ph), 6.70 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, 3-H), 7.08 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, 2-H), 7.32–7.41 (m, 5 H, Ar-H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 11.9 (SiCH(CH₃)₂), 16.6 (7-CH₃), 18.0 (SiCH(CH₃)₂), 27.3 (C-5), 35.4 (C-6), 39.4 (C-7), 67.1 (CH₂Ph), 68.2 (C-8), 128.1 (C-2), 128.3 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 130.2 (Ar-C), 139.7 (C-3), 167.5 (C-1), 199.8 (C-4).

R_f [PE/EA, 4:1] = 0.78.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 455.25881 $\frac{m}{z}$; **HRMS (ESI):** [M+Na]⁺ gemessen = 455.25879 $\frac{m}{z}$, rel. Massenabweichung = 0.04 ppm.

Drehwert [α]₂₅^D = -5.1 ° (1.5 mg in 1.3 mL CHCl₃, c = 1.15).

5.3.122 Ethyl (2*R*,3*R*,7*S*)-2,3-dihydroxy-7-methyl-4-oxo-8-
((triisopropylsilyl)oxy)octanoat (2-31a)



In einem Rundhalskolben legt man den AD-Mix β (3.78 g, 1.4 g/mmol Edukt) sowie MeSO_2NH_2 (256.7 mg, 2.7 mmol) vor und löst die beiden Feststoffe in einem 1:1 Gemisch aus *t*BuOH und H_2O (50 mL). Die orangene Lösung rührt man unter Kühlung im Eisbad und tropft anschließend das methylierte Oxo-Enoat **2-30a** (1.0 g, 2.7 mmol) hinzu, welches zuvor in *t*BuOH (27 mL) gelöst wird. Die Reaktion rührt für mehrere h bei Raumtemperatur. Den Reaktionsfortschritt kontrolliert man dünnschichtchromatographisch. Nach vollständiger Umsetzung des Edukts beendet man die Reaktion unter Kühlung im Eisbad mit 22 %-iger Na_2SO_3 -Lösung (10 mL). Das Gemisch rührt man für weitere 30 min erneut bei Raumtemperatur. Anschließend extrahiert man die Reaktionslösung mehrmals gegen EA (5 x 20 mL). Die vereinigtem org. Lösungen wäscht man gegen 2 M KOH-Lösung (10 mL), trocknet anschließend über MgSO_4 , filtriert die festen Bestandteile ab und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält das asymmetrisch dihydroxylierte Produkt **2-31** in 10 %-iger Ausbeute (100 mg, 0.247 mmol) als gelbe Flüssigkeit.

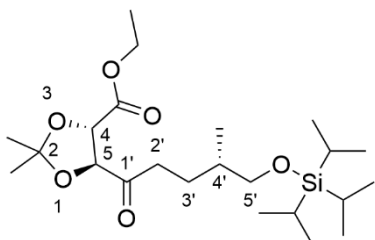
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 7- CH_3), 1.00–1.11 (m, 21 H, TIPS-*H*), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.46–1.57 (m, 1 H, 6-*Ha*), 1.60–1.71 (m, 1 H, 7-*H*), 1.76–1.91 (m, 1 H, 6-*Hb*), 2.65 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H, 5-*H*), 3.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{C}_2\text{-OH}$), 3.52 (dd, $J = 5.9, 2.1$ Hz, 2 H, 8-*H*), 3.75 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, $\text{C}_3\text{-OH}$), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 4.49 (dd, $J = 5.6, 1.7$ Hz, 1 H, 2-*H*), 4.59 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1 H, 3-*H*). **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):** δ ppm = 11.9 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 14.1 (OCH_2CH_3), 16.5 (7- CH_3), 18.0 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 27.1 (C-5), 35.4 (C-6), 35.7 (C-7), 62.5 (OCH_2CH_3), 68.3 (C-8), 71.3 (C-2), 77.5 (C-3), 171.5 (C-1), 207.9 (C-4).

R_f [PE/EA, 2:1] = 0.62.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet = 427.24864 $\frac{m}{z}$; **HRMS (ESI):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ gemessen = 427.24837 $\frac{m}{z}$, rel. Massenabweichung = 0.61 ppm.

Drehwert $[\alpha]_{25}^D = 21.3^\circ$ (1.1 mg in 1.1 mL CHCl_3 , $c = 1.0$).

5.3.123 Ethyl (4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-((*S*)-4-methyl-5-
((triisopropylsilyloxy)pentanoyl)-1,3-dioxolan-4-carboxylat (2-32a)



In einem Schlenkkolben legt man den dihydroxylierten Ketoester **2-31a** (100 mg, 0.247 mmol) vor und löst diesen in Aceton (10 mL). Die Reaktionslösung versetzt man mit 2,2-Dimethoxypropan (257.4 mg, 0.3 mL, 2.47 mmol) und einer katalytischen Menge *para*-Toluolsulfonsäure (4.3 mg, 0.025 mmol). Die Reaktionslösung färbt sich gelb und über den Reaktionsverlauf rot. Die Reaktion wird regelmäßig dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Nach 10 h ist die Reaktion vollendet und wird mit ges. NaHCO₃-Lösung (4 mL) gequenchet. Die Phasen separiert man und extrahiert die wässrige Komponente mehrmals gegen EA (3 x 10 mL). Die vereinigten org. Lösungen trocknet man über MgSO₄, filtriert die festen Bestandteile ab und entfernt das Lösungsmittel vom Filtrat. Das gelbe Rohprodukt reinigt man säulenchromatographisch (PE/EA, 8:1) auf und erhält das Dioxolan **2-32a** als farblose Flüssigkeit in 94 %-iger Ausbeute (104 mg, 0.234 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 4'-CH₃), 0.99–1.11 (m, 21 H, TIPS-*H*), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.45 (2 x s + 1 m, 7 H, 2 x 2-CH₃ + 3'-Ha), 1.55–1.68 (m, 1 H, 4'-*H*), 1.70–1.88 (m, 1 H, 3'-Hb), 2.56–2.82 (m, 2 H, 2'-*H*), 3.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H, 5'-*H*), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4.63 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H, 4-*H*), 4.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 5-*H*).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ ppm = 12.0 (SiCH(CH₃)₂), 14.1 (OCH₂CH₃), 16.6 (4'-CH₃), 18.0 (SiCH(CH₃)₂), 26.0 (C-2'), 26.5 (2-CH₃), 26.6 (2-CH₃), 35.5 (C-3'), 36.7 (C-4'), 61.8 (OCH₂CH₃), 68.2 (C-5'), 75.7 (C-4), 82.7 (C-5), 113.0 (C-2), 170.3 (COOEt), 207.8 (C-1').

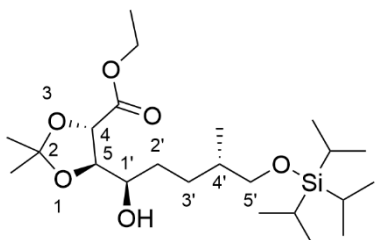
R_f [PE/EA, 4:1] = 0.75.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 445.29799 $\frac{m}{z}$; **HRMS (ESI):** [M+Na]⁺ gemessen = 445.29743

$\frac{m}{z}$, rel. Massenabweichung = 1.27 ppm.

Drehwert [α]₂₅^D = 27.9 ° (1.1 mg in 1.1 mL CHCl₃, c = 1.0).

5.3.125 Ethyl (4*S*,5*R*)-5-((4*S*)-1-hydroxy-4-methyl-5-((triisopropylsilyloxy)pentyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (2-33a)



In einer Schlenk Kolben legt man den Ketoester **2-32a** (50 mg, 0.112 mmol) vor, löst diesen in THF (5 mL) und kühlt die Lösung im Aceton/N₂-Bad auf –78 °C herab. Unter starkem Rühren gibt man tropfenweise L-Selectride (0.11 mL, 21.4 mg, 0.112 mmol) hinzu und lässt die Reaktion bei gleichbleibender Temperatur ablaufen. Nach 1 h ist dünnschichtchromatographisch nachzuweisen, dass die Reaktion vollendet ist und man quencht diese mit ges. NH₄Cl-Lösung (2 mL). Die Phasen separiert man und extrahiert die wässrige Komponente mehrmals gegen Et₂O (3 x 5 mL). Die vereinigten org. Lösungen trocknet man anschließend über MgSO₄, filtriert die Suspension und konzentriert das Filtrat ein. Das gelbe Rohprodukt reinigt man säulenchromatographisch (PE/EA, 4:1) auf. Den Hydroxyester **2-33a** erhält man in 79 %-iger Ausbeute (40 mg, 0.090 mmol).

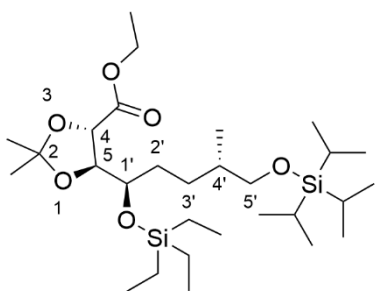
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 7-CH₃), 1.01–1.11 (m, 21 H, TIPS-H), 1.26–1.33 (m, 3 H, OCH₂CH₃), 1.41–1.44 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.48 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.50–1.72 (m, 5 H, 3'-H + 2'-H, 4'-H), 3.51 (dd, *J* = 5.9, 2.9 Hz, 2 H, 5'-H), 3.59–3.72 (m, 1 H, 1'-H), 4.09 (dd, *J* = 7.3, 2.8 Hz, 1 H, 4-H), 4.24 (q, *J* = 7.2, 7.2, 7.2 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4.48 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, 5-H). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 12.0 (SiCH(CH₃)₂), 14.2 (OCH₂CH₃), 16.7 (4'-CH₃), 18.0 (SiCH(CH₃)₂), 25.7 (2-CH₃), 26.8 (2-CH₃), 29.7 (C-3'), 35.9 (C-4'), 61.4 (OCH₂CH₃), 65.8 (C-1'), 68.4 (C-5'), 75.7 (C-4), 81.4 (C-5), 111.4 (C-2), 171.1 (COOEt).

R_f [PE/EA, 4:1] = 0.51.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 469.29559 $\frac{m}{z}$; **HRMS (ESI):** [M+Na]⁺ gemessen = 469.29590 $\frac{m}{z}$, rel. Massenabweichung = 0.66 ppm.

Drehwert [α]₂₅^D = 11.9 ° (1.1 mg in 1.1 mL CHCl₃, *c* = 1.0).

5.3.126 Ester 2-33b



Den Hydroxyester **2-33a** (50 mg, 0.112 mmol) legt man in einem Schlenkcolben vor, löst diesen in DCM (5 mL) und versetzt die Reaktionslösung unter Rühren mit Imidazol (8.4 mg, 0.123 mmol) und TESCl (18.6 mg, 0.123 mmol). Eine weiße Trübung entsteht. Die Suspension lässt man für mehrere h reagieren bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr zu detektieren ist. Anschließend versetzt man die Reaktionslösung mit ges. NH₄Cl-Lösung (3 mL) und verdünnt mit H₂O (5 mL), bis alle festen Komponenten in Lösung sind. Die Phasen separiert man und extrahiert die wässrige Komponente mehrmals gegen EA (3 x 5 mL). Die vereinigten org. Lösungen trocknet man über MgSO₄, filtriert die Suspension und konzentriert das Filtrat bei vermindertem Druck ein. Eine säulenchromatographische Aufreinigung schließt sich an. Man erhält den Silylether **2-33b** (62.8 mg, 0.112 mmol) in quantitativer Ausbeute als farbloses Öl.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.62 (q, *J* = 8.0 Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 4'-CH₃), 0.95 (t, *J* = 7.9 Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃), 1.02–1.10 (m, 21 H, TIPS-H), 1.28 (t, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.41 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.45 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.47–1.65 (m, 5 H, 3'-H + 2'-H, 4'-H), 3.50 (dd, *J* = 17.3, 6.0 Hz, 2 H, 5'-H), 3.73–3.79 (m, 1 H, 1'-H), 4.15 (dd, *J* = 7.2, 3.9 Hz, 1 H, 5-H), 4.22 (m, 2 H, OCH₂CH₃), 4.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, 4-H). **¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 5.2 (Si(CH₂CH₃)₃), 6.9 (Si(CH₂CH₃)₃), 12.0 (SiCH(CH₃)₂), 14.1 (OCH₂CH₃), 16.7 (4'-CH₃), 18.0 (SiCH(CH₃)₂), 25.9 (2-CH₃), 26.7 (2-CH₃), 29.1 (C-3'), 31.2 (C-2'), 36.2 (C-4'), 61.3 (OCH₂CH₃), 68.4 (C-5'), 72.4 (C-1'), 75.5 (C-4'), 81.5 (C-5'), 111.1 (C-2), 171.3 (COOEt).

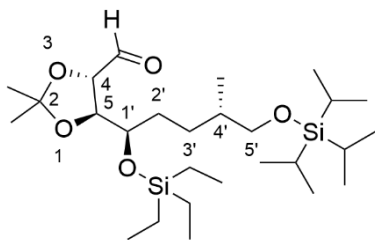
R_f [PE/EA, 4:1] = 0.9.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 583.38206 $\frac{m}{z}$; **HRMS (ESI):** [M+Na]⁺ gemessen = 583.38258

$\frac{m}{z}$, rel. Massenabweichung = 0.88 ppm.

Drehwert [α]₂₅^D = -3.2° (1.1 mg in 1.1 mL CHCl₃, c = 1.0).

5.3.127 Aldehyd 2-34



Den Ester **2-33b** (50 mg, 0.089 mmol) legt man in einem Schlenkkolben vor und löst ihn in DCM (5 mL). Die farblose Reaktionslösung kühlt man im Aceton/N₂-Bad auf –78 °C herunter und gibt tropfenweise DIBAL-H (19 mg, 0.13 mL, 0.133 mmol) unter starkem Rühren zu. Die Reaktionslösung färbt sich gelb und rührt für 1 h bei gleichbleibender Temperatur. Die Aufarbeitung erfolgt durch den Fieser Quench (ca. 0.1 mL H₂O, 0.1 mL NaOH (15 %-ig), 0.15 mL H₂O, anschließend für 30 min Rühren, MgSO₄ zugeben und erneut 15 min rühren) wodurch der Aldehyd **2-34** (33 mg, 0.064 mmol) ohne weitere Aufreinigungsschritte in 71 %-iger Ausbeute erhalten werden kann.

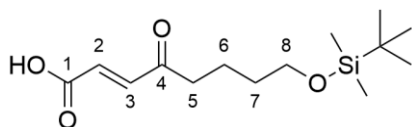
¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.62 (q, *J* = 7.7 Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 4'-CH₃), 0.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃), 1.02–1.10 (m, 21 H, TIPS-H), 1.14–1.33 (m, 2 H, 3'-H), 1.37 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.47 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.55–1.62 (m, 3 H, 2'-H, 4'-H), 3.43–3.55 (m, 2 H, 5'-H), 3.72–3.80 (m, 1 H, 1'-H), 4.06 (dd, *J* = 7.3, 4.5 Hz, 1 H, 5-H), 4.26 (dd, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 1 H, 4-H), 9.72 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H, CHO). **¹³C-NMR (175 MHz, CDCl₃):** δ ppm = 5.1 (Si(CH₂CH₃)₃), 6.9 (Si(CH₂CH₃)₃), 12.0 (SiCH(CH₃)₂), 16.6 (4'-CH₃), 18.0 (SiCH(CH₃)₂), 26.1 (2-CH₃), 26.6 (2-CH₃), 29.1 (C-3'), 30.5 (C-2'), 36.2 (C-4'), 68.5 (C-5'), 72.5 (C-1'), 79.5 (C-5), 81.2 (C-4), 111.2 (C-2), 200.9 (CHO).

R_f [PE/EA, 4:1] = 0.78.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet = 517.37390 $\frac{m}{z}$; **HRMS (ESI):** [M+Na]⁺ gemessen = 517.37416 $\frac{m}{z}$, rel. Massenabweichung = 0.49 ppm.

HRMS (ESI): [M+MeOH+Na]⁺ berechnet = 571.38206 $\frac{m}{z}$; **HRMS (ESI):** [M+MeOH+Na]⁺ berechnet = 571.38230 $\frac{m}{z}$, rel. Massenabweichung = 0.41 ppm.

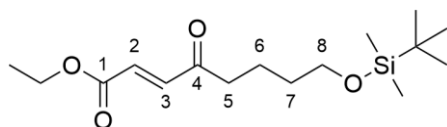
Drehwert [α]₂₅^D = –1.2 ° (1.1 mg in 1.1 mL CHCl₃, *c* = 1.0).

5.3.129 (*E*)-8-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-oxooct-2-ensäure (2-63a)

In einem 50 mL Rundhalskolben löst man in einem Gemisch aus *t*BuOH und H₂O (5:1, 12 mL) das TBS geschützte Furylbutanol **2-8d** (150.0 mg, 0.590 mmol) und gibt NaClO₂ (106.6 mg, 1.18 mmol) sowie NaH₂PO₄ (70.7 mg, 0.590 mmol) zu. Das Reaktionsgemisch färbt sich tiefgelb. Die Reaktion rührt für 1 h bei RT, anschließend wird die Reaktion mit CHCl₃ (10 mL) verdünnt. Dabei entsteht eine milchige Trübung, welche gegen H₂O (3 x 10 mL) gewaschen wird. Die org. Lösung wird zusätzlich gegen ges. NaCl-Lösung (3 x 10 mL) gewaschen sowie über MgSO₄ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel entfernt. Das gelbe Rohprodukt löst man erneut in einem Gemisch aus THF/Aceton/H₂O (5:4:1, 10 mL) und gibt katalytische Mengen Pyridin (0.048 mL, 4.66 mg, 0.059 mmol) hinzu. Die Lösung rührt für mehrere h, anschließend entfernt man das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Das Rohprodukt reinigt man säulenchromatographisch (PE/EA, 1:1) auf und isoliert die Carbonsäure **2-63a** (127 mg, 0.44 mmol) als gelbes Öl in 75 %-iger Ausbeute.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.03 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.87 (s, 9 H, Si(C(CH₃)₃)), 1.46–1.76 (m, 2 H, 6-*H*), 1.80–1.97 (m, 2 H, 7-*H*), 3.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, 5-*H*), 3.62 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H, 8-*H*), 6.65 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H, 2-*H*), 7.06 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, 3-*H*), 9.67 (bs., 1 H, COOH). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ ppm = -5.4 (Si(CH₃)₂), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 20.2 (C-6), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 32.1 (C-7), 41.4 (C-5), 62.7 (C-8), 129.6 (C-2), 141.0 (C-3), 170.5 (C-1), 199.7 (C-4).^[116]

R_f [PE/EA, 4:1] = 0.19.

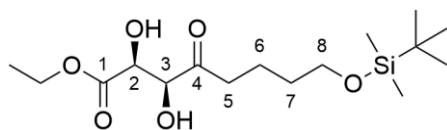
5.3.131 Ethyl (*E*)-8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-oxooct-2-enoat (2-64)

In einem Schlenkkolben legt man die Oxo-Ensäure **2-63a** (1.0 g, 3.49 mmol) vor, löst sie in Acetonitril (100 mL) und gibt Etl (1.1 g, 6.98 mmol) sowie Cs_2CO_3 (1.48 g, 4.54 mmol) zu. Das Reaktionsgemisch rührt man unter Rückfluss für 1 h. Anschließend beendet man die Reaktion, wenn dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr zu detektieren ist. Hierfür kühlt man die Reaktion auf Raumtemperatur und filtriert die festen Komponenten ab. Das Filtrat konzentriert man bei vermindertem Druck ein, den Rückstand nimmt man in Chloroform (50 mL) auf und wäscht gegen 20 %-ige NaHCO_3 -Lösung (3 x 20 mL) und anschließend gegen ges. NaCl -Lösung (3 x 20 mL). Die vereinigten org. Phasen trocknet man über MgSO_4 , filtriert die Feststoffe ab und entfernt das Rohprodukt von seinem Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Eine säulenchromatographische Aufreinigung des gelben Öls schließt sich an. Der Ethylester **2-64** (870.0 mg, 2.77 mmol) kann in 79 %-iger Ausbeute als farbloses Öl erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = -0.03 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.44 – 1.76 (m, 4 H, 6-*H* + 7-*H*), 2.65 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H, 5-*H*), 3.61 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H, 8-*H*), 4.25 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 6.65 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H, 2-*H*), 7.04 (d, $J = 16.1$ Hz, 2 H, 3-*H*). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = -5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 14.1 (OCH_2OCH_3), 18.3 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 20.2 (C-6), 25.9 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 32.0 (C-7), 41.2 (C-5), 61.4 (OCH_2OCH_3), 62.7 (C-8), 130.7 (C-2), 139.3 (C-3), 165.6 (C-1), 199.7 (C-4).

R_f [PE/EA, 4:1] = 0.73.

5.3.133 Ethyl (2*S*,3*S*)-8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,3-dihydroxy-4-oxooctanoat (2-65a)

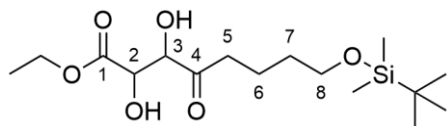


In einem Rundhalskolben legt man den AD-Mix β (2.2 g, 1.4 g./mmol) sowie MeSO_2NH_2 (151.2 mg, 1.59 mmol) vor und löst die beiden Feststoffe in einem 1:1 Gemisch aus *t*BuOH und H_2O (30 mL). Die orangene Lösung rührt man unter Kühlung im Eisbad und tropft anschließend das Oxo-Enoat **2-64** (0.5 g, 1.59 mmol) hinzu, welches zuvor in *t*BuOH (16 mL) gelöst wird. Die Reaktion rührt für mehrere h bei Raumtemperatur. Den Reaktionsfortschritt kontrolliert man dünnschichtchromatographisch. Nach vollständiger Umsetzung des Edukts beendet man die Reaktion unter Kühlung im Eisbad mit 22 %-iger Na_2SO_3 -Lösung (10 mL). Das Gemisch rührt man für weitere 30 min erneut bei Raumtemperatur. Anschließend extrahiert man die Reaktionslösung mehrmals gegen EA (5 x 20 mL). Die vereinigten org. Lösungen wäscht man gegen 2 M KOH-Lösung (10 mL), trocknet anschließend über MgSO_4 , filtriert die festen Bestandteile ab und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält das asymmetrisch dihydroxylierte Produkt **2-65** (57.0 mg, 0.16 mmol) in 10 %-iger Ausbeute als gelbe Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 0.01 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.85 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.43–1.79 (m, 4 H, 6-*H* + 7-*H*), 2.58 (t, J = 7.3 Hz, 2 H, 5-*H*), 3.04 (d, J = 7.3 Hz, 1 H, 2-*OH*), 3.59 (t, J = 6.1 Hz, 2 H, 8-*H*), 3.73 (d, J = 5.5 Hz, 1 H, 3-*OH*), 4.28 (q, J = 7.3 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 4.46 (d, J = 1.8 Hz, 1 H, 2-*H*), 4.57 (d, J = 3.2 Hz, 1 H, 3-*H*). **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):** δ ppm = -5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 13.8 (OCH_2CH_3), 18.3 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 20.0 (C-6), 25.9 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.0 (C-7), 37.6 (C-5), 62.4 (OCH_2CH_3), 62.7 (C-8), 71.3 (C-2), 77.6 (C-3), 171.5 (C-1), 207.8 (C-4).

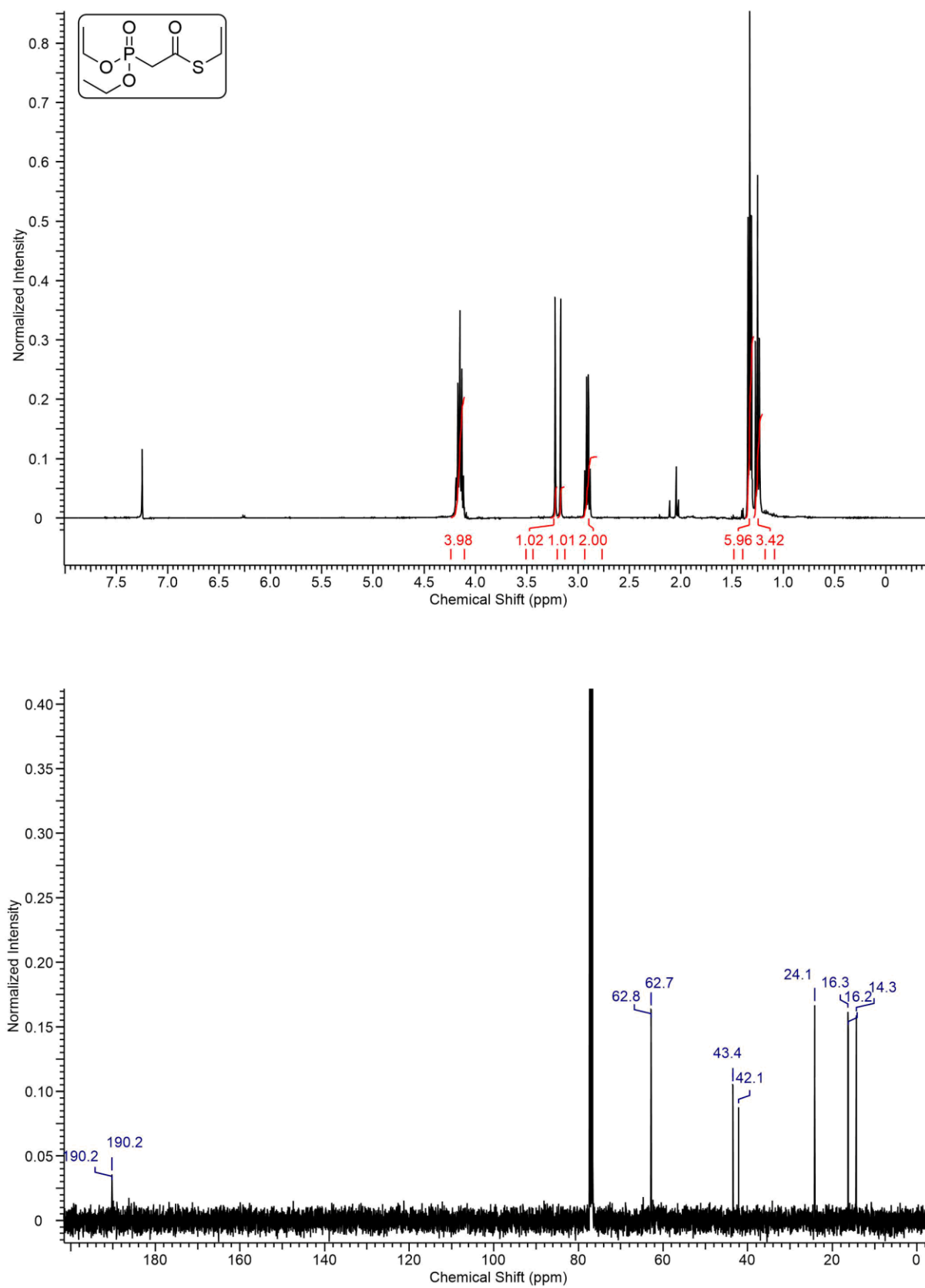
R_f [PE/EA, 2:1] = 0.61

Drehwert $[\alpha]_{25}^D = -19.7^\circ$ (1.4 mg in 1.2 mL CHCl_3 , $c = 1.16$).

5.3.135 (*rel*)-(2*S*, 3*S*) Ethyl 8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,3-dihydroxy-4-oxooctanoat (2-65b)

In einem 100 mL Rundhalskolben legt man das Oxo-Enoat **2-64** (300.0 mg, 0.95 mmol) vor und löst es in einem 1:1 Gemisch aus *t*BuOH und H₂O (20 mL). Anschließend gibt man katalytische Menge K₂OsO₄ (31.7 mg, 0.095 mmol), Zitronensäure (137.5 mg, 0.72 mmol) sowie NMO (134.1 mg, 1.14 mmol) zur Reaktionslösung und rührt das Gemisch bei Raumtemperatur. Nach bereits 1 h zeigt eine dünnschichtchromatographische Kontrolle die vollständige Umsetzung des Edukts an und man entfernt *t*BuOH bei vermindertem Druck. Den wässrigen Rückstand versetzt man mit 1 M HCl-Lösung (5 mL) und extrahiert mehrmals gegen EA (3 x 20 mL). Die vereinigten org. Lösungen trocknet man über Na₂SO₄, filtriert die Suspension und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält das Diol **2-65b** (300 mg, 0.86 mmol) in ausreichender Reinheit als gelbes Öl in 90 %-iger Ausbeute. Die NMR-Daten stimmen mit der Verbindung **2-65a** überein.

6 Analytik

Abbildung 56: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 1-38.

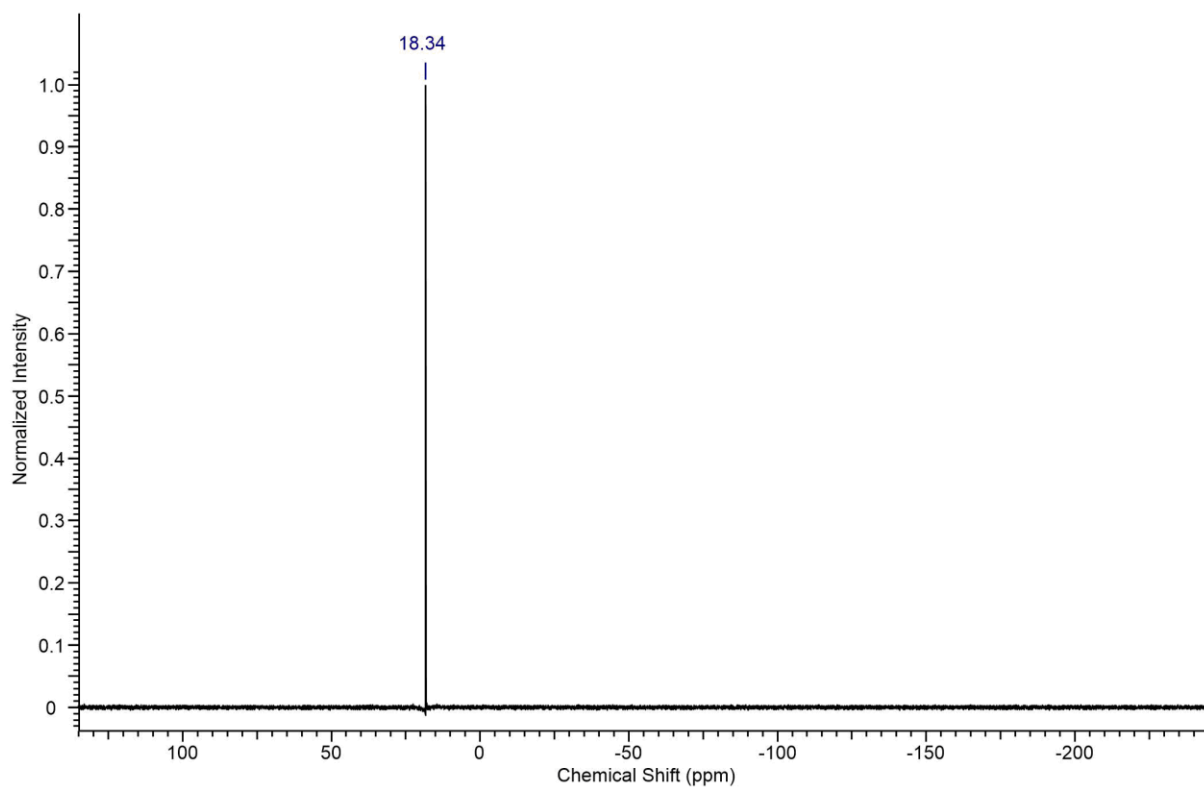


Abbildung 57: ^{31}P -NMR Spektrum der Verbindung 1-38.

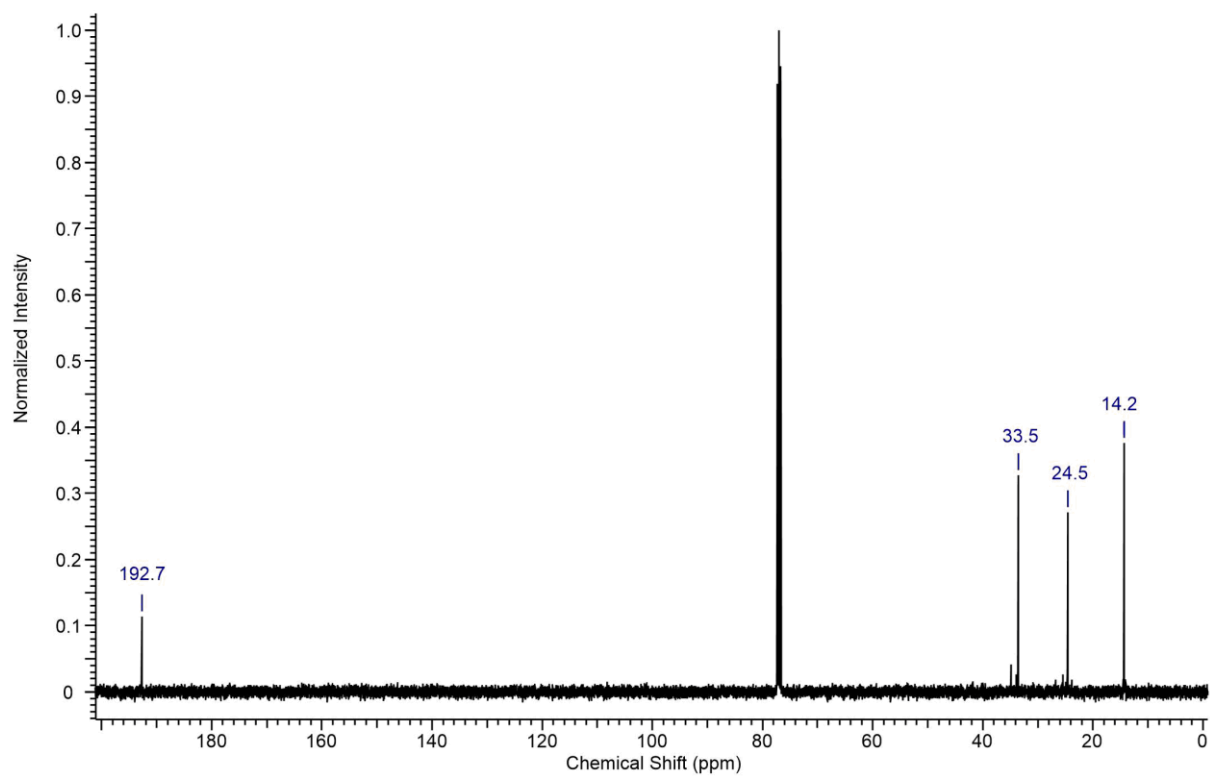
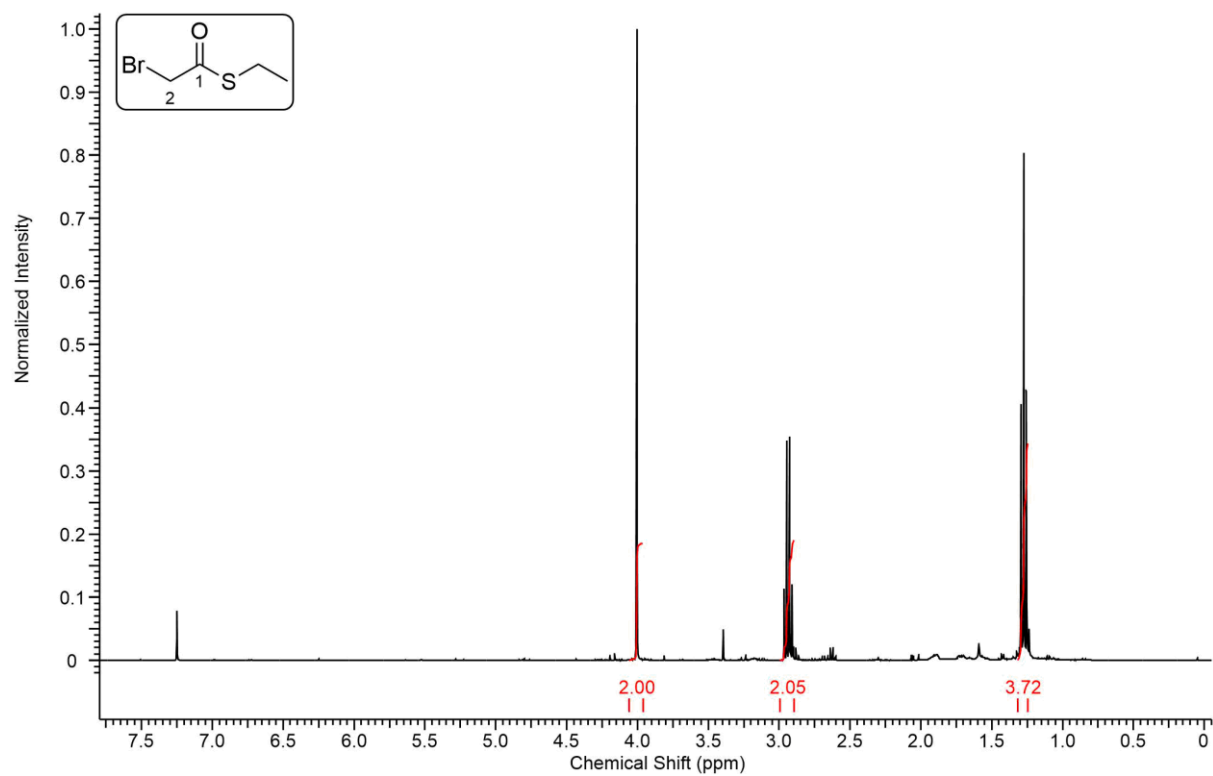


Abbildung 58: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 1-33.

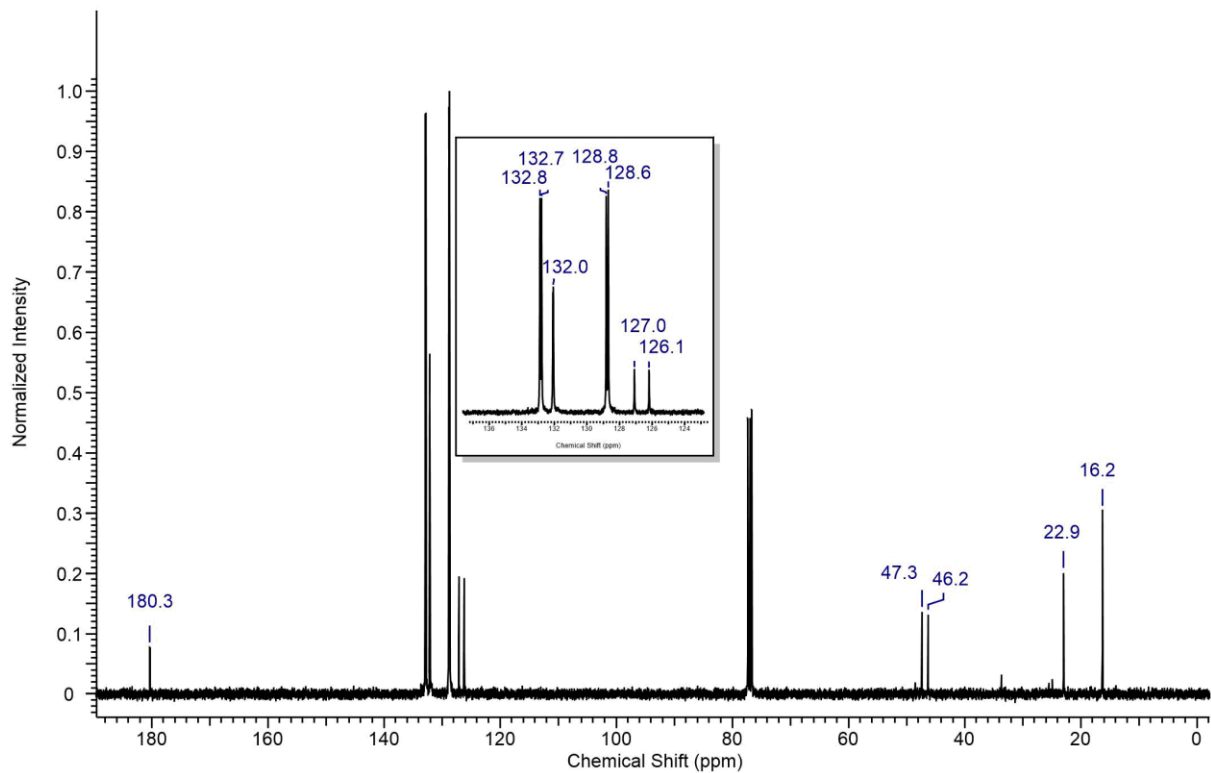
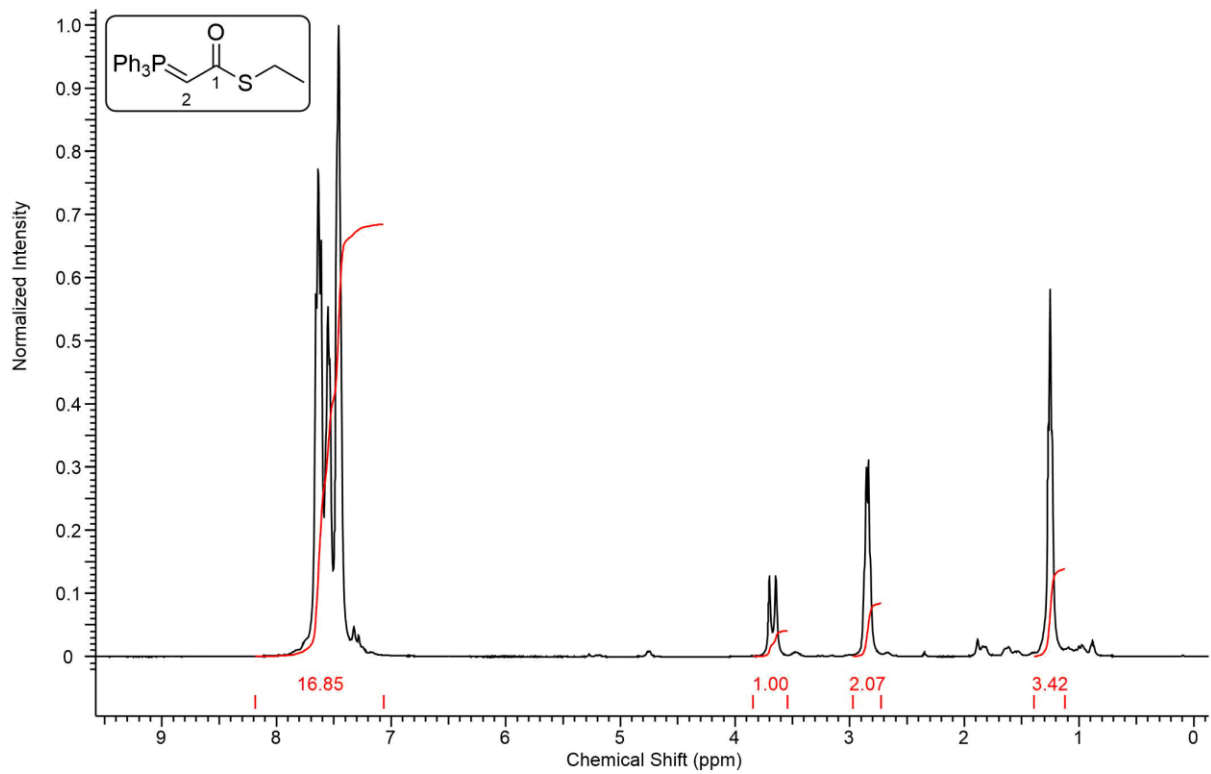


Abbildung 59: ¹H- (oben) und ¹³C-NMR Spektrum der Verbindung 1-35.

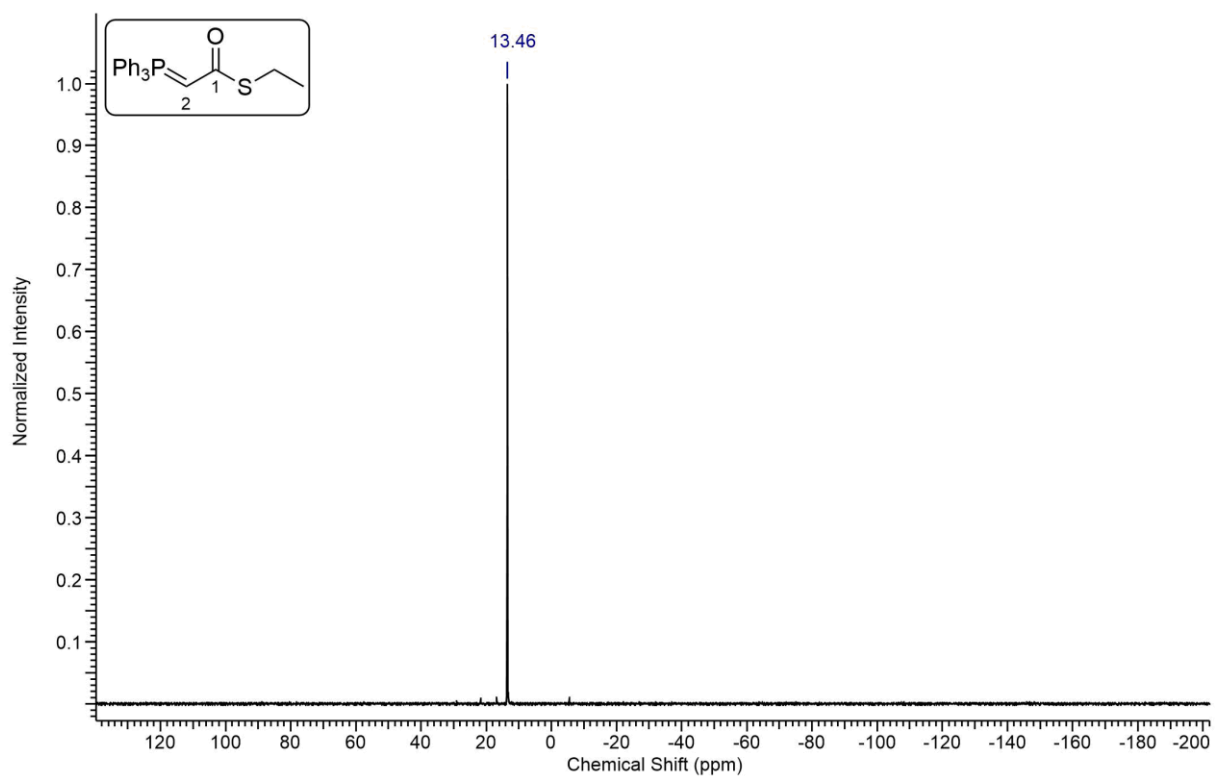


Abbildung 60: ^{31}P -NMR Spektrum der Verbindung 1-35.

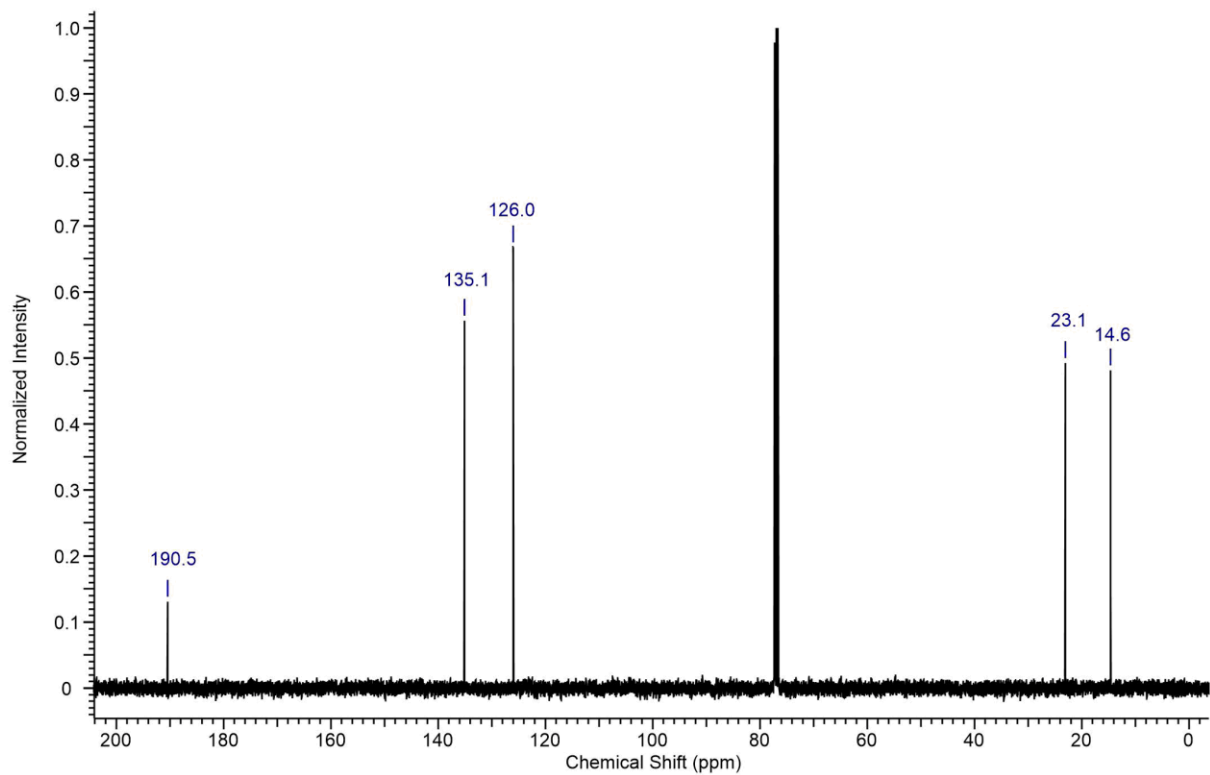
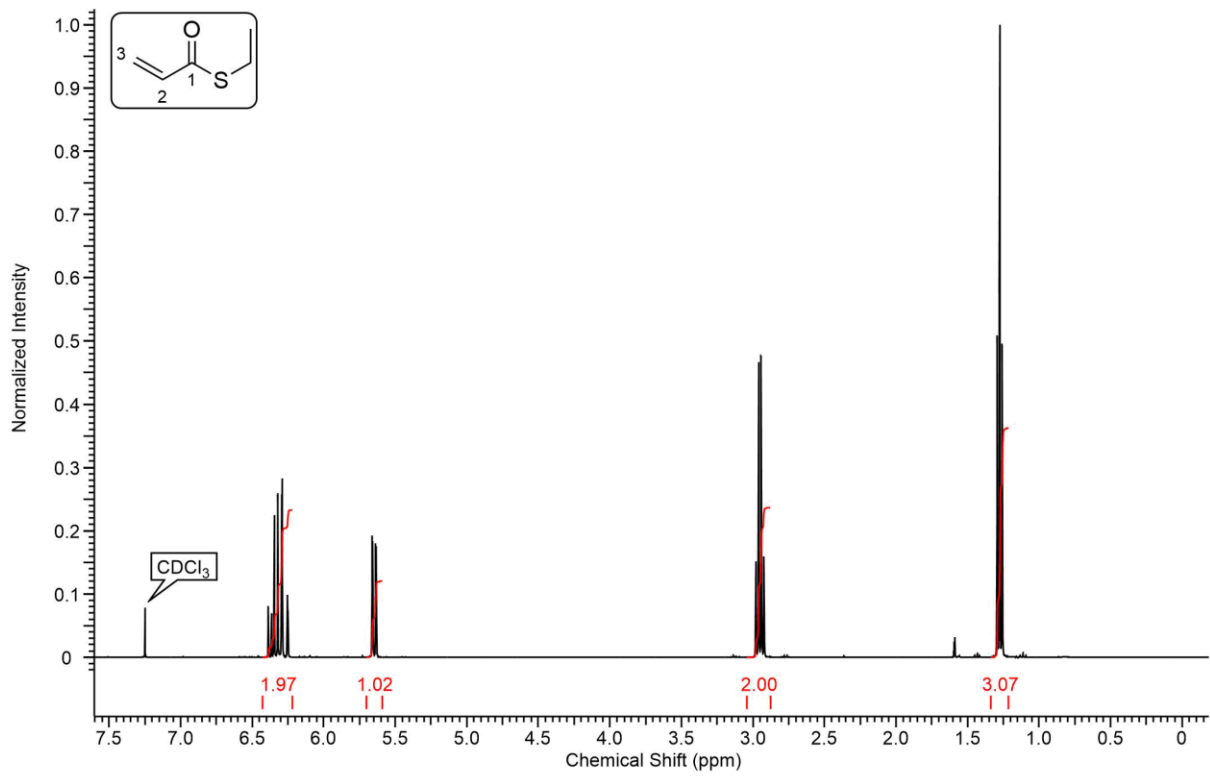


Abbildung 61: ¹H- (oben) und ¹³C-NMR Spektrum der Verbindung 1-39.

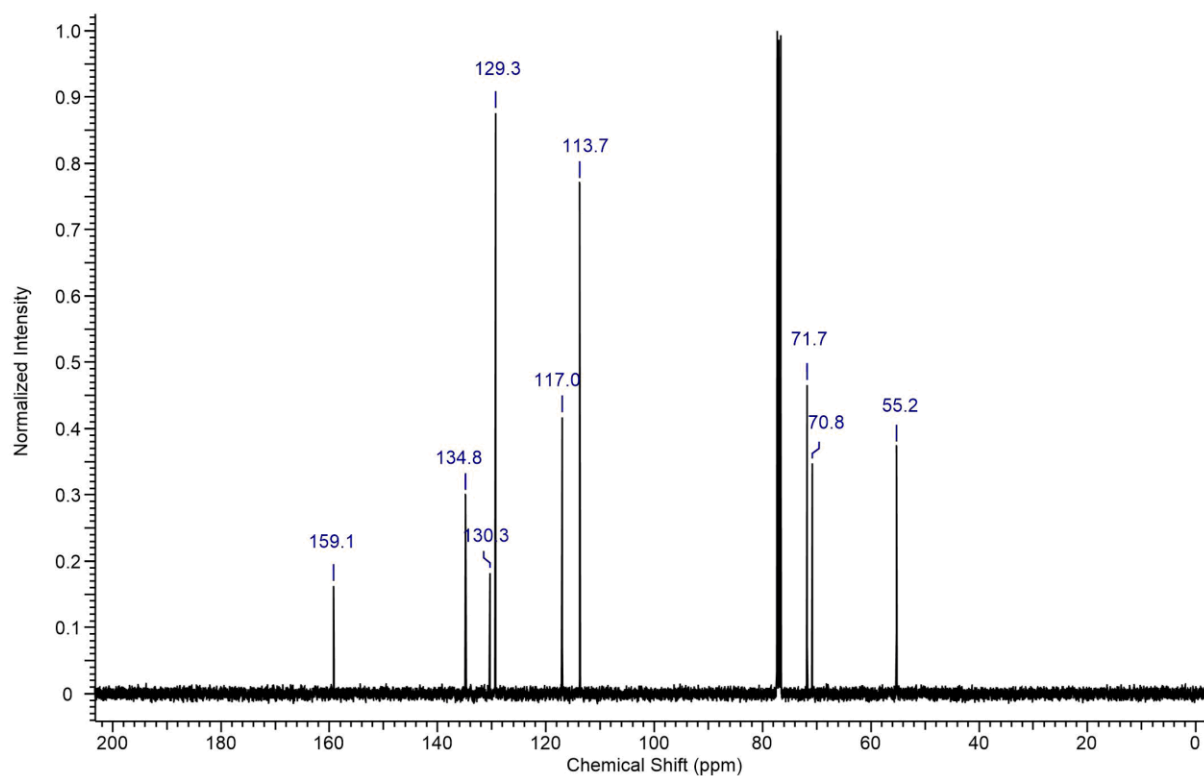
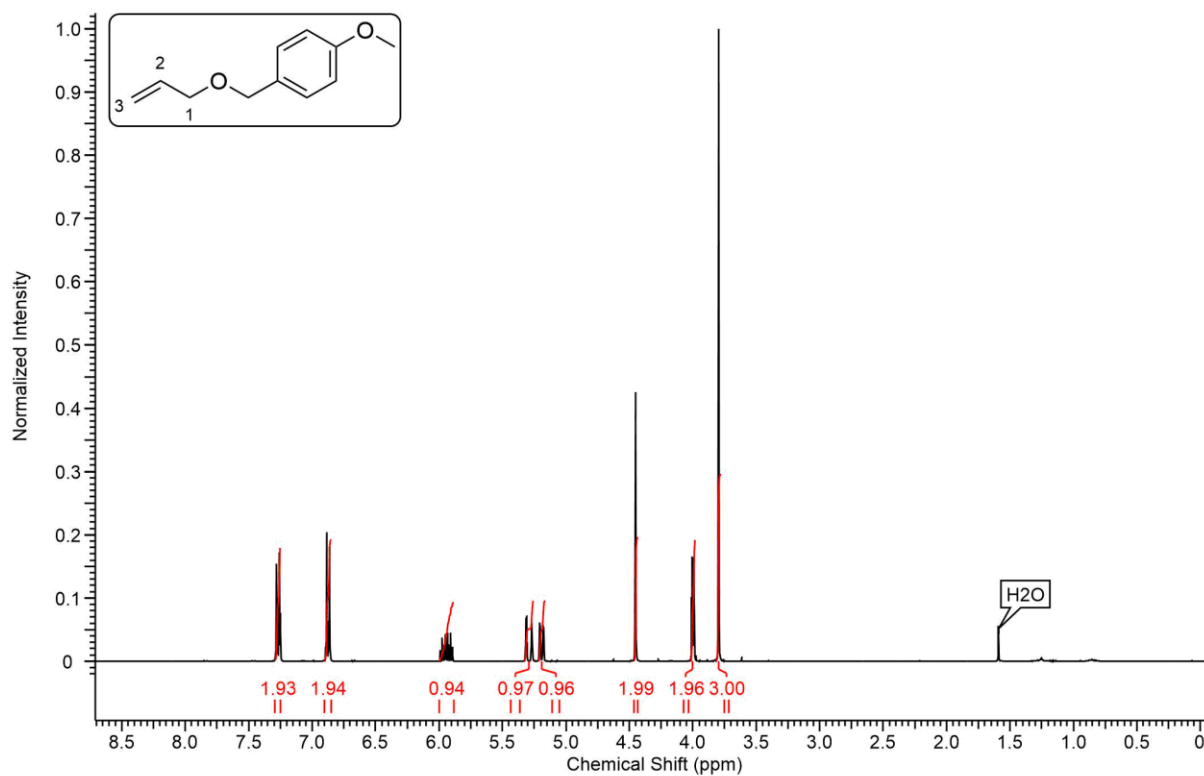


Abbildung 62: $^1\text{H-}$ (oben) und $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung 1-30.

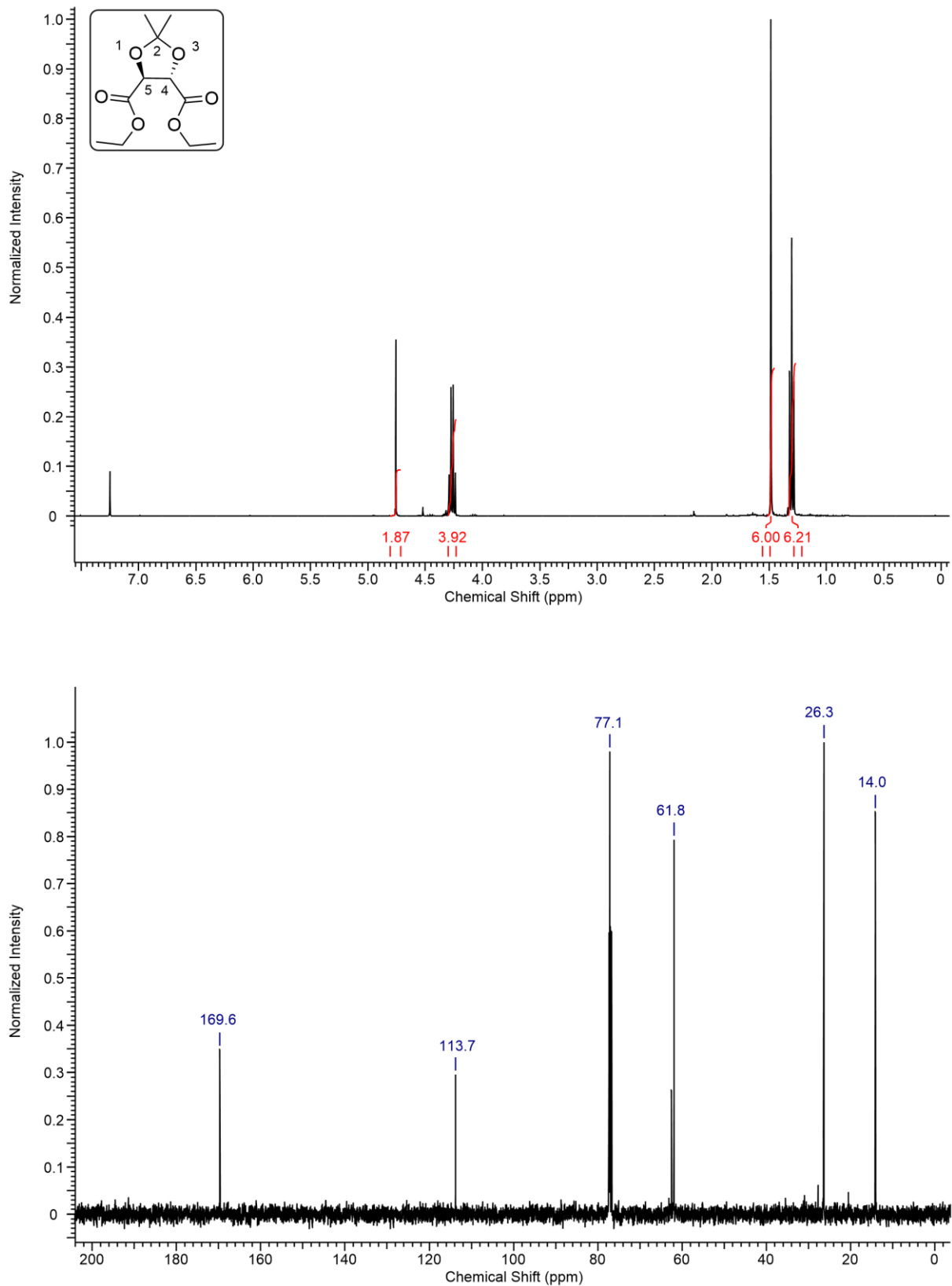


Abbildung 63: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **1-11a**.

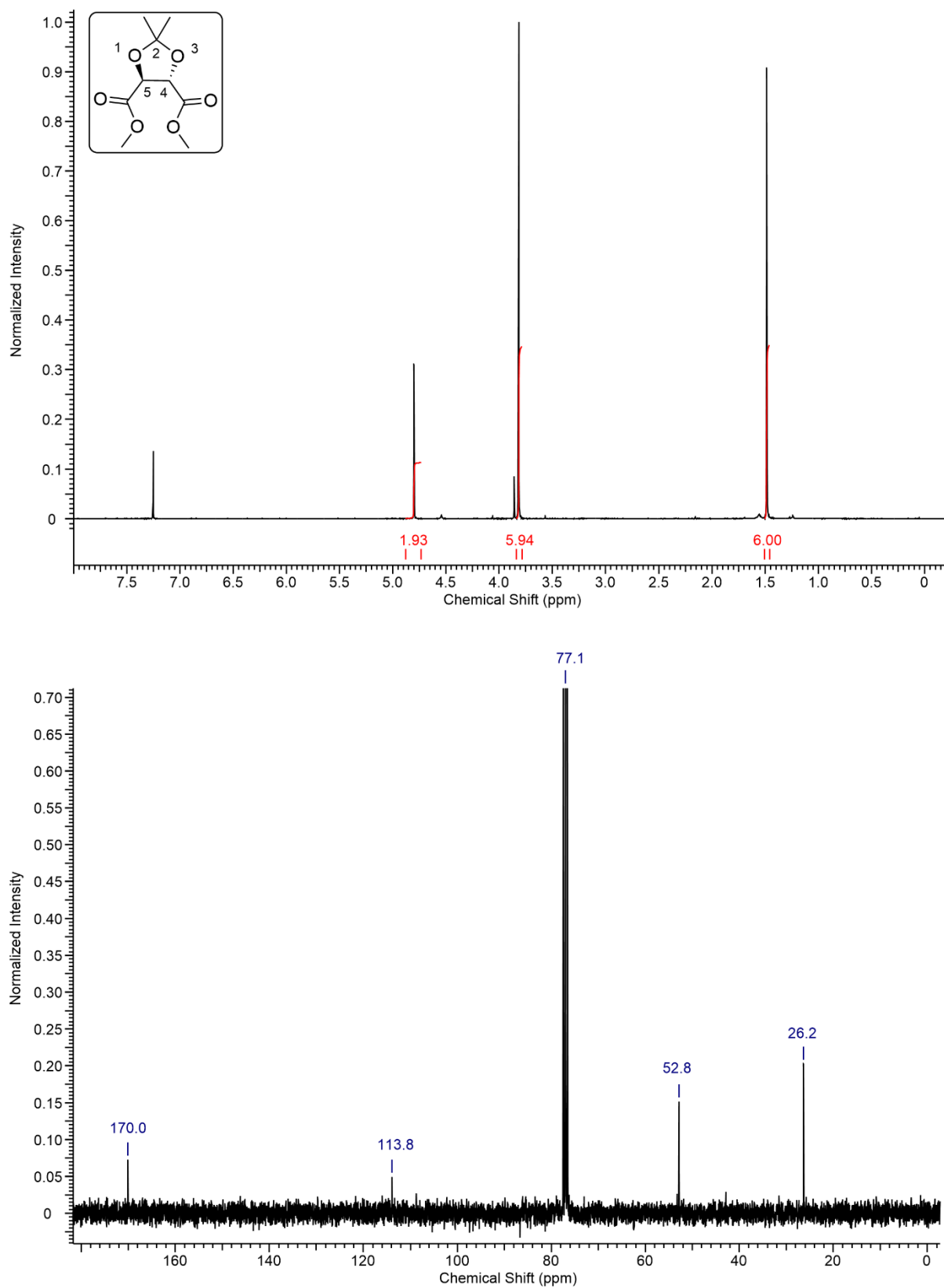


Abbildung 64: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **1-11b**.

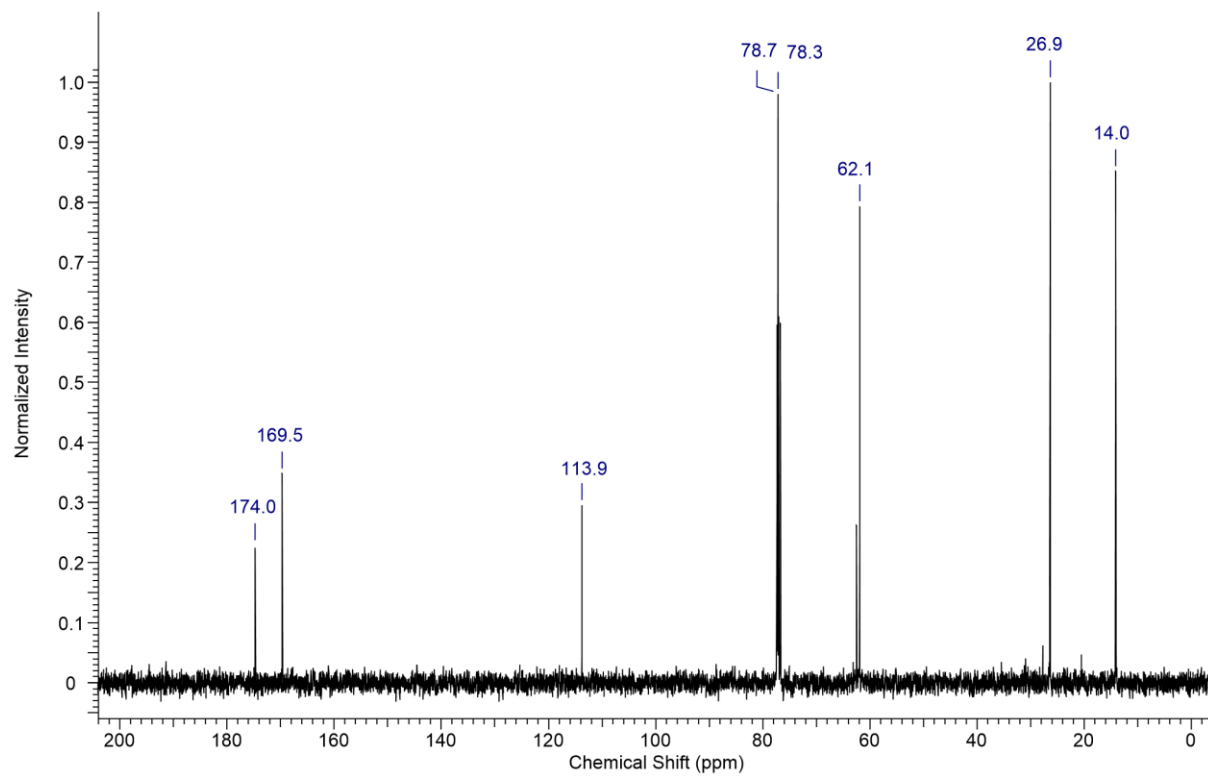
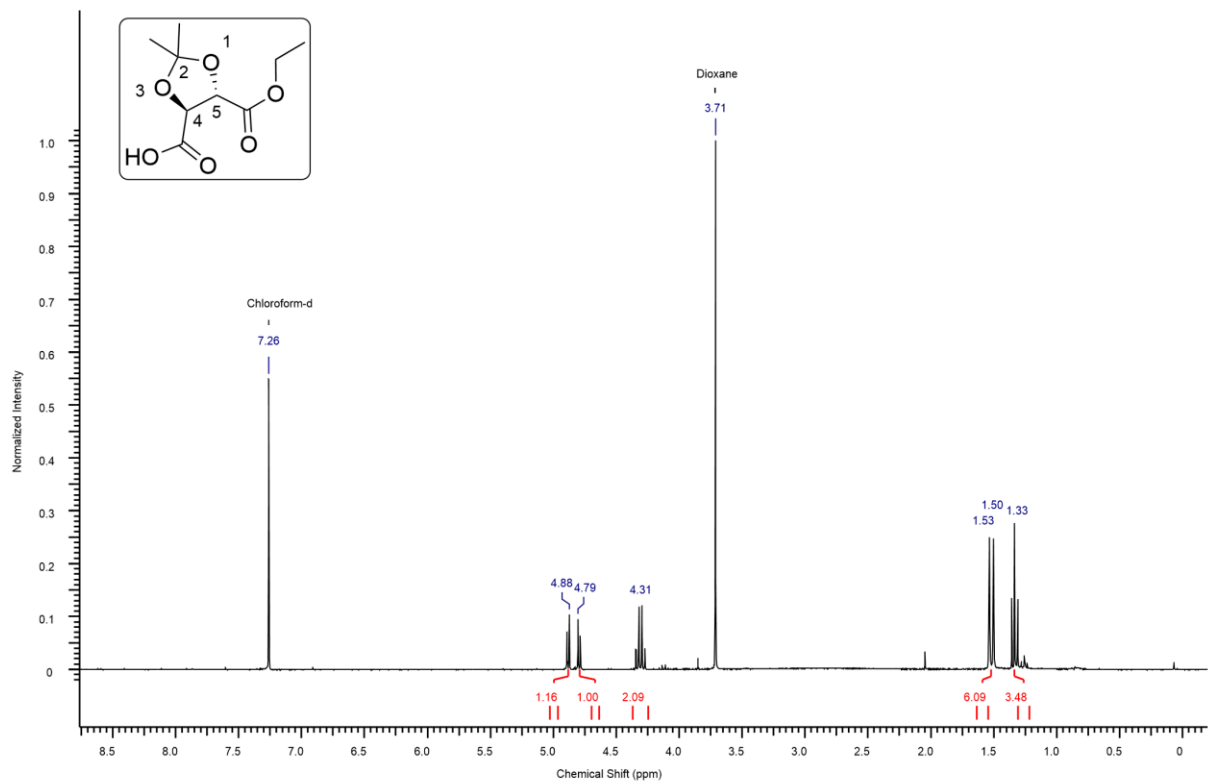


Abbildung 65: ¹H- (oben) und ¹³C-NMR Spektrum der Verbindung **1-12b**.

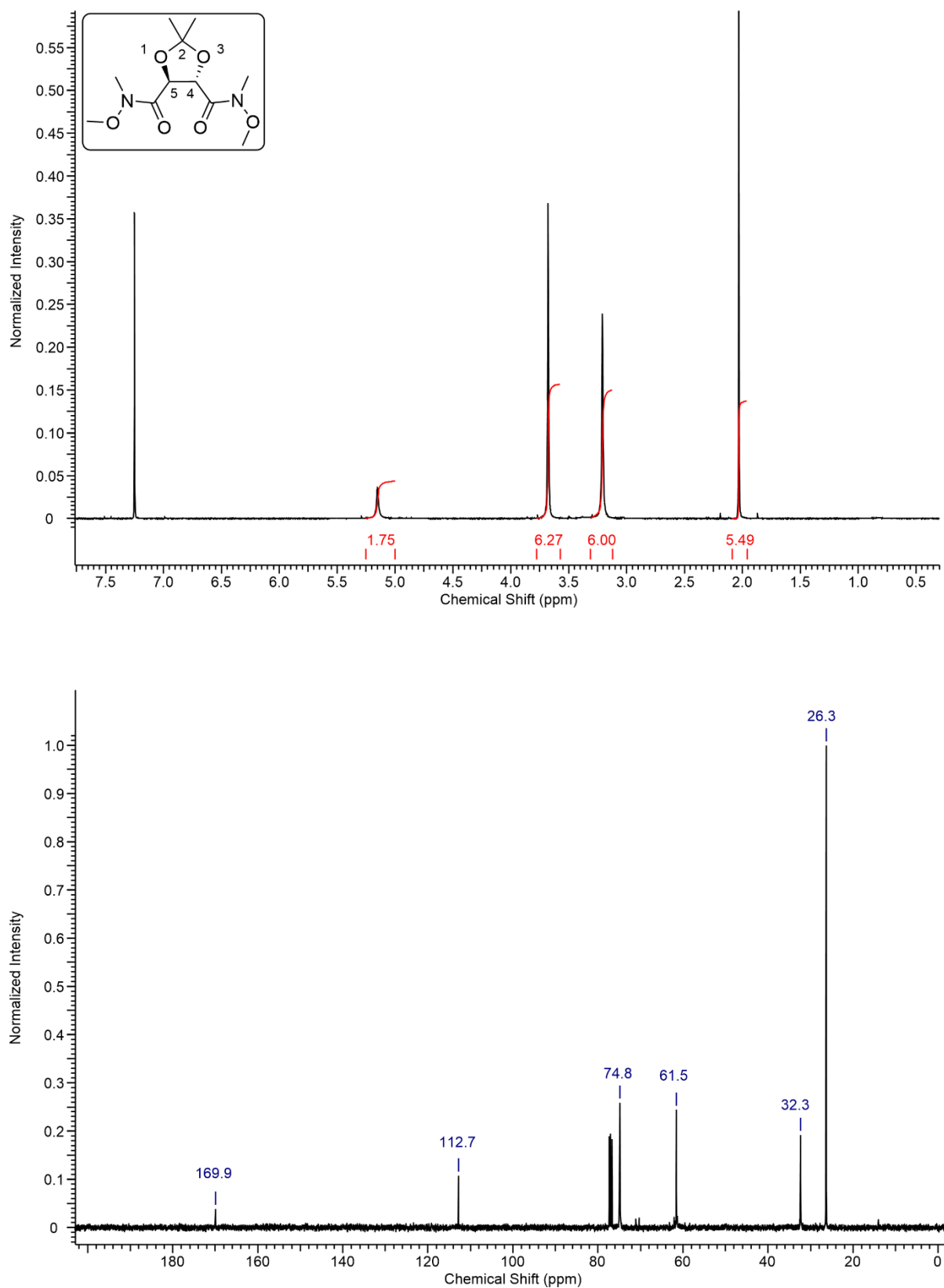


Abbildung 66: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 1-12.

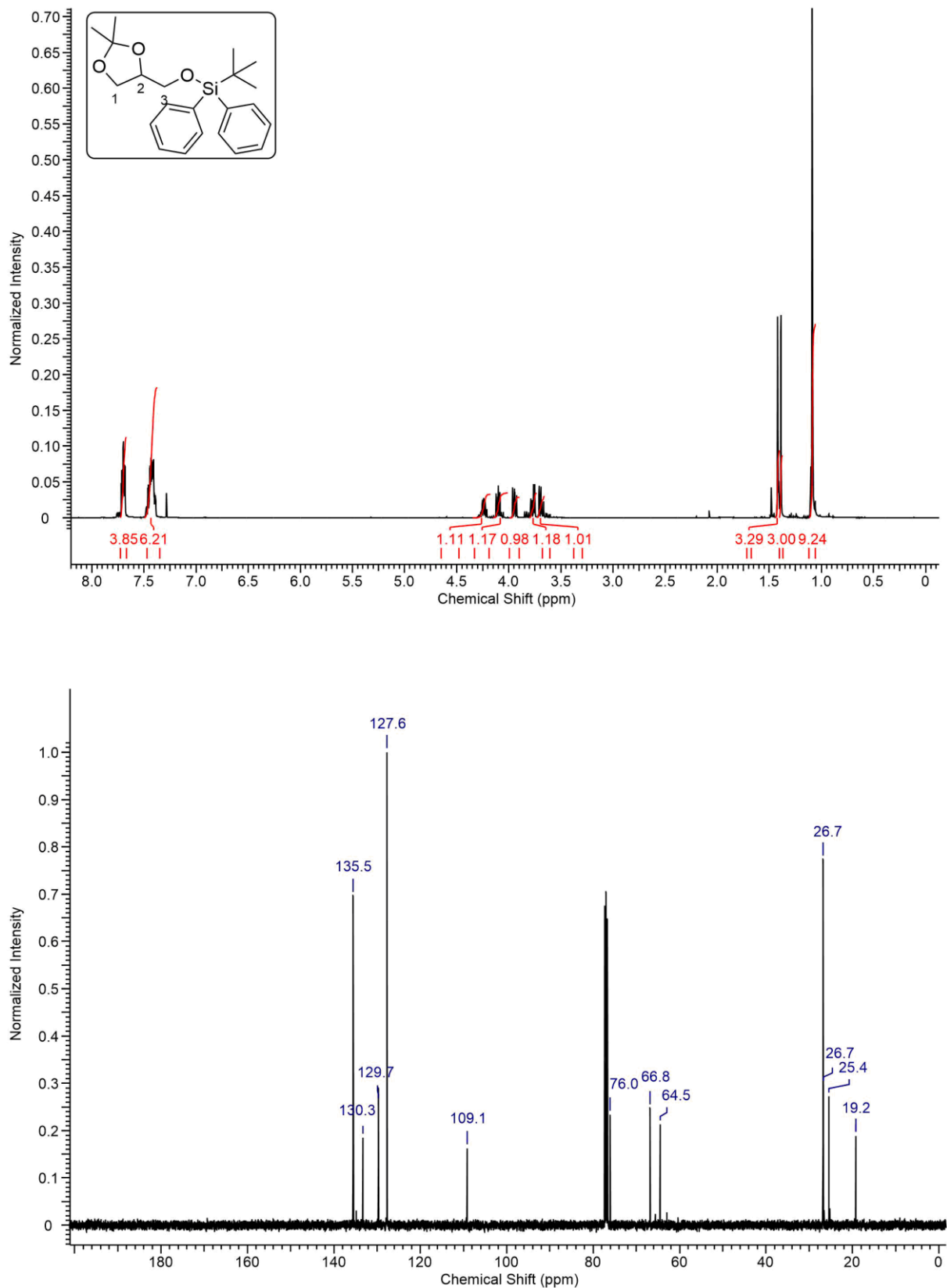


Abbildung 67: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **1-2b**.

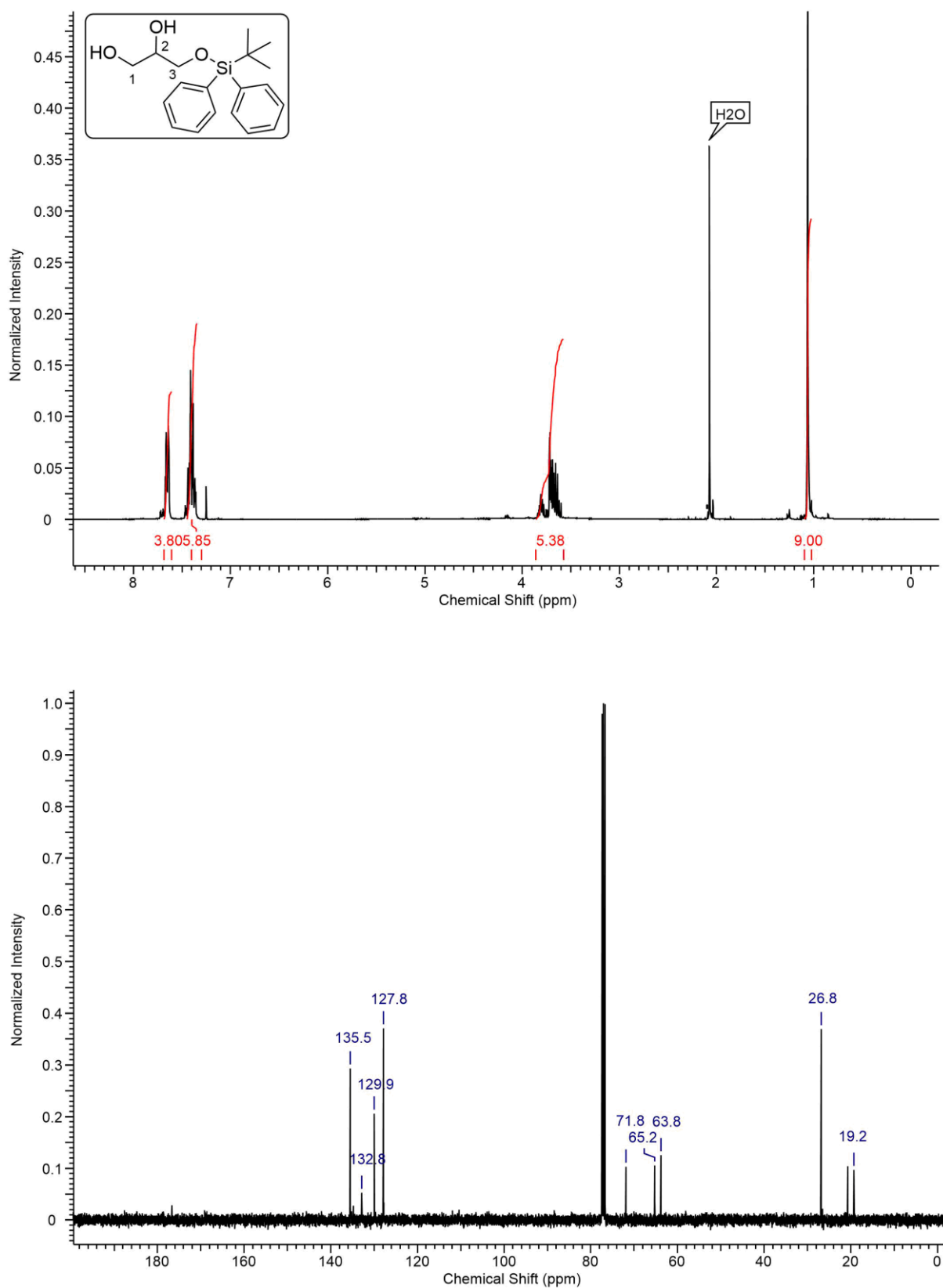


Abbildung 68: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **1-3b**.

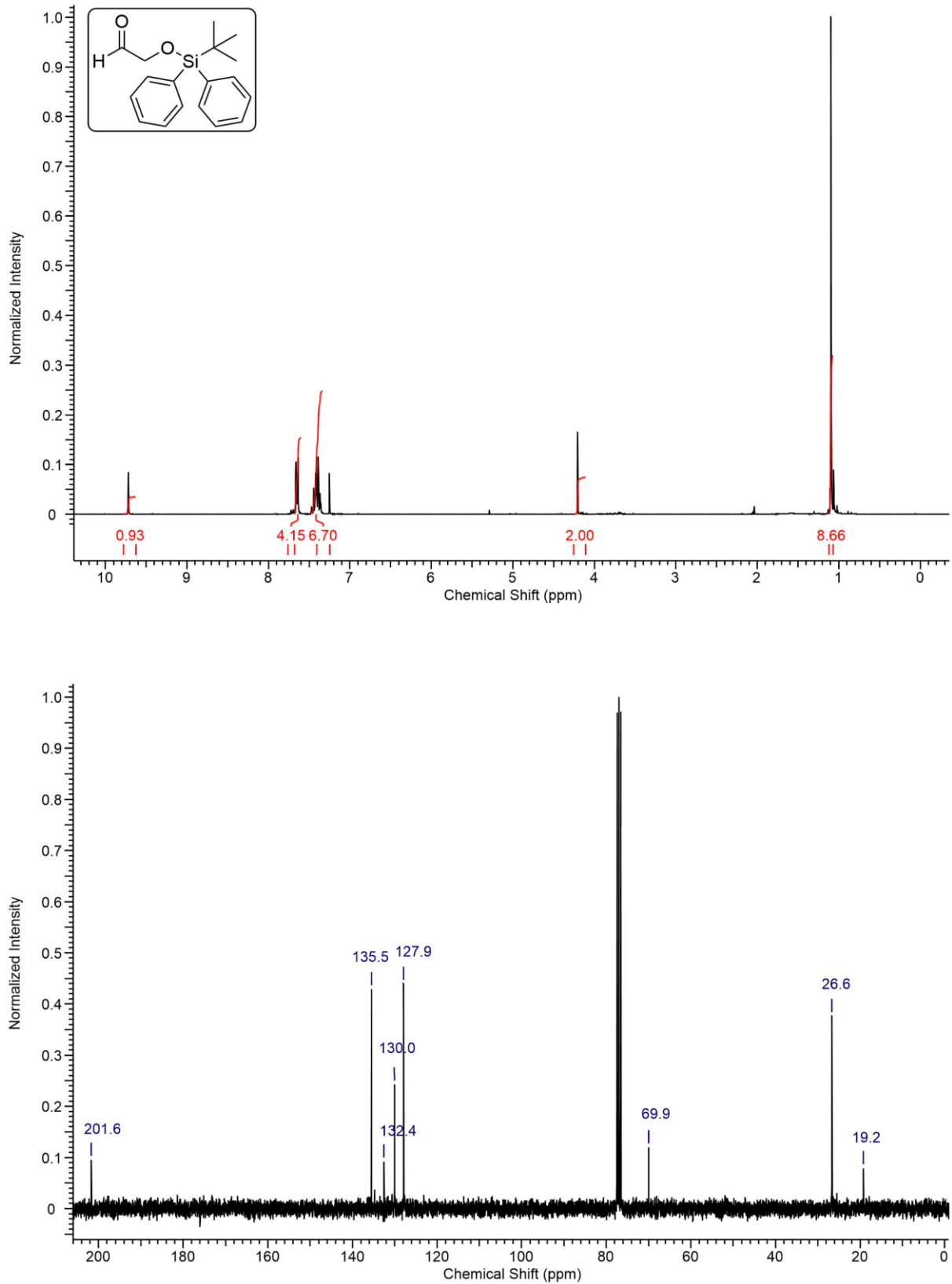


Abbildung 69: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **1-4b**.

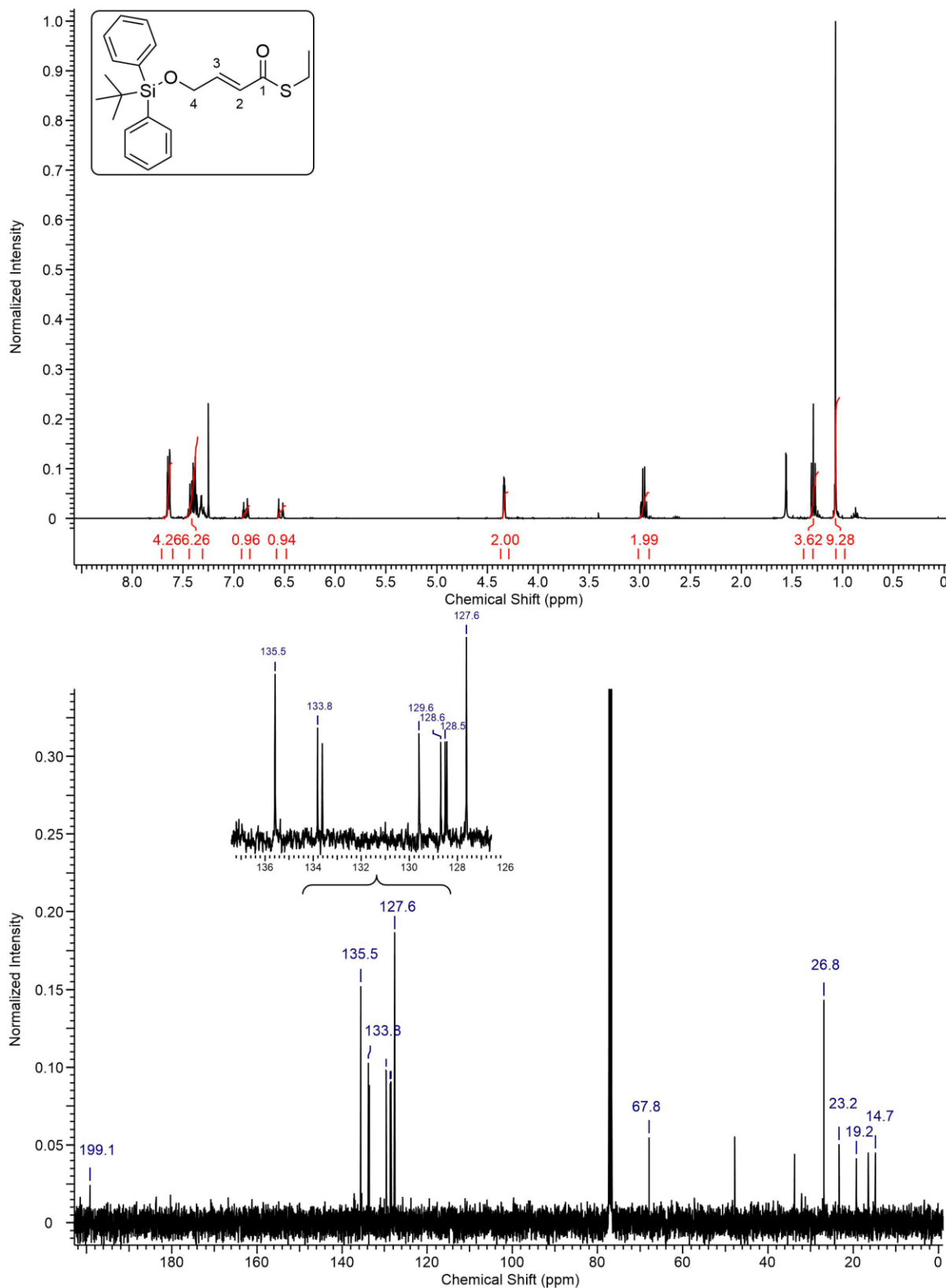


Abbildung 70: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **1-5c**.

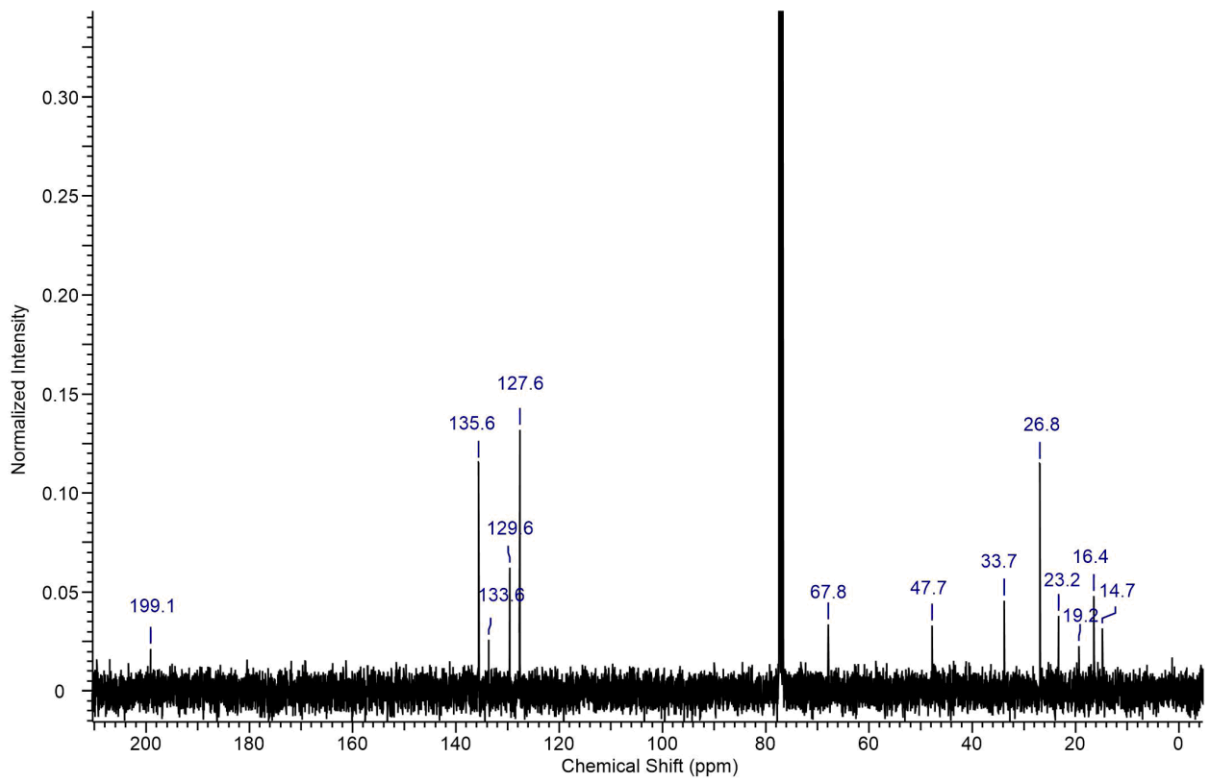
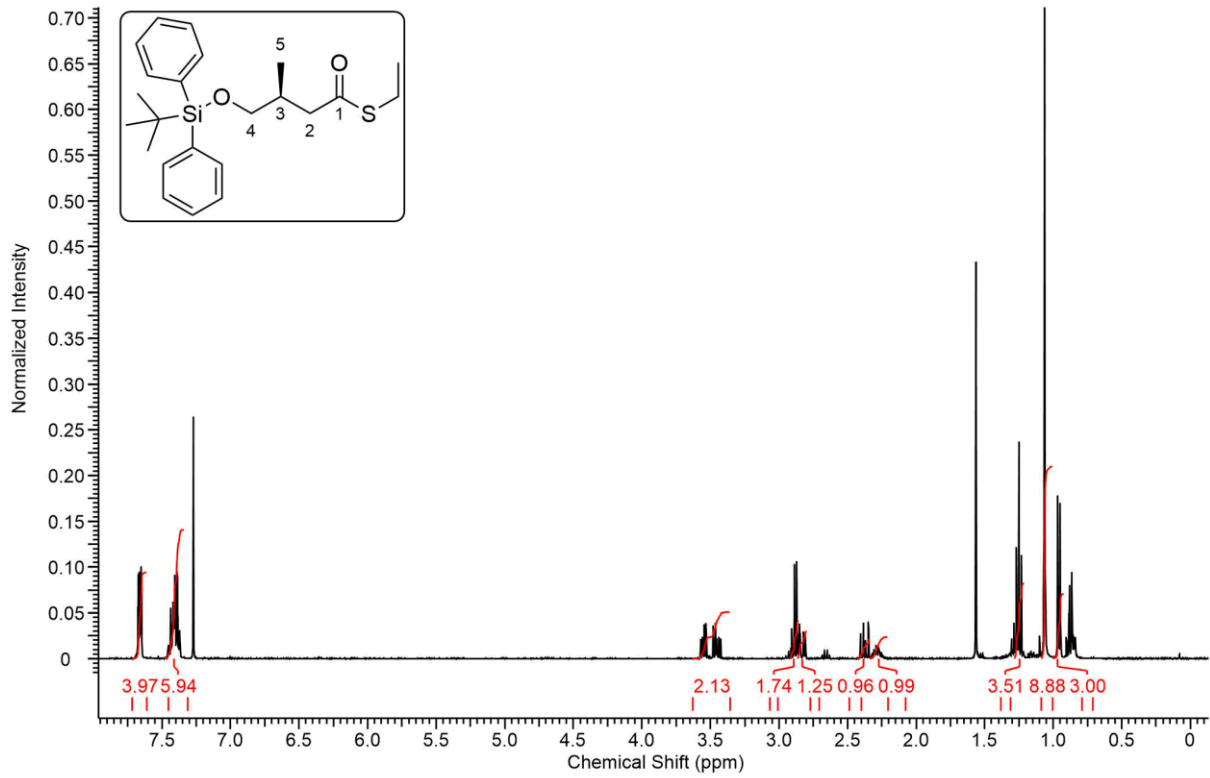


Abbildung 71: ¹H- (oben) und ¹³C-NMR Spektrum der Verbindung 1-6c.

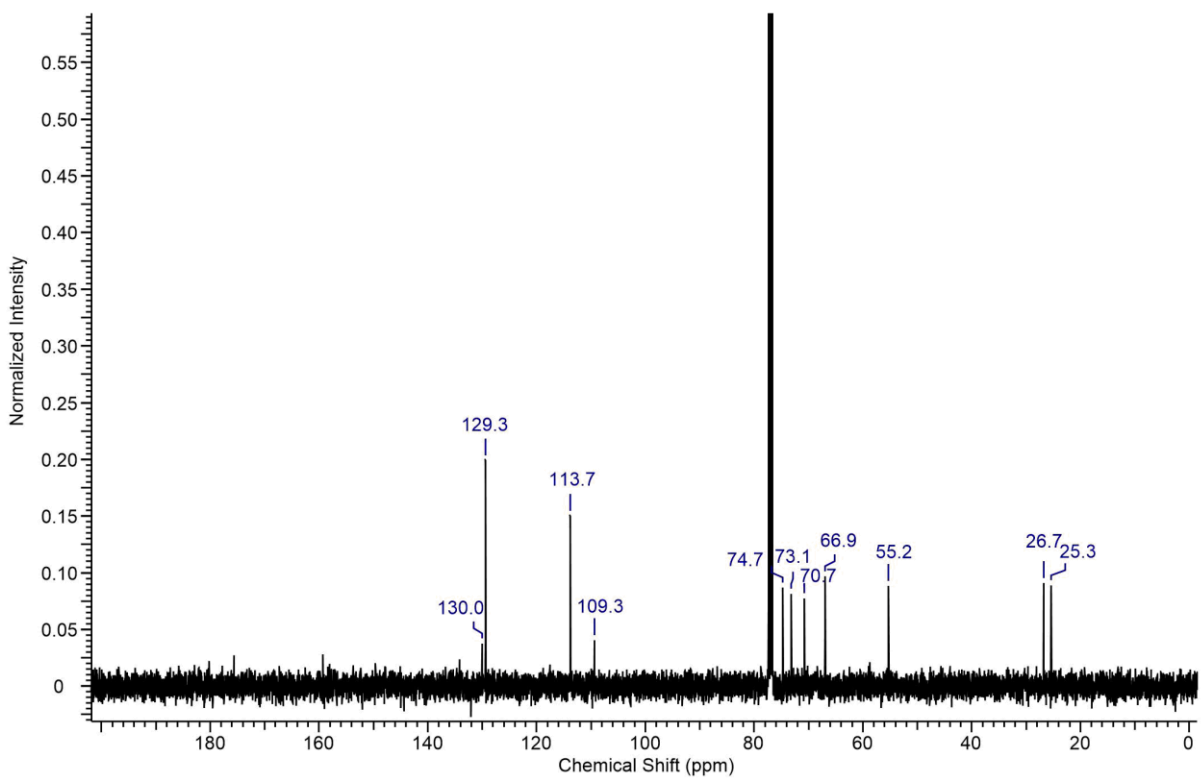
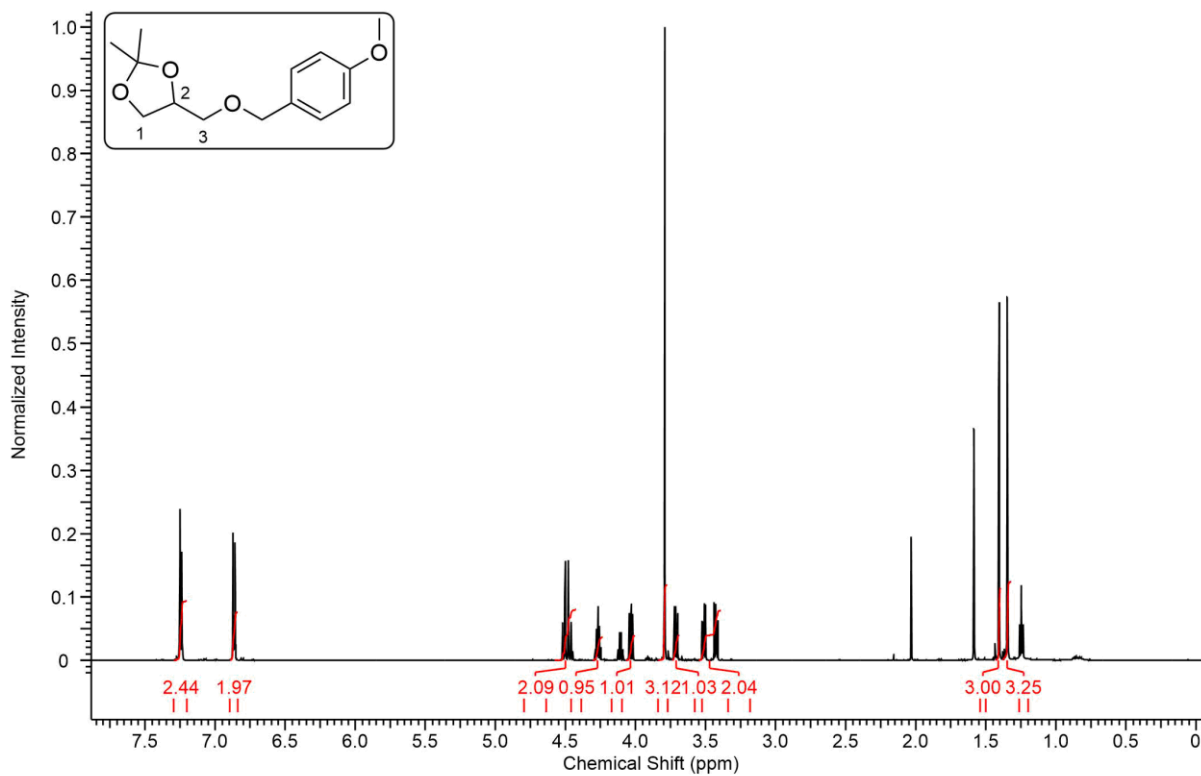


Abbildung 72: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **1-2a**.

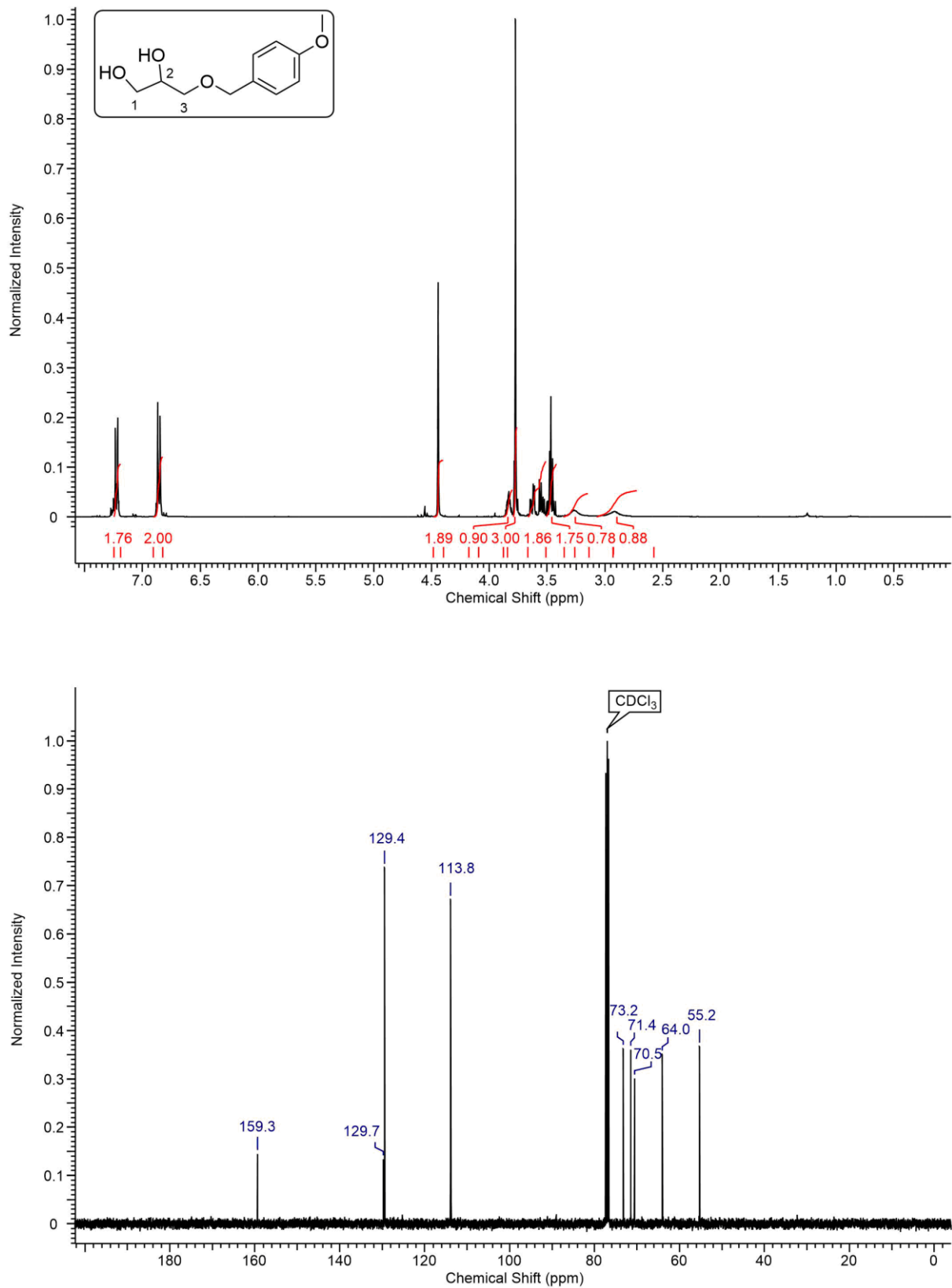


Abbildung 73: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **1-3a**.

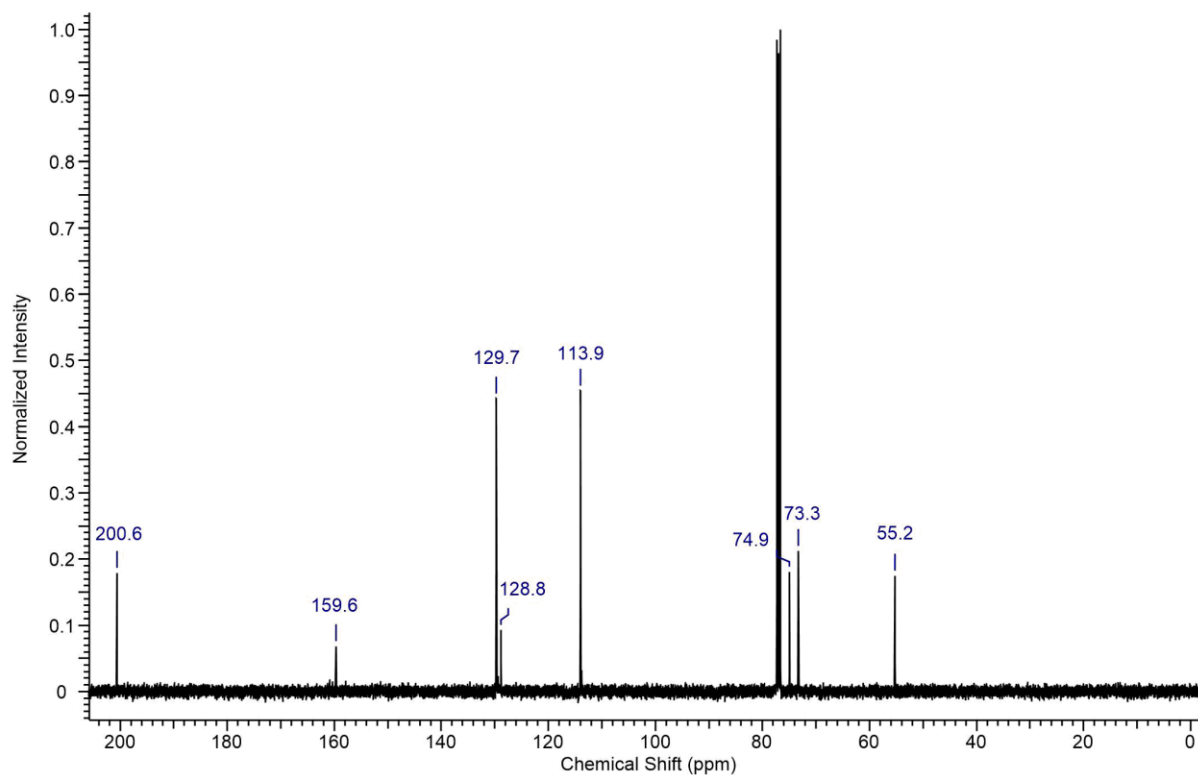
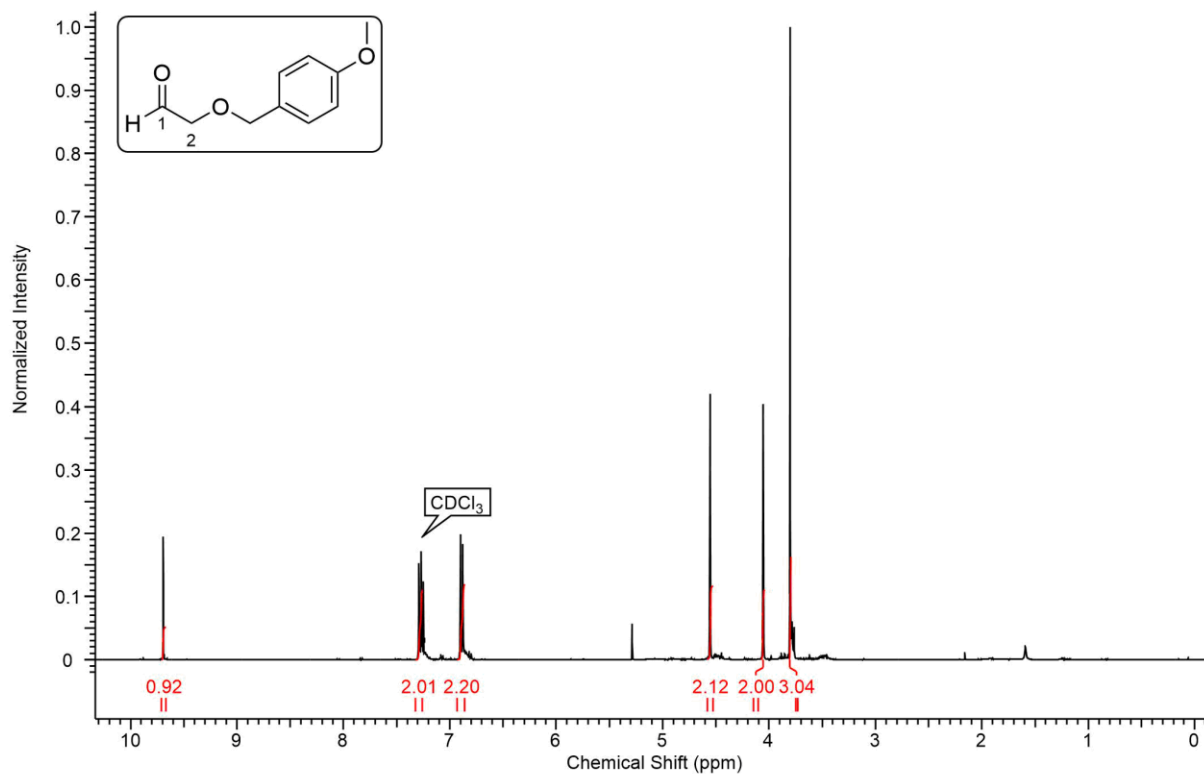


Abbildung 74: ¹H- (oben) und ¹³C-NMR Spektrum der Verbindung 1-4a.

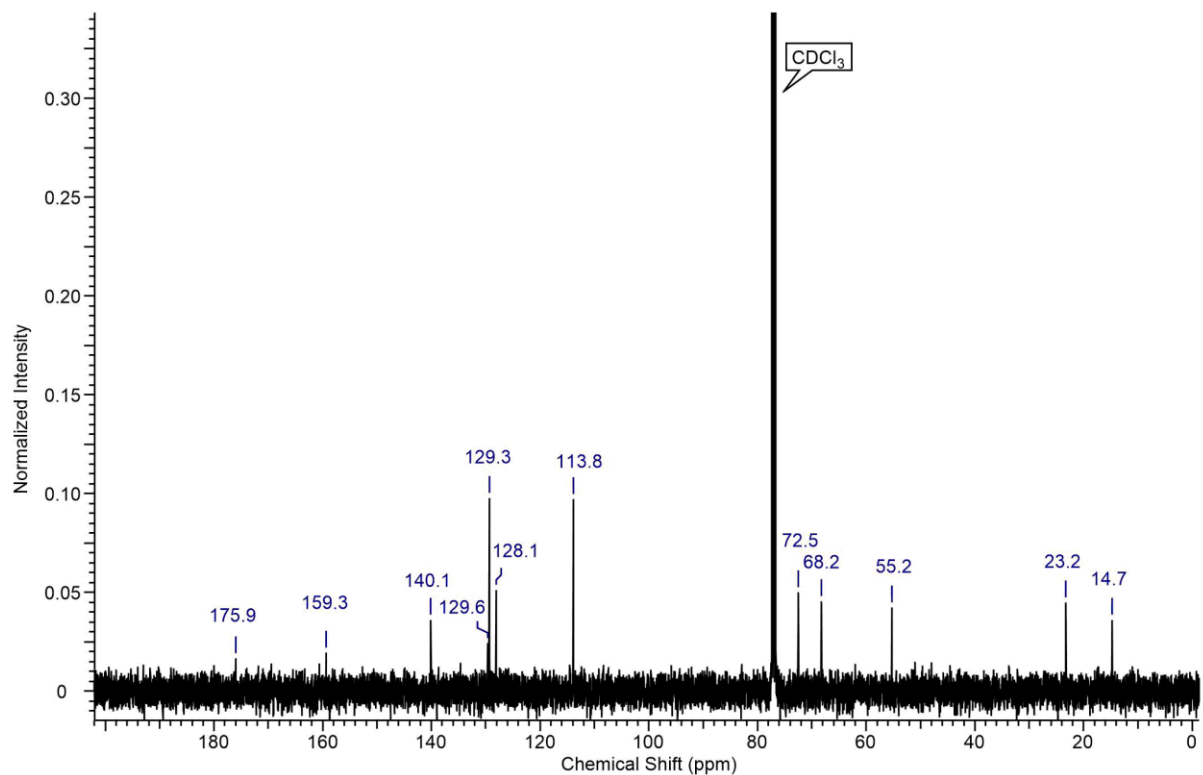
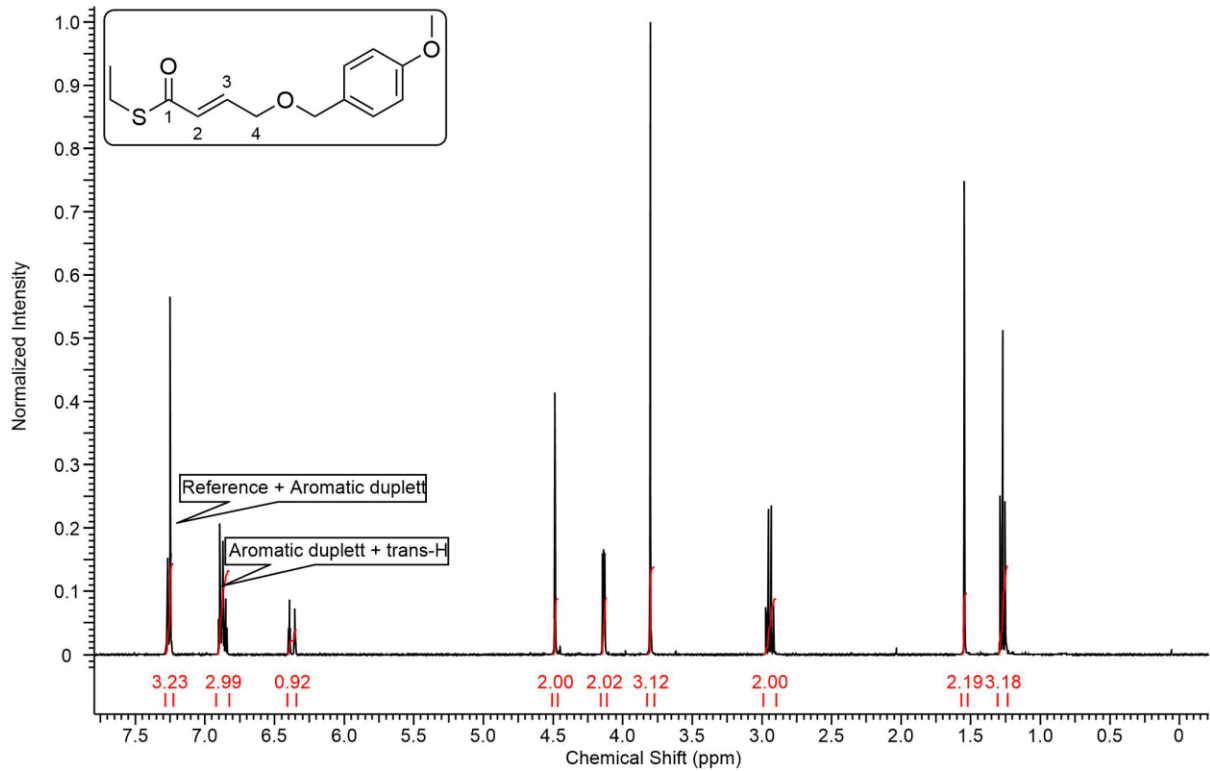


Abbildung 75: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 1-5b.

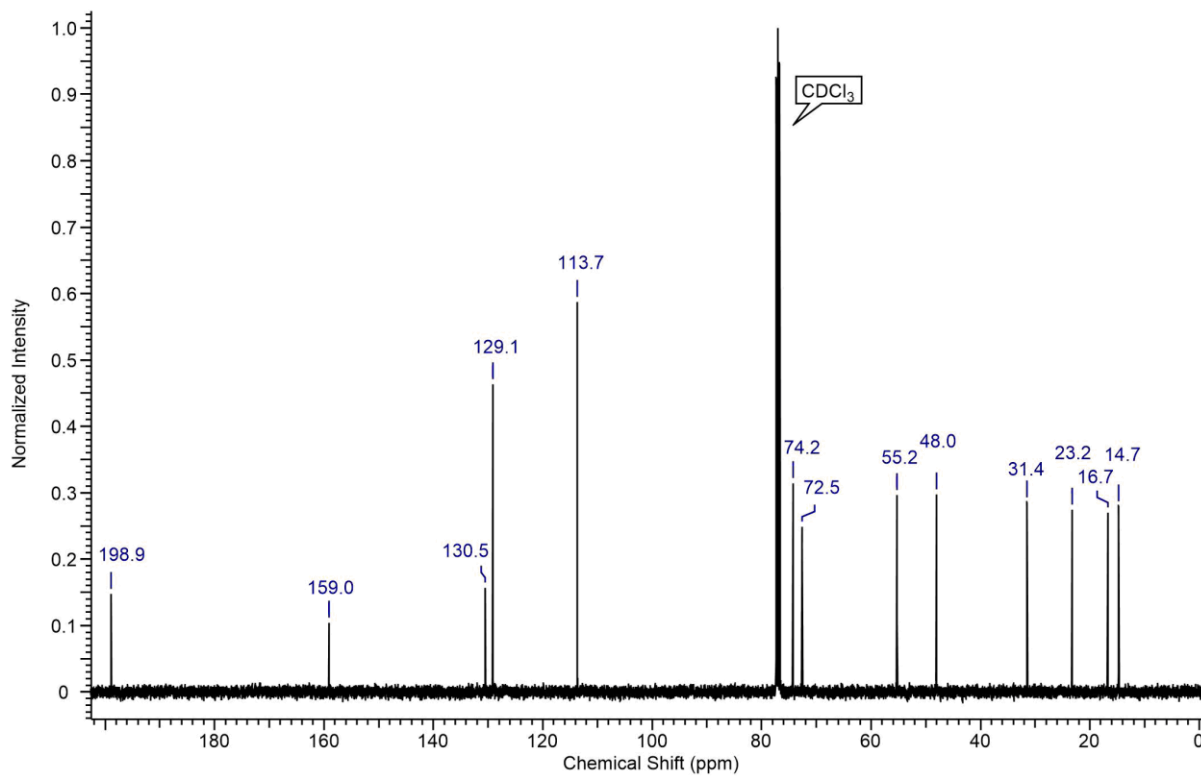
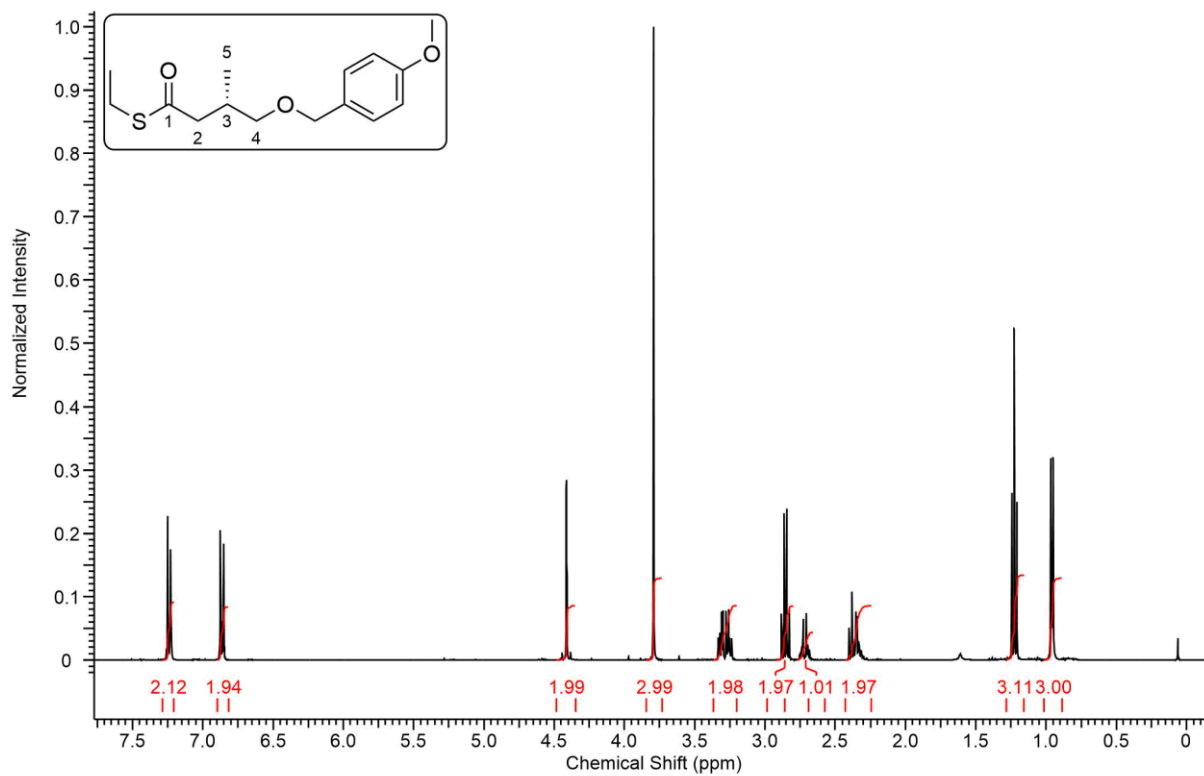


Abbildung 76: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **1-6b**.

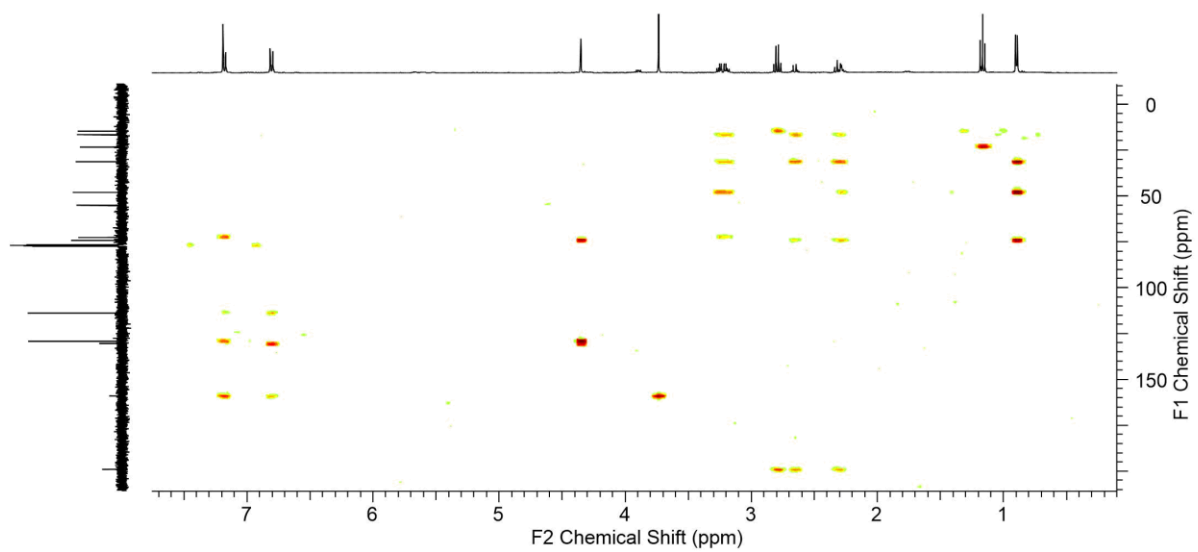
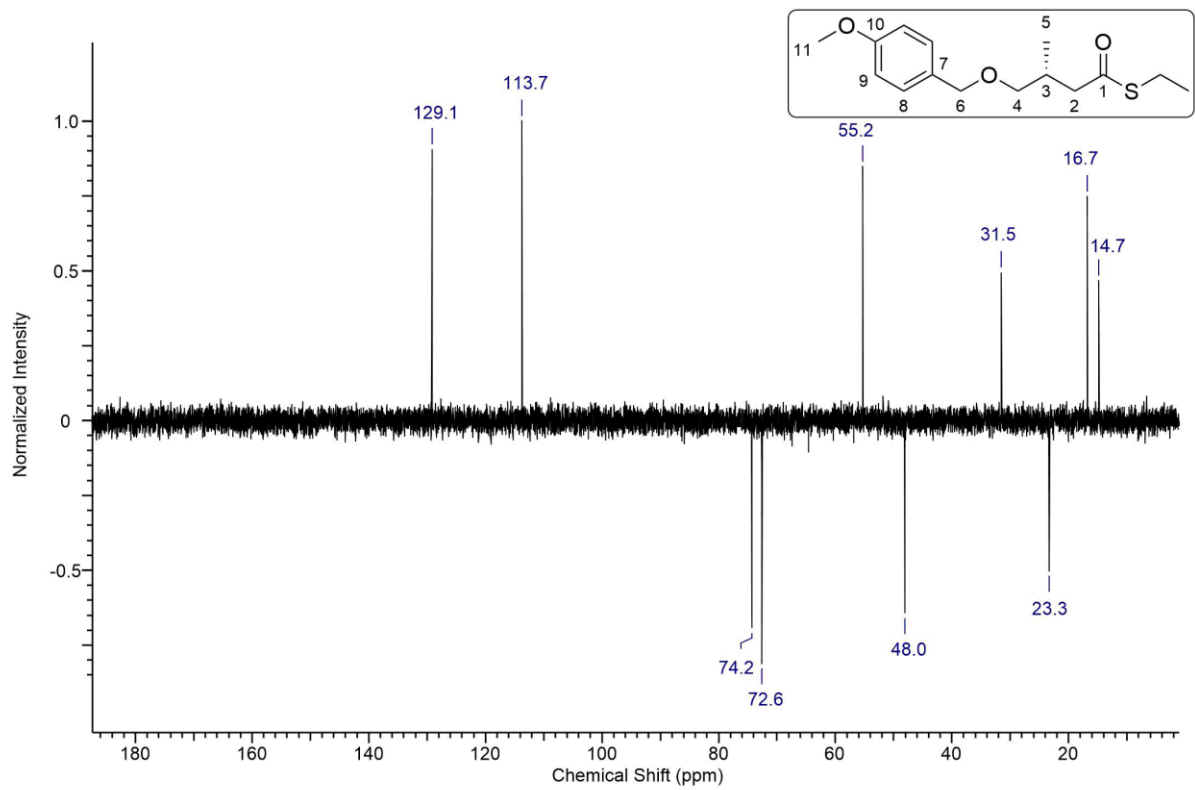


Abbildung 77: DEPT- (oben) und HMQC- Spektrum der Verbindung **1-6b**.

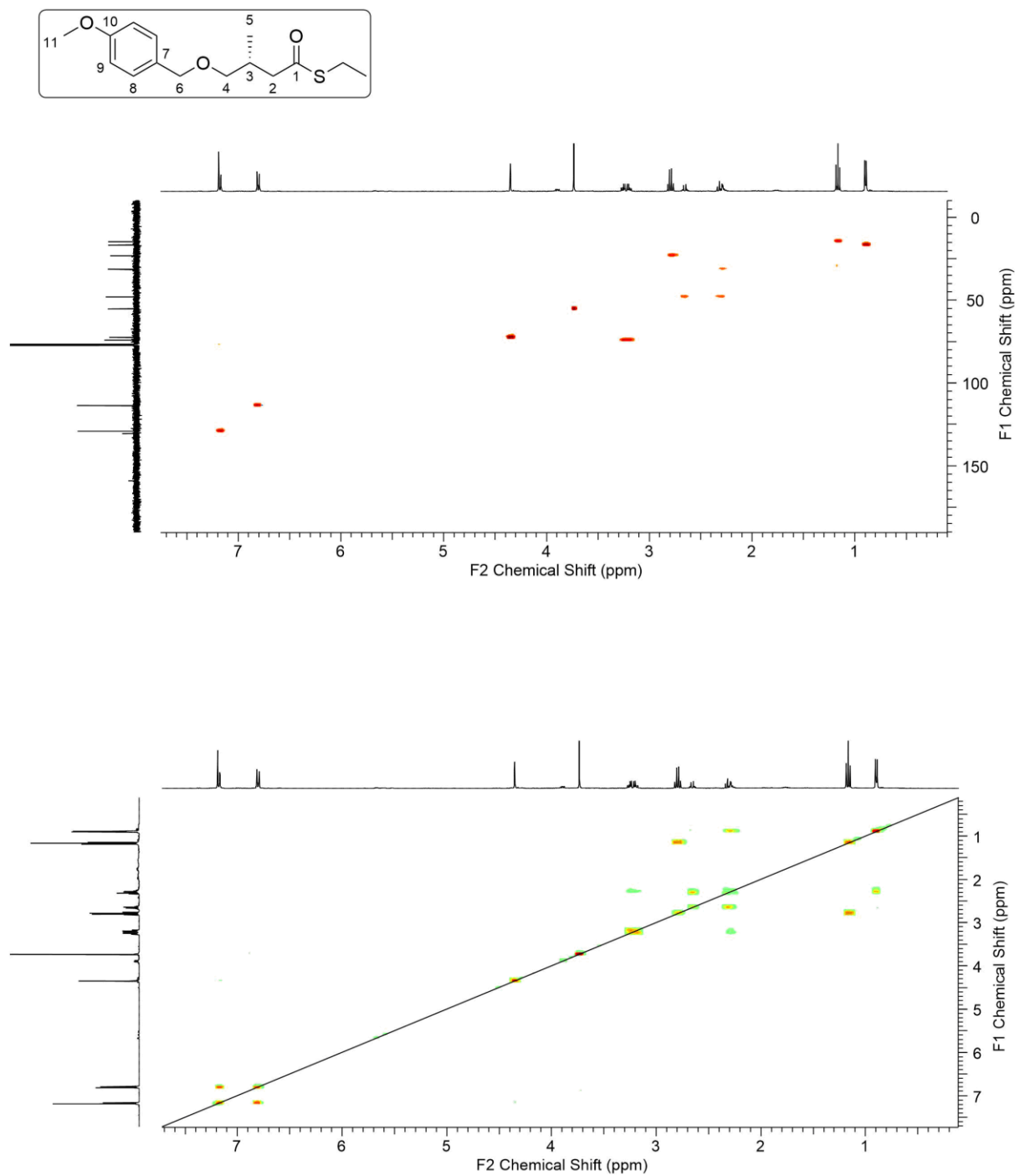


Abbildung 78: HSQC- (oben) und ¹H-¹H-COSY-NMR Spektrum der Verbindung **1-6b**.

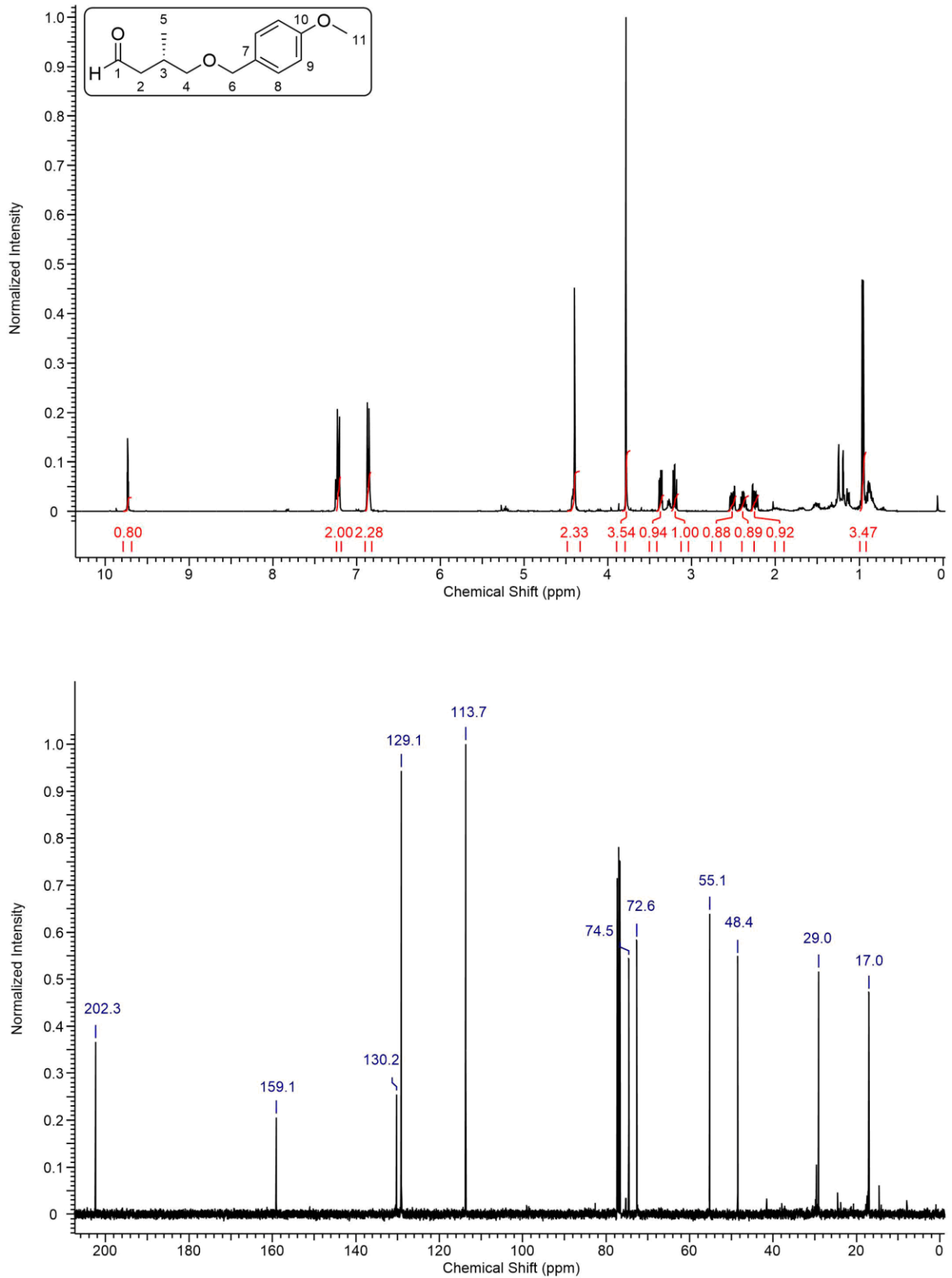


Abbildung 79: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 1-7.

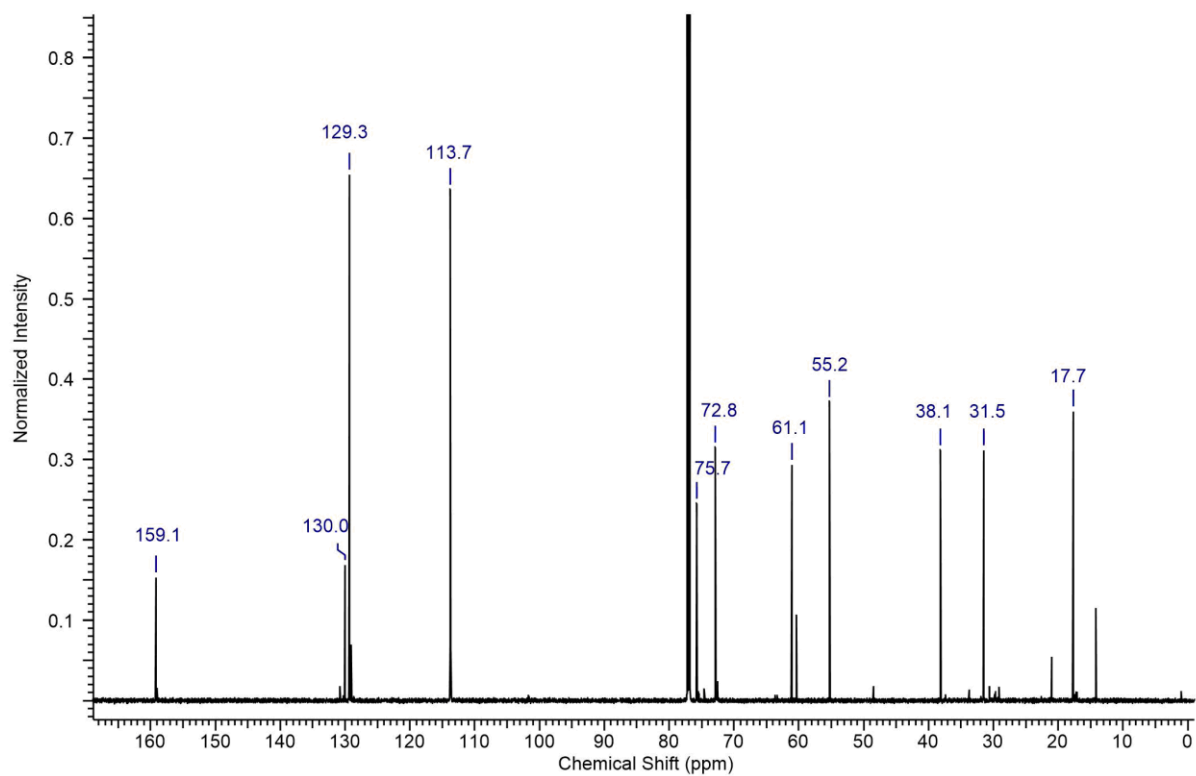
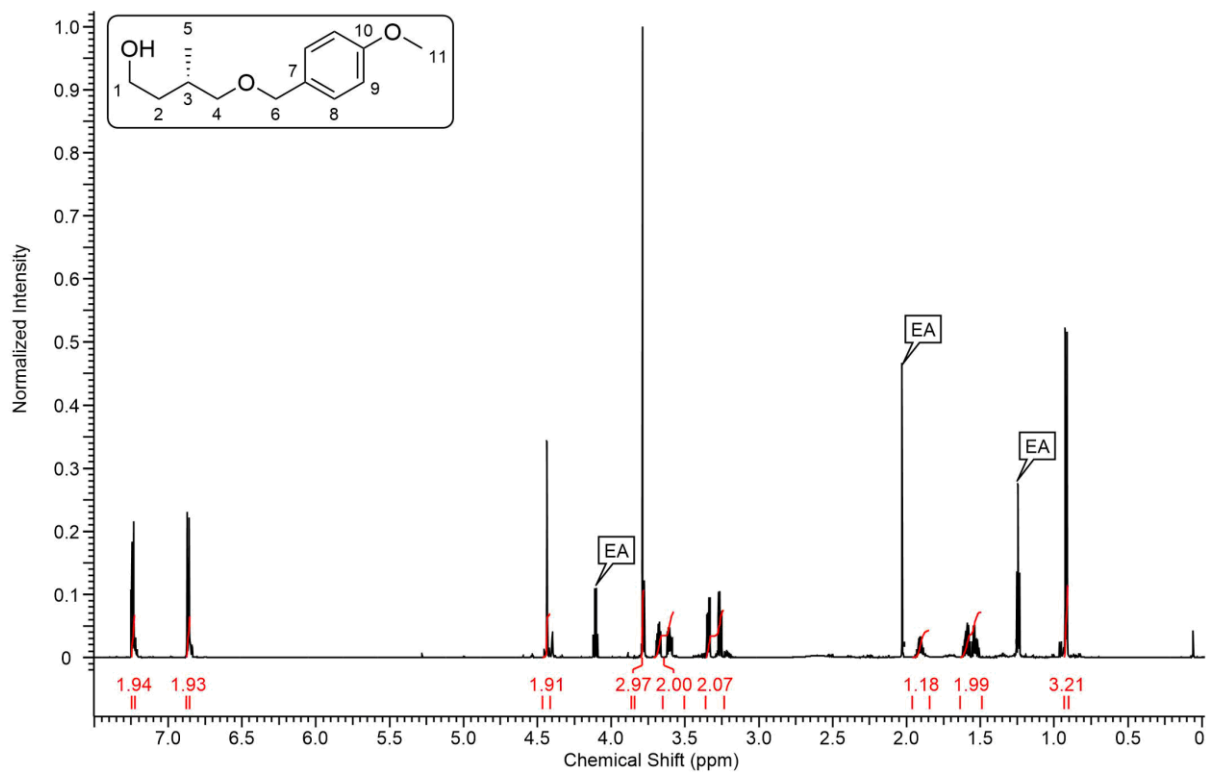


Abbildung 80: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 1-8.

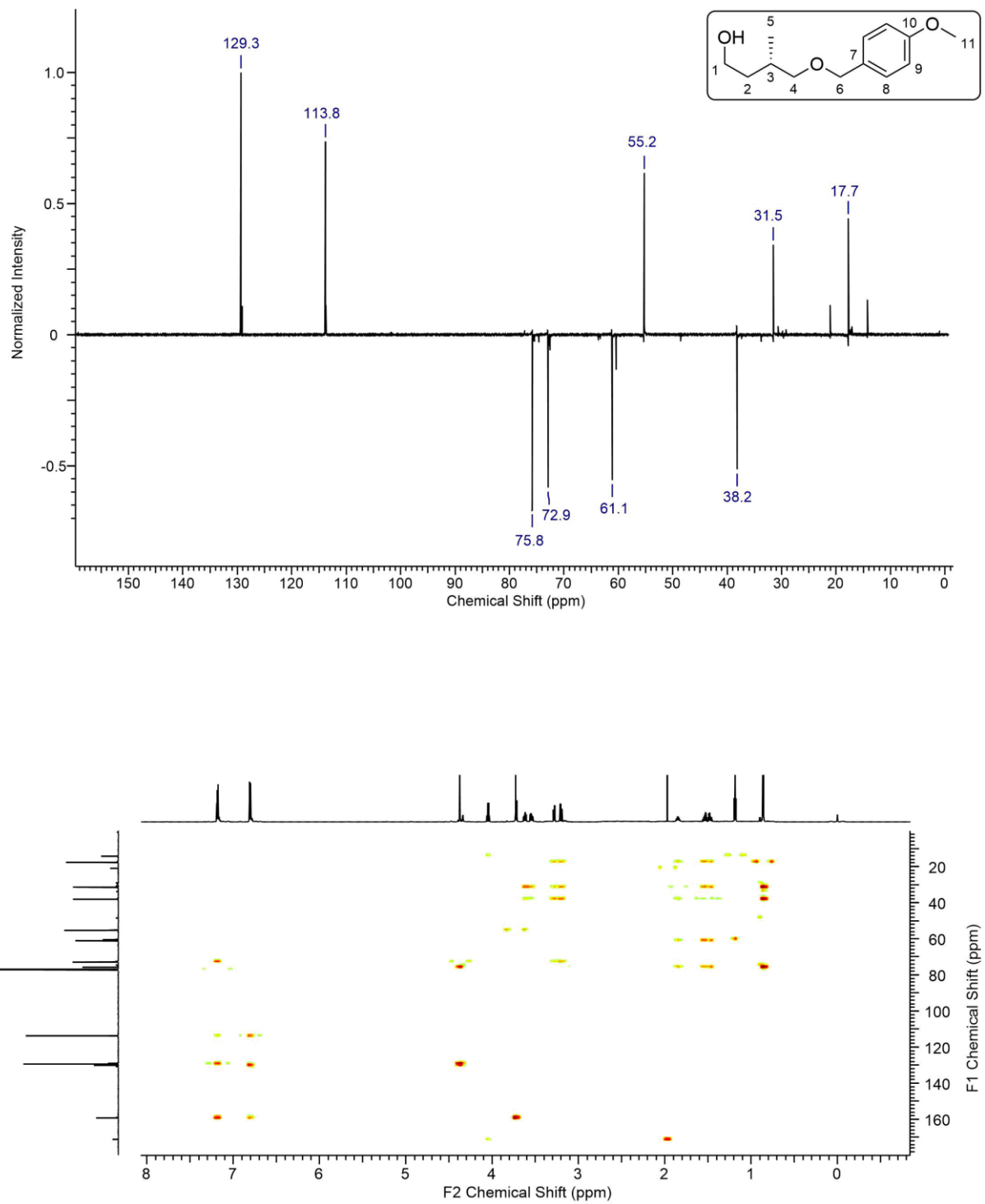


Abbildung 81: DEPT- (oben) und HMQC- Spektrum der Verbindung 1-8.

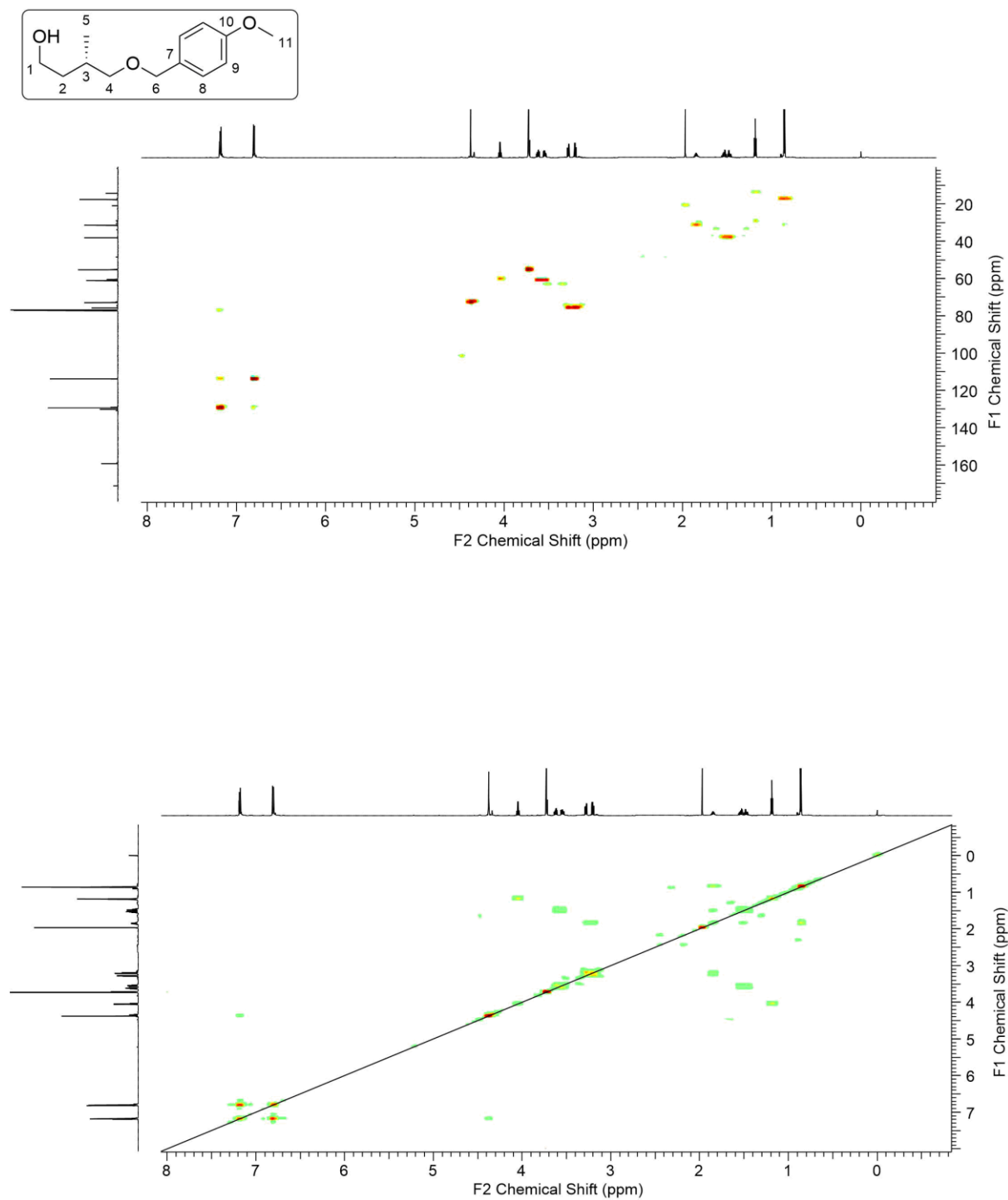


Abbildung 82: HSQC- (oben) und ^1H , ^1H -COSY-NMR Spektrum der Verbindung 1-8.

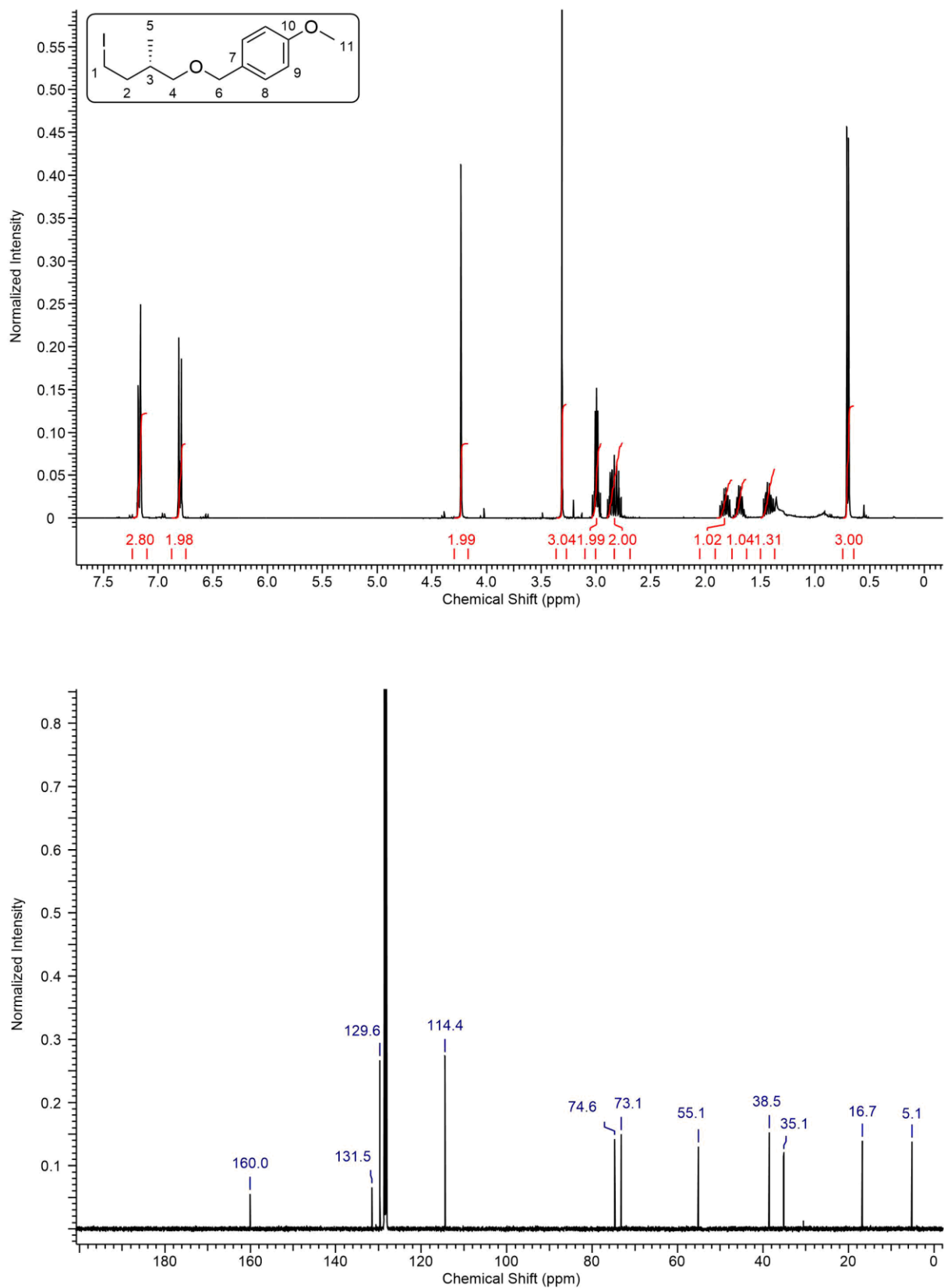


Abbildung 83: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 1-9a.

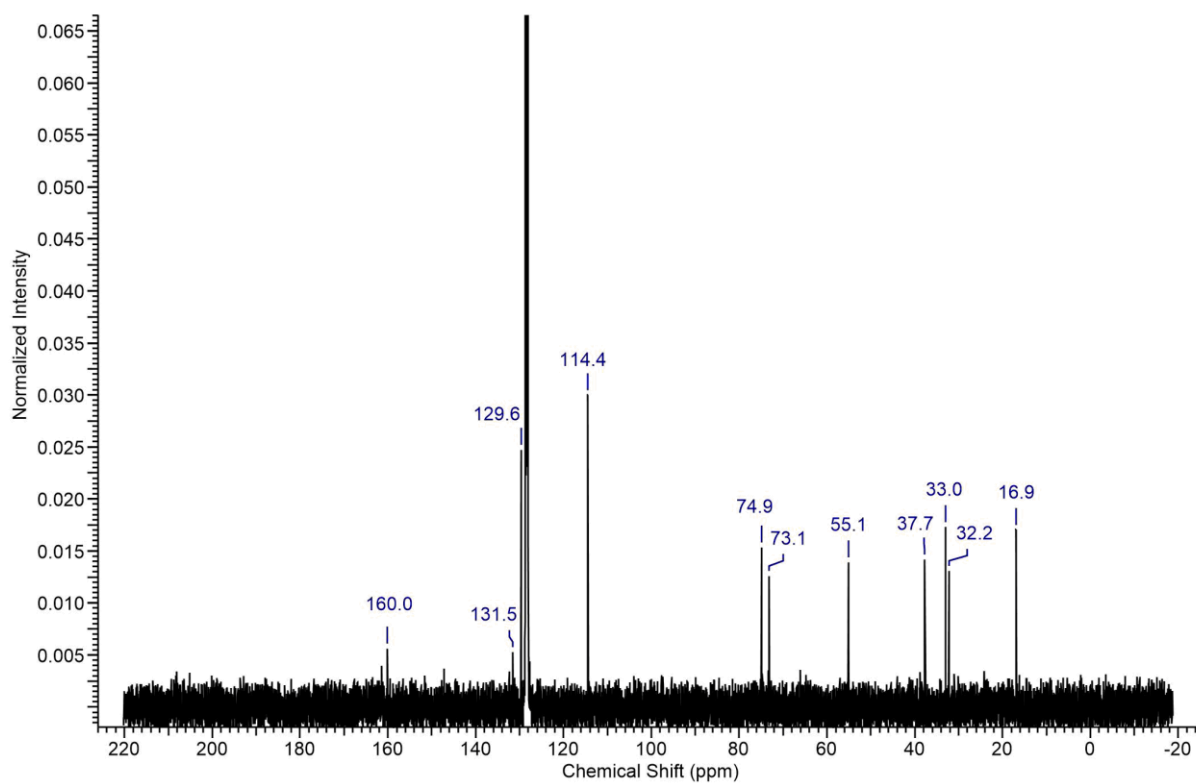
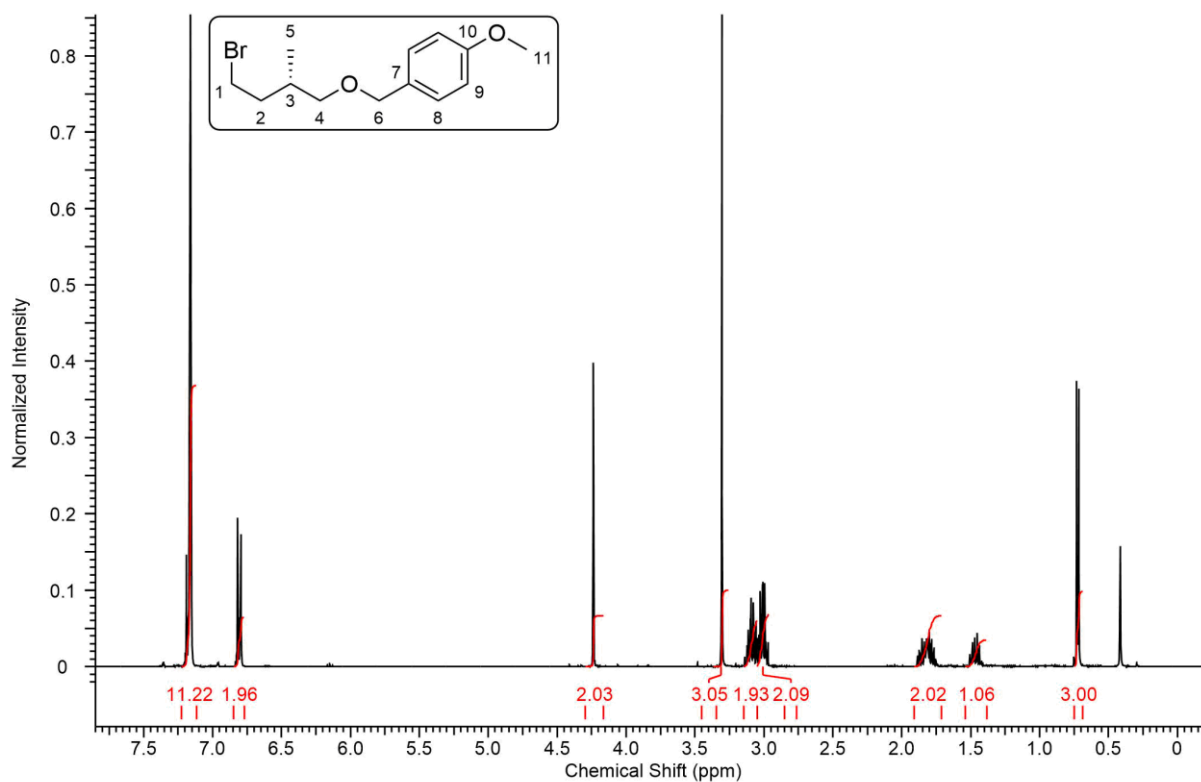


Abbildung 84: ¹H- (oben) und ¹³C-NMR Spektrum der Verbindung 1-9b.

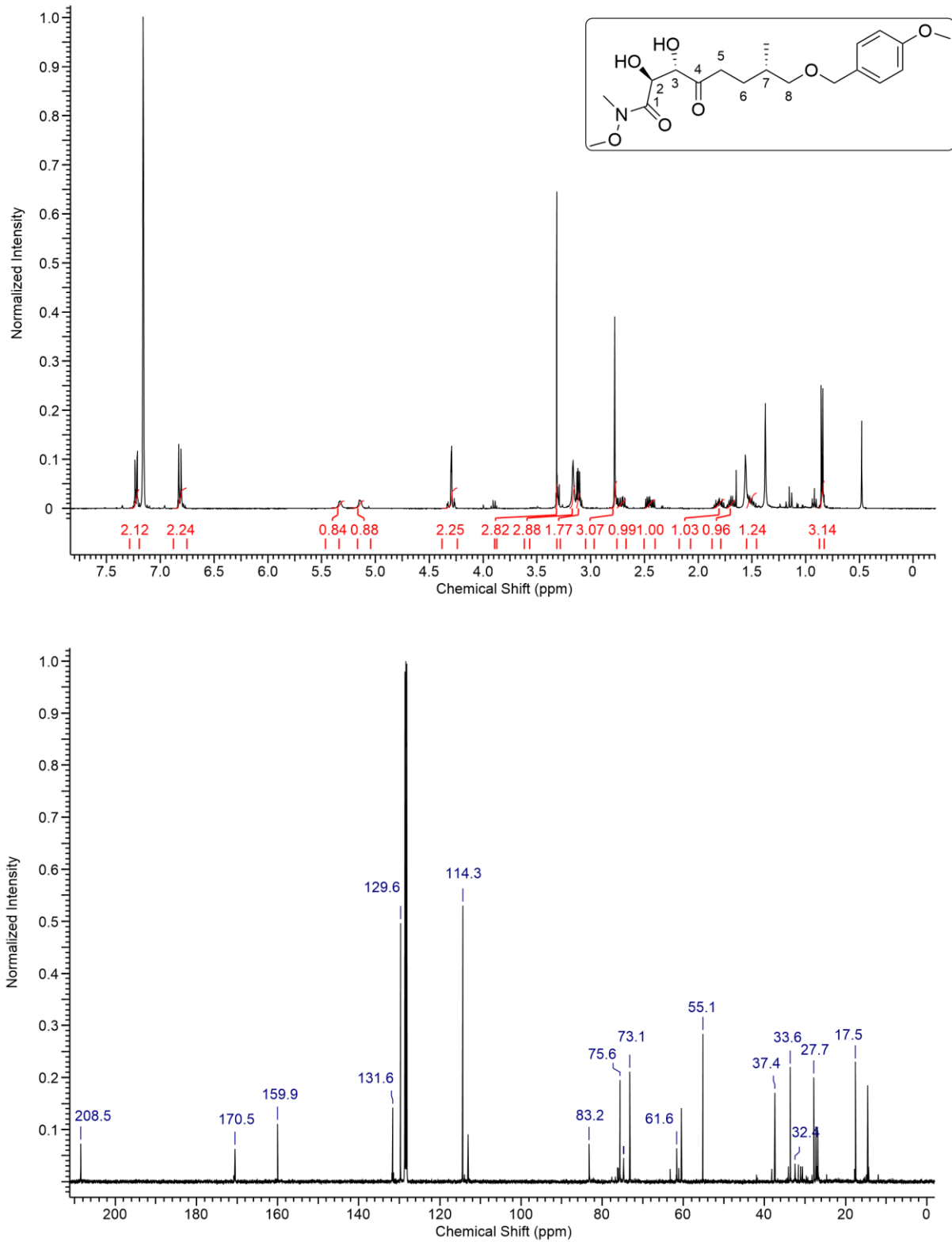


Abbildung 85: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 1-28b.

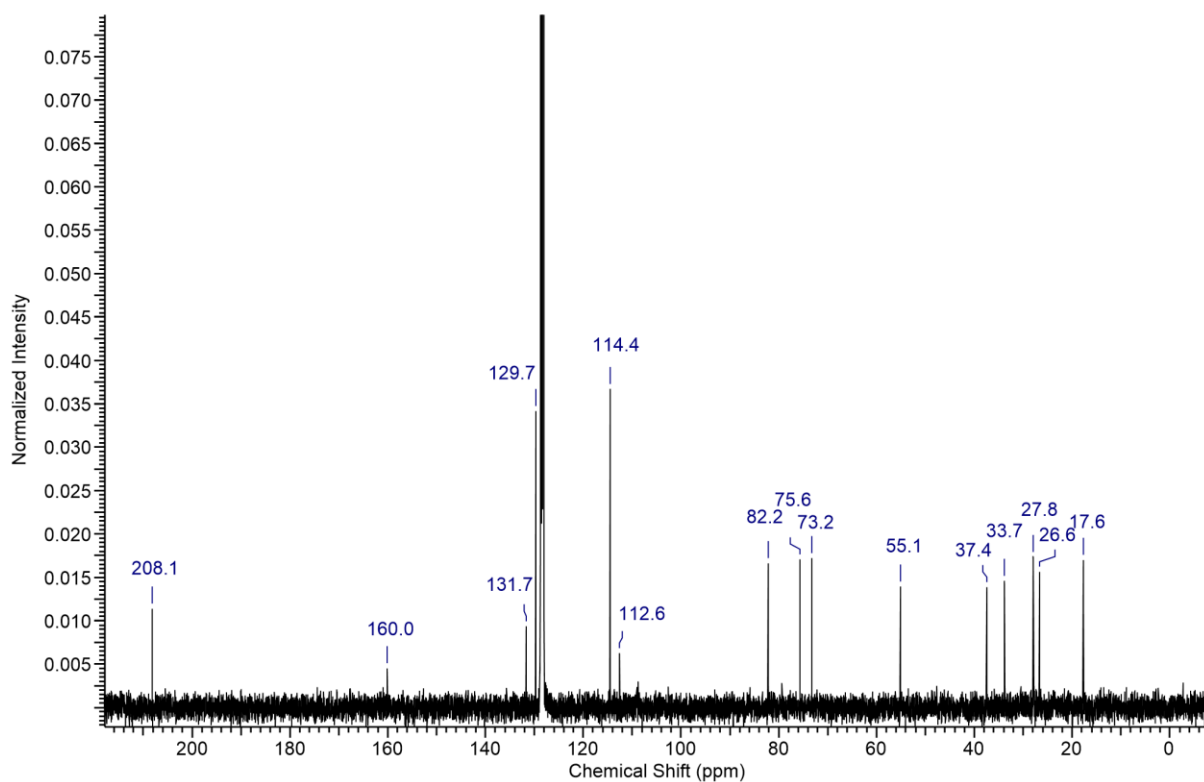
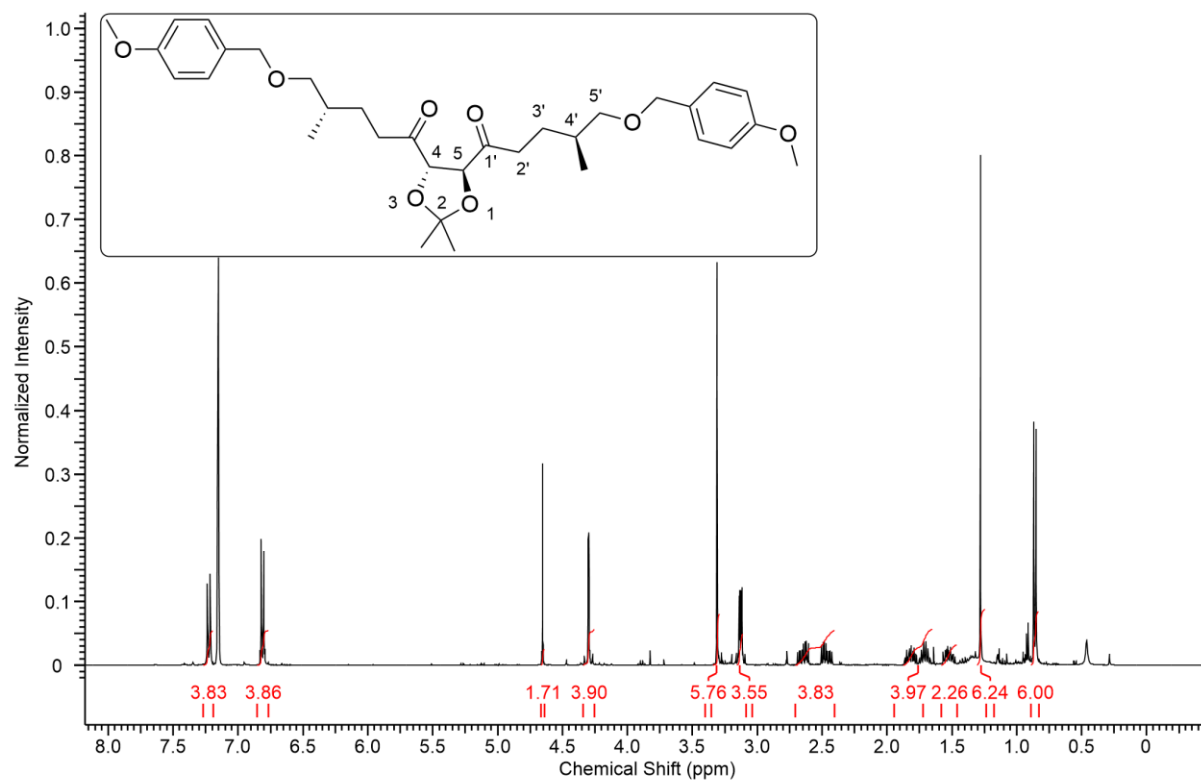


Abbildung 86: ¹H- (oben) und ¹³C-NMR Spektrum der Verbindung 1-28c.

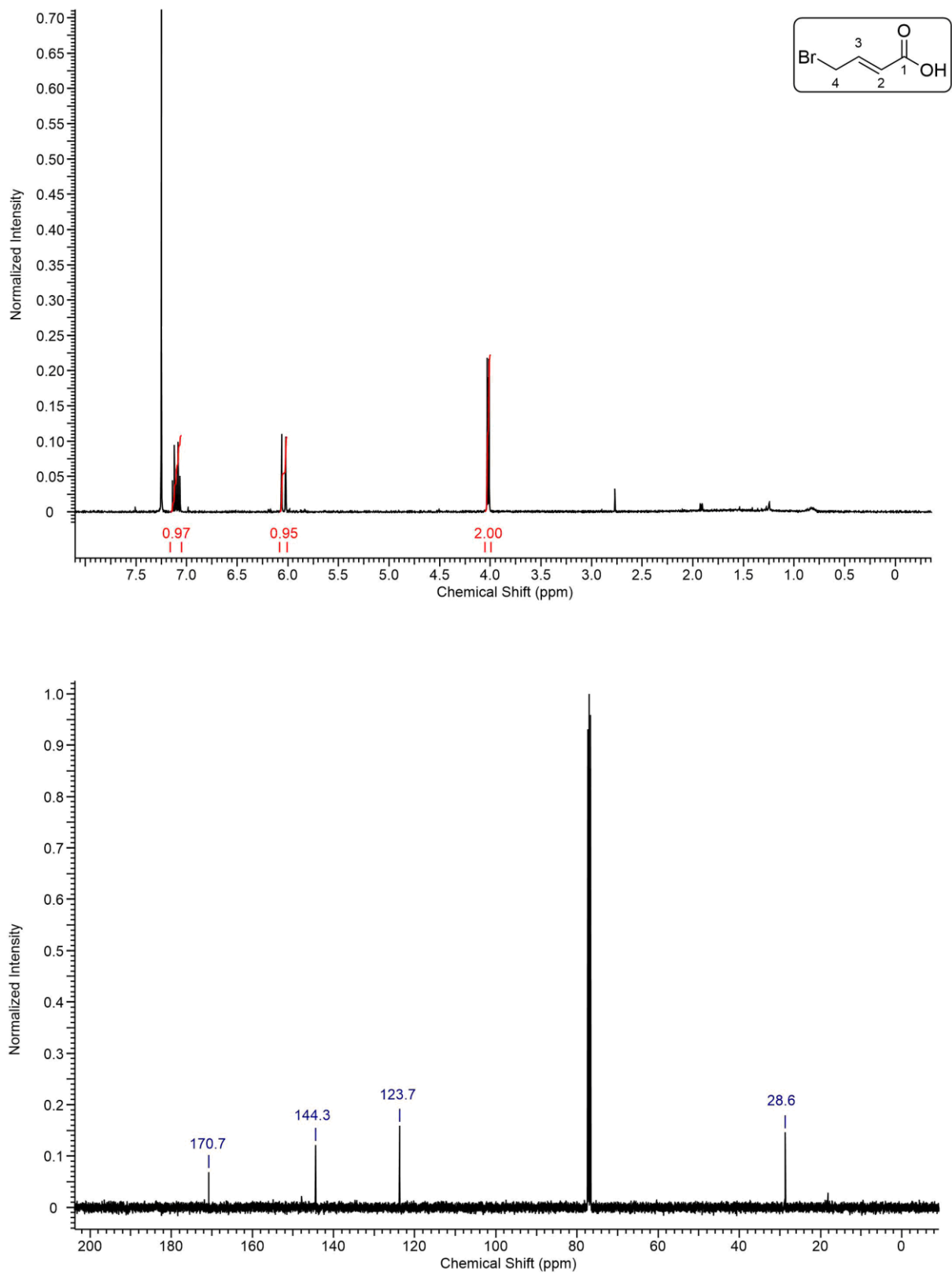


Abbildung 87: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 1-41.

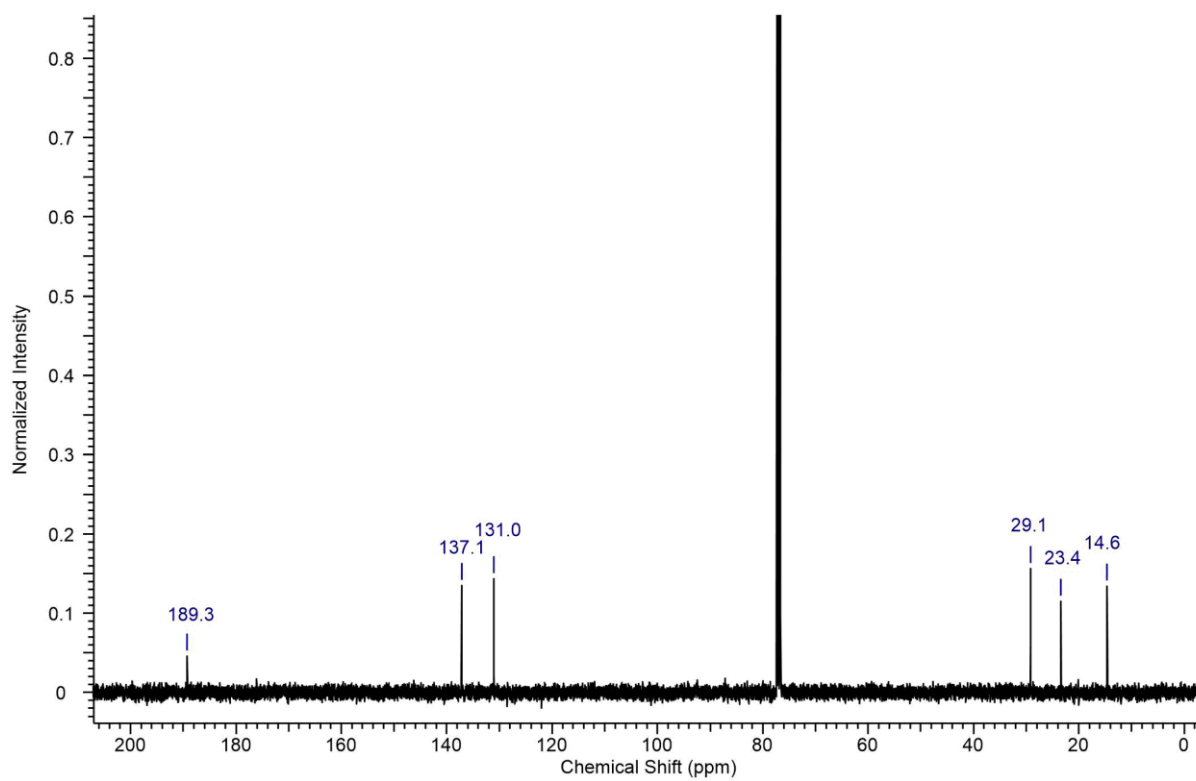
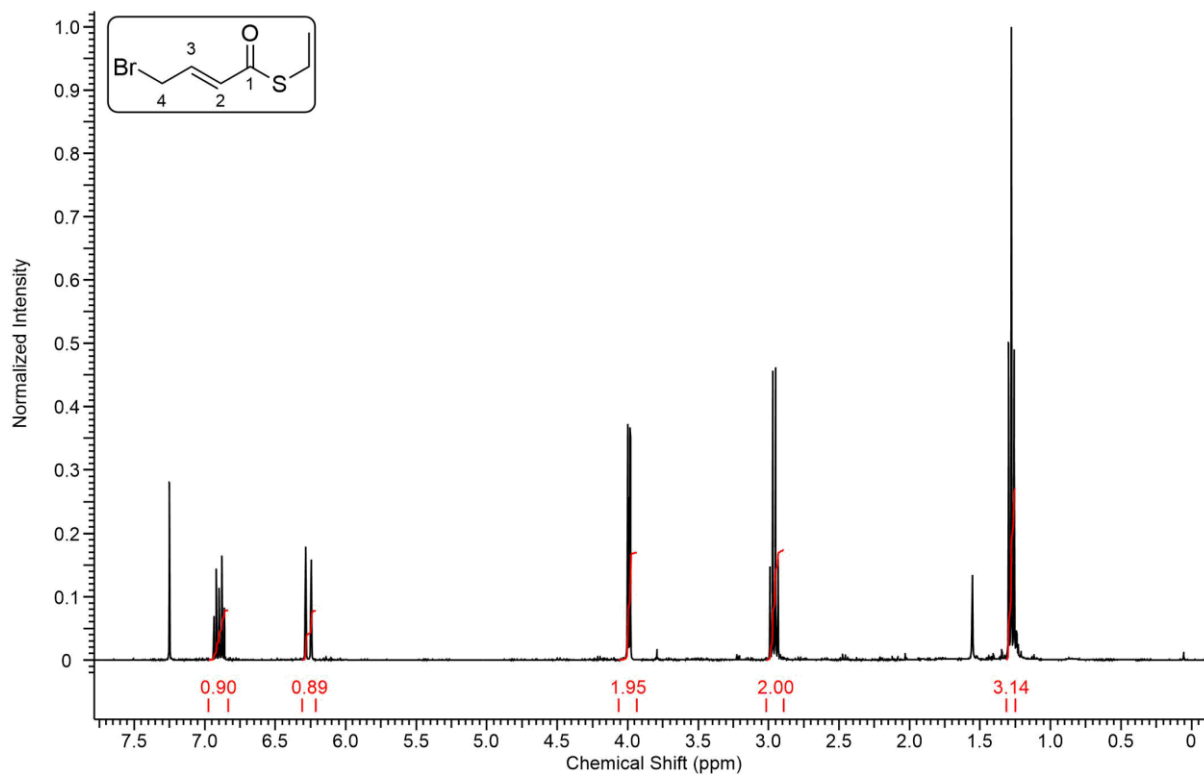


Abbildung 88: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 1-42.

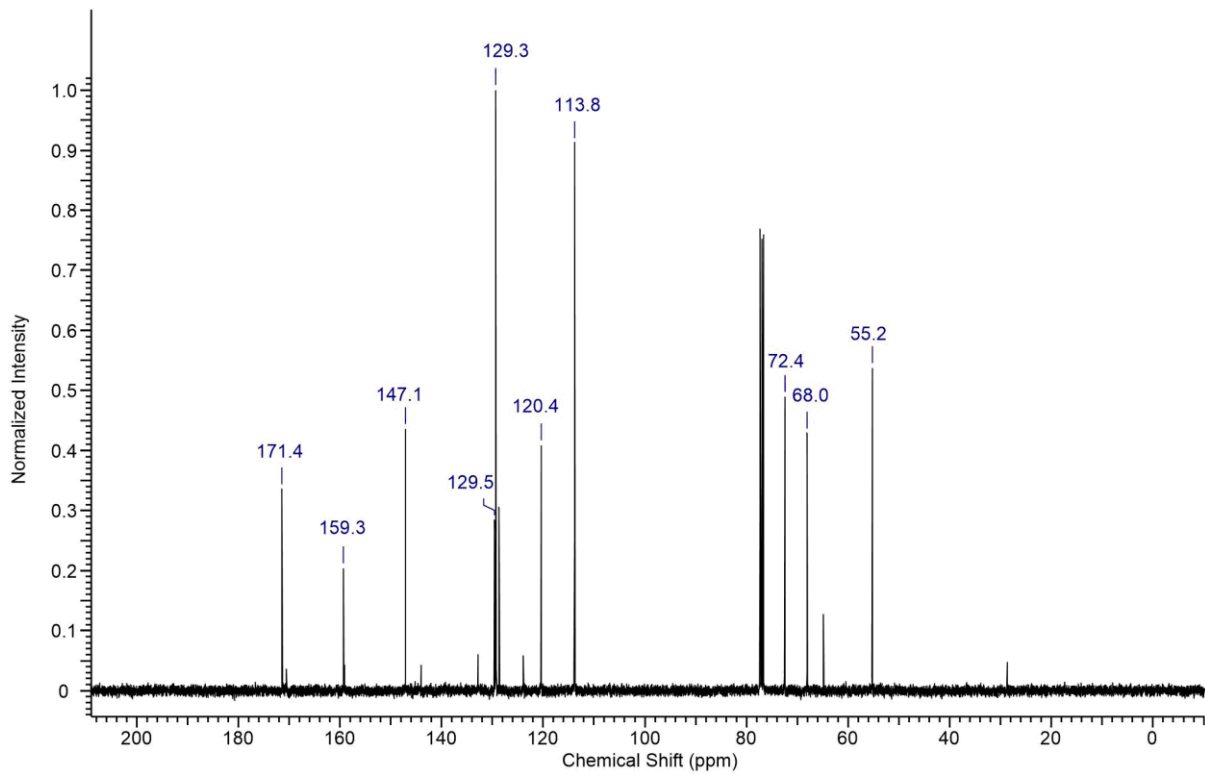
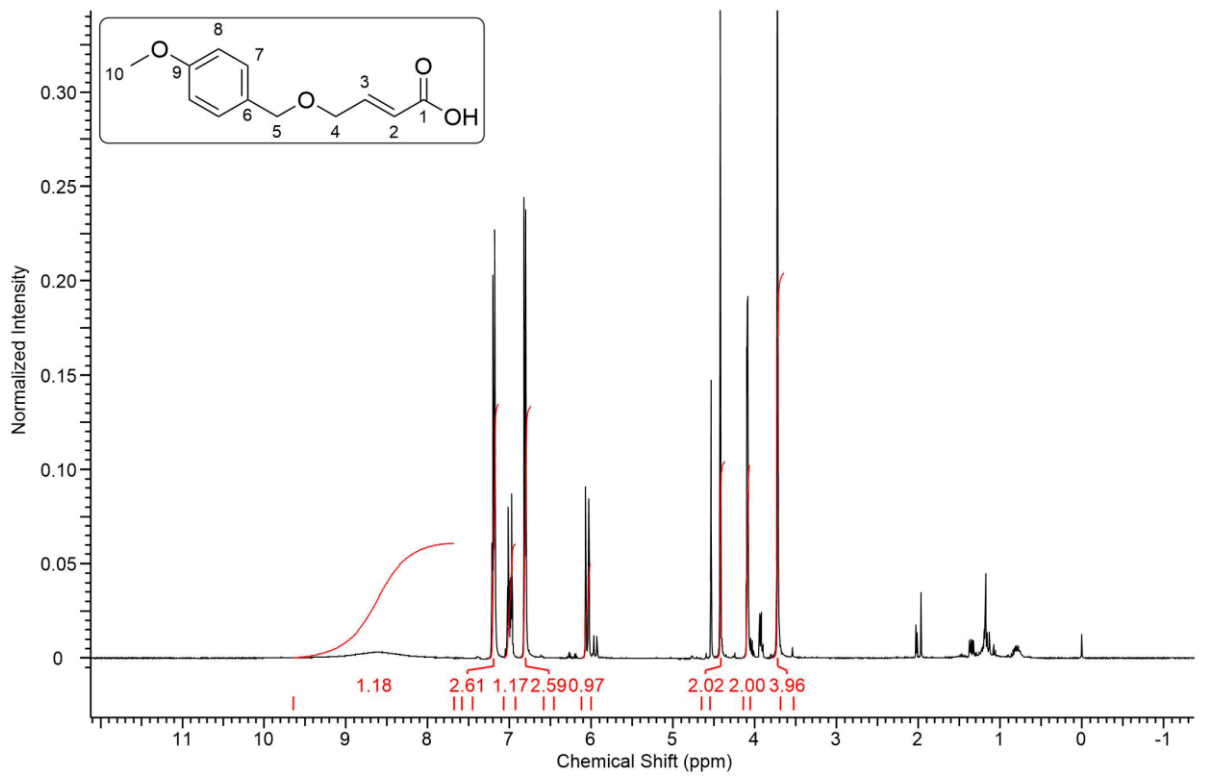


Abbildung 89: ¹H- (oben) und ¹³C-NMR Spektrum der Verbindung 1-43.

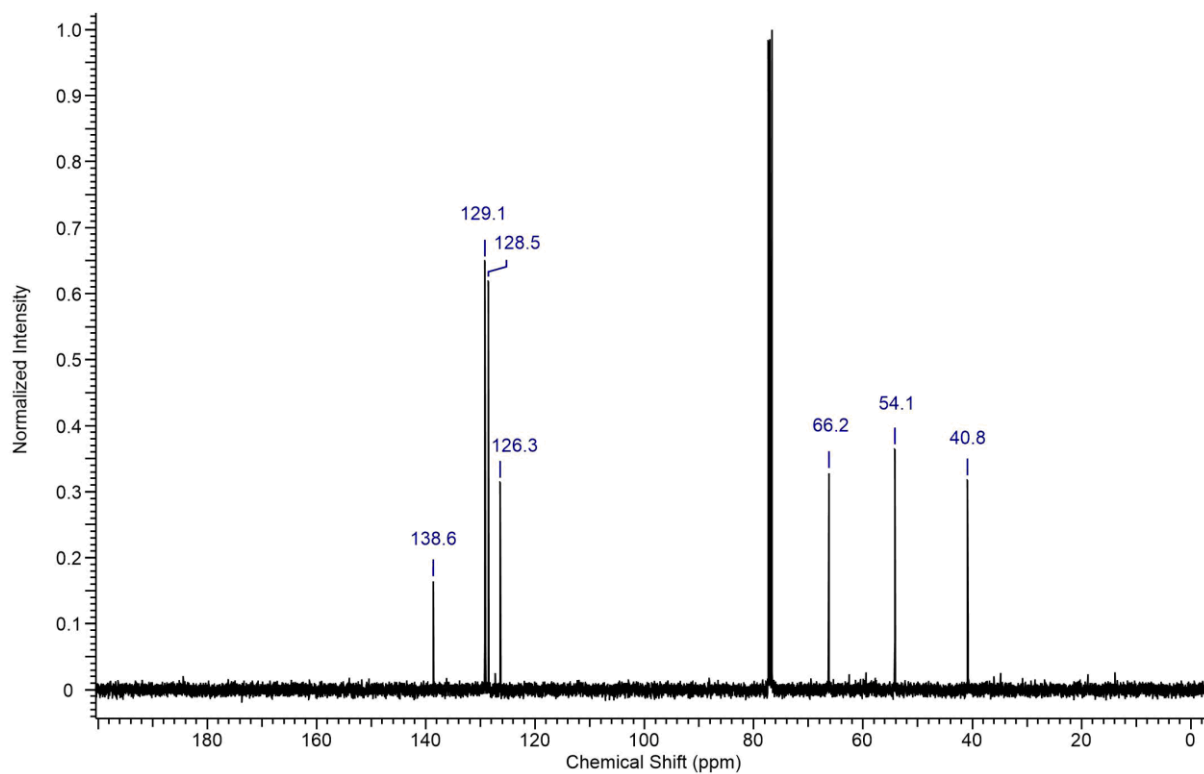
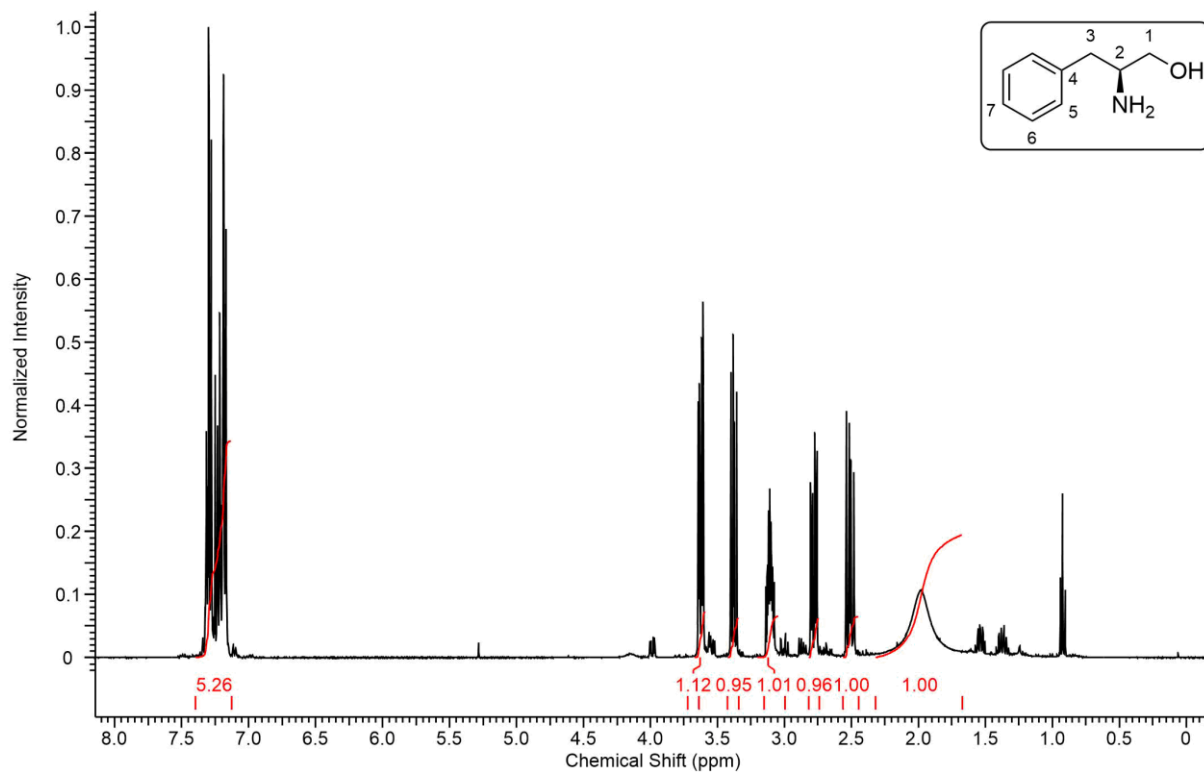


Abbildung 90: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-61.

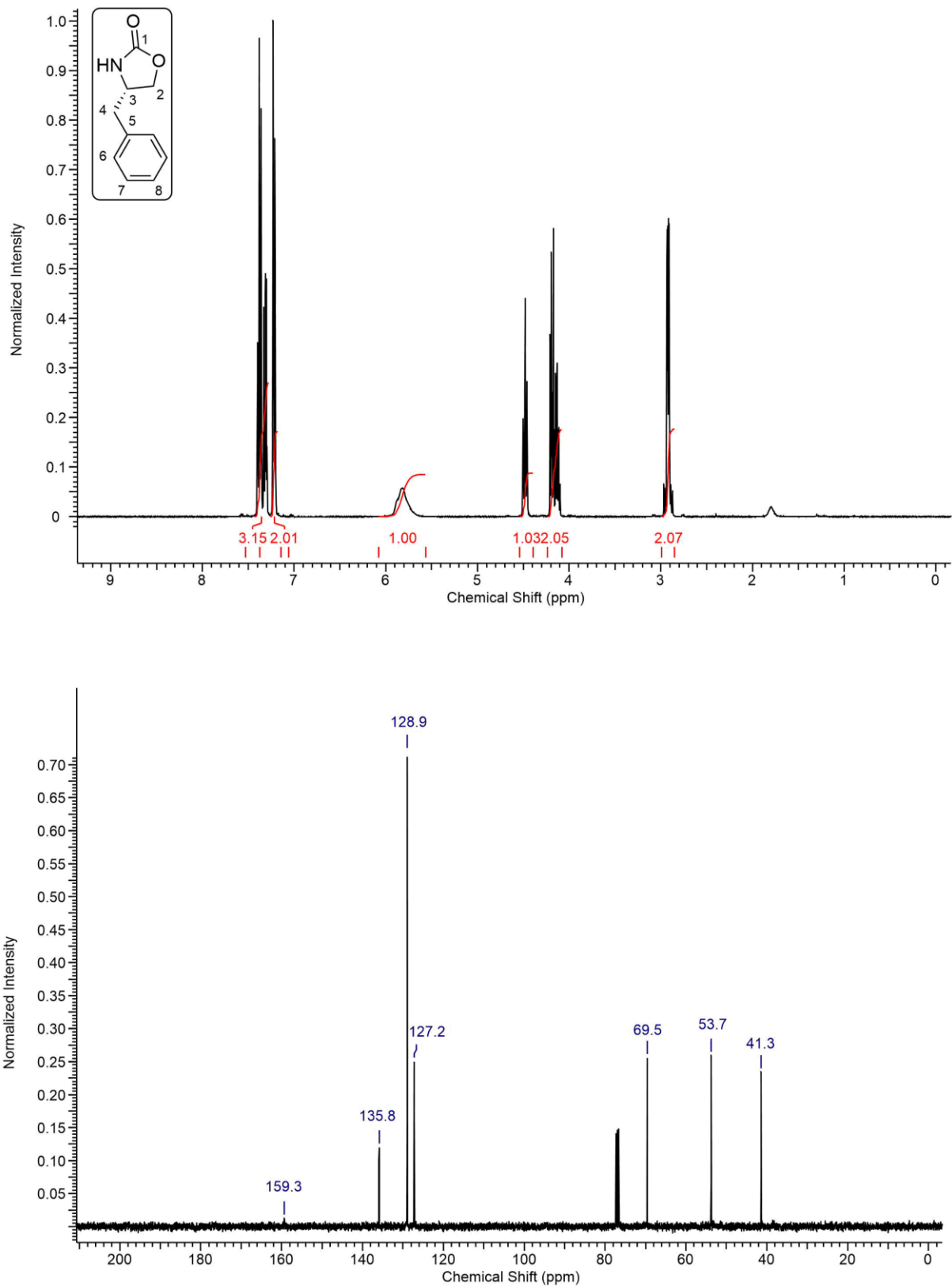


Abbildung 91: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-62.

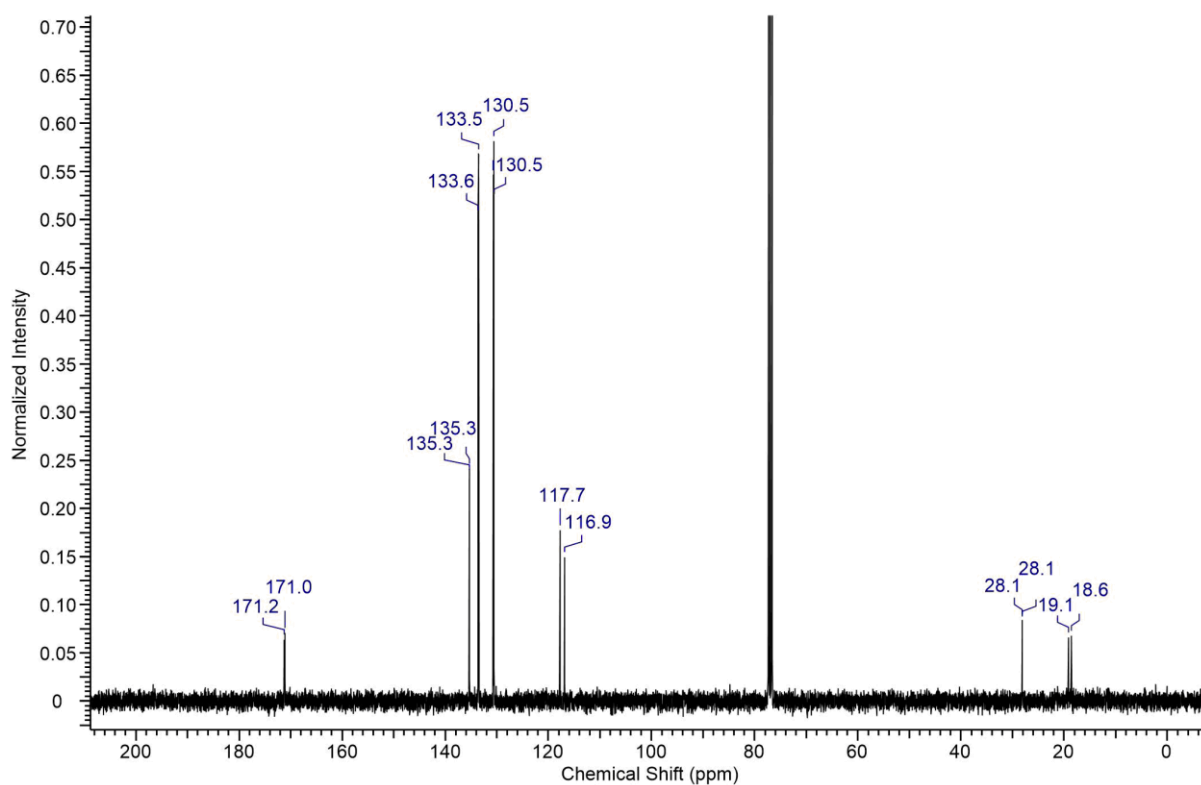
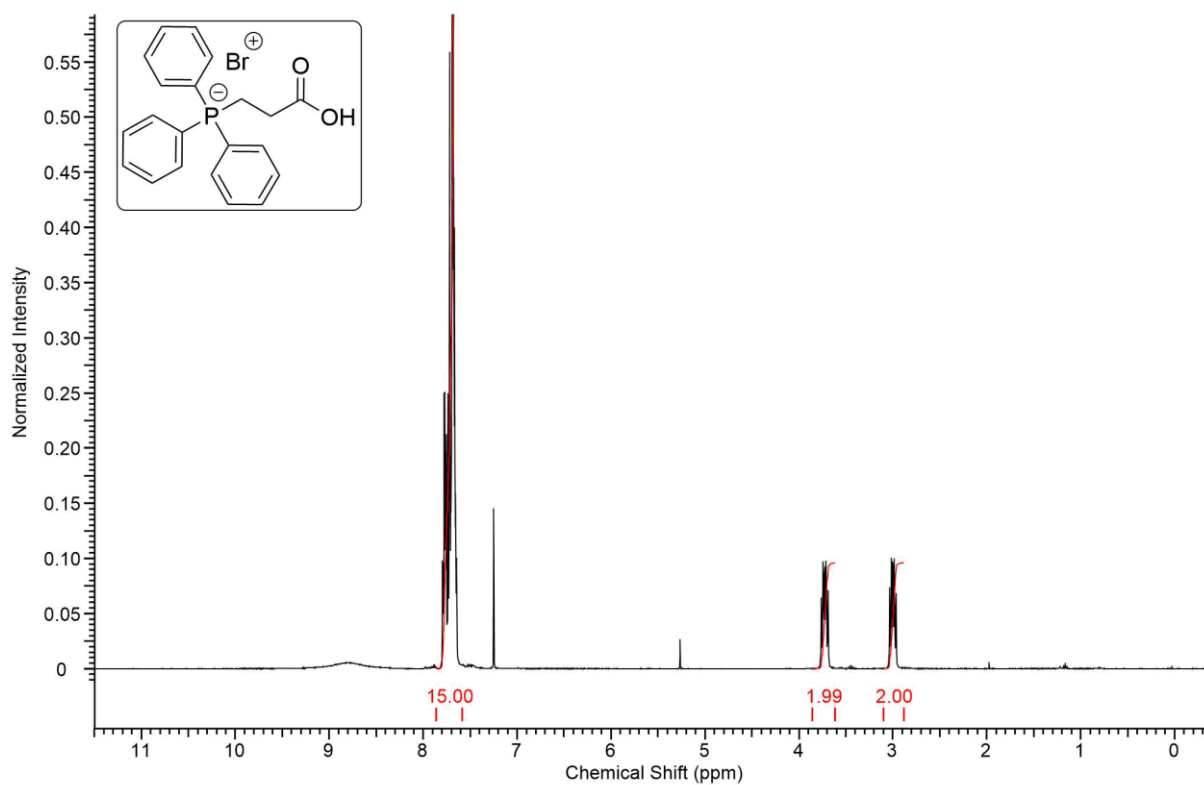


Abbildung 92: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-2.

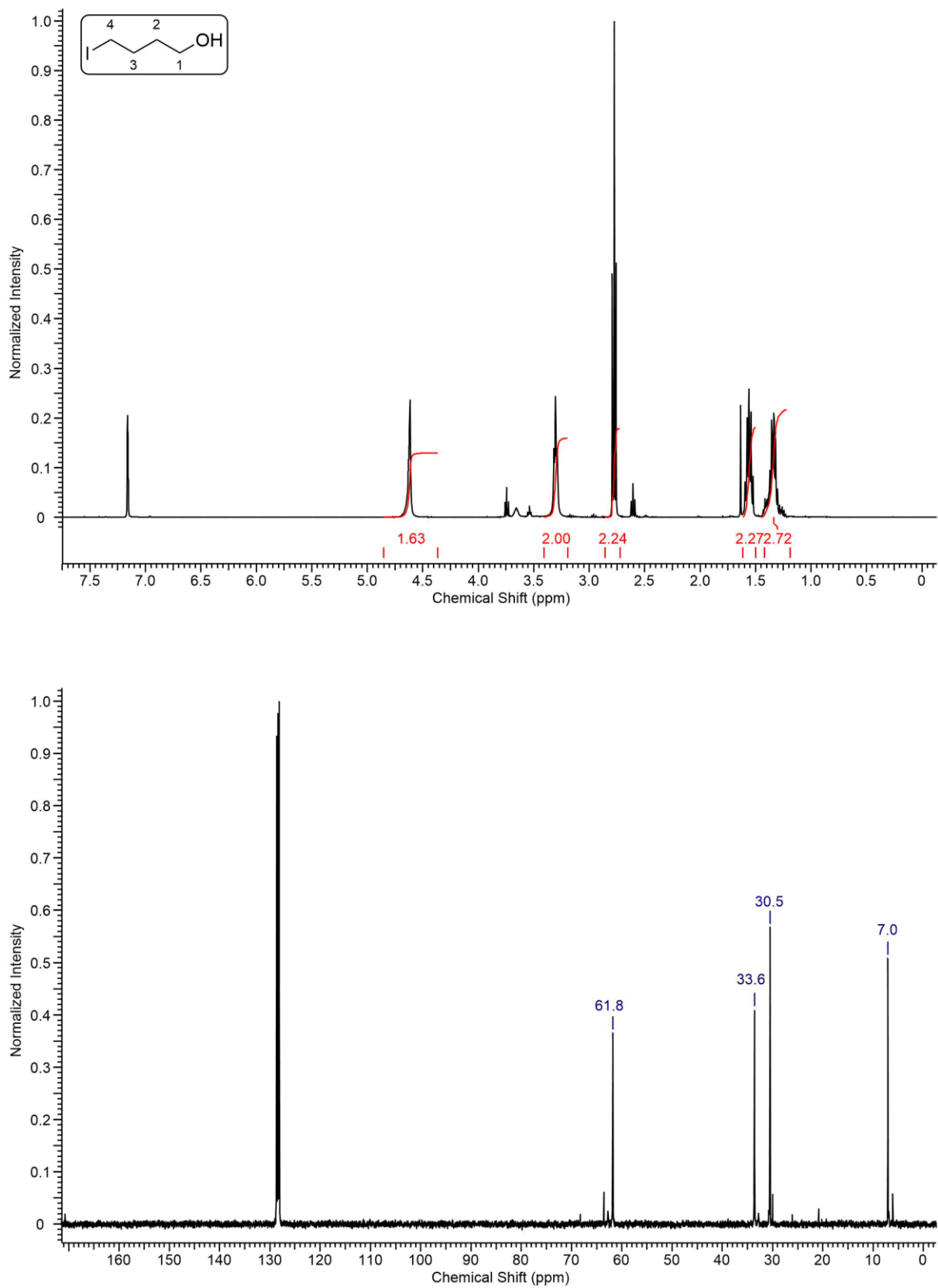


Abbildung 93: ¹H- (oben) und ¹³C-NMR Spektrum der Verbindung 2-6.

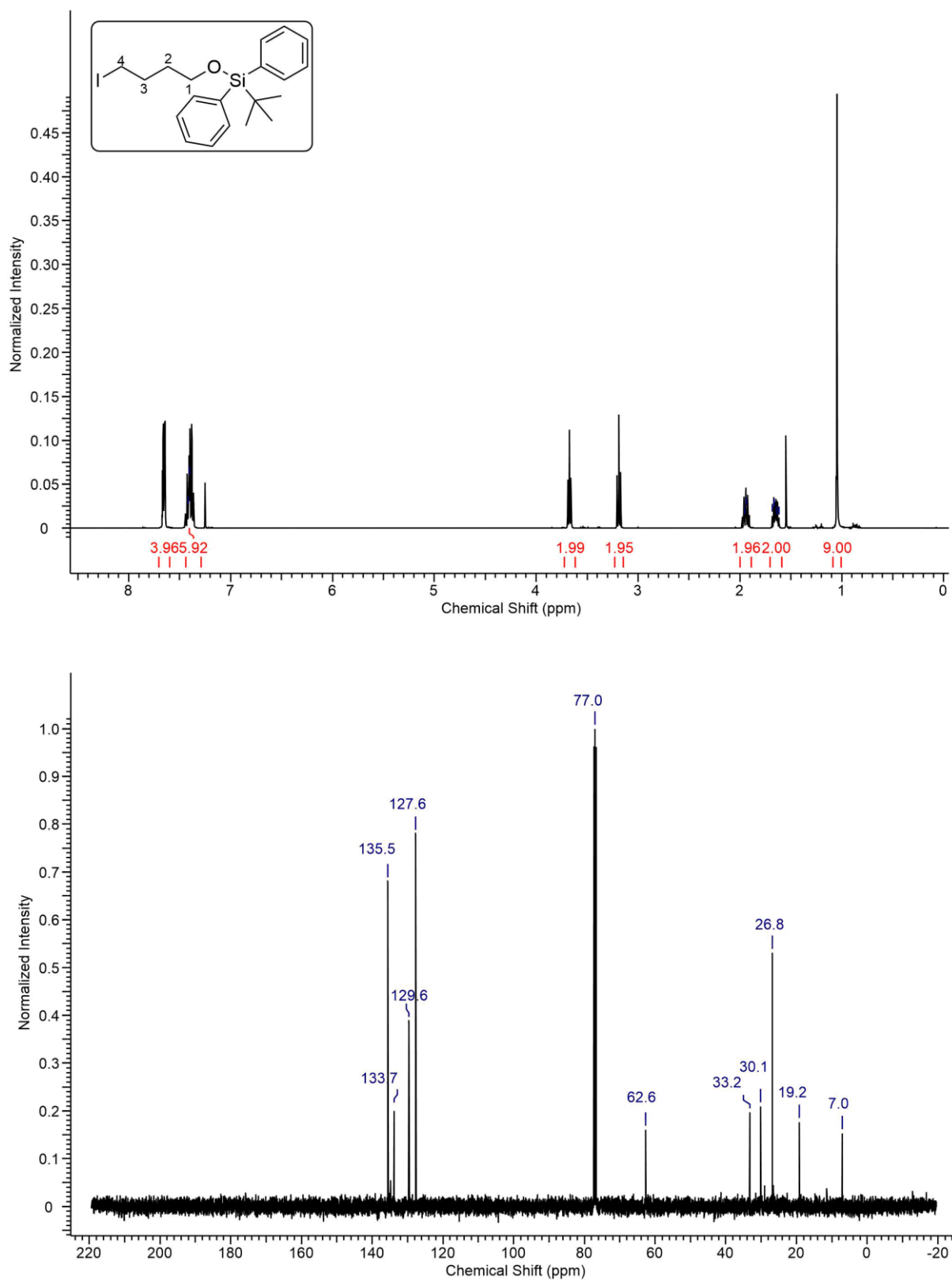


Abbildung 94: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-6a.

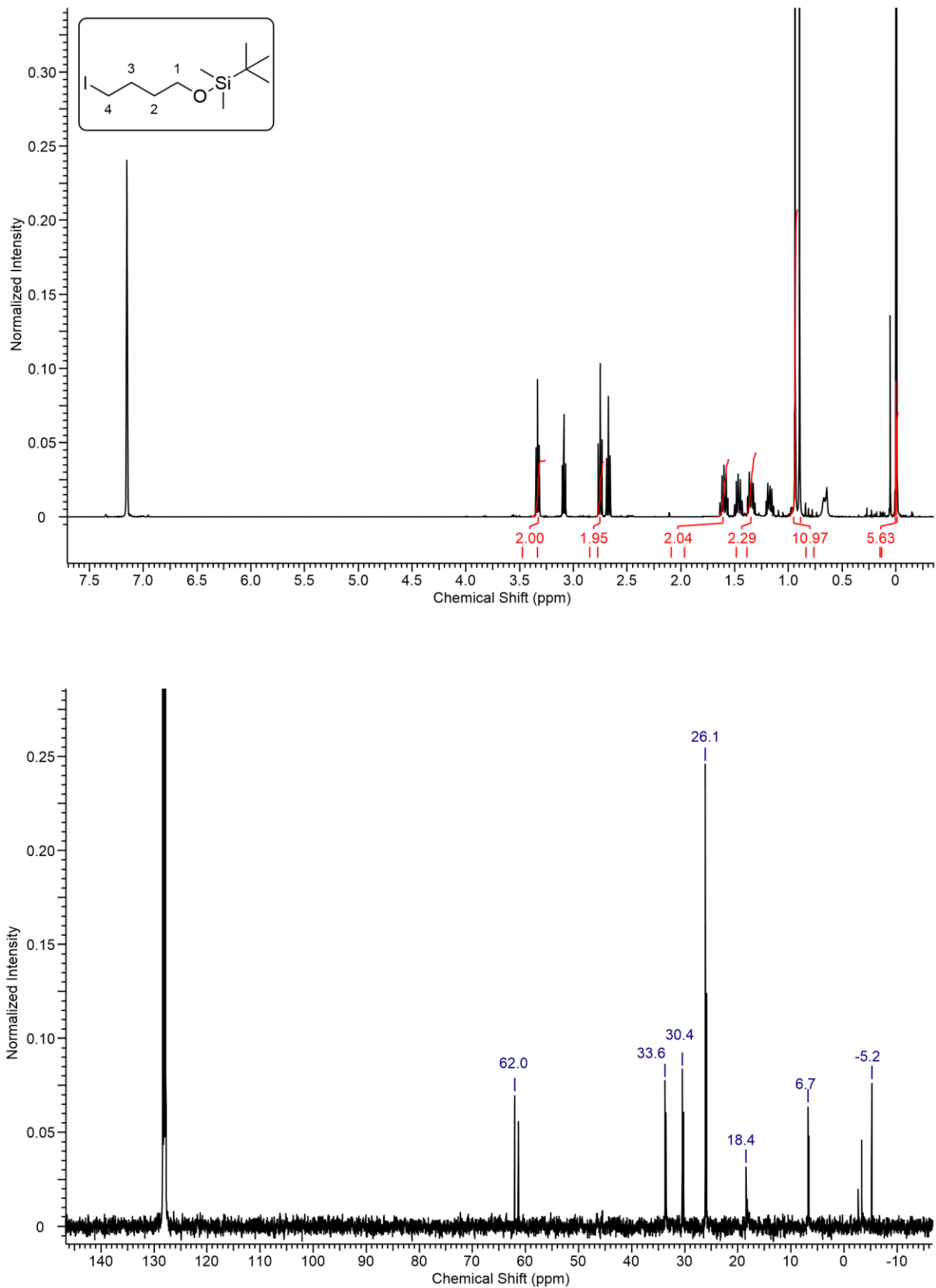


Abbildung 95: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-6b.

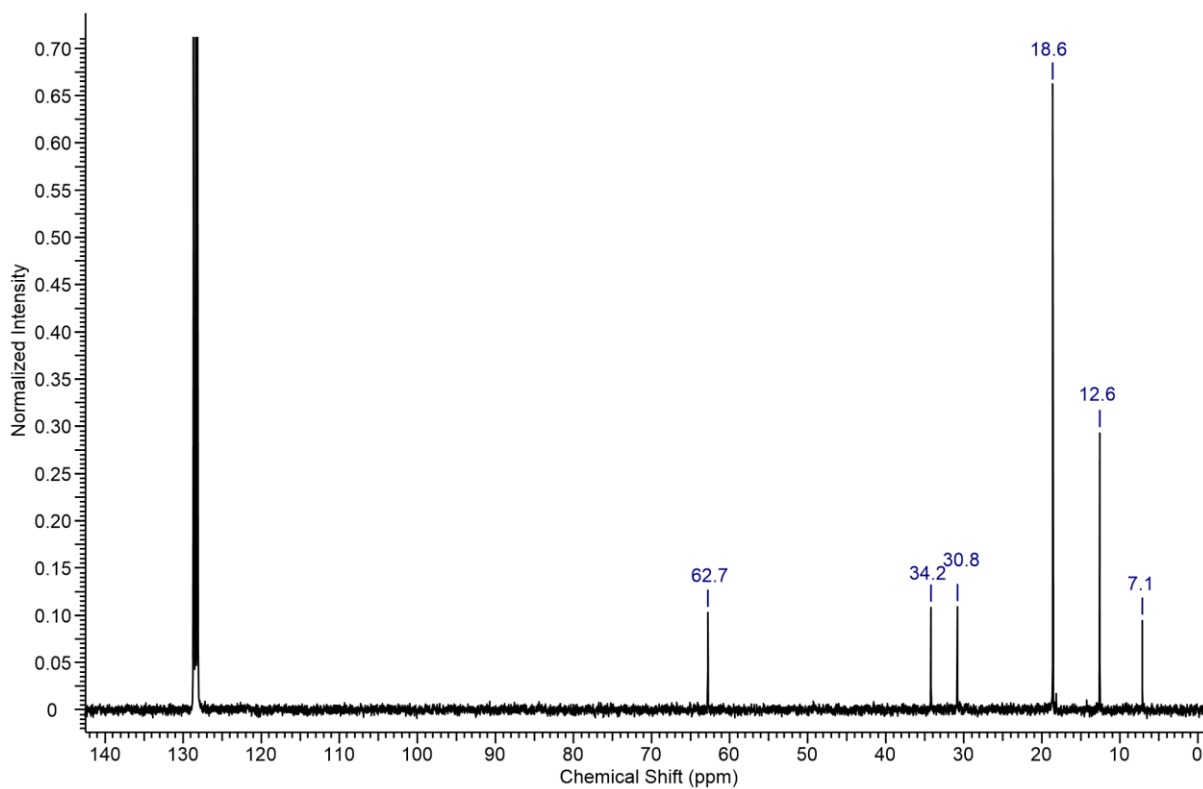
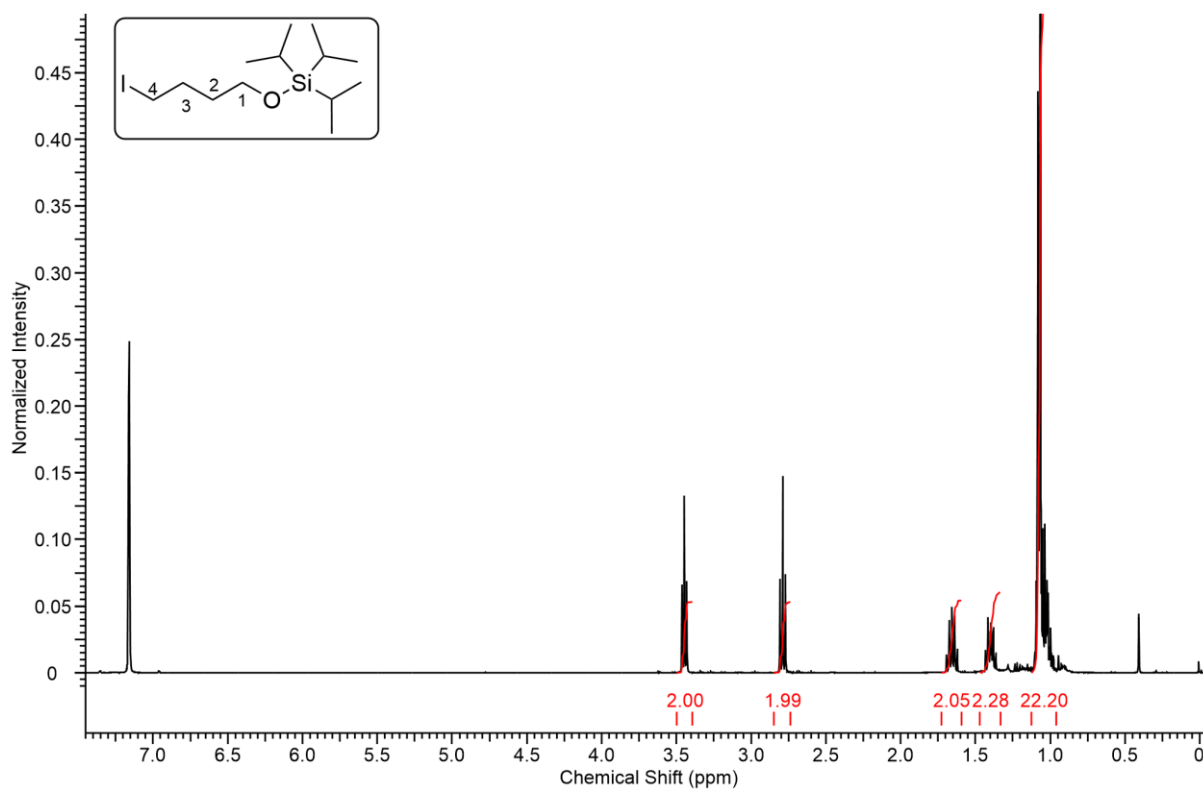


Abbildung 96: ¹H- (oben) und ¹³C-NMR Spektrum der Verbindung 2-6d.

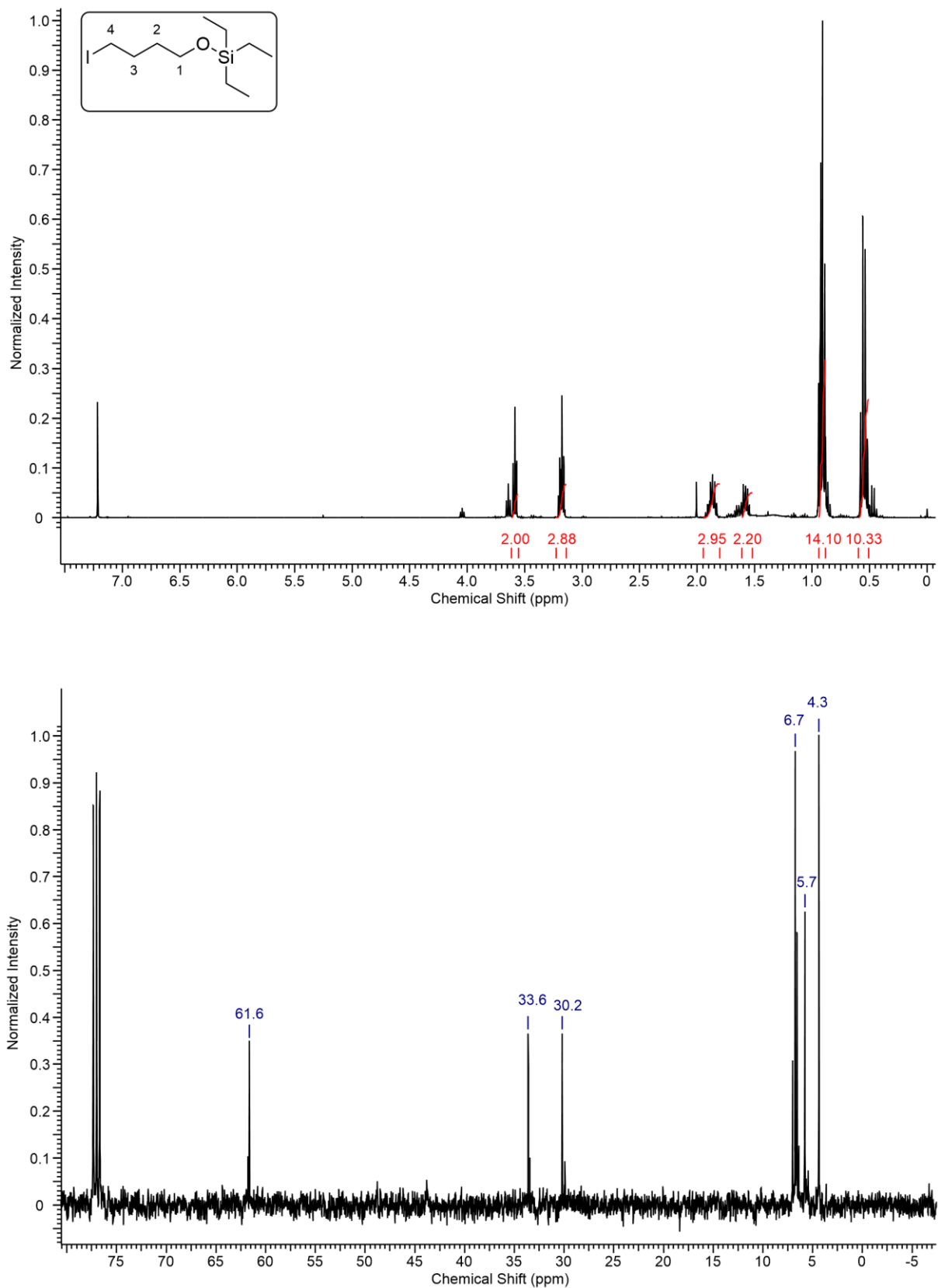


Abbildung 97: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-6c.

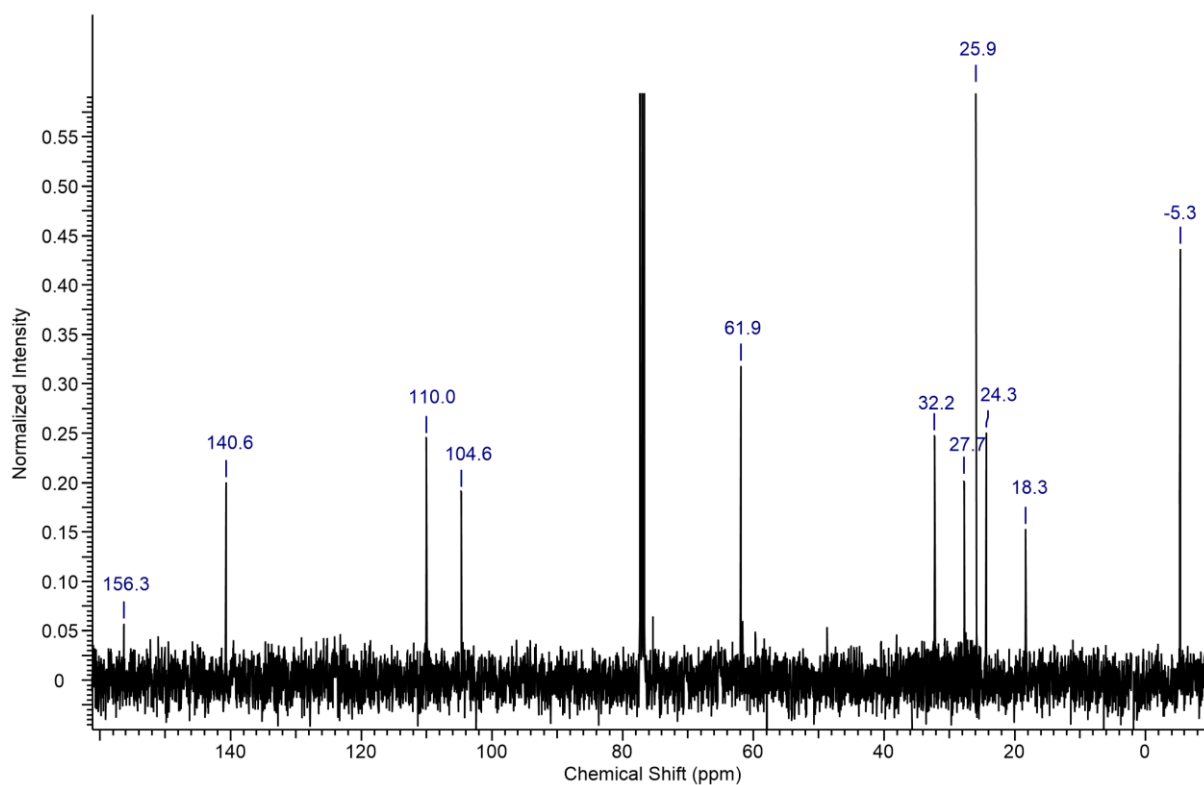
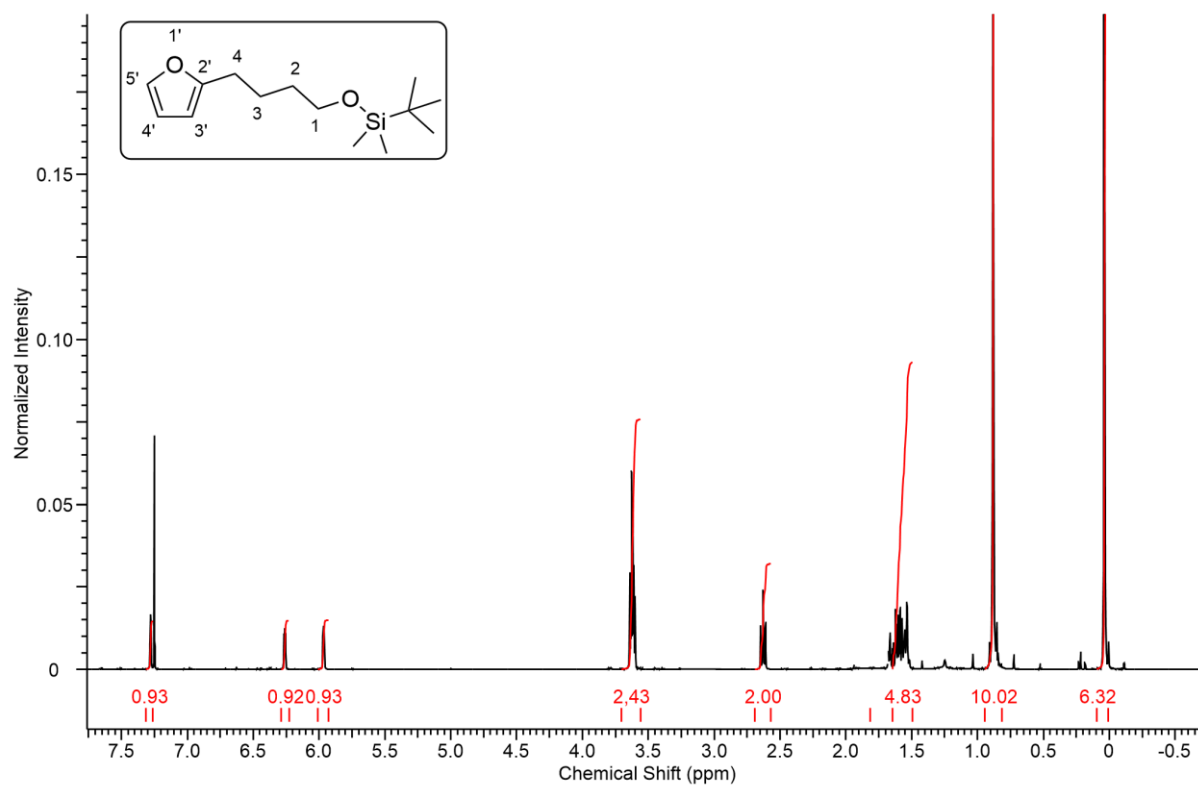


Abbildung 98: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-8d.

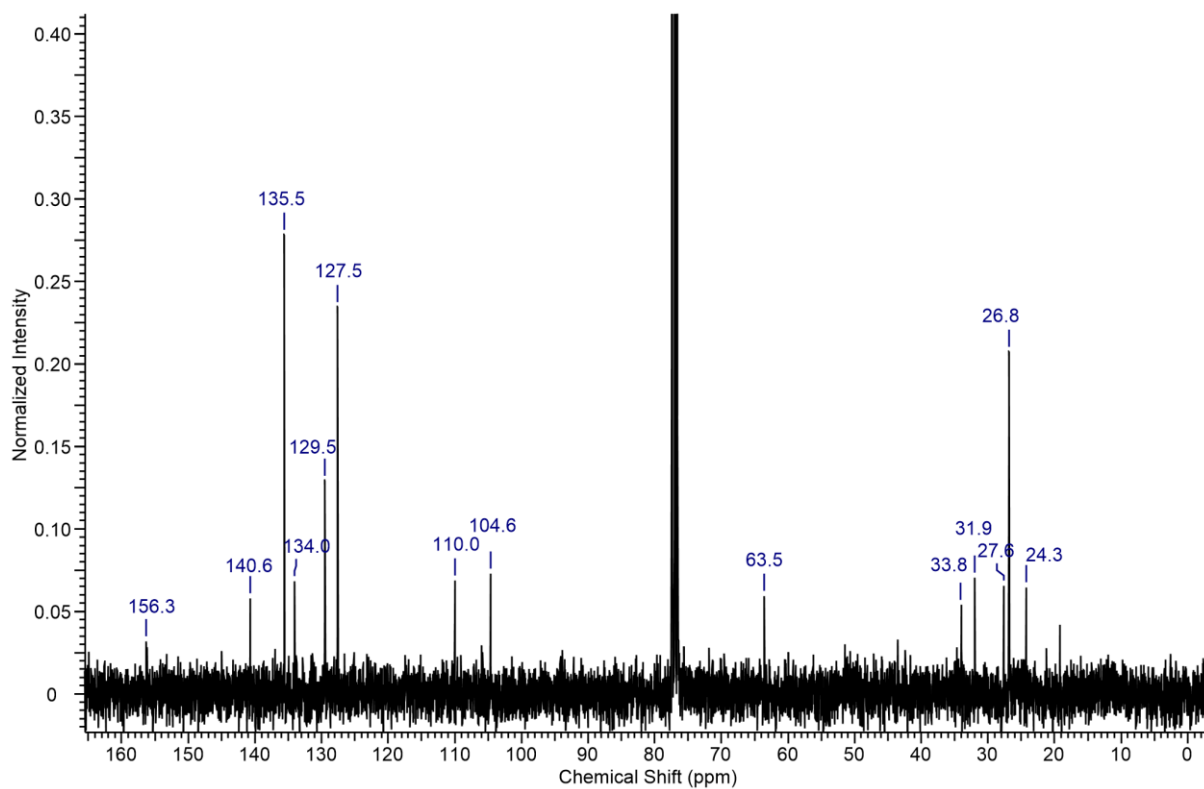
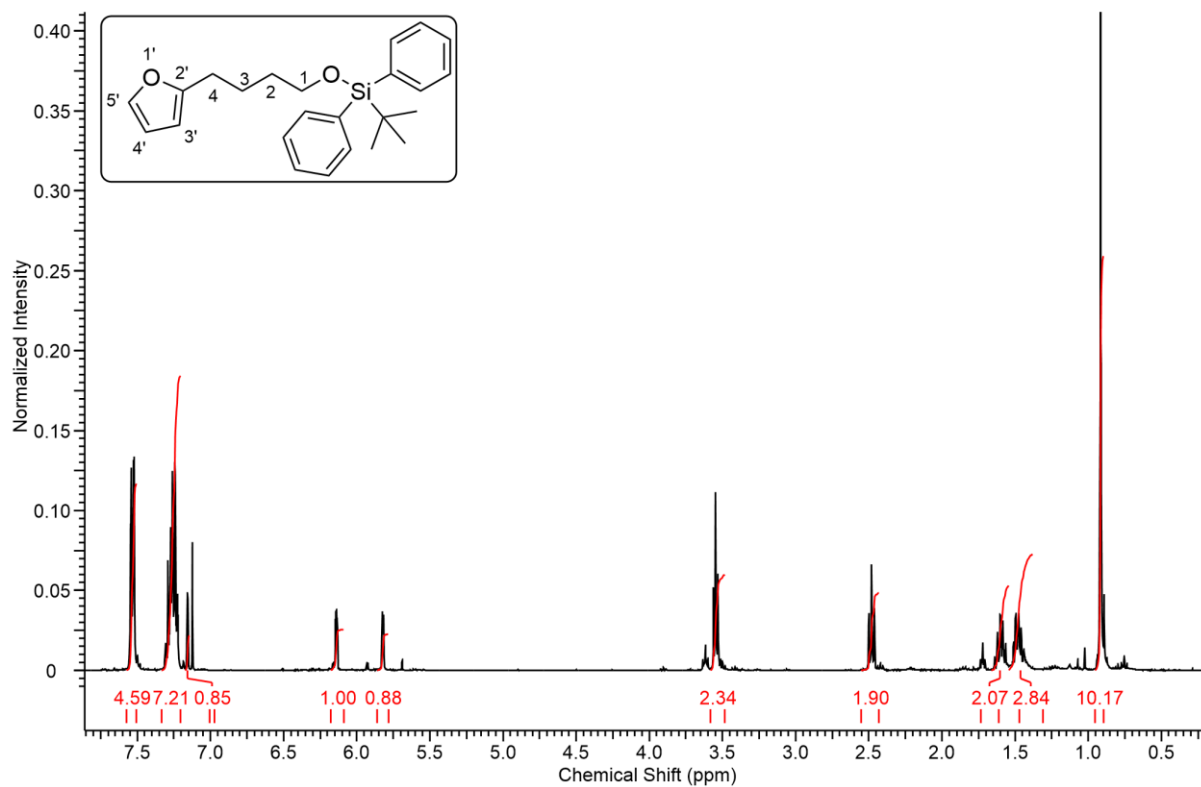


Abbildung 99: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-8a.

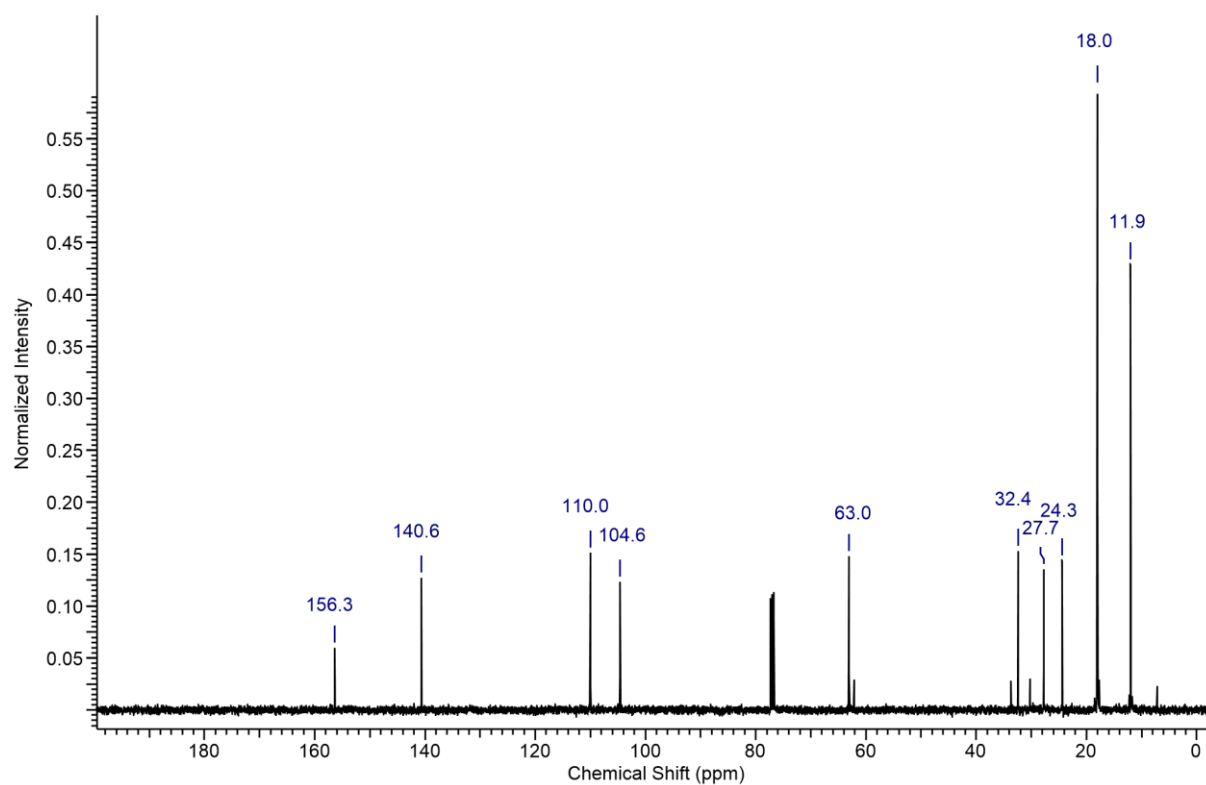
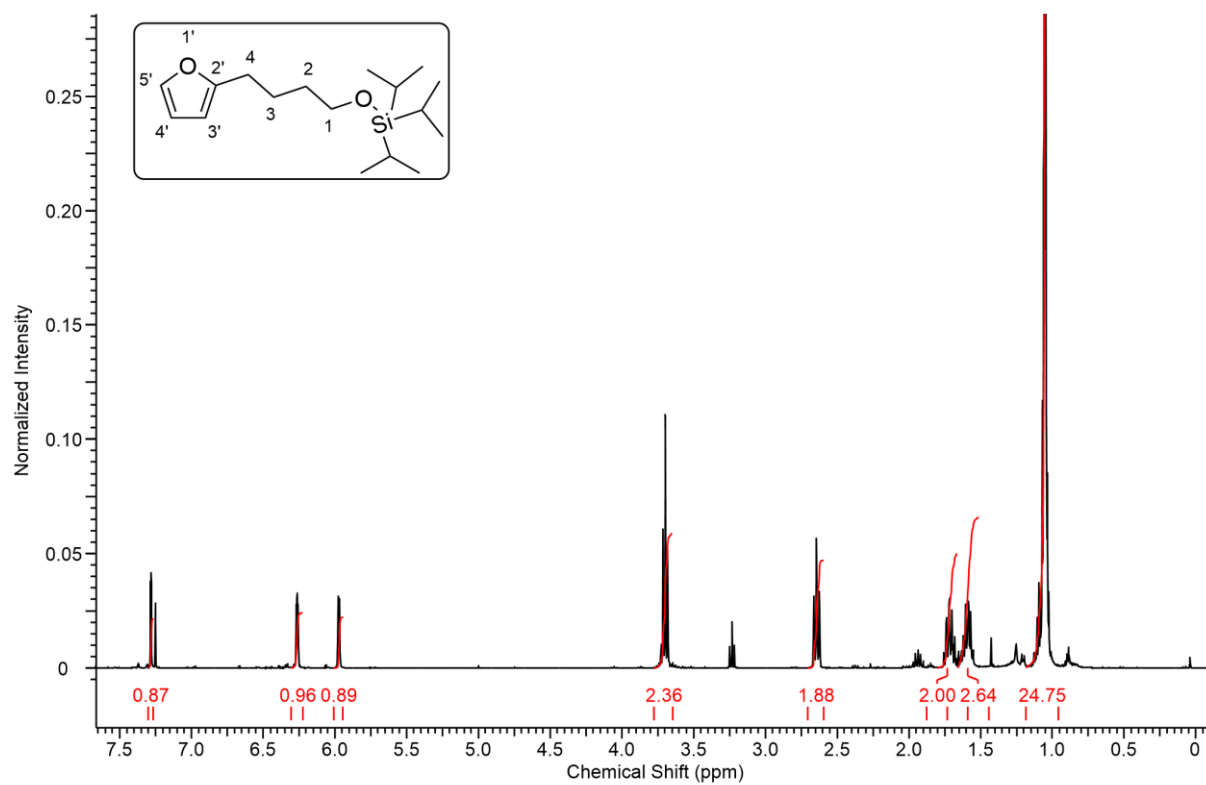


Abbildung 100: ¹H- (oben) und ¹³C-NMR Spektrum der Verbindung 2-8c.

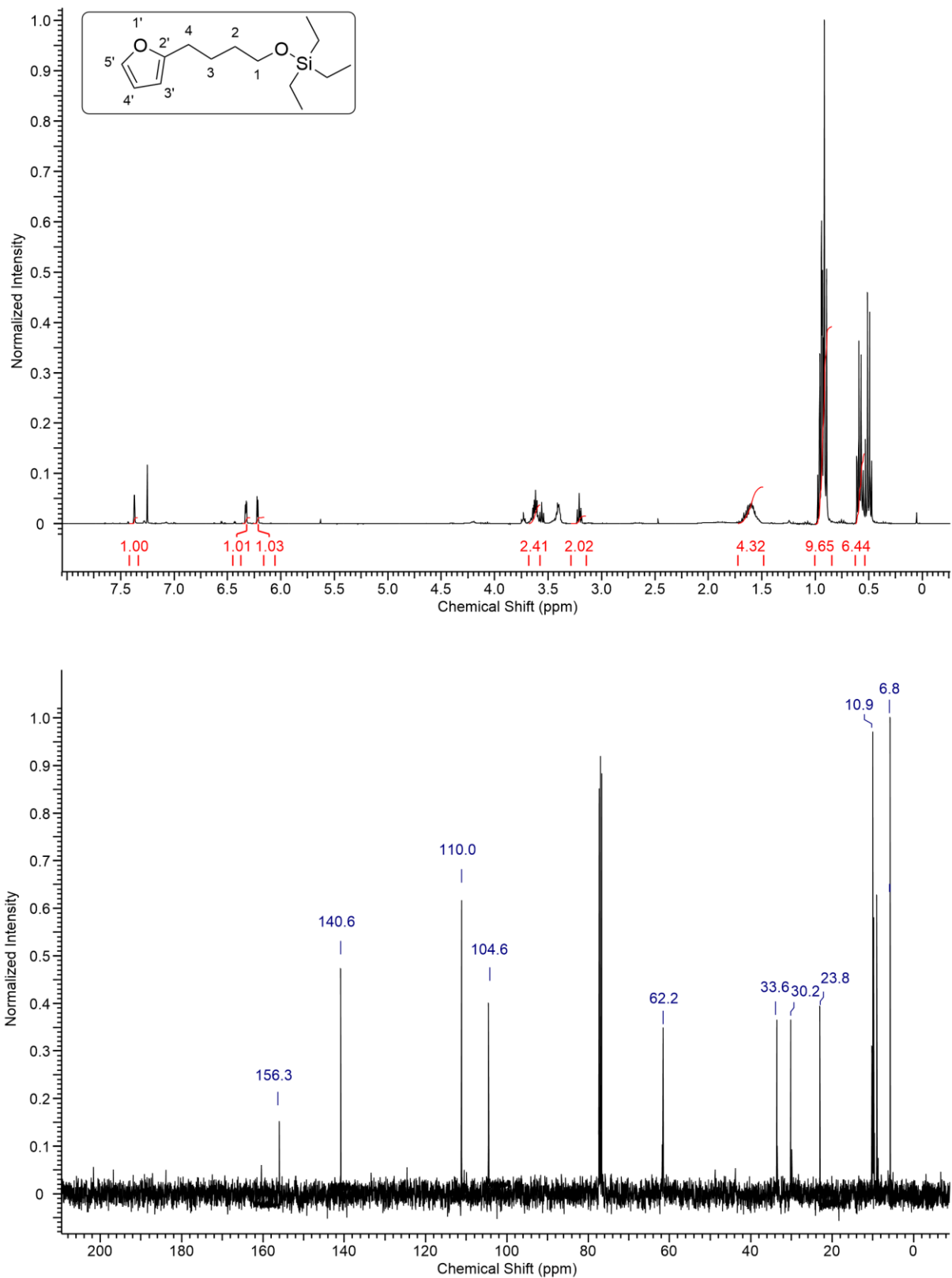


Abbildung 101: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-8b.

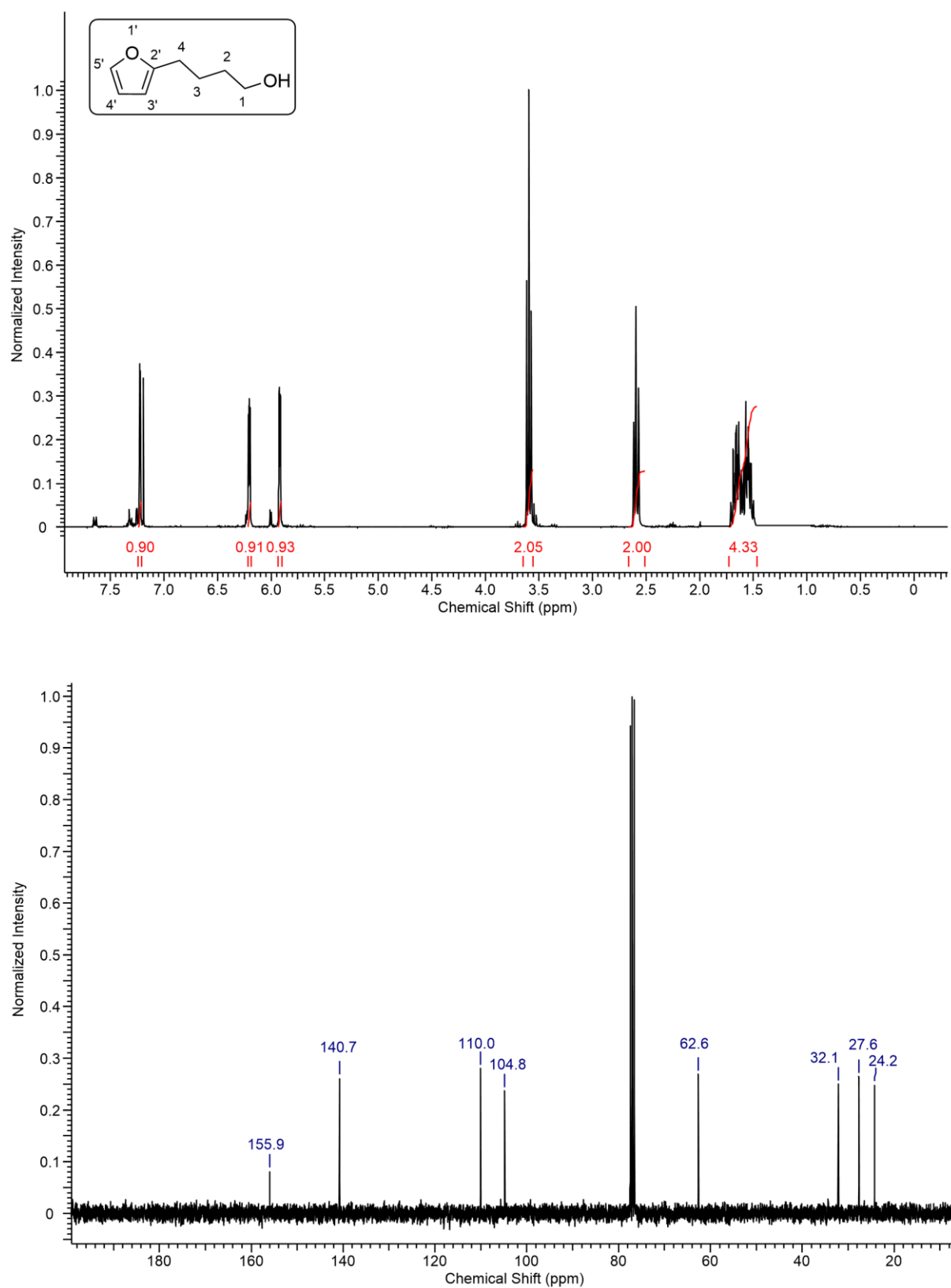


Abbildung 102: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-9.

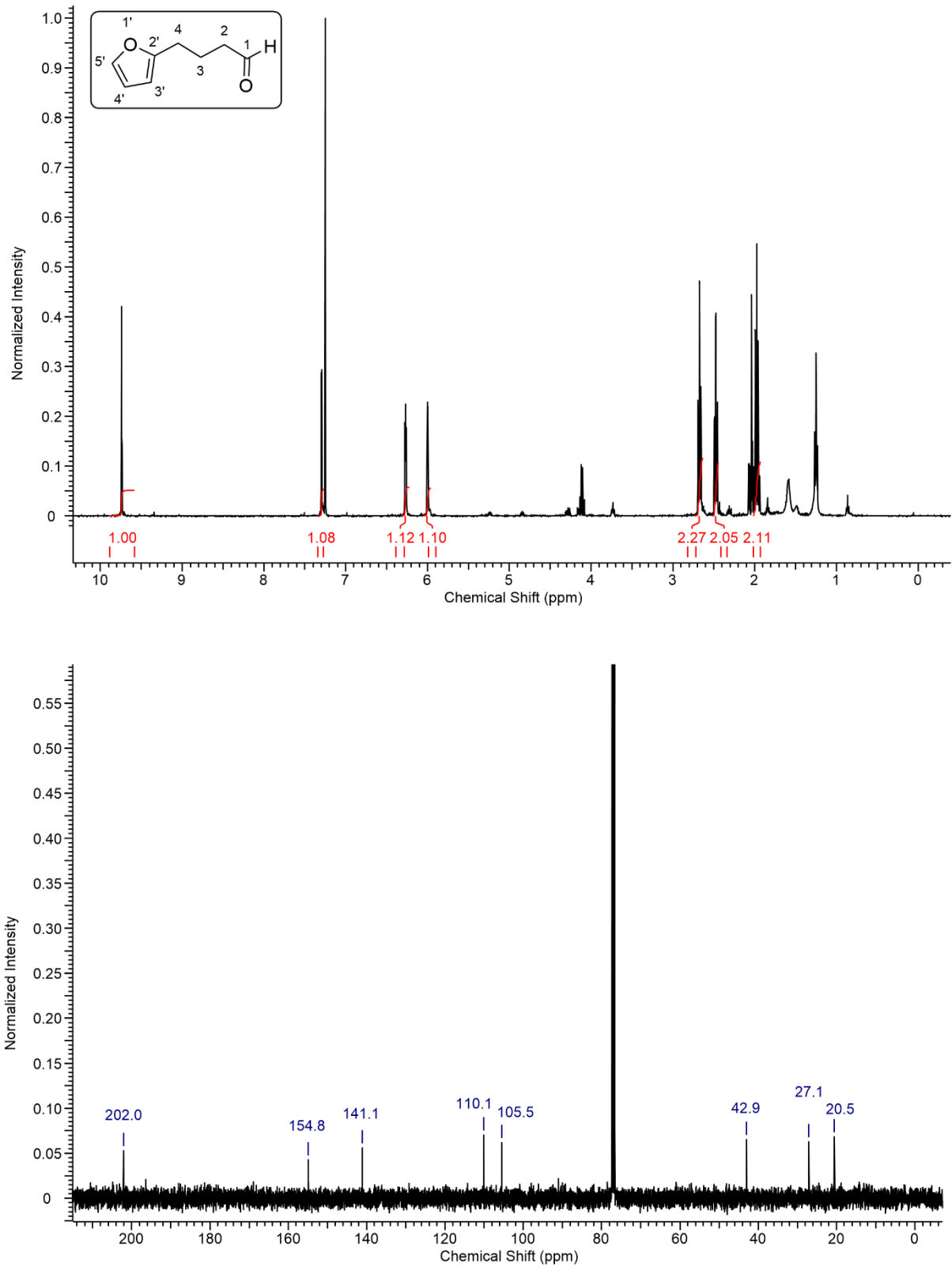


Abbildung 103: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-10.

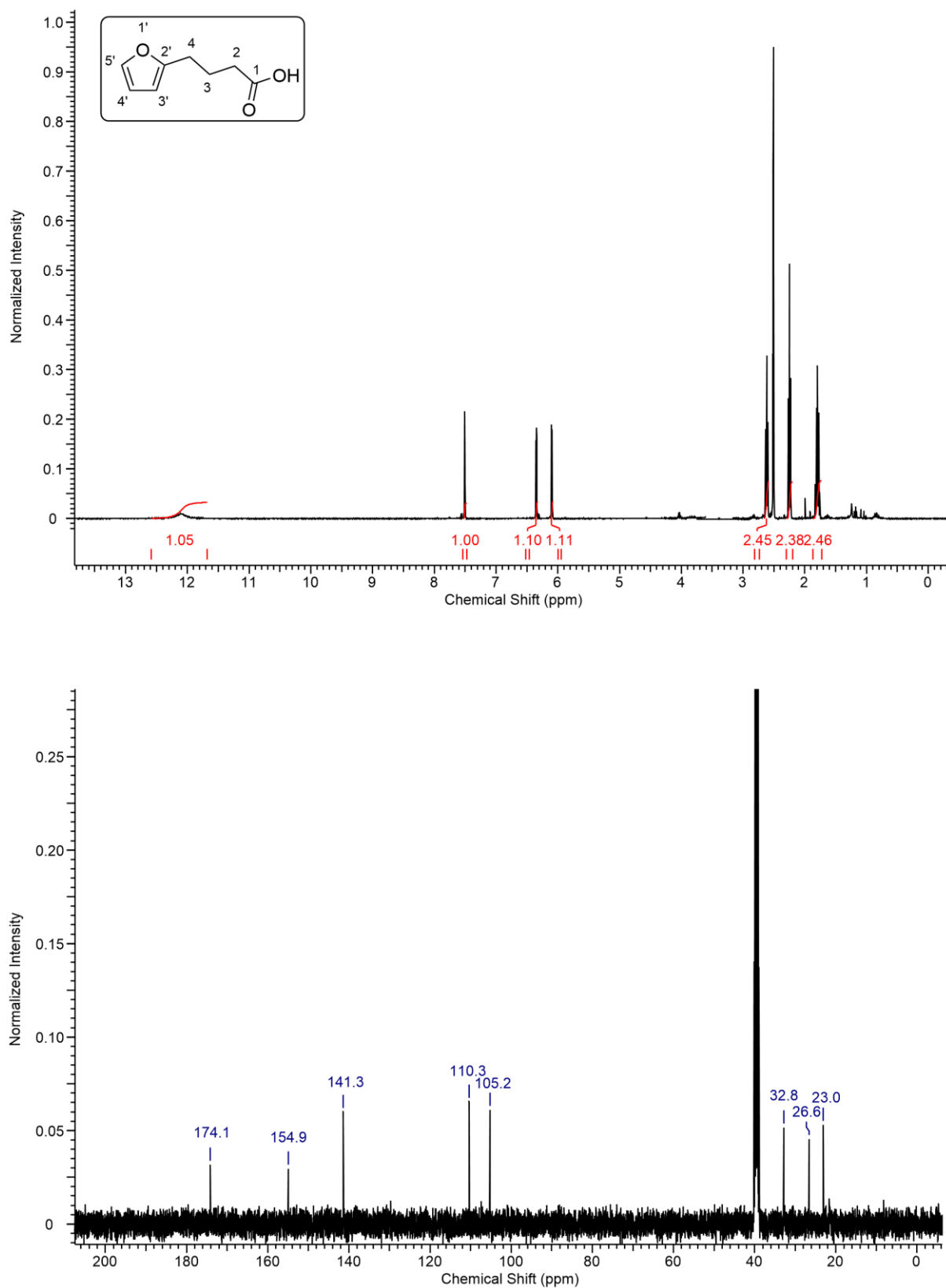


Abbildung 104: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-11.

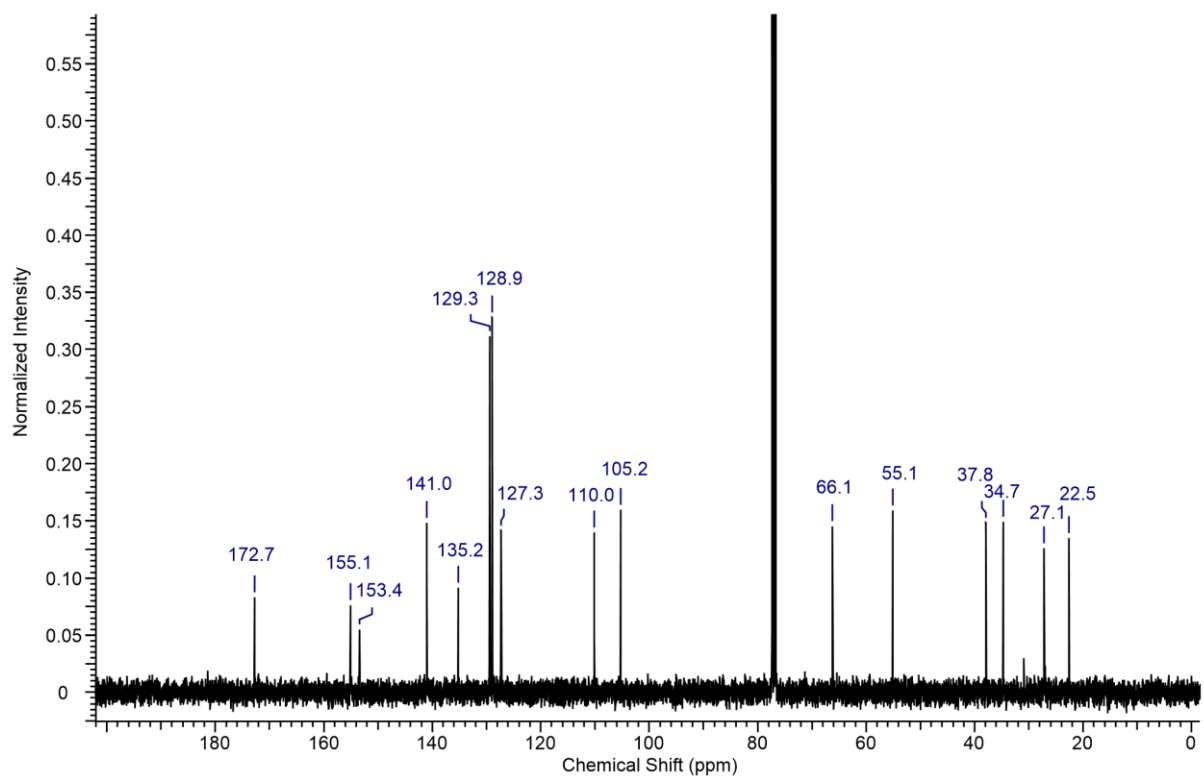
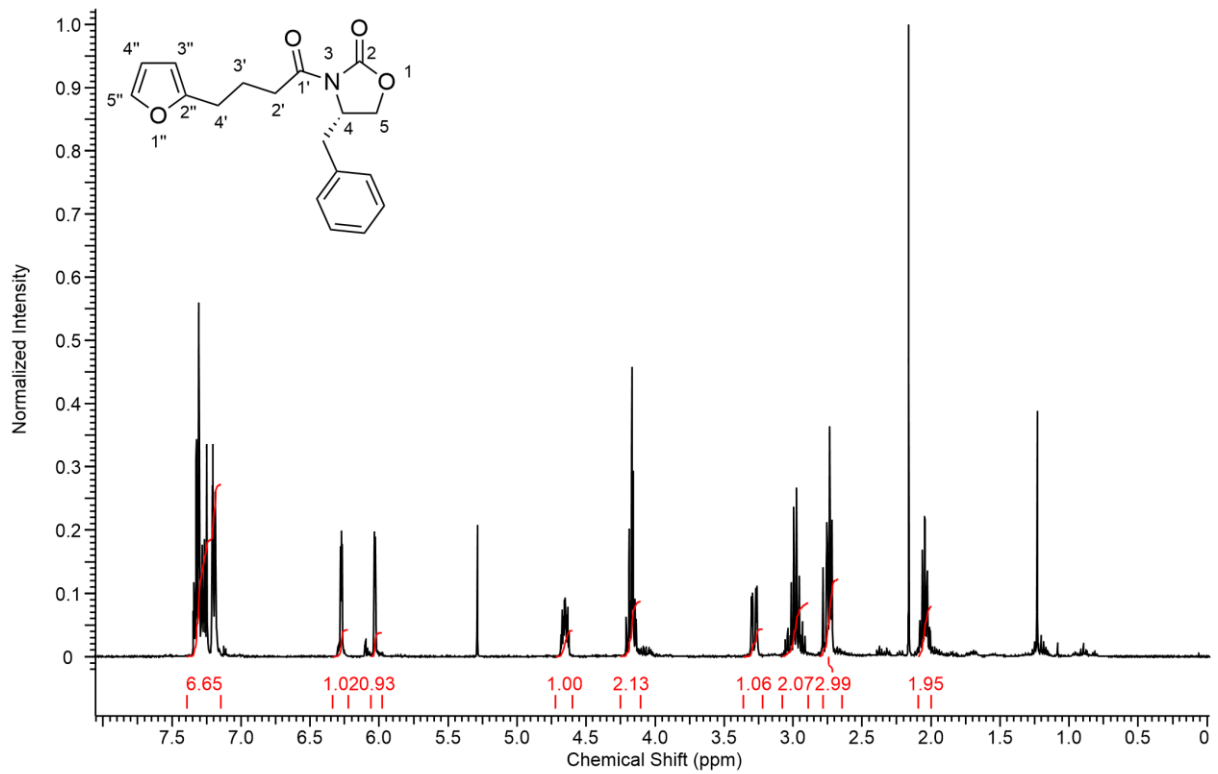


Abbildung 105: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-12.

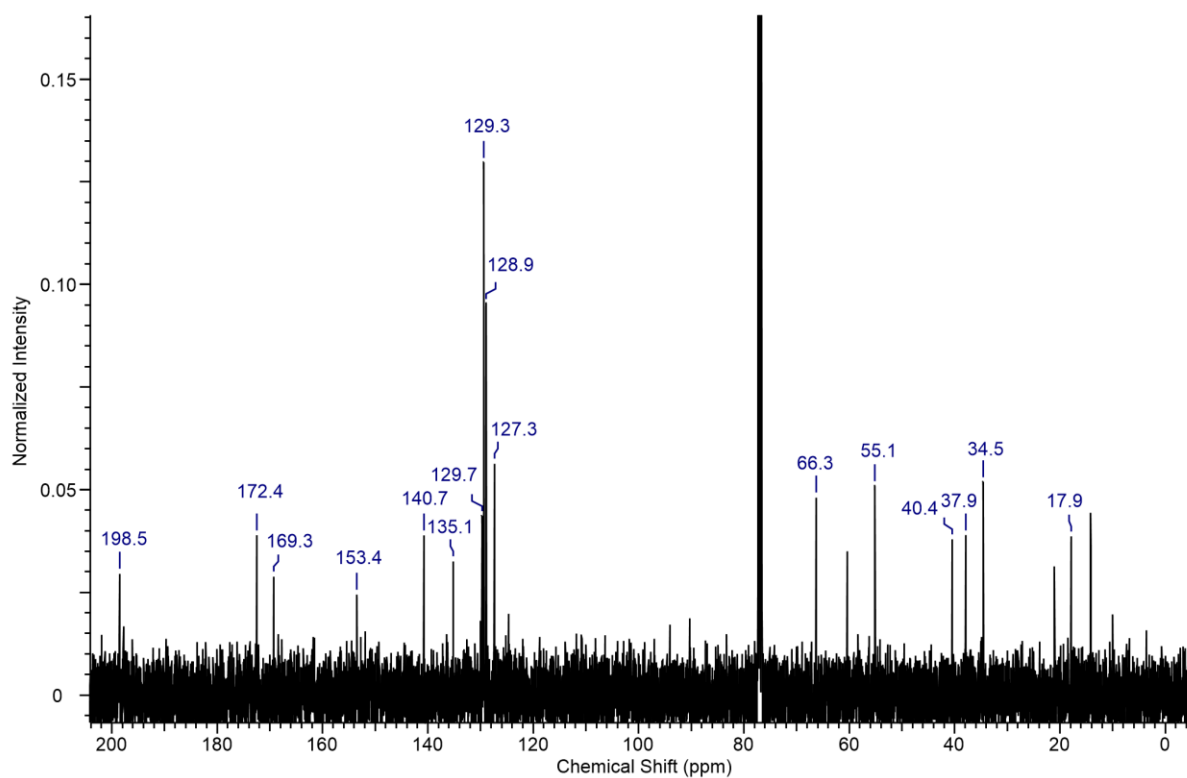
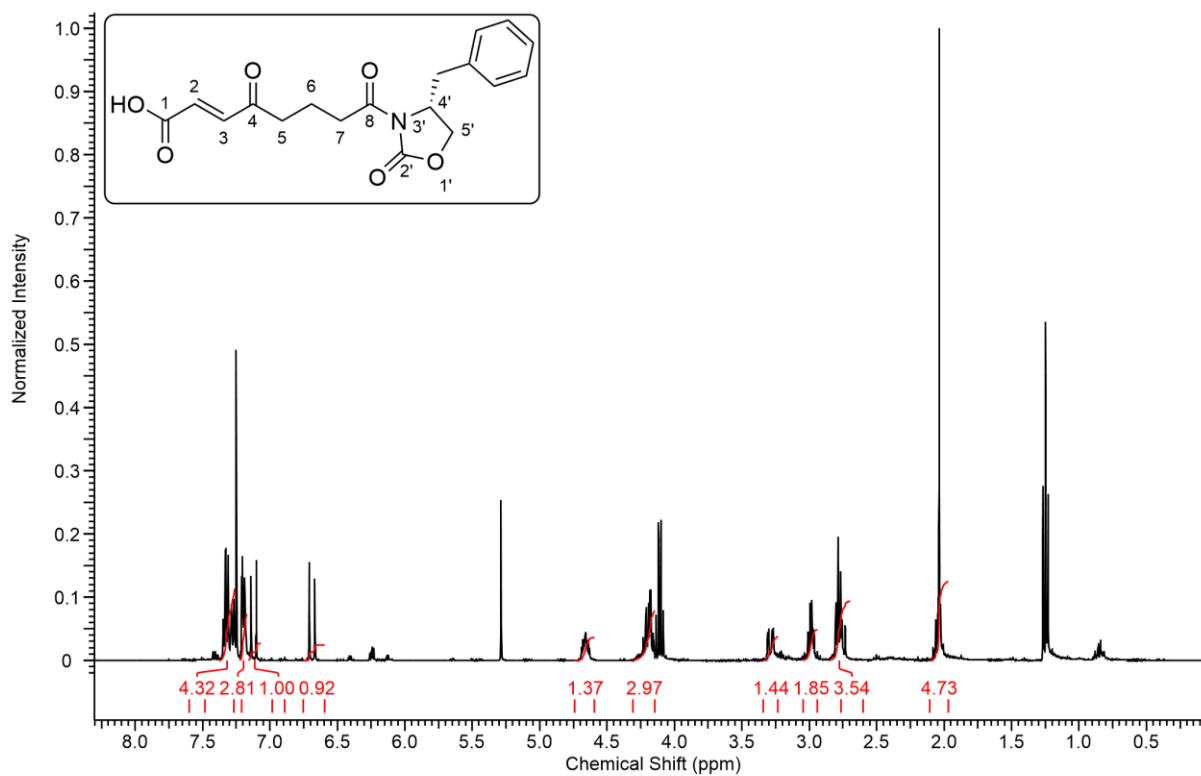


Abbildung 106: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-13.

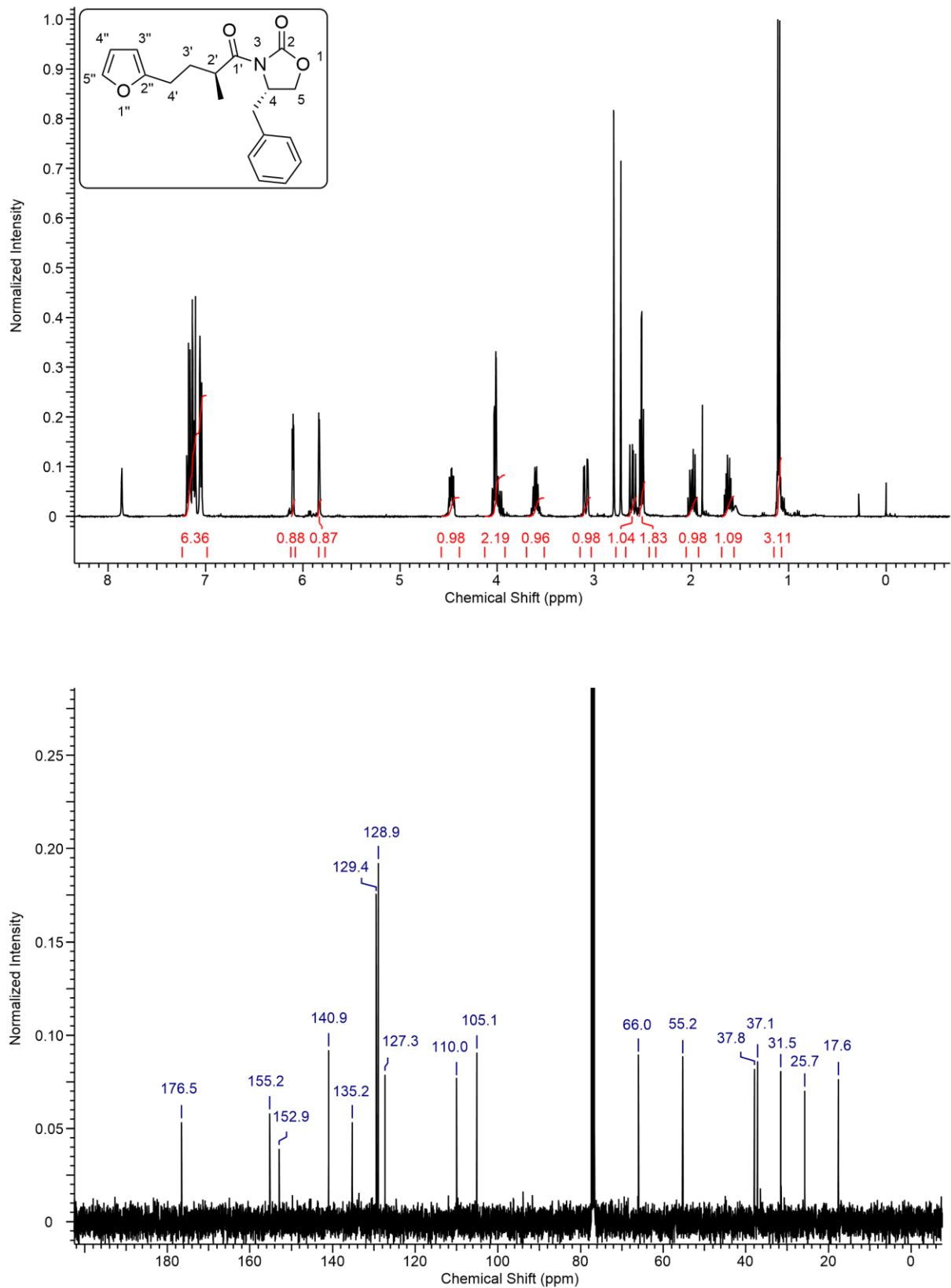


Abbildung 107: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-14.

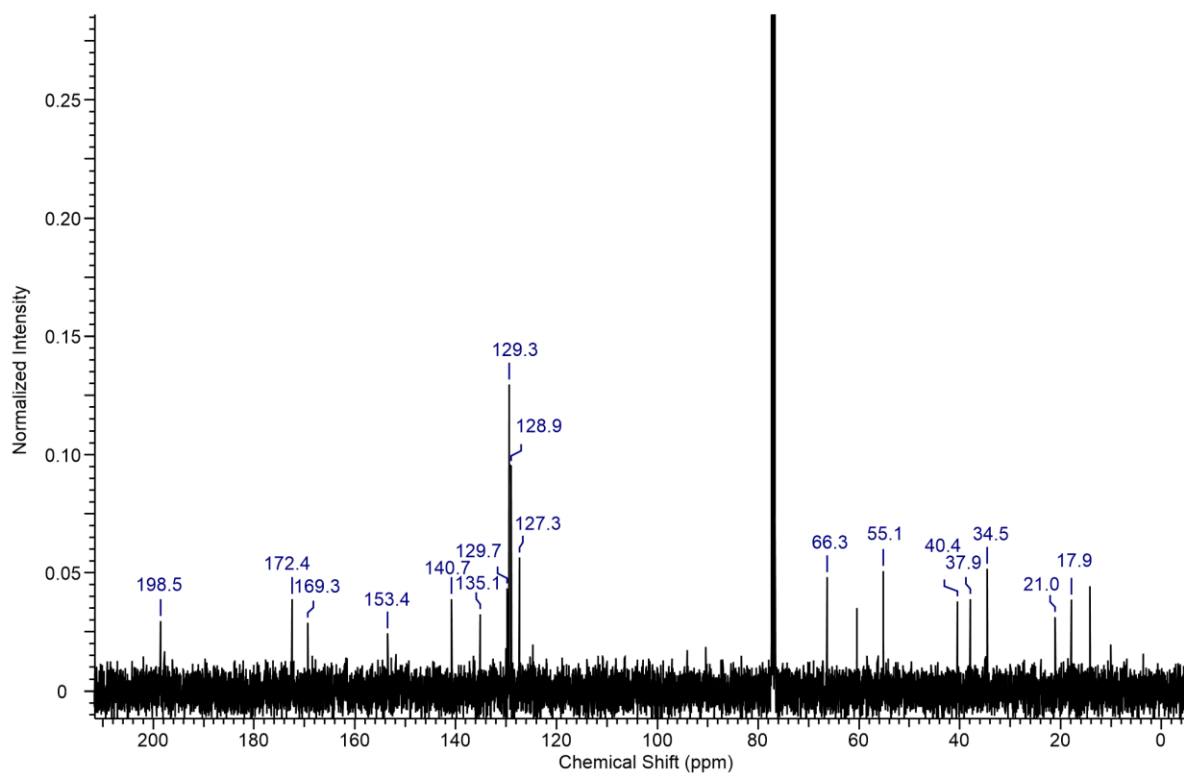
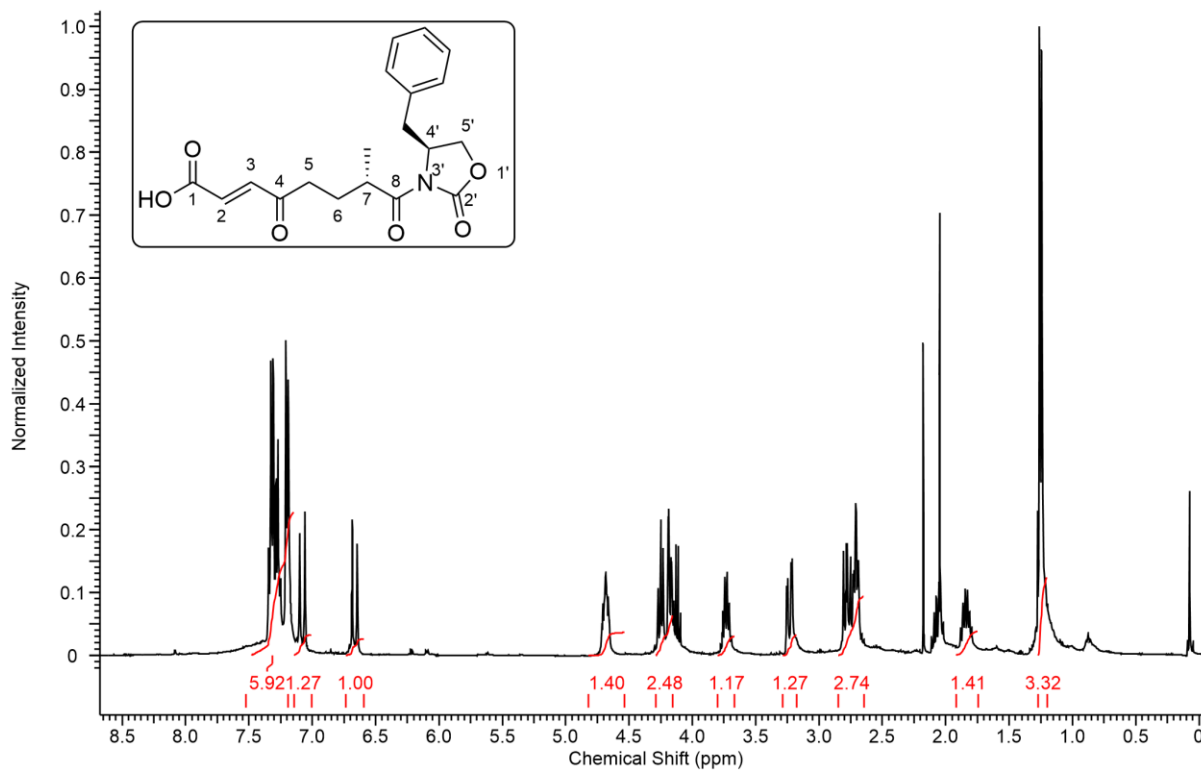


Abbildung 108: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-15.

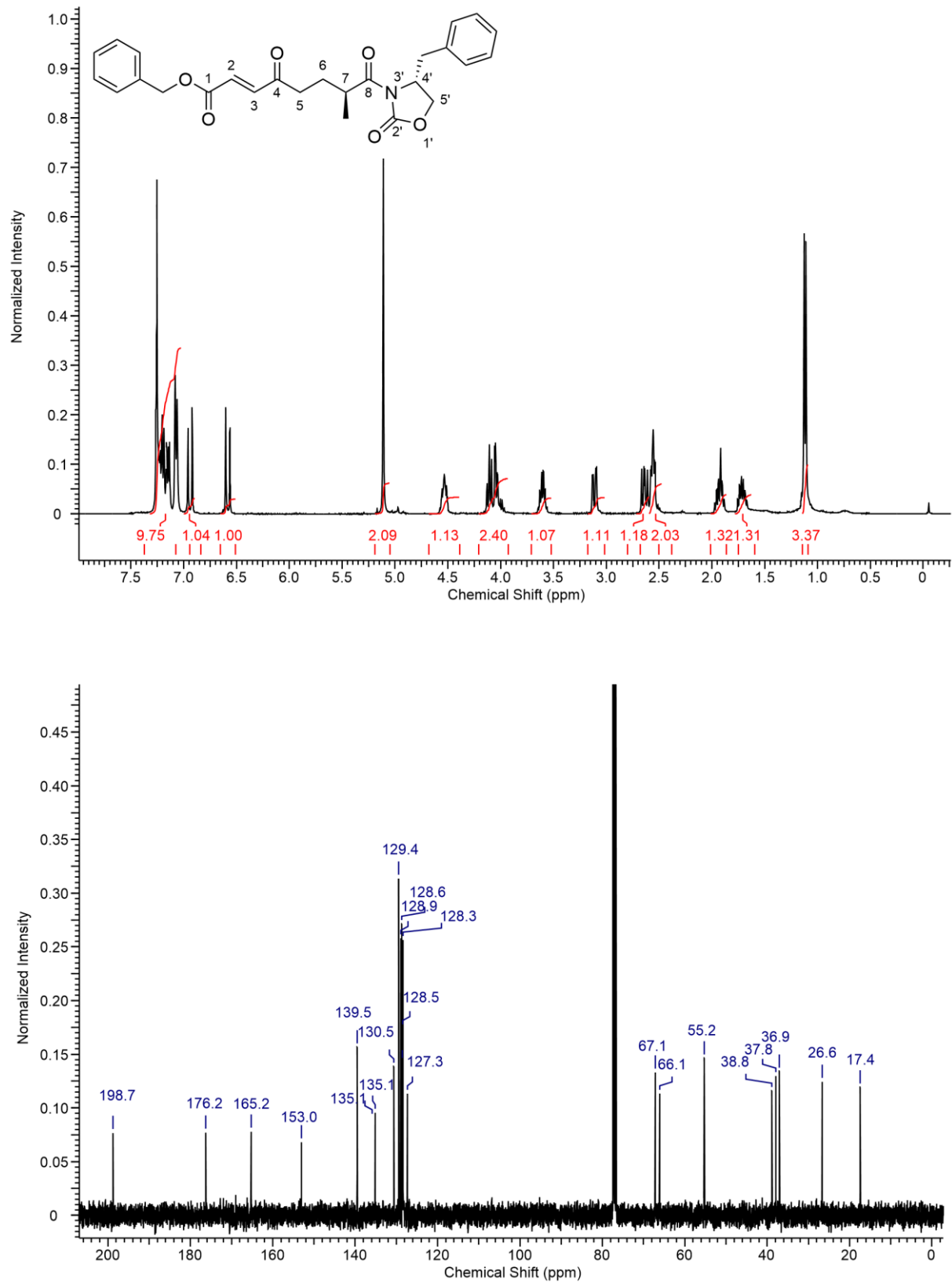


Abbildung 109: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-16b.

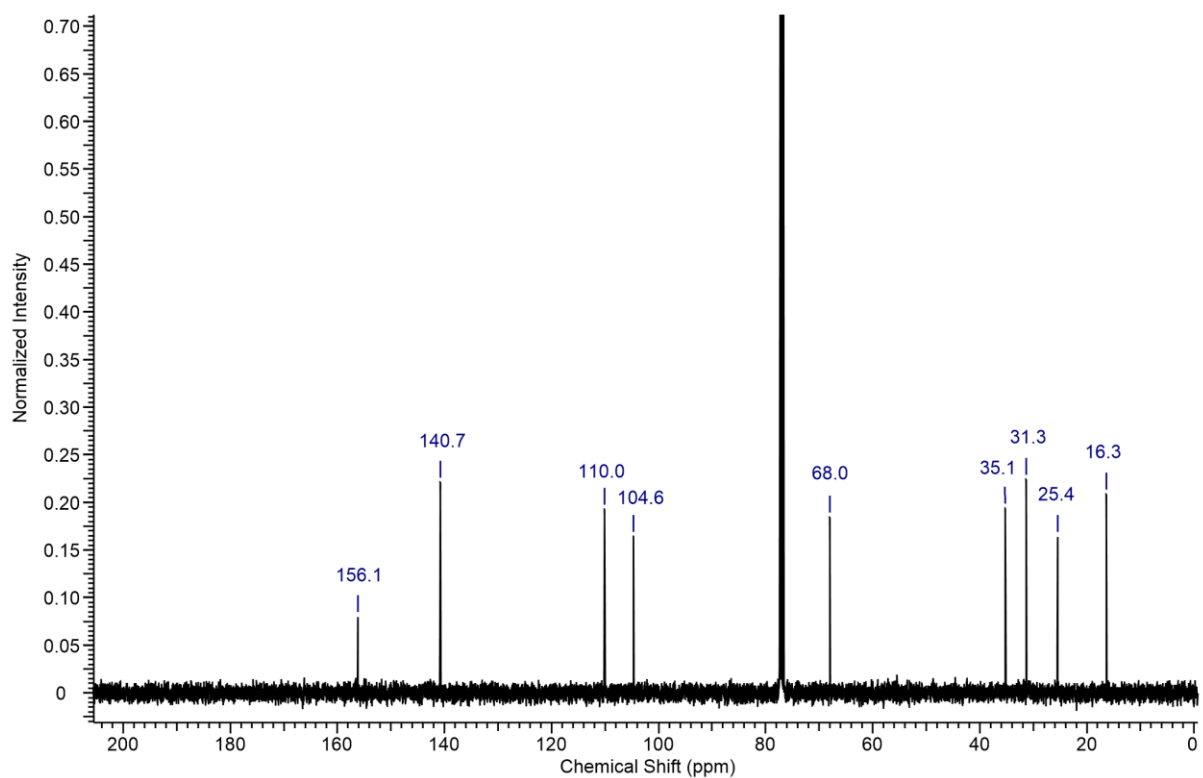
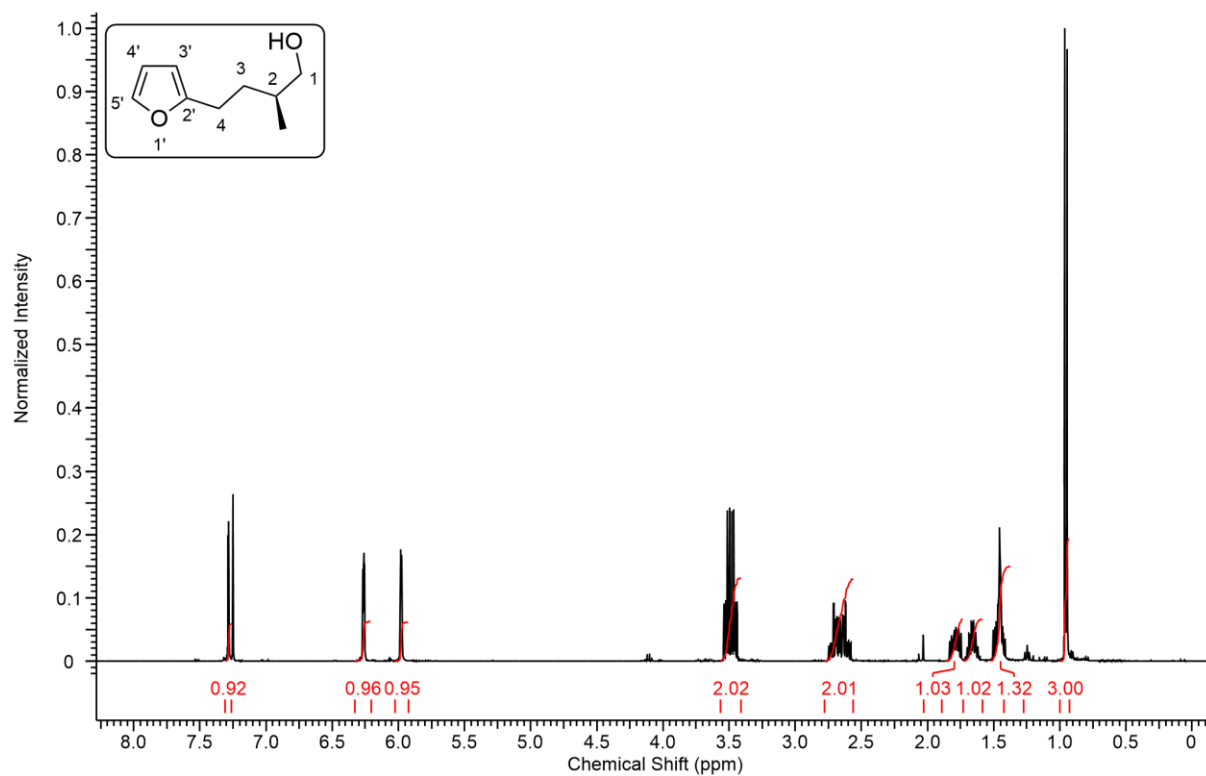


Abbildung 110: ¹H- (oben) und ¹³C-NMR Spektrum der Verbindung 2-18.

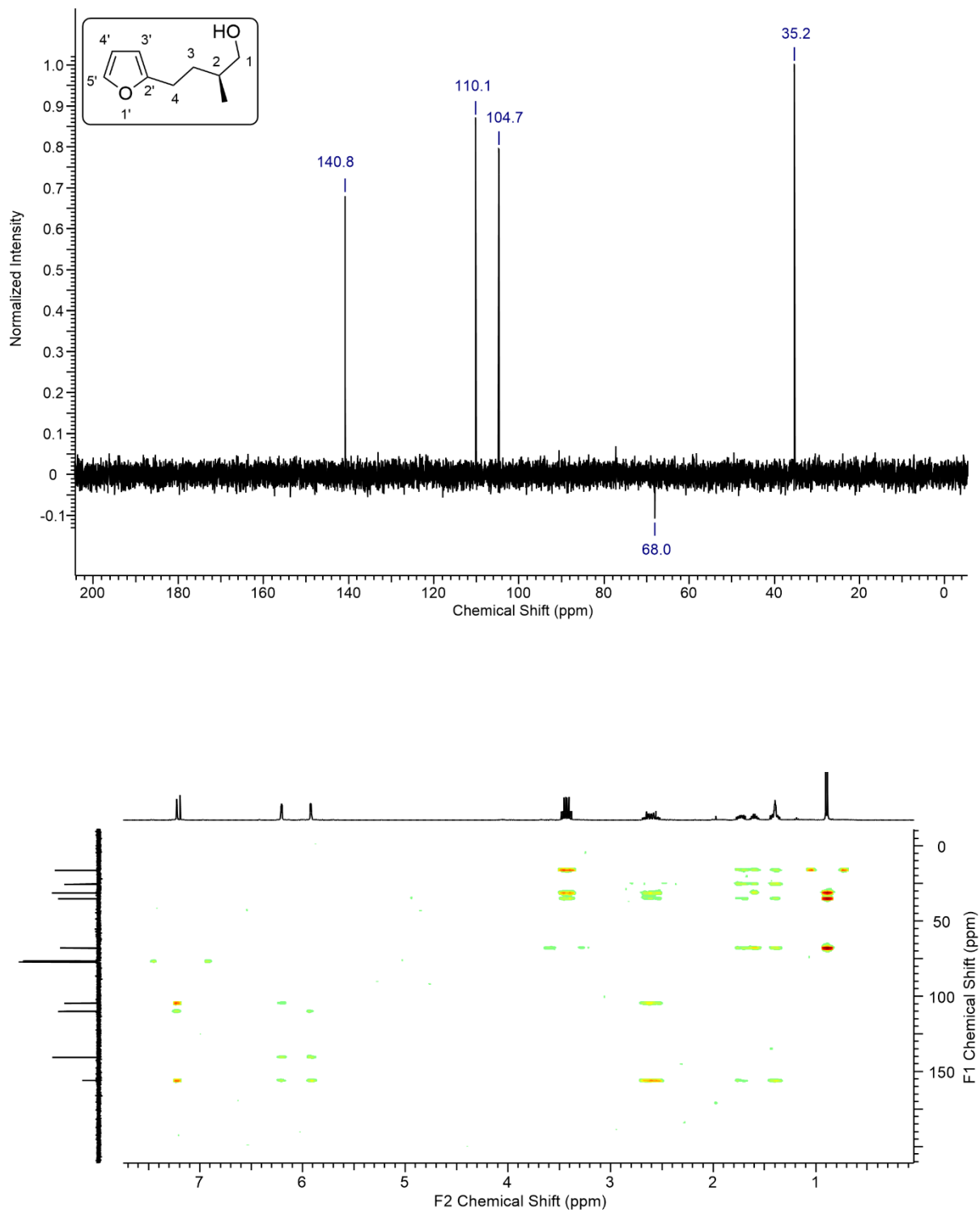


Abbildung 111: DEPT- (oben) und HMBC-Spektrum der Verbindung 2-18.

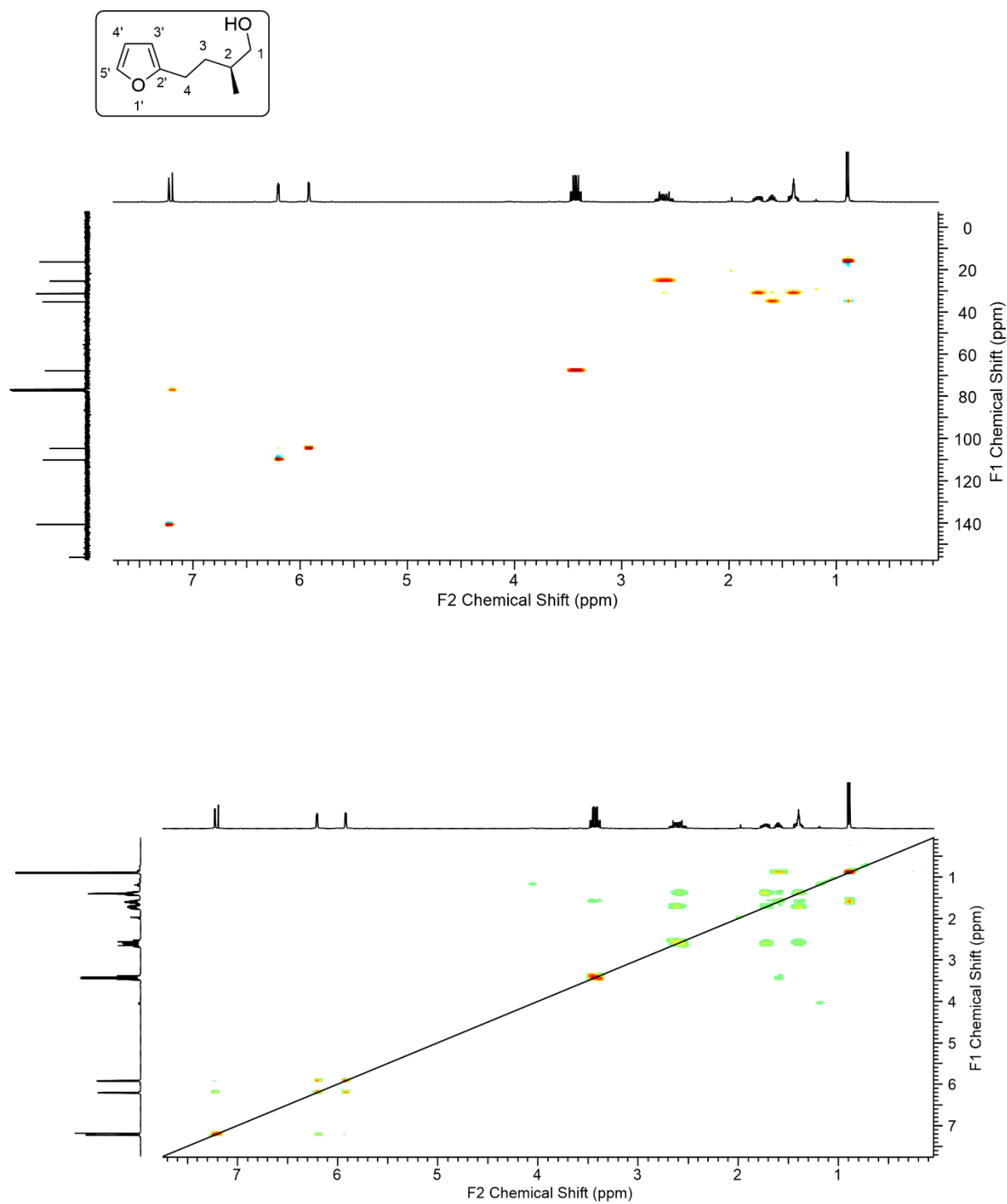


Abbildung 112: HSQC- (oben) und ^1H , ^1H -COSY-NMR Spektrum der Verbindung 2-18.

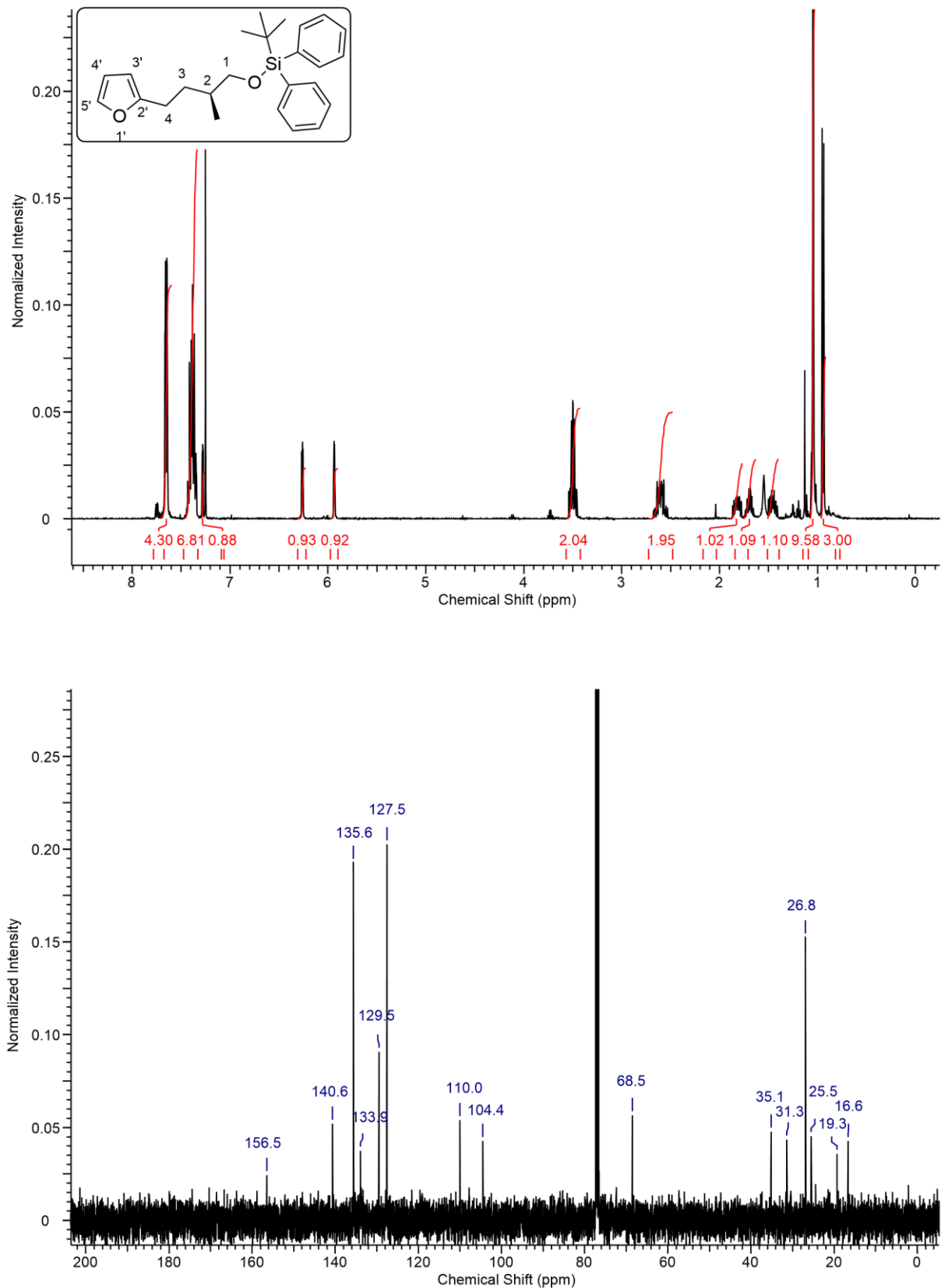


Abbildung 113: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-19b.

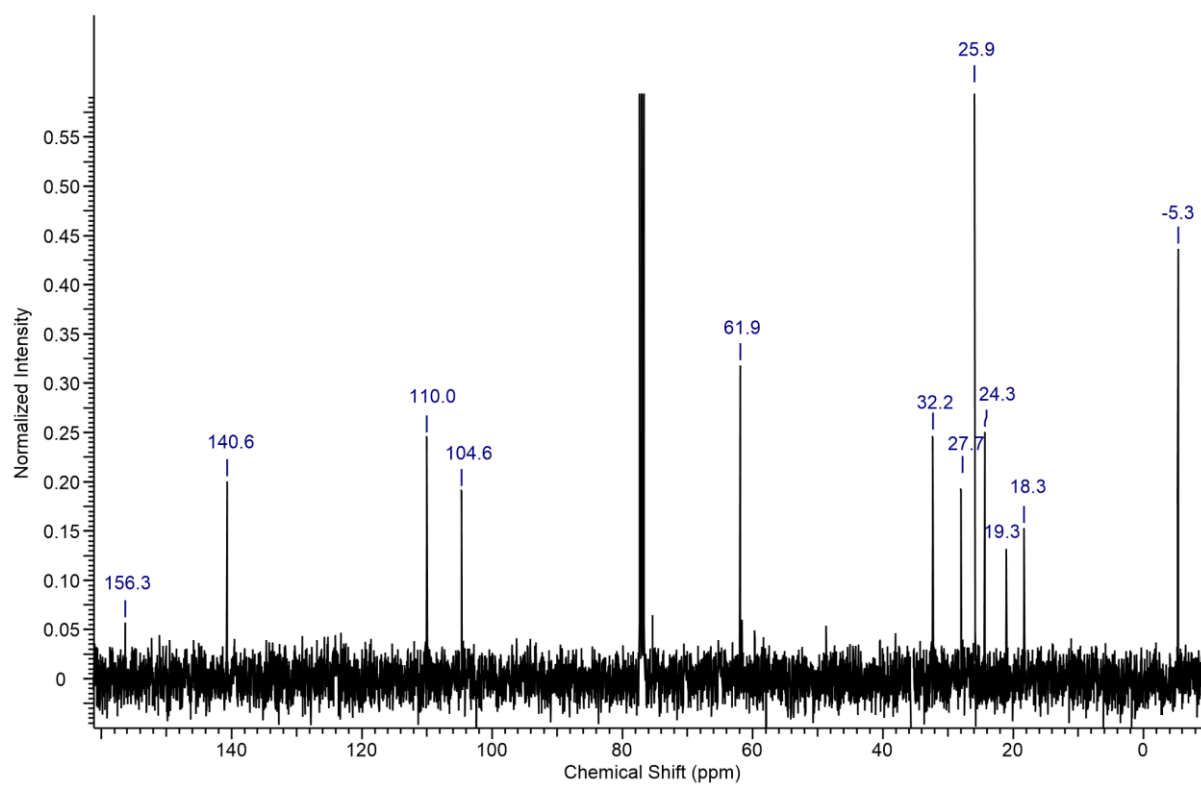
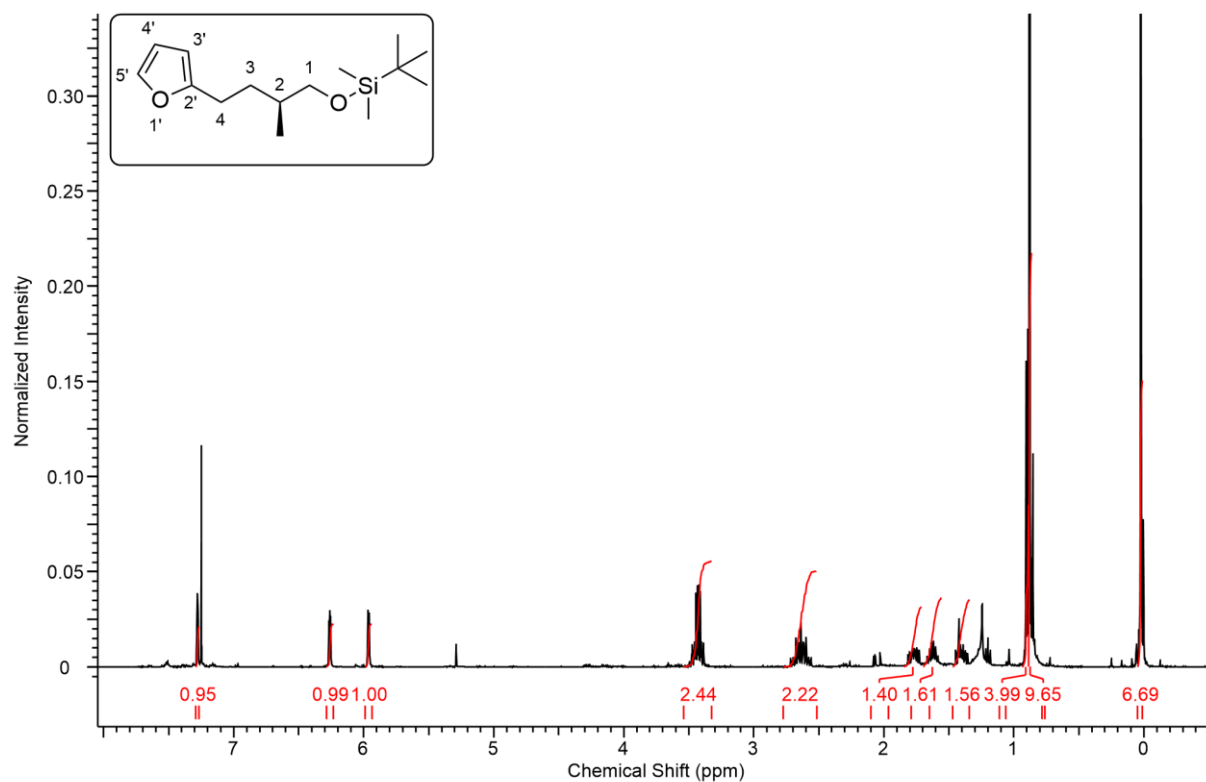


Abbildung 114: ¹H- (oben) und ¹³C-NMR Spektrum der Verbindung 2-19a.

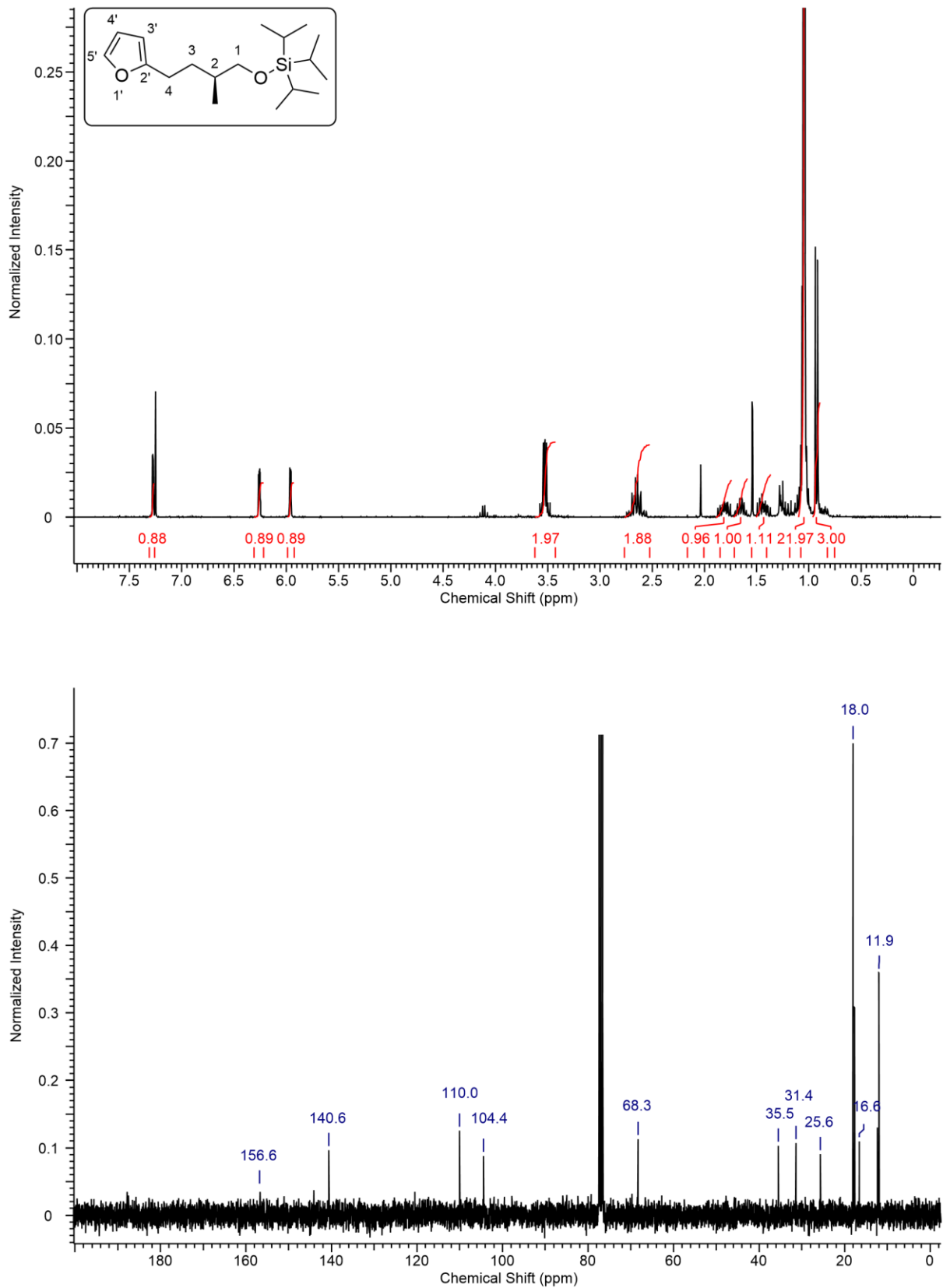


Abbildung 115: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-19c.

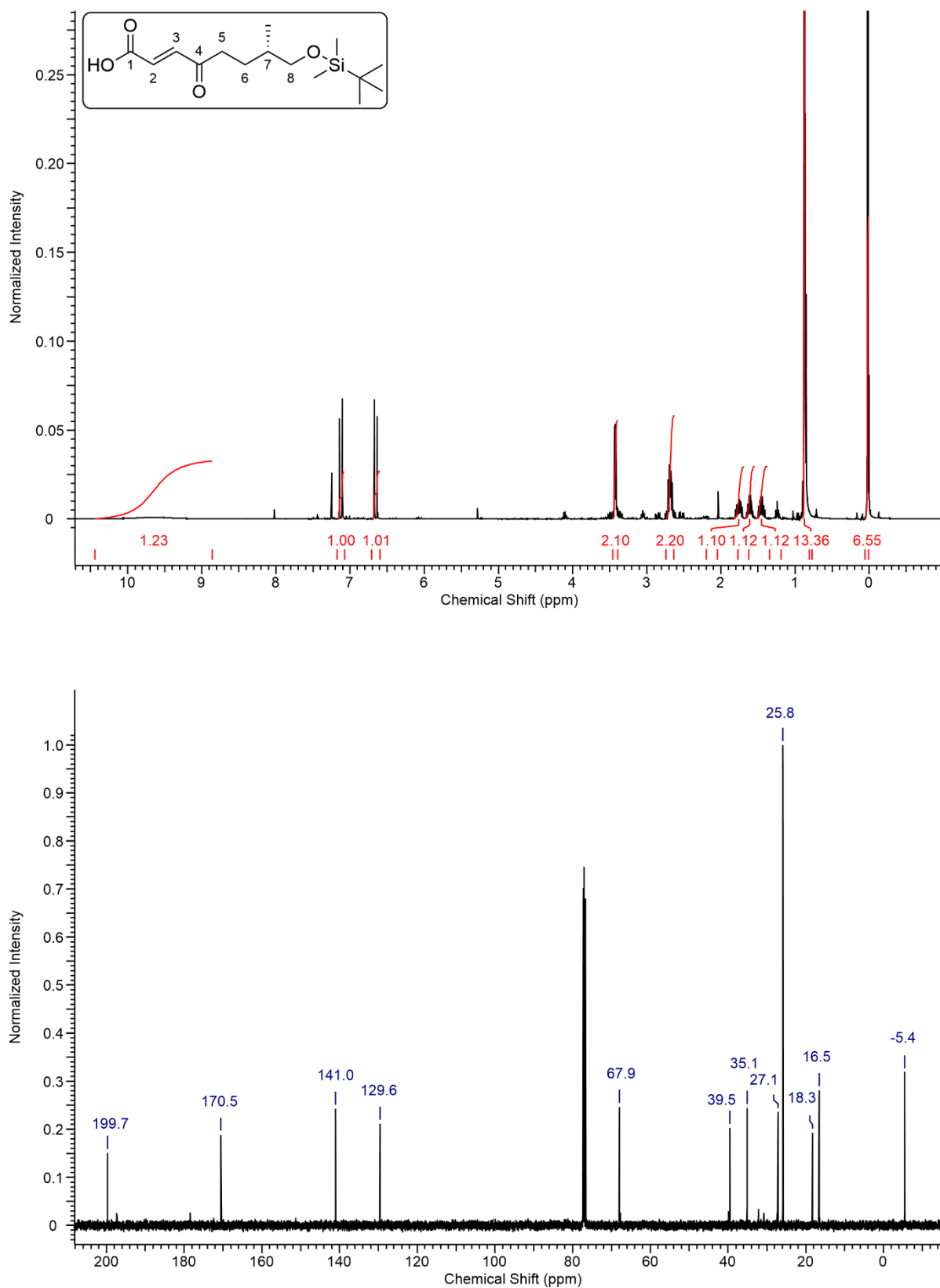


Abbildung 116: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-20a.

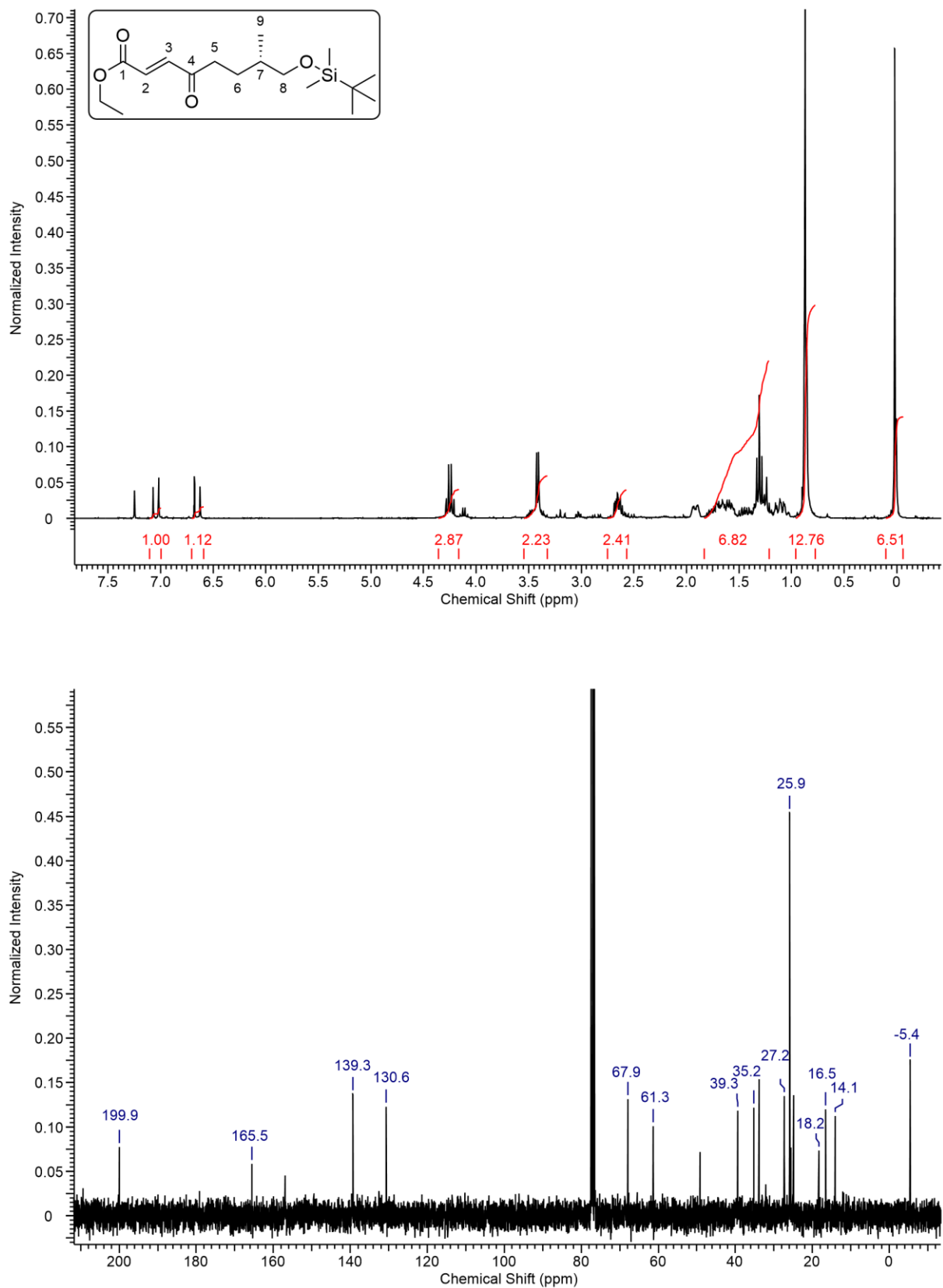


Abbildung 117: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-30c.

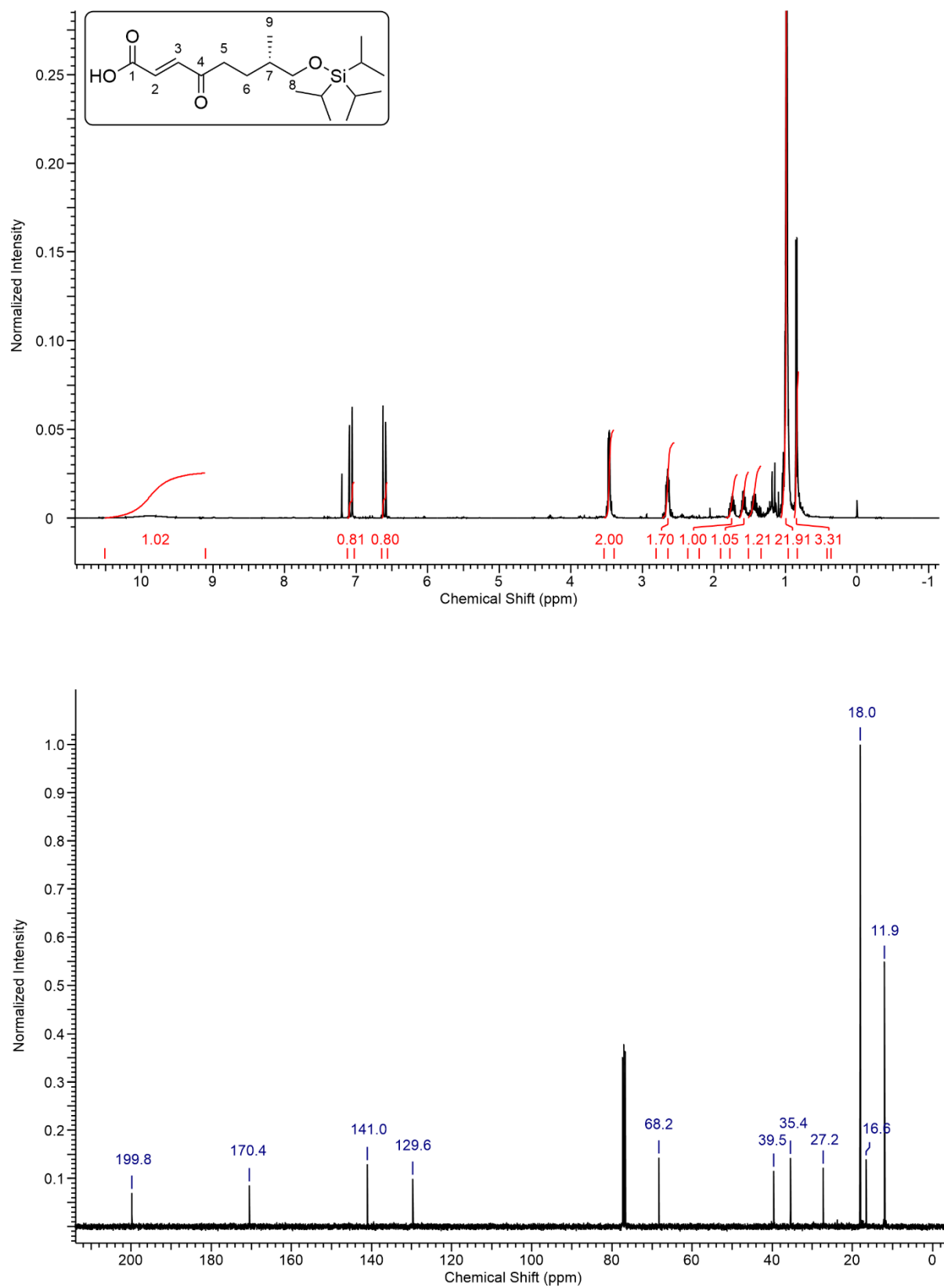


Abbildung 118: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-20c.

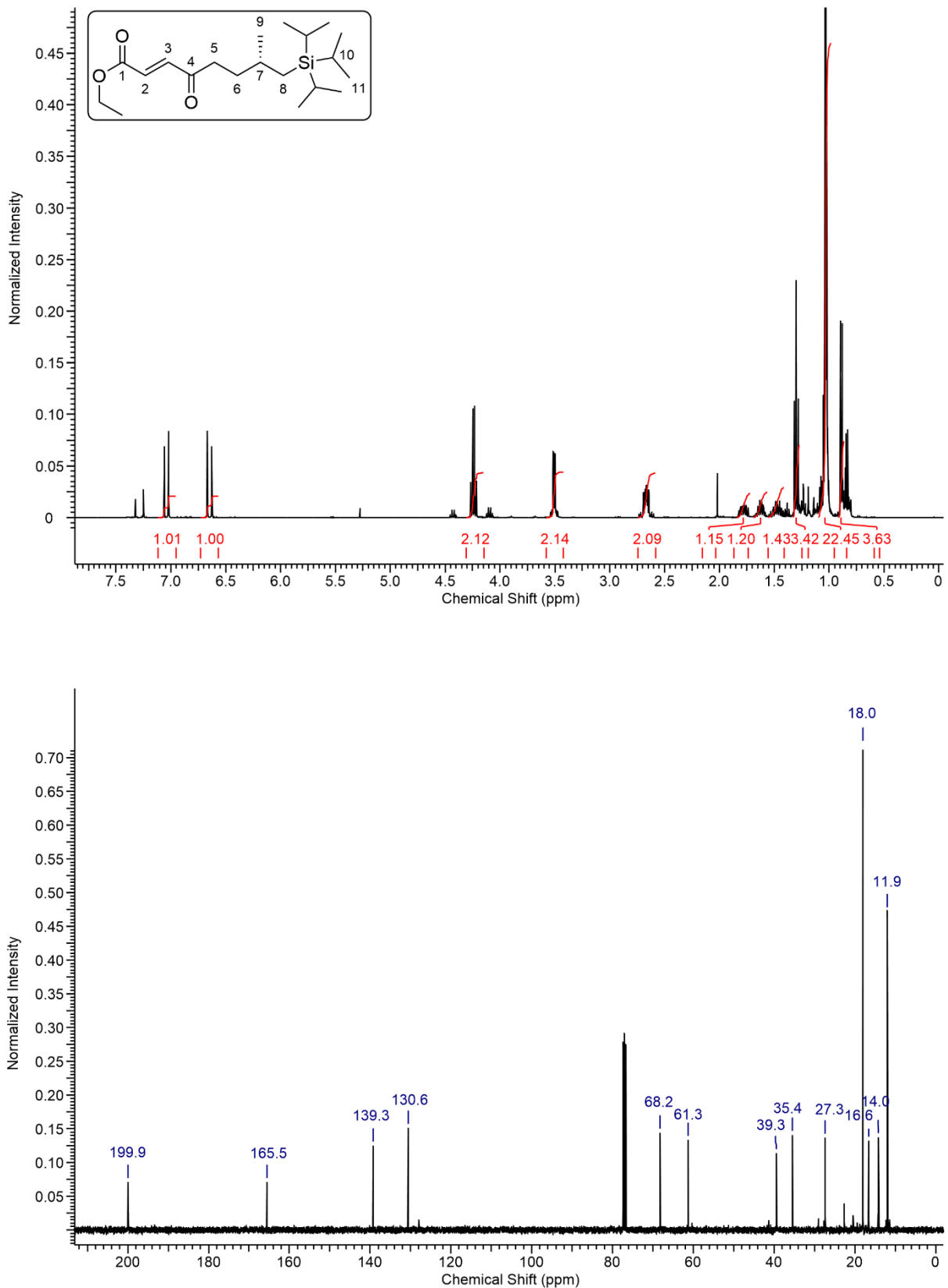


Abbildung 119: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-30a.

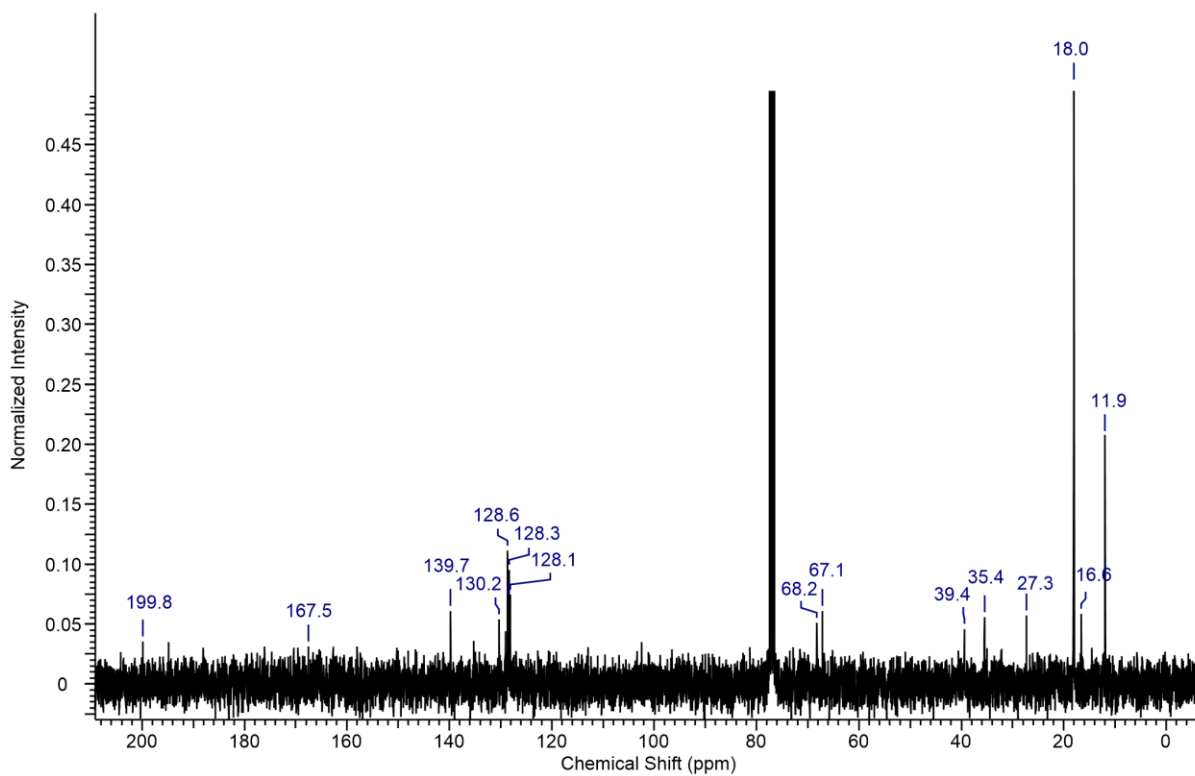
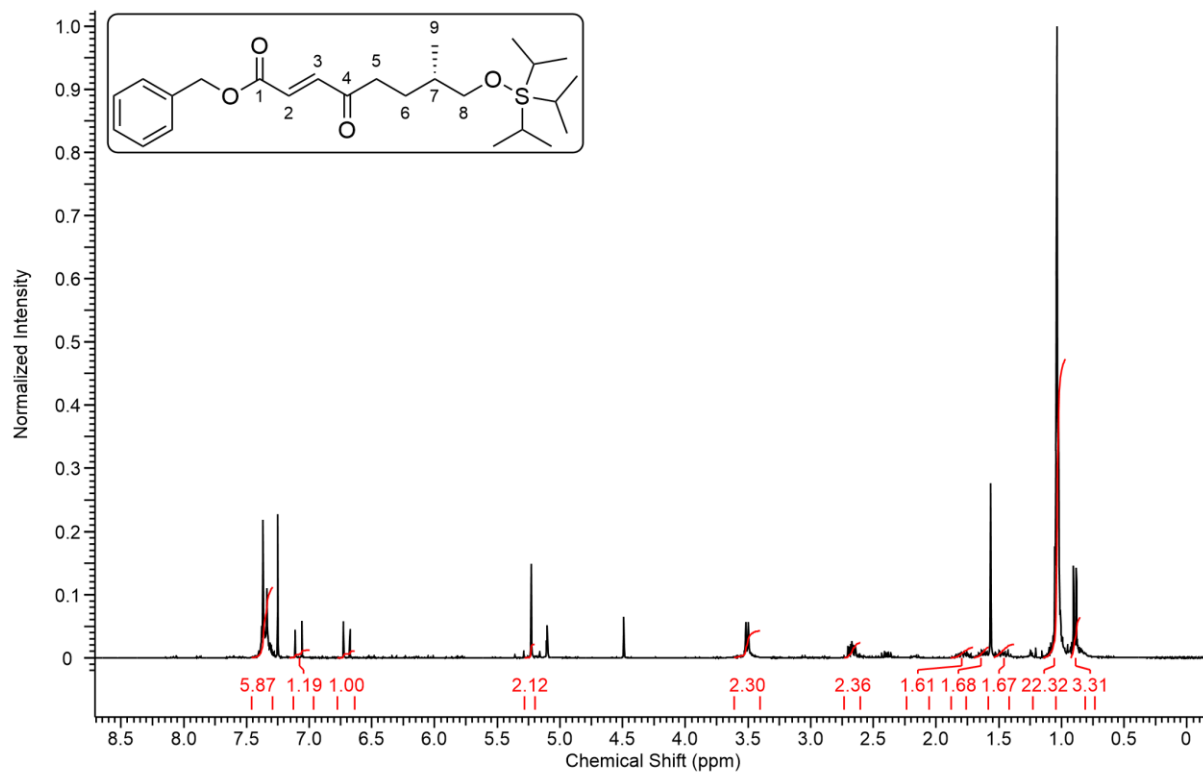


Abbildung 120: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-30b.

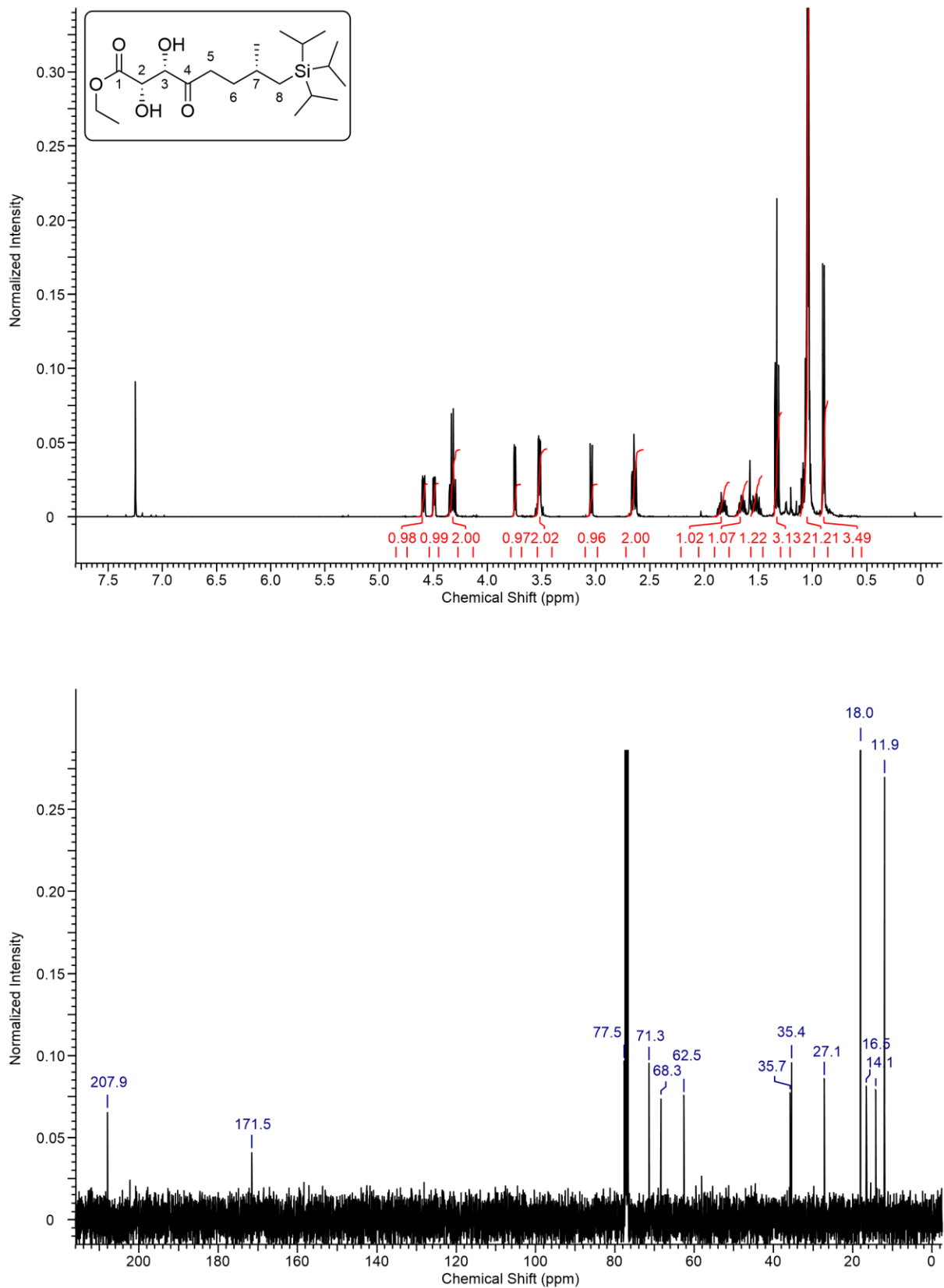


Abbildung 121: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-31.

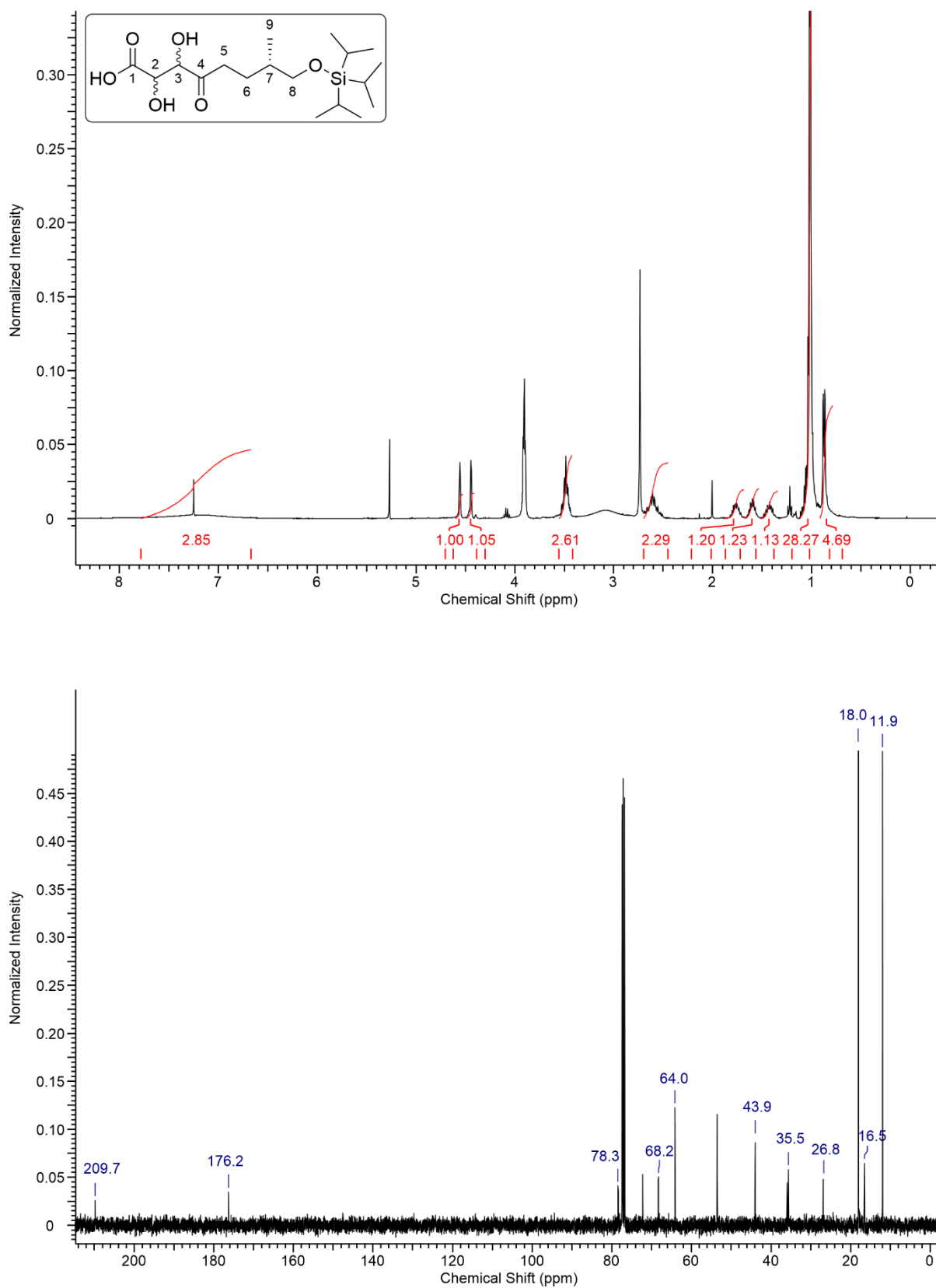


Abbildung 122: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-21.

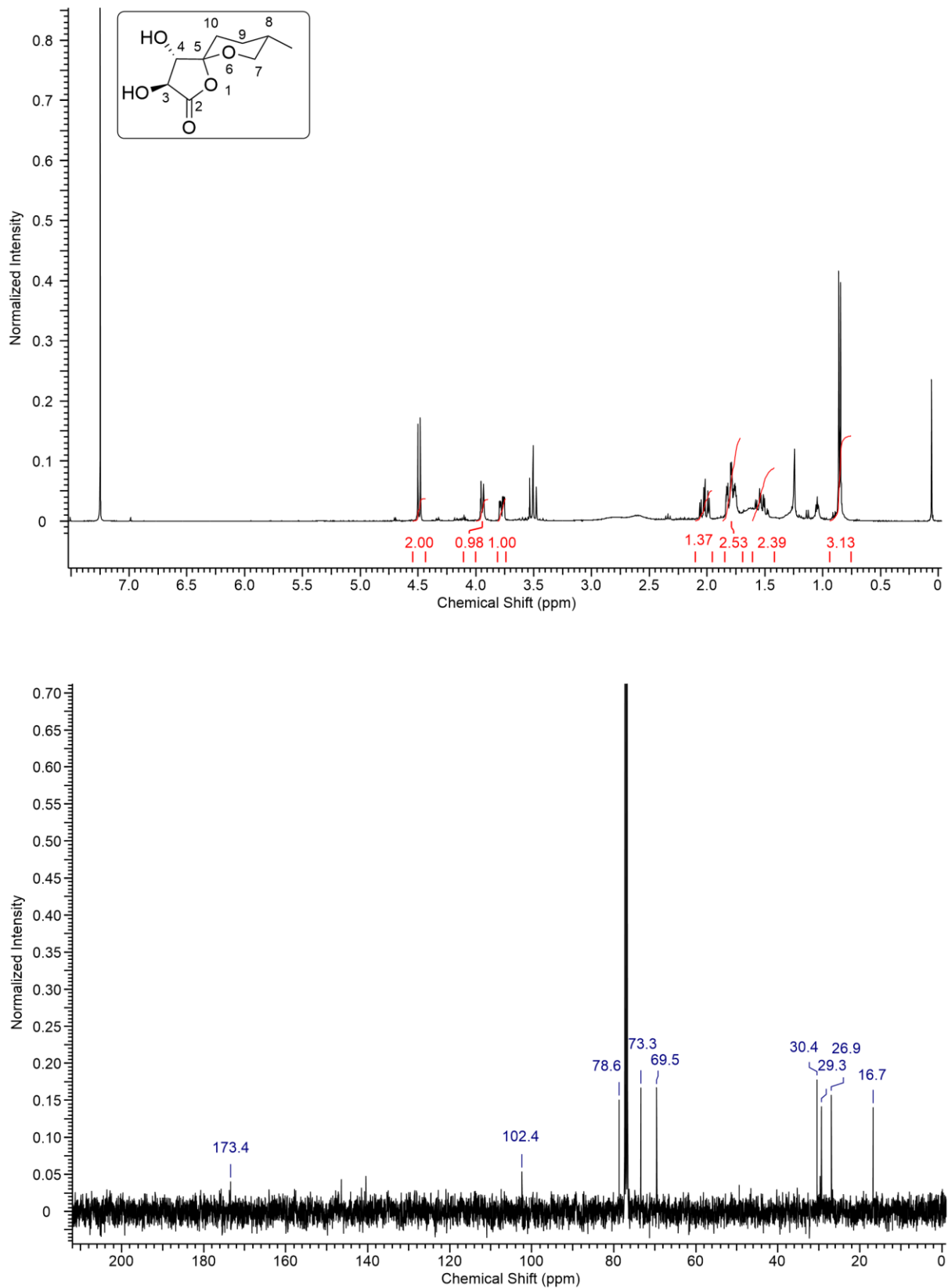


Abbildung 123: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-22.

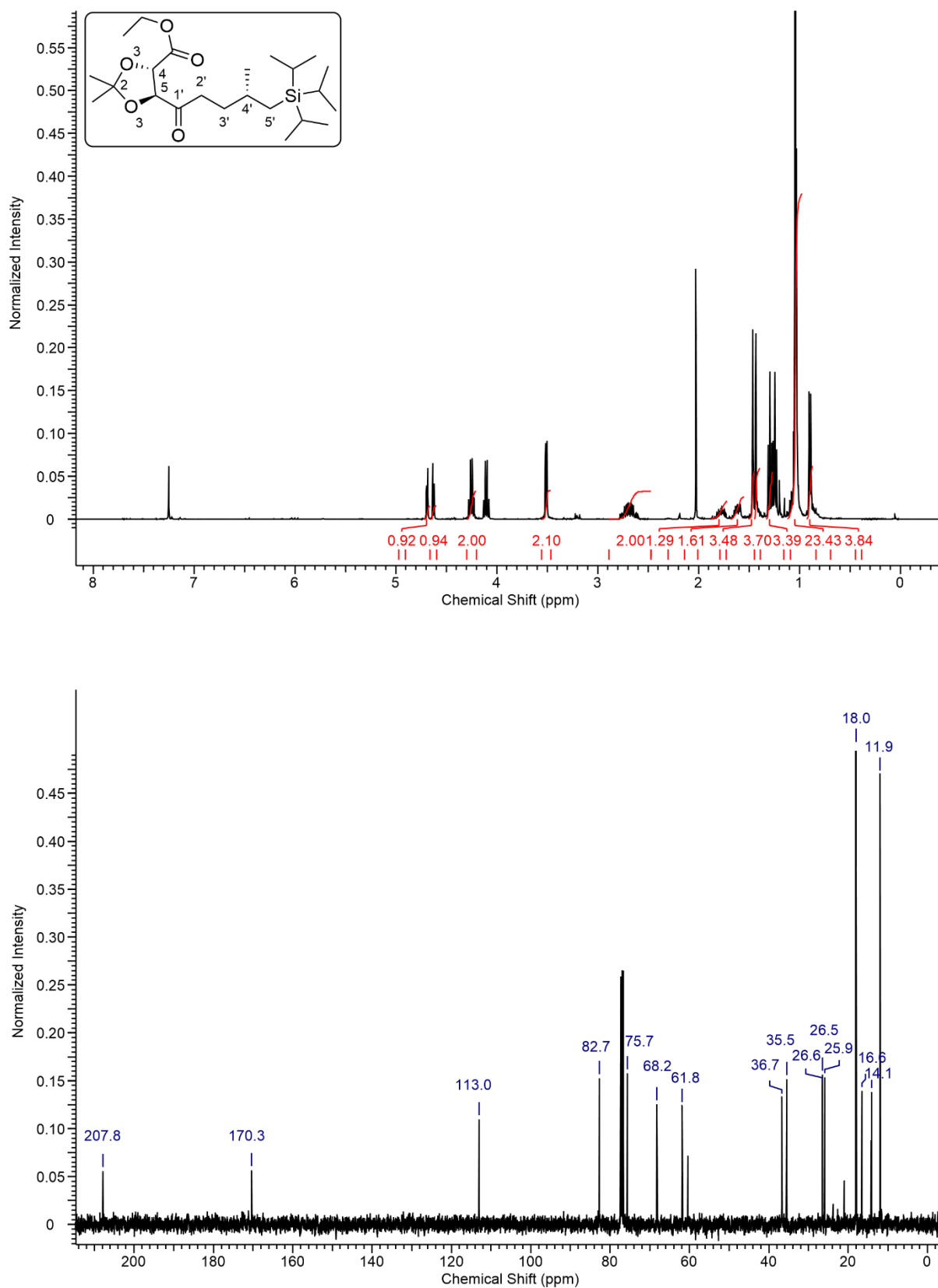


Abbildung 124: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-32.

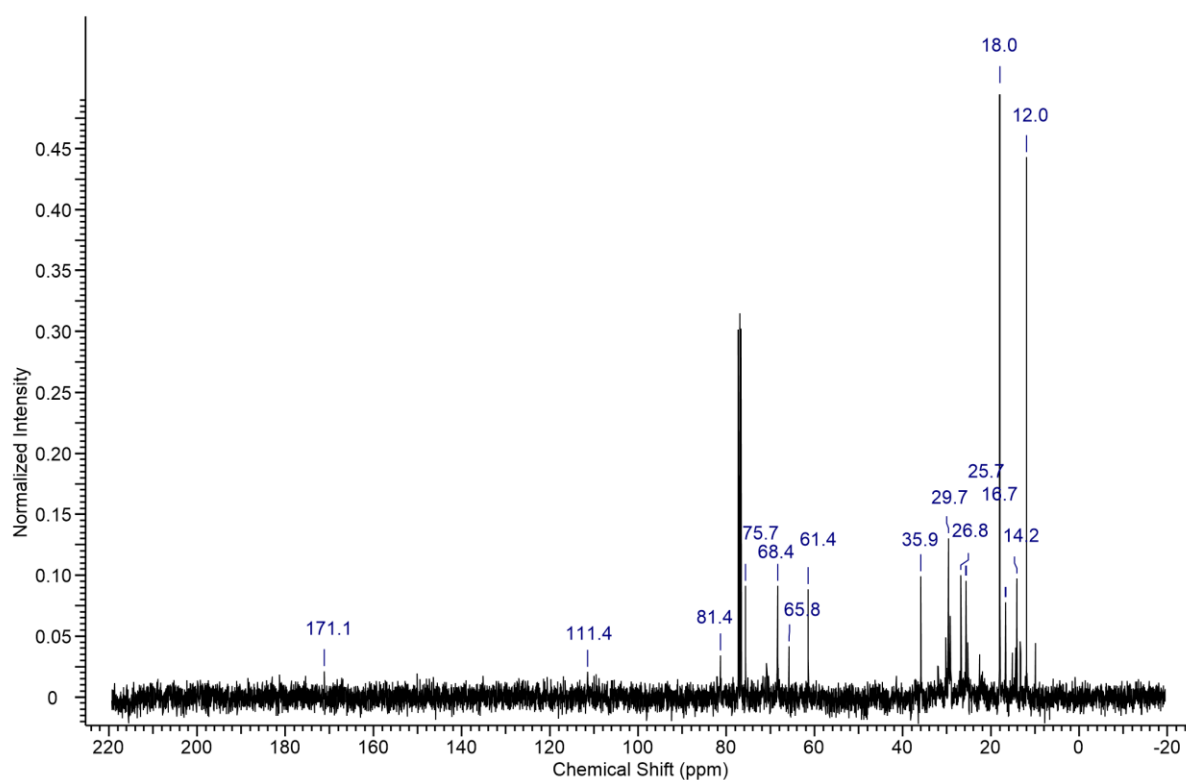
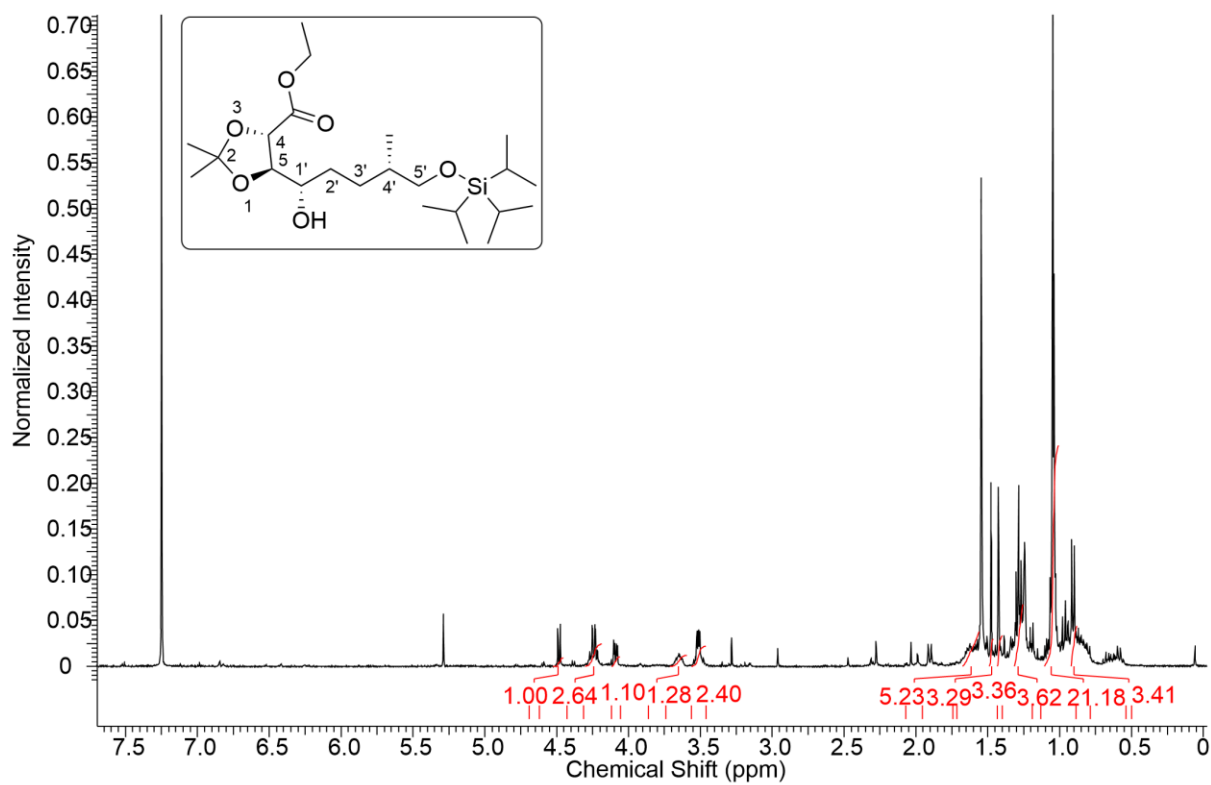


Abbildung 126: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-33a.

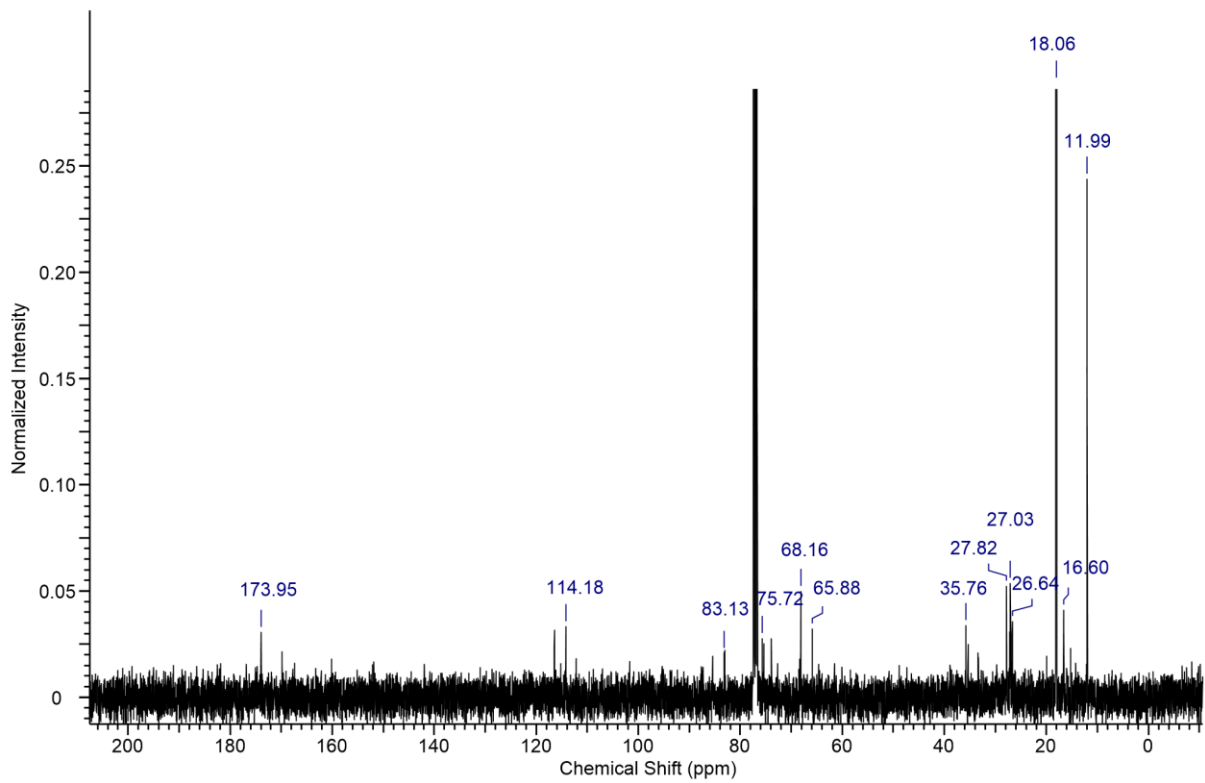
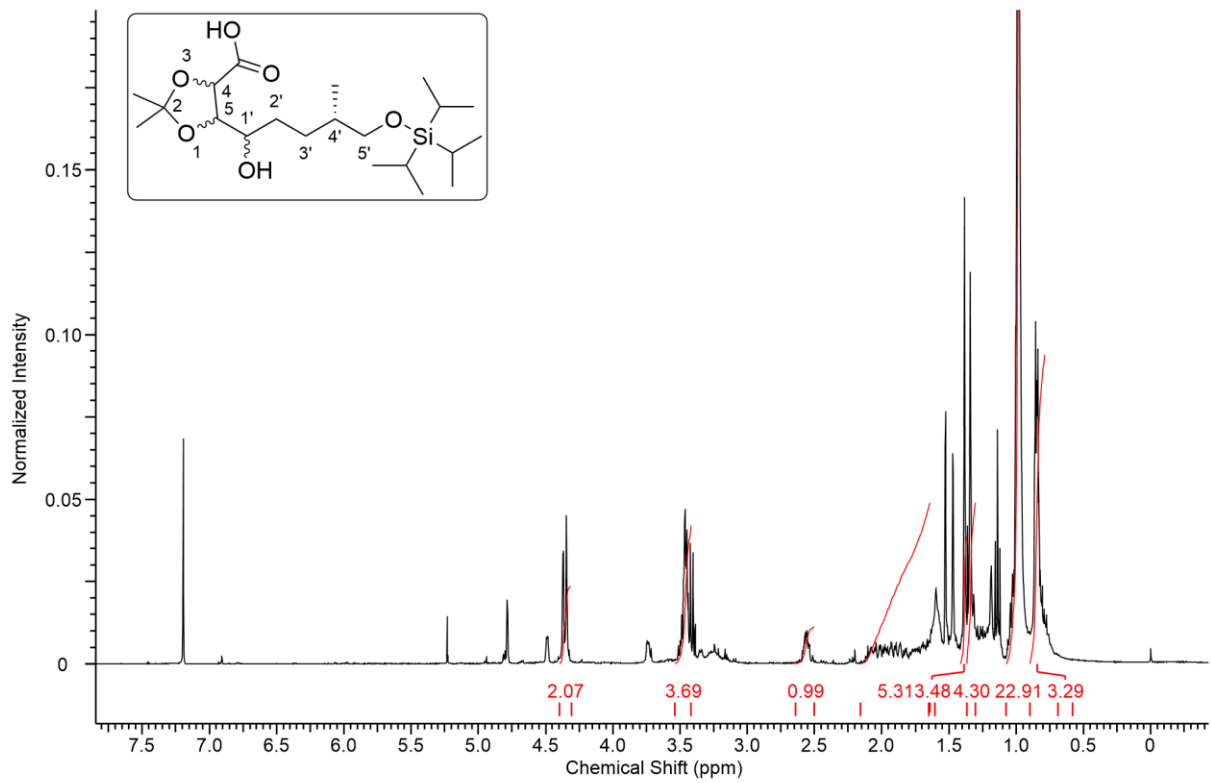


Abbildung 127: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-26a.

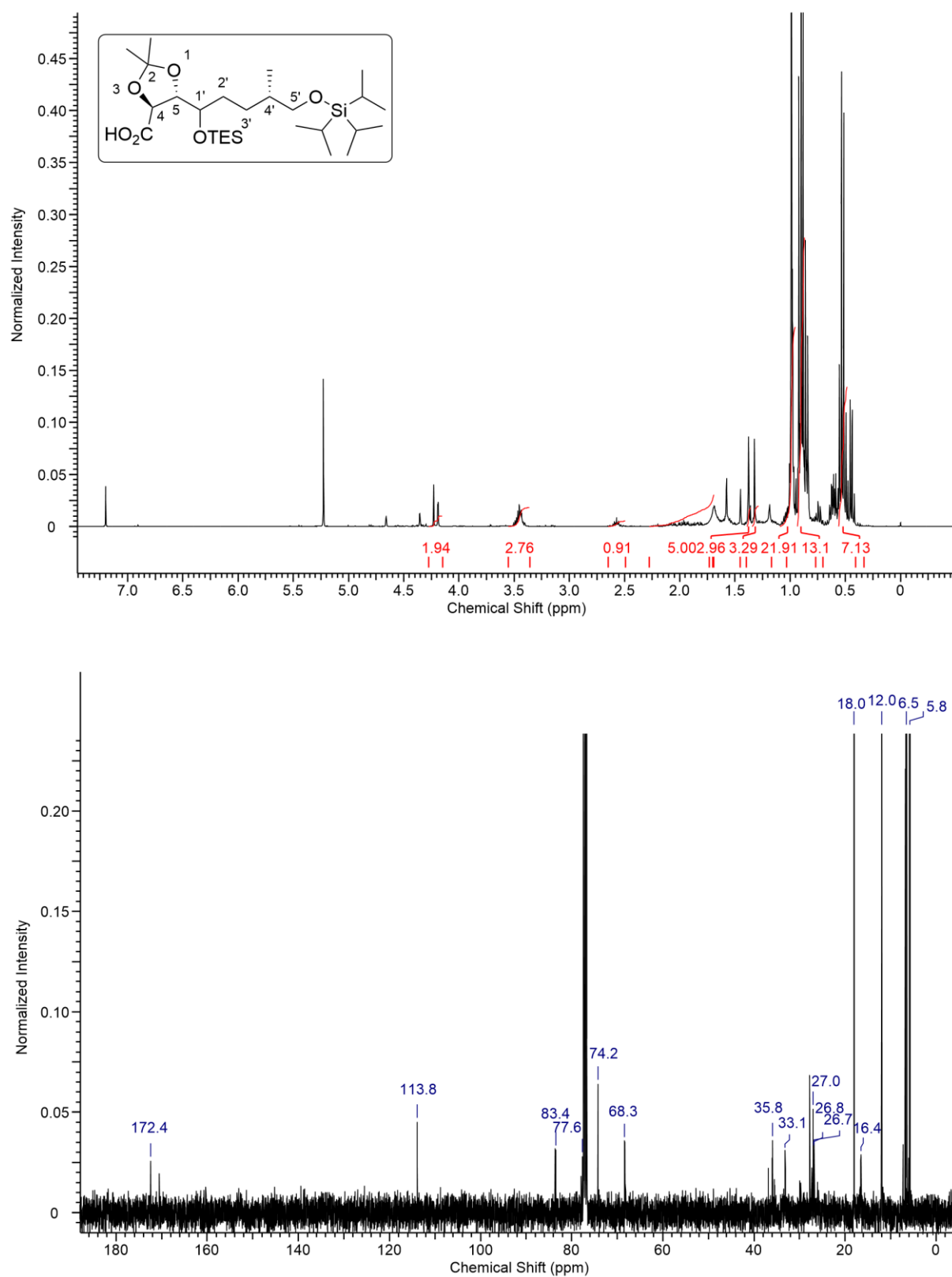


Abbildung 128: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-26b.

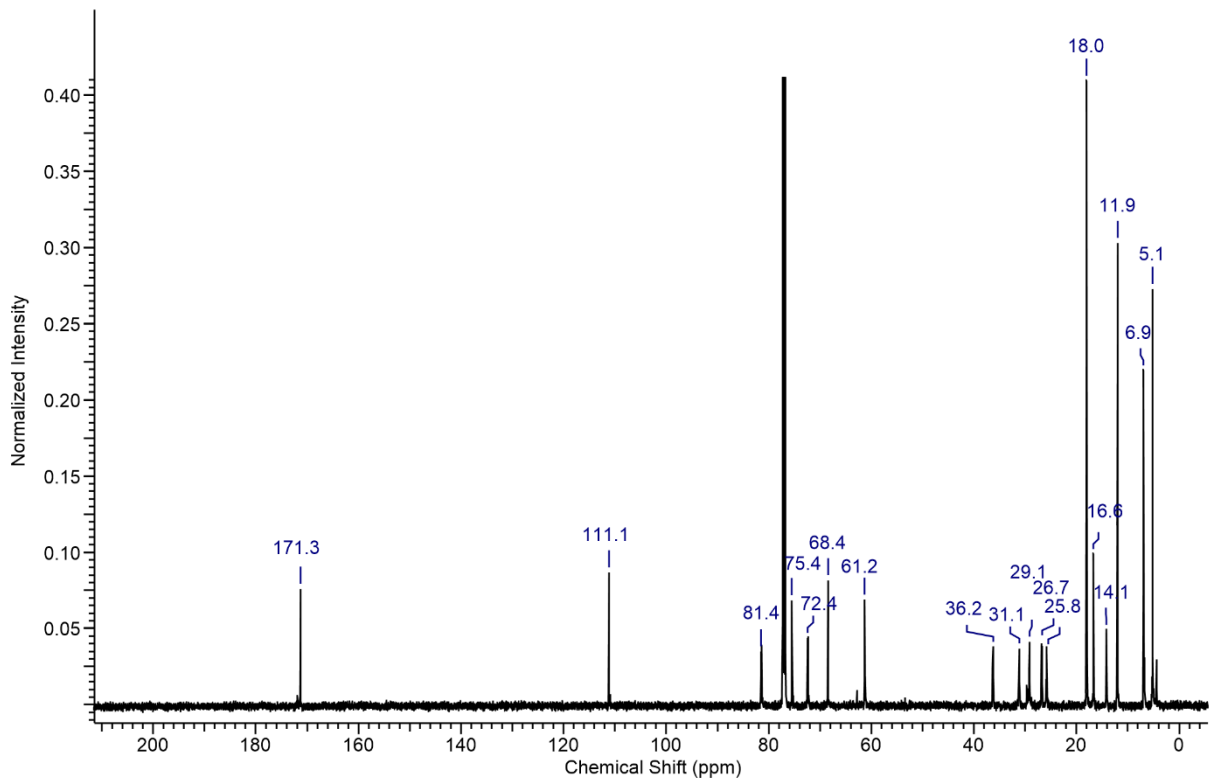
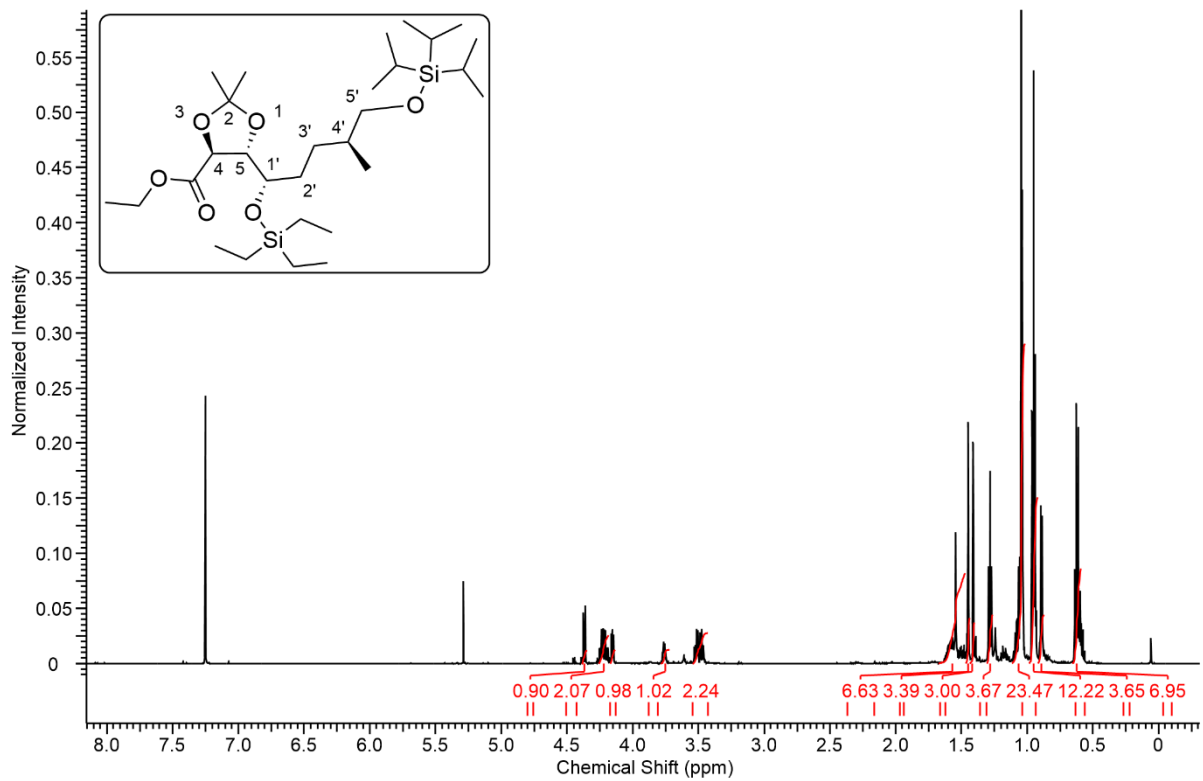


Abbildung 129: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-33b.

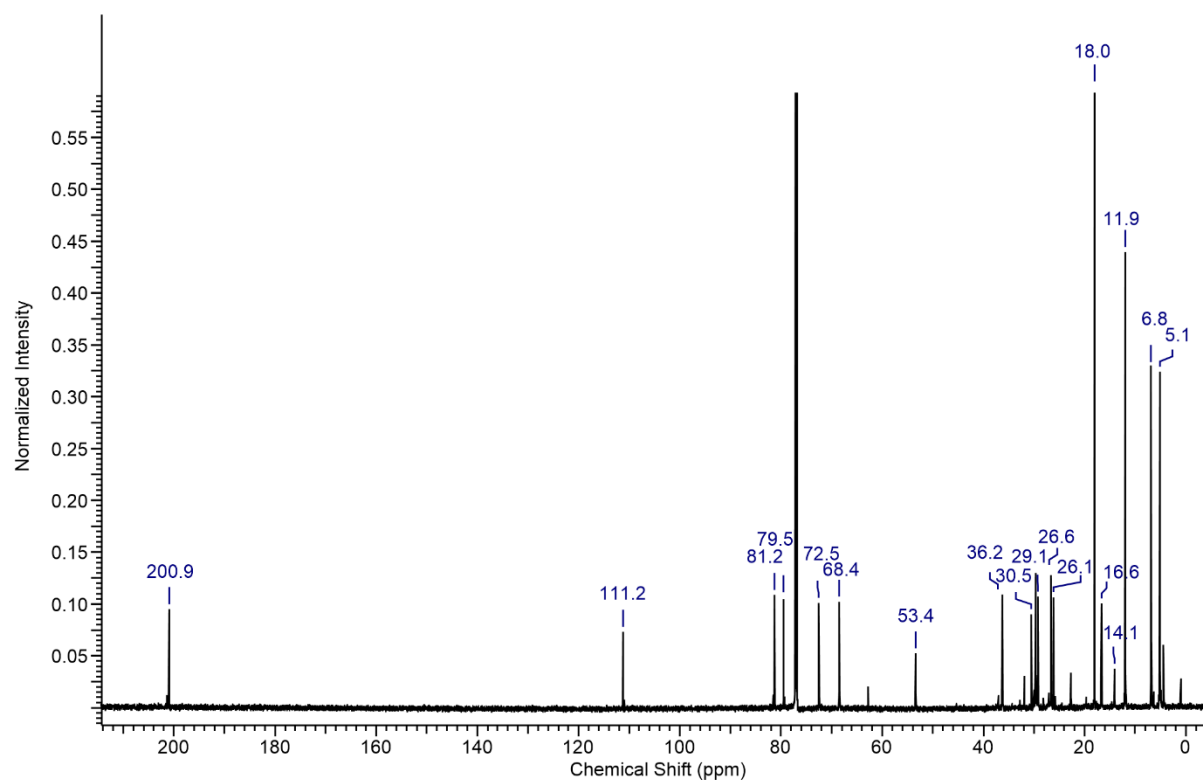
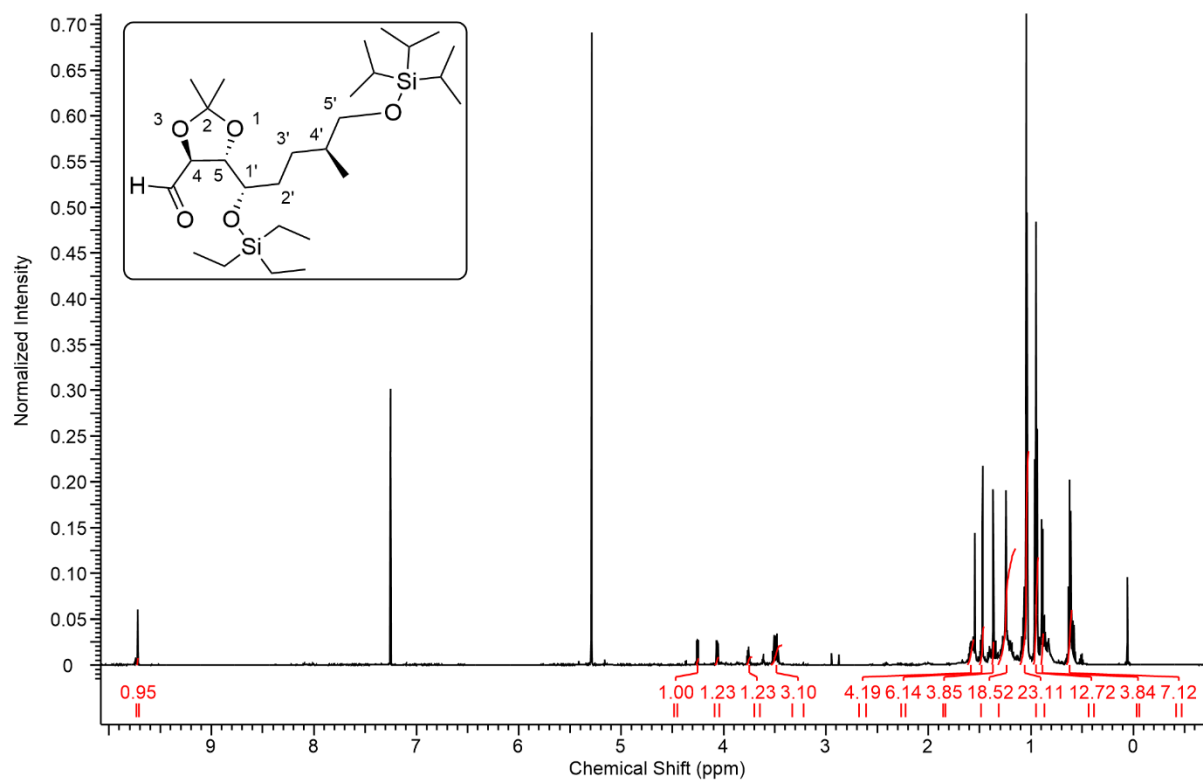


Abbildung 130: ¹H- (oben) und ¹³C-NMR Spektrum der Verbindung 2-34.

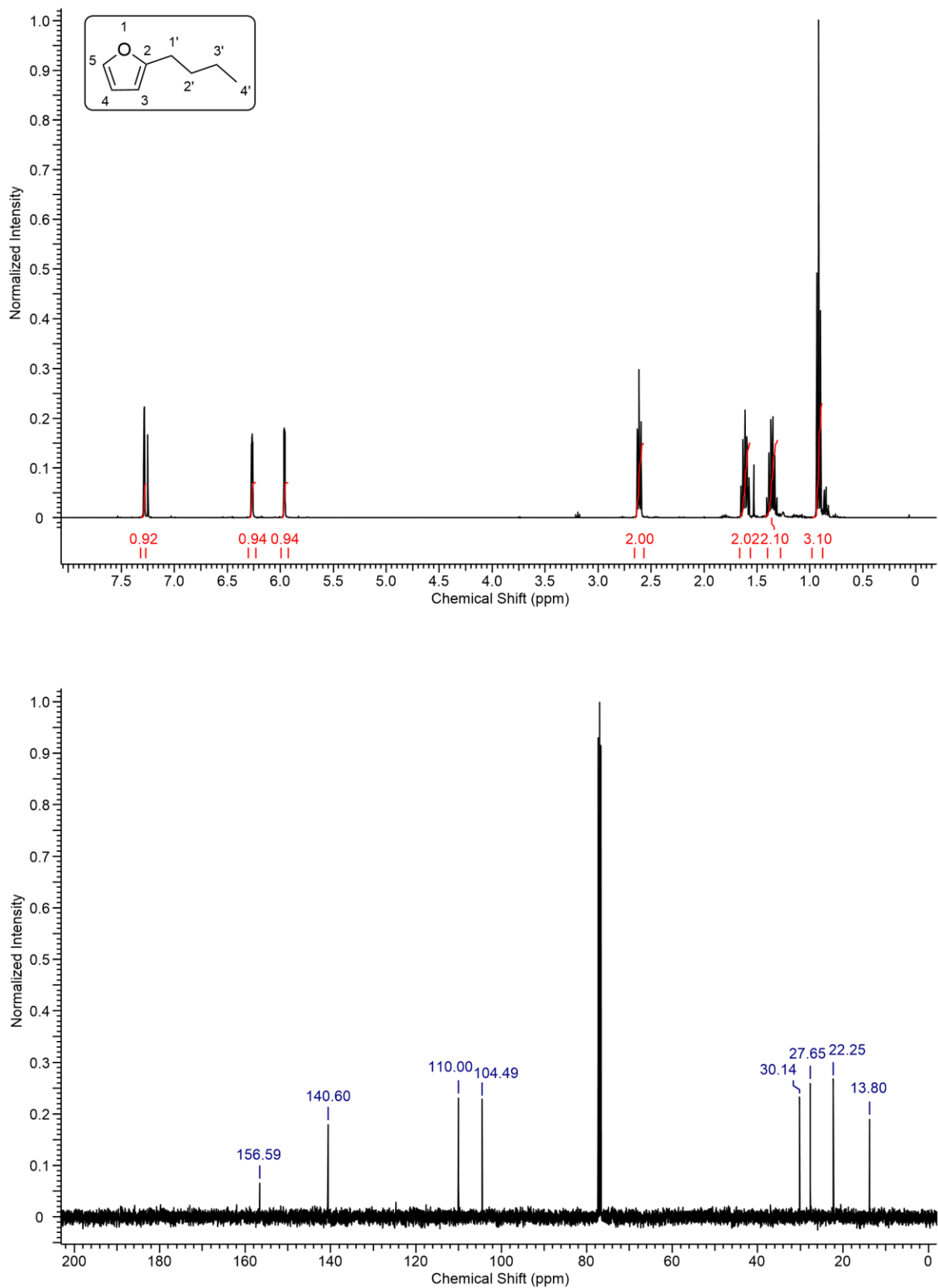


Abbildung 131: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-44.

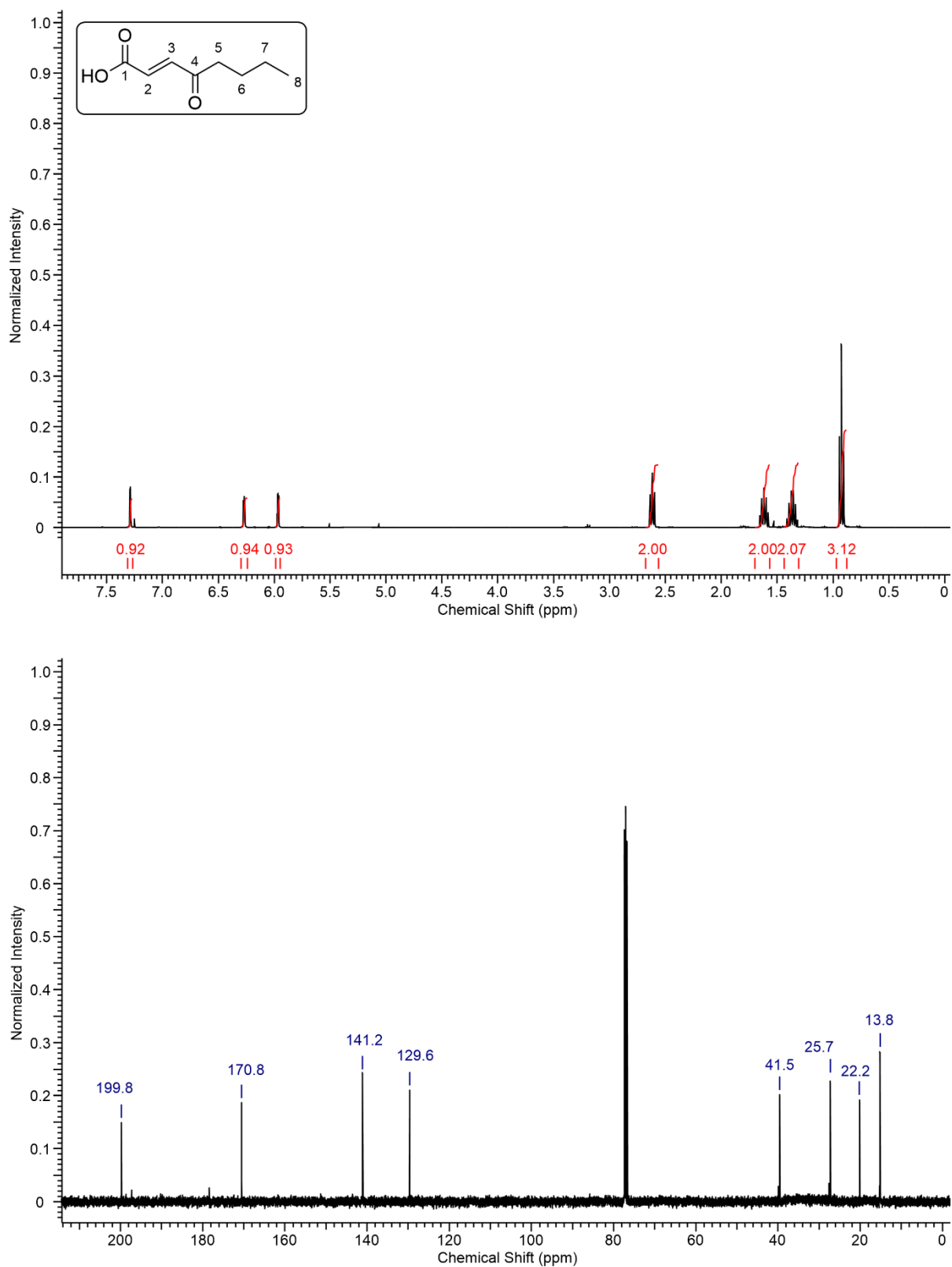


Abbildung 132: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-45.

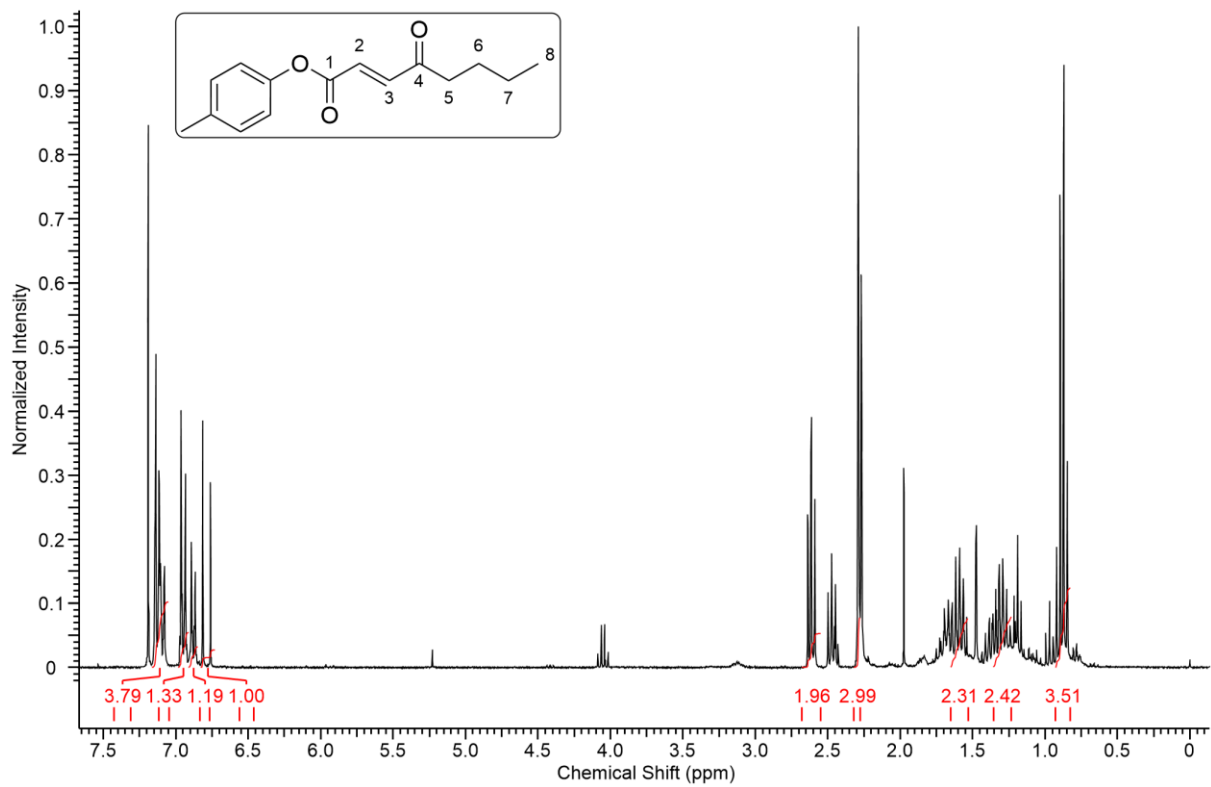


Abbildung 133: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-46d.

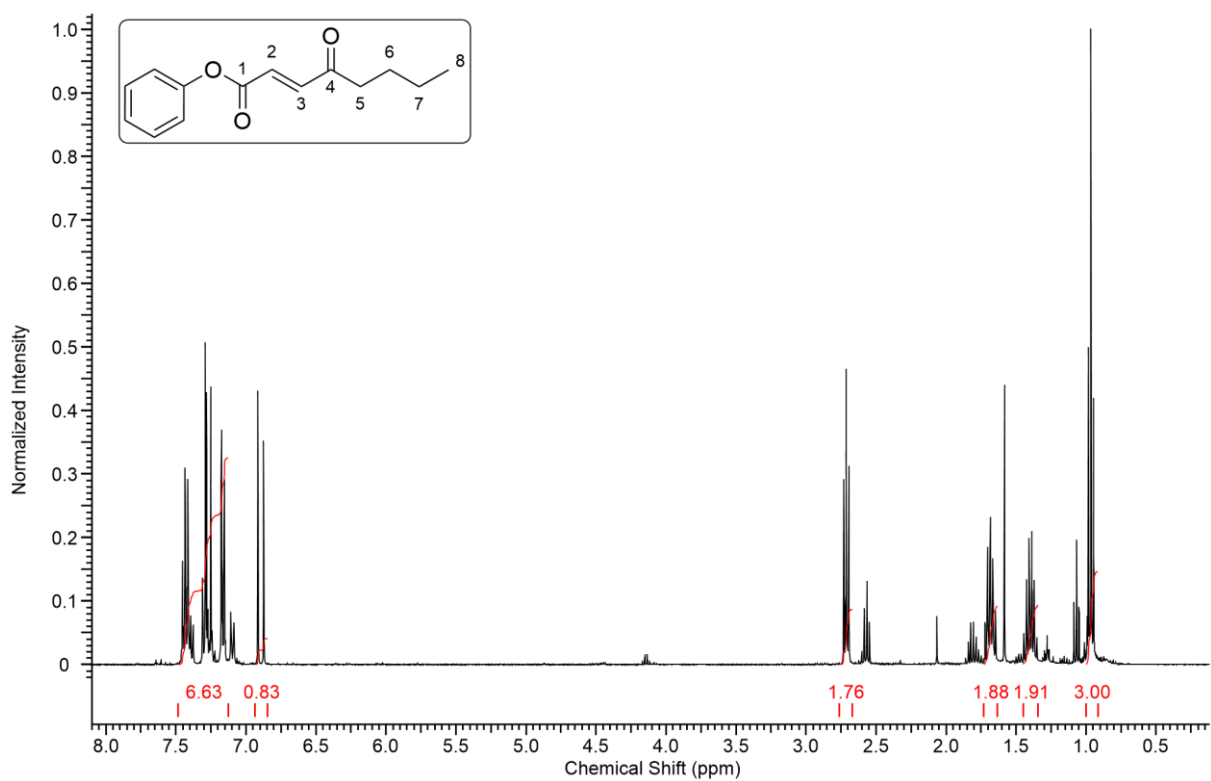


Abbildung 134: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-46c.

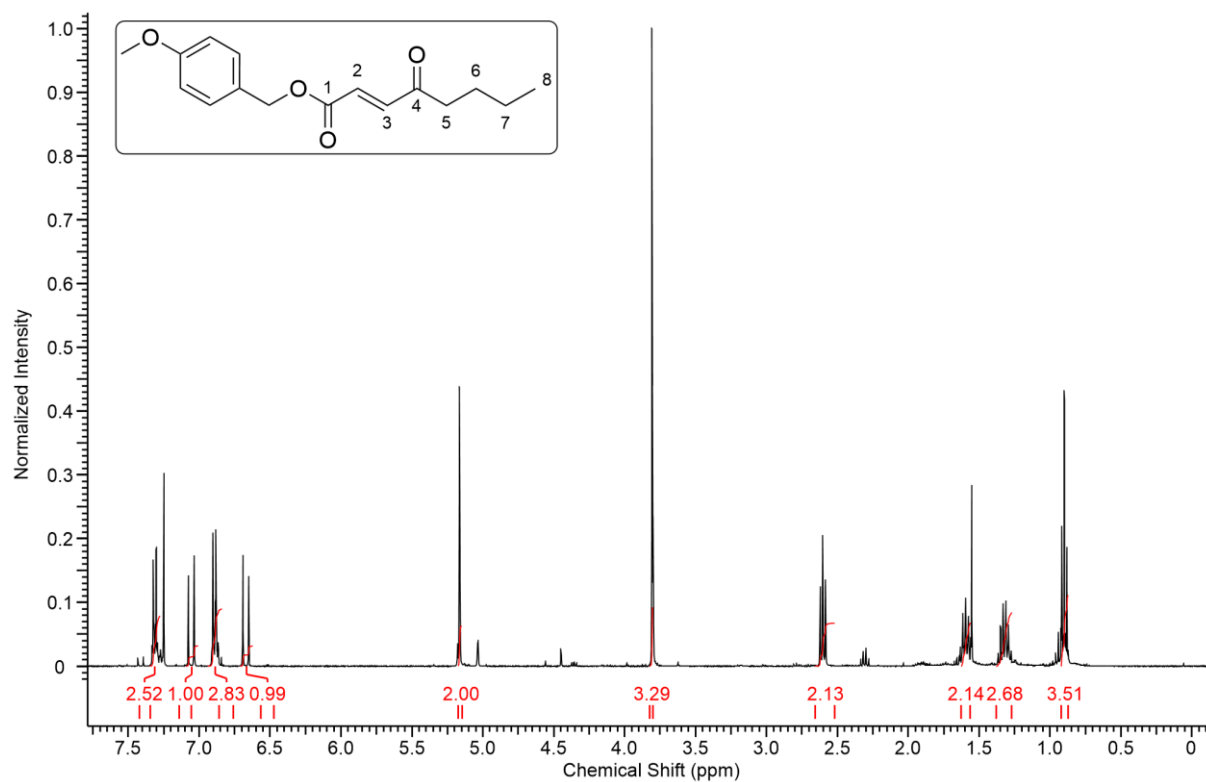


Abbildung 135: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-46e.

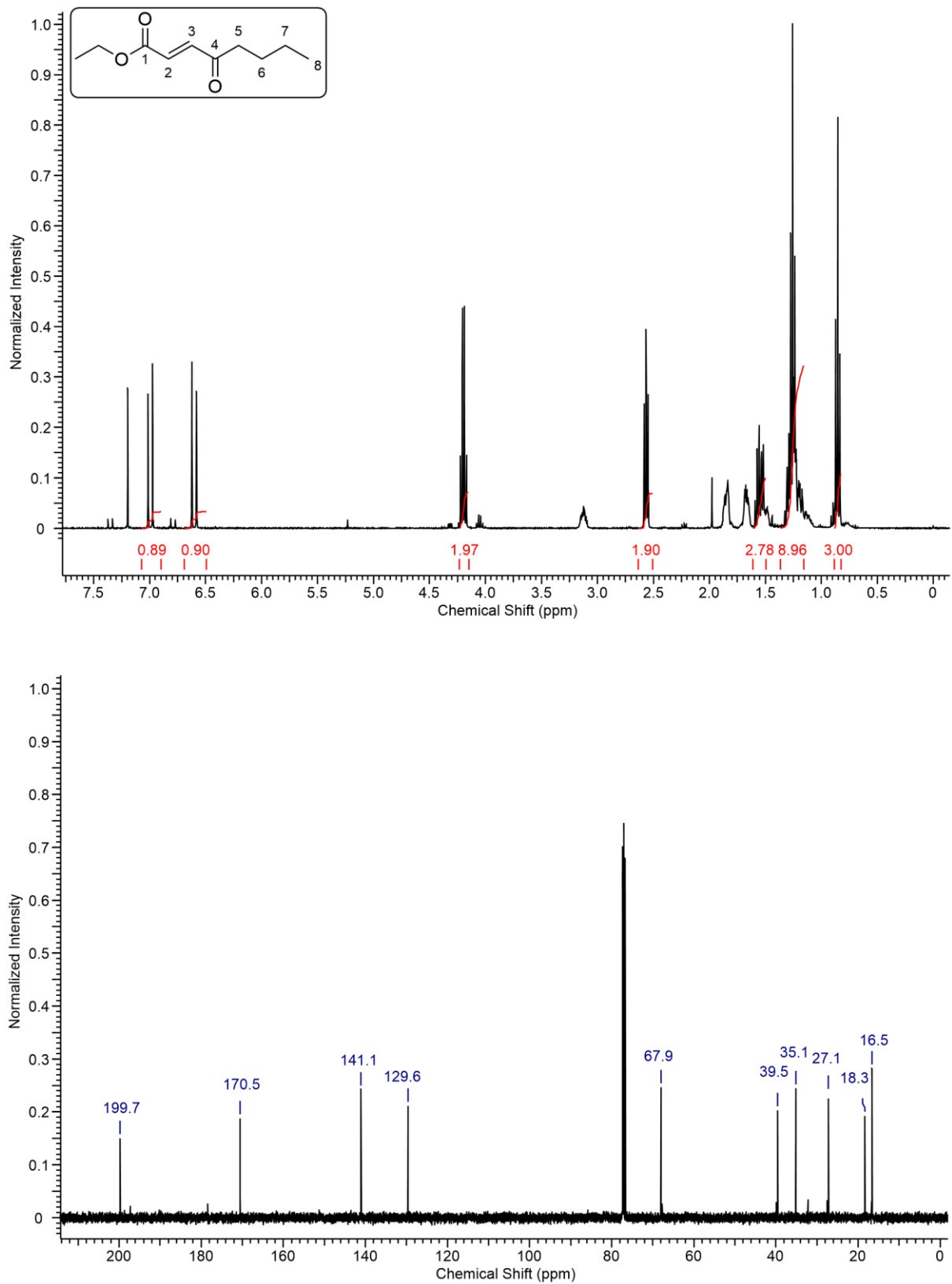


Abbildung 136: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-46a.

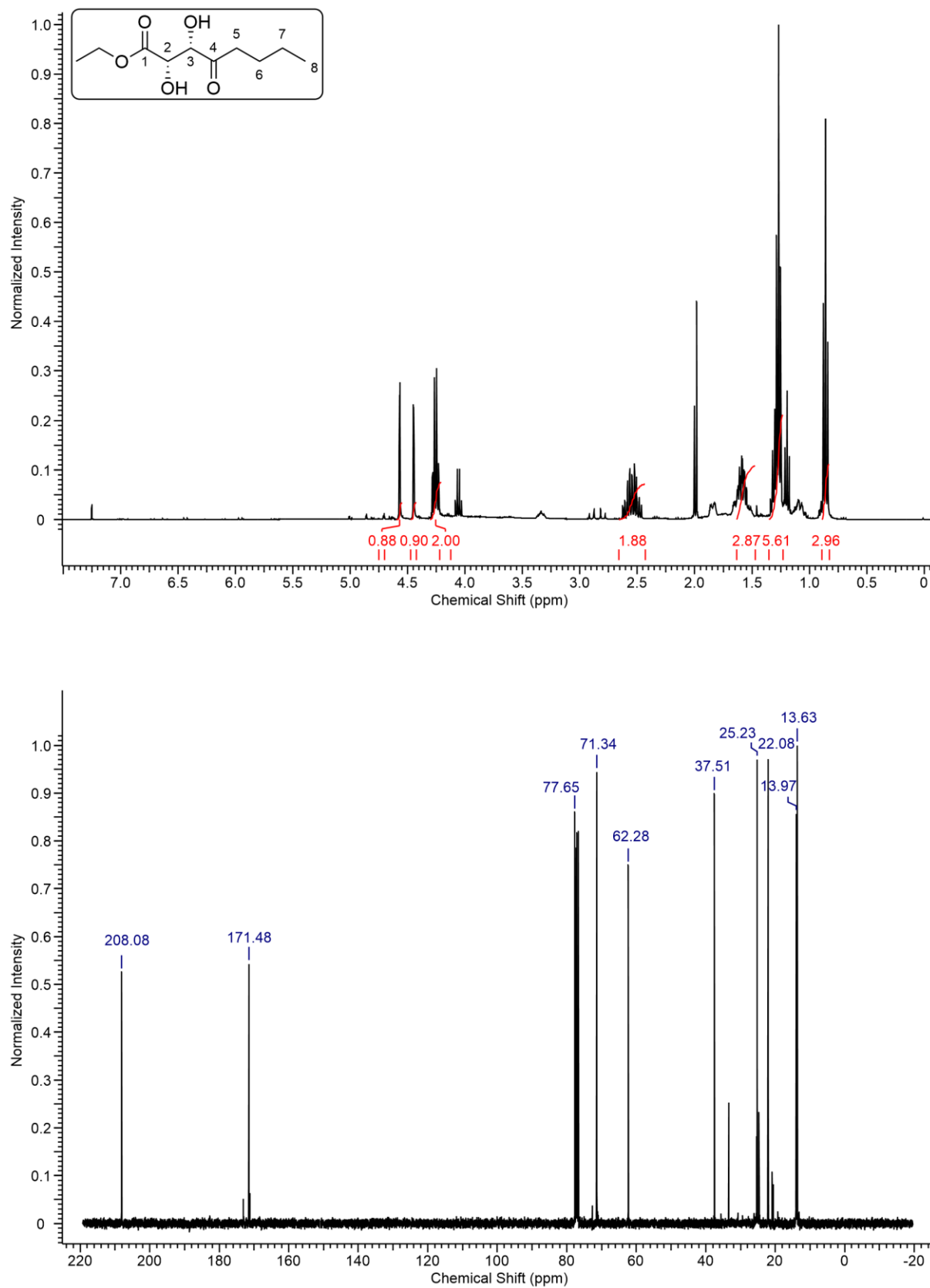


Abbildung 137: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-47a.

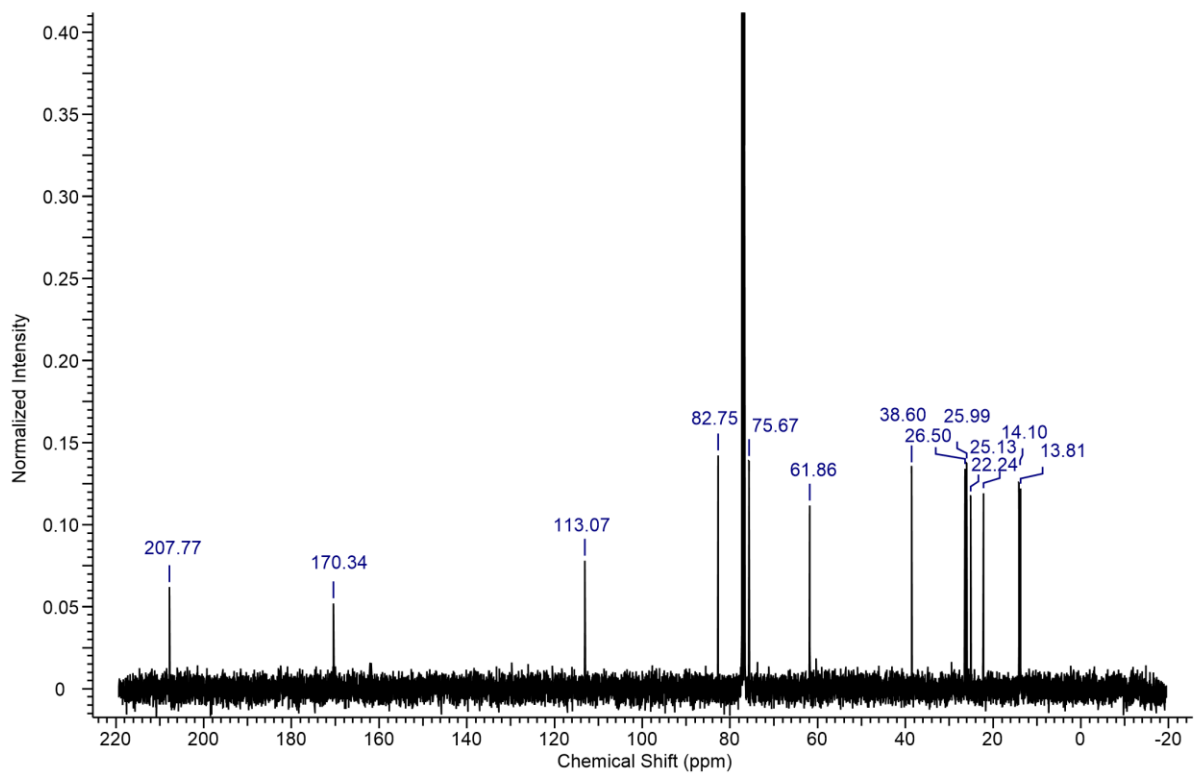
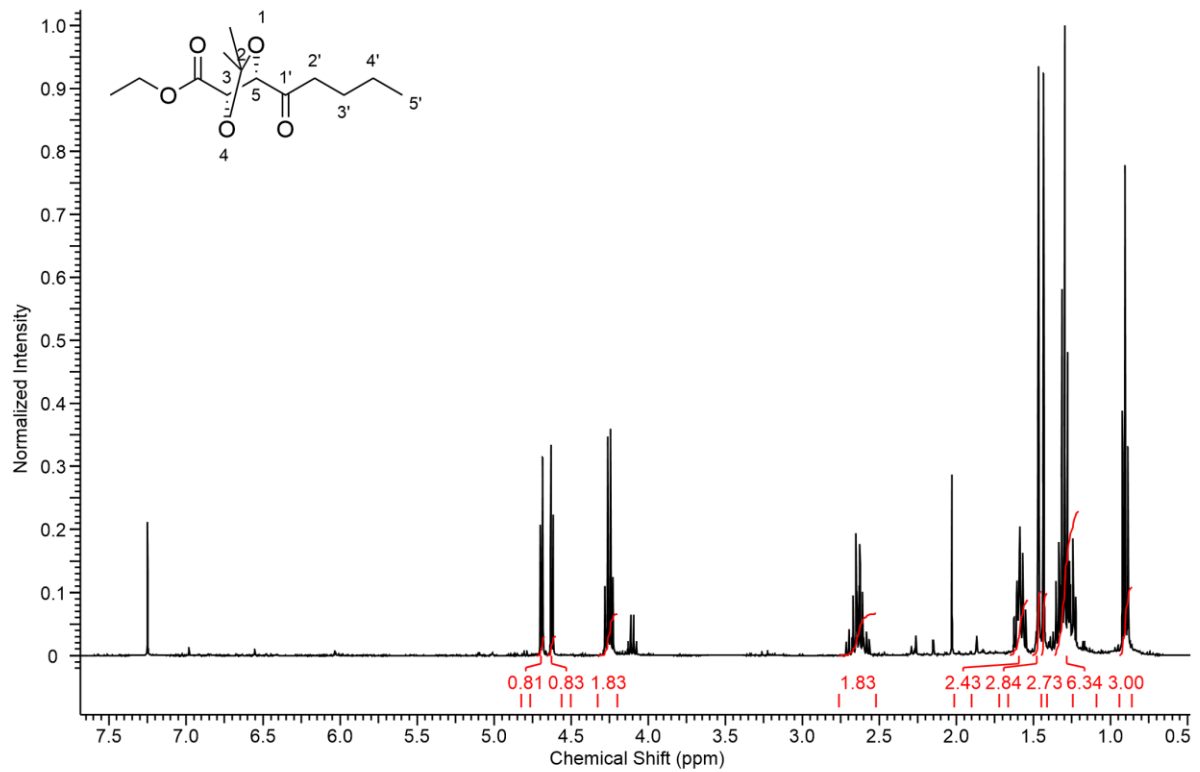


Abbildung 138: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-48a.

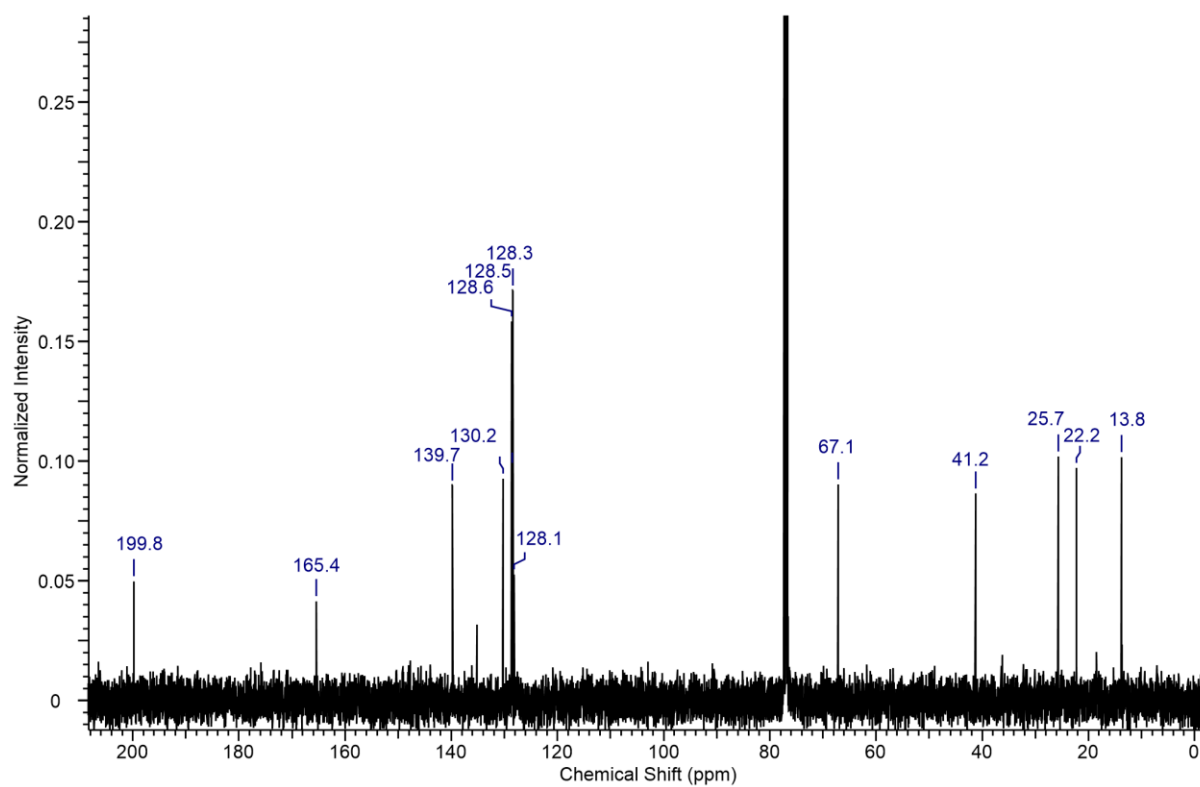
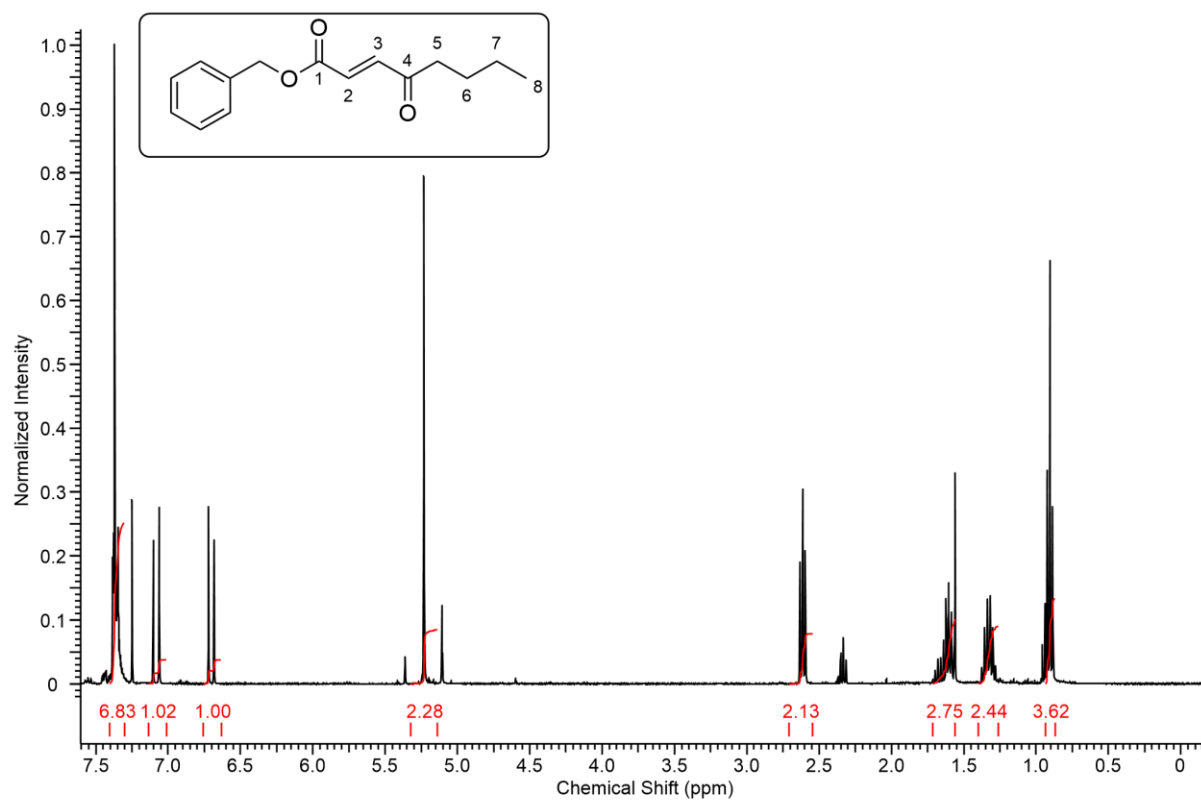


Abbildung 139: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-46b.

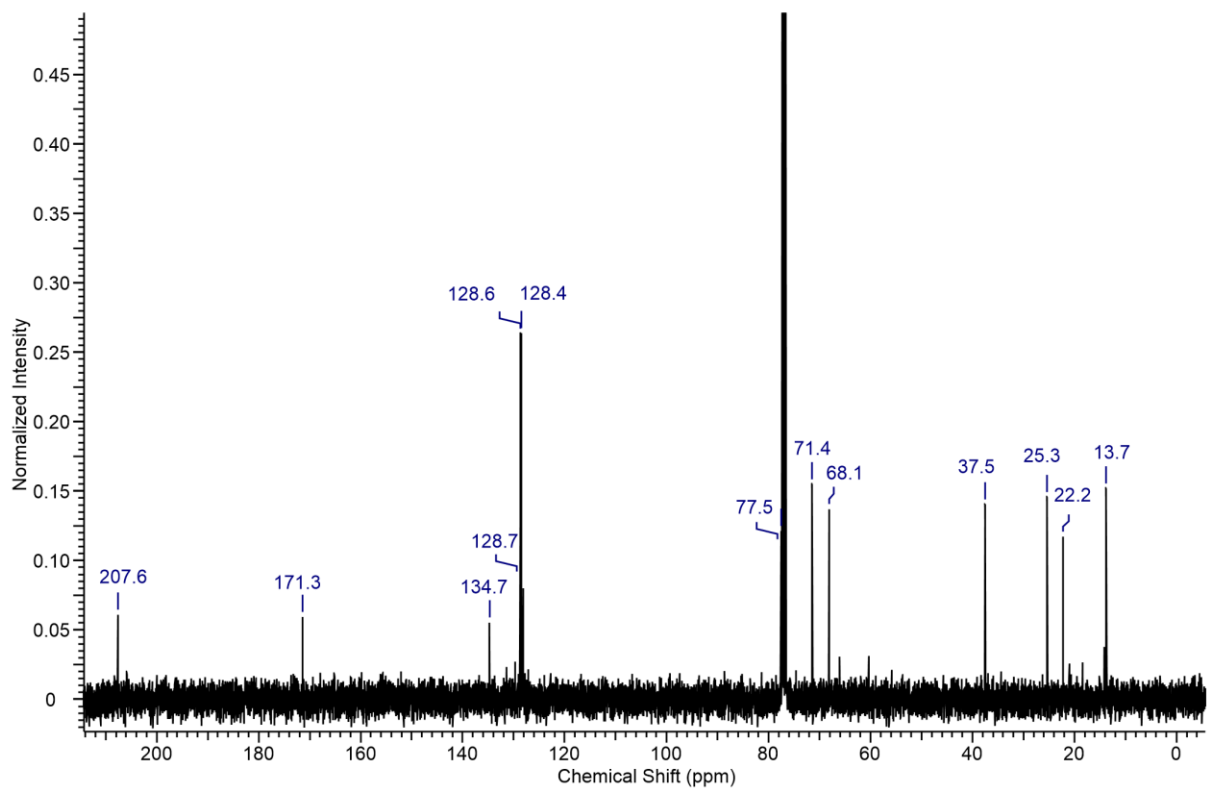
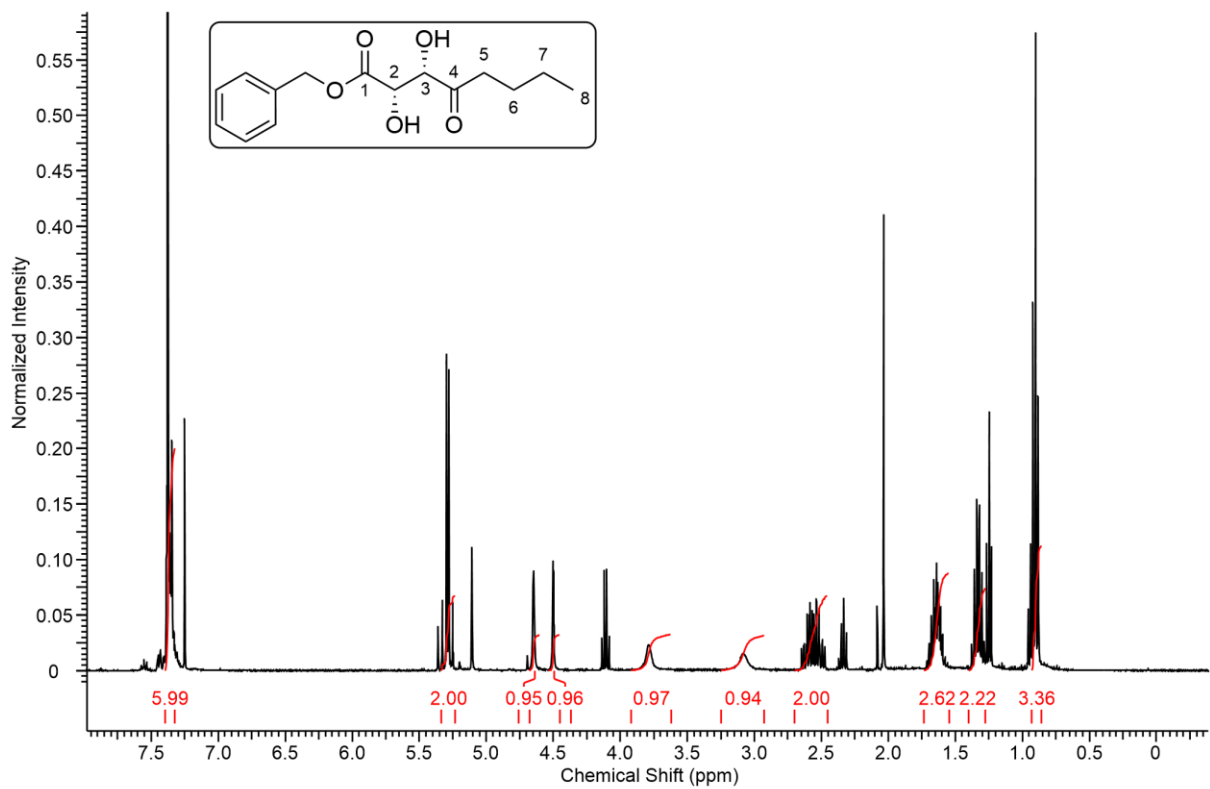


Abbildung 140: ¹H- (oben) und ¹³C-NMR Spektrum der Verbindung 2-47b.

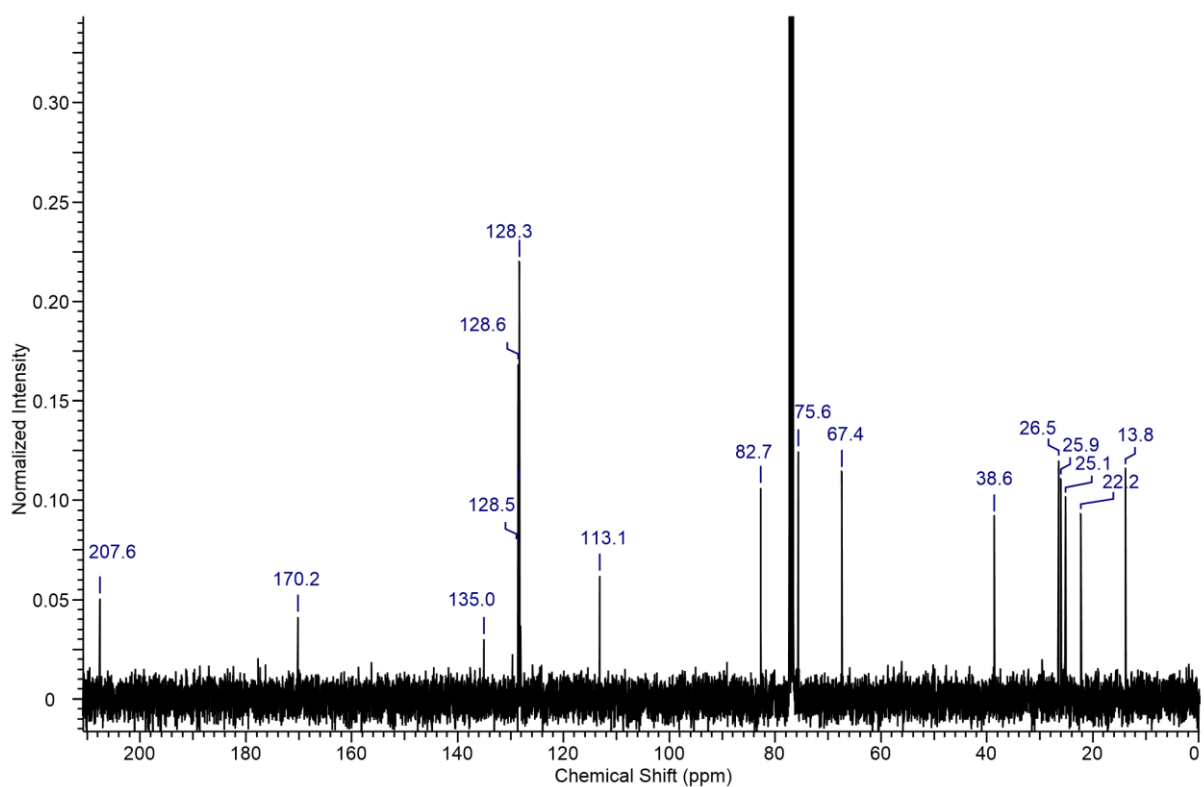
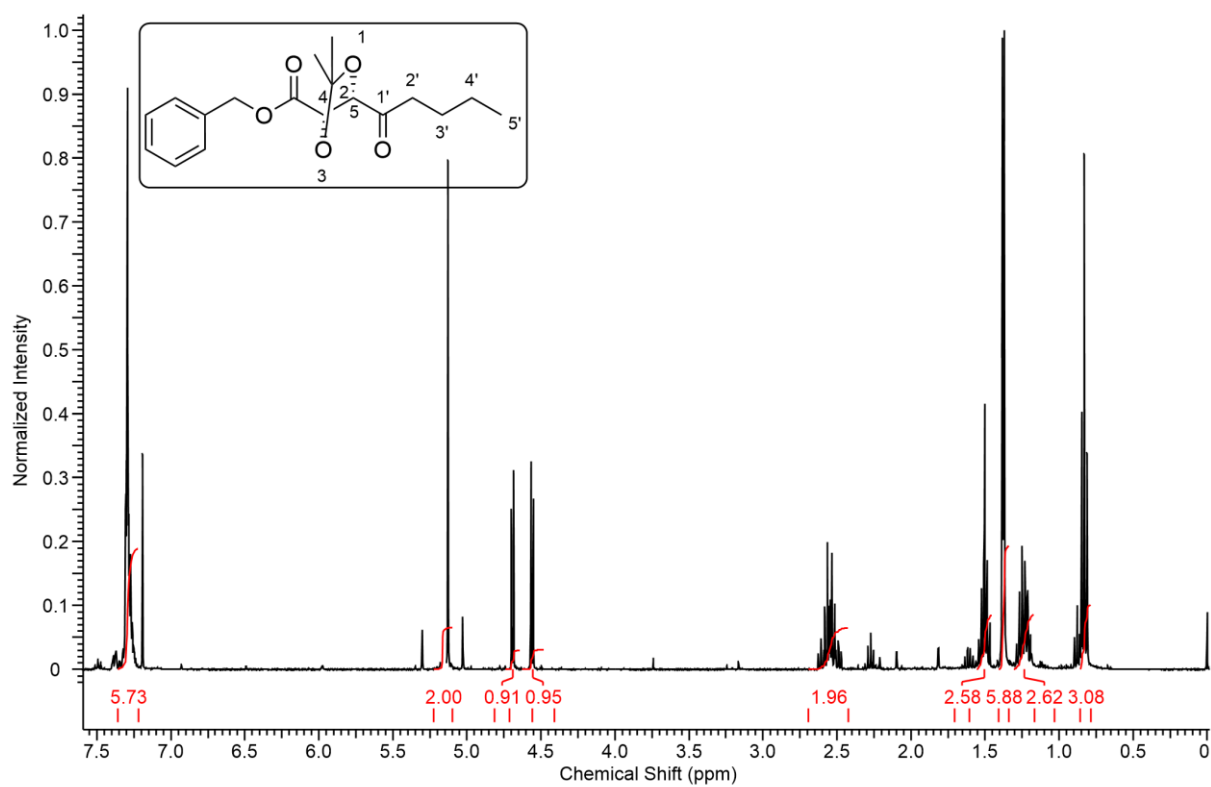


Abbildung 141: ¹H- (oben) und ¹³C-NMR Spektrum der Verbindung 2-48b.

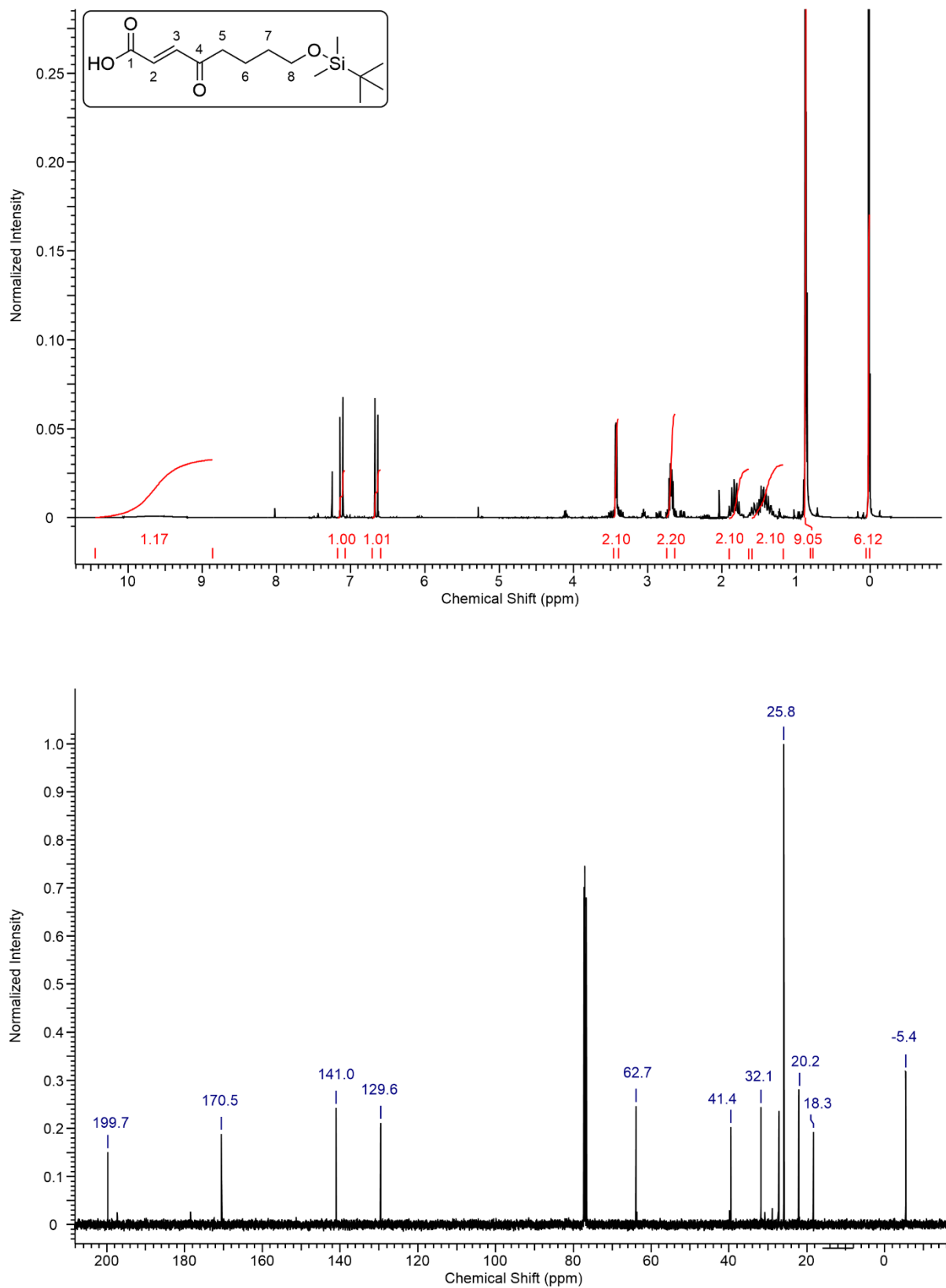


Abbildung 142: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-63a.

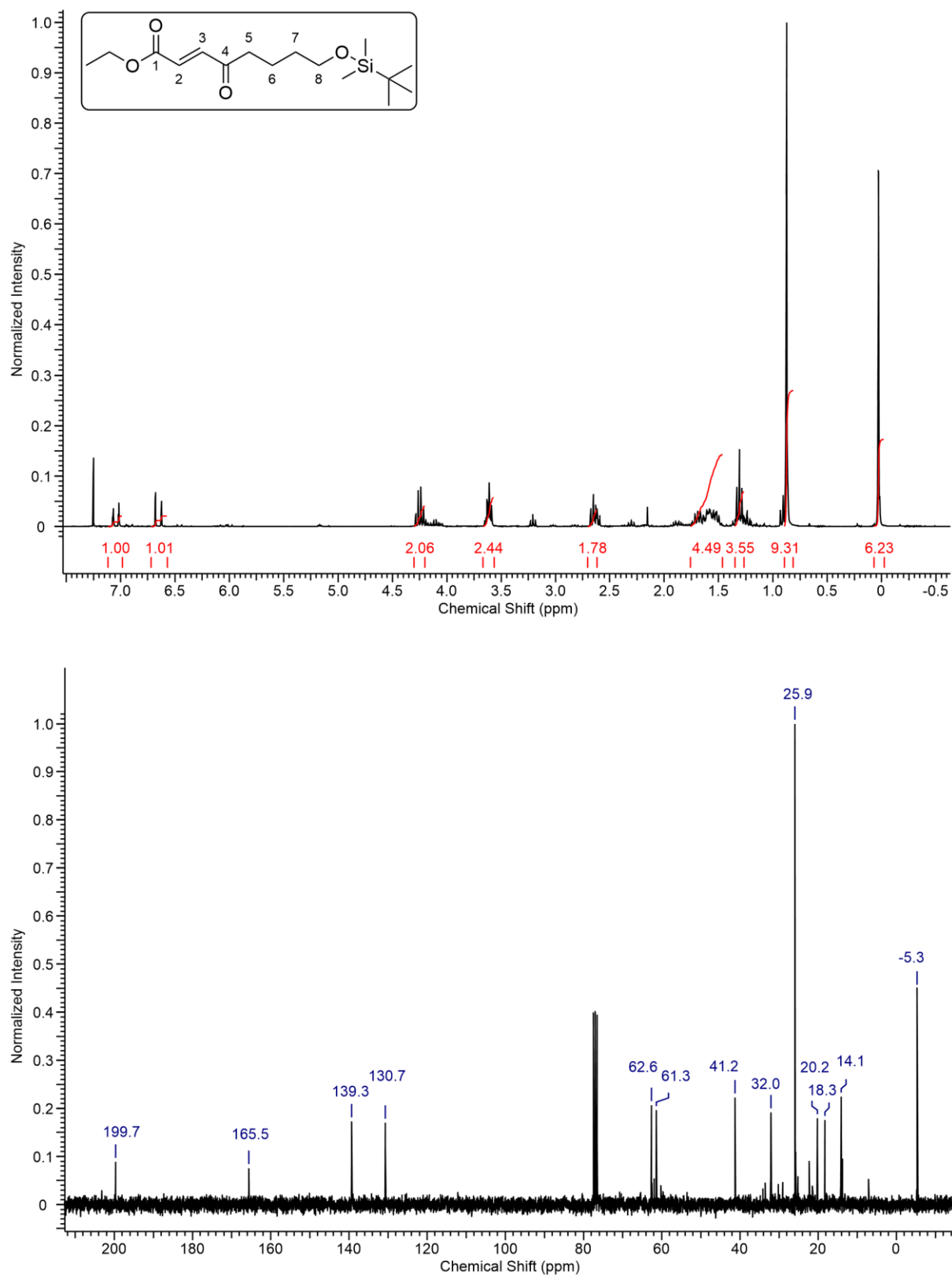


Abbildung 143: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-64.

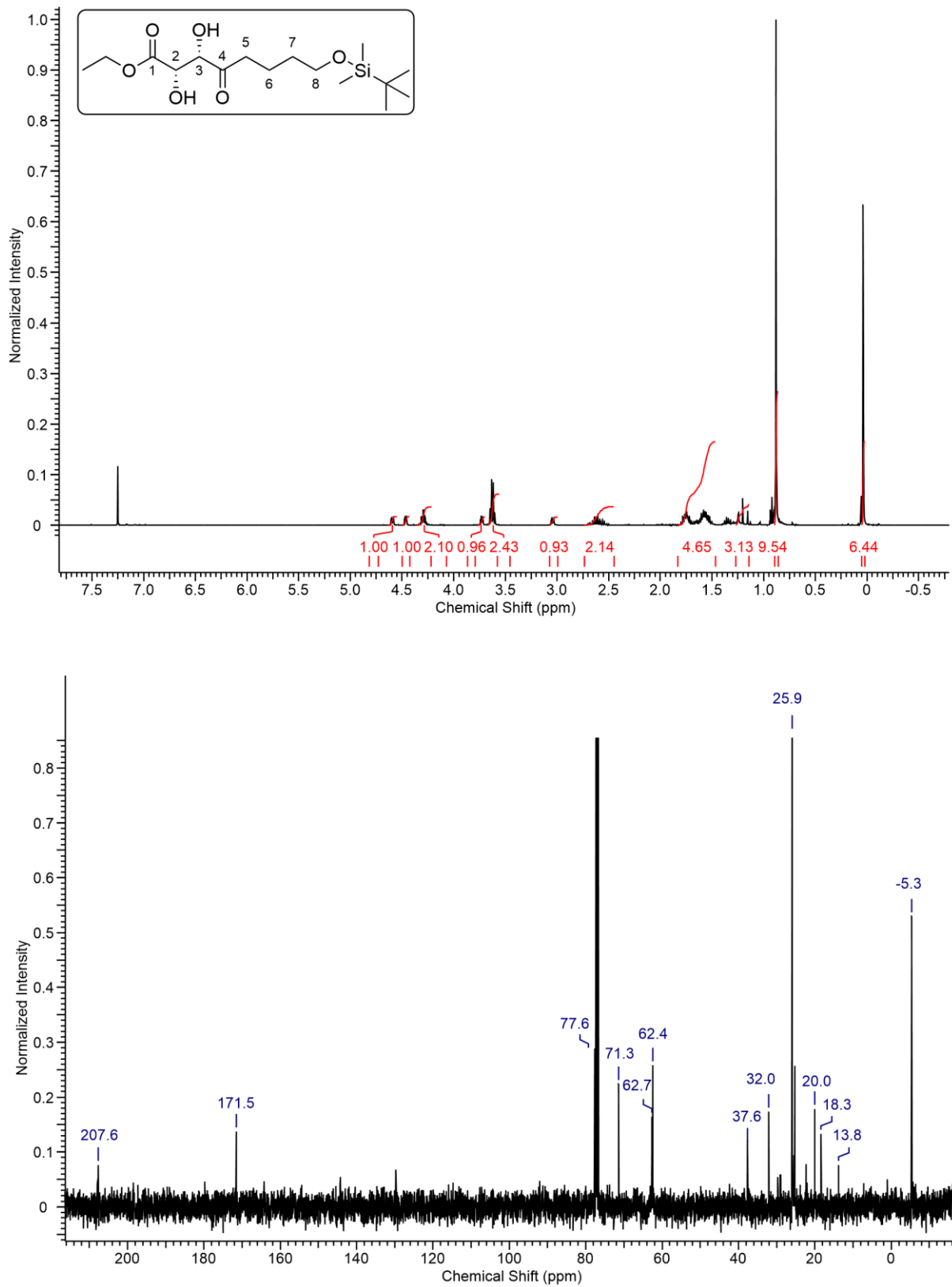


Abbildung 144: ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 2-65a

7 Literatur

- [1] L. C. Vining, *Annu. Rev. Microbiol.* **1990**, 44, 395–427.
- [2] A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, 10, 226–236.
- [3] K. M. G. O'Connell, J. T. Hodgkinson, H. F. Sore, M. Welch, G. P. C. Salmond, D. R. Spring, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 10706–10733.
- [4] H. Reichenbach, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, 27, 149–156.
- [5] U.S. Centers for Disease Control and Prevention **2019**, 2–17.
- [6] J. Davis, *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* **2006**, 17, 287–290.
- [7] L. L. Silver, *Clinical microbiology reviews* **2011**, 1, 71–109.
- [8] S. Maier, C. Eckmann, *Infektionen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2021**.
- [9] S. Meinert, E. John, *Chem. Unserer Zeit* **2009**, 43, 296–306.
- [10] C. J. L. Murray, K. S. Ikuta, F. Sharara, L. Swetschinski, G. R. Aguilar, A. Gray, C. Han, C. Bisignano, P. Rao, E. Wool et al., *Lancet* **2022**, 399, 629–655.
- [11] Prof. Dr. Andreas Keller, "*KI wird ein Gamechanger in der Antibiotikaforschung*", **2023**, zu finden unter <https://www.helmholtz.de/newsroom/artikel/ki-wird-ein-gamechanger-in-der-antibiotikaforschung/>.
- [12] Bundesministerium für Bildung und Forschung. Aktuelle Ergebnisse der Gesundheitsforschung. **2021**, 9–10.
- [13] Labster Theory pages, "Plasmid", zu finden unter <https://theory.labster.com/de/plasmid/>.
- [14] Labster Theory pages, "Eukaryotische Zellen", zu finden unter https://theory.labster.com/de/eukaryotic_cell/.
- [15] H. C. J. Gram, C. Friedländer (Hrsg.) *Fortschritte der Medicin, Vol. 2*, Theodor Fischer's medicinischer Buchhandlung, Berlin, **1884**.
- [16] J. Fauler, *Präv. Gesundheitsf.* **2014**, 3, 159–165.
- [17] M. F. Chellat, L. Raguž, R. Riedl, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 6600–6626.
- [18] S. E. Rossiter, M. H. Fletcher, W. M. Wuest, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 12415–12474.
- [19] F. F. Andrade, D. Silva, A. Rodrigues, C. Pina-Vaz, *Microorganisms* **2020**, 8, 1716.
- [20] C. Haese, *Antibiotika und Resistenzen (Teil 5)*, **2021**.
- [21] S. B. Levy, B. Marshall, *Nat. Med.* **2004**, 10, S122-S129.

- [22] a) H. C. Neu, *Science* **1992**, 257, 1064–1073; b) B. Spellberg, D. N. Gilbert, *Clin. Infect. Dis.* **2014**, Suppl 2, 71-75.
- [23] a) E. A. Eady, R. W. Lacey, J. H. Cove, D. N. Joanes, *J. Antimicrob. Chemother.* **1996**, 38, 829–837; b) S. Soares, K. G. Kristinsson, J. M. Musser, *J. Infect. Dis.* **1993**, 168, 158–163.
- [24] K. Westphal-Settele, S. Konradi, F. Balzer, *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* **2018**, 61, 533–542.
- [25] K. J. Weissman, R. Müller, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 17, 2121–2136.
- [26] J. Herrmann, A. A. Fayad, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2017**, 34, 135–160.
- [27] K. J. Weissman, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1276–1295.
- [28] M. O. Martin, *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, 4, 467–477.
- [29] D. Wall, Y. Xiao, X. Wei, R. Ebright, *J. Bacteriol.* **2011**, 193, 4626–4633.
- [30] R. Müller, F. Surup, K. Viehrig, K. I. Mohr, J. Herrmann, R. Jansen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 13588–13591.
- [31] M. Nett, S. Schieferdecker, S. König, C. Weigel, Dahse, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 15933–15940.
- [32] A. Fürstner, Y. Kwon, S. Schulthoff, Q. M. Dao, C. Wirtz, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 109–114.
- [33] M. Wolling, A. Kirschning, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5, 648–656.
- [34] K. Lehr, S. Schulthoff, Y. Ueda, R. Mariz, L. Leseurre, B. Gabor, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 219–227.
- [35] F. Weber, R. Brückner, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2428–2449.
- [36] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 36, 3769–3772.
- [37] D. W. Hart, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 8115–8116.
- [38] J. Schwartz, J. A. Labinger, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 402–409.
- [39] a) N. K. Anand, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9687–9688; b) E. El-Sayed, N. K. Anand, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3017–3020.
- [40] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, P. C. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925–7926.
- [41] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551–5553.
- [42] E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2861–2863.
- [43] D. B. Dess, M. O. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155–4156.
- [44] G. A. Kraus, B. Roth, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4825–4830.

- [45] G. A. Kraus, M. J. Taschner, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1176.
- [46] Bal, Balkrishna, S., W. E. Childers, H. W. Pinnick, Pinnick, JR., *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091–2096.
- [47] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, 7, 556–557.
- [48] I. Dhimitruka, J. Santalucia, *Org. Lett.* **2006**, 8, 47–50.
- [49] R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 731–732.
- [50] A. Hosomi, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 16, 1295–1298.
- [51] G. Wittig, G. Geissler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44–57.
- [52] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, 87, 1318–1330.
- [53] S. G. Hentges, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4263–4265.
- [54] E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1968–1970.
- [55] R. Rengarasu, M. E. Maier, *Synlett* **2019**, 30, 1346–1350.
- [56] D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737–1739.
- [57] A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11360–11370.
- [58] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 801–811.
- [59] S. Ichikawa, *Org. Lett.* **2020**, 22, 2697–2701.
- [60] a) M. R. Chaulagain, G. J. Sormunen, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9568–9569; b) H. A. Malik, M. R. Chaulagain, J. Montgomery, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5734–5737; c) H. A. Malik, G. J. Sormunen, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6304–6305; d) E. P. Jackson, H. A. Malik, G. J. Sormunen, R. D. Baxter, P. Liu, H. Wang, A.-R. Shareef, J. Montgomery, *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1736–1745; e) E. P. Jackson, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 958–963.
- [61] M. T. Crimmins, J. She, *Synlett* **2004**, 8, 1371–1374.
- [62] P. Waser, K.-H. Altmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 17393–17397.
- [63] R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 446–452.
- [64] Z. Boiarska, T. Braga, A. Silvani, D. Passarella, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 3214–3222.
- [65] O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 2380–2382.
- [66] J. B. Spencer, J. Yu, J. A. Wright, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4033–4036.
- [67] N. E. Leadbeater, J. M. Bobbitt, *Aldrichimica Acta* **2014**, 47, 65–74.

- [68] P. Waser, *Total Synthesis of the Macrolide Glycoside Antibiotics Disciformycin B and Gulmirecins A and B and Preparation of Analogs for Structure-Activity Relationship Studies*, **2020**.
- [69] F. López, S. R. Harutyunyan, A. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2812–2816.
- [70] B. L. Feringa, R. Badorrey, D. Pena, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, *PNAS* **2004**, 101, 5834–5838.
- [71] R. Des Mazery, M. Pullez, F. López, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9966–9967.
- [72] B. M. Ruiz, K. Geurts, M. A. Fernández-Ibáñez, B. ter Horst, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5123–5126.
- [73] T. den Hartog, D. van Jan Dijken, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1574–1584.
- [74] G. P. Howell, S. P. Fletcher, K. Geurts, B. ter Horst, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14977–14985.
- [75] S.-J. Ji, T.-P. Loh, S.-Y. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 276–277.
- [76] F. López, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 179–188.
- [77] J. T. Edwards, R. R. Merchant, K. S. McClymont, *Nature* **2017**, 545, 213–218.
- [78] J. Cornella, J. T. Edwards, T. Qin, S. Kawamura, J. Wang, C.-M. Pan, R. Gianatassio, M. Schmidt, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 2174–2177.
- [79] J. Wang, T. Qin, T.-G. Chen, L. Wimmer, J. T. Edwards, J. Cornella, B. Vokits, S. A. Shaw, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2016**, 128, 9828–9831.
- [80] T. Qin, J. Cornella, C. Li, L. R. Malins, J. T. Edwards, S. Kawamura, B. D. Maxwell, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Science* **2016**, 351, 797–801.
- [81] F. Toriyama, J. Cornella, L. Wimmer, T.-G. Chen, D. D. Dixon, G. Creech, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 11132–11135.
- [82] F. Pennella, R. L. Banks, G. C. Bailey, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1548–1549.
- [83] A. Mortreux, M. Blanchard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 786–787.
- [84] T. J. Katz, J. McGinnis, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1592–1594.
- [85] A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 2860–2887.
- [86] B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12726–12727.

-
- [87] R. R. Schrock, D. N. Clark, J. Sancho, J. H. Wengrovius, S. M. Rocklage, S. F. Pedersen, *Organometallics* **1982**, *1*, 1645–1651.
- [88] A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 861–874.
- [89] A. Fürstner, G. Seidel, *Angew. Chem.* **1998**, *12*, 1758–1760.
- [90] T. G. Frihed, A. Fürstner, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2016**, *89*, 135–160.
- [91] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
- [92] F. A. Jaipuri, M. Francisca Jofre, K. A. Schwarz, N. L. Pohl, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4149–4152.
- [93] T. Olpp, R. Brückner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1553–1557.
- [94] L. Kämmler, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4554–4567.
- [95] J. Jünger, M. E. Maier, *Approach to the total synthesis of Gulmirecin B*, **2020**.
- [96] S. P. Chavan, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5562–5566.
- [97] A. Paul, *Synthese eines C1-C4-Fragments von Gulmirecin B*, **2018**.
- [98] B. ter Horst, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3013–3015.
- [99] B. ter Horst, J. van Wermeskerken, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *1*, 38–41.
- [100] J.-C. Legeay, P. Retailleau, N. Langlois, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5810–5814.
- [101] J. Neumaier, M. E. Maier, *Synlett* **2011**, *2*, 187–190.
- [102] R. Moreira, S. D. Taylor, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 9319–9329.
- [103] A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5651–5653.
- [104] M. Pedro, S. Franco, J. A. Mates, F. L. Merchan, P. Romero, *ARKIVOC* **2004**, *4*, 48–58.
- [105] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927.
- [106] W. S. Wadsworth Jr., *Organic Reactions* **2005**.
- [107] Y. Huang, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 29–31.
- [108] F. Colobert, G. Hanquet, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *49*, 6823–6826.
- [109] X. Yan, S. R. Harutyunyan, *Nat. Commun.* **2019**, *1*, 3402.
- [110] L. Ducry, D. M. Roberge, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *2*, 163–167.
- [111] G. Aghapour, A. R. Vaez zadeh, N. Iranpoor, H. Firouzabadi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *58*, 8689–8693.
- [112] H.-G. Schmalz, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *20*, 4315–4326.
- [113] G. Laudadio, M. D. Palkowitz, T. El-Hayek Ewing, P. S. Baran, *ACS Med. Chem. Lett.* **2022**, *13*, 1413–1420.

- [114] a) D. Seyferth, R. S. Marmor, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 2493–2496; b) J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4997–4998.
- [115] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483–2547.
- [116] B. Wu, G. C. Feast, A. L. Thompson, J. Robertson, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10623–10630.
- [117] R. G. Salomon, *Synlett* **2005**, 9, 1468–1470.
- [118] K. F. Albizati, F. Perron, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2044–2047.
- [119] G. Boije af Gennäs, V. Talman, O. Aitio, E. Ekokoski, M. Finel, R. K. Tuominen, J. Yli-Kauhala, *Journal of medicinal chemistry* **2009**, 52, 3969–3981.
- [120] V. Cherepakhin, Williams, T.J., *SYNTHESIS* **2021**, 53, 1023–1034.
- [121] E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 399–402.
- [122] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *SYNTHESIS* **1994**, 7, 639–666.
- [123] Wiley & Sons (Hrsg.) *Eyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. Chromic Acid*, Wiley Online Library, **2001**.
- [124] M. Hunsen, *SYNTHESIS* **2005**, 15, 2487–2490.
- [125] M. Zhao, J. Li, Z. Song, R. Desmond, D. M. Tschaen, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5323–5326.
- [126] J. A. Cella, J. A. Kelley, E. F. Kenehan, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1860–1862.
- [127] V. A. Golubev, E. G. Rozantsev, M. B. Neiman, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim* **1965**, 11, 1927–1936.
- [128] P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2559–2562.
- [129] M. Zhao, J. Li, E. Mano, Z. Song, D. M. Tschaen, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2564–2566.
- [130] J. B. Epp, T. S. Widlanski, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 293–295.
- [131] A. de Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6974–6977.
- [132] Armin Eisner, "Phosphat-Puffer nach Sörensen", zu finden unter <http://www.aeisner.de/rezefte/puffer2.html>.
- [133] M. Sun, Y. Deng, E. Batyreva, W. Sha, R. G. Salomon, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3575–3584.
- [134] J. Asghari, M. Ghiaci, *Synth. Commun.* **1999**, 6, 973–979.
- [135] A. Nortcliffe, A. G. Ekstrom, J. R. Black, J. A. Ross, F. K. Habib, N. P. Botting, D. O'Hagan, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 756–761.

- [136] A. B. Zaitsev, H. Adolfsson, *SYNTHESIS* **2006**, 11, 1725–1756.
- [137] U. Ramulu, S. Rajaram, D. Ramesh, K. Suresh Babu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 928–934.
- [138] a) S. Mahapatra, R. G. Carter, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 7948–7951; b) S. Mahapatra, R. G. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 10792–10803.
- [139] U. Näser, A. J. Pierik, R. Scott, I. Cinkaya, W. Buckel, B. T. Golding, *Bioorg. Chem.* **2005**, 33, 53–66.
- [140] Katerina Leftheris, M. Goodman, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 216–223.
- [141] M. Kurono, K. Tsuboi, A. Takai, M. Isobe, *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 377–385.
- [142] A. F. Holleman, Wiberg E., Wiberg N. (Hrsg.) *Lehrbuch der anorganischen Chemie*, Walter de Gruyter GmbH & Co KG, Berlin, **2007**.
- [143] K. Fujiwara, H. Tsukamoto, M. Izumikawa, T. Hosoya, N. Kagaya, M. Takagi, H. Yamamura, M. Hayakawa, K. Shin-Ya, T. Doi, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 114–132.
- [144] Z. Wang, L. Chen, Y. Yao, Z. Liu, J.-M. Gao, X. She, H. Zheng, *Org. Lett.* **2018**, 20, 4439–4443.
- [145] S. J. Lee, M. S. Terrazas, D. J. Pippel, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7307–7312.
- [146] S. Aksakal, C. Remzi Becer, *Polym. Chem.* **2016**, 45, 7011–7018.
- [147] X. Ma, H. Dang, J. A. Rose, P. Rablen, S. B. Herzon, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 5998–6007.
- [148] R. Chênevert, M. Dasser, *J. Org. Chem.* **2000**, 15, 4529–4531.
- [149] Y.-X. Wang, S.-L. Qi, Y.-X. Luan, X.-W. Han, S. Wang, H. Chen, M. Ye, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 5360–5364.
- [150] S. Raghavan, S. Nyalata, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 10698–10706.
- [151] E. V. Dehmlow, C. Sauerbier, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 2, 181–185.
- [152] Q. Ji, Z. Ge, C. Chen, Q. Liao, H. Wu, X. Liu, Y. Huang, L. Yuan, F. Liao, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, 31, 219–228.
- [153] T. Olpp, R. Brückner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 1553–1557.
- [154] S.-D. Jung, E.-J. Lee, N. Kim, G. Kim, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5395–5398.
- [155] P. Jakubec, D. Berkes, A. Kolarovic, F. Povazanec, *SYNTHESIS* **2006**, 23, 4032–4040.
- [156] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 556–557.
- [157] N. Chandra, R. A. Fernandes, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 44, 6909–6914.
- [158] B. Kitir, C. A. Olsen, *Tetrahedron* **2014**, 42, 7721–7732.

- [159] D. Ma, S. Bhunia, S. De, *Org. Lett.* **2022**, 24, 1253–1257.
- [160] A. M. Ahmed Mahmoud, K. Miyatake, *J. Mater. Chem. A* **2018**, 6, 14400–14409.
- [161] M. Déry, L.-P. D. Lefebvre, K. Aissa, C. Spino, *Org. Lett.* **2013**, 15, 5456–5459.
- [162] T. Chandra, W. E. Broderick, J. B. Broderick, *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids* **2009**, 28, 1016–1029.
- [163] Z.-F. Sun, T. Zhang, J. Liu, Z.-T. Du, H. Zheng, *Molecules* **2018**, 23, 667.