

**Synthese der 4-Deoxy-D-lyxo-hexose-Derivate und Untersuchung zur
Synthese des Makrolid-Antibiotikums „LL-Z 1640-2“.**

Von der Fakultät für Naturwissenschaften

Department Chemie

der Universität Paderborn

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

-Dr.rer.nat.-

genehmigte Dissertation

von

Ivan Shuklov

aus Moskau

Paderborn 2006

Eingereicht am:

29 August 2006

Mündliche Prüfung am:

21 September 2006

Referent:

Prof. Dr. K. Krohn

Korreferent:

Prof. Dr. B. Westermann

Die vorliegende Arbeit wurde in dem Zeitraum von September 2002 bis August 2006 im Fach der Organischen Chemie der Fakultät für Naturwissenschaften Universität Paderborn angefertigt.

Herrn Prof. Dr. K. Krohn danke ich für die interessante Themenstellung, die für dieses Thema nötige ständige Diskussionsbereitschaft und die Unterstützung bei der Bearbeitung.

Herrn Prof. Dr. B. Westermann danke ich für die Übernahme des Korreferates und die Ratschläge rund um die Chemie.

Für die hervorragende Zusammenarbeit bei der Betreuung der NMR-Spektrometer und Messung von NMR-Spektren bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. H. Marsmann, Herrn PD Dr. H. Egold, Frau K. Stolte.

Mein besonderer Dank gilt Brigitta Elsässer, Ines Kock, Jürgen Vitz, Dietmar Gehle, Krisztina Vukics und Trang Tran-Thien für ihre Unterstützung und Anregungen.

Weiterhin danke ich allen anderen Mitarbeiter(innen) des Departments für die gute Zusammenarbeit.

Bei meiner Familie und bei Natasha bedanke ich mich für deren Hilfe und Unterstützung in jeglicher Situation.

"All the structures of natural compounds are very beautiful and attractive."

K. Tatsuta, ACS Symposium 841: Carbohydrate
Synthons in Natural Products Chemistry:
Synthesis, Functionalization, and Applications

1. Allgemeine Einführung	1
2. Teil I. Desoxyzucker	5
2.1 Aufgabenstellung: 4-Desoxy-D-mannose.....	5
2.2. Desoxyzucker: Eigenschaften und Verwendungen.....	5
2.2.1. Desoxymannose: Verwendungen zu Synthesen von Naturstoffen.....	8
2.3. Syntheseplanung.....	10
2.4. Durchführung und Diskussion.....	11
2.4.1. Synthese von 4-Desoxylyxose aus Glucose.....	11
2.4.2. Synthese von 4-Desoxylyxose aus Mannose.....	15
2.5. Zusammenfassung.....	20
3. Teil II	21
3.1 Aufgabenstellung: Untersuchungen zur Anwendung von Desoxymannose in der Totalsynthese vom LL-Z 1640-2.....	21
3.2. Einleitung.....	21
3.2.1. Biologische Eigenschaften der LL-1640-2.....	21
3.2.2. Bekannte Synthesen von Zearalenone-Makroliden.....	22
3.2.3. Die bekannten Synthesen von LL-Z 1640-2.....	25
3.3. Retrosynthese.....	30
3.4. Eigene Ergebnisse.....	31
3.4.1. Baustein A. Syntheseplanung.....	31
3.4.2 Baustein C.....	34
3.4.3. Baustein B. Aromatischer Anteil.....	38
3.4.4. Kupplung der Bausteine.....	45
3.5 Zusammenfassung und Ausblick.....	50
4. Experimenteller Teil	54
5. Abkürzungsverzeichnis	102
6. Literaturverzeichnis	104

1. Allgemeine Einführung

Die Naturstoffchemie bringt jedes Jahr eine große Vielfalt an Strukturen hervor. In 2004 wurden allein 716 neue Substanzen nur aus marinen Habitaten^[1] isoliert. Die Naturstoffe werden nicht nur als solche in der medizinischen Chemie genutzt, sondern können auch als Leitstrukturen für die Entwicklung von Medikamenten dienen.^[2] Von Vorteil ist auch, dass Substanzen entsprechend ihrem Wirkungsprofil und der Verfügbarkeit in der Natur optimiert werden können. Die Entwicklung von Synthesemethoden für bestimmte Substrukturen, die häufig in Naturstoffen bzw. Wirkstoffen vorkommen, ist ein wichtiges Teilgebiet der Naturstoffsynthese. Damit wird es möglich, komplexe Moleküle retrosynthetisch auf solche Bausteine zurückzuführen, für deren Synthese bereits etablierte Methoden entwickelt worden sind.

Die Naturstoffe konnten häufig als ein einziges Enantiomer aus der Natur isoliert werden. Die beiden Antipoden eines Enantiomerenpaares werden von lebenden Organismen unterschieden. Zwei Enantiomere eines Moleküls können sehr unterschiedliche Eigenschaften, wie physiologische Aktivität, Geschmack, Geruch, Toxizität oder bestimmte Nebenwirkungen haben.^[3,4,5] Das Schlafmittel Contergan®, das als Racemat verkauft wurde, ist deswegen auf traurige Weise berühmt geworden. Bei diesem Arzneimittel hat ein Enantiomer des Wirkstoffs Thalidomid die gewünschte schlaffördernde Wirkung, das andere konnte jedoch für die teratogene Nebenwirkung verantwortlich gemacht werden^[6]. Neue Regelungen der US Food and Drug Administration (FDA) als auch vom European Committee for Proprietary Medical Products lassen nur die Wirkstoffe zu, für die eine gezielte Synthese und die physiologische Charakterisierung jedes Enantiomers nachgewiesen wurde^[7,8]. Auch wenn keine Nebenwirkungen des ungewünschten Isomers bekannt sind, wird der andere Antipode in einem racemischen Produkt als Verunreinigung betrachtet.^[7] Von Jahr zu Jahr steigt der Anteil der homochiralen Wirkstoffe auf dem Arzneimittelmarkt. In 2003 waren 7 von 10 Wirkstoffe der "Bestseller"-Arzneimittel enantiomerenrein.^[9] Angesichts dieser Tatsachen ist eine gezielte Synthese eines einzigen Enantiomers so wichtig für pharmazeutische und agrochemische Anwendungen.^[2,10]

Die gezielte Synthese der chiralen Substanzen braucht allerdings chirale Bausteine oder die Hilfe der asymmetrischen Synthese. Dieser Hintergrund macht die Kohlenhydrate, die eine im Molekül vorhandene Chiralität haben, als chirale Bausteine für die Synthese der enantiomerenreinen Naturstoffe und Arzneimittel besonders wertvoll. Die Kohlenhydrate sind eine große Klasse organischer Substanzen, von denen viele häufig in der Natur vorkommen.

Die Zucker findet man wie viele andere Naturstoffe auch nur in Form eines reinen Stereoisomeres. Diese Tatsache wie auch die Verfügbarkeit großer Mengen zu geringen Preisen haben viele Kohlenhydrate (Tabelle 1) zu guten Ausgangsstoffen für die stereoselektive Synthese gemacht.

Stereoselektive Synthesen können auf drei verschiedenen Wegen durchgeführt werden:

- Asymmetrische Synthese
- Racematspaltung
- Chiral-pool Synthese

Tabelle 1. Der Produktionsmaßstab und die Preise der Zucker und Zuckerderivate.^[11]

		Welt Produktion (t/Jahr)	Preis (€/kg)
Zucker	Sucrose	130.000.000	0.30
	D-Glucose	5.000.000	0.60
	Lactose	295.000	0.60
	D-Fructose	60.000	1.00
	Isomaltulose	50.000	2.00
	Maltose	3.000	3.00
	D-Xylose	25.000	4.50
	L-Sorbose	60.000	7.50
Zuckeralkohole	D-Sorbitol	650.000	1.80
	D-Xylitol	30.000	5.00
	D-Mannitol	30.000	8.00
Säuren aus Zuckern	D-Gluconsäure	60.000	1.40
	L-Milchsäure	100.000	1.75
	Zitronensäure	500.000	2.50
	L-Weinsäure	35.000	6.00

„Die asymmetrische Synthese“ ist ein sehr intensiv erforschtes Gebiet der synthetischen Chemie. Von 1994 bis 2003 erhalten 82 Prozent aller synthetischen Veröffentlichungen dieses Schlüsselwort, obwohl nur 46 % aller industriellen Prozesse diese Methode anwenden.^[8] Unter einer asymmetrischen Synthese versteht man eine Transformation, bei der aus einem

prochiralen Ausgangsstoff die stereoisomeren Produkte in ungleichen Mengen entstehen. Dieses kann durch Verwendung von chemischen (chirale Auxillarie, Lösungsmittel, Reagenzien oder Katalysatoren) und biologische Methoden (Mikroorganismen, Enzyme) geschehen.^[12,13,14,15] Zahlreiche Methoden mit teils ausgezeichneten Stereoselektivitäten sind durch die intensive Erforschung der asymmetrischen Synthese entwickelt worden. Aber für die industrielle Anwendung ist die asymmetrische Synthese oft zu teuer und zu aufwendig. Als weitere Nachteile kann man die Übertragung auf große Maßstäbe und die leichte Vergiftung der chiralen Katalysatoren nennen. Die Stereoselektivität der asymmetrischen Transformationen ist sehr von dem eingesetzten Substrat abhängig. Das bedeutet, dass in manchen Fällen auch das unerwünschte Enantiomer in mehr oder weniger geringen Anteilen gebildet wird und somit abgetrennt werden muss.

Als Racematspaltung werden unterschiedliche Methoden zur Trennung von Racematen bezeichnet. Racemate können direkt oder durch die Überführung in diastereomere Derivate mit Hilfe unterschiedlicher Reagenzien getrennt werden^[16]. Als direkte Racematspaltung kann man chirale Chromatographie und die enzymatische Racematentrennung bezeichnen. Die Trennung diastereomerer Derivate aufgrund unterschiedlicher chemischer und physikalischer Eigenschaften kann durch Kristallisation, Chromatographie oder Destillation geschehen. Zusammen mit der „Chiral pool“ Synthese ist die Racematspaltung der üblichste industrielle Weg zu enantiomerenreinen Substanzen (56 % aller Prozesse).

Die „Chiral pool“ Synthese ist die dritte Methode der Darstellung von enantiomeren- bzw. diastereomerenreinen Substanzen.^[17] Als „Chiral pool“ bezeichnet man aus der Natur gewonnene chirale Substanzen, die in großer Menge zur Verfügung stehen. Der „Chiral pool“ bietet eine Auswahl an vielfältigen, enantiomerenreinen, preisgünstigen Substanzen. Die „Chiral pool“ Synthese verwendet Amino- und Hydroxysäuren, Terpene oder Kohlenhydrate, die durch geschickte Transformationen unter Erhalt der stereochemischen Information in die Zielverbindung eingebaut werden. Für die Anwendung des „Chiral pools“ hat Hanessian einen Begriff „Chiron“ bzw. enantiomerenreines Synthone eingeführt.^[18] Die Kohlenhydrate sind eine wichtige Substanzklasse in der „Chiral pool“ Synthese. Allerdings sind sie keine idealen Ausgangsstoffe. Die Kohlenhydrate sind eine wichtige Substanzklasse in der chiral pool Synthese. Zu den Nachteilen zählen allerdings die vielen Stereozentren, die vielen fast chemisch äquivalenten Hydroxygruppen und der Mangel an funktionellen Gruppen (wie Carbonylgruppen oder Doppelbindung), die in einer Synthese leicht umgewandelt werden können.

Angesichts dieser Tatsachen ist die Entwicklung von Bausteinen aus Zuckern, die ohne die genannten Nachteile auskommen, ein eigenständiges und wichtiges Arbeitsgebiet.

2. Teil I. Desoxyzucker

2.1 Aufgabenstellung: 4-Desoxy-D-mannose

Desoxyzucker wie 2-Desoxy-, 6-Desoxy- und 2,6-Didesoxyhexosen kommen häufig in Naturstoffen vor. Dagegen findet man 3-Desoxy- und 4-Desoxyhexosen relativ selten. Allerdings haben Buchanan und Mitarbeiter 4-Desoxy-D-*lyxo* Hexopyranuronat als den Zuckeranteil von Neosidomycin und SF-2140^[19], zwei Indolnucleosid-Antibiotika, entdeckt. Andere Derivate der 4-Desoxyzucker findet man in vielen Oligosacchariden^[20] und Antikörpern^[21]. Diese Derivate sind wichtig für die chemischen und biologischen Untersuchungen. 4-Desoxy-D-*lyxo*-hexose (4-Desoxy-D-mannose) ist als wichtiger chiraler Ausgangsstoff in der Synthese von Naturstoffen bekannt. Zum Beispiel haben Nicolaou et al. diesen Zucker als den Baustein in der Synthese von Brevetoxin B^[22] verwendet. Bei der Synthese von Hemibrevetoxin, Myxovirecin B, Neosidomycin und SF-2140 wurde auch von diesem Stoff ausgegangen.^[23]

4-Desoxy-D-mannose ist aber leider nicht kommerziell erhältlich. Einige synthetische Zugänge zu dieser Substanz sind zur Zeit bekannt.^[19,23,24,26] Dieser 4-Desoxyzucker ist zuerst von Černý et al. über eine lange synthetische Sequenz aus 1,6-Anhydro- β -D-glucopyranose dargestellt worden.^[24] Als alternative Synthesemethode ist die Barton-McCombie Desoxygenierung mit Tributylzinn als einen Wasserstoff-Donator bekannt.^[23]

Angesichts dieser Tatsachen ist die Entwicklung von neuen effektiven, preisgünstigen und umweltfreundlichen Zugängen zu 4-Desoxy-D-mannose und deren unterschiedlich geschützten Derivaten nützlich.

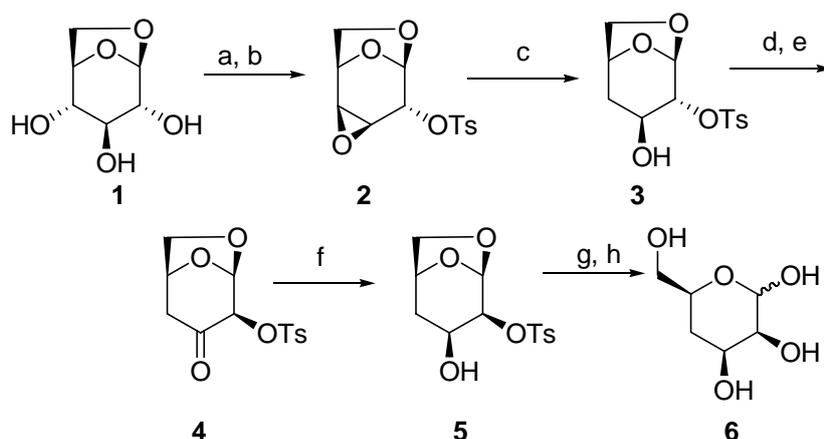
2.2. Desoxyzucker: Eigenschaften und Verwendungen

Desoxyzucker können auf verschiedenen Wegen hergestellt werden, von denen im Folgenden einige übliche vorgestellt werden. Die Zugänge zu Desoxyzucker^[25] sind:

- 1) Öffnung von Epoxidringen;
- 2) Reduktion von Halogenozuckern;
- 3) Radikalische-Desoxygenierung von Schwefel-enthaltenden Derivaten (Xanthoganten, Thiobenzoaten);
- 4) Nucleophile Reduktion der Sulfonate;
- 5) Addition an ungesättigte Verbindungen.

Die oben genannten Zugänge wurden auch für die Synthese von 4-Desoxymannose-Derivaten verwendet.

In der ersten Synthese von Černý et al.^[24] wurde die Reduktion des Epoxids für die Desoxygenierung genutzt (Schema 2.1). In zwei Stufen wurde Levoglucosan in ein Epoxid umgewandelt. Diese Verbindung **2** wurde mit Natriumborhydrid reduziert. Der entstandene Alkohol **3** wurde zu einem Keton oxidiert und das α -Stereozentrum mit Hilfe von Pyridin isomerisiert. Das Keton **4** wurde zu einer Mischung der diastomeren Alkohole (im Verhältnis 5:1) reduziert. Der Alkohol mit der benötigten Stereochemie der 4-Desoxymannose wurde nach der Trennung des Diastereomergemisches mit 70-prozentiger Ausbeute isoliert. 4-Desoxymannose wurde durch die Abspaltung der Tosylatgruppe und der Hydrolyse dargestellt.

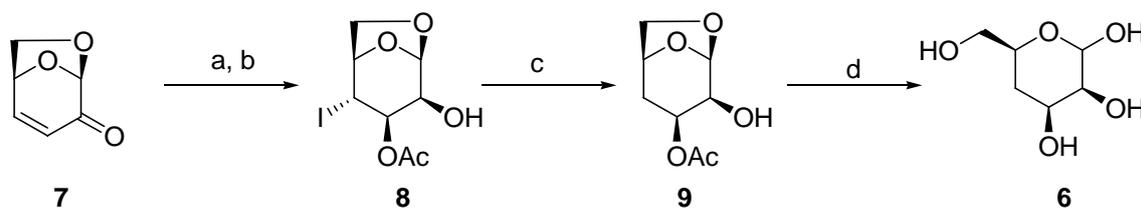


Schema 2.1: Die erste Synthese des 4-Desoxy-D-mannose (**6**) nach Černý: a) TsCl, Py, 90 %; b) NaOMe, MeOH, 73 %; c) NaBH₄, BF₃·Et₂O, 80 %; d) CrO₃, 90 %; e) Py, 95 %; f) NaBH₄, d.e. = 5:1, 90 %; g) Na-Hg, 70 %; h) Amberlite-120 R.

Die Reduktion von Halozuckern konnte durch die radikalische Dehalogenierung mit Wasserstoff-Donatoren oder einer nucleophilen Substitution mit Metallhydriden durchgeführt werden. Die Wahl der Dehalogenierungsmethode ist von der Struktur des Zuckers abhängig.

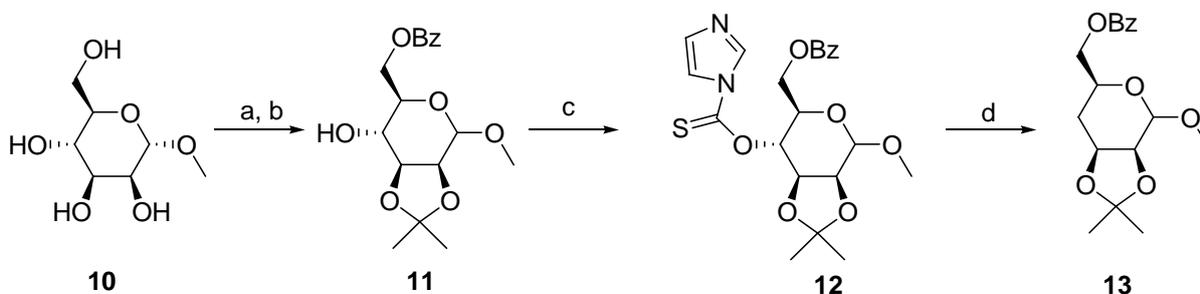
Die Reduktion von Halozuckern wurde in der Synthese der 4-Desoxymannose **6** von Katsuya et al. aus dem Levoglucosenon (**7**) genutzt^[26] (Schema 2.2). Die Reduktion des Levoglucosenons mit Lithiumaluminiumhydrid läuft stereoselektiv zum Alkohol in der β -Konfiguration. Die nachfolgende Addition des Iodacetats zur Doppelbindung führte zu einem einzigen Isomer des Iodids **8**. Das Iodid **8** wurde mit Hilfe von *n*-Tributylzinnhydrid radikalisch dehalogeniert. 4-Desoxymannose **6** ist durch Abspaltung der Schutzgruppe und

die Hydrolyse der Anhydrobrücke entstanden. Dieser Syntheseweg ist kurz, aber der Ausgangsstoff ist im Moment recht teuer.



Schema 2.2: Der Syntheseweg zur 4-Desoxymannose (**6**) durch die Reduktion des Iodzuckers **8**. a) LiAlH_4 , 70 %; b) I_2 , AcOH, AgOAc, 92 %; c) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, 90 %; d) HCl, dann IRA-410, 81 %.

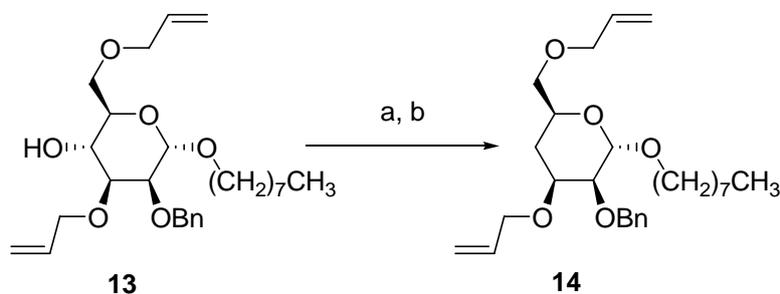
Der effektivste Syntheseweg zu den 4-Desoxymannose-Derivaten ist eine radikalische Desoxygenierung der entsprechenden 4-Xanthogenate oder Thiobenzoate nach Barton-McCombie. Zum Beispiel ist der Desoxyzucker **13** durch die Reduktion des Thiobenzoats **12** mit n -Tributylzinnhydrid dargestellt worden^[27] (Schema 2.3). Alle bekannten Zugänge zur Desoxymannose-Derivaten durch radikalische Desoxygenierung verwenden n -Tributylzinnhydrid als Hydriddonator. Die Ausbeuten liegen in Bereich von 70 bis 95 Prozent. Der größte Nachteil dieser Synthese ist die Giftigkeit des Zinnreagenzes^[28], das außerdem schwer abtrennbar ist.



Schema 2.3: Radikalische Desoxygenierung: a) 2,2-Dimethoxypropan, $p\text{-TsOH}$, 75 %; b) BzCl , Py, 80 %; c) TCDI, 92 %; d) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, 87 %.

Eine radikalische Desoxygenierung konnte nicht für Substanzen mit Doppelbindungen in den Seitenketten verwendet werden^[25]. Die Anwendung solcher ungesättigter Substanzen in radikalischen Desoxygenierungen führte manchmal zur Addition an die Doppelbindung und zu Cyclisierungsprodukten. Deshalb konnte in solchen Fällen eine nucleophile Substitution verwendet werden. Die freie Hydroxygruppe sollte in ein Sulfonat (bzw. Mesylat, Tosylat oder Triflat) umgewandelt werden. Die entsprechenden Sulfonate könnten mit verschiedenen

Metallhydriden (NaBH_4 , LiAlH_4 , LiBHET_3 , DIBAL, etc.) reduziert werden. Die besten Substrate für die nucleophile Desoxygenierung sind primäre Alkohole. Allerdings konnten auch sekundäre Alkohole in dieser Reaktion mit guten Ausbeuten eingesetzt werden. Die Eliminierung ist eine übliche Nebenreaktion bei der nucleophilen Desoxygenierung.



Schema 2.4: Nucleophile Desoxygenierung des Zuckers **13** nach Meinjohans et al. a) Tf_2O , Py, CH_2Cl_2 ; b) NaBH_4 , CH_3CN , 25 % in zwei Stufen.

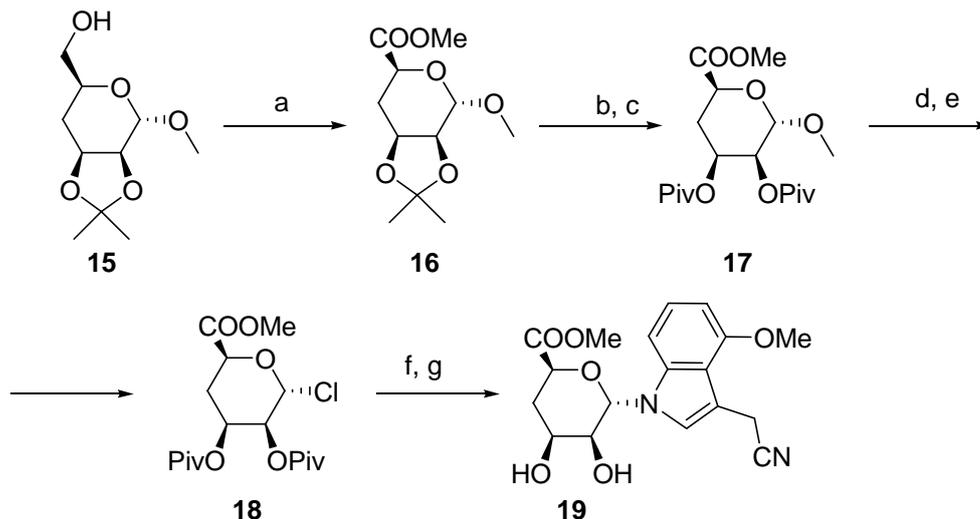
Meinjohans et al.^[29] haben die nucleophile Desoxygenierung zur Herstellung des Desoxymannose-Derivates **14** genutzt (Schema 2.4). Dieser Zucker wurde für die Synthese von modifizierten Oligosacchariden der *N*-Glycoproteine zur Untersuchung der Substratspezifität der *N*-Acetylglucosaminyltransferase II des Trimming-Prozesses verwendet. Das Mannose-Derivat **14** wurde in ein Triflat umgewandelt. Der Desoxyzucker **14** entstand durch die Reduktion des Triflats mit Natriumborhydrid.

2.2.1. Desoxymannose: Verwendungen zu Synthesen von Naturstoffen

Zucker findet man häufig als preiswerte Ausgangsstoffe in der Naturstoffsynthese. Der so genannte „Chiron approach“ wurde in mehreren Synthesen von enantiomerenreinen Substanzen verwendet. Die Desoxyzucker-Derivate spielen auch eine wichtige Rolle als Ausgangsstoffe. Diese Derivate konnten für den Aufbau der cyclischen Pyraneinheiten mit der entsprechenden Stereochemie verwendet werden. Sie konnten auch durch Wittig-Reaktion oder Dithian-Aufbau geöffnet werden und für die Synthese großer Moleküle genutzt werden. In der Literatur gibt es folgende erfolgreiche Anwendungen von Desoxyzuckern als chirale Bausteine. Das 4-Desoxymannopyrannosid **15** wurde für die Synthesen der Alkaloide SF-2140 (**19**) und Neosidomycin von Wightman et al.^[19] genutzt. Diese Alkaloide erhalten einen cyclischen Uronsäure-Anteil mit der Stereochemie der entsprechenden 4-Desoxymannose.

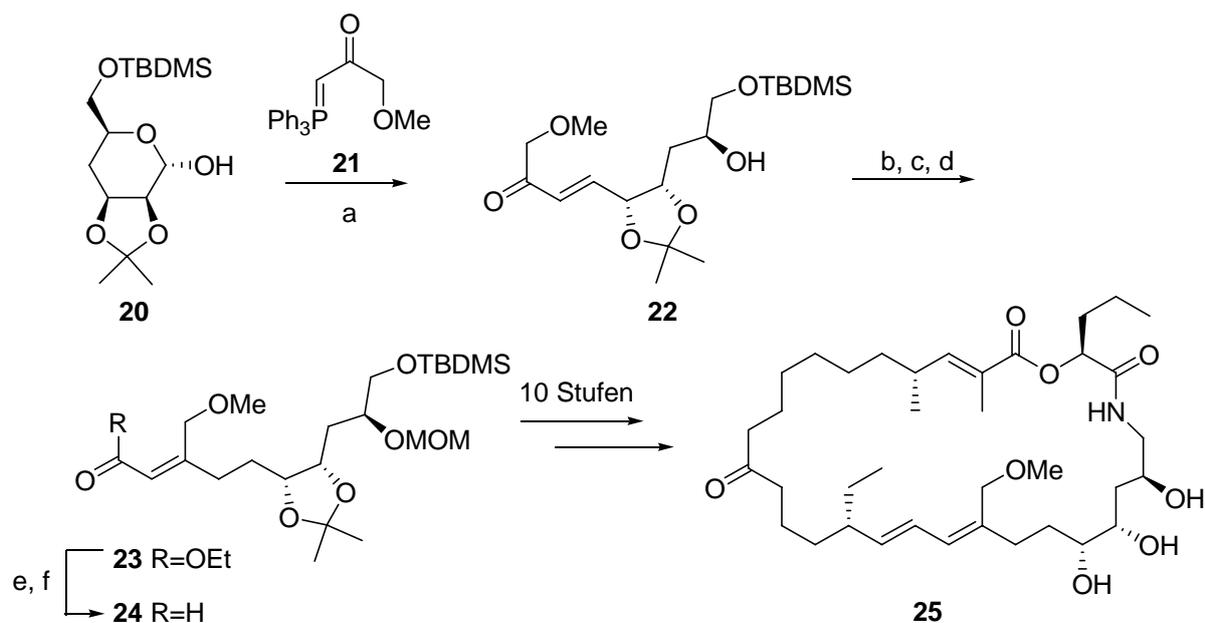
Die Synthese von SF-2140 (**19**) ist in Schema 2.5 zusammengefasst. Die Desoxymannose **15** wurde zur Uronsäure oxidiert und danach mit Diazomethan in ein Uronat **16** umgewandelt. Das Uronat **16** wurde in ein anderes Uronat **17** mit der Pivaloylschutzgruppe umgewandelt,

die für spätere Transformationen stabil sind. Der Austausch der Methoxygruppe gegen Acetat am anomeren Zentrum und nachfolgende Reaktion des entstandenen Acetats mit Dichlordimethylether und Zinkchlorid führten zum Glycosylchlorid **18**. Das Pivaloat des Alkaloids **19** entstand durch die Reaktion des Glycosylchlorids **18** mit 3-Cyanomethyl-4-methoxyindol und NaH. SF-2140 (**19**) wurde durch milde Hydrolyse der Pivaloate mit Lithiumhydroxid hergestellt.



Schema 2.5: Synthese des Alkaloids SF-2140 (**19**) aus 4-Desoxyzucker **15**: a) RuCl_3 , NaIO_4 , dann CH_2N_2 , 72 %; b) CF_3COOH , 89 %; c) PivCl , Py, 81 %; d) Ac_2O , AcOH, 89 %; e) $\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3$, ZnCl_2 , 96 %; f) 3-Cyanomethyl-4-methoxyindol, NaH, 31 %; g) LiOH, MeOH, 76 %.

Das offenkettige Derivat der Desoxymannose wurde in einer Synthese eines Makrolids genutzt. Williams und McGill haben 4-Desoxymannose **20** für die Synthese des Mixovirescins B (**25**) verwendet^[23b]. Der Naturstoff **25** erhält sechs Stereozentren. Die Retrosynthese von Williams und McGill zeigte, dass das $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ Segment **24** des Mixovirescins B mit drei Stereozentren aus 4-Desoxymannose **20** hergestellt werden konnte.

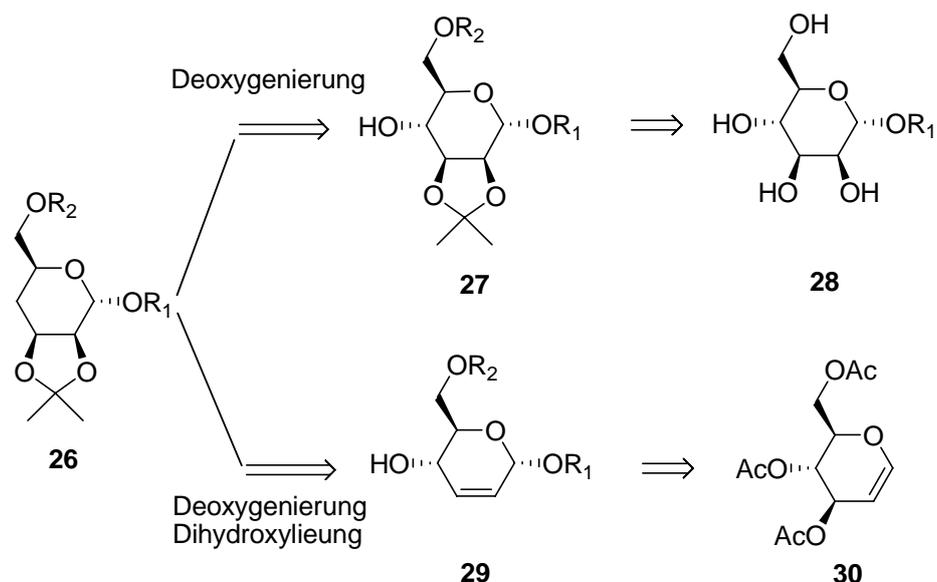


Schema 2.6: Synthese des C₅-C₁₄ Segments **24** des Mixovirescins B: a) **21**, kat. CH₃CH₂COOH, 81 %; b) H₂, 1 atm, Rh/Al₂O₃, 96 %; c) CH₃OCH₂Cl, *i*-Pr₂NEt, 88 %; d) (EtO)₂POCH₂COOEt, NaH, HMPA, dann **22**, 77 %; e) DIBAL, 88 %; f) MnO₂, 92 %.

Das C₅-C₁₄ Segment **24** wurde aus 4-Desoxymannose **20** in 5 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 43 Prozent synthetisiert (Schema 2.6). Die Reaktion des cyclischen Halbacetals **20** mit dem Wittig-Reagenz **21** führte zum ungesättigten Keton **22**. Durch Zusatz von Propionsäure wird die ungewünschte Michael Addition zum entstehenden Produkt vermieden. Die Doppelbindung des ungesättigten Ketons **22** wurde hydriert und die freie Hydroxygruppe wurde mit MOM geschützt. Die entstandene Ketoverbindung wurde in einer Horner-Emmons Kondensation mit dem stabilisierten Anion des Triethylphosphonoacetats eingesetzt. Der Ester **23** wurde in zwei Stufen in das C₅-C₁₄ Segment **24** umgewandelt.

2.3. Syntheseplanung

Zu der Synthese der Verbindung **26** gibt es zwei parallele Reaktionswege (Schema 2.7).



Schema 2.7: Synthesepfad für 4-Desoxy-D-mannose (**26**).

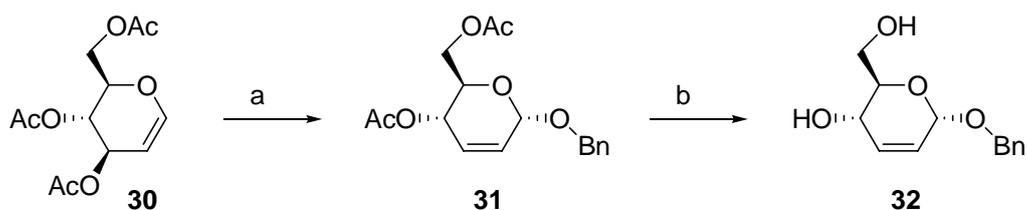
4-Desoxymannose **26** wurde aus dem Glucal-Derivat **29** durch eine allylische Desoxygenierung und eine asymmetrische Dihydroxylierung hergestellt. Dieser Synthesepfad lag folgende Idee zugrunde: Die Hydroxygruppe an C-4 in der Verbindung **29** ist eine allylische Gruppe und soll deswegen in Form eines entsprechenden Sulfonates mit dem Metallhydrid leichter reduzierbar sein^[30].

Die zweite Möglichkeit zur Herstellung von **26** beruht auf der Möglichkeit einer direkten Desoxygenierung^[31] an C-4 des Mannose-Derivats **27**.

2.4. Durchführung und Diskussion

2.4.1. Synthese von 4-Desoxyglucose aus Glucose

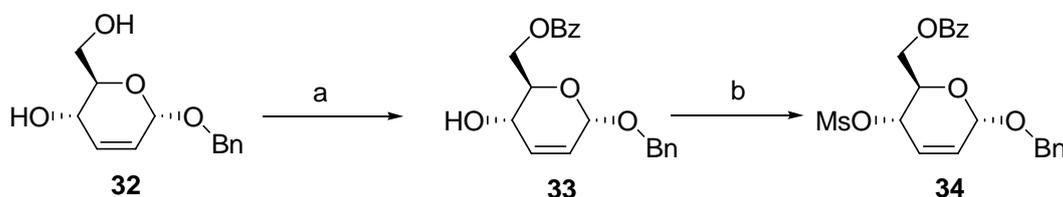
Als Startmaterial wurde 3,4,6-Triacetyl-D-glucal (**30**) ausgewählt. Diese Verbindung ist kommerziell erhältlich und leicht aus D-Glucose herzustellen.



Schema 2.8: Darstellung des Diols **32**: a) BnOH, FeCl₃, CH₂Cl₂, 30 min, RT, 91 %; b) MeONa, MeOH, 2 h, 95 %.

Die Verbindung **30** wurde nach einer bekannten Vorschrift hergestellt.^[32] 3,4,6-Triacetyl-D-glucal wurde zuerst in einer Ferrier-Umlagerung eingesetzt (Schema 2.8).^[33] Diese Reaktion wurde in unserem Arbeitskreis in der Doktorarbeit von GEHLE^[34] untersucht. Eisen(III)-chlorid wurde als Katalysator für die effektive und α -regioselektive Ferrier-Umlagerung ausgewählt. Nachfolgende Verseifung des Acetats **31** nach Literaturvorschrift^[35] ergab das Diol **32** als einziges Produkt.

Das Monobenzoat **33** wurde durch eine regioselective Acylierung am primären Alkohol in trockenem Dichloromethan mit Hilfe von Benzoylchlorid und 2,6-Lutidin als sterisch behinderter Base hergestellt (Schema 2.9). Die weitere Reaktion zwischen **33** und Methansulfonsäurechlorid lieferte in fast quantitativer Ausbeute (95 %) das Mesylat **34**, das übrigens ein gutes Substrat für die nucleophile Substitution sein sollte.^[27]



Schema 2.9: Darstellung des Mesylats **34**: a) BzCl, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 24 h, 70 %; b) MsCl, TEA, 4-DMAP, CH₂Cl₂, 3 h, 95 %.

Bei massenspektroskopischen Untersuchungen der Reaktionsprodukte wurde ein interessanter Prozess beobachtet. Ein Molekül-Ion für das Monobenzoat **33** ist im Massenspektrum (CI, FAB) kaum zu sehen. Das kann durch eine hohe Affinität dieses Moleküls zum Natrium erklärt werden und die Substanz kann als ein Natrium-Chelat existieren, wenn sie vom Kontakt mit dem Natrium (normales Glass z. B.) nicht geschützt ist. Deshalb kann man im APCI-HR Massespektrum ein C₂₀H₂₀O₅Na⁺-Ion beobachten, ebenso ein Dimer (C₄₀H₄₀O₁₀Na⁺) und ein Trimer (C₆₀H₆₀O₁₅Na⁺). Bei diesen ist das Natrium-Ion mit zwei bzw. drei Molekülen cheliiert (siehe Abbildung 3.1). Darüber hinaus stehen gemessene und berechnete MS-Spektren in Einklang.

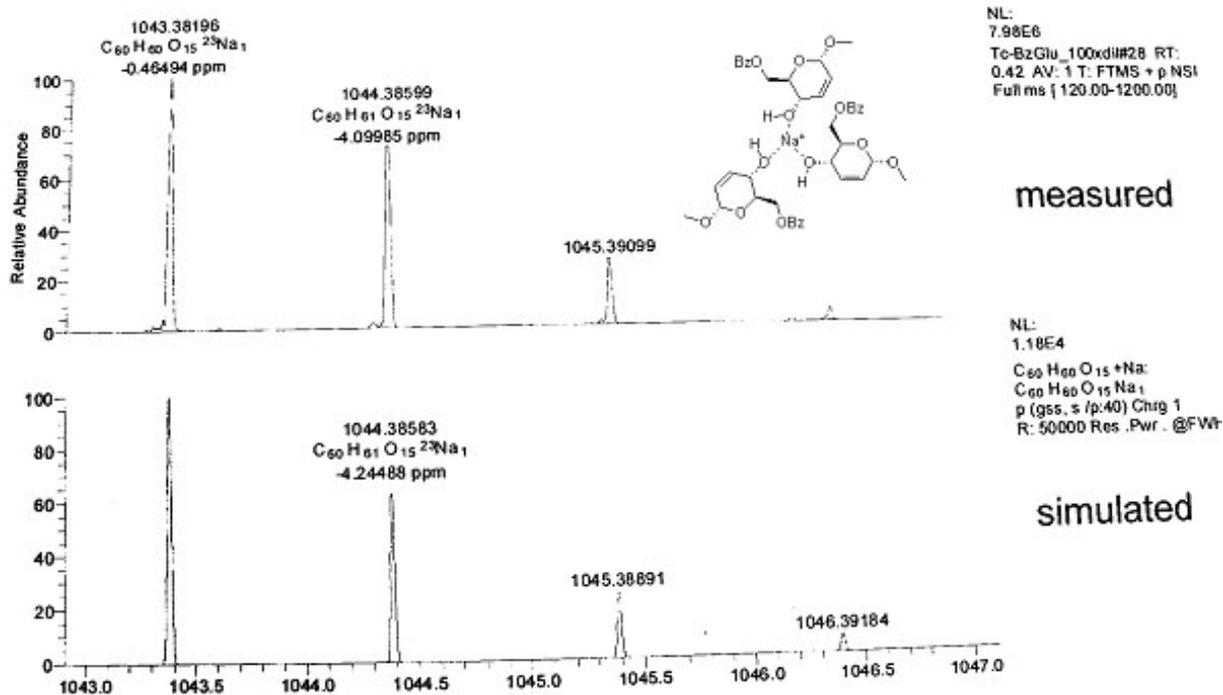
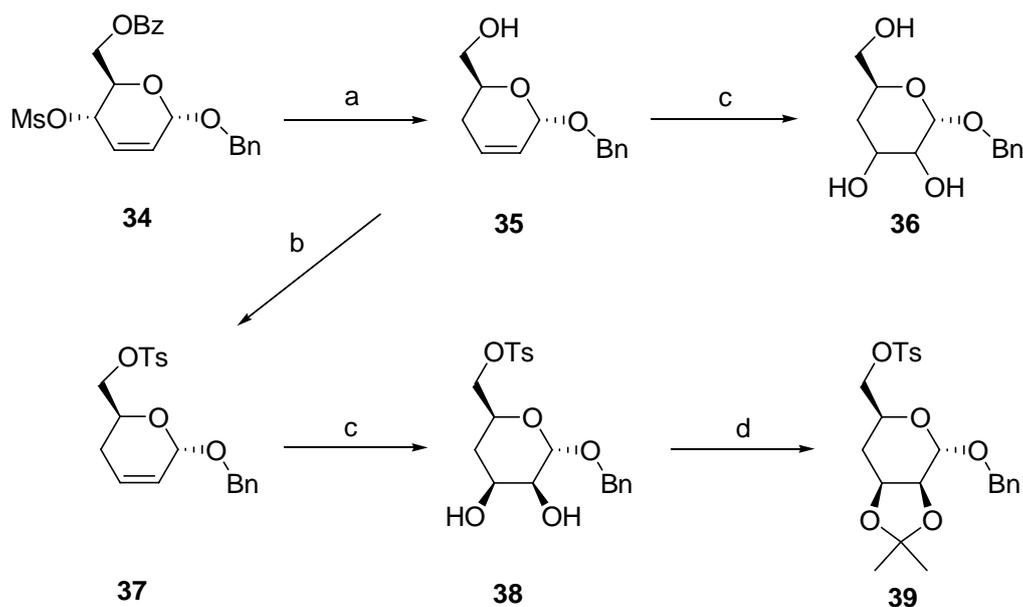


Abbildung 2.1: Das APCI-HR Massespektrum und die vermutliche Struktur des Trimers.

Die Reaktion von Mesylat **34** mit Lithiumaluminiumhydrid führte mit guter Ausbeute (70 %) zu einem gewünschten 4-Desoxyzucker **35** (Schema 2.10). Gleichzeitig wurde das Benzoat an C-6 mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol reduziert. Die etwas geringe Ausbeute liegt an den Isolierungsschwierigkeiten. Die Substanz **35** ist wegen der Doppelbindung säurelabil und wegen einer Hydroxygruppe in basischem Medium gut wasserlöslich. Das macht eine saure oder basische Aufarbeitung der Reaktionsmischung schwierig.



Schema 2.10: Darstellung des Tosylats **39**: a) LiAlH_4 , THF, 70 %; b) TsCl , TEA, DMAP, CH_2Cl_2 , 95 %; c) OsO_4 , NMO, **38** = 90 %; d) 2,2-Dimethoxypropan, PPTS, 95 %.

Die ungesättigte Verbindung **35** wurde in einer *cis*-Dihydroxylierung mit Osmiumtetroxid^[36] eingesetzt. Aber der entstandene Zucker **36** war wegen der hohen Löslichkeit im Wasser schwer isolierbar. Deshalb wurde die Hydroxygruppe an C-6 zuerst als Tosylat geschützt, um die Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln zu verbessern. Die Tosyl-Gruppe könnte später gegen Iod leicht ausgetauscht werden.^[37] Die Reaktion wurde in Dichlormethan mit Tosylchlorid und Triethylamin mit einer Ausbeute von 95 % durchgeführt. Die nachfolgende *cis*-Dihydroxylierung des Tosylats **37** mit Osmiumtetroxid und NMO als Co-Oxidant verlief absolut diastereoselektiv und führte mit einer Ausbeute von 90 % nur zu einem Produkt **38**. Die Struktur des Produktes wurde mit Hilfe der NMR-Spektroskopie bewiesen.

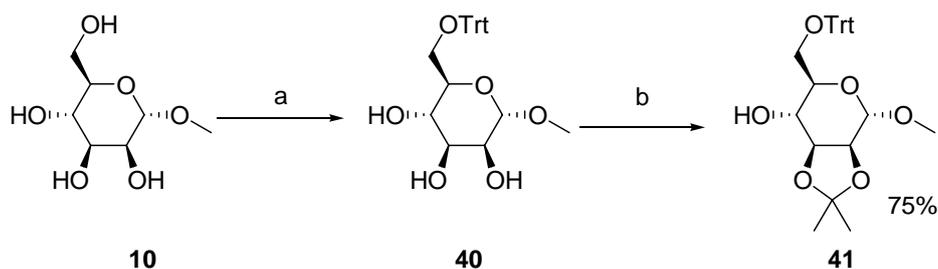
Eine 3J -Kopplungskonstante von 1-H und 2-H kann man nicht beobachten. Das NOE-Experiment durch selektive Ausstrahlung des 1-H Signals zeigte keinen NOE-Effekt. Angesichts dieser Tatsachen müssen 1-H und 2-H eine *trans*-Stellung entnehmen. Ebenfalls aus mechanistischen Gründen müssen die beiden neu eingeführten OH-Gruppen *cis* stehen, so dass die Zentren sowohl an C-2 als auch an C-3 die (*S*)-Konfiguration aufwiesen. Die hohe Diastereoselektivität kann man durch die sterische Hinderung einer Seite des Moleküls aufgrund der axialen Benzyloxygruppe an C-1 erklären. Das Diol **38** wurde anschließend mit einer Ausbeute von 95 % in das vollständig geschützte 4-Desoxy-D-mannose-Derivat **39** transformiert.

2.4.2. Synthese von 4-Desoxylyxose aus Mannose

2.4.2.1. Nucleophile Desoxygenierung

Die lange Reaktions-Kette macht es trotz guter Ausbeuten schwer, eine große Menge von 4-Desoxy-D-Mannose **26** herzustellen. Deshalb musste eine einfachere Lösung gefunden werden. Nach dem Erfolg mit der allylischen Reduktion des Mesylats **34** wollten wir eine verwandte Reduktion von nicht-allylischen Sulfonaten durchführen. Diese Substanzen wurden aus Methyl D-Mannopyranosid in drei Stufen synthetisiert.

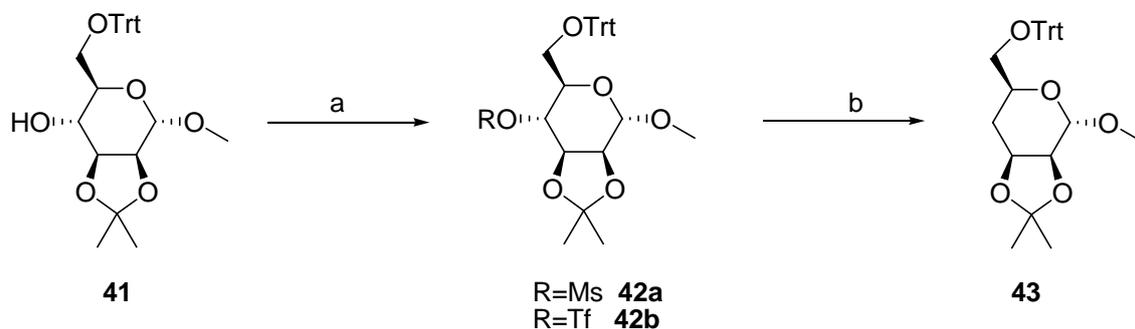
Die Reaktion von Mannopyranosid **10** mit Tritylchlorid im Pyridin mit einer katalytischen Menge von 4-DMAP führte zu einer regioselektiven Tritylierung an C-1 (Schema 2.11), die in der Arbeit von Tennant-Eyles beschrieben wurde.^[38] Die nachfolgende Reaktion mit 2,2-Dimethoxypropan^[39] führt zu einem Acetonid **41**.^[40] Die Acetonid-Bildung an C-2 und C-3 ist absolut regioselektiv, weil dieses Regioisomer thermodynamisch günstiger ist. Die Darstellung des Acetonids benötigt einen sauren Katalysator. Jedoch ist auch die Tritylschutzgruppe säurelabil. Deshalb musste ein Katalysator ausgewählt werden, der die Bildung des Acetonids katalysiert, aber die Tritylschutzgruppe nicht spaltet. Deshalb wurde Pyridinium-(*p*-toluolsulfonat) (PPTS) als Katalysator für die effektive Bildung des Acetonids ausgewählt. Das Acetonid **41** wurde durch die Reaktion des entsprechenden Triols **40** mit Hilfe von Dimethoxypropan und PPTS als Katalysator mit einer Ausbeute von 75 % hergestellt. Als Nebenprodukt entstand ein bekanntes 2,3:4,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-mannopyranosid^[41] mit 5 %iger Ausbeute.



Schema 2.11: Darstellung des Acetonids **41**: a) TrtCl, 4-DMAP, Py, 80°C, 5 h, 80 %; b) 2,2-Dimethoxypropan, *p*-Toluolsulfonsäure, 60 °C, 3 h, 75 %.

Das Mesylat **42a** wurde in trockenem Dichloromethan mit Hilfe von Mesylchlorid und Triethylamin als Base mit einer Ausbeute von 95 % hergestellt. Die Reaktion von Alkohol **41** mit Trifluoromethansulfonsäureanhydrid und Triethylamin als Base bei -10 °C führte zu einem Triflat **42b**. Bei der Durchführung dieser Reaktion bei höheren Temperaturen wurden eine Epimerisierung am anomeren Zentrum und eine geringere Ausbeute des Zielprodukts

beobachtet. Das Triflat **42b** ist eine instabile Substanz und zersetzt sich vollständig innerhalb von 2-3 Wochen schon bei -20 °C im Kühlschrank.



Schema 2.12: Darstellung der Desoxymannose **43**: a) MsCl, NEt₃, RT, 95 %, **42a**; Tf₂O, Et₃N, -40 °C, 65 %, **42b**; b) NaBH₄, 35 %.

Für die folgende Reduktion der Sulfonate **42a-b** wurden Lithiumaluminiumhydrid und Natriumborhydrid als Reduktionsmittel ausgewählt (Schema 2.12).^[29] Überraschenderweise wurde keine Reduktion des Mesylats **42a** mit LiAlH₄ beobachtet, selbst nicht bei Rückfluss in THF. Die Reduktion von **42a** mit Hilfe von Natriumborhydrid war ebenfalls erfolglos, auch beim Rückfluss in Acetonitril. Das könnte mit einer höheren sterischen Hinderung und der nicht allylischen Position des Mesylats **42a** an C-4 erklärt werden (Abbildung 2.2). Das Triflat **42b** wurde mit Hilfe der NaBH₄ in Acetonitril reduziert. Die Desoxyverbindung **43** entstand als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 35 %. Die Reduktion mit LiAlH₄ hat kein gewünschtes Produkt ergeben.

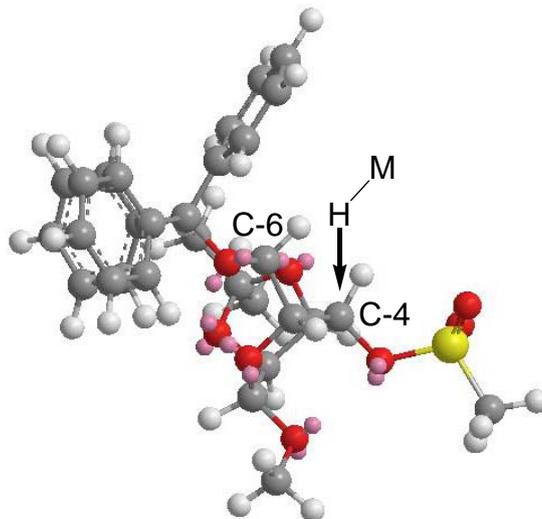
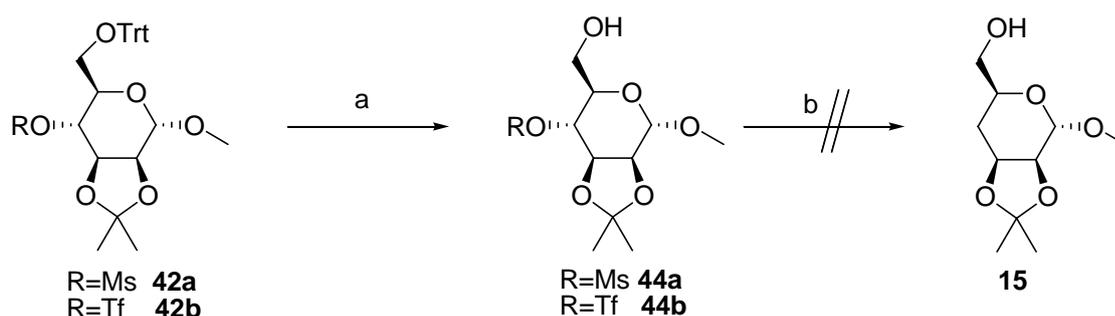


Abbildung 2.2: Aspekte zur sterischen Hinderung der Metallhydridreduktion am Mesylat **42a**.

Nach der misslungenen Reduktion war eine Idee, die Tritylgruppe abzuspalten, um die sterische Hinderung zu vermildern. Darüber hinaus kann die freie Hydroxygruppe eine Nachbargruppenbeteiligung der Hydroxygruppe in diesem Reduktionsprozess fördern. Um diese Hypothese zu prüfen, sind zwei bisher unbekannte Zuckerderivate **44a** und **44b** mit einer freien Hydroxygruppe als Vorstufe synthetisiert worden (Schema 2.13).



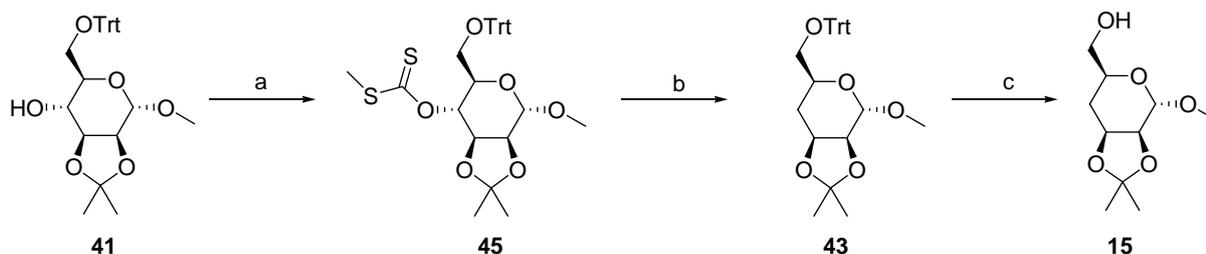
Schema 2.13: Untersuchung der Desoxygenierung der Alkohole **44a** und **44b**: a) TMSCl, MeOH, CH₂Cl₂, **44a** = 60 %, **44b** = 67 %; b) LiAlH₄, oder NaBH₄.

Für die Abspaltung der Tritylgruppe wurde eine neue Methode (*in situ* generiertes HCl aus TMSCl in DCM) erfolgreich angewendet. Die Alkohole **44a-b** entstehen als farblose Öle mit Ausbeuten von 60 % und 67 %. Die Verbindungen **44a-b** wurden mit LiAlH₄ und NaBH₄

umgesetzt. Unglücklicherweise waren alle Reduktionsversuche erfolglos. Es wurde nur ein schwer identifizierbares Gemisch vieler Produkte erhalten.

2.4.2.2. Radikalische Desoxygenierung

Ein weiterer synthetischer Zugang zur Desoxymannose **15** ist die radikalische Desoxygenierung. Die besten Substrate für diese Reaktion sind Xanthogenate.^[42]



Schema 2.14: Radikalische Desoxygenierung des Xanthogenats **45**: a) 1. NaH; 2. CS₂; 3. MeI, THF, 98 %; b) *n*-Bu₃SnH, AIBN, Toluol, 3 h, 90 % oder H₃PO₂/AIBN, Et₃N, Dioxan, Rückfluss, 95 %; c) *p*-TsOH, Aceton, 90 %.

Der Alkohol **41** wurde zunächst mit Natriumhydrid in ein Alkoholat überführt und das entstehende Alkoholat wurde dann mit Schwefelkohlenstoff umgesetzt. Anschließend wurde dem Reaktionsgemisch Methyljodid zugegeben und das gewünschte Produkt **45** konnte in fast quantitativer Ausbeute (98 %) erhalten werden (Schema 2.14).

Das Xanthogenat **45** wurde in einer radikalischen Desoxygenierung nach Barton-McCombie^[43] mit Tributylzinnhydrid umgesetzt. Diese Reaktion führte in einer Ausbeute von 90 % zu der Desoxyverbindung **43**. Als Nebenprodukt entstand der Alkohol **40**, der mit einer Ausbeute von 10 % isoliert werden konnte.

Trotz guter Ausbeute hat die Barton-McCombie Reaktion einen sehr großen Nachteil: Das Zinnreagenz ist sehr giftig. Deswegen ist die Reaktion, insbesondere bei großen Ansätzen, problematisch.

Es war eine Herausforderung, eine umweltfreundliche und kostengünstige Variante zu finden. Aus der Literatur (Arbeit von Barton-Jang)^[44] ist bekannt, dass Phosphinsäure als Hydriddonor eingesetzt werden konnte, also als Tributylzinn-Ersatz dienen kann. Es ist uns gelungen, die Phosphinsäure auch als preisgünstigen und ungiftigen Hydriddonor erfolgreich anzuwenden.

Die Reaktion von Mannopyranosid **45** mit Phosphinsäure als Hydriddonor und AIBN als Radikalstarter in Dioxan führte zu einer regioselektiven Spaltung der C-O Bindung an C-4.

Die Desoxyverbindung **43** entstand als ein einziges Produkt mit einer Ausbeute von 95 % (Schema 2.14). Die Zugabe von AIBN zur Reaktionsmischung mit Hilfe einer Spritzpumpe hält die Konzentration der Radikale in der Reaktionsmischung konstant, diese Verbesserung reduziert den Verbrauch an Radikalstarter und die Reaktionszeit.

Die Desoxyverbindung **43** erhält zwei säurelabile Schutzgruppen: Das Acetonid und die Tritylgruppe. In der nächsten Stufe musste nur die Tritylgruppe selektiv gespalten werden. Als erstes haben wir eine Spaltung der Tritylgruppe mit Hilfe des *in situ* generierten HCl getestet. Diese Vorschrift funktionierte gut für kleine Ansätze (bis zu 100 mg), ließ sich aber schwer auf größere Ansätze übertragen. Bei großen Ansätzen entstand als Nebenprodukt ungeschütztes Methyl 4-Desoxy- α -D-mannopyranosid (**46**) in einer Ausbeute bis zu 50 %.

Deswegen musste für große Ansätze ein neues Reagenz gefunden werden. Die Hydrolyse mit Hilfe von Ameisensäure in Ether^[45] lieferte das Triol **46** als Hauptprodukt. Bei der Spaltung der Tritylgruppe mit Eisen-(III)-chlorid-Hexahydrat in Dichloromethan^[46] wurde nur eine geringe Ausbeute an Produkt beobachtet. Die hydrogenolytische Spaltung wurde auch getestet, aber die Desoxyverbindung **43** war inert gegen Wasserstoff an Palladium Kohle.^[47]

Uns ist es gelungen, die Hydrolyse der Desoxyverbindung **43** mit Hilfe von *p*-Toluolsulfonsäure und Wasser in Aceton durchzuführen. Die Wahl von Aceton als Lösungsmittel verschiebt das Gleichgewicht Acetonid **15**/Triol **46** in Richtung des gewünschten Addukts bzw. Acetonids (siehe Abbildung 2.3).

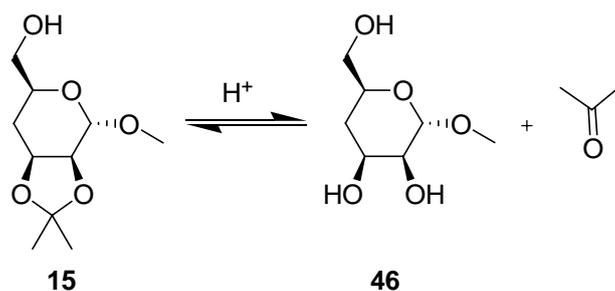


Abbildung 2.3: Das Gleichgewicht Acetonid **15**/Triol **46** bei der Hydrolyse.

Der Alkohol **15** entstand als farbloses Öl in guter Ausbeute. Nach chromatographischer Reinigung wurde das gesuchte Produkt in einer Ausbeute von 90 % erhalten.

2.5. Zusammenfassung

Drei verschiedene Zugänge zu unterschiedlich geschützten Derivaten von 4-Desoxy-D-mannose wurden untersucht. Über den besten fünfstufigen Syntheseweg konnte 4-Desoxy-D-mannopyranosid **15** grammweise mit einer Gesamtausbeute von 57 % hergestellt werden. Dieser Zugang ist effektiver, preisgünstiger und umweltfreundlicher als zur Zeit bekannte Synthesen.

- Zwei neue Vorschriften für die Hydrolyse der Tritylgruppe in Gegenwart von Acetonid wurden entwickelt.
- Die hervorragende Diastereoselektivität der substratkontrollierten Osmylierung von 4-Desoxyglucal-Derivat **37** ohne chirale Katalyse wurde gefunden.
- Zusammen mit einer nukleophilen Reduktion des allylischen Mesylats ist ein neuer Syntheseweg ausgehend von preisgünstigen Glucose-Derivaten zu 4-Desoxymannose-Derivate entwickelt worden.
- Es wurde festgestellt, dass die Verwendung von Phosphinsäure als Hydriddonor in der radikalischen Desoxygenierung in diesem Fall effektiver als Tributylzinnhydrid war. Die Desoxygenierung mit diesem Reagenz führte zu einem 4-Desoxymannose-Derivaten mit guter Ausbeute und ohne Nebenprodukte. Die größten Vorteile dieses Reagenzes ist seine niedrige Giftigkeit und die leichte Abtrennbarkeit in Vergleich zum Zinnreagenz.

3. Teil II

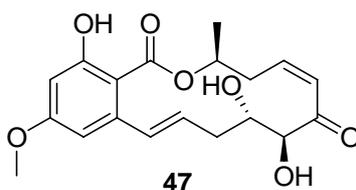
3.1 Aufgabenstellung: Untersuchungen zur Anwendung von Desoxymannose in der Totalsynthese vom LL-Z 1640-2

Wie oben erwähnt, sind 4-Desoxymannose-Derivate schon für unterschiedliche Totalsynthesen genutzt worden. Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es, neue Verwendungen für 4-Desoxymannose in der Totalsynthese zu finden. Es schien sinnvoll, nach einem konvergenten und einfachen Syntheseweg zu LL-Z 1640-2^[48,51] mit 4-Desoxymannose als Ausgangsstoff zu suchen. Die größte Herausforderung war dabei, eine günstige „Chiral pool“ Synthese mit umweltfreundlichen Methoden zu finden. Trotz aller Bemühungen (Arbeiten von Tatsuta^[49] und Lett^[50]) ist die Herstellung des LL-Z 1640-2 eine schwierige Aufgabe, vor allem wegen der schwer zugänglichen Ausgangsstoffe.

3.2. Einleitung

3.2.1. Biologische Eigenschaften der LL-1640-2

Der Naturstoff LL-Z 1640-2 (**47**) gehört zu den Makroliden, nämlich zu den Zearalenon-Derivaten. Er wurde in der Arbeitsgruppe von McGahren in 1978 aus einem *Curvularia*-Pilzstamm isoliert und als ein Antiprotozoikum erkannt.^[51] Nach den Patenten von Takeda Chemical Industries und Cor Therapeutics hat sich das Interesse an dieser Substanz 1996 wieder belebt.



Cor Therapeutics hat eine Anwendung von LL-1640-2 als spezifischen Inhibitor für PTK patentiert.^[52] Dieses Patent hat gezeigt, dass LL-1640-2 spezifisch die Enzyme PTK (Protein-Tyrosinkinasen) und nicht PKA (Proteinkinase A) oder PKC (Proteinkinase C) inhibiert. Die Substanz **47** ist also ein höchstspezifischer Inhibitor der Tyrosinkinasen.

Kinasen sind Enzyme, die eine Schlüsselfunktion bei der Übermittlung von Signalen in Zellen haben. Die Tyrosinkinasen übertragen einen Phosphatrest von ATP auf das Tyrosin und sind an den Prozessen der Zellvermehrung, der Zelldifferenzierung und der Kanzerogenese beteiligt. Die Studien bestätigen, dass die Tyrosin-Phosphorylierung auch eine essentielle

Rolle bei der Signalübertragung der Wachstumsfaktor-Rezeptoren spielt. Deshalb können die Substanzen, die die Aktivität der Tyrosinkinase inhibieren können, für die Regelung der Zellvermehrung verwendet werden.

Viele Krankheiten sind durch unkontrollierte Zellvermehrung charakterisiert. Diese Krankheiten umfassen verschiedene Zelltypen. Der Krebs, die Psoriasis, die Lungenfibrose, die Glomerulonephritis, die Arteriosklerose und die Restenose nach Angioplastie werden durch die unkontrollierte Zellvermehrung verursacht. Den Nutzen von Tyrosinkinase-Inhibitoren für die Behandlung solcher Funktionsstörungen haben mehrere *in vivo* Untersuchungen demonstriert.

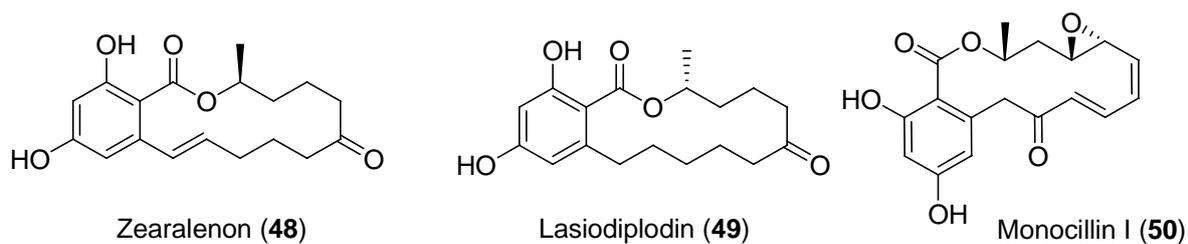
Das Patent von Takeda Chemical Industries^[53] hat gezeigt, dass LL-Z 1640-2 (**47**) die Freisetzung der Zytokine (IL-1 β , IL-1 α , IL-6 (Interleukine)), TNF α (Tumornekrosefaktoren) inhibieren kann. Zytokine sind Proteine und spielen vor allem eine wichtige Rolle als Mediatoren in immunologischen Reaktionen. Deswegen macht die inhibitorische Aktivität von **47** diese Substanz interessant für die Behandlung der Krankheiten, die nach der Überproduktion des Interleukins-1 α folgen, wie Gelenkrheumatismus, die Osteoporose, die Sepsis oder die Psoriasis oder das Asthma.

Letzte Untersuchungen haben die Inhibition von der CdCl₂-^[54] und HgCl₂-^[55] induzierte Aktivierung der jNK/p38 gezeigt. Das LL-Z 1640-2 kann die Entzündung durch die Inhibition der katalytischen Aktivität der TAK1 MAPK unterdrücken.^[56]

Deshalb ist es wichtig, eine konvergente stereospezifische Synthese dieses Makrolides zu entwickeln, das als Leitstruktur zur Entwicklung von Wirkstoffen gegen autoimmune Krankheiten und Krebs dienen kann. Die Substanz kann als ein wichtiges Werkzeug für die biochemischen Untersuchungen und in der Zellbiologie dienen.

3.2.2. Bekannte Synthesen von Zearalenone-Makroliden

Verschiedene synthetische Zugänge zu Zearalenon (**48**) und seinen einfachen Analoga, wie Lasiodipolin (**48**) oder Monocillin I (**50**) sind aus der Literatur bekannt (Schema 3.1).

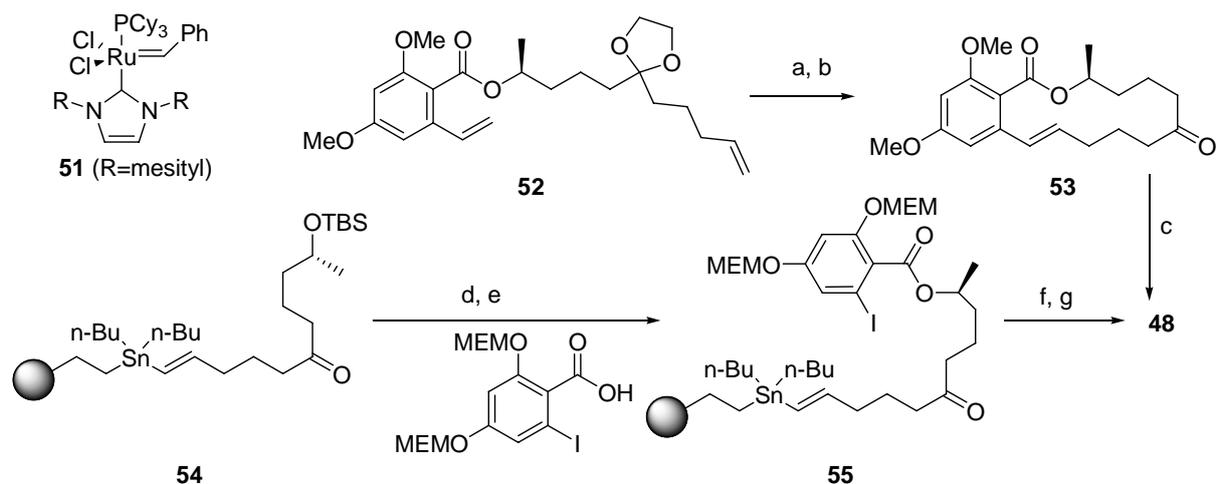


Schema 3.1. Zearalenon (48) und Derivate.

Der Makrocyclus des Zearalenons ist nach verschiedenen Methoden aufgebaut worden:

1. Wittig-Reaktion mit polysubstituierten Aldehyden^[57];
2. Dieckmann- oder Aldol-Reaktion^[58];
3. Reaktion von Phenylsulfonylbenzolen mit Alkyliodiden^[59];
4. Mitsunobu-Veresterung und Stille-Reaktion mit Iodbenzolen^[60];
5. Mitsunobu-Veresterung und Alken-Ringschlussmetathese^[61];
6. Kupplung von Benzylchloriden mit Dithianen und Alken-Ringschlussmetathese.^[62]

Nicht alle obengenannten Methoden konnten für die asymmetrische Synthese der Zearalenon-Derivate verwendet werden. Die modernen Synthesewege zum 14-gliedrigen Cyclus des Zearalenons verwenden am häufigsten die Alken-Ringschlussmetathese oder palladiumkatalysierte Kupplungen (Stille, Suzuki).



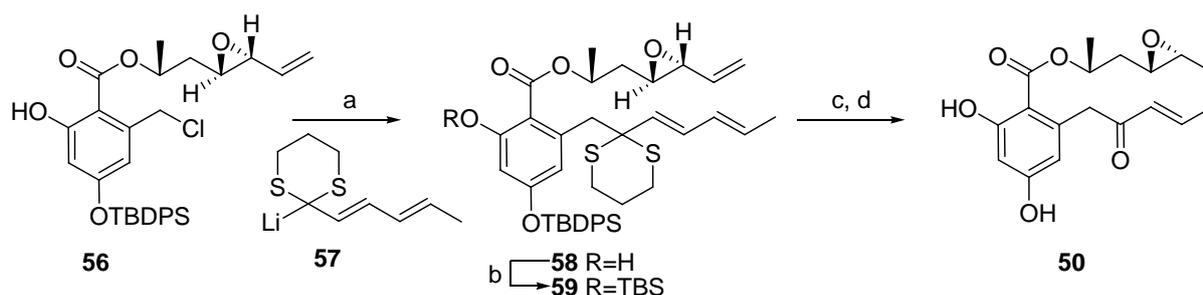
Scheme 3.2: Moderne Synthesewege zum Zearalenon (**48**):

Der Syntheseweg von Fürstner^[61]: a) Komplex **51** (5 mol %), Toluol, 80°C, 4 h, 91 %; b) wässriges Aceton, *p*-TsOH; c) BCl₃, BBr₃, CH₂Cl₂.

Der Syntheseweg von Nicolaou^[60]: d) TBAF, THF; e) 2,4-Bis-(methoxyetoxymethoxy)-6-iod-benzoesäure, PPh₃, DEAD, 76 %, zwei Stufen; f) Pd(PPh₃)₄, Toluol, 100 °C, 48 h , 54 %; g) 2:1 THF/HCl aq., 120 h, 80 %.

In der Synthese des Zearalenons von Fürstner^[61] wurde eine Ringschlussmetathese als Schlüsselreaktion zum Aufbau des Makrocyclus verwendet (Schema 3.2). Die Anwendung des Grubbs-Katalysators der ersten Generation führte nicht zu cyclischen Produkten. Dabei wurde gezeigt, dass für eine erfolgreiche Cyclisierung des Styrolderivats **52** der Grubbs-Katalysator der zweiten Generation **51**, der einen NHC-Ligand hat, erforderlich ist. Die Abspaltung der Dioxolanschutzgruppe am Carbonyl führte zum gewünschten Dimethylzearalenon (**53**). Die Abspaltung der Methoxygruppen liefert Zearalenon (**48**).

In der Synthese des Zearalenons von Nicolaou^[60] wurde eine andere Strategie eingesetzt. Der Aufbau des Makrocyclus wurde durch eine intramolekulare Stille-Kupplung des immobilisierten Esters **55** erstellt. Das Stannan **54** wurde in 6 Stufen aus dem Merrifield-Harz hergestellt. Die richtige Stereochemie an der Doppelbindung des *trans*-Alkenylstannans **54** wurde durch die Kupplung des Trialkylzinnchlorids mit *trans*-Alkenyllithium erhalten. Das Stannan **54** wurde durch die Spaltung der TBDMS-Gruppe und Mitsunobu-Veresterung in einen Ester **55** umgewandelt. Bei der intramolekularen Stille-Kupplung hat mit Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium als Katalysator das Dimethylethoxymethyl-Zearalenon gebildet. Die Abspaltung der Schutzgruppen führte zum gewünschten Zearalenon (**48**).



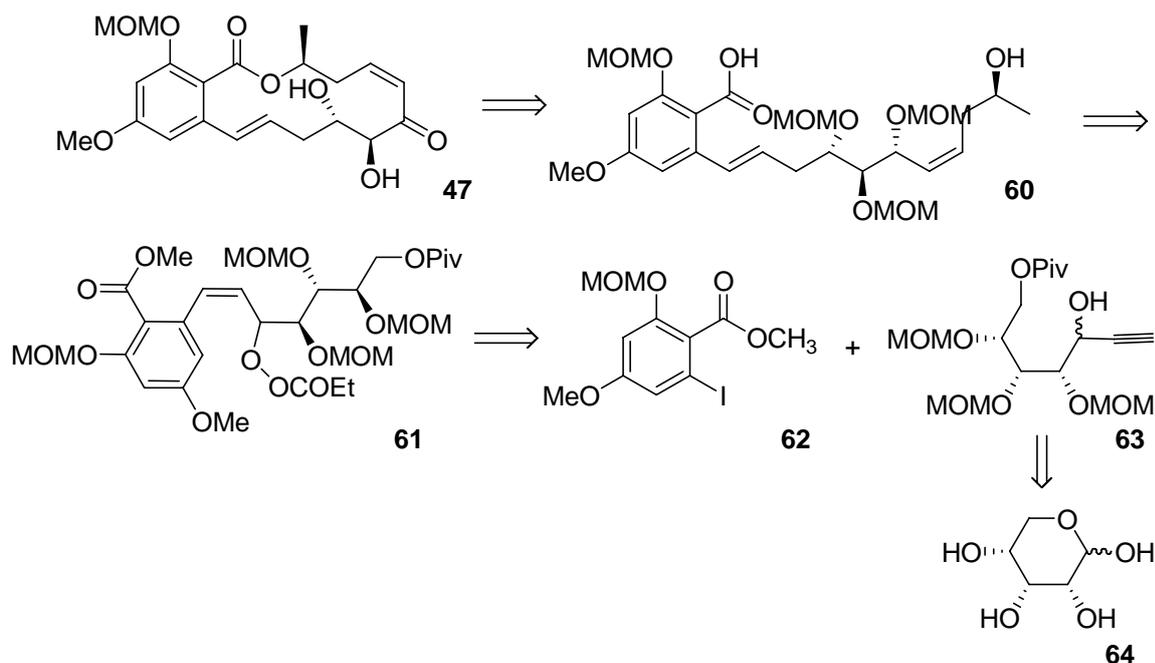
Schema 3.3: Syntheseweg zum Monocillin I (**50**) von Danishefsky^[62]: a) *n*-BuLi, -78 °C, 50 %; b) TBDMSCl, 88 %; c) **51**, 60 %; d) (i) *m*CPBA; (ii) Ac₂O, Et₃N, H₂O, 60 °C; (iii) NaHCO₃, MeOH, 60 %.

Monocillins I (**50**) ist aus drei Bausteinen von Danishefsky et al.^[62] in 5 Stufen hergestellt worden (Schema 3.3). Die Kupplung der Bausteine erfolgte durch Veresterung, Dithian-Kupplung und anschließende Alken-Ringschlussmetathese. Der Ester wurde durch eine Mitsunobu-Reaktion der entsprechenden Säure erhalten. Die Kupplung des lithierten Dithians **57** mit dem Benzylchlorid **56** führte zur Substanz **58**, der die Stereochemie des Naturstoffs schon enthält. Die freie Hydroxygruppe wurde als TBDMS-Ether geschützt um das Addukt **59** für die Ringschlussmetathese zu erhalten. Trotz der Gegenwart der Dithiangruppe, des Vinylepoxids und des konjugierten Alkens als Kupplungspartner war die Alkene-Ringschlussmetathese mit dem Grubbs Katalysator der zweiten Generation erfolgreich. Das geschützte Monocillin-I-Derivat wurde in einer Ausbeute von 60 Prozent erhalten. Dieses Derivat wurde in Monocillin I (**50**) umgewandelt.

3.2.3. Die bekannten Synthesen von LL-Z 1640-2

Zwei Synthesen von LL-Z 1640-2 (**47**) sind bis 2006 publiziert worden. Den ersten synthetischen Zugang hat Tatsuta mit den Mitarbeitern entwickelt.^[49] Der Syntheseweg von Tatsuta verwendet die „Chiral pool“-Methode mit D-Ribose als Ausgangsstoff. Die längste synthetische Kette in dieser Synthese beträgt 19 Stufen. Die Gesamtausbeute von LL-Z 1640-2 (**47**) aus D-Ribose (**64**) beträgt 2.3 % und die gesamte Anzahl der Stufen in dieser Synthese ist 30.

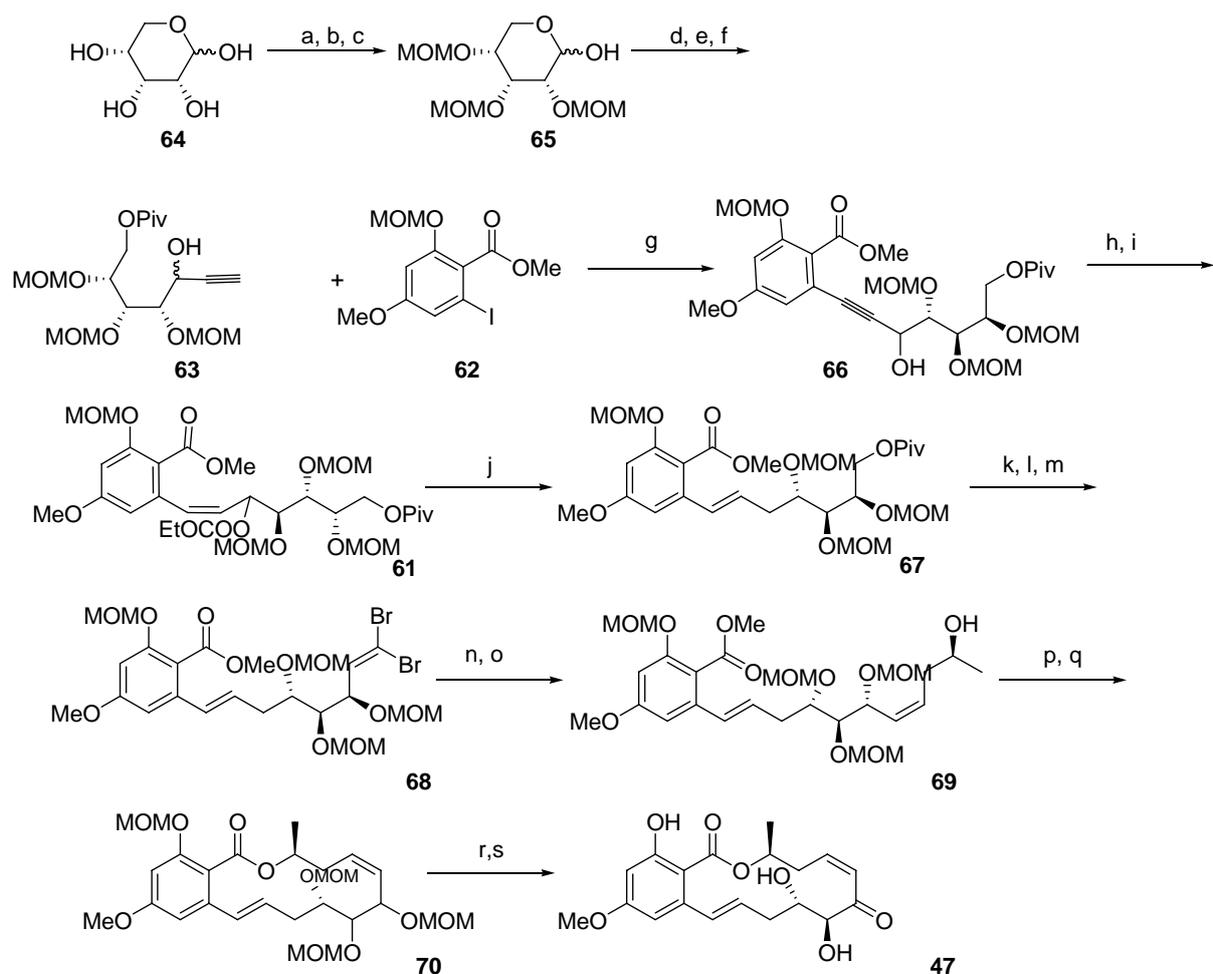
Die synthetischen Überlegungen von Tatsuta beruhten darauf, dass das Zielmolekül durch Sonogashira-Kupplung und Mukaiyama-Makrolactonisierung erhalten werden kann (Schema 3.4).



Schema 3.4: Die Retrosynthese des LL-Z 1640-2 (**47**) von Tatsuta et al.^[49]

Die D-Ribose (**64**) wurde in wenigen Stufen in ein geschütztes Ribopyranosid **65** umgewandelt. Das Acetylen **63** wurde aus diesem Zucker in 3-Stufen dargestellt. Das Kupplungsprodukt **61** des Acetylens **63** mit dem aromatischen Iodid **62** wurde durch Sonogashira-Reaktion erhalten. Die weitere Acylierung und *cis*-Hydrierung des Acetylens **66** führte zu einem *cis*-Allylcarbonat **61** (Schema 3.5). Die Desoxygenierung dieses Substrats nach Tsuji^[63], die ein Schlüsselschritt bei dieser Synthese ist, führte zum *trans*-Alken **67**. Die Schutzgruppe am primären Alkohol **67** wurde abgespalten und der entstandene freie Alkohol nach Swern oxidiert. Das Produkt dieser Reaktion wurde nach Corey-Fuchs in ein Dibromolefin **68** umgewandelt. Ein Lithiumacetylid entstand durch die Reaktion des Dibromolefins **68** mit *n*-BuLi. Dieses Zwischenprodukt wurde in einer weiteren Reaktion mit (*S*)-Propylenepoxid eingesetzt. Die Umwanderung des Moleküls, das eine Methylcarboxygruppe enthält, mit einem Alkylolithium-Reagenz führte zu **69** in mäßiger 45 %-iger Ausbeute. Die Verseifung des Methylesters und nachfolgende Makrolactonisierung nach Mukaiyama führte zu einem Lacton **70**. Das Lacton musste ungeschützt und mit Mangandioxid oxidiert werden, um das gewünschte Naturprodukt **47** zu erhalten.

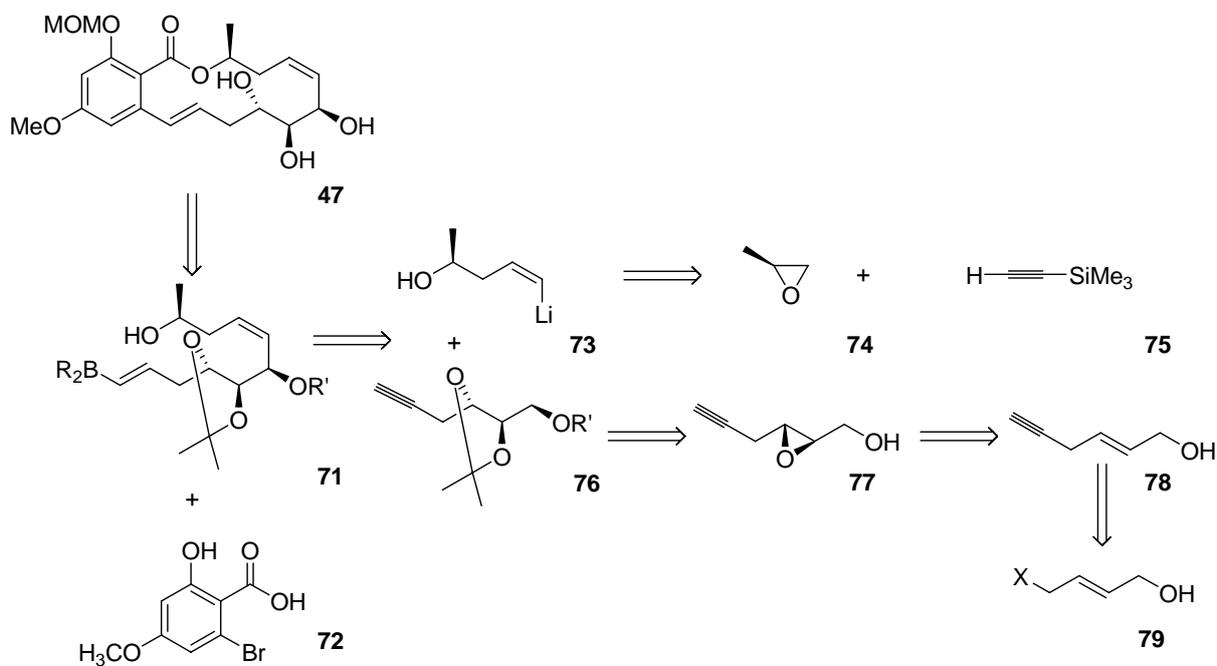
Der Vorteil dieser Strategie von Tatsuta ist der Einbau von zwei Stereozentren durch „Chiral pool“-Synthese mit 100 % e.e. Dennoch muss auch ein Nachteil herausgestellt werden: Der Syntheseansatz nach Tatsuta ist keine konvergente Synthese.



Schema 3.5: Der längste Syntheseweg nach Tatsuta et al. ^[49] zu LL-Z 1640-2 (**47**): a) CSA/BnOH, 80°C, 89 %; b) MOMCl, *i*-Pr₂NEt, MeCN, 85 %; c) H₂, Pd(OH)₂, EtOH, 99 %; d) TMS-Acetylen, *n*-BuLi, BF₃·Et₂O, THF; e) PivCl, Py, 0°C, 48 %; f) TBAF, AcOH/THF, 99 %; g) Pd(OAc)₂, CuI, Ph₃P/Et₃N, 85 %; h) ClCO₂Et, Py, 98 %; i) H₂, Pd/BaCO₃, Chinolin, EtOH; j) Pd₂(dba)₃CHCl₃, *n*-Bu₃P, HCOONH₄, Dioxan, 96 %; k) NaOMe, MeOH, 95 %; l) Oxalylchlorid, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂; m) Ph₃P, CBr₄, CH₂Cl₂, 85 %; n) *n*-BuLi, BF₃·Et₂O/THF, dann (*S*)-Propylenoxid, 45 %; o) H₂, Pd/BaCO₃, Chinolin, EtOAc; p) NaOH, MeOH/Dioxan; q) Et₃N, MeCN, 47 % in 3 Stufen; r) HCl, MeOH, 76 %; s) Dess-Martin-Periodinat, CH₂Cl₂, 62 %.

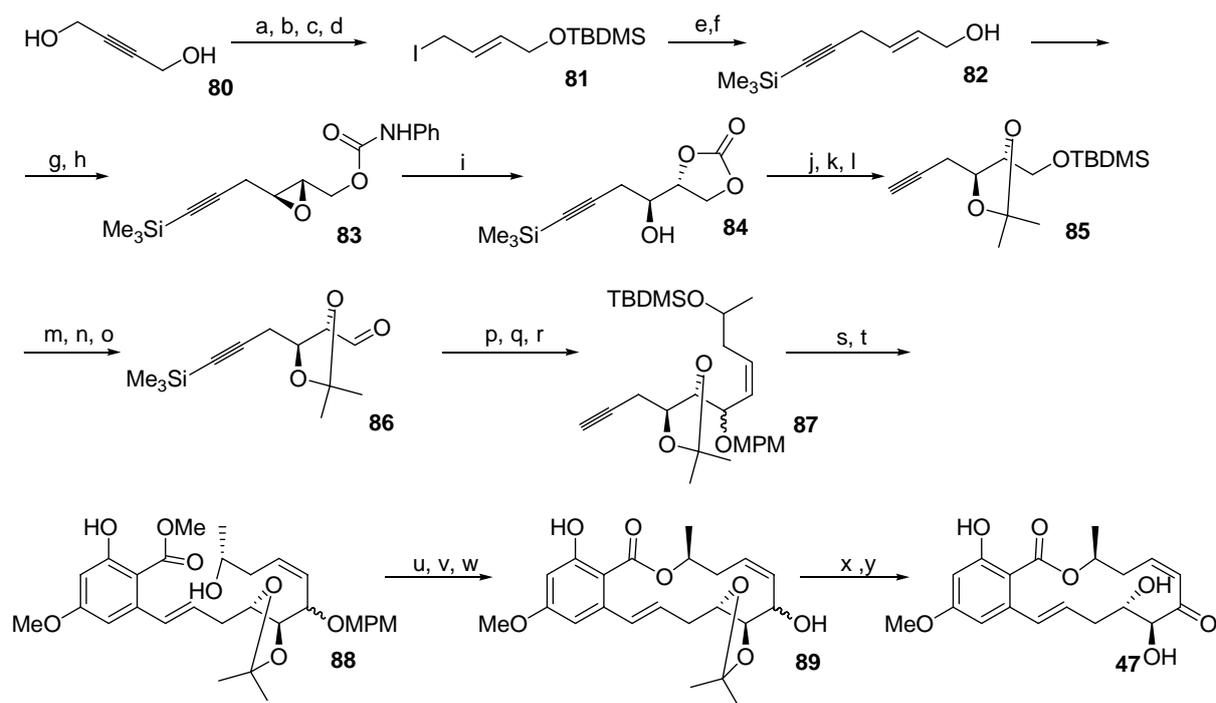
Lett und Selles von CNRS-Aventis Pharma gelang 2002 die zweite Synthese von LL-Z 1640-2.^[50] Im Syntheseweg von Lett wurde eine asymmetrische Synthese für den Aufbau der Stereozentren des Zielmoleküls verwendet. Der längste Syntheseweg beträgt 24 Stufen. Die Gesamtausbeute von LL-Z 1640-2 (**47**) aus Bis-(hydroxymethyl)-acetylen (**80**) beträgt 2.05 % und die gesamte Anzahl der Stufen in dieser Synthese ist 30.

Die retrosynthetische Analyse von Lett zum Aufbau von LL-Z 1640-2 (**47**) ist in Schema 3.6 zusammengefasst. Das Zielmolekül konnte nach dieser Analyse aus drei Bausteinen **72**, **73** und **76** hergestellt werden. Der Aufbau des Makrocyclus konnte durch Suzuki-Kupplung oder eine Makrolactonisierung durchgeführt werden.



Schema 3.6: Die Retrosynthese der LL-Z 1640-2 (**47**) von Selles und Lett.^[50]

Der Syntheseweg von Lett verwendet Bis-(hydroxymethyl)-acetylen (**80**) als Ausgangsstoff (Schema 3.7). Das Allyliodid **81** wurde in wenigen Stufen aus Bis-(hydroxymethyl)-acetylen (**80**) hergestellt. Die Kupplung des Allyliodids **81** mit Lithiumtrimethylsilylacetylenid und die folgende Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe führte zum Allylalkohol **82**, der ein gutes Substrat für die Epoxidierung nach Sharpless ist. Das (*R*)-Epoxid **83** entstand mit einer Ausbeute von 90 Prozent und nur 90 % e.e. nach Epoxidierung von **82** unter Sharpless-Bedingungen und weiterer Acylierung. Die nötige Stereochemie des Naturstoffs entstand durch die Epoxidöffnung mit Hilfe des Bortrifluorid-etherats. Die TMS-Gruppe und das cyclische Carbonat von Produkt **84** sind in der nächsten Stufe gespalten worden. Das Acetylen **85** entstand durch die Schützung der freien Hydroxygruppen. Der Aldehyd **86** wurde aus diesem Acetylen **85** in 3 Stufen dargestellt. Das Kupplungsprodukt **87** entstand durch eine Addition des Alkenyllithiums an die Carbonylgruppe des Aldehyds **86** und nachfolgende Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe.



Scheme 3.7: Der längste Syntheseweg nach Selles und Lett^[50] zu LL-Z 1640-2 (**47**): a) Red-Al[®]/Toluol, THF, 81 %; b) NaH, THF, dann TBDMSCl, 74 %; c) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂; d) NaI, Aceton, 86 %; e) **75**, *n*-BuLi, HMPA; f) DDQ, MeCN/H₂O (9/1), 90 %; g) Ti(OiPr)₄, (+)-DET, CH₂Cl₂, *t*-BuOOH, -25°C, 85 %, 90 e.e.; h) PhNCO, CH₂Cl₂/Pyridin, 99 %; i) BF₃·Et₂O, Et₂O, -20°C, dann H₂SO₄, 91 %; j) MeONa, MeOH, dann Dowex 50 WX, 99 %; k) TBDMSCl, Imidazol, DMF; (l) 2-Methoxypropen, TsOH cat., CH₂Cl₂, 73 %; m) *n*-BuLi/Hexan, Et₂O, -30°C, dann TMSCl, -30 - -10°C, 98 %; n) DDQ, MeCN/H₂O (9/1), 73 %; o) Oxalylchlorid, DMSO, NEt₃, CH₂Cl₂, -78 - 0°C, 99 %; p) **74**, *t*-BuLi, Et₂O, -78 - 0°C, 88 %; q) K₂CO₃, MeOH; (r) CCl₃C(=NH)OMPM, Et₂O, CF₃SO₃H, 74 %; s) Sia₂BH, THF, dann aq. K₃PO₄, dann **72** und [Pd(OAc)₂+4TFP], DME/H₂O, 71 %; t) TBAF, THF, 93 %; u) NaOH, MeOH, 71 %; v) PPh₃, DEAD, Toluol, 67 %; w) DDQ, CH₂Cl₂/pH 7 Puffer (9/1), 94 %; x) PCC, 2,5-DMP, CH₂Cl₂, 62 %; y) *p*-TsOH, CH₂Cl₂/MeOH, 92 %.

Selles und Lett haben verschiedene Kupplungsmethoden für die Bausteine **87** und **72** untersucht. Der beste Syntheseweg verwendet eine Suzuki-Reaktion für die Kupplung Boran **71** (hergestellt aus Alkyn **87**) mit einem Bromid **72**. Das Kupplungsprodukt wurde in einem Ester **88** durch TBDMS-Spaltung umgewandelt. Die Verseifung des Methylesters, die folgende Makrolactonisierung nach Mitsunobu und anschließende Spaltung der MPM-Schutzgruppe führten zu einem Lacton **89**. Das Alkohol **89** musste mit PCC oxidiert und dann

die Acetonid-Schutzgruppe gespalten werden, um das gewünschte Naturprodukt **47** zu erhalten.

Der Vorteil der Strategie von Lett und Selles ist eine konvergente Synthese. Gleichzeitig musste man nur 90 % e.e. in der stereoselektiven Stufe und den etwas längeren Syntheseweg als Nachteile nennen.

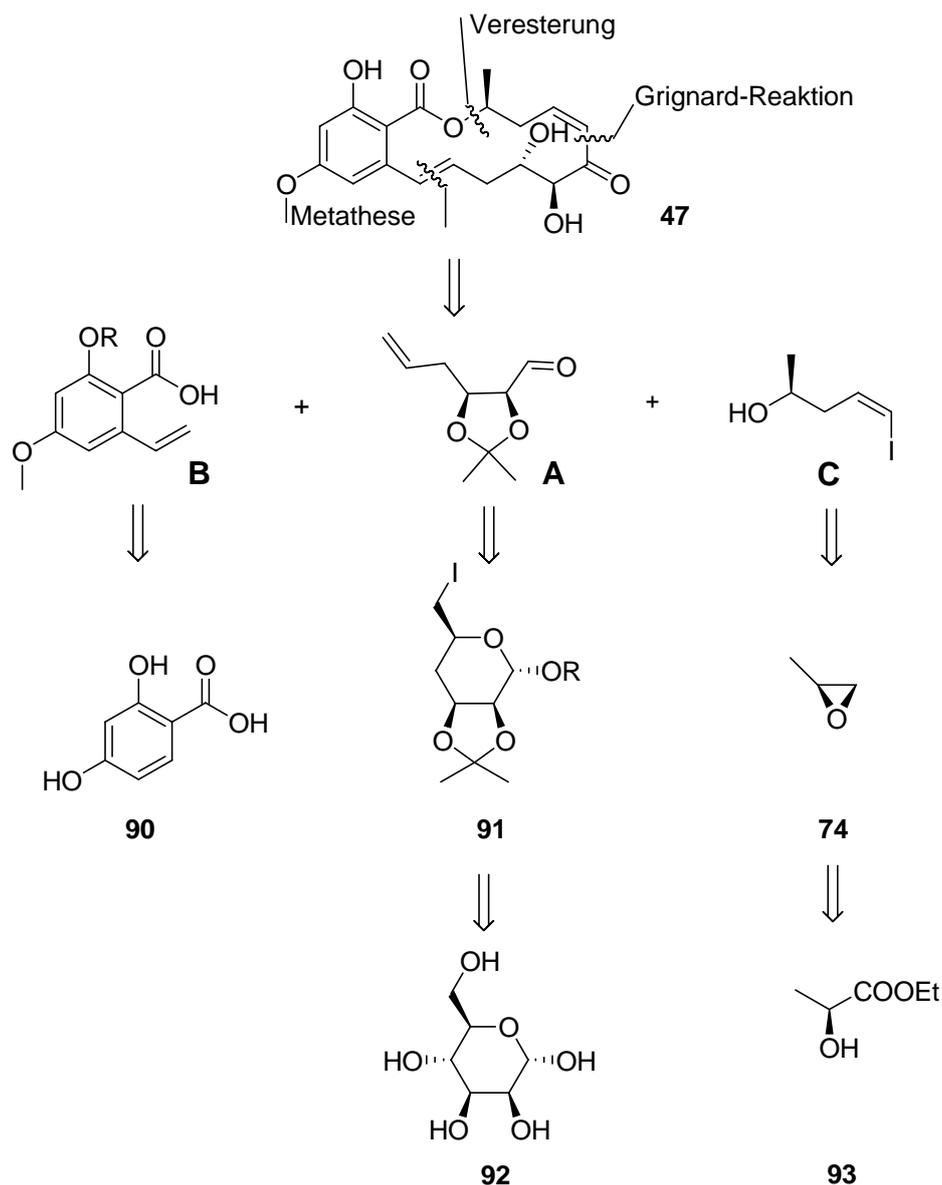
3.3. Retrosynthese

Die retrosynthetischen Überlegungen unseres Syntheseweges beruhen darauf, dass das Zielmolekül LL-Z 1640-2 (**47**) aus drei Bausteinen erhalten werden kann. Eine weitere Anforderung an die Bausteine ist deren Verfügbarkeit aus nachhaltigen Rohstoffen.

Als Ausgangstoff für den achiralen Baustein **B** wurde die kommerziell erhältliche β -Resorcyssäure (**90**) ausgewählt (Schema 3.8). Die ungesättigte Vorstufe **B** konnte in wenigen Stufen ausgehend von der Säure **90** hergestellt werden.

Der Baustein **A** sollte aus einem Desoxyzucker hergestellt werden, der aus einem preiswerten Kohlenhydrat aus der Natur wie z.B. Glucose oder Mannose (**92**) herstellbar sein sollte. Hier dient ein Zucker als chirales Templat.

Für die Synthese des TBDMS-Ethers des Bausteins **C** ist die Vorschrift aus der Literatur bekannt (Selles und Lett).^[50] Leider konnte diese Synthese in einer Stufe nicht reproduziert werden. Deswegen war es notwendig, die Synthese zu optimieren. Als günstiger chiraler Ausgangstoff wurde in diesem Fall (-)-Ethyl-L-lactat (**93**) gewählt.



Schema 3.8: Retrosynthese von LL-Z 1640-2 (**47**).

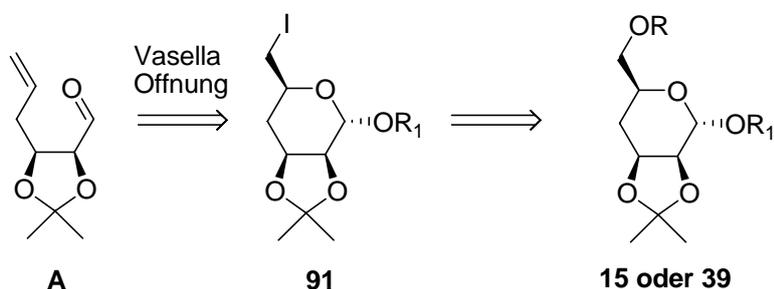
Die anschließende Kupplung der Bausteine musste durch eine Veresterung (die Reaktion zwischen den Vorstufen **C** und **B**), eine Addition eines metallorganischen Reagenzes an die Carbonylgruppe von **A** und schließlich eine Olefinmetathese^[64] geschehen.

3.4. Eigene Ergebnisse

3.4.1. Baustein A. Syntheseplanung

Der Baustein **A** sollte nach den retrosynthetischen Überlegungen (Schema 3.8) hergestellt werden. Der Schwerpunkt ist der Aufbau zweier Stereozentren im Zielmolekül. Wie oben

erwähnt, wurden die Ausgangsstoffe aus dem „chiral pool“ genutzt, nämlich Kohlenhydrate und Milchsäure.

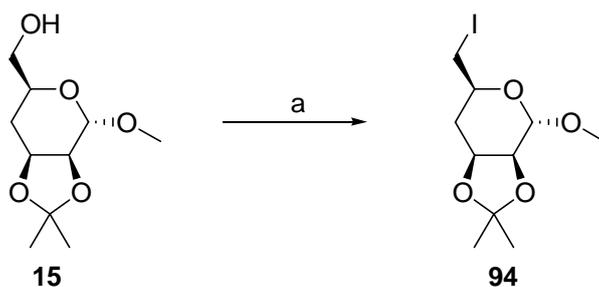


Schema 3.9: Synthesepfad für Baustein **A**.

Die vorgestellte Idee zur schnellen Darstellung von Baustein **A** beruht auf der Erwartung, dass man diese Substanz aus einem 6-Iodo-4-desoxymannose-Derivat **91** durch die Vasella-Öffnung^[65] herstellen kann (Schema 3.9).

3.4.1.2. Untersuchung der Vasella Reaktion und Synthese des Bausteins **A**

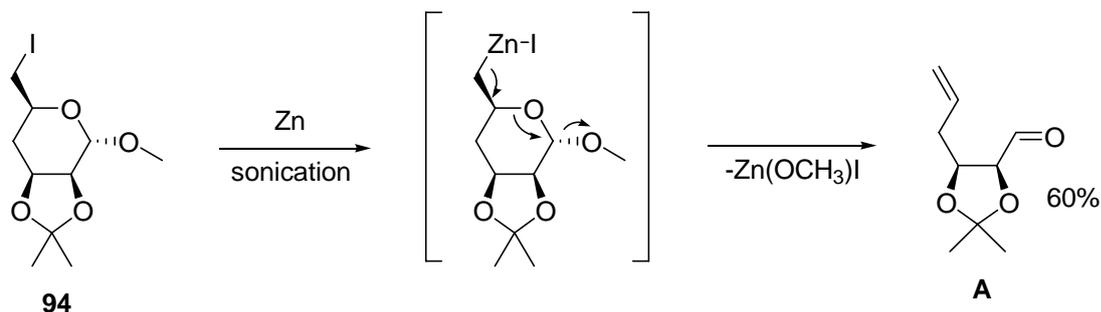
Die Reaktion von Alkohol **15** mit Triphenylphosphin und Iod hat das gewünschte Iodid **94** mit einer Ausbeute von 90 % geliefert (Schema 3.10). Dagegen ergab der Austausch der Trityloxygruppe in **41** gegen Iod mit Hilfe des *in situ* generierten Trimethylsilyliodids in Acetonitril^[66] kein Iodid **94**.



Schema 3.10: Darstellung des Iodids **94**: a) PPh₃, I₂, Toluol, RT, 90 %, 1 h.

Weiterhin haben wir die Vasella Ring-Öffnung^[65] mit aktiviertem Zink im Isopropanol zur Herstellung des Bausteins **A** getestet. 4-Desoxyzucker ist ein neue Substrat Type für diese Reaktion. Diese moderne Vorschrift ist vor allem für substituierte Hex-5-enale and Pent-4-enale gut anwendbar.^[67] Scheinmann und Mitarbeiter haben die Vorschrift in der Synthese von (-)-Agelastatin **A** genutzt.^[68]

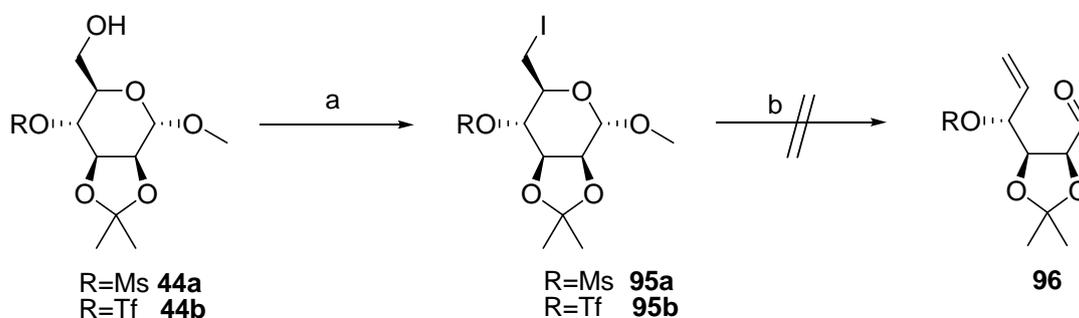
Wir haben das Iodid **94** mit Zink in Isopropanol nach einer Vorschrift von Fürstner et. al.^[67] eingesetzt (Schema 3.11).



Schema 3.11: Synthese des Bausteins **A** durch Vasella-Ringöffnung.

Mit metallischem Zink wird dieses Iodid zu einem Alkylzinkiodid reduziert. Dieses Zwischenprodukt ist unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil und zersetzt sich zu einem δ,ϵ -ungesättigten Aldehyd und dem Zink(II)-salz. Den Mechanismus dieser Reaktion kann man als eine β -Eliminierung mit darauf folgender Zersetzung des entstandenen Halbacetals zum Aldehyd beschreiben.

Das beste Ergebnis wurde mit Ultraschallbehandlung erzielt. Der gewünschte Baustein **A** entstand mit zufrieden stellender Ausbeute von 60 %.



Schema 3.12: Darstellung und Untersuchung der Vasella-Ringöffnung des Iodids **95a**: a) PPh_3 , I_2 , Toluol, RT, 1 h, 90 %; b) aktiviertes Zn, Isopropanol, Ultraschallbehandlung.

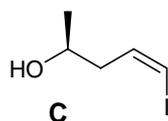
Das Iodid **95** wurde aus dem entsprechenden Alkohol **44a** hergestellt (Schema 3.12). Die Reaktion von Alkohol **44a** mit Triphenylphosphin und Iod im Toluol führte zu dem erwünschten Produkt **95a** mit einer Ausbeute von 90 %. Bei gleichen Reaktionsbedingungen führte die Reaktion des Alkohols **44b** nicht zum Iodid **95b**. Die Vasella-Reaktion von **95a** mit aktiviertem Zink führte auch nicht zu den gewünschten Produkten **96** sondern zur Zersetzung. Eine Isolierung der Zersetzungsprodukte war leider nicht möglich.

Zusammenfassend ist es uns gelungen, den Baustein **A** aus Methyl- α -D-mannopyranosid in 7 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 35 Prozent zu synthetisieren. Die Synthese nutzt billige Startmaterialien und eine umweltfreundliche Chemie, wie z.B. Phosphinsäure als Hydriddonor.

3.4.2 Baustein C

3.4.2.1. Syntheseplanung

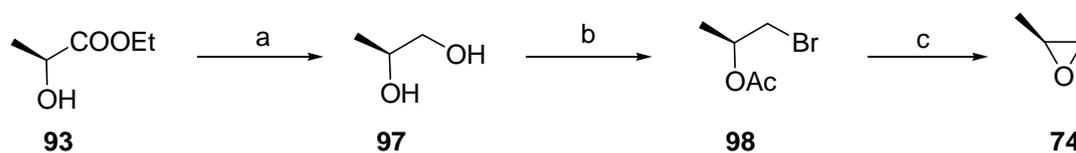
Nach den retrosynthetischen Überlegungen musste der Baustein **C** hergestellt werden. Zur Synthese des TBDMS-Ethers vom **C** gibt es in der Literatur eine Vorschrift von Selles und Lett.^[50]



Die vorgestellte Idee war die Synthese des TBDMS-ethers nach Lett und eine nachfolgende Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe durchzuführen. Die *cis*-Hydrierung musste optimiert werden.

3.4.2.2. Synthese des (S)-Propylenepoxid

Das (S)-Propylenoxid (**74**) wurde aus L-Milchsäure-ethylester (**93**) in drei Stufen hergestellt (Schema 3.13).^[69]



Schema 3.13: Synthese des (S)-Propylenepoxids (**74**): a) LiAlH_4 , THF, 3 h; b) AcOH, HBr; c) $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OK}$, *n*-Pentanol, 90 %.

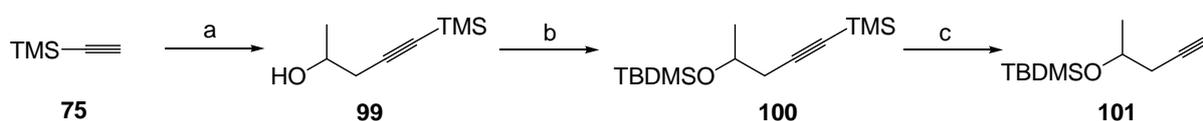
Die Reduktion des Esters **93** zum Alkohol **97** wurde mit Hilfe von LAH durchgeführt. Das entstandene Diol **97** wurde in die Reaktion mit Bromwasserstoff in Essigsäure eingesetzt. Ein Acetylbromhydrin **98** entstand dabei als Hauptprodukt dieser Reaktion. Anschließend wurde

eine intramolekulare stereoselektive Cyclisierung des Acetylbromhydrins **98** zum Epoxid **74** durchgeführt. Das (*S*)-Propylenoxid (**74**) hat denselben e.e.-Wert wie das eingesetzte (-)-Ethyl-L-lactat (**93**).

3.4.2.3. Versuch der Synthese nach LETT

Die Synthese der Verbindung **101** wurde nach einer Vorschrift von Lett und Selles^[50a] durchgeführt (Schema 3.14).

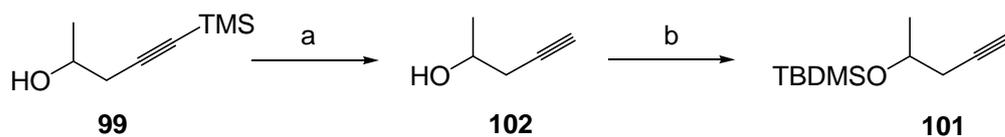
Trimethylsilylacetylen **75** wurde mit *n*-BuLi in Ether deprotoniert und das entstandene Lithiumsalz des Acetylens mit Propylenoxid und Bortrifluorid-ethyletherat als Katalysator umgesetzt.^[70] Der gewünschte Alkohol **99** wurde mit einer Ausbeute von 40 % isoliert. Mit HMPT als Katalysator in THF wurde bei dieser Reaktion eine Ausbeute von 65 % beobachtet.^[71]



Schema 3.14: Versuch zur Synthese des Ethers **101** nach SELLES: a) **75** (1.05 Äq.), THF, -78°C, *n*-BuLi (1.05 Äq.), 30 min, dann Propyleneoxid (1.0 Äq.), HMPT (1.0 Äq.), 0°C, 6 h, dann RT, 12 h, 65 %; b) TBDMSCl/Imidazol/DMF, RT, 87 %; c) K₂CO₃ (1.1 Äq.)/MeOH, RT, 5 h, nicht isoliert;

Der Schutz des entstandenen Alkohols wurde mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol als Base in absoluten DMF durchgeführt. In der nächsten Stufe sollte eine der beiden Trialkylsilylgruppen gespalten werden. Die Reaktion des Silylethers mit K₂CO₃ in Methanol führte zum gewünschten Silylether **101**. Aber dieser Reaktionsweg hat den großen Nachteil, dass ein azeotropes Produkt-Methanol-Gemisch gebildet wird. Deswegen gibt es große Schwierigkeiten bei der Produkt-Isolierung.

Deswegen wurde ein neuer Weg gesucht und gefunden (Schema 3.15). Dieses Problem konnte gelöst werden, indem die Silylgruppe in **99** mit Hilfe von TBAF in THF gespalten wurde. Der Alkohol **102** entstand als eine farblose Flüssigkeit mit einer sehr guten Ausbeute von 90 %.

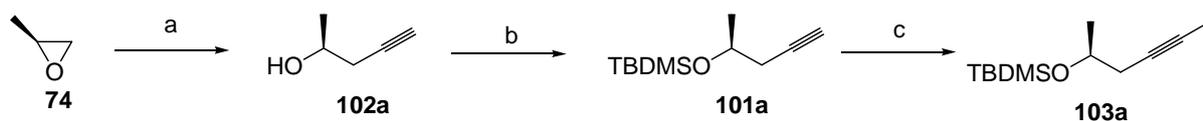


Schema 3.15: Synthese des Ethers **101**: a) TBAF, THF, 2 h, RT, 90 %; b) TBDMSCl, Imidazol, DMF, RT, 95 %

Die Reaktion des Alkohols **102** mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol als Base in absolutem DMF lieferte den gewünschten Silylether **101** mit einer Ausbeute von 95 %.

3.4.2.4. Optimierte Synthese

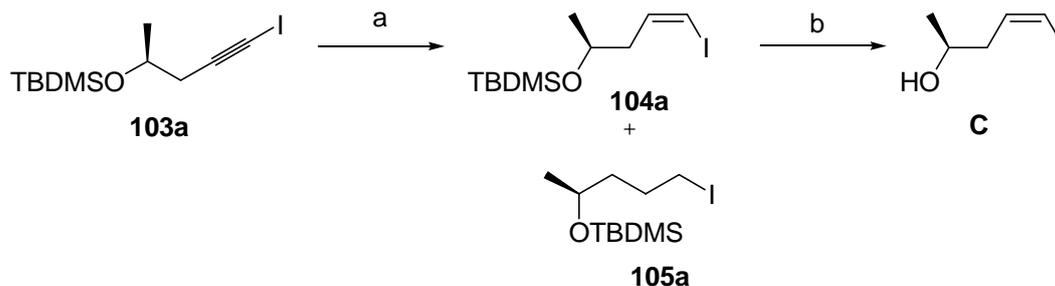
Die Synthese des Silylethers **101a** in dieser Form war wegen der hohen Anzahl der Stufen und des großen Verbrauchs an TBDMSCl nicht optimal. In der Tat konnte der Alkohol **101a** in einer Stufe aus Propylenoxid nach der Vorschrift von Gill hergestellt werden.^[72]



Schema 3.16: Synthese des Ethers **103a**: a) Lithiumacetylid-Ethylenediamin-Komplex, DMSO, 3 h, RT, 65 %; b) TBDMSCl, Imidazol, DMF, RT, 95 %; c) *n*-BuLi, dann I₂, THF, -78 °C, 98 %.

Der Alkohol **102a** ist als Hauptprodukt der Reaktion von (*S*)-Propylenoxid mit dem Lithiumacetylid-Ethylenediamin-Komplex in trockenem DMSO mit einer Ausbeute von 65 % entstanden (Schema 3.16). Diese Reaktion ist regio- und stereoselektiv. Der Alkohol **102a** wurde in der Reaktion mit TBDMSCl und Imidazol in DMF eingesetzt. Der Silylether **101a**^[73] bildete sich mit einer Ausbeute von 95 %. Die Reaktion des Silylethers **101a** mit *n*-BuLi in THF führte zum Lithiumacetylid. Dieses wurde mit Iod abgefangen, um das gewünschte Iodid **103a** herzustellen.

Die stereoselektive Reduktion des Alkins **103a** zum *cis*-Vinylidiod **104a** mit Hilfe Disiamylboran ist in der Arbeit von Selles^[50] beschrieben worden (Schema 3.17).



Schema 3.17: Synthese des Ethers **C**: a) $\text{KOOCN}=\text{NCOOK}$, CH_3COOH , MeOH, 60 %; b) HF, Py, THF, 15 min, 90 %.

Diese Reduktion braucht aber große Mengen des teuren Reagenzes Disiamylboran. Die Kosten dieser Reduktion mussten in der Synthese verringert werden. Das Iodalkin konnte nicht mit den üblichen Palladium- oder Platin-Katalysatoren hydriert werden. Eine Diimid-Reduktion ist die andere Möglichkeit zu der *cis*-Hydrierung zu gelangen.^[74] Die Reduktion des Alkins **103a** wurde mit Kaliumdiazodicarboxylat und Essigsäure in Methanol bei Raumtemperatur durchgeführt. Die entstandene Mischung von *cis*-Vinyljodid **104a** und Alkyljodid **105a** ist mit *n*-Propylamin gerührt worden. Das Alkyljodid **105a** gibt mit *n*-Propylamin ein Ammoniumsalz, das mit Wasser extrahiert wurde. Leider konnte nicht das Produkt **104a** von Spuren des Ausgangsstoff **103a** gereinigt werden (wegen den minimalen Unterschieden bei Siedepunkten). Deswegen wurde das Produkt **C** mit der Reinheit ca. 95 % weiter benutzt. *cis*-Vinyljodid **104a** entstand als eine farblose Flüssigkeit in 60 %-ge Ausbeute. Die Verbindung dunkelt schnell bei Lichtenwirkung.

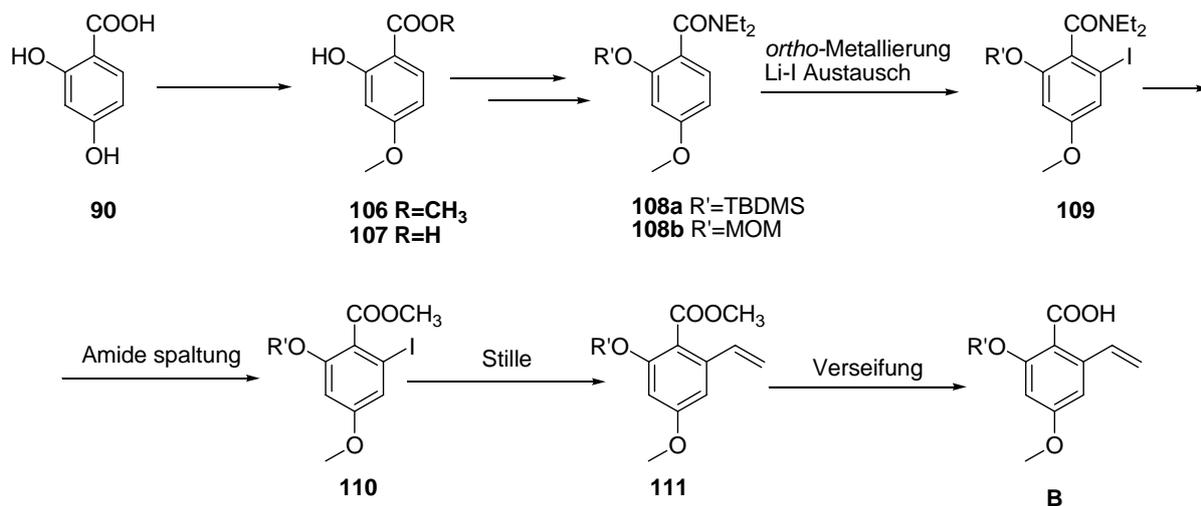
Der Alkohol **C** ist aus dem TBDMS-Ether **104a** mit Hilfe von 70-prozentigem Fluorwasserstoff in Pyridin als Spaltungsreagenz^[75] in trockenem THF mit einer Ausbeute von 90 % hergestellt worden. Die Entschützung des TBDMS-Ethers **104a** mit TBAF in THF^[76] führte aber nicht zu den gewünschten Produkten **C** sondern nur zur Zersetzung.

Der Baustein **C** konnte aus *S*-Propyleneoxid in 5 Stufen oder aus *L*-Milchsäure in 8 Stufen synthetisiert werden. Die gesamte Ausbeute für die Synthese aus dem (*S*)-Propyleneoxid betrug 25 Prozent. Die Synthese nutzt billige Reagentien und Startmaterialien. Der Baustein konnte im Gramm-Maßstab hergestellt werden.

3.4.3. Baustein B. Aromatischer Anteil

3.4.3.1. Syntheseplanung

Nach den retrosynthetischen Überlegungen musste der Baustein **B** hergestellt werden. Das Zielprodukt **B** musste durch eine Verseifung des Esters **111** (R = MOM oder TBDMS) hergestellt werden (Schema 3.18).



Schema 3.18: Syntheseplan für den Baustein **B**.

Der ungeschützte Ester **111** (R = H) war aus der Literatur bekannt.^[77] Diese Verbindung wurde als Nebenprodukt mit einer Ausbeute von 5 % aus einer photochemischen Reaktion isoliert. Die gesamte Ausbeute des Esters **111** aus Methyl-2-methoxybenzoat in 4 Stufen lag nur bei 2.5 Prozent. Dieser Zugang war wegen der geringen Ausbeute für unsere Synthese nicht akzeptabel. Die andere Gelegenheit zum Aufbau des Esters **111** ist eine Stille-Kupplung des bekannten Iodids **110** (R=MOM).^[49] Diese Verbindung konnte in 3 Stufen aus dem Amid **109** hergestellt werden. Amid **109** konnte aus 2-Hydroxy-4-methoxybenzoesäure-methylester (**106**) nach Tatsuta^[49] oder 2-Hydroxy-4-methoxybenzoesäure (**107**) nach Lett^[50] hergestellt werden. Die beiden Ausgangsstoffe **106** und **107** sind kommerziell erhältlich. Der Ester **43** konnte aus β -Resorcylicsäure (**90**) hergestellt werden, um die Synthesekosten zu reduzieren.

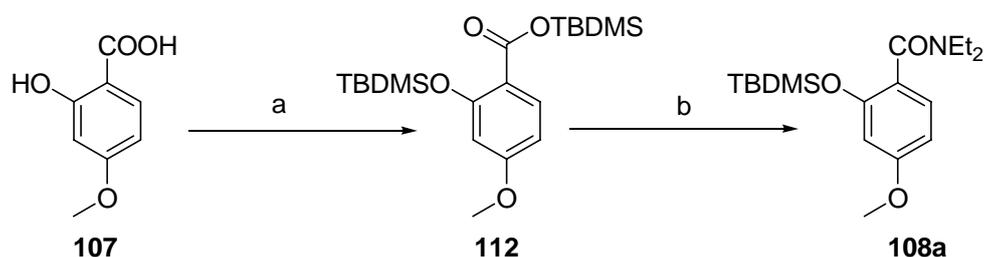
3.4.3.2. Synthese der Amide 108a-b

3.4.3.2.1. Synthese des Amids 108a aus 2-Hydroxy-4-methoxybenzoesäure (107)

Um einen optimalen Syntheseweg zu finden, mussten zwei Darstellungsmethoden verglichen werden.

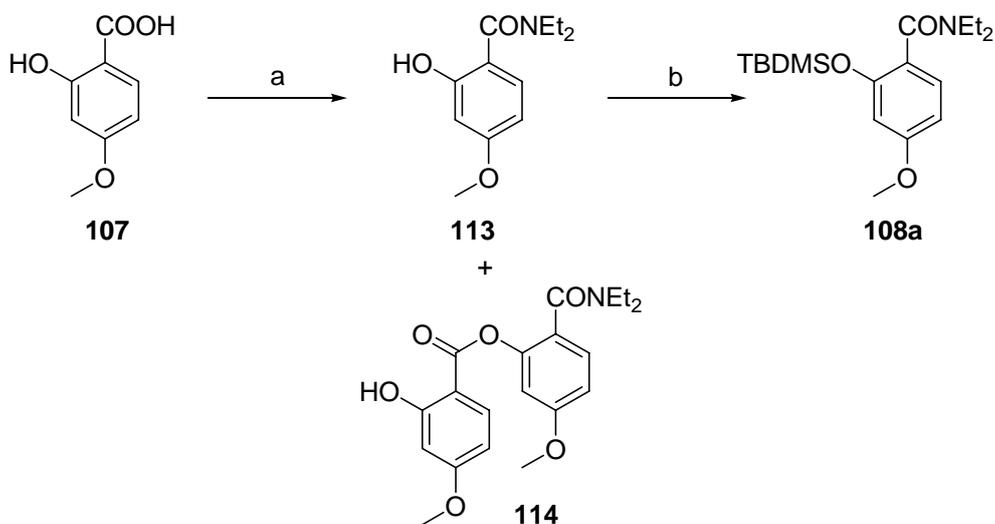
Die Synthese der Amide **108** aus 2-Hydroxy-4-methoxybenzoesäure (**107**) musste eine bessere Ausbeute geben und wurde zuerst getestet (Schema 3.19). Die Reaktion der Säure **107**

mit TBDMSCl und *i*-Pr₂NEt als Base in DMF führte zu einer *bis*-silylierten Verbindung **112**. Der Silylester **112** ist nicht auf Kieselgel und bei wässriger Aufarbeitung stabil. Das macht die Isolierung dieser Substanz in guter Ausbeute schwierig. Die beste isolierte Ausbeute von **112** war nur 51 %. In der nächsten Stufe wurde der Silylester mit Hilfe von Oxalylchlorid in CH₂Cl₂ selektiv gespalten.^[78] Das Amid **108a** ist durch die Reaktion des *in situ* generierten Acylchlorids und Diethylamin entstanden. Die Einsetzung des ungereinigten Esters **112** führte zu geringer Ausbeute dieser Stufe. Die gesamte Ausbeute von **108a** war 35 % über zwei Stufen.



Schema 3.19: Darstellung des Amids **108a** über ein Acylchlorid nach Lett: a) TBDMSCl (2.5 Äq.), *i*-Pr₂NEt (3.6 Äq.), DMF, RT, 2 h, 51%; b) (COCl)₂ (1.1 Äq.), DMF cat., CH₂Cl₂, -10°C, RT, übernacht, dann Et₂NH (2.0 Äq.), 1 h, RT, 70%.

Die chelierte Hydroxygruppe an C-2 ist ziemlich unreaktiv, deshalb ist die direkte Herstellung der Salicylamide unter Steglich-Bedingungen^[79] auch möglich. Die Reaktion von 2-Hydroxy-4-methoxybenzoesäure **107** mit DCC und Diethylamin in Dichloromethan führte zum Amid **113** mit einer Ausbeute von 50 % (Schema 3.20).



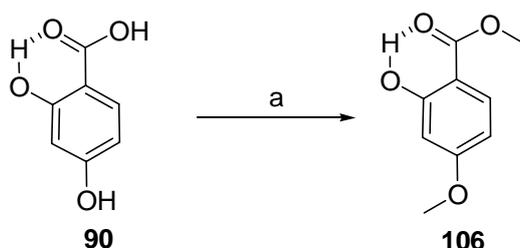
Schema 3.20: Darstellung des Amids **113**: a) DCC, CH₂Cl₂, 1 h, dann Et₂NH, DMAP, 3 h, RT, 50%; b) TBDMSCl (1.2 Äq.), *i*-Pr₂NEt (1.8 Äq.), DMF, RT, 2 h, 90%.

Das Dimer **114** wurde als Nebenprodukt mit einer Ausbeute von 10 % isoliert. Das Amid **113** wurde mit Hilfe von TBDMSCl und Imidazol als Base in DMF silyliert. Das geschützte Amid **108a** ist mit einer Ausbeute von 90 % entstanden.

3.4.3.2.2. Synthese der Amide **108a-b** aus Methyl-2-Hydroxy-4-methoxybenzoat (**106**)

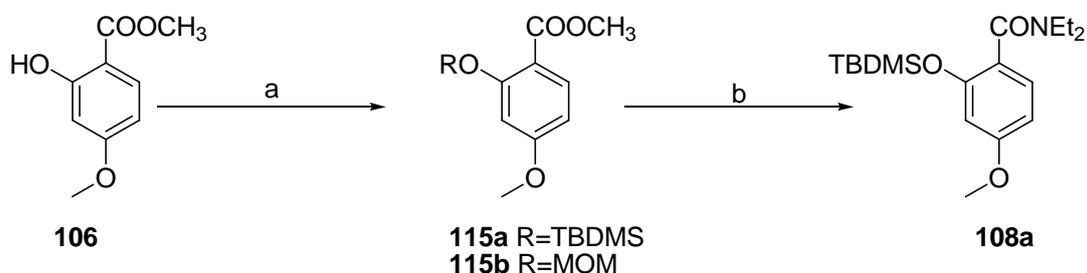
Die gesamte Ausbeute an Amid **108a** in beiden Synthesewegen liegt um 50 Prozent. Deshalb wurde auch die alternative Darstellung des Amids **108** aus 2-Hydroxy-4-methoxybenzoesäure-methylester (**106**) untersucht.

2-Hydroxy-4-methoxybenzoesäure-methylester (**106**) konnte leicht aus β -Resorcyssäure (**90**) hergestellt werden. Die Methylierung von **90** mit Methyljodid und Kaliumcarbonat als Base führte zum Ester **106** mit einer isolierten Ausbeute von 50 % (Schema 3.21).



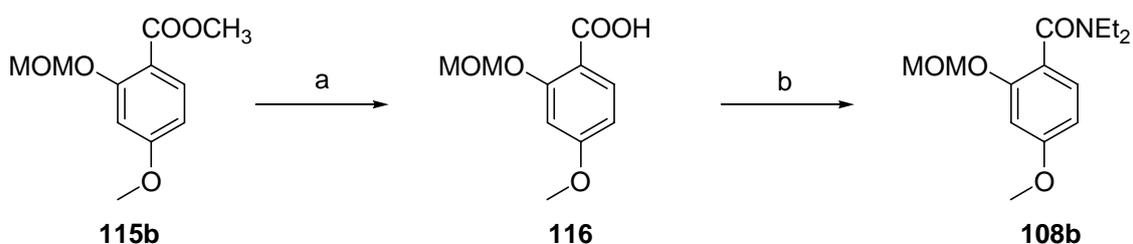
Schema 3.21: Regioselektivität der Methylierung der Säure **90**: a) MeI, K_2CO_3 , Aceton, Rückfluss, 5h, 50 %.

Die hohe Regioselektivität der Methylierung konnte wegen des großen Unterschiedes der pKa-Werten (13.4 chelierte Hydroxygruppe an C-2 und 8.6 nicht chelierte Hydroxygruppe an C-4) erklärt werden.^[80]



Schema 3.22: Darstellung des Amids **108a** durch Weinreb-Amidation: a) NaH, THF, 0 °C, 15 min, dann TBDMSCl, 1h, RT, 90 %, **52a**; oder MOMCl, 1h, RT, 95 %, **52b**; b) $AlMe_3$, $HNEt_2$, Toluol, 10 h, 90°C, 70 %.

Die geschützten Ester **115a-b** wurden aus Methyl-2-hydroxy-4-methoxybenzoat (**106**) hergestellt mit Ausbeuten von je 90 % und 95 %. Die Reaktion von Methyl-2-hydroxy-4-methoxybenzoat (**106**) mit NaH in THF führte zu einem Phenolat, das mit Hilfe von TBDMSCl oder MOMCl alkyliert wurde (Schema 3.22). Die beiden Ester wurden in der Herstellung der Amide nach Weinreb^[81] getestet. In dieser Reaktion wurde ein Tris-(diethylamino)-alan verwendet, das aus einem Äquivalent Trimethylaluminium und drei Äquivalenten Diethylamin in Toluol hergestellt worden ist. Die Reaktion der entstandenen Aluminium-Spezies mit dem Ester **115a** in Toluol führte zum gewünschten Amid **115a**. Das Amid **115a** wurde nach chromatographischer Reinigung in 70 % Ausbeute erhalten. Der Ester **115b** mit MOM als Schutzgruppe war unter den gleichen Reaktionsbedingungen inert. Diese Reaktionsträgheit kann man wahrscheinlich durch die Chelatisierung des Aluminiumreagenzes mit der Methoxymethylgruppe erklären.



Schema 3.23: Darstellung des Amids **108b** unter Geiger-Bedingungen^[82]: a) NaOH, EtOH, 5 h, Rückfluss, dann RT, H⁺, 77%; b) DCC, HOBT, CH₂Cl₂, 70%.

Als alternative Darstellung des Amids **108b** wurden die Verseifung und die nachfolgende Amidierung der entstandenen Säure vorgeschlagen (Schema 3.23). Das Natrium-Salz von **116** ist aus dem Ester **115b** nach 5 Stunden Rückfluss mit Natriumhydroxid in 50 % Ethanol entstanden. Die Säure **116** wurde nach der Zugabe von HCl mit einer Ausbeute von 77 % isoliert. Das Amid **108b** wurde durch die Reaktion der entsprechenden Säure **116** mit Hilfe von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), 1-Hydroxy-benzotriazol (HOBT) und Diethylamin mit einer Ausbeute von 70 % hergestellt.

Durch Addition von Carbonsäuren an die C=N Doppelbindung des DCC entsteht ein Acylisoharnstoff **117**. Dieser reagiert mit Diethylamin nur sehr langsam, weil Diethylamin als sekundäres Amin ein schlechtes Nucleophil ist. In diesem Fall wurde als gutes Nucleophil 1-Hydroxy-1,2,3-benzotriazol zugegeben. Dieser substituiert rasch am Carboxylkohlenstoff des Acylisoharnstoffs **117** und produziert einen Aktivester **118**. Das Amid **108b** ist durch die Reaktion des Aktivesters **118** und Diethylamin entstanden (Abbildung 3.1).

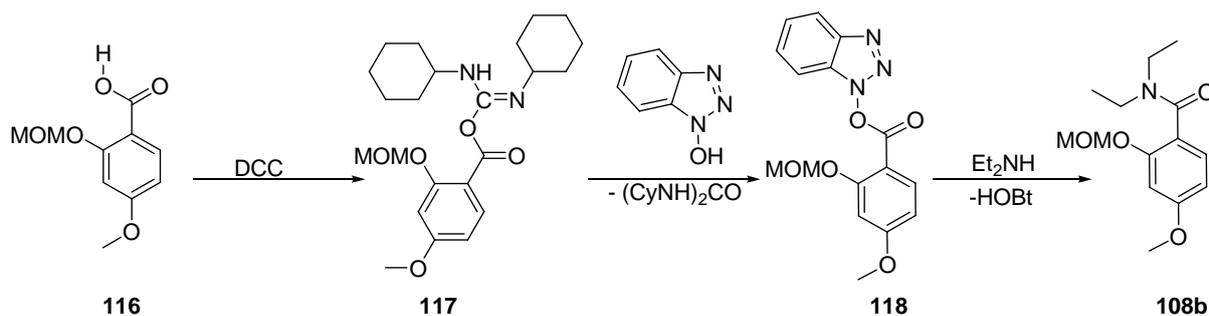
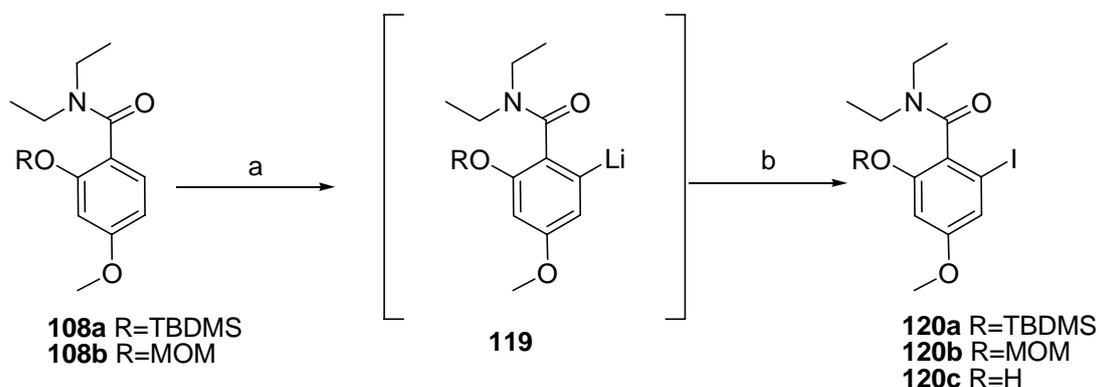


Abbildung 3.1.: Aktivierung der Säure mit DCC und HOBT.

Um das Produkt vom DCC zu reinigen, braucht man eine saure Aufarbeitung des Reaktionsgemisches. Die Verbindung **108b** enthält jedoch eine säurelabile MOM-Schutzgruppe; das die saure Aufarbeitung schwierig macht. In diesem Fall sind große Ansätze mit DCC problematisch. Deshalb wurde Amid **108** weiterhin nur mit Hilfe der Weinreb-Amidation hergestellt.

3.4.3.3. Synthese des Bausteins B aus Amid 108a-b

Die Diethylamidgruppe ist eine gut dirigierende Gruppe für die *ortho*-Metallierung. Das Amid **108a** könnte leicht in *ortho*-Stellung mit *tert*-BuLi in Ether^[49,50] oder mit *sec*-BuLi und TMEDA in THF lithiiert werden (Schema 3.24).



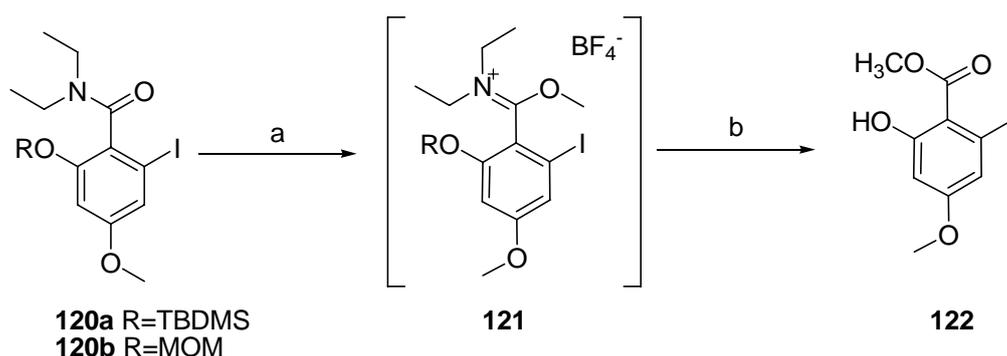
Schema 3.24: Darstellung der Iodiden **120a-b**: a) *sec*-BuLi, TMEDA, THF, b) I₂, THF, **120a**, 50 %, **120b**, 65 %.

Die nachfolgende Reaktion des entstandenen Zwischenprodukts **119** mit Iod führte mit guter Ausbeute von 50 Prozent zu einem *ortho*-Ioddiethylamid **120a**. Das ungeschützte Iodamid **120c** wurde in einer Ausbeute von 10 % als Nebenprodukt isoliert. Das MOM-geschützte Iodamid **120b** ist mit einer Ausbeute von 65 Prozent unter den gleichen Reaktionsbedingungen entstanden. Die MOM-Schutzgruppe ist etwas stabiler als die

TBDMS-Gruppe in den Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen. Das erklärt die höhere Ausbeute an **120a** im Vergleich zu **120b**.

Wegen der gehinderten Drehung in **120b** kann man die Methylengruppe des MOM als zwei Dupletts um 5.11 ppm beobachten. Die Methylengruppen des Amids geben eine Resonanz als Duplett von Tripletts bei 3.76, 3.38 und 3.15 ppm.

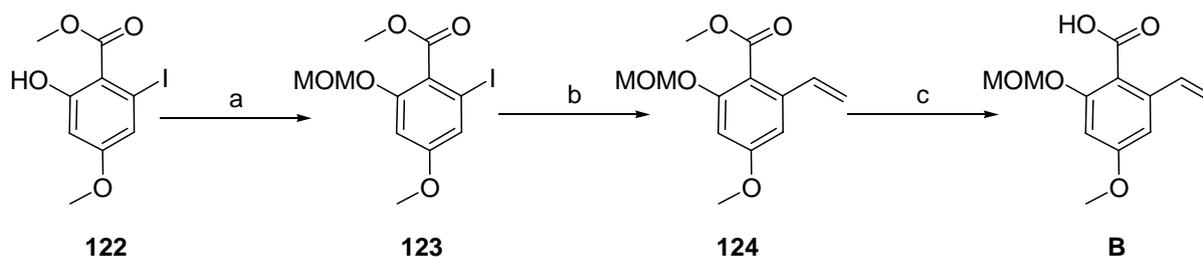
In der nächsten Stufe musste ein Diethylamid in einen Ester verwandelt werden (Schema 3.25).



Schema 3.25: Spaltung der Amide **120a-b**: a) $(\text{CH}_3)_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$, CH_2Cl_2 , b) aq. gesät. Na_2CO_3 , MeOH, 60 %.

Die Amide **120a-b** sind Dialkylamide und konnten nicht mit üblichen Methoden wie z.B. HCl/MeOH ^[83] umgesetzt werden. In diesem Fall wurden die Amide **120a-b** mit Hilfe des Meerwein Salzes in CH_2Cl_2 in ein Aminiumsalz **121** umgewandelt. Die Reaktion dieses Zwischenprodukts **121** mit Natriumcarbonat im Methanol führte zu einem Ester **122** in 60 %iger Ausbeute.^[84] Eine Durchführung dieser Reaktion in wässrigem Acetonitril führte zu den Addukten **120a-b** zurück. Die Spaltung der Schutzgruppen kann man leider in beiden Fällen nicht vermeiden.

Die geplante Stille-Kupplung ist mit dem Molekül **122** mit ungeschützter Hydroxygruppe unmöglich. Für diesen Fall musste die Hydroxygruppe an C-6 wieder geschützt werden. Der Ether **123** bildete sich nach üblichen Alkylierungsvorschriften mit MOMCl (Schema 3.26).



Schema 3.26: Darstellung des Bausteins **B**: a) NaH, THF, 0°C, 15 min, dann MOMCl, RT, 1 h, 95 %; b) *n*-Bu₃SnCH=CH₂, Pd(PPh₃)₄, Toluol, 90°C, 10 h, 95 %; c) NaOH, EtOH, Rückfluss, 5 h, dann HCl, 80 %.

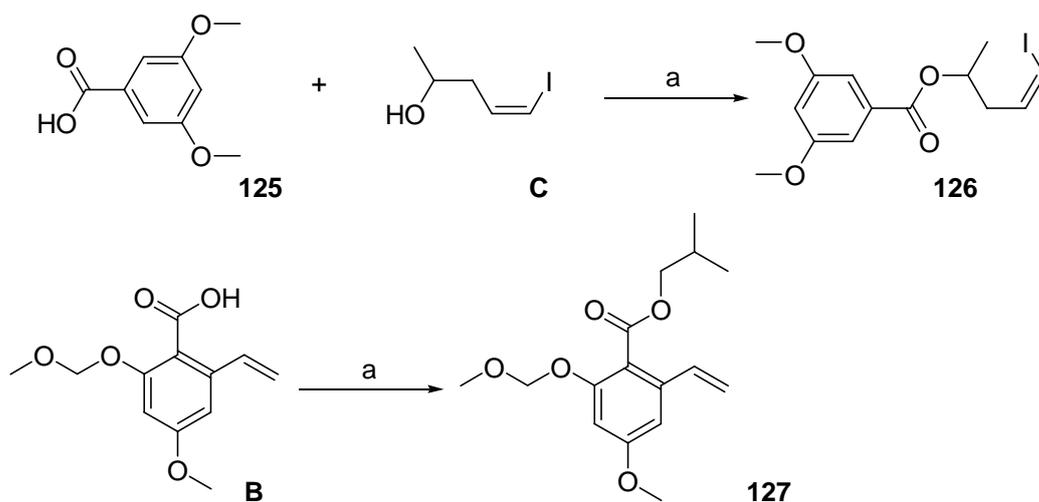
Die weitere Stille-Kupplung^[85] des Esters **123** wurde mit Tri-*n*-butylvinylzinn und Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium als Katalysator in Toluol durchgeführt. Der Ester **124** wurde als ein Öl mit 91 %iger Ausbeute erhalten. Die Säure **B** entstand aus dem Ester **124** durch eine Verseifung mit Hilfe von 1M Natriumhydroxid in Ethanol mit einer Ausbeute von 80 %. Die Substanz **B** ist säureempfindlich. Die pH-Werte höher als 7 führen zur kompletten Zersetzung dieser Substanz.

Der Baustein **B** konnte aus dem 2-Hydroxy-4-methoxybenzoesäure-methylester (**106**) in 7 Stufen synthetisiert werden mit einer Gesamtausbeute von 22 Prozent. Es ist gelungen, den Weg zur Herstellung des Bausteins **B** in Gramm-Maßstab durchführen.

3.4.4. Kupplung der Bausteine

3.4.4.1. Veresterung

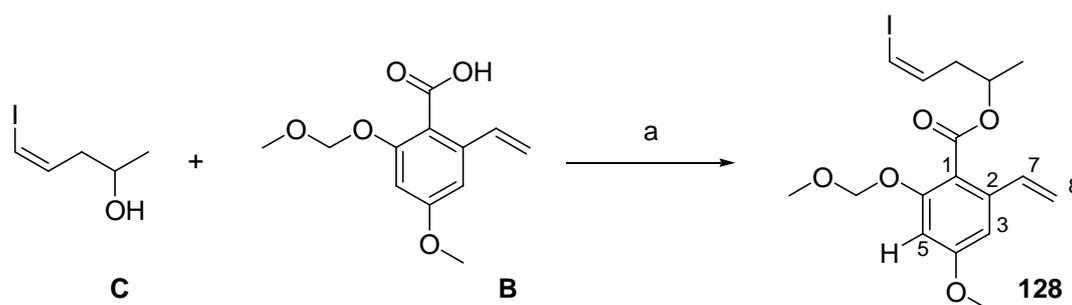
Nach den retrosynthetischen Überlegungen mussten die Bausteine **B** und **C** zuerst gekuppelt werden. Der Baustein **C** ist ein sekundärer Alkohol mit einer Vinylgruppe in der Seitenkette. Der Baustein **B** ist eine Vinylsäure mit MOM-Schutzgruppe. Diese Tatsachen beschränken die möglichen Veresterungsmethoden^[86] für die Kupplung der entsprechenden Bausteine. Die Veresterung über die Bildung des Carbonsäurechlorids mit Oxalyl- oder Thionylchlorid führen zu einer Entwicklung von freiem Chlorwasserstoff und können wegen der säurelabilen Gruppe nicht benutzt werden. Deshalb wurde Baustein **C** in einer Test-Reaktion mit 3,5-Dimethoxybenzoesäure (**125**) und DCC umgesetzt (Schema 3.27). Das Produkt **126** wurde mit einer Ausbeute von 90 Prozent nach chromatographischer Reinigung isoliert. Die Veresterung des Bausteins **B** wurde mit Isobutanol unter Steglich-Bedingungen^[87] erfolgreich durchgeführt. Das Isobutylester **127** wurde in einer Ausbeute von 95 Prozent isoliert.



Schema 3.27: Testkupplungen unter Steglich-Bedingungen: a) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 95 % **126**; 90 %, **127**.

Nach den erfolgreichen Reaktionen der beiden Bausteine unter Steglich-Bedingungen wurden die Bausteine **B** und **C** mit DCC und DMAP in CH₂Cl₂ eingesetzt. Nach 120 Stunden konnte man nur Spuren an Veresterungsprodukten mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie beobachten. Die Veresterung nach Steglich scheint für diese Substrate zu langsam zu laufen. Die geringe Reaktionsgeschwindigkeit der Veresterung kann durch sterische Hinderung der beiden Addukte erklärt werden. Der Baustein **B** ist eine *ortho*-disubstituierte Carbonsäure und der Baustein **C** ist ein langkettiger sekundärer Alkohol.

Deshalb wurden die anderen Veresterungsmethoden über Aktivierung der Säure getestet. Die Veresterung nach Yamaguchi^[88] durch ein gemischtes Anhydrid mit 2,4,6-Trichlorbenoesäure in Dichloromethan blieb erfolglos. Die Corey-Nicolaou Methode^[89] der Veresterung mit 2,2'-Dithiodipyridin, Diethylazodicarboxylat (DEAD) und Triphenylphosphin führte zum gewünschten Produkt **128**. Die isolierte Ausbeute des Esters **128** war allerdings nur 20 Prozent (Schema 3.28).



Schema 3.28: Kupplung der Bausteine **B** und **C**: a) Ph_3P , DEAD, Toluol, 96 %; oder 2,2'-Dithiodipyridin, DEAD, Ph_3P , CH_2Cl_2 , 20%.

Bei der Strukturaufklärung des Esters **128** ist ein interessantes Phänomen beobachtet worden. Die Signale der C-1 und C-8 Kohlenstoffe liegen direkt hintereinander. Sie konnten nicht durch HMBC zugeordnet werden. Das Signal an C-1 wurde mit Hilfe des INAPT-Experiments durch die selektive Ausstrahlung an H-5 an 6.7 ppm zugeordnet.

Eine andere Möglichkeit der Veresterung ist die Aktivierung des Alkohols. Die Aktivierung des Alkohols wird gelegentlich nach der Mitsunobu-Vorschrift^[90] durchgeführt. Diese Reaktion findet unter neutralen Bedingungen statt und soll die Schutzgruppen und Doppelbindungen der Bausteine tolerieren. In der Tat wurde die Veresterung nach Mitsunobu mit einer Ausbeute an gewünschtem Ester **128** von 96 Prozent durchgeführt (Schema 3.28). Leider führte die Mitsunobu-Reaktion zu einer Inversion des Stereozentrums des Alkohols. Der Mechanismus der Mitsunobu-Inversion ist in Abbildung 3.2 zusammengefasst.

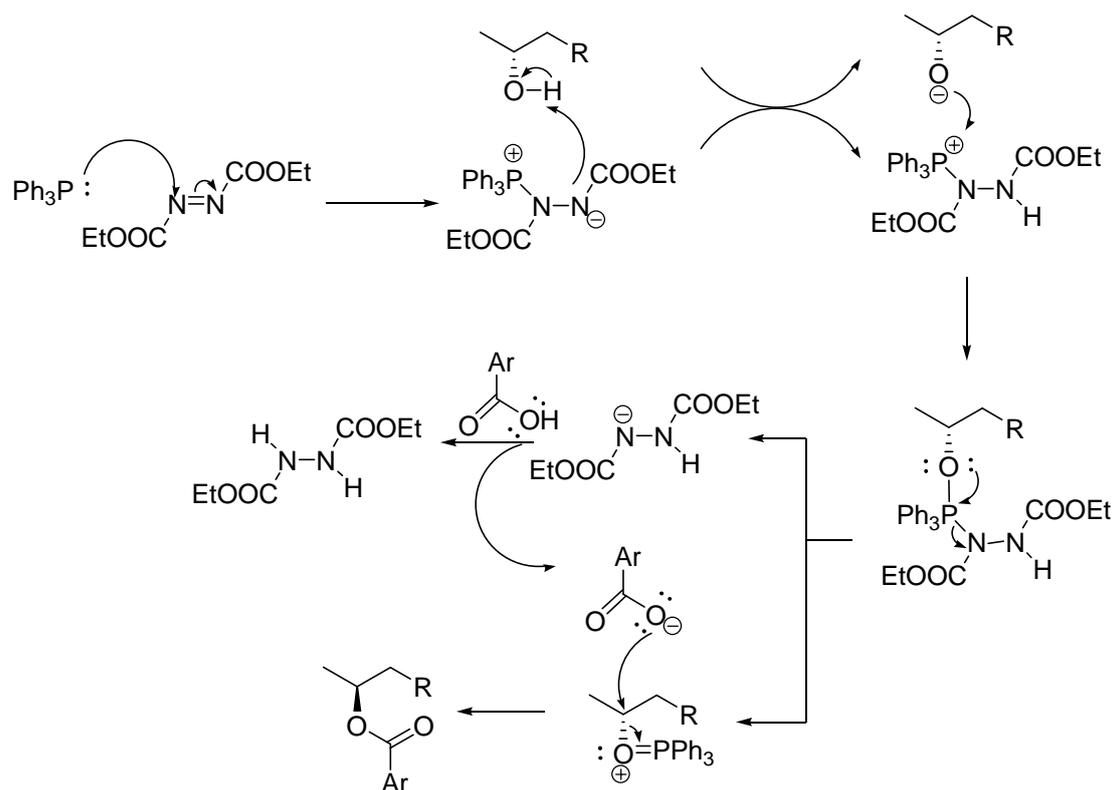


Abbildung 3.2: Inversion des Stereozentrums von Alkoholen nach Mitsunobu.^[91]

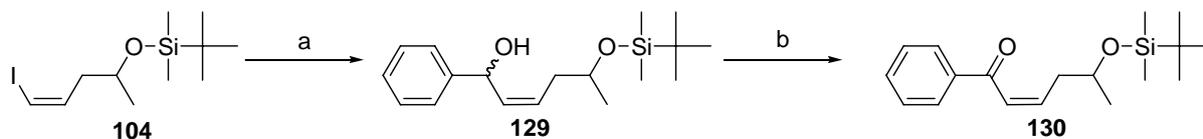
Die Verwendung dieser Reaktion in unserer Synthese bedeutet, dass das andere Enantiomer des Propylenoxids als Ausgangsmaterial eingesetzt werden sollte, um die Stereochemie des Naturstoffs zu erhalten.

3.4.4.2. Addition an der Carbonyl-Gruppe nach Nozaki-Hiyama-Kishi

Der Baustein **A** musste mit Baustein **C** oder Segment **128** durch eine Addition an die Carbonylgruppe gekuppelt werden. Der Baustein **A** erhält ein Proton in α -Position zur Carbonylgruppe. Diese Position ist ein Stereozentrum; deswegen besteht die Gefahr der Epimerisierung bzw. Racemisierung an dieser Position bei Basenbehandlung.

128 enthält eine Estergruppe, die mit Alkylolithiumverbindungen reagieren kann. Diese Tatsache beschränkt deshalb die verwendbaren Kupplungsmethoden von **128** und **A**. Die Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion ist eine chromkatalysierte Kupplungsmethode, die in ähnlichen Fällen verwendet werden konnte.^[92] Z.B. Kobayashi et al. haben diese Methode für die Kupplung des Vinyliodids, das eine Estergruppe enthält, mit einem Aldehyd genutzt.^[93]

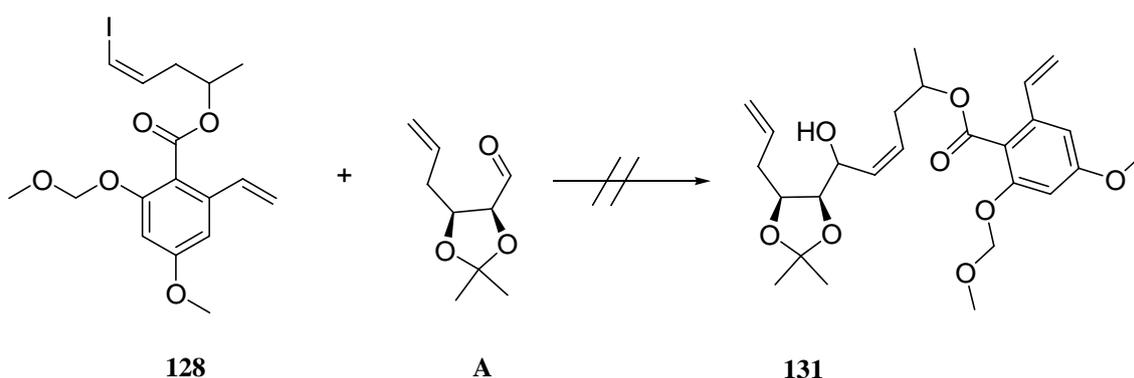
Als Test-Reaktion wurde die Kupplung des Bausteins **104** (TBS-ether von **C**) mit Benzaldehyd ausgewählt (Schema 3.29). Die Reaktion des metallorganischen Reagenzes, das aus Vinyliodid **104**, Chrom(II)-chlorid und Nickel(II)-chlorid im DMF hergestellt wurde, führte mit Benzaldehyd zu einem Alkohol **129**. Die Reaktion verlief nicht stereoselektiv.



Schema 3.29: Testkupplung des Bausteins **104** und nachfolgende Oxidation des Kupplungsprodukts: a) CrCl_2 , NiCl_2 (kat.), PhCHO (3 Äq.), DMF, RT, 5 h, 85 %; b) MnO_2 , (5 Äq.), Benzol, RT, 10 h, 70 %.

Der entstehende Alkohol musste später zu einer Ketoverbindung oxidiert werden. Deshalb haben wir die Oxidation des Alkohols auch mit der entstandenen Modellschubstanz **129** getestet. Die Modellschubstanz ist ein Allylalkohol, der auch eine säurelabile Silylschutzgruppe erhält. Deshalb mussten basische oder neutrale Oxidationsmittel für diese Transformation ausgewählt werden. Aus der Literatur ist bekannt, dass Mangandioxid ein gutes Oxidationsmittel für die Allylalkohole^[94] ist. Die Reaktion des Alkohols **129** wurde mit Mangandioxid in Benzol durchgeführt. Das Produkt **130** wurde in einer Ausbeute von 70 Prozent erhalten.

Der Ester **128** wurde mit dem Aldehyd **A** unter Nozaki-Hiyama-Kishi-Bedingungen^[92] eingesetzt (Schema 3.30). Nach 5 Stunden konnte man keine Spuren der Kupplungsprodukte mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie beobachten.

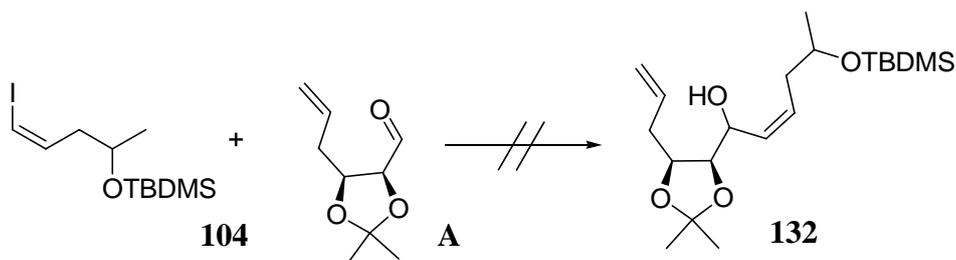


Schema 3.30: Untersuchung der Kupplung der Bausteine **128** und **A**: a) CrCl_2 , NiCl_2 (kat.), DMF.

3.4.4.2. Kupplung der Bausteine A und C

Weil die verwendbaren Kupplungsmethoden von **128** und **A** wegen der strukturellen Komplexität der Bausteine begrenzt sind, wurde die Kupplung der Bausteine **A** und **104**

(TBS-ether von **C**) weiter untersucht. Der Baustein **104** konnte in einer Lithiierung bzw. Lithium-Iod Austauschreaktion mit *sec*- oder *tert*-BuLi^[95] eingesetzt werden, während der Einsatz von **128** nicht möglich war. Weil Baustein **104** nicht vollständig von Ausgangsstoff **103** abgetrennt werden konnte (wegen der praktisch gleichen Siedepunkte, siehe S. 38) wurde die Substanz **104** mit der Reinheit von ca. 95 % in der Kupplungsreaktion eingeführt. Der Baustein **104** wurde mit *tert*-BuLi bei – 60 °C im THF eingesetzt und eine halbe Stunde gerührt. Die THF-Lösung des Aldehyds **A** wurde bei -40°C zu dieser Mischung zugegeben. Bei dieser Reihenfolge der Zugabe der Chemikalien sollten der freie Aldehyd und das entstandene Alkoholat nicht zusammen vorliegen, um die Racemisierung am α -Stereozentrum des Aldehyds zu vermeiden. Der gewünschte Allylalkohol **132** ist aber nicht entstanden (Schema 3.31). Aus der Reaktion wurde ein Propargylalkohol **133** mit einer Ausbeute ca. 5% isoliert, der durch die Addition des Lithium-Anions des Acetylens an der Carbonylgruppe entstanden ist. Das Lithiumacetylid entstand durch die Transmetallierung des Iodids **103** mit *tert*-BuLi.

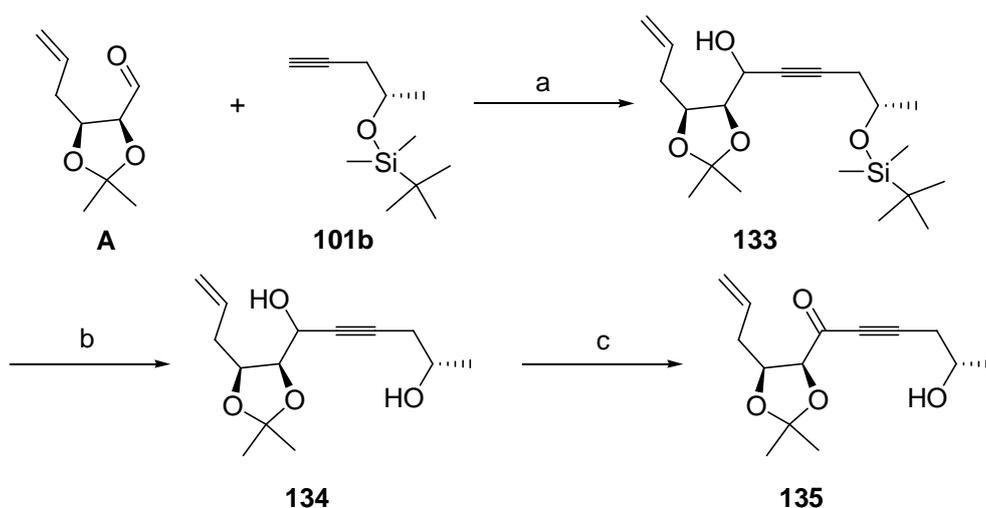


Schema 3.31: Untersuchung der Kupplung der Bausteine **A** und **104**.

Deshalb sind wir auf die Idee gekommen, den Baustein **A** direkt mit einem entsprechenden Acetylen **101b** zu koppeln (Schema 3.32). Die Reaktion des Aldehyds mit dem Lithiumacetylenid, der aus Acetylen **101b** und *n*-BuLi in THF hergestellt wurde, führte zu einem Alkohol **133** mit einer Ausbeute von 50 Prozent. Die Addition an der Carbonylgruppe läuft nicht stereoselektiv. Das ¹H-NMR Spektrum des Reaktionsgemisches zeigte, dass ein Diastereomerenverhältnis der beiden möglichen Isomeren von 1:2.3 erhalten wurde. Die Protonensignale am neuen entstandenen Stereozentrum lassen sich gut unterscheiden und die Signale erscheinen bei $\delta = 4.23$ und 4.42 ppm.

Für die Umsetzung von Alkinen zu (*Z*)-Alkenen steht eine Vielzahl von Katalysatoren zur Verfügung, von denen die Heterogenkatalysatoren wie der Lindlar-Katalysator^[96], Nickelborid^[97], der „P2Ni“ Katalysator^[98] und an Ton immobilisiertes Palladium^[99] die bekanntesten und effektivsten sind. Die Propargylalkohole konnten zu den *cis*-Allylalkoholen mit Hilfe dieser Katalysatoren umgewandelt werden. Mit dem Lindlar-Katalysator lässt sich

die Dreifachbindung in Präsenz der terminalen Doppelbindung auch selektiv hydrieren.^[100] Die Hydrierung des Propargylalkohols **133** wurde mit dem Lindlar-Katalysator und Chinolin im Gemisch aus Ethylacetat/Octen-1 1:1 untersucht. Das gewünschte Produkt **131** konnte jedoch nach 0.5, 4 oder 16 Stunden unter 1 Bar Wasserstoffsdruck nicht aufgefunden werden. Es ist bekannt^[95], dass die Geschwindigkeit der Hydrierung von der sterischen Hinderung der Dreifachbindung abhängt. Die geringe Aktivität **133** des Addukts kann durch die *tert*-Butyldimethylsilylgruppe in der Nähe der Dreifachbindung erklärt werden.



Schema 3.32: Kupplung des Acetylens **101b** mit dem Baustein **A** und weitere Modifizierungen: 1) *n*-BuLi, THF, -78°C, dann **A**, 50%; b) HF, Py, THF, 15 min. 73 %; c) MnO₂, CH₂Cl₂, 14 h, RT, 20%.

Deshalb wurde die *tert*-Butyldimethylsilylgruppe mit Hilfe einer 70 %-igen Lösung Fluorwasserstoff in Pyridin gespalten. Das Produkt **134** entstand in einer Ausbeute von 73 Prozent.

Das Produkt **134** enthält zwei Hydroxygruppen: eine in der Propargyl-Position und die zweite in einer Homopropargyl-Position. Die propargylische Hydroxygruppe konnte mit Mangan(IV)-oxid leicht und selektiv^[101] zur Ketogruppe oxidiert werden. Keton **135** wurde nach chromatographischer Reinigung mit einer Ausbeute von 20 Prozent isoliert.

3.5 Zusammenfassung und Ausblick

Im zweitem Teil der vorliegenden Arbeit wurden Desoxymanosen als Bausteine in einer Totalsynthese eingesetzt. Es wurde ein neuer Syntheseweg zu LL-Z 1640-2 vorgeschlagen und untersucht. Der Naturstoff LL-Z 1640-2 könnte in 5-6 Stufen aus den drei hier beschriebenen

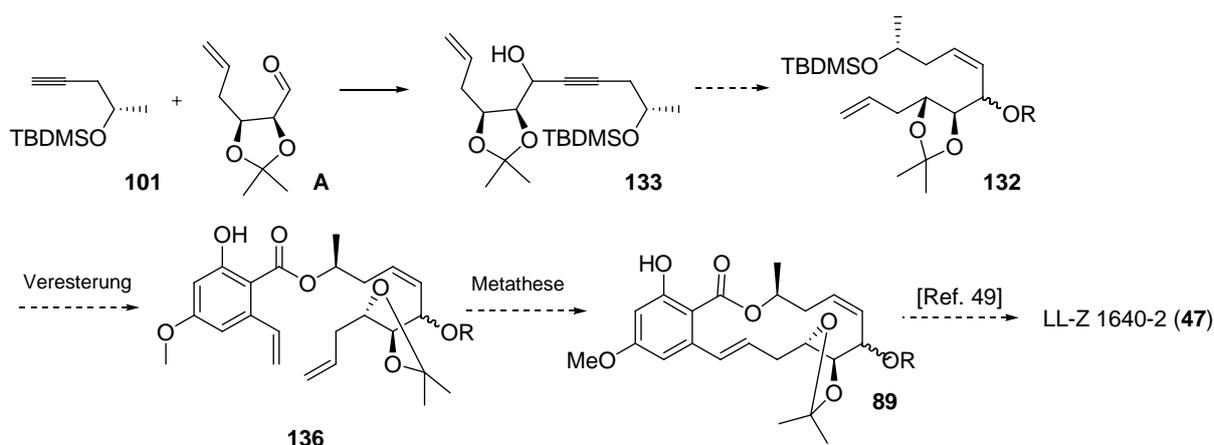
gefunden. Die Vinylsäure **B** wurde mit guter Ausbeute durch Stille-Reaktion des Iodesters **124** und nachfolgende Verseifung des Esters gebildet. Es ist gelungen, den Weg zur Herstellung des Bausteins **B** in Gramm-Maßstab durchzuführen.

Der Baustein **C** konnte aus *S*-Propyleneoxid in 5 Stufen oder aus *L*-Milchsäure in 8 Stufen synthetisiert werden. Bedingungen für die Herstellung des basisch- und säure-empfindlichen Bausteins **C** aus einem TBDMS-ether mit hervorragender Ausbeute wurde gefunden. Der zum bekannten TBDMS-ether **104a** wurde verbessert. Die Diimide-Reduktion wurde als Schlüsselreaktion für die Darstellung des stereoisomerreinen *cis*-Iodalkens verwendet. Die Synthese nutzt billige Reagentien und Startmaterialien. Der Baustein konnte im Gramm-Maßstab hergestellt werden.

Anschließend wurde die Kupplung der Bausteine untersucht. Die Kupplung zwischen den Bausteinen **B** und **C** konnte mit guter Ausbeute durchgeführt werden. Es wurde auch festgestellt, dass die Kupplung dieses Produkts mit dem Baustein **A** nicht zum gewünschten Produkt führt. Trotz vieler Versuche und der Variierung der Reaktionsbedingungen bei der Kupplung zwischen den Bausteinen **A** und **C** wurde festgestellt, dass diese Reaktionsroute nicht zum gewünschten Produkt führt und damit nicht anwendbar ist.

3.5 Ausblick

Als alternativer Weg wurde die Kupplung von Baustein **A** mit dem Acetylen **101**, die zum Produkt **133** führte, untersucht, welcher prinzipiell durch *cis*-Hydrierung zum gewünschten Kupplungsprodukt **132** der Bausteine **B** und **C** führen könnte (Schema 3.34).



Schema 3.34: Möglicher Syntheseweg zum LL-Z 1640-2 (**47**).

Dieses Produkt könnte prinzipiell durch die Veresterung und Ringschlussmetathese zu einem LL-Z 1640-2-Derivat **89** führen. Diese Veresterung wurde in einem ähnlichen Fall an den

Bausteinen **B** und **C** untersucht. Das Derivat **89** könnte in zwei Stufen durch bekannte Transformationen in den Naturstoff **47** umgewandelt werden. Leider waren die Hydrierungsversuche erfolglos. Deswegen war die Reaktionsroute auch nicht anwendbar und die Untersuchungen wurden an dieser Stelle aus Zeitgründen eingestellt.

4. Experimenteller Teil

Allgemeines

Analytische Dünnschichtchromatographie

Die analytische Dünnschichtchromatographie wurde mit Kieselgelfolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Firma Merck AG, Darmstadt, durchgeführt. Die Detektion der Substanzen erfolgte mit Hilfe von:

- UV-Licht (Löschung der Fluoreszenz des Indikators bei $\lambda = 254$ nm oder Anregung der Eigenfluoreszenz bei $\lambda = 366$ nm).
- Besprühen mit 8 %iger ethanolischer Schwefelsäurelösung, anschließendes Erhitzen (Heißluftgebläse) bewirkt eine Braunfärbung der zu detektierenden Substanzen.
- Besprühen mit Cer(IV)molybdato-phosphorsäure-Reagenz, anschließendes Erhitzen (Heißluftgebläse) bewirkt eine Blaufärbung der zu detektierenden Substanzen. Zusammensetzung des Sprühreagenzes: Cer(IV)sulfat (10 g), Molybdato-phosphorsäure (25 g) in konz. H₂SO₄ (60 mL) und H₂O (940 mL).

Präparative Chromatographie

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie diente Kieselgel 60 (230 – 400 mesh, 0.040 – 0.063 mm) der Firma Merck AG, Darmstadt. Die präparative Dickschichtchromatographie wurde mit Kieselgel 60 beschichteten Fertigplatten (20 cm × 20 cm) der Firma Macherey und Nagel durchgeführt. Die Schichtdicke (0.5 mm, 1 mm oder 2 mm) wurde nach Trennproblem und Substanzmenge gewählt.

Die Lösungsmittel bzw. -gemische sind der jeweiligen Versuchsvorschrift zu entnehmen.

Trocknung und Reinigung von Lösungsmitteln, Reaktionen unter inerten Bedingungen

Die Trocknung und die Reinigung der verwendeten Lösungsmittel erfolgten nach den in der Literatur^[102] beschriebenen gängigen Methoden. Absolutes THF und Diethylether wurden mit KOH vorgetrocknet und direkt vor dem Gebrauch von Natrium abdestilliert. DMF und Pyridin wurden als absolutierte Lösungsmittel von der Firma Acros Organics, Geel, Belgien, bezogen. Die Reaktionen sind in ausgeheizten und unter Inertgasatmosphäre abgekühlten Reaktionsgefäßen durchgeführt worden. Flüssigkeiten wurden mit Spritzen durch Septendurchstichkappen, Feststoffe unter einem Inertgas-Gegenstrom zugeführt.

Instrumentelle Analytik

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden mit einer Gallenkamp Melting Point Apparatur in offenen Kapillaren gemessen und sind nicht korrigiert.

Gas-Chromatographie: GC-Analysen wurden mit einem Hewlett-Packard 5890 Series II aufgenommen.

IR-Spektroskopie: Die IR-Spektren wurden mit einem FT-IR Spektrometer NICOLET 510 P aufgenommen und die Bearbeitung der Spektren erfolgte mit Hilfe des PCIR-Programmes derselben Firma. Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich um Filmaufnahmen auf NaCl Fenstern.

Elementaranalysen: Zur Analyse der Substanzen wurde der Elementar Analysator 240 der Firma Perkin-Elmer benutzt.

Drehwertmessung: Die Drehwerte wurden in den angegebenen Lösungsmitteln und Konzentrationen mit dem Perkin-Elmer Polarimeter 241 in einer unthermostatisierten Standardküvette ($d = 10 \text{ cm}$) unter Verwendung einer Natriumlampe (D-Linie $\alpha = 589 \text{ nm}$) bestimmt.

Massenspektrometrie: Zur Aufnahme der Massenspektren und zur Bestimmung der Feinmassen dienten ein FINNIGAN MAT 8200 und ein FISON MD 800. Die relativen Intensitäten, bezogen auf den Basispeak, sind hinter den Massen in Klammern angegeben.

NMR-Spektroskopie: Die Kernresonanzspektren wurden an Bruker ARX 200 (200 / 50 MHz) und an Bruker Avance 500 (500 / 125 MHz) Spektrometern aufgenommen.

Die angegebenen chemischen Verschiebungen der ^1H -NMR und der ^{13}C -NMR sind auf die chemischen Verschiebungen der verwendeten deuterierten Lösungsmittel bezogen und werden in ppm angegeben. Die Signalmultiplizitäten werden durch die Phasenlage im DEPT (135)- Spektrum bestimmt. Die Indizes a und b bezeichnen H-Atome am selben C-Atom und wurden nach der Reihenfolge der chemischen Verschiebungen angegeben.

Signalmultiplizitäten:

- s = Singulett bzw. quartäres Kohlenstoffatom
- d = Dublett bzw. tertiäres Kohlenstoffatom
- t = Triplett bzw. sekundäres Kohlenstoffatom

- q = Quartett bzw. primäres Kohlenstoffatom
- dd = Doppeldublett
- ddd = Dublett vom Doppeldublett usw.
- m = Multiplett

Die Nummerierung der Kohlenstoffe erfolgt wenn nicht anders angegeben im Uhrzeigersinn (Abb. 5.1).

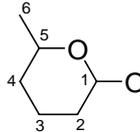


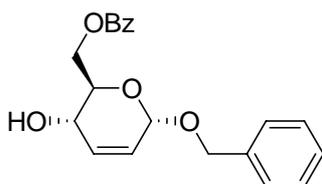
Abbildung 5.1: Nummerierung der Kohlenstoffe

Bei Herrn Prof. Dr. H. Marsmann, Herrn PD Dr. H. Egold und Frau K. Stolte möchte ich mich recht herzlich für die Messung von NMR-Spektren bedanken.

Frau M. Zukowski, Frau K. Stolte und Herrn Dr. Weber sage ich Dank für die vor Jahren noch nicht für möglich gehaltene Qualität und Geschwindigkeit bei der Aufnahme von Massenspektren. Bei Frau M. Busse bedanke ich mich für die Durchführung der Elementaranalysen.

Ein ganz besonderer Dank gilt dem Auszubildenden Herrn Lukas Kurtze, den ich betreuen durfte, und der mich bei meinen Arbeiten unterstützt hat.

Benzyl 6-O-Benzoyl-2,3-diDesoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (**33**)



Zu der Lösung des 2,3-DiDesoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosids (**32**) (2.2 g., 9.3 mmol) in getrocknetem CH_2Cl_2 (150 mL) werden nacheinander 2,6-Lutidin (2 mL, 17 mmol) und Benzoylchlorid (2 mL, 17 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2). Zur Aufarbeitung wird NaHCO_3 -Lösung (15 mL) hinzu gegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet und filtriert. Nach Einengen unter reduziertem Druck und Trocknung im Ölpumpenvakuum wird das Rohprodukt mittels Säulen-Chromatographie (CH_2Cl_2) gereinigt und das Produkt **33** wird in Form eines farblosen Öls (2.2 g, 70%) erhalten. $R_f = 0.25$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2).-

Schmelzpunkt = 65 °C.-

$[\alpha]_D^{20} = -44.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3).-

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3462$ (O-H), 1720 (C=O), 1277, 1051, 1039, 1026.-

$^1\text{H-NMR}$ (500 Hz, CDCl_3): $\delta = 4.00$ -4.03 (m, 1H, 5-H), 4.15 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, 4-H), 4.45 (dd, 1H, $J_{6a,5} = 1.7$ Hz $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, 6a-H), 4.60 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 11.7$ Hz, OCH_2Ph), 4.75 (dd, 1H, $J_{6b,5} = 5.0$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, 6b-H), 4.81 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 11.7$ Hz, OCH_2Ph), 5.12 (s, 1H, 1-H) 5.79-5.82 (m, 1H, 2-H), 6.00 (d, 1H, $J_{3,2} = 10.1$ Hz, 3-H), 7.27-7.34 (m, 5H, Ph), 7.41-7.45 (m, 2H, Ph), 7.55-7.59 (m, 1H, Ph), 8.08 (m, 2H, Ph).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 Hz, CDCl_3): $\delta = 64.0$ (C-6), 64.2 (C-4), 70.2 (CH_2Ph), 70.8 (C-5), 77.2 (CPh_3), 93.8 (C-1), 126.6 (C-2), 127.8 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 133.1 (C-3), 133.3 (C_{Ar}), 137.8 (C_{Ar}), 167.3 (COO).-

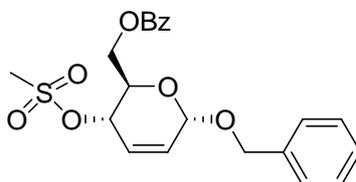
MS (APCI): m/z (%) = 1043 (1) $[3\text{M} + \text{Na}]^+$, 363 (1) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Elementaranalyse C₂₀H₂₀O₅ (340.37)

ber. C 70.57 H 5.92.

gef. C 70.57 H 5.72.-

**Benzyl 6-O-Benzoyl-4-O-methanesulfonyl-2,3-diDesoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid
(34)**



Zu der Lösung des 2,3-DiDesoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosids (**33**) (2.2 g, 6.4 mmol) in einer Mischung aus absolutem Pyridin (1.5 mL, 18 mmol) und trockenem CH₂Cl₂ (150 mL) wird Methanesulfonylchlorid (1.4 mL, 18 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird zur Reaktion die gesättigte NaHCO₃-Lösung (10 mL) zugegeben. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit ges. NaCl-Lösung (20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach der chromatographischen Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH, 98:2) konnte das Methansulfonat **34** (2.5 g, 0.01 mmol) als weißer Feststoff in 95 %iger Ausbeute erhalten werden.

Schmelzpunkt = 82-84 °C (Zerstor.).-

$[\alpha]_D^{20} +45.8$ (c 1.0, CHCl₃).-

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2920, 2360, 2339, 1724, 1346, 1277, 1217, 1176, 1117, 1095, 1041, 1016, 949.-

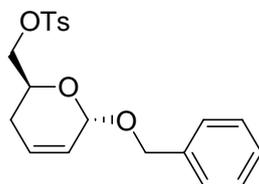
¹H-NMR (500 Hz, CDCl₃): δ = 3.07 (s, 3H, SO₂CH₃), 4.31 (ddd, 1H, $J_{5,6a} = 2.2$ Hz, $J_{5,6b} = 5.2$ Hz, $J_{5,4} = 9.4$ Hz, 5-H), 4.50 (dd, 1H, $J_{6b,5} = 5.2$ Hz, $J_{gem} = 12.2$ Hz, 6b-H), 4.57-4.60 (m, 2H, OCH₂Ph, 6a-H), 4.79 (d, 1H, $J_{gem} = 11.8$ Hz, OCH₂Ph), 5.12 (d, 1H, $J_{1,2} = 2.0$ Hz, 1-H), 5.31 (m, 1H, 4-H), 5.93-5.96 (m, 1H, 2-H), 6.11 (d, 1H, $J_{2,3} = 10.3$ Hz, 3-H), 7.27-7.34 (m, 5H, Ph), 7.41-7.45 (m, 2H, Ph), 7.55-7.59 (m, 1H, Ph), 8.06-8.08 (m, 2H, Ph).-

Hz, $J_{5,4b} = 11.3$ Hz, 1H, 5-H), 4.61 (d, $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.78 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, CH_2Ph), 5.11 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H, 1-H), 5.77 (dddd, $J_{2,1} = 1.4$ Hz, $J_{2,4a} = 1.4$ Hz, $J_{2,4b} = 4.3$ Hz, $J_{2,3} = 10.1$ Hz, 1H, 2-H), 6.03 (dddd, 1H, $J_{3,1} = 1.4$ Hz, $J_{3b,4} = 1.4$ Hz, $J_{3,4a} = 5.7$ Hz, $J_{3,2} = 10.1$ Hz, 3-H), 7.28-7.39 (m, 5H, Ph).-

^{13}C -NMR (125 Hz, CDCl_3): $\delta = 26.0$ (C-4), 65.2 (C-6), 65.3 (C_{Ar}), 67.2 (C-5), 69.8 (CH_2Ph), 94.2 (C-1), 125.4 (C-2), 127.0 (C_{Ar}), 127.6 (C-3), 127.7, 128.6, 138.2, 140.1 (4 x C_{Ar}).-

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 220 (1) $[\text{M}]^+$, 203 (2) $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 129 (10) $[\text{M} - \text{PhCH}_2]^+$, 91 (100), $[\text{PhCH}_2]^+$, 77 (60) $[\text{Ph}]^+$.-

Benzyl 6-*O*-Tosyl-2,3,4-triDesoxy- α -D-glycero-hex-2-enopyranosid (**37**)



Der Alkohol **35** (0.25 g, 1.2 mmol), eine katalytische Menge von 4-DMAP und wasserfreies Pyridin (0.15 mL, 1.5 mmol) werden in trockenem CH_2Cl_2 (100 mL) gelöst. Tosylchlorid wird (0.26 g, 1.2 mol.) zu dieser Mischung gegeben und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 12 h gerührt. Nach beendeter Umsetzung (DC-Kontrolle, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2) wird gesättigte NaHCO_3 -Lösung (10 mL) zu dieser Mischung zugegeben. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase mit Wasser (20 mL) und ges. NaCl -Lösung (20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (CH_2Cl_2 / Aceton 95 : 5) an Kieselgel getrennt. Als Produkt konnte das Tosylat **37** (0.4 g, 95%) in Form eines farblosen Öls erhalten werden. $R_f = 0.9$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.7$ ($c = 0.8$, CHCl_3).-

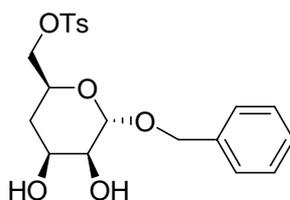
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3367$, 2974 (CH), 2891 (CH), 1361, 1190, 1176, 1093, 1047, 1022, 1003, 991, 966, 949, 814.-

$^1\text{H-NMR}$ (500 Hz, CDCl_3): $\delta = 1.92$ (dddd, 1H, $J_{4a,2} = 1.4$ Hz, $J_{4a,5} = 3.6$ Hz, $J_{4a,3} = 5.7$ Hz, $J_{\text{gem}} = 17.5$ Hz, 4a-H), 2.02-2.10 (m, 1H, 4b-H), 2.44 (s, 3H, CH_3Ph), 4.03-4.13 (m, 2H, 6a-H, 6b-H), 4.15-4.20 (m, 1H, 5-H), 4.51 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 11.8$ Hz, CH_2Ph), 4.60 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 11.8$ Hz, CH_2Ph), 5.01 (t, 1H, $J = 1.3$ Hz, 1-H), 5.72-5.76 (m, 1H, 2-H), 5.95-6.00 (m, 1H, 3-H), 7.26-7.36 (m, 7H, Ph, Ts), 7.80-7.83 (m, 2H, Ts).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 Hz, CDCl_3): $\delta = 21.7$ (C-4), 26.2 (CH_3), 64.4 (C-5), 69.5 (CH_2Ph), 71.4 (C-6), 93.7 (C-1), 125.6 (C-2), 127.6 (C-3), 127.7, 127.8, 128.0, 128.2 (4 x C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar} , Ts), 133.1, 137.9, 144.8 (3 x C_{Ar}).-

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 375 (1) $[\text{M}]^+$, 172 (18) $[\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}]^+$, 91 (100) $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2]^+$.-

Benzyl 4-Desoxy-6-O-tosyl- α -D-mannopyranosid (**38**)



Zu einer Lösung aus Olefin **37** (0.4 g, 1.3 mmol) in Aceton / Wasser (im Verhältnis 1 : 1; 20 mL) wird bei Raumtemperatur OsO_4 (0.005 g, 0.02 mmol) in *tert*-Butanol (0.05 mL) gegeben. Anschließend wird NMO (0.16 g, 1.3 mmol, 1.1 Äq.) zugesetzt und 18 Stunden gerührt. Nach erfolgter Reaktion wird festes NaHSO_3 (0.1 g.) und Florisil® (0.5 g) zugegeben und 10 Minuten gerührt. Die Mischung wird über Celite filtriert und der Filterkuchen mit Aceton (3x 15 mL) gewaschen. Das Filtrat wird mit 2N H_2SO_4 auf pH 7 neutralisiert. Das Aceton wird unter vermindertem Druck abdestilliert und die wässrige Phase wird mit *n*-Butanol (50 mL) extrahiert. Nach Einengen unter reduziertem Druck und Trocknung im Ölpumpenvakuum wird das Rohprodukt mittels Kristallisation (CHCl_3) gereinigt und das Produkt **38** wird in Form eines weißen Feststoffes (0.4 g, 90%) erhalten. $R_f = 0.3$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2).

Schmelzpunkt = 136-138 °C.-

$[\alpha]_D^{20} = +62.2$ (c = 0.5, CHCl_3).-

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3346, 2916, 2360, 2341, 1363, 1186, 1173, 1080, 1061, 1047, 1020, 987, 960, 847, 810$.-

Schmelzpunkt = 98 °C (101 °C Lit.^[103] °C).-

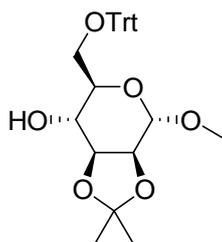
$[\alpha]_D^{22} +22.6$ ($c = 0.79$, CHCl_3) (Lit.^[104] $[\alpha]_D^{20} +23.45$ ($c = 1.47$, CHCl_3)).-

$^1\text{H-NMR}$ (500 Hz, CDCl_3): $\delta = 3.39$ (3H, s, MeO), 3.37-3.47 (2H, m), 3.69–3.79 (3H, m), 3.91 (1H, s), 4.73 (1H, d, $J_{1,2}=1.5$ Hz, 1-H), 7.21–7.49 (15H, m, Ph_3C).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 Hz, CDCl_3): $\delta = 54.8$ (OCH_3), 64.7 (C-6), 69.6, 70.4, 71.7, 71.8 (d x 4, C-2, C-3, C-4, C-5), 87.1 (Ph_3C), 100.7 (C-1), 127.1, 127.2, 127.9, 128.0, 128.7, 143.8, 146.9 (7 x Ar).

MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 436 (50) $[\text{M}]^+$, 404 (45) $[\text{M}-\text{CH}_4\text{O}]^+$, 359 (70) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 243 (100) $[\text{Ph}_3\text{CH}]^+$.

Methyl 2,3-*O*-Isopropyliden-6-*O*-trityl- α -D-mannopyranosid (**41**)



Methyl-6-*O*-triphenylmethyl- α -D-mannopyranosid (**40**) (10.1 g, 23.2 mmol) wird in 2,2-Dimethoxypropan (50 mL) gelöst. *p*-Toluolsulfonsäure (0.1 g, 0.52 mmol) wird zu dieser Mischung zugegeben. Das entstandene Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach erfolgtem Umsatz (DC-Kontrolle, 1:1 Petrolether-Et₂O) wird Et₃N (1 mL) zur Reaktionsmischung zu getropft und die Mischung wird mit CH_2Cl_2 (200 mL) verdünnt. Die organische Phase mit NaHCO_3 -Lösung (50 mL) und ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt (11.2 g) wird per Säulen-Chromatographie (Petrolether- Ethylacetat Gradient von 9/1 bis 3/1) an Kieselgel abgetrennt. Als Produkt wird das Acetonid **41** (10.0 g, 75%) in Form eines farblosen Schaums erhalten.

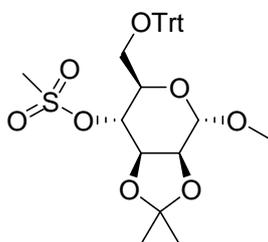
Schmelzpunkt = 109-111 °C (Lit.^[105] 59-61 °C).-

$[\alpha]_D^{20} +9.0$ (c 1.0, CHCl_3), (Lit.^[105] $[\alpha]_D^{20} + 9$ (c , 1.1 in EtOH)).-

$^1\text{H-NMR}$ (500 Hz, CDCl_3): δ = 1.35 (s, 3H, CCH_3), 1.50 (s, 3H, $\text{CC}'\text{H}_3$), 2.60 (br s, 1H, OH), 3.38 (dd, J = 5.0 Hz, $J_{6a,6b}$ = 10.0 Hz, 1H, 6b-H), 3.44 (s, 3H, OCH_3), 3.43-3.46 (m, 1H, 6a-H), 3.66-3.74 (m, 2H, 5-H, 4-H), 4.11 (dd, J = 6.0 Hz, J = 11.8 Hz, 1H, 3-H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 1H, 2-H), 4.95 (s, 1H, 1-H), 7.22-7.27 (m, 3H, H_o , Trt), 7.29-7.34 (m, 6H, H_p , Trt), 7.47-7.51 (m, 6H, H_m , Trt).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 Hz, CDCl_3): δ = 26.1 (CCH_3), 27.9 ($\text{CC}'\text{H}_3$), 55.0 (OCH_3), 64.2 (C-6), 68.9 (C-4 oder 5), 70.5 (C-5 oder 4), 75.4 (C-2), 78.1 (C-3), 87.1 (CPh_3), 98.3 (C-1), 109.5 (CMe_2), 127.1 (Trt, Cp), 127.9 (Trt, C_o), 128.7 (Trt, C_m), 143.8 (Trt, C_{ipso}).

Methyl 2,3-*O*-Isopropyliden-4-*O*-methanesulfonyl-6-*O*-trityl- α -D-mannopyranosid (**42a**)



Zu einer Lösung des Mannopyranosids **41** (1.3 g., 2.7 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (30 mL) wird Triethylamin (0.5 mL, 3.1 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Mesylchlorid (0.25 mL, 3.1 mmol) wird langsam zu dieser Lösung bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde gerührt. Nach beendeter Umsetzung (DC-Kontrolle, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2) wird die organische Phase mit NaHCO_3 -Lösung (20 mL) und ges. NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird per Säulen-Chromatographie (CH_2Cl_2) an Kieselgel gereinigt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH_2Cl_2) konnte der Mesylat **42a** (1.5 g, 95%) als farbloser Feststoff erhalten werden. R_f = 0.8 (CH_2Cl_2).

Schmelzpunkt = 183 °C (Zerstor.).

$[\alpha]_D^{20}$ = +7.2 (c = 1.0, CHCl_3).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1635, 1612, 1464, 1454, 1261, 1203, 1167.

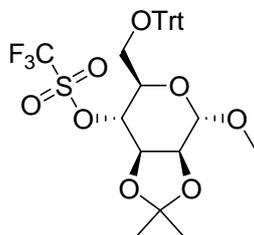
$^1\text{H-NMR}$ (500 Hz, CDCl_3): $\delta = 1.40$ (s, 3H, CCH_3), 1.61 (s, 3H, $\text{CC}'\text{H}_3$), 2.97 (s, 3H, OCH_3), 3.33-3.37 (m, 1H, 6b-H), 3.42-3.45 (m, 1H, 6a-H), 3.55 (s, 3H, CH_3SO_2), 3.85-3.88 (m, 1H, 5-H), 4.21-4.22 (m, 1H, 2-H), 4.26-4.29 (m, 1H, 3-H), 4.57-4.61 (m, 1H, 4-H), 5.05 (s, 1H, 1-H), 7.24-7.29 (m, 3H, H_o , Trt), 7.30-7.35 (m, 6H, H_p , Trt), 7.50-7.53 (m, 6H, H_m , Trt).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 Hz, CDCl_3): $\delta = 26.3$ (CCH_3), 27.7 ($\text{CC}'\text{H}_3$), 38.8 (CH_3SO_2), 55.0 (OCH_3), 62.7 (C-6), 67.2 (C-5), 76.2 (C-3), 76.23 (C-2), 78.8 (C-4), 86.9 (CPh_3), 97.8 (C-1), 110.3 (CMe_2), 127.0 (Trt, Cp), 127.8 (Trt, C_o), 127.9 (Trt, C_m), 128.8 (Trt, C_m), 143.8 (Trt, C_{ipso}).

MS (CI, Isobutan) m/z (%): 554 (66) $[\text{M}]^+$, 522 (11) $[\text{M} - \text{CH}_4\text{O}]^+$, 477 (68) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5]^+$, 311 (60) $[\text{M} - \text{Ph}_3\text{C}]^+$, 243 $[\text{Ph}_3\text{C}]^+$, 77 (42) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$.

Elementaranalyse $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{S}$ (554.65) ber. C 64.96 H 6.18.
gef. C, 64.83 H 6.12.

Methyl 2,3-O-Isopropyliden-4-O-trifluoromethanesulfonyl-6-O-trityl- α -D-mannopyranosid (42b)



Zu einer Lösung des Mannopyranosids **41** (1.80 g, 3.2 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (50 mL) wird Pyridin (0.3 mL, 3.5 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Trifluoromethanesulfonsäureanhydrid (0.6 mL, 0.035 mmol) wird langsam zu dem Reaktionsgemisch bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und eine Stunde gerührt. Nach beendeter Umsetzung (DC-Kontrolle, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2) wird die organische Phase mit NaHCO_3 -Lösung (2 mL) und ges. NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch Kristallisation aus CH_2Cl_2 -Hexan gereinigt. Nach Kristallisation konnte das Triflat **42b** (1.5 g, 65%) als weißer Feststoff erhalten werden. $R_f = 0.9$ (CH_2Cl_2).

Schmelzpunkt = $50\text{ }^\circ\text{C}$ (Zerstor.).-

$[\alpha]_D^{20} = -1.9$ ($c = 1.1$, CHCl_3).

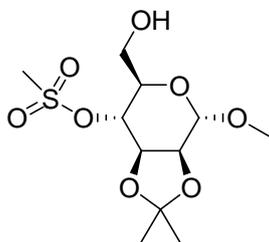
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3535, 2987, 2937, 1354, 1174, 1090, 960, 858$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 Hz, CDCl_3): $\delta = 1.38$ (s, 1H, 3H, CCH_3), 1.55 (s, 1H, 3H, $\text{CC}'\text{H}_3$), 3.30 (dd, 1H, $J_{6a,5} = 6.5$ Hz, $J_{\text{gem}} = 10.5$ Hz, 6a-H), 3.37 (dd, 1H, $J_{6b,5} = 2.4$ Hz, $J_{\text{gem}} = 10.5$ Hz, 6b-H), 3.53 (s, 1H, 3H, OCH_3), 3.95 (ddd, 1H, $J_{5,6b} = 2.4$ Hz, $J_{5,6a} = 6.5$ Hz, $J_{5,4} = 10.4$ Hz, 5-H), 4.21 (d, 1H, $J_{2,3} = 5.5$ Hz, 2-H), 4.29 (dd, 1H, $J_{3,2} = 5.5$ Hz, $J_{3,4} = 7.2$ Hz, 3-H), 4.80 (dd, 1H, $J_{4,3} = 7.2$ Hz, $J_{5,4} = 10.4$ Hz, 4-H), 5.03 (s, 1H, 1-H), 7.23-7.26 (m, 6H, Trt), 7.28-7.33 (m, 6H, Trt), 7.47-7.49 (m, 3H, Trt).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 Hz, CDCl_3): $\delta = 26.2$ (CCH_3), 27.5 ($\text{CC}'\text{H}_3$), 55.2 (OCH_3), 62.4 (C-6), 66.6 (C-5), 75.4 (C-3), 76.6 (C-2), 83.9 (C-4), 97.8 (C-1), 127.1, 127.3, 127.8, 127.9, 128.8 (5 x $\text{C}_{\text{Ar, Trt}}$), (5 x $\text{C}_{\text{Ar, Trt}}$), 118.5 (q, $J_{\text{C,F}} = 319$ Hz, CF_3).

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 608 (0.1) $[\text{M}]^+$, 244 (100) $[\text{Ph}_3\text{CH}]^+$.

Methyl 2,3-*O*-Isopropyliden-4-*O*-methanesulfonyl- α -D-mannopyranosid (**44a**)



Tritylether **42a** (0.4 g, 0.7 mmol) wird in trockenem CH_2Cl_2 (50 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wird MeOH (1 mL, 25 mmol) zugegeben und dann Trimethylsilylchlorid (0.1 mL, 8 mmol) bei Raumtemperatur langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1 Stunde gerührt. Zur Aufarbeitung wird NaHCO_3 -Lösung (2 mL) hinzu gegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet und filtriert. Nach Einengen unter reduziertem Druck und Trocknung im Ölpumpenvakuum wird das Rohprodukt mittels Säulen-Chromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2) gereinigt und das Produkt **44a** konnte in Form eines weißen Feststoffes (0.13 g, 60%) erhalten werden. $R_f = 0.25$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2).

Schmelzpunkt = 90°C .

$[\alpha]_D^{20} = -48$ ($c = 0.6$, CHCl_3).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 1373, 1354, 1223, 1174, 1140, 1090, 1020, 1005, 960, 858, 802$.

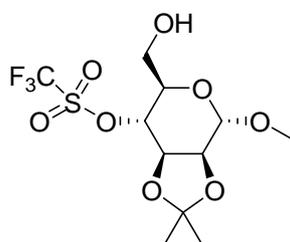
$^1\text{H-NMR}$ (500 Hz, CDCl_3): $\delta = 1.37$ (s, 3H, CCH_3), 1.59 (s, 3H, $\text{CC}'\text{H}_3$), 3.21 (s, 3H, SO_2CH_3), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 3.68-3.73 (m, 1H, 5-H), 3.88 (m, 2H, 6-H), 4.20 (d, 1H, $J_{2,3} = 5.6$ Hz, 2-H), 4.33 (m, 1H, 3-H), 4.61 (dd, $J_{4,3} = 7.6$ Hz, $J_{4,5} = 10.4$ Hz, 4-H), 5.0 (s, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 Hz, CDCl_3): $\delta = 26.2$ (CCH_3), 27.8 ($\text{CC}'\text{H}_3$), 38.9 (SO_2CH_3), 55.2 (OCH_3), 60.8 (CH_2OH), 67.5 (C-5), 75.8 (C-3), 76.2 (C-2), 78.9 (C-4), 97.9 (C-1), 110.3 (CMe_2).

MS (CI, Isobutan) m/z (%) = 313 (35) $[\text{M} + 1]^+$, 281 (3) $[\text{M} - \text{CH}_4\text{O}]^+$.

Elementaranalyse $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{S}$: (366.31) ber. C 42.3 H 6.45.
gef. C 42.35 H 6.51.

Methyl 2,3-*O*-Isopropyliden-4-*O*-trifluoromethanesulfonyl- α -D-mannopyranosid (**44b**)



Tritylether **42b** (0.4 g, 0.66 mmol) wird in trockenem CH_2Cl_2 (50 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wird MeOH (1 mL, 25 mmol) zugegeben und dann Trimethylsilylchlorid (0.1 mL, 8 mmol) bei Raumtemperatur langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1 Stunde gerührt. Zur Aufarbeitung wird NaHCO_3 -Lösung (2 mL) hinzu gegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2) wird der Alkohol **44b** (0.16 g, 67%) in Form eines gelben Öls (0.16 g, 67%) erhalten. $R_f = 0.3$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2).

$[\alpha]_D^{20} = +23$ ($c = 1.1$, CHCl_3).

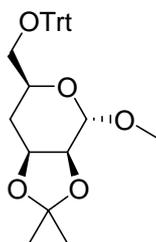
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3471, 1714, 1414, 1363, 1221, 1140, 1092.

$^1\text{H-NMR}$ (500 Hz, CDCl_3): δ = 1.38 (s, 1H, 3H, CCH_3), 1.55 (s, 1H, 3H, $\text{CC}'\text{H}_3$), 3.30 (dd, 1H, $J_{6a,5}$ = 6.5 Hz, J_{gem} = 10.5 Hz, 6a-H), 3.37 (dd, 1H, $J_{6b,5}$ = 2.4 Hz, J_{gem} = 10.5 Hz, 6b-H), 3.53 (s, 1H, 3H, OCH_3), 3.95 (ddd, 1H, $J_{5,6b}$ = 2.4 Hz, $J_{5,6a}$ = 6.5 Hz, $J_{5,4}$ = 10.4 Hz, 5-H), 4.21 (d, 1H, $J_{2,3}$ = 5.5 Hz, 2-H), 4.29 (dd, 1H, $J_{3,2}$ = 5.5 Hz, $J_{3,4}$ = 7.2 Hz, 3-H), 4.78 (dd, 1H, $J_{4,3}$ = 7.2 Hz, $J_{5,4}$ = 10.4 Hz, 4-H), 5.01 (s, 1H, 1-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 Hz, CDCl_3): δ = 26.3 (CCH_3), 27.4 ($\text{CC}'\text{H}_3$), 55.2 (OCH_3), 62.4 (C-6), 66.6 (C-5), 75.4 (C-3), 76.7 (C-2), 83.9 (C-4), 97.8 (C-1), 118.4 (q, $J_{\text{C,F}}$ = 319 Hz, CF_3).-

MS (CI, Isobutan) m/z (%) = 367 [$\text{M} + 1$] $^+$ (13), 233 [$\text{M} - \text{CF}_3\text{SO}_2$] $^+$ (12), 217 [$\text{M} - \text{CF}_3\text{SO}_3$] $^+$ (46).

Methyl 2,3-O-Isopropyliden-4-Desoxy-6-O-trityl- α -D-mannopyranosid (43)



Vorschrift A: NaBH_4 (0.2 g, 5.3 mmol) wird zu einer Lösung des Triflats **42b** (1.8 g, 2.9 mmol) in trockenem Acetonitril (100 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach erfolgtem Umsatz (DC-Kontrolle, CH_2Cl_2) wird der Überschuss des Natriumborhydrids durch die Zugabe von Wasser (30 mL) hydrolysiert. Das Reaktionsgemisch wird mit CH_2Cl_2 (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl -Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98) wird die Desoxymannose **43** (0.5 g, 35%) in Form eines farblosen Schaums erhalten.

Vorschrift B: Xanthogenat **45** (5 g, 8.83 mmol) wird in Dioxan (150 mL) gelöst. Diese Lösung wird entgast. Phosphinsäure (50 % Lösung in Wasser, 5 mL, 37.8 mmol) und Triethylamin (7.5 mL, 54.0 mmol) werden zu dieser Mischung zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 80 °C erhitzt. Die Lösung von AIBN (2 g, 14 mmol) in Dioxan

(20 mL) wird mit Hilfe der Spritzenpumpe innerhalb von 2 Stunden zugetropft. Nach erfolgtem Umsatz (DC-Kontrolle, CH₂Cl₂) wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt. 2N NaOH (30 mL) und 35% H₂O₂ (30 ml) werden zu dieser Lösung gegeben und entstandene Mischung 15 Minuten kräftig gerührt. Die Phasen werden abgetrennt und die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen. Nach Einengen unter reduziertem Druck und Trocknung im Ölpumpenvakuum wird das Rohprodukt mittels Säulen-Chromatographie (CH₂Cl₂) gereinigt und das Produkt **43** wird in Form eines weißen Feststoffes (3.9 g, 95%) erhalten. R_f = 0.55 (CH₂Cl₂).

Schmelzpunkt = 186°C.

$[\alpha]_D^{20} = +15$ (c = 0.6, CHCl₃).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 1730, 1599, 1433, 1267, 1153, 1043, 1020, 922$.

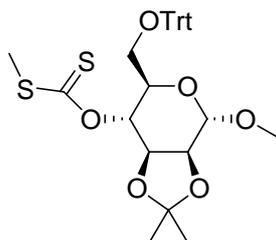
¹H-NMR (500 Hz, CDCl₃): $\delta = 1.36$ (s, 3H, CCH₃), 1.50 (s, 3H, CC'H₃), 1.52-1.57 (m, 1H, 4a-H), 1.85-1.89 (m, 1H, 4b-H), 3.04 (dd, 1H, $J_{6a,5} = 4.2$ Hz, $J_{gem} = 9.6$, 6a-H), 3.35 (dd, 1H, $J_{6b,5} = 6.8$ Hz, $J_{gem} = 9.6$, 6b-H), 3.50 (s, 3H, OCH₃), 3.87-3.91 (m, 1H, 5-H), 3.9 (d, 1H, $J_{2,3} = 5.7$ Hz, 2-H), 4.25 (m, 1H, 3-H), 5.00 (s, 1H, 1-H), 7.25-7.28 (m, 3H, Hp, Trt), 7.30-7.36 (m, 6H, Ho, Trt), 7.50-7.52 (m, 6H, Hm, Trt).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): $\delta = 26.3$ (CCH₃), 28.1 (CC'H₃), 31.1 (C-4), 54.9 (C-5), 66.6 (C-6), 70.9 (C-3), 73.2 (C-2), 86.6 (CPh₃), 98.7 (C-1), 108.9 (CMe₂), 127.0, 127.3, 127.8, 127.9, 128.8, 144.1 (6 x C_{Ar, Trt}).

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 458 (10) [M - 2]⁺, 243 (100) [CPh₃]⁺, 215 (10) [M - H₂ - CPh₃]⁺, 185 (80) [M - CH₃OH - CPh₃]⁺.

Elementaranalyse C ₂₉ H ₃₂ O ₅ (460.56)	ber. C 75.6	H 7.00.
	gef. C 75.4	H 6.87.

**Methyl 2,3-*O*-Isopropyliden-4-*O*-(methylthio)thiocarbonyl-6-*O*-trityl- α -D-mannopyranosid
(45)**



Mannopyranosid **41** (5.05 g, 10.6 mmol) und Imidazol (0.025 g, 4 mmol) werden unter Argon in wasserfreiem THF (100 mL) gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt und 50 % Natriumhydrid-Dispersion (0.76 g, 15 mmol) wird langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird weitere 20 Minuten gerührt, danach wird CS₂ (2.3 mL, 15.0 mmol) gegeben. Nach 30 Minuten wird Iodomethan (1.2 mL, 17.7 mmol) zugetropft und die entstandene Mischung noch weitere 15 Minuten gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird der Überschuss des Natriumhydrids durch die Zugabe von Essigsäure (5 mL) neutralisiert. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der halb feste Rückstand wird mit Et₂O (3 x 200 mL) extrahiert. Die organische Phase wird mit NaHCO₃-Lösung (100 mL) und mit dem Brine (ges. NaCl-Lösung) (100 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH₂Cl₂) konnte der Xanthogenat **45** (6.0 g, 98%) als weiße Kristalle erhalten werden. R_f = 0.85 (CH₂Cl₂).

Schmelzpunkt = 204 °C.-

[α]_D = +22.0 (c = 1.2, CHCl₃).

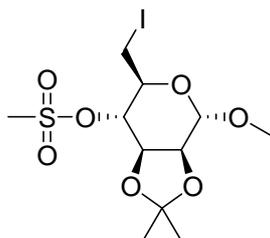
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1630, 1265.-

¹H-NMR (500 Hz, CDCl₃): δ = 1.26 (s, 3H, CCH₃), 1.47 (s, 3H, CC'H₃), 2.31 (s, 3H, SCH₃), 2.97 (dd, 1H, $J_{6a,5}$ = 2.2 Hz, J_{gem} = 10.4, 6a-H), 3.16 (dd, 1H, $J_{6b,5}$ = 7.1 Hz, J_{gem} = 10.4, 6b-H), 3.47 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (ddd, $J_{5,6a}$ = 2.2 Hz, $J_{5,6b}$ = 7.1 Hz, $J_{5,4}$ = 10.4 Hz, 1H, 5-H), 4.11 (d, 1H, $J_{2,3}$ = 5.6 Hz, 2-H), 4.25 (m, 1H, 3-H), 4.95 (s, 1H, 1-H), 5.78 (dd, 1H, $J_{4,3}$ = 7.4, $J_{4,5}$ = 10.4, 4-H), 7.11-7.16 (m, 3H, H_p, Trt), 7.17-7.21 (m, 6H, H_o, Trt), 7.37-7.39 (m, 6H, H_m, Trt).

3.66 (dd, $J_{\text{gem}} = 11.6$ Hz, 1H, 6a-H), 3.80-3.84 (m, 1H, 5-H), 3.93 (d, $J_{2,3} = 5.9$ Hz, 1H, 2-H), 4.36 (dt, $J_{3,4a} = 8.6$ Hz, $J_{3,2} = 5.9$ Hz, 1H, 3-H), 4.92 (s, 1H, 1-H).-

^{13}C -NMR (125 Hz, CDCl_3): $\delta = 26.1$ (CCH_3), 27.9 ($\text{CC}'\text{H}_3$), 29.1 (C-4), 55.2 (OCH_3), 65.6 (C-6), 66.8 (C-5), 70.4 (C-3), 73.1 (C-2), 98.9 (CMe_2), 109.1 (C-1).-

Methyl 6-Desoxy-6-iodo-2,3-O-isopropylidene-4-O-mesyl- α -D-mannopyranosid (**95a**)



Alkohol **44a** (130 mg, 0.42 mmol), Triphenylphosphin (120 mg, 0.46 mmol) und Imidazol (60 mg, 0.88 mmol) werden in trockenem Toluol (10 mL) gelöst. Eine Lösung von Iod (0.12 g, 0.47 mmol) in Toluol (5 mL) wird innerhalb von 3 Minuten unter starkem Rühren zu dieser Mischung zugetropft. Die Reaktion wird 0.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach erfolgtem Umsatz (DC-Kontrolle, CH_2Cl_2) wird die Lösung dekantiert und der Rückstand wird mit Diethylether (2x100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird per Säulen-Chromatographie (CH_2Cl_2 /Petrolether 1:1) an Kieselgel getrennt. Als Produkt konnte das Iodid **95a** (150 mg, 90%) in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.3$ ($c = 1.3$, CHCl_3).-

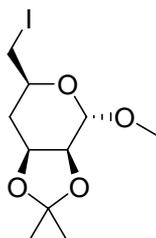
IR (Film): $\tilde{\nu} = 2987$ (CH), 2935 (CH), 2922, 1373, 1352 (SO_2O), 1248 (C-O), 1223, 1201, 1171, 1134, 1092, 1030, 1011, 978, 964, 852.-

^1H -NMR (500 Hz, CDCl_3): $\delta = 1.38$ (s, 3H, CCH_3), 1.59 (s, 3H, CCH_3), 3.22 (s, 3H, SO_2CH_3), 3.21 (dd, $J_{6a,5} = 10.0$ Hz, $J_{6a,6b} = 11.0$ Hz, 1H, 6a-H), 3.56 (s, 3H, OCH_3), 3.60 (dd, 1H, $J_{6b,5} = 2.2$ Hz, $J_{6b,6a} = 11.0$ Hz, 6b-H), 3.75-3.80 (ddd, $J_{5,6b} = 2.2$ Hz, $J_{5,6a} = 10.0$ Hz, $J_{5,4} = 10.1$ Hz, 1H, 5-H), 4.15 (d, $J_{2,3} = 5.4$ Hz, 1H, 2-H), 4.29 (m, $J_{3,4} = 7.4$ Hz, $J_{3,2} = 5.4$ Hz, 1H, 3-H), 4.41 (dd, $J_{4,3} = 7.4$ Hz, $J_{4,5} = 10.1$ Hz, 4-H), 4.99 (s, 1H, 1-H).-

^{13}C -NMR (125 Hz, CDCl_3): $\delta = 3.49$ (CH_2I), 26.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 39.1 (SO_2CH_3), 56.0 (OCH_3), 67.7(C-5), 77.2(C-3), 75.6(C-2), 82.6(C-4), 98.0 (C-1), 110.5 (CMe_2).-

MS (70 eV) m/z (%): 422 (2) $[\text{M}]^+$, 407 (19) $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$, 268 (8) $[\text{M} - \text{CH}_4\text{SO}_3 - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}]^+$, 235 (100) $[\text{M} - \text{CH}_4\text{SO}_3 - \text{C}_3\text{H}_6\text{O} - \text{CH}_4\text{O}]^+$, 69 (8) $[\text{C}_3\text{H}_6\text{O}]^+$.

Methyl 6,4-Didesoxy-6-iodo-2,3-O-isopropyliden- α -D-mannopyranosid (**94**)



Alkohol **15** (0.9 g, 4.1 mmol), Triphenylphosphin (1.2 g, 4.6 mmol) und Imidazol (0.6 g, 8.8 mmol) werden in trockenem Toluol (160 mL) gelöst. Eine Lösung von Iod (1.2 g, 4.7 mmol) in Toluol (40 mL) wird innerhalb von 20 Minuten unter starkem Rühren zu dieser Mischung zugetropft. Die Reaktion wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach erfolgtem Umsatz (DC-Kontrolle, CH_2Cl_2) wird die Lösung dekantiert und der Rückstand wird mit Diethylether (2x100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird in Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wird per Säulen-Chromatographie (CH_2Cl_2 /Petrolether 1:1) an Kieselgel gereinigt. Als Produkt wird das Iodid **94** (1.22 g, 90%) in Form eines farblosen Öls erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +66.1$ ($c = 1.1$, CHCl_3).-

IR (Film): $\tilde{\nu} = 1383, 1371, 1221, 1138, 1092, 1084, 1057, 1024, 862$.-

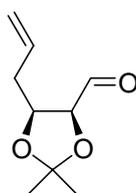
^1H -NMR (500 Hz, CDCl_3): $\delta = 1.35$ (s, 3H, CCH_3), 1.53 (s, 3H, CCH_3), 1.55-1.60(m, 1H, 4a-H), 2.07 (ddd, 1H, $J_{4b,5} = 2.7$ Hz, $J_{4b,3} = 6.4$ Hz, $J_{4b,4a} = 13.2$ Hz, 4b-H), 3.25-3.26 (m, 2H, 6-H), 3.5 (s, 3H, OCH_3), 3.74-3.8 (m, 1H, 5-H), 3.93 (d, $J_{2,3} = 5.7$ Hz, 1H, 2-H), 4.36 (ddd, $J_{3,2} = 5.7$ Hz, $J_{3,4b} = 6.4$ Hz, $J_{3,4b} = 9.0$ Hz, 1H, 3-H), 4.95 (s, 1H, 1-H).-

^{13}C -NMR (125 Hz, CDCl_3): $\delta = 8.40$ (C-6), 26.1(CCH_3), 28.1 (CCH_3), 33.8 (C-4), 55.5(OCH_3), 66.5 (C-2), 70.6 (C-5), 72.3 (C-3), 99.2 (C-1), 109.1 (CMe_2).-

MS (CI, Isobutan) m/z (%): 329 (17) $[M + 1]^+$, 297 (2) $[M - CH_3O]^+$.-

Elementaranalyse $C_{10}H_{17}IO_4$ (328.14) ber. C 36.6 H 5.22
gef. C, 37.2 H 5.27.

(4*S*,5*S*)-5-Allyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carbaldehyd



Zink-Staub (0.6 g, 9.2 mmol) wird mit 1N HCl (50 mL) innerhalb von 5 Minuten gerührt. Aktivierter Zink-Staub wird mit destilliertem Wasser (2 x 20 mL) und Ethanol (2 x 20 mL) gewaschen. Dieses Zink wird zu einer Lösung des Iodids **94** (0.65 g, 2.0 mmol) in Propanol-2 (10 mL) zugegeben. Die entstandene Mischung wird 3 Stunden im Ultraschallbad bei 40 °C behandelt. Nach beendeter Umsetzung (DC-Kontrolle) wird diese Mischung durch Celite filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in Ether (100 mL) gelöst und mit Wasser (20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH_2Cl_2) wird der Aldehyd **A** (0.20 g, 60%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -18.5$ ($c = 0.3$, $CHCl_3$).-

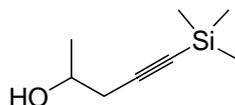
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3459, 2986$ (CH), 2937 (CH), 1732 (C=O), 1642, 1382, 1371, 1219, 1164, 1068, 917.-

1H -NMR (500 Hz, $CDCl_3$): $\delta = 2.37$ -2.43 (m, 2H, CH_2), 4.33 (dd, $J = 3.2$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H, $CH-CHO$), 4.45 (m, 1H, CH_2-CH), 5.15-5.20 (m, 2H, $=CH_2$), 5.86-5.90 (m, 1H, $=CH$), 9.71 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, CHO).-

^{13}C -NMR (125 Hz, $CDCl_3$): $\delta = 25.3$ (CH_3), 27.5 (CH_3), 34.1 (CH_2), 78.0 (CH-All), 81.9 (CH-CHO), 118.2 ($CH_2=$), 133.3 (CH=), 201.8 (CHO).-

MS (CI, Isobutan) m/z (%): 171 (18) $[M + 1]^+$, 141 (20) $[M - \text{CHO}]^+$, 113 (21) $[M - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}]^+$.-

5-(Trimethylsilyl)-4-pentyn-2-ol (**99**)



Zu einer Lösung des Trimethylsilylacetylen (3.8 mL, 27.5 mmol) in absolutem THF (50 mL) wird *n*-BuLi (18 mL, 27.5 mmol, 1.54 M/L in Hexan) bei -78 °C zugetropft. Zu der entstandenen Mischung werden nach 5 Minuten HMPA (4 mL, 22 mmol) und Propylenoxid (2 mL, 28 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C erwärmt und innerhalb von 6 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach 10 Stunden bei Raumtemperatur wird Wasser (10 mL) zu dieser Lösung gegeben. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (50 mL) und ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Ethylacetat/Petrolether 1:3) wird der Alkohol **99** (2.8 g, 65%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (500 Hz, CDCl₃): δ = 0.16 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.25 (d, $J = 6.0$, 3H, 1-H), 2.32 (dd, $J_{3b,2} = 6.2$ Hz, $J_{3b,3a} = 18.5$ Hz, 1H, 3b-H), 2.43 (dd, $J_{3a,2} = 6.2$ Hz, $J_{3a,3b} = 16.7$ Hz, 1H, 3a-H), 2.65 (bs, 1H, OH), 3.93 (m, 1H, 2-H).-

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 0.1 (SiCH₃), 22.2 (C-1), 30.4 (C-3), 66.2 (C-2), 87.2 (C-4), 103.4 (C-5).-

4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-trimethylsilyl-pent-1-yn (**100**)



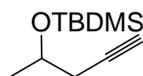
5-(Trimethylsilyl)-Pent-4-yn-2-ol (**99**) (1.8 g, 10.9 mmol) und Imidazol (0.9 g, 13.3 mmol) werden in trockenem DMF (10 mL) gelöst. TBDMSCl (2.0 g, 13.3 mmol) in DMF (10 mL) wird zu dieser Mischung bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 12 Stunden wird eine NaHCO₃-Lösung (20 mL) zu dieser Mischung gegeben. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser

(3 x 50 mL) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird per Säulen-Chromatographie (Ethylacetat/Petrolether 1:9) an Kieselgel getrennt. Als Produkt wird der Silylether **100** (2.7 g, 87%) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (500 Hz, CDCl₃): δ = 0.1 (s, 3H, SiCH₃), 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.17 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.23 (d, *J*_{1,2} = 6.22 Hz, 3H, 1-H), 2.29 (dd, *J*_{3b,2} = 6.2 Hz, *J*_{3b,3a} = 18.5 Hz, 1H, 3b-H), 2.40 (dd, *J*_{3a,2} = 6.2 Hz, *J*_{3a,3b} = 16.7 Hz, 1H, 3a-H), 3.98 (dt, *J*_{3,2} = 6.6 Hz, *J*_{3a,3b} = 16.7 Hz, 1H, 2-H).-

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = -4.2 (SiCH₃), 0.5 (Si(CH₃)₃), 18.5 (SiC(CH₃)₃), 23.9 (C-1), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 31.3 (C-3), 68.2 (C-2), 86.2 (C-4), 105.3 (C-5).-

4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy) -pent-1-yn (**101**)



Pent-4-yn-2-ol (**102**) (0.75 g, 8.5 mmol) und Imidazol (1.2 g, 17.6 mmol) werden in trockenem DMF (10 mL) gelöst. TBDMSCl (1.6 g, 10.2 mmol) in DMF (10 mL) wird zu dieser Mischung bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 12 Stunden wird eine NaHCO₃-Lösung (20 mL) zu dieser Mischung gegeben. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 50 mL) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird unter vermindertem Druck (20 mbar, 72 °C) destilliert. Als Produkt wird der Silylether **101** (1.7 g, 95%) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

Siedepunkt = 72-75 °C/20 mbar (Kügelrohr) (Lit.^[72] 70-71°C/19 mmHg).

¹H-NMR (500 Hz, CDCl₃): δ = 0.11 (s, 3H, Si-CH₃), 0.12 (s, 3H, Si-CH₃), 0.93 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 1.28 (d, *J*_{1,2} = 6.0 Hz, 1H, 1-H), 2.02 (t, *J*_{5,3} = 2.6 Hz, 1H, 5-H), 2.35 (ddd, *J*_{3a,2} = 2.7 Hz, *J*_{3a,2} = 7.1 Hz, *J*_{3a,3b} = 16.5 Hz, 1H, 3a-H), 2.42 (ddd, *J*_{3b,2} = 2.7 Hz, *J*_{3b,2} = 5.5 Hz, *J*_{3b,3a} = 15.6 Hz, 1H, 3b-H), 3.95-4.05 (m, 1H, 2-H).-

^{13}C -NMR (125 Hz, CDCl_3): $\delta = -4.6$ (Si- CH_3), -4.7 (Si- CH_3), -2.9 (Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.2 (C-5), 25.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.4 (C-3), 67.5 (C-2), 69.9 (C-5), 81.9 (C-4).-

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3315$ cm^{-1} (s, $\equiv\text{C-H}$), 2956 (vs, CH_2), 2931 (vs), 2887 (s), 2858 (s), 1473 (m), 1464 (m), 1377 (m), 1361 (m), 1255 (s), 1128 (s), 1101 (s), 1084 (s), 1003 (vs), 856 (s), 837 (vs), 810 (s, SiMe_2), 777 (vs), 636 (s).-

(S)-4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy) -pent-1-yn (101a)

Siedepunkt = $72\text{-}75$ $^\circ\text{C}/20$ mbar (Kügelrohr) (Lit.^[72] $70\text{-}71$ $^\circ\text{C}/19$ mmHg).

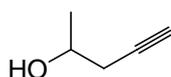
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.66$ (c = 10.1 , CHCl_3), (lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.70$ (c 10.7 , CHCl_3)^[72].-

(R)-4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy) -pent-1-yn (101b)

Siedepunkt = $72\text{-}75$ $^\circ\text{C}/20$ mbar (Kügelrohr) (Lit.^[72] $70\text{-}71$ $^\circ\text{C}/19$ mmHg).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0.63$ (c = 10.0 , CHCl_3), (lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0.67$ (c 10.7 , CHCl_3)^[72].-

Pent-4-yn-2-ol (102).



Der Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex (3.05 g, 33.1 mmol) wird in trockenem DMSO (40 mL) suspendiert. Zu dieser Suspension wird Propylenoxid (**74**) (2.0 mL, 28.5 mmol) bei 15 $^\circ\text{C}$ langsam getropft (exothermische Reaktion). Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 10 Stunden gerührt. Diese Mischung wird auf Eis (50 mL) eingegossen und mit Ether (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3×30 mL) und ges. NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird destilliert. Als Produkt wird der Alkohol **102** (1.5 g, 65%) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

Siedepunkt = 124 $^\circ\text{C}$ (Lit.^[72] 126 $^\circ\text{C}$)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1.26 (d, $J_{1,2} = 6.2$ Hz, 1H, 1-H), 2.01 (br s, 1H, OH), 2.08 (t, $J_{5,3} = 2.6$ Hz, 1H, 5-H), 2.35 (ddd, $J_{3a,2} = 2.6$ Hz, $J_{3a,2} = 6.6$ Hz, $J_{3a,3b} = 16.6$ Hz, 1H, 3a-H), 2.42 (ddd, $J_{3b,2} = 2.6$ Hz, $J_{3b,2} = 5.0$ Hz, $J_{3b,3a} = 16.6$ Hz, 1H, 3b-H), 4.00 (m, 1H, 2-H).-

^{13}C -NMR (125 Hz, CDCl_3): $\delta = 22.3$ (C-1), 28.9 (C-3), 66.2 (C-2), 70.8 (C-5), 80.7 (C-4).-

(S)-Pent-4-yn-2-ol (102a)

Siedepunkt = 124 °C (Lit. ^[72] 126 °C)

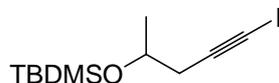
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +17.2$ (c 1.1, CHCl_3), (lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 17.8$ (c 0.13, CHCl_3) ^[72]).

(R)-Pent-4-yn-2-ol (102b)

Siedepunkt = 124 °C (Lit. ^[72] 126 °C)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -17.5$ (c 1.2, CHCl_3), (lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 17.7$ (c 0.16, CHCl_3) ^[72]).

4-tert-Butyl-dimethylsilyloxy-1-iodopent-1-yn (103)



Zu einer Lösung des Trimethylsilylacetylen **101** (2.65 g, 3.2 mL, 13.4 mmol) in absolutem THF (50 mL) wird *n*-BuLi (9.5 mL, 14.7 mmol, 1.54 M/L in Hexan) bei -78 °C zugetopft. Zu der entstandenen Mischung wird nach 20 Minuten Iod (3.75 g, 14.7 mmol) in THF (10 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird innerhalb von 30 Minuten bei -40 °C gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 1 Stunde bei Raumtemperatur wird ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10 mL) zu dieser Mischung gegeben. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (50 mL) und ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird unter vermindertem Druck (20 mbar, 130 °C) destilliert. Als Produkt wird das Iodid **103** (4.2 g, 98%) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

Siedepunkt = 130 °C/20 mbar (Kugelrohr).

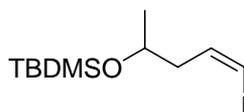
$^1\text{H-NMR}$ (500 Hz, CDCl_3): $\delta = 0.09$ (s, 3H, Si- CH_3), 0.10 (s, 3H, Si- CH_3), 0.91 (s, 9H, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.23 (d, $J_{1,2} = 6.0$ Hz, 3H, 1-H), 2.42 (dd, 1H, $J_{3b,2} = 6.6$ Hz, $J_{3b,3a} = 16.6$ Hz, 3b-H), 2.51 (dd, $J_{3a,2} = 6.2$ Hz, $J_{3a,3b} = 16.6$ Hz, 1H, 3a-H), 3.98(m, 1H, 2-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 Hz, CDCl_3): $\delta = -4.73$ (Si- CH_3), -4.68 (Si- CH_3), -2.9 (Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 (C-5), 23.5 (C-1), 25.7 (Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 (Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.6 (C-3), 67.6 (C-2), 92.2 (C-4).-

(S)-4-tert-Butyl-dimethylsilanyloxy-1-iodopent-1-yn (103a)

Siedepunkt = 130 °C/20 mbar (Kügelrohr).

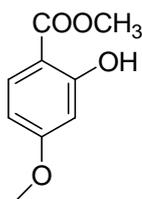
(Z)-tert-Butyl(5-iodopent-4-en-2-yloxy)dimethylsilan (104)



Zu einer Lösung des Sylilethers **103** (2.0 g, 6.2 mmol) in Methanol (40 mL) wird Kaliumazodicarboxylat (20.0 g, 100 mol) zugegeben. Zu der entstandenen Mischung wird Essigsäure (5.9 mL) in Methanol (20 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wird farblos sein. Nach erfolgtem Umsatz (1 Stunde, GC-Kontrolle, 80 °C) wird mit Wasser (100 mL) verdünnt und mit Petrolether (3 x 125 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (100 mL) gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohrprodukt enthält große Mengen des Iodalkans. Das Rohprodukt wird mit n-Propylamin (10 mL) versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Diese Mischung wird mit Petrolether (200 mL) verdünnt und mit Wasser (3 x 100 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Iodalken **104** (1.2 g, 60%) wird in Form einer farblosen Flüssigkeit durch Destillation unter vermindertem Druck erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 Hz, CDCl_3): $\delta = 0.10$ (s, 6H, Si(CH_3) $_2$), 0.95 (s, 9H, C(CH_3) $_3$), 1.01-1.02 (d, $J_{1,2} = 6.1$ Hz, 3H, 1-H), 2.16-2.27 (m, 2H, 3-H), 3.71-3.77 (m, 1H, 2-H), 5.97-6.00 (m, 1H, 5-H und 4-H).-

Methyl-2-hydroxy-4-methoxybenzoat (**106**)

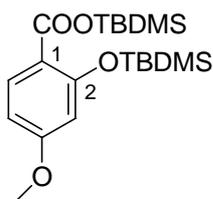


β -Resorcylnsäure (**90**) (30.0 g, 0.2 mol) wird in trockenem Aceton (400 mL) gelöst. Zu dieser Lösung werden Kaliumcarbonat (56.0 g, 0.40 mmol) und Methyljodid (26.0 mL, 40 mmol) zugegeben. Diese Mischung wird 5 Stunden gekocht. Nach erfolgtem Umsatz (DC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wird mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und filtriert. Nach Einengen unter reduziertem Druck konnte der Ester (**106**) (17.8 g, 51%) in Form weisser Kristalle durch Kristallisation aus Ethanol erhalten werden.

Schmelzpunkt = 49 °C (Lit.^[106] 51 °C)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): = 3.82 (s, 3H, CH_3), 3.90 (s, 3H, CH_3), 6.41-6.45 (m, 2H, 3-H und 5-H), 7.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 6-H), 10.95 (s, 1H, OH).-

tert-Butyldimethylsilyl 2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methoxybenzoat (**112**)^[107]



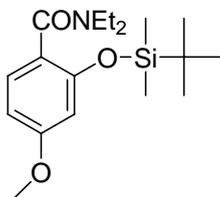
2-Hydroxy-4-methoxybenzoesäure (**107**) (1.01 g, 6.0 mmol) und *i*-Pr₂NEt (2.87 g, 22.1 mmol) werden in trockenem DMF (10 mL) gelöst. TBDMSCl (2.25 g, 15.0 mmol, 1.25 Äq) in DMF (10 mL) wird zu dieser Mischung bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 12 Stunden wird eine NaHCO_3 -Lösung (20 mL) zu dieser Mischung gegeben. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 50 mL) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird per Säulen-

Chromatographie (CH₂Cl₂) an Kieselgel getrennt. Als Produkt wird der Silylether **112** (1.2 g, 51 %) in Form eines farblosen Öls erhalten.

¹H-NMR (500 Hz, CDCl₃): δ = 0.26 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.38 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.06 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.43 (d, *J*_{3,5} = 2.5 Hz, 1H, 3-H), 6.55 (dd, *J*_{5,3} = 2.5 Hz, *J*_{5,6} = 8.8 Hz, 5-H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 6-H).-

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = -4.2 (Si-CH₃), -4.0 (Si-CH₃), 18.2 (SiCMe₃), 18.9 (SiCMe₃), 26.2 (C(CH₃)₃), 26.3 (C(CH₃)₃), 55.8 (OCH₃), 107.1 (C-3 oder C-5), 107.7 (C-3 oder C-5), 116.8 (C-1), 133.9 (C-6), 158.4 (C-2 oder C-4), 163.9 (C-2 oder C-4), 164.9 (COO).-

2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-*N,N*-diethyl-4-methoxybenzamid (**108a**)



Methode A^[50]: DMF (0.1 mL) und Oxalylchlorid (1.2 mL, 6.3 mmol) werden zu einer Lösung des TBDMS-Esters **112** (2.4 g, 6 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (50 mL) bei 0 °C langsam getropft. Die entstandene Lösung wurde 2 Stunden bei 0 °C und weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C abgekühlt und Diethylamin (1.2 mL, 12 mmol) wurde zu dieser Lösung getropft. Zu dem Reaktionsgemisch wurde eine NaHCO₃-Lösung zugegeben. Die organische Phase wird mit Wasser (3 x 50 mL) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt liefert nach der chromatographischen Reinigung das Amid **108a** (1.4 g) in 70 %iger Ausbeute als farbloses Öl.

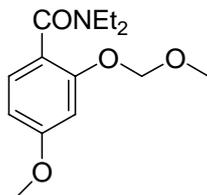
Methode B^[49]: Zu einer Lösung des Trimethylaluminiums (0.5 mol/L, 160 mL, 40.0 mmol) in absolutem Toluol wurde Diethylamin (8.8 mL, 85.6 mmol) bei 0 °C unter Argon getropft. Die Mischung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zu entstandener Lösung wurde Ester **115a** (10.0 g, 33.2 mmol) in absolutem Toluol (150 mL) zugegeben und weitere 12 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach erfolgtem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde 2N HCl (45 ml) zur Reaktionsmischung bei 0 °C unter starkem Rühren sehr langsam gegeben. Die entstandene Mischung wurde durch Celite filtriert, die organische Phase wurde getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Et₂O (2 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen

Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet und filtriert. Nach Einengen unter reduziertem Druck und Trocknung im Ölpumpenvakuum wird das Rohprodukt mittels Säulen-Chromatographie (Pethrolether/Ethylacetat 3:1) gereinigt und das Produkt **108a** (8.1 g, 70%) konnte in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 Hz, CDCl_3): $\delta = 0.22$ (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.96 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.10 (br s, 1H, NCH_2), 3.21 (br s, 1H, NCH_2), 3.42 (br s, 1H, NCH_2), 3.55 (br s, 1H, NCH_2), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 6.33 (d, $J_{3,4} = 2.0$ Hz, 1H, 3-H), 6.49 (dd, $J_{4,3} = 2.0$ Hz, $J_{4,5} = 8.5$ Hz, 1H, 5-H), 7.07 (d, $J_{5,4} = 8.5$ Hz, 1H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 Hz, CDCl_3): $\delta = -3.6$ (Si-CH_3), 13.2 (NCH_2CH_3), 13.3 (NCH_2CH_3), 14.1 (NCH_2CH_3), 18.0 (SiCMe_3), 25.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 39.3 (NCH_2Me), 42.9 (NCH_2Me), 55.2 (OCH_3), 105.7 (C-3 oder C-5), 106.3 (C-3 oder C-5), 122.6 (C-1), 128.7 (C-6), 152.3 (C-2 oder C-4), 160.7 (C-2 oder C-4), 169.0 (COO).

***N,N*-Diethyl-4-methoxy-2-(methoxymethoxy)benzamid (108b)**



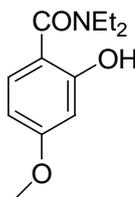
Säure **116** (2.01 g, 0.98 mmol) wird in trockenem CH_2Cl_2 (100 mL) gelöst. Zu dieser Lösung werden DCC (2.40 g, 1.2 mmol, 1.2 Äq.) und HOBT (1.70 g, 1.2 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben und die entstandene Mischung wurde 15 Minuten gerührt. Diethylamin (1.05 g, 13.1 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) wird zu dieser Mischung gegeben und weitere 2 Stunden gerührt. Nach erfolgtem Umsatz (DC-Kontrolle) wird Wasser (50 ml) zur Reaktionsmischung gegeben. Die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 (2 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 50mL), NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und filtriert. Nach Einengen unter reduziertem Druck und Trocknung im Ölpumpenvakuum wird das Rohprodukt mittels Säulen-Chromatographie (CH_2Cl_2 /Methanol 98:2) gereinigt und das Produkt **108b** (1.8 g, 70 %) konnte in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 Hz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.21 (m, 2H, NCH_2), 3.49 (s, 3H, OCH_3), 3.53 (br s, 2H, NCH_2), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 5.18 (s, 2H, OCH_2O), 6.58 (dd, $J_{5,6} = 2.2$ Hz, $J_{5,3} = 8.3$ Hz, 1H, 5-H), 6.73 (dd, $J_{6,5} = 2.2$ Hz, 1H, 6-H), 7.15 (d, $J_{3,5} = 8.3$ Hz, 1H, 3-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 Hz, CDCl_3): $\delta = 13.3$ (CH_2CH_3), 14.5 (CH_2CH_3), 39.3 (NCH_2), 43.2 (NCH_2), 55.8 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 95.4 (OCH_2O), 102.2 (C-3), 107.2 (C-5), 121.0 (C-1), 128.6 (C-6), 154.6 (C-2), 161.4 (C-4), 169.0 (C=O).-

MS (70 eV) m/z (%): = 267 (63) [M^+], 195 (91) [$\text{M}^+ - \text{NEt}_2$], 165 (86) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O} - \text{NEt}_2$], 151 (76) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O} - \text{NEt}_2$].-

***N,N*-Diethyl-4-methoxybenzamid (113)**



Säure **107** (0.50 g, 3.0 mmol) wird in trockenem CH_2Cl_2 (200 mL) gelöst. Zu dieser Lösung werden DCC (2.10 g, 10.1 mmol) und 4-DMAP (0.20 g, 1.6 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben und die entstandene Mischung wird 15 Minuten gerührt. Diethylamin (1.05 g, 13.1 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) wird zu dieser Mischung gegeben und weitere 2 Stunden gerührt. Nach erfolgtem Umsatz (DC-Kontrolle) wird 2N HCl (10 ml) zur Reaktionsmischung bei 0 °C gegeben. Die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 (2 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 50mL), NaHCO_3 -Lösung (50 mL), NaCl-Lösung (50 mL), mit MgSO_4 getrocknet und filtriert. Nach Einengen unter reduziertem Druck und Trocknung im Ölpumpenvakuum wird das Rohprodukt mittels Säulen-Chromatographie (CH_2Cl_2 /Methanol 98:2) gereinigt und das Produkt **113** (0.32 g, 50 %) konnte in Form eines farblosen Öls erhalten werden. Als Nebenprodukt wird das Dimer **114** (0.06 g, 10%) isoliert.

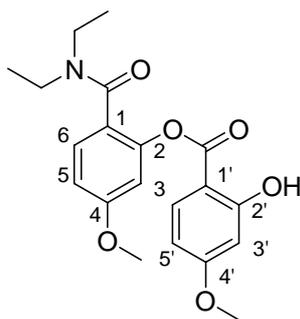
Schmelzpunkt = 116-118 °C (Lit.^[108]120-121 °C)

$^1\text{H-NMR}$ (500 Hz, CDCl_3): $\delta = 1.00$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.10 (br s, 1H, NCH_2), 3.21 (br s, 1H, NCH_2), 3.42 (br s, 1H, NCH_2), 3.55 (br s,

^1H , NCH_2), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 6.33 (d, $J_{3,4} = 2.0$ Hz, 1H, 3-H), 6.49 (dd, $J_{4,3} = 2.0$ Hz, $J_{4,5} = 8.5$ Hz, 1H, 4-H), 7.07 (d, $J_{5,4} = 8.5$ Hz, 1H, 5-H).

^{13}C -NMR (125 Hz, CDCl_3): $\delta = 13.4$, 42.3, 55.3, 102.0 (C-3), 105.5 (C-5), 110.3 (C-1), 128.7 (C-1), 128.7 (C-6), 161.6 (C-2), 162.6 (C-2), 162.8 (C-4), 171.8 (C=O).-

2-(Diethylcarbamoyl)-5-methoxyphenyl 2-hydroxy-4-methoxybenzoat (114)



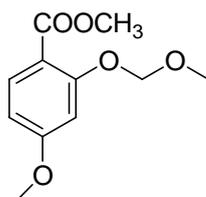
Schmelzpunkt = 115-117 °C.-

^1H -NMR (500 Hz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ (br s, 6H, $(\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2)$), 3.23 (br s, 2H, NCH_2), 3.43 (br s, 2H, NCH_2), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 6.45-6.55 (m, 2H, Ar), 6.70-6.90 (m, 2H, Ar), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 6-H), 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 6'-H), 10.6 (s, 1H, OH).-

^{13}C -NMR (125 Hz, CDCl_3): $\delta = 12.5$ (CH_2CH_3), 14.1 (CH_2CH_3), 38.8 (NCH_2), 42.9 (NCH_2), 55.6 (OCH_3), 55.7 (OCH_3), 100.8 (C-5/5' oder C-3/3'), 104.5 (C-5/5' oder C-3/3'), 108.1 (C-5/5' oder C-3/3'), 108.6 (C-5/5' oder C-3/3'), 128.2 (C-6'), 132.0 (C-6), 147.4, 160.8, 164.4, 166.5, 167.2, 168.0.-

MS (70 eV) m/z (%) = 373 (35) $[\text{M}]^+$, 222 (50) $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_7\text{O}_3]^+$, 151 (100) $[\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_3]^+$.

Methyl-4-methoxy-2-(methoxymethoxy)benzoat (115b)^[108]



Methyl-4-methoxy-2-hydroxybenzoat (**106**) (3.05 g, 16.8 mmol) wird in absolutem THF (100 mL) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und portionsweise mit NaH (60% susp. in Öl, 0.88 g., 21.9 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Nach 15 min wurde MOMCl (1.65 ml, 21.9 mmol, 1.3 Äq.) zu dem Reaktionsgemisch zugegeben. Die so entstandene Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 1 Stunde bei dieser Temperatur gehalten, anschließend noch 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion (nach DC-Kontrolle) wird mit wenig Wasser extrahiert. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase mit EtOAc (5 × 100 ml) ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels konnte Methyl-4-methoxy-2-(methoxy-methoxy)benzoat **115b** (3.60 g, 15.9 mmol) in 95 %iger Ausbeute erhalten werden.

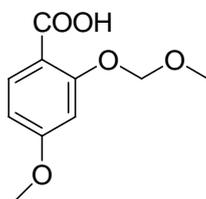
¹H-NMR (500 Hz, CDCl₃): δ = 3.55 (s, 3H, ArOCH₃), 3.86 (s, 3H, COOCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 5.27 (s, 2H, OCH₂O), 6.59 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 6.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 3-H), 7.85 (dd, *J* = 2,3 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H, 6-H).-

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 51.7, 55.5, 56.4, 95.3 (OCH₂O), 102.7 (C-5), 106.9 (C-3), 113.4 (C-1), 133.4 (C-2), 159.0 (C-4), 163.9 (C-6), 166.0 (COOMe).-

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 226 (50) [M⁺], 195 (40) [M - CH₃O]⁺, 179 (14), 165 (55), 150 (64), 122 (14), 107 (13), 45 (100).-

Elementaranalyse C ₁₁ H ₁₄ O ₅ (226.23)	ber.	C 58.4	H 6.24
	gef.	C 57.9	H 6.23

4-Methoxy-2-(methoxymethoxy)-benzoesäure (**116**)



Für die Verseifung des Esters wird Methyl-4-methoxy-2-(methoxy-methoxy)benzoat (3.60 g, 15.9 mmol) (**115b**) in Ethanol (50 mL) gelöst. Zur entstandenen Lösung wird 1N Natriumhydroxyd-Lösung (40 mL, 40 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 12 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach erfolgtem Umsatz (DC-Kontrolle) wird die 1N HCl-

Lösung (38 ml) unter starkem Rühren zur Reaktionsmischung langsam zu getropft. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. 4-Methoxy-2-(methoxymethoxy)benzoesäure (**116**) (2.60 g, 12.3 mmol) konnte in 77 %iger Ausbeute als weißer Feststoff isoliert werden.

Schmelzpunkt = 89-92 °C (Lit.^[109] 91-93 °C)

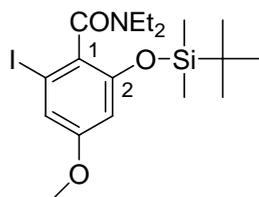
¹H-NMR (500 Hz, CDCl₃): δ = 3.56 (s, 3H, ArOCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 5.39 (s, 2H, OCH₂O), 6.68 (dd, *J* = 2,3 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 6.78 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, 3-H), 8.12 (dd, *J* = 2,3 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H, 6-H), 10.59 (br s, 1H, COOH).-

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 55.7 (ArOCH₃), 57.1 (OCH₃), 95.9 (OCH₂O), 101.3 (C-3), 108.2 (C-5), 111.0 (C-1), 135.3 (C-6), 157.6 (C-2), 165.0 (C-4), 166.9 (COOH).-

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 212 (37) [M⁺], 168 (19) [M - CO₂]⁺, 150 (86) [M - C₂H₆O₂]⁺, 122 [M - CO₂ - C₂H₅O]⁺, 107 (20), 45 (100).-

Elementaranalyse C ₁₀ H ₁₂ O ₅	ber.	C 56.60	H 5.70
	gef.	C 56.81	H 5.32.-

2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-*N,N*-diethyl-6-iodo-4-methoxybenzamid (**120a**)^[49]



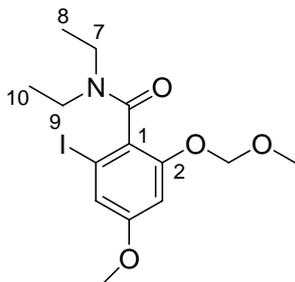
Zu einer Lösung des Amids **108a** (3.70 g, 11.0 mmol) in absolutem THF (200 mL) werden TMEDA (0.50 mL, 3.3 mmol) und *sec*-BuLi (12.0 mL, 15.6 mmol, 1.3 M/L in Hexan) bei -78 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wird innerhalb von 1 Stunde bei -78 °C gerührt. Zu der entstandenen Mischung wird nach 1 Stunde eine Lösung von Jod (3.95 g, 15.6 mmol) in THF (50 mL) zugetropft. Nach 1 Stunde bei -78 °C wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und ges. Na₂S₂O₃-Lösung (10 mL) zu dieser Mischung gegeben. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden mit Wasser (50 mL) und ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird per Säulen-Chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 98:2) an Kieselgel getrennt. Als Produkt wird das Iodid **120a** (2.6 g, 50%) in Form eines farblosen Öls erhalten. Als Nebenprodukt wird ungeschütztes Iodid **120c** (0.4 g, 10 %) isoliert.

¹H-NMR (500 Hz, CDCl₃): δ = 0.17 (s, 3H, SiCH₃), 0.21 (s, 3H, SiCH₃), 0.91 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3.06-3.30 (m, 2H, NCH₂), 3.63-3.86 (m, 2H, NCH₂), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 6.31 (d, *J*_{5,3} = 2.3 Hz, 1H, 5-H), 6.91 (d, *J*_{3,5} = 2.3 Hz, 1H, 3-H).-

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = -4.3 (SiCH₃), -3.7 (SiCH₃), 13.0 (CH₂CH₃), 14.3 (CH₂CH₃), 18.4 (SiCMe₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 39.6 (NCH₂), 43.5 (NCH₂), 55.9 (OCH₃), 94.3 (C-6), 106.3 (C-3), 117.1 (C-5), 128.5 (C-1), 152.9 (C-2), 160.7 (C-4), 168.3 (C=O).-

***N,N*-Diethyl-2-iodo-4-methoxy-6-(methoxymethoxy)benzamid (120b)**



Zu einer Lösung des Amids **107b** (1.72 g, 6.37 mmol) in absolutem THF (100 mL) werden TMEDA (0.20 mL, 1.3 mmol) und *sec*-BuLi (6.3 mL, 8.2 mmol, 1.3 M/L in Hexan) bei -78 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wird innerhalb von 1 Stunde bei -78 °C gerührt. Zu der entstandenen Mischung wird nach 1 Stunde eine Lösung von Jod (2.1 g, 8.2 mmol) in THF (20 mL) zugetropft. Nach 1 Stunde bei -78 °C wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und ges. Na₂S₂O₃-Lösung (10 mL) zu dieser Mischung gegeben. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (25 mL) und ges. NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird per Säulen-Chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 98:2) an Kieselgel getrennt. Als Produkt wird das Iodid **120b** (1.65 g, 65 %) in Form eines farblosen Öls erhalten.

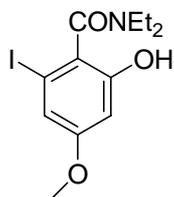
$^1\text{H-NMR}$ (500 Hz, CDCl_3): $\delta = 1.10$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 9-H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 7-H), 3.10-3.20 (m, 2H, 10-H), 3.39 (dd, $J = 7.1$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H, 8b-H), 3.44 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (dd, $J = 7.1$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H, 8a-H), 5.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, OCH_2O), 5.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, OCH_2O), 6.70 (d, $J_{4,2} = 2.2$ Hz, 1H, 3-H), 6.98 (d, $J_{2,4} = 2.2$ Hz, 1H, 5-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 Hz, CDCl_3): $\delta = 12.5$ (C-7), 13.9 (C-9), 38.8 (C-8), 42.7 (C-10), 56.1 (ArOCH_3), 56.8 (CH_2OCH_3), 94.1 (C-6), 95.4 (OCH_2O), 102.1 (C-3), 117.2 (C-5), 126.0 (C-1), 154.5 (C-2), 160.8 (C-4), 167.8 (C=O).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 393 (30) $[\text{M}]^+$, 378 (10) $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$, 348 (10) $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 321 (30), 293 (30) $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}]^+$, 149 (100) $[\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_3]^+$.-

Elementaranalyse $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{INO}_4$ (393.22)	ber.	C 42.76	H 5.13	N 3.56
	gef.	C 42.88	H 4.97	N 3.82.-

***N,N*-Diethyl-2-hydroxy-6-iodo-4-methoxybenzamid (120c)**



Schmelzpunkt = 114-116 °C.-

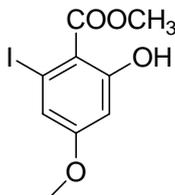
$^1\text{H-NMR}$ (500 Hz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (br s, 6H, CH_2CH_3), 3.25 (m, 2H, NCH_2), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (br s, 2H, NCH_2), 6.17 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 3-H), 6.76 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 5-H), 8.85 (br s, 1H, OH).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 Hz, CDCl_3): $\delta = 13.0$ (br s, CH_2CH_3), 40.0 (br s, NCH_2), 43.5 (br s, NCH_2), 55.4 (OCH_3), 92.6 (C-6), 102.7 (C-3), 117.2 (C-5), 122.6 (C-1), 155.1 (C-4), 160.9 (C-2), 170.3 (COO).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 349 (30) $[\text{M}]^+$, 277 (50) $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}]^+$, 222 (35) $[\text{M} - \text{I}]^+$, 84 (100) $[\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}]^+$.-

Elementaranalyse C ₁₂ H ₂₆ IINO ₃ (349.17)	ber.	C 41.28	H 4.62	N 4.01
	gef.	C 40.72	H 4.42	N 4.16.-

Methyl-4-methoxy-2-hydroxy-6-iodbenzoat (122)^[49].



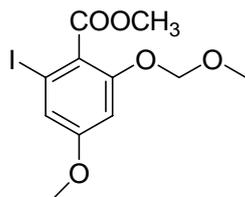
Zu einer Lösung des Amids **108a** (3.61 g, 1.05 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (100 mL) wird Trimethyloxoniumtetrafluorborat (1.6 g, 1.10 mmol) unter Argon zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach erfolgtem Umsatz (DC-Kontrolle) wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wird wieder in Methanol (100 mL) gelöst. Zu dieser Mischung wird gesättigte Na₂CO₃-Lösung (50 mL) gegeben. Nach weiteren 10 Stunden ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle) und die Reaktionsmischung wird abfiltriert. Methanol wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Die wässrige Phase wird mit 1N HCl (60 mL) und mit CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird per Säulen-Chromatographie (Petrolether/Ethylacetat 3:1) an Kieselgel getrennt. Als Produkt wird der Ester **122b** (1.51 g, 60 %) in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

Schmelzpunkt = 115-117 °C.-

¹H-NMR (500 Hz, CDCl₃): δ = 3.81 (s, 3H, COOCH₃), 3.96 (s, 3H, ArOCH₃), 6.46 (d, *J*_{3,5} = 2.5 Hz, 1H, 3-H), 7.22 (d, *J*_{5,3} = 2.5 Hz, 1H, 5-H), 11.48 (s, 1H, OH).-

¹³C-NMR(50 MHz, CDCl₃): 51.6 (ArOCH₃), 55.6 (COOCH₃), 94.4 (C-6), 101.5 (C-3), 109.2 (C-1), 122.8 (C-5), 164.0 (C-4), 164.5 (C-2), 169.0 (C=O).-

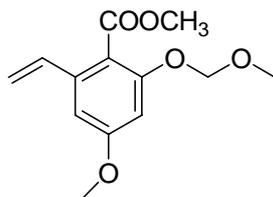
Methyl-4-methoxy-2-(methoxymethoxy)-6-iodbenzoat (**123**)^[49].



Methyl-4-methoxy-2-hydroxy-6-iodbenzoat (**122**) (1.50 g, 5.0 mmol) wird in absolutem THF (100 mL) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und portionsweise mit NaH (60% susp. in Öl, 0.22 g, 5.5 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Nach 15 min wird MOMCl (0.5 ml, 5.5 mmol, 85%, 1.1 Äq.) zu dem Reaktionsgemisch zugegeben. Die so entstandene Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 1 Stunde bei dieser Temperatur gehalten, anschließend noch 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion (nach DC-Kontrolle) wird mit wenig Wasser extrahiert. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase mit EtOAc (5 × 100 ml) ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels konnte Methyl-4-methoxy-2-(methoxy-methoxy)benzoat **123** (1.63 g,) in 95 %iger Ausbeute erhalten werden.

¹H-NMR (500 Hz, CDCl₃): δ = 3.46 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3.78 (s, 3H, COOCH₃), 3.92 (s, 3H, ArOCH₃), 5.14 (s, 2H, OCH₂O), 6.73 (d, *J*_{3,5} = 2.1 Hz, 1H, 3-H), 7.02 (d, *J*_{5,3} = 2.1 Hz, 1H, 5-H).-

Methyl-4-methoxy-2-(methoxymethoxy)-6-vinylbenzoat (**124**).



Iodid **123** (1.5 g, 4.26 mmol) und Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium (50 mg, 0.04 mmol) werden in absolutem Toluol (100 ml) gelöst. Zu entstandener Lösung wird Tri-*n*-butylvinylzinn (1.6 mL, 5.45 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 10 Stunden bei 90 °C unter Argon gerührt. Nach erfolgtem Umsatz (DC-Kontrolle) wird zu dieser Mischung eine 20% KF-Lösung (30 mL) zugegeben und 30 Minuten kräftig gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen, mit MgSO₄

getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird per Säulen-Chromatographie (CH₂Cl₂) an Kieselgel getrennt. Als Produkt wird der Ester **124** (1.01 g, 95 %) in Form eines farblosen Öls erhalten.

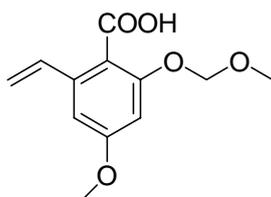
¹H-NMR (500 Hz, CDCl₃): δ = 3.50 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3.85 (s, 3H, COOCH₃), 3.92 (s, 3H, ArOCH₃), 5.19 (s, 2H, OCH₂O), 5.35 (dd, *J*_{gem} = 0.9 Hz, *J* = 11.0 Hz, 1H, =CH₂), 5.72 (dd, *J*_{gem} = 0.9 Hz, *J* = 17.3 Hz, 1H, =CH₂), 6.67 (d, *J*_{3,5} = 2.2 Hz, 1H, 3-H), 6.74 (dd, *J* = 11.0 Hz, *J* = 17.3 Hz, 1H, =CH-), 6.75 (d, *J*_{5,3} = 2.2 Hz, 1H, 5-H).-

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 52.2 (COOCH₃), 55.5 (ArOCH₃), 56.2 (CH₂OCH₃), 94.9 (OCH₂O), 101.4 (C-3), 103.7 (C-5), 116.8 (C-1), 117.1 (=CH₂), 133.8 (CH=), 137.8 (C-6), 155.7 (C-2), 161.4 (C-4), 168.2 (COOMe).-

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 252 (40) [M]⁺, 221 (20) [M - CH₃O]⁺, 191 (20) [M - C₂H₅O₂]⁺, 176 (100) [M - CH₃O - C₂H₅O]⁺.-

Elementaranalyse C ₁₃ H ₁₆ O ₅ (252.26)	ber.	C 61.90	H 6.39
	gef.	C 61.72	H 6.42.-

4-Methoxy-2-(methoxymethoxy)-6-vinylbenzoesäure (**B**)



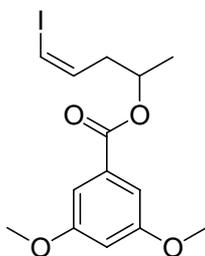
Ester **124** (0.80 g, 3.2 mmol) wird in Ethanol (10 mL) gelöst. Zur entstandenen Lösung wird 1N Natriumhydroxyd-Lösung (10 mL, 10 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 12 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach erfolgtem Umsatz (DC-Kontrolle) wird die 1N HCl-Lösung (9 ml) unter starkem Rühren zur Reaktionsmischung langsam zu getropft. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3x100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Benzoesäure **B** (0.61 g, 2.6 mmol) konnte in 80 %iger Ausbeute als farbloses Öl isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 Hz, CDCl_3): $\delta = 3.55$ (s, 3H, CH_2OCH_3), 3.88 (s, 3H, ArOCH_3), 5.29 (s, 2H, OCH_2O), 5.39 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.70 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$), 6.73 (dd, $J = 2.2$ Hz, 1H, 5-H), 6.79 (dd, $J = 2.2$ Hz, 1H, 3-H), 7.14 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J = 17.3$ Hz, 1H, $=\text{CH}$)-.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 Hz, CDCl_3): $\delta = 55.5$ (ArOCH_3), 56.6 (CH_2OCH_3), 95.5 (OCH_2O), 100.3, 101.3 (C-3), 105.6 (C-5), 117.0 ($=\text{CH}_2$), 135.2 ($\text{CH}=\text{}$), 144.8, 156.6, 162.2, 169.7.-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 238 (15) $[\text{M}]^+$, 206 (20) $[\text{M} - \text{CH}_3\text{OH}]^+$, 176 (60) $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2 - \text{CHO}_2]^+$, 148 (25) $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2 - \text{CHO}_2]^+$.-

(Z)-5-Iodopent-4-en-2-yl 3,5-Dimethoxybenzoat (126)



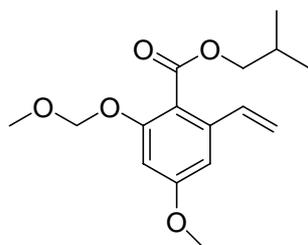
Säure **125** (200 mg, 1.1 mmol) wurde in trockenem CH_2Cl_2 (50 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurden DCC (230 mg, 1.1 mmol) und 4-DMAP (0.10 g, 0.8 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben und die entstandene Mischung wurde 15 Minuten gerührt. Alkohol **C** (0.2 g, 0.95 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) wurde zu dieser Mischung gegeben und weitere 2 Stunden gerührt. Nach erfolgtem Umsatz (DC-Kontrolle) wird Wasser zur Reaktionsmischung gegeben. Die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 50mL), ges. NaCl-Lösung (50 mL), mit MgSO_4 getrocknet und filtriert. Nach Einengen unter reduziertem Druck und Trocknung im Ölpumpenvakuum wird das Rohprodukt mittels Säulen-Chromatographie (CH_2Cl_2 /Methanol 98:2) gereinigt und das Produkt **126** (0.34 g, 95 %) konnte in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (200 Hz, CDCl_3): $\delta = 1.43$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 1-H), 2.49-2.69 (m, 2H, 3-H), 3.87 (s, 6H, OCH_3), 5.25-5.40 (m, 1H, 2-H), 6.25-6.35 (m, 1H, 4-H), 6.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 5-H), 6.69 (t, $J = 2.3$ Hz, H_p), 7.23 (t, $J = 2.3$ Hz, H_o)-.

^{13}C -NMR (50 Hz, CDCl_3): $\delta = 20.2$ (C-1), 41.6 (C-3), 56.0 (OCH_3), 70.5 (C-2), 85.7 (C-1), 106.0, 107.7, 132.8, 137.0 (3 x Ar, C-4), 161.1 (C-OMe), 166.2 (COO).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 376 (14) [M^+], 210 (84) [$\text{C}_5\text{H}_8\text{IO}^+$], 181 (75) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_8\text{I}$], 165 (100) [$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3^+$], 138 (75).-

Isobutyl 4-Methoxy-2-(methoxymethoxy)-6-vinylbenzoat (**127**)



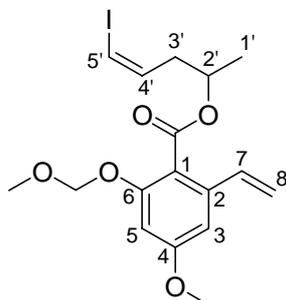
Benzoessäure **B** (103 mg, 0.42 mmol) wird in trockenem CH_2Cl_2 (30 mL) gelöst. Zu dieser Lösung werden DCC (120 mg, 0.6 mmol) und 4-DMAP (50 mg, 0.4 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben und die entstandene Mischung wird 15 Minuten gerührt. Isopropanol (0.1 mL, 1.4 mmol) wird zu dieser Mischung gegeben und weitere 2 Stunden gerührt. Nach erfolgtem Umsatz (DC-Kontrolle) wird Wasser zur Reaktionsmischung gegeben. Die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 30 mL), ges. NaCl-Lösung (30 mL), mit MgSO_4 getrocknet und filtriert. Nach Einengen unter reduziertem Druck und Trocknung im Ölpumpenvakuum wird das Rohprodukt mittels Säulen-Chromatographie (CH_2Cl_2 /Methanol 98:2) gereinigt und das Produkt **127** (115 mg, 90 %) konnte in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

^1H -NMR (500 Hz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.04 (m, $J = 6.7$ Hz, 1H, CHMe_2), 3.46 (s, 3H, CH_2OCH_3), 3.83 (s, 3H, ArOCH_3), 4.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, COOCH_2), 5.16 (s, 2H, OCH_2O), 5.32 (dd, $J_{\text{gem}} = 0.9$ Hz, $J = 11.0$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.70 (dd, $J_{\text{gem}} = 0.9$ Hz, $J = 17.3$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$), 6.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 3-H), 6.72 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 5-H), 6.73 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J = 17.3$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$).-

^{13}C -NMR (125 Hz, CDCl_3): $\delta = 19.2$ ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.8 (CHMe_2), 55.5 (ArOCH_3), 56.1 (CH_2OCH_3), 71.5 (COOCH), 94.8 (OCH_2O), 101.2 (C-3), 103.5 (C-5), 117.0 (C-1), 117.2 ($=\text{CH}_2$), 133.9 ($\text{CH}=\text{}$), 137.7 (C-6), 155.6 (C-2), 161.2 (C-4), 167.9 (COO).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 294 (3) $[M]^+$, 195 (16) $[M - C_2H_3 - C_4H_9O]^+$, 150 (80), 83 (92).-

(Z)-5-Iodopent-4-en-2-yl 4-Methoxy-2-(methoxymethoxy)-6-vinylbenzoat (128)



(Z)-5-Iodopent-4-en-2-ol (**C**) (300 mg, 1.42 mmol, 2.2 Äq.) wird in absolutem Toluol (20 mL) gelöst. Zu dieser Lösung werden Triphenylphosphin (300 mg, 1.2 mmol, 2 Äq.), Diethyldiazocarboxylat (0.2 mL, 1.2 mmol, 2 Äq.) unter Argon bei 0 °C zugegeben. Die Lösung der 4-Methoxy-2-(methoxymethoxy)-6-vinylbenzoesäure (**B**) (150 mg, 0.63 mmol) wird zu dieser Mischung nach 15 Min zugegeben. Nach der Zugabe wird weitere 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle). Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Ester (**128**) (260 mg, 0.6 mmol) konnte nach der chromatographischen Reinigung (Kieselgel, CH_2Cl_2) in 96 %iger Ausbeute als farbloses Öl isoliert werden.

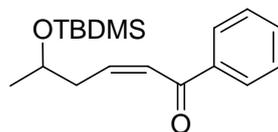
1H -NMR (500 Hz, $CDCl_3$): δ = 1.37 (d, J = 6.3 Hz, 3H, $CHCH_3$), 2.52 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH_2CHO), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, $ArOCH_3$), 5.16 (s, 2H, OCH_2O), 5.32 (m, 1H, CHO), 5.33 (m, 1H, $=CH_2$), 5.70 (d, J = 17.3 Hz, $=CH_2$), 6.32 (dd, J = 6.4 Hz, J = 13.5 Hz, 1H, 4'-H), 6.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 5'-H), 6.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 5-H), 6.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 3-H), 6.73 (dd, J = 11.0 Hz, J = 17.3 Hz, 1H, 7-H).-

^{13}C -NMR (125 Hz, $CDCl_3$): δ = 19.7 (C-1'), 41.0 (C-3'), 55.5 ($Ar-OCH_3$), 56.2 (OCH_3), 70.2 (C-2'), 84.9 (OCH_2O), 94.7 (C-5'), 101.1 (C-5), 103.5 (C-3), 117.1 (C-8), 133.7 (C-7), 136.8 (C-4'), 137.6 (C-2), 155.5 (C-6), 161.3 (C-4), 167.2 (COO).-

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2976 (C-H), 2935 (C-H), 1722 (C=O), 1716, 1604, 1265 (C-O), 1217 (C-O), 1153, 1045, 1020.-

^{13}C -NMR (125 Hz, CDCl_3): $\delta = -4.7$ (SiCH_3), -4.4 (SiCH_3), 18.2 (SiCMe_3), 23.4 (C-1), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 37.6 (C-3), 67.4 (C-2), 69.4 (C-6), 126.0 (C-5), 127.3 , 127.4 , 128.2 (3 x Ar), 128.5 (C-4), 134.0 , 134.4 (2 x Ar), 143.8 (C-7).-

(Z)-5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-phenylhex-2-en-1-one (130)

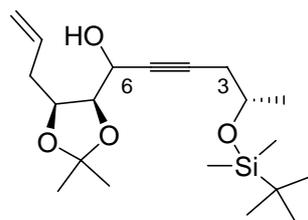


Allylkohol **129** (100 mg, 0.33 mmol) wird in absolutem Benzol (5 mL) gelöst und mit MnO_2 (100 mg, 0.105 mmol, 3 Äq.) versetzt. Die Mischung wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt und der Verlauf der Reaktion dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Nach vollständigem Umsatz wird die Lösung über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Nach der chromatographischen Reinigung wird das Produkt **130** (71 mg, 0.24 mmol) als farbloses Öl in 70 %iger Ausbeute erhalten.

^1H -NMR (500 Hz, CDCl_3): $\delta = 0.07$ (s, 3H, SiCH_3), 0.08 (s, 3H, SiCH_3), 0.90 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.23 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 1-H), 2.42 - 2.52 (m, 2H, 3-H), 4.03 (dt, $J = 6.1$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, 2-H), 6.91 (dt, $J_{5,3} = 1.2$ Hz, $J_{5,4} = 15.4$ Hz, 1H, 5-H), 6.91 (dt, $J_{4,3} = 7.5$ Hz, $J_{4,5} = 15.4$ Hz, 1H, 4-H), 7.48 - 7.51 (m, 2H, PhH_m), 7.56 - 7.60 (m, 1H, PhH_p), 7.94 - 7.96 (m, 2H, PhH_o).-

^{13}C -NMR (125 Hz, CDCl_3): $\delta = -4.8$ (SiCH_3), -4.5 (SiCH_3), 18.1 (SiCMe_3), 23.9 (C-1), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 43.1 (C-3), 67.7 (C-2), 127.9 (C-5), 128.5 , 128.5 (2 x Ar), 132.6 (C-10), 138.0 (C-7), 146.6 (C-4), 190.8 (C-6).-

(5S)-1-((4R,5S)-5-Allyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-5-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)hex-2-yn-1-ol (133)



In einem Zweihalskolben wird (S)-Isopropyldimethyl(pent-4-yn-2-yloxy)silan (**101**) (90 mg, 0.5 mmol) in absolutem THF (20 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wird *n*-Buthyllithium (1.6 M/l

in Hexan, 0.45 ml, 0.5 mmol) bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird weitere 15 min bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktionslösung wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt, bevor eine Lösung des Aldehyds **A** (30 mg, 0.16 mmol) in getrocknetem THF langsam unter Argon hinzugegeben wird. Die so entstandene Reaktionsmischung wird 1 Stunde bei dieser Temperatur gehalten, ehe auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt wird. Nach weiteren 30 min ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle), und das im Überschuss eingesetzte Lithiumacetylenid wird durch tropfenweise Zugabe von NH_4Cl -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH_2Cl_2 / Methanol 98:2) wird der Propargylalkohol **133** (30 mg, als farbloses Öl in 50 %iger Ausbeute erhalten.

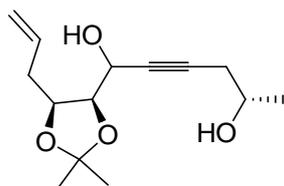
$^1\text{H-NMR}$ (500 Hz, CDCl_3): $\delta = 0.07$ (s, 6H, Si- CH_3), 0.88 (s, 9H, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, 1-H), 1.38 (s, 3H, 14-H), 1.49 (s, 3H, 13-H), 2.23 - 2.43 (m, 2H, 3-H), 2.33 - 2.53 (m, 2H, 9-H), 3.90 - 3.99 (m, 1H, 2-H), 4.09 - 4.21 (m, 1H, 7-H), 4.23 - 4.30 (m, 1H, 8-H), 4.33 - 4.36 (m, 1H, 6-H), 5.08 - 5.18 (m, 2H, 11-H), 5.84 - 5.92 (m, 1H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 Hz, CDCl_3): $\delta = -4.8$ (Si- CH_3), -4.7 (Si- CH_3), 18.1 (Si CMe_3), 23.3 (C-1), 25.4 (C-14), 25.8 (Si CMe_3), 27.9 (C-13), 29.7 (C-3), 34.0 (C-9), 61.3 (C-6), 67.4 (C-2), 76.7 (C-8), 79.3 (C-4), 84.7 (C-7), 80.4 (C-5), 108.7 (C-12), 117.1 (C-11), 134.7 (C-10).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2985$ (OH), 1421 , 1265 (C-O), 897 (C=C-H).-

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 369 (11) $[\text{M}+1]^+$, 341 (1), 323 (5), 311 (5) $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9]^+$, 243 (5), 159 (5).-

(5S)-1-((4R,5S)-5-Allyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)hex-2-yne-1,5-diol (134)



Zur Freisetzung der Hydroxyfunktion an C-4 wird der Silylether (**133**) (20 mg, 0.054 mmol) in trockenem THF (1 mL) in einer PE-Flasche gelöst. Unter Rühren wird Fluorowasserstoff in Pyridin (TBAF) (0.05 ml, 0.8 mmol, 15 Äq.) langsam zugetropft. Nach erfolgtem Umsatz (15

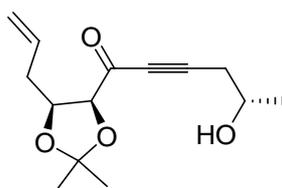
min, DC-Kontrolle) wird die NaHCO₃-Lösung (1 ml) zur Reaktionsmischung zu gegeben. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt liefert nach der chromatographischen Reinigung (5*S*)-1-((4*R*,5*S*)-5-Allyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)hex-2-yn-1,5-diol (**134**) (10 mg, 0.039 mmol) in 73 %iger Ausbeute als farblose Öl.

¹H-NMR (500 Hz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, 1-H), 1.38 (s, 3H, 14-H), 1.50 (s, 3H, 13-H), 1.62 (br s, 1H, OH), 2.13 (br s, 1H, OH), 2.29-2.46(m, 2H, 3-H), 2.39-2.55(m, 2H, 9-H), 3.93-4.00 (m, 1H, 2-H), 4.10-4.14 (m, 1H, 7-H), 4.25-4.29 (m, 1H, 8-H), 4.35-4.41(m, 1H, 6-H), 5.09-5.19 (m, 2H, 11-H), 5.83-5.93 (m, 1H, 10-H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 22.4 (C-1), 25.3 (C-14), 27.8 (C-13), 29.4 (C-3), 33.9 (C-9), 61.3 (C-6), 66.2 (C-2), 76.7 (C-8), 80.2 (C-7), 80.6 (C-4), 83.8 (C-5), 108.7 (C-12), 117.2 (C-11), 134.6 (C-10).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 253 (3) [M - 1]⁺, 239 (36) [M - CH₃]⁺, 213 (6), 155 (8), 141 (100) [C₈H₁₃O₂]⁺, 83 (64) [C₅H₇O]⁺.

(*S*)-1-((4*S*,5*S*)-5-Allyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-5-hydroxyhex-2-yn-1-one (135**)**



Zur Oxidation des Allylkohols **134** (10 mg, 0.04 mmol) wird dieser in absolutem Dichloromethan (5 mL) gelöst und mit MnO₂ (20 mg, 0.23 mmol, 6 Äq.) versetzt. Die Mischung wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt und der Verlauf der Reaktion dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Nach vollständigem Umsatz wird die Lösung über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Nach der chromatographischen Reinigung wird das Produkt **135** (2 mg, 0.01 mmol) als farbloses Öl in 20 %iger Ausbeute erhalten.

¹H-NMR (500 Hz, CDCl₃): δ = 1.31 (d, *J*_{1,2} = 6,3 Hz, 3H, 1-H), 1.40 (s, 3H, 14-H), 1.65 (s, 3H, 13-H), 2.01 (br s, 1H, OH), 2.25-2.45 (m, 2H, 3-H), 2.55-2.64 (m, 2H, 9-H), 4.04-4.10

(m, 1H, 2-H), 4.44 (ddd, $J_{8,6a} = 3.6$ Hz, $J_{7,8} = 7.3$ Hz, $J_{8,6b} = 9.2$ Hz, 1H, 8-H), 4.52 (d, $J_{7,8} = 7.3$ Hz, 1H, 7-H), 5.10-5.18 (m, 2H, 11-H), 5.80-5.89 (m, 1H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 Hz, CDCl_3): $\delta = 22.7$ (C-1), 25.2 (C-14), 27.0 (C-13), 29.7 (C-3), 34.5 (C-9), 65.8 (C-2), 77.9 (C-8), 83.0 (C-7), 77.2 (C-4), 82.2 (C-5), 110.8 (C-12), 117.8 (C-11), 133.8 (C-10), 186.49 (C-6).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 253 (4) $[\text{M} + 1]^+$, 237 (16) $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$, 211 (10) $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_5]^+$, 167 (12), 149 (9), 83 (93) $[\text{C}_5\text{H}_7\text{O}]^+$.

5. Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
AIBN	Azobisisobutyronitril
Äq.	Äquivalent
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
br	breit
Bz	Benzoyl
DC	Dünnschicht-Chromatogramm
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyan-1,4-benzochinon
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester
GC	Gas- Chromatogramm
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
HMPA	Hexamethylphosphoramid
HOBt	1-Hydroxy-benzotriazol
Hz	Herz
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Lit.	Literatur
MOM	Methoxymethyl
Ms	Mesyl
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PE	Petrolether
Ph	Phenyl

PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
ppm	part per million
PPTS	Pyridinium-(<i>p</i> -toluolsulfonat)
Piv	Pivaloyl
Py	Pyridin
Sia	Siamyl (3-Methyl-2-butyl)
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBS, TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEA	Triethylamin
TMS	Trimethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
Trt	Trityl, Triphenylmethyl
Ts	Tosyl
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	N,N,N',N',-Tetramethylethylendiamin

6. Literaturverzeichnis

- [1] J. W. Blunt, B. R. Copp, M. H. G. Munro, P. T. Northcote, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 26–78.
- [2] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *63*(7), 1022-1037.
- [3] R. Crossley, *Tetrahedron* **1992**, *48*(38), 8155-8178.
- [4] D. Enders, W. Hoffmann, *Chemie in unserer Zeit* **1985**, *19*(6), 177-190.
- [5] *Perspektiven nachwachsender Rohstoffe in der Chemie* (Hrsg.: H. Eierdanz), VCHWiley, Weinheim **1996**.
- [6] G. Blaschke, H. P. Kraft, K. Fickentscher, F. Köhler, *Arzneim.-Forsch.* **1979**, *29*, 1640-1642.
- [7] W. DeCamp, *Chirality* **1989**, *1*(1), 2-6.
- [8] M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem.* **2004**, *116*(7), 806-843.
- [9] A. M. Rouhi, *Chemical & Engineering News* **2004**, *82*, 47-62.
- [10] *Lexikon der Biochemie* (Hrsg.: A. Fahlert-Müller), 2. Ausgabe, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg **2000**.
- [11] F. W. Lichtenthaler, *ACS Symposium Series 841* (Hrsg.: Z. J. Witczak, K. Tatsuta), **2003**, 47-83.
- [12] *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), 2. Ausgabe, VCHWiley, **2000**.
- [13] G. Q. Lin, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, Wiley&Sons, **2001**.
- [14] *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg. E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, **2000**.
- [15] K. Totani, K. Takao, K. Tadano, *Synlett* **2004**, *12*, 2066–2080.
- [16] (a) J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley, New York, **1981**; (b) J. Mülzer, *Houben-Weyl*, E21a, **1995**, 77-101.
- [17] D. Seebach, H. O. Kalinowski, *Nachr. Chem. Techn.* **1976**, *24*, 415-418.
- [18] S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products: The 'Chiron' Approach*, 1. Ausgabe, Pergamon Press, New York **1983**.
- [19] J. G. Buchanan, J. Stoddart, R. H. Wightman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 823-824.
- [20] D. R. Bundle, E. Eichler, M. A. J. Gidney, M. Meldal, A. Ragaukas, B. W. Sigurskjold, B. Sinnott, D. C. Watson, M. Yaguchi, N. M. Young, *Biochemistry* **1994**, *33*, 5172-5182.

-
- [21] T. K. Dam, B. S. Cavada, T. B. Grangeiro, C. F. Santos, V. M. Ceccatto, F. A. M. de Sousa, S. Oscarson, C. F. Brewer, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 16119–16126.
- [22] K. C. Nicolaou, M. E. Duggan, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6666-6675.
- [23] (a) T. Saleh, G. Rousseau, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2891-2898; (b) D. R. Williams, J. M. McGill, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3457-3459; (c) J.G. Buchanan, J. Stoddart, R. H. Wightman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1994**, 1417-1426.
- [24] M. Černý, J. Stanek, J. Pacak, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1969**, *34*, 1750-1764.
- [25] B. Fraser-Reid, K. Tatsuta, J. Thiem, *Glycoscience - Chemistry and Chemical Biology*, Springer, **2001**, 231-253.
- [26] M. Katsuya, E. Takashi, K. Koshi, O. Koji, K. Hiroshi, M. Hajime, EP 0582153, **1994**.
- [27] J. R. Rasmussen, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2725-2727.
- [28] Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2005. Toxicological profile for tin. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- [29] H. Paulsen, J. A. L. M. van Dorst, F. Reck, Folkert, E. Meinjohanns, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 513-522.
- [30] J. Seyden-Penne, *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 2 ed., **1997**.
- [31] W. Hartwig, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2609-2645.
- [32] W. Roth, W. Pigman, *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, *2*, 405-408.
- [33] R. J. Ferrier, N. Passad, *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 570-575.
- [34] D. Gehle, Dissertation, **2005**
- [35] G. Zemplén, A. Kuntz, *Chem. Ber.* **1923**, *56B*, 1705-1710.
- [36] V. Van Rheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973-1976.
- [37] H. O. House, R. C. Lord, H. S. Rao, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1487–1491.
- [38] R. J. Tennant-Eyles, B. G. Davis, A. J. Fairbanks, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 231-243.
- [39] B. Grzeszczyk, A. Zamojski, *Carbohydr. Res.* **1994**, *262*, 49-58.
- [40] F. Smith, *J. Chem. Soc.* **1951**, 2646-2651.
- [41] NMR: F. Chretien, Y. Chapleur, B. Castro, B. Gross, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 381-384.
- [42] W. P. Neumann, *Synthesis* **1987**, 665-683.
- [43] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 1574-1585.
- [44] D. H. R. Barton, D. O. Jang, J. C. Jaszberenyi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6838-6842.

-
- [45] M. Bessodes, D. Komiotis, K. Antonakis, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 579-592.
- [46] X. Ding, W. Wang, F. Kong, *Carbohydr. Res.* **1997**, 303(4), 445-448.
- [47] R. N. Mirrington, K. J. Schmalzl, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2877-2892.
- [48] K. Takehana, S. Sato, M. Kobayasi, H. Tatsuya, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1999**, 257, 19-23.
- [49] K. Tatsuta, S. Takano, T. Sato, S. Nakano, *Chemistry Lett.* **2001**, 172-173.
- [50] a) P. Selles, R. Lett, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4627-4631. b) P. Selles, R. Lett, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4621-4625.
- [51] G. A. Ellestad, F. M. Lovell, N. A. Perkinson, R. T. Hargreaves, W. J. McGahren, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2339-2343.
- [52] N.A. Giese, N. Lokker, WO 9613259, **1996**.
- [53] K. Yoshimura, M. Yamane, S. Harada, JP 8040893, **1996**.
- [54] N. Sugisawa, M. Matsuoka, T. Okuno, H. Igisu, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2004**, 196, 206-214.
- [55] M. Matsuoka, B. Wispriyono, Y. Iryo, H. Igisu, T. Sugiura, *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, 409, 155-158.
- [56] J. Ninomiya-Tsuji, T. Kajino, K. Ono, T. Ohtomo, M. Matsumoto, M. Shiina, M. Mihara, M. Tsuchiya, K. Matsumoto, *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 18485-18490.
- [57] D. Taub, N. N. Girotra, R. D. Hoffsommer, C. H. Kuo, H. L. Slates, S. Weber, N. L. Wendler, *Tetrahedron* **1968**, 24, 2443-2461.
- [58] R. N. Hurd, D. H. Shah, *J. Org. Chem.* **1973**, 38(3), 607-609; b) Review: M. T. Shipchandler, *Heterocycles* **1975**, 471-520.
- [59] G. Solladie, A. Rubio, MC. Carreno, J.L.G. Ruano, *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, 1, 187-198.
- [60] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, F. Murphy, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2677-2680; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2534-2537.
- [61] A. Fürstner, O. R. Thiel, N. Kindler, B. Bartkowska, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7990-7995.
- [62] R. M. Garbaccio, S. J. Stachel, D. K. Baeschlin, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10903-10908.
- [63] J. Tsuji, I. Shimizu, I. Minami, *Chem. Lett.* **1984**, 1017-1020.
- [64] a) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413-4450. b) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140-3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3013-3043.
- [65] B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1990-2016.
- [66] A. Klemer, M. Bieber, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 5, 1052-1056.

-
- [67] a) A. Fürstner, D. Jumbam, J. Teslic, H. Weidmann, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2213-2217;
b) K. J. Hale, M. M. Domostoj, D. A. Tocher, E. Irving, F. Scheinmann, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2927-2930.
- [68] A. Fürstner, J. Baumgartner, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8541-8560.
- [69] M. K. Ellis, B. T. Golding, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 7, **1990**, 356-360.
- [70] M. J. Eis, J. E. Wrobel, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3693-3694.
- [71] J. D. White, T. C. Somers, G. N. Reddy, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4991-4998.
- [72] C. Dimitriadis, M. Gill, M. F. Harte, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2153-2158.
- [73] A. S. Cotterill, M. Gill, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3155-3158.
- [74] D. J. Pasto, R. T. Taylor, *Organic Reactions*, **1991**, *40*, 91-155.
- [75] K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *Synthesis*, **1986**, 453-461.
- [76] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.
- [77] A. G. Schultz, N. J. Green, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1824-1829.
- [78] A. Wisaner, C. V. Grudzinskas, *J. Org. Chem.* **1978**, *49*, 3972-3974.
- [79] A. Lutz, T. R. Ward, M. Albrecht, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12197-12208.
- [80] L. H. J. Lajunen, J. Saarinen, S. Parhi, *Talanta* **1980**, *27*, 71-74.
- [81] A. Basha, M. Lipton, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171-4174.
- [82] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788-798.
- [83] J. M. Bobbit, D. A. Scola, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 560-564.
- [84] L. Weinhub, S.R. Oles, N. Kalieh, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1679-1681.
- [85] J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504-519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508-524.
- [86] a) J. Otera, *Esterification*, Wiley, **2003**; b) A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911-939.
- [87] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522-524.
- [88] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.
- [89] E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614-5616.
- [90] O. Mitsunobu, M. Eguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1967**, *40*, 2380-2382.
- [91] O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 3427-3430.
- [92] K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281-5284.

-
- [93] a) Y. Kobayashi, A. Fukuda, T. Kimachi, M. Ju-ichi, Y. Takemoto, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 2607–2622; b) R. A. Pilli, M. M. Victor, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5910-5916.
- [94] A. J. Fatiadi, *Synthesis* **1976**, 65-104.
- [95] L. A. Paquette, J. E. Hofferberth, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2266-2275.
- [96] H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446-450.
- [97] J. Choi, N. M. Yoon, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1057-1059.
- [98] a) C. A. Brown, V. K. Ahuja, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 553-554; b) C. A. Brown, V. K. Ahuja, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2226-2230.
- [99] B. M. Choudary, G. Vasantha, M. Sharma, P. Bharathi, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 506-507; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 465-466.
- [100] Â. de Fatima, L. K. Kohn, M. A. Antônio, J. E. de Carvalho, R. A. Pilli, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, 5437–5442.
- [101] M. Toyota, N. Yamamoto, Y. Nishikawa, K. Fukumoto, *Heterocycles* **1995**, *40*, 115-118.
- [102] W. L. F. Armarego, C. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, 5 Auflage, Elsevier, **2003**.
- [103] A. J. Watters, R. C. Hockett, C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 1528-1530.
- [104] A. D. Winkler, G. J. Holan, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2084-2089.
- [105] R. R. Contreras, J. P. Kamerling, J. F. G. Vliegthart, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1991**, *110*, 85-88.
- [106] R. L. Lyman, A. L. Livingston, E. M. Bickoff, A. N. Booth, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*(5), 756–758.
- [107] A. S. Bhat, J. L. Whetstone, R. W. Brueggemeier, *Tetr. Lett.* **1999**, 2469-2472.
- [108] Y. Tanoue, A. Terada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*(10), 2854-2856.
- [109] G-A. Craze, A. J. Kirby, *J. Chem. Soc., Perkin II*, **1974**, 61-66.

Lebenslauf

Personliche Daten:

Name: Ivan Shuklov
Geburtstag: 27.07.1979
Geburtsort: Moskau, Russland
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1985 - 1994 Schule N158 in Moskau
1994 - 1996 Schule N1303, „Chemisches Lyzeum“, Moskau

Hochschulbildung:

Sep.1996 – 16 Feb. 2002 Studium Chemie am Höheren chemischen College der Russischen Akademie der Wissenschaften, Mendeleev Russische Universität für chemische Technologie, Russland
Jan. 2001 - Nov. 2001 Auslandsstudium an der TU Braunschweig
16 Feb. 2002 Diplomarbeit: "Synthesis new ortho-disubstituted[2.2]paracyclophanes as a chiral N,O- and N,P- ligands
Abschluss: Dipl.-Chem.

Berufstätigkeit:

Jan. 2001 - Nov. 2001 Technische Universität Braunschweig, Deutschland
Mar. 2002 – Aug. 2002 Zentrum für Photochemie, Moskau, Rußland
12.02.2003 - 31.12.2004 Wissenschaftliche Hilfskraft, Universität Paderborn
01.09.2002 - 31.12.2002; Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Universität Paderborn
01.01.2005 - 31.06.2006

Promotion:

Sep.2002 - Sep.2006 Arbeiten zur Promotion an der Universität Paderborn unter der Leitung von Prof. Dr. K. Krohn
Thema der Dissertation: „Synthese der 4-Deoxy-D-lyxo-hexose-Derivate und Untersuchung zur Synthese des Makrolid-Antibiotikums LL-Z 1640-2“

Publikationsliste:

Aus der vorliegenden Arbeit sind folgende Veröffentlichungen hervorgegangen:

[1] K. Krohn, I. Shuklov, Two Efficient Syntheses of Protected 4-Deoxy-D-lyxo-hexose (4-Desoxy-mannose), *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **2006**, 25(4), 331-343.

[2] Posterbeitrag bei der „7 Frühjahrssymposium 2005“ in Berlin

Weitere Veröffentlichungen:

[3] V. I. Rozenberg, T. I. Danilova, E. V. Sergeeva, I. A. Shouklov, Z. A. Starikova, Henning Hopf, Klaus Kühlein, Efficient Synthesis of Enantiomerically and Diastereomerically Pure [2.2]Paracyclophane-Based N,O-Ligands, *European Journal of Organic Chemistry*, **2003**, 432 – 440.