

**Synthesen und absolute Konfigurationen von
Piperidinolalkaloiden — Arbeiten zur
Darstellung von Epothilon**

**Chirale β -Hydroxycarbonsäureester
als Intermediate in der Naturstoffsynthese**

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN

- Dr. rer. nat. -

genehmigte

Dissertation

von

Diplom-Chemiker Axel Pahl

geboren am 23.02.1969 in Hannover

*Wissen ist die einzige Ressource,
die sich bei Gebrauch vermehrt.*

Referent: Prof. Dr. H.H. Meyer
Koreferent: Prof. H.M.R. Hoffmann, PhD, DSc
Tag der Prüfung: 22.07.98

Hiermit versichere ich an Eides statt, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und alle verwendeten Hilfsmittel angegeben habe.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 1995 bis März 1998 im Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Herrn Professor Dr. H.H. Meyer angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Professor Dr. H.H. Meyer für die Themenstellung auf dem hochinteressanten und aktuellen Gebiet der Naturstoffsynthese, sowie seine stete Unterstützung und Diskussionsbereitschaft bei Problemen jeglicher Art. Eine neue Erfahrung war die produktive und motivierende Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Priv.-Doz. Dr. M. Kalesse auf dem Gebiet der Epothilon-Synthese.

Die Arbeit wurde möglich durch finanzielle Unterstützung der DFG über ein Stipendium im Rahmen des Graduiertenkollegs „Chemische und technische Grundlagen der Naturstofftransformation“.

Den Mitarbeitern der spektroskopischen Abteilung sei für ihren unermüdlichen Einsatz bei der Aufnahme der zahlreichen Spektren und Shift-Messungen, vor allem auch unter den erschwerten Bedingungen der Sanierung und des Umbaus, gedankt. Herrn Dr. Hofer danke ich für seinen Rat bei spektroskopischen Problemen.

Herrn Dr. R. Wartchow vom Institut für Anorganische Chemie gilt mein Dank für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalysen.

Herrn Professor Dr. W. Beil vom Institut für Allgemeine Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover danke ich für die Durchführung der Anti-Tumor-Tests in seinem Arbeitskreis.

Meinen Arbeitskreiskollegen J. Holzkamp, D. Haase und O. Götz sowie R. Reichel möchte ich für das ausgesprochen angenehme Arbeitsklima danken.

Allen weiteren Mitarbeitern im Institut, meinen Freunden und Bekannten aus dem Studium und dem Judoverein sei für ihre Geduld und Unterstützung in fachlichen wie in privaten Bereichen gedankt.

Meiner Freundin Ina danke ich besonders für ihr Verständnis und ihre ständige Unterstützung, sowie für die gemeinsame Zeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Margrit und Günter Pahl, die mir dieses Studium erst ermöglicht haben und auf deren Unterstützung ich ebenfalls immer bauen konnte.

ABSTRACT

Pahl, Axel

Synthesen und absolute Konfigurationen von Piperidinolalkaloiden — Arbeiten zur Darstellung von Epothilon

Chirale β -Hydroxycarbonsäureester als Intermediate in der Naturstoffsynthese

In der vorliegenden Arbeit wurden Synthesen von Naturstoffen auf der Basis von chiralen β -Hydroxycarbonsäureestern bearbeitet. Zielmoleküle waren zum einen die 2,6-disubstituierten 3-Piperidinol-Alkaloide Carnavalin, Irnigain und *N*-Methylirnigain, zum anderen das anti-Tumor wirksame Epothilon.

Die Bereitstellung von chiralen β -Hydroxycarbonsäureestern erfolgte durch enzymatische enantioselektive Verseifung der racemischen Substratester. Dieses etablierte Verfahren wurde durch die Anwendung auf ungesättigte Substrate mit einer zur Hydroxyfunktion allylständigen Doppelbindung weiterentwickelt (**4**, **5**). Dadurch wird der Zugang zu Bausteinen für die Synthese weiterer Naturstoffe wie des Ratjadons eröffnet.

Die Entwicklung von Bausteinen für die Synthese des Tumor-inhibierenden Naturstoffs Epothilon durch enzymatische Verfahren gelang nicht. Deshalb wurde das als Schlüsselbaustein fungierende geschützte Ketodiol **64** durch eine asymmetrische Synthese hergestellt. Dieses wurde von der kooperierenden Arbeitsgruppe Kalesse in einer asymmetrischen Aldol-Reaktion nach anti-Cram-Modus zum C1-C9-Fragment des Epothilons verknüpft. In diesem Segment sind vier der sieben im Molekül vorhandenen Asymmetriezentren korrekt etabliert. Der Aufbau dieser Zentren erfolgte konvergent in wenigen Schritten mit hoher Ausbeute.

Die 2,3,6-*cis*-Piperidinole Carnavalin **6**, Irnigain **126** und *N*-Methylirnigain **127** wurden ausgehend von dem chiralen Oxazolidinaldehyd **107** aufgebaut. Dieser diente als Baustein für den Piperidinol-Ring und ging durch eine klassische Reaktionssequenz aus einem β -Hydroxyester hervor. Die jeweiligen Seitenketten wurden durch *Grignard*-Reaktionen in konvergenten Synthesen angeknüpft.

Im Falle des Carnavalins konnte so nach Synthese beider 11'-Epimere dem Naturstoff die (2*R*,3*R*,6*S*,11'*S*)-Konfiguration zugewiesen werden, nach der Darstellung von Irnigain und *N*-Methylirnigain konnten Unstimmigkeiten bei der in der Literatur erfolgten Zuweisung der absoluten Konfigurationen aufgezeigt werden. Die absoluten Konfigurationen der dargestellten Piperidinole wurden unabhängig von den Synthesen durch Röntgenstrukturanalysen belegt. Die biologische Aktivität der Verbindungen wurde in Anti-Tumor-Tests untersucht.

Zur Variation der Stereochemie am Piperidinol-Ring wurden Versuche zur Inversion der Hydroxyfunktion mittels *Mitsunobu*-Inversion unternommen. Es stellte sich heraus, daß die Reaktion in einer frühen Phase der Synthese am β -Hydroxyester besser verläuft als auf der Endstufe des Piperidinols. Eine Beispielsynthese, ausgehend von dem invertierten Hydroxyester zum 2,3-*trans*-substituierten Piperidinol, wurde durchgeführt.

Versuche zur Darstellung von 2,6-*trans*-konfigurierten Piperidinolen durch Reduktion der cyclischen Imine mit Borhydriden zeigten nicht die notwendige Stereoselektivität.

Schlagwörter: Piperidinol-Alkaloide, Epothilon, chemoenzymatische Synthese.

ABSTRACT

Pahl, Axel

Syntheses and Absolute Configurations of Piperidinol Alkaloids — Studies Towards Epothilone

Chiral β -hydroxy carboxylic acid esters as intermediates in natural product synthesis

Subject of the present work were syntheses of natural products starting from chiral β -hydroxy carboxylic acid esters. Target molecules were the 2,6-disubstituted 3-piperidinol alkaloids carnava-line, irnigain and *N*-methylirnigaine, as well as the anti-tumor active epothilone.

The preparation of the chiral β -hydroxy carboxylic acid esters was achieved by enzymatic kinetic resolution of the racemic substrates. This established procedure was extended by the application to unsaturated substrates containing a double bond in allylic position to the hydroxy function (**4**, **5**). The access to building blocks for the synthesis of further natural products like ratjadone is thereby possible.

On the other hand the development of building blocks for the synthesis of the tumor inhibiting natural product epothilone by enzymatic procedures could not be achieved. Therefore the protected ketodiol **64** as a key intermediate was synthesized in an asymmetric synthesis. This was elaborated to the C1-C9 fragment of epothilone by the cooperating group of M. Kalesse in an asymmetric aldol reaction in anti-*Cram* mode. Four of the seven asymmetric centres existing in the molecule were correctly established in this segment. The convergent generation of these centres was achieved in few steps and high yield.

The 2,3,6-*cis*-piperidinols carnava-line **6**, irnigaine **126** und *N*-methylirnigaine **127** were synthesized via the chiral oxazolidinon aldehyde **107**. Evolving from a β -hydroxy ester using a classical reaction sequence, **107** was serving as the building block for the piperidinol-ring. The required side chains were connected by *Grignard*-reactions in convergent syntheses.

In the case of carnava-line the assignment of the (2*R*,3*R*,6*S*,11'*S*)-configuration to the natural product could be achieved after synthesis of both 11'-epimers. After the preparation of irnigaine and *N*-methylirnigaine inconsistencies in the assignment of the absolute configurations in the literature could be shown. The absolute configurations of the prepared piperidinols were verified by X-ray crystallography independently from the synthesis. The biological activities of the compounds were examined in anti-tumor tests.

Experiments for the stereochemical variation of the piperidinol-ring by *Mitsunobu*-inversion of the hydroxy function were carried out. The results showed an improved reaction course on the early stage of the β -hydroxy ester as compared to the final stage of the piperidinol. A model synthesis of an unnatural piperidinol starting from the inverted hydroxy ester was carried out.

Experiments for the synthesis of 2,6-*trans*-configured piperidinols by reduction of the cyclic imines with borohydrides did not show the necessary stereoselectivity.

Key words: piperidinol alkaloids, epothilone, chemoenzymatic synthesis.

INHALT

THEORETISCHER TEIL

1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Naturstoffe – eine Herausforderung des Synthesechemikers.....	1
1.2 Der 3-Hydroxycarbonsäureester-Baustein als Strukturelement in der Naturstoffsynthese.....	2
1.3 Aufgabenstellung	3
2 AUSGEWÄHLTE VERFAHREN ZUM GEZIELTEN AUFBAU CHIRALER ZENTREN	5
2.1 Chiraler Pool.....	5
2.2 Asymmetrische Aldol-Reaktionen mit dem <i>Evans</i> -Auxiliar	6
2.3 <i>Sharpless</i> -Epoxidierung	8
2.4 Racematspaltung	9
2.5 Kinetische Racematspaltung nach <i>Sharpless</i>	10
2.6 Enzymatische kinetische Racematspaltung	11
2.6.1 Beispiele für Anwendungen von Hydrolasen	13
2.6.2 Kinetische Racematspaltung von 3-Hydroxycarbonsäureestern	14
2.7 Stereoselektive Umwandlungen der chiralen 3-Hydroxycarbonsäureester	17
2.7.1 Überblick der bearbeiteten Naturstoffe.....	18
3 ARBEITEN ZUR SYNTHESE VON EPOTHILON	20
3.1 Biologische Wirkung des Epothilon	20
3.2 Retrosyntheseschema.....	22
3.3 Synthesen nach <i>Schinzer</i> und <i>Nicolaou</i>	22
3.4 Darstellung der Keto-Bausteine 64 und 3	26
3.4.1 Versuche zur enzymatischen Racematspaltung von 41	26
3.4.2 Asymmetrische Synthesen von (<i>S</i>)- 64 und (<i>S</i>)- 3	28
3.4.3 Stand der Synthesen.....	32
4 PIPERIDINOL-ALKALOIDE	33
4.1 Synthesen von Piperidinolen nach <i>T. Momose</i>	33
4.2 Optisch aktive 2,3,6- <i>cis</i> -Piperidinole aus der 3-Hydroxyesterschiene	38
4.2.1 Synthesen beider 11'-Epimere von (–)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-Carnavalin	38
4.2.1.1 Bestimmung der optischen Reinheit der Seitenkettenbausteine (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)- 120	41
4.2.1.2 Absolute Konfiguration des natürlichen Carnivals	42
4.2.2 Synthese von (–)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-Irnigain und (+)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- <i>N</i> -Methylirngain.....	43
4.2.2.1 Betrachtungen zur absoluten Konfiguration des natürlichen Irnigains und <i>N</i> -Methylirngains	46
4.2.3 Biologische Aktivität von (–)-(11' <i>S</i>)-Carnavalin, (–)-(11' <i>R</i>)-Carnavalin und (–)-Irnigain.....	47
4.3 Wege zu 2,3- <i>trans</i> -2,6- <i>cis</i> -Piperidin-3-olen	48
4.3.1 <i>Mitsunobu</i> -Inversion auf der Stufe des Hydroxyesters 140	50
4.3.1.1 Ermittlung der Säurekomponente	50
4.3.2 <i>Mitsunobu</i> -Inversion auf der Piperidinolstufe	54
4.3.3 Synthese des 2,3- <i>trans</i> -2,6- <i>cis</i> -Piperidin-3-ols (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)- 171	55
4.4 Wege zu 2,6- <i>trans</i> -Piperidin-3-olen	57
4.4.1 Versuche zur Steuerung durch die 3-Hydroxygruppe.....	58
4.4.2 Versuch zur Steuerung über die 2-Methylgruppe.....	59
5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	61

EXPERIMENTELLER TEIL

E1 METHODEN, MATERIALIEN UND ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN	63
E1.1 Meßgeräte und häufig genutzte Chemikalien	63
E1.2 Bemerkungen zur Nomenklatur	66
E1.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	66
E1.3.1 AAV1: Wäßrige Aufarbeitung	67
E1.3.2 AAV2: Einführung der Tetrahydropyran-2-yloxy-Gruppe als Schutzgruppe für Alkohole	67
E1.3.3 AAV3: Entschützen THP-geschützter Alkohole	67
E1.3.4 AAV4: Darstellung von Acetaten.....	68
E1.3.5 AAV5: Einführung der TBS-Schutzgruppe.....	68
E1.3.6 AAV6: Optimierte Vorschrift zur selektiven Entschützung primärer TBS-Gruppen	68
E1.3.7 AAV7: Einführen der Boc-Gruppe in Amine	68
E1.3.8 AAV8: Entschützen der Boc-Amine	69
E1.3.9 AAV9: Katalytische Hydrierung	69
E1.3.10 AAV10: Schutz von sekundären Alkoholen als Trifluoracetate für die Gaschromatographie	69
E1.3.11 AAV11: Veresterung von Carbonsäuren mit Diazomethan.....	70
E1.3.12 AAV12: Umesterung – Überführung verschiedener Ester in Methylester	70
E1.3.13 AAV13: <i>Swern</i> -Oxidation primärer Alkohole	70
E1.3.14 AAV14: Darstellung der 3-Hydroxycarbonsäureester	70
E1.3.15 AAV15: Enzymatische Probeversuche	71
E1.3.16 AAV16: Präparative enzymatische Hydrolyse	71
E1.3.17 AAV17: Chemische Verseifung von Carbonsäureestern	73
E1.3.18 AAV18: Diastereoselektive Alkylierung.....	73
E1.3.19 AAV19: Optimierte <i>Mitsunobu</i> -Inversion sekundärer Alkohole mit Ameisensäure	73
E1.3.20 AAV20: Umwandlung von Carbonsäureestern in die Säurehydrazide	74
E1.3.21 AAV21: <i>Curtius</i> -Umlagerung zum 2-Oxazolidinon	74
E1.3.22 AAV22: <i>Grignard</i> -Stammlösungen.....	74
E1.3.23 AAV23: <i>Grignard</i> -Reaktion.....	74
E1.3.24 AAV24: <i>N</i> -Debenzylierung unter <i>Birch</i> -Bedingungen.....	75
E1.3.25 AAV25: <i>Jones</i> -Oxidation.....	75
E1.3.26 AAV26: PDC-Oxidation	75
E1.3.27 AAV27: Verseifung der 2-Oxazolidinone, Decarboxylierung und Ringschluß zum Imin	76
E2 BESCHREIBUNG DER VERSUCHE	77
E2.1 Versuche zu Kapitel 2.6.2	77
E2.2 Versuche zu Kapitel 3.4	83
E2.3 Versuche zu Kapitel 4.2.1	96
E2.4 Versuche zu Kapitel 4.2.2	99
E2.5 Versuche zu Kapitel 4.3.1	108
E2.6 Versuche zu Kapitel 4.3.2	115
E2.7 Versuche zu Kapitel 4.3.3	119
E2.8 Versuche zu Kapitel 4.4	131
E3 ANHANG	133
E3.1 Anhang A.....	133
E3.1.1 Crystal Data.....	133
E3.1.2 Data Collection.....	133
E3.2 Anhang B.....	134
E3.2.1 Crystal Data.....	134
E3.2.2 Data Collection.....	134

ABKÜRZUNGEN

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl-
Ar	Aryl-
BKG	Bromkresolgrün
Bn	Benzyl-
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-
Bz	Benzoyl-
CCL	<i>Candida cylindracea</i> Lipase – ältere Bezeichng. für CRL
CRL	<i>Candida rugosa</i> Lipase (EC 3.1.1.3)
CSA	Camphersulfonsäure
d	Tag(e)
DC	Dünnschichtchromatogramm, -chromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DDO	Dimethyldioxiran
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano- <i>para</i> -benzochinon
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DiBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIET	Diethyltartrat
DIPT	Diisopropyltartrat
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ee	Enantiomerenüberschuß (enantiomeric excess)
EE	Essigsäureethylester
<i>ent</i>	enantiomer
FC	Flüssigchromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HDA	Diisopropylamin
hfc	3-(Heptafluorpropyl-hydroxymetylen)-(+)-camphorato-
HMDS	Hexamethyldisilazid [Bis(trimethylsilylamid) ·N[Si(CH ₃) ₃] ₂]
Hz	Hertz
<i>ibid.</i>	ebendort (ibidem)
Ipc	Isopinocampheyl-
LDA	Lithium-diisopropylamid
MD	Molecular Dynamics, s.a. <i>Allgemeine Bemerkungen</i> im Exp. Teil
min.	Minute(n)
MS	Massenspektrum; Molsieb
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butyl-ether
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid

PDC	Pyridiniumdichromat
PE	Petrolether
PLE	Pig Liver Esterase (EC 3.1.1.1)
PPL	Porcine Pancreatic Lipase (EC 3.1.1.3)
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
RF	Rückfluß
R _F	Laufweite einer Substanz auf der DC relativ zur Laufmittelfront (ratio of fronts)
RT	Raumtemperatur
SAE	Sharpless Asymmetric Epoxidation
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
Tf	Trifluormethansulfonyl-
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran-2-yloxy-
TPAP	Tetrapropylammonium-per-Ruthenat(VII)
ü.N.	über Nacht

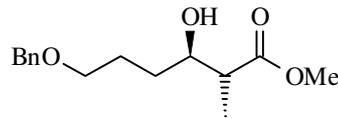
STEREOCHEMISCHE DARSTELLUNG DER MOLEKÜLE

In der vorliegenden Arbeit werden diastereomerenreine Verbindungen sowohl in enantiomerenreiner als auch in racemischer Form untersucht, daneben treten auch Diastereomergemische und nicht definierte Stereozentren auf.

Um die eindeutige Abgrenzung zwischen diesen Verbindungen zu gewährleisten, werden folgende Darstellungen gewählt.

- *Enantiomerenreine Verbindungen*

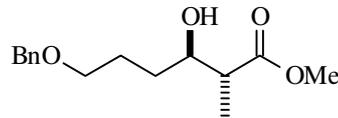
⇒ Bindungen an den Asymmetriezentren sind in Keilform dargestellt.



⇒ Im Text sind diese Verbindungen durch den Drehsinn bzw. die absolute Konfiguration nach dem *Cahn-Ingold-Prelog*-System gekennzeichnet.

- *Racemische diastereomerenreine Verbindungen*

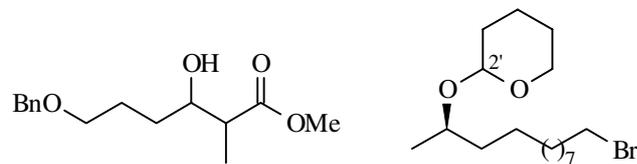
⇒ Bindungen an den Stereozentren sind in Blockform dargestellt.



⇒ Im Text erfolgt die Kennzeichnung dieser Verbindungen durch den Präfix (\pm).

- *Nicht definierte Stereozentren*

⇒ Bindungen an nicht definierten Stereozentren, zu denen auch das 2'-C-Atom der THP-Schutzgruppe gehört, sind in einfacher Strichform dargestellt.



THEORETISCHER TEIL

1 EINLEITUNG

1.1 Naturstoffe – eine Herausforderung des Synthesechemikers

Die Sekundärmetaboliten der Natur, von dieser mit einer beeindruckenden und unerreichten Leichtigkeit, Effizienz und Vielseitigkeit produziert, stellen den Chemiker vor große Herausforderungen. Viele dieser als Naturstoffe bekannten Verbindungen bilden, sei es durch ihre ungewöhnliche Struktur und die intellektuelle Herausforderung, diese im Labor nachzubilden, oder durch ihre biologische Aktivität und den unzureichenden Zugang aus ihren natürlichen Quellen, anspruchsvolle Ziele für die organische Synthese. Sie sind zugleich Triebkraft für die Entwicklung neuer Synthesemethoden.

K.C. Nicolaou vergleicht treffend die Herausforderung einer organischen Totalsynthese mit den Strategien eines Schachspiels. [1] Das Ziel des Spiels ist es, unter Verwendung einer Reihe von erlaubten Zügen (den chemischen Transformationen) und gegen den Widerstand des Gegners (die natürlichen Grenzen) das Spiel zu gewinnen (das Molekül darzustellen).

Die chemische Wirkstoffsynthese verläuft dabei über mehrere Stufen:

1. Auswahl des Zielmoleküls z.B. nach pharmakologischer Bedeutung einer Leitstruktur
2. Entwicklung der Synthesestrategie – Retrosynthese, Planung stereochemischer Variabilität
3. Auswahl der Reagentien und Bedingungen
4. Durchführung der Synthese
5. Überarbeitung der Strategie bei Auftreten von Hindernissen

Eine der größten Herausforderungen der organischen Synthese von Naturstoffen ist die Etablierung der korrekten Stereozentren im Zielmolekül. Dem synthetisch arbeitenden Chemiker sind hier eine Reihe von Werkzeugen an die Hand gegeben.

Zu nennen sind die inzwischen klassischen Methoden, wie die Racematspaltung und der *Chiral Pool* als Quellen enantiomerenreiner Verbindungen, sowie die neueren Methoden der asymmetrischen Synthese unter Einsatz chiraler Hilfsstoffe. Der Aufbau weiterer Stereozentren auf der Grundlage schon vorhandener durch diastereofaciale Differenzierung führt zu komplexeren Strukturen. Auf einige dieser Verfahren wird an späterer Stelle noch eingegangen werden. Dieser schrittweise Aufbau komplexer Zielmoleküle erfordert teilweise erheblichen synthetischen Aufwand. In der Wirkstofffindung werden inzwischen alternative Verfahren zum Aufbau von Substanzbibliotheken eingesetzt.

1.2 Der 3-Hydroxycarbonsäureester-Baustein als Strukturelement in der Naturstoffsynthese

In der vorliegenden Arbeit werden Syntheseprojekte von chiralen Sekundärmetaboliten pflanzlichen und mikrobiellen Ursprungs mit optisch aktiven 3-Hydroxycarbonsäureestern als Basis bearbeitet.

Das 3-Hydroxycarbonsäuremotiv ist Strukturelement in einer Vielzahl von Naturstoffen. Als Beispiel sei hier das von Höfle et al. aus Myxobakterien der Gattung *Sorangium cellulosum* (Soce 90) isolierte Epothilon A **1** [2] angeführt, das den Baustein **3** enthält. Es weist interessante Anti-Tumor-Eigenschaften mit einer Paclitaxel¹-ähnlichen Wirkung über die Stabilisierung der Mikrotubuli auf, verfügt gegenüber diesem jedoch über einige Vorteile, wie eine 1000-5000-fach höhere Aktivität gegen mehrfach resistente Zelllinien sowie eine bessere Löslichkeit und Bioverfügbarkeit. Die Isolierung aus Mikroorganismen ist naturgemäß mit Schwierigkeiten behaftet, und so ist es gerade in den frühen Testphasen eines Wirkstoffs von Bedeutung, breiten Zugang zunächst zu dem Wirkstoff selbst, aber auch zu Derivaten zu ermöglichen, um Struktur-Wirkungsbeziehungen zu formulieren. Hier liegt der Aufgabebereich des organischen Synthesechemikers.

Verkappt sind 3-Hydroxycarbonsäurestrukturen im Ratjadon **2** enthalten, dessen absolute Konfiguration noch nicht vollständig geklärt ist und dessen Tetrahydropyran- und Dihydropyranon-Einheit auf die Bausteine **4** und **5** zurückgeführt werden können. Es wurde von Höfle et al. ebenfalls als Metabolit von *Sorangium cellulosum* identifiziert und verfügt gleichfalls über sehr interessante biologische Eigenschaften. [3] So weist es antifungische und antibiotische Wirkung auf und ist strukturell mit dem Leptomycin verwandt, das Carrierprozesse in den Zellkern blockiert. Anti-inflammatorische und cytotoxische Wirkungen werden zur Zeit untersucht.

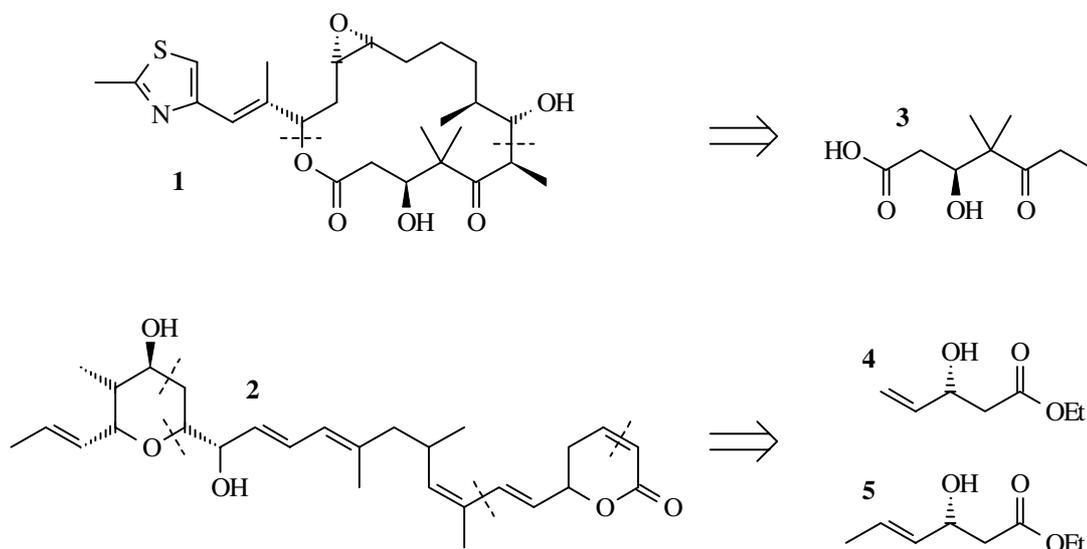


Abb. 1.1: Epothilon A **1** und Ratjadon **2**

¹ die bekanntere Bezeichnung Taxol[®] ist eingetragenes Warenzeichen der Fa. Bristol-Myers Squibb.

Durch die gute Funktionalisierbarkeit der ersten drei C-Atome des 3-Hydroxycarbonsäureesters erhält man außerdem den Zugang zu Verbindungen, die durch etablierte Synthesesequenzen aus dem Ester hervorgehen. So gelangt man über diastereoselektive Alkylierung an C-2, das Säurehydrazid und die klassische Curtius-Umlagerung zu Oxazolidinonen, die zugleich als Schutzgruppe für das entstandene 2-Hydroxyamino-Strukturelement dienen, das in vielen Alkaloiden vorkommt. Durch die hohe Variabilität des Restes R ist der Zugang zu einem weiten Spektrum an Naturstoffen ermöglicht.

Als Beispiel seien die in Abb. 1.2 dargestellten Piperidinol-Alkaloide genannt, die mit ihren interessanten biologischen Eigenschaften einen Schwerpunkt dieser Arbeit bilden.

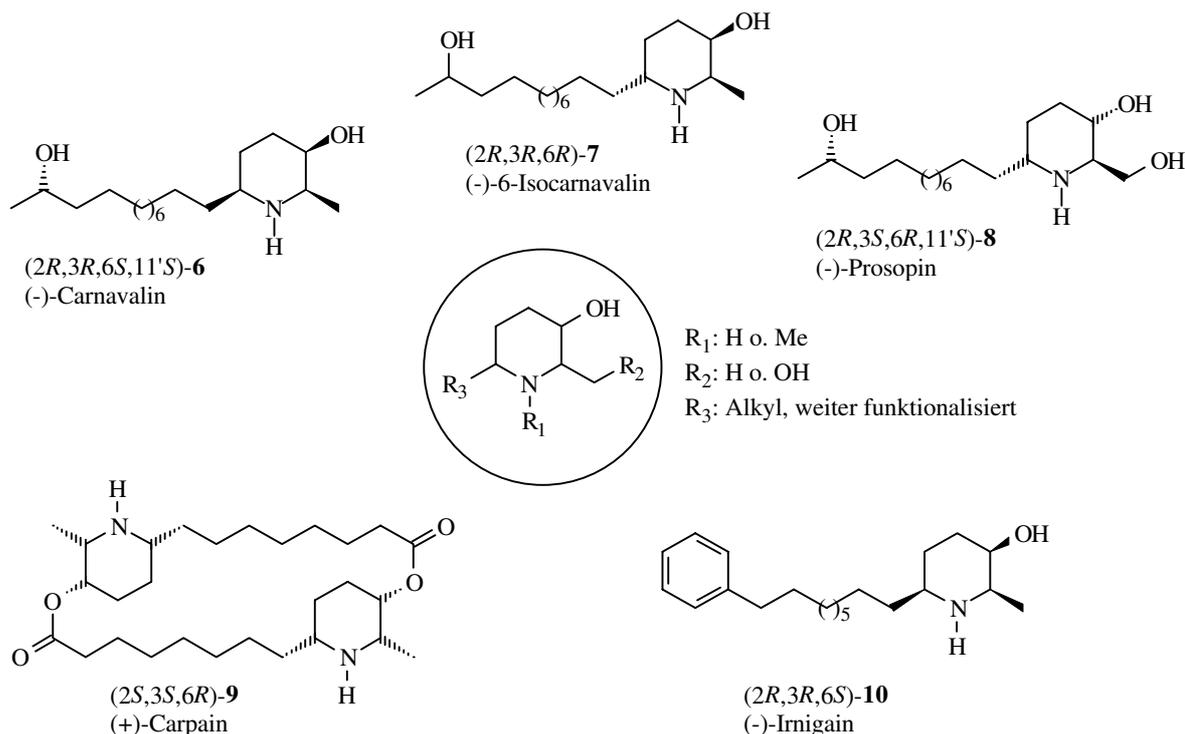


Abb. 1.2: Piperidinol-Alkaloide

1.3 Aufgabenstellung

In der vorliegenden Arbeit werden drei Projekte bearbeitet:

- In Kooperation mit anderen Arbeitskreisen werden im Rahmen des Graduierten-Kollegs racemische und enantiomerenreine 3-Hydroxycarbonsäureester dargestellt. Für die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Th. Scheper im Institut für Technische Chemie wird eine Reihe von Hydroxyestern in racemischer Form hergestellt, die als Substrate in Untersuchungen zur enzymatischen Verseifung in überkritischem CO₂ dienen. [4] Für den Arbeitskreis von Priv.-Doz. Dr. M. Kalesse sollen außerdem 3-Hydroxycarbonsäureester im 40g-Maßstab enantiomerenrein dargestellt werden und als Bausteine in der geplanten Synthese von Ratjadon **2** eingesetzt werden. [5,39b] Da dessen absolute Konfiguration noch nicht vollständig geklärt ist, ist es wichtig, Zugang zu jeweils beiden Enantiomeren zu erhalten.

- Die Entwicklung und Bereitstellung eines enantiomerenreinen Bausteins im 20g-Maßstab für die in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Priv.-Doz. Dr. M. Kalesse geplante Totalsynthese von Epothilon **1** (Abb. 1.1).
Die Chiralität soll dabei über einen 3-Hydroxycarbonsäureester eingeführt werden, der über etablierte enzymatische Verfahren gewonnen werden soll. Ein Hauptanliegen dieser Teilaufgabe ist die rasche Bereitstellung dieses Bausteins, deshalb wird außerdem ein Verfahren bearbeitet, das einen Zugang zu diesem Baustein durch asymmetrische Synthese ermöglicht. Die Schlüssel-Reaktion ist hier die *Sharpless-Epoxidierung*.
- Die Synthese und spektroskopische Charakterisierung von variabel substituierten und konfigurierten optisch aktiven Piperidinol-Alkaloiden (Abb. 1.2).
In Fortführung der Diplomarbeit [31] soll hierbei zunächst die Konfiguration des Seitenketten-11'-Stereozyentrums im natürlichen (-)-Carnavalin **6** durch Synthese beider 11'-Epimere aufgeklärt werden. Die anschließende Synthese von (-)-Irnigain **10** und seinen Derivaten soll die Flexibilität des Verfahrens zur Darstellung variabel substituierter all-*cis*-konfigurierter Piperidinole demonstrieren und außerdem zur Klärung von Widersprüchen bei den in der Literatur angegebenen spektroskopischen Daten beitragen. Ein weiteres Teilgebiet ist schließlich die gezielte Variation der 3- und 6- Stereozentren am Piperidinol-Ring, z.B. durch die *Mitsunobu*-Inversion und diastereoselektive Hydrierung bzw. Reduktion. Als Ausgangs-Bausteine für den Piperidinol-Ring dienen in allen Fällen optisch aktive 3-Hydroxycarbonsäureester.

2 AUSGEWÄHLTE VERFAHREN ZUM GEZIELTEN AUFBAU CHIRALER ZENTREN

Zur Einführung der optischen Aktivität stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Einige der häufig genutzten, die gleichzeitig einen engen Bezug zu in der Arbeit durchgeführten Experimenten haben, sollen hier exemplarisch vorgestellt werden.

2.1 Chiraler Pool

Den klassischen Zugang zu optisch aktiven Synthesebausteinen bildet der *Chiral Pool*. [6] Neben den Aminosäuren gehören vor allem die α -Hydroxysäuren zu den gebräuchlichen Bausteinen. Während von Milchsäure **11** und Äpfelsäure **12** nur jeweils die (*S*)-Enantiomere aus den natürlichen Quellen zugänglich sind, – (*S*)-Milchsäure entsteht z.B. bei der Fermentation von Glucose durch *Lactobacillus* – [7] sind von der Dihydroxydicarbonsäure Weinsäure **13** beide Antipoden (*R,R*) u. (*S,S*) wohlfeil und spielen als bidentate Liganden eine wichtige Rolle in der asymmetrischen Synthese. Die 3-Hydroxybuttersäure **14** wird als (*R*)-Enantiomer von Bakterien produziert, das (*S*)-Enantiomer kann durch Hefe-Reduktion von Acetessigester erhalten werden (Abb. 2.1).

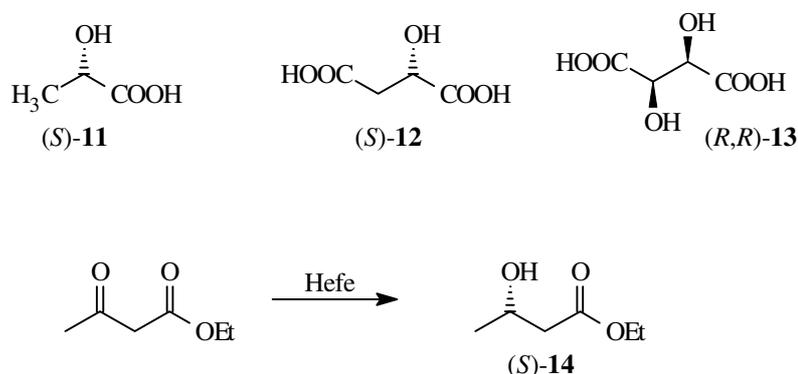


Abb. 2.1: Hydroxycarbonsäuren aus natürlichen Quellen

Weitere Chiraler-Pool-Komponenten sind Alkaloide, Terpene und Kohlenhydrate. Unter den ersteren sind z.B. die China-Alkaloide Chinin und Chinidin zu nennen, die aus der Rinde (*Cortex Chinae*) verschiedener Cinchona-Arten (*Rubiaceae*) gewonnen werden. [7] Neben der Racematspaltung werden sie vor allem als Liganden für Katalysatoren in der asymmetrischen Synthese eingesetzt, wie z.B. in der asymmetrischen Dihydroxylierung nach Sharpless. [8] Zu den Terpenen gehören die Alkohole (+)-Menthol **15**, (–)-Borneol **16**, sowie das Keton (–)-Campher **17** [9] und Alkene wie (+)- α -Pinen **18**, das ein Beispiel dafür ist, dass Naturprodukte nicht immer enantiomerenrein sind, da es aus seinen natürlichen Quellen meist nur mit 90%ee erhalten wird. Dies schränkt seine Verwendung als chiraler Katalysator allerdings nicht ein, da effektive Verfahren zur Enantiomerenanreicherung der entsprechenden Reagenzien entwickelt wurden.

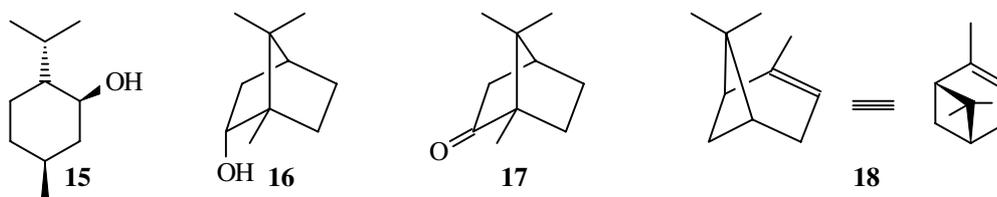


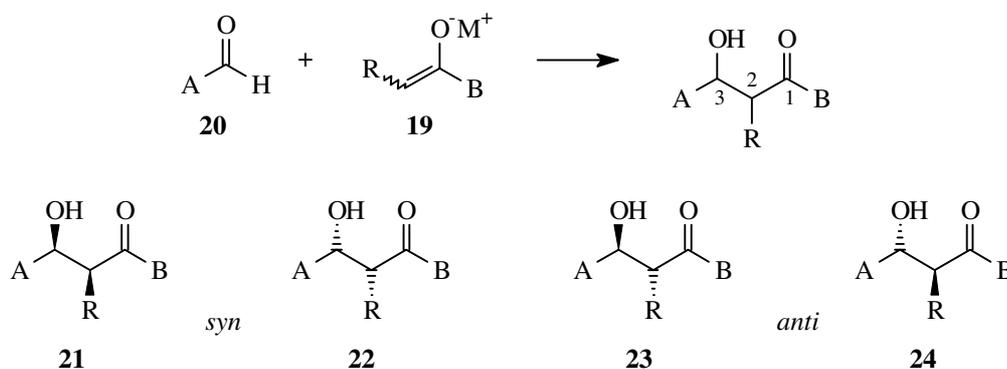
Abb. 2.2: Terpene

Die Kohlenhydrate gehören sicherlich zu den kostengünstigsten Quellen für optisch aktive Bausteine. Für viele Syntheszwecke sind sie jedoch überfunktionalisiert und die Anwesenheit vieler chemisch sehr ähnlicher Hydroxygruppen macht ihre Modifizierung schwierig.

Zusammenfassend bietet der *Chiral Pool* Zugang zu einer Reihe von optisch aktiven Produkten, die als Bausteine in organischen Synthesen, als Hilfsmittel bei Racematspaltungen oder in katalytischen bzw. stöchiometrischen Mengen als chirale Reagenzien in der asymmetrischen Synthese eingesetzt werden können. Nachteilig ist der teilweise schlechte Zugang zu beiden Enantiomeren einer Verbindung, was die flexible Planung einer Syntheseroute erschwert.

2.2 Asymmetrische Aldol-Reaktionen mit dem *Evans-Auxiliar*

Eine der wichtigsten Reaktionen zur C–C-Bindungsknüpfung ist die Aldol-Reaktion. Bei der Reaktion eines α -substituierten Enolats **19** mit einem Aldehyd **20** entstehen vier mögliche Produkte, von denen jeweils zwei zueinander enantiomer sind.



Schema 2.1: Allgemeines Schema der Aldol-Reaktion

Zur Erklärung der *syn/anti*-Selektivität der Reaktion wird der *Zimmerman-Traxler*-Übergangszustand [10] herangezogen (Abb. 2.3).

In dem sesselartigen Übergangszustand entscheidet lediglich die Geometrie des Enolates über die *syn/anti*-Anordnung des Produktes, das *E*-Enolat führt zur *anti*-Konfiguration, das *Z*-Enolat entsprechend zum *syn*-Produkt. Durch geeignete Wahl des Metallkations (vor allem $M = \text{Li}, \text{MgX}, \text{BR}_2$) gelingt so die Steuerung der relativen Konfiguration.

Liegen in dem Aldehyd weitere Stereozentren vor, führt dies zu einem Angriff des Enolates nach der Cram-Regel.

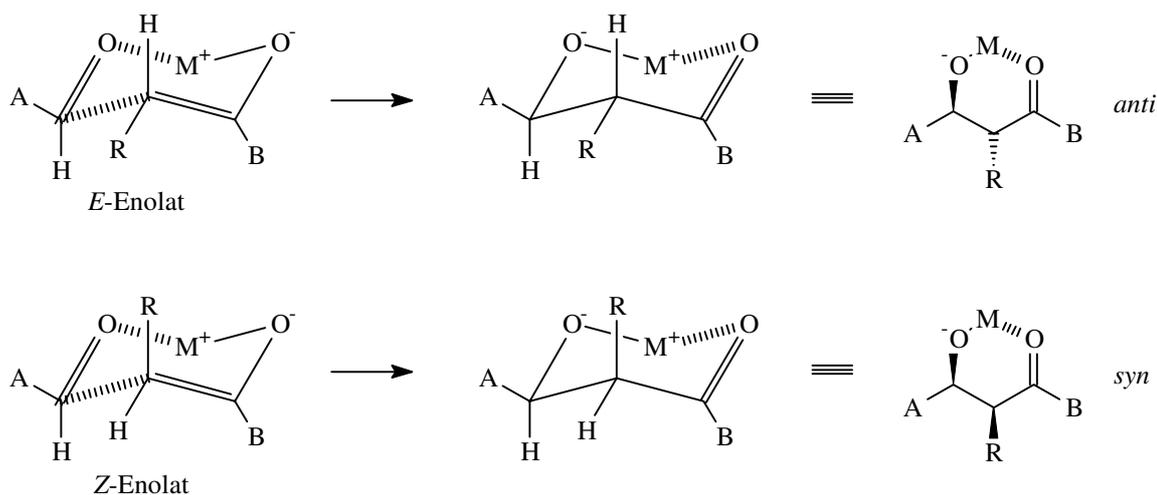
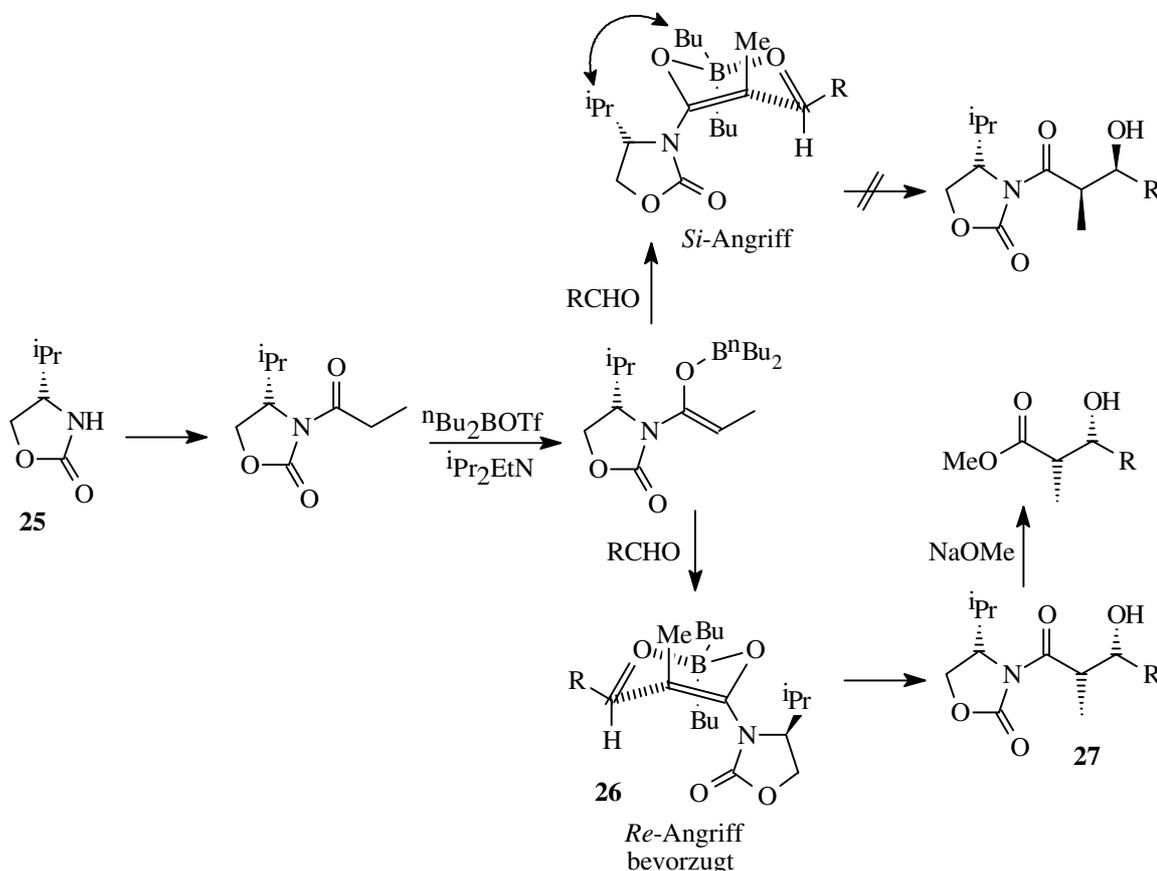


Abb. 2.3: Zimmerman-Traxler-Modell

Von großer Bedeutung, vor allem in Hinblick auf die Darstellung optisch aktiver 3-Hydroxycarbonsäurederivate, sind Verfahren, bei denen chirale Auxiliare in der CH-aciden Komponente eingesetzt werden. Hier hat sich die Methode nach *Evans* et al. [11] in der asymmetrischen Synthese fest etabliert. Das z.B. von der Aminosäure L-Valin abgeleitete chirale Auxiliar **25** ist als Amid kovalent an die CH-acide Verbindung gebunden. Die Umsetzung mit dem sterisch anspruchsvollen Di-*n*-butylbortriflat führt zum Z-Enolat **26**. Dessen *Si*-Seite wird wirkungsvoll abgeschirmt, so daß über den *Re*-Seiten-Angriff das *syn*-(2*S*,3*R*)-Addukt **27** entsteht. Durch Umesterung wird das chirale Auxiliar zurückerhalten (Schema 2.2).

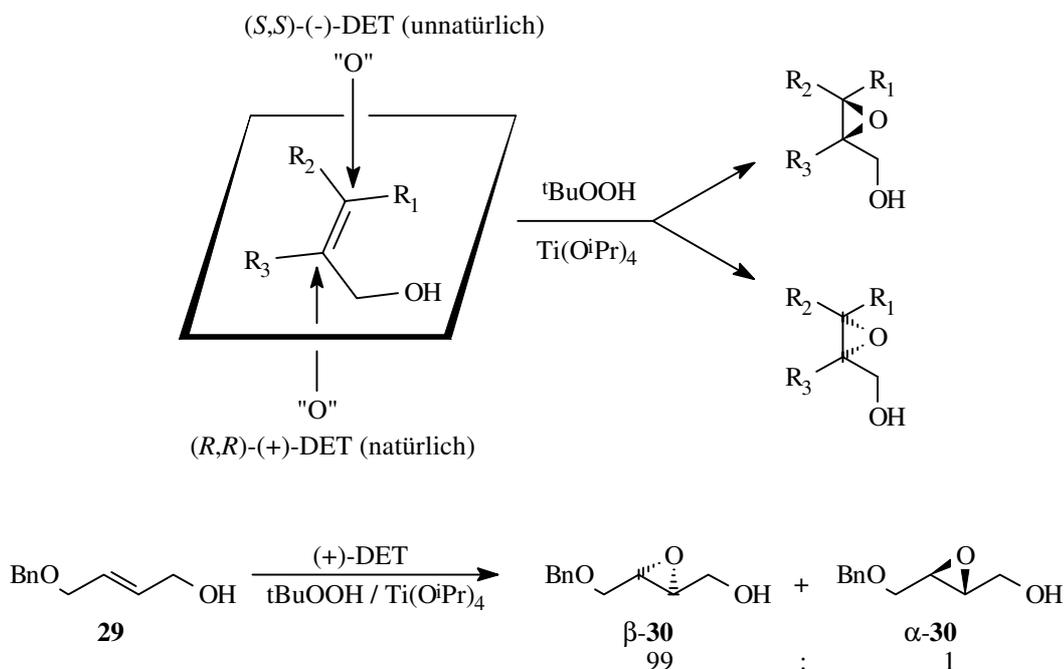
Schema 2.2: Mechanismus der asymmetrischen Aldol-Reaktion nach *Evans*

Beim Übergang von α -substituierten zu α -unsubstituierten Enolaten (z.B. aus Essigester) bricht die Stereoselektivität ein, da in den diastereomeren sesselförmigen Übergangszuständen keine nennenswerten sterischen Hinderungen mehr auftreten, die zu einer Steuerung führen könnten. Die reversible Einführung einer Thiomethyl-Gruppe in die α -Position führt zur nötigen Stereoselektivität während der Aldol-Reaktion. Anschließend wird der Substituent mit Raney-Ni wieder entfernt.

Die asymmetrische Aldol-Reaktion ist ein bewährtes, vielseitig angewandtes Verfahren zur C-C-Knüpfung unter Bildung mehrerer Stereozentren. Einen Überblick zur Darstellung von enantiomerenreinen 3-Hydroxycarbonsäureestern mittels dieser Reaktion gibt M. Braun, [12] für eine Anwendung des Evans-Auxiliars zur stereoselektiven Alkylierung siehe Schinzer et al. [13]

2.3 Sharpless-Epoxidierung

Ebenfalls zu den etablierten asymmetrischen Reaktionen gehört die Epoxidierung nach Katsuki-Sharpless, kurz *Sharpless-Epoxidierung* (SAE) genannt. [14] In der Reaktion wird der chirale Katalysator zunächst aus (+)- oder (-)-Dialkyltartrat und Titan-tetra-*iso*-propylat vorgebildet. Ein Allylalkohol wird dann mit dem Katalysator und *tert*-Butylhydroperoxid epoxidiert. Die zweikernige katalytisch aktive Spezies **28** liefert die asymmetrische Umgebung, die zu exzellenten Enantiomerenüberschüssen mit sehr guter Vorhersagbarkeit der Konfiguration des Produktes führt (Schema 2.3). So ergibt die Reaktion des achiralen Allylalkohols **29** mit (+)-Diethyltartrat (DET) unter den Standardbedingungen ein 99:1-Gemisch der β - und α -Epoxide (98%ee) **30**.



Schema 2.3: Sharpless-Epoxidierung

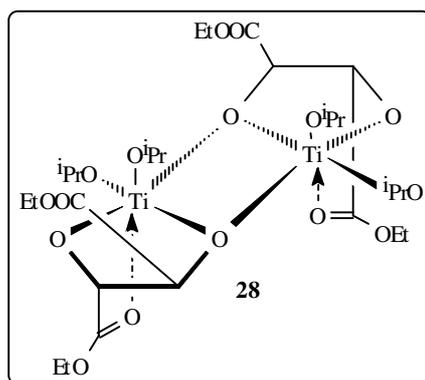


Abb. 2.4: Katalytisch aktive Spezies **28**

Die SAE wird auch in dieser Arbeit mit ebenfalls sehr guten Ergebnissen angewandt (Kap. 3.4.2).

2.4 Racematspaltung

Die Racematspaltung ist das klassische Verfahren, um zu optisch aktiven Verbindungen zu gelangen. Die Racemate werden durch chemische oder physikalische Methoden in ihre Enantiomere zerlegt. Die gebräuchlichste Methode ist die Kristallisation.

Kristallisieren beide Enantiomere eines Racemates in getrennten Elementarzellen, d.h. liegt in einem Kristall nur ein Enantiomer vor, können die Enantiomere zunächst mechanisch durch Auswahl der entsprechenden Kristalle getrennt werden (das historische Beispiel ist die Zerlegung von racemischer Weinsäure in ihre Antipoden nach Pasteur) oder durch preferentielle Kristallisation, wobei ein Enantiomer vorzugsweise aus der Lösung auskristallisiert. Voraussetzung ist eine gegenüber den Enantiomeren höhere Löslichkeit des racemischen Gemisches.

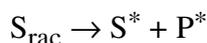
Kristallisieren beide Enantiomere in einer Elementarzelle, gelingt eine Trennung nur durch diastereomere Kristallisation. Eine racemische Säure kann z.B. mit einer optisch reinen Base zum Salz umgesetzt werden. Aufgrund unterschiedlicher Löslichkeit der diastereomeren Salze gelingt die Trennung. Neben der Salzbildung können racemische Substrate auch chemisch mit enantiomerenreinen Verbindungen umgesetzt und die diastereomeren Produkte anschließend beispielsweise durch chromatographische Methoden getrennt werden.

Racematspaltungen finden trotz des hohen Aufwandes an chiralen Hilfsstoffen auch in der Industrie breite Anwendung, so wird z.B. α -Methyl-L-dopa durch preferentielle Kristallisation getrennt, während Phenylglycin durch diastereomere Kristallisation mit (+)-Campher-sulfonsäure in die Enantiomere zerlegt wird. [15]

Die durch das Prinzip des Verfahrens begrenzte Ausbeute von maximal 50% kann im Labor von Vorteil sein, wenn für die flexible Planung einer Synthese beide Enantiomere zugänglich sein müssen. Ist nur ein Antipode erwünscht, kann das ungewünschte optische Isomer nach Racemisierung wiederverwendet werden.

2.5 Kinetische Racematspaltung nach Sharpless

Neben den oben angeführten Verfahren zur chemischen Derivatisierung, bei denen das Racemat zu den beiden diastereomeren Produkten umgesetzt wird, finden Methoden zur kinetischen Racematspaltung Anwendung. Hierbei reagiert nach dem allgemeinen Schema



ein Enantiomer des racemischen Substrats unter Einwirkung eines chiralen Katalysators schneller als das andere. Ein Maß für Effizienz einer gegebenen Reaktion ist dabei die Enantioselektivität E , für die sich bei irreversibler Reaktion folgender Zusammenhang zwischen Umsatz und Enantiomerenüberschuß des Produktes bzw. Eduktes ergibt: [16,17,18]

$$E = \frac{\ln[1 - U(1 + eeP)]}{\ln[1 - U(1 + eeS)]} \quad E = \frac{\ln[(1 - U)(1 - eeS)]}{\ln[(1 - U)(1 + eeS)]} \quad (\text{Glg. 2.1})$$

U : Umsatz; eeP , eeS : Enantiomerenüberschuß von Substrat und Produkt.

Abb. 2.5 zeigt den Enantiomerenüberschuß des Substrates S für verschiedene E -Werte in Abhängigkeit vom Umsatz.

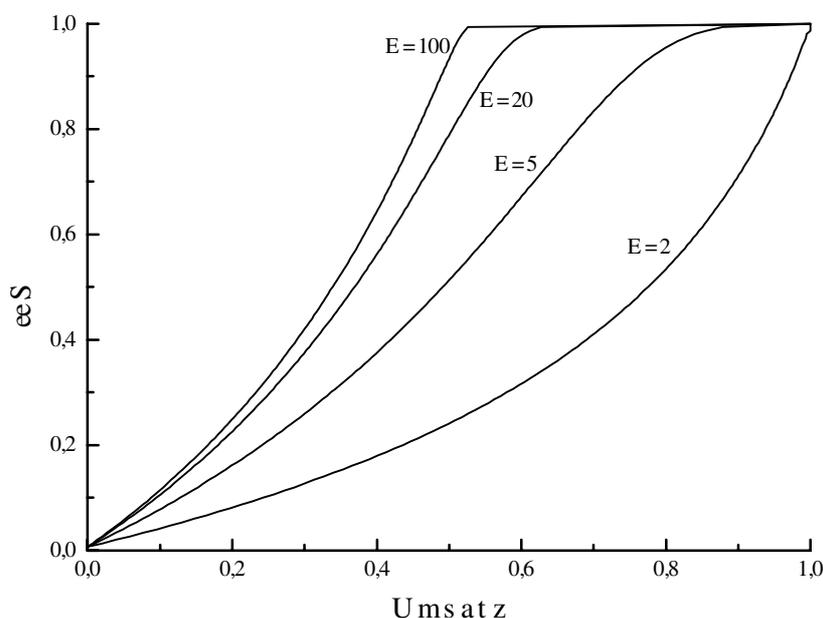


Abb. 2.5: ee des Substrates in Abhängigkeit vom Umsatz für verschiedene E -Werte

Für den Umsatz gilt außerdem folgende Beziehung zwischen den Enantiomerenüberschüssen von Produkt und Substrat:

$$U = \frac{eeS}{eeS + eeP} \quad (\text{Glg. 2.2})$$

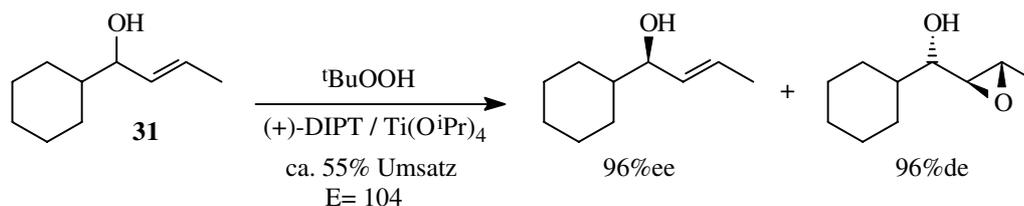
Die Tabelle gibt die erforderlichen Umsätze für 99% ee des zurückbleibenden Substrates in Abhängigkeit einiger E -Werte an:

Tabelle 2.1: Abhängigkeit des erforderlichen Umsatzes für 99%ee zurückbleibendes Substrat (S) von der Enantioselektivität E

E	Umsatz [%]	E	Umsatz [%]
5	86.6	100	52.3
10	72.1	200	51.1
20	61.9	300	50.6
50	54.9	500	50.3

Je niedriger die Enantioselektivität, desto weiter muß der Umsatz geführt werden, um einen bestimmten Enantiomerenüberschuß im Edukt zu erzielen. Umgekehrt gilt für das Produkt, dessen ee mit zunehmendem Umsatz stets abnimmt, je niedriger die Enantioselektivität ist, desto geringer ist auch der Umsatz, der diesen ee noch erfüllt. Zusammenfassend gilt, daß die Ausbeute an isoliertem optisch aktiven Edukt oder Produkt umso kleiner ausfällt, je niedriger der E-Wert ist. In der Praxis zu nutzende E-Werte liegen zwischen 20 und 100.

Ein Beispiel für die kinetische Racematspaltung ist die Umsetzung des racemischen sekundären Allylalkohols **31** unter den *Sharpless*-Bedingungen. Dabei wird das (*S*)-Enantiomer schneller zum Epoxid umgesetzt. [18]

**Schema 2.4:** Kinetische Racematspaltung nach Sharpless

Anders als bei der asymmetrischen Epoxidierung von achiralen Allylalkoholen ist bei der Anwendung der SAE zur Racematspaltung die Alkylkomponente des Tartrats von großer Bedeutung für die Selektivität. Die relativen Geschwindigkeitsraten für die Epoxidierung von (\pm)-**31** betragen beispielsweise 19, 36 und 104 für Dimethyl-, Diethyl- bzw. Diisopropyltartrat, so daß DIPT das Reagens der Wahl ist. Für ein neueres Beispiel dieser Anwendung der SAE siehe z.B. Schinzer et al. [13]

2.6 Enzymatische kinetische Racematspaltung

Alternativ zur rein chemischen kinetischen Racematspaltung finden vor allem enzymatische Methoden breite Anwendung und stellen als Kombinationsverfahren mit der klassischen Racematspaltung im Arbeitskreis die Schwerpunktmethod zur Darstellung enantiomerenreiner 3-Hydroxycarbonsäureester dar.

Enzyme weisen drei Arten von Selektivitäten auf, die durch ihr aktives Zentrum und ihre räumliche Struktur zu verstehen sind.

- *Chemoselektivität*
- *Regio- und Diastereoselektivität*
- *Enantioselektivität*

Wie jeder Katalysator erhöhen Enzyme (E) die Reaktionsgeschwindigkeit durch Herabsetzen der Aktivierungsenergie des Übergangszustandes zwischen Substrat und Produkt (Abb. 2.6).

Die Stereoselektivitäten sind auf Energieunterschiede in den Enzymübergangskomplexen mit dem Substrat zurückzuführen. So führt die Wechselwirkung der beiden Enantiomere (A u. A') eines Substrats mit dem Enzym durch dessen chirale Umgebung zu diastereomeren Übergangskomplexen $[EA]^*$ u. $[EA']^*$, die sich in ihren freien Enthalpien (ΔG) unterscheiden und zu den enantiomeren Produkten P und P' abreagieren (Abb. 2.7). Die Differenz ($\Delta\Delta G$) ist ein Maß für die zu erwartende Enantioselektivität (vgl. Tabelle 2.2).

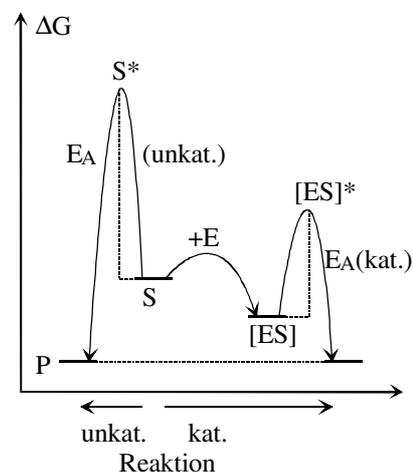


Abb. 2.6: Herabsetzen der Aktivierungsenergie durch ein Enzym

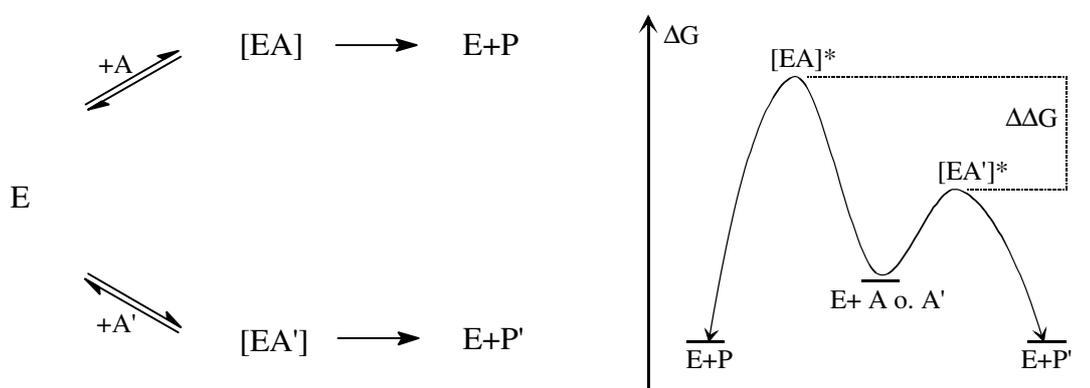


Abb. 2.7: Energie-Diagramm für eine enzymkatalysierte enantioselective Reaktion

$\Delta\Delta G$ [kcal/mol]	%eeP[%]
0.118	10
0.651	50
1.74	90
2.17	95
3.14	99
4.50	99.9

Tabelle 2.2: Abhängigkeit des Produkt-Enantiomerenüberschusses von $\Delta\Delta G$

Enzyme werden in folgende Klassen unterteilt: [16]

Enzymklasse	Anzahl		Reaktionstyp
	klassifiziert	erhältlich	
1. Oxidoreduktasen	650	90	Oxidation – Reduktion: Oxygenierung von C-H, C-C, C=C Bindungen
2. Transferasen	720	90	Transfer von funktionellen Gruppen: Aldehyd, Keton, Acyl-, Zucker, Phosphoryl- oder Methyl-
3. Hydrolasen	636	125	Hydrolyse – Bildung von Estern, Amiden, Lactonen, Lactamen, Epoxiden, Nitrilen, Anhydriden und Glykosiden
4. Lyasen	255	35	Addition – Eliminierung kleiner Moleküle an C=C, C=N, C=O-Bindungen
5. Isomerasen	120	6	Isomerisierungen wie Racemisierung und Epimerisierung
6. Ligasen	80	5	Bildung – Spaltung von C-O, C-S, C-N, C-C-Bindungen

Tabelle 2.3: Enzymklassifizierung

Zur kinetischen Racematspaltung werden hauptsächlich Hydrolasen eingesetzt, die entweder ein Amin oder einen Alkohol acylieren bzw. ein Amid oder einen Ester verseifen.

2.6.1 Beispiele für Anwendungen von Hydrolasen

In Abb. 2.8 und Abb. 2.9 sind einige Beispiele zur enantioselektiven Verseifung bzw. Acylierung angegeben.

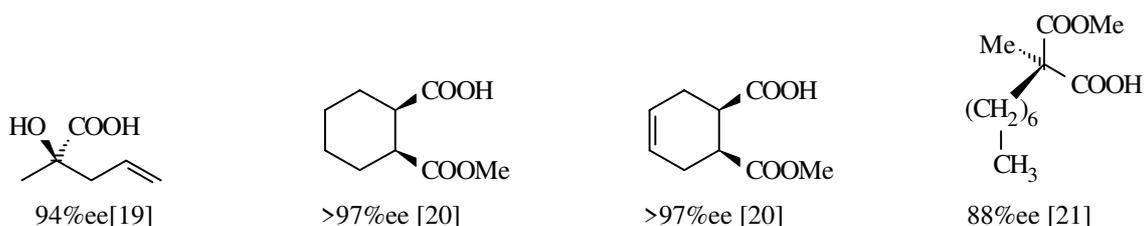


Abb. 2.8: Produkte der enantioselektiven Verseifung von racemischen und meso-Estern mittels PLE (Pig Liver Esterase EC 3.1.1.1)

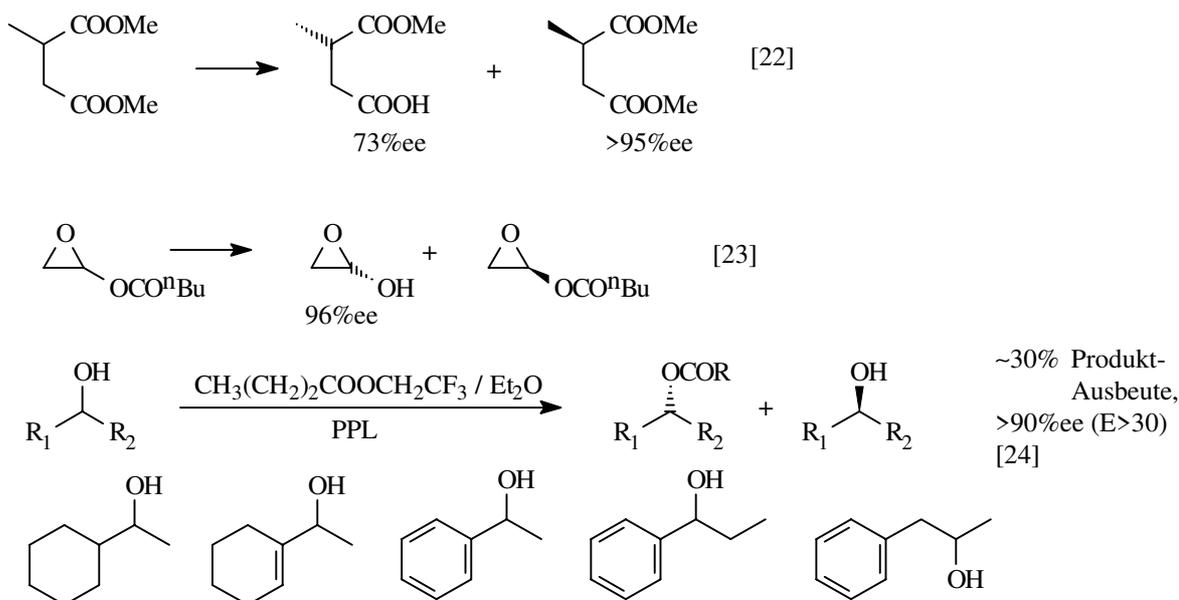
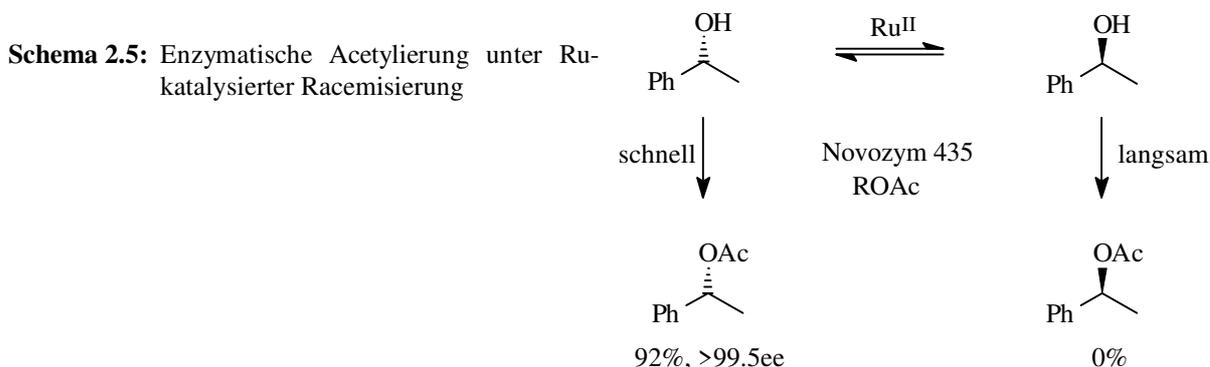


Abb. 2.9: Repräsentative PPL-katalysierte Reaktionen

Zur Vorhersage des umgesetzten Enantiomers existieren für die beiden häufig verwendeten Enzyme PLE und PPL Modelle. Während für PLE vor allem das von Jones et al. postulierte Modell [25] breite Anwendung findet, existieren für PPL teils widersprüchliche Modelle, [26] von denen jedes in einer bestimmten Gruppe von Substraten gute Ergebnisse liefert.

Ist von den erhaltenen Enantiomeren nur eines erwünscht, kommen zunehmend Kombinationsverfahren mit Racemisierung des ungewünschten Isomers zum Einsatz. Bei der enzymatischen Gewinnung optisch aktiver Aminosäuren wird die gekoppelte Racemisierung auf verschiedenen Wegen durchgeführt. Einmal durch thermische Racemisierung bei 150-170°C über die Bildung der Schiffbasen des Benzaldehyds oder durch *in-situ*-Racemisierung mit Aminosäureracemasen. [27]

Das vorhandene Interesse, die theoretische Ausbeute auf 100% zu steigern, spiegelt auch die neuere Literatur wider. Bäckvall et al. beschreiben ein Verfahren zur enzymatischen Acetylierung, gekoppelt mit einer Ru-katalysierten kontinuierlichen Racemisierung: [28]

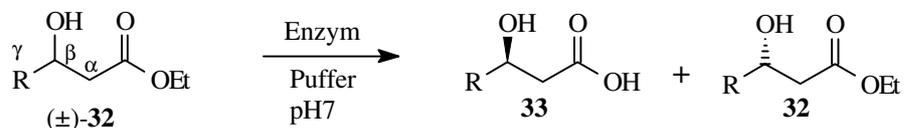


2.6.2 Kinetische Racematspaltung von 3-Hydroxycarbonsäureestern

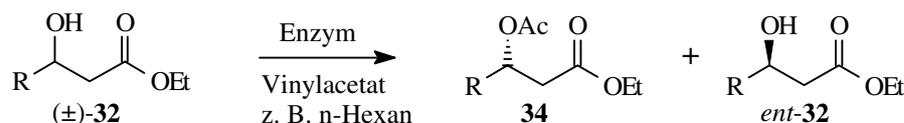
Enzymatische Methoden bilden den Schwerpunkt bei der Darstellung enantiomerenreiner 3-Hydroxycarbonsäureester im Arbeitskreis. Die eingesetzten Hydrolasen können nach Schema 2.6 je nach den gewählten Reaktionsbedingungen zum einen für eine enantioselective

Esterspaltung, zum anderen für eine enantioselektive Acetylierung verwendet werden. Im präparativen Maßstab werden in dieser Arbeit nur die enantioselektiven Verseifungen durchgeführt. Die erhaltenen Produkte gehören jeweils den im Schema angegebenen stereochemischen Reihen an.

Verseifung:



Acetylierung:



Schema 2.6: Allgemeines Schema enzymatischer Umsetzungen an 3-Hydroxyestern

Da die Enantioselektivitäten *E* je nach untersuchter Verbindung unterschiedlich sind, wird die enzymatische Umsetzung zu einem Optimum geführt. Die erhaltenen Produkte werden dann gegebenenfalls nach Verseifung vorhandener Esterfunktionen zur Carbonsäure als Phenylethylamin- oder Ephedrinsalze bis zur gewünschten optischen Reinheit kristallisiert. Einige experimentelle Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung sind in Tabelle 2.4 wiedergegeben.

			<i>E</i>
	R=		
	frühere Arbeiten: [29]		
(±)-35		(<i>S</i>)-36 48% (93%ee)	(<i>R</i>)-35 52% (90%ee) 85
	in dieser Arbeit vorgestellt:		
(±)-4		(<i>S</i>)-37 39.8g (58%, 68%ee) (37%, >98%ee) ^a	(<i>R</i>)-4 30.0g (35%, >98%ee) 23
(±)-5		(<i>S</i>)-38 9.1g (61%, 65%ee) (40%, >98%ee) ^a	(<i>R</i>)-5 6.7g (37%, 92%ee) 15
(±)-39 [30-32]		(<i>R</i>)-40 30.6g (43%, 82%ee) 34% (>98%ee) ^b	(<i>S</i>)-39 45.4g (57%, 63%ee) 19

Tabelle 2.4: In dieser Arbeit vorgestellte enzymatische Verseifungen

Enzym: PPL (Porcine Pancreas Lipase, EC 3.1.1.3, crude; Sigma) in wäßriger Phosphat-Pufferlösung (pH 7).
a) nach Kristallisation mit (*R*)-Phenylethylamin. b) nach Kristallisation mit (1*R*,2*S*)-Ephedrin.

Wie die Tabelle zeigt, stellt dieses Kombinations-Verfahren aus enzymatischer Verseifung mit PPL und Kristallisation auch bei relativ niedrigen E-Werten eine zuverlässige Methode zur Darstellung von enantiomerenreinen 3-Hydroxyestern dar, deren Spektrum ständig erweitert wird und die so als Bausteine für die weitere Synthese zur Verfügung stehen.

Charakteristische Daten zur enzymatischen kinetischen Racematspaltung:

- *Einfache Darstellung der racemischen Substrate*
Die racemischen Eduktester (\pm)-**4** und (\pm)-**5** werden durch Aldolreaktion von Essigester mit Acrolein bzw. *E*-Crotonaldehyd erhalten. Ester (\pm)-**39** wird durch Reformatskij-Reaktion von Bromessigester mit 4-Benzoyloxybutanal hergestellt.
- *Einfache Durchführbarkeit in unbrennbaren wäßrigen Medien*
Die enzymatische Verseifung wird bei RT in der doppelten Menge (mol/mol) 1M Phosphatpuffer pH 7 und ca. 750mg PPL pro 100mmol Substrat innerhalb von 2 bis 4 Wochen durchgeführt. Die Durchführung erfolgt unter magnetischem Rühren ohne weitere organische Zusätze. Das Substrat wird vom Enzym in der Lösung emulgiert.
- *Problemloses Scale-up*
- *Bequeme Kontrolle des Reaktionsfortschritts*
Ein wichtiger Vorteil der kinetischen Racematspaltung liegt in der Kontrolle über die Reaktion (Dauer: ca. 14-28d): Durch Verfolgen des Umsatzes (durch DC oder parallel zu der Shift-Messung) und der Enantiomerenüberschüsse während der Reaktion kann eine der Problemstellung angepaßte Steuerung erfolgen. So kann der Umsatz weiter geführt werden, um den ee-Wert des Eduktes zu erhöhen, oder die Reaktion bei einem gegebenen Enantiomerenüberschuß abgebrochen werden, wenn z.B in der folgenden Synthese eine kristalline Stufe zur weiteren optischen Anreicherung durchlaufen wird.
Diese Option der Steuerung entfällt in der asymmetrischen Synthese, da der Enantiomerenüberschuß in diesem Fall nicht vom Umsatz abhängig ist.
- *Routinemäßige Bestimmung des Enantiomerenüberschusses aus den rohen Produktgemischen durch NMR-Shift-Messungen bzw. GC an chiraler Säule*
Bei geeigneter Parameterwahl können die ee-Werte von Produkt (als Methylester) und Edukt in einer einzigen Messung bestimmt werden.
- *Einfache Isolierung und Reinigung der Produkte*
Die Aufarbeitung erfolgt durch einfaches Ausschütteln der wäßrigen Phase. Produkt und Edukt werden durch eine Säure/Base-Trennung isoliert.
- *Einfacher Zugang zu beiden Enantiomeren*
Beide Enantiomere fallen in einem Arbeitsschritt in optisch angereicherter Form an. Der Enantiomerenüberschuß kann ggf. problemlos erhöht werden (s.u.).
- *Option der Erhöhung des Enantiomerenüberschusses durch Kristallisation der Säuren mit optisch aktiven Aminen*
Bei geringerer Enantioselektivität hat es sich bewährt, den Umsatz über 50% hinauslaufen zu lassen (~60%). Bei diesen Umsätzen liegt der Eduktester meist in guten bis sehr guten

ee-Werten vor (vgl. Tabelle 2.4), die Säure kann dann bequem durch Kristallisation weiter angereichert werden.

- *Kostengünstige Reaktionsführung:*

Zur Umsetzung von 70g racemischen Substrats werden 2-3g rohe Lipase PPL (EC 3.1.1.3, Sigma; 100g: 20.-DM) benötigt.

Grenzen des Verfahrens:

Wie bei allen enzymatischen Verfahren können auch hier bei Verwendung von PPL in bestimmten Bereichen der Substrate relativ starke Variationen vorgenommen werden. Der Rest R in **42** kann über einen weiten Bereich variiert werden. Hier werden auch Heteratome, Doppelbindungen und Aromaten akzeptiert. Eine α -Substitution führt normalerweise zu einem Einbruch der enzymatischen Reaktivität, auch eine sterische Belastung der β und γ -Zentren bringt die enzymatische Reaktion zum Erliegen. [29] Ein hier untersuchtes Negativbeispiel ist der Ester **41**, der nicht enzymatisch verseift werden konnte (Abb. 2.10).

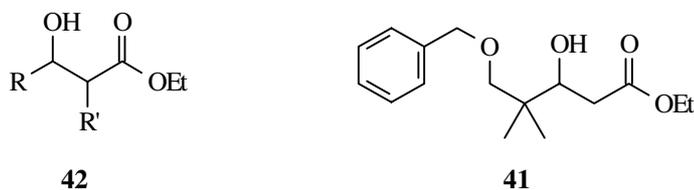


Abb. 2.10: Vom Enzym nicht umgesetzte Substrate

Verbindungen des Typs **42** können durch diastereoselektive Alkylierung und *Mitsunobu*-Reaktion nach der enzymatischen Umsetzung (Kap. 4.3.1) dargestellt werden. Die Versuche, eine enzymatische Verseifung des Esters **41** zu erzielen, werden bei der Darstellung der Epothilon-Bausteine erwähnt (Kap. 3.4.1).

Anmerkungen:

Dieses Kapitel soll nur einen kurzen Einblick in das enzymatische Verfahren geben. So wurde nicht auf alle verfügbaren Methoden eingegangen, die Enantioselektivität zu steigern, wie es z.B. durch Variation der Alkoholkomponente des Esters erreicht werden kann. [33] Daneben ist PPL nicht das einzige Enzym, das eingesetzt wird, auf einige weitere Ergebnisse wird noch im Kap. 3.4.1 eingegangen werden.

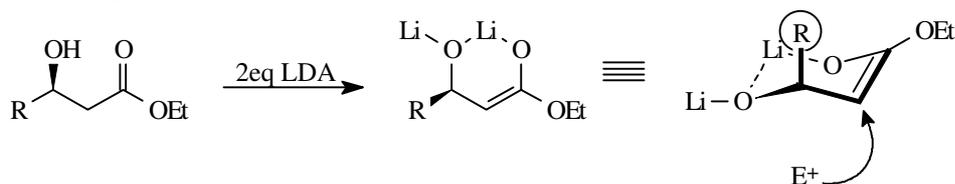
2.7 Stereoselektive Umwandlungen der chiralen 3-Hydroxycarbonsäureester

Hydroxycarbonsäureester weisen eine Funktionalisierbarkeit der ersten drei C-Atome auf, die sie zu effektiven Bausteinen für die geplanten Syntheseprojekte machen.

Diastereoselektive Alkylierung:

Wie zuerst Frater et al. berichteten, [34] werden Lithium-Dianionen von 3-Hydroxyestern mit einer *anti*-Selektivität von über 90% von reaktiven Elektrophilen wie Methylidid,

Benzylbromid oder Allylbromid alkyliert. Durch die Bildung des sechsgliedrigen Lithium-verbrückten *Z*-Enolats erfolgt der Angriff selektiv von der dem Substituenten abgewandten Seite (Schema 2.7).



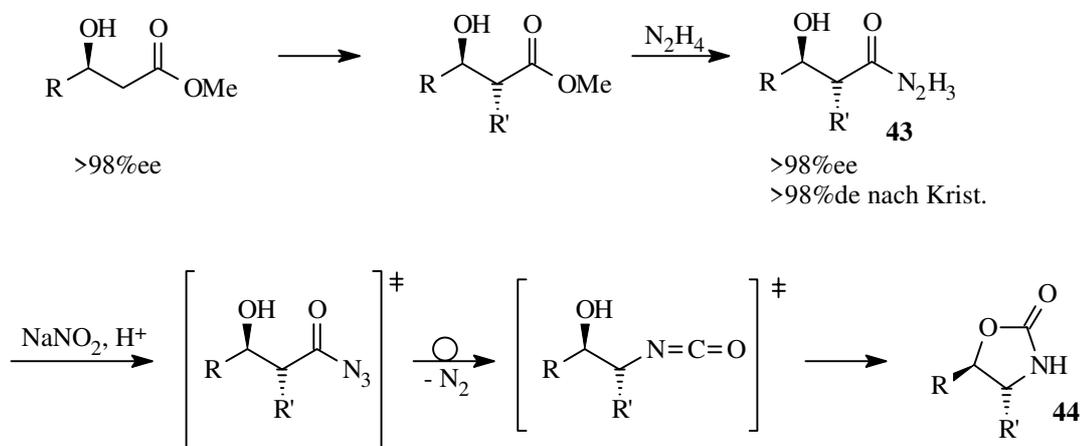
Schema 2.7: Diastereoselektive *anti*-Alkylierung

Curtius-Umlagerung:

Der Umbau des Hydroxyesters zum geschützten Aminoalkohol nach Schema 2.8 gelingt über eine *Curtius*-Umlagerung. Der Ester wird mit Hydrazin in **43** überführt. Die klassische Variante der *Curtius*-Umlagerung mit Nitrit in saurem Medium führt zu **44**, das als effiziente Schutzgruppe für das 2-Amino-hydroxystrukturelement fungiert.

Das hoch kristalline Hydrazid hat sich als Stufe zur effektiven Reinigung erwiesen. [31] Die Möglichkeit, den Anteil an *syn*-Diastereomer durch Kristallisation auf dieser Stufe zu entfernen, ist wertvoll, da die Alkylierung wie erwähnt nicht diastereospezifisch ist.

Die *Curtius*-Umlagerung erfolgt unter Konfigurationserhalt zum *trans*-Oxazolidinon. Dieses kann als weitere Option am Stickstoff geschützt werden, z.B. mit einer Benzylgruppe, die am Rest R ein weites Spektrum an Reaktionen wie z.B. auch *Grignard*-Additionen an kettenständigen Carbonylgruppen zuläßt, ohne daß eine Öffnung des Oxazolidinons erfolgt. Unter *Birch*-Bedingungen kann die Benzylgruppe wieder entfernt werden. [35,31]



Schema 2.8: *Curtius*-Umlagerung

2.7.1 Überblick der bearbeiteten Naturstoffe

Abb. 2.11 gibt einen Überblick über die mit den vorgestellten Transformationen als Schüsselschritten aus 3-Hydroxyestern zugänglichen und im Arbeitskreis untersuchten Zielstrukturen. Die Moleküle, die Substanzklassen repräsentieren, sind dabei ohne spezifische Stereochemie angegeben. Während die in dieser Arbeit untersuchten Piperidinol-Alkaloide sehr gut zugänglich sind, lassen sich Alkaloide vom Pyrrolidinol-Typ wie Preussin mit fünfgliedrigem Heterocyclus auf diesem Weg nicht darstellen. In der Synthesefolge treten Eliminierungen auf, die letztlich unter Aromatisierung zu Pyrrol führen, wie D. Haase in seiner Diplomarbeit

zeigen konnte. [38] Die Synthese von Prosopin-Alkaloiden ist Thema einer weiteren Dissertation im Arbeitskreis. [39]

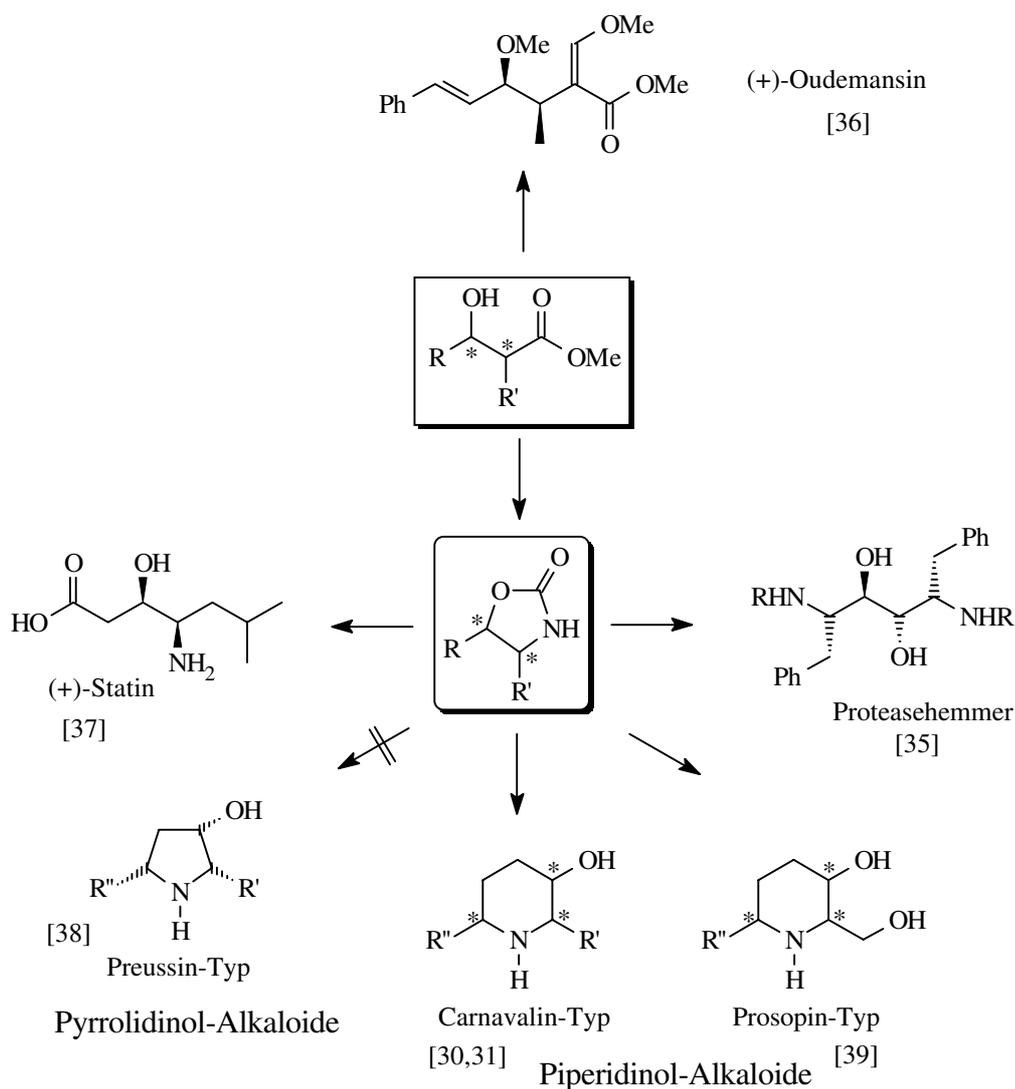


Abb. 2.11: Aus 3-Hydroxyestern hervorgehende Zielstrukturen

3 ARBEITEN ZUR SYNTHESE VON EPOTHILON

3.1 Biologische Wirkung des Epothilon

Unter den Naturstoffen, die den Zellcyclus inhibieren, interagieren die meisten mit dem Tubulin-System, wo sie das Gleichgewicht zwischen dem heterodimeren Tubulin und den polymeren Mikrotubuli beeinflussen. [40]

Durch die regelmäßige Anordnung der Proteine α - und β -Tubulin entstehen die Mikrotubuli, röhrenförmige Fasern, die nicht nur die wichtigsten Strukturelemente im Zellskelett bilden, sondern die auch zusammen mit verschiedenen Motorproteinen an dynamischen Prozessen in der Zelle, wie der Trennung der Chromosomen bei der Zellteilung, der Fortbewegung bei gewissen Bakterien sowie Transportvorgängen innerhalb der Zelle beteiligt sind. Diese Prozesse werden durch variable Aufbau- bzw. Abbauvorgänge an den Enden der Röhren verursacht. Durch ihre herausragende Funktion und die kürzlich gelungene genaue Aufklärung der Tubulin-Struktur [41] sind Mikrotubuli prominente Targets für die Wirkstoffsuche.

Bei der Beeinflussung der Mikrotubuli werden zwei Grundprinzipien unterschieden. Die schon länger bekannten Substanzen der Colchicinoide (z.B. Colchicin **45**) und die Vinca-Alkaloide Vinblastin **46** und Vincristin inhibieren die Polymerisation.

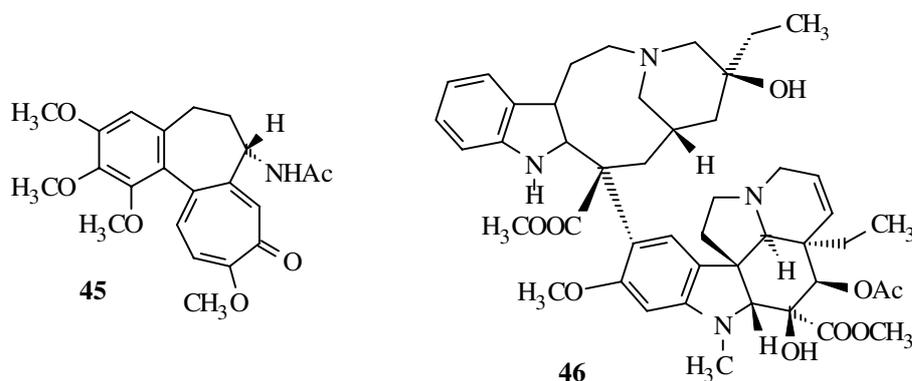


Abb. 3.1: Colchicin **45** und Vinblastin **46** [7]

Dagegen haben in letzter Zeit verstärkt die Verbindungen das Interesse der medizinischen Chemie geweckt, die den Aufbau der Mikrotubuli durch Polymerisation beschleunigen bzw. die diese gegenüber Depolymerisation stabilisieren. Zu den bekanntesten Vertretern gehören die Taxane, hier vor allem das aus der Pazifischen Eibe *Taxus brevifolia* isolierte Paclitaxel **47** (s. Fußnote S. 2). Es wurde unter anderem in den Arbeitsgruppen von Nicolaou, Holton, Danishefsky und Wender in Totalsynthesen dargestellt. [42,43] Paclitaxel ist in den USA zur Behandlung von Eierstock- und Brustkrebs zugelassen und dort das meistverkaufte Medikament auf dem Gebiet der Krebstherapie. [44] Bei längerer Anwendung treten hier jedoch Mehrfachresistenzen auf.

Daneben ist noch das bereits 1990 aus dem Schwamm *Discodermia dissoluta* isolierte Discodermolid **48** [45] (Abb. 3.2) zu erwähnen, das die Mikrotubuli deutlich stärker stabilisiert als Paclitaxel und dieses von seinem Rezeptor verdrängt. Durch die schlechte Verfügbarkeit aus seiner natürlichen Quelle und die komplexe Struktur mit 13 Stereozentren

hat es bisher vergleichsweise wenig Aufmerksamkeit erfahren, dennoch sind mehrere Totalsynthesen bzw. Synthesen von Analoga veröffentlicht. [46]

Das größte Interesse in den letzten Jahren kam zweifellos den Epothilonen A und B **1** zu, die von Höfle et al. aus Myxobakterien der Gattung *Sorangium cellulosum* isoliert wurden. Sie zeigen ebenfalls taxanartige Wirkung, zeichnen sich diesen gegenüber jedoch durch einige Vorteile aus. So ist durch die höhere Löslichkeit eine bessere Bioverfügbarkeit gegeben, was für eine bessere Verträglichkeit und geringere Nebenwirkungen sorgt, da keine Lösungsvermittler angewendet werden müssen. Besonders bemerkenswert ist die im Vergleich zu Paclitaxel teilweise bis zu 5000-fach höhere Aktivität gegen mehrfach resistente Zelllinien. Paclitaxel und Epothilon weisen einige strukturelle Ähnlichkeiten auf, so sind in beiden Verbindungen die geminale Dimethylgruppe, ein kleiner Etherring, Ketogruppen sowie aromatische Seitenketten vorhanden. Die räumlichen Verteilungen im Molekül sind jedoch sehr verschieden, weshalb angenommen wird, daß Paclitaxel und Epothilon zwar an unterschiedlichen Stellen auf der Mikrotubuli-Proteinoberfläche binden, doch mit überlappenden Bereichen. Die Tatsache, daß Paclitaxel durch Epothilon von seiner Bindungsstelle verdrängt wird, bekräftigt diese Annahme.

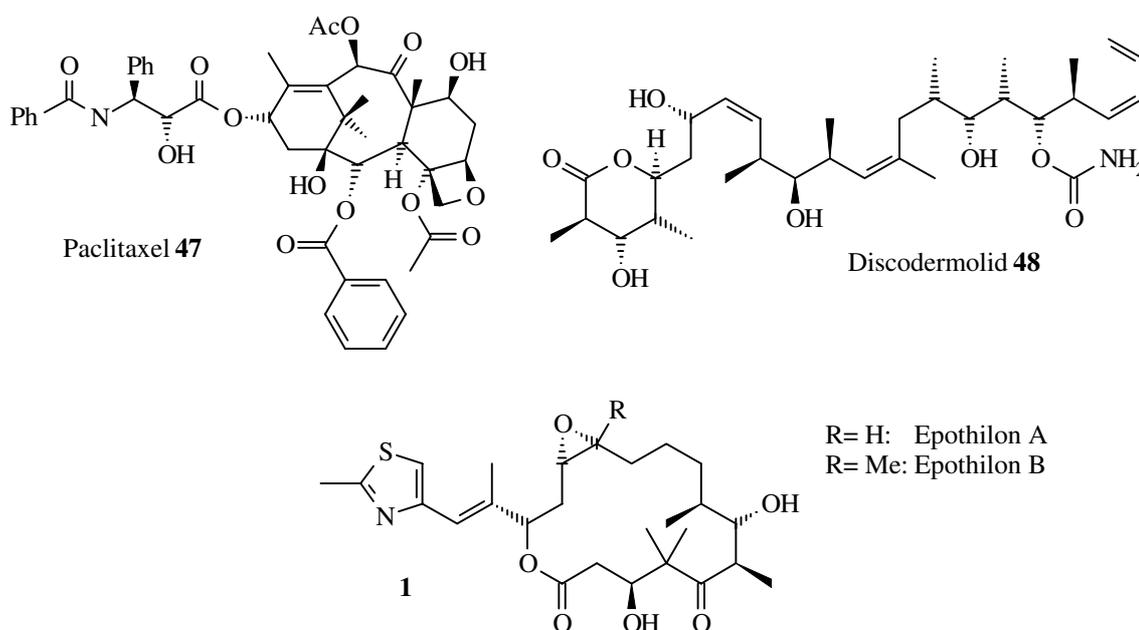


Abb. 3.2: Mikrotubuli-stabilisierende Cytotoxine

Obwohl es Höfle et al. gelang, die Produktion von Epothilon A aus dem Bakterium zu optimieren, [47] war das Bestreben groß, Epothilon A und das stärker wirksame Epothilon B synthetisch herzustellen. Ziel sind Substanzbibliotheken, die eine Wirkstoffoptimierung zulassen. Der Wettbewerb um die ersten Totalsynthesen wurde schließlich von S.J. Danišefsky vor K.C. Nicolaou und D. Schinzer mit nur geringem Vorsprung beendet. [48,49] In Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von M. Kalesse ist die Synthese von Epothilon A auch Thema dieser Arbeit. [50,51]

Die unterschiedlichen Synthese-Strategien werden in zwei Übersichtsartikeln beschrieben. [52] Die retrosynthetischen Ansätze für die Darstellung ähneln sich in den einzelnen Arbeiten, da die Schnittpunkte im Epothilon sehr offensichtlich sind. Da auch die Planung der in dieser

Arbeit behandelten Strategie darauf basiert, wird der Retrosyntheseweg kurz aufgezeigt, bevor exemplarisch auf die Synthesen von Schinzer und Nicolaou eingegangen wird.

3.2 Retrosyntheseschema

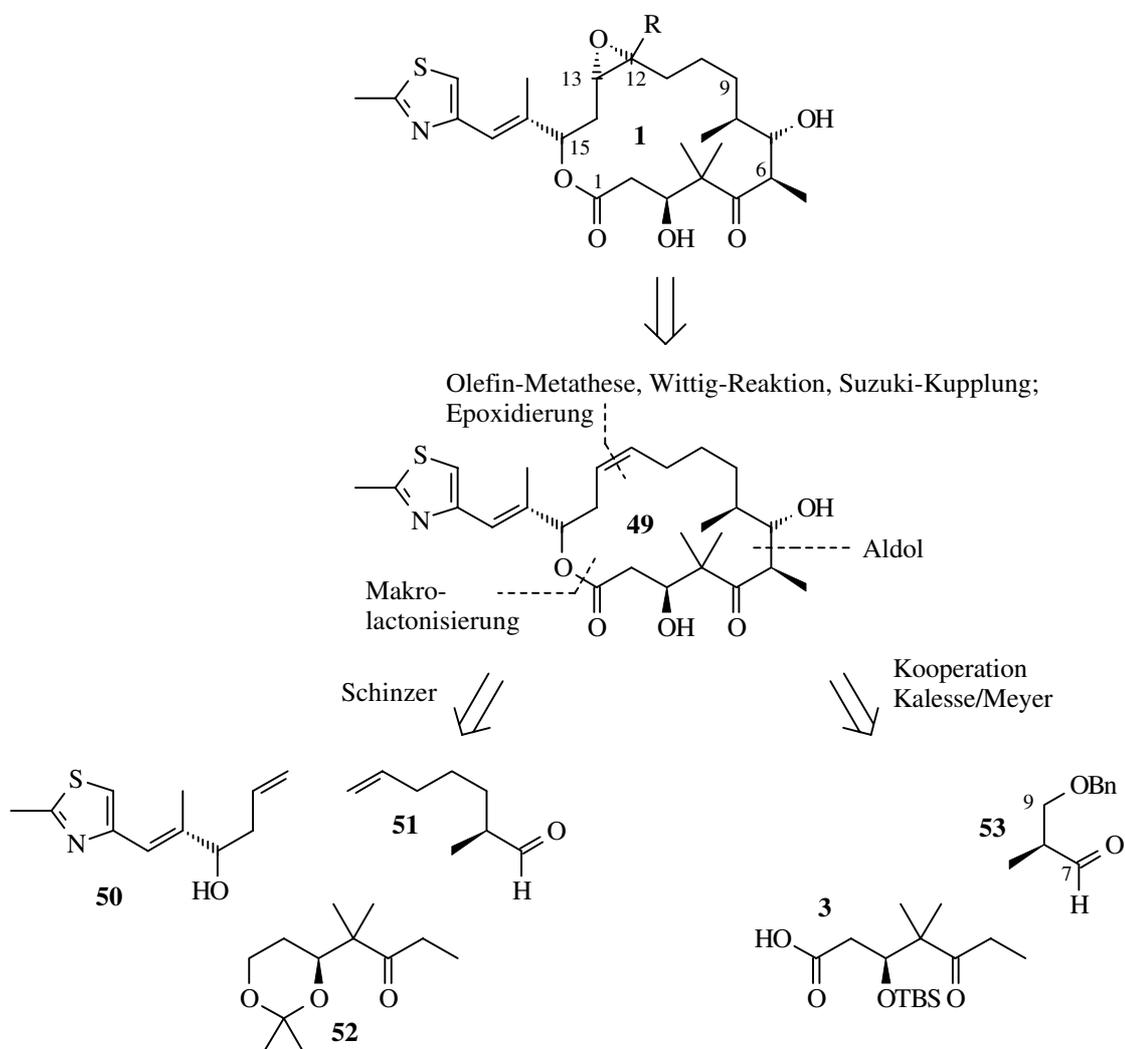


Abb. 3.3: Retrosynthetische Analyse des Epothilons

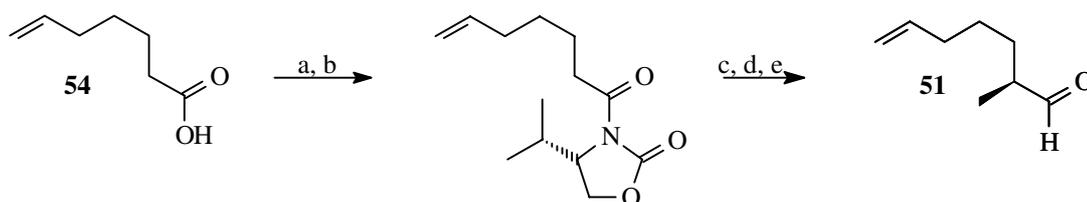
Anmerkung: Danishefsky hat die Schnittpunkte in seiner Synthese anders gelegt. [48a]

Die Schnittpunkte ergeben sich deutlich bei Betrachtung des Desoxyepothilons **49**, dessen Doppelbindung durch Olefin-Metathese, Wittig-Reaktion oder Suzuki-Kopplung erzeugt werden kann. Die Epoxidierung ist in allen betrachteten Synthesen der letzte Schritt. Der Schnitt erfolgt auf der östlichen Seite durch stereoselektive Aldol-Reaktion unter Generierung zweier Stereozentren, auf der westlichen Hälfte durch Makrolactonisierung.

3.3 Synthesen nach Schinzer und Nicolaou

Das Verfahren nach Schinzer ist ein elegantes Beispiel für die Anwendung asymmetrischer Synthesetechniken in der Darstellung von Naturstoffen. Der chirale Aldehyd **51** wird aus

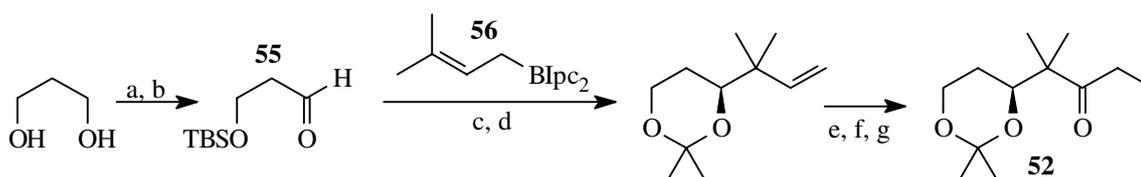
käuflicher Heptensäure **54** durch Methylierung nach der *Evans*-Methode erhalten (Schema 3.1, s.a. Kap. 2.2). [13]



a) SOCl_2 , PhH, 92%. b) ${}^n\text{BuLi}$, (*S*)-4-Isopropyl-oxazolidin-2-on, 65%. c) NaHMDS, MeI, 82%. d) LAH, Et_2O , 84%. e) *Swern*-Ox., 87%.

Schema 3.1: Darstellung des Aldehydbausteins **51**

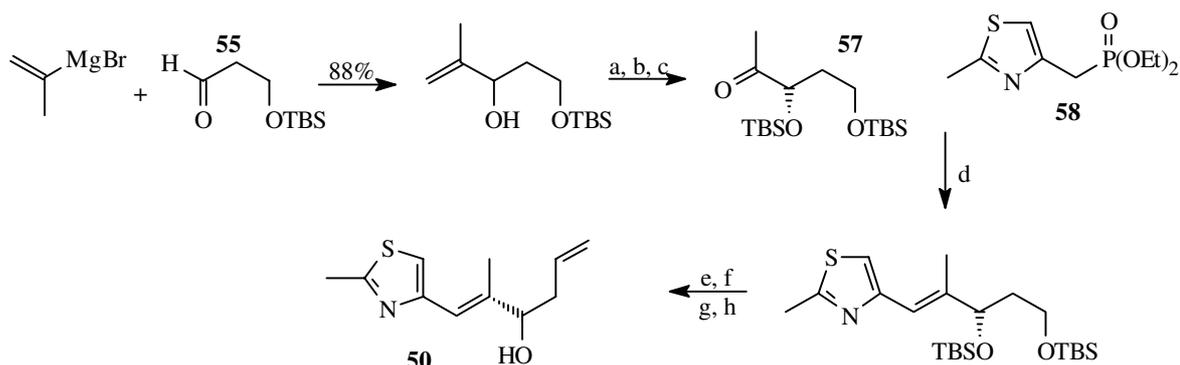
Das Ethylketon **52** wird durch Umsetzung des Aldehyds **55** mit Diisopinocampheylboran **56** nach der *Brown*-Methode dargestellt (Schema 3.2).



a) NaH, TBSCl, THF, 92%. b) *Swern*-Ox., 80%. c) 1. **56**, 2. NaOH, H_2O_2 , 49%, 95%ee. d) Me_2CO , H^+ , CuSO_4 , 81%. e) NaIO_4 , OsO_4 kat., 76%. f) EtMgBr , Et_2O , 80%. g) TPAP, NMO, 86%.

Schema 3.2: Ethylketon **52**

Das Thiazol-Fragment **50** wird ebenfalls ausgehend von Aldehyd **55** durch Propenyl-*Grignard*-Addition und kinetische Racematspaltung nach *Sharpless* (Schema 3.3, vgl. Kap. 2.5) in 80%ee erhalten. Schützen der Alkoholfunktion und oxidative Spaltung der Doppelbindung erzeugt Keton **57**, das unter Horner-Emmons-Bedingungen mit **58** zum gewünschten Baustein gekoppelt wurde.

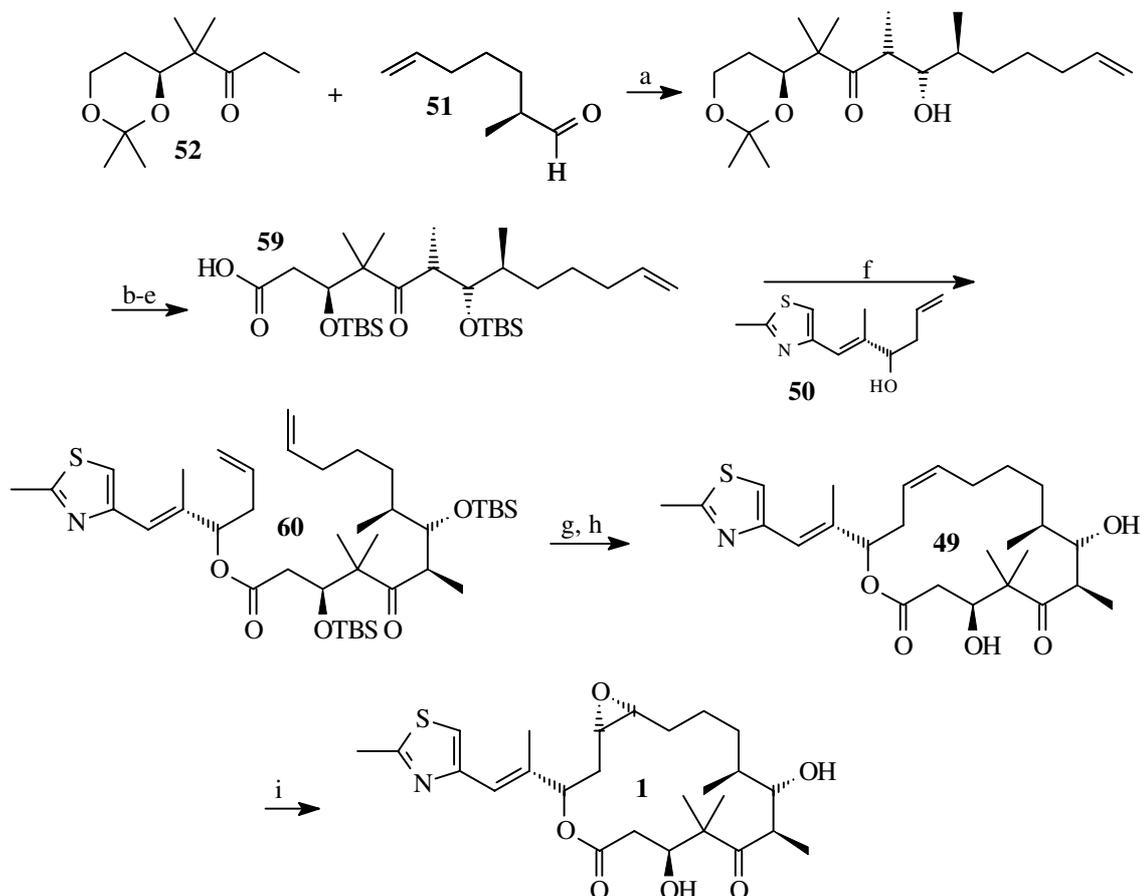


a) *Sharpless* Resolution, 46%, 80%ee. b) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 10h, 98%. c) NaIO_4 , OsO_4 kat., 73%. d) **58**, ${}^n\text{BuLi}$, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 75%. e) HF, MeCN, Glassplitter, 0°C , 87%. f) *Dess*-*Martin*-Ox., 78%. g) $\text{PPh}_3\text{Br}/\text{NaNH}_2$, THF, 83%. h) TBAF, MS 4Å, THF, 99%.

Schema 3.3: Thiazol-Baustein **50**

Zum Aufbau des Epothilons aus den Komponenten wird, wie in Schema 3.4 beschrieben, zunächst der Keto-Baustein **52** in einer stereoselektiven Aldol-Reaktion mit dem Aldehyd **51** unter doppelter Stereodifferenzierung im *Anti*-Cram-Modus umgesetzt, dann erfolgt Veresterung mit DCC und DMAP. Der Ringschluß durch Olefinmetathese liefert ein 1:1-

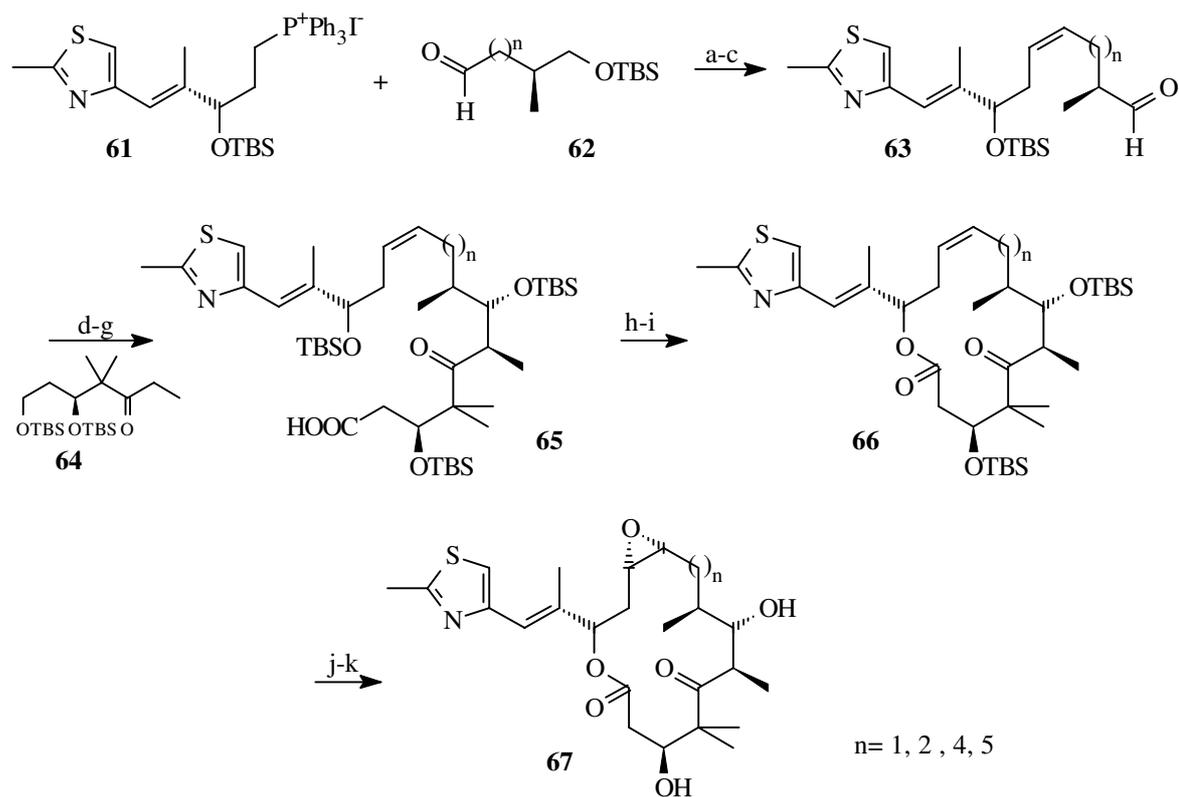
Gemisch der *E/Z*-Isomeren. Die abschließende Desilylierung mit HF in Acetonitril/Ether, und Epoxidierung der Doppelbindung durch Dimethyldioxiran generiert das Zielmolekül.



a) LDA, THF, -78°C , 70%. b) PPTS, MeOH, RT, 36h, 88%. c) 12eq TBSOTf, 6eq 2,6-Lutidin, DCM, -78°C , 96%. d) 0.2eq CSA, MeOH, DCM, 0°C , 5h, 82%. e) 11eq PDC, DMF, RT, 36h, 79%. f) 1.3eq DCC, 0.2eq 4-DMAP, DCM, RT, 12h, 80%. g) $[\text{RuCHPh}]\text{Cl}_2 \cdot (\text{PCy}_3)_2$, DCM, RT, 12h, 94% (*Z:E* - 1:1). h) HF, MeCN, Et₂O, RT, 12h, 65%. i) DDO, DCM, -35°C , 2h, 48%.

Schema 3.4: Synthese des Epothilon A nach D. Schinzer [48d]

In neueren Synthesen wird die Ringschluß-Olefin-Metathese durch die Wittig-Reaktion als Methode der Wahl zur Erzeugung der 12,13-Doppelbindung abgelöst, da erstere nur ein unbefriedigendes 1:1-Isomerengemisch auf der fortgeschrittenen Stufe liefert. Schema 3.5 zeigt die Schlüsselschritte einer Variante zur Darstellung von Epothilon-Analoga verschiedener Ringgrößen von Nicolaou et al., die in 1998 nach der Veröffentlichung der in dieser Arbeit vorgestellten Reaktionen zum Spiroketal **84** publiziert wurde. [49j]



a) 1.2eq **61**, 1.2eq NaHMDS, THF, 0°C, 15min, dann 1.0eq **62**, 0°C, 15min, ~80% (*Z:E* ~ 9:1). b) 1.0eq CSA, DCM:MeOH - 1:1, 0 → 25°C, 30min, ~70%. c) 2.0eq SO₃ · py, 10.0eq DMSO, 5.0eq Et₃N, DCM, 25°C, 30min, ~82%. d) 1.2eq LDA, THF, 0°C, 15min, dann 1.2eq **64** in THF, -78°C, 1h, dann 1.0eq Aldehyd, in THF bei -78°C, ~71%. e) 1.5eq TBSOTf, 2.0eq 2,6-Lutidin, DCM, 0°C, 1h, ~94%. f) 1.0eq CSA, DCM:MeOH - 1:1, 0°C, 3h, ~80%. g) Swern-Ox., ~90%; dann 5.0eq NaClO₂, 10.0 eq 2-Methyl-2-buten, 2.5eq NaH₂PO₄, ^tBuOH:H₂O - 5:1, 0°C, 1h, >95%. h) 6.0eq TBAF, THF, 25°C, 10h, ~90%. i) 2.5eq 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, 5.0eq Et₃N, THF, 0 → 25°C, 1h, dann Zugabe zu einer Lösung von 2.0eq 4-DMAP in Toluol, 70°C, 0.5-8h, ~70%. j) 20Vol.-% HF · py in THF, 25°C, 24h, ~80%. k) Methyl-(trifluormethyl)-dioxiran, MeCN, 0°C, 54%.

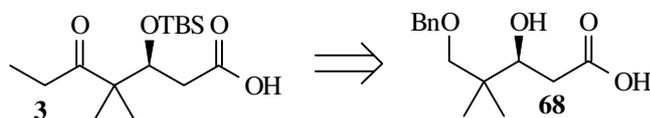
Schema 3.5: Epothilon-Analoga verschiedener Ringgrößen

Das Ylid aus Phosphoniumsalz **61** wird in einer Wittig-Olefinierung mit Aldehyd **62** unter bevorzugter Bildung des *Z*-Isomers (*Z:E* ~ 9:1) umgesetzt, nach Entschützen der primären Alkoholfunktion wird diese zum Aldehyd oxidiert. Die stereoselektive Aldolreaktion mit dem *Z*-Enolat aus dem Ketobaustein **64**² liefert **65**, dessen primäre Alkoholfunktion nach Entschützen zunächst zum Aldehyd, dann zur erforderlichen Säure oxidiert wird, die nach selektiver Entschützung des sekundären Alkohols unter Ringschluß nach der Yamaguchi-Methode verestert wird. Den Abschluß der Synthese bildet die vollständige Freisetzung der Hydroxygruppen und die Epoxidierung der Doppelbindung, die je nach Ringgröße (*n* = 1, 2, 4, 5) mit Selektivitäten von >9:1, 1:1, 6:1 und 2:1 verläuft.

² Nicolaou et al. etablieren das Stereozentrum in diesem Baustein durch asymmetrische Allylborierung mit (+)-Diisopinocampheyl-allyl-boran (+)-Ipc₂B(allyl) mit >98%ee.

3.4 Darstellung der Keto-Bausteine 64 und 3

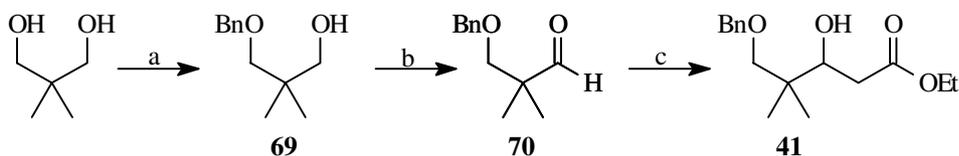
Der chirale Keto-Baustein (*S*)-**3** sollte auf die 3-Hydroxysäure (*S*)-**68** zurückgeführt werden. Die optische Aktivität sollte dabei durch eine enzymatische Racematspaltung eingeführt werden. Nachdem diese Versuche nicht erfolgreich waren, wurde eine asymmetrische Synthese durchgeführt.



Schema 3.6: Geplanter Zugang zum Keto-Baustein **3** über die 3-Hydroxysäure **68**

3.4.1 Versuche zur enzymatischen Racematspaltung von 41

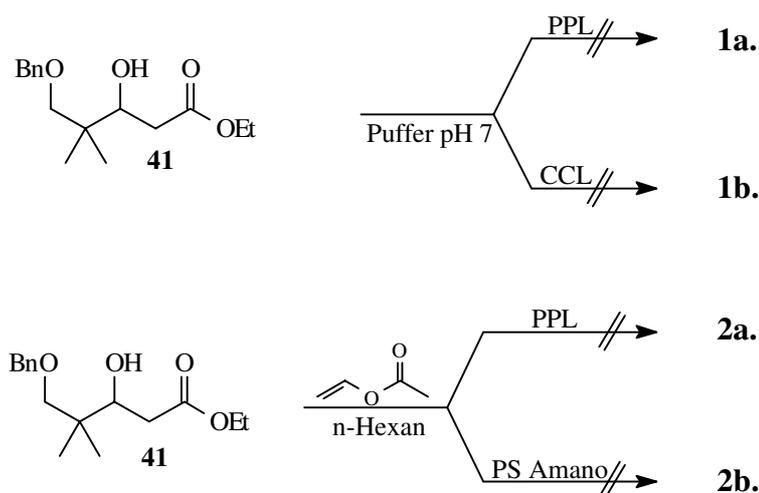
In Schema 3.7 ist die Darstellung des racemischen 3-Hydroxyesters (\pm)-**41** beschrieben.



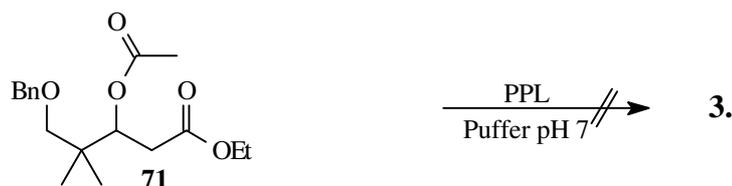
a) BnCl , KO^tBu , 90°C , 2h, 91%. b) *Swern-Ox.* 93%. c) Zn/Cu , $(\text{BrCH}_2\text{COOEt} + \mathbf{70})$, $\text{RT} \rightarrow 60^\circ\text{C}$, 84%.

Schema 3.7: Darstellung des racemischen Vorläufers **41**

Der Plan mit dem racemischen Substrat **41** bzw. dem acetylierten Derivat **71** enzymatische Racematspaltungen durchzuführen, um zu dem optisch aktiven Baustein zu gelangen, ließ sich jedoch nicht realisieren.



zu **Schema 3.8** (Fortsetzung auf der nächsten Seite)



1a) 120mg **41**, 6mg PPL, 4ml 1M Puffer pH 7, RT, 7d. 1b) 118mg **41**, 7mg CCL, 4ml 1M Puffer pH 7, RT, 7d. 2a.1) 100mg **41**, 1eq Vinylacetat, 10mg PPL, 2ml *n*-Hexan, RT, 48h. 2a.2) wie vorher, aber 20mg PPL, 40°C. 2b) 50mg **41**, 1eq Vinylacetat, 10mg Lipase PS (Amano), 2ml *n*-Hexan 3) 100mg **71**, 5mg PPL, 4ml Puffer pH 7, RT, 7d.

Schema 3.8: Experimentelle Bedingungen der Versuche 1a-3

Die Grundstruktur mit der geminalen Dimethylgruppe erweist sich, wie eingangs bereits erwähnt, als sterisch zu anspruchsvoll, um von den Enzymen unter den Standardbedingungen der Hydrolyse und Acetylierung umgesetzt zu werden. In Kooperation mit anderen Arbeitskreisen werden von Th. Hartmann (Institut für Technische Chemie, Universität Hannover) spezielle enzymatische Umsetzungen in überkritischem Kohlendioxid durchgeführt. [4] Parallel dazu führt Dr. U.T. Bornscheuer (Institut für Technische Biochemie, Universität Stuttgart) Untersuchungen zur Erzeugung von Esterasemutanten aus *Pseudomonas fluorescens* durch zufällige Mutagenese durch. [53] Das Esterase-Plasmid (kloniert in *E. coli*) wird dabei in den Mutationsstamm *Epicurian Coli XLI-Red*, dem DNA-Reparaturmechanismen fehlen, eingebaut, was theoretisch zu einer Mutation pro 1000 Basenpaare und Cyclus führt. Die so isolierten Plasmide werden wiederum in *E. coli* transformiert. Das Screening erfolgt durch Zusatz des Substrates **41** und eines pH-Indikators zum verwendeten Medium, der die freigesetzte Säure anzeigt.

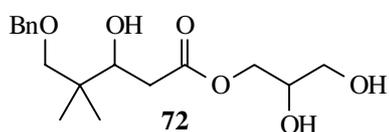


Abb. 3.4: Glycerolester **72**

Neben **41** erfolgt das Screening auch mit dem Glycerolester **72** auf Rhamnose-Minimalmedium. Von den geprüften Mutanten können die hydrolyseaktiven Bakterien Glycerin als Kohlenstoff-Quelle aus dem Substrat freisetzen und fallen so neben der Indikator-Färbung auch durch gesteigertes Wachstum gegenüber den inaktiven Kolonien auf. Esterasen aus positiv getesteten *E. coli*-Kulturen werden von U. Bornscheuer et al. kultiviert und isoliert. Die zur Zeit aktivste Mutante zeigt eine langsame Hydrolyse an beiden Substraten **41** und **72**, die in einem niedrigen Enantiomerenüberschuß von 25%ee des zurückbleibenden Esters resultiert. Erneute Mutationen dieses Stammes sind Gegenstand laufender Untersuchungen. [53b]

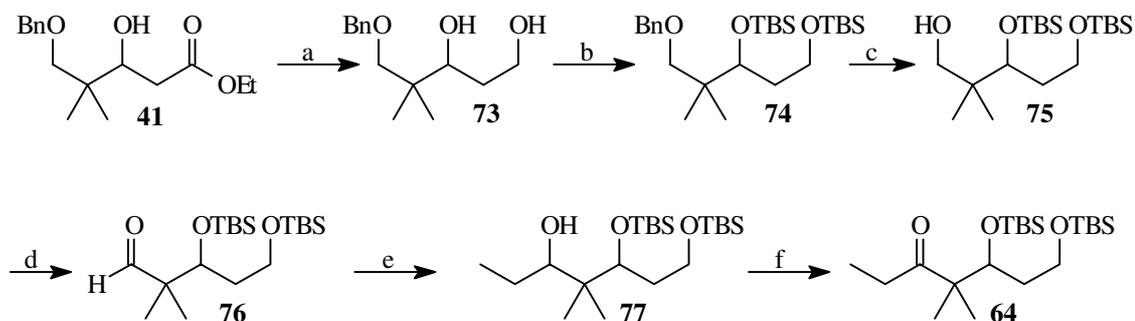
Da das Epothilon-Projekt unter Zeitdruck anlief, wurden in dieser Arbeit zusätzlich Versuche zur klassischen Racematspaltung der racemischen 3-Hydroxysäure **68** durch Kristallisation mit optisch aktiven Aminen durchgeführt.

Folgende Versuche wurden vorgenommen: Jeweils 252mg (1mmol) der racemischen Säure **d04** werden in 1ml Essigester gelöst und mit einer equimolaren Menge der folgenden Amine

(gelöst in möglichst wenig EE) versetzt: (*R*)-Phenylethylamin, (1*R*,2*S*)-Ephedrin, pseudo-Ephedrin.

Bei Verwendung von Phenylethylamin kommt es zur unspezifischen Kristallbildung, die zu keiner Enantiomerenanreicherung führt. Mit den anderen Aminen läßt sich (±)-**68** nicht zur Kristallisation bringen.

Um die Synthese vorantreiben zu können, wird deshalb in dieser Phase zunächst der Baustein (±)-**64** in racemischer Form aus dem racemischen Ester **41** hergestellt.



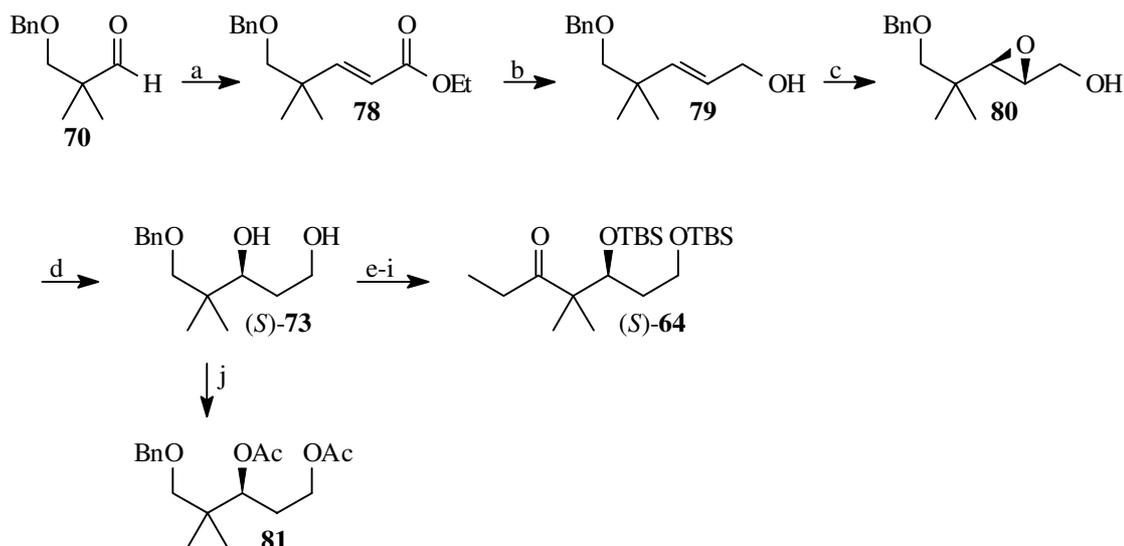
a) LiAlH_4 , Et_2O , RT, 99%. b) TBSCl, Imidazol, DMF, 60°C , 40h, quant. c) 3.7bar H_2 , 10% Pd-C, EtOH, 48h, 89%. d) Swern-Ox., 90%. e) **76**, 1.4eq EtMgI, THF, 0°C , 81%. f) Jones-Reagens, Aceton, 0°C , 70%.

Schema 3.9: Darstellung des racemischen Bausteins (±)-**64**

Nach Reduktion der Esterfunktion mit Lithiumaluminiumhydrid werden beide Hydroxyfunktionen mit *tert*-Butyl-dimethylsilylchlorid in DMF bei 60°C geschützt, dabei wird der vollständige Umsatz erst nach 40h Reaktionszeit erreicht. Die Debenzylierung durch Mitteldruckhydrierung, Oxidation der freigesetzten Hydroxyfunktion nach Swern und Grignard-Addition von Ethylmagnesiumbromid liefert den sekundären Alkohol **77**, dabei entsteht als Nebenprodukt das Reduktionsprodukt **75**. Die abschließende Jones-Oxidation ergibt 2.4g des racemischen Bausteins **64** in 45% Gesamtausbeute über sechs Stufen.

3.4.2 Asymmetrische Synthesen von (*S*)-**64** und (*S*)-**3**

Nachdem der racemische Baustein zur Verfügung stand und der Zugang zur entsprechenden optisch aktiven Verbindung über enzymatische Verfahren bzw. klassische Racematspaltung zunächst nicht erfolgreich war, wurde die Einführung des Chiralitätszentrums durch asymmetrische Synthese geplant. Masamune et al. berichten über die Epoxidierung von **78** unter Sharpless-Bedingungen mit 92%ee in 85% Ausbeute, [54] so daß die folgende Synthese erarbeitet und durchgeführt wurde.



a) NaH, THF, $(\text{EtO})_2\text{PCH}_2\text{COOEt}$, **71**, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 93%. b) DiBAH, Et_2O , $-78 \rightarrow \text{RT}$, 95%. c) (–)-DET, $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, $^t\text{BuOOH}$, MS 4Å, DCM, $-40^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 95%ee, 96%. d) Red-Al, THF, 0°C , 97%. e-i) s. b-f) Schema 3.9. j) 3.3eq Ac_2O , 5.0eq Et_3N , Et_2O , 98%.

Schema 3.10: Darstellung des optisch aktiven Bausteins (S)-64

Der Aldehyd **70** wird mit Triethylphosphonoacetat in einer Wittig-Horner-Reaktion zum α,β -ungesättigten Ester **78** umgesetzt, der mit Disobutylaluminiumhydrid zum Allylkohol **79** reduziert wird. Die Sharpless-Epoxidierung (Kap. 2.3) mit (–)-Diethyltartrat führt zum Epoxid **80**, das mit Red-Al regiospezifisch zum Diol (S)-**73** geöffnet wird. Der Enantiomerenüberschuß wird auf dieser Stufe nach einem selbstentwickelten Verfahren durch Umsetzen einer Probe zum Bis-Acetat **81** und $^1\text{H-NMR}$ -Shift-Messung mit (+)-Eu-hfc₃ ermittelt und beträgt 95%ee. Auf diesem Wege sind ausreichende Mengen an optisch aktivem Startmaterial zugänglich.

Die Sharpless-Epoxidierung wird mit 29.5g **79** durchgeführt, von dem Baustein (S)-**73** werden 30g erhalten (82%, 4 Stufen), die weitere Umsetzung gemäß Schema 3.9 ergibt 16.56g (S)-**64**. Die Sequenz **80** – (S)-**76** wurde bereits von Nishiyama und Yamamura ohne Versuchsbeschreibungen und ohne Angabe spektroskopischer Daten veröffentlicht. [55]

In der Synthese des C1-C9-Fragmentes von Epothilon (s. Abb. 3.3) [50] wird dieser Keto-baustein in einer Aldol-Reaktion mit dem Aldehyd **53** umgesetzt. **53** ist aus (S)-3-Hydroxy-2-methyl-propionsäuremethylester durch Benzylierung der Hydroxy-Funktion und sequentielle Reduktion/Oxidation der Esterfunktion zugänglich.

Die Aldol-Reaktion von Z-Enolaten mit dem Aldehyd **53** führt zu den gewünschten 6,7-syn-7,8-anti-Produkten, wie Untersuchungen in der Literatur zeigen. [56] Der Einfluß des Stereozentrums an C-3 von **64** ist jedoch schwer einzuschätzen. Eine Molecular-Dynamics-Berechnung des Enolates von **64** (Abb. 3.5) zeigt eine sterische Abschirmung der Re-Seite durch die OTBS-Gruppe.

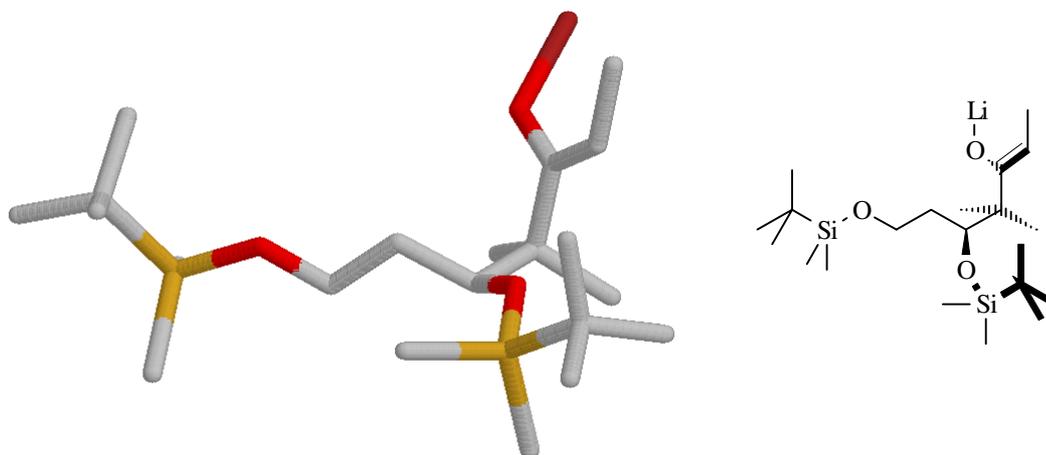
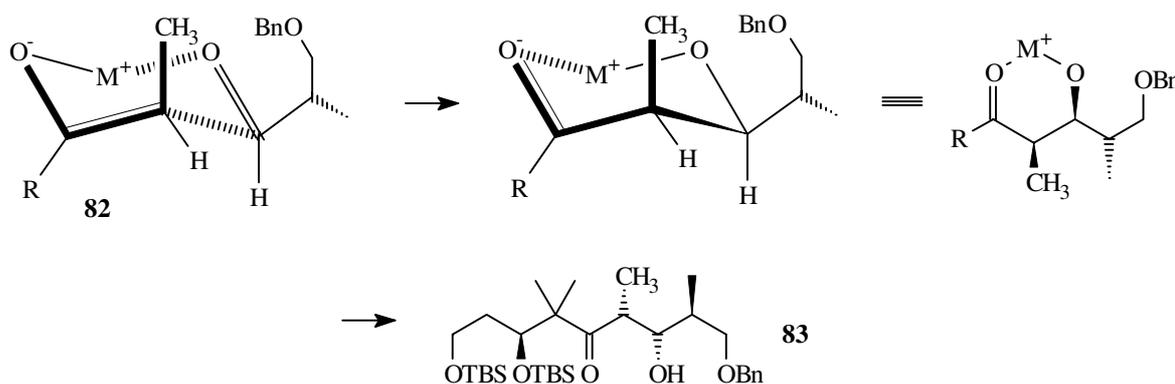


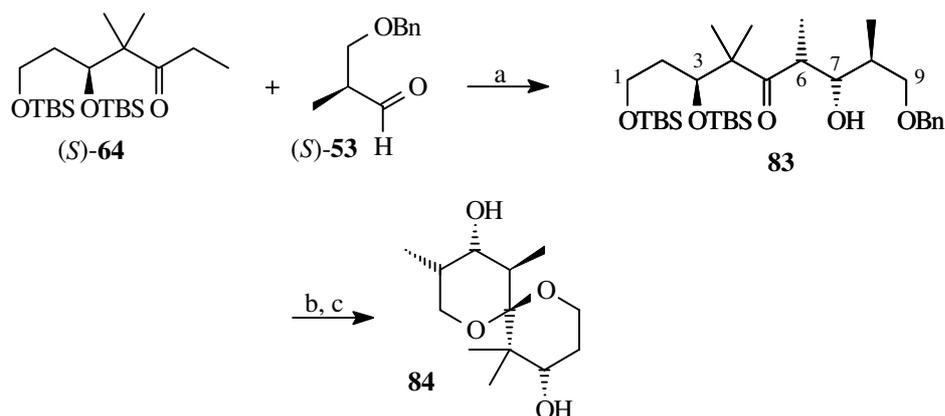
Abb. 3.5: Enolat von (*S*)-**64**: MD-Rechnung und angelehnte Zeichnung

Da in der Aldehydkomponente die Si-Seite durch die Methylgruppe abgeschirmt ist, sollte der Angriff der Si-Seite des Enolates auf die Re-Seite des Aldehydes erfolgen. Dieser *matched-pair*-Fall ist in Schema 3.11 als Zimmerman-Traxler-Übergangszustand (vgl. Abb. 2.3, S. 7) dargestellt und sollte zum gewünschten Produkt **83** führen.



Schema 3.11: Stereoselektive Aldol-Reaktion

Die experimentelle Überprüfung durch Aldol-Reaktion von **53** mit dem Lithiumenolat aus **64** bestätigt diese Vorstellungen. Nach Entfernen der Schutzgruppen von **83** bildet sich spontan das kristalline Spiroketal **84**. Die Röntgenstrukturanalyse von **84** belegt die gewünschte absolute Konfiguration des synthetischen C1–C9-Fragmentes von Epothilon (Schema 3.12). Die Experimente dieses Schemas wurden von E. Claus aus der Arbeitsgruppe M. Kalesse durchgeführt. [5]

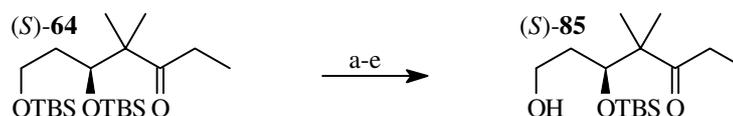


a) LDA, THF, -78°C , 64%. b) 48%-ige HF, MeCN, RT, 69%. c) H_2 , Pd-C, RT, 86%.

Schema 3.12: Darstellung des C1–C9-Fragmentes 83 und des Spiroketal 84

Da die Aldol-Reaktion als Schlüsselreaktion der Synthese mit der gewünschten Stereochemie durchgeführt werden kann, wurde in einer alternativen Strategie zur Darstellung des Epothilons geplant, den Ketobaustein vor der Aldol-Reaktion zunächst mit dem Thiazolfragment (s. Abb. 3.3) zu verestern. Dazu sollte (S)-64 in die entsprechende Ketosäure 3 überführt werden.

Um (S)-3 zu erhalten, ist es nötig, die primäre Alkoholfunktion selektiv unter kinetischer Kontrolle freizusetzen. Dazu wurden einige Auswahlversuche unternommen, die in der Tabelle zusammengefaßt sind.



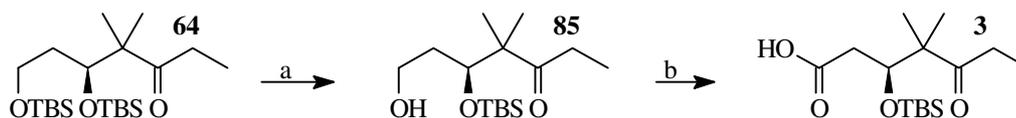
Schema 3.13: Entschützungsversuche

Eintrag	Bedingungen	Bemerkungen
a	0.5ml ($\text{CF}_3\text{COOH}:\text{H}_2\text{O}-9:1$), 0.5ml DCM, 0°C , 1h	beide OH-Funktionen entschützt
b	0.1ml ($\text{CF}_3\text{COOH}:\text{H}_2\text{O}-9:1$), 1ml DCM, 0°C , 30min	vollst. Umsatz; Prod., aber auch Diol und Zersetzungsprod.
c	5mg PPTS, 1ml MeOH, RT, 3d	kaum Umsatz
d	6mg Camphersulfonsäure, 1ml MeOH, RT, 3d	kaum Umsatz
e	0.1ml (DCM: $\text{CF}_3\text{COOH}:\text{H}_2\text{O}-$ 10:9:1), 2ml DCM, 0°C , 15min	vollst. Umsatz; gewünschter 1° Alkohol, nur wenig Nebenprod. ⇒ Methode der Wahl

jeweils 50mg 64

Tabelle 3.1: Zusammenfassung der Entschützungsversuche

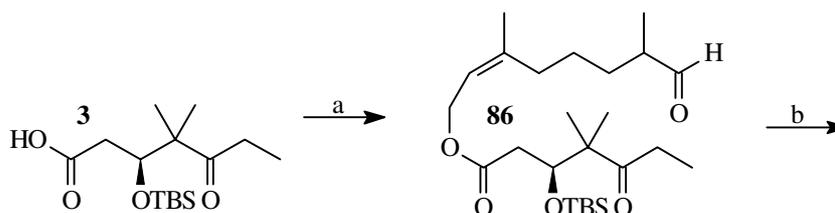
Die besten Ergebnisse werden mit einem Gemisch aus Dichlormethan, Trifluoressigsäure und Wasser in Dichlormethan bei 0°C und kurzer Reaktionszeit erzielt. Der gebildete primäre Alkohol erweist sich als nicht stabil und wird direkt in DMF mit Pyridiniumdichromat zur Säure oxidiert.



a) DCM:CF₃COOH:H₂O-10:9:1, DCM, 0°C, 15-30min. b) PDC, DMF, RT, 48h, 65% (2 Stufen).

Schema 3.14: Darstellung der Ketosäure (*S*)-**3**

Der Ketosäure-Baustein wird für orientierende Versuche zur Synthese des Epothilons im Arbeitskreis Kalesse verwendet. Die geplante intramolekulare Aldol-Reaktion wird dort zunächst am Modellsystem erprobt. Die Untersuchungen zu diesem Teilprojekt sind zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen.



a) DCC, DMAP, DCM, RT. b) LDA, THF, -78°C.

Schema 3.15: Modellsystem für intramolekulare Aldol-Reaktion

3.4.3 Stand der Synthesen

Die Darstellung des geschützten Ketodiols (*S*)-**64** erfolgte durch direkte asymmetrische Synthese. Die asymmetrische Epoxidierung nach *Sharpless* hat sich als zuverlässige Methode zur Herstellung größerer Mengen optisch aktiven Startmaterials erwiesen. Die Aldol-Reaktion mit dem Aldehyd **53** unter der Bildung zweier neuer Asymmetriezentren in gewünschter Anordnung lieferte den C1–C9-Baustein des Epothilons. In diesem Segment sind vier der sieben im Naturstoff enthaltenen Stereozentren korrekt etabliert. Nach dem Abschluß der Testphasen der Aldolreaktion mit dem Ketosäure-Fragment **3** ist ein weiterer Schritt zum Epothilon erfolgt.

Auch in den Synthesen von Schinzer und Nicolaou werden modifiziert geschützte Varianten des Bausteins **64** verwendet. Dieses unterstreicht die strategische Bedeutung der in Schema 3.12 beschriebenen Aldol-Reaktion.

Wirkstoffe, welche die Mikrotubuli beeinflussen, werden auch weiterhin großes Interesse unter medizinischen und Naturstoffchemikern hervorrufen, wie auch die kürzlich von Nicolaou et al. erfolgte Totalsynthese von Eleutherobin, einem ebenfalls die Mikrotubuli stabilisierenden Diterpen-Glycosid aus einer australischen Weichkoralle, zeigt. [57] Das dabei auch moderne kombinatorische Ansätze zum Tragen kommen, zeigt die erste Festphasensynthese eines Naturstoffs, des Epothilons und seiner Derivate. [58]

4 PIPERIDINOL-ALKALOIDE

Die Darstellung variabel substituierter optisch aktiver Piperidinol-Alkaloide bildet einen Forschungsschwerpunkt im Arbeitskreis (Abb. 4.1).

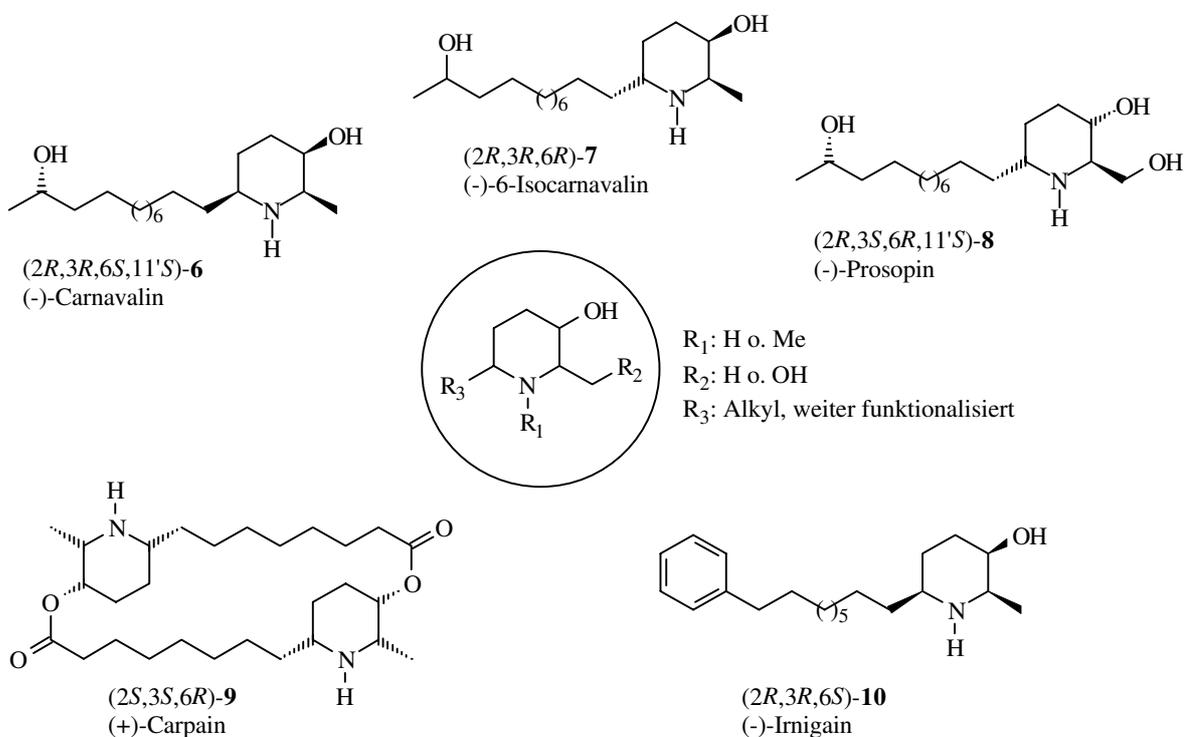
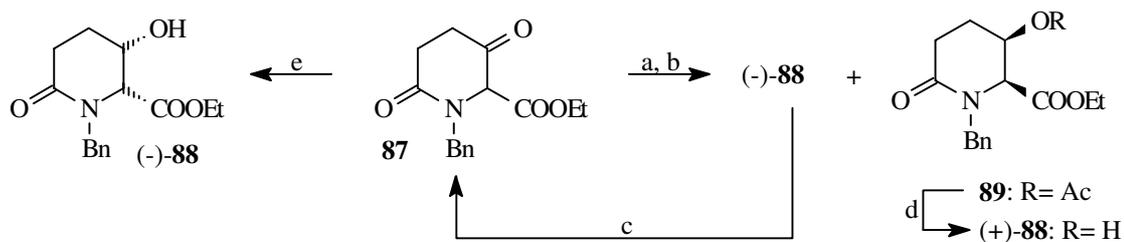


Abb. 4.1: Piperidinol-Alkaloide

Ausführliche Überblicke über diese biologisch interessante und umfangreiche Substanzklasse werden bereits in der Diplomarbeit des Autors, sowie in der Dissertation von J. Oetting gegeben. [30,31] Einige Synthesen überwiegend racemischer Verbindungen aus anderen Arbeitskreisen wurden bereits vorgestellt, so daß nur noch eine kurze Übersicht über neueste Entwicklungen der Arbeitsgruppe von T. Momose gegeben wird. [59]

4.1 Synthesen von Piperidinolen nach T. Momose

Momose hat den racemischen Oxolactambaustein **87** entwickelt, der durch zwei enzymatische Verfahren mit hohen Enantiomerenüberschüssen und Ausbeuten in optisch aktive Ausgangsverbindungen für Piperidinolsynthesen umgewandelt wird (Schema 4.1).

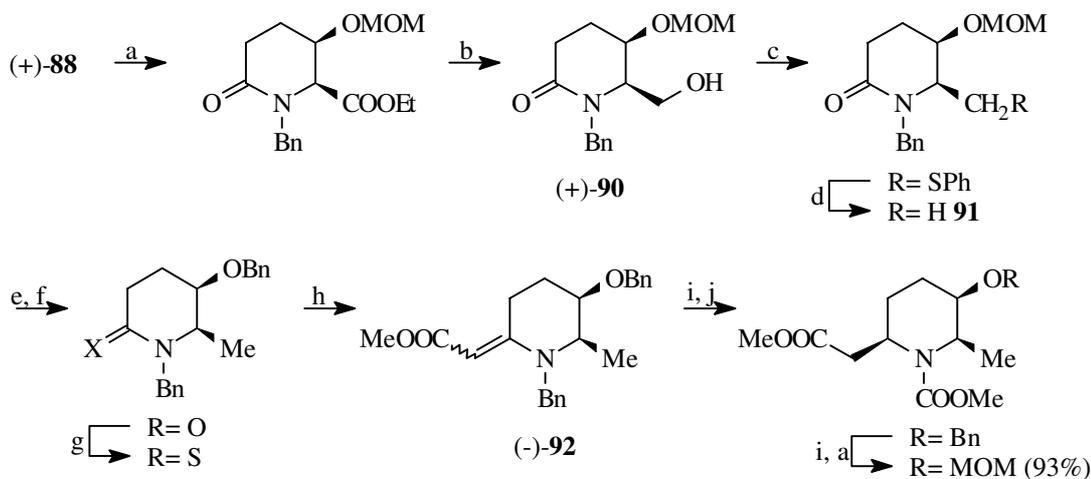


a) NaBH_4 , EtOH, 92%. b) Vinylacetat, Lipase PS (Amano), $i\text{Pr}_2\text{O}$; **T62**: 47%, >99%ee; **(-)-T60**: 52%, 91%ee. c) Jones-Ox., 80%. d) K_2CO_3 , MeOH, 90%. e) Bäckerhefe, H_2O , 88%, 98%ee.

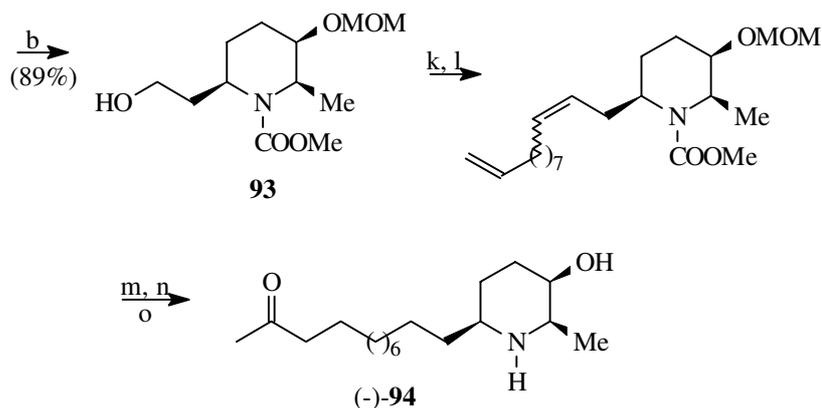
Schema 4.1: Momose-Bausteine **87**, (+)- und (-)-**88**

Durch Hefereduktion von **87** ist (-)-**88** mit 88% Ausbeute und 98%ee zugänglich. Das Enantiomere (+)-**88** erhält man zunächst als Acetat **89** über die Sequenz Boranatreduktion und enantioselektive Acetylierung mit Lipase PS (Amano) mit einer Gesamtausbeute von 39% und 99%ee. Die Effektivität des zweiten Weges lässt sich durch die Rückführung von (-)-**88** in das racemische Edukt **87** deutlich steigern.

Aus diesem Enantiomerenpaar sind die vier stereochemische Reihen an 2,6-disubstituierten 3-Piperidinolen zugänglich. Durch geeignete Schutzgruppenmanipulationen kann der universelle Charakter des Startbausteins genutzt werden. Bei den im folgenden beschriebenen Synthesen verschiedener Piperidinol-Alkaloide wird die Eschenmoser Sulfid-Kontraktion zum Aufbau der Seitenketten über das Thiolactam verwendet. [60]



zu **Schema 4.2** (Fortsetzung auf der nächsten Seite)



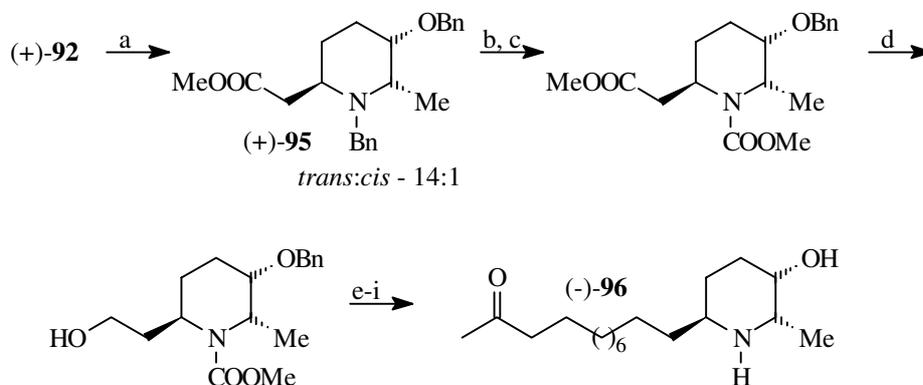
a) MOMCl, Hünig-Basis, CHCl_3 , RF, 98%. b) Superhydrid, 0°C , 96%. c) PhSSPh, $n\text{Bu}_3\text{P}$, Pyridin, 95%. d) Raney-Ni (W-4), 95%. e) HCl, MeOH, RF. f) NaH, BnBr, 80°C , 84% (2 Stufen). g) Lawessons Reagens, 96%. h) $\text{BrCH}_2\text{COOMe}$, Ph_3P , Et_3N , 83%. i) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$, MeOH. j) ClCOOMe, K_2CO_3 , 68% (2 Stufen). k) Swern-Ox. l) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}_2$, THF, RT, 86% (2 Stufen). m) O_2 , PdCl_2 , CuCl, DMF- H_2O , 70%. n) H_2 , 5% Pd-C, MeOH, 92%. o) TMSI, CHCl_3 , RF, 65%.

Schema 4.2: all-*cis*-Piperidinole nach Momose, (-)-Cassin-Synthese

In der Beispielsynthese all-*cis*-substituierter Piperidinole, zu denen auch das Cassin gehört, gehen Momose et al. von dem über die enzymatische Acetylierung zugänglichen (+)-**88** aus. Zunächst wird die Esterfunktion reduziert und die Hydroxymethylgruppe über den Thioether mit Raney-Ni auf die Methylgruppe in Verbindung **91** zurückgeführt. Das mit dem Lawessons-Reagens erhaltene Thiolactam wird mit Bromessigsäuremethylester und Triphenylphosphin gekoppelt. Das vinyloge Urethan wird stereoselektiv hydriert, die Schutzgruppen werden modifiziert und die Esterfunktion zum Baustein **93** reduziert. Über einen Aldehyd wird die Seitenkette in einer Wittig-Reaktion angekoppelt und dort die 11'-Oxo-Funktionalität durch eine Wacker-Oxidation etabliert. Nach Hydrierung der verbliebenen Doppelbindung und Freisetzen der Hydroxygruppe mit Trimethylsilyliodid gelangt man zum (-)-Cassin **94**.

Die in dieser und den drei folgenden Syntheseausschnitten beschriebenen Reaktionen lassen sich in der Art eines stereochemischen Baukastensystems verwenden.

Das (+)-Enantiomer der Zwischenstufe **92** (s. Schema 4.2) verwendet Momose zur Synthese von 2,6-*trans*-Piperidinolen (Schema 4.3).

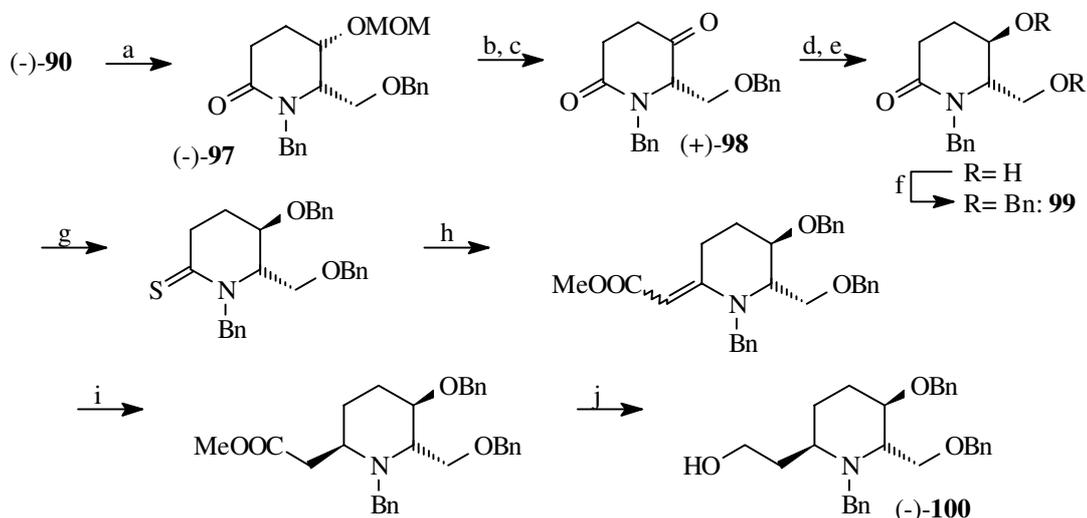


a) NaBH_3CN , TFA, 0°C , 99%. b) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$, MeOH. c) ClCOOMe, K_2CO_3 , 68% (2 Stufen). d) Superhydrid, 92%. e-i) s. k-o) in Schema 4.2.

Schema 4.3: 2,3-*cis*-2,6-*trans*-Piperidinole nach Momose

Die Cyanoborarat/Trifluoressigsäure-Reduktion des intermediär auftretenden Iminiumions führt zu einem *trans:cis*-Gemisch von 14:1, aus dem (+)-**95** erhalten wird. Die weitere Umwandlung zum (-)-6-Isocassin **96** erfolgt analog zu Schema 4.2.

2-Hydroxymethyl-Piperidin-3-ole vom 2,3-*trans*-2,6-*trans*-Typ sind über das Hydroxymethylderivat (-)-**90** (s. Schema 4.2) zugänglich (Schema 4.4).

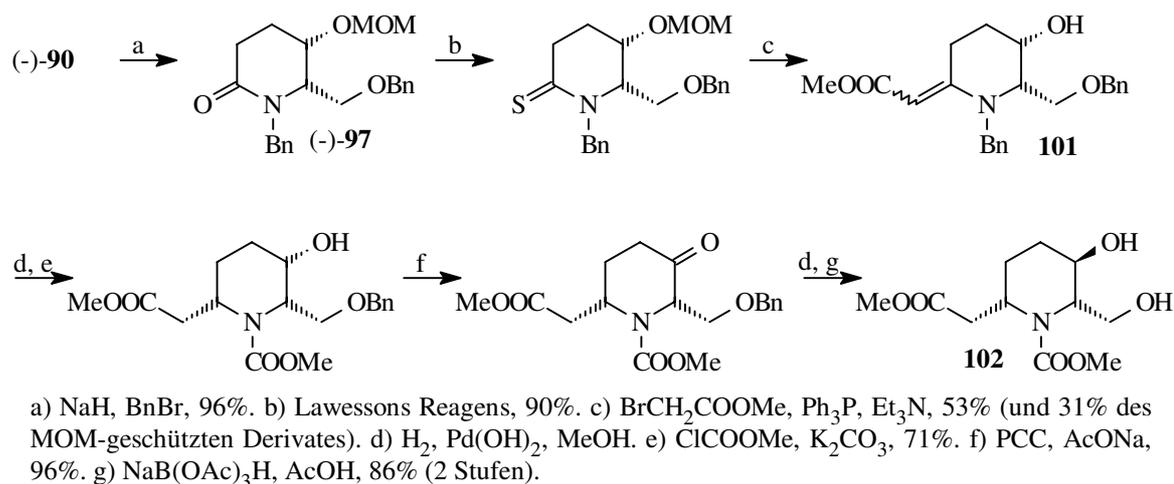


a) NaH, BnBr, 96%. b) HCl, MeOH, RF. c) PCC, NaOAc, 83% (2 Stufen). d) H₂, Pd(OH)₂, MeOH. e) NaB(OAc)₃H, HOAc, 97% (2 Stufen). f) KOH, BnBr, MS 4Å, 79%. g) Lawessons Reagens, 94%. h) BrCH₂COOMe, Ph₃P, Et₃N, 92%. i) NaBH₃CN, TFA, 0°C. j) LiAlH₄, THF, RF, 84% (2 Stufen).

Schema 4.4: 2,3-*trans*-2,6-*trans*-Piperidinole nach Momose

Die Inversion der Hydroxygruppe in **97** erfolgt über die Oxidations-Reduktionssequenz zu **99**. Die gewünschte 2,6-*trans*-Beziehung wird durch Boranat/Trifluoressigsäure-Reduktion des vinylogenen Urethans analog zu Schema 4.2 etabliert. Der Baustein (-)-**100** ist Relaisverbindung für eine bereits von Stille et al. beschriebene Synthese von racemischem Prosopin. [61]

Abschließend beschreibt das Schema 4.5 die Darstellung von 2,3-*trans*-2,6-*cis*-Hydroxymethyl-Piperidinolen nach Momose, ausgehend von (-)-**90**. Der im Vergleich zum Prosopintyp relativ leichte Aufbau der 2,3-*trans*-Stereochemie zum Diastereomer **102** erfolgt durch die gleiche Oxidation-/Reduktionssequenz nach sterisch korrekter Anordnung des Seitenkettenvorläufers.



Schema 4.5: 2,3-*trans*-2,6-*cis*-Piperidinole nach Momose

Ausgehend von einem racemischen Baustein bietet das Verfahren nach Momose Zugang zu allen vier in Abb. 4.2 zusammengefaßten stereochemischen Varianten.

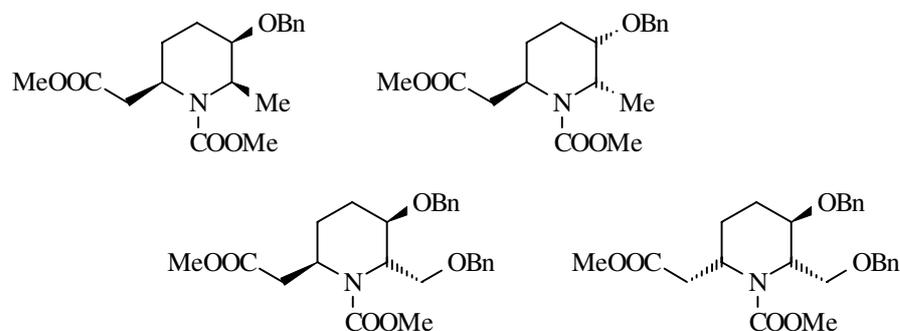
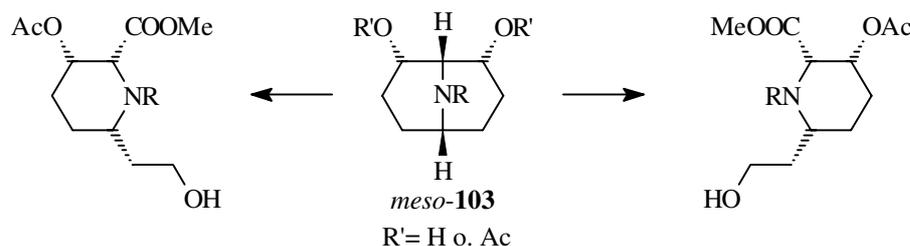


Abb. 4.2: Stereochemische Variabilität der Momose-Bausteine

Die Variabilität dieses Bausteins wird zum Teil durch erforderliche zwischenzeitliche Schutzgruppenmanipulationen und hohe Stufenzahlen erkauft. Vorteilhaft ist die baukastenartige Strukturierung der Momose-Synthese mit der Eschenmoser-Variante des Seitenkettenaufbaus. Trotz der von Momose entwickelten Synthesevielfalt besteht weiterhin ein Bedarf an Piperidinolsynthesen mit früh fixierter Stereochemie zur Darstellung von Gramm-Mengen der Zielmoleküle für pharmakologische Untersuchungen. Die dann zugänglichen homo- und heterodimeren Piperidinol-Alkaloide (z.B. Carpain **9**, Abb. 4.1, S. 33) weisen interessante pharmakologische Eigenschaften auf.

Jüngste Veröffentlichungen von Momose et al. zeigen die Verwendung azabicyclischen *meso*-Grundbausteins **103**, der nach enzymatischer Stereodifferenzierung für die Synthesen von Piperidinol-Alkaloiden Verwendung findet. [59b]



Schema 4.6: *meso*-Baustein nach Momose

4.2 Optisch aktive 2,3,6-cis-Piperidinole aus der 3-Hydroxyesterschiene

Die größte Gruppe der Piperidinolalkaloide ist die der 2,3,6-cis-Derivate, zu der auch (–)-Cassin **94** und (–)-Carnavalin **6** gehören.

4.2.1 Synthesen beider 11'-Epimere von (–)-(2R,3R,6S)-Carnavalin

Carnavalin, die reduzierte Form von Cassin, wurde 1967 aus *Cassia carnival* isoliert. [62a] Neuere Veröffentlichungen berichten über die Isolierung aus *Cassia leptophylla* und interessante biologische Eigenschaften. [62b,63] So wurden von Kingston et al. auf der Suche nach potentiellen Antikrebsmitteln eine Reihe von Piperidinolalkaloiden, die in einer Bioassay-geleiteten Fraktionierung von Extrakten aus *Cassia leptophylla* (Leguminosae, Brasilien) gewonnen wurden, auf biologische Aktivität in einem Mechanismus-basierten DNA-modifizierenden Hefe-Assay getestet. Unter den isolierten und aktiven Alkaloiden, denen zum ersten Mal DNA-beeinflussende Eigenschaften zugeschrieben wurden, war neben (–)-Spectalin **104** und (–)-Spectalinin **105** auch das (–)-Carnavalin **6**, das in 2.8mg aus der natürlichen Quelle isoliert wurde.

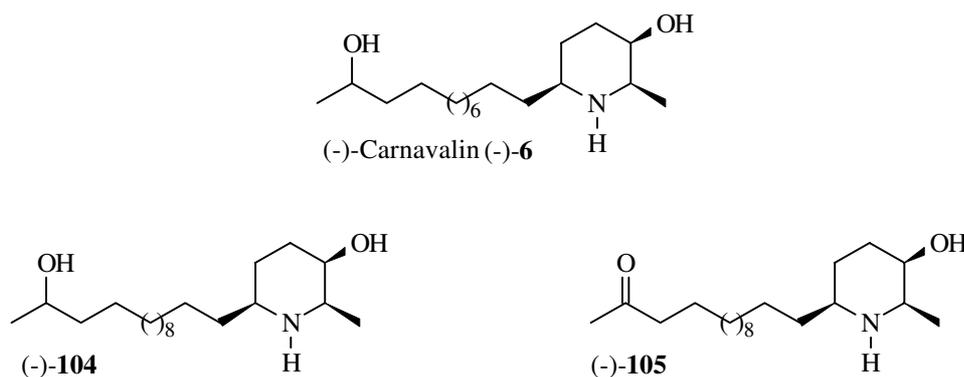
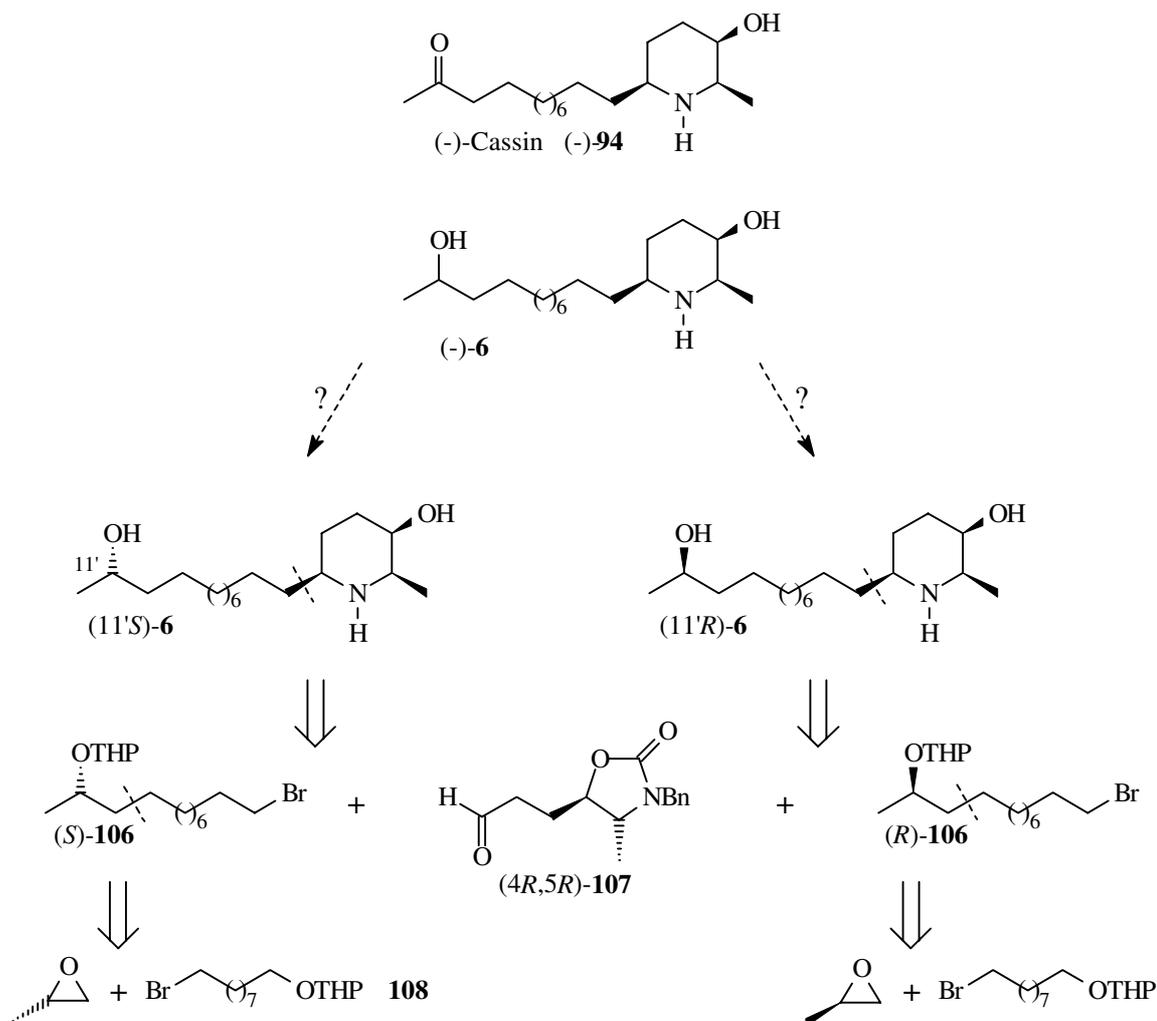


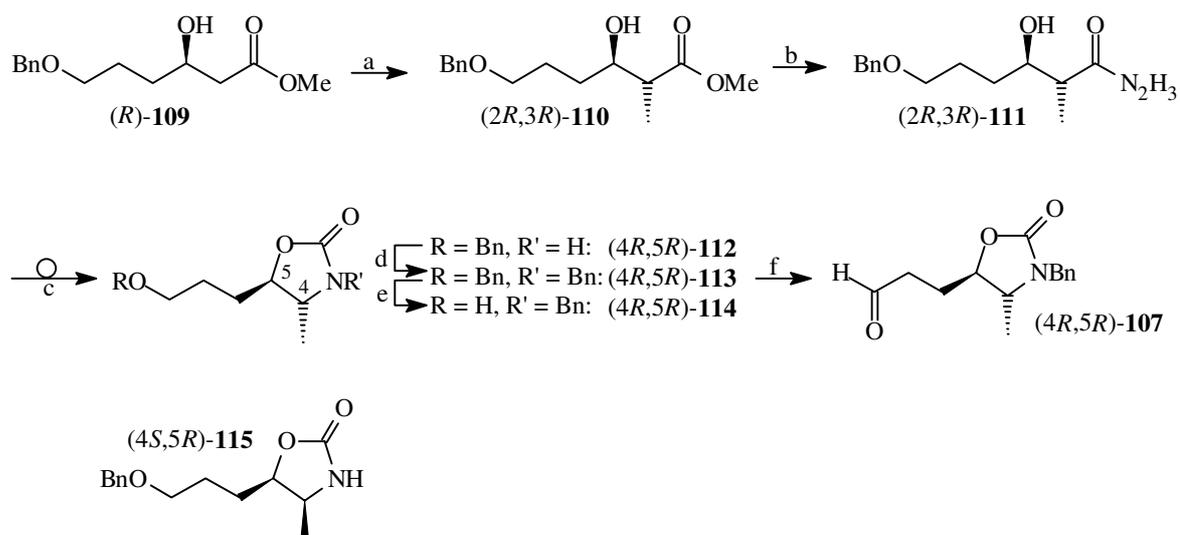
Abb. 4.3: Bioaktive Alkaloide aus *Cassia leptophylla*

Dieser Mangel an Untersuchungsmaterial und die Tatsache, daß die spektroskopische Charakterisierung dieses schon lange bekannten Moleküls nicht vollständig war – die absolute Konfiguration des Piperidinol-Rings war bekannt, nicht jedoch die der 11'-Hydroxyfunktion in der Seitenkette – machen es zu einem interessanten Syntheseziel. Aufbauend auf der von J. Oetting durchgeführten Synthese von (–)-Cassin [30,32] wurde eine konvergente Synthese geplant, die die flexible Etablierung der Chiralität in der Seitenkette zur Darstellung der beiden 11'-Epimere erlaubt (s. Retrosyntheschema). Die im folgenden beschriebene Synthese wurde veröffentlicht. [64]



Schema 4.7: Retrosynthese der 11'-epimeren Carnavoline

Die Herstellung des 11'*S*-Epimers wird ausführlich in der Diplomarbeit beschrieben. [31]

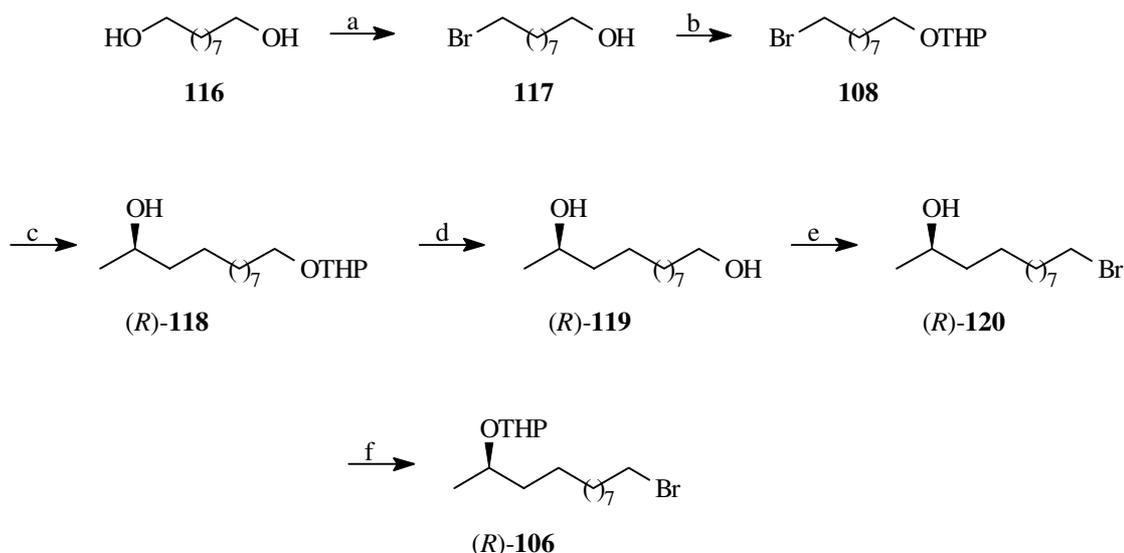


a) LDA, MeI, THF/*n*-Hexan, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$. b) N_2H_4 , MeOH, 16h, 100°C , Krist. (EtOH), 66% (2 Stufen). c) 6N HCl, NaNO_2 , MeOH, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$. d) BnBr, NaH, DMF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, FC, 94% (2 Stufen). e) Pd/C, H_2 , MeOH, FC, 96%. f) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , DCM, $-70^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, FC, 90%.

Schema 4.8: Darstellung des Oxazolidinonbausteins (*4R,5R*)-**107**

Der optisch aktive 3-Hydroxyester (*R*)-**109** wird aus der Hydroxysäure (*R*)-**40** (Tabelle 2.4, S. 15) der enzymatischen Racematspaltung des racemischen Esters mit PPL, Kristallisation der Säure mit (1*R*,2*S*)-Ephedrin und Veresterung der wieder freigesetzten Säure mit Diazomethan gewonnen. Die diastereoselektive Alkylierung mit Methyljodid gibt (2*R*,3*R*)-**110** (*anti:syn* ~ 9:1), das als Rohprodukt zum Hydrazid **111** umgesetzt wird. Das *anti*-Diastereomer wird durch Kristallisation aus Ethanol gereinigt, die anschließende *Curtius*-Umlagerung zum 2-Oxazolidinon (4*R*,5*R*)-**112** erfolgt unter vollständigem Konfigurationserhalt. Der Stickstoff des Oxazolidinons wird als Benzylderivat³ geschützt und die *O*-Benzylgruppe unter Mitteldruckhydrierung entfernt. Eine *Swern*-Oxidation führt zum Baustein (4*R*,5*R*)-**107**, der sich als sehr stabil erwiesen hat. Die Verbindung kann unter Stickstoff bei -16°C ein Jahr ohne Zersetzung gelagert werden.

Als Nebenprodukt der Synthese kann auf der Stufe von **112** aufgrund der nur 90%-igen *anti*-Selektivität der Methylierung das kristalline *cis*-Oxazolidinon (4*S*,5*R*)-**115** isoliert werden, indem die Mutterlaugen aus der Kristallisation des Hydrazides nach *Curtius* umgesetzt werden. Das entstandene Oxazolidinon wird durch Chromatographie und Kristallisation gereinigt. Das optisch aktive *cis*-Oxazolidinon **115** wird in ein späteres Syntheseprojekt mit eingeführt (s. Kap. 4.3).

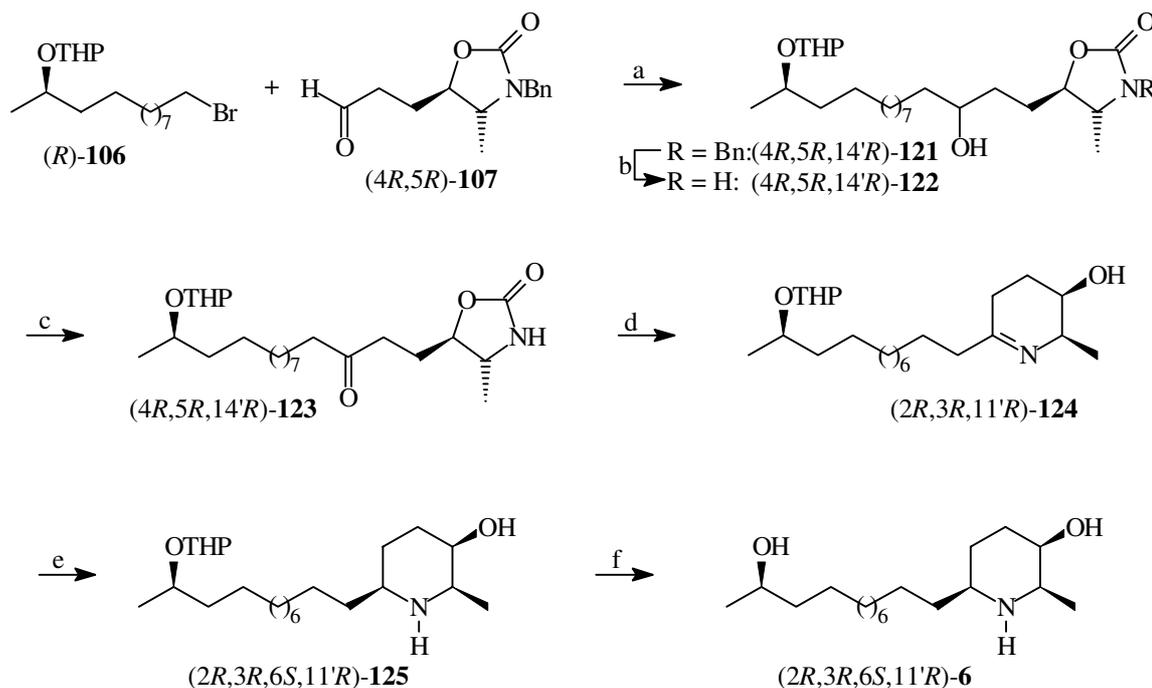


a) 48% HBr, kont. Extraktion mit *n*-Heptan, FC, 93%. b) DHP, kat. *p*-TsOH, Et₂O, FC, 99%. c) Mg, THF, RF, (*R*)-Propylenoxid, kat. 1,5-Cyclooctadien • Cu^ICl, THF, -78°C → RT, 86%. d) MeOH, 6N HCl, RF, FC, 95%. e) CBr₄, PPh₃, DCM, FC, 84%. f) DHP, kat. *p*-TsOH, Et₂O, FC, 97%. Das enantiomere (*S*)-**106** wird entsprechend mit (*S*)-Propylenoxid hergestellt.

Schema 4.9: Seitenkettenbaustein (*R*)-**106**

Der Seitenkettenbaustein wird aus Nonandiol und (*R*)-Propylenoxid hergestellt. Das Diol **116** wird in einem kontinuierlichen Extraktor monobromiert und die Hydroxyfunktion als THP-Derivat geschützt. Die Cu^I-vermittelte *Grignard*-Reaktion des erhaltenen **108** mit (*R*)-Propylenoxid, Entschützen der primären Alkoholfunktion, selektive Bromierung und Schützen der sekundären Hydroxyfunktion führt zu dem Baustein (*R*)-**106**.

³ Der ungeschützte oder Boc-geschützte Oxazolidinon-Aldehyd **107** reagiert nicht mit *Grignard*-Verbindungen an der Carbonylgruppe. [30,35]



a) 1.4eq $(R)\text{-106}$, Mg, THF, RF \rightarrow RT, $(4R,5R)\text{-107}$, RT, FC, 84%. b) Li, $t\text{BuOH}$, THF, EtNH_2 , -78°C , FC, 89%. c) Jones-Reagens, Aceton, 0°C , FC, 87%. d) 2N NaOH, EtOH, RF. e) Pd-C, H_2 , MeOH, RT, FC, 80% (2 Stufen). f) 6N HCl, MeOH, RF, FC, Krist. (MTBE), 96%. $(2R,3R,6S,11'S)\text{-6}$ wurde entsprechend mit $(S)\text{-106}$ und $(4R,5R)\text{-107}$ hergestellt.

Schema 4.10: Darstellung des $(-)\text{-}(2R,3R,6S,11'S)\text{-Carnavalin}$

Zur Darstellung des $(-)\text{-}(2R,3R,6S,11'R)\text{-Carnavalin}$ wird zunächst das *Grignard*-Reagens von Bromid $(R)\text{-106}$ mit dem Aldehyd $(4R,5R)\text{-107}$ zum sekundären Alkohol $(4R,5R,14'R)\text{-121}$ umgesetzt. Nach Debenzylierung unter *Birch*-Bedingungen und *Jones*-Oxidation führt die alkalische Verseifung des Oxazolidinons zur spontanen Bildung des cyclischen Imins, das anschließend unter Normaldruck stereospezifisch zum all-*cis*-Piperidinol hydriert wird. Die Entschützung der sekundären Hydroxyfunktion in der Seitenkette ergibt nach Kristallisation aus MTB-Ether 888mg $(-)\text{-}(2R,3R,6S,11'R)\text{-Carnavalin 6}$ in 50% Ausbeute über 6 Stufen, ausgehend von Oxazolidinonbaustein $(4R,5R)\text{-107}$ bzw. 27% Ausbeute über 12 Stufen, ausgehend von 3-Hydroxyester $(R)\text{-109}$.

4.2.1.1 Bestimmung der optischen Reinheit der Seitenkettenbausteine $(R)\text{-}$ und $(S)\text{-120}$

Während der Synthese stellte sich heraus, daß die Beträge der Drehwerte der enantiomeren Seitenkettenvorläufer $(S)\text{-}$ und $(R)\text{-120}$ nicht identisch sind. Da bereits das chirale Edukt $(S)\text{-}$ bzw. $(R)\text{-}$ Propylenoxid mit einer gewissen Varianz im Drehwert von Fluka ausgeliefert wird ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14^\circ$ für $(S)\text{-}$ und $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13^\circ$ für $(R)\text{-}$ Propylenoxid), wurde auf eine optisch aktive Verunreinigung geschlossen. Eine Verunreinigung mit dem Enantiomer konnte zunächst nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund des aliphatischen Charakters des Seitenkettenbausteins erweist sich die vom Drehwert unabhängige Bestimmung des ee-Wertes als schwierig. Die Überführung in den Mosher-Ester liefert sowohl im ^1H - als auch im ^{19}F -NMR keine auszuwertende Signalgruppe, die eine Bestimmung des jeweils anderen Enantiomers im Bereich von 5% zuläßt. Auch eine Messung des Trifluoracetates im GC an chiraler Phase (γ -Cyclodextrin) zeigt keine Trennung der Enantiomeren ebenso wie die Messung des Mosher-Esters mittels Gaschromatographie an achiraler Phase.

Als geeignete Methode erweist sich schließlich die $^1\text{H-NMR}$ -Shift-Messung der Acetate von (*S*)- und (*R*)-**120** mit (+)-Eu(hfc)₃. Mit 146% Shift-Reagens (w/w) spalten die beiden Acetat-Methylgruppen eines gemessenen Racemates mit 5.25Hz bis zur Basislinie auf.

Die Messung des (*R*)-Acetates zeigt kein Signal in dem Bereich, in dem das (*S*)-Enantiomer erwartet wird, während es in einem angesetzten Gemisch von 94.3% (*R*)- und 5.7% (*S*)-Enantiomer im Spektrum deutlich zu erkennen ist. Die beobachteten Effekte in den Drehwerten sind also nach diesen Befunden auf eine Verunreinigung zurückzuführen. Das (*R*)-Enantiomer **106** weist einen Enantiomerenüberschuß von über 95%ee auf und konnte ohne weitere Aufreinigung in der Darstellung des 11'*R*-Epimers von (–)-Carnavalin entsprechend Schema 4.10 eingesetzt werden.

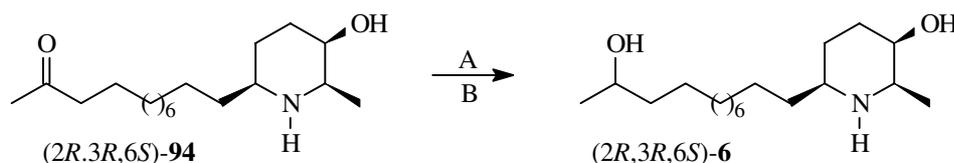
4.2.1.2 Absolute Konfiguration des natürlichen Carnavalins

	Carnavalin isoliert aus <i>Cassia carn.</i>	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,11' <i>S</i>)- 6	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,11' <i>R</i>)- 6
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (CHCl ₃)	—	-5.63° (c= 0.675)	-14.71° (c= 1.14)
Smp.	60.7-61.2°C [62a]	63.5°C	72°C

Tabelle 4.1: Physikalische Daten

Die für die Zuweisung der absoluten Konfiguration des 11'-Zentrums zur Zeit vorhandenen Daten sind in Tabelle 4.1 zusammengefaßt. An Literaturdaten liegt nur ein relativ scharfer Schmelzpunkt vor. Da die selbst synthetisierten Produkte gut kristallisieren und scharfe Schmelzpunkte aufweisen, wird dieses Kriterium als relevant eingestuft. Das hergestellte 11'*R*-Epimer schmilzt bei 72°C, das 11'*S*-Epimer bei 63.5°C, es ist also sehr wahrscheinlich, daß dem Naturprodukt die absolute Konfiguration der niedriger schmelzenden Verbindung (2*R*,3*R*,6*S*,11'*S*)-**6** zukommt. Sie erweist sich in späteren pharmakologischen Tests als wirksam, während das hochschmelzende Epimer biologisch inaktiv ist.

Zusätzlich zu den gezielten Synthesen der beiden Epimere werden Reduktionsexperimente mit von J. Oetting hergestelltem (–)-Cassin analog zu den von Corey et al. durchgeführten Reduktionen von Ketonen mit Boran und chiralen Aminoalkoholen durchgeführt, um die Möglichkeit der intramolekularen Steuerung der Reduktion durch den Piperidinol-Ring zu überprüfen (Schema 4.11). [65] Diese Experimente liefern jedoch nur 11'-Epimerengemische. Das aus den gemessenen optischen Drehwerten berechnete Epimerenverhältnis von (11'*S*)- zu (11'*R*)-**6** beträgt ungefähr 55:45 nach Methode A, bzw. 64:36 nach Methode B.



A) 7eq $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF, 2.5h, $-30^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$. B) 1eq NaBH_4 , $i\text{PrOH}$, 2h, RT.

Schema 4.11: Reduktion von (–)-Cassin (2*R*,3*R*,6*S*)-**94**

Die von dem Syntheseweg unabhängige Festlegung der absoluten Konfiguration des synthetisierten (2*R*,3*R*,6*S*,11'*S*)-Carnavalin gelingt durch eine Röntgenstrukturanalyse des Hydrochlorids, die von Dr. R. Wartchow im Institut für Anorganische Chemie der Universität Hannover angefertigt wurde. Die genauen Strukturdaten finden sich im Anhang.

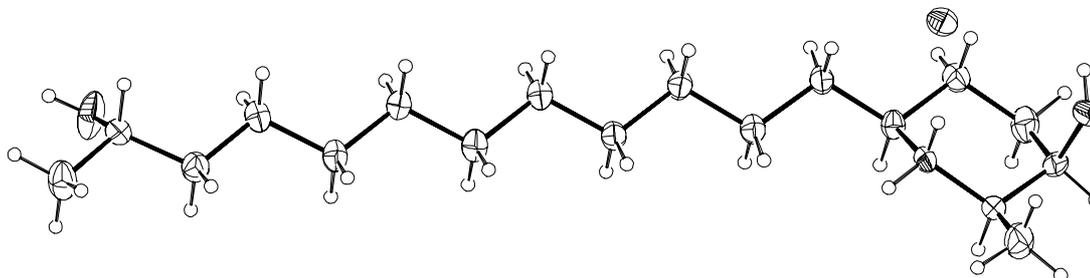


Abb. 4.4: Röntgenstruktur von (2*R*,3*R*,6*S*,11'*S*)-6 • HCl

4.2.2 Synthese von (–)-(2*R*,3*R*,6*S*)-Irnigain und (+)-(2*R*,3*R*,6*S*)-*N*-Methylirrigain

Melhaoui und Bodo isolierten Irrigain und das *N*-Methyl-Derivat 1995 in kleinen Mengen aus den Knollen von *Arisarum vulgare* (Araceae) [66] und untersuchten die biologische Wirksamkeit. Beide Verbindungen erweisen sich in einem Toxizitätstest gegen Salzwasserkrabben-Larven mit Eiern aus *Artemia salina* als biologisch aktiv. Die Autoren untersuchten die Struktur und die relative Konfiguration. Die absolute Konfiguration wurde durch Vergleich der Drehwerte mit schon bekannten Alkaloiden vorgeschlagen.

Diese Zuweisung der absoluten Konfiguration deckte sich jedoch nicht mit den im Arbeitskreis Meyer vorhandenen Ergebnissen in der Klasse von all-*cis*-substituierten 3-Piperidinolen.

Dieser Widerspruch, zusammen mit der vielversprechenden biologischen Aktivität, waren Anlaß, die Synthese von (2*R*,3*R*,6*S*)-Irnigain **126** und (2*R*,3*R*,6*S*)-*N*-Methylirrigain **127** durchzuführen. [67]

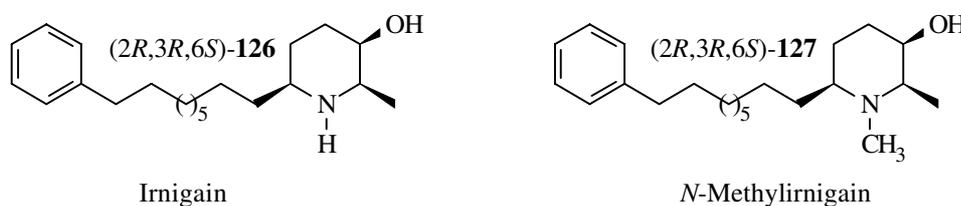
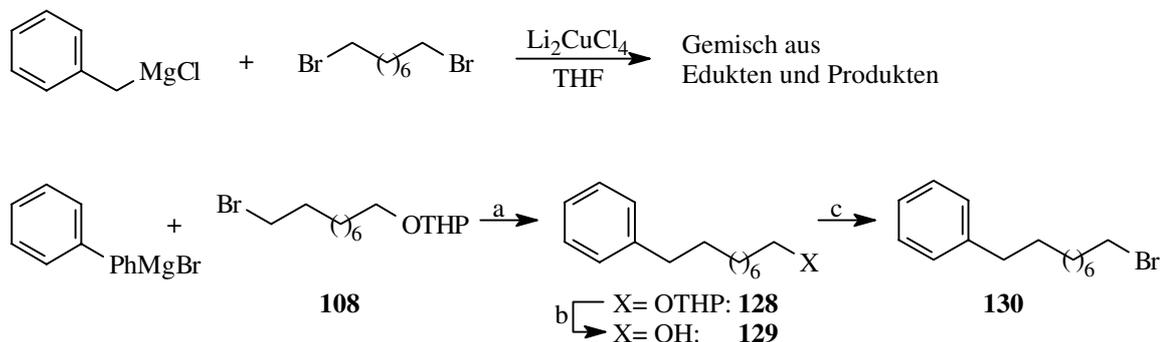


Abb. 4.5: (2*R*,3*R*,6*S*)-Irnigain und (2*R*,3*R*,6*S*)-*N*-Methylirrigain

Nach dem Syntheschema von Carnavalin (Schema 4.8) sollen die Zielmoleküle aus dem Oxazolidinonaldehyd (4*R*,5*R*)-**107** und dem Seitenkettenbaustein **130** aufgebaut werden. Irrigain **126** soll zu **127** methyliert werden.

Die Darstellung des Seitenkettenbaustein **130** durch die direkte Umsetzung von Benzylmagnesiumchlorid mit dem Lithium-dialkylcuprat aus 1,6-Dibromoctan durch *Cross-coupling* gelingt nicht. Da die unpolaren Edukte und Produkte zu mühsam zu trennen sind,

wird der Weg über eine polare Zwischenstufe gewählt, die eine Trennung erlaubt (Schema 4.12).

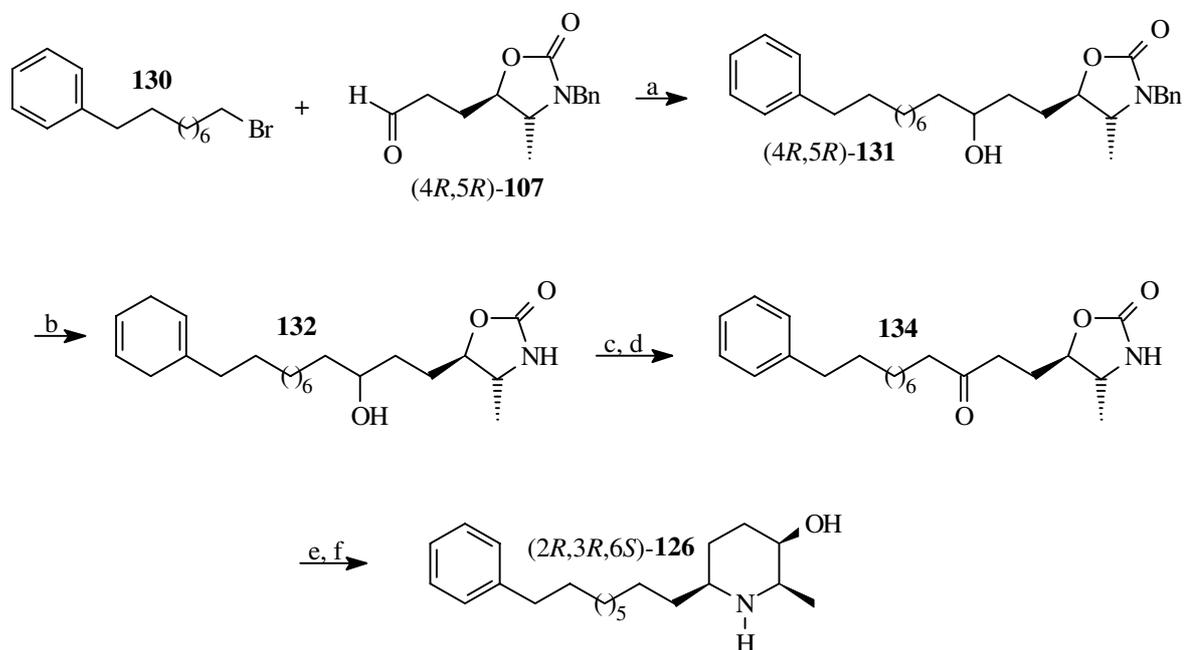


a) 0.2eq LiCl, 0.1eq CuCl₂, 1eq **108**, [31] 2.5eq PhMgBr, THF, 0°C → RT, 24h, FC, 93%. b) MeOH, 1eq 6N HCl, RF, 1h, FC, 99%. c) 1.1eq CBr₄, 1.15eq PPh₃, DCM, 0°C, 1h, FC, 100%.

Schema 4.12: Seitenkettenbaustein **130**

Das Lithium-dialkylcuprat-vermittelte *Crosscoupling* des schon in der Synthese des Carnavalins verwendeten THP-geschützten Bromids **108** (Schema 4.8) mit Phenylmagnesiumbromid führt zu **128**, aus dem nach Entschützen das gut abzutrennende **129** hervorgeht. Die milde Bromierung mit Tetrabrommethan und Triphenylphosphin liefert den Seitenkettenbaustein **130**.

Die Darstellung des (2*R*,3*R*,6*S*)-Irrigains aus **130** und (4*R*,5*R*)-**107** erfolgt danach analog zu Schema 4.10.

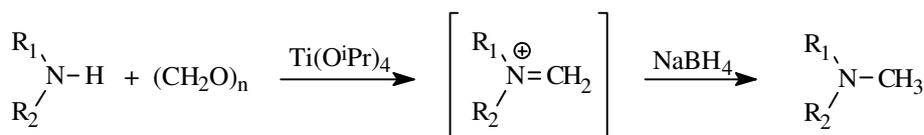


a) 1.4eq **130**, Mg, THF, 1h RF → RT, 1eq (4*R*,5*R*)-**107**, RT, 45min, FC, 87%. b) Li, ^tBuOH, EtNH₂, 1h -78°C, FC, 96%. c) DDQ, PhCH₃, 100°C, 24h, FC (Alox N, dann SiO₂), 78% (enthält ~12% **134**). d) Jones-Reagens, Aceton, 0°C, 5min, FC, 91%. e) 2N NaOH, EtOH, RF, 3.5h. f) 10% Pd-C, H₂, MeOH, 14h, RT, 90% (2 Stufen), 1.43g.

Schema 4.13: Synthese des (2*R*,3*R*,6*S*)-Irrigains

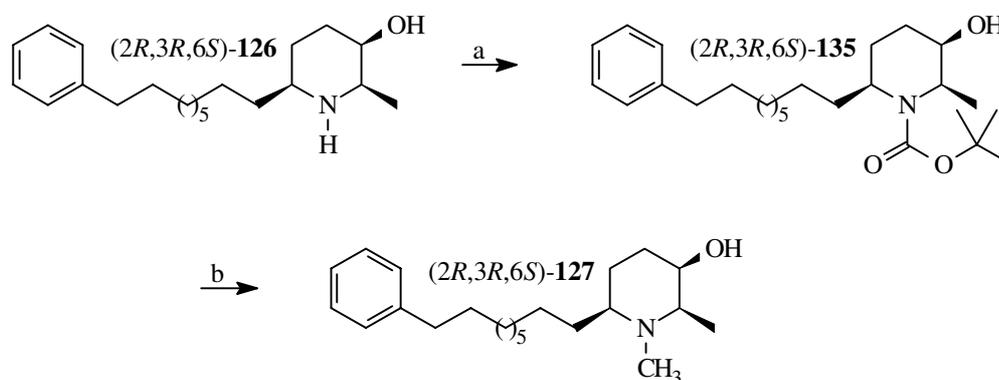
Der Seitenkettenbaustein **130** wird in einer Grignard-Reaktion mit dem Oxazolidinonaldehyd (+)-(4*R*,5*R*)-**107** umgesetzt. Die anschließende *Birch*-Reduktion der *N*-Benzylgruppe reduziert auch den Phenylring zum Cyclohexadien. Versuche zur alternativen Öffnung des *N*-benzylierten Oxazolidinons unter alkalischen Bedingungen gelingen nicht. Die Rearomatisierung von **132** unter ¹H-NMR-Umsatzkontrolle erfolgt mit DDQ in Toluol. [68] Dabei werden auch ca. 12% der sekundären Hydroxyfunktion zum Keton **134** oxidiert. Nach der folgenden *Jones*-Oxidation des Reaktionsgemisches wird **134** in reiner Form erhalten. Die Verseifung des Oxazolidinons mit Natronlauge in Ethanol führt zum cyclischen Imin, das direkt zum all-*cis*-Piperidinol hydriert wird. Ausgehend von 3.25g (9mmol) **107** werden 1.43g (2*R*,3*R*,6*S*)-Irnigain **126** über 6 Stufen in 53% Gesamtausbeute als farbloses, viskoses Öl erhalten.

Zur Darstellung des *N*-Methylderivates **127** aus **126** wird zunächst die direkte Methylierung mit Methyljodid in DMF untersucht, die in diesem Fall nicht zum gewünschten Produkt führt. Eine neuere Methode beschreibt die reduktive Methylierung von Aminen mit Paraformaldehyd und NaBH₄ unter milden Bedingungen als Eintopf-Reaktion. [69] Für den Mechanismus existieren mehrere Vorschläge. Dem Ti(O*i*Pr)₄ wird sowohl die Funktion der Lewis-Säure als auch die Aufgabe des Wasserfängers zugeschrieben. Auch die Bildung von stabilen Alkyl- oder Dialkyl-aminomethanolato-Titan-Komplexen, die entweder direkt oder über Iminiumzwischenstufen von NaBH₄ reduziert werden, wird vorgeschlagen.



Schema 4.14: Reduktive Alkylierung von Aminen

Die Anwendung dieser Reaktion auf Irnigain **126** zur Darstellung von **127** führte auch zum gewünschten Produkt, wie spätere DC-Vergleiche zeigten. Edukt und Produkt ließen sich jedoch nicht voneinander trennen, so daß der Reaktionsverlauf nicht eindeutig war. Erneut wurde ein Verfahren mit einer deutlichen Polaritätsänderung gewählt, so daß die chromatographische Reinigung der Zwischenstufe möglich war. Als geeignete Methode erweist sich dabei der Weg über das gegenüber dem Edukt deutlich unpolare *N*-Boc-Derivat **135**, das mit LiAlH₄ in THF zur *N*-methylierten Verbindung **127** reduziert wird.



a) Boc₂O, Et₃N, DMF, 60°C, 2h, FC, 88%. b) LiAlH₄, RF, 14h, FC, 60%.

Schema 4.15: Methylierung von **126** über das *N*-Boc-Derivat **135**

4.2.2.1 Betrachtungen zur absoluten Konfiguration des natürlichen *Irnigains* und *N-Methylirrigains*

Anhand der Daten der synthetisierten biologisch aktiven Alkaloide wurden die erwähnten Widersprüche in der Zuweisung der absoluten Konfiguration untersucht. Zunächst wurde die Struktur der in dieser Arbeit hergestellten Verbindungen durch die Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls des Hydrochlorids von (2*R*,3*R*,6*S*)-**126** gesichert. Die Aufnahme wurde im Inst. f. Anorg. Chemie von Dr. R. Wartchow angefertigt. Das schwere Chloratom erlaubt neben der Bestimmung der relativen auch die Zuweisung der absoluten Konfiguration, die damit unabhängig von der Syntheseroute gesichert ist. Die spektroskopischen Daten finden sich im Anhang.

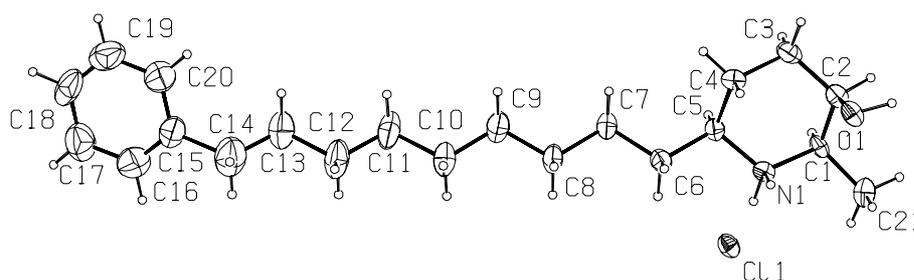


Abb. 4.6: Röntgenstruktur von (2*R*,3*R*,6*S*)-**126** • HCl

Die zum Vergleich herangezogenen spektroskopischen Daten der Naturstoffe und der Syntheseprodukte stimmen miteinander überein. Die Angaben zu den spezifischen Drehwerten sowie den absoluten Konfigurationen lassen sich nicht vereinbaren.

Die Tabelle 4.2 stellt die Drehwerte der synthetischen Verbindungen denen der Literatur gegenüber.

	$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl ₃)	
	synthetisch (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)	aus <i>Arisarum vulgare</i>
126	-9.2° (c= 1.085)	-14° (c= 0.3)
126 • HCl	+2.84° (c= 0.95)	—
127	+15.41° (c= 1.22)	-8.0° (c= 5.0)
127 • HCl	+6.53° (c= 1.01)	—

Tabelle 4.2: Gegenüberstellung der Drehwerte

Die Autoren schließen fälschlich auf die (2*S*,3*S*,6*R*)-Konfiguration von *Irnigain* **126** und *N-Methylirrigain* **127**, über die unzulässige Analogie der Drehwerte und absoluten Konfigurationen der freien Base *Irnigain* zum Cassinhydrochlorid und kommen so zu einer nachweislich falschen Konfigurationszuweisung. Die Daten suggerieren, daß die beiden Naturprodukte unterschiedlichen stereochemischen Reihen angehören, was aus Biogenese-Gründen unwahrscheinlich ist. Die beobachteten Diskrepanzen sind vermutlich auf die Schwierigkeiten zurückzuführen, die mit der Isolierung von reinen Naturstoffen in kleinen Mengen einhergehen. Die Daten der Syntheseprodukte und ihrer Hydrochloride bilden ein komplettes Bild ohne Widersprüche. Demnach kann aufgrund der mangelhaften Literaturdaten zur Zeit den Naturprodukten *Irnigain* und *N-Methylirrigain* keine absolute Konfiguration zugewiesen werden, dies wird erst nach erneuter Isolierung aus der natürlichen Quelle möglich.

4.2.3 Biologische Aktivität von (-)-(11'S)-Carnavalin, (-)-(11'R)-Carnavalin und (-)-Irnigain

Da die Überprüfung der biologischen Aktivität ein Teilaspekt bei der Auswahl der bisher vorgestellten Piperidinol-Alkaloide (-)-(11'S)-Carnavalin, (-)-(11'R)-Carnavalin **6** und (-)-Irnigain **127** als Synthesziele war, wurden diese drei Verbindungen von Prof. Dr. W. Beil (Toxikologie, Medizinische Hochschule Hannover) auf ihre cytostatische bzw. cytotoxische *in vitro*-Aktivität getestet.

Die Untersuchungen werden gemäß den NCI-Richtlinien [70] mit den Tumorzelllinien HMO2 (Magenadenocarcinom), Kato III (Koloncarcinom) und HEP G2 (Lebercarcinom) durchgeführt. Die Zellen werden auf 96-er Mikrotiterplatten kultiviert, als Medium wird RPMI 1640 mit 10% fötalem Kälberserum verwendet. Die Prüfsubstanzen werden 24h nach der Aussaat zugegeben (Konz.: 0.5, 1, 5, 10 und 50 $\mu\text{mol/l}$) und die Zellen für weitere 48h kultiviert. Nach dieser Zeit wird die Zellzahl bestimmt (Proteinbestimmung mit Sulforhodamin). Die Prüfsubstanzen werden in Methanol gelöst, die Methanol-Konzentration im Prüfansatz beträgt 1%.

Aus den erhaltenen Konzentrations-Wirkungs-Kurven werden folgende Werte bestimmt:

GI₅₀: Konzentration mit halbmaximaler Hemmung des Zellwachstums

TGI: Konzentration mit vollständiger Hemmung des Zellwachstums

LC₅₀: Konzentration mit einer halbmaximalen cytotoxischen Wirkung, die 24h nach Aussaat die Zellzahl auf die Hälfte reduziert.

Ergebnisse der biologischen *in vitro*-Tests:

Zelllinie	Substanz	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀
HMO2 (Magenadeno- carcinom)	(11'S)- 6	1.4	4.0	>50
	(11'R)- 6	50	>50	>50
	126	<0.5	0.5	50
Kato III (Kolon- carcinom)	(11'S)- 6	0.8	18	>50
	(11'R)- 6	1.1	>50	>50
	126	2.4	50	>50
HEP G2 (Leber- carcinom)	(11'S)- 6	0.62	2.5	28
	(11'R)- 6	0.5	5.0	>50
	126	0.5	5.0	50

alle Angaben in $\mu\text{mol/l}$

Tabelle 4.3: *in vitro*-Test-Ergebnisse

Bewertung:

Die Ergebnisse wurden von Prof. Dr. Beil wie folgt bewertet:

(11'R)-**6** ist im Vergleich zu dem natürlich vorkommenden (11'S)-**6** als unwirksam zu charakterisieren. In zwei Zelllinien wird das Zellwachstum mit Konzentrationen bis 50 $\mu\text{mol/l}$ nicht gehemmt; **126** ist dem (11'S)-**6** gleichwertig.

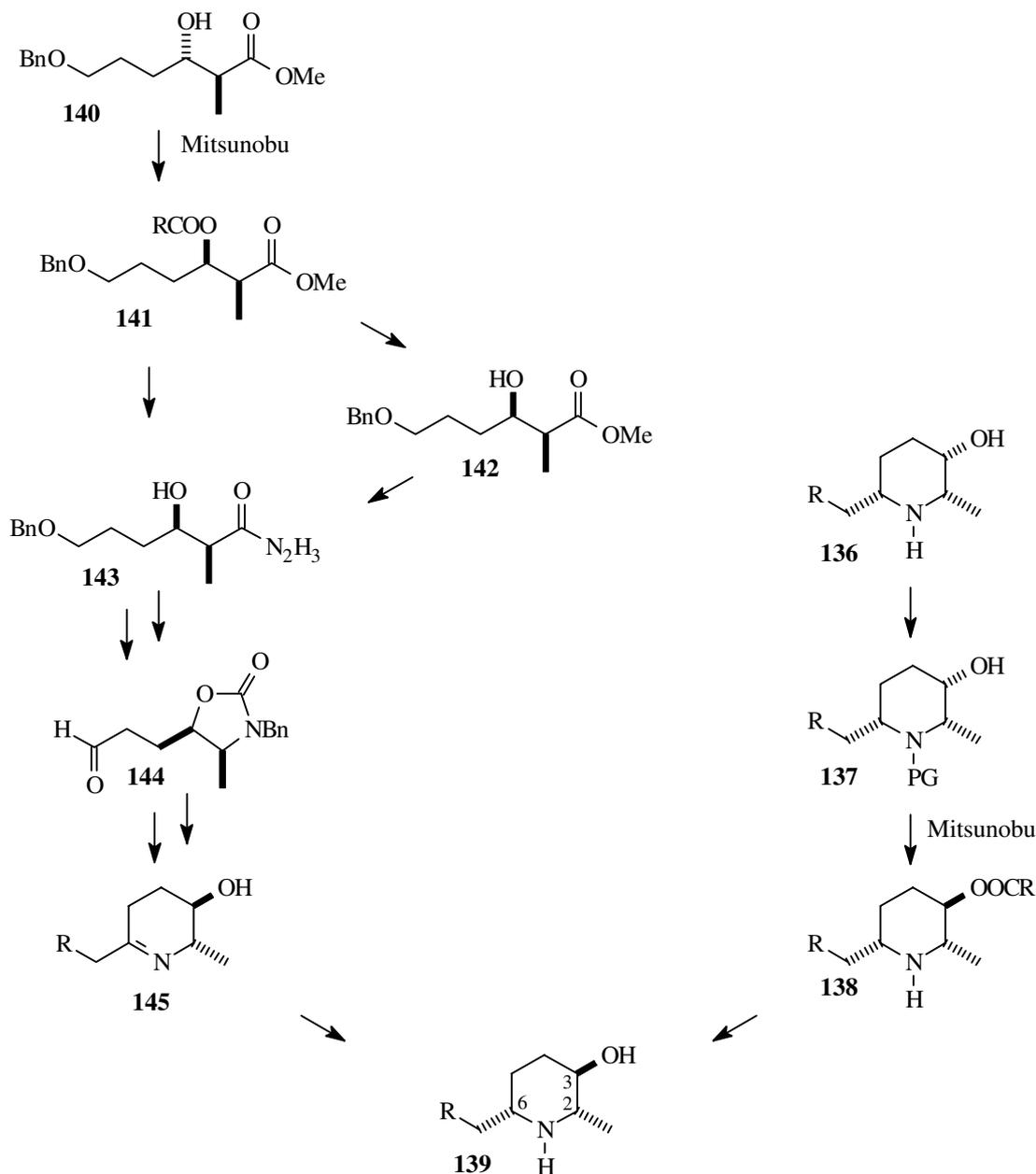
Eigene Anmerkungen:

Diese Befunde liefern interessante Gesichtspunkte. So ist von den beiden 11'-Epimeren des Carnavalin nur das (11'*S*)-Epimer wirksam, das andere praktisch unwirksam. Das entfernte Stereozentrum in der Seitenkette hat daher großen Einfluß auf die biologische Wirksamkeit. Auch dies ist ein Indiz für die (11'*S*)-Konfiguration des Naturstoffs. Irnigain ähnelt in seiner Wirksamkeit dem (11'*S*)-Carnavalin. Alle drei Verbindungen zeigen in den durchgeführten Messungen niedrige Cytotoxizitäten ($LC_{50} \geq 50$ in allen Tests, bis auf $LC_{50} = 28$ in HEP G2 bei (11'*S*)-**6**), die aufgrund des lipophilen Charakters unerwartet waren.

4.3 Wege zu 2,3-trans-2,6-cis-Piperidin-3-olen

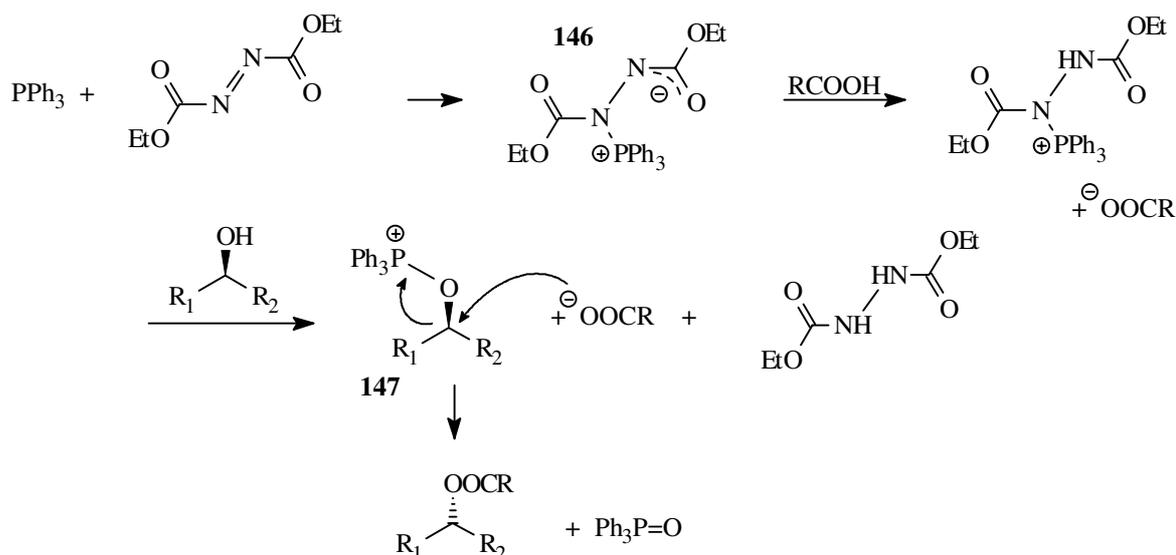
Die in Kapitel 4.2 beschriebenen Synthesen eröffnen mit hohen Ausbeuten Wege zu 2,3,6-all-*cis*-Piperidin-3-olen mit differenzierter Seitenkette. Diese Option soll zu den 3-epimeren 2,3-*trans*-2,6-*cis*-Piperidin-3-olen durch eine Inversion der Hydroxygruppe mittels *Mitsunobu*-Reaktion erweitert werden.

Es bieten sich zwei Konzepte zur Hydroxygruppeninversion an. Zum einen früh auf der Stufe des alkylierten Eduktesters **140**, zum anderen spät im Syntheseweg auf der Piperidinolstufe **137** (Schema 4.16). In beiden Fällen können Komplikationen durch Eliminierungen auftreten, da nach der Inversion die Hydroxygruppe als Carboxylat abgespalten werden kann. Die experimentellen Ergebnisse beider Reaktionswege sollen miteinander verglichen werden. Die zunächst erforderliche Abstimmung der *Mitsunobu*-Bedingungen auf die präparative Problematik soll am Übergang **140** auf **141** erfolgen, da hier die größte Gefahr der Eliminierung gesehen wird und Testverbindungen gut zugänglich sind.



Schema 4.16: Ansatzpunkte für die Mitsunobu-Reaktion

Die *Mitsunobu*-Reaktion stellt eine sehr variable Methode zur Funktionsgruppenumwandlung dar. [71] Das Schema 4.17 zeigt den Grundmechanismus, nach dem sich zunächst aus dem Azodicarboxylat (meist finden der Diethyl- oder Diisopropylester Anwendung) und Triphenylphosphin das Betain **146** bildet, das durch Zugabe einer Säure protoniert wird. Nach Zugabe des Alkohols entsteht das Alkoxyphosphoniumsalz **147**, aus dem nach S_N2 -Substitution durch das Carboxylat der Hilfssäure der Ester in der invertierten Konfiguration hervorgeht. Da niedrige pK_a -Werte bei der organischen Säurekomponente zu höheren Ausbeuten führen, finden vor allem 3,5-Dinitrobenzoesäure und *p*-Nitrobenzoesäure Anwendung bei der Inversion der Stereochemie. [71g] Die Variablen der Reaktionsführung sind die Feinabstimmung der Stöchiometrie und der Reaktionstemperatur, der Hilfssäure und der Modus der Zugabe der Reaktionskomponenten. Ein häufig störendes Nebenprodukt ist das aus der Säurekomponente gebildete Anhydrid.



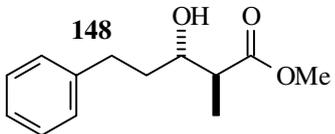
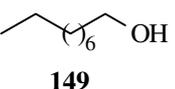
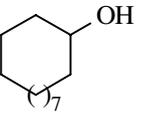
Schema 4.17: Mechanismus der Mitsunobu-Inversion

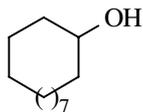
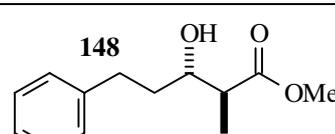
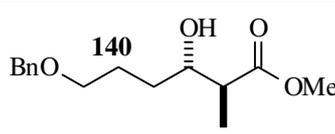
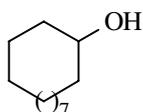
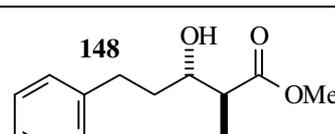
4.3.1 Mitsunobu-Inversion auf der Stufe des Hydroxyesters **140**

4.3.1.1 Ermittlung der Säurekomponente

Es wurden gezielte Versuche zur Ermittlung der für die Reaktion geeigneten Säurekomponente sowohl mit einem primären und einem sekundären Alkohol als auch mit dem 3-Hydroxyester **148** als Modellverbindungen unternommen.

Nach dem Synthesekonzept des Schema 4.16 soll der in der Reaktion entstehende Ester direkt zum Hydrazid **143** umgesetzt werden, da beim Versuch der Freisetzung der Hydroxyfunktion durch Umesterung zum **142** vermutlich ein hoher Anteil des α,β -ungesättigten Esters durch Eliminierung entsteht. Aus diesem Grund werden zunächst Essigsäure und Ameisensäure als aliphatische Säuren getestet bevor auch substituierte Benzoesäuren eingesetzt werden, von denen aber Störungen bei der Reaktion zum Hydrazid erwartet werden. Während dieser Probeversuche werden parallel die Reaktionsbedingungen optimiert, die in den einzelnen Literaturvorschriften stark voneinander abweichen.

	Edukt	Säure	Bedingungen	Ergebnis
1		HOAc	1. 1eq PPh ₃ + 1eq Säure + Ed 2. 1eq DIAD	kein Umsatz
2		HOAc	1. 2eq PPh ₃ 2. 2eq DIAD 3. 2eq Säure + Ed.	100% Umsatz (DC)
3		HOAc	s. (2)	50% Umsatz (DC) → HOAc als Säurekomponente verworfen

4		PhCOOH	1. 2eq PPh ₃ 2. 2eq DIAD 3. 2eq Säure + Ed.	90% Umsatz (DC)
5		PhCOOH	1. 2eq PPh ₃ 2. 2eq DIAD 3. 2eq Säure + Ed.	90% Umsatz (DC) 58% isoliert
6		<i>p</i> NO ₂ - PhCOOH	1. 3eq PPh ₃ + 3eq Säure 2. Ed. 3. 3eq DIAD	vollst. Umsatz (DC) 54% Prod. isoliert nach Umesterung, Eliminierung tritt auf
7		HCOOH	1. 2eq PPh ₃ 2. 2eq DIAD 20min 3. 2eq Säure + Ed.	56% isoliert
8		HCOOH	1. 2eq PPh ₃ 2. 2eq DIAD 20min 3. 2eq Säure + Ed.	90% Umsatz (DC) 50% Prod. isoliert (0.5mmol Ed eingesetzt)

Äquivalente jeweils bezogen auf das Edukt; alle Reaktionen in THF; alle Zugaben bei 0°C, nach Zugabe aller Reaktanden 30min bei 0°C, dann ü.N. auf RT.

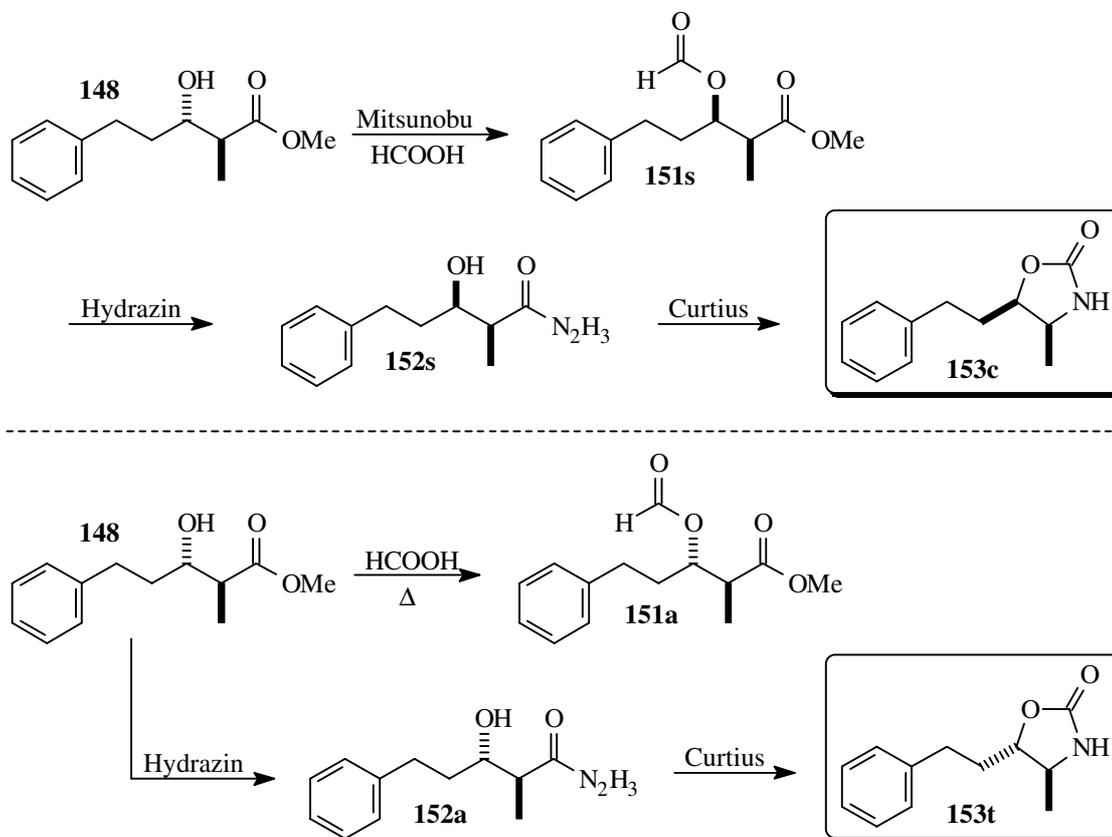
Tabelle 4.4: Mitsunobu-Vorversuche

Auswertung der Ergebnisse:

Einträge (1) u. (3) zeigen, daß Essigsäure zur Veresterung von sekundären Alkoholen nicht geeignet ist, dies ist mit der geringen Säurestärke (pK_a 4.76) zu erklären, die Veresterung eines primären Alkohols gelingt jedoch. Beim anschließenden Übergang zu den aromatischen Säuren Benzoe- und *para*-Nitrobenzoesäure (4-6) (pK_a 4.19 bzw. 3.41) werden hohe Umsätze (>90%) beobachtet. Die Isolierung der entsprechenden Benzoate aus dem Reaktionsgemisch in reiner Form gelingt jedoch nicht, da stets Benzoesäure und vor allem deren Anhydrid als Verunreinigungen auftreten. Die Produktfraktionen werden deshalb direkt wieder mit MeO-/MeOH umgeestert, um den Hydroxyester in der invertierten Konfiguration zu erhalten, dabei tritt jedoch wie erwartet Eliminierung auf. Die nach der Umesterung isolierten Ausbeuten liegen so bei nur 51-58%. Diese Reaktionsführung ist sehr aufwendig, deshalb wird als weitere Alternative Ameisensäure, die stärkste aliphatische Carbonsäure (pK_a 3.75), als Säurekomponente getestet. Die Umsätze betragen 90% und die isolierten Ausbeuten der Formiate mit der invertierten Konfiguration 50%. Obwohl diese nicht höher als bei den Benzoaten ist, wird dieses Verfahren gewählt, da die Reinigung deutlich einfacher verläuft und sich das Formiat direkt in das Hydrazid überführen läßt. Bei den später mit dem korrekten Hydroxyester **110** durchgeführten größeren Ansätzen lassen sich die Ausbeuten noch verbessern.

Bei den Versuchen zur Reaktionsoptimierung werden neben den Reaktandenkonzentrationen und -verhältnissen auch die Reihenfolge der Zugabe der Reaktanden untersucht. Die höchsten Ausbeuten werden mit 2eq PPh₃, 2eq DIAD und 1.8eq Säure erzielt. Dabei sollte die Säuremenge nicht die Menge an Betain übersteigen, da sonst als Konkurrenzreaktion vermehrt Anhydride gebildet werden. Die spätere Zugabe zusätzlicher Säure bei nicht vollständigem Umsatz führt zu keinem weiteren Reaktionsfortschritt. Je größer die Säurestärke, desto später sollte die Zugabe zum Reaktionsgemisch relativ zum Eduktalkohol erfolgen. Für Ameisensäure werden die besten Ergebnisse bei Zugabe einer Mischung von Hydroxyester und Säure 30min nach Vorbildung des Betains aus PPh₃ und DIAD erzielt. Nach beendeter Zugabe wird jeweils 30min bei 0°C, dann über Nacht bei RT gerührt. Zur Isolierung wird das Reaktionsgemisch eingedampft und chromatographiert.

Parallel zu den Optimierungsversuchen wird die stereochemische Integrität der Reaktionssequenz **140** – **144** am Modellsystem (**148** – **153**, Schema 4.18) überprüft. Eine aus der Herstellung von **148** enthaltene Verunreinigung von 5% des *syn*-Diastereomers ist in diesem Fall hilfreich, da sie im *syn*-Derivat nach der Mitsunobu-Reaktion als *anti*-Verbindung enthalten ist und die Zuordnung erleichtert. Die Inversion der Hydroxyfunktion wird belegt durch NMR-Vergleich des *syn*-Formiates **151s** mit dem aus **148** durch Erhitzen mit Ameisensäure erhaltenen *anti*-Formiat **151a**. Die Auswertung der NMR-Spektren zeigt vollständige und stereospezifische Inversion der Hydroxygruppe beider Diastereomere. Ein unbeabsichtigter analytischer Prozeß bei der Aufarbeitung kann ausgeschlossen werden, da beide Diastereomere wieder im Produkt enthalten sind.



Schema 4.18: *cis*- und *trans*-Oxazolidinon aus Modellester **148**

Die Formiate **151** werden entsprechend der Syntheseplanung direkt über die Hydrazide und nachfolgende *Curtius*-Umlagerung in die Oxazolidinone **153c** und **153t** umgewandelt. Die NMR-Spektren beider Verbindungen sind in Abb. 4.7 dargestellt. Deutlich ist der jeweils etwa 5%-ige Anteil des Diastereomers in **153c** und **153t** zu erkennen. Sie belegen eindeutig die vollständige Konfigurationskontrolle im untersuchten Modellsystem.

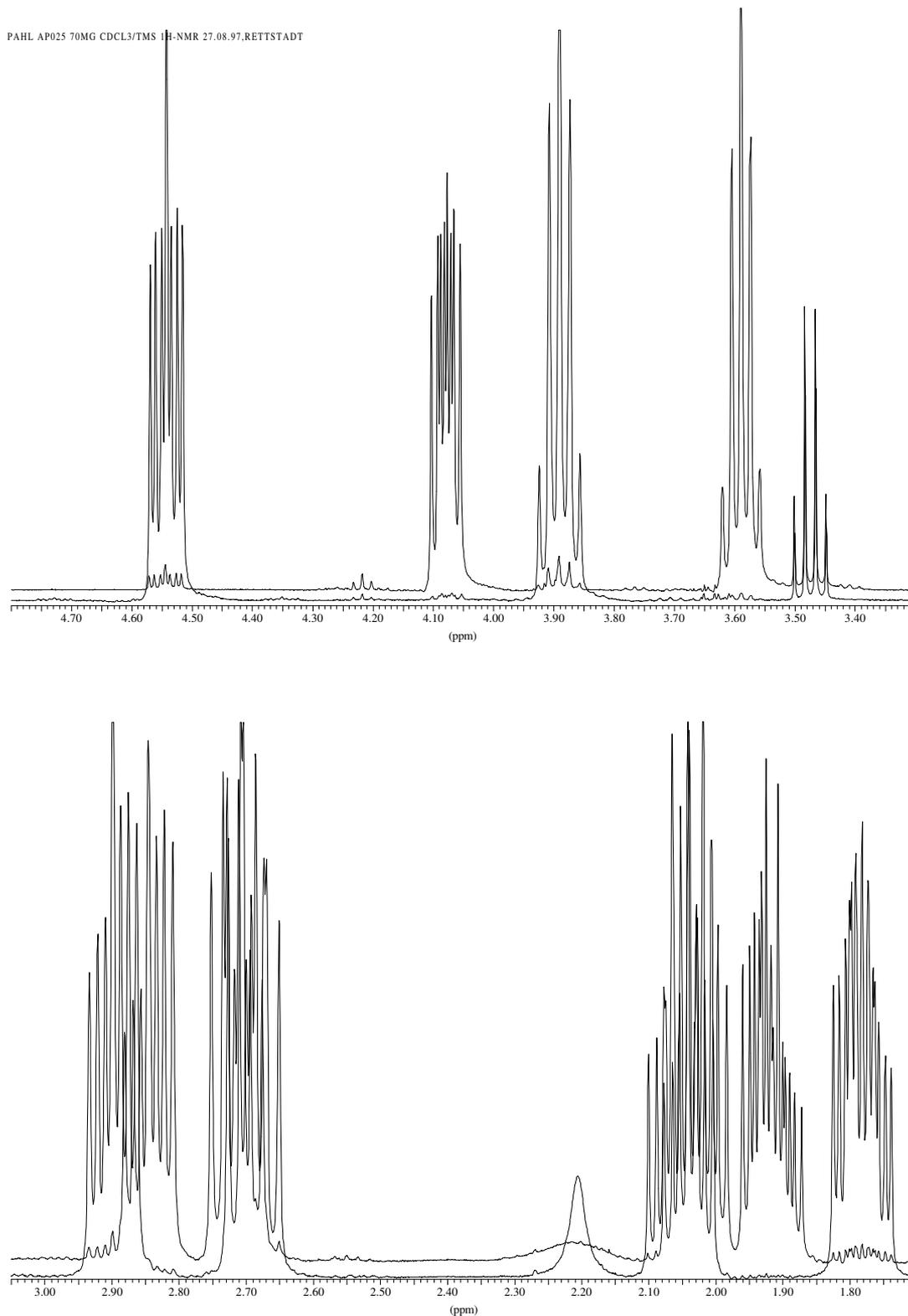
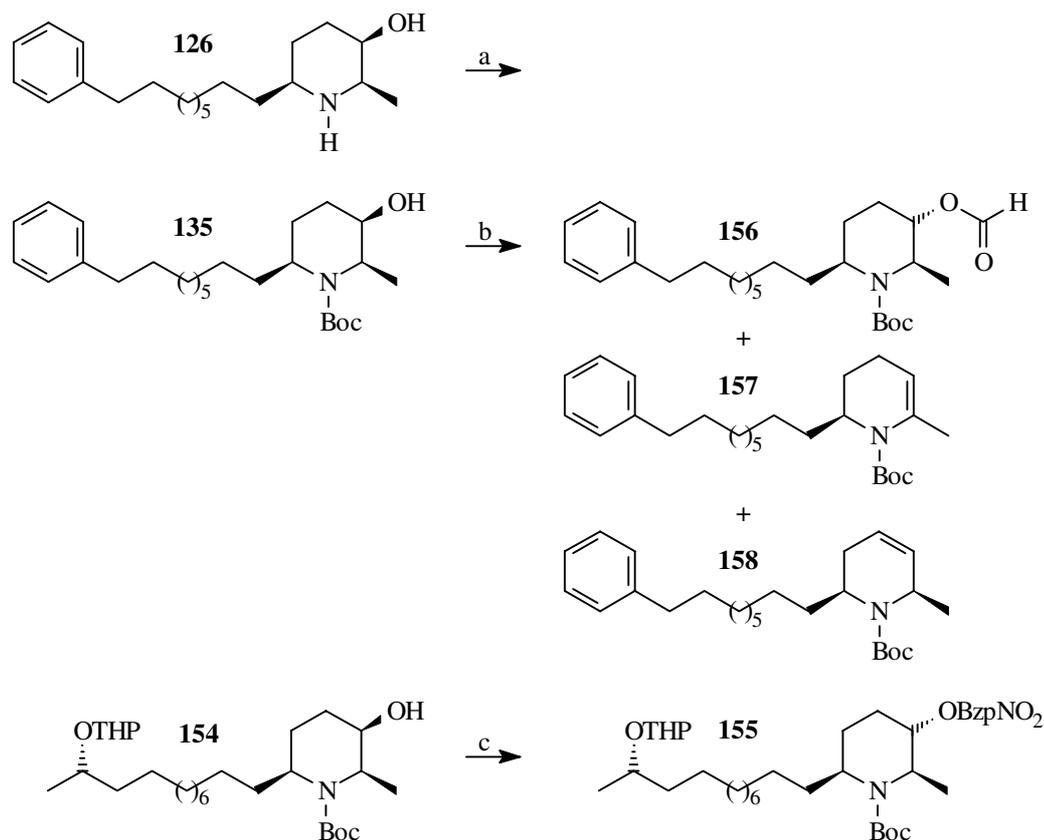


Abb. 4.7: $^1\text{H-NMR}$ -Signale (400MHz, CDCl_3) von **153c** und **153t** (jeweils hochgestellt)

4.3.2 Mitsunobu-Inversion auf der Piperidinolstufe

Die optimierten Reaktionsbedingungen der Hydroxyesterinversionen werden auf die Piperidinole **126**, **135** und **154** angewandt.

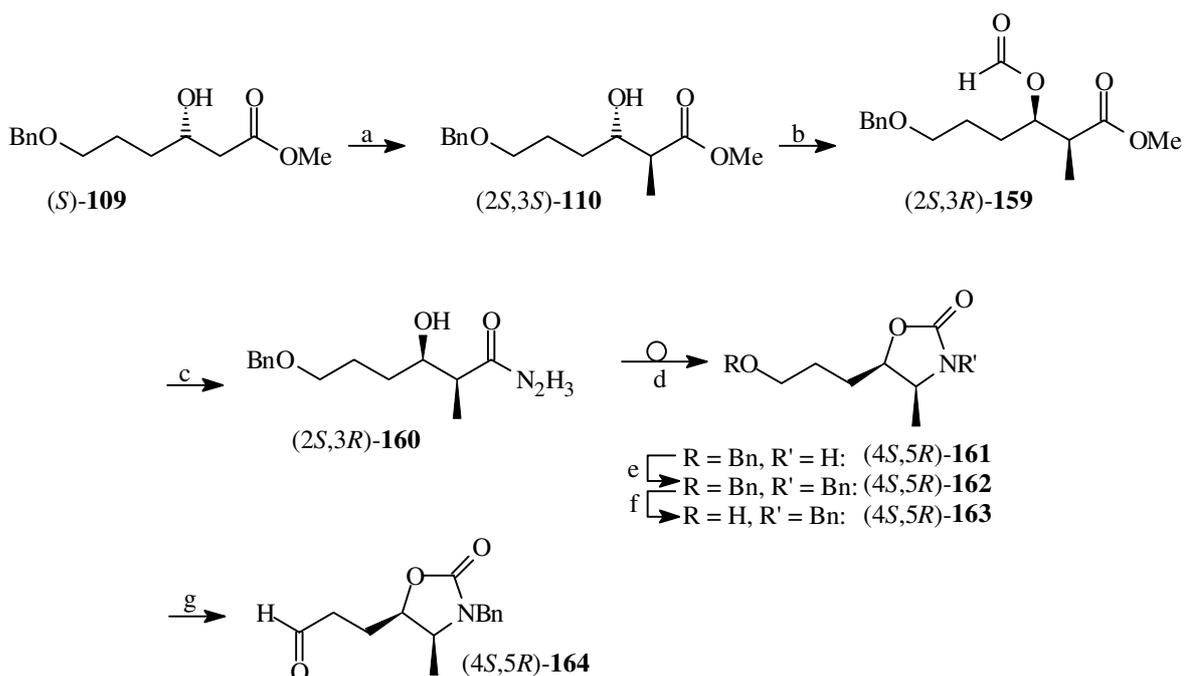
Die Reaktion des freien Amins Irrigain **126** und Ameisensäure führt zu keinem Umsatz und 80% des Eduktes werden reisoliert. Auch nach dem Schützen der Aminofunktion als Boc-Derivat können nur geringe Mengen Produkt neben erheblichen Eliminierungsanteilen isoliert werden. Die nachfolgende Reaktion von (11'S)-Carnavalin mit *para*-Nitrobenzoesäure liefert ebenfalls nur geringe Mengen an Produkt, das mit dem Säureanhydrid verunreinigt ist.



a) 2eq PPh₃, 2eq DIAD, 20min 0°C, dann **126** + 3eq HCOOH, keine Reaktion. b) 2eq PPh₃, 2eq DIAD, 20min 0°C, dann **135** + 3eq HCOOH, 30% + Eliminierungsprodukte. c) 3eq PPh₃, 3eq pNO₂PhCOOH, 0°C, **154**, 3eq DIAD, <50% + Eliminierungsprodukte.

Schema 4.19: Mitsunobu-Versuche auf der Stufe des Piperidinols

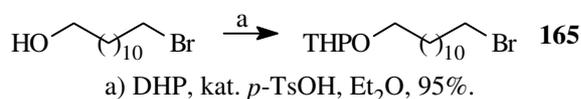
Aufgrund der guten Ergebnisse der Epimerisierung der Esterstufe stellt die *Mitsunobu*-Reaktion auf der fortgeschrittenen Stufe des all-*cis*-Piperidin-3-ols keine präparativ befriedigende Alternative zur Darstellung 2,3-*trans*-substituierter Alkaloide dar.

4.3.3 Synthese des 2,3-trans-2,6-cis-Piperidin-3-ols (2*S*,3*R*,6*R*)-171

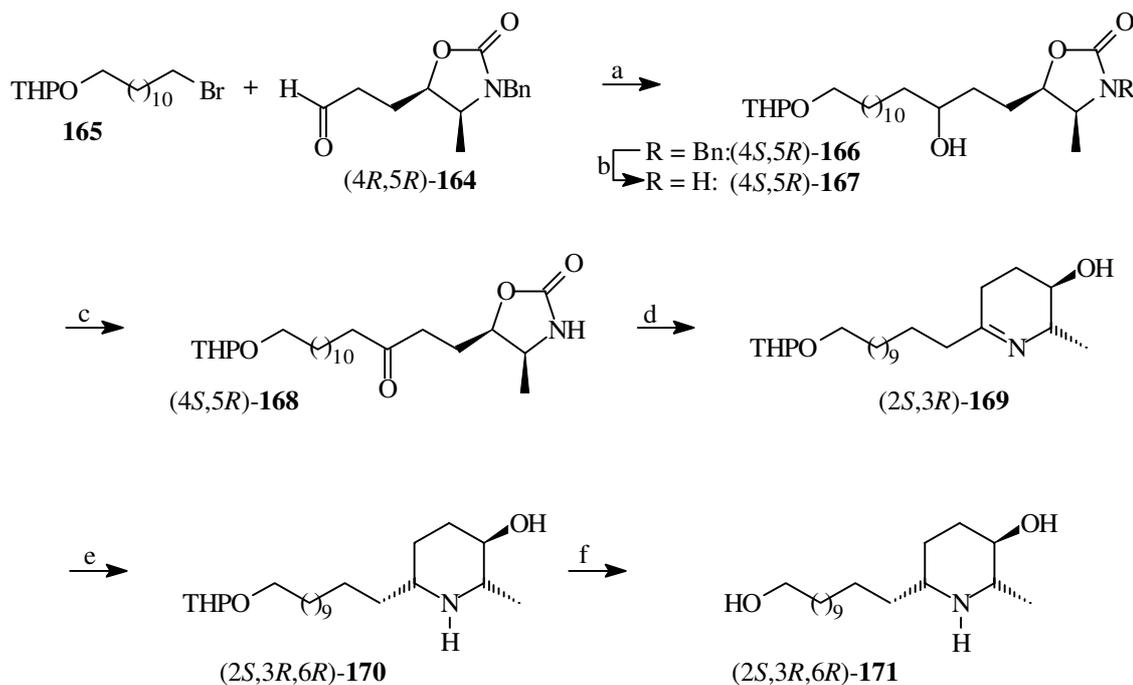
a) LDA, MeI, THF/*n*-Hexan, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 85%. b) *Mitsunobu*: 2eq PPh₃, 2eq DIAD, 30min 0°C , dann d62 + 2eq HCOOH, 30min $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ü.N., 60%. c) N₂H₄·H₂O, MeOH, Krist. (EtOH), 73%. d)-g) siehe c)-f) Schema 4.8.

Schema 4.20: *cis*-Oxazolidinonbaustein (4*S*,5*R*)-**164**

Der für diese Beispielsynthese eingesetzte (*S*)-konfigurierte Ester **109** wird aus der Esterfraktion der enzymatischen Verseifung des racemischen Substrates **39** (s. Tabelle 2.4) erhalten. Hier wird zur Erhöhung des Enantiomerenüberschusses von zunächst etwa 63%ee die Sequenz Überführung in die Säure, Kristallisation mit (1*S*,2*R*)-Ephedrin, Freisetzen der optisch reinen Säure und Veresterung mit Diazomethan durchgeführt. Nach der diastereoselektiven Methylierung erfolgt die Inversion des Hydroxyzentrums nach *Mitsunobu* in 60% Ausbeute. Das Formiat **159** wird unter Freisetzung der Hydroxyfunktion zum Hydrazid umgesetzt, enthaltene Anteile des *anti*-Diastereomers werden durch Kristallisation aus Ethanol entfernt. Die anschließenden Reaktionen zum *cis*-Oxazolidinonbaustein (4*S*,5*R*)-**164** verlaufen analog wie in Schema 4.8 beschrieben.⁴

**Schema 4.21:** Seitenkettenbaustein **165**

⁴ Auf der Stufe von **161** wird das *cis*-Oxazolidinon, welches während der Synthese des *trans*-Oxazolidinons (4*R*,5*R*)-**107** (Schema 4.8) als Nebenprodukt **115** isoliert wird (s. Kapitel 4.2.1), mit in die Synthese eingeführt.

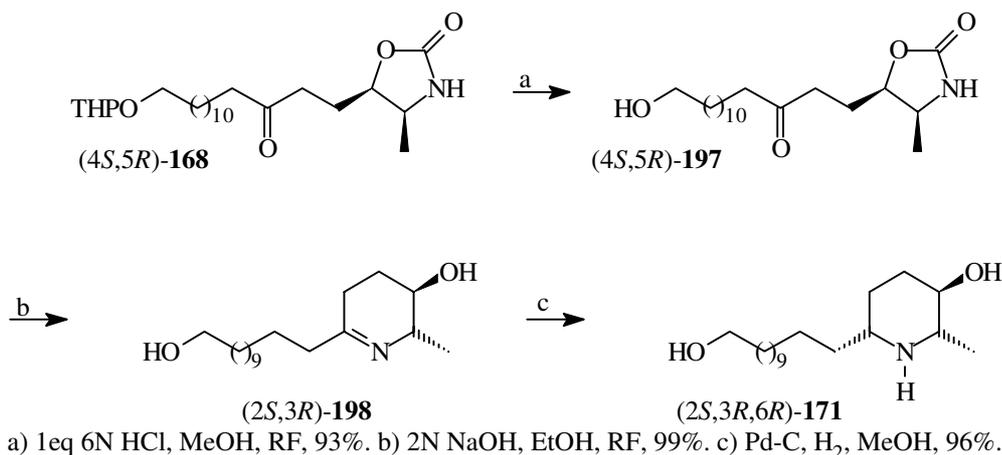


a) 1.5eq **165**, Mg, THF, RF \rightarrow RT, **(4R,5R)-164**, RT, FC, 89%. b) 10eq Li, 12eq ^tBuOH, THF, EtNH₂, -78°C, FC, 92%. c) 1.5eq PDC, DMF, RT, 98%. d) 2N NaOH, EtOH, RF, 99%. e) Pd-C, H₂, MeOH, RT, FC, quant. f) 6N HCl, MeOH, RF, FC.

Schema 4.22: Darstellung des 2,3-trans-Piperidinol-Synthons (**(2S,3R,6R)-171**)

Ausgehend von dem *cis*-Oxazolidinaldehyd **164** und dem Seitenkettenbaustein **165** wird analog zu Schema 4.10 (Darstellung von Carnavalin **6**) das Imin **169** hergestellt. Aufgrund mangelnder Löslichkeit des Eduktes in Aceton bei 0°C erfolgt die Oxidation zum Keton **168** abweichend von den bisherigen Synthesen mit PDC in DMF. Die Reaktion verläuft unter milden Bedingungen mit sehr guten Ausbeuten und ist der *Jones*-Oxidation auf dieser Stufe vermutlich generell vorzuziehen. Der zweite stereochemische Schlüsselschritt nach der *Mitsunobu*-Reaktion, die selektive Hydrierung (e), liefert erwartungsgemäß das 2,6-*cis*-Derivat **170**. [72] Das in den bisherigen Synthesen nur als Intermediat roh weiter verarbeitete Imin wird hier in reiner Form isoliert und charakterisiert. Das Imin **169** erweist sich als unerwartet stabil und kann unter Schutzgas im Gefrierschrank mehrere Wochen ohne Zersetzung gelagert werden.

Der letzte Schritt der Synthese, das Freisetzen der Seitenketten-Schutzgruppe, kann alternativ auch schon am Oxazolidinonketon **168** erfolgen. Die weiteren Reaktionen verlaufen analog mit vergleichbaren Ausbeuten, so daß auf der Stufe des freienamins nur einmal gereinigt werden muß (Schema 4.23).

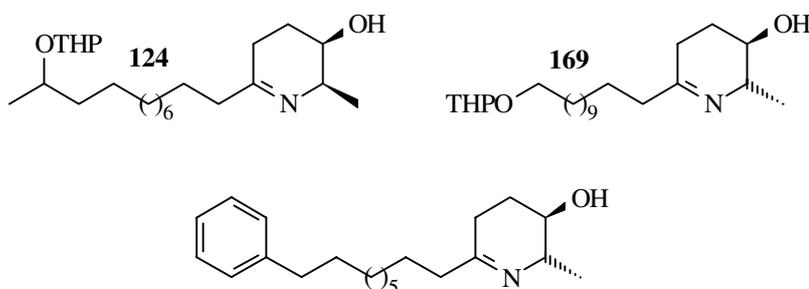
**Schema 4.23:** Entschützen auf der Stufe von **168****Bilanz:**

Die Mitsunobu-Inversion mit Ameisensäure auf der Stufe des alkylierten 3-Hydroxyesters stellt ein wirksames Verfahren zur Darstellung chiraler C2-substituierter *syn*-3-Hydroxycarbonsäureester dar, die allgemein nicht gut zugänglich sind. Die mittleren Ausbeuten von 60% werden durch die gegenüber den reaktiveren aromatischen Säuren erleichterte Reinigung und das weitgehende Ausbleiben der Eliminierungsnebenreaktion ausgeglichen. Die invertierten Formylderivate können direkt in etablierte Syntheserouten zu Piperidinolen eingeführt werden.

4.4 Wege zu 2,6-trans-Piperidin-3-olen

Ein Charakteristikum der vorgestellten Piperidinolsynthesen ist die diastereoselektive Hydrierung der cyclischen Iminvorstufen, wie z.B. **124**, **169** oder auch des nicht isolierten Iminvorläufers des Irnigains, zum jeweiligen 2,6-*cis*-Diastereomer. Die Hydrierung erfolgt stets von der der Methylgruppe abgewandten Seite des Ringes. In keinem Fall, auch nicht bei Epimerisierung der Hydroxyfunktion in **169** werden Anteile einer abweichenden Orientierung beobachtet.

Ein am Ende dieses Kapitels festzustellendes Scheitern der Versuche ist so nicht ganz unerwartet.

**Abb. 4.8:** Iminvorläufer

Die Etablierung des 2,6-*trans*-Substitutionsmusters soll auf der Stufe der Imine erfolgen, die sich in vorherigen Versuchen als ausreichend stabil erwiesen haben. Dazu muß die bei den

bisherigen *cis*-selektiven Hydrierungen erfolgte Steuerung durch die 2-Methylgruppe entweder umgekehrt oder durch ein anderes Stereozentrum kompensiert werden.

4.4.1 Versuche zur Steuerung durch die 3-Hydroxygruppe

All-*cis*-konfigurierte 3-Piperidinole nehmen bevorzugt jene der zwei denkbaren Sessel-Konformationen ein, in der sich die Reste an C-2 und C-6 in equatorialer und die 3-Hydroxyfunktion in axialer Position befinden. Diese Anordnung wird durch Wasserstoffbrückenbindung zum freien Elektronenpaar des Stickstoffs stabilisiert (Abb. 4.9). [73]

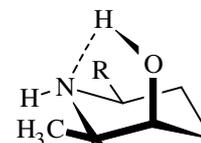
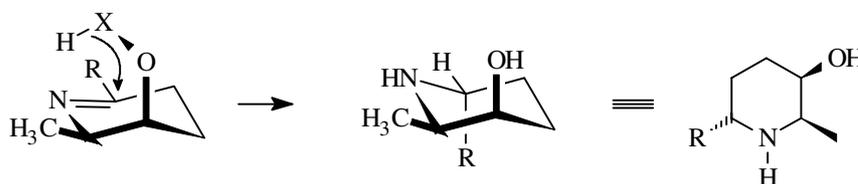


Abb. 4.9: Bevorzugte Konformation der all-*cis*-Piperidinole

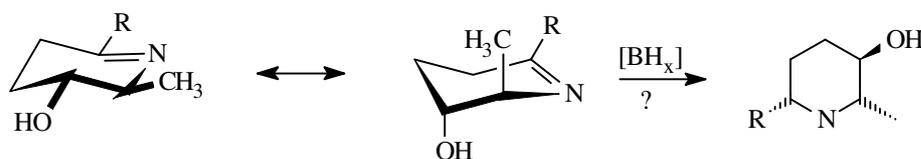
Wenn die entsprechenden Iminine in ähnlicher Konformation vorliegen (Abb. 4.10), ist bei Koordination eines Reduktionsmittels an die Hydroxygruppe eine selektive Hydrierung der Imin-Doppelbindung von der Seite der Hydroxyfunktion denkbar. Dieser Prozeß führt im Falle des Imins **124** zur gewünschten 2,6-*trans*-Konfiguration.



Schema 4.24: Koordination eines Reduktionsmittels an die 3-Hydroxyfunktion

Die Fähigkeit der Borhydride ($X = \text{HB}, \text{H}_2\text{B}^-$) zur Reduktion von Iminen und ihre Komplexierung mit Alkoholen und Aminen ist bekannt. Sie wird u.a. nach E.J. Corey zur enantioselektiven Reduktion von Carbonylverbindungen verwendet, wobei chirale 1,2-Aminoalkohole als Katalysatoren eingesetzt werden (siehe auch die in Kap. 4.2.1.2 beschriebenen Versuche zur Reduktion von (-)-Cassin). [65]

Das 2,3-*trans*-substituierte Imin **169** ist als Testmolekül für dieses Konzept nicht geeignet, da durch die Bor-Koordination an die Hydroxyfunktion und Reduktion aus beiden denkbaren Konformationen die schon bekannten 2,6-*cis*-Aminen erhalten werden (Schema 4.25).



Schema 4.25: Postulierte Reduktion von 2,3-*trans*-Iminen

Im Verlauf dieses Projektes durchgeführte MD-Rechnungen an den Iminvorläufern für die entsprechenden 2,3-*cis*- und 2,3-*trans*-Piperidinole widerlegen diese einfache Annahme. Die OH-Funktionen befindet sich in beiden Fällen in equatorialer Position (Abb. 4.10), was für die Steuerung der Reduktion ungünstig ist und den Anfangsannahmen widerspricht. Im Fall von **124** liegt die 2-Methylgruppe zusätzlich in axialer Anordnung vor, was die Imin-Doppelbindung vor einem Hydrid-Angriff abschirmt und ebenfalls die Bildung des gewünschten Produktes verhindert. Da eine intramolekulare Verklammerung beider Heterofunktionen während der Reduktion nicht ausgeschlossen werden kann, werden trotz negativer Prognose die Reduktionsversuche mit den Iminen **124** und **169** ausgeführt.

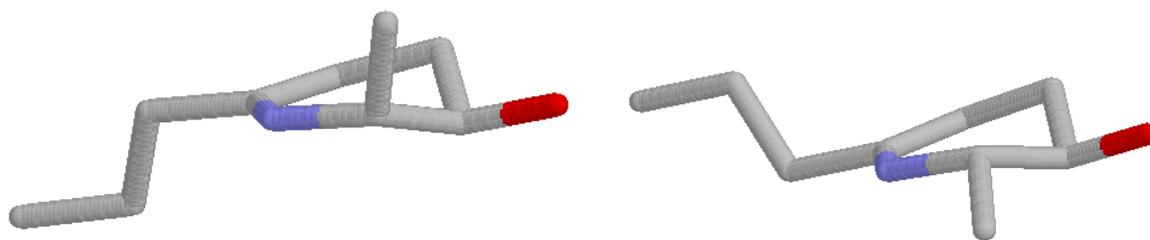


Abb. 4.10: HyperChem MolecularDynamics-Rechnung von **124** (links) und **169**

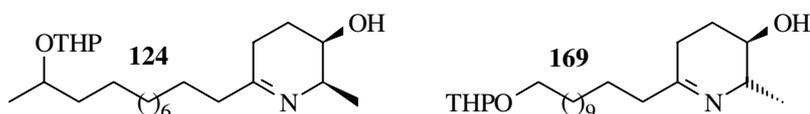


Abb. 4.11: Imine für die Reduktionsexperimente

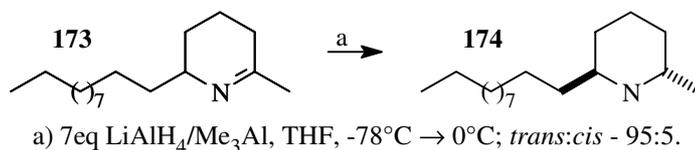
Folgende Bor-Reagenzien werden getestet:

- $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M Lösung)
- NaBH_4
- NaCNBH_3
- $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$
- $\text{NaB(OAc)}_3\text{H} + \text{AcOH}$

Es wird jeweils ein Molequivalent Borreagens zur vollständigen Komplexierung eingesetzt, um intermolekulare unselektive Reaktionen zu unterdrücken. Die festen Verbindungen werden vorgelegt und das Imin in THF bei -78°C zugegeben, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ wird dagegen zum Imin bei -78°C getropft. Nach 30min bei -78°C wird über mehrere Stunden auf RT erwärmt. Alle Versuche liefern nur 2,6-*cis*-substituierte Derivate. Die Steuerung der Reduktion durch Komplexierung an die Hydroxyfunktion wird so nicht wirksam. Vermutlich führt die berechnete equatoriale Position der Hydroxyfunktionen in den Iminen zu einer zu großen Entfernung des Reduktionsmittel von der Imin-Doppelbindung. Die Reduktion erfolgt nur durch die sterische Steuerung der Methylgruppe.

4.4.2 Versuch zur Steuerung über die 2-Methylgruppe

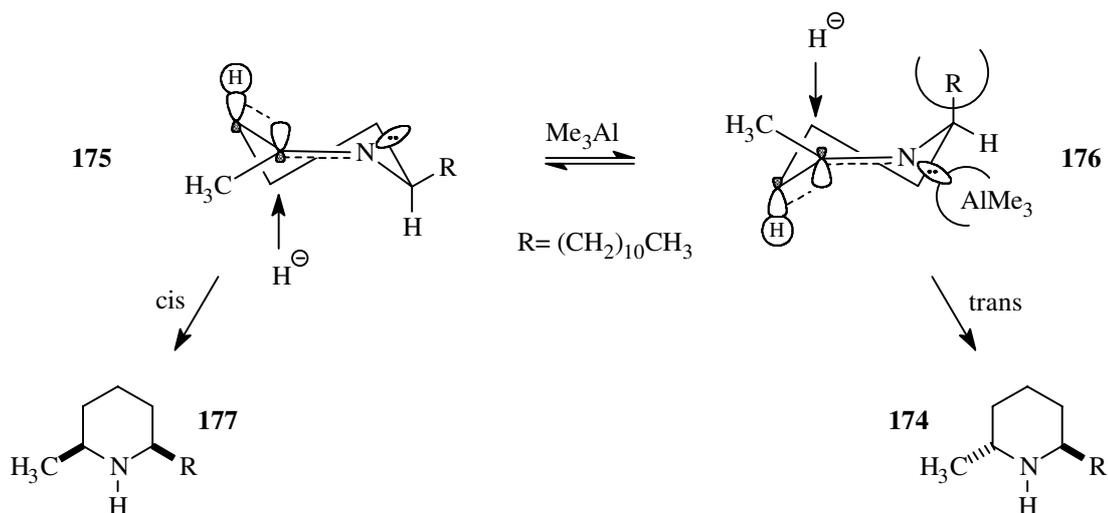
Die einfache sterische Steuerung der Hydrierung durch die 2-Methylgruppe zu den 2,6-*cis*-Derivaten konnte in der Arbeitsgruppe von H. Yamamoto bei der Darstellung von Solenopsin **174** durch Verwendung von $\text{LiAlH}_4/\text{Me}_3\text{Al}$ als Reduktionsmittel kompensiert werden. [74]



Schema 4.26: *trans*-selektive Reduktion zum Solenopsin **174** nach Yamamoto et al.

Die *cis*-Steuerung durch alleinige Verwendung von LiAlH_4 ist den Autoren nach durch elektronische Effekte zu erklären. In der Hydrid-Reduktion des Imins **175** führt die Elektronendelokalisierung aus der $\sigma_{\text{C-H}}$ -Bindung in das Imin- σ^* -Orbital zu dessen Stabilisierung und zum Hydrid-Angriff von der Rückseite. Bei Zugabe der Lewis-Säure Me_3Al führt die Wechselwirkung mit dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs zu einer

Konformationsänderung des Sechsrings und der Möglichkeit eines Oberseitenangriffs des Reduktionsmittels (Schema 4.27).



Schema 4.27: Mechanismus der H⁻/Me₃Al-Reduktion

Die Anwendung dieses Systems auf **169** (Abb. 4.11) führt jedoch wieder zum all-*cis*-Substitutionsmuster. Da **173** und **169** wesentliche strukturelle Unterschiede aufweisen, ist das Ergebnis nicht unerwartet. Erstens ist der Einfluß der 3-Hydroxyfunktion, die in der Solenopsin-Darstellung fehlt, schwer vorherzusagen, zweitens befindet sich die Imin-Doppelbindung in den untersuchten Verbindungen neben der großen Seitenkette, die offensichtlich die konformative Anordnung dominiert.

5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Das Verfahren der enzymatischen kinetischen Racematspaltung von racemischen 3-Hydroxycarbonsäureestern mit der Option der Erhöhung des Enantiomerenüberschusses durch Kristallisation mit optisch aktiven Aminen bietet einen flexiblen Zugang zu jeweils beiden Enantiomeren in optisch reiner Form. Diese dienen als vielseitige Bausteine in der Naturstoffsynthese.

Die enzymatische Verseifung des in γ -Position bis-methylierten Hydroxyesters als Ausgangsmaterial für die Synthese des Epothilon gelang nicht. Das Chiralitätszentrum in den Bausteinen (*S*)-**64** und (*S*)-**3** kann jedoch effektiv durch die asymmetrische Epoxidierung nach *Sharpless* aufgebaut werden. (*S*)-**64** konnte in einer asymmetrischen Aldol-Reaktion im Arbeitskreis Kalesse zu einem C1-C9-Fragment des Zielmoleküls verknüpft werden, in dem vier der sieben vorhandenen Stereozentren korrekt etabliert sind.

Nach der Bereitstellung des Bausteins (*S*)-**3** werden die Versuche zur Totalsynthese des Epothilon zur Zeit fortgeführt. Der Schlüsselschritt ist dabei nach der erfolgten Veresterung wiederum die asymmetrische Aldol-Reaktion.

Ausgehend von dem 3-Hydroxyester **39** ist der Oxazolidinonaldehyd **107** als Baustein für den Piperidinolring zugänglich. In konvergenten Synthesen konnten die biologisch aktiven all-*cis*-Piperidin-3-ole (–)-(2*R*,3*R*,6*S*,11'*S*)-Carnavalin, (–)-(2*R*,3*R*,6*S*,11'*R*)-Carnavalin, (–)-(2*R*,3*R*,6*S*)-Irnigain und (+)-(2*R*,3*R*,6*S*)-*N*-Methylirinigain hergestellt und deren absolute Konfigurationen durch Röntgenstrukturanalysen belegt werden. Die durchgeführten Synthesen belegen den Baukasten-Charakter des Synthesekonzeptes, mit dem das Piperidinol-Synthon **107** und verschiedene Seitenkettenbausteine zu variabel substituierten all-*cis*-Piperidinolen in Multiogramm-Maßstab zusammengefügt werden können. Die spektroskopische Charakterisierung dieser Naturstoffe in der Literatur ist teilweise sehr unvollständig. So gelang nach Synthese beider 11'-Epimere des Carnivalins nur über den Vergleich der Schmelzpunkte die Zuweisung der (11'*S*)-Konfiguration zum Naturstoff. Die festgestellten Unstimmigkeiten bei der in der Literatur erfolgten Zuweisung der absoluten Konfiguration des aus *Arisarum vulgare* isolierten Irnigains konnten trotz erfolgreicher Synthese nicht beseitigt werden. Eine Klärung des Sachverhaltes ist nur nach erneuter Isolierung der Naturstoffe möglich, die synthetischen Verbindungen liegen nun in ausreichender Menge vor.

Die Entwicklung der stereochemischen Variation des Piperidinol-Ringes durch *Mitsunobu*-Inversion auf der frühen Stufe des 2-alkylierten 3-Hydroxyesters **109** eröffnet den Zugang zu 2,3-*trans*-2,6-*cis*-substituierten Piperidin-3-olen. Die frühe Fixierung der Stereochemie erlaubt ebenfalls die Darstellung größerer Mengen an Zielsubstanz, wie eine Modellsynthese zeigt. Die Variation weiterer Stereozentren durch Reduktion der cyclischen Iminvorstufen mit Borhydriden bzw. LiAlH₄/Me₃Al zu den 2,6-*trans*-Derivaten zeigte nicht die gewünschte Stereoselektivität.

Die biologischen Eigenschaften der Piperidinol-Alkaloide, ihre strukturelle und stereochemische Vielfalt machen sie auch weiterhin zu interessanten Synthesezielen. Ein weiter-

führender Ansatz ist der kombinatorische Aufbau durch Cyclodimerisierung gleicher oder unterschiedlicher Piperidinole. Das Dimer verfügt über biologische Eigenschaften, die denen des Monomers überlegen sind. Ein natürliches Homodimer ist das (+)-Carpain **9**, das aus den Blättern des Papaya-Baums (*Carica papaya*) isoliert werden kann. Es verursacht Bradykardie und zeigt in geringen Konzentrationen Anti-Tumor-Eigenschaften. [7]

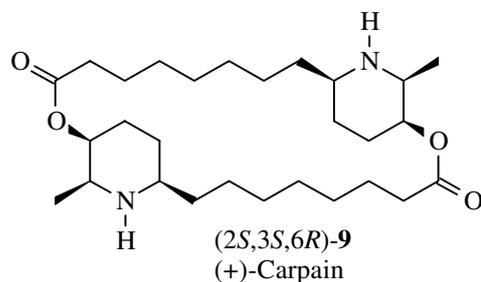
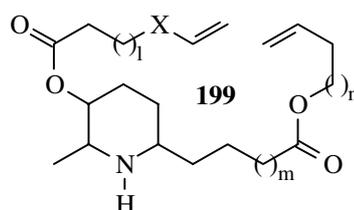


Abb. 5.1: Homocyclodimer Carpain

Ein sehr viel umfassenderer kombinatorischer Ansatz ergibt sich aus der Makrocyclisierung auf Piperidinolbasis mit weiteren pharmakophoren Gruppen in der zweiten Ringhälfte wie in **199**, mit Ringschluß z.B. durch Metathesereaktion.



X: pharmakophore Gruppe

Abb. 5.2: Vorläufer für Heterodimere

Eine weitere Variante ist die Verknüpfung zweier Piperidinole über die Seitenketten ohne Ringschluß. Als Prototyp dieser Substanzklasse sei das im Mesquitebaum *Prosopis juliflora* vorkommende, antibiotisch wirksame (+)-Juliflorin **200** angeführt, [80] in dem zwei Piperidinolfragmente über einen Hexahydroindolizinring verknüpft sind. Ein kombinatorischer Austausch dieser Reste macht neue potentielle Wirkstoffe zugänglich.

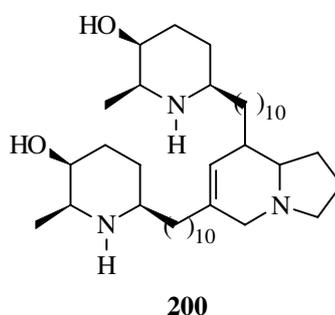


Abb. 5.3: (+)-Juliflorin

EXPERIMENTELLER TEIL

E1 METHODEN, MATERIALIEN UND ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN

E1.1 Meßgeräte und häufig genutzte Chemikalien

^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern WP200 SY (Meßfrequenz ^1H -NMR 200MHz und ^{13}C -NMR 50MHz) und AM 400 (Meßfrequenz ^1H -NMR 400MHz und ^{13}C -NMR 100MHz) der Firma Bruker mit Tetramethylsilan als innerem Standard aufgenommen. Konnte die interne Eichung durch vorhandene Silylschutzgruppen im gemessenen Molekül nicht erfolgen, wurde auf das Lösungsmittel oder extern über den SR-Parameter kalibriert. Die Spektren wurden bei Raumtemperatur gemessen. Die zur Aufnahme der Spektren verwendeten Lösungsmittel sind jeweils aufgeführt. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben.

Die Kopplungskonstanten in den Protonenresonanzspektren ^nJ sind in Hz angegeben, wobei $\langle n \rangle$ die Anzahl der Bindungen angibt, über die eine Kopplung erfolgte. Die Signalformen sind wie folgt abgekürzt: s: Singulett; d: Duplett; t: Triplett; q: Quartett; quint: Quintett; m: Multiplett. Durch Kombination werden die Signale weiter beschrieben, 'dt' steht so z.B. für 'Duplett vom Triplett', dabei zeigt die erste Kopplungskonstante die des Dupletts, die zweite die des Triplets an. Bei kombiniertem Auftreten mehrerer gleicher Signalformen (z.B. 'ddd'), wurde die Reihenfolge der Kopplungskonstanten primär nach $\langle n \rangle$ geordnet und sekundär nach zunehmender Größe der Konstante (^2J vor ^3J und danach 1.1Hz vor 6.6Hz).

Für ^{13}C -NMR-Spektren wurden die Aufnahmetechniken APT (Attached Proton Test, WP200) und DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer, AM400) angewandt. Diese Methoden liefern für alle ^{13}C -Atome Singuletts. Im APT-Verfahren ergeben quartäre C-Atome und CH_2 -Gruppen positive, CH- und CH_3 -Gruppen negative Signale. In der DEPT-Methode wird durch Messung verschiedener Spuren (0° : Breitbandentkopplung, alle C-Atome; 90° : CH- und CH_3 -Gruppen (positiv), CH_2 -Gruppen (negativ); 135° : nur CH-Gruppen) die Zuweisung ermöglicht.

Bei auftretenden Zuordnungsproblemen wurden die Signale zusammengefaßt. Bei langen CH_2 -Ketten oder aromatischen Substituenten erfolgte keine vollständige Aufspaltung aller Signale, bei Diastereomeren erfolgte entsprechende mehrfache Aufspaltung.

Die Entwicklung und Auswertung aller Spektren erfolgte eigenhändig durch Bearbeitung der FIDs mit dem Programm WINNMR 5.0 der Firma Bruker.

Massenspektren (MS) wurden mit dem MAT 312 der Firma Finnigan aufgenommen. Das Ionisierungspotential beträgt 70eV, die Meßtemperatur ist jeweils angegeben, die relativen Signalintensitäten sind in Prozent auf den Basispeak bezogen.

Hochauflösende Massenspektren (HRMS) wurden mit dem Gerät VG Autospec sowie dem MAT 312 der Firma Finnigan unter den gleichen Bedingungen wie die Massenspektren erstellt.

Die **IR-Spektroskopie** wurde mit dem Elektrophotometer 580 und dem FT-Spektralphotometer 1710 der Firma Perkin-Elmer durchgeführt. Die Probenvorbereitung ist jeweils angegeben. Die charakteristischen Banden sind in Wellenzahlen [cm^{-1}] aufgeführt. Die Abkürzungen für die Signalintensitäten lauten: vs: sehr stark; s: stark; m: mittel; w: schwach; b: breit.

Elementaranalysen wurden mit dem Gerät „CHN-Rapid“ der Firma Heraeus sowie dem „elementar vario EL“ durchgeführt.

Gaschromatogramme wurden mit dem VARIAN 3300 (Säule: DB 5 (CP Sil 5 CB) 100% Dimethylsiloxan; 30m Länge \times 0.32mm ID) angefertigt.

Gaschromatogramme an chiralen Phasen wurden mit dem „aerograph series 1400“ der Firma VARIAN mit einer chiralen Säule bei variablen Temperaturen bestimmt. Die Säule ist vom Typ Lipodex E der Firma Mackerey-Nagel mit den Dimensionen 25m Länge \times 0.25mm ID \times 0.4mm AD und einer maximalen Temperaturbelastung von 200 – 220°C. Die Beschichtung besteht aus Octakis-(2,6-di-O-pentyl-3-O-butyryl)- γ -cyclodextrin.

Optische Drehwerte wurden mit dem Polarimeter 341 von Perkin-Elmer ermittelt. Das jeweilige Lösungsmittel ist angegeben, die Länge der Küvette betrug 10cm=1dm. Die Proben wurden während der Messung nicht thermostatisiert, die jeweils gemessene Raumtemperatur in °C und die Konzentration der Probe in g/100ml sind angegeben. Der spezifische Drehwert $[\alpha]_D^{20}$ für monochromatisches Natrium-D-Licht ergibt sich aus:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot l} \quad \begin{array}{l} \alpha = \text{gemessener Drehwert} \\ c = \text{Konzentration [g/100ml]} \\ l = \text{Küvettenlänge [dm]} \end{array}$$

Drehwerte von nicht trennbaren Diastereomerengemischen wurden durch Entnahme einer repräsentativen Probe während der chromatographischen Reinigung bestimmt.

Schmelzpunkte wurden mit dem Büchi 510 sowie dem MPD 350 MB 2.5 der Firma Gallenkamp bestimmt und sind nicht korrigiert. Wenn für die Ermittlung des Schmelzpunktes, des optischen Drehwertes sowie für die Elementaranalyse eine Probe umkristallisiert wurde, ist das verwendete Lösemittelgemisch in Klammern angegeben.

Molecular Modeling wurde mit dem Programm HyperChem 3 (©1993 Hypercube, Inc. & Autodesk, Inc.) auf Intel Pentium®-Rechnern durchgeführt. Die Strukturen wurden zunächst geometrisch optimiert, bevor eine Molecular Dynamics-Rechnung mit folgenden Parametern erfolgte:

Times [ps]:		Temperatures [K]:	
Heat:	1	Starting:	200
Run:	5	Simulation:	2000
Cool:	10	Final:	0
Step size:	0.0001-0.001	Temperature Step	5

Säulenchromatographien wurden mit Kieselgel der Firma J. T. Baker mit Korngrößen von 0.05 – 0.2mm durchgeführt.

Es wurde Gradientenelution unter geringen Überdruck durchgeführt, die im experimentellen Teil jeweils angegebenen Laufmittelgemische geben die Grenzwerte der Gradienten an und sind zusammen mit den Säulendimensionen (Durchmesser [cm] x Länge [cm]) den Trennproblemen angepaßt.

Probenvorbereitung: Die Proben wurden vor dem Auftragen auf die Säule in einem leichtflüchtigen Lösemittel gelöst und mit einer der Rohproduktmenge entsprechenden Menge an Kieselgel unter Eiskühlung versetzt. Nach Entfernen des Lösemittels an der Ölpumpe wurde das rieselfähige Gemisch auf die Säule gegeben.

Aufkonzentration: Die nach der Chromatographie erhaltenen, in den Laufmitteln gelösten Substanzen, wurden am Rotationsverdampfer aufkonzentriert und an der Ölpumpe bei Raumtemperatur bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die rückgewonnenen Laufmittel wurden nach Überprüfung der Polarität direkt wieder verwendet, sofern keine offensichtliche Verunreinigung vorlag.

Zur *Chromatographie der freien Piperidinol-Basen* wurden Triethylamin-haltige Laufmittel verwendet. Zur Konditionierung wurde das Kieselgel vor dem Herstellen der Säule mit dem Laufmittel aufgeschlämmt und dem Gemisch bis zur alkalischen Reaktion Triethylamin zugesetzt.

Pipettenfiltrationen zur Reinigung analytischer Mengen: In die Spitze einer Pipette wurde etwas Watte gedrückt, diese mit Kieselgel und Laufmittel gefüllt und das Rohprodukt, gelöst in wenig Laufmittel, aufgegeben und mit dem geeigneten Laufmittel filtriert.

Dünnschichtchromatogramme wurden auf Fertigfolien der Firma Merck (Kieselgel, Fluoreszenzindikator 254nm, Art.Nr. 5549) in einer mit dem Laufmittel gesättigten Kammer angefertigt und mit Cer-Phosphormolybdänsäure- oder Vanillin-Tauchreagens entwickelt. Carbonsäuren und Amine wurden teilweise mit Bromkresolgrün-, Aldehyde und Ketone mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Tauchreagens detektiert. Die Laufmittelverhältnisse sind jeweils angegeben.

Apparaturen für **metallorganische Ansätze** wurden aus einem Mehrhalskolben mit Stickstoffanschluß, Innenthermometer, sowie je nach Ansatzgröße mit Septum oder Tropftrichter, bzw. Magnetrührer oder KPG-Rührer aufgebaut. Die verwendeten Glasgeräte, Spritzen und Kanülen wurden permanent bei 60°C gelagert. Vor Reaktionsbeginn wurden die Apparaturen heiß zusammengesetzt, mehrmals evakuiert und mit Stickstoff belüftet und für die Reaktion unter leichtem N₂-Überdruck belassen.

Alle **Lösungsmittel** wurden vor Gebrauch destilliert und gegebenenfalls getrocknet. Der verwendete Petrolether siedete im Bereich von 35-70°C. Für metallorganische Reaktionen wurden Tetrahydrofuran und Diethylether von Natriumdraht abdestilliert.

Di-iso-propylamin, Pyridin und Triethylamin wurden von Kaliumhydroxid abdestilliert und auch darüber gelagert. **Ethylamin** wurde mit Kaliumhydroxid bei 50 – 60°C aus der 70%-igen wäßrigen Lösung ausgetrieben, durch einen KOH-Trockenturm geleitet, bei -30 – -40°C in einen Kolben einkondensiert und bei -20°C über Kaliumhydroxid aufbewahrt.

Lithium-di-*iso*-propylamid (LDA) wurde in der jeweils angegebenen Menge durch Umsetzung von Di-*iso*-propylamin mit der äquivalenten Menge *n*-Butyllithium ($c = 1.639 \text{ mol/l}$ in *n*-Hexan) bei $-40 \pm 5^\circ\text{C}$ in Tetrahydrofuran hergestellt.

Jones-Reagens wurde durch Lösen von 26.7g Chrom(VI)-oxid in 23ml konz Schwefelsäure und Auffüllen mit Wasser auf 100ml hergestellt. Die Konzentration der Lösung beträgt $2.67 \text{ mmol Cr}^{\text{VI}}/\text{ml}$ und $8.3 \text{ mmol H}^+/\text{ml}$.

Phosphatpuffer-Lösung pH 7 wurde als 1.0 molare Lösung durch Auflösen von 105.284g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ und 36.434g KH_2PO_4 pro Liter Pufferlösung hergestellt.

Für **enzymatische Hydrolysen und Veresterungen** kamen folgende Lipasen (EC 3.1.1.3) zum Einsatz:

- PPL (Porcine Pancreatic Lipase, crude, Fa. Sigma)
- CCL (*Candida Cylindraceae* Lipase)
- Lipase PS (Amano)

Diazomethan wurde in etwa 0.5 molarer etherischer Lösung in einer Diazald-Apparatur der Firma Aldrich nach der mitgelieferten Vorschrift hergestellt. Dazu wurden in der Vorlage bei 80°C 5g Kaliumhydroxid in 8ml Wasser und 25ml Ethanol vorgelegt und eine Lösung von 21.5g Diazald (*N*-Methyl-*N*-nitroso-4-toluolsulfonsäureamid) in 200ml Diethylether zuge tropft. Das entstandene Diazomethan wurde kontinuierlich abdestilliert und bei -20°C gelagert.

E1.2 Bemerkungen zur Nomenklatur

Die Substanznamen nach der IUPAC-Nomenklatur entsprechen den Vorschlägen des Programms AutoNom der Firma Beilstein, die Verbindungen wurden jedoch dann nicht streng nach IUPAC bezeichnet, wenn dies die Spektrenzuordnung innerhalb einer Syntheschiene durch wechselnde Numerierung unnötig unübersichtlich gemacht hätte. Seitenketten wurden mit hochgestelltem Strich an der Nummer gekennzeichnet.

Nicht definierte Stereozentren, die aus der THP-Schutzgruppe hervorgingen oder im Laufe der Synthese entstanden, wurden in den Substanznamen nicht berücksichtigt, diese Verbindungen wurden jedoch durch den Zusatz *Diastereomerenmischung* gekennzeichnet.

E1.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

In diesem Abschnitt werden die Ansätze zusammengefaßt, die mehrmals durchgeführt wurden und dadurch optimiert werden konnten. Die hier angegebenen Molmengen dienen als Hinweis auf die Größenordnungen der durchgeführten Experimente. Die jeweiligen Ansatzgrößen werden in den einzelnen Versuchsbeschreibungen angegeben.

E1.3.1 AAV1: Wäßrige Aufarbeitung

Die Ansätze werden bei 0°C mit der entsprechenden Menge an Säure, Lauge oder Wasser (a, b oder c) versetzt, und das organische Produkt mit einer ausreichenden Menge (DC-Kontrolle der Extrakte) an geeignetem Lösemittel (meist Diethylether, bei Löslichkeitsproblemen Dichlormethan) mehrfach extrahiert. Wenn nicht anders in den einzelnen Versuchen und den weiteren allgemeinen Versuchsbeschreibungen vermerkt, werden die vereinigten organischen Phasen einmal mit Wasser gewaschen (bei wasserlöslichen Verbindungen wird dieser wäßrige Extrakt einmal mit frischem Lösemittel zurückextrahiert), über Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie oder Kristallisation gereinigt.

- a) *sauer* – Hydrolyse metallorganischer Ansätze: Zugabe der berechneten 1.2-fachen Menge an 2N Schwefelsäure, bezogen auf die im Ansatz vorhandenen Basenequivalente (Butyllithium, Di-*iso*-propylamin etc.).
- b1) *basisch*: Berechnete, auf im Ansatz vorhandene Säureequivalente bezogene, 1.2-fache Menge an 2N NaOH.
- b2) *basisch*: gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung.
- c) *neutral*: Zugabe des halben Reaktionsvolumens an Wasser

Bei Varianten a und b wird jeweils die Zugabe der ausreichenden Menge an Reagens durch pH-Kontrolle sichergestellt, Abweichungen von diesen allgemeinen Beschreibungen sind in den einzelnen Vorschriften angegeben.

E1.3.2 AAV2: Einführung der Tetrahydropyran-2-yloxy-Gruppe als Schutzgruppe für Alkohole

200mmol des primären Alkohols werden in 50ml Ether gelöst und mit 260mmol (23.5ml; 1.3eq) Dihydropyran (DHP) versetzt. Unter Rühren werden bei 0°C 500mg *para*-Toluolsulfonsäure zugegeben. Nach Abklingen der Induktionsphase (10-20min) läßt man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt noch 2h. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 30ml Ether versetzt, gründlich mit 30ml halbges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, um die Säure zu entfernen, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit je 50ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer auf ein Viertel eingeengt und direkt auf die der erwarteten Produktmenge entsprechende Menge Kieselgel aufgezogen. Wegen evtl. vorhandener Peroxide wird nicht bis zur Trockene eingeengt.

Bei sekundären Alkoholen wird bei gleicher Verfahrensweise die DHP-Menge auf 400mmol (36.2ml; 2.0eq) erhöht.

E1.3.3 AAV3: Entschützen THP-geschützter Alkohole

20mmol des geschützten Alkohols werden in 160ml Methanol (0.125M) gelöst, mit 20mmol (3.33ml; 1.0eq) 6N Salzsäure versetzt und 30min zum Rückfluß erwärmt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung abgestumpft, das

Methanol am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit 50ml Wasser aufgenommen und gemäß *AAVI* aufgearbeitet.

E1.3.4 AAV4: Darstellung von Acetaten

0.5mmol des Alkohols und/oder Amins, in 2.5ml Ether gelöst, werden mit 1.3eq Acetanhydrid pro primäre bzw. 2.0eq Acetanhydrid pro sekundäre umzusetzende Gruppe gemischt und mit 1.5eq Triethylamin (bezogen auf das eingesetzte Acetanhydrid) sowie einer Spatelspitze 4-DMAP versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion ist je nach Anzahl funktioneller Gruppen nach 2h oder über Nacht beendet. Vor der Aufarbeitung wird mit 10eq (bezogen auf Acetanhydrid) Methanol versetzt und eine Stunde gerührt, um überschüssiges Ac₂O umzusetzen. Die Aufarbeitung erfolgt nach Zugabe von 5ml Wasser bei 0°C nach *AAVI*, die vereinigten organischen Phasen werden jedoch nacheinander mit Natriumhydrogencarbonatlösung und 1N Schwefelsäure gewaschen, um Essigsäure und Triethylamin zu entfernen.

E1.3.5 AAV5: Einführung der TBS-Schutzgruppe

Pro zu schützende primäre Alkoholfunktion werden 1.5eq, pro sekundäre 2.0eq TBS-Cl benötigt.

125mmol (1.0eq) des Alkohols werden in 125ml (1M) DMF gelöst und bei 0°C nacheinander mit 1.4eq (bezogen auf TBS-Cl) Imidazol und der entsprechenden Menge TBS-Cl versetzt. Es wurde 2h bei 0°C gerührt, dann bei 60°C bis zum Abschluß der Reaktion. Bei kleineren Ansätzen wird direkt nach der Zugabe erwärmt, da keine Wärmetönung beobachtet wird. Die Reaktion wird durch Zugabe von 60ml Wasser bei 0°C gestoppt und das Produkt nach *AAVI* mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phase werden zweimal mit Wasser gewaschen, um das DMF weitgehend zu entfernen.

E1.3.6 AAV6: Optimierte Vorschrift zur selektiven Entschützung primärer TBS-Gruppen

2.5mmol (1.0eq) des geschützten Alkohols werden in 40ml DCM gelöst, bei 0°C mit 2ml einer Mischung von (Dichlormethan : Trifluoressigsäure : Wasser) – (10:9:1) versetzt und 30-60min gerührt. Die Aufarbeitung wird nach *AAVI-b2* durchgeführt, die Wasserbadtemperatur beim Eindampfen der Extrakte darf jedoch 40°C nicht übersteigen, da dann im Produkt Zersetzung beobachtet wird.

E1.3.7 AAV7: Einführen der Boc-Gruppe in Amine

Es werden 1.5eq Boc₂O für primäre und 2.0eq für sekundäre Amine eingesetzt.

Zu einer Lösung von 10mmol des Eduktes in 20ml (0.5M) DMF werden 1.5eq Triethylamin (bezogen auf Boc₂O) und die entsprechende Menge Boc-anhydrid bei 0°C gegeben. Nach 15min wird eine Stunde auf 50-60°C erwärmt. Zur Aufarbeitung wird nach *AAVI-c* mit 40ml Wasser vorgegangen.

E1.3.8 AAV8: Entschützen der Boc-Amine

Zu einer Lösung von 1mmol Boc-Derivat in 5ml (0.2M) DCM wird bei 0°C 0.5ml (10 Vol-%) Trifluoressigsäure gegeben. Nach Reaktionsende (DC-Kontrolle) wird nach AAVI-b2 aufgearbeitet.

E1.3.9 AAV9: Katalytische Hydrierung

Die verwendeten Hydrierkatalysatoren und Lösungsmittelmengen werden in den einzelnen Versuchsbeschreibungen angegeben. Zum Aufschlännen des Katalysators wird dieser auf ca. -30°C gekühlt und dann mit dem abgekühlten Lösemittel versetzt.

a) Hydrierung unter Normaldruck:

In einem Zweihalskolben mit einem Zweiweghahn (Hydrierhahn) und einem Hahn mit geradem Ansatz, auf dem ein Septum angebracht ist, wird der in Methanol suspendierte Katalysator vorgelegt. Unter magnetischem Rühren wird dreimal mit einer Wasserstrahlpumpe evakuiert und mit Wasserstoff befüllt. Der Katalysator ist in wenigen Minuten hydriert, der Kolben wird dennoch für ca. zwei Stunden bis zur Volumenkonstanz an der Hydrierapparatur belassen. Unter intensivem Rühren wird das in Methanol gelöste Edukt mit einer Spritze zugegeben. Die Hydrierung springt in der Regel sofort an und ist nach zwei Stunden mit quantitativem Umsatz beendet. Die Reaktionskontrolle ist über den Wasserstoffverbrauch, Dünnschichtchromatographie oder ¹H-NMR möglich. Wenn keine Nebenreaktion zu erwarten ist, wird über Nacht hydriert. Vor der Probennahme bzw. der Aufarbeitung wird das Reaktionsgefäß zweimal evakuiert und mit Stickstoff belüftet. Der Katalysator wird abfiltriert, das Methanol abgezogen und das Rohprodukt durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert, um Katalysatorreste zu entfernen.

b) Mitteldruckhydrierung:

Der Hydrierkatalysator und das Edukt werden in einer Mitteldruck-Apparatur mit Magnet-rührer in Methanol vorgelegt. Das Reaktionsgefäß wird dreimal mit einer Wasserstrahlpumpe evakuiert und mit Wasserstoff befüllt. Bei 3-4 bar wird für die in den Versuchsbeschreibungen angegebene Reaktionszeit hydriert. Reaktionskontrolle und Aufarbeitung erfolgen wie oben beschrieben.

E1.3.10 AAV10: Schutz von sekundären Alkoholen als Trifluoracetate für die Gaschromatographie

Ein Tropfen sekundärer Alkohol wird in 20 Tropfen abs. Dichlormethan gelöst und mit zwei Tropfen Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) und drei Tropfen Pyridin versetzt. Nach 10min wird die Probe eingedampft, mit wenig Ether und Wasser aufgenommen, die Etherphase mit der Pipette abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel mit einer Pipette und etwas Watte in einen Kolben überführt, der Ether abgedampft und wieder mit Dichlormethan aufgenommen.

Der Wechsel des Lösungsmittels wird nötig, um vom Pyridiniumsalz abzutrennen, das in Dichlormethan relativ gut, in Ether schlecht löslich ist.

Als Alternative kann zur Reinigung eine Pipettenfiltration durchgeführt werden.

E1.3.11 AAV11: Veresterung von Carbonsäuren mit Diazomethan

Zu einer Lösung der Carbonsäure in Ether wird bei 0°C Diazomethan-Lösung (s. Kap. E1.1) bis zur bleibenden leichten Gelbfärbung getropft. Bei kleinen Ansätzen (NMR-Proben) wird direkt eingedampft, bei präparativen Ansätzen wird vor dem Einengen zur Vernichtung überschüssigen Diazomethans tropfenweise Essigsäure in Ether bis zur Entfärbung der Lösung zugegeben. In beiden Fällen wird in die Vorlage des Rotationsverdampfers beim Einrotieren der Lösung etwas Essigsäure gegeben.

E1.3.12 AAV12: Umesterung – Überführung verschiedener Ester in Methylester

10mmol des Esters werden in 40ml abs. Methanol gelöst (~100 Mol-eq, $c_{\text{MeOH}} \approx 24.65 \text{ mol/l}$), mit 1.2mmol (48mg; 0.12eq) Natriumhydrid als 60%ige Suspension in Mineralöl versetzt und über Nacht gerührt. Nach Neutralisation mit Essigsäure wird das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt direkt chromatographiert.

Anmerkung: Nach derselben Vorschrift werden auch aus Acetaten und anderen Estern bzw. Amiden primärer oder sekundärer Alkohole bzw. Amine die Alkoholkomponenten wieder freigesetzt.

E1.3.13 AAV13: Swern-Oxidation primärer Alkohole

In einer Apparatur für metallorganische Ansätze (KPG-Rührer) werden 104.5mmol (13.26g, 8.96ml; 1.1eq) Oxalylchlorid in 160ml Dichlormethan bei -78°C vorgelegt. Dazu werden 209mmol (16.33g, 14.8ml; 2.2eq) DMSO so zugetropft, daß die Temperatur -65°C nicht übersteigt. Nach 10min Rühren wird eine Lösung von 95mmol des primären Alkohols in 30ml DCM zugetropft, wobei die Temperatur wiederum unter -65°C bleiben sollte. Nach weiteren 30min Rühren wird die durch ausgefallenes Sulfoniumsalz getrübe Lösung bei unter -60°C mit 475mmol (48.06g, 65.8ml; 5eq) Et_3N versetzt. Es wird 15min bei -78°C gerührt, dann läßt man auf 0°C erwärmen und rührt noch 1h bei dieser Temperatur. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV1 mit 95ml Wasser und Dichlormethan als Extraktionsmittel. Die vereinigten Extrakte werden einmal mit 2N HCl und dann mit 0.5N HCl gewaschen, bis die organische Phase kein Et_3N mehr enthält. Danach wird noch einmal mit NaHCO_3 -Lösung neutral gewaschen.

Anmerkung: Alle verwendeten Geräte werden 10min in eine Lösung von 1g KOH und 10ml 35%-ige H_2O_2 -Lösung in 2l Wasser gelegt, um Dimethylsulfid zu entfernen. Das zur Aufarbeitung verwendete Dichlormethan enthält ebenfalls Dimethylsulfid und wird entweder direkt für weitere Swern-Aufarbeitungen verwendet oder durch Rühren mit der gleichen Lösung, Waschen mit Wasser und Trocknen über MgSO_4 regeneriert.

E1.3.14 AAV14: Darstellung der 3-Hydroxycarbonsäureester

a) Durch *Aldol-Reaktion*: In einer Apparatur für metallorganische Reaktionen werden zunächst 820mmol (1.1eq) LDA in 400ml THF hergestellt. Bei $-50 \pm 5^\circ\text{C}$ werden dann 820mmol (72.3g, 80.3ml; 1.1eq) Essigsäureethylester in 90ml THF zugegeben und 30min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird bei -70°C mit der zügigen Zugabe von 745mmol (1.0eq) des Aldehyds begonnen, wobei eine Erwärmung auf -40°C

beobachtet wird. Bei der Verwendung ungesättigter Aldehyde (Acrolein, Crotonaldehyd) wird zur Herstellung der 1,2-Addukte nur 2min nach beendeter Zugabe gerührt, bei gesättigten Derivaten 15min bei -40°C . Zur Aufarbeitung wird direkt bei dieser Temperatur sehr zügig nach AAV1-a (1640mmol Base gesamt im Ansatz, Hydrolyse mit 984ml 2N H_2SO_4) vorgegangen, dabei erwärmt sich der Ansatz auf 0°C .

- b) Durch *Reformatskij-Reaktion*: In einem Reaktionsaufbau für metallorganische Ansätze werden 266mmol (17.31g, 1.9eq) Zink-Grieß und 3 Massen-% (0.52g, bezogen auf Zink) Kupfer(II)-Acetat vorgelegt, mit 42ml Eisessig überschichtet und 45min gerührt. Nach der Aktivierung wird der Eisessig abdekantiert und der Rückstand zweimal mit je 75ml THF und einmal mit 50ml Ether gewaschen (pH-Kontrolle der Waschphasen). Zur Reaktion wird der Rückstand mit 37ml THF und 74ml Ether überschichtet und auf 40°C im Ölbad erwärmt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von 140mmol (1.0eq) Aldehyd und 175mmol (29.23g, 19.5ml; 1.25eq) Bromessigester in 37ml THF und 74ml Ether langsam zugegeben. Nach Zugabe eines Drittels der Lösung springt die Reaktion an, zu erkennen am Sieden der Reaktionsmischung, und der Rest der Lösung wird unter gelindem Sieden zugetropft, dabei wird gegen Ende der Zugabe auf 60°C erwärmt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung vom Zink in einen Erlenmeyerkolben, in dem 50ml 4N H_2SO_4 und Eis unter Rühren vorgelegt werden, dekantiert. Nach 15min Hydrolyse wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige noch zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung je einmal gewaschen, getrocknet und eingedampft.

E1.3.15 AAV15: Enzymatische Probeversuche

- a) *Hydrolyse*: Ca. 100mg racemischer Hydroxyester werden mit ca. 5mg Enzym (die genauen Mengen sind in den einzelnen Versuchen angegeben) und 4ml 1M Phosphatpufferlösung versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Bei regelmäßiger DC-Probennahme (s. AAV16) werden die Ansätze nach einer Woche aufgearbeitet oder, falls keine Reaktion erfolgte, verworfen.
- b) *Acetylierung*: Ca. 100mg des racemischen Substrats werden mit 1.0eq Vinylacetat und ca. 10mg Enzym in 2ml *n*-Hexan bei der angegebenen Temperatur gerührt. Nach 24h wird eine Probe genommen und nach 48h aufgearbeitet.

E1.3.16 AAV16: Präparative enzymatische Hydrolyse

Alle präparativen enzymatischen Hydrolysen werden mit dem Enzym PPL durchgeführt. 500mmol des racemischen Eduktesters werden in einem Einhalskolben mit 1l 1M Phosphatpuffer pH 7 (2Mol-eq bezogen auf das Substrat) und 1.5g PPL unter intensivem magnetischen Rühren versetzt, wobei das Substrat von dem Enzym in der Lösung emulgiert wird. Die Abschätzung des Umsatzes erfolgt dünn-schichtchromatographisch, der genaue Umsatz wird parallel während der Bestimmung des Enantiomerenüberschusses gemessen.

Nach Probennahme und Einschätzung des Reaktionsfortschritts werden gegebenenfalls weitere Anteile Enzym hinzugegeben. Diese Parameter hängen stark von den Randbedingungen, wie Reaktionszielsetzung (Optimierung des Umsatzes auf das Edukt oder

das Produkt) und Raumtemperatur ab und müssen immer individuell dem jeweiligen Ansatz angepaßt werden.

Nach zwei bis sechs Wochen wird der Ansatz aufgearbeitet. Dazu wird zunächst direkt mit Ether der gesamte Ester extrahiert, die aus der neutralen Lösung teilweise mitextrahierte Säurekomponente wird durch Schütteln mit NaHCO₃-Lösung wieder aus der organischen Phase entfernt. Die wäßrigen Phasen werden vereinigt und nach deren Ansäuern mit 4N H₂SO₄ wird die Carbonsäure wegen merklicher Wasserlöslichkeit mit einem Perforator kontinuierlich extrahiert. Edukt und Produkt können so bereits während der Aufarbeitung voneinander getrennt werden.

Anmerkung: Die guten Emulgatoreigenschaften des Enzyms führen teilweise zu schlechten Phasentrennungen während der Aufarbeitung. In diesen Fällen wird der Anteil klarer Lösung aus dem Scheidetrichter abgelassen, der emulgierte Bereich durch eine Nutsche abgezogen, das Filtrat wieder im Scheidetrichter mit der wäßrigen Phase vereinigt und weiter verarbeitet. Die chemische Reinigung erfolgt jeweils durch Chromatographie oder Destillation, die eventuelle Enantiomerenanreicherung durch Kristallisation der Carbonsäuren mit optisch aktiven Aminen, wie in den einzelnen Versuchen beschrieben.

Bestimmung des Enantiomerenüberschusses:

Probenvorbereitung: Zur Homogenisierung wird die Rührerdrehzahl eine halbe Stunde vor der Probennahme erhöht. Mit einer Pipette mit weiter Öffnung wird dann eine repräsentative Probe (direkt, ohne wiederholtes Aufziehen der Pipette) des Ansatzes (ca. 50mg Substrat) entnommen und nach AAVI-a aufgearbeitet. In dem Gemisch aus Eduktester und korrespondierender Säure wird letztere nach AAVII mit Diazomethan in den Methylester überführt und die Probe eingedampft. Der Zusammenhang zwischen Enantiomerenüberschuss und Umsatz wird durch folgende Formeln hergestellt:

$$ee [\%] = \frac{E1 - E2}{E1 + E2}$$

mit E1: Überschuß-Enantiomer; E2: Unterschuß-Enantiomer

$$U(ee) = \frac{eeE}{eeE + eeP}$$

mit eeE: Enantiomerenüberschuß des Eduktes; eeP: Enantiomerenüberschuß des Produktes

a) durch ¹H-NMR-Shift-Messung mit (+)-Eu(hfc)₃

Zur genauen Umsatzbestimmung werden ca. 15mg des rohen Produktgemisches aus optisch angereichertem Edukt- und Methylester im ¹H-NMR vermessen. Nach Zugabe einer geeigneten Menge an Shift-Reagens, die in Vorversuchen mit racemischem Substrat ermittelt wird, [31] spalten die Methylgruppe des Methylesters und die CH₂-Gruppe des Ethylesters so in die diastereomeren Komplexe auf, daß aus den Signalhöhen die Enantiomerenüberschüsse von Edukt und Produkt in einer Messung bestimmt werden können. Die verwendeten Shift-Reagensmengen sind in den Versuchsbeschreibungen angegeben.

Variante: In einigen Fällen kann die CH₂-Gruppe des Ethylesters nicht zur Messung herangezogen werden, da sie von anderen Signalen überlagert wird. Dann wird nach der Probennahme aus dem Hydrolyseansatz nach der Extraktion eine Säure-Base-Trennung

mit der Hauptmenge der Probe durchgeführt, um Edukt und Produkt in reiner Form zu erhalten. Die Säure wird wie gewohnt mit Diazomethan zum Methylester verestert, der Edukt-Ethylester wird nach *AAV12* zum Methylester umgeestert. Die beiden Methylester werden anschließend getrennt per Shift-Messung vermessen. Das von der Probe verbliebene Gemisch wird wieder wie oben beschrieben verestert und normal im $^1\text{H-NMR}$ zur Bestimmung des Umsatzes gemessen.

b) durch *GC an chiraler Phase*

Die gemäß der Probenvorbereitung im Gemisch erhaltenen Edukt- und Produkthydroxyester werden nach *AAV10* in die korrespondierenden Trifluoracetate überführt und im GC an chiraler Phase vermessen. Aus den Integralen der aufgespalteten Signale für Ethyl- und Methylester kann der Enantiomerenüberschuß von Edukt und Produkt wieder in einer Messung bestimmt werden.

Die besten Ergebnisse werden isotherm bei 80°C Säulentemperatur (Verdünnung Substrat:DCM - 1:20, Probenmenge 1µl)

E1.3.17 *AAV17*: Chemische Verseifung von Carbonsäureestern

50mmol (1.0eq) Carbonsäureester werden in 25ml (2M Lösung) Ethanol unter Rühren bei 0°C in 20min mit 72mmol (12ml; 1.44eq) 4N NaOH tropfenweise versetzt und noch 60min gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt nach *AAV1-a* mit 21.6ml (86.4mmol, 1.2 eq, bezogen auf NaOH) 4N H₂SO₄.

E1.3.18 *AAV18*: Diastereoselektive Alkylierung

In einer Apparatur für metallorganische Ansätze werden zunächst 33.0mmol (2.2eq) LDA in 18ml THF hergestellt, zu denen bei einer Temperatur von unter -70°C 15mmol (1.0eq) eine Lösung des zu alkylierenden Esters in 5ml THF zugetropft wird. In 45min wird die Lösung auf -50°C erwärmt und 3h bei -45 ±5°C gerührt. Der Ansatz wird dann zur Reaktion über Nacht mit einer ausreichenden Menge an Trockeneis gekühlt, bevor 37.5mmol (5.32g, 2.34ml; 2.5eq) Iodmethan bei unter -70°C zugegeben werden. Die Reaktionslösung wird über Nacht gerührt, dabei erfolgt Erwärmung auf 0-15°C. Die Aufarbeitung wird nach *AAV1-a* mit 79.2mmol (39.6ml) 2N H₂SO₄ durchgeführt.

E1.3.19 *AAV19*: Optimierte *Mitsunobu*-Inversion sekundärer Alkohole mit Ameisensäure

Zu einer Lösung von 20.0mmol (5.25g; 2.0eq) Triphenylphosphin in 25ml THF in einer Apparatur für metallorganische Ansätze werden bei 0°C 20mmol (4.05g, 3.89ml; 2.0eq) Di-*iso*-propyl-azodicarboxylat (DIAD) in 25ml THF zugetropft und anschließend 30min bei 0°C gerührt, wobei das Betain weiß kristallin ausfällt. Bei 0°C wird dann ein Gemisch aus 10mmol (1.0eq) zu invertierendem sekundären Alkohol und 18mmol (829mg, 0.68ml; 1.8eq) Ameisensäure in 20ml THF zugetropft. Man läßt 10min nach beendeter Zugabe auf RT erwärmen und rührt über Nacht, dabei wird die Lösung wieder homogen. Zur Reinigung werden die flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wird direkt chromatographiert.

E1.3.20 AAV20: Umwandlung von Carbonsäureestern in die Säurehydrazide

120mmol (1.0eq) des 3-Hydroxycarbonsäureesters in 70ml MeOH werden mit 600mmol (30.04g, 29.2ml; 5eq) Hydrazinhydrat versetzt und über Nacht zum Rückfluß erwärmt (Ölbadtemperatur 90°C). Die flüchtigen Komponenten werden abgezogen und der kristalline Rückstand entweder aus Ethanol umkristallisiert oder direkt weiter zum Oxazolidinon umgesetzt.

Anmerkung: Hydrazin-haltige Lösungen werden mit einem Überschuß an Acetessigester versetzt, über Nacht stehen gelassen und in den Abfallbehälter für organische Lösemittel gegeben.

E1.3.21 AAV21: Curtius-Umlagerung zum 2-Oxazolidinon

Eine Mischung von 80mmol (1.0eq) des 3-Hydroxycarbonsäurehydrazids in 300ml MeOH wird bei 0°C in 20min mit 480mmol (80ml; 6eq) 6N Salzsäure unter Rühren versetzt. Zunächst ausgefallenes Hydrazid geht während der Zugabe wieder in Lösung. In 60min wird dann eine Lösung von 220mmol (15.18g; 2.75eq) Natriumnitrit in 120ml Wasser bei 0°C zugetropft. An der Eintropfstelle wird eine Trübung durch ausfallendes Hydrazid beobachtet sowie eine langsame Stickstoffentwicklung in der gesamten Reaktionsmischung. Nach beendeter Zugabe wird noch 30min bei 0°C gerührt, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung wird bei 0°C mit 216mmol (108ml; 0.45eq bezogen auf HCl) 2N NaOH bis auf einen pH von 5-7 abgestumpft, wobei das Erreichen des Neutralpunktes gut durch den Farbumschlag der Lösung von gelb nach orange zu erkennen ist. Das Methanol wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand nach AAVI-c mit Dichlormethan extrahiert.

E1.3.22 AAV22: Grignard-Stammlösungen

Ethylmagnesiumiodid und Phenylmagnesiumbromid werden als 1M Standardlösungen hergestellt. Dazu werden 110mmol (2.67g; 1.1eq) Magnesium in einem ausgeheizten 100ml-Zweihalskolben mit Tropftrichter und Rückflußkühler unter Stickstoff mit 25ml (1/3 der Gesamtlösungsmenge) abs. Tetrahydrofuran überschichtet. Nach Zugabe von einem Tropfen 1,2-Dibromethan wird zum Sieden erhitzt und in der Hitze unter magnetischem Rühren eine Lösung von 100mmol (1.0eq) des Alkylbromids bzw. -iodids in 50ml (2/3 der Gesamtmenge) abs. THF so zugetropft, daß nach Anspringen der Reaktion (zu erkennen durch Trübung der Lösung) das Gemisch gelinde siedet. Man erwärmt noch eine Stunde und läßt dann auf Raumtemperatur abkühlen. Die graue Lösung wird im Stickstoffstrom von dem Rückstand in ein skaliertes, mit Septum zu verschließendes Gefäß dekantiert, mit abs. THF auf 100ml Gesamtlösung aufgefüllt und bei -18°C gelagert.

E1.3.23 AAV23: Grignard-Reaktion

Vor der Reaktion werden 14mmol (1.4eq) des *Grignard*-Reagenzes in einem ausgeheizten Zweihals-Kolben mit Tropftrichter und Rückflußkühler unter Stickstoff vorgelegt, entweder als 1M *Grignard*-Standardlösung, oder als frisch hergestellte 0.5M *Grignard*-Lösung aus einem Alkylbromid und Magnesium analog zu AAV22 in entsprechender Verdünnung.

Bei Raumtemperatur wird dann in 15min eine Lösung von 10mmol (1.0eq) Aldehyd in 10ml (1M Lösung) abs. Tetrahydrofuran zugegeben (leichte Erwärmung des Reaktionsgemisches) und noch 45min gerührt.

Zur Aufarbeitung wird bei 0°C mit 50ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Die weitere Aufarbeitung erfolgt nach AAVI.

E1.3.24 AAV24: N-Debenzylierung unter *Birch*-Bedingungen

In einem ausgeheizten 250ml-Dreihalskolben mit Stickstoff-Atmosphäre werden bei ca. -30°C 80ml wasserfreies Ethylamin vorgelegt und mit einer Lösung von 8mmol (1.0eq) N-benzyliertem 2-Oxazolidinon in 20ml abs. Tetrahydrofuran und 96mmol (9.14ml; 12eq) *tert*-Butanol versetzt. Man kühlt auf -78°C und gibt 80mmol (594mg; 10eq) Lithium in kleinen Stückchen zu. Vor der Zugabe wird jedes Lithium-Stück kurz in Methanol getaucht, um die Oxid-Schicht zu entfernen, anschließend in Petrolether geschwenkt und auf Papier abgetupft. An der Oberfläche des Metalls sind bald blaue Punkte beobachten, die dann blaue Schlieren bilden, bis schließlich die tiefblaue Farbe der gesamten Lösung das Ende der Reaktion anzeigt.

Zur Aufarbeitung versetzt man die Lösung bei -78°C mit 10ml Methanol, um überschüssiges Lithium zu entfernen und dampft dann das Ethylamin im Wasserbad weitgehend ab (Schnüffelleitung!). Nach Zugabe von 30g Ammoniumchlorid wird nach AAVI mit 75ml Wasser und Dichlormethan als Extraktionsmittel aufgearbeitet.

Anmerkung: Das abrotierte Dichlormethan enthält noch Ethylamin und wird entweder direkt für weitere *Birch*-Aufarbeitungen verwendet oder durch successives Ausschütteln mit Salzsäure und Natriumbicarbonat-Lösung und Trocknen über Magnesiumsulfat regeneriert.

E1.3.25 AAV25: Jones-Oxidation

8 mmol (1.0eq) sekundärer Alkohol werden in einem 250ml-Kolben in 120ml Aceton gelöst. Unter Rühren tropft man bei 0°C 2.0ml (5.33mmol Cr^{VI}; 0.67 Mol-eq) Jones-Reagens zügig zu. Solange noch Chrom reduziert wird, bleibt die Lösung grün. Eine anhaltende Orange-färbung durch Chrom(VI) deutet auf das Ende der Reaktion. Man rührt noch eine halbe Minute (wenn keine säurelabilen funktionellen Gruppen wie THP oder TBS im Molekül vorhanden sind, 10min), gibt dann *iso*-Propanol hinzu, bis die Lösung wieder grün ist und neutralisiert gleich mit 10ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Man entfernt das Aceton am Rotationsverdampfer und arbeitet nach AAVI-c mit Dichlormethan auf.

E1.3.26 AAV26: PDC-Oxidation

a) *Zur Säure:* 5mmol (1.0eq) des primären Alkohols werden in einem Einhalskolben vorgelegt, mit einer Lösung von 12.5mmol (4.70g; 2.5eq) PDC in 10ml DMF (2ml DMF pro g PDC) bei Raumtemperatur versetzt und über Nacht, in einigen Fällen auch über mehrere Tage, gerührt. Zur Aufarbeitung wird bei 0°C eine der 7-fachen Lösemittelmenge entsprechenden Menge an Wasser zugegeben und die Säure mit Ether extrahiert. Das in der organischen Phase noch enthaltene Pyridin wird durch Waschen mit 0.5N H₂SO₄ entfernt, danach wird mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft.

- b) *Zum Keton*: Parallele Vorgehensweise zur Variante (a) mit einem sekundären Alkohol als Edukt und 1.5eq PDC.

E1.3.27 AAV27: Verseifung der 2-Oxazolidinone, Decarboxylierung und Ringschluß zum Imin

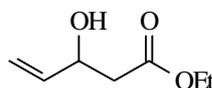
5mmol (1.0eq) des Oxazolidinons werden in 25mmol Ethanol gelöst, mit 50mmol (25ml; 10eq) 2N NaOH versetzt und 3-8h auf 80°C erwärmt. Zur Aufarbeitung wird zunächst mit 40mmol (20ml) 2N H₂SO₄ abgestumpft und das Ethanol abgedampft. Dann wird mit 25ml Wasser aufgenommen und weiter nach *AAVI* verfahren. Das rohe Imin wird entweder direkt hydriert oder durch Chromatographie gereinigt. Es ist bei -18°C unter Schutzgas mehrere Wochen stabil.

E2 BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

E2.1 Versuche zu Kapitel 2.6.2

(±)-3-Hydroxy-pent-4-ensäureethylester

(±)-4



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift *AAV14-a* werden 51.6ml (43.3g; 773mmol, 1.0eq) Acrolein mit dem Lithium-Enolat aus 83.2ml (74.9g; 850mmol, 1.1eq) abs. Essigsäureethylester in einer Aldol-Reaktion umgesetzt. Die erhaltenen 96.8g rohes bewegliches Öl werden durch Destillation im Membranpumpenvakuum (8-9mbar) gereinigt.

Fraktion	Dest.-Temp.	Bad-Temp.	Ausbeute
			Gehalt nach GC
Vorlauf	77-80°C	100°C	3.03g (2.7%) 95%
Produkt	80°C	100°C	83.37g (75%) 99%
Rückstand			8.0g

Vorlauf und Rückstand werden verworfen.

Ausbeute: 83.37g (75%) farbloses Öl.

Summenformel: C₇H₁₂O₃ (144.17)

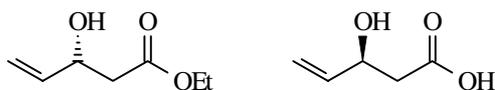
DC: R_F= 0.48 (E:PE - 3:1), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 1.28 (t, ³J= 7.1Hz; 3H, Ester-CH₃), 2.52 (dd, ²J= 16Hz, ³J= 8.1Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 2.59 (dd, ²J= 16Hz, ³J= 4.4Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 3.18 (d, ³J= 4.2Hz; H, OH), 4.18 (q, ³J= 7.1Hz; H, Ester-CH₂), 4.55 (m; 1H, 3-CHO), 5.16 (dt, ³J= 10.5Hz, J= 1Hz; 1H, 1H an 5-CH₂), 5.32 (dt, ³J= 17.3Hz; J= 1Hz; 1H, 1H an 5-CH₂), 5.89 (ddd, ³J= 5.5, 10.5, 17.3Hz; 1H, 4-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ= 14.18 (Ester-CH₃), 41.25 (2-CH₂), 60.80 (Ester-CH₂), 68.96 (3-CHO), 115.36 (5-CH₂), 138.91 (4-CH), 172.24 (1-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3444 b, 2984, 1732 s, 1424, 1408, 1392, 1372, 1348, 1272, 1220, 1176, 1124, 1024, 1000 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e= 144 (10, M⁺), 126 (12), 115 (47), 98 (100), 88 (99). **MSHA:** Ber.: 144.0786; Gef.: 144.0790.

Versuche zur enzymatischen Acetylierung nach *AAV 15-b*:

- 100mg (±)-4, 20mg PPL, Vinylacetat, 2ml Hexan, RT, 48h.
- 100mg (±)-4, 20mg PPL, Isoprenylacetat, 2ml Hexan, RT, 48h.
- 50mg (±)-4, 10mg Lipase PS (Amano), Vinylacetat, 2ml Hexan, RT, 48h.

Alle Ansätze zeigen nach der angegebenen Zeit keinen Umsatz und werden abgebrochen.

(R)-3-Hydroxy-pent-4-ensäureethylester**(R)-4****(S)-3-Hydroxy-pent-4-ensäure****(S)-37**

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift zur präparativen enzymatischen Verseifung AAV16 werden 85g (590mmol) racemischer 3-Hydroxy-pent-4-ensäureethylester (\pm)-**4** einer Racematspaltung mit 1.5g PPL unterzogen. Nach einer bzw. zwei Wochen werden weitere 1.0g bzw. 0.75g PPL zugegeben. Nach vier Wochen wird der Ansatz aufgearbeitet, es werden 31.6g Ester (*R*)-**4** mit >98%ee und 39.8g Säure (*S*)-**37** mit 68%ee als Rohprodukte erhalten, die Enantiomerenüberschüsse werden durch Gaschromatographie der Trifluoracetate (AAV10) an chiraler Phase isotherm bei 80°C bestimmt (AAV16-b), der aus den ee-Werten berechnete Umsatz beträgt 59%.

	Retentionszeiten (GC an chiraler Phase)	
	r_t [min]	
	(<i>S</i>)	(<i>R</i>)
Ethylester	6.77	8.66
		Hauptenantiomer
Methylester	6.32	9.55
	Hauptenantiomer	

Reinigung des Esters (*R*)-4:

Die Kugelrohrdestillation im Membranpumpenvakuum (10mbar, 125°C) liefert 30.06g als farbloses Öl.

Ausbeute: 30.06g (35%, >98%ee) farbloses Öl

Summenformel: C₇H₁₂O₃ (144.17)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -11.19^\circ$ (c= 1.26, EtOH)

Enantiomerenanreicherung der Säure (*S*)-37 durch Kristallisation:

In Vorversuchen hat sich (*R*)-Phenylethylamin als geeignete Base erwiesen.

Die Säure wird mit einem vorherigen kleineren Ansatz vereinigt, es stehen so 46.77g rohe Säure (*S*)-**37** zur Verfügung, die in 200ml Essigester in einem Erlenmeyerkolben vorgelegt und mit 51.4ml (48.8g; 1.0eq) (*R*)-Phenylethylamin in 200ml Essigester versetzt werden. Die Kristallisation setzt sofort ein, nach 2h bei RT wird die Mischung über Nacht bei 0°C stehen gelassen und die Kristalle am nächsten Morgen abgesaugt. Es werden 23.8g Mutterlauge und 74.2g (312mmol; 77%) Salz erhalten, die bereits einen Enantiomerenüberschuß von 77%ee aufweisen, und nach Umkristallisation aus 150ml Essigester 62.07g (261mmol; 65%) Salz mit einem ee-Wert von über 98%ee, sowie 12.6g Mutterlauge liefern.

Ausbeute: 62.07g Salz (65% bezogen auf eingesetzte Säure, >98%ee)
(37% bezogen auf eingesetztes racemisches Substrat)

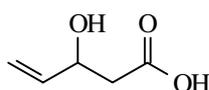
Summenformel: C₇H₁₂O₃ • C₈H₁₁N (265.35)

Schmelzpunkt: 130°C

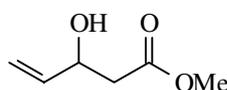
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +2.75^\circ$ (c= 1.275, EtOH)

$[\alpha]_D^{20} = +9.0^\circ$ (c= 1.22, demin. H₂O) (Lit.-Wert: $[\alpha]_D^{20} = -9.7^\circ$ (c= 1.998, demin. H₂O) der enantiomeren Verbindung [75])

Elementaranalyse: Ber.: C 65.80 H 8.07 N 5.90; Gef.: C 65.70 H 7.95 N 5.92

(±)-3-Hydroxy-pent-4-ensäure**(±)-37****Summenformel:** C₅H₈O₃ (116.11)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 2.57 (dd, ²J= 16.2Hz, ³J= 7.9Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 2.62 (dd, ²J= 16.2Hz, ³J= 4.7Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 4.57 (m; 1H, 3-CHO), 5.16 (dt, ³J= 10.4Hz, J= 1.2Hz; 1H, 1H an 5-CH₂), 5.31 (dt, ³J= 17.2Hz, J= 1.2Hz; 1H, 1H an 5-CH₂), 5.88 (ddd, ³J= 5.7, 10.5, 17.2Hz; 1H, 4-CH), 7.46 (sb; 1H, OH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ= 41.09 (2-CH₂), 69.03 (3-CHO), 115.91 (5-CH₂), 138.34 (4-CH), 176.39 (1-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3368 b, 2668, 1712, 1424, 1404, 1276, 1228, 1180, 1124, 1036 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e= 149 (2), 145 (3), 119 (7), 106 (8), 98 (100), 87 (10), 70 (96).

(±)-3-Hydroxy-pent-4-ensäuremethylester**(±)-178**

In einer Variante von AAVI4-a werden 23.3ml (19.62g; 350mmol, 1.0eq) Acrolein (Fluka) mit 30.54ml (28.52g; 385mmol, 1.1eq) Essigsäuremethylester in einer Aldol-Reaktion umgesetzt. Das Rohprodukt wird bei 9mbar destilliert.

Fraktion	Dest.-Temp.	Bad-Temp.	Ausbeute
1	69-70°C	90-92°C	1.40g (3.1%)
2	71-72°C	92°C	1.97g (4.3%)
3	72°C	92-95°C	33.47g (73.5%)

Fraktion 1 wird verworfen, Fraktionen 2 und 3 vereinigt.

Die Reinheitskontrolle erfolgt per NMR, da im GC Zersetzung eintritt.

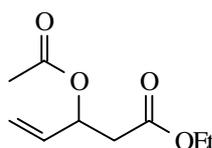
Ausbeute: 35.44g (78%) farbloses Öl

Summenformel: C₆H₁₀O₃ (130.14)

DC: R_F= 0.43 (E:PE - 1:1), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 2.54 (dd, ²J= 16.2Hz, ³J= 8.1Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 2.60 (dd, ²J= 16.2Hz, ³J= 4.6Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 3.17 (sb; 1H, OH), 3.72 (s; 3H, Ester-CH₃), 4.54 (m; 1H, 3-CHO), 5.16 (dt, ²J= 1.3Hz, ³J= 10.5Hz; 1H, 1H an 5-CH₂), 5.32 (dt, ²J= 1.3Hz, ³J= 17.3Hz; 1H, 1H an 5-CH₂), 5.89 (ddd, ³J= 5.5, 10.5, 17.3Hz; 1H, 4-CH) ppm.

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ= 41.11 (2-CH₂), 51.84 (Ester-CH₃), 68.95 (3-CHO), 115.43 (5-CH₂), 138.90 (4-CH), 172.62 (1-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3444 b, 2956, 1736, 1644, 1436, 1356, 1272, 1220, 1172, 1124, 1044 cm⁻¹ **MS** (RT): m/e= 130 (3, M⁺), 98 (65), 74 (100). **MSHA:** Ber.: 130.0630; Gef.: 130.0632.

(±)-3-Acetoxy-pent-4-ensäureethylester**(±)-179**

200mg (1.39mmol) 3-Hydroxy-pent-4-en-säureethylester **4** werden nach AAV4 zur spektroskopischen Analyse mit 286mg (2.78mmol, 2.0eq) Acetanhydrid acetyliert.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

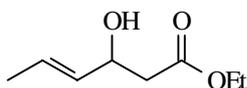
Dim: Ø 1.8 × 5cm; LM: E:PE - 1:1; $V_{Fr} \approx 10$ ml.

Ausbeute: 238mg (92%) farbloses Öl

Summenformel: C₉H₁₄O₄ (186.20)

DC: R_F= 0.35 (E:PE - 1:1), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 1.28 (t, ³J= 7Hz; 3H, Ester-CH₃), 2.09 (s; 3H, OAc), 2.60 (dd, ²J= 15.6Hz, ³J= 5.7Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 2.70 (dd, ²J= 15.6Hz, ³J= 7.9Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 4.15 (q, ³J= 7Hz; H, Ester-CH₂), 5.22 (dt, ²J= 1Hz, ³J= 10.5Hz; 1H, 1H an 5-CH₂), 5.32 (dt, ²J= 1Hz, ³J= 17Hz; 1H, 1H an 5-CH₂), 5.64 (m; 1H, 3-CHO), 5.85 (ddd, ³J= 6.2, 10.5, 17Hz; 1H, 4-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ= 14.18 (Ester-CH₃), 21.05 (OAc), 39.48 (2-CH₂), 60.75 (Ester-CH₂), 70.82 (3-CHO), 117.52 (5-CH₂), 135.05 (4-CH), 169.77, 169.84 (1-C=O, Ac-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 2984, 2940, 2908, 1744 sb, 1424, 1372, 1236 s, 1180, 1136, 1108, 1024 cm⁻¹. **MS** (70°C): m/e= 186 (2, M⁺), 165 (7), 155 (30), 143 (64), 127 (64), 112 (56), 98 (70), 81 (100). **MSHA:** Ber.: 186.0892; Gef.: 186.0891.

(±)-E-3-Hydroxy-hex-4-ensäureethylester**(±)-5**

Nach der allgemeinen Vorschrift werden 18.96ml (16.12g; 230mmol, 1.0eq) *E*-Crotonaldehyd (Fluka) mit 24.77ml (22.29g; 253mmol, 1.1eq) Essigester in einer Aldol-Reaktion umgesetzt. Die so als gelbes Öl erhaltenen 38g des Rohproduktes werden durch Destillation im Ölpumpenvakuum gereinigt.

Fraktion	Dest.-Temp.	Bad-Temp.	Ausbeute
1	75°C	98°C	0.93g (2.5%)
2	75-76°C	98°C	1.21g (3.3%)
3	76-79°C	98-100°C	31.57g (87%)

Fraktion 1 und 2 werden verworfen, die Reinheitskontrolle von Fraktion 3 muß per NMR erfolgen, da bei der Analyse im GC Zersetzung auftritt.

Ausbeute: 31.57g (87%) farbloses Öl

Summenformel: C₈H₁₄O₃ (158.20)

DC: R_F= 0.34 (E:PE - 1:1), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 1.27 (t, ³J= 7.1Hz; 3H, Ester-CH₃), 1.69 (ddd, ³J= 6.6Hz, ⁴J= 1.5Hz, ⁵J= 0.7Hz; 3H, 6-CH₃), 2.53 (d, ³J= 7.1Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 2.54 (d, ³J= 5.5Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 3.02 (sb; 1H, OH), 4.16 (q, ³J= 7Hz; 2H, Ester-CH₂), 4.48 (m; 1H, 3-CHO), 5.53 (ddq, ³J= 15, 6.6Hz, ⁴J= 1.5Hz; 1H, 4-CH), 5.76 (ddq, ³J= 15Hz, ⁴J=

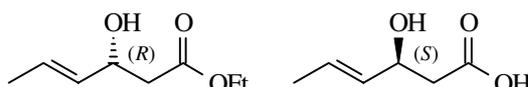
1.1Hz, $^3J = 6.6\text{Hz}$; 1H, 5-CH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 14.19$ (Ester- CH_3), 17.66 (6- CH_3), 41.66 (2- CH_2), 60.70 (Ester- CH_2), 68.94 (3-CHO), 127.40 (4-CH), 131.96 (5-CH), 172.39 (1-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu} = 3432, 2980, 2936, 2920, 1732, 1448, 1396, 1372, 1300, 1280, 1248, 1172, 1116, 1096, 1028\text{ cm}^{-1}$. **MS** (RT): $m/e = 158$ (5, M^+), 143 (13), 130 (4), 112 (11), 97 (6), 88 (12), 84 (14), 71 (100), 69 (37), 60 (28). **MSHA**: Ber.: 158.0943; Gef.: 158.0944.

***E*-(*R*)-3-Hydroxy-hex-4-ensäureethylester**

(*R*)-5

***E*-(*S*)-3-Hydroxy-hex-4-ensäure**

(*S*)-38



Nach der Vorschrift *AAV16* zur präparativen enzymatischen Verseifung werden 18.0g (114mmol) (\pm)-3-Hydroxy-hex-4-ensäureethylester (\pm)-5 mit 1.0g PPL umgesetzt. Nach 15d wird der Ansatz ohne weitere Enzymzugabe aufgearbeitet, dabei werden als Rohprodukte 7.6g Ester (*R*)-5 mit 92%ee und 9.13g (61%) Säure mit 65%ee (*S*)-38 als gelbe Öle erhalten, die Enantiomerenüberschüsse werden per $^1\text{H-NMR}$ -Shift-Messung mit 200 Gew-% (+)- $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ bestimmt (da im GC Zersetzung erfolgt), wobei der Ethylester in der Probe vor der Messung umgeestert wird (*AAV16a: Variante*). Der aus den ee-Werten errechnete Umsatz beträgt 59%.

Reinigung des Ethylesters durch Säulenchromatographie:

Dim: $\varnothing 3.8 \times 8\text{cm}$; LM: E:PE - 1:9 \rightarrow 3:1; $V_{\text{Fr}} \approx 15\text{ml}$.

Ausbeute: 6.71g (37%, 92%ee) (*R*)-5 als farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$ (158.20)

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.42^\circ$ (92%ee, $c = 1.32$, EtOH)

Enantiomerenanreicherung der Säure (*S*)-38 durch Kristallisation:

In Vorversuchen wird (*R*)-Phenylethylamin als geeignete Base zur Kristallisation erarbeitet.

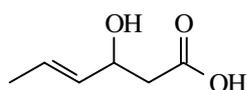
Zu einer Lösung von 9.13g Säure (70.1mmol; 61%, 65%ee) (*S*)-38 in 35ml Essigester werden 8.5g (70.1mmol, 1.0eq) (*R*)-Phenylethylamin in weiteren 35ml Essigester unter Rühren gegeben, die nach Zugabe einiger Impfkristalle einsetzende Kristallisation wird 2h bei RT, dann über Nacht bei 0°C vervollständigt. Absaugen der Kristalle ergibt 6.4g Mutterlauge als gelbes Öl und 11.54g (45.7mmol; 65%) weiße Kristalle (Smp. 108°C). Nach Umkristallisation aus 110ml Essigester erhöht sich der Enantiomerenüberschuß auf über 98%ee. Es werden 11.40g Salz (Smp. 110°C , 65%) erhalten.

Ausbeute: 11.40g Salz (65% bezogen auf eingesetzte Säure, >98%ee)
(39% bezogen auf eingesetztes racemisches Substrat)

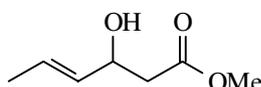
Summenformel: $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3 \cdot \text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}$ (251.33)

Schmelzpunkt: 110°C

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.20^\circ$ ($c = 1.22$, EtOH)

(±)-E-3-Hydroxy-hex-4-ensäure**(±)-38****Summenformel:** C₆H₁₀O₃ (130.14)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 1.70 (dd, ³J= 6.5Hz, ⁴J= 1Hz; 3H, 6-CH₃), 2.57 (d, ³J= 6.3Hz; 2H, 2-CH₂), 4.51 (m; 1H, 3-CHO), 5.51 (ddq, ³J= 6.6, 15Hz, ⁴J= 1Hz; 1H, 4-CH), 5.75 (ddq, ³J= 15Hz, ⁴J= 1Hz, ³J= 6.5Hz; 1H, 5-CH), 7.29 (sb; 1H, OH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, CDCl₃): δ= 17.64 (6-CH₃), 41.41 (2-CH₂), 68.95 (3-CHO), 128.01 (4-CH), 131.40 (5-CH), 176.77 (1-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3368 b, 2732, 1712 s, 1404, 1284, 1252, 1180, 1120, 1088, 1040, 1004 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e= 131 (1), 130 (16, M⁺), 112 (40), 97 (14), 84 (26), 71 (100).

(±)-E-3-Hydroxy-hex-4-ensäuremethylester**(±)-180**

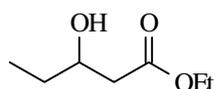
Analog zu AAV12 werden 100mg (0.63mmol) (±)-E-3-Hydroxy-hex-4-ensäureethylester (±)-5 in den Methylester überführt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 1.8 × 6cm; LM: E:PE - 1:1; V_{Fr} ≈ 10ml.

Ausbeute: 85mg (93%) farbloses Öl**Summenformel:** C₇H₁₂O₃ (144.17)**DC:** R_F= 0.31 (E:PE - 2:1), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 1.70 (db, ³J= 6.5Hz; 3H, 6-CH₃), 2.54 (2d, ³J= 5.5, 7Hz; 2H, 2-CH₂), 3.71 (s; 3H, OMe), 4.49 (qb, ³J= 6Hz; 1H, 3-CHO), 5.51 (dd, ³J= 6.4, 15.2Hz; 1H, 4-CH), 5.75 (dq, ³J= 6.5, 15.2Hz; 1H, 5-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ= 17.67 (6-CH₃), 41.41 (2-CH₂), 51.80 (OMe), 68.93 (3-CHO), 127.60 (4-CH), 131.82 (5-CH), 172.83 (1-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3432, 2996, 2952, 2920, 2856, 1736, 1676, 1436, 1356, 1280, 1248, 1216, 1168, 1120, 1088, 1044, 1020 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e= 144 (6), 129 (16), 112 (10), 97 (5), 84 (14), 71 (100). **MSHA:** Ber.: 144.0786; Gef.: 144.0787.

(±)-3-Hydroxy-pentansäureethylester**(±)-181**

Nach der allgemeinen Vorschrift AAV14-a zur Darstellung von 3-Hydroxyestern werden 16.70ml (13.36g; 230mmol, 1.0eq) Propanal mit 24.77ml (22.29g; 253mmol, 1.1eq) Essigester in einer Aldol-Reaktion umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird bei 8mbar (Membranpumpe) destilliert:

Fraktion	Dest.-Temp.	Bad-Temp.	Ausbeute
1	69-72°C	90°C	0.48g (1.4%)
2	72°C	92°C	0.79g (2.3%)
3	72-75°C	92-96°C	26.99g (80.3%)
4	75-76°C	96-100°C	2.16g (6.4%)

Fraktionen 1 und 2 werden verworfen, 3 und 4 vereinigt.

Ausbeute: 29.15g (87%) farbloses Öl

Summenformel: C₇H₁₄O₃ (146.18)

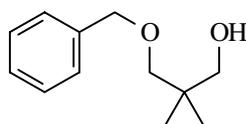
DC: R_F= 0.37 (E:PE - 1:1), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 0.96 (t, ³J= 7.4Hz; 3H, 5-CH₃), 1.28 (t, ³J= 7.1Hz; 3H, Ester-CH₃), 1.52 (m; 2H, 4-CH₂), 2.40 (dd, ²J= 16.2Hz, ³J= 9Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 2.51 (dd, ²J= 16.2Hz, ³J= 3.1Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 3.15 (sb; 1H, OH), 3.94 (m; 1H, 3-CHO), 4.17 (q, ³J= 7.1Hz; 2H, Ester-CH₂) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ= 9.83 (5-CH₃), 14.20 (Ester-CH₃), 29.46 (4-CH₂), 41.02 (2-CH₂), 60.67 (Ester-CH₂), 69.39 (3-CHO), 173.11 (1-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3444, 2968, 2936, 2880, 1732 s, 1464, 1408, 1372, 1280, 1248, 1176, 1112, 1068, 1032 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e= 145 (1), 128 (3), 117 (100, (M⁺-1)-C₂H₄ (McLafferty)), 101 (34), 89 (42), 83 (21).

E2.2 Versuche zu Kapitel 3.4

3-Benzyloxy-2,2-dimethyl-propan-1-ol

69



In einem Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und KPG-Rührer werden 100g (960mmol, 2.5eq) 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol vorgelegt und im Wasserbad bei 60-70°C in 150ml 1,4-Dioxan gelöst. Unter Eiskühlung werden portionsweise 51.71g (461mmol, 1.2eq) Kalium-*tert*-butanolat zugegeben, wobei gegen Ende der Zugabe auf 90°C im Ölbad erwärmt wird. Nach beendeter Zugabe wird noch 30min bei dieser Temperatur gerührt. Bei 90°C werden dann zu der schwachgelben Suspension 44.2ml (48.61g; 384mmol, 1.0eq) Benzylchlorid in 30min zugetropft und es wird weitere 2h gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 276ml H₂SO₄ angesäuert, dann werden noch 300ml Wasser bis zum Erhalt einer klaren Lösung zugegeben. Die Extraktion erfolgt mit DCM, die organischen Phasen werden anschließend 5x mit Wasser gewaschen, um das Diol weitgehend zu entfernen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft.

Analog zu dieser Vorschrift wird ein weiterer Ansatz mit 26.5ml (29.12g; 230mmol) Benzylchlorid durchgeführt. Zusammen werden 135g Rohprodukt als gelbes Öl erhalten, die gemeinsam durch Destillation im Ölpumpenvakuum gereinigt werden:

Fraktion	Dest.-Temp.	Bad-Temp.	Ausbeute Gehalt nach GC
Vorlauf	bis 72°C	140°C	
Produkt	85-95°C	130°C	108.4g (91%) 99%

Der Vorlauf wird verworfen.

Ausbeute: 108.4g (91%) aus zwei Ansätzen als blaßgelbes Öl

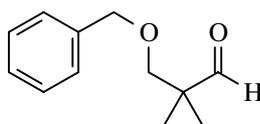
Summenformel: C₁₂H₁₈O₂ (194.27)

DC: R_F= 0.37 (E:PE - 1:1), Cer

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): δ= 0.88 (s; 6H, 2-C(CH₃)₂), 3.24 (s; 2H, 1-CH₂), 3.38 (sb; 3H, 3-CH₂, OH), 4.43 (Bn-CH₂), 7.21–7.32 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (50MHz, APT, CDCl₃): δ= 21.77 (2-C(CH₃)₂), 36.33 (2-C_q), 70.39 (1-CH₂), 73.29 (Bn-CH₂), 78.23 (3-CH₂), 127.31, 127.46, 128.29 (Ar-CH), 138.31 (Ar-C_q) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3404, 3088, 3064, 3028, 2956, 2928, 2908, 2868, 1476, 1452, 1408, 1360, 1208, 1100, 1048 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e= 195 (2), 194 (3, M⁺), 161 (2), 120 (2), 108 (12), 107 (31), 91 (100), 73 (14). **MSHA:** Ber.: 194.1307; Gef.: 194.1307.

3-Benzoyloxy-2,2-dimethyl-propanal

70



Nach der allgemeinen Vorschrift AAV13 werden 29.14g (150mmol) 3-Benzoyloxy-2,2-dimethylpropan-1-ol **69** in einer Swern-Oxidation zum Aldehyd oxidiert. Die als gelbes Öl erhaltenen 30.7g Rohprodukt werden durch Chromatographie gereinigt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 5 × 8cm; LM: E:PE - 1:3; V_{Fr} ≈ 100ml.

Ausbeute: 26.8g (93%) farbloses Öl

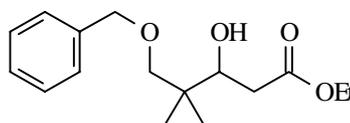
Summenformel: C₁₂H₁₆O₂ (192.25)

DC: R_F= 0.43 (E:PE - 1:3), Cer

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): δ= 1.16 (s; 6H, 2-C(CH₃)₂), 3.43 (s; 2H, 3-CH₂), 4.48 (s; 2H, Bn-CH₂), 7.28 (m; 5H, Ar-CH), 9.54 (s; 1H, 1-CHO) ppm. **¹³C-NMR** (50MHz, APT, CDCl₃): δ= 18.98 (2-C(CH₃)₂), 47.03 (2-C_q), 73.28 (Bn-CH₂), 75.01 (3-CH₂), 127.39, 127.58, 128.34 (Ar-CH), 138.05 (Ar-C_q), 205.20 (1-CHO) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 2968, 2932, 2868, 2708, 1732, 1496, 1452, 1388, 1364, 1256, 1204, 1176, 1100, 1028 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e= 107 (22), 91 (100), 86 (12), 79 (9), 65 (13).

(±)-5-Benzoyloxy-4,4-dimethyl-3-hydroxy-pentansäureethylester

(±)-41



26.8g (139.4mmol, 1.0eq) 3-Benzoyloxy-2,2-dimethyl-propanal **70** werden nach der allgemeinen Vorschrift AAV14-b in einer Reformatskij-Reaktion mit 19.4ml (29.10g; 174.2mmol, 1.25eq) Bromessigsäureethylester und 17.31g (264.8mmol, 1.9eq) Zink-Grieß umgesetzt, dabei werden 39.4g Rohprodukt als grünes Öl (Verunreinigung durch Cu(II)) erhalten.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 5 × 13cm; LM: E:PE - 1:3 → 1:1; V_{Fr} ≈ 100ml.

Ausbeute: 32.8g (84%) farbloses Öl

Summenformel: C₁₆H₂₄O₄ (280.36)

DC: R_F= 0.17 (E:PE - 1:3), Cer

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): δ= 0.90, 0.93 (2s; 6H, 4-C(CH₃)₂), 1.25 (t, ³J= 7Hz; 3H, Ester-CH₃), 2.37 (dd, ²J= 16Hz, ³J= 10Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 2.49 (dd, ²J= 16Hz, ³J= 4Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 3.28, 3.36 (2d, je ²J= 9Hz; 2H, 5-CH₂), 3.55 (d, ³J= 4Hz; 1H, OH), 4.02 (m; 1H, 3-CHO), 4.16 (q, ³J= 7Hz; 2H, Ester-CH₂), 4.49 (s; 2H, Bn-CH₂), 7.30 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (50MHz, APT, CDCl₃): δ= 14.16 (Ester-CH₃), 19.78, 22.09 (4-C(CH₃)₂), 37.22 (4-C_q), 38.15 (2-CH₂), 60.50 (Ester-CH₂), 73.42 (Bn-CH₂), 74.00 (3-CHO), 78.44 (5-CH₂), 127.43, 127.57, 128.34 (Ar-CH), 138.05 (Ar-C_q), 173.15 (1-C_q) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3504 b, 2976, 2936, 2904, 2872, 1732 s, 1476, 1452, 1368, 1308, 1256, 1184, 1156, 1069, 1052, 1028 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e= 280 (3, M⁺), 234 (5), 205 (5), 190 (16), 174 (14), 156 (23), 141 (20), 117 (100), 107 (98), 91 (100). **MSHA**: Ber.: 280.1675; Gef.: 280.1676

Versuche zur enzymatischen Verseifung nach AAV15-a:

- 100mg (0.36mmol) **41**, 5mg PPL, 4ml Puffer, 8d.
- 118mg **41**, 7mg CCL, 4ml Puffer, 8d.

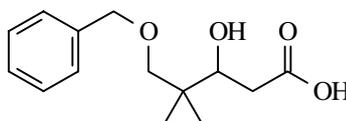
Versuche zur enzymatischen Acetylierung nach AAV15-b:

- 100mg **41**, 10mg PPL, Vinylacetat, 2ml Hexan, RT, 48h.
- 100mg **41**, 20mg PPL, Vinylacetat, 2ml Hexan, 40°C, 48h.
- 50mg **41**, 10mg Lipase PS (Amano), Vinylacetat, 2ml Hexan, RT, 48h.

Alle Ansätze zeigen nach der angegebenen Zeit keinen Umsatz und werden abgebrochen.

(±)-5-Benzyloxy-4,4-dimethyl-3-hydroxy-pentansäure

(±)-**68**



Die Umsetzung von 16g (57.1mmol) 5-Benzyloxy-4,4-dimethyl-3-hydroxy-pentansäureethylester (±)-**41** nach AAV17 mit 13.7ml (82.2mmol, 1.44eq) 6N NaOH in 25ml Ethanol liefert 14.4g Säure, die direkt zu Probekristallisationen verwendet werden.

Ausbeute: 14.4g (100%) blaßgelbes Öl

Summenformel: C₁₄H₂₀O₄ (252.31)

DC: R_F= 0.09 (E:PE - 1:1), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃ ohne TMS): δ= 0.92, 0.94 (2s; 6H, 4-C(CH₃)₂), 2.43 (dd, ²J= 16Hz, ³J= 10Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 2.54 (dd, ²J= 16Hz, ³J= 4Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 3.31, 3.37 (2d, je ²J= 9Hz; 2H, 5-CH₂), 4.02 (dd, ³J= 4, 10Hz; 1H, 3-CHO), 4.51 (s; 2H, Bn-CH₂), 7.27–7.38 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃ ohne TMS): δ= 19.62, 22.19 (4-C(CH₃)₂), 36.94 (4-C(CH₃)₂), 37.98 (2-CH₂), 73.52 (Bn-CH₂), 74.42 (3-CHO), 78.65 (5-CH₂), 127.52, 127.74, 128.41 (Ar-CH), 137.62 (Ar-C_q), 177.37 (1-C_q) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3428 b, 3088, 2964, 2936, 2872, 1712 s, 1476, 1452, 1408, 1364, 1308, 1288, 1236, 1204, 1156, 1092, 1048, 1028 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e= 252 (1, M⁺), 234 (1), 205 (2), 190 (3), 141 (5), 128 (4), 123 (4), 117 (12), 107 (25), 95 (12), 91 (100). **MSHA**: Ber.: 252.1362; Gef.: 252.1362.

Probekristallisationen:

Folgende optisch aktive Amine werden eingesetzt (Molmassen in Klammern):

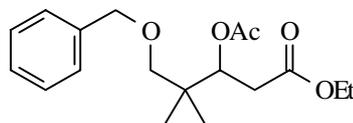
(1*R*,2*S*)-Ephedrin (165.24), pseudo-Ephedrin (165.24), (*R*)-Phenylethylamin (121.18)

Je 252mg (1mmol) Säure **68** werden in 1ml Essigester gelöst, mit einer equimolaren Menge Amin in 1ml Essigester versetzt und über Nacht stehen gelassen. Lediglich in dem Versuch

mit Phenylethylamin bilden sich Kristalle, nach dem Absaugen wird jedoch quantitative Salzbildung festgestellt, eine Enantiomerenanreicherung kann so nicht erzielt werden.

(±)-3-Acetoxy-5-benzyloxy-4,4-dimethyl-pentansäureethylester

(±)-71



Nach AAV4 werden 200mg (0.71mmol) 5-Benzyloxy-4,4-dimethyl-pentansäureethylester als Edukt für die enzymatische Verseifung mit 145mg (1.42mmol, 2.0eq) Acetanhydrid acetyliert.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 1.8 × 5cm; LM: E:PE - 1:1; $V_{Fr} \approx 10$ ml.

Ausbeute: 219mg (96%) farbloses Öl

Summenformel: C₁₈H₂₆O₅ (322.40)

DC: R_F = 0.39 (E:PE - 1:1), Cer

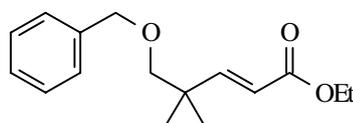
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.93, 0.95 (2s; 6H, 4-C(CH₃)₂), 1.24 (t; ³J = 7.1Hz; 3H, Ester-CH₃), 2.00 (s; 3H, OAc), 2.48 (dd, ²J = 15Hz, ³J = 10Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 2.64 (dd, ²J = 15Hz, ³J = 3Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 3.18, 3.21 (2d, je ²J = 9Hz; 2H, 5-CH₂), 4.10 (q, ³J = 7.1Hz; 2H, Ester-CH₂), 4.46 (s; 2H, Bn-CH₂), 5.36 (dd, ³J = 3, 10Hz, 1H, 3-CHO), 7.25–7.35 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 14.12 (Ester-CH₃), 20.90, 20.91, 21.05 (4-C(CH₃)₂, OAc), 36.02 (2-CH₂), 38.67 (4-C_q), 60.65 (Ester-CH₂), 73.27 (Bn-CH₂), 74.19 (3-CHO), 76.37 (5-CH₂), 127.46, 127.48, 128.29, 128.40 (Ar-CH), 128.44 (Ar-C_q), 170.10, 171.31 (1-C=O, Ac-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3088, 3064, 3028, 2976, 2936, 2876, 1744 vs, 1476, 1452, 1428, 1368, 1300, 1240, 1184, 1156, 1100, 1028 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e = 322 (1), 262 (8), 217 (5), 174 (39), 159 (20), 91 (100).

Versuch zur enzymatischen Verseifung der Acetatgruppe nach AAV15-a:

1. 100mg (0.31mmol) **71**, 5mg PPL, 4ml Puffer, 8d, kein Umsatz.

E-5-Benzyloxy-4,4-dimethyl-pent-2-ensäureethylester

78



Analog zur Literatur [54] werden in einer Apparatur für metallorganische Reaktionen 1.75g (43.7mmol, 1.4eq) 60%-ige Natriumhydrid-Suspension in Mineralöl mit 60ml Toluol überschichtet. Bei 0°C werden langsam 9.3ml (10.50g; 46.8mmol, 1.5eq) Triethylphosphonoacetat zugegeben und es wird noch 5min bis zum Entstehen einer klaren Lösung gerührt. Bei 0°C werden anschließend 6.0g (31.2mmol, 1.0eq) 3-Benzyloxy-2,2-dimethyl-propanal **70** in 30ml (5M) THF in 10min zugetropft, danach wird eine Stunde bei 0°C, dann über Nacht bei RT gerührt.

Anmerkung: Edukt und Produkt zeigen bei DC-Reaktionskontrollen gleiche R_F-Werte. Unter den hier beschriebenen Bedingungen war der Umsatz immer vollständig (Kontrolle durch fehlende DNPH-Aktivität des Produktes auf der DC und NMR-Messung).

Zur Aufarbeitung wird bei 0°C mit 80ml ges. NaCl-Lösung und 20ml 2N H₂SO₄ hydrolysiert, dann mit Ether nach AAVI extrahiert.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: \varnothing 3.8 \times 7cm; LM: PE \rightarrow E:PE - 1:6; $V_{Fr} \approx$ 20ml.

Ausbeute: 7.64g (93%) farbloses Öl

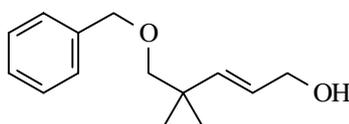
Summenformel: C₁₆H₂₂O₃ (262.34)

DC: R_F = 0.27 (E:PE - 1:9), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (s; 6H, 4-C(CH₃)₂), 1.29 (³J = 7.2Hz; 3H, Ester-CH₃), 3.26 (s; 2H, 5-CH₂), 4.18 (q, ³J = 7.2Hz; 2H, Ester-CH₂), 4.51 (s; 2H, Bn-CH₂), 5.81 (d, ³J = 16Hz; 1H, 2-CH), 7.01 (d, ³J = 16Hz; 1H, 3-CH), 7.35 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 14.28 (Ester-CH₃), 23.88 (4-C(CH₃)₂), 38.25 (4-C_q), 60.20 (Ester-CH₂), 73.28 (Bn-CH₂), 78.19 (5-CH₂), 118.38 (2-CH), 127.41, 127.48, 128.31 (Ar-CH), 138.44 (Ar-C_q), 155.61 (3-CH), 167.01 (1-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3064, 3028, 2964, 2932, 2904, 2868, 1716, 1648, 1496, 1452, 1364, 1308, 1272, 1180, 1100, 1032 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e = 262 (7, M⁺), 232 (26), 189 (28), 176 (37), 159 (28), 141 (67), 131 (26), 113 (39), 91 (100). **MSHA:** Ber.: 262.1569; Gef.: 262.1563.

E-5-Benzyloxy-4,4-dimethyl-pent-2-en-1-ol

79



In einer 2l-Apparatur für metallorganische Ansätze mit KPG-Rührer, Tropftrichter, Innenthermometer und N₂-Anschluß werden 37.2g (141.8mmol, 1.0eq) Ester **78** in 355ml Ether vorgelegt. Bei -70 \pm 5°C werden dann 312ml (312mmol, 2.2eq) DiBAH-Lösung (20%, 1M in Hexan) in 1.5h zugetropft. Nach Ende der Zugabe wird die Temperatur noch 15min bei -70°C gehalten, dann wird das Kühlbad entfernt und nach Auftauen des Ansatzes eine weitere Stunde bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird bei 0-8°C durch Zugabe von 30ml MeOH überschüssiges DiBAH umgesetzt. Es wird 30min bei 0°C gerührt, dann wird mit 250ml 4N HCl hydrolysiert, bis der entstandene Niederschlag wieder vollständig in Lösung geht. Die weitere Aufarbeitung nach AAVI ergibt 32.2g farbloses Öl als Rohprodukt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: \varnothing 5 \times 12cm; LM: E:PE - 1:3 \rightarrow 1:1; $V_{Fr} \approx$ 100ml.

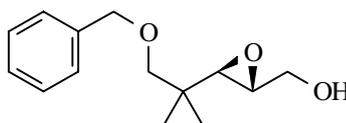
Anmerkung: Auf der Dünnschicht zeigt sich ein unpolarer Spot mit geringem Massenanteil direkt unter dem Produkt, der durch Chromatographie auf dieser Stufe nicht abgetrennt und auch im NMR nicht detektiert werden kann. Die Trennung gelingt jedoch auf der nächsten Stufe.

Ausbeute: 29.8g (95%) farbloses Öl

Summenformel: C₁₄H₂₀O₂ (220.31)

DC: R_F = 0.24 (E:PE - 1:1), Cer

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (s; 6H, 4-C(CH₃)₂), 1.94 (sb; 1H, OH), 3.19 (s; 2H, 5-CH₂), 4.08 (d, ³J = 5Hz; 2H, 1-CH₂), 4.51 (s; 2H, Bn-CH₂), 5.60 (dt, ³J = 5, 15.8Hz; 1H, 2-CH), 5.72 (d, ³J = 15.8Hz; 1H, 3-CH), 7.31 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 24.52 (4-C(CH₃)₂), 37.24 (4-C_q), 63.87 (1-CH₂), 73.27 (Bn-CH₂), 79.24 (5-CH₂), 126.27 (2-CH), 127.34, 127.42, 127.43, 128.28, 128.33 (Ar-CH), 138.63 (Ar-C_q), 139.92 (3-CH) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3372 b, 3028, 2960, 2928, 2864, 1452, 1364, 1360, 1204, 1096, 1028 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e = 220 (1, M⁺), 189 (1), 160 (1), 145 (1), 134 (2), 115 (2), 107 (8), 91 (100). **MSHA:** Ber.: 220.1463; Gef.: 220.1454.

(2R,3R)-5-Benzyloxy-4,4-dimethyl-2,3-epoxy-pent-1-ol**(2R,3R)-80**

Nach der Literaturvorschrift [54] werden in einer Apparatur für metallorganische Reaktionen mit KPG-Rührer, Tropftrichter, Innenthermometer und N₂-Anschluß 10g gemörseretes, aktiviertes Molsieb 4Å und 350ml abs. Dichlormethan vorgelegt und unter Rühren mit 7.5ml (7.10g; 25.0mmol, 0.2eq) Ti(OⁱPr)₄ versetzt. Bei -40°C werden anschließend zunächst 5.6ml (6.69g; 32.4mmol, 0.26eq) (-)-Diethyltartrat zugetropft. Die Lösung wird 15min gerührt, dann werden bei -40°C 27.5g (124.8mmol, 1.0eq) *E*-5-Benzyloxy-4,4-dimethyl-pent-2-en-1-ol **79** in 30ml DCM langsam zugegeben. Es wird weitere 30min bei -40°C gerührt, dann werden als Oxidans abschließend 50ml (275mmol, 2.2eq) ^tBuOOH-Lösung (5.5M in Nonan) bei -40°C zugetropft. Der Ansatz wird über Nacht unter Erwärmung auf RT gerührt, die Dünnschichtchromatographie zeigt vollständigen Umsatz.

Zur Aufarbeitung wird der auf 0°C gekühlte Ansatz zunächst in einen Erlenmeyerkolben mit einer eiskalten Lösung von 40g (144mmol, 1.15eq) Fe^{II}SO₄ • 7H₂O und 16g (106mmol, 0.8eq) Weinsäure-hydrat in 270ml Wasser überführt, dabei färbt sich die wäßrige Phase durch die Oxidation des Eisens tiefbraun. Die Mischung wird eine Stunde bei RT gerührt, dann wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige mit insgesamt 500ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden eingedampft und zur Verseifung des Tartrats mit 270ml Ether aufgenommen, in eine eiskalte Mischung von 4.1g (102.5mmol, 0.83eq) NaOH(s) in 100ml ges. NaCl-Lösung gegossen und 2.5h bei RT gerührt. Die organische Phase wird von der wäßrigen abgetrennt, diese noch mit Ether extrahiert und die vereinigten Extrakte nach Trocknen über MgSO₄ aufkonzentriert. Man erhält 30.7g Rohprodukt als farbloses Öl.

Anmerkung: Der mit dieser Reaktion erzielte Enantiomerenüberschuß wird nach Öffnen des Epoxids zum Diol (*S*)-**73** auf der Stufe des Bis-Acetats (*S*)-**81** durch ¹H-NMR-Shift-Messung zu 95%ee bestimmt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 5 × 11cm; LM: E:PE - 1:3 → 3:1; V_{Ft} ≈ 100ml.

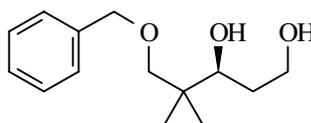
Ausbeute: 28.24g (96%, 95%ee) farbloses Öl.

Summenformel: C₁₄H₂₀O₃ (236.31)

DC: R_F = 0.29 (E:PE - 3:1), Cer

Drehwert: [α]_D²⁰ = +10.23° (95%ee; c = 1.095, CHCl₃)

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (s; 6H, 4-C(CH₃)₂), 2.26 (sb; 1H, OH), 2.92 (d, ³J = 2.6Hz; 1H, 3-CH), 3.09 (dt, ³J = 5, 2.6Hz; 1H, 2-CH), 3.23, 3.28 (2d, je ²J = 12.3Hz; 2H, 5-CH₂), 3.56, 3.87 (2db, ²J = ~12Hz; 2H, 1-CH₂), 4.51 (s; 2H, Bn-CH₂), 7.32 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 20.66, 21.04 (4-C(CH₃)₂), 35.06 (4-C_q), 55.35, 62.18 (2- u. 3-CH), 61.03 (1-CH₂), 73.29 (Bn-CH₂), 77.03 (5-CH₂), 127.36, 127.50, 128.34 (Ar-CH), 138.56 (Ar-C_q) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3416 b, 3112, 3088, 3064, 3028, 2964, 2932, 2868, 1476, 1452, 1380, 1364, 1096, 1028 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e = 187 (4), 108 (22), 92 (100).

(S)-5-Benzyloxy-4,4-dimethyl-pentan-1,3-diol**(S)-73**

Die Öffnung des Epoxides erfolgt in Anlehnung an die Literaturvorschrift. [76] In einer 2l-Apparatur für metallorganische Reaktionen werden 30.3g (128mmol, 1.0eq) Epoxid **80** in 320ml abs. THF vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Bei unter 5°C werden dann 48ml (168mmol, 1.3eq) Red-Al-Lösung (3.5M in Toluol) in 45min zugetropft (*Anmerkung*: Red-Al ist sehr viskos und kann nur mit einer Kanüle mit großem Durchmesser umgefüllt werden). Nach beendeter Zugabe wird noch eine Stunde bei 0°C gerührt, dann wird mit 320ml (640mmol, 5eq) 2N HCl hydrolysiert, bis zunächst entstandener Niederschlag wieder in Lösung geht. Das Produkt wird nach *AAVI-a* mit Ether extrahiert und 35g Rohprodukt werden als farbloses Öl isoliert.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 5 × 10cm; LM: E:PE - 3:1 → E; $V_{Fr} \approx 100$ ml.

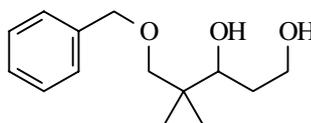
Ausbeute: 29.76g (97%) farbloses Öl

Summenformel: C₁₄H₂₂O₃ (238.32)

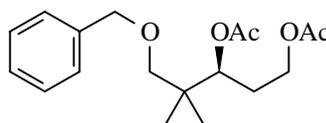
DC: R_F = 0.23 (E), Cer

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -16.15^\circ$ (c = 1.09, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.90, 0.92 (2s; 6H, 4-C(CH₃)₂), 1.63 (qb, ³J = 5Hz; 2H, 2-CH₂), 3.31, 3.40 (2d, je ²J = 9Hz; 2H, 2-CH₂), 3.37 (sb; 1H, OH), 3.71 (m; 1H, 3-CHO), 3.86 (sb; 1H, OH), 4.50 (s; 2H, Bn-CH₂), 7.26–7.35 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 19.58, 22.59 (4-C(CH₃)₂), 32.97 (2-CH₂), 38.21 (4-C_q), 62.33 (1-CH₂), 73.67 (Bn-CH₂), 79.36 (3-CHO), 79.88 (5-CH₂), 127.57, 127.82, 128.49 (Ar-CH), 137.70 (Ar-C_q) ppm. **IR** (CHCl₃): $\tilde{\nu} = 3624, 3472$ b, 3000, 2960, 2932, 2872, 1476, 1452, 1424, 1072, 1028 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e = 220 (24), 193 (17), 165 (27), 159 (11), 147 (14), 129 (29), 115 (40), 107 (100), 91 (99).

(±)-5-Benzyloxy-4,4-dimethyl-pentan-1,3-diol**(±)-73**

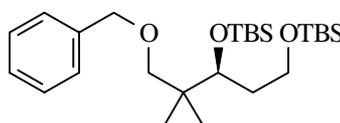
In einer Apparatur für metallorganische Ansätze mit Tropftrichter, KPG-Rührer und Rückflußkühler mit Metallkühlschlange werden 1.6g (41.0mmol, 1.15eq) LiAlH₄ in 100ml Ether vorgelegt. In 20min wird eine Lösung von 10g (35.67mmol, 1.0eq) (±)-5-Benzyloxy-4,4-dimethyl-3-hydroxy-pentansäureethylester (±)-**41** in 50 ml Ether in 20min so zugetropft, daß die Suspension gelinde siedet. Nach beendeter Zugabe wird noch 10min bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch mit 50ml THF versetzt und in der Siedehitze vorsichtig mit 20ml 2N NaOH hydrolysiert, bis der Niederschlag eine weiße Farbe angenommen und körnige Konsistenz hat. Die organische Phase wird abdekantiert und der Niederschlag noch zweimal mit je 50ml THF für 10min ausgekocht, bis die Dünnschicht das Ende der Extraktion anzeigt. Die vereinigten organischen Phasen werden eingedampft, mit Ether aufgenommen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel erneut abgezogen. Die erhaltenen 9.1g blaßgelben Öls werden durch Chromatographie gereinigt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:Dim: \varnothing 3.8 \times 5cm; LM: E; $V_{Fr} \approx 75$ ml.**Ausbeute:** 8.49g (99%) farbloses Öl**Summenformel:** C₁₄H₂₂O₃ (238.32)Die spektroskopischen Daten stimmen mit (S)-**73** überein.**(S)-1,3-Diacetoxy-5-benzyloxy-4,4-dimethyl-pentan****(S)-81**

Die Umsetzung von 120mg (0.50mmol) Diol (S)-**73** nach AAV4 mit 168mg (1.65mmol, 3.3eq) Acetanhydrid und 253mg (2.5mmol, 1.5eq, bezogen auf Ac₂O) Triethylamin liefert 159mg des Bis-Acetates zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses durch ¹H-NMR-Shift-Messung mit 85 Gew.-% (+)-Eu(hfc)₃. Als signifikante Gruppe dient das Acetatsignal. Der aus den Signalhöhen ermittelte ee-Wert beträgt 95%ee.

Reinigung durch Säulenchromatographie:Dim: \varnothing 1.8 \times 7cm; LM: E:PE - 1:3; $V_{Fr} \approx 10$ ml.**Ausbeute:** 159mg (98%) farbloses Öl**Summenformel:** C₁₈H₂₆O₅ (322.40)**DC:** R_F = 0.25 (E:PE - 1:3), Cer

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): δ = 0.92, 0.95 (2s; 6H, 4-C(CH₃)₂), 1.84 (m; 2H, 2-CH₂), 2.01, 2.02 (2s; 6H, 1- u. 3-OAc), 3.15, 3.21 (2d, je ²J = 10Hz; 2H, 5-CH₂), 4.02 (m; 2H, 1-CH₂), 4.56 (s; 2H, Bn-CH₂), 5.10 (dd, ³J = 2, 10Hz; 1H, 3-CHO), 7.23 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 20.90, 20.92, 21.07, 21.09 (4-C(CH₃)₂), 1- u. 3-OAc), 28.88 (2-CH₂), 38.63 (4-C_q), 61.65 (1-CH₂), 73.30 (Bn-CH₂), 74.44 (3-CHO), 76.60 (5-CH₂), 127.44, 127.48, 128.27 (Ar-CH), 138.49 (Ar-C_q), 170.57, 171.03 (2 \times C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3028, 2968, 2936, 2876, 1740 s, 1476, 1452, 1368, 1248, 1100, 1048, 1020 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e = 321 (3), 279 (2), 263 (12), 219 (15), 202 (31), 174 (39), 159 (38), 141 (19), 117 (38), 108 (41), 99 (45), 91 (100).

(S)-1-Benzyloxy-3,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-2,2-dimethyl-pentan**(S)-74**

Nach der allgemeinen Vorschrift AAV5 zur Silylierung werden von 29.7g (124.6mmol, 1.0eq) des Diols (S)-**73** die beiden Hydroxygruppen mit 65.7g (436mmol, 3.5eq) *tert*-Butyl-dimethylsilylchlorid bei 60°C geschützt. Im Verlauf der Reaktion wird zunächst innerhalb von zwei Stunden die primäre Hydroxyfunktion vollständig geschützt, danach dauert das Umsetzen der dann sterisch stark gehinderten sekundären Hydroxyfunktion weitere 42h. Die Aufarbeitung nach 44h Reaktionszeit liefert 60g Rohprodukt.

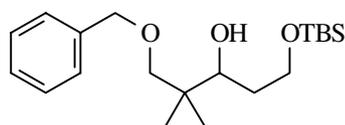
Reinigung durch Säulenchromatographie:Dim: \varnothing 8 \times 10cm; LM: PE \rightarrow E:PE - 1:9; $V_{Fr} \approx 100$ ml.**Ausbeute:** 55.2g (95%) farbloses Öl**Summenformel:** C₂₆H₅₀O₃Si₂ (466.86)

DC: $R_F = 0.26$ (E:PE - 1:6), Cer

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -15.41^\circ$ ($c = 1.045$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 ohne TMS): $\delta = 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08$ (5s; 12H, 3- u. 5-OSi(CH₃)₂), 0.89, 0.90, 0.92 (3s; 24H, 3- u. 5-OSi^tBu, 2-C(CH₃)₂), 1.59, 1.83 (2m; 2H, 4-CH₂), 3.17, 3.30 (2d, je $^2J = 8.6\text{Hz}$; 2H, 1-CH₂), 3.63 (m; 1H, 3-CHO), 3.73 (m; 2H, 5-CH₂), 4.45, 4.53 (2d, je $^2J = 12.2\text{Hz}$; 2H, Bn-CH₂), 7.25–7.37 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100MHz, DEPT, CDCl_3 ohne TMS): $\delta = -5.24, -5.20, -4.29, -3.77, -2.94$ (3- u. 5-OSi(CH₃)₂), 18.13, 18.30 (3- u. 5-OSi^tBu-C_q), 20.71, 21.83 (2-C(CH₃)₂), 25.66, 25.71, 26.00, 26.16 (3- u. 5-OSi^tBu), 36.26 (4-CH₂), 39.34 (2-C_q), 61.15 (5-CH₂), 73.07 (Bn-CH₂), 73.21 (3-CHO), 77.31 (1-CH₂), 127.22, 127.26, 128.20 (Ar-CH), 139.03 (Ar-C_q) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu} = 2956 \text{ s}, 2928 \text{ s}, 2884, 2856, 1472, 1388, 1360, 1256, 1092 \text{ s}, 1048, 1004 \text{ cm}^{-1}$. **MS** (50°C): $m/e = 410$ (3), 380 (2), 337 (15), 303 (28), 263 (30), 221 (42), 189 (71), 147 (100), 91 (99).

(±)-1-Benzyloxy-5-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-3-ol (±)-182



Bei einem Versuch zur Umsetzung von 2.11g (8.84mmol, 1.0eq) racemischen Diols (±)-73 nach AAV5 mit nur 3eq TBS-Cl erfolgt kein vollständiger Umsatz, so daß nach der Aufarbeitung die monosilylierte Verbindung isoliert werden kann.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: $\varnothing 3.8 \times 5.5\text{cm}$; LM: E:PE - 1:9 \rightarrow 1:6; $V_{Fr} \approx 20\text{ml}$.

Ausbeute: 0.63g (20%; 1.79mmol) (±)-182 farbloses Öl.

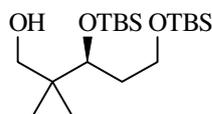
3.09g (75%) (±)-74 farbloses Öl

Summenformel: C₂₀H₃₆O₃Si (352.58)

DC: $R_F = 0.28$ (E:PE - 1:6), Cer

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 ohne TMS): $\delta = 0.08$ (s; 6H, 5-OSi(CH₃)₂), 0.90, 0.92 (2s; 15H, 2-C(CH₃)₂, 5-OSi^tBu), 1.61 (m; 2H, 4-CH₂), 3.28, 3.39 (2d, je $^2J = 9\text{Hz}$; 2H, 1-CH₂), 3.54 (d, $^3J = 3\text{Hz}$; 1H, OH), 3.65 (m; 1H, 3-CHO), 3.84 (m; 2H, 5-CH₂), 4.51 (s; 2H, Bn-CH₂), 7.25–7.37 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100MHz, DEPT, CDCl_3 ohne TMS): $\delta = -5.36$ (5-OSi(CH₃)₂), 18.29 (5-OSi^tBu-C_q), 19.91, 22.35 (2-C(CH₃)₂), 25.69, 25.83, 25.99 (5-OSi^tBu), 34.02 (4-CH₂), 38.46 (2-C_q), 62.50 (5-CH₂), 73.49 (Bn-CH₂), 76.39 (3-CHO), 78.77 (1-CH₂), 127.44, 127.54, 128.37 (Ar-CH), 138.43 (Ar-C_q) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu} = 3504, 3088, 3064, 3032, 2956, 2928, 2856, 1472, 1408, 1388, 1360, 1256, 1088, 1028, 1004 \text{ cm}^{-1}$. **MS** (RT): $m/e = 352$ (1, M⁺), 296 (3), 189 (10), 171 (4), 145 (3), 131 (17), 105 (7), 91 (100), 75 (24). **MSHA:** Ber.: 352.2434; Gef.: 352.2444.

(S)-3,5-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-1-ol (S)-75



Entsprechend der Vorschrift für Mitteldruckhydrierungen AAV9-b werden 55.2g (118.2mmol) (S)-74 in 240ml MeOH an 945mg Palladium auf Aktivkohle (10%) bei 3.7bar

Wasserstoffdruck für 48h hydriert. Die als graues Öl erhaltenen 42g Rohprodukt werden an Kieselgel filtriert.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 5 × 10cm; LM: E:PE - 1:9 → 1:6; $V_{Fr} \approx 100\text{ml}$.

Ausbeute: 35.8g (80%) farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}_2$ (376.72)

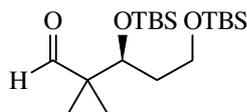
DC: $R_F = 0.32$ (E:PE - 1:6), Cer

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -16.73^\circ$ ($c = 1.07$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 ohne TMS): $\delta = 0.05$ (s; 6H, 5-OSi(CH₃)₂), 0.09, 0.10 (2s; 6H, 3-OSi(CH₃)₂), 0.80, 1.01 (2s; 6H, 2-C(CH₃)₂), 0.89, 0.90 (2s; 18H, 3- u. 5-OSi^tBu), 1.64, 1.91 (2m; 2H, 4-CH₂), 2.97 (m; 1H, OH), 3.29 (dd, $^3J = 7$, 11Hz; 1H, 3-CHO), 3.62–3.76 (m; 4H, 1- u. 5-CH₂) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100MHz, DEPT, CDCl_3 ohne TMS): $\delta = -5.33$, -5.30, -4.27, -4.01 (3- u. 5-OSi(CH₃)₂), 18.20, 18.25 (3- u. 5-OSi^tBu-C_q), 22.07, 22.84 (2-C(CH₃)₂), 25.91, 26.04 (3- u. 5-OSi^tBu), 36.42 (4-CH₂), 39.30 (2-C_q), 60.70 (5-CH₂), 70.22 (1-CH₂), 76.83 (3-CHO) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu} = 3448$ b, 2956, 2928, 2884, 2856, 1472, 1388, 1360, 1256, 1092, 1040, 1004 cm^{-1} . **MS** (110°C): $m/e = 345$ (2), 319 (13), 303 (36), 261 (16), 227 (30), 187 (52), 171 (31), 157 (50), 147 (58), 131 (40), 114 (41), 105 (50), 89 (99), 75 (100).

(S)-3,5-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-2,2-dimethyl-pentanal

(S)-76



Die Umsetzung von 35.8g (95mmol) primären Alkohols (*S*)-75 nach der allgemeinen Vorschrift zur Swern-Oxidation AAV13 ergibt 36g Rohprodukt als blaßgelbes Öl.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 5 × 12cm; LM: E:PE - 1:9; $V_{Fr} \approx 100\text{ml}$.

Ausbeute: 28.8g (81%) farbloses Öl

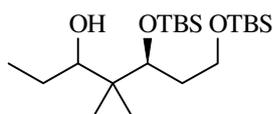
Anmerkung: Ein entsprechend ausgeführter 15mmol-Ansatz liefert das Produkt in 97% Ausbeute.

Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}_2$ (374.71)

DC: $R_F = 0.51$ (E:PE - 1:9), Cer

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -17.49^\circ$ ($c = 1.155$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 ohne TMS): $\delta = 0.03$, 0.08 (2s; 6H, 3-OSi(CH₃)₂), 0.04 (s; 6H, 5-OSi(CH₃)₂), 0.86, 0.88 (2s; 18H, 3- u. 5-OSi^tBu), 0.99, 1.04 (2s; 6H, 2-C(CH₃)₂), 1.57, 1.70 (2m; 2H, 4-CH₂), 3.64 (m; 2H, 5-CH₂), 3.98 (dd, $^3J = 3.1$, 7.6Hz; 1H, 3-CHO), 9.56 (s; 1H, 1-CHO) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100MHz, DEPT, CDCl_3 ohne TMS): $\delta = -5.33$, -5.31, -4.28, -3.93 (3- u. 5-OSi(CH₃)₂), 17.39, 18.97 (2-C(CH₃)₂), 18.21, 18.22 (3- u. 5-OSi^tBu-C_q), 25.88, 25.93 (3- u. 5-OSi^tBu), 36.41 (4-CH₂), 51.24 (2-C_q), 59.67 (5-CH₂), 72.70 (3-CHO), 206.41 (1-CHO) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu} = 2956$, 2928, 2884, 2856, 1704, 1472, 1256, 1100, 1040, 1004 cm^{-1} . **MS** (60°C): $m/e = 303$ (29), 287 (16), 259 (11), 241 (28), 201 (30), 173 (46), 157 (31), 147 (54), 115 (42), 101 (46), 89 (67), 74 (100).

(5S)-5,7-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-4,4-dimethyl-heptan-3-ol
*Diastereomerengemisch***(5S)-77**

Nach der allgemeinen Vorschrift AAV23 werden 28.8g (76.8mmol) Aldehyd (S)-76 mit 108ml (108mmol, 1.4eq) 1M Ethylmagnesiumiodid-Lösung (s. AAV22) in einer *Grignard*-Reaktion umgesetzt. Die Aufarbeitung liefert als Rohprodukt 31.7g braunes Öl.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 5 × 16cm; LM: E:PE - 1:9; $V_{Fr} \approx 80$ ml.

Ausbeute: 4.0g (10.6mmol) 1° Alkohol (S)-75 als Reduktionsprodukt re-isoliert.
22.74g (73%, 85% bezogen auf re-isoliertes (S)-75) (5S)-77 farbloses Öl als 5-Epimerengemisch

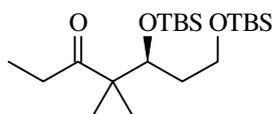
Anmerkung: Ein entsprechend ausgeführter 14mmol-Ansatz ergibt das Produkt (5S)-77 in 82% Ausbeute.

Summenformel: C₂₁H₄₈O₃Si₂ (404.78)

DC: R_F= 0.30, 0.36 (E:PE - 1:9), Cer

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -17.12^\circ$ (c= 1.25, CHCl₃, *Diastereomerengemisch*)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃ ohne TMS): δ= 0.04–0.12 (m; 12H, 5- u. 7-OSi(CH₃)₂), 0.74–1.15 (m; 27H, 4-C(CH₃)₂, 5- u. 7-OSi^tBu, 1-CH₃), 1.32, 1.49 (2m; 2H, 2-CH₂), 1.71, 1.95 (2m; 2H, 6-CH₂), 2.82 (d, ³J= 4Hz; 0.5H, OH), 3.33 (m; 0.5H, 5-CHO), 3.69 (m; 3.5H, 7-CH₂, 3-CHO, 5-CHO), 4.35 (s; 0.5H, OH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃ ohne TMS): δ= -5.41, -5.40, -5.32, -5.29, -4.40, -4.35, -3.92, -3.58 (5- u. 7-OSi(CH₃)₂), 11.26, 11.70 (1-CH₃), 18.17, 18.22, 18.27, 18.36 (5- u. 7-OSi^tBu-C_q), 18.49, 18.69, 20.52, 23.52 (4-C(CH₃)₂), 24.17, 24.45 (2-CH₂), 25.87, 25.94, 26.06, 26.08 (5- u. 7-OSi^tBu), 35.95, 36.46 (6-CH₂), 40.63, 42.77 (4-C_q), 60.10, 61.90 (7-CH₂), 75.49, 77.31, 77.36, 77.94 (3- u. 5-CHO) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu} = 3496$ b, 2956, 2928, 2884, 2856, 1472, 1388, 1360, 1256, 1092, 1024, 1004 cm⁻¹. **MS** (70°C): m/e= 347 (27), 303 (37), 263 (23), 255 (28), 215 (33), 187 (28), 171 (33), 157 (44), 147 (48), 123 (44), 105 (33), 89 (100).

(S)-5,7-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-4,4-dimethyl-heptan-3-on**(S)-64**

Nach der allgemeinen Vorschrift AAV25 werden 22.7g (56.08mmol) sekundärer Alkohol (5S)-77, aufgeteilt in drei gleich große Ansätze, um die Reaktionszeit zu verkürzen, nach *Jones* zum Keton oxidiert. Bei der gemeinsamen Aufarbeitung werden 22.1g Rohprodukt als farbloses Öl erhalten

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 5 × 21cm; LM: E:PE - 1:9; $V_{Fr} \approx 100$ ml.

Ausbeute: 16.56g (73%) farbloses Öl

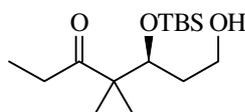
Summenformel: C₂₁H₄₆O₃Si₂ (402.76)

DC: R_F= 0.51 (E:PE - 1:9), Cer

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -9.70^\circ$ (c= 1.04, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃ ohne TMS): δ= 0.01, 0.02, 0.03, 0.08 (4s; 12H, 5- u. 7-OSi(CH₃)₂), 0.86, 0.87 (2s; 18H, 5- u. 7-OSi^tBu), 0.98 (t, ³J= 7.1Hz; 3H, 1-CH₃), 1.03, 1.09 (2s; 6H, 4-C(CH₃)₂), 1.40–1.56 (m; 2H, 6-CH₂), 2.45 (dq, ²J= 18.5Hz, ³J= 7.1Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 2.55 (dq, ²J= 18.5Hz, ³J= 7.1Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 3.54–3.64 (m; 2H, 7-CH₂), 4.05 (dd, ³J= 3, 7.7Hz; 1H, 5-CHO). ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃ ohne TMS): δ= -5.36, -4.09, -4.06 (5- u. 7-OSi(CH₃)₂), 7.69 (1-CH₃), 18.18, 18.30 (5- u. 7-OSi^tBu-C_q), 19.94, 22.13 (4-C(CH₃)₂), 25.87, 26.03 (5- u. 7-OSi^tBu), 31.50 (2-CH₂), 37.20 (6-CH₂), 52.99 (4-C_q), 60.02 (7-CH₂), 73.34 (5-CHO), 215.50 (3-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2928, 2884, 2856, 1708, 1472, 1408, 1388, 1360, 1256, 1096, 1024, 1004 cm⁻¹. **MS** (70°C): m/e= 388 (5), 345 (28), 303 (28), 273 (23), 245 (41), 229 (28), 213 (30), 187 (94), 171 (68), 159 (31), 147 (49), 115 (46), 101 (44), 89 (99), 73 (100).

(S)-5-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-7-hydroxy-4,4-dimethyl-heptan-3-on **(S)-85**



Nach der optimierten Vorschrift zur selektiven Entschützung primärer TBS-Schutzgruppen AAV6 werden 1.00g (2.48mmol) (S)-64 in 40 ml DCM gelöst und bei 0°C mit 2ml einer Mischung von (DCM:TFA:H₂O) - (10:9:1) versetzt. Die erhaltenen 0.71g Rohprodukt erweisen sich als instabil und zeigen bereits 1h nach der Aufarbeitung deutliche Anteile von Zersetzungsprodukt. Aus diesem Grund wird nicht chromatographiert, sondern direkt weiter zur Säure umgesetzt. Von einer analytischen Probe wird ein ¹H-NMR angefertigt.

Summenformel: C₁₅H₃₂O₃Si (288.50)

DC: R_F= 0.16 (E:PE - 1:9), Cer

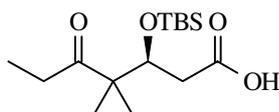
(S)-5-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-7-hydroxy-4,4-dimethyl-heptan-3-on

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃ ohne TMS): δ= 0.09, 0.11 (2s; 6H, 5-OSi(CH₃)₂), 0.84–1.09 (m; 18H, 5-OSi^tBu, 4-C(CH₃)₂, 1-CH₃), 1.34–1.72 (m; 3H, 2-CH₂, 1H an 6-CH₂), 2.14 (m; 1H, 1H an 6-CH₂), 3.65 (m; 2H, 7-CH₂), 4.11 (m; 1H, 5-CHO) ppm.

Vorhergegangene Versuche zur selektiven Entschützung:

Es werden jeweils 50mg Substrat (S)-64 eingesetzt, Die Reaktionskontrolle erfolgt per DC.

- A. 0.5ml TFA:H₂O - 9:1), 0.5ml DCM, 0°C, 1h.
Beide Hydroxyfunktionen sind entschützt.
- B. 0.1ml (TFA:H₂O - 9:1), 1ml DCM, 0°C, 30min.
Vollständiger Umsatz; (S)-85 und doppelt entschütztes Derivat entstehen zu gleichen Anteilen, es sind schon Zersetzungsanteile zu erkennen.
- C. 5mg PPTS, 1ml MeOH, RT, 3d.
Kaum Umsatz; Es kann keine Bildung von (S)-85 beobachtet werden, Abbruch der Reaktion.
- D. 6mg Camphersulfonsäure-hydrat, 1ml MeOH, 3d.
Kein vollständiger Umsatz, Abbruch der Reaktion.
- E. 0.1ml (DCM:TFA:H₂O - 10:9:1), 2ml DCM, 0°C, 30min.
Vollständiger Umsatz; Es wird nur gewünschtes (S)-85 gebildet, Methode der Wahl.

(S)-3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-4,4-dimethyl-5-oxo-heptansäure**(S)-3**

710mg (2.46mmol, 1.0eq) roher primärer Alkohol (*S*)-**85** werden nach AAV26-*a* mit 2.3g (6.2mmol, 2.5eq) PDC in 5ml DMF über Nacht zur Säure oxidiert. Es werden 490mg Rohprodukt als braunes Öl erhalten.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 1.8 × 10cm; LM: E:PE - 1:6 → E; $V_{Fr} \approx 10\text{ml}$.

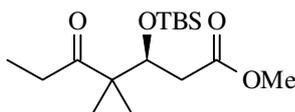
Ausbeute: 490mg (68% über zwei Stufen) farbloses Öl

Summenformel: C₁₅H₃₀O₄Si (302.48)

DC: R_F = 0.35 (E:PE - 1:1), Cer

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -20.12^\circ$ (c = 0.795, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃ ohne TMS): δ = 0.04, 0.06 (2s; 6H, 3-OSi(CH₃)₂), 0.85 (s; 9H, 3-OSi^tBu), 1.00 (t, ³J = 7.1Hz; 3H, 7-CH₃), 1.09, 1.14 (2s; 6H, 4-C(CH₃)₂), 2.33 (dd, ²J = 16.3Hz, ³J = 7.0Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 2.50 (dd, ²J = 16.3Hz, ³J = 3.6Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 2.44–2.62 (m; 2H, 6-CH₂), 4.48 (dd, ³J = 3.6, 7.0Hz; 1H, 3-CHO) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃ ohne TMS): δ = -4.91, -4.41 (3-OSi(CH₃)₂), 7.68 (7-CH₃), 18.10 (3-OSi^tBu-C_q), 20.53, 21.01 (4-C(CH₃)₂), 25.86 (3-OSi^tBu), 31.75 (6-CH₂), 39.20 (2-CH₂), 52.55 (4-C_q), 73.47 (3-CHO), 177.88 (1-C=O), 215.15 (5-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu} = 2956, 2932, 2884, 2856, 2736, 2708, 2680, 2644, 2596, 1712, 1472, 1408, 1388, 1360, 1304, 1252, 1216, 1144, 1092, 1024, 1004\text{ cm}^{-1}$. **MS** (70°C): m/e = 270 (1), 245 (33), 227 (23), 171 (21), 153 (33), 145 (41), 125 (27), 101 (60), 75 (100).

(S)-4,4-Dimethyl-5-oxo-3-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-heptansäuremethylester (S)-183

Entsprechend AAV11 wird eine analytische Probe von (*S*)-**3** mit Diazomethan verestert.

Summenformel: C₁₆H₃₂O₄Si (316.51)

DC: R_F = 0.62 (E:PE - 1:1), Cer

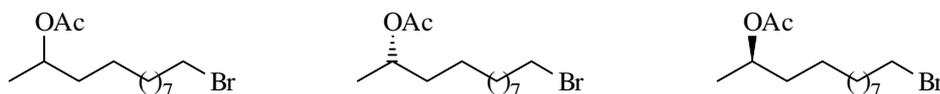
¹H-NMR (200MHz, CDCl₃ ohne TMS): δ = 0.00, 0.05 (3-OSi(CH₃)₂), 0.83 (s; 9H, 3-OSi^tBu), 0.99 (t, ³J = 7.1Hz; 3H, 7-CH₃), 1.07, 1.12 (2s; 6H, 4-C(CH₃)₂), 2.28 (dd, ²J = 15.9Hz, ³J = 7.0Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 2.43 (dd, ²J = 15.9Hz, ³J = 3.9Hz; 1H, 1H an 2-CH₂), 2.52 (m; 2H, 6-CH₂), 3.66 (s; 3H, Ester-CH₃), 4.48 (dd, ³J = 3.9, 7.0Hz; 1H, 3-CHO) ppm.

E2.3 Versuche zu Kapitel 4.2.1

Anmerkung zur Synthese des (11'R)-Carnavalins: Die spektroskopischen Daten der Vorstufen des (11'R)-Carnavalins stimmen vollständig mit denen des (11'S)-Epimers überein, die bereits in der Diplomarbeit beschrieben wurden und auch veröffentlicht sind. [31,64] Aus diesem Grund werden im folgenden nur reduzierte Datensätze angegeben.

(±)-, (S)- und (R)-11-Acetoxy-1-bromdodecan

(±)-, (S)-, (R)-184



Je 132mg (0.5mmol) Edukt **120** [31] werden nach AAV4 mit 102mg (1.0mmol, 2.0eq) Acetanhydrid und 152mg (1.5mmol, 1.5eq, bezogen auf Ac₂O) Et₃N zum entsprechenden Acetat für die Shift-Messungen umgesetzt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 1.8 × 7cm; LM: E:PE - 1:9; V_{Fr} ≈ 10ml.

Ausbeute: je ~148mg (~97%) farbloses Öl

Summenformel: C₁₄H₂₇O₂Br (307.27)

DC: R_F = 0.36 (E:PE - 1:9), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (d, ³J = 6.3Hz; 3H, 12-CH₃), 1.24–1.35, 1.37–1.50, 1.53–1.62 (3m; 12, 3, 1H, 3–10-CH₂), 1.85 (quint, ³J = 7Hz; 2H, 2-CH₂), 2.03 (s; 3H, OAc), 3.41 (t, ³J = 7Hz; 2H, 1-CH₂), 4.88 (m; 1H, 11-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 19.97 (12-CH₃), 21.39 (OAc), 25.40, 28.17, 28.75, 28.87, 29.40, 29.43, 29.47, 32.84, 25.93 (2–10-CH₂), 33.99 (1-CH₂), 170.78 (Ac-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 2972, 2928, 2852, 1736, 1464, 1372, 1244, 1128, 1044, 1020 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e = 246 (18), 162 (12), 148 (18), 111 (14), 102 (13), 97 (32), 87 (100).

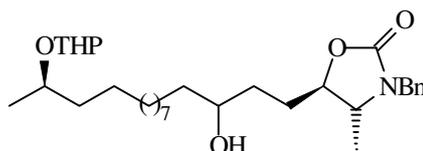
Anmerkungen zu den Shift-Messungen:

- Das Racemat spaltet bei 146% (+)-Eu(hfc)₃ mit 5.25Hz bis zur Grundlinie auf.
- Das (R)-Enantiomer zeigt in dem für das andere Enantiomer erwarteten Bereich kein Signal.
- Eine gemischte Probe von 94.3% (R)-Enantiomer mit 5.7% (S)-Enantiomer zeigt einen deutlich zu erkennenden Signal-Ansatz.

(4R,5R,14'R)-N-Benzyl-5-[3'-hydroxy-14'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-pentadecyl]-4-methyl-oxazolidin-2-on

(4R,5R,14'R)-121

Diastereomerengemisch



Nach der allgemeinen Vorschrift für Grignard-Reaktionen AAV23 werden 2.48g (10mmol, 1.0eq) (4R,5R)-N-Benzyl-4-methyl-5-(3'-oxo-propyl)-oxazolidin-2-on (4R,5R)-**107** mit dem Magnesiumderivat aus 4.89g (14mmol, 1.4eq) (R)-1-Brom-11-(tetrahydropyran-2'-yloxy)-dodecan (R)-**106** umgesetzt. Die Aufarbeitung liefert 6.61g als blaßgelbes Öl.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 3.8 × 10cm; LM: E:PE - 1:1 → E; V_{Fr} ≈ 20ml.

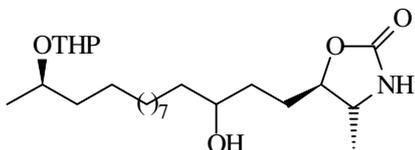
Ausbeute: 4.35g (84%) farbloses Öl

Summenformel: C₃₁H₅₁NO₅ (517.74)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +48.22^\circ$ (c= 1.095, CHCl₃, *Diastereomerengemisch*)

(4*R*,5*R*,14'*R*)-5-[3'-Hydroxy-14'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-pentadecyl]-4-methyl-oxazolidin-2-on **(4*R*,5*R*,14'*R*)-122**

Diastereomerengemisch



Nach der allgemeinen Vorschrift AAV24 werden 4.35g (8.4mmol) *N*-benzylisiertes Oxazolidinon (4*R*,5*R*,14'*R*)-**121** in 20 ml abs. THF, 84ml Ethylamin und 9.6ml (100.8mmol, 12eq) *tert*-Butanol mit 583mg (84mmol, 10eq) Lithium unter *Birch*-Bedingungen debenzylisiert. Die Aufarbeitung ergibt 3.96g schwachgelbes Öl, das an Kieselgel gereinigt wird.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 3.8 × 6cm; LM: E:PE - 3:1 → E:MeOH - 95:5; V_{Fr} ≈ 20ml.

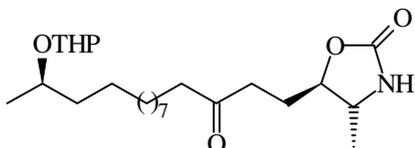
Ausbeute: 3.18g (89%) farbloses Öl

Summenformel: C₂₄H₄₅NO₅ (427.62)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +24.82^\circ$ (c= 0.995, CHCl₃, *Diastereomerengemisch*)

(4*R*,5*R*,14'*R*)-4-Methyl-5-[3'-oxo-14'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-pentadecyl]-oxazolidin-2-on **(4*R*,5*R*,14'*R*)-123**

Diastereomerengemisch



3.18g (7.44mmol) (4*R*,5*R*,14'*R*)-**122** werden nach *Jones* (AAV25) zum Keton oxidiert. Man erhält 2.9g trübes farbloses Öl, das durch Chromatographie gereinigt wird.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 3.8 × 10cm; LM: E:PE - 3:1 → E; V_{Fr} ≈ 20ml.

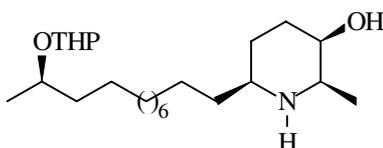
Ausbeute: 2.76g (87%) farbloses Wachs

Summenformel: C₂₄H₄₃NO₅ (425.60)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +32.64^\circ$ (c= 1.10, CHCl₃, *Diastereomerengemisch*)

(2R,3R,6S,11'R)-2-Methyl-6-[11'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-dodecyl]-piperidin-3-ol
(2R,3R,6S,11'R)-125

Diastereomerengemisch



1.70g (4mmol, 1.0eq) des Oxazolidinon-Ketons (4R,5R,14'R)-**123** in 20ml Ethanol werden nach AAV27 unter Bildung des cyclischen Imins (2R,3R,11'R)-**124** mit 20ml (40mmol, 10eq) 2N Natronlauge unter Rückfluß über Nacht verseift. Das rohe Imin wird direkt in 32ml Methanol gelöst und nach AAV9-a mit 150mg Palladium auf Aktivkohle (10%) bei Normaldruck über Nacht hydriert.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

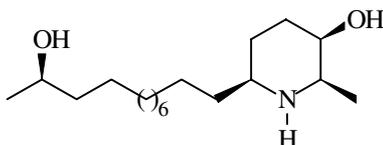
Dim: Ø 2.5 × 13cm; LM: E:MeOH - 95:5 → E:MeOH:Et₃N - 95:5:2; V_{Fr} ≈ 10ml.

Ausbeute: 1.22g (80%) schwachgelbes Öl

Summenformel: C₂₃H₄₅NO₃ (383.61)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -3.94^\circ$ (c = 0.99, CHCl₃, *Diastereomerengemisch*)

(2R,3R,6S,11'R)-6-(11'-Hydroxy-dodecyl)-2-methyl-piperidin-3-ol **(2R,3R,6S,11'R)-6**



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV3 werden 1.20g (3.1mmol, 1.0eq) THP-geschütztes Piperidinol (2R,3R,6S,11'R)-**125** in 25ml Methanol mit 0.52ml (3.1mmol, 1.0eq) 6N HCl entschützt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 2.5 × 13cm; LM: E:MeOH:Et₃N - 90:10:2; V_{Fr} ≈ 10ml.

Ausbeute: 888mg (96%) farblose Kristalle

Summenformel: C₁₈H₃₇NO₂ (299.49)

Schmelzpunkt: 72°C (MTBE)

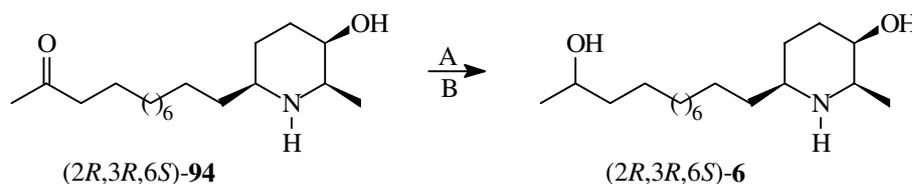
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -14.71^\circ$ (c = 1.14, CHCl₃)

Reduktionsexperimente an (2R,3R,6S)-Cassin 94:

(2R,3R,6S)-6-(11'-Hydroxy-dodecyl)-2-methyl-piperidin-3-ol

(2R,3R,6S)-6

Diastereomerengemisch



Methode A: Zu 45mg (0.15mmol, 1.0eq) (2R,3R,6S)-Cassin **94** in 2ml abs. THF in einer Apparatur für metallorganische Reaktionen werden bei -30°C 1ml (1.00mmol, 7.0eq) BH₃ · THF (1M) gegeben. Es wird 30min bei -30°C und 1.5h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung

werden bei 0°C 4ml 2N HCl zugegeben und 2h bei 0°C hydrolysiert. Die Mischung wird mit 5ml 2N NaOH alkalisch gestellt und die wäßrige Phase dreimal mit Ether extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Abdampfen des Lösemittels wird durch Chromatographie gereinigt.

Ausbeute: 41mg (91%) weiße Kristalle

Summenformel: C₁₈H₃₇NO₂ (299.49)

Schmelzpunkt: 60°C (MTBE)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -9.76^\circ$ (c= 0.82, CHCl₃, Diastereomergemisch)

Methode B: 50mg (0.17mmol, 1.0eq) (2*R*,3*R*,6*S*)-Cassin **94** werden in 2ml Isopropanol gelöst, mit 6mg (0.17mmol, 1.0eq) NaBH₄ versetzt und 2h bei RT gerührt. Der Ansatz wird bei 0°C für 30min mit 1ml 1N HCl hydrolysiert und anschließend mit 1.5ml 1N NaOH alkalisch eingestellt, bevor das Produkt mit Ether extrahiert wird. Die organischen Phasen werden getrocknet, das Lösemittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 45mg (90%) weiße Kristalle

Summenformel: C₁₈H₃₇NO₂ (299.49)

Schmelzpunkt: 58°C (MTBE)

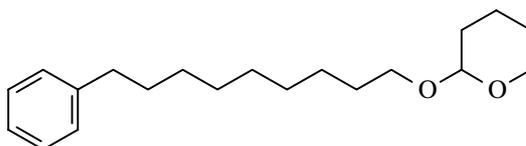
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -8.93^\circ$ (c= 0.84, CHCl₃, Diastereomergemisch)

E2.4 Versuche zu Kapitel 4.2.2

Anmerkung: Die Syntheschiene zum (-)-Irnigain (-)-**126** wurde bis zum Oxazolidinonketon **134** auch mit racemischem Material durchgeführt, die Darstellungen und spektroskopischen Daten sind mit denen der optisch aktiven Verbindungen identisch. Die Schmelzpunkte der kristallinen racemischen Verbindungen **132**, **133**, **134** sind hier zusätzlich angegeben.

9-Phenyl-1-(tetrahydropyran-2'-yloxy)-nonan

128



Die Durchführung erfolgt in Anlehnung an die Literaturvorschrift. [78] 212mg (5mmol, 0.2eq*) LiCl und 0.336mg Cu^{II}Cl₂ (2.5mmol, 0.1eq*) werden in einer Apparatur für metallorganische Reaktionen vorgelegt, mit 10ml THF versetzt und 20min unter Bildung einer roten homogenen Lösung gerührt. Nach Zugabe von 3.07g (10mmol, 1.0eq) 1-Brom-9-(tetrahydropyran-2'-yloxy)-nonan **108** [31,64] in 10ml THF werden bei 0°C 25ml (25mmol, 2.5eq) PhMgBr-Lösung (1M; s. AAV22) zügig zugetropft und die Lösung wird über Nacht bei RT gerührt. Man beobachtet dabei einen Farbumschlag der Mischung von rot über braun, schwarz, violett nach graubraun, ein Teil des Katalysators fällt aus.

Die Aufarbeitung erfolgt mit 90ml ges. Ammoniumchloridlösung wie in AAV23 für Grignard-Reaktionen beschrieben und liefert 3.4g farbloses Öl als Rohprodukt.

(*: bezogen auf die eingesetzte Menge an PhMgBr)

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 3.8 × 11cm; LM: PE → E:PE - 1:9; V_{F1} ≈ 15ml.

Ausbeute: 2.7g (93%)

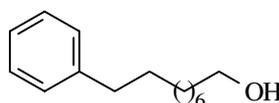
Summenformel: C₂₀H₃₂O₂ (304.47)

DC: R_F= 0.34 (E:PE - 1:9), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 1.23–1.85 (m; 20H, 2–8-CH₂, 3'–5'-CH₂), 2.59 (t, ³J=7.7Hz; 2H, 9-CH₂), 3.37 (dt, ²J=9.5, ³J=6.7Hz; 1H an 1-CH₂), 3.72 (dt, ²J=9.5, ³J=7Hz; 1H an 1-CH₂), 3.49, 3.86 (2m; 2H, 6'-CH₂), 4.57 (m; 1H, 1'-CH), 7.15, 7.23 (2m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ= 19.71, 25.53, 26.24, 29.31, 29.45, 29.48, 29.52, 29.76, 30.81, 31.51 (10 CH₂, 2–8-CH₂, 3'-CH₂–5'-CH₂, n. zug.) 35.99 (9-CH₂), 62.33 (1-CH₂), 67.68 (6'-CH₂), 98.85 (2'-CH₂), 125.54 (Ar-CH), 128.21, 128.39 (4 Ar-CH), 142.92 (Ar-C_q) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3084 w, 3060 w, 3024, 2924 s, 2852 s, 1604, 1496 (Ar), 1452, 1352, 1320, 1284, 1260, 1200, 1184, 1136, 1120, 1076, 1032 (THP) cm⁻¹. **MS** (RT): m/e= 304 (1, M⁺), 303 (3), 302 (2), 285 (1), 220 (1), 202 (2), 118 (6), 105 (9), 103 (23), 101(13), 92 (13), 91 (60, C₇H₇⁺, Bn), 85 (100, C₅H₉O⁺, THP). **MSHA:** Ber.: 304.2402; Gef.: 304.2398.

9-Phenylnonanol

129



6.79g (22.3mmol) des THP-geschützten Alkohols **128** werden nach AAV3 in 180ml Methanol gelöst und mit 3.7ml (22.3mmol, 1.0eq) 6N HCl unter Rückfluß entschützt. Die Aufarbeitung ergibt 5.04g des rohen **129** als farbloses Öl.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 3.8 × 8cm; LM: E:PE - 1:1; V_{Fr} ≈ 20ml.

Ausbeute: 4.87g (99%) farbloses Öl

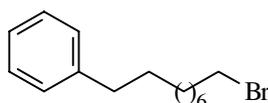
Summenformel: C₁₅H₂₄O (220.34)

DC: R_F= 0.25 (E:PE - 1:1), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 1.30 (sb; 10H, 3–7-CH₂), 1.51–1.65 (m; 5H, 8-CH₂, 2-CH₂, OH), 2.59 (t, ³J= 7.8Hz; 2H, 9-CH₂), 3.61 (t, ³J= 6.6Hz; 2H, 1-CH₂), 7.14–7.19, 7.24–7.30 (2m; Ar-H) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ= 25.73, 29.30, 29.41, 29.43, 29.53 (3–7-CH₂), 31.50 (8-CH₂), 32.77 (2-CH₂), 35.98 (9-CH₂), 63.01 (1-CH₂), 125.55, 128.21, 128.39 (Ar-CH), 142.90 (Ar-C_q) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3332 sb (OH), 3104, 3084, 3060, 3024, 2924 s, 2852 s, 1604 w, 1496 (ar), 1452, 1368, 1056, 1028 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e= 221 (3), 220 (12, M⁺), 202 (5), 145 (2), 131 (6), 117 (23), 104 (99), 91 (100, Bn). **MSHA:** Ber.: 220.1827; Gef.: 220.1834.

1-Brom-9-phenyl-nonan

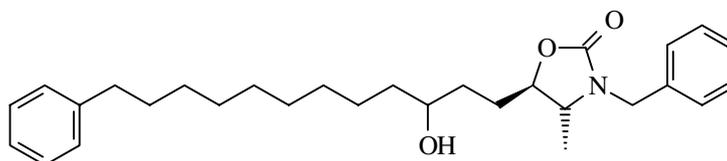
130



Zu 5.84g (17.6mmol, 1.10eq) Tetrabrommethan in einer Apparatur für metallorganische Ansätze werden 3.5g (15.9mmol, 1.0eq) 9-Phenylnonanol **129** in 40ml abs. DCM gegeben. Bei 0°C wird dann eine Lösung von 4.83g (18.4mmol, 1.15eq) Triphenylphosphin PPh₃ in 18ml abs. DCM in 20min zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch eine Stunde bei 0°C gerührt und der Ansatz zur Reinigung eingedampft und auf Kieselgel aufgezogen.

Reinigung durch Säulenchromatographie:Dim: \varnothing 3.8 \times 10cm; LM: PE; $V_{Fr} \approx$ 20ml.**Ausbeute:** 4.26g (100%)**Summenformel:** C₁₅H₂₃Br (283.25)**DC:** $R_F = 0.28$ (PE), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.26\text{--}1.44$ (m; 10H, 3–7-CH₂), 1.60 (m; 2H, 8-CH₂), 1.84 (quint, ³J = 7.1Hz; 2H, 2-CH₂), 2.59 (t, ³J = 7.8Hz; 2H, 9-CH₂), 3.39 (t, ³J = 6.9Hz; 2H, 1-CH₂), 7.14–7.19, 7.23–7.30 (2m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): $\delta = 28.17, 28.75, 29.25, 29.35, 29.38, 31.46, 32.84$ (2–8-CH₂), 33.96 (1-CH₂), 35.97 (9-CH₂), 125.58, 128.23, 128.39 (Ar-CH), 142.87 (Ar-C_q) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu} = 3084, 3060, 3024, 2924$ s, 2852 s, 1604, 1496 (Ar), 1452, 1368, 1352, 1256, 1064, 1028 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e = 285 (8), 284 (47), 283, (12), 282 (48), 281 (12), 223 (3), 180 (5), 133 (7), 105 (9), 92 (100), 91 (72, Bn).

(+)-(4R,5R)-N-Benzyl-5-(3'-hydroxy-12'-phenyl-dodecyl)-4-methyl-oxazolidin-2-on**(4R,5R)-131***Diastereomeregemisch*

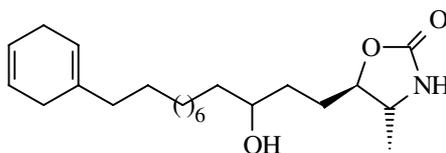
Entsprechend der allgemeinen Vorschrift für *Grignard*-Reaktionen AAV23 werden 2.22g (9mmol, 1.0eq) Oxazolidinaldehyd **107** [31,64] mit der Magnesiumverbindung aus 3.39g (12.6mmol, 1.4eq) 1-Brom-9-phenyl-nonan **130** in THF umgesetzt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:Dim: \varnothing 3.8 \times 11cm; LM: E:PE - 1:1 \rightarrow E; $V_{Fr} \approx$ 20ml.**Ausbeute:** 3.55g (87%) farbloses Öl**Summenformel:** C₂₉H₄₁NO₃ (451.64)**DC:** $R_F = 0.28$ (E), Cer**Drehwert:** $[\alpha]_D^{20} = +62.21^\circ$ (c = 0.995, CHCl₃, *Diastereomeregemisch*)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.17$ (d, ³J = 6.2Hz; 3H, 4-CCH₃), 1.23–1.84 (m; 20H, 1'-CH₂, 2'-CH₂, 4'-11'-CH₂), 2.59 (t, ³J = 7.8Hz; 2H, 12'-CH₂), 3.23 (dq, ³J = 10.8, 6.2Hz; 1H, 4-CHN), 3.52–3.62 (m; 1H, 3'-CHO), 3.97–4.07 (m; 1H, 5-CHO), 4.07 (d, ²J = 15.2Hz; 1H, 1H an Bn-CH₂), 4.76 (d, ²J = 15.2Hz; 1H, 1H an Bn-CH₂), 7.14–7.19, 7.24–7.36 (2m; 10H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): $\delta = 17.86, 17.89$ (4-CCH₃), 25.58, 29.30, 29.47, 29.49, 29.55, 29.60, 29.84, 30.56, 31.49, 32.11, 32.81, 37.64, 37.80 (1'-2'-CH₂, 4'-8'-CH₂), 35.97 (12'-CH₂), 45.69 (Bn-CH₂), 55.55, 55.83 (4-CHN), 71.02, 71.51 (3'-CHO), 80.96, 81.62 (5-CHO), 125.54, 127.85, 128.06, 128.08, 128.20, 128.38, 128.78 (Ar-CH), 135.95, 135.96 (Bn-C_q), 142.91 (Ar-C_q), 157.91 (2-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu} = 3447$ sb (OH), 3062, 3026, 2926 s, 2853, 1748 s, 1736 s, 1604 w, 1496 w, 1454, 1438, 1419, 1382, 1361, 1332, 1319, 1299, 1243, 1203, 1182, 1114, 1069, 1030 cm⁻¹. **MS** (140°C): m/e = 452 (2), 451 (4, M⁺), 433 (7), 342 (3), 315 (5), 248 (5), 150 (7), 134 (11), 104 (8), 91 (100).

(+)-(4*R*,5*R*)-5-(12'-Cyclohexa-1'',4''-dienyl-3'-hydroxy-dodecyl)-4-methyl-oxazolidin-2-on **(4*R*,5*R*)-132**

Diastereomerengemisch



Nach der Vorschrift für *Birch*-Reduktionen AAV24 werden 3.55g (7.86mmol, 1.0eq) Oxazolidinon **131** in 20ml abs. THF mit 545mg (78.6mmol, 10eq) Lithium in 78ml Ethylamin und 8.98ml (94.32, 12eq) *tert*-Butanol *N*-debenzylisiert, dabei wird auch der Phenylring zum 1,4-Cyclohexadien reduziert. Die Aufarbeitung ergibt 3.58g Rohprodukt als gelbes Öl.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 3.8 × 7cm; LM: E → E:MeOH - 95:5; $V_{Fr} \approx 20$ ml.

Ausbeute: 2.76g (96%) farblose Kristalle

Summenformel: C₂₂H₃₇NO₃ (363.54)

Schmelzpunkt: 79°C (MTBE)

Schmelzpunkt von (±)-132: 85°C (MTBE)

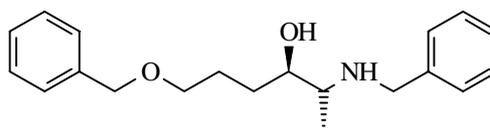
DC: R_F = 0.28 (E:MeOH - 95:5), Cer

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +35.68^\circ$ (c = 1.065, CHCl₃, *Diastereomerengemisch*)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.23–1.92 (m; 23H, 1'-2'-CH₂, 4'-11'-CH₂, 4-CCH₃), 1.94 (t, ³J = 7.7Hz; 2H, 12'-CH₂), 2.55–2.62, 2.65–2.72 (2m; 4H, 3''-CH₂, 6''-CH₂), 3.56–3.68 (m; 2H, 4-CHN, 3'-CHO), 4.08–4.19 (m; 1H, 5-CHO), 5.41 (sb; 1H, 2''-CH), 5.67–5.75 (m; 2H, 4''-CH₂, 5''-CH₂), 5.88 (s; 1H, NH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 20.55, 20.61 (4-CCH₃), 25.63, 25.66, 26.79, 27.38, 27.74, 28.34, 28.99, 29.39, 29.54, 29.55, 29.60, 29.64, 30.03, 30.69, 32.24, 32.87 (1'-2'-CH₂, 4'-11'-CH₂), 37.52, 37.67, 37.83 (3''-CH₂, 6''-CH₂), 53.59, 53.82 (4-CHN), 71.16, 71.59 (3'-CHO), 83.98, 84.60 (5-CHO), 118.03, 124.34, 124.47 (4''-CH, 5''-CH), 135.28 (1''-C_q), 159.07 (2-C=O) ppm. **IR** (CHCl₃): $\tilde{\nu} = 3460, 3000, 2972, 2928$ s, 2856, 2824, 1752, 1600, 1456, 1432, 1392, 1332, 1308, 1228, 1136, 1000 cm⁻¹. **MS** (100°C): m/e = 364 (1), 363 (4, M⁺), 344 (3), 318 (27), 299 (11), 207 (9), 158 (24), 135 (12), 131 (18), 129 (37), 121 (12), 117 (16), 114 (80), 109 (17), 104 (31), 101 (30), 95 (34), 91 (86), 88 (100). **MSHA:** Ber.: 363.2773; Gef.: 363.2775. **Elementaranalyse:** Ber.: C 72.69 H 10.26 N 3.85; Gef.: C 72.66 H 10.09 N 3.97.

(2*R*,3*R*)-2-Benzylamino-6-benzyloxy-hexan-3-ol

(2*R*,3*R*)-185



Versuche zur Öffnung eines *N*-benzylierten Oxazolidinons:

Es werden jeweils 35mg (4*R*,5*R*)-*N*-Benzyl-5-(3'-benzyloxypropyl)-4-methyl-oxazolidin-2-on (4*R*,5*R*)-**113** eingesetzt.

1. 0.5ml MeOH, 1mg NaH (60%), RT, ü.N, kein Umsatz.
2. 0.5ml MeOH, 1mg NaH (60%), 65°C, ü.N, kein Umsatz.
3. 1ml 2N KOH, 0.5ml MeOH, 80°C, ü.N., kein Umsatz.
4. 1ml 2N KOH, 0.5ml EtOH, 80°C, 65h, ~20% Umsatz.

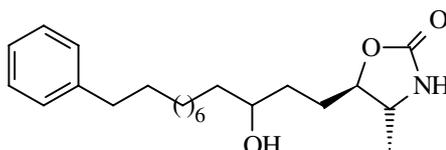
Ausbeute: 6mg (18%) farbloses Öl aus Versuch 4

Summenformel: C₂₀H₂₇NO₂ (313.43)

DC: R_F= 0.20 (E), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 1.10, 1.11 (d, ³J= 6Hz; 3H, 1-CH₃), 1.39, 1.67–1.89 (2m (1:3); 4H, 4–5-CH₂), 2.50 (dq, ³J= 8, 6Hz; 1H, 2-CHN), 3.22 (dt, ³J= 2, 8Hz; 1H, 3-CHO), 3.51 (m; 2H, 6-CH₂), 3.69, 3.92 (2d, je ³J= 12.7Hz; 2H, NBn-CH₂), 4.51 (s; 2H, OBn-CH₂), 7.20–7.40 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** nicht gemessen (zu wenig Substanz). **IR** (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ = 3404, 3088, 3064, 3000, 2960, 2928, 2860, 1496, 1452, 1412, 1364, 1304, 1240, 1096, 1028 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e= 313 (12), 279 (9), 248 (11), 234 (33), 222 (49), 204 (61), 174 (72), 164 (100), 147 (57). **MSHA:** Ber.: 313.2042; Gef.: 313.2028.

(+)-(4R,5R)-5-(3'-Hydroxy-12'-phenyl-dodecyl)-4-methyl-oxazolidin-2-on (4R,5R)-133
Diastereomeregemisch



Re-Aromatisierung nach Lit. [68]: 2.76g (7.59mmol, 1.0eq) Cyclohexadienylderivat (4R,5R)-**132**, gelöst in 20ml Toluol, werden mit der tiefroten Lösung von 2.60g (11.34mmol, 1.5eq) DDQ in 15ml Toluol versetzt und auf 100°C erwärmt. Eine ¹H-NMR-Probe nach 24h zeigt den Abschluß der Reaktion an. Zur Aufarbeitung wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Toluol nachgewaschen. Das Filtrat wird eingedampft und zunächst an Alox N filtriert (Dim: Ø 3.8 × 8cm; LM: DCM:MeOH - 3:1), um restliches DDQ sowie das entstandene Hydrochinon abzutrennen. Die 2.2g Rohprodukt werden als dunkelbraunes Öl erhalten und an Kieselgel chromatographiert.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 3.8 × 11cm; LM: E → E:MeOH - 95:5; V_{Fr} ≈ 20ml.

Ausbeute: 2.14g (78%) farblose Kristalle

Anmerkung: Das Produkt enthält bereits etwa 12% des Ketons (4R,5R)-**134** als Nebenprodukt. Auf der nächsten Stufe der Jones-Oxidation wird das Gemisch aus **133** und **134** gemeinsam umgesetzt. Die für die Ermittlung des Drehwertes und des Schmelzpunktes verwendete Probe enthält nur (4R,5R)-**133**.

Summenformel: C₂₂H₃₅NO₃ (361.52)

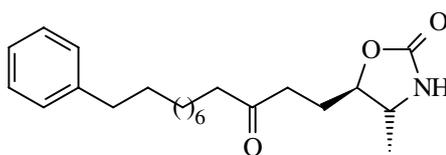
Schmelzpunkt: 81.5°C (MTBE)

Schmelzpunkt von (±)-133: 80-83°C (MTBE)

DC: R_F= 0.31 (E:MeOH - 95:5), Cer

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +35.67^\circ$ (c = 1.20, CHCl₃, *Diastereomeregemisch*)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 1.23–1.91 (m; 23H, 1'–2'-CH₂, 4'–11'-CH₂, 4-CCH₃), 2.59 (t, ³J= 7.7Hz; 2H, 12'-CH₂), 3.54–3.66 (m; 2H, 4-CHN, 3'-CHO), 4.06–4.17 (m; 1H, 5-CHO), 6.22 (s; 1H, NH), 7.14–7.19, 7.24–7.30 (2m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ= 20.56, 20.61 (4-CCH₃), 25.63, 25.65, 29.33, 29.50, 29.52, 29.59, 29.63, 30.02, 30.67, 31.54, 32.22, 32.83, 37.61, 37.78 (1'–2'-CH₂, 4'–11'-CH₂), 35.98 (12'-CH₂), 53.62, 53.83 (4-CHN), 71.09, 71.52 (3'-CHO), 83.99, 84.59 (5-CHO), 125.54, 128.22, 128.40 (Ar-CH), 142.93 (Ar-C_q), 159.33 (2-C=O) ppm. **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3356 (OH), 2924 s, 2852, 1740, 1604, 1492, 1464, 1400, 1328, 1248, 1032, 1000 cm⁻¹. **MS** (190°C): m/e= 362 (3), 361 (5, M⁺), 343 (10), 316 (6), 299 (4), 282 (7), 274 (4), 158 (23), 140 (10), 129 (42), 114 (43), 104 (65), 91 (100), 88 (66). **MSHA:** Ber.: 361.2617; Gef.: 361.2614. **Elementaranalyse:** Ber.: C 73.09 H 9.76 N 3.87; Gef.: C 72.72 H 9.55 N 4.02.

(+)-(4*R*,5*R*)-4-Methyl-5-(3'-oxo-12'-phenyl-dodecyl)-oxazolidin-2-on**(4*R*,5*R*)-134**

Nach der allgemeinen Vorschrift zur Jones-Oxidation AAV25 werden 2.14g (5.92mmol) sekundärer Alkohol (4*R*,5*R*)-**133** (enthält bereits 12% **134**) zum Keton oxidiert.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 3.8 × 5cm; LM: E → E:MeOH - 95:5; $V_{Fr} \approx 20$ ml.

Ausbeute: 1.94g (91%) farblose Kristalle

Summenformel: C₂₂H₃₃NO₃ (359.50)

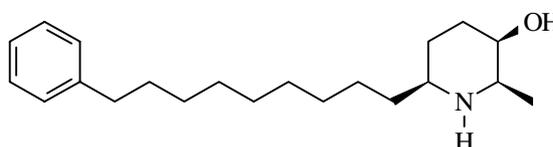
Schmelzpunkt: 71°C (E/PE)

Schmelzpunkt von (±)-134: 75°C (E/PE)

DC: R_F = 0.43 (E:MeOH - 95:5), Cer

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +48.63^\circ$ (c = 1.46, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.23–1.35 (m; 13H, 6'–10'-CH₂, 4-CCH₃), 1.52–1.64 (m; 4H, 5'-CH₂, 11'-CH₂), 1.78–1.88, 1.98–2.07 (2m; 2H, 1'-CH₂), 2.41 (t, ³J = 7.5Hz; 2H, 2'-CH₂), 2.56–2.66 (m; 2H, 4'-CH₂), 2.59 (t, ³J = 7.6Hz; 2H, 12'-CH₂), 3.65 (quint, ³J = 6.3Hz; 1H, 4-CHN), 4.10 (ddd, ³J = 3.1, 6.3, 9.6Hz; 1H, 5-CHO), 6.05 (s; 1H, NH), 7.14–7.19, 7.24–7.30 (2m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 20.35 (4-CCH₃), 23.81, 27.77, 29.18, 29.27, 29.35, 29.42, 31.50 (1'-CH₂, 5'–11'-CH₂), 35.96 (12'-CH₂), 37.61 (2'-CH₂), 42.99 (4'-CH₂), 53.81 (4-CHN), 83.13 (5-CHO), 125.54, 128.21, 128.39 (Ar-CH), 142.90 (Ar-C_q), 158.96 (2-C=O), 209.96 (3'-C=O) ppm. **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3280, 3024, 2972, 2924, 2848, 1776, 1732$ s, 1712, 1496, 1468, 1452, 1416, 1380, 1332, 1312, 1240, 1076, 1024, 1000 cm⁻¹. **MS** (140°C): m/e = 360 (3), 359 (4, M⁺), 344 (3), 314 (4), 297 (7), 283 (7), 271 (18), 253 (16), 228 (5), 184 (17), 171 (9), 149 (10), 131 (23), 123 (9), 114 (30), 110 (32), 104 (20), 91 (100). **MSHA:** Ber.: 359.2460; Gef.: 359.2464. **Elementaranalyse:** Ber.: C 73.50 H 9.25 N 3.90; Gef.: C 73.47 H 9.17 N 4.20.

(-)-(2*R*,3*R*,6*S*)-2-Methyl-6-(9'-phenyl-nonyl)-piperidin-3-ol; (-)-Irnigain**(2*R*,3*R*,6*S*)-126**

Nach der allgemeinen Vorschrift AAV27 werden 1.80g (5.00mmol, 1.0eq) Oxazolidinonketon (4*R*,5*R*)-**134** in 25ml Ethanol gelöst und mit 25ml (50mmol, 10eq) 2N NaOH über Nacht unter Rückfluß verseift, dabei erfolgt Ringschluß zum Imin. Das Rohprodukt wird nach AAV9-a direkt zum Piperidinol bei Normaldruck in 40ml MeOH an 190mg Palladium auf Aktivkohle (10%) über Nacht hydriert.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 2.3 × 10cm; LM: E:MeOH - 95:5 → E:MeOH:Et₃N - 90:10:2; $V_{Fr} \approx 20$ ml.

Ausbeute: 1.437g (90% über 2 Stufen) farbloses Öl

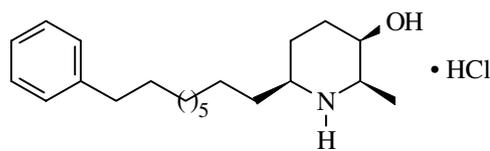
Summenformel: C₂₁H₃₅NO (317.51)

DC: $R_F = 0.27$ (E:MeOH:Et₃N - 90:10:2), Cer, BKG

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -9.2^\circ$ (c= 1.085, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.09$ (d, ³J= 6.4Hz; 3H, 2-CCH₃), 1.21–1.39, 1.41–1.53 (2m; 17H, 4-CH_{ax}, 5-CH₂, 1'-7'-CH₂), 1.60 (quint, ³J= 7.2Hz; 2H, 8'-CH₂), 1.89 (dq, ²J= 14.7Hz, ³J= 2.9Hz; 1H, 4-CH_{eq}), 2.47–2.56 (m; 1H, 6-CH_{ax}N), 2.60 (t, ³J= 7.7Hz; 2H, 9'-CH₂), 2.74 (dq, ³J= 1.5, 6.6Hz; 1H, 2-CH_{ax}N), 3.54 (sb; 1H, 3-CH_{eq}O), 7.14–7.20, 7.24–7.30 (2m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹H-NMR** (400MHz, CD₃OD): $\delta = 1.08$ (d, ³J= 6.8Hz; 3H, 4-CCH₃), 1.24–1.39, 1.42–1.52, 1.56–1.67 (3m; 19H, 4-CH_{ax}, 5-CH₂, 1'-8'-CH₂), 1.88 (dq, ²J= 13.8Hz; ³J= 3.5Hz; 1H, 4-CH_{eq}), 2.45–2.53 (m; 1H, 6-CH_{ax}N), 2.58 (t, ³J= 7.9Hz; 2H, 9'-CH₂), 2.69 (dq, ³J= 1.6, 6.8Hz; 1H, 2-CH_{ax}N), 3.55 (m; 1H, 3-CH_{eq}O), 7.10–7.17, 7.20–7.26 (2m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): $\delta = 18.78$ (4-CCH₃), 25.83, 26.24, 29.32, 29.49, 29.51, 29.57, 29.81, 31.51, 32.11, 37.10 (4-5-CH₂, 1'-8'-CH₂), 35.99 (9'-CH₂), 55.77 (6-CHN), 57.20 (2-CHN), 68.07 (3-CHO), 125.55, 128.21, 128.39 (Ar-CH), 142.92 (Ar-C_q) ppm. **IR** (CHCl₃): $\tilde{\nu} = 3460, 3024, 2928, 2856, 1496, 1464, 1436, 1392, 1264, 1116, 1092$ cm⁻¹. **MS** (50°C): m/e= 317 (1), 316 (5, M⁺), 258 (2), 114 (100), 96 (10), 91 (22). **MSHA**: Ber.: 317.2719; Gef.: 317.2720.

(+)-(2R,3R,6S)-2-Methyl-6-(9'-phenyl-nonyl)-piperidin-3-ol-hydrochlorid; (+)-Irnigain-hydrochlorid (2R,3R,6S)-126 • HCl



100mg (2R,3R,6S)-126 werden in 1ml Isopropanol gelöst und bis zur sauren Reaktion mit einer Lösung von HCl in Isopropanol versetzt. Die Probe wird eingedampft, mit wenig ⁱPrOH aufgenommen und nach Animpfen über Nacht kristallisiert. Die Kristallisation wird durch Zugabe von Hexan vervollständigt. Nach dem Absaugen und Trocknen der Kristalle wird noch einmal aus ⁱPrOH/Hexan umkristallisiert. Es werden schließlich 90mg Salz als weiße Kristalle erhalten.

Ausbeute: 90mg (81%) weiße Kristalle

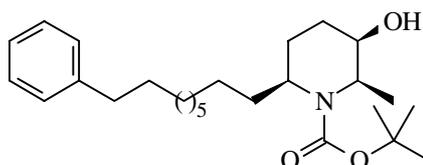
Summenformel: C₂₁H₃₆NOCl (353.97)

Schmelzpunkt: 184°C (ⁱPrOH/Hexan)

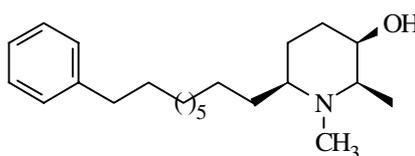
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +2.84^\circ$ (c= 0.95, CHCl₃)

Elementaranalyse: Ber.: C 71.26 H 10.25 N 3.96; Gef.: C 71.00 H 10.27 N 3.92.

(+)-(2R,3R,6S)-N-Boc-2-methyl-6-(9'-phenyl-nonyl)-piperidin-3-ol; N-Boc-irrigain (2R,3R,6S)-135



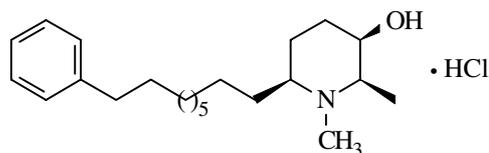
Nach AAV7 werden 100mg (0.32mmol) des Piperidinols (-)-Irnigain (2R,3R,6S)-126 mit 140mg (0.64mmol, 2.0eq) Boc₂O und 97mg (0.96mmol, 1.5eq, bezogen auf Boc₂O) Et₃N umgesetzt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:Dim: $\varnothing 1.8 \times \text{cm}$; LM: E:PE - 3:1; $V_{\text{Fr}} \approx 10\text{ml}$.**Ausbeute:** 116mg (88%) farbloses Öl**Summenformel:** $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}_3$ (417.63)**DC:** $R_{\text{F}} = 0.30$ (E:PE - 3:1), Cer**Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.67^\circ$ ($c = 0.78$, CHCl_3) **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3): $\delta = 1.19$ (d, $^3J = 7.1\text{Hz}$; 3H, 2-C CH_3), 1.27–1.77 (m; 20H, 4- CH_2 , 5- CH_2 , 1'-8'- CH_2), 1.51 (s; 9H, Boc-C(CH_3) $_3$), 2.65 (t, $^3J = 7.7\text{Hz}$; 2H, 9'- CH_2), 3.80, 4.04 (2m; 2H, 2- u. 6- CHN), 4.46 (m; 1H, 3- CHO), 7.20–7.24, 7.30–7.35 (2m; 5H, Ar- CH) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3): $\delta = 13.58$ (2-C CH_3), 22.88, 26.44, 27.64, 29.31, 29.48, 29.49, 29.63, 26.64, 31.49, 35.00 (4-5- CH_2 , 1'-8'- CH_2), 28.48 (Boc-C(CH_3) $_3$), 35.96 (9'- CH_2), 49.67, 50.42 (2- u. 6- CHN), 69.89 (3- CHO), 79.42 (Boc-C(CH_3) $_3$), 125.53, 128.19, 128.37 (Ar- CH), 142.90 (Ar- C_q), 155.32 (Boc-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu} = 3488, 3024, 2976, 2924$ s, 2852, 1784, 1708, 1684 s, 1604, 1496, 1464, 1408, 1364, 1324, 1252, 1220, 1168, 1104, 1076, 1032 cm^{-1} . **MS** (140°C): $m/e = 417$ (0.3, M^+), 316 (3), 302 (2), 258 (3), 214 (17), 158 (74), 114 (100), 96 (26), 91 (30).**(+)-(2R,3R,6S)-N,2-Dimethyl-6-(9'-phenyl-nonyl)-piperidin-3-ol; (+)-N-Methyl-irrigain (2R,3R,6S)-127**

In einer Apparatur für metallorganische Reaktionen werden 36mg (0.96mmol, 5.0eq) LiAlH_4 vorgelegt und mit 1ml THF überschichtet. Bei RT werden 80mg (0.191mmol, 1.0eq) *N*-Boc-Irrigain (2R,3R,6S)-135 in 1ml THF zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 4h zum Rückfluß erwärmt. Zur Aufarbeitung wird bei RT mit 0.5ml 6N NaOH hydrolysiert, der Niederschlag wird abgesaugt und mit Ether gewaschen, das Filtrat wird über MgSO_4 getrocknet und eingedampft.

Reinigung durch Säulenchromatographie:Dim: $\varnothing 1.8 \times 8\text{cm}$; LM: E:PE - 3:1 \rightarrow E:MeOH:Et $_3\text{N}$ - 90:10:2; $V_{\text{Fr}} \approx 10\text{ml}$.**Ausbeute:** 38mg (60%) farbloses Öl**Summenformel:** $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}$ (331.54)**DC:** $R_{\text{F}} = 0.37$ (E:MeOH:Et $_3\text{N}$ - 90:10:2), Cer**Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.41^\circ$ ($c = 1.22$, CHCl_3) **$^1\text{H-NMR}$** (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (d, $^3J = 6.6\text{Hz}$; 3H, 2-C CH_3), 1.21–1.71 (m; 19H, 5- CH_2 , 1'-8'- CH_2 , 4- CH_{ax}), 1.81–1.87 (m; 1H, 4- CH_{eq}), 1.95 (m; 1H, 6- $\text{CH}_{\text{ax}}\text{N}$), 2.15 (m; 1H, 2- $\text{CH}_{\text{ax}}\text{N}$), 2.17 (s; 3H, N- CH_3), 2.60 (t, $^3J = 7.5\text{Hz}$; 2H, 9- CH_2), 3.54 (sb; 1H, 3- $\text{CH}_{\text{eq}}\text{O}$), 7.14–7.20, 7.24–7.30 (2m; 5H, Ar- CH) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 18.64$ (2-C CH_3), 24.78, 29.32, 29.50, 29.56, 29.62, 30.18, 31.51, 31.78, 33.94 (4-5- CH_2 , 1'-8'- CH_2), 35.99 (9'- CH_2), 37.16 (N- CH_3), 62.68 (6- CHN), 63.84 (2- CHN), 70.47 (3- CHO), 125.54, 128.21, 128.39 (Ar- CH), 142.93 (Ar- C_q) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu} = 3440$ b, 3084, 3060, 3024, 2924 s, 2852, 2776, 1604, 1496, 1452, 1316, 1176, 1080, 1028 cm^{-1} . **MS** (50°C): $m/e = 331$ (1, M^+), 330 (2), 316 (2), 287 (2), 273 (2), 164 (1), 128 (100), 111 (5), 91 (11). **MSHA:** Ber.: 331.2875; Gef.: 331.2869.

(+)-(2*R*,3*R*,6*S*)-*N*,2-Dimethyl-6-(9'-phenyl-nonyl)-piperidin-3-ol; (+)-*N*-Methyl-
irrigain-hydrochlorid (2*R*,3*R*,6*S*)-127 • HCl



100mg *N*-Methylirrigain (2*R*,3*R*,6*S*)-127, gelöst in 1ml *i*PrOH, werden mit einer Lösung von HCl in *i*PrOH bis zur sauren Reaktion versetzt. Die Mischung wird eingedampft und mit 2ml MTBE aufgenommen. Die Kristallisation wird durch Zugabe von Impfkristallen gestartet und über Nacht stehen gelassen. Durch tropfenweise Addition von 2ml Hexan wird die Fällung vervollständigt und der Niederschlag bei 0°C abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 93mg (84%) weiße Kristalle

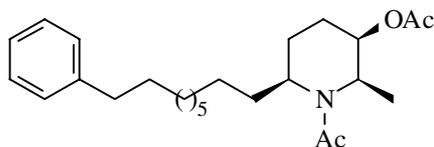
Summenformel: C₂₂H₃₈NOCl (368.00)

Schmelzpunkt: 128° (MTBE:Hexan - 1:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +6.53^\circ$ (c= 1.01, CHCl₃)

Elementaranalyse: Ber.: C 71.80 H 10.41 N 3.81; Gef.: C 71.62 H 10.41 N 3.80

(+)-(2*R*,3*R*,6*S*)-*N*,3-Diacetyl-2-methyl-6-(9'-phenyl-nonyl)-piperidin-3-ol (2*R*,3*R*,6*S*)-
186



Nach der allgemeinen Vorschrift zur Acetylierung AAV4 werden 100mg (0.31mmol, 1.0eq) (-)-Irrigain (2*R*,3*R*,6*S*)-126 mit 127mg (1.24mmol, 4eq) Acetanhydrid und 188mg (1.86mmol, 1.5eq, bezogen auf Ac₂O) Et₃N über Nacht bisacetyliert.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 1.8 × 9cm; LM: E; V_{Fr} ≈ 10ml.

Ausbeute: 120mg (95%) farbloses Öl

Summenformel: C₂₅H₃₉NO₃ (401.58)

DC: R_F = 0.26 (E), Cer

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +16.79^\circ$ (c= 0.965, CHCl₃)

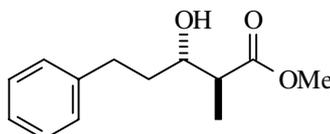
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.15, 1.21 (2d, 7.0, 7.1Hz; 3H, 2-CCH₃), 1.17–1.92 (m; 20H, 4–5-CH₂, 1'–8'-CH₂), 2.05, 2.08, 2.10, 2.11 (4s, ~1:1:1:1; 6H, NAc, OAc), 2.59 (t, ²J = 7.8Hz; 9'-CH₂), 3.66–3.75 (m; 0.5H, 6-CHN), 4.22 (quint, ³J = 6.6Hz; 0.5H, 2-CHN), 4.59 (qb, ³J = 7.3Hz; 0.5H, 6-CHN), 4.72–4.84 (m; 1H, 3-CHO), 4.96 (quint, 6.6Hz; 0.5H, 2-CHN), 7.17–7.20, 7.23–7.29 (2m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 14.32, 15.16 (2-CCH₃), 21.15 (OAc), 22.07, 22.43 (NAc), 19.78, 19.86, 25.57, 26.27, 27.55, 27.80, 29.27, 29.31, 29.47, 29.53, 29.57, 29.64, 31.52, 34.58, 35.31 (4–5-CH₂, 1'–8'-CH₂), 35.97 (9'-CH₂), 45.43, 47.25 (6-CHN), 50.32, 52.76 (2-CHN), 71.30, 72.06 (3-CHO), 125.53, 128.21, 128.39 (Ar-CH), 142.95 (Ar-C_q), 170.13, 170.26 (OAc-C_q, NAc-C_q) ppm. **IR** (CHCl₃): $\tilde{\nu} = 3000, 2928$ s, 2856, 1728 s, 1624 s, 1496, 1416, 1368, 1312, 1252 s, 1160, 1136, 1112, 1064, 1028 cm⁻¹. **MS** (110°C): m/e = 403 (3), 401 (10,

M⁺), 358 (1), 341 (2), 298 (3), 198 (100), 156 (70), 137 (27), 96 (56). **MSHA**: Ber.: 401.2930; Gef.: 401.2935.

E2.5 Versuche zu Kapitel 4.3.1

(±)-*anti*-3-Hydroxy-2-methyl-5-phenyl-pentansäuremethylester

(±)-148a



3.0g (14.5mmol) (±)-*anti*-3-Hydroxy-2-methyl-5-phenyl-pent-4-ensäure [29] werden nach *AAVII* mit Diazomethan verestert, anschließend erfolgt die Hydrierung der Doppelbindung nach *AAV9-a* über Nacht bei Normaldruck an 75mg Palladium auf Aktivkohle (10%) in 20ml Methanol. Das Produkt enthält 5% an *syn*-Derivat (±)-**148s**, die für die folgenden *Mitsunobu*-Modellreaktionen zum Konfigurationsvergleich herangezogen werden.

Ausbeute: 3.04g (95% über zwei Stufen) farbloses Öl

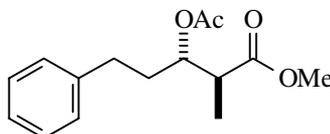
Summenformel: C₁₃H₁₈O₃ (222.28)

DC: R_F= 0.28 (E:PE - 1:1), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 1.20 (d, ³J= 7.3Hz; 3H, 2-CCH₃), 1.78 (m; 2H, 4-CH₂), 2.54 (quint, ³J= 7.3Hz; 1H, 2-CH), 2.69 (ddd, ²J= 13.7Hz, ³J= 6.8, 9.7Hz; 1H, 1 H an 5-CH₂), 2.75 (d, ³J= 6.8Hz; 1H, OH), 2.87 (ddd, ²J= 13.7Hz, ³J= 5.3, 9.9Hz; 1H, 1H an 5-CH₂), 3.67 (m; 1H, 3-CHO), 3.70 (s; 3H, Ester-CH₃), 7.15–7.31 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ= 14.33 (2-CCH₃), 31.92 (4-CH₂), 36.63 (5-CH₂), 45.26 (2-CH), 51.76 (Ester-CH₃), 72.65 (3-CHO), 125.88, 128.42, 128.47 (Ar-CH), 141.92 (Ar-C_q), 176.42 (1-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3456 b, 3084, 3060, 3024, 2976, 2948, 2880, 2860, 1736, 1600, 1496, 1452, 1436, 1408, 1360, 1320, 1264, 1200, 1168, 1096, 1080, 1044 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e= 222 (3, M⁺), 204 (37, M⁺-H₂O), 190 (2), 173 (4), 144 (33), 129 (9), 117 (100), 91 (74, Bn). **MSHA**: Ber.: 222.1256; Gef.: 222.1250.

(±)-*anti*-3-Acetoxy-2-methyl-5-phenyl-pentansäuremethylester

(±)-187a



Für den spektroskopischen Konfigurationsvergleich werden 50mg (0.22mmol, 1.0eq) (±)-**148a** nach *AAV4* mit 46mg (0.45mmol, 2.0eq) Acetanhydrid zum Acetat umgesetzt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 1.8 × 5cm; LM: E:PE - 1:9; V_{Fr} ≈ 10ml.

Ausbeute: 52mg (92%)

Summenformel: C₁₅H₂₀O₄ (264.32)

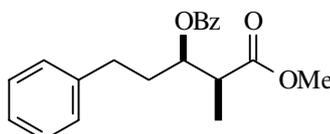
DC: R_F= 0.20 (E:PE - 1:9), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 1.16 (d, ³J= 7Hz; 3H, 2-CCH₃), 1.90 (q, ³J= 7Hz; 2H, 4-CH₂), 2.03 (s; 3H, 3-OAc), 2.63 (m; 2H, 5-CH₂), 2.81 (quint, ³J= 7Hz; 1H, 2-CH), 3.66 (s; 3H, Ester-CH₃), 5.8 (q, ³J= 7Hz; 1H, 3-CHO), 7.15–7.31 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR**

(100MHZ, DEPT, CDCl₃): δ = 12.40 (2-CCH₃), 20.96 (3-OAc), 31.67, 32.75 (4- u. 5-CH₂), 43.13 (2-CH), 51.77 (Ester-CH₃), 74.11 (3-CHO), 126.03, 128.32, 128.45 (Ar-CH), 170.41 (3-OAc-C=O), 173.79 (1-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3060, 3028, 2984, 2952, 1740 s, 1496, 1452, 1436, 1372, 1312, 1236, 1204, 1168, 1104, 1068, 1028 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e= 264 (0.3, M⁺), 204 (76, M⁺-HOAc), 173 (23), 144 (81), 129 (23), 117 (100), 91 (73, Bn).

(±)-syn-3-Benzoyloxy-2-methyl-5-phenyl-pentansäuremethylester

(±)-188s



In einer Apparatur für metallorganische Reaktionen werden 262mg (1.0mmol, 2.0eq) PPh₃ in 2.5ml THF vorgelegt, bei 0°C langsam mit 202mg DIAD (1.0mmol, 2.0eq) in 0.5ml THF versetzt. Es wird 30 min bei 0°C gerührt, dabei fällt das Betain aus. Zu der Mischung wird eine Lösung von 111mg (0.5mmol, 1.0eq) (±)-**148a** und 122mg (1.0mmol, 2.0eq) Benzoesäure in 1ml THF zugegeben. Nach Rühren über Nacht bei RT wird der wieder homogene Ansatz eingedampft und an Kieselgel gereinigt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 1.8 × 10cm; LM: PE → E:PE - 1:3; V_{Fr} ≈ 8ml.

Anmerkung: Die Produktfraktionen enthalten noch Benzoesäure und deren Anhydrid. Die Säure wird durch Ausschütteln dieser Fraktionen mit NaHCO₃-Lösung entfernt, die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und erneut kurz über Kieselgel (Ø 1.8 × 5cm) filtriert. Das Anhydrid wird auf der nächsten Stufe (±)-**187s** abgetrennt.

Ausbeute: 95mg (58%) farbloses Öl

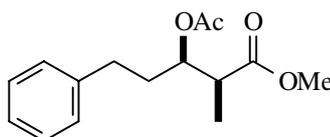
Summenformel: C₂₀H₂₁O₄ (325.38)

DC: R_F = 0.34 (E:PE - 1:3), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (d, ³J= 7.0Hz; 3H, 2-CCH₃), 2.70 (m; 2H, 5-CH₂), 2.88 (dq, ³J= 5.5, 7.0Hz; 1H, 2-CH), 3.66 (s; 3H, Ester-CH₃), 5.47 (m; 1H, 3-CHO), 7.17, 7.27 (2m; 5H, 5-Ar-CH), 7.47, 7.60, 8.04, 8.13 (4m; 5H, Bz-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHZ, DEPT, CDCl₃): δ = 12.15 (2-CCH₃), 31.92, 33.89 (4-5-CH₂), 43.33 (2-CH), 51.87 (Ester-CH₃), 74.45 (3-CHO), 126.01, 128.29, 128.38, 128.43, 129.30, 129.64, 130.13, 130.18, 133.01 (Ar-CH), 141.14 (Ar-C_q), 165.99 (Bz-C=O), 174.08 (1-C=O) ppm. **IR** (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ = 3064, 3000, 2952, 1732 s, 1604, 1584, 1496, 1452, 1416, 1356, 1316, 1272, 1176, 1112, 1068, 1024 cm⁻¹. **MS** (50°C): m/e= 204 (47), 173 (8), 144 (36), 117 (98), 105 (100), 91 (34), 77 (59).

(±)-syn-3-Acetoxy-2-methyl-5-phenyl-pentansäuremethylester

(±)-187s



Aus 73mg (0.22mmol) des benzylierten Probesters (±)-**188s** werden nach AAV12 33mg (0.15mmol) des Hydroxyesters freigesetzt, dabei werden 14mg Eliminierungsprodukt *E*-**189** isoliert. (±)-**148s** wird direkt mit 30mg (0.3mmol, 2.0eq) Ac₂O nach AAV4 acetyliert.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: \varnothing 1.8 \times 8cm; LM: E:PE- 1:9; $V_{Fr} \approx$ 8ml.

Ausbeute: 17mg (43%)

Summenformel: C₁₅H₂₀O₄ (264.32)

DC: R_F= 0.20 (E:PE - 1:9), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (d, ³J= 7Hz; 3H, 2-CCH₃), 1.91 (m; 2H, 4-CH₂), 2.04 (s; 3H, 3-OAc), 2.63 (m; 2H, 5-CH₂), 2.71 (m; 1H, 2-CH), 3.67 (s; 3H, Ester-CH₃), 5.21 (m; 1H, 3-CHO), 7.15–7.31 (Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 11.95 (2-CCH₃), 20.91 (3-OAc), 32.30, 33.75 (4- u. 5-CH₂), 43.16 (2-CH), 51.87 (Ester-CH₃), 73.83 (3-CHO), 126.05, 128.31, 128.46 (Ar-CH), 170.55 (3-OAc-C=O), 174.14 (1-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3084, 3060, 3024, 2984, 2860, 1740 s, 1604, 1496, 1452, 1436, 1372, 1320, 1236 s, 1200, 1168, 1120, 1100, 1076, 1028 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e= 264 (0.1, M⁺), 204 (31, M⁺-HOAc), 173 (10), 144 (32), 117 (100), 91 (38).

Versuche zur direkten Darstellung von (±)-187s aus (±)-148a und Essigsäure mittels Mitsunobu-Reaktion:

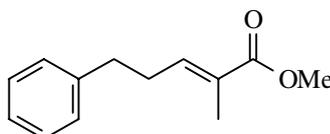
Es werden jeweils 111mg (0.5mmol, 1.0eq) (±)-**148a** eingesetzt, alle Zugaben erfolgen bei 0°C in der angegebenen Reihenfolge, nach Zugabe aller Reaktanden wird über Nacht bei RT gerührt.

1. 131mg (0.5mmol, 1.0eq) PPh₃, (±)-**148a**, 30mg (0.5mmol, 1.0eq) HOAc vorlegen in 0.5ml THF, 101mg (0.5mmol, 1.0eq) DIAD in 0.5ml THF, kein Umsatz.
2. 262mg (1.0mmol, 2.0eq) PPh₃ in 2.5ml THF, 202mg (1.0mmol, 2.0eq) DIAD in 0.5ml THF, 30min, ((±)-**148a** + 60mg (1.0mmol, 2.0eq) HOAc) in 1.0ml THF, geringer Umsatz von 10%, Abbruch.
3. 262mg (1.0mmol, 2.0eq) PPh₃ in 2.5ml THF, 202mg (1.0mmol, 2.0eq) DIAD in 0.5ml THF, 30min, 60mg (1.0mmol, 2.0eq) HOAc in 0.5ml THF, 10min, (±)-**148a** in 0.5ml THF, kaum Umsatz.

Ergebnis: Essigsäure ist für die Veresterung sekundärer Alkohole unter den Mitsunobu-Bedingungen als Säurekomponente nicht geeignet.

E-2-Methyl-5-phenyl-pent-2-ensäuremethylester

E-189

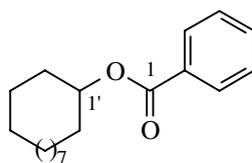


Bei der oben beschriebenen Darstellung von (±)-**187s** entstehen als Nebenprodukt 14mg **E-189**, dessen *E*-Konfiguration der Doppelbindung nach dem Inkrementsystem [77] ermittelt wird.

Summenformel: C₁₃H₁₆O₂ (204.26)

DC: R_F= 0.46 (E:PE - 1:3), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.78 (d, ⁴J= 1Hz; 3H, 2-CCH₃), 2.49 (qb, ³J= 7.6Hz; 2H, 4-CH₂), 2.75 (t, ³J= 7.8Hz; 2H, 5-CH₂), 3.73 (s; 3H, Ester-CH₃), 6.81 (tq, ³J= 7.5Hz, ⁴J= 1Hz; 1H, 3-CH), 7.17–7.31 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 12.35 (2-CCH₃), 28.96, 30.55 (4–5-CH₂), 51.71 (Ester-CH₃), 126.11, 128.22, 128.35 (Ar-CH), 141.21 (Ar-C_q), 141.24 (3-CH), 168.61 (1-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3084, 3060, 3024, 2992, 2948, 2928, 2856, 1712 s, 1648 (C=C), 1604, 1496, 1436, 1388, 1360, 1268, 1220, 1192, 1116, 1084, 1028 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e= 204 (12, M⁺), 91 (100). **MSHA:** Ber.: 204.1150; Gef.: 204.1148.

Benzoessäurecyclododecylester**190**

Zur Erarbeitung der geeigneten Säurekomponente wird Cyclododecanol nach der *Mitsunobu*-Methode mit Benzoessäure verestert. Dabei wird bei einer zur Darstellung von (\pm)-**188s** analogen Vorgehensweise mit 92mg (0.5mmol, 1.0eq) Cyclododecanol und 122mg (1.0mmol, 2.0eq) Benzoessäure ein Umsatz von 90% nach DC beobachtet.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

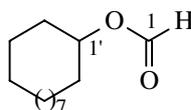
Dim: \varnothing 1.8 \times 10cm; LM: PE \rightarrow E:PE - 1:9; $V_{Fr} \approx$ 8ml.

Ausbeute: 84mg (58% isolierte Ausbeute)

Summenformel: C₁₉H₂₈O₂ (288.43)

DC: R_F = 0.50 (E:PE - 1:9), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.25–1.55 (m; 18H, 3'–11'-CH₂), 1.56–1.93 (m; 4H, 2'- u. 12'-CH₂), 5.26 (m; 1H, 1'-CHO), 7.35–7.59, 8.05 (2m; 5H, Ar-CH) ppm.

Ameisensäurecyclododecylester**191**

In einer Apparatur für metallorganische Ansätze werden 262mg (1.0mmol, 2.0eq) PPh₃ in 2.5ml THF gelöst und bei 0°C mit einer Lösung von 202mg (1.0mmol, 2.0eq) DIAD in 0.5ml THF versetzt. Nach 30min Rühren werden 92mg (0.5mmol, 1.0eq) Cyclododecanol **150** und 46mg (1.0mmol, 2.0eq) Ameisensäure in 1ml THF bei 0°C zu dem ausgefallenen Betain getropft. Nach Rühren über Nacht wird die klare Lösung eingedampft und chromatographiert.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: \varnothing 1.8 \times 10cm; LM: PE \rightarrow E:PE - 1:9; $V_{Fr} \approx$ 8ml.

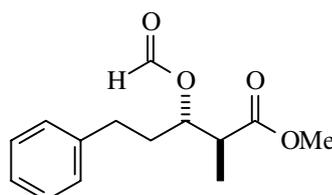
Ausbeute: 60mg (57%) farbloses Öl

Summenformel: C₁₃H₂₄O₂ (212.33)

DC: R_F = 0.50 (E:PE - 1:3), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.28–1.47 (m; 18H, 3'–11'-CH₂), 1.49–1.59, 1.69–1.80 (2m; 4H, 2'- u. 12'-CH₂), 5.14 (m; 1H, 1'-CHO), 8.05 (s; 1H, 1-C(H)=O) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 20.85, 23.19, 23.35, 23.80 (4'–10'-CH₂), 24.01 (3'- u. 11'-CH₂), 29.09 (2'- u. 12'-CH₂), 72.25 (1'-CHO), 160.92 (1-C(H)=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 2932 s, 2864, 1724 s, 1468, 1444, 1372, 1348, 1240, 1180 s, 1072, 1044 cm⁻¹.

MS (RT): m/e = 212 (0.2, M⁺), 166 (36), 138 (16), 109 (28), 96 (80), 83 (100).

(±)-anti-3-Formyloxy-2-methyl-5-phenyl-pentansäuremethylester**(±)-151a**

Zum spektroskopischen Vergleich wird eine analytische Probe von 100mg (0.45mmol, 1.0eq) 3-Hydroxyester (±)-**148a** in 2ml (52mmol, 115eq) Ameisensäure bei 65°C in 2h zum Formiat umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach *AAVI-b2*.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

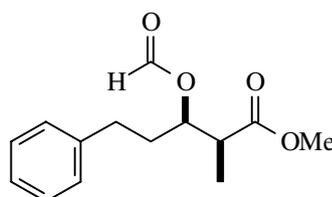
Dim: Ø 1.8 × 9cm; LM: E:PE - 1:3; $V_{Fr} \approx 8$ ml.

Ausbeute: 106mg (94%) farbloses Öl

Summenformel: C₁₄H₁₈O₄ (250.29)

DC: $R_F = 0.31$ (E:PE - 1:3), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.18$ (d, $^3J = 7$ Hz; 3H, 2-CCH₃), 1.93 (m; 2H, 4-CH₂), 2.64 (m; 2H, 5-CH₂), 2.84 (quint, $^3J = 7$ Hz; 1H, 2-CH), 3.66 (s; 3H, Ester-CH₃), 5.28 (qb, $^3J = 6$ Hz; 1H, 3-CHO), 7.15–7.30 (m; 5H, Ar-CH), 8.09 (s; 1H, 1'-C(H)=O) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): $\delta = 12.53$ (2-CCH₃), 31.48, 32.77 (4–5-CH₂), 43.07 (2-CH), 51.88 (Ester-CH₃), 74.07 (3-CHO), 126.15, 128.33, 128.50 (Ar-CH), 140.95 (Ar-C_q), 160.46 (1'-C(H)=O), 173.52 (1-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu} = 3084, 3060, 3028, 2984, 2952, 2864, 2360, 1724$ s, 1604, 1496, 1456, 1436, 1380, 1348, 1316, 1268, 1168, 1104, 1080, 1012 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e = 204 (31), 144 (32), 117 (100), 91 (48).

(±)-syn-3-Formyloxy-2-methyl-5-phenyl-pentansäuremethylester**(±)-151s**

Nach der optimierten Vorschrift *AAV19* werden 100mg (0.45mmol, 1.0eq) (±)-**148a** in einer *Mitsunobu*-Reaktion mit 236mg (0.9mmol, 2.0eq) PPh₃, 182mg (0.9mmol, 2.0eq) DIAD und 37mg (0.81mmol, 1.8eq) Ameisensäure umgesetzt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 1.8 × 10cm; LM: E:PE - 1:9 → 1:3; $V_{Fr} \approx$ ml.

Ausbeute: 66mg (50%) farbloses Öl

Summenformel: C₁₄H₁₈O₄ (250.29)

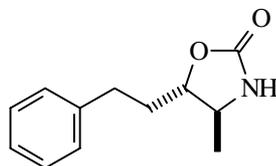
DC: $R_F = 0.31$ (E:PE - 1:3), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.19$ (d, $^3J = 7.1$ Hz; 3H, 2-CCH₃), 1.83–2.04 (m; 2H, 4-CH₂), 2.58 (ddd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 6.4, 10.1$ Hz; 1H, 1H an 5-CH₂), 2.70 (ddd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 5.3, 10.5$ Hz; 1H, 1H an 5-CH₂), 2.74 (dq, $^3J = 5, 7.1$ Hz; 1H, 2-CH), 3.67 (s; 3H, Ester-CH₃), 5.33 (ψ quint, $^3J = 4.5$ Hz; 1H, 3-CHO), 7.15–7.30 (m; 5H, Ar-CH), 8.10 (s; 1H, 1'-C(H)=O) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): $\delta = 11.91$ (2-CCH₃), 31.83, 33.80 (4–5-CH₂), 43.07 (2-CH), 51.97 (Ester-CH₃), 73.74 (3-CHO), 126.17, 128.32, 128.52 (Ar-CH), 140.85 (Ar-C_q), 160.51 (1'-C(H)=O), 173.81 (1-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu} = 3084,$

3064, 3028, 2988, 2948, 2860, 1724 s, 1604, 1496, 1456, 1436, 1380, 1356, 1320, 1264, 1164, 1100, 1076, 1052, 1012 cm^{-1} . **MS** (RT): $m/e= 250$ (0.1, M^+), 204 (40), 173 (14), 144 (43), 117 (100), 91 (71).

(±)-*trans*-4-Methyl-5-phenethyl-oxazolidin-2-on

(±)-153t



Nach der allgemeinen Vorschrift AAV20 werden 100mg (0.45mmol) (±)-*anti*-3-Hydroxy-2-methyl-5-phenyl-pentansäuremethylester (±)-**148a** in 2ml Methanol mit 113mg (2.25mmol, 5eq) Hydrazin-hydrat ins Hydrazid überführt und ohne weitere Reinigung direkt durch Curtius-Umlagerung (AAV21) zum Oxazolidinon umgesetzt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: $\varnothing 1.8 \times 8\text{cm}$; LM: E; $V_{Fr} \approx 10\text{ml}$.

Ausbeute: 76mg (83% ü. 2 Stufen) farbloses Öl

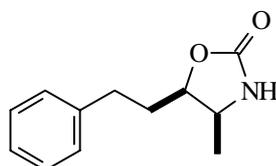
Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (205.26)

DC: $R_F= 0.21$ (E), Cer

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta= 1.23$ (d, $^3J= 6.2\text{Hz}$; 3H, 4- CCH_3), 1.92, 2.02 (2m; 2H, 1'- CH_2), 2.71 (ddd, $^2J= 13.9\text{Hz}$, $^3J= 7.1, 9.4\text{Hz}$; 1H, 1H an 2'- CH_2), 2.85 (ddd, $^2J= 13.9\text{Hz}$, $^3J= 5.3, 9.7\text{Hz}$; 1H, 1H an 2'- CH_2), 3.59 (quint, $^3J= 6.2\text{Hz}$; 1H, 4- CHN), 4.08 (ddd, $^3J= 4.2, 6.2, 8.5\text{Hz}$; 1H, 5- CHO), 6.68 (s; 1H, NH), 7.18–7.31 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta= 20.51$ (4- CCH_3), 31.18 (1'- CH_2), 35.92 (2'- CH_2), 53.70 (4- CHN), 83.24 (5- CHO), 126.21, 126.24, 128.42, 128.53, 128.56 (Ar-CH), 140.63 (Ar- C_q), 159.60 (2- C=O) ppm. **IR** (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3460, 3000, 2976, 2932, 1752$ s, 1604, 1496, 1452, 1388, 1328, 1236, 1100, 1032 cm^{-1} . **MS** (RT): $m/e= 205$ (46, M^+), 150 (15), 144 (13), 129 (12), 114 (54), 104 (26), 91 (100).

(±)-*syn*-4-Methyl-5-phenethyl-oxazolidin-2-on

(±)-153s



Entsprechend den allgemeinen Vorschriften AAV20/21 werden 137mg (0.61mmol) (±)-*syn*-3-Formyloxy-2-methyl-5-phenyl-pentansäuremethylester (±)-**151s** in 2ml Methanol mit 154mg (3.1mmol, 5eq) Hydrazin-hydrat unter Rückfluß über Nacht zum Hydrazid umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird direkt weiter zum Oxazolidinon umgelagert.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: $\varnothing 1.8 \times 7\text{cm}$; LM: E; $V_{Fr} \approx 10\text{ml}$.

Ausbeute: 89mg (71% ü. 2 Stufen) farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (205.26)

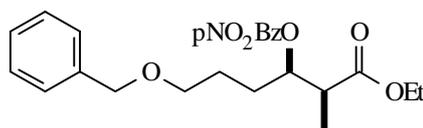
DC: $R_F= 0.15$ (E), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 1.15 (d, ³J= 6.5Hz; 3H, 4-CCH₃), 1.79, 2.05 (2m; 2H, 1'-CH₂), 2.69 (ddd, ²J= 13.8Hz, ³J= 7.4, 9Hz; 1H, 1H an 2'-CH₂), 2.90 (ddd, ²J= 13.8Hz, ³J= 5.0, 9.6Hz; 1H, 1H an 2'-CH₂), 3.89 (quint, ³J= 7Hz; 1H, 4-CHN), 4.54 (ddd, ³J= 3.5, 7, 10.3Hz; 1H, 5-CHO), 6.56 (s; 1H, NH), 7.17–7.31 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ= 15.88 (4-CCH₃), 31.19, 32.01 (1'–2'-CH₂), 51.02 (4-CHN), 79.03 (5-CHO), 126.24, 128.53, 128.56 (Ar-CH), 140.78 (Ar-C_q), 159.85 (2-C=O) ppm. **IR** (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ = 3456, 3264, 3000, 2976, 2956, 1752 s, 1604, 1496, 1452, 1396, 1352, 1300, 1228, 1100, 1028 cm⁻¹. **MS** (70°C): m/e= 205 (25, M⁺), 150 (15), 144 (13), 117 (22), 104 (27), 91 (100). **MSHA**: Ber.: 205.1103; Gef.: 205.1109.

Anmerkung: Sowohl in (±)-**153s** als auch in (±)-**153t** sind ca. 5% des anderen Isomers enthalten, so daß die Konfigurationsumkehr während der *Mitsunobu*-Inversion überprüft werden kann. Die hier angegebenen spektroskopischen Daten beziehen sich auf die reinen Diastereomere.

(±)-*syn*-6-Benzyloxy-3-(*para*-nitrobenzoyloxy)-2-methyl-hexansäureethylester

(±)-**192s**



Nach einer alternativen Vorschrift für *Mitsunobu*-Inversionen [71g] werden in einer Apparatur für metallorganische Reaktionen 2.81g (10.7mmol, 3.0eq) Triphenylphosphin, 1.79g (10.7mmol, 3.0eq) *para*-Nitrobenzoesäure und 1.0g (3.56mmol, 1.0eq) (±)-*anti*-6-Benzyloxy-3-hydroxy-2-methyl-hexansäureethylester [31] vorgelegt und in 30ml THF gelöst. Bei 0°C wird eine Lösung von 2.08ml (2.16g; 10.7mmol, 3.0eq) DIAD in 5ml THF zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch 10min bei 0°C, dann über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden die flüchtigen Komponenten abgezogen, der braune Rückstand mit 10ml Ether aufgenommen und die kristallinen Bestandteile über Nacht ausgefällt. Durch anschließende tropfenweise Zugabe von 5ml Petrolether zu der bei 0°C gerührten Mischung wird die Fällung vervollständigt und der Niederschlag abgesaugt. Eindampfen des Filtrats liefert 3.8g Rohprodukt als braunes Öl.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 3.8 × 10cm; LM: E:PE - 1:1; V_{Ft} ≈ 20ml.

Anmerkung: Wie bei den *Mitsunobu*-Reaktionen mit Benzoesäure erweist sich die Abtrennung des während der Reaktion gebildeten Anhydrids sowie des Überschusses an Säure als schwierig. Letztere läßt sich erneut durch Ausschütteln der Produktfraktionen mit Bicarbonat-Lösung abtrennen.

Ausbeute: 1.00g (65%) farbloses Öl

Summenformel: C₂₃H₂₇NO₇ (429.46)

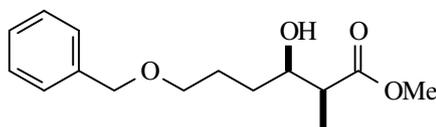
DC: R_F = 0.18 (E:PE - 1:3), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 1.19 (t, ³J= 7.1Hz; 3H, Ester-CH₃), 1.27 (d, ³J= 7.1Hz; 3H, 2-CCH₃), 1.65–1.92 (m; 4H, 4–5-CH₂), 2.83 (dq, ³J= 5.1, 7.1Hz; 1H, 2-CH), 3.50 (dt, ²J= 2.4Hz, ³J= 6.1Hz; 2H, 6-CH₂), 4.08–4.16 (m; 2H, Ester-CH₂), 4.49 (s; 2H, Bn-CH₂), 5.50 (dt, ³J= 8.4, 5Hz; 1H, 3-CHO), 7.25–7.35 (m; 5H, Ar-CH), 8.16–8.20, 8.26–8.30 (2m; 4H, Bz-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ= 11.81 (2-CCH₃), 14.14 (Ester-CH₃), 25.94, 28.77 (4–5-CH₂), 43.20 (2-CH), 60.81 (Ester-CH₂), 69.58 (6-CH₂), 72.99 (Bn-CH₂), 75.76 (3-CHO), 123.56, 127.60, 128.38, 130.74 (Ar-CH), 138.37 (Ar-C_q),

135.61, 150.58 (Bz-C_q), 164.10 (Bz-C=O), 173.38 (1-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3028, 2980, 2940, 2860, 1728 s, 1608, 1528, 1496, 1452, 1408, 1348, 1320, 1272, 1188, 1100, 1012 cm⁻¹. **MS** (120°C): m/e= 384 (1), 188 (3), 171 (6), 161 (67), 150 (30), 120 (10), 102 (17), 91 (100).

(±)-*syn*-6-Benzyloxy-3-hydroxy-2-methyl-hexansäuremethylester

(±)-**193s**



In 938mg (2.18mmol, 1.0eq) Ester (±)-**192s** wird nach AAV12 die *para*-Nitrobenzoylgruppe abgespalten, gleichzeitig wird der Ethylester in den Methylester überführt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 1.8 × 11cm; LM: E:PE - 1:1 → 3:1; V_{Fr} ≈ 10ml.

Ausbeute: 485mg (83%, 54% ü. 2 Stufen, ausgehend von (±)-**110a**)

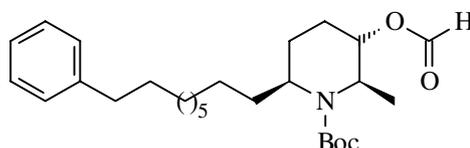
Summenformel: C₁₅H₂₂O₄ (266.33)

DC: R_F = 0.24 (E:PE - 1:1), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (d, ³J = 7.1Hz; 3H, 2-CCH₃), 1.46–1.86 (m; 4H, 4–5-CH₂), 2.53 (dq, ³J = 4.2, 7.1Hz; 1H, 2-CH), 3.05 (d, ³J = 4Hz; 1H, OH), 3.50 (t, ³J = 6.1Hz; 2H, 6-CH₂), 3.69 (s; 3H, Ester-CH₃), 3.88 (m; 1H, 3-CHO), 4.50 (s; 2H, Bn-CH₂), 7.25–7.36 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 11.15 (2-CCH₃), 26.41, 31.24 (4–5-CH₂), 44.68 (2-CH), 51.74 (Ester-CH₃), 70.21 (6-CH₂), 71.74 (3-CHO), 72.97 (Bn-CH₂), 127.61, 127.68, 128.39 (Ar-CH), 138.28 (Ar-C_q), 176.35 (1-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3448, 3088, 3064, 3028, 2984, 2856, 2796, 1732 s, 1496, 1452, 1408, 1360, 1308, 1260, 1200, 1168, 1100, 1048 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e = 266 (1, M⁺), 235 (1), 157 (8), 142 (23), 125 (6), 107 (9), 91 (100). **MSHA:** Ber.: 266.1518; Gef.: 266.1522.

E2.6 Versuche zu Kapitel 4.3.2

(2*R*,3*S*,6*S*)-*N*-Boc-3-Formyloxy-2-methyl-6-(9'-phenyl-nonyl)-piperidin (2*R*,3*S*,6*S*)-**156**



110mg (0.263mmol) *N*-Boc-geschütztes Irnigain (2*R*,3*R*,6*S*)-**135** werden nach der allgemeinen Vorschrift AAV19 in einer *Mitsunobu*-Reaktion mit 138mg (0.527mmol, 2.0eq) Triphenylphosphin, 107mg (0.527mmol, 2.0eq) DIAD und 22mg (0.473mmol, 1.8eq) Ameisensäure umgesetzt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 1.8 × 12cm; LM: E:PE - 1:3 → 1:1; V_{Fr} ≈ 10ml.

Ausbeute: 35mg (30%) farbloses Öl

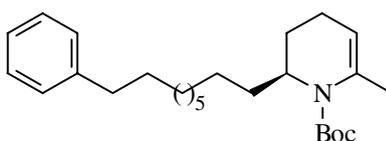
Summenformel: C₂₇H₄₃NO₄ (445.64)

DC: R_F = 0.33 (E:PE - 1:3), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, *Rotamere*): δ= 1.16, 1.21 (2d, je ³J= 7Hz; 3H, 2-CCH₃), 1.20–2.00 (m; 29H, 4–5-CH₂, 1'–8'-CH₂, Boc-^tBu), 2.61 (t, ³J= 7.7Hz; 2H, 9'-CH₂), 3.76, 4.03, 4.13, 4.28 (4sb; 2H, 2- u. 6-CHN), 4.94, 5.31 (2sb; 1H, 3-CHO), 7.15–7.20, 7.25–7.29 (2m; 5H, Ar-CH), 8.04 (s; 1H, Formyl-CH) ppm. **¹H-NMR** (400MHz, MeOH, *Rotamere*): δ= 1.15, 1.19, 1.21 (3d, ³J= 7, 6, 7Hz; 3H ges., 2-CCH₃), 1.25–2.07 (m; 29H, 4–5-CH₂, 1'–8'-CH₂, Boc-^tBu), 2.58 (t, ³J= 7.6Hz; 2H, 9'-CH₂), 3.76 (m), 3.98 (q, ³J≈ 7Hz), 4.13 (m), 4.28 (q, ³J≈ 7Hz; 2H ges., 2- u. 6-CHN), 4.91 (s), 5.28 (tb, ³J≈ 7Hz; 1H ges., 3-CHO), 7.15–7.20, 7.25–7.29 (2m; 5H, Ar-CH), 8.07, 8.08 (2s; 1H, Formyl-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃, *Rotamere*): δ= 19.01 (2-CCH₃), 25.77, 26.05, 26.64, 26.92, 27.39, 27.61, 29.32, 29.34, 29.49, 29.52, 29.64, 29.65, 29.68, 31.51, 34.91, 35.10 (4–5-CH₂, 1'–8'-CH₂), 28.44, 28.45, 28.48 (Boc-^tBu), 35.98 (9'-CH₂), 49.84, 60.46 (2- u. 6-CHN), 70.98, 71.73 (3-CHO), 79.50, 79.70 (Boc-C_q), 125.56, 128.21, 128.39 (Ar-CH), 142.91 (Ar-C_q), 155.00, 155.43 (Boc-C=O), 160.13, 160.44 (Formyl-C(H)=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3084, 3060, 3024, 2972, 2928, 2852, 1724 s, 1688 s, 1604, 1496, 1452, 1364, 1320, 1256, 1176, 1108, 1076, 1028 cm⁻¹. **MS** (110°C): m/e= 445 (1, M⁺), 316 (18), 272 (46), 242 (28), 186 (100), 142 (74), 91 (28). **MSHA**: Ber.: 445.3192; Gef.: 445.3187.

Als Nebenprodukte bei der Darstellung von (2*R*,3*S*,6*S*)-**156** werden folgende zwei Eliminierungsprodukte isoliert:

(6*S*)-*N*-Boc-2-Methyl-6-(9'-phenyl-nonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridin (6*S*)-**157**



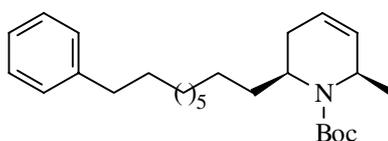
Ausbeute: 8mg farbloses Öl

Summenformel: C₂₆H₄₁NO₂ (399.61)

DC: R_F= 0.61 (E:PE - 1:3), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 1.21–1.36 (m; 14H, 2'–8'-CH₂), 1.40–1.81 (m; 4H, 5- u. 1'-CH₂), 1.48 (s; 9H, Boc-^tBu), 1.98 (m; 2H, 4-CH₂), 2.02 (d, ⁴J= 0.9Hz; 3H, 2-CCH₃), 2.59 (t, ³J= 7.8Hz; 2H, 9'-CH₂), 4.34 (m; 1H, 6-CHN), 4.85 (sb; 1H, 3-CH), 7.15–7.20, 7.25–7.29 (2m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ= 19.56, 25.83, 26.42, 29.34, 29.51, 29.55, 29.59, 29.62, 29.70, 31.53 (4–5-CH₂, 1'–8'-CH₂), 23.16 (2-CCH₃), 35.99 (9'-CH₂), 51.95 (6-CHN), 80.07 (Boc-C_q), 111.04 (3-CH), 125.54, 128.21, 128.39 (Ar-CH), 132.62 (2-C_q), 142.95 (Ar-C_q), 153.91 (Boc-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3084, 3060, 3024, 2972, 2924, 2852, 1692 s, 1660, 1604, 1496, 1452, 1388, 1348, 1304, 1252, 1128, 1096, 1072, 1032 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e= 399 (10, M⁺), 343 (92), 300 (34), 208 (15), 182 (27), 141 (38), 110 (48), 96 (100), 91 (69). **MSHA**: Ber.: 399.3137; Gef.: 399.3134.

(2*R*,6*S*)-*N*-Boc-2-Methyl-6-(9'-phenyl-nonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin (2*R*,6*S*)-**158**



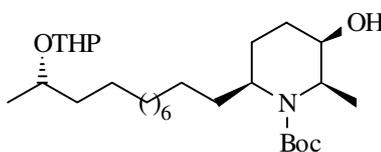
Ausbeute: 12mg farbloses Öl

Summenformel: C₂₆H₄₁NO₂ (399.61)

DC: $R_F = 0.55$ (E:PE - 1:3), Cer

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.27$ (d, $^3J = 7\text{Hz}$; 3H, 2-C CH_3), 1.27–1.70 (m; 16H, 1'–8'-CH $_2$), 1.52 (s; 9H, Boc- $t\text{Bu}$), 1.99, 2.36 (2m; 2H, 5-CH $_2$), 2.65 (t, $^3J = 7.7\text{Hz}$; 2H, 9'-CH $_2$), 4.39 (sb; 2H, 2- u. 6-CHN), 5.60, 5.73 (2m; 2H, 3- u. 4-CH), 7.15–7.20, 7.25–7.29 (2m; 5H, Ar-CH) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 28.43$, 28.54 (Boc- $t\text{Bu}$), 29.33, 29.49, 29.53, 29.58, 29.64, 29.71, 31.54 (1'–8'-CH $_2$), 34.48 (5-CH $_2$), 35.98 (9'-CH $_2$), 79.14 (Boc-C $_q$), 125.53, 128.20, 128.39 (Ar-CH), 142.94 (Ar-C $_q$) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu} = 3028$, 2972, 2928, 2852, 1688 s (Boc-C=O), 1452, 1400, 1364, 1340, 1320, 1252, 1176, 1112, 1088, 1060, 1032 cm^{-1} . **MS** (RT): $m/e = 399$ (0.7, M^+), 343 (6), 328 (10), 299 (6), 285 (19), 196 (23), 140 (100), 96 (53), 91 (34).

(2*R*,3*R*,6*S*,11'*S*)-*N*-Boc-2-methyl-6-[11'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-dodecyl]-piperidin-3-ol **(2*R*,3*R*,6*S*,11'*S*)-154**



430mg (1.13mmol) THP-geschütztes (11'*S*)-Carnavalin (2*R*,3*R*,6*S*,11'*S*)-**125** werden nach AAV7 mit 493mg (2.26mmol, 2.0eq) Di-*tert*-butyl-dicarbonat Boc_2O und 343mg (3.39mmol, 1.5, bezogen auf Boc_2O) Triethylamin zum Boc-Derivat als Edukt für die *Mitsunobu*-Inversion umgesetzt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: $\varnothing 1.8 \times 10\text{cm}$; LM: E; $V_{Fr} \approx 10\text{ml}$.

Ausbeute: 418mg (76%) farbloses Öl

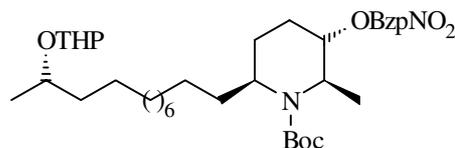
Summenformel: $\text{C}_{28}\text{H}_{53}\text{NO}_5$ (483.73)

DC: $R_F = 0.41$ (E), Cer

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +7.23^\circ$ ($c = 0.94$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.10$, 1.22 (2d, $^3J = 6.0\text{Hz}$; 3H, 12'-CH $_3$), 1.14 (d, $^3J = 6.9\text{Hz}$; 3H, 2-C CH_3), 1.22–1.89 (m; 39H, 4–5-CH $_2$, 1'–10'-CH $_2$, 3''–5''-CH $_2$, Boc-C(CH $_3$) $_3$), 3.45–3.53, 3.86–3.96 (2m; 2H, 6''-CH $_2$), 3.69–3.80 (m; 2H, 6-CHN, 11'-CHO), 4.00 (m; 1H, 2-CHN), 4.41 (m; 1H, 3-CHO), 4.63, 4.71 (2m; 1H, 2''-CH) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 13.60$ (2-C CH_3), 19.11, 21.59 (12'-CH $_2$), 19.78, 20.11, 23.02, 25.50, 25.56, 25.62, 25.89, 26.94, 27.68, 29.59, 29.61, 29.63, 29.64, 29.67, 29.70, 29.75, 29.78, 31.25, 31.28, 35.04, 36.55, 37.59 (4–5-CH $_2$, 1'–10'-CH $_2$, 3''–5''-CH $_2$), 28.51 (Boc-C(CH $_3$) $_3$), 49.69, 50.44 (2- u. 6-CHN), 62.46, 62.83 (6''-CH $_2$), 69.97 (3-CHO), 71.21, 73.94 (11'-CHO), 79.40 (Boc-C $_q$), 95.64, 98.60 (2''-CH), 155.33 (Boc-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu} = 3448$, 2928, 2852, 1688, 1664, 1464, 1404, 1364, 1320, 1256, 1172, 1136, 1076, 1020 cm^{-1} . **MS** (80°C): $m/e = 483$ (0.3, M^+), 326 (38), 299 (9), 283 (16), 264 (9), 158 (100), 114 (100), 96 (28), 85 (74).

(2R,3S,6S,11'S)-N-Boc-3-(para-nitrobenzoyloxy)-2-methyl-6-[11'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-dodecyl]-piperidin **(2R,3S,6S,11'S)-155**



Analog zur Darstellung von (\pm)-**192s** werden 300mg (0.62mmol) Boc- und THP-geschütztes (11'S)-Carnavalin (**2R,3R,6S,11'S**)-**154** unter *Mitsunobu*-Bedingungen mit 488mg (1.86mmol, 3.0eq) PPh₃, 311mg (1.86mmol, 3.0eq) *para*-Nitrobenzoesäure und 376mg (1.86mmol, 3.0eq) DIAD umgesetzt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: \varnothing 1.8 \times 11cm; LM: E:PE - 1:9 \rightarrow 1:3; $V_{FR} \approx$ 10ml.

Wie bei der Darstellung von (\pm)-**192s** enthalten die Produktfraktionen noch Säureanhydrid, das den gleichen R_F -Wert wie das Produkt aufweist, und Säure, die erneut durch Ausschütteln mit Hydrogencarbonat-Lösung entfernt wird.

Ausbeute: 189mg (48%) gelbes Öl

Summenformel: C₃₅H₅₆N₂O₈ (632.83)

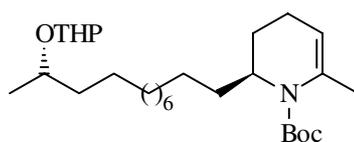
DC: $R_F = 0.24$ (E:PE - 1:9), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.10, 1.22$ (2d, ³J = 6.1Hz; 3H, 12'-CH₃), 1.30 (d, ³J = 7.3Hz; 3H, 2-CCH₃), 1.20–2.10 (m; 39H, 4–5-CH₂, 1'–10'-CH₂, 3''–5''-CH₂, Boc-C(CH₃)₃), 3.45–3.53, 3.86–3.96 (2m; 2H, 6''-CH₂), 3.69–3.81 (m; 1H, 11'-CHO), 4.25, 4.48 (2m; 2H, 2- u. 6-CHN), 4.63, 4.71 (2m; 1H, 2''-CH), 5.10 (sb; 1H, 3-CHO), 8.17–8.21, 8.26–8.30 (2m; 4H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): $\delta = 19.08$ (2-CCH₃), 19.12, 21.60 (12'-CH₃), 19.20, 19.82, 20.11, 25.50, 25.57, 25.63, 25.89, 26.93, 27.38, 29.61, 29.63, 29.64, 29.67, 29.76, 29.79, 31.25, 31.29, 35.10, 36.55, 37.60 (4–5-CH₂, 1'–10'-CH₂, 3''–5''-CH₂), 28.47 (Boc-C(CH₃)₃), 50.06, 50.15 (2- u. 6-CHN), 62.48, 62.81 (6''-CH₂), 71.19, 73.92 (11'-CHO), 73.01 (3-CHO), 79.58 (Boc-C_q), 95.66, 98.59 (2''-CH), 123.53, 123.60, 130.76 (Ar-CH), 135.93, 150.58 (Ar-C_q), 155.56 (Boc-C=O), 163.91 (Bz-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu} = 2928, 2852, 1724, 1688, 1608, 1528, 1456, 1408, 1364, 1348, 1320, 1276, 1172, 1116, 1076, 1020$ cm⁻¹. **MS** (120°C): $m/e = 632$ (0.3, M⁺), 475 (14), 431 (6), 364 (18), 307 (96), 263 (100), 150 (15), 139 (24), 96 (33), 85 (66).

Bei der Darstellung von (**2R,3S,6S,11'S**)-**155** werden zusätzlich die beiden Eliminierungsprodukte **194** und **195** isoliert.

(6S,11'S)-N-Boc-2-Methyl-6-[11'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-dodecyl]-1,4,5,6-tetrahydropyridin

194



Ausbeute: 51mg blaßgelbes Öl

Summenformel: C₂₈H₅₃NO₅ (465.71)

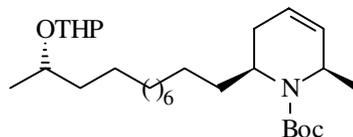
DC: $R_F = 0.50$ (E:PE - 1:9), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.10, 1.22$ (2d, ³J = 6.1Hz; 3H, 12'-CH₃), 1.20–1.88 (m; 37H, 5-CH₂, 1'–10'-CH₂, 3''–5''-CH₂, Boc-C(CH₃)₃), 1.98 (m; 2H, 4-CH₂), 2.02 (s; 3H,

2-CCH₃), 3.45–3.53, 3.86–3.96 (2m; 2H, 6''-CH₂), 3.69–3.81 (m; 1H, 11'-CHO), 4.34 (m; 1H, 6-CHN), 4.63, 4.71 (2m; 1H, 2''-CH), 4.85 (sb; 1H, 3-CH) ppm.

(2R,6S,11'S)-N-Boc-2-Methyl-6-[11'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-dodecyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin

195



Ausbeute: 17mg blaßgelbes Öl

Summenformel: C₂₈H₅₃NO₅ (465.71)

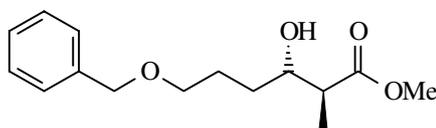
DC: R_F= 0.44 (E:PE - 1:9), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 1.10, 1.22 (2d, ³J= 6.0Hz; 3H, 12'-CH₃), 1.23 (d, ³J= 7.0Hz; 3H, 2-CCH₃), 1.20–1.89 (m; 35H, 1'-10'-CH₂, 3''-5''-CH₂, Boc-C(CH₃)₃), 1.90–1.99, 2.26–3.24 (2m; 2H, 5-CH₂), 3.45–3.53, 3.86–3.96 (2m; 2H, 6''-CH₂), 3.69–3.81 (m; 1H, 11'-CHO), 4.33 (sb; 2H, 2- u. 6-CHN), 4.63, 4.71 (2m; 1H, 2''-CH), 5.54, 5.68 (2m; 2H, 3–4-CH) ppm.

E2.7 Versuche zu Kapitel 4.3.3

(2S,3S)-6-Benzyloxy-3-hydroxy-2-methyl-hexansäuremethylester

(2S,3S)-110a



Nach der allgemeinen Vorschrift AAV18 zur diastereoselektiven Alkylierung werden 4.50g (17.84mmol, 1.0eq) (+)-(*S*)-6-Benzyloxy-3-hydroxy-hexansäuremethylester mit 2.79ml (6.33g; 44.6mmol, 2.5eq) Iodmethan alkyliert. Die erhaltenen 4.66g durch Iod braun gefärbtes Öl werden durch Chromatographie gereinigt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 3.8 × 8cm; LM: E:PE - 1:1; V_{Fr} ≈ 20ml.

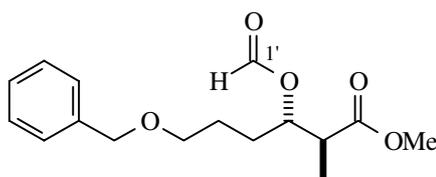
Ausbeute: 4.05g (85%)

Summenformel: C₁₅H₂₂O₄ (266.33)

DC: R_F= 0.36 (E:PE - 3:1), Cer

Drehwert: [α]_D²⁰ = +2.86° (c= 1.225, CHCl₃)

Die Verbindung wurde bereits früher von J. Oetting charakterisiert. [30]

(±)-anti-6-Benzyloxy-3-formyloxy-2-methyl-hexansäuremethylester**(±)-159a**

Zum spektroskopischen Vergleich werden 100mg (0.37mmol) (±)-6-Benzyloxy-3-hydroxy-2-methyl-hexansäuremethylester (±)-**110a** mit 0.5ml (13.05mmol, 35eq) Ameisensäure versetzt, für 2h auf 65°C erwärmt und anschließend nach *AAVI-b2* aufgearbeitet.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

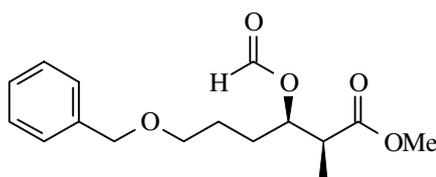
Dim: Ø 1.8 × 8cm; LM: E:PE - 1:9 → 1:1; $V_{Fr} \approx 10\text{ml}$.

Ausbeute: 95mg (86%)

Summenformel: $C_{16}H_{22}O_5$ (294.34)

DC: $R_F = 0.18$ (E:PE - 1:3), Cer

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.17$ (d, $^3J = 7\text{Hz}$; 3H, 2-CCH₃), 1.58–1.81 (m; 4H, 4–5-CH₂), 3.47 (t, $^3J = 6\text{Hz}$; 2H, 6-CH₂), 3.68 (s; 3H, Ester-CH₃), 2.80 (quint, $^3J = 7\text{Hz}$; 1H, 2-CH), 4.49 (s; 2H, Bn-CH₂), 5.26 (m; 1H, 3-CHO), 7.26–7.37 (m; 5H, Ar-CH), 8.06 (s; 1H, 1'-C(H)=O) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 12.74$ (2-CCH₃), 25.33, 27.74 (4–5-CH₂), 43.00 (2-CH), 51.89 (Ester-CH₃), 69.50 (6-CH₂), 72.92 (Bn-CH₂), 74.29 (3-CHO), 127.58, 127.62, 128.38 (Ar-CH), 138.41 (Ar-C_q), 160.47 (1'-C(H)=O), 173.69 (1-C=O) ppm. **IR** (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3064, 3000, 2952, 2860, 1724$ s, 1496, 1452, 1364, 1272, 1180, 1100, 1044, 1028 cm^{-1} . **MS** (RT): $m/e = 294$ (2, M⁺), 263 (1), 188 (2), 161 (37), 107 (8), 91 (100).

(2S,3R)-syn-6-Benzyloxy-3-formyloxy-2-methyl-hexansäuremethylester**(2S,3R)-159s**

Nach der optimierten Vorschrift für die *Mitsunobu*-Inversion *AAVI9* werden 3.0g (11.26mmol) 6-Benzyloxy-3-hydroxy-2-methyl-hexansäuremethylester (2S,3S)-**110a** mit 1.96g (7.5mmol, 2.0eq) PPh_3 , 1.52g (7.5mmol, 2.0eq) DIAD und 311mg (6.75mmol, 1.8eq) Ameisensäure umgesetzt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 5 × 12cm; LM: E:PE - 1:9 → 1:3; $V_{Fr} \approx 15\text{ml}$.

Ausbeute: 1.88g (57%) farbloses Öl

Summenformel: $C_{16}H_{22}O_5$ (294.34)

DC: $R_F = 0.20$ (E:PE - 1:3), Cer

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +19.71^\circ$ (c = 1.04, CHCl_3)

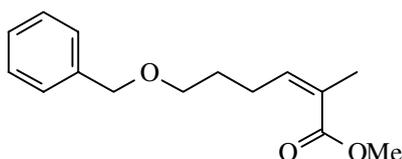
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (d, $^3J = 7\text{Hz}$; 3H, 2-CCH₃), 1.55–1.78 (m; 4H, 4–5-CH₂), 3.49 (m; 2H, 6-CH₂), 3.67 (s; 3H, Ester-CH₃), 2.71 (dq, $^3J = 5, 7\text{Hz}$; 1H, 2-CH), 4.49 (s; 2H, Bn-CH₂), 5.32 (m; 1H, 3-CHO), 7.26–7.37 (m; 5H, Ar-CH), 8.07 (s; 1H, 1'-C(H)=O) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 11.75$ (2-CCH₃), 25.77, 28.79 (4–5-CH₂), 42.99 (2-CH), 51.95 (Ester-CH₃), 69.50 (6-CH₂), 72.92 (Bn-CH₂), 73.83 (3-CHO),

127.58, 127.63, 128.38 (Ar-CH), 138.39 (Ar-C_q), 160.54 (1'-C(H)=O), 173.91 (1-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3088, 3064, 3028, 2984, 2856, 1724 s, 1452, 1364, 1328, 1308, 1260, 1168, 1100, 1028 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e = 294 (3, M⁺), 188 (3), 161 (39), 142 (7), 125 (6), 107 (8), 91 (100). **MSHA**: Ber.: 294.1467; Gef.: 294.1463.

Daneben werden zwei Eliminierungsprodukte mit einer Gesamtausbeute von 657mg isoliert. Durch Messung einiger reiner Fraktionen während der Chromatographie können **Z-196** und **E-196** im Verhältnis von ungefähr 2:1 identifiziert werden. Die Zuweisung der Doppelbindungskonfigurationen erfolgt nach dem Inkrementsystem. [77]

Z-6-Benzoyloxy-2-methyl-hex-2-ensäuremethylester

Z-196



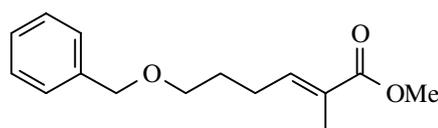
Summenformel: C₁₅H₂₀O₃ (248.31)

DC: R_F = 0.45 (E:PE - 1:3), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.74 (quint, ³J = 7Hz; 2H, 5-CH₂), 1.89 (d, ⁴J = 1Hz; 3H, 2-CCH₃), 2.55 (q, ³J = 7Hz; 2H, 4-CH₂), 3.49 (t, ³J = 7Hz; 2H, 6-CH₂), 3.71 (s; 3H, Ester-CH₃), 5.95 (dt, ⁴J = 1Hz, ³J = 7Hz; 1H, 3-CH), 7.25–7.36 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 20.66 (2-CCH₃), 26.42 (5-CH₂), 29.49 (4-CH₂), 51.22 (Ester-CH₃), 69.87 (6-CH₂), 72.88 (Bn-CH₂), 127.21 (2-C_q), 127.50, 127.61, 128.34 (Ar-CH), 138.56 (Ar-C_q), 142.79 (3-CH), 168.41 (1-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3088, 3064, 3028, 2948, 2856, 2792, 1716, 1644, 1496, 1452, 1432, 1364, 1244, 1220, 1200, 1140, 1104, 1028 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e = 248 (0.3, M⁺), 189 (10), 157 (6), 143 (11), 127 (12), 114 (10), 91 (100).

E-6-Benzoyloxy-2-methyl-hex-2-ensäuremethylester

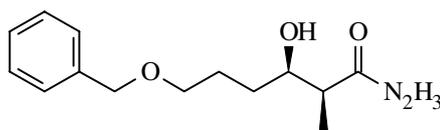
E-196



Summenformel: C₁₅H₂₀O₃ (248.31)

DC: R_F = 0.42 (E:PE - 1:3), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.76 (quintb, ³J ≈ 7Hz; 2H, 5-CH₂), 1.84 (m; 3H, 2-CCH₃), 2.28 (q, ²J = 7.5Hz; 2H, 4-CH₂), 3.48 (t, ³J = 6Hz; 2H, 6-CH₂), 3.73 (s; 3H, Ester-CH₃), 4.49 (s; 2H, Bn-CH₂), 6.77 (tq, ³J = 7.5Hz, ⁴J = 1Hz; 1H, 3-CH), 7.25–7.37 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 12.37 (2-CCH₃), 25.38 (5-CH₂), 28.65 (4-CH₂), 51.69 (Ester-CH₃), 69.46 (6-CH₂), 72.97 (Bn-CH₂), 127.62 (2-C_q), 127.57, 127.98, 128.37 (Ar-CH), 138.41 (Ar-C_q), 141.87 (3-CH), 168.63 (1-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3088, 3064, 3028, 2948, 2856, 2792, 1712 s, 1648, 1496, 1452, 1436, 1364, 1264, 1196, 1132, 1096, 1028 cm⁻¹. **MS** (RT): m/e = 248 (3, M⁺), 230 (3), 216 (13), 189 (50), 161 (38), 142 (35), 127 (17), 91 (100). **MSHA**: Ber.: 248.1412; Gef.: 248.1402.

(2*S*,3*R*)-*syn*-6-Benzoyloxy-3-hydroxy-2-methyl-hexansäurehydrazid**(2*S*,3*R*)-160s**

2.46g (8.35mmol) (2*S*,3*R*)-*syn*-6-Benzoyloxy-3-formyloxy-2-methyl-hexansäuremethylester (2*S*,3*R*)-**159s** in 10ml Methanol werden nach AAV20 mit 2.03ml (2.09g; 41.8mmol, 5.0eq) Hydrazin-hydrat unter Rückfluß über Nacht ins Hydrazid überführt. Das Rohprodukt wird einmal aus 5ml Ethanol umkristallisiert, eine Probe wird erneut umkristallisiert, weist aber einen identischen Schmelzpunkt und Drehwert auf, so daß auf die zweite Kristallisation der Gesamtmenge verzichtet wird.

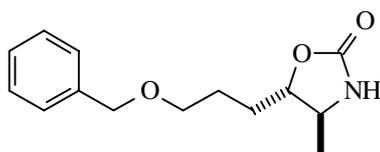
Ausbeute: 1.63g (73%) weiße Kristalle und 1.00g Mutterlauge als braunes Öl

Summenformel: C₁₄H₂₂N₂O₃ (266.34)

Schmelzpunkt: 108°C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +30.68^\circ$ (c= 1.02, MeOH)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 1.15 (d, ³J= 7.2Hz; 3H, 2-CCH₃), 1.47, 1.60 (2m; 2H, 5-CH₂), 1.74 (m; 2H, 4-CH₂), 2.36 (dq, ²J= 3.3, 7.2Hz; 1H, 2-CH), 3.52 (m; 2H, 6-CH₂), 3.80 (m; 1H, 3-CHO), 3.89 (sb; 1H, OH o. NH), 4.03 (sb; 2H, OH o. NH), 4.52 (s; 2H, Bn-CH₂), 7.27–7.38 (m; 5H, Ar-CH), 7.58 (sb; 1H, NH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ= 11.57 (2-CCH₃), 26.75, 31.18 (4–5-CH₂), 43.90 (2-CH), 70.44 (6-CH₂), 72.15 (3-CHO), 73.17 (Bn-CH₂), 127.79, 127.81, 128.49 (Ar-CH), 137.87 (Ar-C_q), 176.37 (1-C=O) ppm. **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3380, 3336, 3308, 3088, 3052, 3036, 2984, 2964, 2920, 2860, 2796, 1644, 1604, 1536, 1496, 1452, 1412, 1364, 1324, 1308, 1252, 1208, 1116, 1076, 1052, 1036 \text{ cm}^{-1}$. **MS** (120°C): m/e= 266 (2, M⁺), 179 (1), 157 (3), 142 (3), 122 (8), 107 (3), 91 (100). **MSHA:** Ber.: 266.1630; Gef.: 266.1633. **Elementaranalyse:** Ber.: C 63.13 H 8.33 N 10.52; Gef.: C 63.18 H 8.27 N 10.49.

(±)-*trans*-5-(3'-Benzoyloxy-propyl)-4-methyl-oxazolidin-2-on**(±)-112t**

Nach AAV20 und AAV21 werden 200mg (0.75mmol, 1.0eq) (±)-*anti*-6-Benzoyloxy-3-hydroxy-2-methyl-hexansäuremethylester (±)-**110a** zunächst in 2ml Methanol gelöst und mit 188mg (3.75mmol, 5eq) Hydrazin-hydrat unter Rückfluß über Nacht zum Hydrazid umgesetzt. Zum Erhalt einer spektroskopischen Probe wird das Hydrazid direkt in das Oxazolidinon überführt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 1.8 × 10cm; LM: E; V_{Fr} ≈ 10ml.

Ausbeute: 157mg (84%) farbloses Öl

Summenformel: C₁₄H₁₉NO₃ (249.30)

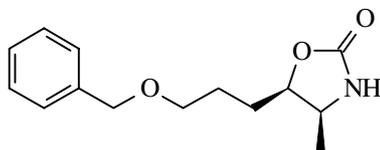
DC: R_F= 0.20 (E), 0.37 (3×E), Cer

Die Verbindung wurde bereits charakterisiert. [30]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 1.25 (d, ³J= 6Hz; 3H, 4-CCH₃), 1.67–1.87 (m; 4H, 1'–2'-CH₂), 3.45–3.60 (m; 3H, 4-CHN, 3'-CH₂), 4.11 (m; 1H, 5-CHO), 4.50 (s; 2H, Bn-CH₂), 6.10 (s; 1H, NH), 7.26–7.37 (m; 5H, Ar-CH) ppm.

(4*S*,5*R*)-cis-5-(3'-Benzyloxy-propyl)-4-methyl-oxazolidin-2-on

(4*S*,5*R*)-161c



Entsprechend AAV21 werden 1.63g (6.12mmol) *syn*-Hydrazid (2*S*,3*R*)-**160s** nach *Curtius* zum Oxazolidinon umgelagert.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 1.8 × 12cm; LM: E → E:MeOH - 95:5; V_{Fr} ≈ 10ml.

Ausbeute: 1.30g (85%) weiße Kristalle

Summenformel: C₁₄H₁₉NO₃ (249.30)

Schmelzpunkt: 84°C (E/PE)

DC: R_F= 0.14 (E), 0.27 (3×E), Cer

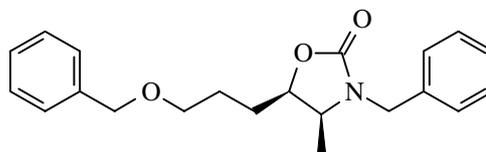
Drehwert: [α]_D²⁰ = +12.81° (c= 1.015, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 1.15 (d, ³J= 6.5Hz; 3H, 4-CCH₃), 1.65–1.91 (m; 4H, 1'–2'-CH₂), 3.46–3.60 (m; 2H, 3'-CH₂), 3.89 (quint, ³J= 6.5Hz; 1H, 4-CHN), 4.50 (s; 2H, Bn-CH₂), 4.56 (m; 1H, 5-CHO), 6.21 (s; 1H, NH), 7.26–7.97 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ= 15.89 (4-CCH₃), 26.12, 26.19 (1'–2'-CH₂), 51.10 (4-CHN), 69.44 (3'-CH₂), 72.90 (Bn-CH₂), 79.96 (5-CHO), 127.63, 127.65, 128.40 (Ar-CH), 138.37 (Ar-C_q), 159.70 (2-C=O) ppm. **IR** (KBr): ν̄ = 3276, 2984, 2948, 2872, 2852, 1748, 1712, 1644, 1632, 1612, 1496, 1452, 1412, 1392, 1364, 1304, 1236, 1120, 1004 cm⁻¹. **MS** (120°C): m/e= 188 (17), 161 (9), 136 (29), 120 (13), 115 (15), 100 (15), 92 (100). **Elementaranalyse:** Ber.: C 67.45 H 7.68 N 5.62; Gef.: C 67.45 H 7.61 N 5.57.

Nach Vergleich aller spektroskopischen Daten (sowohl nach DC als auch im NMR ist kein *trans*-Derivat mehr zu erkennen), wird (4*S*,5*R*)-**161c** mit dem aus der Diplomarbeit erhaltenen (4*S*,5*R*)-**115c** (2.36g) vereinigt.

(4*S*,5*R*)-N-Benzyl-5-(3'-benzyloxy-propyl)-4-methyl-oxazolidin-2-on

(4*S*,5*R*)-162



In einer Apparatur für metallorganische Ansätze werden 3.66g (14.7mmol, 1.0eq) (4*S*,5*R*)-*cis*-5-(3'-Benzyloxy-propyl)-4-methyl-oxazolidin-2-on (4*S*,5*R*)-**161c** in 15ml (1M) abs. DMF gelöst und mit 2.06ml (2.96g; 17.3mmol, 1.18eq) Benzylbromid versetzt. Bei 0°C werden dann im Abstand von 45min drei Portionen von je 205mg (ges. 0.615g; 15.4mmol, 1.05eq) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) zugegeben. Nach der letzten Zugabe läßt man die viskose Mischung auf RT erwärmen und rührt die dann wieder beweglichere Lösung eine Stunde, wobei zunächst noch mit gelegentlicher Eiskühlung eine weitere Erwärmung verhindert wird. Zur Aufarbeitung wird bei 0°C mit 0.5ml Essigsäure in 0.5ml DMF neutralisiert und das

DMF im Ölpumpenvakuum aus dem Ansatz entfernt. Der Rückstand wird mit 30ml halbgesättigter Ammoniumchlorid-Lösung aufgenommen und nach AAVI dreimal mit je 30ml Dichlormethan extrahiert. Es werden 6.3g gelbes Öl erhalten, dessen Reinigung an Kieselgel erfolgt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: \varnothing 3.8 \times 8cm; LM: E:PE - 1:6 \rightarrow 3:1; $V_{Fr} \approx$ 20ml.

Ausbeute: 4.56g (92%) blaßgelbes Öl

Summenformel: C₂₁H₂₅NO₃ (339.43)

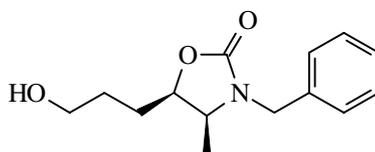
DC: R_F= 0.30 (E:PE - 3:1), Cer

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +16.69^\circ$ (c= 0.95, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.09 (d, ³J= 6.5Hz; 3H, 4-CCH₃), 1.62–1.91 (m; 4H, 1'–2'-CH₂), 3.44–3.58 (m; 2H, 3'-CH₂), 3.63 (quint, ³J= 6.5Hz; 1H, 4-CHN), 4.02, 4.81 (2d, je ²J= 15.2Hz; 2H, NBn-CH₂), 4.41 (m; 1H, 5-CHO), 4.49 (s; 2H, OBn-CH₂), 7.25–7.37 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 12.42 (4-CCH₃), 26.04, 26.24 (1'–2'-CH₂), 45.63 (NBn-CH₂), 52.97 (4-CHN), 69.37 (3'-CH₂), 72.86 (OBn-CH₂), 77.41 (5-CHO), 127.60, 127.63, 127.82, 127.99, 128.38, 128.78 (Ar-CH), 136.25, 138.38 (Ar-C_q), 157.90 (2-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3084, 3060, 3028, 2928, 2856, 1748, 1604, 1496, 1436, 1416, 1364, 1300, 1236, 1204, 1176, 1104, 1028 cm⁻¹. **MS** (130°C): m/e= 339 (2, M⁺), 233 (13), 218 (6), 204 (6), 188 (5), 150 (20), 91 (100). **MSHA:** Ber.: 339.1834; Gef.: 339.1833.

(4*S*,5*R*)-*N*-Benzyl-5-(3'-hydroxy-propyl)-4-methyl-oxazolidin-2-on

(4*S*,5*R*)-163



Nach der allgemeinen Vorschrift AAV9-*b* werden 4.52g (13.3mmol) (4*S*,5*R*)-**162** bei 3.6bar Wasserstoffdruck in 50ml Methanol an 110mg Pd auf Aktivkohle (10%) über Nacht *O*-debenzyliert.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

(Rohprodukt zum Aufziehen auf Kieselgel in DCM lösen!)

Dim: \varnothing 3.8 \times 5cm; LM: E \rightarrow E:MeOH - 95:5; $V_{Fr} \approx$ 20ml.

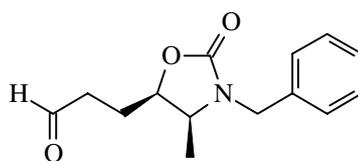
Ausbeute: 3.31g (100%) farbloses Öl

Summenformel: C₁₄H₁₉NO₃ (249.30)

DC: R_F= 0.29 (E:MeOH - 95:5), Cer

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +15.59^\circ$ (c= 1.02, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (d, ³J= 6.6Hz; 3H, 4-CCH₃), 1.59–1.84 (m; 4H, 1'–2'-CH₂), 2.39 (sb; 1H, OH), 3.67 (m; 3H, 4-CHN, 3'-CH₂), 4.29, 4.80 (2d, je ²J= 15.2Hz; 2H, NBn-CH₂), 4.45 (ddd, ³J= 3.5, 7.7, 9.7Hz; 1H, 5-CHO), 7.25–7.37 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 12.42 (4-CCH₃), 25.86, 28.89 (1'–2'-CH₂), 45.61 (NBn-CH₂), 53.05 (4-CHN), 61.90 (3'-CH₂), 77.66 (5-CHO), 127.85, 127.95, 128.80 (Ar-CH), 136.15 (Ar-C_q), 158.01 (2-C=O) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3428, 3108, 3088, 3060, 3028, 2940, 2872, 1732 s, 1604, 1496, 1420, 1380, 1364, 1300, 1240, 1204, 1176, 1112, 1064, 1028 cm⁻¹. **MS** (100°C): m/e= 249 (14, M⁺), 234 (1), 150 (37), 142 (10), 132 (6), 106 (27), 91 (100), 83 (12). **MSHA:** Ber.: 249.1365; Gef.: 249.1362.

(4*S*,5*R*)-*N*-Benzyl-4-methyl-5-(3'-oxo-propyl)-oxazolidin-2-on**(4*S*,5*R*)-164**

Nach der allgemeinen Vorschrift AAV13 werden 3.30g (13.2mmol) (4*S*,5*R*)-*N*-Benzyl-5-(3'-hydroxy-propyl)-4-methyl-oxazolidin-2-on (4*S*,5*R*)-**163** nach *Swern* zum Aldehyd oxidiert.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 3.8 × 5cm; LM: E → DCM:E - 1:3; $V_{Fr} \approx 20$ ml.

Ausbeute: 3.04g (93%) weiße Kristalle

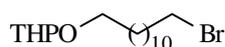
Summenformel: C₁₄H₁₇NO₃ (247.28)

Schmelzpunkt: 84°C (DCM/PE)

DC: R_F = 0.13 (E), Cer

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +26.67^\circ$ (c = 0.945, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.14 (d, ³J = 6.6Hz; 3H, 4-CCH₃), 1.89 (m; 2H, 1'-CH₂), 2.69 (dt, ²J = 19.1Hz, ³J = 7.4Hz; 1H, 1H an 2'-CH₂), 2.79 (dt, ²J = 19.1Hz, ³J = 6.6Hz; 1H, 1H an 2'-CH₂), 3.70 (quint, ³J = 6.9Hz; 1H, 4-CHN), 4.04, 4.80 (2d, je ²J = 15.3Hz; 2H, NBn-CH₂), 4.44 (dt, ³J = 5.8, 8.0Hz; 1H, 5-CHO), 7.26–7.38 (m; 5H, Ar-CH), 9.82 (s; 1H, 3'-CHO) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 12.55 (4-CCH₃), 21.81 (1'-CH₂), 39.97 (2'-CH₂), 45.65 (NBn-CH₂), 52.80 (4-CHN), 76.24 (5-CHO), 127.92, 127.98, 128.83 (Ar-CH), 135.97 (Ar-C_q), 157.54 (2-C=O), 200.84 (3'-CHO) ppm. **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2916, 2832, 2728, 1732$ s, 1604, 1544, 1496, 1432, 1412, 1372, 1332, 1296, 1248, 1184, 1140, 1100, 1060, 1028, 1004 cm⁻¹. **MS** (110°C): m/e = 247 (13, M⁺), 219 (6), 150 (41), 106 (17), 91 (100). **MSHA:** Ber.: 247.1208; Gef.: 247.1202. **Elementaranalyse:** Ber.: C 68.00 H 6.93 N 5.66; Gef.: C 67.80 H 6.94 N 5.61.

1-Brom-12-(tetrahydropyran-2'-yloxy)-dodecan**165**

10.0g (37.7mmol) 12-Bromdodecan-1-ol werden nach AAV2 mit 4.43ml (4.12g; 49.0mmol, 1.3eq) Dihydropyran umgesetzt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 5 × 10cm; LM: PE → E:PE - 1:9; $V_{Fr} \approx 100$ ml.

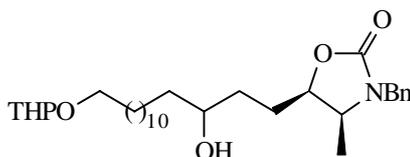
Ausbeute: 12.46g (95%) farbloses Öl

Summenformel: C₁₇H₃₃BrO₂ (349.35)

DC: R_F = 0.35 (E:PE - 1:9), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.25–1.45, 1.50–1.62, 1.68–1.75, 1.80–1.89 (4m; 16:6:1:3H, 2–11-CH₂, 3'–5'-CH₂), 3.41 (t, ³J = 6.8Hz; 2H, 1-CH₂), 3.38, 3.73 (2dt, ²J = 9.5Hz, ³J = 6.8Hz; 2H, 12-CH₂), 3.50, 3.87 (2m; 2H, 6'-CH₂), 4.58 (m; 1H, 2'-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 19.72, 25.53, 26.25, 28.19, 28.77, 29.43, 29.49, 29.55, 29.57, 29.77, 30.81, 32.85, 34.01 (2–11-CH₂, 3'–5'-CH₂), 62.34 (1- u. 6'-CH₂), 67.69 (12-CH₂), 98.85 (2'-CH) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu} = 2924, 2852, 2792, 1464, 1352, 1320, 1260, 1200, 1184, 1160, 1120, 1076, 1032$ cm⁻¹. **MS** (60°C): m/e = 349 (2, M⁺), 277 (1), 164 (1), 148 (2), 101 (7), 85 (100, C₅H₉O⁺, THP). **MSHA:** Ber.: 348.1664; Gef.: 348.1638.

(4*S*,5*R*)-*N*-Benzyl-5-[3'-hydroxy-15'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-pentadecyl]-4-methyl-oxazolidin-2-on **(4*S*,5*R*)-166**
Diastereomerengemisch



In einer nach AAV23 ausgeführten *Grignard*-Reaktion werden 2.47g (10mmol, 1.0eq) Aldehyd (4*S*,5*R*)-**164** mit dem Magnesium-Derivat aus 5.24g (15mmol, **1.5eq**) 1-Brom-12-(tetrahydropyran-2'-yloxy)-dodecan **165** umgesetzt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 3.8 × 13cm; LM: E:PE - 1:1 → E:MeOH - 95:5; $V_{Fr} \approx 20$ ml.

Ausbeute: 4.60g (89%) weiße Kristalle

Summenformel: C₃₁H₅₁NO₅ (517.74)

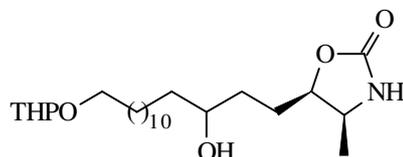
Schmelzpunkt: 88°C (MTBE/Hexan)

DC: R_F = 0.25 (E), Cer

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +12.70^\circ$ (c = 0.96, CHCl₃, *Diastereomerengemisch*)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (d, ³J = 2Hz; 3H, 4-CCH₃), 1.24–1.90 (m; 32H, 1'-2'-CH₂, 4'-14'-CH₂, 3''-5''-CH₂), 3.38, 3.73 (2dt, je ²J = 9.5Hz, ³J = 6.9Hz; 2H, 15'-CH₂), 3.50, 3.87 (2m; 2H, 6''-CH₂), 3.65 (m; 2H, 4-CHN, 3'-CHO), 4.02, 4.82 (2d, je ²J = 15.3Hz; 2H, NBn-CH₂), 4.46 (m; 1H, 5-CHO), 4.57 (m; 1H, 2''-CH), 7.27–7.38 (m; 5H, Ar-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 12.44 (4-CCH₃), 19.71, 25.17, 25.52, 25.67, 26.24, 29.49, 29.59, 29.61, 29.64, 29.76, 30.80 (1'-CH₂, 5'-14'-CH₂, 3''-5''-CH₂), 33.13, 33.74, 37.66, 37.97 (2'- u. 4'-CH₂), 45.64 (NBn-CH₂), 52.99 (4-CHN), 62.35 (6''-CH₂), 67.71 (15'-CH₂), 70.96, 71.73 (3'-CHO), 77.38, 78.14 (5-CHO), 98.85 (2''-CH), 127.83, 128.01, 128.79 (Ar-CH), 136.24 (Ar-C_q), 157.89 (2-C=O) ppm. **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3548, 3024, 2916, 2848, 1732$ s, 1496, 1440, 1420, 1384, 1360, 1324, 1300, 1276, 1200, 1184, 1136, 1120, 1100, 1068, 1032 cm⁻¹. **MS** (200°C): m/e = 433 (12), 415 (4), 373 (6), 298 (8), 248 (16), 219 (9), 150 (20), 134 (24), 106 (16), 91 (100), 85 (29). **Elementaranalyse:** Ber.: C 71.92 H 9.93 N 2.71; Gef.: C 71.79 H 9.90 N 2.69.

(4*S*,5*R*)-5-[3'-Hydroxy-15'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-pentadecyl]-4-methyl-oxazolidin-2-on **(4*S*,5*R*)-167**
Diastereomerengemisch



4.55g (8.79mmol) *N*-Benzyl-Oxazolidinon (4*S*,5*R*)-**166**, gelöst in 18ml abs. THF, werden unter *Birch*-Bedingungen (AAV24) mit 610mg (87.9mmol, 10eq) Lithium in 70ml Ethylamin und 10.02ml (7.82g; 105.48mmol, 12eq) *tert*-Butanol debenzyliert.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 3.8 × 8cm; LM: DCM:E - 1:3 → E:MeOH - 95:5; $V_{Fr} \approx 20$ ml.

Ausbeute: 3.47g (92%) weiße Kristalle

Summenformel: C₂₄H₄₅NO₅ (427.62)

Schmelzpunkt: 128°C (MTBE:*i*PrOH - 4:1)

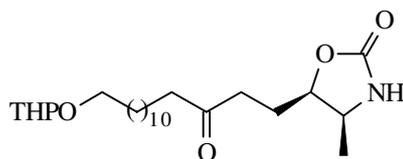
DC: $R_F = 0.31$ (DCM:E - 3:1), Cer

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +14.39^\circ$ ($c = 0.945$, CHCl_3 , Diastereomerengemisch)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.17$ (d, $^3J = 6.4\text{Hz}$; 3H, 4-CCH₃), 1.24–1.91 (m; 32H, 1'–2'-CH₂, 4'–14'-CH₂, 3''–5''-CH₂), 3.38, 3.72 (2d, je $^2J = 9.5\text{Hz}$, $^3J = 6.8\text{Hz}$; 2H, 15'-CH₂), 3.50, 3.87 (2m; 2H, 6''-CH₂), 3.63 (m; 1H, 3'-CHO), 3.92 (m; 1H, 4-CHN), 4.58 (m; 2H, 5-CHO, 2''-CH), 6.08 (s; 1H, NH) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 15.96$ (4-CCH₃), 19.71, 25.12, 25.51, 25.65, 25.69, 25.87, 26.24, 29.49, 29.59, 29.61, 29.62, 29.65, 29.76, 30.80 (1'-CH₂, 5'–14'-CH₂, 3''–5''-CH₂), 33.28, 33.82, 37.63, 37.91 (2'- u. 4'-CH₂), 51.15, 51.18 (4-CHN), 62.35 (6''-CH₂), 67.72 (15'-CH₂), 71.00, 71.65 (3'-CHO), 79.92, 80.66 (5-CHO), 98.86 (2''-CH), 159.58 (2-C=O) ppm. **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3564, 3288, 2916, 2848, 1740, 1704, 1468, 1396, 1368, 1256, 1200, 1120, 1076, 1032\text{ cm}^{-1}$. **MS** (220°C): $m/e = 380$ (2), 354 (4), 342 (5), 328 (4), 298 (7), 282 (16), 264 (9), 240 (4), 197 (6), 158 (40), 140 (11), 129 (44), 114 (28), 85 (100). **Elementaranalyse**: Ber.: C 67.41 H 10.61 N 3.28; Gef.: C 67.20 H 10.57 N 3.18.

(4*S*,5*R*)-4-Methyl-5-[3'-oxo-15'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-pentadecyl]-oxazolidin-2-on **(4*S*,5*R*)-168**

Diastereomerengemisch



Aufgrund nur geringer Löslichkeit in Aceton bei 0°C werden 3.30g (4*S*,5*R*)-**167** nach AAV26-*b* mit 4.35g (11.6mmol, 1.5eq) PDC in 9ml DMF zum Keton oxidiert. Die Reaktion ist nach 36h abgeschlossen. Die Aufarbeitung erfolgt in diesem Fall mit insgesamt 200ml DCM als Extraktionsmittel, dabei werden zum Teil Chromverbindungen extrahiert, so daß das Rohprodukt als tiefbraunes Öl anfällt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: $\varnothing 3.8 \times 10\text{cm}$; LM: E:MeOH - 95:5; $V_{Ff} \approx 20\text{ml}$.

Ausbeute: 3.22g (98%) weiße Kristalle

Anmerkung: Durch die hohe Ausbeute unter milden neutralen Reaktionsbedingungen und die einfache Durchführung ohne Nebenreaktionen ist dieses Verfahren aufgrund der gesammelten Erfahrungen der auf dieser Stufe sonst durchgeführten Jones-Oxidation vorzuziehen.

Summenformel: $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{NO}_5$ (425.60)

Schmelzpunkt: 85°C (MTBE:Hexan - 2:1)

DC: $R_F = 0.30$ (E:MeOH - 95:5), Cer

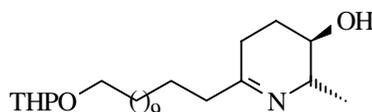
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +30.48^\circ$ ($c = 0.725$, CHCl_3 , Diastereomerengemisch)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (d, $^3J = 6.4\text{Hz}$; 3H, 4-CCH₃), 1.24–1.39, 1.50–1.63, 1.69–1.95 (3m; 16:8:4H, 1'-CH₂, 5'–14'-CH₂, 3''–5''-CH₂), 2.42 (t, $^3J = 7.5\text{Hz}$; 2H, 2'-CH₂), 2.57–2.74 (m; 2H, 4'-CH₂), 3.38, 3.73 (2dt, je $^2J = 9.5\text{Hz}$, $^3J = 6.8\text{Hz}$; 2H, 15'-CH₂), 3.50, 3.87 (2m; 2H, 6''-CH₂), 3.97 (quint, $^3J \approx 6.5\text{Hz}$; 1H, 4-CHN), 4.53–4.59 (m; 2H, 5-CHO, 2''-CH), 5.93 (s; 1H, NH) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 15.88$ (4-CCH₃), 19.72, 23.17, 23.89, 25.52, 26.24, 29.23, 29.39, 29.45, 29.49, 29.57, 29.76, 30.81 (1'-CH₂, 5'–14'-CH₂, 3''–5''-CH₂), 38.31, 43.07 (2'- u. 4'-CH₂), 51.02 (4-CHN), 62.36 (6''-CH₂), 67.71 (15'-CH₂), 79.05 (5-CHO), 98.86 (2''-CH), 159.18 (2-C=O), 210.22 (3'-C=O) ppm. **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3304, 2920, 2848, 1748\text{ s}, 1716\text{ s}, 1472, 1440, 1412, 1388, 1368, 1312, 1280, 1236, 1200, 1160, 1116, 1076, 1036\text{ cm}^{-1}$. **MS** (180°C): $m/e = 425$ (2, M⁺), 340

(7), 281 (9), 237 (11), 228 (10), 219 (12), 184 (11), 171 (16), 129 (13), 114 (30), 110 (36), 85 (100). **MSHA:** Ber.: 425.3141; Gef.: 425.3122. **Elementaranalyse:** Ber.: C 67.73 H 10.18 N 3.29; Gef.: C 67.49 H 10.19 N 3.27.

(2*S*,3*R*)-2-Methyl-6-[12'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-dodecyl]-2,3,4,5-tetrahydro-pyridin-3-ol
(2*S*,3*R*)-169

Diastereomerengemisch



Nach der allgemeinen Vorschrift AAV27 werden 300mg (0.70mmol) *cis*-Oxazolidinon-Keton (4*S*,5*R*)-**168** über Nacht verseift, unter Ringschluß zum Imin.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 1.8 × 5cm; LM: E:MeOH:Et₃N - 90:10:2; V_{Fr} ≈ 10ml.

Ausbeute: 266mg (99%) blaßgelbes Öl

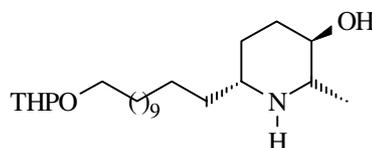
Summenformel: C₂₃H₄₃NO₃ (381.59)

DC: R_F = 0.41 (E:MeOH:Et₃N - 95:5:2), Cer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (d, ³J = 6.8Hz; 3H, 2-CCH₃), 1.22–1.39, 1.47–1.90 (2m; 26:2H, 4-CH₂, 2'-11'-CH₂, 3''-5''-CH₂), 2.16 (m; 1H, 1H an 5-CH₃), 2.17 (t, ³J = 7Hz; 2H, 1'-CH₂), 2.38 (dt, ²J = 19Hz, ³J = 6Hz; 1H, 1H an 5-CH₂), 2.55 (sb; 1H, OH), 3.38, 3.73 (2dt, je ²J = 9.6Hz, ³J = 6.8Hz; 2H, 12'-CH₂), 3.37–3.54 (m; 2H, 3-CHO, 2-CHN), 3.50, 3.87 (2m; 2H, 6''-CH₂), 4.58 (m; 1H, 2''-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 20.53 (2-CCH₃), 19.70, 25.51, 26.10, 26.24, 27.01, 27.84, 29.47, 29.49, 29.53, 29.59, 29.76, 30.79 (4-CH₂, 1'-11'-CH₂, 3''-5''-CH₂), 40.62 (5-CH₂), 59.76 (2-CHN), 62.34 (6''-CH₂), 67.71 (12'-CH₂), 69.89 (3-CHO), 98.84 (2''-CH), 170.22 (6-C_q) ppm. **IR** (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ = 3925, 2856, 1700, 1656, 1456, 1372, 1352, 1324, 1236, 1132, 1076, 1032 cm⁻¹. **MS** (100°C): m/e = 382 (2), 381 (1, M⁺), 296 (8), 280 (9), 140 (18), 127 (100), 85 (21). **MSHA:** Ber.: 381.3243; Gef.: 381.3243.

(2*S*,3*R*,6*R*)-2-Methyl-6-[12'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-dodecyl]-piperidin-3-ol
(2*S*,3*R*,6*R*)-170

Diastereomerengemisch



260mg (0.68mmol) gereinigtes Imin (2*S*,3*R*)-**169** werden nach AAV9-*a* bei Normaldruck an 5.5mg Palladium auf Aktivkohle (10%) in 6ml Methanol über Nacht hydriert und an Kieselgel chromatographiert.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 1.8 × 10cm; LM: E:MeOH:Et₃N - 90:10:2; V_{Fr} ≈ 10ml.

Ausbeute: 260mg (100%) weiße Kristalle

Summenformel: C₂₃H₄₅NO₃ (383.61)

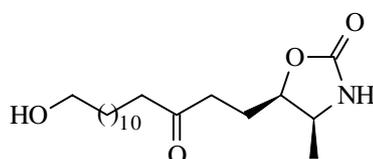
Schmelzpunkt: 80°C (PE)

DC: R_F = 0.36 (E:MeOH:Et₃N - 95:5:2), Cer

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -4.36^\circ$ ($c = 0.985$, CHCl_3 , *Diastereomerenmischung*)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ (d, $^3J = 6.2\text{Hz}$; 3H, 2-CCH₃), 1.23–1.39, 1.49–1.63, 1.67–1.77, 1.78–1.87, 1.97–2.05 (5m; 22:6:2:1:1H, 4–5-CH₂, 1'–11'-CH₂, 3''–5''-CH₂), 2.47 (dq, $^3J = 8.8, 6.2\text{Hz}$; 1H, 2-CHN), 2.50 (m; 1H, 6-CHN), 3.14 (ddd, $^3J = 4.4, 8.8, 10.7\text{Hz}$; 1H, 3-CHO), 3.38, 3.73 (2dt, $^3J = 9.5\text{Hz}$, $^3J = 6.8\text{Hz}$; 2H, 12'-CH₂), 3.50, 3.87 (2m; 2H, 6''-CH₂), 4.58 (m; 1H, 2''-CH) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 19.09$ (2-CCH₃), 19.69, 25.52, 26.24, 29.49, 29.58, 29.59, 29.62, 29.76, 29.80, 30.79, 31.77, 34.18, 36.63 (4–5-CH₂, 1'–11'-CH₂, 3''–5''-CH₂), 56.43, 58.62 (2- u. 6-CHN), 62.31 (6''-CH₂), 67.70 (12'-CH₂), 74.03 (3-CHO), 98.83 (2''-CH) ppm. **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3288, 3156, 3000, 2924, 2848, 1468, 1352, 1260, 1200, 1180, 1124, 1064, 1032\text{ cm}^{-1}$. **MS** (110°C): $m/e = 383$ (0.6, M⁺), 299 (4), 283 (3), 264 (2), 114 (100), 96 (8), 85 (21).

(4*S*,5*R*)-4-Methyl-5-(3'-oxo-15'-hydroxy-pentadecyl)-oxazolidin-2-on **(4*S*,5*R*)-197**



Nach der allgemeinen Vorschrift AAV3 werden 150mg (0.35mmol) (4*S*,5*R*)-4-Methyl-5-[3'-oxo-15'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-pentadecyl]-oxazolidin-2-on (4*S*,5*R*)-**168** in 4ml Methanol mit 0.06ml (0.35mmol, 1.0eq) 6N HCl im Rückfluß entschützt. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wird durch Waschen mit 2ml Ether gereinigt.

Ausbeute: 110mg (93%) weiße Kristalle

Summenformel: C₁₉H₃₅NO₄ (341.49)

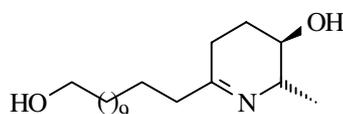
Schmelzpunkt: 98°C (E)

DC: R_F = 0.29 (E:MeOH - 95:5), Cer

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +36.54^\circ$ ($c = 0.895$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (d, $^3J = 6.5\text{Hz}$; 3H, 4-CCH₃), 1.24–1.38, 1.52–1.62, 1.80–1.95 (3m; 15:4:3H, 1'-CH₂, 5'-14'-CH₂), 2.42 (t, $^3J = 7.4\text{Hz}$; 2H, 2'-CH₂), 2.57–2.74 (m; 2H, 4'-CH₂), 3.63 (t, $^3J = 6.7\text{Hz}$; 2H, 15'-CH₂), 3.97 (quint, $^3J = 6.5\text{Hz}$; 1H, 4-CHN), 4.56 (ddd, $^3J = 3.5, 7.5, 10.8\text{Hz}$; 1H, 5-CHO), 6.07 (s; 1H, NH) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 15.85$ (4-CCH₃), 23.17, 23.88, 25.75, 29.18, 29.33, 29.39, 29.41, 29.51, 29.52, 29.57, 32.79 (1'-CH₂, 5'-14'-CH₂), 38.31, 43.05 (2'- u. 4'-CH₂), 51.03 (4-CHN), 62.97 (15'-CH₂), 79.07 (5-CHO), 159.29 (2-C=O), 210.22 (3'-C=O) ppm. **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3376, 3272, 2924, 2848, 1748\text{ s}, 1712\text{ s}, 1468, 1404, 1368, 1328, 1308, 1280, 1232, 1108, 1056, 1024, 1004\text{ cm}^{-1}$. **MS** (140°C): $m/e = 341$ (1, M⁺), 280 (9), 253 (5), 235 (30), 223 (13), 184 (13), 171 (29), 129 (32), 114 (82), 110 (100). **Elementaranalyse:** Ber.: C 66.83 H 10.33 N 4.10; Gef.: C 65.55 H 10.39 N 3.97.

(2*S*,3*R*)-2-Methyl-6-(12'-hydroxy-dodecyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridin-3-ol **(2*S*,3*R*)-198**



120mg entschütztes Oxazolidinon-keton (4*S*,5*R*)-**197** werden nach AAV27 in 9h verseift, dabei erfolgt der Ringschluß zum Imin.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: \varnothing 1.8 \times 5cm; LM: E:MeOH:Et₃N - 95:5:2; V_{Fr} \approx 10ml.

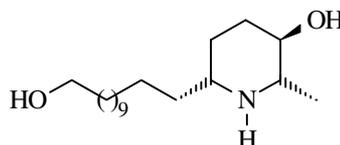
Ausbeute: 103mg (99%) gelbes Öl

Summenformel: C₁₈H₃₅NO₂ (297.47)

DC: R_F = 0.18 (E:MeOH - 95:5), Cer

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25.35^{\circ}$ (c = 0.71, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.23–1.38, 1.46–1.68, 1.80–1.88 (3m; 19:5:1H, 2-CCH₃, 4-CH₂, 1'–11'-CH₂), 2.15 (m; 1H, 1H an 5-CH₂), 2.17 (t, ³J = 7.4Hz; 2H, 1'-CH₂), 2.37 (dt, ²J = 18.5Hz, ³J = 6Hz; 1H, 1H an 5-CH₂), 3.30 (sb; 2H, OH), 3.35–3.51 (m; 2H, 2-CHN, 3-CHO), 3.59 (t, ³J = 6.7Hz; 2H, 12'-CH₂) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 20.43 (2-CCH₃), 25.78, 25.80, 27.06, 27.62, 29.41, 29.42, 29.47, 29.51, 29.52, 29.57, 32.78 (4-CH₂, 1'–11'-CH₂), 40.47 (5-CH₂), 59.51 (2-CHN), 62.54 (12'-CH₂), 69.44 (3-CHO), 170.88 (6-C_q) ppm. **IR** (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ = 3616, 2928, 2856, 1656, 1460, 1424, 1372, 1296, 1240, 1044 cm⁻¹. **MS** (110°C): m/e = 297 (2, M⁺), 154 (5), 140 (17), 127 (100), 119 (10).

(2S,3R,6R)-2-Methyl-6-(12'-hydroxy-dodecyl)-piperidin-3-ol**(2S,3R,6R)-171**

252mg (0.66mmol) Piperidinol (2S,3R,6R)-**170** werden unter Rückfluß nach AAV3 in 5ml Methanol mit 0.11ml (0.66mmol, 1.0eq) 6N HCl entschützt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: \varnothing 1.8 \times 6cm; LM: E:MeOH:Et₃N - 90:10:2; V_{Fr} \approx ml.

Ausbeute: 187mg (94%) weiße Kristalle

Dieses Produkt ist auch durch Hydrierung von 100mg (0.34mmol) des bereits entschützten Imins (2S,3R)-**198** bei Normaldruck an 4mg Palladium auf Aktivkohle (10%) in 5ml Methanol nach AAV9-a zugänglich.

Ausbeute: 96mg (96%) weiße Kristalle

Summenformel: C₁₈H₃₇NO₂ (299.49)

Schmelzpunkt: 123°C (ⁱPrOH:Hexan - 1:2)

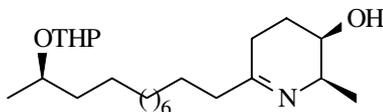
DC: R_F = 0.20 (E:MeOH:Et₃N - 95:5:2), Cer

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.55^{\circ}$ (c = 0.865, CHCl₃)

¹H-NMR (200MHz, CD₃OD): δ = 1.16 (d, ³J = 6.1Hz; 3H, 2-CCH₃), 1.22–1.60, 1.70–1.88, 1.91–2.03 (3m; 24:1:1H, 4–5-CH₂, 1'–11'-CH₂), 2.41 (dq, ³J = 9, 6.1Hz; 1H, 2-CHN), 2.45 (m; 1H, 6-CHN), 3.04 (ddd, ³J = 4, 10, 13Hz; 1H, 3-CHO), 3.53 (t, ³J = 6.5Hz; 2H, 12'-CH₂) ppm. **¹³C-NMR** (50MHz, APT, CD₃OD): δ = 17.34 (2-CCH₃), 25.58, 25.86, 29.25, 29.29, 29.35, 29.39, 29.58, 30.73, 32.31, 33.37, 35.86 (4–5-CH₂, 1'–11'-CH₂), 56.28, 58.18 (2- u. 6-CHN), 61.62 (12'-CH₂), 72.85 (3-CHO) ppm. **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3404, 3344, 3272, 3172, 2920, 2848, 2716, 1468, 1432, 1364, 1320, 1272, 1224, 1124, 1060 cm⁻¹. **MS** (110°C): m/e = 299 (1, M⁺), 285 (1), 243 (2), 240 (3), 114 (100), 96 (7). **Elementaranalyse:** Ber.: C 72.19 H 12.45 N 4.68; Gef.: C 71.67 H 12.52 N 4.62.

E2.8 Versuche zu Kapitel 4.4

(2*R*,3*R*,11'*R*)-2-Methyl-6-[11'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-dodecyl]-2,3,4,5-tetrahydro-pyridin-3-ol (2*R*,3*R*,11'*R*)-124



Nach der allgemeinen Vorschrift AAV27 werden 200mg (0.47mmol) (4*R*,5*R*,14'*R*)-4-Methyl-5-[3'-oxo-14'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-pentadecyl]-oxazolidin-2-on (4*R*,5*R*,14'*R*)-123 zum cyclischen Imin umgesetzt.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: Ø 1.8 × 8cm; LM: E:Et₃N - 100:2 → ; V_{Fr} ≈ 10ml.

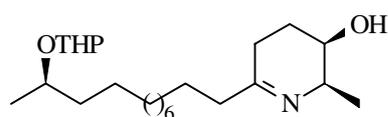
Ausbeute: 161mg (90%) farbloses Öl

Summenformel: C₂₃H₄₃NO₃ (381.59)

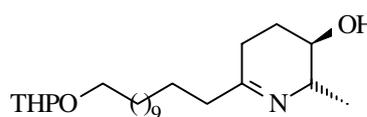
DC: R_F = 0.17 (E:Et₃N - 100:2), Cer; 0.45 (E:MeOH:Et₃N - 90:10:2)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.10, 1.21 (2d, ³J = 6.1Hz; 3H, 12'-CH₃), 1.27 (d, ³J = 7Hz; 3H, 2-CCH₃), 1.25–1.61, 1.67–1.90 (2m; 22:4H, 4-CH₂, 2'-10'-CH₂, 3''-5''-CH₂), 2.17 (t, ³J = 7.4Hz; 2H, 1'-CH₂), 2.27–2.38 (m; 2H, 5-CH₂), 3.44–3.54, 3.86–3.96 (2m; 2H, 6''-CH₂), 3.56 (m; 1H, 3-CHO), 3.67–3.81 (m; 1H, 11'-CHO), 3.85 (m; 1H, 2-CHN), 4.63, 4.71 (2m; 1H, 2''-CH) ppm. **¹³C-NMR** (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 17.63 (2-CCH₃), 19.09, 21.59 (12'-CH₃), 19.75, 20.11, 25.49, 25.53, 25.55, 25.59, 25.62, 25.89, 27.06, 29.47, 29.50, 29.53, 29.56, 29.60, 29.61, 29.70, 29.73, 29.76, 31.22, 31.24, 36.52, 37.56 (4-CH₂, 1'-10'-CH₂, 3''-5''-CH₂), 40.85 (5-CH₂), 56.17 (2-CHN), 62.42, 62.84 (6''-CH₂), 66.39 (3-CHO), 71.16, 73.92 (11'-CHO), 170.79 (6-C_q) ppm. **IR** (Kap.-Film): $\tilde{\nu}$ = 3356, 3304, 2928, 2852, 1656, 1452, 1372, 1276, 1260, 1200, 1132, 1076, 1020 cm⁻¹. **MS** (70°C): m/e = 381 (3, M⁺), 309 (2), 281 (43), 262 (5), 155 (6), 140 (19), 127 (100), 85 (36).

Reduktionsexperimente an den cyclischen Iminen (2*R*,3*R*,11'*R*)-124 und (2*S*,3*R*)-169.



(2*R*,3*R*,11'*R*)-124



(2*S*,3*R*)-169

Die Reduktionsexperimente werden unter Standardbedingungen durchgeführt:

Jeweils 10mg (0.026mmol) des Imins in 1ml THF werden bei -78°C zu einem vorgelegten Molequivalent des Borhydridreagens gegeben. Lediglich bei Verwendung von BH₃ • THF wird dieses als 1M-Lösung zu dem bei -78°C in 1ml THF vorgelegten Imin (10mg; 0.026mmol) gegeben. Die Mischung wird über Nacht auf RT erwärmt, zur Aufarbeitung wird mit 1ml Wasser hydrolysiert, mit Ether extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und nach Abdampfen des Lösemittels durch eine Pipettensäule gereinigt (LM: E:MeOH:Et₃N - 95:5:2). Bei der Aufarbeitung der Boran-THF-Reduktionen wird auf der DC die Bildung eines unpolaren UV-aktiven stabilen Komplexes mit dem Substrat beobachtet (R_F = 0.62 (E:Et₃N - 95:5:2), der durch Zugabe einer Spatelspitze Mannit zum Reaktionsgemisch und zweistündiges Rühren bei RT hydrolysiert werden kann. [79]

1. 1.7mg NaCNBH₃
2. 5.55mg Na(OAc)₃BH
3. 1.0mg NaBH₄

4. 0.03ml $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M)
5. 5.5mg $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ + 0.1ml AcOH

Die Überprüfung der erhaltenen Konfiguration erfolgt per $^1\text{H-NMR}$ und zeigt jeweils nur die Bildung der schon bekannten 2,6-*cis*-Derivate (*2R,3R,6S,11'R*)-**6** und (*2S,3R,6R*)-**170**.

Alternativ wird ein Literaturverfahren zur diastereoselektiven Reduktion von cyclischen Iminen untersucht: [74]

Dazu werden 97mg (2.57mmol, 7.0eq) LiAlH_4 in einer Apparatur für metallorganische Reaktionen vorgelegt und mit 1ml abs. THF versetzt. Bei -78°C werden 1.28ml (2.57mmol, 7.0eq) Me_3Al (2M in Heptan) zugegeben, gefolgt von 140mg (0.367mmol, 1.0eq) Imin (*2S,3R*)-**169** in 2ml abs. THF. Nach 30min wird die Kühlung entfernt und das Gemisch über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird bei 0°C mit 0.5ml 6N NaOH hydrolysiert, der Niederschlag abgesaugt und mit Ether gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, das Lösemittel abgedampft und das Rohprodukt chromatographiert.

Reinigung durch Säulenchromatographie:

Dim: $\varnothing 1.8 \times 8\text{cm}$; LM: E:MeOH:Et₃N - 90:10:2; $V_{\text{Fr}} \approx 10\text{ml}$.

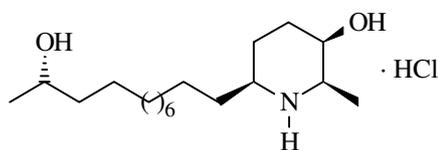
Ausbeute: 121mg (86%) blaßgelbe Kristalle (*2S,3R,6R*)-**170**

Die 2,6-*cis*-Anordnung des erhaltenen (*2S,3R,6R*)-**170** wird per $^1\text{H-NMR}$ belegt.

E3 ANHANG

E3.1 Anhang A

Röntgenstrukturdaten des Hydrochlorides von (-)-(2*R*,3*R*,6*S*,11'*S*)-Carnavalin



(2*R*,3*R*,6*S*,11'*S*)-6 · HCl

E3.1.1 Crystal Data

Einkristall aus:	MTBE/Hexan
Empirical Formula:	C ₁₈ H ₃₈ ClNO ₂
Formular Weight:	335.95
Crystal System:	Monoclinic
Space Group:	P21 (no. 4)
a, b, c [Å]:	5.411(1), 25.215(4), 7.410(1)
α, β, γ:	90, 99.44(1), 90
V [Å ³]:	997.3(3)
Z:	1
D (obs); D (calc) [g/cm ³]:	0.000, 1.119
F (000) [Electrons]:	372
μ (MoK) [cm ⁻¹]:	2.0
Crystal Size [mm]:	0.63 × 0.04 × 0.15

E3.1.2 Data Collection

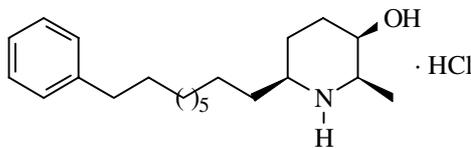
Temperatur [K]:	300
Radiation [Å]:	MoK 0.71073
2θ range:	5.5 to 48.2°
Data observed (I ₀ > 2σ(I ₀)):	1611
Completeness:	98.1%
R ₁ :	0.0326
wR ₂ :	0.0533
Flack x; esd:	-0.1384; 0.0695

Additional Data Available:

- Crystal Data and Details of the Structure Determination
- Final Coordinates and Equivalent Isotropic Thermal Parameters of the non-Hydrogen Atoms
- Hydrogen Atom Positions and Isotropic Thermal Parameters
- (An)isotropic Thermal Parameters
- Bond Distances, Bond Angles, Torsion Angles

E3.2 Anhang B

Röntgenstrukturdaten des Hydrochlorides von (-)-(2*R*,3*R*,6*S*)-Irnigain



(2*R*,3*R*,6*S*)-126 · HCl

E3.2.1 Crystal Data

Einkristall aus:	MTBE/Hexan
Empirical Formula:	C ₂₁ H ₃₆ ClNO
Formular Weight:	353.96
Crystal System:	Monoclinic
Space Group:	P 21 (no. 4)
a, b, c [Å]:	7.912(2), 8.097(2), 17.130(3)
α, β, γ:	90°, 92.77(2)°, 90°
V [Å ³]:	1096.1(4)
Z:	2
D (obs); D (calc) [g/cm ³]:	0.000, 1.072
F (000) [Electrons]:	388
μ (MoK) [cm ⁻¹]:	1.8
Crystal Size [mm]:	0.48 × 0.37 × 0.067

E3.2.2 Data Collection

Temperature [K]:	300
Radiation [Å]:	MoK 0.71073
2θ range:	4.7 to 48.1°
data observed (I ₀ > 2σ(I ₀)):	1682
R ₁ :	0.0375
wR ₂ :	0.0548
Flack x; esd:	-0.1006; 0.0648

Additional Data Available:

- Crystal Data and Details of the Structure Determination
- Final Coordinates and Equivalent Isotropic Thermal Parameters of the non-Hydrogen Atoms
- Hydrogen Atom Positions and Isotropic Thermal Parameters
- (An)isotropic Thermal Parameters
- Bond Distances, Bond Angles, Torsion Angles

Complete crystallographic data were deposited as supplementary publication no. CCDC-101053 and can be obtained under the following address from the Cambridge Crystallographic Data Centre in Great Britain: The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +(1223) 336-033; deposit@ccdc.cam.ac.uk.

LITERATUR

- [1] K.C. Nicolaou, E.J. Sorensen: *Classics in Total Synthesis*, VCH **1996**.
- [2] G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1671-1673.
- [3] D. Schummer, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle *Liebigs Ann.* **1995**, 685-688.
- [4] Th. Hartmann *Dissertation in Vorbereitung* Universität Hannover.
- [5] E. Claus *Dissertation in Vorbereitung* Universität Hannover.
- [6] R.A. Aitken, S.N. Kilényi: *Asymmetric Synthesis*, Blackie Academic & Professional **1994**.
- [7] Römpp *Chemielexikon*, 9. Auflage, Thieme **1995**.
- [8] E.N. Jacobson, I. Markó, W.S. Mungall, G. Schröder, K.B. Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1968.
- [9] Merck *Reagenzien, Chemikalien, Diagnostika* **1996**.
- [10] H.E. Zimmerman, M.D. Traxler *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920.
- [11] D.A. Evans, J.V. Nelson, T.R. Taber *Top. Stereochemistry* **1982**, 13, 2.
- [12] M. Braun *Angew. Chem.* **1987**, 99, 24-37.
- [13] D. Schinzer, A. Limberg, O.M. Böhm *Chem. Eur. J.* **1996**, 2(11), 1477.
- [14] (a) K.B. Sharpless, T. Katsuki *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974. (b) B.E. Rossiter, T. Katsuki, K.B. Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 464. (c) K.B. Sharpless, S.S. Woodard, M.G. Finn *Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 1823. (d) Review: A. Pfenniger *Synthesis* **1986**, 89-116. (e) S.a. [1], Kap. 19 und dort zitierte Literatur.
- [15] K. Nickisch, Schering AG, Berlin Vorlesung: *Synthetische Methoden* 1997.
- [16] (a) C.H. Wong, G.M. Whitesides: *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam **1994**. (b) K. Faber: *Biotransformations in Organic Chemistry*, Springer-Verlag, **1995**.
- [17] C.-S. Chen, Y. Fujimoto, G. Girdaukas, S.-J. Sih *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7294.
- [18] V.S. Martin, S.S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K.B. Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6237.
- [19] H. Moorlag, R.M. Kellogg, M. Kloosterman, B. Kaptein, J. Kamphuis, H.E. Shoemaker *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5878.
- [20] M. Schneider, N. Engel, P. Honicke, G. Heinemann, H. Gorisch *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 67.
- [21] F. Bjorkling, J. Boutelje, S. Gatenbeck, K. Hult, T. Norin, P. Szmulik *Tetrahedron* **1985**, 41, 1347.
- [22] E. Guibé-Jambel, G. Rousseau, J. Salaun *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1080.
- [23] W.E. Ladner, G.M. Whitesides *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7250.
- [24] B. Morgan, A.C. Oehlschläger, T.M. Stokes *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3231.
- [25] E.J. Toone, M.J. Werth, J.B. Jones *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4946.
- [26] (a) Z. Wimmer *Tetrahedron* **1992**, 48(39), 8431. (b) P.G. Hultin, J.B. Jones *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33(11), 1399. (c) J. Ehler, D. Seebach *Liebigs Ann.* **1990**, 379.
- [27] J. Kamphuis, W.H.J. Boesten, Q.B. Broxterman, H.F.M. Hermes, J.A.M. van Balken, E.M. Meijer, H.E. Schoemaker *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* **1990**, 42, 143.
- [28] A.L.E. Larsson, B.A. Persson, J.-E. Bäckvall *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1256.
- [29] E. Voß, *Diplomarbeit* Universität Hannover, **1990**.
- [30] J. Oetting *Dissertation* Universität Hannover **1994**.
- [31] A. Pahl *Diplomarbeit* Universität Hannover **1995**.
- [32] J. Oetting, J. Holzkamp, H.H. Meyer, A. Pahl *Tetrahedron Asymm.* **1997**, 8(3), 477.

- [33] J. Holzkamp *Diplomarbeit* Universität Hannover **1993**.
- [34] G. Frater, U. Müller, W. Günther *Tetrahedron* **1984**, 40(8), 1269.
- [35] J. Holzkamp *Dissertation* Universität Hannover **1996**.
- [36] H.H. Meyer *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 791.
- [37] J. Oetting *Diplomarbeit* Universität Hannover **1989**.
- [38] (a) D. Haase *Diplomarbeit* Universität Hannover **1997**. (b) D. Haase *Dissertation in Vorbereitung* Universität Hannover.
- [39] (a) O. Götz *Diplomarbeit* Universität Hannover **1997**. (b) O. Götz *Dissertation in Vorbereitung* Universität Hannover.
- [40] T. Brumby, H. Rehwinkel *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1998**, 46(2), 175.
- [41] E. Nogales, S.G. Wolf, K.H. Downing *Nature* **1998**, 391, 199. (b) Überblick: M. Gross *Spektrum der Wissenschaft* **1998**, 4, 23.
- [42] (a) K.C. Nicolaou, Z. Yang, J.J. Liu, H. Ueno, P.G. Nantermet, R.K. Guy, C.F. Claiborne, J.B. Renaud, E.A. Couladouros, K. Paulvannan, E.J. Sorensen *Nature* **1994**, 367, 630. (b) K.C. Nicolaou, R.K. Guy, E.N. Pitsinos, W. Wrasidlo *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1583. (c) Aufsatz: K.C. Nicolaou, W.-M. Dai, R.K. Guy *Angew. Chem.* **1994**, 106, 38.
- [43] (a) R.A. Holton H.-B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R.J. Biediger, P.D. Boatman, M. Shindo, C.C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K.K. Murthi, L.N. Gentile, J.H. Liu *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1597; 1599. (b) J.J. Masters, J.T. Link, L.B. Snyder, W.B. Young, S.J. Danishefsky *Angew. Chem.* **1995**, 107(16), 1886. (c) P. A. Wender, N.F. Badham, S.P. Conway, P.E. Floreancig, T.E. Glass, J.B. Houze, N.E. Krauss, D. Lee, D.G. Marquess, P.L. McGrane, W. Meng, M.G. Natchus, A.J. Shuker, J.C. Sutton, R.E. Taylor *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119(11), 2757.
- [44] K.C. Nicolaou *mündl. Mitteilung* Mai **1998**.
- [45] S.P. Gunasekera, M. Gunasekera, R.E. Longley, G.K. Schulte *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4912.
- [46] (a) J.B. Nerenberg, D.T. Hung, P.K. Somers, S.L. Schreiber *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 12621; D.T. Hung, J.B. Nerenberg, S.L. Schreiber *ibid.* **1996**, 118, 11054. (b) A.B. Smith III, Y. Qui, D.R. Jones, K. Kobayashi *ibid.* **1995**, 117, 12011. (c) S.S. Harried, G. Yang, M.A. Strawn, D.C. Myles *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6098.
- [47] (a) D. Schinzer *Eur. Chem. Chron.* **1996**, 1, 7. (b) D. Schinzer *mündl. Mitteilung*.
- [48] (a) A. Balog, D. Meng, T. Kamenecka, P. Bertinato, D.-S. Su, E.J. Sorensen, S.J. Danishefsky *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2976. (b) Z. Yang, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, K.C. Nicolaou *ibid.* **1997**, 109, 170. (c) K.C. Nicolaou, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang *ibid.* **1997**, 109, 539. (d) D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O.M. Böhm, M. Cordes *ibid.* **1997**, 109, 543.
- [49] weitere Totalsynthesen: (a) D. Meng, D.-S. Su, A. Balog, P. Bertinato, E.J. Sorensen, S.J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S.B. Horwitz *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2733. (b) K.C. Nicolaou, N. Winssinger, J.A. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel *Nature* **1997**, 387, 268. (c) K.C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, F. Roschangar, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang, J.I. Trujillo *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7960. (d) D.-S. Su, D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, E.J. Sorensen, S.J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S.B. Horwitz *Angew. Chem.* **1997**, 109, 775. (e) K.C. Nicolaou, S. Ninkovic, F. Sarabia, D. Vourloumis, Y. He, H. Vallberg, M.R.V. Finlay, Z. Yang *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7974. (f) K.C. Nicolaou, H. Vallberg, N.P. King, F. Roschangar, Y. He, D. Vourloumis, C.G. Nicolaou *Chem. Eur. J.* **1997**, 3,

1957. (g) K.C. Nicolaou, F. Sarabia, M.R.V. Finlay, S. Ninkovic, N.P. King, D. Vourloumis, Y. He *ibid.* **1997**, 3, 1971. (h) A. Balog, P. Bertinato, D.-S. Su, D. Meng, E.J. Sorensen, S.J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S.B. Horwitz *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4529. (i) K.C. Nicolaou, D. Vourloumis, T. Li, J. Pastor, N. Winssinger, Y. He, S. Ninkovic, F. Sarabia, H. Vallberg, F. Roschangar, N.P. King, M.R.V. Finlay, P. Giannakakou, P. Verdier-Pinard, E. Hamel *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2181. (j) K.C. Nicolaou, F. Sarabia, S. Ninkovic, M.R.V. Finlay, C.N.C. Boddy *ibid.* **1998**, 110, 85. (k) K.C. Nicolaou, Y. He, F. Roschangar, N.P. King, D. Vourloumis, T. Li *ibid.* **1998**, 110, 89.
- [50] E. Claus, A. Pahl, P.G. Jones, H.H. Meyer, M. Kalesse *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38(8), 1359.
- [51] weitere Partialsynthesen: (a) K.C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, Z. Yang *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2554. (b) D. Meng, E.J. Sorensen, P. Bertinato, S.J. Danishefsky *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7998. (c) P. Bertinato, E.J. Sorensen, D. Meng, S.J. Danishefsky *ibid.* **1996**, 61, 8000. (d) D. Schinzer, A. Limberg, O.M. Böhm *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1477. (e) J. Mulzer, A. Mantoulidis *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9179. (f) T. Gabriel, L. Wessjohann *ibid.* **1997**, 38, 1363. (g) R.E. Taylor, J.D. Haley *ibid.* **1997**, 38, 2061. (h) J. Mulzer, A. Mantoulidis, E. Öhler *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38(44), 7725. (i) Z.Y. Liu, C.-Z. Yu, J.-D. Yang *Synlett* **1997**, 12, 1383. (j) T.K. Chakraborty, S. Dutta *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (1/2), 101. (k) P. Bijong, M.A. Avery *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39(3/4), 209.
- [52] (a) M. Kalesse *Eur. Chem. Chron.* **1997**, 2(1), 7. (b) L. Wessjohann *Angew. Chem.* **1997**, 109, 739.
- [53] U.T. Bornscheuer, J. Altenbuchner, H.H. Meyer *Biotechnol Bioeng.* **1998**, 58(5), 554. (b) O.Z. 0050/48429 UP/gb – Verfahren zur Änderung der Substratspezifität von Enzymen – Patentanmeldung der BASF.
- [54] M.A. Blanchette, M.S. Malmas, M.H. Nantz, J.C. Roberts, P. Somfai, D.C. Whritenour, S. Masamune *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2817 und dort zitierte Lit.
- [55] K. Ohmori, T. Suzuki, K. Miyazawa, S. Nishiyama, S. Yamamura *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34(31), 4981.
- [56] C. Gennari, S. Vieth, A. Comotti, A. Vulpetti, J.M. Goodman, I. Paterson *Tetrahedron* **1992**, 18, 4439.
- [57] (a) T. Lindel, P.R. Jensen, W. Fenical, B.H. Long, A.M. Casazza, J. Carboni, C.R. Fairchild *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8744. (b) K.C. Nicolaou, F. van Delft, T. Ohshima, D. Vourloumis, J. Xu, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, S. Kim, T. Li *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2630. (c) K.C. Nicolaou, J.-Y. Xu, S. Kim, T. Ohshima, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11353.
- [58] (a) K.C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis *Nature* **1997**, 387, 268. (b) K.C. Nicolaou, D. Vourloumis, T. Li, J. Pastor, N. Winssinger, Y. He, S. Ninkovic, F. Sarabia, H. Vallberg, F. Roschangar, N.P. King, M.R.V. Finlay, P. Giannakakou, P. Verdier-Pinard, E. Hamel *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2181.
- [59] (a) N. Toyooka, Y. Yoshida, T. Momose *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(21), 3715. (b) T. Momose, N. Toyooka, M. Jin *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2005.
- [60] M. Roth, P. Dubs, E. Götschi, A. Eschenmoser *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 710.
- [61] (a) G.R. Cook, L.G. Beholz, J.R. Stille *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1669. (b) G.R. Cook, L.G. Beholz, J.R. Stille *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3575.
- [62] (a) D. Lythgoe, M.J. Vernengo *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1133. (b) V.d.S. Bolzani, A.A.L. Gunatilaka, D.G.I. Kingston *Tetrahedron* **1995**, 51(21), 5929.

- [63] (a) G.M. Strunz, J. A. Findlay in: *The Alkaloids*; A. Brossi, Ed; Academic Press: New York **1985**; Vol.26, 89. (b) C.-L.J. Wang, M.A. Wuonola *Org. Prep. Proc. Int.* **1992**, 24, 585. (c) A.R. Pinder *Nat. Prod. Rep.* **1992**, 9, 17. (d) A.R. Pinder *Nat. Prod. Rep.* **1992**, 9, 491.
- [64] A. Pahl, J. Oetting, J. Holzkamp, H.H. Meyer *Tetrahedron* **1997**, 53(21), 7255.
- [65] E.J. Corey, R.K. Bakshi, S. Shibata *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551; 7925.
- [66] A. Melhaoui, B. Bodo *Natural Prod. Lett.* **1995**, 7, 101.
- [67] A. Pahl, R. Wartchow, H.H. Meyer *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2095.
- [68] K. Hayakawa, M. Takewaki, I. Fujimoto, K. Kanematsu *J. Org. Chem.* **1986**, 51(26), 5100.
- [69] S. Bhattacharyya *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35(15), 2401.
- [70] Grever et al.: *Seminars in Oncology 19*, **1992**, 622-638.
- [71] (a) *Paquette*, Vol. 8, 5380, J. Wiley & Sons **1995**. (b) O. Mitsunobu *Synthesis* **1981**, 1. (c) B.R. Castro *Organic Reactions* **1983**, 29, 1. (d) D.L. Hughes *Organic Reactions* **1992**, 42, 335. (e) O. Mitsunobu *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, 6, 1. (f) O. Mitsunobu *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, 6, 65. (g) J.A. Dodge, J.I. Trujillo, M. Presnell *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 234.
- [72] K.E. Harding, M.W. Jones *Heterocycles* **1989**, 28(2), 663.
- [73] (a) R.E. Lyle, D.H. McMahon, W.E. Krueger, C.K. Spicer *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 4164. (b) I. Christofidis, A. Welter, J. Jodot *Tetrahedron* **1977**, 33, 977.
- [74] Y. Matsamura, K. Maruoka, H. Yamamoto *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23(18), 1929.
- [75] S. Gräf, M. Braun *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1091.
- [76] J.-M. Escudier et al. *Tetrahedron* **1993**, 49, 5253.
- [77] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh: *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, **1991**, S. 118.
- [78] M.A. Forth, M.B. Mitchell, S.A.C. Smith *J. Org. Chem.* **1994**, 59(9), 2616.
- [79] H.H. Meyer *mündl. Mitteilung*.
- [80] (a) R. Ott-Longoni, N. Visnawathan, M. Hesse *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 2119. (b) A. Aqeel, A.K. Kursheed, A. Viqaruddin *Arzneim. Forsch.* **1991**, 41(I)(2), 151.

Lebenslauf

Name: Axel Pahl

Anschrift: Am Langen Felde 42
31535 Neustadt

geboren: 23.02.1969 in Hannover

Familienstand: ledig

Eltern: Günter Pahl
Margrit Pahl, geb. Thoben

Schulbildung:

1975 - 1977 Grundschule Esperke

1977 - 1979 Grundschule Helstorf

1979 - 1981 Orientierungsstufe Neustadt a. Rbge.

1981 - 1988 Gymnasium Neustadt a. Rbge.

Juni 1988 Abitur

Wehrdienst:

Juli 1988 - Sept. 1989 Grundwehrdienst bei der 2. Kompanie des PzBtl 333 in Celle/Scheuen

Studium:

Okt. 1989 Immatrikulation an der Universität Hannover im Fach Chemie

Okt. 1991 Diplom-Chemiker-Vorprüfung

Okt. 1994 Diplom-Chemiker-Hauptprüfung

Okt. 1994 - Mai 1995 Diplomarbeit im Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Prof. Dr. H.H. Meyer mit dem Titel:
„Versuche zur konvergenten diastereoselektiven Synthese von (2*R*,3*R*,6*S*,11'*S*)-Carnavalin“

Juli 1995 - Aug. 1995 Forschungspraktikum bei der Solvay Pharmaceuticals GmbH

Aug. 1995 - März 1998 Anfertigung der vorliegenden Arbeit im Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Prof. Dr. H.H. Meyer

Feb. 1997 - Juli 1998 Doktorandenstipendium der DFG im Rahmen des Graduiertenkollegs „Chemische und technische Grundlagen der Naturstofftransformation“

VERÖFFENTLICHUNGEN

1. **Total Synthesis of the Piperidinol Alkaloid (-)-(2R,3R,6S)-Cassine**

Jörg Oetting, Jens Holzkamp, Hartmut H. Meyer, Axel Pahl
Tetrahedron Asymm. **1997**, 8(3), 477.

2. **Diastereoselective and Convergent Synthesis of Both 11'-Epimers of (-)-(2R,3R,6S)-Carnavaline**

Axel Pahl, Jörg Oetting, Jens Holzkamp, Hartmut H. Meyer
Tetrahedron **1997**, 53(21), 7255-66.

3. **Synthesis of the C1-C9 Segment of Epothilons**

Eckhart Claus, Axel Pahl, Peter G. Jones, Hartmut H. Meyer, Markus Kalesse
Tetrahedron Lett. **1997**, 38(8), 1359.

4. **Syntheses of (-)-(2R,3R,6S)-Irnigaine and (+)-(2R,3R,6S)-N-Methylirnigaine**

Axel Pahl, Rudolf Wartchow, Hartmut H. Meyer
Tetrahedron Lett. **1998**, 39, 2095.