

**1,1-Dibromolefine als Synthesebausteine  
enantiomerenreiner Furanone —  
Synthese und Konfigurationsaufklärung des  
Naturstoffs Desoxyfugomycin**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur  
Erlangung des Doktorgrades der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

**Andreas Franz Hohmann**  
aus Düsseldorf

März 2006

Gedruckt mit der Genehmigung der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

1. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Braun
2. Berichterstatter: Prof. Dr. M. W. Haenel

Tag der mündlichen Prüfung: 03.05.2006

Teile der Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

M. Braun, J. Rahematpura, C. Bühne, A. Hohmann, S. Grimme, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3405

Diese Arbeit wurde von Mai 2002 bis April 2004 durch ein Stipendium der Graduiertenförderung der Heinrich-Heine Universität gefördert.

Diese Arbeit wurde in der Zeit von März 2001 bis Februar 2006 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf unter der Anleitung von Prof. Dr. M. Braun angefertigt.

Die hier vorgelegte Dissertation habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den 02.03.2006

Andreas Franz Hohmann

Ein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Braun. Bei der Bearbeitung dieses Themas hat er mir durch seine vielen Anregungen sehr geholfen und durch seine Diskussionsbereitschaft immer wieder neue Aspekte und Lösungsmöglichkeiten aufgezeigt.



## 0. Inhaltsübersicht

0. Inhaltsübersicht.....	1
1. Abkürzungen.....	2
2. Einleitung.....	4
2.1. Einleitung und Problemstellung.....	4
2.2. 1,1-Dibromolefine als Synthesebausteine.....	7
2.3. Literaturbekannte Synthesen der Lactoneinheit.....	15
3. Synthese von Desoxyfugomycin.....	24
3.1. Synthese des THP-geschützten 1,1-Dibromolefin 93.....	24
3.2. Versuche zur Sonogashira-Kupplung.....	25
3.3. Brom/Lithium-Austausch an Dibromolefinen.....	26
3.4. Synthese der enantiomerenreinen Bromlactone.....	27
3.5. Abschluss der Synthese von Desoxyfugomycin.....	28
4. Konfigurationsaufklärung und CD-Spektroskopie.....	31
4.1. Aufklärung der absoluten Konfiguration von Desoxyfugomycin.....	31
4.2. CD-Spektroskopie des Bromlactons 100.....	33
5. Versuche zur Synthese von Makrocyclen.....	35
5.1. Makrocyclen mit Endiin-Einheiten.....	35
5.2. Versuche zur Synthese.....	37
6. Synthese weiterer Furanone ausgehend von Dibromolefinen.....	42
6.1. Synthese der Allylether.....	46
6.2. Versuche zur Cyclisierung der Allylverbindung.....	49
6.3. Diels-Alder Reaktionen mit Dien 183.....	60
6.4. Versuche zur selektiven Reduktion einer Doppelbindung.....	64
6.5. Umwandlung zum Furan.....	68
7. Schlussbemerkung und Ausblick.....	71
8. Zusammenfassung.....	72
9. Experimenteller Teil.....	78
9.1. Geräte.....	79
9.2. Lösungsmittel und Reagenzien.....	80
9.3. Arbeiten unter inerten Bedingungen.....	81
9.4. Versuche zur Desoxyfugomycinsynthese.....	82
9.5. Versuche zur Makrocyclisierung.....	97
9.6. Versuche zur Synthese der 3(2H)-Furanone.....	108
9.7. Allyllierungen.....	112
9.8. Cyclisierungen.....	118
9.9. Hydroborierung.....	125
9.10. Diels Alder-Reaktionen.....	126
9.11. Hydrierungen.....	130
9.12. Versuche zur Ozonolyse.....	132
9.13. Versuche zur Aromatisierung.....	134
9.14. Sonstige Synthesen.....	135
10. Inhaltsverzeichnis.....	136
Literaturverzeichnis.....	140

## 1. Abkürzungen

<i>Abkürzung</i>	<i>Erklärung</i>
(DHQD) <sub>2</sub> PHAL	1,4-Bis(dihydrochinolinyl)phtalazin
9-BBN	9-Boracyclo[3.3.1]nonan
Ac	Acetyl
AIBN	Azoisobutyronitril
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
Bu	Butyl
CD	Circulardichroismus
COD	1,5-Cyclooctadien
Cp	Cyclopentadienyl
d	Dublett (NMR)
dba	( <i>E,E</i> )-Dibenzylidenaceton
DFT	Dichtefunktionaltheorie (Density Functional Theory)
DFT/MRCI	Density Functional Theory - Multi Reference Configuration Interaction
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAD	Dimethylacetylendicarboxylat
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DNBA	2,4-Dinitrobenzoesäure
dppe	(1,2)-Bis(diphenylphosphino)ethan
dppf	(1,1)-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
Et	Ethyl
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HYTRA	2-Hydroxy-1,2,2-triphenylacetat
Im	Imidazol
LDA	Lithiumdiisopropylamin
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
m	Multipllett (NMR)
Me	Methyl
MEM	Methoxyethoxymethoxy
MPM	<i>para</i> -Methoxyphenylmethyl
NMR	Kernresonanz (nuclear magnetic resonance)
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon

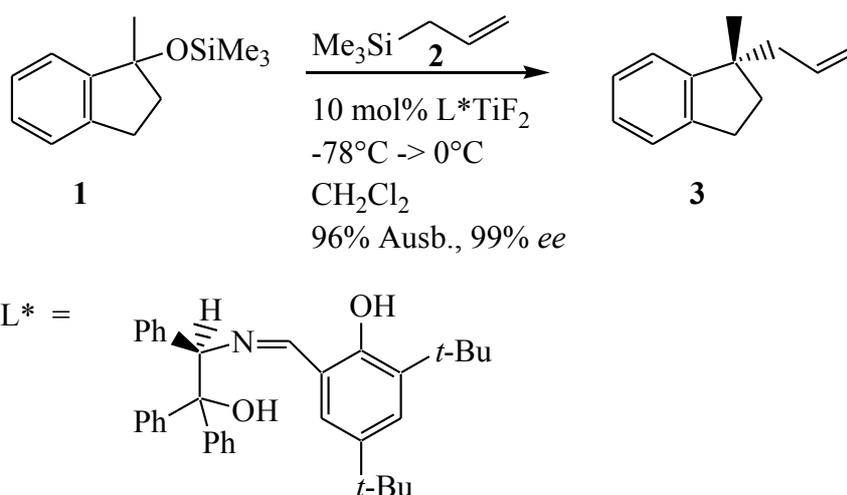
<b>Abkürzung</b>	<b>Erklärung</b>
Ph	Phenyl
Pr	Propyl
PPTs	Pyridinium- <i>para</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quartett (NMR)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
t	Triplett (NMR)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert.</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	Tributylsilyl
TCNE	Tetracyanoethylen
TDDFT	Zeitabhängige Dichtefunktionaltheorie
Tf	Triflat
TFP	Tris(2-furyl)phosphin
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
TMS	Trimethylsilyl
Ts	Tosylat

## 2. Einleitung

### 2.1. Einleitung und Problemstellung

Die Synthese von Naturstoffen ist eine der klassischen Disziplinen in der Organischen Chemie. Galt es ehemals in erster Linie den Naturstoff in der korrekten Konstitution herzustellen, ist die enantioselektive Reaktionsführung mehr und mehr ins Zentrum gerückt. Zu diesem Zweck sind unzählige Methoden der enantioselektiven Synthese entwickelt worden<sup>1</sup>. Auch unser Arbeitskreis beschäftigt sich mit der Entwicklung und Anwendung solcher Methoden, die im Folgenden in einigen Beispielen vorgestellt werden.

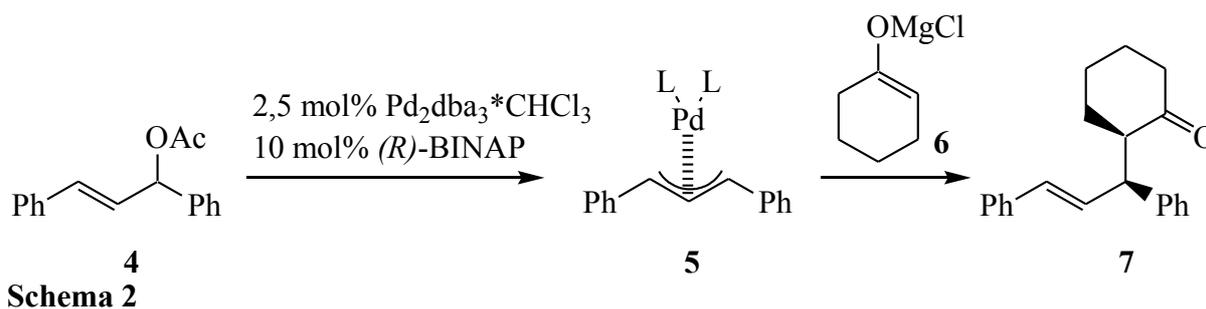
Das erste Beispiel, das hier gezeigt werden soll, ist die dynamisch-asymmetrische Kohlenstoff-Allylierung von racemischen Silylethern<sup>2</sup>. (Schema 1)



**Schema 1**

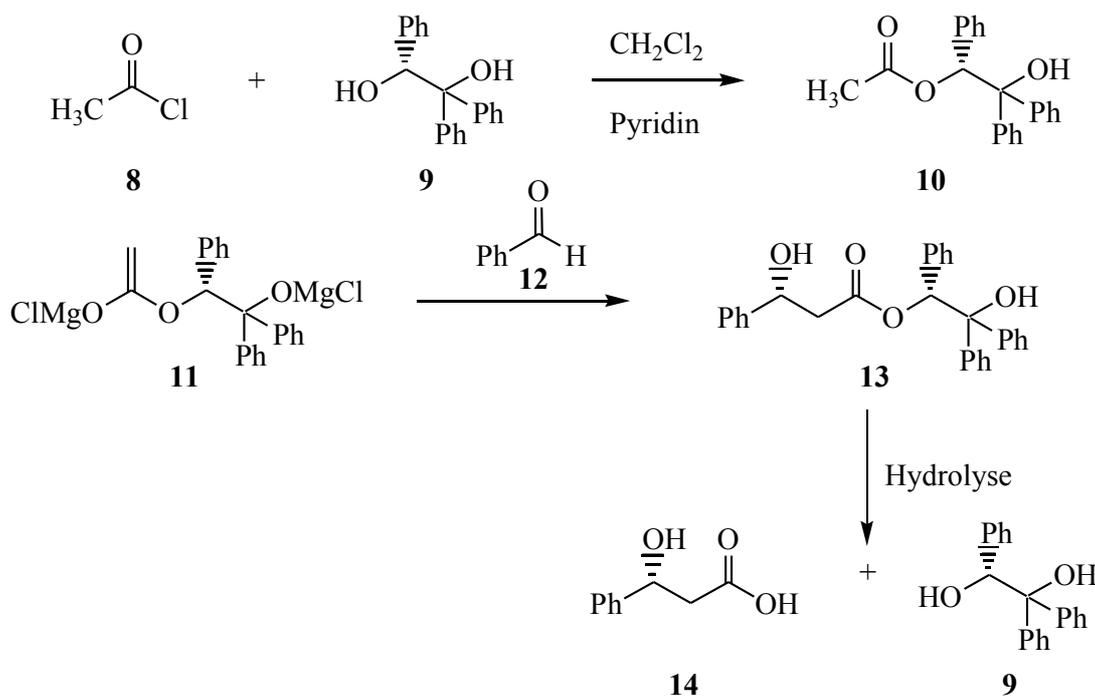
Der racemische Silylether **1** wird dabei mit 10 mol% des chiralen Titankomplexes und Trimethylallylsilan **2** zur enantiomerenreinen Allylverbindung **3** umgesetzt. Eine derartige asymmetrische Umwandlung ist ein großer Fortschritt zur klassischen Racematspaltung, da bei dieser das unerwünschte Enantiomer zu gleichen Teilen wie das gewünschte anfällt, und deshalb die Ausbeute automatisch auf 50% beschränkt ist. In diesem Fall der dynamischen Racematspaltung wird jedoch das gesamte racemische Edukt in ein Enantiomer umgewandelt, die Ausbeute beträgt 96%.

Eine weitere Möglichkeit, die in unserem Arbeitskreis untersucht wurde, ist die asymmetrische Palladium-katalysierte Allylsubstitution<sup>3</sup>. (Schema 2)



Wenn das Acetat **4** mit  $\text{Pd}_2\text{dba}_3(\text{CHCl}_3)$  und  $(R)$ -BINAP umgesetzt wird, bildet sich der Allylkomplex **5**. Dieser wird von dem Magnesiumenolat **6** nukleophil angegriffen und es entsteht nur eines der möglichen Diastereomere in einer Ausbeute von 98% d.e. und 99% e.e. Damit wurde hier eine Methode zur diastereo- und enantioselektiven C-C-Verknüpfung aufgezeigt.

Ein Beispiel für einen nicht-katalytischen Ansatz ist der Einsatz von HYTRA<sup>4</sup> (Schema 3). Zur Synthese von  $(R)$ -HYTRA **10** wird das chirale Auxiliar  $(R)$ -1,1,2-Triphenylethandiol **9** kovalent an den C2-Baustein Acetylchlorid **8** gebunden. Das daraus gebildete Magnesiumenolat **11** kann nun diastereoselektiv an aromatische Aldehyde (*hier*: Benzaldehyd **12**) addieren. Durch Hydrolyse des Esters **13** kann das chirale Auxiliar **9** wieder zurückgewonnen werden. In der Summe der Reaktionen wird also ein C2-Baustein enantioselektiv an den Aldehyd addiert, während das chirale Hilfsreagenz zurückgewonnen werden kann.





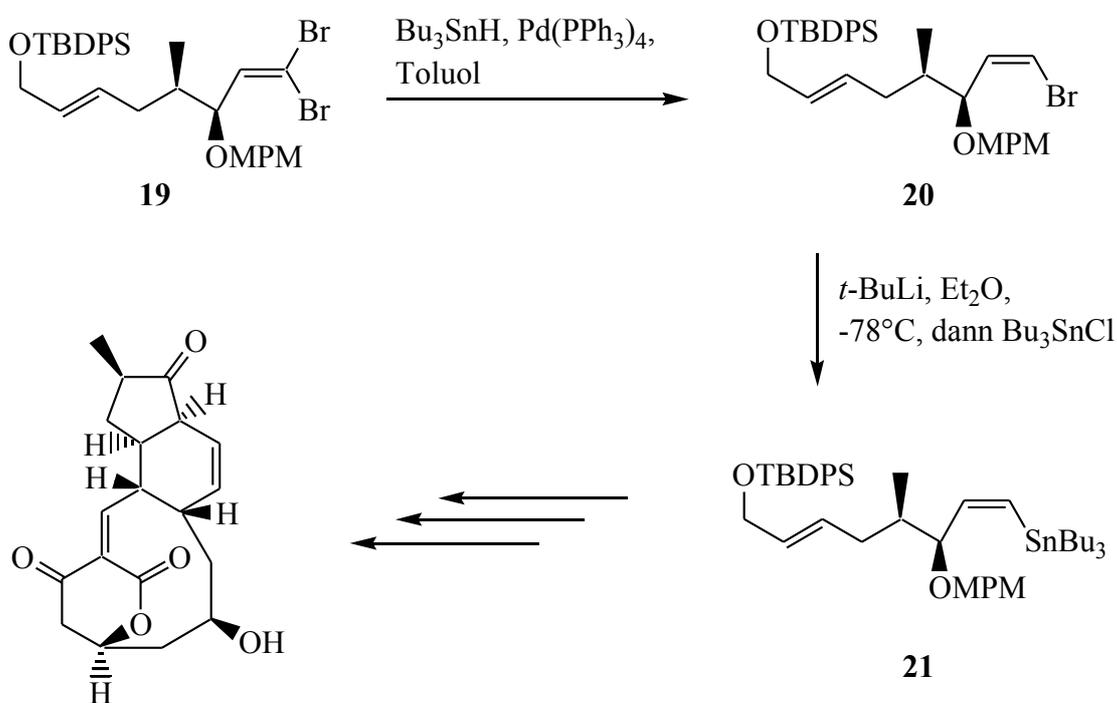
## 2.2. 1,1-Dibromolefine als Synthesebausteine

Dibromolefine werden schon seit langem in unserem Arbeitskreis untersucht. Zwei wichtige Reaktionen dieser Verbindungen sind der Brom/Lithium Austausch und die Pd-katalysierte C-C-Knüpfungsreaktionen.

Diese Reaktionen finden in den meisten Fällen mit hoher Stereoselektivität statt, so dass durch die geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen ausschließlich das gewünschte Bromatom substituiert werden kann.

### 2.2.1. Pd-katalysierte C-C-Knüpfungsreaktionen an 1,1-Dibromolefinen

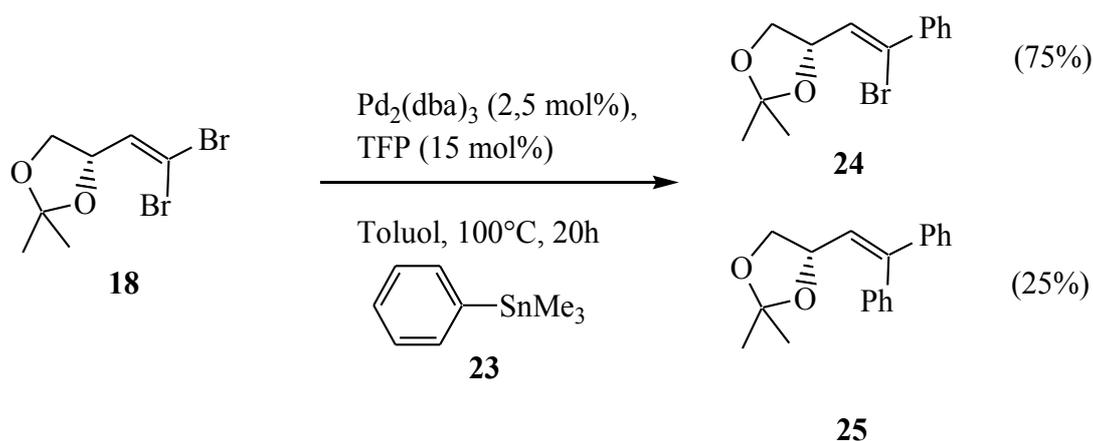
Bei Palladium-katalysierten Reaktionen kann selektiv das (*E*)-ständige Bromatom ausgetauscht werden. Tadano et al.<sup>7</sup> wendeten diese Reaktion bei Ihrer Totalsynthese von (+)-Macquarimicin **22** an (Schema 5). Sie synthetisierten **20** als Untereinheit des Naturstoffes, indem sie das Dibromolefin **19** mit Tributylzinnhydrid in Toluol unter Palladium-Katalyse umsetzten. Dadurch konnte selektiv die (*Z*)-Doppelbindung erhalten werden. Ein anschließender Brom/Lithium-Austausch und Abfangen mit Tributylzinnchlorid führte zur Zinnverbindung **21**.



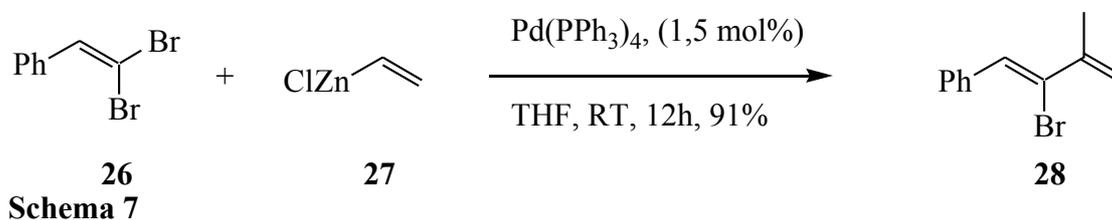
22

Schema 5

Auch verschiedene C-C-Knüpfungsreaktionen sind bekannt. So untersuchten Shen und Wang<sup>8</sup> die Stille-Reaktion bei Dibromolefinen (Schema 6) und sie konnten zeigen, dass selektiv (*Z*)-Bromalkene entstehen, wenn die Reaktion in Dioxan oder Toluol durchgeführt und Tris (2-furylphosphin) (TFP) als Ligand eingesetzt wird. In wenigen Fällen entstand jedoch auch das doppelt alkylierte Produkt zu einem hohen Anteil. Bei der Reaktion von Trimethylphenylstannan **23** mit Dibromolefin **18**, das als Schlüsselintermediat in der Fugomycinsynthese diente, bildete sich die Diphenylverbindung **25** immerhin zu 25%, neben 75% (*Z*)-Bromalken **24**.

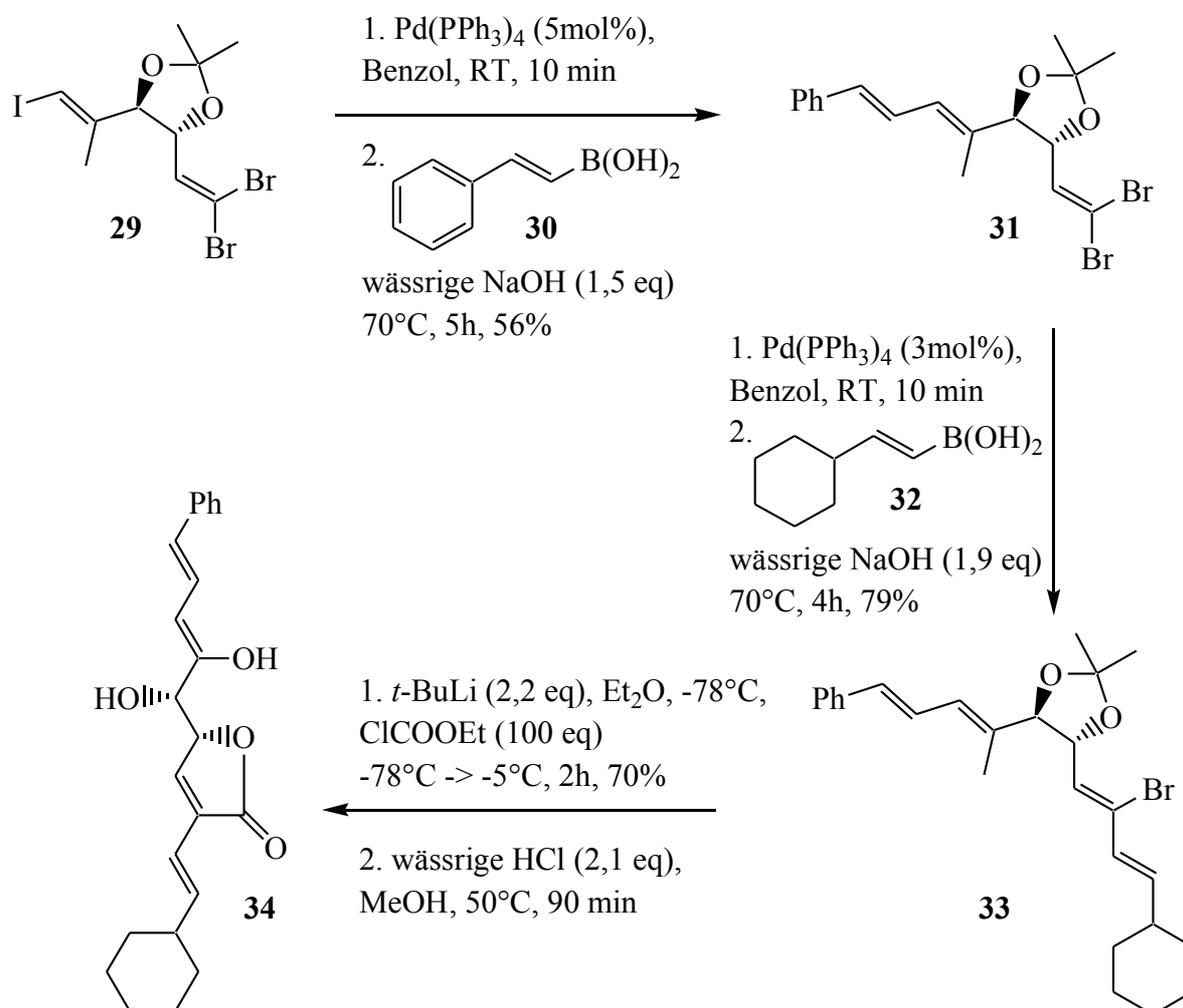


Hayashi et al.<sup>9</sup> zeigten, dass auch zinkorganische Verbindungen als Kupplungspartner eingesetzt werden können (Schema 7). Bei der Reaktion von Dibromalken **26** mit Vinylzinkchlorid **27** konnte das Dien in 91% Ausbeute erhalten werden. Die vergleichbare Reaktion mit Tributylvinylstannan lieferte das Produkt nur in einer Ausbeute von <20%. Allerdings konnten auch hier als Ergebnis einer zweiten Kupplungsreaktion die entsprechenden Triene als Nebenprodukte ( $\approx 15\%$ ) nachgewiesen werden, wenn Aryl- anstelle von Alkyldibromolefinen verwendet wurden.



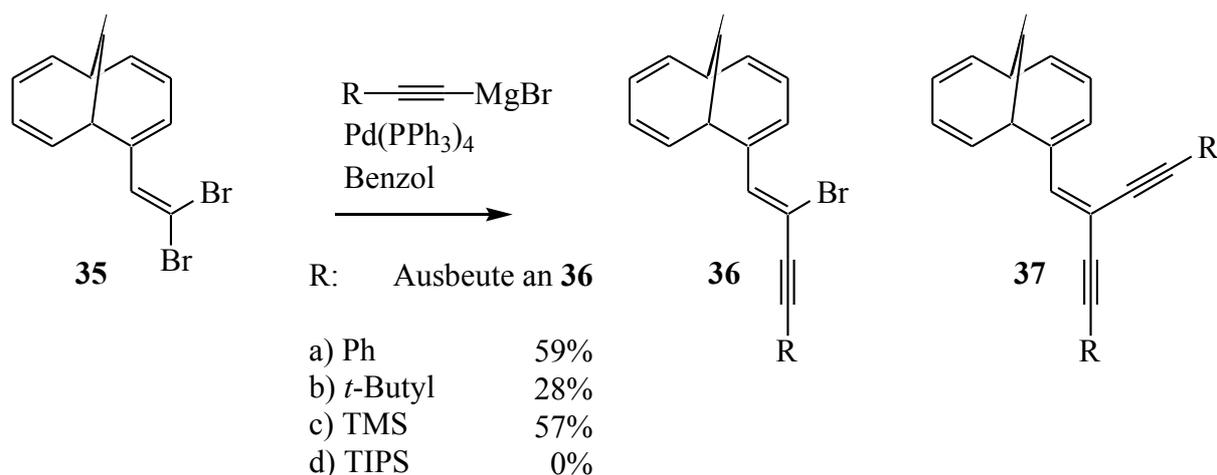
Bei der Synthese eines 2-Alkenyl-4-alkyldenbutenolids griffen Brückner und Hanisch<sup>10</sup> auf eine Suzuki-Kupplung mit dem Trihalodien **29** zurück (Schema 8). Im ersten Kupplungsschritt wird selektiv das Iodatom ausgetauscht, während beim zweiten Schritt das (*E*)-ständige Bromatom ersetzt wird. Das verbliebene Bromatom wird über einen Brom/Lithium-Austausch und

anschließende Reaktion mit Chlorameisensäureethylester zum Ester umgesetzt, der unter saurer Katalyse zum Lacton **34** cyclisiert.



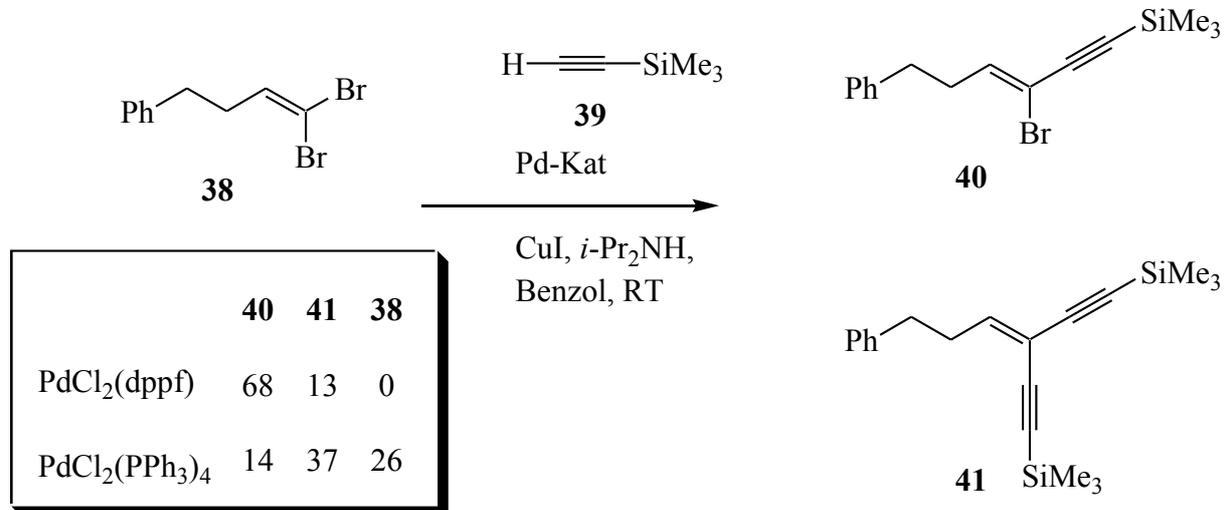
Schema 8

Neben der C-C-Verknüpfung zwischen zwei  $\text{sp}^2$ -Kohlenstoffzentren ist auch die Kupplung zwischen  $\text{sp}^2$  und  $\text{sp}$ -Kohlenstoff von Bedeutung. In den meisten Fällen ist es nicht trivial, die (*Z*)-Doppelbindung des Kupplungspartners herzustellen. Bei der Synthese von Boronsäuren aus den Alkinen kommt es z.B. fast ausschließlich zur Bildung der (*E*)-Alkene. Um dieses Problem zu umgehen, kann statt eines Alkens das Alkin eingesetzt werden und eine Sonogashira-Kupplung durchgeführt werden. Anschließende *syn*-Hydrierung führt dann selektiv zum entsprechenden (*Z*)-Alken. So beschreiben Neidlein et al.<sup>11</sup> eine Sonogashira-artige-Kupplung von Dibromolefinen mit Alkinigrignardreagenzien (Schema 9), wobei neben den einfach alkylierten Produkten **36a-d** in geringen Mengen auch doppelt alkylierte Produkte **37a-d** (< 8%) erhalten werden. In allen Fällen der Einfachalkylierung entstand ausschließlich das (*Z*)-Produkt.



Schema 9

Auch Uenishi et al.<sup>12</sup> befassten sich mit der Sonogashira-Kupplung von Dibromolefinen (Schema 10). Im Gegensatz zu Neidlein verwendeten sie jedoch die klassischen Bedingungen und aktivierten das Alkin **39** durch Zusatz von Kupfer(I)iodid, anstatt das Grignard-Reagenz zu bilden. So konnten sie bei Verwendung von PdCl<sub>2</sub>(dppf) als Katalysator das monoalkylierte Enin **40** in 68% Ausbeute erhalten, neben 13% doppelt alkyliertem Produkt **41**.

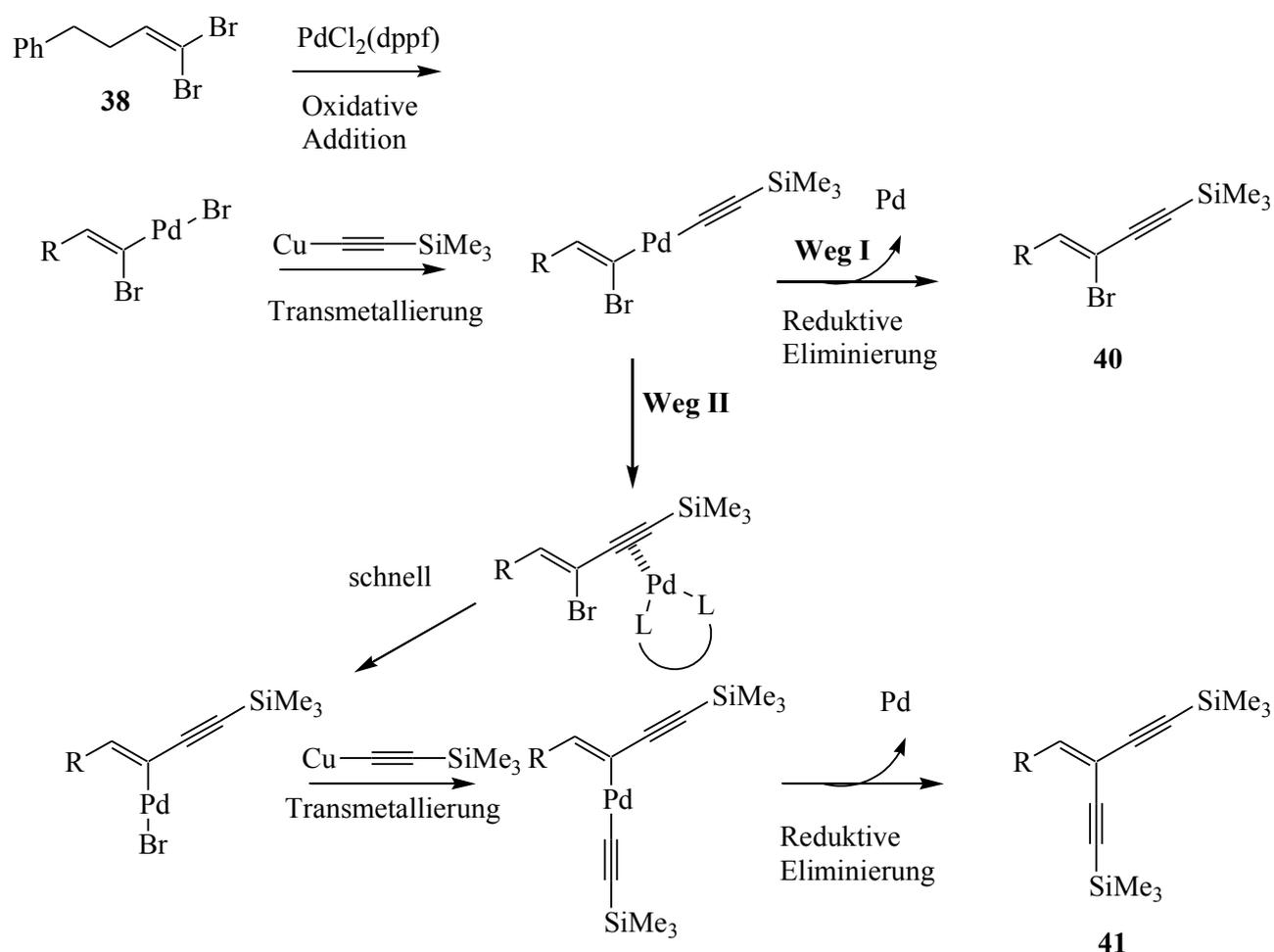


Schema 10

Von den Autoren wird der in Schema 11 gezeigte Mechanismus der zweiten Alkylierung vorgeschlagen. Dabei geht man davon aus, dass nach der ersten Alkylierung zwei Reaktionswege offenstehen: Einerseits kann das Palladium reaktiv eliminieren und es entsteht das Bromenin (Weg I). Im zweiten Fall bleibt das Palladium nach der reaktiven Eliminierung in losem Kontakt zum Enin (Weg II). Bei der Verwendung von PdCl<sub>2</sub>(dppf) als Katalysator ist dieser Fall ungünstig und es entsteht überwiegend das Bromenin **40**. Wird der Katalysator jedoch gegen PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

ausgetauscht, kommt es zu einer Begünstigung von Weg II. Ausgehend von dem losen Kontakt zwischen Palladium und dem Bromin inseriert das Palladium schnell in die C-Br-Bindung und es entsteht das Endiin **41**.

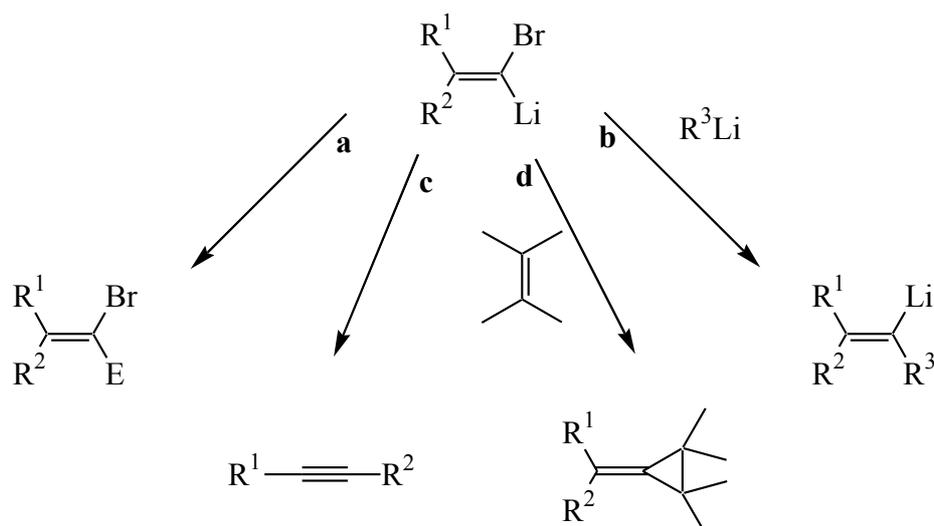
Der Grund für die unterschiedliche Reaktivität der Liganden liegt den Autoren zufolge im sterischen Anspruch begründet. Durch die Verwendung des großen Ferrocenylliganden kommt es zu einer Abstoßung zwischen dem Palladium-Komplex und dem ebenfalls sterisch anspruchsvollem Trimethylsilyl-Rest des Alkins. Diese These findet dadurch Unterstützung, dass durch Austausch des Trimethylsilylacetylens gegen 1-Hexin mit der vergleichsweise kleinen Butylkette neben der Alkinfunktion, das Endiin zum Hauptprodukt wird.



**Schema 11**

### 2.2.2. Brom/Lithium-Austausch in 1,1-Dibromolefinen

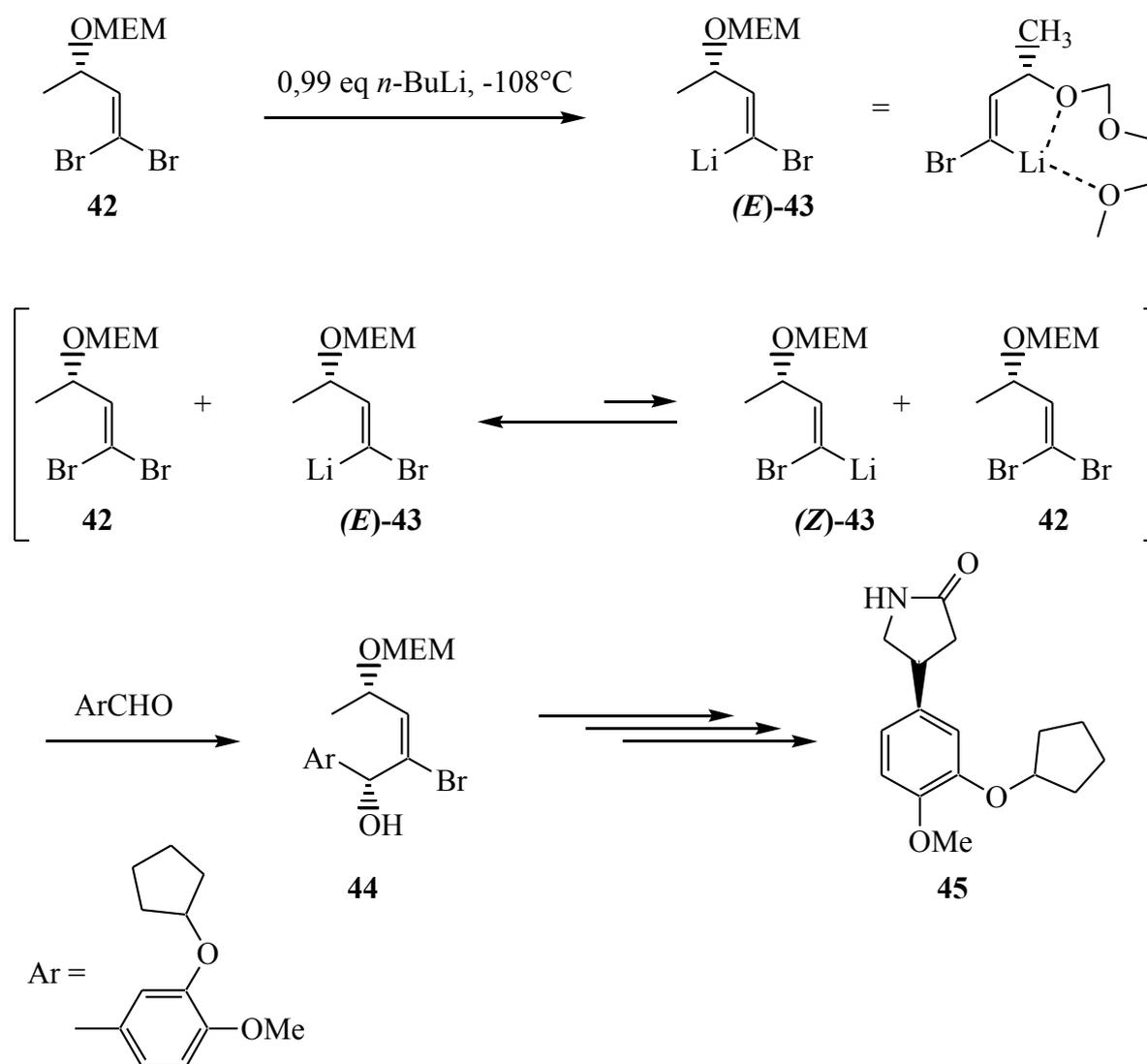
Der Brom/Lithium-Austausch in 1,1-Dibromolefinen führt zu hochreaktiven Verbindungen, die nur bei tiefen Temperaturen stabil sind. Diese  $\alpha$ -bromsubstituierten 1-Alkenyllithiumverbindungen zeigen unterschiedliche Reaktivitäten<sup>13</sup> (Schema 12). Sie können als Carbanionen **a**, Elektrophile **b**, unter Umlagerung **c** und in Cycloadditionen **d** reagieren.



**Schema 12**

H. Mahler stellte in seiner Dissertation<sup>14</sup> das Dibromolefin **42** vor, das aus Milchsäure hergestellt wird. Beim Brom/Lithium-Austausch wird zu 99% das (*Z*)-ständige Bromatom ausgetauscht (Schema 13). Dies ist darauf zurückzuführen, daß die Methoxyethoxymethoxygruppe das Lithiumatom in dieser Position chelatisiert und damit stabilisiert.

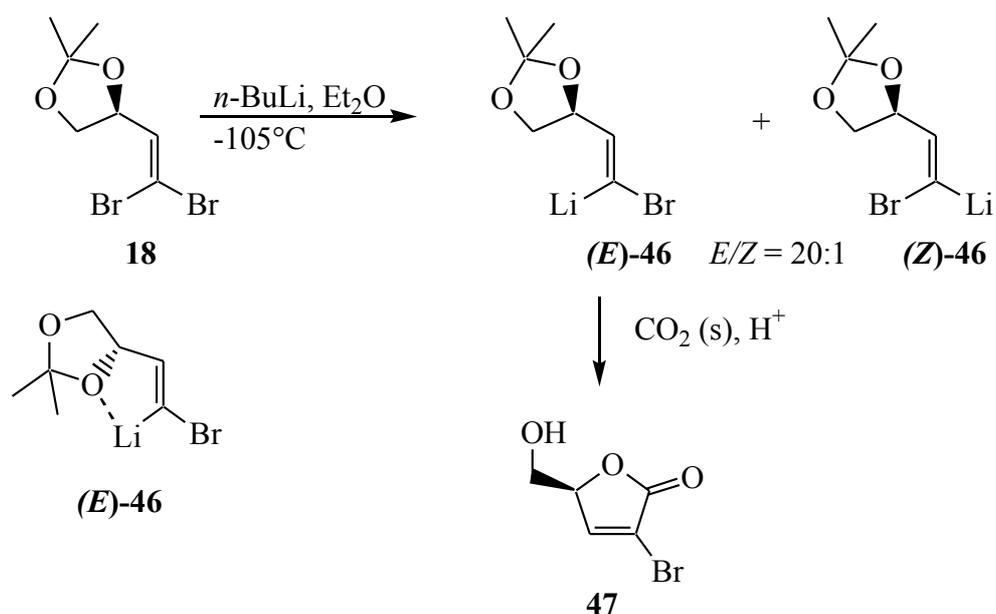
Diese hohe Selektivität wird nur erreicht, wenn ein geringer Unterschub des Lithiierungsreagenzes verwendet wird. Die Reaktion verläuft nicht intramolekular über eine Inversion, sondern intermolekular über einen Brom-Lithium-Austausch. Das Dibromolefin **42** muß daher immer in geringer Konzentration vorhanden sein, damit die Reaktion zum thermodynamisch stabileren (*E*)-Produkt stattfinden kann.



Schema 13

Wird nun ein aromatischer Aldehyd zugegeben, entsteht nicht nur ausschließlich das (*E*)-Isomer, außerdem findet der Angriff hochdiastereoselektiv von der *re*-Seite aus statt. Dieses Prinzip wurde in der Rolipram-Synthese unseres Arbeitskreises angewandt<sup>15</sup>. Der aromatische Rest wurde diastereoselektiv eingeführt, nach weiteren Umsetzungen wurde die Doppelbindung ozonolytisch gespalten und am Ende reines (*R*)-Rolipram **45** erhalten. Das Dibromalken fungiert also als d<sup>1</sup>-Synthon und gleichzeitig als chirales Auxiliär.

Das von Rahematpura in der Fugomycin Synthese verwendete Dibromolefin **18** zeigt ebenfalls diesen Effekt, wenn auch in einem geringeren Maße<sup>13</sup> (Schema 14).



**Schema 14**

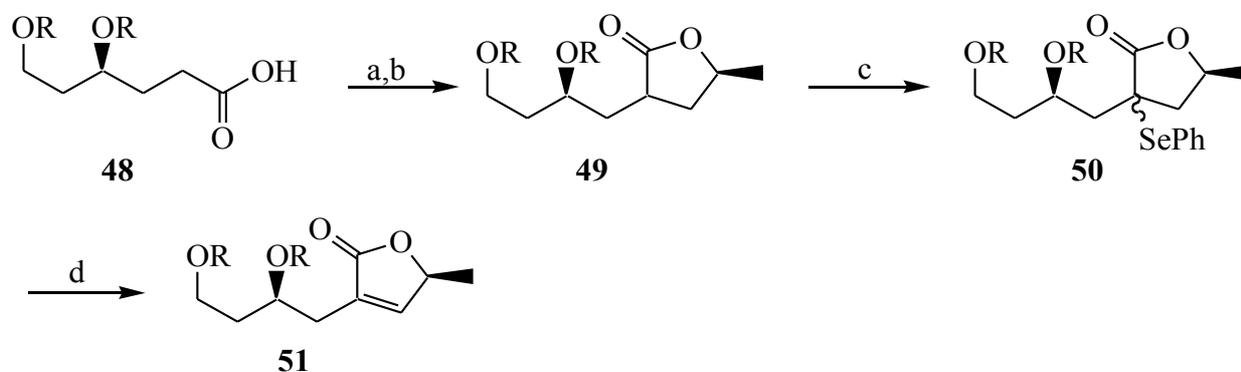
Die *E/Z*-Selektivität, die durch Abfangen der Lithiumverbindung mit Methanol bestimmt werden kann, beträgt im besten Fall 20:1. Bei Umsetzung des 1-Lithio-1-bromolefins **(E)-46** mit Trockeneis entsteht das Carboxylat. Dieses wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung in die wässrige Phase überführt. Durch Ansäuern mit konzentrierter Schwefelsäure und anschließendes Rühren bei Raumtemperatur wird dann in einem Schritt die Schutzgruppe abgespalten und das Lacton **47** kann in 28%iger Ausbeute isoliert werden.

Es zeigt sich, dass 1,1-Dibromolefine als chirale Synthesebausteine bemerkenswertes Potenzial in der Naturstoffsynthese besitzen. Im Rahmen dieser Dissertation soll diese Stoffklasse deshalb weiter untersucht werden. Dazu soll neben der Synthese von Desoxyfugomycin auch die Synthese weiterer enantiomerenreiner Furanone ausgehend von 1,1-Dibromolefinen untersucht werden.

### 2.3. Literaturbekannte Synthesen der Lactoneinheit

Der Butenolidring in Desoxyfugomycin ist auch für andere Naturstoffe charakteristisch. Ein Beispiel sind die Acetogenine, Pflanzenmetabolite, die u.a. Antimalariawirkung, immunsuppressive und fungizide Aktivität besitzen. Diese biologische Aktivität wird auf die Butenolidfunktionalität zurückgeführt. Acetogenine sind Lactone von Fettsäuren mit einer Tetrahydrofuraneinheit und einem endständigen  $\gamma$ -Lacton, die durch eine längere Kohlenstoffkette verbunden sind. Zusätzlich können Epoxide, Hydroxylgruppen, Ketone oder Doppelbindungen als Struktureinheit vorkommen.

Koert et al.<sup>16</sup> veröffentlichten die Totalsynthese von (-)-Mucocin **51** im Jahr 2000 (Schema 15). Durch Reaktion des mit Lithiumdiisopropylamid aus **48** hergestellten Dianions mit (*S*)-Propenoxid entsteht eine Hydroxycarbonsäure, die zu Verbindung **49** lactonisiert wird. Das neue Stereozentrum in der Lactoneinheit von **49** entsteht mit einer Selektivität von 2:1 in der (*S*)-Konfiguration. Über Selenierung zu **50** und anschließender thermischer *syn*-Eliminierung von Phenylselenhydroxid wird die Doppelbindung in den Ring eingefügt und es entsteht das Furanon **51**.

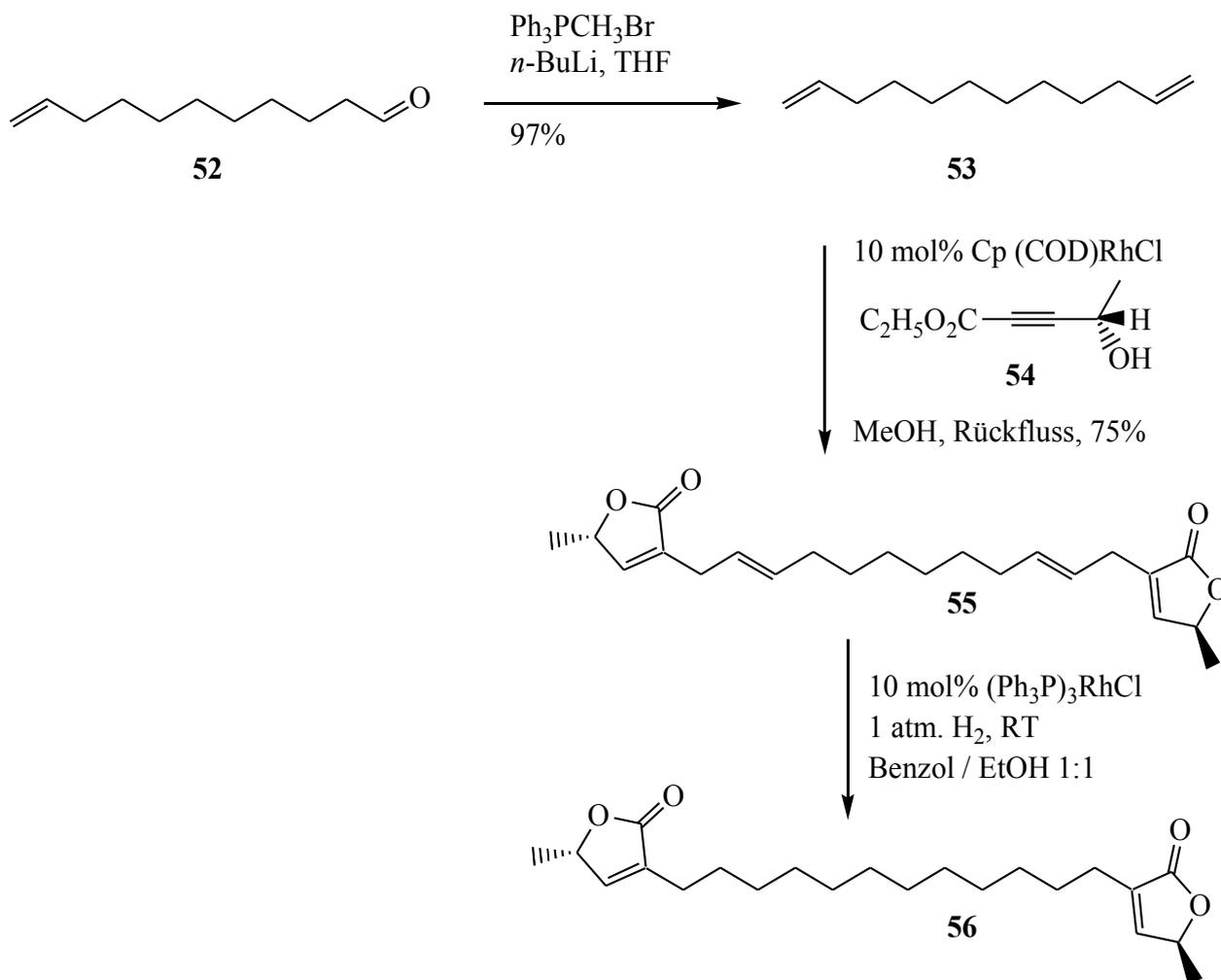


(a) LDA (2,5 eq) in THF, 0°C; (*S*)-Propenoxid, RT, 3h (b) PivCl (1,1 eq) NEt<sub>3</sub> (2,0 eq) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 10 min (c) KHMDS (3,0 eq), THF, 0°C, PhSeCl, 1h (d) MMPP (4,0 eq), THF / MeOH 1:1, RT, 30 min, 88%

#### Schema 15

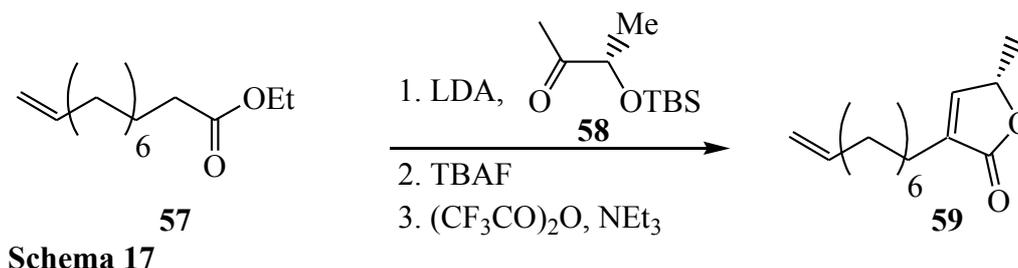
Trost et al.<sup>17</sup> entwickelten eine sehr elegante Methode zur Darstellung von  $\alpha$ -substituierten  $\gamma$ -Butyrolactonen (Schema 16). Bei der Reaktion von Propargylalkohol **54** und 1,11-Dodecadien **53** in Gegenwart von Cp(COD)RuCl als Katalysator kommt es in einer Alder-En-artigen Reaktion zu einer C-C-Verknüpfung. Diese Methode wurde bei der Synthese des Acetogenins (+)-Ancepsenolid **56** verwendet. Im Rahmen dieser Synthese wurde die absolute Konfiguration des Naturstoffes

aufgeklärt; er liegt in der (*S,S*)-Konfiguration vor.



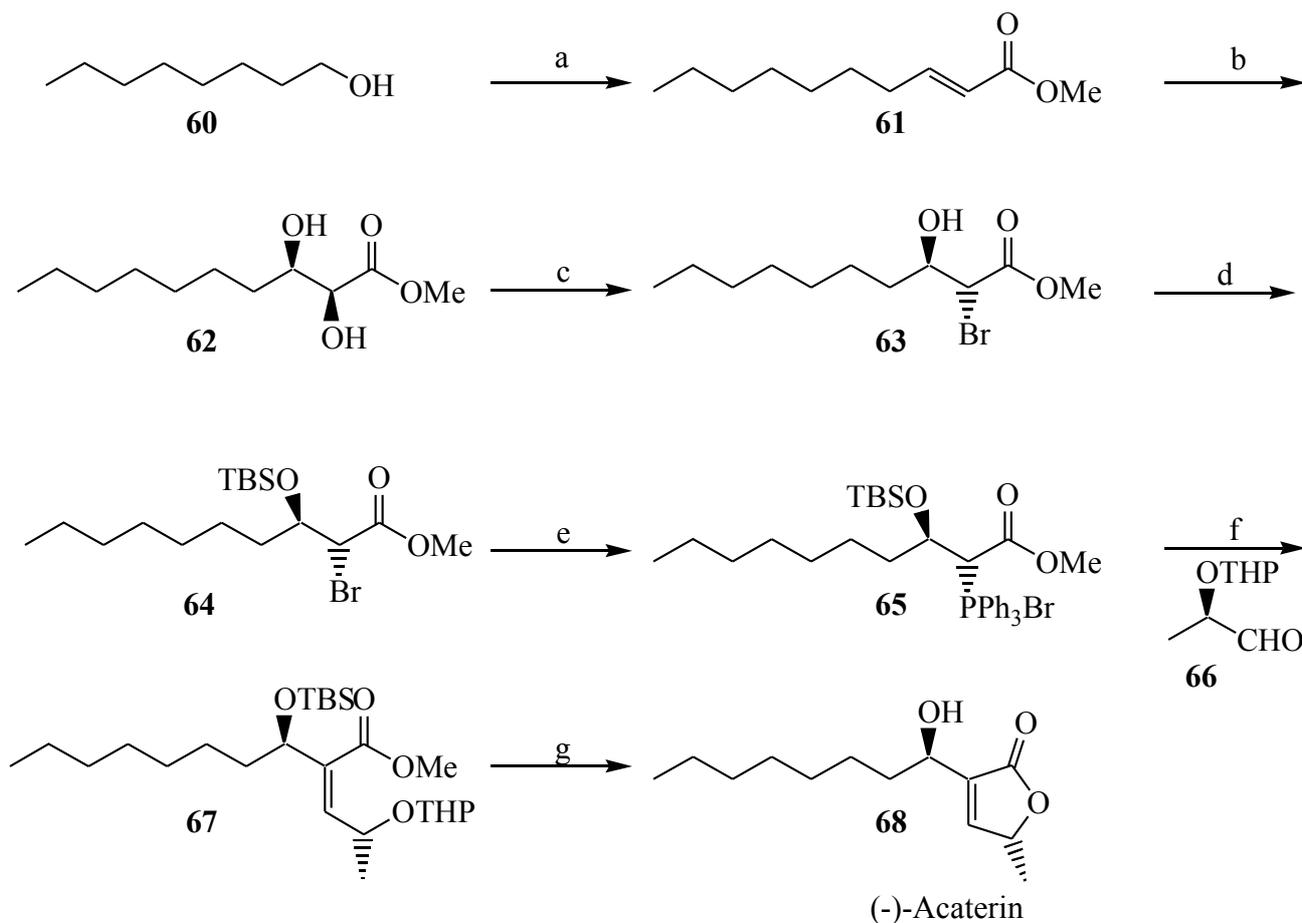
**Schema 16**

In einer Arbeit von Jiang und Marshall aus dem Jahr 1999<sup>18</sup> wird eine weitere Art des Lactonringaufbaus beschrieben (Schema 17). Bei der Reaktion des Esters **57** mit Tributyl-silyl-geschütztem (*S*)-Lactaldehyd **58** und Lithiumdiisopropylamid entsteht das Hydroxylacton, das dann unter Einfluss von Trifluoressigsäureanhydrid zum ungesättigten Lacton **59** dehydratisiert. In der in Schema 17 vorgestellten Reaktion wird das Produkt mit einer Enantiomerenreinheit von 98% erhalten.



**Schema 17**

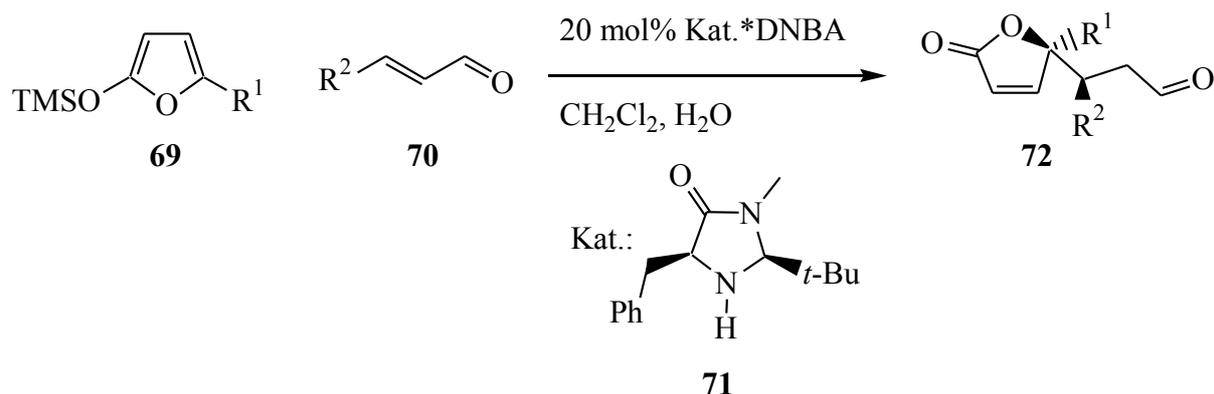
Kumar et al.<sup>19</sup> stellten 2003 eine asymmetrische Totalsynthese von (-)-Acaterin **68** vor (Schema 18). Acaterin ist ein Acyl-CoA-Cholesterolacyltransferase-Hemmer und wurde aus *Pseudomonas sp.* A92 isoliert. Bei der Synthese wird zuerst 1-Octanol **60** zum Aldehyd oxidiert und dieser in einer Wittig-Reaktion mit Chloressigsäuremethylester zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **61** umgesetzt. Sharpless-Dihydroxylierung mit Osmiumtetroxid und Kaliumhexacyanoferrat (III) in Gegenwart von (DHQD)<sub>2</sub>PHAL als chiralem Ligand ergab das Diol **62** in 98% Ausbeute. Regio- und stereoselektiver Austausch der  $\alpha$ -Hydroxylgruppe führte zum Bromhydrin **63**; die verbliebene Hydroxylgruppe wurde als Silylether geschützt. Dieser Ester wurde nun mit Triphenylphosphin zum Phosphoniumsalz umgesetzt und mit dem THP-geschützten (*R*)-Lactaldehyd **66** in einer Wittig-Reaktion verknüpft. Durch Behandlung mit *p*-Toluolsulfonsäure werden alle Schutzgruppen entfernt und das Lacton **68** wird in 68%iger Ausbeute erhalten.



(a) (i)  $P_2O_5$ , DMSO,  $CH_2Cl_2$ ,  $Et_3N$ ,  $0^\circ C$ , 4h, 96% (ii)  $Ph_3P=CHCOOMe$ , THF, reflux, 12h, 93%;  
 (b)  $(DHQD)_2PHAL$ ,  $OsO_4$ ,  $CH_3SO_2NH_2$ ,  $K_3Fe(CN)_6$ ,  $K_2CO_3$ ,  $t-BuOH:H_2O$  (1:1), 24h,  $0^\circ C$ , 98%; (c)  
 $HBr/AcOH$ , MeOH,  $40^\circ C$ , 24h, 83%; (d)  $TBDMSCl$ , Imidazol, DMAP (kat.),  $CH_2Cl_2$ , 36h, 92%, (e)  
 $PPh_3$ ,  $CH_3CN$ , reflux, 12h, 66%; (f)  $LiHMDS$ , dry THF,  $-78^\circ C$ , 30 min, dann Aldehyd,  
 10h, 73%; (g) kat.  $p-TsOH$ , MeOH, 16h,  $68^\circ C$

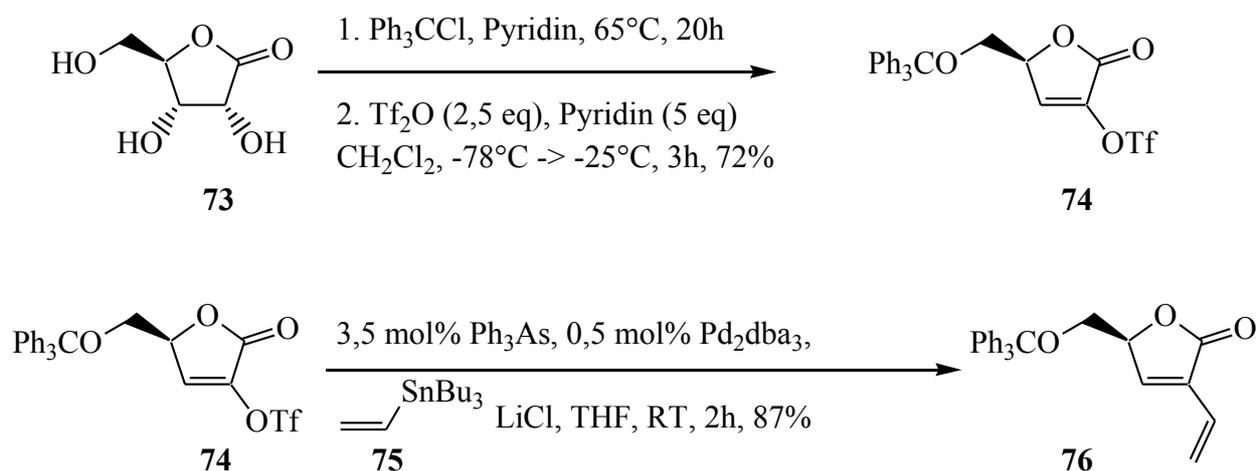
### Schema 18

Eine neue Strategie für einen asymmetrischen Aufbau des Lactons zeigten MacMillan et al.<sup>20</sup> 2003 (Schema 19). Sie stellten eine organokatalysierte Mukaiyama-Michael-Addition mit Silyloxyfuran vor. Ihr Aminkatalysator **71** erreichte bei der Reaktion des Furans **69** mit Crotonaldehyd *ee*-Werte von 92%, mit Zimtaldehyd sogar 99%. Außerdem waren auch Veränderungen an  $R_1$  und  $R_2$  ohne großen Verlust der Selektivität möglich. Durch die Aldehydfunktionalität in der Seitenkette steht eine Vielzahl weiterer Synthesemöglichkeiten offen.



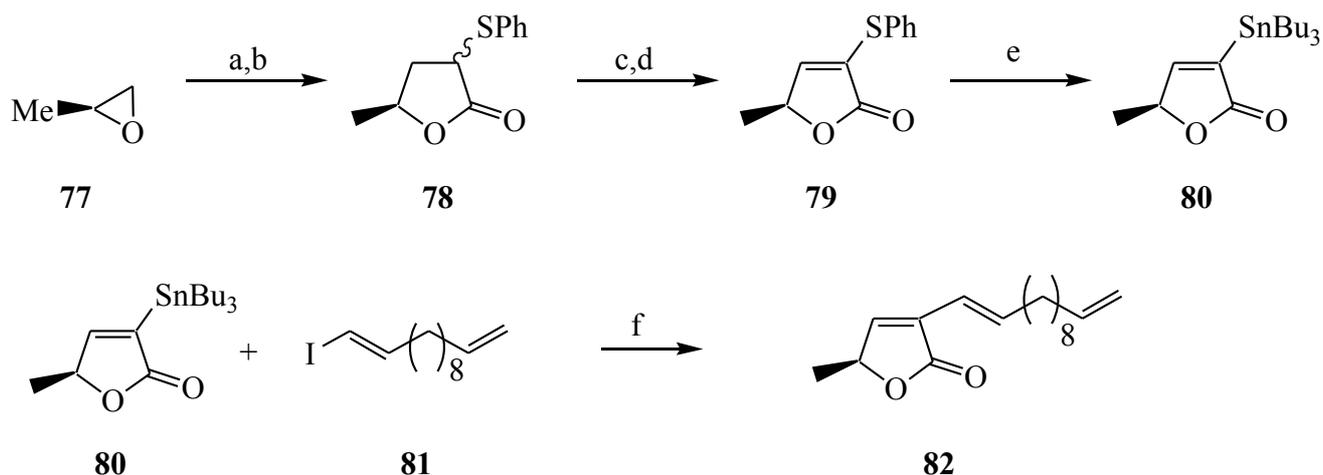
Schema 19

Dodd et al.<sup>21</sup> konnten ausgehend von D-Ribonolacton **73** in nur zwei Schritten das enantiomerenreine Lacton **74** darstellen (Schema 20). Die Gruppe von Schmalz<sup>22</sup> setzte das Lacton in einer Stille-Kupplung mit Tributylvinylstannan **75** um.



Schema 20

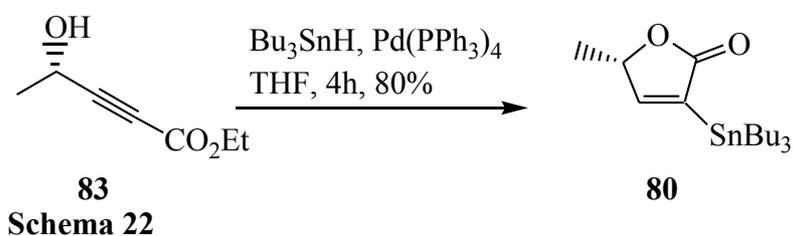
Sweeney und Richeccœur<sup>23</sup> wählten für ihre Synthese von (+)-Hamabiwalacton B **82** eine konvergente Synthese, bei der sie das enantiomerenreine Lacton **80** darstellten und anschließend mit dem Ioddien **81** kuppelten (Schema 21). Nach Ringöffnung des (*S*)-Propenoxids **77** mit dem Dianion der Phenylsulfanylessigsäure wurde anschließend das Lacton **78** mit *p*-Toluolsulfonsäure gebildet. Chlorierung und Dehydrochlorierung führten zum Sulfanylfuranon **79**. Dieses konnte mit Tributylzinnhydrid zum Tributylstannylfuranon **80** umgesetzt werden. Kupplung mit dem Ioddien ergab (+)-Hamabiwalacton B **82** in 46% Ausbeute.



(a)  $\text{PhSCH}(\text{Li})\text{CO}_2\text{Li}$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ ; (b) Benzol, *p*-TsOH, Dean-Stark, 3h, 29%; (c)  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (d) LiBr,  $\text{LiCO}_3$ , THF, reflux, 91%; (e)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , VAZO-88,  $\text{PhCH}_3$ , reflux, 85% (f)  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ ,  $\text{AsPh}_3$ , CuI, DMF, RT, 20h, 46%.

### Schema 21

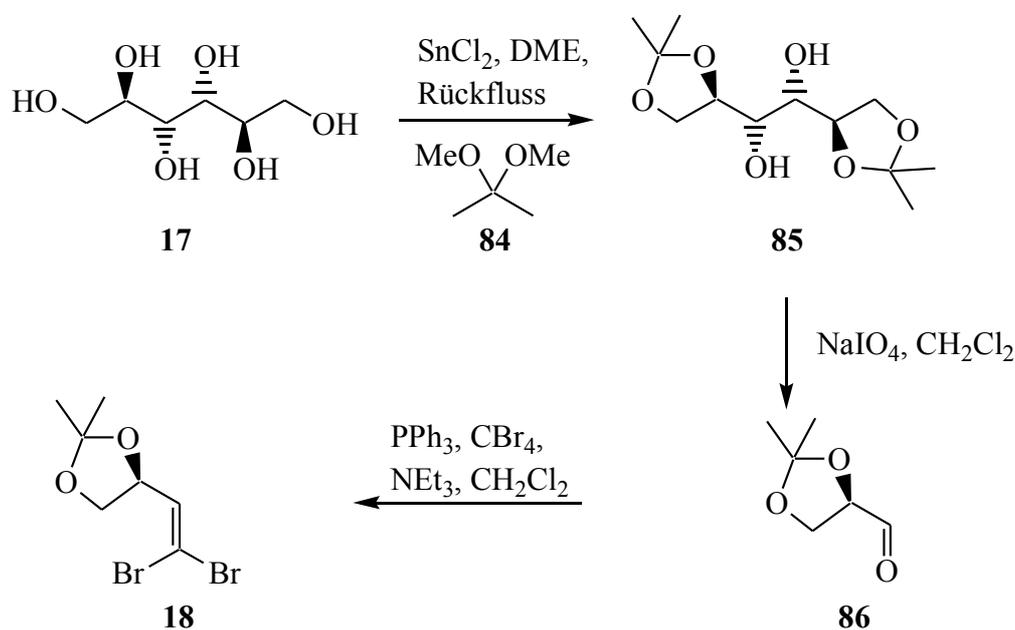
P.J. De Clercq et al. stellten ein Jahr später (2001) eine weitere Synthese des Stannylfuranons **80** vor (Schema 22). Dazu wird an den bekannten Ester **83** unter Palladium-Katalyse Tributylzinnhydrid addiert und es bildet sich spontan das Lacton. Als Nebenprodukt entsteht auch das Regioisomer, allerdings nur zu 10 %.



Schema 22

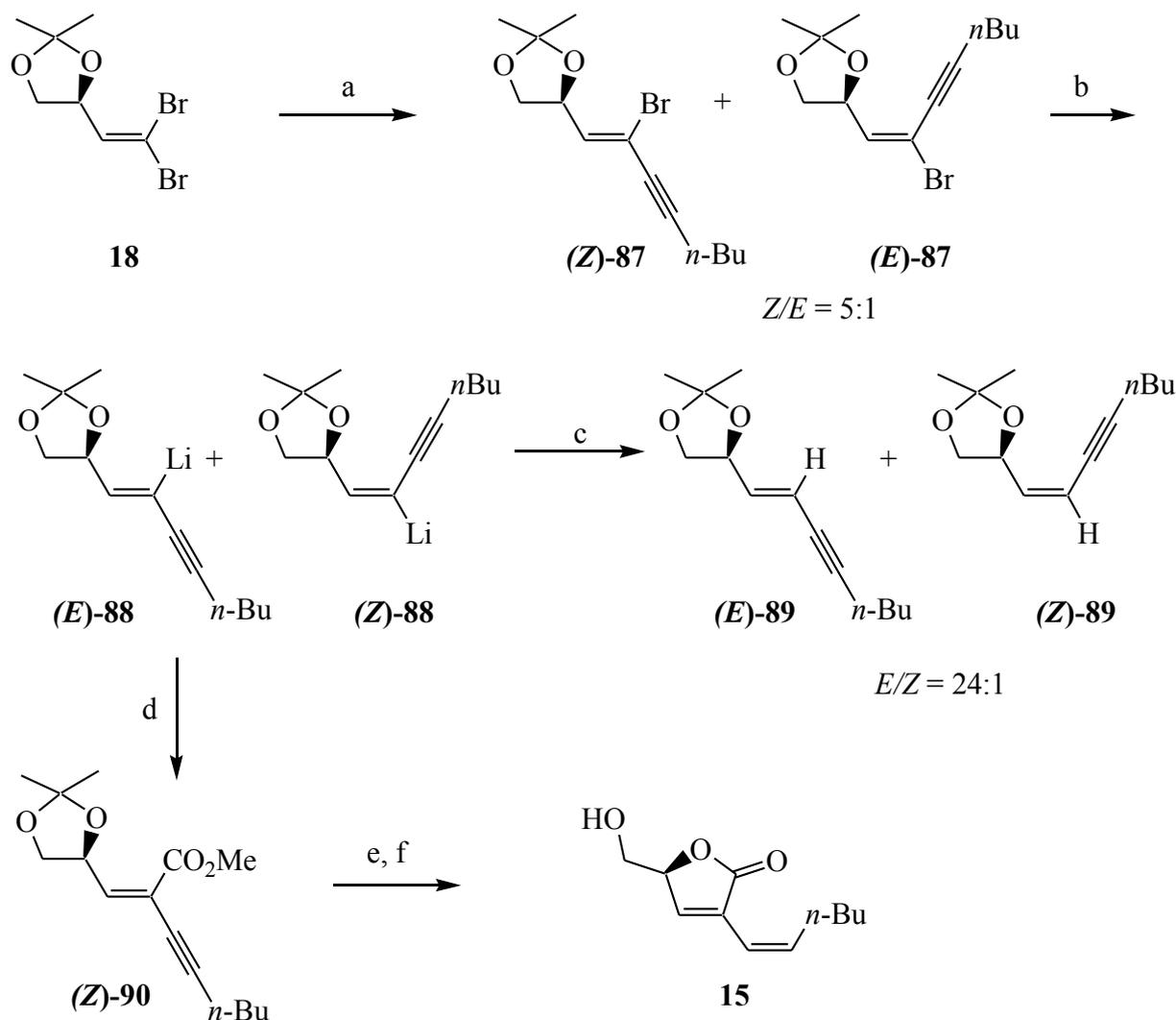
### 2.3.1. Synthese von Fugomycin

J. Rahematpura beschreibt in seiner Dissertation die Synthese von Fugomycin<sup>5</sup>. Dabei wird, wie in Schema 23 beschrieben, D-Mannit **17** mit SnCl<sub>2</sub> als Lewis-Säure-Katalysator und 2,2-Dimethoxypropan **84** zum Diisopropyliden-D-mannit **85** umgesetzt. Man spaltet das Diol mit Natriummetaperiodat und erhält den D-Isopropylidenglyceraldehyd **86**. Dieser wird nach einer Corey-Fuchs-Variante<sup>24</sup> von Ma et al.<sup>25</sup> mit Triphenylphosphin und Tetrabrommethan unter Verwendung von Triethylamin als Base zum 1,1-Dibromolefin **18** umgesetzt.



Schema 23

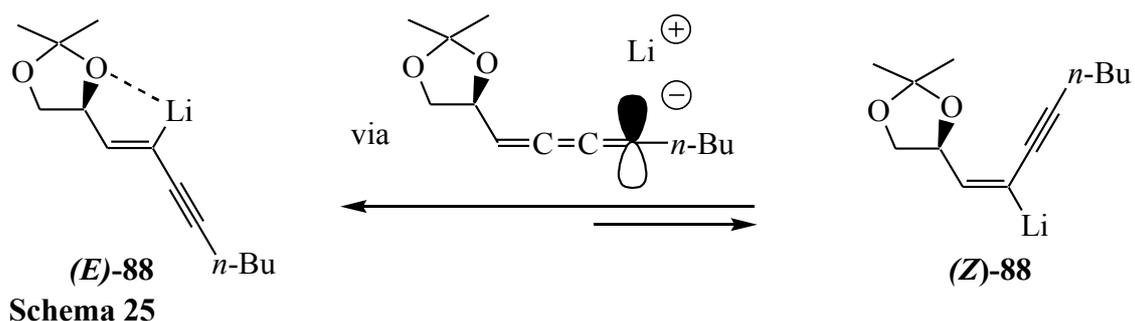
Für die Kupplung des 1-Hexins mit dem 1,1-Dibromolefin **18** wird zunächst aus 1-Hexin und Ethylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran die Hexingrignardverbindung erzeugt (Schema 24). Diese Grignardlösung wird mit einem Kältebad eingefroren. Dazu gibt man eine benzolische Lösung aus 1,1-Dibromolefin **18** und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (5 mol%). Das Kältebad wird entfernt und das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 12 h zum Sieden erhitzt.



(a) 1-Hexingrignard,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (2,5 mol%), Benzol,  $0^\circ\text{C} \rightarrow 80^\circ\text{C}$ ; (b) *s*-BuLi,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow -40^\circ\text{C}$ ; (c)  $\text{NaHCO}_3$ ; (d)  $\text{ClCO}_2\text{Me}$ ,  $-50^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ; (e)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}/\text{CaCO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{RT}$ ; (f)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{RT}$

#### Schema 24

Nach Destillation wird das Produkt **87** in 80% Ausbeute erhalten. Das *Z/E*-Verhältnis beträgt 5:1. Im weiteren Verlauf wird das verbliebene Bromatom gegen Lithium ausgetauscht und anschließend carboxyliert. Dazu wird zu einer auf  $-90^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von **87** in Diethylether 2,2 eq *s*-Butyllithium gegeben. Fängt man die lithiierte Verbindung **88** mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ab, liegt das Produkt **89** in einem *E/Z*-Verhältnis von 24:1 vor. Über die Gleichgewichtsreaktion, die in Schema 25 gezeigt wird, verschiebt sich das Verhältnis zum thermodynamisch stabileren Produkt (*E*)-**88**, bei dem vermutlich das Lithiumatom über eines der Sauerstoffatome der Dioxolan-Gruppe komplexiert wird. Diese Gleichgewichtseinstellung könnte über die Allenstruktur, die in Schema 25 gezeigt ist, erfolgen.



In der weiteren Synthese von Fugomycin (Schema 24) wird die Lithiumverbindung **88** mit Chlorameisensäuremethylester zum Ester umgesetzt. Ohne weitere Reinigung wird dieser mit Lindlar-Katalysator Pd/CaCO<sub>3</sub>/Chinolin und Wasserstoff bei Raumtemperatur unter Normaldruck zum Dienester hydriert. Das Rohprodukt aus der Hydrierung wird nach Abtrennen des Katalysators zur Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe und Lactonisierung mit Säure in Methanol behandelt. Man erhält Fugomycin in 11% Ausbeute ausgehend von Enin **87**. Durch Vergleich der CD-Spektren von natürlichem Fugomycin und dem (*S*)-Enantiomer **15** konnte gezeigt werden, dass auch der Naturstoff die (*S*)-Konfiguration besitzt (s. Abbildung 2).

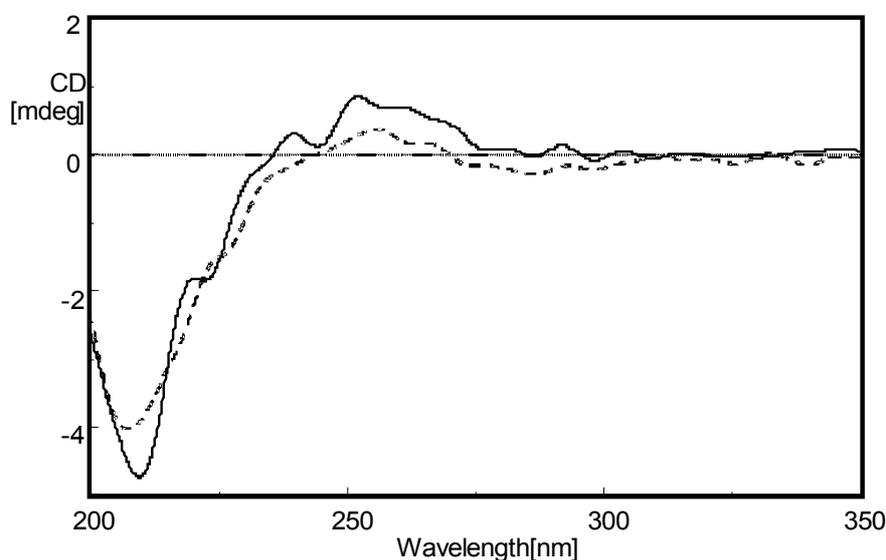


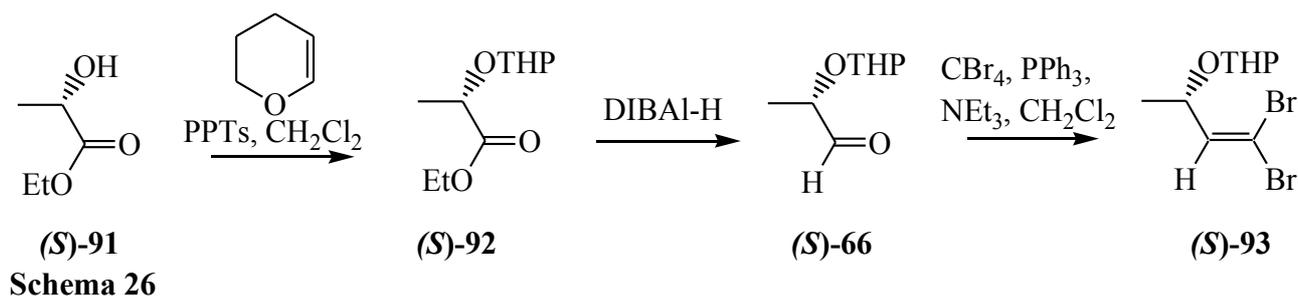
Abbildung 2: CD-Spektrum von natürlichem Fugomycin (-) und synthetischem (*S*)-15 (- -), Lösungsmittel: Acetonitril

### 3. Synthese von Desoxyfugomycin

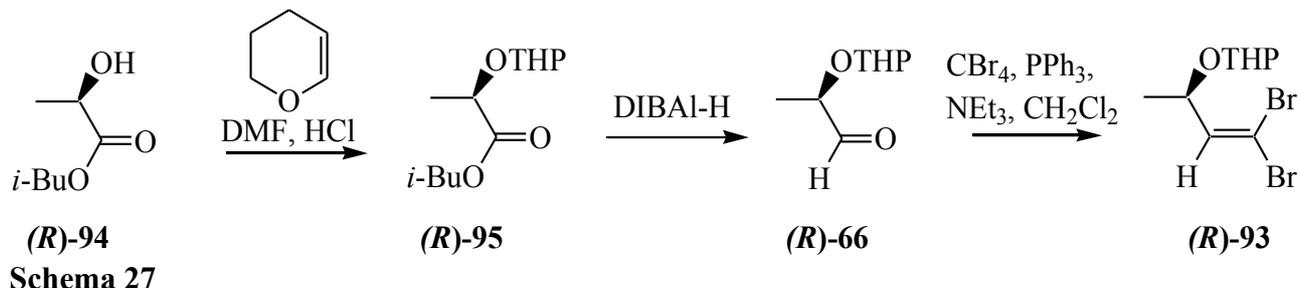
#### 3.1. Synthese des THP-geschützten 1,1-Dibromolefin 93

Analog zu Rahematpuras Synthese von Fugomycin, sollte auch bei der Synthese von Desoxyfugomycin **16** ein 1,1-Dibromolefin als Schlüsselintermediat dienen. Dazu wählten wir das Dibromolefin **93** aus, das ausgehend von Milchsäure in beiden enantiomeren Formen leicht zugänglich ist.

Bei der Synthese des (*S*)-Enantiomers (Schema 26) wird zuerst (*S*)-Ethyllactat (**S**-91) mit Dihydropyran unter Pyridinium-*p*-Toluolsulfonsäure-Katalyse (PPTs-Katalyse) geschützt<sup>26</sup>. Der Ester (**S**-92) wird anschließend mit DIBAL-H zum Aldehyd (**S**-66) reduziert, bevor er in einer Corey-Fuchs-Reaktion<sup>27</sup> mit Tetrabrommethan, Triphenylphosphin und Triethylamin als Base zum Dibromolefin (**S**-93) umgesetzt wird.

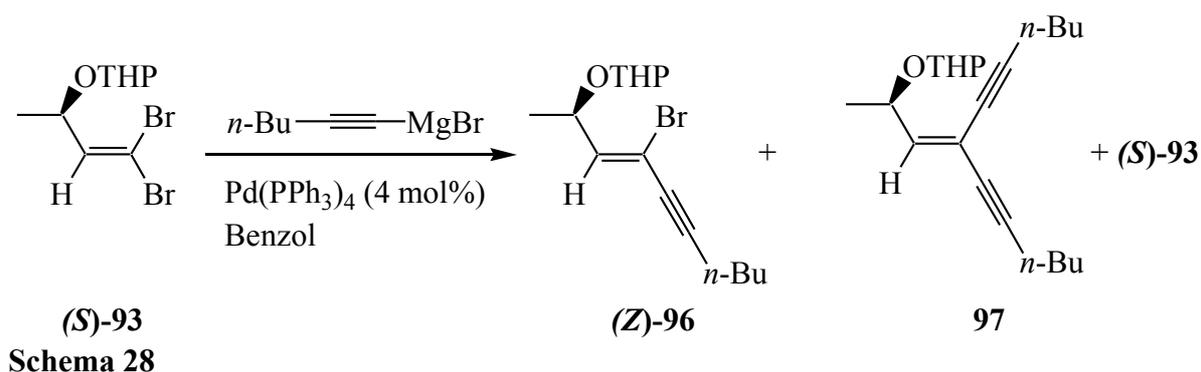


Die Synthese des (*R*)-Enantiomers (Schema 27) unterscheidet sich in der ersten Stufe dahingehend, dass der Isobutylester der Milchsäure (**R**-94) eingesetzt wird<sup>28</sup>. Statt PPTs wird in DMF gelöstes HCl-Gas als Katalysator eingesetzt, um die Schutzgruppe einzuführen. Die weiteren Reaktionen verlaufen analog und am Ende kann das (*R*)-konfigurierte Dibromolefin (**R**-93) erhalten werden.



### 3.2. Versuche zur Sonogashira-Kupplung

Die Dibromolefine sollten dann mit Hexinmagnesiumbromid zu Verbindung **96** umgesetzt werden. Unter den optimierten Bedingungen von Rahematpura konnte jedoch nur ein Produktgemisch erhalten werden (Schema 28). Das einfach alkylierte Produkt **96** lag ungefähr in einem Verhältnis von 1:1 neben dem doppelt alkyliertem Produkt **97** vor. Hauptbestandteil der Mischung war nicht umgesetztes Edukt **93**.

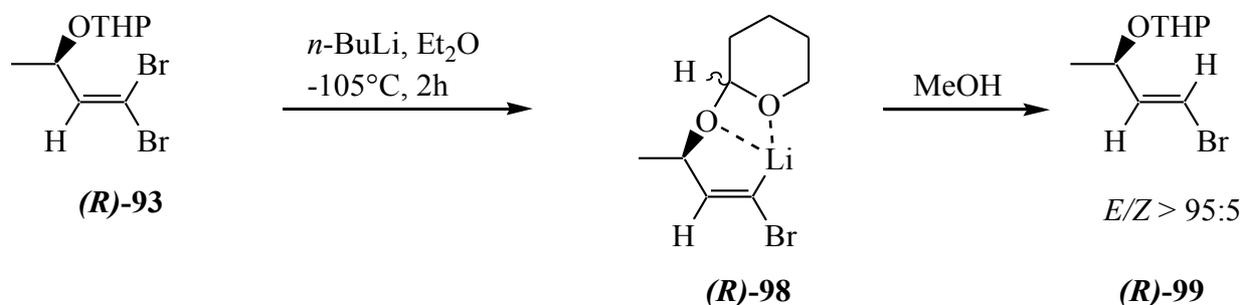


Diese Ergebnisse befinden sich in Übereinstimmung mit den literaturbekannten Sonogashira-Kupplungen mit Dibromolefinen, die in Kapitel 1.2.1 vorgestellt wurden. In den späteren Versuchen zur Synthese von Makrocyclen aus Dibromolefinen (s. Kapitel 4.1) wird versucht, diese Eigenschaft auszunutzen.

Für die Synthese von Desoxyfugomycin führte dieser Weg aber nicht zum Ziel. Deshalb wurde nun eine andere Route gewählt, in der aus dem Dibromolefin **93** das Bromlacton **100** synthetisiert wird. Dazu wurde zuerst die Selektivität des Brom/Lithium-Austausches getestet.

### 3.3. Brom/Lithium-Austausch an Dibromolefinen

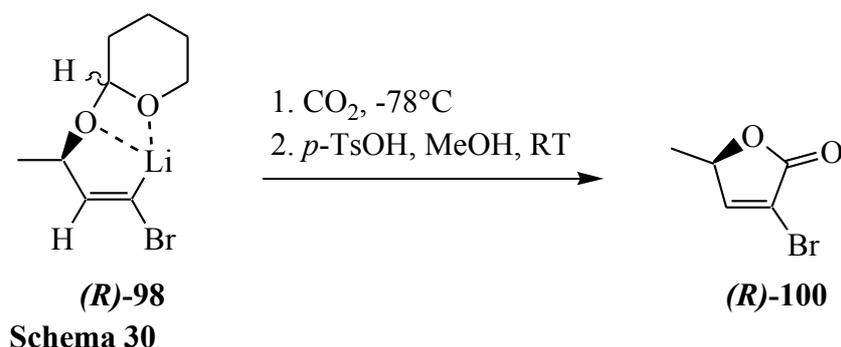
Die Untersuchungen zur Selektivität des Brom/Lithium-Austauschs von Mahler und Rahematpura wurden bereits in Kapitel 1.2.2 erwähnt. Auch das THP-geschützte Dibromolefin **93** sollte nun auf diese Selektivität hin untersucht werden (Schema 29). Dazu wurde es bei  $-105^{\circ}\text{C}$  in Diethylether mit *n*-Butyllithium versetzt und 2h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde es mit Methanol protoniert und das *E/Z*-Verhältnis  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht. Die Untersuchung des Rohproduktes ergab, dass das innere Bromatom mit einer Selektivität größer 95:5 im Vergleich zum äußeren Bromatom ausgetauscht wird. Die Voraussetzungen für die Synthese des Bromlactons **100** waren also gegeben.



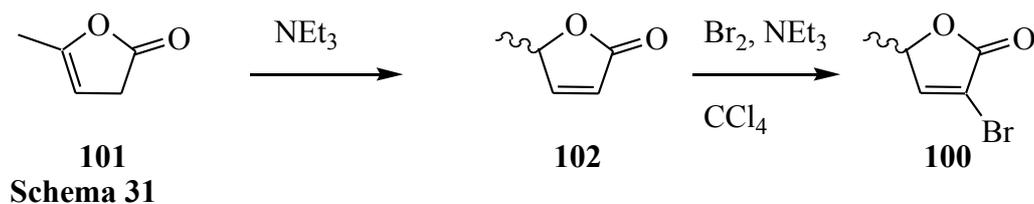
Schema 29

### 3.4. Synthese der enantiomerenreinen Bromlactone

Das Dibromolefin **(R)-93** wird bei  $-105^{\circ}\text{C}$  mit *n*-Butyllithium zum Carbenoid **(R)-98** umgesetzt. Durch Zugabe von festem  $\text{CO}_2$  entsteht das entsprechende Carbonsäuresalz, das nach Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäure lactonisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung kann das Bromlacton **(R)-100** in 45% Ausbeute erhalten werden. Allerdings sollte diese Reinigung in kurzer Zeit und unter Druck ausgeführt werden, da das Bromlacton ansonsten auf dem Kieselgel zerfällt.



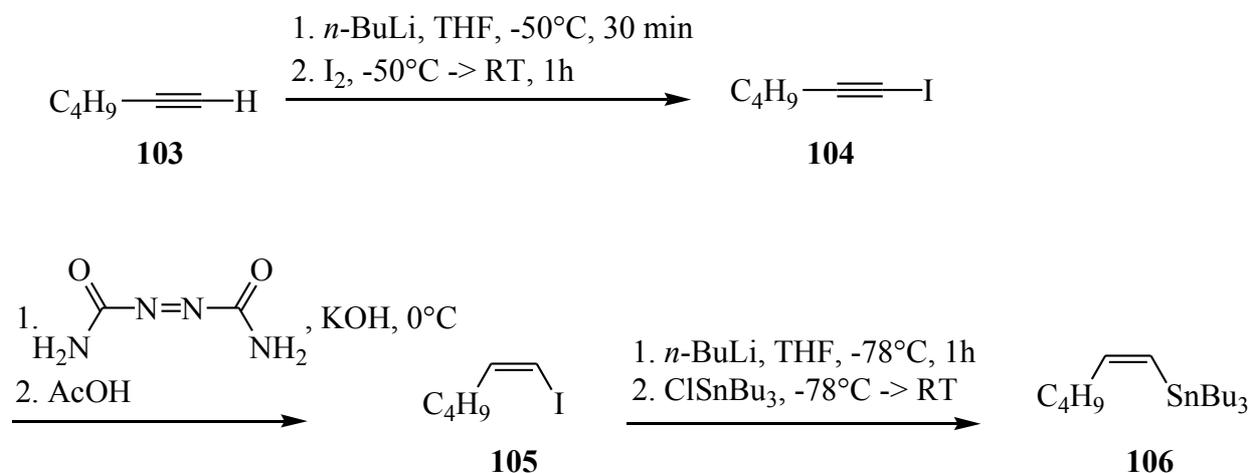
Über eine Synthese des racemischen Bromlactons **100** ausgehend von  $\alpha$ -Angelicalacton **101** berichteten Ortuño et al.<sup>29</sup> (Schema 31). Dazu wurde  $\alpha$ -Angelicalacton **101** zuerst basisch isomerisiert; es entsteht das aufgrund der konjugierten Doppelbindung stabilere  $\beta$ -Angelicalacton **102**. Anschließende Bromierung und Dehydrobromierung führt zum racemischen Bromlacton **100**.



Der Versuch, durch den Einsatz von (-)-Sparteïn als chiraler Base nichtracemisches  $\beta$ -Angelicalacton **102** zu erhalten, schlug fehl. Zwar reichte die Basizität aus, um die Doppelbindung des  $\alpha$ -Angelicalacton **101** zu verschieben, es entstand jedoch ein racemisches Gemisch von **102**.

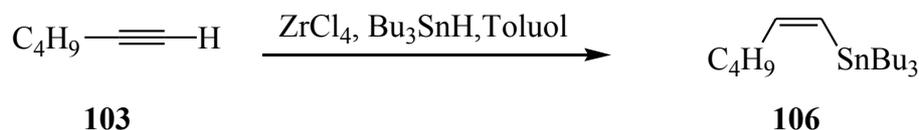
### 3.5. Abschluss der Synthese von Desoxyfugomycin

Als letzter Schritt zu Desoxyfugomycin verblieb die Kupplung mit einem (*Z*)-1-Hexenbaustein. Dazu wurde eine Übergangsmetallkatalysierte Kupplungsreaktion ausgewählt. Als Kupplungskomponente diente (*Z*)-Hexenylstannan **106**. Dies wurde nach einer Vorschrift von Heck et al.<sup>30</sup> diastereomerenrein dargestellt (Schema 32). Dazu wurde 1-Hexin **103** in 1-Iodhexin **104** umgewandelt und dieses anschließend durch Azodicarbonsäurediamid *syn*-hydriert. Das Iodid wurde dann mit *n*-Butyllithium und Tributylzinnchlorid zum Stannan **106** umgesetzt.



Schema 32

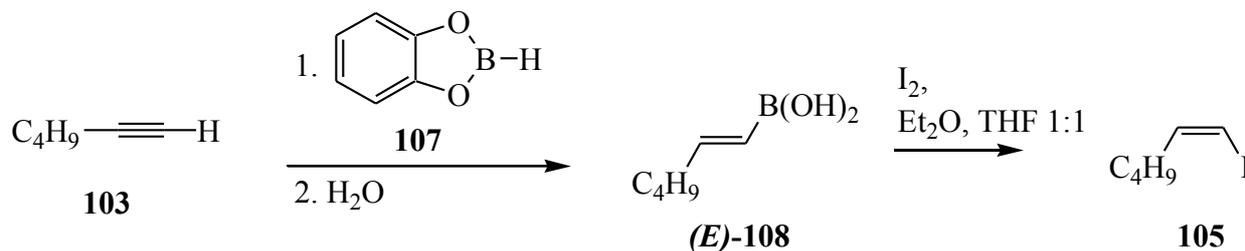
Es wurden auch andere Wege zur Synthese des Stannans untersucht. So sollte eine Umsetzung von 1-Hexin **103** mit Tributylzinnhydrid unter Zirkontetrachlorid-Katalyse zum gewünschten Stannan **106** führen<sup>31</sup> (Schema 33). Allerdings konnte das gewünschte Produkt nicht gereinigt werden. Beim Versuch, die Stille-Kupplung mit dem Produktgemisch durchzuführen, kam es neben der Hexenyl- auch zu einer Butyl-Übertragung aus den Nebenprodukten. Deshalb wurde der längere Syntheseweg über das Iodid in Kauf genommen.



Schema 33

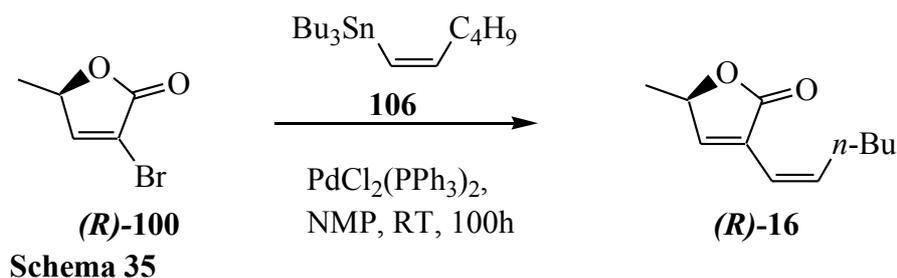
Das Iodid ist auch auf anderem Wege zugänglich<sup>32</sup>. So konnte 1-Hexin **103** in einer Hydroborierung mit Catecholboran **107** zur (*E*)-1-Hexenylboronsäure (*E*)-**108** umgesetzt werden (Schema 34). Diese reagiert anschließend mit elementarem Iod zu (*Z*)-1-Iodhexen **105**. Leider ist das Diastereomerenverhältnis auf diesem Weg nicht zufriedenstellend, da ebenfalls das (*E*)-1-Iodhexen

zu einem Anteil von ca. 13 % entsteht.



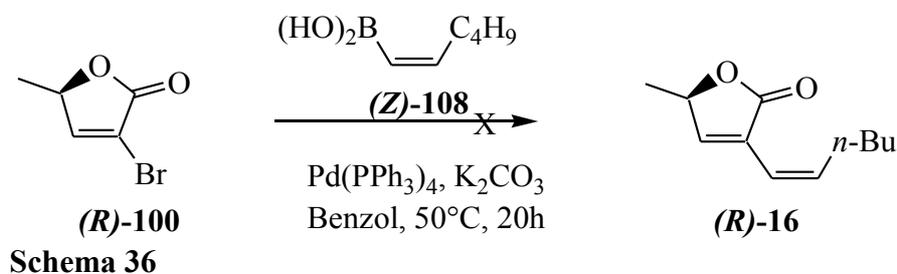
**Schema 34**

Um zu Desoxyfugomycin zu gelangen wurde nun das erhaltene Hexenylstannan **106** mit dem Bromlacton (**(R)**-**100**) in einer C-C-Knüpfungsreaktion umgesetzt (Schema 35). Dazu werden die beiden Komponenten in NMP gelöst und es werden 7 mol% des Palladiumkatalysators  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  zugegeben. Nach 100 Stunden Rühren bei Raumtemperatur konnte Desoxyfugomycin (**(R)**-**16**) in einer Ausbeute von 44% erhalten werden.



**Schema 35**

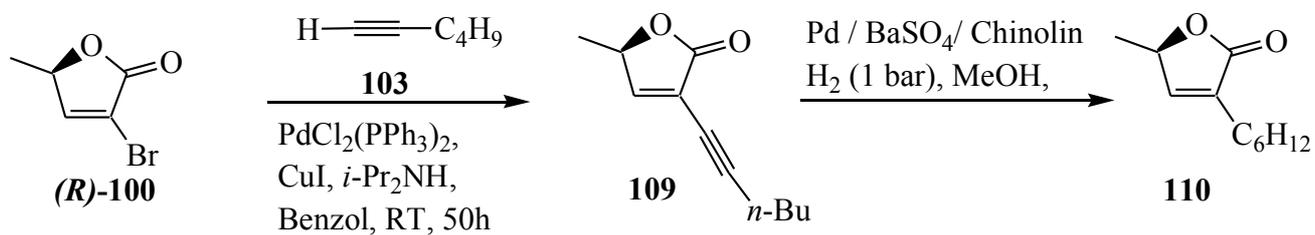
Auch andere Kupplungskomponenten wurden untersucht. So wurde eine Suzuki-Kupplung mit (**(Z)**)-Hexenylboronsäure (**(Z)**-**108**) untersucht (Schema 36). Diese wurde wie das entsprechende Stannan aus dem (**(Z)**)-1-Iodhexen **105** dargestellt. Fugomycin konnte auf diesem Weg jedoch nicht erhalten werden.



**Schema 36**

Die Sonogashira-Kupplung des Bromlactons (**(R)**-**100**) mit 1-Hexin **103** führte zum gewünschten Produkt (Schema 37), die Hydrierung mit Lindlar-Katalysator ergab jedoch nicht Desoxyfugomycin

sondern das Butenolid **110**, da die Seitenkette zur Hexylkette hydriert wurde. Ein Abbruch der Reaktion auf der Hexenylstufe konnte nicht erreicht werden.



Schema 37

## 4. Konfigurationsaufklärung und CD-Spektroskopie

### 4.1. Aufklärung der absoluten Konfiguration von Desoxyfugomycin

Die absolute Konfiguration von Fugomycin konnte mittels CD-Spektroskopie aufgeklärt werden. Es war also naheliegend, auch die CD-Spektren von natürlichem Desoxyfugomycin und der synthetischen Verbindung zu vergleichen. Diese beiden Spektren zeigten jedoch praktisch keinen Cotton-Effekt und waren somit nicht zur Aufklärung der absoluten Konfiguration geeignet. Deshalb bezogen wir uns im Fall des Desoxyfugomycins auf den Vergleich der Drehwerte. Der Drehwert der (*S*)-konfigurierten Verbindung beträgt  $+14,0^\circ$ , während das (*R*)-Enantiomer einen Drehwert von  $-12,0^\circ$  aufweist. Der Naturstoff besitzt einen Drehwert von  $+9,6^\circ$ . Daraus ergeben sich zwei Konsequenzen: Zum einen ist der Naturstoff nicht enantiomerenrein und zum anderen sind die beiden Naturstoffe Fugomycin und Desoxyfugomycin nicht homochiral. Sie sind zwar beide (*S*)-konfiguriert, dies liegt jedoch lediglich an einem Prioritätenwechsel beim Übergang von der Methylgruppe im Desoxyfugomycin zur Hydroxymethylgruppe des Fugomycin und ist somit lediglich eine formale Aussage. Die räumliche Anordnung der Substituenten an C-5 ist bezogen auf die Ebene des Lactonrings spiegelbildlich.

Nach unseren Untersuchungen liegt natürliches Desoxyfugomycin also in einem Enantiomerenüberschuß von ca. 70 % in der (*S*)-Konfiguration vor. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass auf Grund der Labilität des Stereozentrums bei der Isolation des Naturstoffes eine Teilracemisierung eingetreten ist.

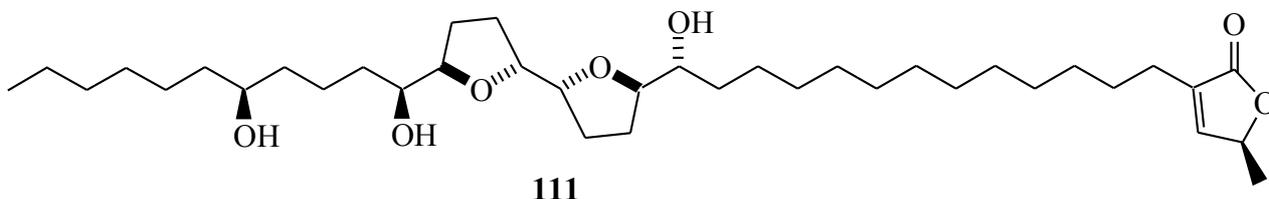
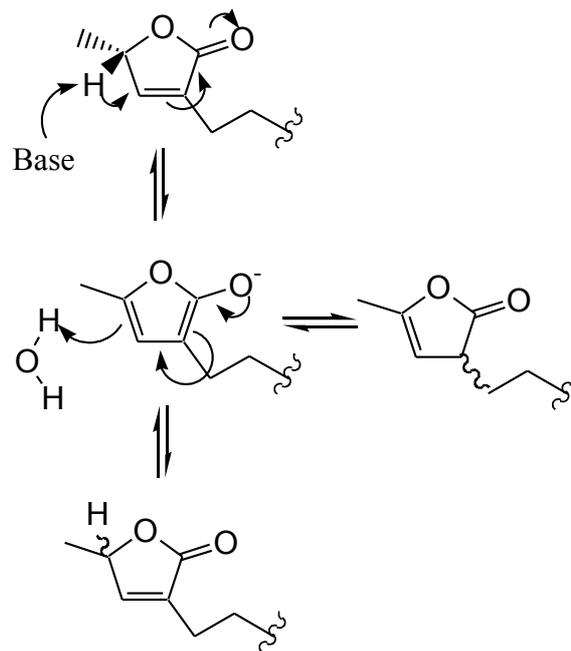


Abbildung 3

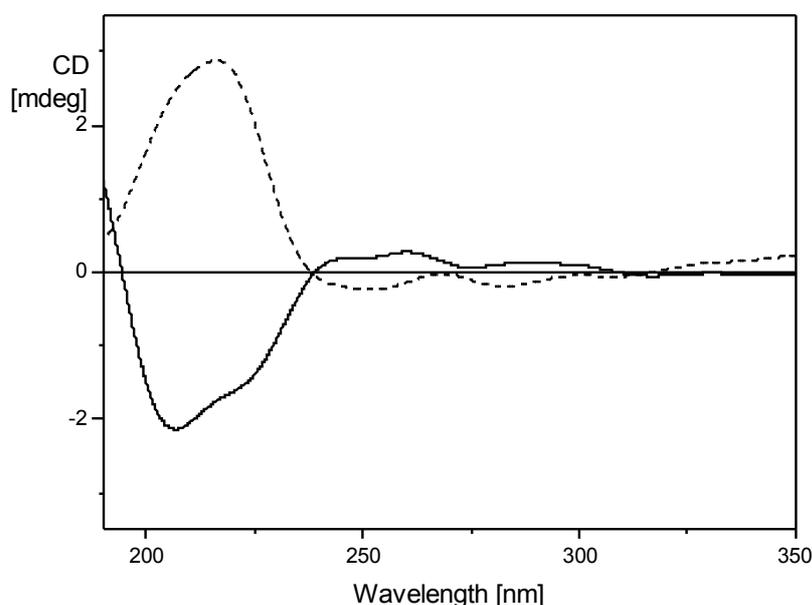
Figadere et al beobachteten diese Racemisierung bei Annonaceous Acetogeninen. Am Beispiel des Squamocin **111** (Abbildung 3) wurde der Drehwert vor und nach der Behandlung des Naturstoffes mit Diethylamin gemessen. Dabei wurde eine Abnahme der spezifischen Drehung von  $+24^\circ$  auf  $+9^\circ$  festgestellt. Eine mögliche Erklärung ist der in Schema 38 vorgestellte Mechanismus. Durch Deprotonierung und Keto-Enol-Tautomerie wird das Stereozentrum planarisiert. Da die Reprotonierung nicht stereoselektiv verläuft kommt es zur Racemisierung im Lactonring.

**Schema 38**

Eine Teilracemisierung nach diesem Mechanismus kann auch den erniedrigten Drehwert des natürlichen Desoxyfugomycin erklären. Allerdings wurde in der Beschreibung der Isolierung des Naturstoffes keine Verwendung von Basen angegeben. Die Frage, ob der Naturstoff in seiner natürlichen Umgebung als Teilracemat vorliegt, kann ohne weitergehende Untersuchungen des Naturstoffes nicht abschließend beantwortet werden.

## 4.2. CD-Spektroskopie des Bromlactons **100**

CD-Spektroskopische Untersuchungen wurden mit dem Bromlacton **100** durchgeführt. Hier war es insbesondere von Interesse zu prüfen, ob Intensität und Lage des Cotton-effektes mit Hilfe von theoretischen Berechnungen vorhergesagt werden können. Das Bromlacton **100** diente als Modellsystem.



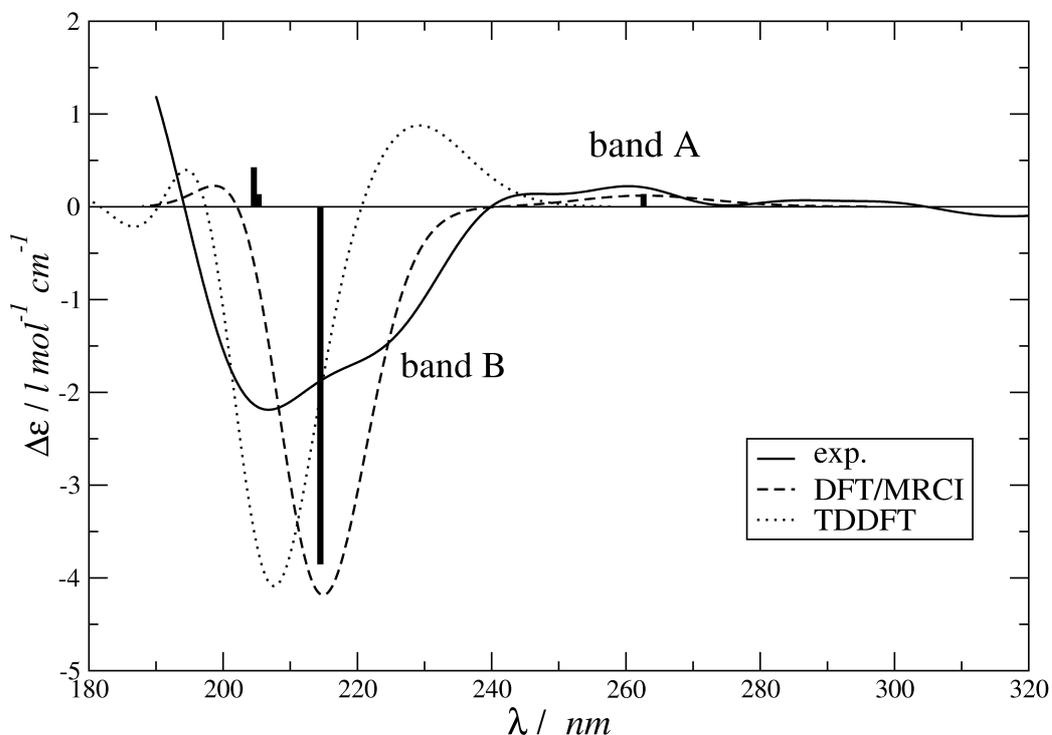
**Abbildung 4:** CD-Spektrum der enantiomeren Bromlactone (*R*)-**100** (-) und (*S*)-**100** (-)

Wie in Abbildung 4 gezeigt, sind die Cotton-effekte der beiden Enantiomere erwartungsgemäß entgegengesetzt. In Abbildung 5 sind zwei berechnete CD-Spektren des (*R*)-Enantiomers dem gemessenen hinzugefügt. Die Spektren wurden in der Gruppe von Prof. S. Grimme berechnet. Dazu wurde zuerst die Struktur des Lactons mit DFT-basierten Methoden optimiert, um anschließend die Spektren mit Hilfe zeitabhängiger DFT oder mit der DFT/MRCI-Methode zu berechnen.

Wie aus Abbildung 5 hervorgeht, stimmen berechnete und gemessene Spektren gut überein. Zunächst gibt es eine schwache Bande bei 260 nm, die sich nur wenig vom Untergrundrauschen abhebt. Diese schwache Intensität wird besonders gut durch die DFT/MRCI-Methode beschrieben, während die TDDFT-Methode den Übergang stark ins blaue verschoben hat. Diese Bande kann einem  $n\text{-}\pi^*$ -Übergang zugeordnet werden; die schwache Intensität ist auf den Einfluss des benachbarten Bromsubstituenten zurückzuführen.

Die zweite Bande ist sehr breit und wird von beiden Methoden ausreichend gut beschrieben. Hier

handelt es sich um einen  $\pi$ - $\pi^*$ -Übergang, der aufgrund der strukturellen Neuausrichtung bei der Anregung sehr breit wird.



**Abbildung 5**

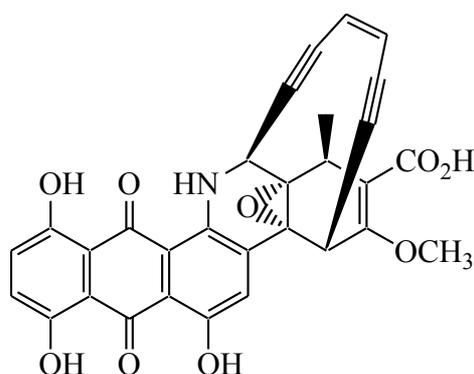
Der Vergleich von Rechnung und Messung in diesem Fall zeigt, dass beide Methoden zur Berechnung der CD-Spektren die Messung ausreichend genau beschreiben. Es werden Vorzeichen, Lage und Intensität der Cotton-Effekte korrekt vorausgesagt. Dadurch können die Banden aus dem experimentellen Spektrum den jeweiligen Übergängen zugeordnet werden. Die Überprüfung der Rechenmethoden an diesem vergleichsweise einfachen System kann helfen, in Zukunft auch Vorhersagen für kompliziertere Moleküle zu treffen.

## 5. Versuche zur Synthese von Makrocyclen

### 5.1. Makrocyclen mit Endiin-Einheiten

Durch den Misserfolg bei der Sonogashirakupplung in Kapitel 2.2.2 entstand die Idee, Makrocyclen durch die Umsetzung von  $\alpha$ - $\omega$ -Diinen mit Dibromolefinen aufzubauen.

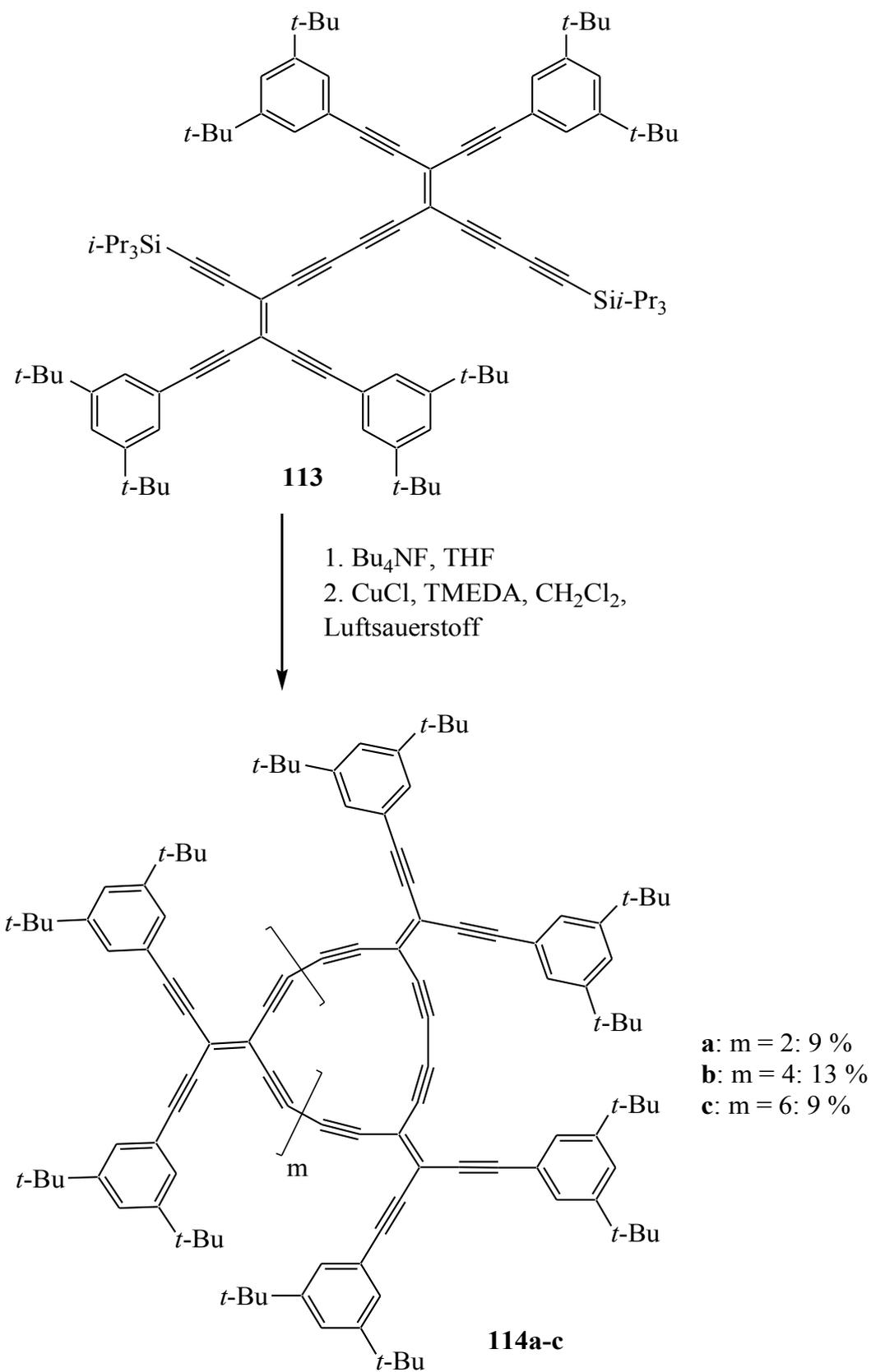
Makrocyclen mit einem Endiin als funktionelle Einheit kommen in einigen Naturstoffen vor, die Antitumoraktivität zeigen<sup>33</sup>. Ein Beispiel ist das in Abbildung 6 gezeigte Dynemicin A<sup>34</sup> **112**, ein Stoffwechselprodukt von *Micromonospora chersina*, das DNA zu spalten vermag und in vitro Antitumoraktivität zeigt.



**112**

**Abbildung 6**

Die Endiin-Einheit unserer Makrocyclen ist im Gegensatz dazu ein 1,1-Endiin, bei dem die Alkineinheiten in einem Winkel von  $120^\circ$  auseinander zeigen. Mit der Reaktion dieser starren Einheiten beschäftigten sich Nielsen und Diederich<sup>35</sup>. Sie stellten verschiedene Bausteine dar und versuchten diese zu Radialenen umzusetzen (Schema 39). Nachdem Verbindung **113** aufgebaut wurde, führten Entschützen der Dreifachbindung und Kupfer-katalysierte Kupplung zu den verschieden großen Makrocyclen **114a-c**.

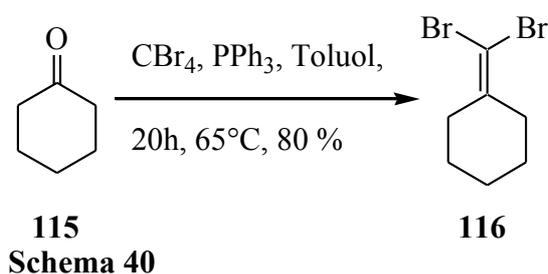


Schema 39

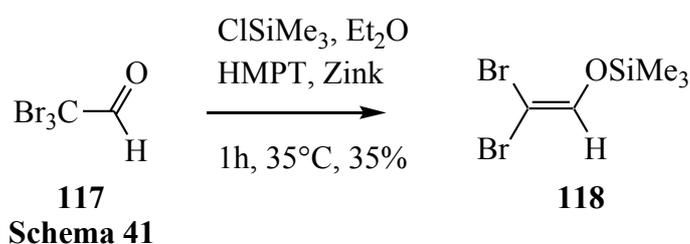
## 5.2. Versuche zur Synthese

### 5.2.1. Synthese der Dibromolefine

Zur Synthese der Makrocyclen sollten verschiedene Dibromolefine auf ihre Reaktivität hin untersucht werden. Cyclohexylidendibromethen **116** konnte nach einer Vorschrift von Seebach et al.<sup>36</sup> in einer Ausbeute von 80% aus Cyclohexanon **115** dargestellt werden (Schema 40).

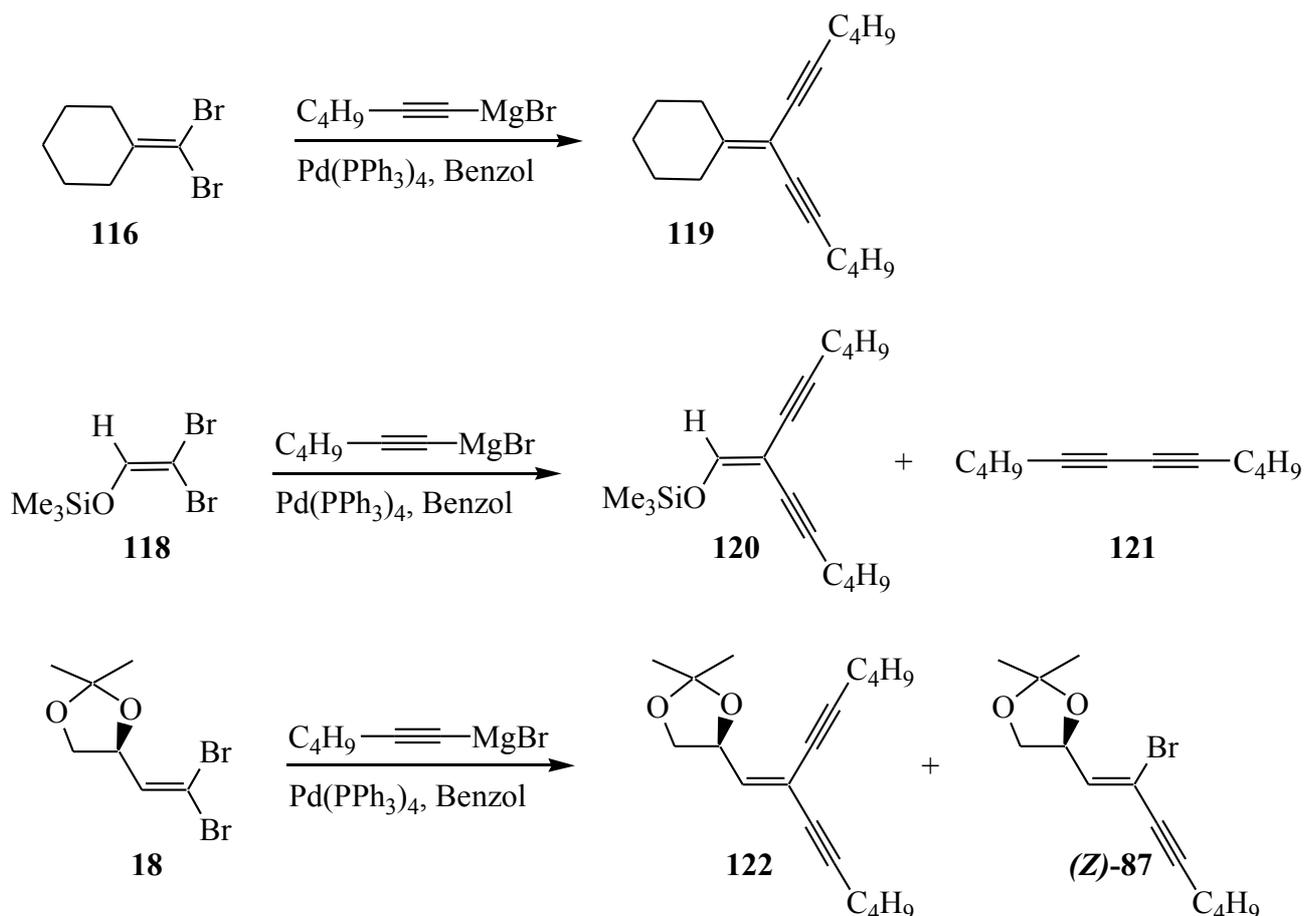


Desweiteren wurde aus Bromal **117** der Silylenolether **118** dargestellt (Schema 41). Dazu wurde nach einer Vorschrift von Lapkin et al.<sup>37</sup> Zink in Ether und HMPT vorgelegt und zu dieser Suspension ein Gemisch von Bromal **117** und Trimethylsilylchlorid tropfenweise zugegeben. Der Enolether **118** konnte in 35%-iger Ausbeute erhalten werden.



Als weiteres Dibromolefin wurde das Dioxolan **18** aus der Fugomycin-Synthese verwendet. Bei diesem sollte die Neigung zur Doppelalkylierung vergleichsweise gering sein.

Um die Reaktivität der Dibromolefine zu testen, wurden diese nun mit Hexinylgrignard umgesetzt und das Rohprodukt per GC/MS untersucht (Schema 42). Dabei stellte sich heraus, dass das Cyclohexylidenderivat **116** sehr gute Ergebnisse bezogen auf diese Bedingungen erzielte und praktisch keine Nebenprodukte gebildet werden.

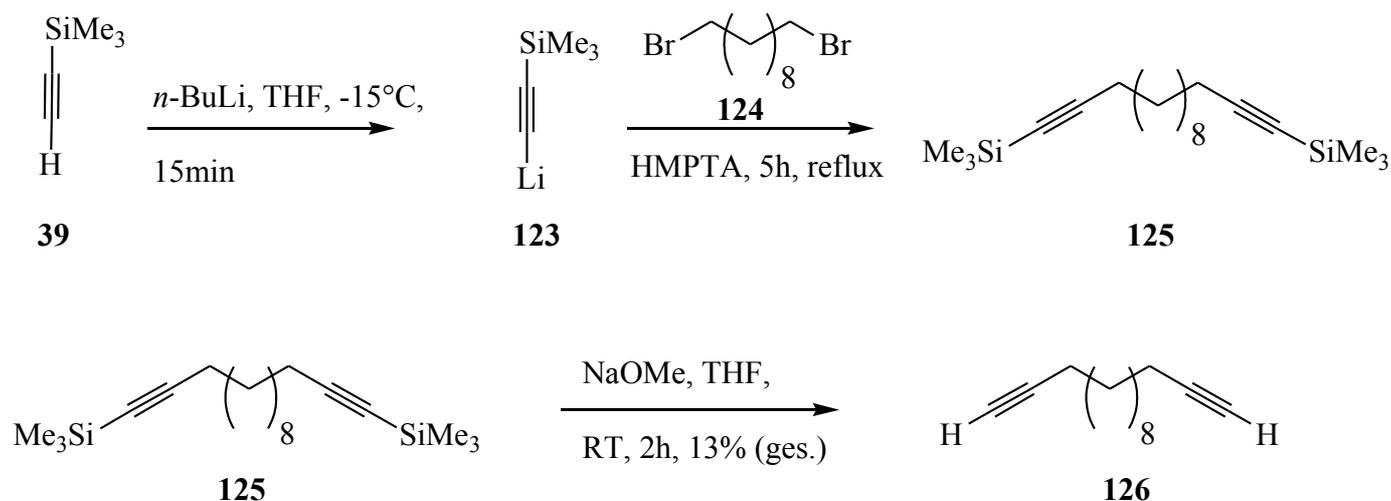


#### Schema 42

Im Fall des Silylenolethers **118** entstand neben dem Produkt **120** Verbindung **121**, die auf eine Kupplungsreaktions des 1-Hexinderivates mit sich selbst schließen lässt. Die Reaktionsgeschwindigkeit der Sonogashira-Kupplung ist demnach niedriger im Vergleich zum Cyclohexylidenderivat. Das Dibromolefin **18** aus der Fugomycin-Synthese ergab wie erwartet ein Gemisch aus einfach und doppelt alkyliertem Produkt (**Z**)-**87** bzw. **122**. Nach diesem Test wurde das Cyclohexylidenderivat **116** als Modelldibromolefin für die Makrocyclisierung gewählt.

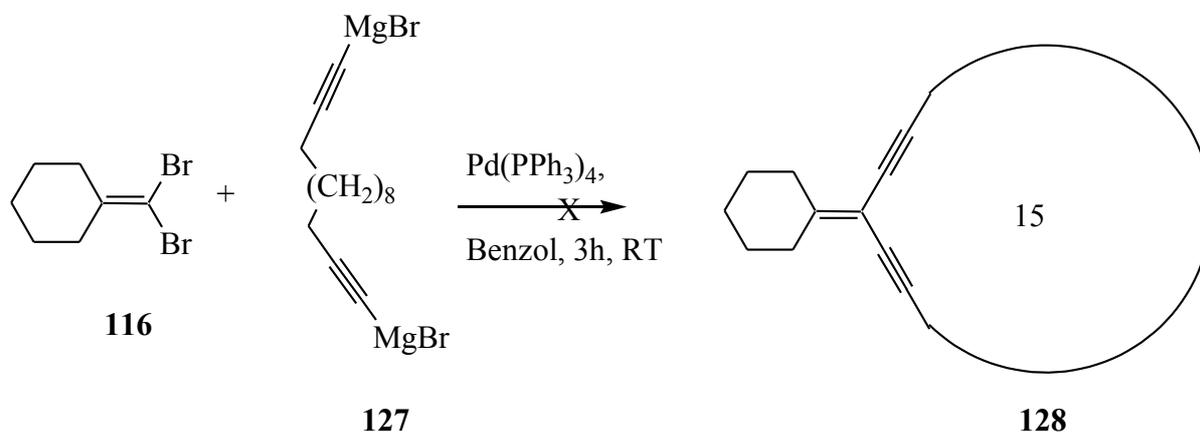
## 5.2.2. Synthese des Diins und Versuche zur Makrocyclisierung

Aufgrund der Geometrie der Endiin-Einheit sollte das entsprechende Diin einen langen Alkyl-Spacer enthalten. Wir beschlossen, die entsprechende C<sub>14</sub>-Verbindung **126** zu synthetisieren und mit dem Modelldibromolefin **116** umzusetzen. Auf dem Weg zum Diin konnte 1,10-Dibromdecan **124** mit dem Anion von Trimethylsilylacetylen **123** alkiniert werden (Schema 43). Anschließend Desilylierung ergab das freie Diin **126** in einer Gesamtausbeute von 13%.



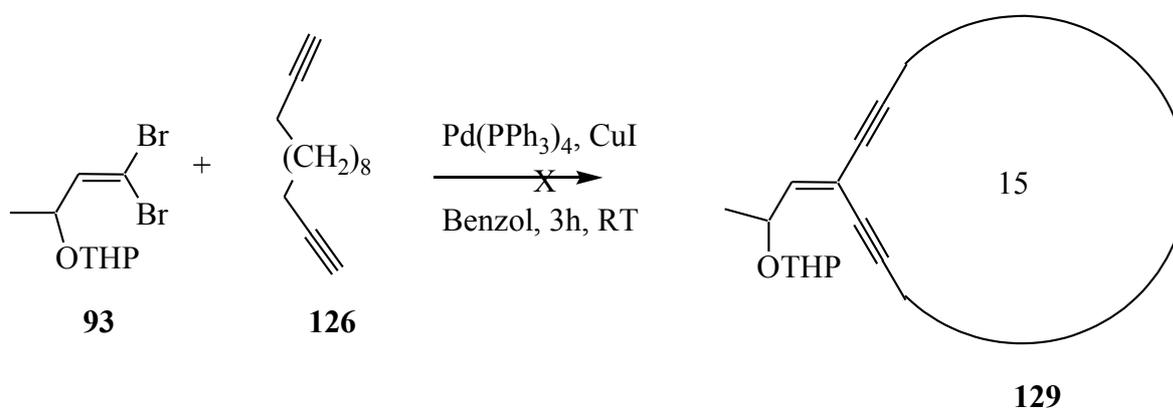
Schema 43

Anschließend wurde analog zur Testreaktion das Diin in das entsprechende Grignardreagenz **127** umgewandelt (Schema 44). Dieses wurde dann langsam zu einer Mischung aus Cyclohexylidendibrommethen **116** und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> in Benzol getropft, um eine intermolekulare Vernetzung zu verhindern. Allerdings konnte kein Hinweis auf die gewünschte Reaktion gefunden werden.



Schema 44

In einem weiteren Versuch wurde die klassische Sonogashira-Reaktion, mit Kupferiodid als Co-Katalysator, durchgeführt (Schema 45). Diesmal wurden Diin **126** und Dibromolefin-Lösung aus zwei verschiedenen Vorratsspritzen langsam zu einer Lösung von Palladium-Katalysator, Kupferiodid und Diisopropylamin in Benzol getropft. Als Dibromolefin wurde das aus dem Lactaldehyd stammende **93** verwendet, da bei diesem die Reaktivität in Bezug auf die Sonogashira-Kupplung noch höher sein sollte. Auch hier konnte nach Analyse des Rohprodukts kein Hinweis auf eine Makrocyclisierung gefunden werden.

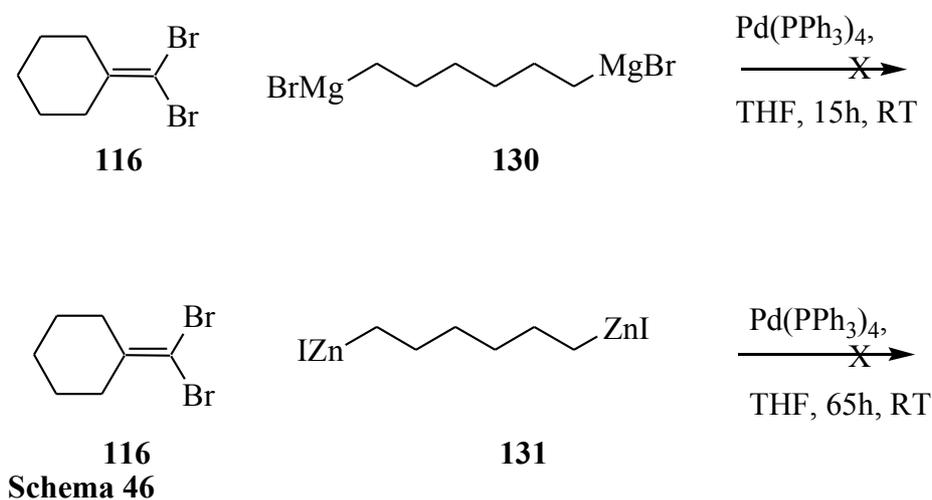


Schema 45

### 5.2.3. Versuche zur Synthese von Cycloalkanen

Da diese Reaktionen nicht zum Erfolg führten, sollte nun grundsätzlich geklärt werden, ob die Synthese von cyclischen Verbindungen mit Hilfe von Dibromolefinen mittels Palladium-Katalyse möglich ist. Aus diesem Grund wurde die Struktur der Endiine verlassen und stattdessen wurden Alkylreagentien zur Kupplung verwendet. Durch die Verwendung von Alkylreagentien kann auch die Ringspannung als möglicher Grund für das Scheitern ausgeschlossen werden.

In Schema 46 ist die Umsetzung des Dibromolefins **116** mit Alkylgrignard- **130**, bzw. Alkylzinkreagentien **131** gezeigt. Die Umsetzungen bei Raumtemperatur führten jedoch in beiden Fällen nicht zum Erfolg.



Nachdem auch diese Versuche nicht zu Cyclisierungsprodukten führten, wurden die Versuche zur Makrocyclisierung eingestellt.

## 6. Synthese weiterer Furanone ausgehend von Dibromolefinen

Neben Fugomycin und Desoxyfugomycin, die beide fungizide Eigenschaften besitzen, sind auch weitere Naturstoffe, die eine Furanon-Untereinheit tragen, von Interesse.

Ein Beispiel ist die Trachyspische Säure **132** (Abbildung 7). Diese ist ein Inhibitor von Heparanase, einem Enzym, das von Tumorzellen sezerniert wird; die Heparanase-Aktivität der Tumorzellen wiederum korreliert direkt mit ihrem Metastasierungspotential.<sup>38</sup>

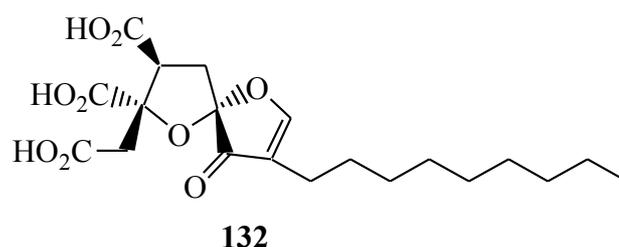
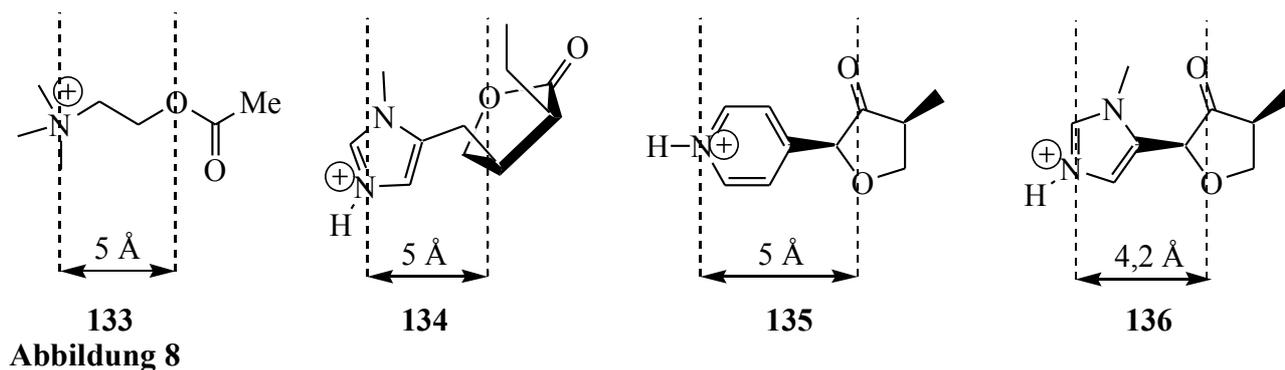


Abbildung 7

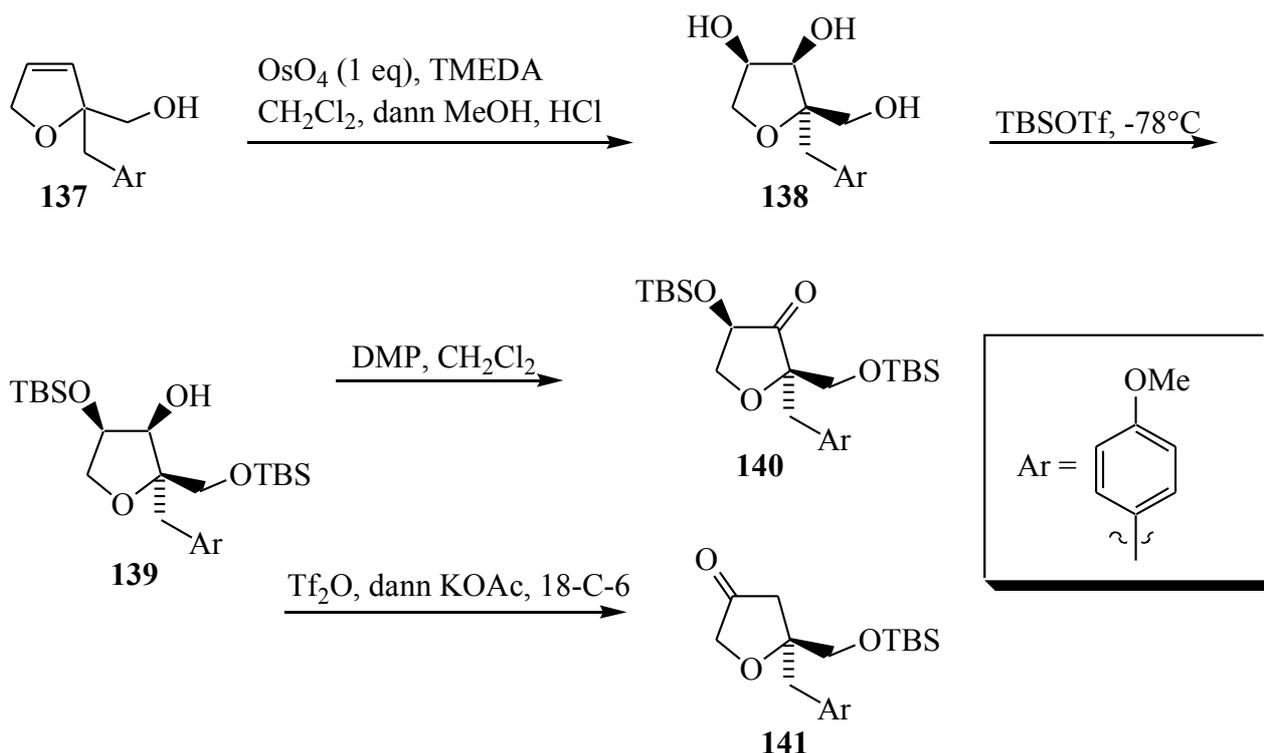
Eine enantiospezifische Synthese der Trachyspischen Säure wurde vor kurzem vorgestellt<sup>39</sup> und damit die absolute Konfiguration des Naturstoffes aufgeklärt.

Ein Naturstoff, der schon seit längerem als Pharmakon Verwendung findet, ist Pilocarpin **134**, ein Muscarinrezeptor-Agonist. Er wird lokal zur Therapie von Glaukomen angewendet. Allen Muscarinagonisten ist eine Struktureinheit eigen: Sie enthalten in annähernd gleichem Abstand wie in Acetylcholin **133** neben einer kationischen Einheit (Ammonium- bzw. Imonium-Ion) eine Estergruppe oder eine entsprechende Ethergruppe. Dieser Abstand beträgt ca. 5 Å. (Abbildung 8)

Im Rahmen dieser Dissertation sollten Synthesemethoden für Acetylcholin-Analoga entwickelt werden, die durch die Vorgabe der räumlichen Struktur ebenfalls auf den Muscarinrezeptor wirken können. Als Syntheseeziele wählten wir die Moleküle **135** und **136**, die nach MM1-Rechnungen einen Abstand von ca. 5 Å zwischen dem protonierten Stickstoffatom und dem Sauerstoffatom besitzen. (Abbildung 8)

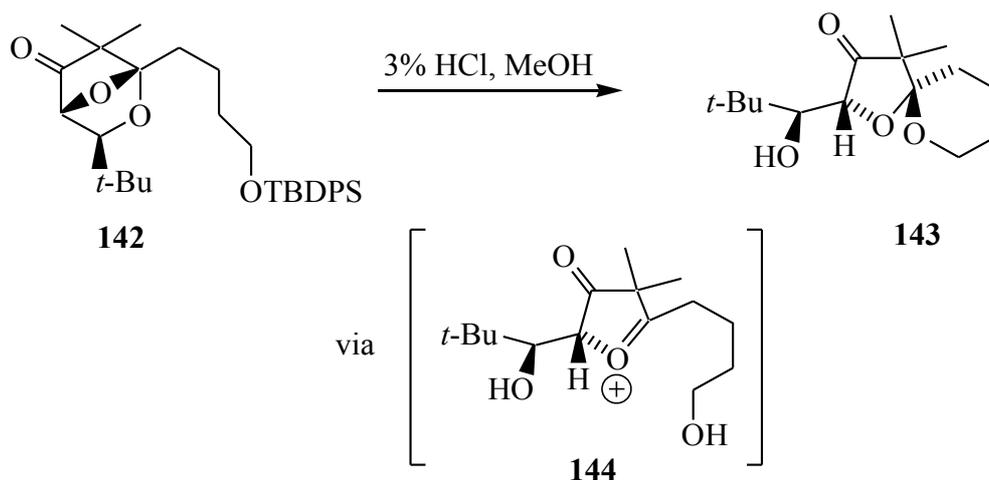


Die Zielmoleküle gehören zur Gruppe der 3-Furanone. Der enantioselektive Zugang zu dieser Molekülgruppe ist bereits in einigen Veröffentlichungen beschrieben worden. Zum Beispiel gehen Donohoe et al.<sup>40</sup> vom Alkohol **137** aus, der in einer Sharpless-Dihydroxylierung selektiv zum *cis*-Produkt **138** umgewandelt wird (Schema 47). Durch selektives Schützen zweier Hydroxylgruppen gelang es, **139** zu synthetisieren. Dies konnte dann zu den Furanonen **140**, respektive **141** umgesetzt werden.



Schema 47

Einen anderen Zugang fanden Winkler und Mikochik<sup>41</sup> (Schema 48). Sie setzten Dioxanorborane zu Spiro[4.5]ketalen um. Dabei wird Verbindung **142** mit methanolischer Salzsäure umgesetzt und über die Zwischenstufe **144** bildet sich das Spiroketal **143**.

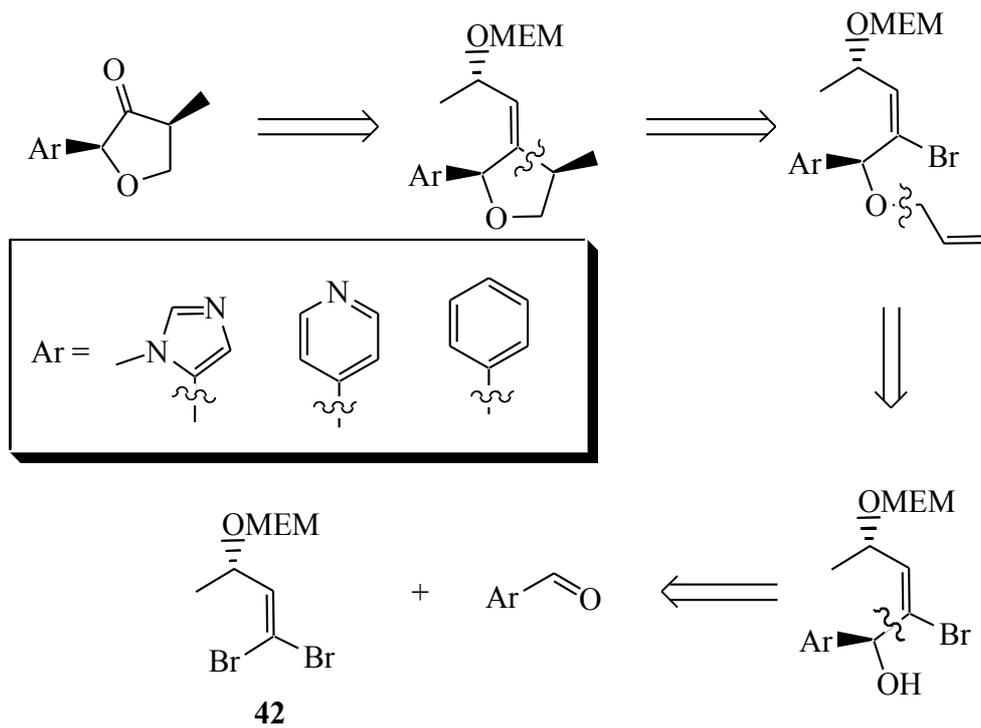


Schema 48

Aus diesen Beispielen ist ersichtlich, dass Möglichkeiten zur Synthese dieser Verbindungen beschrieben sind, die Methoden jedoch sehr speziell sind.

Da in unserer Synthese 1,1-Dibromolefine als strategische Zwischenprodukte dienen sollten, wurde die in Schema 49 dargestellte Retrosynthese ins Auge gefasst: Das Keton entsteht durch Ozonolyse der Doppelbindung, die vom 1,1-Dibromolefin herrührt. Der Ringschluss zum Furan kann radikalisch erfolgen. Dazu sollte das Radikal aus dem Bromolefin generiert werden und dann in einer intramolekularen Reaktion an die Doppelbindung addieren, die durch Allylierung des Alkohols eingefügt wurde. Der Alkohol wiederum ist durch Reaktion des 1,1-Dibromolefins mit dem entsprechenden aromatischen Aldehyd zugänglich.

Durch diese Reaktion soll die Stereochemie am Ring eingeführt werden, da, wie in Kapitel 1.2.2 beschrieben, das Carbenoid (*E*)-43 hochdiastereoselektiv an Aldehyde addieren kann. Bei der Generierung des zweiten Stereozentrums durch die radikalische Cyclisierung sollte die steuernde Wirkung des ersten Stereozentrums zu hohen Diastereoselektivitäten führen.

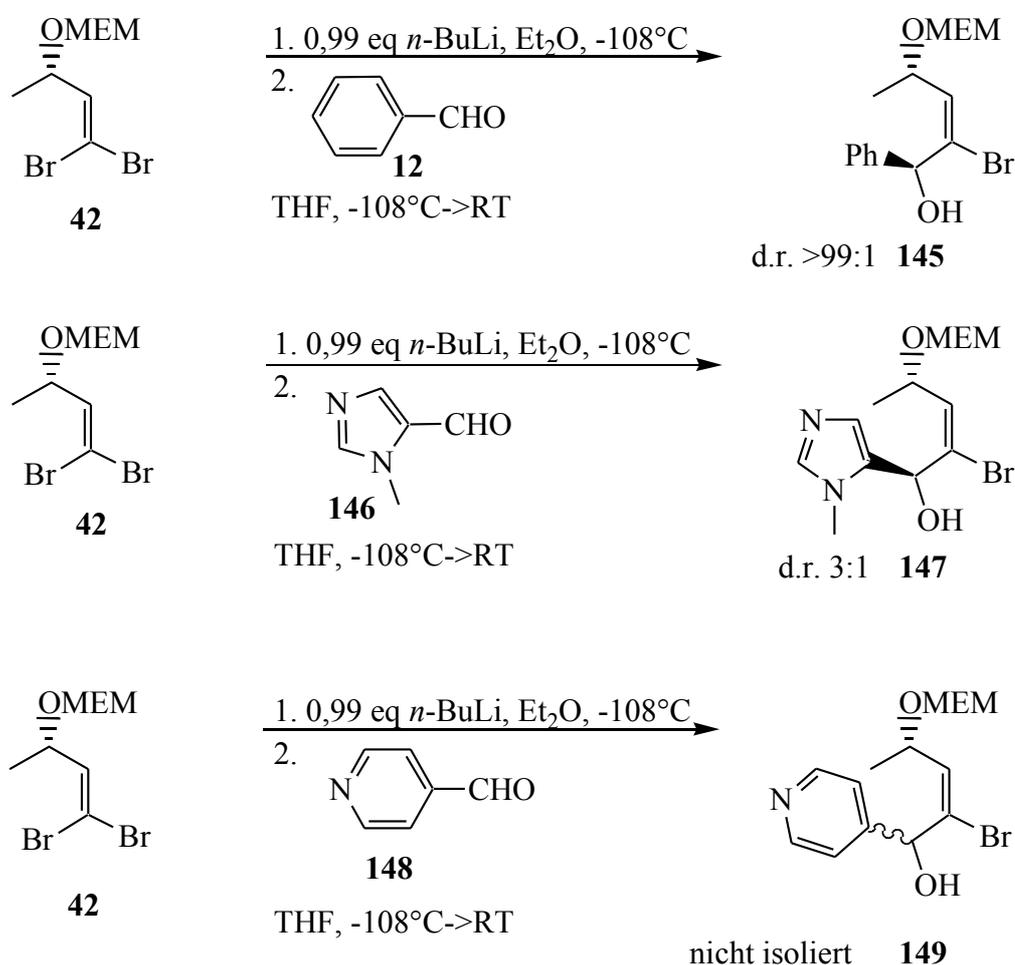


Schema 49

## 6.1. Synthese der Allylether

Im ersten Schritt sollte nun die Addition an diverse Aldehyde erfolgen. Die Addition an Benzaldehyd **12** führte zu Alkohol **145** in der in der Literatur bekannten hohen Diastereoselektivität. Außerdem wurde das Carbenoid mit Isonicotinyl- **148** und 1-Methylimidazol-5-Carbaldehyd **146** umgesetzt.

Es zeigte sich, dass bei der Addition an den Imidazol-Aldehyd die Diastereoselektivität 3:1 beträgt, wohingegen das Produkt der Addition an Isonicotinylaldehyd nicht isoliert werden konnte (Schema 50).

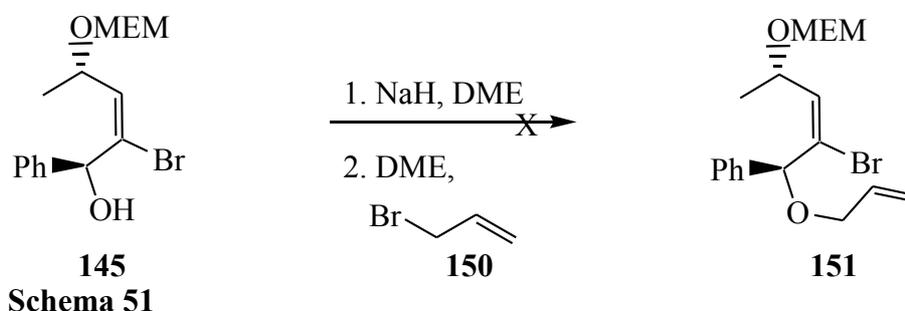


Schema 50

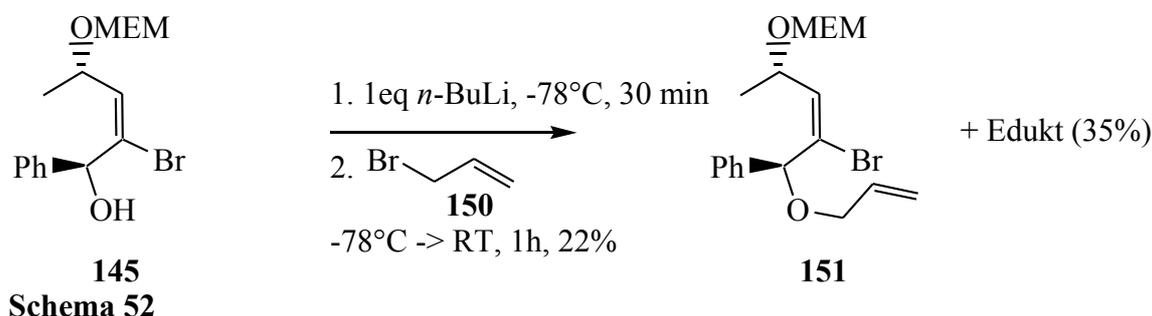
Aufgrund der hohen Selektivität und der leichten Zugänglichkeit von Benzaldehyd wurde Verbindung **145** als Modellsystem gewählt. Alle weiteren Umsetzungen wurden zunächst mit dem Phenylderivat getestet und optimiert, bevor sie auf das Imidazol-Derivat **147** angewandt wurden.

Ausgehend von den Alkoholen sollten nun die entsprechenden Allylether synthetisiert werden. Die

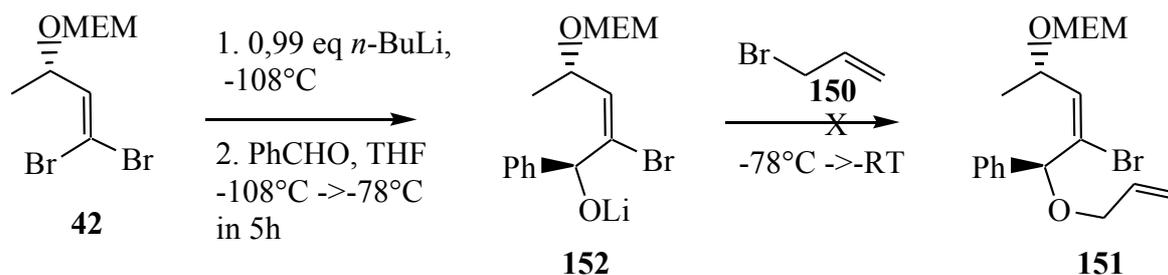
klassische Methode, um einen Allylether zu erhalten, ist die Ethersynthese nach Williamson<sup>42</sup>. Hierbei wird mit einer starken Base der Alkohol deprotoniert und in einer S<sub>N</sub>2-Substitution mit Allylbromid umgesetzt.



Also wurde der Alkohol **145** in DME mit Natriumhydrid deprotoniert und anschließend Allylbromid **150** in DME zugetropft (Schema 51). Allerdings konnte der Allylether **151** nicht im Spektrum gefunden werden. In einem weiteren Versuch wurde die Base ausgetauscht und statt Natriumhydrid *n*-Butyllithium eingesetzt (Schema 52).

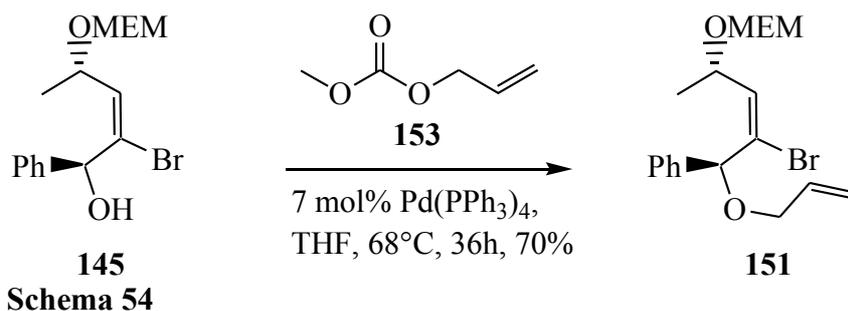


Um einen möglichen Brom-Lithium Austausch durch das Nucleophil *n*-Butyllithium zu verhindern, wurde nur ein Äquivalent der Base eingesetzt. So konnte der Allylether **151** dargestellt werden, jedoch nur in Ausbeuten bis 22%. Zusätzlich konnten 35% Edukt **145** zurückgewonnen werden. Um die Ausbeute zu steigern, wurde versucht, durch eine one-pot-Reaktion die Schritte zu verringern und die Verluste zu minimieren (Schema 53). Da nach der Addition an den Aldehyd das Alkoholat **152** vorliegen sollte, sollte es möglich sein, durch direkte Umsetzung mit Allylbromid den Allylether **151** zu erhalten. Allerdings konnte der Allylether auf diesem Weg nicht erhalten werden.



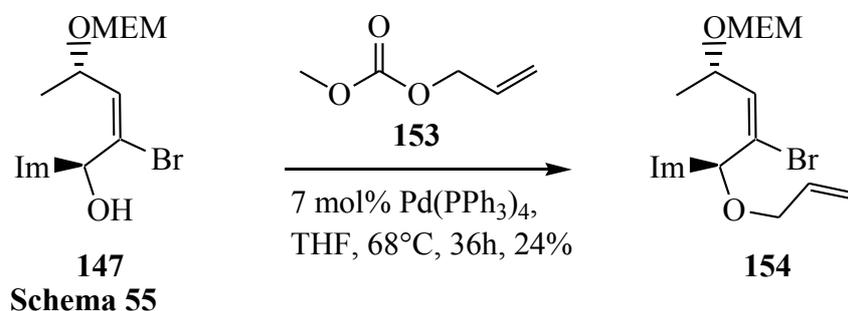
Schema 53

Eine weitere Methode zur Einführung von Allylgruppen ist die palladiumkatalysierte Umsetzung des Alkohols mit Methylallylcarbonat **145** (Schema 54)<sup>43</sup>. In dieser Reaktion wird der Palladium-Allylkomplex durch das intermediär entstehende Alkoholat nucleophil angegriffen und es entsteht der Allylether. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte der Allylether in einer Ausbeute von 70% erhalten werden. Zur längeren Aufbewahrung empfiehlt es sich, den Allylether unter Stickstoff bei -20°C zu lagern, da er sich ansonsten innerhalb weniger Tage teilweise zersetzt.



Schema 54

Diese Methode wurde auch auf das Imidazolderivat **147** angewandt. Der Diallylether **154** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in 24%iger Ausbeute erhalten werden (Schema 55).

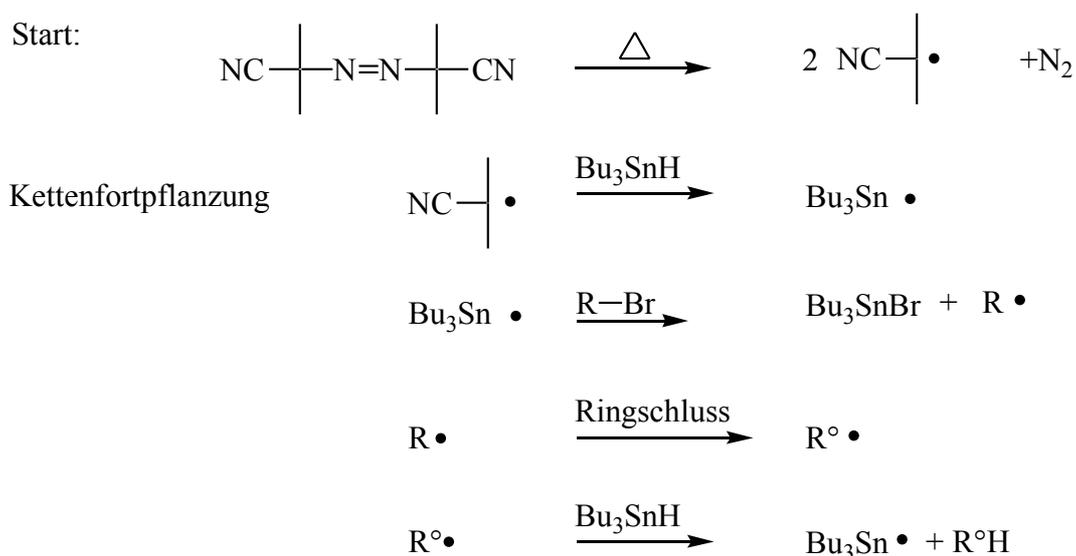


Schema 55

## 6.2. Versuche zur Cyclisierung der Allylverbindung

### 6.2.1. Radikalische Methoden

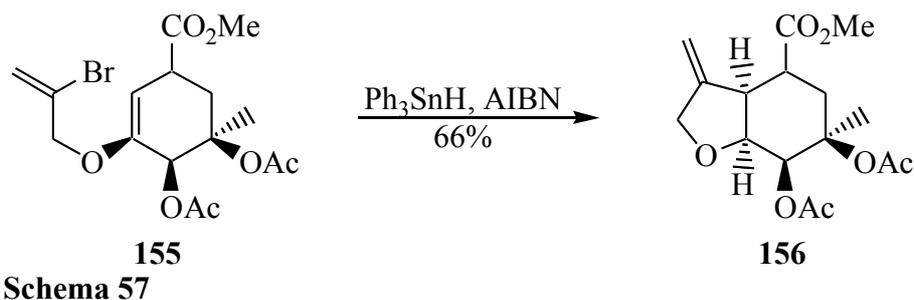
Als einfachste Methode zur Cyclisierung bietet sich der radikalische Ringschluss an. Die klassische Variante ist die Umsetzung mit AIBN als Radikalstarter und Tributylzinnhydrid als Wasserstoffdonator (Schema 56). Dabei wird im ersten Schritt das AIBN thermisch gespalten und damit das Startradikal generiert. Zur Kettenfortpflanzung wird ein Proton vom Tributylzinnhydrid abstrahiert und anschließend greift das entstandene Radikal die C-Br-Bindung an. Das Kohlenstoffradikal sollte jetzt in einer intramolekularen Reaktion die Doppelbindung angreifen und das entstandene primäre Radikal erneut vom Tributylzinnhydrid ein Proton abstrahieren.



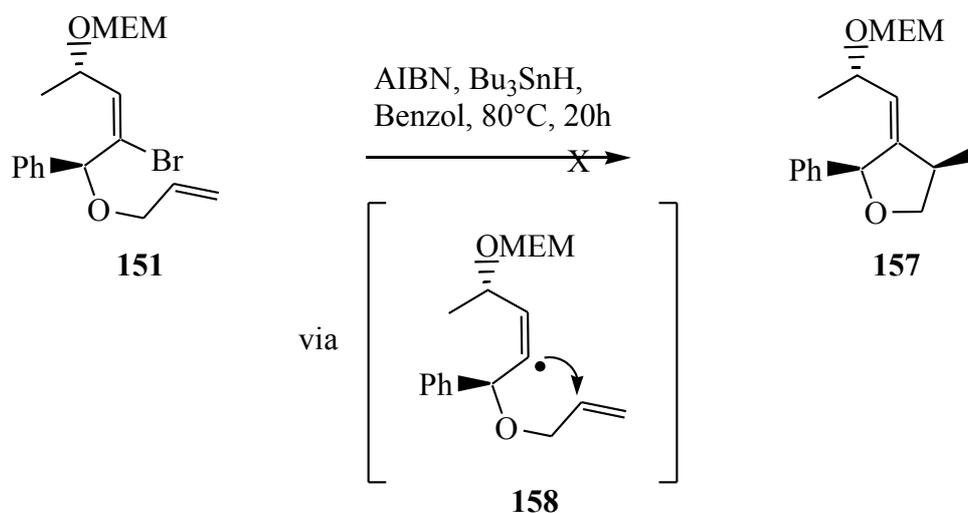
Schema 56

Die Richtung des Angriffs sollte den Baldwin-Ringschlussregeln<sup>44</sup> folgen, nach denen sich für den Fünfring ein 5-*exo-trig* Ringschluss ergibt.

Ein Beispiel aus der Literatur ist der von Hanessian et al.<sup>45</sup> beschriebene Ringschluss des Bromalkens **155** zu **156** (Schema 57). Sie bauten mit dieser Reaktion eine Untereinheit von Avermectin auf. Der Angriff an die Doppelbindung erfolgte diastereoselektiv.

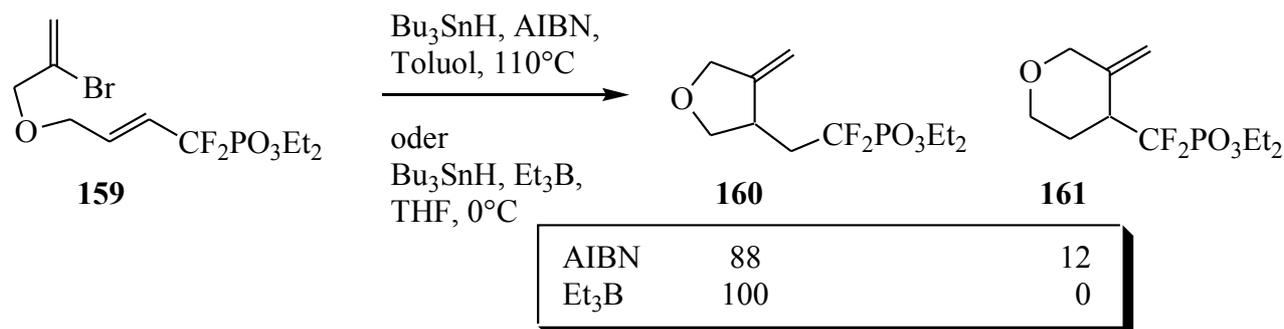


Analog zu dieser Synthese sollte die Cyclisierung zu **157** gelingen (Schema 58). Bei der Anwendung dieser Bedingungen auf den Allylether wurde jedoch keine Umsetzung beobachtet.



Bei der Untersuchung des Rohproduktes stellte sich heraus, dass hauptsächlich das Edukt vorlag. Das Produkt eines Brom/Wasserstoff-Austausches ohne Cyclisierung konnte nicht beobachtet werden, die C-Br-Bindung wurde nicht angegriffen. Das Problem scheint also in der Entstehung des Radikals **158** zu liegen. Deshalb wurden weitere Reagenzien getestet, die Radikale generieren.

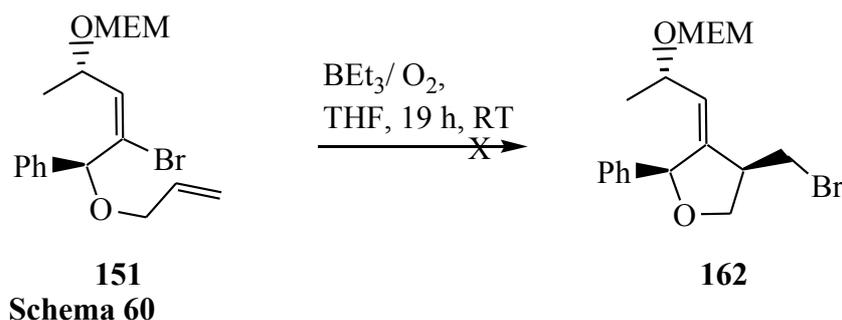
Eine der mildesten Methoden ist die Verwendung von Triethylborat mit geringen Mengen Sauerstoff. Hier können vielfach auch bei niedrigen Temperaturen Radikalreaktionen beobachtet werden, bei denen durch die niedrige Temperatur die Reaktion in hoher Stereoselektivität verläuft.



### Schema 59

So berichten Yokomatsu et al.<sup>46</sup> von einer deutlichen Verbesserung der Selektivität hin zur 5-Ring-Verbindung **160** durch den Einsatz von Triethylborat (Schema 59). Sie cyclisierten den substituierten Diallylether **159** bei 0°C in nur 10 Minuten, während die Reaktion mit AIBN als Radikalstarter mehrere Stunden in Anspruch nahm und außerdem in siedendem Toluol durchgeführt wurde.

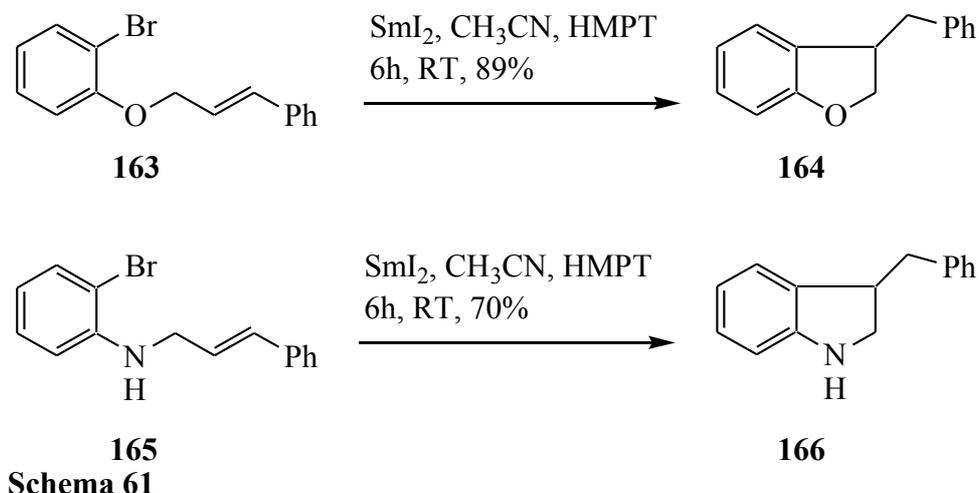
Die höhere Aktivität des Borats sollte also das Problem lösen und damit die Reaktion stattfinden lassen. Außerdem wird durch das Fehlen eines Wasserstoffdonators das bromierte Produkt **162** erwartet, das weitere Umsetzungen ermöglichen sollte. Deshalb wurde der Allylether **151** in Tetrahydrofuran gelöst und mit Triethylborat versetzt (Schema 60). Innerhalb von 3 Stunden wurde im Abstand von 30 Minuten je 1 ml Luft in den Kolben gespritzt. Dann wurde das Septum des Kolbens dauerhaft mit einer Kanüle geöffnet und für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Allerdings konnte nach der Aufarbeitung kein Produkt gefunden werden.



Im Gegensatz zur Reaktion mit AIBN/Tributylzinnhydrid konnte jedoch auch kein Edukt mehr isoliert werden, es fand also eine Umsetzung statt, das Produkt konnte jedoch nicht identifiziert werden.

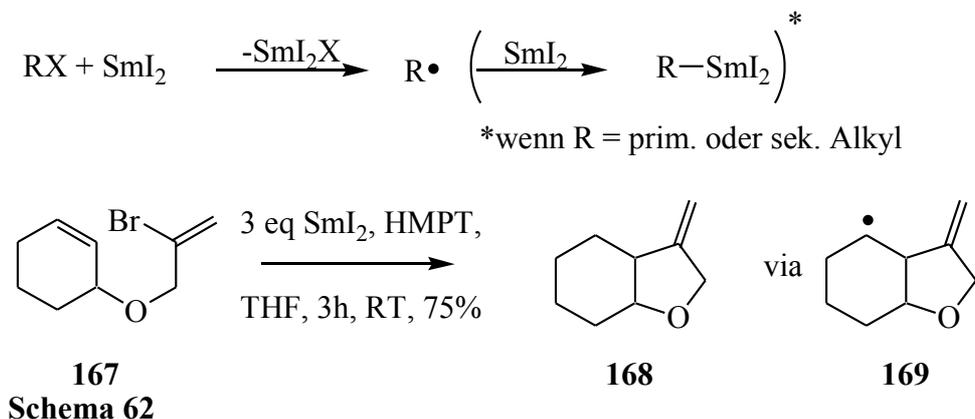
Ein weiteres modernes Reagenz in der Radikalchemie ist Samariumiodid. Inanaga, Ujikawa und Yamaguchi<sup>47</sup> berichteten 1991 über Samariumiodid-unterstützte radikalische Cyclisierungen (Schema 61). Sie gingen ausschließlich von bromsubstituierten Aromaten aus und erzielten gute bis

sehr gute Ausbeuten bei der Synthese von Fünfringen.



Mit der Erzeugung des Radikals beschäftigten sich Capella et al.<sup>48</sup> (Schema 62) Die Startreaktion ist die Abstraktion des Halogens durch das Samarium(II)iodid, dadurch kommt es zur Oxidation des Samarium(II) zum Samarium(III)-Ion. Primäre und sekundäre Alkylradikale reagieren erneut mit Samarium(II)iodid und durch Reduktion des Radikals kommt es zu einer Kohlenstoff-Metall-Bindung, dessen Struktur und Reaktivität mit der eines Grignard-Reagenz vergleichbar ist.

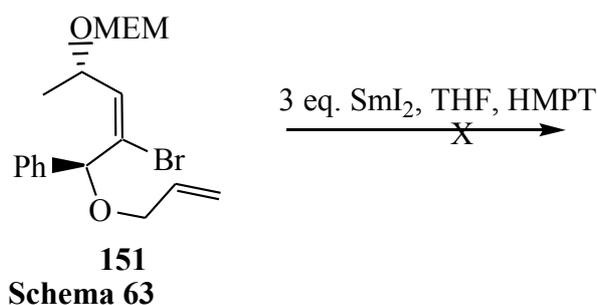
Vinylradikale zeigen diese weitere Reduktion nicht und können somit Radikalreaktionen eingehen.



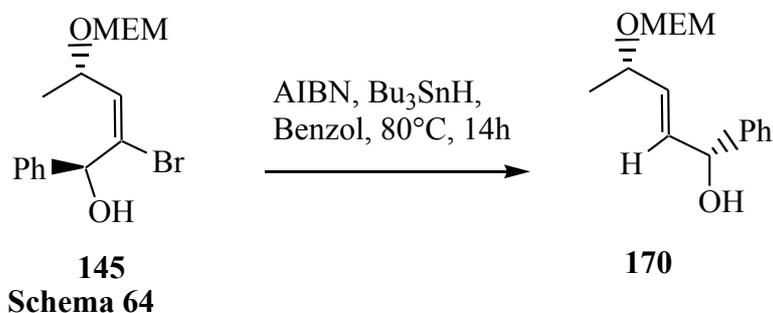
Bei der Ringschlussreaktion von **167** kann man dieses Prinzip gut erkennen. Das Alkenylradikal geht die Radikalreaktion ein, das sekundäre Alkylradikal **169** wird jedoch durch das überschüssige Samariumiodid stabilisiert und Nebenreaktionen wie Umlagerungen zum 6-Ring, bzw. Wasserstoffabstraktion werden verhindert. So kann der Allylether in einer Ausbeute von 75% erhalten werden.

Im Folgenden wurde diese Reaktion auf unser Modellsystem angewandt (Schema 63). Dazu wurde

der Allylether **151** mit 3 Äquivalenten Samarium(II)iodid in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und HMPT unter Eiskühlung umgesetzt und anschließend 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnten 70% des Eduktes zurückgewonnen werden. Ein weiteres Reaktionsprodukt konnte nicht nachgewiesen werden. Die Radikalgenerierung mit Samarium(II)iodid führte damit nicht zum Erfolg.



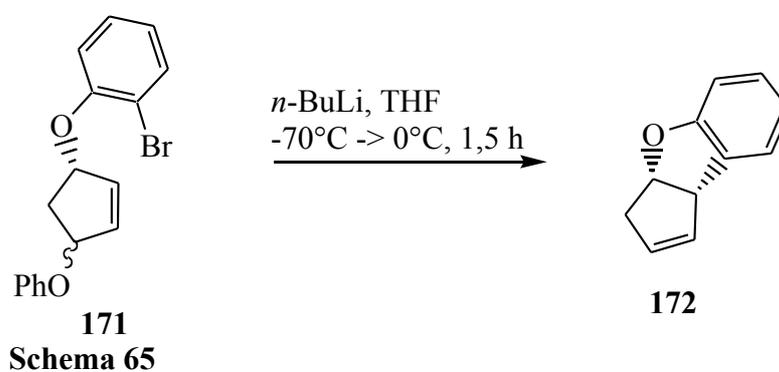
Bei den Versuchen zur radikalischen Cyclisierung konnte, mit Ausnahme des Borats, nach jeder versuchten Reaktion das Edukt zurückgewonnen werden. Die Ursache für das Nichtgelingen muss also in der Radikalgenerierung gesucht werden. Da die Radikalreaktion des Alkohols **145** bekannt ist und zu **170** führt<sup>49</sup>, kann die elektronische Umgebung keine entscheidende Rolle spielen (Schema 64).



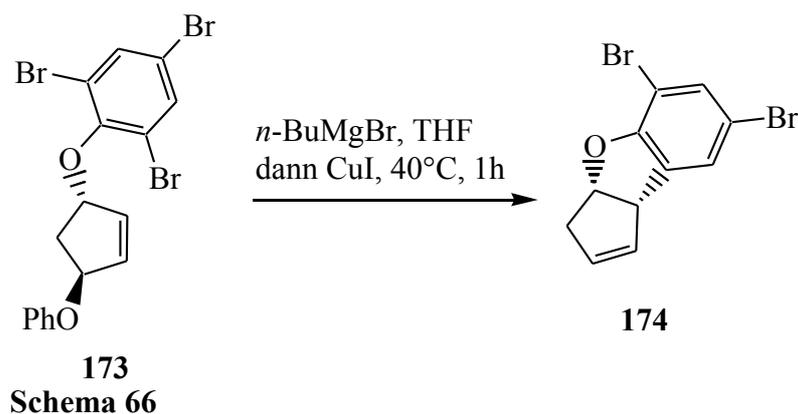
Es verbleiben sterische Gründe als entscheidendes Kriterium. In den Literaturbeispielen in diesem Kapitel ist die Position, an der in Verbindung **151** die Phenylgruppe gebunden ist, immer nur durch ein Wasserstoffatom besetzt. Durch die Phenylgruppe kommt es eventuell zu einer Energieerhöhung der für die Radikalgenerierung benötigten Konformation, das reaktive Zentrum wäre dann sterisch abgeschirmt.

### 6.2.2. Anionische Methoden über Vinylmagnesium- und Vinylolithiumverbindungen

Neben der radikalischen Ringschlussreaktion wurden nun weitere Reaktionsarten getestet. Bei der Synthese von Benzofuranen, die sie dann weiter zu Prostaglandinanaloge Strukturen umsetzen wollten, griffen Nishiyama et al.<sup>50</sup> auf eine anionische Ringschlussreaktion zurück (Schema 65). Der *o*-Bromphenoether **171** wird mit *n*-Butyllithium in Tetrahydrofuran umgesetzt und es entsteht das Benzofuran **172**. Die Konfiguration an der 4-Position des Cyclopentens war in diesem Zusammenhang übrigens nicht von Belang; beide Diastereomere wurden eingesetzt und führten durch die Eliminierung von Phenol zum gleichen Endprodukt **172**.

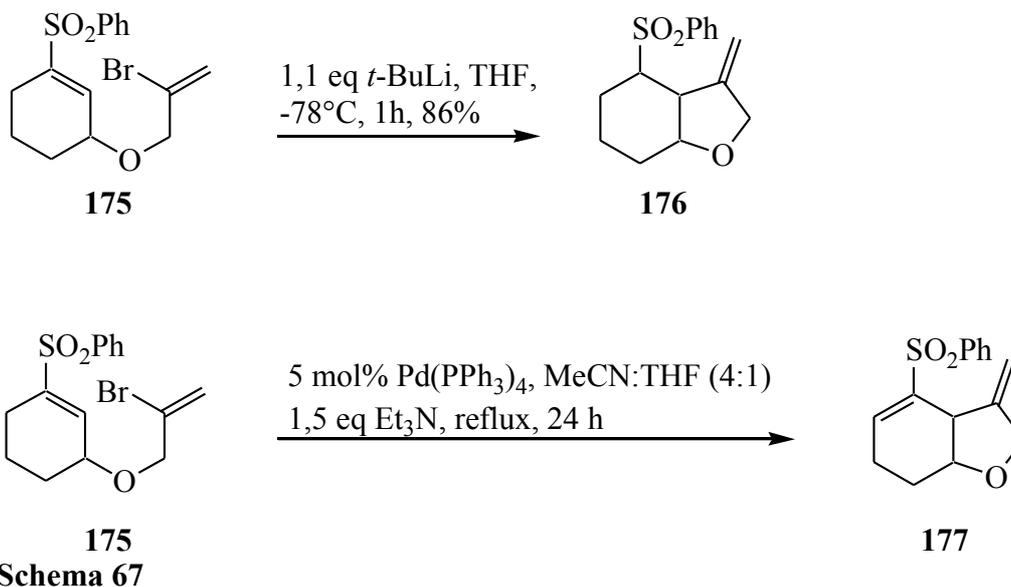


Bei der Reaktion des 2,4,6-Tribromsubstituierten Ethers **173** wird statt *n*-Butyllithium *n*-Butylmagnesiumbromid mit katalytischen Mengen Kupferiodid verwendet. Diese Variante führt zum bromsubstituierten Benzofuran **174** (Schema 66).



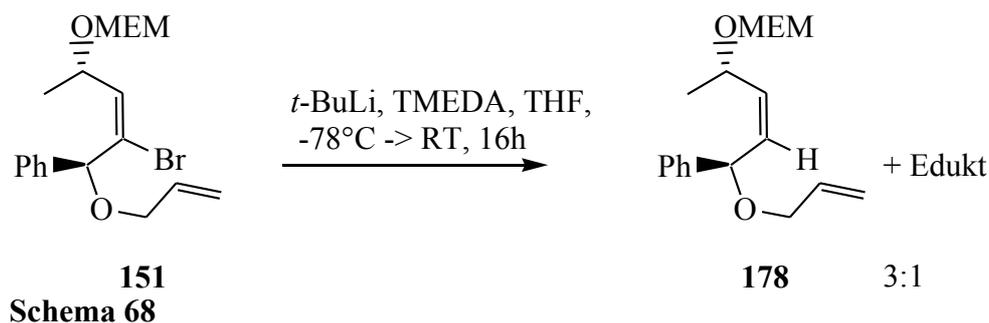
Diese Reaktion ist nicht nur bei aromatischen Bromiden bekannt, sondern auch bei Vinylbromiden. Fuchs et al.<sup>51</sup> führten vergleichende Untersuchungen vom anionischen Ringschluss mit einer Palladium-katalysierten Variante (Schema 67) durch. Bei der Umsetzung des Vinylsulfons **175** mit *t*-Butyllithium wurde an die Doppelbindung addiert und es entstand der im Ring gesättigte

bicyclische Ether **176**.

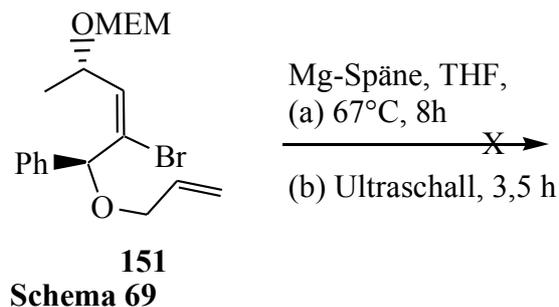


Bei der Intramolekularen Heck-Reaktion bleibt die Funktionalität des Vinylsulfons in **177** zwar erhalten, die Doppelbindung wandert jedoch. Die Ausbeuten sind in der anionische Reaktion höher, aber beide Produkte können in angemessenen Ausbeuten aus dem gleichen Edukt dargestellt werden.

Bei den Versuchen zur anionischen Cyclisierung wurde der Allylether **151** zunächst mit *t*-Butyllithium in Tetrahydrofuran umgesetzt. Da in diesem Fall ausschließlich das Edukt zurückgewonnen wurde, wurde zur Erhöhung der Reaktivität TMEDA zugesetzt.



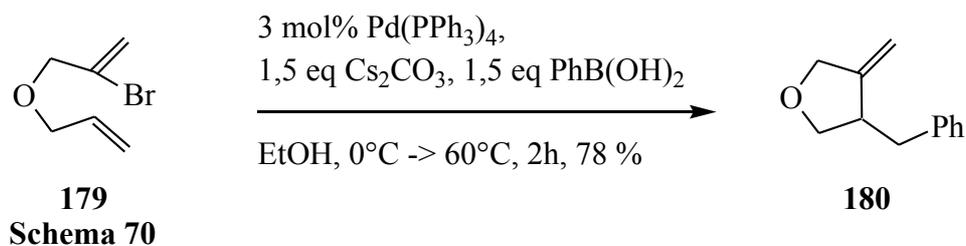
In diesem Fall fand eine Reaktion statt, allerdings keine Cyclisierung (Schema 68). Stattdessen konnte Verbindung **178** erhalten werden. Damit ist gezeigt, dass zwar das Anion entsteht, die intramolekulare Addition an die Doppelbindung jedoch nicht stattfindet.



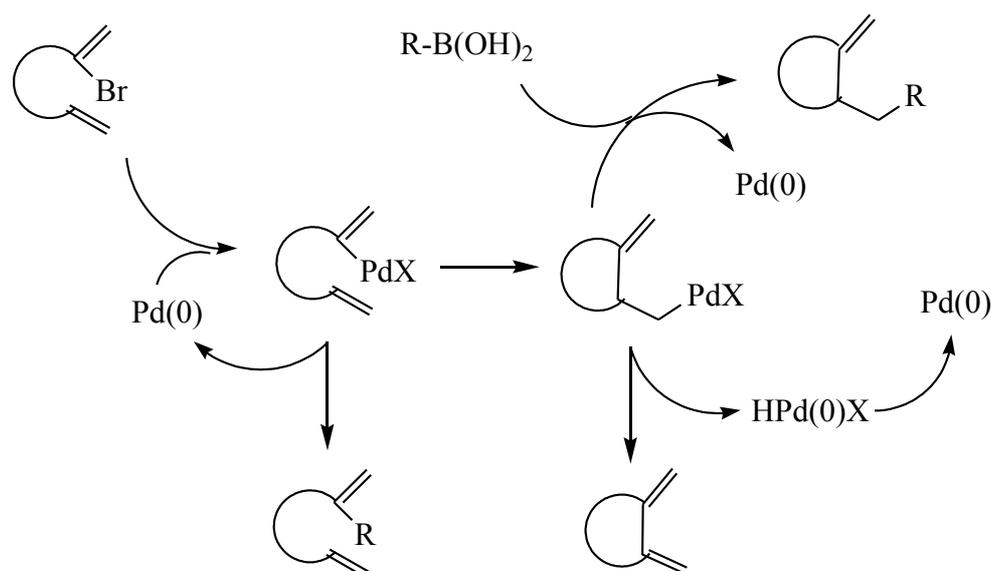
Die Darstellung der Grignardverbindung aus **151** wurde ebenfalls versucht (Schema 69). Dazu wurde einerseits der Allylether mit Magnesiumspänen unter Rückfluss erhitzt und andererseits versucht, die Reaktion mittels eines Ultraschallbades zu beschleunigen. In beiden Fällen konnte keine Umsetzung festgestellt werden.

### 6.2.3. Palladium-katalysierte Cyclisierungsreaktionen

Eine weitere grundsätzliche Methode zur C-C-Verknüpfung, übergangsmetall-katalysierte Kupplungsreaktionen, wurden im folgenden getestet. Oh et al.<sup>52</sup> beschreiben eine Domino-Heck-Suzuki-Reaktion mit Brom-substituierten Diallylethern (Schema 70). Dabei wurde der Ether **179** mit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Phenylboronsäure und Cäsiumcarbonat umgesetzt und man erhält das cyclisierte Produkt **180** in 78%iger Ausbeute.

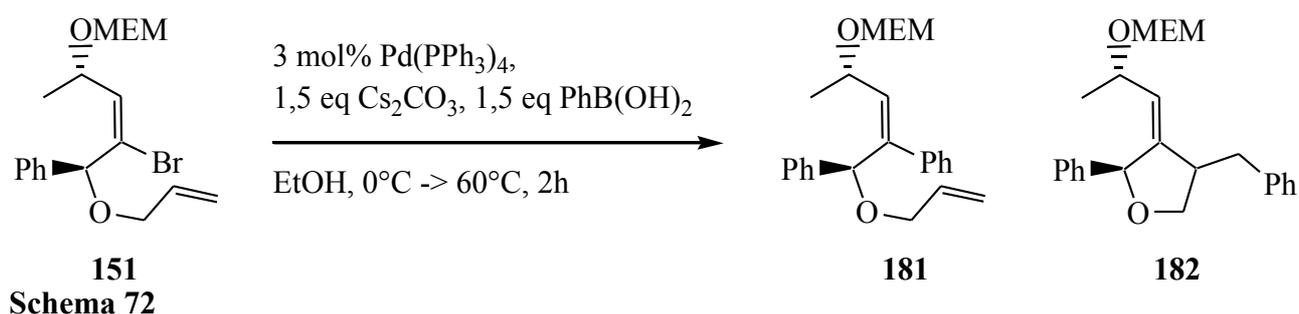


Nebenreaktionen, die ablaufen können, sind z.B. die einfache Suzuki-Reaktion ohne vorherige intramolekulare Heck-Reaktion, sowie der umgekehrte Fall, dass die Heck-Reaktion stattfindet, jedoch nicht die anschließende Suzuki-Reaktion. Der Mechanismus zum Produkt sowie zu den möglichen Nebenprodukten ist in Schema 71 gezeigt.

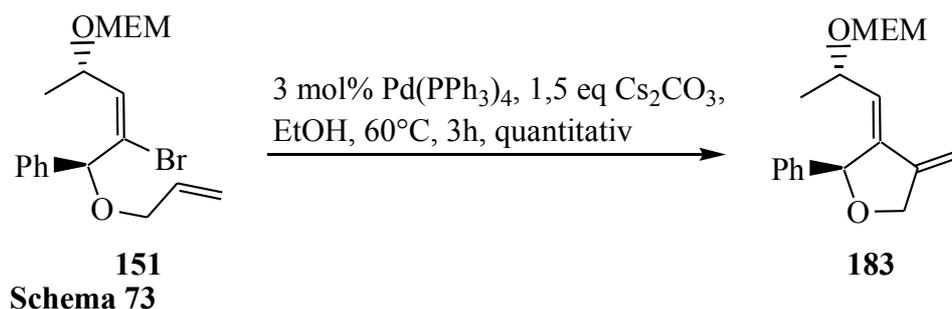


Schema 71

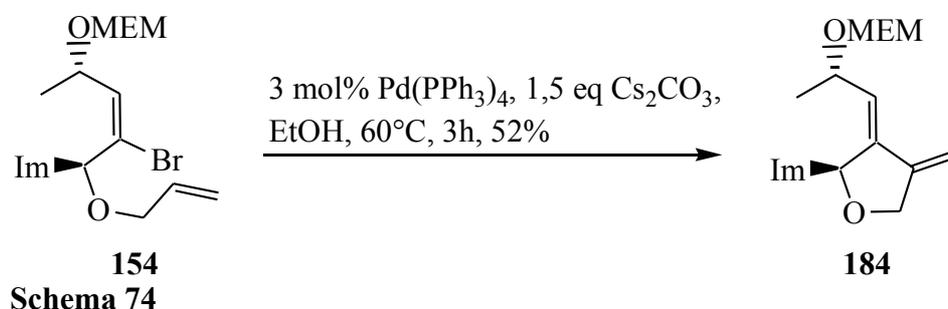
Im Falle unseres Allylethers **151** dominierte zunächst das Produkt der direkten Suzuki-Kupplung **181** (Schema 72). Es konnte im Verhältnis von 2:1 gegenüber dem Domino-Produkt **182** identifiziert werden. Um die Cyclisierung zu unterstützen, wurde in einem weiteren Versuch zunächst die Phenylboronsäure weggelassen und erst im Reaktionsverlauf zugegeben, während in einem Parallelversuch ganz auf die Phenylboronsäure verzichtet wurde (Schema 73). Das Hauptprodukt war bei beiden Ansätzen identisch: Es entstand das cyclische Dien **183**. Während also die Heck-Reaktion im Vergleich zur Suzuki-Reaktion langsam ist, ist die Eliminierung aus dem 5-Ring gegenüber der Transmetallierung bevorzugt.



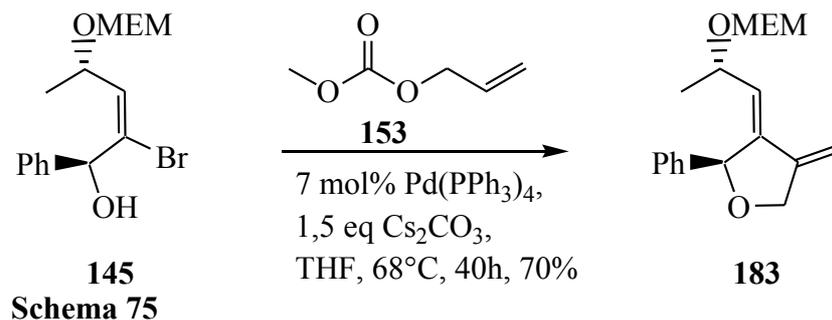
Im weiteren Verlauf wurde die Reaktion ohne Zugabe von Phenylboronsäure durchgeführt und das Dien **183** konnte als einziges Produkt im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum identifiziert werden. Im GC/MS konnte neben dem Produkt nur Triphenylphosphinoxid aus dem Katalysator als Verunreinigung gefunden werden. Die Reaktion läuft bei 60°C innerhalb von 3 h quantitativ ab, also unter relativ milden Bedingungen.



Das Imidazolderivat **184** konnte auf diesem Weg ebenfalls erhalten werden (Schema 79). Mit 52% Ausbeute konnten die Werte des Phenylderivats aber nicht erreicht werden.



Betrachtet man die einzelnen Syntheseschritte zu dem Dien **183**, so fällt auf, dass in den beiden letzten Stufen Tetrakis(triphenyl)phosphin-palladium als Katalysator verwendet wurde. Es ist also naheliegend zu versuchen, diese Stufen in einer Domino-Synthese zusammenzufassen (Schema 75). Außerdem wäre die Zwischenlagerung der relativ instabilen Diallylverbindung nicht mehr nötig. Der Unterschied in den Einzelreaktionen lag in der Wahl des Lösungsmittels. Die Allylierung ist in Ethanol nicht möglich, da dieses bevorzugt als konkurrierendes Nucleophil den entsprechenden Ethyl-allylether bilden würde; daher wurde unter Beibehaltung des Lösungsmittels Tetrahydrofuran als einzige Änderung dem Ansatz zur Allylierung 1,5 eq Cäsiumcarbonat zugefügt und außerdem die Katalysatormenge von 7 auf 10 mol% erhöht. Die Reaktion war nach 40 Stunden vollständig abgelaufen und nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das Dien in 70% Ausbeute isoliert werden. Damit ist die Domino-Reaktion in Reaktionszeit und Ausbeute überlegen.



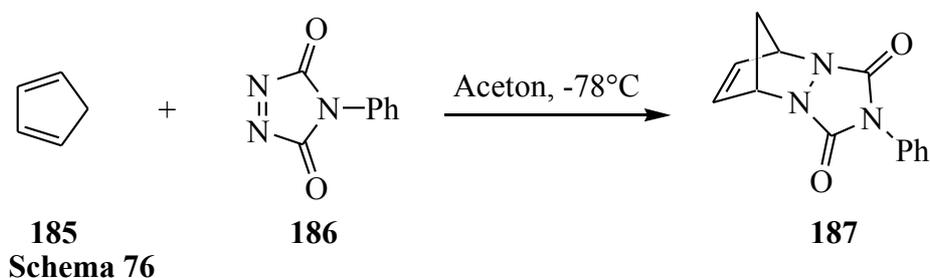
Auch das Imidazolderivat konnte so in einem Reaktionsschritt dargestellt werden. Die Reaktion verlief jedoch mit Nebenprodukten, eine Isolierung aus dem Rohprodukt konnte aufgrund der schlechten Trennung bei der Säulenchromatographie nicht erreicht werden. Für das Imidazolderivat bleibt deshalb die sukzessive Synthese mit Isolierung der Zwischenprodukte die Methode der Wahl.

### 6.3. Diels-Alder Reaktionen mit Dien 183

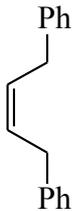
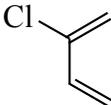
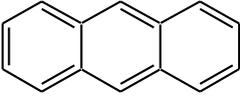
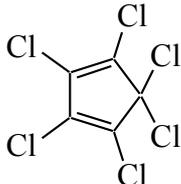
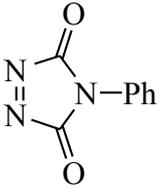
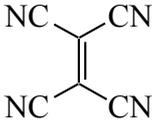
Um die Dienstruktur zu beweisen, sollte eine Diels-Alder-Reaktion mit einem geeigneten Dienophil durchgeführt werden. Da das hier synthetisierte Dien mehrfach alkylsubstituiert ist, kann es zu den elektronenreichen Dienen gerechnet werden und sollte daher mit einem möglichst elektronenarmen Dienophil umgesetzt werden. Zu diesen zählen Maleinsäureanhydrid, Tetracyanethylen (TCNE) und, als Dienophil mit einer Dreifachbindung, Acetylendicarbonsäuremethylester (DMAD). Durch die Bandbreite der einsetzbaren Dienophile sind nicht nur einfach ungesättigte Cyclohexene sondern auch die zweifach ungesättigten 1,4-Cyclohexadiene synthetisch zugänglich. Auch der Einsatz chiraler Katalysatoren zur enantioselektiven Reaktionsführung ist seit längerem bekannt.

Das Dienophil ist auch nicht nur auf Kohlenstoffatome beschränkt, es sind eine Reihe von Heterovarianten der Diels-Alder-Reaktion bekannt. Im Prinzip kann jedes Kohlenstoffatom gegen Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff ausgetauscht werden. Neben Singulett-Sauerstoff und einigen Nitrosoverbindungen sind auch Azodicarbonylverbindungen und Aldehyde als Dienophile geeignet.

*N*-Phenyltriazolindion **186**, das rot gefärbt ist, reagiert spontan zu einem farblosen Produkt, wenn es eine Diels-Alder-Reaktion eingeht. Cookson et al.<sup>53</sup> zeigten dies für die Reaktion mit Cyclopentadien **185** (Schema 76).



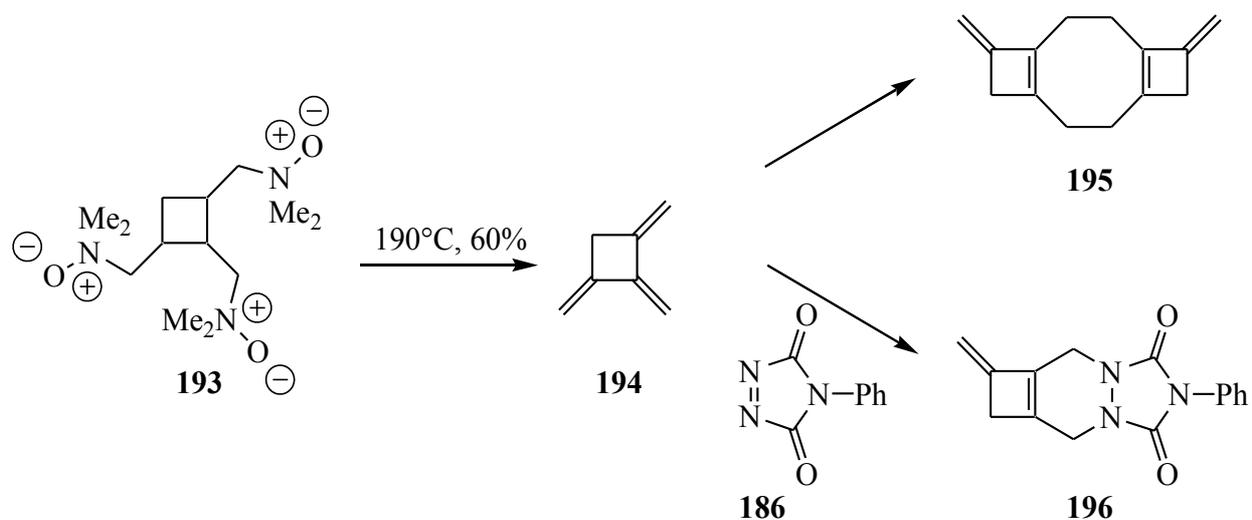
Sauer und Schröder<sup>54</sup> führten kinetische Messungen durch und verglichen die Reaktivität des Triazolindions **186** mit Tetracyanethylen (TCNE) **188** (Tabelle 1). Teilweise war **186** deutlich reaktiver. So reagierte es sogar mit Hexachlorcyclopentadien **192**, einem Reagenz, das eigentlich auf eine Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf schließen lässt.

		Dien			
		 <b>189</b>	 <b>190</b>	 <b>191</b>	 <b>192</b>
Dienophil	 <b>186</b>	1150	236	71	0,276
	 <b>188</b>	8,4	0,0102	276	reagiert nicht

RG-Konstante ( $10^3 k_2$  in l/Mol sec) für die Umsetzung in Dioxan bei 20°C

**Tabelle 1**

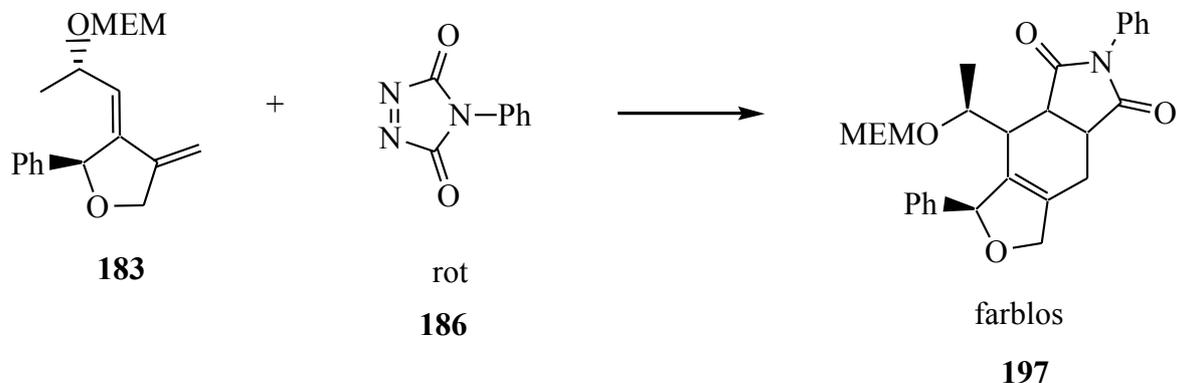
Martin und Mayer<sup>55</sup> nutzen die hohe Reaktivität, um das aus **193** zugängliche, relativ instabile Cyclobutanderivat **194** von der Dimerisierung zu **195** abzuhalten und stattdessen in einer Diels-Alder-Reaktion zu **196** umzusetzen (Schema 77).



**Schema 77**

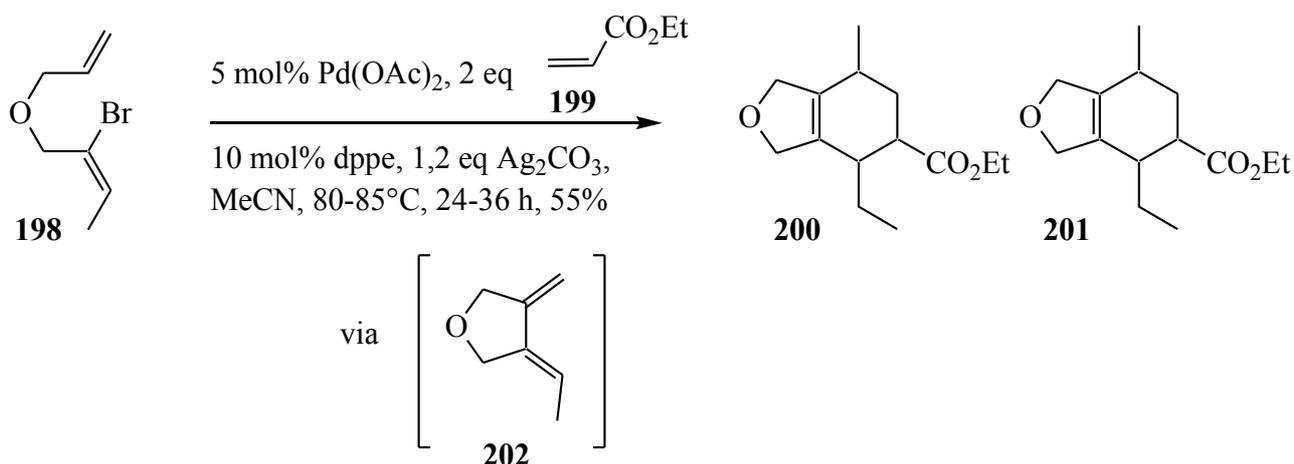
Die schnelle, zusätzlich durch den Farbumschlag angezeigte Reaktion wurde in unserem Fall

verwendet, um die Dienstruktur von **183** zu beweisen. Dazu wurde eine Probe des gereinigten Diens **183** in Dichlormethan vorgelegt und mit einer Lösung des Triazolindions **186** versetzt (Schema 78). Es trat sofortige Entfärbung ein.



Schema 78

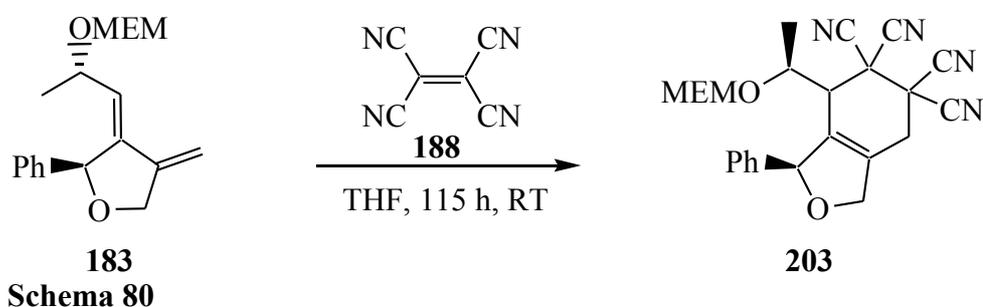
Diels-Alder-Reaktionen mit vergleichbaren Dien-Strukturen wurden von de Meijere<sup>56</sup> vorgestellt. Er zeigte, dass ausgehend von bromsubstituierten Diallylthern **198** in einer Dominoreaktion direkt die Diels-Alder-Addukte **200** und **201** erhalten werden können (Schema 56). Bei diesen Domino-Heck-Diels-Alder-Reaktionen setzte er verschiedene Substrate ein. So ersetzte er z.B. den Allylether durch die entsprechenden Amid-Derivate. Die Umsetzungen mit Estern schlugen jedoch fehl.



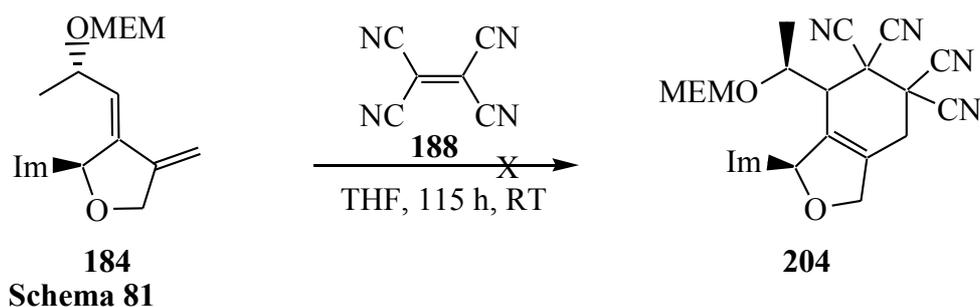
Schema 79

Bei der Übertragung der Reaktion auf Dien **183** konnte mit den zunächst benutzten Dienophilen Maleinsäureanhydrid und Maleinsäurediethylester keine Reaktion beobachtet werden. Aus diesem Grund wählten wir mit Tetracyanethylen (TCNE) **188** ein reaktiveres Dienophil (Schema 80). Die Reaktion fand statt und durch Charakterisierung des Produktes **203** konnte die Struktur des Diens

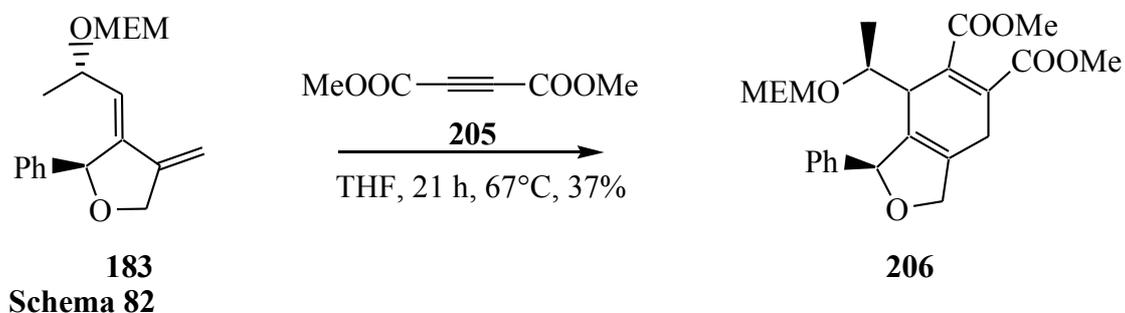
endgültig bewiesen werden. Bemerkenswerterweise entstand nur ein einzelnes Diastereomer; die Konfiguration des im Verlauf der Diels-Alder-Reaktion gebildeten Stereozentrums ließ sich allerdings nicht eindeutig zuordnen.



Das Imidazolderivat **184** wurde ebenfalls mit TCNE **188** umgesetzt, es konnten allerdings keine Hinweise auf das Produkt **204** gefunden werden (Schema 81).



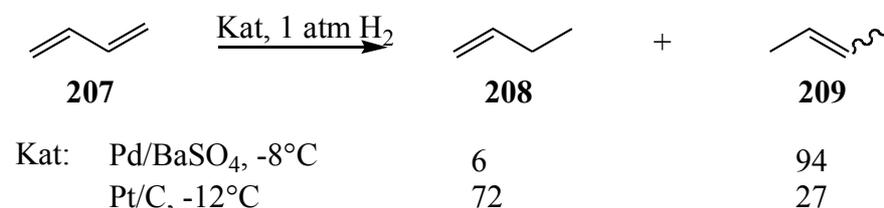
Als letztes wurde auch Acetylendicarbonsäuremethylester (DMAD) **205** mit dem Dien **183** zur Reaktion gebracht (Schema 82). Das Reaktionsprodukt **206** konnte als einziges Diastereomer nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten werden. Für weitere Reaktionen stehen hier die Funktionalitäten der Estergruppen sowie das 1,4-Dihydrobenzol zur Verfügung.



### 6.4. Versuche zur selektiven Reduktion einer Doppelbindung

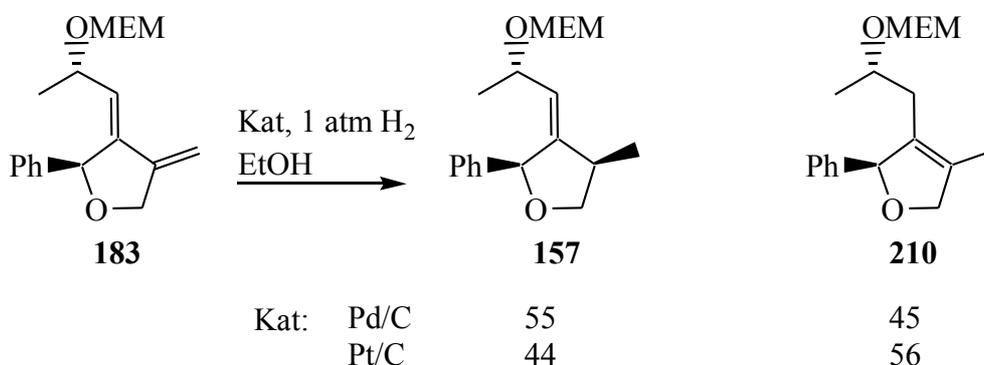
Dem ursprünglichen Konzept zufolge sollte aber nicht das Dien das Zielmolekül darstellen, sondern der Ringschluss sollte nur die Doppelbindung aus dem Dibromolefin zurücklassen. Um über den Umweg Dien zu diesem Resultat zu gelangen, muss also die weniger substituierte Doppelbindung selektiv hydriert werden. Durch die höhere Reaktivität sollte dies möglich sein; allerdings ist bekannt, dass bei Dienen neben der gewünschten 1,2 Addition von Wasserstoff auch eine 1,4-Addition eintreten kann. Durch Wahl des Katalysators kann die Reaktivität beeinflusst werden.

So entsteht bei der Hydrierung von Butadien **207** mit Palladium auf Bariumsulfat überwiegend das 1,4-Additionsprodukt **209**, während durch Verwendung von Platin auf Aktivkohle das Verhältnis zugunsten des 1,2-Produktes **208** umgekehrt werden kann<sup>57</sup> (Schema 83).



Schema 83

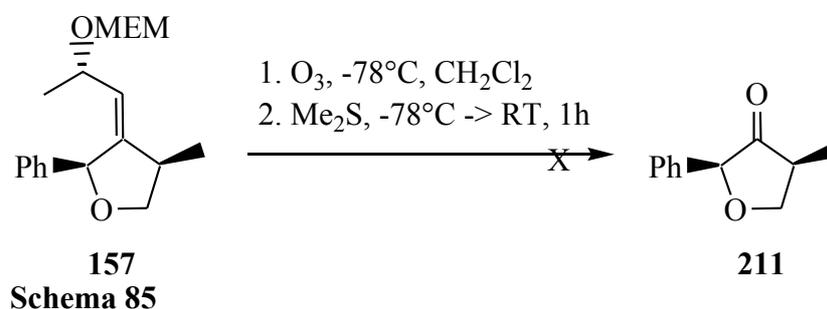
Es zeigte sich in unserem Fall, dass allein durch die Wahl des Katalysators der Einfluss auf die Reaktionsprodukte nicht so groß ist wie im Fall des Butadiens **207** (Schema 84). Zwar änderte sich durchaus das Hauptprodukt, allerdings konnte im Fall von Palladium nur eine Selektivität von 55:45 erreicht werden, während durch die Verwendung von Platin sich das Verhältnis lediglich umkehrte. Von einer hohen Selektivität kann also keine Rede sein.



Schema 84

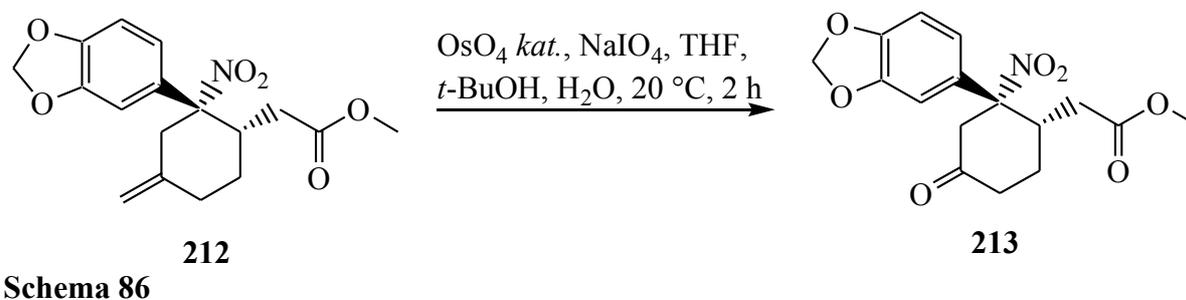
Durch säulenchromatographische Reinigung konnte das 1,2-Produkt **157** isoliert werden. Ozonolyse der verbliebenen Doppelbindung mit oxidativer Aufarbeitung sollte dann zum 3(2*H*)-Furanon **211**

führen. Leider konnte durch Ozonolyse das Furanon **211** nicht erhalten werden; die Reaktion führte lediglich zu Zersetzungsprodukten (Schema 85).

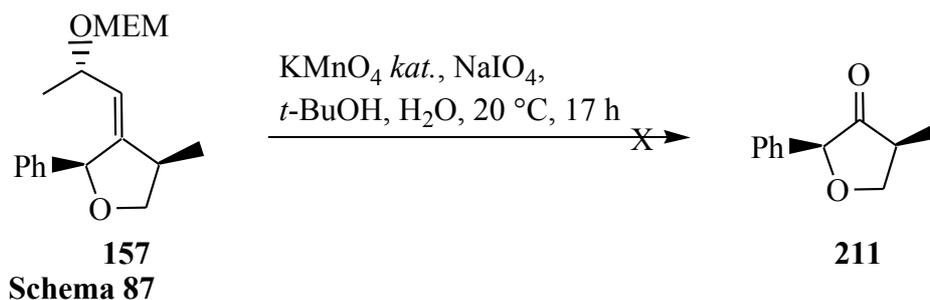


Eine alternative Methode zur Spaltung der Doppelbindung ist die Verwendung des Lemieux-von Rudloff Reagenzes<sup>58</sup>, das sich aus zwei verschiedenen Komponenten, Kaliumpermanganat und Natriummetaperiodat, zusammensetzt. Alternativ kann auch das Lemieux-Johnson-Reagenz<sup>59</sup> eingesetzt werden; anstelle von Kaliumpermanganat wird Osmiumtetroxid verwendet. In beiden Fällen wird die Doppelbindung zuerst dihydroxyliert, und das Glykol wird dann durch das Periodat gespalten.

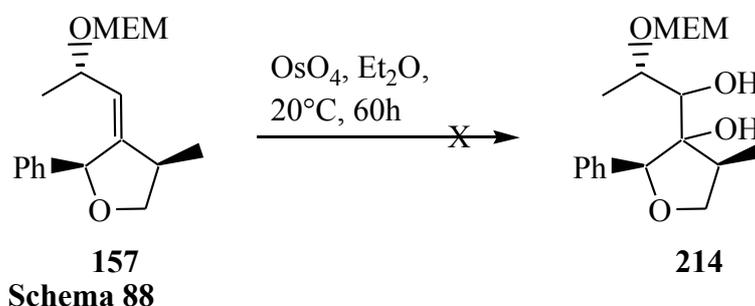
Beispielsweise verwendeten Desmaele et al.<sup>60</sup> das Lemieux-Johnson-Reagenz zur Umwandlung der exocyclischen Doppelbindung in Verbindung **212** in das entsprechende Keton **213** (Schema 86).



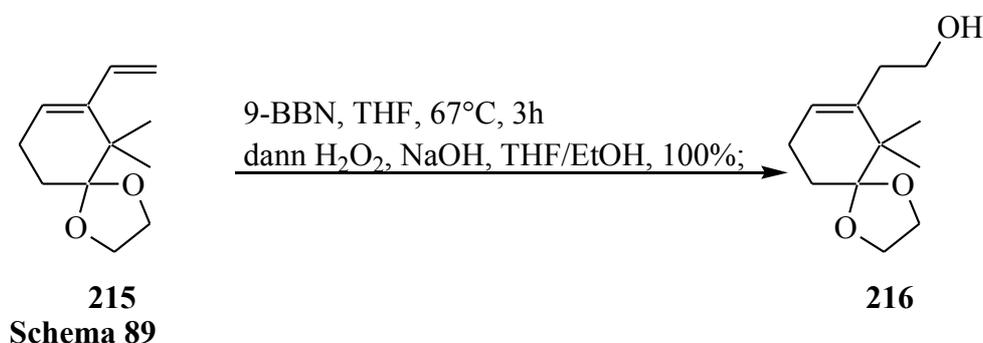
Analog dazu wurde der cyclische Allylether **157** zunächst mit dem Lemieux-von Rudloff-Reagenz umgesetzt (Schema 87). Bei der Analyse des Rohproduktes konnten jedoch keine Hinweise auf das gewünschte Produkt **211** gefunden werden.



Deshalb sollte die Reaktion jetzt schrittweise durchgeführt werden, das Diol **214** sollte also isoliert werden (Schema 88). Zu diesem Zweck wurde der Ether **157** mit Osmiumtetroxid umgesetzt. Auch in diesem Fall konnte es zu Zersetzungsreaktionen und es konnte kein Produkt erhalten werden.

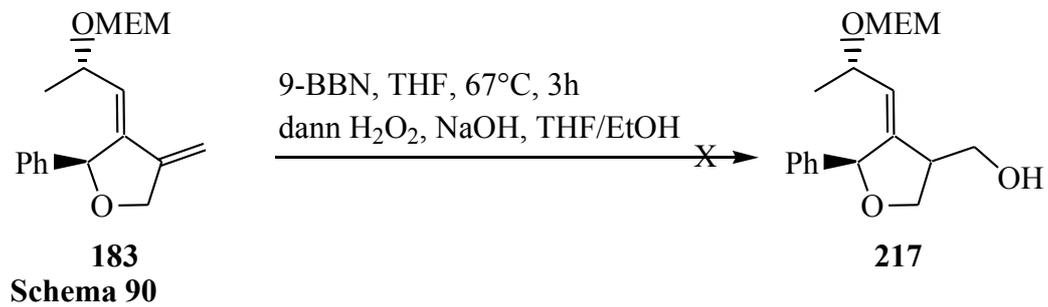


Ein weiterer Versuch zur selektiven Umsetzung nur einer Doppelbindung des Diens geht auf die Hydroborierung zurück. Durch die unterschiedliche Anzahl der Substituenten sollte eine Differenzierung der Doppelbindungen möglich sein. Mioskowski et al.<sup>61</sup> wählten bei einer ähnlichen Problemstellung 9-BBN als Hydroborierungsreagenz (Schema 89). Dadurch konnte die monosubstituierte Doppelbindung in Verbindung **215** selektiv hydroboriert und anschließend zum Alkohol **216** umgewandelt werden.



Analog dazu wurde das Dien **183** mit 1,5 eq 9-BBN in Tetrahydrofuran gerührt und anschließend oxidativ aufgearbeitet (Schema 90). Es konnten aber weder durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie noch

durch GC/MS Spuren des Produktes **217** gefunden werden.

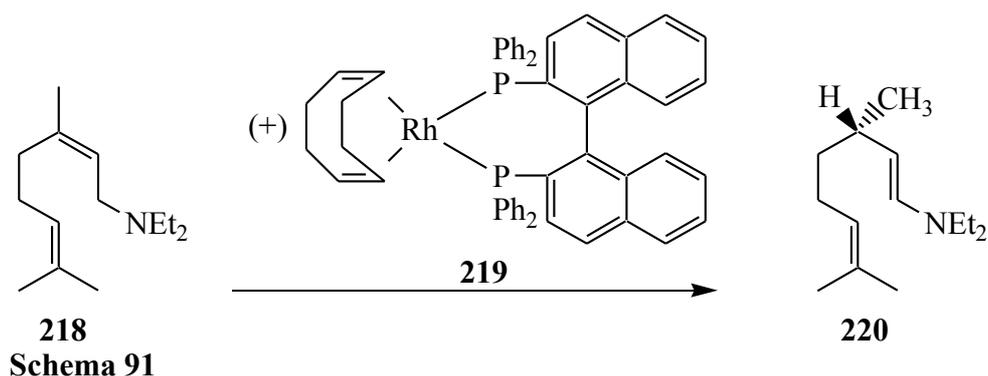


## 6.5. Umwandlung zum Furan

Eine weitere mögliche Verwendung des Diens **183** sahen wir in der Synthese des entsprechenden Furans. Durch eine einfache Verschiebung der beiden Doppelbindungen in die Konjugation zum Phenylring sowie in die Vinylstellung zum Sauerstoff wäre ein trisubstituiertes Furanderivat zugänglich. Eine solche Isomerisierung olefinischer Doppelbindungen kann u.a. basenkatalysiert bzw. Übergangsmetall-katalysiert erzielt werden.<sup>62</sup>

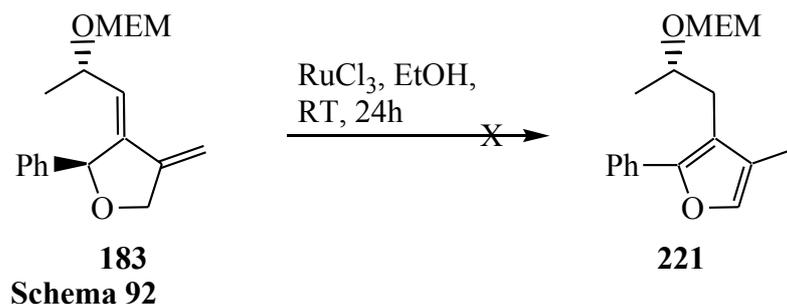
Als Katalysator-Typen können u.a. Metall-Salze von Rhodium, Palladium sowie Platin, Iridium und Ruthenium dienen, außerdem Metall-Komplexe von Rhodium, ferner von Iridium, Platin, Palladium, Ruthenium und Nickel mit unterschiedlichen Liganden.

Eines der interessantesten Beispiele für die Übergangsmetall-katalysierte Isomerisierung ist die Umwandlung prochiraler Allylamine in optisch aktive Enamine (Schema 91). Noyori<sup>63</sup> gelang es, diese Reaktion im industriellen Verfahren zur Mentholherstellung zu etablieren.

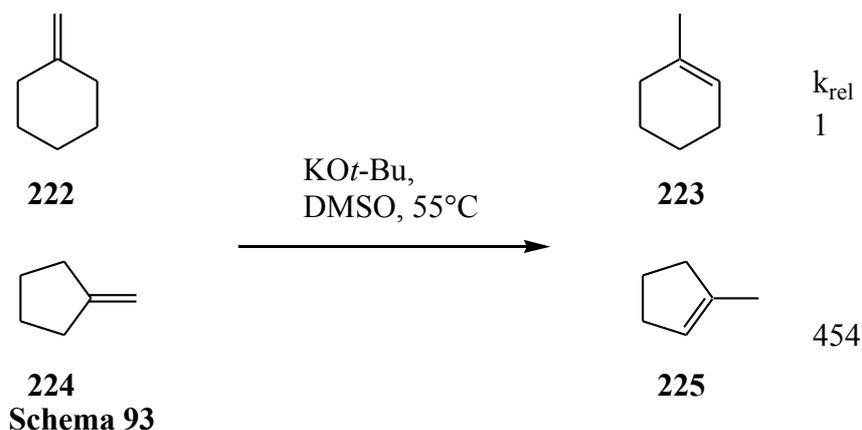


Dabei wird das prochirale Allylamin **218** mit einem Rhodium-BINAP-Komplex **219** umgesetzt. Es kommt zur Verschiebung der Doppelbindung hin zum Enamin; durch die chirale Umgebung des BINAP kommt es außerdem zur selektiven Bildung des (*S*)-Enantiomers **220**.

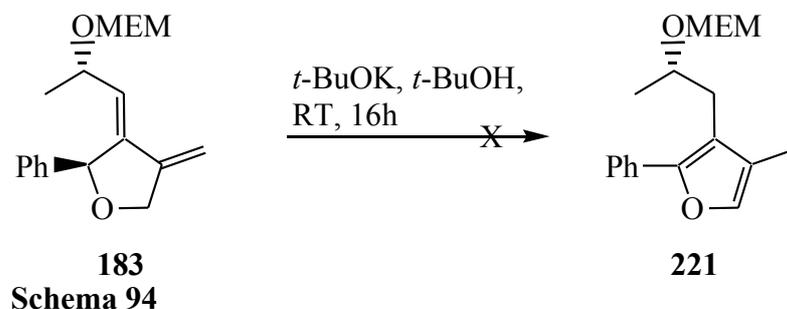
In unserem Fall muss die Isomerisierung nicht enantioselektiv verlaufen, im Gegenteil; es würde sogar ein Stereozentrum entfallen. Daher wurde statt eines chiralen Komplexes ein Rutheniumsalz eingesetzt. Das Dien **183** wurde mit 10 mol% Ruthenium(III)chlorid bei Raumtemperatur versetzt (Schema 92). Eine Isomerisierung zum Furan **221** fand jedoch nicht statt, das Dien konnte zurückgewonnen werden.



Rowe et al.<sup>64</sup> untersuchten die basische Isomerisierung und verglichen die Tendenz der exo/endo-Isomerisierung in Abhängigkeit von der Ringgröße (Schema 93). So verläuft die Isomerisierung von Methylcyclopentan **224** zu 1-Methylcyclopenten **225** ca. 450 mal schneller als die entsprechende Reaktion im Sechsring.



Zur Übertragung des Versuchs wurde das Dien **183** mit Kalium-*t*-butylat in *t*-Butanol umgesetzt (Schema 94). Durch die Deprotonierung des Kohlenstoffs  $\alpha$ -ständig zum Sauerstoff sollte die Umlagerung zum stabileren Furan **221** ermöglicht werden. Aber auch in diesem Fall konnte das Dien zurückgewonnen werden, es fand keine Reaktion statt.



Weitere Versuche zur Aromatisierung wurden nicht durchgeführt. Über die Gründe, weshalb diese

Umwandlung nicht stattgefunden hat, kann man nur spekulieren.

Im Prinzip sollte eine endocyclische Doppelbindung stabiler sein als eine exocyclische<sup>62</sup>. Außerdem sollte die Konjugation zur Phenylgruppe die Verschiebung der trisubstituierten Doppelbindung zusätzlich begünstigen. Würde jedoch diese Doppelbindung in die konjugierte Position verschoben werden, wären alle benachbarten Substituenten, die Phenylgruppe und der Rest mit der OMEM-Gruppe, in einer Ebene. Dies könnte zu sterischen Behinderungen führen, die eine Verschiebung der Doppelbindung verhindern.

## 7. Schlussbemerkung und Ausblick

Neben Fugomycin ist nun auch die absolute Konfiguration des Naturstoffes Desoxyfugomycin **16** aufgeklärt. Das bei der Synthese als Zwischenstufe verwendete Bromlacton **100** wurde zum ersten Mal enantiomerenrein dargestellt und diente zudem als Modellmolekül zur Berechnung von CD-Spektren.

Die Synthese eines enantiomerenreinen Acetyl-Cholin-Analogen Furanons ist leider nicht gelungen, die Diene **183** und **184** werden aber von der BASF im High-Throughput-Screening untersucht. Die Resistenz des Bromolefins **151** gegenüber radikalgenerierenden Reagenzien ist eine überraschende Eigenschaft dieser Verbindung.

Die palladium-vermittelte Domino Allylierungs-Heck-Reaktion ist bisher nicht beschrieben worden und könnte für die synthetische Anwendung von Interesse sein. Die von de Meijere<sup>56</sup> vorgestellte anschließende Diels-Alder-Reaktion kann die Reaktion weiter fortführen und die Synthese von annelierten Ringen in nur einem einzigen Reaktionsschritt ermöglichen.

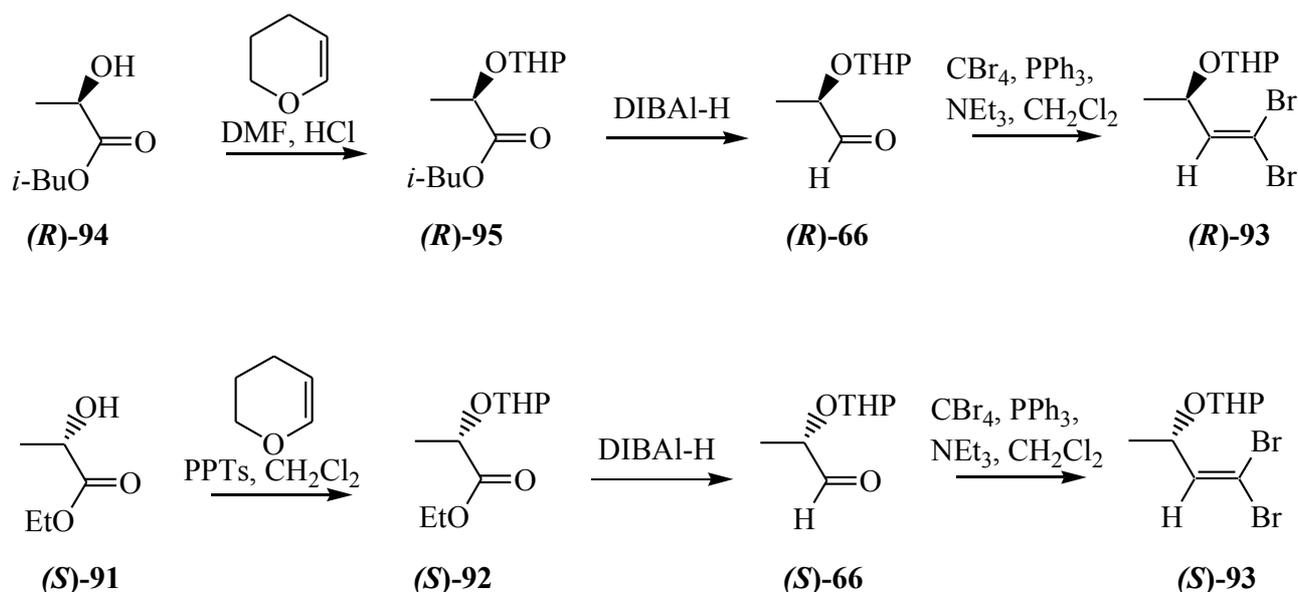
Außerdem könnte das Dien eine Ausgangsverbindung für enantiomerenreine Tetrahydrofurane darstellen. Durch eine Übergangsmetall-katalysierte Hydrierung werden die Doppelbindungen *syn*-hydriert. Durch die bereits bestehenden Stereozentren kann es dann zu einer Bevorzugung der diastereotopen Seiten kommen und als Ergebnis könnte ein Diastereomer überwiegend gebildet werden. Diese Selektivität könnte durch die Wahl eines geeigneten chiralen Katalysatorsystems gegebenenfalls verstärkt werden.

## 8. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der Naturstoff Desoxyfugomycin synthetisiert und seine absolute Konfiguration mit Hilfe chiroptischer Methoden aufgeklärt. Das Bromlacton **100**, ein wichtiges Zwischenprodukt in der Synthese, wurde erstmals enantiomerenrein dargestellt. Das CD-Spektrum des (*R*)-Enantiomers stimmt gut mit den Berechnungen durch zwei Dichtefunktionalmethoden überein (TDDFT, DFT/MRCI). Dadurch konnten die verschiedenen Banden dem  $n\text{-}\pi^*$ , bzw.  $\pi\text{-}\pi^*$ -Übergang zugeordnet werden.

Ein weiteres Ziel dieser Dissertation bestand darin, enantiomerenreine 3(*2H*)-Furanone zu synthetisieren, die in der 2-Stellung einen Substituenten tragen. Als stereospezifischer Schritt sollte die Addition des aus Dibromolefin **42** generierten Carbenoids **43** (Kap. 1.2.2) an aromatische Aldehyde dienen.

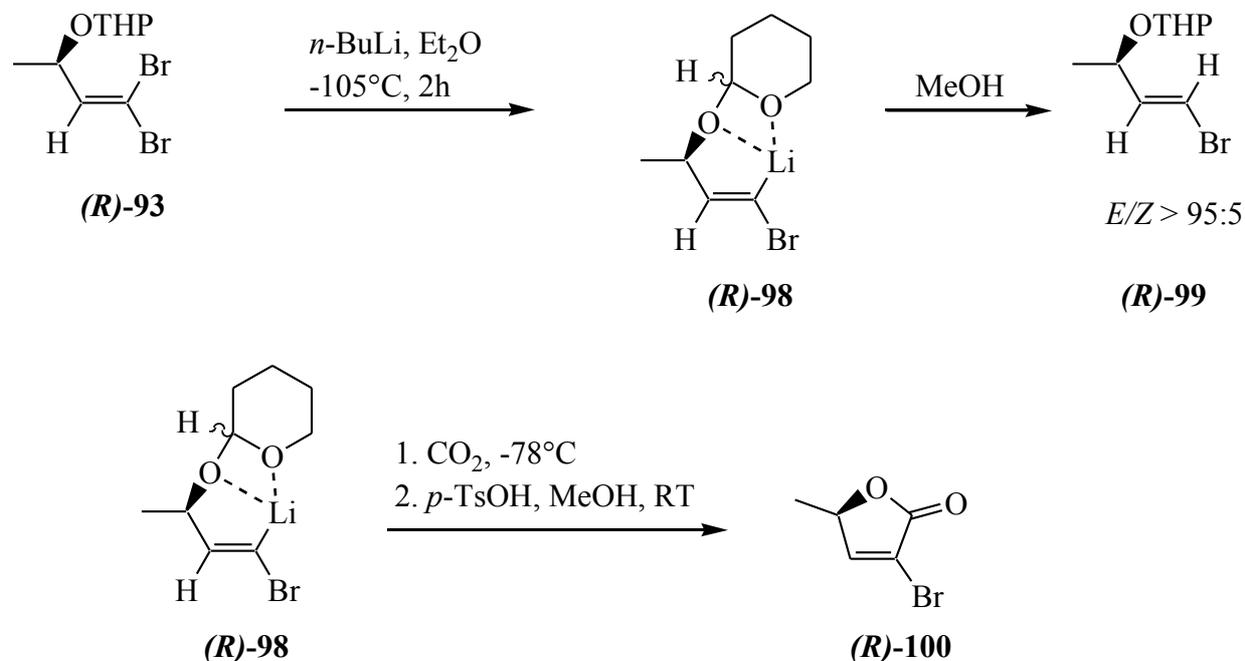
Desoxyfugomycin **16** wurde in einer konvergenten Synthese dargestellt. Auf der einen Seite wurde das Bromlacton in beiden enantiomeren Formen ausgehend vom Dibromolefin **93** synthetisiert. Das Stereozentrum stammt dabei aus den Enantiomeren der Milchsäure, bzw. aus ihren Estern (*R*)-Isobutylactat (**R**)-**94** und (*S*)-Ethyllactat (**S**)-**91**.



Zur Synthese des (*S*)-Enantiomers wurde daher die Hydroxylgruppe des (*S*)-Ethyllactats mit Dihydropyran geschützt. Anschließend wurde der Ester (**S**)-**92** zum Aldehyd reduziert, und dieser in

einer Corey-Fuchs-Reaktion zum Dibromolefin (**S**)-**93** umgesetzt.

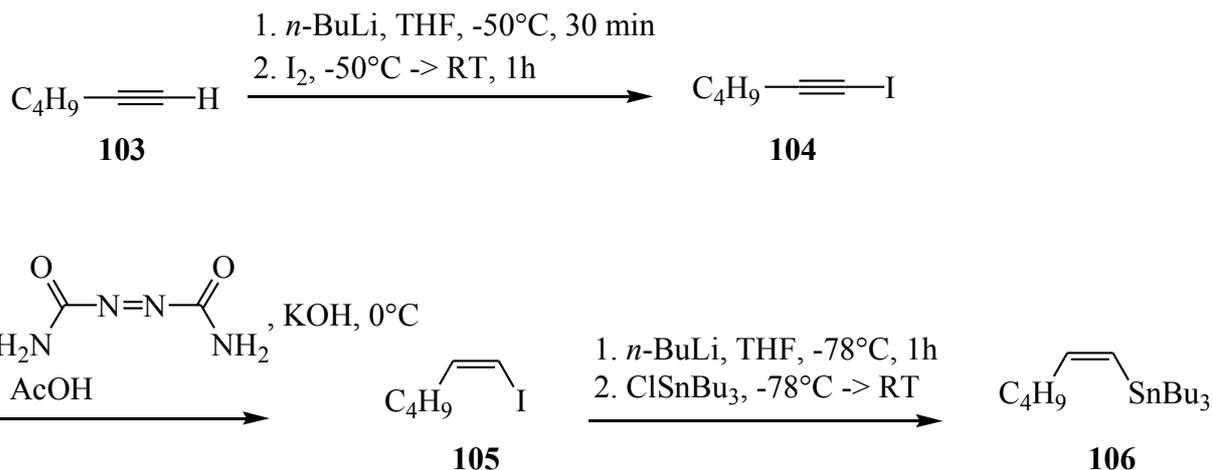
Bei der Synthese des (*R*)-Enantiomers wurde die Hydroxylgruppe mit einem HCl/DMF-Gemisch als Katalysator ebenfalls als THP-Ether geschützt, bevor Reduktion und Corey-Fuchs-Reaktion das Dibromolefin (**R**)-**93** ergaben.



Schema 96

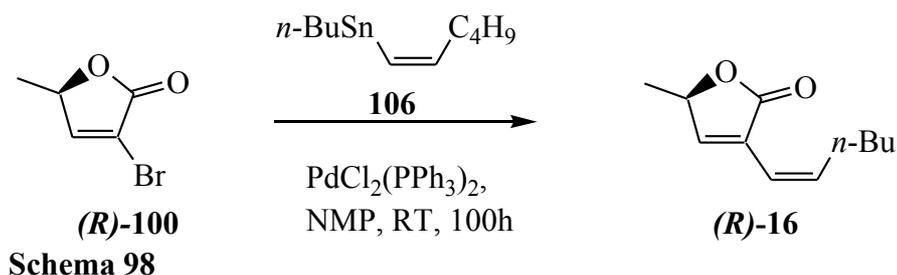
Ausgehend vom Dibromolefin **93** konnte nun das Bromlacton **100** in beiden enantiomeren Formen dargestellt werden. Beim Brom/Lithium-Austausch am Dibromolefin wird selektiv das innere Bromatom substituiert. Wenn das Carbenoid nun mit Trockeneis abgefangen wird, entsteht zunächst die Carbonsäure, die unter saurer Katalyse zum Bromlacton cyclisiert werden kann.

Die Hexenylseitenkette von Desoxyfugomycin wird ausgehend von 1-Hexin **103** synthetisiert. Dazu wird zuerst das 1-Iodhexin **104** dargestellt, welches dann mit Azodicarbonsäurediamid selektiv (*Z*)-hydriert wird. Das so entstandene (*Z*)-1-Iodhexen **105** hat eine deutlich höhere Reinheit als das durch Hydroborierung erhaltene.



Schema 97

Die Iodverbindung wird dann mit *n*-Butyllithium in die entsprechende Lithiumverbindung umgewandelt und mit Tributylzinnchlorid zu **106** umgesetzt. In einer Stille-Kupplung kann nun Desoxyfugomycin in einer Ausbeute von 44% erhalten werden.

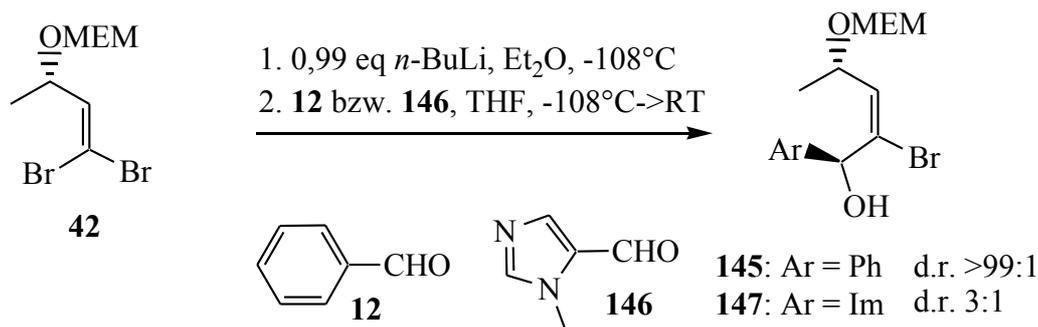


Schema 98

Die Aufklärung der absoluten Konfiguration des Naturstoffes erfolgte durch Vergleich der Drehwerte. Die Vermessung des Naturstoffes ergab einen Drehwert von  $+9,6^\circ$ , die des synthetischen (*R*)-Enantiomers einen von  $-12,0^\circ$  und die des synthetischen (*S*)-Enantiomers einen von  $+14,0^\circ$ . Daraus ergibt sich, dass der Naturstoff als Teilracemat mit einem Enantiomerenüberschuss von etwa 70% vorliegt.

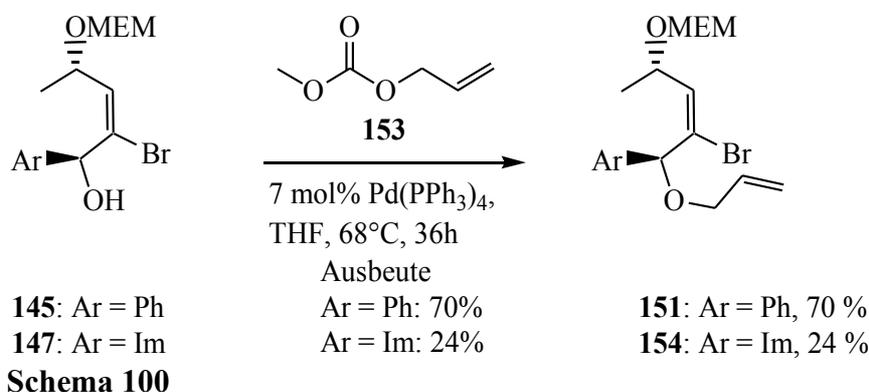
Eine andere Erklärung für die Abweichung wäre eine bei der Isolierung des Naturstoffes eingetretene Teilracemisierung. Ein möglicher Mechanismus dafür ist in Kapitel 3.1 vorgestellt.

Im zweiten Teil der Dissertation wurde das Dibromolefin **42** mit den aromatischen Aldehyden **12** und **146** zu den Bromhydrinen **145** und **147** umgesetzt. Die Umsetzung mit Benzaldehyd **12** verläuft diastereoselektiv zum (*R,S*)-Produkt. Die Umsetzung mit *N*-Methylimidazol-5-carbaldehyd **146** verläuft lediglich in einer Diastereoselektivität von 3:1, die Umsetzung mit Isonicotenylaldehyd **148** führte zu keinem Ergebnis.



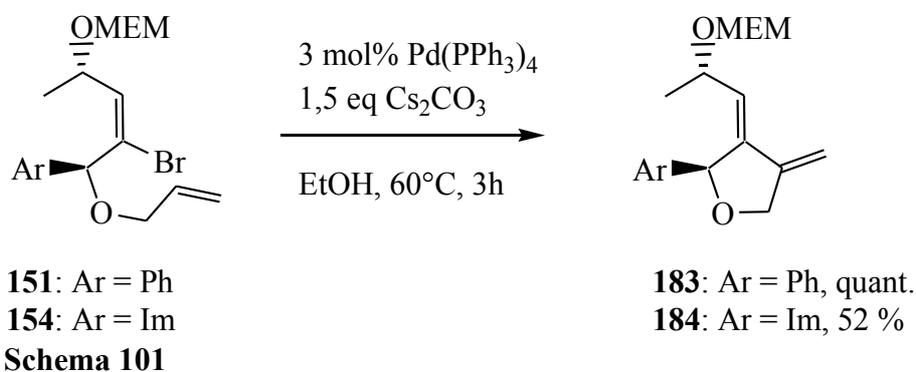
Schema 99

Die Bromhydrine konnten mit Methylallylcarbonat **153** unter Pd-Katalyse zu den Diallylethern **151** und **154** umgesetzt werden.



Schema 100

Diese sollten dann radikalisch cyclisiert werden. Die Versuche mit **151** als Modellsystem schlugen jedoch allesamt fehl. Die Diene **183** und **184** konnten jedoch unter Pd-Katalyse in einer Heck-Reaktion dargestellt werden.



Schema 101

Eine Zusammenfassung der Schritte Allylierung und Heck-Reaktion in einer Domino-Reaktion gelang und so konnten sowohl Ausbeute als auch Reaktionszeit durch die Domino-Reaktion optimiert werden.



Eine Spaltung der verbliebenen Doppelbindung in **157** zum gewünschten Furanon **211** gelang auch auf verschiedenen Wegen nicht.

Mit dem Dien konnten auch einige Diels-Alder-Reaktionen durchgeführt werden. So gelang die Umsetzung mit TCNE **188** und DMAD **205** zu den jeweiligen Dihydrofuranderivaten **203** und **206**. Es stellte sich heraus, dass bei der Umsetzung mit TCNE nur ein Diastereomer entstand und die Umsetzung somit diastereoselektiv verläuft.

Eine Aromatisierung zum Furan **221** gelang nicht. Weder durch Umsetzung mit Base noch durch Verwendung von Ruthenium(III)chlorid kam es zu einer Verschiebung der Doppelbindung zum vermeintlich stabileren Furan.

In dieser Dissertation konnte durch eine Domino-Reaktion ein einfacher Zugang zu neuen enantiomerenreinen Bis-Alkyliden-Tetrahydrofuranen vorgestellt werden. Weitere Umsetzungen dieser interessanten Zwischenprodukte führen zu diastereomerenreinen annelierten Ringsystemen.

## 9. Experimenteller Teil

Für die Aufnahme der 200 MHz- und 500 MHz-NMR-Spektren möchte ich mich Herrn Behm und den Mitarbeitern des Instituts für Anorganische Chemie bedanken. Für die Aufnahme der 300 MHz-NMR-Spektren möchte ich mich bei Dr. Anahita Hessamian-Alinejad und Dipl.Chem. Stefan Lachenicht bedanken.

Dr. P. Tommes und Herrn R. Bürgel danke ich für die Aufnahme der Massenspektren.

Dr. Markus Rose danke ich für die Hilfe bei der Aufnahme der CD-Spektren.

Prof. Stefan Grimme danke ich für die Berechnungen der CD-Spektren der Bromlactone.

Außerdem möchte ich mich noch bei folgenden Personen bedanken:

bei Erik Schönstein für die bereitwillige Spende von Bonbons, Kaffee, Tee und Express,

bei Frau Hellingrath für die Einführung in die Besonderheiten der universitären Verwaltung,

bei Frau Sabine Houben für die gemeinsame Zeit, die wir für das Verständnis diverser Abrechnungstitel, Kostenarten u.ä. verbracht haben,

bei den Mitarbeitern des Zentralen Chemikalienlagers für die Versorgung mit Chemikalien und manchem Plausch am Tresen,

bei meinen Vertiefungs-Praktikanten Markus Schumann, Sylviane Njeukam, Thorsten Gelbrich, Sebastian Sinnwell, Sebastian Kock, Sarah Schmitz, Sadik Amajjahe und Mesut Fidan für ihre Mitarbeit an den beschriebenen Forschungsarbeiten,

bei Dr. Yasemin Kara und Dr. Corinna Bühne, die mir zu jeder Zeit eine große Hilfe waren,

bei Dipl.Chem. Thorsten Meier für die kritische Durchsicht meiner Arbeit und für die gemeinsame Betreuung im MOP (Praktikum kann ja auch Spaß machen),

bei Dipl.Chem. Boris Féaux de Lacroix, dem letzten Mit-Mensagänger, ebenfalls für die kritische Durchsicht meiner Arbeit und die gemeinsamen Mittagspausen,

bei allen Mitgliedern des AK Braun, mit denen ich in meiner langen Zeit zusammengearbeitet habe, für die nette Atmosphäre und die gute Zusammenarbeit,

bei meiner Familie für die Unterstützung vom Beginn des Studiums bis heute,

bei Patricia für Ihre besonderen Art mich zu motivieren, doch endlich meinen Doktor zu machen.

## **9.1. Geräte**

<sup>1</sup> H-NMR:	Bruker AM-200-SY (200 MHz) Bruker AM-500 (500 MHz) Varian VXR-300 (300 MHz) Die Aufnahme der Spektren erfolgte stets in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als internen Standard.
Massenspektren:	Varian MAT 311 A
GC/MS:	Thermo Finnigan Trace DSQ
CD-Spektren:	Jasco J-600
Chromatographie:	Macherey-Nagel Kieselgel 60 (0,2 - 0,5 mm) ICN Silica 32-63, 60 Å Fluka Aluminiumoxid für die Chromatographie (Typ 507 C neutral) DC: Merck Aluminiumfolien, Kieselgel 60 F <sub>254</sub>
Polarimeter:	Perkin Elmer 341

## 9.2. Lösungsmittel und Reagenzien

Diethylether und Tetrahydrofuran werden über Kaliumhydroxid vorgetrocknet und nach dem Abdestillieren unter Zusatz von Benzophenon über Natriumdraht unter Stickstoffatmosphäre zum Sieden erhitzt, bis die tiefblaue Färbung die Abwesenheit von Wasser anzeigt. Wenn die Blaufärbung nach mehrstündigem Erhitzen unter Rückfluß nicht auftritt, wird das Lösungsmittel abdestilliert, erneut Natriumdraht eingepresst und unter Zusatz von Benzophenon zum Sieden erhitzt. Die benötigte Menge an Lösungsmittel wird jedes Mal frisch vor dem Gebrauch in eine Vorlage mit Serumkappe inert abdestilliert und hieraus mit einer Spritze entnommen.

Dichlormethan und Chloroform werden acht bis zehn Stunden über Calciumhydrid in einer Stickstoffatmosphäre zum Sieden erhitzt. Die benötigte Menge an Lösungsmittel wird jedes Mal frisch vor dem Gebrauch in eine Vorlage mit Serumkappe inert abdestilliert und hieraus mit einer Spritze entnommen.

Methanol wird durch Reaktion mit Magnesiumspänen getrocknet und abdestilliert. Benzol wird über Natrium gekocht und abdestilliert. Diese Lösungsmittel werden über Molekularsieb 4 Å aufbewahrt.

Die restlichen Lösungsmittel werden immer durch Destillation gereinigt bevor sie verwendet werden. Diethylether und Tetrahydrofuran werden über Kaliumhydroxid aufbewahrt.

Zur Trocknung wurde kommerzielles Tetrabrommethan in Dichlormethan gelöst, bei Ausbildung einer wässrigen Phase diese abgetrennt und die verbleibende Lösung mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Folgende Reagenzien werden in kommerzieller Form verwendet:

*n*-Butyllithium (1,6 M in *n*-Hexan, Merck), *tert*-Butyllithium (1,7 M in *n*-Pentan, Aldrich), Tributylzinnhydrid (>98%, Merck), Ethylmagnesiumbromid (3 M in Diethylether, Aldrich), 1-Hexin (98%, Acros), 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (97% Aldrich), Diisobutylaluminiumhydrid (1,0 M in Methylenchlorid, Aldrich), Triphenylphosphin (99%, Acros), *D*-Milchsäureisobutylester (Spende der BASF AG), (*S*)-Milchsäureethylester (Aldrich), Catecholboran (1 M in Tetrahydrofuran, Aldrich), Samariumiodid (0,1 M in Tetrahydrofuran, Aldrich),  $\alpha$ -Angelicalacton (98%, Acros), MEM-chlorid (94%, Acros), Methylallylcarbonat (Fluka), 1-Methyl-1*H*-imidazol-5-carbaldehyd (97%, Maybridge), Cäsiumcarbonat (Fluka), *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat (Acros), Tributylzinnechlorid (Aldrich), Tetracyanethylen (98%, Acros), Acetylendicarbonsäuredimethylester (Riedel-de Haën), Pyridin-4-aldehyd (97%, Aldrich), Osmiumtetroxid (Fluka), Maleinsäureanhydrid (99%, Acros), Phenylboronsäure (Aldrich)

### **9.3. Arbeiten unter inerten Bedingungen**

Kolben, Spritzen und Kanülen, welche für eine metallorganische Reaktion verwendet werden, werden vor dem Gebrauch mehrere Stunden im Trockenschrank bei ca. 80°C getrocknet. Spritzen und Kanülen werden zum Abkühlen im Exsikkator mit Silicagel bis zum Gebrauch aufbewahrt. Kolben werden zusätzlich beim Sekurieren mit einem Fön ausgeheizt. Das Durchleiten von Stickstoff durch die Stickstofflinie, wobei ein Quecksilberventil für einen konstanten Stickstoffüberdruck in der Apparatur sorgt, verhindert das Eindringen von Feuchtigkeit und Luft.

Zum Sekurieren wird die Apparatur unter Evakuieren mit einer Ölpumpe mit einem Fön ausgeheizt und anschließend mit Inertgas belüftet. Dies wird dreimal wiederholt.

Feststoffe und hochviskose Flüssigkeiten werden vor dem Sekurieren eingewogen. Niederviskose Reagenzien und Lösungsmittel werden nach dem Sekurieren durch die Serumkappe mit Hilfe von Spritzen und Edelstahlkanülen zugegeben, die zuvor mit Stickstoff gespült werden. Die Zugabe mittels einer Doppelkanüle erfolgt derart, daß in dem Reaktionsgefäß, aus dem die Lösung überführt werden soll, ein Stickstoffüberdruck, und in dem anderen ein leichter Unterdruck erzeugt wird. Die Zutropfgeschwindigkeit kann durch Variation des Unterdruckes reguliert werden. Bei einer Zugabe, bei der kein Unterdruck erzeugt werden darf, wird in dem Kolben, aus dem die Lösung überführt werden soll, ein Stickstoffüberdruck erzeugt und in dem Anderen der Überdruck mittels einer weiteren Kanüle durch die Serumkappe abgeleitet.

Die Innentemperatur wird bei allen Reaktionen unter Inertbedingungen mit einem Pt-100 Widerstandsthermometer mit Einstechfühler (den man durch die Serumkappe einführt) der Firma EBRO gemessen.

Für Reaktionstemperaturen die unter 0°C liegen, werden Kältebäder in Dewar-Gefäßen hergestellt. Temperaturen bis -20°C werden mit einem Eis/Kochsalz-Gemisch erzeugt, Temperaturen bis -78°C mit einem Ethanol/Trockeneis-Gemisch. Tiefere Temperaturen werden mit einem Ethanol/Flüssigstickstoff-Kältebad erreicht, wobei die Temperatur durch Zugabe von flüssigem Stickstoff und raumtemperaturwarmen Ethanol eingestellt und gehalten werden kann.

## 9.4. Versuche zur Desoxyfugomycinsynthese

### 9.4.1. (R)- Tetrahydropyranyl- Milchsäureisobutylester (R)-95

Nach Literaturvorschrift<sup>28</sup> werden 50 ml (332 mmol) Milchsäureisobutylester (R)-94 und 35 ml (383 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran in einen Kolben gegeben und mit 2 ml Dimethylformamid, durch das 5 min lang HCl-Gas geleitet wurde, versetzt. Der Kolben wird mit einem Trockenrohr verschlossen. Am folgenden Tag werden 10 g Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch wird 3 h gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Destillation über eine kurze Kolonne ergibt das gewünschte Produkt. Es entsteht ein Diastereomeregemisch durch die nicht diastereoselektive Addition von Dihydropyran.

Ausbeute: 46,5 g (61 % d.Th.) (2 Diastereomere)

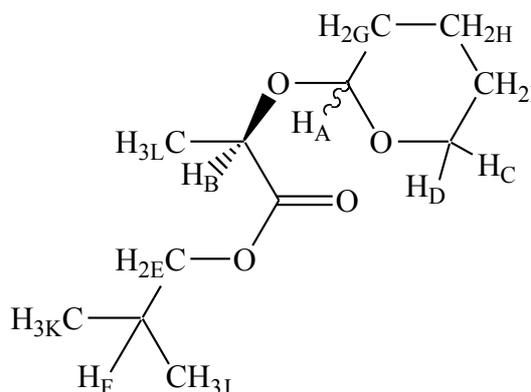
[Lit<sup>28</sup>: 79 %]

Siedepunkt: 74 - 89°C bei 0,03 mbar

[Lit<sup>28</sup>: 85-90°C / 13 Pa]

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz/ CDCl<sub>3</sub>):

δ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
0,92-0,96	m		K,J
1,4	d	6,6	L
1,47	d	6,9	L
1,5-1,9	m		G,H,I
1,91-2,01	m		F
3,43-3,49	m		D
3,49-3,55	m		D
3,83-3,98	m		C,E
4,22	q	6,7	B
4,44	q	7,0	B
4,71	dd	3,6; 3,6	A
4,73	dd	3,5; 3,5	A



### 9.4.2. (R)-(2)-Tetrahydropyranlyloxypropanal (R)-66

Analog zu einer Vorschrift von Mahler<sup>14</sup> werden in einem 500 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Serumkappe mit Innenthermometer und Tropftrichter mit Druckausgleich und Abgang zur Stickstoff / Vakuumlinie 46 g (202 mmol) Tetrahydropyranyl-milchsäureisobutylester (R)-95 in

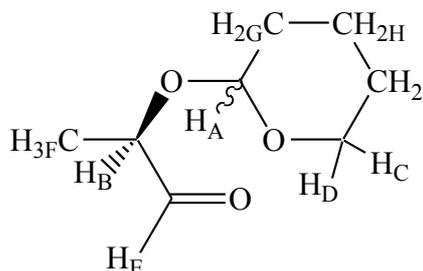
250 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit einem Ethanol / Trockeneisbad auf  $-70^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Dann werden 220 ml (1,1 eq) einer 1 molaren DIBAH-Lösung so zugetropft, daß die Temperatur  $-60^{\circ}\text{C}$  nicht überschreitet. Nach beendeter Zugabe wird weitere 4 h bei  $-60$  bis  $-70^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Lösung wird vor der Hydrolyse noch einmal auf  $-75^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Nach der Hydrolyse mit 20 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung wird das Kühlbad entfernt und die Lösung erwärmt sich auf RT. Durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und 1 N Salzsäure wird ein pH-Wert von 7 eingestellt. Das Aluminiumhydroxid wird abfiltriert und mehrmals unter Rühren mit Diethylether nachgewaschen. Die wässrige Phase des Filtrats wird noch dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand destilliert.

Ausbeute: 20,0 g (63% d.Th.)

Siedepunkt:  $77-82^{\circ}\text{C}$  bei 12 mbar

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz/  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
1,28	d	6,9	F
1,36	d	6,9	F
1,5-1,92	m		G,H,I
3,46-3,55	m		D
3,86-3,94	m		C
4,00	dq	6,9 (q); 2,5(d)	B
4,25	dq	7,1 (q); 1,3 (d)	B
4,65	dd	5,4; 2,8	A
4,72	dd	4,4; 3,2	A
9,66	d	1,9	E



#### 9.4.3. (R)-2-(3,3-Dibrom-1-methyl-allyloxy)-tetrahydropyran (R)-93

Analog Literatur<sup>27</sup> werden in einem 500 ml Dreihalskolben mit Magnetrührstab, Innenthermometer, Tropftrichter und Trockenrohr 89 g (2,7 eq) Triphenylphosphin in 160 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit einem Eisbad auf  $0^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Dazu wird eine Lösung von 56 g (1,35 eq)  $\text{CBr}_4$  in 80 ml abs. Dichlormethan getropft, so daß die Temperatur  $15^{\circ}\text{C}$  nicht überschreitet. Diese Lösung wird mit einer Kältemischung auf  $-10^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Dann wird eine Lösung aus 20 g (126 mmol) des

geschützten Lactaldehyds (**R**)-**66** und 18 ml (1,05 eq) Triethylamin in 20 ml abs. Dichlormethan so zugetropft, daß die Temperatur 0°C nicht überschreitet. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung noch 30 min bei 0°C gerührt und dann auf RT erwärmt. Diese Mischung wird auf 250 ml *n*-Pentan gegeben. Der Feststoff wird über Celite abfiltriert und noch dreimal mit je 30 ml Diethylether gewaschen. Das Filtrat wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der entstandene Feststoff wird mit *n*-Pentan versetzt, abfiltriert und der zurückgebliebene Feststoff noch dreimal gründlich mit *n*-Pentan gewaschen. Die vereinigten Pentanphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand über eine kurze Kolonne destilliert.

Ausbeute: 18,28 g (enthält noch ungeschütztes Dibromolefin)

Sdp.: 75-85°C / 2,1 10<sup>-2</sup> mbar

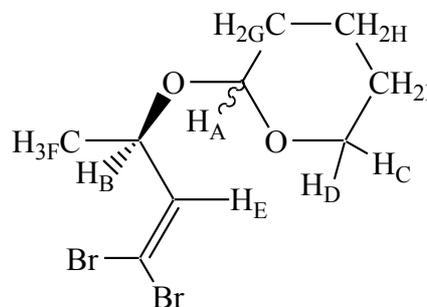
Die erhaltene Mischung wird erneut mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran und HCl/DMF versetzt, wie bei der ersten Einführung der Schutzgruppe aufgearbeitet und erneut destilliert.

Ausbeute: 16,13 g (40% d.Th.)

Siedepunkt.: 71°C bei 0,031 mbar

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz /CDCl<sub>3</sub>):

δ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
1,25	d	6,3	F
1,3	d	6,6	F
1,5-1,86	m		G,H,I
3,49-3,55	m		D
3,83-3,91	m		C
4,42	dq	6,6 (q); 7,7 (d)	B
4,54 – 4,61	m		A
4,69 – 4,72	m		A
6,35	d	8,2	E
6,53	d	7,9	E



<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz /CDCl<sub>3</sub>)

δ / [ppm]	Zuordnung	δ / [ppm]	Zuordnung
19,7	F	71,6	C,D
20,1	H	90,9	A
25,4	I	96,4	C (Br <sub>2</sub> )-
30,8	G	140,5	E
62,9	B		

[α]<sup>D</sup><sub>20</sub> = +89,7 (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,904)

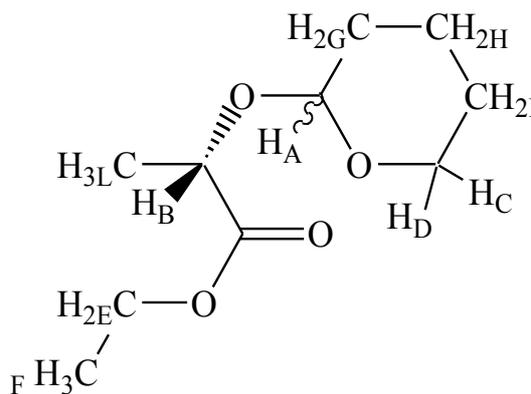
#### 9.4.4. (S)- Tetrahydropyranyl- Milchsäureisobutylester (S)-92

Nach einer Vorschrift von Dorizon et al.<sup>26</sup> werden 10 g (84,8 mmol) (S)-Ethyllactat (**S**)-91 und 11,6 ml (127 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran in 100 ml trockenem Dichlormethan gelöst. 2,3 g (8,5 mmol) Pyridinium-*para*-Toluolsulfonsäure werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und unter Rühren langsam zu der anderen Lösung getropft. Nach 3 h Rühren bei RT wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 40 ml Diethylether aufgenommen. Die etherische Lösung wird mit 20 ml halbgesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 9,3 g (54% d.Th.) [Lit.<sup>26</sup>: 92 %]Siedepunkt: 85°C bei 2,5 mbar [Lit.<sup>26</sup>: 118-122°C bei 15 Torr]

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz/  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
1,28	t	7,2	F
1,28	t	7,2	F
1,3	d	6,8	L
1,38	d	7	L
1,4-1,98	m		G,H,I
3,4 - 3,6	m		C,D
3,8 - 4,0	m		C,D
4,18	q	6,78	E
4,19	q	7	E
4,2	q	7,2	B
4,4	q	7,0	B
4,14 – 4,24	m		A
4,64 - 4,74	m		A



#### 9.4.5. (*S*)-(2)-Tetrahydropyranloxypropanal (*S*)-66

Zur Reduktion des geschützten Ethyllactats (*S*)-92 werden 9,3 g (46 mmol) desselben in 100 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit einem Aceton/Trockeneisbad auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und tropfenweise mit 46 ml (46 mmol) einer 1M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in abs. Dichlormethan versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung eine Stunde bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Nach Zugabe von 4 ml Methanol wird die Lösung auf eine gesättigte, eisgekühlte Natrium-Kalium-Tartrat-Lösung gegeben und 4 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 3,9 g (54 % d.Th.) [Lit.<sup>26</sup>: 79,5 %]

Siedepunkt:  $76^\circ\text{C}$  bei 12 mbar

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stimmt mit dem des (*R*)-Enantiomers überein.

#### 9.4.6. (*S*)-2-(3,3-Dibrom-1-methyl-allyloxy)-tetrahydropyran (*S*)-93

Die Darstellung erfolgt analog zum (*R*)-Isomer. Die spektroskopischen Daten stimmen überein.

$$[\alpha]_{20}^D = -10,4 \text{ (CHCl}_3, c = 0,992)$$

#### 9.4.7. Br/H-Austausch an (*R*)-2-(3,3-Dibrom-1-methyl-allyloxy)-tetrahydropyran (*R*)-99

In einem sekurierten Kolben mit Septum, Innenthermometer und Abgang zur Sickerstoff/Vakuumlínie werden 400 mg (1,27 mmol) Dibromolefin (*R*)-93 in 10 ml Diethylether gelöst. Die Lösung wird auf  $-120^\circ\text{C}$  gekühlt und 0,8 ml einer 1,6M Lösung von *n*-BuLi in Hexan werden so zugegeben, dass eine Temperatur von  $-110^\circ\text{C}$  nicht überschritten wird. Anschließend wird eine weitere Stunde im Temperaturbereich zwischen  $-120^\circ\text{C}$  und  $-110^\circ\text{C}$  gerührt. 1 ml Methanol wird zugegeben und das Kühlbad entfernt. Nachdem die Lösung RT erreicht hat, wird zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, die organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

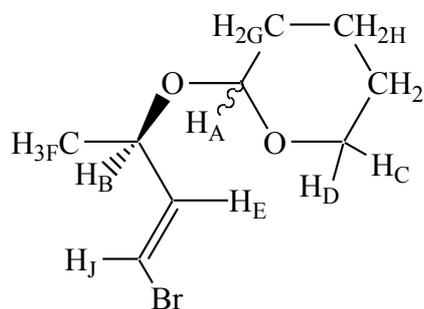
Vom Rohprodukt wurde ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen.

Das Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt.

Ausbeute: 150 mg (50% d.Th.), davon 15% eliminiert ( $\Rightarrow$  43 % Ausbeute)

$^1\text{H-NMR}$ : (500 MHz /  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
6,07	dd	13,6; 7,9	E
6,26	dd	13,2; 0,3	J
6,28	dd	13,7; 5,5	E
6,33	dd	14,0; 0,5	J



Mit Hilfe dieser Peaks kann das (*E*)-Produkt klar identifiziert werden, während das (*Z*)-Produkt nicht im Spektrum nachgewiesen werden kann. Es handelt sich hier um jeweils 2 Protonen aus den beiden diastereomeren Vinylbromiden

#### 9.4.8. (*R*)-3-Brom-5-methylfuran-2(5*H*)-on (*R*)-100

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Abgang zur Stickstoffvakuumlinie, Innenthermometer und Septum werden 6 g (19 mmol) Dibromolefin (*R*)-93 in 100 ml THF abs. gelöst und mit einem Ethanol/Stickstoff-Bad auf  $-120^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Anschließend werden 10 ml einer 1,6M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan so zugegeben, dass eine Temperatur von  $-110^{\circ}\text{C}$  nicht überschritten wird. Nach 1,5 h Rühren in einem Temperaturbereich zwischen  $-120$  und  $-110^{\circ}\text{C}$  werden weitere 2,5 ml der *n*-Butyllithium-Lösung zugegeben, um den Brom/Lithium-Austausch zu vervollständigen. Nach einer erneuten halben Stunde Rühren gibt man die Carbenoid-Lösung auf ein THF/Trockeneis-Gemisch und läßt die Lösung eine Stunde bei  $-110^{\circ}\text{C}$  Rühren. Das Kältebad wird entfernt und anschließend wird das THF am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der entstandene Feststoff wird in 200 ml eines 1:1 Gemisches aus *n*-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen. Nach einer halben Stunde rühren und anschließender Phasentrennung wird die organische Phase weitere zweimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die basische Lösung wird mit Schwefelsäure versetzt, bis sich ein pH-Wert von 2 eingestellt hat. Die ungefähr gleiche Menge an Dichlormethan wird dazugegeben und das Gemisch für 3 Stunden so stark gerührt, dass keine Phasengrenze zu erkennen ist. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird weitere dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Vervollständigung der Lactonisierung wird der Rückstand in 100 ml Methanol aufgenommen und mit 380 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 3 h Rühren bei RT wird Natriumcarbonat zum Trocknen dazugegeben, filtriert und das Lösungsmittel entfernt.

Es werden 1,52 g (45% d.Th.) Rohprodukt gewonnen, das bereits so rein ist, dass es ohne weitere Aufreinigung in den folgenden Kupplungsreaktionen eingesetzt werden kann.

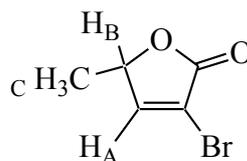
Zur weiteren Analyse kann das Produkt in kleinen Mengen säulenchromatographisch gereinigt werden.

Laufmittel: Hexan : Essigester = 2:1

$R_f = 0,47$

$^1\text{H-NMR}$ : (500 MHz /  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
1,48	d	6,8	C
5,08	dq	1,7 (d); 6,8 (q)	B
7,51	d	1,7	A



(*R*)-Enantiomer:  $[\alpha]_D^{20} = -46,5^{\circ}$  ( $\text{CHCl}_3$ ;  $c=0,9$ )

(*S*)-Enantiomer:  $[\alpha]_D^{20} = +50,3^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ;  $c=0,98$ )

### 9.4.9. Synthese des racemischen 3-Brom-5-methylfuran-2(5*H*)-ons **100**

#### 9.4.9.1. $\beta$ -Angelicalacton **102**

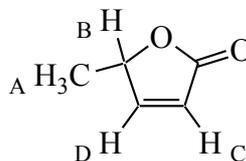
In einem 100 ml Kolben mit Rückflusskühler werden 20 g (204 mmol)  $\alpha$ -Angelicalacton **101** mit 6 Tropfen Triethylamin versetzt und 3 h bei 90°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch in Diethylether aufgenommen und mit 0,1 n Schwefelsäure, einer gesättigten Natriumsulfatlösung und mit einer gesättigten Kaliumcarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die abschließende Destillation ergab das reine  $\beta$ -Angelicalacton **102**.

Siedepunkt: 85°C bei 20 mbar

Ausbeute: 6,04 g (30% d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$ : (500 MHz / $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
1,45	d	6,9	A
5,13	tq	1,7 (t); 6,9 (q)	B
6,09	dd	2,2; 5,7	C
7,44	dd	1,6; 5,7	D



#### 9.4.9.2. Versuch zur enantiomerenreinen Synthese von $\beta$ -Angelicalacton **102**

Zu 10 g (102 mmol)  $\alpha$ -Angelicalacton **101** werden 0,1 ml (0,4 mmol) (-) -Sparteïn gegeben und die Lösung wird 3 h bei 90°C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte analog zur Synthese des racemischen  $\beta$ -Angelicalactons. Vom destillierten Produkt wurde ein Drehwert gemessen. Es stellte sich heraus, dass der Drehwert 0° beträgt, die Reaktion verläuft also nicht enantioselektiv.

#### 9.4.9.3. (rac)-3-Brom-5-methylfuran-2(5H)-on **100**

In einem 500 ml Kolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter werden 6 g (61 mmol) des  $\beta$ -Angelicalactons **102** in 150 ml Tetrachlormethan vorgelegt. Im Tropftrichter werden 4,7 ml (92 mmol) Brom in 70 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und innerhalb 2 h zur Lösung des  $\beta$ -Angelicalactons getropft. Anschließend wird die Lösung 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 12,7 ml (92 mmol) Triethylamin zugetropft und die Lösung wird 2 h bei RT gerührt. Danach wird die Lösung filtriert, das Filtrat mit 1N Salzsäure, Thiosulfatlösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand destilliert.

Siedepunkt: 71 °C bei 0,06 mbar [Lit.<sup>29</sup>: 65°C bei 0,08 Torr]

Ausbeute: 6,65 g [Lit.<sup>29</sup>: 71%]

Die Reinheit des destillierten Produktes war noch nicht zufriedenstellend, so dass unmittelbar vor der Reaktion die benötigten Mengen säulenchromatographisch gereinigt werden.

Laufmittel: Hexan : Essigester = 4:1

$R_f = 0,22$

#### 9.4.10. Synthese des (Z)-1-Iodhexens nach Brown <sup>32</sup>

2,3 ml (20 mmol) destilliertes 1-Hexin **103** und 20 ml (20 mmol) einer 1 M-Lösung von Catecholboran **107** in THF (20 mmol) werden bei 60°C 2 Stunden unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 20 ml Wasser 2 Stunden gerührt. Der weiße Feststoff wird abfiltriert und mit Eiswasser gewaschen. Anschließend wird die Boronsäure (**E**)-**108** in 20 ml eines 1:1 Gemisches von Diethylether und THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Die Lösung wird mit 13,7 g (54 mmol) Iod versetzt und 6 h bei 0°C gerührt. Dann wird zu der Lösung eine gesättigte Kaliumthiosulfat-Lösung gegeben, bis sich die Lösung entfärbt. Es wird dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert, mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Es entsteht ein *E/Z*-Diastereomerengemisch.

### 9.4.11. Synthese des (Z)-1-Iodhexens 105 nach Heck und Dieck<sup>30</sup>

#### 9.4.11.1. 1-Iodhexin 104

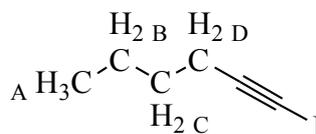
Nach einer Vorschrift von Svatos<sup>65</sup> werden in einem 500 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Serumkappe und Anschluss an die Stickstoff/Vakuuminlinie 9,36 g (120 mmol) 1-Hexin **103** vorgelegt und in 60 ml abs. THF gelöst. Die Lösung wird auf -78°C gekühlt und durch den Tropftrichter werden 82,5 ml einer 1,6 M von *n*-BuLi in *n*-Hexan zugegeben. Nach vollendeter Zugabe lässt man weitere 30 min ohne Kühlung Rühren. Währenddessen werden 33,5 g (120 mmol) Iod in 80 ml abs. THF gelöst und mittels Doppelkanüle in den Tropftrichter überführt. Das Reaktionsgemisch wird erneut auf -78°C gekühlt und anschließend mit der Iod-Lösung versetzt. Nach erfolgter Zugabe spült man mit 5 ml abs. THF nach und lässt das Gemisch auftauen. Es wird über Nacht gerührt und dann mit 150 ml einer gesättigten wässrigen Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Im Anschluss daran werden zur Reduktion des überschüssigen Iods 100 ml Natriumsulfit-Lösung zugesetzt. Daraufhin werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit *n*-Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach Destillation erhält man das reine Produkt.

Ausbeute: 18,76 g (75% d.Th.)

Siedepunkt: 74-77°C bei 28 mbar [Lit.<sup>30</sup>: 75°C bei 20 Torr]

<sup>1</sup>H-NMR: (200 MHz /CDCl<sub>3</sub>):

δ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
0,95	t	6,9	A
1,51	m		B,C
2,4	t	6,5	D



#### 9.4.11.2. (Z)-1-Iodhexen 105

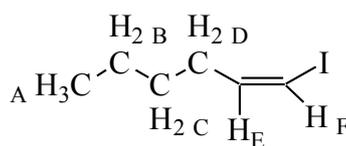
Zur selektiven Einführung der Z-Doppelbindung nach Heck und Dieck<sup>30</sup> werden 300 ml einer 40%-igen Kaliumhydroxid-Lösung auf 5°C gekühlt und 90 g (770 mmol) Azodicarbonamid

portionsweise so zugegeben, dass eine Temperatur von 10°C nicht überschritten wird. Nach 45 min Rühren wird abfiltriert und der gelbe Feststoff dreimal mit Methanol gewaschen. Der Feststoff wird in einen 1l-Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler überführt und in 400 ml Methanol gelöst. Anschließend werden 18,76 g (90,19 mmol) 1-Iodhexin **104** zugegeben. Der Tropftrichter wird mit einem Gemisch aus 75 ml Eisessig und 200 ml Methanol befüllt. Unter Rühren tropft man die Lösung so zu, dass das Reaktionsgemisch milde siedet. Nach erfolgter Zugabe lässt man abkühlen und gibt die Mischung auf 2 l Wasser. Man trennt die Phasen und wäscht die wässrige Phase dreimal mit je 250 ml Pentan. Die vereinigten Pentanphasen werden zweimal mit 1 l Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zum Abtrennen des möglicherweise entstandenen Iodhexans löst man den Rückstand in *n*-Butylamin und lässt bei RT 45 min stehen. Anschließend versetzt man mit 200 ml *n*-Pentan, wäscht mit zwei 300 ml-Portionen Wasser, mit 10%iger Salzsäure und zum Abschluss mit 300 ml Wasser. Im letzten Schritt trocknet man die organische Phase über Magnesiumsulfat und trennt das Pentan am Rotationsverdampfer ab.

Ausbeute: 5,92 g (31% d.Th.) [Lit.<sup>30</sup>: 55 %]

<sup>1</sup>H-NMR: (200 MHz /CDCl<sub>3</sub>):

δ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
0,92	t	5	A
1,25 – 1,60	m		B,C
1,99 - 2,24	m		D
6,10 – 6,25	m		E,F

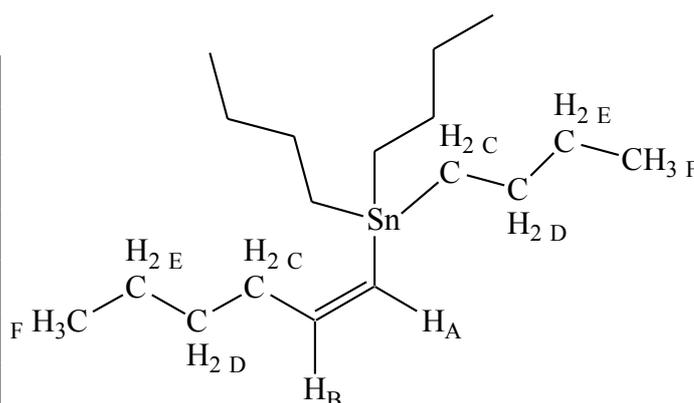


#### 9.4.12. (Z)-1-Hexenyl(tributyl)stannan **106**

(Z)-1-Iodhexan **105** wird in 20 ml Diethylether gelöst und die Lösung auf -78°C abgekühlt. 23 ml einer 1,7M Lösung von *tert.*-Butyllithium in *n*-Pentan werden langsam zugegeben und die Mischung 1 h bei -78°C gerührt. Nach der tropfenweisen Zugabe von 4,8 ml Tributylzinnchlorid lässt man die Lösung auf RT erwärmen. Nach der Hydrolyse mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Ammoniumchlorid werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt. In den nachfolgenden Reaktionen wurde das Rohprodukt ohne weitere Reinigung eingesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR: (500 MHz /CDCl<sub>3</sub>)

δ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
0,88	t	6,9	F
1,3-1,4	m		E
1,43-1,55	m		D
2,02	br.q	6,83	C
5,77	br.d	12,6	A
6,51	dt	12,6 (d); 7,01 (t)	B



#### 9.4.13. Versuch zur Direktsynthese des (Z)-1-Hexenyl(tributyl)stannan **106** aus 1-Hexin **103**

Nach einer Vorschrift von Yamamoto<sup>31</sup> werden 466 mg (2 mmol) Zirkontetrachlorid vorgelegt und sekuriert. Nach Zugabe von 5 ml Toluol wird die Lösung auf 0°C gekühlt und mit 1,15 ml (10 mmol) 1-Hexin **103** versetzt. Nach 5 min Rührzeit werden 4 ml (15 mmol) Tributylzinnhydrid dazugegeben und die Lösung 1 h bei 0°C gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von 1 ml Triethylamin beendet und auf RT erwärmt. Die Lösung wird über Celite filtriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit.

Eine Reinigung des Produktes gelang nicht, so dass immer ein Gemisch verschiedener zinnhaltiger Verbindungen entstand. Ein Einsatz des Rohproduktes in der Stille-Kupplungsreaktion mit dem Bromlacton **100** führte in einem erheblichen Anteil zur Übertragung eines Butylrestes, so dass das Stannan über den Umweg des Iodids dargestellt wurde.

#### 9.4.14. (R)-(1'Z)-3-(1-Hexenyl)-5-methylfuran-2(5H)-on (Desoxyfugomycin) (R)-**16**

In einem 50 ml Kolben werden 80 mg (0,13 mmol) Bistriphenylphosphindichloropalladium in 10 ml NMP gelöst und anschließend 200 mg (1,13 mmol) (R)-Bromlacton (R)-**100** in 3 ml NMP dazugegeben. Der Kolben wird mit Stickstoff gespült und 632 mg (1,5 eq) Z-1-Hexenyltributylzinnhydrid **106** werden zugegeben. Nach 96 Stunden Rühren bei RT wird mit 5 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch viermal mit je 15 ml Diethylether extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

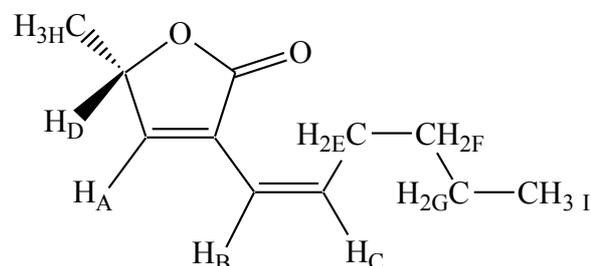
Laufmittel: Hexan : Essigester = 6:1

R<sub>f</sub> = 0,37

Ausbeute: 89 mg (44 % d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$ : (500 MHz / $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
0,9	t	7,1	I
1,2 – 1,5	m		F,G
1,4	d	7,2	H
2,2	q	6,9	E
5,0	q	6,7	D
5,9	dt	11,5 (d); 6,8 (t)	C
6,0	d	11,6	B
7,1	br.s		A



Das Spektrum stimmt mit dem Literaturdaten überein.

#### 9.4.15. Versuch der Synthese von Desoxyfugomycin durch Suzuki-Kupplung

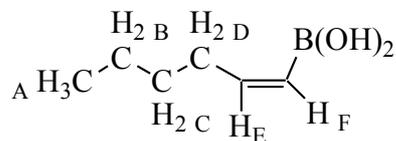
##### 9.4.15.1. (Z)-1-Hexenylboronsäure (Z)-108

In einem 100 ml Kolben mit Septum und Abgang zur Stickstoff/Vakuuminlinie werden 11,2 ml einer 1,6 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan vorgelegt und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend wird eine Lösung aus 2,5 g (11,9 mmol) (Z)-1-Iodhexan **105** zugetropft und die Lösung wird weitere 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 6,9 ml (30 mmol) Triisopropylborat zugegeben und die Lösung wird innerhalb von 16 h auf RT gebracht. Nach der Zugabe von 100 ml Wasser wird mit drei Portionen à 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden ihrerseits mit zwei 100 ml Portionen einer 10%igen Natriumhydroxidlösung extrahiert. Die wässrigen Phasen werden vereint, mit 50 ml Diethylether gewaschen und anschließend mit 5%iger Salzsäure angesäuert. Die saure Lösung wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleibt ein farbloses Öl, welches mit Wasser versetzt wird. Sofort fällt ein weißer Feststoff aus. Die Suspension wird 30 min bei RT und weitere 30 min bei  $5^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend filtriert. Der Feststoff wird an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 130 mg (8,3% d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$ : (500 MHz /  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
0,7	t	7,6	A
1,2 – 1,38	m		B,C
2,4	br. q	6,9	D
5,3	d	13,6	F
6,2	br.s		E



#### 9.4.15.2. Versuch der Suzuki-Kupplung

140 mg (0,8 mmol) des Bromlactons (**R**)-**100** werden mit 221 mg (1,6 mmol) Kaliumcarbonat, 110 mg (0,8 mmol) (*Z*)-1-Hexenylboronsäure (**Z**)-**108** und 46 mg (5 mol%)  $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$  in 8 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei RT gerührt. Nach 20 h Reaktionszeit wird die Lösung mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung hydrolysiert, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Rohausbeute: 226 mg

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt hauptsächlich das Bromlacton (**R**)-**100**. Die Signale des Produkts können zwar identifiziert werden, die Ausbeute liegt jedoch laut  $^1\text{H-NMR}$  unter einem Prozent.

#### 9.4.16. Sonogashira-Kupplung des Bromlactons (**R**)-**100** mit 1-Hexin **103**

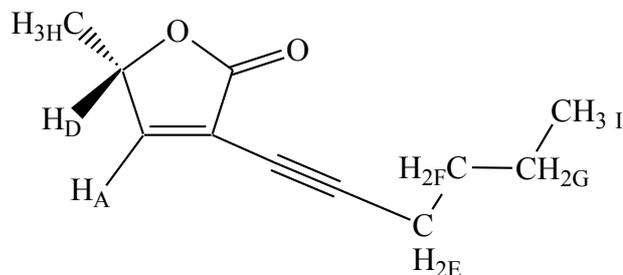
In einem mit Stickstoff gespülten Kolben werden 78 mg (0,44 mmol) Bromlacton (**R**)-**100**, 6,1 ml (0,66 mmol) 1-Hexin **103**, 15 mg (5 mol%) Bistriphenylphosphindichloropalladium, 4 mg (4 mol%) Kupfer(I)iodid und 0,2 ml (3 eq) Diisopropylamin in 10 ml Benzol gelöst und 60 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung auf ein 1:1 Gemisch aus Wasser und Hexan gegeben, die organische Phase mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und vom Rückstand ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen. Säulenchromatographische Reinigung ergab das Produkt **109**.

Laufmittel: Hexan : Essigester = 4:1

$R_f = 0,37$

Ausbeute: 15 mg (19% d.Th.)

$\delta$ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
0,9	t	7,4	I
1,2 – 1,6	m		F,G
1,5	d	6,9	H
2,4	t	7,3	E
5,1	m		D
7,3	d	1,9	A



#### 9.4.17. Hydrierung des Hexinylfuranons **109**

10 mg des Furanons **109** werden in 15 ml Methanol gelöst und mit einer Spatelspitze Palladium auf Bariumsulfat und einem Tropfen Chinolin versetzt. Anschließend wird für 30 min bei Normaldruck und RT hydriert, der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnten keine Signale des Desoxyfugomycins gefunden werden.

## 9.5. Versuche zur Makrocyclisierung

### 9.5.1. Dibrommethylencyclohexan 116

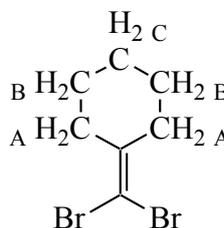
Nach einer Vorschrift von Seebach<sup>36</sup> werden 5 g (50,9 mmol) Cyclohexanon **115**, 21,9 g (66,2 mmol) Tetrabrommethan und 34,9 g (132,34 mmol) Triphenylphosphin in 750 ml Toluol gelöst und 2 h bei 65°C gerührt. Nach dem Abfiltrieren wird der Feststoff zweimal mit ca. 50°C warmem *n*-Hexan gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt, erneut filtriert und der Feststoff noch viermal mit warmem *n*-Hexan gewaschen. Nach der Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand im Vakuum destilliert.

Siedepunkt: 48°C bei 0,5 mbar [Lit.<sup>36</sup>: 57°C bei 0,5 mbar]

Ausbeute: 80 % [Lit.<sup>36</sup>: 80%]

<sup>1</sup>H-NMR: (500 MHz /CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ / [ppm]	M	Zuordnung
1,55 – 1,65	m	B,C
2,38 – 2,48	m	A



### 9.5.2. (2,2-Dibromovinyl)-trimethylsilan 118

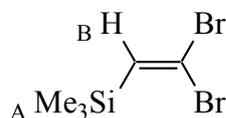
In einem 250 ml Kolben werden 30 ml HMPT, 13 g (200 mmol) Zink und 30 ml abs. Diethylether vorgelegt und tropfenweise mit einem Gemisch aus 10,5 ml (100 mmol) Bromal **117** und 16,4 ml (130 mmol) Trimethylsilylchlorid versetzt. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung auf 100 ml *n*-Pentan gegeben und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Destillation ergibt den Silylenolether **118**, als Nebenprodukt liegt Bromal **117** zu ca. 8 % vor.

Siedepunkt: 42°C bei 2,6 mbar

Ausbeute: 9,7 g (35% d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz /  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ / [ppm]	M	Zuordnung
0,2	s	A
6,8	s	B



### 9.5.3. Synthese des (*S*)-4-(2,2-Dibromomethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolans 18

#### 9.5.3.1. 2,3-*O*-Isopropyliden-*D*-glyceraldehyd 86

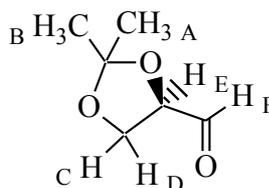
In einem 1 l Einhalskolben mit großem Magnetrührstab werden 72 g (275 mmol) 1,2:5,6-Diisopropyliden-*D*-mannitol **85** in 500 ml trockenem Dichlormethan unter starkem Rühren zum Sieden erhitzt. Nachdem sich der Feststoff gelöst hat, wird der Heizpilz entfernt und die Lösung bis knapp unter den Siedepunkt abgekühlt. Unter Rühren werden 10 g Celite zugegeben und man lässt die Lösung auf RT abkühlen. Anschließend wird diese Lösung über Celite in einen 2 l-Dreihalskolben filtriert. Dieser Kolben wird mit einem KPG-Rührer, Thermometer und Wasserbad versehen und man gibt unter starkem Rühren 25 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und portionsweise 70,5 g (330 mmol) Natriummetaperiodat so hinzu, dass die Innentemperatur 35°C nicht überschreitet. Nach 2 h Rühren werden 35 g Magnesiumsulfat zur Lösung gegeben und das Rühren wird weitere 20 min fortgeführt. Der Feststoff wird abfiltriert und mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wird eingengt und der Rückstand im Vakuum in eine gekühlte Vorlage destilliert.

Siedepunkt: 58°C bei 21 mbar [Lit.<sup>5</sup>: 60-65°C bei 21 mbar]

Ausbeute: 45 g ( 63% d.Th.) [Lit.<sup>5</sup>: 34 -45% d.Th.]

<sup>1</sup>H-NMR: (500 MHz /CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
1,38	s		A
1,45	s		B
4,06	dd	8,8; 7,5	C
4,13	dd	8,8; 7,5	D
4,35	ddd	7,5; 4,7; 1,9	E
9,68	d	1,9	F



#### 9.5.4. (S)-4-(2,2-Dibromomethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan 18

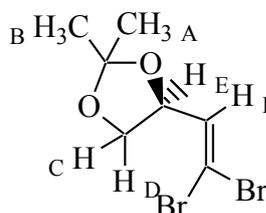
Zu einer eisgekühlten Lösung von 70,65 g (270 mmol) Triphenylphosphin in 150 ml Dichlormethan wird eine Lösung aus 45,05 g (136 mmol) Tetrabrommethan in 65 ml abs. Dichlormethan bei einer Temperatur zwischen 4 und 7°C getropft. Diese Lösung wird anschließend auf 0°C abgekühlt und es wird eine Lösung aus 13 g (100 mmol) 2,3-O-Isopropyliden-glyceraldehyd **86** und 10,4 g (14,3 ml) Triethylamin in 30 ml Dichlormethan zutropft. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung weitere 30 min bei 0°C gerührt und dann auf RT erwärmt. Diese Mischung wird auf 200 ml *n*-Pentan gegeben und die Suspension über Celite filtriert. Der Feststoff wird mit zwei Portionen à 50 ml Diethylether gewaschen und dann in wenig Dichlormethan gelöst. Diese Lösung wird mit einem großen Überschuss an *n*-Pentan versetzt und erneut filtriert. Die Filtrate werden vereinigt und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird erneut mit *n*-Pentan versetzt, der Feststoff abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert.

Siedepunkt: 57°C bei 1,3 mbar [Lit.<sup>5</sup>: 70-76°C bei 1,3 mbar]

Ausbeute: 17,45 g (61% d.Th.) [Lit.<sup>5</sup>: 63% d.Th.]

$^1\text{H-NMR}$ : (500 MHz /  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
1,38	s		A
1,45	s		B
4,67	dd	8,5; 6,5	C
4,17	dd	8,8; 6,3	D
4,69	dt	7,6; 6,4	E
9,68	d	7,6	F



### 9.5.5. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Sonogashira-Kupplung von 1,1-Dibromolefinen mit 1-Hexinmagnesiumbromid (AAV 1)

#### 9.5.5.1. Darstellung der Hexinrignardverbindung

2,1 g (25,5 mmol) 1-Hexin **103** werden in 5 ml abs. Diethylether gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend werden 8,5 ml (25,5 mmol) einer 3M Lösung von Ethylmagnesiumbromid in Diethylether langsam zugetropft. Nach Ende der Zugabe wird die Lösung 1 h unter Rückfluss erhitzt.

#### 9.5.5.2. Kupplungsreaktion

In einem 100 ml Schlenkkolben werden 5 mol% Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) vorgelegt und sekuriert. Der Katalysator wird in Benzol gelöst und 1 g Dibromolefin wird zugegeben. Die Lösung wird auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt und mit 2,2 eq der Hexinrignardlösung versetzt. Nach der Zugabe wird zunächst 1 h bei  $0^\circ\text{C}$  und anschließend weitere 20 h bei RT gerührt. Nach dem Rühren wird mit 5 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung hydrolysiert, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

### 9.5.6. Kupplung mit (S)-4-(2,2-Dibromomethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan

Analog AAV 1 werden 1 g (3,5 mmol) Dibromolefin **18** mit 4,8 ml (7,7 mmol) der in 8.5.5.1 hergestellten Hexingrignardlösung umgesetzt.

Rohausbeute: 1,25 g

Da die Spektren des Eduktes **18** und des Enins (**Z**)-**87** bekannt sind, kann aus dem Rohspektrum (<sup>1</sup>H-NMR) das Verhältnis der Produkte zueinander anhand der vinyl-ständigen Wasserstoffatome bestimmt werden. Bei 6,1 ppm zeigt das Spektrum des Endiins **122** ein Dublett ( $J = 8,4$  Hz) mit der Intensität 29. Die Integration des Eninsignals (**Z**)-**87** beträgt 43 (6,25 ppm) und die des Eduktes **18** 28 (6,54 ppm). (Summe der Integrationen: 100) Damit entsteht das Enin (**Z**)-**87** in einem Verhältnis von 1,5 zum Endiin **122**.

#### 9.5.7. Kupplung mit (2,2-Dibromovinyl-)trimethylsilan **118**

Analog AAV 1 werden 1 g (3,6 mmol) Dibromolefin **118** mit 5 ml (7,92 mmol) der in 8.5.5.1 hergestellten Lösung umgesetzt.

Rohausbeute: 0,79 g

Bei der Untersuchung des Rohproduktes mittels GC/MS konnte neben dem Produkt **122** in einem großen Anteil das Selbstassoziationsprodukt des 1-Hexins, 5,8-Dodecadiin **121**, gefunden werden.

#### 9.5.8. Kupplung mit Dibrommethylcyclohexan **116**

Analog AAV 1 werden 1 g (3,9 mmol) Dibromolefin **116** mit 5,4 ml (8,58 mmol) der in 8.5.5.1 hergestellten Lösung umgesetzt.

Rohausbeute: 1,15 g

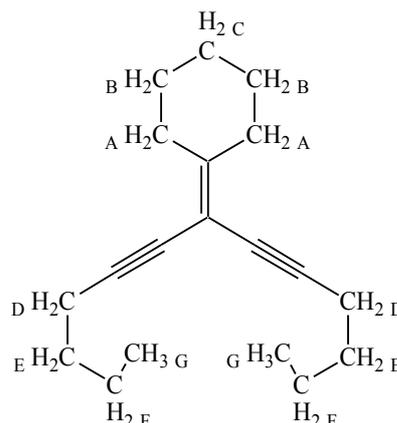
Bei der Untersuchung des Rohproduktes mittels GC/MS konnte neben dem Produkt **119** nur das Edukt **116** identifiziert werden. Das einfach alkylierte Produkt konnte nicht nachgewiesen werden. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Laufmittel: Hexan : Essigester = 4:1

$R_f = 0,56$

<sup>1</sup>H-NMR: (500 MHz /CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
0,9	t	7,2	G
1,35 – 1,8	m		A,B,C,E,F
2,24	t	6,9	D



Massenspektrometrie GC/MS (RT: 6,98)

<i>m/Z</i>	<i>rel. Int.</i>	<i>Zuordnung</i>
91	45	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> <sup>+</sup>
115	54	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> <sup>+</sup>
128	65	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> <sup>+</sup>
129	100	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> <sup>+</sup>
157	53	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> <sup>+</sup>
171	42	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> <sup>+</sup>
256	58	M <sup>+</sup>

### 9.5.9. Synthese des 1,13-Tetradecadiins 126

#### 9.5.9.1. 1,14-Trimethylsilyl-1,13-Tetradecadiin 125

In einem 250 ml Kolben mit Tropftrichter und Abgang zur Stickstoff/Vakuuminlinie werden 21 ml (152 mmol) Trimethylsilylacetylen **39** in 55 ml abs. THF gelöst und auf -15°C gekühlt. Nach Zugabe von 95 ml (152 mmol) einer 1,6 M Lösung von Butyllithium in *n*-Hexan wird die Lösung weitere 15 min bei -15°C gerührt. Anschließend werden 28 ml (160 mmol) HMPT zugegeben und die Lösung wird auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 15,6 g (52 mmol) Dibromdecan **124** gelöst in 75 ml THF durch den Tropftrichter zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wird das Kühlbad entfernt und die Lösung 4 h unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird in 250 ml Diethylether aufgenommen und dreimal mit Wasser und einmal mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

9.5.9.2. 1,13-Tetradecadiin **126**

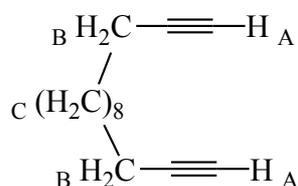
Zur Synthese des Tetradecadiins **126** wird das Rohprodukt aus Versuch 8.5.9.1 in 50 ml abs. THF aufgenommen, mit 100 ml einer 2M Natriummethanolatlösung versetzt und 2h bei RT gerührt. Im Anschluss wird die Lösung auf 200 ml eines Hexan-Wasser-Gemisches (1:1) gegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je ca. 80 ml Hexan extrahiert und die vereinigten organische Phasen werden mit 100 ml einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 1,3 g (13% d.Th.)

Siedepunkt: 67°C bei 0,025 mbar

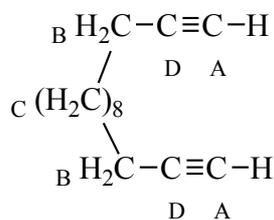
<sup>1</sup>H-NMR: (500 MHz /CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
1,28 – 1,55	m		C
1,93	t	2,7	A
2,17	dt	7,2 (t); 2,6 (d)	B



<sup>13</sup>C-NMR: (125 MHz/ CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ / [ppm]	Zuordnung	$\delta$ / [ppm]	Zuordnung
18,8	B	29,8	C
28,9	C	68,4	A
29,1	C	85,2	D
29,5	C		



## Massenspektrometrie FAB

<i>m/Z</i>	<i>rel. Int.</i>	<i>Zuordnung</i>
194	0,6	C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> <sup>+</sup>
133	10,4	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> <sup>+</sup>
121	9,2	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> <sup>+</sup>
119	10,9	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> <sup>+</sup>
109	10	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> <sup>+</sup>
95	40,7	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> <sup>+</sup>
81	100	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> <sup>+</sup>
67	89,2	C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> <sup>+</sup>
55	65,1	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> <sup>+</sup>
53	25,5	C <sub>4</sub> H <sub>5</sub> <sup>+</sup>
41	86,5	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> <sup>+</sup>
39	33,1	C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> <sup>+</sup>

### 9.5.10. Versuche zur Synthese des 3-Cyclohexylidencyclopentadeca-1,4-diins

#### 9.5.10.1. mit 1,13-Tetradecadiin-1,14-dimagnesiumbromid **127**

Unter Eiskühlung werden zu einer Lösung von 749 mg (3,9 mmol) 1,13-Tetradecadiin **126** in abs. Diethylether 3,25 ml (9,75 mmol) einer 3M Ethylmagnesiumbromidlösung in Diethylether gegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung 1h unter Rückfluss erhitzt. In einem weiteren Kolben werden 225 mg (5 mol%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) sekuriert und in 20 ml Benzol gelöst. Die abgekühlte Grignardlösung sowie eine Lösung von 1 g (3,9 mmol) des Dibromolefins **116** in Benzol werden langsam über einen Zeitraum von 3 h zugetropft. Die Lösung wird 16 h bei RT gerührt und dann mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige wird noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 1,0 g (Rohprodukt)

Bei der Analyse des Rohproduktes durch GC/MS und <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie konnte kein Hinweis

auf die Entstehung des Produktes gefunden werden.

In einem weiteren Versuch wurde die Dauer der Zugabe von 3h auf 24 h verlängert. Auch so konnte kein Produkt gewonnen werden.

#### 9.5.10.2. mit 1,13-Tetradecadiin **126** unter Kupfer-Co-Katalyse

In einem Kolben mit Septum und Abgang zur Stickstoff/Vakuuminlinie werden 7,6 mg (4 mol%) Kupfer(I)iodid vorgelegt und sekuriert. Anschließend werden eine Lösung von 70,2 mg (6 mol%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) in 10 ml Benzol sowie 300 mg (3 eq) Diisopropylamin zugegeben. In der Zwischenzeit werden zwei Lösungen hergestellt, einmal eine Lösung von 314 mg (1 mmol) Dibromolefin **116** in 4,5 ml Benzol und zweitens eine Lösung von 190,3 mg (1 mmol) 1,13-Tetradecadiin **126** in 4,5 ml Benzol. Diese Lösungen werden jeweils in einer Spritze aufgenommen und mit Hilfe zweier Perfusoren innerhalb von 7 h zu der Katalysatorlösung im Kolben gegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung weitere 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung auf 20 ml Hexan gegeben, dreimal mit Wasser und einmal mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt untersucht.

Ausbeute: 430 mg (Rohprodukt)

Bei der GC/MS-Analyse stellte sich heraus, dass das Rohprodukt zu einem großen Anteil aus dem Dibromolefin **116** besteht. Die Verwendung der klassischen Sonogashira-Bedingungen stellt also keine Lösung dar.

#### 9.5.11. Versuch zur Darstellung von Cyclohexylidencycloheptan mit 1,6-Hexyldimagnesiumbromid **130**

In einem Kolben mit Septum, Tropftrichter und Rückflusskühler mit Abgang zur Stickstoff/Vakuuminlinie werden 486 mg (20 mmol) Magnesium mit 10 ml abs. THF überschichtet. Anschließend werden 0,7 ml (2 mmol) 1,6-Dibromhexan, gelöst in 10 ml abs. THF, langsam zugetropft. Um die Reaktion zu starten, wird Dibromethan zugetropft und mit einem Wasserbad auf 40°C erhitzt. Anschließend wird weitere 4 h bei 40°C gerührt. In einem weiteren Kolben werden

115 mg (5 mol%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) eingewogen und in 25 ml THF gelöst. 500 mg (2 mmol) des Dibromolefins **116** werden zugegeben und anschließend unter Rühren die Grignardlösung aus dem anderen Kolben. Die so entstandene Lösung wird 14 h bei RT gerührt und anschließend mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Im Rohprodukt konnte ausschließlich das Edukt **116** nachgewiesen werden.

### 9.5.12. Versuch zur Darstellung von Cyclohexylidencycloheptan mit 1,6-Hexyldizinkiodid **131**

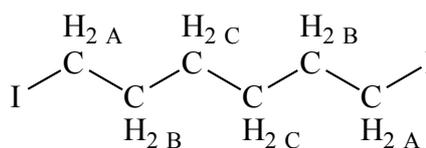
#### 9.5.12.1. Synthese von 1,6-Diiodhexan

Zu einer Lösung von 30 g (200 mmol) Natriumiodid in 200 ml Aceton werden 12,2 g (50 mmol) 1,6-Dibromhexan in 50 ml Aceton über einen Tropftrichter gegeben. Die Lösung wird 3h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das entstandene Natriumbromid abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Hexan aufgenommen und über Kieselgel vom restlichen Feststoff befreit. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 16 g (47 mmol) 94% d.Th.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz /CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
1,3 – 1,5	m		C
1,75 – 2,0	m		B
3,22	t	6,9	A



*9.5.12.2. Versuch der Synthese von Cyclohexylidencycloheptan*

1,3 g (20 mmol) Zinkstaub werden vorgelegt, sekuriert und mit 20 ml THF überschichtet. Anschließend werden 1,7 g (5 mmol) 1,6-Diiodhexan zugetropft und zum Starten der Reaktion 0,5 ml 1,2-Dibromethan. Die Lösung wird 2 h unter Rückfluss erhitzt. In einem weiteren Kolben werden 231 mg (5 mol%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) in 40 ml THF gelöst und mit 1 g (4 mmol) Cyclohexylidendibromolefin **116** versetzt. Zu dieser Lösung wird mittels einer Spritze die Lösung des Zinkorganyls gegeben und das Ganze 68 h unter Rückfluss erhitzt. Nach der Hydrolyse mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels GC/MS untersucht. Es konnte nur die Edukte und als Nebenprodukt Diiodbutan identifiziert werden.

## **9.6. Versuche zur Synthese der 3(2H)-Furanone**

### **9.6.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Addition des Dibromolefins **42** an Aldehyde (AAV 2)**

Nach einer Vorschrift von H. Mahler und K. Opdenbusch<sup>14</sup> werden in einen Zweihalschlenkkolben mit Abgang zur Stickstoff/Vakuumlínie, Innenthermometer und Magnetrührstab 318 mg (1 mmol) des Dibromolefins **42** in 5 ml abs. Diethylether vorgelegt und unter Stickstoffatmosphäre auf  $-110^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Unter starkem Rühren werden innerhalb von 10 min 0,59 ml (0,95 mmol) einer 1,6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan mit einer Spritze durch eine Serumkappe zugegeben. Die Innentemperatur sollte hierbei  $-105^{\circ}\text{C}$  nicht überschreiten.

Nach etwa 1/3 der Zugabe beginnt ein weißer Niederschlag auszufallen; der Niederschlag verstärkt sich im Laufe der Zugabe.

Anschließend lässt man noch 15 min rühren, tropft innerhalb der nächsten 10 min weitere 0,03 ml (0,04 mmol) der 1,6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan zu und rührt bei  $-105^{\circ}\text{C}$  bis  $-100^{\circ}\text{C}$  noch 20 min. weiter.

Nach erneutem Abkühlen auf  $-112^{\circ}\text{C}$  wird diese Suspension dann mit 0,2 ml abs. THF versetzt. In einem zweiten Kolben mit Abgang zur Stickstoff/Vakuumlínie werden ca. 1,1 eq des Aldehyds in Tetrahydrofuran (bei einem 10 mmol Ansatz etwa 25 ml THF) gelöst, auf  $-100^{\circ}\text{C}$  vorgekühlt und zwei Minuten nach der Zugabe des Tetrahydrofurans mittels Doppelkanüle so zu der Suspension gegeben, dass die Innentemperatur  $-108^{\circ}\text{C}$  nicht überschreitet. Anschließend wird 3,5 h bei  $-105^{\circ}\text{C}$  und weitere 1,5 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt.

Bei dieser Temperatur setzt man 0,5 ml einer gesättigten wässrigen Ammoniumchloridlösung zu, lässt auf Raumtemperatur aufwärmen und trennt dann die organische Phase ab. Die wässrige Phase wird mit je 5 ml Diethylether fünfmal extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit je 1 ml einer gesättigten wässrigen Ammoniumchloridlösung und einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer von den Lösungsmitteln befreit.

### **9.6.2. Addition an Benzaldehyd **12****

Gemäß AAV 2 wird zu einer Suspension, die aus 5 g (15,72 mmol) Dibromolefin **42** und 9,73 ml (15,56 mmol; 0,99 eq) einer 1,6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan hergestellt worden ist, bei

-110°C langsam eine Lösung von 1,82 g (17,19 mmol) frisch destilliertem Benzaldehyd **12** in 14,3 ml abs. THF so zugetropft, dass eine Temperatur von -105°C nicht überschritten wird.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Laufmittel: Hexan : Essigester : Chloroform = 1:2:1

$R_f = 0,69$

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur<sup>14</sup> überein.

Ausbeute: 2,04 g (7,26 mmol) 46 % d.Th. [Lit<sup>14</sup>: 93 %]

### 9.6.3. Addition an 1-Methyl-imidazol-5-carbaldehyd **146**

Gemäß AAV 2 wird zu einer Suspension, die aus 3,14 g (10 mmol) Dibromolefin **42** und 6,2 ml (9,9 mmol; 0,99 eq) einer 1,6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan hergestellt worden ist, bei -110°C langsam eine Lösung von 1 g (9,1 mmol) 1-Methyl-imidazol-5-carbaldehyd **146** in 25 ml abs. THF so zugetropft, dass eine Temperatur von -105°C nicht überschritten wird.

Aus der etherischen Phase ist ein Feststoff ausgefallen, der mit einem Gemisch aus Diethylether/Chloroform (10:1) gewaschen wurde. Die Ausbeute betrug 680 mg. (21% d.Th.)

Die Mutterlauge wurde eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. So konnten weitere 620 mg des Alkohols **147** gewonnen werden. (20% d.Th.)

Laufmittel: Essigester : Methanol = 5:1

$R_f = 0,38$

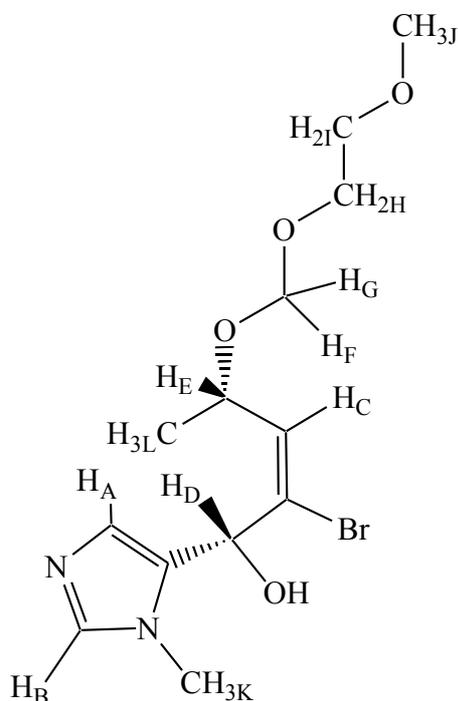
Gesamtausbeute: 1,3 g (41% d.Th.)

$[\alpha]_D^{20} = -38,1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 1)

<sup>1</sup>H-NMR: (500 MHz /CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung	$\delta$ / [ppm]	M	J / [Hz]
Hauptdiastereomer				Nebendiastereomer		
7,41	s		B	7,39	s	
7,01	s		A			
6,13	d	9,46	C	6,08	d	9,77
5,58	s		D	5,78	s	
4,97	dq	9,46 (d); 6,34 (q)	E	4,57	dq	9,69 (d); 6,36 (q)
4,68	AB-System	7,25	F,G	4,75	AB-System	7,25 Hz
3,7	s		K	3,72	s	

3,69 -3,50	m		H,I			
3,39	s		J	3,38	s	
1,28	d	6,38	L	1,22	d	6,31 Hz



$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz /CDCl<sub>3</sub>)

139,8 ppm	C-H <sub>B</sub>	139,7 ppm	72,0 ppm	C-H <sub>D</sub>	72,2 ppm
137,4 ppm	Aromat	136,3 ppm	69,6 ppm	C-H <sub>2I</sub>	
130,7 ppm	C-H <sub>C</sub>	129,8 ppm	68,9 ppm	C-H <sub>2H</sub>	69,0 ppm
129,0 ppm	C-Br	128,8 ppm	67,1 ppm	C-H <sub>E</sub>	67,4 ppm
126,9 ppm	C-H <sub>A</sub>		59,3 ppm	C-H <sub>3J</sub>	
93,8 ppm	C-H <sub>G</sub> H <sub>F</sub>	94,0 ppm	32,3 ppm	C-H <sub>3K</sub>	32,8 ppm
			21,7 ppm	C-H <sub>3L</sub>	21,4 ppm

Massenspektrometrie EI

<i>m/Z</i>	<i>rel. Int.</i>	<i>Zuordnung</i>
349; 351	< 1	M <sup>+</sup> +H
315; 317	< 1	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> Br N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>

<i>m/Z</i>	<i>rel. Int.</i>	<i>Zuordnung</i>
269	11	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
242; 244	36 / 37,1	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sup>+</sup>
227; 229	100 / 94	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> BrN <sub>2</sub> O <sup>+</sup>
163	81,6	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sup>+</sup>
135	50,4	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> O <sup>+</sup>
111	88,3	C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> O <sup>+</sup>
83	30,6	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> <sup>+</sup>

#### 9.6.4. Addition an Isonicotinylaldehyd **148**

Gemäß AAV 2 wird zu einer Suspension, die aus 2 g (6,29 mmol) Dibromolefin **42** und 3,9 ml (6,24 mmol; 0,99 eq) einer 1,6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan hergestellt worden ist, bei -110°C langsam eine Lösung von 0,6 ml (6,92 mmol) frisch destilliertem Isonicotinylaldehyd **148** in 18 ml abs. THF so zugetropft, dass eine Temperatur von -105°C nicht überschritten wird.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Nach der säulenchromatographischen Reinigung konnten im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum keine Signale für das Produkt gefunden werden.

## 9.7. Allyllierungen

### 9.7.1. [1-Allyloxy-2-bromo-4-(methoxyethoxymethoxy)-pent-2-enyl]benzen 151

#### 9.7.1.1. Allylierung des Bromhydrins 145 mit Allylcarbonat 153

1,07 g (3,11 mmol) Bromhydrin **145** und 180 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (5 mol%) werden in einen 50 ml Zweihalskolben mit Septum und Rückflusskühler mit Abgang zur Stickstoff/Vakuuminlinie eingewogen und sekuriert. Anschließend werden 722 mg (6,22 mmol) Methylallylcarbonat **153** und 30 ml Tetrahydrofuran dazugegeben und das Gemisch wird 30 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird mit 15 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung hydrolysiert, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit Diethylether extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Laufmittel: Hexan : Essigster = 2:1

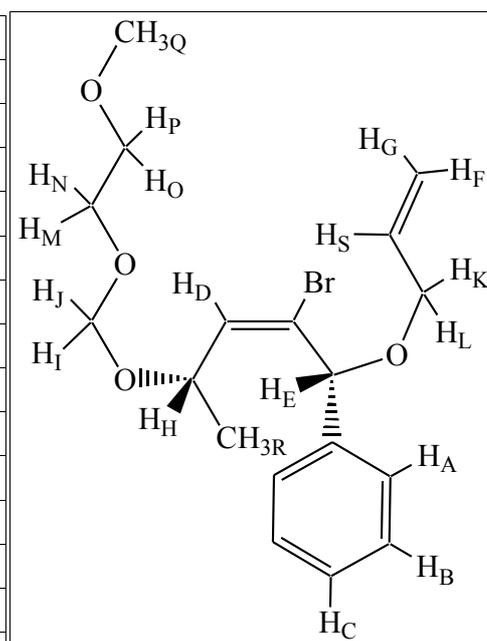
$R_f = 0,64$

Das Produkt wird unter Stickstoff im Gefrierschrank aufbewahrt.

$[\alpha]_D^{20} = -199^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1,21$ )

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz /  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
7,52	br. d	7,5	A
7,37 – 7,33	m		B
7,32 – 7,29	m		C
6,15	d	9,2	D
5,99	ddt	10,6 (d); 17,3 (d); 5,3 (t)	S
5,40	s		E
5,36	dq	17,3 (q); 1,7 (d)	F
5,24	dq	10,4 (q); 1,4 (d)	G
4,83	dq	9,2 (d); 6,3 (q)	H
4,75	AB-System	7,1	I,J
4,15	ddt	12,8 (d); 5,2 (d); 1,6 (t)	K
3,99	ddt	12,8 (d); 5,7 (d); 1,4 (t)	L
3,79 – 3,74	m		M
3,67 – 3,62	m		N



3,54 – 3,51	m		O,P
3,36	s		Q
1,34	d	6,3	R

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz /CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ [ppm]	Zuordnung	$\delta$ [ppm]	Zuordnung
21,8	C-H <sub>R</sub>	117,8	C-H <sub>G</sub> H <sub>F</sub>
59,4	C-H <sub>Q</sub>	127,1	C-H <sub>A</sub>
67,4	C-H <sub>H</sub>	128,2	C-H <sub>C</sub>
69,1	C-H <sub>K</sub> H <sub>L</sub>	128,5	C-H <sub>B</sub>
69,6	C-H <sub>M</sub> H <sub>N</sub>	129,5	C-Br
72,1	C-H <sub>O</sub> H <sub>P</sub>	134,6	C-H <sub>D</sub>
78,0	C-H <sub>E</sub>	138,7	Aromat
93,1	C-H <sub>I</sub> H <sub>J</sub>	139,1	C-H <sub>S</sub>

Massenspektrometrie FAB

$m/Z$	rel. Int.	Zuordnung
407, 409	4,6 / 5,0	M <sup>+</sup> + Na
385, 387	1,0 / 1,0	M <sup>+</sup>
279,281	5,7 / 4,9	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> Br O <sup>+</sup>
237, 239	4,6 / 4,3	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> Br O <sup>+</sup>
199	33,2	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> O <sup>+</sup>
159	34,5	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> O <sup>+</sup>
89	100	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> <sup>+</sup>
77	21,5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>+</sup>
59	81,8	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O <sup>+</sup>

#### 9.7.1.2. Versuch zur Allylierung des Bromhydrins **145** mit Allylbromid **150** und Natriumhydrid als Base

Zu 80 mg (3,3 mmol) Natriumhydrid in 6 ml abs. DME werden 1 g (3,15 mmol) Bromhydrin **145** in 4 ml DME getropft. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch 1 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung verfärbt sich dabei orange. Die Lösung wird auf RT abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 0,3 ml (3,2 mmol) Allylbromid **150** in 5 ml DME versetzt. Nach beendeter Zugabe wird 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird mit 5 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung

hydrolisiert und dreimal mit jeweils 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 730 mg (Rohprodukt)

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnten keine Signale gefunden werden, die auf ein mögliches Produkt hinweisen, das Edukt **145** konnte hingegen deutlich erkannt werden.

#### 9.7.1.3. Versuch zur Allylierung des Bromhydrins **145** mit Allylbromid **150** und *n*-Butyllithium als Base

410 mg (1,2 mmol) des Bromhydrins **145** werden in 20 ml THF gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0,75 ml (1,2 mmol) einer 1,6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan langsam zugetropft. Nach 30 min Rühren werden 0,1 ml (1,3 mmol) Allylbromid zugetropft und das Kühlbad wird entfernt. Nach einer Rührzeit von 48 h bei RT wird mit Wasser hydrolisiert und das Gemisch viermal mit je 15 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das Produkt erhalten werden.

Laufmittel: Hexan : Essigester = 2:1

Ausbeute: 100 mg (21 % d. Th.)

Neben dem Produkt **151** konnten 156 mg (38%) des Eduktes **145** zurückgewonnen werden.

#### 9.7.2. Versuch zur Eintopfreaktion ausgehend von Dibromolefin **42**

Analog zu AAV 2 wird zu einer Suspension, die aus 2,17 g (6,8 mmol) Dibromolefin **42** in 30 ml Diethylether und 4,2 ml einer 1,6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan dargestellt worden ist, bei  $-110^\circ\text{C}$  langsam eine Lösung von 800 mg (7,5 mmol) Benzaldehyd **12** in 7 ml THF zugetropft. Anstatt die Reaktion durch die Zugabe einer Ammoniumchloridlösung zu hydrolisieren, werden 1,7 g (13,6 mmol) Allylbromid **150** langsam zugegeben und die Mischung wird über Nacht auf RT erwärmt. Anschließend wird die Lösung 6 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird die Lösung mit einer gesättigten Natriumchloridlösung hydrolisiert und viermal mit je 15 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Vom Rohprodukt wurde ein  $^1\text{H-NMR}$ -

Spektrum aufgenommen. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum konnten jedoch keine Signale gefunden werden, die auf ein mögliches Produkt hinweisen.

### 9.7.3. 5-[1-Allyloxy-2-bromo-4-(methoxyethoxymethoxy)-pent-2-enyl]-1-methyl-1*H*-imidazol 154

310 mg Bromhydrin **147** (0,89 mmol) und 74 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (7 mol%) werden in einen 50 ml Zweihalskolben mit Septum und Rückflußkühler mit Abgang zur Stickstoff/Vakuumlíne eingewogen und sekuriert. Anschließend werden 200 mg (1,78 mmol) Methylallylcarbonat **153** und 17 ml Tetrahydrofuran dazugegeben und das Gemisch 30 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird mit 15 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung hydrolysiert, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Laufmittel: Essigester : Methanol = 5:1

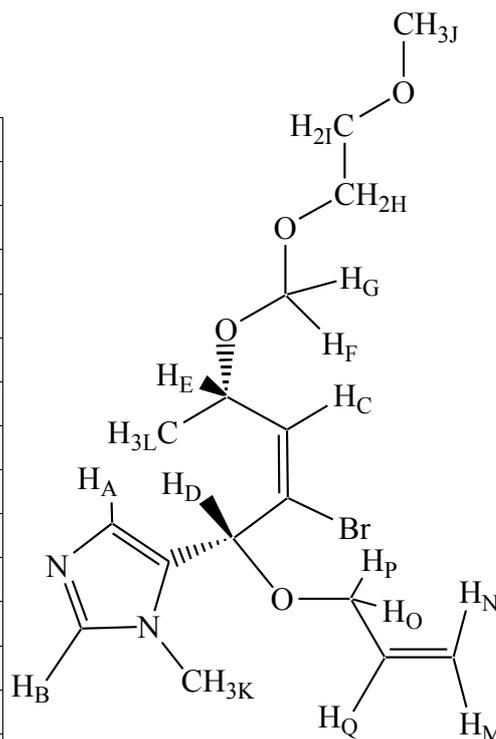
$R_f = 0,56$

Ausbeute: 80 mg (0,2 mmol) 24% d.Th.

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0,51$ )

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz /  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
7,39	s		A
7,12	s		B
6,24	d	9,3	C
5,98	ddt	6,4 (d); 22,4 (d); 5,3 (t)	Q
5,36	s		D
5,33	dd	17,2; 1,5	N
5,26	d	10,3	M
4,67	dq	10,4 (q); 1,4 (d)	E
4,56	s		F,G
4,17	dd	12,2; 5,4	P
3,92	dd	12,3; 6,6	O
3,68 – 3,62	m		H
3,50 – 3,43	m		I
3,66	s		K
3,34	s		J
1,29	d	6,3	L

 $^{13}\text{C-NMR}$ : (125 MHz /  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ [ppm]	Zuordnung	$\delta$ [ppm]	Zuordnung
20,2	C-H <sub>3</sub> L	91,8	C-H <sub>G</sub> H <sub>F</sub>
31,3	C-H <sub>3</sub> K	117,6	C-H <sub>N</sub> H <sub>M</sub>
57,9	C-H <sub>3</sub> J	123,8	C-H <sub>A</sub>
65,8	C-H <sub>K</sub> H <sub>L</sub>	127,5	C-Br
67,4	C-H <sub>M</sub> H <sub>N</sub>	128,6	C-H <sub>C</sub>
68,5	C-H <sub>O</sub> H <sub>P</sub>	132,6	C-H <sub>B</sub>
70,7	C-H <sub>E</sub>	138,3	Aromat
70,7	C-H <sub>I</sub> H <sub>J</sub>	138,4	C-H <sub>Q</sub>

Massenspektrometrie EI

<i>m/z</i>	<i>rel. Int.</i>	Zuordnung
347; 349	10,4 / 9,8	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> Br N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> <sup>+</sup>
282; 284	14,9 / 15,5	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> Br O <sub>4</sub> <sup>+</sup>
241; 243	34,6 / 37,6	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> Br O <sup>+</sup>
203	53	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> O <sub>4</sub> <sup>+</sup>

<i>m/Z</i>	<i>rel. Int.</i>	<i>Zuordnung</i>
189	28,1	$C_{11}H_{13}N_2O^+$
162	42,8	$C_9H_{10}N_2O^+$
135	13,8	$C_8H_{11}N_2^+$
123	26,9	$C_6H_7N_2O^+$
109	21	$C_5H_5N_2O^+$
89	27,2	$C_4H_9O_2^+$
57	100	$C_3H_5O^+$

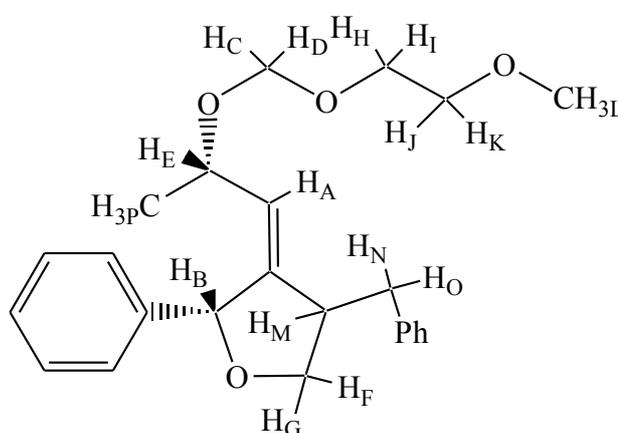
## 9.8. Cyclisierungen

### 9.8.1. 4-Benzyl-3-[2-(2-methoxyethoxymethoxy)-propyliden]-2-phenyl-tetrahydrofuran 182

Analog Literatur<sup>52</sup> werden 54 mg (0,14 mmol) **151** in 1 ml Ethanol gelöst und 69,1 mg (0,21 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 26,4 mg (0,21 mmol) Phenylboronsäure werden zugegeben. Die Mischung wird mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt und mit 4,9 mg (3 mol%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Direkt danach wird der Kolben in ein auf 60°C vorgeheiztes Ölbad gestellt und bei dieser Temperatur 2 h unter Stickstoff gerührt. Anschließend wird das Ethanol am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in einem Diethylether / Wasser Gemisch (1:1) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt und die Fraktionen mittels GC/MS untersucht. Als Hauptprodukt konnten 5,4 mg (10%) **182** nachgewiesen werden. Außerdem wurde eine unreine Fraktion von **181** gefunden.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz /CDCl<sub>3</sub>)

δ [ppm]	M	J/[Hz]	Zuordnung
1,10	d	6,3	P
2,80	dd	13,0; 10,0	O
2,97	dd	13,0; 5,0	N
2,98-3,04	m		M
3,26	s		L
3,30-3,42	m		H,I,J,K
3,66	dd	8,8; 5,0	G
3,74	dd	8,8; 6,4	F
3,83	dq	8,3 (d); 6,6 (q)	E
4,06	d	6,9	D
4,29	d	6,78	C
5,29	d	1,9	B
5,42	dt	8,6 (d); 2,1 (t)	A
7,20-7,35	m		Aromaten



Massenspektrometrie GC/MS (RT: 13,34)

<i>m/Z</i>	<i>rel. Int.</i>	<i>Zuordnung</i>
277	5	M <sup>+</sup> - OMEM (C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> O <sup>+</sup> )
185	100	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> O <sup>+</sup>
105	40	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O <sub>3</sub> <sup>+</sup>
91	40	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> <sup>+</sup>
89	22	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> <sup>+</sup>
59	48	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O <sup>+</sup>

### 9.8.2. Versuch zur Darstellung des 4-Benzyl-3-[2-(2-methoxyethoxymethoxy)-propyliden]-2-phenyl-tetrahydrofurans **182** durch Tandemreaktion (Allylierung, Cyclisierung)

Die Allylierung wurde nach Vorschrift 8.7.1.1 durchgeführt. Nach Abschluss der Reaktion wurde nun statt der Hydrolyse das Tetrahydrofuran im Vakuum abkondensiert und der Rückstand in Ethanol aufgenommen. In einem zweiten Kolben werden auf 0,75 mmol des Bromhydrins **145** 366 mg (1,125 mmol) Cäsiumcarbonat und 141 mg (1,125 mmol) Phenylboronsäure sowie 26 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) eingewogen und sekuriert. Der Kolben wird mit Eis auf 0°C gekühlt und die ethanolische Lösung zugegeben. Direkt danach wird der Kolben in ein auf 60°C vorgeheiztes Ölbad gestellt und bei dieser Temperatur 3 h unter Stickstoff gerührt. Anschließend wird das Ethanol am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in einem Diethylether / Wasser Gemisch (1:1) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt. Im <sup>1</sup>H-NMR kann das Produkt zwar erkannt werden, allerdings mit Verunreinigungen.

### 9.8.3. Versuch zur Darstellung von 4-Benzyl-3-[2-(2-methoxyethoxymethoxy)-propyliden]-2-phenyl-tetrahydrofuran **182** durch Variation der Zugabe der Phenylboronsäure

Es wurden zwei Ansätze parallel angesetzt:

Zunächst werden jeweils 3,5 mg (3 mol%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und 50 mg Cäsiumcarbonat vorgelegt und sekuriert. Anschließend wird bei 0°C je eine ethanolische Lösung (3 ml) von 40 mg (0,05 mmol) der Allylverbindung **151** zugegeben. Der erste Kolben wird nun in ein auf 60°C vorgeheiztes Ölbad gestellt und die Lösung 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Für den

zweiten Ansatz werden 18,2 mg (0,15 mmol) Phenylboronsäure in 1 ml Ethanol gelöst. 0,4 ml dieser Lösung werden sofort nach der Zugabe der ethanolischen Lösung der Allylverbindung **151** in den zweiten Kolben gegeben, weitere 0,2 ml nach 15, 30 und 80 Minuten nach dem Start der Reaktion.

Die <sup>1</sup>H-NMR spektroskopische Analyse zeigt im ersten Ansatz nur ein Produkt. Es entstand das Produkt der Heck-Reaktion **183**. Nebenprodukt: Triphenylphosphinoxid

Im 2. Ansatz ist **183** ebenfalls das Hauptprodukt, als Nebenprodukt kann auch **182** im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum erkannt werden.

#### **9.8.4. Durchführung der Cyclisierungsreaktion der Allylverbindung 151 unter Kohlenmonoxid-Druck**

In einem Autoklaven werden 177 mg (0,46 mmol) der Allylverbindung **151**, 16 mg (3 mol%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) und 220 mg (0,67 mmol) Cäsiumcarbonat eingewogen und in 5 ml Ethanol gelöst. Durch die Lösung wird für 5 min Stickstoff geleitet und dann werden 55 bar Kohlenmonoxid auf den Autoklaven gegeben. Nach 100 min bei 60°C wird die Apparatur belüftet und die Lösung wie gewöhnlich aufgearbeitet. Die spektroskopische Analyse zeigt ein Gemisch aus Dien **183** und Edukt **151**. Das Kohlenmonoxid hat die Reaktion verlangsamt, jedoch nicht an der Reaktion teilgenommen.

#### **9.8.5. 3-[2-(2-methoxyethoxymethoxy)-propyliden]-4-methylen-2-phenyl-tetrahydrofuran 183**

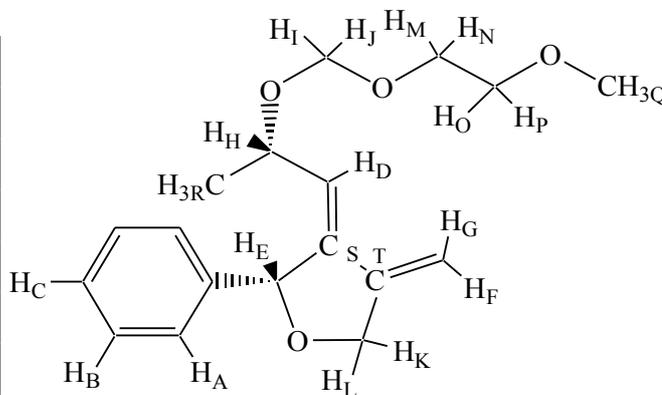
In einem 25 ml Zweihalskolben mit Septum und Rückflusskühler mit Abgang zur Stickstoff/Vakuuminlinie werden 36 mg (3 mol%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und 500 mg (1,5 mmol) Cäsiumcarbonat eingewogen und sekuriert. Nach Zugabe von 5 ml Ethanol werden 400 mg (1,04 mmol) der Allylverbindung **151** zugegeben und die Lösung 2 h bei 60°C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in einem Diethylether / Wasser Gemisch (1:1) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in einem 2:1 Gemisch aus Hexan und Essigsäureethylester aufgenommen und über 5 cm Aluminiumoxid filtriert.

Ausbeute: 250 mg (0,82 mmol) 78% d.Th.

$[\alpha]_D^{20} = -249^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 1,19)

<sup>1</sup>H-NMR: (500 MHz /CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ [ppm]	M	J/[Hz]	Zuordnung
1,23	d	6,3	R
3,32	s		Q
3,34-3,48	m		M,N,O,P
4,05	dq	6,4 (d); 8,7 (q)	H
4,16	d	6,78	J
4,37	d	7,1	I
4,49	t	2,2	L
4,51	t	2,3	K
4,98	t	2,1	G
5,48	t	2,4	F
5,55	d	2,0	E
6,0	dd	2,2; 8,7	D
7,28-7,38	m		A,B,C



<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz /CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ [ppm]	Zuordnung	$\delta$ [ppm]	Zuordnung
21,1	R	102,3	G,F
59,4	Q	124,4	D
67,1	M,N	128,4	C
70,6	H	128,8	A
71,2	K,L	129	B
72	O,P	139,2	C-Aromat ipso
82,7	E	140,7	S
94	I,J	145,6	T

## Massenspektrometrie FAB

m/Z	rel Int.	Zuordnung
327	41	M <sup>+</sup> + Na
199	65	M <sup>+</sup> - MEM (C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> O <sup>+</sup> )
155	24	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> <sup>+</sup>
105	34	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O <sub>3</sub> <sup>+</sup>
91	28	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> <sup>+</sup>
89	100	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> <sup>+</sup>
77	35	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>+</sup>
59	74	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O <sup>+</sup>

### 9.8.6. 3-[2-(2-methoxyethoxymethoxy)-propyliden]-4-methylen-2-phenyl-tetrahydrofuran 183 durch Tandemreaktion (Allylierung / Cyclisierung)

690 mg (2 mmol) Bromhydrin **145**, 231 mg (10 mol%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und 977 mg (3 mmol) Cäsiumcarbonat werden in einen 100 ml Einhalskolben eingewogen und sekuriert. Durch einen Rückflusskühler mit Septum und Abgang zur Stickstoff-Vakuulinie werden 40 ml THF und 0,45 ml (4 mmol) Methylallylcarbonat **153** zugegeben. Das Gemisch wird 40 h bei 67°C gerührt. Anschließend wird die Lösung mit 20 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch über Aluminiumoxid gereinigt.

Laufmittel: Hexan : Essigester = 2:1

Ausbeute: 430 mg (70 % d.Th)

### 9.8.7. 5-{3-[2-(2-Methoxy-ethoxymethoxy)-propyliden]-4-methylen-tetrahydrofuran-2-yl}-1-methyl-1H-imidazol 184

In einem 25 ml Zweihalskolben mit Septum und Rückflusskühler mit Abgang zur Stickstoff/Vakuulinie werden 13 mg (3 mol%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und

200 mg (0,62 mmol) Cäsiumcarbonat eingewogen und sekuriert. Nach Zugabe von 10 ml Ethanol werden 160 mg (0,41 mmol) der Allylverbindung **154** zugegeben und die Lösung wird 2 h bei 60°C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in einem Diethylether / Wasser Gemisch (1:1) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Aluminiumoxid gereinigt.

Laufmittel: Essigester : Methanol = 5:1

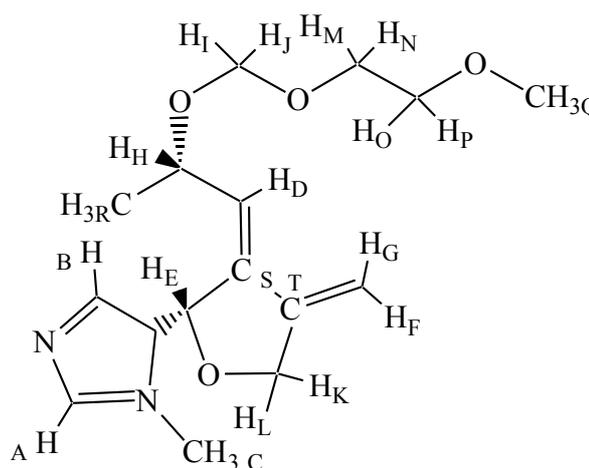
$R_f = 0,26$

Ausbeute: 50 mg (52% d.Th.)

$[\alpha]_D^{20} = -107^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0,54$ )

$^1\text{H-NMR}$ : (500 MHz /  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ [ppm]	M	J/[Hz]	Zuordnung
1,22	d	6,4	R
3,35	s		Q
3,38-3,60	m		M,N,O,P
3,65	s		C
4,1	dq	6,5 (q); 8,5 (d)	H
4,4	dt	5,4 (d); 2,4 (t)	K,L
4,46	q	7,4	I,J
4,97	t	2,1	G
5,46	t	2,4	F
5,65	d	2,2	E
6,0	dd	2,2; 8,6	D
6,95	s		B
7,43	s		A



<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz /CDCl<sub>3</sub>)

<b>δ [ppm]</b>	<b>Zuordnung</b>	<b>δ [ppm]</b>	<b>Zuordnung</b>
19,8	R	92,9	I,J
31	C	101,2	G,F
57,9	Q	123,7	D
65,8	M,N	128,9	B
69,1	K,L	131,9	C-Aromat ipso
69,1	E	134,7	A
70,6	H	138,8	S
71,8	O,P	143,2	T

Massenspektrometrie EI

<b>m/Z</b>	<b>rel Int.</b>	<b>Zuordnung</b>
308	0,5	M <sup>+</sup>
293	0,5	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> <sup>+</sup>
202	17	M <sup>+</sup> - OMEM (C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sup>+</sup> )
187	10,8	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sup>+</sup>
148	23,3	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sup>+</sup>
133	100	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> N <sub>2</sub> O <sup>+</sup>
109	41,5	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> O <sup>+</sup>
84	61,9	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N O <sup>+</sup>
59	52,8	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O <sup>+</sup>

## **9.9. Hydroborierung**

### **9.9.1. Versuch zur Synthese des {4-[2-(2-Methoxy-ethoxymethoxy)-propyliden]-5-phenyl-tetrahydro-furan-3-yl}-methanols 217**

100 mg (0,33 mmol) des Diens **183** werden sekuriert und in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst. In einem weiteren Kolben werden 122 mg (0,5 mmol) 9-BBN sekuriert und ebenfalls in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst. Die 9-BBN-Lösung wird mittels einer Kanüle bei 0°C zugetropft. Nach 15 min wird das Eisbad entfernt und 3 h bei 50°C gerührt. Danach wird die Lösung erneut auf 0°C gekühlt und mit einer 30%igen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung versetzt. Das Eisbad wird entfernt und die Lösung 2 h bei RT gerührt. Die Lösung wird dann mit 20 ml Essigester versetzt und dreimal mit je 5 ml Wasser, mit 25 ml Natriumsulfitlösung und dreimal mit je 5 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mit dreimal 5 ml Essigester zurückextrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Rohausbeute: 150 mg

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum konnten keine Signale gefunden werden, die auf ein mögliches Produkt hinweisen, das Edukt **183** konnte hingegen deutlich erkannt werden.

## **9.10. Diels Alder-Reaktionen**

### **9.10.1. Versuch zur Synthese des 4-[1-(2-Methoxyethoxymethoxy)-ethyl]-5-phenyl-3*a*,4,5,7,8,8*a*-hexyhydrobenzo[1,2-*c*,4,5-*c'*]difuran-1,3-dions**

0,5 mmol des Diens **183** werden in 10 ml Benzol gelöst und mit 100 mg Maleinsäureanhydrid versetzt. Nach 48 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit Benzol extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum konnten nur die Signale des Eduktes identifiziert werden, eine Umsetzung hat nicht stattgefunden.

### **9.10.2. Versuch zur Synthese des 7-[1-(2-Methoxyethoxymethoxy)-ethyl]-1-phenyl-1,3,4,5,6,7-hexahydroisobenzofuran-5,6-dicarbonsäurediethylesters**

In einem weiteren Versuch wurden 0,4 mmol des Diens **183** in 5 ml Benzol gelöst und mit 100 mg Maleinsäurediethylester versetzt. Die Lösung wurde 3 h unter Rückfluss gekocht und anschließend weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie untersucht. Allerdings konnten im <sup>1</sup>H-NMR keine Spuren des Produktes festgestellt werden. Auch eine Verlängerung der Rührzeit führte nicht zum Erfolg.

### **9.10.3. 5-[1-(2-Methoxyethoxymethoxy)-ethyl]-2,6-diphenyl-6,9-dihydro-5*H*,8*H*-furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,2-*a*]-pyridazin-1,3-dion **197****

150 mg (0,49 mmol) des Diens **183** werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit Triazolidin **186** versetzt. Es tritt sofortige Entfärbung ein. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie untersucht. Die Signale beweisen den Ablauf der Diels-Alder-Reaktion

### 9.10.4. 7-[1-(2-Methoxyethoxymethoxy)-ethyl]-1-phenyl-4,7-dihydro-1*H*,3*H*-isobenzofuran-5,5,6,6-tetracarbonitril **203**

In je einen Kolben werden 230 mg (0,75 mmol) Dien **183** und 1,5 mmol Tetracyanethylen (TCNE) **179** eingewogen und sekuriert. Anschließend werden jeweils 5 ml Tetrahydrofuran zugegeben und die TCNE-Lösung wird mittels einer Kanüle zu der Dienlösung gegeben. Nach 115 h Rühren bei RT hat die Lösung eine grüne Farbe angenommen. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch auf Kieselgel gereinigt.

Laufmittel: Hexan : Essigester = 2:1

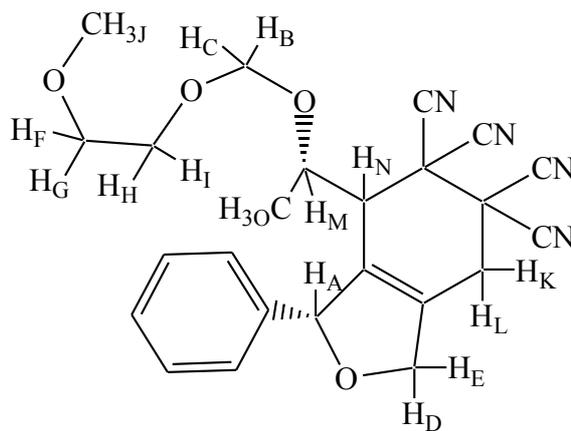
$R_f = 0,26$

Ausbeute: 130 mg (40% d.Th.)

Drehwert:  $[\alpha]_D^{25} = -11^\circ$  (in  $\text{CHCl}_3$ ;  $c = 0,81$ )

$^1\text{H-NMR}$ : (500 MHz /  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
1,38	d	6,8	O
3,08	br.s		N
3,35	s		J
3,3-3,4	m		K,L
3,45-3,48	m		F,G
3,58-3,64	m		H
3,70-3,75	m		I
4,23	dq	3,8 (d); 6,7 (q)	M
4,69	d	7,6	C
4,82	d	7,6	B
4,77-4,85	m		D,E
5,82	br. s		A
7,23-7,27	m		Aromat
7,36-7,44	m		Aromat



<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz /CDCl<sub>3</sub>)

δ [ppm]	Zuordnung	δ [ppm]	Zuordnung
18,5	O	95,1	B,C
31	K,L	110,4	CN
41,1	C(CN) <sub>2</sub>	111	CN
42	C(CN) <sub>2</sub>	111	CN
46,9	N	111,8	CN
59,4	J	127,8	<i>p</i> -Aromat
68,3	F,G	129,8	<i>m</i> -Aromat
71,5	M	130	<i>o</i> -Aromat
71,9	I,J	130,3	DoBi (E,D)
76,1	E,D	132	DoBi (A)
89,5	A	138,2	<i>Ips</i> o-Aromat

#### 9.10.5. Versuch zur Synthese des 7-[1-(2-Methoxyethoxymethoxy)-ethyl]-1-(3-methyl-3*H*-imidazol-4-yl)-4,7-dihydro-1*H*,3*H*-isobenzofuran-5,5,6,6-tetracarbonitrils

50 mg (0,15 mmol) des Imidazolderivates **184** werden in Benzol gelöst und mit 38,5 mg (0,3 mmol) TCNE **179** versetzt. Nach 60 h Rühren wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch untersucht. Es konnten keine Signale gefunden werden, die auf das Produkt hinweisen.

#### 9.10.6. 7-[1-(2-Methoxyethoxymethoxy)-ethyl]-1-phenyl-1,3,4,7-tetrahydroisobenzofuran-5,6-dicarbon säuredimethylester **206**

110 mg (0,36 mmol) des Diens **183** und 0,1 ml (0,75 mmol) DMAD **205** werden in 10 ml THF gelöst und 21 h bei 67°C gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittel wird das Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt.

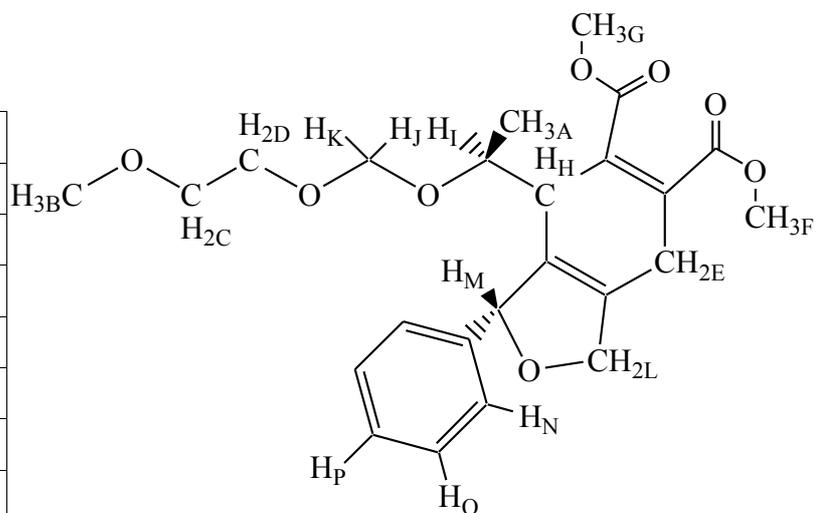
Laufmittel: Hexan : Essigester = 2:1

R<sub>f</sub> = 0,12

Ausbeute: 60 mg (37% d. Th)

<sup>1</sup>H-NMR: (500 MHz /CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
1	d	6,5	A
3,3	s		B
3,3 – 3,6	m		C,D,E,H
3,6	s		F
3,7	s		G
4	dq	3,4 (d); 6,5 (q)	I
4,4	d	6,5	J
4,5	d	7,6	K
4,7	m		L
5,6	br. s		M
7,2 – 7,3	m		N,O,P



## 9.11. Hydrierungen

### 9.11.1. 3-[2-(2-Methoxyethoxymethoxy)-propyliden]-4-methyl-2-phenyl-tetrahydrofuran **157**

Ausgehend von 500 mg (1,3 mmol) der Allylverbindung **145** wird nach Vorschrift 8.8.5 das Dien **183** hergestellt. Die ethanolische Lösung wird lediglich über Aluminiumoxid filtriert und anschließend mit Palladium (5%) auf Aktivkohle versetzt und an die Hydrieranlage angeschlossen. Unter Normaldruck und bei RT wurden 50 ml Wasserstoff verbraucht. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Rohprodukt: 410 mg

Die <sup>1</sup>H-NMR spektroskopische Analyse zeigt, dass sowohl das 1,4-Produkt **210** als auch das 1,2-Additionsprodukt **157** entstanden ist. Das Verhältnis 1,2-Produkt **157** zu 1,4-Produkt **210** beträgt 1,2:1,0.

Nach säulenchromatographischer Reinigung kann das 1,2 Produkt **157** rein erhalten werden.

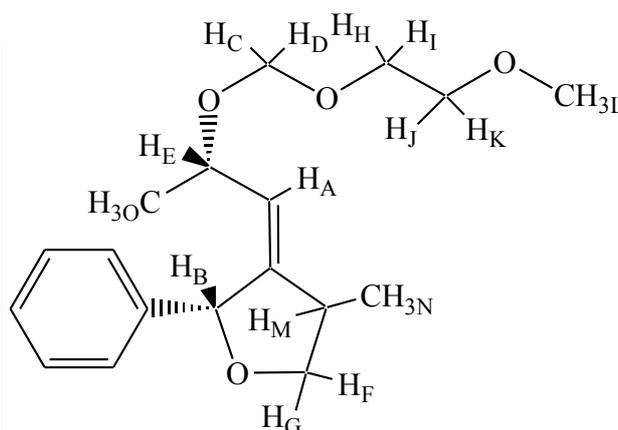
Laufmittel: Hexan : Essigester = 4:1

R<sub>f</sub> = 0,46

Ausbeute: 80 mg (20% d.Th.)

<sup>1</sup>H-NMR: (500 MHz /CDCl<sub>3</sub>)

δ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
1,16	d	6,3	O
1,27	d	6,9	N
2,89	br. q	7,0	M
3,32	s		L
3,33-3,55	m		H, I, J, K
3,86	dq	8,7 (d); 7,1 (q)	E
3,99	dd	8,6 und 7,1	F, G
4,12	d	6,8	D
4,37	d	6,8	C
5,38	d	2,0	B
5,48	dt	8,7 (d); 2,2 (t)	A



$\delta$ / [ppm]	M	J / [Hz]	Zuordnung
7,28-7,38	m		Aromat

In einem weiteren Versuch wird die Hydrierung bei 0°C durchgeführt. Hier fand nach 4 h Reaktionszeit keine Umsetzung statt.

In einem weiteren Versuch wird eine Lösung des Diens, die aus 0,5 mmol der Allylverbindung **145** dargestellt wurde, mit Platin (5% auf Aktivkohle) als Katalysator hydriert. Im Rohspektrum wurde das Verhältnis der beiden Produkte bestimmt. Das Verhältnis 1,2-Produkt **157** zu 1,4-Produkt **210** beträgt 0,8 zu 1,0. Das 1,4-Produkt **210** liegt also im geringen Überschuss vor. Eine Isolierung desselben durch säulenchromatographische Reinigung gelang jedoch nicht.

## **9.12. Versuche zur Ozonolyse**

### **9.12.1. Versuch zur Synthese des 4-Methyl-2-phenyl-dihydro-3-furanons 211 durch Ozonolyse**

25 mg (0,08 mmol) der Verbindung **157** werden in 40 ml Dichlormethan gelöst. Bei  $-78^{\circ}\text{C}$  wird für 30 sec. Ozon durch die Lösung geleitet, im Anschluss werden ca. 1 ml Dimethylsulfid zugegeben und das Kühlbad wird entfernt. Nach 1 h wird mit 10 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung hydrolisiert, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Rohausbeute: 20 mg

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnten keine Signale gefunden werden, die auf ein mögliches Produkt hinweisen.

### **9.12.2. Versuch zur Synthese des 4-Methyl-2-phenyl-dihydro-3-furanon 211 durch Verwendung des Lemieux-Reagenz**

80 mg (0,26 mmol) der Verbindung **157** werden zusammen mit 300 mg (2,3 mmol) Kaliumcarbonat in 10 ml *tert.*-Butanol gelöst. Eine Lösung von 250 mg (1,22 mmol) Natriummetaperiodat und 15 mg (0,1 mmol) Kaliumpermanganat in 10 ml Wasser wird bei RT zugegeben. Die Lösung wird 17 h bei RT gerührt. Die wässrige Phase ist hellrot, die organische Phase ist farblos. Die Lösung wird mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und danach mit einer Natriumdisulfidlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Rohausbeute: 60 mg

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnten keine Signale gefunden werden, die auf ein mögliches Produkt hinweisen.

### 9.12.3. Versuch zur Synthese des 3-[1-Hydroxy-2-(2-methoxyethoxymethoxy)-propyl]-4-methyl-2-phenyl-tetrahydrofuran-3-ols 214

In einem 25 ml Zweihalskolben werden 50 mg (0,16 mmol) der Verbindung **157** in 5 ml Diethylether gelöst. Aus einer Ampulle werden 100 mg (0,39 mmol) Osmiumtetroxid mit 5 ml Diethylether ausgespült und zu der Lösung gegeben. Nach 65 h Rühren bei RT wird die Lösung mit einer Natriumbisulfidlösung und Ethanol versetzt. Nach weiteren 24 h Rühren wird die Lösung filtriert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Es konnten nur 10 mg Rohprodukt gewonnen werden. Deshalb wurde der Feststoff in Ethanol suspendiert und 24 h bei 80°C gerührt. Nach erneutem Filtrieren und Evaporieren konnte kein Produkt gewonnen werden. Die wässrige Phase wurde ebenfalls eingedampft.

Allerdings konnte in keinem der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren Signale gefunden werden, die auf ein mögliches Produkt hinweisen. Spuren des Edukt konnten im ersten Rohspektrum gefunden werden.

## **9.13. Versuche zur Aromatisierung**

### **9.13.1. Versuch zur Synthese des 3-[2-(2-Methoxyethoxymethoxy)-propyl]-4-methyl-2-phenylfurans 221 durch Umsetzung mit Ruthenium(III)chlorid**

Ausgehend von 190 mg (0,5 mmol) der Allylverbindung **145** wird nach Vorschrift 8.8.5 das Dien **183** hergestellt. Die ethanolische Lösung wird lediglich über Aluminiumoxid filtriert und anschließend mit 10 mg Ruthenium(III)chlorid versetzt. Nach 24 h Rühren bei RT wird die Lösung filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch untersucht.

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum konnten keine Signale gefunden werden, die auf ein mögliches Produkt hinweisen.

### **9.13.2. Versuch zur Synthese des 3-[2-(2-Methoxyethoxymethoxy)-propyl]-4-methyl-2-phenylfuran 221 durch Umsetzung mit Kalium-*tert*-butylat**

Zu einer Lösung von 100 mg (0,89 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 5 ml *tert*-Butanol wird tropfenweise das Dien **183** gegeben und 24 h bei RT gerührt. Dann wird mit 5 ml Wasser hydrolysiert und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum konnten nur Signale des Edukts **183** gefunden werden.

## **9.14. Sonstige Synthesen**

### **9.14.1. Darstellung des Tetrakis(triphenylphosphin)palladiums (0)**

Nach einer Arbeitsvorschrift von Heck<sup>66</sup> werden in einem 250 ml Dreihalskolben mit Rückflusskühler und seitlichem Abgang zur Stickstoff/Vakuumlínie 1g (5,6 mmol) Palladium(II)chlorid und 7,34 g (28 mmol) Triphenylphosphin vorgelegt und das Reaktionsgefäß wird sekuriert. Zu diesem Feststoffgemisch werden 70 ml Dimethylsulfoxid gegeben und die Suspension wird auf 140°C erhitzt. Anschließend wird das Heizbad entfernt und die Lösung für weitere 15 min gerührt. 1,1 ml (0,023 mmol) Hydrazinhydrat werden mit einer Spritze innerhalb einer Minute zugetropft und die Lösung anschließend für einige Sekunden mit einem Wasserbad gekühlt. Die Suspension wird 4 h gerührt und inert über ein Schlenkrohr abfiltriert. Der erhaltene Feststoff wird je zweimal mit 20 ml abs. Ethanol und abs. Diethylether gewaschen und im Stickstoffgegenstrom getrocknet. Der so erhaltene zitronengelbe Katalysator ist im Tiefkühlschrank unter Stickstoffatmosphäre mehrere Monate haltbar und an der Luft handhabbar.

## 10. Inhaltsverzeichnis

0. Inhaltsübersicht.....	1
1. Abkürzungen.....	2
2. Einleitung.....	4
2.1. Einleitung und Problemstellung.....	4
2.2. 1,1-Dibromolefine als Synthesebausteine.....	7
2.2.1. Pd-katalysierte C-C-Knüpfungsreaktionen an 1,1-Dibromolefinen.....	7
2.2.2. Brom/Lithium-Austausch in 1,1-Dibromolefinen.....	12
2.3. Literaturbekannte Synthesen der Lactoneinheit.....	15
2.3.1. Synthese von Fugomycin.....	21
3. Synthese von Desoxyfugomycin.....	24
3.1. Synthese des THP-geschützten 1,1-Dibromolefin 93.....	24
3.2. Versuche zur Sonogashira-Kupplung.....	25
3.3. Brom/Lithium-Austausch an Dibromolefinen.....	26
3.4. Synthese der enantiomerenreinen Bromlactone.....	27
3.5. Abschluss der Synthese von Desoxyfugomycin.....	28
4. Konfigurationsaufklärung und CD-Spektroskopie.....	31
4.1. Aufklärung der absoluten Konfiguration von Desoxyfugomycin.....	31
4.2. CD-Spetroskopie des Bromlactons 100.....	33
5. Versuche zur Synthese von Makrocyclen.....	35
5.1. Makrocyclen mit Endiin-Einheiten.....	35
5.2. Versuche zur Synthese.....	37
5.2.1. Synthese der Dibromolefine.....	37
5.2.2. Synthese des Diins und Versuche zur Makrocyclisierung.....	39
5.2.3. Versuche zur Synthese von Cycloalkanen.....	41
6. Synthese weiterer Furanone ausgehend von Dibromolefinen.....	42
6.1. Synthese der Allylether.....	46
6.2. Versuche zur Cyclisierung der Allylverbindung.....	49
6.2.1. Radikalische Methoden.....	49
6.2.2. Anionische Methoden über Vinylmagnesium- und Vinyllithiumverbindungen.....	54
6.2.3. Palladium-katalysierte Cyclisierungsreaktionen.....	56
6.3. Diels-Alder Reaktionen mit Dien 183.....	60
6.4. Versuche zur selektiven Reduktion einer Doppelbindung.....	64
6.5. Umwandlung zum Furan.....	68
7. Schlussbemerkung und Ausblick.....	71
8. Zusammenfassung.....	72
9. Experimenteller Teil.....	78
9.1. Geräte.....	79
9.2. Lösungsmittel und Reagenzien.....	80
9.3. Arbeiten unter inerten Bedingungen.....	81
9.4. Versuche zur Desoxyfugomycinsynthese.....	82
9.4.1. (R)- Tetrahydropyranyl- Milchsäureisobutylester (R)-95.....	82
9.4.2. (R)-(2)-Tetrahydropyranyloxypropanal (R)-66.....	82
9.4.3. (R)-2-(3,3-Dibrom-1-methyl-allyloxy)-tetrahydropyran (R)-93.....	83
9.4.4. (S)- Tetrahydropyranyl- Milchsäureisobutylester (S)-92.....	85
9.4.5. (S)-(2)-Tetrahydropyranyloxypropanal (S)-66.....	86
9.4.6. (S)-2-(3,3-Dibrom-1-methyl-allyloxy)-tetrahydropyran (S)-93.....	87
9.4.7. Br/H-Austausch an (R)-2-(3,3-Dibrom-1-methyl-allyloxy)-tetrahydropyran (R)-99.....	87
9.4.8. (R)-3-Brom-5-methylfuran-2(5H)-on (R)-100.....	88
9.4.9. Synthese des racemischen 3-Brom-5-methylfuran-2(5H)-ons 100.....	89

9.4.9.1. $\beta$ -Angelicalacton 102.....	89
9.4.9.2. Versuch zur enantiomerenreinen Synthese von $\beta$ -Angelicalacton 102.....	89
9.4.9.3. (rac)-3-Brom-5-methylfuran-2(5H)-on 100.....	90
9.4.10. Synthese des (Z)-1-Iodhexens nach Brown 32.....	90
9.4.11. Synthese des (Z)-1-Iodhexens 105 nach Heck und Dieck 30.....	91
9.4.11.1. 1-Iodhexin 104.....	91
9.4.11.2. (Z)-1-Iodhexen 105.....	91
9.4.12. (Z)-1-Hexenyl(tributyl)stannan 106.....	92
9.4.13. Versuch zur Direktsynthese des (Z)-1-Hexenyl(tributyl)stannan 106 aus 1-Hexin 103... 93	
9.4.14. (R)-(1'Z)-3-(1-Hexenyl)-5-methylfuran-2(5H)-on (Desoxyfugomycin) (R)-16.....	93
9.4.15. Versuch der Synthese von Desoxyfugomycin durch Suzuki-Kupplung.....	94
9.4.15.1. (Z)-1-Hexenylboronsäure (Z)-108.....	94
9.4.15.2. Versuch der Suzuki-Kupplung.....	95
9.4.16. Sonogashira-Kupplung des Bromlactons (R)-100 mit 1-Hexin 103.....	95
9.4.17. Hydrierung des Hexinylfuranons 109.....	96
9.5. Versuche zur Makrocyclisierung.....	97
9.5.1. Dibrommethylencyclohexan 116.....	97
9.5.2. (2,2-Dibromovinyl-)trimethylsilan 118.....	97
9.5.3. Synthese des (S)-4-(2,2-Dibromethenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolans 18.....	98
9.5.3.1. 2,3-O-Isopropyliden-d-glyceraldehyd 86.....	98
9.5.4. (S)-4-(2,2-Dibromethenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan 18.....	99
9.5.5. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Sonogashira-Kupplung von 1,1-Dibromolefinen mit 1-Hexinmagnesiumbromid (AAV 1).....	100
9.5.5.1. Darstellung der Hexingrignardverbindung.....	100
9.5.5.2. Kupplungsreaktion.....	100
9.5.6. Kupplung mit (S)-4-(2,2-Dibromethenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan.....	101
9.5.7. Kupplung mit (2,2-Dibromovinyl-)trimethylsilan 118.....	101
9.5.8. Kupplung mit Dibrommethylencyclohexan 116.....	101
9.5.9. Synthese des 1,13-Tetradecadiins 126.....	102
9.5.9.1. 1,14-Trimethylsilyl-1,13-Tetradecadiin 125.....	102
9.5.9.2. 1,13-Tetradecadiin 126.....	103
9.5.10. Versuche zur Synthese des 3-Cyclohexylidencyclopentadeca-1,4-diins.....	104
9.5.10.1. mit 1,13-Tetradecadiin-1,14-dimagnesiumbromid 127.....	104
9.5.10.2. mit 1,13-Tetradecadiin 126 unter Kupfer-Co-Katalyse.....	105
9.5.11. Versuch zur Darstellung von Cyclohexylidencycloheptan mit 1,6-Hexyldimagnesiumbromid 130.....	105
9.5.12. Versuch zur Darstellung von Cyclohexylidencycloheptan mit 1,6-Hexyldizinkiodid 131.....	106
9.5.12.1. Synthese von 1,6-Diiodhexan.....	106
9.5.12.2. Versuch der Synthese von Cyclohexylidencycloheptan.....	107
9.6. Versuche zur Synthese der 3(2H)-Furanone.....	108
9.6.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Addition des Dibromolefins 42 an Aldehyde (AAV 2) .....	108
9.6.2. Addition an Benzaldehyd 12.....	108
9.6.3. Addition an 1-Methylimidazol-5-carbaldehyd 146.....	109
9.6.4. Addition an Isonicotenylaldehyd 148.....	111
9.7. Allylierungen.....	112
9.7.1. [1-Allyloxy-2-bromo-4-(methoxyethoxymethoxy)-pent-2-enyl]benzen 151.....	112
9.7.1.1. Allylierung des Bromhydrins 145 mit Allylcarbonat 153.....	112

9.7.1.2. Versuch zur Allylierung des Bromhydrins 145 mit Allylbromid 150 und Natriumhydrid als Base.....	113
9.7.1.3. Versuch zur Allylierung des Bromhydrins 145 mit Allylbromid 150 und n-Butyllithium als Base.....	114
9.7.2. Versuch zur Eintopfreaktion ausgehend von Dibromolefin 42.....	114
9.7.3. 5-[1-Allyloxy-2-bromo-4-(methoxyethoxymethoxy)-pent-2-enyl]-1-methyl-1H-imidazol 154.....	115
9.8. Cyclisierungen.....	118
9.8.1. 4-Benzyl-3-[2-(2-methoxyethoxymethoxy)-propyliden]-2-phenyl-tetrahydrofuran 182....	118
9.8.2. Versuch zur Darstellung des 4-Benzyl-3-[2-(2-methoxyethoxymethoxy)-propyliden]-2-phenyl-tetrahydrofurans 182 durch Tandemreaktion (Allylierung, Cyclisierung).....	119
9.8.3. Versuch zur Darstellung von 4-Benzyl-3-[2-(2-methoxyethoxymethoxy)-propyliden]-2-phenyl-tetrahydrofuran 182 durch Variation der Zugabe der Phenylboronsäure.....	119
9.8.4. Durchführung der Cyclisierungsreaktion der Allylverbindung 151 unter Kohlenmonoxid-Druck.....	120
9.8.5. 3-[2-(2-methoxyethoxymethoxy)-propyliden]-4-methylen-2-phenyl-tetrahydrofuran 183.....	120
9.8.6. 3-[2-(2-methoxyethoxymethoxy)-propyliden]-4-methylen-2-phenyl-tetrahydrofuran 183 durch Tandemreaktion (Allylierung / Cyclisierung).....	122
9.8.7. 5-{3-[2-(2-Methoxy-ethoxymethoxy)-propyliden]-4-methylen-tetrahydrofuran-2-yl}-1-methyl-1H-imidazol 184.....	122
9.9. Hydroborierung.....	125
9.9.1. Versuch zur Synthese des {4-[2-(2-Methoxy-ethoxymethoxy)-propyliden]-5-phenyl-tetrahydro-furan-3-yl}-methanols 217.....	125
9.10. Diels Alder-Reaktionen.....	126
9.10.1. Versuch zur Synthese des 4-[1-(2-Methoxyethoxymethoxy)-ethyl]-5-phenyl-3a,4,5,7,8,8a-hexahydrobenzo[1,2-c,4,5-c']difuran-1,3-dions.....	126
9.10.2. Versuch zur Synthese des 7-[1-(2-Methoxyethoxymethoxy)-ethyl]-1-phenyl-1,3,4,5,6,7-hexahydroisobenzofuran-5,6-dicarbonsäurediethylesters.....	126
9.10.3. 5-[1-(2-Methoxyethoxymethoxy)-ethyl]-2,6-diphenyl-6,9-dihydro-5H,8H-furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,2-a]-pyridazin-1,3-dion 197.....	126
9.10.4. 7-[1-(2-Methoxyethoxymethoxy)-ethyl]-1-phenyl-4,7-dihydro-1H,3H-isobenzofuran-5,5,6,6-tetracarbonitril 203.....	127
9.10.5. Versuch zur Synthese des 7-[1-(2-Methoxyethoxymethoxy)-ethyl]-1-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-4,7-dihydro-1H,3H-isobenzofuran-5,5,6,6-tetracarbonitrils.....	128
9.10.6. 7-[1-(2-Methoxyethoxymethoxy)-ethyl]-1-phenyl-1,3,4,7-tetrahydroisobenzofuran-5,6-dicarbonsäuredimethylester 206.....	128
9.11. Hydrierungen.....	130
9.11.1. 3-[2-(2-Methoxyethoxymethoxy)-propyliden]-4-methyl-2-phenyl-tetrahydrofuran 157..	130
9.12. Versuche zur Ozonolyse.....	132
9.12.1. Versuch zur Synthese des 4-Methyl-2-phenyl-dihydro-3-furanons 211 durch Ozonolyse.....	132
9.12.2. Versuch zur Synthese des 4-Methyl-2-phenyl-dihydro-3-furanon 211 durch Verwendung des Lemieux-Reagenz.....	132
9.12.3. Versuch zur Synthese des 3-[1-Hydroxy-2-(2-methoxyethoxymethoxy)-propyl]-4-methyl-2-phenyl-tetrahydrofuran-3-ols 214.....	133
9.13. Versuche zur Aromatisierung.....	134
9.13.1. Versuch zur Synthese des 3-[2-(2-Methoxyethoxymethoxy)-propyl]-4-methyl-2-phenylfurans 221 durch Umsetzung mit Ruthenium(III)chlorid.....	134

---

9.13.2. Versuch zur Synthese des 3-[2-(2-Methoxyethoxymethoxy)-propyl]-4-methyl-2-phenylfuran 221 durch Umsetzung mit Kalium-tert-butylat.....	134
9.14. Sonstige Synthesen.....	135
9.14.1. Darstellung des Tetrakis(triphenylphosphin)palladiums (0).....	135
10. Inhaltsverzeichnis.....	136
Literaturverzeichnis.....	140

# Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> Houben-Weyl - Methods of organic Chemistry, Vol.E 21; Stereoselective Synthesis, Thieme Stuttgart, New York 1996
- <sup>2</sup> M. Braun, W. Kotter, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 520, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 514
- <sup>3</sup> M. Braun, F. Laicher, T. Meier, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3637, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3494
- <sup>4</sup> R. Devant, U. Mahler, M. Braun, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 397
- <sup>5</sup> M. Braun, J. Rahematpura, C. Bühne, T. Paulitz, *Synlett* **2000**, 1070  
M. Braun, J. Rahematpura, C. Bühne, A. Hohmann, S. Grimme, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3405
- <sup>6</sup> A. Hohmann, Diplomarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2001**
- <sup>7</sup> K. Tadano, R. Munakata, H. Katakai, T. Euki, J. Kurosaka, K. Takao, *J. Amer. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14722
- <sup>8</sup> W. Shen, L. Wang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8873
- <sup>9</sup> T. Hayashi, M. Ogasawara, H. Ikeda, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1084
- <sup>10</sup> I. Hanisch, R. Brückner, *Synlett* **2000**, *3*, 374
- <sup>11</sup> A. Bryant-Friedrich, R. Neidlein, *Synthesis* **1995**, 1506
- <sup>12</sup> J. Uenishi, K. Matsui, H. Ohmiya, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 149
- <sup>13</sup> M. Braun, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 444
- <sup>14</sup> H. Mahler, Dissertation **1990** Universität Düsseldorf
- <sup>15</sup> M. Braun, K. Opdenbusch, C. Unger, *Synlett* **1995**, 1174
- <sup>16</sup> S. Hoppen, S. Bäurle, U. Koert, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2382
- <sup>17</sup> B.M. Trost, T.J.J. Müller, J. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1888
- <sup>18</sup> J.M. Marshall, H. Jiang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 971
- <sup>19</sup> P. Kumar, S.R.V. Kandula, *Tetr. Lett.* **2003**, *44*, 6149
- <sup>20</sup> S.P. Brown, N.C. Goodwin, D.W.C. MacMillan, *J. Amer. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192
- <sup>21</sup> A. Tarrade, P. Dauban, R.H. Dodd, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9521
- <sup>22</sup> D. Schlawe, A. Majdalani, J. Velcicky, E. Hessler, T. Wieder, A. Prokop, H.G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 1731, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1763
- <sup>23</sup> A.M. Richecœur, J.B. Sweeney, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 389
- <sup>24</sup> E.J. Corey, P.L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769
- <sup>25</sup> B. Jiang, P. Ma, *Syn. Commun.* **1995**, *25*, 3641
- <sup>26</sup> P. Dorizon, G. Su, G. Ludvig, L. Nikitina, R. Paugam, J. Ollivier, J. Salaün, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4712
- <sup>27</sup> L.V. Hilftje, M. Kolb, P. Witz, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3655
- <sup>28</sup> A. Holy, M. Masojdkova, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1995**, *60*, 1196
- <sup>29</sup> C.O. de Echagüen, R.M. Ortuña, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12457
- <sup>30</sup> R.F. Heck, H.A. Dieck, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1083
- <sup>31</sup> N. Asao, J.X. Liu, T. Sudoh, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4568
- <sup>32</sup> H.C. Brown, C. Subrahmanyam, T. Hamaoka, N. Ravindran, D.H. Bowman, S. Misumi, M.K. Unni, V. Somayaji, N.G. Bhat, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6068
- <sup>33</sup> Ch. Boss, R. Keese, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3111
- <sup>34</sup> M.D. Shair, T-Y. Yoon, S.D. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1883
- <sup>35</sup> M.B. Nielsen, F. Diederich, *Synlett* **2002**, *5*, 544
- <sup>36</sup> R. Haessig, D. Seebach, H. Siegel, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1877-1884
- <sup>37</sup> V.V. Shchepin, N.Y. Russkikh, I.I. Lapkin, *J. Gen. Chem. USSR* **1987**, *57*, 768
- <sup>38</sup> Thrombose-Prophylaxe aktuell, GTH 2002, Socio-medico Verlag + Agentur für medizinische Information GmbH Wessobrunn
- <sup>39</sup> S.C. Zammit, J.M. White, M.A. Rizzacasa, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2073-2074
- <sup>40</sup> T.J. Donohoe, J.W. Fisher, P.J. Edwards, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 465-467
- <sup>41</sup> J.D. Winkler, P.J. Mikochik, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3735-3737
- <sup>42</sup> W. Williamson, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1851**, *77*, 37-49
- <sup>43</sup> R. Lakhmiri, P. Lhoste, D. Sinou, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4669
- <sup>44</sup> J. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734
- <sup>45</sup> S. Hanessian, P. Beaulieu, D. Dubé, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5071-5074
- <sup>46</sup> T. Yokomatsu, Y. Hayakawa, K. Suemune, T. Kihara, S. Soeda, H. Shimeno, S. Shibuya; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2833-2836
- <sup>47</sup> J. Inanaga, O. Ujikawa, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1737-1740
- <sup>48</sup> L. Capella, P.L. Montevecchi, M.L. Navacchia; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7424-7432
- <sup>49</sup> M. Braun, H. Mahler, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1379-1395
- <sup>50</sup> H. Nishiyama, N. Sakata, H. Sugimoto, Y. Motoyama, H. Wakita, H. Nagase; *Synlett* **1998**, 930-932
- <sup>51</sup> S.W. Lee, P.L. Fuchs; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5209-5212
- <sup>52</sup> C.H. Oh, H.R. Sung, S.J. Park, K.H. Ahn, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7155-7157
- <sup>53</sup> R.C. Cookson, S.S.H. Gilani, I.D.R. Stevens; *Tetrahedron Lett.* **1962**, *14*, 615-618
- <sup>54</sup> J. Sauer, B. Schröder; *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 678-684
- <sup>55</sup> H.D. Martin, B. Mayer; *Tetrahedron Lett.* **1979**, *25*, 2351-2352

## Literaturverzeichnis

- <sup>56</sup> L. Bhat, A.G. Steinig, R. Appelbe, A. De Meijere; *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1673-1680
- <sup>57</sup> R.L. Augustine, *Catalytic Hydrogenation*, Marcel Dekker Inc. New York **1965** p.61
- <sup>58</sup> Lemieux, Rudloff, *Can. J. Chem.* **1955**, *33*, 1701, 1710, 1714; **1956**, *34*, 1493
- <sup>59</sup> R. Pappo, D. S. Allen Jr, R. U. Lemieux, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478-479
- <sup>60</sup> C. Jousse-Karinthi, C. Riche, A. Chiaroni, D. Desmaële, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3631-3640
- <sup>61</sup> A. Nivlet, L. Dechoux, J.-P. Martel, G. Proess, D. Mannes, L. Alcaraz, J. J. Harnett, T. Le Gall, Ch. Mioskowski, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3241-3249
- <sup>62</sup> S. Warwel in Houben-Weyl: *Methoden in der org. Chemie*, 4. Auflage, Bd. E18, S. 1146
- <sup>63</sup> K. Tani, T. Yamagata, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5208
- <sup>64</sup> A. Schriesheim, R.J. Muller, C.A. Rowe, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3164
- <sup>65</sup> A. Svatos, D. Saman, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1997**, *62*, 1457
- <sup>66</sup> R.F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Chemistry*, Academic Press London, 1985

