

Berichte aus der Chemie

Nicolas Matthias Neisius

**Anwendung von sequenziellen
Ruthenium-Katalysen zum Aufbau
von Macrophelid-Bibliotheken**

D 93 (Diss. Universität Stuttgart)

Shaker Verlag
Aachen 2010

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Stuttgart, Univ., Diss., 2010

Copyright Shaker Verlag 2010

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8322-9617-9

ISSN 0945-070X

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Zusammenfassung der Dissertation

Das Thema dieser Promotion war die Entwicklung und Anwendung von sequenziellen Ruthenium-Katalysen zum Aufbau einer Macrophelid-Bibliothek. Für den Aufbau einer solchen Macrophelid-Bibliothek wurde ein modularer und möglichst schutzgruppenfreier synthetischer Zugangs zum makrozyklischen Grundgerüst der Macrophelide ausgearbeitet.

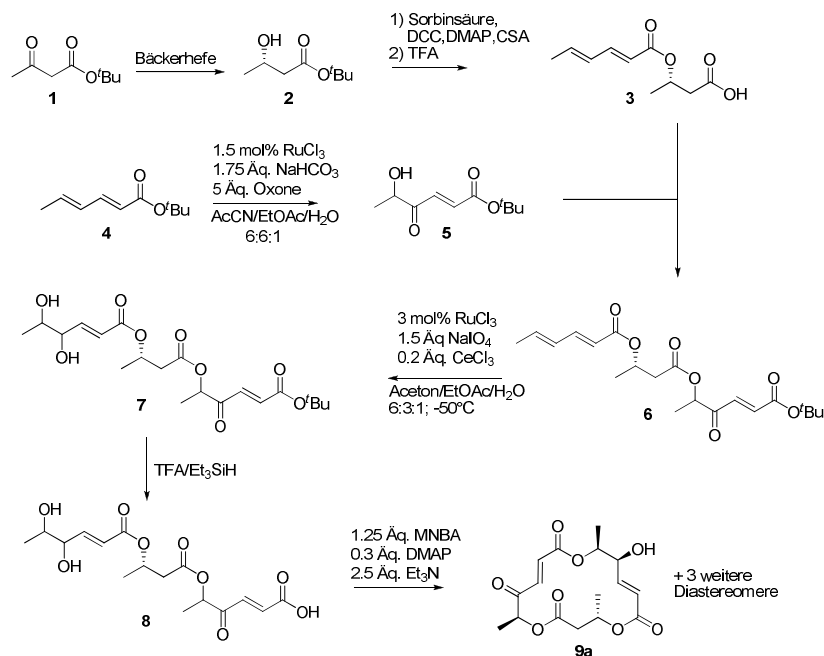


Abbildung 1 Syntheseroute zum Macrophelid-Grundgerüst.

Die Schlüsselschritte der Synthese sind zum einen eine enantioselektive enzymatische Reduktion des α -Ketoesters **1** und die Ru-katalysierte Ketohydroxylierung des Sorbinsäureesters **4** zum Ketol **5**. Die Ketohydroxylierung erlaubt eine regioselektive Veresterung der Substrate **5** und **3** ohne die Verwendung von Schutzgruppen. Die Ru-katalysierte Dihydroxylierung mit anschließender Verseifung des *tert*-Butyl-Esters liefert den Zyklisierungsvorläufer **8**. Die abschließende Ringgrößen-selektive Makrozyklisierung zu den vier diastereomeren **9a-d** gelang mit 5-Methyl-2-Nitro-Benzoesäureanhydrid als Kupplungsreagenz in Gegenwart von 0.3 Äquivalenten DMAP und 2.5 Äquivalenten Triethylamin. Durch eine nachfolgende Mitsunobu-Inversion des freien Alkohols im Makrozyklus **9a** konnte das Macrophelid B dargestellt werden.

Mit dem Ziel höher funktionalisierte Sorbinsäurederivate für den Aufbau von hochsubstituierten Macrophelid-Derivaten darzustellen, sollte im Rahmen dieser Arbeit eine Ruthenium-katalysierten Hydrovinylierung von Alkinen ausgearbeitet werden. Dabei gelang es eine Methode zu entwickeln, die es mit einem sehr gut zugänglichen Ruthenium-Hydrid-Katalysator erlaubt, verschieden substituierte Acrylsäure-Derivate mit sowohl terminalen als auch internen Alkinen zu hochsubstituierten 1,3-Dienen umzusetzen.

Zusätzlich konnte im Rahmen dieser Arbeit eine diastereoselektive Katalysesequenz aus Olefinmetathese und anschließender Dihydroxylierung zur Darstellung enantiomeren-angereicherter *syn*-Diole ausgearbeitet werden. Dabei findet zunächst eine Kreuzmetathese zwischen einem Auxilliar-verknüpften Acrylsäurederivat und einem elektronenreichen Olefin statt. Nach vollständigem Umsatz wird der Metathese-Komplex *in situ* durch NaIO_4 zum RuO_4 oxidiert, was dann die anschließende Dihydroxylierung katalysiert. Abschließend wird das Auxilliar ohne vorherige Reinigung des Rohprodukts mit $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ abgespalten und man kann schließlich stark enantiomerenangereicherte *syn*-Diole isolieren.