

**Stereoselektive Synthese der Nord- und Südhälfte
des antimetabolischen Naturstoffes Disorazol A₁
und Studien zu dessen Biosynthese**

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

**Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -**

genehmigte Dissertation

von

**Diplom-Chemiker Ingo V. Hartung
geboren am 29.05.1974
in Hannover**

2002

**Stereoselektive Synthese der Nord- und Südhälfte
des antimetabolischen Naturstoffes Disorazol A₁
und Studien zu dessen Biosynthese**

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

**Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -**

genehmigte Dissertation

von

**Diplom-Chemiker Ingo V. Hartung
geboren am 29.05.1974
in Hannover**

2002

Referent: Prof. H. Martin R. Hoffmann, PhD, DSc
Korreferent: Prof. Dr. H. H. Meyer
Tag der Promotion: 19. November 2002

Kurzfassung

Ingo V. Hartung

Stereoselektive Synthese der Nord- und Südhalfte des antimittotischen Naturstoffes Disorazol A₁ und Studien zu dessen Biosynthese

In der vorliegenden Arbeit wurde die stereoselektive Synthese der maskierten Nord- und Südhalfte des antimittotischen Naturstoffes Disorazol A₁ erreicht. Disorazol A₁, ein Macrodiolid-Naturstoff aus dem Myxobacterium *Sorangium cellulosum*, inhibiert die Tubulin-Polymerisation in subnanomolaren Konzentrationen, konkurriert *in vitro* mit Vinblastin um die Tubulin-Bindungsstelle und induziert die Arretierung des Zellzyklus in der G2/M-Phase. Strukturell bestehen die dem Macrodiolid zugrundeliegenden Hydroxysäuren von Disorazol A₁ jeweils aus einer mehrfach ungesättigten Polyketidkette, die einen als Oxazol maskierten Aminosäureterminus trägt. Dieses Ensemble könnte seinen biosynthetischen Ursprung im Wirken einer PK-NRP-Hybridsynthese haben.

Die macrodiolidische Struktur des Disorazols A₁ wurde retrosynthetisch in eine Nord- und eine Südhalfte zerlegt. Wegen der zu erwartenden Isomerisierungstendenz wurde in beiden Hälften eine von zwei Z-Doppelbindungen als Alkin maskiert. Beide Hälften wurden konvergent aus vergleichbar komplexen Fragmenten aufgebaut. Eine Wittig-Olefinierung zwischen einem C-1/C-11 Epoxyaldehyd und einem C-12/C-19 Phosphoniumiodid lieferte die maskierte Disorazol A₁ Nordhalfte als einziges Isomer in 40% Ausbeute. Die maskierte Disorazol A₁ Südhalfte wurde zunächst durch Sonogashira-Kupplung eines C-1'/C-10' Enins (*E/Z*-Gemisch) mit einem C-11'/C-19' Z-Vinyliodid in 57% Ausbeute (97% borsm) synthetisiert. Eine verbesserte isomerenreine Synthese gelang durch Sonogashira-Kupplung eines C-1'/C-8' *E*-Vinyliodids mit einem C-9'/C-19' Z-Enin in 75% Ausbeute.

Als gemeinsames Schlüsselfragment der Nord- und Südhalftensynthese wurde ein orthogonal geschütztes chirales C-12/C-19 Triol in acht Stufen aus 1,3-Propandiol aufgebaut. Schlüsselschritte umfassten die Generierung des C-14 Stereozentrums durch eine asymmetrische Kiyooka-Aldol-Addition (88% *ee*) sowie die *t*-Butyllithium-vermittelte Addition von *trans*-1-Brompropen an einen C-12/C-16 Aldehyd zum Aufbau der C-17/C-19 Propenylseitenkette. Strategien zur nachträglichen Korrektur des C-16 Stereozentrums durch Oxidation zum Enon und nachfolgende diastereoselektive Reduktion wurden unter Nutzung achiraler und chiraler Reduktionsmittel (CBS-Reduktion, Terashima-Reduktion) untersucht. Hierdurch gelang die Synthese aller vier Stereoisomere des C-12/C-19 Schlüsselfragmentes für die Nord- und Südhalftensynthese.

Die Endfunktionalisierung zur Bereitstellung der kupplungsfähigen Fragmente für die Südhalftensynthese umfasste die Vinyliodidbildung nach Stork/Zhao zum C-11'/C-19' Z-Vinyliodid und die Sonogashira-Kupplung von TMS-Acetylen an dieses Vinyliodid. Die folgende TMS-Abspaltung führte zum C-9'/C-19' Z-Enin. Der Aufbau der C-11'/C-12' Doppelbindung gelang mit > 20:1 *Z/E*-Selektivität. Die Endfunktionalisierung des C-12/C-19 Fragmentes für die Nordhalftensynthese erforderte nach Optimierung des Schutzgruppenkonzeptes die lösemittelfreie Generierung des Phosphoniumsalzes aus dem C-12 Iodid.

Weiterhin wurde ein effizientes *push-pull* Promotorenpaar, bestehend aus der Lewis-Säure BF₃•OEt₂ und der Lewis-Base TTMPP, für eine verbesserte 1,2-Regioselektivität in der Mukaiyama-Aldol-Addition eines terminal dimethylierten Silylketenacetals an α -Enale entwickelt.

Auf der Basis von Literaturergebnissen verwandter Polyketid-Naturstoffe wurde eine Biosynthese-Hypothese für Disorazol A₁ entwickelt. Zur Validierung dieser Hypothese wurden in Kooperation mit R. Müller von der GBF Braunschweig Fütterungsexperimente mit nicht-natürlichen Triketid-Bausteinen durchgeführt. Zu den Substraten für die Fütterungsexperimente gehörten u. a. C-14/C-19 Triketide mit einfacher CD₃-Markierung an C-15. Die Synthese erfolgte durch CD₃-Alkylierung von *N*-Acetyloxazolidinonen auf *L*-Valin- und *D*-Phenylalaninbasis und deren Einsatz in Evans-Aldol-Additionen mit Crotonaldehyd.

Abstract

Ingo V. Hartung

Stereoselective Synthesis of the Northern and Southern Half of the Antimitotic Agent Disorazole A₁ and Studies on its Biosynthesis

The stereoselective synthesis of a masked northern and southern half of the antimitotic natural product disorazole A₁ is presented. Disorazole A₁, a macrodiolide natural product from the gliding myxobacterium *Sorangium cellulosum*, inhibits tubulin polymerization in subnanomolar concentrations, initiates cell cycle arrest in G2/M phase and competes *in vitro* with vinblastin for the tubulin binding site. Structurally, the macrocycle-forming hydroxy acids consist of an unsaturated polyketide chain with an amino acid terminus masked in form of an oxazole. This ensemble may have its biosynthetic origin in the joint action of a polyketide synthase (PKS) and a nonribosomal peptide synthetase (NRPS).

The macrodiolide framework was retrosynthetically disassembled into a northern and southern half. Because of the expected instability toward isomerization in both halves one of two *Z*-olefins was masked as an alkyne. Both halves were synthesized in a convergent fashion from comparably complex precursors. A Wittig olefination of a C-1/C-11 epoxy aldehyde with a C-12/C-19 phosphonium iodide gave rise to the masked northern half as a single isomer in 40% isolated yield. The masked southern half was initially assembled by a Sonogashira coupling between a C-1'/C-10' enyne (mixture of isomers) and a C-11'/C-19' *Z*-vinyliodide in 57% yield. An improved isomerically pure synthesis was realized via a Sonogashira coupling between a C-1'/C-8' *E*-vinyliodide and a C-9'/C-19' *Z*-enyne in 75% yield.

As a common synthetic intermediate for both halves an orthogonally protected chiral C-12/C-19 triol was prepared from 1,3-propanediol in eight linear steps. Key steps involved the generation of the C-14 stereocenter by a Kiyooka-aldol addition (88% *ee*) and the *t*-butyllithium-mediated addition of *trans*-2-bromopropene to a C-12/C-16 aldehyde to form the C-17/C-19 propenyl side chain. Strategies for the subsequent correction of the C-16 stereochemistry by oxidation-reduction were investigated by applying asymmetric reduction protocols (e. g. CBS reduction, Terashima reduction). As a result, the synthesis of all four stereoisomers of the C-12/C-19 key fragment was realized.

The final elaboration of this key fragment for the synthesis of the masked southern half involved the formation of the C-11'/C-19' *Z*-vinyliodide under Stork/Zhao conditions and Sonogashira coupling of TMS-protected acetylene with this vinyliodide, followed by TMS-cleavage to yield the C-9'/C-19' *E*-enyne. The C-11'/C-12' double bond was generated with a *Z*-selectivity exceeding 20:1. After optimization of the protecting group strategy the transformation of the C-12/C-19 key fragment into the C-12 phosphonium salt for the synthesis of the northern half was realized under solvent free conditions via the C-12 iodide.

An efficient *push-pull* couple, consisting of the Lewis base TTMPP and the Lewis acid BF₃•OEt₂, was developed, which led to improved 1,2-regioselectivities in Mukaiyama-aldol additions of a terminally dimethylated silyl ketene acetal to various α,β -unsaturated aldehydes.

On basis of literature reports dealing with related polyketide natural products a hypothetical biosynthesis of disorazole A₁ was proposed. To validate this hypothesis feeding experiments with non-natural triketide fragments were carried out in a cooperation with R. Müller (GBF Braunschweig). Several triketides with similarity to the C-14/C-19 portion of disorazole A₁ were synthesized. The generation of these substrates involved the alkylation of *N*-acetyloxazolidinones derived from *L*-valine and *D*-phenylalanine with CD₃I and their subsequent Evans-aldol addition to crotonaldehyde.

Schlagworte:

Naturstoffsynthese, Polyketid-Biosynthese, Mukaiyama-Aldol-Addition

Key Words:

Natural product synthesis, polyketide biosynthesis, Mukaiyama-aldol addition

Meinen Eltern

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Januar 2000 bis Oktober 2002 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Anleitung von Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, angefertigt.

Für die interessante Themenstellung, die freundliche Betreuung und für die Förderung während des Studiums und der Dissertation möchte ich mich herzlich bei Herrn Professor H. M. R. Hoffmann bedanken.

Herrn Professor Dr. H. H. Meyer danke ich für die Übernahme des Korreferats, für viele präparative Hilfestellungen und diverse Chemikalienspenden.

Dank gilt den Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises für das angenehme Arbeitsklima und viele außerchemische Aktivitäten. Ein besonderer Dank gebührt den aktuellen und ehemaligen Mitstreitern der Disorazol-Subgroup: Lars Ole Haustedt, Barbara Nieß, Ulrike Eggert, Sreeletha B. Panicker, Peter M. Schäfer und Mike Kleinert.

Bei meinen ehemaligen Laborkollegen Stefanie Röper, Rene Smits und Wilfried Braje möchte ich mich für das einmalige Laborklima bedanken. Meinen aktuellen Labornachbarn Martin Seidel und Wilhelm Adam gebührt Dank für das Ertragen nachbarschaftlicher Musikberieselung.

Ein besonderer Dank gilt den Korrekturlesern Barbara Nieß, Frauke Pohlki, Andreas Heutling und Rüdiger Wittenberg für die Ausdauer und Beharrlichkeit.

Für experimentelle Arbeiten im Rahmen des Fortgeschrittenen-Praktikums möchte ich mich bei den Studenten Marc Leimenstoll, Boris Ufer, Thomas Jöge, Michael Büring, Ilka Krueger, Michael Jahns, Christoph Brochwitz, Marco Lange, Nils Tippkötter und Yvonne Stark bedanken.

Mein spezieller Dank gilt den Mitarbeitern der Spektroskopie-Abteilung, besonders Monika Rettstadt, Dagmar Körtje und Dr. E. Hofer für viele Shift-Messungen, NOESY- und 2D-Spektren.

Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	12
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	14
1 Einleitung	16
1.1 Die Disorazole – eine neue Naturstofffamilie aus Myxobakterien	16
1.2 Bioaktivität von Disorazol A₁	20
1.2.1 Naturstoff-Targets im Zellcyclus	21
1.2.2 Der Zell-Spindelapparat als Target antimitotischer Wirkstoffe	24
1.2.2.1 Aufbau des Cytoskeletts und Funktion der Mikrotubuli	24
1.2.2.2 Der Spindel-Checkpoint als Apoptose-Auslöser	27
1.2.2.3 Störung der Mikrotubuli-Dynamik durch antimitotische Naturstoffe	28
1.2.2.4 Mikrotubuli-Stabilisierung durch Taxol, Epothilon und Discodermolid	29
1.2.2.5 Ausgewählte Epothilon-Derivate und ihre biologische Aktivität	31
1.2.3 Detaillierte Untersuchungen zur antimitotischen Wirksamkeit von Disorazol A ₁	34
1.2.3.1 <i>In vivo</i> Studien zur Bioaktivität von Disorazol A ₁	34
1.2.3.2 <i>In vitro</i> Studien zur Bioaktivität von Disorazol A ₁	36
2 Aufgabenstellung	38
3 Retrosynthese	40
3.1 Retrosynthese der maskierten Südhälfte von Disorazol A₁	45
3.2 Retrosynthese der maskierten Nordhälfte von Disorazol A₁	49
4 Synthese des C-12/C-19 Fragmentes für die Disorazol A₁ Nord- und Südhälfte	51
4.1 Bisherige synthetische Zugänge zum C-12/C-19 Fragment	51
4.2 Testreaktionen zur Übertragung asymmetrischer Verfahren auf die racemische Fragmentsynthese	53
4.2.1 Untersuchungen zur Regioselektivität von Mukaiyama-Aldol-Additionen an α -Enale	57
4.3 Synthese der Südhälfte von Disorazol A₁ und C₁ nach A. I. Meyers	62
4.4 Asymmetrische Synthese des C-12/C-19 Fragmentes	65
4.4.1 Aufbau des C-14 Stereozentrums durch Kiyooka-Aldol-Addition	66
4.4.2 Propinyladdition und Aufbau des C-16 Stereozentrums	68
4.4.2.1 Alkinonreduktion mit achiralen Reduktionsmitteln	73

4.4.2.2	Alkinonreduktion mit chiralen Reduktionsmitteln	76
4.4.3	Versuchte Aluminatreduktionen zum Aufbau der C-17/C-19 Propenylkette	79
4.4.4	Direkte Addition der C-17/C-19 Propenylkette	81
4.4.5	Aufbau des C-16 Stereozentrums durch Enonreduktion	85
4.4.5.1	Aufbau des C-16 Stereozentrums durch Enonreduktion mit achiralen Reduktionsmitteln.	88
4.4.5.2	Aufbau des C-16 Stereozentrums durch Enonreduktion mit chiralen Reduktionsmitteln	90
5	<i>Synthese der maskierten Disorazol A₁ Südhälfte</i>	97
5.1	Funktionalisierung zum C-11'/C-19' Z-Vinyliodid	97
5.2	Funktionalisierung zum C-9'/C-19' Z-Enin	99
5.3	Synthese der maskierten Disorazol A₁ Südhälfte und eines nicht-natürlichen Analogons	101
6	<i>Synthese der maskierten Disorazol A₁ Nordhälfte</i>	104
6.1	Modelluntersuchungen zur C-11/C-12 Wittig-Verknüpfung	104
6.2	Darstellung der C-12/C-19 Bromide und Iodide	105
6.3	Phosphoniumsalzbildung und Synthese der maskierten Disorazol A₁ Nordhälfte	108
7	<i>Ausblick</i>	113
7.1	Synthese der maskierten Nordhälfte von Disorazol B₂	117
7.2	Synthese der Nordhälfte von Cyclopropyl-Disorazol A₁	118
7.3	Synthese der Nordhälfte von Aza-Disorazol A₁	119
7.4	Weitere Nutzung von Synthesezwischenprodukten	119
8	<i>Untersuchungen zur Biosynthese der Disorazole</i>	122
8.1	Die Biosynthese von Polyketid-Naturstoffen	122
8.1.1	Die Biosynthese von Epsilon A	125
8.2	Überlegungen zur Biosynthese von Disorazol A₁	127
8.3	Synthese isotoopenmarkierter Triketide für Fütterungsstudien	132
9	<i>Experimentelle Daten</i>	140

Abkürzungsverzeichnis

A	Adenylierungs-Domäne	ges.	gesättigt
abs.	absolut	HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
Ac	Acetyl	HRMS	High Resolution MS
ACP	Acyl Carrier Protein	HU	Hydroxyharnstoff
APC	Anaphase-Promotor-Komplex	HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
AT	Acyltransferase-Domäne	Hz	Hertz
ATP	Adenosintriphosphat	<i>i</i> -	iso
ax	axial	Ipc	Isopinocampheyl
BMS	Bristol-Myers Squibb	IR	Infrarot
Bn	Benzyl	kat.	katalytisch
BOPCl	Benzotriazol-1-yloxytris-(dimethylamino)phosphoniumchlorid	KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
borsm	based on recovered starting material	KR	Ketoreduktase-Domäne
Bu	Butyl	KS	Ketosynthase-Domäne
C	Cyclisierungs-Domäne	LDA	Lithiumdiisopropylamid
CBS	Corey-Bakshi-Shibata	L-Selectride®	Lithium-tris- <i>s</i> -butylborhydrid
CDI	Carbonyldiimidazolid	Lsg.	Lösung
Cdk	Cyclin-abhängige Kinase	M	molar
COSY	Korrelations-Spektroskopie	MAP	Mikrotubuli-assoziiertes Protein
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid	Me	Methyl
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	MeOH	Methanol
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	mg	Milligramm
DCM	Dichlormethan	min	Minute(n)
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	mmol	Millimol
dest.	destilliert	µL	Mikroliter
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer	mL	Milliliter
DET	Diethyltartrat	MOM	Methoxymethyl
DH	Dehydratase-Domäne	MS	Massenspektroskopie/ Molsieb
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid	Ms	Methylsulfonyl
DIPCl	Diisopinocampheylborchlorid	MT	Methyltransferase-Domäne
DIPEA	Diisopropylethylamin	MTBE	<i>t</i> -Butylmethylether
DIPT	Diisopropyltartrat	MTOC	Mikrotubuli-Organisations-Zentrum
DMAP	Dimethylaminopyridin	NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
DME	Dimethoxyethan	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
DMF	Dimethylformamid	NMR	Kernresonanzspektroskopie
DMP	Dess-Martin Periodinan	NOE	Kern-Overhauser-Effekt
DMS	Dimethylsulfid	NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
DMSO	Dimethylsulfoxid	NRPS	nicht-ribosomale Peptidsynthetase
DNA	Desoxyribonukleinsäure	PCC	Pyridiniumchlorochromat
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss	PCP	Peptidyl Carrier Protein
eq.	Äquivalent	PE	Petrolether
ER	Enoylreduktase-Domäne	Ph	Phenyl
ESI	Electron Spray Ionization	PK	Proteinkinase
Et	Ethyl	PKS	Polyketidsynthase
FAB	Fast Atom Bombardment	PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
FACS	Fluorescent Activated Cell Sorter	PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
g	Gramm	ppm	parts per million
GBF	Gesellschaft für Biotechnologische Forschung	PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
GC	Gaschromatographie	Pr	Propyl
GDP	Guanosindiphosphat	<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
GTP	Guanosintriphosphat	Pyr	Pyridin
R	Rest	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid

<i>rac</i>	racemisch	TBS	<i>t</i> -Butyldimethylsilyl
Red-Al [®]	Natrium-bis-2-methoxyethoxy- aluminiumdihydrid	TE	Thioesterase-Domäne
RNA	Ribonukleinsäure	TES	Triethylsilyl
RT	Raumtemperatur	Tf	Triflat
Rf	Rückfluss	TFA	Trifluoressigsäure
SAE	Sharpless-Epoxidierung	THF	Tetrahydrofuran
SAM	<i>S</i> -Adenosylmethionin	THP	Tetrahydropyran
SAR	Struktur-Aktivitäts-Beziehungen	TIPS	Triisopropylsilyl
SEM	2-Trimethylsilylethoxymethyl	TMS	Trimethylsilyl
SerOMe	Serinmethylester	Tos	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
SNAC	<i>N</i> -Acetylcysteamin	TPS	<i>t</i> -Butyldiphenylsilyl
<i>t</i> -	tertiär	TTMPP	Tris-(2,4,6-trimethoxyphenyl) phosphin
TASF	Tris-(dimethylamino)-schwefel- trimethylsilyldifluorid		

1 Einleitung

1.1 Die Disorazole – eine neue Naturstofffamilie aus Myxobakterien

Die Suche nach neuen Wirkstoffen zur Behandlung von weitverbreiteten Krankheitsbildern wie kardiovaskuläre Erkrankungen oder Krebs ist ein ebenso altes wie immer noch aktuelles Arbeitsgebiet an der Schnittstelle von Biologie und Chemie. Mikroorganismen dienen als reichhaltige Quelle pharmakologisch interessanter Naturstoffe. So wurden aus Myxobakterien in den vergangenen Jahren eine Reihe besonders beachteter Sekundärmetabolite¹ isoliert, charakterisiert und bezüglich ihrer Bioaktivität untersucht.² Hierbei hat die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig/D eine wichtige Rolle gespielt. So verfügt die GBF über die weltweit größte Sammlung von Myxobakterien, die im Jahr 1999 7380 Stämme umfasste.³ Seit 1977 wurden bei der GBF 7000 Myxobakterienstämme einem Screening nach neuen, biologisch aktiven Verbindungen unterzogen.

Myxobakterien sind Gram-negative, stäbchenförmige Bakterien (0.7-1.0 µm dick und 3-10 µm lang), die phylogenetisch zur Gruppe der Proteobakterien gehören und vor allem im Boden, auf verrottenden Pflanzen oder auf Zellwänden von Pilzen gefunden werden.⁴ Myxobakterien gehören zu den gleitenden Bakterien und zeigen sowohl Eigenschaften von einzelligen als auch von mehrzelligen Lebewesen. Bemerkenswertestes Beispiel für das mehrzellige Wirken ist die Ausbildung von multizellulären Fruchtkörpern in Nahrungsmangelsituationen. Diese Morphogenese umfasst eine Ausdifferenzierung der einzelnen Zellen, welches ein typisches Merkmal multizellulärer Verbände ist. Die notwendige Signalübertragung von Zelle zu Zelle im Verlauf der Morphogenese ist für Bakterien sehr untypisch. Myxobakterien können in Zellulose-abbauende Bakterien und solche, die andere Biomakromoleküle und sogar Zellbestandteile oder ganze Zellen abbauen, unterteilt werden. Die Gattung *Sorangium* ist die einzige Gattung der Myxobakterien, die einen zellulolytischen Stoffwechsellyp aufweist, d. h. der Kohlenstoffbedarf wird durch Abbau von Zellulose und anderen Polysacchariden gedeckt. Zu dieser Gattung gehört auch das *Sorangium cellulosum*, welches als Produzent der Epothilone, Disorazole, Chivosazole und des Sorangicins eine Quelle besonders interessanter Sekundärmetabolite ist.

¹ Sekundärmetabolite spielen im Gegensatz zu den Primärmetaboliten keine essentielle Rolle beim Wachstum und bei der Vermehrung ihrer Produzenten. Sie leiten sich von den Verbindungen des Grundstoffwechsels ab und spielen z. B. eine Rolle als Signalstoffe. Zu den Sekundärmetaboliten gehören Alkaloide und viele antibiotisch wirksame Verbindungen.

² (a) Reichenbach, H.; Höfle, G. in *Myxobacteria II*; Dworkin, M., Kaiser, D., Eds.; American Society for Microbiology, Washington, DC **1993**, S. 347. (b) Reichenbach, H.; Höfle, G. in *Drug Discovery from Nature*; Grabley, S., Thieriecke, R., Eds.; Springer Verlag Berlin **1999**, S. 149.

³ GBF-Jahresbericht **1999-2000**, 95.

⁴ <http://mail.zmbh.uni-heidelberg.de/Schairer/myxobakterien.html>

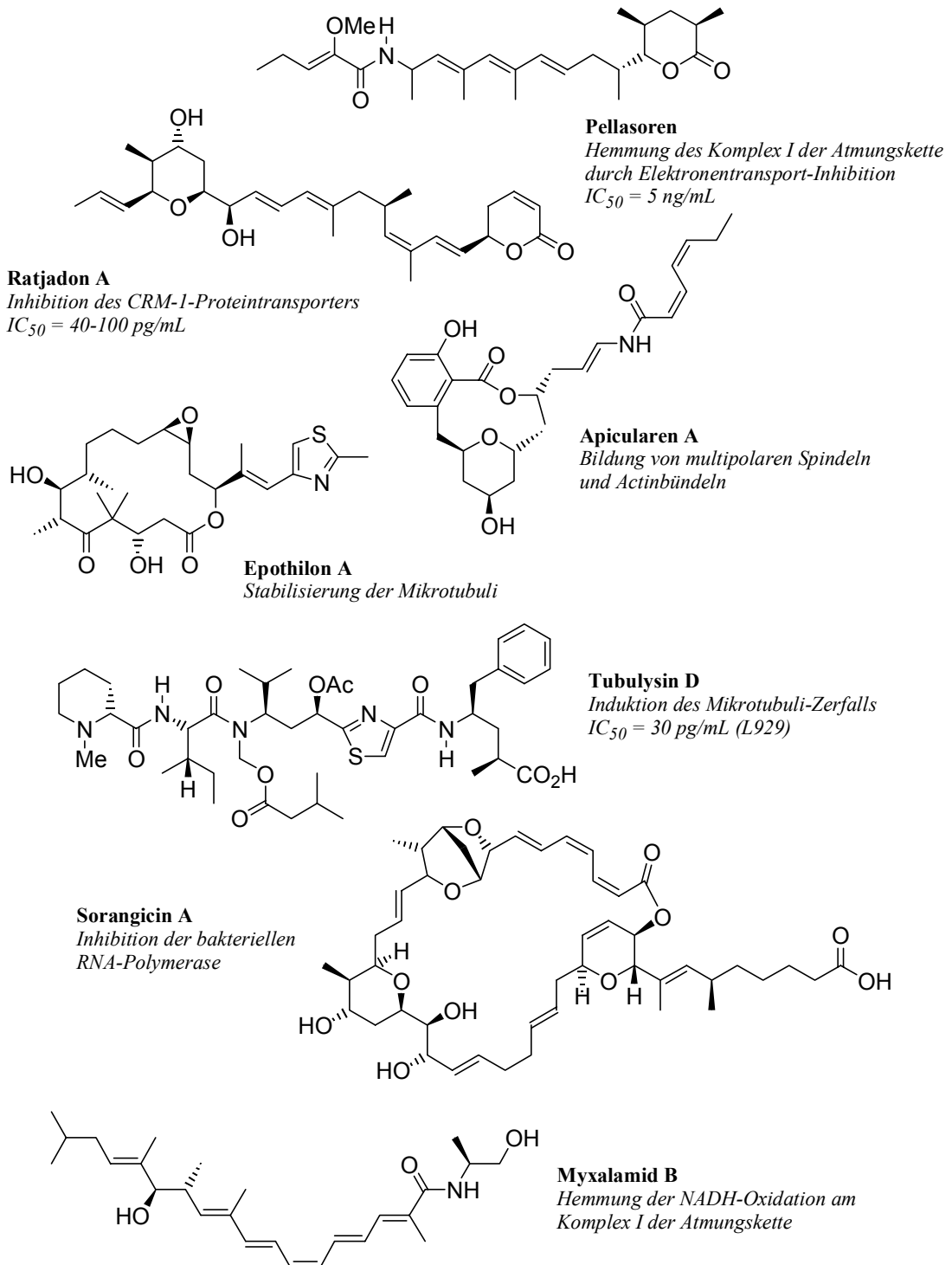


Abbildung 1 Ausgewählte Naturstoffe aus Myxobakterien und ihre biologische Aktivität.

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die strukturelle Vielfalt der aus Myxobakterien isolierten Verbindungen und der damit verbundenen vielseitigen Bioaktivität. Auffällig häufig treten Sekundärmetabolite auf, die direkt auf das Cytoskelett einwirken. Hierzu gehören neben den gezeigten Naturstoffen Epothilon A, Apicularen A und Tubulyisin D auch die Chivosazole und Disorazole.

Im Jahr 1994 berichteten Höfle und Mitarbeiter von der Isolierung einer neuen Naturstofffamilie aus dem Myxobacterium *Sorangium cellulosum* (Stamm So ce12), die sie Disorazole nannten.⁵ Die Familie der Disorazole umfasst bisher 29 Macrodilide, die sich in Ringgröße (30, 32 und 34-gliedrig) und Funktionalisierung des Macrocyclus unterscheiden. Hauptbestandteil der rohen Disorazol-Fraktion ist das unsymmetrische Disorazol A₁ (17.3 %), gefolgt von Disorazol E₁ (2.2 %) und Disorazol F₁ (0.9 %) (**Abbildung 2**). Alle anderen 26 Disorazole wurden lediglich in einer Gesamtausbeute von 4.4 % isoliert. Nach der Isolierung von Disorazol A₁ aus *Sorangium cellulosum* So ce12 wurden weitere 208 Stämme dieser Spezies auf Disorazol A₁ getestet, wobei 13% ein positives Ergebnis lieferten.

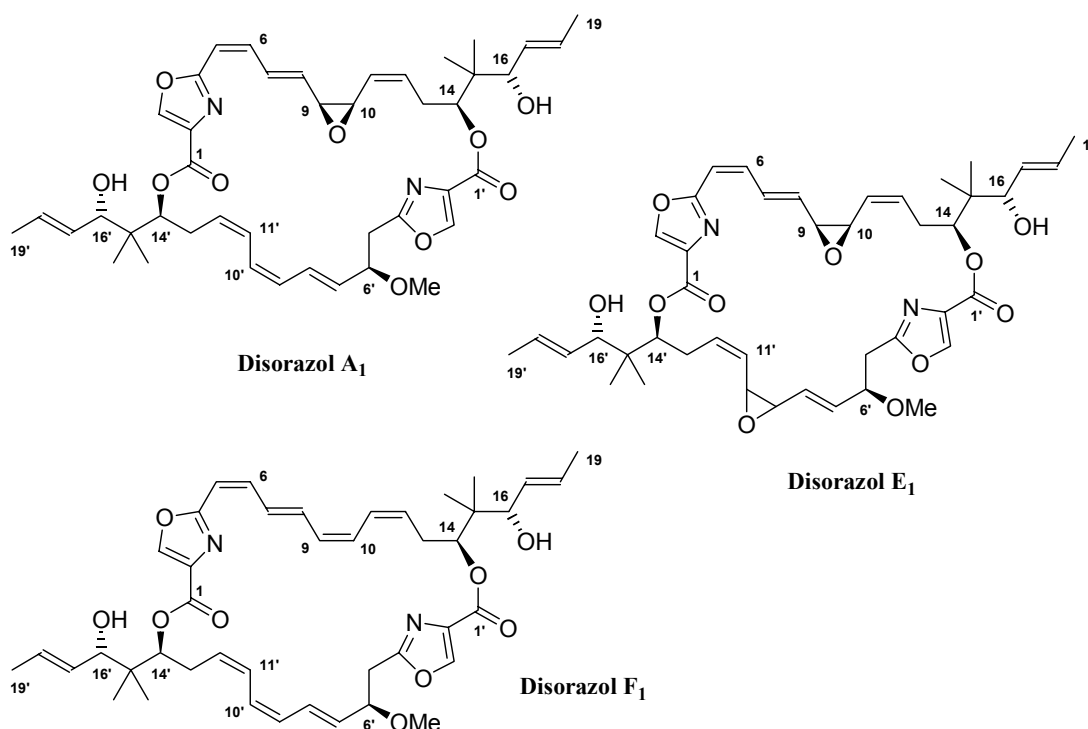


Abbildung 2 Hauptbestandteile der rohen Disorazol-Fraktion aus *Sorangium cellulosum* So ce12.

Die cyclische Struktur von Disorazol A₁ wird durch ein 30-gliedriges Macrobislacton, welches zwei 2,4-disubstituierte Oxazole enthält, aufgespannt.⁶ Die Verknüpfung der dem Bislacton zugrundeliegenden Hydroxysäuren erfolgt über Carbonsäurefunktionen in direkter Nachbarschaft zum Heteroaromaten (C-1 bzw. C-1' der Disorazolzählweise) sowie durch Alkoholfunktionen an den Kohlenstoffatomen C-14 bzw. C-14'. Die exocyclische Seitenkette, welche sich an den Kohlenstoffatomen C-14 bzw. C-14' anschließt, ist für die Nord- und Südhälfte identisch. Ein weiteres charakteristisches Strukturelement sind die konjugierten

⁵ Jansen, R.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Wray, V.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 759.

⁶ Die Absolute Konfiguration von Disorazol A₁ wurde im November 2000 von der GBF mitgeteilt (siehe auch Kapitel 2). Die in den **Abbildungen 2-4** gezeigten Absolute Konfigurationen anderer Mitglieder der Disorazol-Familie sind unter der Annahme formuliert, dass äquivalente Stereozentren eine identische absolute Konfiguration besitzen. Eine konfigurative Zuordnung der daraus nicht ableitbaren Stereozentren kann gegenwärtig nicht erfolgen.

Polyensysteme. Vergleicht man die Funktionalisierungen der Kohlenstoffatome C-5 bis C-12 bzw. C-5' bis C-12' in allen drei Fällen, so fällt auf, dass sich die Disorazole E₁ und F₁ formal aus Disorazol A₁ ableiten lassen: Disorazol E₁ durch zusätzliche Epoxidierung des C-9'/C-10' Z-Olefins und Disorazol F₁ durch Deoxygenierung des C-9/C-10 Epoxids. Welche interessanten Rückschlüsse aus dieser Tatsache bezüglich der Biosynthese aller drei Verbindungen gezogen werden können, soll in Kapitel 8 näher untersucht werden.

Weitere strukturell interessante Vertreter dieser Naturstofffamilie sind das Disorazol B₁ und Disorazol C₁ (**Abbildung 3**). Disorazol B₁ entspricht der dimerisierten Nordhälfte von Disorazol A₁, wogegen Disorazol C₁ aus zwei Südhälften von Disorazol A₁ aufgebaut ist. Aufgrund der dimeren Struktur weisen beide Moleküle eine C₂-Symmetrie auf.

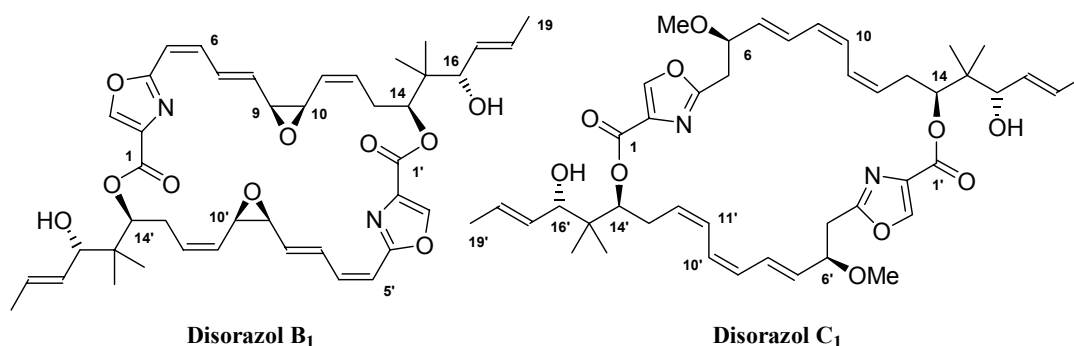


Abbildung 3 C₂-symmetrische Vertreter der Disorazol-Familie.

Aus der Grundstruktur des Disorazol A₁ (bzw. Disorazol B₁) lassen sich durch Hydrolyse des Epoxids weitere Disorazole ableiten. Sowohl Disorazol D₁ als auch das C₂-symmetrische Disorazol B₂ besitzen anstelle der Epoxidfunktion ein vicinales Diol unbekannter Konfiguration (**Abbildung 4**).

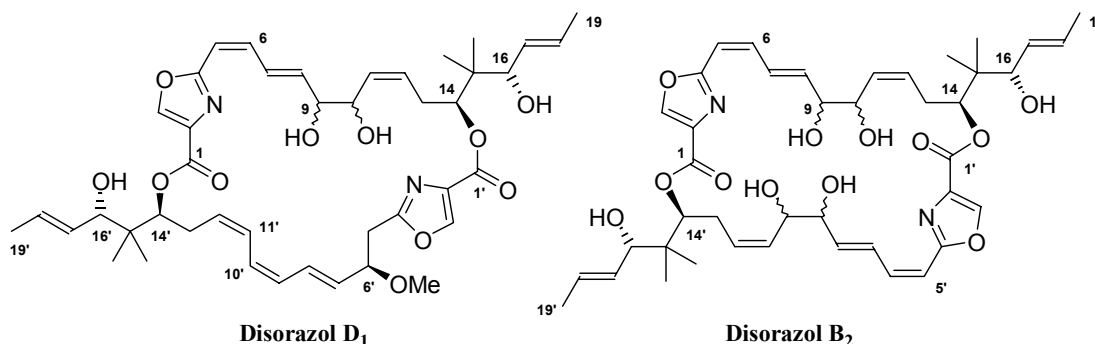


Abbildung 4 Disorazole mit vicinaler Diolfunktion anstelle eines Epoxids.

Die Möglichkeit, dass diese Disorazole Artefakte der Isolierungsprozedur sein könnten und somit keine „echten“ Sekundärmetaboliten von *Sorangium cellulosum*, wurde von den Autoren der GBF nicht generell ausgeschlossen.

Besitzen alle bisher aufgeführten Disorazole einen 30-gliedrigen Macrocyclus, so treten in den Disorazolen der G-Reihe auch 32- und 34-gliedrige Macrocyclen auf, die daraus resultieren, dass der Ringschluss über die Alkoholfunktion an C-16 bzw. C-16' erfolgt (**Abbildung 5**).

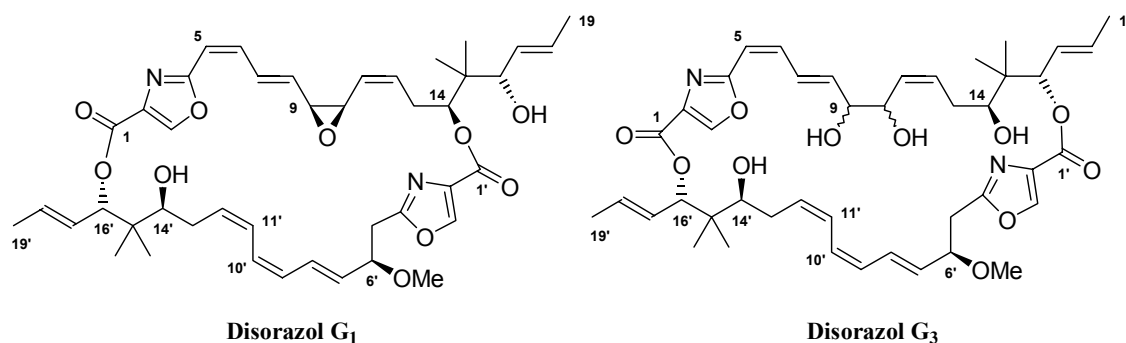


Abbildung 5 32- und 34-gliedrige Disorazole aus der G-Reihe.

Neben den Disorazolen wurden aus dem gleichen Myxobakterienstamm die Chivosazole isoliert.⁷ Die Chivosazole zeigen auffallende strukturelle Ähnlichkeiten zu den Disorazolen (**Abbildung 6**).

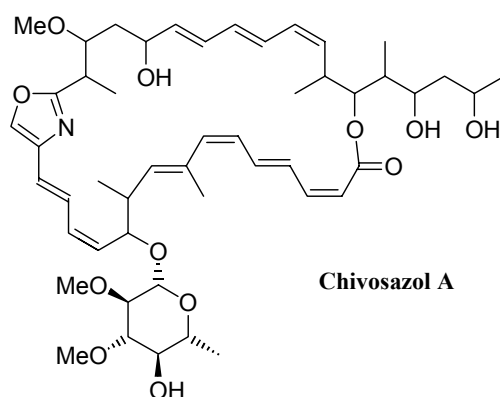


Abbildung 6 Chivosazol A aus *Sorangium cellulosum*.

1.2 Bioaktivität von Disorazol A₁

Disorazol A₁ wirkt fungizid gegenüber einer Reihe von Pilzen aus unterschiedlichen taxonomischen Gruppen (Ascomycetes, Basidiomycetes, Zygomycetes, Oomycetes, Deuteromycetes) mit MIC-Werten von 0.1 bis 1.0 µg/mL.⁸ Bioaktivität gegenüber Hefen oder Bakterien (z. B. *Candida albicans*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*) wurde nicht beobachtet. Besonders bemerkenswert ist die Cytotoxizität von Disorazol A₁ gegenüber kultivierten tierischen Zelllinien in subnanomolaren Konzentrationen: IC₅₀ = 3 pg/mL für L 929 (Mausfibroblasten) bzw. 30 pg/mL für ATCC CCL 2 (HeLa Zelllinie). Diese Werte gehören zu den höchsten Cytotoxizitäten gegenüber

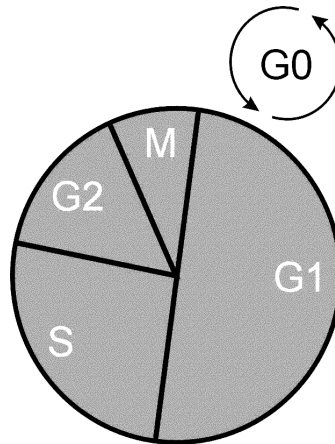
⁷ Jansen, R.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Liebigs. Ann./Recueil* **1997**, 1725.

⁸ Irschik, H.; Jansen, R.; Gerth, K.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *J. Antibiotics* **1995**, 48, 31.

Krebszelllinien, die jemals bei Naturstoffen gemessen wurden. Schon frühzeitig wurde der Spindelapparat der sich teilenden Zelle als Target von Disorazol A₁ identifiziert. Disorazol A₁ führt zum Abbau der Mikrotubuli und in mitotischen Zellen zur Ausbildung anomaler, multipolarer Spindelapparate. Es führt über Caspase-3-Induktion zur Apoptose und gehört damit zur Gruppe von Naturstoffen mit modulierendem Einfluss auf den Zellcyclus.

1.2.1 Naturstoff-Targets im Zellcyclus

Eine Vielzahl von Naturstoffen verfügt über die Fähigkeit, das Fortschreiten des Zellcyclus zu unterbinden.⁹ Die Targets sind hierbei ebenso vielseitig wie die den Targets eigenen Funktionen. Die genaue Funktion eines Targets kann durch Naturstoffe als molekulare Sonden untersucht werden. Neben der reinen Funktionsanalyse liegt das größte Potential dieser Naturstoffe allerdings im Einsatz als Krebstherapeutika.¹⁰



Graphik 1 Schematische Darstellung der Phasen des Zellcyclus.

Der Zellcyclus setzt sich aus vier Phasen zusammen (**Graphik 1**): In der G1-Phase bereitet sich die Zelle auf die DNA-Replikation vor, welche in der sich anschließenden S-Phase durchgeführt wird. In der zweiten Gap-Phase (G2-Phase) erfolgt die Vorbereitung auf die abschließende

⁹ (a) Hung, D. T.; Jamison, T. F.; Schreiber, S. L. *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 623. (b) Benz, G. *Neue Ansätze zur Krebstherapie*, Universität Hannover **2002**. (c) Brand, K. *Taschenlexikon der Biochemie und Molekularbiologie*, Quelle und Meyer Verlag Wiesbaden **1992**.

¹⁰ Da alle sich schnell teilenden Zelltypen - neben Krebszellen auch z. B. Schleimhautzellen und Haarzellen - von Inhibitoren des Zellcyclus angegriffen werden, treten häufig Nebenwirkungen wie Haarausfall sowie Erbrechen und Durchfälle bei der Therapie mit diesen Chemotherapeutika auf. Eine Lösung dieses Selektivitätsproblems wird bei der Entwicklung von Immunkonjugat-Therapeutika angestrebt: Die cytotoxische Substanz ist an einen Antikörper gebunden, welcher selektiv die Krebszelle aufgrund auf der Oberfläche der Krebszelle befindlicher Antigene erkennt und somit den Wirkstoff direkt zur Krebszelle steuert. Nach Internalisierung und Abspaltung des Antikörpers entfaltet das Cytostatikum seine Wirkung. Die Selektivität für bestimmte Zellen resultiert aus der zelltypischen Struktur der Zelloberflächen-Antigene. Eine Weiterentwicklung dieses Prinzips ist die ADEP-Therapie (Antibody-directed enzyme prodrug therapy). Hierbei wird zunächst ein Antikörper-Enzym-Konjugat verabreicht, welches an die Krebszelle bindet. Anschließend wird eine inaktive Form des Cytostatikums (Prodrug) zugesetzt, die durch das Enzym, welches nun an der Oberfläche der Krebszelle gebunden ist, in seine aktive Form überführt wird: Danishefsky, S. J.; Allen, J. R. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 882.

Mitose-Phase, in der die Zellteilung stattfindet. Darüberhinaus können sich Zellen auch in der G₀-Phase befinden, dem Ruhezustand der Zelle. Der Übergang von der G₀- in die G₁-Phase wird durch die Bindung eines extrazellulären Wachstumsfaktors an einen Rezeptor auf der Zelloberfläche ausgelöst. Die folgende Signaltransduktionskaskade¹¹ induziert u. a. die Transkription und Translation der Cycline der D-Serie (s. u.). Einige Naturstoffe können diese Signaltransduktionskette inhibieren. Zu diesen Naturstoffen gehören die Cyclosporine und das FK-506.

Das Fortschreiten des Zellzyklus wird durch Protein Kinasen moduliert.¹² Die Cyclin-abhängigen Kinasen (Cdks) phosphorylieren Substrate, die für den Zellzyklus essentielle Funktionen besitzen, wie z. B. das Condensin bei der Kondensation der Chromosomen oder die MAPs (Mikrotubuli-assoziierte Proteine) bei der Ausbildung des mitotischen Spindelapparates.¹³ Der Cdk-Level bleibt zwar im Verlauf des Zellzyklus konstant, zur Ausübung ihrer phosphorylierenden Funktion müssen die Cdks allerdings zunächst durch Cycline aktiviert werden, deren Expression starken Schwankungen unterliegt. Die Komplexe aus Cdks und Cyclinen üben ihre Funktion somit als heterodimere Protein Kinasen aus, die sich aus einer katalytischen und einer regulatorischen Untereinheit zusammensetzen. Unterschiedliche Cycline sind dabei für die Aktivierung in unterschiedlichen Phasen des Zellzyklus verantwortlich: Die Cycline der D-Serie in der G₁-Phase, Cyclin E für den Übergang von der G₁- in die S-Phase, Cyclin A in der S- und G₂-Phase sowie Cyclin B für den Übergang von der G₂- in die M-Phase. Durch Abbau der Cyclin-Untereinheit wird die phosphorylierende Aktivität zerstört und ein Fortschreiten im Zellzyklus unterbunden. Die Analyse der Cyclin-Expression dient neben der klassischen Methode der FACS *flow cytometry*¹⁴ als Mittel um das Fortschreiten des Zellzyklus zu visualisieren.

Zu den G₁-Phase-Arrest-Reagenzien gehören das Rapamycin, das Compactin und die Zaragossa-Säure. Das Compactin verhindert als HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor die Biosynthese von Mevalonat.¹⁵ Mevalonat ist der isoprenoide Grundbaustein vieler wichtiger

¹¹ Die Untersuchung der biologischen Signaltransduktion unter Zuhilfenahme der organischen Synthese ist ein umfangreiches Arbeitsgebiet an der Schnittstelle von Biochemie und Organik: Hinterding, K.; Alonso-Díaz, D.; Waldmann, H. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 716.

¹² Protein Kinasen (PK) katalysieren die Phosphorylierung von Funktions-Proteinen (Enzyme, Membranrezeptoren, Transkriptionsfaktoren) an Serin-, Threonin- oder Tyrosinresten. Diese Phosphorylierung kann zu einer Zu- oder Abnahme der Proteinaktivität führen. Die PK modulieren somit die Protein-Aktivität: Johnson, L. N.; Lewis, R. J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2209.

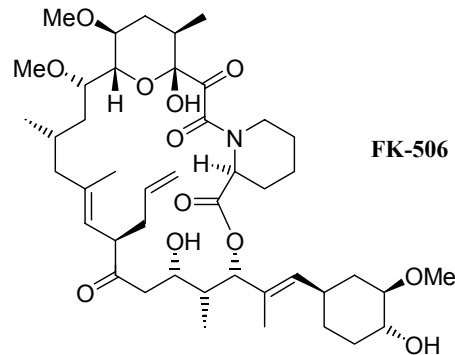
¹³ Nurse, P. *ChemBioChem* **2002**, *2*, 596.

¹⁴ FACS = fluorescent activated cell sorter; DNA-Anfärbung mit Propidiumbromid, anschließende Bestrahlung bei 493 nm bewirkt Fluoreszenzstrahlung bei 630 nm; aus der Strahlungsintensität lässt sich der DNA-Gehalt der Zelle bestimmen; bei diploiden Zellen liegt in der G₁-Phase ein doppelter DNA-Satz (2N) und in der G₂- und M-Phase ein vierfacher DNA-Satz (4N) vor.

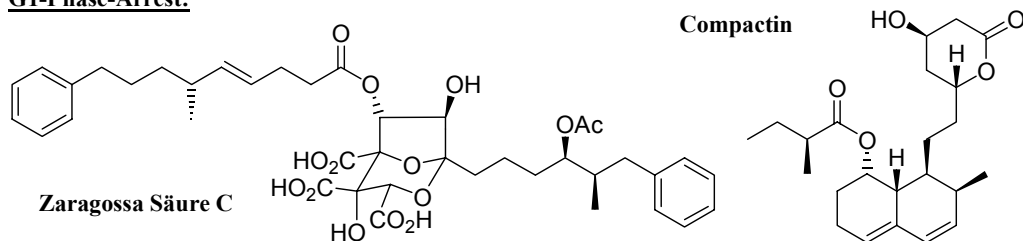
¹⁵ HMG-CoA = 2-Hydroxy-2-methylglutaryl-Coenzym A; Die HMG-CoA-Reduktase katalysiert die Reduktion von 2-Hydroxy-2-methylglutaryl-Coenzym A zu Mevalonsäure mit NADPH.

Zellbestandteile, wie z. B. Cholesterin und tRNA. Kann die Zelle nicht im ausreichenden Maße Cholesterin produzieren, erfolgt ein Abbruch des Zellzyklus. Ein vergleichbarer Effekt wird durch Zaragossa-Säure ausgelöst, da diese ein Inhibitor der Squalen-Synthese ist, wodurch wiederum die Cholesterin-Biosynthese unterbunden wird.

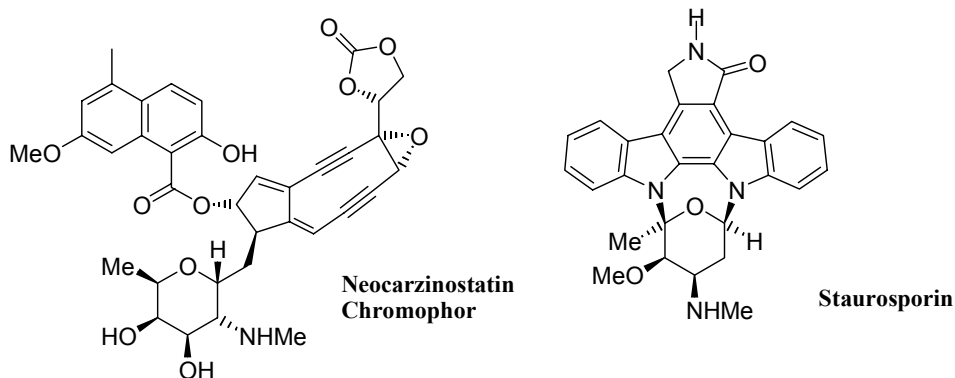
G0-G1-Phase-Arrest:



G1-Phase-Arrest:



G1- und G2-Phase-Arrest:



G2-Phase-Arrest

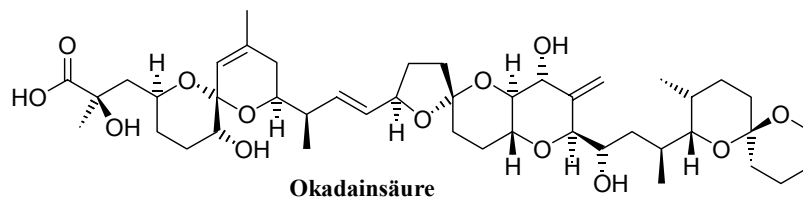


Abbildung 7 Naturstoffe, die den Zellzyklus inhibieren.

Ist der Übergang von der G1- in die S-Phase erfolgt, bewirken eine Vielzahl an Proteinen (z. B. DNA Polymerasen, Primasen, Helicasen, Topoisomerasen) die Verdopplung des Genoms. S-Phase-Arrest-Reagenzien wirken daher vor allem auf die DNA-Synthese ein. Hierzu gehört z.

B. Hydroxyharnstoff (HU) als Inhibitor der Ribonukleotid-Reduktase.¹⁶ HU wird in Studien des Zellcyclus zum Synchronisieren des Zellcyclus eingesetzt. Nach Zugabe verharren die Zelle der behandelten Kultur an der G1-S-Interphase. Nach Auswaschen des HU beginnt die DNA-Synthese von neuem.

Targets der *G2-Phase-Arrest-Reagentien* sind die Topoisomerase II¹⁷ und Serin/Threonin-Phosphatasen (wie z. B. bei Okadainsäure und Calyculin A). Eine Reihe von Naturstoffen stoppen den Zellcyclus sowohl in der G1- als auch in der G2-Phase. Dieses erfolgt z. B. durch Schädigung der DNA (z. B. Bleomycin oder das Neocarzinostatin Chromophor). Inhibitoren von Protein Kinasen führen ebenfalls zu einem unspezifischen G1- oder G2-Arrest. Beispiele hierfür sind das Staurosporin und die Bryostatine als Inhibitoren der Protein Kinase C.¹⁸

Wichtigstes Target der *M-Phase-Arrest-Reagentien* (antimitotische Wirkstoffe) ist das Cytoskelett. Die Wirkungsweise dieser Naturstoffe von der Bindung an das biologische Target bis zur Apoptose-Auslösung soll im folgenden erläutert werden.

1.2.2 Der Zell-Spindelapparat als Target antimitotischer Wirkstoffe

1.2.2.1 Aufbau des Cytoskeletts und Funktion der Mikrotubuli¹⁹

Das Cytoskelett von Eukaryotenzellen setzt sich aus den Mikrotubuli, den Mikrofilamenten und den Intermediärfilamenten zusammen. Formgebung, innere Festigung, intrazellulärer Transport, Ausbildung der Kernspindeln und die Beteiligung an der Mitose sind nur einige Aufgaben des Cytoskeletts. Die Bestandteile des Cytoskeletts sind jeweils aus charakteristischen Protein-Bausteinen aufgebaut, im Falle der Mikrotubuli sind diese Monomere die Tubuline (α - und β -Tubulin; jeweils ca 50 kD, ca. 5 nm Durchmesser), wogegen die Mikrofilamente aus polymerisiertem Aktin bestehen.

Die beiden Tubulin-Monomerformen bilden ein Hetero-Dimer, welches den Grundbaustein der Mikrotubuli darstellt. Durch seitliche Anlagerung dieser Hetero-Dimere wird eine hohle, nicht kontrahierbare Röhre der Wandstärke 5 nm und des Durchmessers 25 nm aufgebaut. Das in der

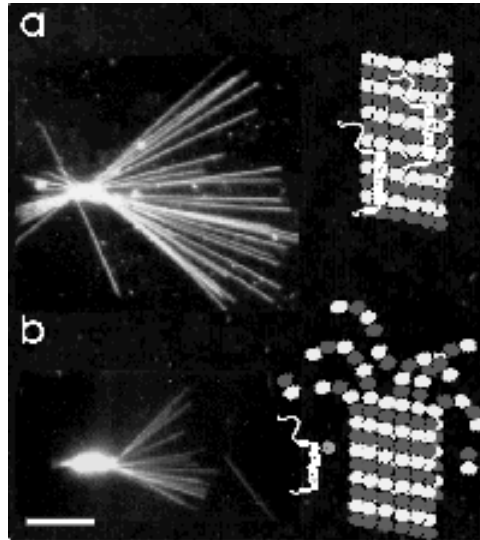
¹⁶ Die Ribonukleotid-Reduktase katalysiert die Reduktion von Nucleosiddiphosphaten zu Desoxynucleosiddiphosphaten. Diese werden mit ATP zu Desoxynucleosidtriphosphaten phosphoryliert, die als Grundbausteine der DNA-Replikation benötigt werden.

¹⁷ DNA-Topoisomerasen (auch DNA-Gyrasen) sind Enzyme, welche die Entspiralisierung der DNA während der DNA-Replikation und Transkription unterstützen. Hierbei werden ein Strang (Typ I Topoisomerasen) oder beide Stränge (Typ II Topoisomerasen) der DNA gespalten.

¹⁸ (a) Newton, A. C. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2353. (b) Hale, K. J.; Hummersone, M. G.; Manaviazar, S.; Frigerio, M. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 413.

¹⁹ Plattner, H.; Hentschel, J. *Taschenlehrbuch der Zellbiologie*, Thieme Verlag Stuttgart **1997**, 267-298 u. 391-402.

Zelle vorliegende dynamische Gleichgewicht zwischen den heterodimeren Tubulinen und den Mikrotubuli wird durch Proteine (sogenannte MAPs = Mikrotubuli-associated proteins),²⁰ die durch Anlagerung die Mikrotubuli stabilisieren können, und durch Calcium-Ionen beeinflusst.²¹



Graphik 2 a) Mikrotubuli in Anwesenheit von MAPs b) teilweiser Abbau der Mikrotubuli nach Zugabe von ATP und MARKs.

Jedes Heterodimer bindet zwei Moleküle GTP, die α -Einheit bindet dabei ein GTP-Molekül irreversibel, während die Bindung eines weiteren GTP-Moleküls an die β -Einheit reversibel erfolgt. Die Umwandlung dieses GTP-Moleküls in GDP ist entscheidend für die Anlagerung von Tubulin-Dimeren an Mikrotubuli (Elongations-Phase). Die Anlagerung an GTP-reiche Mikrotubuli-Enden (GTP-Kappe) erfolgt schneller als an GDP-tragende Tubulintermini. Verlangsamt sich die Polymerisation verliert der Mikrotubulus seine GTP-Kappe und beginnt zu schrumpfen. Die Anknüpfung erfolgt an das von β -Tubulin gebildete (+)-Ende sehr viel schneller als an das von α -Tubulin gebildete (-)-Ende. Die Halbwertszeit eines Mikrotubulus beträgt häufig nicht länger als 10 Minuten und reduziert sich bei Eintritt in die Zellteilung um mehrere Größenordnungen. Diese „dynamische Instabilität“ ist von entscheidender Bedeutung für die Funktion der Mikrotubuli im Rahmen der Zellteilung.

²⁰ Die MAPs werden wiederum durch Phosphorylierung moduliert. Sogenannte MARKs (Mikrotubule affinity regulating kinase) phosphorylieren die Tubulin-Bindungsstelle der MAPs und bewirken hierdurch die Ablösung von den Mikrotubuli (siehe **Graphik 2**). Zu den MAPs gehören auch die τ -Proteine, welche eine besondere Rolle für den Funktionserhalt neuronaler Zellen spielen. Phosphorylierung der τ -Proteine führt zum Abbau der Mikrotubuli, die in Nervenzellen für die Signalleitung und die Aufrechterhaltung der neuronalen Struktur essentiell sind. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Funktion der τ -Proteine und Demenzerkrankungen wie z. B. Alzheimer: www.mpasmb-hamburg.mpg.de/kinasen.htm und : www.mpasmb-hamburg.mpg.de/taubilder.htm.

²¹ Bis zu einer Calciumkonzentration von 10^{-6} M erfolgt Polymerisierung zu Mikrotubuli, darunter Depolymerisierung. Da die Zelle über effektive Ca^{2+} -Pumpen verfügt, kann so die Mikrotubuli-Dynamik sehr schnell beeinflusst werden.

Zu Beginn der Mitose erfolgt eine Verdopplung des Centriols und die Kondensation der Chromosomen. Während die Kernmembran in Vesikel aufgelöst wird (Prophase), wandern die Centriolen zu den entgegengesetzten Polen der Zelle und fungieren dort als Mikrotubuli-Organisationszentren (MTOC). Ausgehend von diesen MTOCs bilden sich mehrere Populationen von Mikrotubuli aus, wobei sich jeweils das (-)-Ende am MTOC befindet. Die *Kinetochor-Mikrotubuli* binden an das Kinetochor eines Chromosoms. Wird ein Chromosom an seinem Kinetochor von Mikrotubuli beider Zellpole gebunden, resultiert eine Ausrichtung des Chromosoms in der Äquatorialebene der Zelle (Metaphase). Die Bindung an die Kinetochore erfolgt dabei über das (+)-Ende der Mikrotubuli. Durch Depolymerisation an diesem (+)-Ende werden die Mikrotubuli nun verkürzt, wodurch die Chromatiden des Chromosoms voneinander getrennt und zu den entgegengesetzten Polen der Zelle gezogen werden (Anaphase).



Graphik 3 *Trennung der Chromatiden durch Kinetochor-Mikrotubuli in der Anaphase.*

Gleichzeitig entfernen sich die Zellpole voneinander. Auch hierfür sind Mikrotubuli, die sogenannten *Pol-Mikrotubuli*, verantwortlich. Auch sie gehen von beiden MTOCs aus. Zwei Mikrotubuli von den unterschiedlichen Zellpolen treffen dabei im Bereich der Äquatorialebene aufeinander und werden dort durch Kinesin-Moleküle (Motorproteine) verbunden. Durch Anlagerung von Tubulin-Dimeren an diese (+)-Enden werden die Pol-Mikrotubuli verlängert und drücken hierdurch die Spindelpole auseinander.²² Nachdem auf diese Weise das Genmaterial einer Zelle gleichmäßig auf die beiden Zellpole verteilt worden ist, beginnt die Ausbildung zweier neuer Kernmembranen (Telophase). Mit dem Ende der Kernteilung lösen sich die Teilungsspindeln wieder auf und die Teilung der Zelle (Cytokinese) schreitet fort. Auch

²² Der identische Mechanismus liegt bereits dem Auseinanderwandern der Centriolen zu den gegensätzlichen Zellpolen zugrunde.

hierbei spielen die Mikrotubuli eine wichtige Rolle, indem sie als *cytoplasmatische Mikrotubuli* das Netzwerk ausbilden, an dem sich die Zellorganellen ausrichten.

1.2.2.2 Der Spindel-Checkpoint als Apoptose-Auslöser

Der Spindel-Checkpoint besteht aus einer Signaltransduktions-Kaskade, die das Fortschreiten in die Anaphase solange unterdrückt, bis sich alle Spindel-Mikrotubuli an die Kinetochore der Chromosomen angehängt haben.²³ Ein Fortschreiten der Mitose bleibt sogar dann unterbunden, wenn nur eine einzige Chromosomenbindungsstelle nicht besetzt ist. Das Signal, welches diesen Mitose-Arrest auslöst, geht von den Kinetochoren der Chromosomen aus.

Während im Verlauf der Metaphase die Schwesterchromatiden noch miteinander verbunden sind (über den Multiproteinkomplex Cohesin), erfolgt die Trennung der Chromatiden in der Anaphase indem der Cohesin-Komplex durch Separine teilweise hydrolysiert wird. In der Metaphase liegen diese Separine im Komplex mit Securinen vor. Erst nach Abbau der Securine können die Separine ihre Aktivität entfalten, die erforderlich ist, damit die Chromatiden in der Anaphase getrennt werden können. Der Abbau der Securine erfolgt durch den *Anaphase-Promotor-Komplex* (APC). Die Aktivität des APC wird durch weitere Faktoren reguliert (Phosphorylierung, Komplexierung mit Cdc20). Inhibierung des APC verhindert ein Fortschreiten der Mitose in die Anaphase, wie es durch eine hochkomplizierte Signalkaskade ausgehend vom Spindel-Checkpoint verursacht wird (*Bub-Mad pathway*). Am Ausgangspunkt dieser Kaskade stehen Kinasen, die am Kinetochor lokalisiert sind. Nach Bindung der Mikrotubuli an das Kinetochor können diese Kinasen ihre Aktivität nicht mehr entfalten, so dass die Inhibierung des APC aufgehoben und ein Fortschreiten der Mitose ermöglicht wird. Ist die Funktion des Spindel-Checkpoints gestört, verliert die Zelle die Möglichkeit ihren Zellcyclus zu regulieren und eine ungleiche Verteilung der Erbsubstanz unter Bildung aneuploider Tochterzellen tritt vermehrt auf. Der Verlust dieser Regulationsfunktion wird häufig mit der Entstehung von Tumoren in Verbindung gebracht. So wurden in Tumorzellen vielfach Mutationen der Bestandteile des Spindel-Checkpoints festgestellt.

Der genaue Mechanismus der Apoptose-Auslösung durch einen aktivierten Checkpoint des Zellcyclus (z. B. den Spindel-Checkpoint) ist nicht bewiesen.²⁴ Eine wichtige Rolle in der Apoptose spielen allerdings die **Caspasen**.²⁵ Diese Caspasen zerlegen proteolytisch das Zellgerüst und die Kernmatrix, aktivieren Endonukleasen, die die DNA-Spaltung durchführen,

²³ Luch, A. *ChemBioChem* **2002**, 3, 506.

²⁴ Hug, H. *Biol. i. u. Z.* **2000**, 30, 128.

²⁵ Caspasen = Cystein-abhängige Aspartasen, die ihre Substrate hinter einem Aspartatrest spalten: Thornberry, N. A. *Chem. Biol.* **1998**, 5, R97.

und bauen DNA-Reparatur-Proteine ab. Die Caspasen liegen in der Zelle als Vorläufer (Procaspasen) vor und werden nach der Apoptose-Induktion zur aktiven Form umgesetzt. Caspasen werden auch durch Aktivierung von transmembranständigen Todesrezeptoren (z. B. der Fas-Rezeptor) freigesetzt.²⁶

1.2.2.3 Störung der Mikrotubuli-Dynamik durch antimitotische Naturstoffe

Eine Vielzahl antimitotischer Wirkstoffe stört das dynamische Verhalten der Mikrotubuli während der Mitose entweder durch Stabilisierung der Mikrotubuli oder durch deren Abbau. Da die dynamische Instabilität der Mikrotubuli verantwortlich für deren Funktion ist, resultiert die Wirkung dieser Naturstoffe weniger aus der tatsächlichen Zerstörung der Mikrotubuli bzw. der übermäßigen Polymerisation, sondern aus einer „kinetischen Stabilisierung“ der Spindel-Dynamik.²⁷ Dieses zeigt sich daran, dass diese Wirkstoffe bereits in Konzentrationen, in denen die Nettomasse der Mikrotubuli nicht beeinflusst wird, ihre antimitotische Wirkung entfalten können. Die Bedeutung dieser Naturstoffe wurde gleichermaßen von Biologen und Chemikern erkannt: „It seems clear that the synthesis and/or identification of compounds that suppress microtubule dynamics is a potentially fruitful avenue for future development.“ (Wilson/Jordan 1995). Es ist daher nicht überraschend, dass sich das Wissen über die Funktionsweise der auf die Mikrotubuli einwirkenden Naturstoffe in den Jahren seit 1995 erheblich vergrößert hat. Die Mehrzahl dieser Naturstoffe bewirkt eine Nettodepolymerisation. Die bekanntesten Vertreter dieser Wirkstoffklasse sind die Vinka-Alkaloide (Vinblastin und Vincristin), Colchicin, Rhizoxin und Phomopsin (**Abbildung 8**).

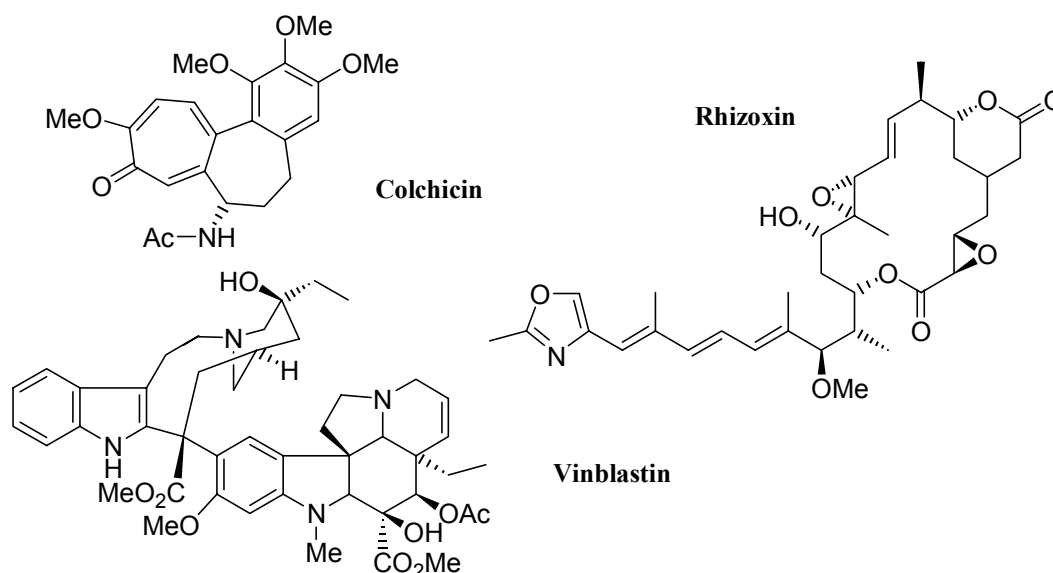


Abbildung 8 Mikrotubuli-Destabilisatoren.

²⁶ Sartorius, U.; Schitz, I.; Krammer, P. H. *ChemBioChem* **2001**, 2, 20.

²⁷ Wilson, L.; Jordan, M. A. *Chem. Biol.* **1995**, 2, 569.

Taxol, Epothilon A und Discodermolid bewirken hingegen eine Stabilisierung der Mikrotubuli (**Abbildung 9**).²⁸

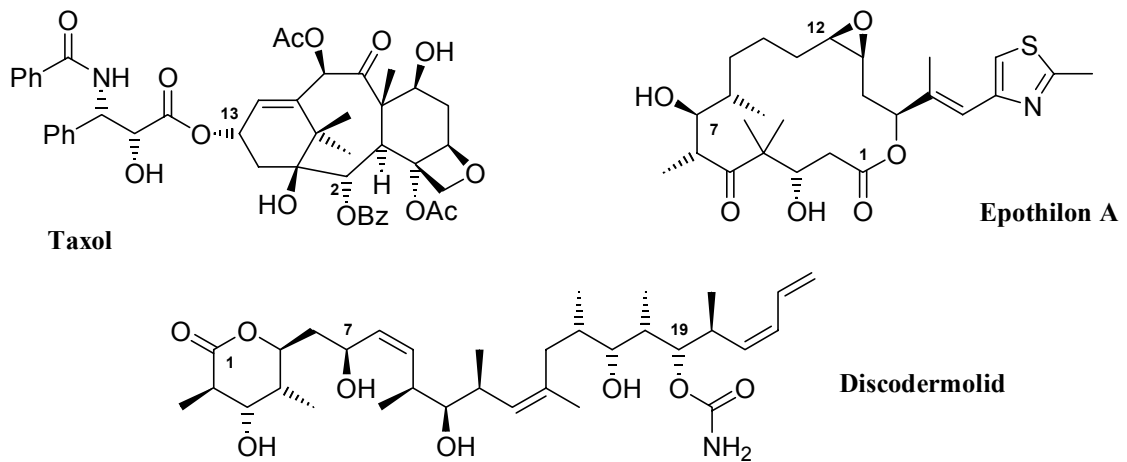


Abbildung 9 Mikrotubuli-Stabilisatoren.

1.2.2.4 Mikrotubuli-Stabilisierung durch Taxol, Epothilon und Discodermolid

Taxol bindet stöchiometrisch an die β -Einheit der Tubulin-Dimere.²⁹ Nach der Mikrotubuli-Bildung befindet sich das gebundene Taxol-Molekül auf der Innenseite des Hohlzylinders. Die genaue Struktur von Tubulin-Dimeren und die Taxol-Bindungsstelle wurden aus Kristallstrukturen abgeleitet.³⁰ Eine entsprechende Bindungsstelle existiert in der α -Untereinheit nicht (**Graphik 4**). Bei Taxol-resistenten Zelllinien wurden in direkter Nachbarschaft zur Taxol-Bindungsstelle Mutationen gefunden. Mit Taxol stabilisierte Mikrotubuli zeigen sich unempfindlich gegenüber Bedingungen, die normalerweise sofortige Depolymerisation bewirken (Kühlung und Behandlung mit Ca^{2+} -Ionen).³¹

Aufgrund bekannter Resistenzen gegen Taxol, wurde die Suche nach alternativen Mikrotubuli-Stabilisatoren intensiviert. Besonders vielversprechende Eigenschaften zeigten dabei die Epothilone.³² Die IC_{50} -Werte (Messung an Mausfibroblasten L929) für die Epothilone unterschreiten den Wert von Taxol um einen Faktor 10 (Epothilon A) bis 40 (Epothilon B).

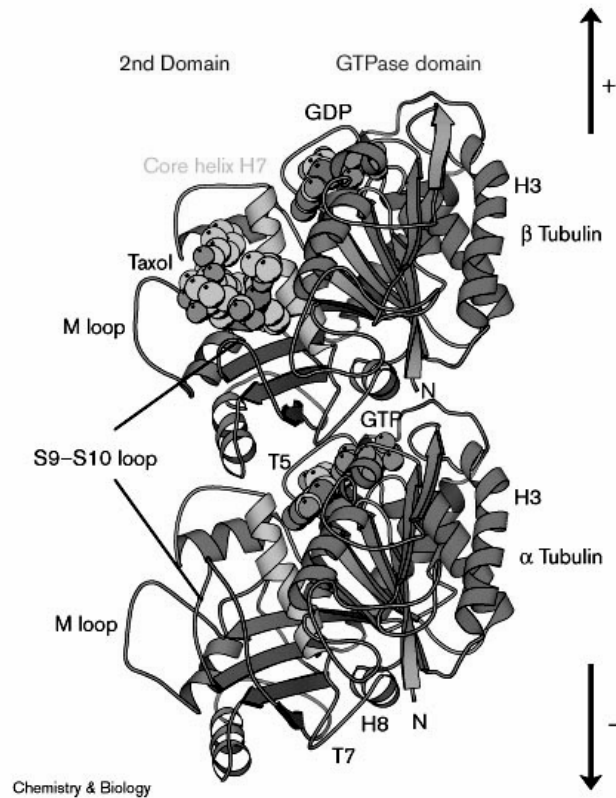
²⁸ Ein High-Throughput-Screening von einfachen Molekülen hat eine Vielzahl an Verbindungen ergeben, die Colchicin-ähnlich die Mikrotubuli destabilisieren, hingegen nur zwei Verbindungen, die einen stabilisierenden Effekt auf Mikrotubuli ausübten: Haggarty, S. J.; Mayer, T. U.; Miyamoto, D. T.; Fathi, R.; King, R. W.; Mitchison, T. J.; Schreiber, S. L. *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 275.

²⁹ Amos, L. A.; Löwe, J. *Chem. Biol.* **1999**, *6*, R65.

³⁰ Nogales, E.; Wolf, S.; Downing, K. H. *Nature* **1998**, *391*, 199.

³¹ Nicolaou, K. C.; Dai, W.-M.; Guy, R. K. *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38.

³² H. Reichenbach *Epothilon A: A Promising Antitumor Substance Isolated from Myxobacteria*; GBF-Ergebnisbericht 1996.



Graphik 4 Kristallstruktur eines Tubulin-Dimers mit gebundenem Taxol. Das (+)-Ende trägt in direkter Nachbarschaft ein GDP-Molekül. In der Mulde zwischen α - und β -Einheit befindet sich ein GTP-Molekül. In der α -Tubulin-Einheit wird die Taxol-Bindungstasche durch einen Einschub in die S9-S10-Schleife ausgefüllt.

In Konkurrenzexperimenten konnte gezeigt werden, dass Epothilon A an Tubulin gebundenes Taxol verdrängt. Die Tubulinpolymerisation wird durch Epothilon - wie auch durch Taxol - sogar in der Kälte und in Abwesenheit von MAPs und GTP ausgelöst. Da Epothilon seine Wirksamkeit auch gegenüber Taxol-resistenten Krebszelllinien entfaltet, ist das Vorliegen einer gemeinsamen Bindungsstelle für Taxol und Epothilon umstritten.³³ Dennoch wurde ein gemeinsames Rezeptor-Modell für Taxol und die Epothilone entwickelt, welches in der Lage ist, SAR-Ergebnisse zu erklären.³⁴ So zeigt sich in diesem Modell, dass die Epoxidfunktion von Epothilon A keine H-Brückenbindung zum Rezeptor eingeht und daher für die Aufrechterhaltung der Bindung an den Rezeptor überflüssig ist. In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis, weist das Desoxy-Epothilon A (= Epothilon C) eine mit Taxol vergleichbare Bindungsaffinität an Mikrotubuli auf.

³³ Bollag, M.; McQueney, A.; Zhu, J.; Hensens, O.; Koupal, L.; Liesch, J.; Goetz, M.; Lazarides, E.; Woods, C. M. *Cancer Research* **1995**, *55*, 2325.

³⁴ Wang, M.; Xia, X.; Kim, Y.; Hwang, D.; Jansen, J. M.; Botta, M.; Liotta, D. C.; Snyder, J. P. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 43.

In vivo und *in vitro* Experimente zeigten, daß (+)-Discodermolid einen Taxol-verwandten Wirkmechanismus nutzt.³⁵ Die Bindung erfolgt stöchiometrisch an die Tubulin-Dimere. Discodermolid verdrängt Taxol von den Mikrotubuli. Diese Beobachtung spricht für eine gemeinsame oder zumindest überlappende Bindungsstelle. Es besteht aber auch die Möglichkeit, dass die Bindung von Discodermolid eine Konformationsänderung des Mikrotubulus bewirkt, der die Bindung zu Taxol negativ beeinflusst.

Durch Überlagerung der Discodermolidstruktur mit der von Taxol und Epothilon wurde ein gemeinsames Pharmakophor postuliert.³⁶ SAR-Studien hatten ergeben, dass die Benzoat-Gruppe an C-2 und die Seitenfunktion an C-13 für die Aktivität von Taxol verantwortlich sind. Das tetracyclische Gerüstsystem präsentiert diese beiden Gruppen in der für die Rezeptorbindung erforderlichen räumlichen Anordnung. Sowohl in der Kristall- als auch in der Lösungsstruktur zeigt Discodermolid eine U-Form. Das Rückgrad der Discodermolid-Struktur entspricht bei der Überlagerung dem Taxol-Ring. Das δ -Lacton sowie die Carbamatfunktion an C-19 imitieren die pharmakophoren Gruppen des Taxol-Ringes. In ähnlicher Weise überlappt die macrocyclische Struktur von Epothilon A mit dem Taxan-Ringsystem und die Thiazol-Seitenkette von Epothilon A mit der C-2-Benzoatfunktion des Taxols.

Für alle drei Verbindungen wurden umfangreiche SAR-Untersuchungen durchgeführt, die in der Literatur zahlreich beschrieben worden sind.³⁷ Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft von Epothilon A und Disorazol A₁ sollen an dieser Stelle einige wenige ausgewählte Derivatisierungen des Epothilon-Gerüsts dargestellt werden, die Präzedenzcharakter für SAR-Studien zu den Disorazolen haben könnten.

1.2.2.5 Ausgewählte Epothilon-Derivate und ihre biologische Aktivität

Wie bereits erwähnt, spielt die C-12/C-13 Epoxidfunktion der Epothilone vermutlich keine Rolle als Wasserstoffbrücken-Akzeptor, sondern fungiert als konformative Klammer, die die Pharmakophore in Position bringt. Derivatisierungen dieser Funktionalität wurden daher intensiv untersucht. Ferner dienten der Heteroaromat sowie die Lactonfunktionalität als Derivatisierungspunkte (**Abbildung 10**).

³⁵ Hung, D. T.; Chen, J.; Schreiber, S. L. *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 287.

³⁶ Martello, L. A.; LaMarche, M. J.; He, L.; Beauchamp, T. J.; Smith, A. B.; Horwitz, S. B. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 843.

³⁷ Taxol: siehe Ref. 31. Epothilon: (a) Nicolaou, K. C.; Roschangar, F.; Vourloumis, D. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2120. (b) Nicolaou, K. C.; Ritzén, A.; Namoto, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1523. Discodermolid: (a) Hung, D. T.; Nerenberg, J. B.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11054. (b) siehe Ref. 35.

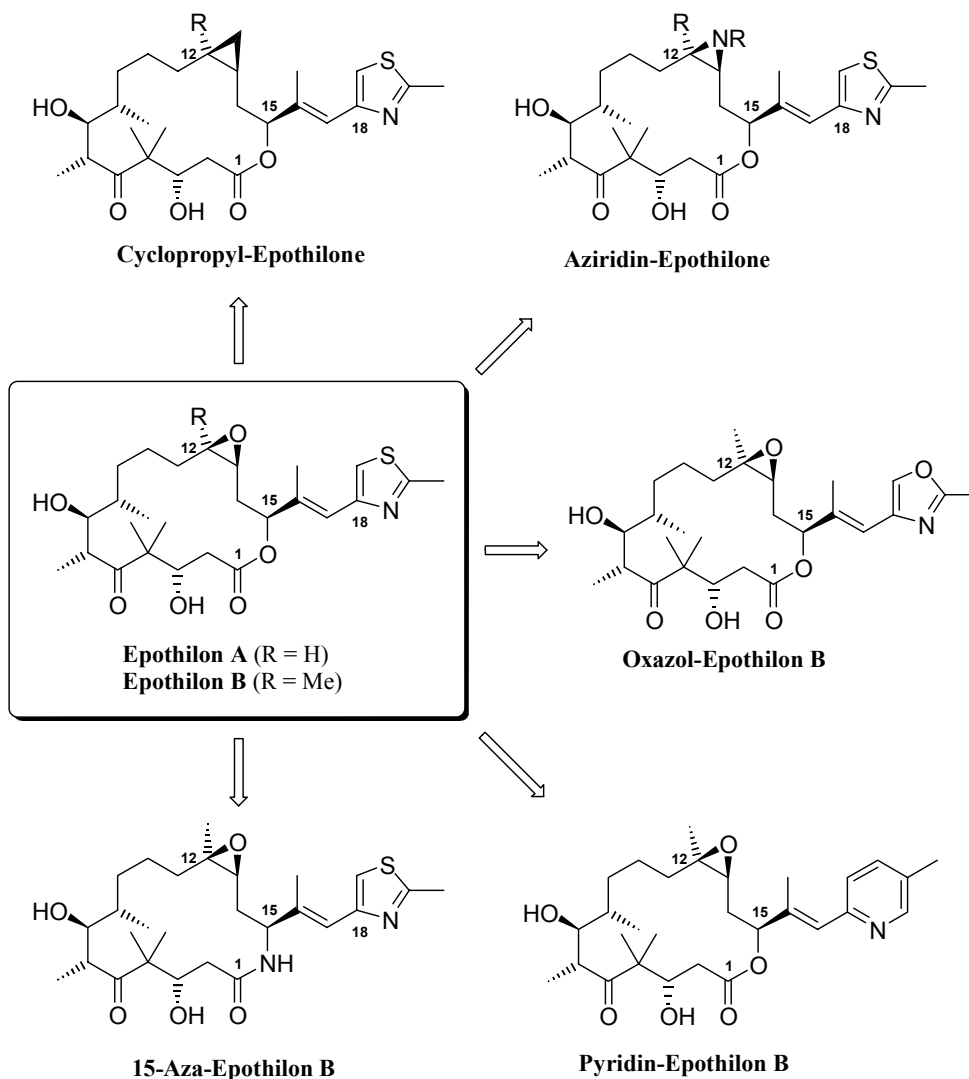


Abbildung 10 Ausgewählte Epothilone-Derivate.

Cyclopropyl-Epothilone (Cp-Epothilone).³⁸

Synthesen und biologische Untersuchungen der Cyclopropyl-Epothilone wurden kurze Zeit nacheinander von Nicolaou *et al.* sowie von einer Arbeitsgruppe bei Bristol-Myers Squibb (BMS) veröffentlicht. Während Nicolaou auf einen Vorläufer seiner Epothilone-Synthese als Startmaterial zurückgriff, führte man bei BMS eine Semisynthese ausgehend von Epothilone A und B durch. Nicolaous Cp-Epothilone A zeigte in Tubulin-Polymerisations-Assays einen Aktivitätsverlust im Vergleich zu Epothilone A. Molecular Modelling Studien veranschaulichten eine Veränderung der energieminierten Konformation des Cp-Epothilone A im Vergleich zu Epothilone A. Im Gegensatz zu diesen Resultaten zeigten die Cp-Epothilone der BMS-Arbeitsgruppe eine kaum veränderte Tubulin-Polymerisations-Aktivität. Diese

³⁸ (a) Nicolaou, K. C.; Finlay, M. R. V.; Ninkovic, S.; King, N. P.; He, Y.; Li, T.; Sarabia, F.; Vourloumis, D. *Chem. Biol.* **1998**, *5*, 365. (b) Johnson, J.; Kim, S.-H.; Bifano, M.; DiMarco, J.; Fairchild, C.; Gougoutas, J.; Lee, F.; Long, B.; Tokarski, J.; Vite, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1537.

unterschiedlichen Resultate wurden später auf fehlerhafte Zuordnungen der Stereochemie der Cp-Epothilone aus der Nicolaou-Gruppe zurückgeführt.

Aziridin-Epothilone:³⁹

Ebenfalls durch Semisynthese aus natürlichem Epothilon A stellte die BMS-Arbeitsgruppe Aziridin-Epothilone mit unterschiedlichen Aziridin-Schutzgruppen her. Während die Cytotoxizität des unsubstituierten Aziridin-Epothilons (R = H in **Abbildung 10**) vergleichbar der von Epothilon A war, war die Tubulin-Polymerisations-Aktivität vermindert (EC₀₁ = 14 µM vs. 2.0 µM für Epothilon A). Einige der substituierten Aziridine zeigten hingegen eine verbesserte Aktivität in den Tubulin-Polymerisations-Assays (z. B. R = COMe, CO₂Et, SO₂NMe₂).

Oxazol-Epothilone:⁴⁰

Nicolaou *et al.* stellten Oxazol-Analoga der natürlichen Epothilone her. Diese Oxazol-Derivate zeigten in den Tubulin-Polymerisations-Assays zu den Thiazol-Verbindungen vergleichbare Aktivitäten. Dieses ist bedeutsam, da die Thiazolgruppe als pharmakophore Gruppe der Epothilone gilt.

Pyridin-Epothilone:⁴¹

Eine Serie von Pyridin-Epothilon B Derivaten synthetisierten Nicolaou *et al.* mittels Stille-Kupplung von Pyridylstannanen an ein voll funktionalisiertes C-17-Vinyliodid. Zwei dieser Analoga zeigten eine leicht verbesserte Aktivität bei der Inhibierung einer Eierstock-Krebszelllinie. Die höchste Aktivität wurde erreicht, wenn der Pyridinring in *para*-Position methylsubstituiert wurde. Befand sich der Methylsubstituent in *ortho*-Position zur C-16/C-17 Doppelbindung, brach die Aktivität sowohl im Tubulin-Polymerisierungs-Assay als auch im Cytotoxizitäts-Assay um mehr als den Faktor 300 ein.

15-Aza-Epothilone:⁴²

15-Aza-Epothilone wurden sowohl bei BMS als auch durch die Arbeitsgruppen von Schinzer und Danishefsky untersucht. Die BMS-Gruppe verwendete dabei ein bemerkenswertes

³⁹ Regueiro-Ren, A.; Borzilleri, R. M.; Zheng, X.; Kim, S.-H.; Johnson, J. A.; Fairchild, C. R.; Lee, F. Y. F.; Long, B. H.; Vite, G. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2693.

⁴⁰ Nicolaou, K. C.; Vallberg, H.; King, N. P.; Roschangar, F.; He, Y.; Vourloumis, D.; Nicolaou, C. G. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1957.

⁴¹ Nicolaou, K. C.; Scarpelli, R.; Bollbuck, B.; Werschkun, B.; Pereira, N. M. A.; Wartmann, M.; Altmann, K.-H.; Zaharevitz, D.; Gussio, R.; Giannakakou, P. *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 593.

⁴² (a) Borzilleri, R. M.; Zheng, X.; Schmidt, R. J.; Johnson, J. A.; Kim, S.-H.; DiMarco, J. D.; Fairchild, C. R.; Gougoutas, J. Z.; Lee, F. Y. F.; Long, B. H.; Vite, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8890. (b) Schinzer, D.; Altmann, K.-H.; Stuhlmann, F.; Bauer, A.; Wartmann, M. *ChemBioChem* **2000**, *1*, 67. (c) Stachel, S. J.; Lee, C. B.; Spassova, M.; Chappel, M. D.; Bornmann, W. G.; Danishefsky, S. J.; Chou, T.-C.; Guan, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4369.

Eintopfverfahren, um Epothilon A und B direkt in die 15-Aza-Analoga zu überführen (20-25 % Gesamtausbeute). Dabei wurde zunächst das Macrolacton einer Pd-katalysierten allylischen Substitution mit Natriumazid unter Retention der Konfiguration unterzogen. Die resultierenden Azide wurden direkt mit PMe_3 zu den Amininen reduziert, welche mit EDCI/HOBt zu den gewünschten Amidinen cyclisiert wurden. Das 15-Aza-Epothilon A zeigte eine deutlich verringerte Bioaktivität, wohingegen das 15-Aza-Epothilon B (BMS-247550) in den *in vitro* Assays konkurrenzfähig zu Taxol war. BMS-247550 zeigte ein „besseres biologisches Profil als Taxol“ und wurde daraufhin für präklinische Studien verwendet. In diesen präklinischen Studien war 15-Aza-Epothilon B den natürlich vorkommenden Epothilonen A-F überlegen, was auf eine höhere metabolische Beständigkeit des Macrolactams im Vergleich zum Macrolacton zurückgeführt wurde. Unabhängig von den BMS-Resultaten testeten Danishefsky *et al.* 15-Aza-Epothilon B gegen eine Reihe von Krebszelllinien *in vitro* sowie in *in vivo* Experimenten mit Mäusen, denen menschliche Tumore eingepflanzt worden waren. In diesen *in vivo* Experimenten führte die Behandlung mit 15-Aza-Epothilon B zu einem leicht verlangsamten Tumorwachstum, aber keiner Reduzierung der Tumormasse. Von der NCI werden umfangreiche klinische Studien (Phase I und II) mit BMS-247550 finanziert.

1.2.3 Detaillierte Untersuchungen zur antimittotischen Wirksamkeit von Disorazol A₁

Im Jahr 2001 wurde im Arbeitskreis von Prof. Reichenbach an der TU Braunschweig eine Promotion fertiggestellt, die sich mit der Bioaktivität von Disorazol A₁ beschäftigte.⁴³ Im folgenden werden die erhaltenen Ergebnisse kurz dargestellt.

1.2.3.1 *In vivo* Studien zur Bioaktivität von Disorazol A₁

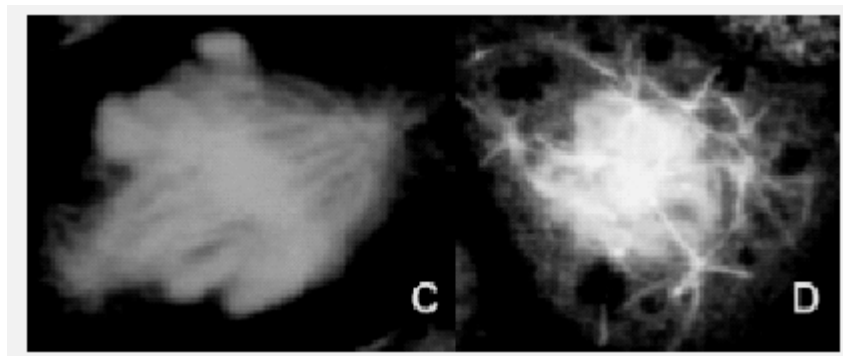
Die Fähigkeit von Disorazol A₁ zur Wachstumshemmung von Zellen wurde an L-929-Zellen (Mausfibroblasten) mittels MTT-Test⁴⁴ bestimmt. Der MTT-Test ergab einen IC₅₀-Wert von 4 pg/mL (5.3 pM). Damit hat Disorazol A₁ die stärkste Hemmwirkung unter den bekannten antimittotischen Wirkstoffen (Vinblastin, Colchicin, Epothilon, Taxol). Synergistische Effekte wurden beobachtet, wenn Disorazol A₁ in Kombination mit anderen antimittotischen Wirkstoffen verabreicht wurde. Disorazol A₁ zeigte mit Vinblastin, Taxol, Phomopsin A und Tubulysin D eine additive Beziehung der Wachstumshemmung bei Behandlung von L-929-

⁴³ Elnakady, Y. A. *Dissertation* TU Braunschweig 2001.

⁴⁴ MTT-Test: Methode zur Bestimmung der Stoffwechselaktivität von Zellen. [3-(4,5-Dimethylthiazol)-2-yl]-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT) wird von den Zellen aufgenommen und mit NADH unter Katalyse durch Dehydrogenasen zum unlöslichen Formazan umgesetzt. Durch Absorptionmessung eines Isopropanol-Extraktes kann die Menge des gebildeten Formazans gemessen und damit die Vitalität der Zellen bestimmt werden.

Zellen. Mit Colchicin war sogar eine potenzierende Beziehung festzustellen. Besonders bemerkenswert ist, dass auch mit Epothilon B eine additive Hemmwirkung von Disorazol A₁ zu beobachten war.

Der direkte Einfluß von Disorazol A₁ auf die Mikrotubuli wurde an PtK2-Zellen⁴⁵ untersucht. Bei Behandlung mit 100 pg/mL Disorazol A₁ konnte bereits nach 5 h eine fast vollständige Auflösung des Mikrotubuli-Netzwerkes beobachtet werden. Nach 24 h war zusätzlich eine beginnende Kernfragmentierung zu beobachten. Wurde die verabreichte Disorazol-Menge auf 10 pg/mL reduziert, war in Interphasen-Zellen keine wesentliche Veränderung des Mikrotubuli-Netzwerkes zu beobachten, mitotische Zellen wiesen hingegen die Ausbildung multipolarer Spindelapparate auf (**Graphik 5**).



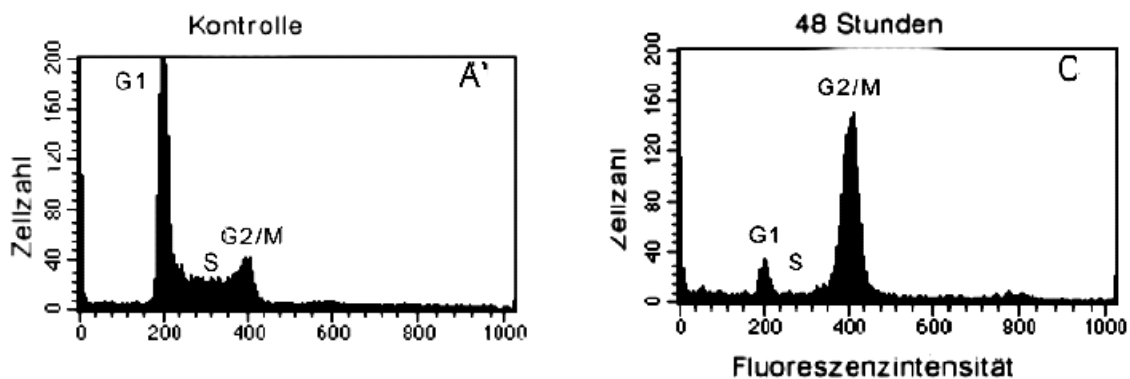
Graphik 5 Mitotische PtK2-Zellen vor und nach Behandlung mit 10 pg/mL Disorazol A₁.

Die stabilisierende Wirkung von Epothilon auf die Mikrotubuli wird durch Disorazol A₁ nicht aufgehoben, wie sich bei der nachfolgenden Behandlung von PtK2-Zellen mit Epothilon und Disorazol A₁ zeigte. Nach Behandlung mit Disorazol A₁ ließen sich in verschiedenen Zelllinien typische Charakteristika der Apoptoseauslösung nachweisen, wie z. B. DNA-Fragmentierung, Zerfall der Zellkerne, Absinken des Mitochondrien-Membranpotentials und Caspase-Aktivierung.

Den Einfluß von Disorazol A₁ auf den Zellcyclus veranschaulichten die *flow cytometry* Untersuchungen an L-929 und U-937-Zellen. Nach der Inkubation von L-929-Zellen mit 1 ng/mL Disorazol A₁ für 24 h lagen die meisten Zellen mit einem doppelten DNA-Satz (d. h. in der G2/M-Phase) vor. Befanden sich vor der Behandlung mit Disorazol A₁ 50% der Zellen in der G1-Phase, 35% in der S-Phase und nur 15% in der G2/M-Phase, so waren nach der Behandlung 84% der Zellen in der G2/M-Phase. Vergleichbare Ergebnisse ergab die

⁴⁵ PtK2-Zellen entstammen den Nieren einer männlichen australischen Beutelratte. Aufgrund ihrer flachen Morphologie sind sie sehr gut geeignet für Immunfluoreszenzfärbung der Mikrotubuli. Bei der Immunfluoreszenzmikroskopie wird zunächst ein bestimmtes Ziel in der Zelle (z. B. die Mikrotubuli) mit einem Antikörper angegriffen. Ein zweiter Antikörper greift dann den ersten an und wird anschließend (oder bereits vor der Verabreichung) an einen Farbstoff gekoppelt.

Behandlung von U-937-Zellen (**Graphik 6**). Eine solche Veränderung der Zell-Verteilung auf unterschiedliche Stadien des Zellcyclus ist typisch für die Wirkung antimittotischer Substanzen.



Graphik 6 Resultate der flow cytometry von U-937-Zellen bei Behandlung mit 1 ng/mL Disorazol A₁ über 48 h.

1.2.3.2 *In vitro* Studien zur Bioaktivität von Disorazol A₁

Eine Reihe von *in vitro* Assays zur genaueren Bestimmung der Wirkung von Disorazol A₁ wurde mit gereinigtem Tubulin aus Schweinehirnen durchgeführt. Für Disorazol A₁ konnte eine konzentrationsabhängige Hemmung der Tubulinpolymerisation beobachtet werden und ein IC₅₀-Wert (50%ige Hemmung der Polymerisation von 12 µM Tubulin) von 1.9 µM bestimmt werden. Zur Untersuchung des Einflusses auf die Mikrotubuli wurde Tubulin in Abwesenheit des Wirkstoffes polymerisiert und erst dann mit Disorazol A₁ versetzt. Sofort nach Zugabe des Wirkstoffes war eine deutliche Abnahme des Polymerisationsgrades zu beobachten. Der entsprechend gemessene IC₅₀-Wert betrug 1.75 µM. Beide IC₅₀-Werte liegen erheblich unter den Werten der *in vivo* Assays.

Auch Negativkontrastierungs-Aufnahmen zeigten eindeutig, dass nach Behandlung mit Disorazol A₁ Depolymerisierung der Mikrotubuli eintrat. Im Gegensatz zu Tubulysin, Vinblastin und Phomopsin A erfolgte der Abbau der Mikrotubuli zu strukturlosen Aggregaten und nicht zu Mikrotubuli-Ringen oder -Kristallen. In parallelen Assays wurde die Hemmwirkung von Disorazol A₁ mit der von Colchicin, Vinblastin, Tubulysin A, Dolastatin 10 und Phomopsin A verglichen. Während diese Naturstoffe *in vivo* schwächer wirkten als Disorazol A₁, zeigte sich bei den *in vitro* Assays ein verändertes Bild. Zwar überstieg die Hemmwirkung von Disorazol A₁ die von Colchicin erneut, lag aber deutlich niedriger als die Wirkung der anderen Naturstoffe.

Interessanterweise vermochten weder Taxol noch Epothilon A bei Zugabe zu einer mit Disorazol A₁ vorbehandelten Tubulin-Lösung die Polymerisation zu Mikrotubuli zu

stimulieren. Disorazol A₁ konnte hingegen den Stabilisierungseffekt von Epothilon A auf die Mikrotubuli teilweise aufheben. Eine Erklärung für diese Effekte könnte darin liegen, dass Disorazol A₁ ebenso wie Taxol an die Tubulin-Dimere bindet und eine Konformationsänderung bewirkt, die eine nachfolgende Bindung von Taxol (bzw. Epothilon A) verhindert.

Um die Bindungsstelle von Disorazol A₁ genauer eingrenzen zu können, wurden abschließend Verdrängungsexperimente mit radioaktivem ³H-Colchicin und ³H-Vinblastin durchgeführt. Die Untersuchungen ergaben eindeutig, dass Disorazol A₁ Colchicin nicht verdrängen kann. Im Gegensatz dazu wurde eine klare Konkurrenz mit Vinblastin gefunden. Eine genauere Bestimmung des Hemmtypes lieferte Hinweise auf eine kompetitive Hemmung der Vinblastin-Bindung an Tubulin durch Disorazol A₁. Eine kompetitive Hemmung würde auf eine gemeinsame Bindungsstelle hindeuten. Die Bindungsstelle der Vinca-Alkaloide an Tubulin ist nicht im Detail bekannt, es wird aber allgemein angenommen, dass diese sich an der β -Untereinheit befindet.

Y. A. Elnakady schlussfolgerte aus seinen detaillierten Untersuchungen wie folgt:

Die antimitotische Eigenschaft von Disorazol A₁ und seine Fähigkeit Apoptose zu induzieren erfüllen die Voraussetzung für eine weitere Untersuchung von Disorazol A₁ als Antitumorsubstanz.

2 Aufgabenstellung

Wie in Kapitel 1 ausführlich dargestellt, ist Disorazol A₁ ein herausforderndes Target für eine Laborsynthese. Die interessante biologische Aktivität, die durch die *in vivo* und *in vitro* Tests an der TU Braunschweig unterstrichen wurde, erfordert eine noch umfangreichere biologische Untersuchung der Disorazole. Da viele Vertreter der Disorazole nur in sehr geringen Mengen aus der natürlichen Quelle zugänglich sind, stellt sich die Frage nach einem alternativen Zugang. Biotechnologische Verfahren, die gegenwärtig bei der GBF in Braunschweig entwickelt werden, könnten nur für die Hauptvertreter der Disorazole einen Zugang in absehbarer Zeit bereitstellen.

Die Betrachtung der Struktur von Disorazol A₁ wirft die Frage nach den pharmakophoren Gruppen auf: Sind Nord- und Südhälfte gleichermaßen als Wechselwirkungspartner der Tubuline bzw. Mikrotubuli erforderlich oder erfüllt eine Hälfte lediglich die Funktion, die pharmakophoren Gruppen der anderen Hälfte konformativ in die korrekte räumliche Anordnung zu zwingen? Lässt sich die hohe Funktionalitätsdichte des Macrobislactons reduzieren, ohne dass die Bioaktivität verloren geht? Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen (SAR-Untersuchungen) könnten einen Beitrag zum tiefgreifenderen Verständnis der Beeinflussung der Tubulin-Dynamik liefern. Nicht zuletzt die herausfordernde Struktur von Disorazol A₁ reizten zu einer Synthese. Die hohe Komplexität des Moleküls, die sich aus einer Epoxidfunktion inmitten eines konjugierten Polyensystems, aus 2,4-disubstituierten Oxazolen mit Funktionalisierungen in direkter Nachbarschaft sowie aus der funktionell überladenen C-14/C-19-Seitenkette ergibt, birgt vielseitige Syntheseherausforderungen, die nach einer abgestimmten Gesamtstrategie verlangen.

Im Arbeitskreis von H. M. R. Hoffmann hat sowohl die Synthese von oxazolhaltigen Naturstofffragmenten,⁴⁶ als auch die Konzeptentwicklung⁴⁷ zur Synthese enantiomerenreiner Polyketidsysteme Tradition. Als Fortentwicklung dieser Arbeitskreistradition wurde 1999 ein Projekt zur Totalsynthese von Disorazol A₁ aufgenommen. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation sollte eine stereoselektive Synthese der Nord- und Südhälfte von Disorazol A₁ entwickelt werden. Um den späteren Einstieg in SAR-Studien zu gewährleisten, sollte auf hohe Konvergenz sowie auf Flexibilität beim Aufbau der Stereozentren geachtet werden. Diese Flexibilität war von besonderer Bedeutung, da zum Zeitpunkt des Beginns dieser Dissertation weder die relative noch die absolute Konfiguration von Disorazol A₁ veröffentlicht worden

⁴⁶ Misske, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4315 und Zitate darin.

⁴⁷ (a) Stark, C. B. W.; Eggert, U.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1337. (b) Misske, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3313. (c) Hoffmann, H. M. R.; Dunkel, R.; Mentzel, M.; Reuter, H.; Stark, C. B. W. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4771.

war.⁴⁸ Erst seit Ende 2000 ist die Absolutkonfiguration von Disorazol A₁ bekannt, nachdem im Frühjahr 2000 zunächst eine falsche Absolutkonfiguration mitgeteilt worden war (**Abbildung 11**).

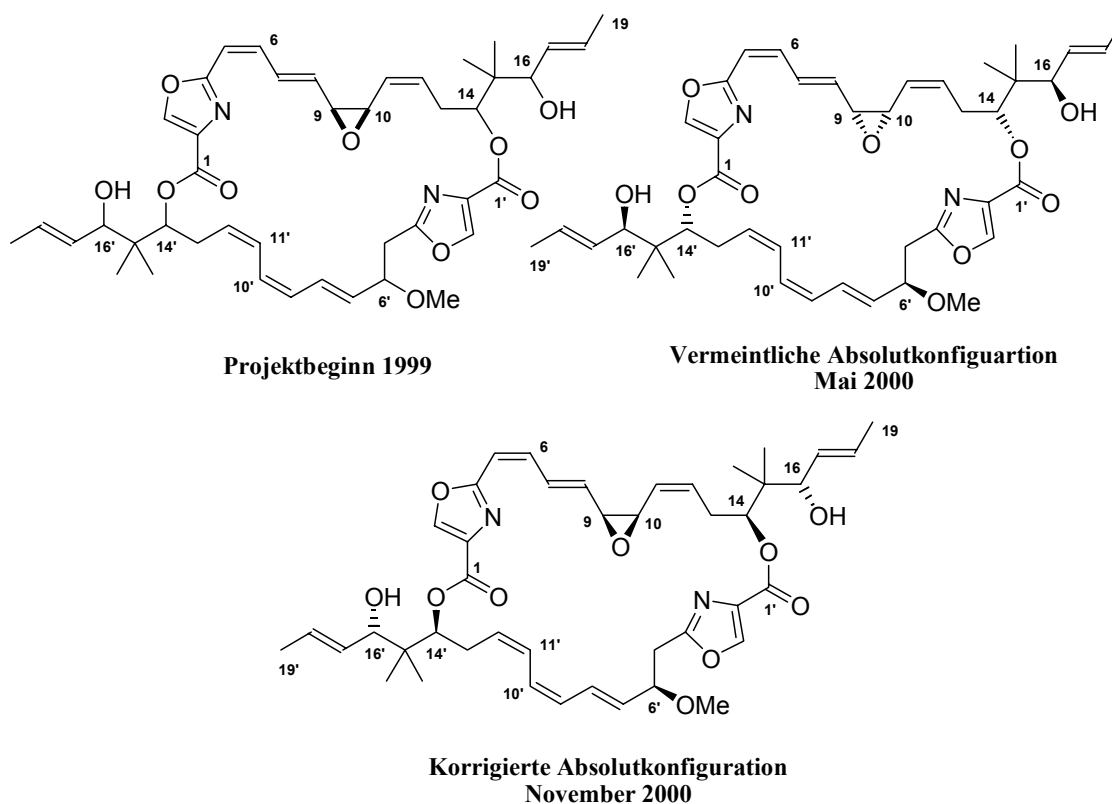


Abbildung 11 „Verändertes“ Syntheseeziel im Verlauf der vorliegenden Promotion.

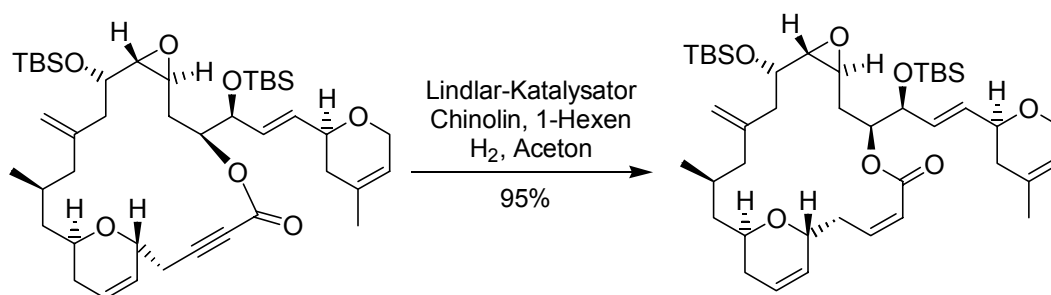
Der Schwerpunkt der vorliegenden Dissertation wurde auf die asymmetrische Synthese kopplungsfähiger C-12/C-19 bzw. C-12'/C-19' Bausteine für die Nord- und Südhälftensynthese sowie auf die Entwicklung von Verknüpfungsstrategien mit den C-1/C-11 bzw. C-1'/C-11' Bausteinen gelegt (**Kapitel 3–6**). Die zeitgleiche Synthese dieser Bausteine wurde von L. O. Haustedt, B. Nieß und U. Eggert bearbeitet.⁴⁹ Ferner wurde die Beeinflussung der Regioselektivität der Mukaiyama-Aldol Addition eines Silylketenacetals an α,β -ungesättigte Aldehyde durch Phosphine untersucht (**Kapitel 4.2.1**). Die Grundlage für SAR-Studien wurde mit der parallelen Entwicklung von Derivatisierungsstrategien gelegt. Diese wurden in enger Zusammenarbeit mit M. Kleinert (Cp-Disorazole) und S. B. Panicker (Cp-Disorazole und Aza-Disorazole) erarbeitet und werden im Rahmen dieser Arbeit nur in Form eines Ausblickes kurz dargestellt (**Kapitel 7**). Mit Fortschreiten der synthetischen Arbeiten wurde das ursprüngliche Aufgabenfeld um die Synthese von deuterierten Triketiden zur Verwendung in Fütterungsstudien zwecks Aufklärung der Biosynthese der Disorazole erweitert (**Kapitel 8**).

⁴⁸ Auf der Basis von Kopplungskonstanten wurde von den Autoren bei der GBF das Vorliegen eines *syn*-Epoxyds abgeleitet.

⁴⁹ Haustedt, L. O. *Dissertation in Vorbereitung*, Universität Hannover 2002.

3 Retrosynthese

Das Strukturelement eines Macrodiolids legt die retrosynthetische Zerlegung in eine Nord- und eine Südhälfte nahe (**Schema 1**). Ein orthogonales Schutzgruppenkonzept für die C-14/C-16 Diolfunktionalität ist erforderlich, um die regioselektive Cyclisierung durchführen zu können. Die *Z*-konfigurierten Doppelbindungen in Nord- und Südhälfte stellen eine besondere Problematik der retrosynthetischen Betrachtung dar. Zum einen ist der definiert konfigurierte Aufbau erforderlich, ferner kann die potentielle Isomerisierungstendenz unter Licht- oder Temperatureinfluss die Gesamtsynthese gefährden. Da sich *Z*-Olefine selektiv unter milden Bedingungen aus Alkinen freisetzen lassen,⁵⁰ wurde eine Maskierung geeigneter *Z*-Olefine in Form von Dreifachbindungen eingeplant. Deren Demaskierung ist kompatibel mit Polyensystemen und Epoxidfunktionalitäten, wie z. B. erst kürzlich in den (-)-Laulimalid-Synthesen von P. A. Wender und D. R. Williams (**Schema 2**) anschaulich demonstriert wurde.⁵¹

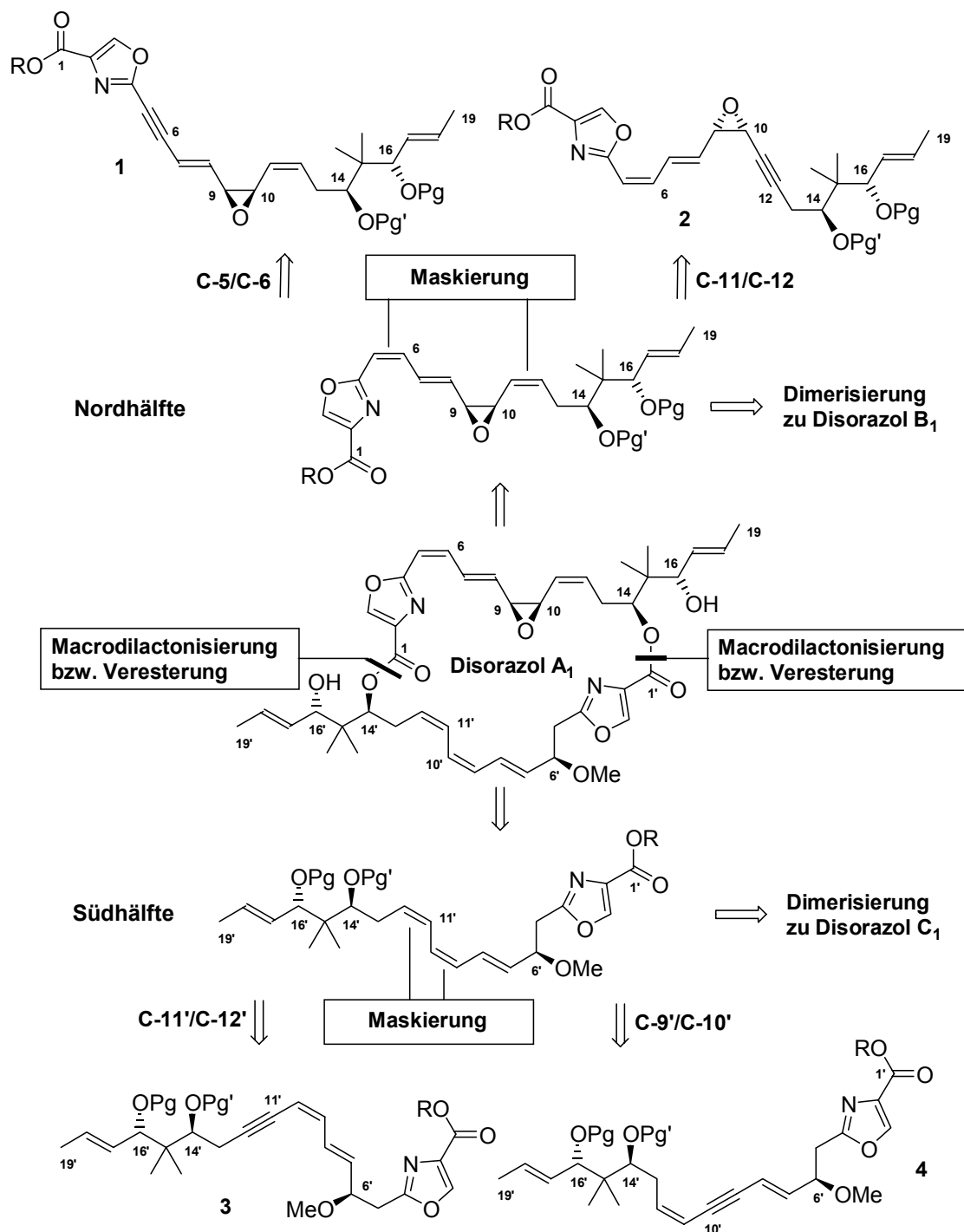


Schema 2 *Z*-Olefin-Freisetzung durch Lindlar-Hydrierung in der Laulimalid-Synthese nach D. R. Williams.

Die Freisetzung der *Z*-Olefine kann prinzipiell vor oder nach Generierung des Macrodiolides erfolgen, sofern die Anwesenheit der Dreifachbindung die Ringspannung des resultierenden 30-gliedrigen Cyclus nicht so stark erhöht, dass eine Cyclisierung unterbunden wird. Unter Berücksichtigung dieses Aspektes erscheint eine gleichzeitige Maskierung der C-5/C-6 und C-11/C-12 bzw. der C-9'/C-10' und C-11'/C-12' *Z*-Olefine nicht sinnvoll, so dass die jeweils einfach maskierten Verbindungen **1 – 4** als Vorläufer der Nord- und Südhälfte von Disorazol A₁ in Frage kommen.

⁵⁰ Diese Transformation kann nicht nur durch Lindlar-Hydrierung, sondern auch durch SET-Reduktion (z. B. mit Zn/Cu(OAc)₂/AgNO₃) oder durch Diimid-Reduktion erreicht werden.

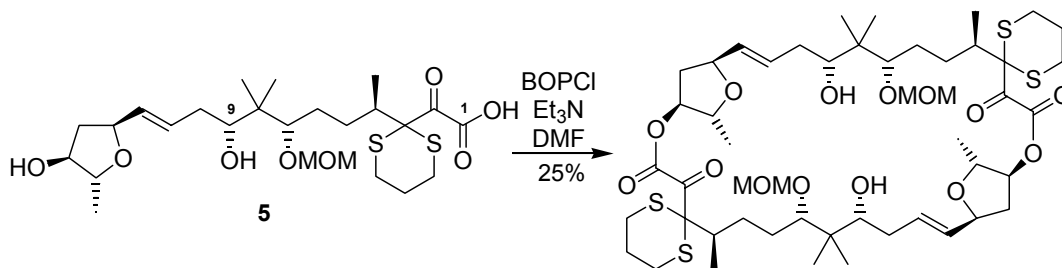
⁵¹ (a) Wender, P. A.; Hedge, S. G.; Hubbard, R. D.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4956. (b) Williams, D. R.; Mi, L.; Mullins, R. J.; Stites, R. E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4841. Siehe auch: (c) Arefolov, A.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2397. (d) Nazaré, M.; Waldmann, H. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3363. (e) Babudri, F.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Punzi, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 327. (f) Marshall, J. A.; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885. Besonders eindrucksvoll ist die Lindlar-Hydrierung bei einer Vielzahl an Synthesen der Lipoxine und Eicosanoide zum Einsatz gekommen: (g) Nicolaou, K. C.; Ramphal, J. Y.; Petasis, N. A.; Serhan, C. N. *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1119.



Schema 1 Retrosynthetische Zerlegung von Disorazol A₁ in Nord- und Südhälfte und deren Maskierung.

Die Entscheidung darüber, welche der zwei Z-Doppelbindungen von Nord- und Südhälfte jeweils zu maskieren seien, wurde unter Berücksichtigung der abschließenden Cyclisierungssequenz sowie der synthetischen Realisierbarkeit im Sinne einer konvergenten Gesamtstrategie getroffen. In diesen Abwägungsprozeß wurde ferner die mögliche Synthese der C₂-symmetrischen Disorazole B₁ und C₁ einbezogen. Durch Dimerisierung einer maskierten Disorazol A₁ Südhälfte und anschließende Demaskierung ließe sich Disorazol C₁ synthetisieren. Analog ließe sich aus einer maskierten Disorazol A₁ Nordhälfte das C₂-symmetrische Disorazol

B₁ herstellen. Die Dimerisierung von Nord- und Südhälfte kann entweder direkt unter Verwendung der freien Hydroxysäuren oder schrittweise durch die Verknüpfung eines Hydroxyesters mit einer geschützten Hydroxysäure und folgende Alkoholentschützung, Esterhydrolyse und Macrolactonisierung erfolgen. Die direkte Dimerisierung von Hydroxysäuren zu C₂-symmetrischen Macrodoliden wurde zwar in einer Reihe von Naturstoffsynthesen angestrebt, konnte aber vielfach nicht realisiert werden, da die intramolekulare Lactonisierung in Konkurrenz zur Dimerisierung trat.⁵² Eine erfolgreiche Dimerisierungsstrategie wendete hingegen Corey in der Totalsynthese von Aplasmomycin an (**Schema 3**). Die direkte Dimerisierung von **5** mit BOP-Chlorid und Triethylamin lieferte das C₂-symmetrische Macrodolid in 25 % Ausbeute. Da die Nebenprodukte dieser Reaktion durch Verseifung wieder in das Startmaterial überführt werden konnten, erwies sich hier die direkte Dimerisierung als effizienter Prozess.⁵³

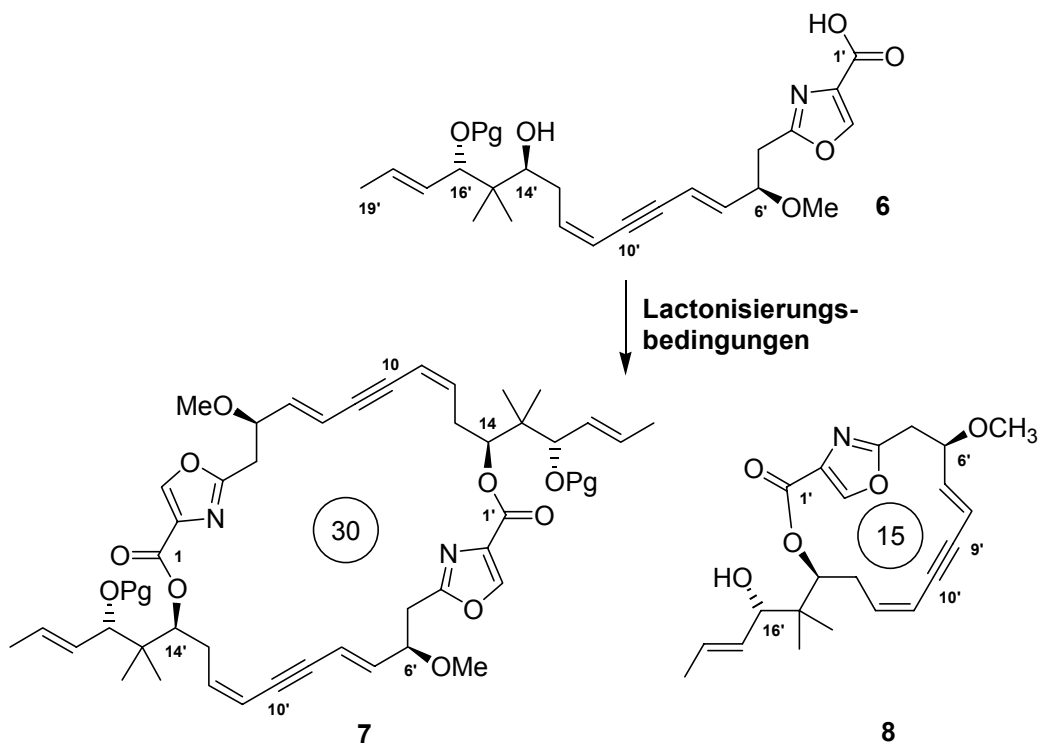


Schema 3 Bildung eines C₂-symmetrischen Macrodolids in der Aplasmomycin-Synthese von Corey.

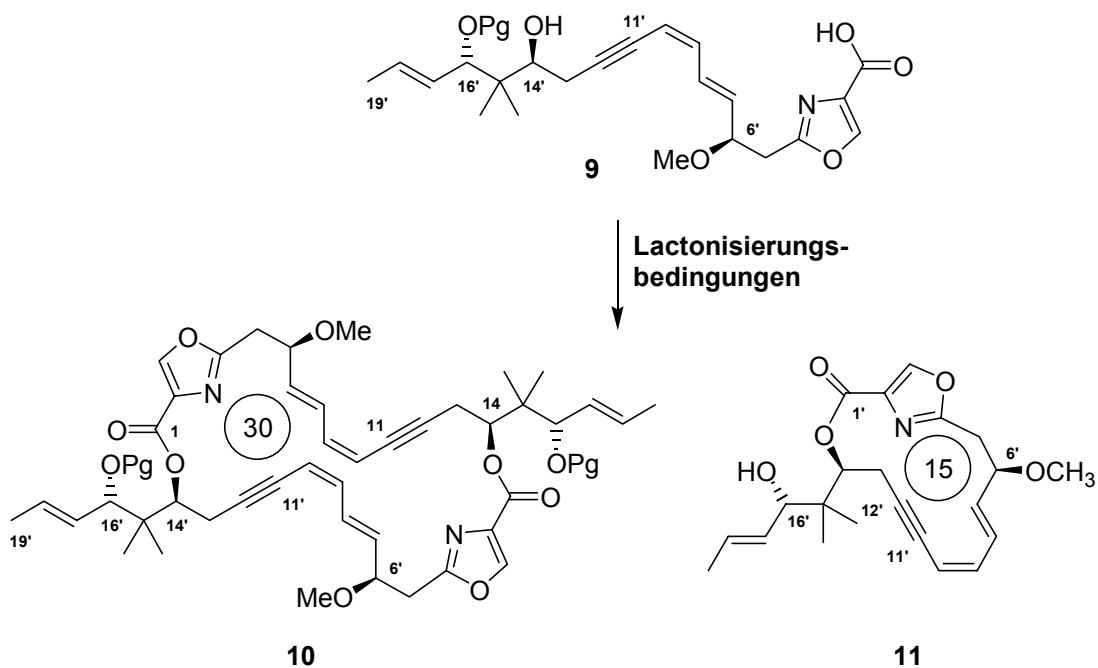
Die Positionierung einer Dreifachbindung innerhalb eines Macrocyclus beeinflusst die Ringspannung erheblich. Die Konkurrenzsituation zwischen der intramolekularen Lactonisierung (Bildung eines 15-gliedrigen Macrolactons) und der intermolekularen Dimerisierung (Bildung eines 30-gliedrigen Macrodolids) im Falle der Disorazol Nord- und Südhälfte sollte durch Ringspannungseffekte beeinflussbar sein. Durch gezielten Einbau eines Alkins könnte die unerwünschte Bildung eines 15-gliedrigen Macrolactons unterdrückt werden. In den **Schemata 4** und **5** wird die Situation anhand der zwei möglichen maskierten Disorazol A₁ Südhälften (**6** und **9**) verdeutlicht. Die Schlussfolgerung liegt nahe, dass die Dreifachbindung dann die intramolekulare Macrolactonisierung besonders effektiv unterdrücken könnte, wenn sie sich in ähnlichem Abstand zu den beiden Ringschlussfunktionalitäten an C-1' und C-14' befindet, wie dieses bei der C-9'/C-10' Didehydro-Südhälfte **6** der Fall ist.

⁵² In der Swinholide A Synthese von Paterson *et al.* führte der Versuch der Dimerisierung einer Hydroxysäure ausschließlich zur intramolekularen Cyclisierung, dimerisiertes Produkt konnte selbst per FAB-MS nicht detektiert werden: Paterson, I.; Yeung, K.-S.; Ward, R. A.; Cumming, J. G.; Smith, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9391. Siehe auch: (a) Mulzer, J.; Berger, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8393. (b) Corey, E. J.; Nicolaou, K. C.; Toru, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2287.

⁵³ Der schrittweise Aufbau des Macrodolids würde vier Einzelreaktionen erfordern, die jeweils mindestens eine Ausbeute von 71% liefern müssten, um eine konkurrenzfähige Alternative zur direkten Dimerisierung darzustellen.



Schema 4 Intramolekulare Lactonisierung vs. Dimerisierung der C-9'/C-10' Didehydro-Südhälfte **6**.



Schema 5 Intramolekulare Lactonisierung vs. Dimerisierung der C-11'/C-12' Didehydro-Südhälfte **9**.

Im Sinne eines *Rational Designs* sollte diese Vermutung durch Molecular Modelling untermauert werden. Hierzu wurden die Geometrien der Verbindungen **12** bis **15** unter Verwendung des MMFF-Kraftfeldes⁵⁴ ohne Lösemittel-Modell minimiert (MacroModell 7.2⁵⁵)

⁵⁴ Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 490.

⁵⁵ Mohamadi, F.; Richards, N. G. J.; Guida, W. C.; Liskamp, R.; Lipton, M.; Caufield, C.; Chang, G.; Hendrickson, T.; Still, W. C. *J. Comp. Chem.* **1990**, *11*, 440.

und anschließend als Startpunkt einer Monte-Carlo Suche zur Bestimmung des globalen Minimums verwendet.⁵⁶ Die Modelling-Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen (**Abbildung 12**):⁵⁷

- Das 30-gliedrige Macrodiolid ist im Falle der C-9'/C-10' Dreifachbindung weniger gespannt als im Falle der C-11'/C-12' Dreifachbindung (**12** vs. **13**).
- Das 15-gliedrige Macrolacton ist im Falle der C-9'/C-10' Dreifachbindung stärker gespannt als im Falle der C-11'/C-12' Dreifachbindung (**14** vs. **15**).
- Durch den Einbau einer Dreifachbindung an Position C-9'/C-10' erhöht sich die Ringspannung unwesentlich (465.76 kJ/mol für **12** vs. 463.30 kJ/mol für Disorazol C₁).

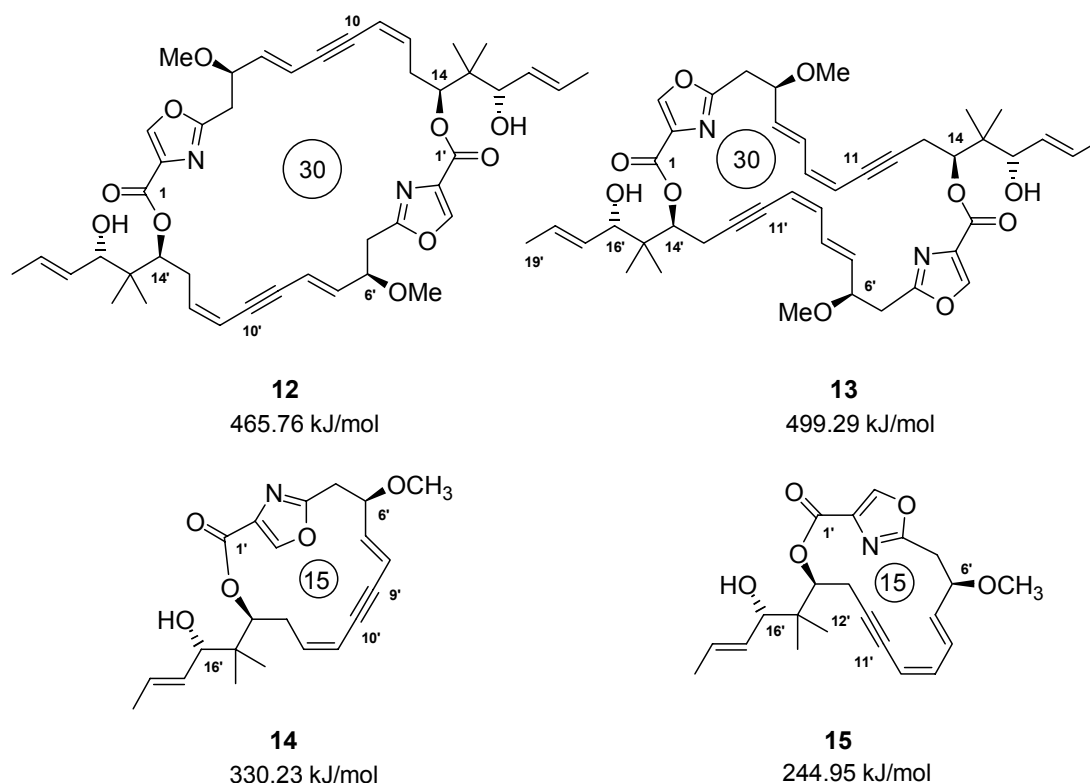


Abbildung 12 Relative Energien der Cyclisierungsprodukte der Didehydro-Südhälften.

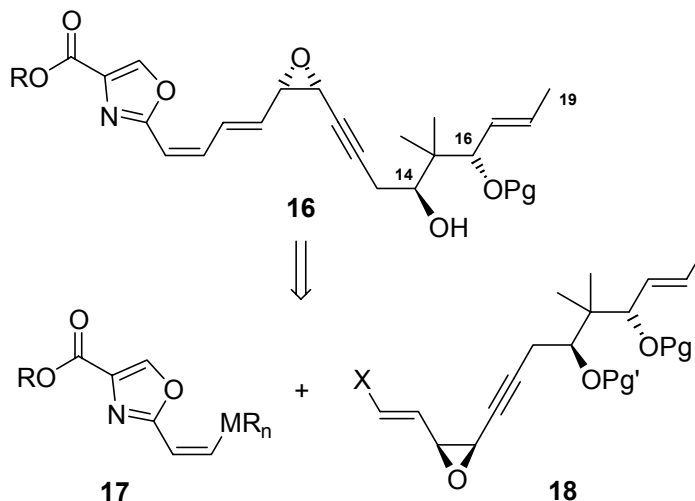
Daraus lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass die Maskierung des C-9'/C-10' Z-Olefins als Alkin die unerwünschte intramolekulare Cyclisierung unter Bildung eines 15-gliedrigen Macrolactons unterdrücken, die Dimerisierung allerdings nicht negativ beeinflussen sollte. Demzufolge wurde die C-9'/C-10' Didehydro-Südhälfte **4** (**Schema 1**) als retrosynthetischer Vorläufer für Disorazol A₁ und C₁ ausgewählt.

Die Entscheidung bezüglich der Positionierung der Dreifachbindung in der Disorazol A₁ Nordhälfte wurde allein auf der Basis der retrosynthetischen Überlegungen getroffen. Zwar

⁵⁶ Goodman, J. M.; Still, W. C. *J. Comp. Chem.* **1991**, *12*, 1110.

⁵⁷ Haustedt, L. O. *Dissertation in Vorbereitung*, Universität Hannover **2002**.

wäre eine Maskierung des C-11/C-12 Z-Olefins vorteilhaft, da hierdurch eine potentiell problematische intramolekulare Epoxidöffnung durch die Hydroxylgruppen an C-14 und C-16 unterdrückt werden könnte. Eine retrosynthetische Zerlegung der C-11/C-12 Didehydro-Nordhälfte **16** zu vergleichbar komplexen Vorläufermolekülen wäre jedoch nach dieser Maskierung nicht mehr möglich (siehe z. B. die Zerlegung in **17** und **18** in **Schema 6**), so dass längere lineare Reaktionssequenzen erforderlich wären. Als Konsequenz aus diesen Überlegungen wurde die C-5/C-6 Didehydro-Nordhälfte **1** (**Schema 1**) als retrosynthetischer Vorläufer für Disorazol A₁ und B₁ ausgewählt.

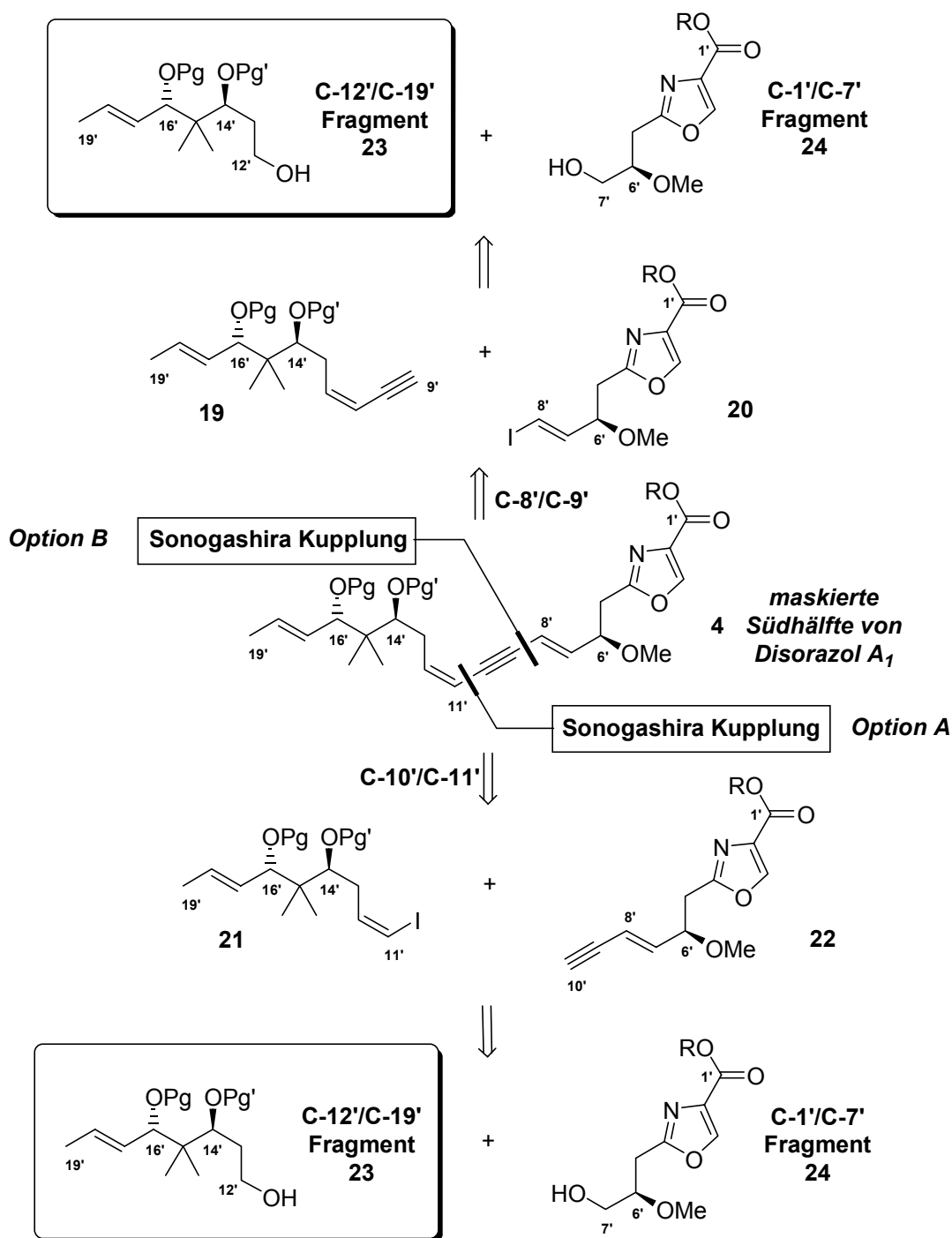


Schema 6 Die Retrosynthese der C-11/C-12 Didehydro-Nordhälfte **16** führt nicht zu vergleichbar komplexen Vorläufern.

3.1 Retrosynthese der maskierten Südhälfte von Disorazol A₁

Die maskierte Südhälfte von Disorazol A₁ **4** sollte über eine *Sonogashira*-Reaktion⁵⁸ aus einem Vinyliodid und einem terminalen Enin-Baustein aufgebaut werden (**Schema 7**). Durch Spaltung der C-10'/C-11' Bindung (**Option A**) würden das C-1'/C-10' *E*-Enin **22** und das C-11'/C-19' Z-Vinyliodid **21** resultieren, die sich aus dem C-1'/C-7' Fragment **24** und dem C-12'/C-19' Fragment **23** ableiten lassen. Erfolgt die abschließende *Sonogashira*-Kupplung hingegen zwischen den Positionen C-8' und C-9' (**Option B**), resultieren als Vorläufer das C-1'/C-8' *E*-Vinyliodid **20** und das C-9'/C-19' Z-Enin **19**, die sich ebenfalls aus den Fragmenten **23** und **24** aufbauen lassen. Beide Optionen zeigen ein vergleichbares Maß an Konvergenz, so dass beide gleichermaßen untersucht wurden.

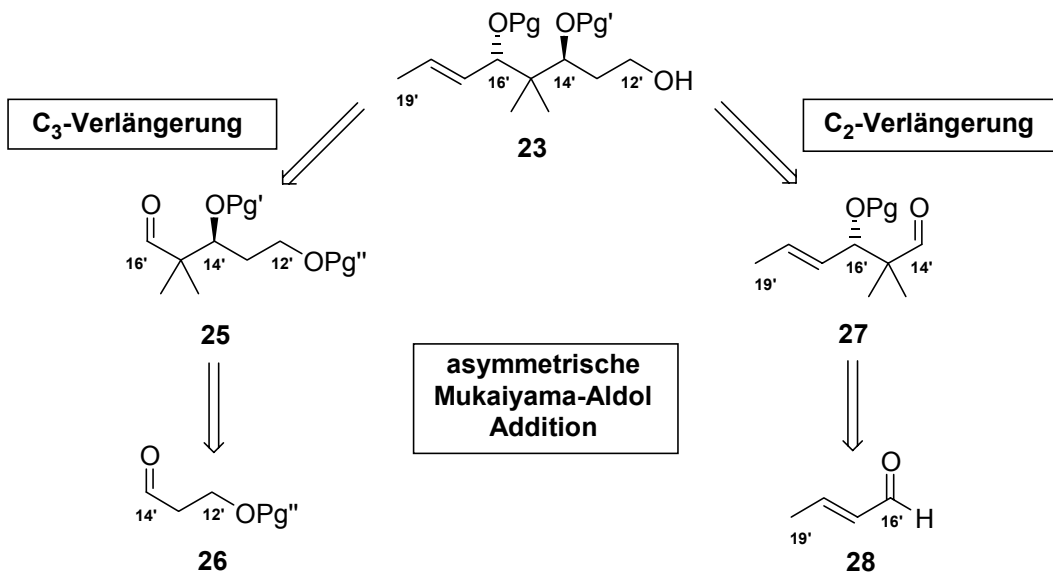
⁵⁸ (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467. (b) Sonogashira, K. in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; Wiley VCH: Weinheim, Germany, **1998**, S. 203.



Schema 7 Retrosynthese der maskierten Disorazol A₁ Südälfte.

Zur Retrosynthese des C-12'/C-19' Fragmentes **23** wurden zwei Optionen erwogen, die sich in der Reihenfolge des Aufbaus der Stereozentren unterscheiden (**Schema 8**). Aus der späten Knüpfung der C-16'/C-17' Bindung bei gleichzeitigem diastereoselektiven Aufbau des C-16' Stereozentrums würde retrosynthetisch der Aldehyd **25** resultieren, welcher über eine asymmetrische Mukaiyama-Aldol-Addition eines Isobutyrat-Äquivalents an geschütztes 3-Hydroxypropanal **26** zugänglich sein sollte. Alternativ könnte auch zunächst eine

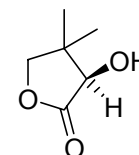
asymmetrische Mukaiyama-Aldol-Addition mit Crotonaldehyd **28** durchgeführt werden und abschließend eine C₂-Verlängerung des Aldehydes **27** zum Zielfragment **23** führen.



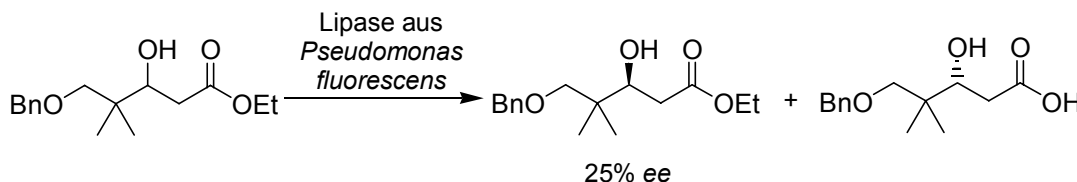
Schema 8 Optionen zur Retrosynthese des C-12'/C-19' Fragmentes **23**.

Beide Optionen erfordern den enantio- bzw. diastereoselektiven Aufbau der Stereozentren in Nachbarschaft zur geminalen Dimethylgruppe. Berücksichtigt man, dass sich besonders die Seitenkette (C-15' bis C-19') für Vereinfachungen bei SAR-Untersuchungen anbietet, ist die erste der dargestellten Optionen zum Aufbau des C-12'/C-19' Fragmentes vielversprechender.

Alternative Routen wurden evaluiert, so z. B. die Verwendung von (*R*)-(-)-Pantolacton⁵⁹ sowie die kinetische enzymatische Racematspaltung von β -Hydroxyestern durch Lipasen. Die Verwendung von (*R*)-(-)-Pantolacton hätte zwar den Vorteil, dass nur ein Stereozentrum aufgebaut werden müsste, der ungünstige Funktionsgruppenabstand dieses Bausteins aus dem *chiralen Pool* sprach aber gegen seine Nutzung als Startmaterial.



(R)-(-)-Pantolacton

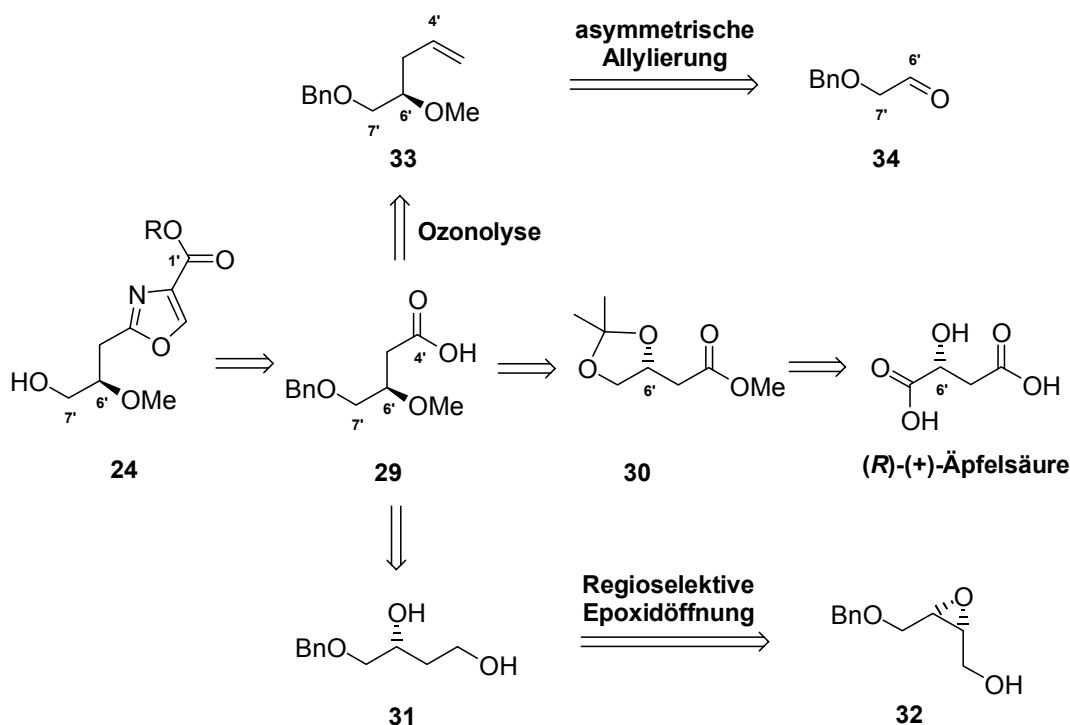


Schema 9 Darstellung des potentiellen Startmaterials durch enzymatische kinetische Racematspaltung.

⁵⁹ Verwendung von (*S*)-(+)-Pantolacton in der Totalsynthese von Polycavenoside A: White, J. D.; Blakemore, P. R.; Browder, C. C.; Hong, J.; Lincoln, C. M.; Nagorny, P. A.; Robarge, L. A.; Wardrop, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8593.

Die enzymatische Racematspaltung von β -Hydroxyestern mit Lipasen wurde u. a. im Arbeitskreis H. H. Meyer untersucht.⁶⁰ Dabei zeigte sich, dass die doppelte γ -Substitution zu einem dramatischen Einbruch der erreichbaren Enantioselektivitäten führte (**Schema 9**).

Da die Synthese des C-1'/C-7' Fragmentes **24** nicht Thema dieser Arbeit war, wird an dieser Stelle nur eine kurze Übersicht der angestellten retrosynthetischen Überlegungen gegeben (**Schema 10**). Die Synthese des 2,4-disubstituierten Oxazols könnte aus einer Carbonsäure über eine dreistufige Sequenz bestehend aus Hydroxyamidbildung mit Serinmethylester, gefolgt von einer Cyclodehydratisierung zum Oxazolin⁶¹ und der Oxidation zum Oxazol⁶² erfolgen. Das C-1'/C-7' Fragment **24** sollte daher aus der Carbonsäure **29** aufgebaut werden können, für die zunächst drei alternative Retrosynthesen entwickelt wurden.



Schema 10 Retrosynthesen des C-1'/C-7' Fragmentes.

- Das C-6' Stereozentrum könnte bei Verwendung von (R)-(+)-Äpfelsäure aus dem *chiralen Pool* abgeleitet werden. Hierzu wäre zunächst die mehrstufige literaturbekannte Überführung in das Acetonid **30** erforderlich.⁶³ Die anschließende Transformation in die

⁶⁰ Bornscheuer, U. T.; Altenbuchner, J.; Meyer, H. H. *Biotechnol. Bioeng.* **1998**, *58*, 554.

⁶¹ (a) Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297. (b) Lafargue, P.; Guenot, P.; Lellouche, J.-P. *Heterocycles* **1995**, *41*, 947. (c) Phillips, A. J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M. J.; Williams, D. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165.

⁶² Meyers, A. I.; Tavares, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2481.

⁶³ Saito, S.; Ishikawa, T.; Kuroda, A.; Koga, K.; Moriwake, T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4067.

Carbonsäure **29** würde weitere Schutzgruppenoperationen erfordern und die Effizienz der Sequenz einschränken. Diese Sequenz wurde von L. O. Haustedt genauer untersucht.⁶⁴

- Der asymmetrische Aufbau des C-6' Stereozentrums könnte auch aus dem literaturbekanntem⁶⁵ Epoxyalkohol **32** durch substratgesteuerte regioselektive Epoxidöffnung mit Red-Al[®] erfolgen.⁶⁶
- Eine kurze und effiziente Darstellung der Carbonsäure **29** könnte durch Ozonolyse des Homoallylalkohols **33** erreicht werden, der wiederum durch asymmetrische Allylierung von kommerziell erhältlichem α -Benzyloxyacetaldehyd **34** unter Keck-Bedingungen⁶⁷ zugänglich ist. Diese Route wurde von B. Nieß erfolgreich realisiert und diente zur Bereitstellung der kupplungsfähigen Oxazolfragmente der Disorazol A₁ Südhälfte.

3.2 Retrosynthese der maskierten Nordhälfte von Disorazol A₁

Das verbleibende C-11/C-12 *Z*-Olefin der maskierten Disorazol A₁ Nordhälfte sollte durch eine *Z*-selektive Wittig-Olefinierung aus dem Epoxyaldehyd **35** und dem Phosphoniumsalz **36** aufgebaut werden (**Schema 11**). Das Phosphoniumsalz **36** sollte durch Standardtransformationen aus dem korrespondierenden primären Alkohol **23** herstellbar sein, der bereits als Schlüsselfragment der Südhälftensynthese identifiziert wurde. Der Epoxyaldehyd **35** könnte aus dem *Z*-Allylalkohol **39** durch Sharpless-Epoxidierung und Oxidation synthetisiert werden. Stille-Kupplung des Dibromolefinoxazols **41** mit dem *E*-Vinylstannan **40** gefolgt von einer basenkatalysierten Eliminierung des resultierenden Vinylbromids zum internen Alkin und Entschützung führt zuvor zum SAE-Vorläufer **39**.

Eine Steigerung der Konvergenz könnte erreicht werden, indem das Epoxyvinyljodid **38** direkt mit dem Oxazolalkin **37** mittels Sonogashira-Kupplung verknüpft wird. Schwierigkeiten, die bei dieser Verknüpfungsreaktion von L. O. Haustedt beobachtet wurden, könnten aus der Bildung stabilisierter Allylkationen resultieren (**Abbildung 13**).

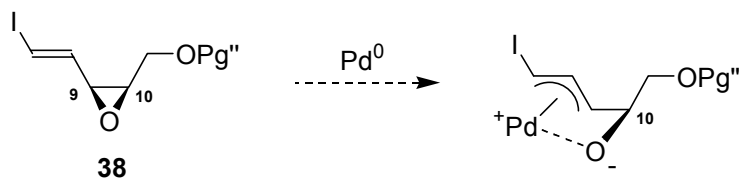


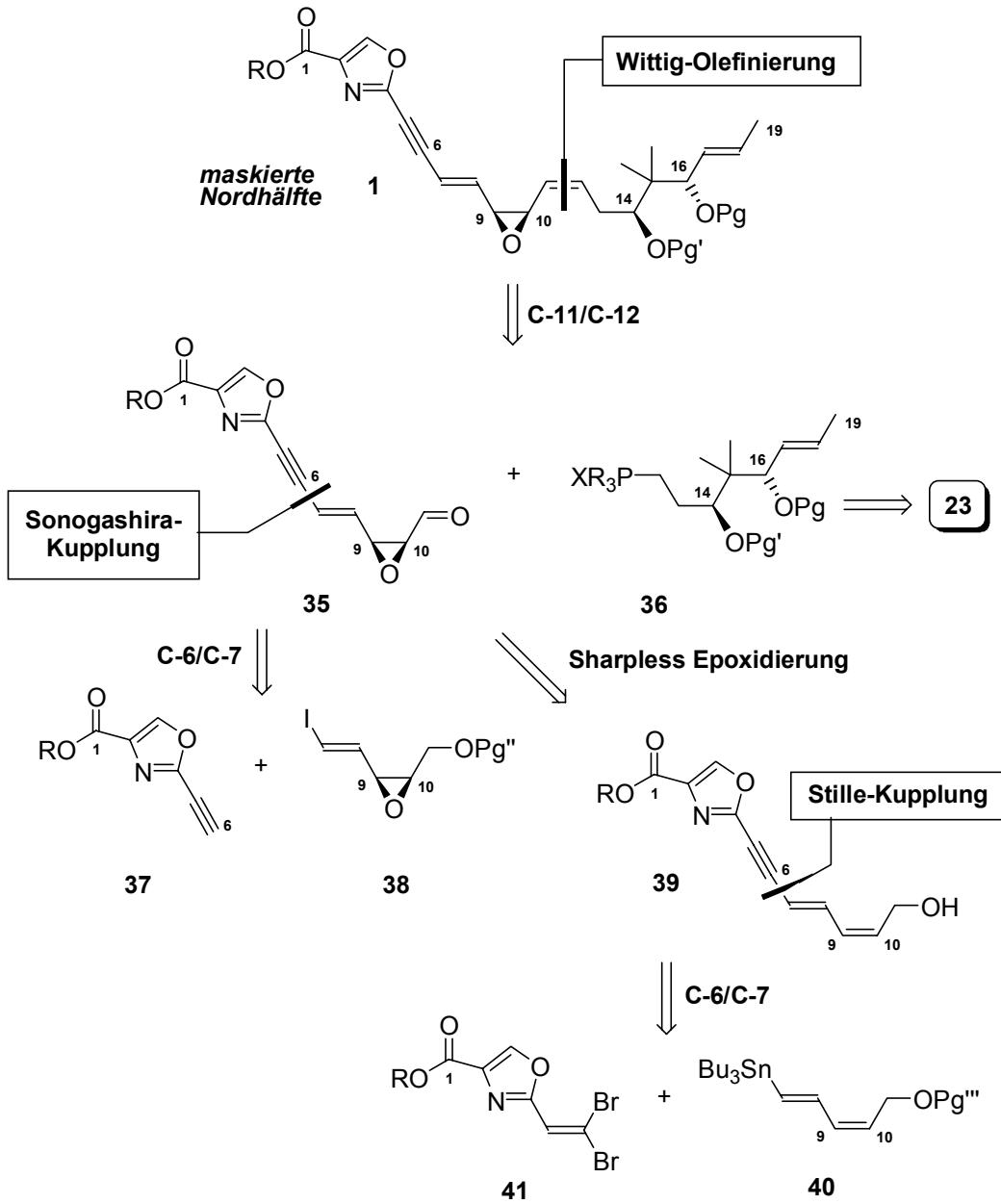
Abbildung 13 π -Allyl-Palladiumkomplexbildung aus **38**.

⁶⁴ Haustedt, L. O. *Diplomarbeit*, Universität Hannover **1999**.

⁶⁵ (a) Zhi-min, W.; Wei-shan, Z.; Guo-giang, L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6221. (b) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.

⁶⁶ (a) Ma, P.; Martin, S. V.; Masamune, S.; Sharpless, K. B.; Viti, S. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1378. (b) Finan, J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2719. (c) www.harvard.edu/groups/myers/handouts.

⁶⁷ Keck, G. E.; Krishnamurthy, D. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 12.



Schema 11 Retrosynthese der maskierten Disorazol A₁ Nordhälfte 1.

4 Synthese des C-12/C-19 Fragmentes für die Disorazol A₁ Nord- und Südhälfte

4.1 Bisherige synthetische Zugänge zum C-12/C-19 Fragment

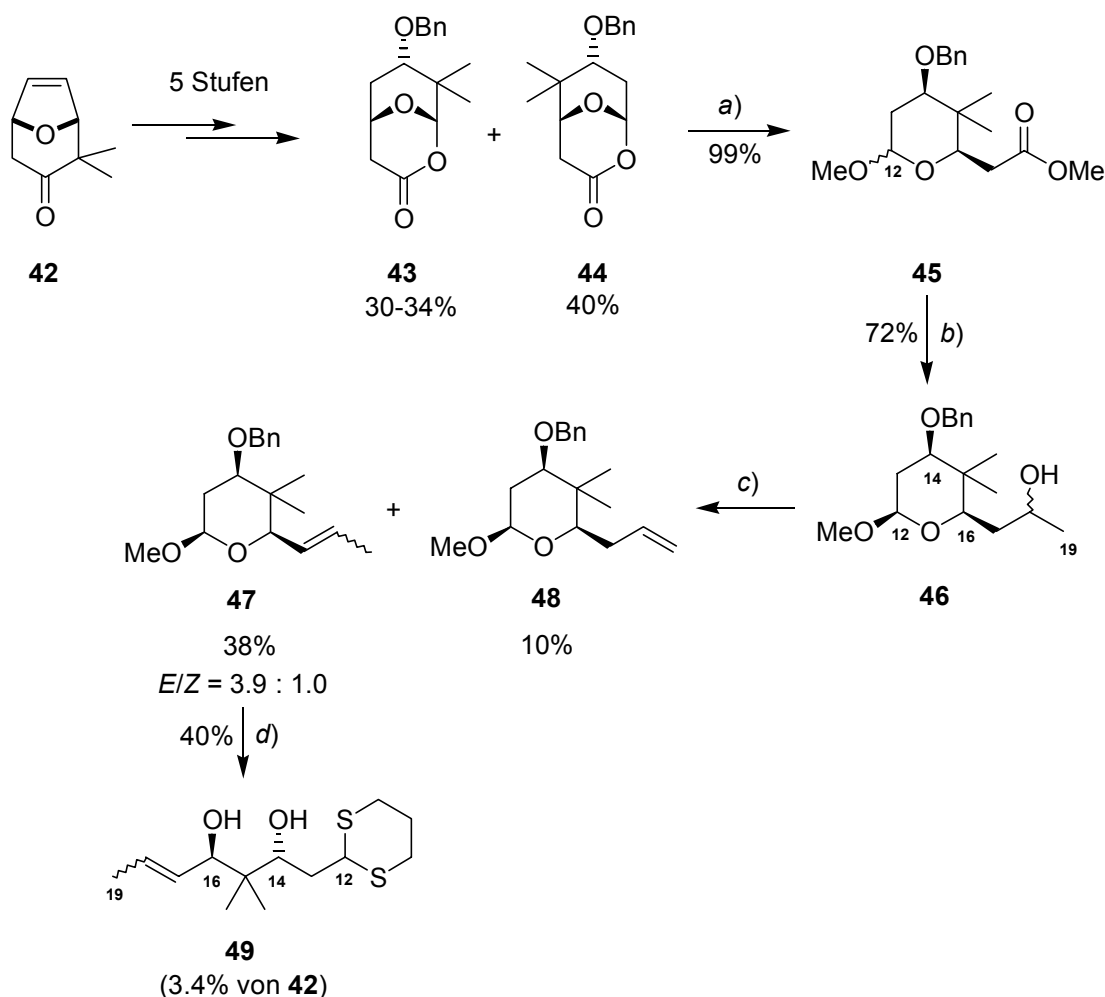
Unabhängig voneinander wurden im Arbeitskreis Hoffmann bereits eine racemische und eine stereoselektive Synthese des C-12/C-19 Fragmentes entwickelt. Die stereoselektive Route bediente sich des Oxabicyclenkonzeptes (**Schema 12**).⁶⁸ Hierzu wurde zunächst das racemische Cycloadditionsprodukt **42** in die isomeren bicyclischen Lactone **43** und **44** überführt, die säulenchromatographisch getrennt werden konnten. Das nun enantiomerenrein vorliegende Lacton **44** wurde durch saure Methanolyse zu **45** geöffnet, welches als Epimerengemisch anfiel. Reduktion der exocyclischen Esterfunktion, anschließende Oxidation und Methylmagnesiumbromid-Addition lieferte ein 1.5:1 Diastereomerengemisch der sekundären Alkohole an C-18 (**46**). Mesylierung gefolgt von Eliminierung führte trotz thermodynamischer Reaktionskontrolle zu einem Gemisch der internen und terminalen Doppelbindungsisomere, die sich zum Teil säulenchromatographisch trennen ließen. Abschließend wurde in einer Kaskadenreaktion der THP-Ring geöffnet, die Benzylgruppe abgespalten und die Aldehydfunktion an C-12 in Form eines cyclischen Dithians geschützt. Die Gesamtsequenz lieferte den enantiomerenreinen Tetraketidbaustein **49** nach 13 Stufen in einer Gesamtausbeute von 3.4%. Der synthetisierte Tetraketidbaustein **49** weist die nicht-natürliche (14*R*,16*R*)-Konfiguration auf, die natürliche (14*S*,16*S*)-Konfiguration ließe sich aber über eine analoge Sequenz aus *ent*-**44** darstellen.

Das Abwägen der Vor- und Nachteile hat aus folgenden Gründen zu der Entscheidung geführt, die vorgestellte Sequenz nicht weiter zu verfolgen:

- Der Aufbau der Stereozentren erfolgt zwar mit perfekter Selektivität, die für SAR-Studien gebotene Flexibilität der Stereochemie ist aber nicht gegeben, da die relative Festlegung zwischen C-14 und C-16 bereits auf der zweiten Stufe erfolgen muss.
- Die Isomerentrennung von **43** und **44** führt zu großen Substanzverlusten auf früher Stufe. Eine Überführung des nicht gewünschten Isomers **43** in **44** ist nicht möglich.
- Der Aufbau der C-17/C-18 Doppelbindung erfolgt nicht mit definierter Geometrie; die erforderliche Trennung der Doppelbindungsisomere ist im großen Maßstab nicht praktikabel.
- Die Freisetzung beider Alkoholfunktionen an C-14 und C-16 würde eine erneute Differenzierung durch orthogonale Schützungen nach sich ziehen.

⁶⁸ Vakalopoulos, A.; Smits, R.; Hoffmann, H. M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 5, 1538.

- Die Dithianschützung am C-12 Terminus ist weder für die Nordhälften- noch für die Südhälftensynthese von Vorteil bzw. erforderlich, da die Entschützung eine zusätzliche Transformation bedeutet.

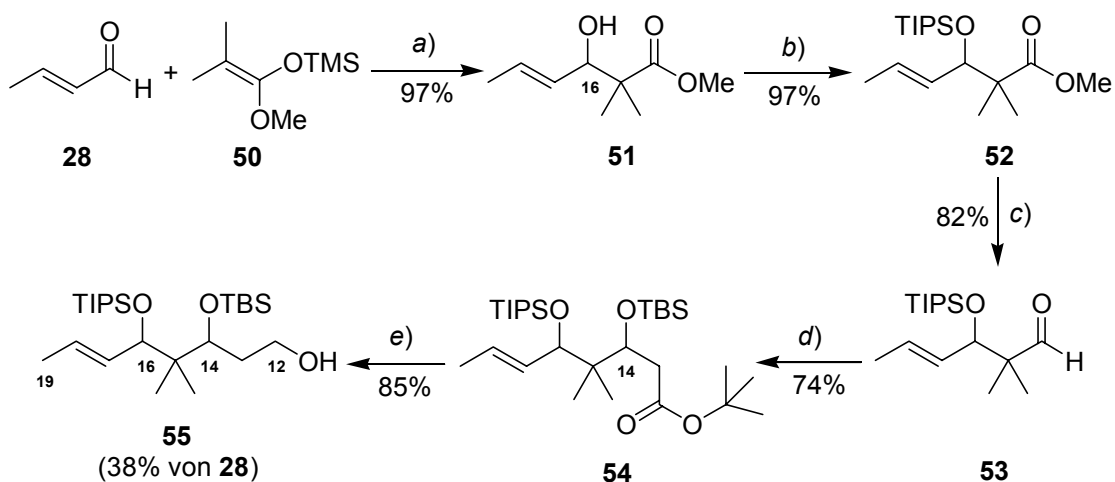


Schema 12 Stereoselektive Synthese des C-12/C-19 Fragmentes nach Vakalopoulos et al. Reaktionsbedingungen: a) H^+ (kat.), MeOH, $MgSO_4$, Rf; b) 1. DIBAH, Toluol, $-78^\circ C \rightarrow 0^\circ C$; 2. DMP, DCM, $0^\circ C$; 3. MeMgBr, THF, $-50^\circ C \rightarrow 0^\circ C$; c) 1. MsCl, Et_3N , DCM, $0^\circ C$; 2. DBU, Toluol, $85^\circ C$; d) $HS(CH_2)_3SH$, $BF_3 \cdot OEt_2$, $MeNO_2$, $-20^\circ C \rightarrow 0^\circ C$.

Die racemische Synthese des C-12/C-19 Fragmentes bediente sich hingegen einer offenkettigen Sequenz, die der Option B in **Schema 8** entspricht (**Schema 13**).⁶⁹ Aus der Mukaiyama-Aldol-Addition des kommerziell erhältlichen Silylketenacetals **50** an Crotonaldehyd resultierte der β -Hydroxyester **51** im 4:1 Gemisch mit dem Mukaiyama-Michael-Addukt (siehe **Kapitel 4.2.1**). Nach Schützung der C-16 Alkoholgruppe als TIPS-Ether und Überführung der C-14 Esterfunktionalität in den Aldehyd **53**, erfolgte die C₂-Verlängerung durch basenvermittelte Addition von Essigsäure-*tert*-butylester. Eine Aussage bezüglich der Diastereoselektivität dieser Addition wurde nicht getroffen. Im weiteren Verlauf der Synthese wurde die neu generierte Alkoholfunktion an C-14 als TBS-Ether geschützt, sowie abschließend die primäre

⁶⁹ Haurert, F. *Diplomarbeit* Universität Hannover 1999.

Hydroxylgruppe an C-12 durch Reduktion mit LiAlH₄ gebildet. Die Gesamtsequenz umfasste sieben Stufen und lieferte das differenziert geschützte, racemische C-12/C-19 Fragment **55** in einer Gesamtausbeute von 38%.



Schema 13 Racemische Synthese des C-12/C-19 Fragmentes nach F. Hünert. Reaktionsbedingungen: a) TiCl₄, DCM, -78°C; b) TIPSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0°C; c) 1. DIBALH, Toluol, -78°C; 2. DMP, DCM, 0°C; d) 1. LDA, AcOt-Bu, -20°C; 2. TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0°C; e) LiAlH₄, THF, RT.

Die Anwendung asymmetrischer Methoden auf die racemische Synthesesequenz musste aus Zeitgründen von F. Hünert unberücksichtigt gelassen werden. Besondere Beachtung müsste hierbei auch die bisher ausgeklammerte gegenseitige Beeinflussung (Substratkontrolle) der Stereozentren an C-14 und C-16 finden.

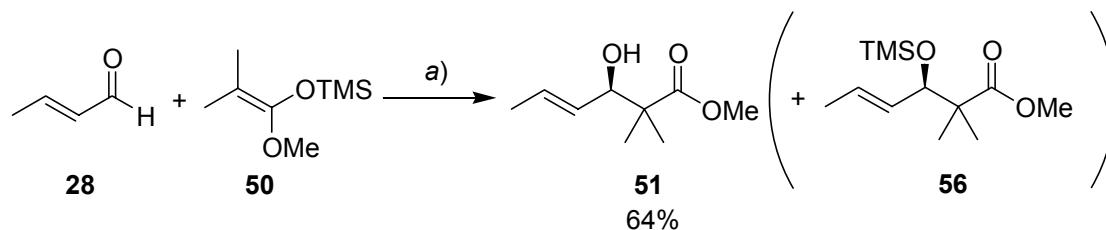
4.2 Testreaktionen zur Übertragung asymmetrischer Verfahren auf die racemische Fragmentsynthese

Obwohl unter Berücksichtigung der geplanten SAR-Untersuchungen ein später Aufbau des C-16/C-19 Propenylrestes sinnvoll gewesen wäre, wurde zunächst die racemische Fragmentsynthese von F. Hünert als Ausgangspunkt für eine asymmetrische Synthese des C-12/C-19 Fragmentes ausgewählt. Als erstes Syntheseziel wurde der asymmetrische Aufbau des C-16 Stereozentrums untersucht.

Trotz der Vielfältigkeit der Arbeiten über asymmetrische Mukaiyama-Aldol-Additionen,⁷⁰ fanden sich für das vorliegende System keine befriedigenden Literaturpräzedenzen. Einerseits wurden zweifach alkylierte Silylketenacetale nur in wenigen Arbeiten über asymmetrische

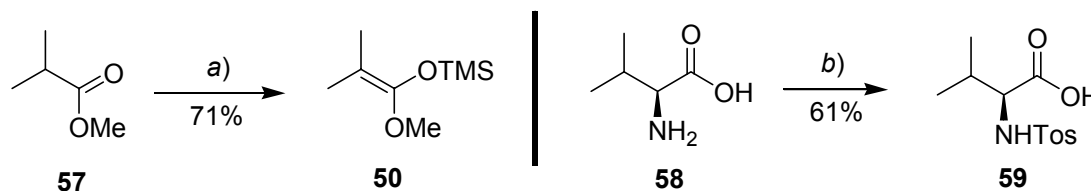
⁷⁰ Reviews über enantioselektive Mukaiyama-Aldol-Additionen: (a) Nelson, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 357. (b) Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, *51*, 1. (c) Machajewski, T. D.; Wong, C.-H. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1406. (d) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 37.

Mukaiyama-Aldol-Additionen angewendet, andererseits wird Crotonaldehyd in der überwiegenden Zahl dieser Arbeiten nicht berücksichtigt.⁷¹ Als vielversprechendste Methode wurde die *Corey-Kiyooka*-Methode ausgewählt.⁷² Unter Verwendung eines *in situ* aus *N*-Tos-*L*-Valin und $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ gebildeten chiralen Oxazaborolidin-Promotors erfolgte die Addition des Silylketenacetals **50** an Crotonaldehyd **28** in 64% Ausbeute (**Schema 14**).⁷³



Schema 14 Asymmetrische Mukaiyama-Aldol-Addition an Crotonaldehyd. Reaktionsbedingungen: a) *N*-Tos-*L*-Valin, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, DCM, -78°C .

Das Silylketenacetal **50** ließ sich aus Isobuttersäuremethylester **57** auch im größeren Maßstab problemlos herstellen und durch Destillation reinigen.⁷⁴ *N*-Tos-*L*-Valin **59** wurde aus *L*-Valin durch Tosylierung unter Schotten-Baumann Bedingungen gewonnen (**Schema 15**).⁷⁵



Schema 15 Bereitstellung der Startmaterialien für die Kiyooka-Aldol-Reaktion. Reaktionsbedingungen: a) 1. LDA, THF; 2. TMSCl , $-40^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; b) 1. TosCl , NaOH , MTB-Ether.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von **51** gestaltete sich schwierig, da weder durch Gaschromatographie an chiraler Phase noch durch NMR-Shiftmessung eine ausreichend gute Trennung erreicht werden konnte. Die Veresterung von **51** mit α -chiralen Carbonsäuren erfolgte aus sterischen Gründen nur sehr schleppend. Testweise wurde racemisches Aldolprodukt **51** mit (*R*)-(+)-Mosher'säure⁷⁶ bzw. (*S*)-(+)-*O*-Acetylmandelsäure umgesetzt (**Schema 16**). Die Veresterung erfolgte mit Mosher'säure annähernd quantitativ und lieferte

⁷¹ In der Zwischenzeit wurde ein effizientes Katalysatorsystem für die asymmetrische Addition des Keteneacetals **50** an Crotonaldehyd veröffentlicht: Ishitani, H.; Yamashita, Y.; Shimizu, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5403.

⁷² (a) Kiyooka, S.-i.; Hena, M. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5511 und Referenzen darin. (b) Corey, E. J.; Cywin, C. L.; Roper, T. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6907.

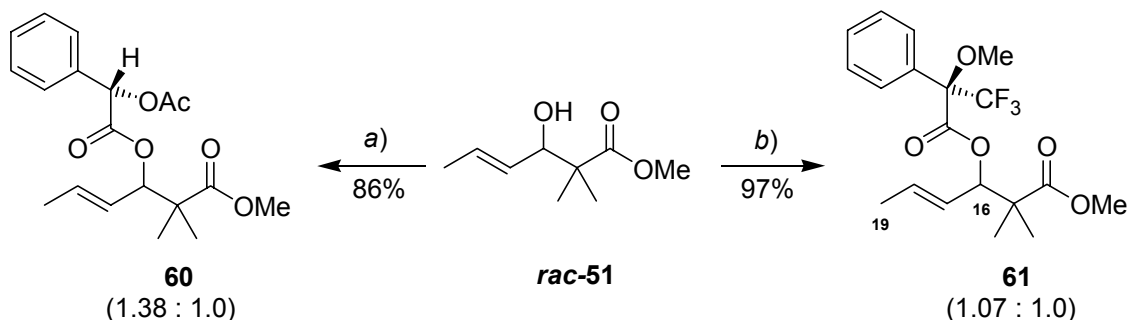
⁷³ Im Gegensatz zu späteren Kiyooka-Aldol-Reaktionen wurde bei der Aufarbeitung nicht sichergestellt, dass eventuell gebildetes TMS-Aldol-Produkt **56** in das freie Aldol-Addukt **51** überführt worden ist, so dass die tatsächliche Additions-Ausbeute höher liegen könnte.

⁷⁴ Adam, W.; del Fierro, J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1159.

⁷⁵ McChesney, E. W.; Swann, W. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1116.

⁷⁶ (a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512. (b) Seco, J. M.; Quinoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2915.

daher ein 1:1 Gemisch der korrespondierenden Diastereomere von **61**. Das ¹H-NMR-Spektrum des Gemisches zeigte allerdings lediglich für H-17 eine Signalaufspaltung mit Grundlinienseparation, während alle anderen Signale miteinander überlappten. Die Veresterung mit *O*-Acetylmandelsäure erfolgte langsam und führte auch nach verlängerter Reaktionszeit und bei Einsatz eines Säureüberschusses nicht zum vollständigen Umsatz. Es resultierte ein 1.4:1 Gemisch der Diastereomere von **60**, so dass davon auszugehen ist, dass ein schwacher kinetischer Racematspaltungseffekt bei der Veresterung auftritt. Das ¹H-NMR Spektrum des Diastereomergemisches von **60** zeigte hingegen sehr gut integrierbare Signalaufspaltungen.

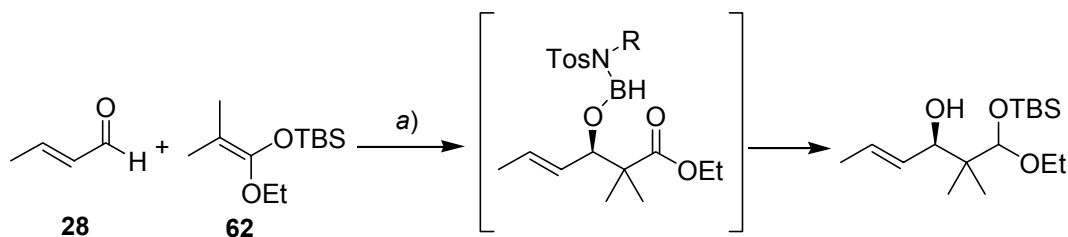


Schema 16 Veresterung des racemischen Mukaiyama-Aldol-Produktes **51** mit Moshersäure bzw. *O*-Acetylmandelsäure. Reaktionsbedingungen: a) (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure, DCC, DMAP (kat.), DCM, RT, 24 h; b) (*R*)-Moshersäure, DCC, DMAP (kat.), DCM, RT, 16 h.

Zur Abschätzung der Enantioselektivität der Kiyooka-Aldol-Addition mit Crotonaldehyd wurde der enantiomerenangereicherte Hydroxyester **51** mit (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure umgesetzt. Zwar lieferte die Veresterung ein Diastereomergemisch von 6.11 : 1.0 (entsprechend einem *ee*-Wert von 72%),⁷⁷ diese quantitative Aussage ist allerdings nur eingeschränkt verwertbar, da die Veresterung nicht zum vollständigen Umsatz führte. Obwohl diese Enantioselektivität zunächst sehr niedrig erscheint, kann die Addition unter diesen Bedingungen dennoch als Ausgangspunkt einer Synthese dienen, sofern der Aufbau des C-14 Stereozentrums mit höherer Diastereoselektivität erfolgt. Eine Verbesserung der Enantioselektivität der Kiyooka-Aldol-Addition an Crotonaldehyd sollte parallel zur Weiterentwicklung der Gesamtsequenz angestrebt werden.⁷⁸ Hierzu bot sich eine modifizierte Kiyooka-Methode an (**Schema 17**). Die Verwendung des TBS-Ketenacetals **62** beeinflusst den Reaktionsweg der Aldol-Addition dahingehend, dass nun nicht mehr das eigentliche Aldolprodukt gewonnen wird, sondern ein β -Hydroxyacetal, das durch einen sich an die Addition anschließenden Hydridshift gebildet wird.

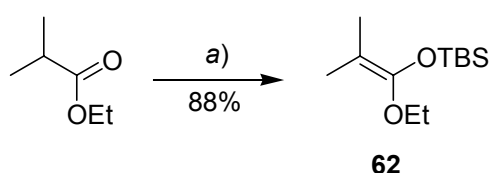
⁷⁷ Es finden sich keine vergleichbaren Literaturwerte. Die Addition von ähnlichen Silylketenacetalen an Zimtaldehyd lieferte die Aldolprodukte in 81% *ee* bzw. 85% *ee*: (a) Kiyooka, S.-i.; Kaneko, Y.; Kume, K.-i. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4927. (b) Kiyooka, S.-i.; Kaneko, Y.; Komura, M.; Matsuo, H.; Nakano, M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2278.

⁷⁸ Die kinetische Racematspaltung von *rac*-**51** unter SAE-Bedingungen wurde ferner untersucht. Ein nachträgliches *up-grading* des Enantiomerenüberschusses durch Kristallisation wäre denkbar gewesen.



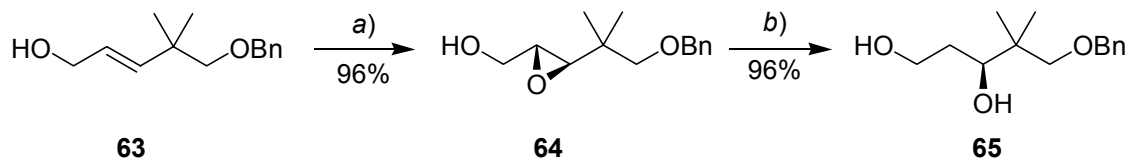
Schema 17 Modifizierte Kiyooka-Aldol-Addition mit TBS-Ketenacetal. Reaktionsbedingungen: a) *N*-Tosyl-*L*-Valin, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, DCM, -78°C .

Wider Erwarten gestaltete sich die Durchführung dieser modifizierten Kiyooka-Variante schwierig. Die Synthese des TBS-Ketenacetals **62** bereitete besondere Probleme: Nur bei Verwendung von lithiiertem *N*-Cyclohexyl-*N*-isopropylamin als Base und HMPA als Co-Solvens bei der TBSCl-Abfangreaktion ließ sich die Silylierung am C-Terminus des Enolates unterdrücken (**Schema 18**).⁷⁹ Das TBS-Ketenacetal war nicht destillations- oder chromatographiestabil, so dass die Aufreinigung nur durch extractive Verfahren erfolgen konnte.



Schema 18 Darstellung des TBS-Ketenacetals **62**. Reaktionsbedingungen: a) 1. *N*-Cyclohexyl-*N*-isopropylamin, *n*-BuLi, THF, -78°C ; 2. HMPA, TBSCl, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$.

Der Aufbau des C-14 Stereozentrums sollte entgegen der Haurert-Route nicht durch Addition eines Essigsäure-Äquivalents an einen C-14 Aldehyd erfolgen, da eine geringe Diastereoselektivität der Addition nach den Vorarbeiten am racemischen System zu erwarten war. Stattdessen sollte das C-14 Stereozentrum mit hoher Stereoselektivität durch regioselektive Öffnung eines Allylepoxidsystems erfolgen. Dieses Verfahren hat sich z. B. bei einer Fragmentsynthese des Epothilons nach Meyer *et al.* bewährt (**Schema 19**).⁸⁰



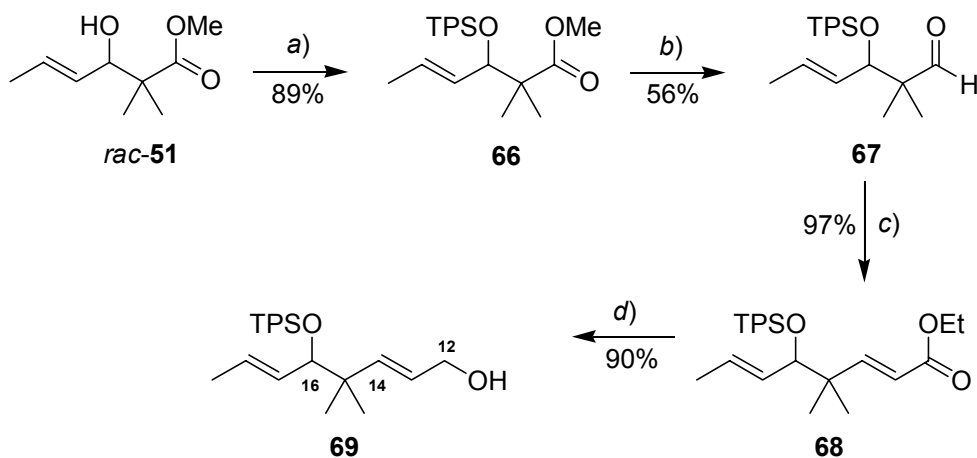
Schema 19 Epothilon-Fragment-Synthese nach Meyer *et al.* Reaktionsbedingungen: a) $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, (-)-DET, *t*-BuOOH, MS 4Å, DCM, $-40^\circ\text{C} \rightarrow 20^\circ\text{C}$; b) Red-Al[®], THF, 0°C .

Der zu **63** analoge Allylalkohol **69** wurde über eine fünfstufige Sequenz aus *rac*-**51** synthetisiert (**Schema 20**). Als Schutzgruppe für die C-16 Hydroxylfunktion wurde ein Diphenyl-*tert*-butylsilylether (TPS-Ether) ausgewählt. Die TPS-Schätzung erforderte harsche Konditionen, die

⁷⁹ Rathke, M. W.; Sullivan, D. F. *Synth. Commun.* **1973**, *3*, 67.

⁸⁰ (a) Kalesse, M.; Quitschalle, M.; Claus, E.; Gerlach, K.; Pahl, A.; Meyer, H. H. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *2*, 2817. (b) Siehe auch Ref. 17.

sich bei sterisch anspruchsvollen sekundären und tertiären Alkoholen bewährt haben.⁸¹ Eine Reduktions-Oxidations-Kaskade lieferte Aldehyd **67**, der einer HWE-Olefinierung zu **68** unterzogen wurde. Abschließend erfolgte die Reduktion zum Allylkohol **69**.



Schema 20 Synthese eines racemischen C-12/C-19 Allylkohols. Reaktionsbedingungen: a) TPSCl, Pyridin, AgNO₃; b) 1. DIBAH, Toluol, -78°C → 20°C; 2. DMP, DCM, 0°C; c) (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et, NaH, THF, RT; d) DIBAH, Toluol, -78°C → 0°C.

Zu diesem Zeitpunkt (Ostern 2000) hätte die SAE-Epoxidöffnungssequenz als nächstes Synthesziel bevorgestanden. Die Veröffentlichung einer Synthese der Disorazol A₁ Süd Hälfte durch Meyers *et al.* (siehe **Kapitel 4.3**) beendete wegen weitreichender Übereinstimmungen die Arbeit an dieser Syntheseroute. Ergänzend zu den Arbeiten basierend auf der racemischen Synthese des C-12/C-19 Fragmentes von F. Hauernert werden im folgenden Kapitel einige Untersuchungen zur Regioselektivität der Mukaiyama-Aldol Addition von **50** an α,β -ungesättigte Aldehyde vorgestellt.

4.2.1 Untersuchungen zur Regioselektivität von Mukaiyama-Aldol-Additionen an α -Enale

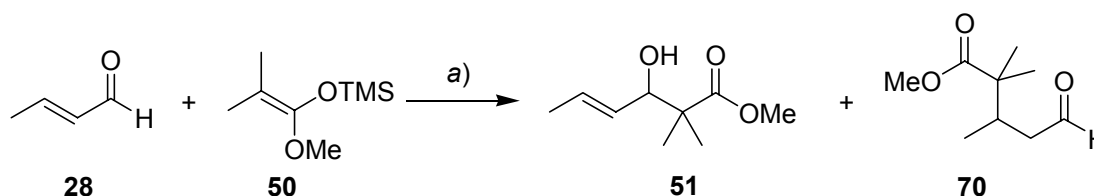
Seit ihrer ursprünglichen Entwicklung vor etwa 30 Jahren ist die Mukaiyama-Aldol-Reaktion das wichtigste Werkzeug zum Aufbau von β -Hydroxycarbonylverbindungen geworden.⁸² Die Addition von Silylenolethern (abgeleitet von Ketonen) bzw. Silylketenacetalen (abgeleitet von Estern) an Carbonylverbindungen kann sowohl von Lewis-Säuren als auch durch Lewis-Basen vermittelt oder katalysiert werden.⁸³ Während in der klassischen Variante TiCl₄ als Lewis-Säure

⁸¹ Ogilvie, K. K.; Hakimelahi, G. H.; Proba, Z. A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4775.

⁸² (a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1011. (b) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503.

⁸³ Chan, T. H. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford **1991**; Vol. 2, S. 595.

verwendet wurde,⁸⁴ sind in der Zwischenzeit eine Vielzahl gängiger (z. B. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, SnCl_4 , AlCl_3 , ZnCl_2 , TMSOTf) und auch neuartiger Lewis-Säuren (z. B. InCl_3 ,⁸⁵ $\text{Sc}(\text{OTf})_3$,⁸⁶ $\text{Ln}(\text{OTf})_3$,⁸⁷ Zirconocenbistriflat⁸⁸) als Promotoren in dieser Reaktion angewendet worden. Als Lewis-Basen dienten z. B. Fluorid-Ionen,⁸⁹ Phosphoramidate⁹⁰ und Calciumchlorid.⁹¹ In jüngerer Vergangenheit wurde auch die Aktivierung der Silylkomponente durch Transmetallierung angewendet.⁹² Trotz dieser vielfältigen Untersuchungen gibt es noch immer einfache Fälle, in denen Mukaiyama-Aldol-Additionen zu Produktgemischen führen. Ein solches Beispiel ist die bereits erwähnte Addition des Silylketenacetals **50** an Crotonaldehyd **28**. Der gewünschte β -Hydroxyester **51** wurde im Gemisch mit dem Mukaiyama-Michael-Produkt **70** gebildet, der aufwendig durch Chromatographie abgetrennt werden mußte (**Schema 21**). Offensichtlich ist Crotonaldehyd unter Mukaiyama-Aldol-Bedingungen ein guter Michael-Akzeptor.⁹³



Schema 21 Mukaiyama-Aldol- vs. Mukaiyama-Michael-Addition an Crotonaldehyd. Reaktionsbedingungen: a) siehe **Tabelle 1** und **2**.

Das relative Verhältnis der Bildung des 1,2-Adduktes **51** zum 1,4-Addukt **70** war abhängig von der Natur der verwendeten Lewis-Säure sowie von Konzentrationseffekten (**Tabelle 1**). Mit TiCl_4 als Lewis-Säure war dieser Konzentrationseffekt am ausgeprägtesten (siehe **Eintrag 1** und **2**). $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ lieferte innerhalb von 4 h bei vollständigem Umsatz das Mukaiyama-Aldol-Produkt in 73% Ausbeute. Eine umfangreiche Literaturstudie führte zu der Erkenntnis, dass

⁸⁴ Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 817.

⁸⁵ (a) Mukaiyama, T.; Ohno, T.; Han, J. S.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1991**, 949. (b) Loh, T.-P.; Pei, J.; Cao, G.-Q. *Chem. Commun.* **1996**, 1819.

⁸⁶ Tian, H.-Y.; Chen, Y.-J.; Wang, D.; Bu, Y.-P.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1803.

⁸⁷ (a) Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1991**, 2187. (b) Kobayashi, S.; Hamada, T.; Nagayama, S.; Manabe, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 165.

⁸⁸ (a) Hollis, T. K.; Robinson, N. P.; Bosnich, B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6423. (b) Lin, S.; Bondar, G. V.; Ley, C. J.; Collins, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1885.

⁸⁹ Nakamura, E.; Shimizu, M.; Kuwajima, I.; Sakata, J.; Yokoyama, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 932.

⁹⁰ Denmark, S. E.; Ghosh, S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4759 und Referenzen darin.

⁹¹ Miura, K.; Nakagawa, T.; Rosomi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 536.

⁹² Doucet, H.; Parrain, J. L.; Santelli, M. *Synlett* **2000**, 871.

⁹³ Mukaiyama-Michael-Additionen an α -Enale spielen bei terminal unsubstituierten Silylketenacetalen keine und bei monosubstituierten Silylketenacetalen eine untergeordnete Rolle. Die Mukaiyama-Michael-Addition wird erst bei sterisch anspruchsvollen Silylketenacetalen wie z. B. **50** konkurrenzfähig zur direkten Carbonyladdition. Siehe z. B. Giuseppone, N.; Van de Weghe, P.; Mellah, M.; Collin, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13129.

Crotonaldehyd in der Mehrzahl aller methodischer Arbeiten über Mukaiyama-Aldol-Additionen als Substrat nicht berücksichtigt wurde.⁹⁴

Tabelle 1 Einfluß der Lewis-Säure und der Konzentration auf das Verhältnis von 1,2- zu 1,4-Addition.

Eintrag ^a	Lewis-Säure	Konzentration [M]	Verhältnis 51:70 ^b	Isolierte Ausbeute 51 [%]
1	TiCl ₄	1.3	2.9:1.0	62
2	TiCl ₄	0.06	0.4:1.0	27
3	BF ₃ •OEt ₂	0.2	2.7:1.0	73
4	ZrCl ₄	0.2	5.3:1.0	56
5	AlCl ₃	0.2	2.2:1.0	19
6	ZnBr ₂	0.2	3.2:1.0	29

^a Alle Reaktionen wurden unter Verwendung einer stöchiometrischen Menge der angeführten Lewis-Säure in DCM bei -78°C durchgeführt. Die Reaktionsmischungen wurden einheitlich nach 4 h mit 1N HCl hydrolysiert, um eventuell gebildetes TMS-Aldol-Produkt in **51** zu überführen. ^b Das Verhältnis **51** zu **70** wurde durch GC-Integration bestimmt. Die Integrationswerte wurden nicht durch relative Sensitivitäten korrigiert, so dass die angegebenen Verhältnisse einen qualitativen Vergleichscharakter besitzen aber nicht als absolute Werte verstanden werden dürfen.

Kinetische, elektrostatische und thermodynamische Effekte tragen gleichermaßen zur Produktverteilung zwischen 1,2- und 1,4-Addukt bei, so dass eine detaillierte mechanistische Analyse nur unter großem Aufwand möglich wäre.⁹⁵ Qualitativ lässt sich aber in Anlehnung an Pearson's *HSAB*-Konzept annehmen, dass ein „nacktes“ Enolat vorzugsweise am Carbonylterminus eines durch eine Lewis-Säure aktivierten α -Enals angreifen sollte. „Nackte“ Esterenolate lassen sich *in situ* aus kommerziell erhältlichen und fast unbegrenzt lagerfähigen Silylketenacetalen durch Einwirkung von Lewis-Basen bilden. Auf diese Weise können Mukaiyama-Aldol-Reaktionen sogar durch Phosphine katalysiert werden. Phosphine können ferner mit einigen Lewis-Säuren koexistieren.⁹⁶ Eine *push-pull* Kombination, bei der ein α -Enal

⁹⁴ Ausnahmen: (a) Cozzi, P. G.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Rizzoli, C. *Synlett* **1994**, 857. (b) Chen, J.; Sakamoto, K.; Orita, A.; Otera, J. *Synlett* **1996**, 877. (c) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5456. (d) Hanyuda, K.; Hirai, K.-i.; Nakai, T. *Synlett* **1997**, 31. (e) Chen, J.; Otera, J. *Synlett* **1997**, 29.

⁹⁵ Beispielhaft hierfür sind die Arbeiten über die regioselektive Addition von Lithium-Organen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen: (a) Strzalko, T.; Seyden-Penne, J.; Wartski, L.; Corset, J.; Castella-Ventura, M.; Froment, F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3295. (b) Reich, H. J.; Sikorski, W. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 14. (c) Sikorski, W. H.; Reich, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6527.

⁹⁶ (a) Palazzi, C.; Colombo, L.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1735. (b) Shi, M.; Jiang, J.-K.; Cui, S.-C.; Feng, Y.-S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 390.

durch eine Lewis-Säure komplexiert und ein Silylketenacetal durch ein Phosphin aktiviert wird, könnte eventuell zu einer verbesserten 1,2-Selektivität der Addition führen. Um diese Möglichkeit zu evaluieren, wurde eine Testreihe mit verschiedenen Phosphinen durchgeführt (Tabelle 2).

Tabelle 2 Einfluß von Phosphin-Additiven auf die Regioselektivität der Addition des Silylketenacetals **50** an Crotonaldehyd.

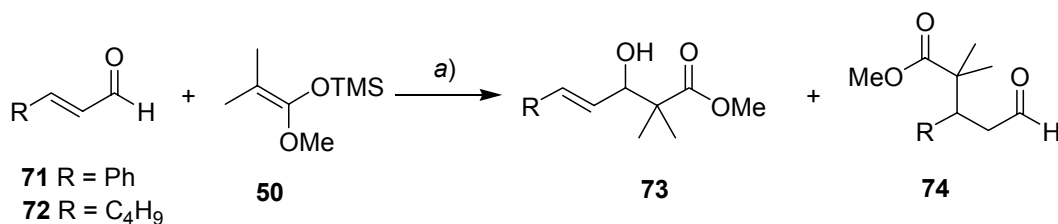
Eintrag ^a	Lewis-Säure	Phosphin	Reaktionsbedingungen	Verhältnis 51:70 ^b	Isolierte Ausbeute 51 [%]
1	BF ₃ •OEt ₂	PPh ₃ 20 mol%	0.2 M, -78°C	4.5:1.0	81
2	BF ₃ •OEt ₂	PBu ₃ 20 mol%	0.2 M, -78°C	5.2:1.0	70
3	BF ₃ •OEt ₂	TTMPP 20 mol%	0.2 M, -78°C	5.9:1.0	86
4	TiCl ₄	TTMPP 20 mol%	1.3 M, -78°C	4.9:1.0	78
5	BF ₃ •OEt ₂	TTMPP 15 mol%	0.2 M, -78°C	7.0:1.0	79
6	BF ₃ •OEt ₂	TTMPP 10 mol%	0.2 M, -78°C	8.6:1.0	74
7	BF ₃ •OEt ₂	TTMPP 5 mol%	0.2 M, -78°C	7.2:1.0	71
8	-	TTMPP 20 mol%	1.2 M, RT	0.7:1.0	21
9	-	TTMPP 20 mol%	0.06 M, RT	0.4:1.0	19

^a Eintrag 1-7: Die Reaktionen wurden in einem 10:1 Gemisch DCM/MTB-Ether mit einer stöchiometrischen Menge der Lewis-Säure und dem Additiv durchgeführt. Die Reaktionen wurden einheitlich nach 4 h mit 1N HCl hydrolysiert. Eintrag 8-9: Als Lösemittel wurde THF verwendet. ^b GC-Integration.

Die Zugabe von PPh₃ erhöhte tatsächlich die Regioselektivität der Addition von **50** an Crotonaldehyd. Das hochnukleophile Phosphin TTMPP [Tris(2,4,6-trimethoxyphenyl)phosphin] führte zu verbesserten Ergebnissen (86% isoliertes Mukaiyama-Aldol-Produkt **51**).⁹⁷ TTMPP ist nicht nur ein stärkeres Nukleophil als PPh₃, sondern auch

⁹⁷ Matsukawa, S.; Okano, N.; Imamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 103.

ungewöhnlich basisch (pK_a 11.2).⁹⁸ Obwohl TTMPP ein sehr überladenes Molekül ist, ist das zentrale Phosphoratom aufgrund des pyramidalen Aufbaus immer noch sterisch zugänglich.⁹⁹ Eine Verminderung der eingesetzten TTMPP-Menge führte sogar zu einer weiteren Verbesserung der Regioselektivität (**Einträge 5-7**), die allerdings eine Verringerung der nach 4 h isolierten Ausbeute zur Folge hatte.¹⁰⁰ Beim Einsatz von TTMPP ohne Lewis-Säure, kehrte sich die Regioselektivität um, so dass nun überwiegend das Mukaiyama-Michael-Produkt **70** gebildet wurde.



Schema 22 Unterschiedliche α -Enale in der TTMPP/BF₃•OEt₂ vermittelten Reaktion mit **50**. Reaktionsbedingungen: a) siehe **Tabelle 3**.

Tabelle 3 Unterschiedliche α -Enale in der TTMPP/BF₃•OEt₂ vermittelten Reaktion mit **50**.

Eintrag	Aldehyd	Lewis-Säure	Additiv (20 mol%)	Verhältnis 73:74 ^a	Isolierte Ausbeute 73
1	28	-	TTMPP	0.6:1.0	21
2	28	BF ₃ •OEt ₂	-	2.8:1.0	72
3	28	BF ₃ •OEt ₂	TTMPP	5.9:1.0	86
4	71	-	TTMPP	1.7:1.0	40
5	71	BF ₃ •OEt ₂	-	13.0:1.0	82
6	71	BF ₃ •OEt ₂	TTMPP	21.0:1.0	89
7	72	-	TTMPP	1.7:1.0	65
8	72	BF ₃ •OEt ₂	-	3.5:1.0	71
9	72	BF ₃ •OEt ₂	TTMPP	8.0:1.0	74 ^b

^a GC-Integration. ^b 85% borsm.

⁹⁸ Wada, M.; Higashizaki, S. *Chem. Commun.* **1984**, 482.

⁹⁹ Nemeth, G.; Pinkerton, A. A.; Stowe, J. A.; Ogle, C. A. *Acta. Crystallogr. Sect. C* **1992**, 48, 2200.

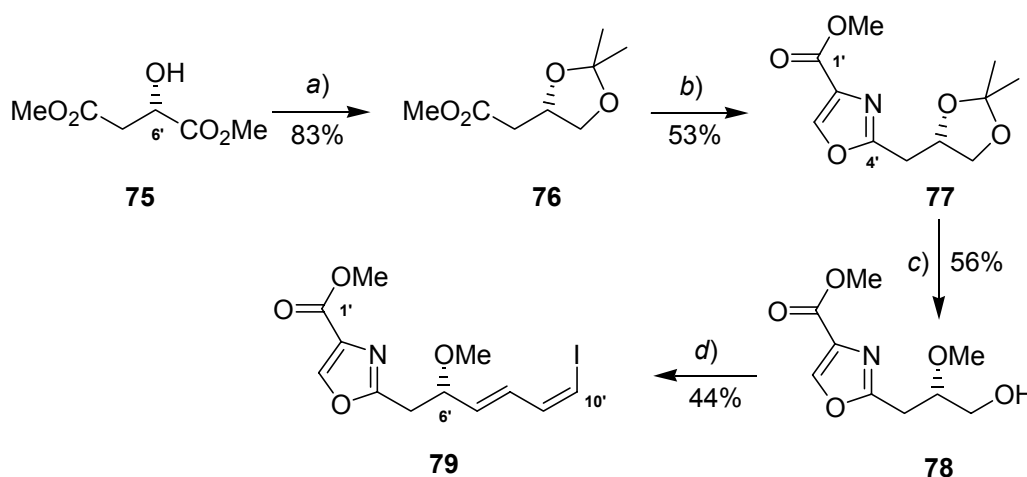
¹⁰⁰ Um die Vergleichbarkeit der Reaktionen zu gewährleisten wurde eine einheitliche Reaktionszeit gewählt.

Um eine Validierung dieser Ergebnisse zu erreichen, wurden zwei weitere α -Enale untersucht. Hierfür wurden Zimtaldehyd **71** und *trans*-2-Heptenal **72** ausgewählt (**Tabelle 3**). Der für Crotonaldehyd aufgezeigte Trend (**Einträge 1-3**), konnte auch mit Zimtaldehyd (**Einträge 4-6**) und *trans*-2-Heptenal (**Einträge 7-9**) bestätigt werden. Sowohl mit **71** als auch mit **72** überwog bereits in der Reaktion ohne Lewis-Säure die 1,2-Addition. Dieses lässt sich durch den größeren Substituenten am Terminus des Michael-Akzeptors erklären. In Übereinstimmung mit den bereits dargestellten Resultaten, ließ sich die Regioselektivität in beiden Fällen zugunsten des Mukaiyama-Aldol-Adduktes **73** beeinflussen, sobald die *push-pull* Kombination aus TTMPP/BF₃•OEt₂ verwendet wurde.

Zusammenfassend wurde ein effizientes *push-pull*-Promotorenpaar entwickelt, welches zu verbesserten 1,2-Regioselektivitäten bei der Addition des Silylketenacetals **50** an α -Enale führt.¹⁰¹

4.3 Synthese der Südhälfte von Disorazol A₁ und C₁ nach A. I. Meyers

Die von A. I. Meyers und Mitarbeitern im April 2000 veröffentlichte Synthese der Südhälfte von Disorazol A₁ und C₁ weist viele Parallelen zu der zeitgleich im AK H. M. R. Hoffmann bearbeiteten Synthesesequenz auf.¹⁰² Die Synthese der Südhälfte erfolgte durch Stille-Kupplung eines C-1'/C-10' Dienyliodides mit einem C-11'/C-19' Vinylstannan. Für die Synthese des Vinyliodides **79** wurde mit (*S*)-Dimethylmalat **75** das Startmaterial dem *chiralen Pool* entnommen (**Schema 23**).

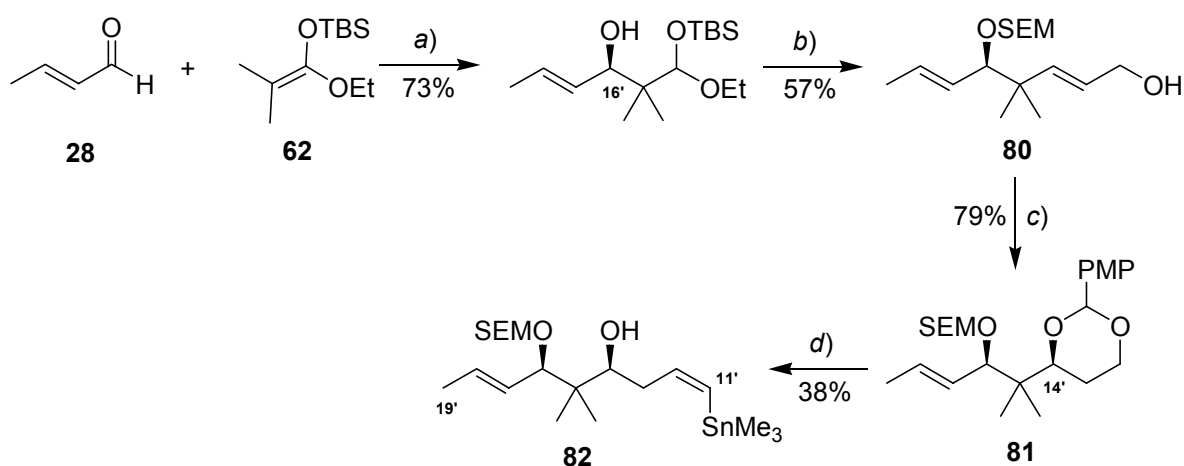


Schema 23 Synthese des C-1'/C-10' Vinyliodides nach Meyers et al. Reaktionsbedingungen: a) 1. BH₃•DMS, NaBH₄, THF; 2. (MeO)₂CMe₂, *p*-TsOH, Aceton; b) 1. LiOH, THF; 2. *D,L*-SerOMe, 1,1'-CDI, THF; 3. DAST, DCM, -78°C; 4. DBU, BrCCl₃, DCM, 0°C → RT; c) 1. Dowex-H⁺, MeOH; 2. TIPSOTf, 2,6-Lutidin, DCM; 3. MeI, Ag₂O, CH₃CN; 4. TBAF, THF; d) 1. SO₃•Pyr, DMSO, Et₃N, DCM; 2. Ph₃P=CH₂CHO, Benzol, Rf; 3. IPH₃PCH₂I, NaHMDS, HMPA, THF, -78°C.

¹⁰¹ Die Kombination TTMPP/BF₃•OEt₂ bewies ihren Nutzen auch bei nukleophilen Substitutionen an N,O-Acetalen auf Chinuklidinbasis: Röper, S.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3179.

¹⁰² Hillier, M. C.; Park, D. H.; Price, A. T.; Ng, R.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2821.

Die selektive Reduktion der C-7' Estergruppe von **75** gefolgt von einer Acetonidbildung lieferte den Monomethylester **76**, der durch Hydrolyse, Amidbildung, Cyclodehydratisierung mit DAST und Oxidation in das Oxazol **77** überführt wurde. Nach saurer Spaltung des Acetonids wurde über eine Schützungs-Entschützungssequenz an C-6' methyliert. Schließlich erfolgte aus **78** der Aufbau des Dienyliodides. Die Gesamtsequenz lieferte **79** in 13 Stufen mit einer Ausbeute von 10.8%. Das C-16' Stereozentrum wurde über die oben beschriebene Kiyooka-Aldol Addition von **62** an **28** aufgebaut (92% *ee*, **Schema 24**). Nach SEM-Schützungs und Hydrolyse des Acetals wurde der Allylalkohol **80** durch HWE-Olefinierung und DIBAH-Reduktion synthetisiert. Die bereits dargestellte Sequenz aus Sharpless-Epoxidierung und regioselektiver Epoxidöffnung diente zur Generierung der C-14' Alkoholfunktion. Die Differenzierung der C-12'/C-14' Hydroxylgruppen erfolgte durch PMP-Acetalbildung und anschließende regioselektive Öffnung mit DIBAH. Das Stannan **82** wurde abschließend durch Oxidation, Vinylidbildung und Pd-katalysierten Iod-Zinn-Austausch generiert. Die Gesamtsequenz umfasste 13 Stufen und lieferte **82** in 12.5% Ausbeute.

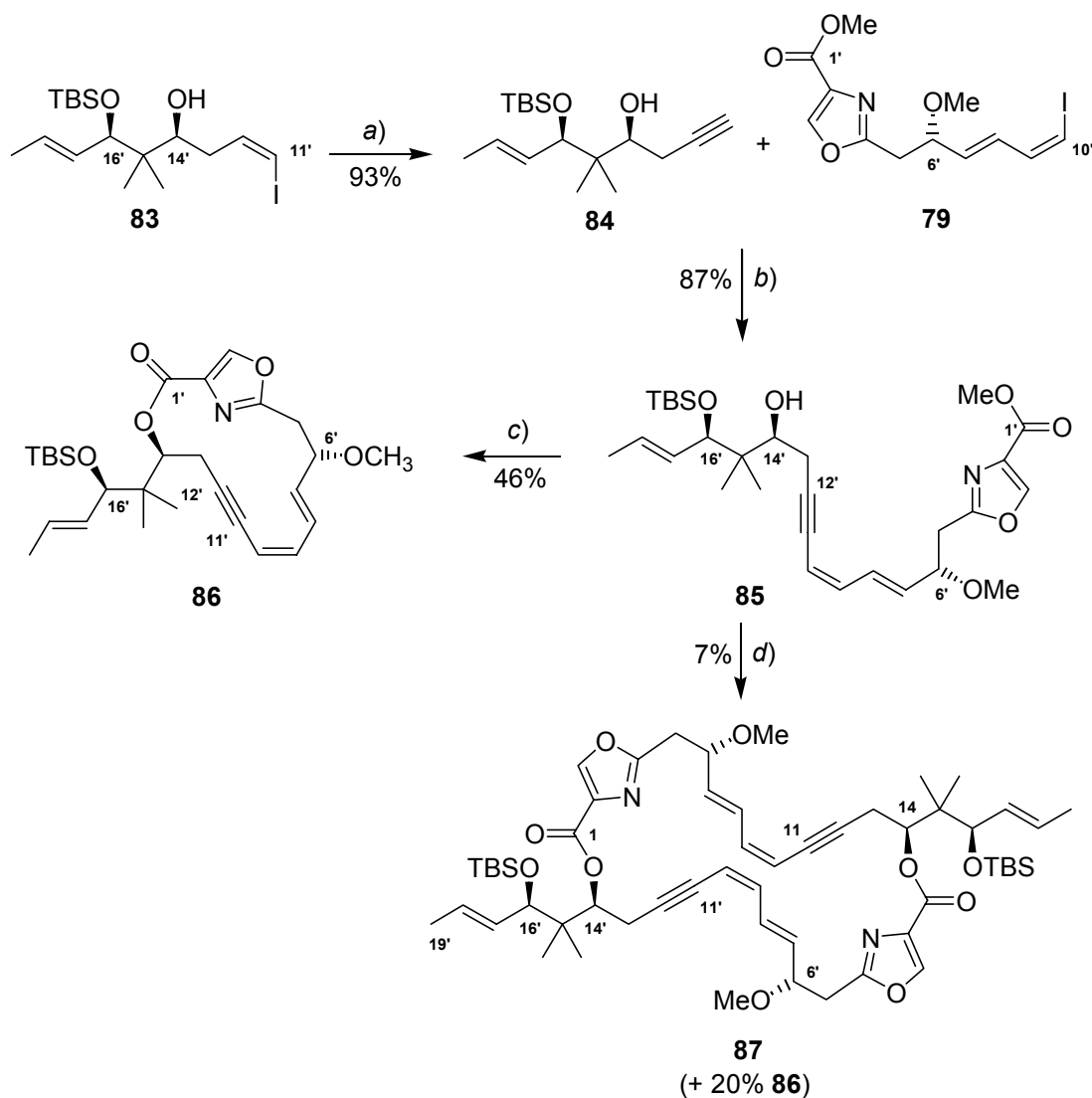


Schema 24 Stereoselektive Synthese des C-11'/C-19' Vinylstannans nach Meyers et al. Reaktionsbedingungen: a) *N*-Tos-*L*-Valin, BH₃•THF, DCM, -78°C; b) 1. SEMCl, DIPEA, DCM, -78°C; 2. 80% AcOH; 3. (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et, NaH, Toluol, THF; 4. DIBAH, DCM, -78°C; c) 1. *D*-(-)-DIPT, *t*-BuOOH, Ti(*Oi*-Pr)₄, DCM, -30°C; 2. Red-Al[®], THF, -20°C; 3. PMPCH(OMe)₂, PPTS, DCM; d) 1. DIBAH, DCM, -78°C; 2. DMP, Pyr, *t*-BuOH, DCM; 3. IPH₃PCH₂I, NaHMDS, HMPA, THF, -78°C; 4. DDQ, DCM, H₂O; 5. PdCl₂(PPh₃)₂, (Me₃Sn)₂, Li₂CO₃, THF, RT.

Die Verknüpfung des *Z*-Vinylstannans **82** mit dem *E,Z*-Dienyliodid **79** gelang mit Pd(CH₃CN)₂Cl₂ in 76% Ausbeute. Das Produkt unterlag allerdings bereits bei -20°C einer langsamen Isomerisierung. Zusammenfassend gelang ein konvergenter Zugang zur Südhalfte von Disorazol A₁ und C₁ in 14 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 9.5 bzw. 8.2%. Die Synthese des C-11'/C-19' Vinylstannans **82** wurde sehr elegant realisiert. Die Synthese des C-1'/C-10' Vinylidides weist hingegen viele Schützungs- und Entschützungsreaktionen auf, so dass eine längliche Sequenz resultierte, obwohl kein Stereozentrum aufgebaut wurde.

Aufgrund der Ergebnisse von Meyers *et al.* wurde die zweite Option zum Aufbau des C-12/C-19 Schlüsselfragmentes vorangetrieben, bei der ein später Anbau der C-17/C-19 Propenylgruppe den Zugang zu Seitenkettenderivaten ermöglichen sollte (siehe **Kapitel 4.4**). Die von Meyers beschriebene Instabilität des Triensystems unterstrich ferner die Notwendigkeit der Maskierung dieser sensiblen Struktureinheit.

Im August 2001 veröffentlichten Meyers *et al.* eine modifizierte Synthese sowie ihre Versuche zur Dimerisierung der Südhälfte von Disorazol A₁ und C₁.¹⁰³ Obwohl diese Ergebnisse chronologisch an einen erheblich späteren Punkt der vorliegenden Dissertation gehören, werden sie der Übersichtlichkeit wegen an dieser Stelle vorgestellt (**Schema 25**).



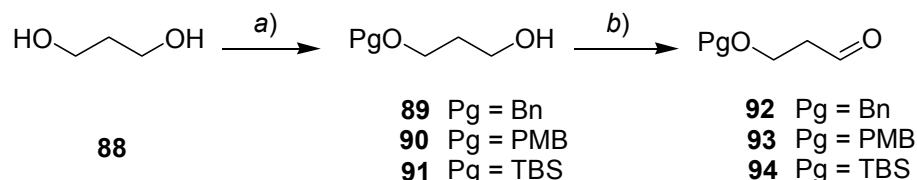
Schema 25 Synthese des maskierten Disorazols C₁ nach Meyers *et al.* Reaktionsbedingungen: a) NaHMDS, THF, -78°C → RT; b) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, CH₃CN, -20°C → RT; c) 1. LiOH, THF; 2. DPTC, DMAP, Toluol, Rf; d) 1. TESOTf, 2,6-Lutidin, DCM, -78°C; 2. LiOH, THF; 3. **85**, DPTC, DMAP, Toluol, Rf; 4. TFA, THF, H₂O; 5. 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, DMAP, Toluol, RT.

¹⁰³ Hillier, M. C.; Price, A. T.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6037. Siehe auch: Hillier, M. C.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5145.

Die wichtigste Modifikation im Vergleich zur ursprünglichen Strategie bestand in der Maskierung des C-7'/C-12' *Z,Z,E*-Triensystems in Form eines Dienins. Hierbei entschied man sich dafür, die C-11'/C-12' *Z*-Doppelbindung als Alkin zu maskieren. Die maskierte Südhälfte **85** wurde in 87% durch eine Sonogashira Reaktion zwischen dem unveränderten C-1'/C-10' Dienyliodid **79** und einem C-11'/C-19' Alkin **84** aufgebaut. Verseifung der C-1' Estergruppe von **85** gefolgt von der Umsetzung mit dem DPTC-Reagenz lieferte in 46% Ausbeute exklusiv die Bildung des 15-gliedrigen Macrolactons **86** durch intramolekularen Ringschluß. Dieses Ergebnis erscheint unter Berücksichtigung unseres *Rational Design* der maskierten Südhälfte (siehe Kapitel 3) nicht völlig überraschend. Auch die schrittweise Dimerisierung von **85** führte nur in geringer Menge zum Macrodiolid **87**, wohingegen wiederum das 15-gliedrige Macrolacton **86** als Hauptprodukt anfiel. Die Überführung der maskierten Südhälfte **85** in die Trien-Südhälfte gelang durch Reduktion mit Zn(Cu,Ag) in fast quantitativer Ausbeute. Eine Übertragung dieser Reaktionsbedingungen auf das Macrodiolid **87** scheiterte allerdings.

4.4 Asymmetrische Synthese des C-12/C-19 Fragmentes

Als Startpunkt der zweiten Option zur Synthese des C-12/C-19 Fragmentes für die Synthese der Disorazol A₁ Nord- und Südhälfte (siehe C₃-Verlängerung in **Schema 8**) sollte geschütztes 3-Hydroxypropanal **26** dienen. Die Schutzgruppe für die primäre Alkoholfunktion am späteren C-12 Kohlenstoffatom wurde im Verlauf der Synthese mehrfach variiert. Die Ergebnisse mit unterschiedlich geschützten Bausteinen werden jeweils gemeinsam beschrieben. Geschütztes β -Hydroxypropanal wurde durch Monoschutzung und Oxidation aus 1,3-Propandiol **88** hergestellt (**Schema 26**). Die Monoschutzung erforderte besondere Reaktionsbedingungen zur Vermeidung der Zweifachschutzung. Die Benzylschutzung wurde ohne Lösemittel mit Kalium-*tert*-butylat und Benzylchlorid durchgeführt. Aufgrund von Löslichkeitseffekten trat fast ausschließlich Monoschutzung zu **89** auf. Die PMB-Schutzung erfolgte mit NaH in einem THF/DMSO-Gemisch in vergleichbarer Ausbeute.



Schema 26 Darstellung der geschützten β -Hydroxypropanale. Reaktionsbedingungen für Pg = Bn: a) KO^t-Bu, BnCl, Rf; b) SO₃•Pyr, Et₃N, DMSO/DCM, 0°C, 80% (2 Stufen); Reaktionsbedingungen für Pg = PMB: a) NaH, PMBCl, THF/DMSO, RT; b) SO₃•Pyr, Et₃N, DMSO/DCM, 0°C, 78% (2 Stufen); Reaktionsbedingungen für Pg = TBS: a) TBSCl (0.5 eq.), Et₃N, DCM, 78%; b) DMP, DCM, RT, 77%.

Wurden hingegen TBSCl und **88** in äquimolarer Menge umgesetzt, resultierte ein 1:1-Gemisch aus Mono- und Doppelschutzung, aus dem **91** in 43% Ausbeute isoliert werden konnte. Da Propandiol eine wohlfeile Chemikalie ist, wurde durch Einsatz eines Überschusses des Diols

das Verhältnis aus Mono- zu Doppelschätzung verbessert, so dass bei Einsatz von 0.5 eq. TBSCl **91** in 78% Ausbeute isoliert werden konnte.¹⁰⁴ Die Oxidation von **91** zu **94** erfolgte mit gängigen Oxidationsmitteln in vergleichbarer Ausbeute.¹⁰⁵ Für Multigrammansätze lieferte die Dess-Martin-Oxidation (DMP-Oxidation)¹⁰⁶ zuverlässig gute Ausbeuten. Die Oxidation des monobenzylierten bzw. mono-PMB-geschützten Diols **89** bzw. **90** war hingegen diffiziler, da unter basischen Bedingungen Eliminierungs- und Retro-Aldol-Nebenreaktionen auftraten. Dess-Martin Oxidation von **89** lieferte stark schwankende Ausbeuten von **92** (43 bis 88%). PCC-Oxidation unter gepufferten Reaktionsbedingungen (NaOAc/Molsieb) lieferte **92** in 65% Ausbeute, wogegen Parikh-Doering-Oxidation¹⁰⁷ unter strikter Temperaturkontrolle den Aldehyd reproduzierbar in 89% Ausbeute ergab.¹⁰⁸ Analog erfolgte die Oxidation von **90** zu **93**.

4.4.1 Aufbau des C-14 Stereozentrums durch Kiyooka-Aldol-Addition

Der Aufbau des C-14 Stereozentrums erfolgte durch Kiyooka-Aldol-Addition des Silylketenacetals **50** an geschütztes β -Hydroxypropanal (**Schema 27**, **Tabelle 4**). Als Promotoren wurden die Oxazaborolidine **A** bis **C** eingesetzt, die *in situ* aus sulfonyliertem *L*- bzw. *D*-Valin und $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ gebildet wurden. Das Reaktionsgemisch wurde nach erfolgter Addition mit $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ behandelt, so dass silyliertes Aldolprodukt in den freien β -Hydroxyester **95** überführt wurde. Die Enantioselektivitäten wurden durch $^1\text{H-NMR}$ -Shiftmessung mit Europium tris[heptafluoro-propylhydroxymethylen]-(+)-camphorat bestimmt. Zur Validierung der Meßmethode wurde zunächst racemisches Mukaiyama-Aldol-Addukt verwendet. Unabhängig von der verwendeten Alkoholschutzgruppe lieferte die Addition unter Verwendung des Oxazaborolidins **B** das Produkt (*R*)-**95** in sehr guten Ausbeuten. Ein Einfluss der Alkoholschutzgruppe auf die Enantioselektivität wurde nicht beobachtet (Einträge **1-3**). Eine intramolekulare Komplexierung der Carbonylgruppe durch die β -ständige TBS-Gruppe fand offensichtlich nicht statt. In 60 mmol Ansätzen wurden die Aldol-Addukte (*S*)-**95** (natürliche Konfiguration) bzw. (*R*)-**95** (nicht-natürliche Konfiguration) in 96 bzw. 95% Ausbeute isoliert. In allen Fällen wurden Enantioselektivitäten von 84-88% erreicht.¹⁰⁹

¹⁰⁴ Eine weitere Erhöhung des Überschusses an Propandiol führte zu keiner wesentlichen Ausbeutesteigerung.

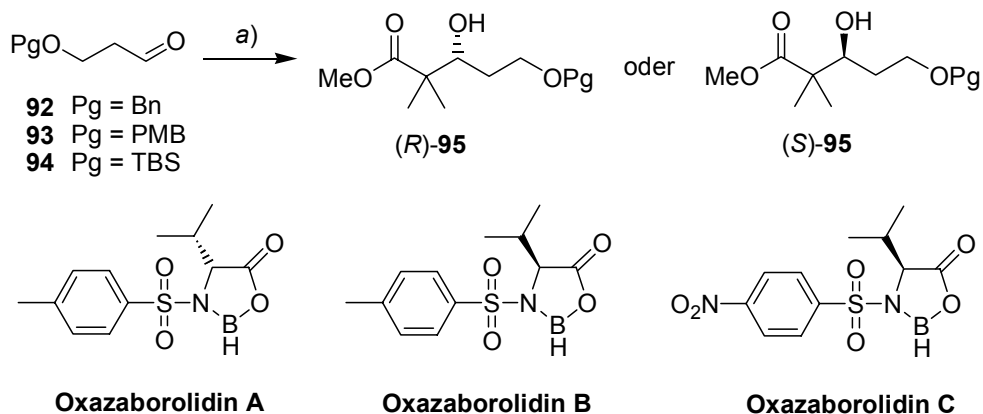
¹⁰⁵ DMP-Oxidation: 77%; Parikh-Doering-Oxidation: 76%; Swern-Oxidation: 79%.

¹⁰⁶ (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155. (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277. (c) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.

¹⁰⁷ (a) Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505. (b) Tidwell, T. T. *Org. React.* **1990**, *39*, 297.

¹⁰⁸ Alternativ wurde die Darstellung von **92** aus 3-Hydroxypropionitril durch Benzilylierung und Reduktion mit DIBAH untersucht. Wegen der geringen Ausbeute der Cyanidreduktion wurde diese Route nicht weiter verfolgt.

¹⁰⁹ Für ein ähnliches Ergebnis, siehe: Mulzer, J.; Mantoulidis, A.; Öhler, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7456.

Synthese des C-12/C-19 Fragmentes für die Disorazol A₁ Nord- und Südhälfte

Schema 27 Aufbau des C-14 Stereozentrums durch Kiyooka-Aldol-Addition. Reaktionsbedingungen: a) 1. Oxazaborolidin A, B oder C, Silylketenacetal **50**, DCM, -78°C, 4 h; 2. MeOH, K₂CO₃, RT, 16 h.

Tabelle 4 Variationen zum Aufbau des C-14 Stereozentrums.

Eintrag	Pg	Oxaza- borolidin (eq.)	Additiv (eq.)	Ausbeute [%]	ee [%]	Produkt
1	TBS	B (1.2)	-	83	88 ^a	(R)-95
2	Bn	B (1.2)	-	92	88	(R)-95
3	PMB	B (1.2)	-	90	84	(R)-95
4^c	PMB	A (1.2)	-	96	88	(S)-95
5^c	Bn	B (1.2)	-	95	86	(R)-95
6	PMB	A (1.2)	2,6-DPP (3.0)	100	78	(S)-95
7	Bn	B (1.2)	TTMPP (0.2)	70	85	(R)-95
8	PMB	C (1.2)	-	77	83	(R)-95
9	PMB	C^b (0.22)	-	84	86	(R)-95

^a ee-Bestimmung durch chirales GC. ^b Nitroethan wurde anstelle von DCM als Lösemittel verwendet. ^c 60 mmol Ansatz.

Obwohl die erreichte Enantioselektivität für eine Fortführung der Synthesesequenz ausreichend war, wurden Versuche zur Optimierung unternommen. Da im Verlauf der Addition des Silylketenacetals die Trimethylsilylgruppe vom Kettenacetal abgespalten wird, ist es denkbar, dass dieses *in situ* generierte Silylkation seinerseits die Addition von **50** katalysiert, so dass mit zunehmendem Fortschreiten der asymmetrischen Addition ein paralleler racemischer Reaktionsweg eröffnet wird. Die Tatsache, dass im rohen Reaktionsgemisch sowohl freies als auch TMS-geschütztes Additionsprodukt detektierbar war, unterstrich, dass keine quantitative Übertragung der TMS-Gruppe vom Kettenacetal auf das Produkt erfolgte. Eine Verbesserung der Enantioselektivität war daher durch Abfangen des TMS-Kations denkbar. Als Abfangreagentien für TMS-Kationen sind Phenolderivate wie z. B. 2,6-Diisopropylphenol (2,6-DPP) verwendet worden.¹¹⁰ Der Zusatz von drei Äquivalenten 2,6-DPP führte zwar zu einer verbesserten Reaktionsausbeute, die Enantioselektivität verschlechterte sich hingegen (**Eintrag 6**).¹¹¹ Als weiteres TMS-Abfangreagenz wurde TTMPP getestet (**Eintrag 7**). Auch TTMPP führte zu keiner Beeinflussung der Enantioselektivität, so dass gefolgert werden konnte, dass die erreichte Enantioselektivität die durch den Liganden erreichbare, faciale Differenzierung wiedergab.¹¹² Eine Verbesserung wäre durch voluminösere Reste, einerseits am Oxazaborolidin (Verwendung von Tryptophan-Derivaten anstelle von Valin-Derivaten) oder andererseits am Silylketenacetal (Verwendung von Phenylacetat anstelle von Methylacetat als Silylketenacetalvorläufer), erreichbar.¹¹³ Abschließend wurde eine Variation der Kiyooka-Aldol-Addition versucht,¹¹⁴ die den katalytischen Einsatz des Oxazaborolidins ermöglichen sollte (Einträge **8** und **9**). Oxazaborolidin **C** konnte bei Verwendung von Nitroethan als Lösemittel auch in katalytischen Mengen eingesetzt werden, ohne dass Ausbeute oder Enantioselektivität negativ beeinflusst wurden. So kann für die zukünftige Bereitstellung größerer Substanzmengen auf diese katalytische Variante zurückgegriffen werden.

4.4.2 Propinyladdition und Aufbau des C-16 Stereozentrums

Für den Aufbau der olefinischen Seitenkette war zunächst die Überführung des Kiyooka-Aldol Produkts in den jeweils korrespondierenden C-16 Aldehyd erforderlich (**Schema 28**). Im Falle des Aldol-Produktes **96** wurde zunächst die sekundäre Alkoholgruppe als TIPS-Ether geschützt. Die anschließende Überführung in den Aldehyd musste zweistufig erfolgen, da die Reduktion

¹¹⁰ Harada, T.; Iwai, H.; Takatsuki, H.; Fujita, K.; Kubo, M.; Oku, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2101.

¹¹¹ Das rohe Reaktionsgemisch zeigte im GC ausschließlich TMS-Aldolprodukt.

¹¹² Als weiteres TMS-Abfangreagenz findet sich in der Literatur Hexafluoro-2-propanol: (a) Kitajima, H.; Ito, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17015. (b) Evans, D. A.; Willis, M. C.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 865.

¹¹³ Siehe z. B. Taylor, R. E.; Chen, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2221.

¹¹⁴ Kiyooka, S.-i.; Kaneko, Y.; Kume, K.-i. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4972.

Wurde die Addition bei niedrigerer Temperatur durchgeführt, war zwar ein deutlicher Reaktivitätsunterschied festzustellen, die Diastereoselektivität blieb davon aber fast unbeeinflusst (maximal 1.3:1.0 zugunsten des *anti*-Diastereomers von **105**). Der Zusatz von 2.0 eq. $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ermöglichte die Addition von Propenylmagnesiumbromid an **98** bei -78°C innerhalb von 3 h. Bei quantitativem Umsatz wurde ein 0.9:1.0 Diastereomergemisch von **105** (zugunsten des *syn*-Diastereomers) isoliert. Eine effektive Substratkontrolle konnte durch das C-14 Stereozentrum nicht ausgeübt werden. Bei genauerer Betrachtung der Trajektorie des angreifenden Nucleophils auf der Basis des *Felkin-Anh*-Modells wird dieses Ergebnis verständlich (**Abbildung 14**).

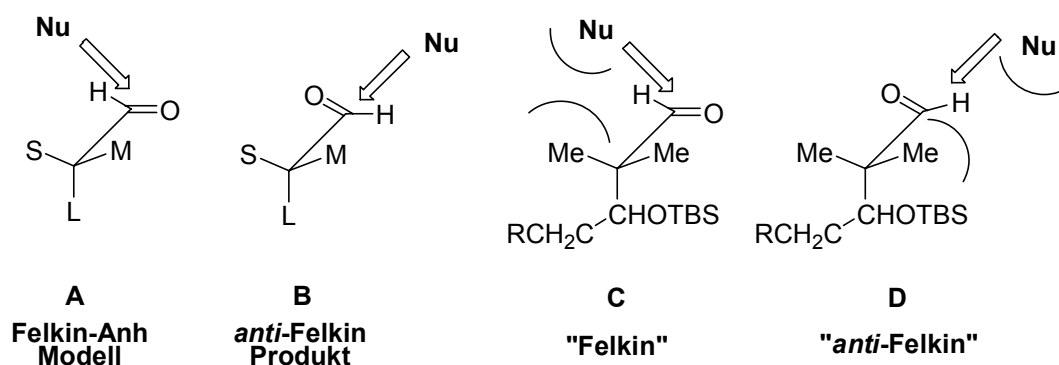


Abbildung 14 Addition eines Nucleophils an **103** unter Gesichtspunkten des *Felkin-Anh*-Modells.

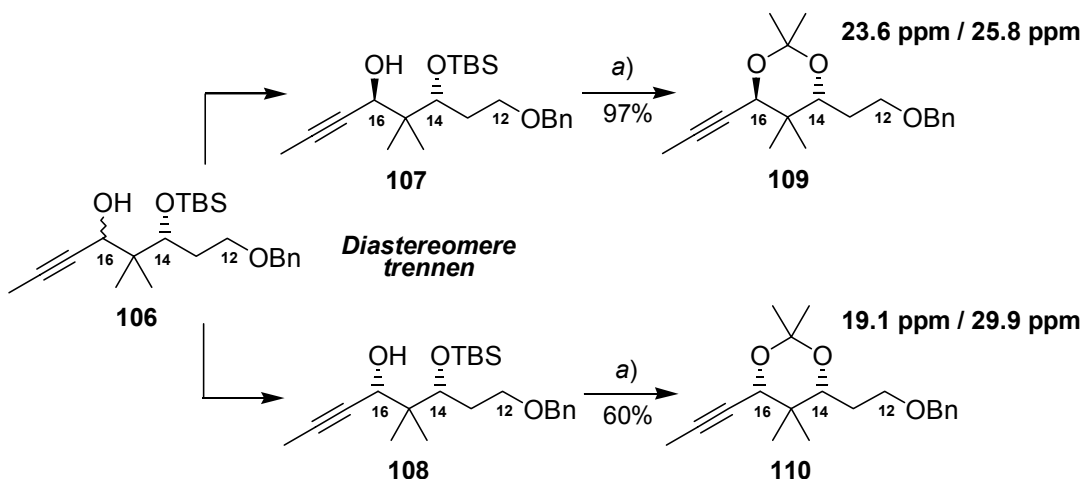
Das *Felkin-Anh*-Modell besagt, dass der größte Substituent am α -Kohlenstoffatom orthogonal zur Carbonyl-Gruppe steht.¹¹⁹ Entsprechend der Bürgi-Dunitz-Berechnungen erfolgt der Angriff des Nucleophils in einem Winkel von 103° zur CO-Doppelbindung. Trägt das α -C-Atom unterschiedliche Gruppen, so geschieht der Angriff bevorzugt aus einer Konformation, in der der kleinste Substituent S in Richtung des angreifenden Nucleophils zeigt (Konformation **A**). Dieser Angriff ist sterisch begünstigt gegenüber dem Angriff aus der Konformation **B** (*anti-Felkin* Angriff). Im Falle einer geminalen Dimethylgruppe am α -Kohlenstoffatom wird der Angriff aus der *Felkin*- und *anti-Felkin*-Konformation (**C** und **D**) energetisch kaum unterscheidbar, da jeweils eine Methylgruppe in Richtung des angreifenden Nucleophils zeigt. Der Einfluss des β -Stereozentrums wird somit übersteuert. Unter chelatisierenden Bedingungen (*Cram*-Chelatkontrolle) sollte eine Substratkontrolle zugunsten des *syn*-Diols möglich sein. Hierfür sind allerdings Silylschutzgruppen auf der β -Hydroxyfunktion ungeeignet.

Da der Aufbau unter Substratkontrolle nicht möglich war, sollten reagenzkontrollierte Verfahren zum Aufbau des C-16 Stereozentrums untersucht werden. In jüngster Zeit wurden mehrere Verfahren zur asymmetrischen Addition von Alkinen an Aldehyde entwickelt. Als

¹¹⁹ Das *Felkin-Anh*-Modell gilt strenggenommen nur für Additionen an α -chirale Aldehyde: (a) Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191 und Referenzen darin. (b) Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M. G.; Masse, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840.

Liganden fanden z. B. chirale Oxazaborolidine,¹²⁰ BINOL-Metallkomplexe,¹²¹ *N*-Methylephedrin-Zink-Komplexe¹²² und weitere Aminoalkohol-Metallkomplexe¹²³ Anwendung. Die Übertragung von Propinylresten wurde in diesen Arbeiten allerdings einheitlich nicht untersucht. Ein alternativer Ansatz zum Aufbau des C-16 Stereozentrums könnte sich einer Oxidations-Reduktions-Sequenz bedienen, bei der das Diastereomergemisch aus der Propinylmagnesiumbromid-Addition direkt zum korrespondierenden Alkinon oxidiert werden müsste, um dann als Substrat für eine diastereoselektive Reduktion dienen zu können. Die Umsetzung dieser Route ist besonders interessant, da sich die Additionsprodukte von Propinylmagnesiumbromid an die C-16 Aldehyde **98** und **103** säulenchromatographisch problemlos trennen ließen. Bei Gelingen der diastereoselektiven Reduktion könnte zunächst das gewünschte Diastereomer aus der Propinyl-Addition abgetrennt werden und dann das unerwünschte Diastereomer via Oxidation-Reduktion *recycelt* werden.

Zunächst soll an dieser Stelle die angewendete Methode zur eindeutigen Zuordnung der Konfiguration des C-16 Stereozentrums der Additionsprodukte erläutert werden. Da eine direkte Zuordnung aus den NMR-Spektren nicht möglich war, wurde die Acetonid-Methode nach Rychnovsky angewendet (siehe für **106** in **Schema 30**).¹²⁴ Hierzu wurden die säulenchromatographisch getrennten Additionsprodukte **107** und **108** jeweils an C-14 mit dem HF•Pyridin-Komplex entschützt und anschließend in die Acetonide **109** bzw. **110** überführt.



Schema 30 Bestimmung der C-16 Konfiguration der Propinylmagnesiumbromid-Additionsprodukte durch Überführung in die Acetonide. Reaktionsbedingungen: a) 1. HF•Pyr, MeOH, 45°C, 3 h; 2. (MeO)₂CMe₂, PPTS, DCM, RT.

¹²⁰ Corey, E. J.; Cimprich, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3151.

¹²¹ Moore, D.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1855.

¹²² El-Sayed, E.; Anand, N. K.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3017.

¹²³ (a) Niwa, S.; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 937. (b) Jiang, B.; Feng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2975.

¹²⁴ (a) Rychnovsky, S. D.; Skality, D. *J. Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945. (b) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511. (c) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099.

Das Acetonid des zuerst eluierenden Additionsproduktes zeigte im ¹³C-NMR Spektrum die Acetonid-Methylsignale bei 23.6 und 25.8 ppm. Ferner wurde im 1D-NOESY-Experiment keine Signalverstärkung zwischen den Signalen von H-14 und H-16 beobachtet, so dass es sich um das *anti*-Diastereomer **109** handeln musste. Im ¹³C-NMR Spektrum des epimeren Acetonids **110** lagen die Acetonid-Methylsignale hingegen bei 19.1 und 29.9 ppm, eine typische Aufspaltung für ein *syn*-Acetonid. Ferner zeigte das 1D-NOESY-Experiment deutliche Signalverstärkungen zwischen den Signalen von H-14 und H-16 (und jeweils einer Acetonid-Methylgruppe und einer C-15-Methylgruppe). Dieses unterschiedliche spektroskopische Verhalten resultierte daraus, dass im *syn*-Acetonid eine eindeutige Vorzugskonformation vorlag (**Abbildung 15**, Konformation **D** vs. **C**), während beim *anti*-Acetonid ein ständiger Wechsel zwischen zwei Sesselkonformationen (**A** und **B**) stattfand und lediglich gemittelte NMR-Signale aufgezeichnet wurden. Aus der bekannten Konfiguration des C-14 Stereozentrums ließ sich somit eindeutig die Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums an C-16 ableiten. Die Resultate der im folgenden dargestellten Reduktionsversuche wurden durch Spektrenvergleich mit den Spektren der reinen Diastereomere quantifiziert.

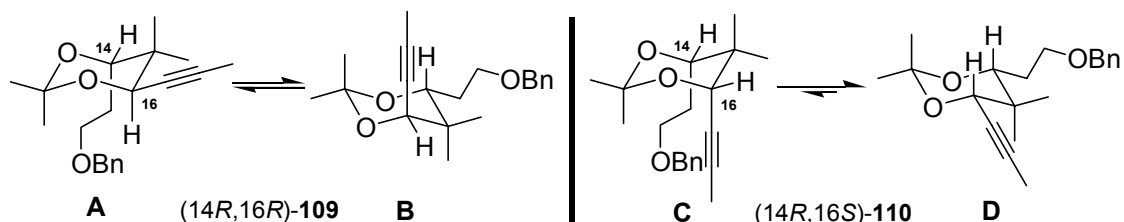
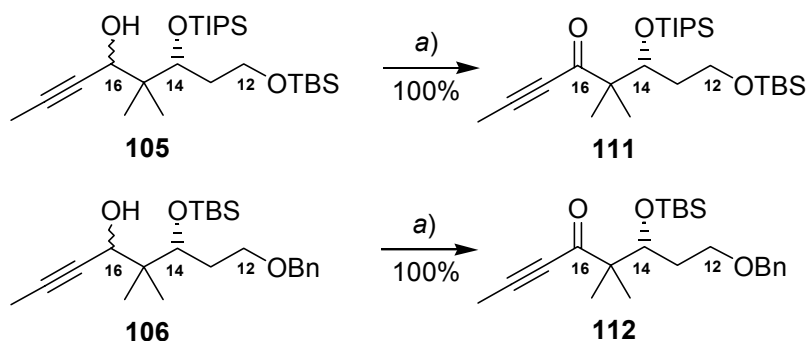


Abbildung 15 Konformationsanalyse der diastereomeren *trans*- und *cis*-Acetonide **109** und **110**.

Zur weiteren Untersuchung des Aufbaus des C-16 Stereozentrums wurden zunächst die Additionsprodukte **105** und **106** mit dem Dess-Martin-Periodinan in die korrespondierenden Alkinone **111** und **112** überführt (**Schema 31**). Die Alkinone **111** und **112** ließen sich auch ohne Zwischenisolierung aus den C-16 Aldehyden **98** bzw. **103** durch Propargylmagnesiumbromid-Addition und DMP-Oxidation des rohen Additions Gemisches in quantitativer Ausbeute darstellen.

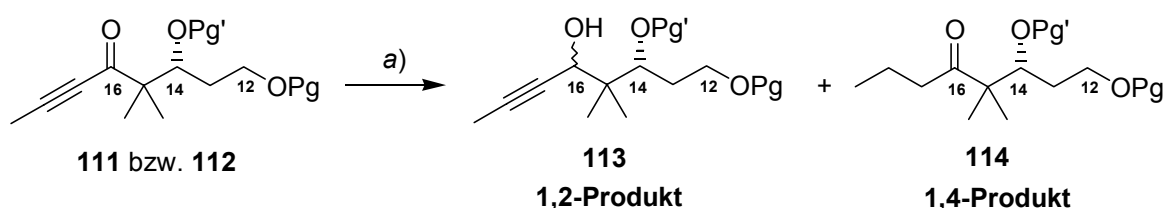


Schema 31 DMP-Oxidation der Propargylmagnesiumbromid-Additionsprodukte **105** und **106**. Reaktionsbedingungen: a) DMP, DCM, 0°C → RT.

Die Reduktion der Alkinone **111** und **112** wurde unter Verwendung chiraler und achiraler Reduktionsmittel untersucht.

4.4.2.1 Alkinonreduktion mit achiralen Reduktionsmitteln

Die Reduktion der Alkinone **111** und **112** wurde erheblich dadurch erschwert, dass in Konkurrenz zur erwünschten Reduktion der Carbonylgruppe auch der 1,4-Angriff an der Dreifachbindung erfolgte, so dass neben den 1,2-Reduktionsprodukten auch die gesättigten Ketone **114** anfielen (**Schema 32**). Die intermediär zu erwartenden α -Enone wurden in keinem Fall detektiert bzw. isoliert. Die Reduktionsversuche mit **111** bzw. **112** sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

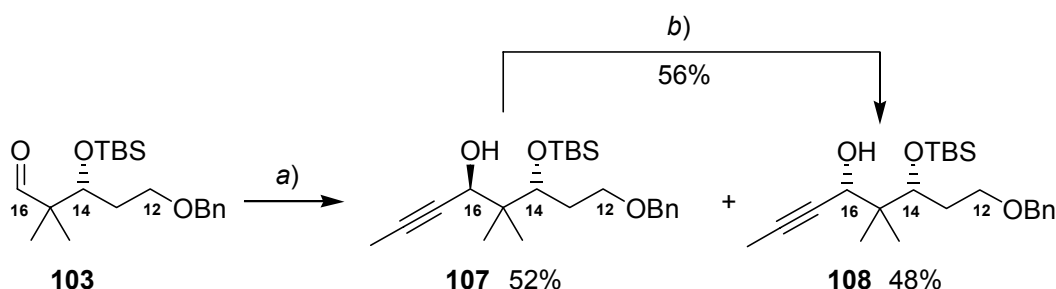


Schema 32 Reduktion der Alkinone **111** und **112** mit achiralen Reduktionsmitteln. Reaktionsbedingungen: a) siehe **Tabelle 5**.

Tabelle 5 Reduktion der Alkinone **111** und **112** mit achiralen Reduktionsmitteln.

Eintrag	Substrat	Reduktionsmittel	Ausbeute	Diastereoselektivität	Ausbeute	Reisoliertes Alkinon
			113 [%]		114 [%]	
1	112	NaBH ₄	-	-	-	100
2	112	NaBH ₄ /CeCl ₃ •7H ₂ O MeOH/THF	-	-	-	46
3	111	L-Selectride [®]	n. b.	-	76	n. b.
4	112	L-Selectride [®] CeCl ₃ •7H ₂ O	-	-	100	-
5	112	LiBH ₄ /CeCl ₃ •7H ₂ O MeOH/THF	94	1.5 : 1.0 (<i>syn</i>)	-	-

Während NaBH₄ allein keinen Umsatz erzeugte, führte der Zusatz von Cer(III)chlorid unter Luche-ähnlichen Bedingungen¹²⁵ zum langsamen Abreagieren des Startmaterials (**Einträge 1 und 2**). Neben dem Startmaterial konnten aber keine definierten Produkte aus der Reaktionsmischung isoliert werden. L-Selectride[®] lieferte mit und ohne Cer(III)chlorid-Zusatz selektiv das 1,4-Reduktionsprodukt (**Einträge 3 und 4**).¹²⁶ Der Einsatz von LiBH₄ anstelle von NaBH₄ unter Luche-Bedingungen ermöglichte die Isolierung der 1,2-Reduktionsprodukte in 94% Ausbeute (**Eintrag 5**). Als Hauptdiastereomer wurde das *syn*-Diastereomer identifiziert. Somit konnte das *syn*-Diastereomer **108** aus dem C-16 Aldehyd **103** bei Durchlaufen eines Recycling-Cyclus in 77% Gesamtausbeute gewonnen werden (**Schema 33**).



Schema 33 Darstellung des *syn*-Diastereomers **108** in 77% Ausbeute bei Durchlaufen eines Recycling-Cyclus. Reaktionsbedingungen: a) Propinylmagnesiumbromid, THF, 0°C; b) 1. DMP, DCM, 0°C → RT; 2. LiBH₄, CeCl₃•7H₂O, MeOH, THF, 0°C → RT.

Da achirale Hydridreagentien entweder das 1,2-Reduktionsprodukt nur in geringen Ausbeuten lieferten oder die Bildung des *syn*-Diastereomers begünstigten, wurden keine weiteren Variationen dieser Reduktionsmittel untersucht.

Mehrere Verfahren zur Darstellung von 1,3-*anti*-Diolen aus β-Hydroxyketonen bedienen sich des dirigierenden Effektes der benachbarten Hydroxylgruppe. Diesen Verfahren liegt das Prinzip zugrunde, dass das Reduktionsmittel zunächst kovalent an diese Hydroxylfunktion gebunden und dann durch *syn*-Hydridangriff selektiv das *anti*-Reduktionsprodukt erzeugt wird. In Synthesen werden vor allem die Saksena-Evans-Reduktion (mit Me₄NHB(OAc)₃ als Reduktionsmittel)¹²⁷ und die Evans-Tishchenko-Reduktion (Reduktion eines *in situ* gebildeten Halbacetals mit SmI₂)¹²⁸ angewendet. Um diese Verfahren anwenden zu können, musste zunächst die Hydroxylgruppe an C-14 freigesetzt werden. Dieses wurde modellweise am Alkinon **112** getestet (**Schema 34**).

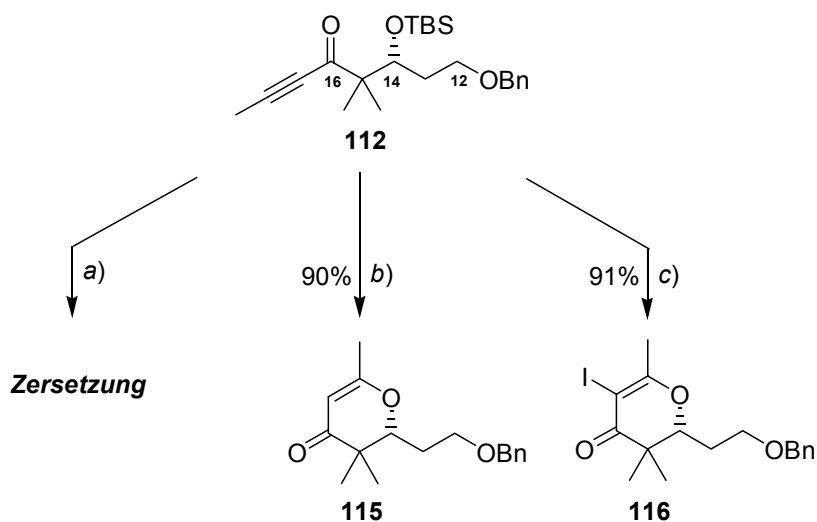
¹²⁵ (a) Luche, J.-L.; Gemal, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5848. (b) Miyaoka, H.; Sagawa, S.; Nagaoka, H.; Yamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 587. (c) Krief, A.; Surleraux, D.; Ropson, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 289.

¹²⁶ L-Selectride[®] = Lithium-tris-*sec*-butylborhydrid

¹²⁷ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.

¹²⁸ (a) Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447. (b) Keck, G. E.; Wager, C. A.; Sell, T.; Wager, T. T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2172.

Behandlung des Alkinons **112** mit TBAF bei 0°C führte innerhalb weniger Minuten zur vollständigen Zersetzung des Startmaterials. Die Verwendung des HF•Pyridin-Komplexes in MeOH bei 45°C lieferte ein definiertes TBS-freies Produkt in 90% Ausbeute. Das ¹H-NMR-Spektrum des Reaktionsproduktes zeigte ein olefinisches Proton, im ¹³C-NMR-Spektren fehlten die acetylenischen Signale, an ihre Stelle waren zwei olefinische Signale getreten. Die angenommene Struktur des Reaktionsproduktes **115** wurde besonders augenfällig durch Vergleich der IR-Spektren von **112** und **115** bestätigt: Im Spektrum von **115** fehlte die Alkinbande (2214 cm⁻¹), zusätzlich zur Carbonylbande (1666 cm⁻¹ für **112** und **115**) trat eine weitere starke Bande bei 1618 cm⁻¹ auf, die der konjugierten Doppelbindung zuzuordnen war. Wurde der Entschützungsreaktion Iod zugesetzt und anstelle von MeOH mit THF als Lösemittel gearbeitet, ließ sich die Verbindung **116** isolieren. Im ¹H-NMR-Spektrum von **116** fehlte nunmehr das olefinische Signal der Verbindungen **115**. Im ¹³C-NMR-Spektrum waren die olefinischen Kohlenstoffsignale nun bei 172.8 und 77.9 ppm zu finden. Das IR-Spektrum zeigte eine Verschiebung der Bande der olefinischen Valenzschwingung (1572 cm⁻¹ für **116** vs. 1618 cm⁻¹ für **115**).



Schema 34 Versuche zur Freisetzung des β -Hydroxyketons aus **112**. Reaktionsbedingungen: a) TBAF, THF, 0°C → RT; b) HF•Pyr, MeOH, 45°C; c) HF•Pyr, I₂, THF, 45°C.

Die Bildung des Pyranon-Derivates **115** unter den TBS-Entschützungsbedingungen verhinderte die Ausnutzung eines dirigierenden Effektes der C-14 Hydroxylgruppe bei Reduktionsversuchen. Die große Ringbildungstendenz dürfte durch die doppelte Methylierung an C-15 hervorgerufen worden sein (*Thorpe-Ingold-Effekt*), da hierdurch die für einen Ringschluß erforderlichen gauche-Konformationen entlang der C-14/C-15 Bindung populiert werden.

4.4.2.2 Alkinonreduktion mit chiralen Reduktionsmitteln

Nachdem mit Hilfe der achiralen Reduktionsmittel die 1,2-Reduktionsprodukte nur unter Bevorzugung des *syn*-Diastereomers bereitgestellt werden konnten, wurde eine Reihe chiraler Reduktionsmittel zur Überwindung dieser intrinsischen Substratsteuerung eingesetzt.

Die Literatur zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen ist sehr unübersichtlich, da beständig neue Katalysatorsysteme entwickelt werden. Für das vorliegende Syntheseproblem wurden nur solche Verfahren angewendet, die sich bereits in Synthesen bewährt haben, da die neu entwickelten Systeme häufig nur an einfachen Modellverbindungen optimiert wurden. Das Alkinon **112** wurde als Substrat in Reduktionen mit dem (*S*)-Me-CBS-Reagenz,¹²⁹ dem *in situ* erzeugten (*S*)-H-CBS-Reagenz, mit Diisopinocampheylboranchlorid (DIPCl), (*S*)-B-3-Pinanyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonan [(*S*)-Alpine-Boran[®]] und mit dem Terashima-Reagenz eingesetzt (siehe **Schema 35** und **Tabelle 6**). Bemerkenswerterweise wurde bei keiner dieser Reaktionen die 1,4-Reduktion als Nebenreaktion detektiert.

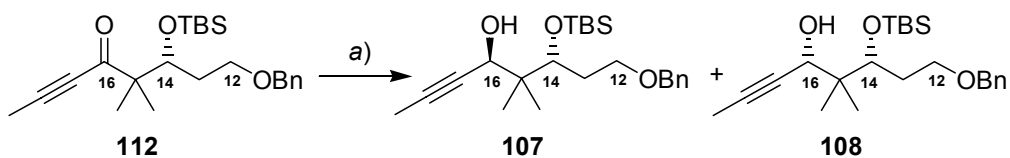
Das (*S*)-Me-CBS-Reagenz¹³⁰ wurde entsprechend der Literaturvorschrift aus (*S*)-Diphenylprolinol mit Dimethylboronsäure in Toluol hergestellt und als Maßlösung unter Argon aufbewahrt.¹³¹ Als Boran-Quelle wurde der BH₃•DMS-Komplex eingesetzt. Während üblicherweise das (*S*)-Me-CBS-Reagenz in katalytischen Mengen (1 bis 10 mol%) verwendet wird, zeigten Reaktionen mit **112** erst beim Einsatz von mindestens 0.25 eq. des Reagenzes Produktbildung. Die Reduktion von **112** mit 0.5 eq. (*S*)-Me-CBS-Reagenz und 1.0 eq. BH₃•DMS-Komplex führte zur Isolierung von 58% des Reduktionsproduktes, wobei das *anti*-Diastereomer **107** mit einer Diastereoselektivität von 5.3:1.0 gebildet wurde (**Eintrag 2**). Diese Diastereoselektivität zeigte, dass im Übergangszustand der CBS-Reduktion der Alkinrest an der Carbonylgruppe dem kleineren Substituenten entsprach, was angesichts des quartären C-15 Kohlenstoffatoms nicht überraschte (**Abbildung 16**). Die verminderte Reaktivität des Alkinons **112** wurde ebenfalls durch die große Raumerfüllung der C-12/C-15 Kette verursacht. Literaturergebnisse spiegeln wider, dass Alkinone ohne Verzweigung in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe mit geringeren Katalysatormengen glatt abreagieren, während Alkinone mit benachbartem, tertiärem Kohlenstoffatom höhere Katalysatorladungen erfordern.¹³²

¹²⁹ CBS-Reagenz = Corey-Bakshi-Shibata Reagenz

¹³⁰ (a) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092. (b) Lohray, B. B.; Bhushan, V. *Oxazaborolidines in Enantioselective Catalysis In Organic Synthesis Highlights*; Mulzer, J., Waldmann, H. (Eds.), Wiley VCH: Weinheim **1998**, S. 44. (c) Parker, K. A.; Ledebner, M. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3214.

¹³¹ Für spätere Versuche wurde auch das kommerziell erhältliche (*S*)-Me-CBS-Reagenz der Firma Fluka benutzt.

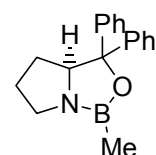
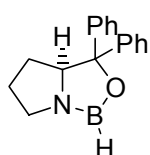
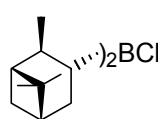
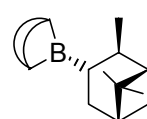
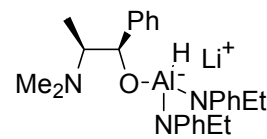
¹³² (a) Stoltz, B. M.; Kano, T.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9044. (b) Trost, B. M.; Gunzner, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9449.

Synthese des C-12/C-19 Fragmentes für die Disorazol A₁ Nord- und Südälfte

Schema 35 Reduktion des Inons 112 mit chiralen Reduktionsmitteln. Bedingungen: a) Siehe Tabelle 6.

Tabelle 6 Reduktion des Alkinons 112 mit chiralen Reduktionsmitteln.

Eintrag	Reduktionsmittel	Reaktionsbedingungen	Ausbeute		Reisol. 112 [%]
			107 + 108 [%]	107:108	
1	A / BH ₃ •DMS	0.25 eq. A 1 h RT	30	> 10.0:1.0	n. b.
2	A / BH ₃ •DMS	0.5 eq. A 8 h -20°C	58 (87 borsm)	5.3:1.0	35
3	A / BH ₃ •DMS	1.0 eq. A 4 h -20°C	45 (84 borsm)	4.0:1.0	48
4	A / BH ₃ •DMS	1.0 eq. A 1 h 0°C + 16 h RT	45	> 10.0:1.0	n. b.
5	A / Catecholboran	0.25 eq. A 16 h RT	22	2.5:1.0	77
6	A / Catecholboran	1.0 eq. A 16 h -20°C → RT	66 (88 borsm)	1.7:1.0	26
7	B / BH ₃ •DMS	0.5 eq. B (<i>in situ</i>) 1 h -20°C + 16 h RT	n. b.	-	63
8	C	1.2 eq. C 1 h -20°C + 20 h RT	-	-	97
9	D	2.0 eq. D 48 h RT	-	-	> 50%
10	E	2.1 eq. E 2 h -78°C	82	2.0:1.0	-

(S)-Me-CBS
A(S)-H-CBS
BDIPC1
C(S)-Alpine-Boran
DTerashima-Reagenz
E

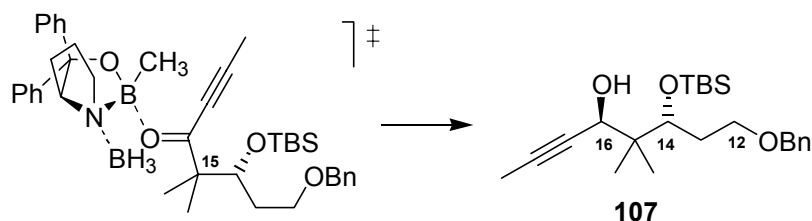


Abbildung 16 Rationale Erklärung der Diastereoselektivität der CBS-Reduktion des Alkinons **112**.

Eine weitere Erhöhung der Menge des eingesetzten Reagenzes führte im vorliegenden Fall zwar zu einer Beschleunigung der Reaktion, die Diastereoselektivität verschlechterte sich aber geringfügig (**Eintrag 3**).¹³³ Wurde die Reaktion mit 1.0 eq. (*S*)-Me-CBS-Reagenz nach anfänglicher Kühlung für 16 h bei Raumtemperatur fortgeführt, konnte das gewünschte *anti*-Diastereomer **107** in 45% Ausbeute isoliert werden (**Eintrag 4**). Mit Catecholboran als Hydrid-Quelle¹³⁴ wurde eine Verschlechterung der Diastereoselektivität beobachtet (**Eintrag 5** und **6**).

Die Reduktion von **112** mit dem (*S*)-H-CBS-Reagenz, welches zunächst *in situ* aus (*S*)-Diphenylprolinol mit zwei Äquivalenten BH₃•DMS erzeugt wurde, lieferte das Reduktionsprodukt nur in Spuren (**Eintrag 7**). CBS-Reagentien mit raumerfüllenderen Gruppen am Boratom wurden nicht eingesetzt, da ein weiterer Einbruch der Reaktivität zu erwarten gewesen wäre. Mit DIP-Chlorid war selbst nach verlängerter Reaktionszeit bei RT kein Umsatz zu detektieren (**Eintrag 8**).¹³⁵ Ebenso lieferte (*S*)-Alpine-Boran[®] kein Reduktionsprodukt (**Eintrag 9**).¹³⁶ Sowohl DIP-Chlorid als auch das Alpine-Borane[®] sind sterisch zu anspruchsvoll, um die Carbonylgruppe in Nachbarschaft zum quartären C-15 Kohlenstoffatom anzugreifen.

Eine große Klasse asymmetrischer Reduktionsmittel leitet sich von LiAlH₄ durch partiellen Austausch von hydridischem Wasserstoff gegen chirale Liganden ab.¹³⁷ Zu dieser Klasse gehört Noyoris BINAL-H Reagenz¹³⁸ genauso wie das Terashima-Reagenz. Beim Terashima-Reagenz resultiert die chirale Induktion aus *N*-Methylephedrin. Das Terashima-Reagenz wurde entsprechend der Literaturvorschrift durch Umsetzung von LiAlH₄ mit einem Äquivalent (-)-*N*-Methylephedrin und zwei Äquivalenten *N*-Ethylanilin hergestellt.¹³⁹ Die Terashima-Reduktion von **112** lieferte das Reduktionsprodukt in 82% Ausbeute mit einer Diastereoselektivität von

¹³³ Eine Erklärung für die verschlechterte Diastereoselektivität könnten Konzentrationseffekte liefern. Es wird davon ausgegangen, dass ein Gleichgewicht zwischen Katalysator-Monomeren und -Dimeren vorliegt, wobei die Monomere die eigentlich katalytisch aktive Spezies darstellen.

¹³⁴ Helal, C. J.; Magriotis, P. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10938.

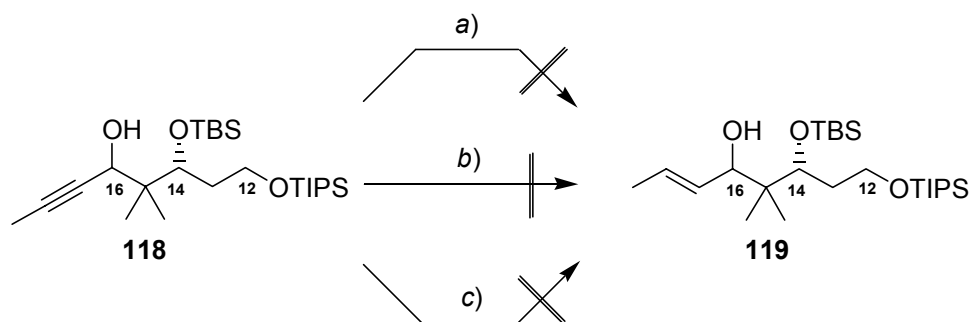
¹³⁵ Brown, H. C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539.

¹³⁶ (a) Midland, M. M.; McDowell, D. C.; Hatch, R. L.; Tramontano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 867. (b) Reddy, M. V. R.; Rearick, J. P.; Hoch, N.; Ramachandran, P. V. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 19.

¹³⁷ Daverio, P.; Zanda, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2225.

¹³⁸ Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709.

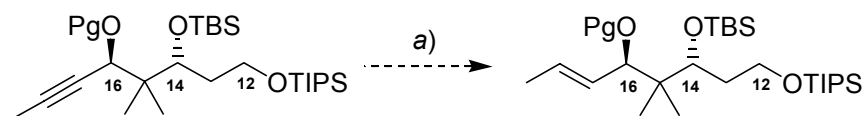
¹³⁹ Terashima, S.; Tanno, N.; Koga, K. *Chem. Commun.* **1980**, 1026.



Schema 38 Versuchte Aluminatreduktionen mit **118**. Reaktionsbedingungen: a) LiAlH_4 , THF, Rf, 1 h; b) Red-Al[®] (2.0 eq.), THF, 0°C, 4 h; c) AlCl_3 (2.1 eq.), LiAlH_4 (1.0 eq.), THF, Rf, 6 h.

Ein Erklärungsansatz für die nicht erfolgte Aluminatreduktion könnte in der Komplexierung des Aluminiums durch die benachbarte Sauerstofffunktionalität an C-14 bestehen. Die Bildung eines stabilen Sechsring-Chelates würde den Angriff an der Dreifachbindung unterdrücken. Um diese Komplexierung des Reduktionsmittels zu unterdrücken, wurde der Propargylalkohol **118** zunächst mit zwei Äquivalenten wasserfreiem AlCl_3 behandelt, anschließend tropfenweise zu einer Suspension aus LiAlH_4 in THF transferiert und abschließend für 6 h unter Rückfluss erhitzt. Neben Zersetzungsprodukten wurde das Startmaterial **118** reisoliert (~ 45%). Genauso erfolglos blieb die Kombination von ZrCl_4 (3.0 eq.) und LiAlH_4 (3.0 eq.).¹⁴²

Eine Alternative zur Aluminatreduktion der freien Propargylalkohole hätte in der SET-Reduktion der geschützten Propargylalkohole bestanden (**Schema 39**). Die Synthese z. B. von Homoallylalkoholen aus Homopropargylalkoholen durch Reduktion mit $\text{Na}/\text{NH}_3/t\text{-BuOH}$ ist literaturbekannt.¹⁴³ Da zeitgleich zu den hier dargestellten Versuchen auch die direkte Propenyladdition an die C-16 Aldehyde untersucht wurde, wurden keine Versuche zur SET-Reduktion der geschützten Propargylalkohole unternommen.



Schema 39 Alternative zur Aluminatreduktion: SET-Reduktion des geschützten Propargylalkohols. Reaktionsbedingungen: a) Na, NH_3 , *t*-BuOH, THF.

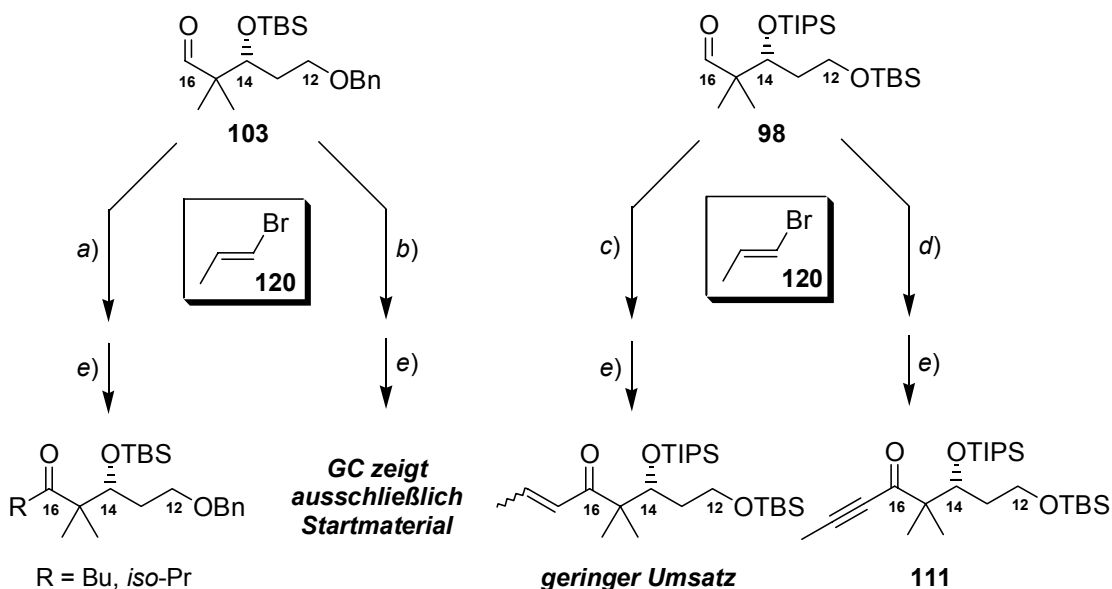
¹⁴² In diesen Fällen wurden komplexe Produktgemische isoliert, deren Spektren zwar die Reduktion der Dreifachbindung zeigten, zugleich aber auch Veränderungen im Bereich der C-14 und C-16 Stereozentren und der TBS-Schutzgruppe aufwiesen.

¹⁴³ Williams, D. R.; Meyer, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 765.

4.4.4 Direkte Addition der C-17/C-19 Propenylkette

Die direkte Addition von *trans*-1-Brompropen **120** an die C-16 Aldehyde wurde mit einer Reihe von Aktivierungsreagentien untersucht, die einheitlich durch Metall-Halogen-Austausch unter Retention der Konfiguration der Doppelbindung eine nukleophile Propenyl-Metall-Spezies bilden sollten. Probleme bei Additionsreaktionen dieser Art resultieren in der Regel aus unvollständigem Metall-Halogen-Austausch sowie Isomerisierung der Doppelbindung. Die erreichten Ergebnisse sind in **Schema 40** zusammengefasst, wobei zur Vereinfachung der Interpretation zum Teil die rohen Additionsgemische unter DMP-Bedingungen oxidiert wurden.

Aus *trans*-Brompropen lässt sich zwar unter Retention der Konfiguration das *E*-Propenylmagnesiumsalz herstellen,¹⁴⁴ dieses isomerisiert aber leicht. Da die Bildung bei möglichst niedriger Temperatur erfolgen muß, ist besonders aktives Magnesium (Rieke-Magnesium) erforderlich. Dessen Handhabung ist im kleinen Maßstab sehr unvorteilhaft. Die Addition von *trans*-Brompropen an **98** unter üblichen Grignard-Bedingungen führte bei unvollständigem Umsatz zu einem *E/Z*-Gemisch der diastereomeren Allylalkohole (**Schema 40**, Variante c).



Schema 40 Versuche zur *trans*-Brompropen-Addition an **103** bzw. **98**. Reaktionsbedingungen: a) 1. *n*-BuLi (4.8 eq.), *i*-PrMgBr (2.4 eq.), THF, 0°C; 2. **120** (2.0 eq.), -78°C; 3. **103**, -78°C; b) 1. **120** (2.0 eq.), CrCl₂ (4.0 eq.), NiCl₂ (kat.), DMF; 2. **103**, RT; c) 1. Mg (1.8 eq.), **120** (2.0 eq.), RT → Rf; 2. **98**, -78°C; d) 1. **120** (2.0 eq.), *n*-BuLi (1.7 eq.), THF, -78°C, 0.5 h; 2. **98**, -78°C, 1 h; e) DMP, DCM, 0°C → RT.

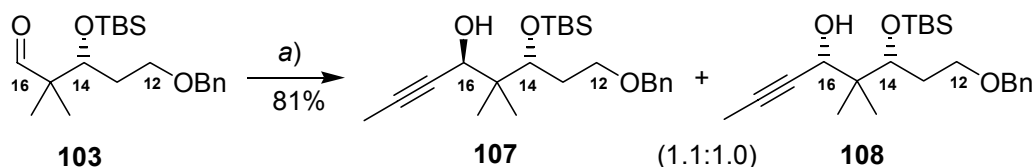
Oshima *et al.* berichteten kürzlich über die Addition von Aryliodiden, Arylbromiden, Vinylidiodiden und einigen wenigen Vinylbromiden an Elektrophile nach Metall-Halogen-

¹⁴⁴ Tietze, L. F.; Burkhardt, O.; Henrich, M. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 887.

Austausch mit einem Trialkylmagnesium. ¹⁴⁵ Eine Übertragung auf die Addition von *trans*-Brompropen an Aldehyde erschien vielversprechend. Hierzu wurde zunächst aus zwei Äquivalenten *n*-BuLi und einem Äquivalent Isopropylmagnesiumbromid ein Dibutylisopropylmagnesium hergestellt. Metall-Halogen Austausch dieses Magnesiums mit *trans*-Brompropen bei -78°C gefolgt von der Addition an Aldehyd **103** lieferte kein Propenyladditionsprodukt, sondern lediglich Additionsprodukte der übrigen im Reaktionsgemisch vorhandenen Nucleophile (**Schema 40**, Variante a).

Eine sehr milde Methode zur Addition von Alkenylhalogeniden an Aldehyde ist die Nozaki-Kishi Reaktion. Hierbei werden Alkenyliodide, -bromide oder -triflate mit Chrom(II)chlorid unter Katalyse durch Nickel(II)chlorid in die Alkenyl-Chrom(III)-Verbindungen überführt, die nucleophil an einen Aldehyd addieren können. ¹⁴⁶ Propenylbromide reagieren in dieser Umsetzung allerdings nur sehr schleppend. Die Addition von *trans*-Brompropen an den Aldehyd **103** mit CrCl₂/NiCl₂ lieferte kein Additions-Produkt, sondern ausschließlich Startmaterial (**Schema 40**, Variante b).

Die älteste Methode zur *in situ* Generierung nucleophiler Propenylspezies besteht in der Umsetzung von *trans*-Propenylchlorid mit elementarem Lithium. ¹⁴⁷ Auch diese Methode lässt sich im kleinen Maßstab (< 200 mg) nicht sinnvoll durchführen. Alternativ sollte *trans*-Propenyllithium auch durch Metall-Halogen-Austausch zwischen *trans*-Brompropen und *n*-Butyllithium generierbar sein. Nach Vorbehandlung von *trans*-Brompropen **120** mit *n*-Butyllithium bei -78°C führte die anschließende Addition nach erfolgter Oxidation zu einem einzelnen Additionsprodukt, welches sich allerdings als das Alkinon **111** herausstellte (**Schema 40**, Variante d). Um den Metall-Halogen-Austausch zu unterstützen, wurde HMPA als Kosolvens zugesetzt. Die Umsetzung von 4.0 Äquivalenten **120** bei -60°C mit 3.5 Äquivalenten *n*-Butyllithium in einem 10:1 Gemisch THF/HMPA, lieferte in der anschließenden Addition an **103** die Propargylalkohole **107** und **108** in 81% Ausbeute im Verhältnis 1.1:1.0 (**Schema 41**).



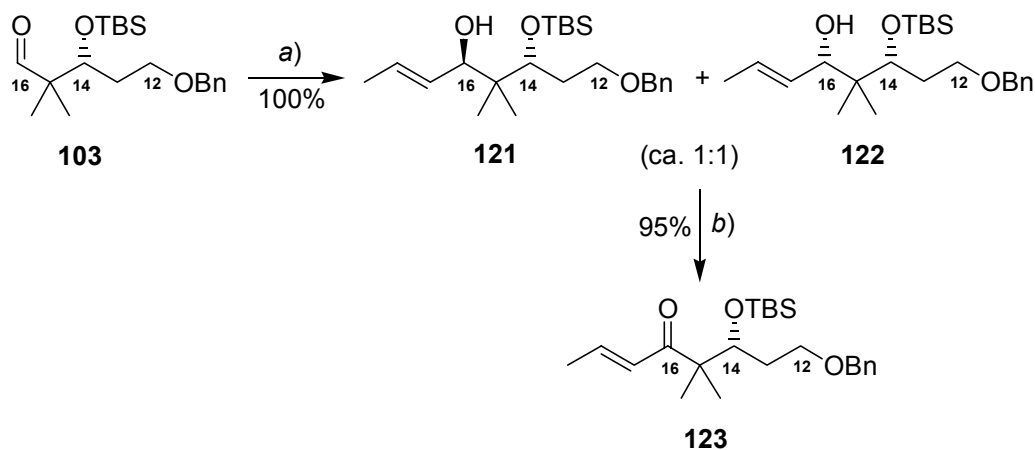
Schema 41 *n*-Butyllithium vermittelte Addition von **120** an **103** führt zu den Propargylalkoholen **107** und **108**. Reaktionsbedingungen: a) 1. **120** (4.0 eq.), *n*-BuLi (3.0 eq.), THF/HMPA 10:1, -60°C → -50°C; 2. **103**, -60°C → -40°C.

¹⁴⁵ (a) Kitagawa, K.; Inoue, A.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2594. (b) Inoue, A.; Kitagawa, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333.

¹⁴⁶ (a) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048. (b) Jin, H.; Uenishi, J.-i.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644.

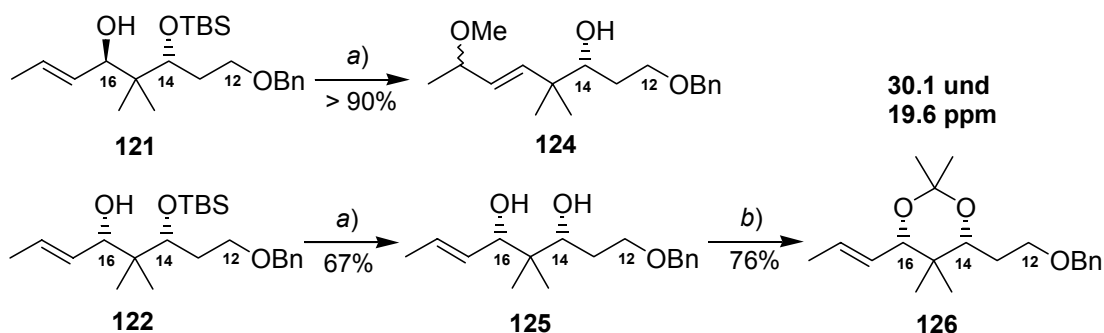
¹⁴⁷ Allinger, N. L.; Hermann, R. B. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1040.

Mit *tert*-Butyllithium hingegen gelang der Metall-Halogen-Austausch mit *trans*-Brompropen **120** und die anschließende Addition an **103** in quantitativer Ausbeute (**Schema 42**). Erforderlich ist hierfür allerdings der Einsatz eines großen Überschusses an *trans*-Brompropen und an *tert*-Butyllithium.¹⁴⁸ Da auch die Propenyladdition ohne Diastereoselektivität erfolgte, sollte die Konfiguration des C-16 Stereozentrums nachträglich durch Oxidation-Reduktion korrigiert werden. Die Oxidation der Allylalkohole **121** bzw. **122** zum Enon **123** gelang glatt mit dem Dess-Martin-Periodinan.



Schema 42 *trans*-Brompropen-Addition an Aldehyd **103** mit *tert*-Butyllithium und anschließende Oxidation. Reaktionsbedingungen: a) 1. **120** (4.0 eq.), *t*-BuLi (6.0 eq.), THF/Et₂O 1:1, -100°C → -70°C, 3 h; 2. **103**, -78°C, 3 h; b) DMP, DCM, 0°C → RT.

Die Zuordnung der Stereochemie der Additionsprodukte sollte wiederum durch Überführung in die Acetonide erfolgen. Bei der Behandlung mit dem HF•Pyridin-Komplex in MeOH zeigte sich, dass die Allylalkohole sehr viel leichter Umlagerungsreaktionen eingingen als die Propargylalkohole. Die Diastereomere verhielten sich dabei sehr unterschiedlich (**Schema 43**).



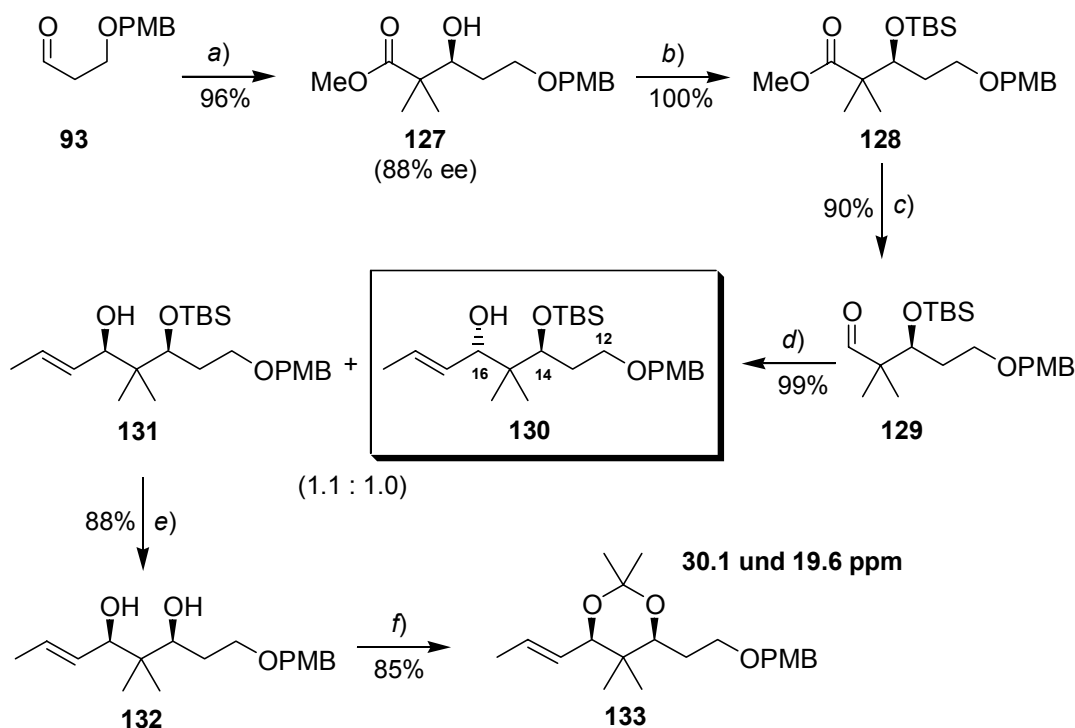
Schema 43 Überführung der diastereomeren Allylalkohole in die Acetonide. Reaktionsbedingungen: a) HF•Pyr, MeOH, 45°C, 5 h. b) (MeO)₂CMe₂, PPTS, DCM, RT.

Während das zuerst eluierende Diastereomer fast quantitativ eine allylische Umlagerung unter Methanolanlagerung einging, gelang es unter identischen Bedingungen das zweite Diastereomer

¹⁴⁸ (a) Lebsack, A. D.; Overman, L. E.; Valentekovich, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4851. (b) Neumann, H.; Seebach, D. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4839.

zunächst zu entschützen (neben dem Entschützungsprodukt **125** fielen Umlagerungsprodukte in 20% Ausbeute an) und dann in das Acetonid **126** zu überführen. Das ¹³C-NMR Spektrum von **126** zeigte die typischen Signallagen eines *syn*-Acetonids (30.1 und 19.6 ppm). Zwischen den Protonen an C-14 und C-16 sowie der äquatorialen C-15 Methylgruppe und der axialen Acetonid-Methylgruppe wurden starke NO-Effekte gemessen (Signalverstärkung von H-14 um 10.8% bei Einstrahlung auf H-16; Signalverstärkung von H-16 um 11.3% bei Einstrahlung auf H-14), so dass dem zweit-eluierenden Diastereomer **122** eine *syn*-Konfiguration zugeordnet werden konnte.

Nachdem die zunächst von der GBF mitgeteilte absolute Stereochemie von Disorazol A₁ korrigiert worden war, war es erforderlich, parallel zur Fortsetzung der Synthesesequenz das C-12/C-19 Fragment mit der korrigierten Stereochemie zu synthetisieren. Die Synthesesequenz zur Darstellung dieses Fragmentes ist in **Schema 44** zusammengefasst. Die Fragmente mit der nicht-natürlichen Konfiguration der Stereozentren sowie unterschiedlichen C-12 Schutzgruppen, die zum Teil in Multigrammmengen hergestellt worden waren, wurden im weiteren Verlauf als Modellsysteme verwendet.

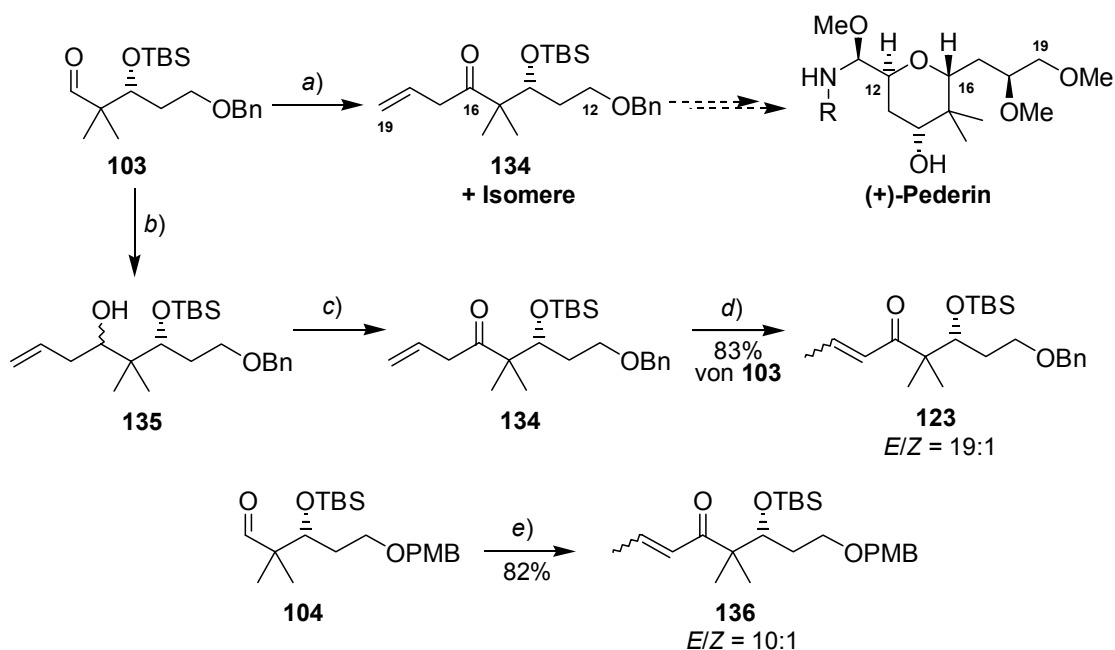


Schema 44 Synthese des C-12/C-19 Fragmentes mit natürlicher Konfiguration. Reaktionsbedingungen: a) 1. *N*-Tos-*D*-Valin, BH₃•THF, Silylketenacetal **50**, THF, -78°C; 2. K₂CO₃, MeOH, RT; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DMAP, DCM, RT; c) 1. DIBAH, Toluol, -78°C; 2. DMP, DCM, 0°C → RT; d) *trans*-Brompropen, *t*-BuLi, THF/Et₂O 1:1, -100°C → -70°C; e) HF•Pyr, MeOH/Pyr 1:1, 45°C; f) (MeO)₂CMe₂, PPTS, DCM, RT.

Auf der Basis der bisherigen Ergebnisse wurde als Schutzgruppe für die primäre Alkoholfunktion am Kohlenstoffatom C-12 ein *para*-Methoxybenzylether ausgewählt. Die Synthese des C-16 Aldehyds **129** im 15 g Maßstab gelang ausgehend vom PMB-geschützten β -Hydroxyaldehyd **93** in 86% Gesamtausbeute. Die Addition von *trans*-Brompropen, die sich problemlos im 3-4 g Maßstab durchführen ließ, lieferte die chromatographisch trennbaren *syn*- und *anti*-Diastereomere **131** und **130** in einem Verhältnis von 1.1:1.0 in quantitativer Ausbeute. Zur Bestätigung der *syn*-Stereochemie erfolgte wiederum die Überführung von **131** in das korrespondierende Acetonid **133**. Das Acetonid **133** zeigte die erwarteten Signallagen und NOE-Wechselwirkungen. Die Bildung von allylischen Umlagerungsprodukten bei der TBS-Abspaltung von **131** konnte durch Zusatz von Pyridin als Kosolvens unterdrückt werden. *Anti*-Diastereomer **130** weist die natürliche (14*S*,16*S*)-Konfiguration auf, entsprechend der von der GBF korrigierten absoluten Konfiguration von Disorazol A₁. Das Diastereomer **131** zeigt dieselbe Absolutkonfiguration wie das von Meyers *et al.* synthetisierte C-12/C-19 Fragment.

4.4.5 Aufbau des C-16 Stereozentrums durch Enonreduktion

Ein weiterer Zugang zu den C-16/C-19 Enonen **123** und **136** ohne die Verwendung von *t*-Butyllithium ergab sich im Zusammenhang mit der Evaluierung, ob der C-12/C-16 Baustein **103** auch für eine Fragmentsynthese des (+)-Pederins verwendet werden könnte (siehe Ausblick in Kapitel 7.4). Dabei wurde beobachtet, dass die Darstellung des β,γ -ungesättigten Ketons **134** durch Dess-Martin-Oxidation des Homoallylalkohols **135** auch das konjugierte Enon **123** lieferte (Schema 45).



Schema 45 Synthese der Enone **123** und **136** durch Addition-Oxidation-Isomerisierung. Reaktionsbedingungen: a) 1. Allylmagnesiumbromid, THF, 0°C; 2. DMP, DCM, 0°C → RT; b) Allylmagnesiumbromid, THF, 0°C; c) DMP, DCM, 0°C; d) Et₃N, 75°C, 40 h; e) 1. Propenylmagnesiumbromid (Isomerengemisch), THF, 0°C; 2. DMP, DCM, 0°C; 3. Et₃N, 75°C, 96 h.

Basenkatalysierte Isomerisierung unter thermodynamischer Kontrolle erfolgte bereits unter den basischen Aufarbeitungsbedingungen der Dess-Martin-Oxidation. Diese Isomerisierung von **134** zu **123** konnte vervollständigt werden, indem das rohe Oxidationsprodukt in Triethylamin aufgenommen und für 36-40 h bei 75°C gerührt wurde. Die Sequenz aus Allylmagnesiumbromidaddition, Oxidation und Isomerisierung erwies sich als äußerst effizient und lieferte **123** in einer Gesamtausbeute von 83% mit einem *E/Z*-Verhältnis von 19:1. Besonders vorteilhaft war zudem, dass eine säulenchromatographische Reinigung nur am Ende der Sequenz notwendig war, so dass Additionsprodukt und Oxidationsprodukt ohne Reinigungsschritte weiter umgesetzt werden konnten. Die Synthese des PMB-geschützten Enons **136** erfolgte aus **104** durch Addition von Propenylmagnesiumbromid (Isomerengemisch), Oxidation und Isomerisierung in 82% Ausbeute mit einer *E/Z*-Selektivität von 10:1. An diesem Beispiel zeigte sich, dass für die Isomerisierung mit Triethylamin sehr lange Reaktionszeiten in Kauf zu nehmen waren. Daher wurde eine Optimierung der Isomerisierungsbedingungen in Angriff genommen (**Schema 46** und **Tabelle 7**).

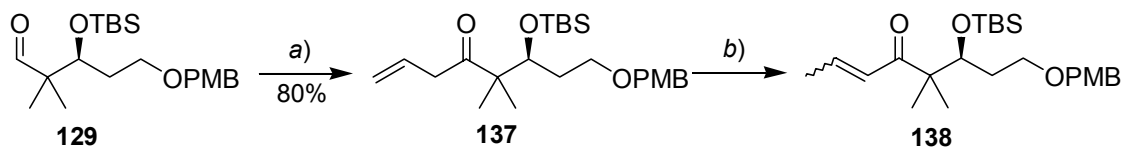
Die Behandlung des aufgereinigten Additions-Oxidations-Produktes **137** mit Triethylamin bei 80°C lieferte nach 20 h ein 4:1 Gemisch der *E/Z*-Isomere in 98% Ausbeute (**Eintrag 1**). Bei verlängerter Reaktionszeit trat zunehmend Substanzverlust durch Zersetzung ein, so dass nach 64 h das gewünschte α -Enon **138** mit einer verbesserten *E/Z*-Selektivität jedoch nur noch in 75% Ausbeute isoliert werden konnte (**Eintrag 2**). Neben der basenkatalysierten Isomerisierung sind vielfältige alternative Isomerisierungsreagentien für Doppelbindungen entwickelt worden.¹⁴⁹ Neben photochemischen und radikalischen Verfahren finden auch Übergangsmetall-vermittelte Methoden zunehmend Anwendung. Im untersuchten Fall führte der Einsatz des Wilkinson-Katalysators¹⁵⁰ zwar zu einer langsamen Isomerisierung des Startmaterials **137**, allerdings ohne zufriedenstellende *E*-Selektivität der α -Enonbildung (**Eintrag 3**). Ein älteres Verfahren ist die Verwendung von RhCl₃.¹⁵¹ Die Behandlung von **137** mit RhCl₃ führte zur Zersetzung des Startmaterials (**Eintrag 4**). Nach diesen unbefriedigenden Ergebnissen mit Übergangsmetall-Katalysatoren wurde die basenkatalysierte Isomerisierung weiterverfolgt. Hierbei zeigte sich, dass durch Verwendung einer stöchiometrischen Menge DBU in DCM die Isomerisierung bereits innerhalb von 20 h in 99% Ausbeute mit nahezu perfekter *E*-Selektivität erreicht werden konnte (**Eintrag 5**).¹⁵²

¹⁴⁹ Sonnet, P. E. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 557.

¹⁵⁰ Heck, M.-P.; Baylon, C.; Nolan, S. P.; Mioskowski, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1989.

¹⁵¹ (a) Andrieux, J.; Barton, D. H. R.; Patin, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 359. (b) Kende, A. S.; Hernando, J. I.; Milbank, J. B. *J. Org. Lett.* **2001**, *3*, 2505.

¹⁵² Erst kürzlich verwendete P. A. Wender in seiner Laulimalide-Synthese ähnliche Isomerisierungsbedingungen. Siehe Ref. 2.

Synthese des C-12/C-19 Fragmentes für die Disorazol A₁ Nord- und Südhälfte

Schema 46 Versuche zur Optimierung der Isomerisierungsbedingungen von **137** zu **138**.
 Reaktionsbedingungen: a) 1. Allylmagnesiumbromid, THF, 0°C; 2. DMP, DCM, 0°C; b) siehe **Tabelle 7**.

Tabelle 7 Variation der Isomerisierungsbedingungen von **137** zu **138**.

Eintrag	Isomerisierungsbedingungen	Reisolirtes Startmaterial [%]	Ausbeute 138 [%]	<i>E/Z</i> -Selektivität ^a
1	Et ₃ N 80°C, 20 h	-	98	4.0:1.0
2	Et ₃ N 80°C, 64 h	-	75	20:1.0
3	[RhCl(PPh ₃) ₃] (10 mol%) MeOH, 50°C, 24 h	37	37 (59 borsm)	1.8:1.0
4	RhCl ₃ (10 mol%) EtOH/H ₂ O 10:1, 70°C, 16 h	< 10	-	-
5	DBU (1.1 eq.) DCM, 0°C → RT, 20 h	-	99	> 40:1

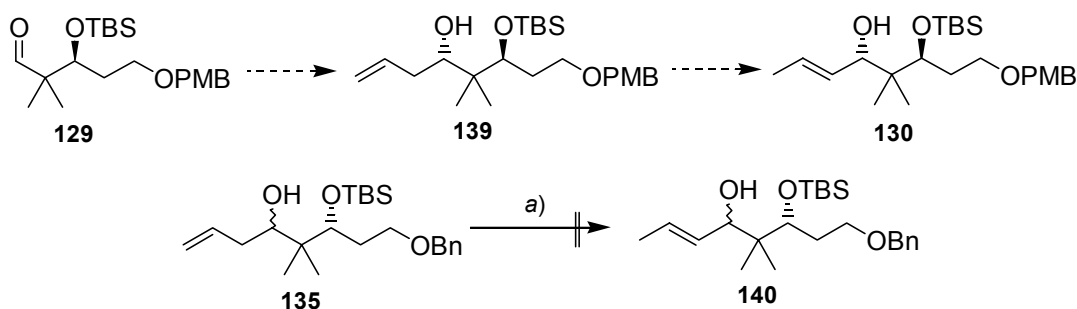
^a *E/Z*-Selektivität entsprechend ¹H-NMR Integration.

Auf der Basis dieser vielversprechenden Isomerisierungsergebnisse wurde in Betracht gezogen, die Isomerisierung bereits auf der Stufe des Homoallylalkohols (z. B. **135**) durchzuführen. Es wäre so möglich gewesen, zunächst das C-16 Stereozentrum durch eine asymmetrische Allylierung aufzubauen¹⁵³ und anschließend den gebildeten diastereomerenreinen Homoallylalkohol zum Allylalkohol zu isomerisieren. Problematisch war, dass die bisher ausgenutzte treibende Kraft der Isomerisierung wegfiel. Die Isomerisierung mit *in situ* gebildetem Kobalthydrid¹⁵⁴ führte selbst bei Erhöhung der üblichen Reagenzmenge nur in Spuren zur Isomerisierung (**Schema 47**), so dass diese Strategie nicht weiterverfolgt wurde.¹⁵⁵

¹⁵³ Erste Testreaktionen zeigten, daß die Allylierung von **129** unter Keck-Bedingungen keinen Umsatz lieferte. Die Allylierung mit Ipc₂B(allyl) wurde hingegen an vergleichbaren Systemen in Nachbarschaft zur geminalen Dimethylgruppe erfolgreich durchgeführt.

¹⁵⁴ (a) Satyanarayana, N.; Periasamy, M. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *319*, 113. (b) Jun, L.; Fuchu, L.; Yochu, W.; Mei, L. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3457.

¹⁵⁵ Eine zusätzliche Problematik hätte aus allylischen Umlagerungen der Allylalkohole unter \bar{U} -Metallkatalyse resultieren können: Wang, D.; Chen, D.; Haberman, J. X.; Li, C.-J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5129.



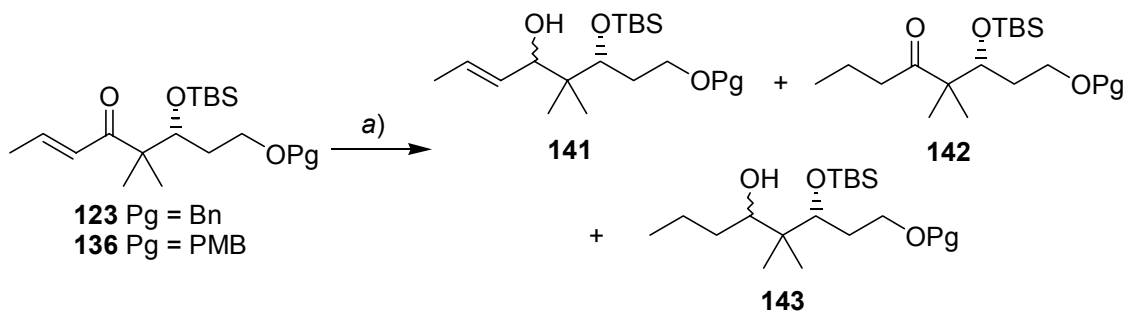
Schema 47 Versuchte Isomerisierung der Homoallylkohole zu Allylkoholen. Reaktionsbedingungen: a) CoCl_2 (0.5 eq.), NaBH_4 (0.5 eq.), PPh_3 (1.5 eq.), THF, -10°C , 7 h oder CoCl_2 (2.0 eq.), NaBH_4 (2.0 eq.), PPh_3 (6.0 eq.), THF, -10°C , 7 h.

Sowohl durch *t*-Butyllithium-vermittelte *trans*-Brompropen-Addition als auch über die Sequenz aus Allylierung, Oxidation und Isomerisierung war die Bereitstellung größerer Mengen der α -Enone möglich, so dass deren diastereoselektive Reduktion mit achiralen und chiralen Reduktionsmitteln untersucht werden konnte.

4.4.5.1 Aufbau des C-16 Stereozentrums durch Enonreduktion mit achiralen Reduktionsmitteln.

Die Reduktion der Enone **123**, **136** und **138** gestaltete sich schwieriger als die Reduktionsversuche mit den korrespondierenden Alkinonen (siehe **Kapitel 4.4.2**). Die Tendenz zur konjugierten Reduktion (1,4-Reduktion) war an den Enonsystemen stärker ausgeprägt als an den Inonsystemen. Dieses wurde bereits daran deutlich, dass bei den Reduktionsversuchen mit den Alkinonen in keinem Fall ein α -Enon als Produkt isoliert werden konnte, sondern die konjugierte Reduktion immer zum gesättigten Keton verlief. In einigen Fällen konnte unter Verwendung großer Überschüsse des Reduktionsmittels sogar die Reduktion der gesättigten Ketone zu den gesättigten C-16 Alkoholen beobachtet werden. Die Resultate mit den unterschiedlichen achiralen Reduktionsmitteln sind in **Tabelle 8** zusammengefaßt.

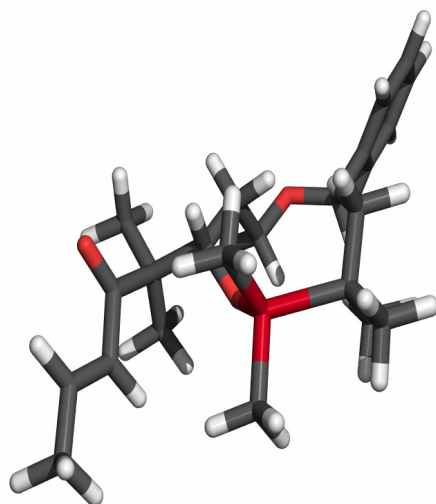
Während Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH) nicht ausreichend reaktiv war, um überhaupt eine Reduktion zu bewirken (**Eintrag 1**), lieferte LiAlH_4 ausschließlich 1,4-Reduktion (**Eintrag 2**). NaBH_4 führte zu keinerlei Umsatz, die Aktivierung durch Cer(III)chlorid änderte hieran nichts (**Eintrag 3**). Wurde LiBH_4 in einem Methanol-THF-Gemisch eingesetzt, so erfolgte nur mit großen Reagenzüberschüssen in geringem Maße 1,2-Reduktion, die 1,4-Reduktion überwog jedoch und lieferte die gesättigten Alkohole **143** (**Eintrag 4**). Unter Luche-Reduktionsbedingungen dominierte die 1,2-Reduktion, so dass die Allylkohole **141** in 58% Ausbeute mit 1.6:1.0 Diastereoselektivität isoliert werden konnten (**Eintrag 5**). Hauptprodukt war das *syn*-Diastereomer. Diese Substratsteuerung lässt sich mittels der energieminierten Vorzugskonformation des Enons rationalisieren (**Graphik 7**).



Schema 48 Reduktion der α -Enone mit achiralen Reduktionsmitteln. Bedingungen: a) siehe **Tabelle 8**.

Tabelle 8 Reduktion der Enone **123** und **136** mit achiralen Reduktionsmitteln.

Eintrag	Reduktions- mittel	Ausbeute	Ausbeute	Ausbeute	Reisol.	Selektivität
		141 [%]	142 [%]	143 [%]	123/136 [%]	141 <i>anti:syn</i>
1	DIBAH (2.0 eq.)	-	-	-	> 75	-
2	LiAlH ₄ (2.5 eq.)	-	40	-	47	-
3	NaBH ₄ CeCl ₃ •7H ₂ O, MeOH	-	-	-	99	-
4	LiBH ₄ MeOH	34	-	66	-	1:2
5	LiBH ₄ CeCl ₃ •7H ₂ O, MeOH	58	24	12	-	1.0:1.6
6	LiBH ₄ ZrCl ₄	37	26	-	25	1 : 1
7	LiHBEt ₃ CeCl ₃ •7H ₂ O	37	53	-	-	1.2:1.0
8	L-Selectride [®] CeCl ₃ •7H ₂ O	-	98	-	-	-
9	Zn(BH ₄) ₂ DME	-	-	-	99	-
10	Zn(BH ₄) ₂ CeCl ₃ •7H ₂ O, DME	-	27	-	-	-



Graphik 7 Energieminimierte Konformation des Enons *epi-123* (natürliche Konfiguration). Im linken Bildteil ist das Enonsystems zu sehen. Die Frontseite wird durch die TBS-Schutzgruppe auf der C-14 Alkoholfunktion abgeschirmt. Der Angriff auf das Enon erfolgt daher bevorzugt aus dem Hintergrund und liefert das *syn*-Diastereomer. Dieser Rückseitenangriff wird allerdings durch beide Methylgruppen an C-15 behindert, weswegen der konjugierte Angriff auf das Enon konkurrieren kann.

Weitere Kombinationen von Lewis-Säuren mit Lithiumborhydridderivaten sowie die Variation der Stöchiometrie führte zu keiner Verbesserung der Regioselektivität (z. B. **Einträge 6** und **7**). Bemerkenswerterweise lieferte L-Selectride[®] erneut quantitativ 1,4-Reduktion (**Eintrag 8**). Zinkborhydrid wird besonders häufig als regioselektives Reduktionsmittel von α -Enonen eingesetzt.¹⁵⁶ Die Reduktion des Enons **136** mit $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, welches frisch aus wasserfreiem Zink(II)chlorid und NaBH_4 hergestellt worden war, ergab unter Standardbedingungen keinerlei Umsatz (**Eintrag 9**), in Kombination mit Cer(III)chlorid erfolgte langsame 1,4-Reduktion begleitet von Substanzzersetzung (**Eintrag 10**).

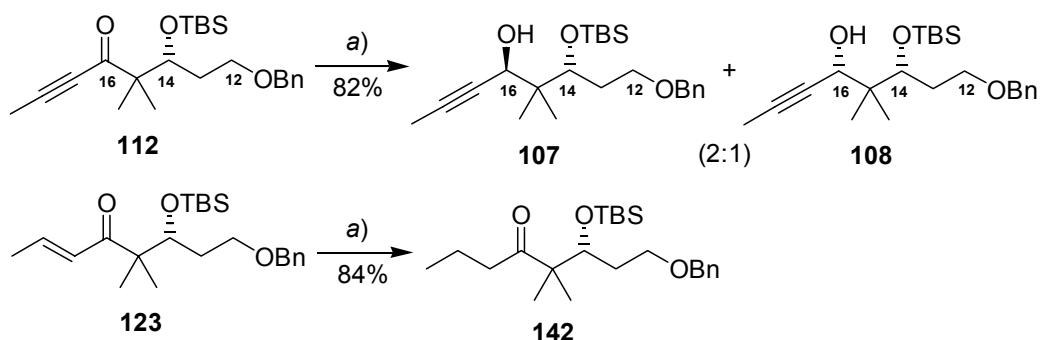
Eine Steuerung der Reduktion durch die C-14 Alkoholfunktion wäre zwar wünschenswert gewesen, war aber nicht möglich. Diverse Entschützungsversuche der C-14 TBS-Gruppe führten zur sofortigen Cyclisierung begleitet von Substanzzersetzung. Nach den teilweise vielversprechenden Ergebnissen der Alkinonreduktionen mit chiralen Reduktionsmitteln, wurden diese Reaktionsbedingungen nun auf die α -Alkenone übertragen.

4.4.5.2 Aufbau des C-16 Stereozentrums durch Enonreduktion mit chiralen Reduktionsmitteln

Die Terashima-Reduktion des Enons **123** führte in 84% Ausbeute zum 1,4-Reduktionsprodukt. Durch Komplexierung des Enons mit Cer(III)chlorid verbesserte sich diese Ausbeute auf 95%.

¹⁵⁶ (a) Crabbé, P.; García, G. A.; Rius, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1973**, 810. (b) Hale, M. R.; Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1643.

Dieses Ergebnis verdeutlicht anschaulich die unterschiedliche Reaktivität der Alkinon- und Alkinonbausteine (**Schema 49** und **Kapitel 4.4.2.2**).

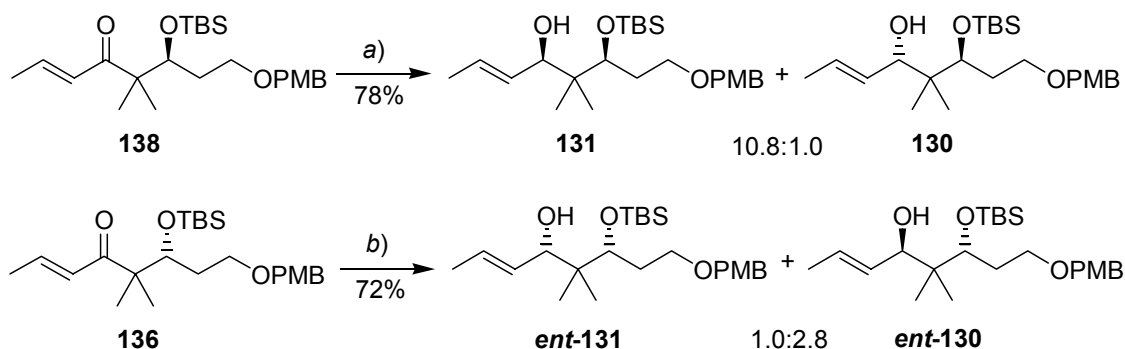


Schema 49 Vergleich der Reaktivität des Alkinons **112** mit der des Alkenons **123**. Reaktionsbedingungen: a) Terashima-Reagenz (2.1 eq.), Et₂O, -78°C, 2 h.

Prinzipiell sind Terashima-Reduktionen an α -Enonen mit hoher 1,2-Selektivität möglich.¹⁵⁷ Das vorliegende α -Enon **123** stellte hingegen eine besondere sterische Herausforderung dar, da die Carbonylgruppe durch die C-12/C-15 Kette sehr stark abgeschirmt wird und somit der 1,4-Angriff sterisch außerordentlich begünstigt wird.

Die Übertragung der optimierten Reaktionsbedingungen der Alkinonreduktion mit dem CBS-Reagenz auf die Enone **136** und **138** lieferte dagegen die gewünschten 1,2-Reduktionsprodukte (**Schema 50**). Die Reduktion des Enons **138** mit 2.1 Äquivalenten des (*S*)-Me-CBS-Reagenzes und 5.0 Äquivalenten BH₃•DMS bei -30°C lieferte die Allylalkohole **131** und **130** in 78% Ausbeute mit einer Diastereoselektivität von 10.8:1.0 zugunsten des *syn*-Diastereomers. Das 1,4-Reduktionsprodukt fiel lediglich in 17% Ausbeute an. Die Reduktion des nicht-natürlichen α -Enons **136** führte in 72% Ausbeute überwiegend zum *anti*-Diastereomer **ent-130** (18% 1,4-Reduktion, 10% reisoliertes Startmaterial, 79% 1,2-Reduktion borsm). Die Diastereoselektivität betrug allerdings nur 2.8:1.0 zugunsten des *anti*-Diastereomers. Die unterschiedlichen Diastereoselektivitäten können als *matched-mismatched*-Fall verstanden werden. Wie anhand der Reduktionen der α -Alkenone und α -Alkinone mit achiralen Reduktionsmitteln gezeigt wurde, besteht eine geringe Substratsteuerung zugunsten des *syn*-Reduktionsproduktes. Im Falle der Reduktion von **138** mit dem (*S*)-Me-CBS-Reagenz ist diese Substratsteuerung gleichgerichtet zur Reagenzsteuerung, im Falle der Reduktion von **136** mit dem (*S*)-Me-CBS-Reagenz sind Substrat- und Reagenzsteuerung gegenläufig.

¹⁵⁷ Williams, D. R.; Ihle, D. C.; Plummer, S. V. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1383.



Schema 50 CBS-Reduktion der enantiomeren α -Enone **138** und **136**. Reaktionsbedingungen: a) (*S*)-Me-CBS-Reagenz (2.1 eq.), $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (5.0 eq.), THF, -30°C , 3 h; b) (*S*)-Me-CBS-Reagenz (2.0 eq.), $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (5.0 eq.), THF, $-30^\circ\text{C} \rightarrow -20^\circ\text{C}$, 6 h.

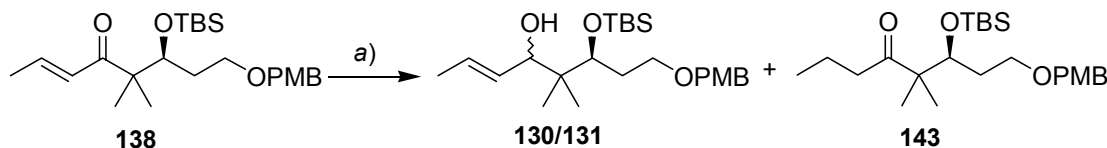
Bemerkenswert ist ferner, dass die beobachtete Reagenzsteuerung sich von der für α -Enone in der Literatur beschriebenen unterscheidet. Normalerweise wirkt der ungesättigte Rest eines α -Enons in CBS-Reduktionen als größerer der beiden Substituenten der Carbonylgruppe.¹⁵⁸ Im vorliegenden Fall wird dieser (stereoelektronische) Effekt vom sterischen Effekt des quartären C-15 Kohlenstoffatoms überlagert, so dass die C-17/C-19 Propenylseitenkette als kleinerer Substituent der Carbonylgruppe wirkt. Hier könnte im übrigen auch eine Erklärung für die insgesamt eher geringen Diastereoselektivitäten zu suchen sein.

Die Überführung des α -Enons **138** in das natürliche *anti*-Diol **130** mußte folglich mit dem (*R*)-Methyl-CBS-Reagenz erfolgen. Die beobachtete Umkehrung der Reagenzsteuerung ist problematisch, da das (*R*)-Methyl-CBS-Reagenz unverhältnismäßig teurer als das (*S*)-Methyl-CBS-Reagenz ist.¹⁵⁹ Völlig unerwartet zeigte das (*R*)-Methyl-CBS-Reagenz stark abweichende Eigenschaften im Vergleich zu seinem Enantiomer. So ist es z. B. bei Raumtemperatur fast unlöslich in Toluol, während das (*S*)-Methyl-CBS-Reagenz in den bisher dargestellten Versuchen als Stammlösung in Toluol verwendet worden war. Nur durch Erwärmen in Toluol konnte eine Lösung hergestellt werden, die warm eingesetzt werden musste. Trotz intensiver Optimierungsbemühungen war es nicht möglich, die Ergebnisse, die mit dem (*S*)-Methyl-CBS-Reagenz erreicht worden waren, auf Reduktionen mit dem (*R*)-Methyl-CBS-Reagenz zu übertragen. Die Umsetzung des Enons **138** mit einer 0.5 M Toluol-Lösung des (*R*)-Methyl-CBS-Reagenzes (2.0 eq.) und $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (5.0 eq.) in THF bei -20°C lieferte das 1,2-Reduktionsprodukt lediglich in 7% Ausbeute, wohingegen das 1,4-Reduktionsprodukt in 49%

¹⁵⁸ Siehe z. B. (a) Limanto, J.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8071. (b) Dounay, A. B.; Urbanek, R. A.; Sabes, S. F.; Forsyth, C. J. *Angew. Chem.* **1999**, *112*, 2403. (c) Simpson, A. F.; Bodkin, C. D.; Butts, C. P.; Armitage, M. A.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3047. (d) Tan, C.-H.; Holmes, A. B. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1845.

¹⁵⁹ 25 mL des (*S*)-Methyl-CBS-Reagenzes (1.0 M in Toluol) kosten 88.60 € und reichen für die Reduktion von 1.0 g des Enons. 100 mg des (*R*)-Methyl-CBS-Reagenz kosten hingegen 119 € und reichen für die Reduktion von 76 mg des Enons.

gebildet wurde (Tabelle 9, Eintrag 1). Die Diastereoselektivität betrug 3.6:1.0 zugunsten des *anti*-Diastereomers **130** und erreichte somit vergleichbare Werte der *mismatched*-Reduktion des nicht-natürlichen Enons **136** mit dem (*S*)-Methyl-CBS-Reagenz.



Schema 51 Diastereoselektive Reduktion des Enons **138** mit dem (*R*)-Me-CBS-Reagenz. Reaktionsbedingungen: a) siehe Tabelle 9.

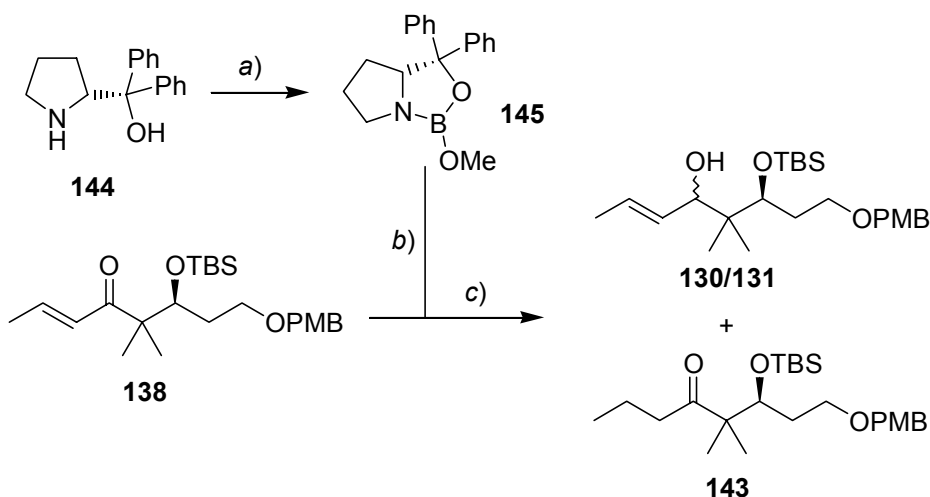
Tabelle 9 Diastereoselektive Reduktion des Enons **138** mit dem (*R*)-Me-CBS-Reagenz.

Eintrag	Reduktionsbedingungen ^a	Reisol.	Ausbeute	Ausbeute	Verhältnis 130:131
		138 [%]	130 + 131 [%]	143 [%]	
1	CBS (2.0 eq.) in Toluol				
	BDS (5.0 eq.) THF, -20°C 5 h	14	7	49	3.6:1.0
2	CBS (2.0 eq.) in Toluol				
	BDS (5.0 eq.) THF, 0°C 5 h	n. b.	8	62	3.0:1.0
3	CBS (2.0 eq.) in Toluol				
	BDS (2.0 eq.) THF, 0°C 5 h	18	9	71	n. b.
4	CBS (2.0 eq.) fest				
	BDS (5.0 eq.) THF, -10°C 7 h	17	23	56	3.5:1.0
5	CBS (2.0 eq.) fest				
	BDS (5.0 eq.) THF, 0°C 6 h	8	23	59	3.1:1.0
6	CBS (2.0 eq.) fest				
	BDS (5.0 eq.) THF, -30°C 3 h + 0°C 3 h + RT 16 h	n. b.	n. b.	51	-
7	CBS (2.0 eq.) fest				
	BDS (5.0 eq.) THF, 0°C 5 h	n. b.	n. b.	43	-

^a CBS = (*R*)-Me-CBS-Reagenz; BDS = BH₃•DMS.

Die Erhöhung der Reaktionstemperatur (**Eintrag 2**) und die Verminderung der BH₃•DMS-Menge (**Eintrag 3**) blieben ohne Effekt. Wurde das (*R*)-Methyl-CBS-Reagenz hingegen als Feststoff eingesetzt, erhöhte sich der Anteil der 1,2-Reduktion geringfügig (**Einträge 4 und 5**). Die Diastereoselektivität bewegte sich auch in diesen Fällen im Bereich von 3:1 zugunsten des *anti*-Diastereomers **130**. Das Durchlaufen eines Reaktionsprofils mit schrittweiser Erhöhung der Reaktionstemperatur führte zu keiner Verbesserung der Regioselektivität. Eine Erklärung für das andersartige Verhalten des (*R*)-Methyl-CBS-Reagenzes konnte in der Literatur nicht gefunden werden. Einen Erklärungsansatz lieferte die Beobachtung, dass BH₃•DMS ohne Oxazaborolidin-Promotor ausschließlich 1,4-Reduktion bewirkte (**Eintrag 7**). Die Reaktivität des (*R*)-Methyl-CBS-Reagenzes erschien deutlich vermindert im Vergleich zum (*S*)-Methyl-CBS-Reagenz, so dass die parallele 1,4-Reduktion mit unkomplexiertem BH₃•DMS in diesen Fällen dominieren könnte und daher vor allem das 1,4-Reduktionsprodukt isoliert wurde.

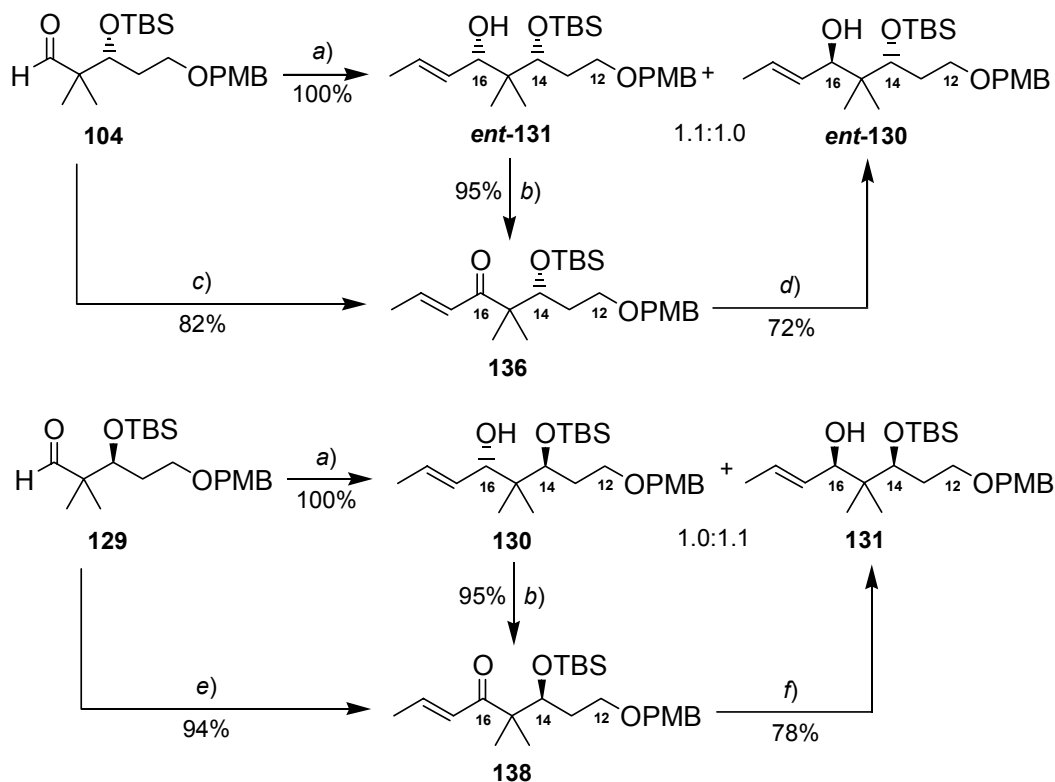
Eine geringfügig verbesserte Regioselektivität lieferte die Reduktion des Enons **138** unter Shioiri-Bedingungen.¹⁶⁰ Hierbei wurde das chirale Oxazaborolidin **145** zunächst *in situ* aus (*R*)-(+)-Diphenylprolinol **144** und Trimethylboronsäure generiert, mit einem Überschuss BH₃•DMS komplexiert und mit dem Enon **138** umgesetzt (**Schema 52**). Die Reduktion lieferte nahezu ein 1:1 Gemisch aus 1,2- und 1,4-Reduktion (29% **130** + **131**, 30% **143**, 22% Startmaterial). Die Diastereoselektivität betrug 3.2:1.0 zugunsten des *anti*-Diastereomers **130**. Mit einem verminderten Überschuss BH₃•DMS konnte lediglich eine deutlich reduzierte Reaktivität und leicht erhöhte Diastereoselektivität erreicht werden. Eine Verbesserung der Regioselektivität ging damit nicht einher.



Schema 52 Reduktion des Enons **138** unter Shioiri-Bedingungen. Reaktionsbedingungen: a) B(OMe)₃ (1.2 eq.), THF, RT; b) BH₃•DMS (2.0 eq.), 0°C; c) 0°C.

¹⁶⁰ Masui, M.; Shioiri, T. *Synlett* **1997**, 273.

Es konnte somit kein effektives Verfahren zum Recycling des unerwünschten *syn*-Diastereomers **131** in das gewünschte *anti*-Diastereomer **130** entwickelt werden, da bei Verwendung des (*R*)-Methyl-CBS-Reagenzes in allen Fällen die 1,4-Reduktion dominierte.¹⁶¹ Die Synthese aller vier Stereoisomere des C-12/C-19 Fragmentes wurde dennoch erreicht, so dass diese in ausreichender Menge für die Fortführung der Synthese zur Verfügung standen (**Schema 53**). Die Möglichkeit der Darstellung aller vier Stereoisomere des C-12/C-19 Fragmentes unterstreicht die Flexibilität der entwickelten Synthesestrategie.

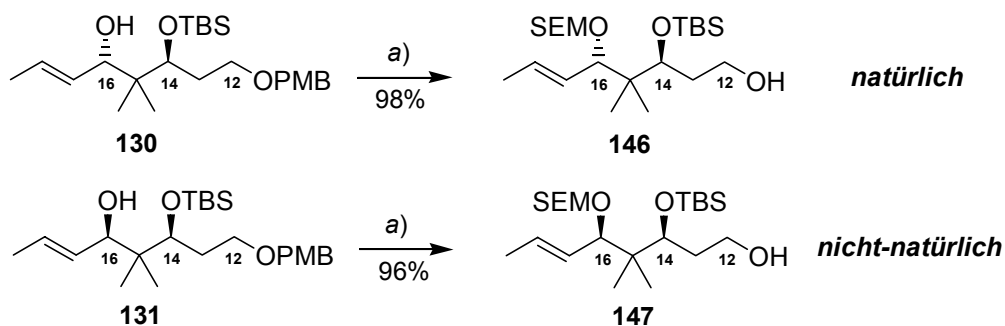


Schema 53 Zusammenfassung der Synthese der C-14/C-16 Stereoisomere **130**, **131**, *ent*-**130** und *ent*-**131**. Reaktionsbedingungen: a) *t*-BuLi, *trans*-Brompropen, Et₂O, THF; b) DMP, DCM, 0°C; c) 1. Allylmagnesiumbromid, THF, 0°C; 2. DMP, DCM, 0°C; 3. Et₃N, 85°C; d) (*S*)-Me-CBS-Reagenz, BH₃•DMS, THF, -30°C → -20°C (2.8:1.0 *ent*-**130**:*ent*-**131**); e) 1. Allylmagnesiumbromid, THF, 0°C; 2. DMP, DCM, 0°C; 3. DBU, DCM; f) (*S*)-Me-CBS-Reagenz, BH₃•DMS, THF, -20°C (10.8:1.0 **131**:**130**).

Zum Abschluss der Synthese des C-12/C-19 Fragmentes für die Synthese der Disorazol A₁ Nord- und Südhälfte war nun nur noch die Schützung der neu generierten C-16 Alkoholfunktion sowie die Entschützung der PMB-Gruppe erforderlich. Die Schutzgruppe für die C-16 Hydroxylfunktion mußte die orthogonale Entschützung des C-14 TBS-Ethers und des C-12 PMB-Ethers ermöglichen, so dass die Wahl auf die Bildung eines SEM-Ethers fiel (**Schema**

¹⁶¹ Eine Rücküberführung des 1,4-Reduktionsproduktes **143** in das gesättigte Keton **138** durch IBX-Oxidation entsprechend der Nicolaou-Vorschrift resultierte lediglich in einer langsamen Zersetzung des Startmaterials. Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596.

54).¹⁶² Die PMB-Entschützung gelang unter Standardbedingungen mit feuchtem DDQ.¹⁶³ Für weitere Modellversuche wurde auch das *syn*-Diol **131** durch SEM-Schützung und PMB-Spaltung in den analogen, nicht-natürlichen Baustein **147** überführt.



Schema 54 Abschluss der Synthese des natürlichen und des nicht-natürlichen C-12/C-19 Fragmentes für die Synthese der Disorazol A₁ Nord- und Südhälfte. Reaktionsbedingungen: a) 1. SEMCl, DIPEA, Bu₄NI, DCM, RT 2. DDQ, DCM/H₂O 10:1, 0°C.

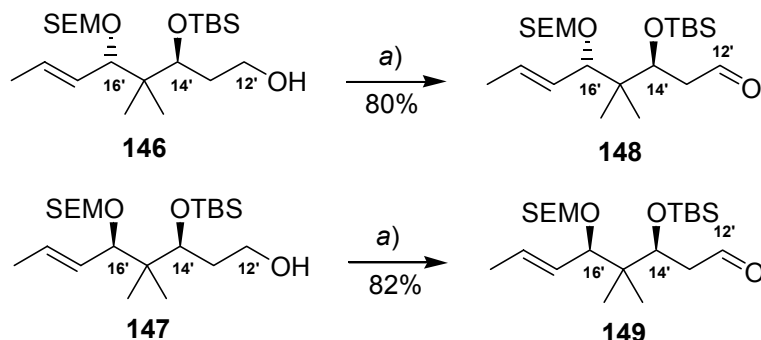
¹⁶² (a) Kim, S.; Kee, I. S.; Park, Y. H.; Park, J. H. *Synlett* **1991**, 183. (b) Vakalopoulos, A.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1447.

¹⁶³ Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3021.

5 Synthese der maskierten Disorazol A₁ Südhälfte

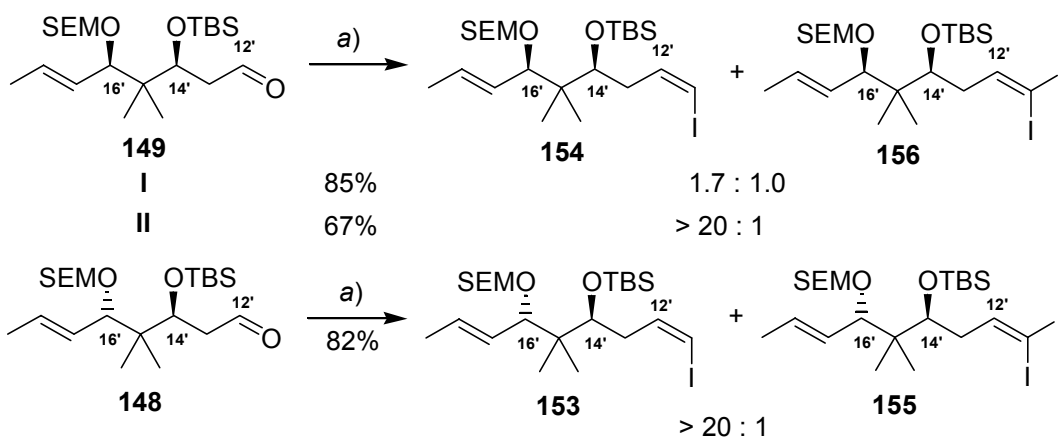
5.1 Funktionalisierung zum C-11'/C-19' Z-Vinyliodid

Entsprechend der Option A zur Synthese der maskierten Disorazol A₁ Südhälfte mussten die primären Alkohole **146** und **147** in die C-11'/C-19' Z-Vinyliodide überführt werden (siehe **Schema 7**, Kapitel 3.1). Die zunächst erforderliche Oxidation zu den C-12' Aldehyden gelang problemlos unter Parikh-Doering-Bedingungen (**Schema 55**).



Schema 55 Oxidation der C-12' Alkohole **146** und **147**. Reaktionsbedingungen: a) SO₃•Pyr, Et₃N, DCM/DMSO 6:1, 0°C.

Die C₁-Verlängerung zum Z-Vinyliodid sollte durch eine Wittig-analoge Reaktion mit Iodmethyltriphenylphosphoniumiodid nach Stork/Zhao erfolgen.¹⁶⁴ Hierzu wurde zunächst das Phosphoniumsalz durch Umsetzung von Diiodmethan mit Triphenylphosphin in Benzol unter Lichtausschluss hergestellt. Umsetzung des so hergestellten Reagenzes mit dem Aldehyd **149** lieferte unter Anwendung der Literaturbedingungen in 85% die C₁-verlängerten Wittig-Produkte (**Schema 56**, Zeile I).



Schema 56 Synthese der C-11'/C-19' Vinyliodide **153** und **154**. Reaktionsbedingungen: a) ICH₂PPh₃I, NaHMDS, THF/HMPA 10:1.

¹⁶⁴ (a) Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2174. (b) Bestmann, H. J.; Rippel, H. C.; Dostalek, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5261.

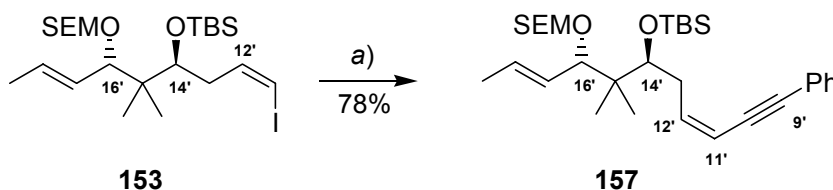
Neben dem *Z*-Vinyljodid **154** zeigten die Spektren jedoch einen erheblichen Anteil des Diiodolefins **156**, welches sich chromatographisch nicht abtrennen ließ. Auch mit dem einfachen Aldehyd **93** wurde die Bildung des Diiodolefins **152** beobachtet (**Schema 57**, Zeile I).



Schema 57 Testreaktionen zur *Z*-Vinyljodidbildung. Reaktionsbedingungen: a) 1. ICH₂PPh₃I, NaHMDS, THF, RT; 2. HMPA, **93**, -78°C.

Die Bildung von 1,1-Dihalogenolefinen als Nebenprodukte in Wittig-Reaktionen von Halogenmethyltriphenylphosphoniumsalzen mit Aldehyden ist literaturbekannt.¹⁶⁵ Wurde das Stork-Zhao-Reagenz hingegen aus frisch destilliertem Diiodmethan hergestellt und ohne längere Lagerung eingesetzt, so erfolgte fast ausschließlich die Bildung des *Z*-Vinyljodides **150** (**Schema 57**, Zeile II). Umsetzung des nicht-natürlichen Aldehyds **149** mit dem frisch hergestellten Phosphoniumsalz lieferte das gewünschte *Z*-Vinyljodid **154** ebenfalls in sehr guter Selektivität (**Schema 56**, Zeile II). Eine Übertragung auf den Aldehyd **148** war problemlos möglich, so dass das *Z*-Vinyljodid **153** mit der natürlichen Konfiguration der C-14'/C-16' Stereozentren in 82% Ausbeute hergestellt werden konnte.¹⁶⁶

Das so erhaltene *Z*-Vinyljodid **153** wurde modellhaft in einer Sonogashira-Reaktion mit Phenylacetylen umgesetzt (**Schema 58**).¹⁶⁷ Das Eninsystem **157** konnte in 78% Ausbeute als einziges Isomer isoliert werden und zeigte im ¹H-NMR-Spektren eindeutig die erwartete C-11'/C-12' *Z*-Kopplung ($J = 10.8$ Hz).



Schema 58 Modell-Sonogashira-Reaktion zwischen *Z*-Vinyljodid **153** und Phenylacetylen. Reaktionsbedingungen: a) PdCl₂(PPh₃)₂ (0.1 eq.), CuI (0.3 eq.), Phenylacetylen (1.5 eq.), Et₃N, CH₃CN.

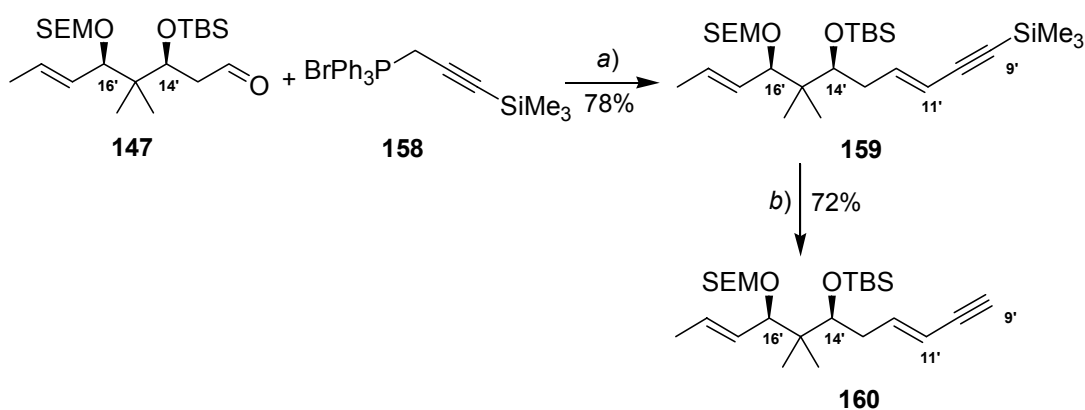
¹⁶⁵ (a) Fischer, H.; Fischer, H. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 658. (b) Lakhrissi, Y.; Taillefumier, C.; Chrétien, F.; Chapleur, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7265.

¹⁶⁶ Alternativ hätte die Darstellung der C-11'/C-19' *Z*-Vinyljodide auch aus den Iodalkinen durch Diimid-Reduktion erfolgen können: (a) Yenjai, C.; Isobe, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2509. (b) Dudley, G. B.; Danishefsky, S. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2399. (c) Jakobsen, E. N.; Chavez, D. E. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3781.

¹⁶⁷ Fiandanese, V.; Bottalico, D.; Marchese, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10213.

5.2 Funktionalisierung zum C-9'/C-19' Z-Enin

Die Option B zur Synthese der Disorazol A₁ Südhälfte erforderte die Synthese eines C-9'/C-19' Z-Enins. Zunächst wurde versucht, diesen Baustein direkt durch C₃-Verlängerung aus den bereits synthetisierten C-12' Aldehyden herzustellen. Als C₃-Baustein wurde das kommerziell erhältliche (3-Trimethylsilyl-2-propinyl)-triphenylphosphoniumbromid **158** verwendet.¹⁶⁸ Versuchsweise wurde der nicht-natürliche Aldehyd **147** einer Wittig-Reaktion mit **158** unterzogen (**Schema 59**). Bei Verwendung von *n*-Butyllithium als Base und schrittweiser Erwärmung des Reaktionsgemisches wurde in 78% Ausbeute selektiv ein einziges Wittig-Produkt gebildet, welches sich als das *E*-Enin **159** herausstellte ($J = 15.9 - 16.0$ Hz).¹⁶⁹



Schema 59 C₃-Verlängerung des nicht-natürlichen Aldehyds **147** unter Wittig-Bedingungen. Reaktionsbedingungen: a) *n*-BuLi, Toluol, -78°C → -20°C; b) K₂CO₃, MeOH, RT.

Wurde stattdessen mit KHMDS als Base gearbeitet, bildete sich das Wittig-Produkt nur sehr langsam (39% nach 1 h bei -78°C und 3 h bei -20°C) und es entstand ein 2.3:1.0 Gemisch der *E*- und *Z*-Enine. Das TMS-geschützte *E*-Enin **159** konnte mit K₂CO₃/MeOH in das freie Enin **160** überführt werden, so dass dieses in einer Gesamtausbeute von 56% aus **147** hergestellt wurde. Diese Verbindung mit der nicht-natürlichen C-11'/C-12' *E*-Doppelbindung ist für die Synthese von Disorazol A₁ Derivaten von hohem Interesse.

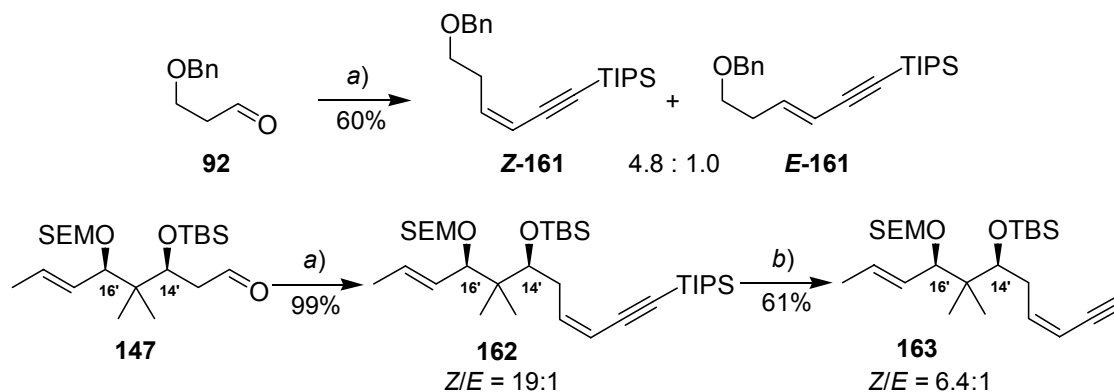
Als Alternative zur C₃-Verlängerung des Aldehyds **147** wurde die Corey-Enin-Methode angewendet.¹⁷⁰ Hierzu wurde zunächst der Aldehyd **92** als Modellsystem benutzt. Die Umsetzung dieses einfachen Aldehyds unter den von Corey beschriebenen Bedingungen lieferte ein Gemisch der *E*- und *Z*-Enine **E-161** und **Z-161** in mäßiger Ausbeute und *Z*-Selektivität (**Schema 60**). Überraschenderweise führte die Übertragung der Reaktionsbedingungen auf den

¹⁶⁸ Wurde das analoge Phosphoniumbromid ohne TMS-Gruppe am Alkin-Terminus verwendet, lieferte die Wittig-Reaktion kein isolierbares Produkt.

¹⁶⁹ Siehe auch: Smith, A. B.; Minbiole, K. P.; Verhoest, P. R.; Schelhaas, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1048.

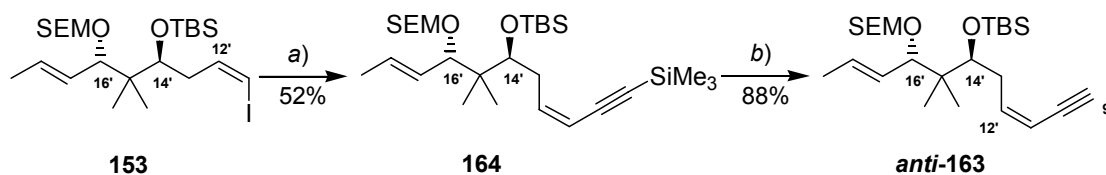
¹⁷⁰ Corey, E. J.; Rücker, C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 719.

sehr viel komplizierteren Aldehyd **147** zur Bildung des *Z*-Enins **162** ($J = 10.9$ Hz) in quantitativer Ausbeute und hervorragender Selektivität.



Schema 60 *C*₃-Verlängerung unter Corey-Bedingungen. Reaktionsbedingungen: a) *n*-BuLi, TIPSOTf, TIPS-C≡C-CH₃, THF, -78°C → -20°C; b) TBAF (1.3 eq.), THF, 0°C.

Der wesentliche Nachteil der Corey-Eninsynthese besteht in der Notwendigkeit die terminale TIPS-Schutzgruppe wieder abzuspalten. Dieses gelang an **162** mit einem leichten Überschuss TBAF in 61% Ausbeute unter Erhalt der TBS- und SEM-Schutzgruppe, führte aber zu einer merklichen Isomerisierung des Eninsystems, so dass **163** als 6.4:1.0 Gemisch der C-11'/C-12' Isomere anfiel. Insbesondere für größere Ansätze hätte diese Isomerisierung unter den TIPS-Abspaltungsbedingungen große Probleme bereitet.¹⁷¹ Daher wurde eine weitere Alternative für die Synthese des terminalen *Z*-Enins untersucht. Dabei sollte der Aufbau der *Z*-Doppelbindung und die Erweiterung zum terminalen Enin schrittweise erfolgen.¹⁷² Als Startmaterial diente das bereits synthetisierte *Z*-Vinyljodid **153** (Schema 61).



Schema 61 Synthese des C-9'/C-19' Enins *anti*-**163**. Reaktionsbedingungen: a) PdCl₂(PPh₃)₂ (0.05 eq.), CuI (0.1 eq.), HC≡CSiMe₃, Et₃N, CH₃CN; b) TBAF·3H₂O, DCM, 0°C, 5 h.

Die Sonogashira-Verknüpfung von **153** mit TMS-geschütztem Acetylen zu **164** gelang unter nicht optimierten Reaktionsbedingungen mit einer Ausbeute von 52%. Eine Verbesserung sollte sich aber durch Verwendung eines größeren Alkinüberschusses oder durch Modifikation der

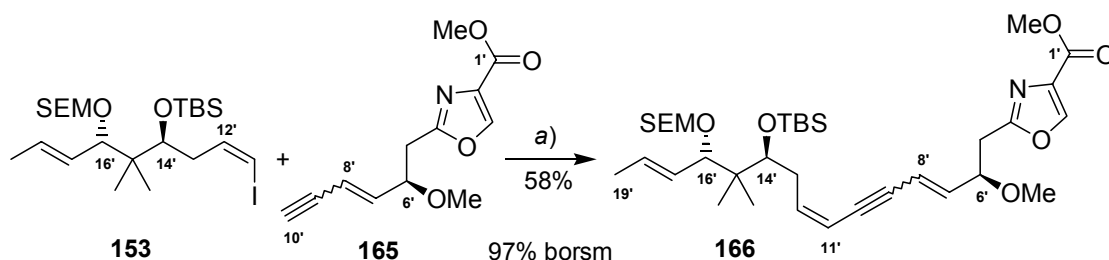
¹⁷¹ Ein Ausweg könnte in der Verwendung weniger basischer Abspaltungsreagentien wie z. B. TAS-F [Tris-(dimethylamino)-schwefel-trimethylsilyldifluorid] oder TBAT [Tetrabutylammonium-difluorotriphenylsilikat] bestehen. Siehe z. B.: (a) Scheidt, K. A.; Chen, H.; Follows, B. C.; Chemler, S. R.; Coffey, D. S.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6436. (b) Gingras, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7381. (c) Pilcher, A. S.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6901.

¹⁷² Stork, G.; Zhao, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5875.

Reaktionsbedingungen erreichen lassen.¹⁷³ Die TMS-Spaltung gelang mit festem TBAF in DCM¹⁷⁴ innerhalb von 90 Minuten ohne merkliche Isomerisierung des *Z*-Enins. Über diese zweistufige Sequenz gelang die Synthese des *Z*-Enins **anti-163** in 46% Ausbeute aus **153** mit einer sehr guten *Z/E*-Selektivität von 25:1.¹⁷⁵

5.3 Synthese der maskierten Disorazol A₁ Südhälfte und eines nicht-natürlichen Analogons

Die Verknüpfung des C-11'/C-19' Vinyliodides **153** mit dem von B. Nieß synthetisierten C-1'/C-10' Baustein **165** gelang unter den bereits im Modellsystem erfolgreichen Reaktionsbedingungen (10 mol% PdCl₂(PPh₃)₂, 30 mol% CuI, Et₃N, CH₃CN). Die maskierte Disorazol A₁ Südhälfte **166** wurde in 58% Ausbeute gebildet (**Schema 62**). Zudem konnte aus dem Reaktionsgemisch ein wesentlicher Anteil des eingesetzten Vinyliodides reisoliert werden, so dass sich eine auf das umgesetzte Vinyliodid bezogene Ausbeute von 97% ergab. Möglicherweise ist das terminale Enin unter den Reaktionsbedingungen nur begrenzt stabil, so dass ein größerer Überschuss erforderlich gewesen wäre. Da das Enin **165** als *E/Z*-Gemisch (2.5:1.0) vorlag, fiel auch die maskierte Südhälfte **166** als Isomerengemisch an, das sich jedoch säulenchromatographisch trennen ließ.



Schema 62 Abschluss der Synthese der maskierten Disorazol A₁ Südhälfte. Reaktionsbedingungen: a) PdCl₂(PPh₃)₂ (0.1 eq.), CuI (0.3 eq.), Et₃N, CH₃CN, -20°C → RT.

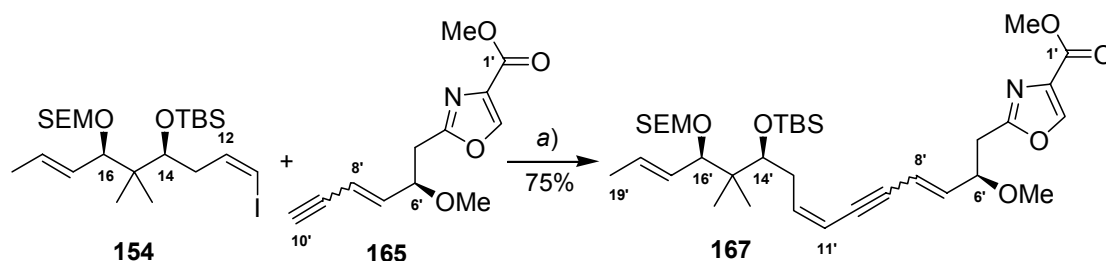
Somit wurde erstmals die maskierte Disorazol A₁ Südhälfte **166** mit der natürlichen absoluten Konfiguration aller Stereozentren synthetisiert. Zusätzlich wurde das nicht-natürliche Vinyliodid **154** mit dem Eninbaustein **165** umgesetzt. Durch leichte Variation der Sonogashira-Bedingungen (Verwendung von DMF anstelle von CH₃CN als Lösemittel; Vormischung der

¹⁷³ Miller, M. W.; Johnson, C. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1582.

¹⁷⁴ TBAF·3H₂O ist in polaren, aprotischen Lösemitteln (DMF, THF) stark basisch, in DCM jedoch nahezu neutral: Wagner, M.; Kunz, H. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 315.

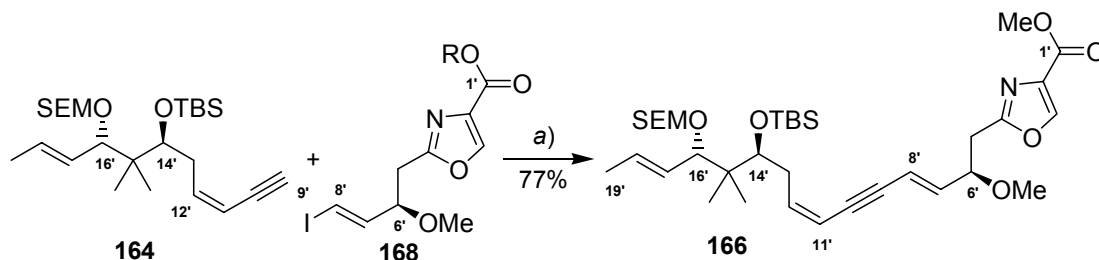
¹⁷⁵ Prinzipiell wäre auch die direkte Verwendung der TMS-geschützten Alkine in Sonogashira-Reaktionen denkbar gewesen, da hierfür in jüngster Vergangenheit Methoden entwickelt worden sind: (a) Nishihara, Y.; Ikegashira, K.; Hirabayashi, K.; Ando, J.-i.; Mori, A.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1780. (b) Koseki, Y.; Omino, K.; Anzai, S.; Nagasaka, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2377. (c) Halbes, U.; Bertus, P.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8641. (d) Halbes, U.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2039.

Katalysatoren mit dem Vinyljodid vor der Zugabe des labilen Alkins) konnte B. Nieß die nicht-natürliche Disorazol A₁ Südälfte **167** in 75% Ausbeute synthetisieren (**Schema 63**).¹⁷⁶ Auch im Falle der nicht-natürlichen Disorazol A₁ Südälfte ließen sich die *E/Z*-Isomere bezüglich der C-7'/C-8' Doppelbindung durch Säulenchromatographie trennen. Erneut war unter den Reaktionsbedingungen der Sonogashira-Reaktion keine Isomerisierung der Doppelbindungen zu beobachten.



Schema 63 Abschluß der Synthese der nicht-natürlichen maskierten Disorazol A₁ Südälfte. Reaktionsbedingungen: a) PdCl₂(PPh₃)₂ (0.1 eq.), CuI (0.3 eq.), Et₃N, DMF, -20°C → RT.

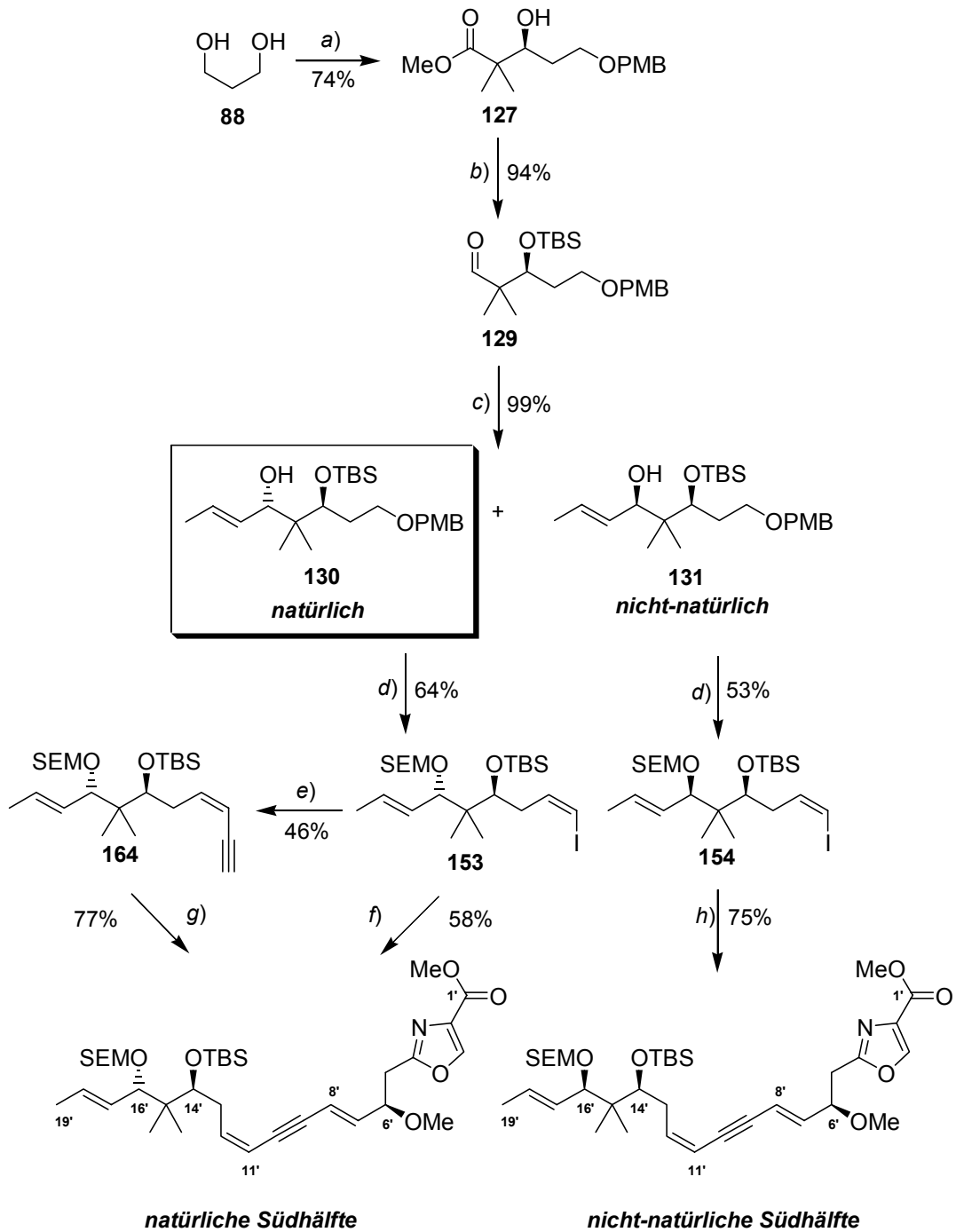
Eine verbesserte Synthese der maskierten Disorazol A₁ Südälfte **166** gelang durch Verknüpfung des Enins **164** mit dem *E*-Vinyljodid **168**, welches *E*-selektiv generiert werden konnte (**Schema 64**). Die Sonogashira-Kupplung lieferte die natürliche maskierte Disorazol A₁ Südälfte **166** als einziges Doppelbindungsisomer in einer sehr guten Ausbeute von 77%.



Schema 64 Verbesserte Synthese der maskierten Disorazol A₁ Südälfte. Reaktionsbedingungen: a) PdCl₂(PPh₃)₂ (0.1 eq.), CuI (0.3 eq.), Et₃N, DMF, -20°C → RT.

In ersten Ansätzen wurde die selektive Entschützung der C-14' TBS-Gruppe von **166** untersucht. Mit einem Überschuss TBAF und TAS-F gelang die selektive Freisetzung des C-14' Alkohols in 30-50% Ausbeute. Weitere Optimierungsversuche sind zur Verbesserung dieser Ausbeute notwendig. Die Basis für die Untersuchung der Dimerisierung von **166** zum maskierten Disorazol C₁ ist damit gelegt worden. Zusammenfassend gelang die Synthese der Südälfte von Disorazol A₁ und C₁ **166** in 12 bzw. 14 Stufen ausgehend von Propandiol **88** mit einer Gesamtausbeute von 12.2 bzw. 7.2% (**Schema 65**). Die Synthese der nicht-natürlichen maskierten Südälfte **167** gelang ebenfalls in 12 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 14.3%.

¹⁷⁶ Nieß, B. *Promotion in Vorbereitung*, Universität Hannover. Eine modifizierte Synthese des C-1'/C-10' Eninbausteins mit verbesserter Selektivität beim Aufbau der C-7'/C-8' Doppelbindung ist gegenwärtig in Arbeit.

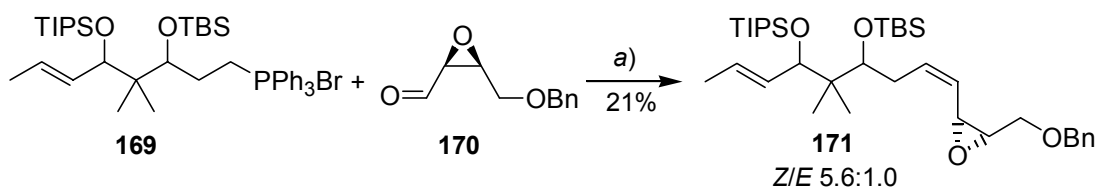


Schema 65 Zusammenfassung der stereoselektiven Synthese der maskierten Disorazol A₁ Südhälfte und eines nicht-natürlichen Analogons. Reaktionsbedingungen: a) 1. PMBCl, NaH, THF/DMSO; 2. SO₃•Pyr, Et₃N, DCM/DMSO, 0°C; 3. *N*-Tos-*D*-Valin, BH₃•DMS, DCM; 4. K₂CO₃, MeOH; b) 1. TBSOTf, 2,6-Lutidin, DMAP, DCM; 2. DIBAH, Toluol; 3. DMP, DCM; c) *trans*-Brompropen, *t*-BuLi, THF/Et₂O, -100°C → -70°C; d) 1. SEMCl, DIPEA, Bu₄NI, DCM; 2. DDQ, DCM/H₂O; 3. SO₃•Pyr, Et₃N, DCM/DMSO, 0°C; 4. ICH₂PPh₃I, NaHMDS, THF/HMPA; e) 1. TMS-C≡CH, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, CH₃CN; 2. TBAF•3H₂O, DCM, 0°C; f) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, **165**, Et₃N, CH₃CN; g) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, **168**, Et₃N, DMF; h) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, **165**, Et₃N, DMF.

6 Synthese der maskierten Disorazol A₁ Nordhälfte

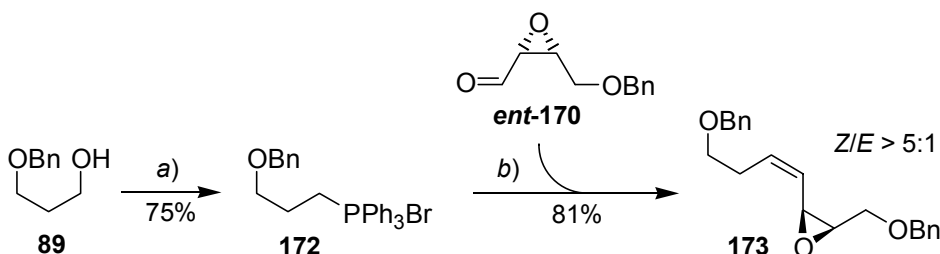
6.1 Modelluntersuchungen zur C-11/C-12 Wittig-Verknüpfung

F. Haunert führte modellhaft die Verknüpfung des racemischen Phosphoniumbromids **169** mit dem enantiomerenreinen Epoxyaldehyd **170** durch (Schema 66).¹⁷⁷ Das Wittig-Produkt **171** konnte in 21% Ausbeute isoliert werden. Da die Ursache der geringen Ausbeute unklar geblieben war, sollte mittels weiterer Modellreaktionen zunächst überprüft werden, ob Wittig-Reaktionen in direkter Nachbarschaft zur Epoxidfunktion in guter Ausbeute und hoher Z-Selektivität realisierbar sind.



Schema 66 Modellversuch zur Wittig-Olefinierung eines C-12/C-19 Phosphoniumsalzes. Reaktionsbedingungen: a) KHMDS, THF, RT.

Als Phosphoniumsalz für diese Modellreaktionen wurde das Phosphoniumbromid **172** in zwei Stufen aus benzyliertem Propandiol **89** hergestellt (Schema 67). Die Wittig-Reaktion von **172** mit dem Epoxyaldehyd *ent*-**170**¹⁷⁸ führte bei Verwendung von KHMDS als Base in sehr guter Ausbeute zum Z-Olefin **173** ($J = 11.1$ Hz).



Schema 67 Modellversuch zum Aufbau der C-11/C-12 Doppelbindung. Reaktionsbedingungen: a) 1. PPh₃, CBr₄, DCM, RT; 2. PPh₃, CH₃CN, Rf, 72 h; b) 1. KHMDS, THF, RT; 2. *ent*-**170**, -78°C → 0°C.

Wurde die Wittig-Reaktion konstant bei -78°C durchgeführt, verbesserte sich die Z-Selektivität auf 18:1 bei fast unveränderter Ausbeute (73%).¹⁷⁹ Diese Resultate verdeutlichten, dass der Aufbau der C-11/C-12 Z-Doppelbindung prinzipiell durch eine Wittig-Reaktion realisierbar war.

¹⁷⁷ Haunert, F. *Diplomarbeit*, Universität Hannover 1999.

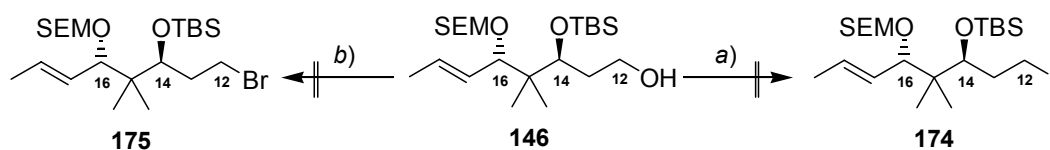
¹⁷⁸ Der Epoxyaldehyd **172** wurde durch Monobenzylierung, Sharpless-Epoxidierung und Parikh-Doering-Oxidation aus *cis*-Butendiol hergestellt.

¹⁷⁹ Siehe auch: Kleinert, M. *Diplomarbeit*, Universität Hannover 2001.

6.2 Darstellung der C-12/C-19 Bromide und Iodide

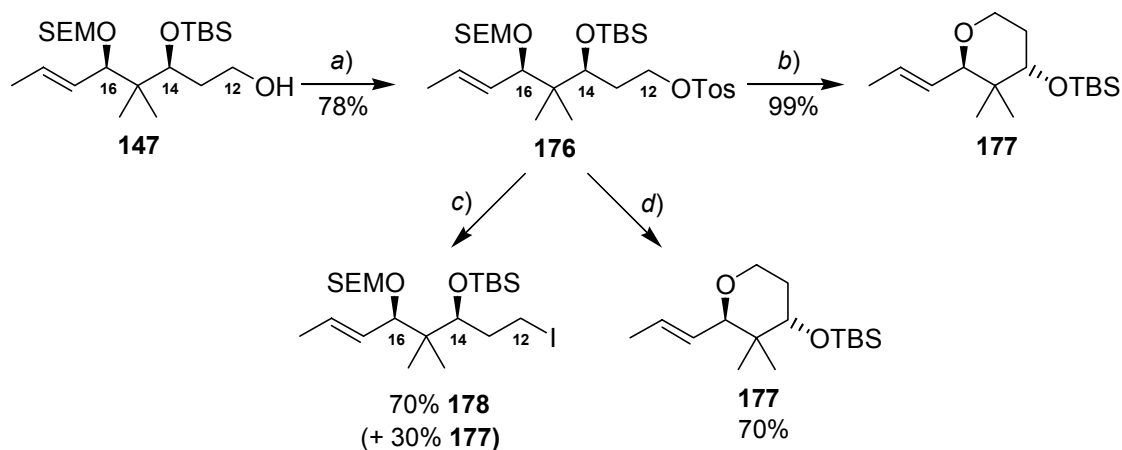
Normalerweise erfordert die Überführung eines Bromides in ein Triphenylphosphoniumbromid härtere Reaktionsbedingungen als die entsprechende Transformation eines Iodides. Daher sollte neben dem C-12 Bromid auch das C-12 Iodid synthetisiert werden. Als Ausgangspunkt wurden die SEM-geschützten Alkohole **146** und **147** verwendet.

Überraschenderweise führte die Behandlung von **146** mit PPh₃/I₂/Imidazol bzw. mit PPh₃/CBr₄ weder zur Bildung des Iodides **174** noch des Bromides **175** (Schema 68). Im letzteren Fall wurde ein definiertes Reaktionsprodukt isoliert, das im ¹H-NMR-Spektrum jedoch nicht die Signale einer SEM-Gruppe zeigte.



Schema 68 Versuchte Überführung von **146** in das Iodid **174** oder das Bromid **175**. a) Imidazol, PPh₃, I₂, CH₃CN/MTB-Ether, 0°C → 50°C; b) CBr₄, PPh₃, Toluol, RT.

Eine detaillierte Untersuchung wurde mit dem nicht-natürlichen C-12/C-19 Baustein **147** durchgeführt. Die Ergebnisse bestätigten, dass unter diversen Halogenierungsbedingungen SEM-Entschützung stattfand (Schema 69).

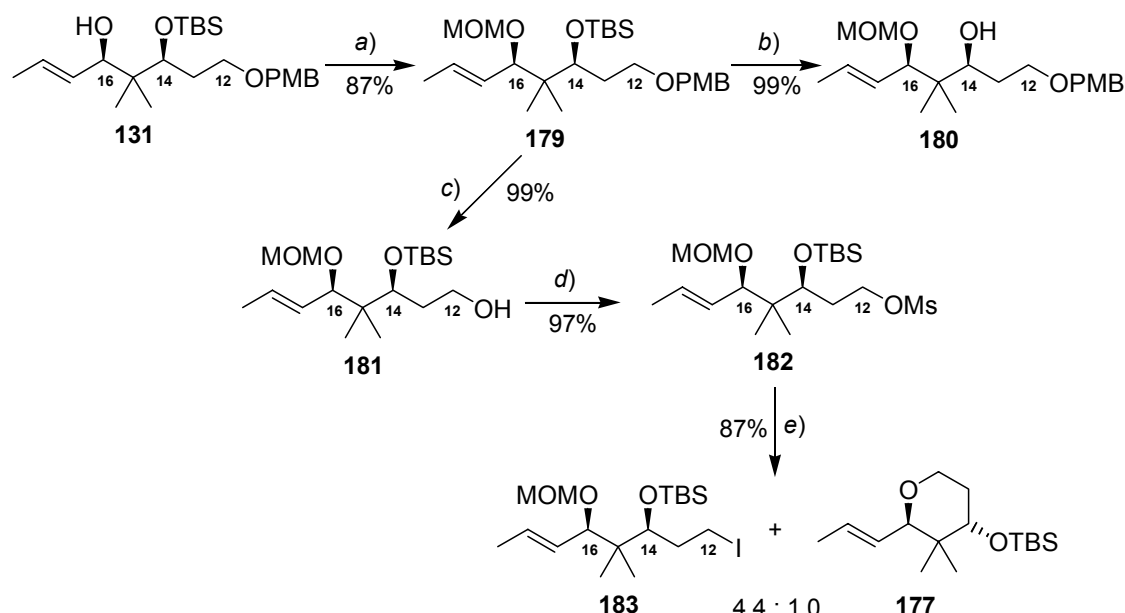


Schema 69 Halogenierungsversuche des Tosylates **176**. Reaktionsbedingungen: a) TosCl, Et₃N, DMAP, DCM, 0°C; b) LiBr, Aceton, RT; c) NaI, NaHCO₃, Aceton, 55°C; d) NaI, 18-Krone-6, DMF, 50°C.

Zwar gelang die Überführung des Alkohols **147** in das Tosylat **176** problemlos, die Behandlung dieses Tosylates mit LiBr führte aber quantitativ zu Verbindung **177**, der aufgrund der NMR- und MS-Spektren die gezeigte Struktur zugeordnet wurde. Offensichtlich fand nach der Abspaltung der SEM-Gruppe durch S_N2-Reaktion an C-12 eine Cyclisierung zum THP-Derivat statt. Wurde das Tosylat **176** mit NaI/NaHCO₃ in Aceton unter Rückfluss behandelt, resultierte zwar die Bildung des gewünschten Iodides **178**, dieses fiel aber im chromatographisch nicht

trennbaren Gemisch mit dem Cyclisierungsprodukt **177** an ($178/177 = 2.3:1.0$). Bei Lagerung dieses Gemisches trat weitere Zersetzung des Iodids ein. Erfolgte die Iodierung unter Zusatz eines Kronenethers, wurde ausschließlich das Cyclisierungsprodukt **177** isoliert.

Die vergeblichen Versuche zur reinen Darstellung der C-12 Halogenide zogen eine Modifikation des Schutzgruppenkonzeptes nach sich. Die SEM-Schutzgruppe der C-16 Alkoholfunktion war offensichtlich nicht kompatibel mit den gängigen Halogenierungsreagentien,¹⁸⁰ so dass sie durch eine robustere Schutzgruppe ersetzt werden musste. Erste Wahl hierbei war die Schützung als Methoxymethylether (MOM-Ether), da damit die Orthogonalität zur C-14 TBS-Schutzgruppe weiterhin gegeben sein sollte. Ferner sind MOM-Ether im Vergleich zu SEM-Ethern hinreichend stabiler, um die Halogenierungsbedingungen unbeschadet zu überstehen. Tatsächlich erwies sich die letzte Annahme als falsch (**Schema 70**).



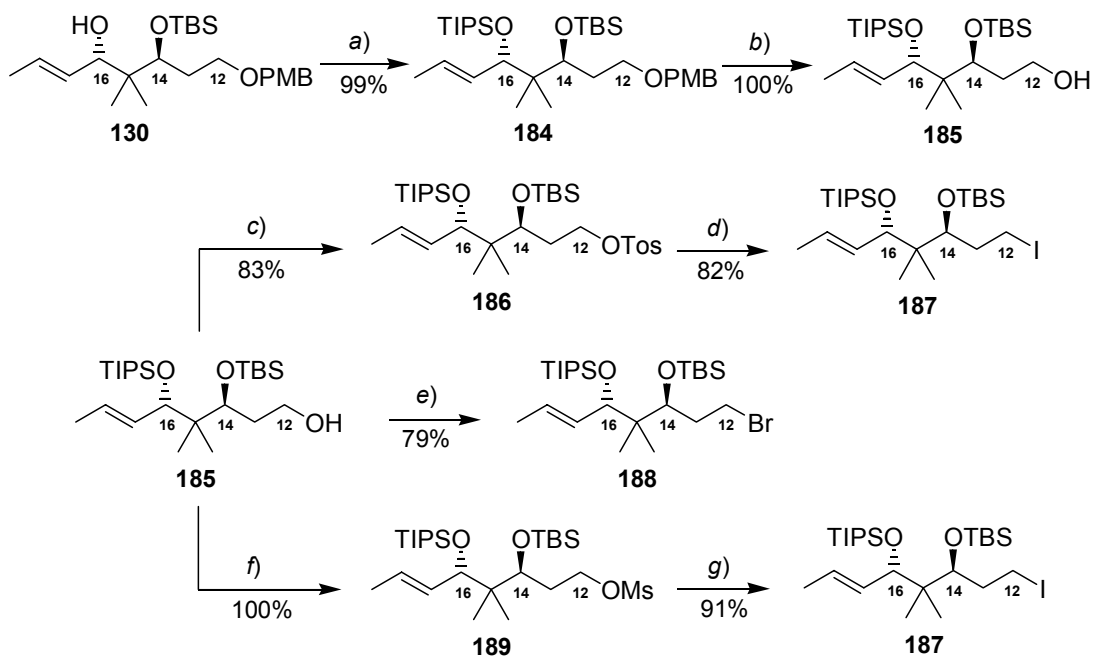
Schema 70 Testsequenz mit C-16 MOM-Schutzgruppe. Reaktionsbedingungen: a) MOMCl (6.0 eq.), DIPEA (12.0 eq.), DMAP, DCM, RT; b) TBAF (6.0 eq.), THF, 60°C; c) DDQ, DCM/H₂O; d) MsCl, Et₃N, DMAP, DCM, 0°C; e) NaI; NaHCO₃, Aceton, Rf, 4 h.

Als Modellsystem diente wiederum der nicht-natürliche C-12/C-19 Baustein **131**, der mit einem Überschuss MOMCl/Hünig-Base in den korrespondierenden MOM-Ether **179** überführt wurde. Der Versuch der selektiven Freisetzung der C-14 Alkoholfunktion war mit einem großen Überschuss TBAF bei erhöhter Temperatur erfolgreich. Die PMB-Entschützung von **179** gelang ebenso wie die Mesylierung des primären Alkohols **181** ohne Probleme. Die Umsetzung des

¹⁸⁰ Die Abspaltung von SEM-Gruppen durch Halogenidionen ist literaturbekannt, erfordert üblicherweise aber große Reagentienüberschüsse bzw. verschärfte Reaktionsbedingungen. Kürzlich wurde allerdings eine neue SEM-Abspaltungsmethode mit Hilfe von CBr₄ veröffentlicht: Chen, M.-Y.; Lee, A. S.-Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1384.

Mesylates **182** führte aber nicht zum reinen C-12 Iodid **183**, sondern lieferte ein Gemisch mit dem Cyclisierungsprodukt **177**. Die chromatographische Trennung von **183** und **177** war nicht möglich, so dass diese Sequenz ebenfalls nicht weiterverfolgt wurde.

Nachdem acetalische Schutzgruppen unter den erforderlichen Halogenierungsbedingungen nicht die notwendige Stabilität gezeigt hatten, wurde als Schutzgruppe der C-16 Alkoholfunktion auf einen TIPS-Ether zurückgegriffen. Zwar war diese Wahl unter dem Gesichtspunkt der Atomökonomie problematisch, ebenso wie eine spätere selektive Entschützung der C-14 TBS-Gruppe in Anwesenheit der C-16 TIPS-Schutzgruppe vermutlich erhebliche Optimierungsarbeit erfordern würde.¹⁸¹ Für die Fortsetzung der Synthesesequenz war die Verwendung einer sehr robusten Schutzgruppe jedoch unumgänglich.¹⁸²



Schema 71 Synthese der C-12/C-19 Bromide und Iodide. Reaktionsbedingungen: a) TIPSOTf, 2,6-Lutidin, DMAP, DCM; b) DDQ, DCM/H₂O 10:1, RT; c) TosCl, Et₃N, DMAP, DCM, 0°C; d) NaI, NaHCO₃, Aceton, Rf; e) 1. MsCl, Et₃N, DMAP, THF, 0°C; 2. LiBr, DMF, 55°C; f) MsCl, Et₃N, DMAP, THF, 0°C; 2. NaI, NaHCO₃, Aceton, Rf.

Die Schützung der C-16 Alkoholfunktion gelang nur unter Verwendung von TIPSOTf (**Schema 71**). DDQ-Entschützung lieferte den primären Alkohol **185**. Die Überführung in das Iodid **187**

¹⁸¹ Eine erste Testsequenz hat gezeigt, dass die C-14 TBS-Schutzgruppe unter Standardentschützungsbedingungen für TBS-Ether nicht abgespalten werden konnte (z. B. TBAF/RT, PPTS/EtOH/Rf, HF•Pyr/MeOH/45°C, HOAc/THF/H₂O). Mit TBAF bei 50°C gelingt die Abspaltung der TBS- und TIPS-Gruppe in sehr guter Ausbeute. Somit besteht die Möglichkeit, auf später Stufe beide Silylschutzgruppen abzuspalten und die sterisch weniger anspruchsvolle C-16 Alkoholfunktion selektiv erneut zu schützen.

¹⁸² Eine weitere untersuchte Alternative bestand darin, die C-14 Alkoholfunktion als TES-Ether zu schützen. Damit wäre eine spätere Schützung der C-16 Alkoholfunktion als TBS-Ether ermöglicht worden. Eine Testsequenz zeigte aber, dass die TES-Schutzgruppe in der ausgearbeiteten Synthese keine ausreichende Stabilität besaß.

gelang einerseits über das Tosylat **186**, andererseits auch über das Mesylat **189**. Bei der Tosylierung war eine strikte Temperaturkontrolle erforderlich, um den Austausch des Tosylates durch freigesetztes Chlorid zu unterdrücken. Die Mesylierung erfolgte deutlich schneller als die Tosylierung, und auch die Transformation des Mesylats in das Iodid **187** erforderte kürzere Reaktionszeiten, so dass für größere Ansätze auf die Mesylat-Route zurückgegriffen wurde. Das korrespondierende Bromid **188** wurde ebenfalls aus dem Mesylat **189** hergestellt, wobei letzteres nicht zwischenisoliert werden mußte.¹⁸³

Zusammenfassend wurde unter Verwendung einer TIPS-Schutzgruppe für die C-16 Alkoholfunktion die Synthese der Phosphoniumsalzvorläufer erfolgreich abgeschlossen, so dass nunmehr die Bildung der Phosphoniumsalze sowie deren Umsetzung in Wittig-Reaktionen untersucht werden konnte.

6.3 Phosphoniumsalzbildung und Synthese der maskierten Disorazol A₁ Nordhälfte

Die Bildung eines Phosphoniumsalzes wurde zunächst ausgehend vom C-12 Bromid **188** versucht. Erhitzen von **188** in Acetonitril unter Rückfluss mit 1.3 Äquivalenten Triphenylphosphin ergab innerhalb von 24 h nur geringen Umsatz. Weder eine verlängerte Reaktionszeit noch die Verwendung eines Ultraschallbades verbesserten die Umsetzung zum Phosphoniumbromid.¹⁸⁴

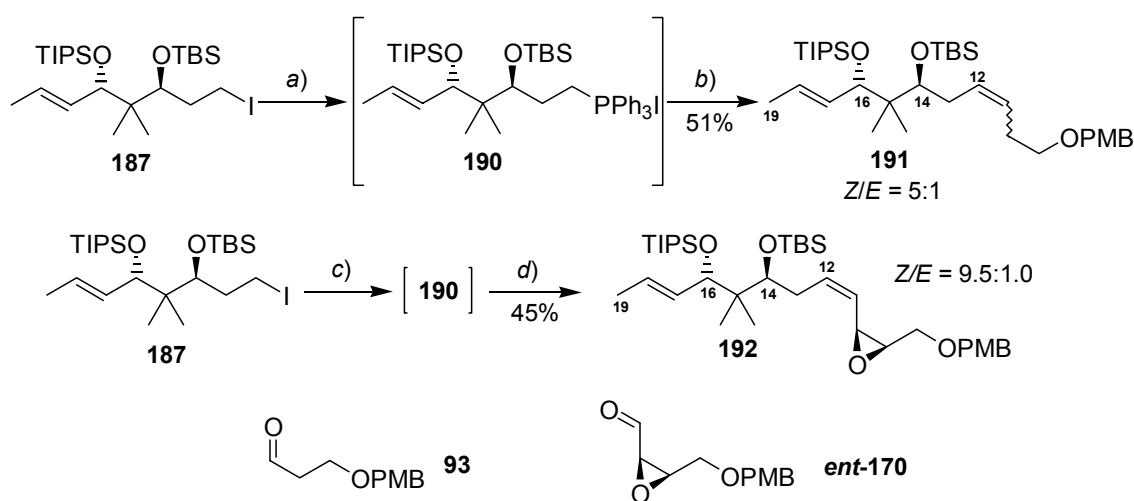
Die Überführung in das Phosphoniumsalz sollte ausgehend vom C-12 Iodid **187** leichter möglich sein. Erhitzen von **187** in Acetonitril unter Rückfluss mit 1.2 Äquivalenten PPh₃ führte in ca. 50% zum Phosphoniumsalz, die Verwendung eines größeren Überschusses an PPh₃ änderte daran nichts.¹⁸⁵ Als nächstes wurde die Bildung des Phosphoniumiodides unter lösemittelfreien Bedingungen untersucht. Hierzu wurde das Iodid **187** mit 1.2 Äquivalenten PPh₃ vermischt und bei 85°C aufgeschmolzen. Die Schmelze wurde für weitere 8 h bei 85°C gerührt und anschließend NMR-spektroskopisch untersucht. Das NMR-Spektrum zeigte etwa 1/3 Phosphoniumiodidbildung. Nach weiteren 72 h bei 85°C zeigten die Spektren vor allem Zersetzung. Da die NMR-spektroskopische Untersuchung der Rohprodukte bedingt durch die hohe Signaldichte nur begrenzt aussagekräftig war, wurden die Gemische ohne weitere Reinigung in die Wittig-Reaktion eingesetzt, um sicherzugehen, dass ein Phosphoniumsalz

¹⁸³ Eines neues Verfahren ermöglicht die direkte Überführung von PMB-Ethern in Bromide: Yadav, J. S.; Mishra, R. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5419.

¹⁸⁴ Die Überführung von Bromiden in Triphenylphosphoniumbromide ist auch unter mechanischer Einwirkung möglich: Balema, V. P.; Wiench, J. W.; Pruski, M.; Percharsky, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6244.

¹⁸⁵ Smith, A. B.; Adams, C. M.; Kozmin, S. A.; Paone, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5925.

gebildet worden war (**Schema 72**). Hierzu wurde zunächst das Iodid **187** ohne Lösemittel für 20 h mit 1.5 Äquivalenten Triphenylphosphin bei 85°C behandelt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und die sich bildende glasartige Mischung in THF aufgenommen, bei -78°C mit NaHMDS behandelt und anschließend der Modellaldehyd **93** zugesetzt. Nach 4 h bei -78°C wurde in 51% Ausbeute ein Gemisch der Wittig-Produkte **191** isoliert.¹⁸⁶ Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren zeigten ein Hauptprodukt ($\geq 5:1$), die Signale der neugebildeten C-11/C-12 Doppelbindung lagen bei 130.7 und 125.7 ppm. Durch ¹H-¹H-COSY- und HMQC-Messung konnten alle Signale des Hauptproduktes eindeutig zugeordnet werden. Eine Zuordnung der Geometrie der neugebildeten Doppelbindung war mittels des ¹H-NMR-Spektrums nicht möglich, da die C-11/C-12 Protonen mit den C-17/C-18 Protonen überlagerten.

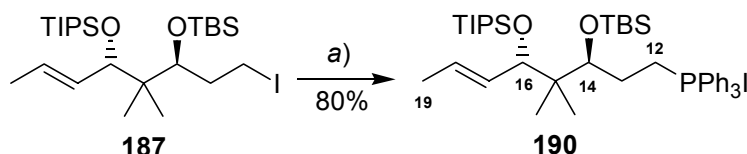


Schema 72 One-pot Phosphoniumiodidbildung-Wittig-Reaktion. Reaktionsbedingungen: a) PPh_3 (1.5 eq.), 85°C, 20 h; b) 1. NaHMDS, THF, -78°C, 1 h; 2. **93** (1.2 eq.), -78°C, 4 h; c) PPh_3 (2.0 eq.), 85°C, 20 h; d) 1. NaHMDS, THF, -78°C, 1 h; 2. **ent-170** (1.4 eq.), -78°C, 3 h.

Eine Inkrementenabschätzung legte nahe, dass bei Verwendung des Aldehydes **ent-170** keine Überlagerung der olefinischen Protonen im ¹H-NMR-Spektrum zu erwarten war. Die one-pot Phosphoniumiodidbildung-Wittig-Reaktion von **187** mit **ent-170** lieferte das Wittig-Produkt **192** in 45% Ausbeute mit einer Z/E -Selektivität von 9.5:1.0 ($J = 11.1$ Hz). In Analogie wurde auch dem Hauptisomer von **191** die Z -Konfiguration zugewiesen. Die isolierten Ausbeuten der Wittig-Produkte **191** und **192** untermauerten die Annahme, dass die Bildung des Phosphoniumsalzes nur zu ca. 50% erfolgt war. Eine Verbesserung der Gesamtausbeuten der Wittig-Produkte verlangte die Optimierung der Bildung des Phosphoniumiodides aus **187**. Wurde jedoch die Dauer der Phosphoniumsalzbildung auf 48h gesteigert (mit 1.2 Äquivalenten PPh_3), lieferte die anschließende one-pot Wittig-Reaktion mit **ent-170** das Wittig-Produkt **192** nur noch in 25% Ausbeute.

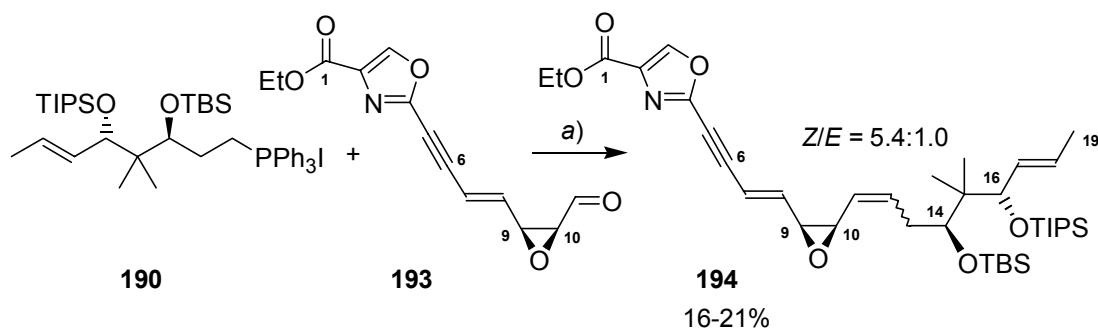
¹⁸⁶ Das vermeintliche Startmaterial **187** wurde zu 22% reisoliert, das ¹H-NMR-Spektrum zeigte aber deutliche Zersetzungsspuren.

Eine Literaturrecherche zeigte, dass die Bildung von Phosphoniumsalzen im Abstand von fünf oder sechs Kohlenstoffatomen zu einer Doppelbindung problematisch sein kann, da intramolekulare Cyclisierungen auftreten können.¹⁸⁷ In diesen Fällen wurden die Phosphoniumsalze unter Hochdruckbedingungen und/oder unter Zusatz von Hünig-Base generiert. Die Umsetzung des Iodides **187** mit Triphenylphosphin und Hünig-Base in einem verschlossenen Reaktionsgefäß führte tatsächlich innerhalb von 20 h zur Bildung des Phosphoniumsalzes, welches durch Säulenchromatographie in 80% Ausbeute isoliert werden konnte (**Schema 73**). Das ¹³C-NMR-Spektrum des Phosphoniumiodides **190** zeigte für die dem Phosphor benachbarten Kohlenstoffatome typische ¹³C-³¹P-Kopplungen.



Schema 73 Bildung des Phosphoniumiodides **190** bei erhöhtem Druck. Reaktionsbedingungen: a) PPh₃ (1.8 eq.), DIPEA (3.0 eq.), 85°C, Ar, 20 h, verschlossenes Reaktionsgefäß.

Nach der Isolierung des Phosphoniumsalzes **190** stand der Wittig-Verknüpfung zur Synthese der Disorazol A₁ Nordhälfte nichts mehr im Wege (**Schema 74**). Zunächst wurde erneut eine *one-pot* Phosphoniumiodidbildung-Wittig-Reaktion mit dem von U. Eggert synthetisierten C-1/C-11 Aldehyd **193** durchgeführt. Unter den in den Modellsystemen verwendeten Reaktionsbedingungen wurde die maskierte Disorazol A₁ Nordhälfte **194** in 21% Ausbeute als *Z/E*-Isomerenmischung isoliert. Als Hauptisomer wurde eindeutig das *Z*-Isomer ($J = 11.1$ Hz) identifiziert. Das ¹³C-NMR- und das ¹H-¹H-COSY-NMR-Spektrum sowie ein ESI-MS bestätigten die Struktur von **194**. Somit war erstmals die stereoselektive Synthese einer maskierten Disorazol A₁ Nordhälfte gelungen.



Schema 74 Synthese der maskierten Disorazol A₁ Nordhälfte **194**. Reaktionsbedingungen: a) 1. **190**, NaHMDS, THF, -78°C; 2. **193**, -78°C.

¹⁸⁷ Siehe z. B.: (a) Smith, A. B.; Qiu, Y.; Jones, D. R.; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12011. (b) Martello, L. A.; LaMarche, M. J.; He, L.; Beauchamp, T. J.; Smith, A. B.; Horwitz, S. B. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 843. (c) Wipf, P.; Xu, W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6556.

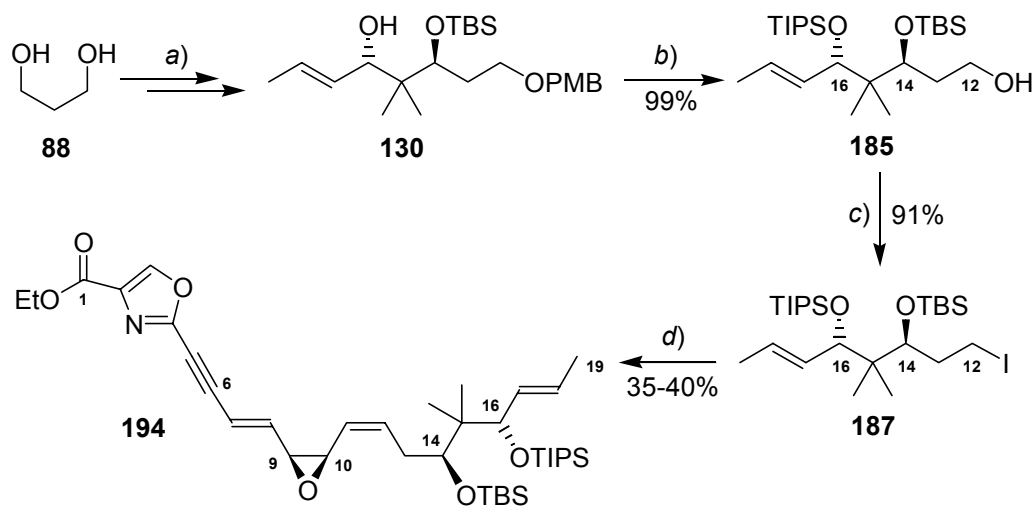
Die geringe Ausbeute der Wittig-Verknüpfung erforderte weitere Optimierungsarbeit, die in Zusammenarbeit mit U. Eggert erfolgte. Weder der Zusatz von Hünig-Base bei der *one-pot* Phosphoniumiodidbildung-Wittig-Reaktion noch die Verwendung des isolierten Phosphoniumsalzes **190** führten zu einer Verbesserung der Ausbeute. Auffällig in allen drei Reaktionen war, dass die Bildung des Wittig-Produktes zunächst sehr schnell erfolgte, nach ca. 30 Minuten aber keinerlei weiterer Umsatz zu detektieren war. Die Dunkelfärbung der Reaktionslösung direkt nach Zugabe des Aldehyds **193** könnte darauf hindeuten, dass parallel zur Wittig-Reaktion auch die Zersetzung des Aldehyds unter den stark basischen Reaktionsbedingungen erfolgte. Die langsame Zugabe des Aldehyds innerhalb von 30 Minuten führte nicht zu einer Erhöhung der Ausbeute.

Eine deutliche Verbesserung der Ausbeute wurde durch die Verwendung von *n*-Butyllithium als Base und Zusatz von HMPA vor der Aldehydzugabe erreicht.¹⁸⁸ Die maskierte Disorazol A₁ Nordhälfte **194** konnte nunmehr in 35-40% als reines *Z*-Isomer isoliert werden. Mit dem Modellaldehyd *ent*-**170** wurde unter diesen Reaktionsbedingungen das Wittig-Produkt **192** in 80% Ausbeute isoliert. Dieses Ergebnis belegt, dass vermutlich das Oxazol für die schlechte Ausbeute der Wittig-Reaktion mit **193** verantwortlich ist. Eine Deprotonierung der C-3 Position des Oxazols könnte unter den Ylid-Bildungsbedingungen stattfinden und somit Parallelreaktionen eröffnen, die zu einem schnellen Verbrauch des Aldehyds **193** führen.¹⁸⁹

Trotz der optimierungsbedürftigen Ausbeute der Wittig-Reaktion zwischen dem C-1/C-11 Aldehyd **193** und dem C-12/C-19 Phosphoniumsalz **190** konnte die Synthese der maskierten Disorazol A₁ Nordhälfte **194** erfolgreich durchgeführt werden. **Schema 75** fasst die Gesamtsequenz zusammen. Die Synthese der maskierten Disorazol A₁ Nordhälfte verbunden mit dem stereoselektiven Aufbau von vier Stereozentren und dem definiert konfigurierten Aufbau von zwei Doppelbindungen gelang in 13 Stufen ausgehend von Propandiol mit einer Gesamtausbeute von 10.4-11.9%. Die Gesamtausbeute zur Darstellung des Phosphoniumiodides **190** beträgt sogar 25.3%. Die hohe Konvergenz und stereochemische Flexibilität der entwickelten Synthesestrategie sollte die Synthese von nicht-natürlichen Nordhälften ermöglichen.

¹⁸⁸ (a) Corey, E. J.; Marfat, A.; Munroe, J.; Kim, K. S.; Hopkins, P. B.; Brion, F. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1077. (b) Corey, E. J.; Clark, D. A.; Goto, G.; Marfat, A.; Mioskowski, C.; Samuelsson, B.; Hammarström, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1436. (c) Nicolaou, K. C.; Rutjes, F. P. J. T.; Theodorakis, E. A.; Tiebes, J.; Sato, M.; Untersteller, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1173.

¹⁸⁹ Nicolaou *et al.* führten in ihrer Totalsynthese von Diazonamide A die Abstraktion des Oxazolprotons mit *n*-Butyllithium als Base herbei: Nicolaou, K. C.; Bella, M.; Chen, D. Y.-K.; Huang, X.; Ling, T.; Snyder, S. A. *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3645.

Synthese der maskierten Disorazol A₁ Nordhälfte

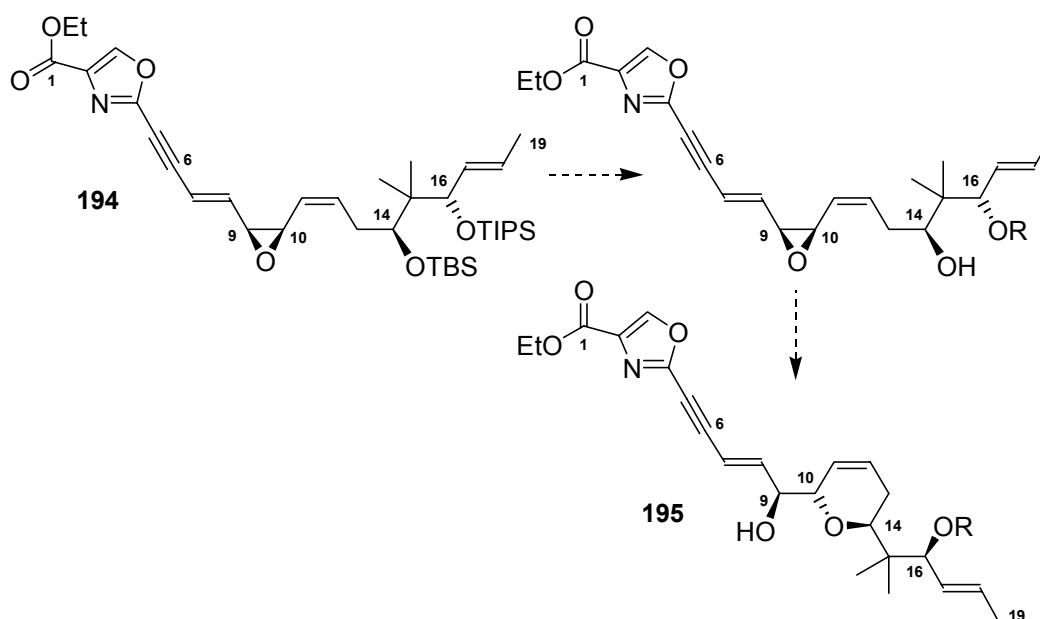
Schema 75 Zusammenfassung der asymmetrischen Synthese der maskierten Nordhälfte von Disorazol A₁.
 Reaktionsbedingungen: a) siehe **Schema 65**; b) 1. TIPSOTf, 2,6-Lutidin, DMAP, DCM; 2. DDQ, DCM/H₂O, 0°C; c) 1. MsCl, Et₃N, DMAP, THF; 2. NaI, NaHCO₃, Aceton, Rf; d) 1. PPh₃, DIPEA, 85°C; 2. NaHMDS, **193**, THF, -78°C.

7 Ausblick

Nach der im Rahmen der vorliegenden Dissertation erreichten, stereoselektiven Synthese der maskierten Disorazol A₁ Nord- und Süd­hälfte sind für die Fortführung des Projektes zwei Schwerpunkte möglich: Einerseits könnte die Totalsynthese des Naturstoffs Disorazol A₁ im Vordergrund stehen, andererseits könnte schon frühzeitig auf die Synthese von Derivaten abgezielt werden.

Die verbleibenden synthetischen Hürden zur Fertigstellung der Synthese von Disorazol A₁ umfassen folgende Bereiche:

- Die selektive Freisetzung der C-14 Alkoholfunktion der Disorazol A₁ Nord­hälfte **194** wird intensive Optimierungsarbeit erfordern, da neben der bereits beschriebenen Selektivitätsproblematik in Bezug auf die C-16 TIPS-Schutzgruppe auch die intramolekulare Epoxidöffnung unter Bildung des Dihydropyran­derivates **195** für zusätzliche Schwierigkeiten sorgen könnte (Schema 76).¹⁹⁰



Schema 76 Mögliche Epoxidöffnung nach Freisetzung der C-14 Hydroxylgruppe.

- In der Süd­hälfte ist die selektive Freisetzung der C-14' Alkoholfunktion hingegen möglich, wenn auch weitere Arbeit zur Optimierung der Ausbeute erforderlich ist. Die Hydrolyse der C-1' Esterfunktion sollte unter den von Meyers *et al.* angewendeten Reaktionsbedingungen realisierbar sein.

¹⁹⁰ Im Rahmen der Strukturaufklärung von Disorazol A₁ wurde eine analoge Cyclisierung unter Verwendung von La(OTf)₃ in quantitativer Ausbeute durchgeführt: GBF-Jahrsbericht 1999/2000.

- Die Bildung des 30-gliedrigen Macrodiolids aus Nord- und Südhälfte beinhaltet weitere potentiell problematische Teilschritte, wie die Arbeiten von Meyers *et al.* gezeigt haben. Insbesondere die Bildung des 15-gliedrigen Macrolactons sowie Umesterungen unter Bildung der 32- und 34-gliedrigen Macrodiolide müssen als mögliche Nebenreaktionen in Betracht gezogen werden.
- Die Transformation der Alkine in die *Z*-Olefine muss für Nord- und Südhälfte untersucht werden, um die optimierten Bedingungen dann auf das Macrodiolid übertragen zu können.

Unter synthetischen Gesichtspunkten sollte daher zunächst die Synthese des C_2 -symmetrischen Disorazols C_1 im Vordergrund stehen, da die Nordhälftenproblematik (TBS-Entschützung, Epoxidöffnung) zunächst ausgeklammert werden kann und der präparative Schwerpunkt auf die herausfordernde Cyclisierungssequenz gelenkt würde. Darüberhinaus erwarten die Ergebnisse unseres *Rational Design* (siehe Kapitel 3) ihre präparative Bestätigung.

Aus Sicht der biologischen Relevanz wäre die Totalsynthese von Disorazol A_1 nur begrenzt sinnvoll, da die Bioaktivität von Disorazol A_1 intensiv untersucht worden ist, wogegen über die Bioaktivität der anderen Vertreter der Disorazol-Familie keine Resultate vorliegen. Ein synthetischer Zugang zu Disorazol C_1 sollte daher v. a. zur Aufklärung von dessen biologischer Wirkung ausgenutzt werden. Aus denselben Gründen wäre die Synthese von Disorazol A_1 Derivaten hochinteressant, da somit ein Einstieg in SAR-Studien zu Disorazol A_1 erfolgen könnte. In diesem Zusammenhang ist auch die Untersuchung der Bioaktivität der monomeren Disorazolhälften sinnvoll, da bislang nicht auszuschließen ist, dass nur eine Hälfte des Macrodiolides für die biologische Wirkung von Disorazol A_1 verantwortlich ist. Die maskierten Hälften sowie die maskierten Diolide sollten ebenfalls biologisch evaluiert werden.

Die Struktur von Disorazol A_1 weist viele potentielle Ansatzpunkte für Derivatisierungen auf. In **Abbildung 17** sind die wichtigsten Module für Derivatisierungen aufgeführt. Im Vordergrund sollte dabei die Synthese von Derivaten stehen,

- die über eine verbesserte Stabilität verfügen;
- die eine vereinfachte Struktur besitzen und somit eine Verkürzung der Synthese ermöglichen;
- die durch geringfügige Modifikationen der entwickelten Syntheseroute präparativ darstellbar sind.

Vor dem Hintergrund einer verbesserten Stabilität wäre eine Modifikation der Epoxidgruppe der Disorazol A_1 Nordhälfte von Interesse (**Modul A**). Die SAR-Studien am Epothilon A können hierbei als Vorbild dienen (siehe Kapitel 1.2.2.4). Eine erhöhte Stabilität könnte z. B. durch Einbau eines Cyclopropan erreicht werden. Das Epoxid ließe sich auch durch eine vicinale

Diolformation ersetzen, wie es sich z. B. beim natürlichen Disorazol B₂ findet. Die biologische Funktion der Epoxideinheit ist bisher nicht bekannt: Sie kann einerseits als konformative Klammer dienen (wie es z. B. beim Epothilon A angenommen wird), andererseits könnte die Bindung an das biologische Target auch irreversibel über einen nukleophilen Angriff auf das Epoxid erfolgen (wie z. B. beim Cryptophycin).¹⁹¹ Dient das Epoxid lediglich als Element zur konformativen Fixierung, sollte diese Funktion auch durch ein Cyclopropan, ein Aziridin, ein Acetonid oder eine Doppelbindung erreichbar sein.

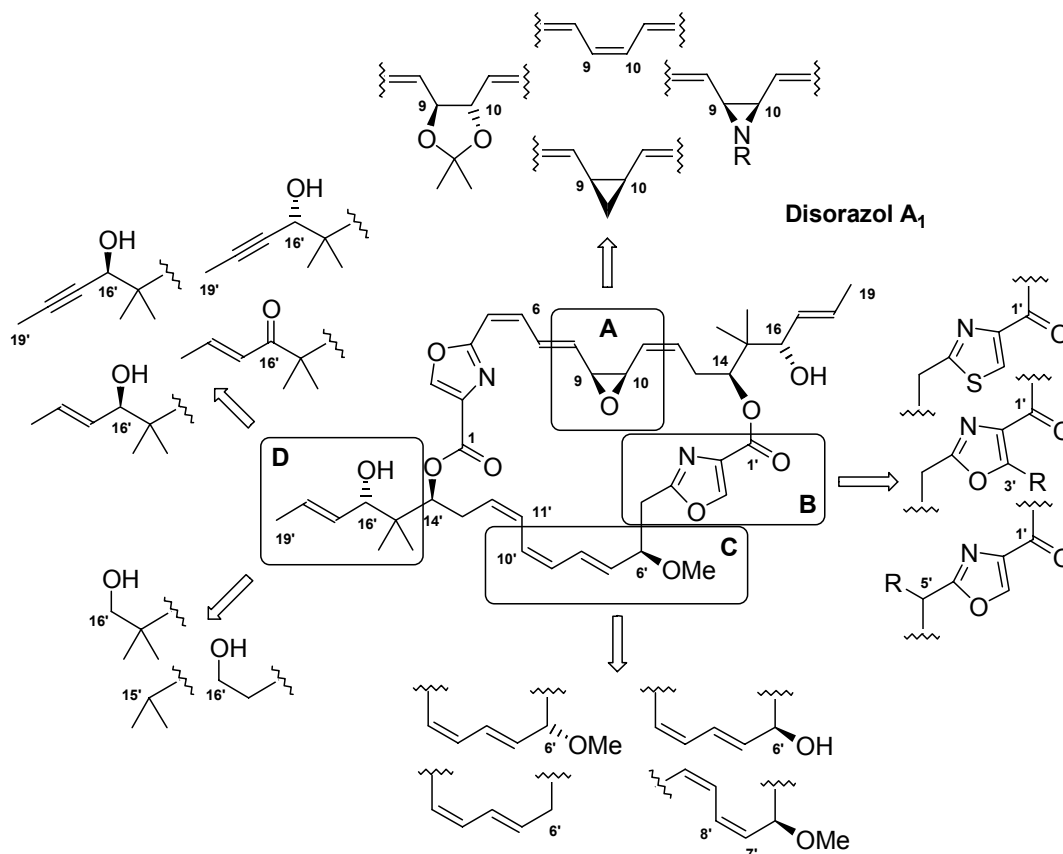
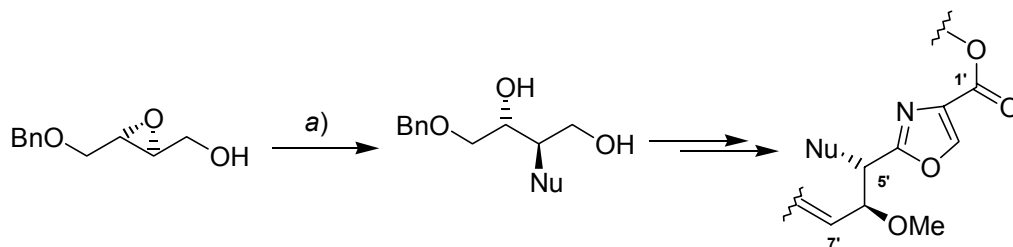


Abbildung 17 Potentielle Derivatisierungselemente von Disorazol A₁; Module A – D.

Eine Veränderung im **Modul B** ist interessant, da die Heteroaromaten als Wechselwirkungspartner für aromatische Gruppen des biologischen Targets dienen könnten, so dass Variationen in diesem Bereich sehr starke Auswirkungen in der biologischen Aktivität bewirken würden (wie z. B. bei der Modifikation der Thiazolseitenfunktion des Epothilon A). Der Einbau eines Thiazols wäre eine biosynthetisch naheliegende Derivatisierung, da Thiazole häufig in Polyketidnaturstoffen zu finden sind. Zusätzliche Funktionalitäten könnten sowohl am C-3' als auch am C-5' Kohlenstoffatom eingefügt werden. Eine ergänzende Funktionalisierung an C-5' würde allerdings eine modifizierte Synthesestrategie für das C-1'/C-7' Fragment

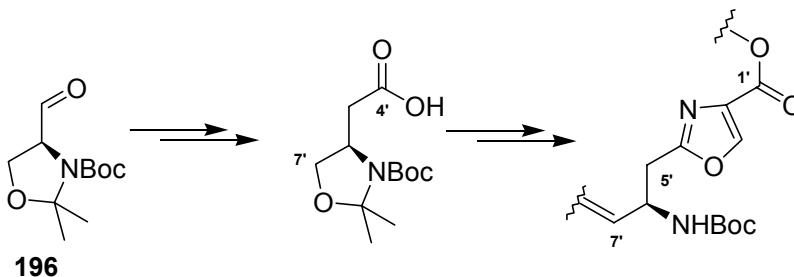
¹⁹¹ Golakoti, T.; Ogino, J.; Heltzel, C. E.; Husebo, T. L.; Jensen, C. M.; Larsen, L. K.; Patterson, G. M. L.; Moore, R. E.; Mooberry, S. L.; Corbett, T. H.; Valeriote, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12030.

erfordern. Denkbar wäre z. B. die Nutzung von nukleophilen Epoxidöffnungsreaktionen (siehe z. B. **Schema 77**).¹⁹²



Schema 77 Funktionalisierung der C-5' Position. Reaktionsbedingungen: a) *n*-BuLi, Me₂AlNu, DCM.

Modifikationen des **Moduls C** könnten neben einer Variation der Konfiguration des C-6' Stereozentrums auch eine freie Hydroxylfunktion an C-6' oder sogar ein Aussparen dieser Sauerstofffunktionalität umfassen. Da das C-7'/C-8' Z-Isomer als Nebenprodukt der Synthese der maskierten Disorazol A₁ Südhälfte angefallen ist, sollte auch diese Modifikation für SAR-Studien ausgenutzt werden. Der Einbau einer Stickstofffunktionalität an C-6' könnte von Interesse sein und ausgehend vom Garner-Aldehyd **196** erfolgen (**Schema 78**).¹⁹³



Schema 78 Synthese eines C-6' Aza-Disorazols ausgehend vom Garner-Aldehyd **196**.

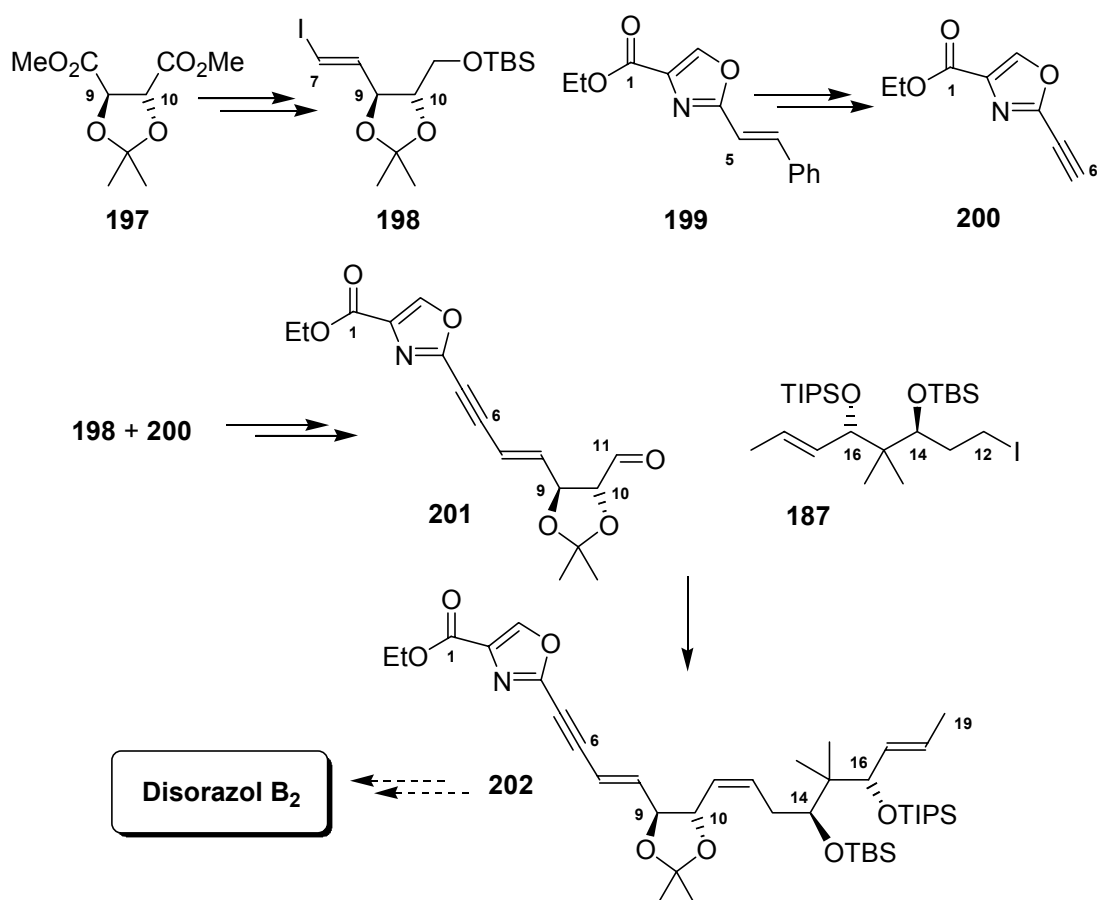
Modifikationen des **Modul D** sollten vor allem unter dem Gesichtspunkt der Vereinfachung der Gesamtstruktur erfolgen. Die Synthese entsprechend vereinfachter Analoga und ihre biologische Evaluierung wäre durch geringfügige Modifikationen der entwickelten Syntheseroute möglich. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden richtungsweisende Versuche sowohl zur Synthese der C-17/C-18 Alkinbausteine als auch eines Enons durchgeführt. Die Variation des C-16 Stereozentrums führte zur Synthese einer maskierten nicht-natürlichen Disorazol Südhälfte. Gegenwärtig werden drei Derivatisierungsstrategien im Arbeitskreis Hoffmann verfolgt, die im folgenden vorgestellt werden sollen.

¹⁹² Sasaki, M.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1765.

¹⁹³ Campbell, A. D.; Raynham, T. M.; Taylor, R. J. K. *Synthesis* **1998**, 1707.

7.1 Synthese der maskierten Nordhälfte von Disorazol B₂

Das C₂-symmetrische Disorazol B₂ besitzt anstelle der C-9/C-10 Epoxidfunktion ein vicinales Diol unbekannter Konfiguration. Die Synthese einer maskierten Disorazol B₂ Hälfte wurde ausgehend vom C₂-symmetrischen Acetonid des (*S,S*)-Dimethyltartrates **197** (Schema 79) realisiert.¹⁹⁴ Überführung in das Vinyljodid **198** und dessen Sonogashira-Kopplung an das Oxazolalkin **200** lieferte das C-5/C-8 Enin, welches durch TBS-Abspaltung und Oxidation den Aldehyd **201** ergab. *One-pot* Phosphoniumiodidbildung-Wittig-Reaktion des Iodides **187** mit dem Aldehyd **201** unter den in der vorliegenden Dissertation entwickelten Reaktionsbedingungen führte zur Bildung der maskierten Disorazol B₂ Nordhälfte in 17% Ausbeute.



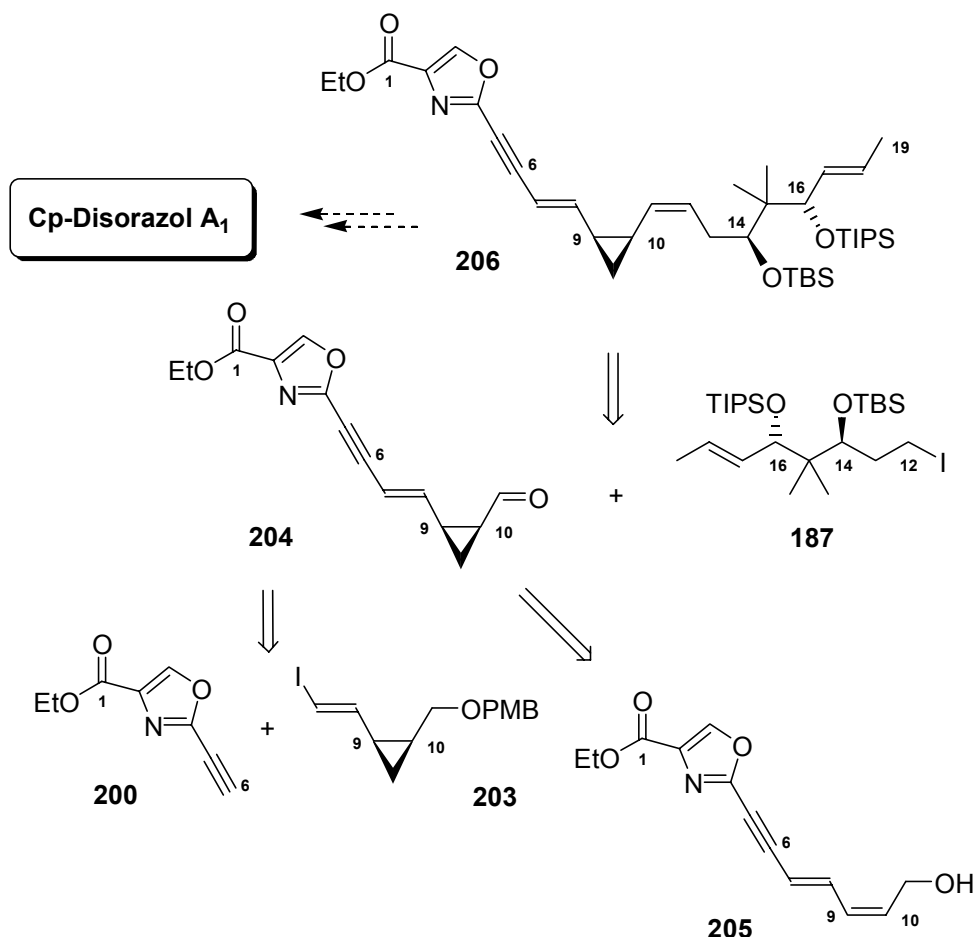
Schema 79 Synthese der maskierten Disorazol B₂ Hälfte.

Neben der Optimierung der abschließenden Wittig-Olefinierung ist die selektive Freisetzung der C-14 Alkoholgruppe kurzfristig realisierbar, so dass dann ein weiteres Substrat für Cyclisierungsstudien zur Verfügung stehen würde.

¹⁹⁴ Haustedt, L. O. *Dissertation in Vorbereitung*, Universität Hannover 2002.

7.2 Synthese der Nordhälfte von Cyclopropyl-Disorazol A₁

Die Synthese der Cp-Disorazol A₁ Nordhälfte **206** könnte ebenfalls durch abschließende Wittig-Olefinierung des Iodides **187** mit einem Cyclopropylaldehyd **204** erfolgen (Schema 80). Die Synthese des C-1/C-11 Cyclopropylaldehyds **204** könnte einerseits durch Charette-Cyclopropanierung¹⁹⁵ des *Z*-Allylkohols **205** erreicht werden, der als Epoxidvorläufer in der Synthese der maskierten Disorazol A₁ Nordhälfte diene, andererseits durch Sonogashira-Kupplung des bereits synthetisierten Oxazolalkins **200** mit dem Cyclopropylvinyljodid **203**. Der C-7/C-11 Baustein **203** wurde aus *cis*-Butendiol hergestellt.¹⁹⁶ Modellversuche zur Wittig-Verknüpfung des Iodides **187** mit einem Cyclopropylaldehyd sind gegenwärtig ebenso in Arbeit wie die Sonogashira-Kupplung von **200** und **203**.¹⁹⁷



Schema 80 Retrosynthese der Cp-Disorazol A₁ Nordhälfte.

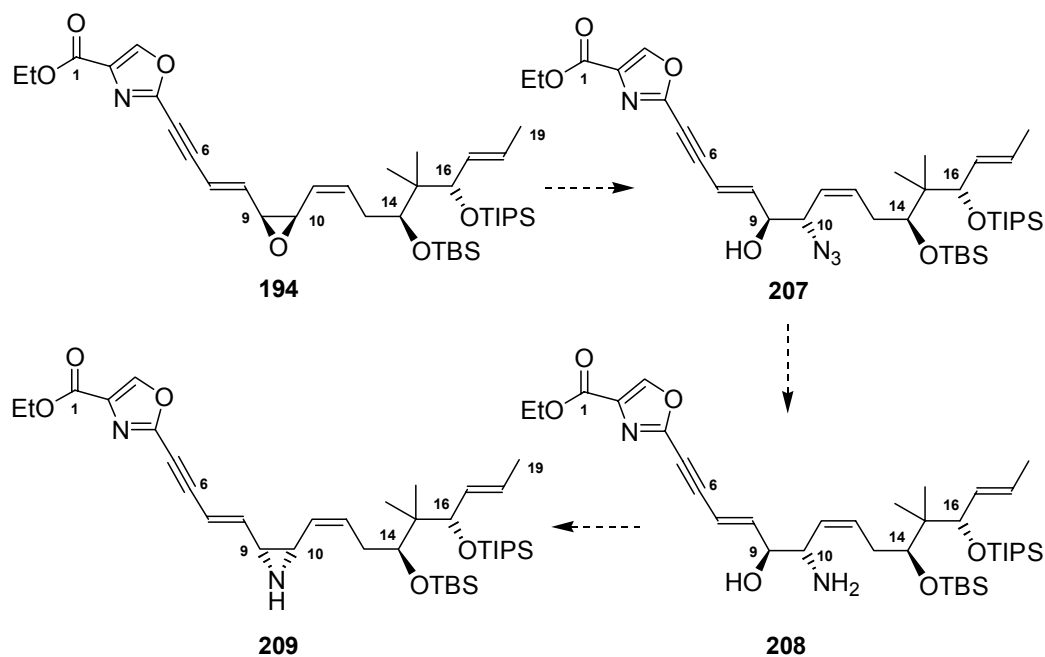
¹⁹⁵ Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943.

¹⁹⁶ Kleinert, M. *Diplomarbeit*, Universität Hannover **2001**.

¹⁹⁷ Panicker, S. B. *unveröffentlichte Ergebnisse*, Universität Hannover **2002**.

7.3 Synthese der Nordhälfte von Aza-Disorazol A₁

Die Synthese einer Aza-Disorazol A₁ Nordhälfte, bei der das C-9/C-10 Epoxid durch ein Aziridin ersetzt werden soll, könnte von der maskierten Disorazol A₁ Nordhälfte ausgehen (Schema 81). Durch Epoxidöffnung der maskierten Nordhälfte mit Natriumazid und anschließende Staudinger-Reduktion und Cyclisierung würde eine diastereomerenreine Aziridin-Nordhälfte resultieren. Die Regioselektivität der Epoxidöffnung ist ohne stereochemische Konsequenz, da an den beiden Epoxidkohlenstoffatomen C-9 und C-10 Inversion erfolgt. Folglich führt die Umsetzung eines Epoxides mit natürlicher Konfiguration (wie **194**) zu einem Aziridin mit unnatürlicher Konfiguration (wie **209**). Um das C-9/C-10 Aziridin mit natürlicher Konfiguration zu erhalten, müsste das nicht-natürliche Epoxid eingesetzt werden. Der größte Vorteil dieser Route bestände darin, dass der Rest am Aziridin variiert werden könnte.



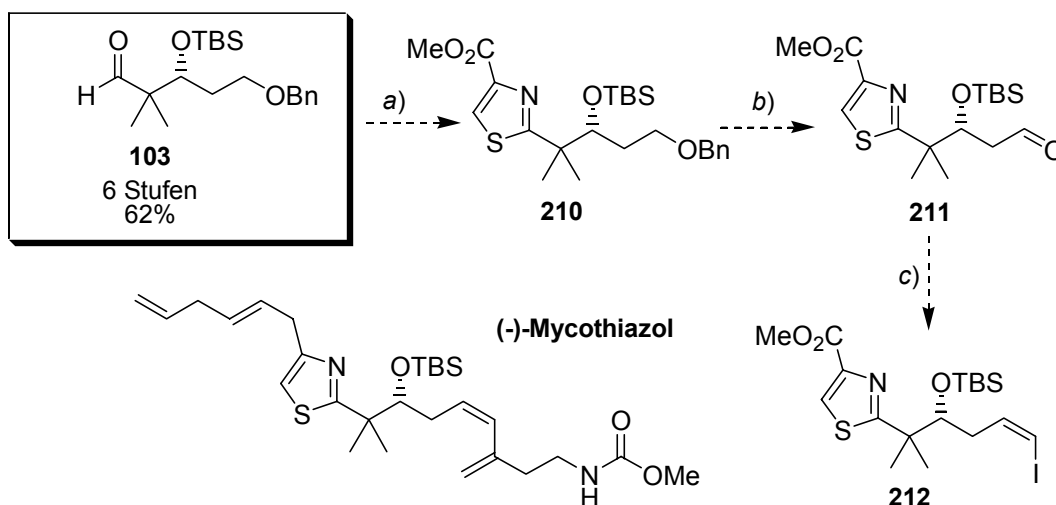
Schema 81 Synthese einer Aza-Disorazol A₁ Nordhälfte.

7.4 Weitere Nutzung von Synthesezwischenprodukten

Im Rahmen der vorgestellten Synthesesequenz für die maskierten Disorazol A₁ Hälften wurde in wenigen Stufen und in hoher Ausbeute der C-12/C-16 Baustein **103** synthetisiert, der als *building block* zu Fragmentsynthesen weiterer interessanter Naturstoffe genutzt werden könnte. Große Ähnlichkeit besteht z. B. zum zentralen Strukturelement des (-)-Mycothiazols, einem Naturstoff, der 1988 aus dem Schwamm *spongia mycofijiensis* isoliert wurde.¹⁹⁸ In Schema 82 ist eine mögliche Synthesestrategie für das Zentralfragment von (-)-Mycothiazol dargestellt.

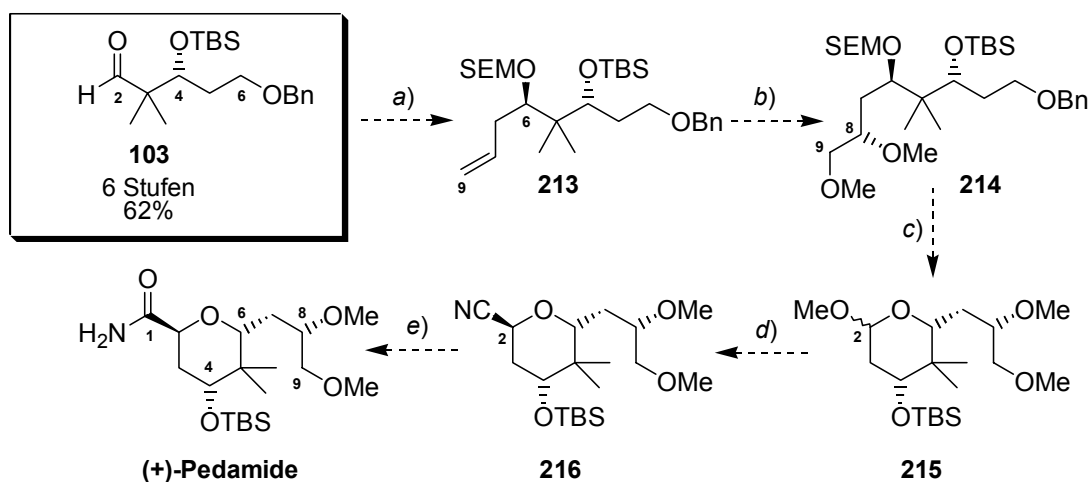
¹⁹⁸ Crews, P.; Kakou, Y.; Quinoa, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4365.

Überführung der Aldehydfunktion in ein 2,4-disubstituiertes Thiazol¹⁹⁹ gefolgt von der Freisetzung der primären Alkoholfunktion, Oxidation und Vinylidbildung sollte den kopplungsfähigen Baustein **212** liefern.²⁰⁰



Schema 82 Synthesestrategie für das Zentralfragment von (-)-Mycothiazol. Einzelschritte: a) 1. Cys-OMe, 2. MnO₂; b) Bn-Abspaltung, Parikh-Doering-Oxidation; c) Stork-Zhao-Vinylidbildung.

Der antineoplastische Naturstoff Pederin sowie viele ihm strukturell verwandte Verbindungen (Mycalamide A, Theopederin D, Onnamide A) weisen das Strukturmotiv einer geminalen Dimethylgruppe mit benachbarten sauerstoffsubstituierten Stereozentren auf.²⁰¹



Schema 83 Synthesestrategie für (+)-Pedamide. Einzelschritte: a) 1. Ipc₂B(allyl); 2. SEM-Schützung; b) 1. AD-Mix; 2. Methylierung; c) 1. Debenzylierung; 2. Parikh-Doering-Oxidation; 3. MgBr₂, MeOH; d) TMSCN, TMSOTf; e) Ref. 12.

¹⁹⁹ Groarke, M.; McKerverve, M. A.; Moncrieff, H.; Nieuwenhuyzen, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1279.

²⁰⁰ Siehe auch Sugiyama, H.; Yokokawa, F.; Shioiri, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2149.

²⁰¹ (a) Kocienski, P.; Narquizian, R.; Raubo, P.; Cmith, C.; Farrugia, L. J.; Muir, K.; Boyle, F. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 2357. (b) Matsumoto, T.; Matsuda, F.; Hasegawa, K.; Yanagiya, M. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2337.

Die Synthese von (+)-Pedaride, einem Vorläufer des Pederins, könnte unter Nutzung des Bausteins **103** erfolgen (**Schema 83**). Durch asymmetrische Allylierung des Aldehyds **103** würde der Aufbau des C-6 Stereozentrums erfolgen. Nach SEM-Schützung der so generierten Alkoholgruppe, müsste die asymmetrische Dihydroxylierung gefolgt von einer Methylierung die Methylether an C-8 und C-9 liefern. Der Ringschluß wird vorbereitet durch Debenzylierung und Oxidation des C-2 Kohlenstoffatoms. Der SEM-Abspaltung mit Magnesiumbromid in Methanol würde sich eine spontane Cyclisierung zu einem Gemisch der anomeren Methylacetale **215** anschließen. Nukleophiler Austausch durch eine Cyanidgruppe würde das Nitril **216** liefern, welches ein in der Synthese von Kocienski *et al.* verwendeter Vorläufer des (+)-Pedarids ist.

8 Untersuchungen zur Biosynthese der Disorazole

Im Rahmen einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe um R. Müller bei der GBF sollte ein synthetischer Beitrag zur Aufklärung der Biosynthese der Disorazole geleistet werden. Zunächst werden zum besseren Verständnis Grundprinzipien der Biosynthese von Polyketiden dargestellt.

8.1 Die Biosynthese von Polyketid-Naturstoffen²⁰²

Polyketide sind komplexe Naturstoffe, die von Mikroorganismen produziert werden und vielseitige biologische Aktivitäten zeigen können. Zu den über 10.000 bekannten Polyketiden gehören etwa 50 Verbindungen, die pharmazeutisch vertrieben werden. 1998 wurde mit dem Verkauf von Wirkstoffen auf Polyketidbasis ein Umsatz von 15 Milliarden US-\$ erwirtschaftet. In **Abbildung 18** sind einige der Vertreter dieser Naturstoffklasse gezeigt. Ferner gehören alle in **Abbildung 1** gezeigten Naturstoffe aus Myxobakterien zur Klasse der Polyketide.

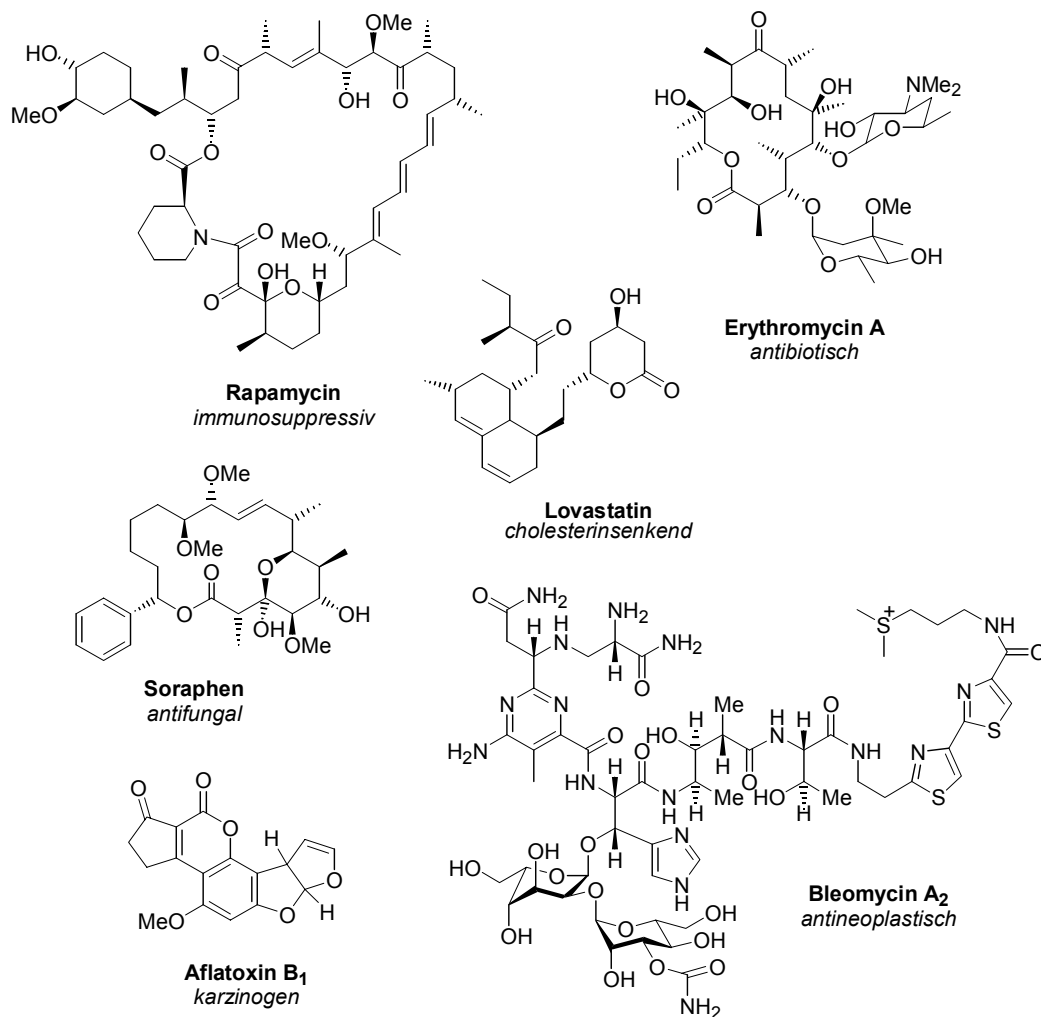


Abbildung 18 Ausgewählte Polyketid-Naturstoffe mit biologischer Aktivität.

²⁰² (a) Staunton, J.; Weissman, K. *J. Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380. (b) Moore, B. S.; Hertweck, C. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 70. (c) Rawlings, B. *J. Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 231.

Biosynthetisch lassen sich die Polyketid-Naturstoffe in zwei Hauptklassen unterteilen. *Typ I Polyketide* werden durch modular aufgebaute, multifunktionelle Proteine mit abgegrenzten aktiven Zentren für jede enzymkatalysierte Reaktion synthetisiert. Diese Megaenzyme werden als *Polyketidsynthasen (PKS)* bezeichnet. Jedes Modul einer PKS wird im Verlauf der Biosynthese eines Polyketides nur einmal genutzt. Zu den Typ I Polyketiden gehören z. B. Erythromycin A, Soraphen, Sorangicin A, Myxalamid B und Ratjadon A. *Typ II Polyketide* weisen multicyclische, aromatische Strukturmodule auf, die durch individuelle Proteine über eine iterative Wiederholung einzelner Biosyntheseschritte aufgebaut werden. Hierzu gehören z. B. das Aflatoxin B₁ und das Actinorhodin. Weit verbreitet sind Polyketide, die neben dem Polyketidrückgrat peptidische Strukturmodule aufweisen. Diese peptidischen Strukturmodule werden wiederum durch multifunktionelle, modular aufgebaute Enzyme synthetisiert, die als *nicht-ribosomale Peptidsynthetasen (NRPS)* bezeichnet werden und funktionale Ähnlichkeit zu Polyketidsynthasen zeigen.²⁰³ Wenn PKS- und NRPS-Module zu einem oder mehreren Megaenzymen verknüpft sind, spricht man von PK-NRP-Hybrid-Synthasen. Naturstoffe, die durch solche Hybridsynthasen aufgebaut werden, sind das Rapamycin, die Epothilone, Yersiniabactin, Myxothiazol und mit hoher Wahrscheinlichkeit die Disorazole (**Abbildung 19**). Die gezeigten PKS-NRPS-Hybrid-Naturstoffe zeigen keine typischen Peptidstrukturmodule. Die eingebauten Aminosäuren - Cystein und Serin - sind jeweils cyclisiert, z. B. zum Thiazolin im Yersiniabactin, und teilweise durch Oxidation aromatisiert, z. B. zum Thiazol im Epothilon oder zum Oxazol im Disorazol A₁.

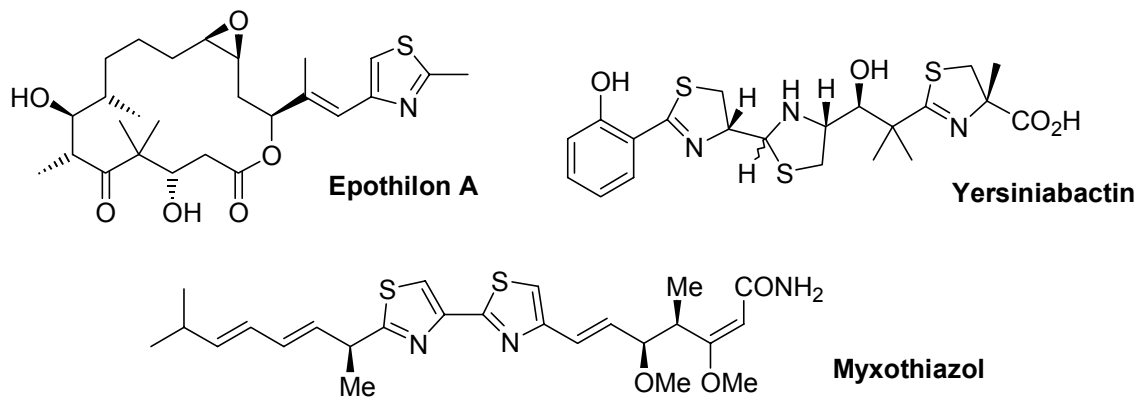


Abbildung 19 Ausgewählte Naturstoffe aus PKS-NRPS-Hybriden.

Die Biosynthese von Polyketid-Naturstoffen wurde intensiv untersucht. Das Hauptaugenmerk lag dabei zunächst auf der Aufklärung der Biosynthese von 6-Deoxyerythronolide B, dem biosynthetischen Vorläufer von Erythromycin A.²⁰⁴ Das Syntheseprinzip, welches dem Aufbau von Polyketid-Strukturen zugrunde liegt und sich in ähnlicher Form in der Fettsäure-

²⁰³ (a) Cane, D. E.; Walsh, C. T. *Chem. Biol.* **1999**, *6*, R319. (b) Walsh, C. T. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 124. (c) Marahiel, M. A.; Stachelhaus, T.; Mootz, H. D. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2651.

²⁰⁴ (a) Rawlings, B. J. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 190. (b) Staunton, J.; Wilkinson, B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2611.

Biosynthese wiederfindet, ist die schrittweise C₂-Verlängerung einer enzymgebundenen Thioesterkette durch ein Modul der PKS (**Abbildung 20**). Die Verlängerung erfolgt durch eine decarboxylierende Claisen-Kondensation einer Malonateinheit, die durch eine Acyltransferase-Domäne (AT) und eine Ketosynthase-Domäne (KS) vermittelt wird. Der resultierende β -Ketothioester kann durch spezielle Domänen weiter modifiziert werden: Eine Ketoreduktase-Domäne (KR) führt zum β -Hydroxythioester, der durch eine Dehydratase-Domäne (DH) in einen α,β -ungesättigten Thioester überführt werden kann. Durch eine Enoylreduktase-Domäne (ER) kann die Kette abgesättigt werden. Die Auswahl des C₂-Bausteins (Malonat oder Methylmalonat) erfolgt durch ein Acyl-Carrier-Protein (ACP). Am Beginn einer PKS steht ein spezifisches Modul, welches den Startbaustein der Biosynthese auswählt. Am Ende einer PKS befindet sich ein Thioesterase-Modul (TE), welches meistens durch intramolekulare Cyclisierung die Thioesterbindung der synthetisierten Kette zum Enzym spaltet.

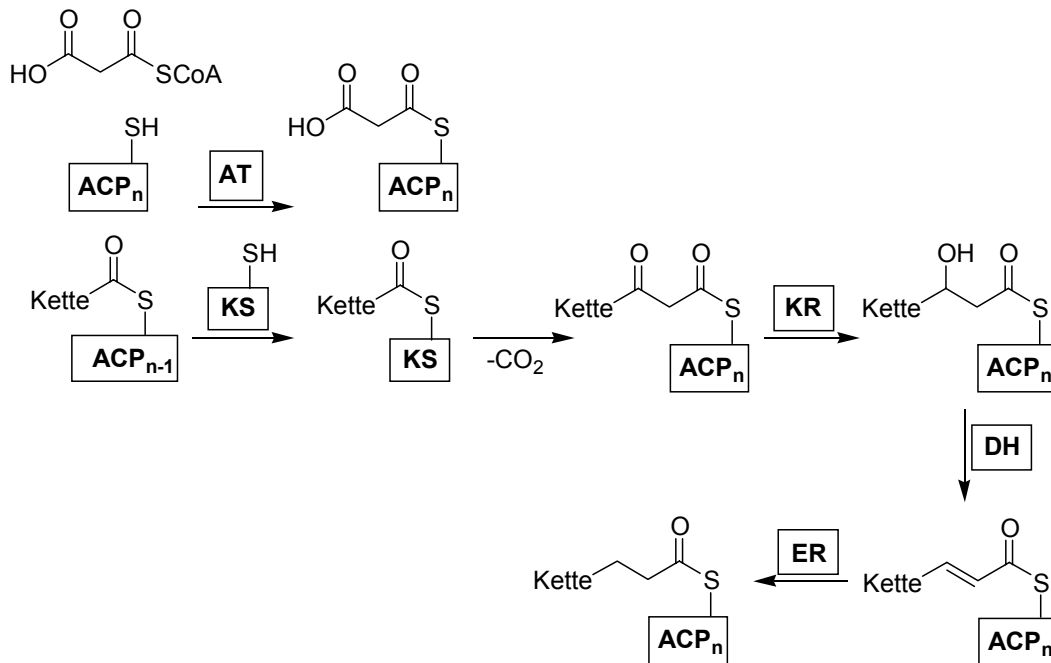


Abbildung 20 Grundprinzip der Biosynthese von Polyketiden. Abkürzungen: ACP = Acyl Carrier Protein, AT = Acyltransferase, KS = Ketosynthase, KR = Ketoreduktase, DH = Dehydratase, ER = Enoylreduktase.

Das Produkt der PKS wird häufig durch weitere Enzyme modifiziert. Dieses **Post-PKS-Tailoring** kann z. B. Eliminierungen, Isomerisierungen, Methylierungen, Glycosidierungen oder Oxidationen umfassen.

In den letzten Jahren wurde die Biosynthese von vielen Polyketid-Naturstoffen aufgeklärt. PKS-NRPS-Hybrid-Naturstoffe gewinnen dabei zunehmend an Aufmerksamkeit. Aufgrund der interessanten biologischen Aktivität, ist die Aufklärung der Biosynthese von Epothilon und die

Nutzbarmachung dieses Wissens für biotechnologische Verfahren zur Produktion des Naturstoffes intensiv bearbeitet worden.

8.1.1 Die Biosynthese von Epothilon A

Im Jahr 2000 veröffentlichten Kosan Bioscience²⁰⁵ und Novartis²⁰⁶ unabhängig voneinander ihre Ergebnisse der Klonierung und Sequenzierung desjenigen Gen-Clusters, der im Myxobacterium *Sorangium cellulosum* für die Biosynthese der Epothilone verantwortlich ist. **Abbildung 21** zeigt die modulare Anordnung der Epothilon PKS und **Abbildung 22** die darauf basierende hypothetische Biosynthese der Epothilone nach Khosla *et al.*

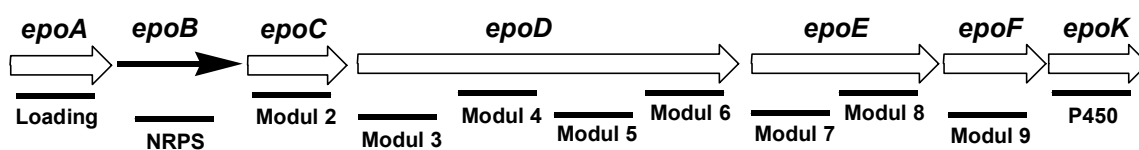


Abbildung 21 Epothilon-Biosynthese Gen-Cluster aus *Sorangium cellulosum* nach Khosla *et al.*

Die Methylthiazol-Starteinheit wird durch die Proteine **EpoA** und **EpoB** aufgebaut.²⁰⁷ **EpoA** ist ein PKS-Loading-Modul. **EpoB** ist eine nicht-ribosomale Peptid-Synthetase und besteht aus einer Cystein-selektiven Adenylierungs-Domäne (**A**), einem Peptidyl-Carrier-Protein (**PCP**), welches durch die A-Domäne mit Cystein beladen wird, und einer Heterocyclisierungsdomäne (**C**), die für die Bildung eines Thiazolins verantwortlich ist. Die Sequenzanalyse der Novartis-Gruppe zeigte ferner eine mögliche Oxidase-Domäne (**Ox**), die für die Oxidation des Thiazolins zum Thiazol verantwortlich sein könnte.

Von besonderer Bedeutung ist **Modul 4**. Die AT-Domäne des Moduls 4 akzeptiert sowohl Malonyl-CoA als auch Methylmalonyl-CoA. Diese fehlende Selektivität führt nach Khosla *et al.* zur Biosynthese eines Gemisches zweier Epothilone (A und B). Beide Arbeitsgruppen postulieren, dass das PKS-Produkt keine Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffen C-12 und C-13 besitzt. Die Epoxidfunktionalität des Naturstoffes würde aus einer Post-PKS-Eliminierung sowie anschließender Epoxidierung resultieren. Die Khosla-Gruppe zeigte, dass **epoK** eine Cytochrome-P450 Oxidase kodiert, welche für die Epoxidierung der C-12/C-13 Doppelbindung verantwortlich ist.

²⁰⁵ Tang, L.; Shah, S.; Chung, L.; Carney, J.; Katz, L.; Khosla, C.; Julien, B. *Science* **2000**, *287*, 640.

²⁰⁶ Molnár, I.; Schupp, T.; Ono, M.; Zirkle, R. E.; Milnamow, M.; Nowak-Thompson, B.; Engel, N.; Toupet, C.; Stratman, A.; Cyr, D. D.; Grolach, J.; Mayo, J. M.; Hu, A.; Goff, S.; Schmid, J.; Ligon, J. M. *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 97.

²⁰⁷ Chen, H.; O'Connor, S.; Cane, D. E.; Walsh, C. T. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 899.

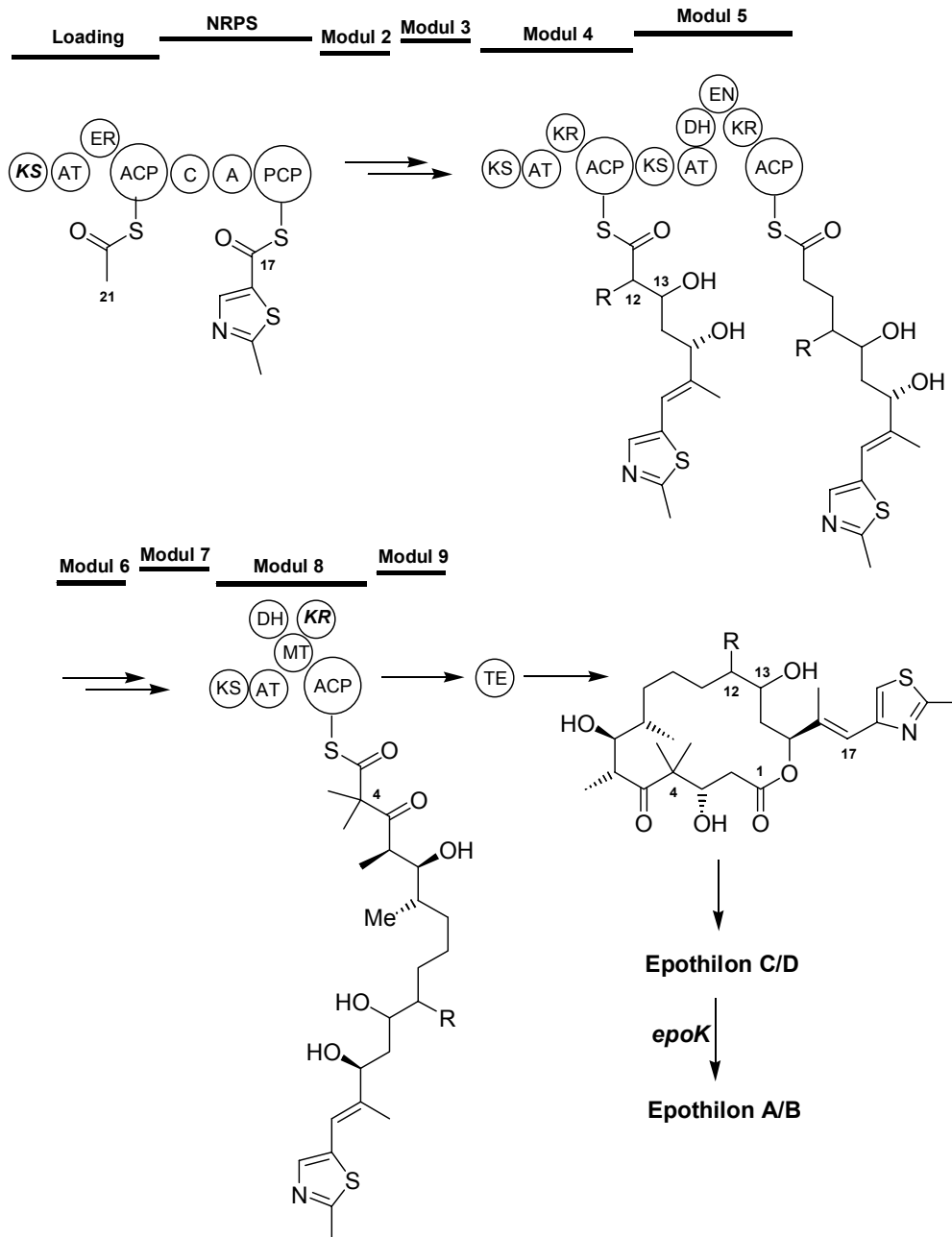


Abbildung 22 Postulierte Biosynthese von Epothilon A und B nach Khosla et al.

Ein weiteres biosynthetisch auffälliges Strukturmerkmal ist die doppelte Methylierung an C-4. Modul 8 besitzt eine Methylmalonat-spezifische AT-Domäne, eine Methyltransferase-Domäne (MT), eine inaktive Ketoreduktase- und eine Dehydratase-Domäne. Es wird angenommen, dass aufgrund der Inaktivität der Ketoreduktase, die Dehydratase keine Wassereleminierung bewirken kann, sondern die aktivierte α -Ketoposition deprotoniert. Daran schließt sich die Enolatmethylierung durch die Methyltransferase an. Als Methylgruppendonator dient S-Adenosylmethionin (SAM).

Bei Kosan Bioscience wurde die heterologe Expression des Epothilon-Biosynthese-Genclusters in *Streptomyces coelicolor CH99* erfolgreich durchgeführt. Dieser heterologe Wirt wächst achtmal schneller als der natürliche Produzent *Sorangium cellulosum* (Verdopplungszeit 2 h vs. 16 h für So ce90) und ist in seinen genetischen Funktionen weitreichend aufgeklärt worden, so dass er für biotechnologische Manipulationen besser geeignet ist. In einer ersten Extraktionsreihe lieferte dieser Wirt die Epothilone in 50 bis 100 µg/L.

Durch biotechnologische Verfahren sollte eine gezielte Modifikation der Epothilon-PKS möglich sein, um ein Fermentationssystem zu entwickeln, welches als Hauptprodukt z. B. Epothilon D liefert. Hierzu wäre einerseits der Austausch der AT-Domäne des Modul 4 durch eine Methylmalonyl-spezifische AT-Domäne erforderlich sowie die Deaktivierung von *epoK*.²⁰⁸ Dieser Ansatz zur Synthese neuartiger Wirkstoffe durch Manipulation von Biosynthese-Genen wird als „*chemistry by genetics*“-Ansatz bezeichnet.²⁰⁹ Die Biosynthese von nicht-natürlichen Polyketiden durch genetische Manipulationen der PKS kann z. B. erfolgen durch:²¹⁰

- Entfernung von Modulen
- *loss-of-function*-Mutagenese
- *gain-of-function*-Mutagenese
- *change-in-specificity*-Mutagenese

Die *mutational biosynthesis* ist ein Spezialfall der *loss-of-function*-Mutagenese. Hierbei erfolgt die Deaktivierung des ersten Kettenverlängerungsmoduls (z. B. durch Deaktivierung der KS-Domäne). Durch Zufütterung von nicht-natürlichen Diketiden kann die Produktion von sogenannten nicht-natürlichen Naturstoffen durch die mutierte PKS erreicht werden.

8.2 Überlegungen zur Biosynthese von Disorazol A₁

Über die Biosynthese der Disorazole sind bislang keine Forschungsergebnisse veröffentlicht worden. Dennoch lassen sich aus Resultaten im Zusammenhang mit der Isolierung der Disorazole sowie aus den Arbeiten über verwandte Naturstoffe Annahmen treffen.

Ursprung des C-9/C-10 Epoxides

Die unterschiedlichen Disorazole mit und ohne C₂-Symmetrie erschweren die systematische Entschlüsselung biosynthetischer Ursprünge. Sinnvoll ist es daher, die Betrachtungen zunächst

²⁰⁸ Inzwischen befindet sich das von einem heterologen Wirt produzierte Epothilon D (KOS-862) in klinischen Tests (Phase I): (a) Arslanian, R. L.; Parker, C. D.; Wang, P. K.; McIntire, J. R.; Lau, J.; Starks, C.; Licari, P. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 570. Siehe auch (b) Arslanian, R. L.; Tang, L.; Blough, S.; Ma, W.; Qiu, R.-G.; Katz, L.; Carney, J. R. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1061.

²⁰⁹ McCarthy, A. A. *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 849.

²¹⁰ (a) Khosla, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8126. (b) Cane, D. E.; Walsh, C. T.; Khosla, C. *Science* **1998**, *282*, 63. (c) Khosla, C. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2577. (d) Katz, L. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2557.

auf den Hauptmetaboliten (Disorazol A₁) zu beschränken. Die zweit- und dritthäufigsten Vertreter der Disorazol-Familie sind das Bisepoxid Disorazol E₁ und das nicht-epoxidierte Disorazol F₁. In Analogie zur Epothilon-Biosynthese könnte der letzte Schritt der Disorazol A₁ Biosynthese in einer Cytochrom-P-450 vermittelten Epoxidierung bestehen.²¹¹ Damit wäre Disorazol F₁ der biosynthetische Vorläufer von Disorazol A₁ (**Abbildung 23**). Ähnlich wie bei den Epothilonen müsste diese abschließende Epoxidierung sehr effizient erfolgen, da das Disorazol F₁ nur in geringen Mengen gefunden wird. Die Regioselektivität der abschließenden Epoxidierung könnte sich chemisch wie folgt erklären: *Z*-Olefine sind sterisch zugänglicher als *E*-Olefine. Das C-9/C-10 *Z*-Olefin ist elektronenreicher als z. B. das C-5/C-6 Olefin und wird daher schneller epoxidiert. Die Epoxidierung erfolgt bevorzugt an der Macrodiolid-Nordhälfte (hierbei könnte der Methoxid-Substituent der Südhälfte eine Rolle spielen). Die biosynthetische Herkunft des Disorazol E₁ ließe sich durch zusätzliche Epoxidierung der C-9'/C-10' Doppelbindung der Südhälfte erklären.

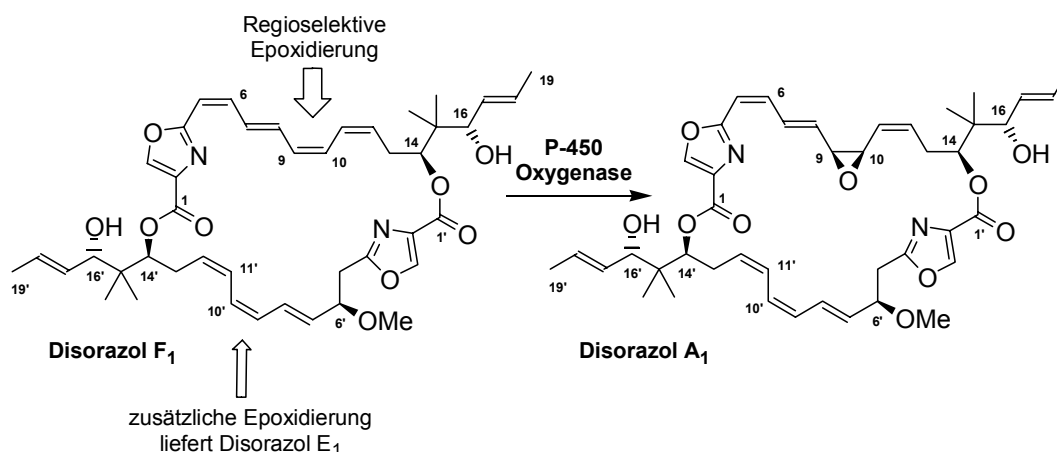


Abbildung 23 Abschließende Epoxidierung von Disorazol F₁ durch Cytochrom P-450 Oxygenase in der hypothetischen Disorazol A₁ Biosynthese.

Ursprung der *Z*-Doppelbindungen:

Die *Z*-Doppelbindungen könnten ihren Ursprung im Wirken von KR-DH-Domänen haben. Ungewöhnlich ist allerdings die Anhäufung von *Z*-Doppelbindungen, die insbesondere vor der Cyclisierung leicht Isomerisierungen eingehen könnten. Beim Epothilon resultiert die später epoxidierte Doppelbindung aus einer Post-PKS-Dehydratisierung. Eine ähnliche Annahme wurde bei der Biosynthese von Myxalamid gemacht (**Abbildung 24**).²¹² Hier geht man davon aus, dass die zentrale *Z*-Doppelbindung nicht im Verlauf des Kettenaufbaus gebildet wird, da das entsprechende Modul der PKS keine DH-Domäne aufweist. Die Dehydratisierung von Myxalamid S zu Myxalamid A erfolgt entweder durch ein Post-PKS-Enzym oder durch eine

²¹¹ Ortiz de Montellano, P. R.; De Voss, J. J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 477.

²¹² Silakowski, B.; Nordsiek, G.; Kunze, B.; Blöcker, H.; Müller, R. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 59.

DH-Domäne in einem anderen PKS-Modul. Bemerkenswert ist, dass sich für alle *E*-Doppelbindungen in den entsprechenden PKS-Modulen DH-Domäne finden lassen.

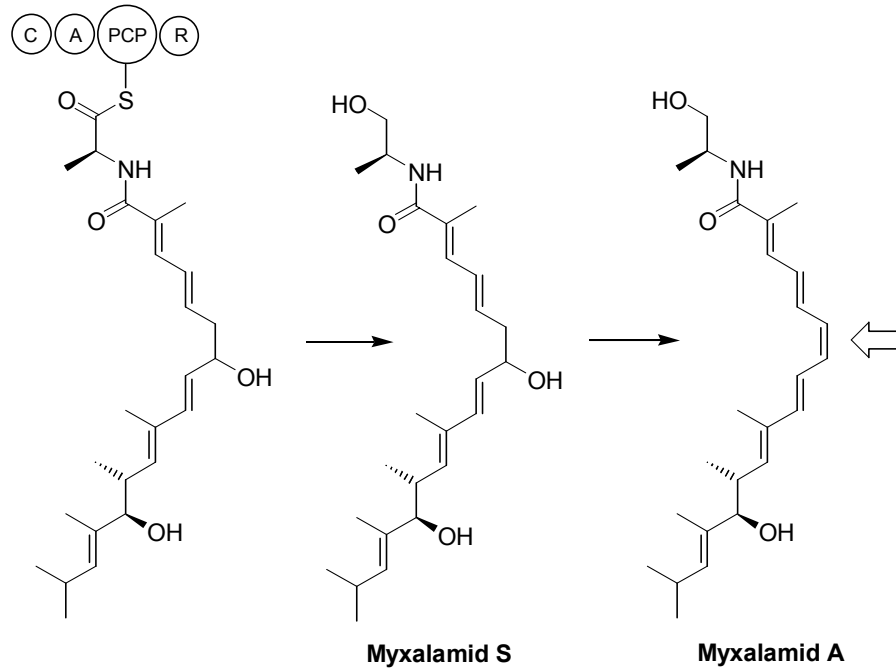


Abbildung 24 Post-PKS-Generierung einer *Z*-Doppelbindung in der postulierten Biosynthese von Myxalamid A nach Müller et al.

Auf Disorazol A₁ übertragen könnte dieses bedeuten, dass das C-9/C-10 *Z*-Olefin (und das C-9'/C-10' *Z*-Olefin) in ähnlicher Weise gebildet werden könnte. Ähnliches kann für die weiteren *Z*-Olefine der Nord- und Südhälfte (C-11/C-12 bzw. C-11'/C-12' und C-5/C-6) gelten. Die Tatsache, dass sich die entsprechenden nicht-dehydratisierten Disorazole nicht im Rohextrakt der Fermentation finden, wie dieses im Fall des Myxalamid S der Fall war, spricht allerdings gegen eine Post-PKS-Dehydratisierung.

Ursprung der unsymmetrischen Macrodolid-Struktur

Von Polyketid-Synthasen erfolgt zum Abschluss normalerweise die Spaltung der Thioesterbindung unter Cyclisierung oder Hydrolyse. Für NRPS-Systeme sind weitere Kettenterminierungsfunktionen, wie z. B. die reduktive Abspaltung (z. B. Saframycin Mx1) oder die Abspaltung durch Lactambildung (z. B. Cyclosporin) aufgeklärt worden.²¹³ Besonders bemerkenswert ist die Biosynthese von Gramacidin S. Gramacidin S ist ein C₂-symmetrisches Cyclodecapeptid. Die Gramacidin-NRP-Synthetase besteht aus nur fünf Modulen. Das von der NRPS gebildete Pentapeptid wird auf die TE-Domäne übertragen, wo das Pentapeptid solange verbleibt bis ein nachfolgend synthetisiertes identisches Pentapeptid vom letzten NRPS-Modul

²¹³ (a) Keating, T. A.; Ehmann, D. E.; Kohli, R. M.; Marshall, C. G.; Trauger, J. W.; Walsh, C. T. *ChemBioChem* **2001**, *2*, 99. (b) Kohli, R. M.; Trauger, J. W.; Schwarzer, D.; Marahiel, M. A.; Walsh, C. T. *Biochemistry* **2001**, *40*, 7099. (c) Gehring, A. M.; Mori, I.; Walsh, C. T. *Biochemistry* **1998**, *37*, 2648.

mit dem TE-gebundenen Pentapeptid kondensiert und abschließend zum Cyclodecapeptid cyclisiert wird. Nach einem vergleichbaren Mechanismus erfolgt auch die abschließende Cyclotrimerisierung der Enterobactin-Biosynthese. Ähnlich könnte die TE-Domäne der Disorazol-PKS zunächst eine Veresterung zwischen nacheinander synthetisierten Monomeren bewirken bevor die Cyclisierung zum Macrodiolid erfolgt.

Aus dieser cyclisierenden Abspaltung würde allerdings ein C_2 -symmetrisches Macrodiolid resultieren, welches anschließend zu Disorazol F_1 desymmetrisiert werden müsste. Vergleicht man die Nord- und Südhälfte von Disorazol F_1 so fällt auf, dass der einzige Unterschied die Funktionalisierung der Kohlenstoffatome C-5 und C-6 bzw C-5' und C-6' darstellt. Vorstellbar wäre z. B. eine Post-PKS-Sequenz aus Methylierung der Alkoholgruppe an C-6' und Dehydratisierung an C-5/C-6 um von einem C_2 -symmetrischen PKS-Produkt zum Disorazol F_1 zu gelangen. Der desymmetrisierende Schritt bestände somit in der Monomethylierung. Nach der Methylierung sind die Nord- und Südhälfte chemisch unterscheidbar, so dass alle weiteren enzymkatalysierten Reaktionen regioselektiv ablaufen könnten (Dehydratisierung, Epoxidierung).

Ursprung der doppelten Methylierung an C-15

Der biosynthetische Ursprung der beiden Methylgruppen am Kohlenstoff C-15 ist im Gegensatz zu den bisherigen Annahmen gesichert. Durch Fütterung von deuteriertem *S*-Adenosylmethionin (SAM) und anschließender MALDI-Analyse der Fermentationsprodukte wurde nachgewiesen, dass bis zu drei Moleküle SAM im Verlauf der Biosynthese von Disorazol A_1 eingebaut werden. Dabei muss es sich um die beiden Methylgruppen an C-15 (C-Methylierung) und die Methylgruppe am C-6 Sauerstoffatom (O-Methylierung) handeln. Die doppelte Methylierung an C-15 ist überraschend, da auch der Einbau einer Methylmalonat-Einheit und anschließende einfache Methylierung denkbar gewesen wäre. Eine vergleichbare doppelte Methylierung ist aber auch beim PKS-NRPS-Hybrid-Naturstoff Yersiniabactin gefunden worden.²¹⁴

Zusammenfassend ließe sich die Biosynthese von Disorazol A_1 wie in **Abbildung 25** darstellen. Die Acetateinheit als Startpunkt der Kettensynthese könnte einerseits direkt als Acetyl-CoA auf ein ACP geladen werden oder durch Decarboxylierung einer Malonateinheit wie in der Epothilon-Biosynthese generiert werden.

²¹⁴ (a) Miller, D. A.; Luo, L.; Hillson, N.; Keating, T. A.; Walsh, C. T. *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 333. (b) Gehring, A. M.; DeMoll, E.; Fetherston, J. D.; Mori, I.; Mayhew, G. F.; Blattner, F. R.; Walsh, C. T.; Perry, R. D. *Chem. Biol.* **1998**, *5*, 573.

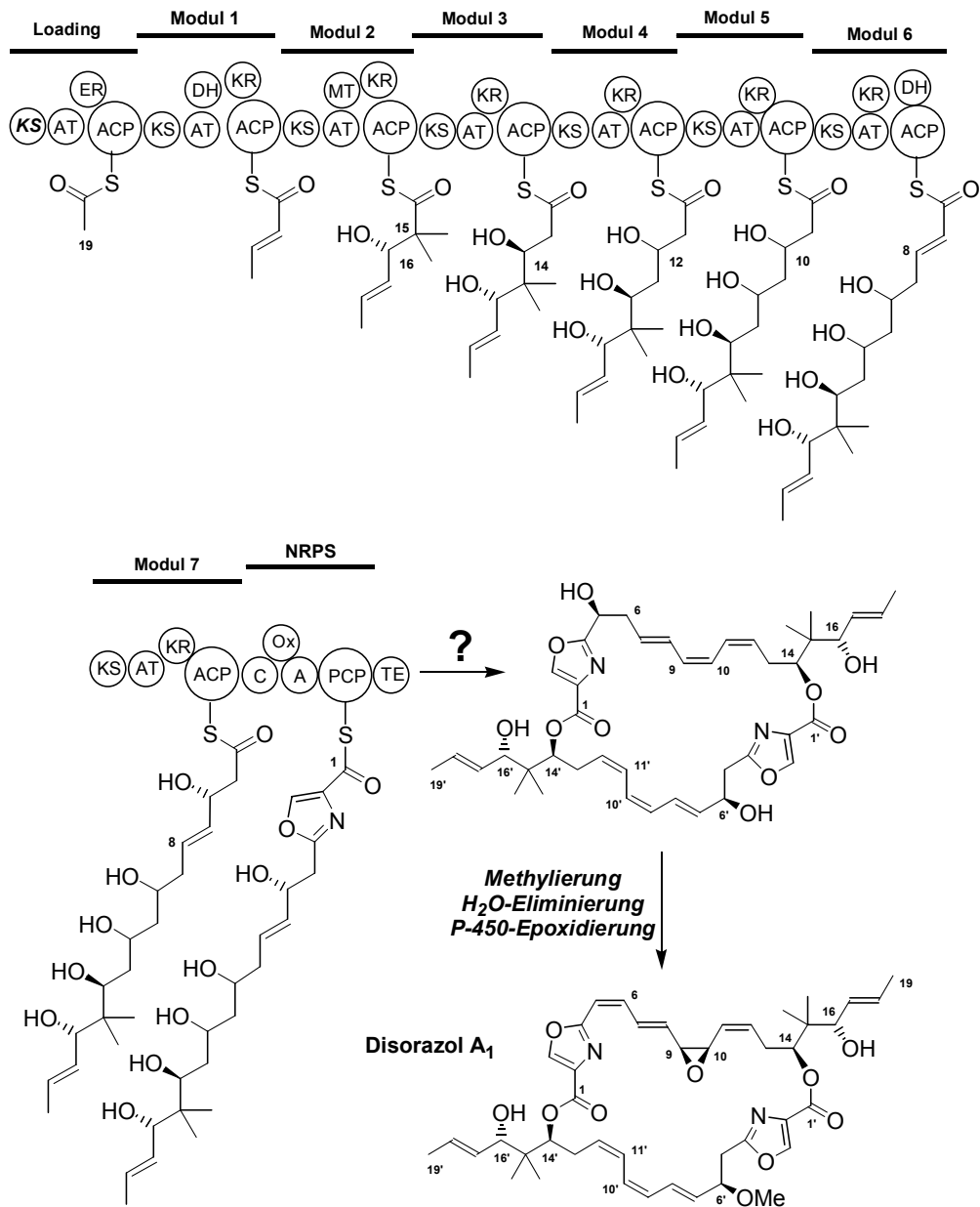


Abbildung 25 Hypothetische Biosynthese von Disorazol A₁.

In **Modul 2** würde die doppelte Methylierung sowie die Generierung des C-16 Stereozentrums erfolgen, in **Modul 3** die Generierung des C-14 Stereozentrums. Die **Module 4 und 5** führten entweder zu Alkoholfunktionen an C-12 und C-10 oder durch zusätzliche DH-Domänen würde Dehydratisierung zu den *Z*-Olefinen erfolgen. Die C-7/C-8 *E*-Doppelbindung würde in **Modul 6** generiert und das C-6 Stereozentrum in **Modul 7**. An das Modul 7 müßte sich eine NRPS anschließen, die über eine Serin-spezifische A-Domäne die Amidbindung erzeugen und über eine C-Domäne (und eine Ox-Domäne) die Transformation in das Oxazol bewirken müßte.

8.3 Synthese isotopenmarkierter Triketide für Fütterungsstudien

Die Aufklärung der Biosynthese von Disorazol A₁ erfordert die Identifizierung des Biosynthese-Genclusters, dessen Klonierung, Sequenzierung und Funktionsanalyse. Die Arbeitsgruppe um R. Müller bei der GBF in Braunschweig hat sich dieses Ziel gesetzt. Ein Hilfsmittel, um daraus aufgestellte Postulate zu untermauern, können Fütterungsexperimente sein. Hierbei werden postulierte Biosynthese-Intermediate oder nicht-natürliche Bausteine in isotopenmarkierter Form verfüttert und nach Fermentation die Extrakte auf isotopenmarkierte Metabolite mittels LC-Massenspektroskopie und nachfolgend NMR-Spektroskopie untersucht. Im Optimalfall lassen sich Metabolite mit Isotopenmarkierung an definierten Positionen finden. Diese können dann Aufschlüsse über den Biosyntheseweg geben. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation erfolgte die Synthese isotopenmarkierter Bausteine für Fütterungsexperimente. Es wurden Bausteine in Anlehnung an die Biosyntheseintermediate des ersten und zweiten Moduls der postulierten Disorazol-PKS synthetisiert.

Um die Analyse der Extrakte zu erleichtern ist es erforderlich Markierungen einzuführen, die sowohl mittels MS- als auch NMR-Methoden nachweisbar sind, d. h. möglichst große Massenunterschiede und typische NMR-Signallagen oder NMR-Kopplungsmuster erzeugen. Die Isotopenmarkierung darf nicht durch Austauschreaktionen verloren gehen. Die Verwendung von CD₃-Markierungen erfüllt diese Anforderungen. Sowohl die Kettenverlängerungsbausteine als auch die Biosyntheseintermediate sind über Phosphopantetheinlinker an die ACPs gebunden (**Abbildung 26**). Um die zu verfütternden Bausteine physiko-chemisch an diese Situation anzugleichen, hat es sich bewährt, anstelle der freien Carbonsäuren deren *N*-Acetylcysteamin-Ester (sogenannte **SNAC-Ester**) zu verwenden.²¹⁵

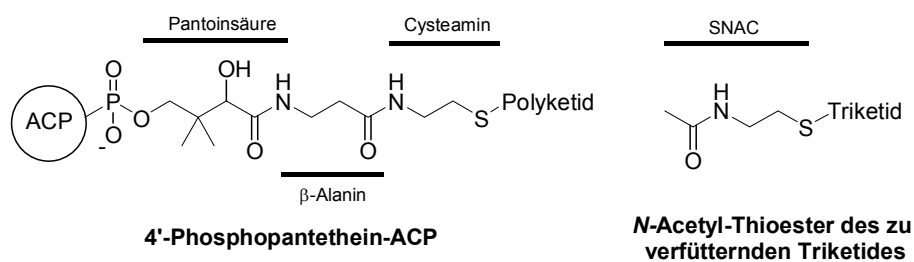


Abbildung 26 Natürliches Biosyntheseintermediat vs. zuzufütterndes Polyketid.

In Zusammenarbeit mit R. Müller wurden eine Reihe isotopenmarkierter Triketide als Substrate für Fütterungsexperimente ausgewählt (**Abbildung 27**). Einerseits handelte es sich dabei um die an C-15 monomethylierten C-14/C-19 Triketide **A-D**, deren korrespondierende β-Ketoester **E**

²¹⁵ (a) Yue, S.; Duncan, J. S.; Yamamoto, Y.; Hutchinson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1253. (b) Cane, D. E.; Yang, C.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1255.

und **F** sowie die an C-15 dimethylierten (**G** und **H**) und unsubstituierten Triketide (**I** und **J**). Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde die Synthese der isotopenmarkierten Triketide **A–D** und **I–J** durchgeführt.

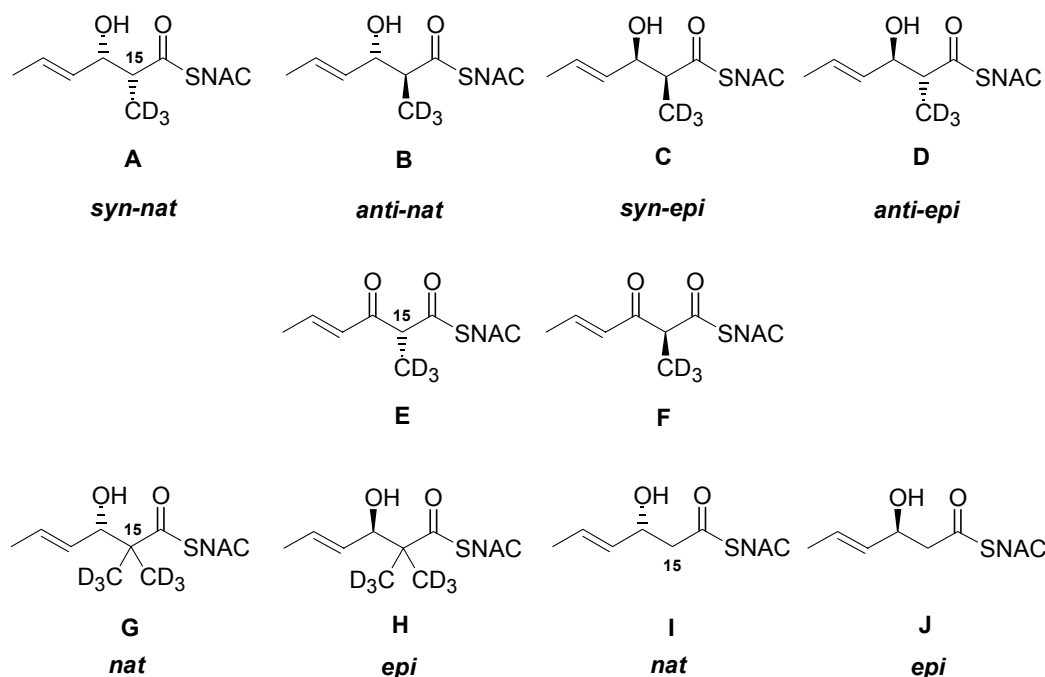
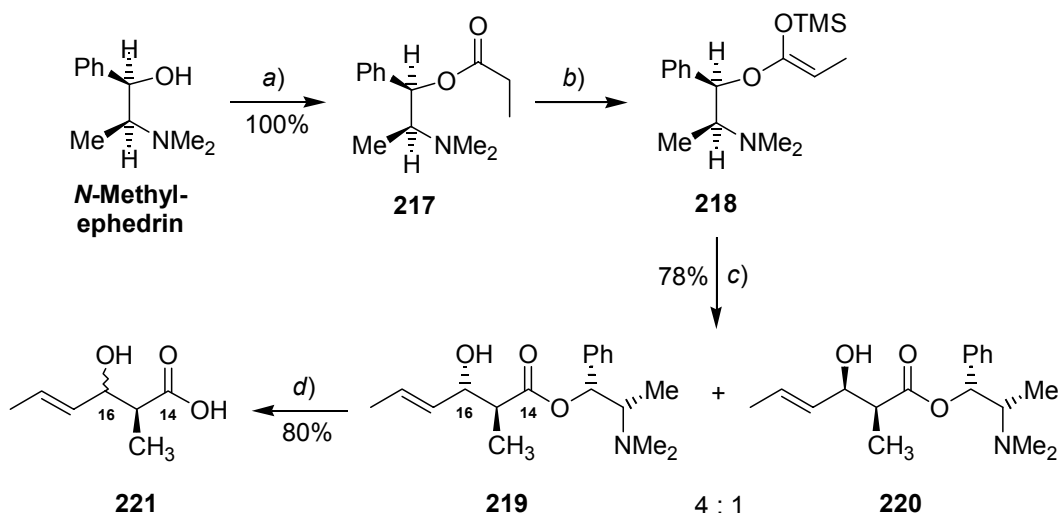


Abbildung 27 Zielverbindungen für Fütterungsexperimente.

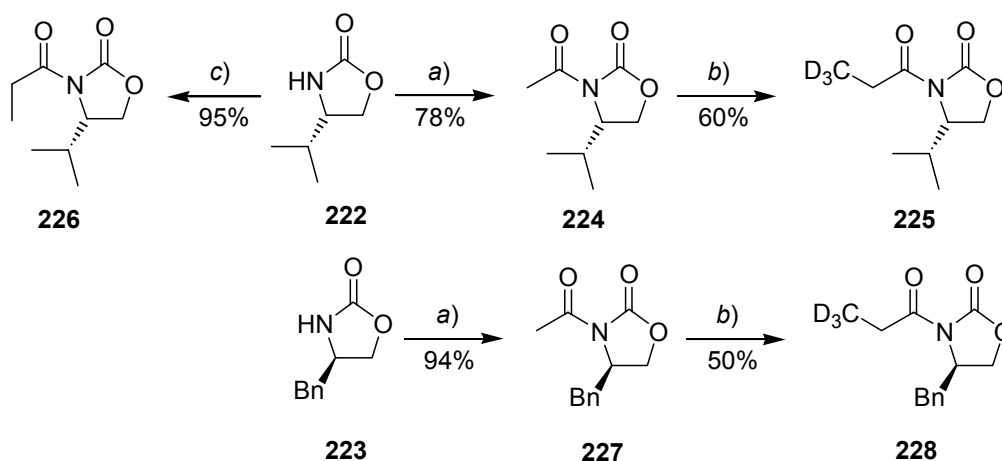
Die Synthese der Triketide **A–D** erfolgte über eine Mukaiyama-Aldol-Addition unter Verwendung eines chiralen Auxiliars. Im Gegensatz zu den bisherigen Syntheseanstrengungen war die Bildung eines Diastereomergemisches wünschenswert, da somit die gewünschten vier Stereoisomere durch nur zwei Reaktionen synthetisiert werden konnten. Eine effiziente Diastereomerentrennung war hierfür erforderlich. Zunächst wurde die Verwendung von *N*-Methyl-Ephedrin als chirales Auxiliar nach Gennari *et al.* getestet (**Schema 84**).²¹⁶ (1*R*,2*S*)-*N*-Methylephedrin wurde zunächst mit Propionylchlorid acyliert und anschließend in das korrespondierende Silylketenacetal **218** überführt. Eine Isotopenmarkierung sollte später durch Alkylierung von *O*-Acetyl-*N*-Methylephedrin mit CD₃I erreicht werden. Die Addition des Silylketenacetals **218** an Crotonaldehyd mit TiCl₄ lieferte die Aldol-Addukte **219** und **220** im Verhältnis 4:1. Dem Hauptprodukt wurde in Analogie zur Literatur die natürliche *S*-Konfiguration an C-16 zugeordnet. Eine chromatographische Trennung der Aldol-Produkte **219** und **220** war nicht möglich. Auch nach basischer Abspaltung des chiralen Auxiliars ließen sich die Diastereomer von **221** nicht trennen, so dass diese Syntheseroute nicht weiterverfolgt wurde.

²¹⁶ (a) Gennari, C.; Bernardi, A.; Colombo, L.; Scolastico, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5812. (b) Gennari, C.; Colombo, L.; Bertolini, G.; Schimperna, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2754. (c) Gennari, C.; Schimperna, G.; Venturini, I. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4221.



Schema 84 Mukaiyama-Aldol-Addition mit Crotonaldehyd nach Gennari *et al.* Reaktionsbedingungen: a) EtCOCl, DCM, 0°C; b) LDA, TMSCl, THF, -78°C; c) Crotonaldehyd, TiCl₄, DCM, -78°C; d) NaOH, MeOH/H₂O, RT.

Die Verwendung chiraler Oxazolidinone als Auxiliare in Aldol-Additionen wurde von D. A. Evans entwickelt und hat sich seitdem als Standardmethode zur Polyketidsynthese etabliert.²¹⁷ Die Synthese des (*S*)-4-Isopropyl-2-oxazolidinons **222** und des (*R*)-4-Benzyl-2-oxazolidinons **223** aus *L*-Valin bzw. *D*-Phenylalanin erfolgte entsprechend den Literaturvorschriften im Multigrammmaßstab.²¹⁸ Die Deuteriummarkierung wurde durch Acetylierung und anschließende Alkylierung mit CD₃I erreicht (**Schema 85**). Die Alkylierung der acetylierten Oxazolidinone **224** und **227** lieferte die deuterierten chiralen Propionatbausteine **225** bzw. **228** in mäßigen Ausbeuten.

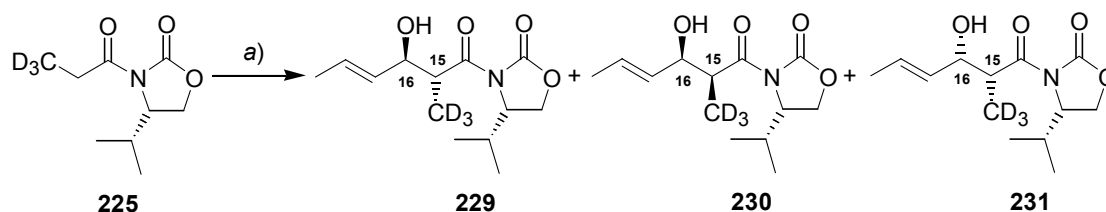


Schema 85 Synthese deuteriummarkierter Oxazolidinone. Reaktionsbedingungen: a) *n*-BuLi, AcCl, THF, -78°C; b) NaHMDS, CD₃I, DME/THF 1:1, -78°C; c) *n*-BuLi, EtCOCl, THF, -78°C.

²¹⁷ (a) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127. (b) Evans, D. A.; Urpi, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215.

²¹⁸ Evans, D. A.; Gage, J. R. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 77.

Die geringe Ausbeute resultierte aus der Fragmentierung des zunächst gebildeten Enolates zu Keten und dem freien Oxazolidinon.²¹⁹ Nur bei Verwendung von DME als Kosolvens²²⁰ konnte diese Zersetzung weitgehend unterdrückt werden, so dass mit einem geringen Überschuss CD₃I die deuterierten Bausteine in vertretbaren Ausbeuten isoliert werden konnten. Die so generierten deuterierten Oxazolidinone **225** und **228** wurden in der Bor-vermittelten Aldol-Addition mit Crotonaldehyd umgesetzt. Die Enolisierung erfolgte mit Dibutylboryltriflat und Hünig-Base (DIPEA). In Abhängigkeit von der relativen Stöchiometrie des Bor-Reagenzes und der Base und der Zugabereihenfolge ließen sich unterschiedliche Hauptdiastereomere aus der Reaktionsmischung isolieren (**Schema 86** und **Tabelle 10**).



Schema 86 Evans-Aldol-Additionen mit deuteriertem Oxazolidinon **225** und Crotonaldehyd. Reaktionsbedingungen: a) 1. Enolisierung für 45 Minuten bei 0°C; 2. Aldol-Addition für 3 h bei -78°C; siehe **Tabelle 10**. 3. MeOH, H₂O₂, 0°C, 1 h.

Tabelle 10 Evans-Aldol-Additionen mit deuteriertem Oxazolidinon **225** und Crotonaldehyd.

Eintrag	Enolisierung	Aldol-Addition	229:230:231	Gesamt- ausbeute [%]
1	Bu ₂ BOTf (1.15 eq.)	Crotonaldehyd (1.5 eq.)	1:8:0	86
	DIPEA (1.3 eq.) Et ₂ O			
2	Bu ₂ BOTf (2.0 eq.)	Crotonaldehyd (1.5 eq.)	4:0:1	74
	DIPEA (1.3 eq.) Et ₂ O			
3	DIPEA (1.3 eq.)	Crotonaldehyd (1.5 eq.)	1:1.5:0	86
	Bu ₂ BOTf (1.15 eq.) Et ₂ O			
4	Bu ₂ BOTf (1.2 eq.)	TiCl ₄ (1.2 eq.)	1:0:2	56 (73 borsm)
	DIPEA (1.15 eq.) DCM	Crotonaldehyd (1.2 eq)		

²¹⁹ Bull, S. D.; Davies, S. G.; Jones, S.; Sanganee, H. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 387.

²²⁰ Fletcher, M. D.; Harding, J. R.; Hughes, R. A.; Kelly, N. M.; Schmalz, H.; Sutherland, A.; Willis, C. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 43.

Unter Standard-Bedingungen wurde das Evans-*syn*-Produkt **230** als Hauptdiastereomer gewonnen (**Eintrag 1**). Bei Verwendung eines Überschusses des Bor-Reagenzes entsprechend der Heathcock-Variante resultierte das Evans-*anti*-Produkt **229** (**Eintrag 2**).²²¹ Erfolgte die Zugabe der Enolisierungsreagentien in umgekehrter Reihenfolge wurde ein fast äquimolares Gemisch der *syn*- und *anti*-Aldol-Produkte **229** und **230** gebildet, woraus die analysenreinen Diastereomere problemlos säulenchromatographisch abtrennbar waren (**Eintrag 3**). Der Effekt, dass bei inverser Zugabe der Enolisierungsreagentien ein nahezu äquimolares Gemisch der *syn*- und *anti*-Aldolprodukte erhalten wurde, wiederholte sich auch in Testreaktionen mit Benzaldehyd und dem nicht-deutierten Oxazolidinon **226**. Aus dem Einsatz von TiCl₄ als Additiv resultierte die Bildung eines Gemisches des Nicht-Evans-*syn*-Produktes **231** mit dem Evans-*anti*-Produkt **229** (**Eintrag 4**).²²²

Die *syn-anti*-Zuordnung basierte jeweils auf der Kopplungskonstante der H-15/H-16 Kopplung. Für *syn*-Aldolprodukte liegt diese Kopplung zwischen 3.2 und 6.4 Hz, für *anti*-Aldolprodukte zwischen 7.2 und 9.6 Hz.²²³ Zum Vergleich wurden die nicht-deutierten Aldolprodukte aus dem Oxazolidinon **226** hergestellt. Die diagnostischen Signale für zwei deuterte Triketide sind in **Abbildung 28** aufgeführt.

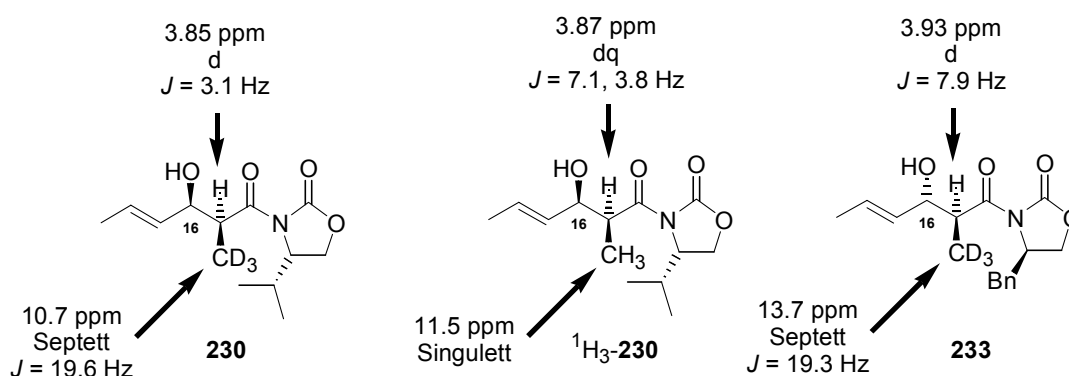


Abbildung 28 Ausgewählte NMR-Verschiebungen und Kopplungen der deuterten Triketide **230** und **233** im Vergleich zum nicht-deutierten Triketid.

In Analogie wurde das Oxazolidinon **228** mit Crotonaldehyd zum Evans-*syn*-Aldolprodukt **232** und zum Evans-*anti*-Produkt **233** umgesetzt (**Schema 87**).²²⁴ In beiden Reaktionen war die Diastereoselektivität deutlich höher als in den vergleichbaren Reaktionen mit dem Oxazolidinon auf *L*-Valin-Basis.

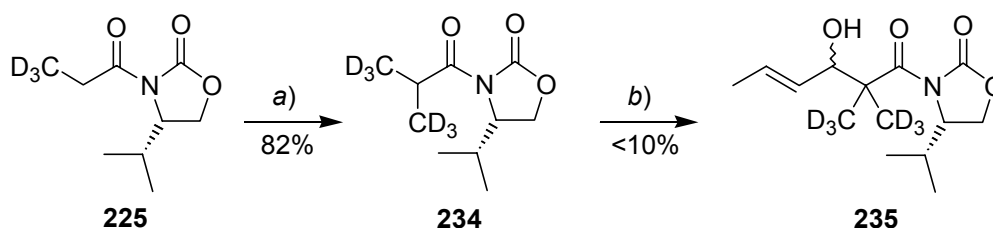
²²¹ Danada, H.; Hansen, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 173.

²²² Walker, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747.

²²³ Yang, J.; Cohn, S. T.; Romo, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 763.

²²⁴ Paquette, L. A.; Peng, X.; Bondar, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 937.

Die am C-15 Kohlenstoffatom doppelt substituierten Triketide **G** und **H** sollten ebenfalls über eine Evans-Aldol-Addition generiert werden. Die Alkylierung des bereits deuterierten Oxazolidinons **225** mit CD_3I gelang in besserer Ausbeute als die erste Alkylierung (**Schema 89**). Der Einsatz des doppelt-alkylierten Oxazolidinons **234** in Aldol-Additionen mit Crotonaldehyd führte unter diversen Enolisierungsbedingungen ($\text{TiCl}_4/\text{DIPEA}/\text{DCM}$; $\text{NaHMDS}/\text{DME}/\text{THF}$; $\text{Bu}_2\text{BOTf}/\text{DIPEA}/\text{Et}_2\text{O}$; $\text{LDA}/\text{THF}/0^\circ\text{C}$) nicht oder nur in geringer Menge zum an C-15 doppelt alkylierten Triketid **235**. Diese geringe Reaktivität der Isobutyrat-Oxazolidinone ist literaturbekannt.²²⁶ Auch die Überführung in ein Silylketenacetal, um dieses dann in einer Lewis-Säure-vermittelten Addition einzusetzen, gelang nicht in brauchbarer Ausbeute ($< 50\%$). Eine alternative Darstellung der Triketide **G** und **H** könnte über CD_3 -Alkylierung der Dianionen der Aldol-Addukte **229** und **233** erfolgen.²²⁷



Schema 89 Synthese des doppelt-alkylierten Oxazolidinons und dessen Einsatz in Aldol-Additionen mit Crotonaldehyd. Reaktionsbedingungen: a) NaHMDS , CD_3I , DME/THF , -78°C ; b) Crotonaldehyd, diverse Aldolbedingungen, siehe Text.

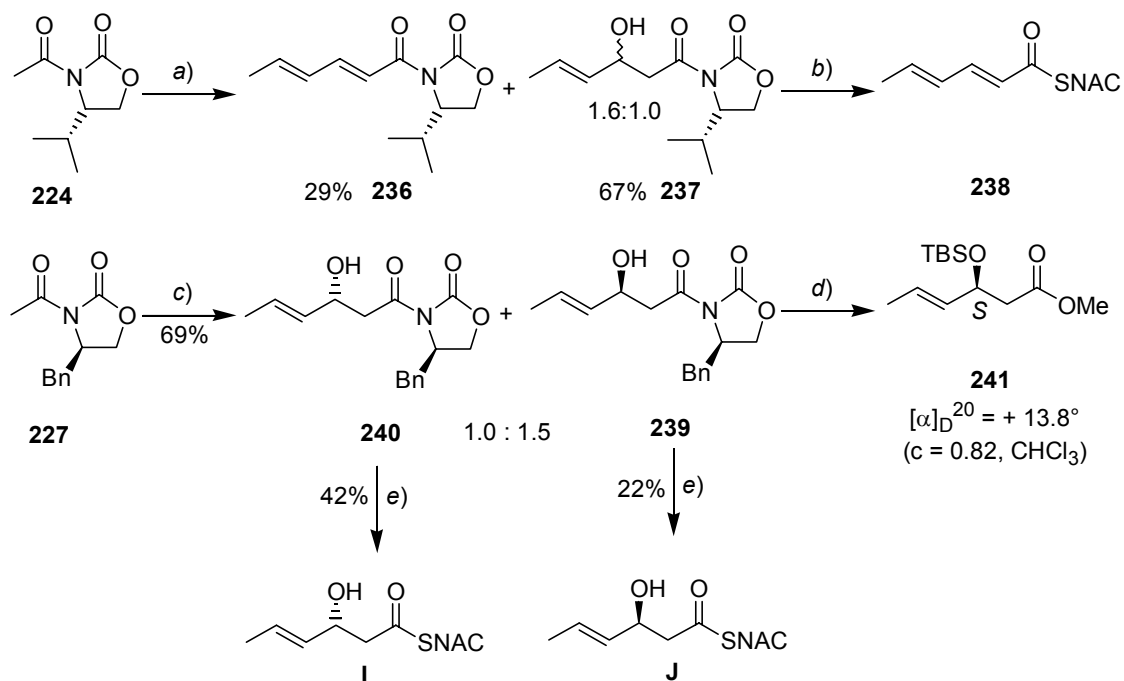
Die Synthese der Triketide **I** und **J** gelang hingegen über die Evans-Aldol-Addition (**Schema 90**). Addition des Titanenolates von **224** an Crotonaldehyd führte zu einem Diastereomerenmisch der Aldol-Produkte **237**. Bei verlängerter Reaktionszeit trat zunehmend Eliminierung zum doppelt-ungesättigten Amid **236** auf. Die direkte Überführung der Aldolprodukte in die korrespondierenden SNAC-Ester mit Trimethylaluminium lieferte ein Gemisch des doppelt-ungesättigten SNAC-Esters **238** und des Oxazolidinons **236**.²²⁸ Offensichtlich erfolgte durch Trimethylaluminium zunächst die Eliminierung des Allylkohols unter Bildung des doppelt-ungesättigten Oxazolidinons **236**, bevor dieses langsam in den SNAC-Ester **238** überführt wurde. Die Addition des Titanenolates des Oxazolidinons **227** an Crotonaldehyd lieferte bei verkürzter Reaktionszeit keine Eliminierungsprodukte. Die Additionsprodukte **239** und **240** fielen als trennbares Diastereomerenmisch an. Zur Bestimmung der Konfiguration wurde das Hauptdiastereomer **239** in den TBS-geschützten β -Hydroxymethylester **241** überführt. Durch Vergleich des gemessenen Drehwertes mit dem

²²⁶ Hénaff, N.; Whiting, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5193.

²²⁷ (a) Sinz, C. J.; Rychnovsky, S. D. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3324. (b) Fráter, G. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2825.

²²⁸ Le Sann, C.; Simpson, T. J.; Smith, D. I.; Watts, P.; Willis, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4093.

Literatordrehwert des (*R*)-Enantiomers²²⁹ ($[\alpha]_D^{20} = -12.5^\circ$; $c = 1.45$ in CHCl_3) konnte dem Hauptdiastereomer die (1*S*)-Konfiguration zugeordnet werden.



Scheme 90 *Synthese der Triketide I und J. Reaktionsbedingungen:* a) 1. TiCl_4 , DIPEA, DCM, -78°C , 1 h; 2. Crotonaldehyd, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 20 h; b) Me_3Al , $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NHAc}$, THF, $-10^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 24 h; c) 1. TiCl_4 , DIPEA, DCM, -78°C , 1 h; 2. Crotonaldehyd, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 5 h; d) 1. TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, RT, 2 h; 2. MeOH, DMAP, RT, 24 h; e) 1. H_2O_2 , LiOH, THF/ H_2O , 0°C , 2 h; 2. $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$, Et_3N , DMF, 0°C , 2 h; 3. $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NHAc}$, DMAP, RT, 20 h.

Die Überführung der Aldolprodukte in die SNAC-Ester erfolgte wiederum über eine zweistufige Sequenz. Die gute Wasserlöslichkeit der als Zwischenprodukte gebildeten β -Hydroxycarbonsäuren führte zu erheblichen Ausbeuteverlusten. Die Triketide **I** und **J** konnten dennoch in für Fütterungsexperimente ausreichenden Mengen synthetisiert werden. Da auch der doppelt ungesättigte SNAC-Ester **238** für Fütterungsexperimente von Interesse ist, wurde er direkt aus Sorbinsäure in 73% Ausbeute synthetisiert.

Die SNAC-Triketide **A-D**, **I** und **J** sowie **238** wurden in Mengen zwischen 100 und 400 mg synthetisiert. Die Synthese der β -Ketoester **E** und **F** könnte durch Oxidation aus **A-D** erfolgen oder über die Meldrumsäure-Methode.²³⁰ Die Fütterungsexperimente wurden im Arbeitskreis von R. Müller bei der GBF in Braunschweig durchgeführt. Die Auswertung der Ergebnisse dieser Fütterungsexperimente war zum Zeitpunkt der Abgabe der vorliegenden Dissertation leider noch nicht abgeschlossen.

²²⁹ Moffatt, E.-M.; Thomas, E. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3723.

²³⁰ Arthur, C.; Cox, R. J.; Crosby, J.; Rahman, M. M.; Simpson, T. J.; Soulas, F.; Spogli, R.; Szafranska, A. E.; Westcott, J.; Winfield, C. J. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 253.

9 Experimentelle Daten

9.1 Vorbemerkungen zu den Reaktionsvorschriften

Alle luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in ausgeheizten Glasgeräten unter Stickstoff- bzw. Argonatmosphäre durchgeführt. Alle kommerziell erhältlichen Reagentien wurden - sofern nicht anders vermerkt - ohne zusätzliche Reinigungsvorgänge eingesetzt. Es wurden ausschließlich vordestillierte bzw. absolutierte Lösemittel eingesetzt: MTB-Ether und Petrolether wurden von CaCl_2/KOH , THF und Et_2O von Natrium/Benzophenon, Dichlormethan von CaH_2 abdestilliert, Acetonitril wurde zunächst über Kaliumpermanganat refluxiert und dann abdestilliert, Methanol von Magnesium abdestilliert.

Für **Säulenchromatographie** wurde Kieselgel der Firma Barker der Korngröße 0.04-0.06 mm verwendet. **Analytische Dünnschicht-Chromatographie** wurden mit DC-Alufolien Kieselgel 60F₂₅₄ der Firma Merck durchgeführt. Die Detektion erfolgte mit Hilfe einer UV-Lampe ($\lambda = 254 \text{ nm}$) sowie diverser Färbereagentien.

9.2 Vorbemerkungen zu den physikalischen Daten

$^1\text{H-NMR}$ - (bei 400 bzw. 500 MHz) und **$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$** (bei 100 bzw. 125 MHz) wurden auf Spektrometern der Marken Bruker AM-400 und AM-500 gemessen. Sofern nicht anders angegeben wurde CDCl_3 als Lösemittel sowie Tetramethylsilan als interner Standard verwendet. **$^1\text{H-NMR}$** -Verschiebungen sind in ppm auf einer δ -Skala aufgelistet. Die folgenden Abkürzungen wurden zur Beschreibung der Multiplizitäten verwendet:

s = Singulett, **d** = Dublett, **t** = Triplett, **q** = Quartett,
m = Multipllett, **br** = breites Signal

Kopplungskonstanten (J) werden in Hertz (Hz) angegeben. **$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$** wurden auf CDCl_3 geeicht (77.0 ppm). C-H-Kopplungen wurden durch Breitbandeinstrahlung unterdrückt. Durch DEPT-Experimente wurden primäre, sekundäre, tertiäre und quartäre Kohlenstoffatome zugeordnet. In Einzelfällen wurden zur eindeutigen Bestimmung von Konfigurationen ($^1\text{H}, ^1\text{H}$)-COSY-NMR und ($^1\text{H}, ^1\text{H}$)-NOE-Experimente durchgeführt. $^1\text{H-NMR}$ - bzw. $^{13}\text{C-NMR}$ -Signale wurden soweit es die Ergebnisse zulassen Atomkernen zugeordnet. Die Atomlagen wurden einheitlich entsprechend der Disorazol-Zählweise nummeriert.

Infrarot-Spektren wurden mit einem Elektrophotometer Perkin Elmer 580 aufgenommen. Die Proben wurden entweder in CHCl_3 gelöst oder nach der Golden Gate ATR Methode pur verwendet. Die Bandenlagen sind in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben. Die Bandenformen sind wie folgt beschrieben:

br = breit, **w** = schwach, **m** = mittel, **s** = stark

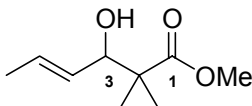
Massenspektren wurden mit den Geräten MAT 312 und Autospec der Firma VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV und der jeweils angegebenen Meßtemperatur aufgenommen. Die relativen Intensitäten sind in Prozent bezogen auf das Basissignal angegeben.

Drehwerte $[\alpha]$ wurden mit dem Polarimeter Perkin-Elmer 341 gemessen.

Elementaranalysen (EA) wurden mit dem Gerät CHN-Rapid der Firma Heräus durchgeführt.

Versuche zu Kapitel 4.2

3-Hydroxy-2,2-dimethyl-hex-4-enoic acid methyl ester



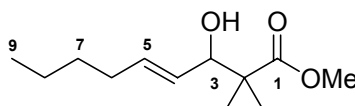
51

213.0 mg TTMPP (0.4 mmol, 0.2 eq.) werden bei -78°C in 10 mL abs. DCM (0.2 M) und 1 mL dest. MTB-Ether gelöst und nacheinander mit 0.17 mL Crotonaldehyd (2.0 mmol, 1.0 eq.), 0.25 mL $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.0 mmol, 1.0 eq.) und 0.41 mL Silylketenacetal (2.0 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Nach 2 h bei -78°C wird die Reaktionsmischung mit 1N HCl gequentscht und über 1 h aus RT erwärmt. Nach Extraktion mit MTB-Ether wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung neutral gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 10:1, 5:1, 2:1 (P).

Ausbeute	294 mg (85%); Verhältnis 1,2/1,4-Addition = 5.9 : 1.0 (GC Integration)
IH 157	MW 177.22 $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$
$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz CDCl_3	5.72 (dq, $J = 15.3, 6.5, 0.9$ Hz, 1 H; H-5); 5.47 (ddq, $J = 15.3, 7.6, 1.6$ Hz, 1 H; H-4); 4.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H; H-3); 3.70 (s, 3 H; OMe); 2.54 (br., 1 H; OH); 1.72 (dd, $J = 6.5, 1.1$ Hz, 3 H; H-6); 1.16 (s, 6 H; Me + Me').
$^{13}\text{C-NMR}$ 100 MHz CDCl_3	177.94 (C_q ; C-1); 129.62 (CH; C-4/C-5); 129.05 (CH; C-4/C-5); 77.91 (CH; C-3); 51.87 (CH_3 ; OMe); 46.79 (C_q ; C-2); 22.63 (CH_3 ; Me); 19.83 (CH_3 ; Me'); 17.79 (CH_3 ; C-6).
IR GG ATR	3495 br, 2955 m, 2927 m, 2873 m, 1723 s, 1668 m, 1540 w, 1467 m, 1435 m, 1387 m, 1365 m, 1268 m, 1252 m, 1192 m, 1140 s, 1099 m, 1027 m, 1006 m, 971 s, 866 m, 803 w, 773 w, 738 w, 683 w, 667 w.
MS RT	141 (M^+ - OMe; 4.18); 103 (4.90); 102 (100); 101 (3.81); 87 (25.74); 71 (35.50); 70 (27.72).

3-Hydroxy-2,2-dimethyl-non-4-enoic acid methyl ester



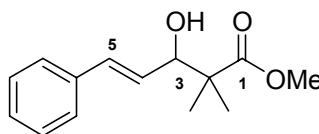
73b

224 mg *trans*-2-Heptenal (2.0 mmol, 1.0 eq.) werden in 10 mL abs. DCM (0.2 M) und 1 mL dest. MTB-Ether vorgelegt und bei -78°C mit 0.28 mL $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.1 mmol, 1.05 eq.) und 384 mg Silylketenacetal (2.2 mmol, 1.1 eq.) in 1.0 mL abs. DCM versetzt. Nach 2 h bei -78°C wird

die Reaktionsmischung mit 1N HCl gequentscht und über 1 h aus RT erwärmt. Nach Extraktion mit MTB-Ether wird mit ges. NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Säulenchromatographie: PE/MTBE 10:1, 5:1, 2:1 (P).

Ausbeute	349 mg (82%); Verhältnis 1,2/1,4-Addition = 13 : 1 (Isolierung)
IH 339	MW 214.13 C ₁₂ H ₂₂ O ₃
¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	5.70 (dt, <i>J</i> = 15.3, 6.8 Hz, 1 H; H-5); 5.44 (ddt, <i>J</i> = 15.3, 7.5, 1.3 Hz, 1 H; H-4); 4.11 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H; H-3); 3.70 (s, 3 H; OMe); 2.63 (br. s, 1 H; OH); 2.05 (m _q , 2 H; H-6); 1.26 – 1.40 (m, 4 H; H-7 + H-8); 1.16 (s, 6 H; Me + Me'); 0.89 (t, <i>J</i> = 6.9 – 7.3 Hz, 3 H; H-9).
¹³C-NMR 100 MHz CDCl ₃	177.91 (C _q ; C-1); 135.00 (CH; C-4/C-5); 127.70 (CH; C-4/C-5); 77.91 (CH; C-3); 51.85 (CH ₃ ; OMe); 46.84 (C _q ; C-2); 31.99 (CH ₂ ; C-6/C-7); 31.24 (CH ₂ ; C-6/C-7); 22.59 (CH ₃ ; Me); 22.12 (CH ₂ ; C-8); 19.87 (CH ₃ ; Me'); 13.83 (CH ₃ ; C-9).
IR GG ATR	3495 br, 2955 m, 2927 m, 2873 m, 1723 s, 1668 m, 1540 w, 1467 m, 1435 m, 1387 m, 1365 m, 1268 m, 1252 m, 1192 m, 1140 s, 1099 m, 1027 m, 1006 m, 971 s, 866 m, 803 w, 773 w, 738 w, 683 w, 667 w.
MS RT	214 (0.67); 183 (0.72); 157 (0.90); 137 (2.18); 125 (1.13); 113 (7.01); 11 (1.05); 103 (5.65); 102 (100); 101 (1.96); 97 (1.48); 87 (11.98); 71 (3.50); 70 (17.46).
HR-MS	C ₁₂ H ₂₂ O ₃ = M ⁺ <i>Intensität zu schwach für Messung</i>

5-Phenyl-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-pent-4-enoic acid methyl ester



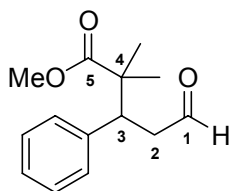
73a

53 mg TTMPP (0.1 mmol, 0.2 eq.) werden in 2.5 mL abs. THF (0.1 M) vorgelegt und bei RT mit 66 mg Zimtaldehyd (GS-Reinheit 84%; 0.5 mmol, 1.0 eq.) und 96 mg Silylketenacetal (0.55 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Nach 4 h bei RT wird mit 1N HCl gequentscht und für 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Ausbeute	35 mg (36%); + 29 mg 1,4-Produkt (29%); 1,2/1,4 = 1.7:1.0.
IH 167 / IH 429	MW 234.29 C ₁₄ H ₁₈ O ₃
¹H-NMR 400 MHz	7.22 – 7.39 (m, 5 H; Ph); 6.63 (br. d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1 H; H-5); 6.21 (dd, <i>J</i> = 15.9, 7.2 Hz, 1 H; H-4); 4.35 (dd, <i>J</i> = 7.2, 0.9 Hz, 1 H; H-3); 3.72 (s, 3 H;

Experimentelle Daten

CDCl ₃	OMe); 1.24 (s, 3 H; Me); 1.23 (s, 3 H; Me').
¹³ C-NMR	177.83 (C _q ; C-1); 136.57 (C _q ; Ph); 132.91 (CH; Ph/C-4/C-5); 128.54 (CH;
100 MHz	Ph); 127.76 (CH; Ph/C-4/C-5); 127.39 (CH; Ph/C-4/C-5); 126.54 (CH; Ph);
CDCl ₃	77.81 (CH; C-3); 52.03 (CH ₃ ; OMe); 47.18 (C _q ; C-2); 22.77 (CH ₃ ; Me);
	19.98 (CH ₃ ; Me').
IR	3469 br, 3026 w, 2978 m, 2949 m, 2876 w, 1721 s, 1599 w, 1578 w, 1494
GG ATR	m, 1468 m, 1448 m, 1434 m, 1388 m, 1365 m, 1266 s, 1192 s, 1133 s, 1098
	s, 1071 m, 1031 m, 1006 m, 968 s, 914 w, 875 w, 837 w, 790 w, 748 s, 693
	s.
MS	235 (3.34); 234 (15.14); 203 (3.36); 187 (1.90); 157 (4.88); 134 (12.57); 133
RT	(100); 131 (34.17); 115 (13.03); 105 (28.18); 102 (39.95); 91 (11.97).

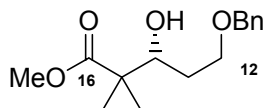


74a

IH 429	MW 234.29 C ₁₄ H ₁₈ O ₃
¹ H-NMR	9.53 (dd, <i>J</i> = 2.6, 1.5 Hz, 1 H; H-1); 7.1 – 7.3 (m, 5 H; Ph); 3.66 (s, 3 H;
400 MHz	OMe); 3.61 (dd, <i>J</i> = 10.8, 4.1 Hz, 1 H; H-3); 2.97 (ddd, <i>J</i> = 16.9, 11.0, 2.6
CDCl ₃	Hz, 1 H; H-2); 2.70 (ddd, <i>J</i> = 16.9, 4.1, 1.4 Hz, 1 H; H-2b); 1.16 (s, 3 H;
	Me); 1.10 (s, 3 H; Me').
¹³ C-NMR	201.12 (CH; C-1); 177.27 (C _q ; C-5); 139.02 (C _q ; Ph); 129.43 (CH; Ph);
100 MHz	128.17 (CH; Ph); 127.26 (CH; Ph); 51.88 (CH ₃ ; OMe); 46.75 (CH; C-3);
CDCl ₃	46.06 (C _q ; C-4); 44.80 (CH ₂ ; C-2); 24.33 (CH ₃ ; Me); 21.28 (CH ₃ ; Me').
	Strukturbestätigung durch ¹ H- ¹ H-COSY und HMQC-Experiment.
IR	3029 w, 2977 m, 2950 m, 2839 w, 2723 w, 1721 s, 1678 m, 1626 w, 1602 w,
GG ATR	1494 w, 1453 m, 1433 m, 1389 m, 1367 w, 1247 m, 1191 m, 1128 s, 1058
	m, 1032 m, 976 m, 916 w, 870 w, 821 w, 772 m, 751 m, 704 s.
MS	234 (2.72); 203 (4.41); 173 (2.51); 157 (4.49); 134 (4.44); 133 (42.66); 131
RT	(14.18); 107 (9.02); 105 (100); 103 (13.67); 102 (39.18); 91 (12.20).
HR-MS	C ₁₄ H ₁₈ O ₃ = M ⁺
	berechnet: 234.1256 gefunden: 234.1255.
	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ = M ⁺ - OMe
	berechnet: 203.1072 gefunden: 203.1074.

Versuche zu Kapitel 4.4

5-Benzyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethyl-pentanoic acid methyl ester



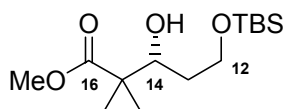
99

20.6 g *N*-Tos-*L*-Valin (76.0 mmol, 1.2 eq.) werden in 200 mL abs. DCM vorgelegt und bei 0°C langsam mit 70 mL BH₃•THF-Lösung (1.0 M in THF; 70.0 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Die Mischung wird für 30 Minuten bei 0°C und für 30 Minuten bei RT gerührt, auf -78°C abgekühlt und mit 10.4 g 3-Benzyloxypropanal **92** (63.3 mmol, 1.0 eq.) in 25 mL abs. DCM und anschließend mit 12.14 g Silylketenacetal **50** (69.7 mmol, 1.1 eq.) in 25 mL abs. DCM versetzt. Nach 4h bei -78°C wird mit pH-7-Pufferlösung gequentscht, die wässrige Phase mit DCM extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 10:1, 2:1 (P).

Ausbeute	16.06 g (95%)
IH 264 / IH 294	MW 266.33 C ₁₅ H ₂₂ O ₄
¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	7.26 - 7.37 (m, 5 H; Bn); 4.48-4.55 (m, 2 H; OCH ₂ Ar _{Bn}); 3.92 (dd, <i>J</i> = 9.0; 3.4 Hz; 1 H; H-14); 3.65 - 3.76 (m, 2 H; H-12); 3.69 (s, 3 H; OMe); 1.63 - 1.75 (m, 2 H; H-13); 1.19 (s, 3 H; Me); 1.18 (s, 3 H; Me').
¹³C-NMR 100 MHz CDCl ₃	177.78 (C _q , C-16); 137.91 (C _q , Bn); 128.39 (CH, Bn); 127.67 (CH, Bn); 127.65 (CH, Bn); 75.51 (CH, C-14); 73.30 (CH ₂ , OCH ₂ Ar _{Bn}); 69.23 (CH ₂ , C-12); 51.85 (CH ₃ , OMe); 46.98 (C _q , C-15); 31.38 (CH ₂ , C-13); 21.63 (CH ₃ , Me); 20.31 (CH ₃ , Me').
IR GG ATR	3487 br, 3063 w; 3030 w, 2950 m, 2862 m, 1724 s, 1496 w, 1469 m, 1454 m, 1434 m, 1388 w, 1365 m, 1266 m, 1193 m, 1138 s, 1076 s, 1028 m, 986 m, 860 m, 821 w, 770 w, 736 s, 698 s.
MS RT	266 (M ⁺ , 2.04); 235 (3.43); 165 (4.89); 160 (1.58); 159 (4.05); 157 (2.13); 147 (6.39); 142 (35.78); 108 (5.03); 107 (10.54); 102 (34.56); 92 (11.12); 91 (100.00); 83 (11.79); 82 (8.03).
HR-MS	C ₁₅ H ₂₂ O ₄ = M ⁺ Berechnet: 266.1518 gefunden: 266.1518

5-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-pentanoic acid methyl ester

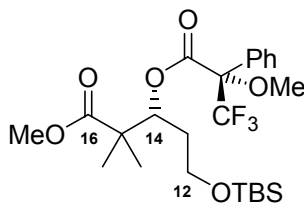


96

Durchführung analog zu **99**.

Ausbeute	77%
IH 247	MW 290.47 C ₁₄ H ₃₀ O ₄ Si
¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	3.94 (dd, <i>J</i> = 6.7, 5.5 Hz, 1 H; H-14); 3.80 – 3.91 (m, 2 H; H-12); 3.70 (s, 3 H; OMe); 1.57 – 1.62 (m, 2 H; H-13); 1.21 (s, 3 H; Me); 1.18 (s, 3 H; Me'); 0.91 (s, 9 H; TBS); 0.09 (s, 6 H; TBS).
¹³C-NMR 100 MHz CDCl ₃	177.75 (C _q ; C-16); 75.99 (CH; C-14); 62.55 (CH ₂ ; C-12); 51.81 (CH ₃ ; OMe); 47.04 (C _q ; C-15); 33.68 (CH ₂ ; C-13); 25.87 (CH ₃ ; TBS); 21.29 (CH ₃ ; Me); 20.54 (CH ₃ ; Me'); 18.17 (C _q ; TBS); -5.51 (CH ₃ ; TBS).
IR GG ATR	3506 br, 2953 m, 2930 m, 2857 m, 1728 m, 1471 m, 1435 m, 1388 m, 1362 w, 1253 m, 1192 m, 1137 m, 1082 s, 1006 m, 985 m, 938 m, 833 m, 835 s, 811 m, 775 s, 731 m, 681 w, 662m.
MS RT	261 (1.99); 260 (6.32); 259 (33.47); 233 (31.91); 215 (13.68); 203 (17.84); 201 (50.24); 189 (58.28); 174 (21.64); 173 (100); 171 (6.69); 158 (6.26); 157 (23.78); 145 (12.04); 141 (20.93); 132 (10.00); 131 (68.07); 125 (9.16); 115 (7.46); 113 (7.15); 109 (6.94); 105 (50.66); 102 (48.54); 101 (31.42); 89 (36.73); 75 (92.82); 73 (47.13).
HR-MS	Substanz zu flüchtig für Messung
MS-FAB	291 (100); 271 (13); 259 (28); 241 (8); 233 (33).

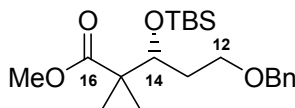
5-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2,2-dimethyl-3-(3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionyloxy)-pentanoic acid methyl ester



Ausbeute	MW 506.63 C ₂₄ H ₃₇ O ₆ SiF ₃
IH 253	
¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	7.57 – 7.60 (m, 2 H; Ph); 7.39 – 7.44 (m, 3 H; Ph); 5.58 (dd, <i>J</i> = 6.5, 5.3 Hz, 1 H; H-14); 3.64 (s, 3 H; OMe); 3.55 – 3.62 (m, 2 H; H-12); 3.54 (m, 3 H; OMe); 1.78 – 1.83 (m, 2 H; H-13); 1.18 (s, 6 H; Me + Me'); 0.90 (s, 9 H;

Experimentelle Daten

	TBS); 0.03 (s, 3 H; TBS); 0.02 (s, 3 H; TBS).
IR	2953 m, 2930 m, 2856 m, 1740 s, 1470 m, 1451 m, 1392 m, 1369 w, 1251 s,
GG ATR	1166 s, 1106 s, 1014 s, 993 m, 921 w, 880 w, 836 s, 776 m, 714 m, 698 m, 664 w.
MS	477 (1.61); 476 (6.12); 475 (19.28); 450 (16.20); 449 (54.16); 292 (15.39);
70°C	291 (63.32); 277 (11.85); 216 (17.97); 215 (74.83); 190 (17.43); 189 (100); 183 (31.62); 159 (16.49); 142 (10.12); 141 (67.65); 127 (25.62); 119 (10.64); 110 (15.47); 105 (20.19); 99 (25.73); 89 (37.54); 73 (44.20).
HR-MS	$C_{23}H_{34}O_5SiF_3 = M^+ - OMe$ Berechnet: 475.2128 gefunden: 475.2127 $C_{20}H_{28}O_6SiF_3 = M^+ - tBu$ Berechnet: 449.1607 gefunden: 449.1608
MS-FAB	507 (65); 574 (13); 449 (50); 375 (30); 291 (45); 273 (35); 257 (8); 241 (15); 215 (73); 189 (68); 141 (100).

5-Benzyloxy-3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-pentanoic acid methyl ester

101

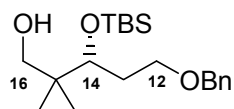
7.44 g des sekundären Alkohols **99** (27.95 mmol, 1.0 eq.) werden in 60 mL abs. DCM (0.5 M) vorgelegt und bei 0°C nacheinander mit 300 mg DMAP (2.45 mmol, 0.08 eq.), 6.5 mL abs. 2,6-Lutudin (56, 09 mmol, 2.0 eq.) und 8.4 mL TBSOTf (36.46 mmol, 1.3 eq.) versetzt. Nach 16 h bei RT wird mit dest. H₂O gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE, PE/MTBE 10:1 (P).

Ausbeute	10.65 g (100%)
IH 294	MW 380.59 C ₂₁ H ₃₆ O ₄ Si
¹H-NMR	7.26 – 7.36 (m, 5 H; Bn); 4.45 – 4.53 (m, 2 H; Bn); 4.07 (dd, <i>J</i> = 7.7, 3.1 Hz,
400 MHz	1 H; H-14); 3.63 (s, 3 H; OMe); 3.44 – 3.56 (m, 2 H; H-12); 1.81 (dtd, <i>J</i> =
CDCl ₃	14.1, 7.9, 3.2 Hz, 1 H; H-13a); 1.61 – 1.70 (m, 1 H; H-13b); 1.17 (s, 3 H; Me); 1.10 (s, 3 H; Me'); 0.86 (s, 9 H; TBS); 0.04 (s, 3 H; TBS); 0.01 (s, 3 H; TBS).
¹³C-NMR	177.45 (C _q ; C-16); 138.45 (C _q ; Bn); 128.31 (CH; Bn); 127.59 (CH; Bn);
100 MHz,	127.48 (CH; Bn); 73.85 (CH; C-14); 72.78 (CH ₂ ; Bn); 67.62 (CH ₂ ; C-12);
CDCl ₃	51.61 (CH ₃ ; OMe); 48.32 (C _q ; C-15); 33.85 (CH ₂ ; C-13); 25.93 (CH ₃ ; TBS); 21.47 (CH ₃ ; Me); 20.42 (CH ₃ ; Me'); 18.23 (C _q ; TBS); -4.07 (CH ₃ ; TBS); -

	4.34 (CH ₃ ; TBS).
IR	3065 w, 3030 w, 2952 m, 2929 m, 2885 m, 2856 m, 1731 s, 1496 w, 1471
GG ATR	m, 1434 m, 1407 w, 1388 m, 1361 m, 1253 s, 1190 m, 1095 s, 1048 m, 1005
	m, 939 w, 835 s, 774 s, 733 s, 697 s.
MS	380 (1.01; M ⁺); 349 (1.44); 325 (1.01); 324 (2.57); 323 (11.49); 279 (5.14);
RT	231 (7.59); 173 (8.71); 165 (37.48); 135 (13.38); 92 (8.42); 91 (100).
HR-MS	C ₁₇ H ₂₇ O ₄ Si = M ⁺ - <i>t</i> -Bu
	Berechnet: 323.1679 gefunden: 323.1680.
Drehwert	[α] _D ²⁰ = +2.5° (c = 1.03, CHCl ₃)

5-Benzyloxy-3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-1-ol



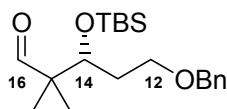
10.55 g des Methylesters **101** (29.9 mmol, 1.0 eq.) werden in 150 mL abs. Toluol (0.2 M) vorgelegt und bei -78°C tropfenweise mit 100 mL DIBAH-Lösung (1.2 M in Toluol; 120 mmol, 4.0 eq.) versetzt. Nach zusätzlichen 2 ½ h bei -78°C wird 200 mL MeOH bei -78°C gequentscht. Die Mischung wird auf RT erwärmt und mit 200 mL ges. Na-K-Tartratlösung versetzt. Abschließend wird bis zur Phasentrennung 1N HCl zugesetzt, mit MTB-Ether extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 10:1

Ausbeute	9.33 g (89%)
IH 300	MW 352.59 C ₂₀ H ₃₆ O ₃ Si
¹H-NMR	7.26 – 7.37 (m, 5 H; Bn); 4.46 – 4.53 (m, 2 H; Bn); 3.67 (dd, <i>J</i> = 6.7, 3.4 Hz,
400 MHz	1 H; H-14); 3.61 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1 H; H-16a); 3.35 – 3.59 (m, 2 H; H-12);
CDCl ₃	3.29 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1 H; H-16); 1.99 – 2.08 (m, 1 H; H-13a); 1.66 – 1.75
	(m, 1 H; H-13b); 0.98 (s, 3 H; Me); 0.88 (s, 9 H; TBS); 0.81 (s, 3 H; Me'); 0.08 (s, 3 H; TBS); 0.04 (s, 3 H; TBS).
¹³C-NMR	138.41 (C _q ; Bn); 128.54 (CH; Bn); 127.85 (CH; Bn); 127.78 (CH; Bn);
100 MHz	77.51 (CH; C-14); 73.14 (CH ₂ ; Bn); 70.24 (CH ₂ ; C-12/C-16); 68.12 (CH ₂ ;
CDCl ₃	C-12/C-16); 39.69 (C _q ; C-15); 33.70 (CH ₂ ; C-13); 26.18 (CH ₃ ; TBS); 22.67
	(CH ₃ ; Me); 22.03 (CH ₃ ; Me'); 18.34 (C _q ; TBS); -3.93 (CH ₃ ; TBS); -4.11
	(CH ₃ ; TBS).
IR	3432 br, 3065 w, 3031 w, 2955 m, 2928 m, 2856 m, 1496 w, 1472 m, 1462
GG ATR	m, 1387 w, 1360 m, 1252 m, 1204 w, 1088 s, 1043 s, 1005 s, 938 w, 907 w,
	875 w, 834 s, 806 m, 773 s, 732 m, 696 s, 665 w.
MS	352 (1.09; M ⁺); 297 (1.88); 296 (5.01); 294 (21.96); 280 (7.95); 279 (34.01);

50°C	203 (5.33); 187 (22.94); 173 (43.48); 113 (7.71); 92 (15.12); 91 (100).
HR-MS	C ₁₆ H ₂₇ O ₃ Si = M ⁺ - <i>t</i> -Bu Berechnet: 295.1730 gefunden: 295.1727.
Drehwert	[α] _D ²⁰ = +14.7° (c = 1.2, CHCl ₃)

5-Benzyloxy-3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-pentanal



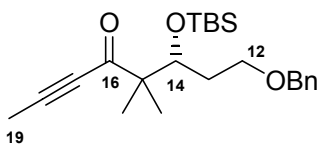
103

8.83 g des primären Alkohols (25.05 mmol, 1.0 eq.) werden bei 0°C zu einer Suspension aus 14.873 g Dess-Martin-Periodinan (35.07 mmol, 1.4 eq.) in 50 mL abs. DCM (0.5 M) zugetropft. Nach 3 h bei 0°C wird mit 2N NaOH gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 10:1, 5:1, 2:1 (P).

Ausbeute	8.02 g (91%)
IH 301	MW 350.57 C ₂₀ H ₃₄ O ₃ Si
¹H-NMR	9.56 (s, 1 H; H-16); 7.26 – 7.37 (m, 5 H; Bn); 4.44 – 4.51 (m, 2 H; Bn); 3.98 (dd, J = 7.4, 3.5 Hz, 1 H; H-14); 3.49 – 3.53 (m, 2 H; H-12); 1.86 (dtd, J = 14.4, 7.3, 3.5 Hz, 1 H; H-13a); 1.64 – 1.73 (m, 1 H; H-13b); 1.05 (s, 3 H; Me); 1.01 (s, 3 H; Me'); 0.86 (s, 9 H; TBS); 0.05 (s, 3 H; TBS); 0.03 (s, 3 H; TBS).
¹³C-NMR	206.19 (CH; C-16); 138.29 (C _q ; Bn); 128.35 (CH; Bn); 127.64 (CH; Bn); 127.57 (CH; Bn); 73.21 (CH; C-14); 72.88 (CH ₂ ; Bn); 66.94 (CH ₂ ; C-12); 51.25 (C _q ; C-15); 33.56 (CH ₂ ; C-13); 25.91 (CH ₃ ; TBS); 19.02 (CH ₃ ; Me); 18.20 (C _q ; TBS); 17.53 (CH ₃ ; Me'); -4.03 (CH ₃ ; TBS); -4.25 (CH ₃ ; TBS).
IR	3065 w, 3031 w, 2955 m, 2929 m, 2856 m, 1727 m, 1496 w, 1471 m, 1463 m, 1389 w, 1361 m, 1253 m, 1205 w, 1094 s, 1049 m, 1020 m, 1005 m, 938 w, 835 s, 804 m, 774 s, 733 m, 697 m.
MS	309 (1.49); 295 (1.10); 294 (4.15); 293 (17.08); 279 (15.33); 263 (6.79); 221 (3.57); 201 (7.18); 190 (4.04); 188 (4.21); 187 (26.21); 173 (48.18); 161 (12.09); 159 (22.55); 132 (12.16); 131 (100).
HR-MS	C ₁₆ H ₂₅ O ₃ Si = M ⁺ - <i>t</i> -Bu Berechnet: 293.1573 gefunden: 293.1560
Drehwert	[α] _D ²⁰ = +12.1° (c = 1.2, CHCl ₃)

8-Benzyloxy-6-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-5,5-dimethyl-oct-2-yn-4-one



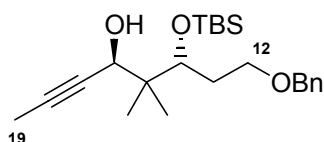
112

1.0 g des Aldehydes **103** (2.85 mmol, 1.0 eq.) werden in 6.0 mL abs. THF (0.5 M) vorgelegt und bei 0°C mit 8.55 mL Propinylmagnesiumbromid-Lösung (0.5 M in THF; 4.28 mmol, 1.5 eq.) tropfenweise versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf RT erwärmt und für weitere 2 h gerührt. Nach MTB-Extraktion (4x), Trocknung über Na₂SO₄ und Einrotieren wird der Rückstand in wenig abs. DCM aufgelöst und bei 0°C tropfenweise zu einer Suspension aus 1.69 g Dess-Martin-Periodinan (3.99 mmol, 1.4 eq.) in 5.0 mL abs. DCM (0.5 M) zugegeben. Nach 2 h bei 0°C wird die mit 2N NaOH gequenchet, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 20:1, 10:1 (P).

Ausbeute	1.098 g (99%)
IH 303 / IH 309	MW 388.62 C ₂₃ H ₃₆ O ₃ Si
¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	7.24 – 7.35 (m, 5 H; Bn); 4.45 – 4.52 (m, 2 H; OCH ₂ Ar _{Bn}); 4.25 (dd, <i>J</i> = 7.9, 2.9 Hz, 1 H; H-14); 3.51 – 3.55 (m, 2 H; H-12); 1.96 (s, 3 H; H-19); 1.82 (dtd, <i>J</i> = 14.2, 7.8, 3.0 Hz, 1 H; H-13a); 1.63 (ddt, <i>J</i> = 14.5, 7.3 – 7.9, 5.8 Hz, 1 H; H-13b); 1.14 (s, 3 H; Me); 1.09 (s, 3 H; Me ^c); 0.86 (s, 9 H; TBS); 0.05 (s, 3 H; TBS); 0.05 (s, 3 H; TBS).
¹³C-NMR 100 MHz CDCl ₃	193.10 (C _q ; C-16); 138.49 (C _q ; Bn); 128.28 (CH; Bn); 127.51 (CH; Bn); 127.44 (CH; Bn); 91.71 (C _q ; C-17/C-18); 78.86 (C _q ; C-17/C-18); 73.10 (CH; C-14); 72.69 (CH ₂ ; OCH ₂ Ar _{Bn}); 67.41 (CH ₂ ; C-12); 53.65 (C _q ; C-15); 33.78 (CH ₂ ; C-13); 25.95 (CH ₃ ; TBS); 20.13 (CH ₃ ; Me); 19.75 (CH ₃ ; Me ^c); 18.29 (C _q ; TBS); 4.00 (CH ₃ ; C-19); -4.15 (CH ₃ ; TBS); -4.16 (CH ₃ ; TBS).
IR GG ATR	3031 w, 2955 m, 2929 m, 2855 m, 2214 m, 1666 s, 1496 w, 1463 m, 1407 w, 1386 m, 1360 m, 1252 m, 1207 m, 1168 w, 1097 s, 1046 m, 1028 m, 1006 m, 931 m, 835 s, 795 w, 774 s, 733 m, 696 m.
MS 70°C	373 (1.05); 333 (2.63); 332 (8.50); 331 (33.59); 302 (1.00); 301 (3.07); 280 (3.85); 279 (12.04); 273 (8.55); 254 (5.02); 240 (4.07); 225 (8.96); 224 (15.87); 221 (3.09); 201 (9.45); 197 (6.65); 183 (11.96); 174 (7.65); 173 (46.11); 132 (10.77); 131 (100).
HR-MS	C ₁₉ H ₂₇ O ₃ Si = M ⁺ - <i>t</i> Bu berechnet: 331.1730 gefunden: 331.1728
Drehwert	[α] _D ²⁰ = +4.8° (c = 1.05, CHCl ₃)

8-Benzyloxy-6-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-5,5-dimethyl-oct-2-yn-4-ol



107

Aus Aldehyd **103** durch Propinylmagnesiumbromid-Addition:

1.0 g des Aldehyds **103** (2.85 mmol, 1.0 eq.) werden in 5.7 mL abs. THF (0.5 M) vorgelegt und bei 0°C mit 10.3 mL 1-Propinylmagnesiumbromid-Lösung (0.5 M in THF; 5.13 mmol, 1.8 eq.) tropfenweise versetzt. Die Reaktionsmischung wird anschließend noch 1 h bei Rt gerührt, mit ges. NH₄Cl-Lösung und 1N HCl gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Aus Inon **112** durch Reduktion mit Me-(*S*)-CBS-Reagenz:

26 µL Me-(*S*)-CBS-Reagenz-Lösung (1.0 M in Toluol; 0.025 mmol, 0.5 eq.) werden mit 25 µL BH₃•DMS-Lösung (1.0 M in DCM; 0.025 mmol, 0.5 eq.) versetzt. Bei -20°C wird eine Lösung von 20 mg des Inons **112** (0.05 mmol, 1.0 eq.) in 0.2 mL abs. DCM (0.25 M) zugetropft. Nach 4 h bei -20°C werden weitere 25 µL BH₃•DMS-Lösung (Gesamt: 0.05 mmol, 1.0 eq.) zugetropft und weitere 4 h bei -20°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 1N HCl gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet.

Aus Inon **112** durch Terashima-Reduktion:

Herstellung des Terashima-Reagenzes: 104 mg LiAlH₄ (2.74 mmol, 1.0 eq.) werden unter N₂-Atmosphäre in einem ausgeheizten Kolben mit Rückflußkühler vorgelegt und in 3.0 mL abs. Et₂O aufgeschlemmt. Innerhalb von 30 min wird eine Lösung aus 490 mg (-)-*N*-Methylephedrin (2.74 mmol, 1.0 eq.) in 8.0 mL abs. Et₂O zugetropft. Die Mischung wird 1 h rückfluxiert und anschließend mit 0.69 mL *N*-Ethylanilin (5.48 mmol, 2.0 eq.) tropfenweise versetzt und erneut für 1 h refluxiert. Nach dem Erkalten erhält man eine 0.25 M Lösung des Terashima-Reagenzes in Et₂O.

20 mg des Inons **112** (0.05 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.2 mL abs. Et₂O (0.25 M) vorgelegt und bei -78°C mit 0.43 mL des Terashima-Reagenzes (0.25 M in Et₂O; 0.108 mmol, 2.1 eq.) tropfenweise versetzt. Nach 2 h bei -78°C wird mit ges. NaHCO₃-Lösung gequentscht und für 1 h bei RT weitergerührt. Die Reaktionsmischung wird mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 50:1, 20:1, 10:1.

Ausbeute Propinylmagnesiumbromidaddition:

IH 410 1.061 g (94%); Diastereomeregemisch (*anti* : *syn* = 1.0 : 1.2)

IH 400 Me-(*S*)-CBS-Reduktion:

IH 437 11.4 mg (58%); Diastereomeregemisch (*anti* : *syn* = 5.3 : 1.0)

wiedergewonnenes Startmaterial: 6.9 mg (87% borsm)

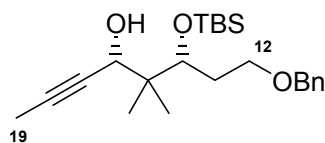
Terashima-Reduktion:

16.0 mg (82%); Diastereomerenmisch (anti : syn = 2.0 : 1.0)

MW 390.63 C₂₃H₃₈O₃Si

¹H-NMR	7.26 – 7.36 (m, 5 H; Bn); 4.46 – 4.52 (m, 2 H; OCH ₂ Ar _{Bn}); 4.45 (br m _q , 1 H; H-16); 3.81 (dd, <i>J</i> = 7.0, 3.3 Hz, 1 H; H-14); 3.46 – 3.62 (m, 2 H; H-12); CDCl ₃ 2.22 (br. s, 1 H; H _{OH}); 2.04 (dtd _{dddd} , <i>J</i> = 14.4, 7.7, 3.2 Hz, 1 H; H-13a); 1.85 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 3 H; H-19); 1.73 (m _{dddd} , 1 H; H-13b); 1.06 (s, 3 H; Me); 0.89 (s, 3 H; Me); 0.88 (s, 9 H; TBS); 0.10 (s, 3 H; TBS); 0.06 (s, 3 H; TBS).
¹³C-NMR	138.34 (C _q ; Bn); 128.32 (CH; Bn); 127.59 (CH; Bn); 127.53 (CH; Bn); 125 MHz 81.35 (C _q ; C-17/C-18); 78.55 (C _q ; C-17/C-18); 76.85 (CH; C-14); 72.86 CDCl ₃ (CH ₂ ; OCH ₂ Ar _{Bn}); 68.54 (CH; C-16); 67.62 (CH ₂ ; C-12); 42.10 (C _q ; C-15); 33.32 (CH ₂ ; C-13); 25.99 (CH ₃ ; TBS); 21.40 (CH ₃ ; Me); 18.38 (CH ₃ ; Me'); 18.18 (C _q ; TBS); 13.55 (CH ₃ ; C-19); -4.23 (CH ₃ ; TBS); -4.27 (CH ₃ ; TBS).
IR	3451 br, 3030 w, 2955 m, 2918 m, 2883 m, 2855 m, 2116 w, 1674 w, 1496 GG ATR w, 1471 m, 1386 m, 1360 m, 1253 s, 1205 w, 1088 s, 1027 s, 1003 s, 938 m, 880 m, 834 s, 773 s, 733 s, 696 s, 666 m, 609 w.
MS	333 (M ⁺ - <i>t</i> Bu; 2.60); 321 (1.97); 280 (2.28); 279 (8.58); 241 (2.87); 240 80°C (4.53); 239 (23.24); 225 (4.05); 187 (4.21); 173 (23.62); 133 (12.45); 131 (32.14); 92 (9.03); 91 (100.00); 75 (14.68); 73 (13.80).
HR-MS	C ₁₉ H ₂₉ O ₃ Si ₁ = M ⁺ - <i>t</i> Bu berechnet: 333.1886 gefunden: 333.1886

8-Benzyloxy-6-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5-dimethyl-oct-2-yn-4-ol



108

Aus Inon **112** durch Luche-Reduktion:

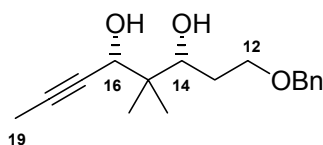
44.0 mg LiBH₄ (2.0 mmol, 10.0 eq.) und 134.1 mg CeCl₃•7H₂O (0.36 mmol, 1.8 eq.) werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 2.5 mL abs. THF vorgelegt und tropfenweise mit 1.5 mL MeOH versetzt. Bei 0°C wird eine Lösung aus 78 mg des Inons **112** (0.2 mmol, 1.0 eq.) in 0.5 mL abs. THF zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf RT erwärmt. Nach 4 h bei RT werden weitere 44 mg LiBH₄ (Gesamt: 4.0 mmol, 20.0 eq.) in zwei Portionen zugegeben. Nach weiteren 2 h bei RT wird mit ges. NaHCO₃-Lösung gequench, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 50:1, 20:1, 10:1 (P)

-153-
Experimentelle Daten

Ausbeute	73.4 mg (94%); Diastereomerenmischung (<i>anti</i> : <i>syn</i> = 1.0 : 1.5)
IH 389	MW 390.63 C ₂₃ H ₃₈ O ₃ Si
¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃ Zuordnung durch ¹ H- ¹ H COSY	7.26 – 7.36 (m, 5 H; Bn); 4.48 – 4.53 (m, 2 H; OCH ₂ Ar _{Bn}); 4.29 (m _{dq} , <i>J</i> = 5.6, 2.2 Hz, 1 H; H-16); 3.78 (dd, <i>J</i> = 6.0, 3.4 Hz, 1 H; H-14); 3.49 – 3.60 (m, 2 H; H-12); 2.55 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1 H; H _{OH}); 2.06 (dtd, <i>J</i> = 15.2, 7.6, 3.4 Hz, 1 H; H-13a); 1.85 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 3 H; H-19); 1.62 – 1.69 (m _{dddd} , 1 H; H-13b); 0.99 (s, 3 H; Me); 0.88 (s, 3 H; Me [′]); 0.87 (s, 9 H; TBS); 0.07 (s, 3 H; TBS); 0.01 (s, 3 H; TBS).
¹³C-NMR 100 MHz CDCl ₃ Zuordnung durch HMQC	138.22 (C _q ; Bn); 128.38 (CH; Bn); 127.71 (CH; Bn); 127.62 (CH; Bn); 82.14 (C _q ; C-17/C-18); 78.82 (C _q ; C-17/C-18); 75.18 (CH; C-14); 72.99 (CH ₂ ; OCH ₂ Ar _{Bn}); 68.96 (CH; C-16); 68.25 (CH ₂ ; C-12); 43.52 (C _q ; C-15); 33.77 (CH ₂ ; C-13); 26.03 (CH ₃ ; TBS); 19.02 (CH ₃ ; Me); 18.41 (CH ₃ ; Me [′]); 18.29 (C _q ; TBS); 3.56 (CH ₃ ; C-19); -4.02 (CH ₃ ; TBS); -4.41 (CH ₃ ; TBS).
IR GG ATR	3422 br, 3030 w, 2955 m, 2928 m, 2855 m, 1496 w, 1471 m, 1386 m, 1361 m, 1252 m, 1205 w, 1085 s, 1026 m, 1004 s, 938 m, 834 s, 772 s, 733 m, 696 s, 668 m, 613 w, 573 w.
MS 80°C	333 (M ⁺ - <i>t</i> Bu; 2.60); 321 (1.97); 280 (2.28); 279 (8.58); 241 (2.87); 240 (4.53); 239 (23.24); 225 (4.05); 187 (4.21); 173 (23.62); 133 (12.45); 131 (32.14); 92 (9.03); 91 (100.00); 75 (14.68); 73 (13.80).
HR-MS	C ₁₉ H ₂₉ O ₃ Si = M ⁺ - <i>t</i> Bu berechnet: 333.1886 gefunden: 333.1886
Drehwert	[α] _D ²⁰ = + 9.4° (c = 1.11, CHCl ₃)

1-Benzyloxy-4,4-dimethyl-oct-6-yne-3,5-diol



40 mg des TBS-Ethers **108** (0.102 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.8 mL abs. MeOH (0.13 M) vorgelegt und tropfenweise mit 0.15 mL HF•Pyr. versetzt. Nach 3 h bei 45°C wird die erkaltete Reaktionsmischung mit ges. NH₄Cl-Lösung gequentscht, mit DCM extrahiert (6x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

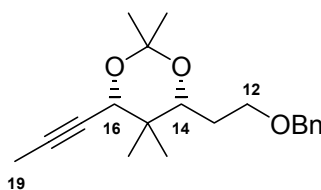
Säulenchromatographie: PE/MTBE 10:1, 2:1 (P)

Ausbeute	17.0 mg (60%)
IH 415	MW 276.3 C ₁₇ H ₂₄ O ₃
¹H-NMR	7.28 – 7.37 (m, 5 H; Bn); 4.50-4.56 (m, 2 H; OCH ₂ Ar _{Bn}); 4.37 (q, <i>J</i> = 2.1 Hz,

Experimentelle Daten

400 MHz CDCl ₃	1 H; H-16); 3.80 (dd, $J = 9.9, 2.2$ Hz, 1 H; H-14); 3.77 (dt, $J = 9.2, 4.6$ Hz, 1 H; H-12a); 3.67 (td, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 1 H; H-12b); 1.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 3 H; H-19); 1.72 – 1.85 (m, 2 H; H-13); 1.03 (s, 3 H; Me); 0.89 (s, 3 H; Me').
¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	137.62 (C _q ; Bn); 128.50 (CH; Bn); 127.85 (CH; Bn); 127.72 (CH; Bn); 81.56 (C _q ; C-17/C-18); 79.65 (CH; C-14/C-16); 78.50 (C _q ; C-17/C-18); 73.49 (CH ₂ ; OCH ₂ Ar _{Bn}); 71.76 (CH; C-14/C-16); 70.24 (CH ₂ ; C-12); 41.56 (C _q ; C-15); 31.29 (CH ₂ ; C-13); 21.82 (CH ₃ ; Me); 15.11 (CH ₃ ; Me'); 3.61 (CH ₃ ; C-19).

4-(2-Benzyloxy-ethyl)-2,2,5,5-tetramethyl-6-prop-1-ynyl-[1,3]dioxane



110

17 mg des freien Diols (0.062 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.2 mL abs. DCM (0.3 M) gelöst und nacheinander mit einer Spatelspitze PPTS und 100 μ L 2,2-Dimethoxypropan (0.81 mmol, 15.0 eq.) versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionsmischung mit dest. H₂O gequench, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

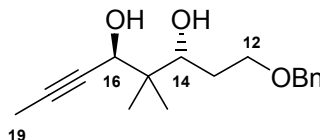
Säulenchromatographie: PE/MTBE 20:1, 10:1 (P)

Ausbeute	19.6 mg (quant.)
IH 423	MW 316.44 C ₂₀ H ₂₈ O ₃
¹ H-NMR 400 MHz CDCl ₃	7.26 – 7.36 (m, 5 H; Bn); 4.44 – 4.54 (m, 2 H; OCH ₂ Ar _{Bn}); 4.34 (q, $J = 2.2$ Hz, 1 H; H-16); 3.69 (dd, $J = 10.4, 1.6$ Hz, 1 H; H-14); 3.49 – 3.56 (m, 2 H; H-12); 1.87 (d, $J = 2.2$ Hz, 3 H; H-19); 1.78 – 1.85 (m _{dddd} , 1 H; H-13a); 1.53
¹ H- ¹ H COSY	– 1.61 (m, 1 H; H-13b); 1.41 (s, 3 H; Me _{Acetonid}); 1.40 (s, 3 H; Me' _{Acetonid}); 1.04 (s, 3 H; Me _{ax}); 0.86 (s, 3 H; Me _{eq}).
1D NOESY	<i>Eingestrahlt auf H-16 (2184 Hz)</i>
500 MHz	Intensitätsverstärkung von H-14, Me _{Acetonid} und Me _{eq} .
CDCl ₃	<i>Eingestrahlt auf H-14 (1860 Hz)</i>
	Intensitätsverstärkung von H-16, Me _{Acetonid} und Me _{eq} .
¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	138.59 (C _q ; Bn); 128.33 (CH; Bn); 127.62 (CH; Bn); 127.49 (CH; Bn); 99.14 (C _q ; Acetonid); 82.06 (C _q ; C-17/C-18); 75.69 (C _q ; C-17/C-18); 74.00 (CH; C-14); 73.01 (CH ₂ ; OCH ₂ Ar _{Bn}); 71.31 (CH; C-16); 67.02 (CH ₂ ; C-12);
Zuordnung durch HMQC	36.48 (C _q ; C-15); 30.01 (CH ₃ ; Me _{Ac}); 29.91 (CH ₂ ; C-13); 21.16 (CH ₃ ; Me _{eq}); 19.11 (CH ₃ ; Me _{Ac}); 13.79 (CH ₃ ; Me _{ax}); 3.72 (CH ₃ ; C-19).

Experimentelle Daten

IR	2965 m, 2935 m, 2856 m, 1718 m, 1496 w, 1454 m, 1346 w, 1260 m, 1199 s, 1168 s, 1152 m, 1089 s, 1041 s, 998 m, 983 m, 945 m, 916 s, 843 w, 738 m, 698 s, 665 w, 610 w, 559 w.
MS 80°C	302 (5.07); 310 (10.49); 191 (7.42); 190 (26.00); 175 (5.60); 162 (4.22); 159 (5.09); 147 (4.75); 137 (6.25); 133 (6.75); 132 (16.20); 119 (4.33); 109 (4.46); 108 (6.44); 107 (24.01); 105 (13.00); 104 (12.24); 94 (29.94); 92 (21.86); 91 (100).
HR-MS	$C_{19}H_{25}O_3 = M^+ - CH_3$ berechnet: 301.1804 gefunden: 301.1804

1-Benzoyloxy-4,4-dimethyl-oct-6-yne-3,5-diol



25 mg des TBS-Ethers **107** (0.064 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.5 mL abs. MeOH (0.13 M) vorgelegt und tropfenweise mit 0.10 mL HF•Pyr. versetzt. Nach 3 h bei 45°C wird die erkaltete Reaktionsmischung mit ges. NH_4Cl -Lösung gequentscht, mit DCM extrahiert (6x) und über Na_2SO_4 getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 10:1, 2:1 (P)

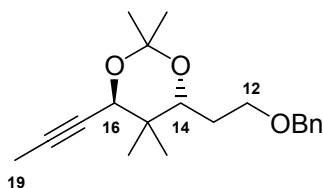
Ausbeute 18.0 mg (quant.)

IH 413 MW 276.3 $C_{17}H_{24}O_3$

1H -NMR 7.28 – 7.38 (m, 5 H; Bn); 4.50 – 4.58 (m, 2 H; OCH_2Ar_{Bn}); 4.19 – 4.23 (m, 1 H; OH); 4.05 – 4.09 (m, 2 H; H-14 + H-16); 3.84 (br.s, 1 H; OH); 3.80 (dt, $J = 9.2, 4.4$ Hz, 1 H; H-12a); 3.70 (td, $J = 9.3 - 9.6, 3.4$ Hz, 1 H; H-12b); 1.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 3 H; H-19); 1.77 – 1.86 (m, 1 H; H-13a); 1.65 – 1.72 (m, 1 H; H-13b); **0.99** (s, 3 H; Me); **0.94** (s, 3 H; Me').

^{13}C -NMR 137.57 (C_q ; Bn); 128.50 (CH; Bn); 127.87 (CH; Bn); 127.70 (CH; Bn); 100 MHz 81.61 (C_q ; C-17/C-18); 78.73 (C_q ; C-17/C-18); 78.06 (CH; C-14/C-16); $CDCl_3$ 73.49 (CH_2 ; OCH_2Ar_{Bn}); 71.54 (CH; C-14/C-16); 70.47 (CH_2 ; C-12); 40.87 (C_q ; C-15); 30.88 (CH_2 ; C-13); **21.71** (CH_3 ; Me); **19.15** (CH_3 ; Me'); 3.59 (CH_3 ; C-19).

4-(2-Benzyloxy-ethyl)-2,2,5,5-tetramethyl-6-prop-1-ynyl-[1,3]dioxane



109

17 mg des freien Diols (0.062 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.2 mL abs. DCM (0.3 M) gelöst und nacheinander mit einer Spatelspitze PPTS und 100 µL 2,2-Dimethoxypropan (0.81 mmol, 15.0 eq.) versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionsmischung mit dest. H₂O gequench, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 20:1, 10:1 (P)

Ausbeute 19.1 mg (97%)

IH 418 MW 316.44 C₂₀H₂₈O₃

¹H-NMR 7.25 – 7.34 (m, 5 H; Bn); 4.46 – 4.54 (m, 2 H; OCH₂Ar_{Bn}); 4.19 (q, *J* = 2.3 Hz, 1 H; H-16); 3.74 (dd, *J* = 11.0, 1.9 Hz, 1 H; H-14); 3.57 (ddd, *J* = 9.0, 7.0, 4.1 Hz, 1 H; H-12a); 3.53 (td, *J* = 8.9, 5.8 Hz, 1 H; H-12b); 1.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 3 H; H-19); 1.75 (dddd, *J* = 14.0, 8.8, 7.0, 2.0 Hz, 1 H; H-13a); 1.56 – 1.64 (m, 1 H; H-13b); 1.40 (s, 3 H; Me_{Acetonid}); 1.36 (s, 3 H; Me'_{Acetonid}); **0.95** (s, 3 H; Me); **0.90** (s, 3 H; Me^ε).

1D NOESY *Eingestrahlt auf H-16 (2108 Hz)*

500 MHz Keine Intensitätsverstärkung von H-14

CDCl₃ *Eingestrahlt auf H-14 (1860 Hz)*

Keine Intensitätsverstärkung von H-16

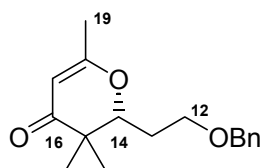
¹³C-NMR 138.54 (C_q; Bn); 128.33 (CH; Bn); 127.66 (CH; Bn); 127.51 (CH; Bn); 100 MHz 101.06 (C_q; Acetonid); 83.36 (C_q; C-17/C-18); 75.98 (C_q; C-17/C-18); 73.08 CDCl₃ (CH₂; OCH₂Ar_{Bn}); 71.70 (CH; C-14); 69.93 (CH; C-16); 67.30 (CH₂; C-12); Zuordnung durch 38.79 (C_q; C-15); 29.45 (CH₂; C-13); **25.83** (CH₃; Me_{Acetonid}); **23.55** (CH₃; HMQC Me'_{Acetonid}); 21.53 (CH₃; Me); 19.48 (CH₃; Me^ε); 3.71 (CH₃; C-19).

IR 2961 m, 2933 m, 2858 m, 1496 w, 1454 m, 1379 m, 1224 m, 1200 m, 1162 GG ATR m, 1091 s, 1044 s, 1029 m, 989 m, 904 m, 872 w, 827 w, 780 w, 735 s, 697 s, 649 w, 588 m, 521 w.

MS 302 (11.37); 301 (31.71); 190 (21.75); 175 (8.25); 151 (8.06); 147 (8.39); RT 137 (10.47); 132 (17.49); 107 (27.82); 105 (9.48); 104 (14.17); 95 (12.37); 94 (41.80); 93 (9.05); 92 (24.12); 91 (100).

HR-MS C₁₉H₂₅O₃ = M⁺ - CH₃
berechnet: 301.1804 gefunden: 301.1805

2-(2-Benzyloxy-ethyl)-3,3,6-trimethyl-2,3-dihydro-pyran-4-one



115

50 mg des Inons **112** (0.129 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.5 mL abs. MeOH (0.25 M) vorgelegt und bei RT mit 0.15 mL HF•Pyridin-Komplex versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 16 h auf 45°C erwärmt, abgekühlt, mit dest. H₂O gequentscht und mit DCM extrahiert (4x). Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. CuSO₄-Lösung und dest. H₂O gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 5:1

Ausbeute 32.0 mg (90%)

IH 315 MW 274.36 C₁₇H₂₂O₃

¹H-NMR 7.26 – 7.40 (m, 5 H; Bn); 5.24 (br. s, 1 H; H-17); 4.49 – 4.59 (m, 2 H; 400 MHz OCH₂Ar_{Bn}); 4.21 (dd, *J* = 8.4, 4.6 Hz, 1 H; H-14); 3.65 – 3.69 (m, 2 H; H-12); CDCl₃ 1.92 – 1.97 (m, 2 H; H-13); 1.94 (s, 3 H; H-19); 1.09 (s, 3 H; Me); 0.98 (s, 3 H; Me').

¹³C-NMR 198.62 (C_q; C-16); 172.14 (C_q; C-18); 138.25 (C_q; Bn); 128.37 (CH; Bn); 100 MHz 127.63 (CH; Bn); 127.57 (CH; Bn); 103.05 (CH; C-17); 82.83 (CH; C-14); CDCl₃ 73.00 (CH₂; OCH₂Ar_{Bn}); 66.23 (CH₂; C-12); 42.68 (C_q; C-15); 28.67 (CH₂; C-13); 20.56 (CH₃; Me); 19.67 (CH₃; Me'); 17.84 (CH₃; C-19).

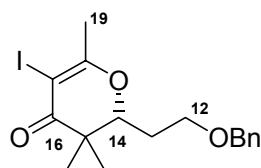
IR 3030 w, 2967 m, 2932 m, 2865 m, 1666 s, 1618 s, 1496 w, 1454 m, 1392 s, GG ATR 1363 m, 1331 s, 1278 w, 1252 w, 1205 w, 1183 m, 1139 m, 1097 s, 1077 s, 1028 m, 1007 m, 980 m, 908 m, 826 m, 736 s, 697 s.

MS 275 (3.22); 274 (14.89); 259 (1.25); 191 (1.93); 190 (8.61); 184 (1.90); 183 RT (17.32); 166 (6.27); 146 (6.97); 132 (6.13); 107 (30.77); 104 (7.83); 92 (17.09); 91 (100); 85 (11.46); 82 (6.08); 69 (38.63).

HR-MS C₁₇H₂₂O₃ = M⁺

berechnet: 274.1569 gefunden: 274.1568

2-(2-Benzyloxy-ethyl)-5-iodo-3,3,6-trimethyl-2,3-dihydro-pyran-4-one

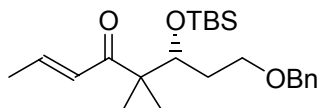


116

50 mg des Alkinons **112** (0.129 mmol, 1.0 eq.) werden in 1.0 mL abs. THF (0.13 M) vorgelegt und mit 163 mg I₂ (0.643 mmol, 5.0 eq.) und 0.15 mL HF•Pyridin-Komplex versetzt. Nach 12 h bei 45°C wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographie: PE/MTBE 20:1, 10:1, 5:1 (P).

Ausbeute	47 mg (91%)
IH 320	MW 400.25 C ₁₇ H ₂₁ O ₃ I
¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	7.26 – 7.38 (m, 5 H; Bn); 4.47 – 4.58 (m, 2 H; OCH ₂ Ar _{Bn}); 4.29 (t _{dd} , <i>J</i> = 5.7 – 7.0 Hz, 1 H; H-14); 3.65 (t, <i>J</i> = 5.9 – 6.4 Hz, 2 H; H-12); 2.34 (s, 3 H; H-19); 1.90 – 1.96 (m, 2 H; H-13); 1.16 (s, 3 H; Me); 1.00 (s, 3 H; Me').
¹³C-NMR 100 MHz CDCl ₃	192.42 (C _q ; C-16); 172.81 (C _q ; C-18); 138.12 (C _q ; Bn); 128.39 (CH; Bn); 127.69 (CH; Bn); 127.59 (CH; Bn); 82.73 (CH; C-14); 77.88 (C _q ; C-17); 73.03 (CH ₂ ; OCH ₂ Ar _{Bn}); 65.85 (CH ₂ ; C-12); 43.58 (C _q ; C-15); 28.42 (CH ₂ ; C-13); 25.49 (CH ₃ ; C-19); 20.65 (CH ₃ ; Me); 18.02 (CH ₃ ; Me').
IR GG ATR	3029 w, 2968 m, 2932 m, 2860 m, 1671 s, 1572 s, 1495 w, 1454 m, 1380 m, 1365 m, 1304 s, 1209 w, 1153 w, 1123 s, 1096 s, 1076 s, 1028 m, 995 s, 913 m, 858 m, 836 w, 809 w, 770 m, 734 s, 697 s.
MS 90°C	401 (1.30); 400 (6.89); 385 (2.97); 273 (2.80); 251 (2.80); 239 (2.01); 238 (1.86); 211 (5.66); 203 (2.31); 168 (4.82); 167 (42.76); 125 (3.97); 107 (19.59); 105 (30.82); 104 (4.33); 92 (12.96); 91 (100); 69 (27.23).
HR-MS	C ₁₇ H ₂₁ O ₃ I = M ⁺ berechnet: 400.0535 gefunden: 400.0529 C ₁₇ H ₂₁ O ₃ = M ⁺ - I berechnet: 273.1491 gefunden: 273.1493

8-Benzyloxy-6-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-5,5-dimethyl-oct-2-en-4-one



123

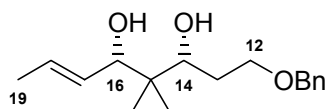
500 mg des Aldehyds **103** (1.43 mmol, 1.0 eq.) werden in 3.0 mL abs. THF (0.5 M) vorgelegt und bei 0°C tropfenweise mit 4.3 mL Allylmagnesiumbromid-Lösung (1.0 M in Et₂O; 4.28 mmol, 3.0 eq.) versetzt. Nach weiteren 2 h bei 0°C wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen der Lösemittel wird der Rückstand in wenig abs. DCM aufgenommen und bei 0°C zu einer Suspension aus 850 mg Dess-Martin-Periodinan (2.0 mmol, 1.4 eq.) in 3.0 mL abs. DCM (0.5 M) zugetropft. Nach 2 h bei RT wird mit 2N NaOH gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen der Lösemittel wird der Rückstand in abs. Et₃N aufgenommen und

für 48 h bei 75°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NH₄Cl-Lösung und MTB-Ether gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 20:1, 10:1 (P)

Ausbeute	462 mg (83%)
IH 328 / IH 357	MW 390.64 C ₂₃ H ₃₈ O ₃ Si
¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	7.26 – 7.36 (m, 5 H; Bn); 6.89 (dq, <i>J</i> = 15.1, 6.9 Hz, 1 H; H-18); 6.53 (dq, <i>J</i> = 15.2, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.42 – 4.49 (m, 2 H; OCH ₂ Ar _{Bn}); 4.05 (dd, <i>J</i> = 7.8, 3.0 Hz, 1 H; H-14); 3.47 – 3.50 (m, 2 H; H-12); 1.84 (dd, <i>J</i> = 6.9, 1.6 Hz, 3 H; H-19); 1.76 (dtd _{ddd} , <i>J</i> = 14.2, 7.7, 3.0 Hz, 1 H; H-13a); 1.55 – 1.65 (m, 1 H; H-13b); 1.11 (s, 3 H; Me); 1.08 (s, 3 H; Me); 0.87 (s, 9 H; TBS); 0.05 (s, 3 H; TBS); 0.02 (s, 3 H; TBS).
¹³C-NMR 100 MHz CDCl ₃	203.06 (C _q ; C-16); 142.40 (CH; C-18); 138.51 (C _q ; Bn); 128.29 (CH; Bn); 127.51 (CH; Bn); 127.44 (CH; Bn); 127.21 (CH; C-17); 73.60 (CH; C-14); 72.65 (CH ₂ ; OCH ₂ Ar _{Bn}); 67.43 (CH ₂ ; C-12); 51.86 (C _q ; C-15); 34.24 (CH ₂ ; C-13); 26.00 (CH ₃ ; TBS); 21.85 (CH ₃ ; Me/C-19); 19.76 (CH ₃ ; Me/C-19); 18.30 (C _q ; TBS); 18.17 (CH ₃ ; Me/C-19); -4.01 (CH ₃ ; TBS); -4.10 (CH ₃ ; TBS).

1-Benzyloxy-4,4-dimethyl-oct-6-ene-3,5-diol



125

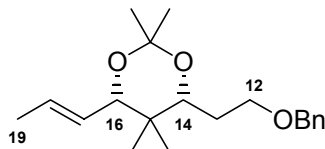
53 mg des TBS-Ethers **122** (0.135 mmol, 1.0 eq.) werden in 1.2 mL abs. MeOH (0.1 M) vorgelegt und mit 0.15 mL HF•Pyridin-Komplex versetzt. Nach 5 h bei 45°C wird die Reaktionsmischung mit ges. NH₄Cl-Lösung gequentscht, mit DCM extrahiert (6x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 10:1, 2:1, 1:1 (P).

Ausbeute	25 mg (67%)
IH 472	MW 278.39 C ₁₇ H ₂₆ O ₃
¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	7.27 – 7.38 (m, 5 H; Bn); 5.68 (dq, <i>J</i> = 15.2, 6.4, 0.5 Hz, 1 H; H-18); 5.53 (ddq, <i>J</i> = 15.3, 7.7, 1.5 Hz, 1 H; H-17); 4.50 – 4.56 (m, 2 H; Bn); 4.01 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H; H-16); 3.73 – 3.79 (m, 2 H; H-14 + H-12a); 3.63 – 3.70 (m, 1 H; H-12b); 2.52 (s, 1 H; OH); 1.74 – 1.80 (m, 2 H; H-13); 1.71 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.4 Hz, 3 H; H-19); 0.92 (s, 3 H; Me); 0.70 (s, 3 H; Me').
¹³C-NMR 100 MHz	137.75 (C _q ; Bn); 130.49 (CH; C-17/C-18); 128.65 (CH; C-17/C-18); 128.48 (CH; Bn); 127.81 (CH; Bn); 127.71 (CH; Bn); 81.43 (CH; C-14/C-16);

CDCl₃ 80.39 (CH; C-14/C-16); 73.45 (CH₂; Bn); 70.19 (CH₂; C-12); 40.51 (C_q; C-15); 31.09 (CH₂; C-13); 21.98 (CH₃; Me); 17.80 (CH₃; C-19); 14.29 (CH₃; Me').

4-(2-Benzyloxy-ethyl)-2,2,5,5-tetramethyl-6-propenyl-[1,3]dioxane



126

22.0 mg des Diols **125** (0.08 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.25 mL abs. DCM (0.3 M) vorgelegt und mit einer Spatelspitze PPTS und 147 mL 2,2-Dimethoxypropan (1.2 mmol, 15.0 eq.) versetzt. Nach 90 min bei RT wird mit dest. H₂O gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 35:1, 20:1, 10:1.

Ausbeute 19.0 mg (76%)

IH 475 MW 318.45 C₂₀H₃₀O₃

¹H-NMR 7.26 – 7.37 (m, 5 H; Bn); 5.69 (dq, *J* = 15.3, 6.5, 0.8 Hz, 1 H; H-18); 5.44 (ddq, *J* = 15.3, 7.7, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.45 – 4.55 (m, 2 H; OCH₂Ar_{Bn}); CDCl₃ 3.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H; H-16); 3.70 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1 H; H-14); 3.50 (m, 2 H; H-12); 1.77 – 1.86 (m, 1 H; H-13a); 1.72 (dd, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 3 H; H-19); 1.53 – 1.62 (m, 1 H; H-13b); 1.42 (s, 3 H; Me_{Acetonid}); 1.40 (s, 3 H; Me_{Acetonid}); 0.87 (s, 3 H; Me); 0.71 (s, 3 H; Me').

NOE *Eingestrahlt auf H-16*

H-16/H-14 10.8 %; H-16/Me_{Acetonid, ax.} 6.9 %; H-16/Me_{ax.} 3.2 %.

Eingestrahlt auf H-14

H-14/H-16 11.3 %; H-14/Me_{Acetonid, ax.} 6.7 %; H-14/Me_{ax.} 3.5 %.

¹³C-NMR 138.70 (C_q; Bn); 129.97 (CH; C-18); 128.32 (CH; Bn); 127.62 (CH; Bn); 100 MHz 127.47 (CH; Bn/C-17); 127.45 (CH; Bn/C-17); 98.55 (C_q; Acetonid); 79.99 (CH; C-16); 74.48 (CH; C-14); 73.02 (CH₂; OCH₂Ar_{Bn}); 67.41 (CH₂; C-12); Zuordnung durch 35.66 (C_q; C-15); **30.12 (CH₃; Me_{Acetonid})**; 29.59 (CH₂; C-13); 20.90 (CH₃; Me); **19.59 (CH₃; Me_{Acetonid})**; 17.92 (CH₃; C-19); 13.17 (CH₃; Me').

IR 3031 w, 2989 m, 2963 m, 2935 m, 2856 m, 1673 w, 1496 w, 1454 m, 1377 GG ATR s, 1307 w, 1257 m, 1199 s, 1174 s, 1097 s, 1075 s, 1040 s, 996 m, 970 s, 942 m, 907 m, 893 m, 819 w, 734 s, 696 s, 669 w.

MS 305 (1.23); 304 (4.58); 303 (19.44); 280 (1.05); 279 (2.63); 261 (1.20); 260 (2.68); 244 (1.16); 243 (2.93); 207 (2.33); 205 (2.17); 191 (21.54); 190

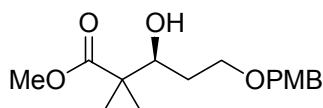
(42.98); 189 (12.93); 175 (14.88); 165 (6.75); 162 (6.53); 161 (6.77); 147 (11.86); 132 (29.52); 121 (9.23); 107 (48.34); 91 (100).

HR-MS

$C_{19}H_{27}O_3 = M^+ - CH_3$

berechnet: 303.1960

gefunden: 303.1962

3-Hydroxy-5-(4-methoxy-benzyloxy)-2,2-dimethyl-pentanoic acid methyl ester**127**

18.0 g *N*-Tos-*D*-Valin (65.0 mmol, 1.2 eq.) werden in 160 mL abs. DCM (0.4 M) vorgelegt und bei 0°C tropfenweise mit 62.2 mL $BH_3 \cdot THF$ -Lösung (1.0 M in THF; 62.2 mmol, 1.15 eq.) versetzt. Nach ½ h bei 0°C und ½ h bei RT wird auf -78°C gekühlt und nacheinander 10.5 g **93** (54.0 mmol, 1.0 eq.) in 25 mL abs. DCM und 10.4 g Silylketenacetal **50** (60.0 mmol, 1.1 eq.) in 25 mL abs. DCM zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei -78°C gerührt, mit pH-7-Pufferlösung gequentscht, mit DCM extrahiert (4x) und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen der Lösemittel wird der Rückstand in 100 mL abs. MeOH aufgenommen und mit ~10 g K_2CO_3 versetzt. Die Suspension wird über Nacht bei RT gerührt, mit dest. H_2O gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 5:1, 2:1 (P).

Ausbeute 15.2 g (96%); 88% ee (1H -NMR-Shiftmessung)

IH 456 MW 294.36 $C_{16}H_{24}O_5$

1H -NMR 7.23 – 7.26 (m, 2 H; PMB); 6.85 – 6.88 (m, 2 H; PMB); 4.41 – 4.48 (m, 2 H; 400 MHz OCH_2Ar_{PMB}); 3.90 (dt, $J = 8.7, 3.8 - 4.0$ Hz, 1 H; H-14); 3.80 (s, 3 H; $CDCl_3$ OMe_{PMB}); 3.68 (s, 3 H; OMe); 3.61 – 3.73 (m, 2 H; H-12); 3.22 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H; OH); 1.64 – 1.71 (m, 2 H; H-13); 1.19 (s, 3 H; Me); 1.17 (s, 3 H; 1H - 1H -COSY Me').

^{13}C -NMR 177.73 (C_q ; C-16); 159.23 (C_q ; PMB); 130.06 (C_q ; PMB); 129.27 (CH; 100 MHz PMB); 113.80 (CH; PMB); 75.56 (CH; C-14); 72.94 (CH_2 ; OCH_2Ar_{PMB}); $CDCl_3$ 68.95 (CH_2 ; C-12); 55.22 (CH_3 ; OMe_{PMB}); 51.79 (CH_3 ; OMe); 47.00 (C_q ; C-15); 31.39 (CH_2 ; C-13); 21.55 (CH_3 ; Me); 20.36 (CH_3 ; Me').

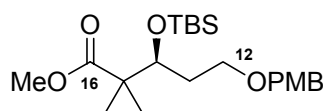
HMQC

IR 3493 br, 2951 m, 2863 m, 1724 s, 1612 s, 1586 w, 1512 s, 1465 m, 1388 w, GG ATR 1365 m, 1301 m, 1245 s, 1173 s, 1138 s, 1080 s, 1032 s, 991 m, 819 s, 757 w, 709 w, 685 w, 637 w.

MS 296 (M^+ , 2.38); 286 (2.18); 274 (2.34); 272 (2.53); 261 (2.13); 258 (2.43); RT 220 (2.22); 206 (3.12); 194 (2.51); 192 (2.66); 191 (8.93); 139 (11.55); 138

	(100); 137 (78.79); 121 (58.81); 109 (53.18); 77 (28.79).
HR-MS	$C_{16}H_{24}O_5 = M^+$ berechnet: 296.1624 gefunden: 196.1624
EA	MW 296.36 für $C_{16}H_{24}O_5$ Berechnet C. 64.85 H. 8.16 Gefunden: 64.69 H 8.13
Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = -1.04^\circ$ (c = 1.15, $CHCl_3$)

**3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-5-(4-methoxy-benzyloxy)-2,2-dimethyl-pentanoic acid
methyl ester**

**128**

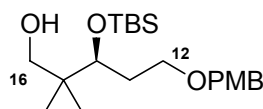
14.7 g des Alkohols **127** (50.0 mmol, 1.0 eq.) werden in 100 mL abs. DCM (0.5 M) aufgenommen und bei 0°C nacheinander mit 610 mg DMAP (5.0 mmol, 0.1 eq.), 11.6 mL 2,6-Lutidin (100 mmol, 2.0 eq.) und 13.8 mL TBSOTf (60 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Nach 16 h bei RT wird die Mischung mit ges. NH_4Cl -Lösung gequenchst, mit MTB-Ether extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet.

Säulenchromatographie: PE; PE/MTBE 15:1 (P).

Ausbeute	20.78 g (100%)
IH 348 / IH 470	MW 410.62 $C_{22}H_{38}O_5Si$
1H-NMR	7.26 – 7.28 (m, 2 H; PMB); 6.88 – 6.91 (m, 2 H; PMB); 4.40 – 4.47 (m, 2 H; OCH_2Ar_{PMB}); 4.06 (dd, $J = 7.7, 3.0$ Hz, 1 H; H-14); 3.82 (s, 3 H; OMe_{PMB}); $CDCl_3$ 3.65 (s, 3 H; OMe); 3.49 (m, 2 H; H-12); 1.80 (dtd, $J = 14.2, 7.8, 3.1$ Hz, 1 H; H-13a); 1.65 (dtd, $J = 14.1, 7.5, 5.1 - 5.4$ Hz, 1 H; H-13b); 1.18 (s, 3 H; Me); 1.11 (s, 3 H; Me'); 0.87 (s, 9 H; TBS); 0.05 (s, 3 H; TBS); 0.02 (s, 3 H; TBS).
^{13}C-NMR	177.46 (C_q ; C-16); 159.11 (C_q ; PMB); 130.56 (C_q ; PMB); 129.20 (CH; PMB); 113.73 (CH; PMB); 73.89 (C-14); 72.44 (CH_2 ; C-12); 67.37 (CH_2 ; OCH_2Ar_{PMB}); 55.25 (CH_3 ; OMe_{PMB}); 51.62 (CH_3 ; OMe); 48.32 (C_q ; C-15); 33.83 (CH_2 ; C-13); 25.93 (CH_3 ; TBS); 21.42 (CH_3 ; Me); 20.46 (CH_3 ; Me'); 18.23 (C_q ; TBS); -4.03 (CH_3 ; TBS); -4.34 (CH_3 ; TBS).
IR	2952 m, 2930 m, 2886 w, 2855 m, 1730 s, 1613 m, 1586 w, 1513 m, 1464 m, 1387 w, 1361 m, 1301 w, 1247 s, 1172 w, 1136 m, 1096 s, 1037 s, 1017 m, 1005 m, 939 w, 834 s, 774 s, 729 w.
MS	410 (0.73); 395 (0.72); 383 (0.66); 381 (2.98); 353 (1.48); 310 (14.90); 309

Experimentelle Daten

90°C	(30.49); 245 (8.20); 201 (3.57); 177 (6.33); 176 (9.09); 173 (28.37); 137 (24.37); 131 (11.92); 122 (51.23); 121 (100); 115 (12.82); 101 (18.47); 73 (33.50).
HR-MS	$C_{22}H_{38}O_5Si_1 = M^+$ Signal zu schwach für Messung $C_{18}H_{29}O_5Si_1 = M^+ - \text{tert-Bu}$ berechnet: 353.1784 gefunden: 353.1782
EA	MW 410.62 für $C_{22}H_{38}O_5Si_1$ Berechnet: C 64.35 H 9.33 Gefunden: C 64.26 H 9.10
Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = -4.2$ (c = 1.02, $CHCl_3$)

3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-methoxy-benzyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-1-ol

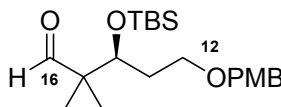
20.0 g des Methylesters **128** (48.7 mmol, 1.0 eq.) werden in 200 mL abs. Toluol (0.25 M) gelöst und bei -78°C mit 126 mL DIBAH-Lösung (1.2 M in Toluol; 151 mmol, 3.1 eq.) innerhalb von 90 Minuten versetzt. Es wird für eine weitere Stunde bei -78°C gerührt, die Mischung mit 150 mL ges. Weinsäurelösung versetzt und auf RT erwärmt. Es wird bis zur Phasentrennung MTB-Ether und 1N HCl zugesetzt, die wässrige Phase mit MTB-Ether extrahiert (4x) und die vereinte organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 5:1, 1:1 (P)

Ausbeute	17.54 g (94%)
IH 474	MW 382.61 $C_{21}H_{38}O_4Si$
1H-NMR	7.25 – 7.29 (m, 2 H; PMB); 6.87 – 6.92 (m, 2 H; PMB); 4.41 – 4.48 (m, 2 H; OCH_2Ar_{PMB}); 3.82 (s, 3 H; OMe_{PMB}); 3.67 (dd, $J = 6.5, 3.4$ Hz, 1 H; H-14); $CDCl_3$ 3.62 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H; H-16a); 3.48 – 3.59 (m, 2 H; H-12); 3.31 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H; H-16b); 2.87 (br, 1 H; OH); 2.04 (dtd, $J = 14.6, 7.4 - 8.0, 3.4$ Hz, 1 H; H-13a); 1.71 (dtd, $J = 14.5, 6.5, 5.0$ Hz, 1 H; H-13b); 0.99 (s, 3 H; Me); 0.90 (s, 9 H; TBS); 0.83 (s, 3 H; Me^c); 0.09 (s, 3 H; TBS); 0.06 (s, 3 H; TBS).
^{13}C-NMR	159.21 (C_q ; PMB); 130.34 (C_q ; PMB); 129.29 (CH; PMB); 113.80 (CH; PMB); 100 MHz 76.92 (CH; C-14); 72.64 (CH_2 ; C-12); 70.12 (CH_2 ; C-16); 67.71 (CH_2 ; OCH_2Ar_{PMB}); 55.25 (CH_3 ; OMe_{PMB}); 39.54 (C_q ; C-15); 33.55 (CH_2 ; C-13); 26.00 (CH_3 ; TBS); 22.42 (CH_3 ; Me); 21.93 (CH_3 ; Me^c); 18.17 (C_q ;

	TBS); -4.08 (CH ₃ ; TBS); -4.29 (CH ₃ ; TBS).
IR	3445 br, 2954 m, 2929 m, 2856 m, 1613 m, 1586 w, 1513 s, 1463 m, 1387
GG ATR	w, 1360 m, 1302 w, 1247 s, 1173 m, 1086 s, 1036 s, 1005 s, 939 w, 876 w, 833 s, 772 s, 731 w, 667 w.
MS	326 (M ⁺ - <i>t</i> Bu, 1.27); 312 (1.07); 311 (3.50); 310 (10.37); 309 (28.45); 269
110°C	(2.54); 251 (3.95); 227 (5.83); 217 (5.29); 196 (3.64); 194 (3.61); 181 (24.11); 173 (15.68); 137 (12.98); 122 (32.00); 121 (100); 101 (5.14); 91 (57.08).
HR-MS	C ₁₇ H ₂₉ O ₅ Si ₁ = M ⁺ - <i>tert</i> -Bu
	berechnet: 325.1835 gefunden: 325.1834
EA	MW 382.60 für C ₂₁ H ₃₈ O ₄ Si ₁
	Berechnet: C 65.92 H 10.01
	Gefunden: C 65.60 H 9.98
Drehwert	[α] _D ²⁰ = -13.2 (c = 1.08, CHCl ₃)

3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-methoxy-benzyloxy)-2,2-dimethyl-pentanal



129

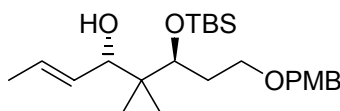
17.19 g des Alkohols (45 mmol, 1.0 eq.) werden in 50 mL abs. DCM (1.0 M) gelöst und bei 0°C zu einer Suspension von 23.8 g Dess-Martin-Periodinan (56 mmol, 1.25 eq.) in 50 mL abs. DCM gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf RT erwärmt, 3 h weitergerührt, mit 2N NaOH gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 10:1, 5:1 (P)

Ausbeute	15.64 g (91%)
IH 476	MW 380.59 C ₂₁ H ₃₆ O ₄ Si ₁
¹H-NMR	9.55 (s, 1 H; H-16); 7.23 - 7.26 (m, 2 H; PMB); 6.86 - 6.89 (m, 2 H; PMB);
400 MHz	4.37 - 4.44 (m, 2 H; OCH ₂ Ar _{PMB}); 3.97 (dd, J = 7.5, 3.5 Hz, 1 H; H-14); 3.80
CDCl ₃	(s, 3 H; OMe _{PMB}); 3.45 - 3.50 (m, 2 H; H-12); 1.84 (dtd, J = 14.3, 7.4, 3.4
Zuordnung durch	Hz, 1 H; H-13a); 1.67 (m, 1 H; H-13b); 1.05 (s, 3 H; Me); 1.00 (s, 3 H;
¹ H- ¹ H-COSY	Me ^c); 0.86 (s, 9 H; TBS); 0.05 (s, 3 H; TBS); 0.03 (s, 3 H; TBS).
¹³C-NMR	206.17 (CH; C-16); 159.20 (C _q ; PMB); 130.43 (C _q ; PMB); 129.25 (CH;
100 MHz,	PMB); 113.78 (CH; PMB); 73.29 (CH, C-14); 72.54 (CH ₂ ; OCH ₂ Ar _{PMB});
CDCl ₃	66.68 (CH ₂ ; C-12); 55.25 (CH ₃ ; OMe _{PMB}); 51.25 (C _q ; C-15); 33.59 (CH ₂ ; C-
Zuordnung durch	13); 25.91 (CH ₃ ; TBS); 19.02 (CH ₃ ; Me); 18.20 (C _q ; TBS); 17.55 (CH ₃ ;
HMQC	Me ^c); -4.02 (CH ₃ ; TBS); -4.25 (CH ₃ ; TBS).

IR (GG ATR)	2954 m, 2930 m, 2856 m, 2704 w, 1726 m, 1613 m, 1586 w, 1513 m, 1464 m, 1299 w, 1361 w, 1302 w, 1247 s, 1173 m, 1090 s, 1036 s, 1005 m, 938 w, 914 w, 834 s, 774 s, 730 w, 668 w.
MS 90°C	363 (0.77); 362 (1.01); 323 (0.82); 312 (1.04); 311 (3.11); 310 (8.94); 309 (28.46); 265 (5.03); 251 (4.66); 220 (12.11); 173 (25.03); 161 (11.45); 159 (16.07); 143 (8.51); 137 (28.64); 136 (15.33); 135 (11.42); 131 (18.21); 129 (23.23); 123 (15.59); 122 (60.05); 121 (100); 73 (37.57).
HR-MS	$C_{17}H_{29}O_3Si_1 = M^+ - C_4H_8O$ berechnet: 309.1886 gefunden: 309.1883
EA	MW 380.59 für $C_{21}H_{36}O_4Si_1$ Berechnet: C 66.27 H 9.53 Gefunden: C 66.04 H 9.23
Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = -12.1$ (c = 1.08, $CHCl_3$)

6-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-8-(4-methoxy-benzyloxy)-5,5-dimethyl-oct-2-en-4-ol



130

In einem ausgeheizten 250 mL Kolben werden unter Ar-Atmosphäre 42.7 mL *trans*-1-Brom-1-propen (1.2 M in THF; 51.24 mmol, 6.5 eq.) in 42.7 mL abs. Et₂O vorgelegt und bei -95°C tropfenweise über 30 min mit 42 mL *t*-BuLi-Lösung (1.5 M in Pentan; 63.04 mmol, 8.0 eq.) versetzt. Nachdem die Lösung über 3 h auf -78°C erwärmt wurde, wird ein Lösung von 3.0 g Aldehyd **129** (7.88 mmol, 1.0 eq.) in 18 mL abs. Et₂O und 18 mL abs. THF langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei -78°C gehalten und dann langsam für 1 h auf -65°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NaHCO₃-Lösung gequenscht und dest. H₂O und MTB-Ether bis zur klaren Phasentrennung zugegeben. Die wässrige Phase wird mit MTB-Ether extrahiert (3x) und die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 35:1, 20:1, 15:1, 10:1 (P)

Anti-Diastereomer eluiert vor *syn*-Diastereomer; die Mischfraktion wird einer erneuten Säulenchromatographie unterzogen

Ausbeute *Anti*-Diastereomer: 1.213 g (36.4 %)

IH 550 Mischfraktion: 585.3 mg (17.6%)

IH 483 *Syn*-Diastereomer: 1.5889 g (47.7 %)

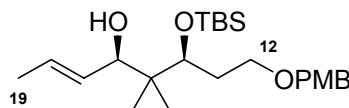
IH 686 *Anti*:*Syn* = 1.0 : 1.2

MW 422.68 C₂₄H₄₂O₄Si

¹H-NMR 7.24 – 7.27 (m, 2 H; PMB); 6.86 – 6.89 (m, 2 H; PMB); 5.66 (dq, *J* = 15.2,

Experimentelle Daten

400 MHz CDCl ₃ Zuordnung durch ¹ H- ¹ H COSY	6.4, 0.8 Hz, 1 H; H-18); 5.46 (ddq, <i>J</i> = 15.2, 7.5, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.39 – 4.46 (m, 2 H; OCH ₂ Ar _{PMB}); 4.16 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1 H; H-16); 4.12 (br. s, 1 H; OH); 3.81 (s, 3 H; OMe _{PMB}); 3.66 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.9 Hz, 1 H; H-14); 3.47 – 3.59 (m, 2 H; H-12); 2.03 – 2.12 (m, 1 H; H-13a); 1.75 – 1.84 (m, 1 H; H-13b); 1.70 (dd, <i>J</i> = 6.7, 1.3 Hz, 3 H; H-19); 0.97 (s, 3 H; Me); 0.89 (s, 9 H; TBS); 0.70 (s, 3 H; Me ^c); 0.10 (s, 3 H; TBS); 0.07 (s, 3 H; TBS).
¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃ Zuordnung durch HMQC	159.16 (C _q ; PMB); 130.49 (C _q ; PMB); 130.18 (CH; C-17); 129.21 (CH; PMB); 128.31 (CH; C-18); 113.76 (CH; PMB); 79.79 (CH; C-14); 77.03 (CH; C-16); 72.51 (CH ₂ ; OCH ₂ Ar _{PMB}); 67.41 (CH ₂ ; C-12); 55.25 (CH ₃ ; OMe _{PMB}); 40.83 (C _q ; C-15); 33.07 (CH ₂ ; C-13); 25.89 (CH ₃ ; TBS); 23.00 (CH ₃ ; Me); 20.40 (CH ₃ ; Me ^c); 18.18 (C _q ; TBS); 17.77 (CH ₃ ; C-19); -4.09 (CH ₃ ; TBS); -4.27 (CH ₃ ; TBS).
IR GG ATR	3465 br, 2955 m, 2930 m, 2883 m, 2856 m, 1669 w, 1613 m, 1586 w, 1513 s, 1463 m, 1407 w, 1388 w, 1361 m, 1301 m, 1247 s, 1173 m, 1092 s, 1071 s, 1036 s, 1002 s, 969 s, 937 w, 833 s, 774 s, 730 w, 665 w, 637 w.
MS 80°C	408 (M ⁺ - Me, 0.61); 407 (0.81); 392 (0.74); 372 (0.64); 359 (4.31); 311 (11.73); 310 (28.71); 271 (6.45); 270 (19.08); 269 (35.41); 221 (13.71); 220 (33.97); 212 (6.99); 211 (28.50); 189 (20.26); 187 (24.79); 174 (13.00); 173 (34.56); 145 (13.11); 138 (12.38); 137 (38.35); 136 (33.18); 135 (23.45); 133 (30.28); 131 (31.52); 122 (81.31); 121 (100), 96 (33.37).
HR-MS	C ₂₂ H ₃₉ O ₄ Si = M ⁺ - Me <i>Intensität zu gering für Messung</i> C ₂₀ H ₃₃ O ₄ Si = M ⁺ - <i>t</i> Bu <i>Intensität zu gering für Messung</i>
Drehwert	[α] _D ²⁰ = -20.6° (c = 1.18, CHCl ₃)

6-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-8-(4-methoxy-benzyloxy)-5,5-dimethyl-oct-2-en-4-ol

131

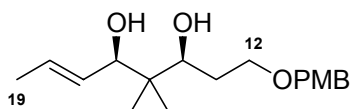
48.5 mg **138** (0.115 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.58 mL abs. THF (0.2 M) vorgelegt und zeitgleich bei -30°C tropfenweise mit 242 µL (*S*)-Me-CBS-Reagenz (1.0 M in Toluol; 0.242 mmol, 2.1 eq.) und 288 mL BH₃•DMS-Lösung (2.0 M in THF; 0.576 mmol, 5.0 eq.) versetzt. Nach 3 h bei -30°C → -20°C wird mit Ethanol und dest. H₂O gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 35:1, 15:1 (1,4-Produkt), 5:1 (P)

-167-
Experimentelle Daten

Ausbeute	1,2-Produkt: 37.8 mg (78 %)
IH 520	1,4-Produkt: 8.4 mg (17 %) <i>Anti:Syn</i> = 1.0 : 10.8 MW 422.68 C ₂₄ H ₄₂ O ₄ Si
¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	7.23 – 7.26 (m, 2 H; PMB); 6.86 – 6.89 (m, 2 H; PMB); 5.64 (dq, <i>J</i> = 15.3, 6.2, 0.7 Hz, 1 H; H-18); 5.53 (ddq, <i>J</i> = 15.3, 7.0, 1.4 Hz, 1 H; H-17); 4.40 – 4.48 (m, 2 H; OCH ₂ Ar _{PMB}); 3.95 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1 H; H-16); 3.80 (s, 3 H; OMe _{PMB}); 3.70 (dd, <i>J</i> = 5.6, 3.4 Hz, 1 H; H-14); 3.45 – 3.57 (m, 2 H; H-12); 2.77 (br. s, 1 H; OH); 2.04 – 2.14 (m _{dddd} , 1 H; H-13a); 1.71 (dd, <i>J</i> = 6.5, 0.7 Hz, 3 H; H-19); 1.56 – 1.65 (m, 1 H; H-13b); 0.88 (s, 9 H; TBS); 0.87 (s, 3 H; Me); 0.73 (s, 3 H; Me'); 0.03 (s, 3 H; TBS); 0.00 (s, 3 H; TBS).
¹³C-NMR 100 MHz CDCl ₃	159.27 (C _q ; PMB); 130.75 (CH; C-18); 130.24 (C _q ; PMB); 129.40 (CH; PMB); 127.70 (CH; C-17); 113.85 (CH; PMB); 77.72 (CH; C-16); 76.02 (CH; C-14); 72.71 (CH ₂ ; OCH ₂ Ar _{PMB}); 68.09 (CH ₂ ; C-12); 55.27 (CH ₃ ; OMe _{PMB}); 42.61 (C _q ; C-15); 33.71 (CH ₂ ; C-13); 26.06 (CH ₃ ; TBS); 19.38 (CH ₃ ; Me); 18.70 (CH ₃ ; Me'); 18.26 (C _q ; TBS); 17.83 (CH ₃ ; C-19); -3.69 (CH ₃ ; TBS); -4.36 (CH ₃ ; TBS).
IR GG ATR	3439 br, 2955 m, 2930 m, 2883 m, 2855 m, 1670 w, 1612 m, 1586 w, 1513 m, 1463 m, 1361 m, 1302 w, 1247 s, 1173 m, 1071 s, 1036 s, 1005 s, 969 m, 938 w, 925 w, 875 w, 833 s, 772 s, 733 w, 667 w, 638 w.
MS 80°C	423 (M ⁺ , 1.35); 365 (1.39); 355 (1.53); 351 (1.42); 347 (1.70); 311 (2.20); 309 (14.01); 270 (3.67); 269 (11.36); 220 (11.47); 187 (5.27); 178 (4.08); 173 (11.15); 149 (3.88); 147 (3.71); 137 (11.75); 131 (16.29); 122 (32.61); 121 (100); 83 (10.60); 75 (24.00); 73 (16.76).
ESI	C ₂₄ H ₄₂ O ₄ SiNa = M ⁺ + Na berechnet: 445.2750 gefunden: 445.2758.
EA	MW 422.68 für C ₂₄ H ₄₂ O ₄ Si Berechnet: C 68.20 H 10.02 Gefunden: C 68.02 H 10.06
Drehwert	[α] _D ²⁰ = +2.6 (c = 0.98, CHCl ₃)

1-(4-Methoxy-benzyloxy)-4,4-dimethyl-oct-6-ene-3,5-diol



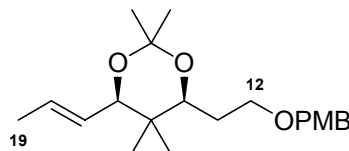
132

150 mg des TBS-geschützten Diols **131** (0.35 mmol, 1.0 eq.) werden in 1.5 mL abs. MeOH und 1.5 mL abs. Pyridin vorgelegt und mit 0.4 mL HF•Pyr-Komplex versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei 45°C gerührt, mit dest. H₂O gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (6x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 8:1, 1:1 (P)

Ausbeute	95 mg (88%)
IH 600	MW 308.41 C ₁₈ H ₂₈ O ₄
¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	7.23 – 7.26 (m, 2 H; PMB); 6.86 – 6.89 (m, 2 H; PMB); 5.67 (dq, <i>J</i> = 15.3, 6.4, 1 H; H-18); 5.52 (ddq, <i>J</i> = 15.2, 7.7, 1.5 Hz, 1 H; H-17); 4.45 (s, 2 H; OCH ₂ Ar _{PMB}); 3.99 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H; H-16); 3.80 (s, 3 H; OMe _{PMB}); 3.69 – 3.75 (m, 2 H; H-14 + H-12a); 3.59 – 3.66 (m, 1 H; H-12b); 1.70 – 1.77 (m, 2 H; H-13); 1.71 (dd, <i>J</i> = 6.2, 1.2 Hz, 3 H; H-19); 0.91 (s, 3 H; Me); 0.69 (s, 3 H; Me').
¹³C-NMR 100 MHz CDCl ₃	159.26 (C _q ; PMB); 130.45 (CH; C-17/C-18); 129.83 (C _q ; PMB); 129.28 (CH; PMB); 128.48 (CH; C-17/C-18); 113.82 (CH; PMB); 81.36 (CH; C-14/C-16); 80.25 (CH; C-14/C-16); 73.00 (CH ₂ ; OCH ₂ Ar _{PMB}); 69.74 (CH ₂ ; C-12); 55.18 (Me; OMe _{PMB}); 40.41 (C _q ; C-15); 31.00 (CH ₂ ; C-13); 21.92 (CH ₃ ; Me); 17.75 (CH ₃ ; C-19); 14.21 (CH ₃ ; Me').
IR GG ATR	3362 br, 2963 m, 2934 m, 2857 m, 1669 w, 1512 s, 1466 m, 1441 m, 1364 m, 1301 m, 1245 s, 1173 m, 1081 s, 1032 s, 968 s, 923 m, 871 w, 847 w, 820 s, 756 w, 708 w.
MS 80°C	309 (M ⁺ +1; 1.76); 308 (4.09); 291 (2.37); 290 (7.64); 272 (2.22); 221 (5.22); 220 (23.28); 194 (4.60); 170 (3.16); 163 (3.93); 154 (3.12); 137 (69.39); 136 (33.81); 122 (29.79); 121 (100).
HR-MS	C ₁₈ H ₂₈ O ₄ = M ⁺ berechnet: 308.1988 gefunden: 308.1988
Drehwert	[α] _D ²⁰ = +30.3° (c = 0.68, CHCl ₃)

4-[2-(4-Methoxy-benzyloxy)-ethyl]-2,2,5,5-tetramethyl-6-propenyl-[1,3]dioxane



133

40 mg des Diols **132** (0.13 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.4 mL abs. DCM (0.3 M) vorgelegt und mit einer Spatelspitze PPTS und 293 µL Acetondimethylacetal (1.95 mmol, 15.0 eq.) versetzt.

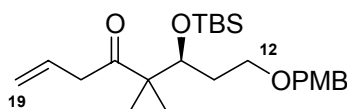
-169-
Experimentelle Daten

Nach 2 h bei RT wird die Reaktionsmischung mit dest. H₂O gequenscht, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 35:1, 15:1, 5:1 (P)

Ausbeute	38.4 mg (85%)
IH 605	MW 348.48 C ₂₁ H ₃₂ O ₄
¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃ Zuordnung durch ¹ H- ¹ H COSY	7.24 – 7.27 (m, 2 H; PMB); 6.86 – 6.89 (m, 2 H; PMB); 5.68 (dq, <i>J</i> = 15.1, 6.5 Hz, 1 H; H-18); 5.44 (ddq, <i>J</i> = 15.3, 7.7, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.38 – 4.48 (m, 2 H; OCH ₂ Ar _{PMB}); 3.92 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H; H-16); 3.80 (s, 3 H; OMe _{PMB}); 3.68 (dd, <i>J</i> = 10.4, 1.4 Hz, 1 H; H-14); 3.47 – 3.56 (m, 2 H; H-12); 1.73 – 1.87 (m, 1 H; H-13a); 1.72 (dd, <i>J</i> = 6.5, 1.4 Hz, 3 H; H-19); 1.51 – 1.60 (m, 1 H; H-13b); 1.42 (s, 3 H; Me _{Acetonid, ax.}); 1.40 (s, 3 H; Me _{Acetonid, eq.}); 0.87 (s, 3 H; Me _{ax.}); 0.70 (s, 3 H; Me _{eq.}).
1D NOESY	<i>Eingestrahlt auf H-16</i> Intensitätsverstärkung von H-14, Me _{Acetonid, ax.} und Me _{eq.} <i>Eingestrahlt auf H-14</i> Intensitätsverstärkung von H-16, Me _{Acetonid, ax.} und Me _{eq.}
¹³C-NMR 100 MHz CDCl ₃ Zuordnung durch HMQC	159.12 (C _q ; PMB); 130.80 (C _q ; PMB); 129.95 (CH; C-18); 129.19 (CH; PMB); 127.43 (CH; C-17); 113.73 (CH; PMB); 98.51 (C _q ; Acetonid); 79.98 (CH; C-16); 74.50 (CH; C-14); 72.65 (CH ₂ ; OCH ₂ Ar _{PMB}); 67.10 (CH ₂ ; C-12); 55.25 (CH ₃ ; OMe _{PMB}); 35.64 (C _q ; C-15); 30.11 (CH ₃ ; Me _{Acetonid, eq.}); 29.54 (CH ₂ ; C-13); 20.89 (CH ₃ ; Me _{eq.}); 19.58 (CH ₃ ; Me _{Acetonid, ax.}); 17.91 (CH ₃ ; C-19); 13.16 (CH ₃ ; Me _{ax.}).
IR GG ATR	2992 m, 2963 m, 2953 m, 2856 m, 2835 m, 1674 w, 1612 m, 1585 m, 1512 s, 1464 m, 1440 m, 1376 m, 1350 m, 1300 m, 1246 s, 1200 s, 1172 s, 1094 s, 1072 s, 1036 s, 970 s, 943 m, 911 m, 891 m, 811 s, 755 w, 732 w, 707 w, 670 w.
MS 60°C	348 (M ⁺ , 1.52); 334 (2.12); 333 (7.14); 291 (7.37); 290 (32.67); 221 (12.72); 220 (52.79); 191 (4.59); 164 (4.01); 149 (4.79); 138 (11.92); 137 (56.56); 136 (52.74); 122 (38.23); 121 (100); 96 (31.19).
HR-MS	C ₂₁ H ₃₂ O ₄ = M ⁺ berechnet: 348.2301 gefunden: 348.2303 C ₂₀ H ₂₉ O ₄ = M ⁺ - Me berechnet: 333.2066 gefunden: 333.2065
Drehwert	[α] _D ²⁰ = -28.6° (c = 1.18, CHCl ₃)

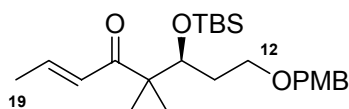
6-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-8-(4-methoxy-benzyloxy)-5,5-dimethyl-oct-1-en-4-one



137

800 mg des Aldehydes **129** (2.10 mmol, 1.0 eq.) werden in 4.2 mL abs. THF (0.5 M) vorgelegt und bei 0°C mit 5.25 mL Allylmagnesiumbromid-Lösung (1.0 M in Et₂O; 5.25 mmol, 2.5 eq.) versetzt. Nach 3 h bei 0°C wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen der Lösemittel wird der Rückstand in wenig abs. DCM aufgenommen und bei 0°C zu einer Suspension aus 1.16 g Dess-Martin-Periodinan (2.73 mmol, 1.3 eq.) in 4.2 mL abs. DCM (0.5 M) gegeben. Die Mischung wird auf RT erwärmt, 4 h gerührt, mit 2N NaOH gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographie: PE/MTBE 20:1; 10:1 (P).

Ausbeute	502 mg (57%) [Doppelbindungsisomere wurden verworfen]
IH 509	MW 420.66 C ₂₄ H ₄₀ O ₄ Si
¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	7.24 - 7.28 (m, 2 H; PMB); 6.87 - 6.90 (m, 2 H; PMB); 5.89 - 6.00 (m, 1 H; H-18); 5.13 - 5.17 (m, 1 H; H-19 _E); 5.03 - 5.09 (m, 1 H; H-19 _Z); 4.38 - 4.45 (m, 2 H; OCH ₂ Ar _{PMB}); 4.04 (dd, <i>J</i> = 7.6, 3.0 Hz, 1 H; H-14); 3.82 (s, 3 H; OMe _{PMB}); 3.44 - 3.49 (m, 2 H; H-12); 3.23 - 3.39 (m, 2 H; H-17); 1.70 - 1.78 (m, 1 H; H-13a); 1.53 - 1.62 (m, 1 H; H-13b); 1.13 (s, 3 H; Me); 1.09 (s, 3 H; Me'); 0.89 (s, 9 H; TBS); 0.07 (s, 3 H; TBS); 0.04 (s, 3 H; TBS).
¹³C-NMR 100 MHz CDCl ₃	212.89 (C _q ; C-16); 159.12 (C _q ; PMB); 131.54 (CH; C-18); 130.51 (C _q ; PMB); 129.20 (CH; PMB); 117.86 (CH ₂ ; C-19); 113.72 (CH; PMB); 73.94 (CH; C-14); 72.47 (CH ₂ ; OCH ₂ Ar _{PMB}); 67.12 (CH ₂ ; C-12); 55.26 (CH ₃ ; OMe _{PMB}); 53.23 (C _q ; C-15); 43.29 (CH ₂ ; C-17); 34.26 (CH ₂ ; C-13); 26.02 (CH ₃ ; TBS); 21.85 (CH ₃ ; Me); 20.22 (CH ₃ ; Me'); 18.28 (C _q ; TBS); -4.02 (CH ₃ ; TBS); -4.17 (CH ₃ ; TBS).
IR GG ATR	2954 m, 2930 m, 2856 m, 1704 s, 1642 w, 1613 m, 1586 w, 1513 s, 1464 m, 1388 w, 1361 m, 1302 w, 1247 s, 1173 w, 1091 s, 1035 s, 1005 m, 916 w, 834 s, 774 s, 675 w, 636 w, 573 w.
MS 90°C	365 (1.32); 364 (3.46; M ⁺ - <i>t</i> Bu); 312 (1.25); 310 (8.23); 227 (2.31); 187 (2.96); 175 (3.40); 173 (8.35); 169 (5.53); 152 (3.00); 137 (7.63); 131 (8.14); 122 (29.01); 121 (100); 75 (20.06); 73 (16.98).
HR-MS	C ₂₀ H ₃₁ O ₄ Si = M ⁺ - <i>t</i> Bu berechnet: 363.1992 gefunden: 363.1991
Drehwert	[α] _D ²⁰ = -6.5 (c = 1.02, CHCl ₃)

6-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-8-(4-methoxy-benzyloxy)-5,5-dimethyl-oct-2-en-4-one**138**

1.0 g des Aldehyds **129** (2.63 mmol, 1.0 eq.) werden in 5.3 mL abs. THF (0.5 M) vorgelegt und bei 0°C mit 3.68 mL Allylmagnesiumbromid-Lösung (1.0 M in Et₂O; 3.68 mmol, 1.4 eq.) tropfenweise versetzt. Nach 2 h bei 0°C wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequench, mit MTB-Ether extrahiert (4x), über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösemittel entfernt. Der Rückstand wird in wenig abs. DCM aufgelöst und bei 0°C zu einer Suspension aus 1.45 g Dess-Martin-Periodinan (3.42 mmol, 1.3 eq.) in 6.6 mL abs. DCM (0.4 M) getropft. Man läßt auf RT erwärmen und rührt für weitere 3 h bei RT. Die Reaktionsmischung wird mit 2N NaOH gequench, mit MTB-Ether extrahiert (4x), über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösemittel entfernt. Der Rückstand wird in 5.3 mL abs. DCM (0.5 M) aufgenommen und bei 0°C mit 0.43 mL DBU (2.89 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf RT erwärmt und weitere 20 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequench, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 20:1, 10:1 (P)

Ausbeute 832 mg (75%)

IH 516 / IH 552 MW 420.66 C₂₄H₄₀O₄Si

IH 584

¹H-NMR 7.22 – 7.25 (m, 2 H; PMB); 6.85 – 6.88 (m, 2 H; PMB); 6.89 (dq, *J* = 15.1, 400 MHz, 6.9 Hz; 1 H; H-18); 6.53 (dq, *J* = 15.1, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.39 (m, 2 H; CDCl₃, OCH₂Ar_{PMB}); 4.03 (dd, *J* = 7.8, 3.0 Hz, 1 H; H-14); 3.80 (s, 3 H; OMe_{PMB}); 3.45 (m, 2 H; H-12); 1.85 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 3 H; H-19); 1.74 (dtd_{ddd}, *J* = 14.1, 7.8, 3.1 Hz, 1 H; H-13a); 1.58 (m_{dt}, *J* = 14.1, 7.8, 6.0 Hz, 1 H; H-13b); 1.10 (s, 3 H; Me); 1.07 (s, 3 H; Me^c); 0.87 (s, 9 H; TBS); 0.05 (s, 3 H; TBS); 0.02 (s, 3 H; TBS).

¹³C-NMR 203.07 (C_q; C-16); 159.07 (C_q; PMB); 142.37 (CH; C-18); 130.61 (C_q; 100 MHz, PMB); 129.12 (CH; PMB); 127.22 (CH; C-17); 113.69 (CH; PMB); 73.66 (CH; C-14); 72.32 (CH₂; OCH₂Ar_{PMB}); 67.18 (CH₂; C-12); 55.24 (CH₃; OMe_{PMB}); 51.84 (C_q; C-15); 34.21 (CH₂; C-13); 26.00 (CH₃; TBS); 21.78 (CH₃; Me); 19.85 (CH₃; Me^c); 18.29 (C_q; TBS); 18.17 (CH₃; C-19); -4.02 (CH₃; TBS); -4.09 (CH₃; TBS).

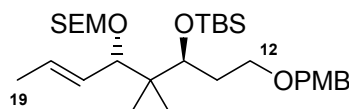
IR 2954 m, 2939 m, 2855 m, 1688 m, 1624 m, 1586 w, 1513 s, 1464 m, 1442 GG ATR m, 1387 w, 1360 m, 1301 m, 1246 s, 1173 m, 1093 s, 1037 s, 1005 m, 967 m, 924 m, 834 s, 773 s, 732 w, 673 w.

MS 421 (M⁺, 0.53); 419 (0.73); 386 (0.55); 364 (1.76); 362 (4.91); 309 (22.97);

Experimentelle Daten

80°C	287 (5.79); 284 (8.19); 283 (9.30); 227 (7.14); 173 (12.80); 152 (12.16); 147 (7.57); 137 (10.19); 122 (30.89); 121 (100).
HR-MS	$C_{24}H_{40}O_4Si = M^+$ berechnet: 420.2696 gefunden: 420.2697 $C_{20}H_{31}O_4Si = M^+ - tBu$ berechnet: 363.1992 gefunden: 363.1991
EA	MW 420.27 für $C_{24}H_{40}O_4Si$ Berechnet: C 68.53 H 9.58 Gefunden: C 67.62 H 9.46
Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = -3.3$ (c = 1.08, $CHCl_3$)

1-[3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-5-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-oct-6-enyloxymethyl]-4-methoxy-benzene



600 mg des Alkohols **130** (1.42 mmol, 1.0 eq.) werden in 7.0 mL abs. DCM (0.2 M) vorgelegt und bei 0°C nacheinander mit 891 mg Bu_4NI (1.7 mmol, 1.2 eq.), 1.2 mL DIPEA (7.1 mmol, 5.0 eq.) und 0.7 mL SEMCl (4.0 mmol, 2.8 eq.) versetzt. Nach 24 h bei RT wird mit dest. H_2O gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet.

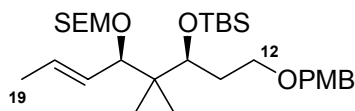
Säulenchromatographie: PE/MTBE 35:1; 20:1 (P).

Ausbeute	827 mg (Verunreinigung durch SEMX)
IH 491	MW 552.94 $C_{30}H_{56}O_5Si_2$
¹H-NMR	7.25 – 7.28 (m, 2 H; PMB); 6.87 – 6.90 (m, 2 H; PMB); 5.59 (dq, $J = 15.3$, 400 MHz, 6.4 Hz, 1 H; H-18); 5.32 (ddq, $J = 15.4$, 8.9, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.54 – 4.68 (m, 2 H; OCH_2O_{SEM}); 4.42 (s, 2 H; OCH_2Ar_{PMB}); 3.83 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H; H-16); 3.82 (s, 3 H; OMe_{PMB}); 3.68 – 3.76 (m, 1 H; OCH_2R_{SEM}); 3.58 (dd, $J = 7.9$, 2.6 Hz, 1 H; H-14); 3.39 – 3.53 (m, 3 H; $OCH_2R_{SEM} + H-12$); 1.88 – 1.97 (m, 1 H; H-13a); 1.68 (dd, $J = 6.4$, 1.5 Hz, 3 H; H-19); 1.59 – 1.67 (m, 1 H; H-13b); 0.90 – 0.94 (m, 2 H; RCH_2TMS_{SEM}); 0.91 (s, 3 H; Me); 0.90 (s, 9 H; TBS); 0.85 (s, 3 H; Me'); 0.05 (s, 3 H; TBS); 0.04 (s, 3 H; TBS); 0.03 (s, 9 H; TMS_{SEM}).
¹³C-NMR	159.08 (C_q ; PMB); 130.78 (C_q ; PMB); 130.55 (CH; C-18); 129.15 (CH; PMB); 127.87 (CH; C-17); 113.72 (CH; PMB); 91.70 (CH_2 ; OCH_2O_{SEM}); 81.44 (CH; C-16); 73.99 (CH; C-14); 72.44 (CH_2 ; OCH_2Ar_{PMB}); 68.01 (CH_2 ;

Experimentelle Daten

Zuordnung durch	C-12); 65.03 (CH ₂ ; OCH ₂ R _{SEM}); 55.27 (CH ₃ ; OMe _{PMB}); 42.77 (C _q ; C-15);
HMQC	33.12 (CH ₂ ; C-13); 26.17 (CH ₃ ; TBS); 20.01 (CH ₃ ; Me); 19.37 (CH ₃ ; Me'); 18.48 (C _q ; TBS); 18.08 (CH ₂ ; RCH ₂ TMS _{SEM}); 17.82 (CH ₃ ; C-19); -1.45 (CH ₃ ; TMS _{SEM}); -3.77 (CH ₃ ; TBS); -3.80 (CH ₃ ; TBS).
IR	2953 m, 2930 m, 2884 m, 2856 m, 1613 w, 1587 w, 1513 m, 1464 w, 1406 w, 1377 w, 1361 w, 1302 w, 1247 s, 1207 w, 1172 w, 1147 w, 1092 s, 1030 s, 1004 s, 972 m, 922 m, 857 m, 832 s, 772 s, 692 m, 669 m.
MS	495 (M ⁺ - <i>t</i> Bu; 1.60); 467 (1.36); 437 (1.70); 407 (2.80); 406 (7.14); 402 (9.95); 401 (25.10); 400 (32.83); 372 (12.80); 371 (10.12); 370 (28.17); 348 (20.58); 312 (28.23); 311 (37.50); 309 (80.11); 303 (28.71); 283 (13.11); 252 (24.18); 251 (31.85); 233 (14.56); 227 (30.32); 213 (28.34); 211 (28.11); 209 (28.15); 205 (18.80); 189 (23.74); 173 (53.36); 143 (95.34); 122 (99.68); 121 (100).
120°C	
HRMS	M ⁺ - <i>t</i> Bu zu schwach für Messung
Drehwert	[α] _D ²⁰ = +22.0 (c = 1.11, CHCl ₃)

1-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-5-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethoxy)-oct-6-enyloxymethyl]-4-methoxy-benzene



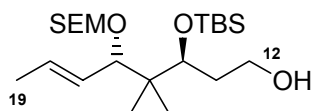
874 mg des Alkohols **131** (2.07 mmol, 1.0 eq.) werden in 10.35 mL abs. DCM (0.2 M) vorgelegt und bei 0°C nacheinander mit 917 mg Bu₄Ni (2.48 mmol, 1.2 eq.), 1.76 mL DIPEA (10.34 mmol, 5.0 eq.) und 0.91 mL SEMCl (5.17 mmol, 2.8 eq.) versetzt. Nach 24 h bei RT wird mit dest. H₂O gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 35:1; 20:1 (P).

Ausbeute	1.016 g (89%)
IH 495	MW 552.94 C ₃₀ H ₅₆ O ₅ Si ₂
¹ H-NMR	7.25 - 7.28 (m, 2 H; PMB); 6.87 – 6.90 (m, 2 H; PMB); 5.61 (dq, <i>J</i> = 15.4, 6.4 Hz, 1 H; H-18); 5.32 (ddq, <i>J</i> = 15.3, 8.6, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.53 – 4.67 (m, 2 H; OCH ₂ O _{SEM}); 4.40 – 4.47 (m, 2 H; OCH ₂ Ar _{PMB}); 3.91 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1 H; H-16); 3.82 (s, 3 H; OMe _{PMB}); 3.68 – 3.75 (m, 2 H; H-16 + OCH ₂ R _{SEM}); 3.54 – 3.60 (m, 1 H; OCH ₂ R _{SEM}); 3.43 – 3.52 (m, 2 H; H-12); 1.98 – 2.07 (m, 1 H; H-13a); 1.73 (dd, <i>J</i> = 6.5, 1.5 Hz, 3 H; H-19); 1.66 – 1.72 (m, 1 H; H-13b); 0.90 – 0.96 (m, 2 H; RCH ₂ TMS _{SEM}); 0.92 (s, 3 H; Me); 0.90 (s, 9 H; TBS); 0.76 (s, 3 H; Me'); 0.04 (s, 3 H; TBS); 0.30 (s, 3 H; TBS); 0.02 (s, 9

	H; TMS _{SEM}).
¹³C-NMR	159.08 (C _q ; PMB); 130.77 (C _q ; PMB); 130.40 (CH; C-18); 129.18 (CH; PMB); 128.03 (CH; C-17); 113.72 (CH; PMB); 91.74 (CH ₂ ; OCH ₂ O _{SEM});
100 MHz	81.11 (CH; C-16); 74.34 (CH; C-14); 72.51 (CH ₂ ; C-12); 68.32 (CH ₂ ; OCH ₂ Ar _{PMB}); 65.22 (CH ₂ ; OCH ₂ R _{SEM}); 55.26 (CH ₃ ; OMe _{PMB}); 42.52 (C _q ; C-15); 33.01 (CH ₂ ; C-13); 26.18 (CH ₃ ; TBS); 20.40 (CH ₃ ; Me); 19.27 (CH ₃ ; Me ^c); 18.45 (C _q ; TBS); 18.01 (CH ₂ ; RCH ₂ TMS _{SEM}); 17.85 (CH ₃ ; C-19); -1.43 (CH ₃ ; TMS _{SEM}); -3.59 (CH ₃ ; TBS); -3.96 (CH ₃ ; TBS).
MS	423 (1.44); 408 (1.05); 407 (2.12); 406 (2.17); 401 (5.76); 312 (17.04); 311 (39.08); 304 (6.44); 251 (11.28); 211 (5.64); 202 (6.90); 173 (30.05); 160 (12.65); 142 (35.90); 131 (25.06); 122 (36.77); 121 (100); 73 (37.48).
130°C	
Drehwert	[α] _D ²⁰ = -48.3° (c = 1.21, CHCl ₃)

3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-5-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-oct-6-en-1-ol



146

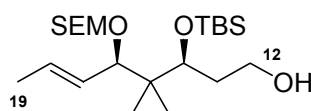
764 mg des PMB-Ethers (1.38 mmol, 1.0 eq.) werden in 15 mL abs. DCM (0.09 M) und 1.5 mL dest. H₂O vorgelegt und bei 0°C portionsweise mit 471 mg DDQ (2.07 mmol, 1.5 eq.) versetzt. Nach 1 h bei RT werden 10 mL Cyclohexadien zugesetzt und anschließend mit ges. NaHCO₃-Lösung gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 35:1; 20:1; 15:1; 10:1 (PMP-Aldehyd); 5:1 (P).

Ausbeute	556 mg (98% über 2 Stufen)
IH 493	MW 432.8 C ₂₂ H ₄₈ O ₄ Si ₂
¹H-NMR	5.62 (dq, <i>J</i> = 15.4, 6.5 Hz, 1 H; H-18); 5.35 (ddq, <i>J</i> = 15.4, 9.1, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.55 – 4.68 (m, 2 H; OCH ₂ O _{SEM}); 3.82 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1 H; H-16);
400 MHz	3.65 – 3.77 (m, 3 H; H-12 + OCH ₂ R _{SEM}); 3.63 (dd, <i>J</i> = 7.7, 2.9 Hz, 1 H; H-14); 3.48 – 3.55 (m, 1 H; OCH ₂ R _{SEM}); 1.82 – 1.91 (m, 1 H; H-13a); 1.74 (dd, <i>J</i> = 6.5, 1.5 Hz, 3 H; H-19); 1.61 – 1.69 (m, 1 H; H-13b); 0.91 – 0.94 (m, 2 H; RCH ₂ TMS _{SEM}); 0.93 (s, 3 H; Me); 0.92 (s, 9 H; TBS); 0.87 (s, 3 H; Me ^c); 0.10 (s, 3 H; TBS); 0.09 (s, 3 H; TBS); 0.03 (s, 9 H; TMS _{SEM}).
CDCl ₃	
(Zuordnung über ¹ H- ¹ H-COSY)	
¹³C-NMR	130.65 (CH; C-18); 127.91 (CH; C-17); 91.66 (CH ₂ ; OCH ₂ O _{SEM}); 81.54 (CH; C-16); 74.15 (CH; C-14); 65.13 (CH ₂ ; OCH ₂ R _{SEM}); 60.78 (CH ₂ ; C-12);
100 MHz	42.70 (C _q ; C-15); 35.79 (CH ₂ ; C-13); 26.16 (CH ₃ ; TBS); 20.37 (CH ₃ ; Me);
CDCl ₃	19.35 (CH ₃ ; Me ^c); 18.44 (C _q ; TBS); 18.09 (CH ₂ ; RCH ₂ TMS _{SEM}); 17.85
(Zuordnung über	

HMQC)	(CH ₃ ; C-19); -1.45 (CH ₃ ; TMS _{SEM}); -3.68 (CH ₃ ; TBS); -3.85 (CH ₃ ; TBS).
IR	3408 br, 2953 m, 2929 m, 2884 m, 2857 m, 1667 w, 1472 w, 1446 w, 1408
GG ATR	w, 1379 w, 1361 w, 1249 s, 1189 w, 1147 w, 1088 s, 1053 s, 1026 s, 1003 s, 973 m, 937 m, 857 s, 833 s, 797 m, 772 s, 692 w, 665 w.
MS	346 (1.78); 320 (1.13); 319 (2.02); 318 (6.05); 316 (1.04); 310 (1.81); 304 (2.68); 302 (3.90); 286 (5.96); 250 (6.70); 249 (27.89); 231 (19.29); 227 (24.19); 222 (13.56); 221 (31.97); 205 (16.42); 189 (95.83); 173 (28.31); 159 (25.82); 153 (22.77); 147 (36.67); 143 (92.63); 117 (42.10); 103 (51.29); 90 (52.19).
Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = +32.5^\circ$ (c = 1.10, CHCl ₃)

3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-4,4-dimethyl-5-(2-trimethylsilyl-ethoxymethoxy)-oct-6-en-1-ol



147

940 mg des PMB-Ethers (1.7 mmol, 1.0 eq.) werden in 19 mL abs. DCM (0.09 M) und 1.9 mL dest. H₂O vorgelegt und bei 0°C portionsweise mit 502 mg DDQ (2.2 mmol, 1.3 eq.) versetzt. Nach 1 h bei RT werden 10 mL Cyclohexadien zugesetzt und anschließend mit ges. NaHCO₃-Lösung gequenscht, mit MTB-Ether extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet.

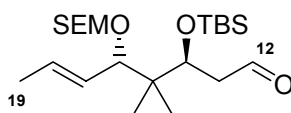
Säulenchromatographie: PE/MTBE 35:1; 20:1; 15:1; 10:1 (PMP-Aldehyd); 5:1 (P).

Ausbeute	736 mg (100%)
IH 497	MW 432.8 C ₂₂ H ₄₈ O ₄ Si ₂
¹ H-NMR	5.63 (dq, <i>J</i> = 15.3, 6.5 Hz, 1 H; H-18); 5.34 (ddq, <i>J</i> = 15.4, 8.4, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.55 - 4.65 (m, 2 H; OCH ₂ O _{SEM}); 3.88 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1 H; H-16); 3.85
400 MHz	(m, 1 H; H-14); 3.67 - 3.81 (m, 3 H; H-12 + OCH ₂ R _{SEM}); 3.44 - 3.52 (m, 1 H; OCH ₂ R _{SEM}); 1.91 - 2.01 (m, 1 H; H-13a); 1.74 (dd, <i>J</i> = 6.4, 1.5 Hz, 3 H; H-19); 1.63 - 1.71 (m, 1 H; H-13b); 0.91 - 0.95 (m, 2 H; RCH ₂ TMS _{SEM}); 0.93
CDCl ₃	(s, 3 H; Me); 0.92 (s, 9 H; TBS); 0.77 (s, 3 H; Me'); 0.11 (s, 3 H; TBS); 0.09 (s, 3 H; TBS); 0.03 (s, 9 H; TMS _{SEM}).
¹³ C-NMR	130.66 (CH; C-18); 127.88 (CH; C-17); 91.91 (CH ₂ ; OCH ₂ O _{SEM}); 81.85 (CH; C-16); 74.17 (CH; C-14); 65.39 (CH ₂ ; OCH ₂ R _{SEM}); 60.76 (CH ₂ ; C-12); 42.32
100 MHz	(C _q ; C-15); 35.52 (CH ₂ ; C-13); 26.17 (CH ₃ ; TBS); 20.57 (CH ₃ ; Me); 19.00 (CH ₃ ; Me'); 18.42 (C _q ; TBS); 18.07 (CH ₂ ; RCH ₂ TMS _{SEM}); 17.84 (CH ₃ ; C-19); -1.47 (CH ₃ ; TMS _{SEM}); -3.57 (CH ₃ ; TBS); -3.92 (CH ₃ ; TBS).
IR	3410 br, 2953 m, 2929 w, 2884 m, 2856 w, 1668 w, 1472 w, 1383 w, 1361 w,

GG ATR	1249 m, 1190 w, 1147 w, 1092 m, 1054 s, 1022 s, 973 w, 937 w, 921 w, 857 m, 832 s, 799 m, 772 s, 692 w, 667 w, 612 w.
MS 120°C	(M ⁺ -85, 1.40); 347 (3.27); 321 (1.59); 319 (8.35); 302 (3.98); 286 (5.32); 285 (4.03); 283 (4.81); 251 (3.24); 250 (4.04); 249 (17.47); 231 (15.63); 227 (27.43); 221 (34.01); 205 (11.81); 191 (28.26); 190 (38.99); 189 (90.29); 173 (34.58); 147 (36.19); 143 (65.94); 131 (100); 103 (39.82); 101 (37.40); 96 (41.58); 89 (40.74).
Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = -55.6^\circ$ (c = 1.07, CHCl ₃)

Versuche zu Kapitel 5.1

3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-5-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-oct-6-enal



148

342.4 mg des Alkohols **146** (0.79 mmol, 1.0 eq.) werden in wenig abs. DCM gelöst und bei 0°C zu einer Mischung aus 504 mg SO₃•Pyridin-Komplex (3.16 mmol, 4.0 eq.), 0.55 mL Et₃N (3.96 mmol, 5.0 eq.) in 3.2 mL abs. DCM (0.25 M) und 0.5 mL abs. DMSO gegeben. Nach 4 h bei 0°C wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchst, mit MTB-Ether extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet.

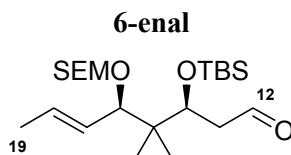
Säulenchromatographie: PE/MTBE 20:1.

Ausbeute	272 mg (80%)
IH 545	MW 430.77 C ₂₂ H ₄₆ O ₄ Si ₂
¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	9.81 (dd, <i>J</i> = 3.0, 1.4 Hz, 1 H; H-12); 5.57 (dq, <i>J</i> = 15.4, 6.4, 0.4 Hz, 1 H; H-18); 5.38 (ddq, <i>J</i> = 15.4, 9.2, 1.5 Hz, 1 H; H-17); 4.53 – 4.67 (m, 2 H; OCH ₂ O _{SEM}); 4.14 (dd, <i>J</i> = 5.8, 4.3 Hz, 1 H; H-14); 3.76 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H; H-16); 3.65 – 3.73 (m, 1 H; OCH ₂ R _{SEM}); 3.47 – 3.54 (m, 1 H; OCH ₂ R _{SEM}); 2.68 (ddd, <i>J</i> = 17.0, 4.4, 1.4 Hz, 1 H; H-13a); 2.54 (ddd, <i>J</i> = 17.1, 5.8, 3.1 Hz, 1 H; H-13b); 1.73 (dd, <i>J</i> = 6.4, 1.6 Hz, 3 H; H-19); 0.88 – 0.93 (m, 2 H; RCH ₂ TMS _{SEM}); 0.90 (s, 3 H; Me); 0.89 (s, 9 H; TBS); 0.87 (s, 3 H; Me'); 0.09 (s, 3 H; TBS); 0.02 (s, 9 H; TMS _{SEM}); 0.00 (s, 3 H; TBS).
¹³C-NMR 100 MHz	202.20 (CH; C-12); 130.93 (CH; C-18); 127.96 (CH; C-17); 91.69 (CH ₂ ; OCH ₂ O _{SEM}); 81.80 (CH; C-16); 72.07 (CH; C-14); 65.21 (CH ₂ ; OCH ₂ R _{SEM});

Experimentelle Daten

CDCl ₃	48.1334 (CH ₂ ; C-13); 42.62 (C _q ; C-15); 25.97 (CH ₃ ; TBS); 20.51 (CH ₃ ; Me); 19.97 (CH ₃ ; Me'); 18.23 (C _q ; TBS); 18.09 (CH ₂ ; RCH ₂ TMS _{SEM}); 17.79 (CH ₃ ; C-19); -1.46 (CH ₃ ; TMS _{SEM}); -3.87 (CH ₃ ; TBS); -4.56 (CH ₃ ; TBS).
IR	2955 m, 2930 m, 2885 m, 2857 m, 1729 m, 1674 m, 1474 m, 1338 m, 1362 m, 1251 m, 1148 m, 1081 s, 1037 s, 1005 m, 963 m, 939 m, 881 m, 857 m, 834 s, 769 m, 774 s, 669 m.
MS	316 (1.30); 283 (2.67); 282 (1.40); 272 (1.50); 257 (3.63); 244 (4.81); 243 (20.91); 225 (16.58); 200 (6.39); 199 (29.17); 188 (10.97); 187 (47.04); 186 (71.79); 173 (9.59); 171 (8.76); 161 (14.79); 151 (15.67); 149 (12.85); 148 (28.66); 147 (86.97); 133 (10.59); 132 (10.03); 131 (33.76); 130 (76.57); 119 (63.97); 103 (88.62); 89 (95.90); 75 (100).
Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = +48.3^\circ$ (c = 0.96, CHCl ₃)

3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-5-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-oct-6-enal

**149**

300 mg des Alkohols **147** (0.69 mmol, 1.0 eq.) werden in wenig abs. DCM gelöst und bei 0°C zu einer Mischung aus 441 mg SO₃•Pyridin-Komplex (2.77 mmol, 4.0 eq.), 0.48 mL Et₃N (3.47 mmol, 5.0 eq.) in 2.8 mL abs. DCM (0.25 M) und 0.5 mL abs. DMSO gegeben. Nach 4 h bei 0°C wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet.

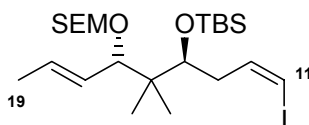
Säulenchromatographie: PE/MTBE 20:1.

Ausbeute	246 mg (83%)
IH 499	MW 430.77 C ₂₂ H ₄₆ O ₄ Si ₂
¹H-NMR	9.85 (dd, <i>J</i> = 3.2, 1.3 Hz, 1 H; H-12); 5.65 (dq, <i>J</i> = 15.1, 6.5, 1 H; H-18); 400 MHz 5.32 (ddq, <i>J</i> = 15.3, 8.7, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.52 - 4.66 (m, 2 H; OCH ₂ O _{SEM}); 4.27 (dd, <i>J</i> = 5.8, 4.3 Hz, 1 H; H-14); 3.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1 H; H-16); 3.66 - 3.73 (m, 1 H; OCH ₂ R _{SEM}); 3.44 - 3.52 (m, 1 H; OCH ₂ R _{SEM}); 2.78 (ddd, <i>J</i> = 16.9, 4.3, 1.3 Hz, 1 H; H-13a); 2.58 (ddd, <i>J</i> = 16.9, 5.9, 3.3 Hz, 1 H; H-13b); 1.75 (dd, <i>J</i> = 6.5, 1.6 Hz, 3 H; H-19); 0.91 - 0.95 (m, 2 H; RCH ₂ TMS _{SEM}); 0.94 (s, 3 H; Me); 0.91 (s, 9 H; TBS); 0.79 (s, 3 H; Me'); 0.10 (s, 3 H; TBS); 0.03 (s, 3 H; TBS); 0.03 (s, 9 H; TMS _{SEM}).
¹³C-NMR	202.66 (CH; C-12); 131.29 (CH; C-18); 127.42 (CH; C-17); 91.63 (CH ₂ ; OCH ₂ O _{SEM}); 81.34 (CH; C-16); 71.92 (CH; C-14); 65.49 (OCH ₂ R _{SEM}); 47.92
100 MHz	

Experimentelle Daten

CDCl ₃	(CH ₂ ; C-13); 42.38 (C _q ; C-15); 26.03 (CH ₃ ; TBS); 20.38 (CH ₃ ; Me); 19.65 (CH ₃ , Me'); 18.27 (C _q ; TBS); 18.08 (CH ₂ ; RCH ₂ TMS _{SEM}); 17.82 (CH ₃ ; C-19); -1.45 (CH ₃ ; TMS _{SEM}); -3.70 (CH ₃ ; TBS); -4.50 (CH ₃ ; TBS).
IR	2953 m, 2885 m, 2857 m, 2713 w, 1728 s, 1472 w, 1385 w, 1362 w, 1249 s,
GG ATR	1192 w, 1147 w, 1093 s, 1023 s, 973 m, 937 m, 921 m, 857 s, 833 s, 773 s, 692 w.
MS	373 (1.25); 359 (1.51); 347 (1.98); 345 (2.06); 333 (2.83); 317 (13.40); 300
80°C	(10.61); 283 (27.50); 261 (27.40); 259 (18.20); 247 (12.25); 241 (13.56); 239 (15.09); 229 (25.14); 227 (23.54); 225 (29.09); 219 (61.41); 199 (30.97); 189 (30.09); 188 (43.01); 187 (99.95); 186 (98.97); 151 (64.54); 143 (100); 129 (98.91); 75 (92.16); 73 (98.88).
HR-MS	C ₁₈ H ₃₇ O ₄ Si ₂ = M ⁺ - <i>t</i> Bu berechnet: 373.2230 gefunden: 373.2225
Drehwert	[α] _D ²⁰ = -47.1° (c = 1.06, CHCl ₃)

4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-iodo-5,5-dimethyl-6-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-nona-1,7-diene

**153**

303 mg ICH₂PPh₃I (0.571 mmol, 1.5 eq.) werden in 2.3 mL abs. THF (0.125 M) suspendiert und bei RT mit 0.57 mL NaHMDS-Lösung (1.0 M in THF; 0.57 mmol, 1.5 eq.) tropfenweise versetzt. Die klare orange-braune Lösung wird weitere 30 min bei RT gerührt, mit 0.3 mL HMPA versetzt und auf -78°C abgekühlt. Nun wird eine Lösung von 164 mg des Aldehyds **148** (0.381 mmol, 1.0 eq.) in 0.7 mL abs. THF langsam zugetropft. Nach weiteren 45 min bei -78°C wird mit ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet, durch Celite filtriert, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 35:1, 20:1 (P)

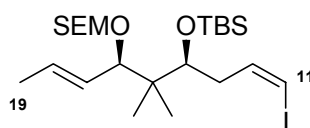
Ausbeute 172.3 mg (82%); reisoliertes SM: 18.3 mg (92% borsm)

IH 547 MW 554.69 C₂₃H₄₇O₃Si₂I

¹H-NMR 6.44 (dt, *J* = 7.1, 5.8 Hz, 1 H; H-12); 6.37 (dt, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1 H; H-11);
400 MHz 5.71 (dq, *J* = 15.3, 6.4 Hz, 1 H; H-18); 5.42 (ddq, *J* = 15.4, 9.1, 1.6 Hz, 1 H;
d⁶-Aceton H-17); 4.53 – 4.65 (m, 2 H; OCH₂O_{SEM}); 3.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H; H-16);
3.82 (t_{dd}, *J* = 4.9 – 5.4 Hz, 1 H; H-14); 3.71 – 3.78 (m, 1 H; OCH₂R_{SEM});
3.49 – 3.57 (m, 1 H; OCH₂R_{SEM}); 2.34 – 2.46 (m, 2 H; H-13); 1.75 (dd, *J* =

	6.4, 1.5 Hz, 3 H; H-19); 0.95 (s, 3 H; Me); 0.92 – 0.95 (m, 2 H; RCH ₂ TMS _{SEM}); 0.93 (s, 9 H; TBS); 0.90 (s, 3 H; Me ^c); 0.10 (s, 3 H; TBS); 0.09 (s, 3 H; TBS); 0.03 (s, 9 H; TMS _{SEM}).
¹³C-NMR	140.87 (CH; C-12); 131.58 (CH; C-18); 128.90 (CH; C-17); 92.32 (CH ₂ ;
100 MHz	OCH ₂ O _{SEM}); 83.30 (CH; C-11); 81.87 (CH; C-16); 76.16 (CH; C-14); 65.59
d ⁶ -Aceton	(CH ₂ ; OCH ₂ R _{SEM}); 44.00 (C _q ; C-15); 39.75 (CH ₂ ; C-13); 26.55 (CH ₃ ; TBS); 20.77 (CH ₃ ; Me); 20.23 (CH ₃ ; Me ^c); 18.92 (C _q ; TBS); 18.67 (CH ₂ ; RCH ₂ TMS _{SEM}); 17.98 (CH ₃ ; C-19); -1.20 (CH ₃ ; TMS _{SEM}); -3.18 (CH ₃ ; TBS); -4.02 (CH ₃ ; TBS).
IR (GG ATR)	2952 m, 2928 m, 2883 m, 2856 m, 1668 w, 1471 m, 1379 m, 1361 m, 1306 w, 1249 s, 1190 w, 1146 w, 1086 s, 1030 s, 993 m, 973 m, 955 m, 937 m, 858 m, 832 s, 773 s.
MS (80°C)	554 (M ⁺ , 1.77); 499 (2.05); 497 (1.78); 483 (1.71); 482 (1.67); 481 (2.25); 471 (2.30); 469 (7.90); 439 (11.07); 423 (6.77); 407 (7.92); 375 (6.45); 373 (20.55); 371 (29.29); 353 (12.16); 310 (21.41); 271 (11.78); 185 (12.77); 181 (21.85); 177 (29.29); 143 (77.30); 127 (26.13); 73 (100).
HR-MS	C ₂₃ H ₄₇ O ₃ Si ₂ I ₁ = M ⁺ berechnet: 554.2109 gefunden: 554.2109 C ₁₉ H ₃₈ O ₃ Si ₂ I ₁ = M ⁺ - <i>tert</i> -Bu berechnet: 497.1404 gefunden: 497.1407
Drehwert	[α] _D ²⁰ = +33.8° (c = 1.15, CHCl ₃)

4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-iodo-5,5-dimethyl-6-(2-trimethylsilyl-ethoxymethoxy)-nona-1,7-diene



154

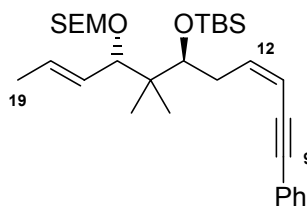
98 mg ICH₂PPh₃I (0.185 mmol, 1.5 eq.) werden in 0.6 mL abs. THF (0.125 M) suspendiert und bei RT mit 0.19 mL NaHMDS-Lösung (1.0 M in THF; 0.19 mmol, 1.5 eq.) tropfenweise versetzt. Die klare orange-braune Lösung wird weitere 30 min bei RT gerührt, mit 0.1 mL HMPA versetzt und auf -78°C abgekühlt. Nun wird eine Lösung von 53 mg des Aldehyds **149** (0.123 mmol, 1.0 eq.) in 0.4 mL abs. THF langsam zugetropft. Nach weiteren 45 min bei -78°C wird mit ges. NaHCO₃-Lösung gequenscht, durch Celite filtriert, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 50:1, 35:1 (P)

-180-
Experimentelle Daten

Ausbeute	46 mg (67%)
IH 513 / IH 546	MW 554.69 C ₂₃ H ₄₇ O ₃ Si ₂ I
¹H-NMR 400 MHz d ₆ -Aceton	6.43 (td, <i>J</i> = 7.5, 5.2 Hz, 1 H; H-12); 6.37 (ddd, <i>J</i> = 7.4, 1.5, 1.4 Hz, 1 H; H-11); 5.67 (dq, <i>J</i> = 15.3, 6.5 Hz, 1 H; H-18); 5.33 (ddq, <i>J</i> = 15.3, 8.7, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.53 – 4.66 (m, 2 H; OCH ₂ O _{TMS}); 3.99 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1 H; H-14); 3.97 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1 H; H-16); 3.72 – 3.80 (m, 1 H; OCH ₂ R _{SEM}); 3.48 – 3.55 (m, 1 H; OCH ₂ R _{SEM}); 2.49 – 2.57 (m, 1 H; H-13a); 2.41 – 2.49 (m, 1 H; H-13b); 1.74 (dd, <i>J</i> = 6.5, 1.6 Hz, 3 H; H-19); 0.96 (s, 3 H; Me); 0.93 – 0.95 (m, 2 H; RCH ₂ TMS _{SEM}); 0.94 (s, 9 H; TBS); 0.79 (s, 3 H; Me ^ε); 0.10 (s, 3 H; TBS); 0.09 (s, 3 H; TBS); 0.04 (s, 9 H; TMS _{SEM}).
¹³C-NMR 100 MHz d ₆ -Aceton Zuordnung durch HMQC	140.97 (CH; C-12); 131.35 (CH; C-18); 128.93 (CH; C-17); 92.38 (CH ₂ ; OCH ₂ O _{SEM}); 83.17 (CH; C-11); 81.78 (CH; C-16); 75.96 (CH; C-14); 65.95 (CH ₂ ; OCH ₂ R _{SEM}); 43.68 (C _q ; C-15); 39.39 (CH ₂ ; C-13); 26.56 (CH ₃ ; TBS); 20.97 (CH ₃ ; Me); 19.90 (CH ₃ ; Me ^ε); 18.92 (C _q ; TBS); 18.71 (CH ₂ ; RCH ₂ TMS _{SEM}); 17.91 (CH ₃ ; C-19); -1.20 (CH ₃ ; TMS _{SEM}); -3.07 (CH ₃ ; TBS); -4.13 (CH ₃ ; TBS).
IR GG ATR	2952 m, 2929 m, 2884 m, 2856 m, 1668 w, 1471 m, 1384 w, 1361 w, 1307 w, 1249 m, 1192 w, 1144 w, 1089 m, 1054 m, 1026 s, 972 m, 936 m, 921 m, 857 m, 832 s, 772 m, 693 m, 667 m, 633 w, 610 w, 545 w.
MS 80°C	554 (0.96); 550 (1.49); 534 (1.63); 513 (1.03); 512 (2.87); 501 (5.47); 500 (25.28); 498 (23.32); 470 (28.22); 439 (16.57); 438 (28.24); 437 (43.40); 436 (30.60); 408 (8.65); 407 (8.58); 395 (8.25); 385 (9.03); 381 (15.97); 374 (16.35); 373 (32.45); 372 (25.56); 371 (35.69); 353 (30.24); 351 (28.36); 344 (28.10); 343 (39.46); 319 (23.96); 318 (30.92); 317 (47.61); 313 (30.33); 312 (45.04); 311 (100); 255 (40.66); 233 (31.49); 205 (31.08); 201 (53.04); 199 (28.30); 177 (55.71); 147 (94.41); 144 (70.99); 143 (99.84); 131 (42.55); 129 (47.47); 127 (47.01); 115 (51.35); 103 (99.39); 96 (95.14).
HR-MS	C ₂₃ H ₄₇ O ₃ Si ₂ I = M ⁺ berechnet: 554.2109 gefunden: 554.2107 C ₁₉ H ₃₈ O ₃ Si ₂ I = M ⁺ - <i>t</i> Bu berechnet: 497.1404 gefunden: 497.1398

[6-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-7,7-dimethyl-8-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethoxy)-undeca-3,9-dien-1-ynyl]-benzene



157

30 mg des Vinylidids **153** (0.054 mmol, 1.0 eq.) werden zusammen mit 7 μ L Phenylacetylen (0.065 mmol, 1.2 eq.) in 0.4 mL CH₃CN (0.14 M) vorgelegt und auf -20°C abgekühlt. Nacheinander werden 4.0 mg PdCl₂(PPh₃)₂ (0.0054 mmol, 0.1 eq.), 3.0 mg CuI (0.016 mmol, 0.3 eq.) und 38 μ L Et₃N (0.27 mmol, 5.0 eq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird weitere 20 min bei -20°C gerührt und dann über 2 h auf RT erwärmt. Es werden 4 μ L Phenylacetylen zugesetzt und für weitere 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit pH-7-Pufferlösung gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE (Alkindimerisierung); PE/MTBE 35:1 (P)

Ausbeute 22.4 mg (78%)

IH 48B MW 528.92 C₃₁H₅₂O₃Si₂

¹H-NMR 7.38 – 7.51 (m, 5 H; Ph); 6.24 (ddd, *J* = 10.8, 7.7, 7.0 Hz, 1 H; H-12); 5.79 (dt, *J* = 10.8, 1.5 Hz, 1 H; H-11); 5.70 (dq, *J* = 15.4, 6.4 Hz, 1 H; H-18); 5.44 (ddq, *J* = 15.4, 9.0, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.54 – 4.66 (m, 2 H; OCH₂O_{SEM}); 3.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H; H-16); 3.82 (t, *J* = 4.9 – 5.3 Hz, 1 H; H-14); 3.71 – 3.78 (m, 1 H; OCH₂R_{SEM}); 3.50 – 3.57 (m, 1 H; OCH₂R_{TMS}); 2.68 – 2.73 (m, 2 H; H-13); 1.71 (dd, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 3 H; H-19); 1.01 (s, 3 H; Me); 0.94 – 0.96 (m, 2 H; RCH₂TMS_{SEM}); 0.96 (s, 9 H; TBS); 0.93 (s, 3 H; Me'); 0.14 (s, 3 H; TBS); 0.13 (s, 3 H; TBS); 0.02 (s, 9 H; TMS_{SEM}).

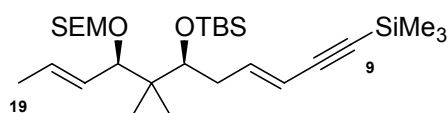
¹³C-NMR 143.29 (CH; C-11/C-12); 132.08 (CH; Ph); 131.35 (CH; C-17/C-18); 129.37 (CH; Ph); 129.08 (CH; C-17/C-18/Ph); 129.03 (CH; C-17/C-18/Ph); 124.47 (C_q; Ph); 110.13 (CH; C-11/C-12); 94.70 (C_q; C-9/C-10); 92.42 (CH₂; OCH₂O_{SEM}); 87.37 (C_q; C-9/C-10); 81.97 (CH; C-14/C-16); 76.88 (CH; C-14/C-16); 65.56 (CH₂; OCH₂R_{SEM}); 44.10 (C_q; C-15); 35.37 (CH₂; C-13); 26.55 (CH₃; TBS); 20.77 (CH₃; Me); 20.13 (CH₃; Me'); 18.94 (C_q; TBS); 18.61 (CH₂; RCH₂TMS_{SEM}); 17.92 (CH₃; C-19); -1.26 (CH₃; TMS_{SEM}); -3.16 (CH₃; TBS); -4.00 (CH₃; TBS).

IR 3081 w, 3032 w, 2953 m, 2928 m, 2883 m, 2856 m, 2195 w, 1667 w, 1595 w, 1490 m, 1471 m, 1442 w, 1402 w, 1379 w, 1360 w, 1249 s, 1188 w, 1146 w, 1086 s, 1028 s, 1006 s, 973 m, 937 m, 924 m, 858 m, 831 s, 772 s, 753 s, 689 s.

MS	528 (1.74); 471 (1.22); 455 (1.81); 416 (2.08); 413 (2.48); 410 (2.35); 387 (2.61); 385 (2.46); 382 (4.11); 381 (11.11); 359 (3.44); 357 (4.35); 355 (3.22); 354 (3.00); 353 (9.06); 345 (12.36); 327 (19.01); 319 (11.50); 318 (28.06); 317 (35.71); 311 (13.62); 299 (14.14); 287 (14.55); 286 (26.54); 285 (36.48); 284 (39.59); 259 (14.48); 249 (19.75); 233 (29.15); 229 (28.02); 213 (26.02); 210 (29.60); 201 (36.20); 194 (33.98); 143 (95.04); 73 (100).
HR-MS	$C_{31}H_{52}O_3Si_2 = M^+$ berechnet: 528.3455 gefunden: 528.3456

Versuche zu Kapitel 5.2

6-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-7,7-dimethyl-1-trimethylsilyl-8-(2-trimethylsilyl-ethoxymethoxy)-undeca-3,9-dien-1-yne



159

47 mg (3-Trimethylsilyl-2-propinyl)-triphenylphosphoniumbromid **158** (0.104 mmol, 1.6 eq.) werden in 1.0 mL abs. Toluol (0.05 M) vorgelegt und bei -78°C tropfenweise mit 65 μL *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan; 0.104 mmol, 1.6 eq.) versetzt, für 30 min bei -78°C und für 30 min bei -20°C gerührt. 28 mg des Aldehyds **147** (0.065 mmol, 1.0 eq.) gelöst in 0.3 mL abs. Toluol werden bei -78°C langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird innerhalb von 2 h auf -20°C aufgewärmt, mit ges. NH_4Cl -Lösung gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na_2SO_4 getrocknet.

Säulenchromatographie: PE

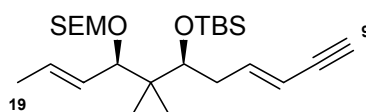
Ausbeute 27.0 mg (78%); *E*-selektiv

IH 503 / IH 505 MW 525.00 $\text{C}_{28}\text{H}_{56}\text{O}_3\text{Si}_3$

$^1\text{H-NMR}$ 6.24 (ddd, $J = 15.9, 8.7, 6.2$ Hz, 1 H; H-12); 5.62 (dq, $J = 15.4, 6.5$ Hz, 1 H; H-18); 5.51 (d_{dt}, $J = 16.1$ Hz, 1 H; H-11); 5.31 (ddq, $J = 15.3, 8.5, 1.6$ Hz, 1 H; H-17); 4.52 - 4.68 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$); 3.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H; H-16); 3.69 - 3.78 (m, 2 H; H-14 + $\text{OCH}_2\text{R}_{\text{SEM}}$); 3.46 - 3.50 (m, 1 H; $\text{OCH}_2\text{R}_{\text{SEM}}$); 2.48 - 2.55 (m, 1 H; H-13a); 2.22 - 2.31 (m, 1 H; H-13b); 1.74 (dd, $J = 6.4, 1.5$ Hz, 3 H; H-19); 0.92 - 0.95 (m, 2 H; $\text{RCH}_2\text{TMS}_{\text{SEM}}$); 0.93 (s, 12 H; Me + TBS); 0.75 (s, 3 H; Me'); 0.19 (s, 9 H; TMS); 0.08 (s, 3 H; TBS); 0.06 (s, 3 H; TBS); 0.05 (s, 9 H; TMS_{SEM}).

¹³C-NMR	144.98 (CH; C-12); 130.83 (CH; C-18); 127.85 (CH; C-17); 110.87 (CH; C-11); 104.30 (C _q ; C-9/C-10); 92.77 (C _q ; C-9/C-10); 91.70 (CH ₂ ; OCH ₂ O _{SEM});
100 MHz	81.41 (CH; C-16); 75.93 (CH; C-14); 65.57 (CH ₂ ; OCH ₂ R _{SEM}); 42.72 (C _q ; C-15); 36.73 (CH ₂ ; C-13); 26.18 (CH ₃ ; TBS); 20.44 (CH ₃ ; Me); 19.28 (CH ₃ ; Me'); 18.38 (C _q ; TBS); 18.15 (CH ₂ ; RCH ₂ TMS _{SEM}); 17.82 (CH ₃ ; C-19); -0.01 (CH ₃ ; TMS); -1.42 (CH ₃ ; TMS _{SEM}); -3.22 (CH ₃ ; TBS); -4.08 (CH ₃ ; TBS).
CDCl ₃	

6-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-7,7-dimethyl-8-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-undeca-3,9-dien-1-yne

**160**

27.0 mg des TMS-geschützten Alkins **159** (0.051 mmol, 1.0 eq.) werden in einem Gemisch aus 1.0 mL abs. MeOH und 1.0 mL dest. Petrolether gelöst, mit einer Spatelspitze K₂CO₃ versetzt und für 7 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit dest. H₂O gequenchst, mit MTB-Ether extrahiert (3x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE; PE/MTBE 20:1 (P)

Ausbeute 16.6 mg (72%)

IH 506 MW 452.82 C₂₅H₄₈O₃Si₂

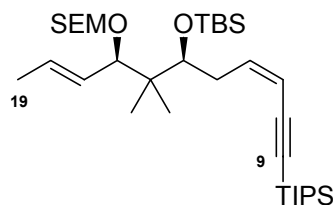
¹H-NMR 6.31 (ddd, *J* = 15.7, 8.9, 6.1 Hz, 1 H; H-12); 5.63 (dq, *J* = 15.3, 6.4 Hz, 1 H; H-18); 5.48 (dq, *J* = 16.0, 1.2 Hz, 1 H; H-11); 5.32 (ddq, *J* = 15.4, 8.5, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.53 - 4.68 (m, 2 H; OCH₂O_{SEM}); 3.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H; H-16); 3.78 (dd, *J* = 6.5, 4.0 Hz, 1 H; H-14); 3.69 - 3.75 (m, 1 H; OCH₂R_{SEM}); 3.45 - 3.53 (m, 1 H; OCH₂R_{SEM}); 2.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H; H-9); 2.51 - 2.55 (m, 1 H; H-13a); 2.26 - 2.35 (m, 1 H; H-13b); 1.75 (dd, *J* = 6.5, 1.5 Hz, 3 H; H-19); 0.92 - 0.95 (m, 2 H; RCH₂TMS_{SEM}); 0.93 (s, 12 H; Me + TBS); 0.76 (s, 3 H; Me'); 0.08 (s, 3 H; TBS); 0.06 (s, 3 H; TBS); 0.04 (s, 9 H; TMS_{SEM}).

¹³C-NMR 145.65 (CH; C-12); 130.80 (CH; C-18); 127.89 (CH; C-17); 109.73 (CH; C-11); 91.78 (CH₂; OCH₂O_{SEM}); 82.63 (CH; C-9); 81.48 (CH; C-16); 75.88 (C_q; C-10); 75.80 (CH; C-14); 65.59 (CH₂; OCH₂R_{SEM}); 42.76 (C_q; C-15); 36.73 (CH₂; C-13); 26.16 (CH₃; TBS); 20.57 (CH₃; Me); 19.33 (CH₃; Me'); 18.38 (C_q; TBS); 18.17 (CH₂; RCH₂TMS_{SEM}); 17.79 (CH₃; C-19); -1.44 (CH₃; TMS_{SEM}); -3.21 (CH₃; TBS); -4.08 (CH₃; TBS).

IR 3315 w, 2953 m, 2929 m, 2885 m, 2857 m, 2104 w, 1666 w, 1471 m, 1383

GG ATR	m, 1361 m, 1249 s, 1192 w, 1146 w, 1089 s, 1067 s, 1024 s, 971 s, 935 s, 858 s, 832 s, 772 s, 693 w, 667 w, 636 w, 601 w.
MS 110°C	454 (M ⁺ +1); 439 (0.93); 410 (0.97); 408 (0.92); 399 (0.90); 398 (1.56); 397 (1.09); 396 (1.03); 383 (2.25); 382 (5.56); 367 (9.79); 359 (3.37); 343 (4.03); 320 (27.67); 319 (32.11); 318 (53.26); 306 (28.11); 277 (27.71); 269 (36.28); 251 (27.99); 241 (31.62); 233 (31.87); 209 (100); 201 (53.12); 101 (83.16); 73 (99.89).
HR-MS	C ₂₅ H ₄₈ O ₃ Si ₂ = M ⁺ + H <i>Intensität zu gering für Messung</i>

6-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-7,7-dimethyl-1-triisopropylsilyl-8-(2-trimethylsilyl-ethoxymethoxy)-undeca-3,9-dien-1-yne



162

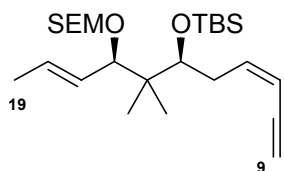
29.0 mg 1-(Triisopropylsilyl)-1-propin (0.149 mmol, 1.6 eq.) werden in 0.5 mL abs. THF (0.3 M) vorgelegt und unter Ar-Atmosphäre bei -20°C mit 90 µL *n*-BuLi-Lösung (1.6 M Lösung in Hexan; 0.149 mmol, 1.6 eq.) versetzt. Nach 10 min wird auf -78°C gekühlt und mit 45 µL TIPSOTf (0.167 mmol, 1.8 eq.) versetzt. Die Mischung wird innerhalb von 1 h auf -20°C erwärmt und erneut mit 90 µL *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan; 0.149 mmol, 1.6 eq.) versetzt. Nach 30 min bei -20°C wird erneut auf -78°C gekühlt und eine Lösung von 40 mg des Aldehyds **147** (0.093 mmol, 1.0 eq.) in 0.3 mL abs. THF zugetropft. Nach 2 h bei -78°C wird die Reaktionsmischung mit MTB-Ether verdünnt, durch Celite filtriert und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE; PE/MTBE 35:1, 20:1 (P)

Ausbeute	57.0 mg (quant.)
IH 517	MW 609.16 C ₃₄ H ₆₈ O ₃ Si ₃
¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	6.09 (ddd, <i>J</i> = 10.9, 8.1, 6.0 Hz, 1 H; H-12); 5.63 (dq, <i>J</i> = 15.3, 6.5 Hz, 1 H; H-18); 5.54 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1 H; H-11); 5.32 (ddq, <i>J</i> = 15.4, 8.6, 1.5 Hz, 1 H; H-17); 4.53 - 4.67 (m, 2 H; OCH ₂ O _{SEM}); 3.90 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1 H; H-16); 3.81 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1 H; H-14); 3.68 - 3.75 (m, 1 H; OCH ₂ R _{SEM}); 3.44 - 3.51 (m, 1 H; OCH ₂ R _{SEM}); 2.57 - 2.71 (m, 2 H; H-13); 1.74 (dd, <i>J</i> = 6.4, 1.4 Hz, 3 H; H-19); 1.06 - 1.18 (m, 21 H; TIPS); 0.95 (s, 3 H; Me); 0.91 - 0.94 (m, 2 H; RCH ₂ TMS _{SEM}); 0.91 (s, 9 H; TBS); 0.78 (s, 3 H; Me'); 0.02 - 0.06 (m, 15

	H; TBS + TMS _{SEM}).
¹³ C-NMR	143.60 (CH; C-12); 130.69 (CH; C-18); 127.89 (CH; C-17); 109.74 (CH; C-11); 104.01 (C _q ; C-9/C-10); 95.23 (C _q ; C-9/C-10); 91.66 (CH ₂ ; OCH ₂ O _{SEM});
100 MHz	81.13 (CH; C-16); 75.59 (CH; C-14); 65.23 (CH ₂ ; OCH ₂ R _{SEM}); 42.88 (C _q ; C-15); 34.30 (CH ₂ ; C-13); 26.10 (CH ₃ ; TBS); 20.02 (CH ₃ ; Me); 19.01 (CH ₃ ; Me'); 18.69 (CH ₃ ; TIPS); 18.35 (C _q ; TBS); 18.07 (CH ₂ ; RCH ₂ TMS _{SEM});
CDCl ₃	17.91 (CH ₃ ; C-19); 11.29 (CH; TIPS); -1.44 (CH ₃ ; TMS _{SEM}); -3.13 (CH ₃ ; TBS); -4.21 (CH ₃ ; TBS).

6-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-7,7-dimethyl-8-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethoxy)-undeca-3,9-dien-1-yne



163

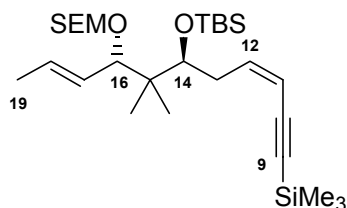
29.0 mg des TIPS-geschützten Alkins **162** (0.047 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.47 mL abs. THF (0.1 M) vorgelegt und bei 0°C mit 52 µL TBAF-Lösung (1.0 M in THF; 0.052 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Nach 3 h werden weitere 10 µL TBAF-Lösung (Gesamt: 0.062 mmol, 1.3 eq.) zuge tropft und für 30 min bei 0°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (3x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 35:1

Ausbeute	13.0 mg (61%); <i>Z/E</i> = 6.6 : 1.0
IH 524	Nach 6 Monaten im Eisfach: <i>Z/E</i> = 5.7 : 1.0
	MW 528.92 C ₃₁ H ₅₂ O ₃ Si ₂
¹ H-NMR	6.22 (ddd, <i>J</i> = 10.8, 8.6, 5.8 Hz, 1 H; H-12); 5.65 (dq, <i>J</i> = 15.3, 6.5 Hz, 1 H; H-18); 5.48 (ddd, <i>J</i> = 11.0, 2.3, 1.3 Hz, 1 H; H-11); 5.33 (ddq, <i>J</i> = 15.4, 8.6, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.55 - 4.70 (m, 2 H; OCH ₂ O _{SEM}); 3.93 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1 H; H-16); 3.85 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1 H; H-14); 3.69 - 3.76 (m, 1 H; OCH ₂ R _{SEM}); 3.46 - 3.53 (m, 1 H; OCH ₂ R _{SEM}); 3.13 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H; H-9); 2.69 - 2.77 (m, 1 H; H-13a); 2.54 - 2.61 (m, 1 H; H-13b); 1.74 (dd, <i>J</i> = 6.4, 1.5 Hz, 3 H; H-19); 0.94 - 0.97 (m, 2 H; RCH ₂ TMS _{SEM}); 0.95 (s, 3 H; Me); 0.93 (s, 9 H; TBS); 0.77 (s, 3 H; Me'); 0.01 - 0.07 (m, 15 H; TBS + TMS _{SEM}).
¹³ C-NMR	144.58 (CH; C-12); 130.66 (CH; C-18); 128.02 (CH; C-17); 108.19 (CH; C-11); 91.79 (CH ₂ ; OCH ₂ O _{SEM}); 81.72 (C _q ; C-9); 81.34 (CH; C-16); 80.88 (CH; C-10); 75.64 (CH; C-14); 65.36 (CH ₂ ; OCH ₂ R _{SEM}); 42.93 (C _q ; C-15);

	34.08 (CH ₂ ; C-13); 26.12 (CH ₃ ; TBS); 20.41 (CH ₃ ; Me); 19.33 (CH ₃ ; Me'); 18.34 (C _q ; TBS); 18.11 (CH ₂ ; RCH ₂ TMS _{SEM}); 17.82 (CH ₃ ; C-19); -1.42 (CH ₃ ; TMS _{SEM}); -3.38 (CH ₃ ; TBS); -4.36 (CH ₃ ; TBS).
IR	3314 w, 2955 m, 2929 m, 2885 m, 2856 m, 2099 w, 1668 w, 1469 m, 1383
GG ATR	m, 1361 m, 1250 m, 1192 w, 1145 w, 1091 s, 1026 s, 1005 s, 972 m, 936 m, 921 m, 860 m, 831 s, 772 s, 693 m, 668 m, 636 m, 602 m.
MS	453 (1.11); 396 (2.48); 395 (1.29); 393 (1.24); 392 (2.31); 388 (4.27); 379
80°C	(3.93); 367 (3.47); 365 (5.53); 358 (4.16); 336 (7.39); 319 (28.05); 318 (33.49); 317 (57.63); 305 (18.51); 290 (19.98); 288 (18.20); 272 (14.60); 271 (29.91); 270 (27.86); 269 (35.51); 252 (20.60); 251 (32.93); 242 (27.97); 241 (38.40); 233 (32.40); 210 (59.66); 209 (99.20); 208 (42.74); 201 (53.39); 186 (44.97); 147 (72.72); 143 (100)101 (90.51); 75 (94.23).
Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = -18.2^\circ$ (c = 1.20, CHCl ₃)

6-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-7,7-dimethyl-1-trimethylsilylanyl-8-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethoxy)-undeca-3,9-dien-1-yne

**164**

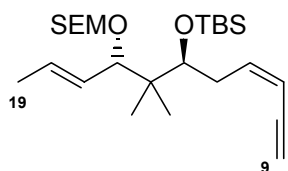
3.0 mg PdCl₂(PPh₃)₂ (0.004 mmol, 0.05 eq.) und 2.0 mg CuI (0.0077 mmol, 0.1 eq.) werden unter Argon in 0.5 mL abs. Acetonitril (0.15 M) vorgelegt und bei RT nacheinander mit 0.21 mL Et₃N (1.55 mmol, 20 eq.), 19 µL TMS-Acetylen (0.132 mmol, 1.7 eq.) und 43.0 mg Vinyljodid **153** (0.0775 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Nach 4 h bei RT wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE; PE/MTBE 35:1 (P)

Ausbeute	21.0 mg (52%)
IH 586	MW 561.04 C ₃₁ H ₅₆ O ₃ Si ₃
¹H-NMR	6.12 (ddd, <i>J</i> = 10.9, 7.9, 6.7 Hz, 1 H; H-12); 5.66 (dq, <i>J</i> = 15.2, 6.6 Hz, 1 H; H-18); 5.50 (dt, <i>J</i> = 10.9, 1.5 Hz, 1 H; H-11); 5.37 (ddq, <i>J</i> = 15.4, 9.0, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.56 – 4.69 (m, 2 H; OCH ₂ O _{SEM}); 3.86 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H; H-16); 3.66 – 3.74 (m, 2 H; H-14 + OCH ₂ R _{SEM}); 3.50 – 3.57 (m, 1 H; OCH ₂ R _{SEM}); 2.52 – 2.65 (m, 2 H; H-13); 1.75 (dd, <i>J</i> = 6.4, 1.5 Hz, 3 H; H-19); 0.93 (s, 3 H; Me); 0.92 (s, 11 H; TBS + RCH ₂ TMS _{SEM}); 0.86 (s, 3 H; Me'); 0.21 (s, 9 H; TMS); 0.07 (s, 3 H; TBS); 0.06 (s, 3 H; TBS); 0.03 (s, 9

	H; TMS _{SEM}).
¹³ C-NMR	143.71 (CH; C-11/C-12); 130.51 (CH; C-17/C-18); 128.16 (CH; C-17/C-18);
100 MHz	109.40 (CH; C-11/C-12); 102.41 (C _q ; C-9/C-10); 98.88 (C _q ; C-9/C-10);
CDCl ₃	91.98 (CH ₂ ; OCH ₂ O _{SEM}); 81.66 (CH; C-14); 75.70 (CH; C-16); 65.05 (CH ₂ ; OCH ₂ R _{SEM}); 43.23 (C _q ; C-15); 34.56 (CH ₂ ; C-13); 26.12 (CH ₃ ; TBS); 20.13 (CH ₃ ; Me); 19.52 (CH ₃ ; Me'); 18.34 (C _q ; TBS); 18.13 (CH ₂ ; RCH ₂ TMS _{SEM}); 17.87 (CH ₃ ; C-19); 0.01 (CH ₃ ; TMS); -1.43 (CH ₃ ; TMS _{SEM}); -3.39 (CH ₃ ; TBS); -4.27 (CH ₃ ; TBS).
IR	2955 m, 2929 m, 2884 m, 2857 m, 1668 w, 1471 m, 1388 m, 1361 m, 1249
GG ATR	s, 1189 w, 1146 w, 1087 m, 1025 s, 973 m, 937 m, 831 s, 772 s, 759 s, 695 m, 674 m, 629 w.
MS	469 (1.19); 467 (3.79); 452 (4.02=; 440 (7.38); 438 (5.55); 410 (4.97); 388
120°C	(7.02); 377 (14.96); 371 (14.66); 344 (14.81); 343 (28.71); 342 (27.01); 341 (33.79); 323 (28.53); 317 (65.09); 289 (16.93); 281 (60.07); 246 (26.42); 242 (28.24); 233 (34.52); 225 (40.50); 201 (62.15); 151 (30.72); 147 (88.94); 143 (99.97); 101 (85.28); 73 (100).

6-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-7,7-dimethyl-8-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethoxy)-undeca-3,9-dien-1-yne



syn-163

18.5 mg des TMS-geschützten Enins **164** (0.0328 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.33 mL abs. DCM (0.1 M) vorgelegt und bei 0°C mit 15.0 mg TBAF•3H₂O (0.046 mmol, 1.4 eq.) versetzt. Nach 90 min bei 0°C wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE (P).

Ausbeute 14.0 mg (88%)

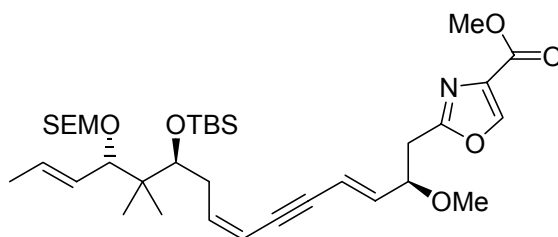
IH 589 MW 452.82 C₂₅H₄₈O₃Si₂

¹H-NMR 6.17 (dtd, *J* = 11.0, 7.0, 0.7 Hz, 1 H; H-12); 5.67 (dq, *J* = 15.3, 6.5 Hz, 1 H; H-18); 5.47 (dq [= ddd], *J* = 10.9, 1.76 Hz, 1 H; H-11); 5.35 (ddq, *J* = 15.3, 9.1, 1.7 Hz, 1 H; H-17); 4.56 – 4.70 (m, 2 H; OCH₂O_{SEM}); 3.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H; H-16); 3.65 – 3.76 (m, 2 H; H-14 + OCH₂R_{SEM}); 3.48 – 3.56 (m, 1 H; OCH₂R_{SEM}); 3.12 (dd, *J* = 1.7, 0.7 Hz, 1 H; H-9); 2.56 – 2.60 (m, 2 H; H-

	13); 1.75 (dd, $J = 6.5, 1.6$ Hz, 3 H; H-19); 0.90 – 0.94 (m, 2 H; RCH ₂ TMS _{SEM}); 0.94 (s, 3 H; Me); 0.93 (s, 9 H; TBS) 0.87 (s, 3 H; Me'); 0.07 (s, 3 H; TBS); 0.06 (s, 3 H; TBS); 0.03 (s, 9 H; TMS _{SEM}).
¹³C-NMR 100 MHz CDCl ₃	144.44 (CH; C-12); 130.85 (CH; C-18); 127.89 (CH; C-17); 108.28 (CH; C-11); 91.75 (CH ₂ ; OCH ₂ O _{SEM}); 81.69 (C _q ; C-10); 81.43 (CH; C-16); 80.79 (CH; C-9); 75.79 (CH; C-14); 65.05 (CH ₂ ; OCH ₂ R _{SEM}); 43.26 (C _q ; C-15); 34.34 (CH ₂ ; C-13); 26.11 (CH ₃ ; TBS); 20.17 (CH ₃ ; Me); 19.50 (CH ₃ ; Me'); 18.35 (C _q ; TBS); 18.12 (CH ₂ ; RCH ₂ TMS _{SEM}); 17.86 (CH ₃ ; C-19); -1.44 (CH ₃ ; TMS _{SEM}); -3.43 (CH ₃ ; TBS); -4.26 (CH ₃ ; TBS).
IR GG ATR	3313 m, 2953 m, 2928 m, 2884 m, 2856 m, 2099 w, 1668 w, 1614 w, 1471 m, 1379 m, 1361 m, 1249 m, 1189 w, 1146 w, 1080 s, 1029 s, 973 s, 936 s, 858 s, 831 s, 772 s, 693 m, 668 m, 636 m, 604 m.
MS 110°C	452 (M ⁺ , 1.05); 395 (1.68); 394 (1.01); 388 (1.66); 387 (2.88); 367 (2.56); 365 (2.31); 357 (2.56); 337 (3.68); 319 (17.79); 318 (28.55); 317 (41.57); 289 (11.03); 271 (28.17); 270 (19.56); 269 (32.93); 251 (29.17); 242 (19.01); 241 (33.35); 233 (28.22); 209 (99.72); 201 (40.71); 147 (56.28); 143 (99.67); 73 (100).
HR-MS	C ₂₅ H ₄₈ O ₃ Si ₂ = M ⁺ <i>Intensität zu gering für Messung</i> C ₂₁ H ₃₉ O ₃ Si ₂ = M ⁺ - <i>t</i> Bu berechnet: 395.2438 gefunden: 395.2438
Drehwert	[α] _D ²⁰ = + 35.0° (c = 1.16, CHCl ₃)

Versuche zu Kapitel 5.3

2-[10-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methoxy-11,11-dimethyl-12-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-pentadeca-3,7,13-trien-5-ynyl]-oxazole-4-carboxylic acid methyl ester



E-166

46.6 mg des Vinylidids **153** (0.084 mmol, 1.0 eq.) werden zusammen mit 23.2 mg des Enins **165** (0.099 mmol, 1.2 eq.) in 0.7 mL abs. CH₃CN (0.14 M) gelöst und auf -20°C abgekühlt.

Experimentelle Daten

Nacheinander werden 7.0 mg PdCl₂(PPh₃)₂ (0.009 mmol, 0.1 eq.), 6.0 mg CuI (0.03 mmol, 0.3 eq.) sowie 65 µL Et₃N (0.467 mmol, 5.0 eq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird weitere 20 min bei -20°C gerührt und dann auf RT erwärmt. Nach 6 h wird mit pH-7-Pufferlösung gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (6x), die organische Phase mit halbgesättigter Na₂S₂O₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 10:1 (SM), 5:1, 2:1 (P)

Trennung der *E/Z*-Isomere durch erneute Säulenchromatographie mit PE/MTBE 10:1, 5:1

Ausbeute 32.5 mg (58%); reisoliertes Vinylidid: 18.5 mg (97% borsm)

IH 62D / IH 549 MW 662.02 C₃₅H₅₉NO₇Si₂

¹H-NMR 8.45 (s, 1 H; H-3); 6.16 (dt, *J* = 10.8, 6.9 – 7.8 Hz, 1 H; H-12); 6.09 (dd, *J* = 15.9, 6.8 Hz, 1 H; H-7); 6.01 (dd, *J* = 15.9, 2.0 Hz, 1 H; H-8); 5.63 – 5.71 (m, 2 H; H-11 + H-18); 5.40 (ddq, *J* = 15.3, 9.0, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.51 – 4.64 (m, 2 H; OCH₂O_{SEM}); 4.19 – 4.25 (m, 1 H; H-6); 3.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H; H-16); 3.81 (s, 3 H; OMe); 3.80 – 3.82 (m, 1 H; H-14); 3.68 – 3.76 (m, 1 H; OCH₂R_{SEM}); 3.47 – 3.55 (m, 1 H; OCH₂R_{SEM}); 3.25 (s, 3 H; OMe); 3.07 (dd, *J* = 15.3, 7.3 Hz, 1 H; H-5a); 3.00 (dd, *J* = 15.3, 5.9 Hz, 1 H; H-5b); 2.55 – 2.65 (m, 2 H; H-13); 1.72 (dd, *J* = 6.4, 1.5 Hz, 3 H; H-19); 0.94 (s, 3 H; Me); 0.91 – 0.93 (m, 2 H; RCH₂TMS_{SEM}); 0.92 (s, 9 H; TBS); 0.88 (s, 3 H; Me[′]); 0.08 (s, 6 H; TBS); 0.01 (s, 9 H; TMS_{SEM}).

¹³C-NMR 163.13 (C_q; C-1/C-4); 162.03 (C_q; C-1/C-4); 145.39 (CH; C-3); 143.35 (CH; C-7/C-12); 142.06 (CH; C-7/C-12); 134.09 (C_q; C-2); 131.40 (CH; C-18); 128.95 (CH; C-17); 113.86 (CH; C-11/C-8); 110.09 (C11/C-8); 92.47 (CH₂; OCH₂O_{SEM}); 92.32 (C_q; C-9/C-10); 88.60 (C_q; C-9/C-10); 81.87 (CH; C-16); 79.65 (CH; C-6); 76.93 (CH; C-14); 65.53 (CH₂; OCH₂R_{SEM}); 56.83 (CH₃; OMe_{C-6}); 51.87 (CH₃; OMe_{C-1}); 44.06 (C_q; C-15); 35.29 (CH₂; C-13); 34.82 (CH₂; C-5); 26.53 (CH₃; TBS); 20.76 (CH₃; Me); 20.14 (CH₃; Me[′]); 18.92 (C_q; TBS); 18.63 (CH₂; RCH₂TMS_{SEM}); 17.99 (CH₃; C-19); -1.24 (CH₃; TMS_{SEM}); -3.21 (CH₃; TBS); -4.04 (CH₃; TBS).

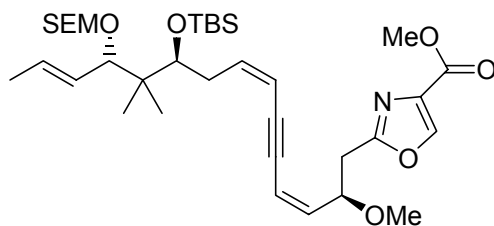
MS 663 (M⁺, 3.60); 604 (3.15); 514 (3.54); 508 (3.66); 478 (3.60); 459 (3.79); 120°C 428 (3.19); 418 (7.66); 327 (6.01); 318 (8.59); 317 (21.46); 314 (10.45); 285 (18.68); 284 (23.58); 279 (10.81); 278 (27.47); 277 (50.77); 255 (11.10); 233 (10.34); 210 (10.31); 201 (26.60); 195 (23.16); 176 (11.28); 149 (18.26); 143 (93.99); 73 (100).

HR-MS C₃₅H₅₉N₁O₇Si₂ = M⁺

berechnet: 661.3830

gefunden: 661.3826

2-[10-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2-methoxy-11,11-dimethyl-12-(2-trimethylsilyl-ethoxymethoxy)-pentadeca-3,7,13-trien-5-ynyl]-oxazole-4-carboxylic acid methyl ester



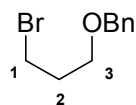
Z-166

¹H-NMR	8.44 (s, 1 H; H-3); 6.17 (dt, $J = 10.9, 7.1$ Hz, 1 H; H-12); 5.98 (dd, $J = 10.9, 2.4$ Hz, 1 H; H-8); 5.90 (dd, $J = 10.9, 8.7$ Hz, 1 H; H-7); 5.63 (dq, $J = 15.3, 6.4$ Hz, 1 H; H-18); 5.70 (ddd, $J = 10.7, 2.1, 1.9$ Hz, 1 H; H-11); 5.41 (ddq, $J = 15.3, 8.9, 1.6$ Hz, 1 H; H-17); 4.68 – 4.74 (m, 1 H; H-6); 4.52 – 4.63 (m, 2 H; OCH ₂ O _{SEM}); 3.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H; H-16); 3.81 (s, 3 H; OMe); 3.81 (t, $J = 5.0 – 5.2$ Hz, 1 H; H-14); 3.66 – 3.73 (m, 1 H; OCH ₂ R _{SEM}); 3.48 – 3.56 (m, 1 H; OCH ₂ R _{SEM}); 3.26 (s, 3 H; OMe); 3.09 (dd, $J = 14.9, 7.4$ Hz, 1 H; H-5a); 3.00 (dd, $J = 14.9, 5.8$ Hz, 1 H; H-5b); 2.61 – 2.65 (m, 2 H; H-13); 1.71 (dd, $J = 6.4, 1.5$ Hz, 3 H; H-19); 0.95 (s, 3 H; Me); 0.90 – 0.93 (m, 2 H; RCH ₂ TMS _{SEM}); 0.92 (s, 9 H; TBS); 0.87 (s, 3 H; Me'); 0.09 (s, 3 H; TBS); 0.08 (s, 3 H; TBS); 0.00 (s, 9 H; TMS _{SEM}).
¹³C-NMR	162.32 (C _q ; C-1/C-4); 161.70 (C _q ; C-1/C-4); 144.15 (CH; C-3); 143.09 (CH; C-7/C-12); 139.85 (CH; C-7/C-12); 133.30 (C _q ; C-2); 130.56 (CH; C-18); 128.11 (CH; C-17); 113.95 (CH; C-11/C-8); 109.11 (C ₁₁ /C-8); 92.94 (CH ₂ ; OCH ₂ O _{SEM}); 92.00 (C _q ; C-9/C-10); 89.11 (C _q ; C-9/C-10); 81.71 (CH; C-16); 76.01 (CH; C-6); 75.59 (CH; C-14); 65.11 (CH ₂ ; OCH ₂ R _{SEM}); 56.71 (CH ₃ ; OMe _{C-6}); 52.04 (CH ₃ ; OMe _{C-1}); 43.18 (C _q ; C-15); 34.63 (CH ₂ ; C-13); 33.95 (CH ₂ ; C-5); 26.11 (CH ₃ ; TBS); 20.07 (CH ₃ ; Me); 19.39 (CH ₃ ; Me'); 18.34 (C _q ; TBS); 18.07 (CH ₂ ; RCH ₂ TMS _{SEM}); 17.87 (CH ₃ ; C-19); -1.45 (CH ₃ ; TMS _{SEM}); -3.35 (CH ₃ ; TBS); -4.28 (CH ₃ ; TBS).
IR	3163 w, 2952 m, 2929 m, 2884 m, 2856 w, 1750 m, 1732 m, 1669 w, 1633 w, 1585 m, 1519 w, 1471 m, 1437 m, 1379 w, 1360 w, 1343 w, 1323 m, 1249 s, 1195 m, 1166 m, 1140 m, 1094 s, 1053 s, 1029 s, 1007 s, 971 m, 957 m, 938 m, 859 m, 883 s, 808 m, 773 s.
MS	663 (M ⁺ , 3.60); 604 (3.15); 514 (3.54); 508 (3.66); 478 (3.60); 459 (3.79); 428 (3.19); 418 (7.66); 327 (6.01); 318 (8.59); 317 (21.46); 314 (10.45); 285 (18.68); 284 (23.58); 279 (10.81); 278 (27.47); 277 (50.77); 255 (11.10); 233 (10.34); 210 (10.31); 201 (26.60); 195 (23.16); 176 (11.28); 149 (18.26); 143 (93.99); 73 (100).

HR-MS	$C_{35}H_{59}N_1O_7Si_2 = M^+$ berechnet: 661.3830 gefunden: 661.3826
Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = +57.3^\circ$ (c = 1.1, $CHCl_3$)

Versuche zu Kapitel 6.1

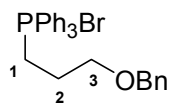
(3-Bromo-propoxymethyl)-benzene



6.0 g des Alkohols **89** (36.1 mmol, 1.0 eq.) werden in 350 mL abs. DCM (0.1 M) vorgelegt und mit 11.36 g PPh_3 (43.3 mmol, 1.2 eq.) und portionsweise mit 20.35 g CBr_4 (61.36 mmol, 1.7 eq.) versetzt. Nach 2 h bei RT wird mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung gequenscht, mit MTB-Ether extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 20:1, 10:1.

Ausbeute	7.66 g (93%)
IH 194 / IH 195	MW 229.12 $C_{10}H_{13}OBr$
1H-NMR 400 MHz $CDCl_3$	7.24 – 7.37 (m, 5 H; Bn); 4.52 (s, 2 H; Bn); 3.60 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H; H-1/H-3); 3.53 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H; H-1/H-3); 2.13 (p, $J = 6.2$ Hz, 2 H; H-2).
^{13}C-NMR 100 MHz $CDCl_3$	138.21 (C_q ; Bn); 128.38 (CH; Bn); 127.63 (CH; Bn); 127.61 (CH; Bn); 73.10 (CH_2 ; Bn); 67.67 (CH_2 ; C-3); 32.89 (CH_2 ; C-1); 30.62 (CH_2 ; C-2).
IR GG ATR	3063 w, 3030 w, 2859 m, 1495 m, 1477 w, 1454 m, 1434 w, 1420 w, 1363 m, 1310 w, 1285 w, 1256 m, 1208 m, 1154 w, 1101 s, 1070 s, 1028 s, 908 w, 882 w, 736 s, 697 s.
MS RT	230 (3.43); 229 (2.91); 228 (3.57); 227 (2.59); 123 (1.36); 121 (1.62); 107 (6.93); 93 (5.47); 92 (73.89); 91 (100).



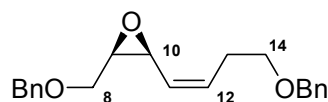
172

1.157 g des Bromides (5.0 mmol, 1.0 eq.) werden in 100 mL abs. Acetonitril (0.05 M) gelöst und mit 1.7 g PPh_3 (6.5 mmol, 1.3 eq.) versetzt. Nachdem die Mischung für 72 h refluxiert

wurde, wird MTB-Ether zugesetzt und über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig kaltem MTB-Ether nachgewaschen.

Ausbeute	1.931 g (79%)
IH 197	MW 491.41 C ₂₈ H ₂₈ OPBr
¹H-NMR	7.75 – 7.85 (m, 9 H; Ph); 7.65 – 7.71 (m, 6 H; Ph); 7.25 – 7.35 (m, 5 H; Bn);
400 MHz	4.49 (s, 2 H; Bn); 3.86 – 3.93 (m, 2 H; H-1); 3.82 (t, <i>J</i> = 5.1 – 5.6 Hz, 2 H;
CDCl ₃	H-3); 1.94 – 2.04 (m, 2 H; H-2).
¹³C-NMR	137.95 (C _q ; Bn); 134.87 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, CH; Ph); 133.52 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, CH;
100 MHz	Ph); 130.33 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, CH; Ph); 128.22 (CH; Bn); 127.71 (CH; Bn);
CDCl ₃	127.54 (CH; Bn); 118.13 (d, <i>J</i> = 85.8 Hz, C _q ; Ph); 73.08 (CH ₂ ; Bn); 68.86 (d,
	<i>J</i> = 16.0 Hz, CH ₂ ; C-3); 23.28 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, CH ₂ ; C-2); 19.61 (d, <i>J</i> = 52.2
	Hz, CH ₂ ; C-1).

2-(4-Benzyloxy-but-1-enyl)-3-benzyloxymethyl-oxiran



166.1 mg des Phosphoniumbromides **172** (0.34 mmol, 1.3 eq.) werden in 10 mL abs. THF (0.03 M) vorgelegt und bei RT mit 0.8 mL KHMDS-Lösung (0.5 M in Toluol; 0.40 mmol, 1.5 eq.) versetzt und für 15 min bei RT gerührt. Die orange Lösung wird auf -78°C abgekühlt und mit 50 mg des Epoxyaldehydes *ent*-**170** (0.26 mmol, 1.0 eq.) in wenig THF versetzt. Die Reaktionsmischung wird für weitere 30 min bei -78°C gerührt und dann auf 0°C erwärmt. Nach insgesamt 2 h wird mit ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet, mit MTB-Ether extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet.

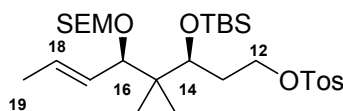
Säulenchromatographie: PE/MTBE 20:1, 10:1, 5:1 (P).

Ausbeute	68 mg (81%)
IH 210	MW 324.42 C ₂₁ H ₂₄ O ₃
¹H-NMR	7.23 – 7.36 (m, 10 H; Bn); 5.80 (tdd, <i>J</i> = 11.1, 7.5, 1.1 Hz, 1 H; H-12); 5.27
400 MHz	(ddt, <i>J</i> = 11.1, 8.1, 1.6 Hz, 1 H; H-11); 4.49 – 4.62 (m, 2 H; Bn); 4.50 (s, 2
CDCl ₃	H; Bn); 3.65 – 3.72 (m, 2 H); 3.50 – 3.55 (m, 3 H); 3.34 (dt, <i>J</i> = 6.4, 4.2 Hz,
	1 H); 2.44 – 2.59 (m, 2 H; H-13).
¹³C-NMR	138.27 (C _q ; Ph); 137.86 (C _q ; Ph); 133.77 (CH; C-11/C-12); 128.36 (CH; Ph);
100 MHz	128.33 (CH; Ph); 127.72 (CH; Ph); 127.69 (CH; Ph); 127.55 (CH; Ph);
CDCl ₃	124.99 (CH; C-11/C-12); 73.18 (CH ₂ ; Bn); 72.91 (CH ₂ ; Bn); 69.32 (CH ₂ ; C-
	8/C-14); 68.48 (CH ₂ ; C-8/C-14); 56.66 (CH; C-9/C-10); 51.85 (CH; C-9/C-
	10); 28.51 (CH ₂ ; C-13).

IR	3063 w, 3030 m, 2856 m, 1739 m, 1658 w, 1605 w, 1495 m, 1454 m, 1361 m, 1311 w, 1234 w, 1207 m, 1095 s, 1028 m, 910 m, 838 m, 736 s, 696 s.
MS	233 (M^+ - Bn; 1.96); 104 (1.21); 203 (8.46); 191 (1.69); 174 (2.11); 160 (6.92); 133 (4.72); 130 (3.09); 107 (6.20); 92 (13.64); 91 (100).
HR-MS	$C_{19}H_{27}O_3 = M^+$ - Bn berechnet: 233.1178 gefunden: 233.1179.

Versuche zu Kapitel 6.2

Toluene-4-sulfonic acid 3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-5-(2-trimethylsilyl-ethoxymethoxy)-oct-6-enyl ester



176

172 mg des Alkohols **147** (0.397 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.8 mL abs. DCM (0.5 M) vorgelegt und bei 0°C nacheinander mit einer Spatelspitze DMAP, 193 μ L Et_3N (1.389 mmol, 3.5 eq.) und 152 mg TosCl (0.793 mmol, 2.0 eq.) versetzt. Nach 5 h bei 0°C wird die Reaktionslösung mit MTB-Ether verdünnt und in einen Scheidetrichter zu einer Mischung aus 1N HCl und Eis gegeben. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit MTB-Ether extrahiert (3x) und die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 50:1, 35:1, 20:1 (P)

Ausbeute 183.4 mg (79%)

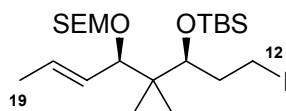
IH 515 / IH 522 MW 586.98 $C_{29}H_{54}O_6Si_2S$

1H -NMR 7.80 (m, 2 H; Tos); 7.35 (m, 2 H; Tos); 5.60 (dq, $J = 15.1, 6.5$ Hz, 1 H; H-18); 5.28 (ddq, $J = 15.3, 8.7, 1.6$ Hz, 1 H; H-17); 4.50 - 4.64 (m, 2 H; OCH_2O_{SEM}); 4.11 - 4.20 (m, 1 H; H-12a); 4.03 - 4.09 (m, 1 H; H-12b); 3.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H; H-16); 3.65 - 3.71 (m, 2 H; H-14 + OCH_2R_{SEM}); 3.44 - 3.51 (m, 1 H; OCH_2R_{SEM}); 2.46 (s, 3 H; Tos); 2.03 - 2.12 (m, 1 H; H-13a); 1.77 - 1.87 (m, 1 H; H-13b); 1.73 (dd, $J = 6.4, 1.5$ Hz, 3 H; H-19); 0.91 - 0.93 (m, 2 H; RCH_2TMS_{SEM}); 0.87 (s, 3 H; Me); 0.84 (s, 9 H; TBS); 0.71 (s, 3 H; Me'); 0.03 (s, 9 H; TMS_{SEM}); 0.02 (s, 3 H; TBS); -0.05 (s, 3 H; TBS).

^{13}C -NMR 144.57 (C_q ; Tos); 133.31 (C_q ; Tos); 130.82 (CH; C-18); 129.77 (CH; Tos); 127.93 (CH, Tos); 127.63 (CH, C-17); 91.73 (CH_2 ; OCH_2O_{SEM}); 81.25 (CH; C-16); 73.56 (CH; C-14); 69.97 (CH_2 ; C-12); 65.39 (CH_2 ; OCH_2R_{SEM});

	42.42 (C _q ; C-15); 32.34 (CH ₂ ; C-13); 26.03 (CH ₃ ; TBS); 21.58 (CH ₃ ; Tos); 20.73 (CH ₃ ; Me); 19.55 (CH ₃ ; Me'); 18.31 (C _q ; TBS); 18.01 (CH ₂ ; RCH ₂ TMS _{SEM}); 17.82 (CH ₃ ; C-19); -1.43 (CH ₃ ; TMS _{SEM}); -3.77 (CH ₃ ; TBS); -4.04 (CH ₃ ; TBS).
IR	2953 m, 2930 m, 2885 w, 2857 w, 1669 w, 1599 w, 1472 w, 1362 m, 1250
GG ATR	m, 1188 s, 1177 s, 1148 w, 1097 s, 1022 s, 969 s, 937 m, 918 m, 833 s, 814 s, 772 s, 733 w, 690 w, 664 s, 578 w, 554 s.
MS	472 (1.0); 459 (1.6); 457 (1.0); 456 (1.8); 438 (1.1); 437 (2.2); 407 (2.2), 405
140°C	(10.5); 403 (11.0); 401 (13.1); 359 (12.8); 345 (21.4); 343 (18.5); 319 (27.2); 311 (17.9); 301 (11.3); 287 (16.7); 231 (30.5); 230 (33.6); 229 (84.7); 171 (57.4); 131 (100); 73 (96.8).
Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = -37.9^\circ$ (c = 1.0, CHCl ₃)

6-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-8-iodo-5,5-dimethyl-4-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-oct-2-ene

**178**

30 mg des Tosylates **176** (0.051 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.4 mL abs. Aceton (0.13 M) gelöst und mit 21 mg NaHCO₃ (0.255 mmol, 5.0 eq.) und 23 mg NaI (0.153 mmol, 3.0 eq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h refluxiert. Es werden weitere 12 mg NaI (Gesamt: 0.234 mmol, 4.6 eq.) zugesetzt und weitere 3 h refluxiert. Die Reaktionsmischung wird mit dest. H₂O gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 50:1, 20:1 (P; NP)

Ausbeute 19.4 mg **178** (70 %), verunreinigt durch 4.6 mg Nebenprodukt **177** (30%)

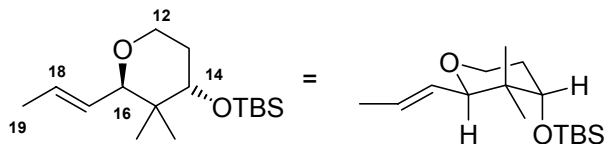
IH 534 / IH 519 MW 542.68 C₂₂H₄₇O₃Si₂I

¹H-NMR 5.57 - 5.69 (dq, *J* = 15.4, 6.5, 0.6 Hz, 1 H; H-18); 5.29 - 5.36 (ddq, *J* = 15.3, 8.5, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.53 - 4.69 (m, 2 H; OCH₂O_{SEM}); 3.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H; H-16); 3.69 - 3.75 (m, 1 H; OCH₂R_{SEM}); 3.63 (dd, *J* = 7.3, 3.1 Hz, 1 H; H-14); 3.46 - 3.54 (m, 1 H; OCH₂R_{SEM}); 3.32 - 3.39 (m, 1 H; H-12a); 3.11 - 3.18 (m, 1 H; H-12b); 2.24 - 2.34 (m, 1 H; H-13a); 1.99 - 2.13 (m, 1 H; H-13b); 1.75 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 3 H; H-19); 0.95 - 1.00 (m, 2 H; RCH₂TMS_{SEM}); 0.93 (s, 9 H; TBS); 0.92 (s, 3 H; Me); 0.78 (s, 3 H; Me'); 0.11 (s, 3 H; TBS); 0.10 (s, 3 H; TBS); 0.05 (s, 9 H; TMS_{SEM}).

¹³C-NMR 130.92 (CH; C-18); 127.77 (CH; C-17); 91.71 (CH₂; OCH₂O_{SEM}); 81.23 (CH; C-16); 77.78 (CH; C-14); 65.57 (OCH₂R_{SEM}); 42.49 (C_q; C-15); 37.75

CDCl₃ (CH₂; C-13); 26.15 (CH₃; TBS); 20.77 (CH₃; Me); 19.63 (CH₃; Me'); 18.54 (C_q; TBS); 18.14 (CH₂; RCH₂TMS_{SEM}); 17.83 (CH₃; C-19); 4.54 (CH₂; C-12); -1.39 (CH₃; TMS_{SEM}); -3.35 (CH₃; TBS); -3.91 (CH₃; TBS).

***tert*-Butyl-(3,3-dimethyl-2-propenyl-tetrahydro-pyran-4-yloxy)-dimethyl-silane**



177

Ausbeute MW 284.51 C₁₆H₃₂O₂Si

IH 525 / IH 527

¹H-NMR 5.68 (dq, *J* = 15.3, 6.5, 0.9 Hz, 1 H; H-18); 5.44 (ddq, *J* = 15.3, 7.6, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 3.94 (d, *J* = 7.5 Hz; 1 H, H-16); 3.87 (ddd, *J* = 12.9, 11.0, 2.4 Hz, 1 H; H-12_{ax}); 3.76 (ddd, *J* = 11.1, 5.4, 1.0 Hz, 1 H; H-12_{eq}); 3.51 (t, *J* = 2.8 Hz; 1 H, H-14); 2.06 (dddd, *J* = 13.8, 12.8, 5.4, 2.4 Hz, 1 H; H-13_{ax}); **¹H-¹H COSY** 1.70 (dd, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 3 H; H-19); 1.32 (m, 1 H; H-13_{eq}); 0.92 (s, 9 H; TBS); 0.91 (s, 3 H; Me); 0.77 (s, 3 H; Me'); 0.05 (s, 3 H; TBS); 0.04 (s, 3 H; TBS).

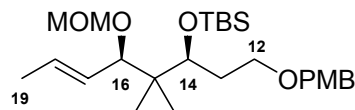
¹³C-NMR 128.93 (CH; C-18); 128.15 (CH; C-17); 80.16 (CH; C-16); 74.05 (CH; C-14); 62.39 (CH₂; C-12); 38.03 (C_q; C-15); 30.45 (CH₂; C-13); 25.88 (CH₃; TBS); 23.88 (CH₃; Me); 19.84 (CH₃; Me'); 18.14 (C_q; TBS); 17.92 (CH₃; C-19); -4.45 (CH₃; TBS); -4.91 (CH₃; TBS).

HMQC

IR 2953 s, 2929 s, 2857 s, 1674 w, 1472 m, 1462 m, 1435 m, 1385 m, 1361 m, **GG ATR** 1253 s, 1187 w, 1161 w, 1098 s, 1076 s, 1053 s, 1018 s, 986 m, 968 m, 939 w, 923 w, 906 m, 834 s, 813 w, 773 s, 671.

MS 285 (1.25); 284 (2.54); 269 (2.30); 228 (3.29); 227 (13.15); 199 (6.60); 187 (6.12); 186 (24.89); 185 (11.18); 173 (27.83); 171 (17.49); 159 (12.06); 157 (31.49); 153 (18.21); 152 (60.63); 137 (48.15); 132 (41.63); 131 (100); 129 (49.54); 101 (25.00); 75 (30.14).

***tert*-Butyl-{1-[2-(4-methoxy-benzyloxy)-ethyl]-3-methoxymethoxy-2,2-dimethyl-hex-4-
enyloxy}-dimethyl-silane**



179

200 mg des Alkohols **131** (0.47 mmol, 1.0 eq.) werden in 2.0 mL abs. DCM (0.25 M) vorgelegt und bei 0°C nacheinander mit einer katalytischen Menge DMAP, 0.99 mL Hünig-Base (5.68 mmol, 12.0 eq.) und 0.22 mL MOMCl (2.84 mmol, 6.0 eq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf RT erwärmt, nach 16 h mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenscht, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 20:1, 10:1 (P)

Ausbeute 191.4 mg (87%)

IH 683 / IH 689 MW 466.73 C₂₆H₄₆O₅Si

¹H-NMR 7.23 – 7.27 (m, 2 H; PMB); 6.84 – 6.89 (m, 2 H; PMB); 5.59 (dq, *J* = 15.4, 400 MHz 6.5, 0.5 Hz, 1 H; H-18); 5.31 (ddq, *J* = 15.4, 8.6, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.41 – CDCl₃ 4.66 (m, 2 H; OCH₂Ar_{PMB}); 4.42 (br. s, 2 H; OCH₂O_{MOM}); 3.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H; H-16); 3.80 (s, 3 H; OMe_{PMB}); 3.73 (dd, *J* = 7.6, 2.8 Hz, 1 H; H-16); 3.55 (td, *J* = 8.8, 5.1 Hz, 1 H; H-12a); 3.46 (td, *J* = 8.6, 6.8 – 7.2 Hz, 1 H; H-12b); 3.31 (s, 3 H; OMe_{MOM}); 1.97 – 2.06 (m, 1 H; H-13a); 1.72 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 3 H; H-19); 1.63 – 1.70 (m, 1 H; H-13b); 0.91 (s, 3 H; Me); 0.89 (s, 9 H; TBS); 0.74 (s, 3 H; Me⁺); 0.03 (s, 3 H; TBS); 0.03 (s, 3 H; TBS).

¹³C-NMR 159.10 (C_q; PMB); 130.78 (CH; C-17/C-18); 130.67 (C_q; PMB); 129.25 100 MHz (CH; PMB); 127.92 (CH; C-17/C-18); 113.71 (CH; PMB); 93.46 (CH₂; CDCl₃ OCH₂O_{MOM}); 81.18 (CH; C-16); 74.29 (CH; C-14); 72.53 (CH₂; OCH₂Ar_{PMB}); 68.19 (CH₂; C-12); 55.82 (CH₃; OMe_{PMB/MOM}); 55.27 (CH₃; OMe_{PMB/MOM}); 42.40 (C_q; C-15); 32.89 (CH₂; C-13); 26.18 (CH₃; TBS); 20.44 (CH₃; Me); 19.41 (CH₃; Me⁺); 18.46 (C_q; TBS); 17.82 (CH₃; C-19); - 3.63 (CH₃; TBS); -3.88 (CH₃; TBS).

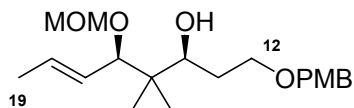
IR 2930 m, 2884 m, 2855 m, 1613 m, 15.86 w, 1513 m, 1464 m, 1361 m, 1301 GG ATR w, 1247 s, 1172 w, 1146 w, 1088 s, 1031 s, 973 m, 921 m, 833 s, 772 s, 668 w.

MS 467 (M⁺, 0.59); 410 (M⁺ - *t*Bu, 0.68); 405 (1.10); 404 (1.18); 351 (1.42); 347 110°C (3.44); 313 (19.84); 310 (20.54); 309 (34.28); 276 (6.15); 251 (8.57); 227 (5.80); 213 (8.22); 177 (5.87); 173 (28.66); 147 (6.10); 137 (9.84); 131 (25.59); 122 (40.23); 121 (100).

HR-MS C₂₆H₄₆O₅Si = M⁺ (zu geringe Intensität für brauchbare Messung)

	berechnet: 466.3115	gefunden: 466.3127
Drehwert	[α] _D ²⁰ = - 47.5° (c = 1.21, CHCl ₃)	

1-(4-Methoxy-benzyloxy)-5-methoxymethoxy-4,4-dimethyl-oct-6-en-3-ol



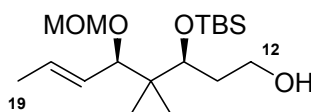
180

25 mg des orthogonal geschützten *syn*-Diols **179** (0.053 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.5 mL abs. THF (0.1 M) gelöst, mit 0.32 mL TBAF-Lösung (1.0 M in THF; 0.32 mmol, 6.0 eq.) versetzt und für 3 h auf 60°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird weitere 14 h bei RT gerührt, mit ges. NH₄Cl-Lösung gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 5:1

Ausbeute	18.7 mg (quant.)
IH 685	MW 352.47 C ₂₀ H ₃₂ O ₅
¹H-NMR	7.24 – 7.27 (m, 2 H; PMB); 6.85 – 6.89 (m, 2 H; PMB); 5.66 (dq, <i>J</i> = 15.3, 6.5 Hz, 1 H; H-18); 5.33 (ddq, <i>J</i> = 15.4, 8.9, 1.5 Hz, 1 H; H-17); 4.45 – 4.72 (m, 2 H; OCH ₂ O _{MOM}); 4.42 – 4.49 (m, 2 H; OCH ₂ Ar _{PMB}); 3.90 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H; H-16); 3.80 (s, 3 H; OMe _{PMB}); 3.63 – 3.71 (m, 3 H; H-16 + H-12); 3.46 (br. s, 1 H; OH); 3.37 (s, 3 H; OMe _{MOM}); 1.64 – 1.83 (m, 2 H; H-13); 1.74 (dd, <i>J</i> = 6.4, 1.4 Hz, 3 H; H-19); 0.95 (s, 3 H; Me); 0.77 (s, 3 H; Me ^c).

3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-methoxymethoxy-4,4-dimethyl-oct-6-en-1-ol



181

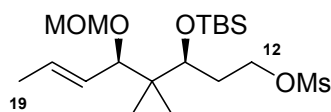
222.4 mg des PMB-Ethers **179** (0.48 mmol, 1.0 eq.) werden in 3.6 mL DCM (0.13 M) gelöst und bei 0°C nacheinander mit 0.36 mL dest. H₂O und 120 mg DDQ (0.52 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird innerhalb 1 h auf RT erwärmt und nach weiteren 3 h mit ca. 1.5 mL Cyclohexadien versetzt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NaHCO₃-Lösung gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 20:1, 10:1, 8:1 (PMP-Carbaldehyd), 5:1 (P)

Ausbeute	165 mg (99%)
IH 690	MW 346.58 C ₁₈ H ₃₈ O ₄ Si
¹H-NMR	5.61 (dq, <i>J</i> = 15.2, 6.5 Hz, 1 H; H-18); 5.33 (ddq, <i>J</i> = 15.3, 8.5, 1.6 Hz, 1 H;

400 MHz	H-17); 4.45 – 4.65 (m, 2 H; OCH ₂ O _{MOM}); 3.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H; H-16);
CDCl ₃	3.84 (dd, $J = 7.4, 2.8$ Hz, 1 H; H-14); 3.73 – 3.80 (m, 1 H; H-12a); 3.63 – 3.73 (m, 1 H; H-12b); 3.36 (s, 3 H; OMe _{MOM}); 1.92 – 2.00 (m, 1 H; H-13a); 1.74 (dd, $J = 6.4, 1.5$ Hz, 3 H; H-19); 1.66 – 1.70 (m, 1 H; H-13b); 0.93 (s, 3 H; Me); 0.91 (s, 9 H; TBS); 0.76 (s, 3 H; Me ^c); 0.10 (s, 3 H; TBS); 0.08 (s, 3 H; TBS).

Methanesulfonic acid 3-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-5-methoxymethoxy-4,4-dimethyl-oct-6-enyl ester

**182**

146.9 mg des Alkohols **181** (0.424 mmol, 1.0 eq.) werden in 1.7 mL abs. THF (0.25 M) vorgelegt und bei 0°C nacheinander mit einer katalytischen Menge DMAP, 0.18 mL Et₃N (1.27 mmol, 3.0 eq.) und 59 µL MsCl (0.763 mmol, 1.8 eq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 0°C intensiv gerührt, mit ges. NH₄Cl-Lösung gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet.

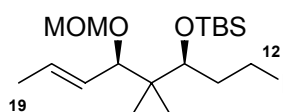
Säulenchromatographie: PE/MTBE 10:1, 5:1 (P)

Ausbeute 174 mg (97%)

IH 691 MW 424.68 C₁₉H₄₀O₆SiS

¹H-NMR 5.63 (dq, $J = 15.3, 6.5$ Hz, 1 H; H-18); 5.31 (ddq, $J = 15.4, 8.6, 1.6$ Hz, 1 H; H-17); 4.42 – 4.68 (m, 2 H; OCH₂O_{MOM}); 4.37 – 4.42 (m, 1 H; H-12a); 4.23 – 4.30 (m, 1 H; H-12b); 3.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H; H-16); 3.78 (dd, $J = 7.5, 3.2$ Hz, 1 H; H-14); 3.36 (s, 3 H; OMe_{MOM}); 3.00 (s, 3 H; Me_{Ms}); 2.13 – 2.20 (m_{dddd}, 1 H; H-13a); 1.85 – 1.94 (m, 1 H; H-13b); 1.74 (dd, $J = 6.5, 1.5$ Hz, 3 H; H-19); 0.93 (s, 3 H; Me); 0.92 (s, 9 H; TBS); 0.77 (s, 3 H; Me^c); 0.10 (s, 3 H; TBS); 0.09 (s, 3 H; TBS).

***tert*-Butyl-[1-(2-iodo-ethyl)-3-methoxymethoxy-2,2-dimethyl-hex-4-enyloxy]-dimethyl-silane**

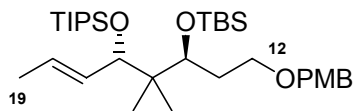
**183**

158.8 mg des Mesylates **182** (0.374 mmol, 1.0 eq.) werden in 3.8 mL abs. Aceton (0.1 M) gelöst, mit 189 mg NaHCO₃ (2.24 mmol, 6.0 eq.) und 224 mg NaI (1.50 mmol, 4.0 eq.) versetzt und 4 h refluxiert. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit dest. H₂O gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE, PE/MTBE 20:1, 10:1 (P + NP)

Ausbeute	MW 456.47 C ₁₈ H ₃₇ O ₃ Si
IH 693	138.8 mg (Gesamtausbeute 87%)
	4.4 : 1.0 Gemisch aus Iodid 183 und 177
¹H-NMR	5.62 (dq, <i>J</i> = 15.3, 6.5 Hz, 1 H; H-18); 5.32 (ddq, <i>J</i> = 15.4, 8.6, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.42 – 4.68 (m, 2 H; OCH ₂ O _{MOM}); 3.84 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1 H; H-16);
400 MHz	3.62 (dd, <i>J</i> = 7.4, 2.8 Hz, 1 H; H-14); 3.37 (s, 3 H; OMe _{MOM}); 3.32 – 3.38 (m, 1 H; H-12a); 3.13 (td, <i>J</i> = 9.4 – 9.7, 6.9 Hz, 1 H; H-12b); 2.24 – 2.33 (m, 1 H; H-13a); 1.97 – 2.07 (m, 1 H; H-13b); 1.73 (dd, <i>J</i> = 6.5, 1.5 Hz, 3 H; H-19); 0.92 (br. s, 12 H; Me + TBS); 0.77 (s, 3 H; Me); 0.10 (s, 3 H; TBS);
CDCl ₃	0.09 (s, 3 H; TBS).

1-[3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-5-triisopropylsilyloxy-oct-6-enyloxymethyl]-4-methoxy-benzene



184

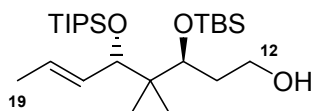
150 mg des Alkohols **130** (0.35 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.7 mL abs. DCM (0.5 M) vorgelegt und bei 0°C nacheinander mit einer katalytischen Menge DMAP, 124 µL 2,6-Lutidin (1.06 mmol, 3.0 eq.) und 124 µL TIPSOTf (0.46 mmol, 1.3 eq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird nach 16 h bei RT mit dest. H₂O gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 20:1

Ausbeute	201 mg (99%)
IH 484 / IH 551 / MW	579.60 C ₃₃ H ₆₂ O ₄ Si ₂
IH 695	
¹H-NMR	7.28 – 7.31 (m, 2 H; PMB); 6.90 – 6.93 (m, 2 H; PMB); 5.40 – 5.56 (m, 2 H; H-17 + H-18); 4.45 (s, 2 H; OCH ₂ Ar _{PMB}); 4.07 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H; H-16);
400 MHz	3.85 (s, 3 H; OMe _{PMB}); 3.38 – 3.59 (m, 3 H; H-14 + H-12); 1.87 – 1.96 (m _{ddd} , 1 H; H-13a); 1.68 – 1.77 (m, 1 H; H-13b); 1.66 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3 H; H-19); 1.08 (m, 21 H; TIPS); 0.94 (s, 3 H; Me); 0.92 (s, 9 H; TBS); 0.89 (s,
CDCl ₃	

	3 H; Me ⁺); 0.06 (s, 3 H; TBS); 0.04 (s, 3 H; TBS).
¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	159.09 (C _q ; PMB); 131.75 (CH; C-17/C-18); 130.80 (C _q ; PMB); 129.17 (CH; PMB); 127.61 (CH; C-17/C-18); 79.02 (CH; C-14/C-16); 74.21 (CH; C-14/C-16); 72.50 (CH ₂ ; OCH ₂ Ar _{PMB}); 68.14 (CH ₂ ; C-12); 55.27 (CH ₃ ; OMe _{PMB}); 44.33 (C _q ; C-15); 33.08 (CH ₂ ; C-13); 26.19 (CH ₃ ; TBS); 20.03 (CH ₃ ; Me); 19.57 (CH ₃ ; Me ⁺); 18.47 (C _q ; TBS); 18.35 (CH ₃ ; TIPS); 18.24 (CH ₃ ; TIPS); 17.66 (CH ₃ ; C-19); 12.81 (CH; TIPS); -3.66 (CH ₃ ; TBS); -3.73 (CH ₃ ; TBS).
IR GG ATR	2930 m, 2891 m, 2862 m, 1613 m, 1587 w, 1513 m, 1463 m, 1406 w, 1386 w, 1360 w, 1302 w, 1247 s, 1172 w, 1082 s, 1041 s, 1005 m, 973 m, 923 w, 881 m, 833 s, 772 s, 729 w, 674 m, 569 w.
MS 110°C	580 (0.58); 579 (0.65); 537 (0.62); 536 (0.65); 522 (0.61); 440 (1.09); 439 (2.26); 425 (1.71); 384 (1.78); 352 (1.55); 325 (3.46); 315 (5.01); 310 (8.51); 309 (28.31); 251 (2.65); 229 (11.10); 228 (28.42); 227 (47.01); 205 (3.46); 203 (5.07); 186 (10.88); 185 (31.37); 173 (13.49); 157 (11.32); 131 (11.39); 122 (32.51); 121 (100); 75 (18.37); 73 (27.30).
HR-MS	C ₃₃ H ₆₂ O ₄ Si ₂ = M ⁺ berechnet: 578.4187 gefunden: 578.4186 C ₃₀ H ₅₅ O ₄ Si ₂ = M ⁺ - <i>i</i> Pr berechnet: 535.3639 gefunden: 535.3637 C ₂₉ H ₅₃ O ₄ Si ₂ = M ⁺ - <i>t</i> Bu berechnet: 521.3482 gefunden: 521.3485
Drehwert	[α] _D ²⁰ = -10.0° (c = 1.12, CHCl ₃)

3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-5-triisopropylsilanyloxy-oct-6-en-1-ol



185

1235 mg des PMB-Ethers **184** (2.13 mmol, 1.0 eq.) werden in 25 mL DCM (0.09 M) gelöst und mit 2.5 mL dest H₂O und 629.5 mg DDQ (2.77 mmol, 1.3 eq.) versetzt. Die Reaktion wird innerhalb von 1 h auf RT erwärmt, mit ca. 3 mL Cyclohexadien versetzt, dann mit ges. NaHCO₃-Lösung gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographie: PE/MTBE 35:1, 20:1, 15:1 10:1 (P), 5:1 (PMP-Aldehyd)

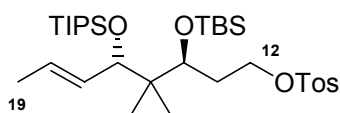
Ausbeute 977 mg (quant.)

IH 553 / IH 498 / MW 458.87 C₂₅H₅₄O₃Si₂

IH 696

¹H-NMR	5.40 - 5.55 (m, 2 H; H-18 + H-17); 4.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H; H-16); 3.71 - 3.77 (m, 1 H; H-12a); 3.59 - 3.68 (m, 1 H; H-12b); 3.56 (dd, $J = 7.9, 2.7$ Hz, 1 H; H-14); 1.78 - 1.86 (m _{ddd} , 1 H; H-13a); 1.68 (d, $J = 5.0$ Hz, 3 H; H-19); 1.60 - 1.66 (m, 1 H; H-13b); 1.04 (m, 21 H; TIPS); 0.95 (s, 3 H; Me); 0.91 (s, 9 H; TBS); 0.88 (s, 3 H; Me'); 0.07 (s, 3 H; TBS); 0.06 (s, 3 H; TBS).
400 MHz CDCl ₃	
¹³C-NMR	131.97 (CH; C-18); 127.66 (CH; C-17); 79.12 (CH; C-16); 74.35 (CH; C-14); 60.86 (CH ₂ ; C-12); 44.28 (C _q ; C-15); 35.69 (CH ₂ ; C-13); 26.17 (CH ₃ ; TBS); 20.32 (CH ₃ ; Me); 19.68 (CH ₃ ; Me'); 18.34 (CH ₃ ; TIPS); 18.22 (CH ₃ ; TIPS); 18.09 (C _q ; TBS); 17.66 (CH ₃ ; C-19); 12.83 (CH; TIPS); -3.66 (CH ₃ ; TBS); -3.72 (CH ₃ ; TBS).
100 MHz CDCl ₃	
IR	3327 br, 2938 m, 2889 m, 2865 m, 1672 w, 1601 w, 1579 w, 1511 w, 1463 m, 1407 w, 1386 m, 1361 m, 1254 m, 1187 w, 1160 w, 1082 s, 1049 s, 1004 s, 975 m, 938 w, 919 w, 882 m, 834 s, 773 s, 730 w, 675 s.
GG ATR	
MS	458 (0.53); 417 (1.06); 416 (1.68); 415 (4.67); 414 (0.60); 399 (1.61); 359 (1.78); 345 (1.00); 326 (2.07); 320 (4.27); 319 (14.18); 315 (8.67); 305 (3.69); 284 (5.50); 283 (17.96); 263 (7.09); 245 (4.99); 243 (5.11); 242 (13.80); 241 (34.28); 229 (29.02); 228 (39.06); 227 (89.37); 213 (12.22); 203 (19.76); 199 (9.05); 190 (15.51); 189 (40.29); 187 (31.36); 186 (31.99); 185 (52.63); 173 (40.75); 171 (56.92); 157 (32.20); 153 (32.78); 131 (100); 119 (36.05); 115 (32.47); 103 (26.75); 89 (32.21); 75 (47.07); 73 (53.50).
80°C	
HR-MS	C ₂₂ H ₄₇ O ₃ Si ₂ = M ⁺ - <i>i</i> Pr berechnet: 415.3064 gefunden: 415.3061
Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = -11.5^\circ$ (c = 1.01, CHCl ₃)

Toluene-4-sulfonic acid 3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-5-triisopropylsilanyloxy-oct-6-enyl ester



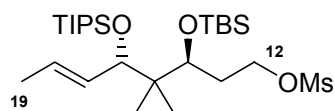
186

115 mg des Alkohols **185** (0.25 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.5 mL DCM (0.5 M) vorgelegt und bei 0°C nacheinander mit einer katalytischen Menge DMAP, 122 µL Et₃N (0.88 mmol, 3.5 eq.) und 86 mg TosCl (0.45 mmol, 1.8 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird nach 4 h bei 0°C zu einer Mischung aus Eis und 1N HCl in einen Scheidetrichter gegeben, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 35:1, 20:1, 15:1 (P)

Ausbeute	138.6 mg (90%); Produktverunreinigung durch TosOH; korrigierte Ausbeute
IH 507	83%
	MW 613.06 C ₃₂ H ₆₀ O ₅ Si ₂ S
¹H-NMR	7.78 - 7.81 (m, 2 H; Tos); 7.34 - 7.37 (m, 2 H; Tos); 5.37 - 5.49 (m, 2 H; H-18 + H-17); 4.10 - 4.16 (m, 1 H; H-12a); 3.98 - 4.03 (m, 1 H; H-12b); 3.95
400 MHz	(d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H; H-16); 3.48 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.5 Hz, 1 H; H-14); 2.46 (s, 3
CDCl ₃	H; Me _{Tos}); 1.90 - 1.99 (dtd, <i>J</i> = 14.1, 8.1, 2.6 Hz, 1 H; H-13a); 1.64 - 1.72 (m, 4 H; H-13b + H-19); 1.04 (m, 21 H; TIPS); 0.83 - 0.87 (m, 15 H; TBS + Me + Me'); 0.02 (s, 3 H; TBS); -0.07 (s, 3 H; TBS).
¹³C-NMR	144.63 (C _q ; Tos); 133.29 (C _q ; Tos); 131.36 (CH; C-18); 129.78 (CH; Tos);
100 MHz	128.17 (CH; C-17); 127.89 (CH; Tos); 79.18 (CH; C-16); 73.50 (CH; C-14);
CDCl ₃	68.77 (CH ₂ ; C-12); 44.16 (C _q ; C-15); 32.40 (CH ₂ ; C-13); 26.05 (CH ₃ ; TBS); 21.56 (CH ₃ ; Me _{Tos}); 20.24 (CH ₃ ; Me); 19.70 (CH ₃ ; Me'); 18.31 (CH ₃ ; TIPS); 18.19 (CH ₃ ; TIPS); 18.10 (C _q ; TBS); 17.63 (CH ₃ ; C-19); 12.76 (CH; TIPS); -3.74 (CH ₃ ; TBS); -3.93 (CH ₃ ; TBS).

Methanesulfonic acid 3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-5-triisopropylsilanyloxy-oct-6-enyl ester



189

583 mg des Alkohols **185** (1.27 mmol, 1.0 eq.) werden in 5.0 mL THF (0.25 M) vorgelegt und bei 0°C nacheinander mit einer katalytischen Menge DMAP, 0.35 mL Et₃N (2.54 mmol, 2.0 eq.) und 0.14 mL MsCl (1.78 mmol, 1.4 eq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 90 min bei 0°C gerührt, mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchst, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 20:1, 10:1 (P)

Ausbeute 682.4 mg (quant.)

IH 564 / IH 567 / MW 536.96 C₂₆H₅₆O₅Si₂S

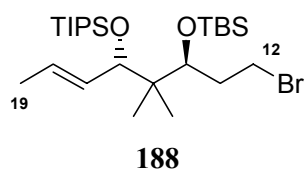
IH 697

¹H-NMR 5.53 (dq, *J* = 15.4, 5.9 Hz, 1 H; H-18); 5.46 (ddq, *J* = 15.5, 8.5, 1.3 Hz, 1 H; H-17); 4.37 (ddd, *J* = 9.6, 8.2, 4.8 Hz, 1 H; H-12a); 4.21 (dt, *J* = 9.5, 7.7 Hz, 1 H; H-12b); 4.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H; H-16); 3.60 (dd, *J* = 8.0, 2.6 Hz, 1 H; H-14); 3.00 (s, 3 H; Me_{Ms}); 2.01 – 2.10 (m_{dtd}, 1 H; H-13a); 1.74 – 1.84 (m_{dtd}, 1 H; H-13b); 1.71 (dd, *J* = 5.8, 0.8 Hz, 3 H; H-19); 1.06 (br. s, 21 H; TIPS);

Experimentelle Daten

	0.92 (br. s, 12 H; TBS + Me); 0.90 (s, 3 H; Me ^c); 0.09 (2 x s, 6 H; TBS).
¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	131.47 (CH; C-18); 128.17 (CH; C-17); 79.25 (CH; C-16); 73.42 (CH; C-14); 68.08 (CH ₂ ; C-12); 44.17 (C _q ; C-15); 37.39 (CH ₃ ; Me _{MS}); 32.76 (CH ₂ ; C-13); 26.12 (CH ₃ ; TBS); 20.39 (CH ₃ ; Me); 19.84 (CH ₃ ; Me ^c); 18.44 (C _q ; TBS); 18.37 (CH ₃ ; TIPS); 18.25 (CH ₃ ; TIPS); 17.73 (CH ₃ ; C-19); 12.81 (CH; TIPS); -3.63 (CH ₃ ; TBS); -3.71 (CH ₃ ; TBS).
IR GG ATR	2939 m, 2890 m, 2864 m, 16690 w, 1506 w, 1463 m, 1358 s, 1253 m, 1199 w, 1176 s, 1082 s, 1049 s, 1005 s, 971 s, 918 s, 881 s, 834 s, 811 s, 773 s, 675 s.
MS 100°C	536 (M ⁺ , 1.29); 535 (1.82); 496 (1.56); 495 (3.31); 494 (5.46); 493 (12.84); 479 (2.31); 449 (3.40); 437 (4.39); 397 (8.81); 383 (8.97); 361 (11.50); 353 (9.04); 341 (12.67); 311 (10.40); 309 (19.56); 301 (17.64); 287 (23.50); 283 (23.15); 280 (19.66); 279 (56.64); 267 (45.68); 246 (52.51); 228 (53.60); 227 (55.82); 209 (100); 185 (79.82); 171 (71.99); 153 (81.44); 115 (53.13); 73 (86.50).
HR-MS	C ₂₆ H ₅₆ O ₅ Si ₂ S = M ⁺ berechnet: 536.3387 gefunden: 536.3392
Drehwert	[α] _D ²⁰ = -15.3° (c = 1.11, CHCl ₃)

8-Bromo-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5-dimethyl-4-triisopropylsilanyloxy-oct-2-ene



44.2 mg des Mesylates **189** (0.082 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.5 mL DMF (0.2 M) vorgelegt und mit 36 mg LiBr (0.412 mmol, 5.0 eq.) versetzt und 6 h bei 60°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchst, mit MTB-Ether extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE

Ausbeute 34 mg (79%)

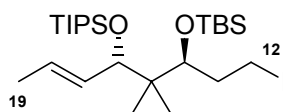
IH 511 / IH 561 / MW 521.76 C₂₅H₅₃O₂Si₂Br

IH 566

¹H-NMR 5.53 (dq, *J* = 15.4, 5.9 Hz, 1 H; H-18); 5.45 (ddq, *J* = 15.5, 8.7, 0.9 – 1.3 Hz, 1 H; H-17); 4.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H; H-16); 3.59 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1 H; H-14); 3.55 (ddd, *J* = 9.9, 7.7, 4.4 Hz, 1 H; H-12a); 3.39 (td_{ddd}, *J* = 9.1 – 9.4, 7.0 Hz, 1 H; H-12b); 2.04 – 2.12 (m, 1 H; H-13a); 1.89 – 1.98 (m, 1 H; H-

	13b); 1.71 (dd, $J = 5.8, 1.0$ Hz, 3 H; H-19); 1.06 (br. s, 21 H; TIPS); 0.92 (br. s, 12 H; TBS + Me); 0.90 (s, 3 H; Me ^c); 0.12 (s, 3 H; TBS); 0.10 (s, 3 H; TBS).
¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	131.36 (CH; C-18); 128.19 (CH; C-17); 79.31 (CH; C-16); 75.41 (CH; C-14); 44.18 (C _q ; C-15); 36.16 (CH ₂ ; C-12/C-13); 31.96 (CH ₂ ; C-12/C-13); 26.23 (CH ₃ ; TBS); 20.43 (CH ₃ ; Me); 20.00 (CH ₃ ; Me ^c); 18.55 (C _q ; TBS); 18.36 (CH ₃ ; TIPS); 18.24 (CH ₃ ; TIPS); 17.67 (CH ₃ ; C-19); 12.80 (CH; TIPS); -3.39 (CH ₃ ; TBS); -3.69 (CH ₃ ; TBS).
IR GG ATR	2960 m, 2926 m, 2891 m, 2865 m, 2854 m, 1670 w, 1471 m, 1462 m, 1409 w, 1386 w, 1361 m, 1213 w, 1142 w, 1098 w, 1084 s, 1047 s, 1009 m, 995 m, 974 m, 944 m, 918 w, 882 m, 834 s, 809 s, 773 s, 721 m, 680 s, 646 m, 612 w.
MS 100°C	521 (M ⁺ , 1.20); 519 (1.16); 482 (2.67); 481 (10.92); 480 (27.97); 479 (33.16); 478 (27.63); 477 (33.47); 423 (27.87); 421 (25.74); 384 (28.28); 383 (36.83); 382 (28.26); 381 (35.72); 370 (28.40); 369 (39.59); 367 (37.94); 347 (22.01); 345 (22.48); 327 (39.48); 325 (38.40); 315 (30.23); 265 (36.88); 263 (36.47); 253 (36.06); 251 (38.04); 245 (32.94); 228 (48.84); 227 (100); 115 (40.03).
HR-MS	C ₂₅ H ₅₃ O ₂ Si ₂ Br = M ⁺ berechnet: 520.2768 gefunden: 520.2770
Drehwert	[α] _D ²⁰ = -23.9° (c = 1.11, CHCl ₃)

6-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-8-iodo-5,5-dimethyl-4-triisopropylsilanyloxy-oct-2-ene



187

450 mg des Mesylates **189** (0.84 mmol, 1.0 eq.) werden in 9.0 mL abs. Aceton (0.09 M) unter Argon vorgelegt, mit 422 mg NaHCO₃ (5.03 mmol, 6.0 eq.) und 503 mg NaI (3.35 mmol, 4.0 eq.) versetzt und 6 h refluxiert. Die kalte Reaktionsmischung wird mit dest. H₂O gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (3x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE

Ausbeute 434.1 mg (91%)

IH 556 / IH 569 / MW 568.76 C₂₅H₅₃O₂Si₂I

IH 580 / IH 698

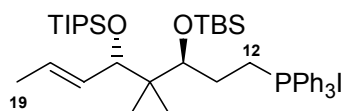
¹H-NMR 5.53 (dq, $J = 15.4, 5.8$ Hz, 1 H; H-18); 5.43 – 5.49 (ddq, teilweise durch H-18 überlagert, 1 H; H-17); 3.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H; H-16); 3.47 (dd, $J = 8.0,$

Experimentelle Daten

CDCl ₃	2.3 Hz, 1 H; H-14); 3.36 (m _{ddd} , 1 H; H-12a); 3.11 (dt, $J = 9.4, 8.3$ Hz, 1 H; H-12b); 2.12 (dtd, $J = 14.6, 8.5, 2.4$ Hz, 1 H; H-13a); 1.93 (dtd, $J = 15.2, 7.4 - 8.0, 4.6$ Hz, 1 H; H-13b); 1.72 (d, $J = 5.8$ Hz, 3 H; H-19); 1.07 (br. s, 21 H; TIPS); 0.93 (br. s, 12 H; TBS + Me); 0.90 (s, 3 H; Me'); 0.13 (s, 3 H; TBS); 0.11 (s, 3 H; TBS).
¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	131.51 (CH; C-18); 128.18 (CH; C-17); 79.36 (CH; C-16); 77.55 (CH; C-14); 44.26 (C _q ; C-15); 37.33 (CH ₂ ; C-13); 26.24 (CH ₃ ; TBS); 20.50 (CH ₃ ; Me); 20.18 (CH ₃ ; Me'); 18.58 (C _q ; TBS); 18.38 (CH ₃ ; TIPS); 18.26 (CH ₃ ; TIPS); 17.72 (CH ₃ ; C-19); 12.83 (CH; TIPS); 5.05 (CH ₂ ; C-12); -3.19 (CH ₃ ; TBS); -3.74 (CH ₃ ; TBS).
IR GG ATR	2960 m, 2926 m, 2890 m, 2865 m, 2854 m, 1669 w, 1471 m, 1462 m, 1386 m, 1361 m, 1299 w, 1255 m, 1172 w, 1132 w, 1083 m, 1046 s, 1008 m, 973 m, 931 m, 882 m, 833 s, 808 m, 772 s, 713 w, 676 m.
MS 90°C	568 (M ⁺ , 1.14); 567 (2.01); 528 (2.65); 527 (10.65); 526 (26.76); 525 (31.78); 470 (8.46); 469 (25.21); 430 (24.09); 429 (33.25); 417 (20.08); 416 (29.08); 415 (43.26); 375 (10.32); 374 (24.94); 373 (35.52); 317 (13.64); 315 (28.67); 311 (25.10); 300 (16.29); 299 (35.20); 297 (19.22); 283 (34.67); 245 (33.59); 241 (36.33); 231 (38.78); 229 (28.63); 228 (43.10); 227 (100); 203 (44.55); 185 (67.53); 153 (40.03); 115 (41.67).
HR-MS	C ₂₂ H ₄₆ O ₂ Si ₂ I = M ⁺ - <i>i</i> Pr berechnet: 525.2081 gefunden: 525.2078
EA	MW 568.76 für C ₂₅ H ₅₃ O ₂ Si ₂ I Berechnet: C 52.79 H 9.39 Gefunden: C 52.47 H 9.20
Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = -32.3^\circ$ (c = 0.93, CHCl ₃)

Versuche zu Kapitel 6.3

6-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5-dimethyl-4-triisopropylsilanyloxy-oct-2-ene-8-triphenylphosphonium iodide

**190**

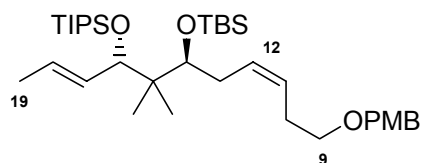
50 mg des Iodides **187** (0.09 mmol, 1.0 eq.) werden zusammen mit 42 mg PPh₃ (0.158 mmol, 1.8 eq.) und 46 µL Hünig-Base (0.264 mmol, 3.0 eq.) in einem Probegläschen eingewogen.

Nachdem für mehrere Minuten das Probegläschen mit Argon geflutet wurde, wird das Gläschen fest verschlossen und mit Parafilm versiegelt. Das Gläschen wird für 20 h auf 90-95°C erhitzt. Nach dem Erkalten wird die glasartig erstarrte Reaktionsmischung in wenig trockenem Acetonitril aufgelöst und direkt auf eine kurze Silicagel-Säule aufpipettiert.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 20:1 (PPh₃, Zersetzungsprodukte des SM); EE/CH₃CN 1:1 (P)

Ausbeute	64.4 mg (86%)
IH 703	MW 831.05 C ₄₃ H ₆₈ O ₂ Si ₂ IP
¹H-NMR	7.72 – 7.76 (m, 15 H; 3xPh); 5.41 (ddq, <i>J</i> = 15.4, 9.3, 1.6 Hz, 1 H; H-17);
400 MHz	5.02 (dq, <i>J</i> = 15.4, 6.5 Hz, 1 H; H-18); 3.75 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H; H-16); 3.59
CDCl ₃	(dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1 H; H-14); 3.11 – 3.21 (m, 2 H; H-12); 1.62 – 1.81 (m, 2 H; H-13); 1.57 (dd, <i>J</i> = 6.4, 1.5 Hz, 3 H; H-19); 0.97 (br. s, 21 H; TIPS); 0.81 – 0.91 (m, 14 H; TBS + Me + Me ⁺); 0.14 (s, 3 H; TBS); 0.11 (s, 3 H; TBS).
¹³C-NMR	135.69 (CH, d, <i>J</i> = 2.9 Hz; Ph); 134.01 (CH, d, <i>J</i> = 10.0 Hz; Ph); 131.66
100 MHz	(CH; C-17/C-18); 130.80 (CH, d, <i>J</i> = 12.5 Hz; Ph); 128.63 (CH; C-17/C-18);
CDCl ₃	118.47 (C _q ; d, <i>J</i> = 86.5 Hz; Ph); 79.68 (CH; C-16); 77.85 (CH; C-14); 44.90 (C _q , d, <i>J</i> = 1.4 Hz; C-15); 26.01 (CH ₃ ; TBS); 25.54 (CH ₂ , d, <i>J</i> = 3.6 Hz; C-13); 20.92 (CH ₂ , d, <i>J</i> = 52.5 Hz; C-12); 20.52 (CH ₃ ; Me); 20.38 (CH ₃ ; Me ⁺); 18.50 (C _q ; TBS); 18.19 (CH ₃ ; TIPS); 18.05 (CH ₃ ; TIPS); 17.40 (CH ₃ ; C-19); 12.93 (CH; TIPS); -2.81 (CH ₃ ; TBS); -3.89 (CH ₃ ; TBS).

1-[6-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-7,7-dimethyl-8-triisopropylsilanyloxy-undeca-3,9-dienyloxymethyl]-4-methoxy-benzene



191

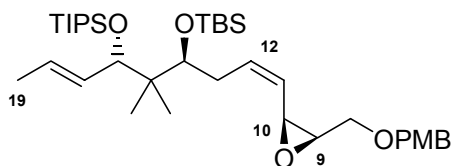
65.5 mg Iodid **187** (0.115 mmol, 1.0 eq.) werden mit 46 mg PPh₃ (0.175 mmol, 1.5 eq.) versetzt und unter Ar bei 90°C geschmolzen. Die Schmelze wird 16 h bei dieser Temperatur leicht gerührt. Die erkaltete Schmelze wird in 0.7 mL abs. THF (0.15 M) aufgelöst, auf -78°C abgekühlt und mit 138 µL NaHMDS-Lösung (1.0 M in THF; 0.138 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Nach 1 h bei -78°C werden 27 mg des Aldehyds **93** (0.138 mmol, 1.2 eq.) zugesetzt und weitere 4 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet, mit MTB-Ether (4x) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE (SM, PPh₃), PE/MTBE 35:1 (P), 2:1 (Spuren Aldehyd).

Experimentelle Daten

Ausbeute	36 mg (51%)
IH 585	MW 619.08 C ₃₆ H ₆₆ O ₄ Si ₂
¹H-NMR	7.27 – 7.30 (m, 2 H; PMB); 6.88 – 6.91 (m, 2 H; PMB); 5.36 – 5.56 (m, 4 H;
400 MHz	H-18 + H-17 + H-12 + H-11); 4.47 (s, 2 H; OCH ₂ Ar _{PMB}); 4.06 (d, <i>J</i> = 8.3
CDCl ₃	Hz, 1 H; H-16); 3.83 (s, 3 H; OMe _{PMB}); 3.55 (dd, <i>J</i> = 6.6, 3.8 Hz, 1 H; H-
Zuordnung durch	14); 3.45 – 3.49 (m, 2 H; H-9); 2.15 . 2.40 (m, 4 H; H-13 + H-10); 1.70 (d, <i>J</i>
¹ H- ¹ H COSY	= 4.7 Hz, 3 H; H-19); 1.06 (br. s, 21 H; TIPS); 0.93 (s, 3 H; Me); 0.91 (s, 9
	H; TBS); 0.87 (s, 3 H; Me'); 0.04 (s, 3 H; TBS); 0.02 (s, 3 H; TBS).
¹³C-NMR	159.16 (C _q ; PMB); 132.02 (CH; C-12/C-11); 130.68 (CH; C-18); 130.58 (C _q ;
100 MHz	PMB); 129.19 (CH; PMB); 127.66 (CH; C-17); 125.71 (CH; C-11/C-12);
CDCl ₃	113.77 (CH; PMB); 79.11 (CH; C-16); 76.96 (CH; C-14); 72.54 (CH ₂ ;
Zuordnung durch	OCH ₂ Ar _{PMB}); 69.59 (CH ₂ ; C-9); 55.26 (CH ₃ ; OMe _{PMB}); 44.75 (C _q ; C-15);
HMQC	31.20 (CH ₂ ; C-13/C-10); 28.33 (CH ₂ ; C-13/C-10); 26.20 (CH ₃ ; TBS); 20.14
	(CH ₃ ; Me); 19.87 (CH ₃ ; Me'); 18.39 (C _q ; TBS); 18.37 (CH ₃ ; TIPS); 18.26
	(CH ₃ ; TIPS); 17.70 (CH ₃ ; C-19); 12.87 (CH; TIPS); -3.06 (CH ₃ ; TBS); -4.08
	(CH ₃ ; TBS).
IR	2930 m, 2862 m, 1668 w, 1613 w, 1587 w, 1513 m, 1463 m, 1385 w, 1360
GG ATR	m, 1301 w, 1247 s, 1172 w, 1080 s, 1041 s, 1006 m, 975 m, 932 m, 882 m,
	833 s, 808 s, 773 s, 674 s.
MS	620 (1.02); 619 (1.74); 577 (1.13); 576 (1.93); 575 (3.39); 563 (1.78); 561
120°C	(3.32); 416 (4.67); 414 (10.72); 413 (27.87); 399 (4.01); 357 (2.37); 349
	(5.97); 343 (3.33); 341 (5.12); 321 (4.71); 317 (26.72); 315 (27.72); 303
	(25.52); 281 (28.00); 277 (18.47); 262 (10.24); 256 (26.00); 246 (10.12); 231
	(13.63); 229 (36.06); 228 (100); 225 (21.56); 205 (10.14); 203 (28.04); 201
	(20.39); 199 (27.87); 185 (55.55); 171 (43.04); 157 (43.90); 129 (98.90); 121
	(88.46); 73 (71.26).
HR-MS	C ₃₆ H ₆₇ O ₄ Si ₂ = M ⁺ + H
	berechnet: 619.4578 gefunden: 619.4575

2-[4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5-dimethyl-6-triisopropylsilanyloxy-nona-1,7-dienyl]-3-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-oxirane



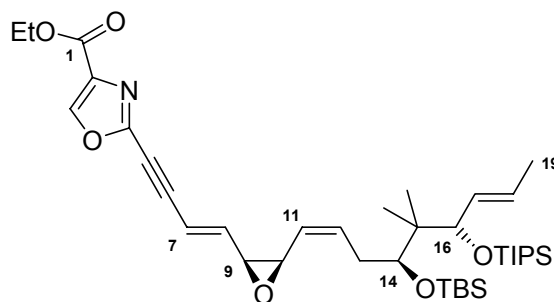
192

35 mg des Iodids **187** (0.062 mmol, 1.0 eq.) werden mit 33 mg PPh₃ (0.123 mmol, 2.0 eq.) versetzt und unter Ar bei 90°C geschmolzen. Die Schmelze wird weitere 16 h leicht gerührt. Die erkaltete Schmelze wird in 0.41 mL abs. THF (0.15 M) aufgelöst, auf -78°C abgekühlt und mit 86 µL NaHMDS-Lösung (1.0 M in THF; 0.086 mmol, 1.4 eq.) versetzt. Nach 1 h bei -78°C werden 19 mg des Epoxyaldehyds **ent-170** (0.086 mmol, 1.4 eq.) zugesetzt und 3 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 35:1 (PPh₃), 10:1 (P), 2:1 (SM).

Ausbeute	18 mg (45%)
IH 588	MW 647.09 C ₃₇ H ₆₆ O ₅ Si ₂
¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	7.28 – 7.31 (m, 2 H; PMB); 6.88 – 6.91 (m, 2 H; PMB); 5.83 (dt _{ddd} , <i>J</i> = 11.2, 7.0 – 7.5 Hz, 1 H; H-12); 5.45 – 5.56 (m, 2 H; H-17 + H-18); 5.18 (br. dd _{dt} , <i>J</i> = 11.0, 8.5 Hz, 1 H; H-11); 4.47 – 4.60 (m, 2 H; OCH ₂ Ar _{PMB}); 4.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H; H-16); 3.82 (s, 3 H; OMe _{PMB}); 3.66 – 3.70 (m, 2 H; H-8); 3.58 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz: 1 H; H-14); 3.53 (dd, <i>J</i> = 11.3, 6.5 Hz, 1 H; H-10); 3.35 (dt, <i>J</i> = 6.4, 4.3 Hz, 1 H; H-9); 2.39 (m, 2 H; H-13); 1.70 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3 H; H-19); 1.06 (br. s, 21 H; TIPS); 0.94 (s, 3 H; Me); 0.92 (s, 9 H; TBS); 0.89 (s, 3 H; Me ^c); 0.05 (s, 3 H; TBS); 0.04 (s, 3 H; TBS).
¹³C-NMR 100 MHz CDCl ₃	159.33 (C _q ; PMB); 136.57 (CH; C-11/C-12); 132.01 (CH; C-18); 130.03 (C _q ; PMB); 129.41 (CH; PMB); 127.75 (CH; C-17); 123.65 (CH; C-11/C-12); 113.84 (CH; PMB); 79.29 (CH; C-16); 76.85 (CH; C-14); 72.90 (CH ₂ ; OCH ₂ Ar _{PMB}); 68.25 (CH ₂ ; C-8); 56.81 (CH; C-9/C-10); 55.27 (CH ₃ ; OMe _{PMB}); 51.98 (CH; C-9/C-10); 44.73 (C _q ; C-15); 31.57 (CH ₂ ; C-13); 26.17 (CH ₃ ; TBS); 20.37 (CH ₃ ; Me); 19.98 (CH ₃ ; Me ^c); 18.39 (C _q ; TBS); 18.37 (CH ₃ ; TIPS); 18.25 (CH ₃ ; TIPS); 17.70 (CH ₃ ; C-19); 12.85 (CH; TIPS); -2.95 (CH ₃ ; TBS); -4.01 (CH ₃ ; TBS).
IR GG ATR	2929 m, 2891 m, 2863 m, 1668 w, 1613 w, 1586 w, 1513 m, 1463 m, 1385 m, 1360 m, 1322 w, 1302 m, 1248 s, 1173 m, 1080 s, 1041 s, 1006 m, 975 m, 930 m, 882 m, 826 s, 808 s, 773 s, 675 m, 584 w.
MS 100°C	648 (1.23); 607 (0.95); 605 (3.20); 604 (6.28); 535 (4.06); 534 (7.74); 496 (4.14); 494 (3.61); 466 (7.48); 378 (3.00); 377 (8.07); 375 (3.92); 369 (5.42); 358 (4.13); 355 (8.79); 347 (5.66); 333 (4.30); 319 (4.53); 315 (16.25); 313 (7.43); 294 (17.06); 293 (12.10); 277 (17.94); 263 (17.84); 262 (33.10); 239 (17.86); 228 (100); 204 (25.96); 199 (27.88); 186 (34.90); 183 (30.49); 157 (31.97); 149 (30.73); 137 (27.97); 129 (31.88); 121 (99.00);
Drehwert	[α] _D ²⁰ = + 16.1° (c = 1.18, CHCl ₃)

2-(4-{3-[4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-5,5-dimethyl-6-triisopropylsilyloxy-nona-1,7-dienyl]-oxiranyl}-but-3-en-1-ynyl)-oxazole-4-carboxylic acid ethyl ester

**194**

53 mg des Iodids **187** (0.09 mmol, 2.0 eq.) werden mit 43 mg PPh₃ (0.165 mmol, 3.6 eq.) versetzt und unter Ar bei 90°C geschmolzen. Die Schmelze wird weitere 16 h leicht gerührt. Die erkaltete Schmelze wird in 0.6 mL abs. THF (0.15 M) gelöst, auf -78°C abgekühlt und mit 57 µL NaHMDS-Lösung (2.0 M in THF; 0.114 mmol, 2.5 eq.) versetzt. Nach 1 h bei -78°C werden 10 mg des Epoxyaldehyds **193** (0.038 mmol, 1.0 eq.) zugesetzt und für weitere 3 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet, mit MTBE-Ether extrahiert (6x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 20:1, 10:1 (P)

Ausbeute 5.4 mg (21%) *Z:E* = 5.4 : 1.0

IH 694 MW 686.09 C₃₈H₆₃NO₆Si₂

¹H-NMR 8.20 (s, 1 H; H-3); 6.32 (dd, *J* = 16.0, 6.8 Hz, 1 H; H-8); 6.05 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H; H-7); **5.88** (dt, *J* = **11.2**, 6.8 – 7.4 Hz, 1 H; **H-12**); 5.41 – 5.52 (m, 2 H; H-17 + H-18); **5.20** (dd_{ddt}, *J* = **11.0**, 8.7 Hz, 1 H; **H-11**); 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H; OEt); 4.03 (dd, *J* = 5.4, 2.9 Hz, 1 H; H-16); 3.86 (dd_{dd}, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1 H; H-10); 3.65 (dd_{dd}, *J* = 6.9, 4.2 Hz, 1 H; H-9); 3.57 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H; H-14); 2.36 – 2.41 (m, 2 H; H-13); 1.69 (d, *J* = 4.4 Hz, 3 H; H-19); 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; OEt); 1.04 (br. s, 21 H; TIPS); 0.93 (s, 3 H; Me); 0.90 (s, 9 H; TBS); 0.88 (s, 3 H; Me'); 0.04 (s, 3 H; TBS); 0.02 (s, 3 H; TBS).

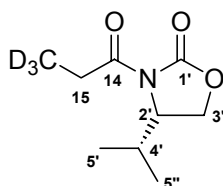
¹³C-NMR 160.49 (C_q; C-1); 146.97 (C_q; C-4); 144.26 (CH; C-3); 143.00 (CH; C-11/C-12); 137.62 (CH; C-7/C-8); 134.61 (C_q; C-2); 131.99 (CH; C-18); 127.78 (CH; C-17); 122.92 (CH; C-11/C-12); 111.82 (CH; C-7/C-8); 90.09 (C_q; C-5/C-6); 79.33 (CH; C-16); 77.62 (C_q; C-5/C-6); 76.76 (CH; C-14); 61.48 (CH₂; OEt); 57.44 (CH; C-9/C-10); 55.62 (CH; C-9/C-10); 44.72 (C_q; C-15); 31.75 (CH₂; C-13); 26.16 (CH₃; TBS); 20.41 (CH₃; Me); 19.96 (CH₃; Me'); 18.38 (C_q; TBS); 18.37 (CH₃; TIPS); 18.25 (CH₃; TIPS); 17.73 (CH₃; C-19); 14.24 (CH₃; OEt); 12.84 (CH; TIPS); -2.94 (CH₃; TBS); -4.02 (CH₃; TBS).

IR 2929 m, 2864 m, 1747 m, 1725 m, 1573 w, 1543 w, 1464 m, 1369 w, 1306 m, 1251 m, 1143 m, 1114 m, 1081 m, 1051 m, 977 w, 952 w, 930 w, 882 w,

835 m, 809 m, 773 m, 714 w, 681 w.
ESI-MS $C_{38}H_{63}NO_6Si_2Na = M^+ + Na$
berechnet: 708.4092 gefunden: 708.4103

Versuche zu Kapitel 8.3

4-Isopropyl-3-propionyl-oxazolidin-2-one-d₃



225

1.13 g *N*-Acetyloxazolidinon **224** (6.62 mmol, 1.0 eq.) werden in 20 mL abs. DME und 20 mL abs. THF (0.16 M) vorgelegt und bei -78°C mit 8.28 mL NaHMDS-Lösung (1.0 M in THF; 8.28 mmol, 1.25 eq.) tropfenweise versetzt. Nach zusätzlichen 15 min bei -78°C werden 2.4 g CD_3I (16.56 mmol, 2.5 eq.) in 2.0 mL abs. THF zugesetzt. Nach weiteren 4 h bei -78°C wird mit ges. NH_4Cl -Lösung und etwas 1N HCl gequench, mit Essigester extrahiert (4x) und über Na_2SO_4 getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 5:1.

Ausbeute 706 mg (57%)

IH 616 / IH 631 MW 188.19 $C_9H_{12}D_3NO_3$

IH 637

¹H-NMR 4.44 (dt, $J = 8.4, 3.3 - 3.5$ Hz, 1 H; H-2'); 4.27 (t, $J = 8.3 - 9.0$ Hz, 1 H; H-3'a); 4.21 (dd, $J = 9.1, 3.1$ Hz, 1 H; H-3'b); 2.93 (br. m_{dd}, 2 H; H-15); 2.34 - 2.42 (m, 1 H; H-4'); 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H; H-5'); 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H; H-5'').

¹³C-NMR 174.05 (C_q ; C-14); 154.09 (C_q ; C-1'); 63.35 (CH_2 ; C-3'); 58.38 (CH ; C-2'); 125 MHz 28.87 (CH_2 ; C-15); 17.91 (CH_3 ; C-5'); 14.62 (CH_3 ; C-5''); 7.62 (C_q , sept., $J = 19.5$ Hz; CD_3).

Zuordnung durch

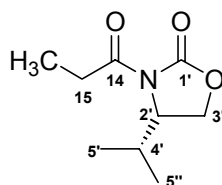
HMBC

IR 2964 m, 2877 m, 1771 s, 1698 s, 1486 w, 1466 w, 1371 s, 1301 m, 1243 m, GG ATR 1198 s, 1142 m, 1120 m, 1099 m, 1057 m, 1019 m, 1005 m, 974 m, 948 w, 871 w, 801 w, 773 m, 756 m, 725 m, 693 m, 661 m, 613 w.

MS 205 (zweifache Alkylierung, 10.85); 191 (1.79); 190 (3.11); 189 (17.09); **188**

RT	(76.54); 182 (1.43); 173 (3.01); 171 (5.65); 162 (6.89); 156 (12.65); 146 (25.64); 145 (100); 144 (19.96); 143 (25.98); 131 (27.60); 130 (17.93); 129 (10.23); 128 (20.86); 114 (14.96); 86 (38.29); 85 (46.23).
Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = +97^\circ$ (c = 1.07, CHCl ₃)

4-Isopropyl-3-propionyl-oxazolidin-2-one

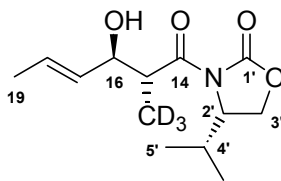


226

200 mg Evans-Oxazolidinon **222** (1.55 mmol, 1.0 eq.) werden in 5 mL abs. THF (0.3 M) vorgelegt und bei -78°C mit 1.4 mL *n*-Buthyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan; 2.17 mmol, 1.4 eq.) so langsam versetzt, dass eine homogene Lösung erhalten bleibt. Nach 1 h bei -78°C werden 0.2 mL Propionylchlorid (2.325 mmol, 1.5 eq.) langsam zugetropft, 2 h bei -78°C gerührt, mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet, mit DCM extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 5:1 (P).

Ausbeute	280 mg (98%)
IH 620	MW 185.22 C ₉ H ₁₅ NO ₃
¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	4.44 (dt _{ddd} , <i>J</i> = 8.3, 3.3 Hz, 1 H; H-2'); 4.27 (t, <i>J</i> = 8.1 – 9.1 Hz, 1 H; H-3'a); 4.21 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.1 Hz, 1 H; H-3'b); 2.85 – 3.03 (m _{dd} , 2 H; H-15); 2.32 – 2.44 (m, 1 H; H-4'); 1.17 (t, <i>J</i> = 7.3, 3 H; CH ₃); 0.92 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3 H; H-5'); 0.88 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H; H-5'').
¹³C-NMR 100 MHz CDCl ₃	174.01 (C _q ; C-14); 154.08 (C _q ; C-1'); 63.34 (CH ₂ ; C-3'); 58.37 (CH; C-2'); 29.08 (CH ₂ ; C-15); 28.36 (CH; C-4'); 17.90 (CH ₃ ; C-5'); 14.61 (CH ₃ ; C-5''); 8.39 (CH ₃ ; Me).
IR GG ATR	2965 m, 2878 m, 1772 s, 1699 s, 1487 m, 1463 m, 1387 s, 1372 s, 1301 m, 1243 s, 1202 s, 1143 m, 1119 m, 1070 s, 1024 m, 982 m, 947 m, 895 w, 806 m, 773 m, 757 m, 739 w, 699 m.
MS RT	187 (2.50); 186 (12.44); 185 (76.18); 156 (11.53); 143 (24.45); 142 (100); 141 (15.62); 130 (30.10); 117 (11.51); 114 (16.83); 100 (13.03); 86 (72.73); 85 (74.67).
HR-MS	C ₉ H ₁₅ O ₃ N = M ⁺ berechnet: 185.1052 gefunden: 185.1054

3-(3-Hydroxy-2-methyl-hex-4-enoyl)-4-isopropyl-oxazolidin-2-one-d₃

229

50 mg des deuterierten Oxazolidinons **225** (0.266 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.8 mL abs. Et₂O (0.3 M) vorgelegt und bei -10°C nacheinander mit 0.53 mL Bu₂BOTf-Lösung (1.0 M in DCM; 0.53 mmol, 2.0 eq.) und 53.5 µL DIPEA (0.31 mmol, 1.15 eq.) versetzt und für 45 min bei 0°C gerührt. Nachdem auf -78°C abgekühlt worden ist, werden 28 mg Crotonaldehyd (0.4 mmol, 1.5 eq.) in 0.3 mL abs. Et₂O zugetropft und für weitere 2 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit pH-7-Pufferlösung gequenscht und mit MTB-Ether extrahiert (4x). Nach Entfernen der Lösemittel wird der Rückstand in 4 mL abs. MeOH aufgenommen und bei 0°C langsam mit 0.8 mL 30%iger H₂O₂-Lösung versetzt. Nach 1 h wird mit dest. H₂O verdünnt, die Lösung am Roti stark eingengt, der Rückstand mit MTB-Ether und 1N HCl aufgenommen und mit MTB-Ether extrahiert (4x). Die vereinten organischen Extrakte werden mit ges. NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 8:1, 5:1, 2:1 (P).

Ausbeute 50.7 mg (74%); *anti*/Nicht-Evans-*syn* = 4.0 : 1.0

IH 648 / IH 656 MW 258.29 C₁₃H₁₈NO₄D₃

IH 657 / IH B58

¹H-NMR 5.74 (dq, *J* = 15.3, 6.5, 0.9 Hz, 1 H; H-18); 5.51 (ddq, *J* = 15.3, 7.0, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.46 (dt, *J* = 8.3, 3.4 – 3.6 Hz, 1 H; H-2'); 4.19 – 4.30 (m, 2 H; H-3'); 4.15 (br. q, *J* = 6.5 – 6.7 Hz, 1 H; H-16); 3.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H; H-15); 2.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H; OH); 2.34 – 2.43 (m, 1 H; H-4'); 1.71 (dd, *J* = 6.4, 0.8 Hz, 3 H; H-19); 0.92 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H; H-5'); 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H; H-5'').

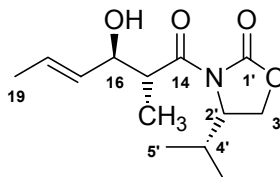
¹³C-NMR 176.44 (C_q; C-14); 154.11 (C_q; C-1'); 131.64 (CH; C-17/C-18); 128.59 (CH; C-17/C-18); **75.65** (CH; C-16); 63.21 (CH₂; C-3'); 58.74 (CH; C-2'); 42.84 (CH; C-15); 28.38 (CH; C-4'); 17.87 (CH₃; C-5'); 17.66 (CH₃; C-19); 14.53 (CH₃; C-5''); **13.52** (sept., *J* = **19.8 Hz**, CD₃).

IR 3523 br, 2964 m, 2878 m, 1766 s, 1690 s, 1492 m, 1468 w, 1384 s, 1303 s, GG ATR 1243 s, 1201 s, 1145 m, 1123 m, 1093 m, 1072 m, 1055 m, 1018 s, 977 s, 909 w, 882 m, 798 w, 777 w, 755 w, 717 m, 671 w.

MS 259 (M⁺+1, 2.71); 258 (M⁺, 7.91); 228 (3.71); 226 (4.25); 211 (3.62); 191 (5.26); 189 (13.79); 188 (100); 156 (7.74); 145 (13.80); 131 (31.78); 130 (63.04); 129 (37.11); 114 (17.81); 112 (10.00); 111 (10.76); 101 (8.81); 87

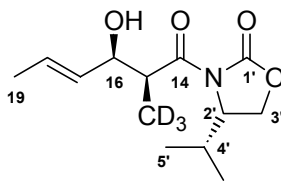
	(30.67); 86 (52.30).
HR-MS	$C_{13}H_{18}NO_4D_3 = M^+$ berechnet: 258.1659 gefunden: 258.1656
Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$ (c = 1.17, $CHCl_3$) aus IH 656 $[\alpha]_D^{20} = +46^\circ$ (c = 1.11, $CHCl_3$) aus IH 657

3-(3-Hydroxy-2-methyl-hex-4-enoyl)-4-isopropyl-oxazolidin-2-one



Die Vergleichssubstanz wurde analog zum deuterierten Baustein synthetisiert.

	MW 255.15 $C_{13}H_{21}NO_4$
1H-NMR 400 MHz $CDCl_3$	5.75 (dq, $J = 15.3, 6.5, 0.9$ Hz, 1 H; H-18); 5.51 (ddq, $J = 15.3, 7.0, 1.6$ Hz, 1 H; H-17); 4.46 (dt, $J = 8.0, 3.6$ Hz, 1 H; H-2 $'$); 4.19 – 4.30 (m, 2 H; H-3 $'$); 4.15 (br. t, $J = 6.6$ Hz, 1 H; H-16); 3.97 (quin, $J = 7.1$ Hz, 1 H; H-15); 2.61 (br. s, 1 H; OH); 2.32 – 2.43 (m, 1 H; H-4 $'$); 1.71 (dd, $J = 6.5, 0.8$ Hz, 3 H; H-19); 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H; CH_3); 0.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H; H-5 $'$); 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H; H-5 $''$).
IR GG ATR	3526 br, 2964 m, 2878 w, 1767 s, 1691 s, 1492 w, 1461 m, 1377 s, 1302 s, 1252 m, 1201 s, 1146 m, 1122 m, 1091 s, 1046 m, 1013 s, 978 s, 965 s, 899 m, 821 w, 776 m, 762 m, 751 m, 707 m.
MS 60°C	257 ($M^+ + 1$, 4.40); 256 (M^+ , 21.77); 238 (5.50); 233 (6.59); 213 (5.36); 207 (3.23); 188 (14.12); 186 (35.25); 185 (100); 156 (31.97); 145 (21.01); 143 (11.02); 142 (35.08); 131 (33.29); 130 (91.60); 126 (50.36); 114 (35.26); 111 (36.76); 109 (33.64); 98 (34.05); 86 (63.60).
HR-MS	$C_{13}H_{21}NO_4 = M^+$ berechnet: 255.1471 gefunden: 255.1465
Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = +44^\circ$ (c = 1.2, $CHCl_3$)

3-(3-Hydroxy-2-methyl-hex-4-enoyl)-4-isopropyl-oxazolidin-2-one-d₃**230**

60.4 mg des deuterierten Oxazolidinons **225** (0.321 mmol, 1.0 eq.) werden in 1.1 mL abs. Et₂O (0.3 M) vorgelegt und bei -10°C nacheinander mit 370 µL Bu₂BOTf-Lösung (1.0 M in DCM; 0.369 mmol, 1.15 eq.) und 73 µL DIPEA (0.42 mmol, 1.3 eq.) versetzt und für 45 min bei 0°C gerührt. Nachdem auf -78°C abgekühlt worden ist, werden 34 mg Crotonaldehyd (0.48 mmol, 1.5 eq.) in 0.3 mL abs. Et₂O zugetropft und für weitere 3 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit pH-7-Pufferlösung gequenscht und mit MTB-Ether extrahiert (4x). Nach Entfernen der Lösemittel wird der Rückstand in 4 mL abs. MeOH aufgenommen und bei 0°C langsam mit 1.0 mL 30%iger H₂O₂-Lösung versetzt. Nach 1 h wird mit dest. H₂O verdünnt, die Lösung am Roti stark eingengt, der Rückstand mit MTB-Ether und 1N HCl aufgenommen und mit MTB-Ether extrahiert (4x). Die vereinten organischen Extrakte werden mit ges. NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 5:1, 2:1 (P).

Ausbeute 71.1 mg (86%); Evans-*syn/anti* = 8.2 : 1.0

IH C35 / IH B56 MW 258.17 C₁₃H₁₈NO₄D₃

IH B60

¹H-NMR 5.75 (dq, *J* = 15.3, 6.5, 1.2 Hz, 1 H; H-18); 5.50 (ddq, *J* = 15.3, 6.4, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.47 (ddd, *J* = 8.22, 4.0, 3.2 Hz, 1 H; H-2'); 4.39 – 4.43 (m, 1 H; H-16); 4.20 – 4.31 (m, 2 H; H-2'); 3.84 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H; H-15); 2.92 (br, 1 H; OH); 2.30 – 2.39 (m, 1 H; H-4'); 1.71 (ddd, *J* = 6.5, 1.6, 1.0 Hz, 3 H; H-19); 0.92 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H; H-5'); 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H; H-5'').

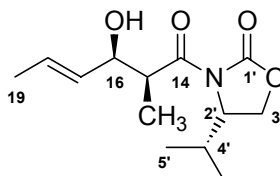
¹³C-NMR 176.94 (C_q; C-14); 153.61 (C_q; C-1'); 130.21 (CH; C-17/C-18); 127.99 (CH; C-17/C-18); **72.43** (CH; C-16); 63.35 (CH₂; C-3'); 58.29 (CH; C-2'); 42.58 (CH; C-15); 28.37 (CH; C-4'); 17.83 (CH₃; C-5'); 17.67 (CH₃; C-19); 14.67 (CH₃; C-5''); **10.74** (sept., *J* = **19.7 Hz**, CD₃).

IR 3412 m, 3282 br, 3075 w, 2965 m, 1772 s, 1695 m, 1608 m, 1563 m, 1540 m, 1487 w, 1453 m, 1381 s, 1298 m, 1199 s, 1057 s, 1026 s, 969 s, 915 w, 880 w, 858 m, 880 w, 773 w, 729 w.

MS 259 (M⁺+1, 10.46); 258 (M⁺, 31.62); 240 (9.37); 225 (5.68); 222 (4.76); 215 (5.97); 190 (17.57); 189 (36.43); 188 (99.26); 187 (13.59); 173 (20.86); 171 (10.34); 157 (18.13); 156 (30.05); 145 (32.01); 131 (66.60); 130 (100); 129 (90.96); 114 (48.42); 111 (33.40); 101 (40.74); 85 (87.84); 71 (76.44).

HR-MS	$C_{13}H_{18}NO_4D_3 = M^+$ berechnet: 258.1659 gefunden: 258.1660
Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = +77.1^\circ$ (c = 1.08, $CHCl_3$) aus IH B56 $[\alpha]_D^{20} = +80.2^\circ$ (c = 1.06, $CHCl_3$) aus IH B60

3-(3-Hydroxy-2-methyl-hex-4-enoyl)-4-isopropyl-oxazolidin-2-one



Die Vergleichssubstanz wurde analog zum deuterierten Baustein synthetisiert.

MW 255.31 $C_{13}H_{21}NO_4$

1H -NMR 5.75 (dq, $J = 15.3, 6.5, 1.1$ Hz, 1 H; H-18); 5.50 (ddq, $J = 15.3, 6.4, 1.6$ Hz, 1 H; H-17); 4.47 (dt, $J = 8.1, 3.1 - 3.4$ Hz, 1 H; H-2'); 4.40 (m, 1 H; H-16); $CDCl_3$ 4.20 – 4.31 (m, 2 H; H-3'); **3.87** (dq, $J = 7.1, 3.8$ Hz, 1 H; H-15); 2.89 (br. s, 1 H; OH); 2.30 – 2.39 (m, 1 H; H-4'); 1.71 (ddd, $J = 6.5, 1.4, 1.0$ Hz, 3 H; H-19); 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H; CH_3); 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H; H-5'); 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H; H-5'').

^{13}C -NMR 176.85 (C_q ; C-14); 153.59 (C_q ; C-1'); 130.22 (CH; C-17/C-18); 127.94 (CH; C-17/C-18); **72.44** (CH; C-16); 63.32 (CH_2 ; C-3'); 58.26 (CH; C-2'); 42.74 (CH; C-15); 28.34 (CH; C-4'); 17.79 (CH_3 ; C-5'); 17.64 (CH_3 ; C-19); 14.64 (CH_3 ; C-5''); **11.51** (CH_3 ; CH_3).

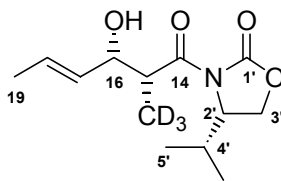
IR 3469 br, 2965 m, 2878 w, 1772 s, 1695 s, 1487 w, 1456 m, 1374 s, 1300 m, GG ATR 1200 s, 1142 w, 1120 m, 1054 m, 1015 m, 966 s, 926 w, 772 m, 706 m.

MS 258 (5.76); 257 (28.44); 238 (4.91); 223 (6.39); 213 (4.78); 187 (10.52); 186 (32.09); 185 (100); 170 (18.02); 156 (28.59); 142 (35.62); 131 (28.63); 130 (99.63); 129 (31.34); 126 (61.16); 118 (27.04); 114 (34.15); 111 (37.86); 98 (36.74); 86 (62.39).

HR-MS $C_{13}H_{21}NO_4 = M^+$
berechnet: 255.1471 gefunden: 255.1464

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +75^\circ$ (c = 1.2, $CHCl_3$)

3-(3-Hydroxy-2-methyl-hex-4-enoyl)-4-isopropyl-oxazolidin-2-one-d₃



231

45.5 mg des deuterierten Oxazolidinons **225** (0.242 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.8 mL abs. DCM (0.3 M) vorgelegt und bei -10°C nacheinander mit 0.29 mL Bu₂BOTf-Lösung (1.0 M in DCM; 0.290 mmol, 1.2 eq.) und 49 µL DIPEA (0.278 mmol, 1.15 eq.) versetzt und für 45 min bei 0°C gerührt. Nachdem auf -78°C abgekühlt worden ist, werden im Abstand von fünf Minuten 0.29 mL TiCl₄-Lösung (1.0 M in DCM; 0.290 mmol, 1.2 eq.) und 21 mg Crotonaldehyd (0.29 mmol, 1.2 eq.) in 0.3 mL abs. DCM zugetropft und für weitere 3 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit pH-7-Pufferlösung gequenscht und mit MTB-Ether extrahiert (4x). Nach Entfernen der Lösemittel wird der Rückstand in 4 mL abs. MeOH aufgenommen und bei 0°C langsam mit 0.8 mL 30%iger H₂O₂-Lösung versetzt. Nach 1 h wird mit dest. H₂O verdünnt, die Lösung am Roti stark eingeeengt, der Rückstand mit MTB-Ether und 1N HCl aufgenommen und mit MTB-Ether extrahiert (4x). Die vereinten organischen Extrakte werden mit ges. NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 5:1, 2:1 (P).

Ausbeute 34.7 mg (56%; 73% borsm); Nicht-Evans-*syn/anti* = 2.0:1.0.

IH D44 / IH C58 MW 258.29 C₁₃H₁₈NO₄D₃

¹H-NMR 5.76 (dq, *J* = 15.3, 6.5, 1.1 Hz, 1 H; H-18); 5.50 (ddq, *J* = 15.3, 6.8, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.47 (dt, *J* = 8.4, 3.3 – 3.8 Hz, 1 H; H-2'); 4.40 (m, 1 H; H-16); CDCl₃ 4.20 – 4.31 (m, 2 H; H-3'); **3.98** (d, *J* = 4.3, 1 H; H-15); 2.61 (br. s, 1 H; OH); 2.30 – 2.39 (m, 1 H; H-4'); 1.71 (ddd, *J* = 6.5, 1.5, 0.7 Hz, 3 H; H-19); 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H; H-5'); 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H; H-5'').

¹³C-NMR 175.74 (C_q; C-14); 154.09 (C_q; C-1'); 130.23 (CH; C-17/C-18); 128.44 (CH; C-17/C-18); **73.66** (CH; C-16); 63.29 (CH₂; C-3'); 58.57 (CH; C-2'); 42.52 (CH; C-15); 28.50 (CH; C-4'); 17.87 (CH₃; C-5'); 17.68 (CH₃; C-19); 14.61 (CH₃; C-5''); CD₃ nicht aufgelöst.

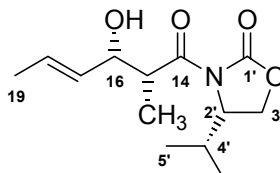
IR 3526 br, 2963 m, 2877 w, 1768 s, 1692 s, 1488 w, 1466 w, 1373 s, 1300 m, GG ATR 1199 s, 1143 m, 1121 m, 1094 m, 1058 m, 1027 m, 970 m, 912 w, 881 m, 799 w, 774 w, 755 w, 720 w.

MS 259 (M⁺+1; 3.80); 258 (29.97); 215 (11.86); 189 (39.79); 188 (100); 171 (8.12); 156 (22.52); 146 (8.58); 145 (57.99); 130 (93.11); 129 (78.18); 128 (39.89); 114 (60.15); 112 (35.33); 101 (58.02); 86 (73.25); 85 (83.96).

HR-MS C₁₃H₁₈NO₄D₃ = M⁺

	berechnet: 258.1659	gefunden: 258.1662
Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = +53^\circ$ (c = 2.2, CHCl ₃)	

3-(3-Hydroxy-2-methyl-hex-4-enoyl)-4-isopropyl-oxazolidin-2-one



Die Vergleichssubstanz wurde analog zum deuterierten Baustein synthetisiert.

MW 255.31 C₁₃H₂₁NO₄

¹H-NMR	5.76 (dq, <i>J</i> = 15.3, 6.5, 1.1 Hz, 1 H; H-18); 5.51 (ddq, <i>J</i> = 15.3, 6.7, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.47 (dt, <i>J</i> = 8.5, 3.3 – 3.7 Hz, 1 H; H-2'); 4.40 (m, 1 H; H-16);
400 MHz	4.20 – 4.31 (m, 2 H; H-3'); 4.00 (qd, <i>J</i> = 6.9, 4.5 Hz, 1 H; H-15); 2.62 (br. s, 1 H; OH); 2.30 – 2.39 (m, 1 H; H-4'); 1.71 (ddd, <i>J</i> = 6.5, 1.4, 0.8 Hz, 3 H; H-19); 1.16 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H; CH ₃); 0.93 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3 H; H-5'); 0.90 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H; H-5'').
CDCl ₃	

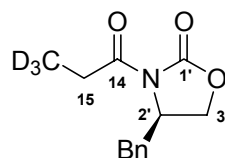
IR	3479 br, 2965 m, 2877 w, 1770 s, 1694 s, 1487 w, 1457 m, 1372 s, 1300 m,
GG ATR	1201 s, 1143 m, 1120 m, 1054 m, 1015 m, 988 m, 965 m, 926 w, 884 w, 766 m, 707 m.

MS	257 (M ⁺ +1, 5.57); 256 (M ⁺ , 27.88); 213 (14.44); 207 (4.21); 187 (7.62); 186 (42.95); 185 (92.48); 171 (4.46); 170 (5.74); 157 (5.53); 156 (27.02); 143 (8.91); 142 (45.95); 141 (8.34); 131 (28.51); 130 (100); 127 (46.43); 126 (64.96); 114 (45.11); 111 (46.23); 98 (46.35); 86 (66.45); 85 (73.93).
60°C	

HR-MS	C ₁₃ H ₂₁ NO ₃ = M ⁺
	berechnet: 255.1471 gefunden: 255.1469

Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = +60^\circ$ (c = 0.95, CHCl ₃)
-----------------	--

4-Benzyl-3-propionyl-oxazolidin-2-one-d₃



228

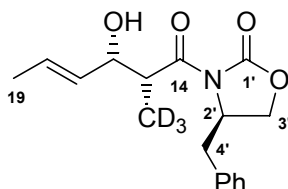
1.73 g des *N*-Acetyloxazolidinons **227** (7.90 mmol, 1.0 eq.) werden in 18 mL abs. DME und 12 mL abs. THF (0.26 M) vorgelegt und bei -78°C mit 4.74 mL NaHMDS-Lösung (2.0 M in THF; 9.48 mmol, 1.2 eq.) tropfenweise versetzt. Nach zusätzlichen 15 min werden 2.52 g CD₃I (17.4

mmol, 2.2 eq.) in 3 mL abs. THF zugesetzt und weitere 4 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NH₄Cl-Lösung und etwas 1N HCl gequentscht, mit Essigester extrahiert (4x). Die vereinten organischen Extrakte werden mit ges. NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen, mit ges. Na₂S₂O₃ gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 5:1

Ausbeute	880.2 mg (47%)
IH 625 / IH 672	MW 236.24 C ₁₃ H ₁₂ NO ₃ D ₃
¹H-NMR	7.31 – 7.36 (m, 2 H; Ph); 7.25 – 7.30 (m, 1 H; Ph); 7.20 – 7.23 (m, 2 H; Ph);
400 MHz	4.64 – 4.71 (m, 1 H; H-2'); 4.20 (t _{dd} , <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H; H-3'a); 4.16 (dd, <i>J</i> =
CDCl ₃	9.2, 3.3 Hz, 1 H; H-3'b); 3.30 (dd, <i>J</i> = 13.3, 3.3 Hz, 1 H; CH ₂ Ph); 2.94 (m _{dd} , 2 H; H-15); 2.77 (dd, <i>J</i> = 13.4, 9.6 Hz, 1 H; CH ₂ Ph).
¹³C-NMR	174.04 (C _q ; C-14); 153.46 (C _q ; C-1'); 135.32 (C _q ; Ph); 129.37 (CH; Ph);
100 MHz	128.90 (CH; Ph); 127.28 (CH; Ph); 66.17 (CH ₂ ; C-3'); 55.11 (CH; C-2');
CDCl ₃	37.90 (CH ₂ ; CH ₂ Ph); 28.90 (CH ₂ ; C-15); 7.48 (C_q; Septett, <i>J</i> = 19.6 Hz, CD ₃).
IR	3013 w, 2919 w, 1774 s, 1697 s, 1481 w, 1454 m, 1371 s, 1244 s, 1198 s,
GG ATR	1104 m, 1075 m, 1050 m, 995 s, 834 w, 761 m, 736 m, 701 s, 660 w.
MS	236 (100); 225 (2.13); 219 (15.54); 191 (6.19); 151 (20.46); 145 (89.03); 134 (18.39); 133 (17.11); 128 (14.04); 123 (11.01); 117 (15.63); 116 (14.45); 115 (10.44); 92 (20.03); 91 (56.88).
HR-MS	C ₁₃ H ₁₂ O ₃ ND ₃ = M ⁺ berechnet: 236.1240 gefunden: 236.1246
Drehwert	[α] _D ²⁰ = -60.9° (c = 1.05, CHCl ₃)

4-Benzyl-3-(3-hydroxy-2-methyl-hex-4-enoyl)-oxazolidin-2-one-d₃



232

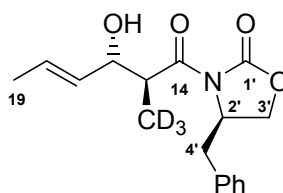
1.385 g des deuterierten Oxazolidinons **228** (5.86 mmol, 1.0 eq.) werden in 20 mL abs. Et₂O (0.3 M) vorgelegt und bei 0°C nacheinander mit 1.33 mL DIPEA (7.62 mmol, 1.3 eq.) und 6.74 mL Bu₂BOTf-Lösung (1.0 M in DCM; 6.74 mmol, 1.15 eq.) versetzt und für 45 min bei 0°C gerührt. Nachdem auf -78°C abgekühlt worden ist, werden 534 mg Crotonaldehyd (7.62 mmol, 1.3 eq.) in 1.0 mL abs. Et₂O zugetropft und für weitere 3 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit pH-7-Pufferlösung gequentscht und mit MTB-Ether extrahiert (4x).

Nach Entfernen der Lösemittel wird der Rückstand in 80 mL abs. MeOH aufgenommen und bei 0°C langsam mit 25 mL 30%iger H₂O₂-Lösung versetzt. Nach 90 min wird mit dest. H₂O verdünnt, die Lösung am Roti stark eingengt, der Rückstand mit MTB-Ether und 1N HCl aufgenommen und mit MTB-Ether extrahiert (4x). Die vereinten organischen Extrakte werden mit ges. NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 5:1, 2:1 (P).

Ausbeute	1.521 g (85%); Evans- <i>syn/anti</i> = 20:1.
IH B69	MW 306.33 C ₁₇ H ₁₈ NO ₄ D ₃
¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	7.31 – 7.36 (m, 2 H; Ph); 7.25 – 7.30 (m, 1 H; Ph); 7.19 – 7.22 (m, 2 H; Ph); 5.76 (dq, <i>J</i> = 15.3, 6.5, 1.1 Hz, 1 H; H-18); 5.52 (ddq, <i>J</i> = 15.3, 6.4, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.67 – 4.73 (m, 1 H; H-2'); 4.40 – 4.43 (m, 1H, H-16); 4.16 – 4.24 (m, 2 H; H-3'); 3.85 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1 H; H-15); 3.25 (dd, <i>J</i> = 13.4, 3.3 Hz, 1 H; H-4'a); 2.79 (dd, <i>J</i> = 13.4, 9.4 Hz, 1 H; H-4'b); 1.72 (br. d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3 H; H-19).
¹³C-NMR 100 MHz CDCl ₃	176.57 (C _q ; C-14); 153.11 (C _q ; C-1'); 135.05 (C _q ; Ph); 130.23 (CH; C-17/C-18); 129.37 (CH; Ph); 128.90 (CH; Ph); 128.15 (CH; C-17/C-18/Ph); 127.35 (CH; C-17/C-18/Ph); 72.76 (CH; C-16); 66.13 (CH ₂ ; C-3'); 55.13 (CH; C-2'); 42.64 (CH; C-15); 37.78 (CH ₂ ; C-4'); 17.67 (CH ₃ ; C-19); 10.51 (CD ₃ , sept., <i>J</i> = 19.6 Hz).
IR GG ATR	3500 br, 3029 w, 2918 m, 1774 s, 1696 s, 1604 w, 1497 w, 1481 w, 1454 m, 1372 s, 1290 w, 1207 s, 1104 m, 1075 m, 1052 m, 1002 m, 968 m, 914 w, 836 w, 761 m, 735 m, 701 s, 662 m.
MS 60°C	307 (M ⁺ + 1, 1.41); 306 (5.66); 288 (4.92); 237 (10.04); 236 (47.15); 191 (4.39); 179 (4.55); 178 (9.42); 158 (4.19); 151 (4.01); 145 (15.67); 140 (12.14); 134 (12.82); 130 (11.14); 129 (12.30); 117 (17.99); 116 (14.31); 95 (11.92); 92 (28.74); 91 (30.52); 84 (43.99); 72 (100).
HR-MS	C ₁₇ H ₁₈ NO ₄ D ₃ = M ⁺ berechnet: 306.1659 gefunden: 306.1662
Drehwert	[α] _D ²⁰ = -64.6° (c = 1.05, CHCl ₃)

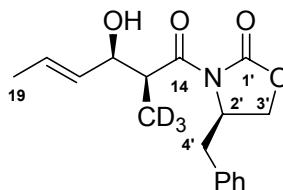
4-Benzyl-3-(3-hydroxy-2-methyl-hex-4-enoyl)-oxazolidin-2-one-d₃



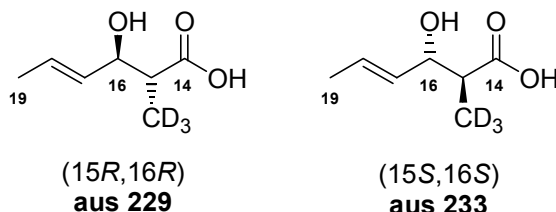
814 mg des deuterierten Oxazolidinons **228** (3.45 mmol, 1.0 eq.) werden in 12 mL abs. Et₂O (0.3 M) vorgelegt und bei 0°C nacheinander mit 6.89 mL Bu₂BOTf-Lösung (1.0 M in DCM; 6.89 mmol, 2.0 eq.) und 0.69 mL DIPEA (3.96 mmol, 1.15 eq.) versetzt und für 45 min bei 0°C gerührt. Nachdem auf -78°C abgekühlt worden ist, werden 290 mg Benzaldehyd (4.13 mmol, 1.2 eq.) in 2.0 mL abs. Et₂O zugetropft und für weitere 2 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit pH-7-Pufferlösung gequenscht und mit MTB-Ether extrahiert (4x). Nach Entfernen der Lösemittel wird der Rückstand in 70 mL abs. MeOH aufgenommen und bei 0°C langsam mit 18 mL 30%iger H₂O₂-Lösung versetzt. Nach 1h wird mit dest. H₂O verdünnt, die Lösung am Roti stark eingeengt, der Rückstand mit MTB-Ether und 1N HCl aufgenommen und mit MTB-Ether extrahiert (4x). Die vereinten organischen Extrakte werden mit ges. NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 5:1, 2:1 (P).

Ausbeute	754.5 mg (71%); <i>anti</i> /Nicht-Evans- <i>syn</i> 10:1
IH C74	MW 306.33 C ₁₇ H ₁₈ NO ₄ D ₃
¹H-NMR	7.31 – 7.36 (m, 2 H; Ph); 7.26 – 7.29 (m, 1 H; Ph); 7.23 – 7.26 (m, 2 H; Ph);
400 MHz	5.78 (dq, <i>J</i> = 15.2, 6.5, 0.8 Hz, 1 H; H-18); 5.55 (ddq, <i>J</i> = 15.3, 7.3, 1.6 Hz,
CDCl ₃	1 H; H-17); 4.66 – 4.73 (m, 1 H; H-2'); 4.14 – 4.25 (m, H-3' + H-16); 3.93 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H; H-15); 3.29 (dd, <i>J</i> = 13.5, 3.3 Hz, 1 H; H-4'a); 2.78 (dd, <i>J</i> = 13.6, 9.4 Hz, 1 H; H-4'b); 2.63 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H; OH); 1.74 (dd, <i>J</i> = 6.5, 1.1 Hz, 3 H; H-19).
¹³C-NMR	176.43 (C _q ; C-14); 153.48 (C _q ; C-1'); 135.23 (C _q ; Ph); 131.49 (CH; C-17/C-
100 MHz	18); 129.44 (CH; Ph); 128.97 (CH; C-17/C-18/Ph); 128.90 (CH; Ph); 127.29
CDCl ₃	(CH; C-17/C-18/Ph); 75.67 (CH; C-16); 65.96 (CH ₂ ; C-3'); 55.44 (CH; C- 2'); 43.10 (CH; C-15); 37.76 (CH ₂ ; C-4'); 17.70 (CH ₃ ; C-19); 13.66 (CD ₃ ; septett, <i>J</i> = 19.3 Hz).
IR	3473 m, 3020 w, 2918 m, 17.83 s, 1681 s, 1389 s, 1351 s, 1291 m, 1243 m,
GG ATR	1198 s, 1117 s, 1050 m, 1024 m, 1008 m, 968 s, 922 m, 833 w, 768 m, 758 m, 732 m, 718 m, 698 m.
MS	308 (2.87); 307 (7.07); 306 (M ⁺ , 18.06); 288 (37.91); 237 (23.62); 236 (100);
90°C	199 (12.64); 179 (16.00); 178 (30.78); 159 (8.30); 151 (7.62); 145 (31.87); 134 (42.27); 133 (29.24); 130 (30.11); 129 (29.72); 117 (46.18); 116 (27.28); 112 (25.53); 91 (93.66).
HR-MS	C ₁₇ H ₁₈ NO ₄ D ₃ = M ⁺
	berechnet: 306.1659 gefunden: 306.1650
Drehwert	[α] _D ²⁰ = -40.5° (c = 3.12, CHCl ₃)

4-Benzyl-3-(3-hydroxy-2-methyl-hex-4-enoyl)-oxazolidin-2-one-d₃

Ausbeute	Nebenprodukt aus vorheriger Reaktion MW 306.33 C ₁₇ H ₁₈ NO ₄ D ₃
¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	7.32 – 7.36 (m, 2 H; Ph); 7.26 – 7.30 (m, 1 H; Ph); 7.22 – 7.26 (m, 2 H; Ph); 5.78 (dq, <i>J</i> = 15.3, 6.5, 0.9 Hz, 1 H; H-18); 5.55 (ddq, <i>J</i> = 15.4, 6.7, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.66 – 4.73 (m, 1 H; H-2'); 4.44 (br. t, <i>J</i> = 5.0 – 5.4 Hz, 1 H; H-16); 4.15 – 4.23 (m, 2 H; H-3'); 3.94 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1 H; H-15); 3.28 (dd, <i>J</i> = 13.4, 3.1 Hz, 1 H; H-4'a); 2.75 (dd, <i>J</i> = 13.3, 9.7 Hz, 1 H; H-4'b); 2.70 (br. s, 1 H; OH); 1.73 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3 H; H-19).
¹³C-NMR 100 MHz CDCl ₃	175.99 (C _q ; C-14); 153.37 (C _q ; C-1'); 135.19 (C _q ; Ph); 130.22 (CH; C-17/C-18); 129.37 (CH; Ph); 128.92 (CH; Ph); 128.42 (CH; C-17/C-18/Ph); 127.33 (CH; C-17/C-18/Ph); 73.38 (CH; C-16); 66.07 (CH ₂ ; C-3'); 55.32 (CH; C-2'); 42.59 (CH; C-15); 37.93 (CH ₂ ; C-4'); 17.70 (CH ₃ ; C-19); 10.58 (CD ₃ , septett, <i>J</i> = 19.7 Hz).

3-Hydroxy-2-methyl-hex-4-enoic acid-d₃

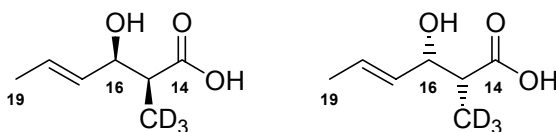
391 mg des Aldolproduktes **229** (1.52 mmol, 1.0 eq.) werden in 15 mL abs. THF (0.1 M) und 4 mL dest. H₂O vorgelegt und bei 0°C nacheinander mit 0.69 mL 30%iges H₂O₂ (6.06 mmol, 4.0 eq.) und portionsweise mit 127 mg LiOH•H₂O (3.03 mmol, 2.0 eq.) versetzt. Nach 3 h bei 0°C wird mit ges. Na₂SO₃-Lösung gequench, mit 1N HCl acidifiziert, mit DCM extrahiert (6x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 5:1, 2:1 (P), 1:1 (Auxiliar).

Ausbeute	195 mg aus 229 (87%) [80% aus 233]
IH 661 / IH 677	MW 147.15 C ₇ H ₉ O ₃ D ₃
¹H-NMR 400 MHz	5.76 (dq, <i>J</i> = 15.3, 6.5 Hz, 1 H; H-18); 5.46 (ddq, <i>J</i> = 15.3, 7.7, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.17 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H; H-16); 2.54 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H; H-15); 1.73

Experimentelle Daten

CDCl_3	(dd, $J = 6.4, 1.4 \text{ Hz}$, 3 H; H-19).
$^{13}\text{C-NMR}$	180.60 (C_q ; C-14); 130.72 (CH; C-17/C-18); 129.69 (CH; C-17/C-18); 74.68
100 MHz	(CH; C-16); 45.30 (CH; C-15); 17.67 (CH_3 ; C-19); 13.13 (sept., $J = 19.6 \text{ Hz}$;
CDCl_3	CD_3).
IR	~ 3300 br, 2919 m, 1705 s, 1409 m, 1232 m, 1194 m, 1127 w, 1097 w, 1011
GG ATR	w, 965 s, 923 w, 832 w, 777 m.
MS	149 (1.10); 148 (2.36); 147 (26.25); 132 (2.37); 130 (6.45); 129 (29.62); 114
RT	(8.07); 101 (4.42); 88 (10.55); 86 (7.43); 85 (7.11); 84 (6.88); 77 (35.64); 73
	(26.00); 72 (28.55); 71 (100); 70 (29.89); 69 (28.78).
HR-MS	$\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_3\text{D}_3 = \text{M}^+$
	berechnet: 147.0975 gefunden: 147.0968
Drehwert	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.1^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3) aus 229 [IH 661]
	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.3^\circ$ ($c = 1.14$, CHCl_3) aus 233 [IH 677]

3-Hydroxy-2-methyl-hex-4-enoic acid-d₃(15*S*,16*R*)
aus **230**(15*R*,16*S*)
aus **232**

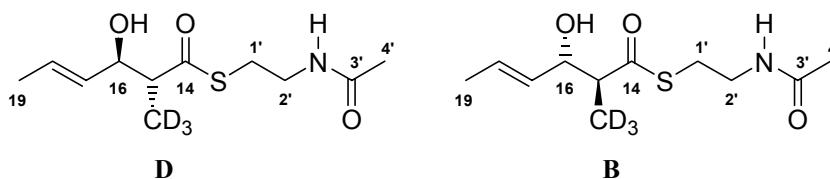
599 mg des Aldolproduktes **230** (2.32 mmol, 1.0 eq.) werden in 23 mL abs. THF (0.1 M) und 5.8 mL dest. H_2O vorgelegt und bei 0°C nacheinander mit 1.05 mL 30%iges H_2O_2 (9.28 mmol, 4.0 eq.) und portionsweise mit 195 mg $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4.64 mmol, 2.0 eq.) versetzt. Nach 3 h bei 0°C wird mit ges. Na_2SO_3 -Lösung gequenchst, mit 1N HCl acidifiziert, mit DCM extrahiert (6x) und über Na_2SO_4 getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 5:1, 2:1 (P), 1:1 (Auxiliar).

Ausbeute	266 mg aus 230 (78%) [84% aus 232]
IH 663 / IH 673	MW 147.15 $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_3\text{D}_3$
$^1\text{H-NMR}$	5.77 (dq, $J = 15.3, 6.5 \text{ Hz}$, 1 H; H-18); 5.51 (ddq, $J = 15.3, 6.9, 1.5 \text{ Hz}$, 1 H;
400 MHz	H-17); 4.37 (m_{dd} , 1 H; H-16); 2.66 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1 H; H-15); 1.72 (d, $J =$
CDCl_3	6.5 Hz, 3 H; H-19).
$^{13}\text{C-NMR}$	180.04 (C_q ; C-14); 129.72 (CH; C-17/C-18); 129.10 (CH; C-17/C-18); 73.21
100 MHz	(CH; C-16); 44.50 (CH; C-15); 17.68 (CH_3 ; C-19); 10.49 (sept., $J = 19.7 \text{ Hz}$,
CDCl_3	CD_3).
IR	~ 3300 br, 2919 m, 1703 s, 1393 m, 1195 m, 1132 w, 1066 w, 964 s, 922 w,
GG ATR	830 w, 773 w.

Experimentelle Daten

MS	149 (1.22); 148 (3.28); 147 (28.97); 132 (3.69); 130 (7.45); 129 (34.27); 114
RT	(10.43); 101 (6.75); 88 (11.58); 77 (40.15); 71 (100).
HR-MS	$C_7H_9O_3D_3 = M^+$ berechnet: 147.0975 gefunden: 147.0973
Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = +8.0^\circ$ (c = 0.95, $CHCl_3$) aus 230 [IH 663] $[\alpha]_D^{20} = -12.5^\circ$ (c = 1.16, $CHCl_3$) aus 232 [IH 673]

3-Hydroxy-2-methyl-hex-4-enethioic acid S-(2-acetylamino-ethyl) ester-d₃

152 mg der Hydroxycarbonsäure (1.03 mmol, 1.0 eq.) werden in 6.0 mL abs. DMF vorgelegt und unter Argonatmosphäre bei 0°C nacheinander mit 0.25 mL Diphenylphosphorylazid (1.14 mmol, 1.1 eq.) und 173 µL Et_3N (1.24 mmol, 1.2 eq.) versetzt und für 2 h bei 0°C gerührt. Anschließend werden 121 µL *N*-Acetylcysteamin und eine katalytische Menge DMAP zugesetzt und für weitere 16 h bei RT gerührt. Das DMF wird aus der Reaktionsmischung im Ölpumpenvakuum abdestilliert, der Rückstand mit ges. NaCl-Lösung und Essigester aufgenommen, mit Essigester extrahiert (5x) und über Na_2SO_4 getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/EE 2:1, 1:1, 1:2 (P).

Ausbeute 213.3 mg (83%) für **D** [66% für **B**]

IH 644 / IH 679 MW 248.32 $C_{11}H_{16}NO_3SD_3$

¹H-NMR 5.92 (br., 1 H; NH); 5.75 (dq, J = 15.3, 6.5, 0.8 Hz, 1 H; H-18); 5.44 (ddq, J = 15.3, 7.7, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.20 (t, J = 7.8 Hz, 1 H; H-16); 3.37 – 3.54 (m, 2 H; H-2'); 2.98 – 3.12 (m, 2 H; H-1'); 2.74 (d, J = 8.1 Hz, 1 H; H-15); 1.96 (s, 3 H; H-4'); 1.73 (dd, J = 6.5, 1.3 Hz, 3 H; H-19).

¹³C-NMR 203.32 (C_q ; C-14); 170.50 (C_q ; C-3'); 131.01 (CH; C-17/C-18); 129.45 (CH; C-17/C-18); 75.18 (CH; C-16); 54.16 (CH; C-15); 39.32 (CH_2 ; C-2'); 28.51 (CH_2 ; C-1'); 23.06 (CH_3 ; C-4'); 17.63 (CH_3 ; C-19); **14.02** (CD_3 , sept., J = **19.6 Hz**).

IR 3293 br, 2918 m, 1653 s, 1548 s, 1437 m, 1375 s, 1289 s, 1238 m, 1199 w, GG ATR 1101 w, 1057 m, 1031 s, 966 s, 876 s, 801 w, 748 w.

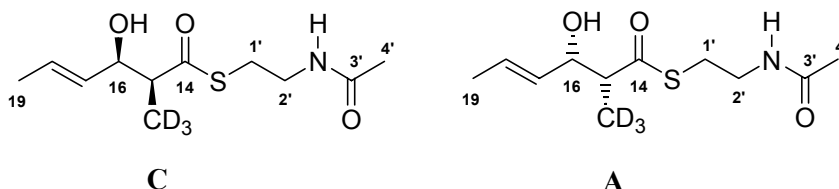
MS 231 (1.55); 230 (5.35); 202 (2.09); 189 (5.28); 179 (13.94); 178 (40.07); 167 (5.94); 150 (6.25); 149 (16.17); 130 (28.72); 129 (10.19); 121 (28.95); 120 (34.44); 119 (100); 112 (28.80); 86 (30.63); 85 (29.35); 84 (28.66).

HR-MS $C_{11}H_{14}NO_2SD_3 = M^+ - H_2O$

berechnet: 230.1168 gefunden: n. b.

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.1^\circ$ (c = 1.05, CHCl₃) für **D**
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.7^\circ$ (c = 1.13, CHCl₃) für **B**

3-Hydroxy-2-methyl-hex-4-enethioic acid S-(2-acetylamino-ethyl) ester-d₃



215 mg der Hydroxycarbonsäure (1.46 mmol, 1.0 eq.) werden in 9.0 mL abs. DMF vorgelegt und unter Argonatmosphäre bei 0°C nacheinander mit 0.35 mL Diphenylphosphorylazid (1.61 mmol, 1.1 eq.) und 250 µL Et₃N (1.75 mmol, 1.2 eq.) versetzt und für 2 h bei 0°C gerührt. Anschließend werden 171 µL *N*-Acetylcysteamin (1.57 mmol, 1.08 eq.) und eine katalytische Menge DMAP zugesetzt und für weitere 16 h bei RT gerührt. Das DMF wird aus der Reaktionsmischung im Ölpumpenvakuum abdestilliert, der Rückstand mit ges. NaCl-Lösung und Essigester aufgenommen, mit Essigester extrahiert (5x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/EE 2:1, 1:1, 1:2 (P).

Ausbeute 344.1 mg (95%) für **C** [91% für **A**]

IH 667 / IH 675 MW 248.32 C₁₁H₁₆NO₃SD₃

¹H-NMR 6.09 (br. s, 1 H; NH); 5.73 (dq, *J* = 15.3, 6.5, 1.1 Hz, 1 H; H-18); 5.48 (ddq, *J* = 15.2, 6.8, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.33 – 4.37 (m, 1 H; H-16); 3.36 – 3.50 (m, 2 H; H-2'); 2.96 – 3.09 (m, 2 H; H-1'); 2.78 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H; H-15); 1.97 (s, 3 H; H-4'); 1.71 (ddd, *J* = 6.5, 1.5, 0.8 Hz, 3 H; H-19).

¹³C-NMR 203.21 (C_q; C-14); 170.46 (C_q; C-3'); 130.27 (CH; C-17/C-18); 128.48 (CH; C-17/C-18); 73.43 (CH; C-16); 53.64 (CH; C-15); 39.36 (CH₂; C-2'); 28.50 (CH₂; C-1'); 23.09 (CH₃; C-4'); 17.64 (CH₃; C-19); **11.14** (CD₃; sept., *J* = **19.5 Hz**).

IR 3292 br, 3081 w, 1917 m, 1652 s, 1547 s, 1436 m, 1374 m, 1288 m, 1238 m, GG ATR 1107 w, 1035 m, 965 m, 915 w, 874 s, 796 w, 755 w, 690 w.

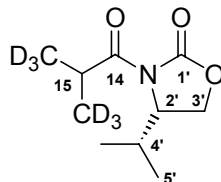
MS 248 (1.77); 236 (6.36); 230 (11.52); 189 (16.74); 180 (21.51); 179 (28.46); 130°C 178 (75.49); 171 (9.71); 150 (13.22); 130 (33.83); 129 (28.27); 121 (39.04); 120 (53.82); 119 (100); 118 (43.99); 112 (37.99); 104 (28.36); 102 (23.18); 101 (30.60); 71 (98.90).

HR-MS C₁₁H₁₆NO₃SD₃ = M⁺
 berechnet: 248.1274 gefunden: 248.1267

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.3^\circ$ (c = 1.3, CHCl₃) für **C**

$[\alpha]_D^{20} = -31.8^\circ$ ($c = 0.46$, CHCl_3) für A

3-Isobutyryl-4-isopropyl-oxazolidin-2-one-d₆



234

50 mg des deuterierten Propionyloxazolidinons **225** (0.266 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.8 mL abs. DME und 0.5 mL abs. THF (0.2 M) vorgelegt und bei -78°C mit 0.33 mL NaHMDS-Lösung (1.0 M in THF; 0.33 mmol, 1.25 eq.) tropfenweise versetzt. Nach zusätzlichen 30 min werden 96 mg CD_3I (0.665 mmol, 2.5 eq.) in 0.3 mL THF zugesetzt und für 3 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NH_4Cl -Lösung und etwas 1N HCl gequentscht und mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit ges. NaHCO_3 -Lösung neutralisiert, mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 5:1.

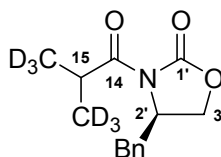
Ausbeute 44.9 mg (82%)

IH 636 MW 205.20 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{D}_6$

$^1\text{H-NMR}$ 4.42 – 4.47 (m, 1 H; H-2'); 4.27 (t, $J = 8.3 - 9.0$ Hz, 1 H; H-3'a); 4.20 (dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz, 1 H; H-3'b); 3.74 (br. s, 1 H; H-15); 2.28 – 2.40 (m, 1 H; H-4'); 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H; H-5'a); 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H; H-5'b).

$^{13}\text{C-NMR}$ 177.61 (C_q ; C-14); 153.61 (C_q ; C-1'); 63.22 (CH_2 ; C-3'); 58.35 (CH ; C-2'); 32.17 (CH ; C-15); 28.42 (CH ; C-4'); 18.65 (CD_3 ; Kopplung nicht aufgelöst); 17.86 (CH_3 ; C-5'a); 17.36 (CD_3 ; Kopplung nicht aufgelöst); 14.66 (CH_3 ; C-5'b).

4-Benzyl-3-isobutyryl-oxazolidin-2-one-d₆



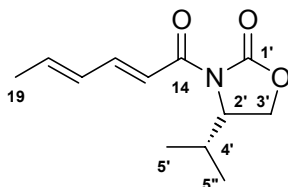
Ausbeute MW 253.24 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{D}_6$

IH 628 / IH 672

$^1\text{H-NMR}$ 7.31 – 7.36 (m, 2 H; Bn); 7.25 – 7.30 (m, 1 H; Bn); 7.20 – 7.23 (m, 2 H; Bn); 4.68 (m, 1 H; H-2'); 4.18 – 4.23 (m, 1 H; H-3'a); 4.17 (dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz, 1 H; H-3'b); 3.73 (br. s, 1 H; H-15); 3.27 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1 H; Bn); 2.77

	(dd, $J = 13.4, 9.6$ Hz, 1 H; Bn).
$^{13}\text{C-NMR}$	177.64 (C_q ; C-14); 152.99 (C_q ; C-1'); 135.31 (C_q ; Ph); 129.38 (CH; Ph); 128.86 (CH; Ph); 127.26 (CH; Ph); 66.01 (CH_2 ; C-3'); 55.23 (CH; C-2'); 37.89 (CH_2 ; Bn); 32.50 (CH; C-15); CD_3 -Gruppen nicht aufgelöst.
IR	3029 w, 2919 w, 1773 s, 1694 s, 1605 w, 1481 m, 1454 m, 1370 s, 1289 w,
GG ATR	1208 s, 1105 m, 1076 m, 1053 m, 1010 m, 932 w, 837 w, 761 m, 747 m, 733 m, 700 s.
HR-MS	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{ND}_6 = \text{M}^+$ berechnet: 253.1585 gefunden: 253.1582
Drehwert	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -64.4^\circ$ ($c = 1.16, \text{CHCl}_3$)

3-Hexa-2,4-dienoyl-4-isopropyl-oxazolidin-2-one



236

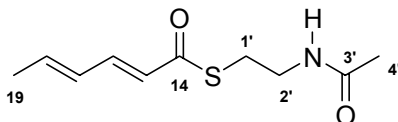
Ausbeute	Nebenprodukt aus Evans-Aldol-Addition mit <i>N</i> -Acetyloxazolidinon
IH 598 / IH B06	MW 223.27 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$
$^1\text{H-NMR}$	7.44 (dd, $J = 15.1, 10.5$ Hz, 1 H; H-16); 7.25 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H; H-15);
400 MHz	6.33 (ddq, $J = 15.1, 10.7, 1.0$ Hz, 1 H; H-17); 6.22 (dq, $J = 15.0, 6.7$ Hz, 1 H;
CDCl_3	H-18); 4.51 (dt, $J = 8.2, 3.6$ Hz, 1 H; H-2'); 4.28 (t, $J = 8.2 - 9.0$ Hz, 1 H; H-
Zuordnung durch	3'a); 4.21 (dd, $J = 9.1, 3.3$ Hz, 1 H; H-3'b); 2.42 (m, 1 H; H-4'); 1.88 (d, $J =$
$^1\text{H-}^1\text{H COSY}$	6.5 Hz, 1 H; H-19); 0.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H; H-5'); 0.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H;
	H-5'').
$^{13}\text{C-NMR}$	165.48 (C_q ; C-14); 154.06 (C_q ; C-1'); 146.63 (CH; C-16); 140.84 (CH; C-
100 MHz	18); 130.42 (CH; C-17); 118.03 (CH; C-15); 63.29 (CH_2 ; C-3'); 58.55 (CH;
CDCl_3	C-2'); 28.51 (CH; C-4'); 18.72 (CH_3 ; C-19); 17.98 (CH_3 ; C-5'); 14.69 (CH_3 ;
Zuordnung durch	C-5'').
HMQC	
IR	3090 w, 2964 m, 2876 m, 1769 s, 1678 s, 1635 s, 1600 s, 1486 w, 1465 w,
GG ATR	1386 s, 1363 s, 1343 s, 1299 s, 1260 s, 1190 s, 1165 s, 1120 m, 1097 m,
	1058 m, 1028 s, 1002 s, 976 s, 932 w, 870 w, 847 w, 797 w, 773 m, 754 m,
	715 m, 640 w.
MS	225 (2.97); 224 (20.24); 223 (M^+ , 67.50); 222 (3.57); 210 (2.38); 209
	(11.44); 208 (60.34); 191 (5.83); 154 (4.48); 143 (8.96); 138 (4.36); 135

(8.87); 130 (8.89); 109 (6.59); 101 (27.22); 96 (27.22); 95 (100).

HR-MS $C_{12}H_{17}NO_3 = M^+$

berechnet: 223.1208

gefunden: 223.1209

Hexa-2,4-dienethioic acid S-(2-acetylamino-ethyl) ester**238**

200 mg Sorbinsäure (1.78 mmol, 1.0 eq.) werden in 10 mL abs. DMF (0.2 M) vorgelegt und unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C nacheinander mit 0.42 mL Diphenylphosphorylazid (1.96 mmol, 1.1 eq.) und 0.3 mL Et₃N (2.14 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Nach 2 h bei 0°C werden 189 µL *N*-Acetylcysteamin (1.78 mmol, 1.0 eq.) zugesetzt und für weitere 6 h bei RT gerührt. Nachdem das DMF abdestilliert worden ist, wird der Rückstand mit dest. H₂O versetzt und mit Essigester extrahiert (6x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/EE 2:1; 1:1; 1:2 (P).

Ausbeute 276 mg (73%)

IH 633 / IH B18 MW 212.29 C₁₀H₁₅NO₂S

¹H-NMR 7.21 (dd, *J* = 15.2, 10.5 Hz, 1 H; H-16); 6.26 (dq, *J* = 15.1, 6.5 Hz, 1 H; H-18); 6.16 (br. dd, *J* = 15.5, 10.5 Hz, 1 H; H-17); 6.09 (d, *J* = 15.2 Hz, 1 H; H-15); 5.96 (br. s, 1 H; NH); 3.47 (m_{dd}, 2 H; H-2'); 3.11 (t, *J* = 6.1 – 6.5 Hz, 2 H; H-1'); 1.97 (s, 3 H; H-4'); 1.88 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H; H-19).

¹³C-NMR 190.25 (C_q; C-14); 170.28 (C_q; C-3'); 141.72 (CH; C-18); 141.68 (CH; C-16); 129.49 (CH; C-17); 125.63 (CH; C-15); 39.78 (CH₂; C-2'); 28.28 (CH₂; C-1'); 23.10 (CH₃; C-4'); 18.79 (CH₃; C-19).

IR 3256 br, 3074 m, 2931 m, 2851 m, 1667 s, 1632 s, 1595 s, 1555 s, 1436 m, GG ATR 1371 m, 1323 m, 1290 s, 1226 s, 1200 m, 1173 w, 1135 w, 1093 m, 1016 s, 993 s, 962 m, 812 s, 735 m, 640 m, 603 s, 520 s.

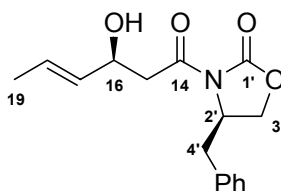
MS 213 (9.86); 198 (1.26); 191 (2.57); 186 (2.00); 185 (12.45); 154 (16.70); 149 (5.16); 128 (4.16); 127 (28.54); 119 (5.24); 118 (14.36); 96 (28.64); 95 (100).

HR-MS $C_{10}H_{15}NO_2S = M^+$

berechnet: 213.0824

gefunden: 213.0824

4-Benzyl-3-(3-hydroxy-hex-4-enoyl)-oxazolidin-2-one



239

1.57 g des acetylierten Oxazolidinons **227** (7.16 mmol, 1.0 eq.) werden in 30 mL abs. DCM vorgelegt und bei 0°C mit 7.52 mL TiCl₄-Lösung (1.0 M in DCM; 7.52 mmol, 1.05 eq.) und im Abstand von 10 min mit 1.3 mL DIPEA (7.44 mmol 1.04 eq.) versetzt. Nach 1 h bei 0°C wird auf -78°C abgekühlt und mit 620 mg Crotonaldehyd (8.85 mmol, 1.25 eq.) in 4 mL abs. DCM versetzt. Die Lösung wird für 2 h bei -78°C gerührt und anschließend über 2 h auf RT erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet, mit DCM extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 5:1, 2:1, 1:1 (P).

Ausbeute 1.43 g (69%); 1.5 : 1.0 Diastereomergemisch

IH B62 / IH YS4 MW 289.32 C₁₆H₁₉NO₄

¹H-NMR 7.32 – 7.36 (m, 2 H; Ph); 7.26 – 7.30 (m, 1 H; Ph); 7.20 – 7.23 (m, 2 H; Ph);
400 MHz 5.78 (dq, *J* = 15.3, 6.5, 1.1 Hz, 1 H; H-18); 5.59 (ddq, *J* = 15.3, 6.5, 1.6 Hz,
CDCl₃ 1 H; H-17); 4.67 – 4.73 (m, 1 H; H-2'); 4.58 – 4.61 (m, 1 H; H-16); 4.16 –
4.24 (m, 2 H; H-3'); 3.29 (dd, *J* = 13.4, 3.4 Hz, 1 H; H-4'a); 3.22 (1 H; *J* =
17.3, 8.7 Hz, 1 H; H-15a); 3.12 (dd, *J* = 17.2, 3.6 Hz, H-15b); 2.99 (br.s, 1
H; OH); 2.80 (dd, *J* = 13.4, 9.4 Hz, 1 H; H-4'b); 1.72 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H; H-
19).

¹³C-NMR 172.20 (C_q, C-14); 153.37 (C_q, C-1'); 135.02 (C_q, Ph); 131.86 (CH; C17/C-
18); 129.37 (CH; Ph); 128.95 (CH; Ph); 127.39 (CH; C-17/C-18/Ph); 127.37
100 MHz (CH; C-17/C-18/Ph); 68.72 (CH; C-16); 66.27 (CH₂; C-3'); 55.01 (CH; C-
CDCl₃ 2'); 42.70 (CH₂; C-15); 37.76 (CH₂; C-4'); 17.60 (CH₃; C-19).

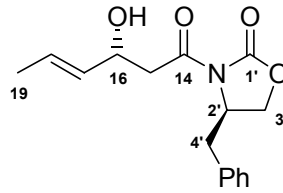
IR 3436 br, 2918 m, 1774 s, 1693 s, 1480 w, 1453 m, 1386 s, 1356 s, 1194 s,
GG ATR 1106 m, 1075 m, 1047 m, 966 m, 761 m, 749 m, 701 s.

MS 290 (2.05); 289 (19.51); 273 (3.90); 272 (34.47); 271 (81.71); 256 (4.41);
150°C 229 (4.77); 219 (4.28); 180 (4.77); 178 (51.58); 138 (11.08); 134 (7.79); 133
(11.40); 117 (45.51); 113 (12.03); 112 (14.37); 111 (13.01); 96 (18.25); 95
(100); 91 (44.78).

HR-MS C₁₆H₁₉NO₄ = M⁺
berechnet: 289.1314 gefunden: 289.1314

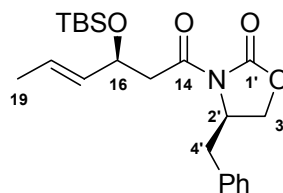
Drehwert [α]_D²⁰ = -40.8° (c = 1.15, CHCl₃)

4-Benzyl-3-(3-hydroxy-hex-4-enoyl)-oxazolidin-2-one



240

Ausbeute	MW 289.33 C ₁₆ H ₁₉ NO ₄
IH S4B	
¹H-NMR	7.32 – 7.36 (m, 2 H; Ph); 7.26 – 7.30 (m, 1 H; Ph); 7.20 – 7.22 (m, 2 H; Ph);
400 MHz	5.79 (dq, <i>J</i> = 15.3, 6.5, 1.0 Hz, 1 H; H-18); 5.59 (ddq, <i>J</i> = 15.3, 6.6, 1.6 Hz,
CDCl ₃	1 H; H-17); 4.66 – 4.72 (m, 1 H; H-2'); 4.60 – 4.66 (m, 1 H; H-16); 4.16 – 4.24 (m, 2 H; H-3'); 3.30 (dd, <i>J</i> = 13.4, 3.3 Hz, 1 H; H-4'a); 3.21 (dd, <i>J</i> = 17.2, 3.6 Hz, 1 H; H-15a); 3.13 (dd, <i>J</i> = 17.3, 8.6 Hz, 1 H; H-15b); 2.90 (br. s, 1 H; OH); 2.79 (dd, <i>J</i> = 13.4, 9.5 Hz, 1 H; H-4'b); 1.72 (br. d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3 H; H-19).
¹³C-NMR	172.03 (C _q ; C-14); 153.34 (C _q ; C-1'); 135.07 (C _q ; Ph); 131.83 (CH; C-17/C-
100 MHz	18); 129.33 (CH; Ph); 128.93 (CH; Ph); 127.39 (CH; C-17/C-18/Ph); 127.36
CDCl ₃	(CH; C-17/C-18/Ph); 68.61 (CH; C-16); 66.29 (CH ₂ ; C-3'); 55.03 (CH; C-2'); 42.68 (CH ₂ ; C-15); 37.84 (CH ₂ ; C-4'); 17.59 (CH ₃ ; C-19).
IR	3400 br, 3018 w, 2918 m, 1779 s, 1695 s, 1604 w, 1497 w, 1454 m, 1392 s,
GG ATR	1352 s, 1300 s, 1254 m, 1221 s, 1188 s, 1140 m, 1110 m, 1075 m, 1041 m, 1008 m, 968 m, 843 w, 793 w, 756 m, 732 m, 717 m, 702 m.
MS	291 (5.33); 290 (M ⁺ + 1, 30.87); 289 (72.66); 272 (22.48); 271 (65.86); 261
110°C	(17.10); 220 (12.38); 219 (62.54); 179 (30.17); 178 (87.19); 177 (15.94); 156 (14.68); 138 (10.56); 134 (62.69); 133 (56.45); 127 (63.07); 117 (77.00); 113 (67.17); 112 (74.06); 92 (72.14); 91 (82.60); 86 (100); 71 (89.39).
HR-MS	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄ = M ⁺
	berechnet: 289.1314 gefunden: 289.1316
Drehwert	[α] _D ²⁰ = -67.7° (c = 0.96, CHCl ₃)

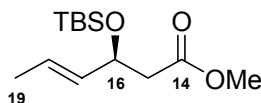
4-Benzyl-3-[3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-hex-4-enoyl]-oxazolidin-2-one

150 mg des Hauptdiastereomers aus **239** (0.52 mmol, 1.0 eq.) werden in 1.0 mL abs. DCM (0.5 M) vorgelegt und bei 0°C nacheinander mit 121 μ L 2,6-Lutidin (1.04 mmol, 2.0 eq.) und 137 μ L TBSOTf (0.596 mmol, 1.15 eq.) versetzt. Nach 2 h bei RT wird mit dest. H₂O gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/MTBE 15:1, 10:1 (P).

Ausbeute	129 mg (61%)
IH 671	MW 403.59 C ₂₂ H ₃₃ NO ₄ Si
¹H-NMR	7.31 – 7.36 (m, 2 H; Ph); 7.26 – 7.30 (m, 1 H; Ph); 7.20 – 7.23 (m, 2 H; Ph);
400 MHz	5.66 (dq, <i>J</i> = 15.3, 6.5, 0.6 Hz, 1 H; H-18); 5.52 (ddq, <i>J</i> = 15.3, 7.0, 1.5 Hz,
CDCl ₃	1 H; H-17); 4.62 – 4.70 (m, 2 H; H-16 + H-2'); 4.12 – 4.19 (m, 2 H; H-3'); 3.30 (dd, <i>J</i> = 13.4, 3.2 Hz, 1 H; H-4'a); 3.27 (dd, <i>J</i> = 15.7, 7.7 Hz, 1 H; H-15a); 3.05 (dd, <i>J</i> = 15.7, 5.1 Hz, 1 H; H-15b); 2.74 (dd, <i>J</i> = 13.4, 9.7 Hz, 1 H; H-4'b); 1.68 (dd, <i>J</i> = 6.3, 0.9 Hz, 3 H; H-19); 0.97 (s, 9 H; TBS); 0.07 (s, 3 H; TBS); 0.05 (s, 3 H; TBS).

3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-hex-4-enoic acid methyl ester



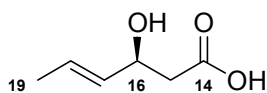
241

49 mg des TBS-Ether (0.121 mmol, 1.0 eq.) werden in 1 mL abs. MeOH gelöst und mit 15.6 mg DMAP (0.128 mmol, 1.05 eq.) versetzt. Nach 24 h bei RT wird mit ges. NaCl-Lösung gequentscht, mit MTB-Ether extrahiert (4x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

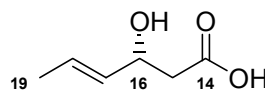
Säulenchromatographie: PE (P); PE/MTBE 20:1 (SM).

Ausbeute	18.8 mg (60%)
	MW 258.43 C ₁₃ H ₂₆ O ₃ Si
¹H-NMR	5.64 (dq, <i>J</i> = 15.3, 6.5, 0.9 Hz, 1 H; H-18); 5.46 (ddq, <i>J</i> = 15.3, 7.0, 1.6 Hz,
400 MHz	1 H; H-17); 4.51 – 4.57 (m, 1 H; H-16); 3.68 (s, 3 H; OMe); 2.54 (dd, <i>J</i> =
CDCl ₃	14.4, 8.3 Hz, 1 H; H-15a); 2.43 (dd, <i>J</i> = 14.4, 5.1 Hz, 1 H; H-15b); 1.69 (ddd, <i>J</i> = 6.4, 1.5, 0.5 Hz, 3 H; H-19); 0.87 (s, 9 H; TBS); 0.05 (s, 3 H; TBS); 0.04 (s, 3 H; TBS).
Drehwert	[α] _D ²⁰ = +13.8° (c = 0.82, CHCl ₃) Literaturwert des (16 <i>R</i>)-Enantiomers: [α] _D ²⁰ = -12.5° (c = 1.45, CHCl ₃)

3-Hydroxy-hex-4-enoic acid



(16S)
aus **239**



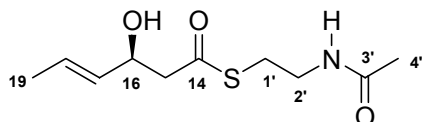
(16R)
aus **240**

470 mg der Minorkomponente aus **240** (1.62 mmol, 1.0 eq.) werden in 16 mL THF (0.1 M) und 4 mL dest. H₂O gelöst und bei 0°C nacheinander mit 0.7 mL 30%igem H₂O₂ (6.5 mmol, 4.0 eq.) und 134 mg LiOH·H₂O (3.25 mmol, 2.0 eq.) versetzt. Nach 3 h bei 0°C wird mit Na₂SO₃-Lösung gequenchet, mit 1N HCl azidifiziert, mit DCM extrahiert (6x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

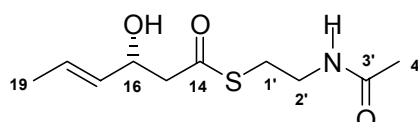
Säulenchromatographie: PE/MTBE 5:1, 2:1, 1:1 (P).

Ausbeute	133 mg (63%) aus 240 [44% aus 239] MW 130.14 C ₆ H ₁₀ O ₃
¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	6.00 (br. 3 H !; OH + CO ₂ H); 5.75 (dq, <i>J</i> = 15.3, 6.5, 0.6 Hz, 1 H; H-18); 5.52 (ddq, <i>J</i> = 15.3, 6.7, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.51 (q, <i>J</i> = 6.0 – 6.7 Hz, 1 H; H-16); 2.55 – 2.58 (m, 2 H; H-15); 1.70 (br. d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3 H; H-19).
¹³C-NMR 100 MHz CDCl ₃	176.60 (C _q ; C-14); 131.38 (CH; C-17/C-18); 127.95 (CH; C-17/C-18); 68.88 (CH; C-16); 41.36 (CH ₂ ; C-15); 17.60 (CH ₃ ; C-19).
IR GG ATR	3340 br, 2919 m, 1707 s, 1403 m, 1283 m, 1175 m, 1119 m, 1037m, 965 s, 873 w.
MS RT	130 (M ⁺ , 41.72); 129 (2.74); 128 (1.54); 127 (1.39); 122 (2.85); 121 (2.38); 118 (3.60); 115 (30.33); 113 (13.38); 112 (59.68); 97 (41.44); 87 (14.48); 84 (43.95); 71 (100).
HR-MS	C ₆ H ₁₀ O ₃ = M ⁺ berechnet: 130.0630 gefunden: 130.0631
Drehwert	[α] _D ²⁰ = -16.6° (c = 0.99, CHCl ₃) aus 240 [IH YS8]

3-Hydroxy-hex-4-enthioic acid S-(2-acetylamino-ethyl) ester



J



I

94 mg der Hydroxycarbonsäure (0.722 mmol, 1.0 eq.) werden in 4.5 mL abs. DMF vorgelegt und unter Argonatmosphäre bei 0°C nacheinander mit 0.17 mL Diphenylphosphorylazid (0.80 mmol, 1.1 eq.) und 0.12 mL Et₃N (0.87 mmol, 1.2 eq.) versetzt und für 2 h bei 0°C gerührt. Anschließend werden 87 µL *N*-Acetylcysteamin (0.80 mmol, 1.1 eq.) und eine katalytische

Experimentelle Daten

Menge DMAP zugesetzt und für weitere 8 h bei RT gerührt. Das DMF wird aus der Reaktionsmischung im Ölpumpenvakuum abdestilliert, der Rückstand mit ges. NaCl-Lösung und Essigester aufgenommen, mit Essigester extrahiert (5x) und über Na₂SO₄ getrocknet.

Säulenchromatographie: PE/EE 2:1, 1:1, 1:2 (P).

Ausbeute	111 mg (66%) für I [50% für J]
IH 678	MW 231.32 C ₁₀ H ₁₇ NO ₃ S
¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	5.89 (br. s, 1 H; NH); 5.77 (dq, J = 15.3, 6.6, 0.9 Hz, 1 H; H-18); 5.51 (ddq, J = 15.3, 6.7, 1.6 Hz, 1 H; H-17); 4.53 – 4.58 (m, 1 H; H-16); 3.43 – 3.49 (m, 2 H; H-2'); 2.04 – 3.09 (m, 2 H; H-1'); 2.78 – 2.81 (m, 2 H; H-15); 1.98 (s, 3 H; H-4'); 1.71 (dd, J = 6.5, 1.0 Hz, 3 H; H-19).
¹³C-NMR 100 MHz CDCl ₃	198.69 (C _q ; C-14); 171.14 (C _q ; C-3'); 131.67 (CH; C-17/C-18); 127.76 (CH; C-17/C-18); 69.51 (CH; C-16); 51.02 (CH ₂ ; C-2'); 39.25 (CH ₂ ; C-1'); 28.74 (CH ₂ ; C-15); 23.12 (CH ₃ ; C-4'); 17.58 (CH ₃ ; C-19).
IR GG ATR	3291 br, 2919 m, 1651 s, 1550 s, 1489 w, 1435 m, 1375 m, 1289 m, 1238 m, 1202 m, 1091 m, 1037 s, 965 s, 763 w, 691 w.
MS 110°C	231 (M ⁺ , 1.90); 213 (16.76); 189 (5.53); 185 (3.49); 171 (2.49); 167 (8.07); 161 (29.09); 154 (8.66); 149 (22.12); 121 (27.45); 120 (37.32); 119 (100); 118 (32.95); 113 (23.56); 95 (44.59); 71 (76.27).
HR-MS	C ₁₀ H ₁₇ NO ₃ S = M ⁺ berechnet: 231.0929 gefunden: 231.0922 C ₁₀ H ₁₅ NO ₂ S = M ⁺ - H ₂ O berechnet: 213.0824 gefunden: 213.0825

Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 29. Mai 1974
Geburtsort: Hannover
Familienstand: ledig

Schulbildung

1980 - 1984 Grundschule Kestnerstraße, Hannover
1984 - 1986 Orientierungsstufe Lüerstraße, Hannover
1986 - 1993 Gymnasium Sophienschule, Hannover
Mai 1993 Allgemeine Hochschulreife

Studium

Oktober 1993 Beginn des Chemiestudiums an der Universität Hannover
September 1995 Vordiplom
August 1997 - Juli 1998 Studienaufenthalt an der Stanford University, USA; DAAD-Stipendium; Mitarbeiter von Prof. Paul A. Wender;
The Rhodium-Catalyzed Intermolecular [5+2] Cycloaddition: First Studies on Alkylsubstitution and Regioselectivity
April 1999 Hauptdiplomprüfungen
Mai - November 1999 Diplomarbeit bei Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover
Diastereoselektive Darstellung seitenkettenfunktionalisierter Tetrahydropyran-Bausteine

Promotion

Januar 2000 - Oktober 2002 Anfertigung der vorliegenden Arbeit bei Prof. H. M. R. Hoffmann am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover
Seit Januar 2000 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover

Nebenberufliche Tätigkeiten

Seit November 2001 Mitglied der Regionsversammlung der Region Hannover; Sprecher der CDU-Fraktion im Werksausschuss für Informations- und Telekommunikationstechnologie
Seit November 2001 Mitglied des Beirates der Klimaschutzagentur Region Hannover m. b. H.
Seit Januar 2002 Vorsitzender der CDU-Fraktion im Stadtbezirksrat Mitte der Landeshauptstadt Hannover

Veröffentlichungen

Org. Lett. **2002**, 4, 3239 Toward the Total Synthesis of Disorazole A₁ and C₁: Asymmetric Synthesis of a Masked Southern Segment
Zur Veröffentlichung eingereicht TTMPP/BF₃•OEt₂: An Effective Push-Pull Combination for Improved 1,2-Regioselectivity in Mukaiyama Aldol Additions to α,β -Unsaturated Aldehydes