

**Synthetische und Theoretische
Konzepte zur
Totalsynthese der Disorazole**

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

-Dr. rer. nat.-

genehmigte Dissertation

VON

Diplom-Chemiker Lars Ole Haustedt

geboren am 09. 09. 1970

in Eckernförde

2002

Hiermit versichere ich an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel angegeben habe.

Referent: Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc

Korreferent: Prof. Dr. H. H. Meyer

Tag der Prüfung: 18.12.2002

Kurzfassung

Lars Ole Haustedt

Synthetische und Theoretische Konzepte zur Totalsynthese der Disorazole

Die Disorazole bilden eine Familie von 29 strukturell komplexen 30-, 32- und 34-gliedrigen *Polyketid-Macrodilactonen*, die 1994 von Höfle *et al.* aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* (Stamm So ce12) isoliert wurden. Disorazol A₁ inhibiert die Tubulin-Polymerisation und initiiert Apoptose in subnanomolaren Konzentrationen.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde ein Zugang zu den Oxazoleinheiten des Disorazols C₂ erarbeitet. Hierbei wurden die Grundlagen für die Synthese von unnatürlichen Oxazolophanen geschaffen. Ein Zugang zu den 2,4-disubstituierten Oxazolen wurde über das Wipf-Protokoll in sehr effizienter Weise gefunden. Im zweiten Teil wurde ein praktikabler Ansatz zur Synthese eines 2-Alkin-funktionalisierten 2,4-disubstituierten Oxazols erarbeitet. Ausgehend von einer Prozedur nach Panek *et al.* wurde die Ökonomie und Ökologie des Zugangs zum Oxazolaldehyd entscheidend verbessert. Eine sich anschließende Homologisierung zum Alkin wurde durch Nutzung verschiedener C₁-Verlängerungen erreicht. Für Modellstudien zur *Z*-selektiven Wittig-Olefinierung und ebenfalls für zukünftige Dimerisierungs- und Cyclisierungsstudien wurde ein Modell-Phosphoniumsalz ausgehend von 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol über eine asymmetrische Allylierung nach Brown und anschließenden oxidativen Abbau synthetisiert. Besondere Aufmerksamkeit wurde der Generierung des Phosphoniumiodids geschenkt.

Ausgehend von *R,R*-Weinsäureethylester wurde, ein C₂-symmetrisches Diol generiert, welches anschließend desymmetrisiert und homologisiert wurde. Hierdurch wurde ein Zugang zu einem Acetonidvinyliodid etabliert. Vinyliodid und Alkin wurden in einer Sonogashira-Kupplung in ein Enin überführt. Das Produkt wurde anschließend entschützt und zum korrespondierenden Aldehyd oxidiert. Im Folgenden wurden der C1-C11-Aldehyd und ein Phosphoniumsalz mittels einer *Z*-selektiven Wittig-Reaktion in ein Modellsystem der geschützten Disorazol D₁ Nordhälfte überführt. Abschließend wurde mit einem C12-C19-Phosphoniumsalz und dem C1-C11-Aldehyd ebenfalls eine *Z*-selektive Wittig-Olefinierung durchgeführt, welche die maskierte Disorazol D₁ Nordhälfte generierte.

Die experimentellen Arbeiten wurden erweitert durch die Aufstellung einer Biosynthesehypothese der Disorazole und molekülmechanischen Rechnungen zu Ringgröße und Ringspannung. Ein Kriterium zur Platzierung von Syntheseäquivalenten der empfindlichen *Z*-Doppelbindungen, enthalten in Disorazol C₁, konnte ebenfalls durch einen Kraftfeldansatz gefunden werden.

Schlagworte:

Polyketide - Disorazol – Oxazole – Rational Design

Abstract

Lars Ole Haustedt

Synthetic and Theoretic Concepts Toward the Total Synthesis of the Disorazoles

The disorazoles are a family of 29 unique macrocyclic polyketides, which were isolated in 1994 from the fermentation broth of the gliding bacteria *Sorangium cellulosum* by Höfle *et al.* Disorazole A₁ initiates decay of microtubules in subnanomolar concentrations. It causes cell cycle arrest in G2/M phase and competes *in vitro* with vinblastin for the tubulin binding site.

Initially an efficient access for the synthesis of the 2,4-disubstituted oxazole fragments of disorazole C₁ has to be found. This was achieved by applying the Wipf protocol. In due course a starting point for the synthesis of nonnatural oxazolophanes was established. An efficient route to 2-alkyne substituted oxazoles was invented by further development of a procedure first used by Panek *et al.* The economical and ecological aspects in the synthesis of oxazole aldehydes were substantially improved. The aldehyde was converted into the alkyne by using a variety of homologation procedures.

To generate a model system for the optimisation of a *Z*-selective Wittig olefination a phosphonium salt starting from 2,2-dimethyl-1,3-propanediol was generated using Brown's asymmetric allylation protocol. The generation of the phosphonium iodide proved to be very difficult, but could be accomplished by using Hünig's base.

Starting from *R,R*-tartaric acid using a procedure of Seebach *et al.* a C₂-symmetric diol was generated afterwards converted in a homo vinyl iodide. The crucial Sonogashira cross coupling reaction was used for the generation of an enyne system. The product was converted into the corresponding C1-C11 aldehyde which could be coupled with the phosphonium iodide delivering a derivative of the masked northern hemisphere of disorazole D₁.

These results were applied to the synthesis of the masked and complete resolved northern hemisphere of disorazole D₁.

The experimental efforts were supported by a proposal for the biosynthesis of the disorazoles using a molecular mechanic approach for a discussion of the ring strain and ring sizes of the naturally occurring macrodiolides. A theoretic criteria for the positioning of the masked *Z*-olefins was postulated using a force field approach.

Keywords:

Polyketide - Disorazole – Oxazoles - Rational Design

Meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 1999 bis Oktober 2002 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc angefertigt.

Für die interessante Themenstellung, die gewährte Freiheit bei der Ausgestaltung des Projektes, die anregenden Diskussionen, außerdem für die Förderung während der letzten Jahre möchte ich mich bei Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, herzlich bedanken.

Herrn Professor H. H. Meyer danke ich für die Übernahme des Korreferats, seine Hilfe bei präparativen Fragestellungen und stets interessante Diskussionen während der letzten Jahre.

Für die angenehme Arbeitsatmosphäre möchte ich dem ganzen Arbeitskreis danken.

Meinen Laborkollegen Jens Holzgrefe, Peter M. Schäfer, Oliver Gaertzen und Carolina Martinez danke ich für das gute Arbeitsklima.

Den Ehemaligen Henning Reuter, Matthias Mentzel, Ralf Dunkel, Olaf Schrake und Christian B. W. Stark gilt mein Dank für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis.

Christian B. W. Stark danke ich darüber hinaus für die vielen interessanten Diskussionen in den letzten Jahren.

Für die einzigartige Zusammenarbeit und die konstruktiven Diskussionen gilt mein Dank der Disorazol-Gruppe: Ulrike Eggert, Ingo V. Hartung, Barbara Nieß, Peter M. Schäfer und Sreeletha B. Panicker.

Für die Lösung von Freizeitproblemen danke ich M. Heiko Franz und Jens Holzgrefe.

Für die Unterstützung in allen organisatorischen Belangen danke ich Frau E. Mettig.

Für die sorgfältige Korrektur der vorliegenden Arbeit danke ich ganz herzlich Ulrike Eggert, Barbara Nieß, René Smits, Christian B. W. Stark, M. Heiko Franz und Quendolin Schulz.

Den Mitarbeitern der Spektroskopie-Abteilung, insbesondere Dr. E. Hofer, Dagmar Körtje und Monika Rettstadt danke ich für die zuvorkommende und rasche Durchführung von Sondermessungen und die Hilfsbereitschaft beim Lösen spektroskopischer Probleme.

Dank gilt besonders meinen Eltern und meiner Großmutter für materielle und moralische Unterstützung während des gesamten Studiums und der Promotion.

I Theoretischer Teil.....	1
1 Einleitung.....	1
1.1 Die Disorazole - <i>Natural Born Killers</i>	1
1.2 Isolierung.....	2
1.3 Aufklärung der absoluten Stereochemie.....	4
1.4 Biologische Wirkung.....	6
1.4.1 Disorazol als Spindelgift und der Einfluss auf den Zellcyclus.....	6
1.5 Relevanz einer Disorazol Totalsynthese.....	10
2 Aufgabenstellung.....	13
3 Synthese und Biosynthese.....	14
3.1 Vorarbeiten im Arbeitskreis.....	14
3.2 Literatursynthesen.....	17
3.2.1 Synthese eines fortgeschrittenen Disorazol C ₁ Vorläufers.....	17
3.3 Biosynthesehypothese.....	22
3.4 Rationales Design - <i>Molecular Modeling</i>	34
3.4.1 Gemeinsames Biosyntheseintermediat ?.....	34
3.4.2 Position des Alkins.....	36
3.4.3 Macrodilactonisierungen.....	38
3.4.4 Synthese einer maskierten Disorazol C ₁ Hälfte.....	39
3.5 Synthesestudien zu Disorazol C ₂ und Darstellung nichtnatürlicher Derivate.....	42
3.5.1 Retrosynthese von Disorazol C ₂	42
3.5.2 Biomimetische Synthese von Oxazolen.....	42
3.5.3 Disorazole und Cyclophane.....	46
3.6 Synthese der maskierten Disorazol A ₁ und D ₁ Nordhälften.....	49
3.6.1 Retrosynthese von Disorazol A ₁ und Disorazol D ₁	49
3.6.2 Synthese des C1-C6 Oxazols.....	51
3.6.2.1 Synthese ausgehend von Propiolsäure.....	52
3.6.2.2. Oxazolsynthesen ausgehend von Carbonsäureamiden.....	53
3.6.3 Homologisierungen zum Alkin.....	56
3.6.4 Verknüpfung des C7-C11 Epoxyvinylidids und des C1-C6 Alkinoxazols..	60
3.6.4.1 Synthese des C7-C11 Epoxidbausteins.....	60
3.6.4.2 Sonogashira-Kupplung zum C1-C11 Fragment.....	61
3.6.4.3 Änderung der Kupplungsfunktionalität.....	62
3.6.4.4 Maskierung der Epoxidfunktionalität.....	64

3.6.4.5 Stille-Kupplung und anschließende Epoxidierung.....	64
3.6.5 Auf dem Weg zur Disorazol D ₁ Synthese.....	66
3.6.5.1 Synthese eines C7-C11 Acetonids	66
3.6.5.2 Homologisierung zum C ₅ -Baustein.....	68
3.6.5.3 Synthese einer C12-C16 Modell-Seitenkette.....	69
3.6.5.4 Verknüpfung des C1-C6-Alkinoxazols mit dem C7-C11-Acetonid.....	74
3.6.5.5 Entschützung und Oxidation an C11.....	75
3.6.5.6 Modellreaktionen zur Z-selektiven Wittig-Olefinierung	77
3.6.5.7 Auf dem Weg zu Disorazol-Derivaten.....	78
3.6.5.8 Synthese einer maskierten Disorazol D ₁ Nordhälfte.....	81
4 Fazit und Ausblick	82
4.1 Fazit.....	82
4.2 Ausblick	85
II Experimenteller Teil.....	88
5.1 Experimente zu Kapitel 3.4.2 und 3.4.3.....	90
5.2 Experimente zu Kapitel 3.5.2 und 3.5.3.....	101
5.3 Experimente zu Kapitel 3.5.4.....	107
5.4 Experimente zu Kapitel 3.5.5.1.....	109
5.5 Experimente zu Kapitel 3.5.5.3.....	116
5.6 Experimente zu Kapitel 3.5.4.2.....	130
5.7 Experimente zu Kapitel 3.5.5.4.....	132
5.8 Experimente zu Kapitel 3.5.5.6.....	138
5.9 Experimente zu Kapitel 3.5.5.8.....	143
5.10 Experimente zu Kapitel 4.2.....	145
III Anhang	

I Theoretischer Teil

1 Einleitung

1.1 Die Disorazole - *Natural Born Killers*

Die Disorazole umfassen eine Familie von 29 Macrodioliden,^{1,2} die 1994 aus dem Fermentationsextrakt des aeroben Myxobakteriums *Sorangium cellulosum* (So ce12) isoliert wurden. Sie gehören neben den Sorangioliden,³ Chivosazolen⁴ und Sorangiciden zu den Sekundärmetaboliten dieses Stammes. Die Isolierung und Strukturaufklärung erfolgte in den Arbeitsgruppen von Höfle und Reichenbach an der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig. Die Myxobakterien, gleitende Bakterien, sind eine extrem ergiebige Quelle antimittotisch wirkender antifungaler und antibiotischer Wirkstoffe.⁵ Die prominentesten Vertreter der aus *Sorangium cellulosum* isolierten Verbindungen sind die Epothilone⁶ und Ratjadon.⁷ Epothilon B und einige nichtnatürliche Derivate erlangten in der Zwischenzeit den Status von Wirkstoffkandidaten und befinden sich, hinsichtlich ihrer Eignung als Krebstherapeutika, in klinischer Untersuchung (Phase II). Aza-Epothilon B ist der bisher aussichtsreichste Kandidat für die Behandlung Taxol-resistenter Krebszellen.⁸ Sowohl die Epothilone als auch Disorazol A₁ interagieren mit Tubulin und greifen in die Mitosephase der Zellteilung ein. Aufgrund ihrer interessanten biologischen

¹ Jansen, R.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Wray, V.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 759-773.

² Der Jahresbericht 2001 der GBF berichtet von der Isolierung eines weiteren Disorazols (Disorazol Z). Bisher wurde jedoch noch keine Struktur veröffentlicht.

³ Jansen, R.; Irschik, H.; Meyer, H.; Reichenbach, H.; Wray, V.; Schomburg, D.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 867-872.

⁴ Jansen, R.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1725-1732.

⁵ a) Reichenbach, H.; Höfle, G. *Biotechnology Advances* **1993**, *11*, 219-277. Im Jahr 2001 waren an der GBF Braunschweig 7380 verschiedene Myxobakterien vorhanden. Insgesamt sind rund 100 verschiedene Sekundärmetaboliten aus Fermentationsextrakten isoliert und charakterisiert worden. Dies stellt eine weltweit einzigartige Sammlung an Produzenten, aus der Gattung der gleitenden Bakterien, und deren Sekundärmetaboliten dar.

b) Zur globalen Verbreitung und Biologie der Myxobakterien siehe: Dawid, W. *FEMS Microbiology Reviews* **2000**, *24*, 430-427.

⁶ Nicolaou, K. C.; Roschangar, F.; Vourloumis, D. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2120-2153.

⁷ (a) Gerth, K.; Schummer, D.; Höfle, G.; Irschik, H.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 973-976. (b) Kalesse, M.; Christmann, M.; Bhatt, U.; Quitschalle, M.; Claus, E.; Saeed, A.; Burzlaff, A.; Kasper, C.; Haustedt, L. O.; Hofer, E.; Scheper, T.; Beil, W. *ChemBioChem* **2001**, *2*, 709-714.

⁸ Der Wirkstoffkandidat BMS-247550 (Aza-Epothilon B, s. *Abb. 1*) befindet sich in klinischer Untersuchung (Phase II) zur Behandlung von Brustkrebs, Magenkrebs und Dickdarmkrebs. Siehe ebenfalls: Harris, C. R.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8434-8456.

Eigenschaften und ihrer äußerst faszinierenden Struktur stellen sie ein lohnendes Ziel synthetischer Bemühungen dar.

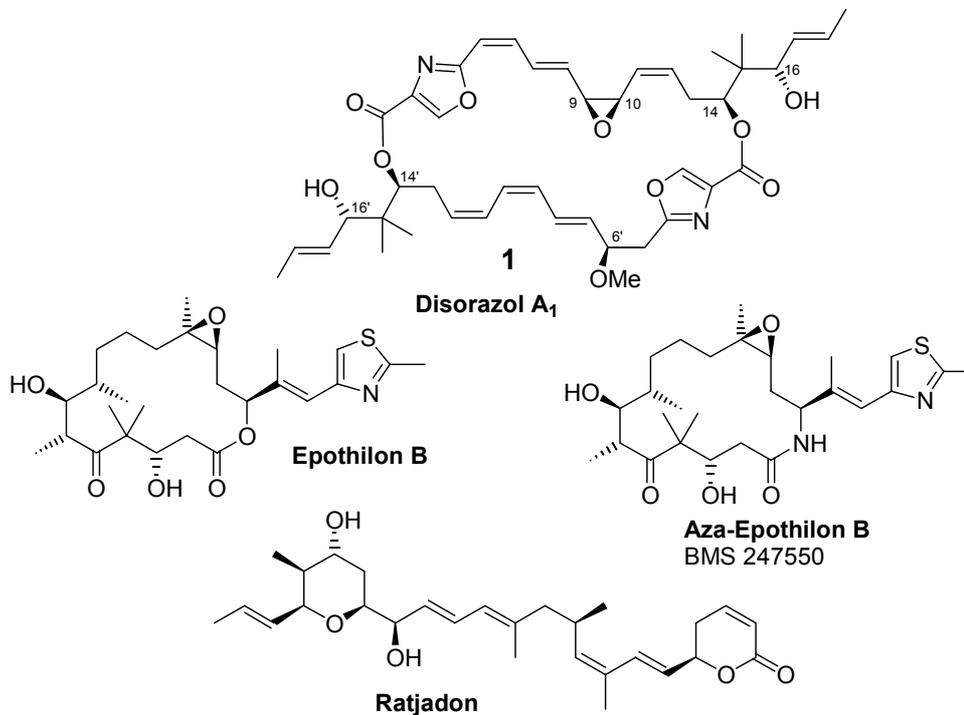


Abb. 1 Disorazol A₁, Epothilon B, Aza-Epothilon B und Ratjadon

1.2 Isolierung

In Folge der Suche nach neuen Antibiotika aus Myxobakterien isolierten Höfle *et al.* die Disorazole aus der Fermentationsbrühe des Stammes So ce12 des gleitenden Bakteriums *Sorangium cellulosum*. Die Fermentation wurde in Gegenwart eines neutralen Adsorberharzes (Amberlite XAD 1180) vorgenommen und lieferte 560 g Rohextrakt. Nach Trennung in Fraktionen unterschiedlicher Polarität wurden 4,7 g eines Gemisches der 29 verschiedenen Disorazole erhalten (0,84 % des Rohextraktes). Dieses Gemisch zeigte eine ungewöhnlich hohe Cytotoxizität in Zellassays und wurde mittels HPLC und RP MPLC (reversed phase medium pressure liquid chromatography) in die reinen Naturstoffe aufgetrennt. Die Anteile der einzelnen Disorazole im Fermentationsextrakt unterschieden sich stark. So sind nur 8 der 29 Disorazole mit einem Anteil größer ein Prozent vorhanden. Disorazol A₁ ist mit 79 Prozent der Hauptvertreter dieser Klasse an Macrodioliden. Die stark unterschiedlichen Anteile am Fermentationsextrakt provozierten schon früh die Frage, ob es sich bei den meisten Vertretern um im Isolierungsprozess entstandene Artefakte handelt. Höfle *et al.*

beantworten diese Frage negativ, begründet durch die Stabilität von Disorazol A₁ gegenüber Methanol und Wasser.

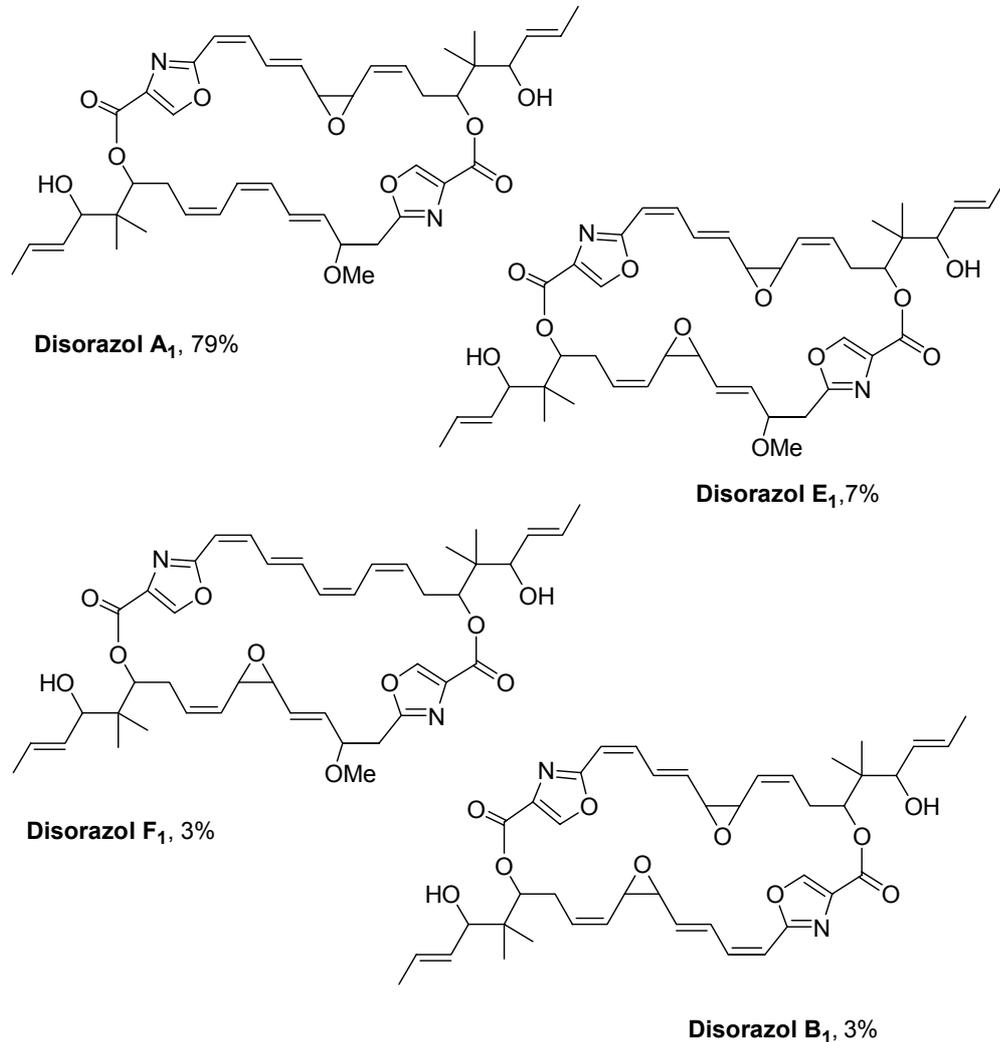


Abb. 2 Hauptkomponenten des Fermentationsextraktes aus *Sorangium cellulosum* (*So cel2*)⁹

Zu beantworten bleibt jedoch die Frage, wie diese Diversität der Strukturen in der Natur entsteht? Eine mögliche Antwort auf diese Frage wird im *Kapitel 3.2* diskutiert. In der Zwischenzeit wurden an der GBF auch alle übrigen vorhandenen Stämme des Myxobakteriums *Sorangium cellulosum* auf eine Produktion von Disorazolen untersucht. Insgesamt produzieren 13% aller dieser Stämme (1995 insgesamt 208 Stämme) Disorazole.

Die Disorazole bilden eine Familie 30-, 32- und 34- gliedriger Polyketid-Macrolide. Alle Disorazole sind aus zwei Hydroxysäuren aufgebaut, die über eine 1,3-*anti*-Diol

⁹ Die absolute Stereochemie wurde hier nicht angegeben, da sie nur für Disorazol A₁ aufgeklärt wurde (s. *Kapitel 1.3*).

Seitenkette und einen als 2,4-disubstituiertes Oxazol maskierten Aminosäureterminus verfügen. Überbrückt werden diese Funktionalitäten durch eine Polyketidkette, welche bei den einzelnen Disorazolen unterschiedliche Oxygenierungsgrade, *E/Z*-Geometrien und Substitutionsmuster aufweist.

Außergewöhnliche Vertreter dieser Macrodilactone sind die 32- und 34-gliedrigen Macrodiolide Disorazol G₁ bis G₃. Statt über die Alkoholfunktion an C14 sind diese Dilactone über die Alkoholfunktion an C16 cyclisiert (s. *Abb. 1*). Es stellt sich hierbei die Frage nach der Stabilität der verschiedenen gliedrigen Dilactone. Hierauf soll im Kapitel 3.4 *Rationales Design - Molecular Modeling* näher eingegangen werden.

1.3 Aufklärung der absoluten Stereochemie

Im September 2000 wurde von der Arbeitsgruppe Höfle die absolute Stereochemie von Disorazole A₁ mitgeteilt.¹⁰ Anfängliche intensive Bemühungen, den Naturstoff zu kristallisieren blieben erfolglos. Disorazol A₁ wurde daraufhin durch eine Kombination von Fragmentsynthese und Abbau des Naturstoffs untersucht.

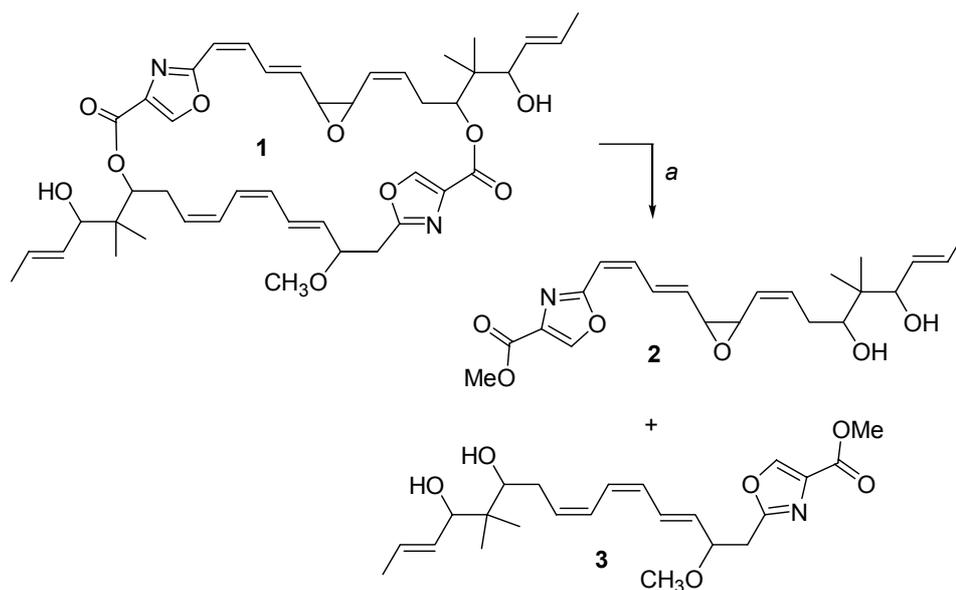


Abb. 3 Abbau von Disorazol A₁ durch Verseifung: (a) MeOH, K₂CO₃.

Hierzu wurde das Bislacton **1** (Disorazol A₁) verseift. Die beiden resultierenden Methylester **2** und **3** konnten säulenchromatographisch getrennt werden. Nach Bildung des Acetonids der C14/C16 Alkohole zeigten NOE Untersuchungen eine *anti*-Beziehung der Alkoholfunktionen. Ergänzend hierzu wurde aus dem oxidativem Abbau

¹⁰ GBF Jahresbericht 1999/2000.

der Südhälfte der Methylester **5** erhalten (s. Abb. 4). Durch eine Synthese dieses Methylesters **5** ausgehend von Serinmethylesterhydrochlorid konnte durch Vergleich der beiden Substanzen an einer chiralen GC-Säule das Stereozentrum C6' als *R*-konfiguriert identifiziert werden.

Die Nordhälfte von Disorazol A₁ zeigte schon bei der Behandlung mit K₂CO₃ in Methanol eine Umlagerung des Epoxids in das Dihydropyransystem **7** (s. Abb. 5). Die Aktivierung mittels Lanthantriflat in Dichlormethan lieferte dieses Produkt quantitativ.

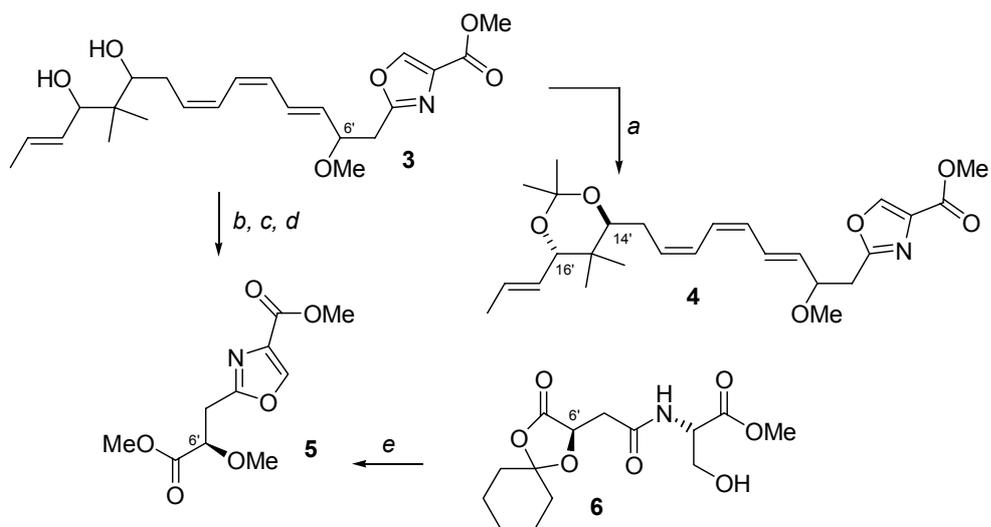


Abb. 4 Oxidativer Abbau der Südhälfte und Synthese von Ester **5**: (a) Me₂C(OMe)₂, PPTS; (b) OsO₄, NaIO₄; (c) Br₂, MeOH; (d) Ag₂O; MeI; (e) 5 Stufen aus *D*, *L*-Serin.

Der nun freie sekundäre Alkohol an C9 wurde von Höfle *et al.* genutzt, um unter Verwendung von Mosher's Säurechlorid die absolute Stereochemie als 9*S* zu bestimmen (s. Abb. 5). Durch die *trans*-selektive Öffnung des Epoxids konnte C10 als *R* identifiziert werden. Die Stereochemie an C14 konnte letztendlich über NOE Messungen als 14*S* bestimmt werden. Über die *cis*-Geometrie des Epoxids wurde schon früher berichtet.¹

Eine Veröffentlichung dieser Ergebnisse erfolgte außer im GBF Jahresbericht 1999/2000 bis zu diesem Zeitpunkt nicht.¹⁰

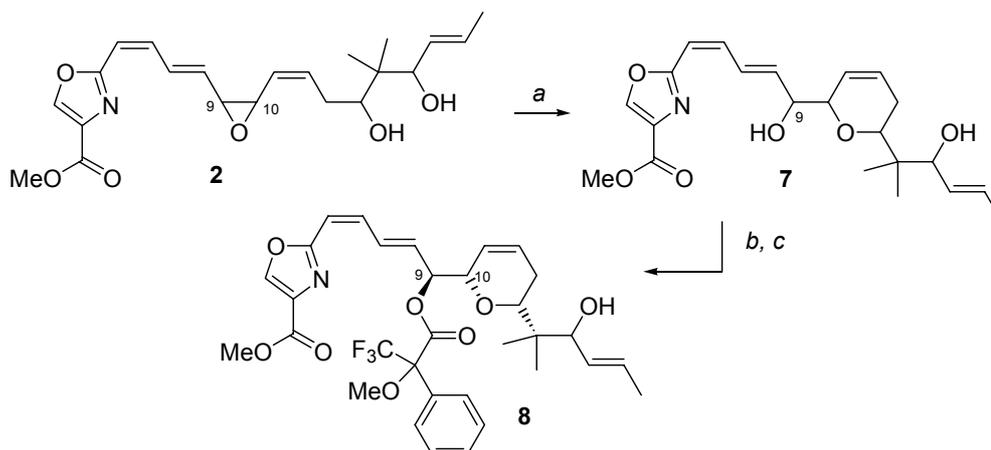


Abb. 5 Bildung des Mosher-Esters an C9: (a) $\text{La}(\text{OTf})_2$, DCM; (b) H_2 , Pd/C; (c) (*R*)- und (*S*)-Mosher-säurechlorid, DMAP, DCM.

1.4 Biologische Wirkung

Reichenbach und Höfle berichteten 1995 über eine außerordentlich hohe Cytotoxizität von Disorazol A₁ gegenüber Säugerzellen.¹¹ Der IC₅₀ gegenüber Mausfibroblasten L 929 betrug 3 pg/ml, der gegenüber der HeLa Zelllinie ATCC CCL 2 30 pg/ml.¹² Disorazol A₁ zeigte keine Aktivität gegenüber Hefezellen, eine schwache antifungale Wirkung und inhibiert in geringem Ausmaß die RNA Polymerisierung. Sasse *et al.* konnten eine Inhibierung der Tubulinpolymerisation in PtK₂-Zellen¹³ nachweisen.¹⁴ Der Wirkmechanismus scheint also dem der Epothilone und Taxole gegensätzlich zu sein Stabilisierung von Tubulinmonomeren und damit bedingte Inhibierung der Tubulinpolymerisation.

1.4.1 Disorazol als Spindelgift und der Einfluss auf den Zellcyclus

Im Arbeitskreis Reichenbach wurden umfassende biologische Tests mit Disorazol A₁ unternommen.¹⁵ Untersuchungen wurden an L 929 Mausfibroblasten und PtK₂-Zellen durchgeführt. Bei Gabe von 10 pg/ml Disorazol A₁ konnte nach kurzer Zeit die Bildung multipolarer Spindelapparate festgestellt werden. Durch Erhöhung der Dosis auf 100 pg/ml wurden die Microtubuli nach kurzer Zeit vollständig abgebaut. Disorazol A₁ hemmt konzentrationsabhängig die Vermehrung von L 929 Zellen mit einem IC₅₀-Wert

¹¹ Irschik, H.; Jansen, R.; Gerth, K.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 31-35.

¹² Aus einem aggressiv wachsenden Uteruskarzinom, das der Patientin Henrietta Lacks 1951 entfernt wurde, stammende Standardzelllinie.

¹³ Nierenzellen der männlichen australischen Beutelratte *potorous tridactylis*. Aufgrund der flachen Morphologie eignen sie sich besonders zur Immunfluoreszenzfärbung der Microtubuli.

¹⁴ Begleitheft DECHEMA Symposium **2000**, S. 69.

¹⁵ Elnakady, Y. A. *Dissertation*, Technische Universität Braunschweig, **2001**.

von 4 pg/ml. Dies ist eine erstaunlich starke Hemmwirkung, die diejenige von Taxol, Epothilon B, Vinblastin und Colchicin bei weitem übersteigt. Disorazol konkurriert mit Vinblastin, nicht jedoch mit Colchicin, um die Tubulinbindungsstelle. Dies wurde durch Verdrängungsexperimente mit Tritium markierten Vinblastin und Colchicin nachgewiesen. Die Bindung an Tubulin ist kompetitiv in Bezug auf Vinblastin, d. h. Vinblastin und Disorazol binden an dieselbe Tubulinbindungsstelle (Inhibitionskonstante $K_i = 1.18 \mu\text{M}$).¹⁶ Der Einfluss von Disorazol auf den Zellcyclus wurde durch Gabe von Disorazol mit gleichzeitiger Applikation von Propidiumiodid untersucht. Propidiumiodid interkaliert in die DNA und kann anhand seiner veränderten UV Absorption nachgewiesen werden. Es ist somit ein Indikator für den DNA Gehalt der Zelle. Mittels eines Durchflusscytometers kann der Anteil der Zellen in den einzelnen Phasen des Zellcyclus bestimmt werden. Nach Zugabe von Disorazol befinden sich 84% der Zellen in der G2/M Phase (im Kontrollexperiment 15%). Disorazol A_1 arretiert somit den Zellcyclus in der G2/M Phase und gehört in die Klasse der Mitosehemmer (s. *Abb. 8*). Im Gegensatz zu Taxol,¹⁷ Epothilon⁶ und Discodermolid¹⁸ hemmt Disorazol die Tubulinpolymerisation. In Kombination mit Epothilon B oder Vinblastin zeigt Disorazol A_1 eine bemerkenswerte synergistische Wirkung. Diese Wirkung ist im Falle von Epothilon B additiv. Weiterhin wurde gezeigt, dass im Gegensatz zu anderen Mitosehemmern die Wirkung von Disorazol A_1 irreversibel ist.

Der Bindungsort kann aufgrund der kompetitiven Bindung mit Vinblastin an der β -Tubulinuntereinheit lokalisiert werden. Aufgrund dieser Tatsache wird für Disorazol in Analogie zu Vinblastin eine Bindung an den Enden und nicht an der Seite der Microtubuli angenommen (am Plus- oder Wachstumsende der Microtubuli). Eine offensichtliche Ähnlichkeit der Strukturen von Disorazol und Vinblastin ist nicht erkennbar. Nach Zugabe von Disorazol A_1 bilden sich keine geordneten Tubulin-Aggregate (Kristalle, Ringe oder Spiralen) wie bei anderen Tubulinpolymerisationshemmern, sondern strukturlose Gebilde. Der Wirkmechanismus von Disorazol A_1 ist am ehesten mit der Wirkung von Cryptophycin (s. *Abb. 6*), einem anderen Mitosehemmer, der ebenfalls irreversibel an der Vinblastinbindungsstelle von

¹⁶ Nicht auszuschließen ist ebenfalls eine Bindung von Disorazol A_1 an einer anderen Tubulin Bindungsstelle, verbunden mit einer Tubulinkonformationsänderung und dem Abspalten von Vinblastin aus dessen Bindungsstelle.

¹⁷ Nicolaou, K. C.; Dai, W.-M.; Guy, R. K. *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38-69.

¹⁸ Hung, D. T.; Chen, J.; Schreiber, S. L. *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 287-293.

Tubulin bindet, zu vergleichen.¹⁹ Im Falle von Cryptophycin wird aufgrund von SAR-Studien spekuliert, ob diese irreversible Bindung durch die Öffnung des Epoxids und damit einer kovalenten Bindung des Wirkstoffs an β -Tubulin zustande kommt.²⁰ Ob dieser Wirkmechanismus auch für Disorazol A₁ gilt, bedarf zukünftiger Untersuchungen. Bezüglich eines chemisch-synthetisch basierten Ansatzes vergleiche *Kapitel 4.2*. Die Auslösung der Apoptose könnte mit der Bindung von Disorazol an das Plus-Ende der Mikrotubuli eng verknüpft sein. Ist bei Abschluss der Anaphase nicht jeder Mikrotubulus mit einem Kinetochor verbunden, so wird vom Kinetochor keine Signalkaskade ausgelöst, die den Eintritt in die Metaphase ermöglichen würde (*spindle checkpoint*).²¹

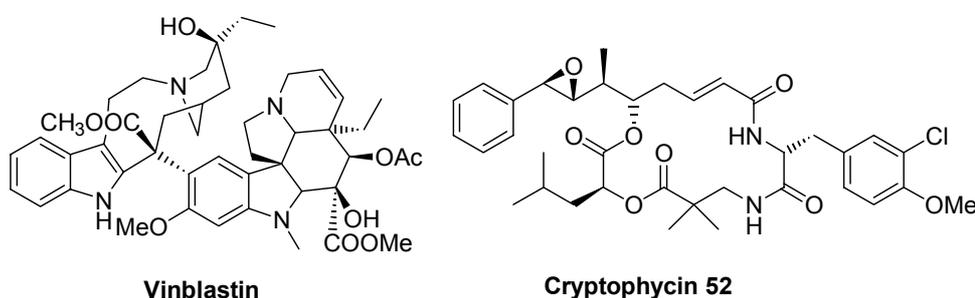


Abb. 6 *Vinblastin und Cryptophycin 52*

Zellen, die Apoptose²² initiieren, zeichnen sich durch aktive Caspasen aus. Aktive Caspasen können nachgewiesen werden, indem den Zellen ein synthetisches Peptid mit Erkennungssequenz und Fluoreszenzmarker verabreicht wird. Inaktive Caspasen binden dieses Peptid mit der Erkennungssequenz, während aktive es freisetzen und das freigesetzte Peptid Fluoreszenz zeigt. Reichenbach *et al.* konnten eine Caspase-3 Aktivität nach Zugabe von Disorazol feststellen. Dies deutet darauf hin, dass Disorazol A₁ Apoptose auslöst. Einen frappierenden Unterschied zu *in vivo*

¹⁹ (a) Trimurtulu, G.; Ohtani, I.; Patterson, G. M. L.; Moore, R. E.; Corbett, T. H.; Valeriote, F. A.; Demchik, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4729-4737.

Hinsichtlich synthetische Zugänge zu Cryptophycin siehe: (b) Hoard, D. W.; Moher, E. D.; Martinelli, M. J.; Norman, B. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1813-1815.

²⁰ Eine frühe SAR-Studie der Cryptophycine wird erwähnt in: 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*, 12030-12049.

²¹ Luch, A. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 506-516.

²² Bezüglich eines leicht verständlichen Aufsatzes über programmierten Zelltod siehe: Hug, H. *BiuZ* **2000**, *30*, 128-135.

Untersuchungen zeigen *in vitro* Studien an isoliertem Schweinetubulin. *In vitro* zeigt Disorazol A₁ nur eine schwach Tubulinpolymerisations-hemmende Wirkung.²³

²³ Eine Erklärung liefern Reichenbach *et al.* hierfür nicht, jedoch könnten die verschiedenen Wirkungen mit der Wechselwirkung von Disorazol A₁ und γ -Tubulin zusammenhängen, welches im *in vitro* Test nicht zugegen ist.

1.5 Relevanz einer Disorazol Totalsynthese

Bei Planung der Totalsynthese eines Naturstoffes sollte früh die Frage gestellt werden, ob die zu erwartenden Erkenntnisse diese große Kraftanstrengung rechtfertigen. Es gibt mehrere Gründe, warum eine solche Frage im Falle der Disorazole positiv beantwortet werden kann.

- Historisch einer der ersten Gründe für die Durchführung von Totalsynthesen war die Strukturaufklärung unbekannter Naturstoffe. Obwohl die Struktur von Disorazol seit 1994 bekannt ist, wurden erst kürzlich die relative und absolute Stereochemie von Disorazol A₁ veröffentlicht (s. *Kapitel 1.3*). Von vielen natürlichen Derivaten der Disorazole, welche in kleinen Mengen aus dem Rohextrakt gewonnen wurden, ist jedoch keine Substanz mehr vorhanden.²⁴ Eine Aufklärung der relativen und absoluten Stereochemie ist somit nur über einen synthetischen Zugang und den Vergleich der NMR-Spektren und Drehwerte möglich.²⁵

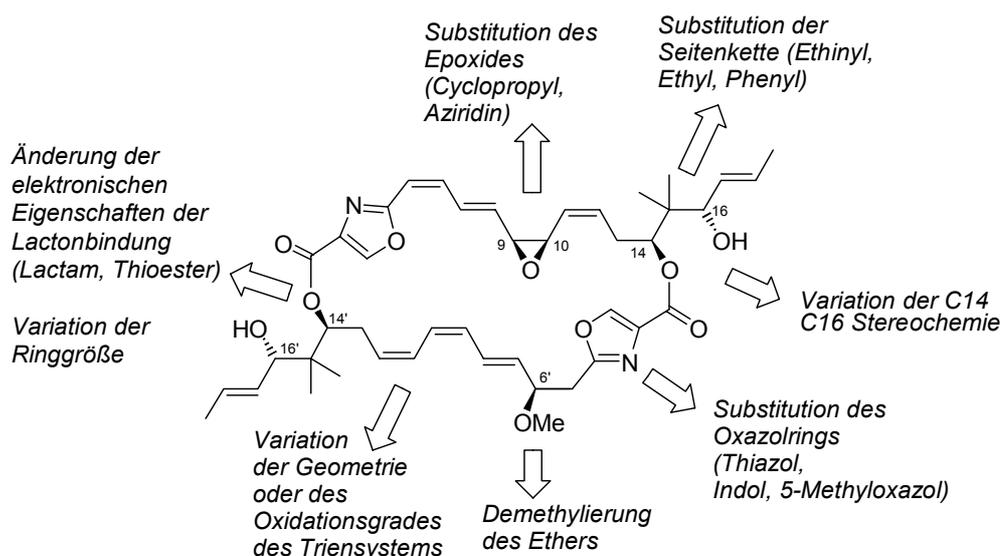


Abb. 7 Mögliche Derivatisierungen der Disorazol A₁ Struktur durch modulare Synthese

- Die Bereitstellung von Substanzmengen über eine Totalsynthese von Disorazol A₁ ist aufgrund des guten biotechnologischen Zugangs nicht notwendig. Die Synthese von Testmengen natürlicher und nichtnatürlicher Vertreter dieser Substanzklasse gehört jedoch zu den wichtigsten Motiven einer Totalsynthese.

²⁴ Siehe: Hillier, M. C.; Price, A. T.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6037-6045, Fußnote 3.

²⁵ Bezüglich neuerer Beispiele der Relevanz von Naturstoffsynthesen zur Strukturaufklärung siehe: *Glabrescol* (a) Xiong, Z. M.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9328-9329 oder *Diazonamide A* (b) Li, J.; Jeong, S.; Esser, L.; Harran, P. G. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4901-4906 und nachfolgende Publikationen.

- Obwohl in jüngster Zeit die Gendaten vieler Enzyme bzw. Multienzymkomplexe aufgeklärt wurden, kann die Struktur dieser bakteriellen Sekundärmetaboliten mit heutigen molekularbiologischen Mitteln in nur sehr begrenztem Umfang modifiziert werden.²⁶ Überdies werden die aus genetisch veränderten Mikroorganismen generierten Naturstoffanaloga häufig in nur sehr geringem Umfang produziert. Verschiedene strukturelle Modifikationen - unnatürliche Funktionsgruppenabstände, nichtnatürliche Funktionalitäten - sind bisher allein durch synthetische Transformationen möglich. Die Erstellung einer größeren Bibliothek durch Modifikation einer Leitstruktur scheint ein guter Grund für die Totalsynthese verschiedener Disorazole zu sein. Hieraus sollten sich direkt Schlüsse über die pharmakophoren Gruppen des Naturstoffs ziehen lassen (Struktur-Aktivitäts-Beziehungen). Im Gegensatz zu vielen anderen Naturstoffen eignet sich Disorazol aufgrund seiner dimeren Struktur und seinen unabhängig voneinander modifizierbaren Funktionalitäten hervorragend für einen modularen Syntheseansatz.²⁷

Eine chemische Motivation einer Disorazol-Totalsynthese liegt in der Struktur der Macrodiolide selbst begründet. Die beiden Hydroxysäurehälften sollten sich in einer hochkonvergenten Synthesestrategie etablieren lassen. Durch skalierbare, robuste Chemie zum Aufbau der Fragmente sollte theoretisch ein praktikabler Zugang auch zu Derivaten bei geringer linearer Stufenzahl möglich sein.

- Nicht nur die Struktur allein, sondern auch die Biosynthese eines Naturstoffs können mit den Werkzeugen der organischen Synthese untersucht werden. Die Bereitstellung mutmaßlicher Biosynthesevorläufer zur Aufklärung des Biosyntheseweges könnte somit ein weiterer Grund für synthetische Bemühungen um die Disorazole sein.²⁸ Des Weiteren können eine Leitstruktur und ihre Modifikationen wertvolle Werkzeuge bei der Untersuchung von zellulären Mechanismen, einschließlich der Aufklärung von Signalkaskaden in der Zelle, sein (s. Abb. 8).²⁹ Durch den Einsatz von Naturstoffen lässt

²⁶ Vergleiche mit den Begriffen *non-natural natural products*: Cane, D. E.; Walsh, C. T.; Khosla, C. *Science* **1998**, *282*, 63-68 oder *kombinatorische Biosynthese* (a) Khosla, C. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2577-2590. (b) Walsh, C. T. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 124-134. Ein Vergleich der Epothilon Bibliotheken entstanden in den chemisch synthetischen Laboren von Nicolaou, Danishefsky und Novartis mit ersten biosynthetisch kombinatorischen Ansätzen unterstreicht dieses.

²⁷ Für Beispiele eines kombinatorischen Ansatzes in der Naturstoffsynthese siehe: (a) Nicolaou, K. C.; Ritzen, A.; Namoto, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1523-1535. (b) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Li, T.; Pastor, J.; Winssinger, N.; He, Y.; Ninkovic, S.; Sarabia, F.; Vallberg, H.; Roschangar, F.; King, N. P.; Finlay, M. R. V.; Giannakakou, P.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2181-2187.

²⁸ Für ein Beispiel siehe: Cane, D. E.; Tan, W.; Ott, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 527-535.

²⁹ Zur Untersuchung des Zellzyklus mit der Hilfe von Naturstoffen siehe: (a) Schreiber, S. L.; Hung, D. T.; Jamison, T. F. *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 623-639. (b) Schreiber, S. L.; Albers, M. W.; Brown, E. J. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 412-420.

1 Einleitung

sich der Zellcyclus selektiv blockieren oder bestimmte Signalwege in der Zelle können an- oder ausgeschaltet werden (s. Kapitel 1.4.1).

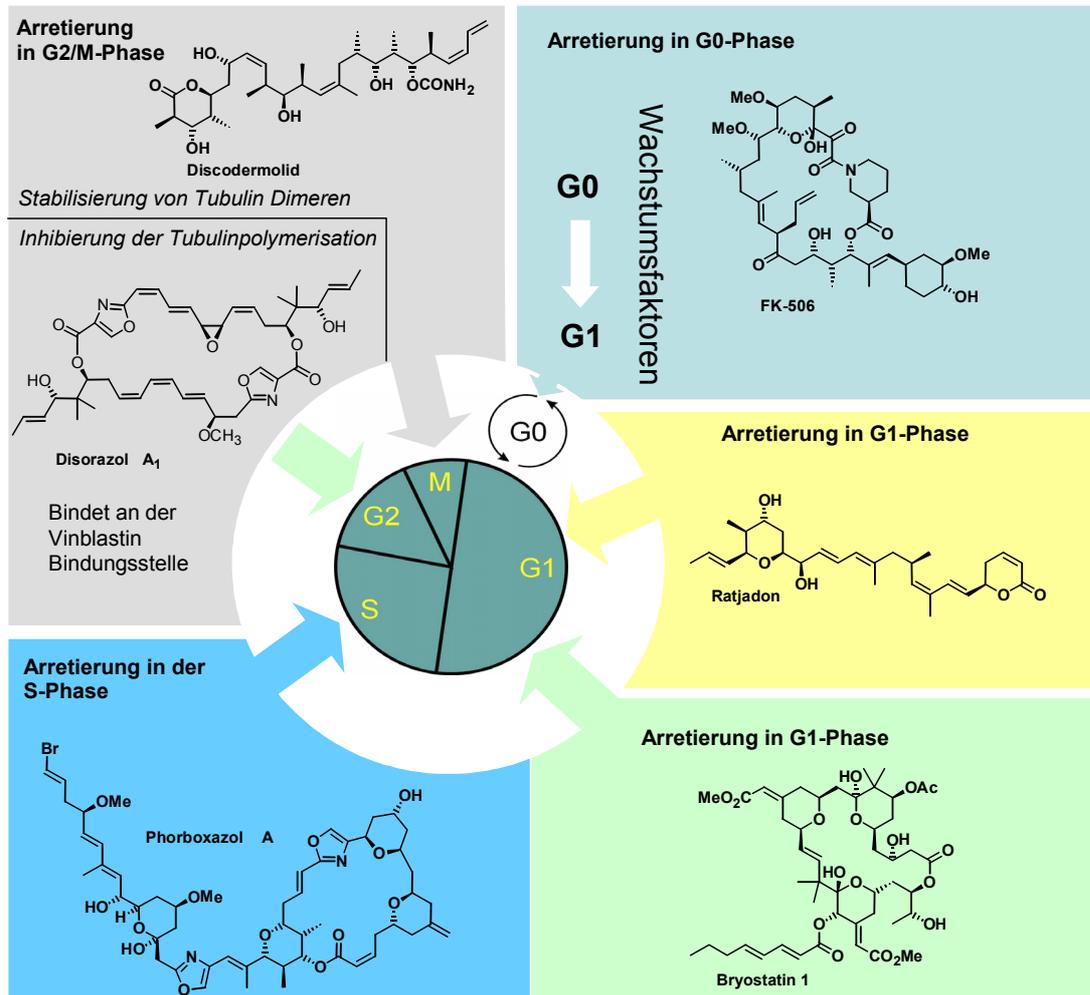


Abb. 8 Polyketide als Werkzeuge zur Untersuchung des Zellcyclus

2 Aufgabenstellung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein synthetischer Zugang zu Hälften der Disorazole anvisiert. Angestrebt wurde ein Syntheseweg mit einem modularen Ansatz und einer geringen Stufenzahl, der die Synthese des Naturstoffes und etwaiger unnatürlicher Derivate ermöglicht.

Das Ziel des ersten Teils dieser Arbeit war eine effiziente Synthese 2,4-disubstituierter Oxazole. Die Synthese eines geeignet substituierten Oxazols sollte anschließend den selektiven Aufbau von *E* und *Z* Doppelbindungen erlauben. Um die Reihenfolge der Verknüpfung einzelner Module frei gestalten zu können, war das Ziel flexibel kombinierbare Module zu generieren.

Angestrebt wurde eine sorgfältige theoretische Vorarbeit zur Unterstützung der Syntheseplanung. Beabsichtigt war das Erlernen und die Anwendung von Molecular Modelling Techniken. Ausgerichtet auf den gemeinsamen Erfolg der Synthese von maskierten Disorazol Hälften wurde des Weiteren eine enge Zusammenarbeit mit I. V. Hartung, B. Nieß und U. Eggert beabsichtigt, um so einen gemeinsamen Erfolg auf dem Weg zur Totalsynthese der Disorazole zu erlangen.

3 Synthese und Biosynthese

3.1 Vorarbeiten im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann

Die synthetischen Arbeiten an den Disorazolen begannen im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann mit den Diplomarbeiten von F. Hauernert,³⁰ L. O. Wittenberg³¹ und der eigenen Diplomarbeit.³²

Die Diplomarbeit von F. Hauernert beschäftigte sich mit einem racemische Zugang zu einem C11-C19 Fragment, welches universell für alle Disorazole Verwendung finden sollte. Die absolute und relative Stereochemie war zu diesem Zeitpunkt nicht bekannt.

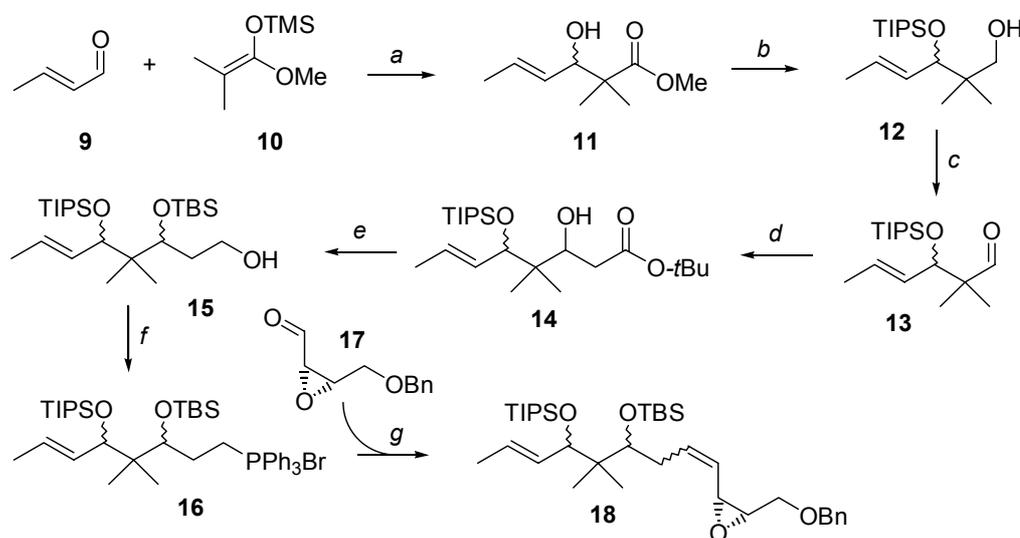


Abb. 9 Synthese eines racemischen C8-C19 Fragmentes 17 nach F. Hauernert: (a) TiCl_4 , DCM, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1,5 h, 76%; (b) 1. TIPSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 97%; 2. DIBAH, PhMe, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 89%; (c) DMP, DCM, RT, 92%; (d) $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{-}t\text{-Bu}$, LDA, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h, 76%; (e) 1. TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 97%; 2. LiAlH_4 , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 5 h, 85%; (f) 1. PPh_3 , CBr_4 , DCM, RT, 2 h, 85%; 2. PPh_3 , CH_3CN , $80\text{ }^\circ\text{C}$, 48 h; (g) KHMDS, THF, 17, 2 h.

Der racemische Ansatz sollte später auf eine asymmetrische Route übertragen werden. Ausgehend von Crotonaldehyd 9 erfolgte eine Mukaiyama-Aldol-Reaktion zum β-Hydroxy-methylester 11. Verwendet wurde hierbei ein Silylketenactetal, das aus Isobuttersäuremethylester und TMSCl in Gegenwart von LDA hergestellt wurde.³³ Ein Problem der Mukaiyama-Aldol-Reaktion mit dem α,β-ungesättigten Aldehyd 9 besteht in dem unerwünschten 1,4-Angriff auf das Michael System, dennoch konnte das gewünschte Produkt in 76% Ausbeute isoliert werden. Der entstandene racemische β-

³⁰ Hauernert, F. *Diplomarbeit*, Universität Hannover, 1999.

³¹ Wittenberg, L. O. *Diplomarbeit*, Universität Hannover, 1999.

³² Haustedt, L. O. *Diplomarbeit*, Universität Hannover, 1999.

³³ Adam, W.; Fierro, J. D. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 1159-1161.

Hydroxyester **11** wurde nach Schützung zum Alkohol **12** reduziert, gefolgt von einer Oxidation zum Aldehyd **13**. Eine baseninduzierte Alkylierung unter Verwendung von Essigsäure-*tert.*-butylester lieferte β -Hydroxyester **14**. Die Bestimmung der 1,3-*syn*-, *anti*-Selektivität blieb aus. Ebenso wenig wurde über eine mögliche Trennung der Diastereomerenpaare berichtet. Der entstandene β -Hydroxyester wurde differenziert geschützt und anschließend mittels Lithiumaluminumhydrid zum Alkohol **15** reduziert. Der primäre Alkohol konnte mittels Appelreaktion³⁴ in das Bromid und anschließend durch Erhitzen in Acetonitril in Gegenwart von Triphenylphosphin innerhalb 48 Stunden in das Phosphoniumsalz überführt werden. Der Epoxyaldehyd **17** wurde nach literaturbekannten Methoden generiert (*s. Kap. 3.5.4.1.*). Eine spektroskopische Auswertung der Selektivität des Wittig-Olefinierungsschritts komplizierte sich durch Signalverdopplungen aufgrund der Diastereomerenmischung in Kombination mit einer Mischung an gebildeten *E/Z*-Isomeren.

Insgesamt lieferte die racemische Route zum C12-C19 Fragment äußerst wertvolle Erkenntnisse für die weitere Synthesepipeline. Eine Übertragung auf ein asymmetrisches Verfahren sollte sich jedoch als problematisch herausstellen.³⁵ Die Entwicklung einer Synthesestrategie, die die Möglichkeit einer späteren Einführung und damit leichteren Modifizierung, der olefinischen Seitenkette erlaubt, scheint erstrebenswert.

A. Vakalopoulos³⁶ benutzte das bicyclische Keton *rac* **20** als Aldolequivalent zur Synthese eines unnatürlichen C12-C19 Segments der Disorazole (unnatürliche absolute Stereochemie des C12-C19 Fragments der Disorazole)³⁷. Ausgehend von racemischem dimethylierten Keton *rac* **20** erfolgte eine selektive Reduktion zum axialen Alkohol *rac* **21**. Dieser wurde geschützt, einer asymmetrischen Hydroborierung unterworfen und anschließend zu den diastereomeren Ketonen **22a** und **22b** oxidiert.

³⁴ Untersuchungen von I. V. Hartung lassen diesen Schritt als nicht unproblematisch erscheinen. Bei Verwendung der Appel Reaktion kam es bei einem nahezu identischen Substrat zu einer Entschützung der C14 Alkoholfunktion.

³⁵ Hartung, I. V. *Dissertation in Vorbereitung*, Universität Hannover.

³⁶ (a) Vakalopoulos, A. *Dissertation*, Universität Hannover **2000**; (b) Vakalopoulos, A.; Smits, R.; Hoffmann, H. M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1538-1545.

³⁷ Auch zum Zeitpunkt dieser synthetischen Arbeiten war die absolute Stereochemie noch nicht veröffentlicht.

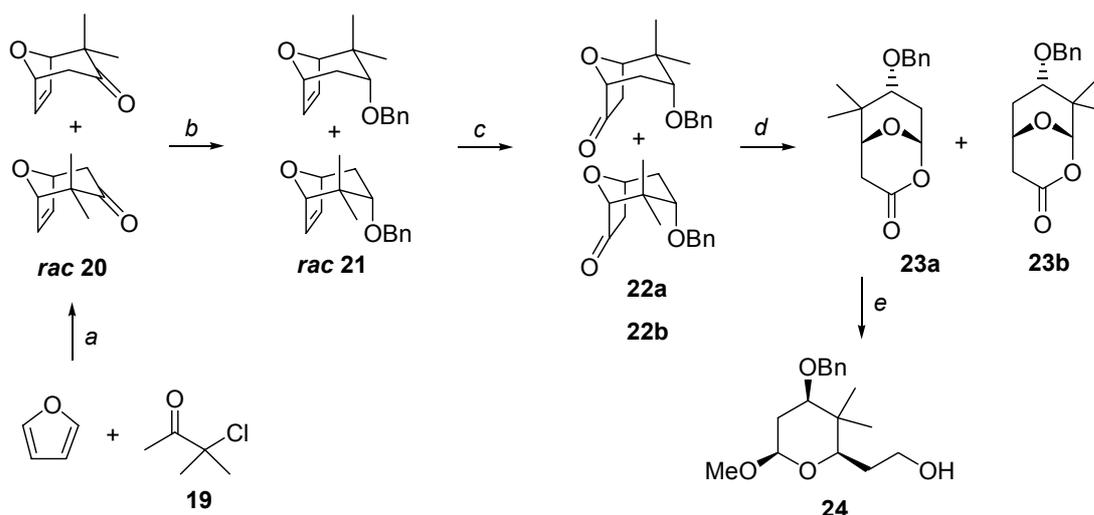


Abb. 10 Synthese von Alkohol **24** nach A. Vakalopoulos: (a) LiClO_4 , Et_3N , Et_2O , 68 % (b) 1. L-Selectrid, THF, 2 h, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; NaOH , H_2O_2 , 2 h, RT, 98%; 2. BnBr , NaH , THF, 1 h, Rückfluß, 98%; (c) 1. (-)-(Ipc) $_2\text{BH}$, THF, 3 d; 2. PCC , DCM , 16 h, RT, 96% über zwei Stufen (d) *m*-CPBA, NaHCO_3 , DCM , 17 h, Trennung der Diastereomere, 47%, 96% *ee*; (e) 1. H_2SO_4 (katal.), MeOH , MgSO_4 , Rückfluß, 16 h, 99%; 2. DIBAL , Toluol, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 88%.

Eine Baeyer-Villiger Ringerweiterung mit anschließender, auf dieser Stufe möglichen Trennung der Diastereomere, lieferte das enantiomerenreine Lacton **23**. Saure Methanolyse mit anschließender Reduktion lieferte den primären Alkohol **24**. Dieser wurde zum Aldehyd oxidiert und mit Methylmagnesiumbromid umgesetzt (*s. Abb. 11*). Die beiden epimeren sekundären Alkohole wurden getrennt und in die Mesylate überführt. Diese lieferten baseninduziert in moderater Ausbeute Olefin **27**.

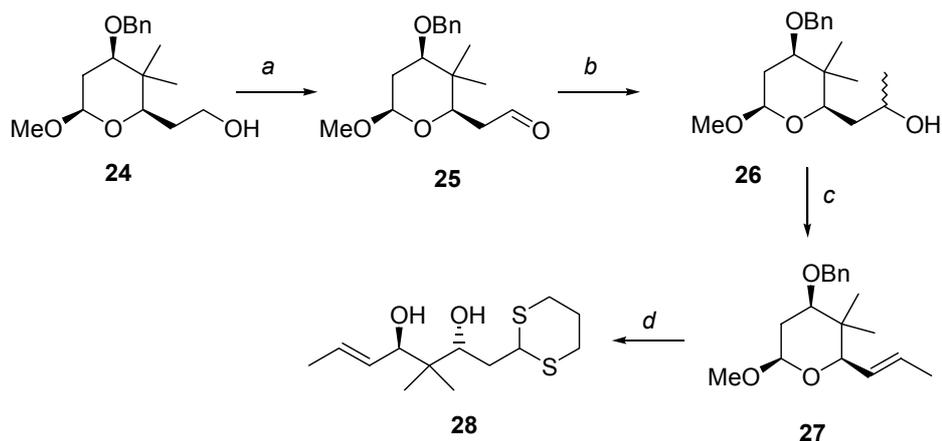


Abb. 11 Synthese eines unnatürlichen C12-C19 Fragments **28** nach A. Vakalopoulos: (a) DMP , DCM , 1 h, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 93%; (b) MeMgBr (2 eq.), THF, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 h, 88%, Verhältnis der Diastereomere 1:1.5; (c) 1. MsCl , Et_3N , DCM , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 45 min, 85%; 2. DBU (4 eq.), PhMe , $85\text{ }^\circ\text{C}$, 26 h, 35% (10% für anderes Diastereomer); (d) $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$ (1.5 eq.), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3.0 eq.), MeNO_2 , $-20\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 45 min, 40%.

Die Lewis-Säure-katalysierte Ringöffnung mit gleichzeitiger schwefelvermittelter Benzylentschützung lieferte das Dithian **28**. Die entstandenen sekundären

Alkoholfunktionen an *pro*-C14 und *pro*-C16 liegen nicht differenziert vor. Obwohl in anderen Fällen das große Potential des Oxabicylenkonzeptes gezeigt werden konnte,³⁸ sind im Fall des Disorazol Fragments die hohe Stufenzahl, die geringe Ausbeute im Eliminierungsschritt und die nicht differenzierten Alkoholfunktionen in einer geplanten Totalsynthese problematisch.

3.2 Literatursynthesen

3.2.1 Synthese eines fortgeschrittenen Disorazol C₁ Vorläufers – A. I. Meyers *et al.*

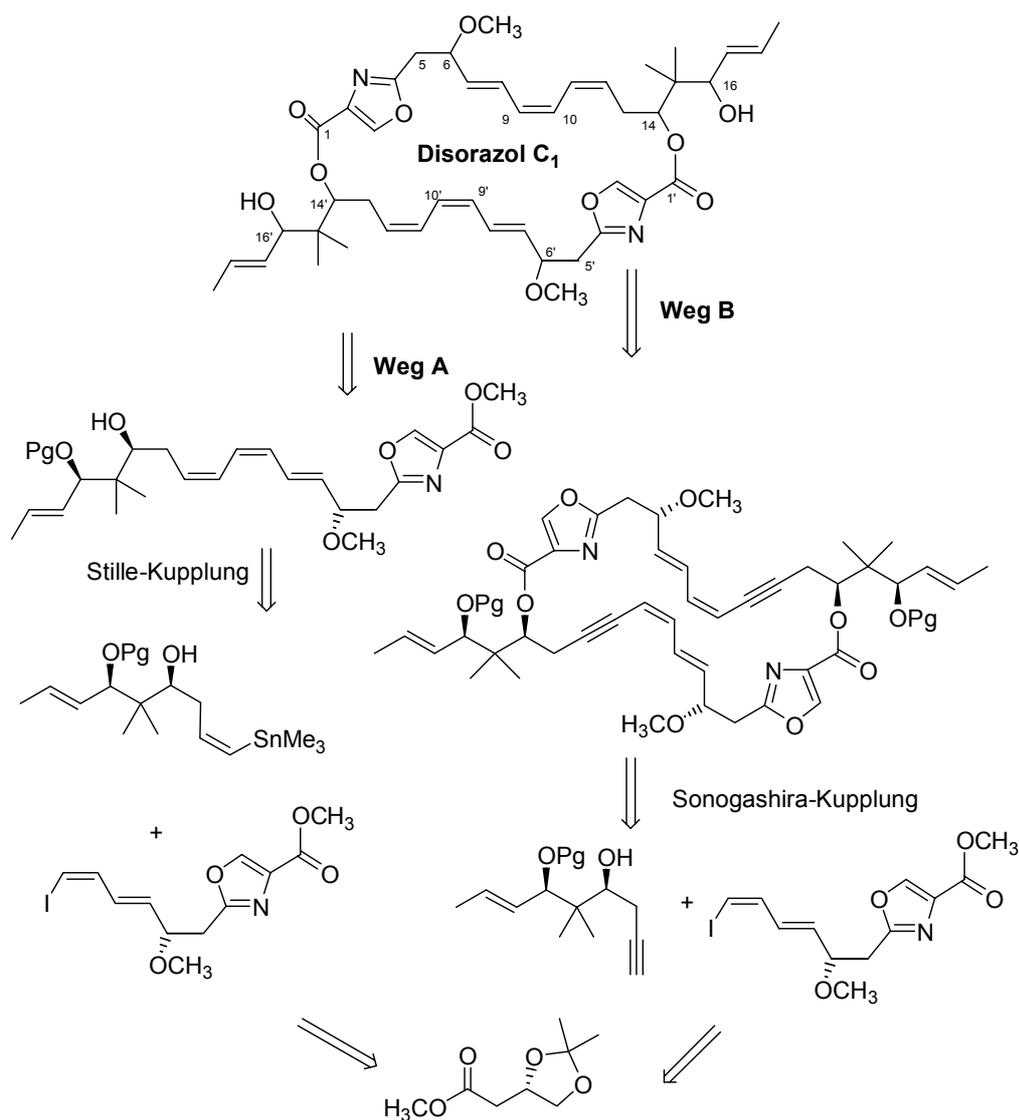


Abb. 12 Retrosynthese von Disorazol C₁ nach Meyers *et al.*

³⁸ (a) Hoffmann, H. M. R.; Dunkel, R.; Mentzel, M.; Reuter, H.; Stark, C. B. W. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4771-4789; (b) Misske, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3313-3320; (c) Vakalopoulos, A.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 177-180; (d) Vakalopoulos, A.; Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 929-932.

Meyers *et al.* veröffentlichten im Jahr 2000 die Synthese eines geschützten Disorazol C₁ Monomers mit der unnatürlichen Stereochemie an C16 (s. Abb. 12).³⁹

Die retrosynthetischen Überlegungen beinhalten die Zerlegung der Hydroxysäure in ein Z-Vinylstannan und ein Z-Vinyljodid, welche über eine Stille-Kupplung verknüpft werden sollten (Weg A). Der Aufbau des Vinyljodids erfolgte über eine Z-selektive Wittig-artige Olefinierung nach dem Stork-Zhao-Protokoll. Der hierfür benötigte Aldehyd ist über eine Wittig-Horner-Emmons (WHE) Homologisierung zugänglich. Welcher wiederum über Standardtransformationen aus der Äpfelsäure generiert werden kann. Die 2,4-disubstituierte Oxazoleinheit wurde über die von P. Wipf und A. I. Meyers etablierte Chemie synthetisiert (s. Abb. 13) werden. Das Z-Vinylstannan wurde ausgehend von Crotonaldehyd mittels einer Mukaiyama-Aldol-Reaktion nach Kiyooka hergestellt. Der entstandene Aldehyd **37** wurde mittels HWE Reaktion homologisiert, der Ester reduziert und der resultierende Allylkohol **38** nach Sharpless asymmetrisch epoxidiert. Das Epoxid **39** konnte selektiv geöffnet und über das 1,3-PMB Acetal **40** in den selektiv an C14 geschützten Alkohol überführt werden. Nach Oxidation wurde der entstandene Aldehyd **41**, wiederum das Stork-Zhao-Protokoll nutzend, in ein Z-Vinyljodid **42** umgewandelt. Anschließend wurde das Vinyljodid **42** mittels Halogen-Metall-Austausch in das Z-Vinylstannan **43** überführt (s. Abb. 14).

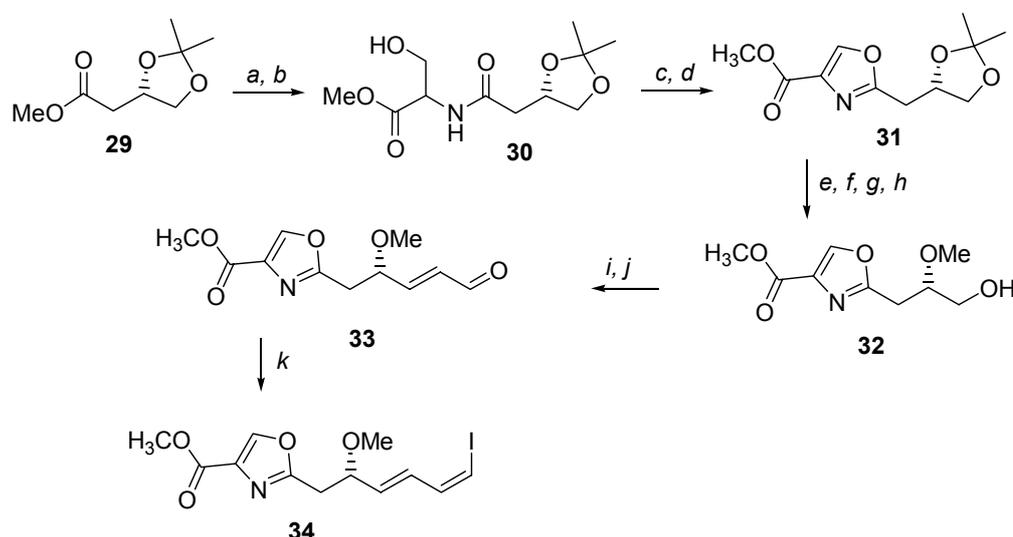


Abb. 13 Äpfelsäureroute zum C1-C10 Vinyljodid **34**: (a) 2 N NaOH, THF, RT; (b) *D*, *L*-Serin-OMe, 1,1'-CDI, THF, 67% über 2 Stufen; (c) DAST, DCM, -78 °C; (d) DBU, BrCCl₃, 0 °C → RT, 79% über 2 Stufen; (e) Dowex-H⁺, MeOH; (f) TIPSOTf, 2,6-Lutidin, DCM (0,05 M), -78 °C, 74% über 2 Stufen; (g) MeI, Ag₂O, CH₃CN, Δ; (h) TBAF, THF, 75% über 2 Stufen; (i) SO₃·Py, DMSO, Et₃N, DCM; (j) PPh₃=CH₂CHO, PhH, Δ, 62% über 2 Stufen; (k) IPH₃PCH₂I, NaHMDS, HMPA, THF, -78 °C, 71%.

³⁹ Hillier, M. C.; Park, D. H.; Price A. T.; Ng, R.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2821-2824.

Eine Stille-Kupplung lieferte anschließend eine geschützte Hälfte von Disorazol C₁. Das *Z,Z,E*-Triensystem wurde von Meyers *et al.* als extrem isomerisierungs-labil beschrieben.⁴⁰

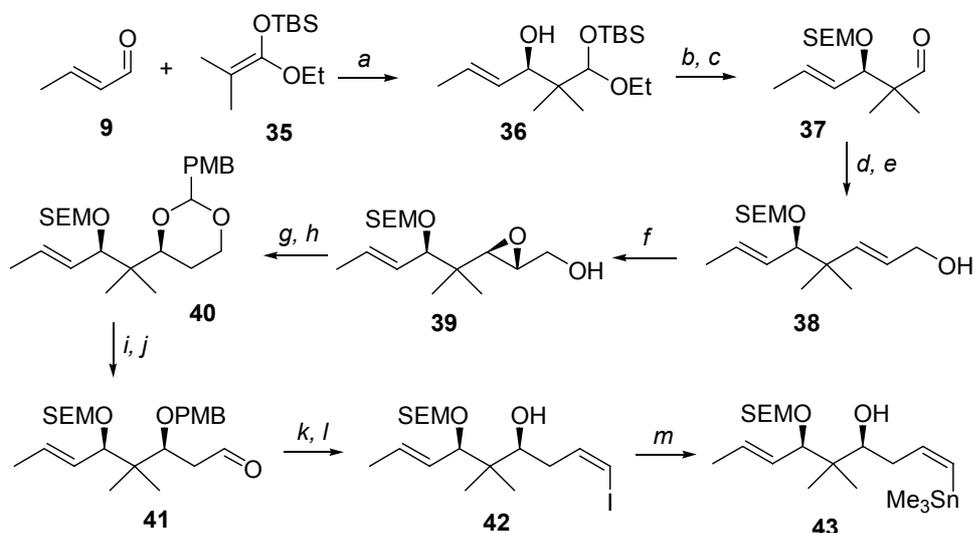


Abb. 14 Darstellung des C11-C19 Vinylstannans 43: (a) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, *N*-Tos-*L*-Valin, DCM, -78°C , 73%; (b) SEMCl, *i*-Pr₂EtN, DCM, -78°C (c) AcOH, 79% über 2 Stufen; (d) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, PhMe, THF, > 95%; (e) DIBAH, DCM, -78°C ; 76%; (f) *D*-(-)-DIPT, *t*-BuOOH, $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$, DCM, -30°C , 95%; (g) Red-Al, THF, -20°C ; (h) *p*-Methoxybenzylidendimethylacetal, PPTS, DCM, 83% über 2 Stufen; (i) DIBAH, DCM, -78°C , 92%; (j) DMP, Py, *t*-BuOH, DCM, 83%; (k) $\text{IPh}_3\text{PCH}_2\text{I}$, NaHMDS, HMPA, THF, -78°C , 67%; (l) DDQ, DCM, H₂O, 79%; (m) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$, Li₂CO₃, THF, RT, 74%.

Eine direkte Dimerisierung nach Verseifung des Methylesters und Entschützung an C14 wurde ohne Erfolg durchgeführt. Im Jahre 2001 veröffentlichten Meyers *et al.* eine Weiterentwicklung ihrer Synthese.⁴¹ Diese beinhaltet als Hauptgesichtspunkt die Maskierung einer der labilen *Z*-Doppelbindungen in Form einer Dreifachbindung.

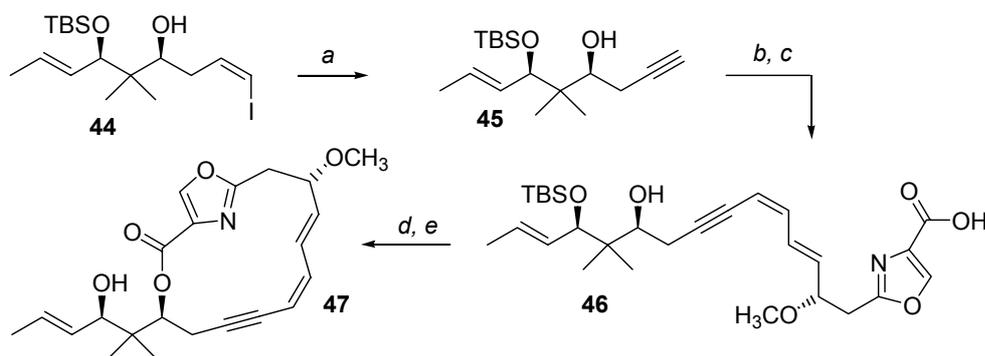


Abb. 15 Sonogashira Kupplung und intramolekulare Lactonisierung: (a) NaHMDS (2 eq.) THF, -78°C → RT, 93%; (b) 34, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI, Et₃N, CH₃CN, -20°C → RT, 87%; (c) 1 N LiOH, THF; (d) DPTC, DMAP, PhMe, Δ, 46% über 2 Stufen; (e) HF·Py, CH₃CN, 45%.

⁴⁰ Eine Isomerisierung tritt selbst bei -20°C und unter Lichtausschluss ein.

⁴¹ Hillier, M. C.; Price, A. T.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6037-6045.

Das *cis*-Alken sollte dann spät in der Synthese durch Hydrierung mittels Lindlarkatalysator freigesetzt werden. Die Strategie (*Weg B*) beinhaltet den Aufbau eines In-*Z,E*-diensystems durch eine Sonogashira Kupplung.

Das *Z*-Vinyljodid wurde analog zu *Weg A* aufgebaut. Acetal **36** wird hierbei durch eine 1,5-O → O Silylwanderung mittels NaH in den geschützten Hydroxyaldehyd **46** überführt (s. *Abb. 15*).⁴² Alkin **45** wurde durch baseninduzierte (NaHMDS) Eliminierung aus dem *Z*-Vinyljodid **44**, in Anwesenheit des freien sekundären Alkohols in sehr guter Ausbeute generiert. Ein Alternative über eine Propargylmagnesiumbromid Addition an den Aldehyd **49** verlief sehr effizient, aber mit einer geringen Selektivität zu ungunsten des *syn*-1,3 Diols **45b**.

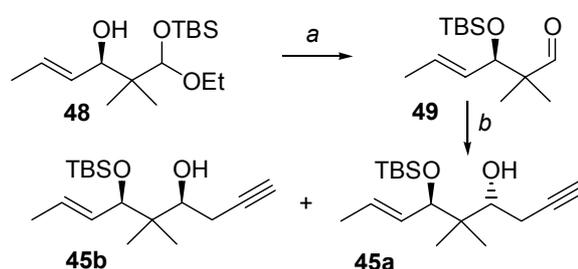


Abb. 16 Alternative Darstellung von Alkin **47**: (a) NaH (1 eq.), THF, -78 °C → RT, 71%; (c) Propargylmagnesiumbromid, Et₂O, RT, 83%.

Nach einer Sonogashira-Kupplung in Gegenwart der freien Alkoholfunktion an C14 führte eine Verseifung zur Hydroxysäure **46**. Unter Lactonisierungsbedingungen erfolgte ausschließlich die intramolekulare Lactoncyclisierung. Auch unter Hochverdünnungsbedingungen konnte keine Dimerisierung beobachtet werden. Eine anfängliche Spekulation der Autoren, der von Höfle *et al.* publizierte Naturstoff Disorazol C₁ könnte in Wahrheit dem 15 gliedrigen Lacton entsprechen, konnte durch Hydrierung des Alkins **47** zum *Z*-Olefin und Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten ausgeschlossen werden.

Da eine direkte Dimerisierung nicht möglich war, wurde die Macrolactonisierung schrittweise durchgeführt (s. Kap. 3.3.3.). Die Lactonisierung zum geschützten unnatürlichen Disorazol C₁ **52** erfolgte nachdem Yamaguchi-Protokoll.⁴³ Eine Hydrierung zu einem *Z,Z,E*-Triensystem blieb ebenso erfolglos wie eine Entschützung der sekundären Alkoholfunktionen an C16. Die untersuchten Entschützung führten

⁴² Hillier, M. C.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5145-5147.

sowohl unter basischen als auch unter sauren Bedingungen zur Umlactonisierung und Umesterung und lieferten ein Gemisch der verschiedenen Bislactone.

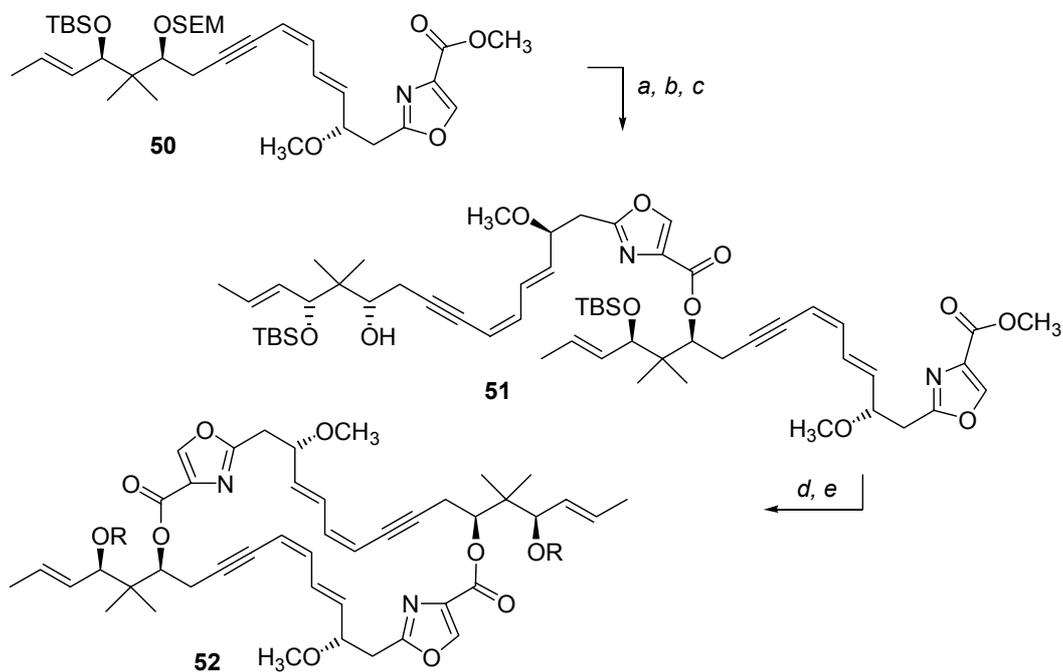


Abb. 17 Schrittweise Dimerisierung zum Macrodilacton 52: (a) 1 N LiOH, THF; (b) Säure, DPTC, DMAP, PhMe, Δ , 65% über 2 Stufen; (c) TFA, H₂O, THF, 65 %; (d) 1 N LiOH, THF; (e) 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid, 24% über 2 Stufen

⁴³ Yamaguchi, M.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989.

3.3 Biosynthesehypothese

In den letzten Jahren wurden die Biosynthesen einer Reihe von Polyketiden durch Sequenzanalyse der Gendaten, der sie produzierenden Megasyntethasen aufgeklärt.⁴⁴ Megasyntethasen sind extrem große, polyfunktionelle Enzymkomplexe (10-10.000 kDa), welche in Modulen angeordnet sind. Jedes Modul ist für einen C₂-Verlängerungsschritt der wachsenden Polyketidkette verantwortlich und in Domänen unterschiedlicher Funktionalität unterteilt. In einigen Fällen hängen die einzelnen Module durch ein gemeinsames Peptidrückgrat kovalent zusammen. Sie bilden die oben genannten Megasyntethasen. In anderen Fällen handelt es sich um nicht zusammenhängende eigenständige Enzyme, die in ihrem Zusammenspiel ein Polyketid produzieren. Im ersten Fall spricht man von Typ I Polyketidsynthasen (modulare Polyketidsynthasen), im zweiten Fall von Typ II Polyketidsynthasen. Jedes Modul einer Typ I Polyketidsynthase enthält die drei essentiellen Domänen: Ketosynthase (KS), Acyltransferase (AT) und ein Acylcarrierprotein (ACP). Ihr Zusammenwirken umfasst einen Cyclus der Polyketid-kettenverlängerung, der prinzipiell einer einfachen Claisen Kondensation entspricht.

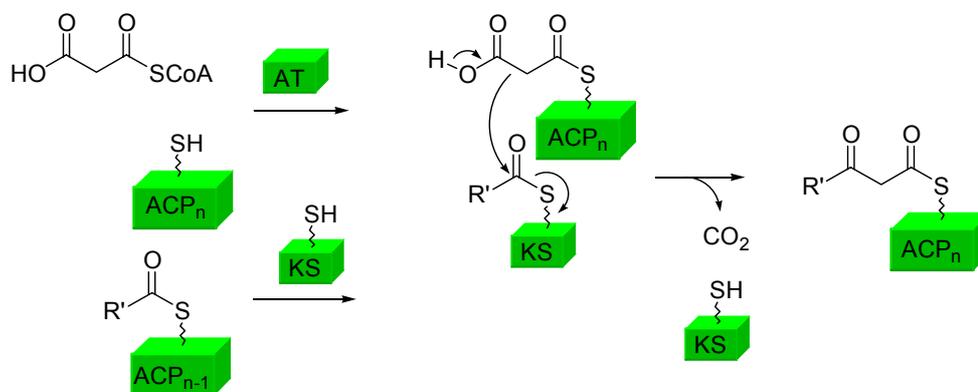


Abb. 18 Zusammenwirken der AT, KS und ACP Module unter Bildung einer C₂Polyketidkettenverlängerung.

ACP gebundenes Malonyl entsteht hierbei durch Acetyl-CoA, welches mittels Biotin-aktiviertem CO₂ einen Malonsäurethioester bildet, das auf ein freies ACP übertragen wird. Wird statt Acetyl- Propionyl-CoA verwendet, so kann ein Methylmalonyl übertragen werden. Das Ende einer als Acylthioester an einem langen flexiblen Phosphopantheteinylarm (s. Abb. 19) gebundene wachsende Kette (R') eines

⁴⁴ Für umfassende Übersichten siehe: (a) Staunton, J.; Wilkinson, B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2611-2629; (b) Staunton, J.; Weissman, K. *J. Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380-416; (c) Cane, D. E.; Walsh, C. T.; Khosla, C. *Science* **1998**, *282*, 63-68; (d) Katz, L. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2557-2575.

Acylcarrierproteins (*upstream*⁴⁵ (ACP_{n-1})), dient als Elektrophil für eine Malonyl- (oder Methylmalonyl-) Thioestereinheit, welche ebenfalls mit einem Phosphopantheteinylarm an einem Acylcarrierprotein (*downstream*, ACP_n) gebunden ist (s. Abb. 18). Die Beladung mit einem Malonylrest der *downstream* ACP (ACP_n) wird hierbei durch eine Acyltransferase (AT) bewerkstelligt.

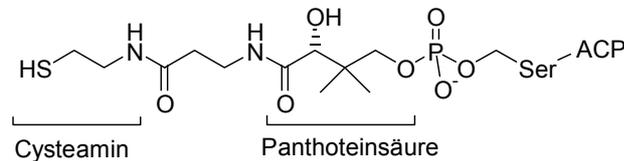


Abb. 19 Phosphopantheteinylarm

Der bindungsbildende Schritt, die decarboxylierende Claisenkondensation,⁴⁶ wird durch eine Ketosynthase (KS) katalysiert. Hierbei wird die Polyketidkette auf das aktive Zentrum eines Cysteinrestes der KS Domäne übertragen. Anschließend erfolgt die Kondensationsreaktion.

Neben den drei essentiellen Domänen enthalten die einzelnen Module eine unterschiedliche Anzahl an optionalen Domänen, welche aktiv oder inaktiv sein können. Diese optionalen Domänen führen verschiedene Reduktionen der β -Carbonylfunktion aus. Zu den optionalen Domänen gehören eine β -Ketoacylreduktase (KR), eine Dehydratase (DH) und eine Enoylreduktase (ER). Sie modifizieren eine Ketofunktion unter Reduktion zum Alkohol, nachfolgende Eliminierung zum Olefin und schließlich durch Reduktion zur gesättigten Kohlenstoffkette (s. Abb. 20).

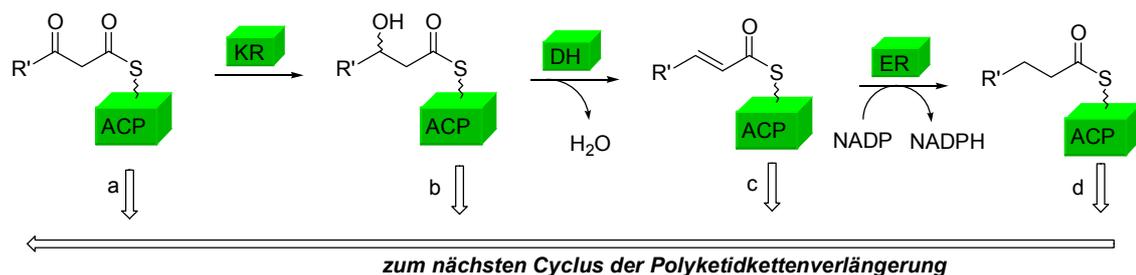


Abb. 20 Optionale reduktive Domänen der PKS Module

Diese Sequenz kann in den einzelnen Modulen an verschiedenen Stellen – Wege a–d – verlassen werden und die Polyketidkette wird im nachfolgenden – downstream – Modul

⁴⁵ *downstream* in Richtung der wachsenden Kette, *upstream* entgegengesetzt.

⁴⁶ Für einen Aufsatz über die Claisenkondensation in der Biologie siehe: Heath, R. J.; Rock, C. O. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 581-596.

weiterprozessiert. Hierdurch kommt es zu den strukturellen Variationen in der Polyketidkette.

Hinzu kommen Domänen, die eine rein strukturelle Bedeutung in dem Enzymkomplex einnehmen (z. B. Linkerdomänen). Beim Abspalten einer Polyketidstruktur von der Polyketidsynthase kommt in der Regel abschließend eine Thioesterase (TE) zum Einsatz.⁴⁷

Die gesamte Wirkungsweise der Typ-I-Polyketidsynthethasen wurde als *molekulare Fertigungsstraße* bezeichnet.

Die Verknüpfung von polyketidischen und peptidischen Strukturelementen, wie sie in den Disorazolen zu finden ist, deutet auf ein kombiniertes System aus Polyketidsynthase (PKS) und nicht-ribosomaler Peptidsynthetase (NRPS) hin. Solche Hybridsysteme sind inzwischen in einigen Fällen intensiv untersucht worden.⁴⁸

Nichtribosomale Peptidsynthetase (NRPS) Module enthalten als essentielle Domänen eine Adenylierungsdomäne (AD), eine Kondensationsdomäne - (C) und im Fall der Bildung von Oxazol- oder Thiazolringen eine Heterocyclisierungsdomäne (HC) - und ein Peptidylcarrierprotein (PCP) (s. Abb. 21).

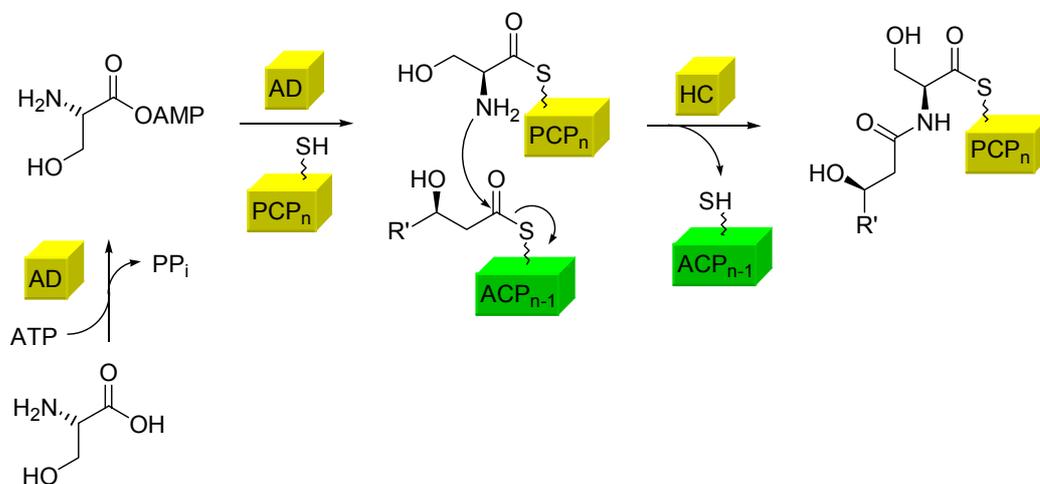


Abb. 21 Arbeitsweise der AD, HC und PCP Domänen eines hypothetischen Disorazol NRPS Moduls.

⁴⁷ Vergleiche auch mit der Fettsäuresynthetase: Chang, S.-I.; Hammes, G. G. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 363-369.

⁴⁸ Cane, D. E.; Walsh, C. T. *Chem. Biol.* **1999**, *6*, R319-R325 siehe auch Biosynthese von Rapamycin, Myxalamide und Yersinabactin.

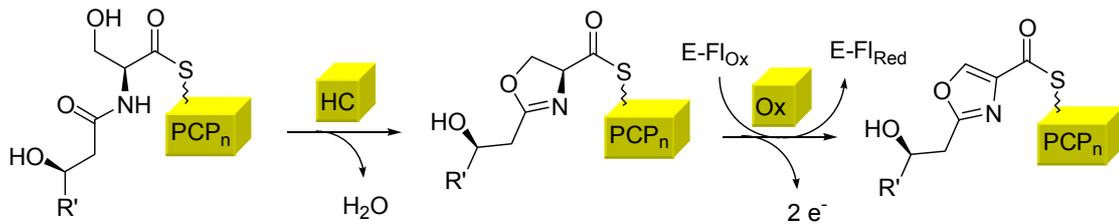


Abb. 22 Wirkungsweise der HC und Ox Domäne eines hypothetischen Disorazol NRPS Moduls

Die Adenylierungsdomäne ist verantwortlich für die selektive Aktivierung einer Aminosäure aus einem Substratgemisch.

Im Falle des Disorazols müsste die Adenylierungsdomäne substratspezifisch für Serin sein und es als Serinadenosylmonophosphat unter Verbrauch von ATP und Ausstoß von Diphosphat aktivieren.⁴⁹ Dieses aktivierte Serin kann auf ein Peptidylcarrierprotein geladen werden und die Aminofunktion nucleophil die Thioestercarbonylfunktion der Polyketidkette auf der *upstream* ACP angreifen.

Hierdurch befindet sich nun das gebildete Polyketidhydroxyamid als Thioester gebunden auf dem Peptidylcarrierprotein und kann von den optionalen Modulen der NRPS weiterprozessiert werden.

Im Zuge dessen kommt es zur Cyclisierung unter erneuter Wasserabspaltung durch dieselbe HC Domäne oder es befinden sich zwei verschiedene Domänen (eine Kondensationsdomäne C und eine Heterocyclisierungsdomäne HC) in diesem Modul. Das hierbei gebildete Oxazolin kann unter Abgabe zweier Elektronen durch eine Flavin abhängige Oxygenase in ein Oxazol umgewandelt werden (*s. Abb. 22*).

⁴⁹ Im Fall von Epothilon ist die Adenylierungsdomäne nicht vollständig selektiv und inkorporiert in geringem Umfang statt Cystein auch Serin, letzteres unter Bildung eines Oxazolringes ein: Schneider, T. L.; Walsh, C. T.; O'Connor, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11272-11273.

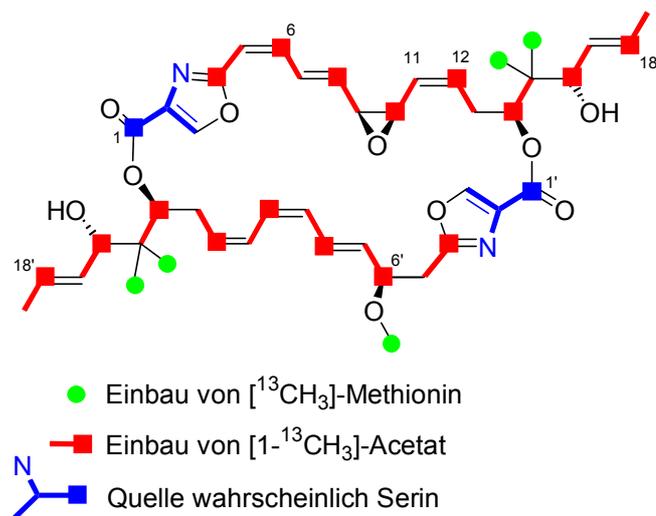


Abb. 23 Kohlenstoffquellen - Disorazol A_1

Auf dem Gebiet der Biosynthese der Sekundärmetaboliten der Myxobakterien wurde bis vor kurzem relativ wenig gearbeitet. Andererseits wurden für ihre prominentesten Vertreter, die Epothilone, inzwischen detaillierte Untersuchungen des Biosyntheseweges veröffentlicht.^{51, 26c}

Unter Berücksichtigung der Struktur der Disorazole, ihrer jeweiligen Anteile in der Fermentationsbrühe und der an der GBF Braunschweig durchgeführten Fütterungsexperimente¹ soll an dieser Stelle in Kenntnis bereits untersuchter PKS/NRPS Systeme eine Biosynthesehypothese für Disorazol A_1 aufgestellt werden.

Fütterungsexperimente an So ce12 führten bei Verwendung von [$1\text{-}^{13}\text{C}$]-Acetat zu einem Einbau von ^{13}C Isotopen an allen geradzahigen Kohlenstoffatomen, angefangen an C18.¹ Ein Kontrollexperiment mit [$2\text{-}^{13}\text{C}$]-Acetat erfolgte nicht. Im Laufe der Biosynthese werden also 8 Acetateinheiten in jeder Disorazol Hälfte eingebaut (s. Abb. 24). Die Herkunft der geminalen Dimethylgruppen C20/C21 konnte durch Fütterung von [Methyl- ^{13}C]-Methionin und dessen Einbau experimentell bestimmt werden.

Den Beginn einer Disorazol PKS könnte somit ein *Modul 0* bilden, welches als Startereinheit ein Acetat lädt.⁵⁰

Transferiert von einem Acylcarrierprotein auf die Ketosynthase des Moduls 1, würde in diesem Modul der Einbau einer weiteren Acetateinheit erfolgen.

⁵⁰ Den Fütterungsexperimenten nicht widersprechen würde ebenfalls ein Startmodul welches Malonat als Starter verwendet und anschließend decarboxyliert, in diesem Falle würde das Lademodul sowohl Acetat- als auch Malonat akzeptieren.

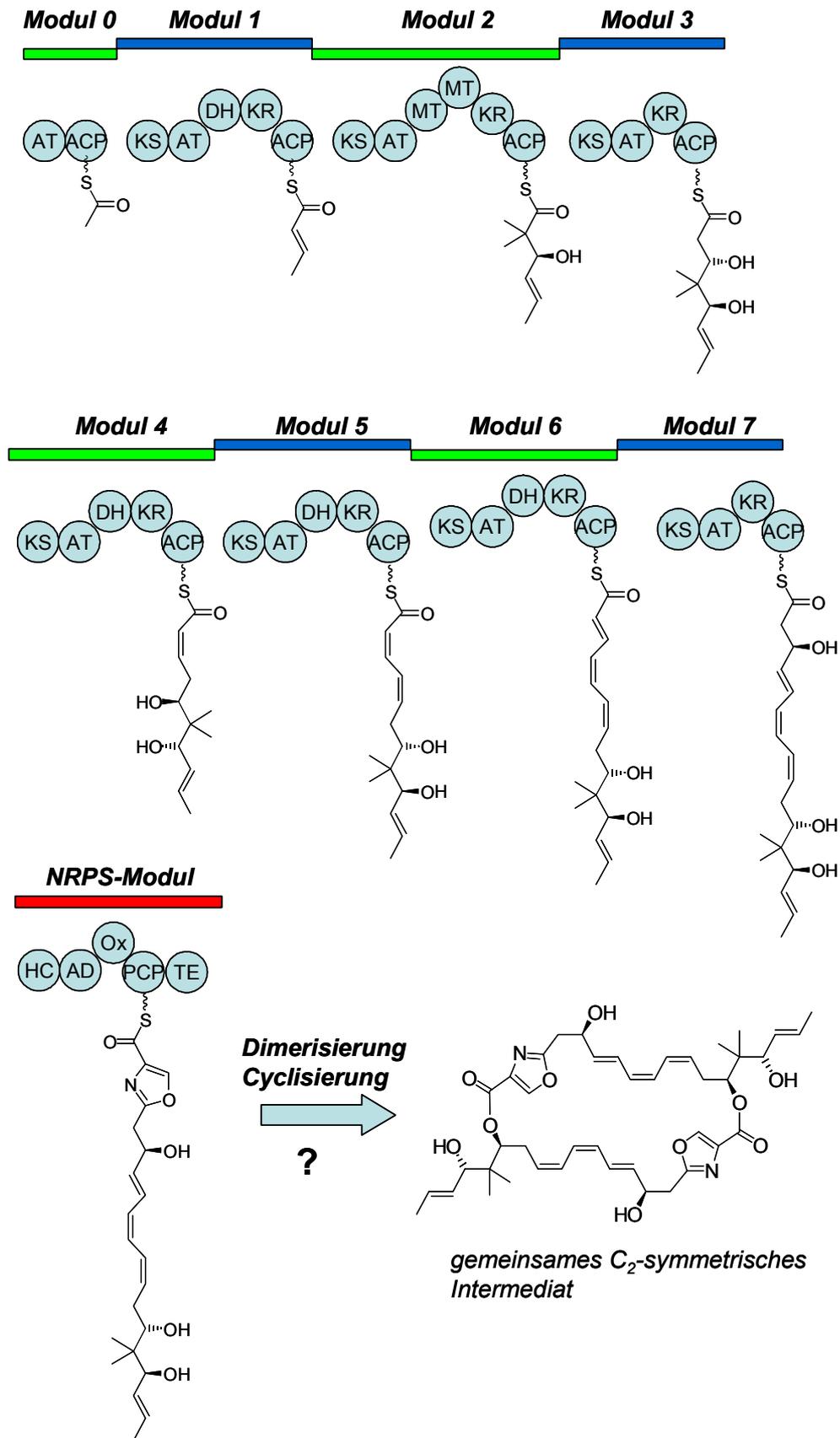


Abb. 24 Mögliche Module einer Disorazol PKS/NRPS Synthese: AT: Acyltransferase; ACP: Acylcarrierprotein; KS: Ketosynthase; DH: Dehydrogenase; KR: Ketoreduktase; MT: Methyltransferase; HC: Heterocyclisierungsdomäne; AD: Adenylierungsdomäne; Ox: Oxidase; PCP: Peptidylcarrierprotein; TE: Thioesterase.

Die Weiterprozessierung in *Modul 1* würde nach Bildung einer Alkoholstufe (KR) in der Generierung eines Crotonsäurederivates (DH) enden.

In *Modul 2* müsste auf der Stufe des Ketons eine doppelte Methylierung durch eine Methyltransferase stattfinden (eine Methylierung kann hierbei nur über die Enolform erfolgen). Oft werden Naturstoffe mit einer geminalen Dimethylgruppe über den Einbau eines Propionatbausteins mit anschließender einfacher Methylierung aufgebaut.⁵¹ Dies kann jedoch für Disorazol durch nachweislichen Einbau von [¹³C]-Methionin in beiden geminalen Methylgruppen ausgeschlossen werden. Da über keine an C15 nicht- oder monomethylierten Disorazole berichtet wurde, liegt die Vermutung nahe, dass im Fall der Disorazole die Methylierungen innerhalb der PKS nach Einbau der dritten Acetateinheit erfolgt (*Modul 2*). Diese Vermutung findet eine Analogie in der Anordnung einer Methyltransferasedomäne zwischen einer DH und einer KR Domäne in Modul 7 der Epothilonsynthetase.

Nach Einbau einer weiteren Acetateinheit und Bildung des C14 Stereozentrums in *Modul 3*, könnte anschließend die Bildung der C12-C11-Z-Doppelbindung in *Modul 4* erfolgen. Genauso plausibel wäre die Bildung einer Alkoholfunktion in diesem Modul mit späterer Eliminierung durch eine DH eines anderen Moduls. Die Genanalyse dieser Module dürfte sehr interessante Aufschlüsse über den tatsächlichen Verlauf geben. Insbesondere die Bildung der Z-Geometrie einer Doppelbindung stellt ein seltenes Phänomen in der Polyketidbiosynthese dar und ist mechanistisch bisher kaum verstanden. Die im Falle von trisubstituierten Doppelbindungen auftretenden Isomerasen sind im Falle des Disorazols unwahrscheinlich, da sich hier das thermodynamisch ungünstigere Isomer bilden müsste.⁵² Andererseits spricht das Fehlen von an diesen Stellen oxygenierten Disorazol-Derivaten für eine Bildung der Z-Doppelbindung innerhalb der PKS und eher gegen eine Post-PKS Eliminierung.

⁵¹ Für die Epothilonbiosynthese siehe: (a) Molnár, I.; Schupp, T.; Ono, M.; Zirkle, R. E.; Milnamow, M.; Nowak-Thompson, B.; Engel, N.; Toupet, C.; Stratmann, A.; Cyr, D. D.; Grolach, J.; Mayo, J. M.; Hu, A.; Goff, S.; Schmid, J.; Ligon, J. M. *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 97–109; (b) Chen, H.; O'Connor, S.; Cane, D. E.; Walsh, C. T. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 899-912.

⁵² Für ein Beispiel siehe: Leadlay, P. F.; Staunton, J.; Oliynyk, M.; Bisang, C.; Cortés, J.; Frost, E.; Hughes-Thomas, Z. A.; Jones, M. A.; Kendrew, S. G.; Lester, J. B.; Long, P. F.; McArthur, H. A. I.; McCormick, E. L.; Oliynyk, Z.; Stark, C. B. W.; Wilkinson, C. J. *J. Ind. Microbiol. Biot.* **2001**, *27*, 360-367.

Auch die Wirkungsweise der Desaturasen in der Fettsäuresynthese sollte beachtet werden. Dieser Mechanismus beinhaltet eine aerobe Oxidation und *syn*-Eliminierung zu *Z*-Olefinen einer nicht-aktivierten Alkylkette.⁵³

Modul 5 müsste eine Duplikat des *Modul 4* sein und eine weitere *Z*-Doppelbindung generieren, während es in *Modul 6* zu einer Bildung des thermodynamisch günstigen *E*-Isomeren an C8-C7 kommen könnte. Durch Weiterprozessierung in *Modul 7* kommt es zur Bildung des C6 Stereozentrums, ein Modul also mit entweder fehlender oder inaktiver DH und ER.

An diesem Punkt muss es zu einem Transfer von PKS zu einem *NRPS Modul* kommen. Der sogenannte *PKS/NRPS-switchpoint* ist der Übergang von der Claisenkondensationschemie, im Falle der PKS Verlängerungsschritte, zu einer Peptidkondensationschemie unter Bildung von Amidbindungen.⁵⁴

Die Kohlenstoffquelle der Oxazoleinheit wurde noch nicht explizit durch Fütterungsexperimente nachgewiesen. Für die Chivosazole konnten Höfle *et al.* durch Einbau von [1-¹³C-Serin] den Beweis der Kohlenstoffquelle führen.⁵⁵ Für eine Anzahl von Thiazol- und Oxazol- enthaltende Naturstoffe wurde der Biosyntheseweg durch detaillierte Untersuchung der NRPS Module aufgeklärt.^{56, 57}

In der Biosynthese müsste es zu einem nucleophilen Angriff der Aminogruppe eines Serins, als Thioester an ein Peptidylcarrierprotein gebunden, auf die Carbonylfunktion des bis dahin prozessierten Polyketids, als Thioester gebunden an die ACP des Moduls 7, kommen.

Selektiert und übertragen auf die PCP wird Serin durch eine Adenylierungsdomäne.⁵⁸

⁵³ Hierbei werden im Allgemeinen dekonjugierte (entkoppelte) *Z*-Doppelbindungen gebildet. (a) Beckmann, C.; Rattke, J.; Oldham, N. J.; Sperling, P.; Heinz, E.; Boland, W. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2394-2397; (b) Kunau, W.-H. *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 97-130 für neuere Arbeiten über Desaturasen siehe: (c) Buist, P. H.; Behrouzian, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 871-876; (d) Buist, P. H.; Behrouzian, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6295-6296.

⁵⁴ Miller, D. A.; Walsh, C. T.; Luo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8434-8435.

⁵⁵ Jansen, R.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 1725-1732.

⁵⁶ (a) Silakowski, B.; Schairer, H. U.; Ehret, H.; Kunze, B.; Weinig, S.; Nordsiek, G.; Brandt, P.; Blöcker, H.; Höfle, G.; Beyer, S.; Müller, R. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 37291-37299; (b) Für eine Übersicht siehe: Roy, R. S.; Gehring, A. M.; Milne, J. C.; Belshaw, P. J.; Walsh, C. T. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *16*, 249-263.

⁵⁷ Hinsichtlich einer Übersicht über die Wirkungsweise von NRP-Synthetasen siehe: Mootz, H. D.; Schwarzer, D.; Marahiel, M. A. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 490-504.

⁵⁸ Knippers, R. *Molekulare Genetik*; Thieme: Stuttgart, **1997**; 56-73. Ähnlich wie bei der ribosomalen Peptidsynthese die t-RNA selektiv eine Aminosäure bindet (zu jeder Aminosäure gibt es eine spezifische Aminoacyl-tRNA-Synthetase, welche sowohl spezifisch die Aminosäure, als auch deren t-RNA bindet), ist die Adenylierungsdomäne selektiv für eine einzelne Aminosäure. Siehe auch Fußnote 49.

Das entstandene Hydroxyamid kann nun von der Heterocyclisierungsdomäne des NRPS-Moduls zum Oxazolin cyclisiert werden. Eine Oxygenase wandelt schließlich das Oxazolin in ein Oxazol um.

Nach Durchlaufen der gesamten PKS/NRPS-Module stellt sich die Frage, wie aus zwei Hydroxysäurehälften ein cyclisches Dilacton entsteht? In *Abb. 25* sind zwei mögliche Cyclisierungen skizziert.

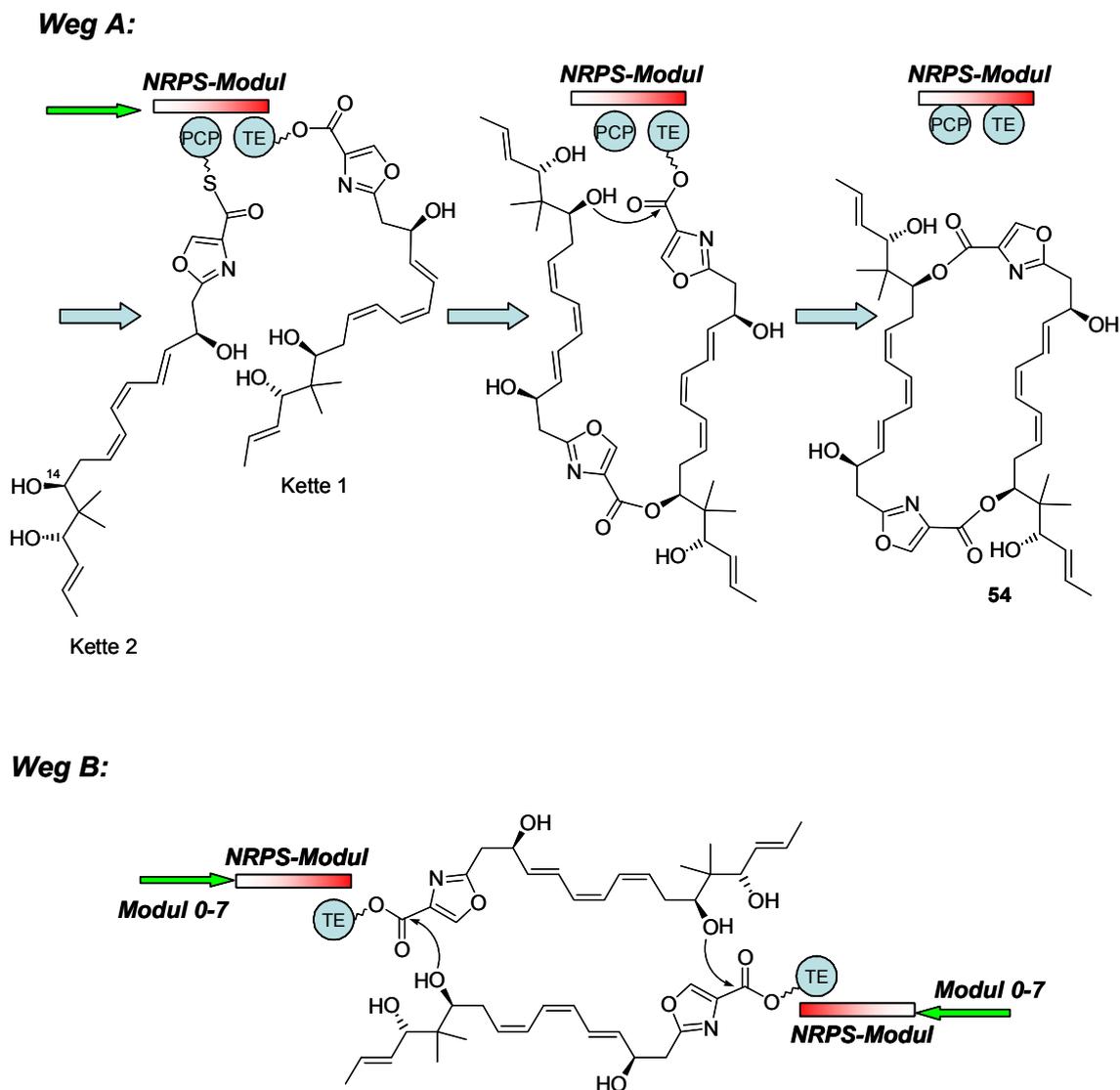


Abb. 25 Zwei mögliche Mechanismen der Thioesteraseabspaltung mit anschließender Cyclisierung

Weg A: Eine prozessierte Hydroxysäure (Kette 1), die von der PCP auf eine TE übertragen wurde, wird von einer C14-Alkoholfunktion einer nachfolgenden Hydroxysäure (Kette 2) nucleophil angegriffen. Das offenkettige acyclische Dimer ist nun an der PCP gebunden und wird auf die TE übertragen und kann anschließend

macrocyclisieren. Hierbei cyclisiert das entstandene Dimer unter Ablösung zu einem C_2 -symmetrischen Bislacton, durch Angriff der zweiten C14 Alkoholfunktion an die Carbonylfunktion des zuerst prozessierten Monomeren. Hierbei kommt es dann zur selektiven Bildung eines Macrodilactons, wenn die Bildung des monomeren Lactons faltungsbedingt energetisch ungünstiger ist (oder eines Tri- bzw. Tetramers) und kein konkurrierendes Nucleophil (Ausschluß von Wasser aus dem aktiven Zentrum der TE) im Enzymkomplex vorhanden ist.⁵⁹

Weg B: Ebenso könnte es zu einer Dimersierung durch gleichzeitige Prozessierung zweier Monomere durch einen dimeren Enzymkomplex kommen möglicherweise unterstützt durch attraktive Protein-Protein-Interaktionen. Hierbei könnte die nucleophile C14 Alkoholfunktion des einen Monomeren in räumliche Nähe zu der an die TE gebundene Carbonylfunktion des anderen Monomeren kommen. Es würden somit zwei Esterbindungen zur gleichen Zeit geknüpft (*head to tail* Komplex).

Trifft die oben formulierte Hypothese zu, mit der abschließenden Cyclisierung über Weg A oder B, ist das gemeinsame Syntheseintermediat für die Biosynthese aller Disorazole das C_2 -symmetrische Macrodilolid **54**.

Dieses müsste durch nachgeschaltete Enzymkomplexe desymmetrisiert werden (*tailoring enzymes*, Post-PKS/NRPS-Prozessierung).⁶⁰

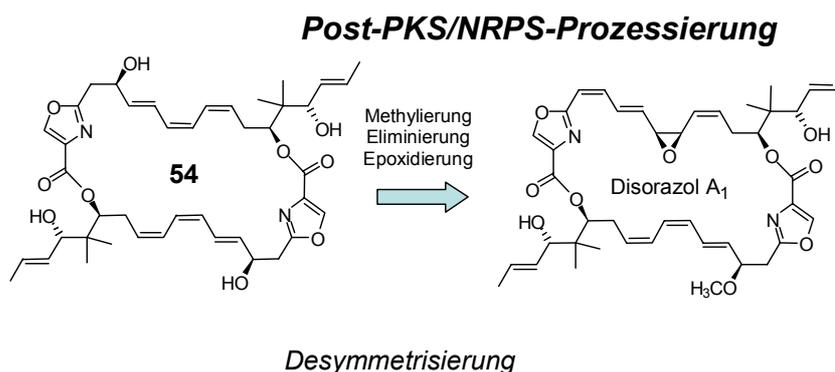


Abb. 26 Postulierte Post-PKS/NRPS-Schritte

⁵⁹ Keating, T. A.; Ehmman, D. E.; Kohli, R. M.; Marshall, C. G.; Trauger, J. W.; Walsh, C. T. *ChemBioChem* **2001**, 2, 99-107. Vergleiche ebenfalls die Bildung der Fettsäuren durch ein einziges Set eines Enzymkomplexes und die selektive Abspaltung bei richtiger Kettenlänge von der TE aufgrund deren Substratspezifität.

⁶⁰ Für einen Aufsatz über Post-PKS Enzymkaskaden siehe: Rix, U.; Fischer, C.; Remsing, L. L.; Rohr, J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 542-580.

Diese nachgeschaltete Enzymkaskade müsste eine Methyltransferase, eine Dehydratase und eine Epoxidase beinhalten (s. *Abb. 26*). Die Reihenfolge dieser Transformationen ist hierbei vollkommen offen. Für den organischen Chemiker ergäbe sich aus dieser Hypothese die äußerst reizvolle Aufgabe, das Makrodiolid **54** zu synthetisieren und die Post-PKS/NRPS-Enzymkaskade durchlaufen zu lassen.

Ein synthetischer Zugang zu den monomeren Hydroxysäuren des Macrodilactons **54** sollte weitere interessante Einblicke - Mechanismus der Dimerisierung und Cyclisierung - in die Biosynthese gestatten.

Bei vielen Polyketidnaturstoffen entsteht die Diversität einer Verbindungsklasse nicht durch unterschiedlich verlaufende Polyketidsynthesen, sondern durch verschiedene Transformationen von Post-PKS-Enzymen an einem gemeinsamen Vorläufersubstrat. Dieses wurde für die Biosynthesen der Erythromycine, der Rapamycine und der Epothilone⁶¹ nachgewiesen. Verhält es sich bei den Disorazolen in ähnlicher Weise, so muss es einen C₂-symmetrischen gemeinsamen Vorläufer geben.

Interessanterweise ist Disorazol C₁ nach hypothetischer doppelter Demethylierung mit dem Macrodilacton **54**, welches hier als das gemeinsame C₂-symmetrische Substrat der Biosynthese PKS/NRPS-Prozessierung angesehen werden könnte, identisch. Durch einen synthetischer Zugang zu Disorazol C₁ sollte durch leichte Modifikationen der Synthese ebenfalls Macrodilacton **54** generierbar sein.

Aufgrund der C₂-Symmetrie wurde in der Arbeitsgruppe von Prof. H. M. R. Hoffmann eine Synthese von Disorazol C₁ angestrebt.

Die anderen Disorazole könnten teilweise durch Einwirken anderer Enzyme, Dihydroxylasen statt Epoxidasen, oder durch Variation der Sequenz und damit veränderter Substratspezifität der Enzymkaskade entstehen. Dennoch sind im Allgemeinen auch Post-PKS Enzyme hochsubstratspezifisch. Dies könnte eine Erklärung für den hohen Anteil an Disorazol A₁ im Fermentationsextrakt sein.

Erst durch die Vielfalt der nachgeschalteten Enzymschritte, z. B. Oxidationen, Reduktionen, Cyclisierungen, Glycosylierungen, Halogenierungen und Aminierungen kann die große Vielfalt an Polyketidstrukturen in der Natur entstehen. Des Weiteren

⁶¹ Durch unspezifischen Einbau von Acetat und Propionat entstehen in der PKS allerdings zwei Epothilone: Epothilon C und D, welche anschließend beide durch tailoring-Enzyme modifiziert werden und eine Familie von Epothilonen bilden.

sind genau diese Schritte leichter für den Molekularbiologen zu modifizieren,⁶² wodurch der Ausdruck kombinatorische Biosynthese berechtigt erscheint.

⁶² Als Beispiel sei die Steigerung der Ausbeute an Epothilon D durch Ausschalten des epoK Gens, und damit der Blockierung der Epoxidierung von Epothilon D zu Epothilon B genannt.

3.4 Rationales Design - *Molecular Modeling*

3.4.1 Gemeinsames Biosyntheseintermediat ?

Um die oben aufgestellte Biosynthesehypothese zu untermauern und desweiteren über ein zusätzliches Entscheidungskriterium zur Planung der Disorazol C₁ Synthese zu verfügen, wurden zwei verschiedene *Molecular Modelling* Studien in Angriff genommen.

Solange sich der biosynthetische Macrolactonisierungsschritt noch einer experimentellen Überprüfung entzieht, sollte die thermodynamische Selektivität der Bildung eines 30 gliedrigen Ringes mit theoretischen Methoden untersucht werden.⁶³ Die wahrscheinliche Bildung der Macrocyclen sollte durch Vergleich der Energien der 30-, 32- und 34-gliedrigen Ringe untersucht werden. Hierzu wurde zuerst das 30 gliedrige Bislacton **54** einer molekülmechanischen Minimierung unterworfen. Als Kraftfeld wurde in *MacroModel 7.2*⁶⁴ das *Merk Molecular Force Field* (MMFFs)⁶⁵ verwendet. Da während der Biosynthese die Bildung des Macrocyclus in wässrigem Milieu stattfindet, wurde ein GBSA (Generalized Born Solvent Accessible) Wasser-Lösungsmittel-Modell⁶⁶ verwendet. Die minimierten Strukturen wurden einer MonteCarlo-Suche⁶⁷ mittels *MacroModel 7.2* unterworfen. Die MonteCarlo-Suche wurde jeweils bis zum mehrmaligen Auffinden der energieärmsten Konformation durchgeführt (50.000 – 250.000 Schritte).

<i>Verbindung</i>	<i>Ringgröße</i>	<i>Energie (E_{MM})</i>
54	30	362 kJ/mol
55	32	438 kJ/mol
56	34	482 kJ/mol

Tab. 1 *Energie in Abhängigkeit von der Ringgröße: MonteCarlo-Suche mit MMFFs-Kraftfeld und GBSA-H₂O-Solvens Modell.*

⁶³ Ausnahmen bilden die Disorazole G₁-G₃, welche als 32- und 34-gliedrige Macrodilactone isoliert wurden.

⁶⁴ 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*, 440-467.

⁶⁵ (a) Für eine ausführliche Beschreibung des MMFF Kraftfeldes siehe: Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 490-519 und nachfolgende Veröffentlichungen; (b) MMFFs garantiert im Gegensatz zu MMFF Planarität an sp²-hybridisierten delokalisierten Stickstoffatomen (und ermöglicht damit eine korrekte Beschreibung der Oxazolringe).

⁶⁶ Still, W. C.; Tempczyk, A.; Hawley, R. C.; Hendrickson, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6127-6129.

⁶⁷ (a) Goodman, J. M.; Still, W. C. *J. Comput. Chem.* **1991**, *12*, 1110-1117. (b) Senderowitz, H.; Guarneri, F.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8211-8219.

Die jeweilige Konformation wurde jeweils als das globale Minimum betrachtet, falls nicht innerhalb der MonteCarlo-Suche konvergiert, wurden alle energiearmen Konformationen nochmals minimiert.

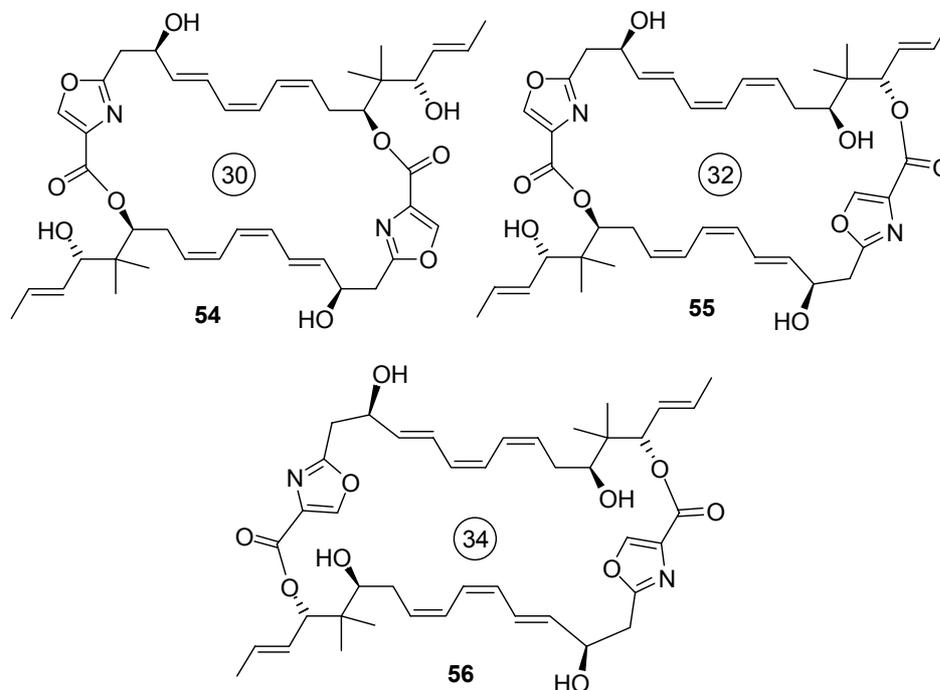


Abb. 27 Mögliche Ringgrößen nach dem Macrolactonisierungsschritt

Die Rechnungen zeigen eine energetische Präferenz für die Bildung eines 30-gliedrigen Ringes an. Die Energien des 32- und 34-gliedrigen Ringes liegen deutlich höher als die Energie des 30-gliedrigen Macrodilactons. Thermodynamisch scheint der 30-gliedrige Ring also bevorzugt zu sein.

Dies könnte eine Erklärung für die Selektivität der Disorazolringbildung sein. Sowohl Weg A als auch Weg B in *Abbildung 25* sollten eine Selektivität zur Bildung des 30-gliedrigen Dilactons zeigen.

Darüberhinaus könnten diese Ergebnisse für eine Schutzgruppenstrategie bei einer Disorazol C₁ Totalsynthese von Relevanz sein. Durch die deutlich geringere Ringspannung in polaren Reaktionsmedien könnte eine Cyclisierung auch ohne Differenzierung der sekundären Alkoholfunktionen möglich sein. Eine vollständige Entschützung und Demaskierung nach erfolgreichem Dimerisierungsschritt würde die Macrolactonisierung zum letzten Schritt der Totalsynthese machen.

3.4.2 Position des Alkins

In der Synthese von Disorazol C₁ ergibt sich aufgrund der chemischen Labilität der konjugierten *Z*-Doppelbindungen ein synthetisches Problem. Wie Meyers *et al.* (s. Kap. 3.2.1.) diskutierten wir zeitgleich im Zuge unserer synthetischen Bemühungen zu den Disorazolen die Maskierung einer der empfindlichen *Z*-Doppelbindungen durch eine Dreifachbindung. Spät in der Synthese sollte das *Z*-Olefin durch eine *syn*-selektive Hydrierung freigesetzt werden. Innerhalb der Disorazol-C₁-Hydroxysäurehälften ergab sich damit die Frage der Positionierung dieser Dreifachbindung. Nicht nur theoretisch auch synthetisch ist es möglich, eine Dreifachbindung an beiden Positionen zu etablieren. Diese Fragestellung hat somit große praktische Relevanz.⁶⁸ Um diese Frage im Vorfeld zu klären, wurde erneut eine molekülmechanische Rechnung durchgeführt. Berechnet wurden sowohl die sterischen Energien der Macrodilactone, welche zwei Dreifachbindungen an C11/C12 und C11'/C12' tragen, als auch die der C9/C10 und C9'/C10'-Alkine. Vergleichend hierzu wurde die Energie des Naturstoffs sowie die der 15-gliedrigen Lactone - entstanden durch intramolekulare Lactonisierung - berechnet. Es wurde das MMFFs Kraftfeld, implementiert in MacroModel 7.2, ohne Solvensmodell verwendet.

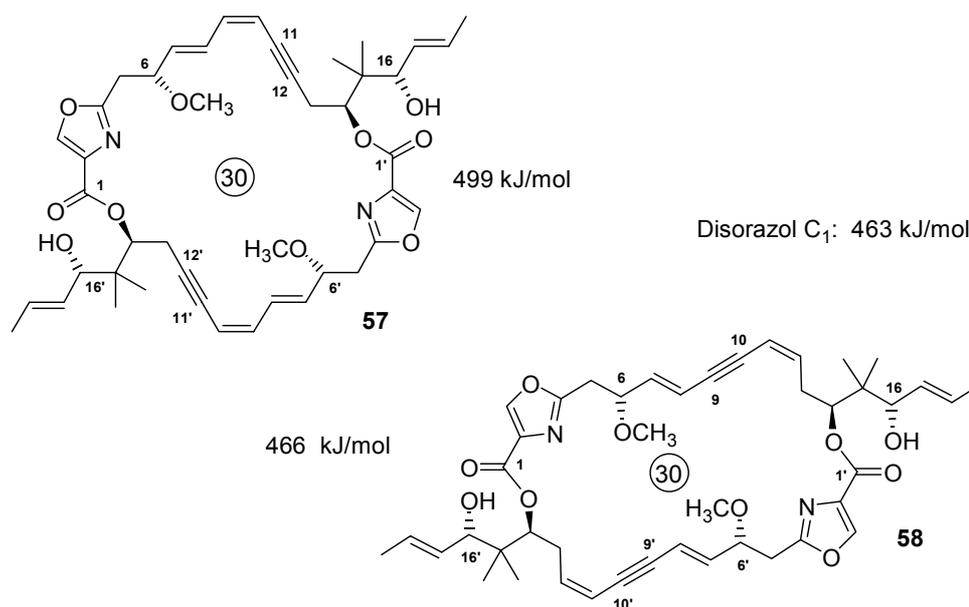


Abb. 28 Energieinhalt der 30-gliedrigen Macrodilactone

⁶⁸ Hartung, I. V.; Niess, B.; Haustedt, L. O.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3239-3242.

Eine einfache Minimierung diene als Eingabe für eine umfangreiche MonteCarlo-Suche. Im Vergleich zum Naturstoff Disorazol C₁ unterschied sich die berechnete Energie im Falle des Macrodilactons **57** in wesentlich größerem Ausmaß als im Falle des Macrodilactons **58**. Dies könnte ein Indiz für eine höhere Ringspannung im Macrodilacton **57** sein. Im Gegensatz hierzu scheint die Substitution der 9,10-Z-Doppelbindungen durch zwei Dreifachbindungen im 30-gliedrigen Macrodilacton **58** die sterische Energie nur wenig zu beeinflussen. Genau entgegengesetzt verhalten sich die 15-gliedrigen Lactone **59** und **60** (mit unnatürlicher Stereochemie der C14/C16 Alkoholfunktionen). Hier besitzt die Verbindung mit der Dreifachbindung in 9,10-Position einen höheren Energiegehalt. Es kann somit vermutet werden, dass eine intramolekulare Lactonisierung zum intramolekularen Lacton bevorzugt stattfindet. Interessanterweise berichten Meyers *et al.* von einer ausschließlich intramolekularen Lactonisierung bei dem Versuch, eine an C16 geschützte Hydroxysäure direkt zu dimerisieren.

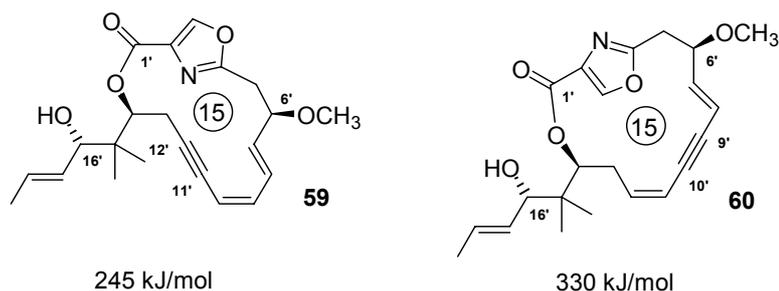


Abb. 29 Energiegehalt der 15-gliedrigen Lactone

Diese theoretischen Ergebnisse dienen uns bei der Planung der Retrosynthese von Disorazol C₁ als unterstützendes Werkzeug.

<i>Verbindung</i>	<i>Ringgröße</i>	<i>Energie (E_{MM})</i>
Disorazol C₁	30	463 kJ/mol
60	15	330 kJ/mol
59	15	245 kJ/mol
58	30	466 kJ/mol
57	30	499 kJ/mol

Tab. 2 Energien (E_{MM}) der Verbindungen **57** - **60** (MMFFs Kraftfeld)

Als Synthesziel resultierte aus dieser theoretischen Studie eine Hälfte von Disorazol C₁, die an der C9/C10-Position eine maskierte Z-Olefin Funktionalität in Form einer Dreifachbindung trägt.

Theoretisch sollte sich durch die Positionierung der Dreifachbindung in der C9/C10-Position das Verhältnis von intramolekularer- zu intermolekularen Dimerisierung zu Gunsten der intermolekularen Dimerisierung verschieben lassen. Im Zuge einer Totalsynthese könnte diese Theorie am Experiment überprüft werden. Eine direkte Dimerisierung könnte zu einer eklatanten Verkürzung des Syntheseweges führen, da eine schrittweise Dimerisierung eine weitaus höhere Stufenzahl benötigt.

3.4.3 Macrodilactonisierungen

Von erfolgreichen direkten Dimerisierungen zu Macrodilactonen wurde in der Literatur nur vereinzelt berichtet.⁶⁹ Beispiele finden sich in den Totalsynthesen der Vermiculine nach Corey *et al.*⁷⁰ und des Elaiophylins nach Seebach *et al.*⁷¹, welches beides 16-gliedrige Macrodiolide sind. Eine direkte Dimerisierung zweier Hydroxysäuren unter Verwendung der Mitsunobu Reaktion findet sich in der Totalsynthese von Pyrenophorin und Pyrenophorol.⁷² Die direkte Dimerisierung der Hydroxysäuren des Aplasmomycins lieferte in der Totalsynthese von Corey *et al.*⁷³ eine Ausbeute von 25 % im Gegensatz zur schrittweisen Macrodilactonbildung mit einer Ausbeute von 71 %.

Im Falle der Swinholide,⁷⁴ des Tartrolon B⁷⁵ und des Panamycin 607⁷⁶ war eine schrittweise Macrodilactonisierung die erfolgreichere Synthesestrategie zur Etablierung eines Bislactons. Bei einer schrittweisen Dimerisierung stellt sich das Problem der selektiven Verseifung einer der beiden Esterfunktionalitäten, weshalb häufig spezielle

⁶⁹ Für einen frühen Aufsatz über Macrolidsynthesen siehe: Masamune, S.; Bates, G. S.; Corcoran, J. W. *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 602-624.

⁷⁰ Corey, E. J.; Nicolaou, K. C.; Toru, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2287-2288.

⁷¹ Sutter, M. A.; Seebach, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 939-949.

⁷² Für weitere Synthesebeispiele 16-gliedriger Macrodilactone über Mitsunobu-Reaktion siehe Pyrenophorin: (a) Gerlach, H.; Oertle, K.; Thalmann, A. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2860-2865 und Conglobatin: (b) Schregenberger, C.; Seebach, D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5881-5884; Pyrenophorol: (c) Machinaga, N.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 841-844.

⁷³ (a) Corey, E. J.; Hua, D. H.; Pan, B.-C.; Seitz, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6818-6820; (b) Für ein weiteres frühes Beispiel einer Dimerisierung siehe die Totalsynthese von Nonactin nach Schmidt *et al.*: Schmidt, U.; Werner, J. *Synthesis* **1986**, 986-992.

⁷⁴ (a) Paterson, I.; Smith, J. D.; Ward, R. A.; Cumming, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2615-2616; (b) Paterson, I.; Yeung, K.-S.; Ward, R. A.; Cumming, J. G.; Smith, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9391-9392. (c) Nicolaou, K. C.; Ajito, K.; Patron, A. P.; Khatuya, H.; Richter, P. K.; Bertinato, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3059-3060.

⁷⁵ Mulzer, J.; Berger, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8393-8394.

⁷⁶ Lee, E.; Jeong, J. E.; Kang, E. J.; Sung, L. T.; Hong, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10131-10132.

Esterschutzgruppen erforderlich sind.⁷⁷ Meist entstehen in Macrolacton-synthesen im Cyclisierungsschritt Dimere und Trimere als unerwünschte Nebenprodukte.

Zusammenfassend ist zu sagen das ein schrittweise Ansatz fast durchgehend bessere Ausbeuten liefert (die Ursachen liegen hier sicherlich in einem sehr ungünstigen Entropieterm für eine direkte Dimerisierung), dennoch besitzt ein direkter Ansatz den Charme einer geringeren Stufenzahl und sollte bei der Planung einer Synthese Beachtung finden.

3.4.4 Synthese einer maskierten Disorazol C₁ Hälfte

Die Synthese der maskierten Disorazol C₁ Hälfte (gleichzeitig Südhälfte von Disorazol A₁) erfolgte durch Arbeiten von B. Nieß⁷⁸ und I. V. Hartung⁷⁹ und soll im Folgenden kurz zusammengefasst werden.

Das C1-C10 Fragment wurde von B. Nieß ausgehend von Benzyloxyacetaldehyd synthetisiert. Die Einführung des C6-Stereozentrum gelang über eine asymmetrische Allylierung nach Keck *et al.* Der erhaltene Homoallylalkohol wurde in den Methylether **61** überführt und die terminale Doppelbindung oxidativ gespalten. Der resultierende Aldehyd konnte in die korrespondierende Carbonsäure **62** umgewandelt werden. Anschließend wurde die Oxazolfunktionalität in Verbindung **64** über eine Cyclodehydratisierungsstrategie generiert (Für eine genauere Betrachtung dieser biomimetischen Strategie siehe *Kapitel 3.5.2*).

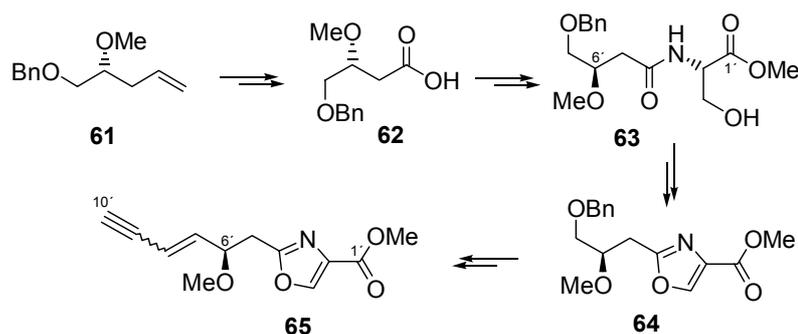


Abb. 30 Synthese des C1-C10 Fragments **65** von Disorazol C₁ nach B. Nieß

⁷⁷ Für ein frühes Beispiel unter Verwendung von 2-(*p*-Toluolsulfonyl)-ethyl als Esterschutzgruppe siehe: Colvin, E. W.; Purcell, T. A.; Raphael, R. A. *Chem. Commun.* **1972**, 1031-1032. Für einen Aufsatz zu diesem Thema siehe: Nicolaou, K. C. *Tetrahedron* **1976**, *33*, 683-710.

⁷⁸ (a) Nieß, B. *Diplomarbeit*, Universität Hannover, **2001**; (b) Nieß, B. *Dissertation in Vorbereitung*.

⁷⁹ Hartung, I. V. *Dissertation in Vorbereitung*.

Anschließende Entschützung und Oxidation lieferten einen α -Methoxyaldehyd, welcher durch eine Wittig-Olefinierung mit einem geschützten Propargylphosphoniumsalz und nachfolgender Entschützung in das terminale Alkin **65** überführt werden konnte.

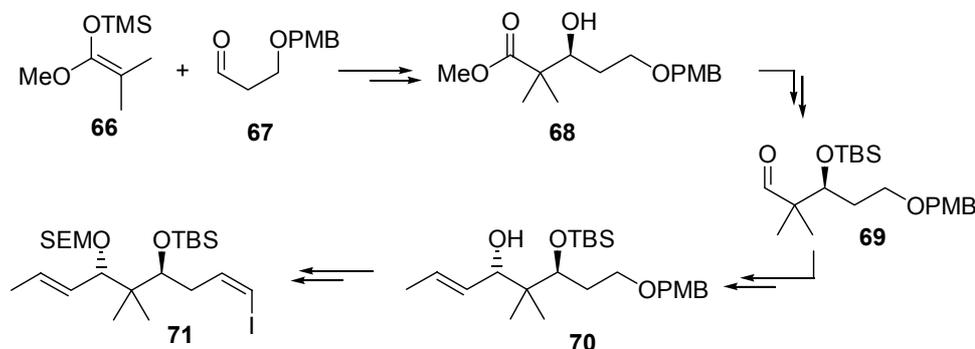


Abb. 31 Synthese des C11-C19 Fragments von Disorazol C₁ nach I. V. Hartung

Die Synthese des C11-C19 Fragments erfolgte durch I. V. Hartung ausgehend von 3-*p*-Methylbenzyloxypropanal.⁷⁹ Eine asymmetrische Mukaiyama-Aldol-Reaktion nach Kiyooka lieferte unter Verwendung des Silylketenacetals **66** den β -Hydroxyester **68**. Dieser wurde silylgeschützt und anschließend in den korrespondierenden Aldehyd konvertiert. Eine Addition von *trans*-Propenyllithium lieferte ein säulenchromatographisch trennbares Diastereomergemisch der 1,3-*syn*- und *anti*-Diole. Das natürliche *anti*-Diastereomer **70** wurde anschließend geschützt, die primäre Alkoholfunktion entschützt und nach Oxidation der resultierende Aldehyd mittels des Stork-Zhao-Protokolls in das *Z*-Vinyljodid überführt.

Vinyljodid **72** und Alkin **65** konnten anschließend durch Sonogashira-Kupplung in das voll funktionalisierte maskierte En-in-en-System **73** überführt werden.

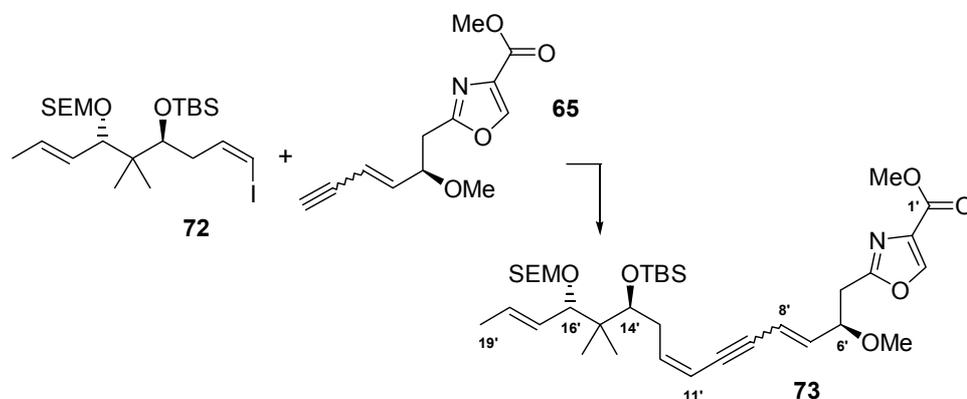


Abb. 32 Synthese der maskierten Disorazol C₁ Hälfte

In dieser hochkonvergenten und gut skalierbaren Synthese konnte der Vorläufer der Dimerisierung zum Disorazol C₁ in guter Ausbeute synthetisiert werden. Versuche zur direkten und schrittweisen Dimerisierung sind zur Zeit in Arbeit.^{78b} Synthetisch sind somit wahrscheinlich das Macrodiolid **58** und das Macrolacton **60** in der Arbeitsgruppe von Prof. H. M. R. Hoffmann erreichbar während das Macrodilacton **57** und das Macrolacton **59** in der Arbeitsgruppe von Prof. A. I. Meyers synthetisiert wurden. Die theoretischen Ergebnisse sollten sich somit in Zukunft an der synthetischen Realität überprüfen lassen.

3.5 Synthesestudien zu Disorazol C₂ und Darstellung nichtnatürlicher Derivate

3.5.1 Retrosynthese von Disorazol C₂

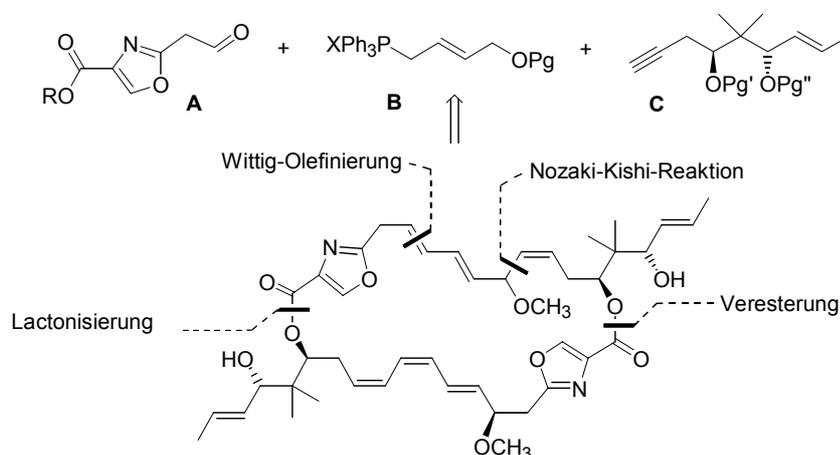


Abb. 33 Retrosynthese der Disorazol C₂ Nordhälfte

Die retrosynthetische Zerlegung von Disorazol C₂ sollte durch Spaltung in eine Nord- und eine Südhälfte erfolgen. (s. Abb. 33). Die Südhälfte, deren retrosynthetische Betrachtung später erfolgen soll, ist identisch mit derjenigen von Disorazol A₁. Die Nordhälfte konnte in drei konvergente Fragmente zerlegt werden: den Oxazolaldehyd **A**, das Phosphoniumsalz **B** sowie das Alkin **C**. Die Synthese des Phosphoniumsalzes kann ausgehend von Butindiol erfolgen⁸⁰, zur Synthese des Alkins **C** siehe Kapitel 3.2.1. Die Verknüpfung der einzelnen Fragmente soll über eine *E*-selektive Wittig-Olefinierung sowie eine Nozaki-Kishi-Kupplung erfolgen.

3.5.2 Biomimetische Synthese von Oxazolen

Viele Verfahren zur Synthese 2,4-disubstituierter Oxazole sind in der Literatur beschrieben. Die am häufigsten verwendete Methode zur Synthese Oxazol-enthaltender Naturstoffe besteht aus einer mehrstufigen Sequenz, welche die Peptidkupplung mit einem Serinester, anschließende Cyclodehydratisierung und Aromatisierung beinhaltet. Ein Vergleich mit der in Kapitel 3.2 vorgeschlagenen Biosynthese zeigt die große Ähnlichkeit mit diesem synthetischen Verfahren. Der Begriff biomimetisch zur Beschreibung dieser Synthesemethode scheint also gerechtfertigt zu sein. Die Synthese eines Oxazolaldehyds **A** erfolgte ausgehend von der geschützten β -Hydroxypropansäure

⁸⁰ Monoschutzung, Reduktion mit RedAl zum *E*-Butindiol und Transformation des Alkohols in das Phosphoniumsalz.

74 erfolgen, die in zwei Schritten aus Propandiol zugänglich war.³² Nach Einführung der Benzylschutzgruppe wurde der primäre Alkohol des Propandiols mittels Pyridiniumdichromat in Dimethylformamid zur Carbonsäure oxidiert.

Eine Kupplung mit Serinmethylesterhydrochlorid erfolgte unter Verwendung von Isobutylchloroformiat (IBCF)⁸¹ als Kupplungsreagenz. Diese Kupplungsreaktion lieferte in guten Ausbeuten das Hydroxyamid **75**. Durch Aktivierung des primären Alkohols mittels Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST)⁸² konnte das Oxazolin **76** generiert werden.

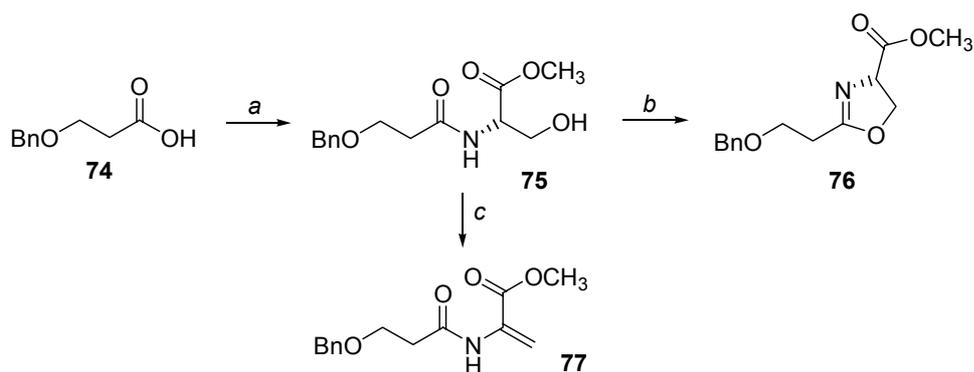


Abb. 34 Synthese von Oxazolin **76**: (a) *L*-SerOMe·HCl, IBCF, NMM, THF, -25 °C, 2 h, 86%; (b) DAST, DCM, -78 °C, 2 h, 86%; (c) DAST, DCM, -78 °C, 2 h, 11 %.

Die Verwendung des Burgess-Reagenz zur Cyclodehydratisierung lieferte vergleichbare Ausbeuten. Nach der Umwandlung des Alkohols in andere Fluchtgruppen (Cl, Ts) konnte ausschließlich die Bildung des Enamids **77** beobachtet werden.

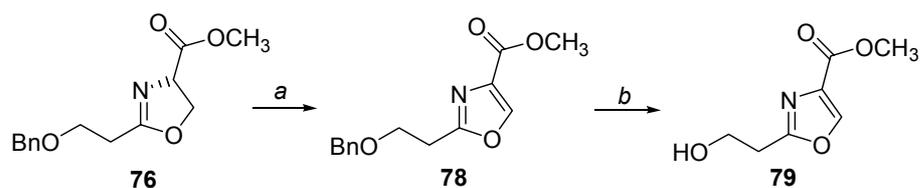


Abb. 35 Darstellung des Alkohols **79**: (a) DBU, Py, CCl₄, CH₃CN, RT, 68%; (b) H₂, Pd/C, EtOH, RT, 12 h, 86%.

⁸¹ Zur Verwendung von IBCF in der Synthese von Oxazolen in Naturstoffsynthesen:

(a) Wipf, P.; Lim, S. *Chimia* **1996**, *50*, 157-167; (b) Pikho, P. M.; Koskinen, A. M. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 92-98; (c) Williams, D. R.; Brooks, D. A.; Berliner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4924-4925.

⁸² Eine ausführliche Diskussion zur Verwendung von DAST und Deoxofluor zur Cyclodehydratisierung findet sich in: Phillips, A. J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M. J.; Williams, D. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165-1168.

Das Oxazolin **76** konnte durch oxidative Aromatisierung in das Oxazol **78** überführt werden. Eine anschließende Entschützung des Benzylethers lieferte den Alkohol **79**, dessen Synthese im Multigramm Maßstab möglich war (s. *Abb. 35*).

Der Alkohol **79** sollte nun in den korrespondierenden Aldehyd **80** umgewandelt werden. Unter einer Vielzahl von Oxidationsbedingungen blieb diese Transformation jedoch erfolglos. So konnten weder eine PCC Oxidation, Oxidation mit dem Dess-Martin Periodinan,⁸³ eine Parikh-Doering Oxidation,⁸⁴ die Oxidation mit Tetrapropylammoniumper Ruthenat (TPAP),⁸⁵ eine Swern Oxidation⁸⁶ noch eine Oxidation mit Bisacetoxiodosobenzol (BAIB)/TEMPO⁸⁷ den gewünschten Aldehyd generieren. Mit einer gepufferten Variante der PCC Oxidation, PCC in Dichlormethan unter Zusatz von Natriumacetat und Molsieb,⁸⁸ war die Isolierung von Aldehyd **80** in geringer Ausbeute erfolgreich.

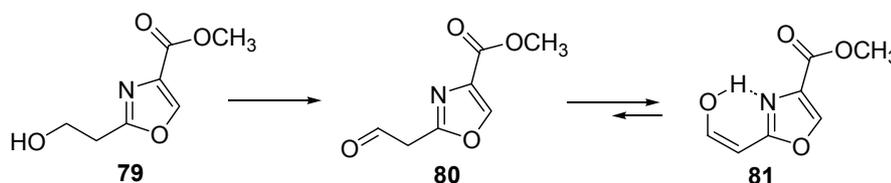


Abb. 36 Oxidation von Alkohol **79**

Die Schwierigkeiten der Isolierung von Aldehyd **80** unter einer Vielzahl von Oxidationsbedingungen könnten an der leichten Enolisierbarkeit zu Enol **81** liegen (s. *Abb. 36*). Eine nachfolgende Aldol-Reaktion könnte den Aldehyd **80** aus dem Gleichgewicht entfernen.

Eine weitere Erklärung könnte die Betrachtung des Oxazolstickstoffs als lokalisiertes Iminsystem liefern. Eine Literatursuche lieferte kein Beispiel für die erfolgreiche Oxidation eines primären Alkohols in einem 1,3-Abstand zu einem Iminstickstoff. Die Imin-Natur des Stickstoffs in 2,4-disubstituierten 1,3-Oxazolen zeigt sich unter anderem in ihrer Fähigkeit, als 4 π -Komponente in Diels-Alder-Reaktionen zu reagieren und in

⁸³ (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287; (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.

⁸⁴ Parikh, J. P.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507.

⁸⁵ (a) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639-666. (b) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. C. S. Chem. Commun.* **1987**, 1625-1627.

⁸⁶ Für einen Review über Oxidationen mit aktiviertem DMSO siehe: Tidwell, T. T. *Synthesis* **1990**, 857-870.

⁸⁷ De Mico, A.; Magarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974-6977.

⁸⁸ Kassou, M.; Castellón, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3696-3701.

einer starken Lokalisierung der Elektronen in der Iminbindung in *ab initio*-Rechnungen. In diesem Zusammenhang ebenfalls interessant ist die Schwierigkeit der Oxidation von β -Aminoalkoholen zu ihren korrespondierenden Aldehyden.⁸⁹

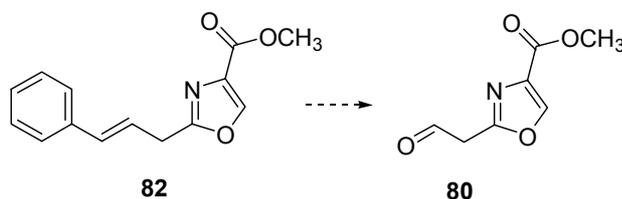


Abb. 37 Alternative Darstellung von Aldehyd **80**

Alternativ läßt sich der Aldehyd **80** möglicherweise durch eine Synthese über ein β,γ -ungesättigtes Oxazol mit anschließender oxidativer Spaltung darstellen. Hierzu wurde das Oxazol **82** ausgehend von Homozimtsäureamid und Brombrenztraubensäureethylester synthetisiert. Die weiteren Transformationen werden zur Zeit noch untersucht.

Aufgrund der beschriebenen Schwierigkeiten wurde versucht den Alkohol in ein Phosphoniumsalz zu überführen und dieses dann in einer *E*-selektive Wittig-Olefinierung einzusetzen, und dieses mit einem entsprechenden Aldehyd zu kuppeln (s. Abb. 38). Die Transformation des Alkohols **79** in das Bromid **83** erfolgte unter Verwendung der Appelreaktion.⁹⁰

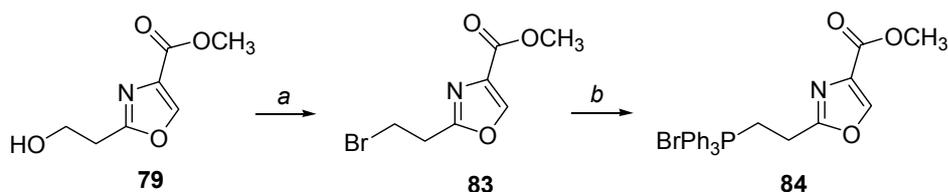


Abb. 38 Bildung des Phosphoniumsalzes **84**: (a) CBr_4 , PPh_3 , DCM, RT, 80%; (b) PPh_3 , CH_3CN , Rückfluss, 48 h, 90%.

Die Behandlung von Bromid **83** mit Triphenylphosphin generierte Phosphoniumsalz **84**. Die Protonen α -ständig zum Oxazolsystem wiesen jedoch eine deutlich höhere Acidität als die β -ständigen Protonen auf, so dass es nach Basenzugabe zu einer *E2*-Eliminierung zum vinylogem α,β -ungesättigtem Ester **85** kam.⁹¹

⁸⁹ Siehe Schrage, O. Dissertation, Universität Hannover 1999.

⁹⁰ Appel, R. *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863-874.

⁹¹ Obwohl als unerwünschtes Reaktionsprodukt entstanden, könnte das terminale Olefin ein interessanter Kupplungspartner in einer Heck-Kupplung sein.

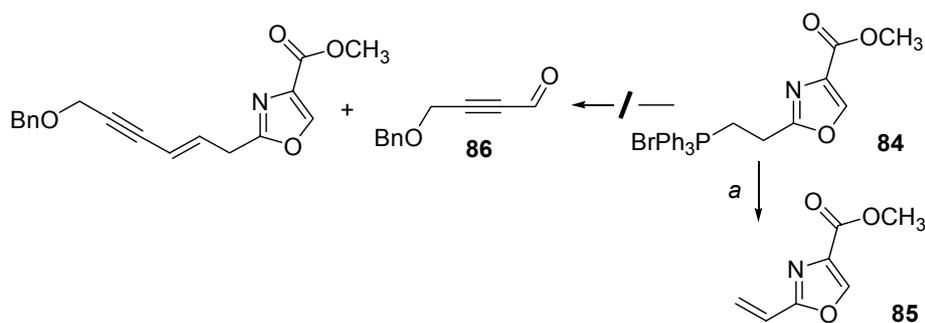


Abb. 39 Eliminierung statt Ylidbildung: (a) KOt-Bu, PhMe, 0 °C.

3.5.3 Disorazole und Cyclophane

Bei Kraftfeld-Rechnungen an den Disorazolen wurde deren Verwandtschaft zu anderen natürlichen und nichtnatürlichen Cyclophanen⁹² interessiert wahrgenommen. Stereochemische-Faktoren und Aspekte supramolekularer Chemie, Komplexierung von Metallkationen, molekulare Erkennung und Charge-Transfer-Effekte sind in diesem Zusammenhang hochinteressante Gesichtspunkte. Um diesem Phänomen nachgehen zu können, wurde geplant ein Modellcyclophan zu synthetisieren, welches zwei Oxazolsubringe enthält.

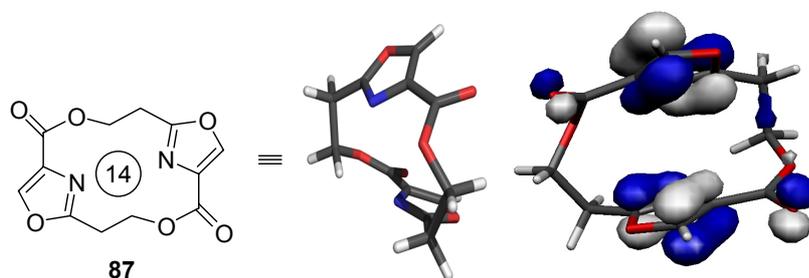


Abb. 40 [4,4]-2,4-Oxazolo-cyclophan **88** und HOMO Darstellung (B3LYP 6-31+G(d))

Im Hinblick auf Through-Space-Interaktionen und deren Auswirkungen auf die biologischen Eigenschaften dieser Verbindungen, sollte dieses System ein lohnendes Syntheseobjekt darstellen. Die mögliche Through-Space-Wechselwirkung der heteroaromatischen π -Systeme wurde durch Verwendung von *ab initio*-Methoden untersucht. Als Eingabe der *ab initio*-Rechnung wurde eine molekülmechanische Rechnung aus MacroModel 7.2 benutzt. Die Struktur wurde in einem MMFF Kraftfeld minimiert und anschließend einer MonteCarlo-Suche unterworfen. Diese

⁹² (a) Diederich, F. *Cyclophanes*; 1. Aufl.; The Royal Chemistry Society: Cambridge, **1991**; Vol. 2; (b) Vögtle, F. *Cyclophan-Chemie*; 1. Aufl.; B. G. Teubner: Stuttgart, **1990**.

Konformationen wurden als Input in einer *ab initio* Rechnung unter Verwendung von Gaussian 98 benutzt. Mittels Gaussian wurde eine Dichtefunktional Rechnung auf dem B3LYP 6-31+G(d) Niveau der Theorie durchgeführt. Nach Auswertung der Ausgabedatei ist ein gemeinsames π -Orbital der beiden Oxazolringe ersichtlich. Somit ist eine Wechselwirkung der Elektronen der beiden aromatischen Ringsysteme durch den Raum möglich.

Anfängliche Versuche, mit einem als Methylester geschützten Dimeren durch Lithiumhydroxid eine selektive Verseifung des terminalen Esters zu erreichen führten zur unselektiven Verseifung beider Esterfunktionen. Wenn auch weit entfernt von den Disorazolen zeigen sich hier im kleinen Modell schon die möglichen späteren Probleme einer Macrodilactonisierung zum Naturstoff.

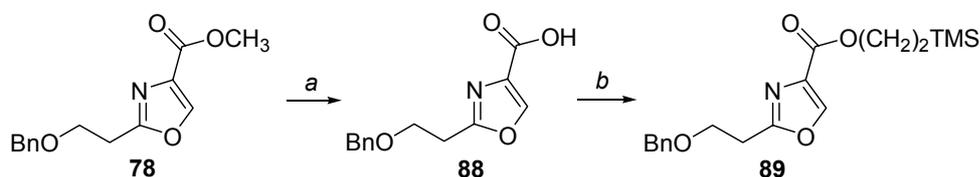


Abb. 41 Darstellung des Trimethylsilylesters **89**: (a) LiOH, THF, H₂O, RT, 24 h, 93%; (b) EDCI, DMAP, 2-(Trimethylsilyl)-ethanol, DCM, 82%.

Für die Synthese eines [4,4]-2,4-Oxazolo-cyclophans **87** wurde der Methylester **78** verseift und in den Ethyltrimethylsilylester **89** überführt (s. Abb. 41).

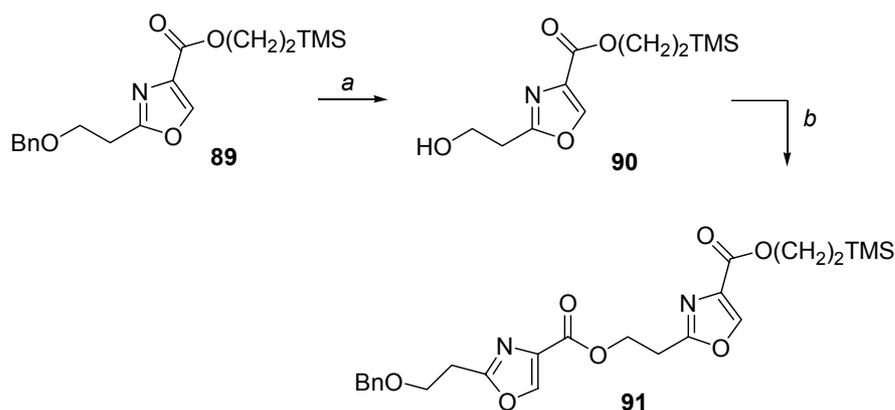


Abb. 42 Intermolekulare Veresterung: (a) Pd/C, H₂, EtOH, RT, 24 h, 89%; (b) **88**, EDCI, DMAP, DCM, RT, 1 h, 84%.

Aufgrund ihrer Orthogonalität sollte sich diese Esterbindung später in Gegenwart der weiteren Alkylesterfunktion entschützen lassen. Nach Abspaltung der Benzylschutzgruppe konnte der freie Alkohol mit einer weiteren Oxazolsäure **89** verestert werden (s. Abb. 42).

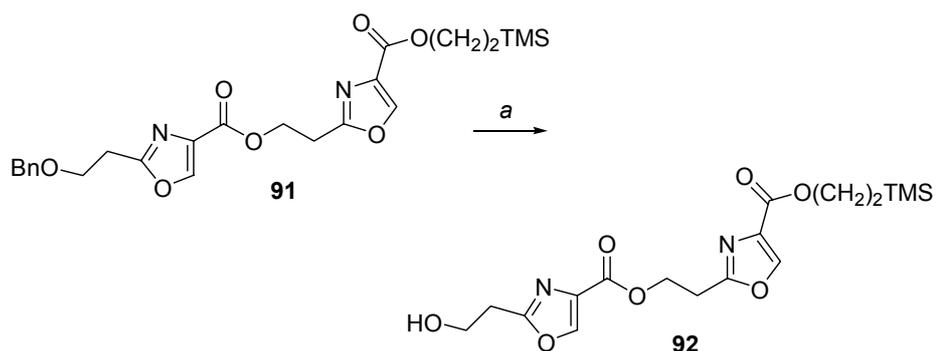


Abb. 43 Entschützung zum freien Alkohol **93**: (a) Pd/C, H₂, EtOH, 24 h, 68%.

Die Entschützung des dimeren Benzylethers lieferte den freien Alkohol **92**. Eine fluoridinduzierte Entschützung des Silylesters **92** misslang. Ebenso konnte der Ester nicht mit für SEM-Ether üblichen Methoden (z. B. MgBr₂·OEt₂) in die freie Säure überführt werden.⁹³

Denkbar sind selektive nucleophile Verseifungen des Methylesters unter Verwendung von Lithiumiodid oder die Verwendung anderer spezieller Esterschutzgruppen (s. Kap. 3.3.3). Ein möglicher Ausweg mag die direkte dimerisierende Macrolactonisierung von zwei Hydroxysäuren sein.

⁹³ Hinsichtlich neuer Entschützungsmethoden von SEM-Ethern siehe: Vakalopoulos, A.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1447-1450.

3.6 Synthese der maskierten Disorazol A₁ und D₁ Nordhälften3.6.1 Retrosynthese von Disorazol A₁ und Disorazol D₁

Die Retrosynthese von Disorazol A₁ enthält als ersten Schritt die Hydrierung zweier Alkine zu den korrespondierenden *Z*-Doppelbindungen. Eine genauere Betrachtung dieser Maskierungsstrategie der *Z*-Doppelbindungen als Alkine erfolgte bereits in Kapitel 3.3.2.

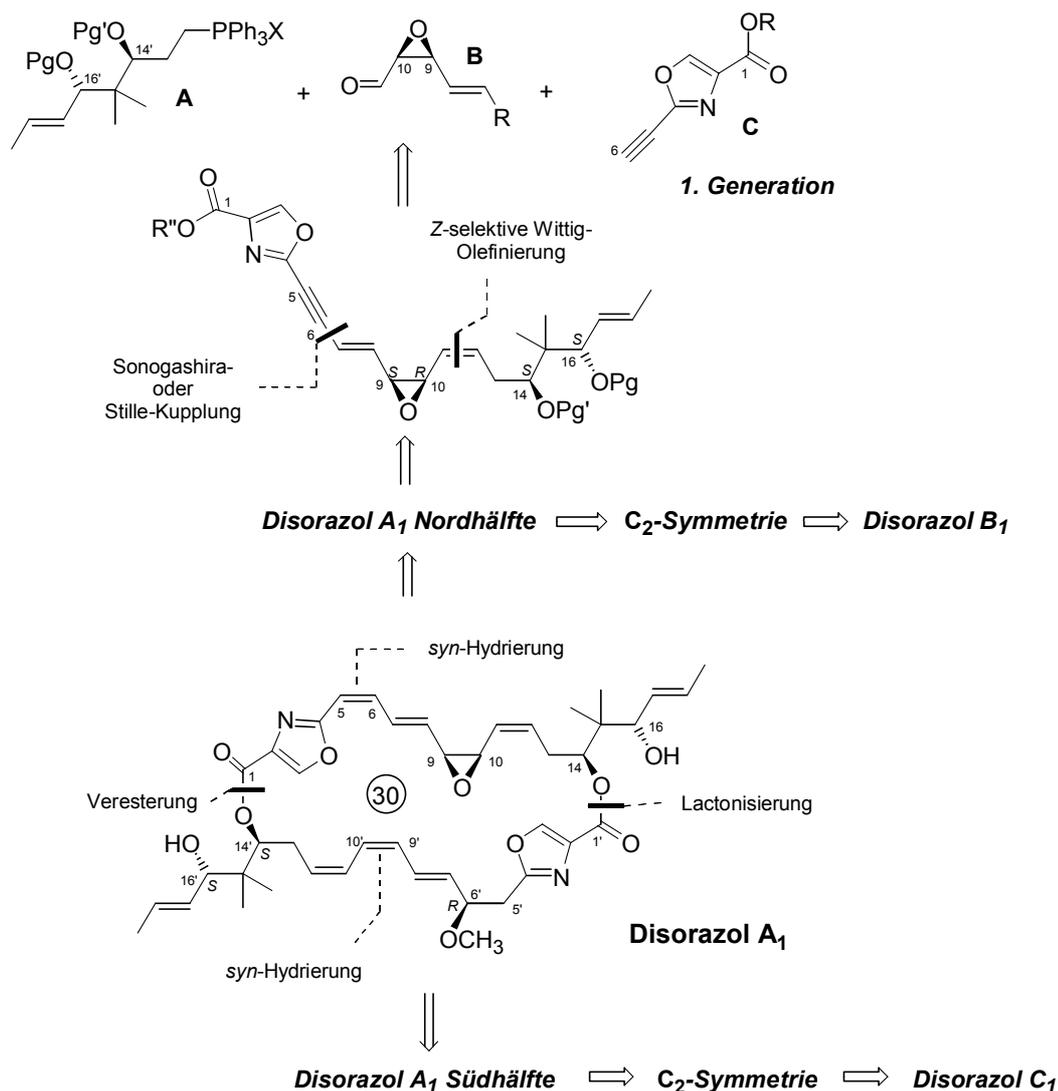


Abb. 44 Retrosynthese von Disorazol A₁

Die in Konjugation zu den *E*-Doppelbindungen liegenden *Z*-Doppelbindungen sind sehr isomerisierungslabil und mussten besonders geschützt werden. Eine Möglichkeit wäre die Maskierung der empfindlichen *Z*-Doppelbindungen als Dreifachbindungen. Die strategische Platzierung der Dreifachbindung, an der 9',10'-Position oder an der 11',12'-Position in der Disorazol A₁ Südhälfte, wurde schon in Kapitel 3.2.2 diskutiert.

Beispiele der späten *syn*-Hydrierung einer Dreifachbindung lassen sich unter anderem in den Totalsynthesen von Laulimalide nach Wender *et al.*⁹⁴ oder Cyclamenol A nach Waldmann *et al.*⁹⁵ finden.

Aus der folgenden Zerlegung in eine Nord- und eine Südhälfte resultierten zwei konvergente Hydroxysäurehälften.

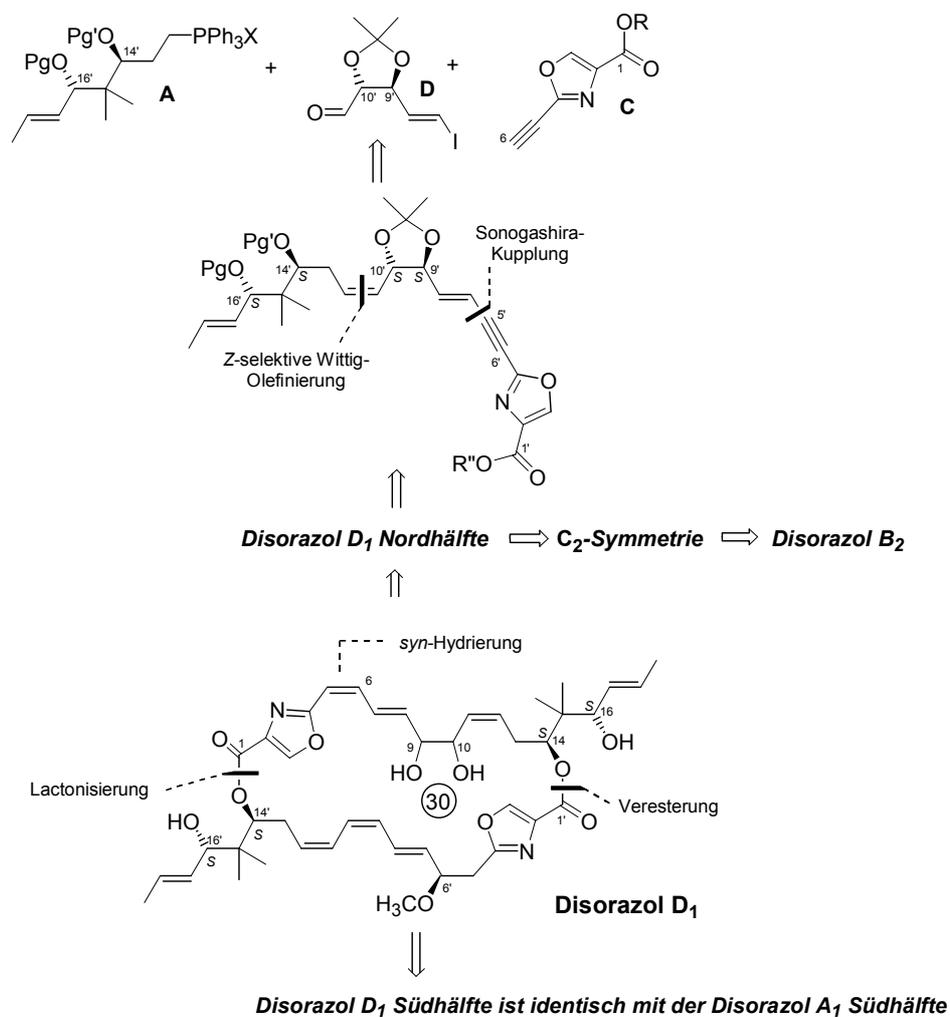


Abb. 45 Retrosynthese von Disorazol D₁

Der Aufbau des Macrocyclus sollte nach literaturbekannten Macrocyklisierungstechniken erfolgen. Eine Schwierigkeit bei Bildung eines bislactonischen Ringes ist, wie oben erwähnt, die Generierung einer Lactonbindung in Anwesenheit einer weiteren Esterfunktionalität (s. Kapitel 3.4.3). Die Synthese einer

⁹⁴ Die Hydrierung des *endo*-cyclischen Alkins findet auf der letzten Stufe der Totalsynthese statt. Wender, P. A.; Hegde, S. G.; Hubbard, R. D.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4956-4957, siehe ebenfalls die Synthese der Prostaglandine A₂ und F_{2α} nach Stork *et al.*

⁹⁵ Für die Hydrierung eines Alkinmacrolactams siehe: Waldmann, H.; Nazare, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3363-3376.

maskierten Disorazol A₁ Südhälfte wurde oben schon erläutert (s. Kapitel 3.3.4). Die Synthese einer zugehörigen Nordhälfte sollte nach dem retrosynthetischen Ansatz der ersten Generation aus einem Phosphoniumsalz **A**, einem Epoxidbaustein **B** und einem Alkinoxazol **C** erfolgen. Für die Verknüpfung der Fragmente **A** und **B** war eine Z-selektive Wittig-Olefinierung vorgesehen, die C6-C7-Bindung sollte über eine Sonogashira-Kupplung generiert werden (s. Abb. 44).

Die Retrosynthese von Disorazol D₁ beinhaltete ebenfalls als erste Schritte eine *syn*-Hydrierung der maskierten Z-Olefine und eine anschließende Zerlegung in eine Nord- und eine Südhälfte. Die Zerlegung der Nordhälfte in drei Fragmente lieferte das Phosphoniumsalz **A**, den Acetonidbaustein **D** und das Oxazolalkin **C**. Die Verknüpfung der hochfunktionalisierten Bausteine sollte analog der Disorazol A₁ Retrosynthese über eine Z-selektive Wittig-Olefinierung und eine Sonogashira-Kupplung erfolgen.

Eine Dimerisierung der Nordhälfte würde das C₂-symmetrische Disorazol B₂, eine Dimerisierung der Südhälfte das C₂-symmetrische Disorazol C₁, generieren.

3.6.2 Synthese des C1-C6 Oxazols

Eine ausführliche Literatursuche zeigte, dass es wenig Synthesen zu 2- α,β -ungesättigt substituierten Oxazolbausteinen gibt. Insbesondere sind nur vereinzelt Beispiele in Oxazolsynthesen zu finden, in denen das Oxazol in 2-Position eine Z-Doppelbindung trägt.⁹⁶ Für die Synthese von 2,4-disubstituierten Oxazolen gibt es besonders in der Naturstoffsynthese einen großen Bedarf an praktikablen Synthesen.

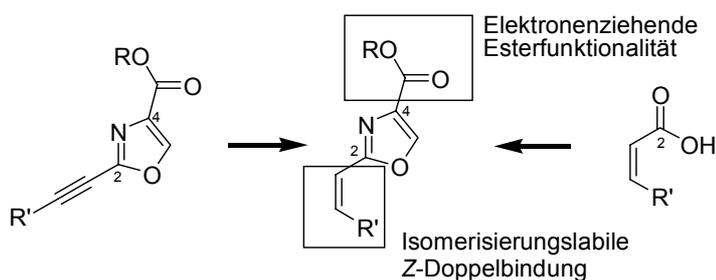


Abb. 46 Oxazolfragment der Disorazole und Leucascandrolide

⁹⁶ Für die Synthese eines 2,4-disubstituierten Oxazols ausgehend von einer α,β -ungesättigten Carbonsäure mit Z-Doppelbindungsgeometrie, siehe die Totalsynthese von Leucascandrolid nach Leighton *et al.*: Hornberger, K. R.; Hamblett, C. L.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12894-12895. Insgesamt wurde nur bei den Disorazolen und Leucascandrolid A von diesem interessanten Strukturelement berichtet. Curacin A beinhaltet ein ähnliches Strukturmotiv, jedoch einen Thiazolinring statt eines Oxazolrings.

Gemäß dem Retrosyntheseplan war zunächst ein Zugang zu alkinsubstituierten Oxazolen zu finden.

In Anbetracht dessen, dass es sich hierbei um ein Syntheseproblem von allgemeinem Interesse handelt, sollte eine Synthese ausgearbeitet werden, mit der große Mengen dieser interessanten Substanzklasse zugänglich sind.

3.6.2.1 Synthese ausgehend von Propiolsäure

In Analogie zu den Arbeiten von Koskinen, Wipf *et al.* und Meyers *et al.* wurde zuerst eine Synthese ausgehend von einer terminal-geschützten Propiolsäure untersucht (s. Abb. 47).

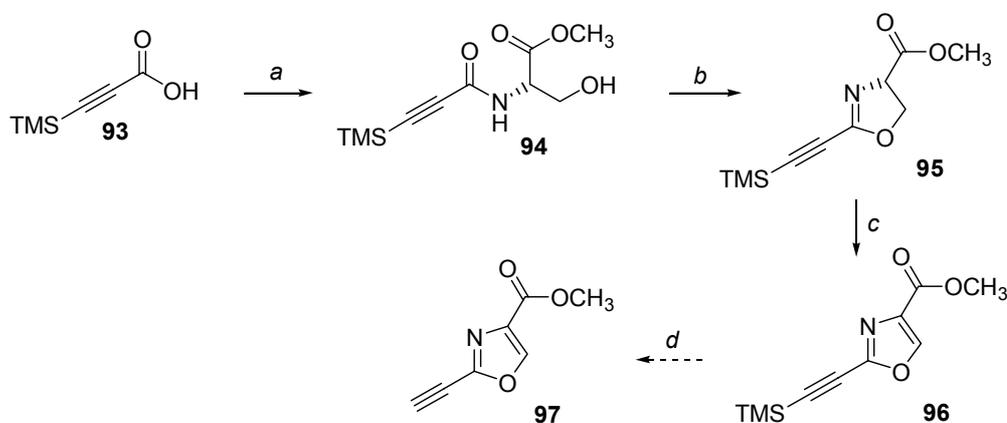


Abb. 47 Propiolsäurezugang zu Oxazol **97** (a) IBCF, NMM, THF, -25 °C, 2 h, 80%; (b) DAST, DCM, -78 °C, 40%; (c) CuBr₂, Urotropin, DBU, DCM, 40%; (d) K₂CO₃, MeOH, RT.

Hierzu wurde die silylgeschützte Propiolsäure in das Hydroxyamid **94** überführt (s. auch Kapitel 3.4.2).⁹⁷

Diese Reaktion erforderte eine sorgfältige Kontrolle des pH-Wertes. Nach erfolgter Reaktion musste die Reaktionsmischung durch tropfenweise Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf einen neutralen pH-Wert gebracht werden. Andernfalls trat eine Entschützung zum terminalen Alkin mit sich anschließender anionischer Polymerisation ein. Bei nicht erfolgter Neutralisierung wurde ein braunes, vollständig ausgehärtetes Polymer erhalten. Eine Cyclisierung zum Oxazolin **95** erfolgte sowohl unter Einsatz des Burgess-Reagens⁹⁸ als auch unter Verwendung von Diethylaminoschwefeltrifluorid

⁹⁷ Zum Gebrauch von IBCF als Kupplungsreagenz siehe: (a) Wipf, P.; Lim, S. *Chimia* **1996**, *50*, 157-167; (b) Pikhov, P. M.; Koskinen, A. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 92-98.

⁹⁸ Wipf, P.; Miller, C. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 907-910.

(DAST).⁹⁹ Die Ausbeuten dieses Cyclisierungsschritts waren in beiden Fällen gering. Eine Ausbeuteminderung durch fluoridinduzierte Entschützung des Alkins bei der Verwendung von DAST kann ausgeschlossen werden, da wie in anderen Fällen gezeigt, DAST keine Quelle freien Fluorids ist.¹⁰⁰ Weitere Versuche unter Etablierung einer Fluchtgruppe am primären Alkohol und anschließender baseninduzierter Cyclisierung blieben ebenfalls erfolglos. Die Dehydrierung zum 2,4-disubstituierten Oxazol erfolgte nach einer von Meyers *et al.* etablierten Methode unter Verwendung von Kupfer(II)-bromid, Urotropin und DBU in nur mäßiger Ausbeute.¹⁰¹ Die sich anschließende Freisetzung des terminalen Alkins wurde aufgrund der geringen Ausbeuten der vorhergehenden Schritte nicht weiter verfolgt.

Versuche, eine Sonogashira-Kupplung mit einem Propiolsäureester und einem Vinyljodid durchzuführen brachten ebenfalls keine ermutigenden Ergebnisse. Eine Veröffentlichung von Panek *et al.*¹⁰² führte schließlich zu der Idee, ein alkinsubstituiertes Oxazol über die Homologisierung eines literaturbekannten Oxazolaldehydes darzustellen.

3.6.2.2. Oxazolsynthesen ausgehend von Carbonsäureamiden

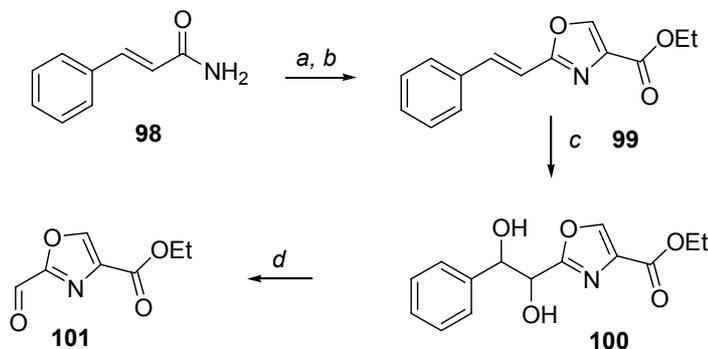


Abb. 48 Darstellung von Oxazolaldehyd **101** nach Panek *et al.*: (a) Brombrenztraubensäureethylester (1.3 eq), NaHCO₃ (5.0 eq), 80 °C, 15 h, weitere 1.3 eq Brombrenztraubensäureethylester, 8 h, 80 °C; (b) TFAA, THF, 0 °C → 25 °C, 83%; (c) OsO₄ (0.1 eq), Me₃NO, Aceton, H₂O, 85 %; (d) Pb(OAc)₄, MeOH, K₂CO₃, 0 °C, 84%.

⁹⁹ (a) Williams, D. R.; Brooks, D. A.; Berliner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4924-4925; (b) Phillips, A. J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M. J.; Williams, D. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165-1168.

¹⁰⁰ Für die Verwendung von DAST zur Fluorierung in Gegenwart einer TBS-Schutzgruppe siehe: Paulsen, H.; Antons, S.; Brandes, A.; Löggers, M.; Müller, S. N.; Naab, P.; Schmeck, C.; Schneider, S.; Stoltefuß, J. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3574-3576.

¹⁰¹ Wipf *et al.* veröffentlichten 2001 eine Fragmentsynthese von Leucascandrolide unter Verwendung eines Propargylsäurederivates zur Generierung des 2,4-disubstituierten Oxazols: (a) Wipf, P.; Graham, T. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3242-3245; (b) hinsichtlich der Verwendung eines Oxazoltriflats in Sonogashira-Kupplungen siehe: Dakin, L. A.; Langilee, N. F.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6812-6815.

¹⁰² Panek, J. S.; Beresis, R. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6496-6497.

Die Synthese von Oxazolen unter Verwendung von Carbonsäureamiden und Brombrenztraubensäureestern geht auf ein Protokoll von Hantsch zurück. 2,4-Disubstituierte Oxazole werden überwiegend über einen zweistufigen Cyclisierungs-Oxidationsprozess aus einem Hydroxyamid generiert (s. Kap. 3.4.2). Wie oben gezeigt können die Ausbeuten bei einigen Substraten sehr gering sein. Dies kann zum einem an einer konkurrierend stattfindenden Eliminierung im Hydroxyamid oder einer erschwerten Oxidation des Oxazolin zum Oxazol liegen.¹⁰³ Das von Panek *et al.* in der Synthese eines Ulapualid Fragmentes angewandte Hantsch Protokoll lieferte in einem Schritt in guter Ausbeute ein α,β -ungesättigtes Oxazol. Startmaterialien sind hierbei Zimtsäureamid **98** und Brombrenztraubensäureethylester (s. Abb. 48).

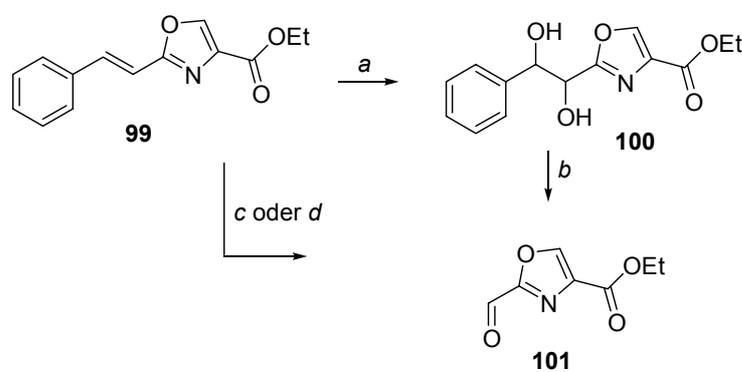


Abb. 49 Optimierte Darstellung von Oxazolaldehyd **101**: (a) (DHQD)₂PHAL, 0.01 eq, OsO₄ 2.5 Gew % in *t*-BuOH, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, H₂O, *t*-BuOH, RT, 96%; (b) Pb(OAc)₄, PhH, K₂CO₃, 0 °C → RT, 89%; (c) 1. O₃, DCM, -78°C; 2. PPh₃, -78 °C → RT, 49%; (d) NaIO₄, SiO₂, RuCl₃ (0.05 eq), DCM, RT, 2 h, 68%.

Die entstandene Doppelbindung wurde anschließend dihydroxyliert und oxidativ gespalten. In guter Ausbeute und in kristalliner Form wurde der lagerfähige Oxazolaldehyd **101** erhalten.

Durch Übersynthese und anschließenden oxidativen Abbau¹⁰⁴ erhält man einen Aldehyd, der durch Oxidation des entsprechenden primären Alkohols sehr viel schwieriger darzustellen wäre.

Um den Oxazolaldehyd **101** im großem Maßstab darstellen zu können, waren dennoch einige Modifikationen dieses Protokolls erforderlich. Die Arbeiten hierzu wurden in Zusammenarbeit mit U. Eggert durchgeführt. Die Startmaterialien Zimtsäureamid und Brombrenztraubensäureethylester wurden in großen Mengen benötigt. Aufgrund des relativ hohen Preises dieser Startmaterialien bot sich eine Synthese aus preiswerten Ausgangsmaterialien an. So konnte das Zimtsäureamid durch Umsatz von

¹⁰³ Meyers, A. I.; Tavares, F. X. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8207-8215.

¹⁰⁴ Schröder, M. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187-213.

Zimtsäurechlorid mit Hexamethyldisilazan in guter Ausbeute dargestellt werden.¹⁰⁵ Brombrenztraubensäureethylester wiederum ist durch Umsatz von racemischen Milchsäureethylester mit zwei Äquivalenten *N*-Bromsuccinimid zugänglich.¹⁰⁶

Die so erhaltenen Startmaterialien wurden nach der literaturbekannten Methode von Panek *et al.* umgesetzt. Das Olefin **99** wurde in einer Sharpless-asymmetrischen-Dihydroxylierung (SAD) zum Diol **100** umgesetzt. Die Reaktionsführung wurde auf schnellen Umsatz des Substrats optimiert, so dass kein enantiomerenreines Material erhalten wurde.¹⁰⁷ Der Versuch, den chiralen (DHQD)₂PHAL Liganden durch einfachere Amine zu ersetzen, wurde auf die Verwendung von DABCO beschränkt und lieferte deutlich schlechtere Ausbeuten.¹⁰⁸ Der geringe Anteil des Liganden in der Reaktionsmischung und die preiswerten weiteren Bestandteile der AD-Mischung machten die SAD jedoch auch in größeren Ansätzen zu einem praktikablen Verfahren. Der Hauptvorteil gegenüber der racemischen Variante ist der geringere Anteil an benötigter Osmiumtetroxid-Lösung.¹⁰⁹

Eine weitere Verkürzung der Synthese brachte eine direkte oxidative Spaltung der Doppelbindung bzw. die *in situ* Generierung eines Diols mit anschließender oxidativer Spaltung. Eine ozonolytische Spaltung lieferte nach Aufarbeitung mittels Triphenylphosphin den Oxazolaldehyd **101**. Die mittelmäßige Ausbeute kann wahrscheinlich durch genauere Reaktionskontrolle noch gesteigert werden, ist jedoch schon jetzt konkurrenzfähig zur zweistufigen Synthese. Ein oxidativer Abbau von Oxazolen ist literaturbekannt und führt deshalb zur Ausbeuteminderung (eine sorgfältige Kontrolle des Reaktionsverlaufs ist somit erforderlich). Eine mögliche Optimierung der Reaktionsbedingungen sollte die Verwendung von Dimethylsulfid als reduzierendes Agens herbeiführen. Bei dieser Methode liegen nach entsprechender Aufarbeitung nur noch Benzaldehyd und der Oxazolaldehyd **101** in der Reaktionsmischung vor, welche sehr leicht voneinander trennbar sind.

¹⁰⁵ Pelegata, R.; Italia, A.; Villa, M.; Palmisano, G.; Lesma, G. *Synthesis* **1985**, 517-519.

¹⁰⁶ Kruse, P. F.; Geurkink, N.; Grist, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5796-5797.

¹⁰⁷ Obwohl dieses bei einer Reaktionsführung bei tieferen Temperaturen natürlich möglich wäre. Ein enantiomerenreines Diol, obwohl noch nicht hergestellt, sollte ein interessantes Substrat für biologische Tests darstellen. Siehe: Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R.; Sasse, F. *Synlett* **1999**, 1808-1810.

¹⁰⁸ (a) Unveröffentlichte Ergebnisse U. Eggert. (b) Für eine ausführliche Diskussion der Sharpless asymmetrischen Dihydroxylierung (SAD) siehe: Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

¹⁰⁹ Einen analogen Oxazolaldehyd generierten Evans *et al.* durch Reaktion des Olefins mit K₂OsO₄(H₂O)₂ 0.2 mol %, Chinidin 0.1 mol %, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, Methansulfonamid, *t*-BuOH/H₂O (1:1): Evans, D. A.; Fitch, D. M.; Smith, T. E.; Cee, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10033-10046. Die Toxizität und der hohe Preis des Osmiumtetroxids sind gerade bei großen Ansätzen ein Problem.

Eine Kombination von Rutheniumtrichlorid und Natriumperiodat stellt eine Alternative zur Ozonolyse dar. Das sich bildende Diol wird hierbei ohne Isolierung direkt in die entsprechenden Aldehyde gespalten. U. Eggert konnte auf diese Weise in guter Ausbeute den Aldehyd **101** darstellen.

Die Literaturmethode zur Darstellung des Oxazolaldehyds konnte somit auf zwei unabhängigen Routen um zwei Reaktionschritte auf insgesamt drei verkürzt werden. Stöchiometrische Mengen an Schwermetallsalzen wurden ersetzt durch Ozon oder katalytische Mengen an Rutheniumtrichlorid.

Nach erfolgreicher Anwendung dieser Methode zur Darstellung von 2,4-disubstituierten Oxazolen in großem Maßstab werden zur Zeit noch weitere Synthesen, unter anderem zu gesättigten und alkinsubstituierten Oxazolen ausgehend von Carbonsäureamiden, untersucht.

3.6.3 Homologisierungen zum Alkin

Nachdem der Oxazolaldehyd in ausreichender Menge zur Verfügung stand, sollte eine C₁-Verlängerung zum Alkinoxazol **103** erfolgen. Als eine der gängigsten Literaturmethoden wurde zuerst eine Homologisierung über das Corey-Fuchs-Verfahren untersucht.¹¹⁰ Die Bildung eines Dibromolefins durch Umsatz des Aldehyds mit Tetrabrommethan und Triphenylphosphin lieferte in 70% Ausbeute das Dibromolefin **102**. Eine Eliminierung mit anschließendem Metallhalogenaustausch und Protonierung lieferte in nur 30% das Alkinoxazol **103**.

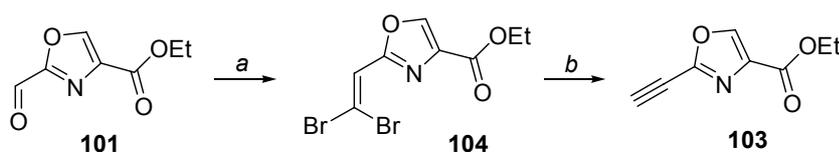


Abb. 50 Corey-Fuchs-Homologisierung zum Oxazolalkin **103**: (a) CBr₄, PPh₃, DCM, RT, 70%; (b) n-BuLi, THF, -78 °C, 30%.

Die geringe Ausbeute könnte durch einen nucleophilen Angriff der Base auf die Esterfunktion erklärt werden. Ebenfalls möglich ist eine Deprotonierung des Oxazols an der 5-Position. Das Oxazolanion könnte intermolekular eine weitere Esterfunktion unter Generierung eines komplexen Produktgemisches angreifen.¹¹¹

¹¹⁰ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769-3772.

¹¹¹ Indizien für diese Theorie finden sich ebenso in der Totalsynthese von Diazonamid durch Nicolaou *et al.*: Nicolaou, K. C.; Bella, M.; Chen, D. Y.-K.; Huang, X.; Ling, T.; Snyder, S. A. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3645-3649. Ein Ausweg könnte das von Evans *et al.* bei der selektiven Deprotonierung der

Versuche unter Verwendung nicht-nucleophiler Basen und anderer Lösungsmittel blieben erfolglos. Obgleich dieser Synthese-Zugang nicht die Erwartungen erfüllte, konnte das interessante Dibromolefin **102** zur Synthese einer Disorazol A₁ Nordhälfte, unter Verwendung einer modifizierten Stille Reaktion, genutzt werden (*s. Kapitel 3.6.4.5, Synthesestrategie der 2. Generation*).¹¹²

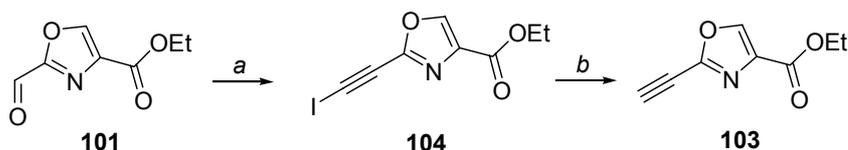


Abb. 51 Generierung von Oxazolalkin **103** über Iodalkin **104** (a) CHI_3 , *t*-BuOK, DCM, RT, 80%; (b) *n*-BuLi, $-100\text{ }^\circ\text{C}$, NH_4Cl , 40%.

Interessanterweise konnte aus Oxazolaldehyd **101** mit Iodoform Kalium-*tert*-butylat in DCM ein Oxazoliiodalkin **104** generiert werden, welches durch Reaktion mit *n*-Butyllithium bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$ in das Oxazolalkin **103** umgewandelt werden konnte.¹¹³ Diese Reaktion war jedoch vor allem im *upscale*-Prozess schwer zu kontrollieren.

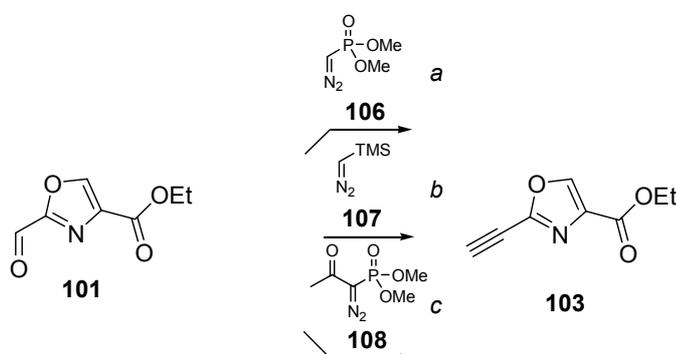
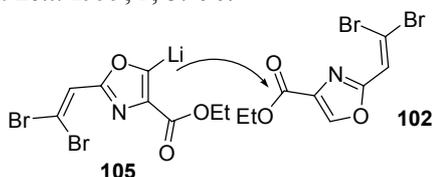


Abb. 52 Synthese des Alkinoxazols unter Verwendung von Diazoverbindungen: (a) *t*-BuOK, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30%; (b) *n*-BuLi, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 0%; (c) EtOH, K_2CO_3 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 30 – 50%.

Alternativ zur Corey-Fuchs-Reaktion bietet sich die Verwendung von Diazophosphonoestern oder Diazomethanderivaten unter direkter C₁-Verlängerung an

Methylgruppe eines 2-Methyloxazols verwendete Lithiumdiethylamin sein: Evans, D. A.; Cee, V. J.; Smith, T. E.; Santiago, K. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 87-90.



¹¹² Unveröffentlichte Ergebnisse U. Eggert.

¹¹³ Michel, P.; Rassat, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8579-8581. Unveröffentlichte Ergebnisse U. Eggert.

(s. Abb. 52). Diese Reaktionen laufen alle über carbenoide Reaktionsintermediate und sind der Wolff Umlagerung ähnlich.

Die Verwendung von lithiiertem Diazomethyltrimethylsilan¹¹⁴ **107** brachte kein Ergebnis.

#	<i>T</i>	<i>K</i> ₂ <i>C</i> O ₃	108	<i>Zusätze</i>	<i>Lösungsmittel</i>	<i>Ausbeute</i>
1	0 °C	1.1 eq	1.1 eq	-	THF	0 %
2	0 °C	1.2 eq	2 eq	-	MeOH	40 %
3	-78 °C	1.96 eq	1.5 eq	-	MeOH	25 %
4	0 °C	1.96 eq	1.5 eq	-	EtOH	50 %
5	0 °C	1.96 eq	2.0 eq	-	EtOH	30-50%
6	0 °C	1.96 eq	1.5 eq	CF ₃ COOH	EtOH	46 %
7	-78 °C	2 eq	1.2 eq	InCl ₃	THF	0 %
8	-78 °C	-	1.1 eq	NaOMe	THF	0 %

Tab. 3 Bedingungen der Ohira-Bestmann-Homologisierung

Durch Umsatz des Oxazolaldehyds mit dem Gilbert-Seyferth-Reagenz¹¹⁵ **106** konnte das Alkin **103** in 30% Ausbeute synthetisiert werden. Durch Verwendung des Ohira-Bestmann-Reagenzes¹¹⁶ **108** konnte das Oxazolalkin in schwankenden Ausbeuten von 30 bis 50% erhalten werden (s. Tab. 3).¹¹⁷ Der Dimethylacetyldiazophosphonoester **108** konnte durch Deprotonierung von β -Ketophosphonoester **109** mittels Natriumhydrid und Umsatz mit Tosylazid¹¹⁸ in guter Ausbeute erhalten werden und ist im Kühlschrank über Monate unzersetzt lagerbar.¹¹⁹

¹¹⁴ Generierbar durch Deprotonierung aus dem kommerziell erhältlichen Trimethylsilyldiazomethan: (a) Colvin, E. W.; Hamill, B. J. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1977**, 869-874. (b) Ohira, S.; Okai, K.; Moritani, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 721-722.

¹¹⁵ Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997-4998.

¹¹⁶ (a) Ohira, S. *Synthetic Comm.* **1989**, *19*, 561-564; (b) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521-522.

¹¹⁷ Für neuere Anwendungen in Naturstoffsynthesen siehe: Wender, P. A.; Hegde, S. G.; Hubbard, R. D.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4956-4957.

¹¹⁸ Herstellbar aus Tosylchlorid und Natriumazid.

¹¹⁹ Callant, P.; D'Haenens, L.; Vandewalle, M. *Synthetic Comm.* **1984**, *14*, 155-161.

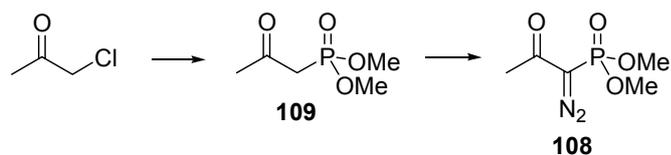


Abb. 53 Herstellung des Ohira Bestmann Reagenzes

Wurde die Reaktion in Methanol bei 0 °C durchgeführt, erhielt man ein Produkt-Gemisch des Methyl- und Ethylesters (1:1). Durch Wechsel des Lösungsmittels zu Ethanol wurde dieses Problem umgangen. Der Zusatz von Trifluorethanol und einer damit verbundenen Steigerung der Acidität, brachte keine Erhöhung der Ausbeute. Das auf diesem Wege generierte Oxazolalkin stellt nicht nur ein wertvolles Syntheseintermediat auf dem zur Synthese der Disorazole dar, sondern könnte ein idealer Baustein für die Verwendung von Oxazolen in der kombinatorischen Chemie sein.

Durch automatisierbare und saubere Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen könnte eine größere kombinatorische Bibliothek dieser potentiell biologisch aktiven Substanzklasse generiert werden.

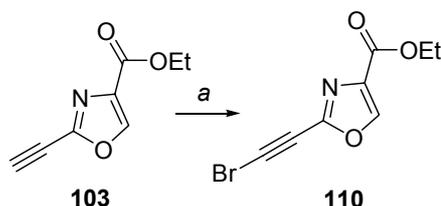


Abb. 54 Synthese des Bromalkins **110**: (a) NBS, AgNO₃, Aceton, RT, 84%.

Um die Bandbreite der möglichen Kreuzkupplungen zu erhöhen, wurde auch das Bromalkin **110** synthetisiert.¹²⁰

Möglich werden hiermit Kupplungsreaktionen vom Stille- oder Suzuki-Typ. Damit wären für eine Kupplungsreaktion als Partner Vinyljodide, Vinylboronsäuren und Vinylstannane einsetzbar (s. Abb. 55).

¹²⁰ Hofmeister, H.; Amen, K.; Laurent, H.; Wiechert, R. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 720-722.

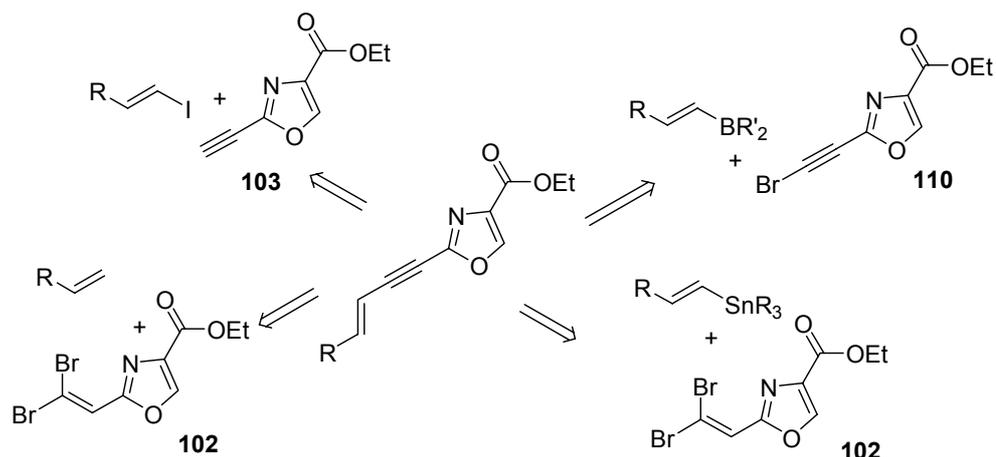


Abb. 55 Mögliche Kupplungsreaktionen der funktionalisierten Oxazole

3.6.4 Verknüpfung des C7-C11 Epoxyvinyliodids und des C1-C6 Alkinoxazols

Zur Darstellung einer Disorazol A₁ Nordhälfte wurde dem Synthesepfad der ersten Generation folgend eine Sonogashira-Kupplung des Oxazolalkins mit einem Epoxyvinyliodid durchgeführt. Verschieden geschützte Epoxyvinyliodid-Bausteine wurden von P. M. Schäfer synthetisiert.¹²¹

3.6.4.1 Synthese des C7-C11 Epoxidbausteins

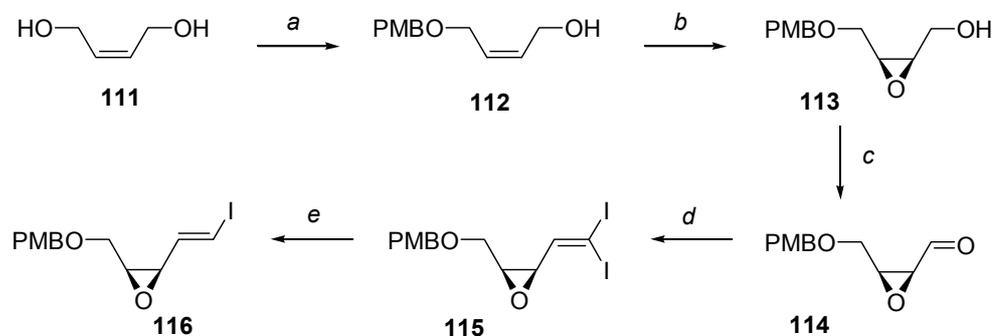


Abb. 56 Darstellung des Epoxyvinyliodids **116** nach P. M. Schäfer: (a) NaH, PMBCl, THF, DMSO, 80%; (b) Ti(*i*-PrO)₄, (-)-DET, *t*-BuOOH, DCM, -20 °C → 0 °C, 92%, 99% *ee*; (c) SO₃·Py, Et₃N, DMSO, DCM, 0 °C → RT, 85%; (d) PPh₃, CHI₃, *t*-BuOK, THF, 75%; (e) MeLi, THF, -100 °C, 75%.

Ausgehend von *cis*-Butandiol wurde das Vinyliodid **116** in 5 Stufen generiert (*s. Abb. 56*). Nach Mono-Schützung des Diols erfolgte eine asymmetrische Epoxidierung des Allylalkohols **112** nach Sharpless *et al.* Oxidation und Wittig-Reaktion ergaben das Diodolefin, das bei tiefer Temperatur mittels Methyllithium zum *E*-Vinyliodid eliminiert wurde.

¹²¹ Schäfer, P. M. *Dissertation*, Universität Hannover, 2001.

#	<i>Alkin</i>	<i>Vinyliodid</i>	<i>Base</i>	<i>Solvens</i>	<i>Ausbeute [%]</i>
1	103	117	Et ₃ N	DMF	14
2	103	117	<i>i</i> -Pr ₂ NH	EE	0 ^a
3	103	117	Et ₃ N	THF / DMF	0
4	103	117	Et ₃ N	THF	10
5	103	116	Et ₃ N	THF	4
6	c	116	<i>n</i> -BuNH ₂	PhH	0 ^b
7	c	117	Et ₃ N	THF	0
8	c	117	Et ₃ N	DMF	0
9	103	116	Et ₃ N	DMF	5
10	103	118	Et ₃ N	DMF	0

Tab. 4 Bedingungen der Sonogashira Kupplung zum C1-C11 Epoxidfragment: Allgemeine Bedingungen: Zugabereihenfolge: Pd(PPh₃)Cl₂ mit CuI in DMF und Et₃N, 15 min RT, dann Vinyliodid in DMF, anschließend Alkin in DMF. (a) Temperatur -20 °C → RT; (b) Katalysator Pd(PPh₃)₄. (c) Propiolsäureethylester.

Erfolgreiche Versuche von S. B. Panicker mit einem analogen Cyclopropanbaustein in einer Sonogashira-Reaktion mit Phenylacetylen stellen ein weiteres Indiz in dieser Richtung dar.¹²⁴ Vielfältige Variationen der Reaktionsbedingungen (*s. Tab. 4*) brachten keine entscheidende Steigerung der Reaktionsausbeute, so dass beschlossen wurde, das Epoxid erst nach einer erfolgten Palladium-katalysierten Kupplung zu installieren (Synthesestrategie der 2. Generation).

3.6.4.3 Änderung der Kupplungsfunktionalität

Um die Zahl der Möglichkeiten der C-C-Bindungsknüpfung zu erhöhen, sollten ausgehend von Epoxyaldehyd **121** das Vinylstannan **126** und die analoge Vinylboronsäure **125** hergestellt werden. Das Alkin **122** konnte in 90% Ausbeute über die Ohira-Bestmann-Homologisierung generiert werden. Die Hydrostannylierung des

¹²⁴ Unveröffentlichte Ergebnisse S. B. Panicker, Universität Hannover.

Epoxyalkins gelang jedoch weder auf radikalischen Wege (Bu_3SnH , AIBN, Toluol)¹²⁵ noch unter Palladiumkatalyse ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, Bu_3SnH).¹²⁶

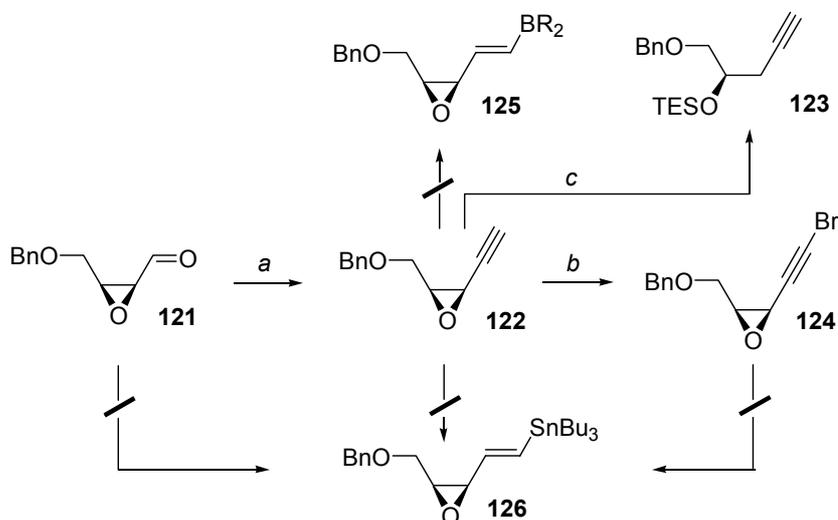


Abb. 58 Versuche zur Homologisierung zum Vinylstannan **126** oder zur Vinylboronsäure **125**: (a) $\text{CH}_3\text{COCN}_2\text{PO}(\text{OMe})_2$, K_2CO_3 , MeOH, 0 °C, 80%; (b) NBS, AgNO_3 , Aceton, RT, 76%; (c) Bu_3SnCl , Et_3SiH , $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, Et_3N , PhMe, 35 %.

Auch die Umsetzung des Epoxyalkins **122** mit einem Tributylzinnocuprat höherer Ordnung führte nicht zum gewünschten Vinylstannan ($n\text{-BuLi}$, CuCN , Bu_3SnH).¹²⁷

Die Verwendung von Tributylzinnchlorid und Triethylsilan unter Lewisäurekatalyse (*in situ* Generierung von Tributylzinnhydrid) lieferte erwartungsgemäß ausschließlich ein Gemisch der geschützten und freien Homopropargylalkohole (nucleophile, Lewisäure dirigierte Öffnung des Epoxids).¹²⁸

Eine direkte Homologisierung vom Aldehyd zum Vinylstannan nach Hodgson *et al.* mittels Chrom-(II)-chlorid und $\text{Bu}_3\text{SnCHBr}_2$ lieferte ebenfalls nicht das gewünschte Produkt.¹²⁹

¹²⁵ Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 222-224.

¹²⁶ Mitchell, T. N. *Synthesis* **1992**, 803-815.

¹²⁷ (a) Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E.; Dimock, S. H.; Reuter, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2065-2068. Für einen allgemeinen Aufsatz über gemischte Organocuprate höherer Ordnung siehe: Lipshutz, B. H. *Synthesis* **1987**, 325-341; (b) Siegel, K.; Brückner, R. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1116-1122;

¹²⁸ Yamamoto, Y.; Gevorgyan, V.; Liu, J.-X. *Chem. Commun.* **1998**, 37-38.

¹²⁹ Hodgson, D. M.; Boulton, L. T.; Maw, G. N. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3713-3724.

3.6.4.4 Maskierung der Epoxidfunktionalität

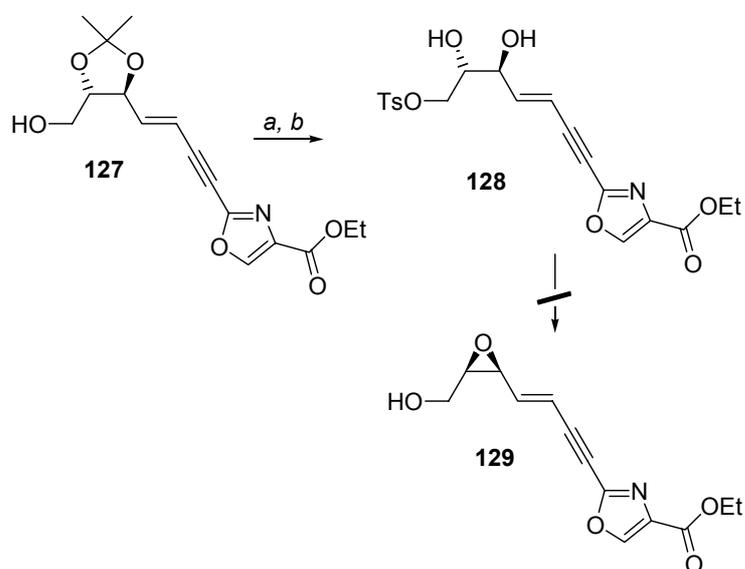


Abb. 59 Erfolgreicher Zugang über eine Payne-Umlagerung: (a) TsCl, Et₃N, DCM, 0 °C, 3 h, 89%; (b) konz. HCl, H₂O, MeOH, RT, 14 h, 75%.

Als Alternative zur direkten Einführung des Epoxids erfolgte des Weiteren eine Untersuchung einer Sequenzfolge Sonogashira-Reaktion mit einem geschützten Diol, Installation einer Fluchtgruppe und Eliminierung unter Payne-Umlagerung zum Epoxyalkohol (hierbei wird das höhersubstituierte Epoxid begünstigt gebildet). Um diese Option zu verifizieren wurde der Acetonidalkohol **127** in sein Tosylat überführt (Synthese von **127** siehe Kapitel 3.5.5.5). Das Diol wird säureinduziert freigesetzt. Ein anschließender Umsatz mit Natriummethanolat lieferte nicht das Payne-Umlagerungsprodukt,¹³⁰ Epoxid **129**. Weitere Optimierungen wurden in Anbetracht eines überlegenen Synthesewegs aufgegeben.

3.6.4.5 Stille-Kupplung und anschließende Epoxidierung

Bromalkine reagieren im Allgemeinen in Suzuki- oder Stille-Reaktionen erst nach Zusatz von aktivierenden Silber-, Kupfer-, Cadmium- oder Thalliumsalzen. Es kommt hierbei zur Bildung einer stärker aktivierten Spezies durch Transmetallierung des Vinylstannans oder Insertion in die sp-Kohlenstoff-Halogenbindung.

¹³⁰ (a) Payne, G. B. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3819-3822; (b) Sharpless, K. B.; Behrens, C. H.; Ko, S. Y.; Walker, F. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5687-5696.

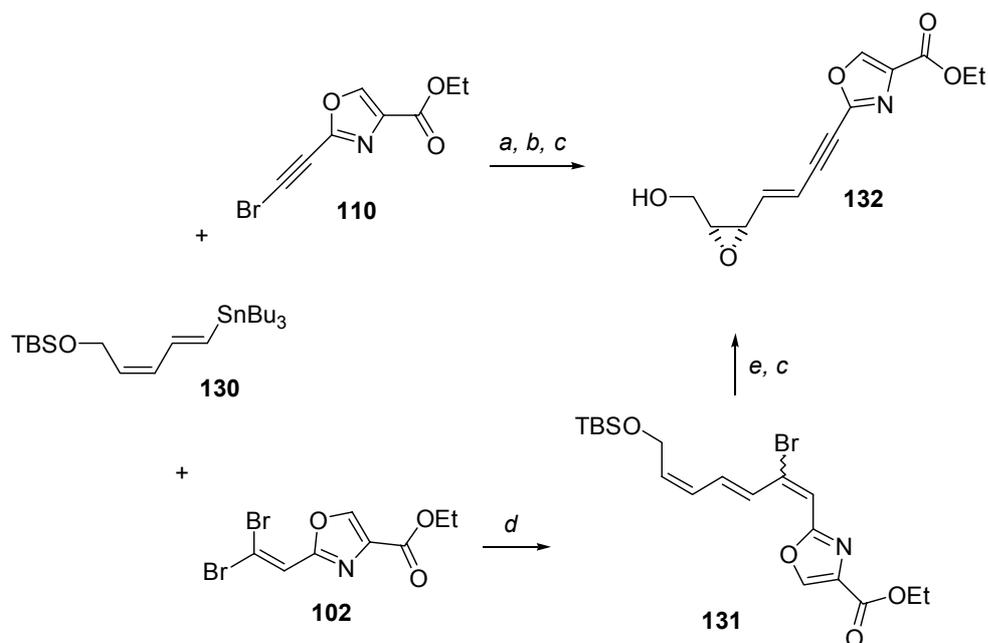


Abb. 60 Generierung des *C1-C11* Epoxids **132** nach U. Eggert: (a) LiCl, PdCl₂(PPh₃)₂, THF, 5 h; (b) TBAF, THF, 0 °C, 57% über 2 Stufen; (c) *L*-(+)-DIPT, Ti(*i*-PrO)₄, *t*-BuOOH, MS 4 Å, DCM, -20 → 8 °C, 3 d, 69%, 86% *ee*; (d) (4-MeO-C₆H₄)₃P, Pd₂dba₃ (0.025 eq), *i*-Pr₂EtN, DMF, 40-50 °C, 20 h, 64%; (e) TBAF, THF, 0 °C, 2 h, 87%.

U. Eggert konnte zeigen, dass sowohl eine Palladium-katalysierte Kupplung eines Vinylstannans **130** sowohl mit einem Bromalkin **110** als auch mit einem Dibromolefin **102** möglich ist. Nach anschließender Epoxidierung des entstandenen Allylalkohols konnte das gewünschte Fragment **132** in guten Ausbeuten synthetisiert werden. Die Verwendung von LiCl konnte in diesem Falle den Einsatz von toxischen Thalliumsalzen substituieren.¹³¹

Bei Verwendung eines Dibromolefins erhält man nach Kupplung ein Bromolefin **131**. Dieses kann ebenfalls als ein maskiertes *Z*-Olefin und in seiner Funktion als Schutzgruppe orthogonal zur Alkinfunktionalität angesehen werden.¹³² In einigen Fällen wurde durch die basischen Bedingungen während der Stille-Kupplung direkt das Enin generiert.¹³³ In diesem Falle konnte das Bromolefin isoliert und charakterisiert werden. Eine Aufklärung der Doppelbindungsgeometrie ist durch einfache ¹H-NMR Spektroskopie nicht möglich und wird zur Zeit unter Verwendung von NOE Experimenten untersucht. Durch baseninduzierte Eliminierung kann aus dem

¹³¹ Beaudet, I.; Parrin, J.-L.; Quintard, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3647-3650.

¹³² (a) Shen, W.; Wang, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8873-8879; (b) Frank, S. A.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4316-4324. Die Entschützung erfolgt hierbei entweder durch baseninduzierte Eliminierung und anschließende *syn*-Hydrierung des Alkins oder unter Verwendung von Zink, Kupferacetat, Silbernitrat in Methanol und Wasser unter direkter Generierung des *Z*-Olefins.

¹³³ Olivo, H. F.; Velázquez, F.; Trevisan, H. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4055-4058.

Bromolefin das Alkin freigesetzt werden. Unter Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) als Base erfolgt gleichzeitig die Freisetzung des Allylalkohols, der anschließend einer Sharpless-Katsuki-Epoxidierung unterworfen wird.

3.6.5 Auf dem Weg zur Disorazol D₁ Synthese

3.6.5.1 Synthese eines C₇-C₁₁ Acetonids

Das Vinyljodid **137** sollte dabei über den Aldehyd **136** generiert werden. Neben dem Zugang zum Vinyljodid **137** sollten auch Synthesen zum Vinylstannan und zur Vinylboronsäure ausgearbeitet werden. Der Zugang zum geschützten C₂-symmetrischen Diol **134** ist in der Literatur sowohl reagenzkontrolliert als auch unter Verwendung des *chiral pool* beschrieben worden. Da die Stereochemie der Disorazol D₁ Nordhälfte nicht bekannt ist, musste der synthetische Zugang zu allen Diastereomeren gewährleistet sein.

Von Sharpless *et al.*¹³⁴ wurde ein reagenzkontrollierter Zugang zum geschützten analogen Alkohol beschrieben. Eine Synthese ausgehend von (*R,R*)-Weinsäureethylester entsprechend einer Arbeit von Seebach *et al.*¹³⁵ profitiert jedoch von einer geringeren Stufenzahl. Es konnte auf diesem Weg das enantiomerenreine Diol **134** dargestellt. Der preiswerte (*R,R*)-Weinsäureethylester wurde hierzu im 100 g Maßstab in das C₂-symmetrische Diol **134** überführt und anschließend monosilyliert.

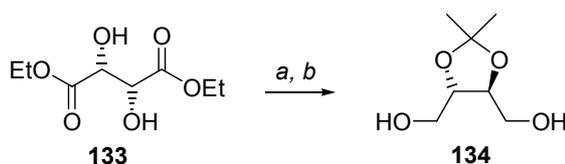


Abb. 61 Darstellung von Diol **134** nach Seebach *et al.*: (a) 2,2-Dimethoxypropan, *p*-TsOH; (b) LiAlH₄, THF, 80% über 2 Schritte.

Durch die C₂-Symmetrie des Eduktes lieferte die folgende desymmetrisierende Schützung des Diols nur ein einziges Produkt. Eine Parikh-Doering-Oxidation⁸⁴ generierte den instabilen Aldehyd **136**. Im Gegensatz zu vielen anderen Ansätzen unter Verwendung des *chiral pool* wird bei der Nutzung eines Weinsäurederivats mit vier funktionalisierten C-Atomen und zwei Stereozentren unter Ausnutzung der C₂-

¹³⁴ (a) Ko, S. Y.; Lee, A. W. M.; Masamune, S.; Reed III, L. A.; Sharpless, K. B.; Walker, F. J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 245-264; (b) Ko, S. Y.; Lee, A. W. M.; Masamune, S.; Reed III, L. A.; Sharpless, K. B.; Walker, F. J. *Science* **1983**, *220*, 949-951.

¹³⁵ (a) Hungerbühler, E.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 687-702; (b) Schnurrenberger, K. P. *Dissertation*, ETH Zürich, **1984**.

Symmetrie eine gute Ökonomie der Stereozentren bei der Darstellung des Aldehyds **136** erreicht.

Sowohl bei Raumtemperatur als auch bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde nach ca. 5 Stunden das vollständige Fehlen des Aldehyds im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum beobachtet. Bei Weiterverarbeitung innerhalb von 2-3 Stunden konnten jedoch enantiomerenreine Folgeprodukte erhalten werden.

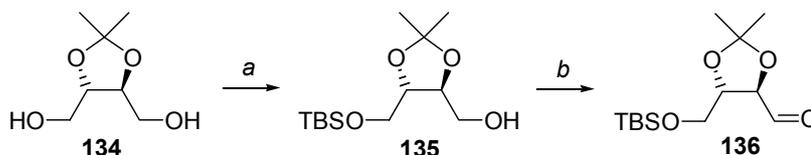


Abb. 62 Darstellung von Aldehyd **136**: (a) NaH, TBSCl, THF, RT, 85%; (b) $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$, DMSO, Et_3N , DCM, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 96%.

Sharpless *et al.* interpretieren diese Umwandlung als Racemisierung eines Zentrums. Dieses würde allerdings die Bildung eines Enolats in Folge einer Deprotonierung in α -Position zum Alkoxyrest erfordern. Da kein Aldehyd im Zersetzungsprodukt nachweisbar ist, musste eine andere Erklärung gefunden werden.

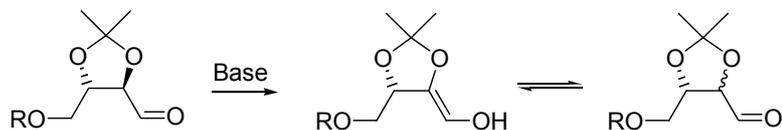


Abb. 63 Baseninduzierte teilweise Racemisierung nach Sharpless *et al.*

Eine mögliche Erklärung wäre eine Aldehydtrimerisierung, welche ebenfalls das völlige Fehlen des Aldehydsignals im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nach einigen Stunden Lagerung bei Raumtemperatur erklären würde. Diese Reaktionen werden im Allgemeinen von Ammoniumsalzen katalysiert, welche im Laufe der Parikh-Doering-Oxidation als Protonierungsprodukt des Pyridins entstehen.

Aufgrund der C_2 -Symmetrie des Diols **134** kann der Aldehyd **136** sowohl für eine C_1 -Homologisierung zur Synthese eines kupplungsfähigen Fragmentes für die C6/C7-Bindungsknüpfung genutzt werden als auch gleichzeitig als Kupplungspartner für eine Z -selektive Wittig-Olefinierung dienen. Die Reihenfolge der beiden Fragmentkupplungen zur Generierung einer Disorazol D_1 Nordhälfte kann somit frei gewählt und gegebenenfalls den Notwendigkeiten der Synthese angepasst werden.

3.6.5.2 Homologisierung zum C₅-Baustein und Funktionalisierung der C7-Position

Nachdem ein effizienter Zugang zum Acetonidaledehyd **136** in Multigramm-Mengen möglich war, sollte eine Homologisierung zu einem C₅-Baustein unter gleichzeitiger Funktionalisierung an C7 erfolgen. Mittels Takai Reaktion¹³⁶ konnte das Vinylidiodid dargestellt werden. Hierzu wurde zu einer Suspension von wasserfreiem Chrom(II)-chlorid in Tetrahydrofuran eine Lösung des frisch gereinigten Aldehyds und Iodoforms in THF tropfenweise bei Raumtemperatur hinzugefügt. Das Vinylidiodid konnte so in einer Ausbeute von 72% gewonnen werden. Die Zugabe des Aldehyds zu einer Lösung von Chrom-(II)-chlorid und Iodoform lieferte eine Ausbeute von nur 53%. Die Menge des relativ teuren Chrom-(II)-chlorid konnte ohne Ausbeuteverlust von den üblichen 8 auf 5 Äquivalente verringert werden (s. Abb. 64).

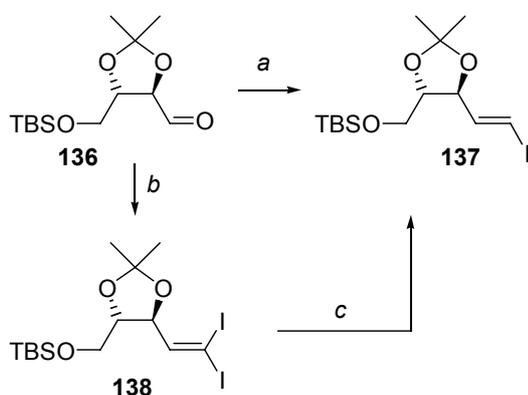


Abb. 64 Homologisierung zum E-Vinylidiodid **137**: (a) CrCl₂, CHI₃, THF, RT, 14 h, 72%; (b) CHI₃, PPh₃, KO^t-Bu, THF, 75%; (c) MeLi, THF, -105 °C, 55%.

Eine *in situ*-Darstellung des Chrom-(II)-reagenzes aus preiswerterem Chrom-(III)-chlorid unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel, wurde nicht versucht, sollte jedoch, bei sorgfältiger Vermeidung eines Überschusses Lithiumaluminiumhydrid, vergleichbare Ergebnisse liefern.¹³⁷ Der kupplungsfähige Baustein **137** ist im Eisfach über mehrere Monate lagerbar und kann in einer Sonogashira-Reaktion mit dem Alkinoxazol **103** eingesetzt werden. Eine zweistufige chromfreie Alternative zur Darstellung von **137** stellt die Wittig-artige Homologisierung mittels Iodoform, Triphenylphosphin und Kalium-*tert*-butylat als Base zum Diodolefin

¹³⁶ (a) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410; (b) Takai, K.; Okazoe, T.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 951-953.

¹³⁷ Für eine Übersicht zur Verwendung von Chrom-(II)- und Chrom-(III)-Reagenzien siehe: Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991-1045.

138 dar.¹³⁸ Eine anschließende Eliminierung lieferte Vinyljodid **137** in 41 % Ausbeute über beide Stufen.¹³⁹

Um weitere Flexibilität in der Ausgestaltung der C-C-Bindungsknüpfungen zu gewährleisten, wurden das Alkin **139** und das Vinylstannan **140** hergestellt.

Ausgehend von Aldehyd **136** konnte das homologe Alkin erneut mittels des Ohira-Bestmann-Reagenzes generiert werden.

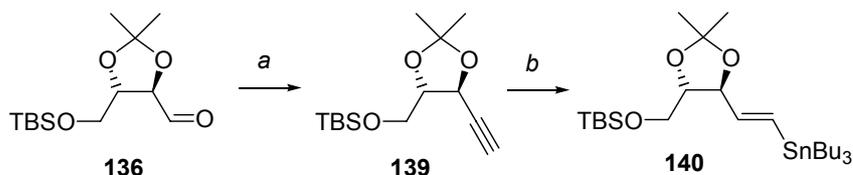


Abb. 65 Generierung eines Vinylstannans: (a) $\text{CH}_3\text{COCN}_2\text{PO}(\text{OMe})_2$, K_2CO_3 , EtOH, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 h, 78%; (b) CuCN , *n*-BuLi, Bu_3SnH , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 29%.

Eine Vielzahl von Methoden zur Generierung des Vinylstannans wurde untersucht. Sowohl radikalische als auch Palladium-katalysierte Reaktionen (s. Kap. 3.5.4.2) lieferten nicht das gewünschte Produkt. Die Hydrostannylierung gelang unter Verwendung eines *higher order* Cuprats^{127a} in einer Ausbeute von 29%.

Bei der Synthese der Zinnverbindungen bedarf es einer besonderen Beachtung der Reinigungsprozedur.¹⁴⁰ So zersetzen sich Vinylstannane bei der säulenchromatographischen Reinigung auf Kieselgel, was jedoch durch Zusatz von 5% Triethylamin zum Laufmittel unterbunden werden kann.

3.6.5.3 Synthese einer C12-C16 Modell-Seitenkette

Nach Generierung des Alkinoxazols **101** und des Vinyljodids **137** (bzw. Aldehyds **136**) wurde zur Synthese der Disorazol D₁ Nordhälfte noch ein Phosphoniumsalz **A** benötigt. Letzteres wurde von I. V. Hartung synthetisiert. Um jedoch frühzeitig Modellreaktionen zur Z-selektiven Wittig-Reaktion ausführen zu können, wurde ein Modell synthetisiert. Dieses Modellsystem sollte die stereochemischen und sterischen Gegebenheiten des realen Systems weitgehend in sich vereinen, jedoch von geringerer synthetischer Komplexität sein. Darüber hinaus sollte dieses Modell für die Synthese unnatürlicher

¹³⁸ (a) Michel, P.; Rassat, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8579-8581; (b) Michel, P.; Gennet, D.; Rassat, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8575-8578.

¹³⁹ (a) Grandjean, D.; Pale, P.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3529; (b) Grandjean, D.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1155-1158.

¹⁴⁰ Für alkalische Aufarbeitung und Säulenchromatographie siehe: Renaud, P.; Lacôte, E.; Quaranta, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2123-2126. Ebenfalls gebräuchlich ist eine Aufarbeitung mit ges. Kaliumfluoridlösung.

Derivate und für Fütterungsvorstufen zur Untersuchung der Biosynthese geeignet sein. Des Weiteren sollte dieses Modellsystem die Untersuchung von Veresterungsbedingungen und Macrolactonisierungstechniken ermöglichen.

Die Anforderungen zusammenfassend wurde die Schutzgruppe an C14 der des realen Fragments angepasst. Es resultierte die Synthese des Modellsystems **143**. Eine Benzylschutzgruppe an C16 erlaubt ohne Entfernung biologische Tests, besitzt eine ausgezeichnete Stabilität in allen für die Gesamtsynthese geplanten Schritten und kann orthogonal zu der vorhandenen Silylschutzgruppe wieder entfernt werden. Zusätzlich sollte sie unter den Veresterungs- und Macrocyclisierungsbedingungen stabil sein.

Eine Überführung des Modellsystems in das vollständige C12-C19 Fragment ließe sich bei Bedarf durch Entschützung der Benzylschutzgruppe, Oxidation zum Aldehyd und Addition von *trans*-Propenyllithium realisieren.

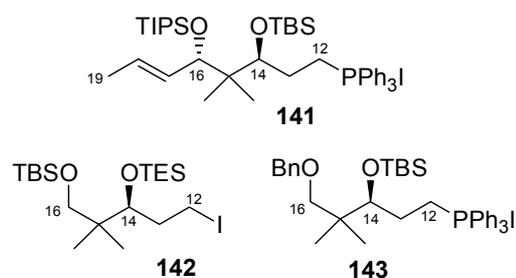


Abb. 66 C12-C19 Fragment und C12-C16 Modellsysteme

Ein früheres ähnliches Modellsystem mit anderem Schutzgruppenkonzept wurde von P. M. Schäfer im Zuge seiner Dissertation synthetisiert **142**, jedoch nicht mehr in das korrespondierende Phosphoniumsalz überführt.

Ausgehend von 2,2-Dimethyl-1,3-dihydroxypropan konnte der Alkohol **145** nach literaturbekannten Methoden im 100 g-Maßstab synthetisiert werden. Mittels Parikh-Doering-Oxidation wurde der äußerst stabile Aldehyd **146** in guter Ausbeute erhalten.

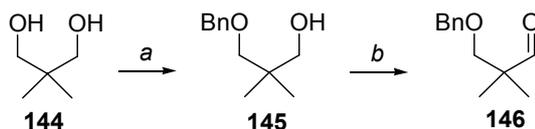


Abb. 67 Synthese des Aldehyds **146**: (a) BnCl, *t*-BuOK, Dioxan, Rückfluss, 80%; (b) SO₃·Py, DMSO, Et₃N, DCM, 0 °C, 86%.

Durch asymmetrische Allylierung nach Brown¹⁴¹ konnte der Homoallylkohol **147** in 90% Ausbeute und literaturüblichen Enantioselektivitäten generiert werden. Nach Schützung als TBS-Ether wurde das terminale Alken einer oxidativen Spaltung unterworfen. Eine Ozonolyse mit Aufarbeitung durch Zugabe von Triphenylphosphin lieferte Aldehyd **149**.

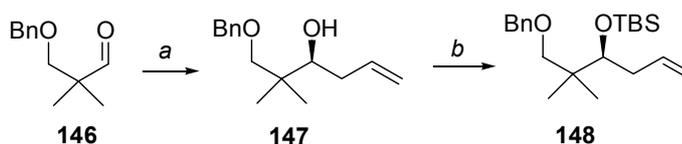


Abb. 68 Generierung des Homoallylkohols **148**: (a) (-)-(Ipc)₂BOMe, (Allyl)MgBr, Et₂O, -100 °C, 1 h, 90%; (b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, -20 °C, 3 h, 87%.

Der Aldehyd **149** konnte mittels Natriumborhydrid-Reduktion in den entsprechenden Alkohol überführt werden. Der primäre Alkohol wurde in einer zweistufigen Sequenz über das Mesylat in das Iodid überführt.

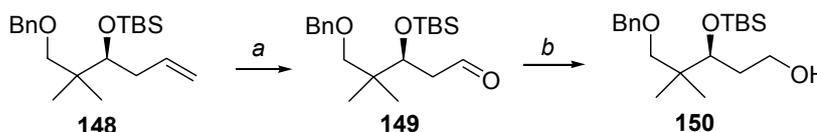


Abb. 69 Darstellung von Alkohol **150**: (a) O₃, DCM, -78 °C, dann PPh₃; (b) NaBH₄, DCM, 0 °C, 70% über 2 Stufen.

Die Umwandlung des Iodids in das Phosphoniumsalz stellte ein synthetisches Problem dar. Obwohl in der Literatur viele Methoden bekannt sind, um die analogen Alkyl-Bromide in die Alkyl-Phosphoniumsalze zu überführen sind die Bedingungen zur Umwandlung der Alkyl-Iodide in ihre Alkyl-Phosphoniumsalze meist relativ drastisch.¹⁴²

¹⁴¹ (a) Brown, H. C.; Jadhav, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092-2093; (b) Brown, H. C.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 945-947; (c) Brown, H. C.; Jadhav, P.; Bhat, K. S.; Perumal, T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432-439; (d) Brown, H. C.; Racherla, U. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401-404.

¹⁴² Für die Generierung eines Phosphoniumsalzes aus einem Iodid in Acetonitril unter Rückfluß siehe: Smith III, A. B.; Adams, C. M.; Kozmin, S. A.; Paone, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5925-5937; siehe ebenfalls Wipf, P.; Xu *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6556-6562. Das Phosphoniumiodid wurde gewählt aus Inkompatibilitätsgründen des Schutzgruppenkonzeptes im realen System mit den Bromierungsbedingungen siehe Fussnote 34.

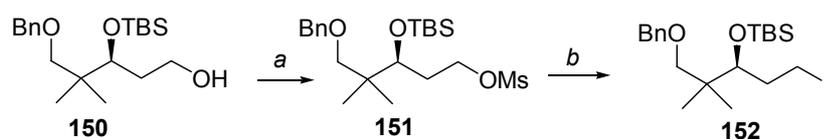


Abb. 70 Synthese des Iodids **152**: (a) MsCl, DMAP, Et₃N, THF, 0 °C, 93% ; (b) NaI, Acetone, NaHCO₃, Rückfluss, 3 h, 78%.

So erfordern die meisten Methoden die Umsetzung des Iodids mit Triphenylphosphin in einem Bombenrohr unter Hochdruck. In der Totalsynthese von Spongistatin 1 generierten Paterson *et al.* ein Phosphoniumiodid aus einem komplexen Alkylchlorid in einer Triphenylphosphinschmelze in Gegenwart von Hünig's Base und Natriumiodid in einer Ausbeute von 91%.¹⁴³ Die Ausbeuten variieren je nach Substrat stark. Angewandt auf das vorliegende Substrat konnte durch Zusatz von Diisopropylethylamin in einer Triphenylphosphinschmelze unter leichtem Überdruck innerhalb von 24 Stunden das Phosphoniumsalz **143** in 75% Ausbeute erhalten werden.¹⁴⁴

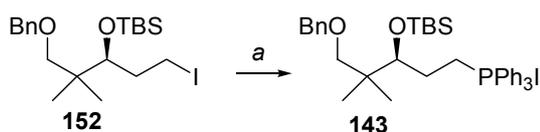


Abb. 71 Generierung des Phosphoniumsalzes **143**: (a) PPh₃, *i*-Pr₂EtN, 90 °C, 24 h, 75%.

Zur spektroskopischen Charakterisierung wurde das Rohprodukt mittels eines Acetonitril-Essigester-Gemisches säulenchromatographisch gereinigt.

Das Phosphoniumsalz **143** konnte somit in 9 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 20% dargestellt werden.

In der Zwischenzeit wurde von I. V. Hartung ein C12-C19-Phosphoniumsalz **141** ausgehend von Alkohol **72** in 5 Stufen generiert werden.

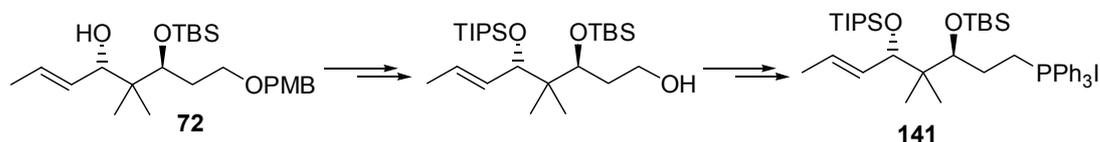


Abb. 72 Synthese des C12-C19 Fragmentes **141** nach I.V. Hartung

¹⁴³ Paterson, I.; Chen, D. Y.-K.; Coster, M. J.; Acena, J. L.; Bach, J.; Gibson, K. R.; Keown, L. E.; Oballa, R. M.; Trieselmann, T.; Wallace, D. J.; Hodgson, A. P.; Norcross, R. D. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4179-4184.

¹⁴⁴ Für die Verwendung von Triphenylphosphin und Lithiumcarbonat in Toluol und Acetonitril zur Generierung eines Phosphoniumiodids aus einem komplexen Alkylidiodid siehe: Smith III, A. B.; Lin, Q.; Doughty, V. A.; Zhuang, L.; McBriar, M. D.; Kerns, J. K.; Brook, C. S.; Murase, N.; Nakayama, K. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 202-205.

Es standen somit sowohl ein geeignet funktionalisiertes und geschütztes Modellsystem **143** als auch ein vollfunktionalisiertes C12-C19 Fragment **141** für weitere Transformationen und Studien zur Verfügung.

3.6.5.4 Verknüpfung des C1-C6-Alkinoxazols mit dem C7-C11-Acetonid

Modell-Reaktionen zur C6-C7-Bindungsbildung wurden mittels einer Sonogashira-Kupplung mit dem Vinyliodid **137** und Propiolsäureethylester durchgeführt.

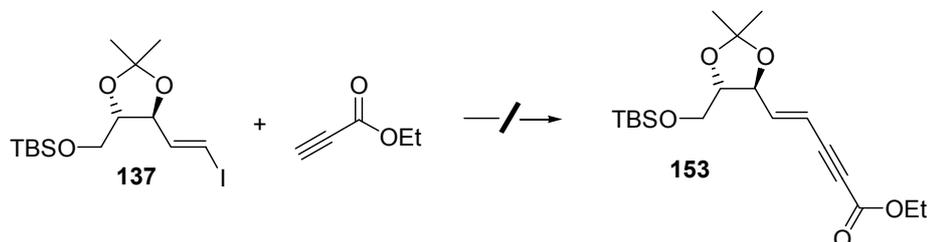


Abb. 73 Fehlgeschlagene Sonogashira Modellreaktion

Der Propiolsäureethylester wurde im Überschuss eingesetzt (3 eq). Das gewünschte Eninsystem konnte nicht isoliert werden. Bei dieser Reaktionsführung wurde durch Palladium-katalysierte Trimerisierung des Propiolsäureethylesters ein trisubstituiertes aromatisches System generiert. Durch Einsatz des Propiolsäureethylesters als Unterschusskomponente sollte diese Reaktion vermieden werden können. Obwohl das generierte Eninsystem auch für die reale Synthese ein interessantes System wäre (Verseifung des Esters und Aufbau des Oxazols unter Verwendung von Serinmethylesterhydrochlorid s. Kap. 3.4.2), sollten weitere Untersuchungen an den realen Kupplungspartnern erfolgen.

Zur Generierung des C1-C11-Fragments von Disorazol D₁ sollten nun Vinyliodid **137** und Oxazolalkin **103** in einer Sonogashira-Kupplung verknüpft werden. Gängigen Protokollen folgend wurden Katalysator und Kupfersalz bei gleichzeitiger Basenzugabe vorgemischt. Wie in vorherigen Versuchen festgestellt, bestätigte sich die besonders gute Eignung, von Dimethylformamid als Lösungsmittel in dieser Palladium-vermittelten Kupplungsreaktion. Nach üblicher Zugabereihenfolge - zuerst das Vinyliodid anschließend das Alkin **103** - wurde eine Ausbeute von 50 – 68% erreicht.

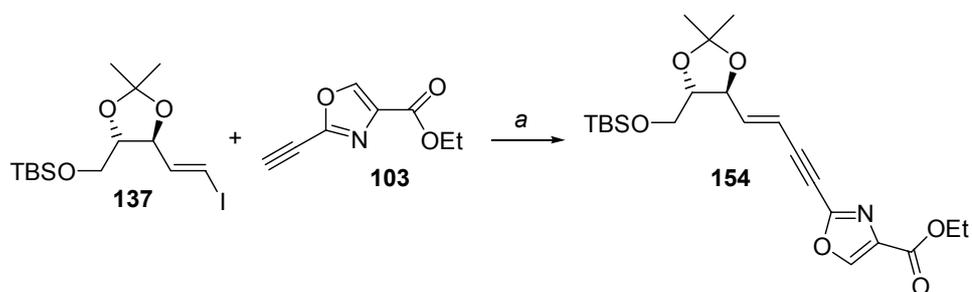


Abb. 74 Synthese des C1-C11 Fragments **154** von Disorazol D₁: (a) Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, DMF, dann **137**, Et₃N, 45 min, RT, dann **103** in DMF, 86 %.

Nachdem die Zugabe der Base Triethylamin erst nach der Zugabe des Vinyljodids erfolgte, und die Reaktion in entgastem DMF (Durchleiten von Stickstoff) durchgeführt wurde, konnte die Ausbeute auch in größeren Ansätzen auf 86% gesteigert werden. Eine ähnliche Ausbeutesteigerung wurde auch bei der Synthese der maskierten Disorazol A₁ Südhälfte beobachtet.⁶⁸

Eine alternative Darstellungsweise analog der in *Kapitel 3.5.4.5.* ausgeführten Stille-Reaktion eines Vinylstannans mit einem Dibromolefin wird zur Zeit untersucht.

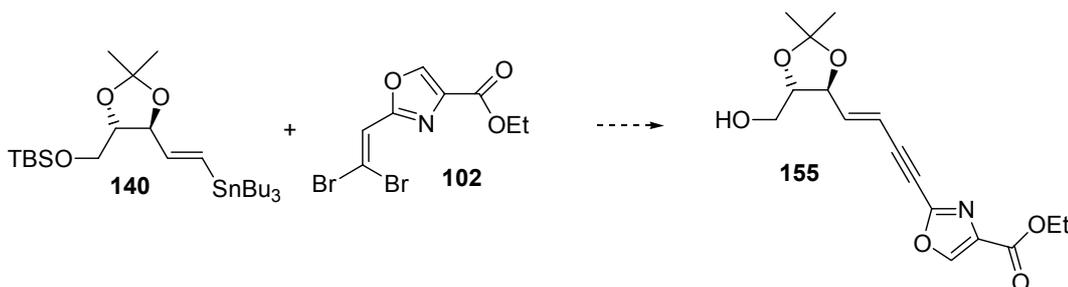


Abb. 75 Alternative Darstellung des Alkohols 155

Der Vorteil dieses Syntheseweges wäre die vereinfachte Darstellung des Kupplungspartners **102**. Ebenso wie im Falle des Epoxids **132** sollte bei Generierung einer Bromolefin-Spezies diese durch Umsatz mit TBAF in das Eninsystem umgewandelt werden können, bei gleichzeitiger Entschützung der primären Alkoholfunktion.

3.6.5.5 Entschützung und Oxidation an C11

Nach erfolgter Kupplung wurde der silylgeschützte Alkohol **154** mittels Tetrabutylammoniumfluorid entschützt. Ein größerer Überschuss an TBAF (3 eq) wurde vermieden, da dieser zur Zersetzung des Startmaterials führte.

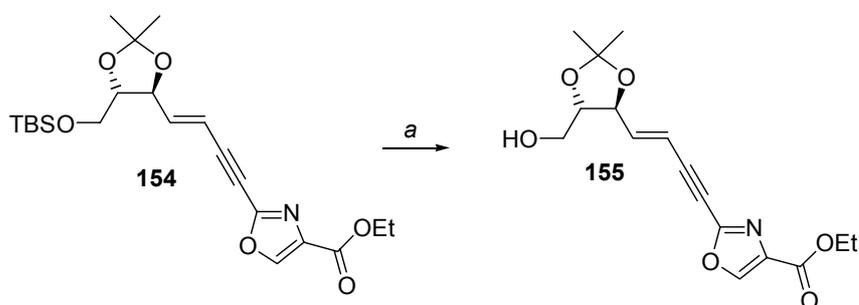


Abb. 76 Entschützung zum Alkohol 155: (a) TBAF, THF, 0 °C, 99%.

Mit dem primären Alkohol **155** in Händen konnte nun die Oxidation zum Aldehyd **156** und damit die Generierung einer Wittig-Olefinierungsvorläufers angegangen werden.

Erste Oxidationsversuche unter Verwendung von gepuffertem PCC lieferten den Aldehyd **156** in geringer Ausbeute (15%).

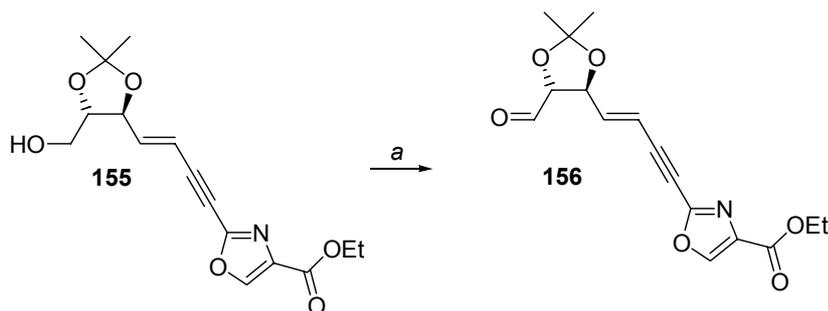


Abb. 77 Oxidation des C11 Alkohols: (a) Dess-Martin Periodinan (2.0 eq), Py (4.0 eq), DCM, 0 °C, 75%.

Auch die an dem Acetonidalkohol **135** erfolgreiche Parikh-Doering-Oxidation generierte den Aldehyd **156** in nur unbefriedigender Ausbeute.

#	Oxidationsmittel	Zusatz	Temperatur	Ausbeute
1	PCC	NaOAc	RT	15 %
2	DMSO / Et ₃ N	SO ₃ ·Py	0 °C	51 %
3	2 eq BAIB	TEMPO	RT	-
4	1.1 eq BAIB	TEMPO	RT	44 %
5	1.5 eq DMP	3eq Py	0 °C	41 %
6	4 eq DMP	8 eq NaHCO ₃	0 °C	40 %
7	2 eq DMP	4 eq Py	0 °C	75 %

Tab. 5 Oxidationsbedingungen zur Darstellung des C11-Aldehyds **156**.

Bei Verwendung von Bisacetoxyidosobenzol (BAIB) wurde nach längeren Reaktionszeiten eine Entschützung des Acetonids beobachtet. Das ebenfalls saure Dess-Martin Reagenz wurde durch Basenzusatz abgepuffert.¹⁴⁵ Bei Verwendung von Pyridin als Zusatz und zwei Äquivalenten Dess-Martin-Periodinan konnte der Aldehyd **156** in guter Ausbeute isoliert werden (75%).

¹⁴⁵ Trost, B. M.; Gunzner, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9449-9450.

3.6.5.6 Modellreaktionen zur Z-selektiven Wittig-Olefinierung

Aufgrund des modularen Aufbaus der Synthese konnten schon früh im Syntheseprojekt Modellreaktionen zur Z-selektiven Wittigreaktion, die noch verbleibenden C-C-Knüpfung auf dem Weg zu einer maskierten Disorazol Hälfte, in Angriff genommen werden. Mittels des Modell-Phosphoniumsalzes **143** wurde die grundsätzliche Durchführbarkeit einer Wittig-Reaktion mit dem Acetonaldehyd **136** getestet.¹⁴⁶

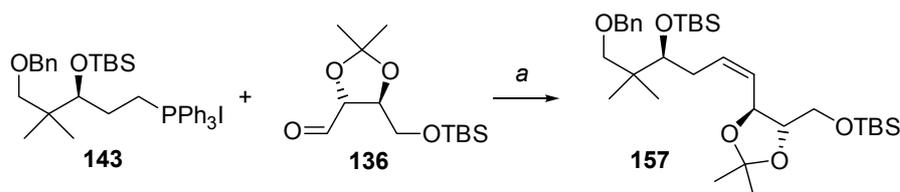


Abb. 78 Modellreaktion zur Generierung der C11-C1- Z-Doppelbindung: (a) NaHMDS, THF, -78 °C, 5%.

Eine Optimierung der Versuchsbedingungen blieb aus. Daneben wurde eine Umkehrung der Wittig-Funktionalisierung (C12-C19 Aldehyd gekuppelt mit einem C7-C11 Phosphoniumsalz) untersucht.

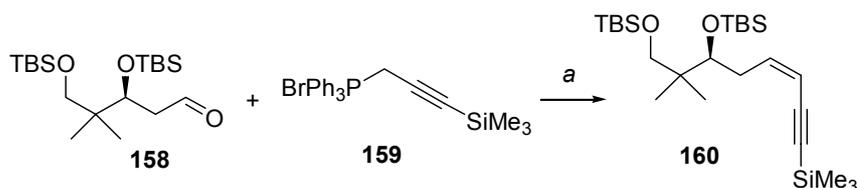


Abb. 79 Modellreaktion zu Generierung der C11-C12 Z-Doppelbindung: (a) KHMDS, PhMe, -78 °C, 4h, 25%.

Dazu wurde der Aldehyd **158** mit dem kommerziell erhältlichen Propargylphosphoniumsalz **159** zur Reaktion gebracht. Trotz der geringen Ausbeute zeigt diese Reaktion jedoch einen hochinteressanten Ansatz zu einem C9-C16-Fragment einer Disorazol C₁ Hälfte. Der Aldehyd **158** (oder auch **149**) ist in großem Maßstab ausgehend von Propandiol in 5 Stufen und 47% Ausbeute zugänglich.

¹⁴⁶ Für einen allgemeinen Aufsatz über Wittig-Olefinierungen und deren Mechanismus siehe: (a) Maryanoff, B. E.; Reitz, B. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927; Für einen Aufsatz über die Anwendung der Wittig-Reaktion in Naturstoffsynthesen siehe: Nicolaou, K. C.; Härter, M. W.; Gunzner, J. L.; Nadin, A. *Liebigs Ann./ Recueil* **1997**, 1283-1301.

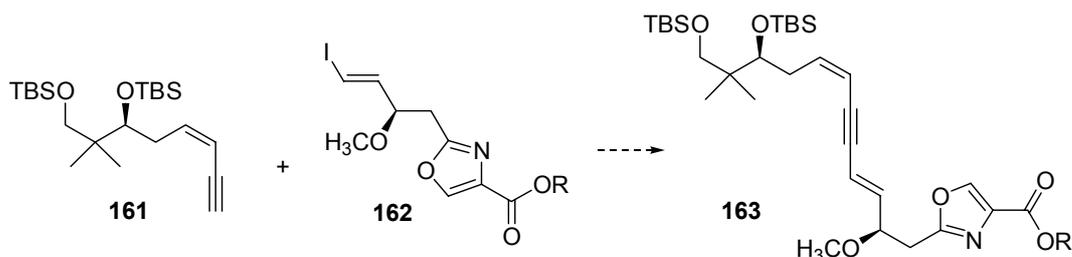


Abb. 80 Mögliche Synthese einer Disorazol C_1 Modellhälfte.

Das Enin **160** sollte sich nach Optimierung der Wittig-Bedingungen und Desilylierung zum Alkin **161** hervorragend für Kupplungen mit einem Oxazolvinylidiodid unter Bildung einer maskierten Disorazol C_1 Modell-Hälfte eignen (s. Abb. 80). Hiermit ist ein effizienter Zugang zu einem Modellsystem möglich mit dem anschließend verschiedene Macrocyclisierungsmethoden getestet werden könnten. Daneben erscheint eine Überprüfung dieser Verbindungen auf ihre biologische Aktivität lohnenswert.

3.6.5.7 Auf dem Weg zu Disorazol-Derivaten – Variation der Polyketidstruktur

Die Synthese der Enine **164a** und **164b** unterstreicht den modularen Charakter der Synthesepaltung, ausgerichtet auf die flexible Synthese einer großen Anzahl an Disorazol-Derivaten. Die Enine **164a** und **164b** sollten nach Entschützung mit Vinylidiod **137** in einer Sonogashira-Kupplung reagieren. Möglich wäre hierdurch die Synthese von Disorazol Hälften unter C_2 -Verlängerung.

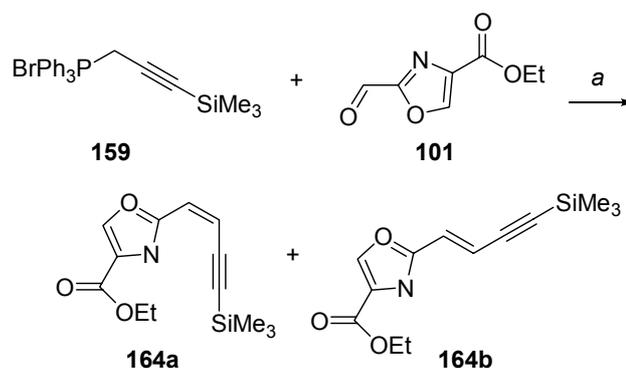


Abb. 81 Disorazol Derivatisierungen – C_2 -Verlängerung: (a) n -BuLi, THF, -78 °C, 1.5 h, 16 %, E/Z, 1/1.5.

Diese bishomologen Hälften sollten interessante Einblicke in die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Disorazole erlauben. Der Zugang zu diesen Systemen ist wesentlich einfacher als der zu den Naturstoffen, da Oxazolaldehyd **101** im Multigramm-Maßstab herstellbar ist.

Ein weiteres Substrat für die Untersuchung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen folgt aus der Synthese einer um sechs C-Atome verkürzten Disorazollhälfte. Die Wittig-

Reaktion von Phosphoniumsalz **143** mit dem Oxazolaldehyd **101** liefert die geschützte Hydroxysäure **165**. Hierbei wurden keinerlei Optimierungsversuche durchgeführt.

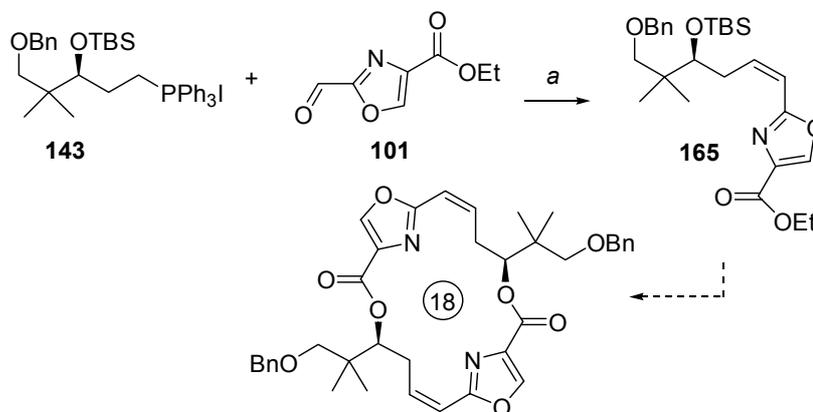


Abb. 82 Auf dem Weg zu unnatürlichen Disorazolen - Variation der Ringgröße: (a) NaHMDS, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 4h, 10%.

Ein weiteres interessantes Synthesziel könnte die Kupplung von Phosphoniumsalz **143** und Oxazolaldehyd **101** sein. Anschließende Cyclisierung zu den 18-gliedrigen Bislactonen könnte die in ihrer Komplexität stark reduzierten Macrodilide generieren. Weitergehend wurde das Phosphoniumsalz **143** mit dem Aldehyd **156** mittels Wittig-Olefinierung gekuppelt. Zum Einen stellt auch diese maskierte Hydroxysäure ein interessantes realitätsnahes Derivat im Hinblick auf SAR-Untersuchungen der Seitenkette dar, zum anderen ließen sich hieran die optimierten Bedingungen für eine Wittig-Olefinierung hin zur Disorazol D_1 Nordhälfte untersuchen.

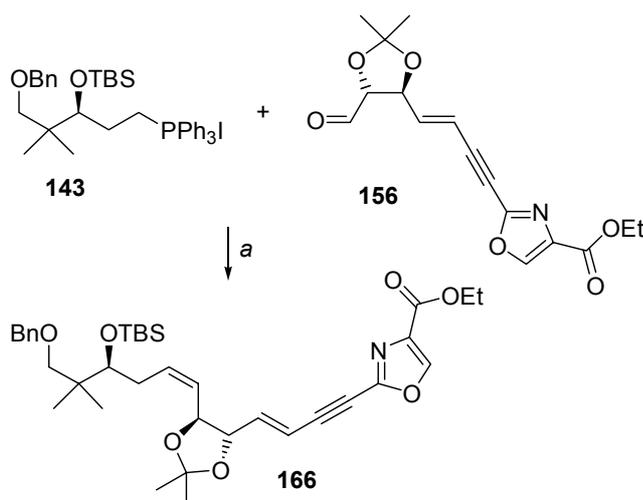


Abb. 83 Generierung eines Modells für die Macrocyclisierung: (a) NaHMDS, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 4h, 28%, Z/E, 5/1.

Es zeigte sich, dass die *in situ*-Generierung des Phosphoniumsalzes **143** einer Isolierung überlegen ist. Das Wittig-Salz wurde durch Reaktion des Iodids **152** mit Diisopropylethylamin (Hünig's Base) und Triphenylphosphin unter leichtem Druck bei 90 °C über 24 h generiert. Es wurde ohne weitere Reinigung bei Raumtemperatur in THF gelöst und anschließend bei -78 °C mittels Natriumhexamethyldisilazid (NaHMDS) deprotoniert und mit dem Aldehyd **156** zur Reaktion gebracht.¹⁴⁷ Die Ausbeute der *Z*-selektiven Wittig-Olefinierung konnte so von 3 auf 28% gesteigert werden.

Im Zuge weiterer Optimierungsversuche finden gerade Deprotonierungen des Phosphoniumsalzes **143** mit *n*-Butyllithium und die Reaktion mit dem Aldehyd **156** in Gegenwart von HMPA statt. Beispiele mit großer Ähnlichkeit zum obigen System finden sich z. B. in Kishi's Palytoxin Synthese (Verwendung von LDA und HMPA in THF bei 25 °C),¹⁴⁸ und in Nicolaou's Brevetoxin Synthese (*n*-BuLi, THF, HMPA, -78 °C).¹⁴⁹

Mehrere Beispiele zur Generierung von *Z*-Olefinen aus Phosphoniumiodiden finden sich in Corey's Leukotrien B₄ Synthese (*n*-BuLi, THF, HMPA, -78 °C).¹⁵⁰

Still *et al.* gelang die Umsetzung eines Phosphoniumiodids in Gegenwart einer freien Säurefunktionalität zum Ylen mit Natriumhydrid in DMSO bei 25 °C und anschließende Generierung des *Z*-Olefins (*Z/E* 5/1) in der Totalsynthese von Monensin.

Sehr interessant ist ebenfalls ein Vergleich der Totalsynthese von Spongistatin nach Evans *et al.*, Kishi *et al.*, Smith *et al.* und Paterson *et al.* Allen diesen Synthesen ist eine *Z*-selektive Wittig-Olefinierung unter Verwendung eines Alkylphosphoniumiodids gemeinsam. Die beste Ausbeute (65%) bei diesem Kupplungsschritt von hochfunktionalisierten Fragmenten erzielten Paterson *et al.* unter Verwendung von Lithiumhexamethyldisilazid als Base in THF/HMPA.¹⁴³

¹⁴⁷ Für ein Beispiel in einer komplexen Naturstoffsynthese siehe: Smith III, A. B.; Doughty, V. A.; Lin, Q.; Zhuang, L.; McBriar, M. D.; Boldi, A. M.; Moser, W. H.; Murase, N.; Nakayama, K.; Sobukawa, M. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 197-201 und nachfolgende Publikation.

¹⁴⁸ Armstrong, R. W.; Beau, J.-M.; Cheon, S. H.; Christ, W. J.; Fujioka, H.; Ham, W.-H.; Hawkins, L. D.; Lin, H.; Kang, S. H.; Kishi, Y.; Martinelli, M. J.; McWhorter, W. W.; Mizuno, M.; Nakata, M.; Stutz, A. E.; Talamas, F. X.; Taniguchi, M.; Tino, J. A.; Ueda, K.; Uenishi, J.-I.; White, J. B.; Yonaga, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7525-7530.

¹⁴⁹ Nicolaou, K. C.; Rutjes, F. P. J. T.; Theodorakis, E. A.; Tiebes, J.; Sato, M.; Untersteller, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1173-1174.

¹⁵⁰ Corey, E. J.; Marfat, A.; Munroe, J.; Kim, K. S.; Hopkins, P. B.; Brion, F. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1077-1080.

Die oben erwähnten Beispiele zeigen die hervorragende Eignung der Wittig-Reaktion zur Kupplung zweier hochfunktionalisierter Fragmente in komplexen Naturstoffsynthesen.

3.6.5.8 Synthese einer maskierten Disorazol D₁ Nordhälfte

Aufbauend auf den Ergebnissen der Modellstudien wurde das Phosphoniumsalz **141** mit NaHMDS deprotoniert und bei -78 °C in THF mit dem Aldehyd **156** zur Reaktion gebracht. Die Zugabe des Aldehyds erfolgte hierbei tropfenweise über einen Zeitraum von 15 min. Es wurde in 8% Ausbeute die maskierte Disorazol D₁ Nordhälfte erhalten. Aufgrund der Ergebnisse der Modellreaktionen wurde eine Deprotonierung mit *n*-BuLi unter Zugabe von 12 Äquivalenten HMPA bei -78 °C durchgeführt. Dies führte zu einer Steigerung der Ausbeute auf 17% bei einem *Z/E* Verhältnis von 10 zu 1. Die Zugabe von HMPA ist hierbei wahrscheinlich entscheidend für eine gute *Z*-Selektivität der Olefinierung.

Ein Grund für die bescheidene Ausbeute des Olefinierungsschrittes könnte die in Kapitel 3.5.3 beschriebene Deprotonierung des Oxazols an seiner 5-Position sein (H₃ nach Disorazol Nomenklatur).

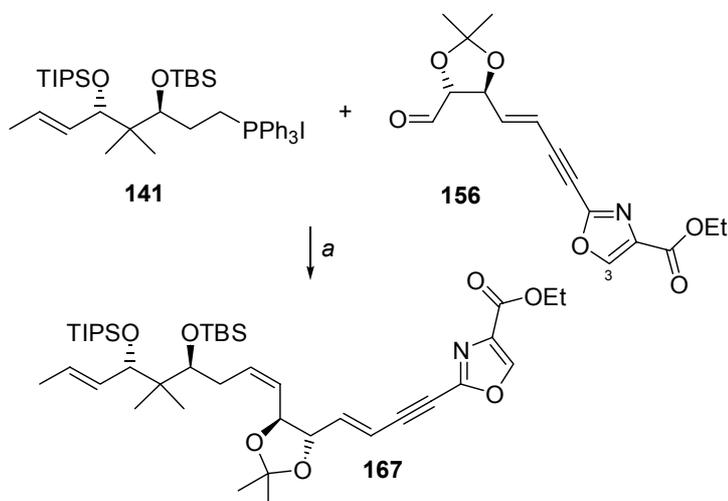


Abb. 84 Synthese der maskierten Disorazol D₁ Nordhälfte **167**: (a) *n*-BuLi, HMPA, THF, -78 °C, 17%, *Z/E* 10/1.

Einen Ausweg könnte hierbei die Verwendung einer Lithiumbase darstellen, die nicht zur Abstraktion des Oxazolprotons befähigt ist, jedoch das Phosphoniumsalz **164** in sein Ylid zu überführen vermag. Des Weiteren könnte das gewählte Temperaturprofil zu niedrig gewählt sein, um eine hinreichend reaktives Ylid in der Reaktionsmischung zu erzeugen. Diese Fragen werden zur Zeit zusammen mit U. Eggert, die die analogen Reaktionen an der Disorazol A₁ Nordhälfte durchführt, bearbeitet.

4 Fazit und Ausblick

4.1 Fazit

Die synthetisch ausgerichtete Arbeit lieferte vor allem Beiträge zur Totalsynthese der Disorazole.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde ein Zugang zu den Oxazolinheiten des Disorazol C₂ erarbeitet. Hierbei wurden die Grundlagen für die Synthese von unnatürlichen Oxazolophanen geschaffen.

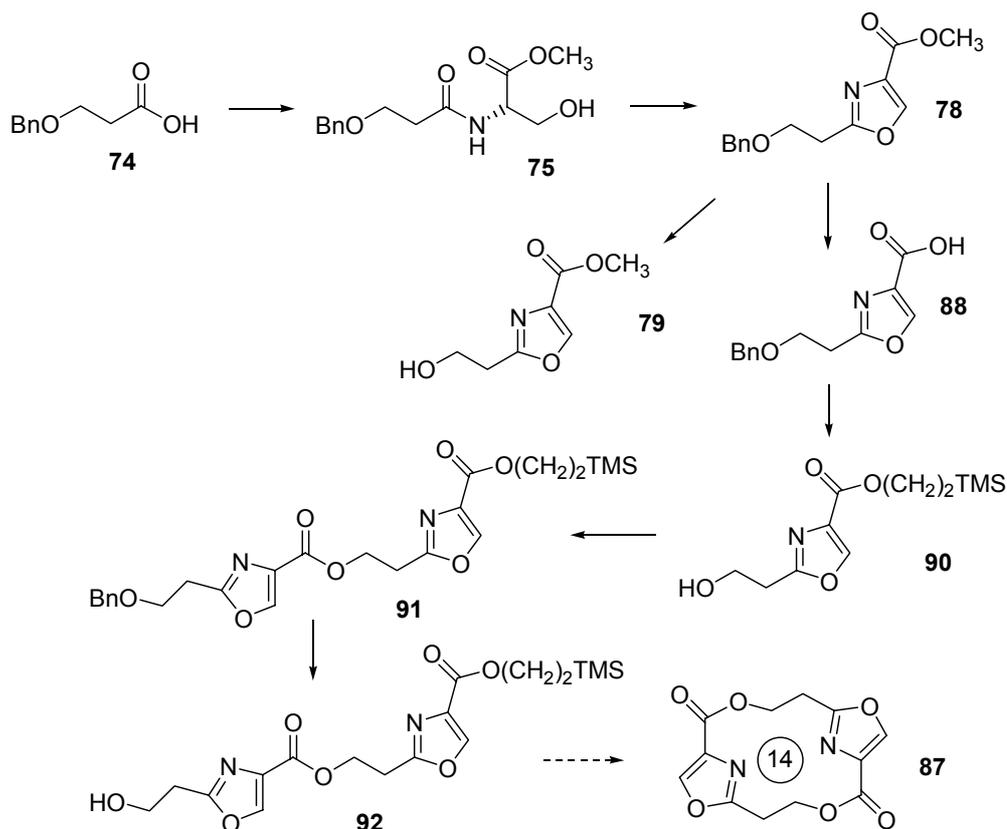


Abb. 85 Auf dem Weg zur Synthese eines Oxazolophans

Ein Zugang zu den 2,4-disubstituierten Oxazolen wurde über das Wipf-Protokoll in sehr effizienter Weise gefunden.

Im zweiten Teil wurde ein gut skalierbarer Ansatz zur Synthese eines 2-Alkin-funktionalisierten 2,4-disubstituierten Oxazols erarbeitet. Ausgehend von einer Prozedur nach Panek *et al.* wurde die Ökonomie und Ökologie des Zugangs zu Oxazolaldehyd **101** entscheidend verbessert.

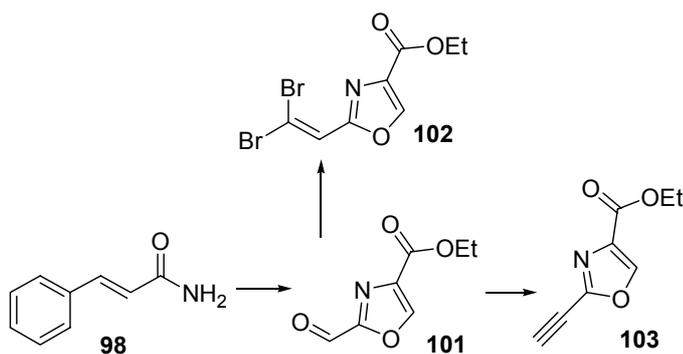


Abb. 86 Synthese des Oxazolalkins **103**

Für Modellstudien zur Z-selektiven Wittig-Olefinierung und ebenfalls für zukünftige Dimerisierungs- und Cyclisierungsstudien, wurde das Modell-Phosphoniumsalz **143** ausgehend von 2,2-Dimethyl-1,3-propanediol über eine asymmetrische Allylierung nach Brown und anschließenden oxidativen Abbau hergestellt. Besondere Aufmerksamkeit wurde der Generierung des Phosphoniumiodids geschenkt.

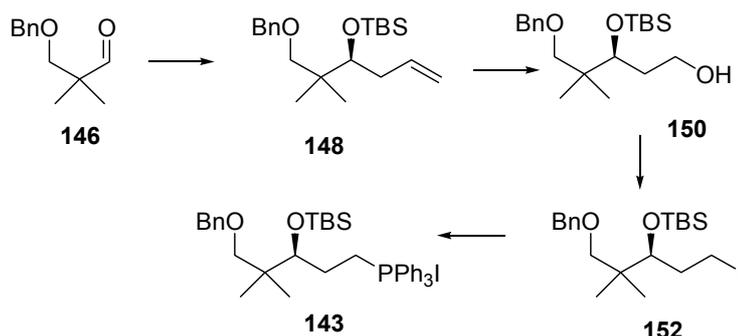


Abb. 87 Synthese der Modellseitenkette

Ausgehend von *R,R*-Weinsäureethylester **133** wurde, eine Vorschrift von Seebach *et al.* nutzend, ein C_2 -symmetrisches Diol **134** generiert, welches anschließend desymmetrisiert und homologisiert wurde. Somit war ein Zugang zu Vinyljodid **137** gefunden.

Vinyljodid **137** und Alkin **103** wurden in einer Sonogashira-Kupplung in das Enin **154** überführt. Das Produkt wurde anschließend entschützt und zu Aldehyd **156** oxidiert. Im Folgenden werden Aldehyd **156** und Phosphoniumsalz **143** mittels einer Z-selektiven Wittig-Reaktion in ein Modellsystem der geschützten Disorazol D₁ Nordhälfte überführt.

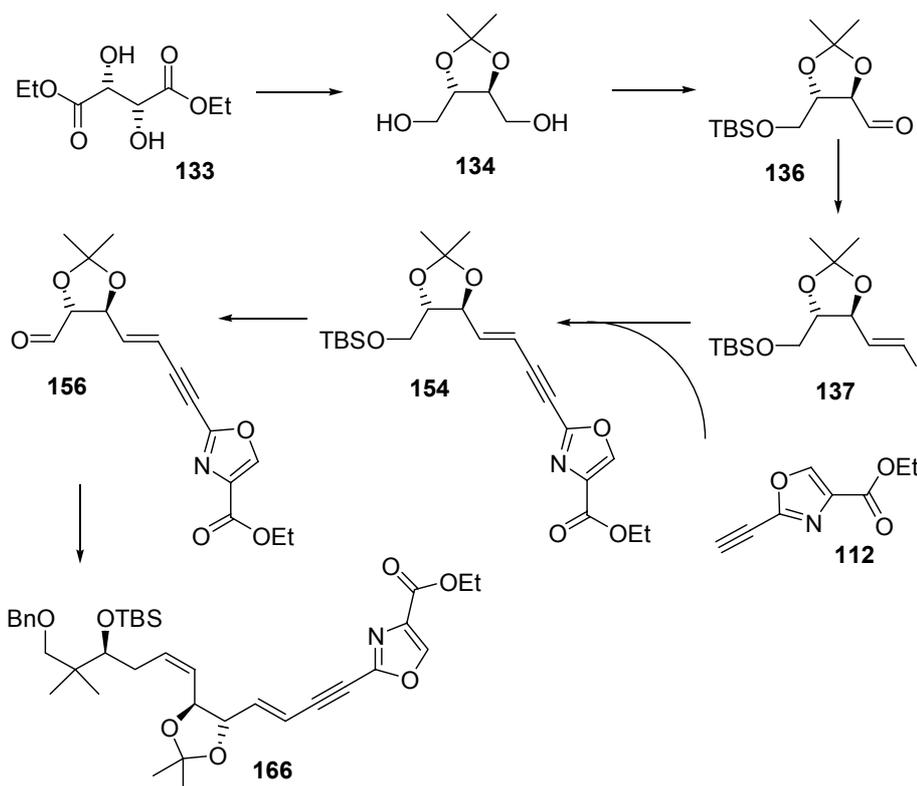


Abb. 88 Synthese des Aldehyds **156** und Synthese eines Cyclisierungsvorläufers

Abschließend wurde mit dem Phosphoniumsalz **141** und dem Aldehyd **156** ebenfalls eine Z-selektive Wittig-Olefinierung durchgeführt, welche die maskierte Disorazol D₁ Nordhälfte generierte.

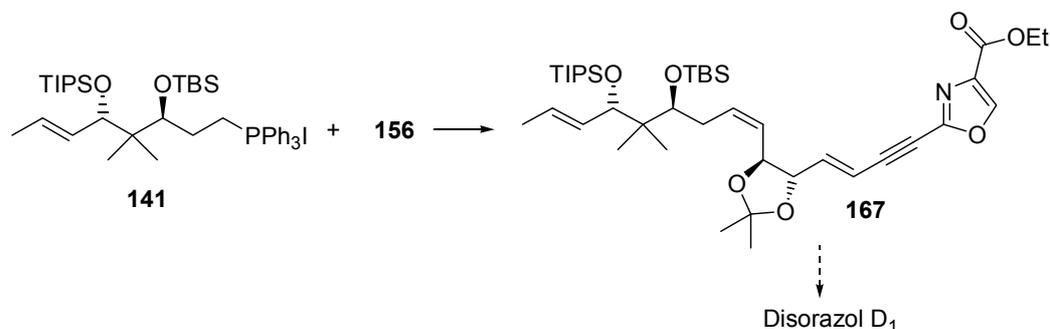


Abb. 89 Synthese der maskierten Disorazol D₁ Nordhälfte

Die experimentellen Arbeiten wurden ergänzt durch die Aufstellung einer Biosynthesehypothese der Disorazole und molekulmechanischen Rechnungen zu Ringgröße und Ringspannung. Ein Kriterium zur Platzierung von Syntheseäquivalenten der empfindlichen Z-Doppelbindungen, enthalten in Disorazol C₁, konnte ebenfalls durch einen Kraftfeldansatz gefunden werden.

4.2 Ausblick

Primäres zukünftiges Synthesziel ist die Totalsynthese von Disorazol C₁, A₁ oder D₁. Hierbei müssen die in *Kapitel 3.3.3* und *3.4.3*. genannten Probleme bei der Synthese von bislactonischen Macrocyclen Beachtung finden. Modellsystem **166** könnte hierbei aufgrund der optimalen Schutzgruppenstrategie und der Realitätsnähe eine entscheidende Rolle spielen.

Durch die Synthese einer unnatürlichen Seitenkette ist es ebenfalls möglich, einen *N*-Acetylcysteaminthioester (SNAC) **167** zu generieren. Als Mimetikum einer Coenzym A Seitenkette könnte diese SNAC-Ester-Kette in Fütterungsexperimenten als nichtnatürlicher Starter einer Polyketidsynthetase verfüttert werden.

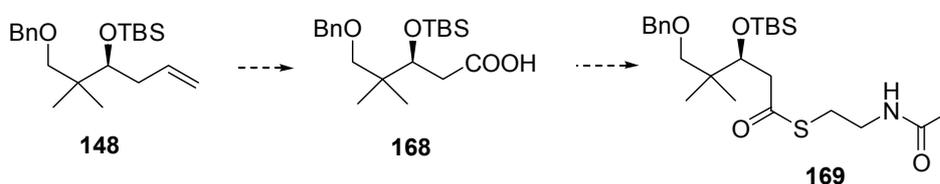


Abb. 90 Generierung einer unnatürlichen Fütterungsvorstufe

Fütterungsexperimente mit Deuterium-markierten Triketid-SNAC-Estern (synthetisiert von I. V. Hartung) werden derzeit in der Untersuchung in der Arbeitsgruppe von R. Müller an der GBF Braunschweig untersucht.

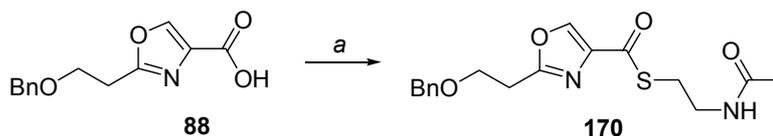


Abb. 91 Synthese eines Oxazol-SNAC Esters **170**: (a) *N*-Acetylcysteamine, DCC, DMAP, DCM, RT, 48 h, 80%.

In diesem Zusammenhang wurde aus der Oxazolcarbonsäure **88** der Oxazol-SNAC Ester **170** synthetisiert, der ebenfalls an der GBF Braunschweig an *Sorangium cellulosum* verfüttert wird. Die Ergebnisse dieser Studien liegen zur Zeit noch nicht vor, sie könnten in Zukunft jedoch einen Beitrag zur Aufklärung der Biosynthese leisten.

Im Zuge der Untersuchung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Epothilone wurden eine große Anzahl an unnatürlichen Derivaten generiert und auf ihre biologische Aktivität untersucht.⁶ Im Zusammenhang mit einer ähnlichen Untersuchung an den

Disorazolen wären vor allem die Cyclopropan-¹⁵¹ und Aziridinderivate¹⁵² von großem Interesse. Erste Untersuchungen von S. B. Panicker zur Sonogashira-Kupplung von Oxazolalkin **103** mit einem zu Epoxid **116** analogem Vinylididcyclopropan-Baustein lieferten ermutigende Ergebnisse. Ebenso arbeitet S. B. Panicker zur Zeit an der Synthese der korrespondierenden Azridinderivate **172**.¹⁵³

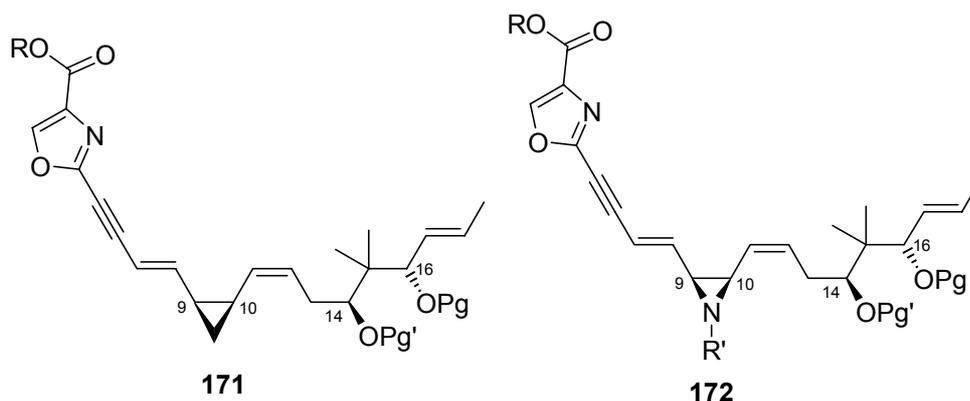


Abb. 92 Mögliche Derivate für SAR-Untersuchungen

Weitere interessante Derivate für Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Disorazole, die Substitution der Oxazolsysteme durch methylsubstituierte Oxazole unter Verwendung von Threonin statt Serin im Hydroxyamidbindungsschritt und die Synthese von Thiazol-Derivaten, befinden sich zur Zeit in der Untersuchung durch B. Nieß.

Die Aufklärung der Konformation in Lösung der maskierten Disorazolhälften durch Kraftfeldmethoden mit Lösungsmittelmodell und ¹H-NMR-NOE-Transfer Messungen wurde begonnen und soll auf die Naturstoffe nach einer erfolgreichen Totalsynthese übertragen werden.¹⁵⁴

Außer dem Test von Disorazolhälften oder unnatürlichen Derivaten in Tubulinbindungs- oder Ganzzellentests könnte auch der Zusatz von verschiedenen Metallkationen zu einer Lösung von Disorazol A₁ und deren biologische Test zu interessanten Einblicken in den Wirkmechanismus dieses Naturstoffes führen. So

¹⁵¹ 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*, 1537-1540.

¹⁵² Regueiro-Ren, A.; Borzilleri, R. M.; Zheng, X.; Kim, S.-H.; Johnson, J. A.; Fairchild, C. R.; Lee, F. Y. F.; Byron, L. H.; Vite, G. *D. Org. Lett.* **2001**, *3*, 2693-2696.

¹⁵³ Für einen Aufsatz über die Synthese und Chemie von Aziridinen siehe: Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247-258.

¹⁵⁴ Für ein Beispiel einer Konformationsanalyse in Lösung an Epothilon siehe: White, D. J.; Sundermann, K. F.; Wartmann, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 995-997. Für Modelle der Microtubulus Epothilon Wechselwirkung und einem Vergleich mit dem Taxolbindungsmotiv siehe: Wang, M.; Xia, X.; Kim, Y.; Hwang, D.; Jansen, J. M.; Botta, M.; Liotta, D. C.; Snyder, J. P. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 43-46.

könnte es durch die in *Kapitel 3.4.3* erwähnte Ähnlichkeit der Disorazole mit anderen Cyclophan-Systemen zu einem interessanten Wechselspiel der heteroaromatischen Systeme untereinander und mit verschiedenen Metallkationen kommen (Sandwichkomplexe etc.). Eine Untersuchung auch an kleineren Modellsystemen mit Unterstützung molekülmechanischer oder quantenchemischer Rechnungen sollte also ebenfalls eine lohnende Aufgabe darstellen.

II Experimenteller Teil

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.

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.

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** = Multiplett, **bs** = 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 jeweils vor den experimentellen Daten kenntlich gemacht.

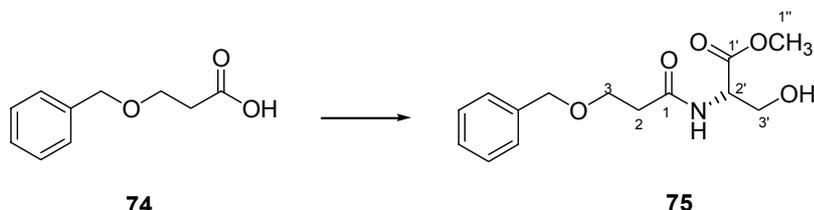
Infrarot-Spektren wurden mit einem Elektrophotometer Perkin Elmer 580 aufgenommen. Die Proben wurden entweder in CHCl_3 gelöst oder nach der Golden Gate ATR Methode pur verwendet. Die Bandenlagen sind in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben.

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 [α] wurden mit dem Polarimeter Perkin-Elmer 341 gemessen.

5.1 Experimente zu Kapitel 3.4.2 und 3.4.3

Darstellung von 2-(3-Benzoyloxy-propionylamino)-3-hydroxy-propionsäure-methylester **75**



1080 mg (6 mmol) der Hydroxypropionsäure **78** werden bei $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 90 ml THF vorgelegt und nacheinander werden 0.69 ml (6.3 mmol) *N*-Methylmorpholin und 0.82 ml (6.3 mmol) Isobutylchloroformiat hinzugefügt. Nach 15 min bei $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 976 mg (6.3 mmol) *L*-Serinmethylesterhydrochlorid und 0.82 ml (6.3 mmol) Isobutylchloroformiat hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 20 h gerührt. Eine Aufarbeitung erfolgt mit 90 ml einer 5 % NaHCO_3 -Lsg. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/EE = 1/1).

Ausbeute: 86 %; $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ ($M = 281\text{ g/mol}$), farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$:(400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 7.34 (m, 5H, *PhCH}_2*); 7.16 (bd, 1H, $J = 7.0$ Hz, NH); 4.68 (dd, 1H, $J = 7.0$ Hz, $J = 3.4$ Hz, H-2'); 4.56 (d, 1H, $J = 11.2$, *PhCH}_2*); 4.57 (d, 1H, $J = 11.2$, *PhCH}_2*); 3.77 (s, 3H, OCH_3); 3.78 (t, 2H, $J = 5.8$, H-2); 2.57 (t, 2H, $J = 5.8$, H-3).

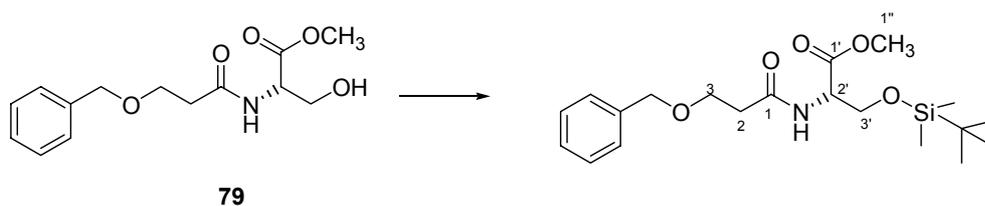
$^{13}\text{C-NMR}$:(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 171.9 (C_q , C-1); 170.9 (C_q , C-1); 137.5 (C_q , *PhCH}_2*); 128.5 (CH, *PhCH}_2*); 127.9 (CH, *PhCH}_2*); 127.9 (CH, *PhCH}_2*); 73.4 (CH, *PhCH}_2*); 66.1 (CH, C-3); 63.2 (CH, C-3'); 54.8 (CH, C-2'); 52.6 (CH, OCH_3); 36.9 (CH, C-2).

MS: 120 $^{\circ}\text{C}$: 282 ($\text{M}^+ + 1$, 1.2); 280 (M^+ , 1.8); 251 (7.2); 222 (5.2); 193 (5.5); 175 (50); 157 (24); 137 (1.6); 120 (13.9); 91 (100).

H-MS: $C_{14}H_{19}NO_5 = M^+$; ber.: 280.1174 gef.: 280.1185

IR: 3621, 3430, 3365, 2999, 2956, 2869, 2359, 1745, 1670, 1516, 1454, 1439, 1361, 1330, 1266, 1230, 1182, 1099, 1061, 1030, 981, 909, 608, 525.

Darstellung von 2-(3-Benzoyloxy-propionylamino)-3-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-propionsäure-methyl ester



1093 mg (3.89 mmol) des Hydroxyamids **79** und 397 mg (5.84 mmol) Imidazol werden in 4 ml DMF bei Raumtemperatur vorgelegt und mit 645 mg (4.28 mmol) TBSCl in 0.5 ml DMF versetzt. Nach Reaktion über Nacht wird ges. NH_4Cl -Lösung hinzugegeben und anschließend die Reaktionsmischung mit MTB-Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB = 4/1).

Ausbeute: 1400 mg (3.54 mmol); 91 %; $C_{20}H_{33}NO_5Si$ (M = 395 g/mol), farbloses Öl.

1H -NMR:(400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):7.33 (m, 5H, $PhCH_2$); 7.03 (bd, $J = 8.0$ Hz, NH); 4.68 (dt, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-2'); 4.59 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $PhCH_2$); 4.55 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $PhCH_2$); 4.02 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-3'a); 3.81 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-3'b); 3.75 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-3); 3.73 (s, 3H, OCH_3); 2.54 (dt, $J = 6.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 2H, H-2); 0.81 (s, 9H, TBS); -0.02 (s, 6H, TBS).

^{13}C -NMR:(100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):171.1 (C_q , C-1); 170.9 (C_q , C-1'); 137.8 (C_q , $PhCH_2$); 128.4 (CH, $PhCH_2$); 127.8 (CH, $PhCH_2$); 127.7 (CH, $PhCH_2$); 73.3 (CH_2 , $PhCH_2$); 66.1 (CH_2 , C-3'); 63.6 (CH_2 , C-3); 54.3 (CH, C-2'); 52.3 (CH_3 ,

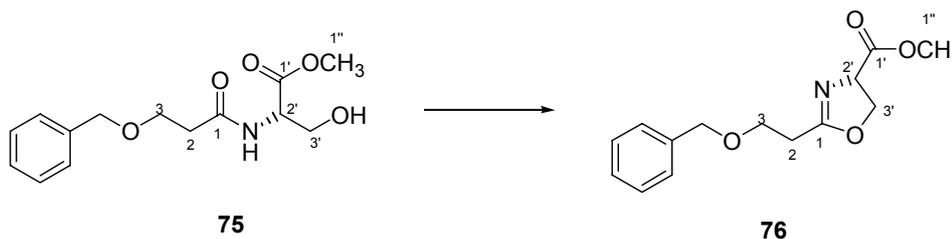
OCH₃); 37.0 (CH₂, C-2); 25.7 (CH₃, TBS); 18.2 (C_q, TBS); -5.5 (CH₃, TBS); -5.7 (CH₃, TBS).

IR: 3795, 3307, 3031, 2952, 2929, 2883, 2856, 2337, 2090, 1952, 1747, 1658, 1519, 1471, 1437, 1409, 1380, 1361, 1252, 1204, 1152, 1101, 1046, 1029, 1006, 883, 939, 833, 777, 734, 697, 665, 604.

MS: 70 °C: 395 (M⁺, 4); 339 (20); 338 (78); 289 (10); 280 (13); 260 (8); 230 (8); 191 (8); 157 (13); 116 (13); 91 (100).

H-MS: C₂₀H₃₃NO₅Si = M⁺; ber.: 395.2128 gef.: 395.2126.

Darstellung von 2-(2-Benzyloxy-ethyl)-4,5-dihydro-oxazole-4-carbonsäure-methylester 76



667 mg (2.37 mmol) des Hydroxyamids **75** werden in 25 ml DCM bei -78 °C vorgelegt und tropfenweise mit 347 µl (2.62 mmol) DAST versetzt (15 min). 3 h wird bei -78 °C gerührt und weitere 130 µl (0.95 mmol) DAST werden hinzugegeben. Nach weiteren 6 h bei -78 °C wird die Reaktionslösung mit gleichen Teilen Eis und wässriger Ammoniaklösung (25%) versetzt. Nach Extraktion mit DCM wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/EE = 1/1 + 1% Et₃N).

Ausbeute: 86 %; C₁₄H₁₉NO₅ (M = 281 g/mol), farbloses Öl.

¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.32 (m, 5H, PhCH₂); 4.75 (ddt, *J* = 10.7 Hz, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, H-3'); 4.54 (s, 2H, PhCH₂); 4.49 (dd, *J* = 8.7 Hz; *J* = 7.9 Hz, 1H, H-2'); 4.40 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 10.7 Hz, 1H, H-3'); 3.80 (dt, *J* =

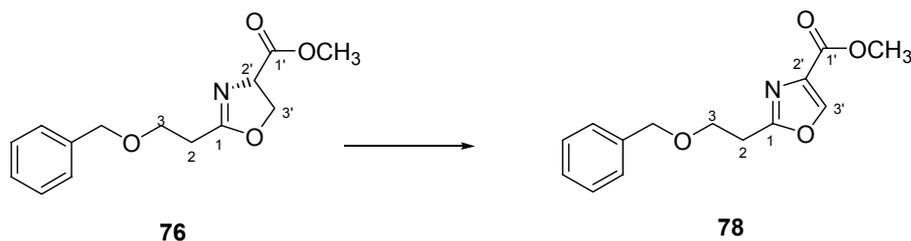
6.7 Hz, $J = 5.5$, 2H, H-2); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 2.67 (dq, $J = 6.7$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 2H, H-2).

¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 171.6 (C_q, C-1'); 168.3 (C_q, C-1); 138.0 (C_q, PhCH₂); 72.9 (CH₂, PhCH₂); 69.3 (CH₃, C-3); 68.1 (CH, C-2'); 66.1 (CH₂, C-3'); 52.6 (CH₃, OCH₃); 28.9 (CH₂, C-2).

IR: 3774, 3661, 3308, 3030, 2952, 2868, 2133, 1958, 1741, 1661, 1530, 1496, 1454, 1437, 1365, 1205, 1102, 1028, 913, 738, 699.

MS: 70 °C: 263 (M⁺, 0.6); 204 (5.4); 174 (4.3); 157 (100) 156 (14); 107 (4.8); 96 (3.3); 91 (58).

Darstellung von 2-(2-Benzyl-oxo-ethyl)-oxazole-4-carbonsäuremethylester 78



317 mg (1.2 mmol) des Oxazolins **76** werden in 1.6 ml CCl₄, 2.4 ml CH₃CN und 2.4 ml Pyridin bei Raumtemperatur gelöst und tropfenweise mit 486 µl (3.2 mmol) DBU versetzt. Nach 4 h Reaktionszeit wird die Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt und anschließend in Essigester aufgenommen. Nach Versetzen mit 1N HCl und Extraktion mit Essigester wird die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EE/CH = 1/2).

Ausbeute: 216 mg (0.827 mmol), 69 %; C₁₄H₁₅NO₄ (M = 261 g/mol), farbloser Feststoff.

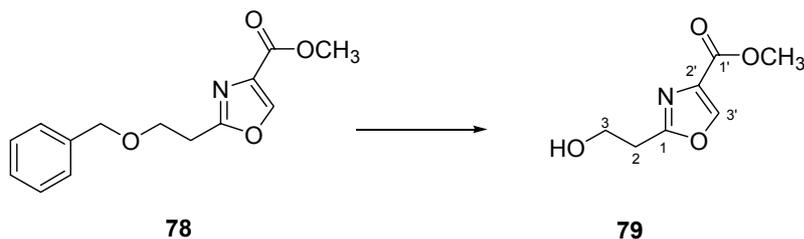
¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 8.16 (s, 1H, H-3'); 7.30 (m, 5 H, PhCH₂); 4.54 (s, 2H, PhCH₂); 3.91 (s, 3H, OCH₃); 3.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-3'); 3.12 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$:(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 165.4 (C_q , C-1'); 163.7 (C_q , C-1); 145.9 (CH, C-3'); 139.8 (C_q , C-2'); 135.3 (C_q , PhCH_2); 130.4 (CH, PhCH_2); 129.8 (CH, PhCH_2); 129.7 (CH, PhCH_2); 75.0 (CH_2 , PhCH_2); 68.6 (CH_2 , C-3); 54.1 (CH_3 , OCH_3); 31.1 (CH_2 , C-2).

MS: 70 °C: 261 (M^+ , 1.63); 230 (9.5); 157 (8); 156 (11); 155 (100); 123 (89); 91 (97).

IR: 3133, 1091, 3066, 3048, 2947, 2910, 2889, 2848, 2819, 2087, 1950, 1735, 1720, 1593, 1564, 1500, 1488, 1455, 1435, 1376, 1347, 1333, 1264, 1243, 1200, 1175, 1140, 1104, 1004, 949, 866, 777, 727, 692.

Darstellung von 2-(2-Hydroxy-ethyl)-oxazole-4-carbonsäuremethylester 79

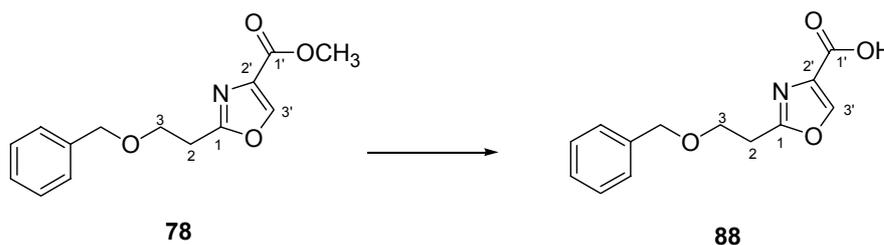


696 mg (2.6 mmol) des Benzylethers **78** werden in 7.5 ml Ethanol gelöst und mit 70 mg Pd/C (10 % Palladium auf Aktivkohle) versetzt. Die Reaktion wird unter einer Wasserstoffatmosphäre 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und unter vermindertem Druck wird die Lösung eingeeengt.

Ausbeute: 382 mg (2.23 mmol), 86%; $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_4$ (M = 171 g/mol), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$:(400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 8.18 (s, 1H, H-3'); 4.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H-3); 3.91 (s, 3H, OCH_3); 3.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H-2).

Darstellung von 2-(2-Benzyl-oxo-ethyl)-oxazole-4-carbonsäure **88**



100 mg (0.38 mmol) des Methylesters **78** werden in 1 ml THF und 1 ml Wasser gelöst und bei Raumtemperatur mit 32 mg (0.77 mmol) Lithiumhydroxid versetzt. Die Reaktion wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 1N HCl versetzt und mit Essigester extrahiert. Die über Na₂SO₄ getrocknete organische Phase wird bei vermindertem Druck eingeeengt und anschließend das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EE/CH = 10/1).

Ausbeute: 216 mg (0.827 mmol), 69 %; C₁₃H₁₃NO₄ (M = 247 g/mol), farbloser Feststoff.

¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 11.00 (bs, 1H, COOH); 8.24 (s, 1H, H-3'); 7.31 (m, 5H, *Ph*CH₂); 4.54 (s, 2H, *Ph*CH₂); 3.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-3); 3.18 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-2).

¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 164.9 (C_q, C-1'); 163.8 (C_q, C-1); 143.8 (C_q, C-3'); 136.7 (C_q, C-2'); 132.9 (C_q, *Ph*CH₂); 127.4 (CH, *Ph*CH₂); 126.7 (CH, *Ph*CH₂); 126.6 (CH, *Ph*CH₂); 71.9 (CH₂, *Ph*CH₂); 65.5 (CH₂, C-3); 27.9 (CH₂, C-2).

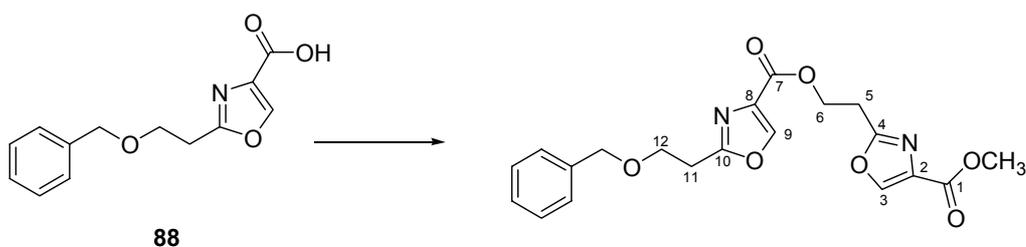
MS: 110 °C: 247 (M⁺, 0.6); 230 (2); 142 (12); 141 (90); 124 (13); 123 (99); 122 (6); 107 (4); 92 (16); 91 (100).

H-MS: C₁₃ H₁₃ NO₄ (M⁺) = 247; ber.: 247.0845 gef.: 247.0839.

IR: 3134, 3091, 3034, 2915, 2855, 2637, 2575, 2083, 1679, 1595, 1495, 1484, 1454, 1436, 1373, 1338, 1319, 1281, 1319, 1281, 1235, 1189, 1152, 1189,

1152, 1111, 1074, 1027, 1007, 980, 944, 913, 869, 781, 727, 692, 667, 606, 561.

Darstellung des Oxazoldimer-methylesters



43 mg (0.174 mmol) der Oxazolcarbonsäure **88** werden in 1.2 ml THF gelöst und mit 78 μ l (0.57 mmol) Triethylamin und 27 μ l (0.18 mmol) 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1h bei RT gerührt und anschließend tropfenweise mit einer Lösung von 30 mg (0.174 mmol) des Alkohols **79** in 1.2 ml Benzol versetzt, gefolgt von einer Zugabe von 44 mg (0.36 mmol) DMAP. Die Lösung wird über Nacht bei RT gerührt, anschließend filtriert unter vermindertem Druck eingeeengt und einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (MTB/CH = 3/1 bis 1/0).

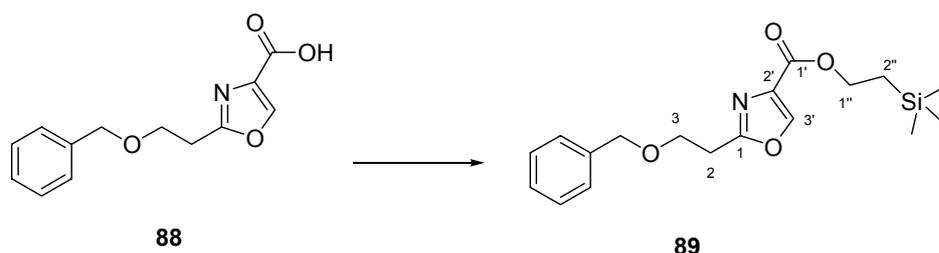
Ausbeute: 36 mg (0.09 mmol), 52 %; $C_{20}H_{20}N_2O_7$ (M = 400 g/mol), farbloses Öl.

1H -NMR:(400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS): 8.18 (s, 1H, H-9); 8.12 (s, 1H, H-3); 7.29 (m, 5H, *PhCH_2*); 4.71 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-12); 4.53 (s, H2, *PhCH_2*); 3.90 (s, 3H, OCH₃); 3.85 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-6); 3.29 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-11); 3.12 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-5).

^{13}C -NMR:(100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS): 163.5 (C_q , C-7); 162.0 (C_q , C-1); 161.5 (C_q , C-10); 160.8 (C_q , C-4); 144.2 (C_q , C-9); 144.2 (C_q , C-3); 137.8 (C_q , *PhCH_2*); 133.5 (C_q , C-8); 132.9 (C_q , C-2); 128.4 (CH, *PhCH_2*); 128.3 (CH, *PhCH_2*); 127.7 (CH, *PhCH_2*); 73.0 (CH₂, *PhCH_2*); 66.6 (CH₂, C-12); 61.2 (CH₂, C-6); 52.2 (CH₃, OCH₃); 29.1 (CH₂, C-11); 28.1 (CH₂, C-5).

IR: 3133, 3092, 2949, 2914, 2887, 2840, 1735, 1595, 1560, 1498, 1488, 1456, 1437, 1456, 1427, 1425, 1361, 1344, 1264, 1234, 1194, 1141, 1110, 1126, 1076, 1029, 937, 865, 846, 803, 768, 728, 691, 665, 608, 535, 517.

Darstellung von 2-(2-Benzyl-oxo-ethyl)-oxazole-4-carbonsäure-2-trimethylsilyl-ethylester 89



70 mg (0.28 mmol) der Oxazolsäure **88** werden in 1.4 ml DCM mit 59.6 mg (0.311 mmol) EDCI und 17 mg (0.142 mmol) DMAP bei Raumtemperatur versetzt. 42 μ l (0.83 mmol) 2-(Trimethylsilyl)-ethanol werden tropfenweise hinzugefügt. Nach 2 h bei RT wird die Reaktion mit ges. NaHCO_3 -Lsg abgebrochen, mit DCM extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB = 10/1).

Ausbeute: 81 mg (0.233 mmol), 82 %; $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Si}$ (M = 347 g/mol), farbloses Öl.

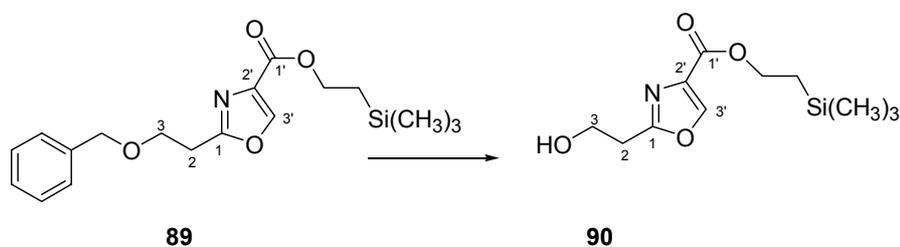
$^1\text{H-NMR}$:(400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 8.17 (s, 1H, H-3'); 7.34 (m, 5H, PhCH_2); 4.58 (s, 2H, PhCH_2); 4.46 (m, 2H, H-1''); 3.91 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-2); 3.17 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-3); 1.16 (m, 2H, H-2''); 0.11 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$:(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 163.2 (C_q , C-1'); 161.4 (C_q , C-1); 143.6 (CH, C-3'); 137.8 (C_q , C-2'); 133.7 (C_q , PhCH_2); 128.4 (CH, PhCH_2); 127.7 (CH, PhCH_2); 127.6 (CH, PhCH_2); 73.0 (CH_2 , PhCH_2); 66.6 (CH_2 , C-3); 63.4 (CH_2 , C-1'); 29.0 (CH_2 , C-2); 17.5 (CH_2 , C-2''); -1.5 (CH_3 , SiCH_3).

MS: 100 °C: 347 (M⁺, 2.4); 306 (13); 305 (28); 283 (11); 256 (17.5); 246 (28); 241 (17); 230 (16); 214 (36); 213 (100); 198 (14); 179 (15); 157 (11); 183 (17); 179 (15); 140 (14); 92 (28).

IR: 3649, 3064, 3031, 2952, 2896, 2333, 2104, 1947, 1738, 1715, 1584, 1496, 1454, 1419, 1364, 1314, 1249, 1222, 1179, 1137, 1104, 1064, 1039, 987, 933, 858, 835, 736, 697.

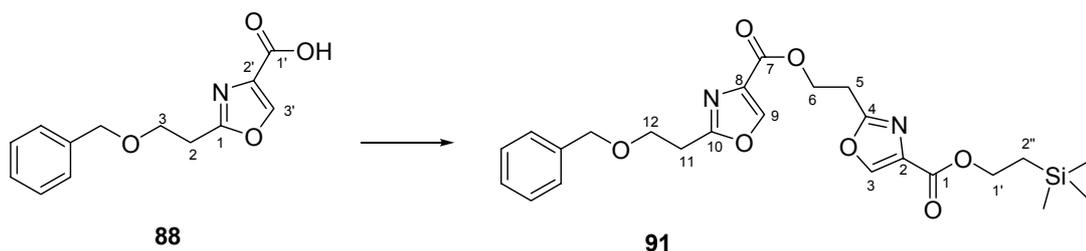
Darstellung von 2-(2-Hydroxy-ethyl)-oxazole-4-carbonsäure-2-trimethylsilyl-ethylester 90



81 mg (0.23 mmol) des Benzylethers **89** werden in 1.2 ml EtOH gelöst mit einer Spatelspitze Pd/C (10% Palladium auf Aktivkohle) versetzt und unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach 6 h Reaktionszeit bei RT wird der Katalysator abfiltriert.

Ausbeute: 53 mg (0.206 mmol), 89 %; C₁₁H₁₉NO₄Si (M = 257 g/mol), farbloser Feststoff.

¹H-NMR:(200 MHz, CDCl₃ mit TMS): 8.09 (s, 1H, H-3'); 4.31 (m, 2H, H-1''); 4.01 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-3); 3.01 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-2); 2.71 (bs, 1H, OH); 1.08 (m, 2H, H-2''); 0.02 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

Darstellung von Oxazoldimer **91**

48 mg (0.197 mmol) der Oxazolsäure **88** werden in 0.5 ml DCM gelöst und mit 41.4 mg (0.216 mmol) EDCI und 12 mg (0.098 mmol) DMAP bei Raumtemperatur versetzt. Zu dieser Lösung werden 53 mg (0.206 mmol) des Alkohols **90** in 0.5 ml DCM getropft. Nach Rühren bei RT über Nacht wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg abgebrochen, mit MTB-Ether extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (MTB/CH = 2/1).

Ausbeute: 80 mg (0.164 mmol), 84 %; C₂₄H₃₀N₂O₇Si (M = 487 g/mol), farbloser Feststoff.

¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 8.14 (s, 1H, H-9); 8.12 (s, 1H, H-3); 7.27 (m, 5H, PhCH₂); 4.72 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-6); 4.53 (s, 2H, PhCH₂); 4.41 (m, 2H, H-1'); 3.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-12); 3.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-5); 3.12 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-11); 1.12(m, 2H, H-2'), 0.07 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

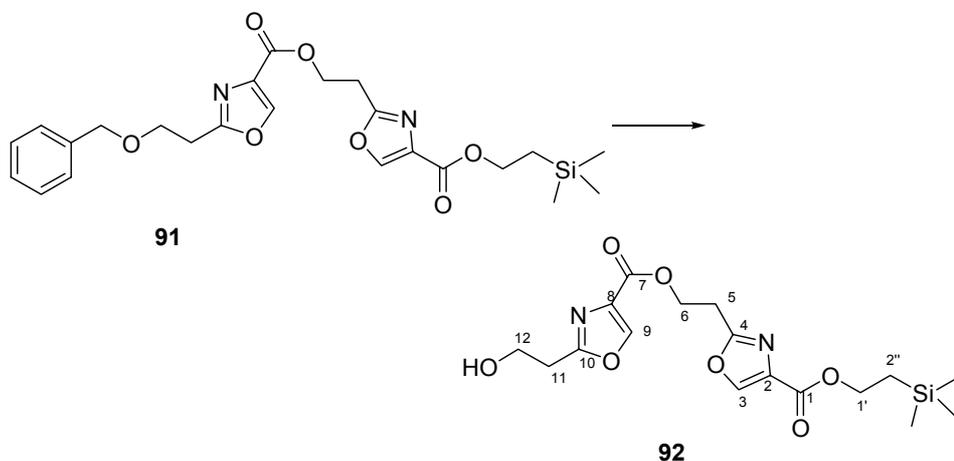
¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 163.8 (C_q, C-7); 162.2 (C_q, C-1); 161.5 (C_q, C-10); 161.1 (C_q, C-4); 144.5 (CH, C-9); 144.2 (CH, C-3); 138.1 (C_q, PhCH₂); 134.2 (C_q, C-8); 133.2 (C_q, C-2); 128.7 (CH, PhCH₂); 128.1 (CH, PhCH₂); 127.9 (CH, PhCH₂); 73.2 (CH₂, PhCH₂); 66.9 (CH₂, C-1'); 63.9 (CH₂, C-12); 61.5 (CH₂, C-6); 29.4 (CH₂, C-11); 28.4 (CH₂, C-5); 17.8 (CH₂, C-2'); 0.28 (CH₃, Si(CH₃)₃).

IR: 3133, 3086, 2955, 2906, 2857, 2120, 1715, 1591, 1564, 1497, 1453, 1411, 1390, 1358, 1342, 1284, 1250, 1215, 1189, 1180, 1144, 1128, 1097, 1040, 1005, 983, 947, 922, 856, 837, 800, 775, 761, 738, 695, 668, 610, 549, 530, 513.

MS: 160 °C: 487 (M⁺, 4.5); 444 (10); 443 (26); 385 (13); 380 (16); 352 (25); 279 (11); 240 (13); 213 (11); 212 (26); 196 (64); 157 (17); 122 (29); 91 (100).

H-MS: C₁₃ H₁₃ NO₄ (M⁺) = 247; ber.: 486.1822 gef.: 486.1822.

Darstellung von Alkohol 92



80 mg (0.164 mmol) des Benzylalkohols **91** werden in 1 ml Ethanol gelöst und mit 8mg Pd/C (10% Palladium auf Aktivkohle) versetzt. Die Lösung wird unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt und nach 3 h bei Raumtemperatur wird der Katalysator abfiltriert.

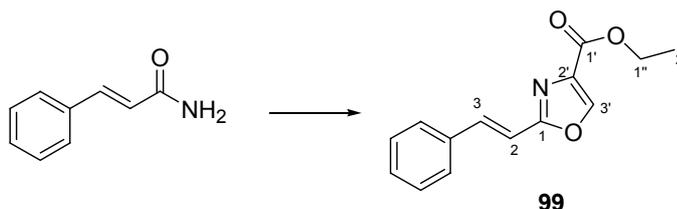
Ausbeute: 44 mg (0.111 mmol), 68%; C₁₇H₂₄N₂O₇Si (M = 396 g/mol), farbloses Öl.

¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 8.10 (s, 1H, H-9); 8.10 (s, 1H, H-3); 4.66 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-6); 4.35 (m, 2H, H-1'); 4.01 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-12); 3.24 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-5); 3.10 (bs, 1H, OH); 3.01 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-11); 1.13 (m, 2H, H-2'); 0.02 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

MS: 190 °C: 385 (M⁺- 101, 4); 352 (30); 240 (11); 213 (15); 212 (42); 197 (13); 196 (63); 157 (19); 124 (19); 122 (31); 92 (14); 91 (100).

5.2 Experimente zu Kapitel 3.5.2 und 3.5.3

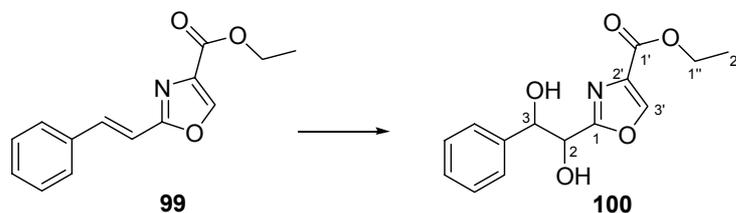
Darstellung von 2-Styryl-oxazole-5-carbonsäure-ethylester **99**



2000 mg (13.6 mmol) Zimtsäureamid werden in 52 ml THF vorgelegt und mit 4570 mg (54.4 mmol) NaHCO₃ versetzt. Zu dieser Mischung werden 2.33 ml (14.82 mmol) Brombrenztraubensäureethylester gefügt. Nach 12 Stunden Erhitzen unter Rückfluß werden weitere 2.33 ml (14.82 mmol) Brombrenztraubensäureethylester hinzugefügt und die Lösung weitere 6 h erhitzt. Die erkaltete Reaktionslösung wird unter Unterdruck filtriert und anschließend mit 10 ml THF versetzt auf 0 °C herabgekühlt und unter Rühren mit 6 ml Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Nach Reaktion über Nacht wird die Reaktionsmischung vorsichtig mit ges. NaHCO₃-Lsg versetzt mit MTB-Ether extrahiert und nach Einengen am Rotationsverdampfer einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (MTB/CH = 1/1).

Ausbeute: 2743 mg (11.28 mmol), 83%; C₁₄H₁₃NO₃ (M = 243 g/mol), farbloses Öl.

¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 8.18 (s, 1H, H-3'); 7.64 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H-2); 7.56 (m, 2H, Ph); 7.49 (m, 3H, Ph); 6.95 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H-3); 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-1''); 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-2'').

Darstellung von 2-(1,2-Dihydroxy-2-phenyl-ethyl)-oxazole-4-carbonsäureethylester **100**

Zu einer Lösung von 10 g Olefin **99** in 210 ml H₂O und 210 ml *t*-BuOH werden nacheinander 321 mg (0.412 mmol) (DHQD)₂PHAL, 40.69 g (123.6 mmol) K₃Fe(CN)₆, 17.08 g (123.6 mmol) K₂CO₃ und 5.16 ml (0.412 mmol) OsO₄-Lsg (2.5 Gew % in *t*-BuOH) hinzugefügt. Die Reaktion wird über Nacht bei RT gerührt mit ges. Natriumsulfit gequenscht und mit MTB-Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/EE = 1/1).

Ausbeute: 10.23 g (36.92 mmol), 89%; C₁₄H₁₅NO₅ (M = 277 g/mol), farbloses Öl.

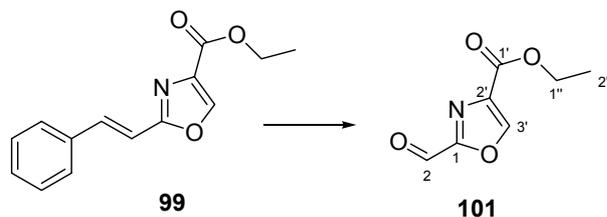
¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 8.10 (s, 1H, H-3'); 7.31 (m, 5H, Ph); 5.17 (d, J = 5.2, 1H, H-3); 4.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H, H-2); 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-1''); 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-2'').

¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 164.3 (C_q, C-1'); 161.1 (C_q, C-1); 143.6 (CH, C-3'); 138.8 (C_q, C-2'); 133.2 (C_q, Ph); 128.4 (CH, Ph); 126.2 (CH, Ph); 75.7 (CH, C-2); 71.9 (CH, C-3); 61.5 (CH₂, C-1''); 14.3 (CH₃, C-2'').

MS: 100 °C: 279 (3); 256 (3); 232 (8); 172 (16); 171 (100); 149 (5); 143 (10); 126 (7); 125 (54); 124 (13); 107 (26).

IR: 3548, 3460, 3148, 3107, 3065, 303, 2980, 2934, 2901, 2322, 1984, , 1948, 1898, 1735, 1585, 1497, 1453, 1335, 1398, 1373, 1272, 1146, 1107, 1075, 1048, 1025, 986, 911, 866, 833, 805, 774, 715, 696, 674, 624, 605, 561.

Darstellung von 2-Formyl-oxazole-4-carbonsäureethylester 101



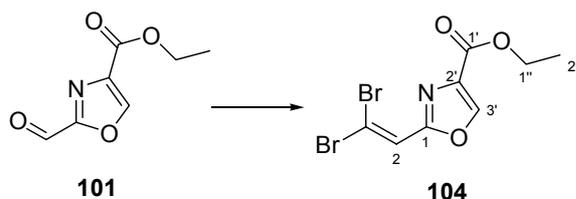
1 g (4.12 mmol) des Olefins **99** werden in 41 ml DCM gelöst. Mit einem Laborozonisorator wird Ozon bis zur schwachen Blaufärbung der Reaktionslösung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingeleitet. Nach erfolgter Reaktion wird das restliche Ozon mit einem Sauerstoffstrom ausgetrieben und der Lösung anschließend bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2.16 g (8.23 mmol) Triphenylphosphin hinzugefügt. Nach 2 Stunden wird das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen (CH/MTB = 4/1).

Ausbeute: 340 mg (2.01 mmol), 49%; $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_4$ (M = 169 g/mol), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$:(400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 9.83 (s, 1H, H-2); 8.43 (s, 1H, H-3'); 4.45 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-1''); 1.41 (t, J 7.1 Hz, 3H, H-2'').

$^{13}\text{C-NMR}$:(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 177 (CH, C-2); 160.0 (C_q , C-1'); 157.6 (CH, C-3'); 146.3 (C_q , C-1); 135.7 (C_q , C-2'); 62.0 (CH, C-1''); 14.2 (CH_3 , C-2'').

Darstellung von 2-(2,2-Dibromo-vinyl)-oxazole-4-carbonsäureethylester 104



Zu 275 mg (4.21 mmol) Zinkstaub in 8 ml DCM werden 1.10 g (4.21 mmol) PPh_3 und 1.39 (4.21 mmol) CBr_4 hinzugefügt. Die Mischung wird 24 h bei Raumtemperatur

gerührt und anschließend mit 356 mg (2.11 mmol) des Aldehyds **101** in 4 ml DCM versetzt. Nach 2 h bei RT wird mit *n*-Hexan verdünnt und der entstehende Niederschlag abfiltriert (3 mal). Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB = 4/1).

Ausbeute: 479 mg (1.48 mmol), 70%; C₈H₇Br₂NO₃ (M = 325 g/mol), farbloser Feststoff.

¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 8.25 (s, 1H, H-3'); 7.54 (s, 1H, H-2); 4.39 (q, J = 7.3 Hz, 2H, H-1''); 1.37 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H-2'').

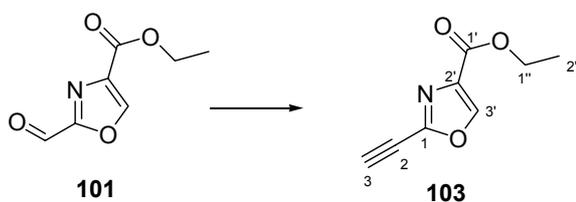
¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 160.8 (C_q, C-1'); 158.4 (C_q, C-1); 143.5 (CH, C-3'); 134.6 (C_q, C-2'); 123.4 (CH, C-2); 99.5 (C_q, C-3); 61.5 (CH₂, C-1''); 14.3 (CH₃, C-2'').

MS: 80 °C: 325 (47); 323 (26); 297 (100); 295 (44); 280 (14); 215 (23); 211 (25).

IR: 3135, 3086, 3052, 2984, 2911, 2872, 2414, 2090, 1895, 1719, 1622, 1568, 1504, 1480, 1466, 1445, 1400, 1366, 1340, 1310, 1276, 1245, 1198, 1161, 1101, 1025, 988, 1161, 1310.

H-MS: C₈H₇Br₂NO₃ (M⁺); ber.: 322.8792 gef.: 322.8792.

Darstellung von 2-Ethynyl-oxazole-4-carbonsäureethylester 103



150 mg (0.89 mmol) des Oxazolaldehyds **101** werden in 6 ml EtOH gelöst und nacheinander bei 0 °C mit 241 mg (1.75 mmol) K₂CO₃ (vorher unter Vakuum ausgeheizt) und 256 mg (1.33 mmol) des Ohira-Bestmann-Reagenzes versetzt. Nach

Reaktion über Nacht wird die Reaktion mit 1N HCl gequentscht und mit MTB-Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB = 4/1).

Ausbeute: 70.5 mg (0.43 mmol), 70%; $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_3$ (M = 165 g/mol), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$:(400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 8.18 (s, 1H, H-3'); 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-1''); 3.27 (s, 1H, H-3); 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-2'').

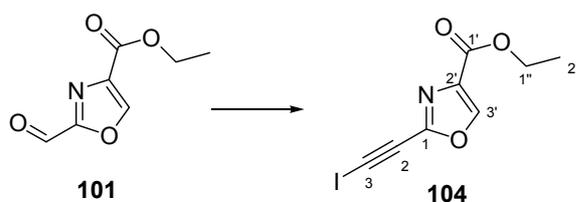
$^{13}\text{C-NMR}$:(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 160.3 (Cq, C-1'); 145.9 (Cq, C-1); 144.5 (CH, C-3'); 134.3 (Cq, C-2'); 81.2 (Cq, C-2); 70.4 (CH, C-3); 61.6 (CH_2 , C-1''); 14.2 (CH_3 , C-2'').

IR: 3199, 3163, 3125, 2994, 2908, 2126, 1716, 1575, 1533, 1476, 1449, 1367, 1312, 1299, 1211, 1154, 1114, 1022, 984, 946, 867, 830, 771, 748, 712, 611, 552.

MS: RT: 166 ($\text{M}^+ + 1$, 12); 165 (M^+ , 84); 138 (22); 137 (100); 120 (56); 109 (18); 93 (12); 81 (11).

H-MS: $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_3 = \text{M}^+$; ber.: 165.0426 gef.: 165.0427.

Darstellung von 2-Iodoethyl-oxazole-4-carbonsäureethylester **104**



577 mg (2.2 mmol) PPh_3 , 827 mg (2.1 mmol) Iodoform und 224 mg (2 mmol) *t*-BuOK werden in 8 ml THF unter Argon vorgelegt. Nach 1 min werden 222 mg (1 mmol)

Oxazolaldehyd **101** in 2 ml THF hinzugefügt und die Reaktionsmischung nach 15 min auf -78 °C abgekühlt. Es folgt die Zugabe von weiteren 561 mg (5 mmol) *t*-BuOK. Nach 15 min wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl beendet, die Reaktionsmischung mit MTB-Ether extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (MTB/CH = 4/1).

Ausbeute: 220 mg (0.75 mmol), 75%; C₈H₆INO₃ (M = 291 g/mol), farbloser Feststoff.

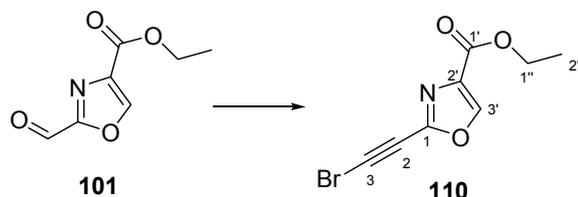
¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 8.20 (s, 1H, H-3); 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-1'); 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-2').

¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 160.3 (C_q, C-1); 146.4 (C_q, C-4); 144.2 (CH, C-3); 134.0 (C_q, C-2); 81.5 (C_q, C-5); 61.5 (CH₂, C-1'); 18.4 (C_q, C-6); 14.2 (CH₃, C-2').

IR: 3156, 3114, 2986, 2359, 2323, 2286, 1984, 1712, 1575, 1529, 1472, 1444, 1369, 1312, 1234, 1170, 1153, 1105, 1056, 1026, 989, 952, 859, 836, 769, 709, 631, 562.

MS: 60 °C: 291 (M⁺, 100); 263 (89); 246 (24); 199 (12); 191 (20); 179 (63); 137 (38); 121 (36).

Darstellung von 2-Bromoethynyl-oxazole-4-carbonsäureethylester 110



15 mg (0.091 mmol) des Alkins **101** werden in 0.6 ml Aceton vorgelegt und nacheinander mit 19.4 mg (0.11 mmol) NBS und 1.5 mg (0.0088 mmol) AgNO₃ versetzt. Nach 1 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser

beendet und der Niederschlag abfiltriert. Das Rohprodukt wurde nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abzug des Lösungsmittel einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB = 4/1).

Ausbeute: 18.6 mg (0.076 mmol), 84%; $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrNO}_3$ (M = 244 g/mol), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$:(400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 8.20 (s, 1H, H-3); 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-1'); 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-2').

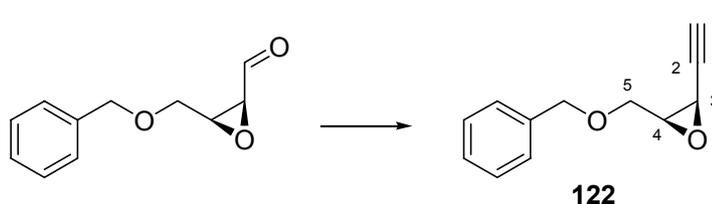
$^{13}\text{C-NMR}$:(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 160.3 (C_q , C-1); 146.3 (C_q , C-4); 144.5 (CH, C-3); 134.3 (C_q , C-2); 68.1 (C_q , C-5); 61.6 (CH_2 , C-1'); 57.8 (C_q , C-6); 14.2 (CH_3 , C-2').

IR: 3169, 2992, 2907, 2242, 2210, 1716, 1574, 1542, 1480, 1441, 1368, 1301, 1231, 1153, 1105, 1021, 987, 945, 868, 830, 789, 768, 711, 608, 567, 514.

MS: 70 °C: 246 ($\text{M}^+ + 1$, 7); 244 ($\text{M}^+ + 1$, 8); 243 (51); 217 (90); 215 (100); 200 (25); 198 (25); 171 (5); 162 (7); 144 (18); 142 (17); 133 (53); 131 (63); 117 (20); 115 (20).

5.3 Experimente zu Kapitel 3.5.4

Darstellung von 2-Benzyloxymethyl-3-ethynyl-oxirane 122



1059 mg (5.5 mmol) des Epoxyaldehyds werden in 43 ml abs. MeOH vorgelegt und nacheinander mit 1503 mg (10.89 mmol) K_2CO_3 und einer Lösung von 1584 mg (8.25 mmol) des Ohira-Bestmann Reagenzes ($\text{CH}_3\text{COCN}_2\text{PO}(\text{OMe})_2$) in 21 ml abs. MeOH bei 0°C versetzt. Nach Reaktion über Nacht wird die Reaktion durch Zugabe von ges.

NH₄Cl-Lsg. beendet und die Reaktionslösung mit MTB-Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen (CH/MTB = 20/1).

Ausbeute: 827 mg (4.26 mmol), 80 %; C₁₂H₁₂O₂ (M = 188 g/mol), farbloses Öl.

¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.35 (m, 5H, *PhCH*₂); 4.65 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, *PhCH*₂); 4.56 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H *PhCH*₂); 3.84 (dd, *J* = 11.4 Hz; *J* = 4.4 Hz, 1H, H-5a); 3.68 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-5b); 3.48 (dd, *J* = 4.1 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-3); 3.30 (dt, *J* = 5.9 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H, H-4); 2.34 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-1).

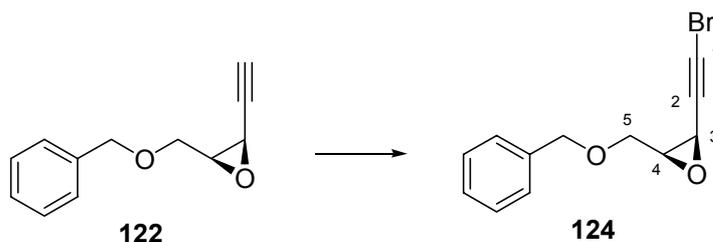
¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 137.8 (C_q, *PhCH*₂); 128.4 (CH, *PhCH*₂); 127.8 (CH, *PhCH*₂); 127.8 (CH, *PhCH*₂); 77.9 (CH, C-1); 74.0 (C_q, C-2); 73.5 (CH₂, *PhCH*₂); 69.1 (CH₂, C-5); 55.8 (CH, C-4); 43.3 (CH, C-3).

IR: 3281, 3030, 2861, 2122, 1711, 1604, 1496, 1453, 1391, 1365, 1328, 1206, 1146, 1091, 1028, 981, 958, 907, 810, 781, 737, 697, 650, 610, 538.

MS: RT: 188 (M⁺, 2); 149 (3); 129 (6); 128 (5); 108 (12); 91 (100); 89 (7); 92 (27); 91 (100); 79 (21); 77 (13); 65 (28).

H-MS: C₁₂H₁₂O₂ = M⁺; ber.: 188.0837 gef.: 188.0829.

Darstellung von 2-Benzyloxymethyl-3-bromoethynyl-oxirane 124



100 mg (0.53 mmol) des Alkins **122** werden in 3.8 ml Aceton vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 113 mg (0.64 mmol) NBS und 9 mg (0.05 mmol) AgNO₃ versetzt nach 4 h Reaktionszeit wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet und das Reaktionsgemisch mit MTB-Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH /MTB = 4/1).

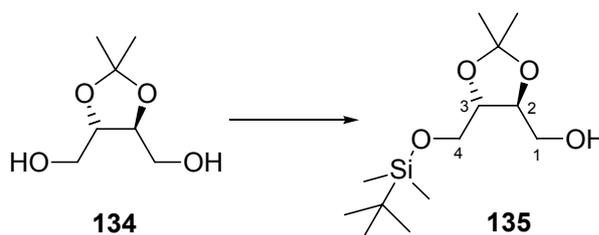
Ausbeute: 107 mg (0.40 mmol), 76 %; C₁₂H₁₁BrO₂ (M = 267 g/mol), farbloses Öl.

¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.36 (m, 5H, PhCH₂); 4.65 (d, J =11.8, 1H, PhCH₂); 4.56 (d, J = 11.8, 1H, PhCH₂); 3.81 (dd, J = 11.3 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, H-5a); 3.68 (dd, J = 11.3, J = 5.9 Hz, 1H, H-5b); 3.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H-3); 3.29 (dt, J = 5.9 Hz, J = 4.0 Hz, 1H, H-4).

¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 137.8 (C_q, PhCH₂); 128.5 (CH, PhCH₂); 127.8 (CH, PhCH₂); 127.8 (CH, PhCH₂); 74.6 (C_q, C-2); 73.5 (CH₂, PhCH₂); 69.1 (CH₂, C-5); 46.4 (C_q, C-1); 44.3 (CH, C-3).

5.4 Experimente zu Kapitel 3.5.5.1

Darstellung von [5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolan-4-yl]-methanol **135**



921 mg (5.69 mmol) des Diols **134** werden in 4 ml THF bei Raumtemperatur zu einer Suspension von 237 mg (5.69 mmol) NaH (60 % in Mineralöl) in 11.4 ml THF getropft. Nach 1.5 h bei Raumtemperatur werden 857 mg (5.68 mmol) TBSCl in 2 ml THF hinzugesetzt. Die Reaktion wird über Nacht gerührt und anschließend mit Diethylether verdünnt, mit ges. NaHCO₃-Lsg gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am

Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB = 4/1).

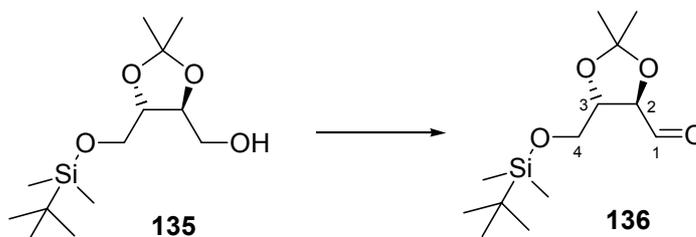
Ausbeute: 1176 mg (4.26 mmol), 75 %; C₁₃H₂₈O₄Si (M = 276 g/mol), leichtgelbliches Öl.

¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 3.98 (m, 1H, H-2); 3.88 (m, 2H, H-1); 3.76 (m, 2H, H-4); 3.66 (1H, H-3); 2.56 (m, 1H, OH); 1.41 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1.40 (s, 3H, C(CH₃)₂); 0.89 (s, 9H, TBS); 0.08 (s, 6H, TBS).

¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 109.12 (Cq, C(CH₃)₂); 80.2 (CH, C-3); 78.2 (CH, C-2); 63.7 (CH₂, C-4); 62.8 (CH₂, C-1); 27.0 (CH₃, C(CH₃)₂); 26.9 (CH₃, C(CH₃)₂); 25.8 (CH₃, TBS); -5.4 (CH₃, TBS); -5.5 (CH₃, TBS).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +18.04^\circ$ (c = 1.4, CHCl₃)

Darstellung von 5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carbaldehyd 136



Zu 2732 mg (17.04 mmol) SO₃·Py in 12.8 ml DCM, 3 ml DMSO und 3 ml Triethylamin werden bei 0 °C 1176 mg (4.26 mmol) Alkohol **135** in 5ml DCM getropft. Nach 4 h bei 0 °C wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg beendet und mit MTB-Ether extrahiert. Anschließend wird die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Das Produkt ist instabil.

Ausbeute: 1121 mg (4.09 mmol), 96%; C₁₃H₂₆O₄Si (M = 274 g/mol), leichtgelbliches Öl.

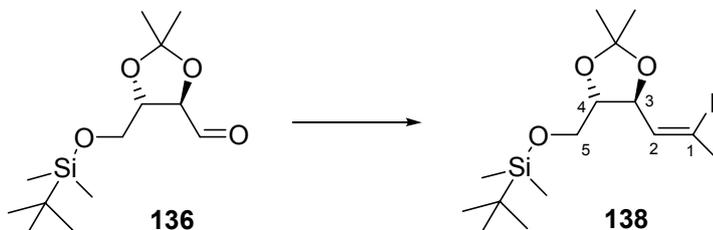
¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 9.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H-1); 4.35 (dd, J = 7.3 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, H-2); 4.17 (dt, J = 7.3 Hz, J = 4.4 Hz, 1H, H-3); 3.83 (d, J = 4.4 Hz, 2H, H-4); 1.50 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1.45 (s, 3H, C(CH₃)₂); 0.93 (s, 9H, TBS); 0.12 (s, 6H, TBS).

¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 200.8 (C_q, C-1); 111.0 (CH, C-2); 109.0 (C_q, C(CH₃)₂); 81.9 (CH, C-3); 62.9 (CH₂, C-4); 26.8 (CH₃, C(CH₃)₂); 26.3 (CH₃, C(CH₃)₂); 18.3 (CH₃, TBS); 13.8 (C_q, TBS); -5.47 (CH₃, TBS).

MS: 110 °C: 492 (2); 245 (15); 217 (M⁺ -57, 27); 187 (11); 159 (51); 143 (10); 132 (12); 129 (69); 117 (100); 115 (22); 103 (10); 101 (56); 89 (16); 85 (12); 73 (68).

IR: 3406, 2986, 2929, 2857, 1738, 1462, 1371, 1252, 1215, 1141, 1077, 1005, 833, 775, 675, 554.

*Darstellung von tert-Butyl-[5-(2,2-diiodo-vinyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy]-dimethyl-silane **138***



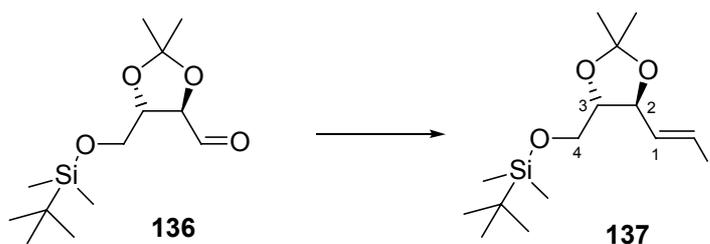
3427 mg (8.82 mmol) Iodoform und 2310 mg (8.82 mmol) PPh₃ werden bei RT in 16 ml THF vorgelegt und mit 8.4 ml einer 1M Lösung von *t*-BuOK in THF versetzt. Nach 2 min erfolgt die Zugabe einer Lösung von 1152 mg (4.20 mmol) des Aldehyds **136** in 42 ml THF. Nach 15 min Reaktionszeit wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet und die Reaktionsmischung mit MTB-Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB 10/1).

Ausbeute: 1.639 mg (3.13 mmol mmol), 75%; C₁₄H₂₆I₂O₃Si (M = 524 g/mol), gelbes Öl.

¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-2); 4.34 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-3); 3.90 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-4); 3.85 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-5); 3.80 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-5); 1.33 (s, 3H, OC(CH₃)₂); 1.31 (s, 3H, OC(CH₃)₂); 0.92 (s, 9H, TBS); 0.11 (s, 6H, TBS).

¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 149.3 (CH, C-2); 109.9 (C_q, OC(CH₃)₂); 83.0 (CH, C-4); 80.0 (CH, C-3); 61.2 (CH₂, C-5); 26.9 (CH₃, OC(CH₃)₂); 26.9 (CH₃, OC(CH₃)₂); 26.8 (CH₃, TBS); 26.8 (CH₃, TBS); 18.3 (C_q, TBS); 15.7 (C_q, C-1); -5.3 (CH₃, TBS); -5.3 (CH₃, TBS).

Darstellung von tert-Butyl-[5-(2-iodo-vinyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy]-dimethyl-silane 137



1000 mg (8.14 mmol) Chrom-(II)-chlorid werden unter Vakuum ausgeheizt mit Stickstoff belüftet und mit 32.3 ml abs. THF versetzt. Zu dieser Suspension wird eine Lösung von 802 mg (2.04 mmol) Iodoform und 446 mg (1.63 mmol) Aldehyd **135** in 6.4 ml THF tropfenweise hinzugefügt. Nach Reaktion über Nacht wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet und die Reaktionsmischung mit MTB-Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB = 20/1). Anschließend wird überschüssiges Iod durch Rühren mit Kupferpulver entfernt und das Kupferpulver anschließend durch Säulenfiltration entfernt.

Ausbeute: 465 mg (1.17 mmol), 72%; C₁₄H₂₇IO₃Si (M = 398 g/mol), oranges Öl.

¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 6.49 (dd, *J* = 6.3 Hz; *J* = 14.5 Hz, 1H, H-2); 6.49 (dd, *J* = 14.5 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H, H-1); 4.32 (dt, *J* = 6.4 Hz, *J* = 0.8 Hz,

^1H , H-3); 3.8 (m, 2H, H-5); 3.70 (m, 1H, H-4); 1.40 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 0.89 (s, 9H, TBS); 0.07 (s, 6H, TBS).

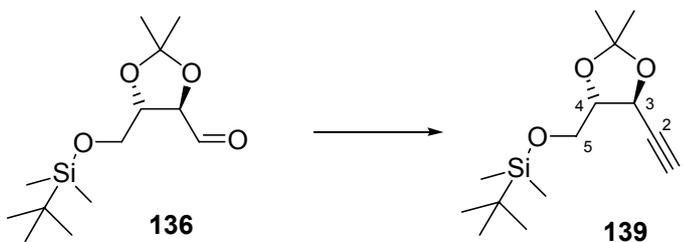
^{13}C -NMR:(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 143.3 (CH, C-2); 109.5 (C_q , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 80.6 (CH, C-5); 80.3 (CH, C-4); 79.5 (CH, C-1); 62.6 (CH' , C-5); 26.9 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 26.9 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 25.9 (CH_3 , TBS); 25.8 (CH_3 , TBS); 25.8 (CH_3 , TBS); 18.3 (C_q , TBS); -5.3 (CH_3 , TBS); -5.3 (CH_3 , TBS).

MS: RT: 397 (M^+ -1, 3); 383 (18); 297 (13); 283 (100); 253 (19); 224 (14); 215 (21); 195 (9); 185 (35); 156 (78); 141 (44); 126 (73).

IR: 2986, 2954, 2929, 2857, 1611, 1471, 1463, 1371, 1330, 1252, 1163, 1144, 1092, 1034, 1006, 944, 836, 812, 777, 673.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.59^\circ$ ($c = 0.9$, CHCl_3).

Darstellung von *tert*-Butyl-(5-ethynyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-dimethyl-silane **139**



280 mg (1.02 mmol) des Aldehyds **135** werden in 15 ml abs. Ethanol gelöst und nacheinander bei 0 °C mit 302 mg (2.19 mmol) K_2CO_3 und 252 mg (1.31 mmol) des Ohira-Bestmann-Reagenzes versetzt. Die Reaktion wird über Nacht gerührt und anschließend mit ges. NH_4Cl -Lsg gequenscht. Nach Extraktion mit MTB-Ether wird die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet am Rotationsverdampfer eingengt und einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (MTB/CH = 5/1).

Ausbeute: 214 mg (0.793 mmol), 78%; C₁₄H₂₆O₃Si (M = 270 g/mol), farbloses Öl.

¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 4.58 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-3); 4.11 (dt, *J* = 7.2 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H, H-4); 3.77 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H, H-5); 2.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-1); 1.49 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1.41 (s, 3H, C(CH₃)₂); 0.90 (s, 9H, TBS); 0.08 (6H, TBS).

¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 110.6 (C_q, C(CH₃)₂); 82.2 (CH, C-4); 81.3 (C_q, C-2); 74.3 (CH, C-3); 66.9 (CH, C-1); 61.9 (CH₂, C-5); 26.8 (CH₃, C(CH₃)₂); 26.3 (CH₃, C(CH₃)₂); 25.9 (CH₃, TBS); 18.3 (C_q, TBS); -5.4 (CH₃, TBS); -5.7(CH₃, TBS).

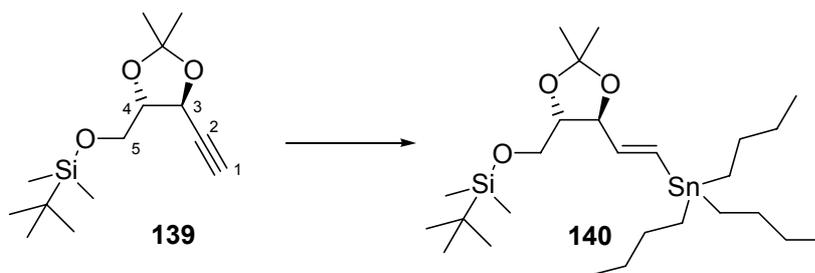
IR: 3312, 2989, 2954, 2930, 2885, 2857, 2390, 1728, 1548, 1507, 1463, 1372, 1323, 1254, 1213, 1146, 1084, 1059, 1007, 940, 834, 813, 777, 714, 674.

H-MS: C₁₃ H₂₃ O₃Si= M⁺ -15; ber.: 255.1416 gef.: 255.1396

MS: RT: 255 (32); 213 (M⁺-57, 13); 197 (25); 183 (10); 157 (28); 156 (36); 155 (100); 141 (5); 139 (7); 127 (18); 125 (63); 117 (18); 115 (17); 111 (15); 101 (20); 89 (28).

Drehwert: [α]_D²⁰ = -8.45° (c = 1.0, CHCl₃).

Darstellung von tert-Butyl-[2,2-dimethyl-5-(2-tributylstannanyl-vinyl)-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy]-dimethyl-silane 140



59 mg (0.658 mmol) CuCN werden in 1.5 ml THF bei -78 °C mit 0.86 ml (1.37 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) versetzt und die Lösung auf -40 °C erwärmt. Nach 10 min wird erneut auf -78 °C herabgekühlt und 387 µl (1.37 mmol) Bu₃SnH werden hinzugefügt. Anschließend wird 10 min auf -40 °C erwärmt und erneut auf -78 °C herabgekühlt. Es folgt die Zugabe von einer Lösung von 100 mg (0.33 mmol) des Alkins **139** in 0.4 ml THF. Die Reaktion wird 30 min bei -30 °C gerührt und bei -10 °C mit ges. NH₄Cl-Lsg /NH₃-Lsg (5/1) gequenscht. Extraktion mit MTB-Ether gefolgt von einer Trocknung über Na₂SO₄ folgt eine säulenchromatographische Reinigung (CH/MTB = 80/1 + 5% Et₃N).

Ausbeute: 53 mg (0.095 mmol), 29%; C₂₆H₅₄O₃SiSn (M = 562 g/mol), leicht gelbes Öl.

¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 6.30 (dd, *J* = 19.1 Hz; *J* = 1.0 Hz, 1H, H-1); 5.97 (dd, *J* = 19.1 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-2); 4.24 (dt, *J* = 6.4 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H, H-3); 3.81 (m, 2H, H-5); 3.70 (m, 1H, H-4); 1.46 (m, 6H, SnBu₃); 1.41 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1.39 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1.26 (m, 12, SnBu₃); 0.9 (m, 27H, SnBu₃); 0.84 (s, 9H, TBS); 0.04 (s, 6H, TBS).

¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 145.2 (CH, C-2); 132.9 (CH, C-1); 108.9 (C, C(CH₃)₂); 81.5 (CH, C-4); 81.4 (CH, C-3); 62.6 (CH₂, C-5); 29.0 (CH₂, SnBu₃); 27.2 (CH₂, SnBu₃); 27.1 (CH₃, C(CH₃)₂); 26.9 (CH₃, C(CH₃)₂); 25.9 (CH₃, TBS); 25.8 (CH₃, TBS); 18.4 (C_q, TBS); 13.6 (CH₃, SnBu₃); 9.5 (CH₂, SnBu₃); -5.4 (CH₃, TBS).

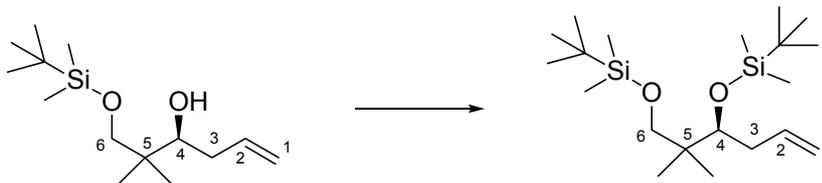
MS: 80 °C: 562 (2); 510 (25); 509 (61); 505 (100); 502 (68); 497 (14); 453 (16); 451 (36); 443 (23); 281 (12); 199 (15); 141 (41); 133 (26); 91 (18); 81 (22).

IR: 3576, 2955, 2927, 2856, 2359, 1932, 1740, 1603, 1463, 1418, 1377, 1341, 1251, 1216, 1341, 1251, 1216, 1185, 1165, 1144, 1074, 1029, 1005, 989, 960, 940, 911, 861, 835, 813, 777, 669, 596, 534, 514.

Drehwert: [α]_D²⁰ = -20.65° (c = 1.8, CHCl₃).

5.5 Experimente zu Kapitel 3.5.5.3

Darstellung von 4,6-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5-dimethyl-hex-1-en



500 mg (1.94 mmol) des Homoallylalkohols werden bei Raumtemperatur in 19 ml DCM vorgelegt und mit 675 μ l (5,81 mmol) 2,6-Lutidin tropfenweise versetzt. Nach 1h bei Raumtemperatur wird auf -20 °C heruntergekühlt und 489 μ l (2.13 mmol) TBS-Triflat werden tropfenweise hinzugegeben. Nach 2 h bei -20 °C wird die Reaktion mit ges. NH_4Cl -Lsg gequentscht mit MTB-Ether extrahiert und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB 20/1).

Ausbeute: 77 %; $\text{C}_{20}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{Si}_2$ ($M = 372$ g/mol), farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$:(400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 5.87 (m, 1H, H-2); 5.00 (m, 1H, H-1); 4.95 (m, 1H, H-1); 3.63 (dd, $J = 4.5$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-4); 3.31 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-6); 3.27 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-6); 2.36 (m, 1H, H-3); 2.14 (m, 1H, H-3); 0.87 (s, 18H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0.82 (s, 3H, H-7/8); 0.79 (s, 3H, H-7/8); 0.06 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0.05 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

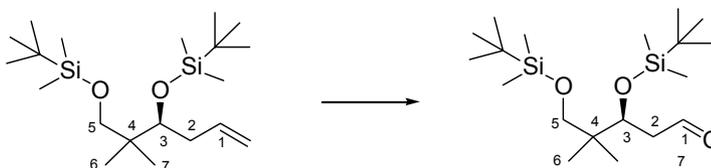
$^{13}\text{C-NMR}$:(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 137.8 (CH, C-2); 115.5 (CH_2 , C-1); 75.7 (CH, C-4); 69.7 (CH_2 , C-6); 41.0 (C_q , C-5); 38.0 (CH_2 , C-3); 26.0 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 21.2 (CH_3 , C-7/8); 20.5 (CH_3 , C-7/8); 18.3 (C_q , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); -5.3 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

IR: 3077, 2955, 2929, 2886, 2857, 1640, 1472, 1463, 1389, 1360, 1251, 1080, 832, 811, 771, 667, 581.

MS: RT: 371 ($\text{M}^+ - 1$, 1.1); 359 (2.0); 315 ($\text{M}^+ - 57$, 68.4); 273 (14.0); 243 (33.9); 185 (52.6); 147 (100); 109 (48.4).

H-MS: $C_{16}H_{35}O_2Si_2 = M^+ -57$; ber.: 315.2176 gef.: 315.2177

Darstellung von 3,5-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-4,4-dimethyl-pentanal



100 mg (0.27 mmol) des terminalen Olefins werden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in DCM vorgelegt und mittels eines Laborozonisators wird ein Gasstrom von trockenem Ozon bis zur schwachen Blaufärbung der Reaktionslösung eingeleitet. Anschließend wird überschüssiges Ozon durch Einleiten von Sauerstoff entfernt. Zu dieser Lösung werden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 140 mg (0.54 mmol) Triphenylphosphin hinzugegeben und die Reaktionsmischung wird eine weitere Stunde gerührt.

Zu der Reaktionsmischung wird bei RT eine entsprechende Menge Kieselgel gegeben das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen (CH/MTB 10/1).

Ausbeute: 88 %; $C_{19}H_{42}O_3Si_2$ ($M = 374\text{ g/mol}$), farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$:(400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 9.79 (dd, $J = 1.8\text{ Hz}$, $J = 3.0\text{ Hz}$, 1H, H-1); 4.17 (t, $J = 5.3\text{ Hz}$, 1H, H-3); 3.29 (dd, $J = 9.8\text{ Hz}$, $J = 22.7\text{ Hz}$, 2H, H-5); 2.63 (ddd, $J = 1.8\text{ Hz}$, $J = 5.0\text{ Hz}$, $J = 16.7\text{ Hz}$, 1H, H-2); 2.44 (ddd, $J = 3.0\text{ Hz}$, $J = 5.3\text{ Hz}$, $J = 16.7\text{ Hz}$, 1H, H-2); 0.85 (s, 18H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0.83 (s, 3H, H-6/7); 0.77 (s, 3H, H-6/7); 0.06 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0.00 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$:(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 202.4 (CH, C-1); 71.3 (CH, C-3); 69.2 (CH_2 , C-5); 48.2 (CH_2 , C-2); 40.6 (C_q , C-4); 25.9 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 20.9 (CH_3 , C-6/7); 20.6 (CH_3 , C-6/7); 18.2 (C_q , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); -4.1 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); -5.4 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

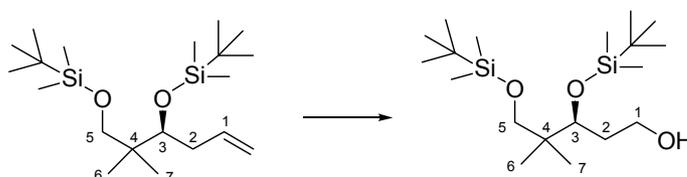
II Experimenteller Teil

IR: 2995, 2930, 2886, 2857, 2713, 1728, 1472, 1435, 1390, 1361, 1253, 1085, 1005, 939, 835, 815, 774, 744, 721, 696, 669, 581, 542, 512.

MS: RT: 359 (M^+ -15, 4.1); 317 (M^+ -57, 42.6); 262 (32.2); 225 (35.7); 185 (44.5); 159 (50.3); 131 (55.4); 73 (100).

H-MS: $C_{15}H_{33}O_3Si_2 = M^+ -57$; ber.: 317.1968 gef.: 317.1966

Darstellung von 3,5-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-pentan-1-ol



200 mg (0.54 mmol) des terminalen Olefins werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 10 ml DCM vorgelegt und mittels eines Laborozonisators wird ein Gasstrom von trockenem Ozon bis zur schwachen Blaufärbung der Reaktionslösung hindurchgeleitet. Anschließend wird überschüssiges Ozon durch Einleiten von Sauerstoff entfernt. Zu dieser Lösung werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 140 mg (0.54 mmol) Triphenylphosphin hinzugefügt und die Reaktionsmischung eine weitere Stunde gerührt. Anschließend werden 139 mg (3.67 mmol) Natriumborhydrid zu der Reaktionslösung gegeben und 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit ges. NH_4Cl -Lsg gequentscht und das Produkt mit MTB-Ether extrahiert. Die organische Phase wird anschließend mit Natriumsulfat getrocknet.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen (CH/MTB 10/1).

Ausbeute: 138 mg, 68 %; $C_{19}H_{42}O_3Si_2$ ($M = 376\text{ g/mol}$), farbloses Öl.

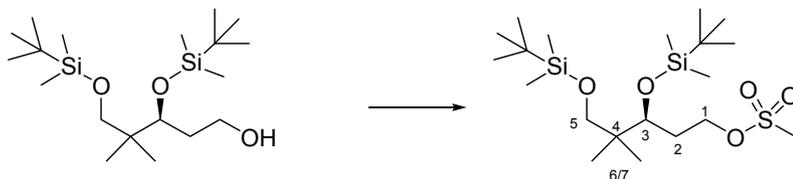
¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 3.71 (m, 2H, H-1); 3.72 (m, 1H, H-3); 1.86 (m, 1H, H-2a); 1.71 (Bs, 1H, OH); 1.65 (m, 1H, H-2b); 0.89 (s, 18H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 0.86 (s, 3H, H-6/7); 0.80 (s, 3H, H-6/7); 0.08, 0.06, 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 69.73 (CH₂, C-5); 61.1 (CH₂, C-1); 40.6 (C_q, C-4); 35.9 (CH₂, C-2); 26.9, 25.9 (CH₃, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 20.9 (CH₃, C-6/7); 20.7 (CH₃, C-6/7); 18.2, 18.3 (C_q, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); -3.8, -4.2, -5.4, -5.5(CH₃, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

IR: 3342, 2956, 2930, 2886, 2858, 2360, 1473, 1390, 1361, 1255, 1090, 1006, 939, 835, 774, 668, 564, 544.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -4.16^\circ$ (c = 0.24, CHCl₃)

Darstellung von Methansulfonsäure-3,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-pentyl- ester



Bei 0 °C werden 63 mg (0.17 mmol) des primären Alkohols in THF vorgelegt und nacheinander mit 46 µl (0.34 mmol) Triethylamin, 2 mg (0.017 mmol) DMAP und 18 µl (0.24 mmol) Mesylchlorid versetzt. Nach 3 h bei 0 °C wird die Reaktion mit ges. NH₄Cl-Lsg gequentscht mit MTB-Ether extrahiert die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und das Rohprodukt am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird anschließend einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB 20:1).

Ausbeute: 46 mg, 60 %; C₂₀H₄₆O₅SSi₂(M = 455 g/mol), gelbliches Öl.

¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 4.34 (m, 1H, H-1a); 4.24 (m, 1H, H-1b); 3.68 (dd, $J = 3.6$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-3); 3.31 (d, $J = 9.7$ Hz; 1H, H-5a); 3.26 (d, $J = 9.7$ Hz; 1H, H-5b); 2.97 (s, 3H, CH₃SO₃); 2.04 (m, 1H, H-2a); 1.80 (m, 1H, H-2b); 0.87 (s, 18H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 0.81 (s, 3H, H-6/7); 0.78 (s, 3H, H-6/7); -0.05, -0.04, -0.02 (s, 12H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

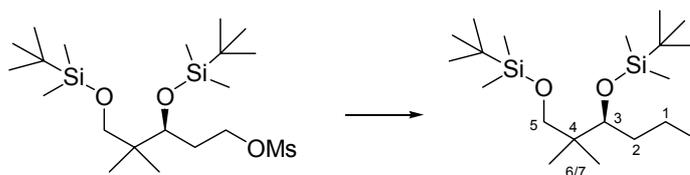
¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 72.36 (CH, C-3); 69.35 (CH₂, C-5); 40.52 (C_q, C-4); 37.49 (CH₃, CH₃SO₃); 32.86 (CH₂, C-1); 29.91 (CH₂, C-2); 26.05, 25.91 (CH₃, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 21.16 (CH₃, C-6/7); 20.45 (CH₃, C-6/7); 18.34, 18.24 (C_q, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); -3.9, -4.19, -5.41, -5.54(CH₃, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

IR: 2956, 2930, 2887, 2858, 2361, 2342, 1715, 1473, 1390, 1360, 1254, 1177, 1091, 1006, 972, 957, 910, 835, 775, 669, 527.

MS: 398 (M⁺-57, 75); 368 (18); 332 (11); 308 (3); 285 (59); 265 (31); 227 (75); 187 (76); 153 (100); 115 (63); 89 (80).

H-MS: C₁₆H₃₈O₅SSi₂ M+ -56; ber.: 398.1979 gef.: 398.1915

Darstellung von 1,3-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-iodo-2,2-dimethyl-pentan



33 mg (0.07 mmol) des Mesylats werden in 0.7 ml Aceton bei Raumtemperatur mit 33 mg (0.22 mmol) Natriumiodid und 31 mg (0.37 mmol) Natriumhydrogencarbonat versetzt und 8 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wird mit ges. NaHCO₃-Lsg gequenscht und mit MTB-Ether extrahiert mit Na₂SO₄ getrocknet und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB 40/1).

Ausbeute: 22 mg, 65 %; C₁₉H₄₃IO₂Si₂ (M = 487 g/mol), gelbliches Öl.

¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 3.57 (d, , J = 3.0 Hz, , J = 7.3 Hz, 1H, H-3); 3.35 (m, 1H, H-1a); 3.33 (d, J = 9.6 Hz, 1H, H-5a); 3.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H, H-5b); 3.14 (m, 1H, H-5b); 2.15 (m, 1H, H-2a); 1.96 (m, 1H, H-2b); 0.89 (s, 18H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 0.82 (s, 3H, H-6/7); 0.80 (s, 3H, H-6/7); 0.1, 0.08, 0.03(3s, 12H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

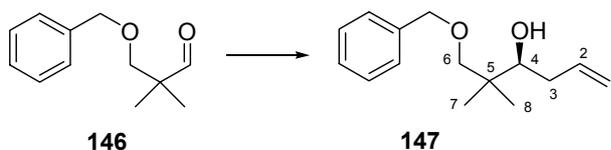
¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 69.41 (CH₂, C-5); 40.54 (C_q, C-4); 37.96 (CH₂, C-2); 29.91 (CH₂, C-2); 26.13, 25.95 (CH₃, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 21.33 (CH₃, C-6/7); 20.62 (CH₃, C-6/7); 4.87 (CH₂, C-1); 18.45, 18.24 (C_q, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); -3.56, -4.16, -5.38, -5.51(CH₃, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

IR: 2956, 2930, 2887, 2857, 2339, 1583, 1472, 1390, 1361, 1255, 1184, 1088, 1006, 936, 835, 813, 774, 667.

MS: 430 (M⁺-57, 37); 429 (93); 300 (42); 259 (14); 220 (14); 189 (45); 185 (10); 147 (100); 133 (22); 115 (25); 113 (42) 89 (24).

H-MS:C₁₅H₃₄IO₂Si₂ M+ -56; ber.: 429.1142 gef.: 429.1129

Darstellung von 1-Benzyl-2,2-dimethyl-hex-5-en-3-ol 147



1745 mg (5.56 mmol) (Ipc)₂OMe werden bei -78 °C in Diethylether vorgelegt. Zu dieser Lösung wird tropfenweise über 15 min 5.56 ml einer 1M Lösung von Allylmagnesiumbromid in THF zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die Magnesiumsalze durch Waschen mit *n*-Pentan und Filtration abgetrennt (Filtration durch Schlenkfritte oder Spritze mit Teflonfritte). Die von den Salzen getrennte Lösung wird am Rotationsverdampfer eingengt (Belüftung mit Argon) und in 3 ml Diethylether aufgenommen, auf -100 °C heruntergekühlt und portionsweise mit einer -78 °C kalten Lösung des Aldehyds **156** in

Diethylether (0.5 ml) versetzt. Nach 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 2 h bei Raumtemperatur werden 2.5 ml 30%iger H_2O_2 -Lsg und 8 ml 2N NaOH hinzugegeben und die Lösung 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dreimaliger Extraktion mit Diethylether und Trocknen über Magnesiumsulfat wird die Lösung nach Zugabe einer entsprechenden Menge Kieselgel am Rotationsverdampfer eingengt und anschließend einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB 20:1).

Ausbeute: 1118 mg, 86 %; $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ ($M = 234\text{ g/mol}$), farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$:(400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 7.33 (m, 5H, *PhCH*₂); 5.95 (m, 1H, H-2); 5.12 (m, 2H, H-1); 4.54 (s, 2H, *PhCH*₂); 3.65 (m, 1H, H-4); 3.43 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H, H-6a); 3.32 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H, H-6b); 3.11 (bs, 1H, OH); 0.96 (s, 3H, H-7/8); 0.95 (s, 3H, H-7/8).

$^{13}\text{C-NMR}$:(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 139.2 (C_q , *p-PhCH*₂); 137.9 (CH, C-2); 129.6 (CH, *m-PhCH*₂); 128.7 (CH, *o-PhCH*₂); 117.7 (CH_2 , C-1); 80.7 (CH_2 , C-6); 78.5 (CH, C-4); 74.8 (CH_2 , *PhCH*₂); 39.6 (C_q , C-5); 37.7 (CH_2 , C-3); 23.7 (CH_3 , C-7/8); 20.8 (CH_3 , C-7/8).

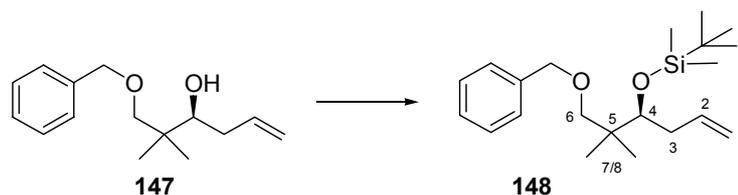
IR: 3430, 3067, 3029, 2856, 2666, 2389, 2349, 2286, 2107, 1731, 1641, 1605, 1556, 1506, 1475, 1454, 1411, 1362, 1278, 1204, 1092, 1074, 990, 907, 863, 760, 735, 701.

MS: RT: 234 (M^+ , 4.4); 219 (1.7); 206 (1.8); 193 (16.1); 174 (3.7); 159 (4.7); 125 (4.5); 108 (53.5); 91 (100); 82 (6.7).

H-MS: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2 = \text{M}^+$; ber.: 234.1619 gef.: 234.1616

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -17.72^{\circ}$ ($c = 1.8$, CHCl_3)

Darstellung von [1-(2-Benzyloxy-1,1-dimethyl-ethyl)-but-3-enyloxy]-tert-butyl-dimethyl-silan **148**



460 mg (1.97 mmol) des sekundären Alkohols **147** werden bei Raumtemperatur in 19 ml DCM vorgelegt und mit 680 μ l (5,89 mmol) 2,6-Lutidin tropfenweise versetzt. Nach 1h bei Raumtemperatur wird auf -20 °C heruntergekühlt und 490 μ l (2.16 mmol) TBS-Triflat werden tropfenweise hinzugegeben. Nach 2 h bei -20 °C wird die Reaktion mit ges. NH_4Cl -Lsg gequentscht mit MTB-Ether extrahiert und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB 20/1).

Ausbeute: 598 mg, 87 %; $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$ ($M = 349$ g/mol), farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$:(400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 7.31 (m, 5H, PhCH_2); 5.86 (m, 1H, H-2); 4.96 (m, 2H, H-1); 4.48 (d, 2H, PhCH_2); 3.68 (m, 1H, H-4); 3.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-6a); 3.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-6b); 2.34 (m, 1H, H-3a); 2.15 (m, 1H, H-3b); 0.90 (s, 3H, H6/7); 0.88 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0.87 (s, 3H, H-6/7); 0.1, -0.03(2s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$:(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 138.99 (C_q , Ph); 137.56 (CH, C-2); 128.21 (CH, Ph); 127.39 (CH, Ph); 127.28 (CH, Ph); 115.55 (CH_2 , C-1); 77.38 (CH_2 , CH_2Ph); 75.88 (CH, C-4); 73.10 (CH_2 , C-6); 40.39 (C_q , C-5); 38.04 (CH_2 , C-3); 26.92, 26.10 (CH_3 , C-7/8); 21.66, 21.13 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 18.28 (C_q , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); -3.34, -4.49 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

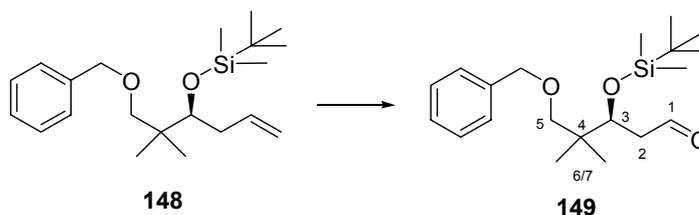
IR: 3068, 2955, 2928, 2855, 2287, 1639, 1496, 1471, 1381, 1359, 1251, 1205, 1085, 1028, 1003, 937, 907, 832, 810, 772, 733, 696, 666.

MS: $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$ (M^+ , 1); 308 (10); 307 (30); 291 (25); 201 (30); 186 (13); 159 (29); 107 (17); 91 (100).

H-MS: C₂₁H₃₆O₂Si M⁺; ber.: 348.2484 gef.: 348.2488

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -2.35^\circ$ (c = 1.8, CHCl₃)

Darstellung von 5-Benzyloxy-3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-pentanal
149



100 mg (0.29 mmol) des terminalen Olefins **158** werden bei -78 °C in 6 ml DCM vorgelegt und mittels eines Laborozonisators wird ein Gasstrom von trockenem Ozon bis zur schwachen Blaufärbung der Reaktionslösung hindurchgeleitet. Anschließend wird überschüssiges Ozon durch durchleiten von Sauerstoff entfernt. Zu dieser Lösung wird bei -78 °C 151 mg (0.57 mmol) Triphenylphosphin hinzugefügt und die Reaktionsmischung eine weitere Stunde gerührt.

Zu der Reaktionsmischung wird bei RT eine entsprechende Menge Kieselgel hinzugefügt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen (CH/MTB 10/1).

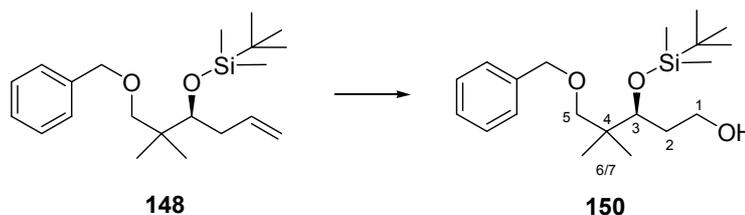
Ausbeute: 87 mg, 86 %; C₂₀H₃₄O₃Si (M = 350 g/mol), farbloses Öl.

¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 9.97 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-1); 7.49 (m, 5H, PhCH₂); 4.45 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, PhCH₂); 4.40 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, PhCH₂); 4.23 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-3); 3.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-5a); 3.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-5b); 2.68 (ddd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 5.4 Hz, *J* = 16.8 Hz, 1H, H-2a); 2.48 (ddd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 5.2 Hz, *J* = 16.8 Hz, 1H, H-2b); 0.92 (s, 3H, H_{6/7}); 0.88 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 0.87 (s, 3H, H-6/7); 0.06, 0.02s, (2s, 6H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 202.22 (CH, C-1); 138.51 (C_q, Ph); 128.85 (CH, Ph); 128.68 (CH, Ph); 127.61 (CH, Ph); 115.55 (CH₂, C-1); 77.67 (CH₂, CH₂Ph); 76.52 (CH₂, C-5); 71.43 (CH, C-3); 48.16 (C_q, C-5); 39.92 (CH₂, C-2); 26.92, 26.10 (CH₃, C-6/7); 21.40, 21.13 (CH₃, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 19.04 (C_q, C-4); 18.12 (C_q, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); -4.03, -4.77 (CH₃, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

IR: 3030, 2955, 2928, 2854, 2713, 2389, 1724, 1587, 1498, 1471, 1384, 1361, 1254, 1204, 1089, 1025, 1005, 836, 813, 775, 736, 698, 617.

Darstellung von 5-Benzyloxy-3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-pentan-1-ol 150



100 mg (0.29 mmol) des terminalen Olefins **158** werden bei -78 °C in 5.7 ml DCM vorgelegt und mittels eines Laborozonisators wird ein Gasstrom von trockenem Ozon bis zur schwachen Blaufärbung der Reaktionslösung hindurchgeleitet. Anschließend wird überschüssiges Ozon durch durchleiten von Sauerstoff entfernt. Zu dieser Lösung werden bei -78 °C 150 mg (0.57 mmol) Triphenylphosphin hinzugefügt und die Reaktionsmischung eine weitere Stunde gerührt. Anschließend werden 73 mg (6.8 mmol) Natriumborhydrid zu der Reaktionslösung gegeben und 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit ges. NH₄Cl-Lsg gequentscht und das Produkt mit MTB-Ether extrahiert. Die organische Phase wird anschließend mit Natriumsulfat getrocknet.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen (CH/MTB 10/1).

Ausbeute: 71 mg, 70 %; C₂₀H₃₆O₃Si (M = 353 g/mol), farbloses Öl.

¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.32 (m, 5H, *PhCH*₂); 4.48 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, *PhCH*₂); 4.43 (d, *J* = 12.2, 1H, *PhCH*₂); 3.75(m, 1H, H-1a); 3.74 (m, 1H, H-3); 3.70 (m, 1H, H-1b); 3.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-5a); 3.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-5b); 1.18 (m, 1H, H2a); 1.80 (bs, 1H, OH); 1.66 (m, 1H, H-2b); 0.92 (s, 3H, H6/7); 0.88 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 0.87 (s, 3H, H-6/7); 0.07, 0.05 (2s, 6H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

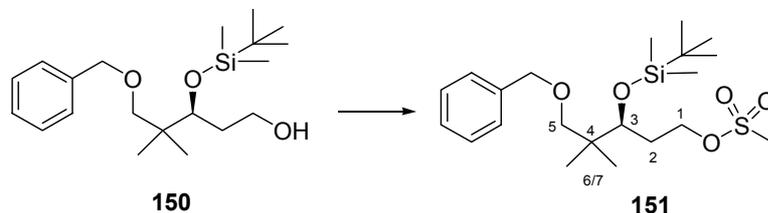
¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 138.72 (C_q, Ph); 128.24 (CH, Ph); 127.37 (CH, Ph); 127.37 (CH, Ph); 77.38 (CH₂, CH₂Ph); 73.71 (CH, C-3); 73.18 (CH₂, C-5); 39.93 (C_q, C-4); 35.85 (CH₂, C-2); 26.89, 26.07 (CH₃, C-7/8); 21.39, 21.25 (CH₃, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 18.29 (C_q, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); -3.81, -4.35 (CH₃, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

MS: C₂₀H₃₆O₃Si (M⁺, 2.27); 296 (17); 295 (32); 243 (3); 219 (15); 203 (23); 201 (19); 188 (61); 173 (16); 158 (16); 145 (29); 105 (30); 91 (100); 89 (44).

H-MS: C₂₀H₃₆O₃Si M⁺; ber.: 352.2433 gef.: 352.2435

Drehwert: [α]_D²⁰ = -15.55° (c = 0.18, CHCl₃)

Darstellung von Methansulfonsäure-5-benzyloxy-3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-pentyl-ester 151



Bei 0 °C werden 273 mg (0.78 mmol) des primären Alkohols **160** in THF vorgelegt und nacheinander mit 206 µl (1.55 mmol) Triethylamin, 9 mg (0.078 mmol) DMAP und 81 µl (1.09 mmol) Mesylchlorid versetzt. Nach 3 h bei 0 °C wird die Reaktion mit ges. NH₄Cl-Lsg gequentscht mit MTB-Ether extrahiert die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und das Rohprodukt am Rotationsverdampfer eingengt. Das

II Experimenteller Teil

Rohprodukt wird anschließend einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB 20:1).

Ausbeute: 310 mg, 93 %; C₂₁H₃₈O₅SSi (M = 431 g/mol), leicht gelbes Öl.

¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.32 (m, 5H, PhCH₂); 4.49 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, PhCH₂); 4.42 (d, *J* = 12.2, 1H, PhCH₂); 4.41 (m, 1H, H-1a); 4.25 (m, 1H, H-1b); 3.73 (m, 1H, H-3); 3.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-5a); 3.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-5b); 2.93 (s, 3H, CH₃SO₃); 2.04 (m, 1H, H2a); 1.81 (m, 1H, H-2b); 0.91 (s, 3H, H6/7); 0.88 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 0.87 (s, 3H, H-6/7); 0.08, 0.06 (2s, 6H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

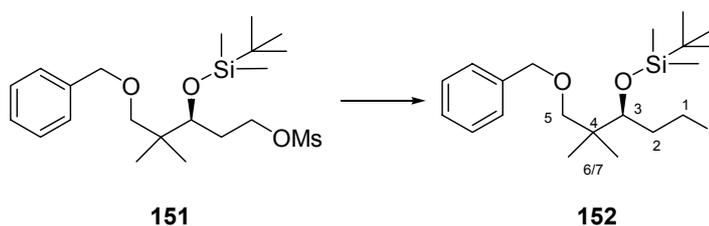
¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 138.72 (C_q, Ph); 128.36 (CH, Ph); 127.51 (CH, Ph); 127.50 (CH, Ph); 77.43 (CH₂, CH₂Ph); 73.26 (CH₂, C-5); 73.79 (CH, C-3); 68.22 (CH₂, C-1); 39.97 (C_q, C-4); 37.48 (CH₃, CH₃SO₃); 32.95 (CH₂, C-2); 26.13, 26.10 (CH₃, C-7/8); 21.50, 21.38 (CH₃, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 18.40 (C_q, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); -3.80, -4.22 (CH₃, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

IR: 3360, 2959, 2857, 2390, 2348, 2283, 1720, 1547, 1503, 1567, 1354, 1259, 1202, 1174, 1120, 1075, 1048, 977, 846, 778, 736, 702.

MS: C₂₁H₃₈O₅SSi (M⁺, 9); 307 (6); 281 (11); 277 (19); 267 (28); 261 (18); 220 (6); 201 (18); 188 (28); 172 (21); 170 (68); 154 (21); 107 (28).

Drehwert: [α]_D²⁰ = -12.83° (c = 1.1, CHCl₃)

Darstellung von [3-Benzoyloxy-1-(2-iodo-ethyl)-2,2-dimethyl-propoxy]-tert-butyl-dimethyl-silane **152**



100 mg (0.232 mmol) des Mesylates **161** werden in 2.3 ml abs. Aceton vorgelegt und mit 104 mg (0.696 mmol) Natriumiodid und 97.4 (1.16 mmol) Natriumhydrogencarbonat versetzt nach 2 Stunden Rückfluss werden weitere 0.696 mmol Natriumiodid und 1.16 mmol Natriumhydrogencarbonat hinzugefügt und die Reaktion unter Rückfluß für eine weitere Stunde erhitzt. Nach Versetzen mit ges. Ammoniumchlorid Lösung wird die wässrige Phase 2 mal mit MTB Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Organischen Phasen werden über Natriumcarbonat getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (CH / MTB; 40 / 1).

Ausbeute: 78 %; $C_{20}H_{35}IO_2Si$ (M = 462 g/mol), gelbes Öl.

1H : (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS): 7.34 (m, 5H, $PhCH_2$); 4.50 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, $PhCH_2$); 4.43 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, $PhCH_2$); 3.59 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H3); 3.31 (dt, $J = 9.4$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, H1a); 3.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H5a); 3.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H5b); 3.11 (dt, $J = 9.4$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, H1b); 2.15 (m, 1H, H2a); 1.97 (m, 1H, H2b); 0.90 (s, 3H, H6/7); 0.89 (s, 3H, H6/7); 0.87 (s, 9H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$); 0.09 (s, 3H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$); 0.06 (s, 3H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$).

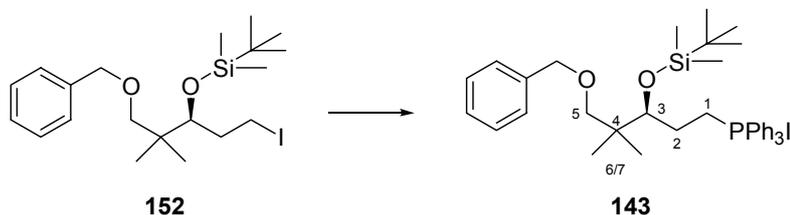
^{13}C : (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS): 138.7 (C_q , $PhCH_2$); 128.3 (CH, $PhCH_2$); 127.4 (CH, $PhCH_2$); 127.3 (CH, $PhCH_2$); 77.1 (CH_2 , C5); 73.2 (CH_2 , $PhCH_2$); 39.9 (C_q , C4); 38.0 (CH_2 , C2); 26.1 (CH_3 , $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$); 21.7 (CH_3 , C6/7); 21.3 (CH_3 , C6/7); 18.5 (C_q , $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$); 4.7 (CH_2 , C1); -3.5 (CH_3 , $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$); -4.2 (CH_3 , $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$).

MS: (60° C): 462 (M+, 1.8); 405 (35.3); 371 (1.8); 349 (17.3); 313 (30.8); 299 (41.6); 270 (4.0); 244 (9.3); 187 (25.5); 159 (7.9); 126 (36.6); 91 (100).

H-MS: $C_{20}H_{35}IO_2Si = M^+$; ber.: 462.1451 gef.: 462.1449.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -19.32^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$).

Darstellung von 5-Benzyloxy-4,4-dimethyl-3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-pentane-1-triphenylphosphonium iodid 143



462 mg (0.131 mmol) Iodid werden mit 262 mg (0.236 mmol) Triphenylphosphin und 68.6 μ l (0.393 mmol) Diisopropylethylamin in einem verschlossenem Reaktionsgefäß unter Argon für 22 Stunden auf 90° C erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird in wenig Acetonitril aufgenommen und direkt einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH /MTB 20/1 dann CH₃CN/EE 1/1).

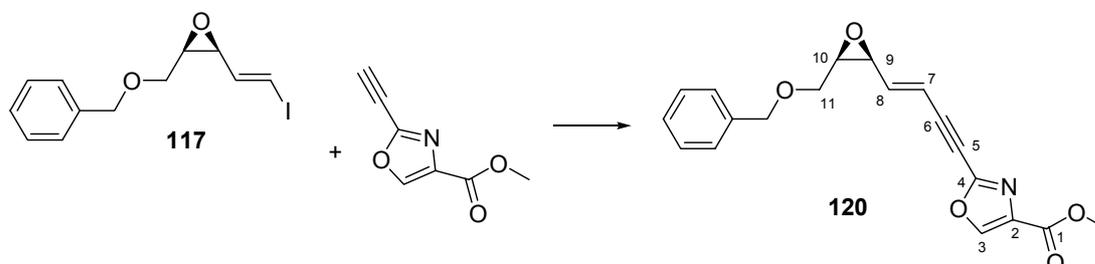
Ausbeute: 45 %; C₃₈H₅₀IO₂PSi (M = 725 g/mol), leicht bräunlicher Schaum.

¹H-NMR: (400 MHz, CD₃CN mit TMS): 7.85 (m, 15H, RPPh₃); 7.26 (m, 5H, PhCH₂); 4.39 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, PhCH₂); 4.34 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, PhCH₂); 3.81 (dd, *J* = 6.7 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1H, H3); 3.26 (m, 2H, H1); 3.21 (m, 2H, H5); 1.94 (m, 1H, H2a); 1.69 (m, 1H, H2b); 0.88 (s, 3H, H6/7); 0.85 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 0.82 (s, 3H, H6/7); 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 0.01 (s, 3H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

¹³C-NMR: (100 MHz, CD₃CN mit TMS): 138.6 (C_q, PhCH₂); 135.1 (CH, *J* = 3.0 Hz, RPPh₃I); 134.2 (CH, *J* = 9.8 Hz, RPPh₃I); 133.5 (CH, *J* = 9.9 Hz, RPPh₃I); 128.2 (CH, PhCH₂); 127.4 (CH, PhCH₂); 127.3 (CH, PhCH₂); 118.4 (C_q, *J* = 86.3 Hz, RPPh₃I); 76.3 (CH, C3); 72.8 (CH₂, PhCH₂); 39.7 (C_q, C4); 29.9 (CH₂, *J* = 47.9 Hz); 25.4 (CH₃, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 21.4 (CH₃, C6/7); 21.0 (CH₃, C6/7); 19.8 (CH₂, *J* = 52.5 Hz, C1); 17.8 (C_q, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 4.7 (CH₂, C1); -3.9 (CH₃, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); -5.1 (CH₃, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

5.6 Experimente zu Kapitel 3.5.4.2

Darstellung von 2-[4-(3-Benzyloxymethyl-oxiranyl)-but-3-en-1-ynyl]-oxazol-4-carbonsäure ethylester **120**

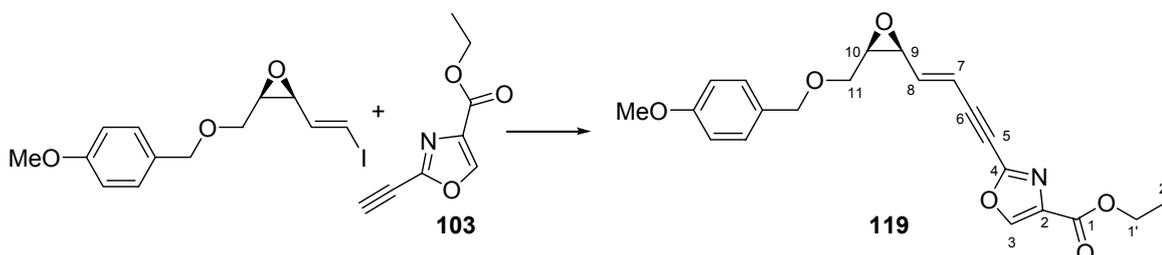


6 mg (0.0087 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 3.4 mg (0.0175 mmol) CuI werden in 0.9 ml THF und 0.9 ml Et_3N gelöst. Nach 15 min bei RT wird eine Lösung von 89 mg (0.281 mmol) des Vinyljodids **117** in 1 ml THF zur Reaktion getropft, nach erneuten 45 min bei RT wird eine Lösung von 29 mg (0.175 mmol) des Oxazolalkins hinzugegeben. Die Reaktion rührt über Nacht wird mit DCM verdünnt und mit ges. NH_4Cl -Lsg gequenchet. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/EE = 5/1).

Ausbeute: 3 mg (0.00884 mmol), 5%; $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (M = 339 g/mol), gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$:(400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 8.22 (s, 1H, H-3); 7.44(m, 5H, PhCH_2); 6.29 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-8); 4.46 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, PhCH_2); 4.53 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, PhCH_2); 3.93 (s, 3H, OCH_3); 3.61 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-11a); 3.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-11b); 3.57 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-9); 3.45 (m, 1H, H-10).

Darstellung von 2-{4-[3-(4-Methoxy-benzyloxymethyl)-oxiranyl]-but-3-en-1-ynyl}-oxazol-4-carbonsäureethylester **119**



3.4 mg (0.0048 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ und 1.9 mg (0.0097 mmol) CuI werden bei RT 15 min in 0.5 ml DMF und 0.5 ml Et_3N gerührt und anschließend tropfenweise mit einem Gemisch aus 16 mg (0.097 mmol) Alkin **103** und 50.3 mg (0.146 mmol) Vinyljodid **116** in 1 ml DMF versetzt. Nach Reaktion über Nacht wird die Reaktion mit ges. NH_4Cl -Lsg gequentscht und mit MTB-Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das eingeeengte Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB = 7/1 bis 4/1).

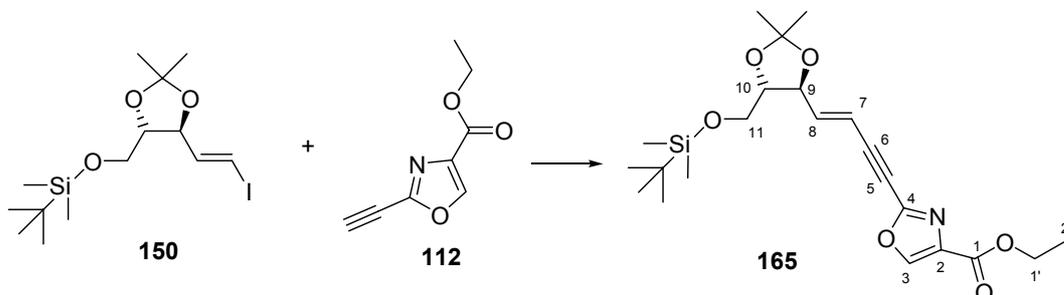
Ausbeute: 5 mg (0.0131 mmol), 14%; $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ (M = 383 g/mol), gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$:(400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 8.21 (s, 1H, H-3); 7.28 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{OC}_4\text{H}_4\text{CH}_2$); 6.91 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{OC}_4\text{H}_4\text{CH}_2$); 6.27 (dd, J = 15.7 Hz, 1H, H-8); 6.90 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H-7); 4.47 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{OC}_4\text{H}_4\text{CH}_2$); 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H-1'); 3.81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{OC}_4\text{H}_4\text{CH}_2$); 3.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H, H-11a); 3.55 (d, J = 5.3 Hz, 1H, -11b); 3.53 (m, 1H, H-9); 3.42 (dd, J = 5.5 Hz, J = 5.3 Hz, 1H, H-10)

$^{13}\text{C-NMR}$:(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 159.5 (C_q , C-1); 145.1 (C_q , C-4); 141.9 (CH, C-3); 134.6 (C_q , C-2); 132.1 (CH, C-8); 129.6 (C_q , $\text{CH}_3\text{OC}_4\text{H}_4\text{CH}_2$); 129.5 (C_q , $\text{CH}_3\text{OC}_4\text{H}_4\text{CH}_2$); 128.6 (CH, $\text{CH}_3\text{OC}_4\text{H}_4\text{CH}_2$); 128.5 (CH, $\text{CH}_3\text{OC}_4\text{H}_4\text{CH}_2$); 113.9 (CH, C-7); 89.9 (C_q , C-6); 77.8 (C_q , C-5); 73.3 (CH, C-11); 73.1 (CH_2 , $\text{CH}_3\text{OC}_4\text{H}_4\text{CH}_2$); 61.5 (CH_2 , C-1'); 57.7 (CH, C-10); 55.3 (CH, C-9); 55.1 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{OC}_4\text{H}_4\text{CH}_2$); 14.3 (CH_3 , C-2').

5.7 Experimente zu Kapitel 3.5.5.4

Darstellung von (-)-2-{4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-but-3-en-1-ynyl}-oxazol-4-carbonsäure-ethyl-ester **165**



25 mg Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.035 mmol) und 13.4 mg CuI (0.070 mmol) werden in entgastem DMF 3.4 ml vorgelegt und nach 15 min bei RT mit 278 mg Vinyljodid (0.70 mmol) in 3.5 ml DMF tropfenweise versetzt. Nach Zugabe von 3.4 ml Et₃N wird weitere 45 min bei RT gerührt anschließend erfolgt die tropfenweise Zugabe von 150 mg Alkin (0.91 mmol) in 3.5 ml DMF. Nach 7 h Rühren bei RT wird die Lösung mit DCM verdünnt und anschließend mit gesättigter NH₄Cl Lösung und MTB Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand mittels DCM auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB 20/1).

Ausbeute: 85 %; C₂₂H₃₃NO₆Si (M = 435 g/mol), gelbes Öl.

¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 8.15 (s, 1H, H-3); 6.43 (dd, *J* = 5.5 Hz, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-8); 5.97 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-7); 4.43 (dt, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-9); 4.34 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-1'); 3.72 (m, 1H, H-10); 3.71 (m, 2H, H-12) 1.36 (s, 3H, O₂C(CH₃)₂); 1.35 (s, 3H, O₂C(CH₃)₂); 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-2'); 0.86 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

(Zuordnung teilweise durch H,H-COSY, HMQC)

¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 160.4 (C_q, C-1), 147.0 (C_q, C-4); 145.7 (CH, C-8); 144.2 (CH, C-3); 134.5 (C_q, C-2); 109.8 (C_q, O₂C(CH₃)₂); 108.7 (CH, C-

7); 90.5 (C_q, C-6); 80.8 (CH, C-10); 78.4 (CH, C-9); 76.8 (C_q, C-5); 62.7 (CH₂, C-11); 61.3 (CH₂, C-1'); 26.9, 26.8 (CH₃, O₂C(CH₃)₂); 26.7 (CH₃, O₂C(CH₃)₂); 25.8 (CH₃, TBS); 18.3 (C_q, TBS); 14.2 (CH₃, C-2'); -5.4 (CH₃, TBS), -5.5 (CH₃, TBS).

(Zuordnung teilweise durch HMQC)

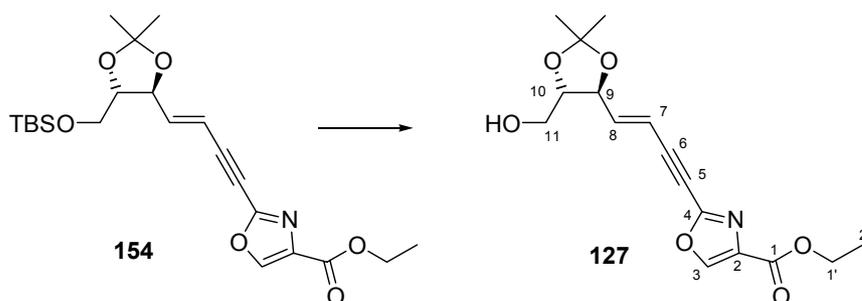
MS: (100° C): 435 (M⁺, 20.0); 420 (26.2); 378 (17.5); 320 (100.0); 290 (43.5); 246 (25.3); 204 (72.6); 117 (17.1).

H-MS: C₂₂ H₃₃ N₁ O₆ Si = M⁺; ber.: 435.2078 gef.: 435.2077

IR: 3151, 2985, 2954, 2930, 2857, 2219, 2131, 1746, 1723, 1572, 1543, 1463, 1370, 1463, 1370, 1331, 1305, 1237, 1141, 1112, 1024, 980, 957, 925, 834, 775, 713, 670, 612, 568, 540.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -5.61^\circ$ (c = 0.89, CHCl₃)

*Darstellung von (-)-2-[4-(5-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-but-3-en-1-ynyl]-oxazol-4-carbonsäureethyl ester **127***



383 mg TBAF · 3 H₂O (1.215 mmol) werden in 0.4 ml DCM bei 0° C mit 176 mg Silylether (0.405 mmol) tropfenweise versetzt. Nach 8 h bei 0 °C wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet und die Reaktionslösung mit MTB-Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird die Substanz säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB 2.5/1).

Ausbeute: 90 %; C₁₆H₁₉NO₆ (M = 321 g/mol), gelbes Öl.

¹H: (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 8.17 (s, 1H, H-3); 6.38 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-8); 5.98 (dd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-7); 4.45 (dt, *J* = 1.4 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-9); 4.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-1'); 3.80 (m, 2H, H-11); 3.64 (m, 1H, H-10); 2.09 (bs, 1H, OH); 1.42, (s, 3H, O₂C(CH₃)₂); 1.41 (s, 3H, O₂C(CH₃)₂); 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-2').

¹³C: (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 160.5 (C_q, C-1); 146.9 (C_q, C-4); 144.8 (CH, C-8); 144.3 (CH, C-3); 134.5 (C_q, C-2); 110.0 (C_q, O₂C(CH₃)₂); 109.7 (CH, C-7); 90.1 (C_q, C-6); 80.8 (CH, C-9); 77.2 (C_q, C-5); 76.8 (CH, C-10); 61.4 (CH₂, C-11); 60.7 (CH₂, C-1'); 26.9 (CH₃, O₂C(CH₃)₂); 26.9 (CH₃, O₂C(CH₃)₂); 14.2 (CH₃, C-2').

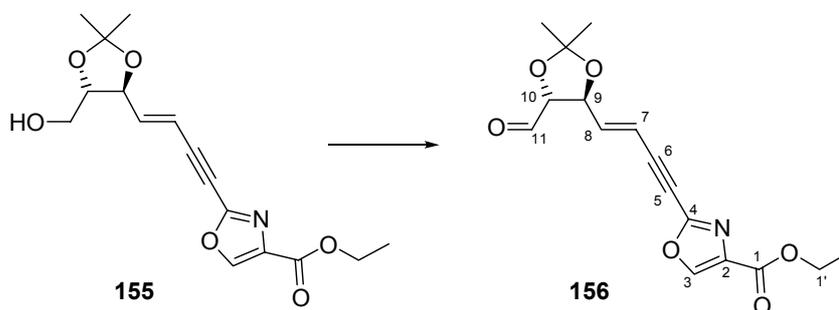
MS: (90° C): 321 (M⁺, 2.1); 324 (2.4); 307 (36.7); 276 (36.5); 264 (40.3); 232 (35.3); 192 (100); 187 (35.7); 158 (43.1).

H-MS: C₁₆ H₂₀ N₁ O₆ = M⁺ +1; ber.: 322.1290 gef.: 322.1264

IR: 3435, 3153, 2984, 2932, 2877, 2662, 2218, 2091, 1724, 1636, 1573, 1543, 1507, 1455, 1371, 1333, 1305, 1236, 1163, 1147, 1110, 1051, 1021, 981, 957, 926, 899, 856, 830, 770, 713, 669.

Drehwert: [α]_D²⁰ = -0.85° (c = 0.89, CHCl₃)

Darstellung von 2-[4-(5-Formyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-but-3-en-1-ynyl]-oxazol-4-carbonsäure ethyl ester **156**



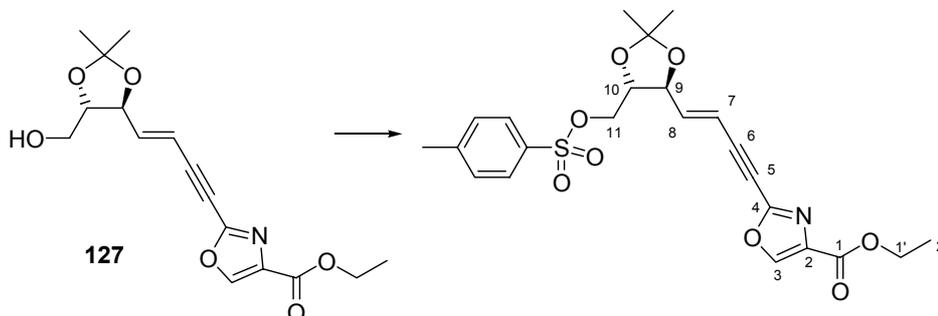
163 mg (0.507 mmol) des Alkohol 166 werden in 5 ml DCM bei 0 °C vorgelegt. Nach der Zugabe von 165 µl (2.03 mmol) Pyridin erfolgt die Zugabe von 421 mg (1.014 mmol) Dess-Martin Periodinan. Die Reaktionslösung wird 6 h bei 0 °C gerührt anschließend mit MTB-Ether verdünnt und mit ges. NH₄Cl-Lsg gequentscht. Nach Extraktion mit MTB-Ether wird die organische Phase am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB 1/1).

Ausbeute: 75%; C₁₆H₁₇NO₆ (M = 319 g/mol), farbloses Öl.

¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 9.76 (s, 1H, H-11); (s, 8.18 (s, 1H, H-3); 6.41 (dd, *J* = 5.7 Hz, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-8); 6.29 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-7); 4.59 (dt, *J* = 1.6 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-9); 4.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-1'); 4.09 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-10); 1.49, (s, 3H, O₂C(CH₃)₂); 1.44 (s, 3H, O₂C(CH₃)₂); 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-2').

¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 199.7 (CH, C-11); 160.4 (C_q, C-1); 146.8 (C_q, C-4); 144.3 (CH, C-3); 143.5 (CH, C-8); 134.5 (C_q, C-2); 112.1 (C_q, O₂C(CH₃)₂); 110.1 (CH, C-7); 89.7 (CH, C-10); 84.1 (CH, C-9); 77.6 (C_q, C-6); 76.5 (C_q, C-5); 61.5 (CH₂, C-1'); 26.6 (CH₃, O₂C(CH₃)₂); 26.1 (CH₃, O₂C(CH₃)₂); 14.2 (CH₃, C-2').

Darstellung von 2-{4-[2,2-Dimethyl-5-(toluene-4-sulfonyloxymethyl)-[1,3]dioxolan-4-yl]-but-3-en-1-ynyl}-oxazol-4-carbonsäure ethyl ester



60 mg (0.186 mmol) Alkohol **127** werden bei 0 °C in DCM vorgelegt und nacheinander mit 37 mg (0.196 mmol) Tosylchlorid und 31 µl (0.223 mmol) Et₃N versetzt. Die Reaktion wird 1.5 h bei 0 °C gerührt und 1 h bei RT. Nach Verdünnen mit MTB-Ether wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg beendet. Die Reaktionsmischung wird mit MTB-Ether extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend wird die organische Phase am Rotationsverdampfer eingeeengt und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB = 4/1).

Ausbeute: 40 mg (0.084 mmol); 45 %; C₂₃H₂₅NO₈S₁ (M = 475 g/mol), farbloses Öl.

¹H: (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 8.18 (s, 1H, H-3); 7.76 (m, 2H, Ar); 7.36 (m, 2H, Ar); 6.29 (dd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-8); 6.29 (dd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-7); 4.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-1'); 4.36 (m, 1H, H-9); 4.12 (dt, *J* = 4.5, *J* = 3.0, 2H, H-11); 3.84 (dt, *J* = 4.0 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-10); 2.43 (s, 3H, *p*-Me-Ph-SO₂); 1.42, (s, 3H, O₂C(CH₃)₂); 1.41 (s, 3H, O₂C(CH₃)₂); 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-2').

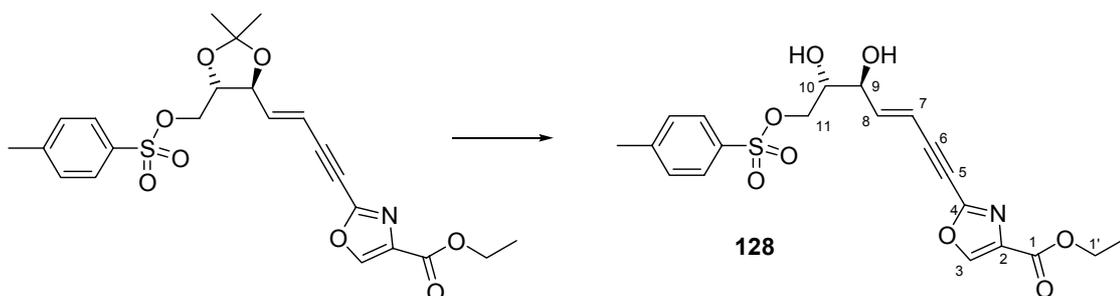
¹³C: (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 160.4 (C_q, C-1); 146.8 (C_q, C-4); 145.3 (C_q, Ar-SO₂); 144.3 (CH, C-8); 143.7 (CH, C-3); 134.6 (C_q, C-2); 132.6 (C_q, *p*-Ar); 129.9 (CH, Ar); 127.9 (CH, Ar); 110.7 (C_q, O₂C(CH₃)₂); 110.5 (CH, C-7); 89.8 (C_q, C-6); 77.8 (CH, C-9); 77.6 (CH, C-10); 77.5 (C_q, C-5); 67.6 (CH₂, C-11); 61.4 (CH₂, C-1'); 26.7 (CH₃, O₂C(CH₃)₂); 26.6 (CH₃, O₂C(CH₃)₂); 21.6 (CH₃, CH₃-Ar); 14.2 (CH₃, C-2').

MS: (130° C): 475 (M^+ , 13.4); 448 (2.4); 418 (9.3); 389 (9.4); 320 (49.4); 280 (20.7); 246 (29.2); 204 (21.3); 181 (9.7); 149 (100); 121 (19.6); 91 (85.1).

H-MS: $C_{23}H_{25}N_1O_8S_1 = M^+$; ber.: 475.1301 gef.: 475.1300

IR: 3156, 2986, 2934, 2219, 2128, 1740, 1723, 1598, 1572, 1543, 1495, 1453, 1368, 1334, 1305, 1238, 1189, 1175, 1145, 1112, 1020, 981, 927, 859, 815, 770, 713, 665, 554, 509.

*Darstellung von 2-[5,6-Dihydroxy-7-(toluene-4-sulfonyloxy)-hept-3-en-1-ynyl]-oxazol-4-carbonsäureethylester **128***



37 mg (0.077 mmol) des Acetonids werden in 0.8 ml MeOH und 1 ml Wasser gelöst und mit 0.5 ml konz HCl versetzt. Nach 14 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit MTB-Ether extrahiert und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB = 1/1).

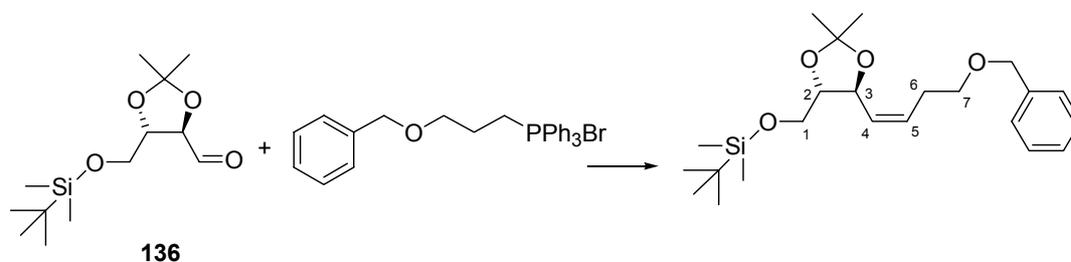
Ausbeute: 15 mg (0.034 mmol) 75%; $C_{20}H_{21}NO_8S$ ($M = 435$ g/mol), farbloses Öl.

1H -NMR:(400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS): 8.17 (s, 1H, H-3); 7.77 (m, 2H, Ar); 7.34 (m, 2H, Ar); 6.44 (dd, $J = 5.2$ Hz, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-8); 6.00 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-7); 4.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-1'); 4.33 (m, 1H, H-9); 4.13 (dd, $J = 4.8$, $J = 10.5$, 2H, H-11a); 3.84 (dd, $J = 5.9$ Hz, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-11b); 3.82 (m, 1H, H-10); 2.76 (bs, 2H, OH); 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-2').

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 160.5 (C_q , C-1); 147.0 (C_q , C-4); 146.2 (CH, C-8); 145.3 (C_q , Ar- SO_2); 144.2 (CH, C-3); 134.5 (C_q , C-2); 132.4 (C_q , p-Ar); 130.1 (CH, Ar); 128.8 (CH, Ar); 109.8 (CH, C-7); 90.4 (C_q , C-6); 77.2 (C_q , C-5); 71.5 (CH, C-10); 70.9 (CH, C-9); 69.9 (CH_2 , C-11); 61.5 (CH_2 , C-1'); 21.6 (CH_3 , CH_3 -Ar); 14.2 (CH_3 , C-2').

5.8 Experimente zu Kapitel 3.5.5.6

Darstellung von [5-(4-Benzyl-oxy-but-1-enyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy]-tert-butyl-dimethyl-silan



300 mg (0.608 mmol) des Phosphoniumsalzes werden bei Raumtemperatur in 2.7 ml Toluol gelöst. Anschließend werden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 728 μl (0.728 mmol) KHMDS (1M Lösung in Toluol) hinzugegeben. Nach 15 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird eine Lösung von 200 mg (0.728 mmol) des Aldehyds **136** in 0.7 ml Toluol zu Reaktionslösung getropft. Nach 2 h Reaktionszeit bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg beendet, das Reaktionsgemisch mit MTB-Ether extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB = 10/1).

Ausbeute: 14 mg (0.034 mmol); 5 %; $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{Si}$ ($M = 435\text{ g/mol}$), farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 7.21 (m, 5H, PhCH_2); 5.74 (ddt, $J = 10.9\text{ Hz}$, $J = 7.5\text{ Hz}$, $J = 1.0\text{ Hz}$, 1H, H-5); 4.75 (dt, $J = 10.9\text{ Hz}$, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H, H-4); 4.75 (dt, $J = 8.4\text{ Hz}$, $J = 0.9\text{ Hz}$, 1H, H-3); 4.50 (s, 2H, PhCH_2); 3.77 (dd, $J = 10.8\text{ Hz}$, $J = 3.1\text{ Hz}$, 1H, H-1a); 3.68 (ddd, $J = 8.4\text{ Hz}$, $J = 3.6\text{ Hz}$, $J = 3.1\text{ Hz}$, H-2); 3.65 (dd, $J = 10.8\text{ Hz}$, $J = 3.6\text{ Hz}$, 1H, H-1b); 3.48 (dd, $J = 6.9\text{ Hz}$, $J =$

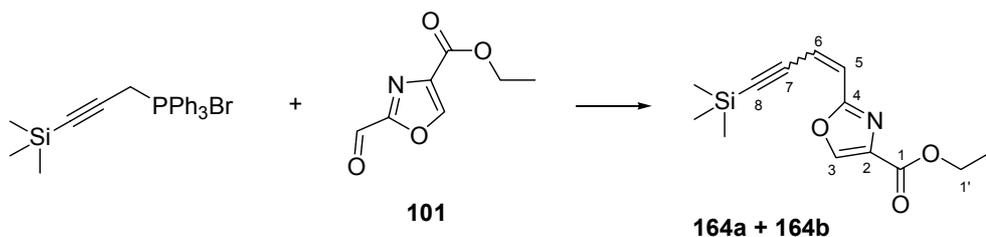
6.7, 2H, H-7); 2.53 (ddd, $J = 14.6$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-6a); 2.43 (ddd, $J = 14.6$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-6b); 1.43 (s, 3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.41 (s, 3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 0.89 (s, 9H, TBS); 0.07 (s, 3H, TBS); 0.05 (s, 3H, TBS).

^{13}C -NMR: (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 138.4 (C_q , PhCH_2); 131.9 (CH, C-4); 128.4 (CH, C-5); 128.0 (CH, PhCH_2); 127.9 (CH, PhCH_2), 127.8 (CH, PhCH_2); 108.8 (C_q , $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 81.7 (CH, C-2); 73.1 (CH, C-3); 72.9 (CH_2 , PhCH_2); 69.7 (CH_2 , C-1); 28.5 (CH_2 , C-6); 27.3 (CH₃, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 26.9 (CH₃, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 25.9 (CH₃, TBS); 18.3 (C_q , TBS); -5.3 (CH₃, TBS); -5.5 (CH₃, TBS).

MS: (80° C) 407 ($\text{M}^+ + 1$, 6); 406 (M^+ , 20); 391 (23); 292 (21); 291 (34); 273 (13); 261 (11); 233 (21); 232 (30); 225 (7); 223 (16); 261 (11); 200 (16); 199 (30); 185 (48).

H-MS: $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si} = \text{M}^+$; ber.: 406.2539 gef.: 406.2537

Darstellung von 2-(4-Trimethylsilanyl-but-1-en-3-ynyl)-oxazole-4-carbonsäure-ethyl ester 164a und 164b



223 mg (0.493 mmol) des Propargylphosphoniumbromids in 0.5 ml THF werden bei -70 °C tropfenweise mit 339 μl n-BuLi (1.6 M in Hexan) versetzt. Nach 1.5 h bei -78 °C wird eine Lösung von 100 mg (0.592 mmol) des Oxazolaldehyds **101** in 0.5 ml THF zu der Reaktionslösung getropft. Nach 3 h bei -78 °C wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg beendet. Die Reaktionsmischung wird mit MTB-Ether extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB 5/1). Die entstandenen E/Z-Isomeren können hierbei voneinander getrennt werden.

Ausbeute: E Isomer 8 mg (0.030 mmol); 6 %; C₁₃H₁₇NO₃Si (M = 263 g/mol),

Z Isomer 12 mg (0.046 mmol); 9 %;

farbloses Öl. Gesamt 20 mg (0.076 mmol); 15 %

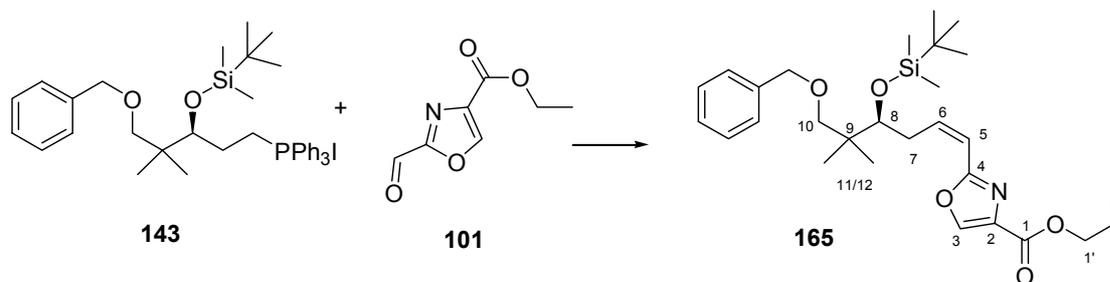
¹H-NMR E-Isomer:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 8.15 (s, 1H, H-3); 6.75 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H-7); 6.67 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H-6); 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H H-1'); 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-2'); 0.23 (s, 9H, TMS).

¹³C-NMR E-Isomer:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 161.1 (C_q, C-1); 160.6 (C_q, C-4); 143.7 (CH, C-3); 134.8 (C_q, C-2); 125.7 (CH, C-5); 118.0 (CH, C-6); 103.7 (C_q, C-7); 101.9 (C_q, C-8); 61.3 (CH₂, C-1'); 14.3 (CH₃, C-2'); -0.39 (CH₃, TMS);

¹H-NMR Z-Isomer:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 8.22 (s, 1H, H-3); 6.63 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H-7); 6.04 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H-6); 4.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H H-1'); 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-2'); 0.23 (s, 9H, TMS).

¹³C-NMR Z-Isomer:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 161.1 (C_q, C-1); 160.6 (C_q, C-4); 143.1 (CH, C-3); 134.7 (C_q, C-2); 123.9 (CH, C-5); 115.9 (CH, C-6); 106.6 (C_q, C-7); 101.2 (C_q, C-8); 61.3 (CH₂, C-1'); 14.3 (CH₃, C-2'); -0.34 (CH₃, TMS).

Darstellung von 2-[6-Benzyloxy-4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5-dimethyl-hex-1-enyl]-oxazole-4-carbonsäureethylester 165



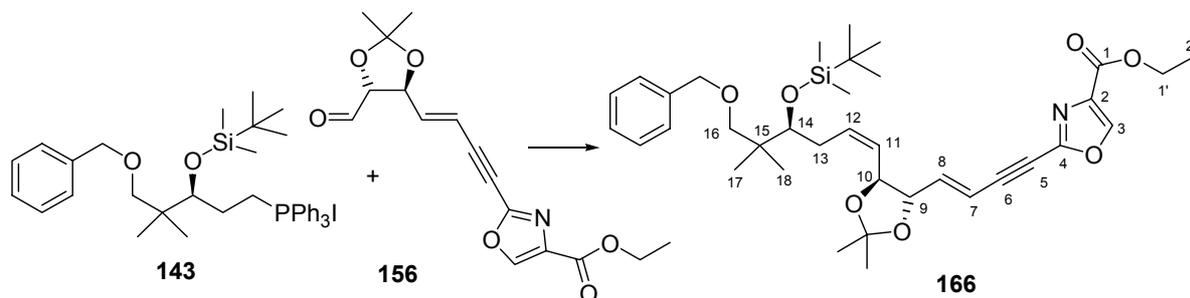
50 mg (0.108 mmol) des Iodids **152** werden mit 57 μ l (0.324 mmol) Diisopropylethylamin und 51 mg (0.194 mmol) PPh_3 in einem geschlossenen Reaktionsgefäß 24 h lang im Ölbad auf 90 °C erhitzt. Das Rohprodukt wird in 5.4 ml THF aufgenommen und die Reaktionslösung wird auf -78 °C herabgekühlt. Nach Zugabe von 65 μ l (0.129 mmol) NaHMDS wird die Reaktionslösung 1h bei -78 °C gerührt und anschließend werden 22 mg (0.129 mmol) Aldehyd **101** in 0.5 ml THF langsam (15 min) hinzugegossen.

Ausbeute: 5 mg (0.010 mmol); 10 %; $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{Si}$ ($M = 487$ g/mol), farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$:(400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 8.35 (s, 1H, H-3); 7.33 (m, 5H, PhCH_2); 6.35 (dd, $J = 11.9$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-6); 6.28 (dd, $J = 11.9$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-5); 4.49 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, PhCH_2); 4.42 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, PhCH_2); 4.39 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-1'); 3.87 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-8); 3.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-10a); 3.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-10b); 3.00 (m, 1H, H-7a); 2.89 (m, 1H, H-7b); 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-2'); 0.93 (s, 3H, H-11/12); 0.90 (s, 3H, H-11/12); 0.07 (s, 9H, TBS); 0.04 (s, 3H, TBS); 0.02 (s, 3H, TBS).

$^{13}\text{C-NMR}$:(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 161.9 (C_q , C-1); 161.4 (C_q , C-4); 142.7 (CH, C-3); 141.4 (CH, C-5); 138.9 (C_q , C-2); 134.1 (C_q , PhCH_2); 128.2 (CH, PhCH_2); 127.3 (CH, PhCH_2); 127.3 (CH, PhCH_2); 114.1 (CH, C-6); 75.4 (CH_2 , C-10); 73.1 (CH_2 , PhCH_2); 61.1 (CH_2 , C-1'); 40.5 (C_q , C-9); 33.4 (CH_2 , C-7); 26.0 (CH_3 , TBS); 21.6 (CH_3 , C-11/12); 21.4 (CH_3 , C-11/12); 18.2 (C_q , TBS); 14.3 (CH_3 , C-2'); -3.6 (CH_3 , TBS); -4.6 (CH_3 , TBS).

Darstellung von 2-(4-{5-[6-Benzyloxy-4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5-dimethyl-hex-1-enyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-but-3-en-1-ynyl)-oxazole-4-carbonsäureethylester **166**



57 mg (0.079 mmol) des Phosphoniumsalzes **143** werden in 1 ml THF gelöst. Die Reaktionslösung wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ herabgekühlt und tropfenweise mit 43 ml (0.087 mmol) einer 2M NaHMDS Lösung (2M in THF) versetzt. Nach 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird eine Lösung von 40 mg (0.125 mmol) des Aldehyds **156** in 1 ml THF tropfenweise zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Nach 4 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird die Reaktion mit ges. NH_4Cl -Lsg beendet. Nach Extraktion mit MTB-Ether und Trocknen über Na_2SO_4 wird das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB = 20/1 bis 10/1).

Ausbeute: 14 mg (0.022 mmol); 28%; $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{NO}_7\text{Si}$ ($M = 638\text{ g/mol}$), gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$:(400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 8.20 (s, 1H, H-3); 7.32 (m, 5H, Ph); 6.87 (d, $J = 11.5\text{ Hz}$, 1H, H-12); 6.34 (dd, $J = 16\text{ Hz}$, $J = 5.9\text{ Hz}$, 1H, H-8); 6.03 (dd, $J = 16\text{ Hz}$, $J = 1.3\text{ Hz}$, 1H, H-7); 5.71 (dd, $J = 11.4\text{ Hz}$, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H, H-11); 4.51 (d, $J = 12\text{ Hz}$, 2H, PhCH_2); 4.41 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H, H-1'); 4.40 (m, 1H, H-9); 4.15 (m, 1H, H-10); 3.71 (m, 1H, H-14); 3.24 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H, H-16a); 3.17 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H, H-16b); 2.31 (m, 2H, H-13); 1.45 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.44 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 0.90 (s, 9H, TBS); 0.87 (s, 6H, C17/18); 0.02 (s, 6H, TBS).

(Zuordnung teilweise durch H,H-COSY, HMQC)

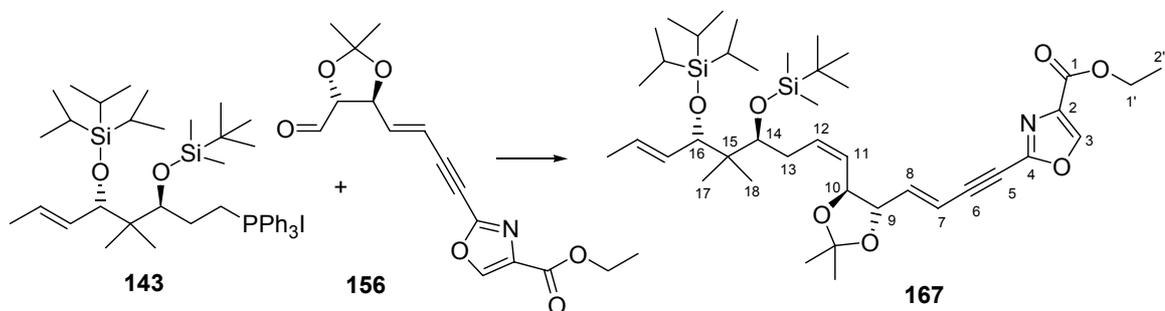
$^{13}\text{C-NMR}$:(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 160.5 (C_q , C-1); 146.9 (C_q , C-4); 144.3 (CH, C-3); 144.2 (CH, C-8); 138.8 (C_q , PhCH_2); 135.4 (CH, C12); 134.5 (C_q , C-2); 128.2 (CH, PhCH_2); 127.2 (CH, PhCH_2); 127.3 (CH, PhCH_2); 124.8 (CH, C-

11); 109.8 (CH, C-7); 109.8 (C_q, O₂C(CH₃)₂); 90.2 (C_q, C-6); 80.8 (CH, C-10); 77.2 (CH₂, C-16); 77.1 (CH, C-9); 76.9 (C_q, C-5); 75.9 (CH, C-14); 73.1 (CH₂, PhCH₂); 61.5 (CH₂, C-1'); 40.4 (C_q, C-15); 31.9 (CH₂, C-13); 27.2 (CH₃, O₂C(CH₃)₂); 26.7 (CH₃, O₂C(CH₃)₂); 26.0 (CH₃, TBS); 22.7 (CH₃, C17/18); 21.5 (CH₃, C17/18); 18.1 (C_q, TBS); 14.2 (CH₃, C-2'); -3.3 (CH₃, TBS); -4.6 (CH₃, TBS). (Zuordnung teilweise durch HMQC)

IR: 2925, 2854, 2219, 2116, 1746, 1724, 1572, 1543, 1462, 1370, 1304, 1236, 1142, 1110, 1087, 1051, 1025, 980, 955, 934, 878, 833, 811, 773, 743, 713, 697, 666.

5.9 Experimente zu Kapitel 3.5.5.8

*Darstellung von 2-(4-{5-[4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5-dimethyl-6-triisopropylsilanyloxy-nona-1,7-dienyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-but-3-en-1-ynyl)-oxazole-4-carbonsäureethylester **167***



86 mg (0.154 mmol) des Iodids werden mit 81 µl (0.46 mmol) *i*-Pr₂EtN und 72 mg (0.276 mmol) PPh₃ in einem geschlossenem Reaktionsgefäß auf 90 °C über 24 h erhitzt. Das Rohprodukt wird in 1 ml THF aufgenommen auf -78 °C heruntergekühlt und tropfenweise mit 96 µl (0.154 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) versetzt. Nach 15 min wird 321 µl (1.84 mmol) HMPA hinzugefügt und das Reaktionsgefäß bis zur vollständigen Lösung des HMPA's aus dem Kältebad genommen. Nach Herabkühlen auf -78 °C wird tropfenweise eine Lösung von 49 mg (0.154 mmol) des Aldehyds 156 in 0.8 ml THF hinzugefügt. Nach 1 h bei -78 °C wird die Reaktion 0.5 h bei -30 °C gehalten und anschließend mit Wasser beendet. Das Produkt wird mittels MTB-Ether

extrahiert und die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel aufgezogen und anschließend einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (CH/MTB = 20/1).

Ausbeute: 19 mg (0.026 mmol); 17%; C₄₁H₆₉NO₇Si₂ (M = 744 g/mol), leicht gelbliches Öl.

¹H-NMR:(400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 8.21 (s, 1H, H-3); 6.35 (dd, J = 15.9 Hz; J = 5.9 Hz, 1H, H-8); 6.05 (dd, J = 15.9, J = 1.26, 1H, H-7); 5.85 (dt, J = 9.0 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, H-12); 5.48 (m, 2H, H-17/H-18); 5.39 (dt, J = 9.0 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, H-11); 4.42 (m, 1H, H-9); 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H-1''); 4.16 (m, 1H, H-10); 4.00 (m, 1H, H-16); 3.53 (dt, J = 4.4 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, H-14); 2.28 (dd, J = 4.4 Hz, J = 9.0 Hz, 2H, H-13); 1.71 (d, J = 4.5 Hz, J = 2.3 Hz, 3H, H-19); 1.47 (s, 3H, O₂C(CH₃)₂); 1.43 (s, 3H, O₂C(CH₃)₂); 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H-2'); 1.03 (s, 21 H, TIPS); 0.90 (s, 9H, TBS); 0.86 (s, 3H, H20/21); 0.85 (s, 3H, H20/21); 0.04 (s, 3H, TBS); 0.03 (s, 3H, TBS).

¹³C-NMR:(100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 160.5 (C_q, C-1); 146.9 (C_q, C-4); 144.2 (CH, C-3); 144.07 (CH, C-12); 135.6 (CH, C-8); 134.6 (C_q, C-2); 132.1 (CH, C-18); 127.8 (CH, C-17); 124.8 (CH, C-11); 109.7 (CH, C-7); 109.6 (C_q, C(CH₃)₂); 90.2 (C_q, C-6); 80.8 (C_q, C-5); 90.2 (CH, C-9); 79.3 (CH, C-16); 76.9 (CH, C-10); 76.5 (CH, C-14); 61.5 (CH₂, C-1'); 44.7 (C_q, C-15); 31.8 (CH₂, C-13); 29.7 (CH₃, C-2'); 26.8 (CH₃, O₂C(CH₃)₂); 26.7 (CH₃, O₂C(CH₃)₂); 26.7 (CH₃, TBS); 20.4 (CH₃, C20/C-21); 20.2 (CH₃, C-20/21); 18.4 (CH₃, TIPS); 18.3 (CH₃, TIPS); 18.2 (C_q, TBS); 17.7 (CH₃, C-19); 14.2 (CH₃, C-2'); 12.8 (CH, TIPS); -2.9 (CH₃, TBS); -4.2 (CH₃, TBS).

(Zuordnung teilweise durch HMQC)

IR: 2928, 2863, 2219, 1748, 1724, 1572, 1543, 1462, 1370, 1305, 1236, 1164, 1141, 1110, 1079, 1047, 975, 955, 930, 880, 833, 809, 772, 734, 713, 676.

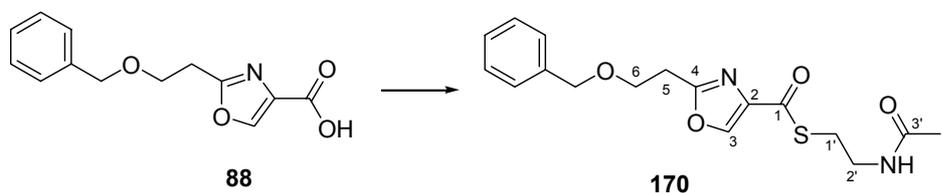
ESI: C₄₁H₆₉NO₇Si₂ + Na = M⁺ + Na; ber.: 766.4510 gef.: 766.4517

Drehwert: [α]_D²⁰ = -20.33° (c = 1.5, CHCl₃)

5.10. Experimente zu Kapitel 4.2

Darstellung von 2-(2-Benzylloxy-ethyl)-oxazole-4-carbonsäure-2-acetylamino-ethylester

170



100 mg (0.40 mmol) der Oxazolsäure **88** werden bei Raumtemperatur in DCM vorgelegt und mit 100 mg (0.49 mmol) DCC und 24 mg (0.20 mmol) DMAP versetzt. Anschließend werden 47 μ l (0.445 mmol) *N*-Acetylcysteamine zur Reaktionslösung getropft. Nach 48 h Reaktionszeit wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand in wenig Essigester gelöst. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (Säule mit 1cm Schicht Silica-Gel imprägniert mit CuSO_4 , Eluent EE).

Ausbeute: 111 mg (0.318 mmol); 80%; $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ (M = 332 g/mol), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$:(400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 8.14 (s, 1H, H-3); 7.30 (m, 5H, PhCH_2); 5.95 (bs, 1H, NH); 4.55 (s, 2H, PhCH_2); 3.86 (d, J = 6.5 Hz, 2H, H-1'a); 3.88 (d, J = 6.5 Hz, 2H, H-1'b); 3.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H-6a); 3.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H-6b); 3.21 (d, J = 6.5 Hz, 2H, H-2'a); 3.19 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H-2'b); 3.14 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H-5a); 3.12 (d, J = 6.5 Hz, 1H, H-5b) 3.44 (s, 3H, H-4').

$^{13}\text{C-NMR}$:(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 185.5 (C_q , C-1); 170.2 (C_q , C-3'); 163.2 (C_q , C-4); 140.2 (C_q , C-2); 139.4 (CH, C-3); 137.8 (C_q , PhCH_2); 128.4 (CH, PhCH_2); 127.8 (CH, PhCH_2); 127.6 (CH, PhCH_2); 73.1 (CH_2 , PhCH_2); 66.5 (CH_2 , C-6); 39.5 (CH_2 , C-2'); 29.1 (CH_2 , C-1'); 28.0 (CH_2 , C-5); 23.2 (CH_3 , C-4').

MS: (80° C): 349 (9); 340 (35); 339 (100); 337 (12); 334 (11); 289 (5); 119 (6); 91 (13); 83 (3).

H-MS: $C_{17}H_{21}N_2O_4S = M^+ + 1$; ber.: 349.1222 gef.: 349.1214

IR: 3313, 3151, 3101, 2910, 2851, 2324, 1981, 1738, 1647, 1585, 1544, 1494, 1452, 1435, 1404, 1305, 1289, 1269, 1259, 1237, 1200, 1166, 1097, 1027, 1013, 965, 932, 892, 863, 839, 800, 773, 738, 693, 657, 637, 597, 544, 507.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Lars Ole Haustedt
Geburtstag 09.09.1970
Geburtsort Eckernförde

Schulbildung

1977-1981 Klaus-Groth Grundschule, Husum
1981-1991 Hermann-Tast-Schule, Husum
Mai 1991 Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst

Juli 1991 – Juli 1992 Jagdbombergeschwader 42, Schwesing

Studium

Okt. 1992 Immatrikulation an der Universität Hannover, Chemie (Diplom)
Juni 1995 Vordiplomprüfung
Okt. 1998 Hauptdiplomprüfung
Nov. 1998 bis April 1999 Diplomarbeit im Arbeitskreis von Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc „*Synthesestudien zu den Oxazolfragmenten der Disorazole C₂ und A₁*“

Promotion

seit Mai 1999 Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter der Leitung von Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc
„Synthetische und Theoretische Konzepte zur Totalsynthese der Disorazole“

seit Mai 1999 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover.

Aug. 2001 Teilnahme am 102. Internationalen Doktorandenkurs der BASF AG.

Okt. 2002 Einladung zum Roche-Symposium *“For Leading Chemists of the Next Decade”* (Fa. Hoffmann-La Roche, Basel).

Wissenschaftliche Publikationen

- “Some Calculations for Organic Chemists: Boiling Point Variation, Boltzmann Factors and the Eyring Equation”
Goodman, J. M.; Kirby, P. D.; Haustedt L. O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9879 - 9882.
- “The Chemistry and Biology of Ratjadone”
Kalesse, M.; Christmann, M.; Bhatt, U.; Quitschalle, M.; Claus, E.; Saeed, A.; Burzlaff, A.; Kasper, C.; Haustedt, L. O.; Hofer, E.; Scheper, T.; Beil, W. *ChemBioChem*, **2001**, *2*, 709 - 714.
- “Chemie im Computer - Zwischen Form und Funktion”
Winterfeldt, E.; Kalesse, M.; Röper, S.; Haustedt, L. O. *Mitteilungen, Universität Hannover*, **2002**, *12*, 42-48.
- “Toward the Total Synthesis of Disorazole A₁ and C₁: Asymmetric Synthesis of a Masked Southern Segment”
Hartung, I. V.; Niess, B.; Haustedt, L. O.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3239-3242.
- “Photoelectron Spectra and Electronic Structure of Some Diastereomeric Quinuclidinic Derivatives”
Rademacher, P.; Kowski, K.; Holzgreffe, J.; Haustedt, L. O.; Hoffmann, H. M. R. *ChemPhysChem*, **2002**, *3*, 957-962.

Poster Beiträge

- “Auf dem Weg zur Totalsynthese der Disorazole“
Haustedt, L. O.; Hartung, I. V.; Eggert, U.; Nieß, B.; Hoffmann, H. M. R.
July **2001** Poster Session, Doktorandenkurs Bayer AG.
- “Studies Toward the Total Synthesis of the Disorazoles”
Hoffmann, H. M. R.; Hartung, I. V.; Haustedt, L. O.; Nieß, B.; Panicker, S. B.; Eggert, U.
ORCHEM 2002 Bad Nauheim, 12. – 14. September **2002**.