

Stereoselektive Synthese eines Disorazol C₁ Didehydrodimers und Studien zur Synthese von Derivaten der Disorazole

Vom Fachbereich Chemie der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktorin der Naturwissenschaften

Dr. rer. nat.

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Chem. Barbara Nieß

geboren am 21.02.1976 in Wuppertal

2005

Referent: Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc
Korreferent: Prof. Dr. H. H. Meyer
Tag der Promotion: 17.02.2005

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig durchgeführt und keine unerlaubte Hilfe in Anspruch genommen habe. Die aus fremden Quellen übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die vorliegende Arbeit wurde nicht bereits als Diplomarbeit oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Hannover,

Kurzfassung

Barbara Nieß

Stereoselektive Synthese eines Disorazol C₁ Didehydrodimers und Studien zur Synthese von Derivaten der Disorazole

Die Disorazole bilden eine Klasse von 29 Makrodilactonen, die 1994 von Höfle *et al.* aus dem Myxobacterium *Sorangium cellulosum* isoliert wurden. Der Hauptvertreter Disorazol A₁ sowie einige weitere der isolierten Disorazole zeigen vielversprechende biologische Aktivität, indem sie die Zellproliferation von Säugerzellen hemmen. Die Disorazole A₁ und E₁ binden an Tubulin und arretieren den Zellcyclus am G2/M-Übergang. Sie wirken in subnanomolaren Konzentrationen und sind auch in MDR-Zelllinien aktiv. Die Disorazole sind jeweils aus zwei Hydroxysäuren aufgebaut, deren komplexe Struktur auf einem mehrfach ungesättigten Polyketidgerüst basiert, das in einer maskierten Aminosäure in Form eines 2,4-disubstituierten Oxazols endet.

In der vorliegenden Arbeit wurde die stereoselektive Synthese eines Disorazol C₁ Didehydrodimers erreicht. Es wurde zunächst eine leistungsfähige Synthese eines C-1/C-8-Oxazolbausteins entwickelt. Schlüsselschritte dabei waren die Keck-Allylierung von Benzyloxyacetaldehyd zum Aufbau des C-6-Stereozentrums sowie eine Sequenz aus DAST-vermittelter Cyclodehydratisierung eines entsprechenden Hydroxyamids gefolgt von einer Oxidation, die das 2,4-disubstituierte Oxazol in 79% Ausbeute lieferte. Im Eintopfverfahren konnte aus einem Oxazolalkohol durch Oxidation und Alkinylierung ein C-1/C-8-Oxazolalkin in 75% Ausbeute hergestellt werden, das durch Hydro-stannylierung und nachfolgenden Metall/Iod-Austausch in ein kupplungsfähiges *E*-Oxazolvinylodid überführt wurde.

Durch Sonogashira-Kupplung mit einem C-9/C-19-*Z*-Enin wurde eine vollständig funktionalisierte, maskierte Hälfte von Disorazol C₁ aufgebaut. Das synthetisierte Segment ist außerdem die Südhälfte der Disorazole A₁ und D₁.

Untersuchungen zur Cyclodimerisierung einer Hydroxysäure, die aus der dargestellten C-1/C-19-Hälfte freigesetzt wurde, zeigten, dass diese direkte Transformation nicht möglich war. Das theoretische Konzept, auf dessen Basis die Dreifachbindung zum Schutz für das labile *Z,Z,E*-Trien positioniert worden war, wurde damit insofern bestätigt, als dass auch nicht die Bildung eines 15-gliedrigen Lactons beobachtet wurde.

Im Zusammenhang mit dem schrittweisen Aufbau des Makrocyclus wurde nach detaillierten Veresterungsstudien ein offenes Didehydrodimer in 70% Ausbeute erhalten. Schutzgruppenmanipulation und eine selektive Verseifung des Methylesters sowie eine Makrocyclisierung unter Yamaguchi-Bedingungen lieferten schließlich ein Disorazol C₁ Didehydrodimer.

Ergänzend dazu wurde ein analoges Didehydrodimer synthetisiert, in dem die ungesättigte C-17/C-19-Seitenkette fehlte. Durch Brown-Allylierung eines geschützten 2,2-Dimethyl-3-hydroxypropanals und nachfolgende Ozonolyse wurde die Voraussetzung geschaffen für eine folgende Wittig-Homologisierung nach Stork/Zhao. Verlängerung des *Z*-Vinylodids zum *Z*-Enin durch Pd-katalysierte Addition von Ethynylmagnesiumbromid lieferte ein verkürztes, kupplungsfähiges C-9/C-16-Fragment. Die Sonogashira-Reaktion mit dem C-1/C-8-Oxazolvinylodid führte zu einem verkürzten Dehydro-monomer. Die folgenden Transformationen zum Aufbau des Makrocyclus dienten nicht nur als Modellreaktionen zum Auffinden geeigneter Reaktionsbedingungen, die auf die natürlichen Verbindungen angewendet werden sollten, sondern lieferten auch ein Derivat des Disorazol C₁ Didehydrodimers.

In Ansätzen wurde die Synthese von C-1/C-7-Fragmenten untersucht, in denen das 2,4-disubstituierte Oxazol durch verschiedene andere Heterocyclen ersetzt werden sollte. Diese Derivate sowie jene, in denen die C-17/C-19-Seitenkette fehlt, können als Einstieg in SAR-Studien genutzt werden.

Abstract

Barbara Nieß

Stereoselective Synthesis of a Disorazole C₁ Didehydrodimer and Studies on the Synthesis of Derivatives of the Disorazoles

The Disorazoles are a class of 29 Makrodiolids being isolated from the myxobacterium *Sorangium cellulosum* in 1994 by Höfle and coworkers. The main compound Disorazole A₁ as well as several of the other isolated Disorazoles show a promising biological activity by reason of their ability to inhibit the proliferation of mammalian cells. The Disorazoles A₁ and E₁ bind to tubulin and induce a cell cycle arrest in G₂/M phase. They show an effect in subnanomolar concentrations, even in MDR cell lines. The Disorazoles are build up of two hydroxy acids. Their complex structure is based on a polyolefinic polyketide chain which is terminated by a masked amino acid forming a 2,4-disubstituted oxazole.

In the course of this thesis, the stereoselective synthesis of a Disorazole C₁ didehydrodimer was achieved. A highly efficient synthesis of a C-1/C-8-oxazole fragment was established. Key steps include a Keck allylation of benzyloxy acetaldehyde to form the C-6 stereogenic centre and a DAST-mediated cyclodehydration of a suitable hydroxy amide followed by an oxidation to yield a 2,4-disubstituted oxazole in 79% yield. In a one pot procedure an oxazole alcohol was transformed into a C-1/C-8 oxazole alkyne in 75% yield *via* Swern-oxidation and alkynylation followed by hydrostannylation and subsequent metal/iodine exchange to give an *E*-oxazole vinyl iodide. Sonogashira coupling of this fragment with a C-9/C-19 *Z*-enyne assembled a fully functionalized masked half of Disorazole C₁. This half also represents the southern hemisphere of the Disorazoles A₁ and D₁.

Studies on the cyclodimerization of a corresponding hydroxy acid showed that this direct transformation is impossible. By that, the theoretical concept for the positioning of the tripple bond was confirmed as far as there could be isolated no 15-membered lactone. This tripple bond was installed to protect the labile *Z,Z,E*-triene.

In context with a stepwise esterification-macrobislactonization strategy an open dimer was synthesized in 70% yield after detailed esterification studies. Protecting group manipulation, selective cleavage of the methyl ester and a macrolactonisation using Yamaguchi's conditions gave rise to a Disorazole C₁ Didehydrodimer.

In addition, a didehydrodimer derivative was synthesized which lacks the C-17/C-19 side chain. Brown allylation of 2,2-dimethyl-3-hydroxy propanal followed by ozonolysis furnished the precursor for a Wittig homologation *via* the Stork/Zhao modification. Elongation of the *Z*-vinyl iodide by Palladium-catalyzed addition of ethynylmagnesium bromide gave the corresponding C-9/C-16 *Z*-enyne. Sonogashira coupling of this fragment with the above described oxazole vinyl iodide led to a shortened dehydromonomer. The following transformations building up the macrocycle not only served as model reactions to find out the best conditions to apply to the natural compounds but they also resulted in a macrocyclic derivative of the disorazole C₁ didehydrodimer.

During the synthesis of the C-1/C-7 fragment first investigations were started to substitute the oxazole nucleus by several heterocycles. These analogues as well as those lacking the C-17/C-19 side chain can be used to start SAR studies.

Schlagworte:

Disorazol, Naturstoffsynthese, Makrobislactonisierung

Keywords:

Disorazole, Natural product synthesis, macrobislactonization

Meinen Eltern

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 2001 bis Dezember 2004 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Herrn Prof. H. M. R. Hoffmann angefertigt.

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

Herrn Prof. H. H. Meyer danke ich für die Übernahme des Korreferats und für viele anregende Gespräche während der letzten Jahre.

Für die angenehme Arbeitsatmosphäre danke ich dem gesamten AKHO. Auch den „Okkupanten“ sei herzlich für das angenehme Zusammenarbeiten und das noch viel angenehmere soziale Miteinander gedankt.

Den Mitstreitern der Disorazol-Gruppe Lars O. Haustedt, Ingo V. Hartung, Ulrike Eggert und Sreeletha B. Panicker danke ich für die tolle Zusammenarbeit, anregende Diskussionen und die Versorgung mit Informationen jeglicher Art über ihre Anwesenheit hinaus.

Meinem Lieblingslaborkollegen René Smits danke ich für drei äußerst vergnügliche Jahre: Ich habe die Unterjochung sehr genossen. Daneben sei meiner ehemaligen Laborkollegin Stefanie Röper sowie den nur kurz Dagewesenen Martin C. Seidel und Carolina Martinez für die angenehme Zusammenarbeit gedankt.

Für die Unterstützung in organisatorischen Belangen danke ich Frau E. Mettig und Frau M. Griese.

Für das sorgfältige Korrekturlesen meiner Arbeit und die vielen guten Tipps, sowie die Bewältigung dieser Aufgabe in kürzester Zeit über weite Entfernungen danke ich sehr herzlich Lars O. Haustedt und Ingo. V. Hartung.

Dank an meine Praktikanten im Fortgeschrittenen-Praktikum Falk Büttner, Michaela Vormoor und Alain-Michel Graf.

Den Mitarbeitern der Spektroskopie-Abteilung, insbesondere Dagmar Koertje, Monika Rettstadt, Dr. E. Hofer danke ich für die freundliche und hilfsbereite Durchführung der spektroskopischen Untersuchungen.

Herrn Dr. R. Wartchow danke ich für die Durchführung einer Röntgenstrukturanalyse.

Benjamin Oelze sei herzlich für die Beantwortung zahlreicher *model*-Fragen sowie die in letzter Minute nötige Datenübermittlung gedankt.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Myxobakterien – Produzenten einer Vielzahl bioaktiver Substanzen	1
1.2 Die Disorazole – Sekundärmetaboliten aus <i>Sorangium cellulosum</i>	4
1.3 Biologische Aktivität der Disorazole	5
1.3.1 Zellwachstum – der Zellcyclus	5
1.3.1.1 Die Mikrotubuli	6
1.3.2 Programmierter Zelltod – Apoptose	7
1.3.3 Einfluss der Disorazole auf den Zellcyclus	8
1.3.3.1 Die biologische Evaluierung von Disorazol A ₁	8
1.3.3.2 Disorazol E ₁ auf dem Weg in die ‚Klinik‘	9
1.4 Die Biosynthese der Disorazole	10
1.4.1 Die molekulare Synthesemaschinerie: PKS und NRPS	10
1.4.2 Biosynthetischer Aufbau des Disorazol-Grundgerüsts	12
1.5 Literatursynthesen	15
1.5.1 Synthese eines Didehydrodimers von Disorazol C ₁ nach A. I. Meyers (2001)	15
1.5.2 Totalsynthese von Disorazol C ₁ nach P. Wipf (2004)	18
2 Aufgabenstellung	23
3 Retrosynthese	24
3.1 Was Naturstoffsynthese interessant macht	24
3.2 Die retrosynthetische Analyse der Disorazole A ₁ und C ₁	25
3.3 Die Retrosynthese von Disorazol C ₁	28
3.4 Vorarbeiten im Arbeitskreis Hoffmann	29
3.4.1 Synthese einer natürlichen Disorazol A ₁ Nordhälfte	29
3.4.2 Synthese einer Disorazol D ₁ Nordhälfte	32
4 Synthese einer maskierten Disorazol C₁ Nord/Südhälfte	34
4.1 Synthese des C-11/C-19-Fragments	34
4.2 Synthese des C1-C7-Oxazolfragments	35
4.3 Aufbau des C-7/C-12-Dienin-Systems	36
4.3.1 C3-Verlängerung durch Wittig- und Wittig-ähnliche Reaktion	36
4.3.2 Verwendung Sulfon-stabilisierter Carbanionen	40
4.3.3 Alternativ Aufbau des C-7/C-12-Dienins (2.Generation)	44
4.3.4 Synthese einer maskierten Disorazol C ₁ Nord/Südhälfte	47
4.4 Fazit	49
5 Makrobislactonisierung	50
5.1 Das theoretische Konzept: Makrolactonisierung vs. Dimerisierung	51
5.2 Die Wirklichkeit: <i>A proof of concept</i>	54
5.2.1 Veresterung von einfachen Modellsystemen	54
5.2.2 Dimerisierung der Hydroxysäure	57
6 Schrittweise Veresterung-Bislactonisierung	59

6.1 Analoga mit verkürzter Seitenkette	59
6.1.1 Synthese einer verkürzten maskierten (<i>14R</i>)-Nord/Südhälfte	59
6.1.2 Alternative Cyclisierungsstrategie	64
6.1.3 Synthese einer verkürzten maskierten (<i>14S</i>)-Nord/Südhälfte	66
6.1.4 Aufbau eines verkürzten (<i>14S</i>)-Didehydrodimers	68
6.2 Synthese eines natürlichen Disorazol C ₁ Didehydrodimers sowie eines nicht-natürlichen Analogons	71
6.2.1 Veresterung zum offenen Dimer	71
6.2.2 Bislactonisierung	73
7 Endgame	77
7.1 Modellhafte Entschützung der C-16-Hydroxyfunktion	77
7.2 Die <i>cis</i> -selektive Reduktion der Dreifachbindung	78
8 Analoga	81
8.1 Darstellung einer maskierten Disorazol A ₁ Cyclopropyl Nordhälfte sowie eines C-8/C-11-Aziridinfragments	82
8.2 Derivatisierung des Heterocyclus	84
8.3 Modifikationen der Seitenkette	86
9 Zusammenfassung und Ausblick	88
10 Experimenteller Teil	92
11 Anhang	180

Abkürzungsverzeichnis

A	Adenylierungsdomäne	GC	Gaschromatographie
abs.	absolut	ges.	gesättigt
Ac	Acetyl	h	Stunde(n)
ACP	Acyl Carrier Protein	HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
AMP	Adenosinmonophosphat	HMPA	Hexamethylphosphorsäure-triamid
APT	attached proton test	HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
Ar	Aryl	HR-MS	High Resolution Mass Spectroscopy
AT	Acytransferase	HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
ATP	Adenosintriphosphat	Hz	Hertz
ax	axial	Ipc	Isopinocampheyl
BMS	Bristol Meyers Squibs	IR	Infrarot
Bn	Benzyl	<i>J</i>	Kopplungskonstante
borsm	based on recovered starting material	KHMDS	Kalium-bis(trimethylsilyl)amid
BT	Benzothiazol	KR	Ketoreductase
Bu	Butyl	KS	Ketosynthase
<i>t</i> -Bu	<i>tert.</i> -Butyl	LDA	Lithiumdiisopropylamid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
Bz	Benzoyl	LM	Lösungsmittel
C	Kondensationsdomäne	Lsg.	Lösung
CDI	Carbonyldiimidazol	L-Selectrid	Lithium-tri- <i>sec</i> -butylborhydrid
c	Konzentration	M	molar
catal.	katalytisch	<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
CH	Cyclohexan	MDR	multi drug resistance
d	Tag(e)	Me	Methyl
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid	mg	Milligramm
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	min	Minute(n)
DC	Dünnschichtchromatographie	mL	Milliliter
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	mmol	Millimol
DCM	Dichlormethan	MTPA-Cl	α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-essigsäurechlorid
DEAD	Diethylazodicarboxylat	μ L	Microliter
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer	MS	Massenspektroskopie
dest.	destilliert	MTBE	Methyl- <i>tert.</i> -butylether
DH	Dehydratase	NaHMDS	Natrium-bis(trimethylsilyl)amid
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat	NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid	NCI	National Cancer Institute
DIPEA	Diisopropylethylamin	NMR	Kernresonanzspektroskopie
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	NRPS	Nicht-ribosomale Peptidsynthetase
DME	Dimethoxyethan	PCC	Pyridiniumchlorochromat
DMF	Dimethylformamid	PCP	Peptidyl Carrier Protein
DMP	Dess-Martin-Periodinan	PKS	Polyketidsynthase
DMSO	Dimethylsulfoxid	PE	Petrolether
DPTC	Dipyridylthionocarbonat	Pg	Schutzgruppe
<i>ee</i>	enantiomeric excess	Ph	Phenyl
EE	Essigsäureethylester	PMB	4-Methoxybenzyl
eq	equatorial; Äquivalent(e)	PMP	4-Methoxyphenyl
ER	Enoylreduktase	ppm	parts per million
ESI	Electron spray ionisation	PPTS	Pyridinium-4-toluolsulfonat
Et	Ethyl	PPYR	4-Pyrrolidinopyridin
Fg	Fluchtgruppe	Pr	Propyl
G	Gramm		
GBF	Gesellschaft für Biotechnologische Forschung		

PT	1-Phenyl-tetrazol
<i>p</i> -TsOH	4-Toluolsulfonsäure
Pyr	Pyridin
R	Rest
<i>rac</i>	racemisch
Red-Al [®]	Natrium-bis-2-methoxyethoxy- aluminiumdihydrid
Ref.	Referenz
rf	Rückfluss
RT	Raumtemperatur
SAR	Structure Activity Relationship
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
TAS-F	Tris-(dimethylamino)schwefel- trimethylsilyldifluorid
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butyl-ammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
<i>tert</i>	tertiär
TfO	Trifluormethansulfonat
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran(yl)
TIPS	Triisopropylsilyl
Tr	Trityl = Triphenylmethyl

1 Einleitung

1.1 Myxobakterien – Produzenten einer Vielzahl bioaktiver Substanzen

Was die Natur über Jahrtausende als Sekundärmetabolismus bei Pflanzen, Tieren und Mikroorganismen höchst effizient entwickelt hat, bietet dem Menschen eine reiche Quelle bioaktiver Substanzen, die ihn in verschiedensten Richtungen zur Forschung anregen. Die außerordentliche Vielfalt an Verbindungen, in der die gesamte Bandbreite an Strukturmotiven in unterschiedlich komplexer Anordnung wiederzufinden ist, und die Effizienz ihrer Wirksamkeit sind Inspiration für Naturwissenschaftler zahlreicher Fachrichtungen.

Unter den Mikroorganismen gibt es recht wenige, die Sekundärmetabolite produzieren. Bei den Bakterien zählen dazu die Actinomyceten, der Gattung *Bacillus* und die Pseudomonaden. In den letzten 50 Jahren sind aus dem Kreis der Bakterien die Cyanobakterien und die Myxobakterien als Sekundärmetabolitproduzenten identifiziert worden.

Myxobakterien sind Bakterien, die überall dort vorkommen, wo reichhaltiges mikrobielles Leben und viel organisches Material zu finden sind, wie Boden, verrottendes Pflanzenmaterial, Tierdung und Baumrinde.¹ Sie sind in allen klimatischen Zonen anzutreffen, besonders häufig jedoch in warmen, semiariden Gegenden (Ägypten, Nordindien, südwestliche USA).



Abbildung 1.1 Myxobakterielle Fruchtkörper: *Sg. Aurantiaca* (links), *M. lichenicola* (mitte), *So. cellulosum* (rechts).²

Obwohl Einzeller, weisen sie Eigenschaften von mehrzelligen Lebewesen auf. So bewegen sie sich in Schwärmen auf einem von ihnen abgesonderten Schleim vorwärts (gleitende Bakterien). Dieses Schwarmverhalten erfordert Zellkommunikation. Daneben zeigen sie die interessante Fähigkeit, dass sie in einer Nahrungsmangelsituation zu

¹ Reichenbach, H. *J. Indust. Microbiol. Biotech.* **2001**, 27, 149.

² Dawid, W. *FEMS Microbiol. Rev.* **2000**, 24, 403.

aggregieren beginnen und Fruchtkörper ausbilden, die die Myxosporen enthalten.³ Diese Form der kooperativen Morphogenese entzieht sich bisher noch jedem Erklärungsansatz und ist außergewöhnlich. Während die vegetativen Zellen stäbchenförmig (4-12 µm lang, 0.7-1.2 µm breit) sind, haben die Fruchtkörper – manchmal mit, manchmal ohne Stiel – je nach Gattung ganz unterschiedliche Gestalt: Von einfachen runden Kugeln bis zu bäumchenartigem Aussehen (**Abbildung 1.1**). Oft sind sie leuchtend gefärbt.

Innerhalb der Myxobakterien lassen sich zwei Ernährungstypen unterscheiden. Die, die Zellulose abbauen und – was den überwiegenden Teil ausmacht – die, deren Nahrungsgrundlage Biomakromoleküle, Zellbestandteile und ganze Zellen sind.

Wie bereits erwähnt produzieren Myxobakterien Sekundärmetabolite. Die GBF Braunschweig besitzt eine große Sammlung von Myxobakterien-Stämmen, aus denen um die 80 Basisstrukturen und etwa 450 strukturelle Varianten isoliert worden sind. Oft kombinieren die Verbindungen eine Polyketidsequenz mit einer Aminosäure, nicht selten in Form eines Heterocyclus. Ansonsten umfasst die Sammlung makrocyclische Lactame und Lactone, Polyether, Polyene, Alkaloide, aromatische Verbindungen und Peptide, die ungewöhnliche Bausteine wie z. B. β-Aminosäuren enthalten. Nicht alle, aber viele der myxobakteriellen Sekundärmetabolite zeigen biologische Aktivität, wobei ganz unterschiedliche Wirkungen zu finden sind.⁴ Es gibt Inhibitoren der prokaryotischen (Myxovalargin) und eukariotischen (Gephyronsäure) Proteinsynthese, Verbindungen, die den Kaliumtransport aus Gram-positiven Zellen stimulieren (Tartrolon), Elektronentransport-Inhibitoren, die an verschiedenen Stellen der mitochondrialen Atmungskette eingreifen (Myxothiazol, Stigmatellin) und Substanzen, die die eubakterielle RNA Polymerase hemmen (Sorangicin, Coralopyronin). Darüber hinaus ist besonders hervorzuheben, dass etwa 10% aller untersuchten myxobakteriellen Sekundärmetabolite mit dem Cytoskelett eukariotischer Zellen interagieren, was sie zu möglichen Kandidaten für die Krebstherapie macht. Von 10 neu isolierten Basisstrukturen interagieren vier mit Tubulin, vier mit Actin und die zwei übrigen zeigen zwar keine systematischen Effekte, greifen aber sicher das Cytoskelett an und lösen Apoptose aus. **Abbildung 1.2** zeigt einige Substanzen, die auf das Cytoskelett wirken.

³ Reichenbach, H.; Dworkin, M. *The Myxobacteria*, in *The Prokaryotes*, 2nd ed., Springer Verlag NY, Berlin **1992**, 3417ff.

⁴ a) Höfle, G.; Reichenbach, H. *The Biosynthetic Potential of the Myxobacteria* in: *Sekundärmetabolismus bei Mikroorganismen*, Attempto Verlag Tübingen **1995**, S. 61ff. b) Reichenbach, H.; Höfle, G. *Biotech. Adv.* **1993**, *11*, 219. Siehe auch Referenz 1.

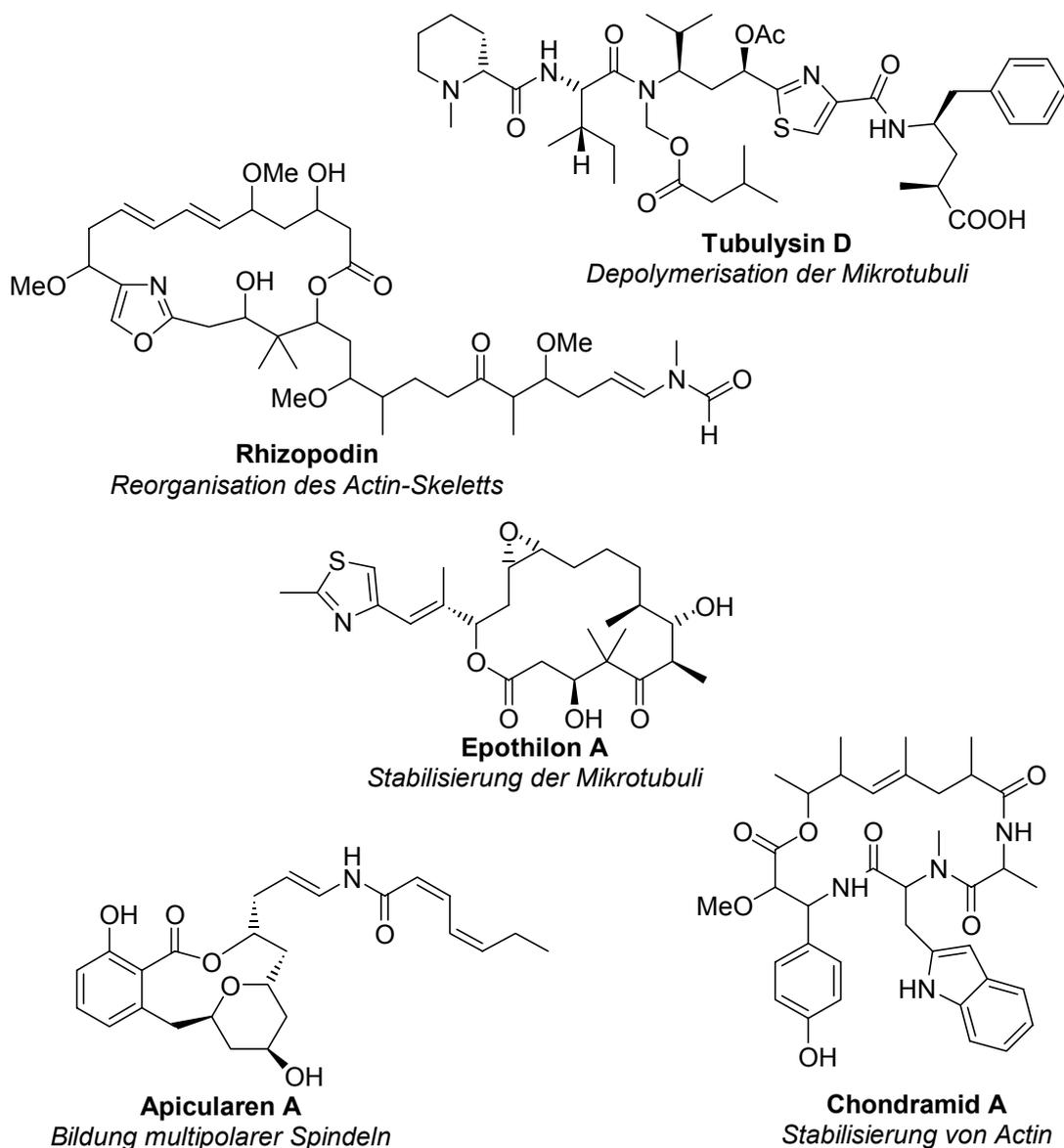


Abbildung 1.2 Einige auf das Cytoskelett wirkende Substanzen aus Myxobakterien.

Unter den aufgeführten Verbindungen hat vor allen Dingen das Epothilon in den letzten Jahren viel Aufsehen erregt. Es ahmt die Wirkung von Paclitaxel nach, d. h. es stabilisiert die Mikrotubuli, was schließlich Apoptose auslöst. Bemerkenswert dabei ist, dass es auch mehrfach resistente Zellen in die Apoptose treibt, also solche, gegen die Paclitaxel unwirksam ist. Vorteilhaft ist darüber hinaus, dass Epothilon gut wasserlöslich ist und durch Fermentation gewonnen werden kann.⁵ Epothilon selbst ist unter physiologischen Bedingungen in der Zelle nicht stabil, so dass inzwischen bei BMS, Novartis und Schering Derivate dieses Naturstoffs in fortgeschrittenen klinischen Studien entwickelt werden.

⁵ Nicolaou, K.C.; Roschangar, F.; Vourloumis, D. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2120.

1.2 Die Disorazole – Sekundärmetabolite aus *Sorangium cellulosum*

Eine weitere, zu diesen äußerst interessanten Verbindungen zählende Strukturklasse umfasst die Disorazole. 1994 von Höfle *et al.* an der GBF Braunschweig aus *Sorangium cellulosum* (Stamm: So ce12) isoliert, zeigen sie sich nicht nur strukturell sehr variationsreich, sondern besitzen auch ein interessantes biologisches Profil.⁶ Insgesamt 29 Vertreter wurden isoliert und charakterisiert, wobei sich Disorazol A₁ als Hauptkomponente erwies. Aus 27 g Rohextrakt wurden 4.66 g Disorazol A₁ isoliert.

Das gemeinsame Strukturmerkmal der Disorazole ist ein makrocyclisches Bislacton, das aus zwei Dihydroxy-oxazolcarbonsäuren aufgebaut ist (**Abbildung 1.3**). Weiteres gemeinsames Kennzeichen ist die ungesättigte Seitenkette mit geminaler Dimethylgruppe, das 2,4-Substitutionsmuster des Oxazols sowie die polyenische Struktur innerhalb des Rings. Die Ringgröße ist überwiegend 30, es wurden zwei 32-gliedrige und ein 34-gliedriger Vertreter isoliert.

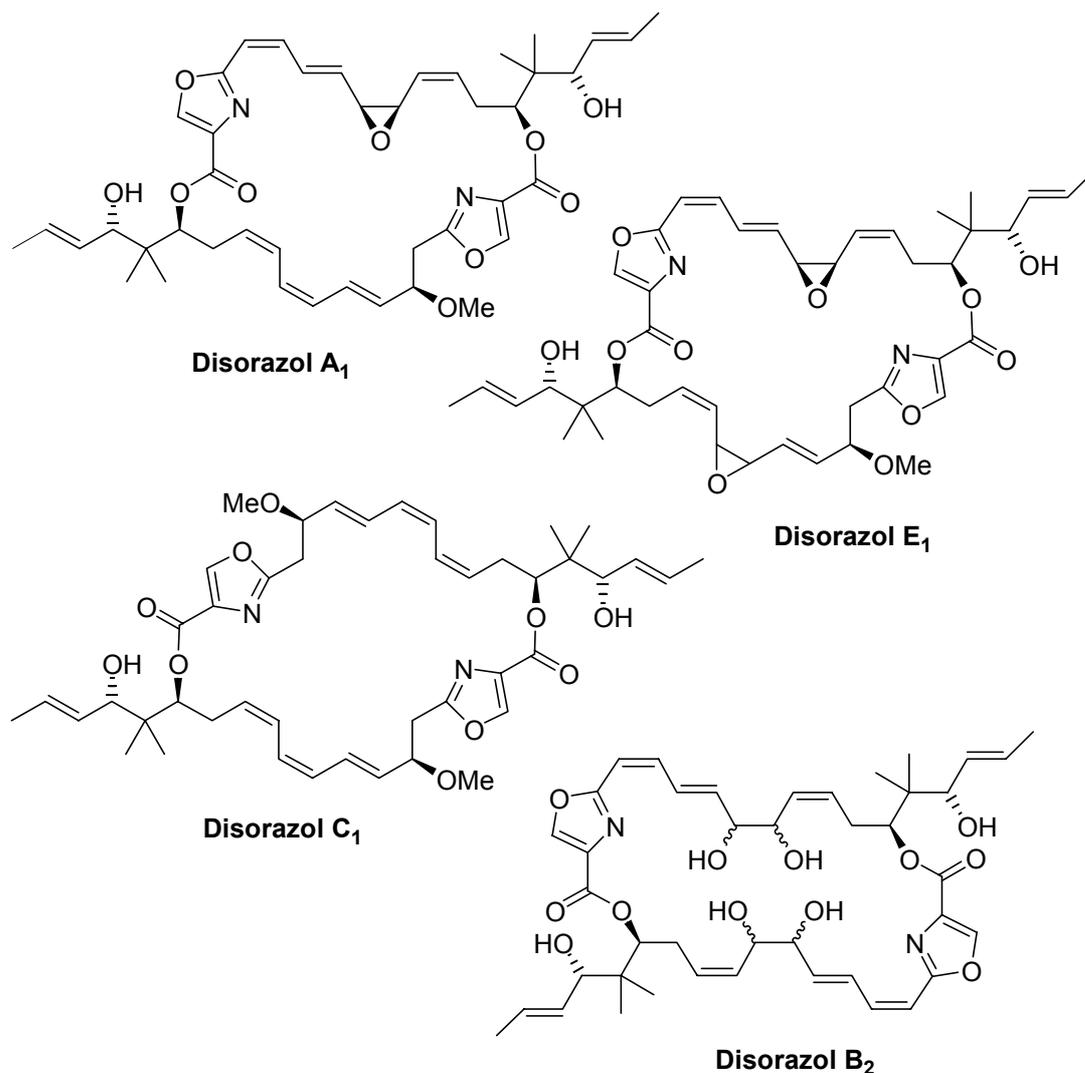


Abbildung 1.3 Einige Disorazole.

⁶a) Jansen, R.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Wray, G.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 759.

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

Neben zahlreichen Doppelbindungen treten weitere funktionelle Gruppen wie Epoxide, 1,2-Diole, Methoxy- oder weitere Hydroxygruppen auf. Von den 29 Disorazolen sind 3 symmetrisch, da sie aus identischen Hemisphären aufgebaut sind (z. B. Disorazol C₁ und B₂, **Abb. 1.3**). **Abbildung 1.3** zeigt exemplarisch einige Disorazole, eine detaillierte Übersicht ist in Fußnote 6a zu finden.

Die absolute Konfiguration für die Hauptkomponente Disorazol A₁ wurde erst 2000 an der GBF durch chemischen Abbau und Partialsynthese bestimmt.⁷ Die Stereochemie der übrigen Disorazole wurde für identische funktionelle Gruppen in Analogie zur bereits bestimmten Stereochemie festgelegt, wie z. B. für die C-14 und C-16-OH-Gruppen, das C9/C10-*cis*-Epoxid und die C-6-Methoxyfunktionalität. Für das Disorazol C₁ konnte diese Annahme kürzlich totalsynthetisch verifiziert werden (Siehe **Kapitel 1.5**). Über zusätzliche Funktionalitäten wie das zweite Epoxid in Disorazol E₁ und die 1,2-Diole in Disorazol B₂ kann bisher keine definierte stereochemische Aussage gemacht werden.

1.3 Biologische Aktivität der Disorazole

Wie sich direkt nach der Isolierung im Rahmen einer biologischen Evaluierung gezeigt hatte, erwies sich Disorazol A₁ als aktiv gegen einige Pilze mit IC₅₀-Werten im Bereich von 0.1-1 µg/mL. Viel interessanter war jedoch die Fähigkeit zur Wachstumshemmung von proliferierenden Säugerzellen, wobei erste Tests mit Maus-Fibroblasten (IC₅₀ = 3 pg/mL) und HeLa-Zellen (IC₅₀ = 30 pg/mL) durchgeführt wurden.⁸ Detaillierte Ergebnisse wurden knapp 10 Jahre später aus dem Umfeld der GBF Braunschweig mitgeteilt (siehe unten).

1.3.1 Zellwachstum – der Zellcyclus

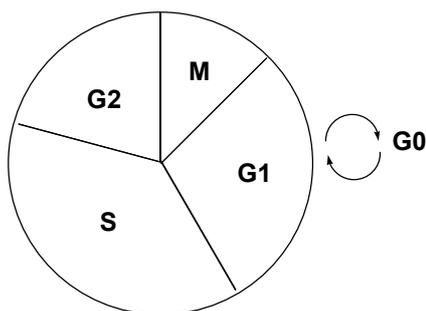


Abbildung 1.4 Schematische Darstellung des Zellcyclus.

Eukaryote Zellen sind in der Lage, sich mittels eines regulatorisch sehr differenzierten Cyclus zu vermehren. Der Zellcyclus⁹ umfasst verschiedene funktionelle Phasen (siehe **Abbildung 1.4**). Der Startpunkt liegt in der G1-Phase.¹⁰ Aus dieser Zwischenphase erfolgt der Eintritt in die S-Phase (Synthese-Phase), in der die DNA-Replikation sowie die Synthese von Histonen und anderen Zellkernproteinen stattfinden. Daran schließt sich eine weitere Zwischenphase an (G2-Phase), die in die Mitose (M-Phase) mündet. Die M-Phase besteht wiederum aus verschiedenen Unterphasen (Prophase, Prometaphase, Metaphase, Anaphase, Telophase, Cytokinese), in

⁷ GBF-Jahresbericht 1999/2000.

⁸ Vergleiche Referenz 6a.

⁹ Karlson, P.; Doeneke, D.; Koolmann, J. *Kurzes Lehrbuch der Biochemie*, 14. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart 1994, 348ff.

¹⁰ G für engl. gap = Lücke.

denen die mechanischen Vorgänge der Zellteilung durchlaufen werden. Befindet sich eine Zelle nach einem vollendeten Cyclus wieder in der G1-Phase, kann der Eintritt in einen neuen Kreislauf geschehen oder aber die Zelle begibt sich in eine Ruhephase (G0-Phase). Die Steuerung des Zellcyclus, also die Übergänge von einer Phase in die nächste, wird durch die Phosphorylierung bzw. Dephosphorylierung bestimmter regulatorischer Faktoren erreicht. Die Aktivität der phosphorylierenden Agenzien (Protein-Kinasen) wiederum wird durch die Assoziation mit bestimmten Proteinen und daraus resultierende Konformationsänderungen geregelt, die wegen ihres cyclischen Auftretens als Cycline bezeichnet werden. Nach beendetem Einsatz werden die Cycline Ubiquitin-markiert und durch das Proteasom abgebaut. Die im Zellcyclus auftretenden Kinasen werden unter dem Begriff CDKs (cyclin dependent kinases) zusammengefasst, da sie nur in der heterodimeren Form aktiv sind. Während der Expressions- bzw. Aktivitätslevel der Cycline z. B. durch externe Signale beeinflusst und reguliert wird, liegen CDKs in allen Phasen des Zellcyclus konstant vor.

In der Mitose bereitet sich die Zelle auf die Teilung vor und führt diese auch aus. Dazu gehören unter anderem die Bildung von Zellpolen, der Aufbau von Spindelfasern, die äquatoriale Ausrichtung der Chromosomen, die Bewegung der Chromatiden zu den Polen, die Einschnürung der Zelle sowie schließlich die Verteilung der Organellen und die Bildung von Tochterzellen.

1.3.1.1 Die Mikrotubuli

Die Mikrotubuli sind neben Actin und den Intermediärfilamenten Teil des Cytoskeletts und sorgen normalerweise für die Stabilität der Zelle und für Transportvorgänge innerhalb der Zelle. Darüber hinaus spielen sie bei den mechanischen Vorgängen während der Mitose eine entscheidende Rolle.¹¹

Die Mikrotubuli sind röhrenförmige Gebilde, die ihren Ursprung im MTOC (Mikrotubulus-Organisationszentrum) bzw. im Centrosom¹² haben. Sie sind aus Tubulin-Dimeren – bestehend aus jeweils einem α - und einem β -Tubulin-Monomer – aufgebaut. Die Mikrotubuli sind keine statischen Strukturen. Im Gegenteil, sie unterliegen einer ständigen Verlängerung und Verkürzung, weshalb man in diesem Zusammenhang auch von ihrer dynamischen Instabilität spricht.

Die Interphasen-Mikrotubuli (Interphasen = G1-, S- und G2-Phase) füllen die Zelle mit einem ungeordneten Fasernetz aus. Tritt die Zelle in die Mitose ein, organisieren sich die Mikrotubuli zu einem Spindelapparat, der bei der Trennung der Chromatiden und deren Verteilung auf die neu zu bildenden Tochterzellen eine entscheidende Rolle spielt. Der Spindelapparat besitzt zwei gegenüberliegende Pole, von denen die Spindelfasern hin zu den Chromatiden (die sich am Äquator befinden) wachsen. Anbindung

¹¹ Lodish, H.; Baltimore, D.; Berk, A.; Zipursky, S. L.; Matsudaira, P.; Darnell, J. *Molekulare Zellbiologie*, 2. Auflage, de Gruyter Berlin **1996**, 1079ff.

¹² Ein MTOC ist generell ein Kern, von dem die Aggregation der Mikrotubuli ausgeht. Eine Zelle kann viele MTOC haben. Als Centrosom werden während der Mitose jeweils die beiden Pole bezeichnet, von denen aus die Mikrotubuli in Richtung des Äquators wachsen.

einiger dieser Fasern ans Kinetochor der Chromatiden und sukzessive Verkürzung der Mikrotubuli bewegt die Chromatiden in Richtung der Pole. Nach Beendigung dieses Vorgangs ist das Genmaterial gleichmäßig auf beide Tochterzellen verteilt. Der Spindelapparat hat seine Funktion erfüllt und die Mikrotubuli werden wieder zu einem ungeordneten Fasernetz, das für die Stabilität der Zelle und Transportvorgänge zuständig ist.

1.3.2 Programmierter Zelltod – Apoptose

Ebenso wie ein geregeltes Zellwachstum essentiell ist, bedarf es auch eines kontrollierten Abbauwegs für Zellen, um eine normale Entwicklung zu gewährleisten¹³ und in den Geweben das Gleichgewicht zwischen Zellteilung und Zellsterben zu halten.¹⁴ Den Zellen steht dafür ein Selbstmordprogramm zur Verfügung – die Apoptose.¹⁵ Die Apoptose sorgt für eine spurlose Beseitigung der toten Zelle. Während der Apoptose schrumpfen Cytoplasma und Zellkern. Die Zelle bildet Ausstülpungen, die schließlich zu apoptotischen Körperchen werden, welche von Phagozyten verdaut werden. Es findet eine Spaltung der chromosomalen DNA statt, so dass Apoptose methodisch an einer charakteristischen DNA-Leiter erkannt werden kann.

Apoptose wird durch verschiedene Stimuli ausgelöst, z. B. Chemikalien (freie Radikale, Cytostatika), physikalische Schädigung (UV-Strahlung, Röntgenstrahlung) bzw. den daraus resultierenden Mutationen, cytotoxischen T-Lymphozyten oder durch Todesfaktoren (CD95-Ligand, Tumornekrosefaktor- α). Viele Stimuli bewirken einen Austritt von Cytochrom C aus den Mitochondrien ins Cytosol, wo es an verschiedene Faktoren bindet und so die Caspasen-Kaskade anstößt. Caspasen¹⁶ sind Cystein-Proteasen, die im aktiven Zentrum ein Cystein tragen und ihre Substrate hinter einem Aspartat-Rest spalten. Sie spielen die Hauptrolle auf den Signalwegen der Apoptose. Es wird eine komplexe Aktivierungshierarchie durchlaufen, bis schließlich die Caspasen am Ende der Signaltransduktionkaskade für eine Zerlegung der Cytoskeletts und der Kernmatrix (\rightarrow DNA-Leiter) sorgen, indem sie lebenswichtige Strukturproteine und Enzyme zerstören. Neben einer Cytochrom C ausgelösten Aktivierung können Caspasen auch durch die Bindung eines Todesfaktors an den entsprechenden Todesrezeptor aktiviert werden. Wird in einer Zelle Caspasen-Aktivität festgestellt, bedeutet dies den Nachweis einer apoptotischen Zelle.

¹³ Während der Embryonalentwicklung dient die Apoptose dazu, dem Organismus durch gezieltes Absterben von Zellen seine Form zu geben (Morphogenese), wie z. B. der Abbau des Zwischenfinger-gewebes beim menschlichen Embryo oder die Rückbildung des Schwanzes bei der Kaulquappe.

¹⁴ Hug, H. *Biol. i. u. Z.* **2000**, 30, 128.

¹⁵ Das Wort Apoptose setzt sich aus den beiden griechischen Wörtern *apo* = weg und *ptosis* = Fall zusammen und soll an das Herabfallen des Herbstlaubes erinnern.

¹⁶ Caspasen: C = Cystein und aspasen = Aspartat-spaltend.

Mutationen in Proteinen der Apoptoseregulierung und in Signalkaskaden, die die Mitose kontrollieren, werden mit einer Reihe von Krankheiten in Verbindung gebracht wie Krebs, Immunschwäche-Erkrankungen, Alzheimer, Parkinsonkrankheit usw.¹⁷

1.3.3 Einfluss der Disorazole auf den Zellcyclus

1.3.3.1 Die biologische Evaluierung von Disorazol A₁

Disorazol A₁ hemmt sehr effektiv das Zellwachstum. **Tabelle 1.1** zeigt exemplarisch einige IC₅₀-Werte nach Behandlung verschiedener Tumorgewebe mit Disorazol A₁.¹⁸ Dabei zeigt sich Disorazol A₁ effektiver als Etoposid B und Vinblastin. Bemerkenswert ist, dass Disorazol A₁ auch in einer mehrfach resistenten Zelllinie noch äußerst aktiv ist.

Tabelle 1.1 Antiproliferativer Effekt von Disorazol A₁ im Vergleich zu Etoposid B und Vinblastin.

Zelllinie	Herkunft	IC ₅₀ (nM) Disorazol A ₁	IC ₅₀ (nM) Etoposid B	IC ₅₀ (nM) Vinblastin
L929 (DSMZ ACC-2)	Mausfibroblasten	0.0038	1.3	28
U-937 (DSMZ ACC-5)	Lymphknotengeschwulst, Mensch	0.002	0.09	0.43
A-498 (DSMZ ACC-55)	Nierengeschwulst, Mensch	0.016	4.3	46
KB-V1 (DSMZ ACC-149)	mehrfach resistente Zelllinie	0.042	0.57	114

Trotz seiner Hemmwirkung zeigt es keinen akut cytotoxischen Effekt.

Messungen des DNA-Gehalts von mit Disorazol behandelten Zellen (U-937-Zellen) zeigen eine Anhäufung der Zellen in der G2/M-Phase, d. h. der Zellcyclus wird an dieser Stelle arretiert. Darüber hinaus scheint 12 bis 24 h nach der Gabe von Disorazol Apoptose initiiert zu werden, da sowohl eine Caspase-3 Aktivität wie auch die charakteristische DNA-Leiter nachgewiesen werden können. Konträr zu diesen Apoptose-Kennzeichen steht allerdings die recht lang andauernde Vitalität von behandelten Zellen (keine akute Toxizität).

¹⁷ a) Luch, A. *ChemBioChem* **2002**, 3, 506. b) Massagué, J. *Nature* **2004**, 432, 298. c) Kastan, M. B.; Bartek, J. *Nature* **2004**, 432, 316.

¹⁸ Elnakady, Y. A.; Sasse, F.; Lünsdorf, H.; Reichenbach, H. *Biochem. Pharm.* **2004**, 67, 927.

Disorazol A₁ wirkt auf die mikrotubulären Strukturen, wobei der Effekt konzentrationsabhängig ist. Bei hohen Konzentrationen findet eine komplette Depolymerisation der Interphasen-Mikrotubuli statt. Diese ist irreversibel. Bei niedrigen Wirkstoff-Konzentrationen sind dagegen nur die mitotischen Spindeln betroffen, nicht die Interphasen-Mikrotubuli. Es kommt zur Bildung multipolarer Spindeln, wobei die Zahl der Pole zwischen 3 und 9 liegt. Eine *in vitro* Analyse an isoliertem Tubulin aus Schweinehirn bestätigt die Fähigkeit von Disorazol A₁, die Tubulinpolymerisation zu verhindern bzw. die Depolymerisation zu induzieren.

Die Ergebnisse der *in vitro* Studien legen nahe, dass das molekulare Target von Disorazol A₁ Tubulin und nicht ein assoziiertes Protein ist.

Obwohl Tubulin als Rezeptor bestimmt wurde, ist über den genauen Wirkmechanismus noch nichts bekannt.

1.3.3.2 Disorazol E₁ auf dem Weg in die ‚Klinik‘

Die Untersuchung der biologischen Eigenschaften von Disorazol A₁ deutet ein vielversprechendes Potenzial dieser Naturstoffgruppe als Wirkstoffkandidaten in der Krebstherapie an. Tests einer Reihe von natürlichen Disorazolen an L929 Maus-Fibroblasten zeigen, dass noch acht weitere Vertreter dieser Gruppe im picomolaren Bereich aktiv sind. Die übrigen sieben getesteten Verbindungen sind immerhin noch in nanomolaren Größenordnungen wirksam.¹⁹ In diesem Zusammenhang ist zu bemerken, dass die Disorazole C₁ und C₂ nie biologisch getestet wurden, da sich sämtliches zu dem Zeitpunkt vorhandenes Material zersetzt hatte.

März 2004 wurde eine Patentschrift veröffentlicht, die ‚Arzneimittel enthaltende Disorazole und deren Derivate und deren Anwendung zur Behandlung gutartiger und bösartiger Tumorerkrankungen‘ schützt.²⁰ Disorazol A₁ wird darin explizit ausgenommen, da es wegen seiner mangelnden Selektivität für eine therapeutische Anwendung als ungeeignet bezeichnet wird.²¹

Stattdessen befindet sich Disorazol E₁ bei der Æterna Zentaris seit einiger Zeit in der präklinischen Phase.²² Es zeigt zum Disorazol A₁ analoge biologische Eigenschaften:

- Es hemmt die Zellproliferation, auch bei MDR-Zelllinien (mehrfach resistente Zelllinien).
- Es hemmt die Tubulin-Polymerisation bzw. induziert die Depolymerisation.
- Es arretiert den Zellcyclus am G2/M-Übergang, d. h. es ist ein Mitosehemmer.
- Es reduziert das Tumorwachstum bei NCI-H460 Tumor Xenograft tragenden Nacktmäusen bzw. führt in entsprechend hohen Dosen (0.25 mg/kg) zum Tod der Mäuse.²³
- Es ist nicht mutagen.

¹⁹ Sasse, F., Unveröffentlichte Ergebnisse.

²⁰ Irschik, H.; Jansen, R.; Sasse, F.; Baasner, S.; Schmidt, P.; Günther, E. WO 2004/024149 A1, PCT/EP2003/009329.

²¹ Höfle, G. *GBF Ergebnisbericht 1999/2000*, 103.

²² Æterna Zentaris, *Executive Informational Overview 2004*, 12-18.

²³ Analoge Untersuchungen wurden für Disorazol A₁ nicht durchgeführt.

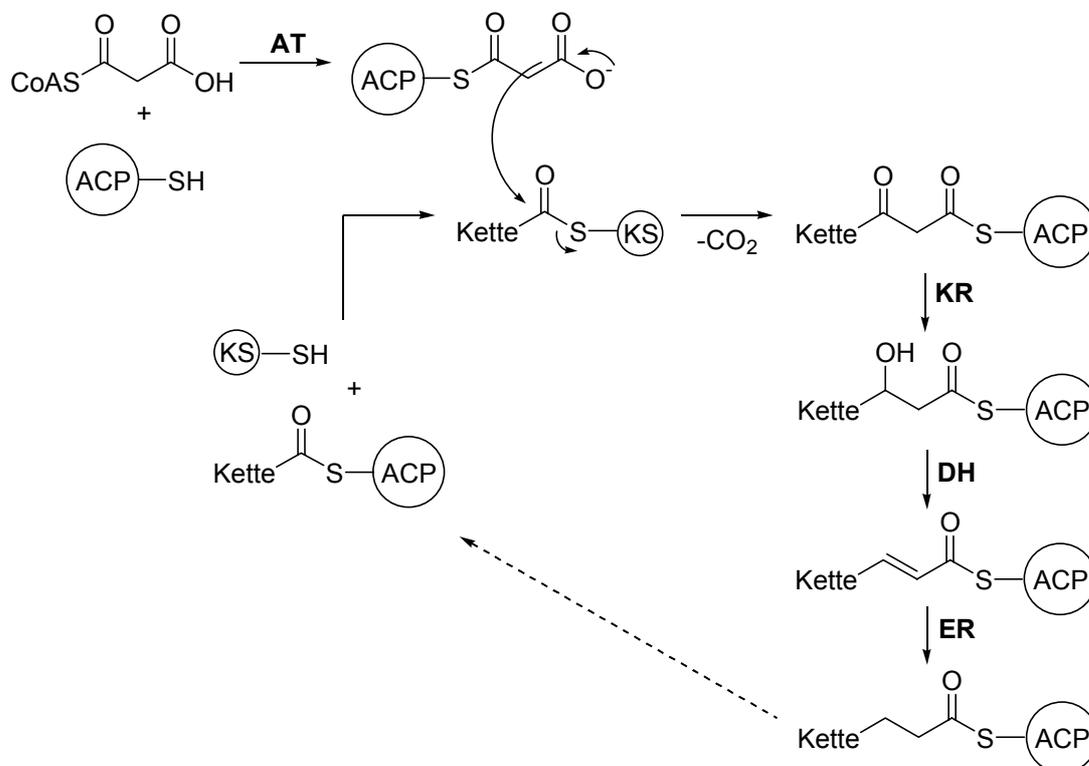
Die Zukunft wird zeigen, ob ein natürlicher Vertreter der Disorazole oder ein synthetisches bzw. halbsynthetisches Derivat den Weg durch die klinischen Phasen auf den Markt schafft.

1.4 Die Biosynthese der Disorazole

Die Disorazole vereinen in ihrer Struktur polyketidische Elemente mit Elementen peptidischer Naturstoffe: Die C-5/C-19-Polyketidkette endet in der maskierten Aminosäure Serin. Der Naturstoffproduzent – *Sorangium cellulosum* – besitzt dafür eine molekulare Synthesemaschinerie, die ein Hybridsystem aus PKS und NRPS ist.

1.4.1 Die molekulare Synthesemaschinerie: PKS und NRPS

Polyketidische Naturstoffe sind Verbindungen, die formal aus C₂-Bausteinen (Ketiden) aufgebaut sind. Sie werden durch multimodulare, logisch arbeitende Megaenzyme konstruiert, den Polyketidsynthasen (PKS).²⁴ Jedes Modul ist für die Aktivierung und Inkorporierung einer C₂-Einheit verantwortlich. Aktiviertes Malonat bzw. Methylmalonat wird von der Acyltransferase (AT) auf das Acyl-Carrier-Protein (ACP) geladen und in einer Claisen-artigen C-C-Verknüpfung durch die Ketosynthase (KS) mit der bereits vorhandenen Kette verbunden. Unter Ausstoß von CO₂ entsteht ein β-Ketothioester (Schema 1.1).



Schema 1.1 Allgemeines Schema der Polyketidsynthese.

²⁴ a) Staunton, J.; Weissman, K. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380. b) Cane, D. E.; Walsh, C. T. *Chem. Biol.* **1999**, *6*, R319. c) Khosla, C. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2577.

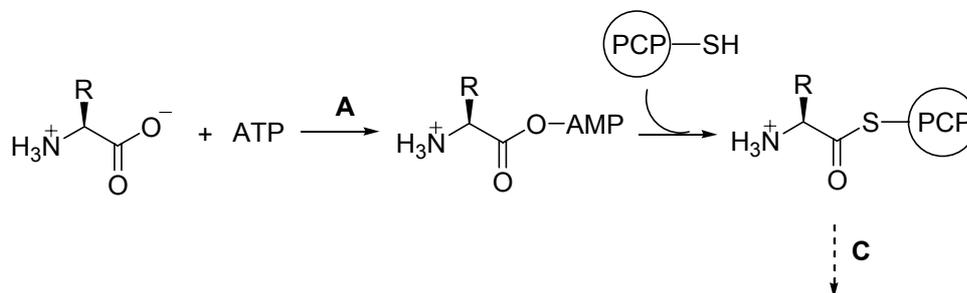
Zusätzlich besitzt jedes Modul eine Reihe von ketid-modifizierenden, enzymatischen Domänen. Deren Aktivität bestimmt die Gestalt des Polyketid-Rückrats. So kann der β -Ketothioester durch die Ketoreductase (KR) reduziert werden, die erhaltene β -Hydroxyverbindung kann mittels der Dehydratase (DH) dehydratisiert werden, deren Produkt durch die Enoylreductase (ER) zur gesättigten Kohlenstoffkette reduziert werden kann. Im Gegensatz zur Fettsäuresynthese (FAS) sind die drei letztgenannten Domänen optional, d. h. sie sind nicht immer vorhanden. Ihre An- oder Abwesenheit ist zumindestens teilweise die Ursache der großen Diversität innerhalb der polyketidischen Naturstoffe.

Das ACP nimmt in dieser Synthesemaschinerie die Rolle eines flexiblen Arms ein, der die wachsende Kette von einer Domäne in die nächste reicht bzw. das Malonat/Methylmalonat in die KS-Domäne hineinreicht.

Der Kettenstart findet in der Regel in einem ‚loading module‘ statt, Kettentermination in der Thioesterase (TE)-Domäne. Dort wird durch Esterhydrolyse die Polyketidkette von der PKS abgespalten, so dass entweder eine freie Säure vorliegt oder ein Lacton, wenn der Thioester durch eine intramolekulare Hydroxygruppe abgefangen wird.

Neben dem Basis-Set katalytischer Domänen gibt es eine Reihe von Enzymen, die entweder schon während des Kettenaufbaus oder aber erst nach Abspaltung von der PKS weitere Modifikationen an der Polyketidkette katalysieren. Zu diesen Manipulationen gehören beispielsweise Methylierungen, Isomerisierungen, Hydroxylierung, Epoxidierungen und Glykosidierungen.

Die nicht-ribosomale Proteinsynthetase (NRPS) ist in Analogie zur PKS ebenfalls ein modular arbeitendes Megaenzym, das mit Hilfe seiner katalytischen Domänen die Verknüpfung von Aminosäuren zu Amiden/Peptiden ermöglicht.²⁵ Dabei sind essentielle Bestandteile eines jeden Moduls die Adenylierungsdomäne (A) und die Kondensationsdomäne (C), die zusammen für den Aufbau des peptidischen Rückrats sorgen.



Schema 1.2 Allgemeines Schema für die Aktivierung einer Aminosäure in der NRPS.

Dabei wählt die Adenylierungsdomäne eine spezifische Aminosäure aus, die als Aminoacyl-AMP aktiviert und an ein Peptidyl-Carrier-Protein (PCP) weitergegeben wird (**Schema 1.2**). Die Kondensationsdomäne katalysiert dann die Bildung der Amid-

²⁵ Marahiel, M. A.; Stachelhaus, T.; Mootz, H. D. *Chem Rev.* **1997**, *97*, 2651. Siehe auch Referenz 24b.

bindung. Weitere Auxiliardomänen können die Heterocyclisierung und Oxidation oder Reduktion des Heterocyclus²⁶ bewirken, andere die Isomerisierung, Glykosidierung, *N*-Methylierung etc.

1.4.2 Biosynthetischer Aufbau des Disorazol-Grundgerüsts

Es gibt einige Naturstoffe, die ihren Ursprung in einem Hybridsystem aus PKS und NRPS haben. Epothilon zählt dazu ebenso wie Myxalamid, beides Naturstoffe aus Myxobakterien. Von beiden Verbindungen wurde der Gencluster aufgeklärt.²⁷ Diese Hybridsysteme bringen nicht nur interessante Naturstoffe hervor, sie bieten auch die Möglichkeit, das Zusammenspiel von PKS und NRPS, vor allen Dingen die Übergänge zwischen den Modulen beider Synthesen zu studieren. Gleichzeitig bieten sie den Anreiz, im Rahmen der kombinatorischen Biosynthese Hybride aus beiden Synthese/Synthetasesystemen zu entwerfen.

Auch die Disorazole werden von solch einem Hybridsystem synthetisiert. Der Gencluster der Disorazol-PKS/NRPS wurde Mitte 2004 im Rahmen eines Patents veröffentlicht.²⁸ Es wurden die vier Gene *dszA*, *dszB*, *dszC*, *dszD* entschlüsselt, die die vier Polypeptide DszA, DszB, DszC und DszD kodieren. Die Polypeptide DszA, DszB und DszC umfassen die Module 1-7, die NRPS und die TE, DszD enthält eine AT/Oxidoreductase-Bidomäne. Angrenzend an den Disorazol-Gencluster wurde eine Reihe weiterer open reading frames (ORF) entdeckt.

Eine schematische Darstellung des biosynthetischen Ablaufs beim Aufbau des Disorazol-Grundgerüsts ist in **Abbildung 1.5** zu sehen. Startereinheit für den Kettenaufbau ist ein Acetat. Ungewöhnlicherweise wurde im Gencluster von Disorazol keine Kodierung für ein Beladungsmodul gefunden. Das kann folgende mögliche Ursachen haben:

1. Die Gene für diese Domäne liegen ausserhalb des Disorazol-Genclusters.
2. Der Level an Acetyl-CoA in der Zelle ist so hoch, dass die Beladung der KS ohne Beladungsdomäne funktioniert.
3. Modul 1 ist bifunktional und bewirkt sowohl die Beladung von ACP mit Acetat als auch die C2-Verlängerung dieses Acetyl-ACPs.

Übertragung auf die KS1 macht die Startereinheit bereit für die Kondensation mit einem aktivierten Malonat. Reduktion der Ketofunktionalität und anschließende Dehydratisierung generieren das ungesättigte System. In Modul 2 findet neben der Reduktion zum Alkohol eine doppelte Methylierung der α -Position statt. Dies geschieht durch die zusätzlich vorhandene Methyltransferase-Domäne (MT) und steht in Einklang mit Isotopenstudien, die im Zusammenhang mit der Isolierung des Naturstoffs an der

²⁶ Roy, R. S.; Gehring, A. M.; Milne, J. C.; Belshaw, P. J.; Walsh, C. T. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 249.

²⁷ Epothilon: a) Tang, L.; Shah, S.; Chung, L.; Carney, J.; Katz, L.; Julien, B. *Science* **2000**, *287*, 640. b) 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. Myxalamid: Silakowski, B.; Nordsiek, G.; Kunze, B.; Blöcker, H.; Müller, R. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 59.

²⁸ Julien, B.; Reid, R. C. WO 2004/053065 A2, PCT/US2003/038500.

GBF Braunschweig durchgeführt worden waren.²⁹ Modul 3 besitzt nur eine KR-Domäne. In den folgenden Modulen 4, 5, 6 und 7 wird ein konjugiertes Tetraen-System installiert, wobei die Doppelbindungen vermutlich bereits mit der Geometrie aufgebaut werden, die sie auch später im Naturstoff tragen. Wie dabei in *E*- und *Z*-Doppelbindungen differenziert wird, ist unklar. Möglicherweise ist die sterische Umgebung am katalytischen Zentrum so angelegt, dass in den einzelnen Modulen nur das eine oder das andere entstehen kann. Möglicherweise ist aber auch die Geometrie abhängig von der Stereoinduktion durch die KR-Domäne. Je nachdem, mit welcher Konfiguration der β -Hydroxythioester aufgebaut wird, unterscheidet sich die Konformation, die durch die Substratbindung in der DH-Domäne vorgegeben wird. Dies führt dann entweder zu einer *E*- oder einer *Z*-Doppelbindung.

Es schließt sich der Übergang in die NRPS an, die für die Kupplung mit der Aminosäure Serin verantwortlich ist. In diesem Modul wird auch die Heterocyclisierung (C2) zum Oxazolin katalysiert sowie die Oxidation (Ox) desselben zum Oxazol.

Die soweit prozessierte Kette wird nach Übertragung auf ACP in der TE-Domäne von der PKS/NRPS abgespalten. Wie genau die Abspaltung und die Cyclisierung zu den Disorazolen abläuft, ist noch unklar. Vermutlich ist die Hydrolyse in der TE-Domäne so langsam, dass die erste prozessierte Kette so lange dort verbleibt bis eine zweite Kette aus der NRPS auf ein zweites ACP übertragen wurde. Von diesem könnte sie durch die C-14-Hydroxyfunktion der ersten prozessierten Kette unter Esterbildung abgespalten werden.³⁰ Die endgültige Abspaltung von der TE-Domäne würde dann durch Umesterung mit der C-14'-Hydroxyfunktion der zweiten Kette erfolgen.

Während die erste Kette an der TE-Domäne gebunden ist, könnte katalysiert durch die Oxidoreductase die C-6-Hydroxyfunktion generiert werden, so dass das in **Abbildung 1.5** gezeigte Biosyntheseintermediat resultieren würde.

²⁹ Siehe Fußnote 6a.

³⁰ Die Bindung an die TE-Domäne erfolgt über eine Hydroxyfunktion, d. h. das gebundene Substrat ist über eine Esterbindung mit der TE-Domäne verknüpft. Die Umesterung eines Thioesters (ACP) sollte demnach schneller erfolgen als im Fall eines Esters, so dass zuerst die Alkohololyse der zweiten Kette vom ACP erfolgen sollte, dann die Umesterung der ersten Kette unter Freisetzung des Dimers.

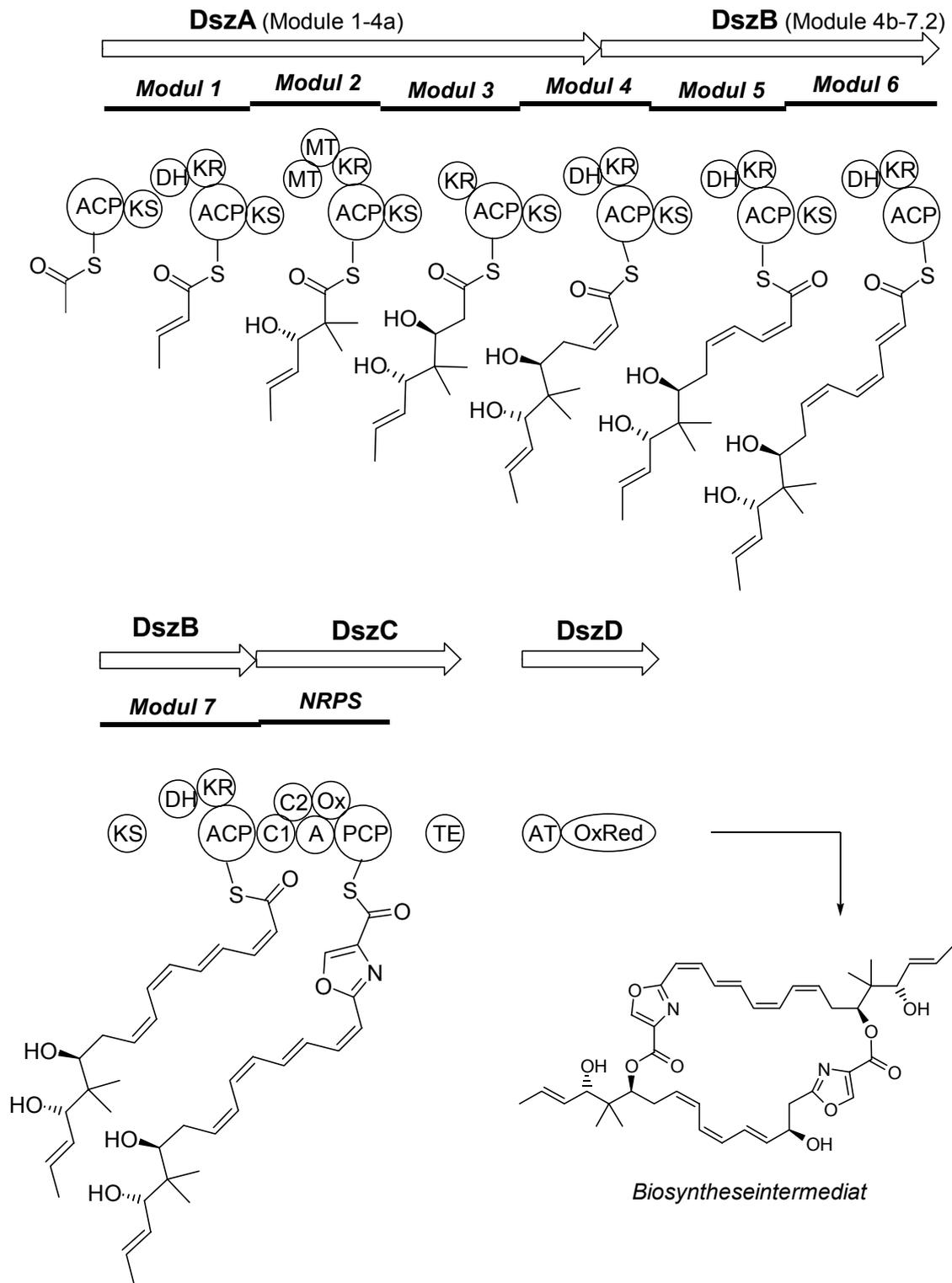


Abbildung 1.5 Modulare Organisation der Disorazol-Synthese.

Wie in **Abbildung 1.5** zu sehen ist, besitzt die Disorazol-Synthase nur eine einzige AT-Domäne, und zwar im Bereich DszD. Diese Domäne katalysiert für alle Module die Übertragung der wachsenden Kette auf die KS. Daneben findet sich in diesem Abschnitt eine Oxidoreductase-Domäne, die für die Einführung der zusätzlichen OH-Gruppe in der Südhälfte verantwortlich ist. Diese Transformation geschieht noch vor der

Abspaltung von der Disorazol-Synthase. Das resultierende Biosyntheseintermediat ist ebenfalls in **Abbildung 1.5** gezeigt.

Bisher wurden noch keine posttranslatorischen Enzyme, wie sie für die O-Methylierung (Südhälfte) und die Epoxidierung nötig sind, zugeordnet.

1.5 Literatursynthesen

Bisher gibt es zwei weitere Arbeitsgruppen, die synthetische Arbeiten zu den Disorazolen bzw. zu Disorazol C₁ veröffentlicht haben. Seit Mitte 2001 ist die Synthese eines Didehydrodimers von Disorazol C₁ bekannt, erst kürzlich wurde eine Total-synthese von Disorazol C₁ veröffentlicht. Die beiden Syntheszugänge sollen im Folgenden vorgestellt werden.

1.5.1 Synthese eines Didehydrodimers von Disorazol C₁ nach A. I. Meyers (2001)

Im Jahr 2000 wurde von Meyers *et al.* die Synthese eines natürlichen Monomers von Disorazol C₁ – also mit dem *Z,Z,E*-Trien-System – veröffentlicht.³¹ Etwa ein Jahr später wurde aus dieser Arbeitsgruppe eine modifizierte Synthesestrategie vorgestellt (**Abbildung 1.6**).³²

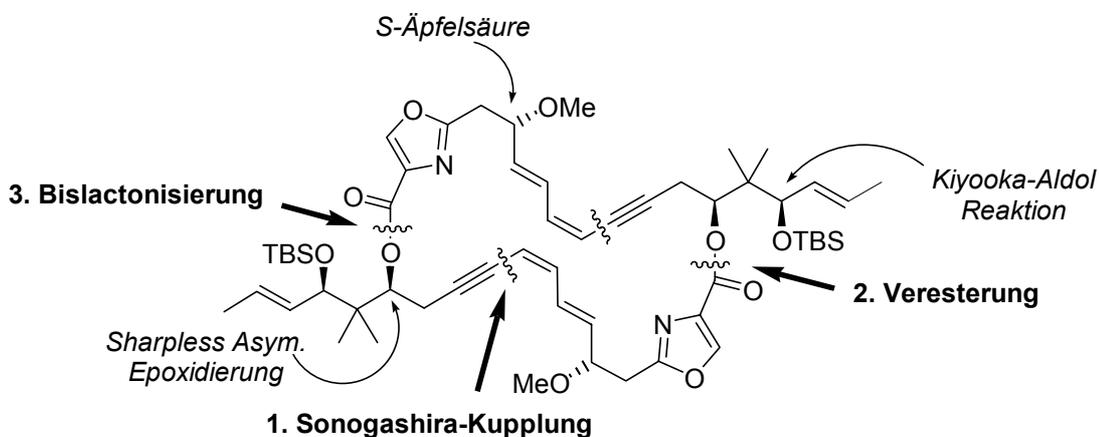


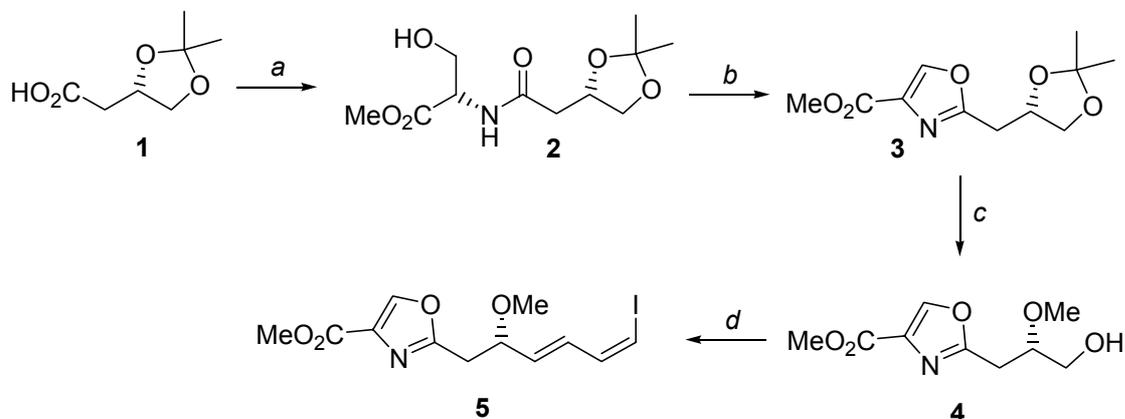
Abbildung 1.6 Retrosynthese und Ursprung der Stereozentren nach A. I. Meyers *et al.*

Das labile *Z,Z,E*-Trien-System wurde in der später veröffentlichten, modifizierten Synthesestrategie durch Maskierung einer *Z*-Doppelbindung in Form einer Dreifachbindung geschützt. Die Monomere, aus denen der Makrocyclus durch Verestern und Lactonisieren gewonnen werden sollte, wurden durch Sonogashira-Kupplung der entsprechenden Vorläufer hergestellt.

³¹ Hillier, M. C.; Park, D. H.; Price, A. T.; Ng, R.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2821.

³² Hillier, M. C.; Price, A. T.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6037.

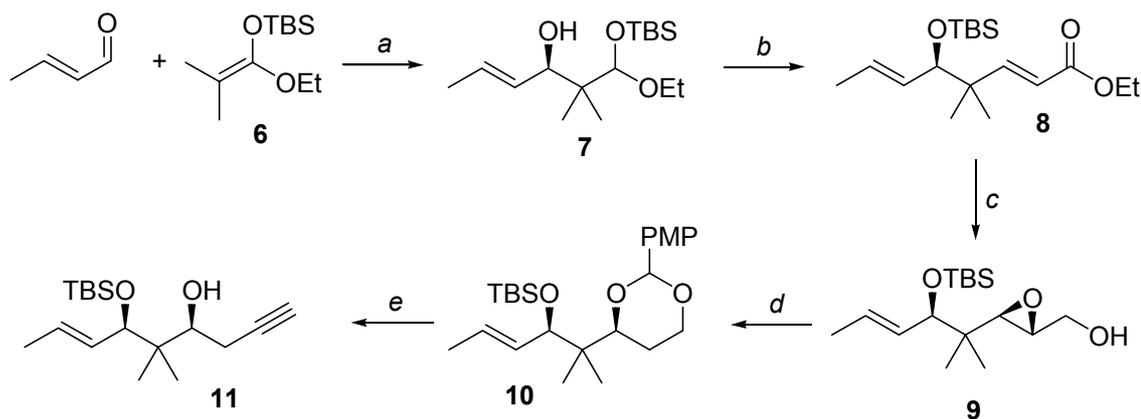
Die Synthese des Oxazolfragments startete mit der Amidkupplung von L-Serinmethylester an Actonid-geschützte *S*-Äpfelsäure **1** (**Schema 1.3**). Das erhaltene Hydroxyamid wurde unter Wipf-Bedingungen cyclodehydratisiert und anschließend mit DBU/BrCCl₃ oxidiert, was den Oxazolbaustein **3** lieferte.



Schema 1.3 Darstellung des Oxazolfragments. Reaktionsbedingungen: a) L-SerOMe·HCl, 1,1'-CDI, THF, 67%; b) 1. DAST, DCM, -78°C ; 2. DBU, BrCCl₃, DCM, 0°C , 79% (2 Stufen); c) 1. Dowex-H⁺, MeOH; 2. TIPSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, -78°C ; 3. MeI, Ag₂O, CH₃CN, Δ ; 4. TBAF, THF, 48% (4 Stufen); d) 1. SO₃·Pyr, DMSO, Et₃N, DCM; 2. Ph₃P=CH₂CHO, THF; 3. IPH₃PCH₂I, NaHMDS, HMPA, -78°C , 34% (3 Stufen).

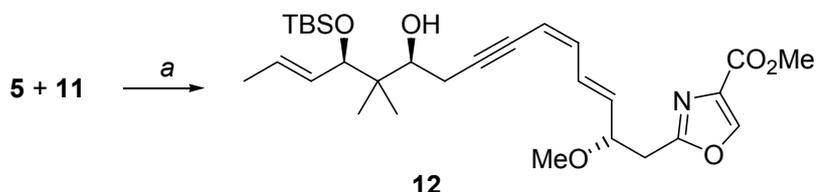
Nach einigen Schutzgruppenmanipulationen wurde der α -Methoxyalkohol **4** erhalten. Oxidation unter Parikh-Doering-Bedingungen und nachfolgende schrittweise C3 + C1-Verlängerung resultierten schließlich in dem *Z*-Vinyljodid **5**. Dieses Fragment konnte in 10 Stufen und 9% Gesamtausbeute dargestellt werden.

Für das C-11/C-19-Fragment wurde zunächst eine Kiyooka-Aldolreaktion des Silylketenacetals **6** an Crotonaldehyd durchgeführt, aus der das gemischte Acetal **7** erhalten wurde (**Schema 1.4**). Die Umsetzung mit NaH und Triethylphosphonoacetat ergab in einem Schritt das α,β -ungesättigte System **8**. Reduktion und eine asymmetrische Epoxidierung nach Sharpless lieferten den Epoxyalkohol **9**, der durch regioselektive Öffnung mit Red-Al[®] und nachfolgende Schützung zum PMP-Acetal in Verbindung **10** überführt wurde.



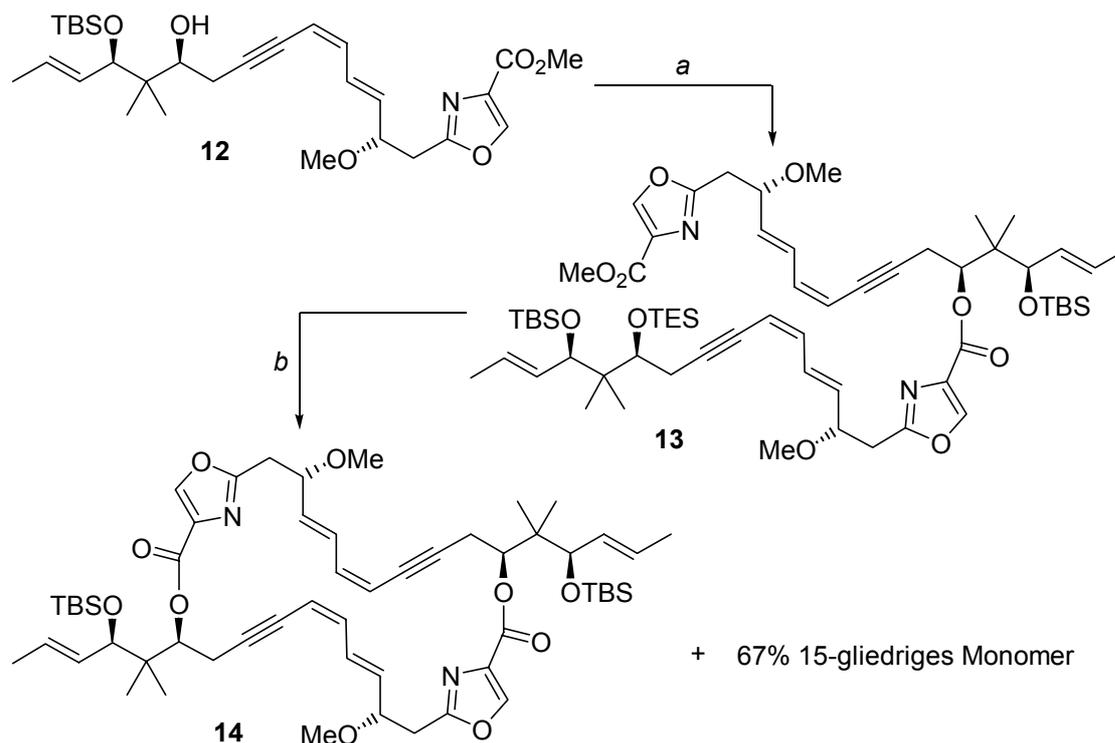
Schema 1.4 Darstellung des C-11/C-19-Fragments. Reaktionsbedingungen: a) BH_3 -THF, *N*-Tos-L-Valin, DCM, -78°C , 85%; b) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, THF, -78°C bis RT, 72%; c) 1. DIBAL, DCM, -78°C ; 2. D-(-)-DIPT, *t*-BuOOH, $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, DMC, -30°C , 80%; d) 1. Red-Al[®], THF, -20 bis 0°C ; 2. PMP-Dimethylacetal, PPTS, DCM, 77%; e) 1. DIBAL, DCM, -78°C ; f) DMP, Pyridin, *t*-BuOH, DCM; 3. $\text{IPh}_3\text{PCH}_2\text{I}$, NaHMDS, HMPA, THF, -78°C ; 4. DDQ, DCM, H_2O ; 5. NaHMDS, THF, -78°C bis RT, 56%.

Regioselektive Öffnung des PMP-Acetals gefolgt von einer Dess-Martin-Oxidation des primären Alkohols und Umsetzung des korrespondierenden Aldehyds unter Stork-Zhao-Bedingungen ergab ein intermediäres *Z*-Vinyljodid, das nach DDQ-Entschützung zum terminalen Alkin **11** elimiert wurde (11 Stufen, 21%). Die Fragmente wurden anschließend in einer Sonogashira-Reaktion miteinander verknüpft (**Schema 1.5**). Es wurde das Hydroxydienin **12** mit nicht-natürlicher Konfiguration an zwei der drei Stereozentren [(*6S*,*14S*,*16R*) statt (*6R*,*14S*,*16S*)] in 87% Ausbeute hergestellt.



Schema 1.5 Sonogashira-Kupplung. Reaktionsbedingungen: a) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI, Et_3N , CH_3CN , -20°C bis RT, 87%.

Ein erster Versuch, Verbindung **12** nach der Verseifung des Methylesters direkt zu dimerisieren, lieferte nur das 15-gliedrige Lacton (46%). So wurde stattdessen eine schrittweise Dimerisierung angestrebt (**Schema 1.6**). Dazu wurde die Hydroxyverbindung **12** zunächst in einen Triethylsilylether überführt. Nach Verseifung des Methylesters wurde die Säure mit Verbindung **12** unter Verwendung von DPTC (Dipyridylthionocarbonat) verestert.



Schema 1.6 Veresterung und Lactonisierung. Reaktionsbedingungen: a) 1. TESOTf, 2,6-Lutidin, DCM, -78°C ; 2. 1N LiOH, THF; 3. **12**, DPTC, DMAP, Toluol, Δ , 45%; b) 1. TFA, H_2O , THF, 65%; 2. 1N LiOH, THF; 3. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, DMAP, Toluol, RT, 24%.

Das Dimer wurde TES-entschützt und mit 1N LiOH verseift. Die Makrocyclisierung von **13** ließ sich schließlich unter Yamaguchi-Bedingungen in 24% erreichen. Als Hauptprodukt aus dieser Cyclisierung wurde wiederum das 15-gliedrige Lacton gewonnen (67%). Entschützungsversuche am Makrocyclus blieben ebenso erfolglos wie die Reduktion der Dreifachbindungen. Das Didehydridimer **14** konnte in einer längsten linearen Sequenz von 18 Stufen in einer Gesamtausbeute von 1.3% dargestellt werden.

1.5.2 Totalsynthese von Disorazol C_1 nach P. Wipf (2004)

Die erste Totalsynthese von Disorazol C_1 wurde von P. Wipf *et al.* erreicht.³³ Dabei wurde das labile *Z,Z,E*-Trien-System ebenfalls durch Installation einer Dreifachbindung geschützt, diesmal an der C-9/C-10-Position. Weiterhin sah die Retrosynthese ebenfalls eine schrittweise Dimerisierung vor, wobei Wipf allerdings eine von der Meyers-Synthese abweichende Cyclisierungsstrategie anwendete (**Abbildung 1.7**).

³³ Wipf, P.; Graham, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15346.

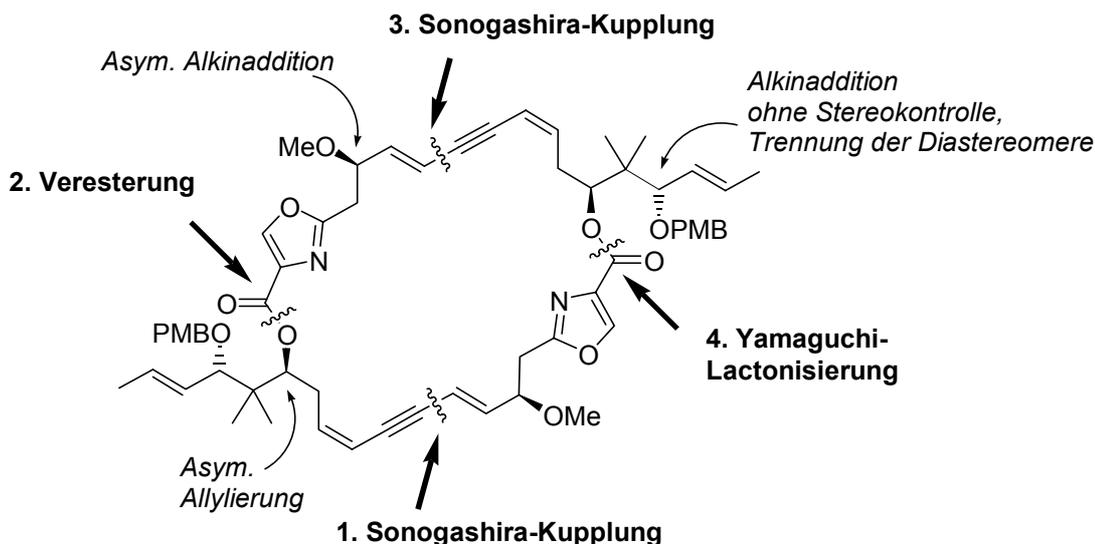
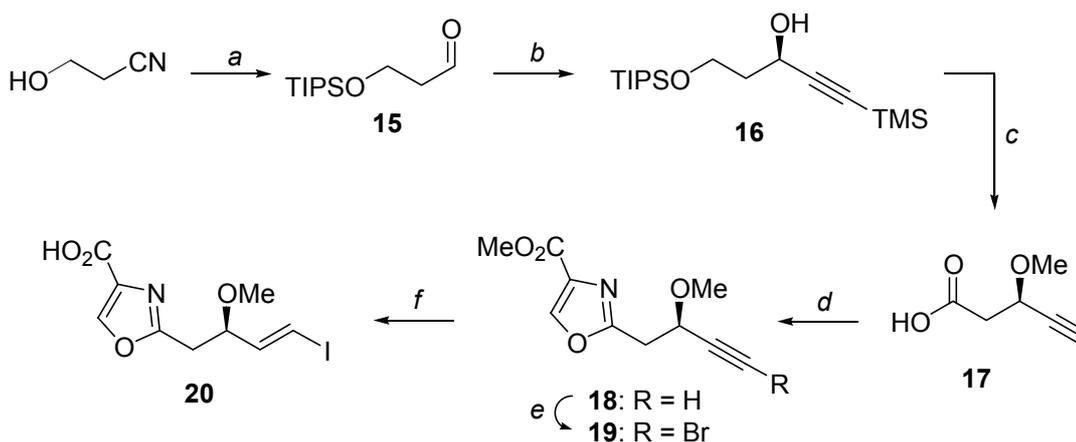


Abbildung 1.7 Synthesestrategie nach P. Wipf et al.

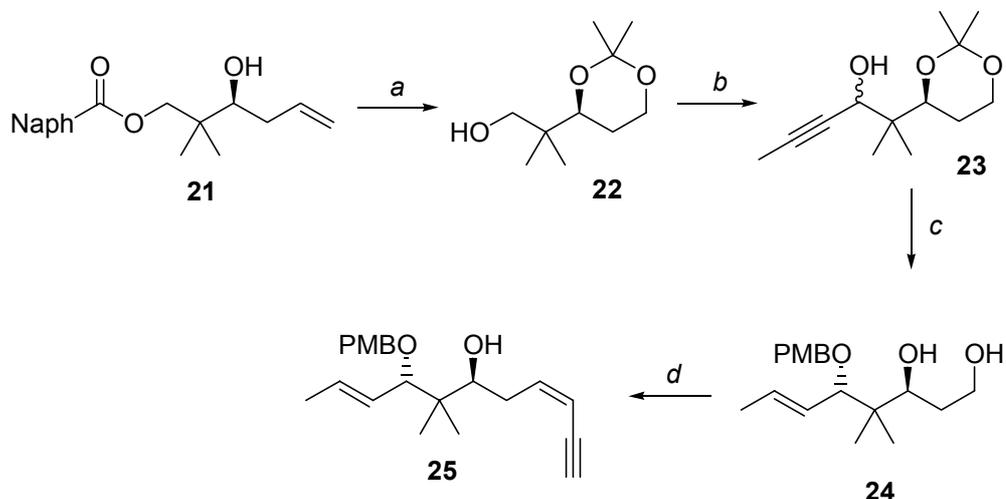
Hier wurden zunächst zwei ähnlich komplexe Fragmente durch eine Sonogashira-Kupplung miteinander zu einem Hydroxydienin verknüpft. Das Monomer wurde mit einer Vinyljodid-oxazolcarbonsäure verestert. Eine zweite Sonogashira-Kreuzkupplung fügte daran das C-11/C-19-Fragment an, so dass nach Verseifen des Methylesters die dimere Secosäure vorlag, die durch Yamaguchi-Makrolactonisierung cyclisiert wurde. Das Oxazolfragment wurde ausgehend von Hydroxypropionitril dargestellt. Schützen der OH-Funktion und Reduktion lieferten den 1,3-Siloxyaldehyd **15**, der durch BINOL/Ti(O*i*-Pr)₄ katalysierte Alkinaddition zum Propargylalkohol **16** umgesetzt wurde (Schema 1.7).



Schema 1.7 Darstellung des Oxazolfragments nach P. Wipf et al. Reaktionsbedingungen: a) 1. TIPSCl, Imidazol, DMF, RT; 2. DIBAL, DCM, -10°C , 78%; b) $\text{TMSC}\equiv\text{CH}$, Et_2Zn , Toluol, rf, dann (*S*)-BINOL, $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, **15**, RT, 66%; c) 1. Dimethylsulfat, *n*-Bu₄NHSO₄, NaOH, Toluol/H₂O, 0°C bis RT; 2. HF, CH₃CN, RT, dann NaOCl, NaOCl₂, TEMPO, CH₃CN, Phosphat-Puffer, 45°C , 94%; d) 1. SerOMe·HCl, EDC, HOBT, NMM, DCM, 0°C bis RT, 55%; 2. DAST, DCM, -78°C , dann K₂CO₃, -78°C bis RT; 3. DBU, BrCCl₃, DCM, 0° bis 4°C , 31% **18**, 37% **19**; e) NBS, AgNO₃, Aceton, RT, 54%; f) 1. *n*-Bu₃SnH, PdCl₂(PPh₃)₂, THF, -78°C bis RT, dann I₂, 0°C , 92%; 2. LiOH, H₂O, THF, RT, 97%.

Methylierung der OH-Funktion, TBAF-Entschützung und Oxidation zur Säure ergaben Komponente **17**, die mit L-Serinmethylester in das Hydroxyamid überführt wurde. Eine Reaktionsfolge aus Cyclodehydratisierung und Oxidation lieferte das terminale Oxazolalkin **18** unerwarteterweise zusammen mit dem entsprechenden Bromalkin **19**. Nachdem das anteilig entstandene terminale Alkin **18** ebenfalls in das Bromalkin (insgesamt 53% **19**) überführt worden war, wurde daraus durch Pd-katalysierte Hydrostannylierung und nachfolgenden Metall-Halogen-Austausch das *E*-Vinyljodid **20** synthetisiert. Verbindung **20** wurde in 12 Stufen und 12.5% Ausbeute hergestellt.

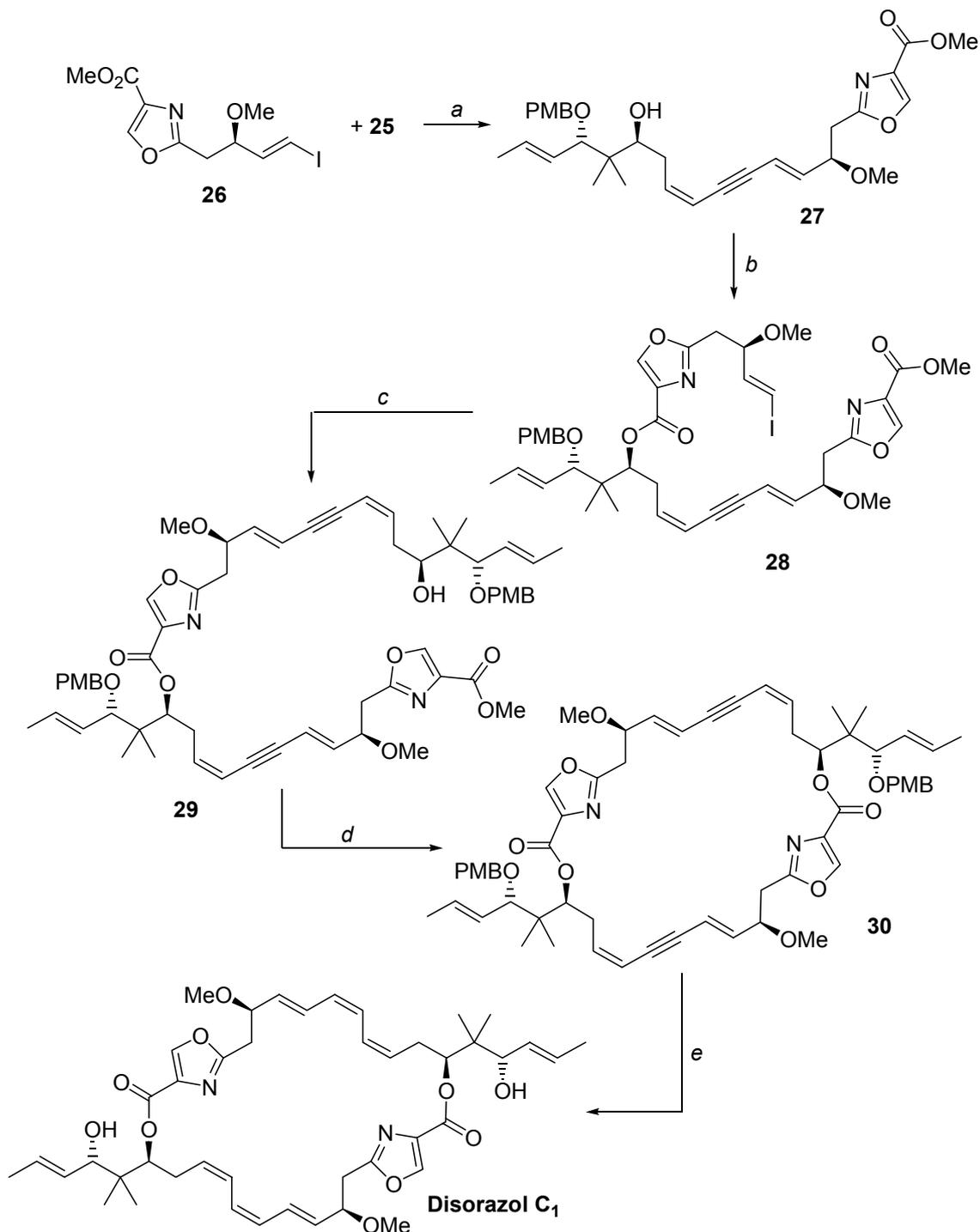
Als Startmaterial für die Synthese des C-9/C-19-Fragments wurde der schon veröffentlichte Alkohol **21** verwendet. Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung, Acetonid-Schützung und Verseifung des Esters ergaben den neopentylischen Alkohol **22** (Schema 1.8).



Schema 1.8 Darstellung des Fragments nach P. Wipf. Reaktionsbedingungen: a) 1. O₃, Sudan III, MeOH, DCM, -78°C, dann NaBH₄, -78°C, 88%; 2. 2,2-Dimethoxypropan, PPTS, THF, 0°C bis RT, 97%; 3. 1N LiOH, THF, MeOH, 0°C bis RT, 82%; b) 1. (COCl)₂, DMSO, Et₃N, -78°C; 2. Propin, *n*-BuLi, THF, -78° bis 0°C, 41% (*16S*)-**23**, 44% (*16R*)-**23**; c) 1. Red-Al[®], THF, 70-75°C, 83%; 2. PMBBR, Et₃N, KHMDS, THF, -78°C bis RT; 3. AcOH, THF, H₂O, 60°C, 84% (2 Stufen); d) 1. TESOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0°C; 2. (COCl)₂, DMSO, Et₃N, DCM, -78°C, 75% (2 Stufen); 3. 1,3-Bis(TIPS)propin, *n*-BuLi, THF, -78°C, 55% *Z*-Isomer + 7% *E*-Isomer; 4. Chloressigsäure, MeOH/DCM, RT; 5. TBAF, THF, 0°C, 94%.

Oxidation zum Aldehyd und unselektive Alkinaddition führten zu den diastereomeren Alkoholen (*16S*)-**23** und (*16R*)-**23**, die säulenchromatographisch getrennt wurden. Es wurde nur das (*16S*)-Isomer weiter umgesetzt. Red-Al[®]-vermittelte Reduktion der Dreifachbindung, PMB-Schützung und Entfernung des Acetonids führten zum Diol **24**. Dieses wurde doppelt TES-geschützt. Unter Swern-Bedingungen wurde der primäre Alkohol bei gleichzeitiger Spaltung des Silylethers zum Aldehyd oxidiert. C3-Verlängerung mittels Peterson-Olefinierung (*Z/E* 8:1), Freisetzen der C-14-Hydroxyfunktion und TIPS-Entschützung zum terminalen Alkin ergaben schließlich das Enin **25** (13 Stufen, 7.8% Ausbeute).

Die Kupplung der Fragmente erfolgte unter den schon von Meyers (vgl. **Kapitel 1.5.1**) angewendeten Bedingungen (**Schema 1.9**).



Schema 1.9 Endgame. Reaktionsbedingungen: a) CuI PdCl₂(PPh₃)₂, Et₃N, CH₃CN, -20°C bis RT, 94%; b) DCC, DMAP; DCM, 0°C bis RT, 80%; c) **25**, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, CH₃CN, -20°C bis RT, 94%; d) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et₃N, THF, RT, dann DMAP, Toluol, RT, 79%; e) 1. DDQ, Phosphat-Puffer, DCM, RT, 61%; 2. H₂, Lindlar-Katalysator, Chinolin, EtOAc, RT, 57%.

Das erhaltene Hydroxymonomer **27** wurde mit der Oxazolcarbonsäure **20** verestert und anschließend in einer zweiten Sonogashira-Reaktion an das Enin **25** gekuppelt.

Selektive Verseifung des Methylesters **29** lieferte die *seco*-Säure, die unter Yamaguchi-Bedingungen in 79% zu **30** cyclisiert wurde. Die finalen Transformationen umfassten eine abgepufferte PMB-Entschützung und die Reduktion der Dreifachbindung, die mit dem Lindlar-Katalysator erreicht wurde. Die Synthese lieferte Disorazol C₁ in einer längsten linearen Sequenz von 20 Stufen in 1.5% Ausbeute.³⁴ Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen der natürlichen Verbindung überein, was die angenommene Konfiguration für die Zentren an C-6, C-14 und C-16 als die richtige bestätigte.

³⁴ In die Lindlar-Hydrierung wurden 2.1 mg Dihydroxydidehydrodisorazol eingesetzt, und aus dem Rohprodukt 1.2 mg Disorazol C₁ durch Reinigung über eine HPLC-Anlage isoliert.

2 Aufgabenstellung

Im Rahmen der hier vorliegenden Dissertation sollte in Zusammenarbeit mit I. V. Hartung, L. O. Haustedt und U. Eggert ein synthetischer Zugang zu den Disorazolen A₁, C₁ und D₁ gefunden werden. Dazu sollte zunächst eine effiziente Synthese eines kuppungsfähigen C-1'/C-10'- bzw. C-1'/C-8'-Bausteins erzielt werden, dessen Kupplung mit einem passenden C-11'/C-19'- bzw. C-9'/C-19'-Fragment zur Südhälfte der genannten Disorazole führen sollte.

Mit zunehmender Dauer des Projekts wurde der Schwerpunkt auf den Aufbau des symmetrischen Disorazol C₁ gesetzt, das aus zwei Südhälften des Hauptmetaboliten Disorazol A₁ besteht. Ziel war es, für den anspruchsvollen Aufbau des Makrocyclus eine geeignete Synthesesequenz zu entwickeln, sei es in Form einer direkten Dimerisierung, oder alternativ als schrittweise Veresterung-Makrobislactonisierung.

In diesem Zusammenhang sollte die Maskierungsstrategie für das labile *Z,Z,E*-Trien auf ihre Effektivität bzw. deren theoretische Grundlage (*rational design*) auf ihre Gültigkeit überprüft werden (siehe **Kapitel 5**).

Schließlich war eine Untersuchung der *cis*-selektiven Reduktion der Dreifachbindungen geplant.

Unter Ausnutzung des konvergenten Ansatzes für die Synthese der Disorazole war eine Derivatisierung einzelner Fragmente anvisiert. Erweiternd zu bereits entwickelten analogen Verbindungen war dies vor allem als Einstieg im Hinblick auf SAR-Studien interessant.

3 Retrosynthese

3.1 Was Naturstoffsynthese interessant macht

Die Naturstoffsynthese ist nach wie vor ein Gebiet der organischen Chemie, das sich des ungebrochenen Interesses zahlreicher Arbeitsgruppen überall auf der Welt erfreut. Die Strukturvielfalt der von Pflanzen, Tieren und Bakterien produzierten Sekundärmetaboliten bietet dem synthetisch arbeitenden Chemiker immer wieder Inspiration und Herausforderung. Dabei zählt nicht nur die Ästhetik – *l'art pour l'art* – einer Totalsynthese, sie sollte auch effizient sein. Oft genug dient sie noch zur Bestimmung oder Bestätigung der absoluten Stereochemie eines Naturstoffs. Die Darstellung komplexer Verbindungen erfordert immer wieder aufs Neue die kreative Lösung synthetischer Probleme, was schließlich in die Methodenentwicklung mündet. Ein eindrucksvolles Beispiel hierfür findet sich in einer kürzlich erschienen Publikation über die Anwendung eines chiralen kationischen Oxazaborolidinium-Katalysators in der Diels-Alder-Reaktion, mit dessen Hilfe einige klassische Synthesen aus den letzten 50 Jahren als enantioselektive Varianten durchgeführt werden konnten.³⁵ Dazu gehören z. B. Cortison (Merck/Sarett, 1952/53), Dendrobin (Kende, 1974), Vitamin B₁₂ (Eschenmoser, 1977) und Myrocin C (Chu-Moyer/Danishefsky, 1992/94).

Ein weiterer Aspekt der Naturstoffsynthese eröffnet sich im Hinblick auf die Wirkstoffforschung. Immer noch sind Sekundärmetabolite eine reiche Quelle für das Auffinden von pharmakologisch interessanten Leitstrukturen. Weder die kombinatorische Synthese, noch das *in silico* Design neuer Liganden konnten hinsichtlich der Bioaktivität bisher eine Trefferquote bieten, wie sie bei Naturstoffen erreicht wird. Jedoch lässt sich nicht jeder Sekundärmetabolit in beliebiger Menge aus der Natur gewinnen, sei es aus ökologischen Gründen (Pflanzen und Tiere), sei es, weil die Kultivierung (Microorganismen) Schwierigkeiten macht, sei es, weil der Produzent einen langsamen Sekundärstoffwechsel besitzt. Im Bereich der Microorganismen kann hier die Exprimierung des bakteriellen Genoms in etablierten Systemen wie *E. coli* eine Lösung sein, doch ist dies längst nicht in allen Fällen möglich.

Hier kommt die Total- oder aber auch Semisynthese ins Spiel, die entsprechende Mengen des Naturstoffs zur Verfügung stellen soll. Bei der Novartis Pharma AG z. B. wird Discodermolid im Multigramm-Maßstab hergestellt.³⁶ Im Allgemeinen ist die industrielle Synthese solch komplexer Moleküle aber eher die Ausnahme. Daher verdient neben der Totalsynthese auch die Synthese von Analoga ihren Platz in diesem Reigen, da mit deren Hilfe über Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) die Identifikation pharmakophorer Gruppen erfolgen kann. Dies trägt unter Umständen nicht nur zu einer Verbesserung der Eigenschaften des Naturstoffs bei. In der

³⁵ Hu, Q.-Y.; Zhou, G.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13708.

³⁶ Mickel, S. J.; Sedelmeier, G. H.; Niederer, D.; Daeffler, R.; Osmani, A.; Schreiner, K.; Seeger-Weibel, M.; Béro, B.; Schaer, K.; Gamboni, R.; Chen, S.; Chen, W.; Jagoe, C. T.; Kinder, F. R.; Loo, M.; Prasad, K.; Repič, O.; Shieh, W.-C.; Wang, R.-M.; Waykole, L.; Xu, D. D.; Xue, S. *Org. Process Res. Develop.* **2004**, *8*, 92, sowie die vier Folgeveröffentlichungen auf den S. 101-130.

Konsequenz kann so die möglicherweise sehr komplexe Verbindung auf eine deutlich einfachere Struktur reduziert werden. Dies ist vor allen Dingen in Bezug auf eine ökonomische Verwertbarkeit der Synthese von Interesse. Prominentestes Beispiel für die Entwicklung vereinfachter, nach wie vor wirksamer Analoga sind hier die Bryostatin-Derivate aus der Arbeitsgruppe Wender.³⁷

Seit Anfang der 90iger Jahre spielt die Molekularbiologie und Biotechnologie eine immer größere Rolle, wenn es um das Wie und Woher der Sekundärmetabolite geht. Sie hat wesentlich zum Verständnis der biosynthetischen Vorgänge beigetragen. Die Sequenzierung immer neuer bakterieller Genome liefert die Basis für die Herkunftsanalyse vieler Naturstoffe. Inzwischen werden Biosynthesecluster identifiziert bevor die dazugehörigen Naturstoffe isoliert werden. Es gibt bereits Ansätze, die modulare Synthesemaschinerie einiger Naturstoffe zu manipulieren und für eine kombinatorische Biosynthese zu nutzen.³⁸

3.2 Die retrosynthetische Analyse der Disorazole A₁ und C₁

Angestoßen durch Arbeiten im Arbeitskreis Hoffmann zum Oxazolfragment von Phorboxazol³⁹ wurde die Totalsynthese von Disorazol A₁, ebenfalls zwei 2,4-disubstituierte Oxazole enthaltend, projektiert. Obwohl die biologische Gewinnung größerer Mengen dieser Hauptkomponente aus *Sorangium cellulosum* möglich ist, wurde Disorazol A₁ aufgrund seiner interessanten und komplexen Struktur (hochgradig ungesättigt⁴⁰, Epoxidfunktionalität innerhalb eines polyenischen Systems, 2,4-disubstituierte Oxazole) als herausforderndes und anspruchsvolles Syntheseziel ausgesucht. Aufgrund ihrer Symmetrie wurden die Disorazole C₁ und B₂ sowie zusätzlich das Disorazol D₁ in das Syntheseprogramm aufgenommen. Dies sollte die bestehenden Ansätze um weitere interessante theoretische und synthetische Konzepte erweitern. Eine Totalsynthese von Disorazol C₁ wäre auch in Hinblick auf seine biologische Aktivität interessant, da eine derartige Untersuchung bisher nicht möglich war. Das Isolat aus der Fermentation hatte sich schon vorher zersetzt. Hinzu kommt, dass der Anteil an Disorazol C₁ im Gemisch der Disorazole gerade mal 0.3% betrug – im Vergleich zu 71% Disorazol A₁.

Als Makrobislacton lässt sich Disorazol A₁ in zwei Dihydroxysäuren zerlegen, die im Folgenden als Nord- und Südhälfte bezeichnet werden sollen. Vor der Zerlegung des Diolids wurden geeignete Z-Doppelbindungen als Alkine geschützt, da sowohl das

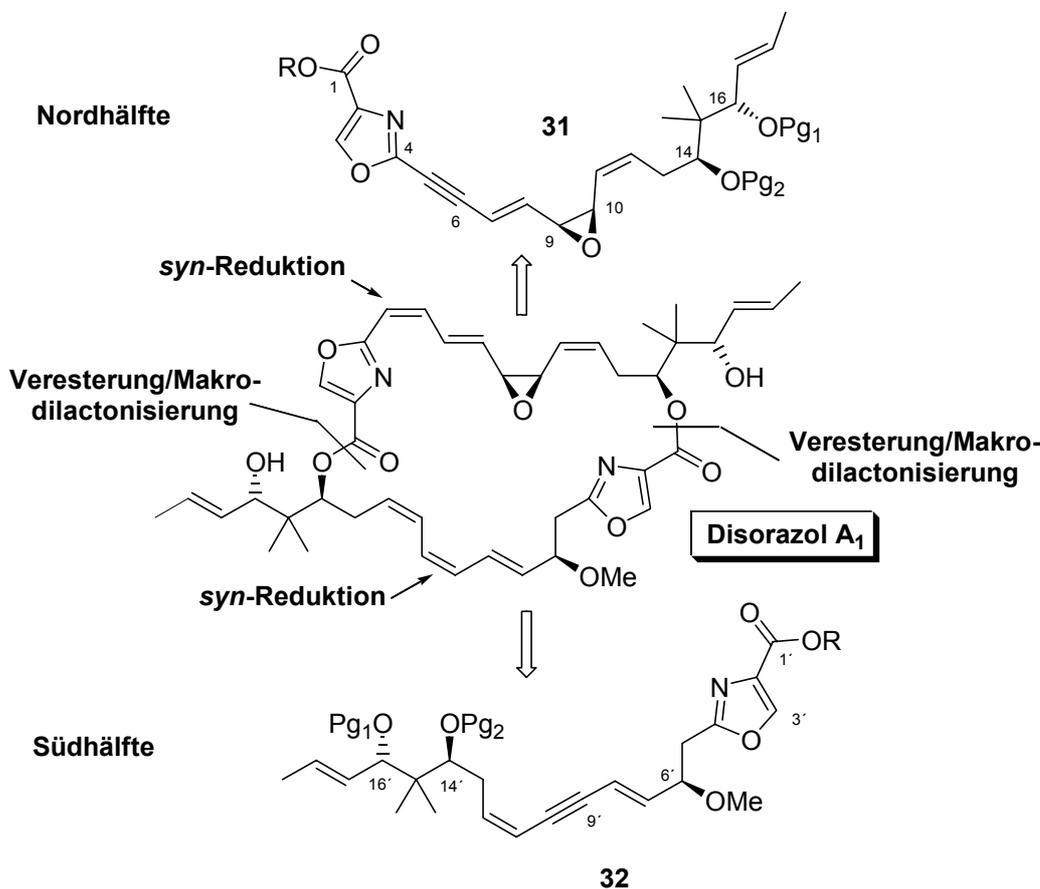
³⁷ a) Wender, P. A.; Cribbs, C. M.; Koehler, K. F.; Sharkey, N. A.; Herald, C. L.; Kamano, Y.; Pettit, G. R.; Blumberg, P. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1988**, *85*, 7197. b) Wender, P. A.; De Brabander, J.; Harran, P. G.; Jimenez, J.-M.; Koehler, M. F. T.; Lippa, B.; Park, C. M.; Siedenbiedel, C.; Pettit, G. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 6624. c) Wender, P. A.; De Brabander, J.; Harran, P. G.; Hinkle, K. W.; Lippa, B.; Pettit, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8625.

³⁸ a) Walsh, C. T. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 124. b) Khosla, C. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2577. c) Boddy, C. N.; Hotta, K.; Lovato Tse, M.; Watts, R. E.; Khosla, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7436.

³⁹ Wolbers, P. *Dissertation*, Universität Hannover **1998**.

⁴⁰ Für einen Review über polyenische Naturstoffe und deren Synthese, siehe: Thirsk, C.; Whiting, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2002**, 999.

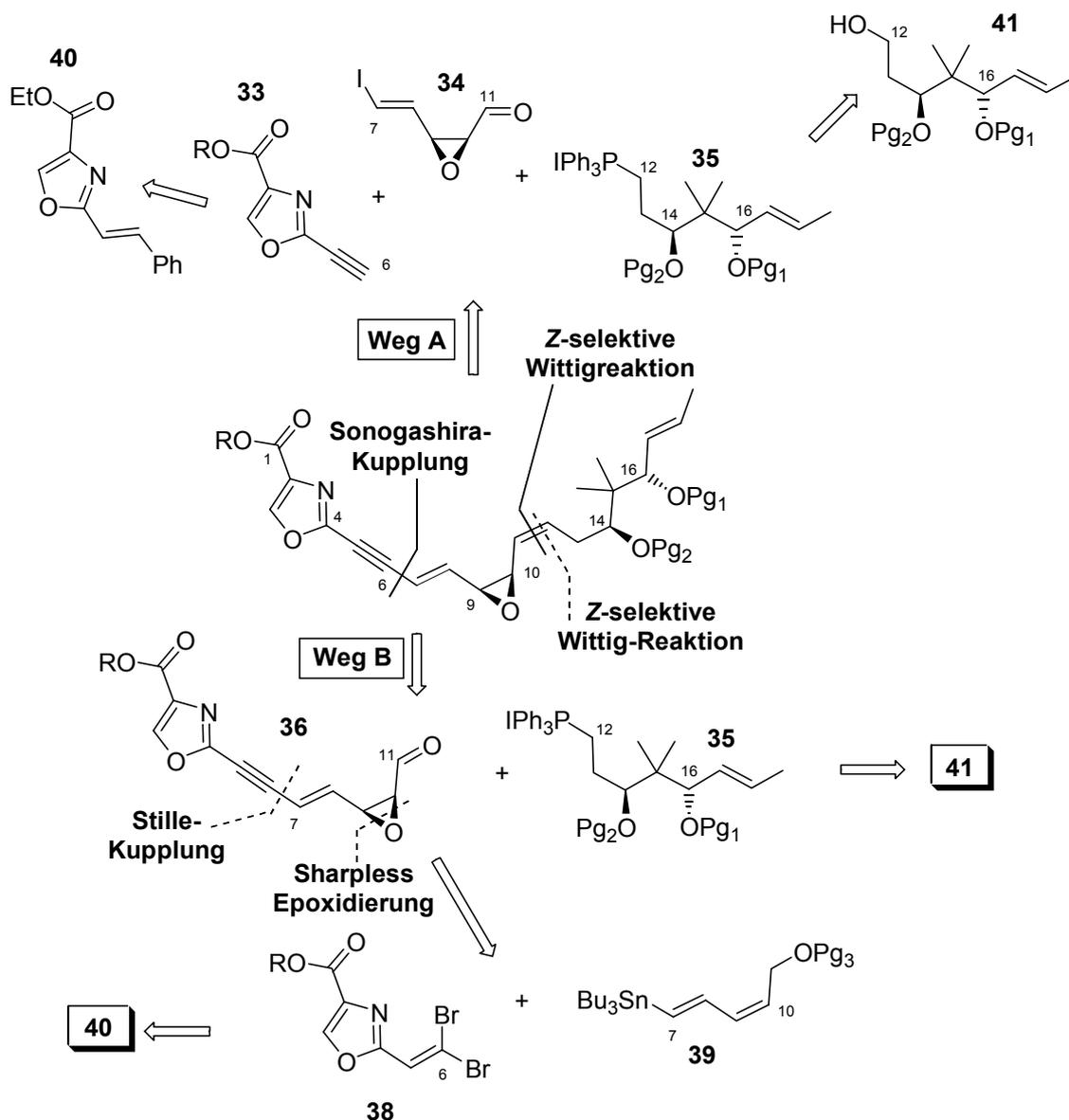
Z,E-Dien in direkter Nachbarschaft zum Oxazol (Nordhälfte) als auch das *Z,Z,E*-Trien im Süden des Moleküls unter Licht- und Temperatureinwirkung potenziell isomerisierungslabil sind (**Schema 3.1**). Resultat war ein (C-5/C-6,C-9'/C-10')-Didehydrodimer. Unter zuhelfenahme theoretischer Methoden wurde über die Lage der Dreifachbindung in der Südhälfte entschieden, was in **Kapitel 5** eingehend diskutiert wird.



Schema 3.1 Retrosynthetische Zerlegung von Disorazol A₁.

Betrachtete man die Dehydro-Nordhälfte **31**, bot sich ein Schnitt an der C-6/C-7-Bindung an, deren Aufbau durch eine Sonogashira-Reaktion möglich sein sollte (**Schema 3.2**). Eine weitere Trennung zwischen C-11/C-12 machte eine *Z*-selektive Carbonylolefinierung erforderlich. Die maskierte Nordhälfte sollte also aus dem Oxazolalkin **33**, dem Epoxidbaustein **34** und dem Phosphoniumsalz **35** zusammengefügt werden (Weg A). Dabei könnte man den Oxazolbaustein **33** auf die bekannte Verbindung **40** zurückführen, die mittels Hantsch-Protokoll aus Brombernsteinsäure und Zimtsäureamid zugänglich war. Das Phosphoniumsalz **35** wurde auf den Alkohol **41** zurückgeführt.

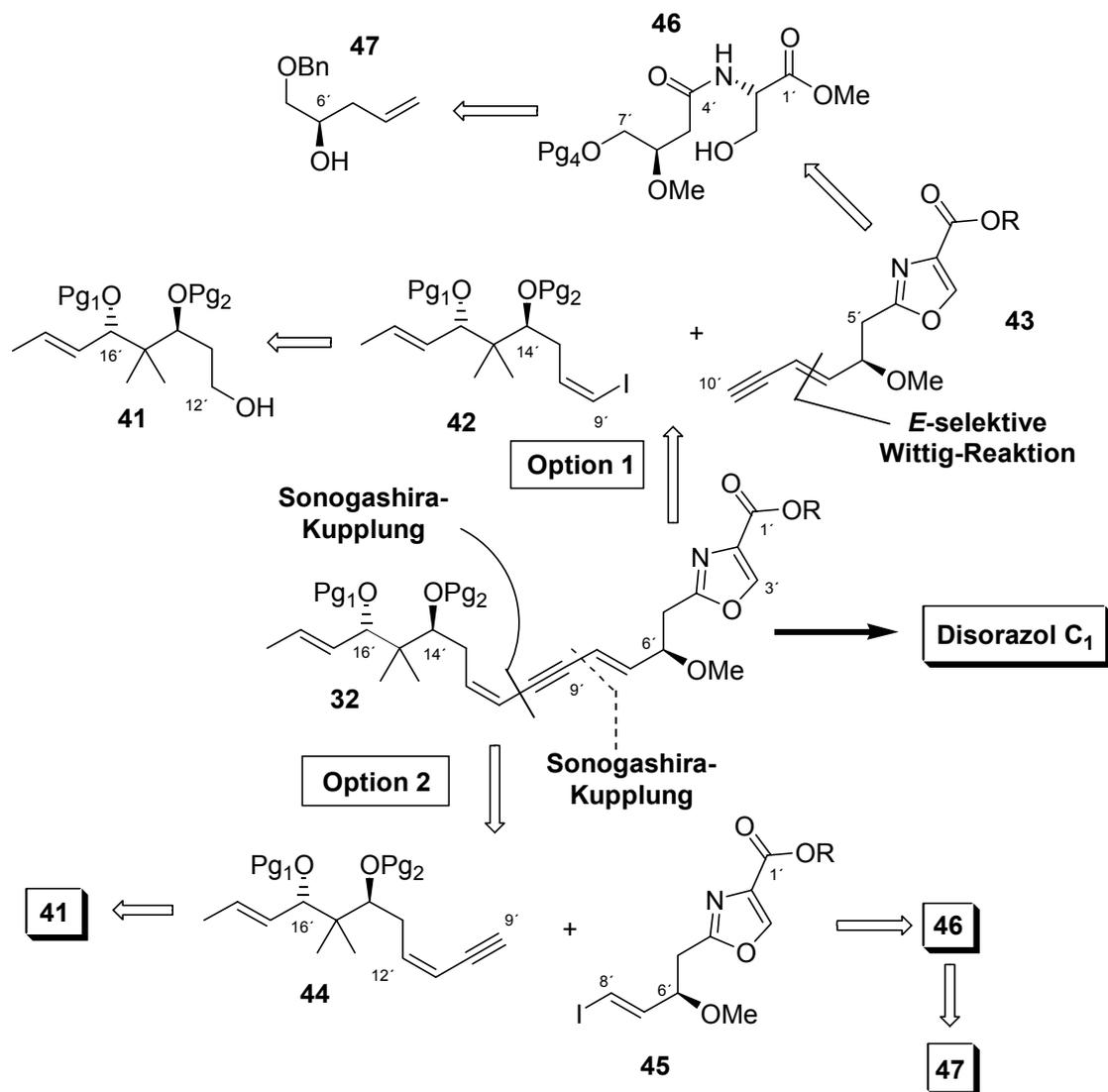
Eine alternative Strategie sah vor, die C-6/C-7-Bindung vor einer späten Epoxidierung durch Stille-Kupplung des Dibromolefins **38** mit der Vinylzinnverbindung **39** aufzubauen (Weg B). Die *cis*-Doppelbindung sollte wiederum durch *Z*-selektive Wittig-Reaktion zwischen den Fragmenten **35** und **36** installiert werden.



Schema 3.2 Retrosynthetische Überlegungen zur Dehydro-Nordhälfte.

Die Südhälfte sollte durch sp^2 - sp -Kupplung zweier etwa gleichgroßer Bausteine zusammengesetzt werden, wofür es zwei Möglichkeiten gab (**Schema 3.3**).

Ein Schnitt zwischen C-10'/C-11' erforderte Vinylidiod **42** und Oxazolenin **43** als Kupplungspartner in einer Sonogashira-Reaktion. Eine alternative Teilung der Südhälfte zwischen C-8' und C-9' würde dagegen zu den Bausteinen **44** und **45** führen. Vinylidiod **42** und Enin **44** ließen sich wiederum aus dem Alkohol **41** herstellen. Das 2,4-disubstituierte Oxazol (**43** und **45**) sollte durch biomimetische Cyclisierung/Oxidation aus dem Hydroxyamid **46** generiert werden, herstellbar aus dem bekannten Homoallylalkohol **47**.



Schema 3.3 Retrosynthetische Zerlegung der Dehydro-Südhälfte.

3.3 Die Retrosynthese von Disorazol C₁

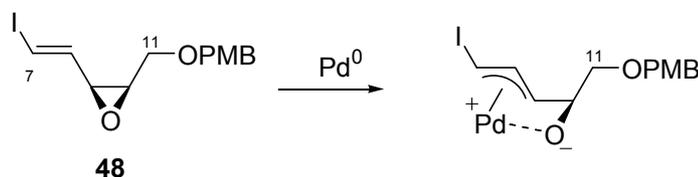
Disorazol C₁ als symmetrisches Makrodiolid kann durch Dimerisierung zweier Disorazol A₁ Südhälften aufgebaut werden. Die Maskierungsstrategie hinsichtlich der Z-Doppelbindungen ebenso wie die retrosynthetische Zerlegung der Nord/Südhälfte von Disorazol C₁ sind analog zu den in **Abschnitt 3.2** und in **Schema 3.3** vorgestellten Überlegungen. In Abweichung zur oben dargelegten Retrosynthese war jedoch statt einer schrittweisen Veresterung-Makrobislactonisierung die Dimerisierung zweier identischer Hydroxysäuren geplant. Detaillierte Überlegungen dazu finden sich in **Kapitel 5.2**.

3.4 Vorarbeiten im Arbeitskreis Hoffmann

Da zum Zeitpunkt des Projektbeginns (1999) die absolute Konfiguration von Disorazol A₁ noch nicht bekannt war, wurde im Rahmen der Diplomarbeit von F. Hauernert zunächst ein racemischer Ansatz für eine C-12/C-19-Fragmentsynthese untersucht.⁴¹ Parallel dazu wurde von A. Vakalopoulos unter Anwendung des Oxabicyclenkonzepts eine Synthese eben jenen Fragments entwickelt, die jedoch, wie sich nach Bekanntwerden der tatsächlichen Absolutkonfiguration (November 2000)⁴² herausstellte, das Enantiomer der natürlichen Verbindung lieferte.⁴³ Erste Ansätze zur Synthese des Epoxidbausteins **34**⁴⁴ bzw. zum Aufbau 2,4-disubstituierter Oxazole⁴⁵ wurden von P. M. Schäfer bzw. L. O. Haustedt untersucht.

3.4.1 Synthese einer natürlichen Disorazol A₁ Nordhälfte

Die Synthese einer natürlich-konfigurierten Disorazol A₁ Dehydro-Nordhälfte wurde schließlich von I. V. Hartung,⁴⁶ L. O. Haustedt⁴⁷ und U. Eggert erreicht.⁴⁸ Versuche, die maskierte Nordhälfte aus Oxazolalkin **33**, Epoxyvinylidiodid **34** und Phosphoniumsalz **35** zusammensetzen (Weg A, **Schema 3.2**), scheiterten an der Sonogashira-Reaktion zwischen Oxazolalkin **33** und dem Vinylidiodid **48** (**Schema 3.4**), die nur in schlechten Ausbeuten verlief. Möglicherweise erfolgte in Konkurrenz zur Insertion in die Vinyl-Iod-Bindung eine Pd-katalysierte Öffnung des Vinylepoxids unter Bildung eines Pd- π -Komplexes (**Schema 3.4**).



Schema 3.4 Mögliche Epoxid-Öffnung durch Pd⁰.

Die Umsetzung der alternativen Strategie (Weg B) zum Aufbau des Oxazol-Epoxid-Bausteins ist in **Schema 3.5** zusammengefasst.

⁴¹ Hauernert, F. *Diplomarbeit*, Universität Hannover **1999**.

⁴² Im Mai 2000 war zunächst eine falsche Absolutkonfiguration veröffentlicht worden.

⁴³ a) Vakalopoulos, A. *Dissertation*, Universität Hannover **2000**. b) Vakalopoulos, A.; Smits, R.; Hoffmann, H. M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 5, 1538.

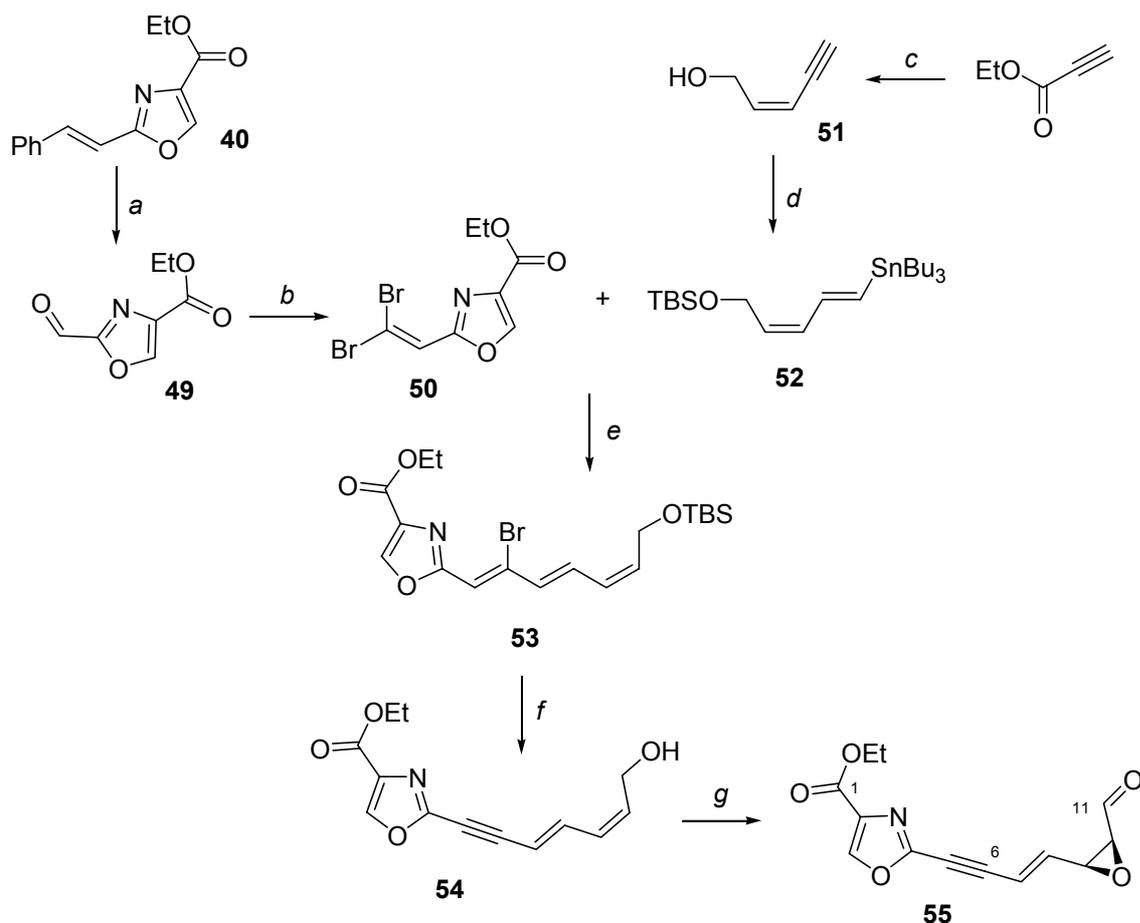
⁴⁴ Schäfer, P. M. *Dissertation*, Universität Hannover **2001**.

⁴⁵ Haustedt, L. O. *Diplomarbeit*, Universität Hannover **1999**.

⁴⁶ Hartung, I. V. *Dissertation*, Universität Hannover **2002**.

⁴⁷ Haustedt, L. O. *Dissertation*, Universität Hannover **2002**.

⁴⁸ Hartung, I. V.; Eggert, U.; Haustedt, L. O.; Niess, B.; Schäfer, P. M.; Hoffmann, H. M. R. *Synthesis* **2003**, 1844.



Scheme 3.5 Darstellung des C-1/C-11-Epoxidfragments. Reaktionsbedingungen: a) 1. $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, K_2CO_3 , OsO_4 , $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$, *t*-BuOH, H_2O , RT, 96%; 2. $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, K_2CO_3 , Benzol, 0°C , 80%; b) CBr_4 , PPh_3 , DCM, 70%; c) 1. LiBr, HOAc, CH_3CN ; Et_3N , CuI, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{HC}\equiv\text{CTMS}$, RT, 79%; 2. DIBAH, THF, -78°C bis 0°C , 85%; 3. TBAF, THF, 0°C , 70%; d) 1. TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 90%; 2. CuCN, *n*-BuLi, BuSnH, THF, -78°C bis -30°C , 85%; e) TFP, Pd_2dba_3 , Toluol, 100°C , 86%; f) TBAF, THF, 0°C , 87%; g) 1. D-(-)-DET, $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, *t*-BuOOH, MS 4Å, DCM, -18°C , 84% (86% ee); 2. $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, TEMPO, DCM, RT, 81%.

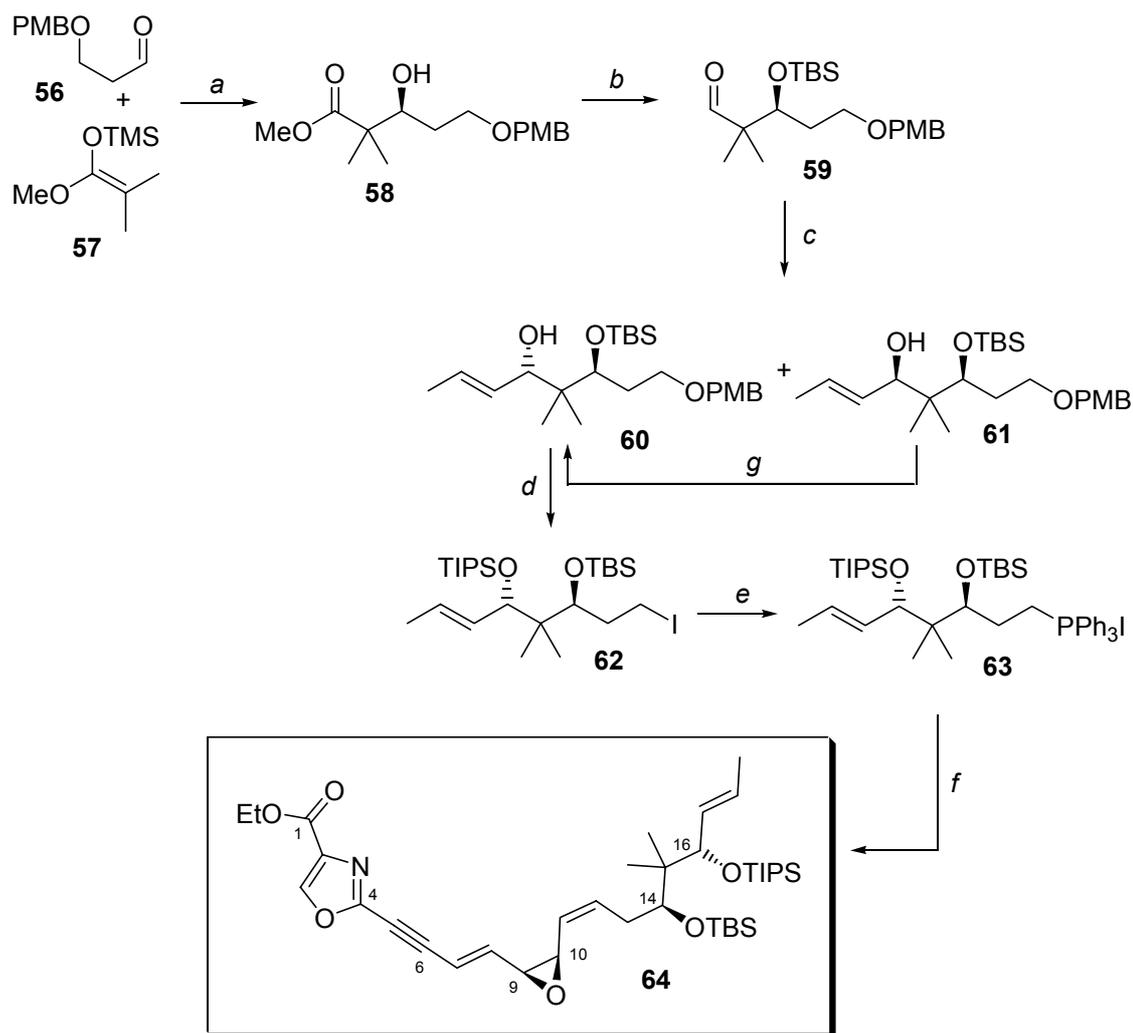
Das Oxazoldibromolefin **50** wurde ausgehend von der bekannten Verbindung **40**⁴⁹ dargestellt. Dihydroxylierung der Doppelbindung gefolgt von einer $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ -vermittelten Diolsplaltung ergaben den Aldehyd **49**, der unter Verwendung von CBr_4 und PPh_3 in das gewünschte Dibromolefin überführt wurde.

Zur Darstellung der zinnorganischen Verbindung wurde Ethylpropiolate nach *in situ* Bildung eines *Z*-Vinylbromids unter Sonogashira-Bedingungen mit TMS-Actylen zu einem Eninester abgefangen. Reduktion und Entschützen ergaben den Allylalkohol **51**. Die Überführung in einen TBS-Ether und nachfolgende *E*-selektive Hydrostannylierung stellten den kupplungsfähigen Baustein **52** zur Verfügung. Pd-katalysierte $\text{sp}^2\text{-sp}^2$ -Kreuzkupplung ergab das Bromtrien **53**. In der folgenden Umsetzung mit einem Überschuss TBAF erfolgte die Freisetzung des Allylalkohols begleitet von der Dehydrobromierung zur Dreifachbindung. Eine Sharpless-Epoxidierung von

⁴⁹ Panek, J. S.; Beresis, R. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6496.

Verbindung **54** und die Oxidation des Epoxyalkohols zum Aldehyd **55** schlossen die Fragmentsynthese ab.

Die Synthese des C-11/C-19-Phosphoniumsalzes ist in **Schema 3.6** zusammengefasst. Die asymmetrische Mukaiyama-Aldoladdition von Silylketenacetal **57** an den C3-Baustein **56** führte in 96% Ausbeute und mit einem *ee* von 88% zu Hydroxyester **58**. Dabei fanden die Bedingungen nach Kiyooka Anwendung, unter denen der chirale Oxazaborolidin-Promoter *in situ* aus *N*-Tos-D-Valin und $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ generiert wurde. Schützen der sekundären Alkoholfunktion, Reduktion des Esters mit DIBAH und anschließende Oxidation nach Dess-Martin lieferten den Aldehyd **59**.



Schema 3.6 Synthese einer natürlichen maskierten Disorazol A₁ Nordhälfte. Reaktionsbedingungen: a) *N*-Tos-D-Valin, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, DCM; K_2CO_3 , MeOH, 96%; b) 1. TBSOTf, 2,6-Lutidin, DMAP, DCM, 99%; 2. DIBAH, Toluol, 94%; 3. DMP, DCM, 83%; c) *trans*-Brompropen, *t*-BuLi, $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$ 1:1, 99% (**60:61** 1:1.1); d) 1. TIPSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, RT, 99%; 2. DDQ, DCM/ H_2O 10:1, 0°C, 99%; 3. MsCl, Et_3N , DMAP, THF, 0°C, 99%; 4. NaI, NaHCO_3 , Aceton, rf, 91%; e) PPh_3 , DIPEA, sealed flask, 85°C, 83%; f) 1. **63**, LiHMDS, THF, -78°C bis RT; 2. HMPA, **55**, -78°C bis RT, 43%; g) 1. DMP, DCM, 95%; (*R*)-Me-CBS-Reagenz, $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$, THF, 23%.

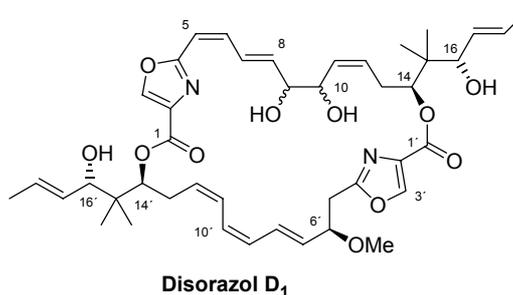
Die Addition von lithiiertem *trans*-Brompropen ergab unter Erhalt der *E*-Konfiguration der Doppelbindung ein Gemisch diastereomerer Allylalkohole **60** und **61** mit leichter

Präferenz des *syn*-Diastereomers **61**. Die Trennung der epimeren Alkohole erfolgte säulenchromatographisch. Das Recycling der *syn*-Verbindung über eine Oxidation zum Enon und nachfolgende diastereoselektive Reduktion nach Corey-Bakschi-Schibata oder Shiori war aufgrund schlechter chemischer Ausbeute, moderater *syn*-/*anti*-Selektivität und konkurrierender 1,4-Reduktion nicht einsatzfähig. Stattdessen diente das *syn*-Diastereomer im Weiteren als Modellsystem.

Der C-16-Alkohol des bisgeschützten Triols **60** wurde als TIPS-Ether geschützt. Der zunächst für diese Hydroxyfunktion als Schutzgruppe vorgesehene SEM-Ether (siehe **Schema 4.1**) war unter den angewendeten Halogenierungsbedingungen nicht stabil. PMB-Entschützung des primären Alkohols, Überführung ins Iodid **62** und anschließend in das korrespondierende Phosphoniumiodid **63** lieferte den zweiten für die Wittig-Reaktion benötigten Baustein. Deprotonierung des Phosphoniumsalzes mit LiHMDS, gefolgt von der Zugabe von HMPA als Cosolvens und schließlich des Aldehyds **55** ergaben die geschützte Südhälfte in 43% ausgehend von dem Iodid **62** in einem *Z/E*-Verhältnis von 5:1.

3.4.2 Synthese einer Disorazol D₁ Nordhälfte

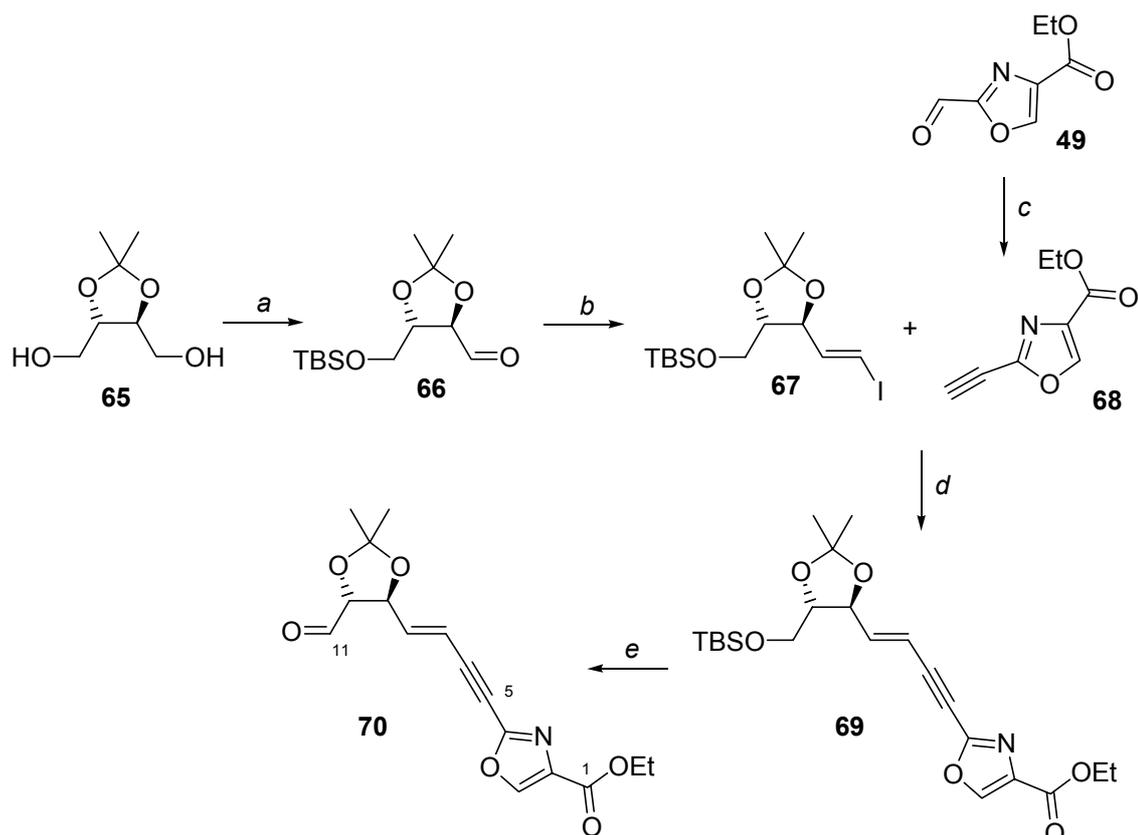
Parallel zu den Syntheseanstrengungen hin zu Disorazol A₁ und C₁ wurden von L. O. Haustedt die Disorzole D₁ und B₂ (siehe **Abbildung 1.3**) als Synthesziele anvisiert.⁵⁰ Disorazol D₁ trägt in der Nordhälfte anstelle des Epoxids ein 1,2-Diol, über dessen Konfiguration nichts Näheres bekannt ist. Disorazol B₂ gehört zu den symmetrischen Makrodioliden, aufgebaut aus zwei Disorazol D₁-Nordhälften. Die retrosynthetische Zerlegung der D₁-Nordhälfte entsprach der in **Schema 3.2** als Weg A vorgestellten Strategie.



Die Synthese des C-7/C-11-Diolfragments ging aus von Weinsäure, die einem Protokoll von Seebach folgend in das Diol **65** überführt wurde (**Schema 3.7**).

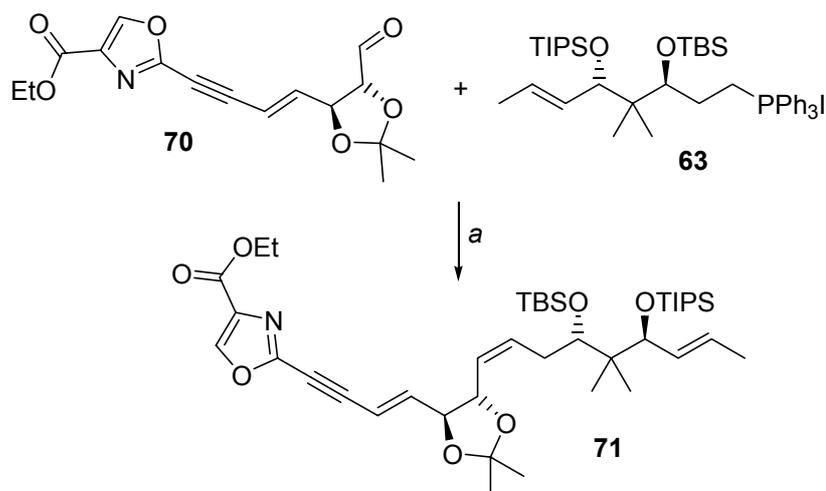
Monoschützung, Oxidation des freien Alkohols und Umwandlung des Aldehyds in ein *E*-Vinylidiodid ergaben das kupplungsfähige Fragment **67**, das in einer Sonogashira-Reaktion mit dem Oxazolalkin **68** in 86% zum Enin **69** umgesetzt wurde. Das Oxazolalkin wurde zuvor aus dem Aldehyd **49** mittels des Ohira-Bestmann-Reagenzes hergestellt. Entschützen des TBS-Ethers und nachfolgende Oxidation machten das Fragment bereit für die zentrale *Z*-selektive Wittig-Reaktion mit dem Phosphoniumsalz **63** (Darstellung siehe **Schema 3.6**).

⁵⁰ a) Siehe Referenz 47. b) Haustedt, L. O.; Panicker, S. B.; Kleinert, M.; Hartung, I. V.; Eggert, U.; Niess, B.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6967.



Scheme 3.7 Darstellung des C-1/C-11-Fragments einer maskierten Disorazol D₁ Nordhälfte. Reaktionsbedingungen: a) 1. NaH, TBSCl, THF, RT, 85%; 2. SO₃·Pyr, Et₃N, DMSO, DCM, 0°C, 96%; b) CrCl₂, CHI₃, THF, RT, 72%, E/Z > 10:1; c) K₂CO₃, Ohira-Bestmann-Reagenz, EtOH, 0°C bis RT, 50%; d) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF, RT, 86%; e) 1. TBAF, THF, 0°C, 99%; 2. DMP, Pyr, DCM, 0°C, 75%.

Nach Deprotonierung des Wittig-Salzes **63** mit LiHMDS in THF, gefolgt von HMPA-Zusatz und Zugabe des Aldehyds **70** wurde das gewünschte Produkt **71** in 32% Ausbeute erhalten (Scheme 3.8). Das Z/E-Verhältnis betrug 10:1.



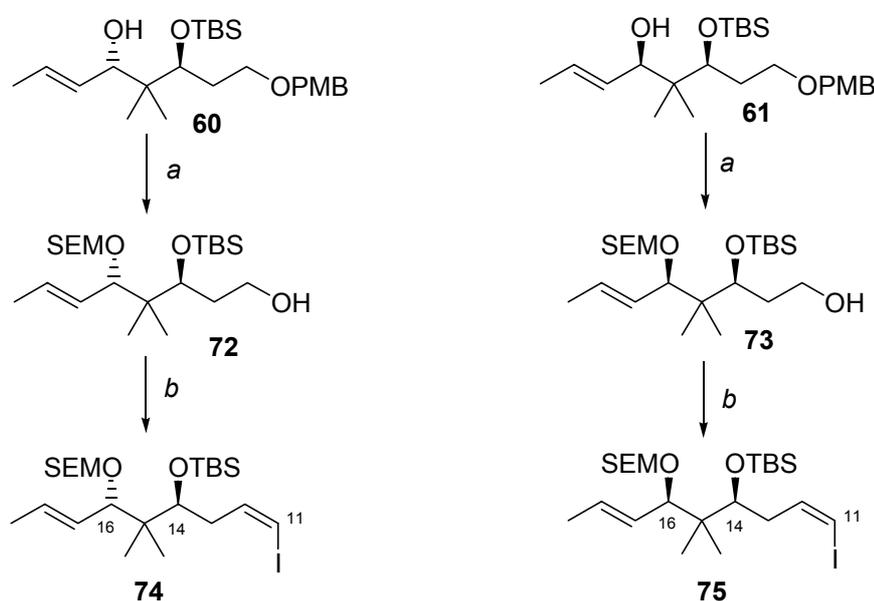
Scheme 3.8 Wittig-Reaktion zur geschützten und maskierten Nordhälfte von Disorazol D₁. Reaktionsbedingungen: a) 1. **63**, LiHMDS, THF, -78°C bis RT; 2. HMPA, **70**, -78°C bis RT, 32%, Z/E 10:1.

4 Synthese einer maskierten Disorazol C₁ Nord/Südhälfte

Die Synthese einer Disorazol C₁ Nord/Südhälfte bzw. der Südhälfte von Disorazol A₁ geschah in Zusammenarbeit mit I. V. Hartung, der für die Synthese des C-11/C-19⁵¹- bzw. C-9/C-19-Fragments verantwortlich war.⁴⁶

4.1 Synthese des C-11/C-19-Fragments

Die Synthese des C-11/C-19-Fragments ist in **Schema 4.1** zusammengefasst. Die Darstellung der epimeren Allylkohole **60** und **61** erfolgte wie in **Schema 3.6** vorgestellt. Die Transformationen am *syn*-Diastereomeren geschahen im Hinblick auf eine spätere Verwendung als Modellsystem sowie einen möglichen Einstieg in SAR-Studien.



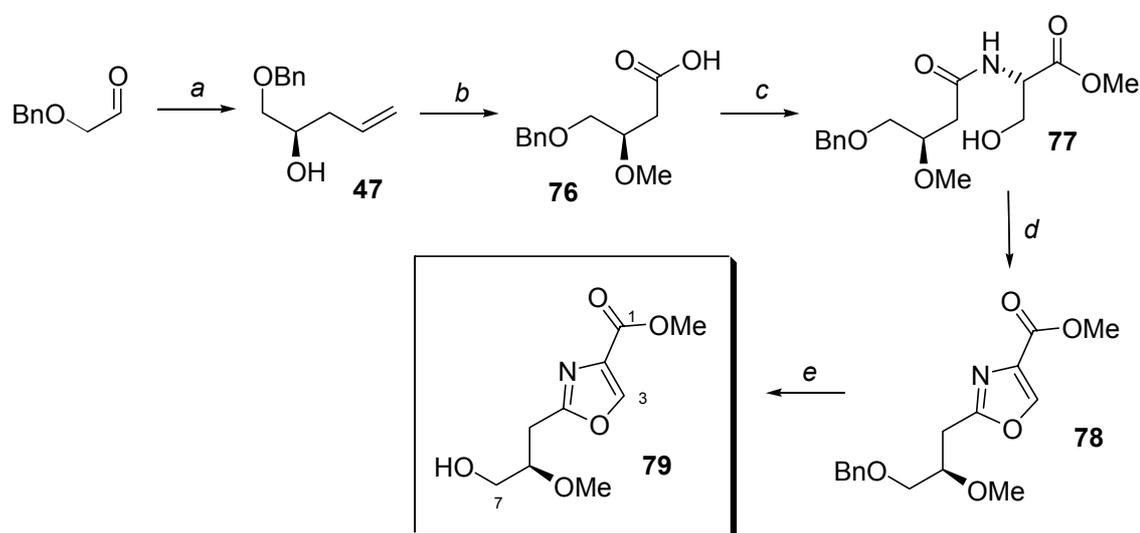
Schema 4.1 Synthese des C-11/C-19-Fragments und eines Diastereomeren nach I. V. Hartung. Reaktionsbedingungen: a) 1. SEMCl, DIPEA, Bu₄Ni, DCM; 2. DDQ, DCM/H₂O 10:1, 98% **72** ausgehend von **60** bzw. 96% **73** ausgehend von **61**; b) 1. SO₃·Pyr, Et₃N, DCM/DMSO 6:1; 2. IPH₃PCH₂I, NaHMDS, THF/HMPA 10:1, 66% **74** bzw. 70% **75**.

Die Hydroxyfunktion an C-16 wurde als Trimethylsilylethoxymethylether (SEM) geschützt. Spaltung des PMB-Ethers und Oxidation des Alkohols mittels einer Parikh-Doering-Oxidation führten zu den korrespondierenden Aldehyden, aus denen in einer Olefinierungsreaktion unter Stork-Zhao-Bedingungen ausschließlich die *Z*-Vinyl iodide **74** bzw. **75** gewonnen wurden. So konnten die epimeren Iodolefine in jeweils 9 Stufen ausgehend von PMB-geschütztem 3-Hydroxypropanal **56** (**Schema 3.6**) in 47% (natürlich) und 49% (nicht-natürlich) dargestellt werden.

⁵¹ Die Apostrophierung der Atomnummerierung erfolgt nur dann, wenn zwei Hälften – identisch oder nicht identisch – abgebildet sind.

4.2 Synthese des C-1/C-7-Oxazolfragments

Mit der Ausarbeitung der Synthese eines kupplungsfähigen C-1/C-10-Fragments wurde bereits in der Diplomarbeit begonnen.⁵² Sie konnte in deren Rahmen bis zum Alkohol **76** als leistungsfähige Synthese etabliert werden, die an dieser Stelle kurz zusammengefasst werden soll (**Schema 4.2**). Die Darstellung begann mit der asymmetrischen Keck-Allylierung von kommerziell erhältlichem Benzyl-oxoacetaldehyd.⁵³ In Abweichung von der ursprünglichen Vorschrift und der Vorgehensweise während der Diplomarbeit, wurden der Reaktion in späteren Experimenten 1.2 Äquivalente Borsäuretrimethylester zugefügt, was zu einer drastischen Verkürzung der Reaktionszeit führte. Im Gegensatz zu fünf Tagen bei -20°C war die Reaktion innerhalb von 12 h bei RT beendet – bei gleicher chemischer Ausbeute und Enantioselektivität.⁵⁴



Schema 4.2 Darstellung des C-1/C-7-Oxazolfragments. Reaktionsbedingungen: a) (*R*)-BINOL, $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, MS 4Å, $\text{B}(\text{OMe})_3$, Allyltributylstannan, DCM, RT, 84%; b) 1. NaH, MeI, THF, RT 94%; 2. O_3 , PPh_3 , DCM, -78°C bis RT, 92%; 3. NaClO_2 , KH_2PO_4 , H_2O_2 , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, 10°C , 98%; c) L-SerOMe·HCl, IBCF, NMM, THF, -25°C bis RT, 95%; d) 1. DAST, K_2CO_3 , DCM, -78°C bis RT; 2. DBU, BrCCl_3 , DCM, 0°C bis RT, 79% ausgehend von **77**; e) Pd/C, H_2 (1 atm), EtOH, RT, 98%.

Methylierung des Homoallylalkohols **47** und ozonolytische Spaltung der Doppelbindung lieferten einen 1,3-Methoxyaldehyd, der mit Natriumchlorit sauber zur Carbonsäure **76** oxidiert wurde. Das Knüpfen der Amidbindung zu Hydroxyamid **77** gelang mit IBCF in sehr guter Ausbeute. Der biomimetische Aufbau des Oxazols wurde

⁵² Nieß, B. *Diplomarbeit*, Universität Hannover **2001**.

⁵³ Benzyl-oxoacetaldehyd ist kommerziell erhältlich, jedoch recht teuer. Die Verbindung wurde daher z. T. durch die Bisbenzylierung von *cis*-Butendiol und anschließende ozonolytische Spaltung der Doppelbindung mit reduktiver Aufarbeitung (Zn/HOAc) dargestellt. Denmark, S. E.; Seierstadt, M.; Herbert, B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 893.

⁵⁴ Wender, P. A.; Baryza, J. L.; Bennett, C. E.; Bi, F. C.; Brenner, S. E.; Clarke, M. O.; Horan, J. C.; Kan, C.; Lacôte, E.; Lippa, B.; Nell, P. G.; Turner, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13648.

nachfolgend durch eine DAST-vermittelte Cyclodehydratisierung zum Oxazolin und eine sich anschließende Oxidation mit Hilfe von DBU/BrCCl₃ zum 2,4-disubstituierten Oxazol **78** erreicht. Debenzylierung in einer H₂-Atmosphäre führte schließlich quantitativ zum Alkohol **79**. Insgesamt wurde der Alkohol **79** auf diesem Weg in 8 Stufen und 52% Ausbeute dargestellt.

4.3 Aufbau des C-7/C-12-Dienin-Systems

Dem ursprünglichen Synthesepfad folgend, war die Kupplung zwischen einem Vinyljodid **42** und einem Enin **43** vorgesehen (siehe **Schema 3.3**). Hierfür sollte das Enin-Motiv mittels einer C₃-verlängernden, *E*-selektiven Wittig-Reaktion⁵⁵ aus einem Oxazolaldehyd aufgebaut werden. Ein erster Versuch dazu wurde bereits in der Diplomarbeit durchgeführt, eine weitergehende Evaluierung fand während der nachfolgenden Promotion statt.

4.3.1 C₃-Verlängerung durch Wittig- und Wittig-ähnliche-Reaktion

Angewendet auf das vorliegende synthetische Problem war eine Wittig-Reaktion mit dem TMS-geschützten Propargylphosphoniumsalz **81** vorgesehen (**Schema 4.3**). Von dem Gebrauch eines entsprechenden, ungeschützten Phosphoniumsalzes zum direkten Aufbau des terminalen Enins war abzusehen, weil sich jenes Salz bei Behandlung mit Base zum Allen umlagert.⁵⁶ Für die Wittig-Reaktion musste zunächst der Alkohol **79** zum Aldehyd oxidiert werden. Diese Transformation wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen durchgeführt, darunter die Dess-Martin-Oxidation, die Oxidation mittels TPAP/NMO⁵⁷, BAIB/TEMPO⁵⁸ und TEMPO/I₂.⁵⁹ Der Aldehyd wurde entweder gar nicht oder nur in schlechter Ausbeute erhalten. Erfolgreich war schließlich eine Parikh-Doering-Oxidation.⁶⁰ Der Aldehyd **80** konnte nach dieser Methode in 70-75% Ausbeute isoliert werden (**Schema 4.3**). Er erwies sich als instabil und musste schnell weiterverarbeitet werden.

Die Verwendung eines Phosphoniumsalzes wie **81** macht es *per se* schwierig, bezüglich der Geometrie der aufzubauenden Doppelbindung eine Vorhersage über den Ausgang der Wittig-Reaktion zu treffen, da bei der Deprotonierung ein semistabiles Ylid/Ylen entsteht.

⁵⁵ Für Übersichten über die Wittig- sowie verwandte Reaktionen siehe: a) Marynoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863. Deren Anwendung in Naturstoffsynthese: b) Nicolaou, K. C.; Härter, M. W.; Gunzner, J. L.; Nadin, A. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1283.

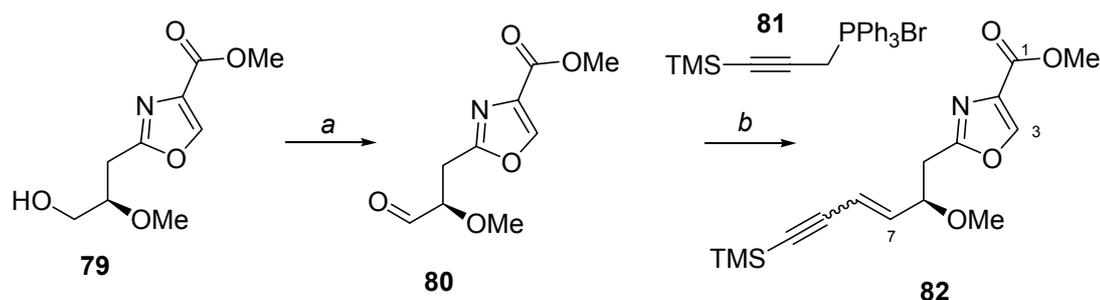
⁵⁶ Corey, E. J.; Ruden, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1495.

⁵⁷ Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625.

⁵⁸ De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974.

⁵⁹ Miller, R. A.; Hoerrner, R. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 285.

⁶⁰ Parikh, J.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.



Schema 4.3 Oxidation und C3-Verlängerung des Alkohols 76. Reaktionsbedingungen: a) SO₃-Pyr, Et₃N, DMSO/DCM 1:6, 0°C, 70-75%; b) Siehe **Tabelle 4.1**.

Zur Untersuchung der Reaktion wurde deshalb eine Reihe von Variationen vorgenommen, deren Zusammenfassung sich in **Tabelle 4.1** findet. Einige Experimente wurden mit Benzyloxyacetaldehyd durchgeführt, modellhaft für einen einfachen Aldehyd mit einem α -Alkoxy substituenten. Bei Erfolg sollte eine Übertragung auf das reale System stattfinden.

Tabelle 4.1 Untersuchungen zur C3-Verlängerung mit TMS-Propargylphosphoniumbromid 81.

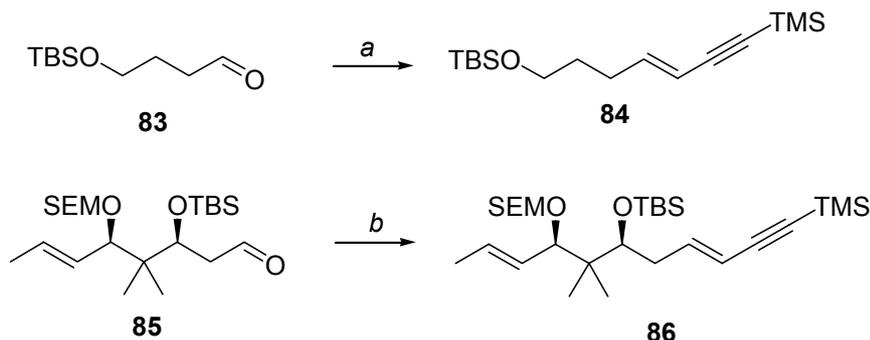
Eintrag	Startmaterial	Lösungsmittel (Konzentration)	Base + Additive	Ausbeute	E/Z-Verhältnis
1	BnOCH ₂ CHO	THF (0.4M)	<i>n</i> -BuLi	80%	1.6:1 ^a
2	BnOCH ₂ CHO	THF (0.05M)	<i>n</i> -BuLi	27%	2.2:1 ^a
3	BnOCH ₂ CHO	Et ₂ O (0.05M)	<i>n</i> -BuLi	15%	3:1 ^a
4	BnOCH ₂ CHO	THF (0.05M)	LiHMDS	46%	1.6:1 ^b
5	BnOCH ₂ CHO	THF (0.4M)	LiHMDS	69%	1.9:1 ^b
6	BnOCH ₂ CHO	THF/Dioxan (1:1) (0.1M)	<i>n</i> -BuLi	77%	1.8:1 ^b
7	80	THF (0.07M)	<i>n</i> -BuLi	49%	2:1 ^a
8	80	Toluol (0.1M)	<i>n</i> -BuLi	28%	1.1:1 ^a
9	80	THF (0.1M)	<i>n</i> -BuLi, LiBr (2 eq.)	32%	2:1 ^a
10	80	THF (0.15M)	KHMDS	-	-
11	80	THF/Dioxan (0.1M)	<i>n</i> -BuLi	42%	2:1 ^a
12	80	DMF (0.1M)	KOt-Bu	-	-

^a Die Bestimmung der E/Z-Verhältnisse erfolgte mittels ¹H-NMR. ^b Die Bestimmung der E/Z-Verhältnisse erfolgte mittels GC.

Die Darstellung des Enin-Motivs in 82 gelang bestenfalls in mäßigen 49% mit einer E/Z-Selektivität von 3:1 (Eintrag 7). Auch am Modellsystem waren – wenn auch bei zum Teil besseren Ausbeuten – keine befriedigenden Selektivitäten zu erreichen. Durch

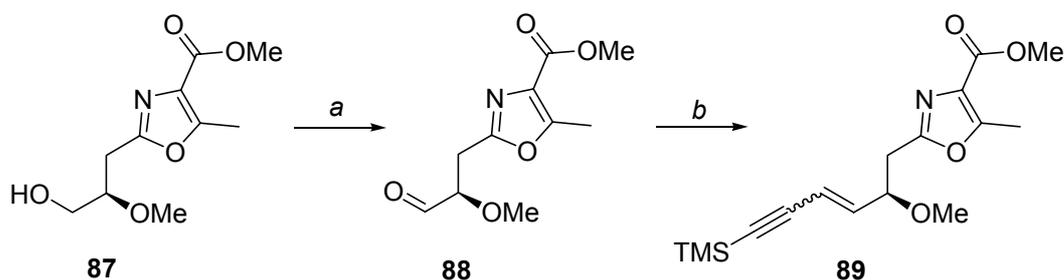
keine der angewendeten Bedingungen ließ sich das Ylid soweit stabilisieren, dass ein höherer Anteil an *trans*-Isomer erhalten wurde. Die Zugabe von zusätzlichen Li-Ionen ließ die Selektivität unverändert (Eintrag 9).⁶¹ Änderung der Lösungsmittelpolarität (z. B. Einträge 3, 7 und 8) hatte nur einen marginalen Einfluss auf die Stereoselektivität, ebenso wie Konzentrationseffekte.

Hinzu kam, dass der α -Alkoxy substituent Einfluss auf die Stereoselektivität der Reaktion zu nehmen schien. Fehlte dieser Substituent, ließen sich auch mit dem semistabilen Ylid/Ylen durchaus gute *E/Z*-Selektivitäten erhalten, wie an den Beispielen in **Schema 4.4** erkennbar ist.



Schema 4.4 C3-Homologisierung α -unsubstituierter Systeme. Reaktionsbedingungen: a) TMS-Propargylphosphoniumbromid, *n*-BuLi, THF, -78°C bis RT, 90%, *E/Z* 5:1; b) TMS-Propargylphosphoniumbromid, *n*-BuLi, Toluol, -78°C bis -20°C , 78%, *E*-selektiv.

Wurden bei der Reaktion mit dem einfachen Benzyloxyacetaldehyd noch gute chemische Ausbeuten erreicht, führte die Übertragung auf das reale System zu einem drastischen Einbruch bezüglich der Ausbeute. Die Ursache für die moderate chemische Ausbeute mag zum einen in der Instabilität des Aldehyds liegen, zum anderen könnte die 5-Position des Oxazols aufgrund ihres aciden Protons negativ interferieren.⁶² Verwendung eines 5-methylierten Oxazolderivats **86**⁶³ lieferte in der Wittig-Reaktion ebenfalls nur moderate Ausbeute und Selektivität (35% Ausbeute, *E/Z* 2:1).



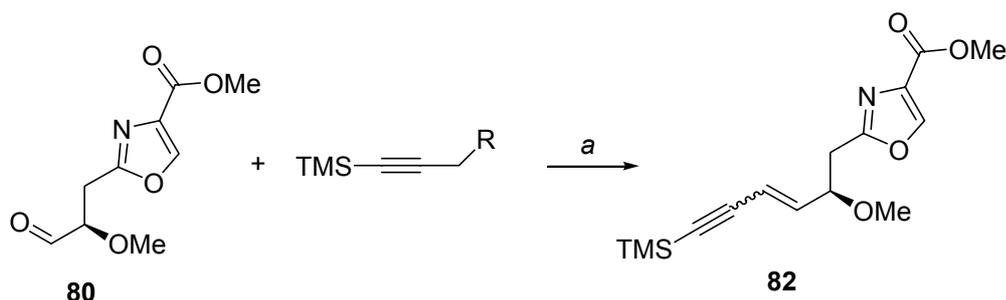
Schema 4.5 Wittig-Reaktion mit einem 5-Methyloxazolbaustein. Reaktionsbedingungen: a) $\text{SO}_3\cdot\text{Pyr}$, Et_3N , DMSO/DCM 6:1, 0°C ; b) TMS-Propargylphosphoniumbromid, *n*-BuLi, THF, -78°C bis RT, 35% ausgehend von **85**, *E/Z* 2:1.

⁶¹ Reitz, A. B.; Nortey, S. O.; Jordan, Jr., A. D.; Mutter, M. S.; Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3302.

⁶² a) Evans, D. A.; Cee, V. J.; Smith, T. E.; Santiago, K. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 87. b) Meyers, A. I.; Lawson, J. P.; Walker, D. G.; Lindermann, R. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5111.

⁶³ Für die Synthese des 2,4,5-trisubstituierten Oxazols siehe **Kapitel 8**. Auch die Protonen der 5-Methylgruppe sind acide.

Neben dem herkömmlichen Wittig-Salz wurden auch Phosphonsäureester-Derivate eingesetzt. Wadsworth und Emmons hatten Anfang der 60iger Jahre die Verwendung Phosphonat-stabilsierter Carbanionen für die Carbonylolefinierung beschrieben. Diese zeichnen sich durch eine höhere Stabilität aus, was mit einer besseren Stereoselektivität der Reaktion verbunden ist. Dies allerdings nur, wenn ein zweiter α -gebundener, Carbanionen-stabilisierender Rest vorhanden ist. Fraglich war, ob die Substitution der Ph₃P-Gruppe gegen einen (Et₂O)₂P(O)- oder (*i*-PrO)₂P(O)-Rest das Carbanion soweit stabilisieren könnte, dass sich dies zugunsten des *E*-Isomers auswirken würde.⁶⁴ Die Phosphonate wurden aus TMS-geschütztem Propargylbromid und Diethyl- bzw. Diisopropylphosphonat nach Deprotonierung mit NaHMDS hergestellt.⁶⁵



Schema 4.6 Wittig-ähnliche Reaktion mit TMS-Propargylphosphonat-Derivaten.

Reaktionsbedingungen: a) Siehe **Tabelle 4.2**.

Tabelle 4.2 Umsetzung des Oxazolaldehyds mit TMS-Propargylphosphonat-Derivaten.

Eintrag	R	Base	Lösungsmittel	Ausbeute	<i>E/Z</i> -Verhältnis
1	P(O)(OEt) ₂	NaH	THF	Zersetzung	-
2	P(O)(OEt) ₂	NaHMDS	THF	24% ^a	1.7:1
3	P(O)(<i>Oi</i> -Pr) ₂	<i>n</i> -BuLi	THF	Zersetzung	-
4	P(O)(<i>Oi</i> -Pr) ₂	<i>t</i> -BuLi	THF	12%	3.5:1

^a Als Produkt wurde das TMS-entschützte Enin isoliert.

Wie aus den Tabelleneinträgen ersichtlich ist, bewirkte der Einsatz der Propargylphosphonate keine erhebliche Verbesserung der Selektivitäten. Darüber hinaus konnte das Produkt nur in 24% isoliert werden, wobei allerdings gleichzeitig die Entschützung zum terminalen Enin stattgefunden hatte.

⁶⁴ Für eine beispielhafte Anwendung eines Propargylphosphonates in der Naturstoffsynthese siehe: Mapp, A. K.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 23.

⁶⁵ Gibson, A. W.; Humphrey, G. R.; Kennedy, D. J.; Wright, S. H. B. *Synthesis* **1991**, 414.

4.3.2. Verwendung Sulfon-stabilsierter Carbanionen

Nachdem der Zugang zu Verbindung **82** unter Anwendung der Wittig-Reaktion nur in moderater Ausbeute und Selektivität möglich war, wurde die Verwendung von Sulfon-stabilisierten Carbanionen überprüft. Die Umsetzung von Sulfon-stabilisierten Anionen mit Carbonylverbindungen wurde von M. Julia⁶⁶, S. Julia⁶⁷ und Kocienski⁶⁸ entwickelt. Während die klassische Julia-Reaktion unter Verwendung von Phenyl- oder Tolylsulfonen eine mehrstufige Additions-Eliminierungs-Sequenz benötigt, ist die modifizierte Olefinierung nach S. Julia aufgrund neuartiger Heteroaryl-substituierter Sulfone im Eintopfverfahren möglich. Als Heteroaromaten kommen dabei überwiegend Phenyltetrazol (PT) und Benzothiazol (BT) zum Einsatz. Unter geeigneten Reaktionsbedingungen können mit derartig substituierten Sulfonen hohe *E*-Selektivitäten erzielt werden, auch bei Umsetzung mit α -Alkoxy- oder α -Siloxy-substituierten Aldehyden. Die modifizierte Julia-Reaktion erfreut sich auf dem Gebiet der Naturstoffsynthese für die Kupplung hochkomplexer Substrate einer häufigen Anwendung.⁶⁹ Der Einsatz von PT- oder BT-Propargylsulfonen in Olefinierungsreaktionen ist bisher nicht bekannt.

Die nicht optimierte Synthese der entsprechenden Sulfon-Komponenten ist in **Schema 4.7** dargestellt. Ausgangssubstanz war Propargylbromid, das zunächst TMS-geschützt wurde. Beide Verbindungen sind flüchtig und lichtempfindlich. Die Umsetzung zum Tolylsulfon **91** wurde in einer S_N2-Reaktion mit dem entsprechenden Tolylsulfinsäure-Natriumsalz erreicht. Die BT- und PT-Propargylsulfide **92** und **94** wurden durch Substitutionsreaktionen mit den korrespondierenden Natrium-Mercaptanen erhalten. Oxidation durch Ammoniummolybdat (BT) bzw. Oxon⁷⁰ (PT) führte zu den Sulfonen **93** und **95**.

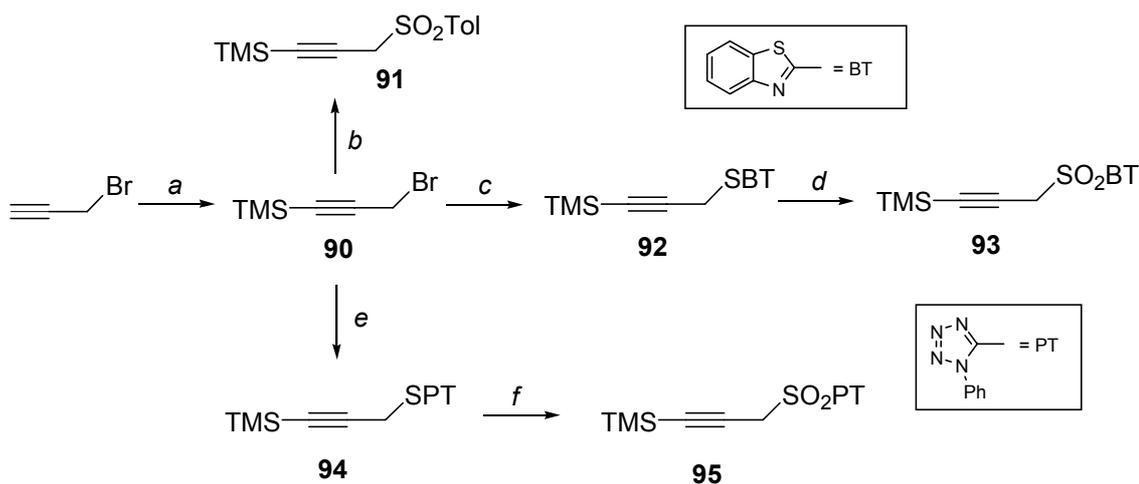
⁶⁶ Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833.

⁶⁷ Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175.

⁶⁸ Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kociński, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26.

⁶⁹ Eine detaillierte Übersicht über die modifizierte Julia-Reaktion und deren Anwendung in der Naturstoffsynthese gibt: Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563.

⁷⁰ Trost, B. M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1287.

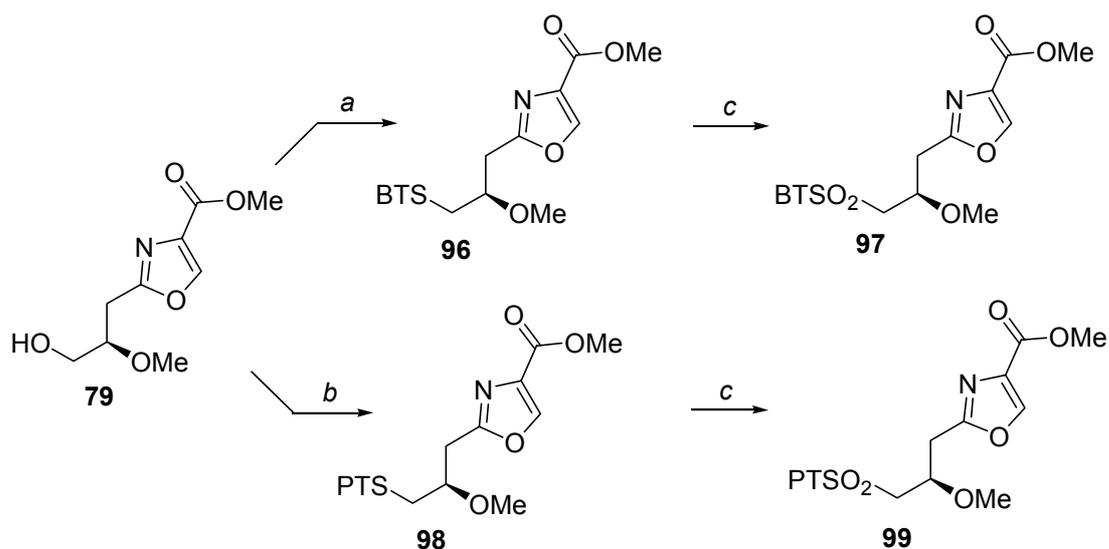


Schema 4.7 Darstellung der TMS-Propargylsulfone. Reaktionsbedingungen: a) LDA, TMSCl, Et₃N, Et₂O, -78°C bis RT; b) Toluolsulfinsäure-Na-Salz, EtOH, 50°C, 51%; c) BTSNa, MeOH, RT, 33% ausgehend von Propargylbromid; d) (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, H₂O₂, EtOH/Aceton, RT, 50%; e) PTSNa, MeOH, RT, 43% ausgehend von Propargylbromid; f) Oxon[®], MeOH, RT, 92%.

Die Umsetzung dieser Propargylsulfone mit dem Aldehyd **80** lieferte das Olefin **82** nur in schlechten Ausbeuten und mit unverbesselter Selektivität. Im Kontext der Disorazol-Synthese wurde die C3-Verlängerung durch Propargylsulfone deswegen als ungeeignet befunden. Aufgrund der generellen Anwendbarkeit dieser C3-Bausteine scheint eine methodische Untersuchung jedoch interessant.

Die Instabilität des Aldehyds stellte nach wie vor ein Problem dar, so dass die Untersuchung der modifizierten Julia-Reaktion mit inversen Kupplungsfunktionalitäten attraktiv erschien. Dies beinhaltet die Olefinierung eines TMS-Propinaldehyds mit einem BT- oder PT-Sulfon abgeleitet von Oxazolalkohol **79**. Letzterer wurde unter Mitsunobu-Bedingungen⁷¹ in das korrespondierende BT- bzw. PT-Sulfid überführt (**Schema 4.8**). Die Oxidation zum Sulfon mit Ammoniummolybdat/H₂O₂ gelang in beiden Fällen, wobei das Produkt im Fall des PT-Sulfons **97** nur schwer von den Nebenprodukten abgetrennt werden konnte.

⁷¹ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.



Schema 4.8 Darstellung der Oxazolsulfone. Reaktionsbedingungen: a) BTSH, PPh₃, DIAD, THF, 0°C bis RT, 90%; b) PTSH, PPh₃, DIAD, THF, 0°C bis RT, 55%; c) (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, H₂O₂, EtOH/Aceton, RT, 72% **97**, 84% **99**.

Desweiteren zeigte sich, dass das Sulfon **97** in einer Form kristallisierte, die für eine Röntgenstrukturanalyse geeignet war (**Abbildung 4.1**). Anhand der Kristallstruktur konnte noch einmal unabhängig von den nach der asymmetrischen Allylierung bestimmten Drehwerten die Konfiguration an C-6 bestätigt werden.

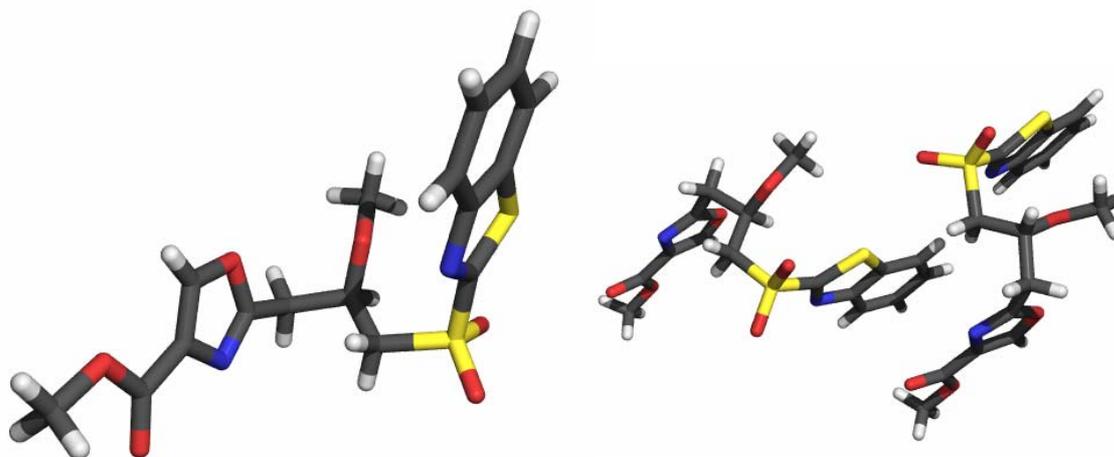
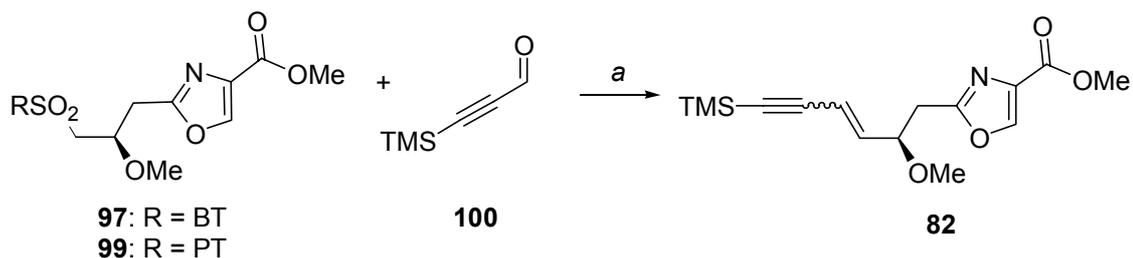


Abbildung 4.1 Strukturen aus der Röntgenstrukturanalyse des Oxazol-BT-Sulfons.
C = schwarz, H = weiß, O = rot, N = blau, S = gelb

In der **Abbildung 4.1** links ist ein einzelnes Molekül dargestellt. Deutlich zu erkennen ist die *R*-Konfiguration des Stereozentrums. Rechts ist die Stapelung im Kristall gezeigt, in der man recht gut die π - π -Wechselwirkung der Aromaten sehen kann.

Als Carbonylkomponente in der modifizierten Julia-Reaktion musste TMS-geschützter Propinaldehyd **100** dienen.⁷²



Schema 4.9 Modifizierte Julia-Reaktion unter Verwendung der Oxazolsulfone **97** und **99**. Reaktionsbedingungen: a) Siehe **Tabelle 4.3**.

Tabelle 4.3 Modifizierte Julia-Reaktion unter Verwendung der Oxazolsulfone.

Eintrag	R	Lösungsmittel + Konzentration	Base	Ausbeute + E/Z-Selektivität
1	BT	THF (0.15 M)	LiHMDS ^a	Zersetzung
2	PT	THF (0.15 M)	NaHMDS ^b	26%; 5.5:1
3	PT	THF (0.05 M)	LiHMDS ^b	25%; 7:1
4	PT	THF (0.06 M)	LDA ^b	31%; 5:1

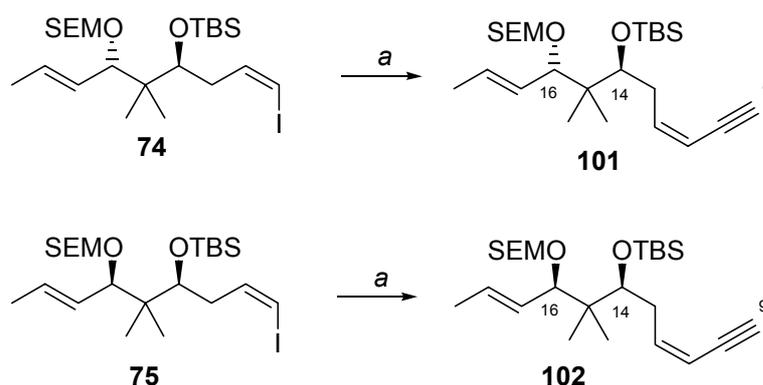
^a Das Sulfon wurde zunächst deprotoniert, bevor der Aldehyd zugegeben wurde. ^b Aldehyd und Sulfon wurden zusammen vorgelegt und anschließend mit Base behandelt (Barbier-artige Reaktionsbedingungen).

Aus **Tabelle 4.3** ist zu erkennen, dass diese Reaktion hinsichtlich der chemischen Ausbeute nicht sehr vielversprechend verlief. Wurde das Sulfon prämetalliert (Eintrag 1), konnte nur Zersetzung beobachtet werden. Bei empfindlichen Substraten ist es von Vorteil, wenn die metallierte Sulfonspezies sofort durch die Carbonylkomponente abgefangen wird. Bei der modifizierten Julia-Reaktion ist dies möglich, indem Sulfon und Aldehyd zusammen vorgelegt und mit Base behandelt werden (Barbier-artige Reaktionsbedingungen). Bei einer derartigen Reaktionsführung konnte das Produkt **82** isoliert werden, allerdings nur zwischen 25 und 31% (Einträge 2-4). Die Stereoselektivität, mit der die Doppelbindung aufgebaut wurde, war jedoch mit 5:1 bzw. 7:1 (*E/Z*) deutlich höher als in allen zuvor durchgeführten Reaktionen. Dies konnte die mangelhafte chemische Ausbeute dennoch nicht kompensieren. Da zeitgleich mit der Untersuchung einer alternativen Einführung der C-7/C-8-Doppelbindung begonnen worden war, wurde die bisher vorgestellte Route trotz ihrer interessanten Substrate nicht weiter verfolgt.

⁷² Dieser leichtflüchtige Aldehyd wurde zum damaligen Zeitpunkt durch Oxidation von TMS-Propargylalkohol mit PCC/SiO₂ dargestellt. Eine präparativ bessere Variante ist vermutlich die Umsetzung von 1-Ethynyl(triisopropyl)silan mit *n*-BuLi und DMF zum entsprechenden TIPS-geschützten Propinaldehyd: Jones, G. B.; Wright, J. M.; Plourde, II, G. W.; Hynd, G.; Huber, R. S.; Mathews, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1937.

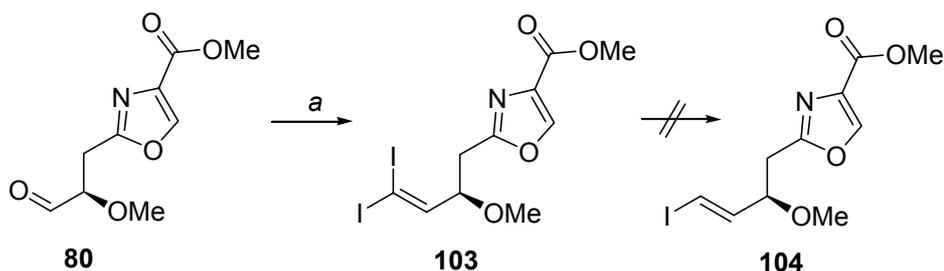
4.3.3. Alternativer Aufbau des C-7/C-12-Dienins (2.Generation)

Zusammengefasst verlief die direkte C3-Verlängerung des Aldehyds **80** äußerst unbefriedigend, so dass die C-7/C-8-Doppelbindung stattdessen in einem C1-verlängerndem Schritt aufgebaut werden sollte, und zwar als *E*-Vinylhalogenid. Dies wäre dann Reaktionspartner in einer C-C-Kreuzkupplung mit den Eninen **101** und **102** (Schema 4.10). Letztere wurden von I. V. Hartung ausgehend von den *Z*-Iodolefinen **74** und **75** durch C2-Verlängerung mit TMS-Acetylen und nachfolgender fluoridinduzierter Entschützung hergestellt.



Schema 4.10 Darstellung der Enine **101** und **102**. Reaktionsbedingungen: a) 1. 1-TMS-Acetylen, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, CH₃CN, RT; 2. TBAF, THF, 0°C bis RT, 80% **101** bzw. 68% **102** (jeweils über 2 Stufen).

Die direkte Umsetzung des Aldehyds in einer Takai-Reaktion lieferte nicht das gewünschte Oxazolvinyljodid **104** ebensowenig wie die zweistufige Umsetzung von **80** zum Diiodolefin **103**⁷³ mit anschließendem Metall-Halogen-Austausch (Schema 4.11).⁷⁴



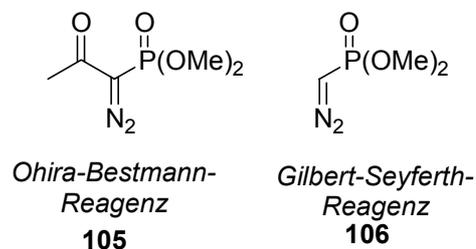
Schema 4.11 Darstellungsversuch des *E*-Vinyljodids **104**. Reaktionsbedingungen: a) PPh₃, CHI₃, KO^t-Bu, THF, 0°C, 62%.

⁷³ Michel, P.; Rassat, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8579.

⁷⁴ Grandjean, D.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1155.

Als Alternative bot sich die Umwandlung des Aldehyds in ein Alkin an, dessen Hydro-metallierung mit nachgeschaltetem Metall-Halogen-Austausch das gewünschte *E*-Vinyliodid liefern sollte.⁷⁵

Für die Alkinylierung aus Aldehyden unter C1-Verlängerung steht eine Reihe von Reagenzien zur Verfügung, wie TMS-Diazomethan, das Ohira-Bestmann-Reagenz **105**⁷⁶ oder das Gilbert-Seyferth-Reagenz **106**.⁷⁷

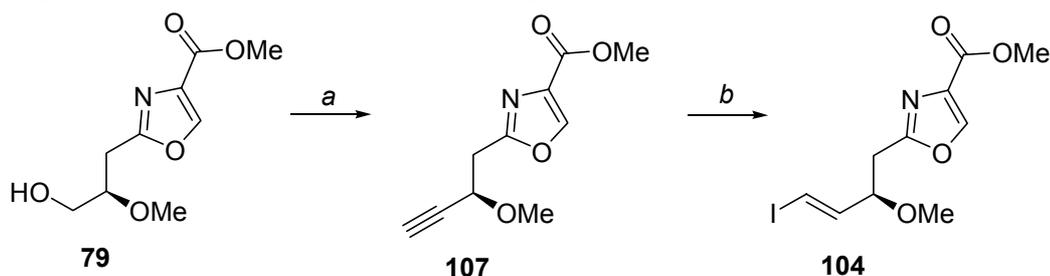


Die Alkinylierung wurde hier mit dem Ohira-Bestmann-Reagenz durchgeführt. Nachdem das Alkin anfänglich aus dem isolierten Aldehyd nur in schwankenden Ausbeuten, bestenfalls in 70% erhältlich war, wurde überlegt, ob es nicht möglich wäre, Oxidation und Alkinylierung in

einem ‚Eintopfverfahren‘ durchzuführen. Dazu sollte die Oxidation unter milden Bedingungen funktionieren und Reagenzien verwenden bzw. Nebenprodukte liefern, die in der Folgereaktion nicht stören würden. Die Wahl fiel auf die Swern-Oxidation.⁷⁸

Die Reaktion läuft in der Regel bereits bei niedrigen Temperaturen schnell ab und erzeugt recht harmlose Nebenprodukte wie CO, CO₂, Dimethylsulfid und Triethylaminhydrochlorid. Bekannt sind in diesem Zusammenhang Methoden zur Olefinierung sehr reaktiver Carbonylverbindungen, die durch Swern-Oxidation hergestellt und *in situ* mit Triphenylphosphoranyliden-derivaten umgesetzt wurden.⁷⁹

Tatsächlich konnte der Alkohol unter Swern-Bedingungen zum Aldehyd oxidiert werden und ohne wässrige Aufarbeitung bei etwa -40°C zu einer 0°C-Suspension aus Ohira-Bestmann-Reagenz und K₂CO₃ in Methanol gegeben werden. Auf diese Art und Weise war das Alkin über zwei Stufen in einer Ausbeute von 75% erhältlich (**Schema 4.12**). Ein deutlicher Überschuss an Base (8-10 eq.)⁸⁰ war im zweiten Schritt (Alkinylierung) essentiell, da andernfalls Zersetzung des Substrats zu beobachten war.



Schema 4.12 Darstellung des Vinyliodids **104**. Reaktionsbedingungen: a) (ClCO)₂, Et₃N, DMSO/DCM, -78°C bis -40°C; dann: **105**, K₂CO₃, MeOH, 0°C bis RT, 75% ausgehend von **77**; b) Siehe **Tabelle 4.4**.

⁷⁵ a) Nazaré, M.; Waldmann, H. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3363. b) Schuppan, J.; Wehlan, H.; Keiper, S.; Koert, U. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2125.

⁷⁶ a) Ohira, S. *Synth. Comm.* **1989**, *19*, 561. b) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521.

⁷⁷ Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997.

⁷⁸ Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, 1651.

⁷⁹ Ireland, R. I.; Norbeck, D. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2198.

⁸⁰ Der Überschuss an Base wurde benötigt, um zunächst das in der Swern-Reaktion entstandene Et₃N·HCl neutralisiert werden musste.

Die nachfolgende Hydrometallierung wurde zunächst unter Verwendung von Tributylzinnhydrid in Gegenwart von Pd(PPh₃)₄ durchgeführt (**Schema 4.12**, **Tabelle 4.4**). Das gebildete Vinylstannan wurde ohne Aufarbeitung durch langsames Versetzen mit Iod in das entsprechende Vinyljodid umgewandelt.⁸¹ So konnte das Oxazolvinyljodid **104** in 77-88%⁸² ausschließlich als *E*-Isomer, allerdings im untrennbaren Gemisch mit dem internen Regioisomer (Verhältnis terminal/intern 8:1), dargestellt werden.

Tabelle 4.4 Hydrometallierung/Iodierung der Dreifachbindung.

Eintrag	Reagenz	Elektrophil	Ausbeute	E/Z-Selektivität
1	<i>n</i> -Bu ₃ SnH, Pd(PPh ₃) ₄	I ₂	77%-88%	<i>E</i> -selektiv ^a
2	Cp ₂ Zr(H)Cl	NIS	≤ 62%	<i>E</i> -selektiv
3	Cp ₂ Zr(H)Cl	I ₂ ^b	72% (borsm)	<i>E</i> -selektiv
4	Cp ₂ Zr(H)Cl	I ₂ ^c	66% (borsm)	<i>E</i> -selektiv
5	Cp ₂ ZrCl ₂ , Et ₃ BHLi	I ₂	Zersetzung	-

^a Das Produkt enthält internes Regioisomer. ^b Es werden 2 Äquivalente Iod in einer Portion zugegeben.

^c Es wurde in kleinen Portionen so lange Iod zugegeben, bis eine bräunliche Farbe bestehen blieb.

Um auf die Verwendung des toxischen Tributylzinnhydrids möglicherweise verzichten zu können, wurde alternativ die Hydrozirkonierung mit nachfolgendem Zr-I-Austausch untersucht.⁸³ Verwendet wurde kommerziell erhältliches Schwartz-Reagenz.⁸⁴ In den Einträgen 2, 3 und 4 sind die Ergebnisse dieser Umsetzung zu sehen. Die Hydrozirkonierung und nachfolgende Behandlung mit NIS lieferte das Vinyljodid stark verunreinigt (Eintrag 2). Wurde die Vinylzirkon-Spezies mit elementarem Iod gequenchet, fand ein sauberer Metall-Halogen-Austausch statt. Dennoch wurde ein untrennbares Gemisch aus Produkt und Startmaterial erhalten (Einträge 3 und 4).

Das Schwartz-Reagenz ist nur eingeschränkt stabil und lagerbar. Daher gibt es eine Reihe von Methoden, nach denen das Schwartz-Reagenz entweder in Substanz oder sogar *in situ* aus Dicyclopentadienyldichlorid durch Reduktion mit Hydridbasen hergestellt werden kann. Verwendung finden hier LiAl(O*t*-Bu)₃H⁸⁵, Red-Al[®] [(Bis(2-methoxyethoxy))aluminiumhydrid]⁸⁶, LiAlH₄⁸⁷ und LiEt₃BH (SuperHydrid).⁸⁸ Um zu

⁸¹ Zhang, H. X.; Guibé, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857. Für die Anwendung dieser Methode in Synthesen siehe auch Ref. 75a.

⁸² Die schwankende Ausbeute lässt sich durch die Qualität des Pd(PPh₃)₄ erklären. Bei Verwendung einer frisch geöffneten Charge konnte das Vinyljodid in 88% erhalten werden.

⁸³ Schwartz, J.; Carr, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2927.

⁸⁴ Eine Übersicht über die Anwendung des Schwartz-Reagenz und Folgereaktionen findet sich in: Wipf, P.; Jahn, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12853.

⁸⁵ a) Wailes, P. C.; Weigold, H. *J. Organomet. Chem.* **1970**, *24*, 405. b) Wailes, P. C.; Weigold, H. *Inorg. Synth.* **1979**, *19*, 223.

⁸⁶ Carr, D. B.; Schwartz, J. *J. Amer. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3521.

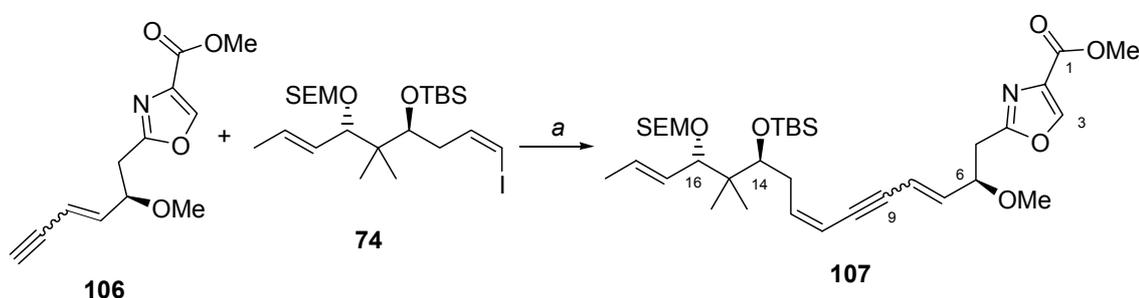
⁸⁷ a) Buchwald, S.; LaMaire, S. J.; Nielsen, R. B. Watson, B. T.; King, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3895. b) Buchwald, S.; LaMaire, S. J.; Nielsen, R. B. Watson, B. T.; King, S. M. *Org. Synth.* **1992**, *71*, 77.

überprüfen, ob sich die Effektivität der Reaktion durch Verwendung frisch hergestellten Reagenzes verbessern lässt, wurde letztgenannte Methode auf das Oxazolalkin **107** angewendet. Im Allgemeinen ist diese Methode mit Estern kompatibel. Für Substrat **107** konnte unter diesen Bedingungen allerdings nur Zersetzung beobachtet werden (Eintrag 5).

Aufgrund der Verlässlichkeit der Hydrostannylierung/Iodierung wurde dieser Weg beschritten. Das bei dieser Reaktion erhaltene interne Vinylidiod störte in der folgenden Sonogashira-Reaktion nicht, da es aufgrund der sterischen Umgebung seines reaktiven Zentrums deutlich langsamer mit der Alkin-Komponente reagierte und somit nicht in Konkurrenz zum terminalen Vinylidiod trat.

4.3.4. Synthese einer maskierten Disorazol C₁ Nord/Südhälfte

Enin **101** und Vinylidiod **104** sollten im nächsten Schritt durch eine Sonogashira-Reaktion verknüpft werden.⁸⁹ Ein erster Versuch war entsprechend der ursprünglichen Synthesestrategie (Schema 3.3, Option A) mit dem Vinylidiod **74** und dem Oxazolenin **106**⁹⁰ als *E/Z*-Gemisch von I. V. Hartung in seiner Dissertation durchgeführt worden. Unter den gewählten Bedingungen wurde **107** in 58% Ausbeute isoliert.⁴⁶ Während das nicht umgesetzte Startmaterial **74** wiedergewonnen werden konnte, zersetzte sich **106** zum Teil.



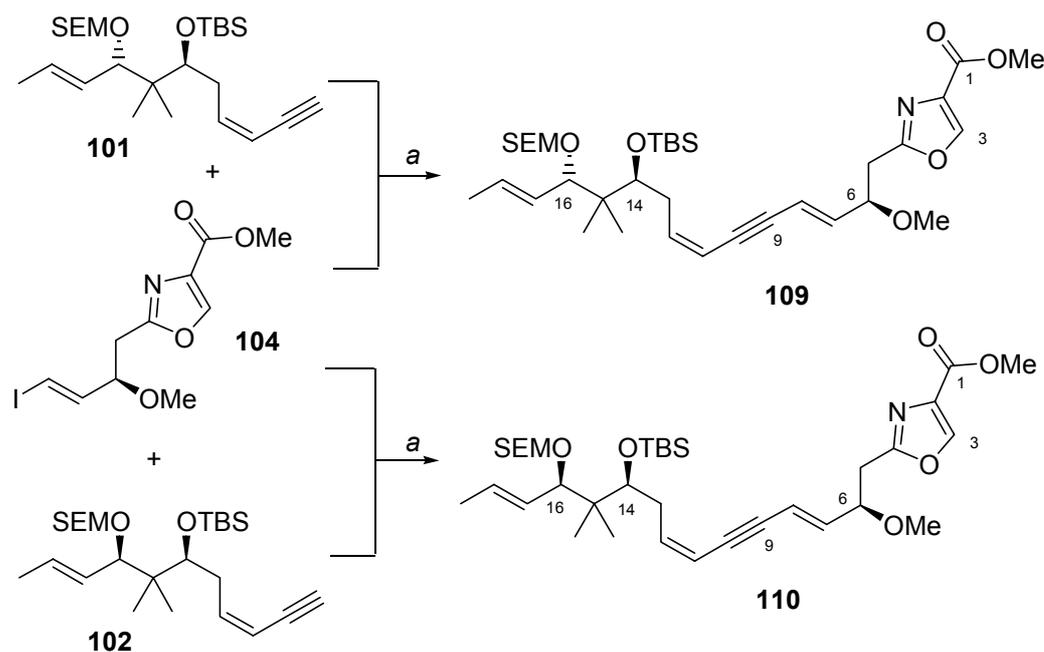
Schema 4.13 Sonogashira-Reaktion der 1. Generation. Reaktionsbedingungen: a) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, CH₃CN, -20°C bis RT, 58% (97% borsm).

Für die Kupplung der 2. Generation wurden die oben angegebenen Bedingungen daher modifiziert. Nach Vormischen der Katalysatoren in DMF erfolgte die sequentielle Zugabe des Vinylidiods und Triethylamin sowie nach 10 Minuten des Enins. Die Zeitspanne nach der Zugabe des Vinylidiods sollte dabei nicht zu lang sein, da ansonsten die Bildung eines defunktionalisierten, terminalen Olefins beobachtet wurde. Die optimierten Bedingungen erlaubten die Kupplung zur maskierten Südhälfte **107** unter Erhalt der Doppelbindungsgeometrie in 77% (Schema 4.14).

⁸⁸ Lipschutz, B. H.; Keil, R.; Ellsworth, E. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7257.

⁸⁹ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467. b) Sonogashira, K. in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling reactions*; Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley VCH, Weinheim Germany, **1998**, 203.

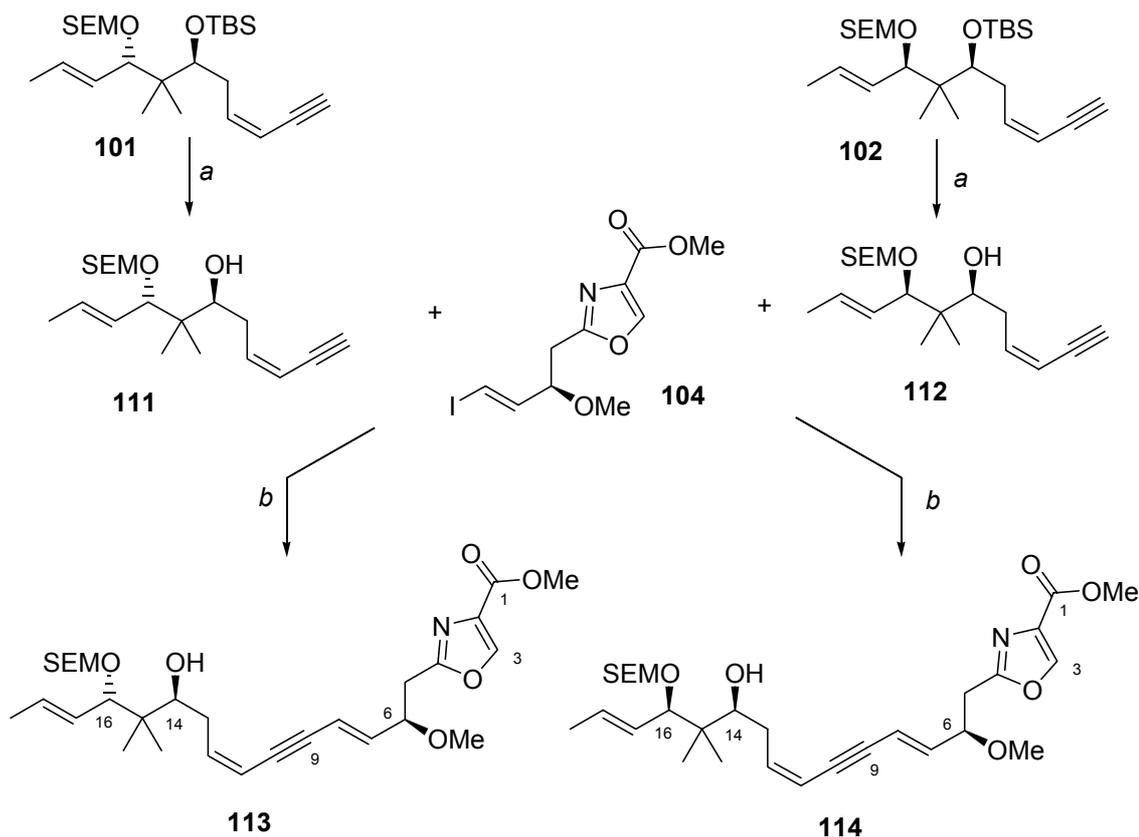
⁹⁰ Das terminale Alkin **106** wurde aus der TMS-geschützten Verbindung **82** durch Behandlung mit K₂CO₃ in MeOH in 77% Ausbeute hergestellt.



Schema 4.14 Sonogashira-Kupplung der Fragmente (2. Generation). Reaktionsbedingungen: a) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF, RT, 77% **109** bzw. 71% **110**.

Diese Bedingungen ließen sich problemlos auf die Kupplung mit dem nicht-natürlichen Epimer **102** übertragen, so dass eine analoge, maskierte Hälfte **110** in 71% isoliert werden konnte.

Versuche, an der nicht-natürlichen, maskierten Nord/Südhälfte **110** die selektive Entschützung der TBS-Gruppe durchzuführen, waren nur mäßig erfolgreich (siehe auch **Kapitel 6.2.2**). Der Vorläufer **102** dagegen ließ sich mit TBAF selektiv zu **112** entschützen und konnte in 90% hergestellt werden. Ebenso ließ sich das Hydroxyenin **111** aus dem TBS-Ether **101** herstellen (**Schema 4.15**). Die Sonogashira-Kupplung des Oxazolonyliodids **104** mit den Fragmenten **111** und **112** unter den etablierten Bedingungen ergab in sehr guter Ausbeute die Dienine **113** und **114**. In der Regel lag die Ausbeute sogar einige Prozent höher als im Fall der TBS-geschützten Kupplungspartner.



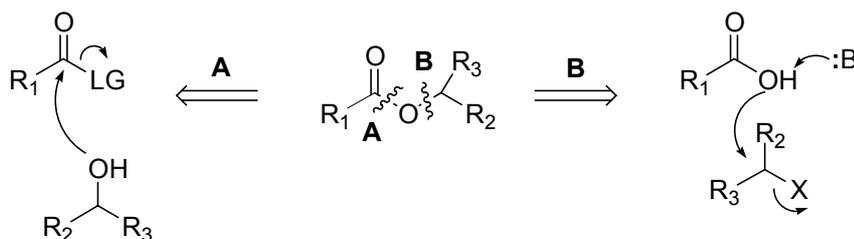
Schema 4.15 Darstellung der Hydroxydienine **111** und **112**. Reaktionsbedingungen: a) TBAF, THF, RT, 92% **111**, 90% **112**; b) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF, RT, 89% **113**, 85% **114**.

4.4. Fazit

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass aufgrund der flexiblen Synthesestrategie die Funktionalisierung der Bausteine zu kupplungsfähigen Fragmenten nach anfänglich nur moderaten geometrischen Selektivitäten aufgrund einer Transposition der Kupplungsfunktionalitäten in guten Ausbeuten und Selektivitäten erreicht werden konnte.

5 Makrobislactonisierung

Ein entscheidender Schritt auf dem Weg zur Totalsynthese von Disorazol C₁ bzw. aller Disorazole ist der Aufbau des Makrocyclus. Soll das Makrodiolid, wie es hier vorgesehen ist, durch Verknüpfung von Alkohol und Carbonsäure/derivat zu einem Ester bzw. schließlich zu einem Bislacton erfolgen, können dabei grundsätzlich zwei Reaktionswege durchlaufen werden (**Schema 5.1**).



Schema 5.1 Möglichkeiten des retrosynthetischen Schnitts an der Esterbindung.

Entweder kann ein nucleophiler Angriff der Hydroxyfunktion auf die – zumeist aktivierte – Carbonsäurefunktion erfolgen (Weg **A**) oder es findet eine nucleophile Substitution der aktivierten Hydroxyfunktion durch das Carboxylat statt (Weg **B**). Weg **A** kann im einfachsten Fall eine säurekatalysierte Umsetzung von einem Alkohol mit einer Carbonsäure sein oder aber die basenvermittelte Umesterung eines Alkohols mit einem z. B. Methylester. In der Regel wird jedoch die Veresterung eines Alkohols über einen Aktivester⁹¹ erreicht. Dabei gehören Säurechloride zu den einfachsten und reaktivsten Aktivestern, wobei deren Herstellungsbedingungen mit hochfunktionalisierten Verbindungen nur bedingt verträglich sind. Zahlreiche mildere Methoden finden breite Anwendung, wie z. B. die Aktivierung durch dehydratisierte Harnstoffderivate wie DCC und EDCI, über O-heteroarylsubstituierte Ester (Benzotriazolyl, Pyridyl), gemischte Anhydride (Trichlorbenzoylchlorid), sulfonyl- und phosphorylsubstituierte Anhydride und Thioester (S-Pyridyl, S-Phenyl). Oft wird der Reaktion Pyridin bzw. DMAP oder sogar PPYR zugesetzt, um das aktivierte Intermediat in eine Acylpyridiniumverbindung umzuestern und damit noch weiter zu aktivieren.⁹²

Weg **B** erfordert die Installation einer Fluchtgruppe. Bei der kann es sich z. B. um ein Halogenid handeln, ansonsten bieten sich Sulfonate oder mit elektronenziehenden Gruppen substituierte Stickstoff an. Beispielhaft ist hier die Mitsunobu-Reaktion. Folgt man Weg **B** ist bei geeignetem sterischen Umfeld mit einer Inversion am Reaktionszentrum zu rechnen, sofern dieses asymmetrisch substituiert ist. Wird ein S_N1-Mechanismus wahrscheinlich, kann keine stereochemisch eindeutige Reaktion mehr erwartet werden.

⁹¹ Als Aktivester werden all die Carbonsäurederivate bezeichnet, die eine größere Reaktivität besitzen als Alkylester.

⁹² Für eine sehr interessante Diskussion dieser Acylierungskatalysatoren siehe: Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602.

All diese Methoden lassen sich auf eine Makrolactonisierung übertragen.⁹³ Dennoch haben sich für diese spezielle Art der Veresterung einige Methoden als besonders geeignet herausgestellt, wie z. B. jene von Yamaguchi,⁹⁴ Mukaiyama⁹⁵ und Keck.⁹⁶

5.1 Das theoretische Konzept: Makrolactonisierung vs. Dimerisierung

Betrachtet man das Disorazol C₁ handelt es sich hierbei um ein symmetrisches Makrobislacton. Es ist prinzipiell denkbar, ein solches Makrodiolide durch die Dimerisierung zweier identischer Hydroxysäuren aufzubauen. Dabei müssen einfache Lactonisierung und Oligomerisierung selektiv unterdrückt werden. Die Konzentration ist in dem Zusammenhang von entscheidender Bedeutung: Eine zu hohe Konzentration begünstigt die Oligomerisierung, eine niedrige Konzentration führt zu bevorzugter Bildung von offenkettigen Dimeren.

In der Literatur finden sich einige Beispiele, in denen es gelungen ist, Makrodiolactone durch Dimerisierung der korrespondierenden Hydroxysäuren zu synthetisieren. Hervorzuheben sind hier die Synthesen auf dem Gebiet der ungesättigten 16-gliedrigen Makrodiolide (**Abbildung 5.1**).

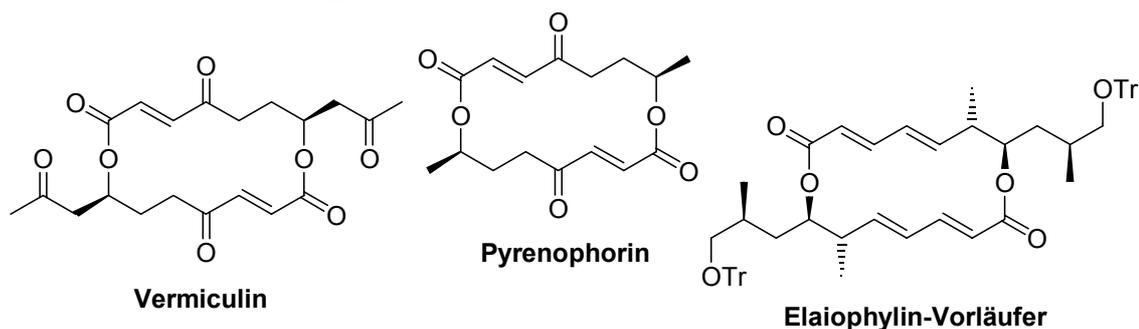


Abbildung 5.1 Einige symmetrische 16-gliedrige Makrodiolactone.

Ein frühes Beispiel findet sich in der Totalsynthese von Vermiculen nach Corey, in der die Dimerisierung eines Hydroxy-S-pyridylthioesters in 30% Ausbeute gelang.⁹⁷ Auch Pyrenophorin⁹⁸ und Pyrenophorol⁹⁹ konnten durch Dimerisierung der jeweiligen Hydroxysäure unter Mitsunobu-Bedingungen dargestellt werden. Ein Elaiophyllin-Vorläufer wurde von Seebach mit Hilfe des Yamaguchi-Protokolls synthetisiert.¹⁰⁰ In diesen Fällen ist allerdings eine konkurrierende 8-Ring-Bildung aufgrund der hohen Ringspannung der resultierenden *E*-konfigurierten Cyclooctene unwahrscheinlich, was eine direkte Dimerisierung unterstützt. Im Zusammenhang mit dem Aufbau großer

⁹³ Für eine sehr gute Übersicht siehe: Lukacs, G. (Ed.) *Recent Progress in Chemical Synthesis of Antibiotics and Related Microbial Products*, Vol. 2, Springer Verlag, Berlin **1993**, 3ff. Auch: Mulzer, J. *Synthesis of Esters, Activated Esters and Lactones in Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. (Eds.), Vol. 6, Pergamon Press, Oxford **1991**, 323ff.

⁹⁴ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989.

⁹⁵ Mukaiyama, T.; Usui, M.; Kazuhiko, S. *Chem Lett.* **1976**, 49.

⁹⁶ Boden, E. P.; Keck, G. E. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2394.

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

⁹⁸ Gerlach, H.; Oertle, K.; Thalmann, A. *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 2860.

⁹⁹ Machinga, N.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 841.

¹⁰⁰ Jackson, R. F. W.; Sutter, M. A.; Seebach, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2313.

Bislactone finden sich deutlich seltener Synthesen, die erfolgreich eine direkte Dimerisierung nutzen. Aplasmomycin ist dafür ein erfolgreiches Beispiel. Es konnte in 25% Ausbeute direkt aus den Monomeren dimerisiert werden, die im Gegensatz steht zu einer 75%igen Ausbeute im Fall einer schrittweisen Sequenz.¹⁰¹ Die Makrodilactonisierung des polyoxygenierten Makrocyclus Cycloviracin B₁ gelang Fürstner *et al.* Templat-dirigiert in einem Schritt.¹⁰² Dieses Konzept konnte auf die Synthese eines Vorläufers von Macroviracin A übertragen werden.¹⁰³ Oft ist jedoch nur eine schrittweise Veresterung-Makrolactonisierung erfolgreich. Bei dem Versuch, Swinholide A¹⁰⁴ oder Didehydrodisorazol C₁ (siehe unten) durch Dimerisierung der entsprechenden Hydroxysäuren aufzubauen, wurden jeweils nur die Lactone erhalten. Tartrolon B¹⁰⁵ und Panamycin 607¹⁰⁶ mussten ebenfalls mehrstufig bislactonisiert werden.

Für den Aufbau des cyclischen Grundgerüsts von Disorazol C₁ war zunächst eine direkte Dimerisierung anvisiert (Vgl. auch **Kapitel 3**). Eine potentiell konkurrierende Lactonbildung beachtend, sollte an dieser Stelle die Rigidität des Dienin-Motivs genutzt werden. Zum einen als Maskierung für eine Z-Doppelbindung dienend, sollte zum anderen durch geschickte Positionierung der Dreifachbindung die Bildung eines 15-gliedrigen Makrolactons unterdrückt werden können. Dies würde den Spielraum bezüglich niedrigerer Konzentrationen erweitern und damit die Reaktionsführung deutlich erleichtern.¹⁰⁷ Abhängig von der Position der Dreifachbindung – entweder zwischen C-9 und C-10 oder zwischen C-11 und C-12 – werden die Monomere **115** und **116** (**Abbildung 5.2**) und die Dimere **117** und **118** (**Abbildung 5.3**) jeweils eine unterschiedliche Konformation einnehmen und folglich einen abweichenden Energiegehalt besitzen.

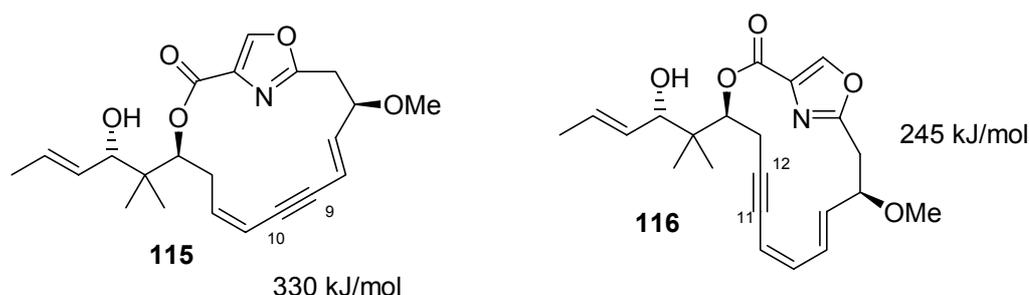


Abbildung 5.2 Energiegehalt der 15-gliedrigen Monomere mit unterschiedlich positionierter Dreifachbindung.

¹⁰¹ Corey, E. J.; Hua, D. H.; Pan, B.-C.; Seitz, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6818.

¹⁰² Fürstner, A.; Albert, M.; Mlynarski, J.; Matheu, M.; DeClercq, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13132.

¹⁰³ Takahashi, S.; Souma, K.; Hashimoto, R.; Koshino, H.; Nakata, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4509.

¹⁰⁴ a) Paterson, I.; Smith, J. D.; Ward, R. A.; Cumming, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2615. b) Paterson, I.; Yeung, K.-S.; Ward, R. A.; Cumming, J. G.; Smith, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9391.

¹⁰⁵ Mulzer, J.; Berger, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 891. b) Berger, M.; Mulzer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8393.

¹⁰⁶ Lee, E.; Jeong, J. E.; Kang, E. J.; Sung, L. T.; Hong, S., K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10131.

¹⁰⁷ Kann man die Bildung eines Makrolactons weitestgehend ausschließen, lässt sich praktisch in beliebiger Verdünnung arbeiten, um die Oligomerisierung zu umgehen. Hinzu kommt, dass die Oligomerisierung entropisch nicht begünstigt ist.

Um dies theoretisch nachzuvollziehen, wurden von L. O. Haustedt Modellrechnungen durchgeführt.⁴⁷ Die Strukturen wurden in MacroModel 7.2¹⁰⁸ mit dem MMFFs-Kraftfeld minimiert und dienten anschließend als Startpunkt für eine MonteCarlo Suche¹⁰⁹ ohne Solvensmodell. Die berechneten Energien bzw. die Energiedifferenzen zwischen **115** und **116** bzw. **117** und **118** geben einen Hinweis darauf, dass das 15-gliedrige Makrolacton **115** gegenüber **116** deutlich energiereicher ist und im Vergleich zum korrespondierenden Dimer weniger wahrscheinlich auftreten sollte. Darüber hinaus ist die Energiedifferenz zwischen Bislacton **117** und dem Naturstoff weniger groß als zwischen **118** und dem Naturstoff.

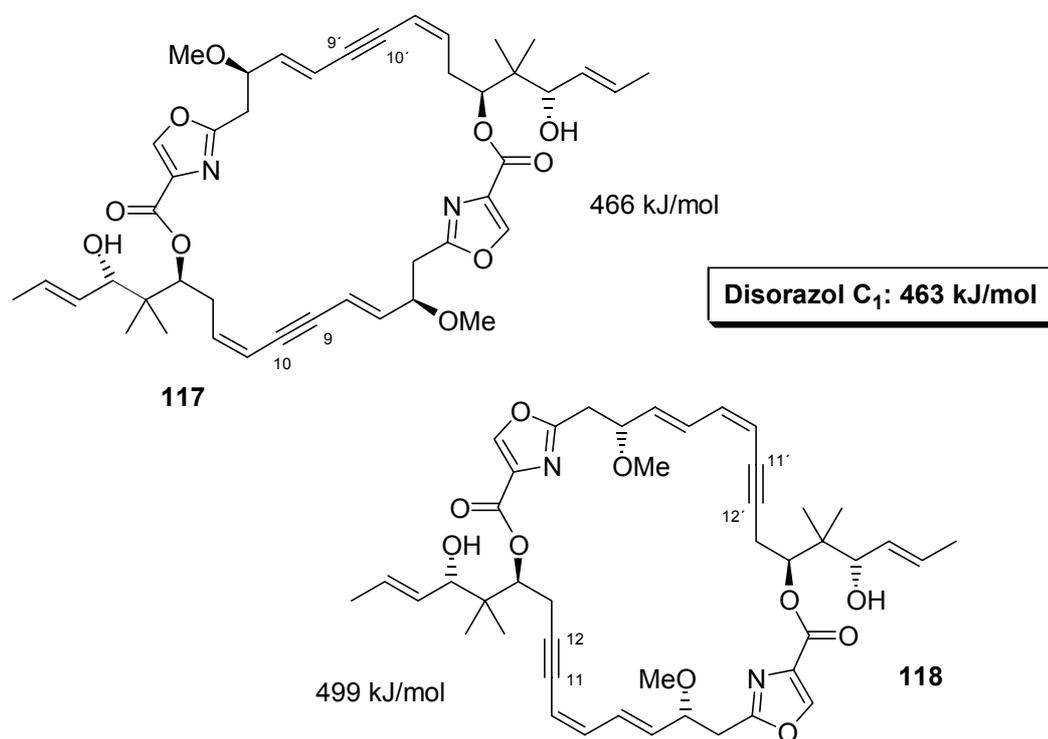
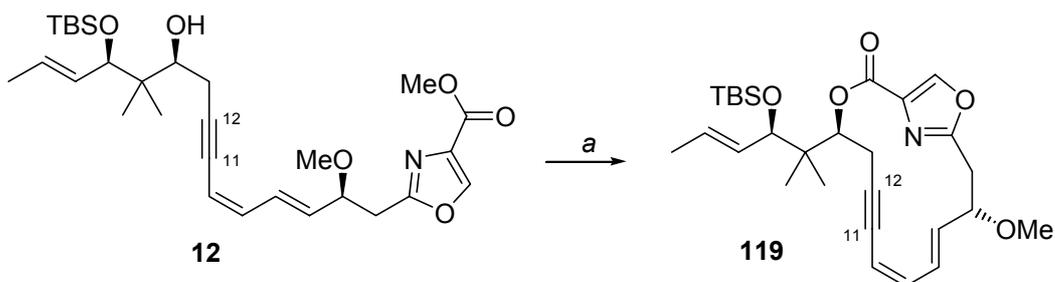


Abbildung 5.3 Energiegehalt der 30-gliedrigen Dimere bei unterschiedlicher Positionierung der Dreifachbindung.

Die theoretischen Ergebnisse zusammengefasst fiel die Entscheidung zugunsten der C-9/C-10-Dreifachbindung. Eine vorläufige Bestätigung dieser Überlegung brachte eine 2001 erschienene Veröffentlichung von Meyers *et al.* Bei dem Versuch, die Hydroxysäure, abgeleitet von **12**, zu dimerisieren, wurde lediglich das 15-gliedrige Lacton **119** in 46% Ausbeute erhalten (**Schema 5.2**).³¹

¹⁰⁸ Mohamadi, F.; Richards, N. G. J.; Guida, W. C.; Liskamp, R.; Lipton, M.; Caulfield, C.; Chang, G.; Hendrickson, T.; Still, W. C. *J. Comp. Chem.* **1990**, *11*, 440.

¹⁰⁹ a) Goodman, J. M.; Still, W. C. *J. Comput. Chem.* **1991**, *12*, 1110. b) Senderowitz, H.; Guanieri, F.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8211.



Schema 5.2 Cyclodimerisierungsversuch nach A. I. Meyers. Reaktionsbedingungen: a) 1. 1N LiOH, THF, RT; 2. DPTC, DMAP, Toluol, rf, 46% ausgehend von **12**.

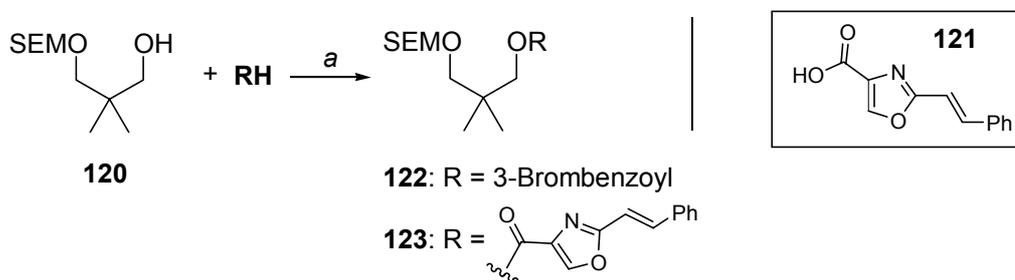
5.2 Die Wirklichkeit: *A proof of concept?*

Die Dimerisierung wurde im Kontext der oben angestellten Überlegungen und der bereits erschienen Veröffentlichung von Meyers zuerst unter den publizierten Reaktionsbedingungen (siehe **Schema 5.2**) versucht. Bei diesem Experiment wurde keinerlei Produkt isoliert, weder eine dimere Struktur noch eine monomere (s. u., **Tabelle 5.3**). Ebenso wenig konnte Startmaterial reisoliert werden, es fand nur Zersetzung statt. Aus diesem Grund wurden im Folgenden zunächst an zwei einfachen Modellsystemen Veresterungsstudien durchgeführt.

5.2.1 Veresterung von einfachen Modellsystemen

Die Modellverbindungen sollten eine geminale Dimethylgruppe in direkter Nachbarschaft zum Reaktionszentrum, sowie im 1,3-Abstand eine SEM-geschützte Hydroxyfunktion tragen.

Als einfachstes System wurde zunächst die von 2,2-Dimethyl-1,3-propanediol abgeleitete, monogeschützte Verbindung **120** verwendet, die entweder mit 3-Brombenzoesäure oder mit der Oxazolcarbonsäure **121** verestert wurde (**Schema 5.3**).



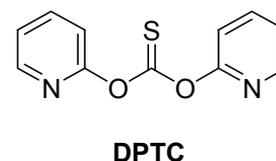
Schema 5.3 Veresterungsstudien. Reaktionsbedingungen: a) Siehe **Tabelle 5.1**.

Tabelle 5.1 Veresterungsstudien.

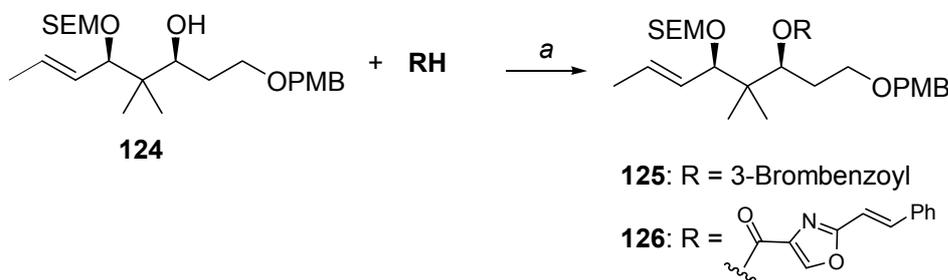
Eintrag	Säurekomponente RH	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	3-Brombenzoesäure	DCC (2.0 eq.), DMAP (1.1 eq.), CHCl ₃ , 24 h, RT	84%
2	3-Brombenzoesäure	CDI (1.5 eq.), DMAP (0.15 eq.), Toluol, 70°C, 18 h	74%
3	3-Brombenzoesäure	CDI (1.5 eq.), DMAP (0.15 eq.), DMF, 70°C, 24 h	22%
4	121	DPTC (1.6 eq.), DMAP (0.15 eq.), Toluol, rf, 21 h	87%
5	121	(ClO) ₂ (1.05 eq.), Pyr (2.1 eq.), DCM, RT	~60% ^a

^a Das Produkt konnte nur verunreinigt gewonnen werden.

Wie aus **Tabelle 5.1** zu erkennen ist, lässt sich die Veresterung an diesem sehr einfachen System auch in Gegenwart der SEM-Schutzgruppe in überwiegend guten Ausbeuten durchführen. Einzig die Erhöhung der Lösungsmittelpolarität im Fall der CDI-vermittelten Kupplung resultierte in einer schlechten Ausbeute (Einträge 2 und 3). Bei der Anwendung der Bedingungen nach Meyers (Eintrag 4) konnte der Oxazolester in 87% isoliert werden. Der Versuch, die Carbonsäure in Form ihres Säurechlorids zu aktivieren (Eintrag 5), lieferte den Ester in maximal 60% als verunreinigtes Produkt.



Für weitere Untersuchungen wurde die Komplexität des Substrats erhöht. Zwar ist in dem Alkohol **120** das nucleophile Zentrum neopentylisch, dennoch ist die Hydroxyfunktion primär und vergleichsweise leicht zugänglich. Der nicht-natürliche Baustein **124** wurde als weiteres Modellsystem ausgewählt (**Schema 5.4**).

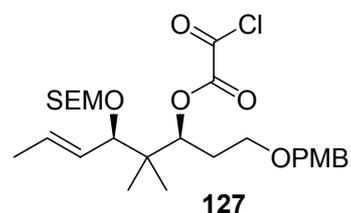


Schema 5.4 Veresterungsstudien an dem komplexeren System **124**. Reaktionsbedingungen: a) Siehe **Tabelle 5.2**.

Tabelle 5.2 Veresterungsstudien an dem komplexeren System **124**.

Eintrag	RH	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	3-Brombenzoesäure	DCC (2.0 eq.), DMAP (1.1 eq.),	34% 125
		DCM, RT, 2 d	49% 124
2	3-Brombenzoesäure	(ClO) ₂ (3.0 eq.), Pyr (5.0 eq.), DCM, RT, 24 h	85% Glyoxylat 127
3	121	DCC (2.4 eq.), DMAP (1.1 eq.), CHCl ₃ , RT, 24 h	Umsatz <10%
4	121	DPTC (1.6 eq.), DMAP (0.15 eq.), Toluol, rf, 18 h	65%
5	121	CDI (1.5 eq.), DMAP (0.15 eq.), Toluol, 70°C, 24 h	80% 124
6	121	1-Methyl-2-chlorpyridiniumiodid (1.5 eq.), Et ₃ N (1.5 eq.), DMAP (0.15 eq.), Toluol, 70°C, 18 h	80%

Wie in den Einträgen 1, 2 und 4 zu erkennen ist, war die Carbonsäureaktivierung mittels DCC/DMAP bei der Umsetzung mit dem Alkohol **124** nicht erfolgreich. Das Produkt konnte bestenfalls in 34% Ausbeute isoliert werden. Die Verwendung von DPTC¹¹⁰ als Aktivierungsreagenz lieferte den Ester dagegen in 65% (Eintrag 5). Zusätzliche Aktivierung des intermediären 2-Pyridylesters durch Verwendung eines *N*-methylierten Derivats führte zu einer Ausbeutesteigerung auf 80% (Eintrag 7).¹¹¹ Dieses Reagenz liefert ein strukturell ähnliches Aktivintermediat wie DPTC, mit dem Unterschied, dass es kationisch ist. Demzufolge sollte die Reaktivität der Carbonsäure hier im Vergleich noch etwas größer sein. Die Verwendung von CDI führte an diesem Substrat nicht zum Erfolg, es konnte nur Startmaterial reisoliert werden. Nachdem die Carbonsäureaktivierung in Form eines Säurechlorids bei der Umsetzung mit **120** zwar prinzipiell funktioniert hatte, aber nur in moderater Ausbeute, wurden diesmal bei einem ähnlichen Experiment die Äquivalente an Oxalylchlorid erhöht. Dies führte interessanterweise nicht zur Bildung eines 3-Brombenzoylestere, sondern in 85% zu dem Chlorglyoxylat **127**.



Zusammengefasst war es somit möglich, die neopentylischen, sekundäre C-14-Hydroxyfunktion in Nachbarschaft zur SEM-Schutzgruppe zu verestern. Dabei schien

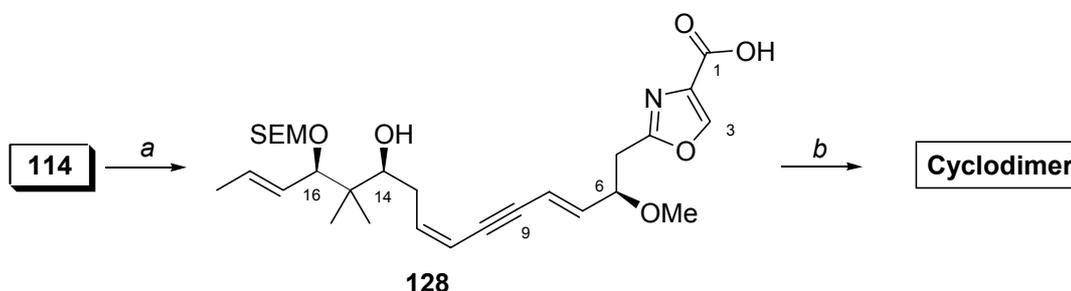
¹¹⁰ Die Verwendung von DPTC wird als besonders geeignet im Zusammenhang mit sterisch anspruchsvollen Alkoholen beschrieben: Saitoh, K.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1998**, 679. Zum Reagenz selbst: a) Kim, S.; Yi, K. Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1661. b) Kim, S.; Yi, K. Y. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2615.

¹¹¹ a) Mukaiyama, T.; Usui, M.; Shimada, E.; Saigo, K. *Chem. Lett.* **1975**, 1045. b) Mukaiyama, T.; Usui, M.; Shimada, E.; Saigo *Chem. Lett.* **1976**, 49.

es von Vorteil zu sein, die Veresterung bei erhöhten Temperaturen durchzuführen. Die Übertragung der DCC/DMAP-vermittelten Veresterungsbedingungen blieb erfolglos.

5.2.2 Dimerisierung der Hydroxysäure

Nachdem – wie oben bereits erwähnt – ein erster Versuch der DPTC-vermittelten Dimerisierung gescheitert war, und nachdem eine Reaktivitätseinschätzung anhand von Modellsystemen stattgefunden hatte, wurden einige weitere Versuche zu direkten Dimerisierung durchgeführt. Die überwiegende Zahl der Reaktionen wurde mit der (16*R*)-Verbindung **114** durchgeführt. So wurde aus dem Hydroxymethylester **114** unter Verwendung einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung ohne Probleme die Oxazolcarbonsäure **128** freigesetzt. Diese wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.



Schema 5.5 Direkte Dimerisierung der Hydroxysäure **128**. Reaktionsbedingungen: a) 1. 1N LiOH, THF, RT, quant.; b) Siehe **Tabelle 5.3**.

Diese Hydroxysäure wurde unter einer Reihe von Reaktionsbedingungen umgesetzt (siehe **Tabelle 5.3**).

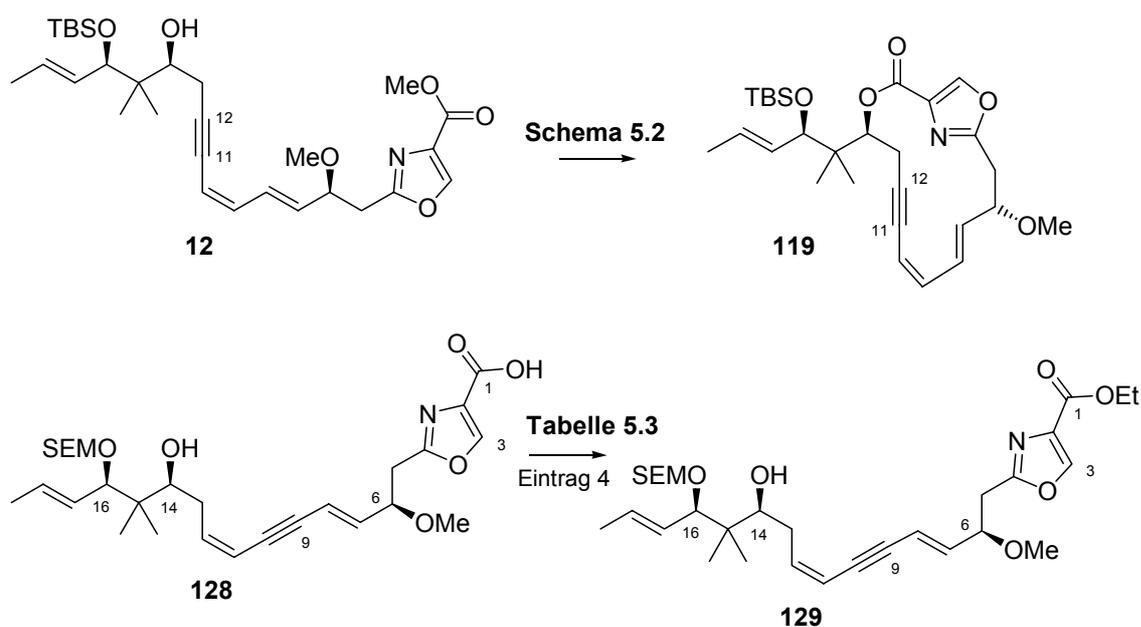
Tabelle 5.3 Homodimerisierung der (14*S*,16*R*)-Hydroxysäure.

Eintrag	Reagenzien	Lösungsmittel	Reaktions-temperatur	Ergebnis
1	DPTC (1.2 eq.), DMAP ^a	Toluol	Rückfluss	Zersetzung
2	PPh ₃ , DIAD	Toluol	RT	Zersetzung
3	Cl ₃ C ₆ H ₂ COCl, Et ₃ N, DMAP	Toluol	Rückfluss	Zersetzung
4	Pivaloylchlorid, Et ₃ N, PPYR	DCM	RT	47% Ethylester
5	DPTC (2.0 eq.), DMAP	Et ₂ O	RT	Zersetzung
6 ^b	1-Methyl-2-chloro-pyridiniumiodid, Et ₃ N, DMAP	Toluol	70°C	Zersetzung

^a Es wurden die Bedingungen angewendet, unter denen A. I. Meyers das Monomer isoliert hatte. ^b Das Experiment wurde mit der (14*S*,16*S*)-Hydroxysäure durchgeführt.

Unter keiner der versuchten Reaktionsbedingungen konnte die Bildung eines Dimers beobachtet werden. In Eintrag 1 finden sich die Bedingungen, unter denen Meyers *et al.* 46% Monomer isoliert hatte (vgl. oben). Die Verdopplung der DPTC-Equivalente und die Erhöhung der Lösungsmittelpolarität brachten keine Verbesserung (Eintrag 5). Die Aktivierung der Säure als gemischtes Anhydrid führte unter Eintrag 3 nur zu Zersetzung und lieferte im Fall der Umsetzung mit Pivaloylchlorid 47% Ethylester (Eintrag 4). Der Ethanolrest stammte dabei vermutlich aus Ethanol-Spuren in Spritzen und auf Oberflächen verwendeter Glasgeräte. Dieses Ergebnis zeigte, dass eine Aktivierung der Carbonsäure stattfand und der Aktivester von einem einfachen Alkohol in geeigneter Geschwindigkeit abgefangen werden konnte. Ein einmaliger Versuch, die Esterbindung über eine nucleophile Substitution an der Hydroxyfunktionalität zu knüpfen (Eintrag 2), brachte erwartungsgemäß kein positives Ergebnis. In Eintrag 6 wurde als Aktivierungsreagenz das 1-Methyl-2-chloropyridiniumiodid (Mukaiyama-Reagenz) verwendet. Auch die vermeintlich größere Reaktivität dieses aktivierten Carbonsäurederivats im Vergleich zu einem einfachen O-Pyridylester führte nicht zu einer erfolgreichen Dimerisierung.

Zusammenfassend wurde festgestellt, dass in beinahe allen Fällen – abgesehen von Eintrag 4 – nur Zersetzung beobachtet wurde. Offensichtlich reichte die Nucleophilie der C-14-Hydroxyfunktion nicht aus, um die aktivierte Carbonsäure zu verestern, bzw. war letztere so instabil, dass Zersetzung eintrat bevor eine Reaktion stattfinden konnte. Darüber hinaus wurde in keinem Fall das 15-gliedrige Lacton **115** isoliert. Zusammen mit dem von Meyers berichteten Ergebnis (**Schema 5.2**, siehe auch **Schema 5.6**) ist dies ein sehr interessantes Resultat, das die in **Kapitel 5.1** vorgestellten Annahmen über die Diskriminierung des C9/C10-Dehydromonomers im Vergleich zu Lacton **116** zu bestätigen scheint.



Schema 5.6 Cyclodimerisierungsversuch nach Meyers *et al.* und Hoffmann *et al.*

6 Schrittweise Veresterung-Bislactonisierung

Wie im vorangegangenen Kapitel beschrieben worden war, war eine direkte Cyclo-dimerisierung der Hydroxysäure **128** unter den angewendeten Bedingungen nicht möglich. Stattdessen wurde eine schrittweise Veresterung-Bislactonisierungs-Sequenz entworfen, was eine Verlängerung der Synthesesequenz um vier Stufen bedeutete. Es wurden zunächst Untersuchungen an Modellsystemen mit verkürzter Seitenkette durchgeführt.

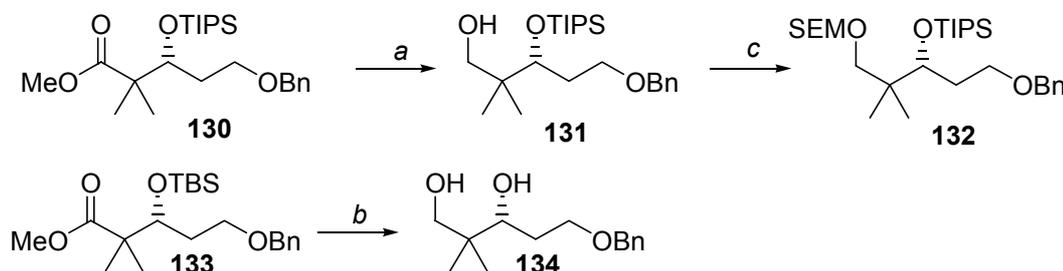
6.1 Analoga mit verkürzter Seitenkette

Die für die Cyclisierungsstudien verwendeten Modellsysteme trugen zahlreiche der strukturellen Merkmale des Naturstoffs, ihnen fehlte jedoch die ungesättigte C-17/C-19-Seitenkette und damit das C-16-Stereozentrum. So war der schnellere Zugang zu einem naturstoffähnlichen System möglich, das nicht nur für Modellstudien hinsichtlich des sequentiellen Aufbaus des Makrodiolids von Interesse war, sondern auch für spätere SAR-Studien (siehe **Kapitel 8**), um die Bedeutung der C-17/C-19-Seitenkette für die Bioaktivität zu untersuchen.

6.1.1 Synthese einer verkürzten maskierten (*14R*)-Nord/Südhälfte

Der Aufbau einer verkürzten Hälfte sollte in Analogie zur bestehenden Synthese-strategie durch Sonogashira-Kupplung zwischen dem Oxazolvinylidiodid **104** (**Schema 4.12**) und einem C-9/C-16-Eninfragment erfolgen. Mit dem Ester **130** als Startmaterial für die Synthese des Eninfragments sollte eine verkürzte Hälfte mit nicht-natürlicher Konfiguration an C-14 aufgebaut werden.

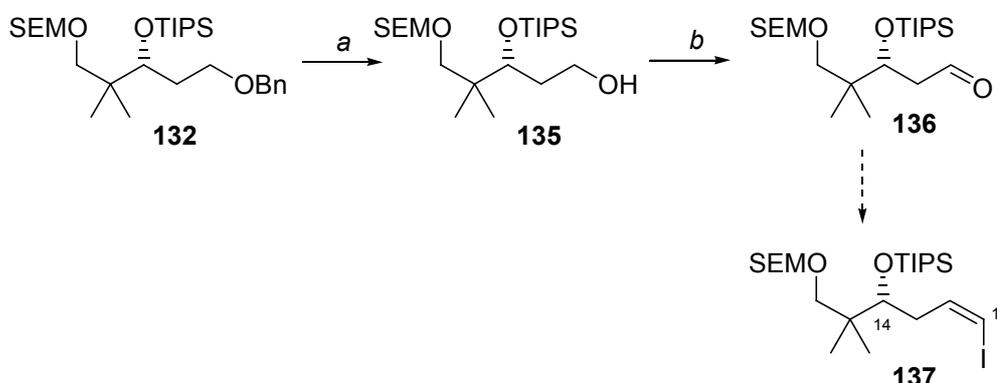
Dazu wurde der bisgeschützte Ester¹¹² **130** bei -78°C mit DIBAH zum Alkohol **131** reduziert (**Schema 6.1**).



Schema 6.1 Darstellung des trisgeschützten Triols **132**. Reaktionsbedingungen: a) 1. DIBAL, Toluol, -78°C , 95%; 2. SEMCl, DIPEA, *n*-Bu₄NI, DCM, 0°C bis RT, 89%; b) LAH, THF, 0°C bis RT, 87%.

¹¹² Baustein **130** war durch Kiyooka-Aldol Addition und nachfolgende TIPS-Schätzung zugänglich: Hartung, I. V. *Dissertation*, Universität Hannover **2002**.

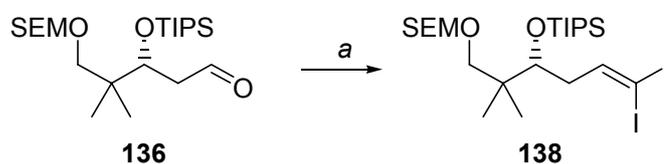
Die Reduktion mit LAH hatte an dem analogen TBS-geschützten System **133** hingegen zum 1,3-Diol **134** geführt. Schützen der primären OH-Funktion als SEM-Ether ergab das vollständig geschützte Triol **132**.



Schema 6.2 Synthese des Aldehyds **136**. Reaktionsbedingungen: c) 1. H₂ (1 atm), Pd/C, EtOH, RT, 90%; 2. SO₃-Pyr, Et₃N, DCM/DMSO 6:1, 0°C, 87%.

Debenzylierung in einer H₂-Atmosphäre über Pd/C lieferte den korrespondierenden Alkohol **135**, der mittels einer Parikh-Doering-Oxidation zum Aldehyd **136** transformiert wurde (**Schema 6.2**). Dieser sollte unter Stork-Zhao-Bedingungen zum *Z*-Vinyljodid **137** umgesetzt werden.¹¹³

Bei dieser Wittig-artigen Reaktion wurde zunächst ausschließlich das Diiodolefin **138** erhalten (**Schema 6.3**).

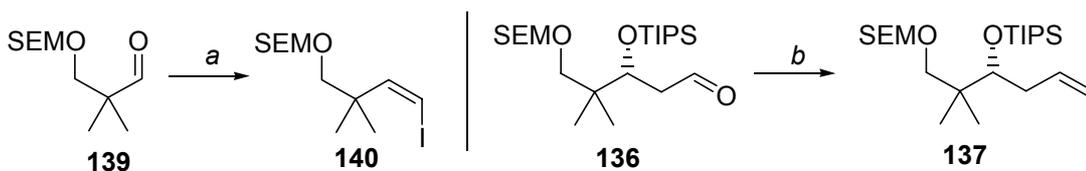


Schema 6.3 Unerwartete Herstellung des Diiodids **138**. Reaktionsbedingungen: a) IP₃PCH₂I, NaHMDS, HMPA, THF, -78°C bis RT, 65%.

Es war bekannt, dass das Phosphoniumsalz IP₃PCH₂I, das durch Umsetzung von Diiodmethan mit Triphenylphosphin hergestellt wird, nur begrenzt lagerbar ist. Die Bildung von erheblichen Anteilen Diiodolefin trat bei Verwendung älterer Chargen des Phosphoniumsalzes auf. Die Verwendung frisch hergestellten Salzes führte jedoch wiederum nur zum Vinyljodid **138**.

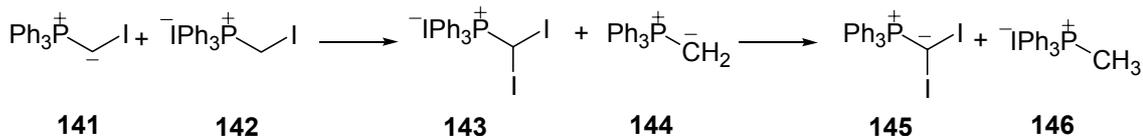
Zur Erhöhung des Anteils an *Z*-Isomer wird in der Regel HMPA zugesetzt, prinzipiell besitzt die Reaktion aber auch ohne Additiv eine inhärente *Z*-Selektivität. Ein Experiment mit frisch hergestelltem Wittig-Salz ohne die Zugabe von HMPA wurde erst an dem einfachen Aldehyd **139**, dann an dem Originalsubstrat **136** durchgeführt. In beiden Fällen wurde das *Z*-konfigurierte Vinyljodid als Hauptprodukt gebildet (siehe **Schema 6.4**). In keinem Fall wurde das Diiodolefin detektiert.

¹¹³ Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173.



Schema 6.4 Cl-Homologisierung mit $\text{IPh}_3\text{PCH}_2\text{I}$ ohne HMPA-Zugabe. Reaktionsbedingungen: a) $\text{IPh}_3\text{PCH}_2\text{I}$, NaHMDS, THF, -78°C bis RT, Ausbeute nicht bestimmt, Z-selektiv; b) $\text{IPh}_3\text{PCH}_2\text{I}$, NaHMDS, THF, -78°C bis RT, 75%, Z/E 4:1.

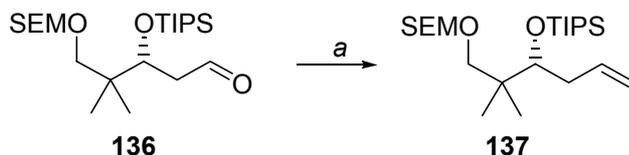
Offensichtlich war die Qualität des verwendeten HMPA Ursache für diese ungewöhnliche Reaktionsweise.¹¹⁴ Bestmann *et al.* hatten Ende der 80iger Jahre berichtet, dass sie nach Durchführung derartiger Wittig-Reaktionen z. T. beträchtliche Mengen an Diiodolefin erhalten hatten. Der zugrunde liegende Mechanismus wurde mit Hilfe der ^{31}P -Spektroskopie untersucht und ist in **Schema 6.5** gezeigt.¹¹⁵ Aus dem deprotonierten Ylid **141** und in der Mischung vorliegendem Phosphoniumsalz **142** entsteht durch Umioidierung Diiodmethintriphenylphosphoniumiodid **143** und Methylentriphenylphosphoran **144**. Zwischen diesen Verbindungen findet eine Umylidierung statt, die das Phosphoniumsalz **146** und das diiodierte Phosphoran **145** hervorbringt. Aus letzterem entsteht durch Reaktion mit der Carbonylkomponente das entsprechende Vinyl diiodid.



Schema 6.5 Mechanismus der Diiodmethintriphenylphosphoran-Bildung aus $\text{IPh}_3\text{PCH}_2\text{I}$.

Offensichtlich enthielt die verwendete HMPA-Charge eine Verunreinigung, die diesen Mechanismus so effektiv katalysierte, dass aus der Umsetzung mit $\text{IPh}_3\text{PCH}_2\text{I}$ nur das Diiodolefin gewonnen werden konnte.

Die Verwendung einer frisch geöffneten Charge HMPA führte schließlich zu einer Erhöhung der Z-Selektivität auf $>10:1$ (Z/E) (Schema 6.6).



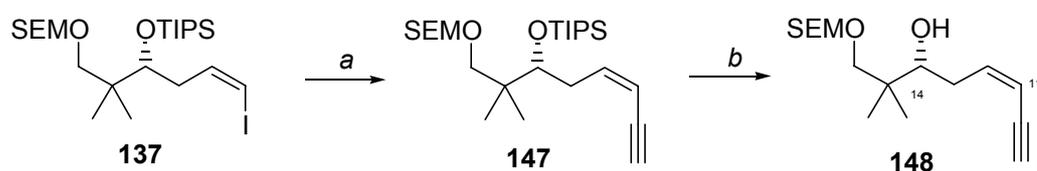
Schema 6.6 Darstellung des Z-Vinyl diiodids **137**. Reaktionsbedingungen: a) $\text{IPh}_3\text{PCH}_2\text{I}$, NaHMDS, THF, -78°C bis RT, 58%, Z/E $>10:1$.

¹¹⁴ Das in diesen Reaktionen verwendete HMPA wurde durch ^1H -NMR-Analyse auf seine Reinheit untersucht. In diesem Spektrum konnten nur die HMPA-Signale detektiert werden.

¹¹⁵ Bestmann, H. J.; Rippel, H. C.; Dostalek, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5261. Für die Umsetzung von Lactonen mit $\text{BrPh}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ in Gegenwart von $\text{KO}t\text{-Bu}$ zu Dibromolefinen, siehe: Lakhrissi, Y.; Taillefumier, C.; Chrétien, F.; Chapleur, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7265.

In der von I. V. Hartung entwickelten Synthese der Fragmente **101** und **102** (Schema 4.10) fand an dieser Stelle die C2-Verlängerung durch Palladium-katalysierte Kupplung mit TMS-Acetylen statt, gefolgt von der Freilegung des terminalen Alkins (siehe Schema 4.10). Alternativ kann der Einbau des Alkinsynthons auch direkt unter Verwendung der entsprechenden Grignard-Verbindung – Ethynylmagnesiumbromid – erfolgen, so dass direkt das terminale Alkin erhalten wird. Gemäß eines Protokolls von Negishi wird dabei die Grignardverbindung in Gegenwart eines Pd-Phosphin-Katalysators mit einem Vinyl- oder Aryliodid gekuppelt.¹¹⁶ Unter Umständen sollte zuvor eine Transmetallierung mit ZnBr₂ zum Zinkorganyl durchgeführt werden, da dieses in einigen kritischen Fällen chemoselektiver ist.

Angewendet auf das vorliegende Substrat wurde das Enin **147** ohne vorherige Transmetallierung direkt durch die Kupplung von Ethynylmagnesiumbromid an das Vinyl-iodid **137** in sehr guter Ausbeute und mit unveränderter Doppelbindungsgeometrie erhalten (Schema 6.7).

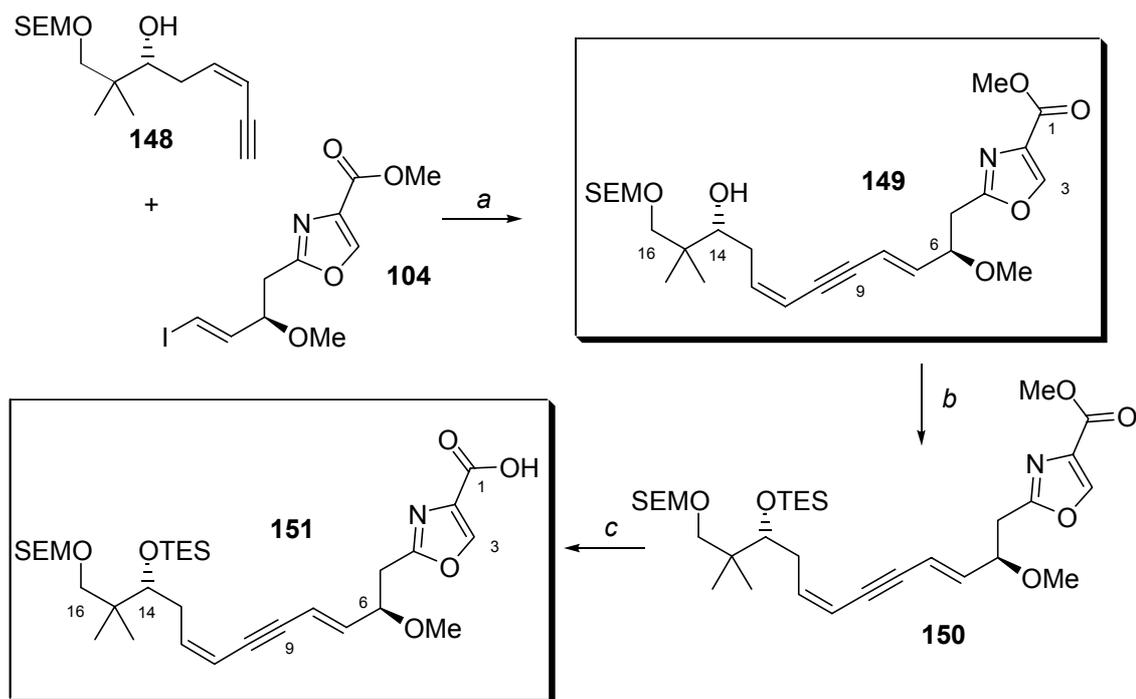


Schema 6.7 Darstellung des Hydroxyenins **148**. Reaktionsbedingungen: a) CH≡CMgBr, Pd(PPh₃)₄, THF, RT, 91%; b) TBAF, THF, 0°C bis RT, 85%.

Vorteilhaft hierbei war, dass das teure TMS-Acetylen durch die vergleichsweise günstige Grignardverbindung ersetzt wurde und sich die Umsetzung durch eine sehr komfortable Reaktionsführung auszeichnete. Das Enin **147** wurde mittels TBAF zur Hydroxyverbindung **148** entschützt.

Die Sonogashira-Kupplung von **148** mit dem Oxazolvinyl-iodid **104** erfolgte unter den optimierten Bedingungen (vgl. Kapitel 4.3.4) und lieferte das Dienin **149** in 77% (Schema 6.8).

¹¹⁶ Negishi, E.-i.; Kotori, M.; Xu, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8957.

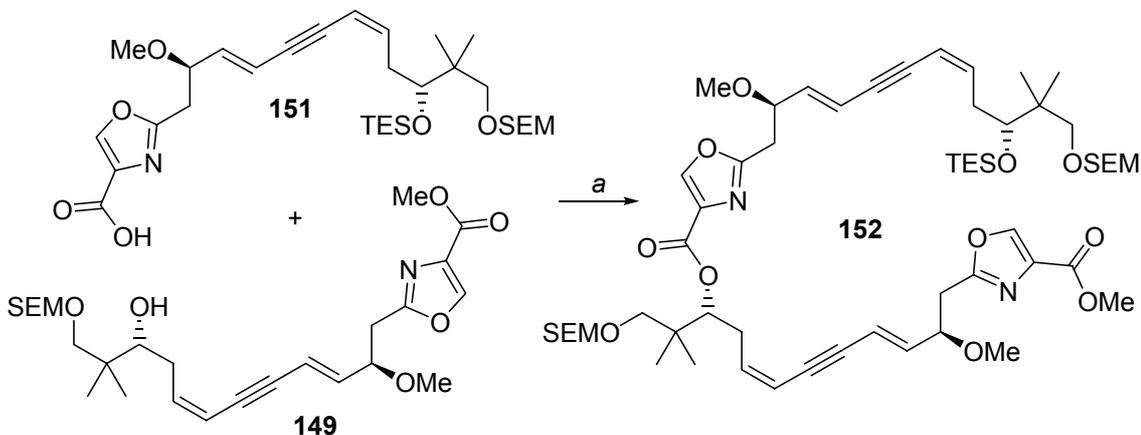


Schema 6.8 Darstellung der maskierten und differenzierten C-1/C-16- Hälften.

Reaktionsbedingungen: a) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI, Et_3N , DMF, RT, 77%; b) TESOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0°C bis RT, 59%; c) 1N LiOH, THF, RT, quant.

Die Hydroxyverbindung **149** wurde zu 50% zum Triethylsilylether **150** umgesetzt, der mit einer wässrigen LiOH-Lösung zur freien Säure **151** verseift wurde. Mit den differenzierten Hälften in der Hand wurde als nächster grundlegender Schritt die Veresterung untersucht.

Verwendung des Mukaiyama-Reagenzes, welches sich in den Modellveresterungen als recht erfolgreich gezeigt hatte (**Kapitel 5.2.1**), führte in etwa 25% zum offenen Dimer **152** (Schema 6.9). In der Reaktionsmischung wurde neben dem Produkt noch das Hydroxydienin **149** detektiert, aber keine Säure **151** mehr. Das Dimer **152** ließ sich zudem nicht sauber erhalten, da es säulenchromatographisch nur schwer von dem noch vorhandenen Alkohol **149** abzutrennen war.

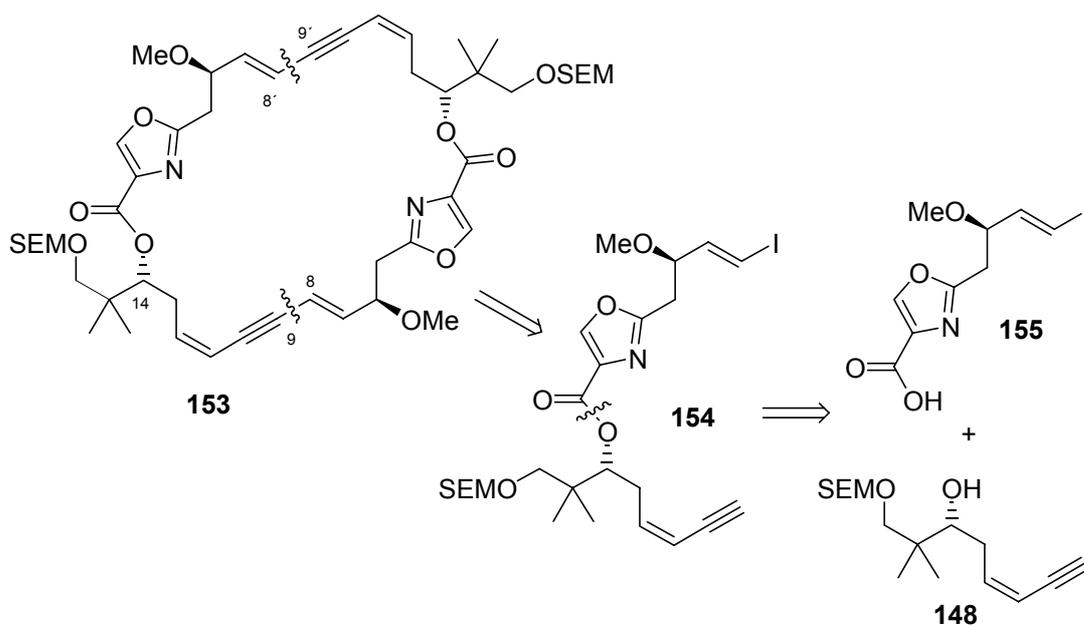


Schema 6.9 Veresterung der (14R)-Hälften unter Mukaiyama-Bedingungen. Reaktionsbedingungen: a) 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid, Et_3N , DMAP, Toluol, 70°C , ~25%.

Mit diesem Ergebnis vor Augen und unter Berücksichtigung einiger Resultate von parallel an einem epimeren (*14S*)-System durchgeführten Veresterungen (siehe **Kapitel 6.1.4**) wurde der Versuch unternommen, das Bislacton nach einer alternativen Strategie aufzubauen.

6.1.2 Alternative Cyclisierungsstrategie

Im Hinblick auf die Schwierigkeiten, die bei der Veresterung auftraten – das Veresterungsprodukt war aus den komplexen Systemen im Regelfall in einer Ausbeute zwischen 30 und 40% zu erhalten – wurde die Möglichkeit in Erwägung gezogen, die Reihenfolge beim Aufbau des Makrocyclus zu ändern. Die Veresterung sollte vor der Sonogashira-Reaktion erfolgen, was eine ringschließende sp - sp^2 -Kupplung erforderlich machte. Die Esterhälften **154** würden zuvor aus dem Hydroxyenin **148** und der Oxazolcarbonsäure **155** synthetisiert werden (**Schema 6.10**).



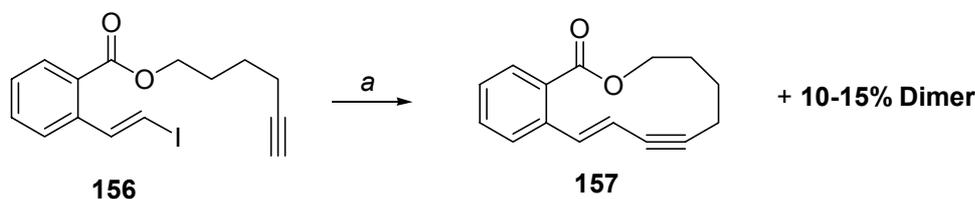
Schema 6.10 Alternative Makrocyclisierungsstrategie.

Hintergrund für die Überlegung war die Tatsache, dass die Sonogashira-Kupplung unter deutlich milderen Bedingungen ablief als die bisher durchgeführten Veresterungen.

Bei deren Durchführung hatte sich herauskristallisiert, dass offensichtlich eine Hälfte mit aktivierter Säurefunktion nicht annähernd so stabil war wie die Alkoholkomponente. Durch Ändern der Reihenfolge würden in der Veresterung deutlich weniger komplexe Fragmente umgesetzt werden. Hinzu käme, dass ein erneutes Schützen der C-14-Hydroxyfunktion damit nicht mehr nötig wäre.¹¹⁷

¹¹⁷ Vergleiche hierzu auch die Cyclisierungsstrategie in der Totalsynthese von Disorazol C₁ von Wipf *et al.*, die in **Kapitel 1.5.2** vorgestellt wurde.

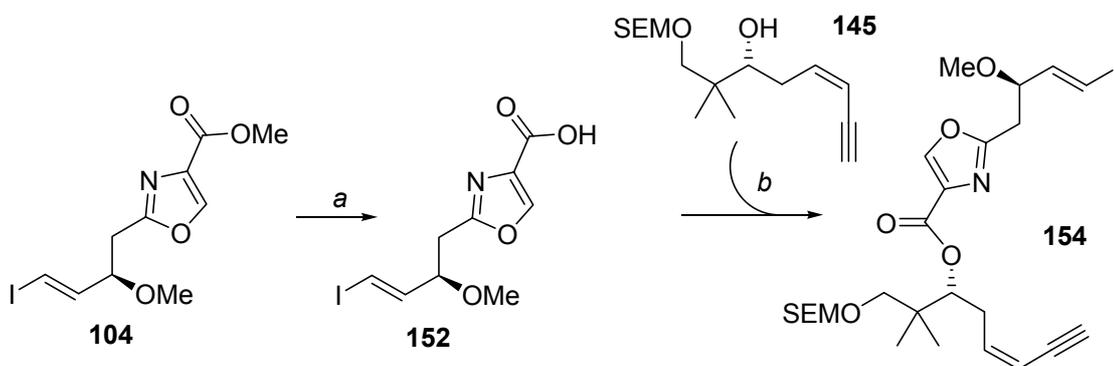
Abgesehen von den harschen Reaktionsbedingungen ist in **Schema 6.11** ein Beispiel einer ähnlichen Reaktion vorgestellt.¹¹⁸ Bei dieser Umsetzung wurden neben dem Produkt **157** auch 10-15% Dimer erhalten.



Schema 6.11 Ringschluss unter modifizierten Stephens-Castro-Bedingungen. Reaktionsbedingungen: a) CuI (katal.), PPh₃, K₂CO₃, DMF, 120°C, 37%.

Angewendet auf die Disorazol-Problematik stellte sich die Frage, ob in einer derartigen Reaktion die Selektivität zugunsten der Dimerbildung beeinflusst werden kann. Unter Berücksichtigung der theoretischen Basis für die Positionierung der Dreifachbindung (**Kapitel 5.1**), liegt der Schluss nahe, dass eine intramolekulare Sonogashira-Kupplung durch die aufzubauende Ringspannung verhindert würde, womit die Möglichkeit einer Cyclodimerisierung eröffnet würde.

Angewendet werden sollten in der Sonogashira-Kupplung die schon etablierten Reaktionsbedingungen. Zur Herstellung des Kupplungsvorläufers musste zunächst der Methylester in Verbindung **104** verseift werden, was unter Verwendung von wässriger LiOH in THF gelang. Die Veresterung der Oxazolcarbonsäure **155** mit dem Alkohol **148** erfolgte mit dem Mukaiyama-Reagenz in 58% Ausbeute (**Schema 6.12**).



Schema 6.12 Darstellung des alternativen Kupplungsvorläufers **154**. Reaktionsbedingungen: a) 1N LiOH, THF, RT, quant.; b) 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid, Et₃N, DMAP, Toluol, 80°C, 58%.

Umsetzung des Enin-Vinyliodids **154** unter den etablierten Standardbedingungen (PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF, RT) in einer Verdünnung von 0.062 mol/L lieferte kein isolierbares Produkt. Auch die Änderung des Lösungsmittels von DMF zu THF sowie die Zugabe von **154** zu den Katalysatoren über einen Perfusor brachten keine

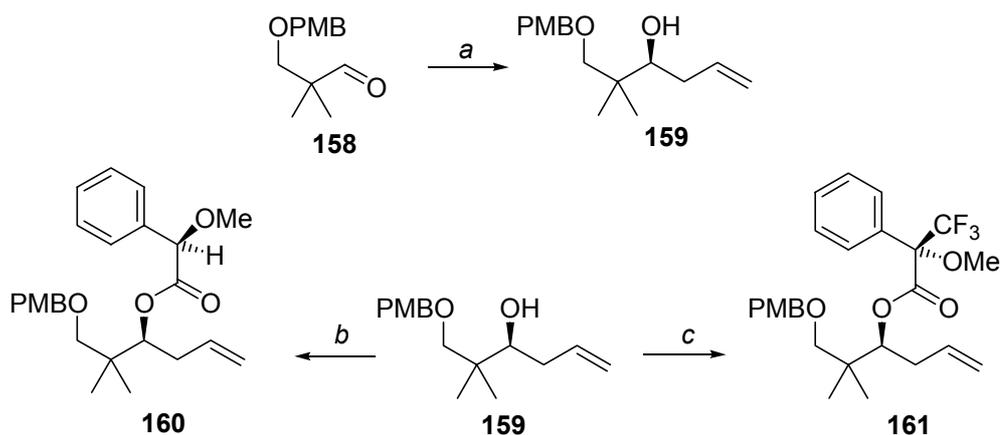
¹¹⁸ Coleman, R. S.; Garg, R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3487. Siehe auch: Haack, T.; Kurtkaya, S.; Snyder, J. P.; Georg, G. I. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5019.

Verbesserung des Ergebnisses. Von der Anwendung der modifizierten Stephens-Castro-Bedingungen¹¹⁹ wurde aufgrund der hohen Reaktionstemperaturen abgesehen.

6.1.3 Synthese einer verkürzten maskierten (*14S*)-Nord/Südhälfte

Neben der verkürzten (*14R*)-Nord/Südhälfte war eine verkürzte Hälfte synthetisiert worden, die an C-14 die natürliche Konfiguration besaß. An diesem System wurde die OH-Funktion an C-16 statt als SEM-Ether in Form eines PMB-Ethers geschützt, um eine höhere Flexibilität im *Endgame* zu gewährleisten.

Die Darstellung des verkürzten (*14S*)-C-11/C-16-Fragments ging aus von mono-PMB-geschütztem 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol, das zum Aldehyd **158** oxidiert wurde (**Schema 6.13**). Brown-Allylierung¹²⁰ dieses Aldehyds unter Verwendung von (–)-Allylisopinocampheylboran unter salzfreien Bedingungen lieferte den Homallylalkohol **159** in 79% Ausbeute und mit einem *ee* von 89%. Konfiguration und Enantiomerenüberschuss konnten mittels der Mosherester-Methode bestimmt werden.¹²¹ Die Umsetzung mit (*R*)-Methoxymandelsäure verlief nur unvollständig. Die Verwendung des Moshersäurechlorids lieferte jedoch quantitativ den Ester **161**.



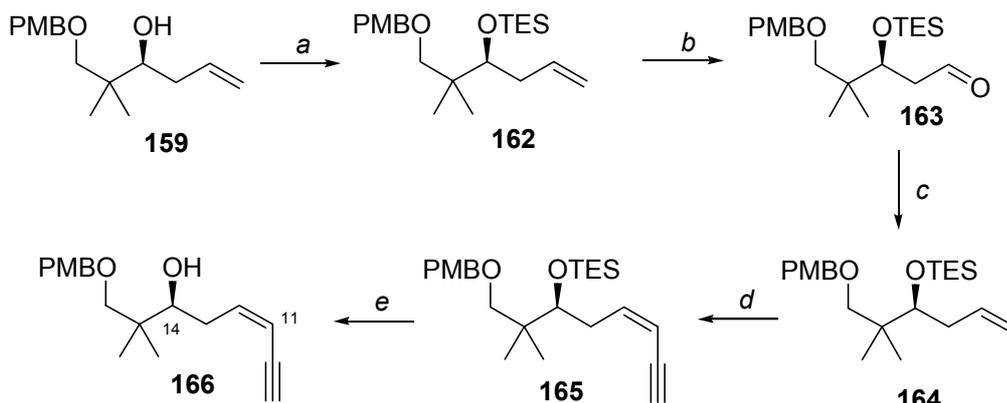
Schema 6.13 Brown-Allylierung und Veresterung des Produktes mit *O*-Methylmandelsäure bzw. Moshersäure. Reaktionsbedingungen: a) (+)-Ipc₂BOMe, Allylmagnesiumbromid, Et₂O, –98°C, 79%, 89% *ee*; b) (*R*)-*O*-Methylmandelsäure, (COCl)₂, DMF, DCM, RT, 36%; c) (*R*)-MTPA-Cl, Pyr, DMAP, DCM, 0°C bis RT, quant.

Die sekundäre Hydroxyfunktion wurde als TES-Ether geschützt (**Schema 6.14**). Nachfolgende Ozonolyse lieferte den Aldehyd **163**, der unter Stork-Zhao-Bedingungen zum *Z*-Vinyljodid **164** umgesetzt wurde. Mit Hilfe der Pd-katalysierten Kupplung mit Ethynylmagnesiumbromid nach Negishi wurde das Iodolefin unter Erhalt der Doppelbindungsgeometrie zum Enin-System **165** verlängert. TBAF-Entschützung lieferte schließlich das (*14R*)-Hydroxyenin **166**.

¹¹⁹ Okuro, K.; Furuune, M.; Enna, M.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4716.

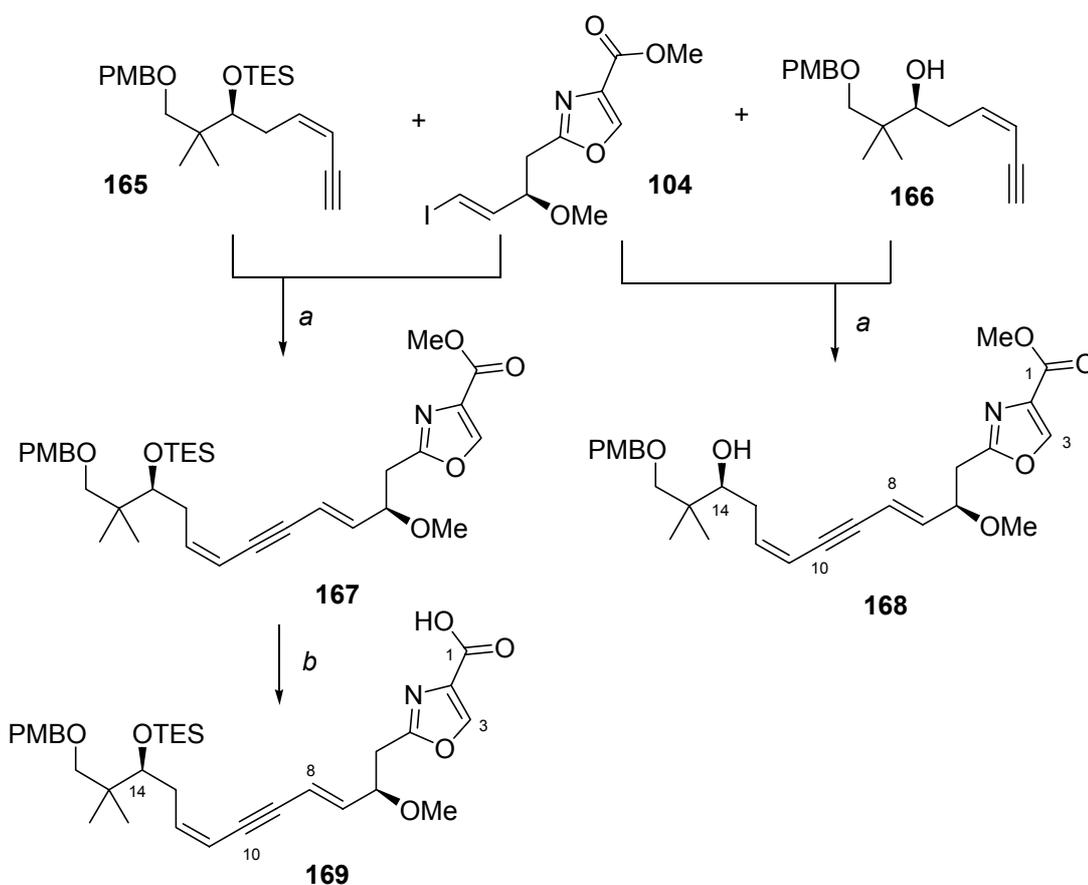
¹²⁰ Racherla, U. S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401.

¹²¹ Trost, B. M.; Belletiere, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370.



Schema 6.14 Darstellung des C-9/C-16-Eninfragments. Reaktionsbedingungen: a) TESOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0°C bis RT, 84%; b) O₃, PPh₃, DCM, -78°C bis RT, 85%; c) IPh₃PCH₂I, NaHMDS, HMPA, THF, -78°C bis RT, 72%, Z/E >10:1; d) CH≡CMgBr, Pd(PPh₃)₄, THF, RT, 95%; e) TBAF, THF, 0°C bis RT, 79%.

Die Sonogashira-Kupplung mit dem Oxazolfragment **104** wurde sowohl mit dem TES-geschützten Fragment **165** wie auch in Gegenwart der freien Hydroxyfunktion mit Fragment **166** unter Standardbedingungen durchgeführt und lieferte die verkürzte, maskierte Nord/Südhälfte in **167** bzw. **168** in 66% bzw. 81% Ausbeute (Schema 6.15).



Schema 6.15 Synthese der differenzierten, verkürzten (14*S*)-Hälften. Reaktionsbedingungen: a) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF, RT, 66% **167**, 81% **168**; b) 1N LiOH, THF, RT, quant.

Das TES-geschützte Dienin **167** ließ sich mit einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung zur Oxazolcarbonsäure **169** verseifen.

6.1.4 Aufbau eines verkürzten (1*S*)-Didehydrodimers

Nachdem die verkürzten, natürlich konfigurierten Hälften **168** und **169** zur Verfügung standen (siehe **Schema 6.15**), wurden weitere Modellstudien zur Veresterung unternommen. Die bisherigen Ergebnisse berücksichtigend wurde an diesen Komponenten eine bisher noch nicht beachtete Klasse von Veresterungs-Katalysatoren angewendet: Die Distannoxan-Katalysatoren. Hierbei handelt es sich um mehrkernige Zinn-Komplexe, die sowohl im festen Zustand wie auch in Lösung die in **Abbildung 6.1** gezeigte, leiterartige Struktur besitzen (links). Diese Struktur wirkt wie ein Templat, das Alkohol- und Carboxyfunktion präorganisieren kann: Einer der Hydroxyreste wird durch den zu veresternden Alkoxyrest ausgetauscht, die Carboxylfunktion koordiniert an dem benachbarten, halogentragenden Zinnatom (**Abbildung 6.1**, rechts). Mit diesen Katalysatoren können direkt Methyl- oder auch Ethylester umgeestert werden, ohne dass zuvor die Säure freigesetzt werden muss. Die Reaktionsbedingungen sind im Gegensatz zu vielen anderen Veresterungsbedingungen neutral, allerdings wird die Reaktion in der Regel in hochsiedenden Flüssigkeiten unter Rückfluss durchgeführt.¹²² Die Darstellung der Katalysatoren **170** und **171** erfolgt aus Dibutylzinnoxid und Dibutylzinndichlorid bzw. Dibutylzinndiisothiocyanat in kochendem Ethanol.¹²³

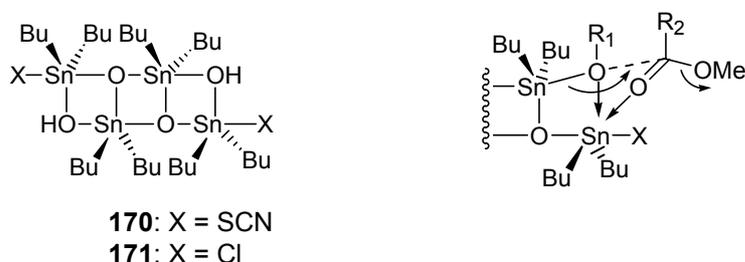


Abbildung 6.1 Distannoxan-Katalysatoren und der Umesterungs-Mechanismus.

Angeregt durch aktuelle Arbeiten über die Cyclodimerisierung von ω -Hydroxymethylestern zu 16-gliedrigen Makrolactonen unter Einwirkung der Katalysatoren **170** und **171**¹²⁴ schien ein Veresterung mit diesen Katalysatoren an den PMB-Systemen lohnenswert.

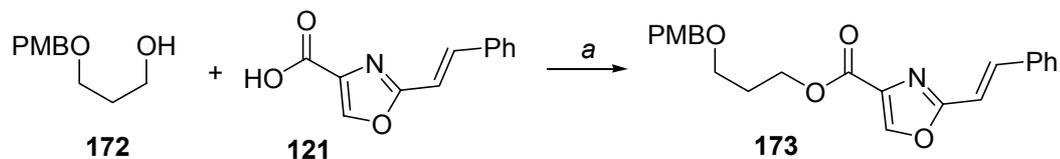
Das Distannoxan **170** angewendet auf die Umsetzung der Oxazolcarbonsäure **121** mit PMB-geschütztem 1,3-Propandiol **172** in siedendem Benzol ergab laut NMR-Analyse

¹²² a) Otera, J.; Yano, T.; Kawabata, A.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2383. b) Otera, J.; Yano, T.; Himeno, Y.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4501. c) Otera, J.; Dan-oh, N.; Nozaki, H. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5307.

¹²³ Wada, M.; Nishino, M.; Okawara, R. *J. Organometal. Chem.* **1965**, 3, 70. Siehe auch Referenz 10c.

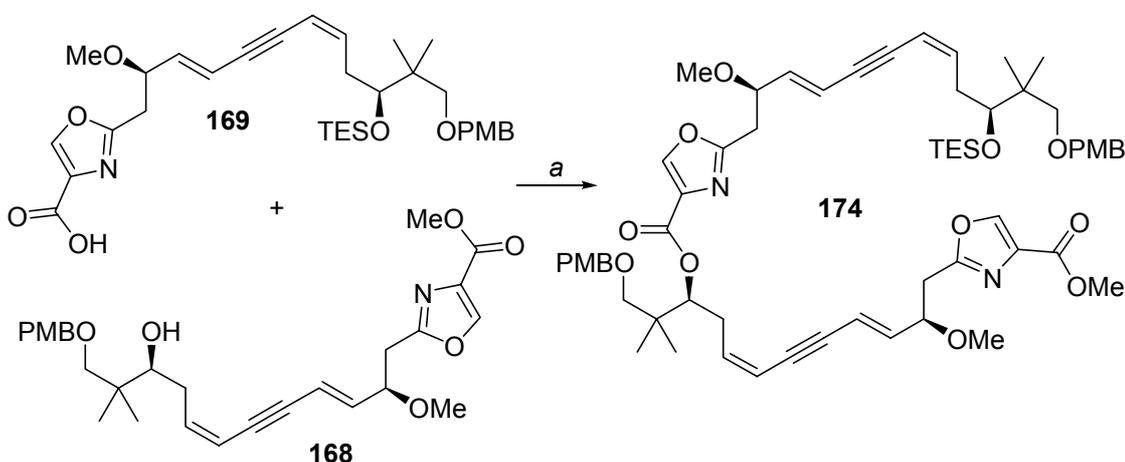
¹²⁴ Su, Q.; Beeler, A. B.; Lobkovsky, E.; Porco, Jr., J. A.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2149.

den Ester **173**. In dieser Reaktion wurde ein zweifacher Überschuss an Alkohol eingesetzt (Schema 6.16).



Schema 6.16 Testveresterung unter Verwendung eines Distannoxan-Katalysators. Reaktionsbedingungen: a) **170**, Benzol, rf, 24 h.

Das Experiment, die Distannoxan-katalysierte Cyclodimerisierung des Hydroxydienins **168** zu bewirken, schlug fehl, ebenso wie eine gekreuzte Veresterung zwischen TES-geschützter Verbindung **169** und Hydroxyverbindung **168** (Schema 6.17). In beiden Fällen war keinerlei Umsatz zu verzeichnen (Eintrag 1 und 2, Tabelle 6.1). Im Laufe der Reaktionsdauer zersetzten sich die Startmaterialien.



Schema 6.17 Veresterung der verkürzten, maskierten (14S)-Hälften. Reaktionsbedingungen: a) Siehe Tabelle 6.1.

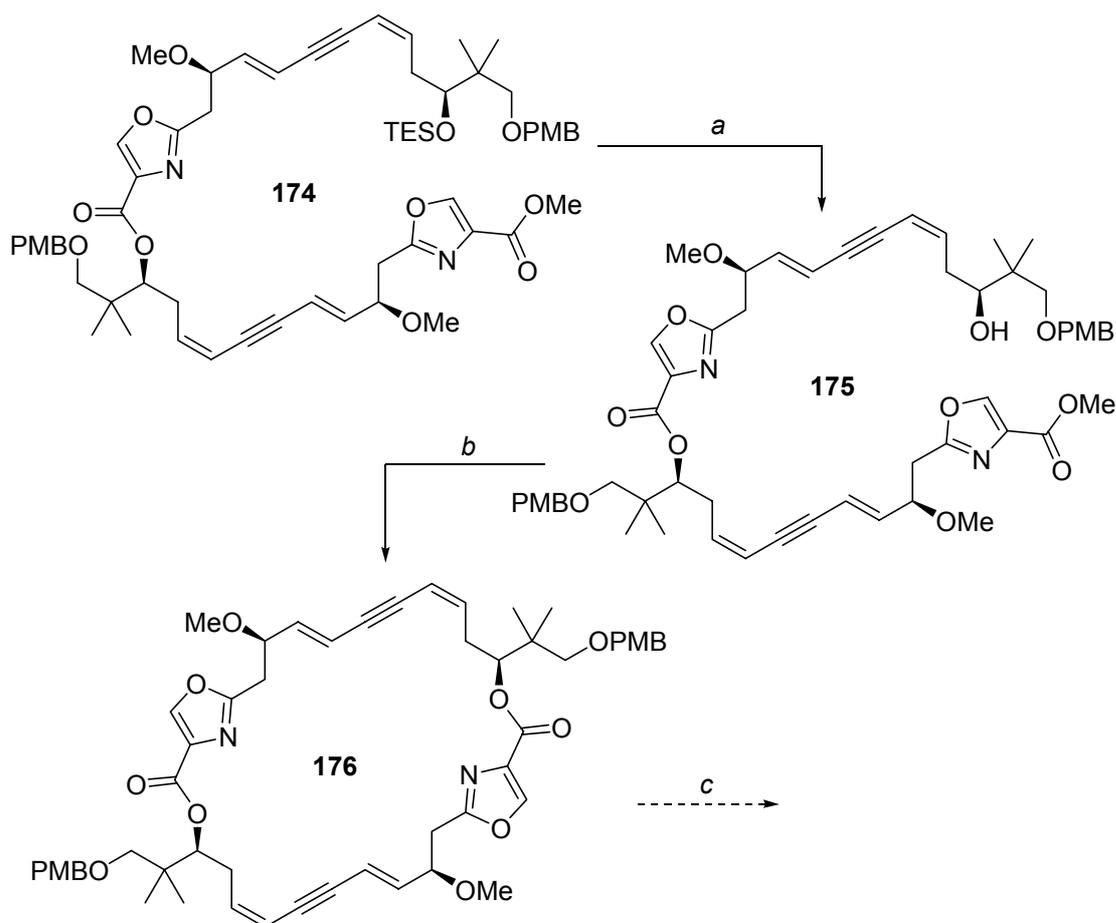
Aufgrund einer zu diesem Zeitpunkt erschienenen Veröffentlichung über die Totalsynthese von Tartrolon B,¹⁰⁵ wurden die darin beschriebenen Veresterungsbedingungen auf das hier vorliegende synthetische Problem übertragen.

Tabelle 6.1 Veresterung der verkürzten, maskierten (14S)-Hälften.

Eintrag	Substrat	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	168	170 , Benzol, rf, 5 d	-
2	168 + 169	170 , Toluol, rf, 3 d	-
3	168 + 169	Cl ₃ C ₆ H ₂ COCl, Et ₃ N, PPYR, Toluol, 60°C, 26 h	45% 174
4	168 + 169	Cl ₃ C ₆ H ₂ COCl, Et ₃ N, DMAP, Toluol, RT, 8 h	42% 174

Die Reaktionsbedingungen wurden leicht variiert (siehe Tabelle, Einträge 3 und 4), ohne signifikante Auswirkung auf die Reaktionsausbeute. Austausch der Base DMAP gegen PPYR brachte keine Verbesserung der Ausbeute. Absenken der Temperatur auf Raumtemperatur zeigte, dass die Veresterung bereits bei dieser Temperatur erfolgte. Dennoch war die beste zu erhaltene Ausbeute des Esters 45%.

Der TES-geschützte Ester **174** wurde unter abgepufferten Bedingungen mit TBAF zum freien Alkohol entschützt (**Schema 6.18**).



Schema 6.18 Entschützung und Makrocyclisierung. Reaktionsbedingungen: a) TBAF, AcOH/H₂O (1:1), THF, RT, 86%; b) 1. Ba(OH)₂, H₂O, MeOH, THF, RT, quant.; 2. Cl₃C₆H₂COCl, Et₃N, DMAP, Toluol, RT, 35%.

Die Verseifung der Methylesterfunktion in **175** mit Ba(OH)₂ ließ den zuvor gebildeten Ester intakt und lieferte die Secosäure.¹²⁵ Das Ba(OH)₂ wurde hierbei als Lösung in Methanol/Wasser eingesetzt. Bei Verwendung von wässriger LiOH konnte keine ausreichende Chemoselektivität bei der Esterspaltung erreicht werden. Auch TMSOK¹²⁶ war für die selektive Verseifung nicht erfolgreich gewesen. Aus der anschließenden

¹²⁵ Paterson, I.; Yeung, K.-S.; Ward, R. A.; Smith, J. D.; Cumming, J. G.; Lambole, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9467.

¹²⁶ Laganis, E. D.; Chenard, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5831.

Makrolactonisierung unter Yamaguchi-Bedingungen konnte das Didehydrodimer **176** in 35% Ausbeute isoliert werden.

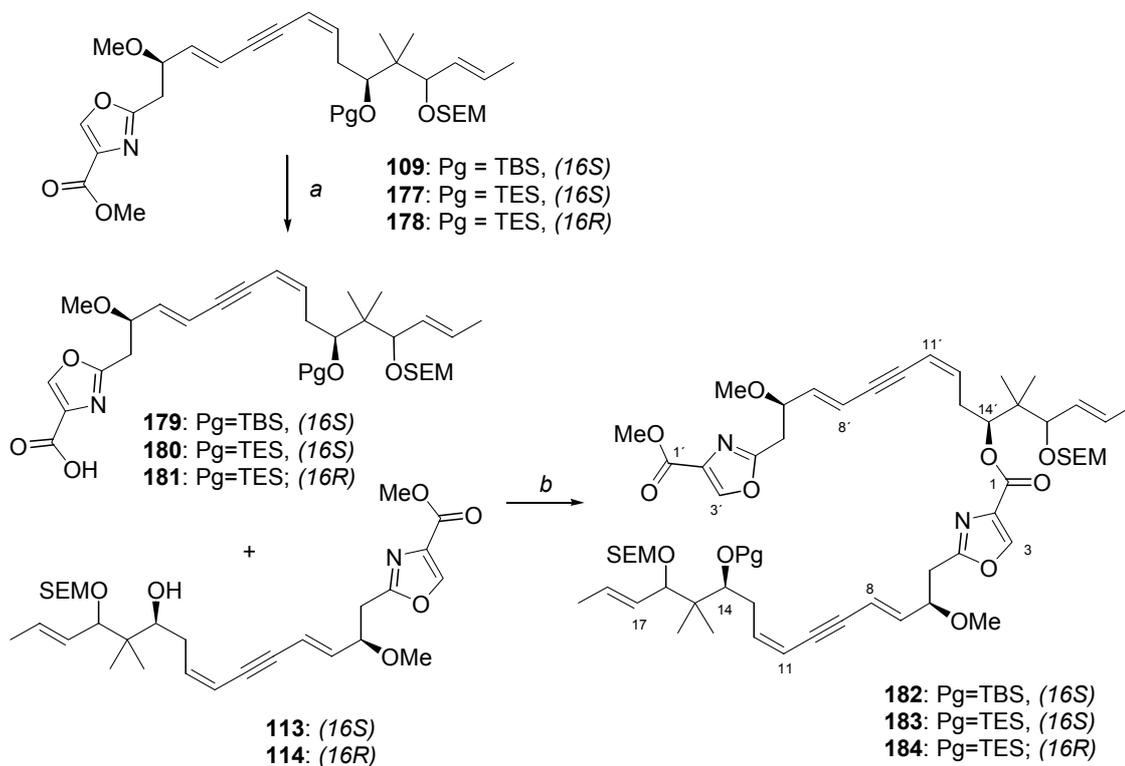
Eine erste Analyse (Roh-NMR) einer testweisen PMB-Entschützung mittels DDQ unter abgepufferten Bedingungen wies auf eine erfolgreiche Entschützung hin.³²

6.2 Synthese eines natürlichen Disorazol C₁ Didehydrodimers sowie eines nicht-natürlichen Analogons

Obwohl die bisher in den Modellveresterungen erzielten Ausbeuten moderat waren, wurde mit der Übertragung der gefundenen Bedingungen auf die maskierten natürlichen und nicht-natürlichen Nord/Südhälften begonnen.

6.2.1 Veresterung zum offenen Dimer

Die Veresterung der C-1/C-19-Hälften wurde unter den in **Tabelle 6.2** eingetragenen Bedingungen untersucht (**Schema 6.19**). Dazu wurden zunächst die maskierten Nord/Südhälften **109**, **177** und **178** mit wässriger LiOH-Lösung zu den korrespondierenden Säuren **179**, **180** bzw. **181** verseift.



Schema 6.19 Veresterung zum offenen Dimer. Reaktionsbedingungen: a) 1N LiOH, THF, RT, quant.; b) Siehe **Tabelle 6.2**.

Tabelle 6.2 Veresterungsversuche mit den (14S,16R)- und (14S,16S)-Dehydromonomeren.

Eintrag	Startmaterial	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	179 + 113	DPTC (1.6 eq.), DMAP (0.15 eq.), Toluol, rf, 48 h	45% 182
2	181 + 114	Mukaiyama (1.5 eq.), Et ₃ N (1.5 eq.), DMAP (0.15 eq.), Toluol, 80°C, 20 h	22% 184 + 114
3	181 + 114	Mukaiyama (1.5 eq.), Et ₃ N (2.0 eq.), DMAP (0.15 eq.), Toluol, 80°C, 44 h	27% 184 + 114
4	181 + 114	Mukaiyama (1.5 eq.), Et ₃ N (3.0 eq.), DMAP (0.15 eq.), Toluol, 90-100°C, 30 h	25% 184
5	181 + 114	DPTC (1.6 eq.), DMAP (1.0 eq.), Toluol, rf, 48 h	51% 184
6	180 + 113	180, Cl ₃ C ₆ H ₂ COCl (2.0 eq.), Et ₃ N (2.4 eq.), Toluol, RT; 113, DMAP (3.0 eq.), Toluol, 60°C	35% 183
7	180 + 113	180, Cl ₃ C ₆ H ₂ COCl (3.5 eq.), Et ₃ N (3.8 eq.), Toluol, RT; 113, DMAP (3.0 eq.), Toluol, 40°C	70% 183

Die ersten Versuche wurden mit der TBS-geschützten, natürlichen Säure **179** durchgeführt. Anwendung der Bedingungen nach Meyers, also die Umsetzung mit DPTC in siedendem Toluol, lieferte den Ester in moderaten 45% Ausbeute (Eintrag 1). Die Ausbeute lag trotz sehr ähnlicher Verbindungen etwa 20% unter der von Meyers *et al.* erreichten.¹²⁷ Die Veresterung mit dem Mukaiyama-Reagenz lieferte den Ester ebenfalls in maximal 27% Ausbeute (Eintrag 3). In den aufgeführten Reaktionen (Einträge 1-6) konnte jeweils nach beendetem Umsatz neben dem Produkt in unterschiedlichen Anteilen der Alkohol **113** bzw. **114** reisoliert werden.

Bei den bisher angewendeten Methoden waren Säure und Alkohol jeweils zusammen vorgelegt worden, gefolgt von der Zugabe des Aktivierungsreagenzes und DMAP. Da eine Instabilität der Säure oder möglicherweise auch des Produktes bei erhöhten Temperaturen beobachtet worden war, und eine zuvor an dem PMB-Fragment angewandte Veresterung unter Yamaguchi-Bedingungen schon bei milden Temperaturen erfolgreich gewesen war, wurden diese Bedingungen auf das natürliche Fragment angewendet. Ein erster Versuch, die präaktivierte Säure **180** unter langsamer Zugabe (Perfusor) zu einer Mischung aus Alkohol **113** und DMAP in Toluol bei 40°C mit dem Alkohol zur Reaktion zu bringen, lieferte das Dimer erneut im Gemisch mit dem eingesetzten Alkohol **113** in 35% Ausbeute. Ursache dafür könnte eine unvollständige

¹²⁷ Siehe Referenz 31. Möglicherweise ist die Qualität des DPTC hier die Ursache für die vergleichsweise schlechte Ausbeute. In der Literatur als weißer kristalliner Feststoff beschrieben, hatte das käuflich erworbene Reagenz eher ein gräulich klumpiges Aussehen.

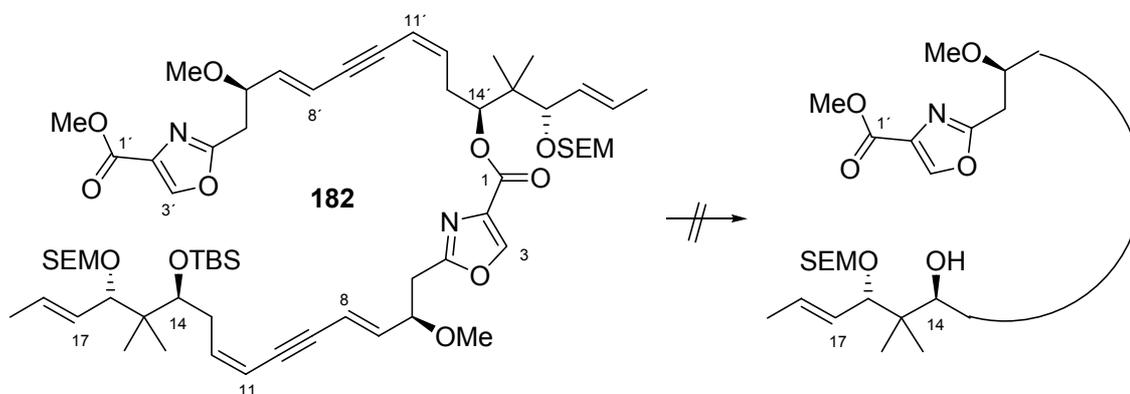
Anhydridbildung mit Trichlorbenzoylchlorid gewesen sein, oder die Instabilität der aktivierten Säure.

Den Durchbruch brachte eine präparative Modifizierung des Reaktionsprotokolls. Die Säure wurde in mehreren kleinen Portionen nacheinander aktiviert und jeweils langsam zum Alkohol **113** und DMAP in 40°C warmem Toluol gegeben (für Details siehe **Kapitel 10**). Der Reaktionsumsatz war 2 h nach beendeter Zugabe der letzten Portion Anhydrid vollständig. Diese Art der Reaktionsführung gewährleistete eine langsame Zugabe des Anhydrids, eine akzeptable Verweildauer der aktivierten Säure sowie zu Beginn der Reaktion einen Überschuss an Alkohol, der mit der aktivierten Säure reagieren konnte.

So konnte das Dimer in guten 70% erhalten werden.

6.2.2 Bislactonisierung

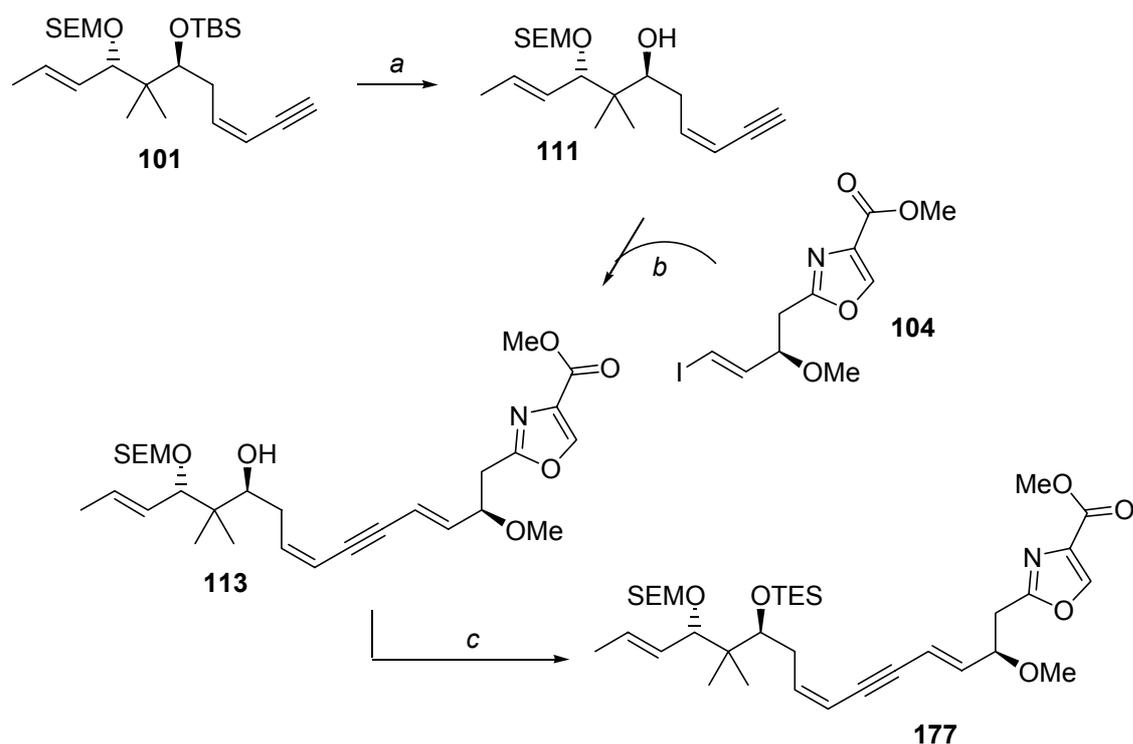
Nach der gelungenen Veresterung musste die C-14-Hydroxyfunktion freigesetzt werden. Vorhandene Mengen an TBS-geschützte Dimer **182** wurden dementsprechend untersucht (**Schema 6.20**). Ein Entschützungsversuch mit TBAF in THF führte zu Zersetzung des Substrats. Wurde das TBAF durch Zugabe von Essigsäure/H₂O abgepuffert, konnte nur Startmaterial reisoliert werden, ebenso wie bei der Umsetzung mit HF/Pyr.



Schema 6.20 *Misslungene TBS-Entschützung.*

Diese Tendenz hatte sich schon bei Entschützungsversuchen an der maskierten Südhälfte angedeutet. I. V. Hartung war die selektive Entschützung der C-14 TBS-Gruppe mit TBAF oder TAS-F nur in 30-35% gelungen.⁴⁶

Um dieser Entschützungsproblematik auszuweichen, wurde Verbindung **101** in einen Triethylsilylether umgeschützt. Dazu wurde das TBS-Fragment **101** mit TBAF entschützt, in die Sonogashira-Kupplung mit **104** eingesetzt und anschließend mit TESOTf/Lutidin behandelt (**Schema 6.21**, siehe auch **Schema 4.15**).

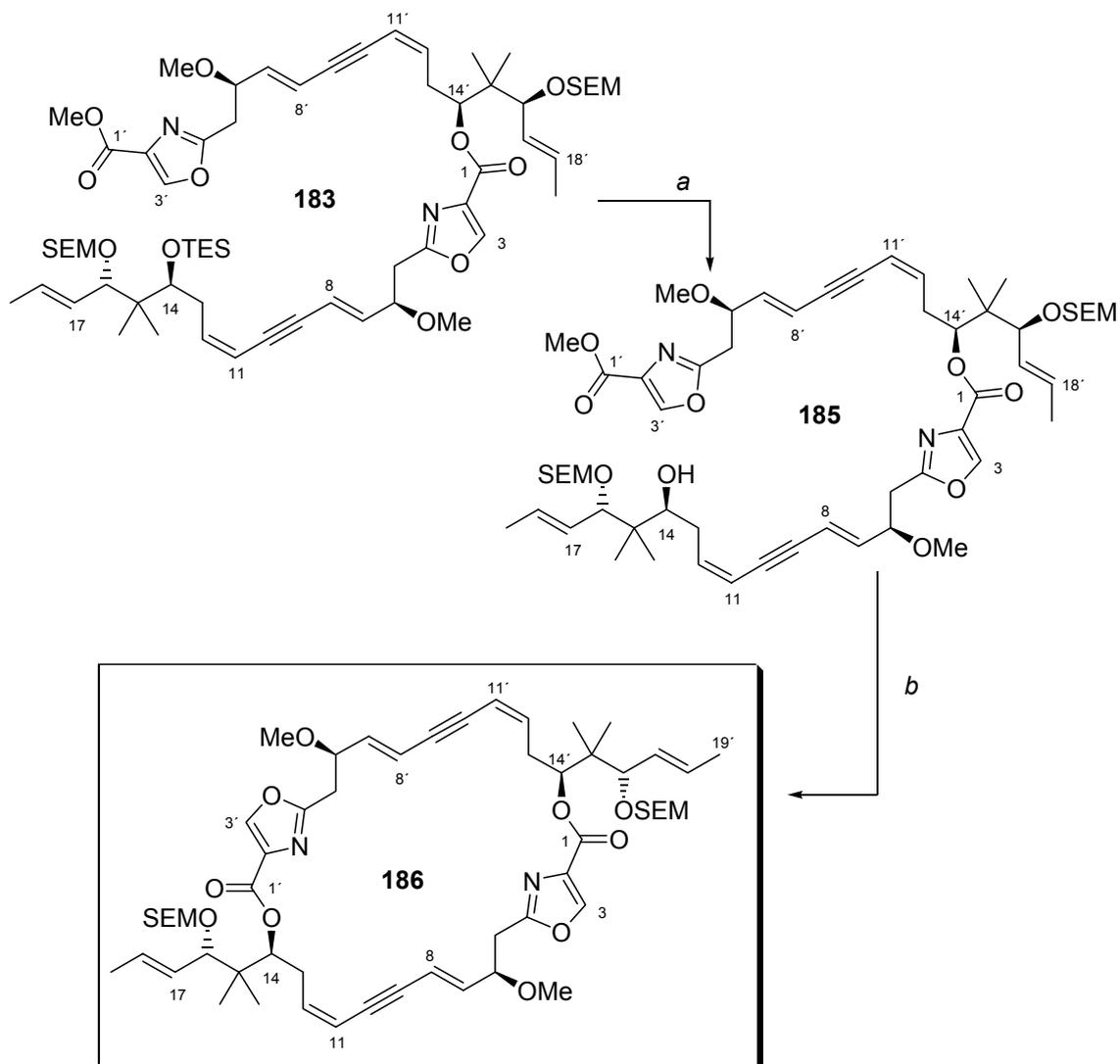


Schema 6.21 Schutzgruppenmanipulation. Reaktionsbedingungen: a) TBAF, THF, 0°C bis RT, 90%; b) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF, RT, 89%; c) 1. TESOTf, 2,6-Lutidin, DMAP, DCM, -40 bis -20°C, 85%.

Die Reihenfolge von Schützung und Kupplung war irrelevant für die Ausbeute dieser Sequenz. Durchgeführt an der kompletten Hälfte war allerdings auf eine strenge Temperaturkontrolle zu achten. Die so geschützte Hälfte wurde wie zuvor dargestellt in die Veresterung eingesetzt.

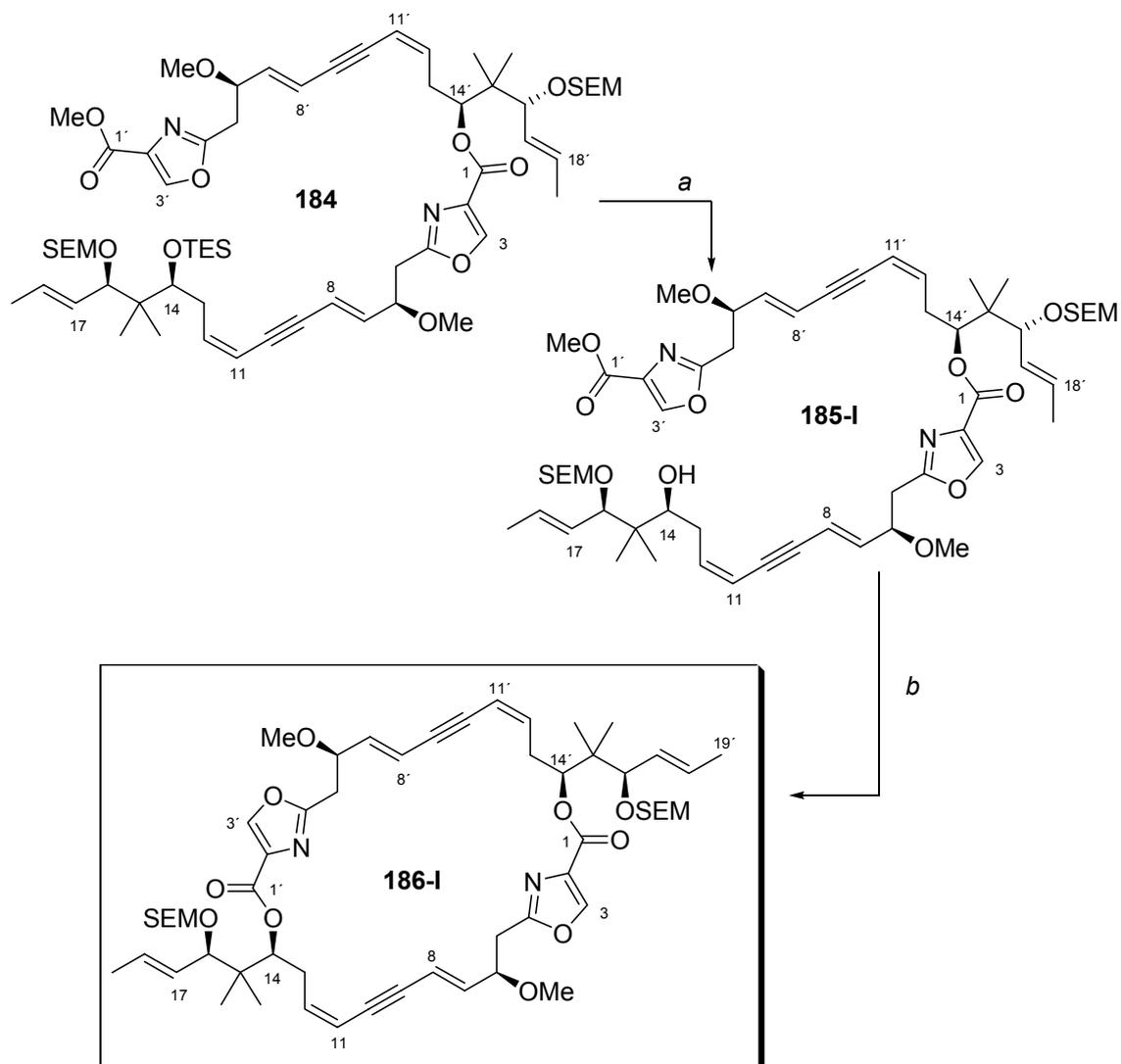
Um die Triethylsilylgruppe zu entfernen, wurde das Dimer **183** mit abgepuffertem TBAF (TBAF/AcOH/H₂O) behandelt. Das lieferte das Hydroxy-Dimer **185** in 87%. Diese Verbindung zeigte eine erhebliche thermische Instabilität. Im ¹H-NMR wurde teilweise die Bildung eines definierten Nebenprodukts beobachtet, dem aber keine Struktur zugeordnet werden konnte. Die DC-Analyse einer solchen Probe zeigte neben dem Produkt auch einen deutlich unpolarenen Spott.

Der Methylester in **185** wurde unter den erwähnten optimierten Bedingungen mit Ba(OH)₂ verseift, wobei die zuvor geknüpfte Esterbindung intakt blieb. Die abschließende Makrobislactonisierung wurde unter Yamaguchi-Bedingungen durchgeführt, und lieferte das Didehydrodimer von Disorazol C₁ **186** in 31% Ausbeute (Schema 6.22).



Schema 6.22 Synthese eines Didehydrodisorazols C_1 . Reaktionsbedingungen: a) TBAF, AcOH, H₂O, THF, RT, 87%; b) 1. Ba(OH)₂, H₂O, MeOH, THF, RT, quant.; 2. Cl₃C₆H₂COCl, Et₃N, DMAP, Toluol, 40°C, 31%.

Über eine ähnliche Sequenz war zuvor ein nicht-natürliches Didehydrodimer von Disorazol C₁ synthetisiert worden (**Schema 6.23**). Diese Sequenz beinhaltet noch die unselektive Entschützung des Methylesters in **185-I** mit einer LiOH-Lsg. Das Dimer **186-I** wurde daher aus der Makrocyclisierung nur in 15% Ausbeute isoliert.



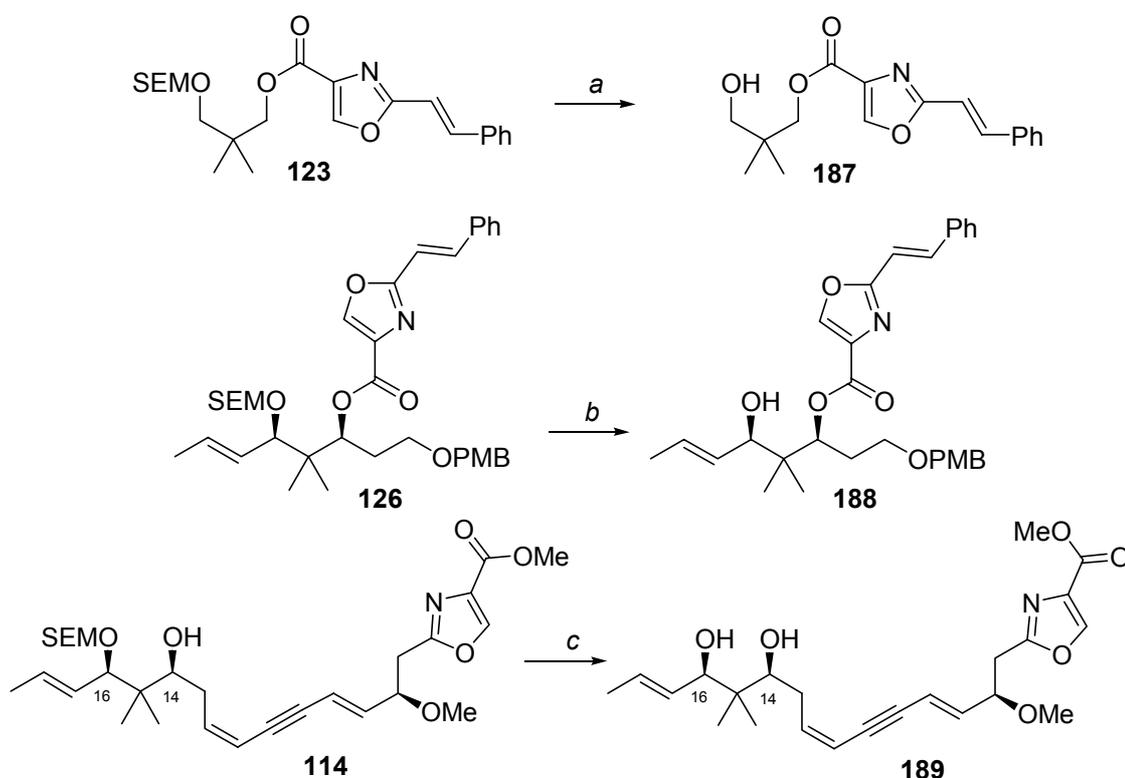
Schema 6.23 Synthese eines nicht-natürlichen Didehydrodisorazols C₁. Reaktionsbedingungen: a) CF₃COOH, H₂O, THF, RT, 75%; b) 1. 1N LiOH, THF, RT; 2. Cl₃C₆H₂COCl, Et₃N, DMAP, Toluol, RT, 15%.

7 Endgame

Die Freilegung der Z-Doppelbindungen aus den Alkinen sollte aufgrund der Labilität der konjugierten Olefine zum spätmöglichen Zeitpunkt in der Synthese geschehen. Demzufolge war nach gelungener Makrobislactonisierung die Entschützung der SEM-Ether geplant, gefolgt von einer *cis*-selektiven Reduktion der Dreifachbindung.

7.1 Modellhafte Entschützung der C-16-Hydroxyfunktion

Die SEM-Entschützung wurde an einigen Modellsystemen steigender Komplexität untersucht (**Schema 7.1**), um eine prinzipielle Durchführbarkeit zu gewährleisten. Methoden zur Entfernung der SEM-Schutzgruppe umfassen die Entschützung mit TBAF bei erhöhter Temperatur oder in Gegenwart von HMPA, LiBF₄ in Acetonitril (70°C), konz. HF oder HF/Pyr oder die Behandlung mit Lewissäuren wie BF₃·OEt₂.¹²⁸ Die aufgeführten Verfahren besitzen den Nachteil, dass sie die Entschützung nur unter drastischen Bedingungen bewirken: Bei erhöhter Temperatur oder im stark sauren Medium, womit sie für die Anwendung auf ein makrocyclisches Dimer nicht geeignet sind. Eine Alternative stellen die in AK Hoffmann entwickelten Bedingungen unter Verwendung von wasserfreiem MgBr₂ in einem Gemisch aus Nitromethan/Et₂O.¹²⁹



Schema 7.1 Versuche zur SEM-Entschützung. Reaktionsbedingungen: a) MgBr₂, Et₂O/CH₃NO₂, RT, 76%; b) MgBr₂, Et₂O/CH₃NO₂, RT, 57%; c) MgBr₂·Et₂O, LiBr, Et₂O/CH₃NO₂, RT, 47%.

¹²⁸ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Auflage, John Wiley & Sons 1999, S. 45 ff.

¹²⁹ Vakalopoulos, A.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* 2000, 2, 1447.

Die Ergebnisse zeigen, dass die SEM-Entschützung prinzipiell möglich ist.

Aus Verbindung **123** ließ sich die SEM-Gruppe ohne Probleme abspalten. Der freie Alkohol konnte in guter Ausbeute erhalten werden. Substrat **126** ließ sich in moderaten 57% in den Alkohol überführen. Eine Umesterung wurde unter den angewendeten Bedingungen nicht beobachtet. In der letzten Umsetzung (**114**→**189**) wurden neben dem Produkt 33% Startmaterial reisoliert. Die Zugabe von LiBr hatte die Reaktion nicht beschleunigt. Obwohl noch kein kompletter Umsatz zu verzeichnen war, wurde die Reaktion nach 24 h abgebrochen, um die Reaktionsmischung zu analysieren. Eine deutliche Verlängerung der Reaktionszeit würde möglicherweise in einer höheren Ausbeute resultieren.

Entschützungsversuche an dem Didehydrodimer wurden bisher nicht durchgeführt.

7.2 Die *cis*-selektive Reduktion der Dreifachbindungen

Die Maskierung einer sensitiven *Z*-Doppelbindung in Form eines Alkins ist eine häufig angewendete Strategie innerhalb komplexer Naturstoffsynthesen. Diese Methode hat sich vor allen Dingen dann als vorteilhaft erwiesen, wenn die Doppelbindung Teil eines konjugierten π -Systems ist. Die Freisetzung der Doppelbindung erfolgt fast immer in den letzten Stufen der Synthese, d. h. meist an hochfunktionalisierten Systemen. Entsprechend milde Methoden haben sich für die partielle Reduktion von Dreifachbindungen etabliert. Dazu zählen die Reduktion durch Zn(Cu)¹³⁰ und Zn(Cu/Ag).¹³¹ Die wohl am weitesten verbreitete Methode ist die partielle Hydrierung mit dem Lindlar Katalysator. Ein eindrucksvolles Beispiel für die Kompatibilität der Lindlar-Hydrierung mit diversen funktionellen Gruppen findet sich in der Totalsynthese von Laulimalid von Wender *et al.*,¹³² in der eine Lindlar-Hydrierung in Gegenwart weitere Olefine sowie eines labilen Epoxids durchgeführt wurde. Die Synthese der Lipoxine/Eicosanoide nach Nicolaou ist das klassische Beispiel für die Lindlar-Hydrierung einer Dreifachbindung, die von Doppelbindungen flankiert ist.¹³³ Gerade kürzlich erst ist es Wipf *et al.* gelungen, ein Disorazol C₁ Didehydrodimer mittels Lindlar-Hydrierung in Disorazol C₁ zu überführen (vgl. **Kapitel 1.5**). Meyers *et al.* war es dagegen nicht gelungen, ein Didehydrodimer mit einer um zwei C-Atome verschobenen Dreifachbindung zu reduzieren.

Problematisch kann selbst mit partiell deaktiviertem Palladium eine Überreduktion zur gesättigten Verbindung oder eine Reduktion weiterer vorhandener Doppelbindungen sein, weswegen eine sorgfältige Reaktionskontrolle nötig ist.

Die Einsatzfähigkeit der Reduktion durch aktiviertes Zink an komplexen Substraten präsentiert sich ebenfalls in interessanten Beispielen, wie z. B. bei der Totalsynthese

¹³⁰ a) Aerssens, M. H. P. J.; Brandsma, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 735. b) Aerssens, M. H. P. J.; van der Heiden, R.; Heus, M.; Brandsma, L. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 3421.

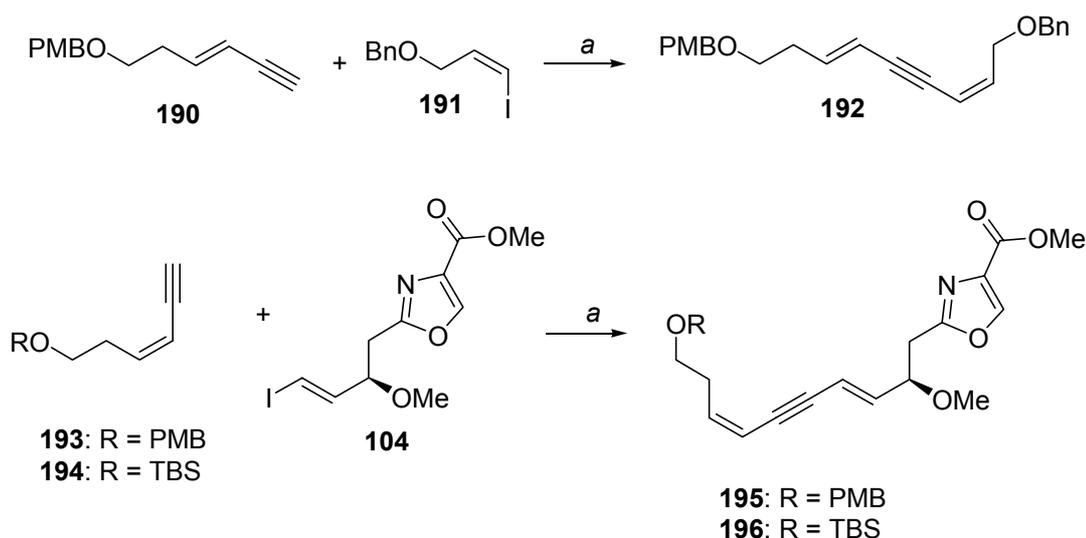
¹³¹ Boland, W.; Pantke, S. *J. Prakt. Chem.* **1994**, 336, 714.

¹³² Wender, P. A.; Hedge, S. G.; Hubbard, R. D.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4956.

¹³³ Nicolaou, K. C.; Ramphal, J. Y.; Petasis, N. A.; Serhan, C. N. *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1119 und Referenzen darin.

von Tartrolon B¹⁰⁵ oder der Synthese von Lipoxin B₄.¹³⁴ Das mittels Cu/Ag aktivierte Zn reduziert nicht einfache, unaktivierte Acetylene und lässt Alkohole, Ether, Ester und Ketone intakt.¹³⁵

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die *cis*-selektive Reduktion zunächst an recht einfachen Testsystemen untersucht werden. Dazu wurden das Dienin **192** und ein vereinfachtes Südhälftenmodellsystem **195** bzw. **196** aufgebaut. Die Synthese dieser Substrate erfolgte entsprechend **Schema 7.2**.



Schema 7.2 Synthese von Modellsystemen. Reaktionsbedingungen: a) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF, RT, 67%; b) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF, RT, 67% **192**, 81% **195**, 85% **196**.

Die Reduktion wurde bisher nur an Modellsystem **192** untersucht (**Tabelle 7.1**). Die Lindlar-Hydrierung führte zu einem untrennbaren Produktgemisch, in dem auch noch Startmaterial enthalten war (Eintrag 1). Die Reduktion der Verbindung mit aktiviertem Zink, einmal aktiviert durch die Zugabe von Dibromethan (Eintrag 2), ein anderes Mal durch zusätzliches Beifügen von LiBr und CuBr (Eintrag 3), blieb ergebnislos. Es wurde nur das Startmaterial zurückgewonnen. Vermutlich war bereits die Aktivierung des Zinks mit Dibromethan misslungen. Weitere Versuche konnten bisher aus Zeitmangel nicht durchgeführt werden.

¹³⁴ Alami, M.; Crousse, B.; Linstrumelle, G.; Mambu, L.; Larcheveque, M. *Tetrahedron Asym.* **1997**, *8*, 2949.

¹³⁵ Für die Anwendung dieser Reagenzkombination in der Synthese von Undecatetraenen siehe: Boland, W.; Schroer, N.; Sieler, C.; Feigel, M. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1025.

Tabelle 7.1 Erste Reduktionsversuche an Modellsystem 192.

Eintrag	Start-material	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	192	Lindlar-Katalysator, H ₂ , Chinolin, 1-Hexen Pentan/Toluol, 4 d, RT	nicht trennbares Produktgemisch + 192
2	192	Zn, BrCH ₂ CH ₂ Br, EtOH, 2 h, rf	192
3	192	Zn, BrCH ₂ CH ₂ Br, LiBr, CuBr, EtOH, 24 h, rf	192

8 Analoga

Neben der Totalsynthese einzelner Disorazole wurde schon früh die Darstellung von Derivaten mit in den Synthesepfad einbezogen. Aufgrund der konvergenten Synthesestrategie wäre es dann relativ leicht möglich, natürliche Fragmente gegen ihre nicht-natürlichen Analoga auszutauschen.

Dies geschah im Hinblick auf spätere SAR-Studien, und sollte dazu beitragen, für die biologische Aktivität relevante funktionelle Gruppen zu identifizieren. Da Disorazol A₁ selbst für eine direkte therapeutische Anwendung zu unselektiv ist (vgl. **Kapitel 1.4**) bietet sich so die Möglichkeit, die biologische Aktivität in geeigneter Weise zu modulieren. Strukturvereinfachungen sowie möglicherweise die Erhöhung der Stabilität sind dabei ebenfalls von Interesse.

Die Disorazole selbst – also die 28 weiteren Vertreter neben der Hauptkomponente Disorazol A₁ – repräsentieren schon ein Set von Analoga. Unter Berücksichtigung der an verschiedenen natürlichen Disorazolen getesteten biologischen Aktivität, kann man eine erste Abschätzung hinsichtlich der Relevanz bestimmter Gruppen vornehmen. So enthalten beispielsweise die fünf aktivsten Disorazol-Vertreter alle mindestens eine Epoxidfunktionalität, die immer zwischen C-9/C-10 in der nördlichen Hälfte positioniert ist.

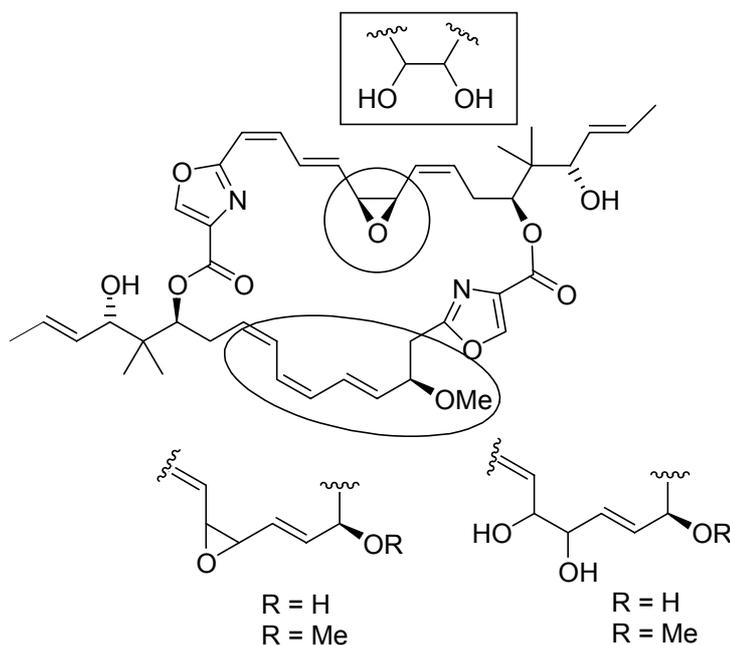


Abbildung 8.1 Möglicherweise für die biologische Aktivität wichtige Gruppierungen.

Ähnlich aktiv sind die Verbindungen, in denen an dieser Stelle eine Diol positioniert ist und die mit der Disorazol A₁ Südhalbe ein Dimer bilden. Etwa eine Größenordnung schlechter werden die Aktivitäten, wenn die Struktur der Südhalbe stark von jener von Disorazol A₁ abweicht, sei es durch die Anwesenheit eines Diols statt einer Doppelbindung, sei es durch eine veränderte Geometrie einer Doppelbindung oder sei

es durch das Fehlen der C-6'-Methoxy/Hydroxyfunktion und dem daraus resultierenden Vorhandensein einer weiteren Doppelbindung.¹⁹

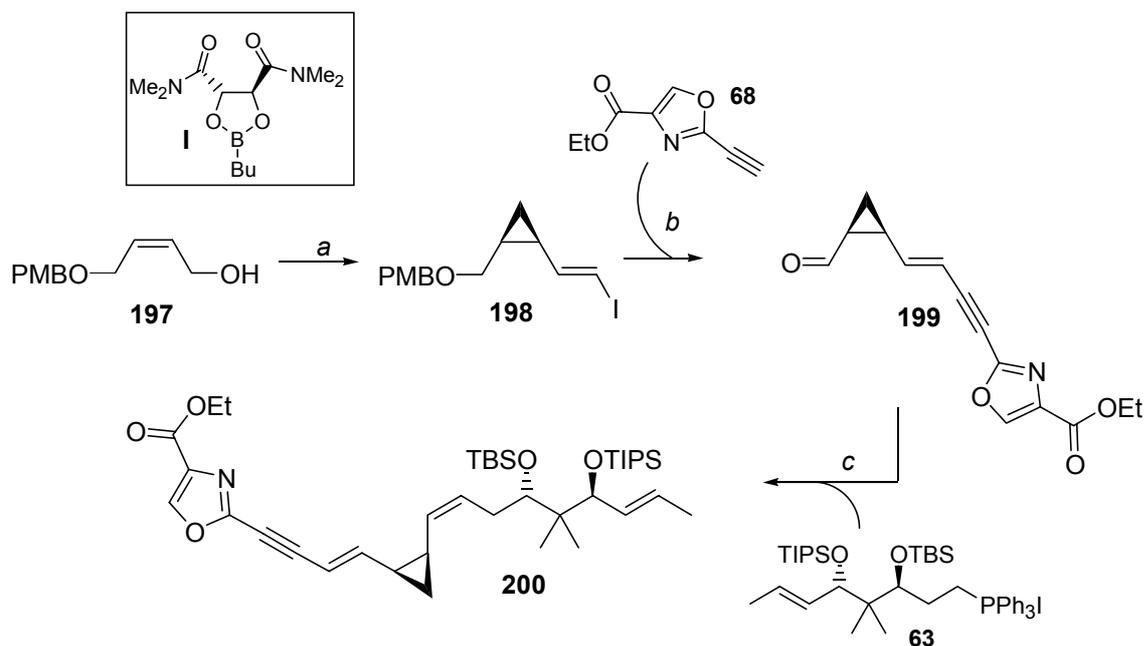
Abgesehen von der Struktur der Südhälfte scheint also das C-9/C-10-Epoxid bzw. -Diol eine wichtige Rolle für die Bioaktivität zu spielen.¹³⁶

In diesem Zusammenhang wurden im AK Hoffmann Synthesezugänge entwickelt, in denen das Epoxids durch isostere Gruppen (Cyclopropan, Aziridin) ersetzt wurde. Zu Beginn dieser Untersuchungen waren Kenntnisse über die Bioaktivität anderer Disorazole als die des A₁ noch nicht vorhanden.

8.1 Darstellung einer maskierten Disorazol A₁ Cyclopropyl Nordhälfte sowie eines C-8/C-11-Aziridinfragments

Angedacht war, das Epoxid zum einen gegen ein Cyclopropan, zum anderen gegen ein Aziridin auszutauschen. Ersteres sollte vor allen Dingen die räumlichen Eigenschaften des Epoxids imitieren ohne elektronische Wechselwirkungen eingehen zu können, letzteres dagegen würde die Möglichkeit besitzen, ein Wasserstoffbrückenakzeptor zu sein.

Die Darstellung des Cyclopropylbausteins ist in **Schema 8.1** dargestellt.¹³⁷



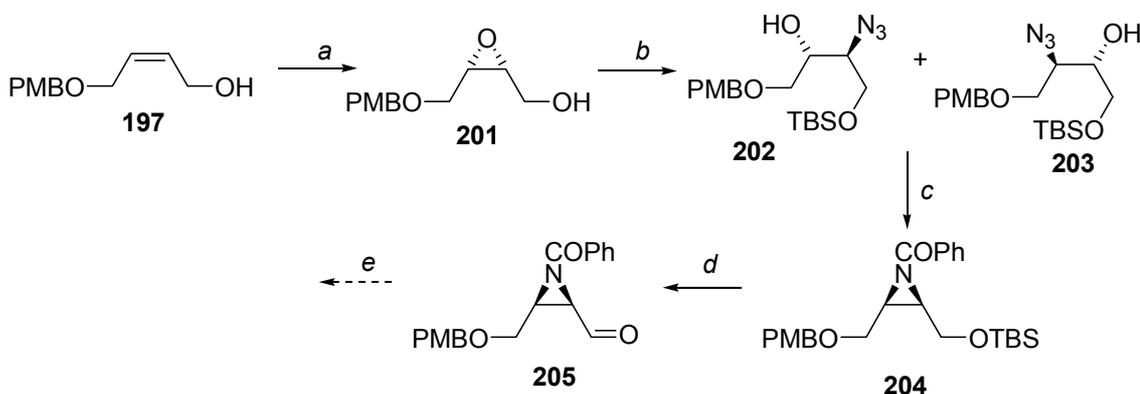
Schema 8.1 Darstellung einer maskierten Cyclopropylhälfte. Reaktionsbedingungen: a) 1. Et₂Zn, CH₂I₂, Dioxaborolan **I**, DCM, 0°C, 81%; 2. DMP, NaHCO₃, DCM, RT, 88%; 3. CrCl₂, CH₃I, THF, 0°C, 49%; b) 1. **68**, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF, RT; 2. DDQ, DCM/H₂O, RT; 3. DMP, NaHCO₃, DCM, RT, 35% ausgehend von **199**; c) **63**, LiHMDS, HMPA/THF 10:1, -78°C bis RT, 40%, Z/E 5:1.

¹³⁶ Die biologische Untersuchung von Disorazol C₁ war bisher nicht möglich und dementsprechend liegen keine Daten darüber vor, ob die Aktivität bei Abwesenheit eines Epoxids oder Diols erhalten bleibt.

¹³⁷ a) Haustedt, L.O.; Panicker, S. B.; Kleinert, M.; Hartung, I. V.; Eggert, U.; Niess, B.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6967. b) Kleinert, M. *Diplomarbeit*, Universität Hannover **2001**.

Die Synthese ging aus von mono-geschütztem *cis*-Butendiol **197**, das unter Charette-Bedingungen asymmetrisch cyclopropaniert wurde. Anschließende Oxidation und Takai-Reaktion lieferten das *E*-Vinylidiod **198**. Dieses wurde in einer Sonogashira-Reaktion mit dem Oxazolalkin **68** zu dem entsprechenden Enin-Fragment umgesetzt. Nach Entschützen der PMB-Gruppe und Oxidation zum Aldehyd **199** wurde dieser in einer *Z*-selektiven Wittig-Reaktion mit Phosphoniumsalz **63** zu dem maskierten Cyclopropyl-Analogon **200** der Disorazol A₁ Nordhälfte olefiniert.

Für das Aziridin-Fragment wurde von mono-PMB-geschütztem *cis*-Butendiol **197** (Schema 8.2) ausgegangen.¹³⁸ Das unter Sharpless-Bedingungen erhaltene Epoxid **201** wurde mit Natriumazid unselektiv zu den Regioisomeren **202** und **203** geöffnet. Diese wurden an der primären Hydroxyfunktion TBS-geschützt und nachfolgend unter Staudinger-Bedingungen zum Aziridin umgesetzt. Schützen, Entschützen und Oxidation führten schließlich zum Aldehyd **205**. Dessen Homologisierung zum *E*-Vinylidiod konnte bisher unter verschiedenen Bedingungen nicht erreicht werden.

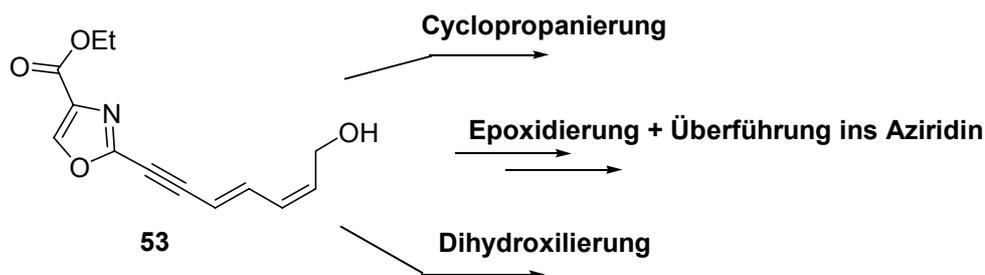


Schema 8.2 Darstellung eines C-8/C-11-Aziridin-Fragments **205**.¹³⁸

Reaktionsbedingungen: a) (-)-DET, Ti(Oi-Pr)₄, *t*-BuOOH, MS 3 Å, DCM, 0°C, 86%; b) 1. NaN₃, NH₄Cl, EtOH, rf; 2. TBSCl, Et₃N, DMAP, DCM, 0°C, 80% (2 Stufen); c) 1. PPh₃, Toluol, rf; 2. PhCOCl, Et₃N, Toluol, 0°C bis RT, 72% (2 Stufen); d) 1. TBAF, THF, 0°C, 72%; 2. DMP, NaHCO₃, DCM, RT, 73%; e) Ohira-Bestmann-Reagenz, K₂CO₃.

Berücksichtigt man die Schwierigkeiten beim Aufbau des Vinylidiods und die erwarteten Schwierigkeiten bei der danach auszuführenden Sonogashira-Reaktion (geringe Ausbeute der Sonogashira-Kupplung zwischen Oxazolalkin **62** und Epoxidfragment **34**), wäre es vielleicht günstiger, die aza-analoge Verbindung ebenfalls ausgehend von Fragment **53** darzustellen. Auch die Cyclopropanierung und möglicherweise sogar eine Dihydroxilierung könnte man ausgehend von diesem Fragment andenken (Schema 8.3).

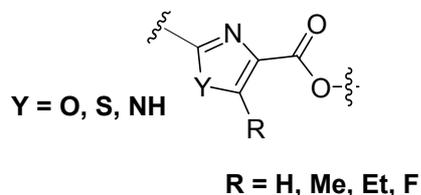
¹³⁸ Panicker, S. B., *Unveröffentlichte Ergebnisse*, Universität Hannover 2002.



Schema 8.3 Alternativer Zugang zu maskierten Nordhälften-Analoga.

8.2 Derivatisierung des Heterocyclus

Ein weiterer, äußerst interessanter Ansatzpunkt für die Derivatisierung bietet der Heterocyclus. Ist dieses Strukturmerkmal in Naturstoffen vorhanden, ist es nicht selten an der Bioaktivität insofern beteiligt, als dass es durch π - π -Wechselwirkungen mit seinem Target interagiert.²⁶ Ein schönes Beispiel für die Fähigkeit zur π - π -Wechsel-

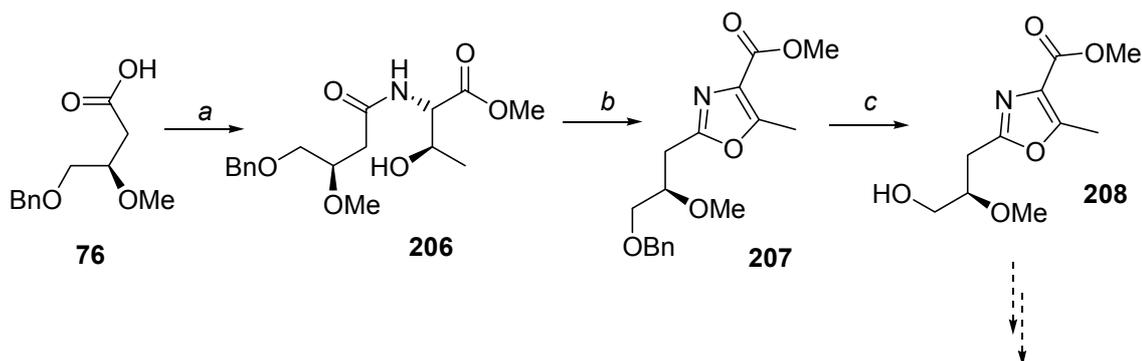


wirkung zeigt sich in der Stapelung des Oxazol-BT-Sulfons im Kristall (siehe **Kapitel 4.3.2**, **Abbildung 4.1**).

Durch den Einbau anderer Heterocyclus anstelle des 2,4-disubstituierten Oxazols können sowohl die elektronischen Eigenschaften des Aromaten, z. B. im Fall eines Thiazols oder Imidazols, wie auch die sterischen Eigenschaften (5-methyliertes Oxazol) geändert werden.

Erste Ansätze zum Aufbau anderer Heterocyclus als das 2,4-disubstituierte Oxazol im Zuge der C-1/C-7-Fragmentsynthese wurden im Rahmen dieser Arbeit untersucht. Wie in **Kapitel 4.1** erläutert, erfolgte die Synthese des 2,4-disubstituierten Oxazols biomimetisch durch Heterocyclisierung/Oxidation des korrespondierenden Hydroxyamids. Eine ähnliche Strategie wurde für den Aufbau eines 5-methylierten Oxazols gewählt, das aus einem von Threoninmethylester abgeleitetem Hydroxyamid dargestellt werden sollte (**Schema 8.4**). Die biomimetische Sequenz aus Cyclisierung/Oxidation war an diesem Substrat nicht möglich, da bei Behandlung des Hydroxyamids **206** mit DAST nur Eliminierung zu beobachten ist.¹³⁹

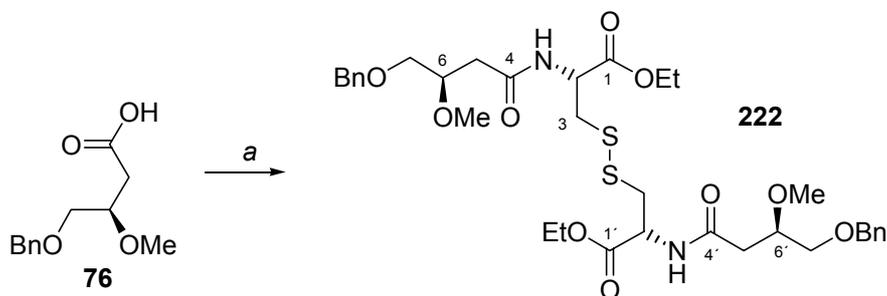
¹³⁹ Lafargue, P.; Guenot, P.; Lellouche, J.-P. *Heterocycles* **1995**, *41*, 947.



Schema 8.4 Darstellung eines 2,4,5-trisubstituierten Oxazols. Reaktionsbedingungen: a) EDCI, ThreoOMe-HCl, Et₃N, DMAP, DCM, RT, 90%; b) 1. DMP, DCM, 0°C bis RT, 73%; 2. PPh₃, I₂, Et₃N, THF, -78°C bis RT, 62%; c) H₂ (1 atm), Pd/C, EtOH, quant.

Der Aufbau des Hydroxyamids **206** gelang EDCI-vermittelt in 90%. Für die nachfolgende Cyclisierung wurde die Hydroxyfunktion zunächst mit dem Dess-Martin-Periodinan zum Keton oxidiert, gefolgt von der Behandlung des Ketons mit I₂, PPh₃ und Et₃N. Die Cyclisierung lieferte das 2,4,5-trisubstituierten Oxazol **207**.¹⁴⁰ Debenzylierung in einer H₂-Atmosphäre führte zum primären Alkohol **208**.

Die Sequenz aus Amidbildung und Cyclisierung/Oxidation ließ sich nicht ohne weiteres auf die Darstellung eines Thiazols übertragen. Bei dem Versuch, mit Verbindung **76** ein *N*-acylierten Cysteinethylester zu synthetisieren, wurde nur das bisacylierte Cystinderivat **222** in 49% Ausbeute erhalten (**Schema 8.5**).

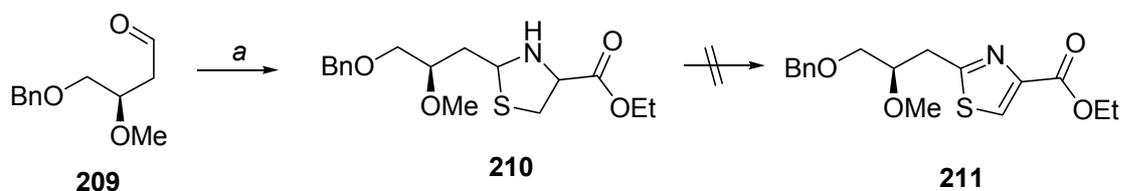


Schema 8.5 Darstellung des bisacylierten Cystinderivats **222**. Reaktionsbedingungen: a) CystOEt-HCl, IBCF, NMM, THF, -25°C bis RT, 49%.

Stattdessen wurde durch Reaktion des Aldehyds **209** mit Cysteinethylester das Thiazolidin **210** generiert, das durch MnO₂ zum Thiazol **211** oxidiert werden sollte (**Schema 8.6**).¹⁴¹

¹⁴⁰ a) Wipf, P.; Miller, C. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3604. b) Plant, A.; Stieber, F.; Scherkenbeck, J.; Lösel, P.; Dyker, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3427.

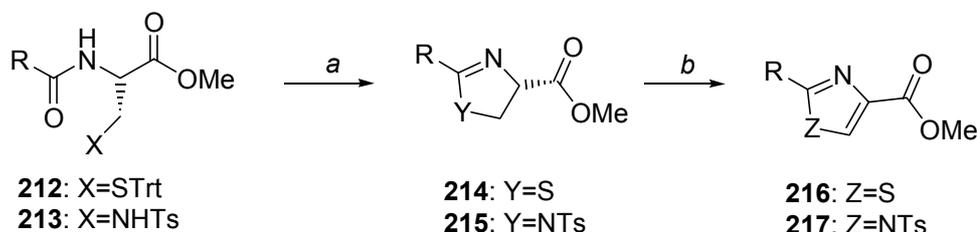
¹⁴¹ Sugiyama, H.; Yokokawa, F.; Shioiri, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2149.



Scheme 8.6 Darstellung eines Thiazolidins. Reaktionsbedingungen: a) CystOEt·HCl, Et₃N, Toluol, 0°C bis RT, 81%.

Trotz eines großen Überschusses an aktiviertem MnO₂ fand keine Reaktion statt, es konnte nur Startmaterial reisoliert werden.

Eine aktuelle Veröffentlichung berichtet von einer Methode, mit der geschützte Cystein-*N*-Amide durch Ph₃PO/Tf₂O unter gleichzeitigem Entfernen der Schwefel-Schutzgruppe zu Thiazolinen cyclodehydratisiert werden.¹⁴² Diese können dann mittels DBU/BrCCl₃ zum Thiazol oxidiert werden.

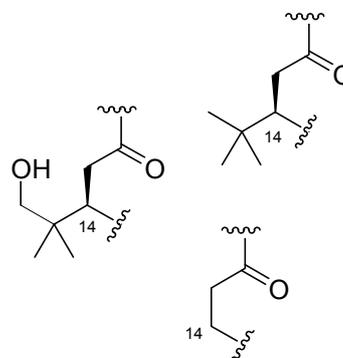


Scheme 8.7 Darstellung 2,4-disubstituierter Thiazole und Imidazole. Reaktionsbedingungen: a) Ph₃PO (3.0 eq.), Tf₂O (1.5 eq.), DCM, 0°C; b) BrCCl₃, DBU, DCM.

Gleiches gilt für die Synthese von Imidazolen, die aus *N*-acylierten β-Amino-α-Aminoestern nach eben dieser Sequenz hergestellt werden können. Diese Methode scheint vielversprechend und auch auf die Synthese analoger C-1/C-7-Fragmente anwendbar zu sein.

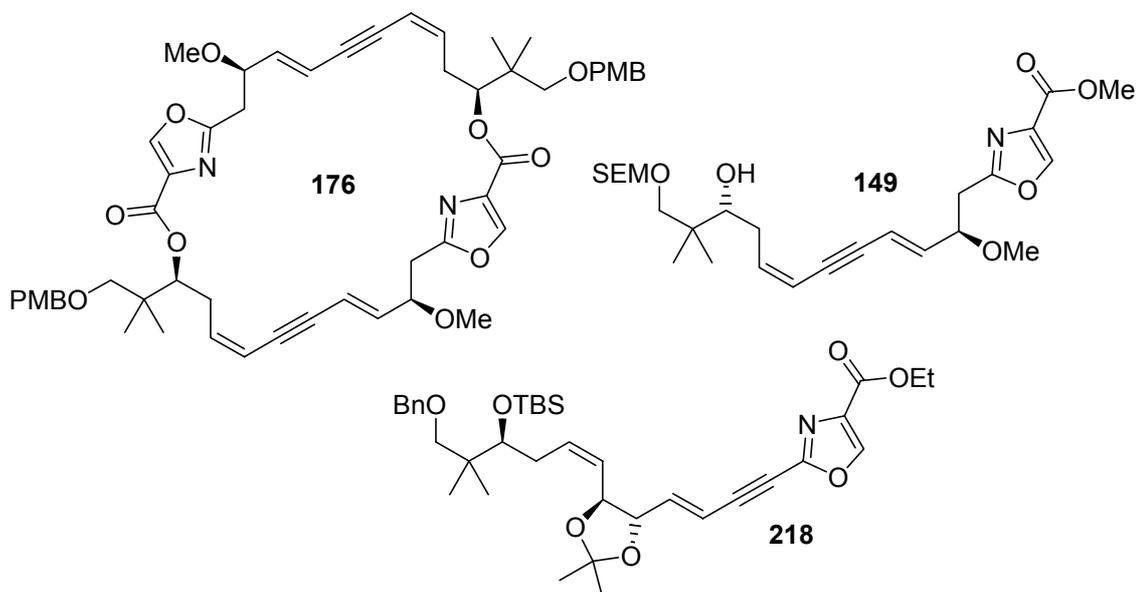
8.3 Modifikationen der Seitenkette

Die Seitenkette (C-15/C-19) bietet sich ebenfalls für die Derivatisierung an. Modifikationen sind durch geeignete Wahl des Startmaterials gut durchführbar und können den Syntheseweg durch Reduktion der Zahl der Stereozentren signifikant verkürzen. Wie in **Kapitel 6.2** vorgestellt, wurden im Zusammenhang mit Modellstudien zum Aufbau des Makrocyclus verkürzte (*14S*)- und (*14R*)-Dehydromonomere bzw. ein verkürztes (*14S*)-Didehydrodimer **176** synthetisiert. L. O. Haustedt hatte in



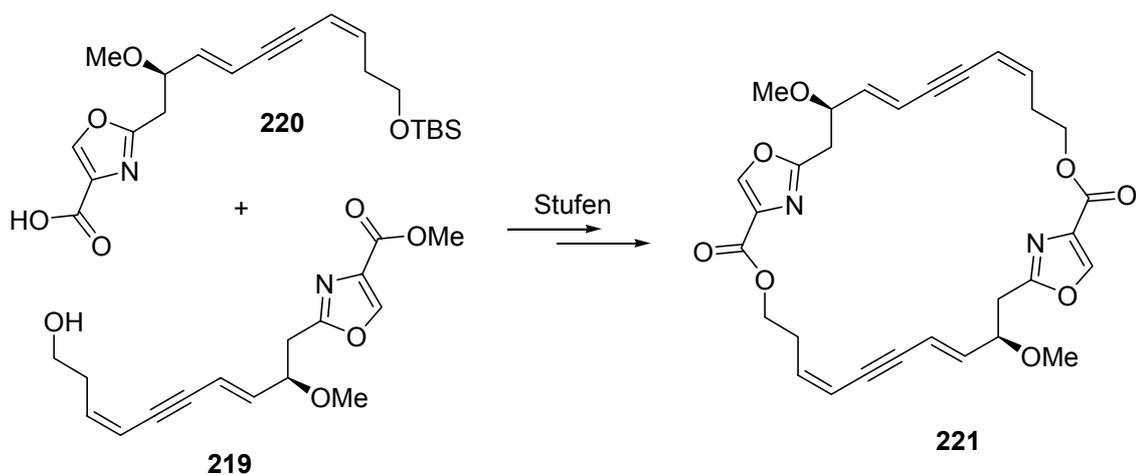
¹⁴² You, S.-L.; Kelly, J. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1681. b) You, S.-L.; Razavi, H.; Kelly, J. W. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 87.

seiner Dissertation eine verkürzte und maskierte Disorazol D₁-Nordhälfte **218** aufgebaut (Schema 8.8).⁴⁷



Schema 8.8 Verbindungen mit verkürzter Seitenkette.

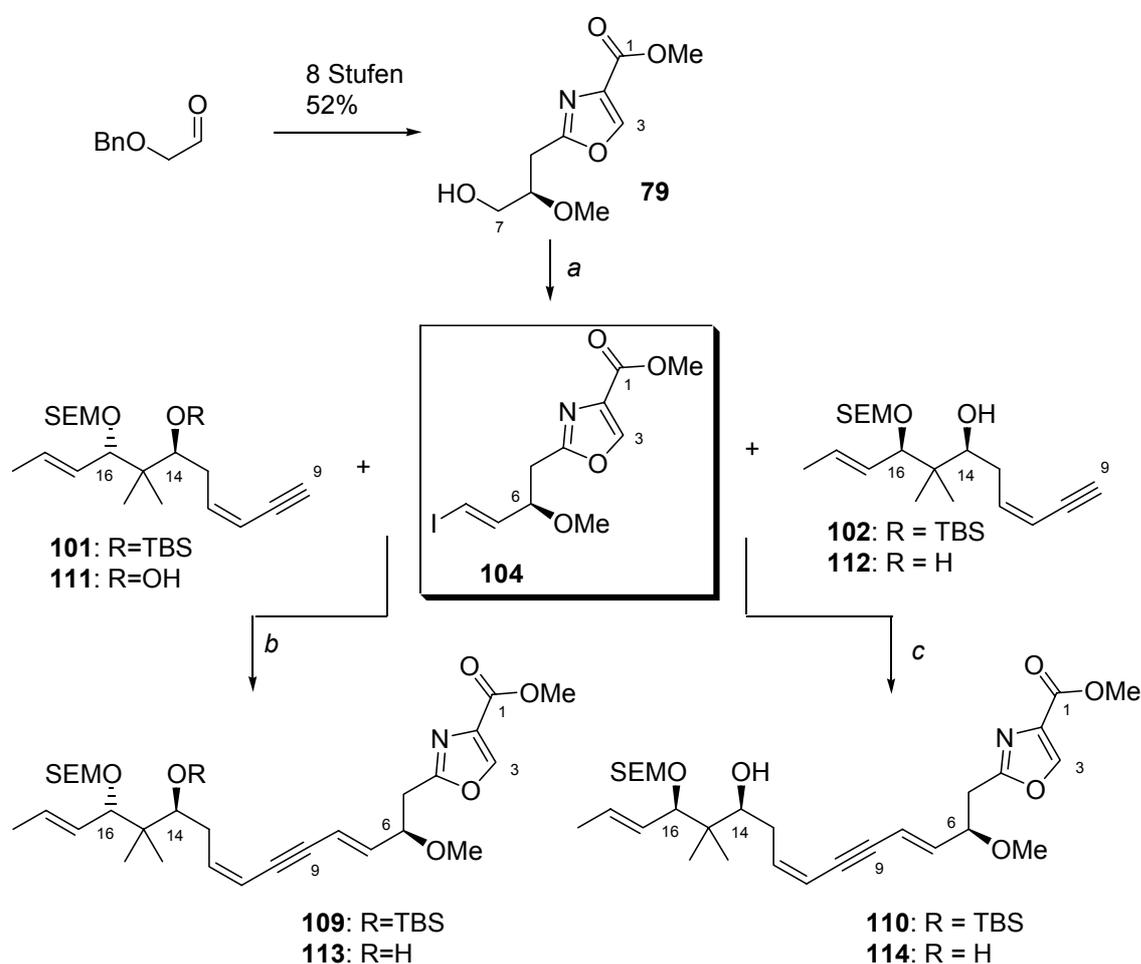
Eine weitere Vereinfachung würde der Ersatz der Seitenkette durch einen einfachen *t*-Butylrest darstellen. In letzter Konsequenz ist der vollständige Verzicht auf eine Substitution an C-14 denkbar. Hierbei könnte die Frage beantwortet werden, ob das quartäre Kohlenstoffatom in Nachbarschaft zur Esterfunktionalität den Makrocyclus in eine bestimmte Konformation zwingt, die für die biologische Aktivität unbedingt erforderlich ist. Um das zu überprüfen, könnte man zwei der in Kapitel 7.2 vorgestellten Hälften **219** und **220** cyclodimerisieren (Schema 8.9).



Schema 8.9 Aufbau eines Makrobislactons ohne Seitenkette.

9 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde die Synthese eines natürlichen, maskierten Disorazol C₁ Cyclodimers erreicht. Dazu war zunächst eine leistungsfähige Synthese eines kupplungsfähigen C-1/C-8-Oxazolfragments **104** entwickelt worden (11 Stufen, 34% Aubeute, **Schema 9.1**). Schlüsselschritte dabei waren die Keck-Allylierung von Benzyloxyacetaldehyd sowie eine Sequenz aus DAST-vermittelter Cyclodehydratisierung eines Hydroxyamids und nachfolgende Oxidation zum Aufbau des 2,4-disubstituierten Oxazols. Die Darstellung eines Oxazolalkins aus dem Alkohol **79** war im Eintopfverfahren möglich und lieferte das Alkin in 75% Ausbeute. Aus diesem konnte der kupplungsfähige Baustein **104** *E*-selektiv aufgebaut werden.



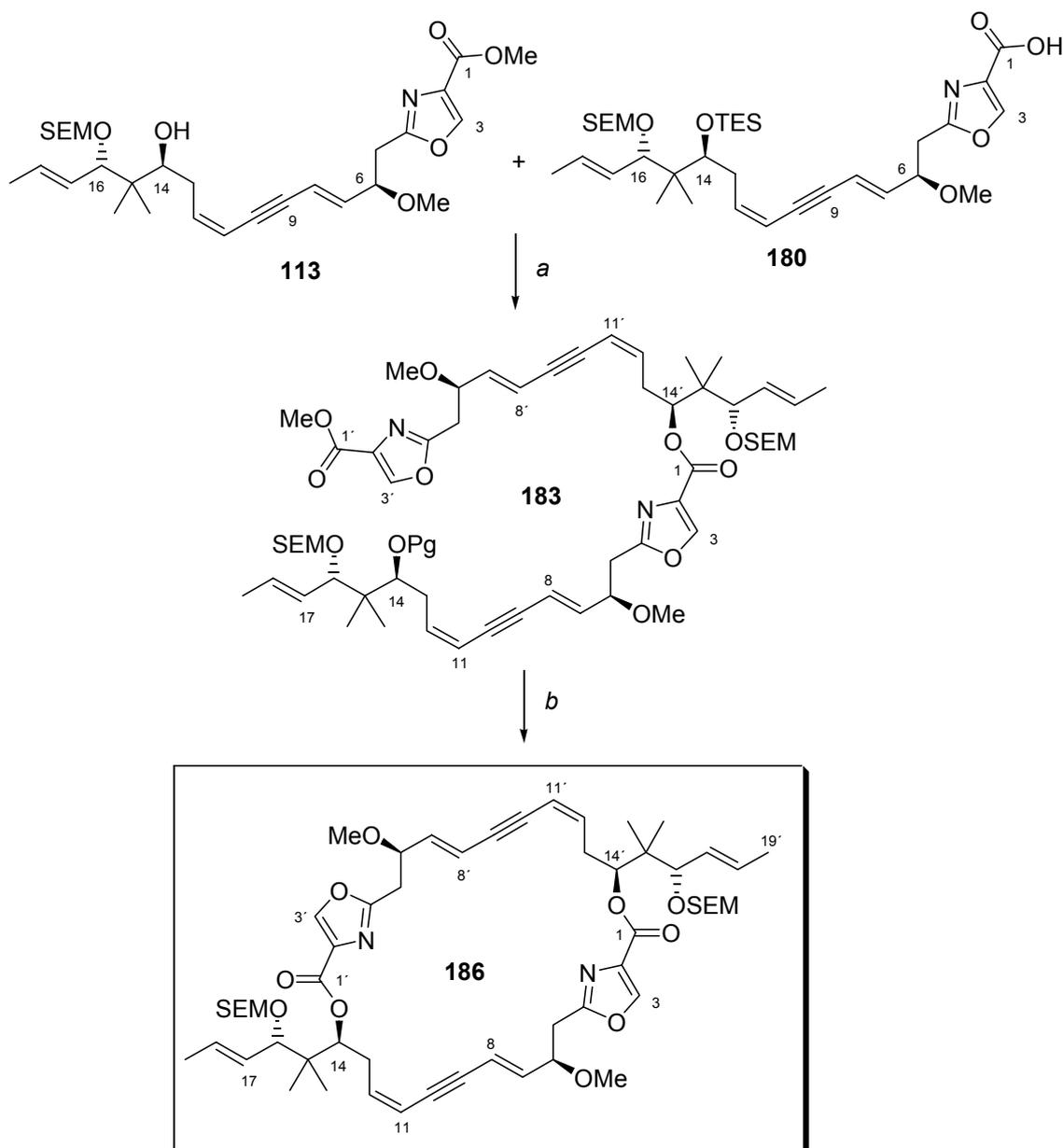
Schema 9.1 Synthese maskierter natürlicher und nicht-natürlicher Hälften von Disorazol C₁.

Reaktionsbedingungen: a) 1. (ClCO)₂, Et₃N, DMSO/DCM, -78°C bis -40°C; dann: Ohira-Bestmann-Reagenz, K₂CO₃, MeOH, 0°C bis RT, 75% ausgehend von **77**; 2. *n*-Bu₃SnH, Pd(PPh₃)₄, THF, RT; dann: I₂, 0°C, 77-88%, *E*-selektiv; b) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF, RT, 77% **109** bzw. 89% **113**; c) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF, RT, 71% **110**, 85% **114**.

Dieses Oxazolfragment **104** lieferte durch Kupplung mit entsprechenden C-9/C-19-Fragmenten sowohl eine natürliche maskierte wie auch eine nicht-natürliche maskierte

Hälfte von Disorazol C₁ (**109** und **113** bzw. **110** und **114**). Diese dargestellte Hälfte entspricht darüber hinaus der Südhälfte der Disorazole A₁ und D₁.

Umfangreiche Veresterungsstudien ermöglichten die Synthese des Dimers **183** in guter Ausbeute. Weitere Transformationen an dieser komplexen Verbindung resultierten schließlich in der Darstellung des Didehydromimers **186** (Schema 9.2).



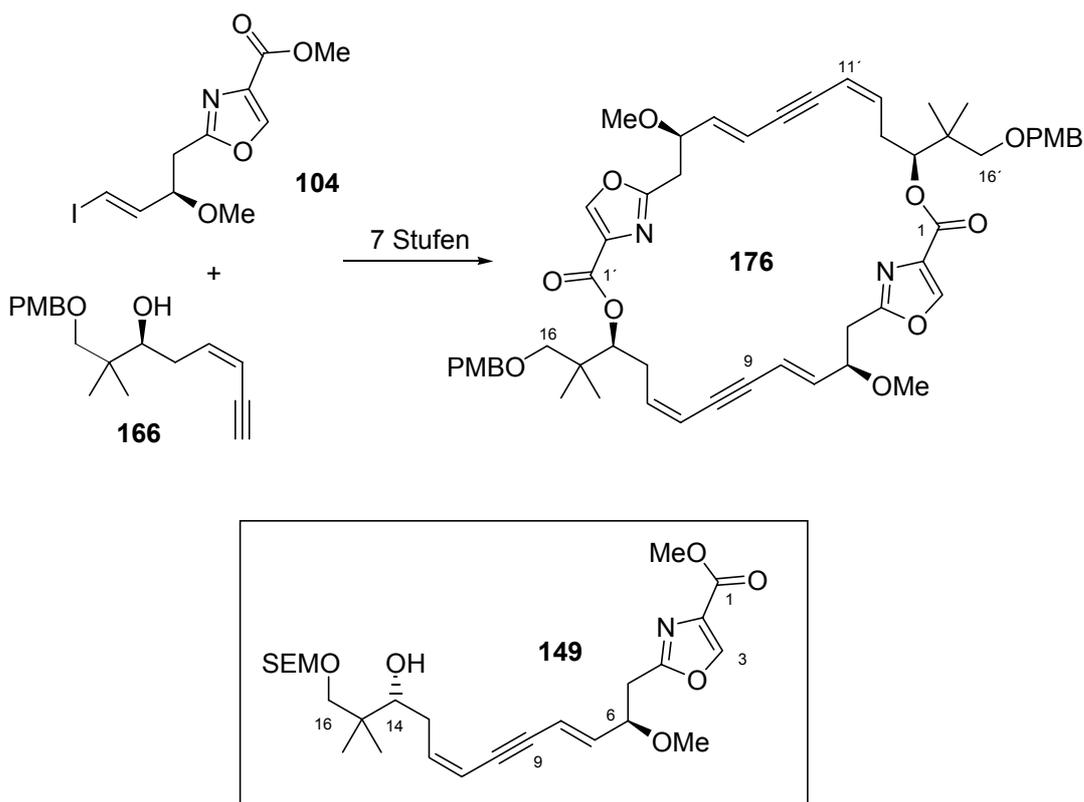
Schema 9.2 Synthese eines natürlichen geschützten Disorazol C₁ Didehydromimers. Reaktionsbedingungen: a) **180**, Cl₃C₆H₂COCl (3.5 eq.), Et₃N (3.8 eq.), Toluol, RT; dann **113**, DMAP (3.0 eq.), Toluol, 40°C, 70%; b) 1. TBAF, AcOH/H₂O (1:1), THF, RT, 87%; 2. Ba(OH)₂, H₂O, MeOH, THF, RT, quant.; 2. Cl₃C₆H₂COCl, Et₃N, DMAP, Toluol, 40°C, 31%.

Im Zuge der synthetischen Arbeiten konnte das im Kontext der Positionierung der Dreifachbindung in der Nord/Südhälfte aufgestellte theoretische Konzept¹⁴³ prinzipiell

¹⁴³ Hartung, I. V.; Niess, B.; Haustedt, L. O.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3239.

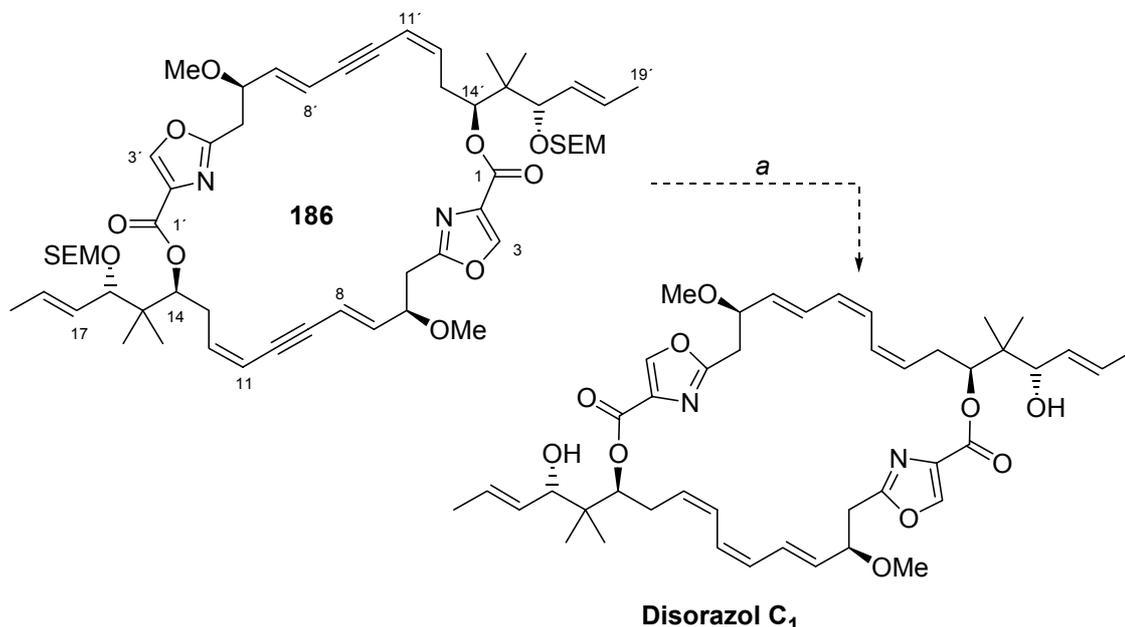
bestätigt werden, auch wenn eine *one step*-Cyclodimerisierung mit der natürlichen und nicht-natürlichen maskierten Nord/Südhälfte unter den angewendeten Bedingungen nicht möglich war (siehe **Kapitel 5**).

Neben einem natürlichen und einem nicht-natürlichen Disorazol C₁ Didehydrodimer wurde durch Kupplung des C-1/C-8-Oxazolfragments **104** mit einem verkürzten C-9/C-16-Baustein **166** ein Zugang zu einem Analogon mit verkürzter Seitenkette gefunden (**Schema 9.3**, siehe auch **Kapitel 6.1**). Es konnte auch eine verkürzte Hälfte **149** mit nicht natürlicher Konfiguration an C-14 synthetisiert werden.



Schema 9.3 Vereinfachte maskierte Analoga.

Die nächsten umzusetzenden Stufen umfassen die Freilegung der C-16-Hydroxyfunktion und die *cis*-selektive Reduktion der Dreifachbindung im Dehydrodimer **186**, um das vollständig funktionalisierte Disorazol C₁ zu erhalten.



Schema 9.4 Endgame. Mögliche Reaktionsbedingungen: a) 1. MgBr₂, Et₂O/CH₃NO₂; 2. Lindlar-Hydrierung.¹⁴⁴

Daneben erfordert die Makrobislactonisierung noch intensive Optimierungsarbeit, um die bisher erhaltene Ausbeute von 35% zu steigern.

Angestrebt werden sollte eine Übertragung der entwickelten Veresterungsbedingungen auf die Kupplung der Südhälfte mit der Nordhälfte von Disorazol A₁ und/oder D₁, wobei allerdings zuvor die Problematik der selektiven Entschützung der C-14-TBS-Gruppe in Gegenwart des Triisopropylsilylethers an C-16 zu lösen wäre.¹⁴⁵

Die Entschützung des Analogons **176** (Schema 9.3) mit verkürzter Seitenkette wäre ein weiteres Ziel. Einbringen der korrespondierenden Bishydroxy-Verbindung selbst in SAR-Studien wäre ebenso interessant wie das Einbringen eines Makrocyclus, der nach der *cis*-selektiven Reduktion der Dreifachbindung das *Z,Z,E*-Trien enthält.

Desweiteren wäre eine Variation der Oxazolringe mit verschiedenen Heteroatomen oder Substitutionsmustern möglich (vgl. dazu **Kapitel 8**).

¹⁴⁴ Siehe Referenz 32. Mit der Entschützung der SEM-Gruppen und sich anschließender Reduktion der Dreifachbindungen konvergiert man auf die Route von Wipf *et al.*, so dass auf diesem Weg eine formale Totalsynthese von Disorazol C₁ erreicht würde.

¹⁴⁵ Vgl. dazu die Dissertation von I. V. Hartung.

10 Experimenteller Teil

10.1 Vorbemerkungen zu den Reaktionsvorschriften

Alle luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in ausgeheizten Apparaturen in einer Stickstoff- bzw. Argonatmosphäre durchgeführt. Alle kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt, es sei denn, es ist anders vermerkt. Es wurden vordestillierte bzw. absolutierte Lösungsmittel verwendet, wobei Cyclohexan und MTB-Ether über $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{KOH}$, MeOH über $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{KOH}/\text{Citronensäure}$, THF und Et_2O über Na/Benzophenon, DCM und DMF über CaH_2 und Toluol über Na abdestilliert wurden. Darüber hinaus wurden Acetonitril und MeOH von der Firma Roth im HPLC-Grad erworben und ohne weitere Reinigung für Reaktionen eingesetzt.

Für Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Firma T. J. Barker in der Korngröße 40-60 μm , Porendurchmesser 60Å verwendet. Analytische Dünnschichtchromatographie wurde auf DC-Alufolien Kieselgel 60F₂₅₄ der Firma Merck durchgeführt. Die Detektion erfolgte mit Hilfe einer UV-Lampe ($\lambda = 254 \text{ nm}$) und diverser Färbereagenzien, wobei überwiegend Cer- und KMnO_4 -Lsg. verwendet wurden.

10.2 Vorbemerkungen zu den physikalischen Daten

¹H-NMR-Spektroskopie erfolgte an den Geräten WP-200 SY, AM-400 und AM-500 der Firma Bruker. Lösungsmittel war in der Regel CDCl_3 mit Tetramethylsilan als internen Standard. Bei Fehlen des internen Standards wurden die Signale auf das Lösungsmittelsignal geeicht ($\text{CDCl}_3 = 7.26$). Die chemische Verschiebung ist in ppm auf einer δ -Skala angegeben. Die Kopplungskonstanten J sind in Hz angegeben. Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt gekennzeichnet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qui = Quintett, m = Multipllett, b = breit.

¹³C-NMR-Spektroskopie wurde an den oben genannten Geräten bei 50, 100 bzw. 125 MHz durchgeführt. Die Spektren wurden auf CDCl_3 ($\delta = 77.00$) kalibriert. C-H-Kopplungen wurden durch Breitbandeinstrahlung unterdrückt. Durch DEPT-Experimente bzw. im Fall des WP-200 SY durch APT-Experimente wurden primäre, sekundäre, tertiäre und quartäre Kohlenstoffatome zugeordnet. In Einzelfällen wurden 2-D-Korrelationsexperimente durchgeführt. ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Signale wurden weitestgehend den Atomlagen zugeordnet, wobei sich die **Zählweise** einheitlich an der Disorazol-Zählweise orientiert.

Massenspektren wurden mit den Geräten Finnigan MAT 312 und Autospec der Firma VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen. Die Messtemperatur ist jeweils angegeben. Aufgeführt sind die m/z -Verhältnisse inklusive der jeweiligen Intensität in Prozent bezogen auf den Basispeak. Massenspektren nach der ESI-Methode wurden mit dem Micromass LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen.

Infrarotspektren wurden mit einem Elektrophotometer Perkin Elmer 580 aufgenommen. Die Proben wurden für die Golden Gate ATR Methode pur verwendet. Die Bandenlage ist in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben, die Bandenform wird wie folgt charakterisiert: s = stark, m = mittel, w = schwach, b = breit.

Drehwerte wurden an dem Polarimeter Perkin-Elmer 341 gemessen. Zur Messung wurde eine 1 dm Küvette verwendet. Konzentrationen sind in g/100 mL angegeben.

Gaschromatogramme wurden mit einem HP 6890-II der Firma Hewlett-Packard mit einer Optima-5-Kapillarsäule (30 m x 0.25 mm, Macherey-Nagel) und Flammenionisator gemessen. Als Trägergas wurde N₂ verwendet. **Chirale Gaschromatogramme** wurden mit einem HP 5890-II der Firma Hewlett-Packard und einer chiralen Säule (β -Hydrodex pm, 50 m x 0.25 mm) der Firma Macherey-Nagel aufgenommen.

Röntgenstrukturanalysen wurden mit Hilfe eines STOE_IPDS_Vierkreis-Diffraktometers mit MoK α -Strahlung ($\lambda = 71.073$ pm, Graphit-Monochromator) bei den angegebenen Temperaturen durchgeführt. Die Strukturen wurden mittels direkter Methode ermittelt (SHELXS-86),¹ wodurch der größte Teil der Nichtwasserstoffatome lokalisiert werden konnte. Durch Differenzfourieranalyse konnte die Lage der restlichen Nichtwasserstoffatome ermittelt werden. Das erhaltene vorläufige Strukturmodell wurde im Vollmatrix-LSQ-Verfahren² anisotrop verfeinert. Die Wasserstoffatome wurden in geometrisch idealisierten Positionen berechnet und in die Verfeinerung mit einem gemeinsamen isotropen Temperaturfaktor einbezogen.

10.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV1: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Sonogashira-Kupplung

PdCl₂(PPh₃)₂ und CuI werden in einem ausgeheizten und mit Argon gespülten Zweihalskolben in DMF³ gelöst und für 10 min bei RT gerührt. Das Vinyljodid in DMF sowie Et₃N werden zugegeben und es wird weitere 10 min bei RT gerührt. Schließlich gibt man die Enin-Komponente in DMF dazu und rührt bei RT, bis laut DC vollständiger Umsatz zu verzeichnen ist. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit ges. NH₄Cl-Lsg. gequenchet. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird abrotiert und der Rückstand einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen.

AVV2: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Verseifung

Der zu verseifende Methylester wird in THF (0.05-0.15M) gelöst und bei RT langsam mit einer LiOH-Lsg. (1M in H₂O) versetzt. Die Reaktion wird bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung so lange mit 1N HCl angesäuert bis ein pH-Wert von 2-3 erreicht ist. Es wird MTB-Ether zugegeben und nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase 6x mit MTB-Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird evaporiert und das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

¹ Sheldrick, G. M. SHELXS-86, ein Programm zur Lösung von Kristallstrukturen, Göttingen **1986**.

² Sheldrick, G. M. SHELX-93, ein Programm zur Verfeinerung von Kristallstrukturen, Göttingen **1993**.

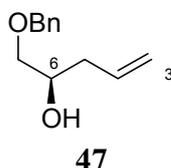
³ Das DMF wurde vor seiner Verwendung durch Durchleiten von Ar entgast.

AVV3: Ansetzen der Ba(OH)₂-Lösung

315 mg Ba(OH)₂ werden mit 2 mL H₂O und 3 mL MeOH versetzt und so lange geschüttelt bis kein Feststoff mehr in Lösung geht. Man lässt den Feststoff absitzen und verwendet für die Reaktion die überstehende Lösung.

Versuche zu Kapitel 4.2

Homoallylalkohol 47



In einem Zweihalskolben werden 12 g Molsieb (4Å) und 962 mg *R*-BINOL (3.37 mmol, 0.1 eq.) in 27 mL DCM suspendiert. Hierzu werden 956 mg $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (3.37 mmol, 0.1 eq.) in 3 mL DCM getropft, wobei sich die Suspension orange verfärbt. Es wird für 1 h unter Rückfluss erhitzt, wonach die Mischung eine rotbraune Farbe angenommen hat. Zur abgekühlten Suspension werden bei RT nacheinander 5.05 g Benzoyloxyacetaldehyd (33.65 mmol, 1.0 eq.) in 5 mL DCM, 4.15 mL $\text{B}(\text{OMe})_3$ (37.02 mmol, 1.1 eq.) und zuletzt 11.5 mL Allyltributylstannan (37.02 mmol, 1.1 eq.) zugetropft. Es wird für 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Molsieb abfiltriert und die Reaktionslösung 1.5 h mit 100 mL NaHCO_3 -Lsg. gerührt. Nachfolgend werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase wird 3x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel wird evaporiert und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/Aceton 9:1).

Ausbeute: 4.72 g (72 %), farbloses Öl
MW 192.25 g/mol $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$

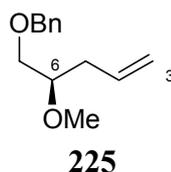
Drehwert: $\alpha_{\text{D}}^{20} = -2.3^\circ$ ($c = 1.03$, CHCl_3)
 $\alpha_{\text{D}}^{20} = +4.4^\circ$ ($c = 1.26$, EtOH)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3 , TMS)
7.38-7.27 (m, 5H, Ph); 5.82 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 7.1$ Hz, 1H, H-4); 5.11 (ddt, $J = 17.1, 1.8, 1.5$, 1H, H_a -3); 5.09 (ddt, $J = 10.2, 2.1, 1.1$ Hz, 1H, H_b -3); 4.55 (s, 2H, PhCH_2); 3.91-3.85 (m, 1H, H-6); 3.51 (dd, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1H, H_a -7); 3.38 (dd, $J = 9.5, 7.4$ Hz, 1H, H_b -7); 2.39 (b, 1H, OH); 2.28-2.24 (m, 2H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3 , TMS)
138.02 (C_q , Ph); 134.25 (CH, C-4); 128.47, 127.74 (CH, Ph); 127.79 (CH, Ph); 117.68 (CH_2 , C-3); 73.92 (CH_2 , PhCH_2); 73.41 (CH_2 , C-7); 69.75 (CH, C-6); 37.92 (CH_2 , C-5).

IR: (GG/ATR)
3410 (b, w); 3030 (w); 2860 (m); 1641 (w); 1496 (w); 1453 (m); 1364 (w); 1206 (w); 1090 (s, b); 994 (m); 913 (s); 735 (s); 697 (s); 607 (m).

- MS-MAT:** (RT)
192 (M^+ ; 2.5), 174 (3.1), 151 (3.1), 132 (1.9), 121 (4.1), 107 (10.5), 91 (100.0), 77 (4.5), 65 (10.8).
- HR-MS:** $C_{12}H_{16}O_2 = M^+$
berechnet: 192.1142; *gefunden:* 192.1150.

Methylether 225

Zu 1.39 g NaH (60%ige Suspension in Öl, 34.79 mmol, 1.5 eq.), in 57 mL abs. THF suspendiert, werden langsam 4.45 g Homoallylalkohol **47** (23.19 mmol, 1.0 eq.) in 20 mL THF zugetropft. Es wird für 3 h bei RT gerührt. Anschließend werden 4.3 mL MeI (69.57 mmol, 3.0 eq.) zugetropft und es wird für weitere 4 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung vorsichtig mit H_2O gequench und mit MTB-Ether verdünnt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase 3x mit MTB-Ether ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird evaporiert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTBE 5:1).

Ausbeute: 4.36 g (91 %), farbloses Öl
MW 206.28 g/mol $C_{13}H_{18}O_2$

Drehwert: $\alpha_D^{20} = +2.9^\circ$ ($c = 1.02$, $CHCl_3$)

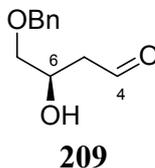
1H -NMR: (400 MHz, $CDCl_3$, TMS)
7.35-7.25 (m, 5H, Ph); 5.80 (ddt, $J = 17.2, 10.1, 7.0$ Hz, 1H, H-4); 5.08 (ddt, $J = 17.1, 2.1, 1.4$ Hz, 1H, H_a -3); 5.05 (ddt, $J = 10.1, 2.1, 1.1$ Hz, 1H, H_b -3); 4.55 (s, 2H, $PhCH_2$); 3.53-3.49 (m, 2H, H-7); 3.46-3.43 (m, 1H, H-6); 3.43 (s, 3H, OCH_3); 2.39-2.27 (m, 2H, H-5).

^{13}C -NMR: (100 MHz, $CDCl_3$, TMS)
138.34 (C_q , Ph); 134.48 (CH, C-4); 128.37, 127.66 (CH, Ph); 127.59 (CH, Ph); 117.17 (CH_2 , C-3); 79.67 (CH, C-6); 73.40 (CH_2 , $PhCH_2$); 71.53 (CH_2 , C-7), 57.49 (CH_3 , OCH_3); 35.70 (CH_2 , C-5).

IR: (GG/ATR)
3066 (w); 2926 (m); 2857 (m); 1641 (w); 1496 (w); 1454 (m); 1358 (w); 1197 (w); 1097 (s); 995 (m); 912 (m); 735 (s); 697 (s).

MS-MAT: (RT)
206 (M^+ ; 2.1), 165 (5.5), 133 (6.4), 105 (4.6), 91 (100.0), 85 (40.2), 77 (2.9), 65 (6.0).

HR-MS: $C_{13}H_{18}O_2 = M^+$
berechnet: 206.1306; *gefunden:* 206.1306.

Aldehyd 209

4.36 g des Methylethers **225** (21.17 mmol, 1.0 eq.) werden in 220 mL DCM vorgelegt und auf -78°C eingekühlt. Es wird 25 min O_3 durch die Lösung geleitet, bis sie den typisch hellblauen Farbton von O_3 angenommen hat. Anschließend wird noch einige Minuten lang O_2 durch die Lösung geleitet bis die hellblaue Farbe verschwunden ist. Zur Aufarbeitung werden 11.1 g PPh_3 (42.34 mmol, 2.0 eq.) zugegeben. Man lässt die Mischung auf RT erwärmen und noch für 2 h bei RT rühren. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abrotiert, der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTBE 3:1).

Ausbeute: 4.13 g (94 %), farbloses Öl
 MW 208.25g/mol $C_{12}H_{16}O_3$

Drehwert: $\alpha_D^{20} = +12.3^\circ$ ($c = 1.02$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3 , TMS)
 9.79 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-4); 7.37-7.26 (m, 5H, Ph); 4.57 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-PhCH}_2$); 4.53 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{H}_b\text{-PhCH}_2$); 3.90 (ddt, $J = 6.6, 5.6, 4.8$ Hz, 1H, H-6); 3.56 (dd, $J = 10.0, 4.5$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-7}$); 3.53 (dd, $J = 10.0, 5.1$ Hz, 1H, $\text{H}_b\text{-7}$); 3.41 (s, 3H, OCH_3); 2.73-2.62 (m, 2H, H-5).

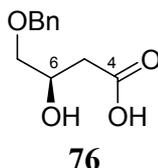
$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3 , TMS)
 200.81 (CH, C-4); 137.92 (C_q , Ph); 128.44, 127.70 (CH, Ph); 127.77 (C_q , Ph); 75.33 (CH, C-6); 73.47 (CH_2 , PhCH_2); 70.75 (CH_2 , C-7); 57.66 (OCH_3); 46.04 (CH_2 , C-5).

IR: (GG/ATR)
 2928 (m); 2858 (m); 1723 (s); 1496 (w); 1454 (m); 1365 (m); 1202 (m); 1088 (s, b); 737 (s); 698 (s).

MS-MAT: (90°C)
 190 ($M^+ - 18$; 14.8), 158 (2.8), 146 (1.4), 135 (1.8), 117 (1.7), 107 (10.6), 91 (100.0), 75 (32.4), 65 (11.4).

HR-MS: $C_{12}H_{14}O_2 = M^+ - 18$
berechnet: 190.0993; *gefunden:* 190.0993.

Carbonsäure 76



In einem Gemisch aus MeOH, CH₃CN und H₂O (1:1:1, 30 mL) werden 4.13 g des Aldehyds **209** (19.87 mmol, 1.0 eq.) gelöst und auf 0°C eingekühlt. Dazu werden 7.3 g KH₂PO₄ (53.65 mmol, 2.7 eq.) sowie 10 mL H₂O₂ gegeben. Nachfolgend werden 5.62 g NaClO₂ (49.68 mmol, 2.5 eq.), gelöst in 10 mL H₂O, so langsam zugetropft, dass die Reaktionstemperatur nicht über 10°C steigt. Nach beendeter Zugabe wird noch weitere 5 h bei 10°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit 2N HCl angesäuert und vorsichtig mit ges. Na₂SO₃-Lsg. versetzt. Die wässrige Phase wird 6x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird evaporiert. Die Säure wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 4.39 g (98 %), farbloses, zähes Öl
MW 224.25g/mol C₁₂H₁₆O₄

Drehwert: $\alpha_D^{20} = +6.9^\circ$ (c = 2.26, CHCl₃)

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃)
7.37-7.28 (m, 5H, Ph); 4.49 (s, 2H, PhCH₂); 3.89-3.78 (m, 1H, H-6); 3.58 (dd, *J* = 10.0, 4.6 Hz, 1H, H_a-7); 3.53 (dd, *J* = 10.2, 5.1 Hz, 1H, H_b-7); 3.44 (s, 3H, OCH₃); 2.68 (dd, *J* = 16.1, 5.7 Hz, 1H, H_a-5); 2.59 (dd, *J* = 16.0, 6.8 Hz, 1H, H_b-5).

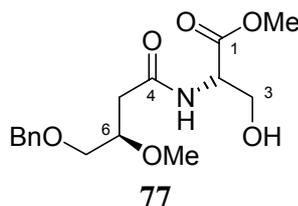
¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃)
176.07 (C_q, CO₂H); 137.91 (C_q, Ph); 128.44, 127.68 (CH, Ph); 127.76 (CH, Ph); 76.46 (CH, C-6); 73.48 (CH₂, PhCH₂); 70.71 (CH₂, C-7); 57.90 (CH₃, OCH₃); 36.97 (CH₂, C-5).

IR: (GG/ATR)
3030 (w); 2928 (b); 1709 (s); 1496 (w); 1453 (m); 1408 (m); 1365 (m); 1289 (m); 1243 (m); 1203 (m); 1170 (m); 1073 (s, b); 736 (s); 697 (s).

MS-MAT: (90°C)
224 (M⁺; 4.9), 206 (1.6), 174 (1.8), 162 (1.9), 146 (2.9), 133 (1.6), 117 (2.2), 103 (26.8), 91 (100.0), 71 (11.6), 65 (10.9).

HR-MS: C₁₂H₁₆O₄ = M⁺
berechnet: 224.1049; *gefunden:* 224.1048.

Amid 77



4.39 g der Säure **76** (19.63 mmol, 1.0 eq.) werden in 130 mL abs. THF gelöst und auf -25°C eingekühlt. Zu dieser Lösung werden 2.26 mL NMM (20.61 mmol, 1.05 eq.) gefolgt von 2.67 mL IBCF (20.61 mmol, 1.05 eq.) getropft, wobei die Mischung trüb wird. Es wird für 15 min bei -25°C gerührt. Anschließend werden 3.21 g L-SerOMe·HCl (20.61 mmol, 1.05 eq.) sowie 2.60 mL NMM (23.56 mmol, 1.2 eq.) zugegeben. Man lässt die Reaktion gradweise auf RT erwärmen und für 18 h rühren. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit 7%iger NaHCO_3 -Lsg. gequencht. Die wässrige Phase wird 5x mit DCM ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (MTBE/MeOH 50:1).

Ausbeute: 6.32 g (97 %), farbloses, zähes Öl
MW 325.36 g/mol $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_6$

Drehwert: $\alpha_{\text{D}}^{20} = +28.6^{\circ}$ ($c = 1.03$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3 , TMS)
7.38-7.27 (m, 5H, Ph); 7.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, NH); 4.65 (dd, $J = 7.5$, 3.6 Hz, 1H, H-2); 4.56-4.55 (m, 2H, PhCH_2); 3.89 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H, H-3); 3.78 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.77 (m, 1H, H-6); 3.61 (dd, $J = 10.4$, 4.14 Hz, 1H, H_a -7); 3.52 (dd, $J = 10.2$, 4.4 Hz, 1H, H_b -7); 3.46 (s, 3H, OCH_3); 2.72 (b, 1H, OH); 2.55 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3 , TMS)
171.31, 170.85 (C_q , C-4 und C-1); 137.82 (C_q , PhC); 128.46, 127.80 (CH, Ph); 127.83 (CH, Ph); 77.05 (CH, C-6); 73.49 (CH_2 , PhCH_2); 70.66 (CH_2 , C-7); 63.18 (CH_2 , C-3); 57.71 (CH_3 , OCH_3); 54.84 (CH, C-2), 52.66 (CH_3 , CO_2CH_3); 38.91 (CH_2 , C-5).

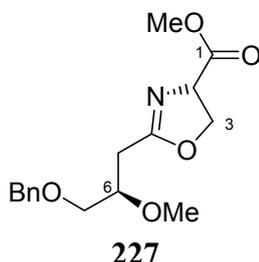
IR: (GG/ATR)
3482 (m), 3284 (m), 2952 (w), 2883 (w), 1749 (s), 1634 (s), 1578 (s), 1441 (m), 1376 (m), 1352 (m), 1335 (m), 1225 (s), 1184 (m), 1088 (s), 1064 (s), 985 (m), 753 (s), 701 (s).

MS-MAT: (140°C)
295 ($\text{M}^+ - 30$; 4.8), 248 (1.5), 216 (3.8), 188 (19.4), 161 (20.1), 143 (18.9), 118 (8.6), 91 (100.0), 65 (5.8).

HR-MS: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5 = \text{M}^+ - 30$

berechnet: 295.1420; gefunden: 295.1419.

Oxazolin 227



6.32 g des Hydroxyamids **77** (19.41 mmol, 1.0 eq.) werden in 95 mL abs. DCM vorgelegt und auf -78°C eingekühlt. Es werden langsam 3.07 mL DAST (23.29 mmol, 1.2 eq.) zugetropft und man lässt für 1.5 h bei -78°C rühren. Anschließend werden 4.02 g K_2CO_3 (29.12 mmol, 1.5 eq.) zugegeben und man entfernt das Kühlbad. Es wird für 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gequenchet. Die wässrige Phase wird 4x mit DCM ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel wird abrotiert. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. Für eine spektroskopische Probe wird etwas von dem Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MTBE/MeOH 50:1).

Ausbeute: nicht bestimmt
MW 307.34 g/mol $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5$

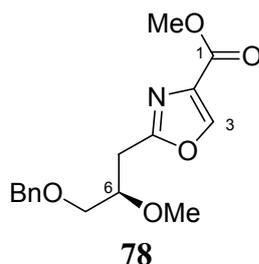
Drehwert: $\alpha_{\text{D}}^{20} = +62.4^{\circ}$ ($c = 1.17$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3 , TMS)
7.36-7.27 (m, 5 H, Ph); 4.70 (dd, $J = 10.6, 7.8$ Hz, 1H, H-2); 4.58 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-PhCH}_2$); 4.54 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{H}_b\text{-PhCH}_2$); 4.47 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-3}$); 4.36 (dd, $J = 10.7, 8.7$ Hz, 1H, $\text{H}_b\text{-3}$); 3.81 (tt, $J = 6.5, 4.7$ Hz, 1H, H-6); 3.77 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.56 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, H-7); 3.43 (s, 3H, OCH_3); 2.62 (dt, $J = 6.5, 1.1$ Hz, 2H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3 , TMS)
173.06 (C_q , C-1); 169.71 (C_q , C-4); 139.66 (C_q , Ph); 129.79, 129.12 (CH, Ph); 129.06 (CH, Ph); 78.76 (CH, C-6); 74.83 (CH_2 , PhCH_2); 72.50 (CH, C-4); 70.80 (CH_2 , C-7); 69.56 (CH_2 , C-3); 59.20 (CH_3 , OCH_3); 54.02 (CH_3 , CO_2CH_3); 31.95 (CH_2 , C-5).

IR: (GG/ATR)
2904 (b, w), 1739 (s), 1659 (s), 1454 (m), 1437 (m), 1362 (m), 1203 (s), 1174 (s), 1076 (s), 984 (s), 738 (s), 698 (s).

- MS-MAT:** (130°C)
308 ($M^+ + 1$; 2.5), 276 (4.3), 248 (12.1), 216 (25.2), 186 (89.5), 169 (14.5), 143 (100.0), 126 (24.7), 91 (99.9), 65 (13.2).
- HR-MS:** $C_{16}H_{22}NO_5 = M^+ + 1$
berechnet: 308.1498; *gefunden:* 308.1497.

Oxazol 78

Das rohe Oxazolin **227** aus der Vorstufe (~19 mmol, 1.0 eq.) wird in 90 mL abs. DCM vorgelegt und auf 0°C eingekühlt. Es werden 6.24 mL DBU (41.80 mmol, 2.2 eq.) zugetropft und die Reaktion wird für 15 min gerührt. Anschließend gibt man 2.06 mL $BrCCl_3$ (20.90 mmol, 1.1 eq.) hinzu und lässt die Reaktion gradweise auf RT erwärmen. Es wird für 22 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit ges. NH_4Cl -Lsg. gequenchet. Die wässrige Phase wird 3x mit MTB-Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTBE 1:1).

Ausbeute: 4.68 g (79 % über 2 Stufen), farbloses Öl
MW 305.33 g/mol $C_{16}H_{19}NO_5$

Drehwert: $\alpha_D^{20} = -10.5^\circ$ ($c = 2.20$, $CHCl_3$)

1H -NMR: (400 MHz, $CDCl_3$)
8.14 (s, 1H, H-3); 7.35-7.25 (m, 5H, Ph); 4.56 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H_a - $PhCH_2$); 4.52 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H_b - $PhCH_2$); 3.91 (s, 3 H, CO_2CH_3); 3.90 (tt, $J = 6.4, 4.7$ Hz, 1H, H-6); 3.60-3.52 (m, 2H, H-7); 3.39 (s, 3H, OCH_3); 3.12 (dd, $J = 15.2, 6.0$ Hz, 1H, H_a -5); 3.07 (dd, $J = 15.2, 6.6$ Hz, 1H, H_b -5).

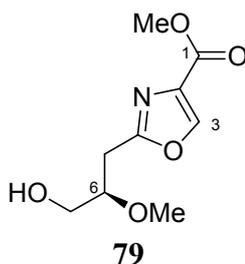
^{13}C -NMR: (100 MHz, $CDCl_3$)
163.23 (C_q , C-1); 161.70 (C_q , C-4); 143.89 (CH, C-3); 137.96 (C_q , Ph); 133.31 (C_q , C-2); 128.36, 127.68 (CH, Ph); 77.87 (CH, C-6); 73.44 (CH_2 , $PhCH_2$); 70.70 (CH_2 , C-7); 57.80 (CH_3 , OCH_3); 52.08 (CH_3 , CO_2CH_3); 30.75 (CH_2 , C-5).

IR: (GG/ATR)
2862 (w), 1742 (m), 1583 (m), 1496 (w), 1454 (w), 1437 (w), 1322 (m), 1198 (m), 1105 (s), 1000 (m), 738 (m), 698 (m).

MS-MAT: (120°C)
305 (M^+ ; 1.7), 274 (7.8), 245 (4.3), 214 (6.8), 184 (75.9), 166 (3.2), 141 (100.0), 109 (17.8), 91 (99.6), 65 (10.4).

HR-MS: $C_{16}H_{19}NO_5 = M^+$
berechnet: 305.1262; *gefunden:* 305.1263.

Oxazolalkohol 79



4.28 g Bn-geschütztes Oxazol **78** (14.02 mmol, 1.0 eq.) werden in 65 mL EtOH gelöst und mit 420 mg Pd/C (10 Massen%) versetzt. Die Reaktion wird unter H_2 -Atmosphäre (1 atm) für 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung über Celite abfiltriert und die Celite mehrfach mit MTB-Ether gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels kann das Rohprodukt direkt in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Ausbeute: 3.01 g (quant.), farbloses Öl
MW 215.20 g/mol $C_9H_{13}NO_5$

Drehwert: $\alpha_D^{20} = -13.9^\circ$ ($c = 3.47$, $CHCl_3$)

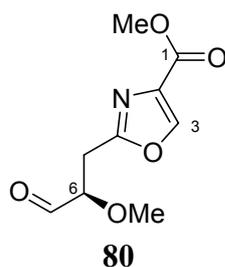
1H -NMR: (400 MHz, $CDCl_3$)
8.15 (s, 1H, H-3); 3.87 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.79-3.71 (m, 2H, H-6, H_a -7); 3.59-3.53 (m, 1H, H_b -7); 3.37 (s, 3H, OCH_3); 3.09 (dd, $J = 15.1, 6.2$ Hz, 1H, H_a -5); 3.02 (dd, $J = 15.1, 6.1$ Hz, 1H, H_b -5); 2.43 (b, 1H, OH).

^{13}C -NMR: (100 MHz, $CDCl_3$)
164.79, 163.34 (C_q , C-1, C-4); 145.77 (CH, C-3); 135.06 (C_q , C-2); 80.84 (CH, C-6); 64.83 (CH_2 , C-7); 59.30 (CH_3 , OCH_3); 53.89 (CH_3 , CO_2CH_3); 31.45 (CH_2 , C-5).

IR: (GG/ATR)
3400 (b), 2917 (m), 2849 (m), 1736 (s), 1584 (s), 1438 (m), 1322 (m), 1197 (m), 1105 (s), 1000(m), 805 (m), 764 (m).

MS-MAT: (70°C)
215 (M^+ ; 2.7), 197 (2.0), 184 (77.5), 170 (66.4), 152 (57.4), 141 (100.0), 124 (21.6), 109 (68.0), 96 (16.2), 75 (80.67).

HR-MS: $C_9H_{13}NO_5 = M^+$
berechnet: 215.0794; *gefunden:* 215.0793.

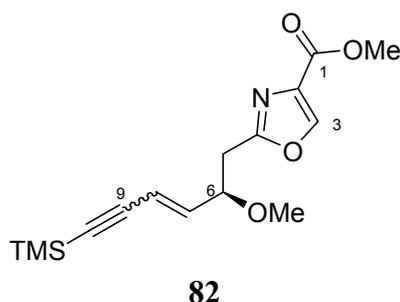
Oxazolaldehyd 80

120 mg des Oxazolalkohols **79** (0.56 mmol, 1.0 eq.) werden bei 0°C zusammen mit 0.47 mL Et₃N (3.35 mmol, 6.0 eq.) in 4.8 mL abs. DCM vorgelegt. Dazu werden 355 mg SO₃·Pyr (2.23 mmol, 4.0 eq.) in einer Portion gegeben, gefolgt von 0.8 mL DMSO. Die Reaktion wird für 4.5 h bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit ges. NaCl-Lsg. gequenchet. Die wässrige Phase wird 4x mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird evaporiert, das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTBE).

Ausbeute: 90 mg (76 %), farbloses Öl
MW 213.19 g/mol C₉H₁₁NO₅

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃)
9.79 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H-7); 8.19 (s, 1H, H-3); 4.14 (ddd, *J* = 7.3, 5.4, 1.2 Hz, 1H, H-6); 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.50 (s, 3H, OCH₃); 3.27 (dd, *J* = 15.7, 5.4 Hz, 1H, H_a-5); 3.14 (dd, *J* = 15.7, 7.3 Hz, 1H, H_b-5).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃)
201.06 (CH, C-7); 161.43, 161.41 (C_q, C-1, C-4); 144.18 (CH, C-3); 133.44 (C_q, C-2); 82.51 (CH, C-6); 58.75 (CH₃, OCH₃); 52.13 (CH₃, CO₂CH₃); 29.04 (CH₂, C-5).

Versuche zu Kapitel 4.3.1**Oxazol-TMS-Enin 82**

160 mg Trimethylsilylpropargylphosphoniumbromid (0.35 mmol, 1.5 eq.) werden in 2mL abs. THF suspendiert und bei -78°C mit 0.22 mL *n*-BuLi (1.6M in Hexan, 0.35

mmol, 1.5 eq.) tropfenweise versetzt. Es wird für 30 min bei dieser Temperatur gerührt, wonach das Kühlbad gegen ein Eisbad ausgetauscht wird und 5 min bei 0°C weitergerührt wird. Anschließend wird die Mischung wieder auf -78°C eingekühlt und es werden 50 mg Aldehyd **80** (0.24 mmol, 1.0 eq.) in 1.5 mL THF langsam zugetropft. Nach 10 min bei -78°C lässt man auf 0°C erwärmen, rührt noch 30 min und quencht die Reaktion dann mit ges. NaHCO₃-Lsg. Die wässrige Phase wird 3x mit MTB-Ether ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTBE 3:1).

Ausbeute: 35 mg (49 %), farbloses Öl, *E/Z* = 2:1
MW 307.42 g/mol C₁₅H₂₁NO₄Si

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, TMS)

E-Isomer:

8.17 (s, 1H, H-3); 6.07 (dd, *J* = 16.0, 7.4 Hz, 1H, H-7); 5.76 (dd, *J* = 15.9, 0.9 Hz, 1H, H-8); 4.16 (tdd, *J* = 7.7, 5.4, 1.0 Hz, 1H, H-6); 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.26 (s, 3H, OCH₃); 3.08 (dd, *J* = 15.0, 7.9 Hz, 1H, H_a-5); 2.98 (d, *J* = 15.0, 5.6 Hz, 1H, H_b-5); 0.19 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

Z-Isomer:

8.18 (s, 1H, H-3); 5.86 (dd, *J* = 11.0, 8.8 Hz, 1H, H-7); 5.73 (dd, *J* = 11.0, 0.6 Hz, 1H, H-8); 4.67 (ddd, *J* = 8.8, 7.0, 6.1 Hz, 1H, H-6); 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.31 (s, 3H, OCH₃); 3.15 (dd, *J* = 14.7, 7.0 Hz, 1H, H_a-5); 3.06 (dd, *J* = 14.7, 6.1 Hz, 1H, H_b-5); 0.20 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, TMS)

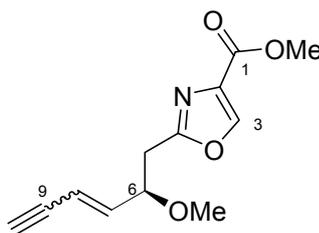
E-Isomer:

162.35 (C_q, C-4); 161.60 (C_q, C-1); 143.95 (CH, C-3); 142.02 (CH, C-7); 133.36 (C_q, C-2); 113.35 (CH, C-8); 102.16 (C_q, C-9); 96.36 (C_q, C-10); 79.04 (CH, C-6); 56.87 (CH₃, OCH₃); 52.06 (CH₃, CO₂CH₃); 34.46 (CH₂, C-5); -0.24 (CH₃, Si(CH₃)₃).

Z-Isomer:

162.26 (C_q, C-4); 161.66 (C_q, C-1); 144.09 (CH, C-3); 142.00 (CH, C-7); 133.30 (C_q, C-2); 113.71 (CH, C-8); 101.42, 100.02 (C_q, C-9, C-10); 75.95 (CH, C-6); 56.76 (CH₃, OCH₃); 51.99 (CH₃, CO₂CH₃); 33.77 (CH₂, C-5); -0.24 (CH₃, Si(CH₃)₃).

Oxazol-Enin 106



106

76 mg Oxazol-TMS-Enin **82** (0.25 mmol) werden in 1.2 mL MeOH vorgelegt und bei RT mit einer Spatelspitze K_2CO_3 versetzt. Die Reaktion wird nach 4 h mit 1N HCl angesäuert und mit MTB-Ether verdünnt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase 4x mit MTB-Ether ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand per Säulenchromatographie gereinigt (CH/MTBE 1:1).

Ausbeute: 45 mg (77 %), farbloses Öl
MW 235.24 g/mol $C_{12}H_{13}NO_4$

1H -NMR: (400 MHz, $CDCl_3$, TMS)

E-Isomer:

8.19 (s, 1H, H-3); 6.13 (ddd, $J = 16.1, 7.4, 0.6$ Hz, 1H, H-7); 5.72 (ddd, $J = 16.1, 2.3, 1.0$ Hz, 1H, H-8); 4.18 (tdd, $J = 7.5, 5.8, 1.1$ Hz, 1H, H-6); 3.91 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.30 (s, 3H, OCH_3); 3.10 (dd, $J = 15.1, 7.7$ Hz, 1H, H_a-5); 3.00 (dd, $J = 15.1, 5.8$ Hz, 1H, H_b-5); 2.93 (dd, $J = 2.3, 0.6$ Hz, 1H, H-10).

Z-Isomer:

8.20 (s, 1H, H-3); 5.92 (ddd, $J = 10.9, 8.9, 0.9$ Hz, 1H, H-7); 5.71 (ddd, $J = 10.9, 2.4, 0.9$ Hz, 1H, H-8); 4.70 (dddd, $J = 8.9, 7.2, 6.1, 1.0$ Hz, 1H, H-6); 3.91 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.28 (s, 3H, OCH_3); 3.15 (dd, $J = 2.4, 0.9$ Hz, 1H, H-10); 3.13 (dd, $J = 14.7, 7.4$ Hz, 1H, H_a-5); 3.05 (dd, $J = 14.7, 5.9$ Hz, 1H, H_b-5).

^{13}C -NMR: (100 MHz, $CDCl_3$, TMS)

E-Isomer:

162.29 (C_q , C-4); 161.63 (C_q , C-1); 144.03 (CH, C-3); 143.02 (CH, C-7); 133.40 (C_q , C-2); 112.31 (CH, C-8); 80.86 (C_q , C-9); 78.94 (CH, C-10); 79.90 (CH, C-6); 56.98 (CH_3 , OCH_3); 52.15 (CH_3 , CO_2CH_3); 34.39 (CH_2 , C-5).

Z-Isomer:

162.25 (C_q , C-4); 161.72 (C_q , C-1); 144.15 (CH, C-3); 143.05 (CH, C-7); 133.36 (C_q , C-2); 112.07 (CH, C-8); 83.72 (C_q , C-9); 78.72 (C_q , C-10);

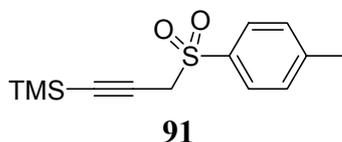
76.00 (CH, C-6); 56.82 (CH₃, OCH₃); 52.11 (CH₃, CO₂CH₃); 33.82 (CH₂, C-5).

MS: (RT):
235 (M⁺; 33.4); 220 (31.5); 204 (32.7); 188 (22.2); 178 (22.6); 172 (25.5); 160 (8.1); 116 (13.7); 109 (14.4); 95 (100.0); 79 (28.0).

HR-MS: C₁₂H₁₃NO₄ = M⁺
berechnet: 235.0844; *gefunden:* 235.0844.

Versuche zu Kapitel 4.3.2

Tolyl-TMS-Propargylsulfon 91



131 mg Toluolsulfinsäure-Na-Salz (0.73 mmol, 1.4 eq.) werden in 1.3 mL EtOH vorgelegt. Dazu werden 82 µL Propargylbromid (0.52 mmol, 1.0 eq.) gegeben. Die Reaktion wird auf 60°C erwärmt und für 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Reaktion 1N HCl zugefügt. Die wässrige Phase wird 3x mit MTBE ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. CH/MTBE 5:1.

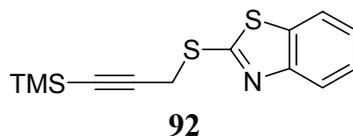
Ausbeute: 70 mg (51 %), farbloser Feststoff
MW 266.43 g/mol C₁₃H₁₈O₂SSi

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, TMS)
7.85 (d, J = 8.24 Hz, 2H, Ph); 7.36 (d, J = 8.24 Hz, 2H, Ph); 3.96 (s, 2H, H-1); 2.47 (s, 3H, CH₃Ph); 0.13 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, TMS)
145.18 (C_q, Ph); 134.68 (C_q, Ph); 129.46 (CH, Ph); 129.09 (CH, Ph); 93.67, 92.83 (C_q, C-2, C-3); 49.70 (CH₂, C-1); 21.61 (CH₃, CH₃Ph); -0.60 (CH₃, Si(CH₃)₃).

MS: (80°C)
266 (M⁺; 28.9); 251 (67.3); 213 (29.5); 187 (45.9); 170 (49.6); 155 (48.3); 139 (100.0); 129 (21.6); 111 (43.6); 91 (94.6); 73 (65.5).

HR-MS: C₁₃H₁₈O₂S₁Si = M⁺
berechnet: 266.0796; *gefunden:* 266.0797.

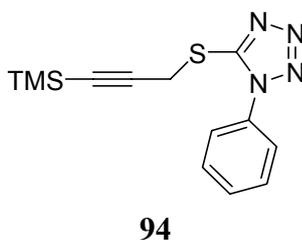
TMS-Propargyl-Benzothiazoylsulfid 92

98 mg BTSNa (0.52 mmol, 1.0 eq.) werden in 1 mL MeOH vorgelegt und tropfenweise mit 100 mg Propargylbromid (0.52 mmol, 1.0 eq.) in 1 mL MeOH versetzt. Die Reaktion wird 8 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit MTBE verdünnt und mit ges. NH₄Cl-Lsg. gequencht. Die wässrige Phase wird 3x mit MTBE ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. CH pur.

Ausbeute: 114 mg (79 %), farbloser Öl
MW 277.48 g/mol C₁₃H₁₅NS₂Si

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, TMS)
7.90-7.87 (m, 1H, BT); 7.78-7.76 (m, 1H, BT); 7.45-7.41 (m, 1H, BT);
7.33-7.29 (m, 1H, BT); 4.16 (s, 2H, H-1); 0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, TMS)
164.90 (C_q, C-1'); 153.04 (C_q, BT); 135.49 (C_q, BT); 126.49, 124.43,
121.75, 120.99 (CH, BT); 99.40, 89.76 (C_q, C-2, C-3); 22.93 (CH₂, C-1);
-0.26 (CH₃, Si(CH₃)₃).

TMS-Propargyl-Phenyltetrazoylsulfid 94

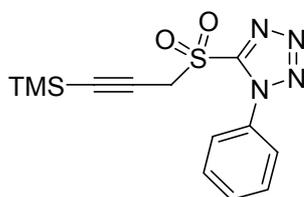
104 mg PTSNa (0.52 mmol, 1.0 eq.) werden in 1 mL MeOH vorgelegt und tropfenweise mit 100 mg Propargylbromid (0.52 mmol, 1.0 eq.) in 1 mL MeOH versetzt. Die Reaktion wird 5 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit MTBE verdünnt und mit ges. NH₄Cl-Lsg. gequencht. Die wässrige Phase wird 3x mit MTBE ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. CH/MTBE 5:1.

Ausbeute: 133 mg (88 %), farbloser Öl

MW 288.44 g/mol C₁₃H₁₆N₄SSi

- ¹H-NMR:** (400 MHz, CDCl₃, TMS)
7.58-7.54 (m, 5H, Ph); 4.20 (s, 2H, H-1); 0.13 (s, 9H, Si(CH₃)₃).
- ¹³C-NMR:** (100 MHz, CDCl₃, TMS)
152.94 (C_q, Ph); 133.48 (C_q, Ph); 129.85, 123.81 (CH, Ph); 98.04, 90.66 (C_q, C-2, C-3); 23.20 (CH₂, C-1); -0.34 (CH₃, Si(CH₃)₃).
- IR:** 2960 (m); 2179 (m); 1596 (m); 1499 (m); 1387 (m); 1278 (w); 1249 (m); 1228 (m); 1075 (w); 1030 (m); 842 (s); 759 (s); 693 (s).

TMS-Propargyl-Phenyltetrazoylsulfon **95**

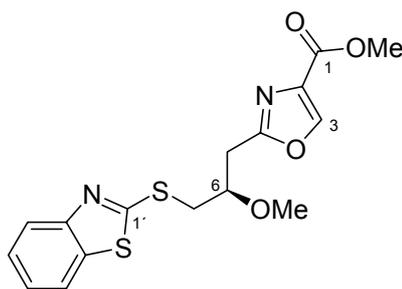


95

50 mg TMS-Propargyl-PT-sulfid **94** (0.17 mmol, 1.0 eq.) werden in einer 1:1 Mischung aus MeOH und H₂O (je 0.25 mL) vorgelegt und mit 320 mg Oxon® (0.52 mmol, 3.0 eq.) versetzt. Nach 3 h werden nochmals 90 mg Oxon zugegeben und es wird für weitere 2 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit MTBE und H₂O verdünnt und die wässrigen Phasen werden mit MTBE ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird abgetrennt und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. CH/MTBE 1:1.

Ausbeute: 53 mg (92 %), farbloses Öl
MW 320.44 g/mol C₁₃H₁₆N₄O₂SSi

- ¹H-NMR:** (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
7.71-7.68 (m, 2H, Ph); 7.64-7.61 (m, 3H, Ph); 4.54 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H_a-1); 4.26 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H_b-1); 0.04 (s, 9H, Si(CH₃)₃).
- ¹³C-NMR:** (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
165.23 (C_q, C-1'); 132.89 (C_q, Ph); 131.30 (C_q, Ph); 129.83, 125.05 (CH, Ph); 96.76, 91.49 (C_q, C-2, C-3); 45.76 (CH₂, C-1); -0.60 (CH₃, Si(CH₃)₃).
- IR:** 2959 (w); 2177 (w); 1595 (w); 1498 (m); 1462 (w); 1391 (w); 1250 (w); 1084 (m); 1038 (m); 1015 (m); 840 (s); 759 (s); 688 (s).

Oxazol-BT-Sulfid 96**96**

100 mg Oxazolalkohol **79** (0.46 mmol, 1.0 eq.) werden zusammen mit 92 mg Mercaptobenzothiazol (0.55 mmol, 1.2 eq.) und 144 mg PPh₃ (0.55 mmol, 1.2 eq.) in 1.5 mL abs. THF vorgelegt und auf 0°C eingekühlt. Dazu werden 118 µL DIAD (0.60 mmol, 1.3 eq.) gegeben. Man lässt die Mischung gradweise erwärmen und die Reaktion für 18 h bei RT rühren. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel abgetrennt und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTBE 3:1).

Ausbeute: 151 mg (90 %), farbloses Öl
MW 364.44 g/mol C₁₆H₁₆N₂O₄S₂

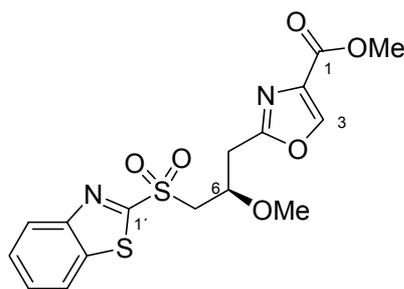
Drehwert: $\alpha_D^{20} = +16.3^\circ$ (c = 1.06; CHCl₃)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, TMS)
8.18 (s, 1H, H-3); 7.80-7.73 (m, 2H, BT-H); 7.42-7.38 (m, 1H, BT-H); 7.31-7.27 (m, 1H, BT-H); 4.13 (dq, *J* = 6.7, 5.3 Hz, 1H, H-6); 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.69 (dd, *J* = 13.9, 5.5 Hz, 1H, H_a-7); 3.56 (dd, *J* = 13.9, 5.8 Hz, 1H, H_b-7); 3.45 (s, 3H, OCH₃); 3.23 (dd, *J* = 15.2, 5.7 Hz, 1H, H_a-5); 3.17 (dd, *J* = 15.2, 6.8 Hz, 1H, H_b-5).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, TMS)
165.99 (C_q, C-1'); 162.59, 161.64 (C_q, C-4, C-1); 152.99 (C_q, C-2'/C-7'); 144.07 (CH, C-3); 135.39 (C_q, C-2'/C-7'); 133.46 (C_q, C-2); 126.05, 124.36, 121.50, 121.04 (CH, BT-C); 77.64 (CH, C-6); 57.86 (CH₃, OCH₃); 52.13 (CH₃, CO₂CH₃); 36.04 (CH₂, C-7); 32.46 (CH₂, C-5).

IR: (GG/ATR)
3060 (w); 2935 (m); 2830 (m); 1739 (s); 1583 (s); 1456 (m); 1427 (s); 1344 (w); 1320 (m); 1275 (w); 1197 (m); 1136 (m); 1100 (s); 993 (s); 940 (m); 804 (m); 756 (s); 727 (m); 672 (m).

ESI: C₁₆H₁₆N₂O₄S₂Na = M⁺ + Na
berechnet: 387.0449; *gefunden:* 387.0462.

Oxazol-BT-Sulfon 97**97**

111 mg Sulfid **96** (0.305 mmol, 1.0 eq.) werden in 3 mL einer 1:1-Mischung (v/v) aus EtOH und Aceton vorgelegt. Dazu werden 188 mg $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_{24}\text{O}_{70}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.152 mmol, 0.5 eq.) gelöst in 0.27 mL 30%ige H_2O_2 gegeben. Nach 1 d bei RT wird werden weitere 188 mg Ammoniummolybdat in 0.27 mL H_2O_2 zugefügt und es wird für 1 weiteren Tag gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit H_2O gequencht, die wässrige Phase wird 3x mit DCM ausgeschüttelt und die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (CH/MTBE 1:1).

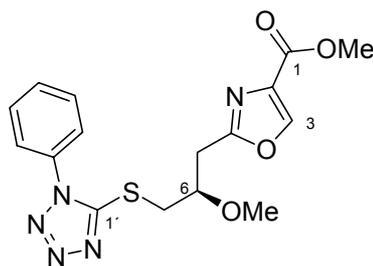
Ausbeute: 87 mg (72 %), farbloser Feststoff
MW 396.44 g/mol $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3 , TMS)
8.20-8.19 (m, 1H, BT-H); 8.17 (s, 1H, H-3); 8.02-7.80 (m, 1H, BT-H); 7.66-7.57 (m, 2H, BT-H); 4.40 (dddd, $J = 7.9, 6.4, 5.4, 3.8$ Hz, 1H, H-6); 3.97 (dd, $J = 15.0, 8.0$ Hz, 1H, H_a -7); 3.90(s, 3H, CO_2CH_3); 3.79 (dd, $J = 14.9, 3.8$ Hz, 1H, H_b -7); 3.27 (s, 3H, OCH_3); 3.26 (dd, $J = 15.2, 6.5$ Hz, 1H, H_a -5); 3.19 (dd, $J = 15.3, 5.4$ Hz, 1H, H_b -5).

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3 , TMS)
166.47 (C_q , C-1'); 161.35, 161.14 (C_q , C-4, C-1); 152.57 (C_q , C-2'/C-7'); 144.34 (CH, C-3); 136.80 (C_q , C-2'/C-7'); 133.52 (C_q , C-2); 128.05, 127.64, 125.50, 122.33 (CH, BT-C); 73.51 (CH, C-6); 58.42 (CH_2 , C-7); 57.63 (CH_3 , OCH_3); 52.19 (CH_3 , CO_2CH_3); 32.05 (CH_2 , C-5).

MS: (100°C)
364 (M^+ ; 1.4); 332 (1.6); 294 (2.0); 224 (6.4); 204 (6.2); 184 (9.7); 162 (6.3); 141 (31.6); 118 (13.8); 93 (27.9); 84 (58.1); 73 (100.0).

HR-MS: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2 = \text{M}^+$
berechnet: 364.0551; *gefunden:* 364.0583.

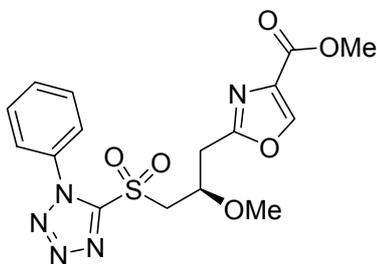
Oxazol-PT-Sulfid 98**98**

100 mg Oxazolalkohol **79** werden zusammen mit 98 mg Mercaptophenyltetrazol (0.55 mmol, 1.2 eq.) und 144 mg PPh₃ (0.55 mmol, 1.2 eq.) in 1.5 mL abs. THF vorgelegt und auf 0°C eingekühlt. Dazu werden 118 µL DIAD (0.60 mmol, 1.3 eq.) gegeben. Man lässt die Mischung gradweise erwärmen und die Reaktion für 18 h bei RT rühren. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel abgetrennt und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTBE 2:1).

Ausbeute: 94 mg (54 %), farbloses Öl
MW 375.40 g/mol C₁₆H₁₇N₅O₄S

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, TMS)
8.11 (s, 1H, H-3); 7.52-7.47 (m, 5H, Ph); 4.13 (qui, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-6); 3.83 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.58 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, H-7); 3.35 (s, 3H, OCH₃); 3.12 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H_a-5); 3.11 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H_b-5).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, TMS)
162.59, 161.64 (C_q, C-4, C-1); 153.86 (C_q, C-1'); 144.10 (CH, C-3); 133.50 (C_q, C-2/Ph); 133.39 (C_q, C-2/Ph); 130.17 (CH, Ph); 128.85, 122.82 (CH, Ph); 77.32 (CH, C-6); 57.76 (CH₃, OCH₃); 52.07 (CH₃, CO₂CH₃); 36.29 (CH₂, C-7); 32.06 (CH₂, C-5).

Oxazol-PT-Sulfon 99**99**

45 mg Sulfid **98** (0.12 mmol, 1.0 eq.) werden in 1.5 mL EtOH vorgelegt. Dazu werden 48 mg (NH₄)₆Mo₂₄O₇·4H₂O (0.12 mmol, 0.1 eq.) gelöst in 0.13 mL 30%ige H₂O₂ gegeben. Nach 2 d bei RT wird ein weiteres Äquivalent Ammoniummolybdat in 0.13

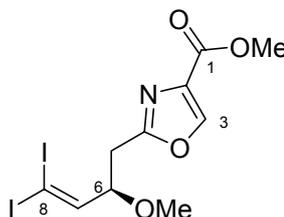
mL H₂O₂ zugefügt und es wird für weitere 2 d gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit H₂O und MTBE verdünnt, die wässrige Phase wird 3x mit MTBE ausgeschüttelt und die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt. MTBE pur

Ausbeute: 40 mg (81 %), farbloses Öl
MW 407.40 g/mol C₁₆H₁₇N₅O₆S

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
8.17 (s, 1H, H-3); 7.60-7.59 (m, 5H, Ph); 4.32-4.26 (m, 1H, H-6); 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.86-3.81 (m, 2H, H-7); 3.22 (s, 3H, OCH₃); 3.18-3.14 (d, 1H, H-5).

Versuche zu Kapitel 4.3.3

Oxazolvinylidiodid 103



103

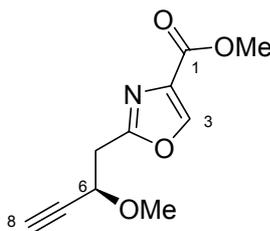
Eine Suspension von 70 mg PPh₃ (0.27 mmol, 2.1 eq.), 105 mg Iodoform (0.27 mmol, 2.1 eq.) und 29 mg KO^t-Bu (0.25 mmol, 2.0 eq.) in abs. THF wird für 10 min gerührt. Man kühlt auf 0°C ab und tropft 27 mg Oxazolaldehyd **80** (0.13 mmol, 1.0 eq.) in 1.3 mL THF zu. Es wird für 30 min bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit ges. NaCl-Lsg. gequencht. Die wässrige Phase wird 3x mit DCM ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTBE 1:1).

Ausbeute: 37 mg (62 %), gelbes, zähes Öl
MW 463.01 g/mol C₁₀H₁₁I₂NO₄

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
8.11 (s, 1H, H-3); 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-7); 4.12-4.06 (m, 1H, H-6); 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.31 (s, 3H, OCH₃); 3.09 (dd, *J* = 14.9, 7.5 Hz, 1H, H_a-5); 3.02 (dd, *J* = 14.9, 5.9 Hz, 1H, H_b-5).

- $^{13}\text{C-NMR}$:** (100 MHz, CDCl_3 , ohne TMS)
 163.11, 162.97 (C_q , C-4, C-1); 152.51 (CH, C-7); 145.75 (CH, C-3);
 134.94 (C_q , C-2); 85.30 (CH, C-6); 58.61 (CH_3 , OCH_3); 53.66 (CH_3 ,
 CO_2CH_3); 34.05 (CH_2 , C-5).
- IR:** (GG/ATR)
 3159 (w); 2992 (w); 2929 (w); 2824 (w); 2114 (w); 1734 (s); 1582 (s);
 1436 (m); 1342 (m); 1321 (s); 1280 (w); 1224 (w); 1198 (m); 1166 (m);
 1138 (m); 1098 (s); 1002 (m); 941 (w); 832 (m); 804 (m); 761 (m); 724
 (m); 690 (w).
- MAT:** (80°C)
 463 (M^+ ; 30.2); 432 (14.8); 336 (23.6); 323 (100.0); 304 (15.4); 293
 (6.6); 210 (13.3); 197 (33.8); 196 (33.9); 152 (24.0); 141 (22.4), 69
 (31.3).
- HR-MS:** $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{I}_2 = \text{M}^+$
berechnet: 462.8777; *gefunden:* 462.8776.

Oxazolalkin 107



107

0.30 mL Oxalyldichlorid (3.49 mmol, 1.5 eq.) werden in 6 mL abs. DCM vorgelegt und bei -78°C mit 0.50 mL DMSO (6.98 mmol, 3.0 eq.) versetzt. Es wird 10 min gerührt. Anschließend werden 500 mg Oxazolalkohol **79** (2.33 mmol, 1.0 eq.) in 3.0 mL DCM zugegeben. Nach 30 min erfolgt die Zugabe von 1.29 mL Et_3N (9.30 mmol, 4.0 eq.). Es wird für 3 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Gaschromatographie. Nach beendeter Oxidation werden in einem separaten Kolben 893 mg Diazophosphonoester (4.65 mmol, 2.0 eq.) in 5 mL MeOH gelöst und bei 0°C mit 1.93 g K_2CO_3 (13.95 mmol, 6.0 eq.) versetzt. Die Suspension wird 10 min gerührt. Anschließend wird die kalte Reaktionsmischung der Swern-Oxidation in diesen Kolben transferiert. Die komplette Mischung wird mit 3 mL MeOH hinübergespült. Man lässt das Kühlbad gradweise auf RT erwärmen und die Reaktion 18 h rühren. Zur Aufarbeitung wird ges. NH_4Cl -Lsg. zugefügt. Die wässrige Phase wird 3x mit MTB-Ether extrahiert, die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Säulenchromatographie: CH/MTBE 1:1.

Ausbeute: 364 mg (75 %, 2 Stufen), farbloses, zähes Öl
 MW 209 g/mol $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$

Drehwert: $\alpha_D^{20} = +21.4^\circ$ ($c = 0.87$; CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3 , ohne TMS)
8.17 (s, 1H, H-3); 4.49 (ddd, $J = 7.8, 6.2, 2.1$ Hz, 1H, H-6); 3.91 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.41 (s, 3H, OCH_3); 3.28 (dd, $J = 15.2, 7.8$ Hz, 1H, H_a -5); 3.21 (dd, $J = 15.2, 6.2$ Hz, 1H, H_b -5); 2.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-8).

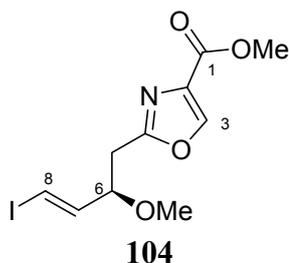
$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3 , ohne TMS)
160.87, 160.86 (C_q , C-4, C-1); 143.39 (CH, C-3); 132.74 (C_q , C-2); 79.72 (CH, C-6); 74.45 (C_q , C-7); 67.58 (CH, C-8); 55.90 (CH_3 , OCH_3); 51.38 (CH_3 , CO_2CH_3); 34.09 (CH_2 , C-5).

IR: (GG/ATR)
3248 (m); 3117 (w); 2995 (w); 2935 (w); 2831 (w); 2112 (w); 1719 (s); 1583 (s); 1453 (m); 1435 (m); 1382 (w); 1323 (s); 1272 (m); 1246 (w); 1200 (m); 1163 (m); 1135 (w); 1097 (s); 1060 (m); 995 (s); 928 (m); 850 (m); 827 (w); 811 (m); 775 (m); 761 (w); 721 (m); 672 (m).

MAT: (RT)
209 (M^+ ; 3.5); 208 ($\text{M}^+ - 1$; 6.0); 194 (46.6); 178 (38.0); 166 (37.6); 146 (9.7); 69 (100.0).

HR-MS: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_4 = \text{M}^+ - 1$
berechnet: 208.0610; *gefunden:* 208.0613.

Oxazol-*E*-Vinylidid **104**

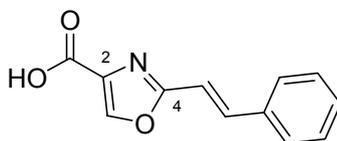


120 mg Oxazolalkin **107** (0.574 mmol, 1.0 eq.) und 3 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.002 mmol, 0.004 eq.) werden in 5.7 mL abs. THF vorgelegt und bei RT mit 0.19 mL Bu_3SnH (0.69 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Es wird für 2 h bei RT gerührt. Anschließend werden 204 mg I_2 (0.804 mmol, 1.4 eq.) in 5 mL THF gelöst und langsam bei -20 – -15°C zu der Reaktion getropft. Man lässt langsam auf RT erwärmen und rührt dort noch 1 h. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit ges. KF-Lsg. behandelt. Die wässrige Phase wird 2x mit MTB-Ether ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. geschüttelt. Die Thiosulfat-Lsg. wird nachfolgend noch 3x mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel wird evaporiert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: CH/MTBE 5:1, 2:1 (P).

- Ausbeute:** 181 mg (93 %), farbloses Wachs, 8:1-Verhältnis terminals zu internes Vinyljodid
MW 337.11 g/mol C₁₀H₁₂INO₄
- Drehwert:** $\alpha_D^{20} = -9.1^\circ$ (c = 1.59; CHCl₃)
- ¹H-NMR:** (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
8.15 (s, 1H, H-3); 6.48-6.40 (m, 2H, H-7, H-8); 4.09 (dtd, J = 7.7, 6.0, 0.7 Hz, 1H, H-6); 3.89 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.26 (s, 3H, OCH₃); 3.07 (dd, J = 15.1, 7.7 Hz, 1H, H_a-5); 2.98 (dd, J = 15.1, 5.8 Hz, 1H, H_b-5).
- ¹³C-NMR:** (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
162.01, 161.53 (C_q, C-4, C-1); 144.34 (CH, C-7/C-3); 143.97 (CH, C-7/C-3); 133.36 (C_q, C-2); 81.09 (CH, C-8); 80.07 (CH, C-6); 56.84 (CH₃, OCH₃); 52.08 (CH₃, CO₂CH₃); 33.89 (CH₂, C-5).
- IR:** (GG/ATR)
2931 (m); 2825 (m); 1734 (s); 1583 (s), 1436 (m); 1343 (m); 1314 (m); 1206 (m); 1136 (m); 1096 (s); 1004 (s); 1004 (m); 936 (m); 806 (m); 769 (m).
- MAT:** (70°C)
337 (M⁺; 4.8); 306 (36.8); 210 (46.2); 197 (100.0); 178 (36.5); 159 (3.1); 141 (41.6); 109 (5.3); 71 (35.5).
- HR-MS:** C₁₀H₁₂NO₄I = M⁺
berechnet: 336.9811; *gefunden:* 336.9810.

Versuche zu Kapitel 5.2

Oxazolcarbonsäure 121



121

350 mg 2-Styryl-oxazol-4-carbonsäureethylester (1.44 mmol, 1.0 eq.) werden in 5 mL THF vorgelegt und bei RT mit 1.73 mL LiOH (1M in H₂O, 1.73 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Nach 4 h bei RT wird die Reaktion mit 1N HCl angesäuert und mit MTB-Ether verdünnt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase 5x mit DCM ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird

entfernt und das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung für weitere Reaktionen eingesetzt.

Ausbeute: 302 mg (97 %), farbloser Feststoff
MW 431.60 g/mol C₁₂H₉NO₃

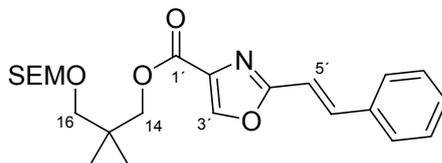
¹H-NMR: (400 MHz, CD₃OD, TMS)
8.46 (s, 1H, H-3); 7.62 (s (b), 2H, Ph); 7.60 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H-5');
7.42-7.34 (m, 3H, Ph); 7.02 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H-6').

¹³C-NMR: (100 MHz, CD₃OD, TMS)
164.67 (C_q, C-4'); 164.58 (C_q, C_{Ester}); 146.25 (CH, C-3'); 140.72 (CH, C-6');
137.20, 136.47 (C_q, C-2', C-Ph); 131.71 (CH, *p*-Ph); 130.86 (CH, Ph);
129.44 (CH, Ph); 114.33 (CH, C-5').

MS: (140°C)
216 (M⁺+1; 18.9); 215 (M⁺; 52.3); 214 (M⁺-1; 100.0); 170 (26.7); 141
(24.3); 131 (32.1); 115 (65.8); 103 (33.2); 89 (20.4); 77 (27.2).

HR-MS: C₁₂H₉NO₃ = M⁺
berechnet: 215.0582; *gefunden:* 215.0580.

2-Styryl-oxazol-4-carbonsäure-2,2-dimethyl-3-(2-trimethylsilyl-ethoxymethoxy)-propylester **123**



123

55 mg 2,2-Dimethyl-3-(2-trimethylsilyl-ethoxymethoxy)-propan-1-ol **120** (0.23 mmol, 1.0 eq.) und 50 mg Oxazolsäure **121** (0.23 mmol, 1.0 eq.) werden unter Ar in 1.5 mL abs. Toluol vorgelegt. Dazu werden 86 mg DPTC (0.37 mmol, 1.6 eq.) und 4 mg DMAP (0.035 mmol, 0.15 eq.) in einer Portion gegeben. Anschließend wird die Reaktion 21 h rückflusiert. Zur Aufarbeitung lässt man die Reaktion abkühlen, entfernt das Lösungsmittel und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (CH/MTBE 5:1, 4:1 (P)).

Ausbeute: 87 mg (87 %), leicht gelbliches Öl
MW 431.60 g/mol C₂₃H₃₃NO₅Si

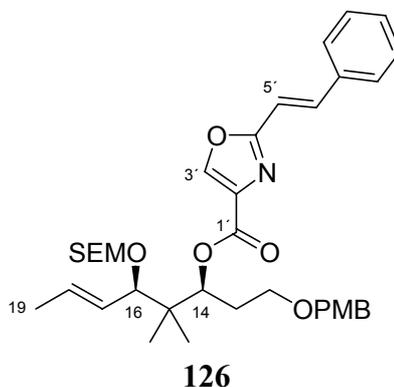
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
8.14 (s, 1H, H-3); 7.61 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H-5'); 7.52-7.51 (m, 2H, Ph);
7.40-7.32 (m, 3H, Ph); 6.95 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H-6'); 4.65 (s, 2H,
OCH₂O_{SEM}); 4.17 (s, 2H, H-14); 3.59-3.56 (m, 2H, OCH₂CH₂TMS_{SEM});

3.37 (s, 2H, H-16); 1.01 (s, 6H, CH₃ CH₃'); 0.93-0.88 (m, 2H, OCH₂CH₂TMS_{SEM}); -0.02 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
 162.16 (C_q, C-4'); 161.06 (C_q, C-1'); 142.83 (CH, C-3'); 138.16 (CH, C-6'); 134.92, 134.39 (C_q, C-2', C-Ph); 129.59 (CH, *p*-Ph); 128.87 (CH, Ph); 127.31 (CH, Ph); 112.87 (CH, C-5'); 94.97 (CH₂, OCH₂O); 73.35 (CH, C-16); 70.07 (CH, C-14); 64.85 (CH₂, OCH₂CH₂TMS_{SEM}); 35.42 (C_q, C-15); 21.91 (CH₃, CH₃, CH₃'); 18.02 (CH₂, OCH₂CH₂TMS_{SEM}); -1.52 (CH₃, Si(CH₃)₃).

ESI: C₂₃H₃₃NO₅SiNa = M⁺ + Na
berechnet: 454.2026; *gefunden:* 454.2031.

2-Styryl-oxazol-4-carbonsäure 1-[2-(4-methoxy-benzyloxy)-ethyl]-2,2-dimethyl-3-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-hex-4-enylester 126



81 mg Alkohol **124** (0.186 mol, 1.0 eq.) und 40 mg Oxazolsäure **121** (0.186 mmol, 1.0 eq.) werden unter Ar in 1.0 mL abs. Toluol vorgelegt. Dazu werden 69 mg DPTC (0.298 mmol, 1.6 eq.) und 3 mg DMAP (0.028 mmol, 0.15 eq.) in einer Portion gegeben. Anschließend wird die Reaktion 18 h rückflusiert. Zur Aufarbeitung lässt man die Reaktion abkühlen, entfernt das Lösungsmittel und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (CH/MTBE 4:1).

Ausbeute: 101 mg (85 %), farbloses Öl
 MW 635.86 g/mol C₃₆H₄₉NO₇Si

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
 8.07 (s, 1H, H-3); 7.62 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H-5'); 7.54-7.53 (m, 2H, Ph); 7.42-7.35 (m, 3H, Ph); 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMB); 6.96 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H-6'); 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMB); 5.58 (dq, *J* = 15.2, 6.4 Hz, 1H, H-18); 5.37 (dd, *J* = 10.8, 1.9 Hz, 1H, H-14); 5.32 (ddq, *J* = 15.4, 6.8, 1.5 Hz, 1H, H-17); 4.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_a-OCH₂O_{SEM}); 4.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_b-OCH₂O_{SEM}); 4.37-4.31 (m, 2H, PMPCH₂); 3.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-16); 3.73 (s, 3H, CH₃O_{Ph}); 3.68-

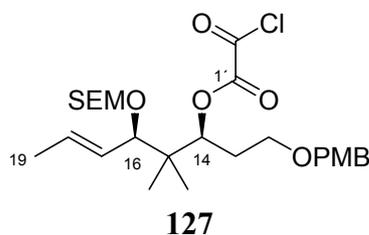
3.62 (m, 1H, H_a-12); 3.54-3.44 (m, 3H, OCH₂CH₂TMS_{SEM}, H_b-12); 2.14-2.07 (m, 1H, H_a-13); 1.98-1.89 (m, 1H, H_b-13); 1.73 (dd, *J* = 6.4, 1.5 Hz, H-19); 1.00 (s, 3H, CH₃); 0.92 (s, 3H, CH₃'); 0.92-0.88 (m, 2H, OCH₂CH₂TMS_{SEM}); -0.01 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
 162.05 (C_q, C-4'); 160.76 (C_q, C-1'); 158.98 (C_q, PMB); 142.75 (CH, C-3'); 138.01 (CH, C-6'); 135.01, 134.67 (C_q, C-2', C-Ph); 131.76 (CH, C-17/18); 130.44 (C_q, PMB); 129.56 (CH, *p*-Ph); 129.33 (CH, Ph); 128.89 (CH, Ph); 127.30 (CH, PMB); 113.54 (CH, PMB); 113.01 (CH, C-5'); 91.55 (CH₂, OCH₂O_{SEM}); 81.27 (CH, C-16); 76.54 (CH, C-14); 72.90 (CH₂, PMPCH₂); 67.97 (CH₂, C-12); 65.40 (CH₂, OCH₂CH₂TMS_{SEM}); 55.18 (CH₃, CH₃OBn); 41.56 (C_q, C-15); 30.16 (CH₂, C-13); 19.95, 19.36 (CH₃, CH₃, CH₃'); 18.05 (CH₂, OCH₂CH₂TMS_{SEM}); 18.03 (CH₃, C-19); -1.45 (CH₃, Si(CH₃)₃).

IR: 2951 (m); 2879 (m); 1740 (m); 1716 (m); 1644 (w); 1613 (w); 1573 (w); 1513 (m); 1465 (w); 1448 (w); 1363 (m); 1312 (m); 1246 (s); 1174 (m); 1144 (m); 1095 (s); 1023 (s); 970 (m); 921 (m); 856 (m); 833 (s); 752 (s); 688 (m).

ESI: C₃₆H₄₉NO₇SiNa = M⁺ + Na
berechnet: 658.3176; *gefunden:* 658.3199.

Chloglyoxylat **127**



15 mg 3-Brombenzoesäure (0.073 mmol, 1.1 eq.) werden in 0.4 mL abs. DCM vorgelegt und bei RT mit 26 µL Pyridin (0.331 mol, 5.0 eq.) gefolgt von 17 µL Oxalyldichlorid (0.199 mmol, 3.0 eq.) versetzt. Dazu werden 29 mg Alkohol **124** (0.066 mmol, 1.0 eq.) in 0.4 mL DCM gegeben. Es wird für 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt und die wässrige Phase 3x mit MTB-Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTBE 10:1).

Ausbeute: 29.6 mg (85 %), farbloses Öl
 MW 529.14 g/mol C₂₆H₄₁ClO₇Si

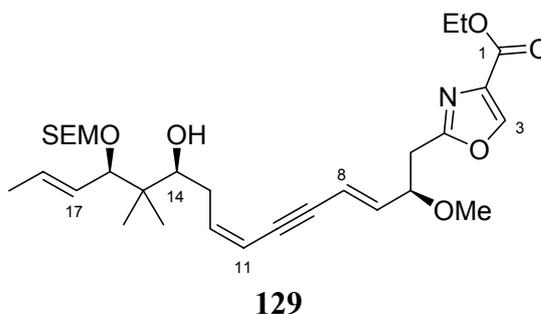
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)

7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, PMB); 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, PMB); 5.60 (dq, $J = 15.2, 6.5$ Hz, 1H, H-18); 5.33-5.26 (m, 2H, H-14, H-17); 4.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_a-OCH₂O_{SEM}); 4.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_b-OCH₂O_{SEM}); 4.37 (s, 2H, PMPCH₂); 3.78 (s, 3H, CH₃O_{Ph}); 3.78 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, H-16); 3.74-3.68 (m, 1H, H_a-OCH₂CH₂TMS_{SEM}); 3.51-3.42 (m, 3H, H_b-OCH₂CH₂TMS_{SEM}, H-12); 2.15-2.06 (m, 1H, H_a-13); 1.91-1.85 (m, 1H, H_b-13); 1.71 (dd, $J = 6.5, 1.6$ Hz, 3H, H-19); 0.95 (s, 3H, CH₃); 0.91-0.84 (m, 2H, OCH₂CH₂TMS_{SEM}); -0.002 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
 159.09 (C_q, OC(O)COCl); 158.41 (C_q, PMB); 132.05 (CH, C-17/C-18); 130.47 (C_q, C-OC(O)COCl); 129.34 (C_q, PMB); 129.29 (CH, PMB); 126.86 (CH, C-17/C-18); 113.74 (CH, PMB); 91.65 (CH₂, OCH₂O); 81.39 (CH, C-16); 78.82 (CH, C-14); 72.92 (CH₂, PMPCH₂); 67.46 (CH₂, C-12); 65.44 (CH₂, OCH₂CH₂TMS_{SEM}); 55.21 (CH₃, CH₃O_{Ph}); 41.46 (C_q, C-15); 30.01 (CH₂, C-13); 19.80 (CH₃, CH₃); 19.10 (CH₃, CH₃'); 18.00 (CH₂, OCH₂CH₂TMS_{SEM}); 17.80 (CH₃, C-19); -1.44 (CH₃, Si(CH₃)₃).

IR: 2950 (m); 2881 (m); 1739 (s); 1613 (w); 1513 (m); 1465 (w); 1366 (m); 1302 (w); 1247 (s); 1217 (m); 1174 (m); 1095 (m); 1025 (s); 973 (w); 919 (w); 858 (m); 834 (m); 756 (w); 694 (w).

(14*S*,16*S*)-Hydroxy-7*E*,11*Z*-dieninethylester 129



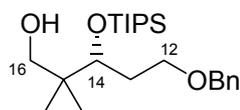
20 mg Hydroxysäure **128** (37 μ mol, 1.0 eq.) werden in 0.75 mL DCM gelöst und mit 16 μ L Et₃N (113 μ mol, 3.0 eq.) versetzt. Dazu werden 9 μ L Pivaloylchlorid (75 μ mol, 2.0 eq.) gegeben, gefolgt von einigen Kristallen 4-Pyrrolidinopyridin. Die Reaktion wird 3 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit MTBE verdünnt und mit ges. NH₄Cl-Lsg. gequenchet. Die wässrige Phase wird 3x mit MTBE extrahiert, die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. CH/MTBE 3:1.

Ausbeute: 9.5 mg (47 %), farbloses Öl
 MW 561.78 g/mol C₃₀H₄₇N₁O₇Si

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
 8.15 (s, 1H, H-3); 6.15 (dt, $J = 10.5, 7.3$ Hz, 1H, H-12); 5.98 (dd, $J = 15.8, 6.6$ Hz, 1H, H-7); 5.87 (dd, $J = 15.6, 1.9$ Hz, 1H, H-8); 5.73-5.62 (m, 2H, H-11, H-18); 5.33 (ddq, $J = 15.4, 8.6, 1.5$, 1H, H-17); 4.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_a-OCH₂O); 4.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_b-OCH₂O); 4.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃); 4.22-4.12 (m, 1H, H-6), 3.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-16); 3.82-3.69 (m, 1H, H_a-OCH₂CH₂TMS); 3.63-3.56 (m, 1H, H-14); 3.54-3.41 (m, 1H, H_b-OCH₂CH₂TMS); 3.27 (s, 3H, OCH₃); 3.12 (dd, $J = 14.9, 7.9$ Hz, 1H, H_a-5); 2.99 (dd, $J = 14.9, 5.8$ Hz, 1H, H_b-5); 2.64-2.50 (m, 1H, H_a-13); 2.46-2.29 (m, 1H, H_b-13); 1.77-1.73 (m, 3H, H-19); 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃); 0.95-0.84 (m, 2H, CH₂TMS); 0.97 (s, 3H, CH₃); 0.81 (s, 3H, CH₃); -0.02 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

Versuche zu Kapitel 6.1

5-Benzyloxy-2,2-dimethyl-3-triisopropylsilyloxy-pentan-1-ol **131**



131

1.11 g des Esters **130** (2.63 mmol, 1.0 eq.) werden in 10 mL abs. Toluol vorgelegt und bei -78°C tropfenweise mit 8.2 mL DIBAH (1M in Hexan, 8.16 mmol, 3.1 eq.) versetzt. Es wird 1 h bei -78°C gerührt. Zur Aufarbeitung gibt man zu der Reaktionsmischung eine ges. K-Na-Tartrat-Lsg. und lässt auf RT erwärmen. Bei dieser Temperatur wird nochmals 1 h gerührt. Anschließend werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase wird 3x mit MTB-Ether ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird evaporiert und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTBE 8:1).

Ausbeute: 1.0 g (95 %), farbloses Öl
 MW 394.66 g/mol C₂₃H₄₂O₃Si

Drehwert: $\alpha_{\text{D}}^{20} = +7.2^{\circ}$ (c = 1.16; CHCl₃)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
 7.32-7.28 (m, 5H, Ph); 4.52-4.46 (m, 2H, PhCH₂); 3.84 (dd, $J = 5.2, 4.0$ Hz, 1H, H-14); 3.59 (dd, $J = 8.9, 5.3$ Hz, 1H, H_a-12); 3.58 (d,

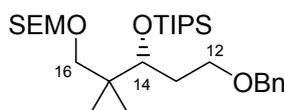
$J = 11.2$ Hz, 1H, H_a-16); 3.55 (ddd, $J = 8.9, 8.2, 6.2$ Hz, 1H, H_b-12); 3.36 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H_b-16); 2.90 (b, 1H, OH); 2.10 (dddd, $J = 14.9, 14.8, 7.7, 3.9$ Hz, 1H, H_a-13); 1.75 (ddt, $J = 14.9, 6.2, 5.3$ Hz, 1H, H_b-13); 1.07-1.05 (m, 21 H, Si(CH(CH₃)₂)₃).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
138.05 (C_q, Ph); 128.37 (CH, Ph); 1267.77 (CH, Ph); 77.45 (CH, C-14); 73.12 (CH₂, PhCH₂); 70.41 (CH₂, C-16); 68.23 (CH₂, C-12); 40.14 (C_q, C-15); 34.17 (CH₂, C-13); 21.82 (CH₃, CH₃); 18.35 (CH₃, Si(CH(CH₃)₂)₃, TIPS); 17.68 (CH₃, CH₃); 13.24 (CH, Si(CH(CH₃)₂)₃).

IR: (GG/ATR)
3421 (b); 2942 (m); 2865 (s), 1946 (w); 1875 (w); 1806 (w); 1463 (m); 1385 (m); 1364 (m); 1248 (w); 1096 (s); 1046 (s); 1012 (s); 882 (s); 732 (m); 697 (m).

ESI: C₂₃H₄₃O₃Si = M⁺
berechnet: 395.2981; gefunden: 395.2976.

[4,4-Dimethyl-3-triisopropylsilanyloxy-5-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethoxy)-pentyloxymethyl]-benzol 132



132

1.0 g des Alkohols **131** (2.54 mmol, 1.0 eq.) werden in 13 mL abs. DCM vorgelegt und bei 0°C nacheinander mit 101 mg ⁿBu₄Ni (2.54 mmol, 1.0 eq.), 1.26 mL DIPEA (7.61 mmol, 3.0 eq.) und 0.67 mL SEMCl (3.81 mmol, 1.5 eq.) versetzt. Nach 24 h bei RT wird die Reaktion mit H₂O verdünnt. Die wässrige Phase wird 3x mit MTB-Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird evaporiert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: CH/MTBE 40:1, 20:1 (P).

Ausbeute: 1.18 g (89 %), farbloses Öl
MW 524.92 g/mol C₂₉H₅₆O₄Si₂

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
7.34-7.27 (m, 5H, Ph); 4.62 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_a-OCH₂O); 4.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_b-OCH₂O); 4.52 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H_a-PhCH₂); 4.46 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H_b-PhCH₂); 3.80 (dd, $J = 6.0, 4.0$ Hz, 1H, H-14); 3.66-3.48 (m, 4H, H-12, TMSCH₂CH₂O); 3.33 (s, 2H, H-16); 2.02 (dddd, $J = 14.3, 8.7, 6.8, 3.9$ Hz, 1H, H_a-13); 1.72 (ddt, $J = 14.3, 8.4, 5.8$ Hz, 1H, H_b-13); 1.05-0.99 (m, 21 H, Si(CH(CH₃)₂)₃); 0.95-0.90 (m, 2H,

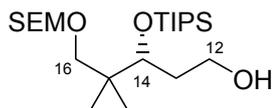
TMSCH₂CH₂O); 0.92 (s, 3H, CH₃); 0.89 (s, 3H, CH₃'); 0.02 (s, 9H, Si(CH₃)₃, SEM).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
138.51 (C_q, Ph); 128.29 (CH, Ph); 127.70 (CH, Ph); 95.06 (CH₂, OCH₂O_{SEM}); 74.73 (CH, C-14); 74.72 72.94, 68.37, 64.75 (CH₂, C-14, C-16, PhCH₂, TMSCH₂CH₂O); 40.23 (C_q, C-15); 33.98 (CH₂, C-13); 21.49 (CH₃, CH₃); 20.70 (CH₃, CH₃'); 18.42 (CH₃, Si(CH(CH₃)₂)₃, TIPS); 18.40 (CH₂, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 13.47 (CH, Si(CH(CH₃)₂)₃, TIPS); -1.44 (CH₃, Si(CH₃)₃, SEM).

IR: (GG/ATR)
2946 (m); 2866 (m); 1463 (w); 1364 (w); 1248 (m); 1105 (s); 1056 (s); 1038 (s); 937 (w); 919 (w); 858 (m); 833 (s); 733 (m); 695 (m).

ESI: C₂₉H₅₆O₄SiNa = M⁺ + Na
berechnet: 547.3615; *gefunden:* 547.3627.

4,4-Dimethyl-3-triisopropylsilanyloxy-5-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-pentan-1-ol 135



135

1.13 g der trisgeschützten Verbindung **132** (2.16 mmol, 1.0 eq.) werden in 20 mL EtOH gelöst und mit 100 mg Pd/C (10Massen%) versetzt. In einer H₂-Atmosphäre (1 atm) wird für 18 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion über Celite abfiltriert und die Celite mehrfach mit MTB-Ether gespült. Das Lösungsmittel wird abgetrennt und der Rückstand kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

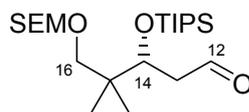
Ausbeute: 840 mg (90 %), farbloses Öl
MW 434.80 g/mol C₂₂H₅₀O₄Si₂

Drehwert: α_D²⁰ = + 9.82° (c = 1.11; CHCl₃)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
4.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_a-OCH₂O_{SEM}); 4.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_b-OCH₂O_{SEM}); 3.85 (dd, *J* = 5.6, 4.2 Hz, 1H, H-14); 3.80-3.67 (m, 2H, H-12); 3.64-3.53 (m, 2H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.36 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H_a-16); 3.32 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H_b-16); 1.96 (dtd, *J* = 14.5, 7.6, 4.1 Hz, 1H, H_a-13); 1.70 (ddt, *J* = 14.5, 7.3, 5.5 Hz, 1H, H_b-13); 1.66 (b, OH); 1.08-1.03 (m, 21 H, Si(CH(CH₃)₂)₃, TIPS); 0.95 (s, 3H, CH₃); 0.89 (s, 3H, CH₃'); 0.96-0.93 (m, 2H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 0.01 (s, 9H, Si(CH₃)₃, SEM).

- $^{13}\text{C-NMR}$:** (100 MHz, CDCl_3 , ohne TMS)
 95.07 (CH_2 , $\text{OCH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$); 74.73 (CH_2 , C-16); 74.58 (CH , C-14); 64.91 (CH_2 , $\text{TMSCH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$); 60.92 (CH_2 , C-12); 40.16 (C_q , C-15); 36.90 (CH_2 , C-13); 21.33 (CH_3 , CH_3); 21.07 (CH_3 , CH_3'); 18.42 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$, TIPS); 13.36 (CH , $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$, TIPS); -1.46 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, SEM).
- IR:** (GG/ATR)
 3418 (b); 2945 (m); 2866 (m); 1464 (m); 1389 (w); 1248 (m); 1151 (w); 1104 (s); 1056 (s); 1034 (s); 919 (w); 882 (w); 833 (s); 676 (w).
- ESI:** $\text{C}_{22}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$
berechnet: 457.3145; *gefunden:* 457.3166.

**4,4-Dimethyl-3-triisopropylsilanyloxy-5-(2-trimethylsilyl-ethoxymethoxy)-
 pentanal 136**



136

Zu 790 mg Alkohol **135** (1.82 mmol, 1.0 eq.) in 6 mL abs. DCM werden bei 0°C 1.26 mL Et_3N (9.08 mmol, 5.0 eq.) gegeben. Es folgen die Zugabe von 1.15 g $\text{SO}_3\cdot\text{Pyr}$ (7.26 mmol, 4.0 eq.) in einer Portion sowie von 1 mL DMSO [DCM/DMSO 6:1 (v/v)]. Es wird für 4 h bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit ges. NH_4Cl -Lsg. gequenchet. Die wässrige Phase wird 3x mit MTB-Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (CH/MTBE 10:1).

Ausbeute: 681 mg (87 %), farbloses Öl
 MW 432.79 g/mol $\text{C}_{22}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Si}_2$

Drehwert: $\alpha_{\text{D}}^{20} = +8.9^\circ$ (c = 0.97; CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3 , ohne TMS)
 9.82 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-12); 4.59 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$); 4.39 (dd, $J = 6.5, 4.0$ Hz, 1H, H-14); 3.61-3.54 (m, 2H, $\text{TMSCH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$); 3.33 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H_a -16); 3.29 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H_b -16); 2.82 (ddd, $J = 17.1, 6.6, 2.2$ Hz, 1H, H_a -13); 2.53 (ddd, $J = 17.1, 4.1, 2.2$ Hz, 1H, H_b -13); 1.04-0.98 (m, 21 H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$, TIPS); 0.94 (s, 3H, CH_3); 0.87 (s, 3H, CH_3'); 0.97-0.86 (m, 2H, $\text{TMSCH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$); 0.01 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, SEM).

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3 , ohne TMS)

201.48 (CH, C-12); 94.97 (CH₂, OCH₂O_{SEM}); 73.95 (CH, C-14); 72.14 (CH₂, C-16); 64.96 (CH₂, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 48.61 (CH₂, C-13); 40.22 (C_q, C-15); 21.27 (CH₃, CH₃); 21.11 (CH₃, CH₃); 18.30 (CH₃, Si(CH(CH₃)₂)₃, TIPS); 18.02 (TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 13.12 (CH, Si(CH(CH₃)₂)₃, TIPS); -1.45 (CH₃, Si(CH₃)₃, SEM).

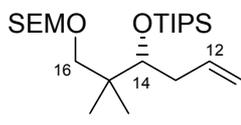
IR: (GG/ATR)

2946 (m); 2867 (m); 1726 (m); 1464 (m); 1390 (w); 1248 (m); 1151 (w); 1103 (s); 1056 (s); 1037 (s); 1012 (m); 919 (w); 882 (w); 833 (s); 677 (m).

ESI: C₂₂H₄₈O₄Si₂Na = M⁺ + Na

berechnet: 455.2989; *gefunden:* 455.2975.

1-Iodo-5,5-dimethyl-4-triisopropylsilyloxy-6-(2-trimethylsilyl-ethoxymethoxy)-hex-1-ene 137



137

Es werden 834 mg IPPh₃CH₂I (1.57 mmol, 1.5 eq.) in 5 mL abs. THF suspendiert und bei RT tropfenweise mit 0.78 mL NaHMDS (2M in THF, 1.5 eq.) versetzt, bis eine klare, orangefarbene Lösung entstanden ist. Nach 10 min bei RT werden 0.5 mL HMPA zugegeben und die Reaktion wird auf -78°C eingekühlt. Es werden 453 mg Aldehyd **136** (1.05 mmol, 1.0 eq.) in 2 mL THF langsam zugetropft. Es wird für 30 min bei -78°C gerührt, anschließend lässt man die Reaktion auf RT erwärmen. Sie wird mit ges. NH₄Cl-Lsg. gequenchet. Die wässrige Phase wird 3x mit MTB-Ether ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Evaporation des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: CH₂Cl₂/MTBE 40:1(P).

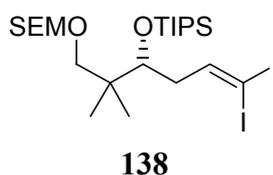
Ausbeute: 335 mg (58 %), farbloses Öl, Z/E >10:1
MW 556.71 g/mol C₂₃H₄₉IO₃Si₂

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
6.42 (dt, *J* = 7.0, 6.0 Hz, 1H, H-12); 6.20 (dt, *J* = 7.0, 1.8 Hz, 1H, H-11); 4.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_a-OCH₂O_{SEM}); 4.62 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_b-OCH₂O_{SEM}); 3.98 (dd, *J* = 6.1, 4.0 Hz, 1H, H-14); 3.65-3.53 (m, 2H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.34 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H_a-16); 3.30 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H_b-16); 2.50 (dtd, *J* = 16.4, 6.0, 2.1 Hz, 1H, H_a-13); 2.36 (dddd, *J* = 16.4, 6.8, 4.1, 1.7 Hz, 1H, H_b-13); 1.06-1.01 (m, 21 H, Si(CH(CH₃)₂)₃, TIPS); 0.96 (s, 3H, CH₃); 0.90 (s, 3H, CH₃); 0.97-0.89 (m, 2H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 0.02 (s, 9H, Si(CH₃)₃, SEM).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
 139.70 (CH, C-12); 95.06 (CH₂, OCH₂O_{SEM}); 82.33 (CH, C-11); 75.44 (CH, C-14); 74.65 (CH₂, C-16); 64.84 (CH₂, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 40.66 (CH₂, C-13); 39.60 (C_q, C-15); 21.44 (CH₃, CH₃); 21.36 (CH₃, CH₃'); 18.39, 18.37 (CH₃, Si(CH(CH₃)₂)₃, TIPS); 18.11 (TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 13.28 (CH, Si(CH(CH₃)₂)₃, TIPS); -1.42 (CH₃, Si(CH₃)₃, SEM).

IR: (GG/ATR)
 2945 (m); 2866 (m); 1607 (w); 1463 (m); 1390 (w); 1248 (m); 1191 (w); 1153 (w); 1098 (s); 1055 (s); 1038 (s); 919 (m); 882 (m); 858 (m); 833 (s); 677 (m).

1,1-Diiodo-5,5-dimethyl-4-triisopropylsilanyloxy-6-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)-hex-1-ene 138

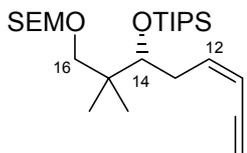


Es werden 92 mg IPPh₃CH₂I (0.17 mmol, 1.5 eq.) in 5 mL abs. THF suspendiert und bei RT tropfenweise mit 0.17 mL NaHMDS (2M in THF, 1.5 eq.) versetzt, bis eine klare, orangerote Lösung entstanden ist. Nach 10 min bei RT werden 0.06 mL HMPA zugegeben und die Reaktion wird auf -78°C eingekühlt. Es werden 50 mg Aldehyd **136** (1.05 mmol, 1.0 eq.) in 2 mL THF langsam zugetropft. Es wird für 30 min bei -78°C gerührt, anschließend lässt man die Reaktion auf RT erwärmen. Sie wird mit ges. NH₄Cl-Lsg. gequencht. Die wässrige Phase wird 3x mit MTB-Ether ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Evaporation des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: CH₂Cl₂/MTBE 40:1(P).

Ausbeute: 54 mg (68 %), farbloses Öl
 MW 556.71 g/mol C₂₃H₄₈I₂O₃Si₂

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
 7.14 (t, *J* = 6.5 Hz, 1 H, H-12); 4.63 (s, 2H, H-OCH₂O_{SEM}); 3.97 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-14); 3.98-3.55 (m, 2H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.36-3.21 (m, 2H, H-16); 2.28-2.13 (m, 2H, H-13); 1.06-1.01 (m, 21 H, Si(CH(CH₃)₂)₃, TIPS); 0.95 (s, 3H, CH₃); 0.89 (s, 3H, CH₃'); 0.97-0.89 (m, 2H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 0.02 (s, 9H, Si(CH₃)₃, SEM).

7,7-Dimethyl-6-triisopropylsilanyloxy-8-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-oct-3-en-1-yne 147



147

Es werden 10 mg Pd(PPh₃)₄ (0.009 mmol, 0.05 eq.) vorgelegt. Dazu werden 100 mg Vinyljodid **137** (0.18 mmol, 1.0 eq.) in 0.5 mL abs. THF gegeben. Bei RT werden nun 0.55 mL Ethynylmagnesiumbromid (0.5M in THF, 0.27 mmol, 1.5 eq.) langsam zugetropft. Nach kurzer Zeit fällt ein farbloser Niederschlag aus. Die Reaktion ist nach 1 h beendet. Zur Aufarbeitung wird ges. NH₄Cl-Lsg. zugefügt sowie die Reaktion mit MTB-Ether verdünnt. Die wässrige Phase wird 3x mit MTB-Ether ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird abgetrennt und der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt. Laufmittel: CH₂Cl₂/MTBE 40:1, 20:1 (P).

Ausbeute: 75 mg (91 %), farbloses Öl,
MW 454.83 g/mol C₂₅H₅₀O₃Si₂

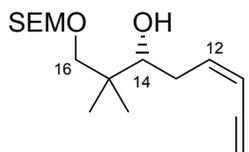
Drehwert: $\alpha_D^{20} = -3.33^\circ$ (c = 1.05; CHCl₃)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
6.21 (dtd, *J* = 10.9, 7.1, 0.5 Hz, 1H, H-12); 5.45 (dq, *J* = 10.9, 2.0 Hz, 1H, H-11); 4.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_a-OCH₂O_{SEM}); 4.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_b-OCH₂O_{SEM}); 3.94 (dd, *J* = 6.14, 4.01 Hz, 1H, H-14); 3.65-3.53 (m, 2H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.35 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H_a-16); 3.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H_b-16); 3.12 (dd, *J* = 2.0, 0.5 Hz, 1H, H-9); 2.72 (dtd, *J* = 16.0, 6.5, 2.1 Hz, 1H, H_a-13); 2.58 (dddd, *J* = 16.0, 7.7, 4.2, 1.6 Hz, 1H, H_b-13); 1.08-1.02 (m, 21 H, Si(CH(CH₃)₂)₃, TIPS); 0.95 (s, 3H, CH₃); 0.91 (s, 3H, CH₃'); 0.97-0.91 (m, 2H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 0.02 (s, 9H, Si(CH₃)₃, SEM).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
144.09 (CH, C-12); 108.11 (CH, C-11); 95.04 (CH₂, OCH₂O_{SEM}); 81.95 (C_q, C-10); 80.61 (CH, C-9); 76.05 (CH, C-14); 74.68 (CH₂, C-16); 64.78 (CH₂, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 40.63 (C_q, C-15); 35.08 (CH₂, C-13); 21.39 (CH₃, CH₃); 21.18 (CH₃, CH₃'); 18.40, 18.37 (CH₃, Si(CH(CH₃)₂)₃, TIPS); 18.11 (TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 13.30 (CH, Si(CH(CH₃)₂)₃, TIPS); -1.44 (CH₃, Si(CH₃)₃, SEM).

IR: (GG/ATR) 3314 (w); 2945 (m); 2867 (m); 1463 (m); 1391 (w); 1248 (m); 1192 (w); 1150 (w); 1099 (s); 1057 (s); 1037 (s); 919 (m); 882 (m); 858 (m); 834 (s); 754 (m); 677 (m).

2,2-Dimethyl-1-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethoxy)-oct-5-en-7-yn-3-ol 148



148

230 mg TIPS-geschütztes Enin **147** (0.51 mmol, 1.0 eq.) werden in 5 mL THF vorgelegt und bei 0°C tropfenweise mit 2.53 mL TBAF (1M in THF, 2.53 mmol, 5.0 eq.) versetzt. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktion wird für 24 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden der Reaktion H₂O und MTB-Ether zugefügt. Die wässrige Phase wird 3x mit MTB-Ether extahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird abgetrennt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: CH/MTBE 20:1, 10:1, 8:1 (P).

Ausbeute: 128 mg (85 %), farbloses Öl
MW g/mol C₁₆H₃₀O₃Si

Drehwert: $\alpha_D^{20} = +40.9^\circ$ (c = 0.97; CHCl₃)

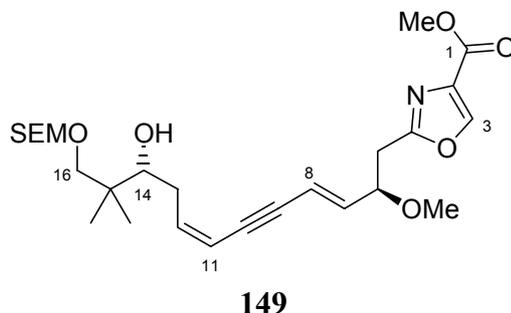
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS) 6.23 (dtd, *J* = 10.8, 7.2, 0.9 Hz, 1H, H-12); 5.55 (dd, *J* = 10.8, 2.1 Hz, 1H, H-11); 4.65 (s, 2H, OCH₂O_{SEM}); 3.63-3.58 (m, 2H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.56-3.53 (m, 1H, H-14); 3.49 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H_a-16); 3.36 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H_b-16); 3.09 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H, H-9); 2.60 (dddd, *J* = 14.5, 7.5, 2.1 Hz, 1H, H_a-13); 2.35 (dddd, *J* = 14.5, 8.9, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H_b-13); 0.96 (s, 3H, CH₃); 0.93-0.92 (m, 2H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 0.92 (s, 3H, CH₃); 0.01 (s, 9H, Si(CH₃)₃, SEM).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS) 143.87 (CH, C-12); 109.32 (CH, C-11); 95.10 (CH₂, OCH₂O_{SEM}); 81.59 (C_q, C-10); 80.47 (CH, C-9); 77.46 (CH, C-14); 76.74 (CH₂, C-16); 65.37 (CH₂, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 38.32 (C_q, C-15); 32.90 (CH₂, C-13); 22.55 (CH₃, CH₃); 19.54 (CH₃, CH₃); 18.07 (TMSCH₂CH₂O_{SEM}); -1.45 (CH₃, Si(CH₃)₃, SEM).

IR: (GG/ATR) 3483 (b); 3313 (m); 2945 (m); 2874 (m); 2097 (w); 1474 (m); 1393 (m); 1249 (m); 1192 (w); 1150 (w); 1107 (m); 1057 (s); 1033 (s); 919 (m); 858 (m); 834 (s); 759 (w); 736 (w); 693 (w).

ESI: $C_{16}H_{30}O_3SiNa = M^+ + Na$
berechnet: 321.1862; *gefunden:* 321.1878.

(14R)- Hydroxy-7E,11Z-dienin 149



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV1** werden 113 mg Vinyljodid **104** (0.34 mmol, 1.0 eq.) und 100 mg Enin **148** (0.34 mmol, 1.0 eq.) in Gegenwart von 12 mg $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.017 mmol, 0.05 eq.), 7 mg CuI (0.034 mmol, 0.1 eq.) und 0.75 mL Et_3N in 3x 0.9 mL DMF zur Reaktion gebracht. Die Reaktion ist nach 5.5 h beendet. Säulenchromatographie: CH/MTBE 2:1, 1:1 (P).

Ausbeute: 129 mg (76 %), gelbliches Öl
 MW 507.69 g/mol $C_{26}H_{41}NO_7Si$

Drehwert: $\alpha_D^{20} = +16.1^\circ$ (c = 2.19; $CHCl_3$)

1H -NMR: (200 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS)
 8.16 (s, 1H, H-3); 6.17 (dt, $J = 10.8, 7.3$ Hz, 1H, H-12); 5.97 (dd, $J = 15.8, 6.5$ Hz, 1H, H-7); 5.85 (dd, $J = 15.8, 1.9$ Hz, 1H, H-8); 5.66 (dq, $J = 10.7, 1.5$ Hz, 1H, H-11); 4.65 (s, 2H, OCH_2O_{SEM}); 4.17 (dt, $J = 7.6, 6.4$, 1H, H-6); 3.90 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.66-3.46 (m, 3H, H-14, $TMSCH_2CH_2O_{SEM}$); 3.49 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H_a-16); 3.36 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H_b-16); 3.27 (s, 3H, $CHOCH_3$); 3.11 (dd, $J = 15.0, 7.6$ Hz, 1H, H_a-5); 2.98 (dd, $J = 15.0, 5.9$ Hz, 1H, H_b-5); 2.58 (dddd, $J = 14.5, 7.6, 2.7, 1.6$ Hz, 1H, H_a-13); 2.32 (dddd, $J = 14.5, 10.1, 7.0, 1.3$ Hz, 1H, H_b-13); 0.97-0.89 (m, 2H, $TMSCH_2CH_2O_{SEM}$); 0.96 (s, 3H, CH_3); 0.93 (s, 3H, CH_3); 0.01 (s, 9H, $Si(CH_3)_3, SEM$).

^{13}C -NMR: (100 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS)
 162.39, 161.60 (C_q , C-1, C-4); 143.96 (CH, C-3); 142.45 (CH, C-12); 140.26 (CH, C-7); 133.34 (C_q , C-2); 113.68 (CH, C-8); 110.07 (CH, C-11); 95.06 (CH_2 , OCH_2O_{SEM}); 91.12, 87.98 (C_q , C-9, C-10); 79.19, 77.52 (CH, C-14, C-6); 76.76 (CH_2 , C-16); 65.37 (CH_2 , $TMSCH_2CH_2O_{SEM}$); 56.80 (CH_3 , $CHOCH_3$); 52.08 (CH_3 , CO_2CH_3); 38.35 (C_q , C-15); 34.53,

32.90 (CH₂, C-5, C-13); 22.56 (CH₃, C-13); 19.43 (CH₃, C-13); 18.05 (TMSCH₂CH₂O_{SEM}); -1.46 (CH₃, Si(CH₃)₃, SEM).

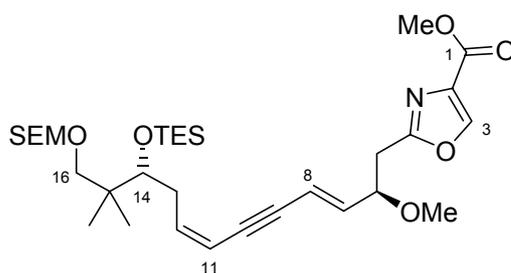
IR: (GG/ATR)

3483 (b); 2952 (m); 2875 (m); 1731 (m); 1585 (m); 1437 (w); 1323 (m); 1248 (m); 1195 (m); 1142 (m); 1105 (s); 1056 (s); 1034 (s); 957 (m); 940 (m); 859 (m); 835 (s); 763 (w).

ESI: C₂₆H₄₁NO₇SiNa = M⁺ + Na

berechnet: 530.2550; gefunden: 530.2544.

(14R)-TES-7E,11Z-Dienin 150



150

100 mg des Alkohols **149** (0.20 mmol, 1.0 eq) werden in 0.9 mL abs. DCM vorgelegt und bei 0°C mit 35 µL 2,6-Lutidin (0.30 mmol, 1.5 eq.) versetzt. Dazu werden tropfenweise 45 µL TESOTf (0.20 mmol, 1.0 eq.) gegeben. Das Kühlbad wird entfernt. Die Reaktion wird nach 6 h bei RT mit ges. NaHCO₃-Lsg. gequenchet. Die wässrige Phase wird 3x mit MTB-Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird evaporiert und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: CH/MTBE 5:1 (P), 1:1 (Sm).

Ausbeute: 73 mg (59 %), farbloses Öl
15 mg (15 %) Startmaterial, insgesamt 69 % (borsm)
MW 621.95 g/mol C₃₂H₅₅NO₇Si₂

Drehwert: α_D²⁰ = -6.3° (c = 2.01; CHCl₃)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
8.16 (s, 1H, H-3); 6.08 (dt, J = 10.8, 7.4 Hz, 1H, H-12); 5.96 (dd, J = 15.8, 7.3 Hz, 1H, H-7); 5.86 (dd, J = 15.8, 1.9 Hz, 1H, H-8); 5.58 (dq, J = 10.8, 1.7 Hz, 1H, H-11); 4.64-4.60 (m, 2H, OCH₂O_{SEM}); 4.18-4.14 (m, 1H, H-6); 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.71 (dd, J = 6.3, 4.4, 1H, H-14); 3.64-3.53 (m, 2H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H_a-16); 3.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H_b-16); 3.26 (s, 3H, CHOCH₃); 3.10 (dd, J = 14.9, 7.9 Hz, 1H, H_a-5); 2.98 (dd, J = 14.9, 5.6 Hz, 1H, H_b-5); 2.56 (dddd, J = 15.2, 6.7, 4.7, 1.9 Hz, 1H, H_a-13); 2.32 (dddd, J = 15.2, 7.7,

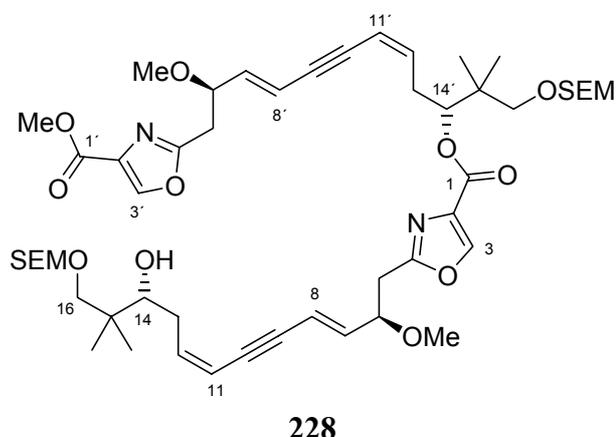
6.5, 1.2 Hz, 1H, H_b-13); 0.94 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.94-0.85 (m, 2H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 0.89 (s, 3H, CH₃); 0.88 (s, 3H, CH₃′); 0.58 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.005 (s, 9H, Si(CH₃)₃, SEM).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS), HMQC
162.41, 161.61 (C_q, C-1, C-4); 143.95 (CH, C-3); 142.91 (CH, C-12); 140.18 (CH, C-7); 133.36 (C_q, C-2); 113.73 (CH, C-8); 109.35 (CH, C-11); 95.02 (CH₂, OCH₂O_{SEM}); 91.19, 88.17 (C_q, C-9, C-10); 79.22 (CH, C-6); 76.10 (CH, C-14); 74.55 (CH₂, C-16); 64.77 (CH₂, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 56.78 (CH₃, CHOCH₃); 52.06 (CH₃, CO₂CH₃); 39.99 (C_q, C-15); 34.55 (CH₂, C-5); 34.41 (CH₂, C-13); 21.48 (CH₃, CH₃); 20.81 (CH₃, CH₃′); 18.07 (TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 7.04 (CH₃, Si(CH₂CH₃)₃); 5.36 (CH₂, Si(CH₂CH₃)₃); -1.46 (CH₃, Si(CH₃)₃, SEM).

IR: (GG/ATR)
2952 (m); 2876 (m); 1750 (m); 1584 (m); 1437 (w); 1323 (m); 1247 (m); 1196 (w); 1138 (w); 1100 (s); 1056 (s); 1005 (s); 956 (m); 858 (m); 834 (s); 725 (m).

ESI: C₃₂H₅₅NO₇Si₂Na = M⁺ + Na
berechnet: 644.3415; *gefunden:* 644.3431.

(14*R*)-Hydroxydimer 228



I. 34 mg der Säure **151** (0.056 mmol, 1.0 eq.) und 26 mg Alkohol **149** (0.051 mmol, 0.9 eq.) werden zusammen mit 19 μ L Et₃N (0.135 mmol, 2.4 eq.) und 1 mg DMAP (0.006 mmol, 0.1 eq.) in 0.8 mL Toluol vorgelegt und mit 17 mg 1-Chloro-N-methylpyridiniumiodid (0.068 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei 70°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel wird abrotiert und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. CH/MTBE 4:1, 2:1 (P). Es werden 7 mg (6.39 μ mol, 12 %) Produkt sowie 18 mg Mischfraktion aus Produkt und Alkohol erhalten. Die Mischfraktion wird in ein erneutes Veresterungsexperiment eingesetzt. Dazu werden 0.024 mmol Säure in 0.3 mL abs. Toluol mit 0.18 mL einer Lösung von 24 mg 2,3,5-Trichlorbenzoylchlorid und 11 mg Et₃N in 0.5 mL abs. Toluol versetzt und für 1 h bei RT gerührt. Nach dieser Zeit

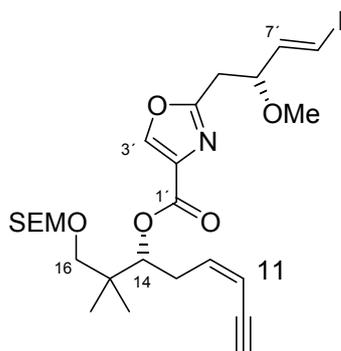
wird die Mischung mit 0.5 mL abs. Toluol verdünnt und über 30 min zu einer Lösung der Mischfraktion und 15 mg DMAP in 0.5 mL abs. Toluol bei 75°C gegeben. Nach beendeter Zugabe wird noch 18 h bei 75°C gerührt. Zur Aufarbeitung lässt man die Reaktion etwas abkühlen und quencht sie anschließend mit ges. NaHCO₃-Lsg. Die wässrige Phase wird 3x mit MTB-Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird abrotiert und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTBE 2:1). Es werden 17 mg (15.5 μmol) Produkt erhalten. Über zwei Cyclen konnten also bezogen auf den anfangs eingesetzten Alkohol 43 % Produkt erhalten werden.

655

II. 17 mg Dimer **152** (15.5 μmol, 1.0 eq.) werden in 0.2 mL THF gelöst, mit 2 Tropfen H₂O und 7 μL (0.12 mmol, 8.0 eq.) versetzt, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von 0.12 mL TBAF (1M in THF, 0.12 mmol, 8.0 eq.). Nach 3 d bei RT wird die Reaktion mit H₂O und MTB-Ether verdünnt. Die wässrige Phase wird 3x mit MTB-Ether ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (CH/MTBE 1:1).

Ausbeute: 12 mg (79 %), farbloses Öl
MW 983.34 g/mol C₅₁H₇₈N₂O₁₃Si₂

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
8.18 (s, 1H, H-3); 8.07 (s, 1H, H-3'); 6.17 (dt, $J = 10.7, 7.3$ Hz, 1H, H-12'); 5.98 (dd, $J = 16.0, 7.1$ Hz, 2H, H-7, H-7'); 5.89 (dd, $J = 15.8, 2.0$ Hz, 1H, H-8); 5.87 (dd, $J = 16.1, 2.1$ Hz, 1H, H-8'); 5.67 (dm, $J = 10.7$ Hz, 1H, H-11); 5.58 (dm, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-11'); 5.30 (dd, $J = 9.6, 3.4$ Hz, 1H, H-14); 4.65 (s, 2H, OCH₂O_{SEM}); 4.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_a-OCH₂O_{SEM}'); 4.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_b-OCH₂O_{SEM}'); 4.21-4.16 (m, 2H, H-6, H-6'); 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.65-3.57 (m, 5H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}, TMSCH₂CH₂O_{SEM}', H-14'); 3.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H_a-16); 3.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H_b-16); 3.34 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_a-16'); 3.31 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_b-16'); 3.28 (s, 3H, CHOCH₃); 3.27 (s, 3H, CHOCH₃'); 3.12 (dd, $J = 14.9, 7.6$ Hz, 1H, H_a-5); 3.08 (dd, $J = 14.9, 8.2$ Hz, 1H, H_b-5); 3.04-2.95 (m, 2H, H-5'); 2.74-2.66 (m, 2H, H-13); 2.61-2.55 (m, 1H, H_a-13'); 2.37-2.29 (m, 1H, H_b-13'); 0.93-0.88 (m, 4H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 1.03, 1.02, 0.96, 0.94 (4 s, 3H, 4*CH₃); 0.02 (s, 9H, Si(CH₃)₃, SEM); 0.002 (s, 9H, Si(CH₃)₃, SEM).

(14*R*)-Oxazol-*E*-vinyliodid-*Z*-Enin-Ester 154**154**

Es werden 29 mg Säure **155** (0.089 mmol, 1.0 eq.) und 27 mg Alkohol **148** (0.089 mmol, 1.0 eq.) in 0.8 mL abs. Toluol vorgelegt und nacheinander mit 30 μ L Et₃N (0.214 mmol, 2.4 eq.), 27 mg 1-Chloro-*N*-methylpyridiniumiodid (0.107 mmol, 1.2 eq.) und schließlich 1 mg DMAP (8.9 μ mol, 0.1 eq.) versetzt. Die Reaktion wird auf 80°C erhitzt und bei dieser Temperatur 18 h gerührt. Zur Aufarbeitung lässt man die Reaktion abkühlen, filtriert den ausgefallenen Feststoff ab, spült mehrfach mit MTB-Ether und reinigt nach Evaporation des Lösungsmittels den Rückstand säulenchromatographisch (CH/MTBE 5:1).

Ausbeute: 30 mg (56 %), farbloses Öl
MW 603.56g/mol C₂₅H₃₈INO₆Si

Drehwert: $\alpha_D^{20} = -38.9^\circ$ (c = 0.74; CHCl₃)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
8.11 (s, 1H, H-3); 6.51-6.42 (m, 2H, H-7, H-8); 6.01 (dddd, *J* = 10.8, 8.2, 6.4, 0.9 Hz, 1H, H-12); 5.46 (ddt, *J* = 10.8, 2.4, 1.3 Hz, 1H, H-11); 5.29 (dd, *J* = 10.0, 3.1 Hz, 1H, H-14); 4.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_a-OCH₂O_{SEM}); 4.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_b-OCH₂O_{SEM}); 4.11 (dt, *J* = 7.6, 6.2 Hz, 1H, H-6); 3.63-3.53 (m, 2H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.36 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H_a-16); 3.31 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H_b-16); 3.30 (s, 3H, CHOCH₃); 3.09 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H, H-9); 3.08 (dd, *J* = 15.0, 7.8 Hz, 1H, H_a-5); 2.99 (dd, *J* = 15.0, 5.8 Hz, 1H, H_b-5); 2.76 (dddd, *J* = 14.9, 9.9, 8.5, 1.1 Hz, 1H, H_a-13); 2.66-2.61 (m, 1H, H_b-13); 1.05 (s, 3H, CH₃); 1.04 (s, 3H, CH₃'); 0.95-0.91 (m, 2H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 0.02 (s, 9H, Si(CH₃)₃, SEM).

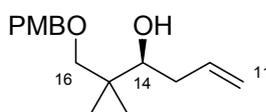
¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
162.07, 160.62 (C_q, C-1, C-4); 144.42 (CH, C-7); 143.65 (CH, C-3); 141.50 (CH, C-12); 133.33 (C_q, C-2); 110.53 (CH, C-11); 95.09 (CH₂, OCH₂O_{SEM}); 81.94 (CH, C-9); 81.06 (CH, C-6); 80.18 (C_q, C-10); 80.03

(CH, C-8); 77.12 (CH, C-14); 74.16 (CH₂, C-16); 65.01 (CH₂, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 56.89 (CH₃, CHOCH₃); 38.74 (C_q, C-15); 33.92 (CH₂, C-5); 30.99 (CH₂, C-13); 21.26 (CH₃, CH₃); 21.05 (CH₃, CH₃); 18.05 (TMSCH₂CH₂O_{SEM}); -1.44 (CH₃, Si(CH₃)₃, SEM).

IR: (GG/ATR)
3292 (w); 2951 (m); 2877 (m); 2096 (w); 1739 (m); 1582 (m); 1465 (w); 1423 (w); 1367 (w); 1313 (m); 1248 (m); 1135 (w); 1104 (s); 1057 (s); 1036 (s); 989 (m); 947 (m); 858 (m); 834 (s); 759 (m); 694 (w).

ESI: C₂₅H₃₉INO₆Si = M⁺ + H
berechnet: 604.1591; *gefunden:* 604.1604.

1-(4-Methoxy-benzyloxy)-2,2-dimethyl-hex-5-en-3-ol **159**



159

854 mg (+)-Ipc₂BOMe (2.70 mmol, 1.2 eq.) werden in 2.5 mL abs. Et₂O vorgelegt und auf 0°C eingekühlt. Dazu werden langsam 2.7 mL Allylmagnesiumbromid (1M in Et₂O, 2.70 mmol, 1.2 eq.) gegeben. Man entfernt das Kühlbad und lässt 1 h bei RT rühren. Anschließend wird die Mischung unter Schutzgas durch eine Fritte filtriert und die abfiltrierten Magnesiumsalze werden mehrfach mit *n*-Pentan gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit (Belüftung mit Ar). Der Rückstand wird in 2 mL abs. Et₂O aufgenommen und auf -98°C eingekühlt. Zu dieser Lösung werden 500 mg PMB-geschützter Aldehyd **158** (2.25 mmol, 1.0 eq.) zugetropft. Es wird für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Man entfernt das Kühlbad und lässt auf RT erwärmen. Man fügt der Reaktionsmischung 1 mL 3N NaOH sowie 2 mL 30 %ige H₂O₂ zu und rückflusiert die Reaktion für 3 h. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lsg. gequench, die wässrige Phase wird 3x mit MTB-Ether ausgeschüttelt und die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird evaporiert und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: CH/MTBE 20:1, 15:1 (P).

Ausbeute: 1.78 g (79%), farbloses Öl, 89% *ee*
MW 264.36 g/mol C₁₆H₂₄O₃

Drehwert: α_D²⁰ = -16.1° (c = 1.27; CHCl₃)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, TMS)
7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, PMB); 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, PMB); 5.92 (dddd; *J* = 17.3, 9.9, 7.4, 6.3 Hz, 1H, H-12); 5.01 (ddt, *J* = 17.0, 1.8, 1.6, 1H, H_b-11); 5.07 (ddt, *J* = 10.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H, H_a-11); 4.43 (s, 2H, PMPCH₂); 3.80 (s, 3H, CH₃O_{Ph}); 3.51 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H, H-14);

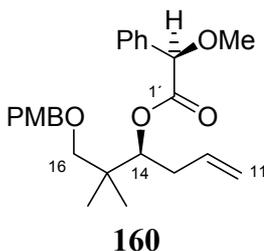
3.35 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H_a-16); 3.26 (d, $J = 8.9$ Hz, H_b-16); 2.28-2.23 (m, 1H, H_a-13); 2.08-2.00 (m, 1H, H_b-13); 0.91 (s, 3H, CH₃); 0.90 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, TMS)
 159.21 (C_q, COCH₃, PMB); 136.81 (CH, C-12); 130.03 (C_q, CCH₂, PMB); 129.12 (CH, PMB); 116.47 (CH₂, C-11); 113.78 (CH, PMB); 79.26 (CH₂, C-16); 77.51 (CH, C-14); 73.20 (CH₂, PMPCH₂); 55.23 (CH₃, CH₃OPh); 38.31 (C_q, C-15); 36.54 (CH₂, C-13); 22.62 (CH₃), 19.61 (CH₃).

IR: (GG/ATR)
 3492 (b); 2958 (m); 2871 (m); 1612 (m); 1513 (s); 1465 (m); 1442 (w); 1421 (w); 1301 (w); 1246 (s); 1173 (m); 1084 (s); 1035 (s); 910 (m); 820 (m).

ESI: C₁₆H₂₄O₃Na = M⁺ + Na
berechnet: 287.1623; *gefunden:* 287.1616.

O-Methylmandelsäureester 160



31 mg (*R*)-Methoxyphenylelessigsäure (0.189 mmol, 2.0 eq.) werden in 0.3 mL CH₃CN vorgelegt. Dazu werden 18 μL Oxalyldichlorid (0.208 mmol, 2.2 eq.) und 22 μL DMF gegeben. Nach 1 h bei RT werden 25 mg Homoallylalkohol **159** (0.095 mmol, 1.0 eq.) in 0.2 mL CH₃CN und 30 μL Pyridin zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird ges. NaHCO₃-Lsg. zu der Reaktion gegeben. Die wässrige Phase wird 3x mit MTB-Ether ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird abgetrennt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTBE 20:1).

Ausbeute: 14 mg (36 %), farbloses Öl
 MW 412.52 g/mol C₂₅H₃₂O₅

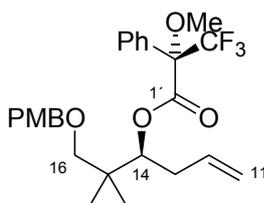
Drehwert: α_D²⁰ = -15.7° (c = 1.26; CHCl₃)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
 7.43-7.41 (m, 2H, Ph); 7.35-7.30 (m, 3H, Ph); 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, PMB); 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, PMB); 5.37 (dddd; $J = 16.8, 10.3, 8.3, 5.8$ Hz, 1H, H-12); 5.08 (dd, $J = 10.4, 2.7$ Hz, 1H, H-14); 4.69 (s, 1H, H-

2'); 4.62 (dtd, $J = 16.9, 1.8, 1.1$, 1H, H_b-11); 4.62 (dtd, $J = 10.3, 1.7, 0.8$ Hz, 1H, H_a-11); 4.34 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H_a-PMPCH₂); 4.26 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H_b-PMPCH₂); 3.80 (s, 3H, CH₃OPh); 3.40 (s, 3H, OCH₃); 3.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H_a-16); 3.04 (d, $J = 8.9$ Hz, H_b-16); 2.25 (dtt, $J = 14.4, 4.3, 1.9$ Hz, 1H, H_a-13); 2.03 (dddt, $J = 14.5, 10.4, 8.3, 1.0$ Hz, 1H, H_b-13); 0.89 (s, 3H, CH₃); 0.88 (s, 3H, CH₃').

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, TMS)
 170.05 (C_q, C-1'); 159.04 (C_q, COCH₃, PMB); 136.5 (C_q, Ph); 134.24 (CH, C-12); 130.67 (C_q, CCH₂, PMB); 129.02 (CH, PMB); 128.46 (CH, p-Ph); 128.32 (CH, Ph); 127.26 (CH, Ph); 116.97 (CH₂, C-11); 113.67 (CH, PMB); 82.86 (CH, C-2'); 77.49 (CH, C-14); 76.27 (CH₂, C-16); 72.85 (CH₂, PMPCH₂); 57.40 (CH₃, OCH₃); 55.23 (CH₃, CH₃OPh); 38.73 (C_q, C-15); 34.39 (CH₂, C-13); 21.26 (CH₃), 20.97 (CH₃').

MPTA-Ester 161



161

10 mg Homoallylalkohol 159 (38 μ mol, 1.0 eq.) werden in 100 μ L DCM gelöst und auf 0°C gekühlt. Dazu werden nacheinander 200 μ L Pyridin und 19 μ L (R)-MTPA-Cl (76 μ mol, 2.0 eq.) zugetropft. Die Reaktion wird auf RT erwärmt bevor einige Kristalle DMAP zugegeben werden. Nach 28 h wird erneut auf 0°C gekühlt und es werden einige Tropfen Dimethylaminopropylamin zugegeben. Man lässt wieder auf RT erwärmen und für 10 min rühren. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit MTBE verdünnt und nacheinander mit 1N HCl und ges. NaHCO₃-Lsg. extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand NMR-spektroskopisch analysiert.

Ausbeute: quantitativ
 MW 480.52 g/mol C₂₆H₃₁F₃O₅

¹H-NMR-Daten für den (1'S,14S)-Ester **161**:

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
 7.59-7.57 (m, 2H, Ph); 7.41-7.39 (m, 3H, Ph); 7.26-7.24 (m, 2H, PMB); 6.91-6.88 (m, 2H, PMB); 5.73 (dddd; $J = 17.5, 10.2, 8.4, 5.7$ Hz, 1H, H-12); 5.32 (dd, $J = 9.7, 3.0$ Hz, 1H, H-14); 5.03-5.94 (m, 2H, H-11); 4.42 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H_a-PMPCH₂); 4.33 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H_b-

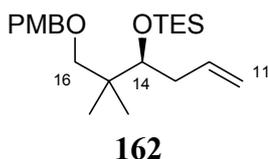
PMPCH₂); 3.83 (s, 3H, CH₃OPh); 3.56 (s, 3H, OCH₃); 3.14 (s, 2H, H-16); 2.50-2.43 (m, 1H, H_a-13); 2.32-2.23 (m, 2H, H_b-13); 0.96 (s, 3H, CH₃); 0.94 (s, 3H, CH₃').

Spektroskopische Daten für den (1*R*,14*S*)-Ester:

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
7.59-7.57 (m, 2H, Ph); 7.39-7.33 (m, 3H, Ph); 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMB); 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMB); 5.77 (dddd; *J* = 17.0, 10.1, 8.4, 5.4 Hz, 1H, H-12); 5.33 (dd, *J* = 9.7, 3.0 Hz, 1H, H-14); 5.04 (dtd, *J* = 10.1, 1.8, 0.9, 1H, H_a-11); 5.03 (dtd, *J* = 17.0, 1.9, 1.3 Hz, 1H, H_b-11); 4.38 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H_a-PMPCH₂); 4.28 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H_b-PMPCH₂); 3.80 (s, 3H, CH₃OPh); 3.54 (s, 3H, OCH₃); 3.07 (s, 2H, H-16); 2.51 (dddt, *J* = 15.0, 5.3, 3.2, 1.9 Hz, 1H, H_a-13); 2.31 (dtt, *J* = 15.0, 9.1, 0.9 Hz, 1H, H_b-13); 0.90 (s, 3H, CH₃); 0.89 (s, 3H, CH₃').

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, TMS)
165.85 (C_q, C-1'); 159.08 (C_q, COCH₃, PMB); 135.00 (CH, C-12); 132.25 (C_q, Ph); 130.67 (C_q, CCH₂, PMB); 129.41 (CH, p-Ph); 128.96 (CH, PMB); 128.15 (CH, Ph); 127.67 (CH, Ph); 117.49 (CH₂, C-11); 113.71 (CH, PMB); 79.98 (CH, C-14); 76.07 (CH₂, C-16); 72.78 (CH₂, PMPCH₂); 55.43 (CH₃, OCH₃); 55.25 (CH₃, CH₃OPh); 55.20 (C_q, CF₃); 38.89 (C_q, C-15); 34.81 (CH₂, C-13); 21.22 (CH₃), 21.05 (CH₃').

1-Methoxy-4-(2,2,3-trimethyl-hex-5-enyloxymethyl)-benzene 162



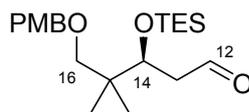
690 mg Homoallylalkohol **159** (2.61 mmol, 1.0 eq.) werden in 5.3 mL abs. DCM vorgelegt und auf 0°C eingekühlt. Es werden 0.61 mL 2,6-Lutidin (5.23 mmol, 2.0 eq.) zugefügt, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von 0.71 mL TESOTf (3.14 mmol, 1.2 eq.). Es wird für 30 min bei 0°C und für 4 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lsg. gequencht und die wässrige Phase 3x mit MTB-Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: CH, CH/MTBE 40:1 (P).

Ausbeute: 825 mg (84 %), farbloses Öl
MW 378.62 g/mol C₂₂H₃₈O₃Si

Drehwert: α_D²⁰ = -5.5° (c = 1.24; CHCl₃)

- ¹H-NMR:** (400 MHz, CDCl₃, TMS)
 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, PMB); 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, PMB); 5.85 (dddd; *J* = 17.1, 10.1, 7.5, 6.7 Hz, 1H, H-12); 5.01 (ddtd, *J* = 17.1, 3.6, 1.5 Hz, 1H, H_b-11); 4.97 (ddt, *J* = 10.1, 2.2, 1.1 Hz, 1H, H_a-11); 4.44 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H_a-PMPCH₂); 4.35 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H_b-PMPCH₂); 3.80 (s, 3H, CH₃OPh); 3.68 (dd, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H, H-14); 3.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_a-16); 3.10 (d, *J* = 8.7 Hz, H_b-16); 2.30 (dddt, *J* = 14.4, 6.6, 3.5, 1.7 Hz, 1H, H_a-13); 2.09 (dtt, *J* = 14.4, 7.5, 1.1, 1H, H_b-13); 0.93 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.88 (s, 3H, CH₃); 0.86 (s, 3H, CH₃); 0.58 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃).
- ¹³C-NMR:** (100 MHz, CDCl₃, TMS)
 158.96 (C_q, C=O, PMB); 137.55 (CH, C-12); 131.06 (C_q, C-CH₂, PMB); 128.96 (CH, PMB); 115.81 (CH₂, C-11); 113.61 (CH, PMB); 77.05 (CH₂, C-16); 76.48 (CH, C-14); 72.78 (CH₂, PMPCH₂); 55.59 (CH₃, CH₃OPh); 40.10 (C_q, C-15); 37.75 (CH₂, C-13); 21.94 (CH₃), 21.20 (CH₃); 7.08 (CH₃, Si(CH₂CH₃)₃); 5.49 (CH₂, Si(CH₂CH₃)₃).
- IR:** (GG/ATR)
 2954 (m); 2875 (m); 1613 (w); 1513 (s); 1463 (m); 1415 (w); 1539 (w); 1301 (w); 1246 (s); 1172 (w); 1087 (s); 1038 (m); 1005 (m); 908 (m); 821 (m); 736 (m).
- ESI:** C₂₂H₃₈O₃SiNa = M⁺ + Na
berechnet: 401.2488; *gefunden:* 401.2496.

5-(4-Methoxy-benzyloxy)-3,4,4-trimethyl-pentanal **163**

**163**

800 mg TES-geschützter Homoallylalkohol **162** (2.12 mmol, 1.0 eq.) werden in 15 mL DCM gelöst und auf -78°C eingekühlt. Zu der Lösung wird ein Tropfen Sudanrot gegeben. Durch die Lösung wird solange O₃ geleitet, bis sich das Sudanrot entfärbt. Nachfolgend wird noch einige Minuten O₂ durch die Reaktionslösung geleitet, um Ozonreste auszutreiben. Schließlich werden 998 mg PPh₃ (3.81 mmol, 1.8 eq.) in die Reaktion gegeben und man lässt die Mischung auf RT erwärmen, woraufhin noch 2 h bei dieser Temperatur gerührt wird. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abgetrennt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: CH₂Cl₂/MTBE 15:1 (P).

Ausbeute: 649 mg (86 %), farbloses Öl
 MW 380.59 g/mol C₂₁H₃₆O₄Si

Drehwert: $\alpha_D^{20} = -3.7^\circ$ ($c = 1.14$; CHCl_3)

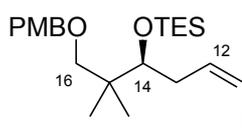
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3 , TMS)
 9.52 (dd, $J = 2.8, 1.9$ Hz, 1H, H-12); 7.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB);
 6.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB); 4.16 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-PMPCH}_2$);
 4.08 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, $\text{H}_b\text{-PMPCH}_2$); 3.99 (dd, $J = 6.2, 4.9$ Hz, 1H, H-14)
 3.56 (s, 3H, CH_3OPh); 2.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-16}$); 2.87 (d, $J = 8.8$ Hz, $\text{H}_b\text{-16}$);
 2.38 (ddd, $J = 16.6, 4.9, 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-13}$); 2.23 (ddd, $J = 16.5, 6.1, 2.8$, 1H, $\text{H}_b\text{-13}$); 0.69 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$);
 0.66 (s, 3H, CH_3); 0.61 (s, 3H, CH_3'); 0.34 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3 , TMS)
 202.22 (CH, C-12); 159.04 (C_q , COCH_3 , PMB); 130.62 (C_q , CCH_2 , PMB);
 129.05 (CH, PMB); 113.65 (CH, PMB); 76.26 (CH_2 , C-16); 72.71 (CH_2 , PMPCH_2);
 71.69 (CH, C-14); 55.23 (CH_3 , CH_3OPh); 48.04 (CH_2 , C-13); 39.76 (C_q , C-15);
 21.35 (CH_3), 21.02 (CH_3'); 6.95 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 5.18 (CH_2 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

IR: (GG/ATR)
 2955 (m), 2875 (m); 1725 (m); 1612 (w); 1513 (m); 1462, (w); 1414 (w);
 1361 (w); 1301 (w); 1245 (s); 1172 (w); 1085 (s); 1005 (s); 820 (m); 725 (s).

ESI: $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SiNa} = \text{M}^+ + \text{Na}$
berechnet: 403.2281; *gefunden:* 403.2279.

1-(6-Iodo-2,2,3-trimethyl-hex-5-enyloxymethyl)-4-methoxy-benzene 164



164

Es werden 1.27 g $\text{IPPh}_3\text{CH}_2\text{I}$ (2.4 mmol, 1.6 eq.) in 5 mL abs. THF suspendiert und bei RT tropfenweise mit 1.2 mL NaHMDS (2M in THF, 2.4 mmol, 1.6 eq.) versetzt bis eine klare, orangefarbene Lösung entstanden ist. Es wird noch 10 min bei RT gerührt, wonach 15 Tropfen HMPA zugesetzt werden und die Mischung auf -78°C eingekühlt wird. Bei dieser Temperatur werden 570 mg Aldehyd **163** (1.5 mmol, 1.0 eq.) in 4 mL abs. THF langsam zugetropft und es wird noch 30 min bei -78°C gerührt. Anschließend lässt man auf RT erwärmen und behandelt die Reaktion nach 1 h mit ges. NH_4Cl -Lsg. Die wässrige Phase wird 3x mit MTB-Ether ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographie: CH, CH/MTBE 40:1 (P).

Ausbeute: 544 mg (72 %), farbloses Öl
MW 504.52 g/mol C₂₂H₃₇IO₃Si

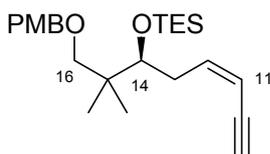
Drehwert: $\alpha_D^{20} = -42.5^\circ$ (c = 1.10; CHCl₃)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, TMS)
7.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, PMB); 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, PMB); 6.33 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-12); 6.20 (dt, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H, H-11); 4.44 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H_a-PMPCH₂); 4.37 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H_b-PMPCH₂); 3.82 (dd, *J* = 6.4, 4.6 Hz, 1H, H-14) 3.81 (s, 3H, CH₃OPh); 3.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_a-16); 3.11 (d, *J* = 8.8 Hz, H_b-16); 2.36 (dddd, *J* = 15.5, 6.2, 4.6, 1.8 Hz, 1H, H_a-13); 2.27 (dtd, *J* = 15.5, 6.7, 1.5, 1H, H_b-13); 0.94 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.91 (s, 3H, CH₃); 0.88 (s, 3H, CH₃); 0.58 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, TMS)
158.98 (C_q, COCH₃, PMB); 139.99 (CH, C-12); 130.98 (C_q, Aromat); 128.99 (CH, PMB); 113.64 (CH, PMB); 82.58 (CH, C-11); 76.95 (CH₂, C-16); 75.19 (CH, C-14); 72.71 (CH₂, PMPCH₂); 55.25 (CH₃, CH₃OPh); 40.20 (C_q, C-15); 38.82 (CH₂, C-13); 21.49 (CH₃), 21.13 (CH₃); 7.07 (CH₃, Si(CH₂CH₃)₃); 5.39 (CH₂, Si(CH₂CH₃)₃).

IR: (GG/ATR)
2954 (m), 2875 (m); 1612 (w); 1513 (m); 1463 (w); 1415 (w); 1360 (w); 1302 (w); 1246 (s); 1172 (w); 1088 (s); 1037 (m); 1009 (m); 1005 (s); 821 (m); 739 (m).

1-Methoxy-4-(2,2,3-trimethyl-oct-5-en-7-ynyloxymethyl)-benzene 165



165

Zu 58 mg Pd(PPh₃)₄ (0.05 mol, 0.05 eq.) werden 507 mg Vinylidid **164** (1.01 mmol, 1.0 eq.) in 5 mL abs. THF gegeben. Anschließend werden 3 mL Ethynylmagnesiumbromid (0.5M in THF, 1.51 mmol, 1.5 eq.) langsam zugetropft. Es wird für 2 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Reaktion ges. NH₄Cl-Lsg. und MTB-Ether zugefügt. Die wässrige Phase wird 3x mit MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird abgetrennt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: CH/MTBE 40:1, 20:1 (P).

Ausbeute: 393 mg (96 %), farbloses Öl

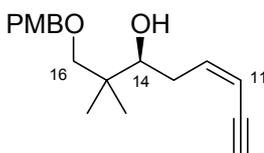
MW 402.64 g/mol C₂₄H₃₈O₃Si**Drehwert:** $\alpha_D^{20} = -6.1^\circ$ (c = 0.79; CHCl₃)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, TMS)
 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, PMB); 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, PMB); 6.15 (dt, *J* = 10.9, 7.2 Hz, 1H, H-12); 5.46 (dd, *J* = 10.9, 1.8 Hz, 1H, H-11); 4.43 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H_a-PMPCH₂); 4.37 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H_b-PMPCH₂); 3.80 (s, 3H, CH₃OPh); 3.79 (dd, *J* = 6.4, 4.6 Hz, 1H, H-14); 3.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_a-16); 3.12 (d, *J* = 8.6 Hz, H_b-16); 3.07 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-9); 2.58 (dddd, *J* = 15.3, 6.7, 4.7, 1.9 Hz, 1H, H_a-13); 2.47 (dddd, *J* = 15.3, 7.6, 6.5, 1.2, 1H, H_b-13); 0.94 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.90 (s, 3H, CH₃); 0.88 (s, 3H, CH₃′); 0.58 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, TMS)
 158.97 (C_q, Aromat HMZ); 144.53 (CH, C-12); 131.06 (C_q, CCH₂, PMB); 128.95 (CH, PMB); 113.63 (CH, PMB); 108.45 (CH, C-11); 81.63 (CH, C-9); 80.67 (C_q, C-10); 77.03 (CH₂, C-16); 75.82 (CH, C-14); 72.80 (CH₂, PMPCH₂); 55.24 (CH₃, CH₃OPh); 40.21 (C_q, C-15); 34.32 (CH₂, C-13); 21.46 (CH₃), 20.99 (CH₃′); 7.06 (CH₃, Si(CH₂CH₃)₃); 5.39 (CH₂, Si(CH₂CH₃)₃).

IR: (GG/ATR)
 3292 (m); 2954 (m), 2875 (m); 2097 (w); 1612 (w); 1512 (m); 1463 (w); 1434 (w); 1415 (w); 1359 (w); 1301 (w); 1245 (s); 1172 (w); 1085 (s); 1036 (s); 1007 (s); 821 (m); 739 (s).

1-(4-Methoxy-benzyloxy)-2,2-dimethyl-oct-5-en-7-yn-3-ol 166



166

195 mg TES-geschütztes Enin **165** (0.49 mmol, 1.0 eq.) werden in 2 mL THF gelöst und mit 0.1 mL konz. AcOH, 0.1 mL H₂O und 723 mg TBAF-Hydrat (2.45 mmol, 5.0 eq.) versetzt. Es wird für 2 d bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden der Reaktion H₂O und MTB-Ether zugefügt, die wässrige Phase wird 3x mit MTBE ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (CH/MTBE 3:1).

Ausbeute: 111 mg (79 %), farbloses Öl

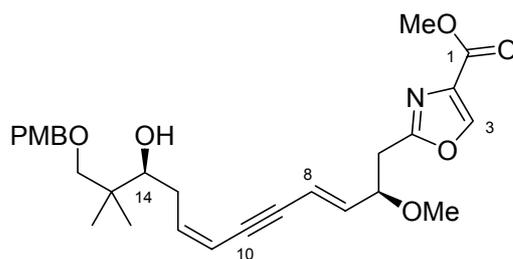
MW 288.38 g/mol C₁₈H₂₄O₃**Drehwert:** $\alpha_D^{20} = -42.5^\circ$ (c = 1.10; CHCl₃)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, TMS)
 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, PMB); 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, PMB); 6.23 (dtd, *J* = 10.9, 7.5, 0.5 Hz, 1H, H-12); 5.54 (ddd, *J* = 10.9, 3.7, 1.6 Hz, 1H, H-11); 4.44 (s, 2H, PMPCH₂); 3.80 (s, 3H, CH₃OPh); 3.53 (dt, *J* = 10.0, 3.1 Hz, 1H, H-14); 3.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H_a-16); 3.36-3.33 (m, 1H, OH); 3.28 (d, *J* = 8.6 Hz, H_b-16); 3.08 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-9); 2.58 (dddd, *J* = 14.5, 7.5, 2.5, 1.7 Hz, 1H, H_a-13); 2.33 (dddd, *J* = 14.5, 10.1, 7.0, 1.4, 1H, H_b-13); 0.94 (s, 6H, CH₃, CH₃').

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, TMS)
 159.31 (C_q, C=O, PMB); 144.05 (CH, C-12); 129.90 (C_q, Aromat); 129.21 (CH, PMB); 113.82 (CH, PMB); 109.15 (CH, C-11); 81.53 (C_q, C-10); 80.58 (CH, C-9); 79.50 (CH₂, C-16); 78.29 (CH, C-14); 73.32 (CH₂, PMPCH₂); 55.27 (CH₃, CH₃OPh); 38.44 (C_q, C-15); 33.14 (CH₂, C-13); 22.85 (CH₃), 19.73 (CH₃').

IR: (GG/ATR)
 3469(b); 3288 (m); 2958 (m), 2860 (m); 2095 (w); 1612 (m); 1512 (s); 1465 (w); 1418 (w); 1360 (w); 1301 (w); 1245 (s); 1173 (m); 1076 (s); 1033 (s); 819 (m); 736 (w).

ESI: C₁₈H₂₄O₃Na = M⁺ + Na
berechnet: 311.1623; *gefunden:* 311.1616.

(1*S*)-Hydroxy-7*E*,11*Z*-Dienin 168**168**

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV1** werden 130 mg Vinyliodid **104** (0.385 mmol, 1.0 eq.) und 111 mg Enin **166** (0.385 mmol, 1.0 eq.) in Gegenwart von 14 mg PdCl₂(PPh)₂ (0.019 mmol, 0.05 eq.), 7 mg CuI (0.039 mmol, 0.1 eq.) und 1.0 mL Et₃N in 3x 1.2 mL DMF umgesetzt. Die Reaktion ist nach 5 h beendet. Säulenchromatographie: CH/MTBE 3:1, 1.1 (P).

Ausbeute: 156 mg (81 %), farbloses Öl

MW 497.58 g/mol C₂₈H₃₅NO₇

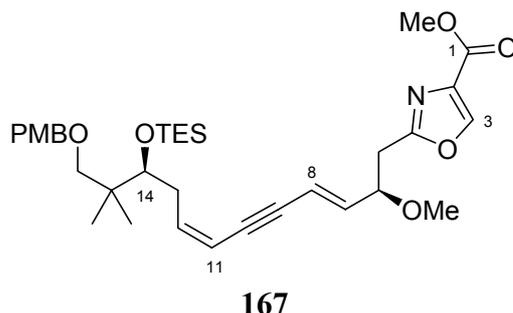
Drehwert: $\alpha_D^{20} = -43.3^\circ$ (c = 1.14; CHCl₃)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, TMS)
8.16 (s, 1H, H-3); 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, PMB); 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, PMB); 6.18 (dt, *J* = 10.8, 7.3 Hz, 1H, H-12); 5.96 (dd, *J* = 15.8, 7.3 Hz, 1H, H-7); 5.86 (dd, *J* = 15.8, 2.1 Hz, 1H, H-8); 5.66 (dd, *J* = 10.8, 1.8 Hz, 1H, H-11); 4.44 (s, 2H, PMPCH₂); 4.19-4.14 (m, 1H, H-6); 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.80 (s, 3H, CH₃OPh); 3.54 (dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz, 1H, H-14); 3.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H_a-16); 3.36-3.33 (m, 1H, OH); 3.31 (d, *J* = 8.9 Hz, H_b-16); 3.26 (s, 3H, CHOCH₃); 3.10 (dd, *J* = 15.1, 7.8 Hz, 1H, H_a-5); 2.99 (dd, *J* = 15.1, 5.6, 1H, H_b-5); 2.56 (dddd, *J* = 14.5, 7.5, 2.6, 1.6 Hz, 1H, H_a-13); 2.31 (dddd, *J* = 14.4, 10.1, 7.0, 1.3, 1H, H_b-13); 0.95 (s, 3H, CH₃); 0.94 (s, 3H, CH₃').

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, TMS)
162.36, 161.57 (C_q, C-1, C-4); 159.24 (C_q, COCH₃, PMB); 143.92 (CH, C-3); 142.61 (CH, C-12); 140.15 (CH, C-7); 133.31 (C_q, C-2); 129.81 (C_q, CCH₂, PMB); 129.11 (CH, PMB); 113.80 (CH, PMB); 113.70 (CH, C-8); 109.15 (CH, C-11); 90.99, 88.06 (C_q, C-9, C-10); 79.45 (CH₂, C-16); 79.15 (CH, C-6); 78.29 (CH, C-14); 73.24 (CH₂, PMPCH₂); 56.74 (CH₃, CH₃OCH₃); 55.20 (CH₃, CH₃OPh); 52.03 (CH₃, CO₂CH₃); 38.43 (C_q, C-15); 34.49 (CH₂, C-5); 33.18 (CH₂, C-13); 22.77 (CH₃, CH₃); 19.60 (CH₃, CH₃').

IR: (GG/ATR)
3469(b); 2931 (m), 2851 (m); 1743 (m); 1612 (w); 1584 (m); 1513 (m); 1463 (w); 1438 (w); 1344 (w); 1322 (m); 1302 (w); 1246 (s); 1199 (m); 1171 (m); 1139 (m); 1097 (s); 1033 (s); 1004 (s); 956 (m); 807 (m); 762 (m).

ESI: C₂₈H₃₅NO₇Na = M⁺ + Na
berechnet: 520.2311; *gefunden:* 520.2306.

(14S)-TES-7E,11Z-Dienin 167

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 152 mg Oxazolvinylidiodid **104** (0.452 mmol, 1.05 eq.) und 173 mg Enin **165** (0.430 mmol, 1.0 eq.) in Gegenwart von 15 mg PdCl₂(PPh)₂ (0.022 mmol, 0.05 eq.), 8 mg CuI (0.043 mmol, 0.1 eq.) und 1.2 mL Et₃N in 3x 1.5 mL DMF umgesetzt. Die Reaktion ist nach 3 h beendet. Säulenchromatographie: CH/MTBE 5:1.

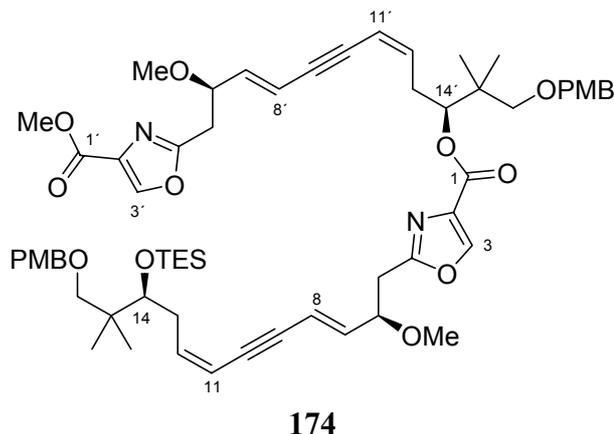
Ausbeute: 176 mg (67 %), farbloses Öl
MW 611.84 g/mol C₃₄H₄₉NO₇Si

Drehwert: $\alpha_D^{20} = -31.4^\circ$ (c = 0.70; CHCl₃)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, TMS)
8.15 (s, 1H, H-3); 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, PMB); 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, PMB); 6.10 (dt, *J* = 10.8, 7.3 Hz, 1H, H-12); 5.96 (dd, *J* = 15.9, 7.3 Hz, 1H, H-7); 5.86 (dd, *J* = 15.9, 2.1 Hz, 1H, H-8); 5.58 (dq, *J* = 10.8, 1.7 Hz, 1H, H-11); 4.42 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H_a-PMPCH₂); 4.37 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H_b-PMPCH₂); 4.19-4.14 (m, 1H, H-6); 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.80 (s, 3H, CH₃OPh); 3.78 (dd, *J* = 6.3, 4.6 Hz, 1H, H-14); 3.27 (s, 3H, CHOCH₃); 3.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-16); 3.09 (dd, *J* = 15.1, 7.8 Hz, 1H, H_a-5); 2.98 (dd, *J* = 15.1, 5.6 Hz, 1H, H_b-5); 2.57 (dddd, *J* = 15.3, 6.8, 4.7, 1.9 Hz, 1H, H_a-13); 2.44 (dddd, *J* = 15.3, 7.3, 6.7, 1.0 Hz, 1H, H_b-13); 0.94 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.90 (s, 3H, CH₃); 0.89 (s, 3H, CH₃); 0.58 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, TMS)
162.46, 161.66 (C_q, C-1, C-4); 158.99 (C_q, PMB); 143.98 (CH, C-3); 143.17 (CH, C-12); 140.16 (CH, C-7); 133.40 (C_q, C-2); 131.04, 130.58 (C_q, PMB); 128.94 (CH, PMB); 113.80 (CH, C-8); 113.65 (CH, PMB); 109.25 (CH, C-11); 91.17, 88.30 (C_q, C-9, C-10); 79.25 (CH, C-6); 77.04 (CH₂, C-16); 75.94 (CH, C-14); 72.82 (CH₂, PMPCH₂); 56.80 (CH₃, CHOCH₃); 55.26 (CH₃, CH₃OPh); 52.10 (CH₃, CO₂CH₃); 40.27 (C_q, C-15); 34.58, 34.53 (CH₂, C-5, C-13); 21.62 (CH₃, CH₃); 20.90 (CH₃, CH₃); 7.10 (CH₃, Si(CH₂CH₃)₃); 5.40 (CH₂, Si(CH₂CH₃)₃).

- IR:** (GG/ATR)
2952 (m), 2875 (m); 1748 (m); 1612 (w); 1584 (m); 1513 (m); 1437 (w);
1322 (m); 1246 (m); 1199 (w); 1170 (w); 1138 (w); 1091 (s); 1034 (m);
1004 (m); 956 (m); 806 (m); 725 (m).
- ESI:** $C_{34}H_{49}NO_7SiNa = M^+ + Na$
berechnet: 634.3176; *gefunden:* 634.3184.

(14S)-TES-Dimer 174

I. Der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV2** folgend werden 81 mg TES-Methylester **167** (0.133 mmol, 1.0 eq.) in 1.3 mL THF mit 0.27 mL LiOH (1M in H₂O, 0.265 mmol, 2.0 eq.) behandelt und für 4 h bei RT gerührt.

II. Die rohe Säure wird in 1 mL abs. Toluol gelöst und mit 1 mL einer Lösung von 72 mg 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und 33 mg Et₃N in 1.5 mL Toluol versetzt. Es wird für 45 min bei RT gerührt. Die aktivierte Säure wird mit Toluol auf 2.25 mL verdünnt und über 1 h 10 min zu einer Lösung von 68 mg Alkohol **168** (0.137 mmol, 1.03 eq.) und 49 mg DMAP (0.398 mmol, 3.0 eq.) in 1 mL Toluol bei RT zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktion noch 5 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird ges. NaHCO₃-Lsg. und MTB-Ether zugegeben. Die wässrige Phase wird noch 4x mit MTB-Ether ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird evaporiert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: CH/MTBE 3:1, 2:1 (P), 1:1 (Sm).

Ausbeute: 50 mg (35 %) Dimer, farbloses Öl
25.5 mg Mischfraktion aus Dimer und Alkohol
MW 1077.38 g/mol C₆₁H₈₀N₂O₁₃Si

Drehwert: $\alpha_D^{20} = +13.8^\circ$ (c = 1.49; CHCl₃)

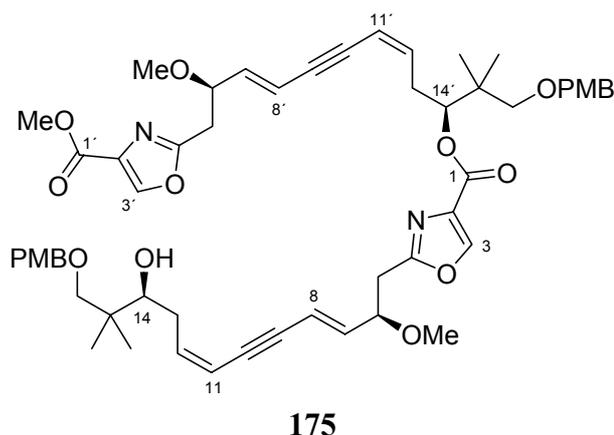
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, TMS)
8.17 (s, 1H, H-3/H-3'); 7.99 (s, 1H, H-3/H-3'); 7.25-7.22 (m, 4H, PMB);
6.88-6.83 (m, 4H, PMB); 6.09 (dt, J = 10.6, 7.2 Hz, 1H, H-12_{OTES}); 5.98

(dd, $J = 15.9, 7.2$ Hz, 1H, H-7/H-7'); 5.97 (dd, $J = 15.9, 7.3$ Hz, 1H, H-7/H-7'); 5.99-5.96 (m, 1H, H-12_{Ester}); 5.88 (dd, $J = 15.8, 2.1$ Hz, 1H, H-8/H-8'); 5.86 (dd, $J = 15.9, 1.7$ Hz, 1H, H-8/H-8'); 5.60 (dq, $J = 10.8, 1.8$ Hz, 2H, H-11, H-11'); 5.31 (dd, $J = 9.6, 3.6$ Hz, 1H, H-14_{Ester}); 4.44-4.35 (m, 2H, PMPCH₂); 4.37 (s, 2H, PMPCH₂'); 4.19-4.14 (m, 2H, H-6, H-6'); 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.80, 3.79 (s, 3H, CH₃OPh, CH₃OPh'); 3.80-3.77 (m, 1H, H-14_{OTES}); 3.27, 3.26 (s, 3H, CHOCH₃, CHOCH₃'); 3.28-3.24 (m, 1H, H_a-16); 3.22-3.20 (m, 2H, H-16'); 3.13-3.05 (m, 3H, H_b-16, H_a-5, H_a-5'); 3.00 (dd, $J = 15.1, 5.8$ Hz, 1H, H_b-5/H_b-5'); 2.96 (dd, $J = 15.2, 5.3$, 1H, H_b-5/H_b-5'); 2.75-2.63 (m, 2H, H-13_{Ester}); 2.61-2.54 (m, 1H, H_a-13_{OTES}); 2.49-2.41 (m, 1H, H_b-13_{OTES}); 0.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃); 1.02, 1.00, 0.90, 0.89 (4*s, 3H, 4*CH₃); 0.58 (q, $J = 8.1$ Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, TMS)
 162.41, 162.39, 161.63, 160.70 (C_q, C-1, C-1', C-4, C-4'); 159.07, 158.99 (C_q, COCH₃, PMB); 144.02, 143.54 (CH, C-3, C-3'); 143.13 (CH, C-12_{OTES}); 140.51, 140.23 (CH, C-7, C-7'); 133.41 (C_q, C-2, C-2'); 131.04, 130.57 (C_q, CCH₂, PMB, CCH₂, PMB'); 129.17, 128.94 (CH, PMB, PMB'); 113.58, 113.87 (CH, C-8, C-8'); 113.88, 113.66 (CH, PMB, PMB'); 111.06, 109.24 (CH, C-11, C-11'); 91.37, 91.24, 88.26, 87.92 (C_q, C-9, C-9, C-10', C-10'); 79.23, 79.14 (CH, C-6, C-6'); 76.34 (CH₂, C-16, C-16'); 77.24, 75.93 (CH, C-14, C-14'); 72.99, 72.82 (CH₂, PMPCH₂, PMPCH₂'); 56.88, 56.76 (CH₃, CHOCH₃, CHOCH₃'); 55.28, 55.24 (CH₃, CH₃OPh, CH₃OPh'); 52.11 (CH₃, CO₂CH₃); 40.27, 39.08 (C_q, C-15, C-15'); 34.58 (CH₂, C-5); 34.61, 34.54 (CH₂, C-13, C-13'); 21.62, 21.40, 21.21, 20.91 (CH₃, 2*CH₃, 2*CH₃'); 7.10 (CH₃, Si(CH₂CH₃)₃); 5.40 (CH₂, Si(CH₂CH₃)₃).

IR: (GG/ATR)
 2954 (m), 2875 (m); 1740 (m); 1612 (w); 1584 (m); 1513 (m); 1463 (w); 1440 (w); 1357 (w); 1318 (m); 1246 (m); 1200 (w); 1170 (m); 1137 (m); 1095 (s); 1034 (m); 1005 (m); 956 (m); 821 (m); 760 (m); 736 (m).

ESI: C₆₁H₈₁N₂O₁₃Si = M⁺ + H
berechnet: 1077.5508; *gefunden:* 1077.5525.

(14S)-Hydroxydimer 175

50 mg TES-Dimer **174** (0.046 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.5 mL THF gelöst und mit 13 μL konz. AcOH (0.232 mmol, 5.0 eq.) und 1 Tropfen H_2O versetzt. Dazu werden 0.46 mL TBAF (1M in THF, 0.464 mmol, 10.0 eq.) tropfenweise zugegeben. Die Reaktion wird 3 d bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden H_2O und MTB-Ether zugefügt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird 4x mit MTB-Ether ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: CH/MTBE 2:1, 1:1 (P), 1:2 (P).

Ausbeute: 38.4 mg (86 %), leicht gelbliches Öl
MW 963.12 g/mol $\text{C}_{55}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_{13}$

Drehwert: $\alpha_{\text{D}}^{20} = -2.9^\circ$ (c = 0.55; Aceton)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3 , TMS)
8.46, 8.40 (s, 1H, H-3, H-3'); 7.29-7.25 (m, 4H, PMB); 6.91-6.87 (m, 4H, PMB); 6.20 (ddd, $J = 10.5, 7.9, 6.7$ Hz, 1H, H-12_{OH}); 6.08 (dd, $J = 15.9, 7.0$ Hz, 1H, H-7/H-7'); 6.06 (dd, $J = 15.9, 6.8$ Hz, 1H, H-7/H-7'); 6.00-5.96 (m, 3H, H-12_{Ester}, H-8, H8'); 5.66-5.64 (m, 2H, H-11, H-11'); 5.26 (dd, $J = 7.2, 6.0$ Hz, 1H, H-14_{Ester}); 4.43 (s, 2H, PMBCH₂); 4.40-4.36 (m, 2H, PMPCH₂); 4.24-4.19 (m, 2H, H-6, H-6'); 3.82 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.79, 3.78 (s, 3H, CH₃O_{Ph}, CH₃O_{Ph}); 3.63 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, OH); 3.57-3.52 (m, 1H, H-14_{OH}); 3.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H_a-16); 3.30-3.29 (m, 2H, H-16'); 3.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H_b-16); 3.25, 3.24 (s, 3H, CHOCH₃, CHOCH₃); 3.10-2.97 (m, 4H, H-5, H-5'); 2.72-2.69 (m, 2H, H-13_{Ester}); 2.63 (dddd, $J = 14.4, 7.9, 2.5, 1.6$ Hz, 1H, H_a-13_{OH}); 2.28 (dddd, $J = 14.4, 10.0, 6.5, 1.4$ Hz, 1H, H_b-13_{OH}); 1.02, 1.01, 0.94, 0.93 (4*s, 3H, 4*CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3 , TMS)

162.94, 162.89 (C_q, C-4, C-4'); 161.85, 160.98 (C_q, C-1, C-1'); 159.94, 159.93 (C_q, COCH₃, PMB); 145.22, 145.10 (CH, C-3, C-3'); 143.97 (CH, C-12_{OH}); 142.07, 141.70 (CH, C-7, C-7'); 141.06 (CH, C-12_{Ester}); 134.00, 133.88 (C_q, C-2, C-2'); 131.49, 131.34 (C_q, CCH₂, PMB); 129.77, 129.61 (CH, PMB); 114.26, 114.21 (CH, PMB); 113.64, 113.48 (CH, C-8, C-8'); 111.45, 109.89 (CH, C-11, C-11'); 92.40, 91.89, 88.34, 87.88 (C_q, C-9, C-9', C-10, C-10'); 79.38 (CH, C-6); 78.42 (CH₂, C-16/C-16'); 77.34 (CH, C-14/C-14'); 76.87 (CH₂, C-16/C-16'); 76.64 (CH, C-14/C-14'); 73.40, 73.34 (CH₂, PMPCH₂, PMPCH₂'); 56.66, 56.62 (CH₃, CHOCH₃, CHOCH₃'); 55.28, 55.27 (CH₃, CH₃OPh, CH₃OPh'); 51.69 (CH₃, CO₂CH₃); 39.61, 39.56 (C_q, C-15, C-15'); 34.58, 34.52 (CH₂, C-5, C-5'); 33.77, 31.65 (CH₂, C-13, C-13'); 21.93, 21.55, 21.25, 20.55 (CH₃, CH₃).

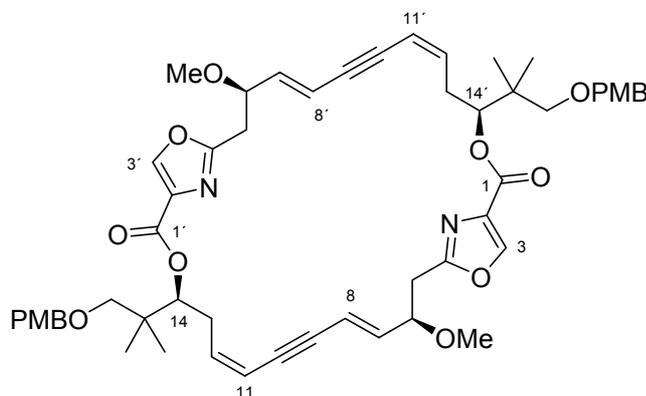
IR: (GG/ATR)

3480 (b); 2932 (m); 1738 (m); 1612 (w); 1584 (m); 1513 (m); 1464 (w); 1440 (w); 1362 (m); 1316 (m); 1302 (m); 1246 (m); 1200 (w); 1170 (m); 1138 (m); 1098 (s); 1034 (m); 1005 (m); 956 (m); 820 (m); 760 (m); 735 (m).

ESI: C₅₅H₆₆N₂O₁₃Na = M⁺ + Na

berechnet: 985.4463; *gefunden:* 985.4487.

(14S)-Didehydrodimer 176



176

I. 38 mg OH-Dimer **175** werden in 1 mL THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Hierzu werden 0.6 mL Ba(OH)₂-Lösung (siehe allgemeiner Teil, **AAV3**) gegeben. Das Kühlbad wird entfernt und es wird für 3 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit 1N HCl angesäuert und mit MTB-Ether verdünnt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase 6x mit MTB-Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird abgetrennt und der Rückstand wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

II. Die Säure wird in 1.2 mL abs. Toluol gelöst und bei RT mit 0.6 mL einer Lösung aus 48 mg 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und 22 mg Et₃N in 1 mL abs. Toluol versetzt. Es wird für 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird die aktivierte Säure mit Toluol auf

3.4 mL verdünnt und über 5 h zu 19 mg DMAP (0.158 mmol, 4.0 eq.) in 8 mL abs. Toluol bei RT zugetropft. Nach 24 h bei dieser Temperatur wird die Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lsg. gequenchet. Die wässrige Phase wird 4x mit MTB-Ether extrahiert, die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und der vom Lösungsmittel befreite Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: CH/MTBE 2:1, 1:1 (P).

Ausbeute: 13 mg (35 %), farbloser Schaum
MW 931.08 g/mol C₅₄H₆₂N₂O₁₂

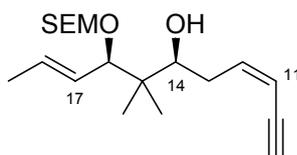
Drehwert: $\alpha_D^{20} = -107.5^\circ$ (c = 0.40; CHCl₃)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, TMS)
8.00 (s, 2H, H-3, H-3'); 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H, PMB); 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H, PMB); 5.97 (dd, *J* = 15.9, 7.7 Hz, 2H, H-12, H-12'); 5.96 (dt, *J* = 10.5, 5.2 Hz, 2H, H-7, H-7'); 5.65 (ddd, *J* = 16.0, 2.3, 0.8 Hz, 2H, H-8/H-8'); 5.52 (dm, *J* = 10.5 Hz, 2H, H-11, H-11'); 5.35 (dd, *J* = 11.04, 2.3 Hz, 2H, H-14, H-14'); 4.40-4.36 (m, 4H, PMBCH₂); 4.12 (dddd, *J* = 9.8, 7.7, 3.9, 0.9 Hz, 2H, H-6, H-6'); 3.79 (s, 6H, CH₃OPh, CH₃OPh'); 3.35 (s, 6H, CHOCH₃, CHOCH₃'); 3.30-3.29 (m, 2H, Ha-5, Ha-5'); 3.20 (s, 4H, H-16, H-16'); 3.00 (dd, *J* = 14.2, 9.8 Hz, 2H, Hb-5, Hb-5'); 2.93 (dt, *J* = 13.4, 10.8 Hz, 2H, Ha-13); 2.38-2.33 (m, 2H, H_b-13); 1.03, 1.01 (2*s, 12H, 4*CH₃).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, TMS)
161.62 (C_q, C-4, C-4'); 161.60 (C_q, C-1, C-1'); 159.07 (C_q, COCH₃, PMB); 143.34 (CH, C-3, C-3'); 141.10, 140.23 (CH, C-12, C-12', C-7, C-7'); 133.56 (C_q, C-2, C-2'); 130.50 (C_q, CCH₂, PMB); 129.13 (CH, PMB); 113.67 (CH, PMB); 113.55 (CH, C-8, C-8'); 111.99 (CH, C-11, C-11'); 90.82, 87.80 (C_q, C-9, C-9', C-10, C-10'); 79.58 (CH, C-6); 77.20 (CH, C-14, C-14'); 76.31 (CH₂, C-16, C-16'); 73.00 (CH₂, PMPCH₂, PMPCH₂'); 56.86 (CH₃, CHOCH₃, CHOCH₃'); 55.23 (CH₃, CH₃OPh, CH₃OPh'); 38.86 (C_q, C-15, C-15'); 34.37 (CH₂, C-5, C-5'); 31.14 (CH₂, C-13, C-13'); 21.26, 21.20 (CH₃, CH₃).

IR: (GG/ATR)
2927 (m); 2854 (m); 1737 (m); 1612 (w); 1584 (m); 1513 (m); 1464 (m); 1358 (m); 1303 (m); 1246 (m); 1171 (m); 1138 (m); 1097 (s); 1035 (m); 989 (m); 956 (m); 820 (m); 753 (s).

ESI: C₅₄H₆₂N₂O₁₂Na = M⁺ + Na
berechnet: 953.4200; *gefunden:* 953.4221.

(14S,16R)-Hydroxy- 11Z-enin 112**112**

655 mg des TMS-geschützten Alkins **102** (1.17 mmol, 1.0 eq.) werden in 10 mL THF gelöst und bei 0°C langsam mit 1.75 mL TBAF (1M in THF, 1.75 mmol, 1.5 eq.) versetzt. Das Kühlbad wird entfernt. Nach 4 h werden weitere 4.7 mL (4.70 mmol, 4.0 eq.), nach 19 h nochmals 2.9 mL (2.90 mmol, 2.5 eq.) zugegeben. Nach der letzten Zugabe wird für 6 h auf 40°C erwärmt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit H₂O gequench und mit MTB-Ether verdünnt. Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird abrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTBE 5:1).

Ausbeute: 355 mg (90 %), farbloses Öl
MW 338.56 g/mol C₁₉H₃₄O₃Si

Drehwert: $\alpha_D^{20} = -145.1^\circ$ (c = 0.74; CHCl₃)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
6.20 (dt, *J* = 10.8, 7.3 Hz, 1H, H-12); 5.67 (dq, *J* = 15.3, 6.5 Hz, 1H, H-18); 5.34 (dd, *J* = 10.8, 3.3 Hz, 1H, H-11); 5.42 (ddd, *J* = 15.3, 8.9, 1.5 Hz, 1H, H-17); 4.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_a-OCH₂O_{SEM}); 4.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_b-OCH₂O_{SEM}); 3.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-16); 3.75 (ddd, *J* = 10.2, 9.6, 6.5 Hz, 1H, H_a-TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.60 (dt, *J* = 10.3, 2.9 Hz, 1H, H-14); 3.47 (ddd, *J* = 10.2, 9.8, 6.5 Hz, 1H, H_b-TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.25 (dd, *J* = 3.1, 1.1 Hz, 1H, H-9); 3.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, OH); 2.59 (ddm, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 1H, H_a-13); 2.39 (dddd, *J* = 14.5, 10.3, 7.2, 1.4 Hz, 1H, H_b-13); 1.74 (dd, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 3H, H-19); 0.95 (s, 3H, CH₃); 0.95-0.90 (m, 2H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 0.80 (s, 3H, CH₃'); 0.01 (s, 9H, Si(CH₃)₃, SEM).

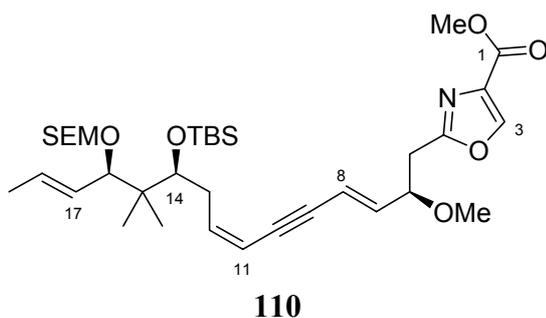
¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
144.02 (CH, C-12); 131.98 (CH, C-18); 127.19 (CH, C-17); 109.25 (CH, C-11); 91.38 (CH₂, OCH₂O); 84.71 (CH, C-16); 81.53 (C_q, C-10); 80.54 (CH, C-9); 77.79 (CH, C-14); 65.63 (CH₂, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 41.07 (C_q, C-15); 32.75 (CH₂, C-13); 21.38 (CH₃, CH₃); 18.14 (CH₂, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 17.80 (CH₃, CH₃'); 16.07 (CH₃, C-19); -1.44 (CH₃, Si(CH₃)₃, SEM).

IR: (GG/ATR)

3486 (b, m); 3312 (m); 2953 (m); 2882 (m); 2097 (w); 1668 (w); 1468 (w); 1380 (w); 1249 (m); 1191 (w); 1145 (w); 1095 (m); 1022 (s); 973 (m); 921 (m); 858 (s); 833 (s); 759 (m), 738 (m); 693 (m).

ESI: $C_{19}H_{34}O_3SiNa = M^+ + Na$
berechnet: 361.2175; *gefunden:* 361.2171.

(14*S*,16*R*)-TBS-7*E*,11*Z*-Dienin 110



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV1** werden 26 mg Vinyljodid **104** (75.8 μmol , 1.1 eq.) und 31.2 mg Enin **102** (68.9 μmol , 1.0 eq.) in Gegenwart von 2.5 mg $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.4 μmol , 0.05 eq.), 1.3 mg CuI (6.9 μmol , 0.1 eq.) und 0.34 mL Et_3N in 3x0.3 mL entgastem DMF miteinander umgesetzt. Die Reaktion ist nach 6 h beendet. Nach der üblichen Aufarbeitung wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (CH/MTBE 5:1).

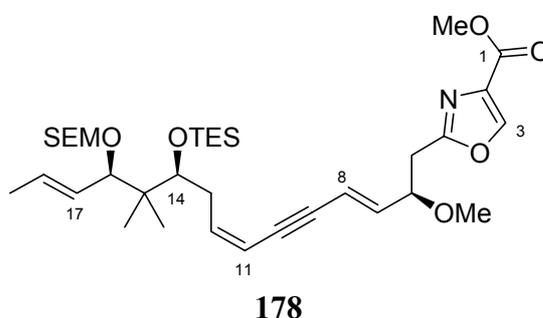
Ausbeute: 32 mg (71 %), farbloses Öl
 MW 662.02 g/mol $C_{35}H_{59}NO_7Si_2$

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, Aceton- d_6 , ohne TMS)
 8.49 (s, 1H, H-3); 6.25 (ddd, $J = 10.8, 9.0, 5.8$ Hz, 1H, H-12); 6.16 (dd, $J = 15.7, 7.2$ Hz, 1H, H-7); 6.06 (dd, $J = 15.8, 1.5$ Hz, 1H, H-8); 5.73-5.66 (m, 2H, H-11, H-18); 5.42 (ddq, $J = 15.3, 8.5, 1.7$ Hz, 1H, H-17); 4.68 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, $H_a\text{-OCH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$); 4.58 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, $H_b\text{-OCH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$); 4.29-4.25 (m, 1H, H-6); 4.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-16); 3.98 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-14); 3.87 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.82-3.77 (m, 1H, $H_a\text{-TMSCH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$); 3.58-3.53 (m, 1H, $H_b\text{-TMSCH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$); 3.30 (s, 3H, CHOCH_3); 3.11 (dd, $J = 15.2, 7.4$ Hz, 1H, $H_a\text{-5}$); 3.05 (dd, $J = 15.3, 5.8$ Hz, 1H, $H_b\text{-5}$); 2.86-2.80 (m, 1H, $H_a\text{-13}$); 2.63 (dtd, $J = 15.6, 5.5, 2.2$ Hz, 1H, $H_b\text{-13}$); 1.77 (dd, $J = 6.5, 1.5$ Hz, 3H, H-19); 1.00 (s, 3H, CH_3); 0.98 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$, TBS); 0.95-0.90 (m, 2H, $\text{TMSCH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$); 0.82 (s, 3H, CH_3'); 0.15 (s, 3H, SiCH_3 , TBS); 0.13 (s, 3H, SiCH_3' , TBS); 0.07 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, SEM).

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, Aceton- d_6 , ohne TMS)

162.96, 161.84 (C_q, C-1, C-4); 145.19 (CH, C-3); 143.34 (CH, C-12); 141.84 (CH, C-7); 133.90 (C_q, C-2); 131.06 (CH, C-18); 128.87 (CH, C-17); 113.73 (CH, C-8); 109.89 (CH, C-11); 92.35 (CH₂, OCH₂O); 92.16, 88.52 (C_q, C-9, C-10); 81.66 (CH, C-16); 79.46 (CH, C-6); 76.48 (CH, C-14); 65.69 (CH₂, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 56.61 (CH₃, CHOCH₃); 51.68 (CH₃, CO₂CH₃); 43.55 (C_q, C-15); 34.73 (CH₂, C-5/C-13); 34.64 (CH₂, C-5/C-13); 26.37 (CH₃, SiC(CH₃)₃, TBS); 20.79 (CH₃, CH₃); 19.61 (CH₃, CH₃); 18.72 (C_q, SiC(CH₃)₃); 18.46 (CH₂, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 17.71 (CH₃, C-19); -1.44 (CH₃, Si(CH₃)₃, SEM); -3.31 (CH₃, SiCH₃, TBS); -4.41 (CH₃, SiCH₃, TBS).

(14*S*,16*R*)-TES-7*E*,11*Z*-Dienin 178



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV1** werden 47mg Vinyljodid **104** (0.14 mmol, 1.2 eq.) und 53 mg TES-geschütztes (0.12 mmol, 1.0 eq.) in Gegenwart von 4 mg PdCl₂(PPh₃)₂ (5.7 μmol, 0.05 eq.), 2 mg CuI (11.7 μmol, 0.1 eq.) und 0.48 mL Et₃N in 3x0.35 mL DMF miteinander umgesetzt. Die Reaktion ist nach 4.5 h beendet. Säulenchromatographie: CH/MTBE 3:1, 1:1 (P).

Ausbeute: 62 mg (80 %), farbloses Öl
MW 662.02 g/mol C₃₅H₅₉NO₇Si₂

Drehwert: α_D²⁰ = -31.5° (c = 1.08; CHCl₃)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
8.16 (s, 1H, H-3); 6.09 (ddd, *J* = 10.8, 8.1, 6.4 Hz, 1H, H-12); 5.99 (dd, *J* = 15.8, 7.4 Hz, 1H, H-7); 5.88 (dd, *J* = 15.3, 2.2 Hz, 1H, H-8); 5.60 (dq, *J* = 15.4, 6.4 Hz, 1H, H-18); 5.61-5.55 (m, 1H, H-11); 5.31 (ddq, *J* = 15.3, 8.6, 1.6 Hz, 1H, H-17); 4.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_a-OCH₂O_{SEM}); 4.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_b-OCH₂O_{SEM}); 4.19-4.14 (m, 1H, H-6); 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-16); 3.82 (dd, *J* = 5.9, 4.6 Hz, 1H, H-14); 3.72-3.65 (m, 1H, H_a-TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.49-3.42 (m, 1H, H_b-TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.26 (s, 3H, CHOCH₃); 3.09 (dd, *J* = 15.1, 8.0 Hz, 1H, H_a-5); 2.99 (dd, *J* = 15.0, 5.5 Hz, 1H, H_b-5);

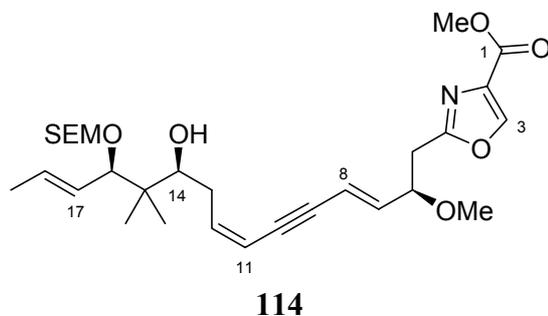
2.63-2.52 (m, 2H, H-13); 1.71 (dd, $J = 6.5, 1.6$ Hz, 3H, H-19); 0.95 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 0.96-0.87 (m, 2H, $\text{TMSCH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$); 0.93 (s, 3H, CH_3); 0.75 (s, 3H, CH_3); 0.59 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 0.00 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3, \text{SEM}$).

^{13}C -NMR: (100 MHz, CDCl_3 , ohne TMS)
 162.47, 161.62 (C_q , C-1, C-4); 143.94 (CH, C-3); 143.28 (CH, C-12); 140.16 (CH, C-7); 133.37 (C_q , C-2); 130.59 (CH, C-18); 128.03 (CH, C-17); 113.84 (CH, C-8); 109.27 (CH, C-11); 91.66 (CH_2 , OCH_2O); 92.18, 88.39 (C_q , C-9, C-10); 81.35 (CH, C-16); 79.26 (CH, C-6); 76.21 (CH, C-14); 65.29 (CH_2 , $\text{TMSCH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$); 56.75 (CH_3 , CHOCH_3); 52.07 (CH_3 , CO_2CH_3); 42.80 (C_q , C-15); 34.59 (CH_2 , C-5); 34.24 (CH_2 , C-13); 20.00 (CH_3 , CH_3); 19.23 (CH_3 , CH_3); 18.04 (CH_2 , $\text{TMSCH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$); 17.80 (CH_3 , C-19); 7.10 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 5.60 (CH_2 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); -1.46 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3, \text{SEM}$).

IR: (GG/ATR)
 2952 (m); 2877 (m); 1752 (m); 1731 (m); 1584 (m); 1437 (m); 1381 (w); 1323 (m); 1248 (m); 1138 (m); 1094 (s); 1025 (s); 1005 (s); 971 (m); 858 (m); 834 (s); 724 (s); 693 (m).

ESI: $\text{C}_{35}\text{H}_{59}\text{NO}_7\text{Si}_2\text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$
berechnet: 684.3728; *gefunden:* 684.3727.

(14*S*,16*R*)-Hydroxy-7*E*,11*Z*-dienin 114

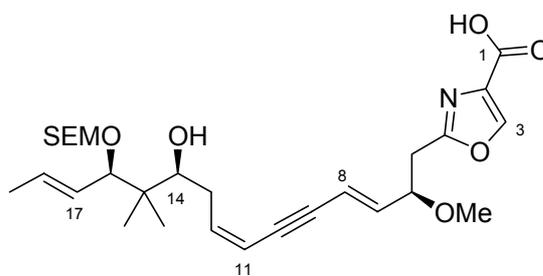


Der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV1** folgend werden 239 mg Vinyljodid **104** (0.71 mmol, 1.2 eq.) und 200 mg OH-Enin **112** (0.59 mmol, 1.0 eq.) in Gegenwart von 21 mg $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (29.6 μmol , 0.05 eq.), 11 mg CuI (59.1 μmol , 0.1 eq.) und 2.5 mL Et_3N in 3x1.8 mL DMF miteinander umgesetzt. Die Reaktion ist nach 4 h beendet. Säulenchromatographie: CH/MTBE 2:1.

Ausbeute: 276 mg (85 %), leicht gelbliches Öl
 MW 547.76 g/mol $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{NO}_7\text{Si}$

Drehwert: $\alpha_{\text{D}}^{20} = -103.4^\circ$ ($c = 1.37$; CHCl_3)

- ¹H-NMR:** (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
 8.16 (s, 1H, H-3); 6.13 (dt, *J* = 10.8, 7.3 Hz, 1H, H-12); 5.96 (dd, *J* = 15.9, 7.3 Hz, 1H, H-7); 5.86 (dd, *J* = 15.9, 2.1 Hz, 1H, H-8); 5.70-5.61 (m, 2H, H-11, H-18); 5.42 (ddq, *J* = 15.3, 8.9, 1.6 Hz, 1H, H-17); 4.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_a-OCH₂O_{SEM}); 4.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_b-OCH₂O_{SEM}); 4.16 (dt, *J* = 7.5, 5.6 Hz, 1H, H-6); 3.89 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.89 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H, H-16); 3.78-3.71 (m, 1H, H_a-TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.59 (dt, *J* = 10.1, 2.7 Hz, 1H, H-14); 3.50-3.43 (m, 1H, H_b-TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.26 (s, 3H, CHOCH₃); 3.09 (dd, *J* = 15.0, 7.8 Hz, 1H, H_a-5); 2.99 (dd, *J* = 15.0, 5.7 Hz, 1H, H_b-5); 2.56 (ddm, *J* = 14.4, 6.9 Hz, 1H, H_a-13); 2.37 (dddd, *J* = 14.4, 10.1, 7.3, 1.2 Hz, 1H, H_b-13); 1.73 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 3H, H-19); 0.96 (s, 3H, CH₃); 0.94-0.87 (m, 2H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 0.80 (s, 3H, CH₃); 0.004 (s, 9H, Si(CH₃)₃, SEM).
- ¹³C-NMR:** (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
 162.39, 161.60 (C_q, C-1, C-4); 143.94 (CH, C-3); 142.64 (CH, C-12); 140.28 (CH, C-7); 133.36 (C_q, C-2); 132.00 (CH, C-18); 127.14 (CH, C-17); 113.74 (CH, C-8); 109.97 (CH, C-11); 91.36 (CH₂, OCH₂O); 91.04, 88.06 (C_q, C-9, C-10); 84.72 (CH, C-16); 79.21 (CH, C-6); 77.85 (CH, C-14); 65.62 (CH₂, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 56.79 (CH₃, CHOCH₃); 52.06 (CH₃, CO₂CH₃); 41.08 (C_q, C-15); 34.55 (CH₂, C-5); 32.86 (CH₂, C-13); 21.39 (CH₃, CH₃); 18.12 (CH₂, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 17.79 (CH₃, C-19); 16.03 (CH₃, CH₃); -1.45 (CH₃, Si(CH₃)₃, SEM).
- IR:** (GG/ATR)
 3469 (b); 2951 (m); 1720 (m); 1584 (m); 1437 (w); 1324 (m); 1248 (m); 1194 (m); 1166 (m); 1141 (m); 1104 (s); 1025 (s); 973 (m); 860 (m); 835 (m); 806 (w); 764 (m).
- ESI:** C₂₉H₄₅NO₇SiNa = M⁺ + Na
berechnet: 570.2863; *gefunden:* 570.2882.

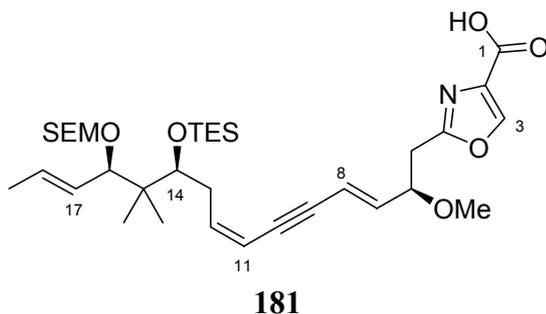
(14*S*,16*R*)-Hydroxysäure 128**128**

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV2** werden 35 mg des Hydroxymethylesters **114** (64 μmol, 1.0 eq.) in 0.6 mL THF mit 76 μL LiOH-Lösung (77 μmol, 1.2 eq.) versetzt und 4.5 h bei RT gerührt.

Ausbeute: 34 mg (quant.), sehr zähes, leicht gelbliches Öl
MW 533.73 g/mol C₂₈H₄₃NO₇Si

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
8.23 (s, 1H, H-3); 6.14 (dt, *J* = 10.8, 7.3 Hz, 1H, H-12); 5.99 (dd, *J* = 15.9, 6.5 Hz, 1H, H-7); 5.87 (dd, *J* = 15.9, 1.9 Hz, 1H, H-8); 5.73-5.59 (m, 2H, H-11, H-18); 5.32 (ddq, *J* = 15.3, 8.9, 1.4 Hz, 1H, H-17); 4.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_a-OCH₂O_{SEM}); 4.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_b-OCH₂O_{SEM}); 4.23 4.13 (m, 1H, H-6); 3.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-16); 3.82-3.69 (m, 1H, H_a-TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.60 (dd, *J* = 9.9, 3.0 Hz, 1H, H-14); 3.55-3.41 (m, 1H, H_b-TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.27 (s, 3H, CHOCH₃); 3.14 (dd, *J* = 15.0, 7.7 Hz, 1H, H_a-5); 3.02 (dd, *J* = 15.0, 5.9 Hz, 1H, H_b-5); 2.57 (dddd, *J* = 14.6, 7.3, 2.3, 1.6 Hz, 1H, H_a-13); 2.38 (dddd, *J* = 14.6, 10.0, 7.3, 1.1 Hz, 1H, H_b-13); 1.73 (dd, *J* = 6.3, 1.6 Hz, 3H, H-19); 0.96 (s, 3H, CH₃); 0.94-0.87 (m, 2H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 0.81 (s, 3H, CH₃); 0.004 (s, 9H, Si(CH₃)₃, SEM).

(14*S*,16*R*)-TES-Säure 181

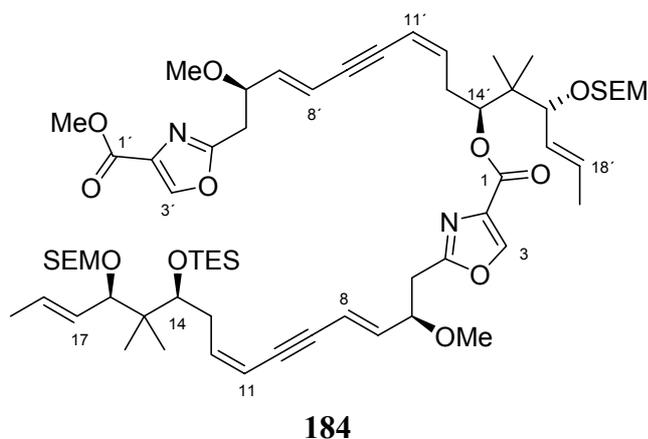


Der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV2** folgend werden 62 mg TES-geschützter Methylester **178** (93.6 μmol, 1.0 eq.) in 0.6 mL THF gelöst und mit 0.1 mL LiOH-Lsg. (112 μmol, 1.2 eq.) versetzt. Die Reaktion wird nach 4 h aufgearbeitet.

Ausbeute: 61 mg (quant.), leicht gelbliches, zähes Öl
MW 647.99 g/mol C₃₄H₅₇NO₇Si₂

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
8.24 (s, 1H, H-3); 6.10 (dt, *J* = 11.0, 6.7 Hz, 1H, H-12); 6.02 (dd, *J* = 15.9, 6.9 Hz, 1H, H-7); 5.89 (dd, *J* = 15.9, 1.9 Hz, 1H, H-8); 5.61 (dq, *J* = 15.3, 6.2 Hz, 1H, H-18); 5.60 (dd, *J* = 11.0, 1.4 Hz, 1H, H-11); 5.32 (ddq, *J* = 15.4, 8.5, 1.3 Hz, 1H, H-17); 4.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_a-OCH₂O_{SEM}); 4.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_b-OCH₂O_{SEM}); 4.23-4.13 (m, 1H,

H-6); 3.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-16); 3.82 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-14); 3.82-3.68 (m, 1H, H_a-TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.59-3.45 (m, 1H, H_b-TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.32 (s, 3H, CHOCH₃); 3.13 (dd, $J = 15.0, 7.7$ Hz, 1H, H_a-5); 3.01 (dd, $J = 15.1, 5.8$ Hz, 1H, H_b-5); 2.61-2.52 (m, 2H, H_a-13); 1.71 (dd, $J = 6.3, 1.5$ Hz, 3H, H-19); 0.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.99-0.93 (m, 2H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 0.96 (s, 3H, CH₃); 0.81 (s, 3H, CH₃'); 0.56 (q, $J = 7.6$ Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.05 (s, 9H, Si(CH₃)₃, SEM).

(14*S*,16*R*)-TES-Dimer 184

28.5 mg des Alkohols **114** (52.1 μ mol, 1.0 eq.) und 40 mg TES-geschützte Säure **181** (62.6 μ mol, 1.2 eq.) werden in einer Ar-Atmosphäre in 1 mL abs. Toluol gelöst und nacheinander mit 24 mg DPTC (100.2 μ mol, 1.6 eq.) und 8 mg DMAP (62.6 μ mol, 1.2 eq.) versetzt. Die Reaktion wird 2 d unter Rückfluss gerührt. Nachdem kein weiterer Umsatz zu verzeichnen ist, wird das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand wird auf Kieselgel aufgezogen. Säulenchromatographie: CH/MTBE 2:1.

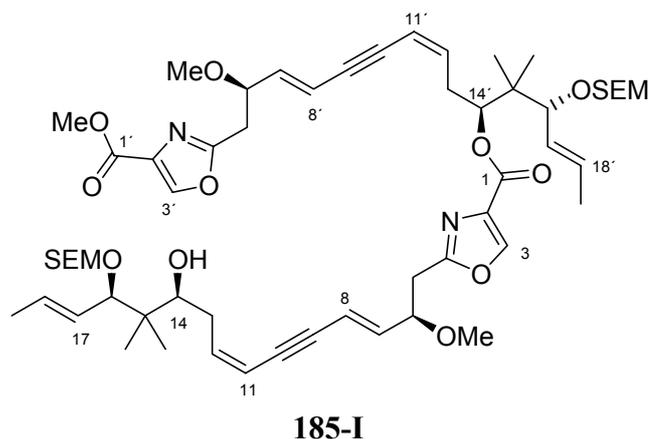
Ausbeute: 22 mg (36 %), farbloses Öl
MW 1177.73 g/mol C₆₃H₁₀₀N₂O₁₃Si₃

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
8.17 (s, 1H, H-3/H-3'); 8.04 (s, 1H, H-3/H-3'); 6.09 (ddd, $J = 10.9, 8.0, 6.6$ Hz, 1H, H-12); 6.01 (dd, $J = 15.9, 7.3$ Hz, 1H, H-7); 5.98 (dd, $J = 15.8, 7.3$ Hz, 1H, H-7'); 5.90 (dd, $J = 15.9, 2.3$ Hz, 1H, H-8); 5.88 (dd, $J = 16.00, 2.1$ Hz, 1H, H-8'); 5.63-5.54 (m, 4H, H-11, H-11', H-18, H-18'); 5.35-5.27 (m, 3H, H-17, H-17', H-14_{Ester}); 4.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_a-OCH₂O_{SEM}); 4.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_b-OCH₂O_{SEM}); 4.53 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, OCH₂O_{SEM}); 4.22-4.16 (m, 2H, H-6, H-6'); 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.90-3.88 (m, 2H, H-16, H-16'); 3.84-3.80 (m, 1H, H-14_{OH}); 3.78-3.66 (m, 2H, 2*H_a-TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.52-3.43 (m, 2H, 2*H_b-TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.28, 3.27 (2*s, je 3H, CHOCH₃, CHOCH₃'); 3.11

(dd, $J = 15.0, 7.7$ Hz, 1H, H_{a-5}); 3.07 (dd, $J = 15.3, 8.1$ Hz, 1H, H_{a-5'}); 3.01 (dd, $J = 15.0, 5.7$ Hz, 1H, H_{b-5}); 2.97 (dd, $J = 15.3, 5.0$ Hz, 1H, H_{b-5'}); 2.77-2.68 (m, 2H, H-13_{Ester}); 2.60-2.54 (m, 2H, H-13_{OH}); 1.71 (dt, $J = 6.4, 1.7$ Hz, 6H, H-19, H-19'); 0.95 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.94-0.88 (m, 13H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}, TMSCH₂CH₂O_{SEM'}, 3*CH₃); 0.76 (s, 3H, CH₃); 0.59 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃); -0.003 (s, 9H, Si(CH₃)₃, SEM).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
 162.54, 162.38, 161.59, 160.59 (C_q, C-1, C-1', C-4, C-4'); 143.96, 143.40 (CH, C-3, C-3'); 143.99, 143.22 (CH, C-12, C-12'); 140.46, 140.31 (CH, C-7, C-7'); 133.46, 133.38 (C_q, C-2, C-2'); 130.60 (CH, C-18, C-18'); 128.03 (CH, C-17, C-17'); 113.71, 113.59 (CH, C-8, C-8'); 111.07, 109.29 (CH, C-11, C-11'); 91.67, 91.62 (CH₂, OCH₂O, OCH₂O'); 91.30, 91.25, 88.34, 87.96 (C_q, C-9, C-9', C-10, C-10'); 81.36 (CH, C-16); 79.18 (CH, C-6); 77.21 (CH, C-14_{Ester}); 76.22 (CH, C-14_{OH}); 65.56, 65.29 (CH₂, TMSCH₂CH₂O_{SEM}, TMSCH₂CH₂O_{SEM'}); 56.84, 56.77 (CH₃, CHOCH₃, CHOCH_{3'}); 52.08 (CH₃, CO₂CH₃); 42.81, 41.66 (C_q, C-15, C-15'); 34.65, 34.55 (CH₂, C-5, C-5'); 34.25, 29.67 (CH₂, C-13, C-13'); 20.00, 19.95, 19.32, 19.24 (CH₃, 4*CH₃); 18.10, 18.05 (CH₂, TMSCH₂CH₂O_{SEM}, TMSCH₂CH₂O_{SEM'}); 17.88, 17.81 (CH₃, C-19, C-19'); 7.10 (CH₃, Si(CH₂CH₃)₃); 5.59 (CH₂, Si(CH₂CH₃)₃); -1.42, -1.03 (CH₃, Si(CH₃)₃, SEM).

(14S,16R)-Hydroxydimer 185-I



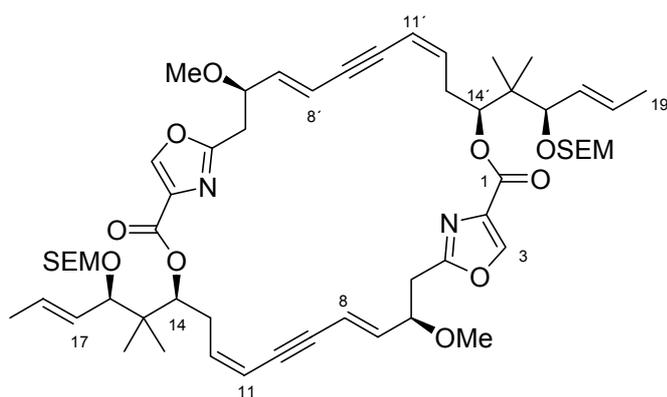
13 mg TES-Dimer **173** (11 μ mol, 1.0 eq.) werden in 0.2 mL THF gelöst und es werden 40 μ L H₂O zugefügt. Anschließend werden 5 μ L Trifluoressigsäure (67.3 μ mol, 6.0 eq.) zugegeben und es wird für 5 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lsg. gequench und mit MTB-Ether verdünnt. Die wässrige Phase wird 4x mit MTB-Ether ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden über

Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird evaporiert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt: CH/MTBE 2:1, 1:1 (P).

Ausbeute: 9 mg (80 %), farbloses Öl, zersetzlich
MW 1063.47 g/mol C₅₇H₈₆N₂O₁₃Si₂

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
8.182 (s, 1H, H-3/H-3'); 8.05 (s, 1H, H-3/H-3'); 6.14 (dt, *J* = 10.6, 7.4 Hz, 1H, H-12); 5.99 (dd, *J* = 15.9, 7.3 Hz, 1H, H-7); 5.98 (dd, *J* = 15.8, 7.2 Hz, 1H, H-7'); 5.90 (dd, *J* = 15.9, 2.2 Hz, 1H, H-8); 5.88 (dd, *J* = 15.8, 2.0 Hz, 1H, H-8'); 5.69-5.50 (m, 4H, H-11, H-11', H-18, H-18'); 5.36-5.28 (m, 3H, H-17, H-17', H-14_{Ester}); 4.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_a-OCH₂O_{SEM}); 4.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_b-OCH₂O_{SEM}); 4.55 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, OCH₂O_{SEM}); 4.21-4.16 (m, 2H, H-6, H-6'); 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-16); 3.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-16'); 3.79-3.72 (m, 2H, 2*H_a-TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.60 (dm, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-14_{OH}); 3.53-3.44 (m, 2H, 2*H_b-TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.29, 3.28 (2*s, je 3H, CHOCH₃, CHOCH₃'); 3.12 (dd, *J* = 14.9, 7.8 Hz, 1H, H_a-5); 3.08 (dd, *J* = 15.0, 8.2 Hz, 1H, H_a-5'); 3.01 (dd, *J* = 14.9, 5.7 Hz, 1H, H_b-5); 2.93 (dd, *J* = 15.2, 5.1 Hz, 1H, H_b-5'); 2.80-2.64 (m, 2H, H-13_{Ester}); 2.43-2.37 (m, 2H, H-13_{OH}); 1.71 (dt, *J* = 6.4, 1.7 Hz, 6H, H-19, H-19'); 0.94-0.88 (m, 13H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}, TMSCH₂CH₂O_{SEM}', 3*CH₃); 0.76 (s, 3H, CH₃); 0.04 (s, 9H, Si(CH₃)₃, SEM); 0.03 (s, 9H, Si(CH₃)₃, SEM).

(14S-16R)-Didehydrodimer 186-I



186-I

I. Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV2** werden 20 mg Hydroxydimer **185-I** (19.1 μmol, 1.0 eq.) in 0.2 mL THF mit 23 μL LiOH-Lsg. versetzt. Die Reaktion ist nach 6 h beendet.

II. Die rohe Säure aus **I** wird in 15 mL abs. Toluol (0.001M) gelöst und nacheinander mit 18 μL 2,3,5-Trichlorbenzoylchlorid (115 μmol, 6.0 eq.), 18 μL Et₃N (124 μmol, 6.5

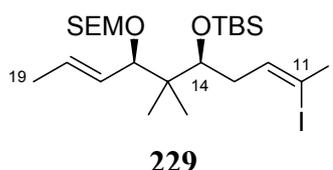
eq.) und einer katalytischen Menge DMAP (1 Kristall) versetzt. Die Reaktion wird für 2 d bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abrotiert, der Rückstand auf SiO₂ aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt: CH/MTBE 2:1.

Ausbeute: 3 mg (15 %), farbloses Öl
MW 1031.43 g/mol C₅₆H₈₂N₂O₁₂Si₂

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS), H,H-COSY
8.04 (s, 2H, H-3); 5.98 (dd, *J* = 15.9, 7.7 Hz, 2H, H-7); 5.93 (td, *J* = 10.6, 5.1 Hz, 2H, H-12); 5.64 (dd, *J* = 15.9, 1.8 Hz, 2H, H-8); 5.63 (dq, *J* = 15.3, 6.3 Hz, 2H, H-18); 5.51 (dm, *J* = 9.4 Hz, 2H, H-11); 5.40 (dd, *J* = 11.2, 2.6 Hz, 2H, H-14); (ddq, *J* = 15.3, 8.8, 1.5 Hz, 2H, H-17); 4.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_a-OCH₂O_{SEM}); 4.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_b-OCH₂O_{SEM}); 4.14-4.10 (m, 2H, H-6); 3.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-16); 3.76 (ddd, *J* = 10.9, 9.8, 6.1 Hz, 2H, H_a-TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.50 (ddd, *J* = 11.0, 9.6, 6.0 Hz, 2H, H_b-TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.36 (s, 6H, CHOCH₃); 3.32 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H, H_a-5); 3.00 (dd, *J* = 14.2, 9.9 Hz, 2H, H_b-5); 2.94 (dt, *J* = 13.6, 10.9 Hz, 2H, H_a-13); 2.51-2.45 (m, 2H, H_b-13); 1.74 (dd, *J* = 6.3, 1.8 Hz, 6H, H-19); 1.03 (s, 6H, CH₃); 0.99-0.81 (m, 4H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 0.96 (s, 6H, CH₃); 0.01 (s, 18H, Si(CH₃)₃, SEM).

ESI: C₅₆H₈₂N₂O₁₂Si₂Na = M⁺ + Na
berechnet: 1053.5304; *gefunden:* 1053.5292.

(14*S*,16*R*)-Diiodolefin 229



1.23 g IPPh₃CH₂I (2.32 mmol, 1.5 eq.) werden in 9 mL abs. THF suspendiert und bei RT tropfenweise mit 1.15 mL NaHMDS (2M in THF, 2.32 mmol, 1.5 eq.) versetzt bis eine klare orange-rote Lösung vorliegt. Es wird für 30 min bei RT gerührt. Anschließend werden 0.8 mL HMPA⁴ zugegeben und die Lösung wird auf -78°C eingekühlt. Hierzu werden 0.67 g Aldehyd **85** (1.54 mmol, 1.0 eq.) in 3 mL THF gegeben. Nach 1 h bei -78°C lässt man die Reaktion erwärmen und rührt weitere 30 min bei RT. Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit einer 50/50 (v/v) Mischung aus ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wird 3x mit MTBE-Ether ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Das

⁴ Vergleiche dazu **Kapitel 6.1**.

Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: CH, CH/MTBE 40:1 (P), 20:1 (Sm).

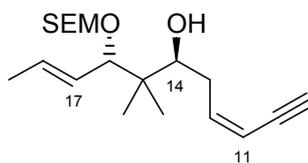
Ausbeute: 462 mg (44 %) Vinylidiodid, farbloses Öl
261 mg (39 %) Aldehyd (Sm)
MW 680.59 g/mol C₂₃H₄₆I₂O₃Si₂

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
7.09 (dd, *J* = 7.5, 5.3 Hz, 1H, H-12); 5.64 (ddd, *J* = 15.4, 6.5, 0.6 Hz, 1H, H-18); 5.31 (ddq, *J* = 15.4, 8.6, 1.6 Hz, 1H, H-17); 4.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_a-OCH₂O_{SEM}); 4.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_b-OCH₂O_{SEM}); 3.87 (dd, *J* = 5.6, 4.7 Hz, 1H, H-14); 3.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-16); 3.74-3.67 (m, 1H, H_a-TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.51-3.44 (m, 1H, H_b-TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 2.26 (ddd, *J* = 16.2, 5.5, 4.4 Hz, 1H, H_a-13); 2.20 (ddd, *J* = 16.1, 7.7, 5.6 Hz, 1H, H_b-13); 1.73 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 3H, H-19); 0.97-0.91 (m, 2H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃, TBS); 0.91 (s, 3H, CH₃); 0.74 (s, 3H, CH₃'); 0.07 (s, 3H, SiCH₃, TBS); 0.06 (s, 3H, SiCH₃', TBS); 0.02 (s, 9H, Si(CH₃)₃, SEM).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
152.09 (CH, C-12); 130.97 (CH, C-18); 127.73 (CH, C-17); 91.76 (CH₂, OCH₂O); 81.50 (CH, C-16); 74.50 (CH, C-14); 65.53 (CH₂, OCH₂CH₂TMS); 43.12 (C_q, C-15); 42.69 (CH₂, C-13); 26.12 (CH₃, SiC(CH₃)₃, TBS); 20.60 (CH₃, CH₃); 19.37 (CH₃, CH₃'); 18.31 (C_q, SiC(CH₃)₃, TBS); 18.20 (CH₂, OCH₂CH₂TMS); 17.84 (CH₃, C-19); -1.35 (CH₃, Si(CH₃)₃, SEM); -3.39 (CH₃, SiCH₃, TBS); -4.18 (CH₃, SiCH₃, TBS).

ESI: C₂₃I₂H₄₆O₃Si₂Na = M⁺ + Na
berechnet: 703.0973; *gefunden:* 703.1008.

(14*S*,16*S*)-Hydroxy-11*Z*-enin 111



111

200 mg des TBS-Ethers **101** (0.44 mmol, 1.0 eq.) werden in 4.5 mL THF gelöst und auf 0°C eingekühlt. Es werden 4.5 mL TBAF (1M in THF) langsam zugetropft. Man lässt die Reaktion auf RT erwärmen und für 24 h rühren. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit MTB-Ether und H₂O verdünnt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird 3x mit MTB-Ether ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄

getrocknet, das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

CH/MTBE 8:1, 2:1 (P).

Ausbeute: 143 mg (95 %), farbloses Öl
MW 338.56 g/mol C₁₉H₃₄O₃Si

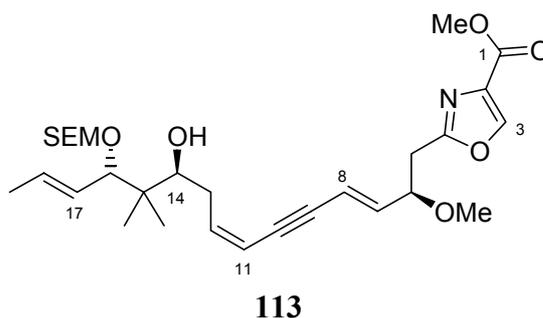
Drehwert: $\alpha_D^{20} = +18.9^\circ$ (c = 0.85; CHCl₃)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
6.26 (dddd, *J* = 10.8, 8.0, 6.3, 0.9 Hz, 1H, H-12); 5.66 (dq, *J* = 15.3, 6.5, 0.7 Hz, 1H, H-18); 5.53 (ddt, *J* = 10.9, 2.3, 1.5 Hz, 1H, H-11); 5.39 (ddq, *J* = 15.3, 8.6, 1.6 Hz, 1H, H-17); 4.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_a-OCH₂O_{SEM}); 4.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_b-OCH₂O_{SEM}); 3.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-16); 3.78-3.71 (m, 1H, H_a-TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.69-3.64 (m, 2H, H-14, OH); 3.51-3.44 (m, 1H, H_b-TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 3.09 (dd, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 1H, H-9); 2.61-2.54 (m, 1H, H_a-13); 2.35-2.27 (m, 1H, H_b-13); 1.74 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 3H, H-19); 0.96-0.91 (m, 2H, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 0.89 (s, 3H, CH₃); 0.86 (s, 3H, CH₃'); 0.01 (s, 9H, Si(CH₃)₃, SEM).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
144.57 (CH, C-12); 131.45 (CH, C-18); 126.93 (CH, C-17); 108.75 (CH, C-11); 92.02 (CH₂, OCH₂O); 84.42 (CH, C-16); 81.45 (C_q, C-10); 80.58 (CH, C-9); 75.67 (CH, C-14); 65.91 (CH₂, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 40.85 (C_q, C-15); 32.43 (CH₂, C-13); 20.67 (CH₃, CH₃); 19.30 (CH₃, CH₃'); 18.10 (CH₂, TMSCH₂CH₂O_{SEM}); 17.87 (CH₃, C-19); -1.49 (CH₃, Si(CH₃)₃, SEM).

IR: (GG/ATR)
3486 (b, m); 3312 (m); 2953 (m); 2882 (m); 2097 (w); 1668 (w); 1468 (w); 1380 (w); 1249 (m); 1191 (w); 1145 (w); 1095 (m); 1022 (s); 973 (m); 921 (m); 858 (s); 833 (s); 759 (m); 738 (m); 693 (m).

ESI: C₁₉H₃₄O₃SiNa = M⁺ + Na
berechnet: 361.2175; *gefunden:* 361.2187.

(14*S*,16*S*)-Hydroxy-7*E*,11*Z*-dienin 113

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV1** werden 19 mg PdCl₂(PPh₃)₂ (0.027 mmol, 0.05 eq.) und 10 mg CuI (0.054 mmol, 0.10 eq.) in 2.0 mL DMF vorgelegt. Dazu werden 183 mg Oxazolvinylidiodid **104** (0.544 mmol, 1.00 eq.) in 2.0 mL DMF und 1.2 mL Et₃N gegeben. Schließlich erfolgt die Zugabe von 184 mg Enin **111** (0.544 mmol, 1.00 eq.) in 2.0 mL DMF. Die Reaktion wird für 6 h bei RT gerührt.

Säulenchromatographie: CH/MTBE 5:1, 3:1 (P).

Ausbeute: 267 mg (89 %), farbloses Öl
MW 547.76 g/mol C₂₉H₄₅N₁O₇Si

Drehwert: $\alpha_D^{20} = -26.7^\circ$ (c = 1.21; CHCl₃)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
8.14 (s, 1H, H-3); 6.20 (ddd, *J* = 10.8, 8.2, 6.4 Hz, 1H, H-12); 5.95 (dd, *J* = 15.9, 7.3 Hz, 1H, H-7); 5.86 (dd, *J* = 15.9, 2.1 Hz, 1H, H-8); 5.68-5.61 (m, 2H, H-11, H-18); 5.39 (ddt, *J* = 15.3, 8.6, 1.6, 1H, H-17); 4.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_a-OCH₂O); 4.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_b-OCH₂O); 4.18-4.13 (m, 1H, H-6), 3.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-16); 3.89 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.77-3.70 (m, 1H, H_a-OCH₂CH₂TMS); 3.67-3.64 (m, 1H, H-14); 3.50-3.44 (m, 1H, H_b-OCH₂CH₂TMS); 3.26 (s, 3H, OCH₃); 3.09 (dd, *J* = 14.9, 7.9 Hz, 1H, H_a-5); 2.98 (dd, *J* = 14.9, 5.6 Hz, 1H, H_b-5); 2.57-2.52 (m, 1H, H_a-13); 2.31-2.23 (m, 1H, H_b-13); 1.73 (dd, *J* = 6.3, 1.5 Hz, 3H, H-19); 0.95-0.84 (m, 2H, CH₂TMS); 0.88 (s, 3H, CH₃); 0.84 (s, 3H, CH₃); -0.004 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
162.41, 161.59 (C_q, C-4, CO₂CH₃); 143.92 (CH, C-3); 143.23 (CH, C-12); 140.09 (CH, C-7); 133.38 (C_q, C-2); 131.34 (CH, C-11/C-18); 127.03 (CH, C17); 113.79 (CH, C-8); 109.50 (CH, C-11/C-18); 92.11 (CH₂, OCH₂O); 90.99, 88.17 (C_q, C-9, C-10); 84.38 (CH, C-16); 79.21 (CH, C-6); 75.77 (CH, C-14); 65.90 (CH₂, OCH₂CH₂TMS); 56.75 (CH₃, OCH₃); 52.02 (CH₃, CO₂CH₃); 40.96 (C_q, C-15); 34.56 (CH₂, C-5);

32.56 (CH₂, C-13); 20.62, 19.25 (CH₃, CH₃'); 18.11 (CH₂, CH₂CH₂TMS); 17.80 (CH₃, C-19); - 1.29 (CH₃, Si (CH₃)₃).

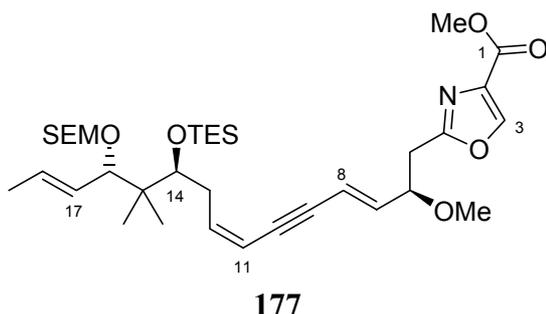
IR: (GG/ATR)

3497 (b); 2951 (m); 1748 (s), 1585 (m); 1437 (w); 1323 (w); 1196 (w); 1167 (w); 1139 (w); 1104 (s); 1008 (s); 859 (m); 835 (m), 763 (m).

ESI: C₂₉H₄₅NO₇SiNa = M⁺ + Na

berechnet: 570.2863; *gefunden:* 570.2883.

(14*S*,16*S*)-TES-7*E*,11*Z*-Dienin 177



145 mg des Alkohols **113** (0.265 mmol, 1.0 eq.) werden in 1.8 mL abs. DCM gelöst und auf -40°C eingekühlt. Die Lösung wird mit 71 μL 2,6-Lutidin (0.609 mmol, 2.3 eq.) versetzt. Es folgt die tropfenweise Zugabe von 96 μL TESOTf (0.424 mmol, 1.6 eq.). Man lässt für 1.5 h in einem Temperaturbereich von -40 - -15°C rühren und quencht die Reaktion schließlich bei -20°C mit ges. NaHCO₃-Lösung. Man lässt die Phasen erwärmen und schüttelt die wässrige Phase noch 3x mit MTB-Ether aus. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird evaporiert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTBE 20:1, 5:1 (P)).

Ausbeute: 167 mg (94 %), leicht gelbliches Öl
MW 662.02 g/mol C₃₅H₅₉NO₇Si₂

Drehwert: $\alpha_{\text{D}}^{20} = -8.8^{\circ}$ (c = 1.03; CHCl₃)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
8.18 (s, 1H, H-3); 6.05 (dt, $J = 10.8, 7.4$ Hz, 1H, H-12); 5.98 (dd, $J = 15.8, 7.3$ Hz, 1H, H-7); 5.88 (dd, $J = 15.8, 2.1$ Hz, 1H, H-8); 5.61 (dq, $J = 15.4, 6.5$ Hz, 1H, H-18); 5.58 (dm, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-11); 5.32 (ddq, $J = 15.4, 9.0, 1.8$, 1H, H-17); 4.65 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H_a-OCH₂O); 4.54 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H_b-OCH₂O); 4.19-4.14 (m, 1H, H-6); 3.89 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-16); 3.74-3.66 (m, 1H, H_a-OCH₂CH₂TMS); 3.66 (dd, $J = 7.0, 3.8$ Hz, 1H, H-14); 3.55-3.48 (m, 1H, H_b-OCH₂CH₂TMS); 3.25 (s, 3H, OCH₃); 3.12 (dd, $J = 15.1, 7.9$ Hz, 1H, H_a-5); 3.01 (dd, $J = 15.1, 5.6$ Hz, 1H, H_b-5); 2.54 (dddd, $J = 15.1, 7.3,$

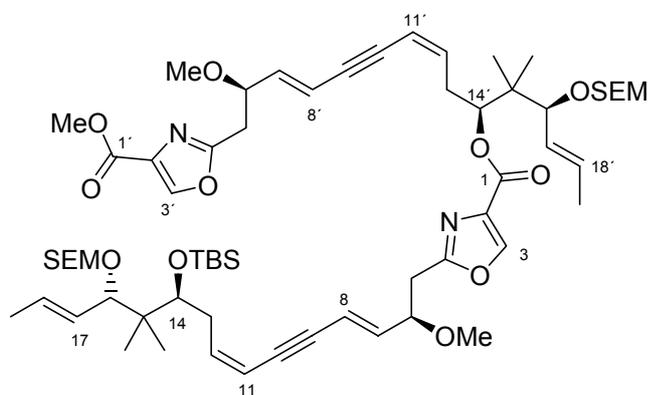
3.8, 1.8 Hz, 1H, H_a-13); 2.41 (dtd, $J = 15.1, 7.4, 1.3$ Hz, 1H, H_b-13); 1.72 (dd, $J = 6.4, 1.4$ Hz, 3H, H-19); 0.96 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.94-0.90 (m, 2H, CH₂TMS); 0.92 (s, 3H, CH₃); 0.86 (s, 3H, CH₃'); 0.61 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.02 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
 162.45, 161.61 (C_q, C-4, CO₂CH₃); 143.95 (CH, C-12); 143.03 (CH, C-3); 140.22 (CH, C-7); 133.38 (C_q, C-2); 130.52 (CH, C-11/C-18); 128.08 (CH, C17); 113.76 (CH, C-8); 109.29 (CH, C-11/C-18); 91.82 (CH₂, OCH₂O); 91.04, 88.30 (C_q, C-9, C-10); 81.45 (CH, C-16); 79.25 (CH, C-6); 76.10 (CH, C-14); 65.06 (CH₂, OCH₂CH₂TMS); 56.76 (CH₃, OCH₃); 52.02 (CH₃, CO₂CH₃); 43.08 (C_q, C-15); 34.58 (CH₂, C-5); 34.39 (CH₂, C-13); 19.71, 19.31 (CH₃, CH₃'); 18.09 (CH₂, CH₂CH₂TMS); 17.81 (CH₃, C-19); 7.07 (CH₃, Si(CH₂CH₃)₃); 5.59 (CH₂, Si(CH₂CH₃)₃); -1.21 (CH₃, Si(CH₃)₃).

IR: (GG/ATR)
 2952 (m); 2877 (m); 1752 (m), 1585 (m); 1437 (w); 1323 (w); 1248 (w); 1196 (w); 1166 (w); 1138 (w); 1099 (s); 1029 (s); 1005 (s); 859 (m); 835 (m), 737 (m).

ESI: C₃₅H₅₉NO₇Si₂Na M⁺ + Na
berechnet: 684.3728; *gefunden:* 684.3734.

(14*S*,16*S*)-TBS-Dimer 182



182

I. Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV2** werden 31 mg des Esters **109** (0.046 mmol) innerhalb von 4 h verseift. Die rohe Säure wird direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

II. 25 mg des Alkohols **113** (0.046 mmol, 1.0 eq.) und 30 mg der Säure **179** (0.046 mmol, 1.0 eq.) werden in 0.6 mL abs. Toluol unter Ar zusammengegeben und mit 17 mg DPTC (0.074 mmol, 1.6 eq.) und einer katalytischen Menge DMAP versetzt. Die Reaktionsmischung wird 36 h rückflusiert. Zur Aufarbeitung lässt man die Reaktionsmischung etwas abkühlen und verdünnt sie mit MTB-Ether. Man zieht die

Rohmischung ohne weitere Behandlung auf SiO₂ auf und unterzieht sie einer säulenchromatographischen Reinigung (CH/MTBE 3:1).

Ausbeute: 19 mg (35 %), farbloses Öl
MW 1177.73 g/mol C₆₃H₁₀₀N₂O₁₃Si₃

Drehwert: $\alpha_D^{20} = +35.6^\circ$ (c = 0.94; CHCl₃)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
8.17, 8.06 (s, 1H, H-3, H-3'); 6.08 (dt, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H, H-12_{OTBS}); 6.01 (dd, *J* = 15.9, 6.7 Hz, 1H, H-7/H-7'); 5.95 (dd, *J* = 16.0, 6.8 Hz, 1H, H-7/H-7'); 5.91 (dd, *J* = 15.7, 2.4 Hz, 1H, H-8/H-8'); 5.87 (dd, *J* = 15.8, 2.2 Hz, 1H, H-8/H-8'); 5.64 (dq, *J* = 15.3, 6.2 Hz, 2H, H-18, H-18'); 5.59-5.54 (m, 2H, H-11, H-11'); 5.38 (ddq, *J* = 15.3, 9.1, 1.5, 1H, H-17/H-17'); 5.33 (ddq, *J* = 15.3, 9.1, 1.5 Hz, 1H, H-17/H-17'); 5.22 (dd, *J* = 7.3, 5.6 Hz, 1H, H-14_{Ester}); 4.64 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-OCH₂O); 4.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_a-OCH₂O'); 4.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_b-OCH₂O'); 4.21-4.16 (m, 2H, H-6, H-6'); 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-16_{OTBS}); 3.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-16_{Ester}); 3.73-3.63 (m, 3H, H_a-OCH₂CH₂TMS, H_a-OCH₂CH₂TMS', H-14_{OTBS}); 3.53-3.46 (m, 2H, H_b-OCH₂CH₂TMS, H_b-OCH₂CH₂TMS'); 3.28, 3.27 (s, 3H, OCH₃, OCH₃'); 3.11 (dd, *J* = 15.1, 7.7 Hz, 1H, H_a-5); 3.07 (dd, *J* = 15.3, 8.0 Hz, 1H, H_b-5); 3.00 (dd, *J* = 15.0, 5.7 Hz, 1H, H_a-5'); 2.97 (dd, *J* = 15.2, 5.2 Hz, 1H, H_b-5'); 2.69-2.65 (m, 2H, H-13_{Ester}); 2.55-2.51 (m, 2H, H-13_{OTBS}); 1.73-1.69 (m, 6H, H-19, H-19'); 1.02, 0.97, 0.91, 0.84, (s, 3H, 4*CH₃); 0.94-0.83 (m, 4H, OCH₂CH₂TMS, OCH₂CH₂TMS'); 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃, TBS); 0.05 (s, 3H, SiCH₃, TBS); 0.04 (s, 3H, SiCH₃', TBS); -0.003 (s, 18H, 2*Si(CH₃)₃, SEM).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
162.46, 162.38 (C_q, C-4, C-4'); 161.59 (C_q, C-1_{OTBS}); 160.65 (C_q, C-1_{Ester}); 143.97, 143.46 (CH, C-3, C-3'); 142.99 (CH, C-12_{OTBS}); 140.56, 140.38 (CH, C-7, C-7'); 140.18 (CH, C-12_{Ester}); 133.57, 133.44 (C_q, C-2, C-2'); 131.39 (CH, C-18_{Ester}); 130.57 (CH, C-18_{OTBS}); 128.09, 127.36 (CH, C-17, C-17'); 113.63, 113.53 (CH, C-8, C-8'); 110.98 (CH, C-11_{Ester}); 109.05 (CH, C-11_{OTBS}); 91.96, 91.85 (CH₂, OCH₂O, OCH₂O'); 91.31, 91.22 (C_q, C-9, C-9'); 88.32, 87.92 (C_q, C-10, C-10'); 81.66 (CH, C-16_{Ester}); 81.52 (CH, C-16_{OTBS}); 79.18 (CH, C-6, C-6'); 77.20 (CH, C-14_{Ester}); 75.91 (CH, C-14_{OTBS}); 65.33, 65.05 (CH₂, OCH₂CH₂TMS, OCH₂CH₂TMS'); 56.83, 56.77 (CH₃, OCH₃, OCH₃'); 52.05 (CH₃, CO₂CH₃); 43.28 (C_q, C-15_{OTBS}); 41.81 (C_q, C-15_{Ester}); 34.66, 34.56 (CH₂, C-5, C-5'); 34.56 (CH₂, C-13_{OTBS}); 31.30 (CH₂, C-13_{Ester}); 26.11 (CH₃, SiC(CH₃)₃); 20.16, 19.91, 19.56, 19.37 (CH₃, CH₃'); 18.33 (C_q, SiC(CH₃)₃); 18.10, 18.06 (CH₂, CH₂CH₂TMS, CH₂CH₂TMS'); 17.85

(CH₃, C-19, C-19'); -1.43, -1.44 (CH₃, Si (CH₃)₃, SEM); -3.42 (SH₃, SiCH₃); - 4.29 (CH₃, SiCH₃).

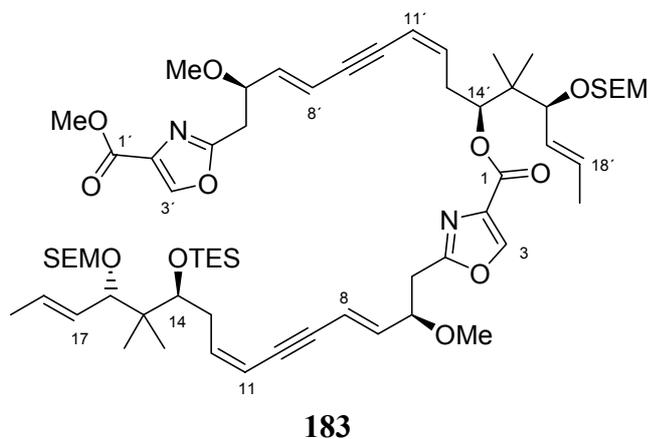
IR: (GG/ATR)

2929 (m); 2884 (m); 1742 (m), 1583 (m); 1464 (w); 1437 (w); 1360 (w); 1320 (m); 1249 (m); 1196 (w); 1168 (w); 1137 (m); 1101 (s); 1026 (s); 972 (m); 955 (m); 858 (m); 833 (s); 760 (m); 693 (m).

ESI: C₆₃H₁₀₀N₂O₁₃Si₃Na = M⁺ + Na

berechnet: 1199.6431; gefunden: 1199.6454.

(14*S*,16*S*)-TES-Dimer 183



I. Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV2** werden 50 mg des TES-geschützten Methylesters **177** (75.6 μmol, 1.0 eq.) in 1 mL THF gelöst und mit 0.23 mL LiOH-Lsg. (226.9 μmol, 3.0 eq.) versetzt. Die Reaktion ist nach 3 h beendet.

II. Für die nächste Stufe wird zunächst eine Lösung von 64 mg 2,3,5-Trichlorbenzoylchlorid (262.5 μmol, 3.5 eq.) und 30 mg Et₃N (288.8 μmol, 3.8 eq.) in 1.5 mL abs. Toluol angesetzt. Anschließend wird die oben dargestellte Säure in 1 mL abs. Toluol gelöst. Davon werden 0.2 mL in einen Kolben überführt, zu denen bei RT 0.3 mL der oben angesetzten Lösung getropft werden. Nach 45 min wird die aktivierte Säure mit abs. Toluol auf 0.55 mL verdünnt und mittels eines Perfusors über die Dauer von 45 min zu einer auf 40°C erwärmten Lösung von 37 mg des Alkohols **113** (67.5 μmol, 0.9 eq.) und 27 mg DMAP (225 μmol, 3.0 eq.) in 1 mL abs. Toluol getropft. Dieses Verfahren wird noch 4x mit den 0.2 mL-Carbonsäureportionen wiederholt. Nach beendeter Zugabe der letzten Portion wird noch 2 h bei 40°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit MTB-Ether verdünnt und mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wird 4x mit MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Evaporation des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTBE 4:1, 3:1, 2:1).

Ausbeute: 55 mg (69 %), farbloses Öl
MW 1177.73 g/mol C₆₃H₁₀₀N₂O₁₃Si₃

Drehwert: $\alpha_D^{20} = +35.5^\circ$ ($c = 1.45$; CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3 , ohne TMS)
 8.17, 8.14 (s, 1H, H-3, H-3'); 6.05 (dt, $J = 10.8, 7.4$ Hz, 1H, H-12_{OTES});
 6.00 (dd, $J = 16.0, 7.0$ Hz, 1H, H-7'); 5.98 (dd, $J = 15.9, 7.1$ Hz, 1H, H-7);
 5.90 (dd, $J = 15.8, 2.3$ Hz, 1H, H-8); 5.87 (dd, $J = 15.9, 2.3$ Hz, 1H, H-8');
 5.63 (dq, $J = 15.2, 6.4$ Hz, 1H, H-18); 5.60-5.53 (m, 3H, H-11, H-11', H-18');
 5.38 (ddq, $J = 15.3, 9.0, 1.6$, 1H, H-17); 5.33 (ddq, $J = 15.3, 8.8, 1.7$ Hz, 1H, H-17');
 5.22 (dd, $J = 7.3, 5.6$ Hz, 1H, H-14_{Ester}); 4.65 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H_a-OCH₂O);
 4.55 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H_b-OCH₂O); 4.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_a-OCH₂O');
 4.56 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_b-OCH₂O'); 4.21-4.15 (m, 2H, H-6, H-6');
 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-16_{OTES});
 3.75 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-16_{Ester}); 3.73-3.63 (m, 3H, H_a-OCH₂CH₂TMS,
 H_a-OCH₂CH₂TMS', H-14_{OTES}); 3.53-3.46 (m, 2H, H_b-OCH₂CH₂TMS,
 H_b-OCH₂CH₂TMS'); 3.27, 3.26 (s, 3H, OCH₃, OCH₃');
 3.11 (dd, $J = 15.1, 7.7$ Hz, 1H, H_a-5); 3.07 (dd, $J = 15.8, 7.8$ Hz, 1H, H_b-5);
 3.00 (dd, $J = 15.0, 5.7$ Hz, 1H, H_a-5'); 2.97 (dd, $J = 15.2, 5.1$ Hz, 1H, H_b-5');
 2.58-2.64 (m, 2H, H-13_{Ester}); 2.59-2.52 (m, 1H, H_a-13_{OTES}); 2.46-2.38 (m, 1H, H_b-13_{OTES});
 1.71-1.69 (m, 6H, H-19, H-19'); 1.02, 0.96, 0.91, 0.84 (s, 3H, CH₃);
 0.96-0.84 (m, 4H, OCH₂CH₂TMS, OCH₂CH₂TMS'); 0.94 (t, $J = 7.7$ Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃);
 0.59 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃); -0.002 (s, 18H, Si(CH₃)₃, SEM).

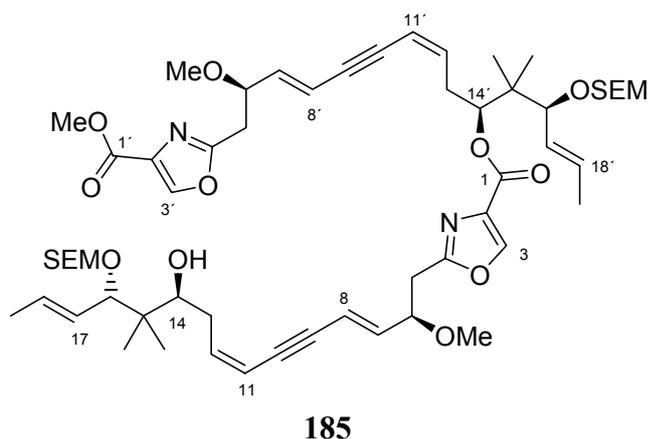
$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3 , ohne TMS)
 162.46, 162.37 (C_q, C-4, C-4'); 161.59 (C_q, C-1_{OTES}); 160.64 (C_q, C-1_{Ester});
 143.98, 143.47 (CH, C-3, C-3'); 142.99 (CH, C-12_{OTES}); 140.52, 140.37 (CH, C-7, C-7');
 140.18 (CH, C-12_{Ester}); 133.53, 133.41 (C_q, C-2, C-2'); 131.41 (CH, C-18_{Ester});
 130.50 (CH, C-18_{OTES}); 128.13, 127.31 (CH, C-17, C-17'); 113.63, 113.54 (CH, C-8, C-8');
 110.98 (CH, C-11_{Ester}); 109.31 (CH, C-11_{OTES}); 92.05, 92.01 (CH₂, OCH₂O, OCH₂O');
 91.29, 91.13 (C_q, C-9, C-9'); 88.27, 87.90 (C_q, C-10, C-10'); 81.63, 81.49 (CH, C-16, C-16');
 79.17 (CH, C-6, C-6'); 77.20 (CH, C-14_{Ester}); 76.12 (CH, C-14_{OTES}); 65.32, 65.02 (CH₂, OCH₂CH₂TMS,
 OCH₂CH₂TMS'); 56.83, 56.77 (CH₃, OCH₃, OCH₃'); 52.08 (CH₃, CO₂CH₃);
 43.10 (C_q, C-15_{OTES}); 41.79 (C_q, C-15_{Ester}); 34.63, 34.55 (CH₂, C-5, C-5');
 34.42 (CH₂, C-13_{OTES}); 31.28 (CH₂, C-13_{Ester}); 19.89, 19.73, 19.35, 19.32 (CH₃, CH₃');
 18.09, 18.05 (CH₂, CH₂CH₂TMS, CH₂CH₂TMS'); 17.86, 17.82 (CH₃, C-19, C-19');
 7.07 (CH₃, Si(CH₂CH₃)₃); 5.55 (CH₂, Si(CH₂CH₃)₃); -1.44, -1.45 (CH₃, Si(CH₃)₃, SEM).

IR: (GG/ATR)

2952 (m); 2878 (m); 1745 (m), 1584 (m); 1438 (w); 1322 (w); 1197 (w); 1167 (w); 1137 (m); 1103 (s); 1028 (s); 973 (m); 859 (m); 835 (s), 761 (m); 738 (m).

ESI: $C_{63}H_{100}N_2O_{13}Si_3Na = M^+ + Na$
berechnet: 1199.6431; *gefunden:* 1199.6429.

(14*S*,16*S*)-Hydroxydimer 185



Es werden 43 mg des TES-Dimers **183** (36.6 μmol , 1.0 eq.) in 1 mL THF gelöst und mit 2 Tropfen H_2O sowie 2 Tropfen konz. AcOH versetzt. Es werden bei RT 0.55 mL TBAF (1M in THF, 549 μmol , 15.0 eq.) zugetropft. Die Reaktion wird bei RT für 3 d gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit H_2O versetzt und mit MTB-Ether verdünnt. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase 3x mit MTB-Ether ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: CH/MTBE 4:1, polarer werdend bis 2:1 (P), 1:1 (P).

Ausbeute: 34 mg (87 %), leicht gelbliches Öl
 MW 1063.47 g/mol $C_{57}H_{86}N_2O_{13}Si_2$

Drehwert: $\alpha_D^{20} = +14.8^\circ$ (c = 0.63; Aceton)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3 , ohne TMS)
 8.17, 8.05 (s, 1H, H-3, H-3'); 6.20 (ddd, $J = 10.8, 8.0, 6.2$ Hz, 1H, H-12_{OH}); 5.98 (dd, $J = 15.9, 7.3$ Hz, 1H, H-7/H-7'); 5.97 (dd, $J = 15.9, 7.3$ Hz, 1H, H-7/H-7'); 5.88 (dd, $J = 15.9, 2.0$ Hz, 1H, H-8/H-8'); 5.87 (dd, $J = 15.9, 2.1$ Hz, 1H, H-8/H-8'); 5.95-5.92 (m, 1H, H-12_{Ester}); 5.69-5.49 (m, 4H, H-11, H-11', H-18, H-18'); 5.39 (ddq, $J = 15.2, 7.1, 1.5$, 1H, H-17/H-17'); 5.37 (ddq, $J = 15.3, 7.9, 1.4$, 1H, H-17/H-17'); 5.21 (dd, $J = 8.2, 4.8$ Hz, 1H, H-14_{Ester}); 4.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_a-OCH₂O); 4.63 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H_a-OCH₂O'); 4.56 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H_b-OCH₂O); 4.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_b-OCH₂O); 4.20-4.15 (m, 2H, H-

6, H-6'), 3.91-3.88 (m, 1H, H-16/H-16'); 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.77-3.64 (m, 5H, H-16/H-16', H-14_{OH}, OH, H_a-OCH₂CH₂TMS, H_a-OCH₂CH₂TMS'); 3.52-3.43 (m, 2H, H_b-OCH₂CH₂TMS, H_b-OCH₂CH₂TMS'); 3.27, 3.26 (s, 3H, OCH₃, OCH₃'); 3.11 (dd, $J = 15.1$, 7.8 Hz, 1H, H_a-5/ H_a-5'); 3.07 (dd, $J = 15.1$, 8.2 Hz, 1H, H_a-5/ H_a-5'); 3.00 (dd, $J = 15.1$, 5.7 Hz, 1H, H_b-5/H_b-5'); 2.97 (dd, $J = 15.1$, 5.3 Hz, 1H, H_b-5/H_b-5'); 2.68-2.64 (m, 2H, H-13_{Ester}); 2.57-2.52 (m, 1H, H_a-13_{OH}); 2.28 (dddd, $J = 14.57$, 9.99, 6.38, 1.52 Hz, 1H, H_b-13_{OH}); 1.73 (dd, $J = 6.5$, 1.6 Hz, 3H, H-19/H-19'); 1.70 (dd, $J = 6.4$, 1.6 Hz, 3H, H-19/H-19'); 0.94-0.84 (m, 4H, OCH₂CH₂TMS, OCH₂CH₂TMS'); 1.02, 0.95, 0.88, 0.85 (4 s, 3H, 2*CH₃, 2*CH₃'); 0.002 (s, 18H, Si(CH₃)₃, SEM/Si(CH₃)₃, SEM').

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS)

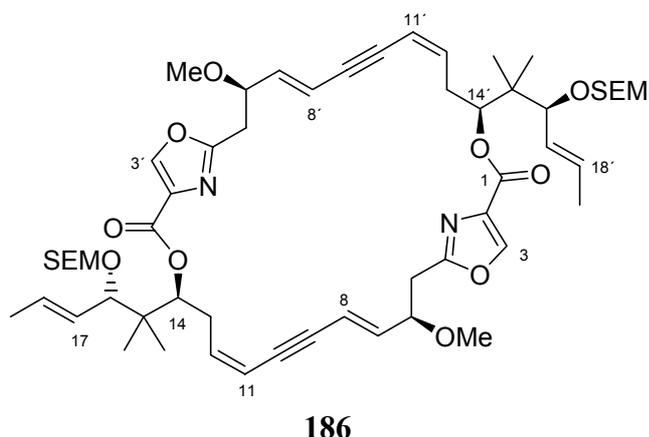
162.41, 162.36 (C_q, C-4, C-4'); 161.59 (C_q, C-1_{OH}); 160.63 (C_q, C-1_{Ester}); 143.99, 143.48 (CH, C-3, C-3'); 143.22 (CH, C-12_{OH}); 140.51, 140.24 (CH, C-7, C-7'); 140.17 (CH, C-12_{Ester}); 133.50, 133.38 (C_q, C-2, C-2'); 131.45, 131.41 (CH, C-18, C-18'); 127.26 (CH, C17_{Ester}); 126.98 (CH, C-17_{OH}); 113.72, 113.55 (CH, C-8, C-8'); 111.00 (CH, C-11_{Ester}); 109.50 (CH, C-11_{OH}); 92.07, 91.88 (CH₂, OCH₂O, OCH₂O'); 91.27, 91.04 (C_q, C-9, C-9'); 88.13, 87.90 (C_q, C-10, C-10'); 84.41 (CH, C-16_{OH}); 81.59 (CH, C-16_{Ester}); 79.17 (CH, C-6, C-6'); 77.20 (CH, C-14_{Ester}); 75.76 (CH, C-14_{OH}); 65.90, 65.30 (CH₂, OCH₂CH₂TMS); 56.84, 56.78 (CH₃, OCH₃, OCH₃'); 52.08 (CH₃, CO₂CH₃); 401.77 (C_q, C-15_{Ester}); 40.95 (C_q, C-15_{OH}); 34.61, 34.54 (CH₂, C-5, C-5'); 32.55 (CH₂, C-13_{OH}); 31.25 (CH₂, C-13_{Ester}); 20.68, 19.90, 19.33, 19.27 (CH₃, 4*CH₃); 18.11, 18.04 (CH₂, OCH₂CH₂TMS, OCH₂CH₂TMS'); 17.89, 17.85 (CH₃, C-19, C-19'); -1.44, -1.48 (CH₃, Si(CH₃)₃, SEM, Si(CH₃)₃, SEM).

IR: (GG/ATR)

3505 (b); 2951 (m); 1741 (s); 1584 (m); 1437 (w); 1317 (w); 1248 (w); 1196 (w); 1168 (m); 1137 (m); 1102 (s); 1023 (s); 859 (s); 834 (s); 760 (m).

ESI: C₅₇H₈₆N₂O₁₃Si₂Na = M⁺ + Na

berechnet: 1085.5566; *gefunden:* 1085.5585.

(14*S*,16*S*)-Didehydrodimer 186

I. 23 mg OH-Dimer **185** (22 μmol , 1.0 eq.) werden in 0.5 mL THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Hierzu werden 0.3 mL $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -Lösung (siehe allgemeiner Teil, **AAV3**) gegeben. Das Kühlbad wird entfernt und es wird für 3 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit 1N HCl angesäuert und mit MTB-Ether verdünnt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase 6x mit MTB-Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel wird abgetrennt und der Rückstand wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

II. Die Säure wird in 1.2 mL abs. Toluol gelöst und bei RT mit 0.3 mL einer Lösung aus 48 mg 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und 22 mg Et_3N in 1 mL abs. Toluol versetzt. Es wird für 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird die aktivierte Säure mit Toluol auf 3.0 mL verdünnt und über 5 h zu 10 mg DMAP (88 μmol , 4.0 eq.) in 4 mL abs. Toluol bei 40°C zugetropft. Nach beendeter Zugabe lässt man auf RT abkühlen und rührt 24 h. Die Reaktion wird mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gequenchet. Die wässrige Phase wird 4x mit MTB-Ether extrahiert, die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und der vom Lösungsmittel befreite Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: CH/MTBE 2:1, 1:1 (P).

Ausbeute: 7 mg (31%), farbloses Öl
MW 1031.43 g/mol $\text{C}_{56}\text{H}_{82}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{Si}_2$

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3 , ohne TMS)
8.05 (s, 2H, H-3, H-3'); 6.07-5.81 (m, 4H, H-12, H-12', H-18, H-18');
5.68-5.61 (m, 2H, H-8, H-8'); 5.52-5.50 (m, 2H, H-11/H-11'); 5.44-5.38
(m, 2H, H-17/H-17'); 5.31-5.27 (m, 2H, H-14, H-14'); 4.69-4.65 (m, 2H,
 $\text{H}_a\text{-OCH}_2\text{O}$, $\text{H}_a\text{-OCH}_2\text{O}'$); 4.53-4.50 (m, 2H, $\text{H}_b\text{-OCH}_2\text{O}$, $\text{H}_b\text{-OCH}_2\text{O}'$);
4.18-4.10 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.76-3.65 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{TMS}$,
 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{TMS}'$); 3.55-3.48 (m, 2H, H-16, H-16'); 3.36 (s, 6H, OCH_3 ,
 OCH_3'); 3.34-3.27 (m, 2H, $\text{H}_a\text{-5}$, $\text{H}_a\text{-5}'$); 3.05-3.00 (m, 2H, $\text{H}_b\text{-5}$, $\text{H}_b\text{-5}'$);
2.98-2.91 (m, 2H, $\text{H}_a\text{-13}$, $\text{H}_a\text{-13}'$); 2.40-2.36 (m, 2H, $\text{H}_b\text{-13}$, $\text{H}_b\text{-13}'$);
1.74-1.70 (m, 6H, H-19, H-19'); 1.05 (s, 6H, CH_3 , CH_3'); 0.99 (s, 6H,

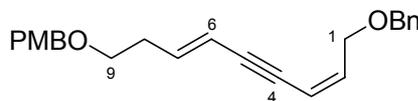
CH₃, CH₃'); 0.94-0.84 (m, 4H, OCH₂CH₂TMS, OCH₂CH₂TMS'); 0.01 (s, 18H, Si(CH₃)₃, SEM/Si(CH₃)₃, SEM').

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
 161.74 (C_q, C-4, C-4'); 160.47 (C_q, C-1, C-1'); 143.31 (CH, C-3, C-3');
 141.14, 140.14 (CH, C-12, C-12', C-7, C-7'); 133.63 (C_q, C-2, C-2');
 131.48 (CH, C-18, C-18'); 127.35 (CH, C17, C-17'); 113.52, 112.10
 (CH, C-8, C-8', C-11, C-11'); 91.95 (CH₂, OCH₂O, OCH₂O'); 90.83,
 87.75 (C_q, C-9, C-9', C-10, C-10'); 81.64, 79.58, 77.20 (CH, C-16, C-
 16', C-14, C-14', C-6, C-6'); 65.40 (CH₂, OCH₂CH₂TMS,
 OCH₂CH₂TMS'); 56.81 (CH₃, OCH₃, OCH₃'); 41.58 (C_q, C-15, C-15');
 34.35 (CH₂, C-5, C-5'); 31.30 (CH₂, C-13, C-13'); 19.80, 19.40, (CH₃,
 CH₃, CH₃'); 18.03 (CH₂, OCH₂CH₂TMS, OCH₂CH₂TMS'); 17.95 (CH₃,
 C-19, C-19'); -1.43 (CH₃, Si(CH₃)₃, SEM, Si(CH₃)₃, SEM').

ESI: C₅₆H₈₃N₂O₁₃Si₂ = M⁺
berechnet: 1031.5485; *gefunden:* 1031.5499.

Versuche zu Kapitel 7 und Kapitel 8

2E,6Z-Dienin 192



192

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV1** werden 159 mg Enin **190** (0.738 mmol, 1.0 eq.) und 202 mg Oxazolvinyljodid **104** (0.738 mmol, 1.0 eq.) in Gegenwart von 26 mg PdCl₂(PPh₃)₂ (37 μmol, 0.05 eq.), 14 mg CuI (74 μmol, 0.1 eq.) und 2.0 mL Et₃N miteinander umgesetzt. Die Reaktion ist nach 5 h beendet. Säulenchromatographie: CH/MTBE 15:1.

Ausbeute: 179 mg (67%), gelbliches Öl
 MW 362.46 g/mol C₂₄H₂₆O₃

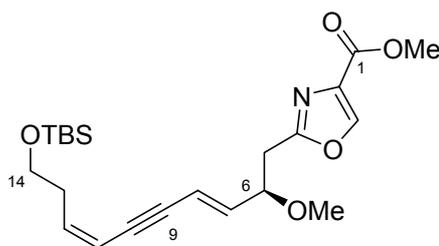
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, TMS)
 7.37-7.31 (m, 5H, Ph); 7.28-7.24 (m, 2H, PMP); 6.89-6.86 (m, 2H,
 PMP); 6.12
 (dt, *J* = 15.9, 7.1 Hz, 1H, H-7); 6.05 (dt, *J* = 10.9, 6.5 Hz, 1H, H-2);
 5.75 (dq, *J* = 10.8, 1.9 Hz, 1H, H-3); 5.67 (dq, *J* = 15.7, 1.9 Hz, 1H, H-
 6); 4.52 (s, 2H, PhCH₂/PMPCH₂); 4.45 (s, 2H, PhCH₂/PMPCH₂); 4.30

(dd, $J = 6.5, 1.5$ Hz, 2H, H-1); 3.49 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-9); 2.43 (qd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 2H, H-8).

^{13}C -NMR: (100 MHz, CDCl_3 , TMS)
 159.22 (C_q , PMP); 141.22 (CH, C-7); 138.61 (CH, C-2); 130.31 (C_q , PMP);
 129.25 (CH, PMP); 128.34 (CH, Ph); 127.81 (CH, Ph); 127.60 (C_q , Ph);
 127.58 (CH, Ph); 113.80 (CH, PMP); 111.83 (CH, C-3); 111.29 (CH, C-6);
 93.93, 84.28 (C_q , C-4, C-5); 72.65, 72.28 (CH_2 , PhCH_2 , PMPCH_2);
 68.71 (CH_2 , C-9); 67.88 (CH_2 , C-1); 55.25 (CH_3 , OCH_3); 33.59 (CH_2 , C-8).

IR: (GG/ATR)
 3030 (w); 2855 (m); 1612 (m); 1512 (s); 1454 (m); 1361 (m); 1302 (m);
 1247 (s); 11173 (m); 1092 (s); 1034 (m); 954 (m); 820 (m); 737 (m); 698 (m).

Oxazol-TBS-7*E*,11*Z*-Dienin 196



196

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV1** werden 141 mg Enin **194** (0.672 mmol, 1.0 eq.) und 226 mg Oxazolvinylidiodid **104** (0.672 mmol, 1.0 eq.) in Gegenwart von 24 mg $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (33.6 μmol , 0.05 eq.), 13 mg CuI (67.2 μmol , 0.1 eq.) und 1.5 mL Et_3N miteinander umgesetzt. Die Reaktion ist nach 6 h beendet. Säulenchromatographie: CH/MTBE 8:1, 5:1 (P), 3:1 (P).

Ausbeute: 239 mg (85%), farbloses Öl
 MW 419.59 g/mol $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Si}$

Drehwert: $\alpha_D^{20} = -22.2^\circ$ ($c = 1.01$; CHCl_3)

^1H -NMR: (400 MHz, CDCl_3 , TMS)
 8.15 (s, 1H, H-3); 5.99 (dt, $J = 10.8, 7.4$ Hz, 1H, H-12); 5.60 (dd, $J = 15.8, 7.3$ Hz, 1H, H-7); 5.86 (dd, $J = 15.8, 2.1$ Hz, 1H, H-8); 5.63 (dd, $J = 10.8, 1.8$ Hz, 1H, H-11); 4.19-4.14 (m, 1H, H-6); 3.89 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.67 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-14); 3.26 (s, 3H, OCH_3); 3.09 (dd, $J = 15.0,$

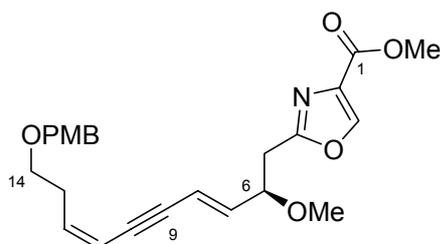
7.8 Hz, 1H, H_a-5); 2.99 (dd, $J = 15.1, 5.6$ Hz, 1H, H_b-5); 2.55-2.50 (m, 2H, H-13); 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, TMS)
162.41, 161.61 (C_q, C-1, C-4); 143.94 (CH, C-3); 140.84, 140.30 (CH, C-12, C-7); 133.38 (C_q, C-2); 113.70, 110.28 (CH, C-8, C-11); 90.87, 87.93 (C_q, C-9, C-10); 79.20 (CH, C-6); 62.07 (CH₂, C-14); 56.78 (CH₃, OCH₃); 52.07 (CH₃, CO₂CH₃); 34.57, 34.08 (CH₂, C-5, C-13); 25.89 (CH₃, SiC(CH₃)₃); 18.29 (C_q, SiC(CH₃)₃); -5.31 (CH₃, Si(CH₃)₂).

IR: (GG/ATR)
2929 (m); 2856 (m); 1748 (m); 1584 (m); 1462 (w); 1437 (m); 1322 (m); 1254 (m); 1198 (w); 1098 (s); 1004 (m); 954 (m); 834 (s); 774 (m).

ESI: C₂₂H₃₃NO₅SiNa = M⁺ + Na
berechnet: 442.2026; *gefunden:* 442.2039.

Oxazol-PMB-7*E*,11*Z*-Dienin **195**



195

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV1** werden 35 mg Enin **193** (0.162 mmol, 1.0 eq.) und 66 mg Oxazolvinyljodid **104** (0.194 mmol, 1.2 eq.) in Gegenwart von 6 mg PdCl₂(PPh₃)₂ (8.1 μmol, 0.05 eq.), 3 mg CuI (16.2 μmol, 0.1 eq.) und 0.2 mL Et₃N miteinander umgesetzt. Die Reaktion ist nach 5 h beendet. Säulenchromatographie: CH/MTBE 2:1.

Ausbeute: 56 mg (81%), gelbliches Öl
MW 425.47 g/mol C₂₄H₂₇NO₆

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
8.13 (s, 1H, H-3); 7.28-7.23 (m, 2H, PMP); 6.90-6.84 (m, 2H, PMP); 6.06-5.99 (m, 1H, H-12); 6.03 (dd, $J = 15.8, 6.9$ Hz, 1H, H-7); 5.89 (dd, $J = 15.8, 2.0$ Hz, 1H, H-8); 5.68 (dd, $J = 10.8, 1.7$ Hz, 1H, H-11); 4.45 (s, 2H, PMPCH₂); 4.18-4.15 (m, 1H, H-6); 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.79 (s, 3H, PhOCH₃); 3.52 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-14); 3.26 (s, 3H, OCH₃); 3.10 (dd, $J = 15.0, 7.6$ Hz, 1H, H_a-5); 2.98 (dd, $J = 15.0, 5.9$ Hz, 1H, H_b-5); 2.67-2.56 (m, 2H, H-13).

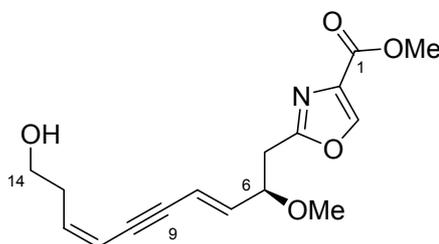
¹³C-NMR: (50 MHz, CDCl₃, ohne TMS)

162.36, 161.59 (C_q, C-1, C-4); 159.14 (C_q, PMP); 140.68, 140.39 (CH, C-3, C-12, C-7); 133.31 (C_q, C-2); 130.36 (C_q, PMP); 129.21 (CH, PMP); 113.81 (CH, PMP); 113.61, 110.35 (CH, C-8, C-11); 91.18, 87.71 (C_q, C-9, C-10); 79.16 (CH, C-6); 72.45 (CH₂, PMPCH₂); 68.64 (CH₂, C-14); 56.78 (CH₃, OCH₃); 55.22 (CH₃, PhOCH₃); 52.07 (CH₃, CO₂CH₃); 34.57, 30.93 (CH₂, C-5, C-13).

IR: (GG/ATR)

2856 (m); 1743 (m); 1612 (w); 1584 (m); 1512 (m); 1437 (m); 1321 (m); 1245 (m); 1199 (m); 1170 (m); 1138 (m); 1096 (s); 1033 (m); 1002 (m); 956 (m); 806 (m); 761 (m).

Oxazol-Hydroxy-7*E*,11*Z*-Dienin 219



219

113 mg TBS-Dienin **196** (0.27 mmol, 1.0 eq.) werden in 1.5 mL THF vorgelegt und mit 2 Tropfen AcOH, 2 Tropfen H₂O und 0.54 mL TBAF (1M Lsg. in THF, 0.54 mmol, 2.0 eq.) behandelt. Nach 14 h bei RT wird noch 1.0 eq. TBAF nachgegeben. Die Reaktion wird für weitere 14 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird H₂O zugegeben, sowie MTBE, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird 3x mit MTBE ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird evaporiert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. CH/MTBE 3:1.

Ausbeute: 70 mg (85%), farbloses Öl
MW 305.33 g/mol C₁₆H₁₉NO₅

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, TMS)
8.18 (s, 1H, H-3); 6.05 (dt, *J* = 10.8, 7.5 Hz, 1H, H-12); 6.01 (dd, *J* = 15.8, 7.4 Hz, 1H, H-7); 5.90-5.85 (m, 1H, H-8); 5.72 (ddt, *J* = 10.8, 2.4, 1.8 Hz, 1H, H-11); 4.20-4.14 (m, 1H, H-6); 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.74 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-14); 3.28 (s, 3H, OCH₃); 3.12 (dd, *J* = 15.1, 7.7 Hz, 1H, H_a-5); 3.02 (dd, *J* = 15.1, 5.8 Hz, 1H, H_b-5); 2.64-2.58 (m, 2H, H-13).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, TMS)
162.35, 161.62 (C_q, C-1, C-4); 143.97 (CH, C-3); 140.62, 140.00 (CH, C-12, C-7); 133.34 (C_q, C-2); 113.47, 111.29 (CH, C-8, C-11); 91.26,

87.54 (C_q, C-9, C-10); 79.12 (CH, C-6); 61.67 (CH₂, C-14); 56.81 (CH₃, OCH₃); 52.06 (CH₃, CO₂CH₃); 34.49, 33.85 (CH₂, C-5, C-13).

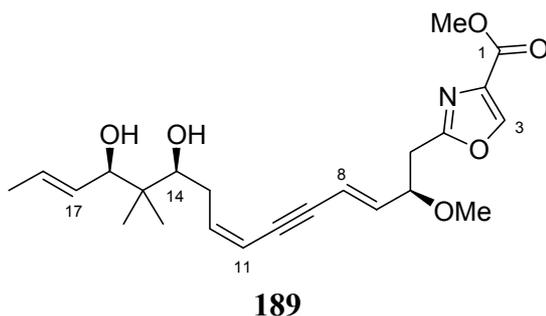
IR: (GG/ATR)

3391 (m, b); 2932 (m); 2189 (w); 1733 (s); 1583 (s); 1437 (m); 1321 (s); 1197 (m); 1047 (m); 1001 (m); 956 (m); 805 (m); 763 (m).

ESI: C₁₆H₁₉NO₅Na = M⁺ + Na

berechnet: 328.1161; *gefunden:* 328.1168.

(14*S*,16*R*)-Dihydroxy-7*E*,11*Z*-dienin 189

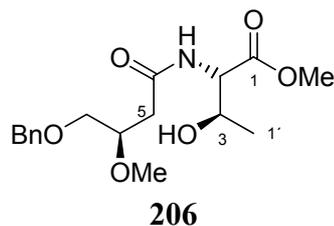


16 mg SEM-geschütztes Dienin **114** (29 µmol, 1.0 eq.) werden in 0.5 mL Et₂O und 0.1 mL Nitromethan gelöst und mit 47 mg MgBr₂·OEt₂ (145 µmol, 5.0 eq.) versetzt. Nach 16 h bei RT wurden 16 mg LiBr (145 µmol, 5.0 eq.) zugesetzt und es wurde für weitere 6 h gerührt. Die Reaktion wurde mit MTBE verdünnt und mit H₂O gequenchet. Die wässrige Phase wurde 4x mit DCM ausgeschüttelt, die organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt. CH/MTBE 2:1, dann MTBE pur (P).

Ausbeute: 5.8 mg (48 %), farbloses Öl + 5.5 mg Startmaterial **114**
MW 417.50 g/mol C₂₃H₃₁N₁O₆

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃, ohne TMS)
8.17 (s, 1H, H-3); 6.15 (dt, *J* = 10.5, 7.3 Hz, 1H, H-12); 5.97 (dd, *J* = 15.8, 6.8 Hz, 1H, H-7); 5.86 (dd, *J* = 15.8, 2.0 Hz, 1H, H-8); 5.76-5.48 (m, 3H, H-11, H-17, H-18); 4.22-4.12 (m, 1H, H-6); 4.00 (d, *J* = 7.40 Hz, 1H, H-16); 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.66 (dd, *J* = 9.7, 2.8 Hz, 1H, H-14); 3.28 (s, 3H, OCH₃); 3.12 (dd, *J* = 15.1, 7.5 Hz, 1H, H_a-5); 2.99 (dd, *J* = 15.1, 5.9 Hz, 1H, H_b-5); 2.62-2.24 (m, 2H, H-13); 1.74-1.71 (m, 3H, H-19); 0.96 (s, 3H, CH₃); 0.78 (s, 3H, CH₃).

Threoninmethylesteramid 206



500 mg Säure **76** (2.34 mmol, 1.0 eq.) werden zusammen mit 41 mg DMAP (0.34 mmol, 0.15 eq.), 416 mg ThreoOMe·HCl (2.46 mmol, 1.1 eq.) und 0.34 mL Et₃N (2.46 mmol, 1.1 eq.) bei RT in 8 mL DCM vorgelegt und schließlich mit 471 mg EDCI·HCl (2.46 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Es wird für 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit 1N HCl angesäuert und die wässrige Phase wird 5x mit DCM ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird abrotiert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. MTBE/MeOH 50:1.

Ausbeute: 715 mg (90%), farbloses Öl
MW 339.38 g/mol C₁₇H₂₅NO₆

Drehwert: $\alpha_D^{20} = +5.79^\circ$ (c = 0.95; CHCl₃)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, TMS)
7.38-7.28 (m, 5H, Ph); 6.95 (d, *J* = 8.64 Hz, 1H, NH); 4.63- 4.57 (m, 1H, H-2); 4.57-4.56 (m, 2H, PhCH₂); 4.34-4.27 (m, 1H, H-3); 3.82-3.78 (m, 1H, H-6); 3.77 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.60 (dd, *J* = 10.2, 4.3 Hz, 1H, H_a-7); 3.53 (dd, *J* = 10.2, 4.6 Hz, 1H, H_b-7); 3.47 (s, 3H, OCH₃); 2.61 (dd, *J* = 14.9, 7.5 Hz, 1H, H_a-5); 2.53 (dd, *J* = 14.9, 4.4 Hz, 1H, H_b-5); 2.21 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, OH); 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-1').

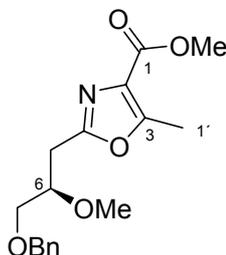
¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, TMS)
171.96, 171.86 (C_q, C-1, C-4); 138.37 (C_q, Ph); 128.85, 128.13 (CH, Ph); 128.16 (CH, Ph); 77.58 (CH, C-6); 73.85 (CH₂, PhCH₂); 71.25 (CH₂, C-7); 68.42 (CH, C-2); 58.14 (CH₃, OCH₃); 57.77 (CH, C-3); 52.93 (CH₃, CO₂CH₃); 39.30 (CH₂, C-5); 20.50 (CH₃, C-1').

IR: (GG/ATR)
3468 (m); 3297 (m), 2956 (w); 2860 (w); 1713 (s); 1648 (s); 1543 (s); 1454 (m); 1435 (m); 1412 (m); 1390 (m); 1376 (m); 1272 (s); 1246 (m); 1208 (m); 1085 (s); 1013 (s); 859 (w); 750 (m); 698 (s); 595 (m).

MS: (120°C)
339 (M⁺; 3.4); 321 (1.6); 295 (32.1); 264 (6.4); 233 (5.5); 202 (23.1); 175 (22.4); 158 (39.6); 131 (28.2); 114 (11.7); 91 (100.0); 75 (11.5); 65 (12.5).

HR-MS: $C_{17}H_{25}NO_6 = M^+$
berechnet: 339.1683; *gefunden:* 339.1681.

2,4,5-trisubstituiertes Oxazol 207



207

100 mg Amid **206** (0.30 mmol, 1.0 eq.) werden in 2 mL DCM auf 0°C eingekühlt und mit 375 mg DMP (0.89 mmol, 3.0 eq) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei 0°C gerührt und anschließend 4-5 h bei RT. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit ges. $Na_2S_2O_3$ -Lsg. geschüttelt. Die wässrige Phase wird 3x mit MTBE extrahiert, das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand über eine kurze Säule gereinigt (MTBE). Es werden 73 mg Keton (0.22 mmol, 72%) erhalten. Ein Teil des Ketons wird unmittelbar in die nächste Reaktion eingesetzt. Dazu werden 74 mg PPh_3 (0.28 mmol, 2.7 eq.) und 63 mg I_2 (0.25 mmol, 2.4 eq.) in 0.4 mL THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 66 μ L Et_3N zugegeben. Es folgt die sehr langsame Zugabe von 33 mg Keton (0.10 mmol, 1.0 eq.) in 0.5 mL THF. Nach beendeter Zugabe wird das Kühlbad entfernt und man lässt auf RT erwärmen, woraufhin die Reaktion beendet ist. Sie wird mit ges. $Na_2S_2O_3$ -Lsg. gequenchet. Die wässrige Phase wird 3x mit MTBE ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. CH/MTBE 1:1.

Ausbeute: 20 mg (62% bzw. 45% ausgehend von Hydroxyamid **199**), farbloses Öl
 MW 319.35 g/mol $C_{17}H_{21}NO_5$

1H -NMR: (400 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS)
 7.34-7.23 (m, 5H, Ph); 4.53-4.52 (m, 2H, $PhCH_2$); 3.89-3.84 (m, 1H, C-6); 3.88 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.58-3.51 (m, 2H, H-7); 3.39 (s, 3H, OCH_3); 3.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-5); 2.55 (s, 3H, C-1').

^{13}C -NMR: (100 MHz, $CDCl_3$, TMS)
 167.49 (C_q , C-1); 164.37, 161.79, 157.87 (C_q , C-2, C-3, C-4); 139.61 (C_q , Ph); 129.99, 129.30 (CH, Ph); 128.93 (CH, Ph); 79.50 (CH, C-6); 75.01 (CH_2 , $PhCH_2$); 72.46 (CH_2 , C-7); 59.41 (CH_3 , OCH_3); 53.40 (CH_3 , CO_2CH_3); 32.17 (CH_2 , C-5); 13.47 (CH_3 , C-1').

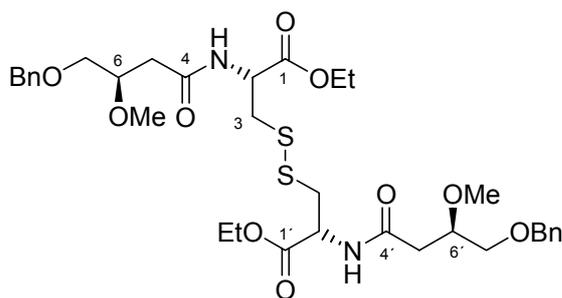
IR: (GG/ATR)

2923 (m); 2852 (m); 1716 (s); 1620 (m); 1586 (w); 1440 (m); 1351 (m);
1272 (m); 1202 (m); 1095 (s); 982 (w); 714 (m); 699 (m).

MS: (100°C)
320 ($M^+ + 1$; 12.8); 302 (16.8); 289 (27.9); 248 (15.6); 228 (26.5); 213
(21.9); 198 (54.7); 179 (30.2); 155 (100.0); 123 (35.3); 105 (42.28); 91
(99.5); 77 (25.1); 65 (24.8).

HR-MS: $C_{17}H_{22}NO_5 = M^+ + 1$
berechnet: 320.1495; *gefunden:* 320.1497.

Bis-Cysteinethylesteramid 222



222

100 mg der Säure **76** (0.45 mmol, 1.0 eq.) werden in 1.5 mL THF vorgelegt und bei -25°C nacheinander mit 51 μL NMM (0.47 mmol, 1.05 eq.) und 61 μL IBCF (0.47 mmol, 1.05 eq.) versetzt. In einem zweiten Gefäß werden 87 mg CystOEt-HCl (0.47 mmol, 1.05 eq.) in 1 mL THF mit 51 μL NMM (0.47 mmol, 1.05 eq.) behandelt. Hierzu wird bei -25°C die aktivierte Säure (1. Gefäß) langsam zugegeben. Nach beendeter Zugabe lässt man die Mischung gradweise erwärmen und für 18 h rühren. Die Reaktion wird mit 7%iger NaHCO_3 -Lsg. gequencht. Die wässrige Phase wird 4x mit DCM ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird anschließend evaporiert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. MTBE/MeOH 100:1.

Ausbeute: 77 mg (49%), farbloses Öl
MW 708.88 g/mol $C_{34}H_{48}N_2O_{10}S_2$

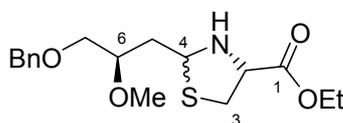
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3 , TMS)
7.34-7.29 (m, 5H, Ph); 7.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, NH); 4.84 (dt, $J = 7.6$,
5.3 Hz, 1H, H-2); 4.58-4.51 (m, 2H, PhCH_2); 4.25-4.16 (m, 2H,
 $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.80 (dq, $J = 7.8$, 4.5 Hz, 1H, H-6); 3.58 (dd, $J = 10.2$,
4.4 Hz, 1H, H_a -7); 3.54 (dd, $J = 10.3$, 4.8 Hz, 1H, H_b -7); 3.45 (s, 3H,
 OCH_3); 3.15 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, H-3); 2.55 (dd, $J = 15.1$, 7.8 Hz, 1H,
 H_a -5); 2.49 (dd, $J = 15.1$, 4.4 Hz, 1H, H_b -5);
1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, TMS)
 170.76, 170.23 (C_q, C-1, C-4); 137.94 (C_q, Ph); 128.36, 127.62 (CH, Ph);
 127.65 (C_q, Ph); 77.03 (CH, C-6); 73.27 (CH₂, PhCH₂); 70.81 (CH₂, C-
 7); 61.91 (CH₂, CO₂CH₂CH₃); 57.68 (CH₃, CO₂CH₂CH₃); 51.62 (CH, C-
 2); 40.66 (CH₂, C-3); 38.81 (CH₂, C-5); 14.13 (CH₃, CO₂CH₂CH₃).

IR: (GG/ATR)
 3305 (m, b); 2902 (m); 1724 (s); 1637 (s); 1547 (m); 1454 (w); 1339 (w);
 1370 (m); 1343 (m); 1316 (m); 1211 (m); 1171 (m); 1078 (s); 1033 (s);
 867 (m); 750 (m); 698 (s).

ESI: C₃₄H₅₀N₂O₁₀S₂ = M⁺ + H
berechnet: 709.2829; *gefunden:* 709.2762.

Thiazoldin 210



210

150 mg Aldehyd **209** (0.72 mmol, 1.0 eq.) werden in 1.8 mL Toluol gelöst und auf 0°C eingekühlt. Zu dieser Lösung werden 147 mg CystOEt-HCl (0.79 mmol, 1.1 eq.) und 0.12 mL Et₃N (0.83 mmol, 1.15 eq.) gegeben. Man entfernt das Kühlbad und lässt die Reaktion für 18 h bei RT rühren. Anschließend wird der Feststoff abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. CH/MTBE 3:1.

Ausbeute: 198 mg (81%), farbloses Öl, als 60:40 (α:β) Diastereomerengemisch
 MW 339.45 g/mol C₁₇H₂₅NO₄S

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, TMS)
 7.34-7.29 (m, 5H, Ph); 4.99 (dd, *J* = 7.5, 5.8 Hz, 1H, H_{α-2}); 4.67-4.64 (m, 1H, H_{β-2}); 4.59-4.52 (m, 2H, PhCH_{2,β}); 4.58-4.51 (m, 2H, PhCH_{2,α}); 4.28-4.18 (m, 4H, CO₂CH₂CH_{3,α&β}); 4.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{α-4}); 3.81-3.78 (m, 1H, H_{β-4}); 3.66-3.61 (m, 1H, H_{α-6}); 3.53-3.60 (m, 5H, H_{β-6}, H_{α-7}, H_{β-7}); 3.45, 3.43 (s, 6H, OCH_{3,α}, OCH_{3,β}); 3.31 (dd, *J* = 10.2, 5.3 Hz, 1H, H_{a,α-3}); 3.26 (dd, *J* = 10.5, 6.9 Hz, 1H, H_{a,β-3}); 2.99 (dd, *J* = 10.2, 6.6 Hz, 1H, H_{b,α-3}); 2.84 (dd, *J* = 10.4, 9.3 Hz, H_{b,β-3}); 2.34-2.28 (m, 1H, H_{a,α-5}); 1.97-1.89 (m, 3H, H_{b,α-5}, H_{α,β-5}); 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CO₂CH₂CH_{3,α}); 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CO₂CH₂CH_{3,β}).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, TMS)
 171.59 (C_q, C_{β-1}); 171.26 (C_q, C_{α-1}); 138.23 (C_q, Ph_β); 138.13 (C_q, Ph_α);
 128.35, 127.62 (CH, Ph_α); 128.32, 127.59 (CH, Ph_β); 127.57 (C_q, Ph_α);

127.54 (C_q, Ph_β); 78.94 (CH, C_α-6); 78.12 (CH, C_β-6); 73.35, 73.33 (CH₂, PhCH_{2,α,β}); 71.59 (CH₂, C_β-7); 71.37 (CH₂, C_α-7); 68.10 (CH, C_α-2); 66.67 (CH, C_β-7); 65.39 (CH, C_α-4); 63.87 (CH, C_β-4); 61.50, 61.43 (CH₂, CO₂CH₂CH_{3,α,β}); 57.98 (CH₃, OCH_{3,α}); 57.77 (CH₃, OCH_{3,β}); 40.08 (CH₂, C_β-5); 37.98, 37.93 (CH₂, C_α-5, C_{α,β}-3); 14.12 (CH₃, CO₂CH₂CH_{3,α,β}).

IR: (GG/ATR)
3294 (w, b); 2929 (m); 1734 (s); 1453 (m); 1369 (m); 1325 (m); 1358 (m); 1188 (s); 1092 (s); 1026 (s); 806 (m); 736 (s); 697 (s).

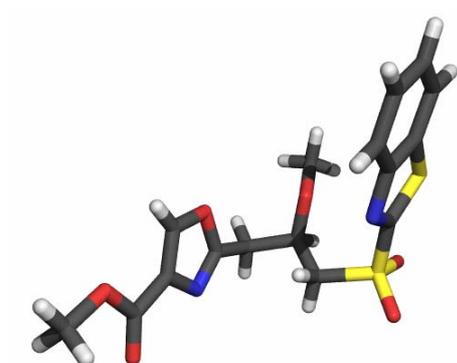
MS: (90°C)
339 (M⁺+1; 6.9); 310 (8.1); 292 (61.3); 266 (58.6); 248 (6.4); 218 (70.2); 199 (15.7); 186 (50.6); 160 (79.8); 128 (40.1); 116 (13.5); 91 (100.0); 86 (53.7).

HR-MS: C₁₇H₂₅NO₄S = M⁺
berechnet: 339.1504; *gefunden:* 339.1503.

11 Anhang

11.1 Röntgenstrukturen

Kristalldaten für Oxazol-BT-Sulfon 97



Summenformel	$C_{16}H_{16}N_2O_6S_2$
Molekulargewicht	396.44 g/mol
Temperatur	300(2) K
Einkristallmaße	1.07 x 0.31 x 0.23 mm
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P 21
Dimension der Elementarzelle	$a = 10.253(2)$ Å $\alpha = 90^\circ$. $b = 15.070(3)$ Å $\beta = 103.77(3)^\circ$. $c = 12.122(3)$ Å $\gamma = 90^\circ$.
Volumen	$1819.2(7)$ Å ³
Formeleinheiten Z	4
Berechnete Dichte	1.447 mg/m ³
F(000) (Elektronen)	824

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Barbara Nieß
Geburtstag 21.02.1976
Geburtsort Wuppertal
Familienstand ledig

Schulausbildung

1982-1986 Grundschule Morsum
1986-01/1987 Orientierungsstufe Thedinghausen
01/1987-1988 Orientierungsstufe Brinker Schule, Langenhagen
1988-1995 Gymnasium Langenhagen
Mai 1995 Allgemeine Hochschulreife

Studium

Oktober 1995 Immatrikulation an der Universität Hannover
Mai 1997 Vordiplom im Fach Bauingenieurwesen, Universität Hannover
Oktober 1998 Vordiplom im Fach Chemie, Universität Hannover
Oktober 1999 bis April 2000 Studienaufenthalt in der Arbeitsgruppe von Prof. A. F. Hill, PhD
Department of Chemistry, Imperial College London;
*„Investigation of novel routes to 2,3-difunctionalised 1,4,7-trithiacyclo-
nonanes“ (SOCRATES-Stipendium)*
Februar 2001 Diplomprüfung im Fach Chemie, Universität Hannover
Februar 2001 bis August 2001 Diplomarbeit im Arbeitskreis von Prof. H. M. R Hoffmann, PhD, DSc,
Universität Hannover
*„Synthese und weitere Funktionalisierung des C1'-C7'-Fragmentes
von Disorazol A1“*

Promotion

Dezember 2001 bis Dezember 2004 Anfertigung der Dissertation unter Leitung von Prof.
H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, Universität Hannover
*„Stereoselektive Synthese eines Disorazol C₁ Didehydrodimers und
Studien zur Synthese von Derivaten der Disorazole“*
Februar 2005 Promotionsprüfung im Fach Chemie, Universität Hannover
Januar 2002 bis August 2004 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Organische Chemie der
Universität Hannover
August 2003 Teilnahme am 106. Internationalen Doktorandenkurs der BASF AG

Wissenschaftliche Publikationen

- „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.
- „Toward the Total Synthesis of Disorazole A₁: Asymmetric Synthesis of the Masked Northern Half“
Hartung, I. V.; Eggert, U.; Haustedt, L. O.; Niess, B.; Schäfer, P. M.; Hoffmann, H. M. R. *Synthesis* **2003**, 1844.
- „Synthetic studies toward the disorazoles: synthesis of a masked northern half of disorazole D₁ and a cyclopropane analog of the masked northern half of disorazole A₁“
Haustedt, L. O.; Panicker, S. B.; Kleinert, M.; Hartung, I. V.; Eggert, U.; Niess, B.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6967.
- „[4+3]-Cycloaddukte aus der Lewis-Säure-vermittelten Reaktion von Acroleinen mit Cyclopentadien“
Niess, B.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 26.

Posterbeiträge

- „Toward the Total Synthesis of the Disorazoles“
Nieß, B.; Hartung, I. V.; Haustedt, L. O.; Panicker, S. B.; Eggert, U.; Hoffmann, H. M. R. *Jahrestagung 2003* München, 06.-11. Oktober **2003**.
- „Towards the Total Synthesis of Disorazole C₁ and A₁“
Nieß, B.; Hartung, I. V.; Haustedt, L. O.; Panicker, S. B.; Eggert, U.; Hoffmann, H. M. R. *OrgChem 2004* Bad Nauheim, 09.-11. September **2004**.