

Studien zur Totalsynthese von Amphidinolid H2

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Diplom-Chemiker Florian Peter Liesener
geboren am 13.05.1977
in Wolfenbüttel

2006

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Koreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 10. November 2005

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine unerlaubte Hilfe in Anspruch genommen zu haben. Die aus fremden Quellen übernommenen Gedanken sind als solche gekennzeichnet.

Diese Arbeit wurde weder zuvor veröffentlicht, als Dissertation, Diplomarbeit oder ähnliche Prüfungsleistung verwendet noch an einer anderen Fakultät eingereicht. Teilergebnisse wurden im Verlauf der synthetischen Arbeiten an den im Publikationsverzeichnis angegebenen Stellen veröffentlicht.

Hannover, den 28.September 2005

Florian Peter Liesener

Kurzfassung

Florian Peter Liesener

Studien zur Totalsynthese von Amphidinolid H2

Schlagworte: Totalsynthese, Naturstoffe, vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion, Amphidinolid

Bei der Naturstoffklasse der Amphidinolide handelt es sich um eine Gruppe von bislang mehr als 30 komplexen Macroliden. Diese wurden seit 1986 hauptsächlich von KOBAYASHI *et al.* aus verschiedenen Stämmen des Dinoflagellaten *Amphidinium* sp. isoliert, welcher im inneren Gewebe des Plattwurms *Amphiscolops* sp. vor der Küste Okinawas/Japan vorkommt. Das 26-gliedrige Macrolid Amphidinolid H2 wurde 2002 aus dem Dinoflagellaten-Stamm *Amphidinium* sp. Y-42 isoliert und charakterisiert.

Amphidinolid H2 weist *in vitro* eine signifikante antineoplastische Aktivität gegenüber Zelllinien des Maus-Lymphoms L1210 und der humanen Hautkrebsart KB auf ($IC_{50} = 0.06 \mu\text{g} / \text{mL}$ für L1210- und KB-Zelllinien). Vor kurzem konnte gezeigt werden, dass es sich bei Amphidinolid H (dem C16, C18-Epimer von Amphidinolid H2) um einen neuartigen Typ eines Actin-stabilisierenden Wirkstoffs handelt. Die biologische Aktivität gepaart mit der strukturellen Komplexität stellt den Anreiz für unsere Bestrebungen zur Totalsynthese von Amphidinolid H2 dar.

Unsere retrosynthetische Analyse führte zu drei Hauptfragmenten, einem C1-C13-, einem C14-C18- sowie einem C19-C26-Fragment. Diese sollten über eine Aldolreaktion, eine Veresterung sowie als Schlüsselschritt unserer Synthese über eine Enin-Ringschluss-Metathese miteinander verknüpft werden.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte zuerst das C19-C26-Fragment effizient aufgebaut werden. Hierzu wurde eine diastereoselektive Variante der vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion (VMAR) mit dem aus dem *chiral pool* zugänglichen L-2,3-O-Isopropylidenglyceraldehyd verwendet. Dieses gelang erstmals unter Verwendung von katalytischen Mengen des Monohydrats der sterisch anspruchsvollen Lewisäure Tris(pentafluorphenyl)boran. Nach anschließender asymmetrischer Dihydroxylierung an C21,C22 wurde an C25 nach Transformation in das Thiocarbonylimidazolid-Derivat zinnfrei desoxygeniert. Der Einführung der C19-Methylgruppe folgten Modellstudien zur Acetat-Aldolreaktion, die nicht zum Erfolg führten. Eine Umstellung des retrosynthetischen Ansatzes führte zu einer erfolgreichen Kupplung des C20-C26- mit dem C14-C19-Fragment. Eine diastereoselektive 1,3-*anti*-Reduktion mit anschließender Differenzierung zweier sekundärer Alkohole führte nach Oxidation zu einer vollständig funktionalisierten Nordhälfte (C14-C26) von Amphidinolid H2.

Abstract

Florian Peter Liesener

Towards the Total Synthesis of Amphidinolide H2

Keywords: total synthesis, natural products, vinylogous MUKAIYAMA aldol reaction, amphidinolide

The amphidinolides are a group of natural products containing more than 30 complex macrolides. They have mainly been isolated from the dinoflagellate *Amphidinium* sp. by KOBAYASHI and coworkers since 1986. These dinoflagellates exist in a symbiotic relationship with the Okinawan marine flatworms *Amphiscolops* sp. The 26-membered macrocycle amphidinolide H2 was isolated from *Amphidinium* sp. (Y42-strain) and fully characterised in 2002.

Amphidinolide H2 was tested against murine lymphoma L1210 and human epidermoid carcinoma KB cells and IC₅₀ values of 0.06 µg/mL were found for both cell lines. Recently, it was found that amphidinolide H (C16, C18 epimer of amphidinolide H2) acts as a novel type of actin-stabilising agent.

Its biological activity and complex structural features set the background for the synthetic endeavour towards the total synthesis of amphidinolide H2.

The synthetic strategy towards the first total synthesis of amphidinolide H2 is outlined in this thesis. Retrosynthetically, the marine macrolide was divided into three fragments, which were planned to be coupled by esterification, aldol reaction and enyne metathesis as the key step.

For the assembly of the C19-C26 fragment a substrate controlled diastereoselective vinylogous MUKAIYAMA Aldol reaction (VMAR) was applied to 2,3-*O*-isopropylidene glyceraldehyde readily available from the *chiral pool*. For the first time, reactions of this type were performed with catalytic amounts of the monohydrate of tris(pentafluorophenyl)borane. Protection of the newly generated alcohol and subsequent selective dihydroxylation of the C21,C22 double bond was followed by acetonide formation. Furthermore, the C25 hydroxyl group was liberated and transformed into the imidazolyl thiocarbonyl derivative. After deoxygenation using tin free conditions the C19-C26 ketone was obtained from the corresponding WEINREB amide. Unfortunately, aldol studies using *n*-hexanal as the model compound could not be performed successfully.

Reconsidering the synthetic approach, the aldol step was relocated to the C19,C20 bond. Thereupon, the C20-C26 and C14-C19 fragments were coupled successfully. Diastereoselective reduction to the corresponding C18,C20-*anti* diol was followed by selective protection at C18. Finally, oxidation at C20 furnished a fully functionalised northern hemisphere of amphidinolide H2.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von April 2002 bis September 2005 unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Kalesse am Institut für Chemie/Organische Chemie der Freien Universität Berlin (4/2002-3/2004) und am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover (4/2003-9/2005) angefertigt.

Für die Überlassung des interessanten Themas, die intensive Betreuung während der Doktorarbeit und die ständig vorhandene Diskussionsbereitschaft möchte ich mich bei Prof. Dr. Markus Kalesse herzlich bedanken.

Prof. Dr. Andreas Kirschning danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Prof Dr. Hans-Ulrich Reißig danke ich für die Möglichkeit, in der Zeit von Oktober 2003 bis März 2004 am Institut für Chemie/Organische Chemie der Freien Universität Berlin zu arbeiten.

Allen Kollegen und Freunden, mit denen ich zusammengearbeitet habe, danke ich für diese gemeinsame Zeit.

Besonders bedanken möchte ich mich bei

Ulrike Jannsen als tolle Mitstreiterin des Amphidinolid-Teams sowie für die kritische und schnelle Durchsicht dieser Arbeit (Bezug!) und viele Diskussionen rund um die Chemie,

Jorma Haßfeld für das Korrekturlesen dieser Arbeit sowie für die wissenschaftlichen Gespräche über die VMAR und darüber hinaus,

meinen weiteren Laborkollegen Timo Stellfeld, Kristian Deicke aus 32.20 und insbesondere Gerald Wardenga aus 220 für die gute Stimmung,

Hülya Göksel und Timo Stellfeld für die gemeinsame Zeit von Oktober 2003 bis März 2004 in Berlin und die dort geleistete Unterstützung und

Cat für die schöne Zeit in Hannover.

Den Mitarbeitern der Spektroskopie und Spektrometrie in Hannover und Berlin danke ich für ihre Hilfsbereitschaft. Ebenso gilt mein Dank den Mitarbeitern der Materialausgabe in Berlin. Frau Dr. Mühlebach und Herrn Reinecke von der Solvay GmbH danke ich für angefertigte Massenspektren.

Ganz besonderers danke ich meiner Familie, die mir ein steter Rückhalt war und mich auf meinem Weg immer unterstützt hat.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Allgemeine Vorbemerkungen

| | | |
|-----------|---|-----------|
| I | THEORETISCHER TEIL | 1 |
| | Vorwort | 1 |
| 1. | Einleitung | 3 |
| 1.1 | Die Familie der Amphidinolide des B-Typs | 4 |
| 1.2 | Die H-Typ- und strukturverwandten G-Typ-Amphidinolide | 6 |
| 1.3 | Struktur und Biologie – ein Vergleich | 8 |
| 1.3.1 | Ergebnisse der Untersuchungen von Amphidinolid B (1) | 9 |
| 1.3.2 | Ergebnisse der Untersuchungen von Amphidinolid H (6) und H2 (8) | 9 |
| 1.4 | Untersuchungen zur Biosynthese | 12 |
| 2. | Aufgabenstellung | 15 |
| 3. | Retrosynthese von Amphidinolid H2 (8) | 17 |
| 3.1 | Bekannte Synthesearbeiten zur Darstellung des 1,3-Diensystems | 18 |
| 3.2 | Enin-Ringschluss-Metathese zur Darstellung des 1,3-Diensystems | 21 |
| 3.3 | Bekannte Synthesearbeiten zur Veresterung / Macrolactonisierung | 23 |
| 3.4 | Bekannte Synthesearbeiten zur Acetat-Aldolreaktion zur C18,C19-Knüpfung | 25 |
| 3.5 | Retrosynthese und Synthese des südlichen Teils von Amphidinolid H2 (8) | 28 |
| 3.5.1 | Synthese der Bausteine 88 und 89 und deren Kupplung | 29 |
| 4. | Synthetische Arbeiten zu Amphidinolid H2 (8) | 37 |
| 4.1 | Vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion | 37 |
| 4.1.1 | Die vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion mit Aldehyd 134 | 40 |
| 4.1.2 | Die vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion unter Verwendung von <i>ent</i> - 134 | 44 |
| 4.1.3 | Weitere Untersuchungen zur vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion | 46 |
| 4.1.4 | Die vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion mit PMB-geschütztem 2-Hydroxypropanal 161 | 49 |
| 4.1.5 | Anwendung der gewonnenen Ergebnisse auf die Synthese der Amphidinolide | 51 |
| 4.2. | Zur Synthese einer geschützten Verbindung 23 | 52 |
| 4.2.1 | Darstellung von Methylketon 183 | 52 |
| 4.2.2 | Untersuchungen zu einer Alternativsynthese zu Verbindung 183 | 64 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 4.2.3 | Darstellung von Methylketon <i>ent</i> - 183 | 66 |
| 4.3 | Studien zur Aldolkupplung | 68 |
| 4.4 | Modifikation der Retrosynthese von Amphidinolid H2 (8) und anschließende Kupplungsversuche | 73 |
| 4.4.1 | Untersuchungen zur Dithiankupplung | 73 |
| 4.4.2 | Untersuchungen zur Aldolreaktion in umgekehrter Richtung | 75 |
| 4.5 | Synthese einer funktionalisierten Nordhälfte von Amphidinolid H2 (8) | 78 |
| 5. | Zusammenfassung und Ausblick | 85 |
| II | EXPERIMENTELLER TEIL | 89 |
| 1. | Vorbemerkungen | 89 |
| 1.1 | Allgemeines | 89 |
| 1.2 | Lösungsmittel und Reagenzien | 89 |
| 1.3 | Weitere Reagenzien | 89 |
| 1.4 | Chromatographie | 90 |
| 1.5 | Kernresonanzspektren | 91 |
| 1.6 | Massenspektren | 91 |
| 1.7 | Drehwerte | 92 |
| 1.8 | Schmelzpunkte | 92 |
| 1.9 | Mitteldruckhydrierungen | 92 |
| 2. | Experimente zur vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion | 93 |
| 2.1 | Darstellung von Ketenacetal 132 | 93 |
| 2.2 | Darstellung von 1,2:5,6-Di-isopropyliden-D-Mannitol (149) | 94 |
| 2.3 | Darstellung von D-2,3- <i>O</i> -Isopropylidenglyceraldehyd (134) | 95 |
| 2.4 | Darstellung des α,β -ungesättigten Esters 137 | 96 |
| 2.5 | Darstellung des <i>tert</i> -Butyldimethylsilylethers 150 | 97 |
| 2.6 | Darstellung von Ester 151 | 98 |
| 2.7 | Darstellung von Lacton 152 | 99 |
| 2.8 | Darstellung des (<i>R</i>)-MOSHER-Esters 153 | 100 |
| 2.9 | Darstellung des (<i>S</i>)-MOSHER-Esters 154 | 101 |
| 2.10 | Darstellung von L-Gulonsäurelacton (155) | 102 |
| 2.11 | Darstellung von 5,6- <i>O</i> -Isopropyliden-L-gulonsäurelacton (156) | 103 |
| 2.12 | Darstellung von L-2,3- <i>O</i> -Isopropylidenglyceraldehyd (<i>ent</i> - 134) | 104 |
| 2.13 | Darstellung des α,β -ungesättigten Esters <i>ent</i> - 137 | 105 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 2.14 | Versuch zur Darstellung des Esters 137 unter Verwendung von Zinkdichlorid als Lewissäure | 106 |
| 2.15 | Versuch zur Darstellung des Esters 137 unter Verwendung von Magnesiumdibromid-Etherat als Lewissäure | 107 |
| 2.16 | Darstellung des α,β -ungesättigten Esters 162 | 108 |
| 2.17 | Darstellung des <i>p</i> -Methoxyphenyl-Acetats 163 | 109 |
| 2.18 | Darstellung des Diols 164 | 111 |
| 2.19 | Darstellung des Acetonids 165 | 112 |
| 3. | Experimente zur Darstellung einer geschützten Verbindung 23 | 113 |
| 3.1 | Darstellung des Methansulfonats 171 | 113 |
| 3.1 | Darstellung des Bisacetonids 172 | 114 |
| 3.3 | Darstellung des Diols 174 | 115 |
| 3.4 | Darstellung des Epoxids 175 | 116 |
| 3.5 | Darstellung des Triethylsilylethers 178 | 117 |
| 3.6 | Darstellung des Diols 180 | 118 |
| 3.7 | Darstellung des Bisacetonids 181 | 119 |
| 3.8 | Darstellung des Alkohols 177 | 120 |
| 3.9 | Darstellung des Thiocarbonylimidazolids 182 | 121 |
| 3.10 | Darstellung von Ester 173 | 122 |
| 3.11 | Darstellung der Carbonsäure 184 | 123 |
| 3.12 | Bildung des Siebenringlactons 185 | 124 |
| 3.13 | Darstellung des WEINREB-Amids 186 | 125 |
| 3.14 | Darstellung des Methylketons 183 | 126 |
| 3.15 | Darstellung des WEINREB-Amids 187 | 127 |
| 3.16 | Darstellung des Methylketons 188 | 128 |
| 3.17 | Darstellung des Diols 189 | 128 |
| 3.18 | Darstellung des Bisacetonids 191 | 129 |
| 3.19 | Darstellung des Thiocarbonylimidazolids 192 | 131 |
| 3.20 | Darstellung des Triethylsilylethers <i>ent</i> - 178 | 132 |
| 3.21 | Darstellung des Diols <i>ent</i> - 180 | 133 |
| 3.22 | Darstellung des Bisacetonids <i>ent</i> - 181 | 134 |
| 3.23 | Darstellung des Alkohols <i>ent</i> - 177 | 135 |
| 3.24 | Darstellung des Thiocarbonylimidazolids <i>ent</i> - 182 | 136 |
| 3.25 | Darstellung des Esters <i>ent</i> - 173 | 137 |
| 3.26 | Darstellung der Carbonsäure <i>ent</i> - 184 | 138 |
| 3.27 | Darstellung des WEINREB-Amids <i>ent</i> - 186 | 139 |
| 3.28 | Darstellung des Methylketons <i>ent</i> - 183 | 140 |

| | | |
|--|--------------------|------------|
| 4. Experimente zur Aldol-Kupplung mit Keton | 183 | 141 |
| 4.1 Versuch zur selektiven Darstellung von Aldoladdukt | 194 | 141 |
| 4.2 Darstellung der (<i>R</i>)-MOSHER-Ester | 197 und 198 | 143 |
| 5. Experimente zur modifizierten Syntheseroute | | 145 |
| 5.1 Darstellung des Aldehyds | 202 | 145 |
| 5.2 Darstellung des Dithians | 200 | 146 |
| 5.3 Darstellung des Aldol-Kupplungsproduktes | 206 | 147 |
| 5.4 Darstellung des (<i>S</i>)-MOSHER-Esters | 208 | 148 |
| 5.5 Darstellung des (<i>R</i>)-MOSHER-Esters | 207 | 149 |
| 5.6 Darstellung des 1,3- <i>anti</i> -Diols | 210 | 150 |
| 6. Experimente zur Synthese einer funktionalisierten Nordhälfte | | 151 |
| 6.1 Darstellung des Aldehyds <i>ent</i> - | 202 | 151 |
| 6.2 Darstellung des Aldol-Kupplungsproduktes | 215 | 152 |
| 6.3 Darstellung des (<i>S</i>)-MOSHER-Esters | 217 | 153 |
| 6.4 Darstellung des (<i>R</i>)-MOSHER-Esters | 216 | 154 |
| 6.5 Darstellung des 1,3- <i>anti</i> -Diols | 220 | 155 |
| 6.6 Darstellung des Tri-isopropylsilylethers | 221 | 156 |
| 6.7 Darstellung der vollständig funktionalisierten Nordhälfte | 222 | 157 |
| III LITERATURVERZEICHNIS | | 159 |
| IV SPEKTRENANHANG | | 165 |

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

| | | | |
|---------------------|--|----------------|---|
| Å | Ångström (100 pm) | HRMS | <i>high resolution mass spectroscopy</i> |
| Ac | Acetyl | HSQC | <i>heteronuclear single quantum correlation</i> |
| AD | asymmetrische Dihydroxylierung | Hz | HERTZ |
| Ar | Aryl | IBCF | Chlorameisensäure-isobutylester (<i>isobutyl chloroformate</i>) |
| ATP | Adenosin-5'-triphosphat | IBX | <i>ortho</i> -Iodoxybenzoesäure |
| ATPase | Adenosintriphosphatase | IC | <i>inhibitory concentration</i> |
| ax | axial | Ipc | Isopinocampheyl |
| BOM | Benzylloxymethylen | <i>i</i> -Pr | Isopropyl |
| Bn | Benzyl | IUPAC | <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> |
| Bu | Butyl | ⁿ J | Kopplungskonstante über n Bindungen |
| bzw. | beziehungsweise | Kap. | Kapitel |
| <i>c</i> | Konzentration [10 mg/mL] | L | Liter |
| konz. | konzentriert(e) | L _n | n Liganden |
| COSY | <i>correlation spectroscopy</i> | LDA | Lithiumdi-isopropylamid |
| CSA | D/L-Camphersulfonsäure | M | molar |
| Cy | Cyclohexyl | <i>M</i> | Masse |
| D | dimensional | m-c | C-Atom der Methylgruppe (m) bzw. der Carbonylgruppe (c) einer Acetateinheit |
| -d | deutert | Me | Methyl |
| Δ | ungesättigt | min | Minute(n) |
| d. h. | das heißt | MS | Molekularsieb |
| DBU | 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en | Ms | Methansulfonyl |
| DCC | <i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid | MSA | Methansulfonamid |
| DDQ | 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon | MTM | Methylthiomethyl |
| DEAD | Diethylazodicarboxylat | MTPA | Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenylessigsäure |
| DET | Diethyltartrat | n | variable Zahl |
| DIP-Cl [®] | Di-isopinocampheylboran | NMM | <i>N</i> -Methylmorpholin |
| DHQ | Dihydrochinin (<i>dihydroquinine</i>) | NMO | <i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -Oxid |
| DHQD | Dihydrochinidin (<i>dihydroquinidine</i>) | NMP | <i>N</i> -Methyl-2-Pyrrolidon |
| DIAD | Di-isopropylazodicarboxylat | NMR | Kernresonanzspektroskopie (<i>nuclear magnetic resonance</i>) |
| DiBAL-H | Di-isobutylaluminiumhydrid | NOE | <i>nuclear OVERHAUSER effect</i> |
| DMAP | 4-Dimethylamino-pyridin | Nr. | Nummer |
| DME | 1,2-Dimethoxyethan | Nuc | Nucleophil |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid | <i>p</i> | <i>para</i> |
| DMPI | DESS-MARTIN-Periodinan | PG | Schutzgruppe (<i>protecting group</i>) |
| 2,2-DMP | 2,2-Dimethoxypropan | pH | negative dekadische Logarithmus der Oxoniumionenkonzentration |
| DMPU | 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinon | Ph | Phenyl |
| DMSO | Dimethylsulfoxid | PHAL | Phthalazin |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (<i>deoxyribonucleic acid</i>) | PLE | Schweineleberesterase (<i>porcine liver esterase</i>) |
| dppf | 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen | PMB | 4-Methoxybenzyl |
| d.r. | Diastereomerenverhältnis (<i>diastereomeric ratio</i>) | PMP | 4-Methoxyphenyl |
| <i>ee</i> | Enantiomerenüberschuss (<i>enantiomeric excess</i>) | ppm | <i>parts per million</i> |
| EE | 1-Ethoxyethyl- | PPY | 4-Pyrrolidinopyridin |
| EI | Elektronen-Stoß-Ionisation | Pr | Propyl |
| <i>ent</i> | Enantiomer | Py | Pyridin |
| eq | Äquivalent(e) | quant. | Quantitativ |
| ESI | Elektrospray-Ionisation | R | Rest |
| Et | Ethyl | <i>rac</i> | racemisch |
| <i>et al.</i> | <i>et alias</i> | R _f | Retentionsfaktor |
| F | Filament | | |
| <i>c</i> -Hex | Cyclohexyl | | |
| HMBC | <i>heteronuclear multiple bond correlation</i> | | |
| HMDS | Hexamethyldisilazan (-id) | | |
| HMPA | Hexamethylphosphorsäuretriamid | | |

| | | | |
|-------------|--|-------------|--|
| SAR | Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (<i>structure-activity relationships</i>) | TMEDA | Tetramethylethyldiamin |
| sp. | Spezies | TMS | Trimethylsilyl |
| St. | Stufen | TMSE | Trimethylsilylethyl |
| RT | Raumtemperatur | TOCSY | <i>Total Correlated Spectroscopy</i> |
| TBAF | Tetra- <i>n</i> -butyl-ammoniumfluorid | tol | <i>o</i> -Methylphenyl |
| TBDPS | <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl | TPAP | Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperruthenat |
| TBS | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl | TPPB | Tris(pentafluorphenyl)boran |
| TC | Thiophen-2-carboxylat | <i>trig</i> | trigonal |
| TCDI | 1,1-Thiocarbonyldiimidazol | TRIS | 2,4,6-Tri-isopropylbenzylsulfonyl |
| <i>tert</i> | tertiär | Ts | Toluolsulfonyl |
| TES | Triethylsilyl | u .a. | und andere |
| Tf | Trifluormethansulfonyl | ü. | über |
| THF | Tetrahydrofuran | VMAR | vinylloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion |
| TIPS | Tri-isopropylsilyl | z. B. | zum Beispiel |

Allgemeine Vorbemerkungen

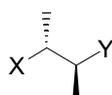
Die Schreibweise des in dieser Arbeit genannten Naturstoffes „Amphidinolid“ bezieht sich auf die aus der englischsprachigen Primärliteratur bekannten Verbindung *amphidinolide*. Zur Angleichung an die deutsche Schreibweise von Makrolid (engl. *macrolide*) und Polyketid (engl. *polyketide*) und zur besseren Unterscheidung von Singular und Plural wurde im Deutschen auf die Endung „e“ verzichtet. Unter dem Begriff „Amphidinolide“ wird grundsätzlich die Chemie und Biologie *mehrerer* Verbindungen diskutiert.

Die Zentren in Fragmenten, die dem Aufbau der Amphidinolide dienen, werden in den Abbildungen und Schemata dieser Arbeit entsprechend ihrer Position innerhalb der jeweiligen Verbindungen nummeriert und nicht den IUPAC-Regeln folgend.

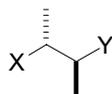
Da die Evaluierung der Syntheseroute zu Amphidinolid H2 (**8**) unter Verwendung des wohlfeilen, aus dem *chiral pool* zugänglichen Startmaterials D-2,3-O-Isopropylidenglyceraldehyd (**134**) durchgeführt wurde, sind die entsprechenden Verbindungen in der Synthese mit der benötigten Stereochemie mit dem Präfix *ent*- gekennzeichnet.

Konventionen zur Stereochemie in Formelbildern

Zur Darstellung von Bindungen, die über bzw. unter die Papierebene weisen, werden *Keile* verwendet, wenn die *absolute* Konfiguration gemeint ist,



während *Balken* nur die *relative* Konfiguration beschreiben, d. h. die Verbindung in racemischer Form vorliegt.



I THEORETISCHER TEIL

Vorwort

Die Natur bietet seit jeher dem Menschen Möglichkeiten zur Behandlung von Krankheiten. Zunächst wurden Pflanzen bzw. Pflanzenextrakte verwendet, um Wunden zu heilen oder innere Beschwerden zu lindern. Erste schriftliche Überlieferungen darüber stammen vom Ende des 3. Jahrtausends vor Christus aus Mesopotamien. In den Ruinen von Nippur wurden Tontafeln der Sumerer gefunden, auf denen über die Anwendung von Arzneipflanzen berichtet wird. Die Schriften des Griechen HIPPOKRATES (460 –377 vor Christus), dem Begründer der wissenschaftlichen Medizin, enthalten Beschreibungen von über 200 Heilpflanzen. Darin rühmte er zum Beispiel den Huflattich (*Tussilago farfara*) als Heilmittel „wider alle Gebresten der Brust“.¹

Mehr und mehr gelang es den Wissenschaftlern, spezifische Wirkungen auf Einzelsubstanzen zurückzuführen. Der Apotheker SERTÜRNER isolierte im Jahre 1806 das Alkaloid Morphin als ersten chemisch definierten Einzelwirkstoff aus einer Pflanze. Darüber hinaus entdeckte er das pharmakologische Wirkprinzip des Opiums, dem eingetrockneten Milchsaft des Schlafmohns. Das Verständnis von Krankheiten sowie deren gezielte Behandlung durch Einzelsubstanzen wurde von diesem Zeitpunkt an immer bedeutender.

Trotz aller Bemühungen in den letzten Jahrhunderten und trotz allen Fortschritts ist immer noch das hohe Ziel der Medizinischen Chemie: die biologischen Zusammenhänge des Lebens sowie die Entstehung und das genaue Erscheinungsbild von Krankheiten so zu verstehen, dass sie selektiv und ohne Nebenwirkungen behandelt und geheilt werden können.

Die Entwicklung neuer, spezifisch wirkender Medikamente setzt das Auffinden von Leitstrukturen voraus. Hier scheint die Natur ein noch nicht überschaubares Arsenal von Substanzen zu bieten, ob aus Lebewesen in der Tiefsee, im Regenwald oder im heimischen, europäischen Garten.

In der modernen Medizinischen Chemie folgt dem Auffinden dieser biologisch aktiven Naturstoffe eine genaue Untersuchung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen. Nur das Wissen darum ermöglicht es, Leitstrukturen gezielt nach den jeweiligen Bedürfnissen zu verändern, um Medikamente für ihren Einsatz maßzuschneidern.

Hier zeigt sich die Bedeutung der modernen Organischen Synthesechemie. Diese kann durch effiziente Totalsynthesen biologisch aktive Naturstoffe sowie ausgehend vom Naturstoff nicht zugängliche Derivate zur Verfügung stellen. Diese Bereitstellung der Wirkstoffe ist zudem mit der Entwicklung neuer, leistungsfähiger Synthesemethoden gekoppelt. Nur so kann der Bedarf für biologische Untersuchungen und vorklinische Studien kostengünstig gedeckt werden.

Dieses ist im Besonderen dann essentiell, wenn die Isolierung der Verbindungen aus der Natur aufgrund des geringen Vorkommens oder einer starken Beeinflussung des Ökosystems den Bedarf zur Erforschung nicht decken kann.

1. Einleitung

Die Naturstoffklasse der Amphidinolide ist eine Gruppe von cyclischen Sekundärmetaboliten, deren erster Vertreter Amphidinolid A 1986 von KOBAYASHI *et al.* aus der Mikroalge *Amphidinium* sp. isoliert wurde.²

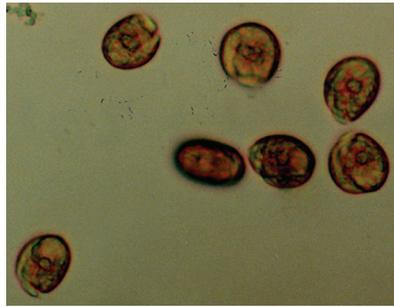


Abbildung 1-1 Lichtmikroskopische Aufnahme von Dinoflagellaten der Art *Amphidinium* sp. (Stamm Y-42) in 200-facher Vergrößerung.³

Die Art *Amphidinium* sp. (25 μm lang und 20 μm breit) gehört zu der Überklasse der Dinoflagellaten (gepanzerte Geißeltierchen) (Abbildung 1-1). KOBAYASHI *et al.* isolierten die Mikroorganismen aus dem inneren Gewebe des Plattwurms *Amphiscolops* sp. Diese zu den Strudelwürmern (*Turbellaria*) gehörende Art, die etwa 500 μm lang und 20 μm breit ist, wurde vor der Küste Okinawas, der Hauptinsel der Ryukyu-Inseln im Ostchinesischen Meer, gefunden (Abbildung 1-2). Sie leben dort auf Algen und Seegräsern in den Korallenbänken nahe der Küste.



Abbildung 1-2 Lichtmikroskopische Aufnahme eines Plattwurms der Art *Amphiscolops* sp. in 60-facher Vergrößerung.³

Extrakte der symbiotisch lebenden Dinoflagellaten *Amphidinium* sp. zeigten in biologischen Screenings eine erhebliche Cytotoxizität, so dass versucht wurde, die biologisch aktiven Substanzen zu isolieren und zu charakterisieren.² Hierzu wurden die isolierten Dinoflagellaten in großem Maßstab kultiviert.

Bis dato sind 37 Mitglieder der Familie der Amphidinolide publiziert worden.^{4,5} Neben diesen cyclischen Vertretern sind weiterhin auch offenkettige Sekundärmetaboliten aus *Amphidinium* sp. isoliert worden, wie die Amphidinole, die Colopsinole und Luteophanole.⁴ Je nach Küstenregion Okinawas wurden verschiedene Stämme der Dinoflagellaten *Amphidinium* sp. isoliert, die Amphidinolide in unterschiedlichen Mengen und ungleichen Zusammensetzungen produzieren.

Die Amphidinolide unterscheiden sich strukturell vor allem in der Anzahl der Ringatome des Macrolacton-Grundgerüsts. Diese variiert von einem zwölfgliedrigen Macrolacton beim bislang kleinsten Vertreter, Amphidinolid Q, bis zu 27 Ringatomen bei Vertretern der G-Typ-Amphidinolide.

Aufgrund ihrer strukturellen Eigenschaften und ihrer signifikanten biologischen Aktivität gibt es inzwischen mehr als 100 Veröffentlichungen über Isolierung, Charakterisierung, Biosynthese und Teilsynthesen verschiedener Amphidinolide, sowie mehr als 15 Totalsynthesen zu Macroliden dieser Familie.

Zu den bekanntesten Vertretern der Amphidinolide gehören Amphidinolid B (**1**) und H (**6**), die sich strukturell sehr ähnlich sind. Daher werden diese beiden Vertreter im Zusammenhang ihrer Familien in den folgenden Abschnitten kurz dargestellt.

1.1 Die Familie der Amphidinolide des B-Typs

Die Isolierung von Amphidinolid B (**1**) wurde 1987 von KOBAYASHI *et al.* beschrieben. Es wurde aus dem Stamm *Amphidinium* sp. Y-5 isoliert und seine Struktur sowie die relative Stereochemie aufgeklärt.^{6,7}

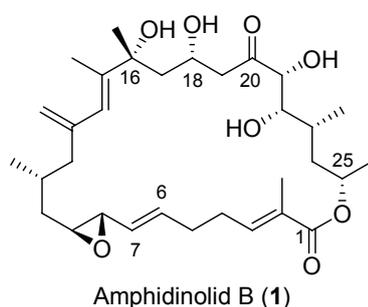


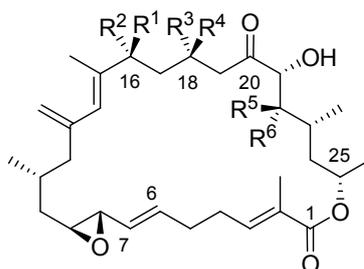
Abbildung 1-3 Chemische Struktur von Amphidinolid B (**1**).

Im Jahre 1994 veröffentlichten SHIMIZU *et al.* die Strukturen der Amphidinolide B1, B2 (**2**) und B3 (**3**), welche aus dem freischwimmenden Dinoflagellaten *Amphidinium operculatum* vor der Küste von Brewers Beach, Saint Thomas, Virgin Islands isoliert und anschließend charakterisiert wurden (siehe Abbildung 1-4).⁸ Diese drei Macrolide sind bislang die einzigen

veröffentlichten Vertreter der Amphidinolide, die nicht aus einem mit *Amphiscolops* sp. symbiotisch lebenden *Amphidinium* sp. isoliert wurden. Interessanterweise sind diese freischwimmenden Dinoflagellaten im Vergleich zu den von KOBAYASHI *et al.* aus *Amphiscolops* sp. isolierten sehr groß (etwa 35 μm lang und 20 μm breit).

SHIMIZU *et al.* gelang es, Amphidinolid B1 zu kristallisieren und durch Röntgenstrukturanalyse die relative Stereochemie zu beweisen.

Einige Monate später gelang KOBAYASHI *et al.* der Nachweis, dass die Verbindungen Amphidinolid B (**1**) und B1 identisch sind. Zudem konnte die Arbeitsgruppe die absolute Stereochemie von **1** durch Vergleich von Abbauprodukten mit synthetisch hergestellten Äquivalenten aufklären.⁹



Amphidinolid B2 (**2**) $R^1 = \text{CH}_3$, R^2 , R^4 , $R^6 = \text{OH}$, R^3 , $R^5 = \text{H}$
 Amphidinolid B3 (**3**) $R^1 = \text{CH}_3$, R^2 , R^3 , $R^5 = \text{OH}$, R^4 , $R^6 = \text{H}$
 Amphidinolid B4 (**4**) $R^1 = \text{CH}_3$, R^3 , $R^6 = \text{OH}$, R^2 , R^4 , $R^5 = \text{H}$
 Amphidinolid B5 (**5**) $R^2 = \text{CH}_3$, R^4 , $R^5 = \text{OH}$, R^1 , R^3 , $R^6 = \text{H}$

Abbildung 1-4 Chemische Strukturen der Amphidinolide B2-B5 (2-5).

Im März 2005 veröffentlichten KOBAYASHI *et al.* zwei weitere Vertreter der Amphidinolide des B-Typs B4 (**4**) und B5 (**5**). Diese konnten sie aus dem Stamm *Amphidinium* sp. Y-100 isolieren, welchen sie vor der Küste von Maeda Cape/Okinawa fanden.⁵

Den Amphidinoliden des B-Typs ist gemein, dass sie eine außergewöhnlich hohe Cytotoxizität aufweisen (Tabelle 1-1).^{6,8,5}

Tabelle 1-1 Cytotoxizität der Amphidinolide des B-Typs.

| Amphidinolid | <u>L1212</u> ^a IC ₅₀ ^b /μg/mL | <u>KB</u> ^c IC ₅₀ ^b /μg/mL | <u>HCT 116</u> ^d IC ₅₀ ^b /μg/mL |
|-----------------|---|--|---|
| B (1) | 0.00014 | 0.0042 | 0.122 |
| B2 (2) | - ^e | - ^e | 7.5 |
| B3 (3) | - ^e | - ^e | 0.206 |
| B4 (4) | 0.00012 | 0.001 | - ^e |
| B5 (5) | 0.0014 | 0.004 | - ^e |

^a eine Maus-Lymphom-Zellart. ^b 50% Inhibierungskonzentration. ^c Humane Hautkrebs-Zelllinie.
^d Humane Dickdarmkrebs-Zelllinie. ^e Daten nicht verfügbar.

1.2 Die H-Typ- und strukturverwandten G-Typ-Amphidinolide

Amphidinolid H (**6**) wurde erstmals 1991 von KOBAYASHI *et al.* aus dem Stamm *Amphidinium* sp. Y-25 zusammen mit Amphidinolid G (**7**) aus dem Plattwurm der Art *Amphiscolops breviviridis* isoliert.¹⁰ Diese wurden vor der Küste von Sunabe/Okinawa gesammelt. KOBAYASHI *et al.* gelang es, aus 70 g Alge 1.2 mg Amphidinolid H (**6**) zu isolieren. Mit dieser Substanzmenge wurde die Struktur aufgeklärt, jedoch ohne die Ermittlung der absoluten Stereochemie.

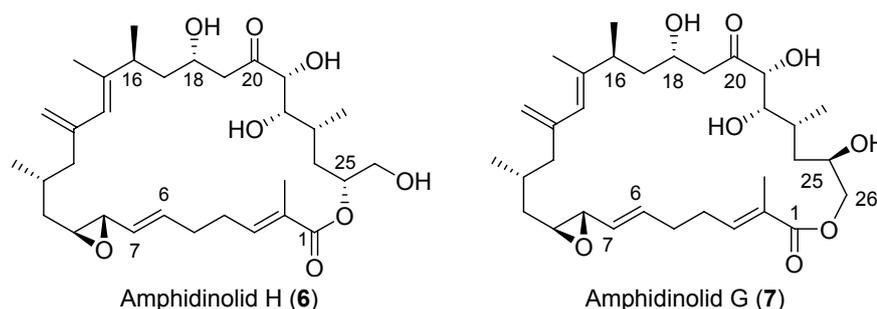


Abbildung 1-5 Chemische Strukturen von Amphidinolid H (**6**) und Amphidinolid G (**7**).

Amphidinolid G (**7**) unterscheidet sich von Amphidinolid H (**6**) durch den Umstand, dass die C26-Hydroxygruppe anstelle des C25-Alkohols Teil des Macrolactons ist.

Im Jahr 2000 wurde Amphidinolid H (**6**) aus dem Stamm *Amphidinium* sp. Y-72 in größeren Mengen isoliert.¹¹ Dieser Stamm wurde vor der Küste von Zanpas/Okinawa in dem Plattwurm *Amphiscolops* sp. gefunden. Aus 50 g der Mikroalge konnten 41 mg **6** gewonnen werden. Durch Kristallisation gelang es mittels Röntgenstrukturanalyse, die relative Stereochemie von Amphidinolid H (**6**) zu ermitteln. Die absolute Stereochemie wurde durch Abbaureaktionen und anschließende Überführung der Fragmente in die entsprechenden MOSHER-Ester aufgeklärt. Der Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten mit denen von synthetisch dargestellten Äquivalenten bewies eindeutig die absolute Konfiguration.¹¹

Zusätzlich zur Struktur von Amphidinolid H (**6**) im Kristall wurden vor kurzem Berechnungen zur Konformation von Amphidinolid H (**6**) in Lösung veröffentlicht. KOBAYASHI *et al.* konnten zeigen, dass die stabilste berechnete Konformation von Amphidinolid H (**6**) in Chloroform sehr gut mit der aus der Röntgenstrukturanalyse ermittelten Konformation im Kristall übereinstimmt.¹²

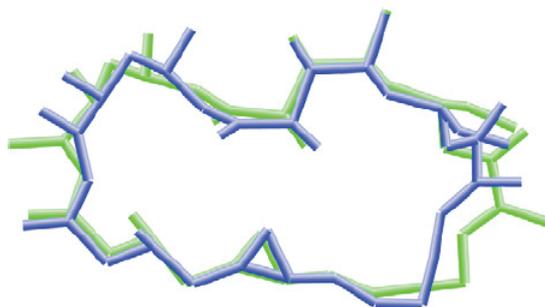
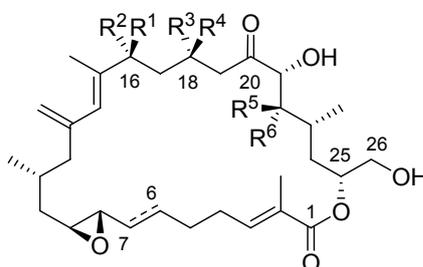


Abbildung 1-6 Übereinander gelegte Strukturen der stabilsten, berechneten Konformation in Lösung (Chloroform-*d*, grün) und der Struktur der Röntgenstrukturanalyse (blau) von Amphidinolid H (**6**), KOBAYASHI *et al.*¹³

Im Jahre 2002 veröffentlichten KOBAYASHI *et al.* die Strukturen von Amphidinolid H2 (**8**), H3 (**9**), H4 (**10**) und H5 (**11**) (Abbildung 1-7) zusammen mit zwei weiteren G-Typ-Amphidinoliden (G2, G3).¹⁴ Diese wurden aus dem Stamm *Amphidinium* sp. Y-42 isoliert (siehe Abbildung 1-1), welcher in *Amphiscolops* sp. vor der Küste von Sunabe/ Okinawa vorkommt. Die Strukturen der Sekundärmetaboliten **8-11** wurden durch 2D-NMR-spektroskopische Methoden (¹H-¹H-COSY, TOCSY, HSQC und HMBC), hochauflösende Massenspektrometrie sowie durch Vergleich mit dem strukturbekanntem Amphidinolid H (**6**) eindeutig aufgeklärt.¹⁴



- Amphidinolid H2 (**8**) R² = CH₃, R⁴, R⁶ = OH, R¹, R³, R⁵ = H, Δ^{6,7}
 Amphidinolid H3 (**9**) R¹ = CH₃, R³, R⁵ = OH, R², R⁴, R⁶ = H, Δ^{6,7}
 Amphidinolid H4 (**10**) R¹ = CH₃, R³, R⁶ = OH, R², R⁴, R⁵ = H, 6,7-dihydro
 Amphidinolid H5 (**11**) R² = CH₃, R⁴, R⁶ = OH, R¹, R³, R⁵ = H, 6,7-dihydro

Abbildung 1-7 Chemische Strukturen der Amphidinolide H2-H5 (**8-11**).

Auch die H-Typ-Amphidinolide weisen eine hohe Cytotoxizität auf (Tabelle 1-2).^{10,14}

Tabelle 1-2 Cytotoxizität der Amphidinolide des H-Typs.

| Amphidinolid | L1212 ^a IC ₅₀ ^b /μg/mL | KB ^c IC ₅₀ ^b /μg/mL |
|--------------|--|---|
| H (6) | 0.00048 | 0.00052 |
| H2 (8) | 0.06 | 0.06 |
| H3 (9) | 0.002 | 0.002 |
| H4 (10) | 0.18 | 0.23 |
| H5 (11) | 0.2 | 0.6 |

^a eine Maus-Lymphom-Zellart. ^b 50% Inhibierungskonzentration.

^c Humane Hautkrebs-Zelllinie.

Vergleichende SAR-Studien ergaben, dass die Anwesenheit der Allylepoxyd-Einheit, die *S-cis* Konformation der Dieneinheit sowie die Ketogruppe an C20 entscheidend für die Cytotoxizität dieser Verbindungsklasse sind.¹⁴

Die interessanten Struktureigenschaften und die hohe Cytotoxizität der B- und der H-Typ-Amphidinolide haben das Interesse der Organischen Synthesechemiker geweckt, was in einer Vielzahl von Veröffentlichungen über Synthesebemühungen zu ihrer Totalsynthese resultierte.¹⁵⁻³⁶

1.3 Struktur und Biologie – ein Vergleich

Wie dargestellt, unterscheidet sich Amphidinolid B (1) lediglich durch die zusätzliche C16- und die fehlende C26-Hydroxygruppe von Amphidinolid H (6) (*vide supra*).

Der Vergleich der experimentell erhaltenen Daten der Röntgenstrukturanalyse zeigte, dass sich dieser Unterschied nur marginal auf die Strukturen der Macrolide 1 und 6 im Kristall auswirkt.^{8,11,12}

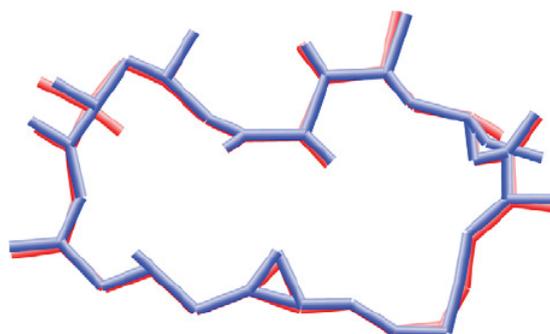


Abbildung 1-8 Übereinander gelegte Strukturen der Röntgenstrukturanalyse von Amphidinolid B (1, rot) und Amphidinolid H (6, blau), KOBAYASHI et al.¹³

Aufgrund dieser strukturellen Ähnlichkeiten werden im Folgenden die Ergebnisse der Untersuchungen zur biologischen Aktivität von Amphidinolid B (**1**) und H (**6**) vorgestellt. Die Macrolide **1** und **6** sind bislang die einzigen Vertreter der Amphidinolide, zu denen es detaillierte Studien gibt.

1.3.1 Ergebnisse der Untersuchungen von Amphidinolid B (**1**)

Untersuchungen von KOBAYASHI *et al.* zur biologischen Aktivität von Amphidinolid B (**1**) ergaben, dass **1** einen direkten Einfluss auf die Muskelkontraktion hat.³⁷

Muskelfasern bestehen aus Bündeln von parallel angeordneten Myofibrillen, die die kontraktile Elemente darstellen. Eine Myofibrille besteht aus den Proteinen Actin und Myosin, die gemeinsam Actomyosin bilden. Dieser Komplex stellt eine selektive Maschinerie dar, die durch Hydrolyse von ATP chemische in mechanische Energie umwandelt. Obwohl die Bindungsstellen für die Interaktion von Actin und Myosin bekannt sind,^{38,39} ist die Rolle von konformativen Änderungen ebenso unbekannt wie der detaillierte Mechanismus von Actin und Myosin in der Muskelkontraktion.

Amphidinolid B (**1**) führt zu einer Aktivierung der Wechselwirkung der Proteine Actin und Myosin. Dieses resultiert in einer signifikanten Steigerung der Actomyosin-ATPase-Aktivität, welches sich in einer verstärkten Kontraktion von Myofilamenten, also in einer mechanischen Bewegung äußert.

Diese ermittelte Wirkung von **1** könnte zukünftig wertvolle Beiträge zur Aufklärung der Actin-Myosin-Wechselwirkungen beitragen.

1.3.2 Ergebnisse der Untersuchungen von Amphidinolid H (**6**) und H2 (**8**)

Trotz der gezeigten strukturellen Ähnlichkeit von Amphidinolid H (**6**) und Amphidinolid B (**1**) zeigt **6** eine andere biologische Wirkung als **1**.

Erste Untersuchungen ergaben, dass Zellkulturen, die mit Amphidinolid H (**6**) behandelt wurden, vermehrt polyploide Zellen bildeten.⁴⁰ Dieser Phänotyp ist die Folge der Teilung des Zellkerns, ohne dass sich die Zelle als Ganzes teilt. Dieses Ergebnis weist auf eine selektive Cytokinese-Inhibition hin und stellt somit eine Behinderung der Zellproliferation dar.

Diese spezifische Beeinflussung zeigten die Autoren durch Fluoreszenzmikroskopie, indem sie Bindegewebszellen mit **6** behandelten, bei denen die DNA, das Tubulin- und das Actin-Skelett durch komplementäre Färbung sichtbar gemacht wurden (Abbildung 1-9).

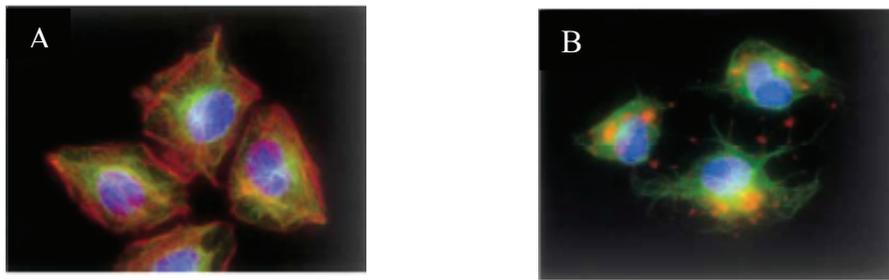


Abbildung 1-9 Effekt von Amphidinolid H (**6**) auf das Actin- bzw. Tubulin-Cytoskelett. Behandlung von Fibroblasten des Typs 3Y1 mit 30 nM **6** (A: vor der Behandlung, B: nach sechs Stunden). Anfärbung des Actin-Cytoskeletts mit Rhodamin-Phalloidin (rot), des Tubulin-Cytoskeletts mit anti- β -Tubulin-Antikörpern (grün) und der DNA mit Hoechst 33258 (blau), KOBAYASHI *et al.*¹³

Hierbei ergab sich, dass sich sehr selektiv das gesamte bestehende Actin-Cytoskelett veränderte, während die Mikrotubuli unbeeinflusst blieben. Anstelle der Fasern aus filamentärem Actin (F-Actin) (Abbildung 1-9, A) waren nun klumpenartige, amorphe Anhäufungen aus Actin getreten (Abbildung 1-9, B).

In Zeitraffer-Aufnahmen konnten KOBAYASHI *et al.* detaillierter aufklären, wie sich das Actin-Cytoskelett *in vivo* bei Behandlung mit Amphidinolid H (**6**) verhält.⁴⁰ Diese Aufnahmen zeigten, dass Amphidinolid H (**6**) die Bewegungen der dynamischen, gelartigen Bereiche des Cytoskeletts innerhalb weniger Minuten einfro. Diese sogenannten Lamellipodien nutzt eine Zelle für die Erforschung ihrer Umgebung sowie für die eigene Bewegung. Sie sind für das Überleben einer Zelle essentiell.

Daneben kommen in Zellen streng parallel angeordnete F-Actin-Bündel vor, die zum einen für die Stabilität der Zelle, zum anderen aber wie die Lamellipodien für die Bewegung verantwortlich sind, indem diese als Stressfasern bezeichneten Bündel sich zusammenziehen und so einen Zug ausüben. In den Zeitraffer-Aufnahmen von KOBAYASHI *et al.* zeigte sich einige Minuten nach dem Einfrieren der Lamellipodien-Bewegung eine enorme Veränderung dieser Stressfasern, was zu einem Wandel der Zellmorphologie führte. Bestehende Stressfasern lösten sich zu Gunsten großer, kugelförmiger F-Actin-Aggregate auf.

Bei *in vitro*-Experimenten von KOBAYASHI *et al.* zeigte sich hingegen, dass die Zugabe von Amphidinolid H (**6**) zu einer beschleunigten Bildung von F-Actin führte. Weiterhin wurde nachgewiesen, dass **6** die Depolymerisation von F-Actin verhinderte, Actin-Filamente also stabilisierte.^{41,40}

Dieses Paradoxon aus der Auflösung eines bestehenden Actin-Cytoskeletts *in vivo* und der beobachteten Stabilisierung von F-Actin *in vitro* durch Amphidinolid H (**6**) ist bislang mechanistisch nicht vollends verstanden. Das Phänomen ist jedoch auch von anderen Naturstoffen bereits bekannt, z. B. von dem cyclischen Peptid Jasplakinolid.⁴²

KOBAYASHI *et al.* konnten weiterhin nachweisen, dass Amphidinolid H (**6**), anders als bisher bekannte Actin-Stabilisatoren, kovalent und hoch spezifisch an Actin bindet.⁴⁰ Hierfür

alkylierten sie mit **6** behandeltes F-Actin und ließen dieses durch Trypsin spalten. Anschließend wurden die erhaltenen Bruchstücke massenspektrometrisch untersucht und mit Proben verglichen, die nicht mit **6** behandelt wurden. Hierbei wurde nicht nur die Tatsache gefunden, dass genau ein Äquivalent Amphidinolid H (**6**) kovalent an Actin bindet, sondern es konnte auch der genaue Bindungsort ermittelt werden. Es wird vermutet, dass für diese Bindung das C8,C9-Epoxid von Amphidinolid H (**6**) essentiell ist.

Der ermittelte Bindungsort ist Teil eines *loops* in der Actin-Subdomäne 4, die für die Regulierung der Actin-Dynamik wichtig ist.⁴⁰ Zudem liegt der Bindungsbereich nahe an der Stelle, an der sich die Actin-Subdomäne 4 und die Actin-Subdomäne 1 am nächsten sind. Eine Stärkung dieses Kontakts der beiden Subdomänen wird mit der F-Actin-Stabilisierung in Verbindung gebracht. Dieses kann entweder direkt durch eine Wirkstoffbindung oder aber indirekt durch eine von der Wirkstoffbindung ausgelöste Konformationsänderung induziert werden.

Die Autoren weisen darauf hin, dass diese Theorie gepaart mit der kovalenten Bindung von Amphidinolid H (**6**) eine Erklärung für ihre experimentellen Daten sein könnte.

Die einzigartige Fähigkeit von Amphidinolid H (**6**), kovalent an F-Actin zu binden und dadurch als F-Actin-Stabilisator zu wirken, kann es zukünftig zu einem wertvollen Werkzeug zur Aufklärung der Mechanismen zur Steuerung des Actin-Cytoskeletts machen.

Weiterhin könnte Amphidinolid H (**6**) durch seine Fähigkeit, selektiv das Actin-Skelett zu beeinflussen, für die Anwendung in der Entwicklung von Krebs-Chemotherapeutika in Frage kommen.

Bislang ist dies vor allem der Einsatzbereich von Verbindungen, die den anderen Hauptbestandteil des Cytoskeletts, das Tubulin, beeinflussen. Insbesondere die erfolgreiche Anwendung von Paclitaxel in der Krebstherapie als Mikrotubuli-stabilisierender Wirkstoff unterstreicht dies.⁴³ Aber auch das starke Interesse an anderen Naturstoffen, wie Epothilon, Discodermolid oder Laulilamid, die eine ähnliche Wirkweise zeigen, nicht nur in der *Academia* sondern auch im industriellen Bereich zeigt, dass nach wie vor in diesem Bereich intensiv nach selektiveren Krebs-Medikamenten gesucht wird.⁴⁴

In den letzten Jahren hat jedoch auch die Untersuchung des Actin-Cytoskeletts und dessen Dynamik in Hinblick auf die Anwendung in der Krebsmedikation begonnen.

Wichtige Arbeiten waren hier unter anderem die Entdeckung eines Actin-abhängigen Kontrollpunktes im Zellcyclus.⁴⁵ Ebenso führte ab Mitte der 1990er Jahre die Entdeckung von Naturstoffen wie der Swinholide und Aplyronine, die als Actin-bindende Wirkstoffe identifiziert wurden, zu intensiven Untersuchungen der genauen biologischen Aktivität. Dieses führte auch zu verstärkten Forschungsarbeiten seitens der synthetischen Organischen Chemie.⁴⁶

Detaillierte Untersuchungen zur biologischen Wirkweise von Amphidinolid H2 (**8**) wurden im Gegensatz zu Amphidinolid H (**6**) bislang nicht veröffentlicht. KOBAYASHI *et al.*

verglichen jedoch die berechneten, stabilsten Konformationen von Amphidinolid H (**6**) bzw. Amphidinolid H2 (**8**) in Lösung (Chloroform) (siehe Abbildung 1-10).

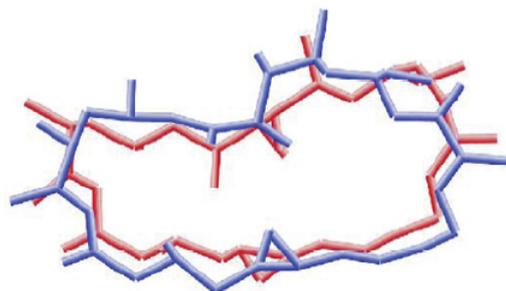


Abbildung 1-10 *Übereinander gelegte Strukturen der stabilsten, berechneten Konformationen in Lösung (Chloroform-d), von Amphidinolid H (**6**, blau) und Amphidinolid H2 (**8**, rot), KOBAYASHI et al.¹³*

Wie aus Abbildung 1-10 ersichtlich, differieren die beiden berechneten Strukturen nicht stark voneinander. Nach Aussage der Autoren können somit die berechneten, stabilsten Konformationen von Amphidinolid H (**6**) bzw. Amphidinolid H2 (**1**) nicht für die Unterschiede der Cytotoxizitäten herangezogen werden.¹² So weist Amphidinolid H (**6**) eine 100-fach stärkere cytotoxische Aktivität auf.¹²

Obwohl ausführliche Untersuchungen zur biologischen Aktivität von Amphidinolid H2 (**8**) noch ausstehen, ist es jedoch wegen seiner strukturellen Eigenschaften und der starken Cytotoxizität ein attraktives Synthesziel.

1.4 Untersuchungen zur Biosynthese

Ein linearer, sequenzieller Aufbau von Polyketidgerüsten in der Natur resultiert in einer gradzahligen Gerüstatomanzahl. Dieses liegt an der aufeinander folgenden Verlängerung einer Polyketidkette durch Propionat bzw. Acetat-Einheiten. Nach dem Einbau können die funktionellen Gruppen der Polyketidkette durch Reduktions- und Oxidationsprozesse verändert werden, wobei die Anzahl der Kettenatome konstant bleibt.

Aufgrund der Beobachtung von ungradzahligen Ringgrößen bei Vertretern der Amphidinolide (z. B. Amphidinolid G (**7**), Abbildung 1-5) wurden in den vergangenen Jahren Untersuchungen zur Biosynthese dieser Naturstoffklasse unternommen.⁴⁷⁻⁵¹

Es lag die Vermutung nahe, dass es sich bei der Biosynthese der Amphidinolide nicht um eine klassische Polyketidsynthese handelt.

Die Arbeiten von KOBAYASHI *et al.* zu Amphidinolid H (**6**) zeigten, dass Macrolid **6** unter anderem aus drei kleineren, ausschließlich aus Acetateinheiten aufgebauten (Abbildung 1-11) Polyketidfragmenten besteht.⁴⁸

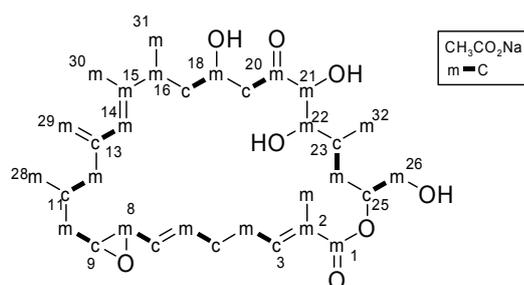


Abbildung 1-11 Darstellung des Ergebnisses von Biosynthese-Untersuchungen von Amphidinolid H (**6**), (rot: intakte Acetateinheit, m: Methyl-Kohlenstoffatom (C1), c: Carbonyl-Kohlenstoffatom (C2)).

So ergab der Einsatz von ^{13}C -markierten Acetateinheiten bei Fütterungsexperimenten bei Verwendung des Stamms *Amphidinium* sp. Y72, dass die drei Polyketidketten C3-C14, C17-C20 und C23 bis C26 durch Bereiche verbunden werden, die ausschließlich von Methylgruppen (**m**, *vide supra*) von Acetaten stammen.

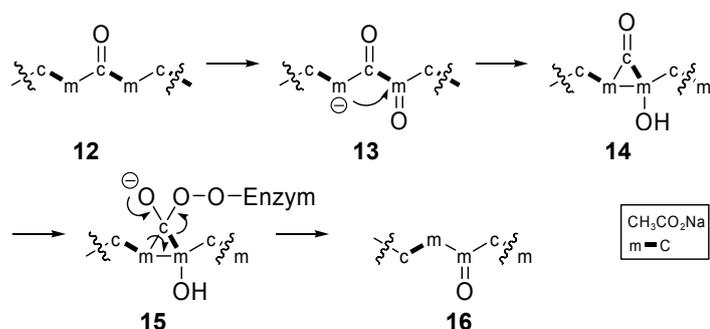
Als außergewöhnlich stellte sich heraus, dass sechs oxygenierte Kohlenstoffatome (C1, C18, C21, C22 und C26) nicht von Carbonyl-Kohlenstoffatomen (Abbildung 1-11, **c**) der Acetateinheiten stammen sondern von deren Methylgruppen (**m**).

Die Standardregeln der Polyketid-Biosynthese können zudem keine Erklärung für das Zustandekommen von benachbarten Methylgruppen (C30, C31) bieten.

Die Untersuchungen zu Amphidinolid B (**1**) ergaben, dass der Naturstoff ebenfalls aus drei Polyketid-Einheiten besteht, jedoch bildet anstelle des C17-C20-Bereichs wie in Amphidinolid H (**6**), der C16-C19-Bereich eine Diketid-Einheit.⁵⁰

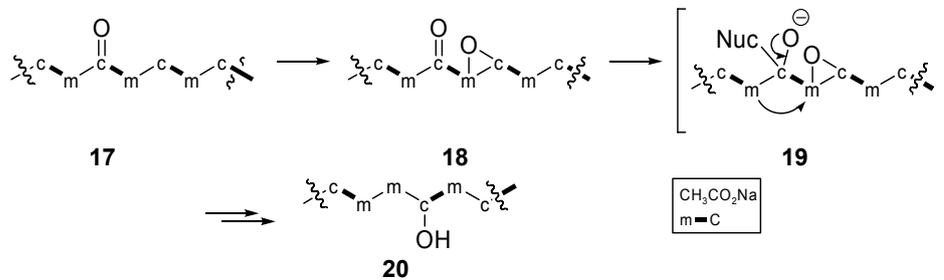
Beweise für einen Mechanismus, der diesen Aufbau erklärt, gibt es bislang nicht, obgleich Ansätze hierfür existieren.

So postulieren WRIGHT *et al.* für die Biosynthese von DTX-4 und Amphidinolid J das Zustandekommen von isolierten Kohlenstoffatomen in einer Polyketidkette über einen dreistufigen Mechanismus.⁵² Sie schlagen vor, dass eine enzymatische Oxidation zu einer α,β -Dicarbonylverbindung führen kann (**13**). Dieser folgt eine FAVORSKII-ähnliche Umlagerung (**14**), ein Peroxid-Angriff (**15**) sowie eine darauf folgende Cyclopropan-Fragmentierung mit Kohlendioxidfreisetzung, welches zur Bildung von isolierten Kohlenstoffatomen aus Methylgruppen (**m**) aus Acetateinheiten führt (**16**).



Schema 1-1 Erklärungsansatz zur Entstehung von isolierten Kohlenstoffatomen nach WRIGHT *et al.*

Ein anderer Ansatz wird von RAWLINGS vorgeschlagen.⁵³ Er führt das Zustandekommen von isolierten Kohlenstoffeinheiten in der Biosynthese darauf zurück, dass der Angriff eines Hydroperoxid- bzw. Enzym-Nucleophils an ein α,β -Epoxyketon (**18**) zu einer Serie von TIFFENEAU-DEMJANOV-Umlagerungen mit Verlust des ursprünglichen Carbonyl-Kohlenstoffatoms führt (**20**).



Schema 1-2 Erklärungsansatz zur Entstehung von isolierten Kohlenstoffatomen nach RAWLINGS.

Experimentelle Beweise für einen der beiden Erklärungsversuche gibt es bislang aber nicht. Für das weitere Verständnis der außergewöhnlichen Biosynthese ist die Aufklärung der Polyketid-Synthese des Dinoflagellaten *Amphidinium* sp. notwendig. Dieses wird jedoch dadurch erschwert, dass Dinoflagellaten über ein sehr großes Genom verfügen.⁴

2. Aufgabenstellung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte die Totalsynthese des marinen Naturstoffs Amphidinolid H2 (**8**) bearbeitet werden (Abbildung 2-1).

Macrolid **8** wurde von KOBAYASHI *et al.* im Jahre 2002 aus dem Dinoflagellaten *Amphidinium* sp. isoliert und stellt aufgrund seiner hohen Cytotoxizität und seiner strukturellen Komplexität ein attraktives Syntheseziel dar.

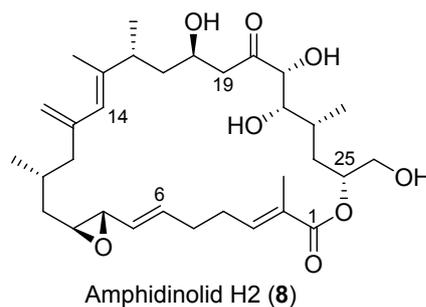


Abbildung 2-1 Chemische Struktur von Amphidinolid H2 (**8**).

Zu Beginn der Arbeiten war es zunächst erforderlich, eine Retrosynthese zu entwerfen, die einen schnellen und effizienten Zugang zu funktionalisierten Fragmenten ausgehend von wohlfeilen Ausgangsmaterialien bietet, deren konvergente Kupplung gegen Ende der Synthese zum Naturstoff **8** führen sollte.

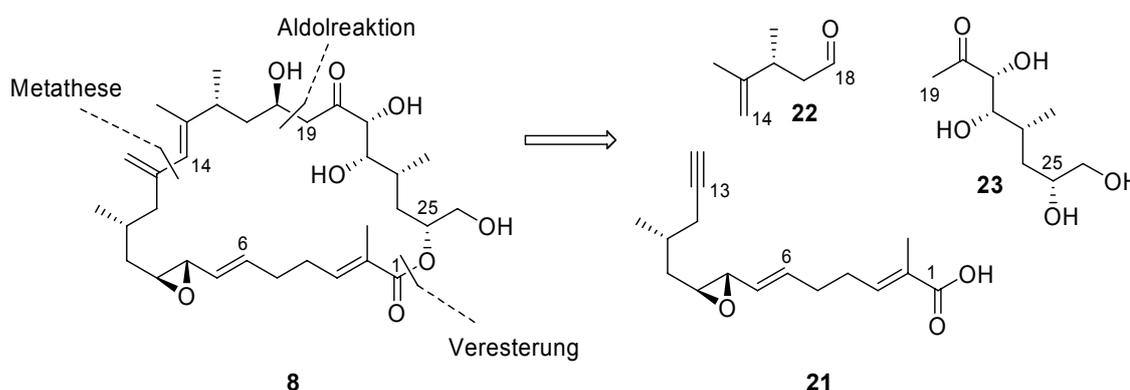
Dabei war es das Anliegen, die retrosynthetische Analyse so zu wählen, dass sie die Darstellung von Derivaten sowie anderer Vertreter der Naturstoffklasse der Amphidinolide zulässt.

Bei der Auswahl der verwendeten Syntheseschritte stand im Vordergrund, hoch stereoselektive Reaktionsschritte zu verwenden, wobei auf den Einsatz von chiralen Auxiliaren möglichst verzichtet werden und die Selektivität vor allem durch Substratinduktion bzw. durch chirale Liganden in katalytischen Mengen erreicht werden sollte.

Um die zu kuppelnden Fragmente in größeren Mengen zu erhalten, sollte eine Syntheseroute ausgehend von Startmaterialien aus dem *chiral pool* evaluiert werden, wobei die Synthesebemühungen an der nördlichen Hemisphäre von Amphidinolid H2 (**8**) begonnen werden sollten.

3. Retrosynthese von Amphidinolid H2 (8)

Unser retrosynthetischer Ansatz wurde so gewählt, dass er zum Aufbau des Macrolids **8** eine möglichst konvergente Synthese ermöglicht. Daher wurde Amphidinolid H2 (**8**) in die drei Hauptfragmente **21**, **22** und **23** zerlegt (Schema 3-1).



Schema 3-1 Retrosynthetische Zerlegung von Amphidinolid H2 (**8**) in drei Fragmente.

Die Kupplung der Fragmente **22** und **23** soll über eine Aldolreaktion, die der Fragmente **23** und **21** durch eine Veresterung erzielt werden. Zur Verknüpfung von Fragment **22** mit Fragment **21** soll eine Enin-Metathese eingesetzt werden, die gleichzeitig eine Möglichkeit zum Ringschluss bietet.

Diese Herangehensweise ermöglicht den effizienten Aufbau hochfunktionalisierter Bausteine und deren Kupplung gegen Ende der Syntheseroute. Zudem eröffnet dieser Ansatz durch Austausch von Fragmenten einen leichten Zugang zu anderen Vertretern der Klasse der Amphidinolide (*vide infra*).

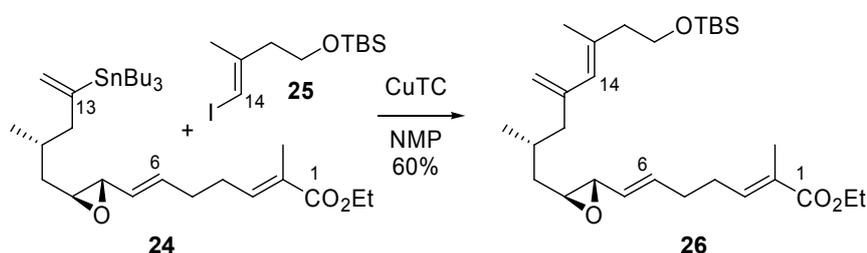
Da sich Amphidinolid H2 (**8**) insbesondere an den Stereozentren C16 und C18 von anderen Vertretern der Amphidinolide unterscheidet, kann beispielsweise der Einsatz von sich von **22** unterscheidender Aldehyde in der Acetat-Aldolreaktion eine Reihe weiterer Amphidinolide zugänglich machen. Von Bedeutung ist dabei die selektive Steuerung der Aldolreaktion.

Aufgrund der strukturellen Eigenschaften der Amphidinolide und in Hinblick auf ihre biologische Aktivität sind in den vergangenen Jahren eine Vielzahl von Fragmenten, aber auch Totalsynthesen von Amphidinoliden publiziert worden.^{54,4} Im Folgenden sollen Arbeiten zur Synthese von Amphidinoliden diskutiert werden, die Möglichkeiten zur Knüpfung der drei oben gezeigten Fragmente darstellen.

3.1 Bekannte Synthesearbeiten zur Darstellung des 1,3-Diensystems

Das 1,3-Diensystem ist ein charakteristischer Bestandteil verschiedener Amphidinolide, daher sind zu dessen Aufbau mehrere Ansätze mit unterschiedlichen Schnitten bekannt.

PATTENDEN *et al.* realisierten den 1,3-Dien-Aufbau zur Synthese von Amphidinolid B (**1**) im Jahre 2000 mittels einer intermolekularen STILLE-Kupplung zwischen dem Vinylstannan **24** und dem Modell-Vinyliodid **25** (Schema 3-2).³¹ Das Kupplungsprodukt **26** wurde jedoch nicht unter klassischen Bedingungen mit Palladiumkatalyse erhalten. Stattdessen führte die Kupplung nach LIEBESKIND⁵⁵ in Gegenwart von Kupfer(I)-thiophen-2-carboxylat in akzeptabler Ausbeute zum Produkt **26**.



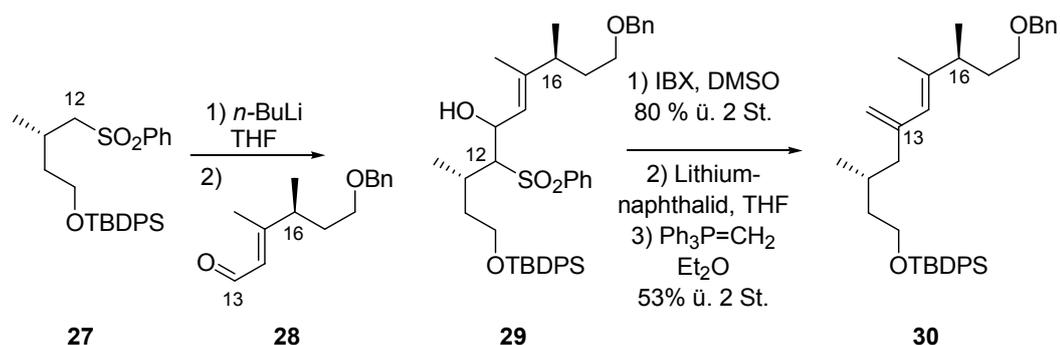
Schema 3-2 Intermolekulare STILLE-Kupplung zum Aufbau des 1,3-Diensystems von PATTENDEN *et al.*

Eine STILLE-Kupplung mit einem dem Naturstoff entsprechenden Iodid wurde dagegen nicht berichtet. Der Versuch einer intramolekularen Variante als Ringschluss war nicht erfolgreich.³¹

Bereits ein Jahr zuvor berichteten CHAKRABORTY *et al.* von einer erfolgreichen STILLE-Kupplung zweier kleinerer Bausteine unter Palladiumkatalyse zum Aufbau des 1,3-Diensystems des C8-C18-Fragments von Amphidinolid B (**1**), welches in 60% Ausbeute gelang.²⁴

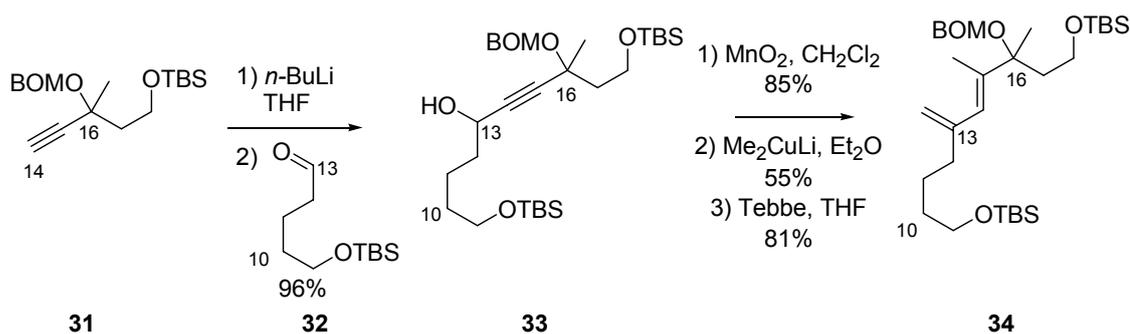
Im Jahre 1998 publizierte die gleiche Arbeitsgruppe ihre erfolgreichen Kupplungs-bemühungen zwischen dem Sulfon **27** und dem Aldehyd **28** auf dem Weg zur Totalsynthese von Amphidinolid G (**7**), H (**6**) und L (Schema 3-3).¹⁸ Der retrosynthetische Schnitt liegt hier zwischen C12 und C13.

Der Kupplung der beiden Fragmente zu Verbindung **29** folgten die Oxidation des Allylalkohols, Entfernung des Sulfons mit Lithiumnaphthalid und anschließende WITTIG-Reaktion zur Generierung der *exo*-Methylengruppe des Diens **30**.



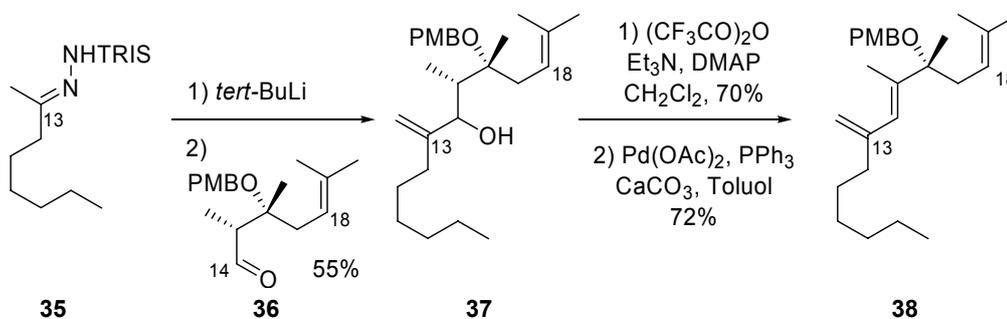
Schema 3-3 Aufbau des 1,3-Diensystems nach CHAKRABORTY *et al.* unter Verwendung des Sulfons 27.

Eine andere Strategie verfolgten NISHIYAMA *et al.* in ihren Synthesebemühungen zu Amphidinolid B (**1**).²⁹ Die Arbeitsgruppe verwendete eine Reaktionssequenz aus Addition des deprotonierten Alkins **31** an den Aldehyd **32**, Oxidation des erzeugten Propargylalkohols **33** und anschließender MICHAEL-Addition eines Methylcuprats zum α,β -ungesättigten Methylketon (Schema 3-4). Die Reaktionssequenz wurde durch eine TEBBE-Methylierung abgeschlossen, welches Verbindung **34** lieferte.



Schema 3-4 Aufbau des 1,3-Diensystems nach NISHIYAMA *et al.* durch Alkin-Addition an den Aldehyd 32.

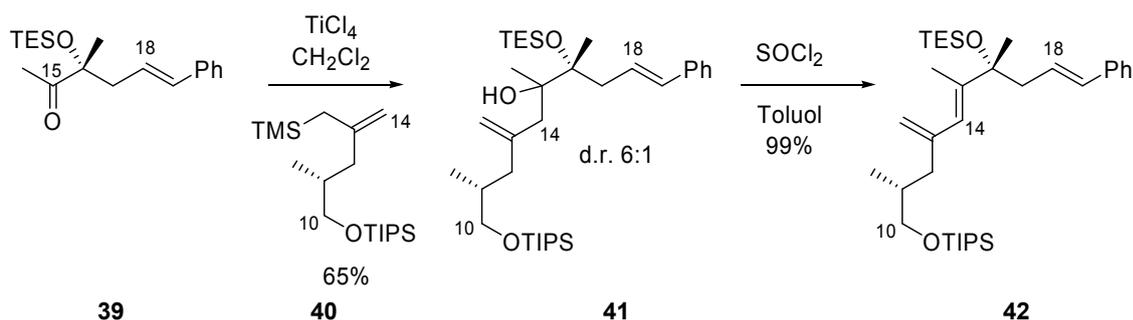
Auch MYLES *et al.* beschränkten sich bei ihren Arbeiten zu Amphidinoliden des B-Typs auf Kupplungsstudien an einem Modellsystem (Schema 3-5).²⁵



Schema 3-5 Aufbau des 1,3-Diensystems nach MYLES *et al.* unter Verwendung eines Vinylanions.

In diesen Arbeiten wurde nach SHAPIRO^{56,57} ein Vinylanion aus dem Hydrazone **35** durch Umsetzung mit *tert*-Butyllithium generiert und an den Aldehyd **36** addiert. Überführung des Kupplungsprodukts **37** in das Trifluoracetat und Eliminierung unter HAUSER-Bedingungen lieferten das gewünschte 1,3-Diensystem in Verbindung **38**.

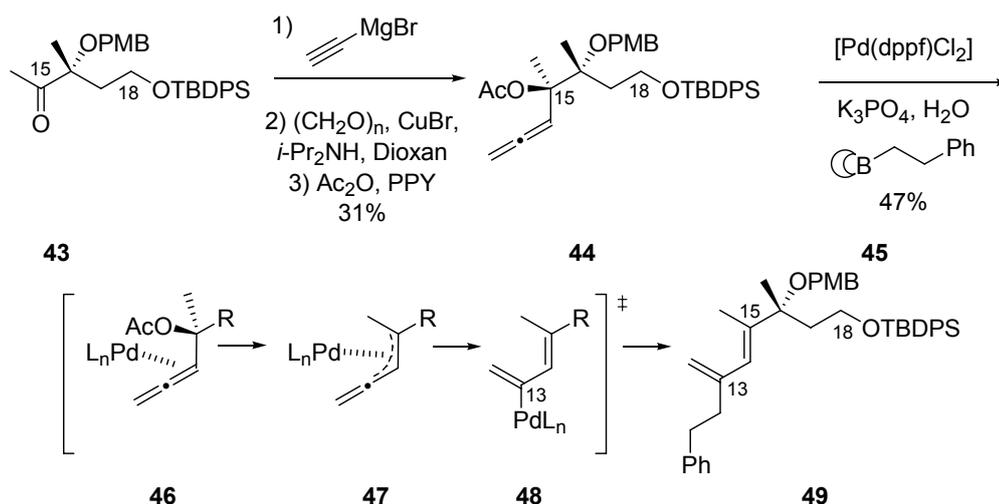
Eine alternative Variante zum Aufbau des konjugierten 1,3-Diensystems von Amphidinolid B1 (**1**) wurde kürzlich veröffentlicht, wobei der retrosynthetische Schnitt zwischen C14 und C15 liegt. CARTER *et al.* zeigten, dass die Addition des Allylsilans **40** an das Methylketon **39** unter Zugabe von Titan-tetrachlorid als Lewisäure in befriedigender Ausbeute gelang (Schema 3-6).³⁶



Schema 3-6 Aufbau des 1,3-Diensystems nach CARTER *et al.* unter Verwendung eines Allylsilans.

Anschließende Dehydratisierung des Kupplungsprodukts **41** unter Verwendung von Thionylchlorid lieferte das gewünschte 1,3-Diensystem in Verbindung **42**.

Den stereoselektiven Aufbau des 1,3-Diensystems erreichten kürzlich auch CREWS *et al.* durch eine Palladium-vermittelte Kupplung eines Allenylacetats mit einem Alkylboran.³⁵ Hierfür verwendeten sie das Allenylacetat **44** (Schema 3-7). Dessen Synthese begann mit einer Chelat-kontrollierten Addition von Ethynylmagnesiumbromid an Methylketon **43**. Dieses lieferte den tertiären Alkohol (d.r. 9:1), welcher durch Umsetzung mit Paraformaldehyd, Kupfer(I)bromid und Di-isopropylamin zum Allenylalkohol homologisiert und anschließend zum Allenylacetat **44** umgesetzt wurde. Im Folgenden konnte das Allenylacetat **44** mit Palladium zu der (π -Allyl)-Palladiumspezies **47** umgesetzt werden, die selektiv mit der Modell-Boralkylverbindung **45** in 47% Ausbeute zu **49** gekuppelt werden konnte.



Schema 3-7 Palladium-vermittelte Kupplung eines Allenylacetats mit einem Alkylboran zum Aufbau des 1,3-Diensystems nach Crews et al.

In diesen Arbeiten wurde zudem berichtet, dass alternativ aus dem Allenylacetat **44** das zu **48** korrespondierende C13-Vinyliodid stereoselektiv in 96% Ausbeute zugänglich war und anschließend mit Alkylboranen in einer SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion gekuppelt werden konnte.

3.2 Enin-Ringschluss-Metathese zur Darstellung des 1,3-Diensystems

Die in Kapitel 3.1 dargestellten publizierten Methoden zum Aufbau des 1,3-Diensystems verlaufen alle intermolekular.

Unser retrosynthetischer Ansatz sieht dagegen primär vor, die Bindungsknüpfung zwischen C13 und C14 als Macrolid-Ringschluss zu nutzen. Dieses soll durch eine Enin-Ringschluss-Metathese erreicht werden.

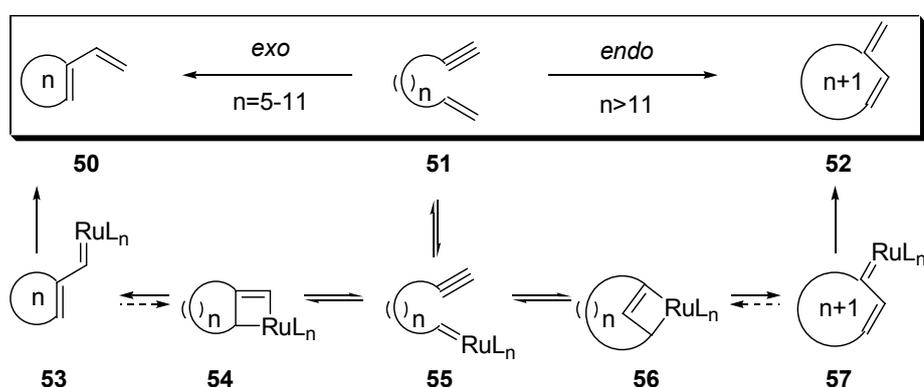
Die intensive Erforschung des Gebiets der Metathese hatte einen enormen Einfluss auf synthetische Arbeiten der letzten zwei Dekaden. Insbesondere die Einführung der weitgehend luft- und feuchtigkeitsunempfindlichen Ruthenium-Katalysatoren von GRUBBS hat den Einsatz der Metathese stark vereinfacht. So sind Ringschluss-, Ringöffnungs- und Kreuzmetathesen zwischen Alkenen heute zu einer Selbstverständlichkeit in der organischen Synthese geworden.⁵⁸⁻⁶⁴

Zudem sind insbesondere in den letzten Jahren auf dem Gebiet der selektiven Enin-Metathese enorme Fortschritte erreicht worden.⁶⁵⁻⁶⁹ Bei Enin-Ringschluss-Metathesen ist jedoch anders als bei der Metathese zweier Alkene die Möglichkeit der Bildung zweier Regioisomere zu beachten.

Die Arbeiten von LEE *et al.* haben erheblich zum Verständnis der beobachteten Selektivitäten beigetragen.⁷⁰ LEE *et al.* postulieren, dass die Enin-Ringschluss-Metathese mechanistisch derart abläuft, dass analog dem CHAUVIN-Mechanismus⁷¹ zuerst aus dem Alken **51** das Rutheniumcarben **55** gebildet wird (Schema 3-8). Mit dieser Herangehensweise widersprachen LEE *et al.* den bisherigen Annahmen, dass zuerst die Dreifachbindung reagiert.⁷²

In Abhängigkeit von der Kettenlänge n zwischen der Alken- und der Alkin-Funktionalität werden aus dem Carben **55** durch [2+2]-Cycloaddition die Ruthenacyclobuten-Intermediate **54** bzw. **56** gebildet.

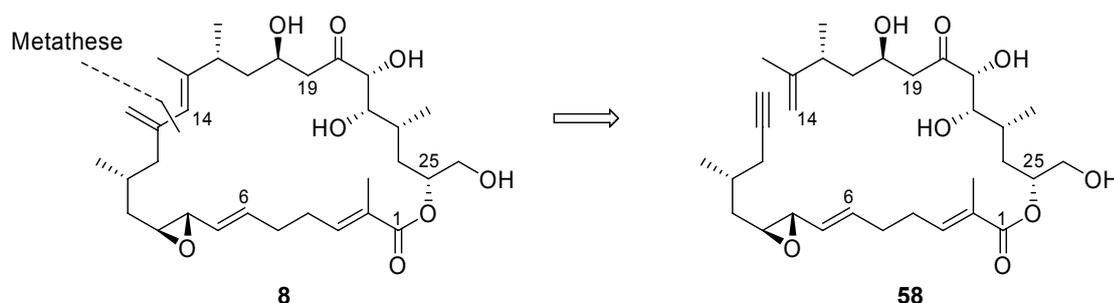
Nach anschließender [2+2]-Cycloreversion werden die beiden Rutheniumcarbene **53** und **57** gebildet, aus denen abschließend die konjugierten Produkte **50** bzw. **52** entstehen.



Schema 3-8 Postulierter Mechanismus zur Enin-Ringschluss-Metathese nach LEE *et al.*

Aus dem Ruthenacyclobuten **54**, welches sich bei einer Kettenlänge von $n = 5-11$ bildet, entsteht so die Verbindung **50** mit einer exocyclischen n -Propenyl-Einheit (*exo*-Produkt). Kettenlängen von $n > 11$ führen bevorzugt über das Ruthenacyclobuten **56** zum Macrocyclus **52** mit einer *exo*-Methyleneinheit (*endo*-Produkt.).

Amphidinolid H2 (**8**) ist ein 26-gliedriges Macrolid. Daher sollte der Einsatz eines Cyclisierungsvorläufers wie **58** in einer Enin-Ringschluss-Metathese bevorzugt zur Bildung des *endo*-Produkts mit einer exocyclischen Methyleneinheit an C13 führen (Schema 3-9).



Schema 3-9 Enin-Ringschlussmetathese zum Aufbau des Macrolids Amphidinolid H2 (**8**).

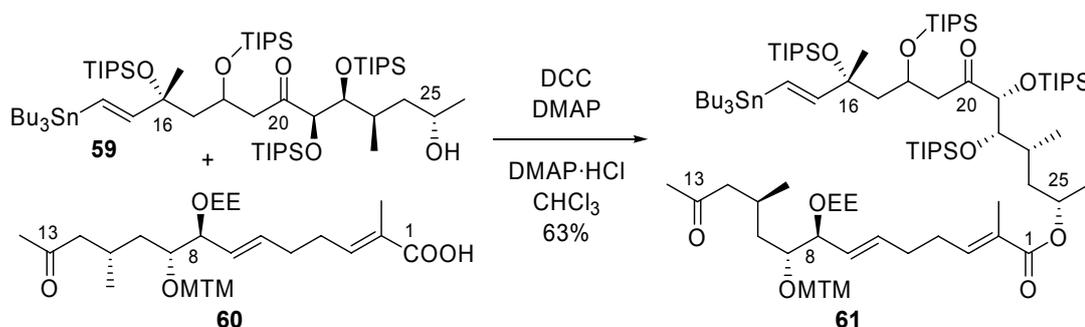
Eine Kreuzmetathese aus Alkin und Alken führt im Allgemeinen ebenfalls selektiv zum *endo*-Produkt, so dass auch eine intermolekulare Variante zur Kupplung des Alkins **21** und des Alkens **22** denkbar ist.

3.3 Bekannte Synthesearbeiten zur Veresterung / Macrolactonisierung

Die Veresterung zwischen dem Alkohol **23** und der Säure **21** soll in unseren Syntheseuntersuchungen als intermolekulare Variante eingesetzt werden. Eine intramolekulare Variante als Macrolactonisierung sollte jedoch alternativ ebenfalls möglich sein. Auch dieser retrosynthetische Schnitt zwischen C1 und der C25-Hydroxyfunktion ermöglicht den Einsatz von Epimeren und so die Synthese anderer Vertreter der Amphidinolide. So eröffnet die Veresterung zwischen der C26-Hydroxyfunktion und C1-Carboxylgruppe den Zugang zu den G-Typ-Amphidinoliden.

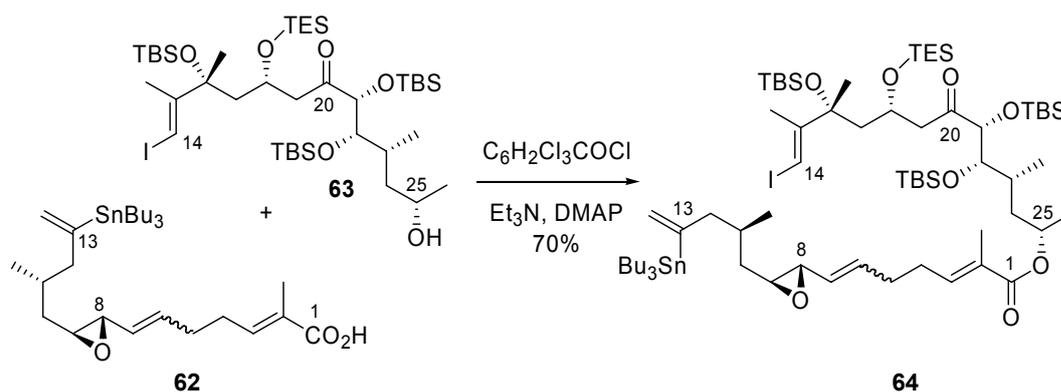
Dieser retrosynthetische Schnitt wurde in einigen Syntheseuntersuchungen verschiedener Amphidinolide getätigt und unterschiedliche Fragmente erfolgreich gekuppelt. Diese sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden.

KOBAYASHI *et al.* berichteten bei Syntheseuntersuchungen zu Amphidinolid B (**1**) von einer erfolgreichen Veresterung des Alkohols **59** mit der Säure **60** nach KECK zu Ester **61** (Schema 3-10).⁴



Schema 3-10 Intermolekulare KECK-Acetylierung nach KOBAYASHI *et al.*

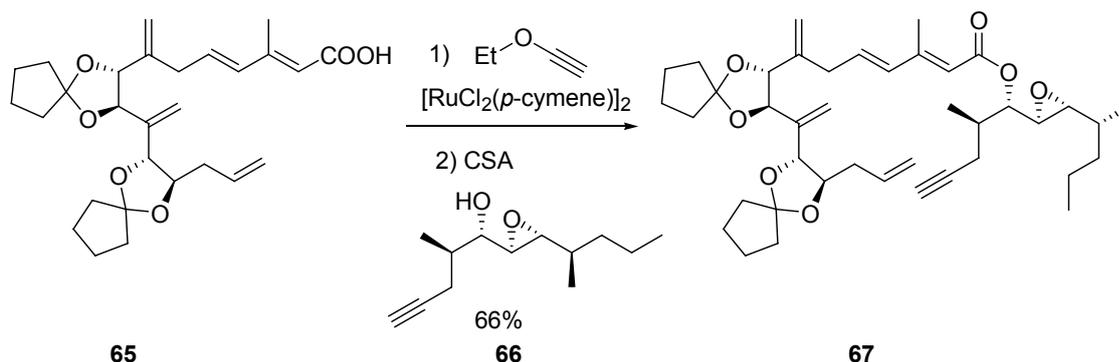
PATTENDEN *et al.* wählten als intermolekulare Variante der Veresterung für Syntheseuntersuchungen zu Amphidinolid B (**1**) erfolgreich YAMAGUCHI-Bedingungen zur Kupplung des Alkohols **63** mit der Säure **62** zu Ester **64** (Schema 3-11).³¹



Schema 3-11 Intermolekulare YAMAGUCHI-Veresterung in der Synthese von PATTENDEN *et al.*

Eine intramolekulare YAMAGUCHI-Veresterung gelang GHOSH *et al.* für den Ringschluss zur Totalsynthese von Amphidinolid T1.⁷³

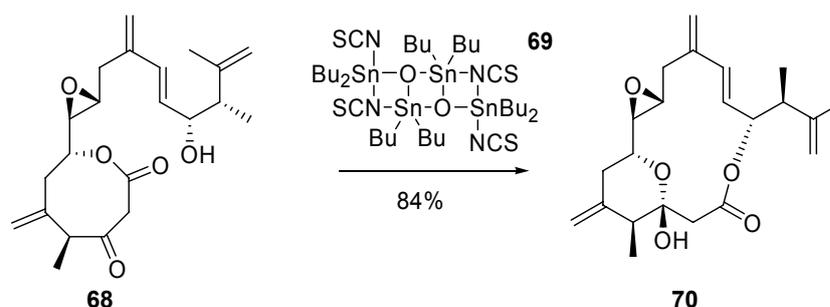
TROST *et al.* veresterten nach einer Methode von KITA die zwei Fragmente **65** und **66** zu dem Cyclisierungsvorläufer **67** (Schema 3-12), welchen sie anschließend erfolgreich durch eine Ruthenium-katalysierte Alken-Alkin-Kupplung zum geschützten Macrolacton von Amphidinolid A umsetzten.⁷⁴



Schema 3-12 Intermolekulare KITA-Veresterung in der Totalsynthese von Amphidinolid A von TROST *et al.*

Da es sich bei der Methode nach KITA um eine Veresterung unter neutralen Bedingungen handelt,⁷⁵ erlaubt sie den Einsatz des α -Hydroxy-Epoxids **66**. Dass die Veresterungsmethode nach KITA sich auch für Macrolactonisierungen an hoch funktionalisierten Vorläufern eignet, zeigten TROST *et al.* in einer kürzlich erschienenen Publikation.⁷⁶

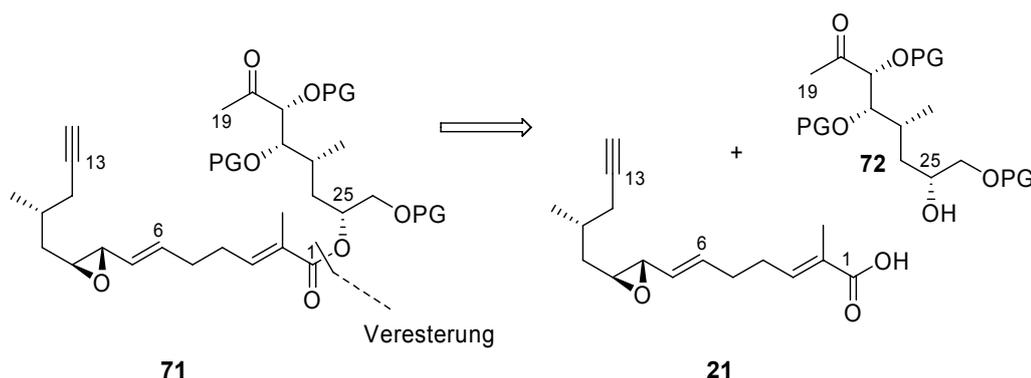
Der gleichen Arbeitsgruppe gelang im Jahre 2004 mit der Synthese von Amphidinolid P (**70**) erneut eine Totalsynthese eines Vertreters der Amphidinolide. Hierbei führte eine intramolekulare Umesterung durch den Einsatz von OTERAS Katalysator **69**^{77,78} von dem 8-Ringlacton **68** zu dem 13-Ringlacton Amphidinolid P (**70**) (Schema 3-13).⁷⁹ Auch diese Umsetzung gelang in Gegenwart eines Epoxids.



Schema 3-13 *Letzter Schritt der Totalsynthese von Amphidinolid P (70) durch Umesterung von TROST et al.*

MALECZKA *et al.* setzten in ihrer Totalsynthese von Amphidinolid A eine MITSUNOBU-Veresterung ein, die unter Inversion der Konfiguration stattfand und ebenso in Gegenwart eines Epoxids mit guten Ausbeuten gelang.⁸⁰

Bei unserem Syntheseansatz sollen nach erfolgter Synthese der Säure **21** und des hoch oxygenierten, selektiv geschützten Fragments **72** unterschiedliche Veresterungsmethoden zwischen der C25-Hydroxygruppe und der C1-Carbonsäure evaluiert werden (Schema 3-14).



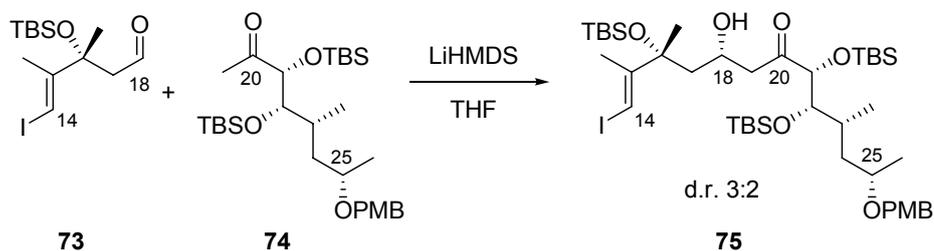
Schema 3-14 *Geplante Veresterung zwischen Carbonsäure 21 und Alkohol 72.*

3.4 Bekannte Synthesearbeiten zur Acetat-Aldolreaktion zur C18,C19-Knüpfung

Der dritte retrosynthetische Schnitt zwischen C18 und C19, welcher in synthetischer Richtung zu der Aldolreaktion eines Methylketons führt, war zu Beginn unserer Arbeiten studiert worden.

PATTENDEN *et al.* berichteten bereits im Jahre 1998 von einer Acetat-Aldolreaktion im Rahmen von Syntheseuntersuchungen zu Amphidinolid B (**1**), jedoch unter Verwendung eines β -Hydroxyaldehyds. Diese zusätzliche Funktionalität kann einen starken Einfluss auf die beobachtete Stereoselektivität ausüben,^{81,82} so dass diese Ergebnisse nicht ohne Weiteres

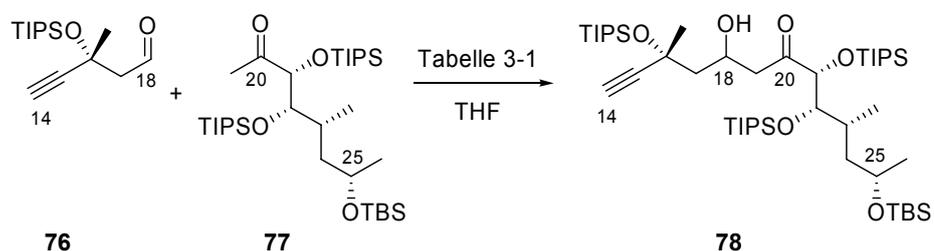
auf unser System zu übertragen sind. PATTENDEN *et al.* berichteten hier bei der Aldolreaktion zwischen Aldehyd **73** und Methylketon **74** zum Aldol-Addukt **75** von einer beobachteten Stereoselektivität von 3:2, jedoch ohne die Angabe einer Ausbeute (Schema 3-15).²¹



Schema 3-15 Acetat-Aldolreaktion von PATTENDEN *et al.* in der Synthese zu Amphidinolid B (**1**).

Bereits ein Jahr zuvor veröffentlichten CHAKRABORTY *et al.* eine analoge Acetat-Aldolreaktion, jedoch unter Verwendung anderer Schutzgruppen und mit einem terminalen Alkin anstelle eines Vinyljodids.¹⁶ Die Verwendung von Natrium-hexamethyldisilazid führte ebenfalls zu einem C18-Epimerenverhältnis von 3:2, auch ohne die Angabe einer Ausbeute.

Die ersten detaillierten Angaben zu dieser Art der Kupplung wurden von KOBAYASHI *et al.* publiziert (Schema 3-16).²⁷



Schema 3-16 Untersuchungen zur Acetat-Aldolreaktion von KOBAYASHI *et al.*

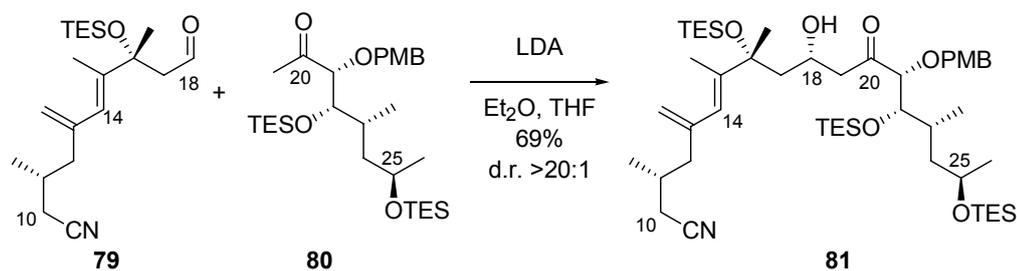
Auch hier sind die erreichten Diastereoselektivitäten bei der Reaktion von Aldehyd **76** und Methylketon **77** nicht befriedigend, und auch die Ausbeuten des Produkts **78** sind nur moderat (Tabelle 3-1, Einträge 1-3).

Tabelle 3-1 Untersuchungen zur Acetat-Aldolreaktion von KOBAYASHI *et al.*

| Nr. | Base | Ausbeute (18 <i>S</i>)-78 | Ausbeute (18 <i>R</i>)-78 |
|-----|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | KHMDS | 30% | 20% |
| 2 | NaHMDS | 25% | 27% |
| 3 | LiHMDS, ZnCl ₂ | 9% | 26% |

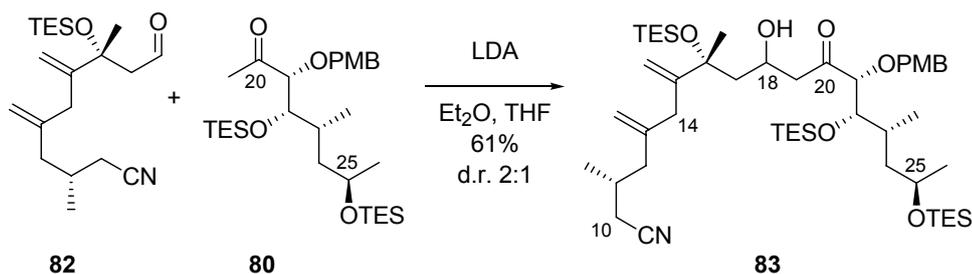
Die jüngst publizierten Ergebnisse von CARTER *et al.* zu einer Acetat-Aldolreaktion auf dem Weg zur Totalsynthese von Amphidinolid B1 (**1**) zeigen hingegen eine große Effizienz und eine sehr hohe Selektivität.³⁶ CARTER *et al.* beobachteten bei der Addition des Lithiumenolats

des Methylketons **80** an den Aldehyd **79** die Bildung nur eines Diastereomers des Aldol-Addukts **81** (Schema 3-17).



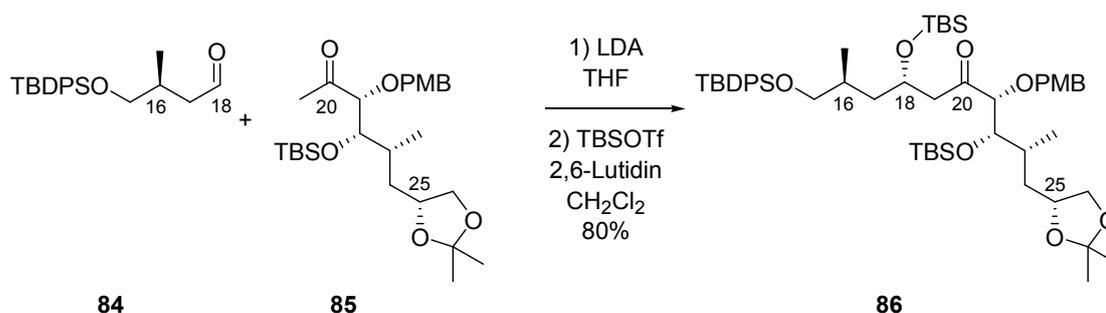
Schema 3-17 Diastereoselektive Acetat-Aldolreaktion von CARTER *et al.*

Als Begründung für die beobachtete hohe Stereoselektivität führten sie die *p*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe an der C21-Hydroxygruppe an. Diese ermögliche im Gegensatz zu den Silylschutzgruppen bei KOBAYASHI *et al.* und PATTENDEN *et al.* eine Chelatisierung im Enolat. Die Verwendung des Aldehyds **82** mit einem nicht-konjugiertem 1,4-Diensystem führte jedoch unter den gleichen Bedingungen zu einer Diastereoselektivität von nur 2:1 (Schema 3-18).



Schema 3-18 Acetat-Aldolreaktion zwischen Aldehyd **82** und Keton **80** von CARTER *et al.*

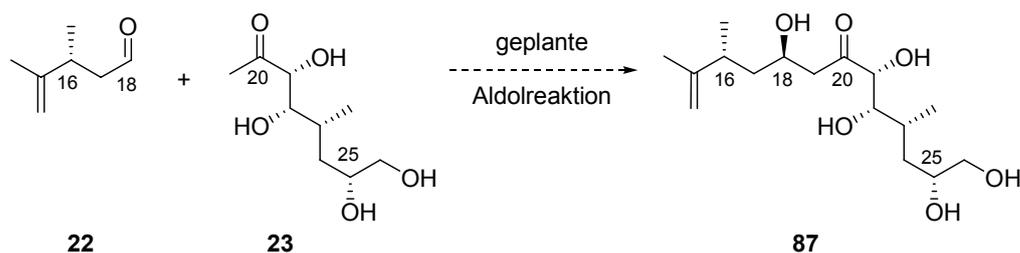
Die ersten Arbeiten im Zusammenhang mit der Synthese von Amphidinoliden des H-Typs, also ohne eine C-16-Hydroxy-Substitution, publizierten CHAKRABORTY *et al.* bereits 1998.¹⁹ Die Umsetzung des Methylketons **85** mit Aldehyd **84** ergab das Aldol-Addukt **86** als einziges Diastereomer in sehr guten Ausbeuten (Schema 3-19).



Schema 3-19 Acetat-Aldolreaktion in der Synthese zu Amphidinolid H (**6**) von CHAKRABORTY *et al.*

Als Begründung für die beobachtete Stereoselektivität wurde in dieser Arbeit die Anwesenheit der β -ständigen C16-Methylgruppe des Aldehyds **84** genannt. Der Verweis auf die Literatur an dieser Stelle ist jedoch in unseren Augen ungenügend. So berichten EVANS *et al.* in den zitierten Arbeiten, dass eine 1,3-Induktion der Stereochemie nur in Anwesenheit einer Sauerstoffunktionalität auftritt und zu hohen Diastereoselektivitäten führt. Die 1,3-Induktion einer Methylgruppe fällt hingegen sehr moderat aus.^{81,83}

In unseren Syntheseuntersuchungen soll eine Aldolreaktion zwischen Aldehyd **22** und Methylketon **23** insbesondere in Hinblick auf die Stereoselektivität untersucht werden (Schema 3-20).



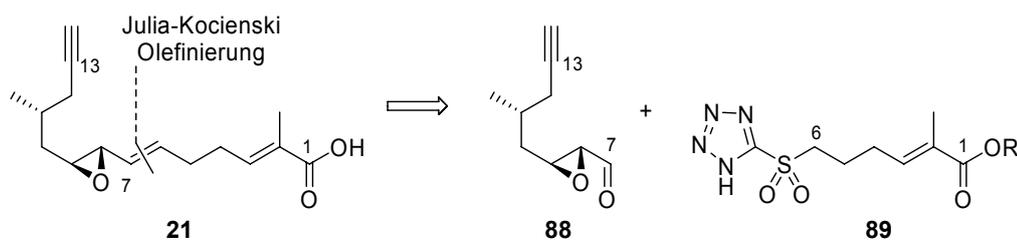
Schema 3-20 Geplante diastereoselektive Acetat-Aldolreaktion zur Totalsynthese von Amphidinolid H2 (**8**).

Stammt die Induktion des stereochemischen Verlaufs der Reaktion von dem Methylketon-Fragment, so würde die von CHAKRABORTY *et al.* beobachtete C18,C21-*syn*-Selektivität in unserer Reaktion zum falschen Diastereomer führen. In diesem Fall soll die intrinsische Stereoinduktion durch die Verwendung von chiralen Lewisäuren in einer MUKAIYAMA-Aldolreaktion bzw. von chiralen Substituenten in einer Bor-Aldolreaktion übersteuert werden.

3.5 Retrosynthese und Synthese des südlichen Teils von Amphidinolid H2 (**8**)

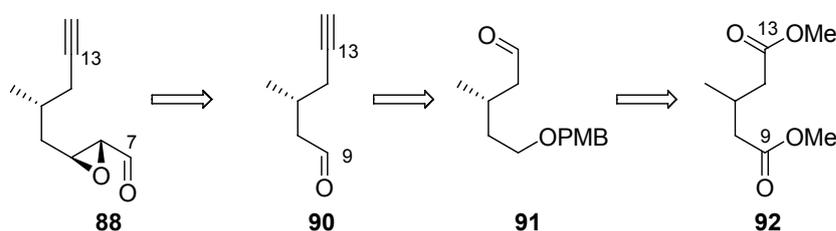
In diesem Kapitel soll die Retrosynthese und Synthese des südlichen Fragments **21** dargestellt werden. Diese Arbeiten wurden von ULRIKE JANNSEN durchgeführt.⁸⁴ Die Ergebnisse werden in diesem Abschnitt zusammengefasst dargestellt.

Das Fragment **21** soll konvergent in zwei Bausteine zerlegt werden. Die Verknüpfung der beiden Verbindungen **88** und **89** ist mittels einer diastereoselektiven JULIA-KOCIENSKI-Olefinierung zum Aufbau der C6-C7-*E*-Doppelbindung geplant (Schema 3-21).



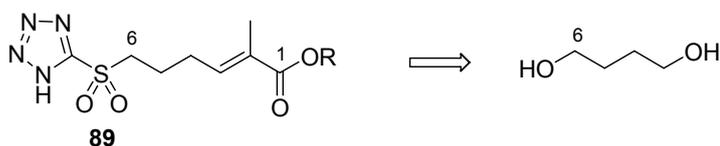
Schema 3-21 Geplante JULIA-KOCIENSKI-Reaktion zum Aufbau der südlichen Hemsphäre von Amphidinolid H2 (**8**).

Der Epoxyaldehyd **88** sollte aus Aldehyd **90** hergestellt werden (Schema 3-22). Dieser wurde auf Hydroxyaldehyd **91** zurückgeführt, der wiederum leicht ausgehend von *meso*-3-Methylglutarsäuredimethylester (**92**) erhältlich wäre.



Schema 3-22 Retrosynthetische Analyse von Aldehyd **88**.

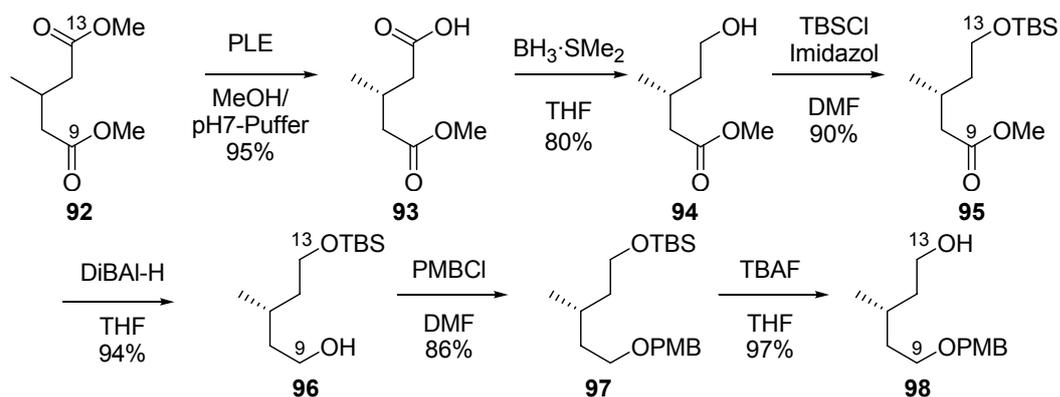
Das Sulfon **89** hingegen sollte in wenigen Schritten aus 1,4-Butandiol darstellbar sein (Schema 3-23).



Schema 3-23 Retrosynthetische Zerlegung von Sulfon **89**.

3.5.1 Synthese der Bausteine **88** und **89** und deren Kupplung

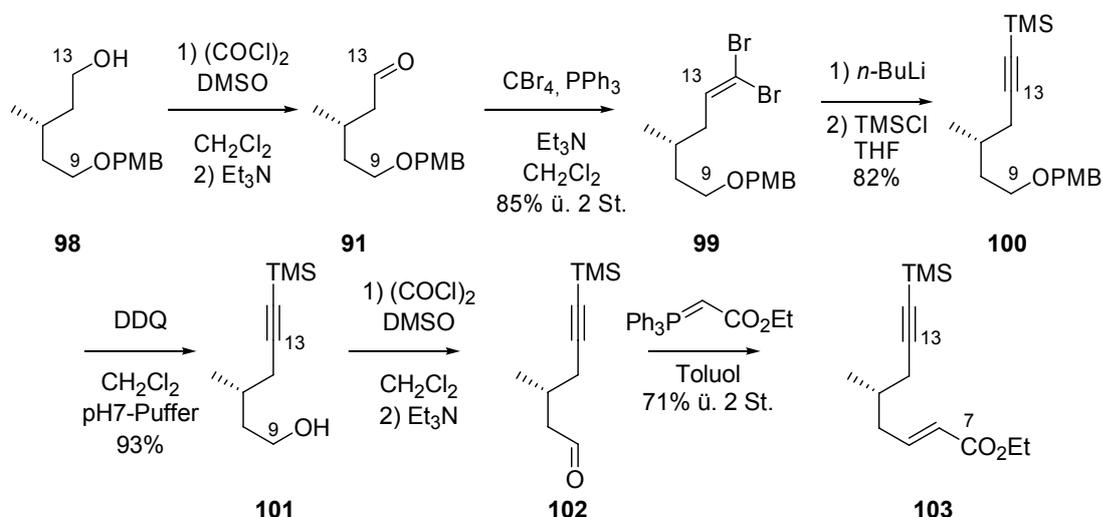
Zur Synthese des Epoxyaldehyds **88** wurde 3-Methylglutarsäuredimethylester (**92**) mit Schweineleberesterase (PLE) zu Verbindung **93** einfach verseift (Schema 3-24). Mit dieser Methode ist es möglich, die *meso*-Verbindung **92** effizient und hoch selektiv zu desymmetrisieren.⁸⁵ Durch selektive Reduktion der Carbonsäure-Funktionalität mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex wurde der Hydroxyester **94** erzeugt. Der Schützung des Alkohols als *tert*-Butyldimethylsilylether **95** folgte die Reduktion des Methylesters zum Alkohol **96**.



Schema 3-24 Synthetische Arbeiten von *ULRIKE JANNSEN* zur Darstellung von Alkohol **98**.

Die beiden folgenden Schutzgruppenmanipulationen beinhalteten die Schützung des freien Alkohols als *p*-Methoxybenzylether **97** und Spaltung des *tert*-Butyldimethylsilylethers zu Verbindung **98**.

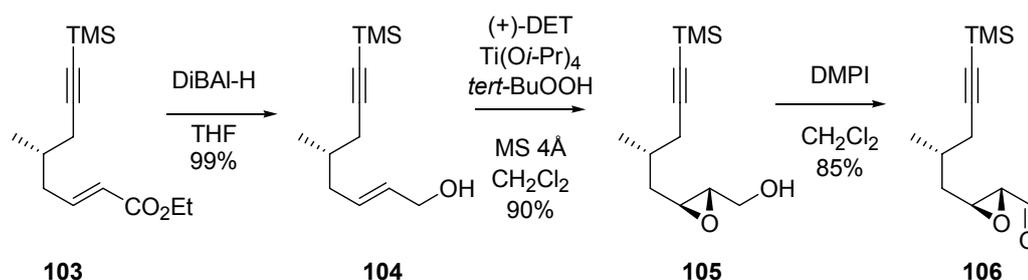
Nach Oxidation zum Aldehyd **91** wurde nach dem COREY-FUCHS-Protokoll aus der entsprechenden Dibromspezies **99** durch Umsetzung mit *n*-Butyllithium das Acetylid generiert, welches danach mit Chlortrimethylsilan abgefangen werden konnte (**100**) (Schema 3-25).



Schema 3-25 Synthetische Arbeiten von *ULRIKE JANNSEN* zur Darstellung von Ester **103**.

Nach oxidativer Spaltung des *p*-Methoxybenzylethers mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon wurde der Alkohol **101** zum korrespondierenden Aldehyd **102** oxidiert. Anschließende WITTIG-Reaktion mit Ethyl-(triphenylphosphoranyliden)-acetat lieferte den α,β -ungesättigten Ester **103**.

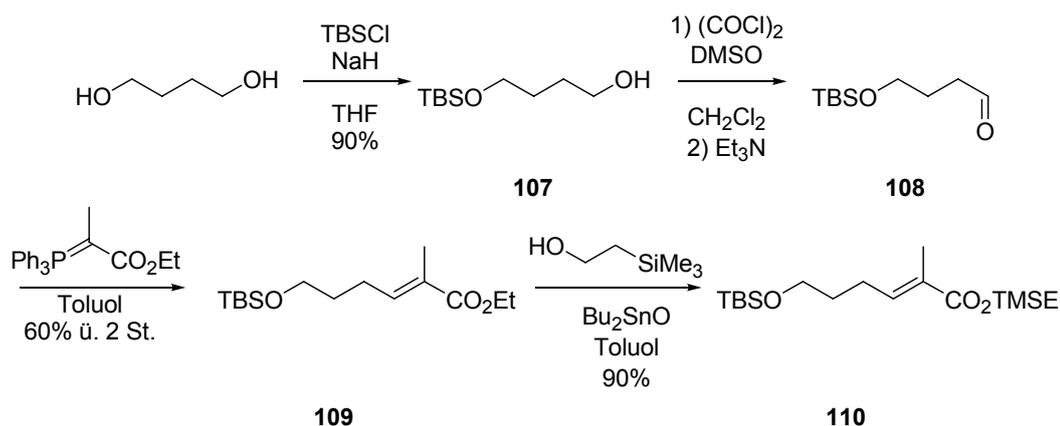
Der Reduktion zum Allylalkohol **104** folgte eine asymmetrische Epoxidierung nach SHARPLESS zum Epoxyalkohol **105**.⁸⁶ Dieser wurde nach DESS und MARTIN^{87,88} zum Epoxyaldehyd **106** oxidiert (Schema 3-26).



Schema 3-26 Synthetische Arbeiten von *ULRIKE JANNSEN* zur Darstellung von Aldehyd **106**.

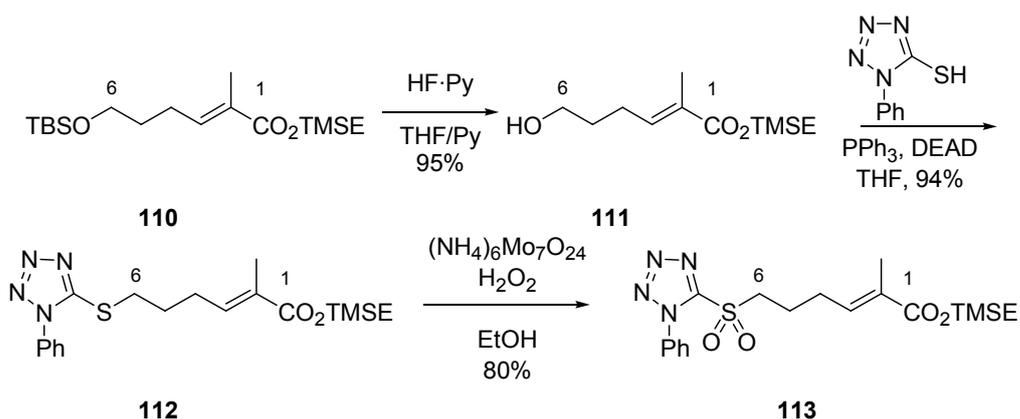
Synthesebaustein **106** stand somit in einer Ausbeute von 19% über 15 Stufen zur Verfügung.⁸⁴ Für die anschließende JULIA-KOCIENSKI-Olefinierung wurde nun Sulfon **89** benötigt.

Hierzu wurde 1,4-Butandiol zum mono-*tert*-Butyldimethylsilylether **107** umgesetzt (Schema 3-27). Anschließend wurde nach SWERN der Aldehyd **108** generiert, welcher in einer WITTIG-Reaktion mit Ethyl-2-(triphenylphosphoranyliden)-propionat zum α,β -ungesättigten Ester **109** umgesetzt wurde.



Schema 3-27 Synthetische Arbeiten von *ULRIKE JANNSEN* zur Darstellung von Verbindung **110**.

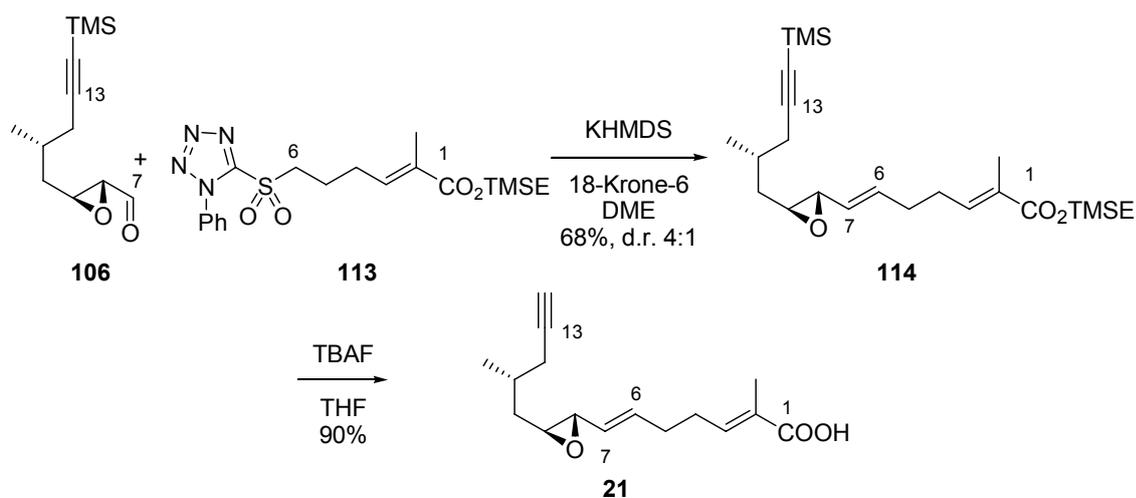
Intensive, aber leider erfolglose Bem\u00fchungen, den Ethylester im sp\u00e4teren Stadium der Synthese zu verseifen, machten es an dieser Stelle notwendig, Verbindung **109** zum entsprechenden Trimethylsilylethylether **110** umzusetzen. Der *tert*-Butyldimethylsilylether **110** wurde anschlie\u00dfend gespalten und der generierte Alkohol **111** unter MITSUNOBU-Bedingungen mit 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol zum Sulfid **112** umgesetzt (Schema 3-28). Schlie\u00dflich erfolgte die Oxidation zum Sulfon **113**, welches somit in 35% Ausbeute \u00fcber sieben Stufen zur Verf\u00fcgung stand.



Schema 3-28 Synthetische Arbeiten von *ULRIKE JANSEN* zur Darstellung von Sulfon **113**.

Im Folgenden wurden die Synthesebausteine **106** und **113** in einer *JULIA-KOCIENSKI*-Olefinierung miteinander gekuppelt.

Erhebliche Optimierungsarbeit konnte die Diastereoselektivität dieser Reaktion auf 4:1 für das gewünschte *E*-Alken **114** bei einer Ausbeute von 68% steigern (Schema 3-29). Im Zuge der anschließenden Spaltung des Trimethylsilylethylesters zur freien Säure **21** wurde gleichzeitig das terminale Alkin freigesetzt.

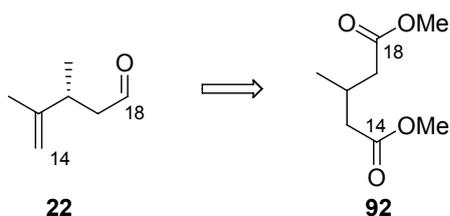


Schema 3-29 *JULIA-KOCIENSKI*-Kupplung des Sulfons **113** mit Aldehyd **106**.

Somit stand die voll funktionalisierte Südhälfte **21** von Amphidinolid H2 (**8**) zur Verfügung.

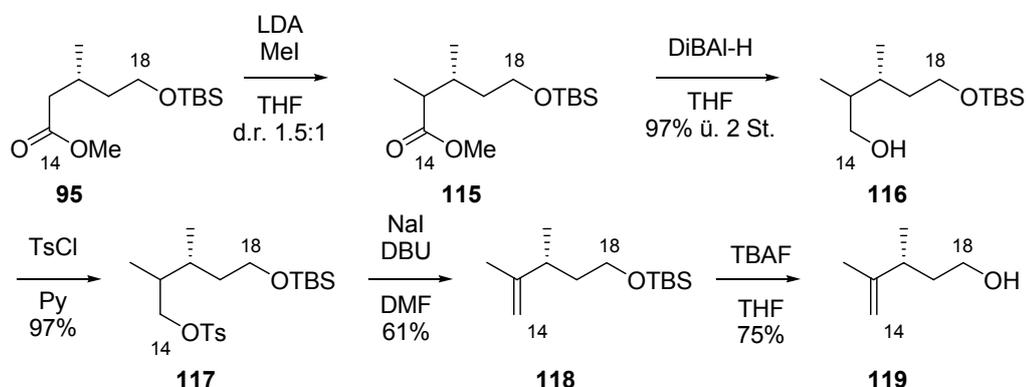
3.6 Retrosynthese und Synthese des Aldehyds **22**

Die Darstellung des C14-C18 Bausteins **22** und somit des kleinsten der drei Hauptfragmente für die Darstellung von Amphidinolid H2 (**8**) sollte ebenfalls ausgehend von 3-Methylglutarsäuredimethylester (**92**) erreicht werden (Schema 3-30).



Schema 3-30 Retrosynthetische Zerlegung von Aldehyd **22**.

Hierzu wurde Syntheseintermediat **95** (siehe Schema 3-24) in α -Position zur Carbonylgruppe des Esters zu Verbindung **115** methyliert (Schema 3-31). Der Reduktion des Methylesters zum Alkohol **116** mit Di-isobutylaluminiumhydrid folgte die Umsetzung zum *p*-Toluolsulfonat **117**. Anschließend gelang die Eliminierung des *p*-Toluolsulfonats zum Alken **118**. Spaltung des Silylethers lieferte den freien Alkohol in Verbindung **119**.



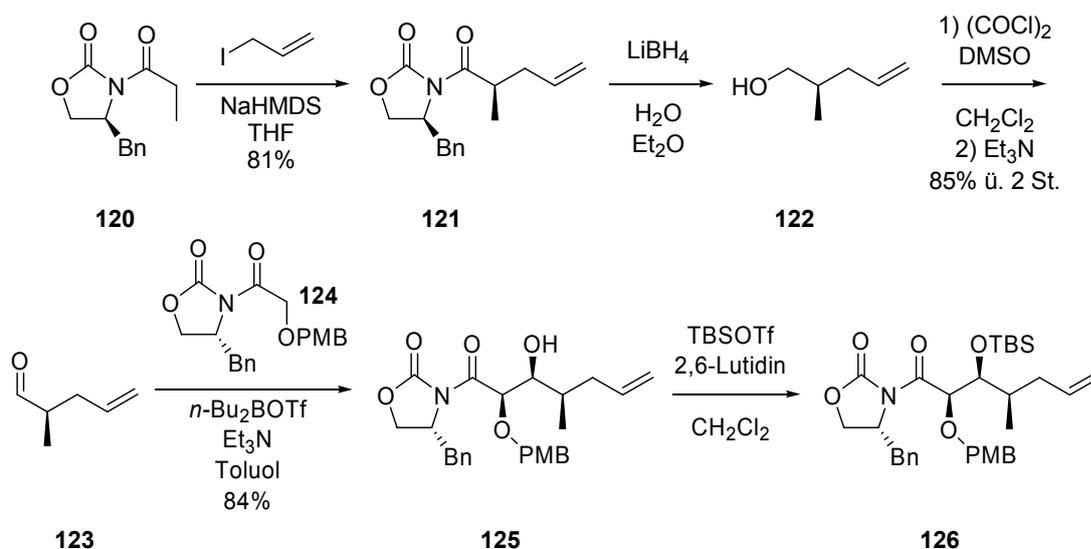
Schema 3-31 Synthetische Arbeiten von *ULRIKE JANNSEN* zur Darstellung von Alkohol **119**.

Somit war der direkte Vorläufer des Aldehyds **22** ausgehend von Methyl ester **95** in fünf Stufen mit einer Ausbeute von 43% zugänglich.⁸⁴

3.7 Retrosynthetische Überlegungen für Fragment **23**

Für die Darstellung des Fragments **23** gab es zu Beginn unserer Arbeiten zur Totalsynthese von Amphidinolid H2 (**8**) bereits eine literaturbekannte Synthese zu einem geschützten Fragment **85** von CHAKRABORTY *et al.* aus dem Jahre 1998.¹⁹ Diese Synthese soll im Folgenden kurz dargestellt werden, bevor unsere retrosynthetischen Überlegungen zum Fragment **23** diskutiert werden.

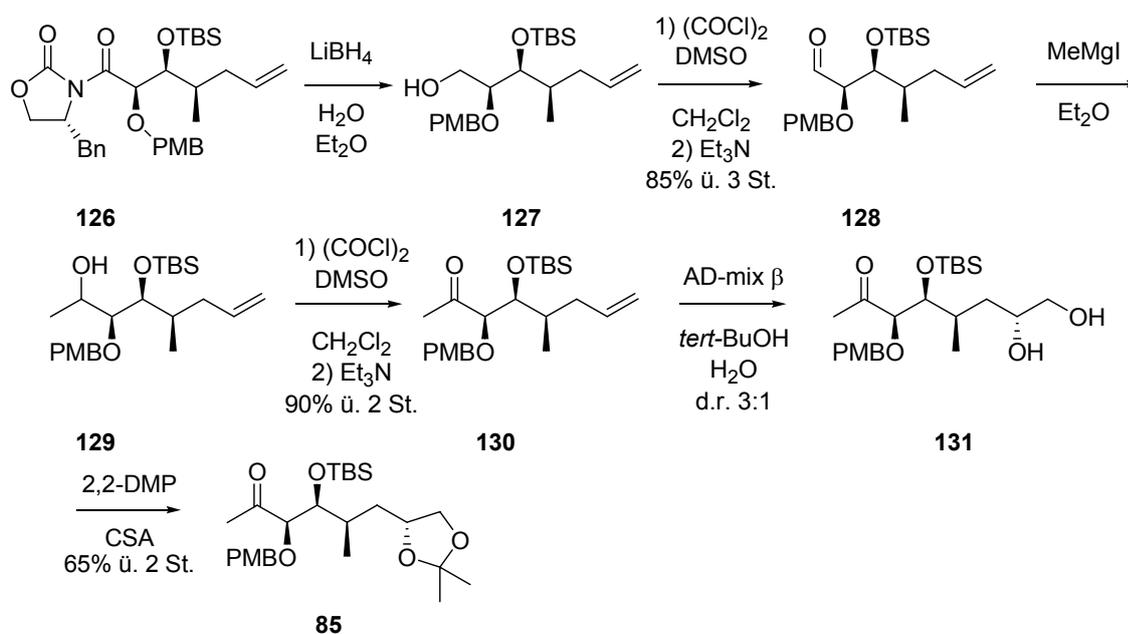
Die Synthese begann mit einer diastereoselektiven EVANS-Alkylierung zwischen dem kommerziell erhältlichen Propionat **120** und Allyliodid zum Baustein **121** (Schema 3-32). Anschließend reduktive Abspaltung des Auxiliars mit Lithiumborhydrid lieferte den Alkohol **122**, welcher unter SWERN-Bedingungen zum Aldehyd **123** oxidiert wurde.



Schema 3-32 Synthese von Verbindung **126** für die Synthese von Amphidinolid **H** (**6**) nach CHAKRABORTY *et al.*

Darauf folgte eine diastereoselektive EVANS-Aldolreaktion zwischen dem generierten Aldehyd **123** und dem Baustein **124** zu Verbindung **125**. Anschließend wurde der Alkohol als *tert*-Butyldimethylsilylether **126** geschützt.

Das chirale Auxiliar wurde unter Einsatz von Lithiumborhydrid reaktiv entfernt, so dass der Alkohol **127** erhalten wurde (Schema 3-33). Die Oxidation des Alkohols nach SWERN lieferte den Aldehyd **128**. Aus diesem Aldehyd wurde nun durch Addition von Methylmagnesiumiodid der sekundäre Alkohol **129** generiert, welcher im Anschluss nach SWERN zum Methylketon **131** oxidiert wurde.



Schema 3-33 Synthese von Verbindung **85** für die Synthese von Amphidinolid **H** (**6**) nach CHAKRABORTY *et al.*

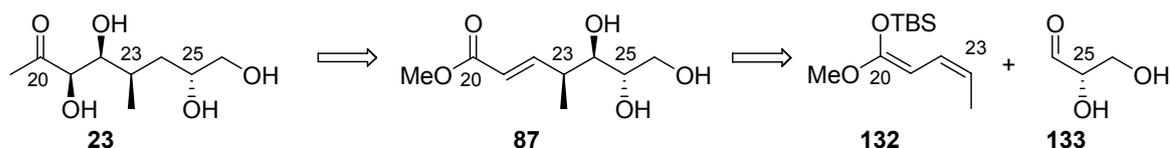
Die beiden letzten Stufen bilden die asymmetrische Dihydroxylierung der Doppelbindung nach SHARPLESS (d.r. 3:1) und Schützung des generierten vicinalen Diols **131** zum Acetonid **85**.

Somit steht laut Autoren eine 11-stufige Synthesemöglichkeit zur Verfügung, um Methylketon **85** darzustellen.

Unser retrosynthetischer Ansatz sah hingegen vor, in der Synthese möglichst auf chirale Auxiliare zu verzichten und das benötigte Methylketon durch Substrat-kontrollierte Selektivitäten aufzubauen. Zudem sollte das Kohlenstoffgerüst über eine in unserem Arbeitskreis entwickelte vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion aufgebaut werden.⁸⁹

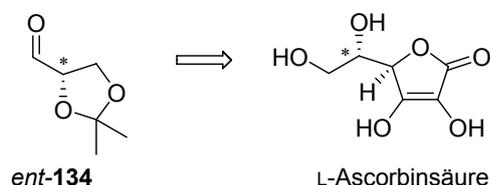
Als retrosynthetischer Ansatz wurde das Tetraol **23** auf den α,β -ungesättigten Ester **87** zurückgeführt, der sich leicht in die zwei Bausteine **132** und **133** zerlegen lässt (Schema 3-34).

Hierbei sollte die Verknüpfung dieser beiden Bausteine mittels einer substratkontrollierten, diastereoselektiven vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion (VMAR) geschehen.



Schema 3-34 Retrosynthetische Zerlegung des hoch oxygenierten Fragments **23**.

Diese in unserem Arbeitskreis mitentwickelte Methode⁸⁹⁻⁹² der vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion sollte in einem Schritt das C20-C26-Kohlenstoffgrundgerüst aufbauen. Die Reaktion eignet sich hier in besonderem Maße, da das leicht zugängliche Ketenacetal **132** bereits literaturbekannt ist⁸⁹ und L-Glyceraldehyd (**133**) in der Acetonid-geschützten Form (*ent*-**134**) aus dem *chiral pool* ausgehend von L-Ascorbinsäure erhältlich ist (Schema 3-5).^{93,94}



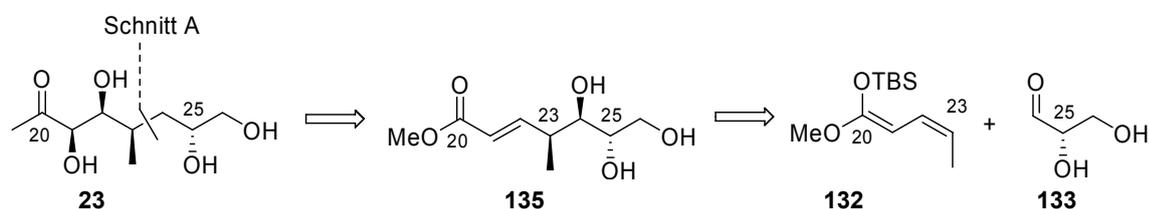
Schema 3-35 Retrosynthetische Zurückführung des geschützten Aldehyds *ent*-**134** auf L-Ascorbinsäure (Vitamin C).

Aus ersten Untersuchungen zur Stereochemie bei der Addition des vinylogen Ketenacetals **132** an unterschiedliche Aldehyde wurde ersichtlich,⁸⁹ dass die beiden neu etablierten Stereozentren an C23 und C24 eine *syn*-Verknüpfung aufweisen. Dieses sollte auch für die Addition an Aldehyd **133** angenommen werden.

Zudem muss die relative Stereochemie zwischen C24 und C25 betrachtet werden. Eine C24,C25-*anti*-Verknüpfung wäre das Resultat einer Reaktion unter polarer FELKIN-ANH-Kontrolle, eine C24,C25-*syn*-Verknüpfung hingegen das einer chelatkontrollierten Reaktion.⁹⁵⁻⁹⁸

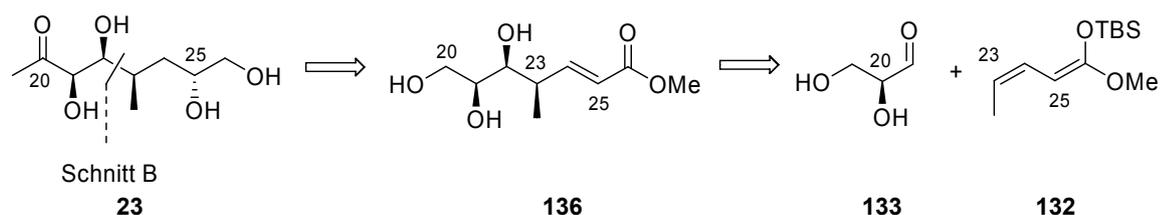
Der besondere Reiz unserer Retrosynthese besteht darin, dass beide Kontrollen in der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion zum gewünschten Produkt **23** führen können. Dies soll in den beiden folgenden Schemata verdeutlicht werden.

Ist das Ergebnis der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion das FELKIN-ANH-Produkt **135** (Schnitt A), so besteht die weitere Reaktionssequenz aus Umwandlung des C20-Methylesters in das entsprechende Methylketon, stereoselektiver Dihydroxylierung der C21-C22-Doppelbindung und Defunktionalisierung an C24 (Schema 3-36).



Schema 3-36 Mögliche Darstellung des Fragments **23** aus dem FELKIN-ANH-Produkt **135** der VMAR.

Wäre das Ergebnis der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion das *anti*-FELKIN-ANH-Produkt (Schnitt B), so bestünde die weitere Reaktionssequenz aus Reduktion des C26-Methylesters zum entsprechenden Alkohol, Umwandlung des C20-Alkohols zum Methylketon und stereoselektiver Epoxidierung der C24,C25-Doppelbindung mit anschließender regio-selektiver Öffnung zum 1,2-Diol (Schema 3-37).



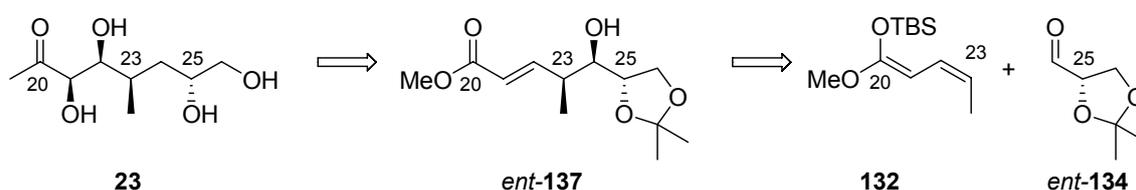
Schema 3-37 Mögliche Darstellung des Fragments **23** aus dem Produkt **136**.

4. Synthetische Arbeiten zu Amphidinolid H2 (8)

4.1 Vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion

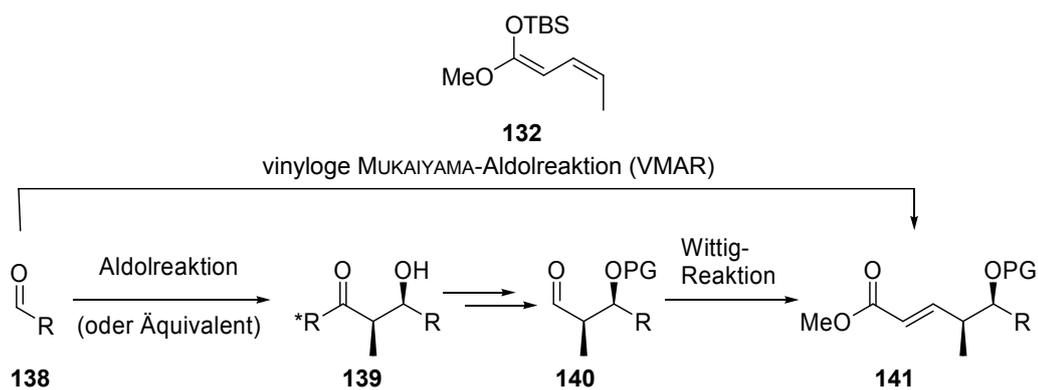
Wie in Kapitel 3.7 (Schema 3-34) dargelegt, war als Schlüsselschritt in der Synthese des hoch oxygenierten Fragments **23** eine vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion geplant.

Diese Reaktion sollte es ermöglichen, den α,β -ungesättigten Ester *ent*-**137** einstufig aus Aldehyd *ent*-**134** darzustellen (Schema 4-1). Somit stellt diese Reaktion eine effiziente Möglichkeit dar, klassische Reaktionssequenzen zu ersetzen.



Schema 4-1 Retrosynthetische Zerlegung von Fragment **23**.

Zur Darstellung eines δ -Hydroxy- γ -methyl- α,β -ungesättigten Esters könnte ein traditioneller Zugangsweg aus einer Aldolreaktion oder Aldol-analoger Reaktion bestehen, gefolgt von einer Überführung in einen Aldehyd und anschließender WITTIG-Homologisierung zum gewünschten Ester. Zusätzlich wird eine solche Sequenz durch Schutzgruppenmanipulationen verlängert (Schema 4-2).



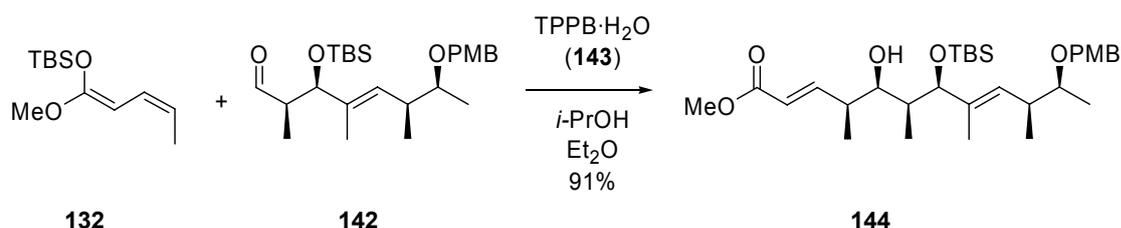
Schema 4-2 Prinzip einer vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion im Vergleich zur klassischen Synthese.

Der Einsatz der vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion verkürzt diese Sequenz effektiv.

Die vinyloge Aldolreaktion wird intensiv von unterschiedlichen Arbeitsgruppen untersucht.⁹⁹⁻¹⁰⁵ Hierbei können sowohl Silylketenacetale als auch unterschiedlich substituierte Dienolate eingesetzt werden.

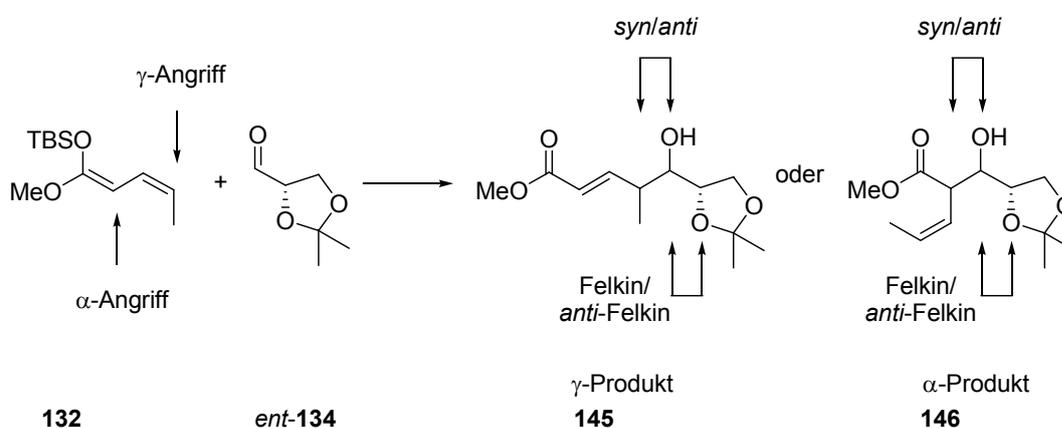
Zu den drei Arbeitskreisen, die die Verwendung von γ -Methyl-substituierten Ketenacetalen bereits publiziert haben, gehört neben den Arbeitsgruppen von DENMARK¹⁰⁶ und CAMPAGNE¹⁰⁷⁻¹¹¹ auch die Arbeitsgruppe von KALESSE.⁸⁹⁻⁹²

Bislang lag das Hauptaugenmerk der Forschungsarbeiten in der Gruppe von KALESSE, abgesehen von der Verwendung von 2-Hydroxypropanal, auf der Anwendung der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion auf α -Methyl-substituierte chirale Aldehyde.⁸⁹ So wurde auf dem Weg zur Totalsynthese von Tedanolid eine vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion zwischen Ketenacetal **132** und Aldehyd **142** effizient und mit hoher Selektivität eingesetzt, welches zum all-*syn*-Produkt **144** führte (Schema 4-3).^{90,92}



Schema 4-3 Vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion auf dem Weg zur Synthese von Tedanolid.

Zur Darstellung von Verbindung *ent*-**137** sollte evaluiert werden, ob selektive Ergebnisse auch mit Aldehyd *ent*-**134** möglich sind. Hierbei sollte sowohl die Regio- als auch die Stereochemie der Reaktion untersucht werden (Schema 4-4).

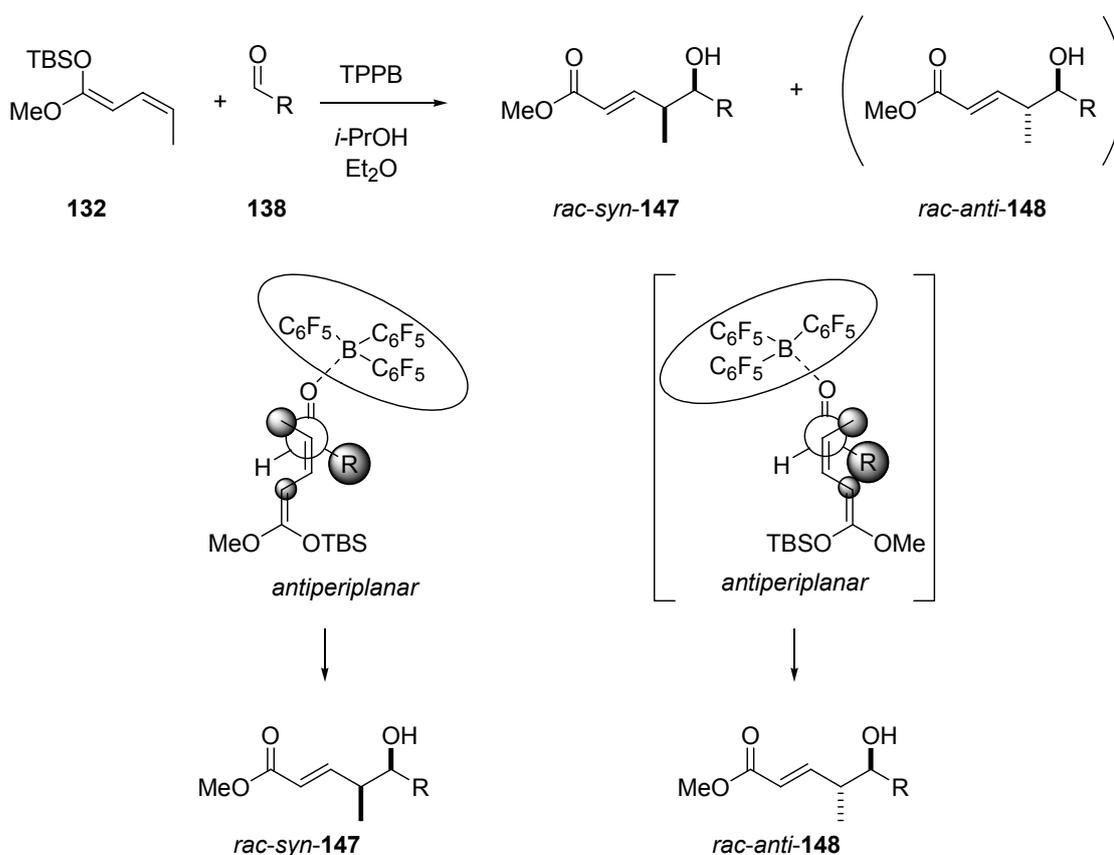


Schema 4-4 Betrachtung der prinzipiell möglichen Produkte einer VMAR.

Da sich die α - und die γ -Position des vinylogenen Ketenacetals **132**, im Gegensatz zu γ -nicht-substituierten, nicht stark in ihrem sterischen Anspruch unterscheiden, kommen beide als Angriffspunkt in Frage. Neben der Regiochemie muss die *syn/anti*-Selektivität der beiden neu etablierten Stereozentren ebenso beachtet werden wie die Kontrolle der facialen Diastereoselektivität bei einem Angriff unter FELKIN-ANH bzw. *anti*-FELKIN-ANH-Kontrolle.⁹⁵⁻⁹⁸ Insgesamt sind somit acht unterschiedliche Verbindungen als Ergebnis der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion von Ketenacetal **132** und Aldehyd *ent*-**134** möglich.

HABFELD und KALESSE konnten in ihren Arbeiten zu α -Methyl-substituierten chiralen Aldehyden zeigen, dass die räumlich anspruchsvolle Lewisäure Tris(pentafluorphenyl)boran (TPPB) in der vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion erfolgreich eingesetzt werden kann, um hoch regio- und stereoselektive Reaktionen zu ermöglichen.⁸⁹ Die Lewisäure verhindert durch ihre Größe während der Koordinierung des Aldehyds einen α -Angriff am Ketenacetal **132** (Schema 4-5).

Weiterhin ist die 3,4-Z-Geometrie des Ketenacetals unabdingbar, die einen postulierten *antiperiplanaren* Angriff des Ketenacetals **132** an den Aldehyd ohne stärkere sterische Wechselwirkungen ermöglicht.⁸⁹ Die *syn/anti*-Selektivität wird durch den sterischen Anspruch der Methylgruppe des Ketenacetals **132** mit dem Aldehydrest R gesteuert.



Schema 4-5 Postulierte Übergangszustände für die VMAR.

Die faciale Diastereoselektivität wird durch die Anwesenheit eines α -ständigen Stereozentrums beeinflusst und führte bei den Untersuchungen hoch selektiv zum FELKIN-ANH-Produkt.

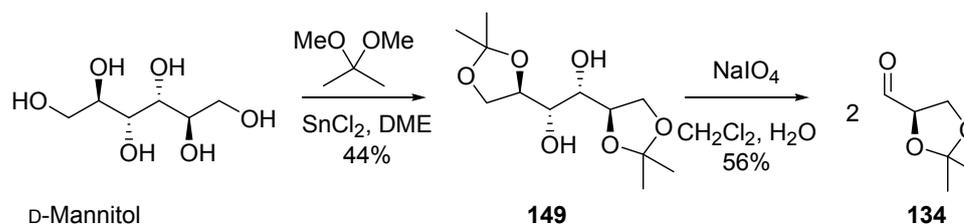
Als weiteres stellten HABFELD und KALESSE fest, dass die Zugabe von Isopropanol bei Verwendung von stöchiometrischen Mengen an Tris(pentafluorphenyl)boran für hohe Selektivitäten essentiell ist. Es wurde postuliert, dass Isopropanol als Scavenger für eine während der Reaktion freigesetzte Siliziumspezies dient, welche einen alternativen und unselektiven Katalysezyklus bewirken kann.⁸⁹

Im Folgenden sollte die Übertragung dieser gut ausgearbeiteten Bedingungen auf den α,β -Dihydroxyaldehyd *ent*-**134** evaluiert werden.

4.1.1 Die vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion mit Aldehyd **134**

Zu Beginn der Syntheseuntersuchungen wurde anstelle des benötigten L-Glyceraldehyds *ent*-**134** dessen Enantiomer, D-Glyceraldehyd **134** verwendet, da dieser leichter und damit kostengünstiger aus dem *chiral pool* erhältlich ist. Nach Optimierung der Syntheseroute zum hoch oxygenierten Fragment **23** sollte dann L-Glyceraldehyd (*ent*-**134**) eingesetzt werden.

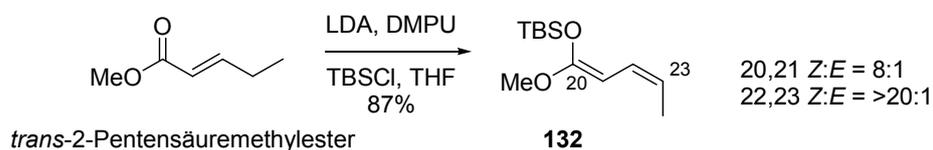
Nach bekanntem Standardverfahren wurde D-Mannitol in das 1,2:5,6-Di-isopropyliden-Acetal **149** überführt und anschließend durch Periodatspaltung in zwei Äquivalente des entsprechend geschützten D-Glyceraldehyds (**134**) überführt (Schema 4-6).¹¹²



Schema 4-6 Darstellung von D-2,3-O-Isopropylidenglyceraldehyd (**134**).

Der Aldehyd **134** wurde stets frisch destilliert, da sich bei den Untersuchungen zur folgenden VMAR herausstellte, dass die Reinheit des Aldehyds **134** für gute Ergebnisse essentiell war. Hierbei zeigte sich, dass bei der Destillation ein Vorlauf notwendig war, um die nachfolgend auftretende schnelle Polymerisation des Aldehyds zu verhindern.¹¹²

Das verwendete Ketenacetal **132** wurde nach einer zuvor in unserem Arbeitskreis optimierten Methode aus *trans*-2-Pentensäuremethylester dargestellt (Schema 4-7).⁸⁹



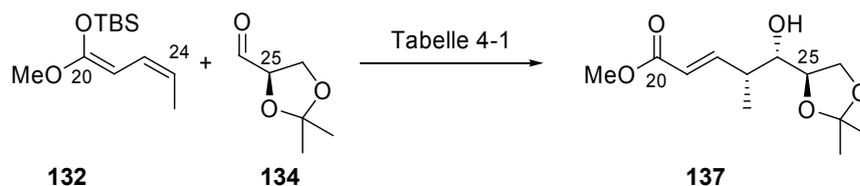
Schema 4-7 Darstellung des Ketenacetals **132** aus *trans*-2-Pentensäuremethylester.

Mit diesen beiden Bausteinen **132** und **134** sollte die vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion unter Verwendung von Tris(pentafluorphenyl)boran (TPPB) untersucht werden.

Aufgrund von Problemen mit der Reproduzierbarkeit der vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion unter Verwendung von TPPB wurden in unserem Arbeitskreis genauere

Untersuchungen vorgenommen.^{113,92} Diese ergaben, dass es sich bei kommerziell erhältlichem TPPB oftmals um eine Mischung aus TPPB, seinem Mono- und seinem Dihydrat handelt. Die Verwendung von Tris(pentafluorphenyl)boran-Monohydrat (**143**)¹¹⁴ in der Reaktion von Ketenacetal **132** und Aldehyd **134** führte zu reproduzierbaren Ergebnissen. Verbindung **143** ist leicht nach einer literaturbekannten Methode aus Tris(pentafluorphenyl)boran darstellbar.¹¹⁴

Es stellte sich bei diesen Untersuchungen heraus, dass bereits katalytische Mengen an **143** ausreichen, um gute Ergebnisse zu erzielen (Schema 4-8).



Schema 4-8 Diastereoselektive VMAR von Ketenacetal **132** und *D*-Glyceraldehyd **134**.

In Tabelle 4-1 sind die Versuche zur Optimierung der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion zwischen Ketenacetal **132** und Aldehyd **134** unter Verwendung von TPPB·H₂O (**143**) als Lewisäure zusammengefasst.

Eine Verkürzung der Zugabezeit der Ketenacetal **132**-Isopropanolmischung auf eine Stunde ging ebenso mit Ausbeutesteigerungen einher wie die Erhöhung der Temperatur auf -50°C (Einträge 1 und 2). Bei noch schnellerer Zugabe verschlechterten sich jedoch die Ausbeuten deutlich (Eintrag 3).

Tabelle 4-1 Vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion mit *D*-Glyceraldehyd **134**.

| Nr. | 132/ eq | <i>i</i> -PrOH/ eq | Zeit/ min | TPPB·H ₂ O/ eq | Temp/ °C | Ausbeute | d.r. ^a |
|-----|------------|-----------------------|--------------|------------------------------|-------------|------------------|-------------------|
| 1 | 2 | 1.1 | 180 | 0.1 | -78 | 34% | 0:1:10:1 |
| 2 | 2 | 1.1 | 60 | 0.1 | -50 | 75% | 0:1:14:1 |
| 3 | 2 | 1.1 | 30 | 0.1 | -50 | 45% | 0:1:13:2 |
| 4 | 2 | 1.1 | 60 | 0.05 | -50 | 65% | 0:1:15:1 |
| 5 | 2 | 1.1 | 60 | 0.02 | -50 | 67% | 0:1:10:1 |
| 6 | 1.2 | 0.7 | 40 | 0.02 | -50 | 62% | 0:1:14:2 |
| 7 | 1.2 | 0.7 | 40 | 0.01 | -50 | 63% | 0:1:12:1 |
| 8 | 1.2 | 0.7 | 40 | 0.01 | -50→RT | 75% ^b | 0:1:13:1 |
| 9 | 1.2 | 0.7 | 40 | 0.01 | -50→RT | 63% ^c | 0:1:14:1 |

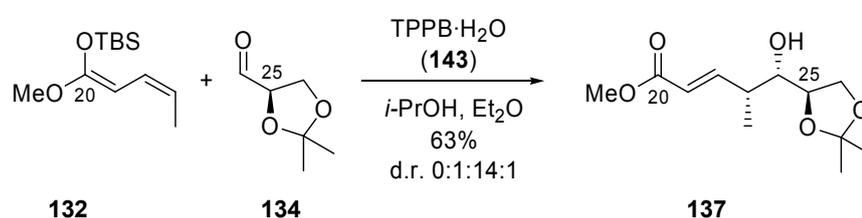
Bedingungen: Aldehyd **134** wurde in Diethylether bei angegebener Temperatur vorgelegt. Zugabe von **143**, nach fünf Minuten Zugabe von **132**-*i*-PrOH-Mischung in angegebener Dauer mittels Perfusor. Nach erfolgter Zugabe wurde die Lösung eingeeengt und das Produkt **137** säulenchromatographisch aufgereinigt.

^a Diastereomerenverhältnis aus ¹H-NMR-Spektren abgelesen (vinyliches Proton an C22, Aufzählung von Tief- zum Hochfeld). Es waren nur drei der vier möglichen Diastereomere sichtbar. Abtrennung der Minderdiastereomere auf dieser Stufe nicht realisierbar.

^b Ansatzgröße: 2.51 mmol. ^c Ansatzgröße: 12.5 mmol.

Bei einer Zugabezeit von 60 Minuten konnte die Menge an **143** auf 5 mol-% bzw. 2 mol-% reduziert werden (Einträge 4 und 5). Eine Beendigung der Zugabe bei 60% der Ketenacetal **132**-Isopropanolmischung ging ohne nennenswerte Ausbeuteverluste einher (Eintrag

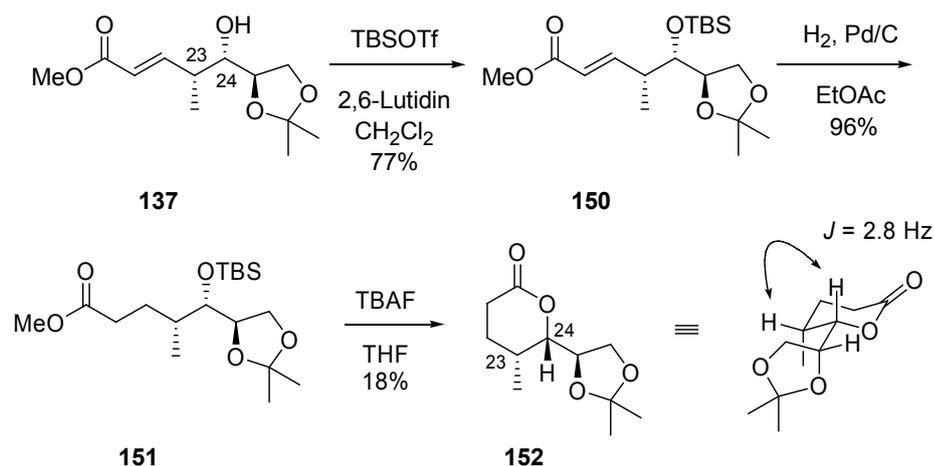
6). Zudem konnte die Menge der Lewisäure bis auf 1 mol-% gesenkt werden (Eintrag 7). Ein Aufwärmen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur nach erfolgter Zugabe der Ketenacetal **132**-Isopropanolmischung äußerte sich in einer verbesserten Ausbeute (Eintrag 8). Im größeren Maßstab konnte die Reaktion mit einer ebenso guten Diastereoselektivität aber etwas niedrigerer Ausbeute durchgeführt werden (Eintrag 9). Für diese optimierte vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion im größeren Maßstab (12.6 mmol) wurde der frisch destillierte Aldehyd **134** in Diethylether bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgelegt (Schema 4-9). Nach Zugabe von 1 mol-% TPPB \cdot H₂O (**143**) wurde eine Mischung von 1.2 Äquivalenten Ketenacetal **132** und 0.7 Äquivalenten Isopropanol in Diethylether mittels eines Perfusors innerhalb von 40 Minuten zugetropft. Nach erfolgter Zugabe wurde die Reaktionsmischung über Nacht auf Raumtemperatur gebracht. Der α,β -ungesättigte Ester **137** wurde in 63%iger Ausbeute mit einer sehr guten Diastereoselektivität von 0:1:14:1 erhalten (Eintrag 10). Diese Reaktion konnte nun auch im Zwei-Gramm-Maßstab mit reproduzierbaren Ergebnissen geführt werden.



Schema 4-9 Diastereoselektive VMAR von Ketenacetal **132** und Glyceraldehyd **134**.

Dieses Verfahren stellt dank der Verwendung von katalytischen Mengen der Lewisäure **143** eine sehr effiziente Methode dar, um Verbindung **137** darzustellen und bereitet somit die Basis für die Verwendung dieser Reaktion auch schon zu Beginn längerer Synthesequenzen.

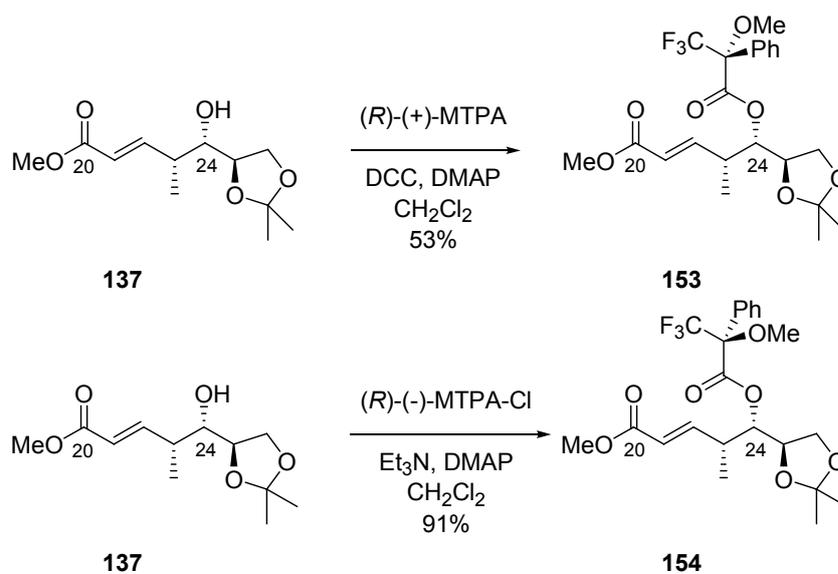
Die Bestimmung der relativen Stereochemie der *syn*-Verknüpfung der C23-Methylgruppe und der neu etablierten Hydroxygruppe an C24 sollte nach Überführung in das Sechsringlacton **152** durch Auswertung der Kopplungskonstanten im ¹H-NMR geschehen. Hierzu wurde der C24-Alkohol in den *tert*-Butyldimethylsilylether **150** überführt (Schema 4-10). Anschließend wurde die Doppelbindung unter Wasserstoffatmosphäre mit Palladium auf Kohle (10% Palladium) zu **151** hydriert. Die Entschützung des Silylethers wurde mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid bewerkstelligt und lieferte *in situ* das cyclische Lacton **152**.



Schema 4-10 Darstellung von Lacton **152** zur Bestimmung der relativen Stereochemie an C23, C24.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte für die Protonen an C23 und C24 eine Kopplungskonstante von 2.8 Hz. Dieser Wert weist eindeutig auf eine axial-äquatorial-Anordnung der beiden Protonen an C23 und C24 hin und beweist somit die *syn*-Konfiguration der C23- und C24-Substituenten des Produkts der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion.

Die polare FELKIN-Kontrolle im Übergangszustand der Reaktion⁹⁵⁻⁹⁸ und somit die absolute Stereochemie der Verbindung **137** wurde durch Bestimmung der absoluten Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums C24 nach der erweiterten MOSHER-Ester-Methode von KAKISAWA bewiesen.¹¹⁵⁻¹¹⁸ Hierzu wurde der (*R*)-MOSHER-Ester **153** durch Umsetzung mit (*R*)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenylessigsäure, Dicyclohexylcarbodiimid und 4-Dimethylamino-pyridin gebildet (Schema 4-11).



Schema 4-11 Darstellung der MOSHER-Ester **153** und **154** aus dem VMAR-Produkt **137**.

Der entsprechende (*S*)-MOSHER-Ester **154** wurde durch Umsetzung mit (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenylessigsäurechlorid, Triethylamin und 4-Dimethylamino-pyridin hergestellt.

Der Vergleich der beiden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren lieferte als eindeutiges Ergebnis die (*S*)-Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums und ist somit als Beweis für die FELKIN-Kontrolle⁹⁵⁻⁹⁸ der Reaktion anzusehen (Abbildung 4-1).

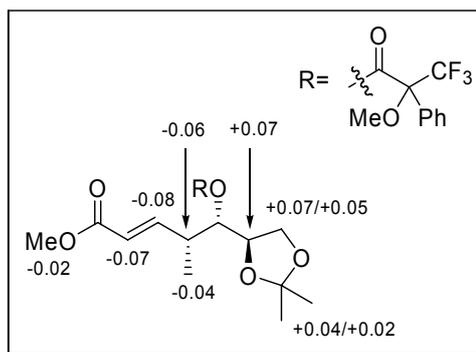


Abbildung 4-1 Ergebnis der $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen der MOSHER-Ester **153** und **154** (Zahlen geben die Differenzen der chemischen Verschiebungen $\delta\Delta$ der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **153** und **154** an. Die Differenz wurde wie folgt berechnet: $\Delta\delta = \delta(S_{154}) - \delta(R_{153})$).

4.1.2 Die vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion unter Verwendung von *ent*-134

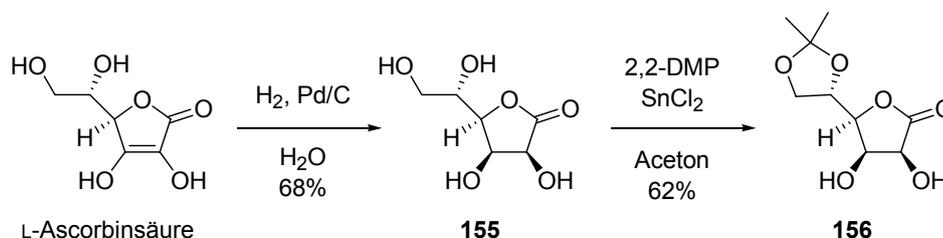
Im Gegensatz zu D-Mannitol, aus welchem der geschützte D-Glyceraldehyd leicht und effizient zugänglich ist, steht L-Mannitol nicht als wohlfeiles Reagenz für die Darstellung von *ent*-134 zur Verfügung, da es keine Verbindung aus dem *chiral pool* ist. Eine Alternative dazu stellt die Synthese ausgehend von L-Ascorbinsäure (Vitamin C) dar. In einer dreistufigen Synthesesequenz ist hier der L-2,3-O-Isopropyliden-Glyceraldehyd (*ent*-134) erhältlich.^{93,119,120}

Die Synthese beginnt mit einer diastereoselektiven Hydrierung der Doppelbindung (Schema 4-12). Auf diese Weise werden selektiv zwei weitere Stereozentren aufgebaut, wobei die Hydrierung an der weniger gehinderten Seite stattfindet.⁹³ Mit 10% Palladium auf Kohle kann L-Ascorbinsäure in Wasser bei erhöhter Temperatur hydriert werden.

Die in der Literatur beschriebene Reaktionszeit konnte nicht reproduziert werden. Eine Begründung hierfür könnte die verwendete Apparatur sein, die zwar die Möglichkeit der Einstellung eines Druckes von 5 bar Wasserstoff bietet, jedoch keine Schütteleinrichtung aufweist. Die Reaktionsmischung konnte daher nur mäßig gerührt werden, was eine gute Durchmischung stark erschwerte. Der Reaktionsumsatz wurde aufgrund der hohen Polarität des Eduktes sowie des Produktes NMR-spektroskopisch verfolgt. Hierfür wurde ein Aliquot (0.2 mL) der wässrigen Reaktionslösung abgenommen, mit deuteriertem Dimethylsulfoxid versetzt und mittels ^{13}C -Spektroskopie untersucht. Nach einer verlängerten Reaktionszeit von

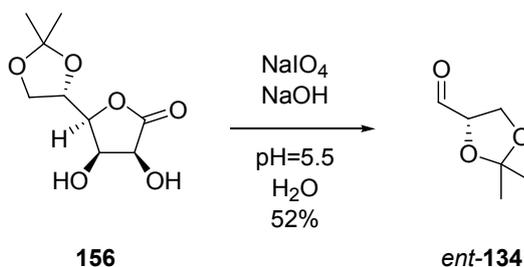
14 Tagen statt 24 Stunden konnte das Lacton **155** mit 68% Ausbeute diastereomerenrein erhalten werden (Schema 4-12). Zusätzlich ist das Gulonsäurelacton (**155**) auch kommerziell erhältlich.

Die anschließende selektive Schützung des 1,2-Diols in der Seitenkette konnte mit 2,2-Dimethoxypropan und Zinndichlorid in Aceton realisiert werden, so dass der Aldehydvorläufer **156** im Multigramm-Maßstab zur Verfügung stand (Schema 4-12).¹²⁰



Schema 4-12 Darstellung des Gulonsäurelacton-Derivates **156** ausgehend von *L*-Ascorbinsäure (Vitamin C).

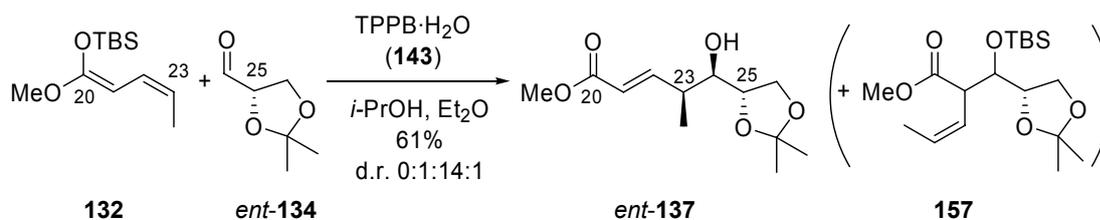
Diese Spaltung eignete sich im Multigramm-Maßstab, wobei die anschließende Destillation den Aldehyd *ent*-**134** in hoher Reinheit lieferte (Schema 4-13). Bei dieser Periodatspaltung ist neben einer Mindestgröße des Ansatzes die genaue Einstellung des pH-Werts mittels Zudosierung von Natronlauge nötig. Kontrolliert wurde der pH-Wert mittels eines elektronischen pH-Meters.¹¹⁹



Schema 4-13 Darstellung von *L*-2,3-*O*-Isopropylidenglyceraldehyd (*ent*-**134**).

Auch Aldehyd *ent*-**134** wurde bei Bedarf frisch hergestellt und stets destilliert, um reproduzierbare Ergebnisse bei der folgenden vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion zu garantieren.

Unter den optimierten Bedingungen (siehe Kapitel 4.1.1) wurde die VMAR zwischen dem Ketenacetal **132** und dem Aldehyd *ent*-**134** durchgeführt, um Alkohol *ent*-**137** zu erhalten (Schema 4-14).



Schema 4-14 Diastereoselektive VMAR von Ketenacetal **132** und Glyceraldehyd *ent*-**134**.

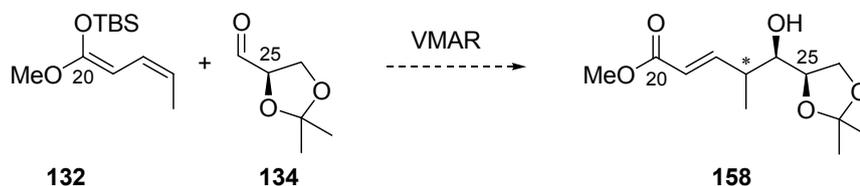
Die vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion wurde auch in größerem Maßstab durchgeführt (bis 3.5 g Produkt). Hierbei wurde jedoch ein Nebenprodukt **157** gefunden, welches aus einem Katalysezyklus alternativ zu dem mit TPPB·H₂O (**143**) entstehen kann (siehe Kapitel 4.1). Bei dieser Verbindung handelt es sich um ein α -Addukt der Reaktion, hervorgegangen aus einer MUKAIYAMA-Aldolreaktion, welches am neu generierten Alkohol als *tert*-Butyldimethylsilylether geschützt ist. Die Verbindung **157** wurde in Ausbeuten bis maximal 5% erhalten und zeigte ein nicht näher bestimmtes Diastereomerenverhältnis von 3:1. Die Bildung des entsprechenden *tert*-Butyldimethylsilyl-geschützten γ -Addukts wurde hingegen nicht beobachtet.

4.1.3 Weitere Untersuchungen zur vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion

Die vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion zwischen Ketenacetal **132** und D-Isopropyliden-Glyceraldehyd (**134**) hat unter Verwendung von TPPB·H₂O zur diastereoselektiven Bildung des Produktes **137** geführt (siehe Kapitel 4.1.1).

Hierbei wurde bevorzugt das *syn*-Produkt unter FELKIN-ANH-Kontrolle⁹⁵⁻⁹⁸ gebildet. Dieses ist das Ergebnis eines postulierten offenkettigen Übergangszustandes bei dem sich das Ketenacetal **132** *antiperiplanar* zur Carbonylfunktionalität des Aldehyds **134** nähert. Die monodentate Lewisäure TPPB·H₂O (**143**) steuert die Reaktion zum FELKIN-ANH-Produkt.

Von Interesse war nun, ob unter chelatisierenden Bedingungen über eine vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion das *anti*-FELKIN-ANH-Produkt ebenfalls zugänglich war (Schema 4-15).



Schema 4-15 Geplante VMAR zwischen Ketenacetal **132** und Aldehyd **134** unter Chelatkontrolle.

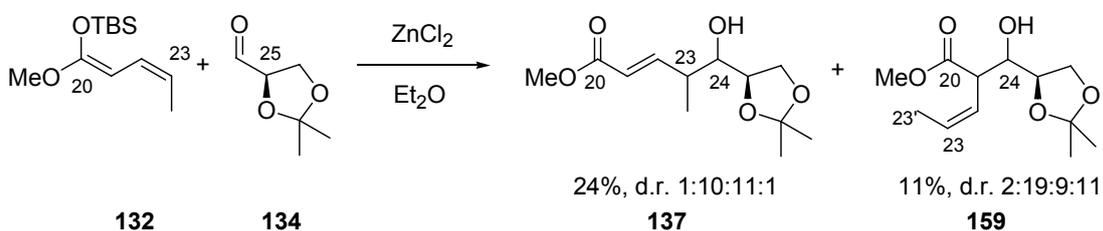
Hierfür wurden die Lewisäuren Zinkdichlorid und Magnesiumdibromid-Diethyletherat-Komplex ausgewählt. Zinkdichlorid wurde hierbei wasserfrei eingesetzt. Dazu wurde Zinkdichlorid mit Thionylchlorid unter Rückfluss erhitzt, das Thionylchlorid anschließend

destillativ entfernt und das getrocknete Zinkdichlorid im Hochvakuum getrocknet und in einer Glovebox aufbewahrt.¹²¹

Magnesiumdibromid-Diethyletherat-Komplex wurde *in situ* aus Magnesiumspänen unter Zugabe von 1,2-Dibromethan in Diethylether dargestellt.

Durchgeführt wurden die vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktionen unter analogen Bedingungen wie bei TPPB·H₂O (**143**), jedoch ohne Verwendung von Isopropanol.

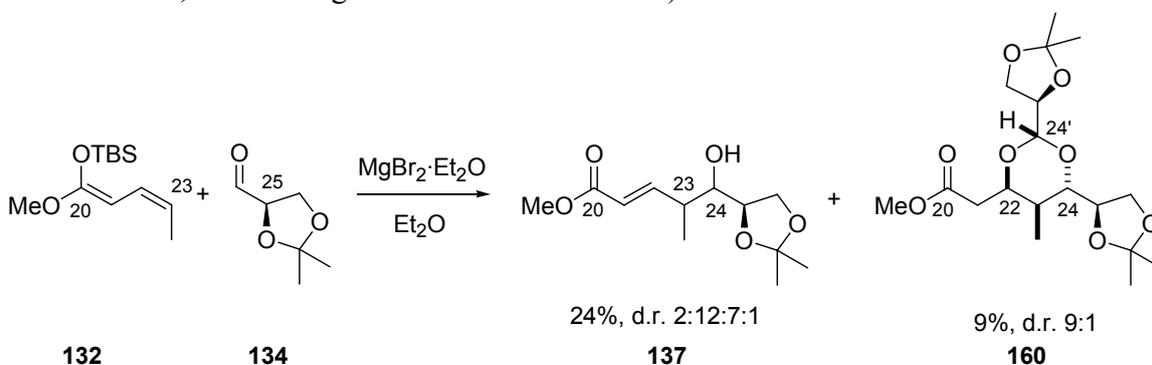
Die vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion unter Verwendung von Zinkdichlorid als Lewisäure (Schema 4-16) ergab das gewünschte γ -Addukt **137** in einer Ausbeute von 24% mit einer beobachteten Selektivität von 1:10:11:1 (Diastereomerenverhältnis aus ¹H-NMR-Signal des vinyllischen Protons an C22 ermittelt; Aufzählung von Tief- zum Hochfeld). Die Trennung dieses Diastereomeren-Gemisches wurde nicht erreicht.



Schema 4-16 Ergebnisse zur VMAR unter Chelatkontrolle bei Verwendung von Zinkdichlorid.

Neben dem γ -Addukt **137** wurde auch die Bildung des unerwünschten α -Produkts **159** mit einer Ausbeute von 11% als nicht näher bestimmtes Diastereomeren-Gemisch von 2:19:9:1 (Diastereomerenverhältnis aus ¹H-NMR-Signal der allylischen C23'-Methylgruppe ermittelt; Aufzählung von Tief- zum Hochfeld) beobachtet.

Die Reaktion mit Magnesiumdibromid-Etherat als Lewisäure wies laut Dünnschichtchromatographie einen analogen Reaktionsverlauf auf (Schema 4-17). Die Stereoselektivität der Reaktion zum γ -Produkt **137** (13%, d.r. 2:12:7:1) war ähnlich unbefriedigend wie im Zinkdichlorid-Fall (Diastereomerenverhältnis aus ¹H-NMR-Signal des vinyllischen Protons an C22 ermittelt; Aufzählung von Tief- zum Hochfeld).



Schema 4-17 Ergebnisse zur VMAR mit Magnesiumdibromid-Etherat als Lewisäure.

Das zweite isolierte Produkt konnte als Verbindung **160** charakterisiert werden. Die Bildung des Produkts **160** kann durch eine vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion zwischen Ketenacetal **132** und Aldehyd **134** erklärt werden, der eine Acetalbildung mit einem weiteren Äquivalent Aldehyd **134** mit anschließender MICHAEL-Addition folgt. Das Diastereomerenverhältnis des isolierten Produktes (9%, d.r. 9:1) zeigte im Gegensatz zum isolierten γ -Addukt **137** eine hohe Selektivität der Reaktion.

Die relative Stereochemie der C22-, C23- und C24-Kohlenstoffatome des Sechsrings wurde über die Kopplungskonstanten im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zugeordnet (Abbildung 4-2).

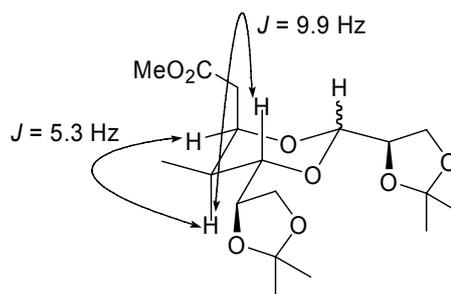


Abbildung 4-2 Ermittlung der relativen Konfiguration des Sechsrings in **160** über Kopplungskonstanten (nur ein möglicher Sechsring dargestellt).

Die Aufklärung der relativen Stereochemie des Sechsring-Acetal-C24'-Stereozenentrums wurde durch NOE-Messungen erreicht (Abbildung 4-3).

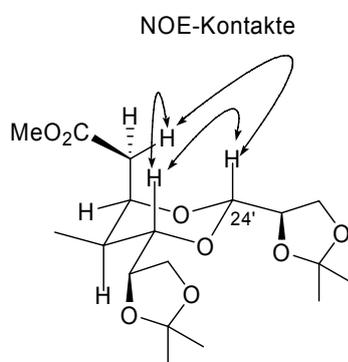


Abbildung 4-3 Ermittlung der relativen Konfiguration des Acetal-Kohlenstoffatoms im Sechsring von Verbindung **160** über NOE-Messungen (nur ein möglicher Sechsring dargestellt).

Die starke Überlagerung von Signalen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum verhinderte eine genaue Analyse der Kopplungskonstanten, so dass die Aufklärung der absoluten Stereochemie noch aussteht.

Die Experimente mit Zinkdichlorid bzw. Magnesiumdibromid-Etherat als Lewisäure verliefen mit unbefriedigender Selektivität. Das Gemisch aus α - und γ -Addukt im Falle von Zinkdichlorid als Lewisäure weist auf die Notwendigkeit einer großen raumerfüllenden Lewisäure hin, um den α -Angriff zu vermeiden. Aufgrund des schlechten Diastereo-

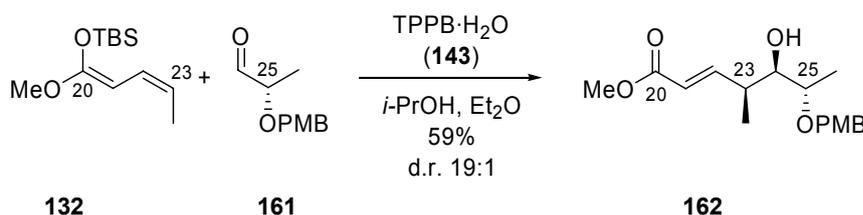
merenverhältnisses des γ -Adduktes in Kombination mit der unbefriedigenden Ausbeute stellt diese Reaktion keine gute Methode dar. Auch das Diastereomerenverhältnis des γ -Adduktes im Falle von Magesiumdibromid-Etherat als Lewisäure enttäuschte.

Die Bildung von **160** ist jedoch ein sehr interessantes Ergebnis. Auch wenn die Aufklärung der absoluten Stereochemie ebenso aussteht wie eine Optimierung der Reaktionsbedingungen, so zeigt sich jedoch, dass drei neue Stereozentren diastereoselektiv aufgebaut werden. Zählt man das Stereozentrum am Sechsring-Acetal mit, so sind es sogar vier neu etablierte Stereozentren mit definierter Konfiguration. Hier zeigt sich ein hohes Potenzial für zukünftige Arbeiten.

4.1.4 Die vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion mit PMB-geschütztem 2-Hydroxypropanal **161**

Der erstmalige, erfolgreiche Einsatz von TPPB·H₂O (**143**) in katalytischen Mengen in der vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion in der Reaktion zwischen Ketenacetal **132** und Aldehyd **134** stellt eine wichtige Erweiterung zu bisherigen Reaktionen unter Verwendung von stöchiometrischen Mengen an **143** dar. Es ermöglicht die vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion als effiziente Methode auch für den Beginn von Syntheserouten zu verwenden. Der genaue Mechanismus dieser Reaktion ist jedoch nicht geklärt. Inwieweit der α -Hydroxy-Substituent des Aldehyds eine Rolle spielt, sollte durch Einsatz eines weiteren α -oxygenierten Aldehyds statt **134** untersucht werden. Hierzu sollte leicht zugängliches *p*-Methoxybenzylgeschütztes 2-Hydroxypropanal **161** verwendet werden.

Unter analogen Bedingungen wie bei Glyceraldehyd **134** wurde Aldehyd **161** in der vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion mit Ketenacetal **132** unter Verwendung von 20 mol-% TPPB·H₂O (**143**) eingesetzt (Schema 4-18).



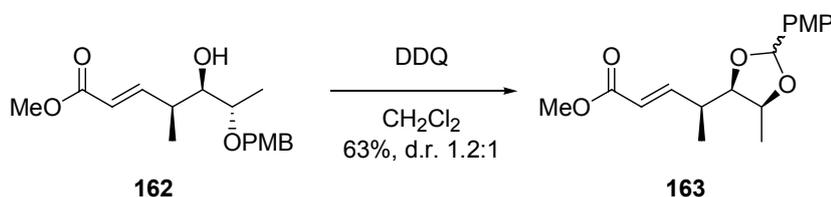
Schema 4-18 Anwendung der VMAR auf Ketenacetal **132** und geschütztes 2-Hydroxypropanal **161**.

Das Produkt **162** wurde in befriedigenden Ausbeuten und mit sehr guter Diastereoselektivität erhalten. Die Ausbeuten zeigen eindeutig, dass auch bei dieser vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion substöchiometrische Mengen an Katalysator ausreichen, um stereoselektiv das ungeschützte γ -Addukt zu erhalten.

Um die erhaltene Stereochemie zu beweisen, sollte aus Verbindung **162** das literaturbekannte Acetonid **165** dargestellt werden (Schema 4-20). Ein Vergleich der Spektren sollte zeigen, dass es sich um die gleiche Verbindung handelte.

Zunächst wurde geplant, Acetonid **165** über eine zweistufige Reaktionssequenz aus *p*-Methoxybenzylether-Spaltung und anschließender Acetalisierung herzustellen. Verbindung **162** verfügt jedoch über einen C24-Hydroxy-Substituenten, so dass eine *p*-Methoxybenzylether-Spaltung mit einer Fünfring-Cyclisierung zum *p*-Methoxyphenylacetal konkurrieren würde. Somit wurde die dreistufige Sequenz aus oxidativer Cyclisierung zum *p*-Methoxyphenyl-Acetal, saurer Acetalspaltung und Acetonid-Bildung zur Darstellung von **165** angewendet.

Die oxidative Cyclisierung zu Acetal **163** gelang mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon (Schema 4-19).

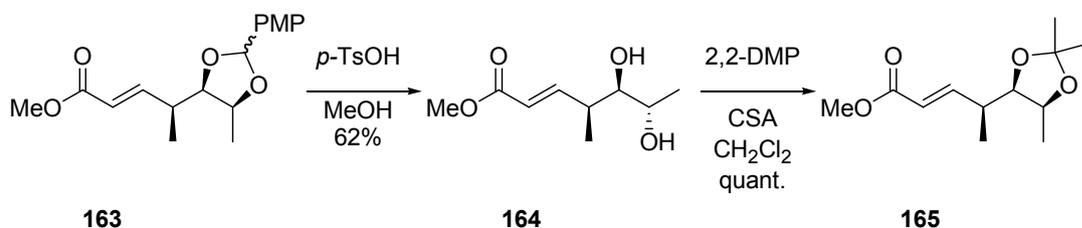


Schema 4-19 Darstellung des *p*-Methoxyphenylacetals **163** durch oxidative Cyclisierung von **162**.

Das erhaltene Produkt **163** (63%) wies ein Diastereomerenverhältnis von 1.2:1 auf. Dieses ist durch die Bildung von Epimeren am Acetal-Kohlenstoff zu erklären. Durch anschließende Umacetalisierung zum Acetonid **165** sollte aus dem Diastereomeregemisch **163** wieder eine diastereomerenreine Verbindung werden.

Die einstufige Umwandlung des *p*-Methoxyphenylacetals in das Acetonid **165** in saurem Milieu in Gegenwart von 2,2-Dimethoxypropan war jedoch nicht erfolgreich.

Daher wurde das Acetal **163** durch Umsetzung mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol zum Diol **164** gespalten (Schema 4-20). Das dargestellte Diol **164** wies lediglich einen Signalsatz in den erstellten NMR-Spektren auf. Die anschließende Umsetzung zur Zielverbindung **165** gelang durch Umsetzung mit 2,2-Dimethoxypropan in Dichlormethan unter Verwendung von katalytischen Mengen *D/L*-Camphersulfonsäure.



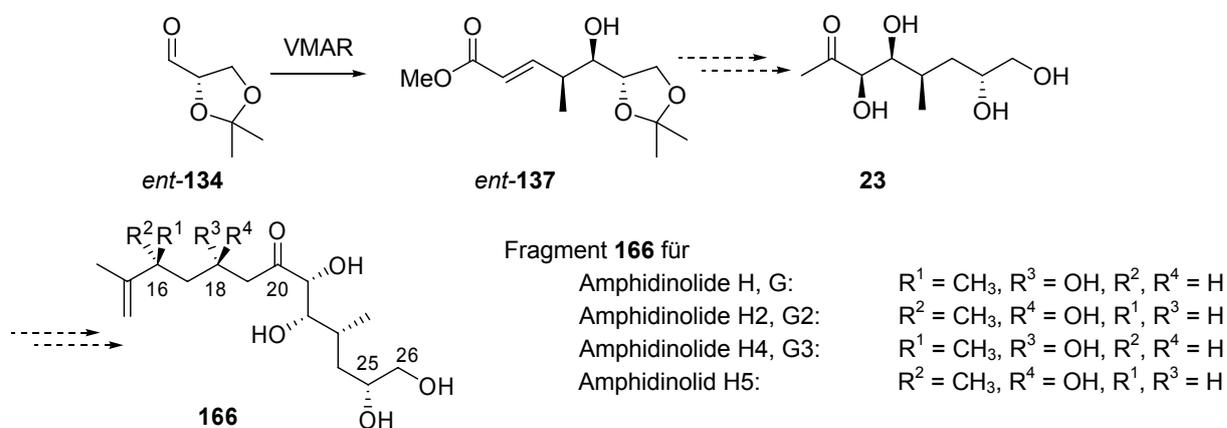
Schema 4-20 Darstellung der literaturbekannten Verbindung **165** aus *p*-Methoxyphenylacetal **163**.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸⁹

Dies beweist die erhaltene Stereochemie vom Produkt **162** der vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion. Es handelt sich hierbei, wie vermutet, um das C23,C24-*syn*-Produkt, welches sich unter FELKIN-ANH-Kontrolle⁹⁵⁻⁹⁸ bildet.

4.1.5 Anwendung der gewonnenen Ergebnisse auf die Synthese der Amphidinolide

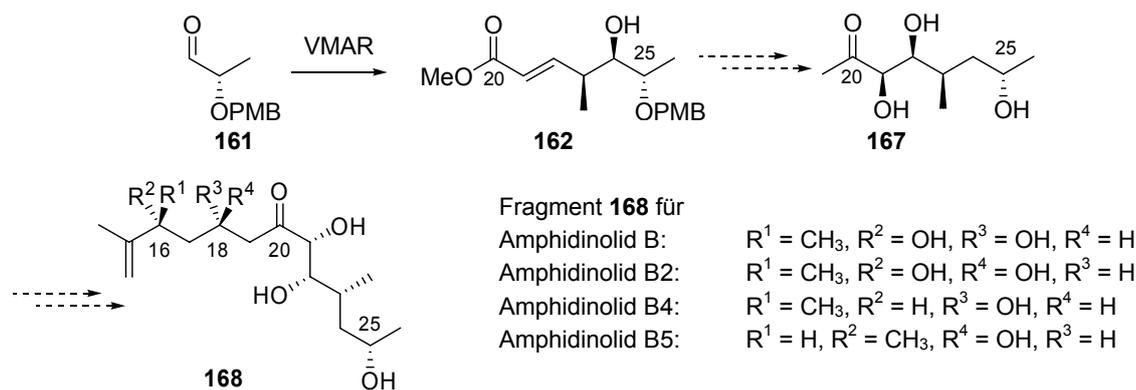
Die vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion von L-Glyceraldehyd *ent*-**134** mit Ketenacetal **132** lieferte diastereoselektiv das Produkt *ent*-**137**. Ausgehend von diesem Produkt sollte es nun möglich sein, Verbindung **23** darzustellen, welches als Fragment für die Synthese von Amphidinolid H2 (**8**), aber auch von einer Reihe anderer Amphidinolide, dienen kann (siehe Schema 4-21).



Schema 4-21 Aldehyd *ent*-**134** als Ausgangsmaterial für die Darstellung verschiedener Amphidinolide.

Der potentielle Zugang zu weiteren Vertretern der Amphidinolide macht auch das Produkt **162** der vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion des geschützten 2-Hydroxypropanals **161** mit Ketenacetal **132** zu einem interessanten Syntheseintermediat. So könnte Verbindung **162** als Ausgangsverbindung für die Synthese von Amphidinoliden des B-Typs dienen (Schema 4-22).

Die Darstellung des Methylketons **167** könnte ausgehend von Verbindung **162** über eine analoge Synthesesequenz wie zu Verbindung *ent*-**137** geschehen. Dieses würde einen effizienten Zugang zu den B-Typ-Amphidinoliden ermöglichen.

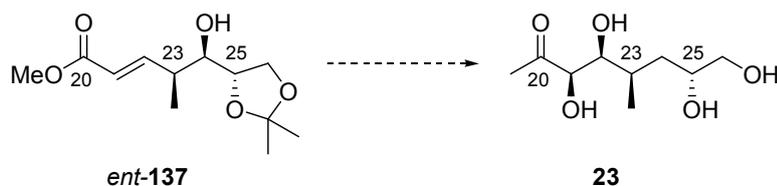


Schema 4-22 Aldehyd **161** als Ausgangsmaterial für die Darstellung verschiedener Amphidinolide.

Eine Optimierung der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion des Aldehyds **161** mit Ketenacetal **132** wurde an dieser Stelle nicht verfolgt, da Verbindung *ent*-**137** als Basis für Totalsynthese von Amphidinolid H2 (**8**) dienen sollte.

4.2. Zur Synthese einer geschützten Verbindung **23**

Ausgehend vom Produkt *ent*-**137** der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion sollte nun die Synthese zu Fragment **23** evaluiert werden. Wie in Kapitel 3.7 geschildert, sah die weitere Reaktionssequenz eine Umwandlung des C20-Methylesters in das Keton, eine asymmetrische Dihydroxylierung der C21,C22-Doppelbindung sowie eine C24-Desoxygenierung vor (Schema 4-23).

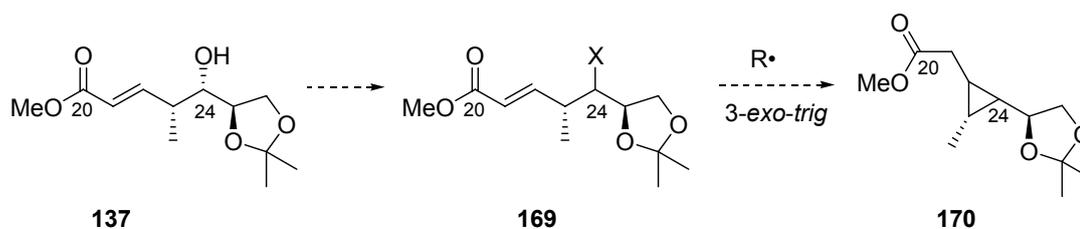


Schema 4-23 Geplante Synthese von Fragment **23**.

Aufgrund der zur Verfügung stehenden Substanzmengen wurden die Syntheseuntersuchungen zunächst mit dem Enantiomer Ester **137** durchgeführt.

4.2.1 Darstellung von Methylketon **183**

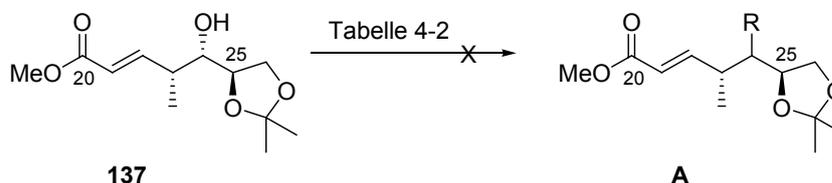
Eine radikalische Eliminierung zur Defunktionalisierung an C24 in Gegenwart des α,β -ungesättigten Esters wurde aufgrund eines möglichen, nach den BALDWIN-Regeln^{122,123} günstigen 3-*exo-trig*-Ringschlusses, nicht in Betracht gezogen (Schema 4-24).



Schema 4-24 Möglicher 3-exo-trig-Ringschluss ausgehend von dem α,β -ungesättigten Ester **137**.

Stattdessen sollte die C24-Hydroxyfunktion in einen möglichen Desoxygenierungsvorläufer überführt werden, welcher nach selektiver Dihydroxylierung an C21,C22 und Diol-Schützung defunktionalisiert werden sollte.

Für die radikalische Eliminierung sollten sowohl das korrespondierende Thiocarbonylimidazolid-Derivat als auch das C24-Iodid untersucht werden (Schema 4-25).



Schema 4-25 Darstellungsversuche eines Desoxygenierungsvorläufers aus dem VMAR-Produkt **137**.

Die Versuche zu deren Darstellung führten jedoch zu einer ionischen Eliminierung (Tabelle 4-2, Eintrag 1) bzw. zur Zersetzung (Eintrag 2).

Tabelle 4-2 Bedingungen der Darstellungsversuche eines Desoxygenierungsvorläufers aus **137**

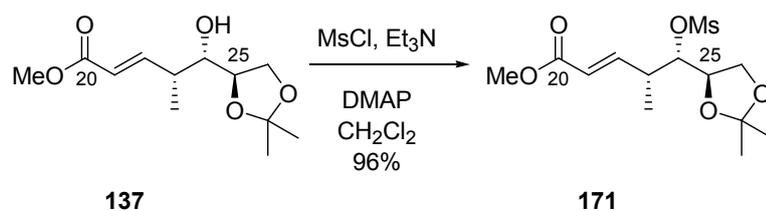
| Nr. | A / R = | Bedingungen | Ergebnis |
|-----|------------|---|----------------|
| 1 | O(C=S)imid | TCDI, DMAP, Toluol | - ^a |
| 2 | I | I ₂ , Imidazol, PPh ₃ , CH ₂ Cl ₂ | - ^b |
| 3 | OTf | Tf ₂ O, Pyridin | - ^a |
| 4 | OMs | MsCl, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ | 96% |

^a Eliminierung zum $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Ester.

^b Zersetzung.

Für eine Eliminierung mittels Substitution durch eine Hydridquelle sollte das Trifluormethansulfonat hergestellt werden. Dieses führte jedoch ebenfalls zur Eliminierung.

Die Überführung in das entsprechende Methansulfonat gelang hingegen. Zur Methansulfonylierung wurde der Alkohol **137** mit Methansulfonylchlorid und Triethylamin als Base umgesetzt und ergab Methansulfonat **171** in sehr guten Ausbeuten (Schema 4-26).



Schema 4-26 Darstellung des Methansulfonats **171** aus dem VMAR-Produkt **137**.

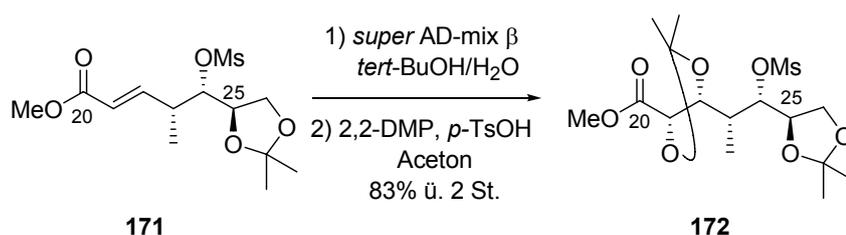
Anschließend sollte die C21,C22-Doppelbindung dihydroxyliert und erst dann an C24 desoxygeniert werden, um eine Eliminierung zur Doppelbindung zu verhindern.

Die diastereoselektive Dihydroxylierung sollte nach SHARPLESS durchgeführt werden.

Anfang der 1990er Jahre hat SHARPLESS enantiomerenreine Derivate der Chinaalkaloide Chinin und Chinidin für die selektive Dihydroxylierung etabliert.¹²⁴ Hiermit können sehr gute Ausbeuten mit ebenso guten Diastereoselektivitäten erreicht werden. Kommerziell sind die Reagenzien als fertige Mischung zu erhalten, als AD-mix α und AD-mix β (AD = *asymmetric dihydroxylation*). Diese enthalten eine nichtflüchtige Osmium(VI)verbindung und einen chiralen, enantiomerenreinen Liganden in katalytischen Mengen sowie überstöchiometrisch ein Cooxidans.

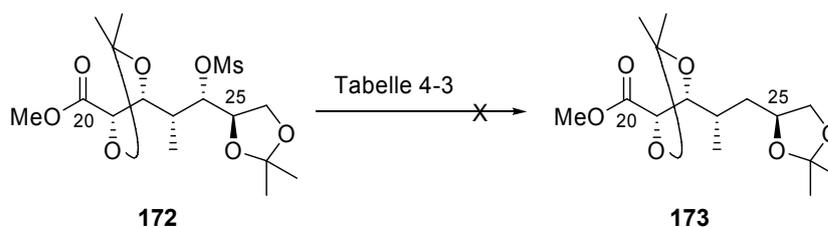
Leider erwies sich die Dihydroxylierung unter Verwendung von kommerziell erhältlichem AD-mix β als sehr langsam und zeigte auch nach längerer Reaktionszeit unvollständigen Umsatz.

Die Verwendung einer Dihydroxylierungsmischung, angelehnt an AD-Mix β , mit 10 mol-% (DHQD)₂PHAL als Ligand und 10 mol-% Osmiumtetroxid (*super AD-Mix β*),¹²⁵ führte jedoch mit anschließender Acetonidschützung des Diols in sehr guter Ausbeute zu Verbindung **172** (Schema 4-27).



Schema 4-27 Darstellung des Methansulfonats **137**.

Die S_N2-artige Substitution der Methansulfonatfunktion in Verbindung **172** sollte anschließend durch eine Hydridquelle erreicht werden (Schema 4-28).



Schema 4-28 Versuche zur Darstellung von **173** ausgehend von Methansulfonat **172**.

Hierzu wurden unterschiedliche Hydridquellen untersucht (Tabelle 4-3, Einträge 1-4), wobei die mögliche Reduktion des Methylesters nicht verhindert werden konnte.

Tabelle 4-3 Bedingungen zur Darstellung von **173**.

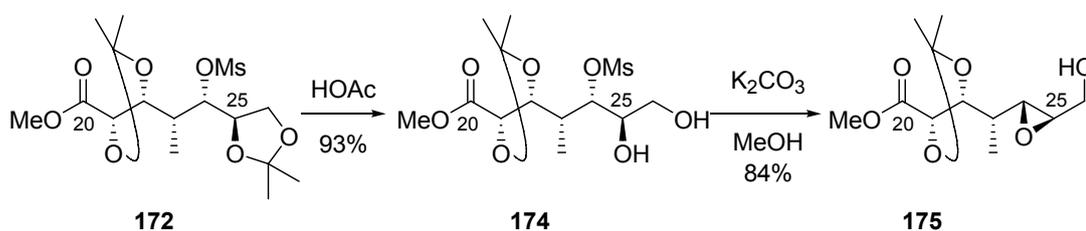
| Nr. | Bedingungen | Ergebnis |
|-----|--|----------------|
| 1 | NaBH ₄ , DMF | - ^a |
| 2 | LiAlH ₄ , THF | - ^b |
| 3 | LiEt ₃ BH, THF | - ^b |
| 4 | DiBAL-H/LiAlH ₄ , Et ₂ O | - ^b |
| 5 | NaI, Aceton | - ^b |
| 6 | NaI, Zn, DME | - ^b |
| 7 | LiI·H ₂ O, HOAc, THF | - ^b |

^a Reduktion des Methylesters zum Alkohol (22% Ausbeute).

^b Zersetzung.

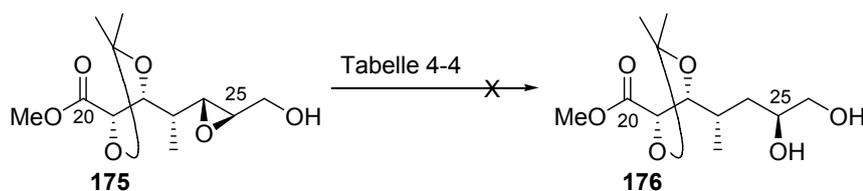
Weder die Überführung in das Iodid (Eintrag 5) noch die Eliminierung mit dem korrespondierenden Iodid als Zwischenstufe waren erfolgreich (Einträge 6 und 7).

Stattdessen gelang es jedoch, das terminale Acetonid in Gegenwart des internen Acetonids selektiv mit einer Ausbeute von 93% zu entschützen (Schema 4-29). Anschließende Behandlung des Methansulfonats **174** mit basischem Methanol lieferte das Epoxyd **175** in 84% Ausbeute.



Schema 4-29 Darstellung von Epoxyalkohol **175** durch Eliminierung des C24- Methansulfonats.

Die Defunktionalisierungs-Sequenz an C24 sollte durch regioselektive Öffnung des Epoxids zum 1,2-Diol **176** abgeschlossen werden. Hierzu wurden verschiedene Bedingungen untersucht, bei denen auch die Reduktion des Esters in Kauf genommen wurde (Schema 4-30).



Schema 4-30 Versuche zur regioselektiven Öffnung des Epoxids **175** zum 1,2-Diol **176**.

Die Reduktion mit Di-isobutylaluminiumhydrid nach OSHIMA *et al.* ergab neben der Reduktion des Methylesters eine Epoxidöffnung, entgegen Angaben aus der Literatur jedoch mit einer sehr schlechten Regioselektivität (Tabelle 4-4, Eintrag 1).¹²⁶ Auch die Lewisäure-katalysierten Epoxidöffnungen waren nicht erfolgreich. Die Reduktion mit Lithiumborhydrid in Gegenwart von Titanetra-isopropoxid nach DAI *et al.* (Eintrag 2)¹²⁷ führte ebenso zur Zersetzung wie der Versuch der Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid in Gegenwart von Bortrifluorid-Etherat nach HUTCHINS *et al.* (Eintrag 3).^{128,129}

Die von HANNESSIAN *et al.* vorgeschlagene Methode mit Lithiumborhydrid in Gegenwart von Bortrifluorid-Etherat-Komplex ergab zwar eine selektive Öffnung des Epoxids ohne Reduktion des Esters, allerdings mit einer Selektivität von 10:1 zum unerwünschten 1,3-Diol (Eintrag 4).¹³⁰

Tabelle 4-4 Versuche zur regioselektiven Öffnung des Epoxids **175** zum 1,2-Diol **176**.

| Nr. | Bedingungen | Ergebnis |
|-----|---|--------------------------|
| 1 | DiBAI-H, CH ₂ Cl ₂ | 26% Triol ^{a,b} |
| 2 | LiBH ₄ , Ti(Oi-Pr) ₄ , Toluol | - ^c |
| 3 | NaBH ₃ CN, BF ₃ ·Et ₂ O | - ^c |
| 4 | LiBH ₄ , BF ₃ ·Et ₂ O, Et ₂ O | 38% ^d |

^a ¹H-NMR-Spektrum zeigt Mischung der Regioisomeren der Epoxidöffnung (Selektivität: 1.5:1). ^b zusätzlich erhalten: reduzierter Ester mit intaktem Epoxid (24%).

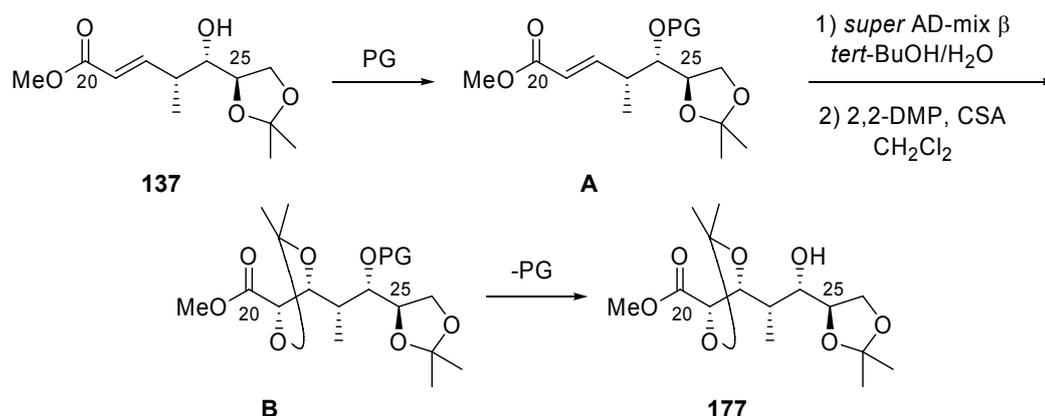
^c Zersetzung. ^d ¹H-NMR zeigt unerwünschtes 1,3-Diol (Selektivität: 10:1).

Aufgrund der negativen Erfahrungen bei der Etablierung des Desoxygenierungsvorläufers in Verbindung **137** in Gegenwart des α,β -ungesättigten Systems, sowie der negativen Ergebnisse bei der S_N2-artigen Entfernung der C24-Sauerstofffunktionalität, wurde eine veränderte Syntheseroute eingeschlagen.

Hierbei sollte der Alkohol während der Einführung der Diroleinheit, wie in Schema 4-31 gezeigt, mit einer Schutzgruppe (PG) versehen sein. Anschließend sollte der Alkohol von seiner Schutzgruppe befreit und in einen Desoxygenierungsvorläufer verwandelt werden. Die Schützung des C24-Alkohols war nötig, da der Versuch, das VMAR-Produkt **137** direkt zu dihydroxylieren, fehlschlug.

Der aus dem Stereochemiebeweis bekannte *tert*-Butyldimethylsilylether **150** wurde hierbei als erstes untersucht. Dihydroxylierung und Diolschützung waren in sehr guten Ausbeuten durchführbar, allerdings gelang es trotz erheblicher Anstrengungen nicht, die *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe zu entfernen (Tabelle 4-5, Eintrag 1).

Daher wurden weitere Schutzgruppen auf ihre Einsatzmöglichkeit hin untersucht.



Schema 4-31 Evaluierung der Reaktionssequenz von Verbindung **137** zu Alkohol **177**.

Die Darstellung des *p*-Methoxybenzylethers war nur unter Verwendung des *p*-Methoxybenzyl-trichloracetimidats möglich (Eintrag 2). Die Aufreinigung des Produkts **A** stellte sich aber in größerem Maßstab als unpraktikabel heraus. Zudem waren die Ausbeuten der Dihydroxylierung mit anschließender Schützung nur moderat.

Tabelle 4-5 Ergebnisse der Versuche zur Synthese von Alkohol **177** ausgehend von Verbindung **137**.

| Nr. | PG | Ausbeute A | Ausbeute B | Ausbeute 177 |
|-----|-----|------------------|------------------|------------------|
| 1 | TBS | 81% ^a | 91% ^b | - ^{c-i} |
| 2 | PMB | 64% ^j | 30% ^b | 89% ^k |
| 3 | Bn | 64% ^l | 82% ^b | 36% ^m |
| 4 | Bz | 84% ⁿ | 56% ^b | - ^{o-q} |
| 5 | Ms | 96% ^r | 83% ^b | - ^s |
| 6 | TES | 79% ^t | 88% ^b | 95% ^d |

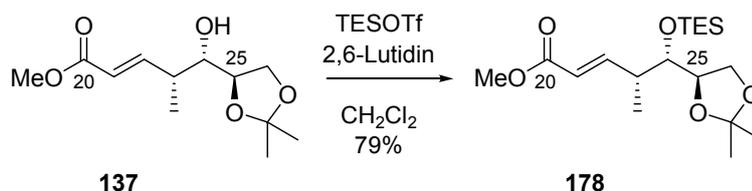
^a TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂. ^b *super AD-mix β*, MSA, *tert*-BuOH/H₂O (1:1), dann 2,2-DMP, Aceton, *p*-TsOH. ^c TBAF, THF. ^d HF·Py, THF/Py. ^e TBAF/HOAc (1:1). ^f HOAc/THF/H₂O (3:1:1). ^g *p*-TsOH, MeOH, H₂O. ^h HF·Py, zermörserte Glassplitter, THF/Py. ⁱ KF, 18-Krone-6, MeCN. ^j PMB-trichloracetimidat, CSA, CH₂Cl₂. ^k DDQ, CH₂Cl₂/H₂O (10:1). ^l Bn-trichloracetimidat, TfOH, Et₂O. ^m H₂, Pd/C, EtOH. ⁿ Benzoesäurechlorid, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂. ^o NaOMe, MeOH. ^p K₂CO₃, MeOH. ^q NaOH, MeOH. ^r MsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂. ^s K₂CO₃, MeOH, H₂O. ^t TESOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂.

Der Benzylether war ebenfalls nur unter Verwendung des Benzyl-trichloracetimidats in befriedigender Ausbeute darstellbar, die Ausbeuten der Spaltung des Ethers zu Verbindung **177** waren jedoch nicht zufriedenstellend (Eintrag 3). Ähnliches gilt für die Spaltung der Benzoylschutzgruppe (Eintrag 4). Hier konnte die Verseifung des Benzoesäureesters unter verschiedenen Bedingungen nicht erreicht werden.

Die Verwendung des Methansulfonats als „Schutzgruppe“ liegt in der gut ausgearbeiteten Syntheseroute begründet. Jedoch gelang es nicht, aus dem Methansulfonat den Alkohol **177** freizusetzen (Eintrag 5).

Die Verwendung des Triethylsilylethers als Schutzgruppe erfüllte hingegen die Erwartungen (Eintrag 6). Die Schützung des Alkohols **137**, die Dihydroxylierung mit anschließender Diolschützung sowie die Silyletherspaltung zu Alkohol **177** verliefen, wie im Folgenden gezeigt, mit guten Ausbeuten und Selektivitäten.

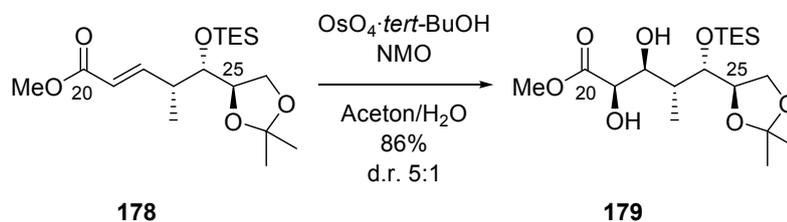
Die Umsetzung des sekundären Alkohols **137** mit Trifluormethansulfonsäure-triethylsilylester in Gegenwart von 2,6-Lutidin lieferte den Silylether **178** in 79% Ausbeute (Schema 4-32).



Schema 4-32 Darstellung des Triethylsilylethers **178** ausgehend von VMAR-Produkt **137**.

Bei der anschließenden chromatographischen Aufreinigung war es möglich, Teile der aus der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion resultierenden Minderdiastereomere abzutrennen. Eine vollständige Trennung gelang jedoch auch auf dieser Stufe nicht.

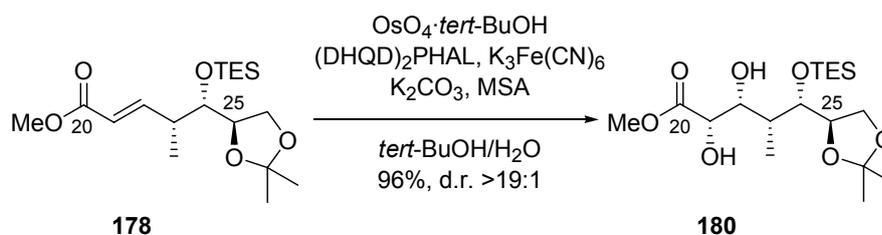
Für die Dihydroxylierung ohne Verwendung eines chiralen Liganden wurde Verbindung **178** mit Osmiumtetroxid und *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid in einem Aceton-Wassergemisch (8:1) umgesetzt. Dieses führte zur Bildung des unerwünschten 1,2-*syn*-Diols **179** in einer Ausbeute von 86% mit einer Diastereoselektivität von 5:1 (Schema 4-33).



Schema 4-33 Dihydroxylierung des Esters **178** ohne Verwendung eines chiralen Liganden.

Die Dihydroxylierung nach SHARPLESS¹²⁴ mit AD-Mix β erwies sich auch bei Substrat **178** als eine sehr langsame Reaktion und ergab nur unvollständigen Umsatz.

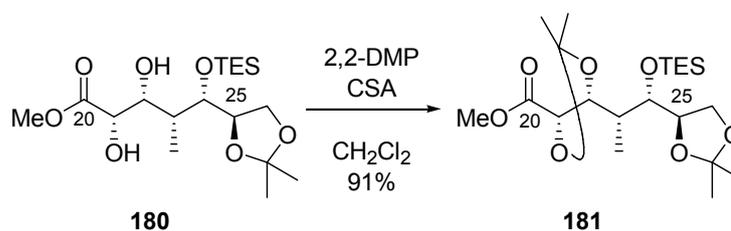
Die Dihydroxylierung unter Verwendung von 10 mol-% (DHQD)₂PHAL und 10 mol-% Osmiumtetroxid (*super* AD-Mix β)¹²⁵ führte hingegen wie bei Methansulfonat **171** (siehe Schema 4-27) in sehr guten Ausbeuten (84%) zu dem gewünschten *syn*-Diol **180** mit einer Diastereoselektivität von >19:1. Die Menge des toxischen Osmiumtetroxids konnte auf 5 mol-% herabgesetzt werden und ergab mit 96% Ausbeute und ebenfalls mit einer Diastereoselektivität von >19:1 ein sehr gutes Ergebnis (Schema 4-34).



Schema 4-34 Darstellung von Diol **180** ausgehend von Ester **178**.

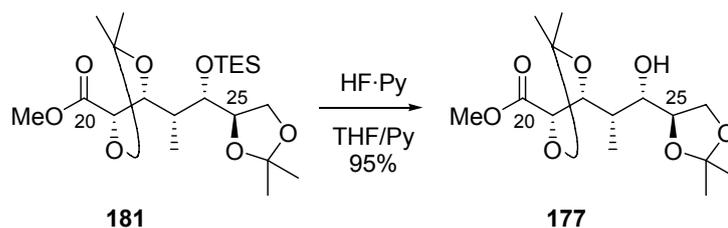
Eine weitere Erniedrigung der Osmiumtetroxid-Menge ging mit leicht sinkenden Ausbeuten einher.

Anschließende Diolschützung unter Verwendung von 2,2-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen D/L-Camphersulfonsäure ergab das Diacetonid **181** in 91% Ausbeute (Schema 4-35).



Schema 4-35 Überführung des C21,C22-Diols in das Acetonid **181**.

Eine aufmerksame Reaktionskontrolle war bei dieser Umsetzung notwendig, da sie unter den sauren Bedingungen mit einer Spaltung des Triethylsilylethers einherging. Da diese Entschützung jedoch nicht quantitativ verlief, wurde die Reaktion nach Schützung des 1,2-Diols beendet und die Spaltung des Triethylsilylethers durch Umsetzung mit Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex mit sehr guten Ausbeuten (95%) zu **177** erreicht (Schema 4-36).



Schema 4-36 Spaltung des Triethylsilylethers **181** mit Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex.

Anschließend wurden zur Desoxygenierung des Alkohols an C24 unterschiedliche Möglichkeiten evaluiert.

Für die radikalische Eliminierung wurde die Darstellung der klassischen Eliminierungsvorläufer unternommen (Tabelle 4-6). Die Darstellung des Methylxanthogenats nach BARTON-MCCOMBIE unter Verwendung von Natriumhydrid, Schwefelkohlenstoff und Abfangen mit Methyljodid führte nicht zum Erfolg (Eintrag 1).¹³¹ Ebenso konnte die Darstellung des Thiokohlensäurephenylesters ausgehend von Alkohol **177** nicht realisiert

werden (Eintrag 2).¹³² Die Überführung in das korrespondierende Iodid wurde ebenfalls nicht erreicht. Hierzu wurden APPEL-Bedingungen,¹³³⁻¹³⁵ wie auch die Verwendung von Methyltriphenoxyphosphoniumiodid¹³⁶ untersucht, die jedoch nicht das gewünschte Iodid ergaben (Einträge 3-5).

Tabelle 4-6 Versuche zur Darstellung eines Desoxygenierungsvorläufers aus Verbindung **177**.

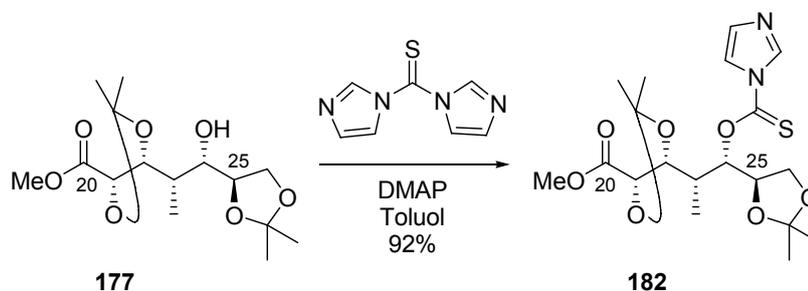
| Nr. | Bedingungen | Gewünschtes Produkt | Ausbeute |
|-----|--|----------------------------|------------------|
| 1 | NaH, CS ₂ , MeI | Methylxanthogenat | - ^a |
| 2 | Cl(C=S)OPh | Thiokohlensäurephenylester | - ^b |
| 3 | [MeP(OPh) ₃] ⁺ I ⁻ | Iodid | - ^b |
| 4 | PPh ₃ , Imidazol, I ₂ ^d | Iodid | - ^c |
| 5 | PPh ₃ , Imidazol, I ₂ ^e | Iodid | - ^a |
| 6 | TCDI, DMAP, Toluol | Thiocarbonylimidazolid | 92% ^c |

^a Zersetzung. ^b kein Umsatz beobachtet. ^c langsame Zersetzung.

^d Reaktion bei 0°C begonnen, dann auf Raumtemperatur gebracht.

^e Reaktion wurde unter Rückfluss erhitzt.

Die Methode der Wahl war an dieser Stelle die Überführung des Alkohols **177** in das Thiocarbonylimidazolid-Derivat **182** (Eintrag 6).¹³⁷ Dieses konnte durch Umsetzung des sekundären Alkohols mit 1,1-Thiocarbonyldiimidazol (TCDI) in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin in siedendem Toluol erreicht werden (Schema 4-37).

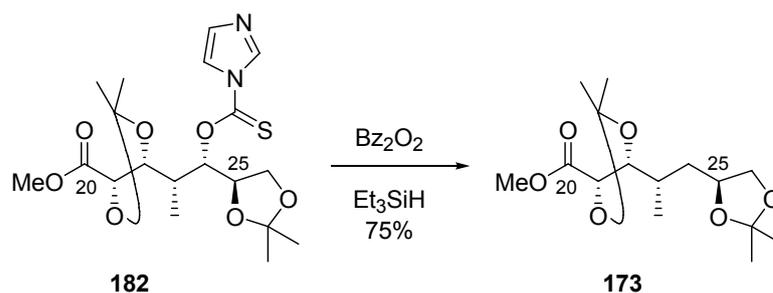


Schema 4-37 Darstellung des Thiocarbonylimidazolids **182** aus Alkohol **177**.

Hierbei war jedoch das vorherige Sublimieren von kommerziell erhältlichem TCDI essentiell.^{112,138,139} Durch diese Aufreinigung wurden aus dem bräunlich-gelben Feststoff leuchtend gelbe Kristalle erhalten, die unter Argonatmosphäre bei -30 °C gelagert wurden und auch nach Monaten sehr gute, reproduzierbare Ergebnisse ergaben.

Die radikalische Eliminierung von Thiocarbonylimidazol-Derivaten ist eine weitverbreitete, verlässliche Methode zur Defunktionalisierung. Der Nachteil der meisten Radikalreaktionen ist jedoch, dass trotz erheblicher Anstrengungen während der letzten zwei Jahrzehnte vor allem toxische Zinn-Reagenzien als Hydridquelle eingesetzt wurden.¹⁴⁰⁻¹⁴² Diese Organozinnverbindungen verlangen einerseits nach besonderer Handhabung und Entsorgung, zum anderen erschweren sie zum Teil die Produktisolierung.

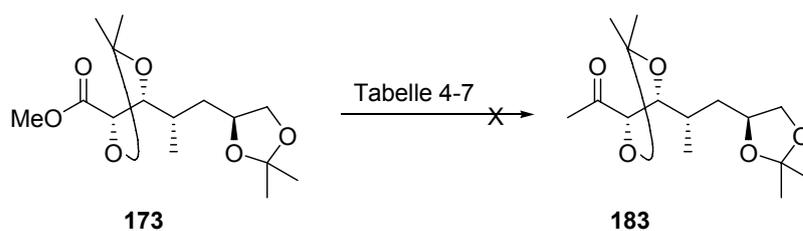
Daher sollte bei unseren Synthesebemühungen auf Zinnreagenzien verzichtet werden. Hierzu stehen inzwischen Alternativen zur Auswahl, insbesondere das von CHATGILIALOGLU etablierte und seit Anfang der 1990er Jahre kommerziell erhältliche Tris-(trimethylsilyl)silan (TTMSS)^{143,144} oder die von AMREIM und STUDER entwickelten silylierten Cyclohexadiene, die zwar noch nicht kommerziell erhältlich sind, aber leicht dargestellt werden können.¹⁴⁵ In unserem Fall wurde das Thiocarbonylimidazolid-Derivat **182** unter Verwendung von Dibenzoylperoxid als Radikalstarter und Triethylsilan als Wasserstoffdonor defunktionalisiert.¹⁴⁶ Dieses konnte in 75% Ausbeute zum Desoxygenierungsprodukt **173** durchgeführt werden (Schema 4-38).



Schema 4-38 Zinnfreie radikalische Eliminierung von **182** zur Darstellung von Verbindung **173**.

Zum Vergleich wurde die thermisch initiierte Eliminierung mit Tri-*n*-butylzinnhydrid in Toluol unter Bedingungen von RASMUSSEN durchgeführt,¹³⁷ welches jedoch mit 76% Ausbeute zu keiner Verbesserung führte.

Mit Ester **173** stand nun ein direkter Vorläufer für das Methylketon **183** zur Verfügung. Im Sinne einer kurzen und effizienten Synthese wurden zunächst einstufige Transformationen auf ihre Anwendbarkeit getestet (Schema 4-39).



Schema 4-39 Versuche zur einstufigen Transformation des Methylesters **173** in das Methylketon **183**.

Hierbei zeigte sich jedoch, dass die Methylierung^{147,148} von **173** nach TEBBE¹⁴⁹ (Tabelle 4-7, Eintrag 1) bzw. PETASIS¹⁵⁰ (Eintrag 2) zum entsprechenden Methylenolether mit anschließender saurer Hydrolyse zum Keton zu keinem Umsatz führte.

Auch die einfache Addition von Methylolithium und anschließendes Abfangen der Tetraeder-Zwischenstufe mit Chlortrimethylsilan bei -100 °C lieferte nach Hydrolyse eine schwer zu trennende Mischung aus Methylester und Methylketon in schlechten Ausbeuten (Eintrag 3).^{151,152}

Tabelle 4-7 Ergebnisse zur Darstellung des Methylketons **183** aus Ester **173**.

| Nr | Bedingungen | Ergebnis |
|----|---|------------------|
| 1 | TEBBE-Reagenz, Pyridin, Toluol, -78 °C→RT | - ^a |
| 2 | PETASIS-Reagenz, Toluol, 70°C | - ^b |
| 3 | MeLi, TMSCl, THF, -105°C | 29% ^c |
| 4 | MeMgCl, LiHMDS, THF, -10°C→RT | - ^b |

^a langsame Zersetzung. ^b kein Umsatz beobachtet. ^c zusammen mit **173** (12% reisoliert).

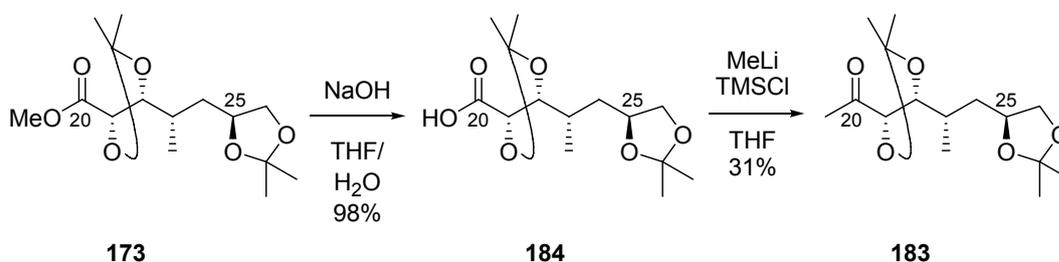
Eine weitere einstufige Möglichkeit zur Umwandlung eines Esters in ein Methylketon wurde 1993 von KING *et al.* veröffentlicht.¹⁵³

Hierbei wurde eine Mischung aus Lithiumhexamethyldisilazid und Methylmagnesiumchlorid (2:1) eingesetzt, um in der Synthese des LTD4-Antagonisten L-699,392 einen Methylester in das korrespondierende Methylketon zu überführen.

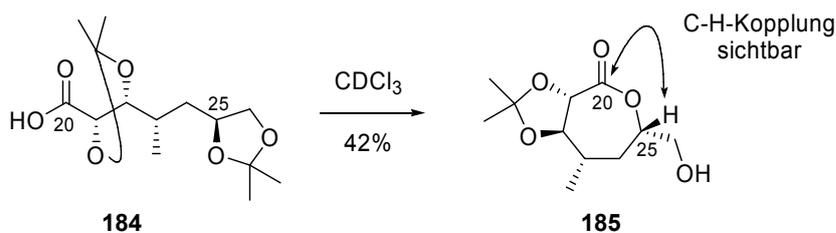
Auch diese Reagenzienkombination schlug bei Anwendung auf Ester **173** fehl (Eintrag 4).

Eine weit verbreitete zweistufige Reaktionssequenz beinhaltet die Verseifung des Esters zur entsprechenden Carbonsäure, die mit zwei Äquivalenten Alkyllithium und anschließender Hydrolyse in das Alkylketon überführt werden kann.

Die Verseifung des Esters **173** gelang in sehr guten Ausbeuten zur Säure **184**, jedoch erwies sich die anschließende Addition von Methylithium und Chlortrimethylsilan mit Ausbeuten von 31% nicht als geeignete Methode (Schema 4-40).

**Schema 4-40** Zweistufige Reaktionssequenz zur Überführung des Methylesters **173** in das Keton **183**.

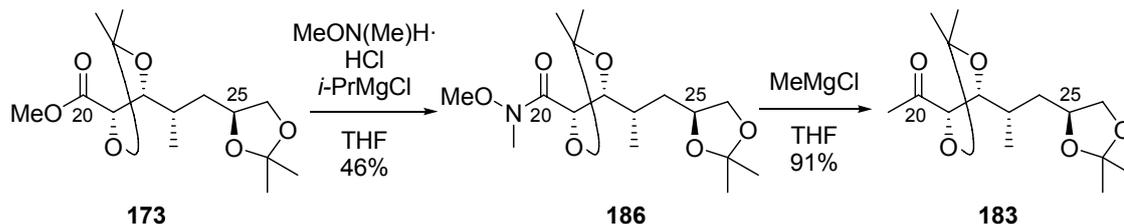
Nach Isolation und Charakterisierung der Carbonsäure **184** konnte ein Zersetzungsprodukt beobachtet werden. Dieses trat beim Stehen in deuteriertem Chloroform auf. Es wurde isoliert und konnte durch HMBC-Experimente eindeutig als das Siebenringlacton **185** charakterisiert werden (Schema 4-41).



Schema 4-41 Bildung des Lactons **185** bei Lagerung der Säure **184** in Chloroform-d.

Als weitere Standardmethode zur Transformation eines Methylesters in ein Methylketon bietet sich der Weg über das WEINREB-Amid an.^{154,155} Das WEINREB-Amid zeichnet sich dadurch aus, dass es nach Angriff eines C-Nucleophils die entstehende Tetraeder-Zwischenstufe durch Chelatisierung stabilisiert und so nach wässriger Aufarbeitung das entsprechende Keton gebildet wird. Bei der Überführung eines Esters in das Amid wird das entsprechende Amin als Hydrochlorid eingesetzt. Als Mediatoren haben sich Trimethylaluminium und Isopropylmagnesiumchlorid etabliert.

Beide Methoden lieferten kein befriedigendes Ergebnis. Das gewünschte WEINREB-Amid **186** konnte in kleinem Maßstab in maximal 46% Ausbeute isoliert werden.¹⁵⁶ Außerdem wurde bei der Verwendung von Isopropylmagnesiumchlorid das Isopropylketon als Nebenprodukt isoliert, was zum Verlust des Edukts **173** führte (Schema 4-42).

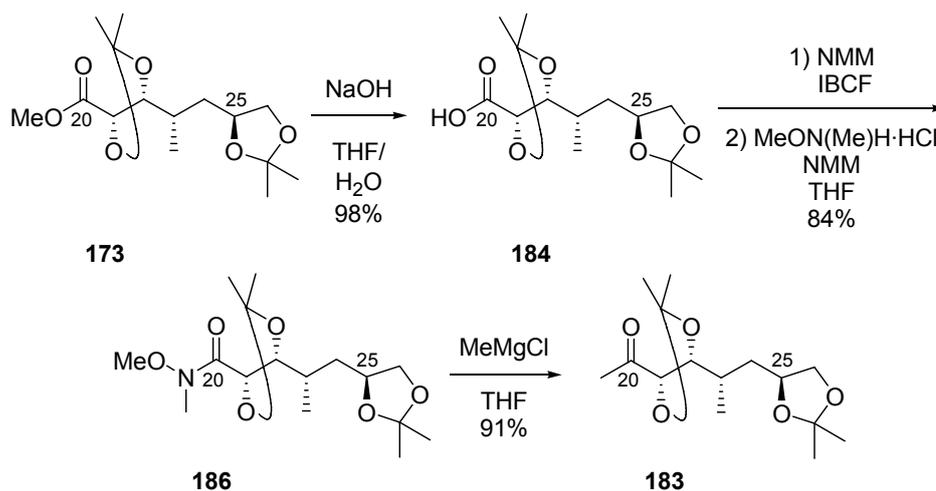


Schema 4-42 Darstellung des Methylketons **183** aus dem WEINREB-Amid **186**.

Die Umsetzung des isolierten WEINREB-Amids **186** zum entsprechenden Methylketon **183** konnte hingegen mit guten bis sehr guten Ausbeuten erzielt werden.¹⁵⁷

Aufgrund dessen wurde eine dreistufige Reaktionssequenz in Erwägung gezogen. Da die Verseifung des Esters **173** zur Carbonsäure **184** ebenso wie die Addition eines Methyl-nucleophils an das WEINREB-Amid **186** als effiziente Methoden gefunden worden waren, sollten diese beiden Transformationen eingesetzt werden.

So wurde die Carbonsäure **184** durch Umsetzung mit Chlorameisensäure-isobutylester (ICBF) und *N*-Methylmorpholin als Base in den Aktivester überführt, welcher durch Zugabe vom WEINREB-Amin-Hydrochlorid *in situ* in 84% Ausbeute in das WEINREB-Amid **186** überführt werden konnte (Schema 4-43).^{158,159}



Schema 4-43 Dreistufige Reaktionssequenz zur Überführung des Methylesters **173** in das Keton **183**.

Über diese dreistufige Reaktionssequenz, bestehend aus Verseifung, Bildung des WEINREB-Amids über den Aktivester und anschließender Methylmagnesiumchlorid-Addition stand nun eine Syntheseroute zur Verfügung, die es erlaubte, auch größere Substanzmengen des Methylketons **183** zu synthetisieren. Dieses Methylketon **183** war Ausgangspunkt für die geplante Aldolkupplung mit Aldehyd **22** (siehe Kapitel 3.4, Schema 3-20).

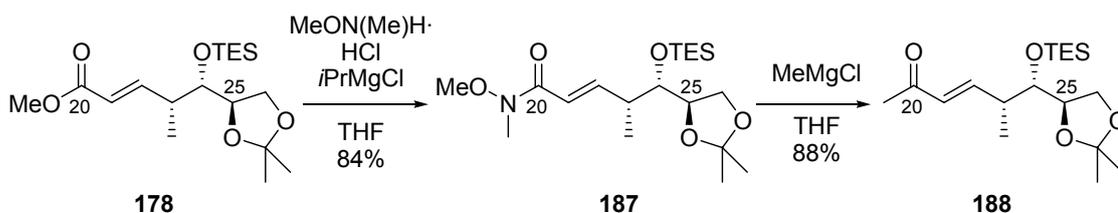
Eine ebenfalls dreistufige Sequenz wurde nicht auf ihr Potenzial hin untersucht. Diese bestünde aus selektiver Reduktion des α -Hydroxy-Esters **173** zum korrespondierenden Aldehyd, gefolgt von einer Addition eines Methyl-Nucleophils zum sekundären Alkohol und abschließender Oxidation zum Methylketon. Analoges gilt für die entsprechende vierstufige Sequenz, bei der die Reduktion des Esters zum Alkohol führt, der anschließend zum Aldehyd oxidiert werden muss. Auch hier würde eine Methyl-Nucleophil-Addition mit anschließender Oxidation zum Methylketon folgen.

4.2.2 Untersuchungen zu einer Alternativsynthese zu Verbindung **183**

Parallel zu diesen intensiven und anfänglich problematischen Arbeiten zur Umwandlung des Methylesters **173** in das Methylketon **183** wurde eine alternative Syntheseroute evaluiert. Diese Route sah vor, die Umwandlung des Methylesters in das Methylketon an den Anfang der Syntheseroute ausgehend von dem Triethylsilylether des Aldolprodukts der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion zu stellen.

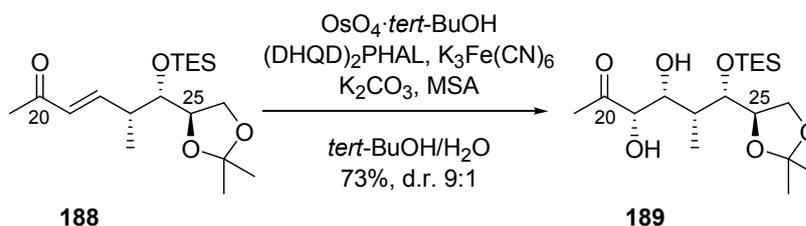
Der Methylester **178** wurde unter Verwendung von *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid und Isopropylmagnesiumchlorid als Base in das entsprechende WEINREB-Amid **187** überführt (Schema 4-44).¹⁶⁰ Dieses gelang im Gegensatz zu den Synthesebemühungen mit Methylester **173** mit guten Ausbeuten.

Die anschließende selektive Überführung in das Methylketon **188** gelang durch 1,2-Addition von Methylmagnesiumchlorid.



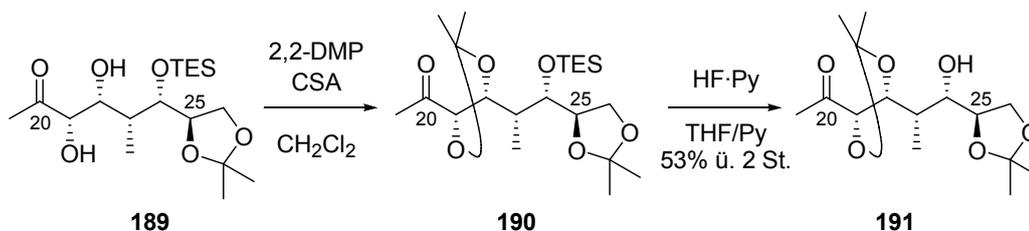
Schema 4-44 Darstellung des α,β -ungesättigten Ketons **188** ausgehend von Methyl ester **178**.

Das α,β -ungesättigte Methylketon **188** wurde unter *super AD-mix* β -Bedingungen¹²⁵ mit 10 mol-% $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ und 5 mol-% Osmiumtetroxid dihydroxyliert, was mit befriedigenden Ausbeuten und guter Diastereoselektivität (73%, d.r. 9:1) erreicht wurde (Schema 4-45).



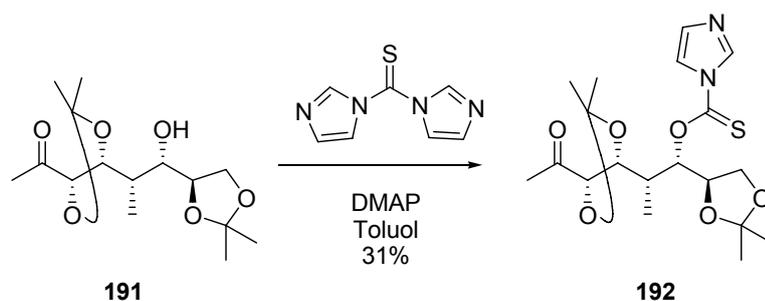
Schema 4-45 Dihydroxylierung des Ketons **188** unter Verwendung von *super AD-mix* β .

Der anschließenden Schützung des C21,C22-Diols von **189** zu Acetonid **190** folgte ohne weitere Aufreinigung die Entschützung des Triethylsilylethers mit Fluorwasserstoff in Pyridin zum Alkohol **191** in befriedigenden Ausbeuten (53% über zwei Stufen, Schema 4-46).



Schema 4-46 Überführung des C21,C22-Diols **189** in den Alkohol **191**.

Als nächstes wurde der Alkohol **191** in das entsprechende Thiocarbonylimidazolid **192** überführt. Hierzu wurde analog zur Anwendung bei Verbindung **177** (siehe Schema 4-37) mit frisch sublimiertem 1,1-Thiocarbonyldimidazol gearbeitet (Schema 4-47).



Schema 4-47 Darstellung des Thiocarbonylimidazolids **192** aus dem Alkohol **191**.

Verbindung **192** konnte jedoch nur in 31% Ausbeute erhalten werden.

Somit führte ausgehend von Methylketon **188** die vierstufige Reaktionssequenz aus Dihydroxylierung, Diolschutzung, Silyletherspaltung und Thiocarbonylimidazolid-Darstellung in 12% Ausbeute zu Verbindung **192**.

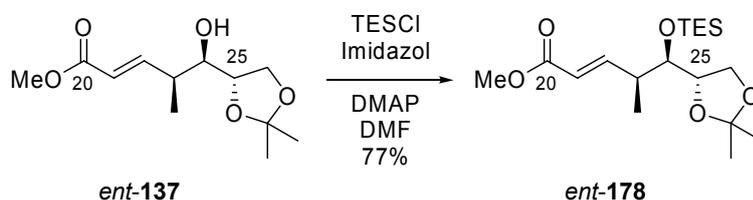
Die in Kapitel 4.2.1 vorgestellte Sequenz ergab ausgehend von Methyl ester **137** das korrespondierende Thiocarbonylimidazolid **182** in 68% Ausbeute über vier Stufen.

Somit stellt e sich diese Synthesesequenz als vorteilhafter heraus.

4.2.3 Darstellung von Methylketon *ent*-183

Die für die Darstellung des Methylketons **183** ausgearbeitete Syntheseroute wurde nun zur Herstellung des für Amphidinolid H2 (**8**) benötigten Enantiomers *ent*-**183** eingesetzt.

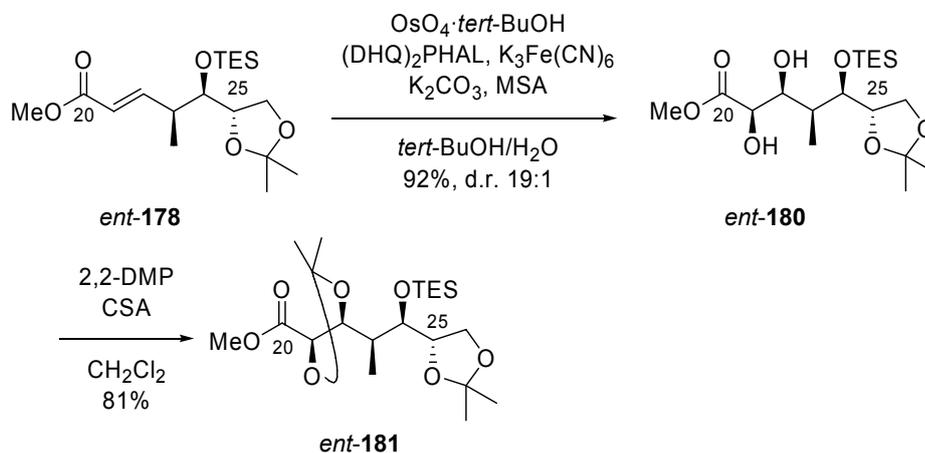
Der C24-Alkohol wurde als Triethylsilylether (*ent*-**178**) geschützt. Es zeigte sich hierbei, dass auf die Verwendung des reaktiveren, aber auch teureren Trifluormethansulfonsäuretriethylsilylesters zu Gunsten von Chlortriethylsilan in Dimethylformamid bei gleich bleibend hoher Ausbeute verzichtet werden konnte (Schema 4-48).



Schema 4-48 Darstellung des Triethylsilyl ethers *ent*-**178** aus dem VMAR-Produkt *ent*-**137**.

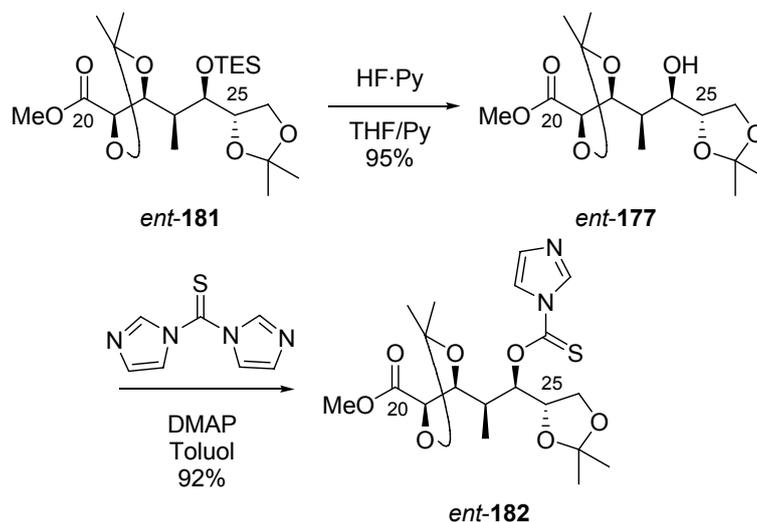
Für die diastereoselektive Dihydroxylierung musste in diesem Fall ein anderer Ligand verwendet werden, um die benötigte Stereochemie zu erhalten. Während für die Darstellung von Verbindung **180** der Ligand (DHQD)₂PHAL, ein Derivat des Chinaalkaloids Chinidin, eingesetzt wurde, musste für das Enantiomer *ent*-**180** ein Ligand verwendet werden, der auf einem Diastereomer des Chinidins, dem Chinin, fußt.¹²⁴

Auch hier wurde anstelle des gebräuchlichen AD-mix α^{124} eine selbst hergestellte Mischung eingesetzt. In diesem Falle konnte das gewünschte vicinale *syn*-Diol *ent*-**180** in einer Ausbeute von 92% mit einer ausgezeichneten Diastereoselektivität erhalten werden (Schema 4-49). Anschließende Schützung des generierten C21,C22-Diols als Acetonid führte zu Verbindung *ent*-**181**.



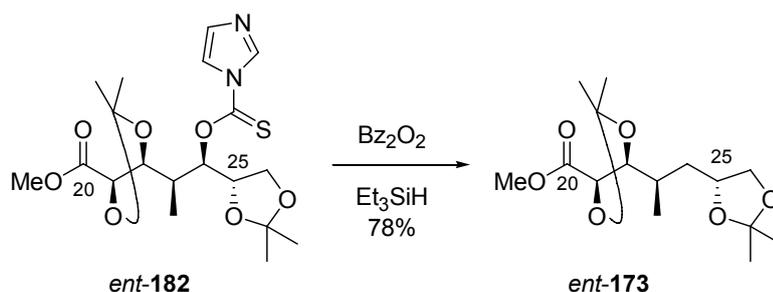
Schema 4-49 Dihydroxylierung von *ent*-**178** mit anschließender Diolschützung zum Acetonid *ent*-**181**.

Die Desoxygenierungssequenz wurde ebenso wie zuvor durchgeführt. Der Entschützung des Triethylsilyl ethers mit Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex in Pyridin und Tetrahydrofuran (*ent*-**177**) folgte die Umsetzung zum Thiocarbonylimidazolid-Derivat *ent*-**182** (Schema 4-50).¹³⁷⁻¹³⁹



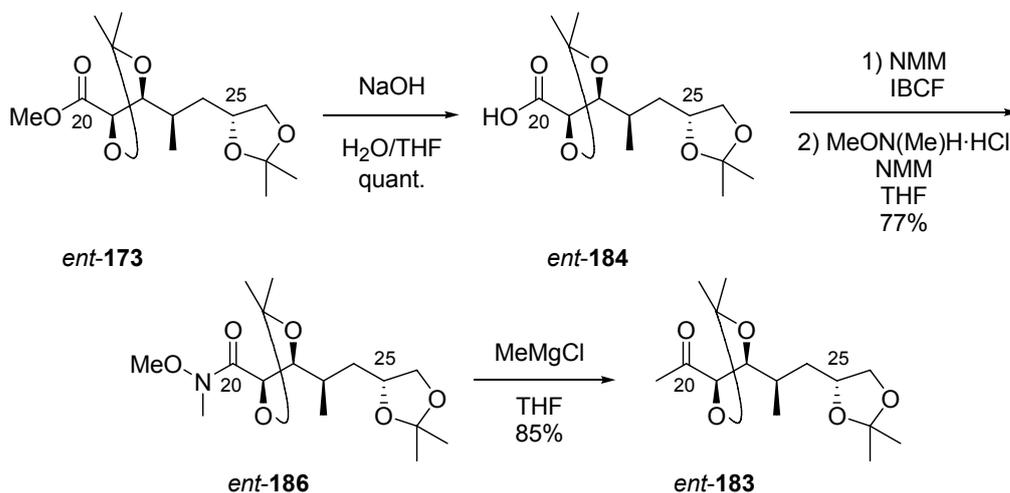
Schema 4-50 Darstellung des Desoxygenierungsvorläufers *ent*-**182**.

Die zinnfreie radikalische Eliminierung unter Verwendung von Dibenzoylperoxid als Radikal- und Triethylsilan als Wasserstoffquelle führte wie erwartet in sehr guten Ausbeuten zum gewünschten Methyl ester **173** (Schema 4-51).¹⁴⁶



Schema 4-51 Zinnfreie radikalische Desoxygenierung des Thiocarbonylimidazolds *ent-182*.

Der Methyl ester *ent-173* wurde anschließend mit Natronlauge in Tetrahydrofuran verseift, so dass die Carbonsäure *ent-184* quantitativ erhalten wurde (Schema 4-52). Unter Verwendung von Chlorameisensäure-isobutylester wurde die Carbonsäure für den Angriff des *N,O*-Dimethylhydroxylamins aktiviert. Das WEINREB-Amid *ent-186* wurde mit 77% Ausbeute erhalten.



Schema 4-52 Überführung des Methyl esters *ent-173* in das Methylketon *ent-183*.

Die abschließende einmalige GRIGNARD-Addition, ermöglicht durch einen stabilen Fünfring-Chelat-Komplex, lieferte das Methylketon *ent-183* mit 85% Ausbeute.¹⁵⁷

Somit stand Methylketon *ent-183* ausgehend von L-2,3-*O*-Isopropylidenglyceraldehyd (*ent-134*) in einer Gesamtausbeute von 16% über zehn Stufen zur Verfügung.

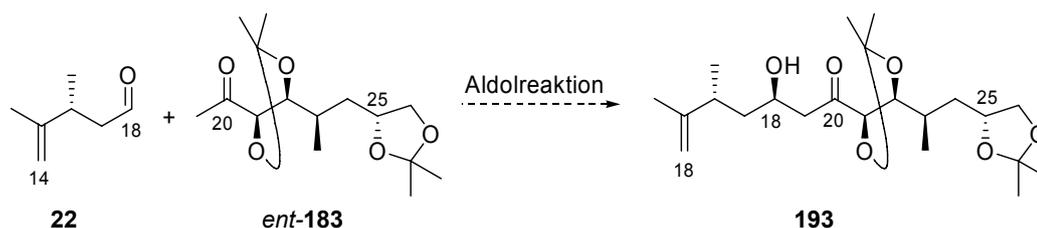
4.3 Studien zur Aldolkupplung

Aldolreaktionen zwischen einem Methylketon und einem Aldehyd, auch bekannt als Acetat-Aldolreaktion, stellen trotz erheblicher Fortschritte in den letzten Jahrzehnten noch immer eine große synthetische Herausforderung dar.^{161,162} Im Gegensatz dazu stehen die Aldolreaktionen von Ethylketonen mit Aldehyden. Hierbei wird die einfache Diastereoselektivität

über den Methylrest an der Enolat-Doppelbindung gesteuert. Die sehr guten Diastereoselektivitäten dieser Reaktionen können anhand des ZIMMERMAN-TRAXLER-Übergangszustandes erklärt werden.¹⁶³ Zur Steuerung der facialen Diastereoselektivitäten haben sich in den vergangenen Dekaden unzählige Methoden etabliert. Die Variante der EVANS-Aldolreaktion,¹⁶⁴ die Oxazolidinone als steuernde chirale Bausteine verwendet, hat aufgrund ihrer guten Ausbeuten sowie ausgezeichneten Diastereoselektivitäten eine Fülle an synthetischen Arbeiten ermöglicht. Hinzu kommt außerdem, dass die chiralen Auxiliare aus dem *chiral pool* zugänglich sind und damit wohlfeile Reagenzien darstellen. Aber auch Varianten nach PATERSON,¹⁶⁵ CRIMMINS,¹⁶⁶ OPPOLZER¹⁶⁷ u. a. hatten einen enormen Einfluss auf die Organische Synthese.

Diastereo- und enantioselektive Acetat-Aldol-Methodologien sind bei weitem weniger verfügbar. So sind sehr gute Selektivitäten und Ausbeuten von MUKAIYAMA- bzw. Bor-Aldolreaktionen seltener und weniger vorhersagbar als bei oben genannten Ethylketon-Aldolreaktionen.^{99,168}

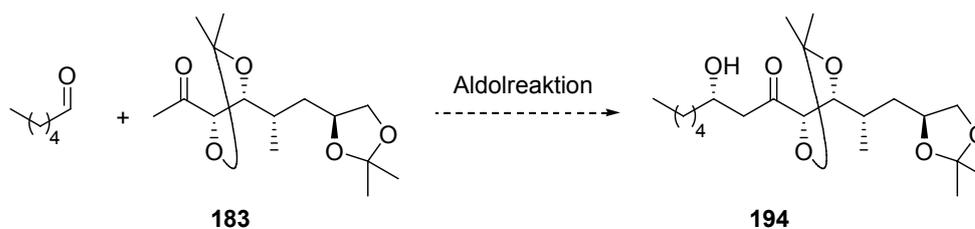
Eine Verknüpfung der Fragmente **22** und *ent*-**183** zu Produkt **193** durch eine Acetat-Aldolreaktion wurde bewusst gewählt (Schema 4-53). Mechanistische Studien zu diesem Kupplungsschritt sollten ein genaues Verständnis dieser Acetat-Aldolreaktion liefern.



Schema 4-53 Geplante Aldolreaktion zwischen Methylketon *ent*-**183** und Aldehyd **22**.

Die stereochemische Induktion des Aldehyds **22** sollte aufgrund einer fehlenden α -Verzweigung und einer fehlenden Heterofunktionalität in β -Position gering ausfallen und daher nur eine untergeordnete Rolle spielen (siehe Kapitel 3.4).

Aus diesem Grund wurde als Äquivalent für Aldehyd **22** das kommerziell erhältliche *n*-Hexanal eingesetzt. Hiermit sollten die optimalen Aldol-Bedingungen evaluiert werden und diese dann auf die Reaktion mit Aldehyd **22** übertragen werden. Ebenso wurde in diesen Studien zur Aldolreaktion das zur Verfügung stehende Enantiomer **183** des für Amphidinolid H2 (**8**) benötigten Methylketons eingesetzt (Schema 4-54).

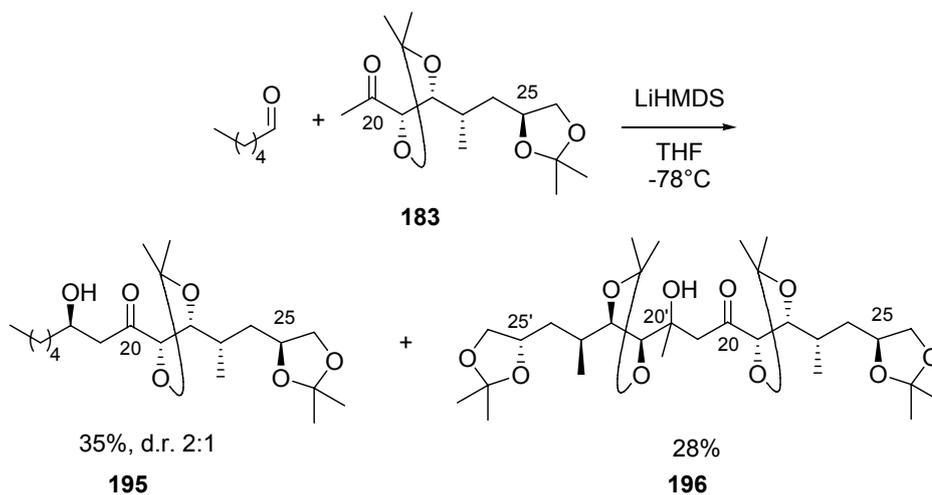


Schema 4-54 Geplante Aldolreaktion zwischen Methylketon **183** und *n*-Hexanal als Modellsystem.

Zunächst sollten Stickstoffamidbasen eingesetzt werden. So sollte untersucht werden, zu welchem Ergebnis die Verwendung des freien Enolats des Methylketons führt.

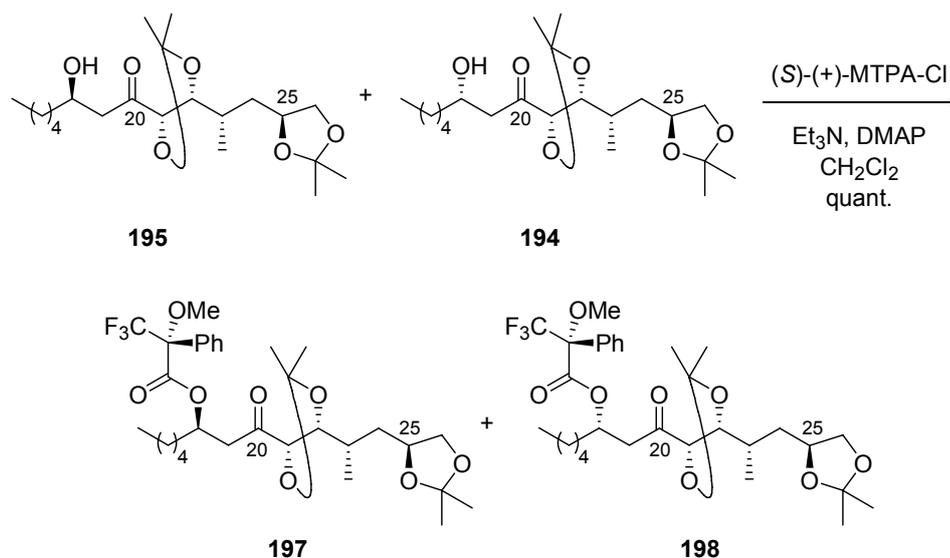
So wurde bei tiefen Temperaturen das Methylketon **183** mit Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und anschließend mit *n*-Hexanal versetzt (Schema 4-55).

Neben nicht umgesetzten Edukten wurde das Aldolprodukt als Epimerengemisch (**195**, **194**) in einem 2:1-Verhältnis erhalten. Zudem entstand das Ketondimer **196**.



Schema 4-55 Aldolreaktion zwischen Methylketon **183** und Hexanal mit Lithium-hexamethyldisilazid.

Die Konfiguration des neu etablierten Stereozentrums an C18 wurde durch Überführung des Gemisches in die (*R*)-MOSHER-Ester **197** und **198** bestimmt (Schema 4-56).

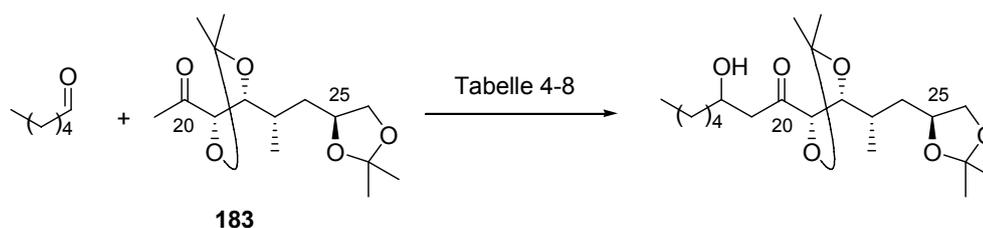


Schema 4-56 Darstellung der MOSHER-Ester **197** und **198**.

Die Trennung der beiden MOSHER-Ester **197** und **198** gelang nicht. Die Signalsätze der MOSHER-Ester **197** und **198** wurden verglichen. Insbesondere die beiden Signale der geminalen Protonen an C19 zeigten einen signifikanten Shift. Die C19-Protonen zeigten in **197** einen Tieffeld-Shift, die in **198** einen Hochfeld-Shift. Gleiches galt für das Signal der Methylgruppe an C23. Diese Ergebnisse weisen auf die (*R*)-Konfiguration des neu etablierten C18-Stereozentrums des Hauptproduktes **195** hin. Nähere Untersuchungen zur Aufklärung der Konfiguration an C18 wurden hier nicht durchgeführt.

Das Hauptprodukt **195** besitzt nicht die gewünschte Stereochemie an C18, da im Zielmolekül der C18-Alkohol sowie die C21-Hydroxyfunktionalität im Gegensatz zu **195** eine *syn*-Anordnung aufweisen.

Die Bildung des Dimers **196** ist nur durch Umprotonierungsprozesse zu erklären. Es wurde ausschließlich nach der Zugabe des Aldehyds und nicht während der Deprotonierungsphase beobachtet. Dieses Produktgemisch wurde unabhängig von Reaktionsdauer und Veränderung der Temperatur erhalten (Schema 4-57).¹⁶⁹ Auch sehr kurze Reaktionszeiten, die bekannte Retro-Aldolprozesse verhindern sollten, führten nicht zur selektiven Bildung des Aldolproduktes (Tabelle 4-8, Eintrag 1). Die Verwendung der Gegenionen Kalium und Natrium äußerte sich nicht in einer verbesserten Selektivität und ging mit schlechten Ausbeuten einher (Einträge 2 und 3).



Schema 4-57 Versuche zur Optimierung der Aldolreaktion zwischen Methylketon **183** und *n*-Hexanal.

Auch Lithiumdi-isopropylamid (Eintrag 4) und Lithiumdi-isopropylamid in Kombination mit Hexamethylphosphorsäuretriamid (Eintrag 5) verschoben das Produktgemisch nicht zugunsten des benötigten Aldolproduktes **194**.

Tabelle 4-8 Ergebnisse zur Optimierung der Aldolreaktion zwischen Methylketon **183** und *n*-Hexanal.

| Nr. | Bedingungen | Ergebnisse |
|-----|--|----------------------------------|
| 1 | LiHMDS, THF | 35% Aldolprodukt, 28% 196 |
| 2 | KHMDS, THF | 13% Aldolprodukt, 16% 196 |
| 3 | NaHMDS, THF | 19% Aldolprodukt, 13% 196 |
| 4 | LDA, THF | analog LiHMDS ^a |
| 5 | LDA, HMPA, THF | analog LiHMDS ^a |
| 6 | SCHWESINGER-Base, THF | analog LiHMDS ^a |
| 7 | (<i>c</i> -Hex) ₂ BCl, (<i>i</i> -Pr) ₂ NEt, CH ₂ Cl ₂ | - ^b |
| 8 | (<i>n</i> -Bu) ₂ BOTf, (<i>i</i> -Pr) ₂ NEt, CH ₂ Cl ₂ | - ^b |
| 9 | (<i>l</i> pc) ₂ BOTf, (<i>i</i> -Pr) ₂ NEt, CH ₂ Cl ₂ | - ^b |
| 10 | DIP-Cl [®] , Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ | - ^c |
| 11 | LiHMDS, TMSCl, TBSOTf, THF | - ^d |

^a laut Reaktionskontrolle. ^b kein Umsatz beobachtet. ^c langsame Zersetzung.

^d 25% TMS-Enolat, 24% Edukt.

Gleiches wurde auch bei Verwendung der SCHWESINGER-Base bei tiefen Temperaturen beobachtet (Eintrag 6).¹⁷⁰

Wie in Kapitel 3.4 erwähnt, sollten bei Beobachtung von schlechten Ausbeuten und insbesondere bei schlechten Selektivitäten auch Bor-Aldolreaktionen und MUKAIYAMA-Aldolreaktionen getestet werden.

Versuche zur Bor-Aldolreaktion unter verschiedenen Bedingungen¹⁷¹ (Einträge 7-9) scheiterten an der Darstellung des Borenolats, welches durch den sterischen Anspruch des benachbarten Dioxolanringes erklärt werden kann.

Bei der Verwendung kommerziell erhältlichen Di-isopinocampheylborans wurde teilweise Zersetzung des Methylketons beobachtet (Eintrag 10).¹⁷²

Die MUKAIYAMA-Variante der Acetat-Aldolreaktion unter Verwendung des Silylenolethers wurde unter Verwendung des Trifluormethansulfonsäure-*tert*-butyldimethylsilyl-esters als Lewisäure (Eintrag 11) eingesetzt, führte jedoch nicht zum gewünschten Aldolprodukt.

An diesem Punkt wurde die bisherige Vorgehensweise überdacht.

Die Ausbeuten und Selektivitäten bei der Aldolreaktion zwischen Methylketon **183** und *n*-Hexanal waren sehr unbefriedigend. Der für die Synthese von Amphidinolid H2 (**8**) benötigte Aldehyd **22** wurde an dieser Stelle nicht in einer Aldolreaktion eingesetzt.

Stattdessen sollte eine Änderung unseres retrosynthetischen Ansatzes durch Verschiebung der Verknüpfung von C18,C19 nach C19,C20 zum Erfolg der Kupplungsreaktion führen.

4.4 Modifikation der Retrosynthese von Amphidinolid H2 (8) und anschließende Kupplungsversuche

Der retrosynthetische Schnitt zur Darstellung von Amphidinolid H2 (8) wurde von der C18,C19-Bindung auf die benachbarte Bindung zwischen C19 und C20 geändert (Abbildung 4-4).

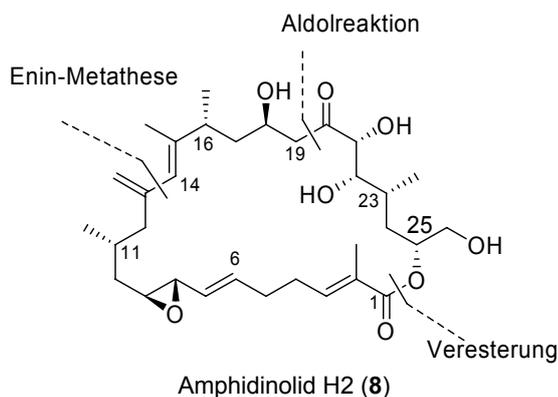
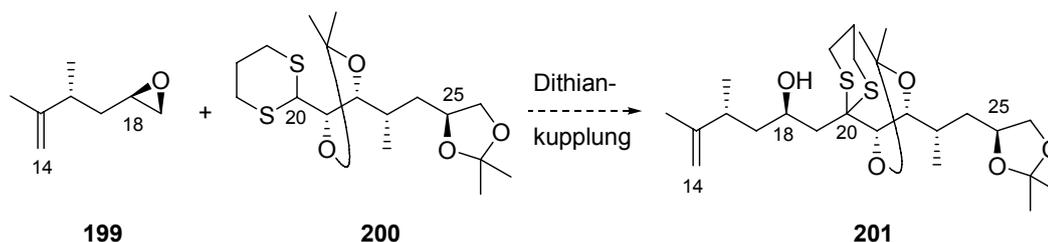


Abbildung 4-4 Modifizierter retrosynthetischer Ansatz zu Amphidinolid H2 (8).

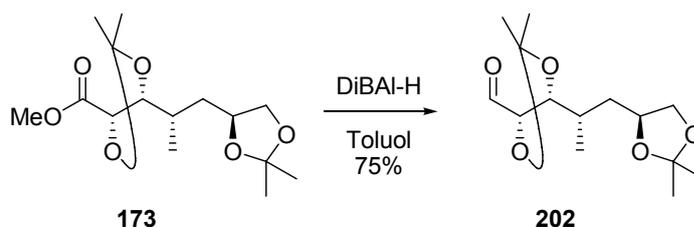
4.4.1 Untersuchungen zur Dithiankupplung

Die Addition eines deprotonierten Dithians an ein chirales Epoxid wurde als Kupplung untersucht. Der besondere Reiz dieser Kupplung stellt die bereits festgelegte C18-Konfiguration dar.^{173,174} So ist diese durch Verwendung des chiralen, enantiomerenreinen Epoxids **199** leicht im Vorhinein einstellbar (Schema 4-58).



Schema 4-58 Mögliche Dithiankupplung zwischen Epoxid **199** und Dithian **200**.

Das für diese Kupplung benötigte Dithian **200** wurde in zwei Schritten aus Ester **173** dargestellt. Zuerst wurde der Ester **173** selektiv zum Aldehyd **202** durch Umsetzung mit Diisobutylaluminiumhydrid reduziert (Schema 4-59).



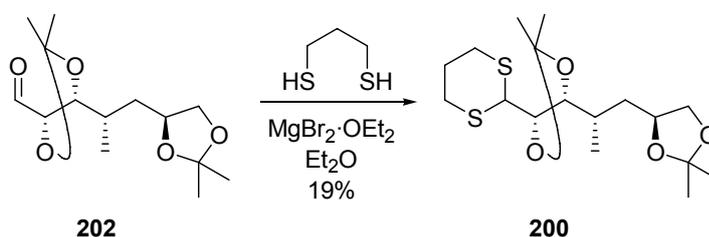
Schema 4-59 Einstufige Darstellung von Aldehyd **202** durch Reduktion von Methylester **173**.

Die selektive Reduktion zum Aldehyd ist durch eine mögliche Stabilisierung der Tetraeder-Zwischenstufe zu erklären. So kann ein stabiler Chelatring des Alkoholats an C20 sowie der Heteroatome in α -, aber auch in β -Stellung nach Angriff eines Äquivalents des Reagenzes mit Aluminium gebildet werden. Dieses verhindert die doppelte Addition eines Hydrids an die Estercarbonylfunktionalität.

Anschließend wurde die Generierung des Dithians **200** untersucht.

Sechsringdithiane werden standardmäßig aus Ketonen oder Aldehyden unter Verwendung von 1,3-Propandithiol dargestellt. Diese *S,S*-Acetale lassen sich im Säuren bzw. unter Lewisäure-Katalyse herstellen. In der Literatur gibt es wenig Präzedenz¹⁷⁵⁻¹⁸¹ für die Darstellung eines *S,S*-Acetals in Gegenwart eines *O,O*-Acetals, da diese unter ähnlichen Bedingungen gespalten werden. Bei den publizierten Fällen wird oftmals ein zweistufiger Prozess beschrieben, wobei zuerst die Dithiandarstellung und danach Schützung des zuvor unbeabsichtigt entschützten Diols stattfindet. Die Darstellung eines Dithians aus einem Aldehyd mit einem α,β -Diol in Nachbarschaft, welches als Acetonid geschützt ist, ist in der Literatur nur einmal beschrieben,¹⁸² jedoch liegt die Ausbeute mit 30% eher im unbefriedigenden Bereich.

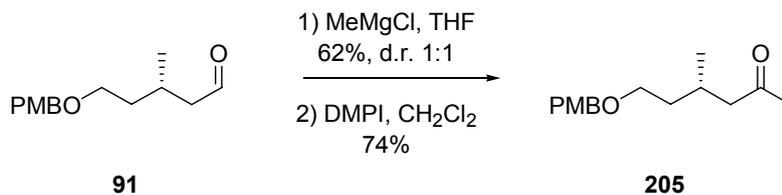
Unter milden Bedingungen wurde trotzdem versucht, den Aldehyd **202** mit 1,3-Propandithiol zu Verbindung **200** umzusetzen, ohne dabei eines der *O,O*-Acetale zu spalten (Schema 4-60).¹⁸³



Schema 4-60 Darstellung des Dithians **200** aus Aldehyd **202**.

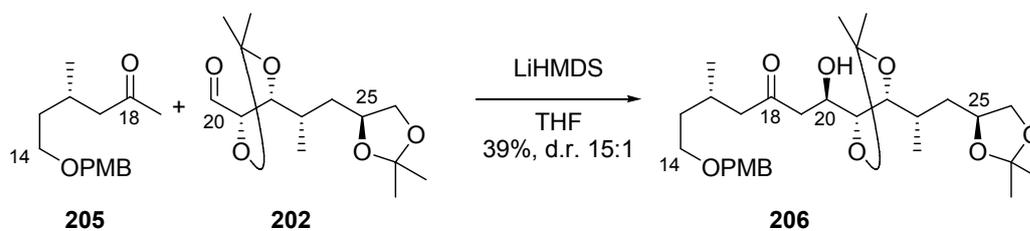
Leider konnte das Dithian **200** nur in schlechten Ausbeuten erhalten werden. Da auch kein Startmaterial zurückerhalten wurde, ist hiermit vermutlich eine komplette Entschützung der Acetonide einhergegangen, das korrespondierende Tetraol konnte jedoch nicht isoliert werden.

durch Methylmagnesiumchlorid-Addition und anschließende DESS-MARTIN-Oxidation in nur zwei Stufen dargestellt werden.



Schema 4-63 Darstellung des Modell-Methylketons **205** ausgehend von Syntheseintermediat **91**, *ULRIKE JANNSEN*.

Zur Kupplung der beiden Fragmente wurde das Methylketon **205** bei -78°C eine Stunde mit Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und dann mit Aldehyd **202** versetzt. Es bildete sich das Aldolprodukt **206** in mäßiger Ausbeute, aber in sehr guter Diastereoselektivität von 15:1 (Schema 4-64).

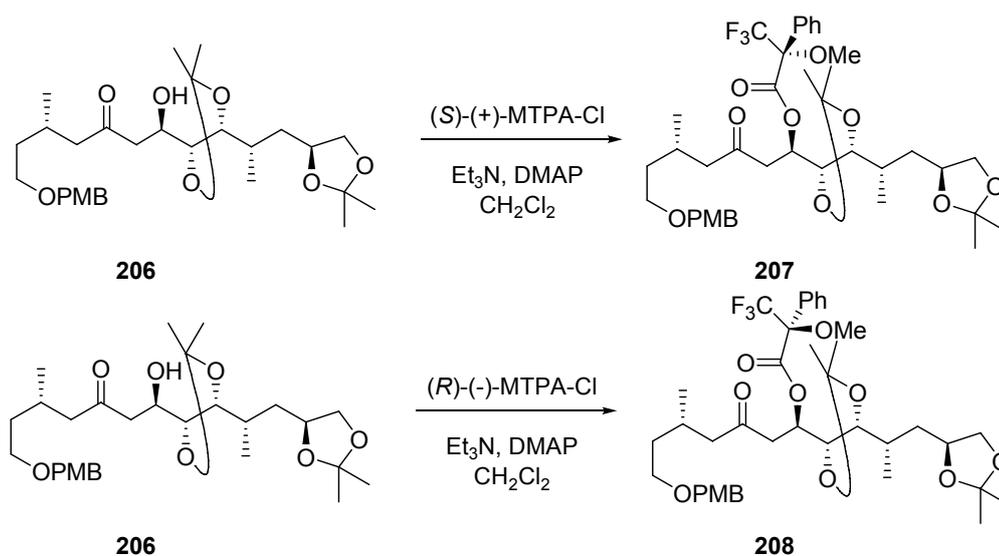


Schema 4-64 Aldolreaktion zwischen Methylketon **205** und Aldehyd **202**.

Durch eine anschließende diastereoselektive Reduktion der Carbonylfunktionalität an C18 und Oxidation des sekundären Alkohols an C20 sollten die vertauschten Oxidationsstufen umgewandelt werden. Daher war die gute Diastereoselektivität der Aldolreaktion essentiell.

Für selektive 1,3-*syn*- sowie 1,3-*anti*-Reduktionen existieren etablierte Standardmethoden.^{184,185} Inwieweit die Aldolreaktion zum FELKIN-ANH- oder zum *anti*-FELKIN-ANH-Produkt⁹⁵⁻⁹⁸ geführt hatte, und welche der beiden Reduktionsvarianten eingesetzt werden musste, sollte die Aufklärung der absoluten Konfiguration des neu etablierten Stereozentrums an C20 klären.

Hierfür wurde das erhaltene Aldolprodukt **206** in den (*R*)-MOSHER-Ester **207** und den (*S*)-MOSHER-Ester **208** überführt (Schema 4-65).¹¹⁵⁻¹¹⁸



Schema 4-65 Darstellung der MOSHER-Ester **207** und **208** aus dem Aldolprodukt **206**.

Der Vergleich der erhaltenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren deutete auf die (*R*)-Konfiguration des neu etablierten Stereozentrums hin (Abbildung 4-5).

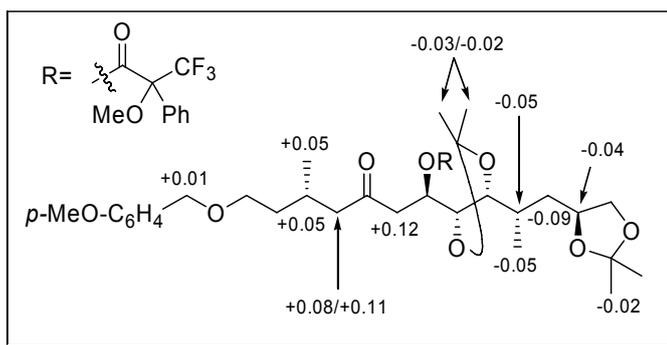
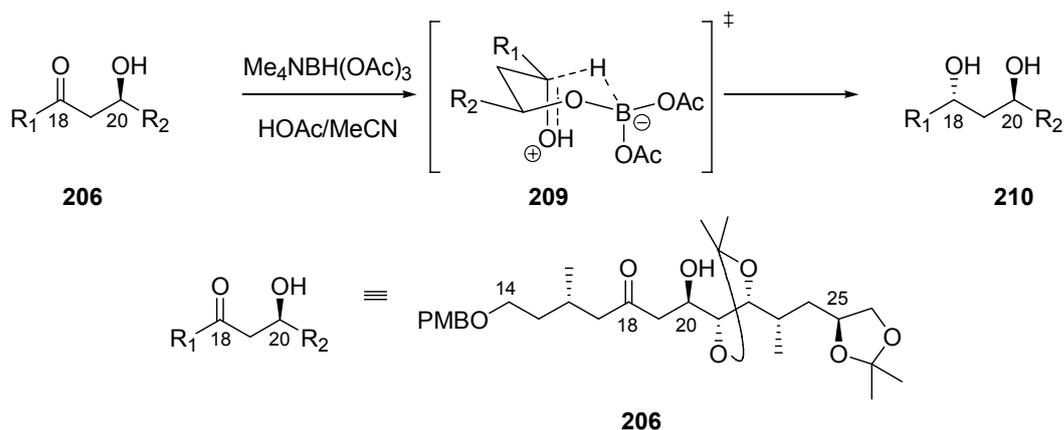


Abbildung 4-5 Ergebnis der $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen der MOSHER-Ester **207** und **208** (Zahlen geben die Differenzen der chemischen Verschiebungen $\delta\Delta$ der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **207** und **208** an. Die Differenz wurde wie folgt berechnet: $\Delta\delta = \delta(S_{208}) - \delta(R_{207})$).

Die Konfiguration an C20 und die somit gezeigte FELKIN-ANH-Selektivität⁹⁵⁻⁹⁸ der Aldolreaktion machte eine 1,3-*anti*-Reduktion notwendig, um die Stereochemie des Naturstoffs **8** zu erhalten.

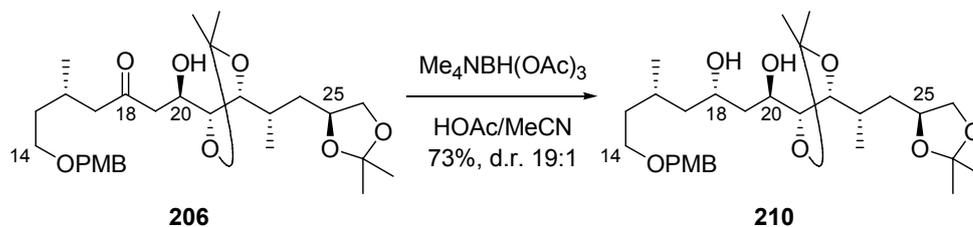
Daher sollte das β -Hydroxyketon **206** durch Reduktion unter Verwendung von Tetramethylammonium-trisacetoxyborhydrid nach EVANS¹⁸⁵ selektiv zum C18,C20-1,3-*anti*-Diol **210** reduziert werden.

Die Selektivität der 1,3-*anti*-Reduktion nach EVANS kommt durch einen intramolekularen Hydridtransfer zustande, nachdem aus dem Substrat und dem Reagenz das entsprechende Borat gebildet wurde (Schema 4-66).



Schema 4-66 Vorgeschlagener Mechanismus zur diastereoselektiven 1,3-Reduktion.

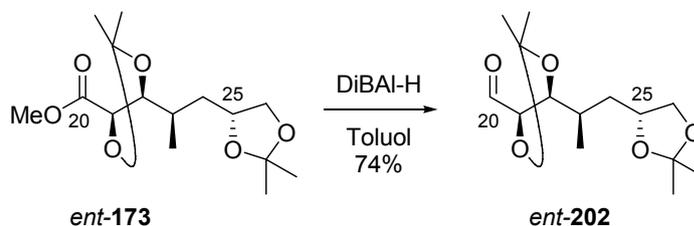
Diese Methode lieferte bei Umsetzung des β -Hydroxyketons **206** selektiv das C18,C20-1,3-*anti*-Diol **210** in guten Ausbeuten (Schema 4-67).



Schema 4-67 Diastereoselektive 1,3-Reduktion des β -Hydroxyketons **206** zum Diol **210**.

4.5 Synthese einer funktionalisierten Nordhälfte von Amphidinolid H2 (8)

Analog zu der veränderten Synthese durch Verlagerung des Retrosyntheschnitts auf die Bindung zwischen C19 und C20 wurde der Aldehyd *ent*-**202** durch Reduktion des Methyl-esters *ent*-**173** mit Di-isobutylaluminiumhydrid in 74% Ausbeute hergestellt (Schema 4-68).

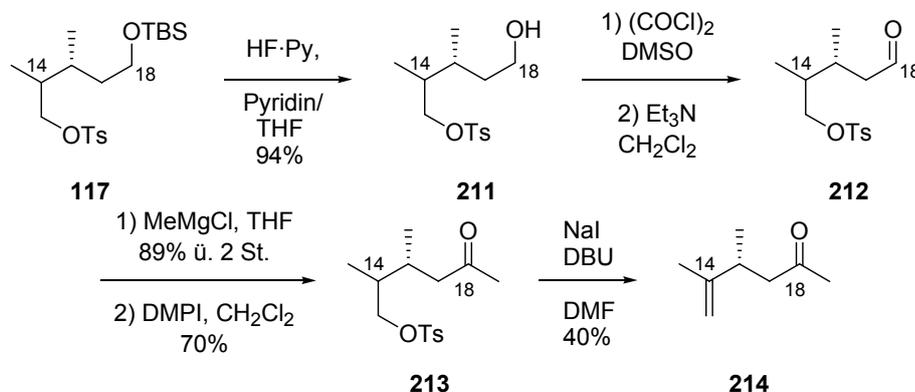


Schema 4-68 Selektive Reduktion des Methyl-esters *ent*-**173** zum Aldehyd *ent*-**202**.

Für die anstehende Aldolreaktion wurde neben dem Aldehyd *ent*-**202** Methylketon **214** benötigt. Dieser Kupplungspartner wurde von ULRIKE JANNSEN zur Verfügung gestellt. Methylketon **214** stand aufgrund der Syntheseroute zum südlichen Fragment **21** von

Amphidinolid H2 (**8**) ausgehend von Intermediat **117** in fünf Stufen zur Verfügung (Schema 4-69).⁸⁴

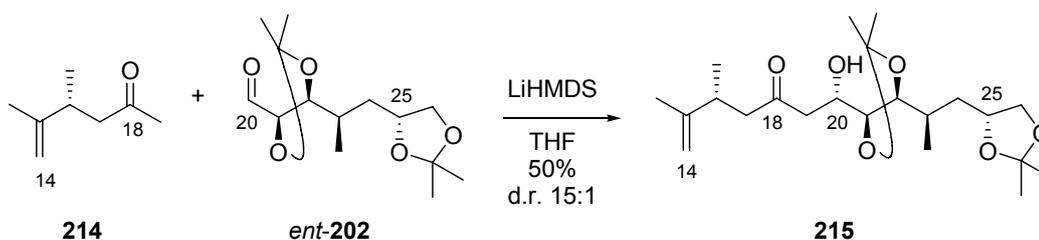
Nach Spaltung des *tert*-Butyldimethylsilylethers zu Verbindung **211** wurde der freie Alkohol nach SWERN zum Aldehyd **212** oxidiert.



Schema 4-69 Darstellung des Methylketons **214**, durchgeführt von ULRIKE JANNSEN.

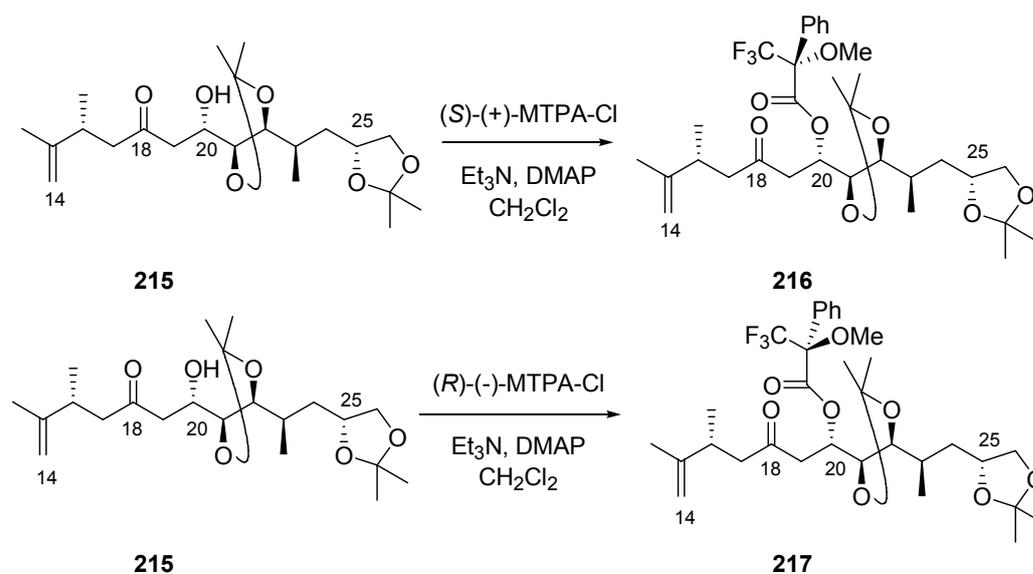
An den Aldehyd wurde anschließend Methylmagnesiumchlorid addiert und der generierte sekundäre Alkohol zum Methylketon **213** oxidiert. Den Abschluss der Fragmentsynthese bildete die Eliminierung des *p*-Toluolsulfonats und Isolierung des leicht flüchtigen Methylketons **214**.

Die am Modell erarbeiteten Bedingungen zur Aldol-Kupplung (*vide supra*) wurden nun umgesetzt. Methylketon **214** wurde bei -78 °C eine Stunde mit Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und anschließend mit Aldehyd *ent*-**202** versetzt (Schema 4-70). Das Kupplungsprodukt **215** wurde in 50% Ausbeute mit einer sehr guten Diastereoselektivität von 15:1 erhalten.



Schema 4-70 Diastereoselektive Aldolreaktion zwischen Keton **214** und Aldehyd *ent*-**202**.

Der stereochemische Beweis der FELKIN-ANH-Kontrolle⁹⁵⁻⁹⁸ in der Aldolreaktion wurde wie zuvor mittels der erweiterten MOSHER-Methode nach KAKISAWA erbracht.¹¹⁵⁻¹¹⁸ Hierfür wurde die Hydroxyfunktionalität des neu etablierten stereogenen Zentrums C20 zu den MOSHER-Estern **216** und **217** umgesetzt (Schema 4-71).



Schema 4-71 Darstellung der MOSHER-Ester **216** und **217** aus dem Aldolprodukt **215**.

Vergleiche der beiden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ergaben die (*S*)-Konfiguration des stereogenen Zentrums an C20 und zeigten so eindeutig die FELKIN-ANH-Kontrolle⁹⁵⁻⁹⁸ der Aldolreaktion (Abbildung 4-6).

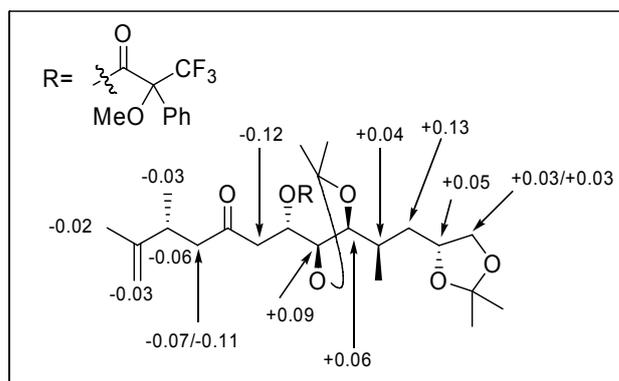


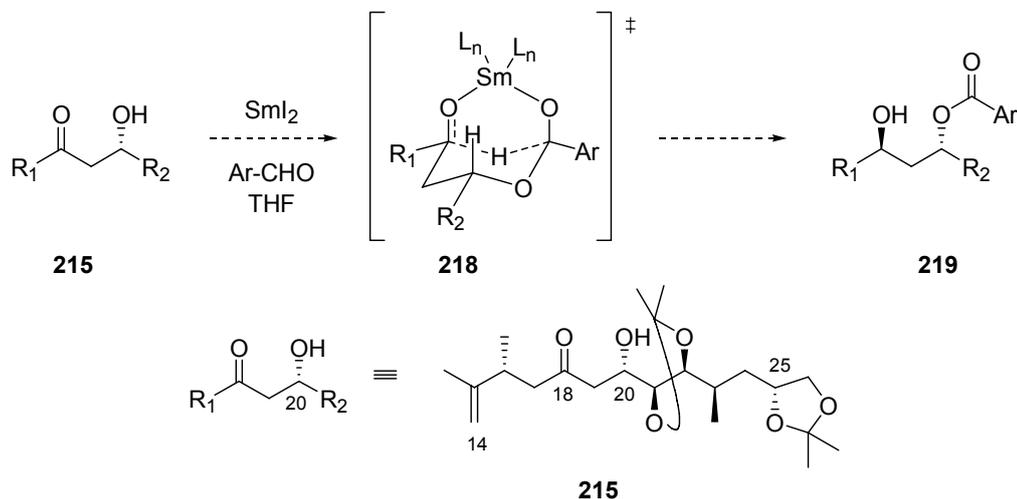
Abbildung 4-6 Ergebnis der $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen der MOSHER-Ester **216** und **217** (Zahlen geben die Differenzen der chemischen Verschiebungen $\delta\Delta$ der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **216** und **217** an. Die Differenz wurde wie folgt berechnet: $\Delta\delta = \delta(S_{217}) - \delta(R_{216})$).

Die anschließende Reduktion der Carbonylfunktionalität an C18 in Verbindung **215** zum Alkohol, gesteuert durch die Konfiguration des Alkohols an C20, sollte nach EVANS-TISCHCHENKO durchgeführt werden, um eine gleichzeitige Differenzierung der sekundären Alkohole zu erreichen.¹⁸⁶ Bei der EVANS-TISCHCHENKO-Reduktion handelt es sich um eine Variante der MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY-Reduktion,¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ wobei das Reduktionsmittel ein Aldehyd ist.

Das eingesetzte Samarium(II)iodid fungiert bei dieser Reaktion nicht als Elektronenquelle zur Reduktion, sondern fungiert nach Oxidation zu Samarium(III) als Lewisäure und kann daher katalytisch eingesetzt werden. Die sofortige Oxidation von Samarium(II) zu Samarium(III)

unter diesen Bedingungen ist auch optisch verfolgbar, da die intensiv blaue Färbung des Reagenzes bei Zugabe verschwindet und die leicht gelbliche Färbung von dreiwertigem Samarium sichtbar wird.

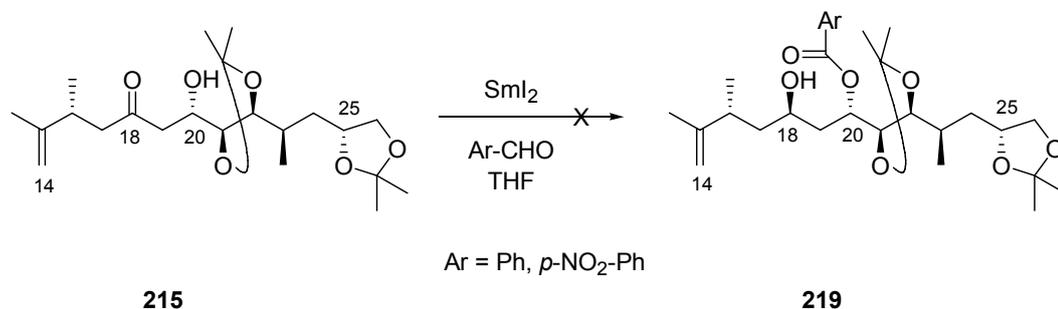
Postuliert wird hierbei ein bicyclischer, jeweils sechsgliedriger Übergangszustand, der sich mit Samarium (III) und dem aus dem C20-Alkohol des Edukts und dem Aldehyd hervorgegangenen Halbacetal bildet (**218**, Schema 4-72).



Schema 4-72 Vorgeschlagener Mechanismus der EVANS-TISCHCHENKO-Reduktion des β -Hydroxyketons **215**.

Durch einen intramolekularen Hydridtransfer bildet sich aus dem C18-Keton der entsprechende sekundäre Alkohol und gleichzeitig aus dem Acetal der C20-Hydroxygruppe der Arylester **219**.

Auf das β -Hydroxyketon **215** angewendet, konnte jedoch weder mit Benzaldehyd noch mit dem reaktiveren *p*-Nitrobenzaldehyd die Bildung eines geschützten 1,3-*anti*-Diols **219** beobachtet werden (Schema 4-73).^{186,190}



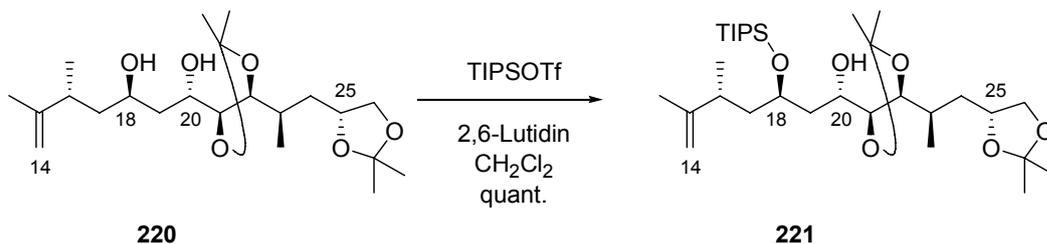
Schema 4-73 Versuche zur diastereoselektiven Reduktion von **215** nach EVANS-TISCHCHENKO.

Somit wurde die für **206** beschriebene Reaktion (siehe Schema 4-66) unter Verwendung von Tetramethylammonium-trisacetoxyborhydrid angewendet. Das 1,3-*anti*-Diol **220** wurde in 66% Ausbeute mit sehr hoher Selektivität erhalten (d.r. 19:1) (Schema 4-74).¹⁸⁵



Schema 4-74 Diastereoselektive Reduktion des β -Hydroxyketons **215** zum 1,3-anti-Diol **220**.

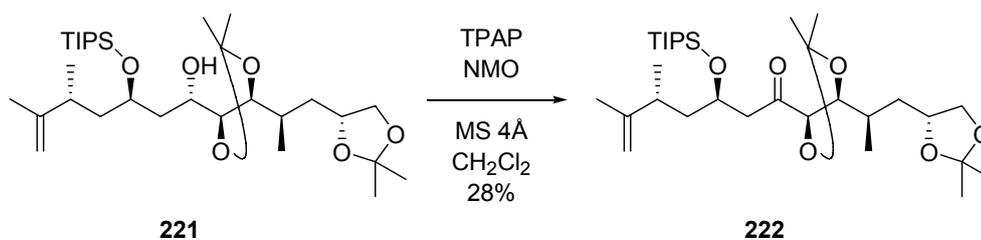
Anschließend mussten die sekundären Alkohole an C18 und C20 differenziert werden. Hierfür sollte eine sterisch raumerfüllende Schutzgruppe verwendet werden, um den sekundären Alkohol an C18 aufgrund der Anwesenheit des Acetonids an den C21,C22-Hydroxygruppen selektiv zu schützen. Diese Schutzgruppe musste jedoch einer weiteren Voraussetzung Genüge leisten. Sie sollte stabil im sauren Milieu sein, denn es galt in der weiteren Synthese, das terminale Acetonid in Gegenwart der Schutzgruppe an C18 zu spalten. Unsere Wahl fiel hier auf die Tri-isopropylsilyl-Schutzgruppe. Diese sollte durch den sterischen Anspruch der drei Isopropylgruppen und ihre höhere Stabilität im Vergleich zur Triethylsilyl- bzw. *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe den Anforderungen genügen. So wurde das Diol **220** mit Trifluormethansulfonsäure-tri-isopropylsilylester in Gegenwart von 2,6-Lutidin umgesetzt (Schema 4-75).



Schema 4-75 Differenzierung der sekundären Alkohole an C18 und C20 zu Verbindung **221**.

Erhalten wurde das mono-geschützte Diol **221**. Der Beweis, dass die Tri-isopropylsilyl-Gruppe mit dem Alkohol an C18 und nicht mit dem an C20 verbunden ist, konnte jedoch zunächst nicht erbracht werden. Die Substanzmengen waren für HMBC-Experimente zu gering, insbesondere, da eine mögliche Fernkopplung über zwei Heteroatome (Silizium und Sauerstoff) reichen müsste.

Zum Beweis der postulierten Konnektivität wurde der verbleibende freie Alkohol zu Verbindung **222** oxidiert. Dieses geschah nach LEY mit Tetramethylammoniumperthanat und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid als Cooxidans (Schema 4-76).¹⁹¹



Schema 4-76 Darstellung der voll funktionalisierten Nordhälfte **222**.

Die moderate Ausbeute kann hier zum einen durch die sterische Abschirmung des C20-Ketons, zum anderen durch den sehr kleinen Maßstab gedeutet werden.

Die erhaltenen NMR-Spektren wiesen eindeutig auf das Keton an C20 hin. Somit war auch der Nachweis erbracht, dass die Tri-isopropylsilylgruppe die C18-Hydroxyfunktionalität schützt.

Außerdem lag mit Verbindung **222** eine geschützte und vollständig funktionalisierte Nordhälfte (C14-C26) von Amphidinolid H2 (**8**) vor (Abbildung 4-7).

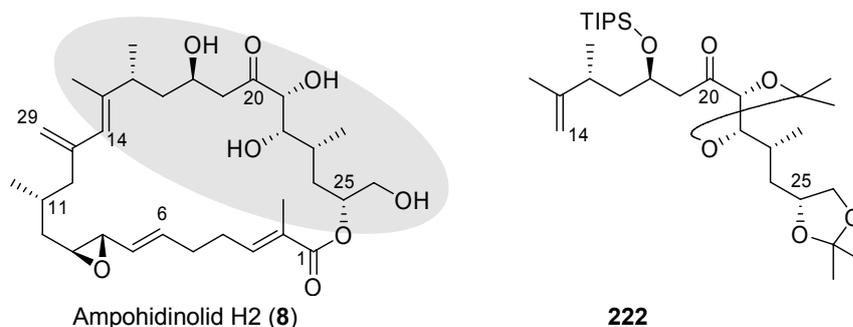


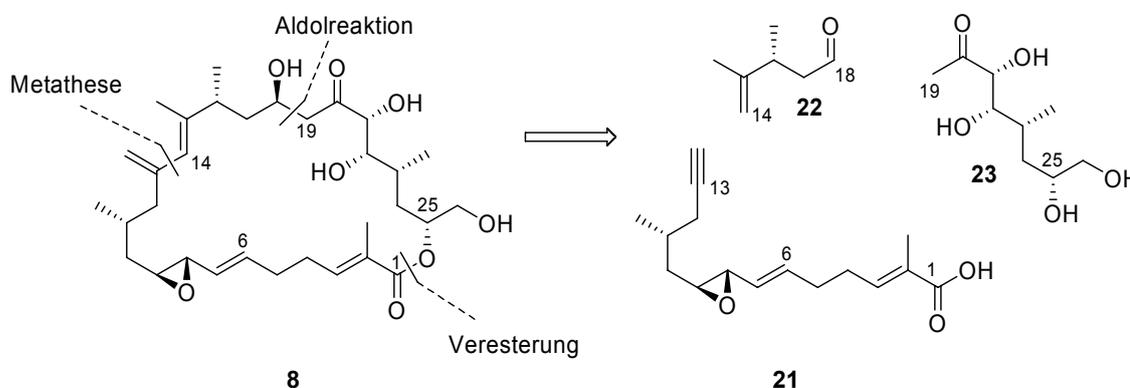
Abbildung 4-7 Amphidinolid H2 (**8**) und erfolgreich synthetisierte Nordhälfte **222**.

Die Syntheseschritte der Aldolkupplung sowie die darauf folgenden Stufen zur vollständig funktionalisierten Nordhälfte **222** sind jedoch nicht optimiert.

Im zeitlichen Rahmen dieser Arbeit konnte aufgrund geringer Substanzmengen diese Optimierung nicht mehr realisiert werden. Gleiches gilt für die Acetonidentschätzung an C25,C26 mit anschließender Schätzung des primären Alkohols, die die folgende Veresterung mit der Südhälfte **21** ermöglicht.

5. Zusammenfassung und Ausblick

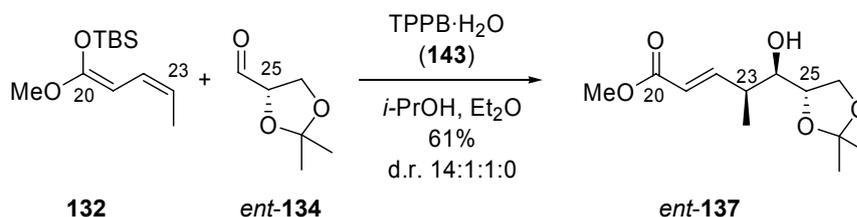
Im Rahmen dieser Arbeit wurde zunächst eine retrosynthetische Zerlegung des Naturstoffs Amphidinolid H2 (**8**) vorgenommen (Schema 5-1).



Schema 5-1 Retrosynthetische Analyse von Amphidinolid H2 (**8**).

Dieser Ansatz sollte einen konvergenten Zugang zu Macrolid **8** und durch den Einsatz von Derivaten der Fragmente auch den Zugang zu anderen Vertretern der Naturstoffklasse der Amphidinolide ermöglichen.

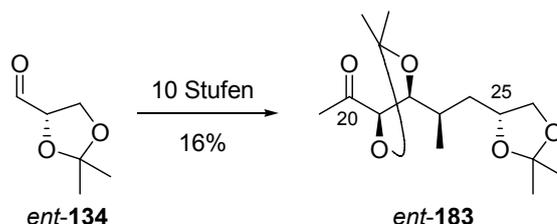
Die synthetischen Arbeiten wurden am hoch oxygenierten Fragment **23** begonnen. Der Schlüsselschritt zu dessen Aufbau war eine diastereoselektive vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion zwischen L-2,3-O-Isopropylidenglyceraldehyd (*ent*-**134**) und Ketenacetal **132**, in der Tris(pentafluorphenyl)boran-Monohydrat (TPPB·H₂O (**143**)) als Lewissäure diente (Schema 5-2). Eine intensive Optimierung dieser Reaktion ermöglichte den katalytischen Einsatz der Lewissäure. Das Produkt bildete sich als C23,C24-*syn*-Addukt unter polarer FELKIN-ANH-Kontrolle.



Schema 5-2 Erfolgreiche, diastereoselektive VMAR zwischen Aldehyd *ent*-**134** und Ketenacetal **132** unter Verwendung von katalytischen Mengen **143**.

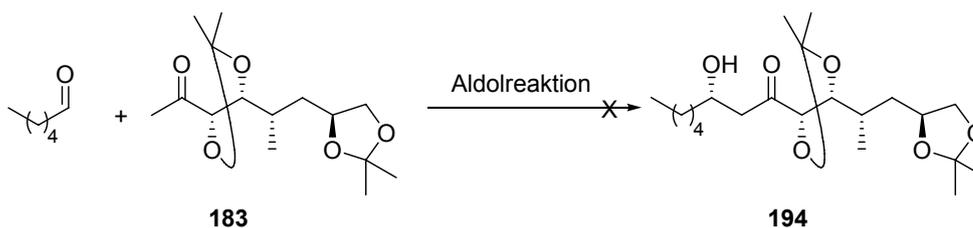
Versuche, die Reaktion unter chelatisierenden Bedingungen durchzuführen, gelangen indes nicht. Der Transfer der optimierten Bedingungen der vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion konnte bei ersten Untersuchungen auf das geschützte 2-Hydroxypropanal **161** übertragen werden. Dieses eröffnet den Zugang zur Synthese von Amphidinoliden des B-Typs.

Die weitere Synthese zu Amphidinolid H2 (**8**) führte nach asymmetrischer Dihydroxylierung der C21,C22-Doppelbindung und Desoxygenierung an C24 zum Methyl ester *ent*-**173**. Die anschließende Überführung in das Methylketon *ent*-**183** gelang durch eine Reaktionssequenz aus Verseifung, Überführung in das korrespondierende WEINREB-Amid und anschließende Umsetzung mit Methylmagnesiumchlorid. Somit konnte Methylketon *ent*-**183**, das Bisacetonid-geschützte Fragment **23**, ausgehend von L-2,3-*O*-Isopropylidenglyceraldehyd (*ent*-**134**) in zehn Stufen mit einer Gesamtausbeute von 16% hergestellt werden (Schema 5-3). Dies entspricht einer durchschnittlichen Ausbeute von 83% pro Reaktion.



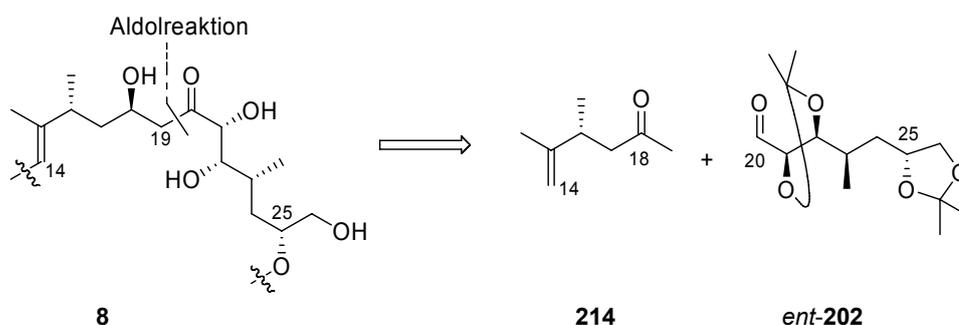
Schema 5-3 Erfolgreiche Synthese zu Methylketon *ent*-**183**.

Anschließende Aldolstudien unter Verwendung des Enantiomers von Methylketon *ent*-**183** mit *n*-Hexanal als Modellaldehyd führten unter den verwendeten Bedingungen nicht zu befriedigenden Ergebnissen (Schema 5-4).



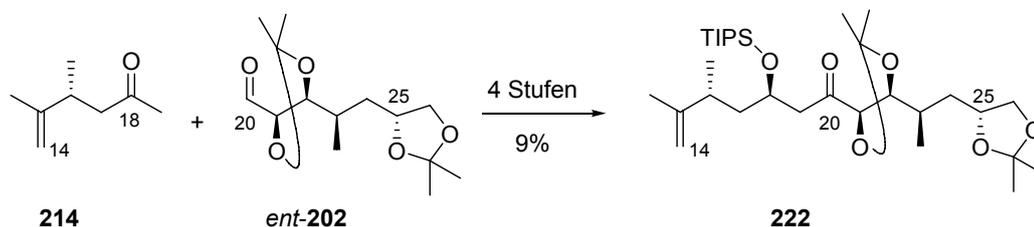
Schema 5-4 Syntheseuntersuchungen zur Aldolreaktion mit Methylketon *ent*-**183**.

Eine Veränderung der retrosynthetischen Analyse brachte durch Verlagerung eines retrosynthetischen Schnittes von C18,C19 nach C19,C20 die Fragmente *ent*-**202** und **214** hervor (Schema 5-5).



Schema 5-5 Veränderte retrosynthetische Analyse von Amphidinolid H2 (**8**).

Nach vielversprechenden Modellstudien wurde Methylketon **214** mit Aldehyd *ent*-**202** diastereoselektiv gekuppelt. Durch diastereoselektive 1,3-*anti*-Reduktion und Differenzierung der beiden Alkohole gelang es, die vollständig funktionalisierte Nordhälfte **222** von Amphidinolid H2 (**8**) darzustellen (Schema 5-6).

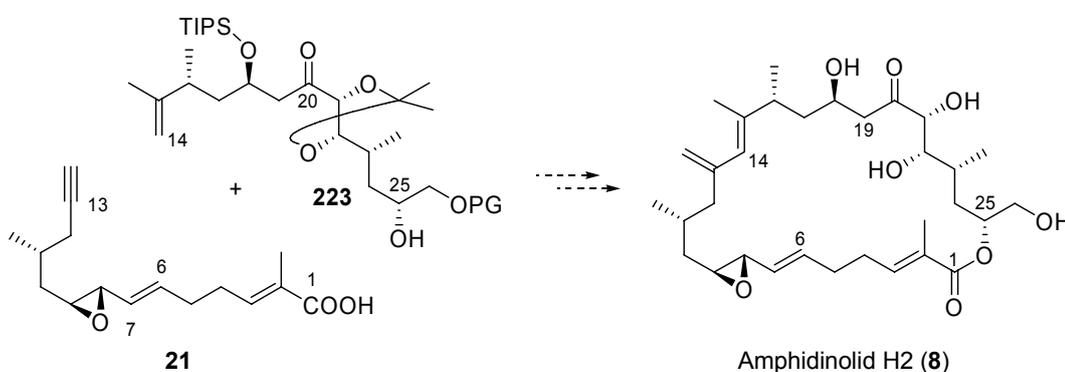


Schema 5-6 Erfolgreiche Darstellung der voll funktionalisierten Nordhälfte **222**.

Der zeitliche Rahmen dieser Arbeit ließ eine Optimierung der letzten vier Stufen nicht mehr zu.

Die Optimierung der Aldolreaktion von Aldehyd *ent*-**202** und Methylketon **214** sowie die der darauffolgenden Stufen zur Nordhälfte **222** sind die Aufgabe zukünftiger Arbeiten.

Ebenso soll die Kupplung der Nordhälfte **222** mit der von ULRIKE JANNSEN dargestellten Südhälfte **21** erreicht werden. Hierzu soll nach Spaltung des C25,C26-Acetonids die primäre C26-Hydroxyfunktion geschützt werden (**223**), um die selektive Veresterung an der C25-Hydroxyfunktion zu ermöglichen (Schema 5-7).



Schema 5-7 Verbleibende Kupplungs- und Entschützungsstufen zur Totalsynthese von Amphidinolid H2 (**8**).

Veresterungs- sowie Enin-Metathese-Untersuchungen werden derzeit intensiv untersucht, so dass das Ziel, die Totalsynthese von Amphidinolid H2 (**8**), zeitnah erreicht werden sollte.

II EXPERIMENTELLER TEIL

1. Vorbemerkungen

1.1 Allgemeines

Alle Reaktionen bei tiefen Temperaturen bzw. mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in ausgeheizten Glasgefäßen in einer sauerstofffreien, trockenen Inertgasatmosphäre (Argon) durchgeführt. Spritzen und Kanülen wurden vor Gebrauch bei 60°C getrocknet und mit Inertgas gespült.

Die bei Vakuumdestillationen angegebenen Drücke entsprechen den Enddrücken der verwendeten Öl- bzw. Membranpumpe. Sie sind nicht um den in den Vakuumleitungen auftretenden Druckverlust korrigiert. Siedetemperaturen sind ebenfalls nicht korrigiert.

1.2 Lösungsmittel und Reagenzien

Alle Lösungsmittel bzw. Reagenzien wurden wie folgt getrocknet und unter einer Inertgasatmosphäre (Stickstoff bzw. Argon) aufbewahrt.

Dichlormethan: Erhitzen unter Rückfluss über Calciumhydrid in einer Argonatmosphäre.

Diethylether: Erhitzen unter Rückfluss über Natrium in einer Argonatmosphäre, als Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikator diente Benzophenon.

Methanol: Zugabe von Magnesiumspänen (5 g/L), Rühren bis zu deren Auflösung, Kochen unter Rückfluss, dann Destillation über eine Kolonne.

Tetrahydrofuran: Erhitzen unter Rückfluss über Natrium in einer Argonatmosphäre, als Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikator diente Benzophenon.

Andere absolute Lösungsmittel wurden kommerziell von Acros und Fluka erworben und wie erhalten eingesetzt. Hierzu gehören Pentan, Acetonitril, Toluol, Aceton und *N,N*-Dimethylformamid.

1.3 Weitere Reagenzien

pH7-Puffer: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat (52.2 g) und Dinatriumhydrogenphosphat-Tetrahydrat (213.6 g) in Wasser (1 L) gelöst.

Dimethyltitanocen:¹⁹² Zu einer Suspension aus Titanocendichlorid (2.0 g, 8.8 mmol) in Toluol (27.5 mL) wurde bei 5 °C Methylmagnesiumchlorid (3 M in Tetrahydrofuran, 6.0 mL, 18 mmol) getropft. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Temperatur 8 °C nicht überschritt. Danach wurde für weitere 30 Minuten bei 0-5 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von zehn Minuten in 30 mL Ammoniumchlorid-Lösung (6%ig in Wasser, 0 °C) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase dreimal mit Wasser (je 50 mL, 0 °C) und einmal mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (50 mL, 0 °C) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer fast bis zur Trockene entfernt. Der Rückstand wurde mit Tetrahydrofuran (15 mL) verdünnt und bei 4°C unter Argon und Lichtabschluss gelagert. Die Konzentrationsbestimmung wurde durch Integration der ¹H-NMR-Signale der Methylgruppe des Dimethyltitanocens und der Tetrahydrofuran-Signale durchgeführt.

Tris(pentafluorphenyl)boran-Monohydrat (143):¹¹⁴ Zu einer Lösung von Tris(pentafluorphenyl)boran (998 mg, 1.95 mmol, abgewogen in einer Glovebox) in Pentan (60 mL) wurde bei Raumtemperatur Wasser (35 µl, 35 mg, 1.95 mmol) gegeben. Nach zwei Stunden wurde die überstehende Lösung von dem ausgefallenen feinen, weißen Niederschlag entfernt. Das Tris(pentafluorphenyl)boran-Monohydrat (**143**) wurde über Nacht am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 999 mg (1.89 mmol, 97 %) des Monohydrats **143** erhalten. Gelagert wurde der Feststoff unter Argon bei -18 °C. ¹⁹F-NMR (500 MHz, C₆D₆) δ -134.5 (m, *ortho*); -153.3 (m, *para*); 162.4 (m, *meta*).

Die ¹⁹F-NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁴

Zinkdichlorid:¹²¹ Eine Suspension aus Zinkdichlorid (1.00 g, 7.34 mmol) in frisch destilliertem Thionylchlorid (10 mL) wurde unter Argonatmosphäre drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde das Thionylchlorid abdestilliert, der Rückstand im Vakuum getrocknet und zur Verwendung in einer Glovebox aufbewahrt.

1.4 Chromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 auf Glas mit Fluoreszenz-Indikator F-254 der Firma Merck verwendet. Die Chromatogramme wurden durch Bestrahlen mit UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) sichtbar gemacht. Angefärbt wurden sie durch Eintauchen in eine der folgenden Lösungen und anschließendes Erwärmen mit einem Heißluftgebläse:

Cer(IV)-haltige Lösung von Molybdato-phosphorsäure: Molybdato-phosphorsäure (6.25 g), Cer(IV)-sulfat (2.50 g) und Schwefelsäure (12 mL, konzentriert) in Wasser (235 mL) gelöst.

Kaliumpermanganat-Lösung: Kaliumpermanganat in Wasser (ca. 1%ig).

Vanillin-Lösung: Vanillin (1.0 g), Essigsäure (20 mL, konzentriert), Schwefelsäure (10 mL, konzentriert) in Methanol (170 mL) gelöst.

Zur Flashchromatographie wurde Kieselgel 60 (Korngröße 40-60 μm) der Firma Merck bzw. J. T. Baker bei leichtem Überdruck verwendet. Säulendurchmesser und Füllhöhe der verwendeten Säulen wurden in Anlehnung an die von STILL¹⁹³ beschriebenen Empfehlungen gewählt.

1.5 Kernresonanzspektren

Die ^1H - und ^{13}C -Kernresonanzspektren wurden an der Freien Universität Berlin an den Geräten AMX-250 der Firma Bruker bzw. ECP-500 der Firma Jeol und an der Universität Hannover an den Geräten DPX-200, DPX-400, *AVANCE*-400 sowie DRX-500 der Firma Bruker bei Raumtemperatur erstellt. Die chemischen Verschiebungen (in ppm) wurden im ^1H -NMR auf den Restprotonengehalt des Lösungsmittels (Deuteriochloroform: $\delta = 7.26$; Deuterodimethylsulfoxid: $\delta = 2.50$) bezogen. Das deuteriumgekoppelte Signal des Lösungsmittels (Deuteriochloroform: $\delta = 77.0$; Deuterodimethylsulfoxid: $\delta = 39.5$) diente im ^{13}C -NMR-Spektrum als Bezug.

Die Spektren wurden computergestützt mit dem Programm WinNMR der Firma Bruker ausgewertet. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) aufgeführt und zur Beschreibung der Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, sext = Sextett, m = Multiplett, p = pseudo, b = breites Signal, J = Kopplungskonstante, nJ = Kopplungskonstante über n Bindungen (nur bei Fluor-gekoppelten Signalen).

Die ^{19}F -NMR-Spektren wurden bei 470 MHz mit dem AMX-500 der Firma Bruker bzw. ECP-500 der Firma Jeol gemessen und auf das CFCl_3 -Signal bei $\delta = 0$ ppm in CDCl_3 als externem Standard kalibriert.

1.6 Massenspektren

Die Massenspektren wurden an der Freien Universität Berlin unter Verwendung des Elektronenstoß-Ionisationsverfahren (EI) an den Geräten Finnigan MAT 312 und MAT 711 gemessen. An der Universität Hannover wurde für das Elektronenstoß-Ionisationsverfahren (EI) das Gerät Autospec der Firma VG und für das Elektronenspray-Verfahren (ESI) das Gerät Micromass LCT von Waters verwendet.

Des Weiteren wurden Massenspektren bei der Firma Solvay GmbH in Hannover im Elektronenspray-Verfahren (ESI) am Gerät Micromass Q-TOF1 aufgenommen. Die Injektionen für die ESI-Messungen erfolgten in beiden Fällen im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695).

1.7 Drehwerte

Die Drehwerte wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 241 (Freie Universität Berlin) bzw. des Typs Perkin-Elmer 341 (Universität Hannover) bestimmt. Es wurde bei 23°C mit absoluten Lösungsmitteln (Chloroform (Uvasol[®]), Methanol und Benzol) sowie in Wasser bei einer Wellenlänge von 589.3 nm (Natriumlampe) in einer 1 mL bzw. 2 mL Quarzglaszelle gemessen. Die Drehwerte $[\alpha]$ sind in $1^\circ \cdot \text{mL}/(\text{g} \cdot \text{dm})$ und die Konzentrationen c in $1 \text{ g} / 100 \text{ mL}$ angegeben.

1.8 Schmelzpunkte

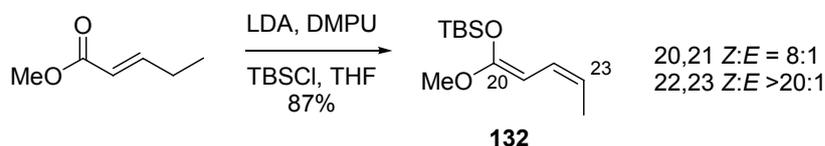
Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktsbestimmungsgerät nach Dr. Tottoli der Firma Büchi ermittelt und sind nicht korrigiert.

1.9 Mitteldruckhydrierungen

Mitteldruckhydrierungen (4-5 bar) wurden mit einer Hydrierapparatur von der Firma Gerhardt in Glasdruckgefäßen der Firma Gerhardt bzw. Hyscho durchgeführt. Hierbei wurde jedoch nicht die Schüttelapparatur mit Heizwendel verwendet sondern ein Magnetrührer mit Heizbad.

2. Experimente zur vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion

2.1 Darstellung von Ketenacetal **132**



Zu einer Lösung aus Di-isopropylamin (9.02 mL, 6.51 g, 64.3 mmol) in Tetrahydrofuran (90 mL) wurde bei 0 °C *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 25.7 mL, 64.4 mmol) getropft. Nach 20 Minuten Rühren bei 0 °C wurde die klare gelbe Lösung auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurden in 15 min Abständen tropfenweise 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (10.3 mL, 10.9 g, 85.4 mmol), *trans*-2-Pentensäuremethylester (6.50 g, 56.9 mmol) und eine Lösung aus *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (10.7 g, 71.2 mmol) in Tetrahydrofuran (18 mL) hinzu gegeben. Nach 30 min bei -78 °C wurde die trübe, orange Mischung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde die Mischung mit *n*-Hexan (150 mL) verdünnt und gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (60 mL) hinzugefügt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase zweimal mit *n*-Hexan (je 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (je 100 mL), einmal mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Produkt im Hochvakuum destillativ gereinigt. Das Ketenacetal **132** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten (11.3 g, 49.5 mmol, 87%, Siedepunkt: 53-55 °C / 0.3 mbar).

Hauptprodukt (20,21-Z = 8:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

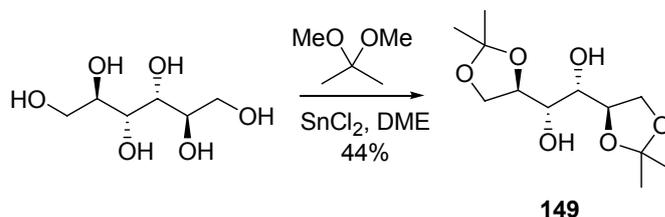
δ 6.17 (ptq, *J* = 10.8, 1.7 Hz, 1 H), 5.10 (ddq, *J* = 10.8, 6.9, 1.1 Hz, 1 H), 4.53 (dd, *J* = 10.9, 1.0 Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 1.67 (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 3 H), 0.95 (s, 9 H), 0.25 (s, 6 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ 158.5, 124.2, 116.5, 75.2, 54.7, 25.7 (3 C), 18.1, 13.2, -4.3 (2 C).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸⁹

2.2 Darstellung von 1,2:5,6-Di-isopropyliden-D-Mannitol (**149**)



Zu einer Suspension aus D-Mannitol (100 g, 549 mmol) und 2,2-Dimethoxypropan (161 mL, 137 g, 1.31 mol) in Dimethoxyethan (250 mL) wurde bei Raumtemperatur Zinn(II)-chlorid (313 mg, 1.65 mmol, nicht wasserfrei) zugegeben. Die Lösung wurde eine Stunde unter Rückfluss erhitzt bis die Lösung klar wurde. Nach weiteren 30 Minuten Sieden wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Zugabe von Pyridin (0.18 mL, 0.18 g, 2.20 mmol) wurde zehn Minuten gerührt, dann das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in Dichlormethan (600 mL) aufgenommen, eine Stunde gerührt und anschließend filtriert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der erhaltene Feststoff aus Ligroin (hochsiedener Petrolether, 600 mL) umkristallisiert. Das Produkt **149** wurde als ein nadelig-kristalliner, farbloser Feststoff (63.2 g, 241 mmol, 44 %) erhalten.

Sollte dieser eine noch etwas klebrige Konsistenz aufweisen, so muss erneut umkristallisiert werden. Es ist hierbei allgemein darauf zu achten, dass sich der Feststoff in sehr wenig Lösungsmittel zu lösen scheint, für das Umkristallisieren sind bei dieser Ansatzgröße aber 600 mL Ligroin notwendig.

$R_f = 0.15$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

Schmelzpunkt: 120 °C (Ligroin);

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

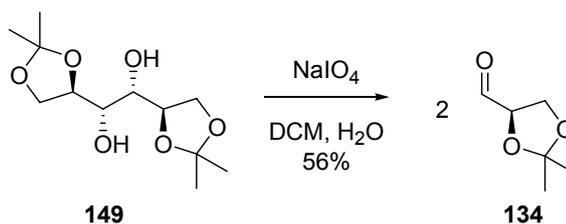
δ 4.21-4.06 (m, 4 H), 3.97 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 2 H), 3.72 (pt, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 2.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 1.40 (s, 6 H), 1.34 (s, 6 H);

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃):

δ 109.4 (2 C), 76.2 (2 C), 71.2 (2 C), 66.7 (2 C), 26.7 (2 C), 25.2 (2 C).

Die NMR-spektroskopischen Daten sowie der Schmelzpunkt stimmen mit der Literatur überein.^{194,195}

2.3 Darstellung von D-2,3-O-Isopropylidenglyceraldehyd (**134**)



Zu einer Emulsion aus Diol **149** (11.0 g, 42.8 mmol) in Dichlormethan (100 mL) und gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (4.0 mL) wurde unter starkem Rühren bei Raumtemperatur portionsweise innerhalb von 15 Minuten Natriumperiodat (12.8 g, 59.9 mmol) gegeben. Nach zwei Stunden wurde die Lösung abdekantiert und der Rückstand zweimal mit Dichlormethan (je 20 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur entfernt. Anschließende Vakuumdestillation lieferte 2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-carbaldehyd (**134**) als farbloses Öl (6.2 g, 48 mmol, 56 %, Siedepunkt: 62-65 °C / 40 mbar).

Bei der Destillation war die Verwendung einer Kolonne sowie ein Vorlauf von 20 Tropfen für die Reinheit des Produktes essentiell. Das Produkt **134** ist lediglich stabil und sollte daher innerhalb einer Stunde verbraucht werden. Unterschiedliche Lagervarianten haben gezeigt, dass es vorteilhaft ist, den Aldehyd mit Dichlormethan zu verdünnen und bei 3°C zu lagern. Dieses erspart jedoch nicht die erneute Destillation vor dem Gebrauch.

$R_f = 0.10$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

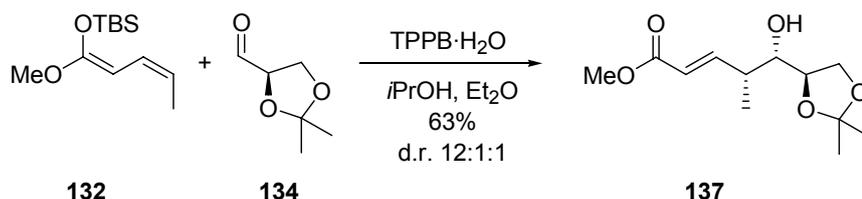
δ 9.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 4.38 (ddd, $J = 7.4, 4.7, 1.9$ Hz, 1 H), 4.17 (dd, $J = 8.8, 7.4$ Hz, 1 H), 4.10 (dd, $J = 8.8, 4.7$ Hz, 1 H), 1.49 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H);

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ 201.8, 111.3, 79.8, 65.6, 26.2, 25.1.

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^{112,195}

2.4 Darstellung des α,β -ungesättigten Esters **137**



Zu einer Lösung des frisch destillierten Aldehyds **134** (1.63 g, 12.6 mmol) in Diethylether (40 mL) wurde bei $-50\text{ }^\circ\text{C}$ Tris(pentafluorphenyl)boran-Monohydrat (**143**) (66.5 mg, 126 μmol) gegeben. Nach fünf Minuten wurde eine Mischung aus Ketenacetal **132** (3.44 g, 15.1 mmol) und Isopropanol (0.66 mL, 0.52 g, 8.67 mmol), mit Diethylether auf 15 mL aufgefüllt, innerhalb von 40 Minuten mittels eines Perfusors zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur gebracht und nach 24 Stunden das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1) ergab den Ester **137** als farbloses Öl (1.93 g, 7.91 mmol, 63 %, d.r. 14:1:1).

$R_f = 0.53$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:2);

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +45.6$ (c 0.625, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

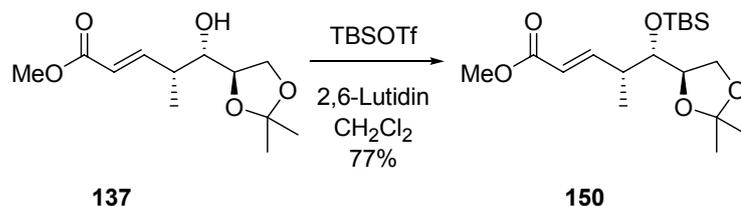
δ 6.92 (dd, $J = 15.8, 8.1$ Hz, 1 H), 5.86 (dd, $J = 15.7, 1.2$ Hz, 1 H), 4.03 (pdt, $J = 6.4, 5.1$ Hz, 1 H), 3.96 (dd, $J = 8.1, 6.3$ Hz, 1 H), 3.89 (dd, $J = 8.1, 6.7$ Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.74-3.69 (m, 1 H), 2.52-2.44 (m, 1 H), 2.15 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.15 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ 166.8, 150.3, 121.4, 109.0, 76.5, 73.5, 64.9, 51.5, 39.2, 26.6, 25.2, 14.3;

HRMS (EI, $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5$ [M] $^+$) berechnet: 244.13107, gefunden: 244.13233.

2.5 Darstellung des *tert*-Butyldimethylsilylethers **150**



Zu einer Lösung des Alkohols **137** (93.3 mg, 383 μmol) in Dichlormethan (5 mL) wurden bei 0 °C 2,6-Lutidin (0.11 mL, 0.10 g, 0.96 mmol) und Trifluormethansulfonsäure-*tert*-butyldimethylsilylester (0.15 mL, 0.17 g, 0.65 mmol) gegeben. Nach zehn Minuten wurde die Lösung auf Raumtemperatur gebracht und nach zweieinhalb Stunden mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase viermal mit *tert*-Butylmethylether (je 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 19:1) aufgereinigt. Das Produkt **150** wurde als farbloses Öl erhalten (105 mg, 292 μmol , 77 %).

$R_f = 0.31$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 9:1);

$[\alpha]_D^{23} = +44.3$ (c 2.61, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

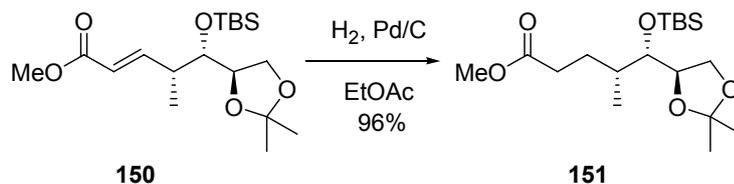
δ 7.00 (dd, $J = 15.7, 7.1$ Hz, 1 H), 5.83 (dd, $J = 15.8, 1.4$ Hz, 1 H), 3.97 (pq, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 3.93 (dd, $J = 7.6, 6.3$ Hz, 1 H), 3.79-3.74 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.64-2.57 (m, 1 H), 1.38 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.06 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ 166.9, 151.7, 120.8, 108.7, 76.5, 75.8, 66.6, 51.4, 40.3, 26.6, 25.9 (3 C), 25.3, 18.2, 14.1, -4.1, -4.2;

HRMS (EI, $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{Si}$ [$M-\text{CH}_3$] $^+$) berechnet: 343.19409, gefunden: 343.19522.

2.6 Darstellung von Ester 151



Zu einer Lösung des α,β -ungesättigten Esters **150** (94.1 mg, 262 μmol) in Essigsäureethylester (5 mL) wurden bei Raumtemperatur katalytische Mengen Palladium auf Kohle (10 % Palladium) gegeben. Nach der Zugabe wurde die Lösung für 90 Minuten in einer Wasserstoffatmosphäre (Ballondruck) gerührt, danach durch eine Pipette mit Kieselgel (6 cm x 0.4 cm) abfiltriert und mit Essigsäureethylester (20 mL) nachgespült. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 19:1) ergab den Ester **151** als farbloses Öl (90.3 mg, 251 μmol , 96 %).

$R_f = 0.20$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 9:1);

$[\alpha]_D^{23} = +26.1$ (c 1.05, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

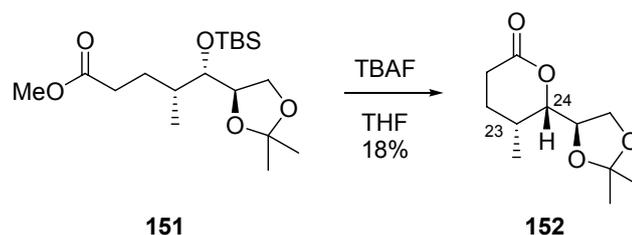
δ 4.01 (pq, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 3.97 (dd, $J = 7.6, 6.2$ Hz, 1 H), 3.80 (dd, $J = 7.5, 6.7$ Hz, 1 H), 3.67 (dd, $J = 6.0, 2.7$ Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 2.38 (ddd, $J = 15.7, 9.6, 5.8$ Hz, 1 H), 2.28 (ddd, $J = 15.7, 9.3, 6.5$ Hz, 1 H), 1.79 (dddd, $J = 13.3, 9.6, 6.5, 4.9$ Hz, 1 H), 1.69 (dddq, $J = 9.3, 7.0, 4.7, 2.3$ Hz, 1 H), 1.45 (ddpt, $J = 13.3, 9.4, 5.8$ Hz, 1 H), 1.38 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.07 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ 174.1, 108.4, 76.7, 76.2, 67.0, 51.5, 36.4, 32.4, 28.3, 26.6, 25.9 (3 C), 25.3, 18.2, 14.0, -4.0, -4.1;

HRMS (EI, $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{Si}$ [$M-\text{CH}_3$] $^+$) berechnet 345.20972, gefunden: 345.20855.

2.7 Darstellung von Lacton **152**



Zu einer Lösung des *tert*-Butyldimethylsilyl ethers **151** (28.0 mg, 77.7 μmol) in Tetrahydrofuran (1 mL) wurde bei Raumtemperatur Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 0.09 mL, 0.09 mmol) gegeben. Nach vier Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogen-carbonat-Lösung (2 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase fünfmal mit *tert*-Butylmethylether (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/ Essigsäureethylester 4:1) gereinigt. Das Lacton **152** wurde als farbloses Öl erhalten (3.0 mg, 14 μmol , 18 %).

$R_f = 0.22$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_D^{23} = +42.5$ (c 0.08, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

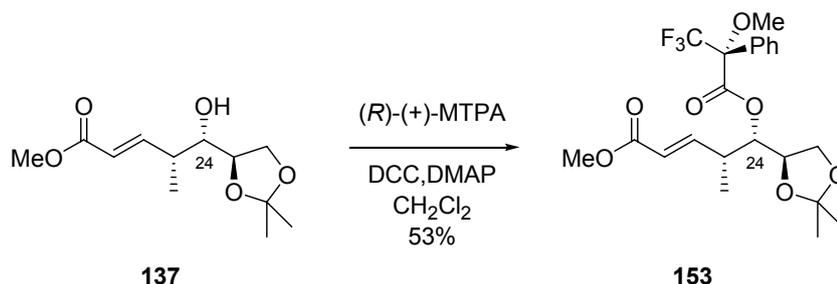
δ 4.16 (dd, $J = 9.3, 2.8$ Hz, 1 H), 4.16 (dd, $J = 8.8, 5.8$ Hz, 1 H), 4.10 (ddd, $J = 9.4, 5.7, 4.0$ Hz, 1 H), 4.01 (dd, $J = 8.7, 4.1$ Hz, 1 H), 2.56 (dd, $J = 8.8, 6.1$ Hz, 2 H), 2.34 (dddq, $J = 7.2, 5.4, 3.3, 2.8$ Hz, 1 H), 2.08 (ddt, $J = 13.9, 8.7, 5.3$ Hz, 1 H), 1.74 (ddt, $J = 13.8, 6.0, 3.4$ Hz, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ 170.7, 109.7, 82.9, 73.8, 67.7, 27.0, 26.4 (2 C), 26.2, 25.1, 11.8;

HRMS (EI, $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_4$ [$M-\text{CH}_3$] $^+$): berechnet: 199.09703, gefunden: 199.09716.

2.8 Darstellung des (*R*)-MOSHER-Esters **153**



Zu einer Lösung aus (*R*)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylessigsäure (10.1 mg, 43.0 μmol), Dicyclohexylcarbodiimid (17.7 mg, 86.0 μmol) und 4-Dimethylamino-pyridin (3.5 mg, 29 μmol) in Tetrahydrofuran (0.8 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung des Alkohols **137** (7.0 mg, 29 μmol) in Tetrahydrofuran (0.5 mL) gegeben. Nach vier Tagen Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit Dichlormethan (3 mL) verdünnt und mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan (je 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 4:1) ergab den gewünschten (*R*)-MOSHER-Ester **153** als farbloses Öl (7.0 mg, 15 μmol , 53 %).

$R_f = 0.37$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

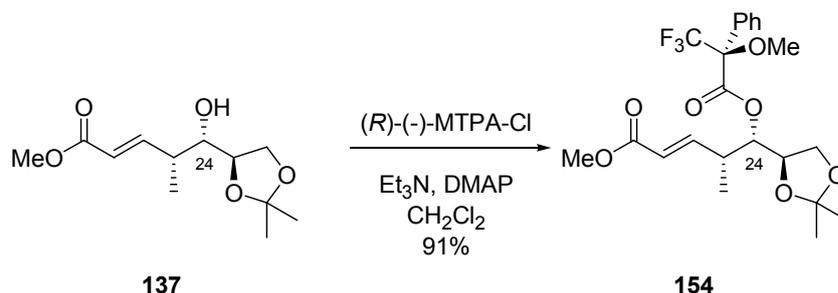
δ 7.50-7.47 (m, 2 H), 7.42-7.39 (m, 3 H), 6.92 (dd, $J = 15.8, 6.8$ Hz, 1 H), 5.83 (dd, $J = 15.8, 1.6$ Hz, 1 H), 5.24 (dd, $J = 7.5, 3.7$ Hz, 1 H), 4.11 (dt, $J = 7.5, 6.1$ Hz, 1 H), 3.87 (dd, $J = 8.5, 6.2$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.68 (dd, $J = 8.5, 6.2$ Hz, 1 H), 3.48 (pq, $^5J_{\text{H-F}} = 1.2$ Hz, 3 H), 2.86 (ddquin, $J = 6.8, 3.7, 1.7$ Hz, 1 H), 1.35 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ 166.4, 165.9, 148.9, 131.5, 129.8, 128.5 (2 C), 127.6 (2 C), 123.3 (pd, $^1J_{\text{C-F}} = 288.9$ Hz), 122.1, 109.7, 84.7 (pd, $^2J_{\text{C-F}} = 28.3$ Hz), 77.7, 74.0, 66.6, 55.4 (pd, $^3J_{\text{C-F}} = 1.4$ Hz), 51.4, 37.7, 26.5, 25.3, 13.0;

HRMS (EI, $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_7$ [M] $^+$): berechnet: 460.17090, gefunden: 460.17155.

2.9 Darstellung des (*S*)-MOSHER-Esters **154**



Zu einer Lösung des Alkohols **137** (6.5 mg, 26 μmol) in Dichlormethan (0.5 mL) wurde bei Raumtemperatur Triethylamin (32 μL , 24 mg, 0.24 mmol), 4-Dimethylamino-pyridin (3.2 mg, 26 μmol) und (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylessigsäurechlorid (7.4 μL , 10 mg, 40 μmol) gegeben. Nach 14 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit Essigsäureethylester (20 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde nacheinander dreimal mit Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M in Wasser, je 10 mL), einmal mit Natronlauge (2 M in Wasser, 10 mL), zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (je 10 mL) und einmal mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen. Es wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der gewünschte (*S*)-MOSHER-Ester **154** wurde als farbloses Öl erhalten (11.0 mg, 23.9 μmol , 90%).

$R_f = 0.36$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

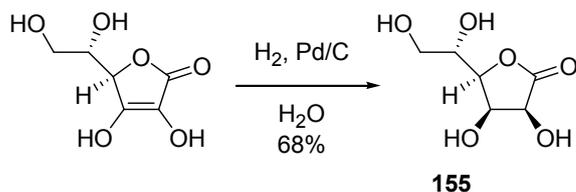
δ 7.53-7.50 (m, 2 H), 7.42-7.39 (m, 3 H), 6.84 (dd, $J = 15.7, 7.2$ Hz, 1 H), 5.76 (dd, $J = 15.8, 1.5$ Hz, 1 H), 5.27 (dd, $J = 6.7, 4.1$ Hz, 1 H), 4.18 (q, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 3.94 (dd, $J = 8.4, 6.2$ Hz, 1 H), 3.73 (dd, $J = 8.4, 6.3$ Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.50 (pq, $^5J_{\text{H-F}} = 1.2$ Hz, 3 H), 2.80 (ddquin, $J = 7.0, 4.1, 1.5$ Hz, 1 H), 1.39 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ 166.4, 165.8, 148.4, 131.7, 129.8, 128.5 (2 C), 127.4 (2 C), 123.3 (pd, $^1J_{\text{C-F}} = 288.9$ Hz), 122.1, 109.6, 84.7 (pd, $^2J_{\text{C-F}} = 27.8$ Hz), 77.5, 74.1, 66.3, 55.4 (pd, $^3J_{\text{C-F}} = 1.4$ Hz), 51.6, 37.8, 26.5, 25.1, 13.3;

HRMS (EI, $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_7$ [M] $^+$): berechnet: 460.17090, gefunden: 460.17147.

2.10 Darstellung von L-Gulonsäurelacton (**155**)



Zu einer Lösung aus L-Ascorbinsäure (54.4 g, 309 mmol) in Wasser (400 mL) wurde Palladium auf Kohle (10% Palladium, 5.18 g) gegeben. Die Suspension wurde 14 Tage bei 50 °C unter Wasserstoffatmosphäre (5 bar) gerührt.

Der Reaktionsumsatz wurde durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie eines Aliquots der Reaktionslösung (0.2 mL) in deuteriertem Dimethylsulfoxid verfolgt.

Das Palladium auf Kohle wurde über Celite 535 (2 cm x 6 cm) abfiltriert und das Wasser am Rotationsverdampfer entfernt. Der zurückbleibende Feststoff wurde in Ethanol (100 mL, destilliert) aufgenommen und 30 Minuten refluxiert. Anschließend wurde filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Tetraol **155** wurde spektroskopisch rein als farbloser Feststoff erhalten (37.3 g, 209 mmol, 68%).

$R_f = 0.19$ (Essigsäureethylester/Methanol 9:1);

Schmelzpunkt: 184-185 °C (Ethanol);

$[\alpha]_D^{23} = +57.1$ (c 2.07, H_2O);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

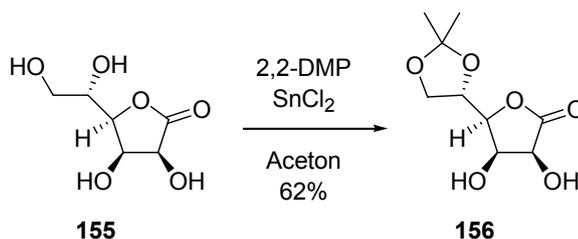
δ 5.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 5.32 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 4.99 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 4.67 (t, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 4.43 (dd, $J = 7.2, 4.4$ Hz, 1 H), 4.21 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1 H), 4.17 (dd, $J = 7.0, 3.9$ Hz, 1 H), 3.72 (dt, $J = 8.2, 4.7$ Hz, 1 H), 3.54-3.42 (m, 2 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6):

δ 176.4, 81.0, 70.9, 70.3, 69.6, 62.1.

Die NMR-spektroskopischen Daten und der Schmelzpunkt stimmen mit der Literatur überein.⁹³

2.11 Darstellung von 5,6-*O*-Isopropyliden- γ -L-gulonsäurelacton (**156**)



Zu einer Lösung aus γ -Gulonsäurelacton (**155**) (50.0 g, 281 mmol) in Aceton (140 mL) wurden bei Raumtemperatur katalytische Mengen Zinndichlorid (100 mg, 827 μ mol, 0.2 mol-%) gegeben. Anschließend wurde zum Sieden unter Rückfluss erhitzt. Zu der siedenden Lösung wurde 2,2-Dimethoxypropan (37.3 mL, 31.6 g, 303 mmol) in Aceton (140 mL) innerhalb von 40 Minuten getropft und für weitere 90 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Pyridin (0.6 mL, 0.6 g, 7.4 mmol) zugegeben und mit Aceton (280 mL) verdünnt. Anschließend wurde für 30 Minuten auf 0 °C gekühlt und über wenig Celite 535 (1 cm x 6 cm) abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer und für eine Stunde im Hochvakuum entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde in Isopropanol (225 mL) aufgeschlämmt, auf 0 °C gekühlt und filtiert. Der Filterkuchen wurde dreimal mit Isopropanol (je 30 mL, 0 °C) gewaschen. Bei Raumtemperatur wurden Lösungsmittelreste aus dem Feststoff am Rotationsverdampfer entfernt und dieser dann anschließend für 48 Stunden im Hochvakuum getrocknet. Das Acetonid **156** wurde in Form von farblosen Nadeln erhalten (37.9 g, 174 mmol, 62%).

$R_f = 0.64$ (Essigsäureethylester/Methanol 9:1);

Schmelzpunkt: 166-167 °C (Isopropanol);

$[\alpha]_D^{23} = +32.5$ (c 0.72, MeOH);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

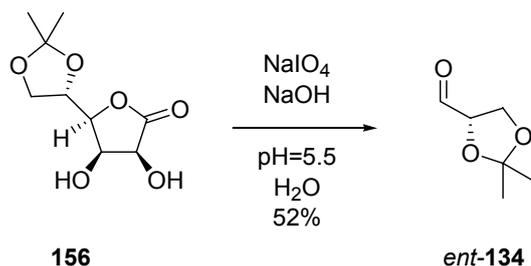
δ 5.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 5.44 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H), 4.42 (dd, $J = 7.3, 4.6$ Hz, 1 H), 4.31-4.23 (m, 2 H), 4.21 (dt, $J = 4.4, 3.1$ Hz, 1 H), 4.07 (dd, $J = 8.5, 6.1$ Hz, 1 H), 3.76 (dd, $J = 8.5, 6.1$ Hz, 1 H), 1.34 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6):

δ 176.0, 109.0, 81.3, 75.1, 70.2, 69.2, 64.4, 26.6, 25.3.

Die NMR-spektroskopischen Daten und der Schmelzpunkt stimmen mit der Literatur überein.¹²⁰

2.12 Darstellung von L-2,3-O-Isopropylidenglyceraldehyd (*ent*-134)



Zu einer Lösung des Lactons **156** (15.0 g, 68.7 mmol) in Wasser (90 mL) wurde innerhalb von 30 Minuten bei 0 °C portionsweise Natriumperodat (29.4 g, 138 mmol) gegeben. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Temperatur der Suspension nicht über 10 °C stieg. Zudem wurde zeitgleich Natriumhydroxid-Lösung (2 M in Wasser, 70 mL) mittels eines Tropftrichters so zudosiert, dass der pH-Wert in einem Bereich zwischen fünf und sechs blieb. Dieses wurde mittels einer zuvor kalibrierten pH-Elektrode kontrolliert.

Nach erfolgter Zugabe wurde die Suspension je eine Stunde im Eisbad und bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde zur Suspension Natriumchlorid (20 g) gegeben und der Niederschlag abfiltriert. Die erhaltene Lösung wurde mit Natriumhydroxid-Lösung (2 M in Wasser) auf einen pH-Wert von sieben eingestellt und zehnmal mit Dichlormethan (je 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (Wasserbadtemperatur: 25 °C). Das erhaltene Öl wurde im Vakuum fraktioniert destilliert. Hierbei war die Verwendung einer Kolonne sowie ein Vorlauf von 20 Tropfen für die Reinheit des Produktes essentiell. Aldehyd *ent*-**134** wurde als farbloses Öl erhalten (4.61 g, 35.4 mmol, 52%, Siedepunkt: 62-65 °C / 40 mbar).

Das Produkt ist lediglich stabil und sollte daher innerhalb einer Stunde verbraucht werden. Unterschiedliche Lagervarianten haben gezeigt, dass es vorteilhaft ist, den Aldehyd mit Dichlormethan zu verdünnen und bei 3 °C zu lagern. Dieses erspart jedoch nicht die erneute Destillation vor dem Gebrauch.

$R_f = 0.10$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_D^{23} = -69.1$ (c 1.40, Benzol);

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

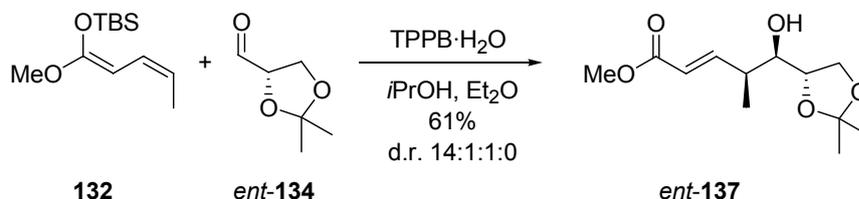
δ 9.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 4.38 (ddd, $J = 7.0, 5.1, 1.9$ Hz, 1 H), 4.17 (dd, $J = 8.7, 7.2$ Hz, 1 H), 4.09 (dd, $J = 8.8, 5.0$ Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ 201.7, 111.2, 79.8, 65.5, 26.1, 25.0.

Die NMR-spektroskopischen Daten und der Drehwert stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁹

2.13 Darstellung des α,β -ungesättigten Esters *ent*-137



Zu einer Lösung des frisch destillierten Aldehyds *ent*-**134** (3.13 g, 24.0 mmol) in Diethylether (75 mL) wurde bei $-50\text{ }^\circ\text{C}$ Tris(pentafluorphenyl)boran-Monohydrat (**143**) (318 mg, 601 μmol) gegeben. Nach fünf Minuten wurde eine Mischung aus Ketenacetal **132** (6.59 g, 28.8 mmol) und Isopropanol (1.27 mL, 1.00 g, 16.6 mmol), mit Diethylether auf 30 mL aufgefüllt, innerhalb von 40 Minuten mittels eines Perfusors zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur gebracht und nach 48 Stunden das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1 bis 1:1) ergab den Ester *ent*-**137** als farbloses Öl (3.51 g, 14.4 mmol, 61%, d.r. 14:1:1).

$R_f = 0.53$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:2);

$[\alpha]_D^{23} = -51.5$ (*c* 0.94, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

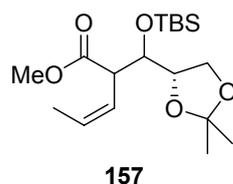
δ 6.92 (dd, $J = 15.7, 8.2$ Hz, 1 H), 5.85 (dd, $J = 15.7, 1.0$ Hz, 1 H), 4.02 (pq, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 3.96 (dd, $J = 8.0, 6.3$ Hz, 1 H), 3.89 (dd, $J = 7.9, 6.5$ Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.71-3.68 (m, 1 H), 2.51-2.43 (m, 1 H), 2.24 (br s, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

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

δ 166.8, 150.3, 121.4, 109.0, 76.4, 73.5, 64.9, 51.6, 39.2, 26.6, 25.2, 14.3;

HRMS (ESI, $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_5$ [$M+H$] $^+$) berechnet: 245.1389, gefunden: 245.1396.

Als Nebenprodukt konnte hierbei teilweise folgende Verbindung **157** in einem nicht weiter spezifizierten Diastereomerenverhältnis von 3:1 isoliert werden (max. 5%).



Hauptdiastereomer:

$R_f = 0.51$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 4:1);

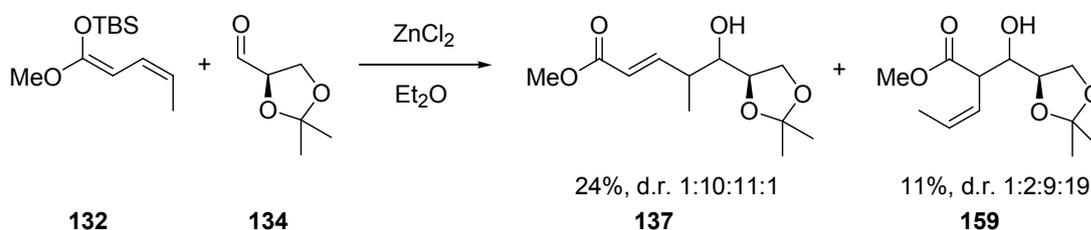
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ 5.67 (ddq, $J = 10.8, 6.8, 0.8$ Hz, 1 H), 5.54 (ddq, $J = 10.7, 10.2, 1.7$ Hz, 1 H), 4.19-4.12 (m, 2 H), 3.90-3.80 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.50 (ddd, $J = 10.2, 5.9, 0.8$ Hz, 1 H), 1.64 (dd, $J = 6.9, 1.8$ Hz, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.09 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H);

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

δ 172.1, 128.0, 124.8, 108.7, 76.5, 73.6, 65.0, 51.7, 48.5, 26.4, 25.8 (3 C), 25.0, 18.0, 13.2, -4.1, -4.6.

2.14 Versuch zur Darstellung des Esters **137** unter Verwendung von Zinkdichlorid als Lewissäure



Zu einer Mischung aus getrocknetem Zinkchlorid (171 mg, 1.26 mmol) in Diethylether (4 mL) wurde bei -50 °C frisch destillierter Aldehyd **134** (164 mg, 1.26 mmol) gegeben. Nach fünf Minuten wurde eine Mischung des Ketenacetals **132** (344 mg, 1.51 mmol), mit Diethylether auf 1.8 mL aufgefüllt, innerhalb von 40 Minuten mittels eines Perfusors zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde die Lösung im Kältebad innerhalb von 80 Minuten auf -20 °C erwärmt und dann mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) versetzt. Die Mischung wurde dreimal mit *tert*-Butylmethylether (5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1) lieferte neben dem gewünschten γ -Addukt **137** (67.5 mg, 296 μmol , 24%) mit einer Diastereoselektivität von 1:10:11:1 auch das α -Addukt **159** (32.1 mg, 140 μmol , 11%) in einem Diastereomerenverhältnis von 1:2:9:19.

Das γ -Addukt **137** wird an dieser Stelle nicht beschrieben.

α -Addukt **159** (Hauptdiastereomer)

$R_f = 0.26$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

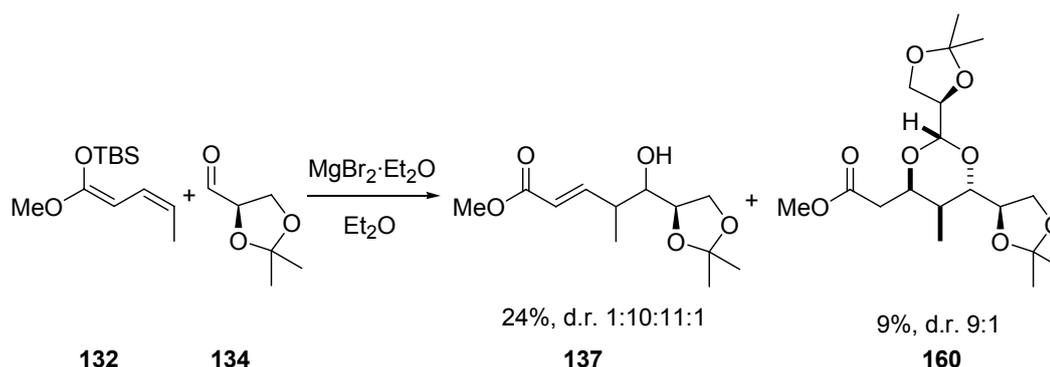
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ 5.85 (ddq, $J = 10.8, 6.9, 0.8$ Hz, 1 H), 5.54 (ddq, $J = 10.7, 10.2, 1.8$ Hz, 1 H), 4.08-4.03 (m, 1 H), 3.99-3.93 (m, 2 H), 3.91-3.86 (m, 1 H), 3.73-3.68 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 2.95 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 1.72 (dd, $J = 6.8, 1.8$ Hz, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H);

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

δ 174.5, 130.6, 122.1, 109.2, 75.5, 72.8, 67.1, 52.1, 45.6, 26.7, 25.3, 13.3.

2.15 Versuch zur Darstellung des Esters **137** unter Verwendung von Magnesiumdibromid-Etherat als Lewissäure



Zu einer Suspension aus zermahlenden Magnesiumspänen (32.1 mg, 1.32 mmol) in Diethylether (2 mL) wurde bei Raumtemperatur 1,2-Dibromethan (0.11 mL, 236 mg, 1.26 mmol) gegeben. Nach Erwärmen der Lösung zum Sieden löste sich das Magnesium innerhalb von 20 Minuten auf. Zu dieser Lösung wurde Diethylether (2 mL) gegeben, auf -50 °C gekühlt und mit frisch destilliertem Aldehyd **134** (164 mg, 1.26 mmol) versetzt. Nach zehn Minuten wurde eine Mischung des Ketenacetals **132** (344 mg, 1.51 mmol), mit Diethylether auf 1.8 mL aufgefüllt, innerhalb von 40 Minuten mittels eines Perfusors zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde die Lösung mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) versetzt und auf Raumtemperatur gebracht. Die Mischung wurde fünfmal mit *tert*-Butylmethylether (5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1) lieferte neben dem gewünschten γ -Addukt **137** (38.0 mg, 296 μmol , 24%) mit einer Diastereoselektivität

von 2:12:7:1 auch das Produkt **160** (40.5 mg, 108 μmol , 9%) in einem Diastereomerenverhältnis von 9:1.

Das γ -Addukt **137** wird an dieser Stelle nicht beschrieben.

Produkt **160** (Hauptdiastereomer)

$R_f = 0.26$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

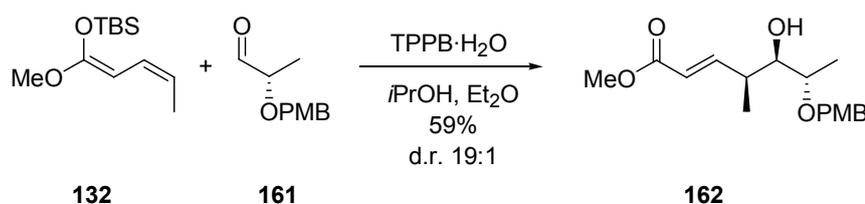
δ 4.80 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 5.42 (dt, $J = 10.8, 5.3$ Hz, 1 H), 4.09 (pq, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.05 (dd, $J = 8.3, 6.3$ Hz, 1 H), 4.02-3.97 (m, 1 H), 3.98 (dd, $J = 8.0, 6.0$ Hz, 1 H), 3.98 (dd, $J = 8.1, 6.7$ Hz, 1 H), 3.84 (dd, $J = 8.0, 5.5$ Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.49 (dd, $J = 9.8, 6.0$ Hz, 1 H), 2.81 (dd, $J = 14.4, 11.0$ Hz, 1 H), 2.44 (dd, $J = 14.4, 4.5$ Hz, 1 H), 2.17 (ddq, $J = 9.8, 7.1, 5.4$ Hz, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.33 (s, 6 H), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H);

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

δ 171.4, 109.9, 109.5, 94.7, 77.4, 77.3, 76.3, 72.7, 66.4, 65.2, 51.8, 35.7, 32.6, 26.4, 26.3, 25.4 (2 C), 12.9;

HRMS (ESI, $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$) berechnet: 397.1838, gefunden: 397.1939.

2.16 Darstellung des α,β -ungesättigten Esters **162**



Zu einer Lösung des Aldehyds **161** (100 mg, 515 μmol) in Diethylether (3 mL) wurde bei -50 °C Tris(pentafluorphenyl)boran-Monohydrat (**143**) (55 mg, 103 μmol) gegeben. Nach fünf Minuten wurde eine Mischung des Ketenacetals **132** (235 mg, 1.03 mmol) und Isopropanol (43 μL , 34 mg, 0.57 mmol), mit Diethylether auf 1.8 mL aufgefüllt, innerhalb einer Stunde mittels eines Perfusors zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde die Lösung im Kältebad innerhalb von 90 Minuten auf -5 °C erwärmt und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 4:1 bis 2:1) ergab den Ester **162** als farbloses Öl (92.9 mg, 363 μmol , 59%, d.r. >19:1).

$R_f = 0.26$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_D^{23} = +1.4$ (c 1.34, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

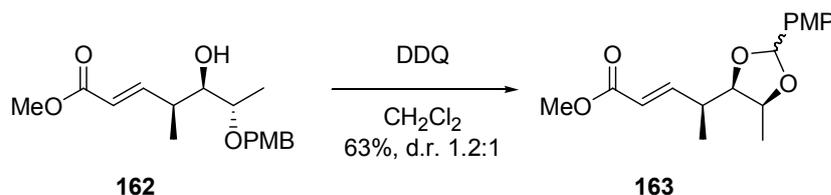
δ 7.25-7.23 (m, 2 H), 6.89-6.86 (m, 2 H), 6.85 (dd, $J = 15.9, 8.7$ Hz, 1 H), 5.85 (dd, $J = 15.7, 1.4$ Hz, 1 H), 4.50 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H), 4.39 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.63 (pquin, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 3.48 (dq, $J = 6.3, 4.1$ Hz, 1 H), 2.54-2.45 (m, 1 H), 2.19-2.16 (m, 1 H), 1.17 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H), 1.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H);

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

δ 166.9, 159.3, 150.5, 130.3, 129.3 (2 C), 121.1, 113.8 (2 C), 75.6, 75.4, 70.3, 55.3, 51.5, 39.0, 15.7, 13.2;

HRMS (ESI, $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$) berechnet: 331.1521, gefunden: 331.1534.

2.17 Darstellung des *p*-Methoxyphenyl-Acetats **163**

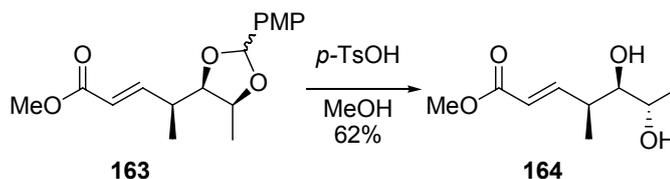


Zu einer Lösung des *p*-Methoxybenzyl-Ethers **162** (37.8 mg, 123 μmol) in Dichlormethan (2 mL) wurde Molekularsieb (MS 4 Å, Spatelspitze) gegeben. Nach fünf Minuten wurde die Suspension auf 0 °C gekühlt und 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (42.0 mg, 185 μmol) zugegeben. Die resultierende grüne Suspension wurde 90 Minuten bei 0 °C gerührt und anschließend mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) und *tert*-Butylmethylether (5 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase viermal mit *tert*-Butylmethylether (je 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Trennung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 4:1) lieferte das Produkt **163** als farbloses Öl (23.9 mg, 78.0 μmol , 63%, d.r. 1.2:1).

Haupt- und Minderdiastereomer wurden an dieser Stelle nicht chromatographisch getrennt, da es sich hierbei um Epimere am Stereozentrum des *p*-Methoxyphenyl-Acetals handelt. Im Folgenden werden die doppelten Signalsätze der NMR-spektroskopischen Untersuchungen beschrieben. Auf die Ermittlung eines Drehwertes wurde verzichtet, HRMS wurde von der Mischung der beiden Diastereomere gemessen.

Hauptdiastereomer $R_f = 0.49$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.34 (m, 2 H), 6.91-6.88 (m, 2 H), 6.88-6.82 (m, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 5.93-5.87 (m, 1 H), 4.40 (pquin, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 3.99-3.94 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 2.66-2.56 (m, 1 H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 166.7, 160.0, 149.5, 131.9, 127.4 (2 C), 121.5, 113.7 (2 C), 101.7, 80.8, 74.5, 55.3, 51.6, 36.9, 17.6, 14.4;HRMS (ESI, $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_5$ [$M+H$] $^+$) berechnet: 307.1545, gefunden: 307.1557.**Minderdiastereomer** $R_f = 0.52$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44-7.40 (m, 2 H), 6.92-6.89 (m, 2 H), 6.88-6.82 (m, 1 H), 5.93-5.87 (m, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 4.32 (pquin, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 3.99-3.94 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 2.73-2.63 (m, 1 H), 1.26 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 166.8, 160.4, 149.6, 129.7, 128.1 (2 C), 121.5, 113.7 (2 C), 102.8, 81.9, 74.3, 55.3, 51.6, 36.8, 17.7, 16.6.

2.18 Darstellung des Diols **164**



Zu einer Lösung des *p*-Methoxyphenyl-Acetals **163** (23.5 mg, 76.7 μmol) in Methanol (2 mL) wurde bei Raumtemperatur *p*-Toluolsulfonsäure (Spatelspitze) gegeben. Nach eineinhalb Stunden wurde mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) und *tert*-Butyl-methylether (5 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase viermal mit *tert*-Butylmethylether (je 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Trennung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1) lieferte das Produkt **164** als farbloses Öl (10.9 mg, 47.7 μmol , 62%).

$R_f = 0.12$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1);

$[\alpha]_D^{23} = -1.9$ (c 0.99, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

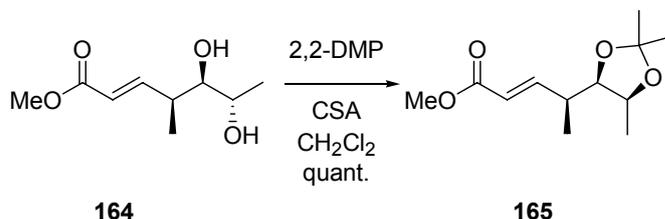
δ 6.89 (dd, $J = 15.7, 8.5$ Hz, 1 H), 5.86 (dd, $J = 15.7, 1.0$ Hz, 1 H), 3.78 (dq, $J = 6.1, 4.5$ Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.52 (dd, $J = 7.5, 4.1$ Hz, 1 H), 2.53-2.44 (m, 1 H), 2.25 (br s, 1 H), 1.88 (br s, 1 H), 1.17 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

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

δ 166.9, 150.4, 121.2, 77.4, 68.7, 51.6, 39.3, 16.7, 15.6;

HRMS (ESI, $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$) berechnet: 211.0946, gefunden: 211.0946.

2.19 Darstellung des Acetonids **165**



Zu einer Lösung des Diols **164** (10.4 mg, 45.6 μmol) in Dichlormethan (1 mL) wurde bei Raumtemperatur 2,2-Dimethoxypropan (0.11 mL, 90 mg, 87 mmol) und D/L-Camphersulfonsäure (Spatelspitze) gegeben. Nach einer Stunde wurde mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) und *tert*-Butyl-methylether (5 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase viermal mit *tert*-Butylmethylether (je 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Trennung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 9:1) lieferte das Produkt **165** als farbloses Öl (10.4 mg, 45.6 μmol , quant.).

$R_f = 0.37$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 4:1);

$[\alpha]_D^{23} = -1.6$ (c 1.04, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ 6.84 (dd, $J = 15.7, 8.2$ Hz, 1 H), 5.86 (dd, $J = 15.7, 1.0$ Hz, 1 H), 4.22 (pquin, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 3.89 (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.60-2.50 (m, 1 H), 1.45 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H);

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

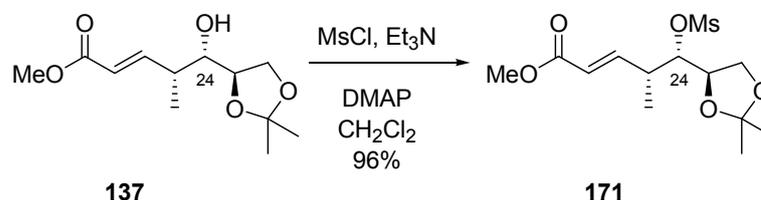
δ 166.8, 150.0, 121.3, 107.5, 80.5, 73.7, 51.6, 36.8, 28.3, 25.8, 17.6, 16.3;

HRMS (EI, $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_4$ [$M-\text{CH}_3$] $^+$) berechnet: 213.1127, gefunden: 213.1125.

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸⁹

3. Experimente zur Darstellung einer geschützten Verbindung 23

3.1 Darstellung des Methansulfonats 171



Zu einer Lösung des Alkohols **137** (790 mg, 3.23 mmol) in Dichlormethan (40 mL) wurde bei 0 °C Triethylamin (2.25 mL, 1.64 g, 16.2 mmol) und 4-Dimethylamino-pyridin (39.5 mg, 323 μmol) gegeben. Nach fünf Minuten wurde Methansulfonylchlorid (0.95 mL, 1.40 g, 9.70 mmol) und nach einer Stunde 15 Minuten gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) zugesetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase fünfmal mit Essigsäureethylester (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1) lieferte das gewünschte Methansulfonat **171** als farbloses Öl (1.002 g, 3.107 mmol, 96%).

$R_f = 0.56$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:2);

$[\alpha]_D^{23} = +24.4$ (c 2.16, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

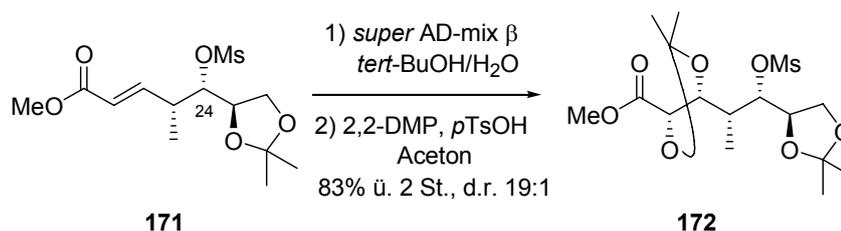
δ 6.92 (dd, $J = 15.7, 7.6$ Hz, 1 H), 5.92 (dd, $J = 15.7, 1.2$ Hz, 1 H), 4.77 (t, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.16 (pq, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.02 (dd, $J = 8.4, 6.2$ Hz, 1 H), 3.93 (dd, $J = 8.5, 6.9$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 2.83-2.76 (m, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ 166.4, 147.9, 122.6, 109.7, 82.9, 74.4, 65.4, 51.7, 39.0, 38.7, 26.5, 25.3, 14.6;

HRMS (EI, $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{S}$ [$M-\text{CH}_3$] $^+$): berechnet: 307.0851, gefunden: 307.0873.

3.1 Darstellung des Bisacetonids **172**



Zu einer Mischung aus (DHQD)₂PHAL (242 mg, 311 μ mol), Kaliumhexacyanoferrat (III) (3.07 g, 9.32 mmol) und Kaliumcarbonat (1.29 g, 9.32 mmol) in *tert*-Butanol/Wasser (30 mL, 1:1) wurden bei Raumtemperatur Osmiumtetroxid (0.08 M in *tert*-Butanol, 3.90 mL, 310 μ mol) und Methansulfonamid (887 mg, 9.32 mmol) gegeben. Nach fünf Minuten Rühren wurde die orange Mischung auf 0 °C gekühlt und der α,β -ungesättigte Ester **171** (1.00 g, 3.11 mmol) zugegeben. Nach vier Stunden Rühren bei 0 °C wurde Natriumsulfit (4.70 g, 37.3 mmol) zugegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser (10 mL) und Essigsäureethylester (10 mL) in einen Scheidetrichter überführt. Nach Trennung der Phasen wurde die dunkle wässrige Phase viermal mit Essigsäureethylester (je 20 mL) und dreimal mit Dichlormethan (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 30 °C entfernt.

R_f (Rohprodukt) = 0.18 (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:2);

Da das erhaltene Rohprodukt (2.4 g) nicht stabil ist, wurde es direkt weiter in der nächsten Stufe eingesetzt.

Hierzu wurde der Rückstand in Aceton (10 mL) aufgenommen und bei Raumtemperatur mit 2,2-Dimethoxypropan (10.0 mL, 8.47 g, 81.3 mmol) sowie katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure (80 mg) versetzt. Nach zweieinhalb Stunden wurde gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) hinzugefügt und die Mischung fünfmal mit *tert*-Butylmethylether (jeweils 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1) lieferte das geschützte Diol **172** als farbloses Öl (1.027 mg, 2.591 mmol, 83% über zwei Stufen, d.r. 19:1).

R_f = 0.60 (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:2);

$[\alpha]_D^{23} = +34.2$ (c 1.10, CHCl₃);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ 4.84 (dd, $J = 5.3, 3.6$ Hz, 1 H), 4.31 (dd, $J = 7.9, 2.3$ Hz, 1 H), 4.28 (pq, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 4.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.10 (dd, $J = 8.8, 6.3$ Hz, 1 H), 4.00 (dd, $J = 8.7, 6.1$ Hz, 1 H), 3.79

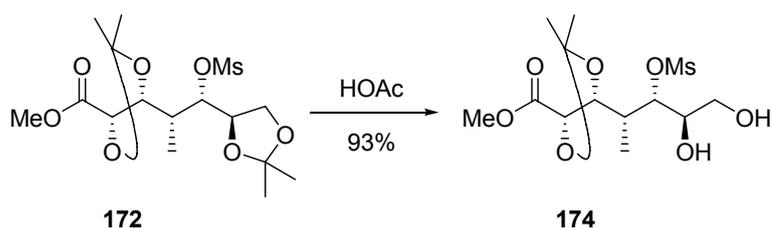
(s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 2.53-2.47 (m, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.42 (s, 6 H), 1.36 (s, 3 H), 1.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ 171.0, 111.6, 109.3, 83.0, 78.4, 76.9, 74.3, 65.7, 52.5, 38.8, 36.7, 26.7, 26.5, 25.5, 25.1, 8.2;

HRMS (EI, $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_9\text{S}$ [$M-\text{CH}_3$] $^+$): berechnet: 381.1219, gefunden: 381.1233.

3.3 Darstellung des Diols 174



Eine Lösung des Diacetonids **172** (100 mg, 252 μmol) in Essigsäure (90% in Wasser, 5 mL) wurde viereinhalb Stunden bei 45 °C gerührt. Danach wurde vorsichtig gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) hinzugefügt und durch portionsweise Zugabe von festem Natriumhydrogencarbonat pH-Wert von sieben eingestellt. Die wässrige Phase wurde sechsmal mit Essigsäureethylester (jeweils 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:3) lieferte das Diol **174** als farbloses Öl (83.4 mg, 234 μmol , 93%).

$R_f = 0.10$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:2);

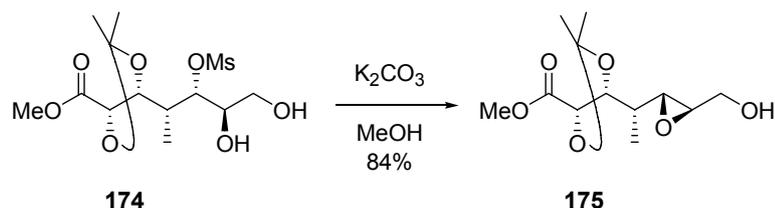
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ 4.80 (dd, $J = 7.9, 3.0$ Hz, 1 H), 4.38 (dd, $J = 7.7, 2.5$ Hz, 1 H), 4.29 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 3.85-3.81 (m, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 3.02 (br d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 2.58 (ptq, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 1 H), 2.40 (br s, 1 H), 1.47 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ 171.1, 111.6, 82.3, 79.1, 76.9, 70.8, 62.3, 52.6, 38.7, 36.5, 26.7, 25.6, 8.5.

3.4 Darstellung des Epoxids 175



Eine Lösung des Methansulfonats **174** (83.4 mg, 234 μmol) in Methanol (5 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Kaliumcarbonat (97 mg, 0.70 mmol) versetzt und eine Stunde bei derselben Temperatur gerührt. Danach wurde gesättigte, wässrige Ammoniumchloridlösung (5 mL) hinzugefügt und durch portionsweise Zugabe von festem Ammoniumchlorid ein pH-Wert von sieben eingestellt. Die wässrige Phase wurde sechsmal mit Essigsäureethylester (jeweils 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:2) lieferte das Epoxid **175** als farbloses Öl (51.2 mg, 197 μmol , 84%).

$R_f = 0.10$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:2);

$[\alpha]_D^{23} = +40.4$ (c 1.15, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

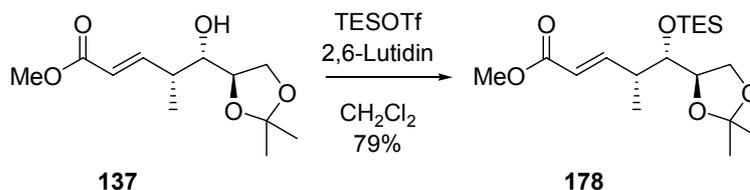
δ 4.39 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 4.32 (dd, $J = 7.0, 5.2$ Hz, 1 H), 3.90 (br d, $J = 12.1$ Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.64 (br d, $J = 12.4$ Hz, 1 H), 2.98-2.95 (m, 2 H), 1.90 (br s, 1 H), 1.70-1.61 (m, 1 H), 1.45 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H);

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

δ 171.5, 111.0, 80.1, 76.5, 61.6, 57.6, 57.2, 52.5, 38.6, 26.8, 25.6, 10.8;

HRMS (ESI, $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6$ [$M+Na$] $^+$): berechnet: 283.1158, gefunden: 283.1162.

3.5 Darstellung des Triethylsilylethers **178**



Zu einer Lösung des Alkohols **137** (628 mg, 2.57 mmol) in Dichlormethan (15 mL) wurde bei 0 °C 2,6-Lutidin (0.60 mL, 0.55 g, 5.14 mmol) und Trifluormethansulfonsäuretriethylsilylester (0.76 mL, 0.88 g, 3.34 mmol) getropft. Nach 20 Minuten wurde gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) zugesetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase fünfmal mit *tert*-Butylmethylether (je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 19:1) lieferte den gewünschten Triethylsilylether **178** als farbloses Öl (723 mg, 2.02 mmol, 79 %).

Hauptdiastereomer

$R_f = 0.61$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_D^{23} = 39.7$ (c 0.925, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ 7.01 (dd, $J = 15.8, 7.2$ Hz, 1 H), 5.83 (dd, $J = 15.8, 1.4$ Hz, 1 H), 3.99-3.93 (m, 2 H), 3.82-3.76 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 2.59 (ddquin, $J = 7.0, 3.5, 1.6$ Hz, 1 H), 1.37 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.94 (t, $J = 7.9$ Hz, 9 H), 0.60 (q, $J = 7.9$ Hz, 6 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ 166.9, 151.7, 120.8, 108.9, 76.6, 76.0, 66.6, 51.4, 40.3, 26.7, 25.4, 13.2, 6.9 (3 C), 5.2 (3 C);

HRMS (EI, $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{Si}$ [$M-\text{CH}_3$] $^+$): berechnet: 343.19409, gefunden: 343.19377.

Minderdiastereomer

$R_f = 0.57$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_D^{23} = -4.0$ (c 0.625, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ 6.99 (dd, $J = 15.8, 7.8$ Hz, 1 H), 5.80 (dd, $J = 15.8, 1.3$ Hz, 1 H), 4.04 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 6.3$ Hz, 1 H), 3.93 (dd, $J = 7.9, 6.3$ Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.65 (dd, $J = 7.0, 3.9$ Hz, 1 H),

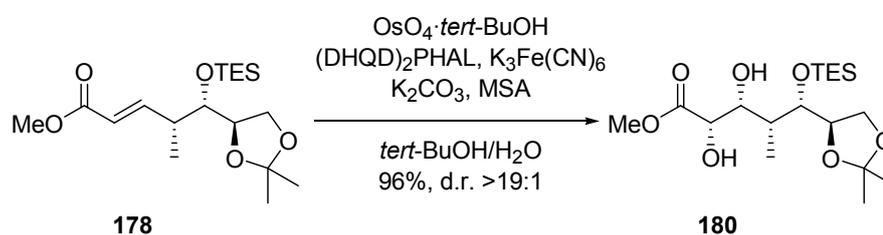
3.55 (pt, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 2.32 (dddq, $J = 7.9, 6.8, 3.9, 1.1$ Hz, 1 H), 1.39 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H) 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 9 H), 0.68-0.55 (m, 6 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ 166.9, 151.9, 120.4, 109.0, 78.3, 76.3, 65.9, 51.4, 40.1, 26.5, 25.5, 13.5, 6.9 (3 C), 5.2 (3 C);

HRMS (EI, $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{Si}$ [$M-\text{CH}_3$] $^+$): berechnet: 343.19409, gefunden: 343.19533.

3.6 Darstellung des Diols **180**



Zu einer Mischung aus $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ (217 mg, 279 μmol), Kaliumhexacyanoferrat (III) (3.28 g, 8.37 mmol) und Kaliumcarbonat (1.16 g, 8.37 mmol) in *tert*-Butanol/Wasser (25 mL, 1:1) wurden bei Raumtemperatur Osmiumtetroxid (0.08 M in *tert*-Butanol, 1.74 mL, 140 μmol) und Methansulfonamid (796 mg, 8.37 mmol) gegeben. Nach zehn Minuten Rühren wurde die orange Mischung auf 0 °C gekühlt und der α,β -ungesättigte Ester **178** (1.00 g, 2.79 mmol) zugegeben. Nach sechs Stunden Rühren bei 0 °C wurde Natriumsulfit (4.22 g, 33.5 mmol) zugegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser (10 mL) und Essigsäureethylester (10 mL) in einen Scheidetrichter überführt. Nach Trennung der Phasen wurde die dunkle wässrige Phase fünfmal mit Essigsäureethylester (je 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1) lieferte das gewünschte *syn*-Diol **180** als farbloses Öl (1.054 g, 2.685 mmol, 96%, d.r.>19:1).

$R_f = 0.20$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_D^{23} = 26.2$ (c 1.00, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ 4.28 (dd, $J = 5.6, 2.3$ Hz, 1 H), 4.10 (pq, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 4.04 (dd, $J = 7.9, 6.3$ Hz, 1 H), 3.98 (ddd, $J = 8.1, 6.2, 2.2$ Hz, 1 H), 3.84 (dd, $J = 7.8, 6.1$ Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (dd, $J = 6.2, 2.6$ Hz, 1 H), 3.07 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 2.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 2.05 (ddq, $J = 7.1,$

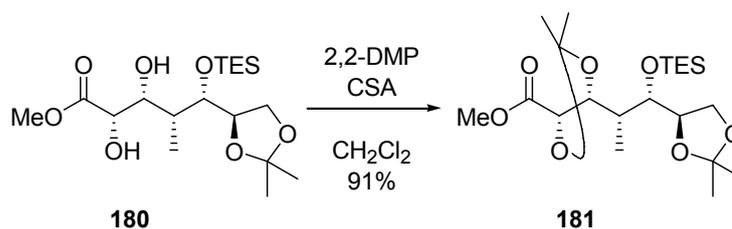
6.5, 2.6 Hz, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H) 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.96 (t, $J = 7.9$ Hz, 9 H), 0.63 (q, $J = 7.9$ Hz, 6 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ 174.0, 108.8, 77.1, 75.1, 72.7, 72.2, 67.0, 52.8, 40.7, 26.5, 25.1, 10.6, 6.9 (3 C), 5.3 (3 C);

HRMS (EI, $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{Si}$ [$M-\text{CH}_3$] $^+$): berechnet: 377.19955, gefunden: 377.19844.

3.7 Darstellung des Bisacetonids **181**



Zu einer Lösung des Diols **180** (75.0 mg, 191 μmol) in Dichlormethan (5 mL) wurden bei Raumtemperatur 2,2-Dimethoxypropan (0.47 mL, 0.40 g, 3.82 mmol) und katalytische Mengen *D/L*-Camphersulfonsäure (10 mg) gegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) zugesetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase fünfmal mit *tert*-Butylmethylether (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 9:1) lieferte das gewünschte Acetonid **181** als farbloses Öl (75.0 mg, 173 μmol , 91 %).

$R_f = 0.58$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = 41.8$ (c 1.055, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

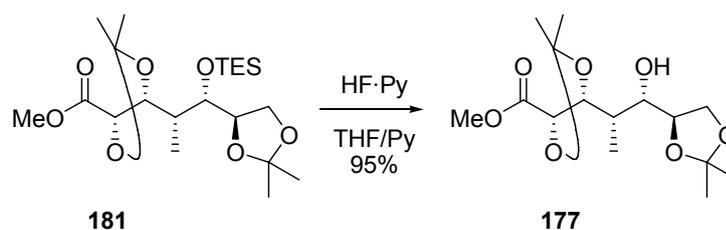
δ 4.30 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1 H), 4.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 4.15 (dt, $J = 6.6, 4.0$ Hz, 1 H), 3.98 (dd, $J = 7.9, 6.4$ Hz, 1 H), 3.88 (pt, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 3.87 (dd, $J = 8.1, 7.0$ Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.08 (ddq, $J = 7.1, 3.8, 2.7$ Hz, 1 H), 1.43 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H) 1.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 0.96 (t, $J = 7.9$ Hz, 9 H), 0.62 (q, $J = 8.0$ Hz, 6 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ 171.5, 111.2, 108.1, 78.1, 77.1, 76.4, 74.7, 65.4, 52.2, 39.1, 26.9, 26.5, 25.6, 25.1, 9.1, 6.9 (3 C), 5.1 (3 C);

HRMS (EI, $C_{20}H_{37}O_7Si$ [$M-CH_3$] $^+$): berechnet: 417.23087, gefunden: 417.23166.

3.8 Darstellung des Alkohols 177



Zu einer Lösung des Triethylsilylethers **181** (706 mg, 1.63 mmol) in Pyridin (7.5 mL) und Tetrahydrofuran (7.5 mL) wurde bei Raumtemperatur Fluorwasserstoff-Pyridinkomplex (~70% Fluorwasserstoff, ~30% Pyridin, 0.85 mL, 32.6 mmol) gegeben. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Mischung in gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (40 mL) gegeben. Hierbei war eine intensive Schaumbildung zu beobachten. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase fünfmal mit *tert*-Butylmethylether (je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) und gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1) lieferte den gewünschten Alkohol **177** als farbloses Öl (491 mg, 1.54 mmol, 95%).

$R_f = 0.17$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_D^{23} = 27.5$ (c 1.02, $CHCl_3$);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $CDCl_3$):

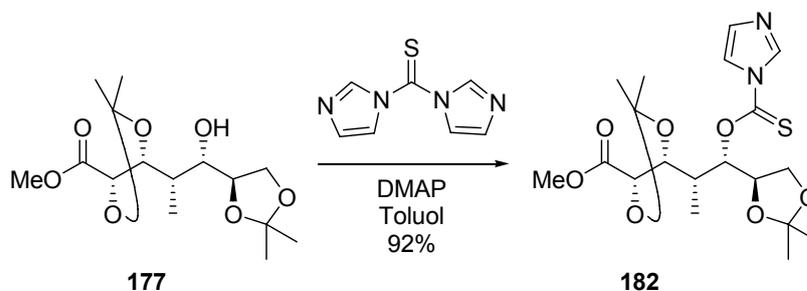
δ 4.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.27 (dd, $J = 7.6, 4.1$ Hz, 1 H), 4.10 (dd, $J = 8.1, 6.1$ Hz, 1 H), 4.04 (ddd, $J = 7.9, 5.7, 5.3$ Hz, 1 H), 3.96 (dd, $J = 8.1, 5.0$ Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.72 (dt, $J = 7.9, 2.4$ Hz, 1 H), 2.68 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 2.19 (ddq, $J = 6.9, 4.3, 2.5$ Hz, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $CDCl_3$):

δ 171.9, 111.2, 109.1, 82.1, 76.6, 75.6, 75.0, 67.4, 52.6, 36.3, 26.9, 26.6, 25.4, 25.3, 6.7;

HRMS (EI, $C_{14}H_{23}O_7$ [$M-CH_3$] $^+$): berechnet: 303.14438, gefunden: 303.14633.

3.9 Darstellung des Thiocarbonylimidazolid 182



Eine Lösung des Alkohols **177** (1.285 g, 4.035 mmol) wurde mit 1,1-Thiocarbonyldiimidazol (1.438 g, 8.071 mmol) und 4-Dimethylamino-pyridin (247 mg, 2.018 mmol) in Toluol (35 mL) auf 120 °C erhitzt. Nach 18 Stunden wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1) lieferte das Thiocarbonylimidazolid-Derivat **182** als farbloses Öl (1.598 g, 3.731 mmol, 92%).

$R_f = 0.18$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1);

$[\alpha]_D^{23} = 5.2$ (c 1.19, $CHCl_3$);

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$):

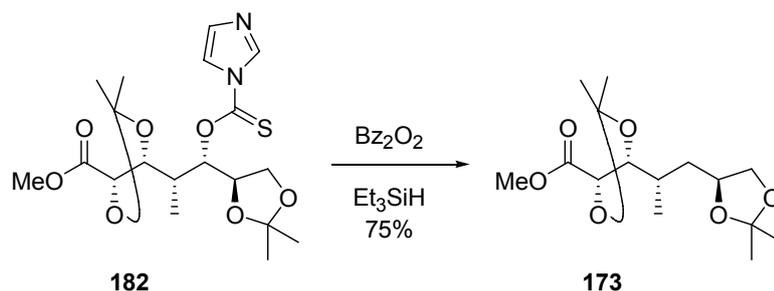
δ 8.30-8.29 (m, 1 H), 7.61-7.60 (m, 1 H), 7.03-7.02 (m, 1 H), 5.92 (dd, $J = 6.9, 3.0$ Hz, 1 H), 4.41 (dt, $J = 6.5, 4.8$ Hz, 1 H), 4.27 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1 H), 4.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.08 (dd, $J = 8.8, 6.3$ Hz, 1 H), 4.02 (dd, $J = 8.8, 4.7$ Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 2.64-2.59 (m, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H);

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$):

δ 184.5, 170.9, 137.0, 130.7, 118.2, 111.3, 109.9, 85.2, 79.7, 76.4, 74.1, 66.3, 52.4, 35.5, 26.6, 26.4, 25.0, 24.9, 7.5;

HRMS (EI, $C_{18}H_{25}N_2O_7S$ [$M-CH_3$] $^+$): berechnet: 413.13824, gefunden: 413.13788.

3.10 Darstellung von Ester **173**



Eine Lösung aus Thiocarbonylimidazolid **182** (212 mg, 496 μmol) in Triethylsilan (3.96 mL, 2.88 g, 24.8 mmol) wurde zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde kurz auf Raumtemperatur gebracht, Dibenzoylperoxid (24.0 mg, 99.2 μmol) zugegeben und wieder zum Sieden erhitzt. In 40-Minuten-Abständen wurde dreimal Dibenzoylperoxid (je 24.0 mg, 99.2 μmol) zugegeben. Anschließend wurde das Triethylsilan am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 5:1) lieferte das gewünschte desoxygenierte Produkt **173** als farbloses Öl (112 mg, 370 μmol , 75 %).

$R_f = 0.35$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_D^{23} = 20.1$ (c 0.855, CHCl₃);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

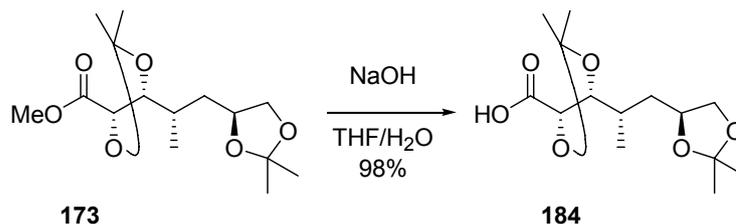
δ 4.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 4.18 (dddd, $J = 8.9, 7.0, 5.9, 4.1$ Hz, 1 H), 4.12 (dd, $J = 7.0, 4.4$ Hz, 1 H), 4.04 (dd, $J = 7.8, 5.9$ Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.50 (dd, $J = 7.9, 7.0$ Hz, 1 H), 2.05 (dddq, $J = 9.6, 6.9, 4.3, 4.2$ Hz, 1 H), 1.74 (ddd, $J = 13.6, 9.0, 4.3$ Hz, 1 H), 1.44 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.40 (ddd, $J = 13.9, 9.7, 4.0$ Hz, 1 H), 1.39 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H);

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ 171.9, 110.9, 108.8, 82.7, 76.7, 73.8, 69.8, 52.3, 37.5, 32.3, 27.0, 26.8, 25.7, 25.6, 13.7;

HRMS (EI, C₁₅H₂₆O₆ [M]⁺): berechnet: 302.17294, gefunden: 302.17433.

3.11 Darstellung der Carbonsäure **184**



Eine Lösung des Methylesters **173** (26.4 mg, 87.3 μmol) in Wasser/Tetrahydrofuran (1 mL, 1:1) wurde mit Natriumhydroxid (8.7 mg, 0.22 mmol) zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (5 mL) und Dichlormethan (5 mL) wurde Citronensäure-Monohydrat (63.7 mg, 332 μmol) zugesetzt und nach Trennung der Phasen die wässrige Phase viermal mit Dichlormethan (5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und die Säure **184** als spektroskopisch reine Substanz erhalten (24.7 mg, 85.7 μmol , 98%).

$R_f = 0.02$ (Essigsäureethylester);

$[\alpha]_D^{23} = 13.0$ (c 0.67, CHCl_3);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3):

δ 4.31 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 4.23-4.18 (m, 1 H), 4.16 (dd, $J = 7.1, 4.3$ Hz, 1 H), 4.07 (dd, $J = 7.9, 6.0$ Hz, 1 H), 3.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 2.14-2.07 (m, 1 H), 1.80 (ddd, $J = 13.7, 9.2, 4.3$ Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.46-1.42 (m, 1 H), 1.43 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H);

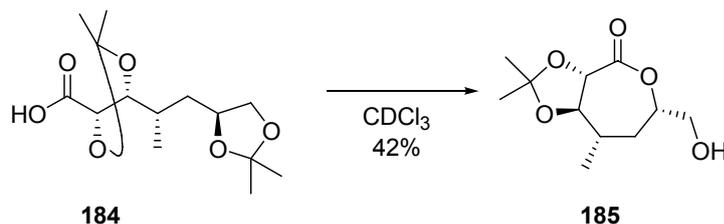
Das Säureproton war im ¹H-NMR-Spektrum nicht sichtbar.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3):

δ 174.4, 111.3, 108.9, 82.7, 76.1, 73.7, 69.8, 37.5, 32.5, 27.0, 26.8, 25.8, 25.5, 13.6;

HRMS (ESI, $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_6$ [M]⁺): berechnet: 288.1573, gefunden: 288.1577.

3.12 Bildung des Siebenringlactons **185**



Eine Lösung der Säure **184** (44.7 mg, 155 μmol) in deuteriertem Chloroform (1 mL) wurde zehn Tage stehen gelassen. Nach Entfernen des Chloroforms am Rotationsverdampfer lieferte säulenchromatographische Trennung das Lacton **185** als farbloses Öl (15.0 mg, 65.1 μmol , 42%).

$R_f = 0.40$ (Essigsäureethylester);

$[\alpha]_D^{23} = -10.4$ (c 1.38, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

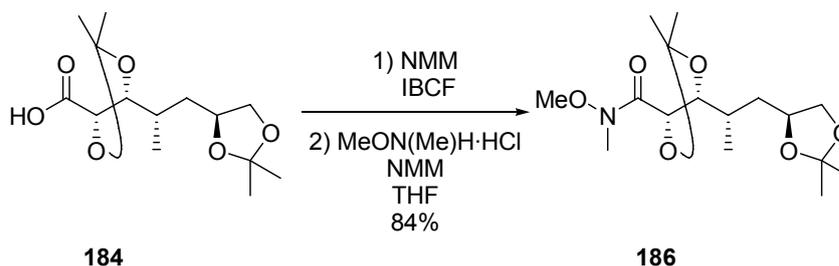
δ 4.57 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 4.48 (ddd, $J = 10.0, 6.7, 3.9$ Hz, 1 H), 3.69 (dd, $J = 12.0, 6.7$ Hz, 1 H), 3.64 (dd, $J = 12.1, 4.0$ Hz, 1 H), 3.58 (t, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 2.41 (br s, 1 H), 2.07-1.95 (m, 1 H), 1.85 (dd, $J = 15.6, 3.9$ Hz, 1 H), 1.49 (ddd, $J = 15.5, 12.1, 9.9$ Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H);

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

δ 169.2, 110.9, 80.9, 79.7, 77.2, 65.4, 36.9, 35.8, 27.1, 26.0, 18.7;

HRMS (ESI, $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_5$ [$M+H$] $^+$): berechnet: 231.1232, gefunden: 231.1232.

3.13 Darstellung des WEINREB-Amids **186**



Zu einer Lösung der Säure **184** (102 mg, 352 μmol) in Tetrahydrofuran (2 mL) wurde bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ *N*-Methylmorpholin (43 μL , 39 mg, 0.39 mmol) und Chlorameisensäure-isobutylester (50 μL , 53 mg, 0.39 mmol) gegeben. Nach 20 Minuten bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde nochmals *N*-Methylmorpholin (50 μL , 46 mg, 0.46 mmol) sowie *N,O*-Dimethylhydroxylamin (37.8 mg, 388 μmol) zugegeben. Nach zwei Stunden Erwärmen im Kältebad wurde bei $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu der Lösung gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) und *tert*-Butylmethylether (5 mL) gegeben. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase viermal mit *tert*-Butylmethylether (je 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/ Essigsäureethylester 3:1) lieferte das gewünschte WEINREB-Amid **186** als farbloses Öl (94.8 mg, 286 μmol , 84%).

$R_f = 0.21$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_D^{23} = 10.4$ (c 0.96, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

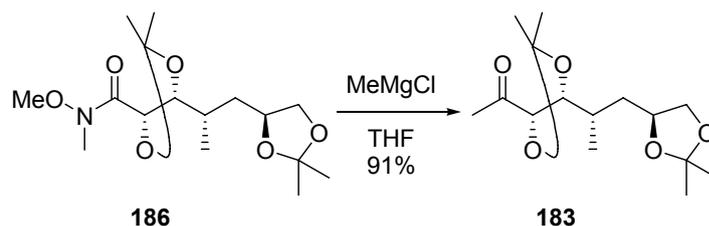
δ 4.59-4.40 (m, 1 H), 4.41-4.32 (m, 1 H), 4.22-4.14 (m, 1 H), 4.03 (dd, $J = 7.8, 6.0$ Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 3.22 (br s, 3 H), 2.03-1.93 (m, 1 H), 1.63 (ddd, $J = 13.5, 8.9, 4.0$ Hz, 1 H), 1.43 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.40-1.35 (m, 1 H), 1.37 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

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

δ 170.7, 110.3, 108.7, 81.9, 77.2, 74.2, 73.6, 69.8, 61.8, 37.3, 32.1, 30.9, 27.0, 26.0, 25.7, 14.4;

HRMS (ESI, $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NaN}_2\text{O}_6$ [$M + \text{CH}_3\text{CN} + \text{Na}$] $^+$): berechnet: 395.2158, gefunden: 395.2173.

3.14 Darstellung des Methylketons **183**



Zu einer Lösung des WEINREB-Amids **186** (715 mg, 2.16 mmol) in Tetrahydrofuran (20 mL) wurde bei 0 °C tropfenweise Methylmagnesiumchlorid (3 M in Tetrahydrofuran, 3.60 mL, 10.8 mmol) gegeben. Nach 40 Minuten wurde zu der Lösung gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (8 mL) und *tert*-Butylmethylether (5 mL) gegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase viermal mit *tert*-Butylmethylether (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 6:1) lieferte das gewünschte Methylketon **183** als farbloses Öl (560 mg, 1.96 mmol, 91%).

$R_f = 0.33$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 4:1);

$[\alpha]_D^{23} = -17.5$ (c 1.01, CHCl_3);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3):

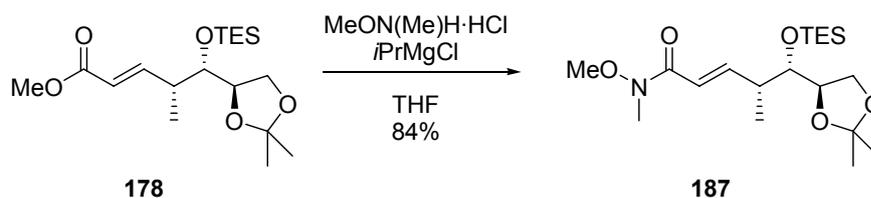
δ 4.16 (dddd, $J = 8.9, 7.1, 5.9, 4.1$ Hz, 1 H), 4.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 4.04 (dd, $J = 8.1, 6.1$ Hz, 1 H), 4.00 (dd, $J = 7.2, 4.4$ Hz, 1 H), 3.49 (pt, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.03-1.95 (m, 1 H), 1.72 (ddd, $J = 13.7, 9.0, 4.4$ Hz, 1 H), 1.43 (s, 3 H), 1.41-1.34 (m, 1 H), 1.38 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3):

δ 209.2, 110.2, 108.7, 83.0, 81.3, 73.8, 69.8, 37.6, 32.5, 27.0, 26.8, 26.5, 26.1, 25.8, 13.8;

HRMS (EI, $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_5$ [$M-\text{CH}_3$]⁺): berechnet: 271.1545, gefunden: 271.1543.

3.15 Darstellung des WEINREB-Amids **187**



Zu einer Suspension aus *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (204 mg, 2.09 mmol) in Tetrahydrofuran (2 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung des Methylester **178** (500 mg, 1.40 mmol) in Tetrahydrofuran (8 mL) getropft. Nach Kühlen auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde innerhalb von 15 Minuten Isopropylmagnesiumchlorid (2 M in Tetrahydrofuran, 2.1 mL, 4.2 mmol) getropft und weitere 20 Minuten bei derselben Temperatur gerührt. Anschließend wurde 40 Minuten bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von pH7-Puffer (5 mL) wurde die wässrige Phase viermal mit *tert*-Butylmethylether (je 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1) das WEINREB-Amid **187** (453 mg, 1.17 mmol, 84 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.28$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

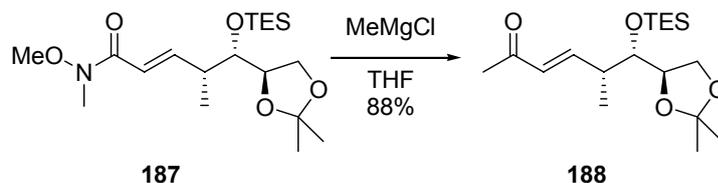
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ 6.99 (dd, $J = 15.4, 7.3$ Hz, 1 H), 6.40 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 3.99 (pq, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 3.93 (dd, $J = 7.8, 6.2$ Hz, 1 H), 3.80 (dd, $J = 7.8, 6.5$ Hz, 1 H), 3.79 (dd, $J = 6.0, 3.7$ Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 2.60 (ddquin, $J = 7.0, 3.8, 1.3$ Hz, 1 H), 1.38 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.93 (t, $J = 7.9$ Hz, 9 H), 0.60 (t, $J = 7.9$ Hz, 6 H);

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

δ 166.7, 149.7, 118.6, 108.7, 76.6, 76.0, 66.4, 61.6, 40.6, 32.3, 26.6, 25.3, 13.7, 6.9 (3 C), 5.2 (3 C).

3.16 Darstellung des Methylketons **188**



Zu einer Lösung des WEINREB-Amids **187** (453 mg, 1.17 mmol) in Tetrahydrofuran (10 mL) wurde bei 0 °C Methylmagnesiumchlorid (3 M in Tetrahydrofuran, 0.78 mL, 2.24 mmol) innerhalb von zehn Minuten zugetropft. Nach 30 Minuten Rühren bei 0 °C wurde gesättigte, wässrige Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) zugegeben und die Mischung fünfmal mit *tert*-Butylmethylether (je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 9:1) ergab das Methylketon **188** (353 mg, 1.03 mmol, 88%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.46$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

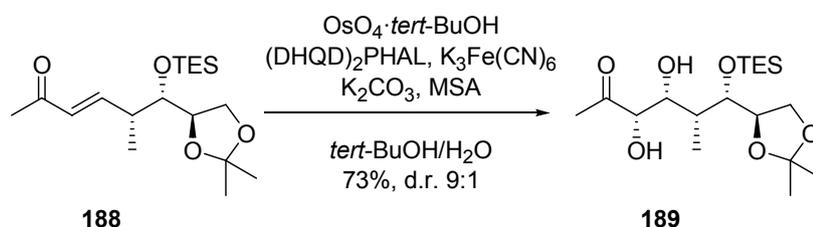
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ 6.83 (dd, $J = 16.1, 7.0$ Hz, 1 H), 6.07 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 3.99-3.91 (m, 2 H), 3.81-3.76 (m, 2 H), 2.62 (ddquin, $J = 6.9, 3.4, 1.0$ Hz, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 9 H), 0.59 (t, $J = 8.0$ Hz, 6 H);

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

δ 198.3, 150.4, 130.9, 108.9, 76.6, 76.1, 66.6, 40.5, 26.9, 26.7, 25.3, 13.2, 6.8 (3 C), 5.3 (3 C).

3.17 Darstellung des Diols **189**



Zu einer Mischung aus (DHQD)₂PHAL (80.0 mg, 103 μmol), Kaliumhexacyanoferrat (III) (1.01 g, 3.08 mmol) und Kaliumcarbonat (426 mg, 3.08 mmol) in *tert*-Butanol/Wasser (1:1, 10 mL) wurden bei Raumtemperatur Osmiumtetroxid (0.08 M in *tert*-Butanol, 0.64 mL, 51.4 μmol) und Methansulfonamid (293 mg, 3.08 mmol) gegeben. Nach fünf Minuten Rühren

wurde die orange Mischung auf 0 °C gekühlt und mit einer Lösung des α,β -ungesättigten Ketons **188** (352 mg, 1.03 mmol) in *tert*-Butanol/Wasser (1:1, 2 mL) versetzt. Nach dreieinhalb Stunden Rühren bei 0 °C wurde Natriumsulfit (1.55 g, 12.3 mmol) zugegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser (5 mL) und Essigsäureethylester (5 mL) in einen Scheidetrichter überführt. Nach Trennung der Phasen wurde die dunkle wässrige Phase fünfmal mit Essigsäureethylester (je 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Hierbei verfärbte sich der Rückstand dunkel. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 4:1) lieferte das gewünschte *syn*-Diol **189** (281 mg, 745 μ mol, 73 %, d.r. 9:1) als farbloses Öl.

$R_f = 0.25$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

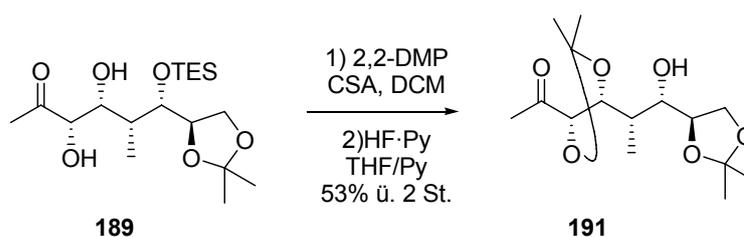
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ 4.20 (dd, $J = 4.1, 2.1$ Hz, 1 H), 4.13-4.05 (m, 3 H), 3.87-3.82 (m, 2 H), 3.68 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 2.14-2.06 (m, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H) 1.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 0.97 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H), 0.64 (q, $J = 8.1$ Hz, 6 H);

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

δ 208.3, 108.9, 79.3, 77.2, 75.3, 71.4, 67.1, 41.4, 26.5, 25.4, 25.1, 10.6, 6.9 (3 C), 5.4 (3 C).

3.18 Darstellung des Bisacetonids **191**



Zu einer Lösung des Diols **189** (222 mg, 590 μ mol) in Dichlormethan (7 mL) wurden bei Raumtemperatur 2,2-Dimethoxypropan (1.50 mL, 1.23 g, 11.8 mmol) und katalytische Mengen *D/L*-Camphersulfonsäure (20 mg) gegeben. Nach zweieinhalb Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) zugesetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase viermal mit *tert*-Butylmethylether (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt **190** wurde ohne weitere Aufarbeitung und Charakterisierung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

$R_f(\mathbf{190}) = 0.65$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1).

Zu einer Lösung aus dem nicht gereinigten Triethylsilylether **190** in Pyridin (2 mL) und Tetrahydrofuran (2 mL) wurde bei Raumtemperatur Fluorwasserstoff-Pyridinkomplex (~70 % Fluorwasserstoff, ~30 % Pyridin, 0.40 mL, 15.4 mmol) gegeben. Nach fünf Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Mischung in gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) gegeben. Hierbei war eine intensive Schaumbildung zu beobachten. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase viermal mit *tert*-Butylmethylether (je 8 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 4:1) lieferte den gewünschten Alkohol **191** als farbloses Öl (94.4 mg, 312 μ mol, 53 % über zwei Stufen).

$R_f = 0.31$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_D^{23} = -11.7$ (*c* 0.70, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

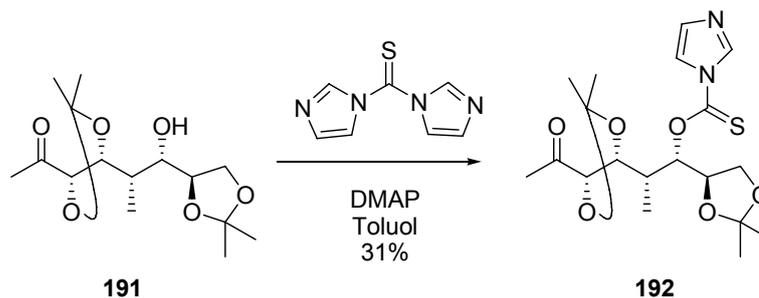
δ 4.14 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 4.09 (dd, $J = 7.9, 6.2$ Hz, 1 H), 4.09 (dd, $J = 7.3, 5.4$ Hz, 1 H), 4.03 (ddd, $J = 8.1, 6.0, 5.0$ Hz, 1 H), 3.93 (dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz, 1 H), 3.62 (dt, $J = 8.1, 2.5$ Hz, 1 H), 2.92 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.08 (ddq, $J = 6.9, 5.1, 2.1$ Hz, 1 H), 1.45 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ 210.6, 110.3, 109.1, 83.1, 80.9, 75.4, 74.4, 67.6, 37.3, 26.9 (2 C), 26.6, 25.8, 25.2, 7.5;

HRMS (ESI, $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{Na}$ [$M + \text{MeCN} + \text{Na}$] $^+$): berechnet: 366.1893, gefunden: 366.1903.

3.19 Darstellung des Thiocarbonylimidazolid 192



Eine Lösung des Alkohols **191** (17.0 mg, 56.2 μmol) wurde mit frisch sublimiertem 1,1-Thiocarbonyldiimidazol (30.1 mg, 169 μmol) und 4-Dimethylamino-pyridin (11.7 mg, 95.6 μmol) in Toluol (1 mL) auf 120 °C erhitzt. Nach viereinhalb Stunden wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1) lieferte das Thiocarbonylimidazolid-Derivat **192** als farbloses Öl (7.1 mg, 17.2 μmol , 31%).

$R_f = 0.23$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1);

$[\alpha]_D^{23} = -16.1$ (*c* 0.62, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

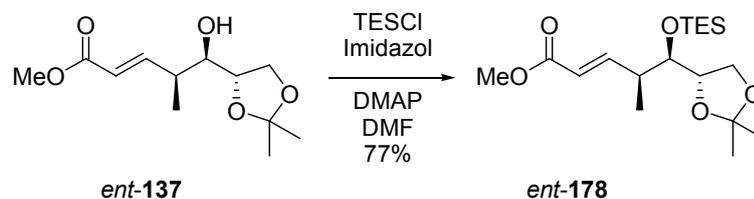
δ 8.31-8.29 (m, 1 H), 7.62-7.61 (m, 1 H), 7.04-7.02 (m, 1 H), 5.93 (dd, $J = 6.9, 3.1$ Hz, 1 H), 4.40 (dpt, $J = 6.6, 4.9$ Hz, 1 H), 4.12 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1 H), 4.09 (dd, $J = 8.7, 6.3$ Hz, 1 H), 4.01 (dd, $J = 8.8, 4.9$ Hz, 1 H), 4.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 2.56 (ddq, $J = 7.0, 3.0, 1.6$ Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H);

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

δ 209.1, 184.6, 137.0, 130.7, 118.3, 110.5, 110.0, 85.5, 82.4, 78.5, 74.1, 66.4, 35.5, 26.7, 26.6, 26.5, 25.5, 25.0, 7.5;

HRMS (ESI, $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ [$M+H$] $^+$): berechnet: 413.1746, gefunden: 413.1743.

3.20 Darstellung des Triethylsilylethers *ent*-178



Zu einer Lösung des Alkohols *ent*-137 (50.0 mg, 204 μmol) in Dimethylformamid (2 mL) wurden bei 0 °C Imidazol (31 mg, 0.45 mmol), katalytische Mengen 4-Dimethylaminopyridin (0.5 mg, 0.4 μmol) und Triethylsilylchlorid (52 μL , 46 mg, 0.31 mmol) gegeben. Nach sechs Stunden wurde Wasser (5 mL) zugesetzt und viermal mit *tert*-Butylmethylether (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 19:1) lieferte den gewünschten Triethylsilylether *ent*-178 als farbloses Öl (57 mg, 0.16 mmol, 77%).

$R_f = 0.30$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 9:1);

$[\alpha]_D^{23} = -43.3$ (c 1.04, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

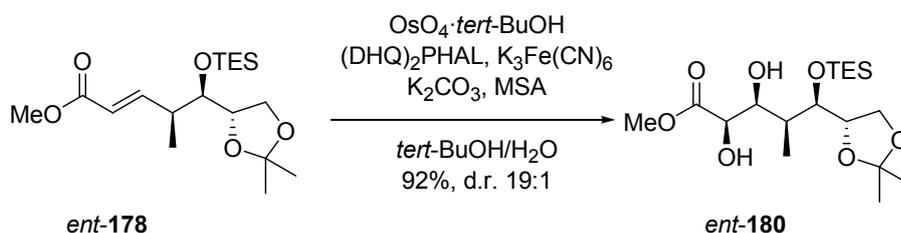
δ 7.00 (dd, $J = 15.6, 7.2$ Hz, 1 H), 5.82 (dd, $J = 15.8, 1.5$ Hz, 1 H), 3.98-3.91 (m, 2 H), 3.81-3.74 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 2.58 (ddpquin, $J = 7.9, 3.7, 1.5$ Hz, 1 H), 1.37 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.93 (t, $J = 7.8$ Hz, 9 H), 0.58 (q, $J = 8.0$ Hz, 6 H);

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

δ 166.9, 151.7, 120.8, 108.8, 76.5, 75.9, 66.5, 51.4, 40.3, 26.6, 25.3, 13.1, 6.8 (3 C), 5.2 (3 C);

HRMS (ESI, $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{Si}$ [$M+H$] $^+$): berechnet: 359.2254, gefunden: 359.2242.

3.21 Darstellung des Diols *ent*-180



Zu einer Mischung aus $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ (622 mg, 799 μmol), Kaliumhexacyanoferrat (III) (7.89 g, 24.0 mmol) und Kaliumcarbonat (3.31 g, 24.0 mmol) in *tert*-Butanol/Wasser (70 mL, 1:1) wurden bei Raumtemperatur Osmiumtetroxid (0.08 M in *tert*-Butanol, 2.0 mL, 0.16 mmol) und Methansulfonamid (2.28 g, 24.0 mmol) gegeben. Nach fünf Minuten Rühren wurde die orange Mischung auf 0 °C gekühlt und der α,β -ungesättigte Ester *ent*-178 (2.86 g, 7.99 mmol) zugegeben. Nach 20 Stunden Rühren bei 0 °C wurde Natriumsulfit (12.1 g, 98.8 mmol) zugegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) und Essigsäureethylester (10 mL) in einen Scheidetrichter überführt. Nach Trennung der Phasen wurde die dunkle wässrige Phase siebenmal mit Essigsäureethylester (je 25 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde auf wenig Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1) lieferte das gewünschte *syn*-Diol *ent*-180 als farbloses Öl (2.895 g, 7.373 mmol, 92%, 19:1).

$R_f = 0.18$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_D^{23} = -24.2$ (c 1.19, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

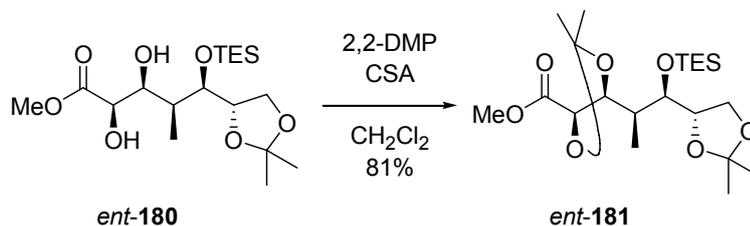
δ 4.27 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 4.08 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 4.03 (dd, $J = 7.7, 6.4$ Hz, 1 H), 3.95 (dd, $J = 6.4, 2.0$ Hz, 1 H), 3.84-3.78 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.16 (br s, 1 H), 2.43 (br s, 1 H), 2.03 (dpquin, $J = 6.9, 2.5$ Hz, 1 H), 1.39 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 0.96 (t, $J = 8.0$ Hz, 9 H), 0.61 (q, $J = 7.9$ Hz, 6 H);

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

δ 174.0, 108.7, 77.0, 74.9, 72.6, 72.2, 66.9, 52.7, 40.5, 26.5, 25.1, 10.5, 6.8 (3 C), 5.2 (3 C);

HRMS (ESI, $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{O}_7\text{Si}$ [$M+H$] $^+$): berechnet: 393.2309, gefunden: 393.2296.

3.22 Darstellung des Bisacetonids *ent*-181



Zu einer Lösung des Diols *ent*-180 (2.837 g, 7.226 mmol) in Dichlormethan (45 mL) wurden bei Raumtemperatur 2,2-Dimethoxypropan (13.3 mL, 11.3 g, 108 mmol) und D/L-Campher-sulfonsäure (168 mg, 723 μ mol) gegeben. Nach drei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15 mL) zugesetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase fünfmal mit *tert*-Butylmethylether (je 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 9:1) lieferte das gewünschte Acetonid *ent*-181 als farbloses Öl (2.517 g, 5.818 mmol, 81 %).

$R_f = 0.24$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 9:1);

$[\alpha]_D^{23} = -43.4$ (c 1.04, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

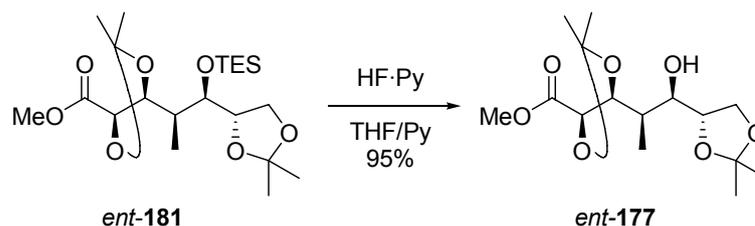
δ 4.29 (dd, $J = 7.7, 2.5$ Hz, 1 H), 4.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 4.15 (dpt, $J = 6.7, 4.0$ Hz, 1 H), 3.98 (dd, $J = 7.9, 6.4$ Hz, 1 H), 3.88 (t, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 3.87 (dd, $J = 7.8, 6.9$ Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.07 (ddq, $J = 7.1, 3.8, 2.7$ Hz, 1 H), 1.43 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 0.95 (t, $J = 7.8$ Hz, 9 H), 0.61 (q, $J = 7.9$ Hz, 6 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ 171.5, 111.1, 108.0, 78.0, 77.0, 76.4, 74.7, 65.4, 52.2, 39.1, 26.9, 26.5, 25.5, 25.0, 9.1, 6.9 (3 C), 5.1 (3 C);

HRMS (EI, C₂₁H₄₁O₇Si [$M+H$]⁺): berechnet: 433.2622, gefunden: 433.2624.

3.23 Darstellung des Alkohols *ent*-177



Zu einer Lösung des Triethylsilylethers *ent*-**181** (2.274 g, 5.257 mmol) in Pyridin (15 mL) und Tetrahydrofuran (15 mL) wurde bei Raumtemperatur Fluorwasserstoff-Pyridinkomplex (~70 % Fluorwasserstoff, ~30 % Pyridin, 2.73 mL, 105 mmol) gegeben. Nach 14 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Mischung in gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (40 mL) gegeben. Hierbei war eine intensive Schaumbildung zu beobachten. Anschließend wurde portionsweise Natriumhydrogencarbonat (17 g) zugegeben bis ein pH-Wert von acht eingestellt war. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase fünfmal mit *tert*-Butylmethylether (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1 bis 1:1) lieferte den gewünschten Alkohol *ent*-**177** als farbloses Öl (1.582 g, 4.969 mmol, 95 %).

$R_f = 0.21$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_D^{23} = -27.6$ (c 1.03, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

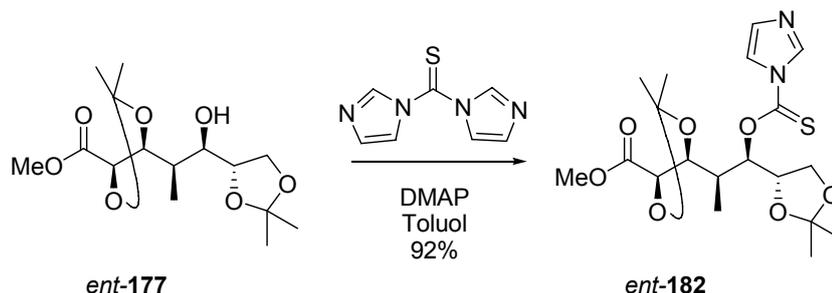
δ 4.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 4.25 (dd, $J = 7.5, 4.1$ Hz, 1 H), 4.08 (dd, $J = 7.7, 6.3$ Hz, 1 H), 4.02 (ddd, $J = 7.6, 5.6, 5.4$ Hz, 1 H), 3.94 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.75-3.71 (m, 1 H), 2.56 (br s, 1 H), 2.21-2.14 (m, 1 H), 1.45 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H) 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H);

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

δ 171.9, 111.1, 109.0, 82.0, 76.5, 75.5, 74.9, 67.3, 52.6, 36.3, 26.8, 26.5, 25.3, 25.2, 6.7;

HRMS (ESI, $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_7$ [$M+H$] $^+$): berechnet: 319.1757, gefunden: 319.1765.

3.24 Darstellung des Thiocarbonylimidazolds *ent*-182



Eine Lösung des Alkohols *ent*-177 (1.498 g, 4.704 mmol) wurde mit 1,1-Thiocarbonyldiimidazol (1.509 g, 8.468 mmol) und 4-Dimethylamino-pyridin (172 mg, 1.41 mmol) in Toluol (40 mL) auf 120 °C erhitzt. Nach 21 Stunden wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1) lieferte das Thiocarbonylimidazolid-Derivat *ent*-182 als farbloses Öl (1.851 g, 4.323 mmol, 92%).

$R_f = 0.21$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1);

$[\alpha]_D^{23} = -4.6$ (c 0.96, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

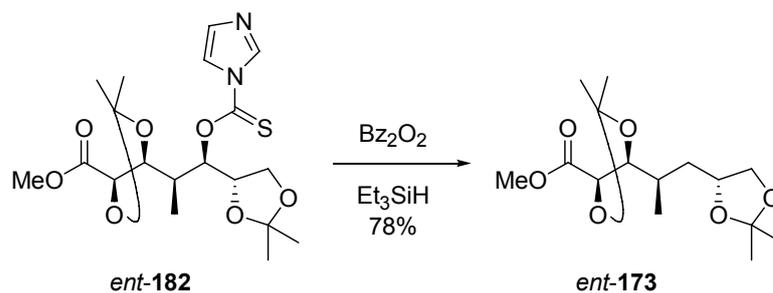
δ 8.31 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 5.91 (dd, $J = 6.7, 3.1$ Hz, 1 H), 4.42-4.38 (m, 1 H), 4.26-4.24 (m, 1 H), 4.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.07 (dd, $J = 8.8, 6.4$ Hz, 1 H), 4.00 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.64-2.58 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H);

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

δ 184.3, 170.9, 136.8, 130.4, 118.2, 111.2, 109.9, 85.2, 79.6, 76.3, 74.0, 66.3, 52.4, 35.4, 26.6, 26.4, 24.9 (2 C), 7.4;

HRMS (ESI, $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ [$M+H$] $^+$): berechnet: 429.1695, gefunden: 429.1692.

3.25 Darstellung des Esters *ent*-173



Eine Lösung des Thiocarbonylimidazolid-Derivates *ent*-**182** (1.720 g, 4.017 mmol) in Triethylsilan (19.3 mL, 14.0 g, 121 mmol) wurde zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde kurz auf Raumtemperatur gebracht, Dibenzoylperoxid (195 mg, 803 μmol) zugegeben und wieder zum Sieden erhitzt. In 40-Minuten-Abständen wurde viermal Dibenzoylperoxid (je 195 mg, 803 μmol) zugegeben. Anschließend wurde gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) zugegeben und nach Trennung der Phasen die wässrige Phase fünfmal mit *tert*-Butylmethylether (je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) und gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 4:1) lieferte das gewünschte desoxygenierte Produkt *ent*-**173** als farbloses Öl (943 mg, 3.12 mmol, 78 %).

$R_f = 0.29$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 4:1);

$[\alpha]_D^{23} = -20.4$ (c 0.855, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

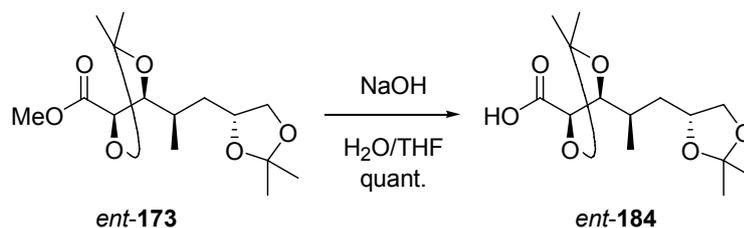
δ 4.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 4.19 (dddd, $J = 8.9, 6.9, 5.9, 4.1$ Hz, 1 H), 4.13 (dd, $J = 7.0, 4.4$ Hz, 1 H), 4.05 (dd, $J = 7.8, 5.9$ Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.51 (dd, $J = 7.8, 7.2$ Hz, 1 H), 2.11-2.01 (m, 1 H), 1.76 (ddd, $J = 13.5, 9.1, 4.2$ Hz, 1 H), 1.45 (s, 3 H), 1.44-1.38 (m, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

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

δ 172.0, 110.9, 108.8, 82.7, 76.6, 73.8, 69.8, 52.4, 37.5, 32.3, 27.0, 26.8, 25.8, 25.6, 13.7;

HRMS (ESI, $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_6$ [$M+H$] $^+$): berechnet: 303.1808, gefunden: 303.1813.

3.26 Darstellung der Carbonsäure *ent*-184



Eine Lösung des Methylesters *ent*-173 (37.0 mg, 126 μmol) in Wasser/Tetrahydrofuran (1.5 mL, 1:1) wurde mit Natriumhydroxid (12.6 mg, 314 μmol) zweieinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (5 mL) und Dichlormethan (5 mL) wurde Citronensäure-Monohydrat (91.8 mg, 478 μmol) zugesetzt und nach Trennung der Phasen die wässrige Phase viermal mit Dichlormethan (je 5 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Natriumchlorid gesättigt und zwei weitere Male mit Dichlormethan (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und die Säure *ent*-184 als spektroskopisch reine Substanz erhalten (35.9 mg, 125 μmol , 99%).

$R_f = 0.02$ (Essigsäureethylester);

$[\alpha]_D^{23} = -16.2$ (c 1.02, CHCl_3);

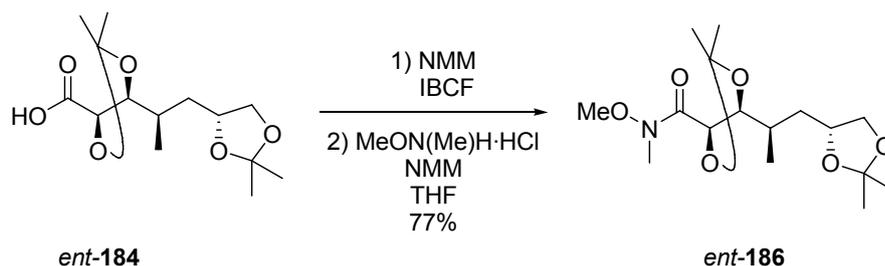
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ 10.1 (br s, 1 H), 4.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 4.23-4.18 (m, 1 H), 4.15 (dd, $J = 6.9, 4.5$ Hz, 1 H), 4.06 (dd, $J = 7.9, 6.0$ Hz, 1 H), 3.52 (pt, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 2.12-2.05 (m, 1 H), 1.78 (ddd, $J = 13.6, 9.2, 4.3$ Hz, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.43-1.40 (m, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ 175.8, 111.2, 108.9, 82.7, 76.1, 73.7, 69.7, 37.4, 32.4, 27.0, 26.8, 25.7, 25.5, 13.5;

HRMS (ESI, $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_6$ $[M+H]^+$): berechnet: 289.1651, gefunden: 289.1645.

3.27 Darstellung des WEINREB-Amids *ent*-186

Zu einer Lösung der Säure *ent*-184 (86.3 mg, 299 μmol) in Tetrahydrofuran (2 mL) wurde bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ *N*-Methylmorpholin (36 μL , 33 mg, 0.33 mmol) und Chlorameisensäure-isobutylester (43 μL , 45 mg, 0.33 mmol) gegeben. Nach 20 Minuten bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde wiederholt *N*-Methylmorpholin (43 μL , 39 mg, 0.39 mmol) sowie *N,O*-Dimethylhydroxylamin (32.1 mg, 329 μmol) zugegeben. Nach zwei Stunden Erwärmen im Kältebad wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu der Lösung gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) und *tert*-Butylmethylether (5 mL) gegeben. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase viermal mit *tert*-Butylmethylether (je 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1) lieferte das gewünschte WEINREB-Amid *ent*-186 als farbloses Öl (76.6 mg, 231 μmol , 77%).

$R_f = 0.16$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -9.1$ (c 1.00, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

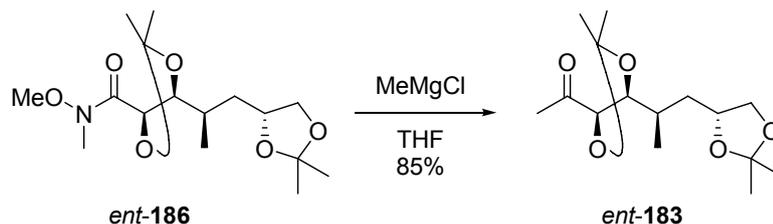
δ 4.59-4.51 (m, 1 H), 4.40-4.32 (m, 1 H), 4.21-4.15 (m, 1 H), 4.03 (dd, $J = 7.8, 6.0$ Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.47 (pt, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 3.22 (br s, 3 H), 2.03-1.94 (m, 1 H), 1.63 (ddd, $J = 13.5, 9.0, 4.0$ Hz, 1 H), 1.44 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.40-1.35 (m, 1 H), 1.37 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

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

δ 170.8, 110.3, 108.7, 81.9, 77.2, 74.3, 73.6, 69.8, 61.7, 37.3, 32.1, 30.9, 27.0, 26.0, 25.7, 14.4;

HRMS (ESI, $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NO}_6$ [$M+H$] $^+$): berechnet: 332.2073, gefunden: 332.2082.

3.28 Darstellung des Methylketons *ent*-183



Zu einer Lösung des WEINREB-Amids *ent*-186 (48.3 mg, 146 μmol) in Tetrahydrofuran (3 mL) wurde bei 0 °C tropfenweise Methylmagnesiumchlorid (3 M in Tetrahydrofuran, 0.24 mL, 0.73 mmol) gegeben. Nach einer Stunde wurde zu der Lösung gesättigte, wässrige Ammoniumchlorid-Lösung (4 mL) und *tert*-Butylmethylether (5 mL) gegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase viermal mit *tert*-Butylmethylether (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 35 °C entfernt. Säulen-chromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 9:1) lieferte das gewünschte Methylketon *ent*-183 als farbloses Öl (35.4 mg, 124 μmol , 85%).

$R_f = 0.33$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 4:1);

$[\alpha]_D^{23} = +19.3$ (c 1.01, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ 4.17 (dddd, $J = 8.9, 7.0, 5.9, 4.1$ Hz, 1 H), 4.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 4.04 (dd, $J = 8.0, 6.1$ Hz, 1 H), 4.01 (dd, $J = 7.3, 4.4$ Hz, 1 H), 3.49 (pdd, $J = 7.7, 7.3$ Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.04-1.95 (m, 1 H), 1.72 (ddd, $J = 13.7, 9.1, 4.4$ Hz, 1 H), 1.44 (s, 3 H), 1.42-1.35 (m, 1 H), 1.38 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

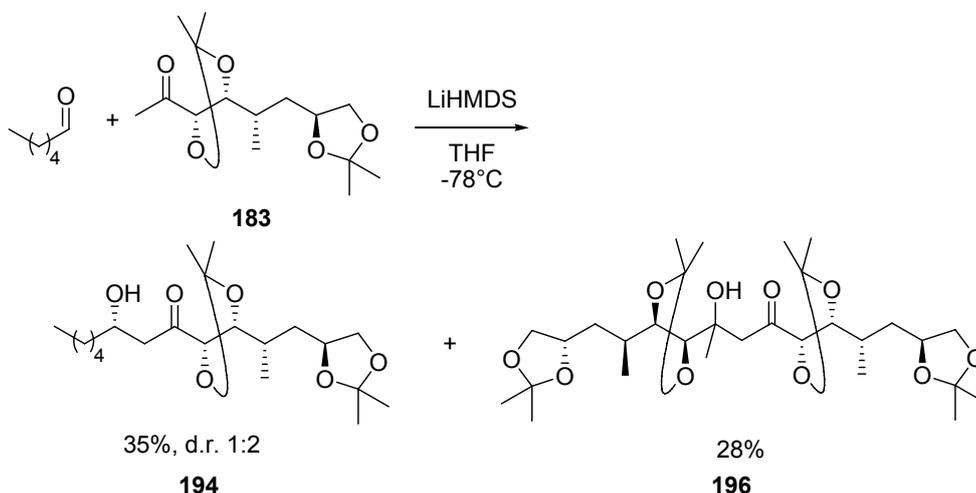
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ 209.2, 110.2, 108.7, 83.0, 81.3, 73.8, 69.8, 37.6, 32.5, 27.0, 26.8, 26.5, 26.1, 25.8, 13.8;

HRMS (ESI, $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_5$ [$M+H$] $^+$): berechnet: 287.1858, gefunden: 287.1857.

4. Experimente zur Aldol-Kupplung mit Keton **183**

4.1 Versuch zur selektiven Darstellung von Aldoladdukt **194**



Zu einer Mischung des Ketons **183** (8.6 mg, 30 μmol) und einer Spatelspitze gepulverten Molekularsiebs 4 Å in Tetrahydrofuran (0.8 mL) wurde bei -78 °C Lithium-hexamethyl-disilazid (1 M in *n*-Hexan, 36 μL , 36 μmol) getropft und eine Stunde bei derselben Temperatur gerührt. Anschließend wurde innerhalb von 20 Sekunden Hexanal (18 μL , 15 mg, 0.15 mmol) zugegeben. Nach einer Minute wurde pH7-Puffer (2 mL) zugegeben, die Lösung auf Raumtemperatur gebracht und *tert*-Butylmethylether (5 mL) zugegeben. Die Mischung wurde fünfmal mit *tert*-Butylmethylether (je 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 19:1 bis 9:1) lieferte sowohl das gewünschte Aldolprodukt **195** und dessen C18-Epimer **194** als farbloses Öl (4.5 mg, 11.6 μmol , 40%, d.r. 2:1) als auch die Verbindung **196** als farbloses Öl (4.8 mg, 8.4 μmol , 28 %, d.r. 19:1).

Gewünschtes Aldolprodukt

Haupt- und Minderdiastereomer konnten nicht chromatographisch getrennt werden. Daher werden an dieser Stelle die doppelten Signalsätze der NMR-spektroskopischen Untersuchungen beschrieben. Aufgrund des Trennungsproblems wurde auf die Ermittlung eines Drehwertes verzichtet, HRMS wurde von der Mischung der beiden Diastereomere gemessen.

Hauptdiastereomer **195**

$R_f = 0.43$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ 4.21-4.14 (m, 1 H), 4.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.07-4.00 (m, 3 H), 3.50 (dd, $J = 7.9, 7.2$ Hz, 1 H), 2.84 (dd, $J = 17.9, 2.9$ Hz, 1 H), 2.79 (br s, 1 H), 2.73 (dd, $J = 17.9, 9.1$ Hz, 1 H), 2.05-1.97 (m, 1 H), 1.73 (ddd, $J = 13.7, 9.1, 4.4$ Hz, 1 H), 1.44 (s, 3 H), 1.43-1.40 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.34-1.25 (m, 8 H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ 211.9, 110.3, 108.8, 82.9, 81.2, 73.9, 69.8, 67.6, 45.7, 37.6, 36.7, 32.6, 31.7, 27.1, 26.8, 26.1, 25.8, 25.1, 22.6, 14.0, 13.9;

HRMS (ESI, C₂₁H₃₈O₆Na [$M+Na$]⁺): berechnet: 409.2566, gefunden: 409.2566.

Minderdiastereomer 194**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃):

δ 4.21-4.14 (m, 1 H), 4.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 4.07-4.00 (m, 3 H), 3.50 (dd, $J = 7.2, 6.8$ Hz, 1 H), 2.83 (dd, $J = 18.4, 3.1$ Hz, 1 H), 2.79 (br s, 1 H), 2.74 (dd, $J = 18.1, 8.9$ Hz, 1 H), 2.05-1.97 (m, 1 H), 1.73 (ddd, $J = 13.7, 9.1, 4.4$ Hz, 1 H), 1.44 (s, 3 H), 1.43-1.40 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.34-1.25 (m, 8 H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ 212.0, 110.4, 108.8, 82.9, 81.3, 73.8, 69.8, 67.3, 45.6, 37.6, 36.6, 32.5, 31.7, 27.1, 26.9, 26.1, 25.8, 25.2, 22.6, 14.0, 13.8.

Dimer 196

$R_f = 0.27$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_D^{23} = +9.7$ (c 0.63, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ 4.21-4.15 (m, 2 H), 4.09-4.03 (m, 4 H), 3.94 (dd, $J = 7.7, 3.6$ Hz, 1 H), 3.83-3.82 (m, 1 H), 3.52-3.49 (m, 2 H), 3.15 (d, $J = 17.9$ Hz, 1 H), 2.74 (d, $J = 18.1$ Hz, 1 H), 2.05-1.96 (m, 2 H), 1.77 (ddd, $J = 13.7, 8.9, 4.8$ Hz, 1 H), 1.72 (ddd, $J = 13.4, 9.1, 4.2$ Hz, 1 H), 1.44 (s, 3 H), 1.44-1.37 (m, 2 H), 1.40 (s, 3 H), 1.39 (s, 6 H), 1.36 (s, 3 H), 1.34 (s, 9 H), 1.25 (s, 3 H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

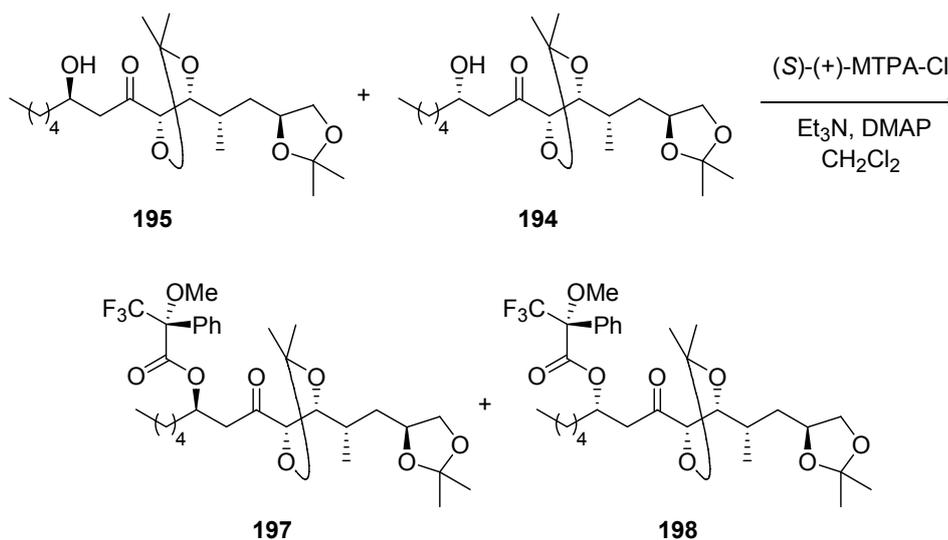
Das Proton der C18-Hydroxyfunktionalität war im ¹H-NMR nicht sichtbar.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ 213.1, 110.5, 108.8, 108.7, 108.3, 83.2, 81.2 (2 C), 80.6, 74.1, 73.7, 72.1, 69.9, 69.8, 46.0, 39.0, 37.6, 32.4, 32.3, 27.5, 27.5, 27.1 (2 C), 26.9, 26.1, 25.8 (2 C), 22.7, 13.7, 13.1;

HRMS (ESI, $C_{30}H_{52}O_{10}Na$ [$M+Na$] $^+$): berechnet: 595.3458, gefunden: 595.3450.

4.2 Darstellung der (*R*)-MOSHER-Ester **197** und **198**



Zu einer Lösung der Alkohole **195** und **194** (2:1) (5.2 mg, 13.5 μ mol) in Dichlormethan (1 mL) wurde bei Raumtemperatur nacheinander Triethylamin (15.0 μ L, 10.9 mg, 108 μ mol), 4-Dimethylamino-pyridin (2.3 mg, 18.8 μ mol) und (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenylethylsäurechlorid (10.1 μ L, 13.6 mg, 53.8 μ mol) gegeben. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit Essigsäureethylester (10 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde nacheinander dreimal mit Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M in Wasser, je 5 mL), einmal mit Natronlauge (2 M in Wasser, 5 mL), zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (je 5 mL) und einmal mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen. Es wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Die gewünschten (*R*)-MOSHER-Ester **197** und **198** wurden als Diastereomengemisch (2:1) als farbloses Öl erhalten (9.3 mg). Zur Aufklärung der Konstitution des Stereozentrums des Hauptdiastereomers wurden von diesem Rohprodukt NMR-Spektren erstellt. An dieser Stelle werden die doppelten Signalsätze der NMR-spektroskopischen Untersuchungen beschrieben. Aufgrund des Stereoisomeregemischs wurde auf die Ermittlung eines Drehwertes verzichtet, HRMS wurde von der Mischung der beiden Diastereomere gemessen.

Hauptdiastereomer **197**

$R_f = 0.52$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ 7.54-7.49 (m, 2 H), 7.41-7.32 (m, 3 H), 5.59-5.50 (m, 1 H), 4.20-4.12 (m, 1 H), 4.07-4.02 (m, 2 H), 3.61-3.57 (m, 1 H), 3.51 (q, $^5J_{C,F} = 1.3$ Hz, 3 H), 3.49-3.41 (m, 1 H), 3.12 (dd, $J = 18.3, 7.7$ Hz, 1 H), 2.90 (dd, $J = 18.1, 4.8$ Hz, 1 H), 2.04-1.93 (m, 1 H), 1.69 (ddd, $J = 13.6, 9.0, 4.4$ Hz, 1 H), 1.64-1.59 (m, 1 H), 1.47-1.18 (m, 20 H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.90-0.83 (m, 3 H);

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

δ 207.4, 157.3, 129.5, 128.3 (2 C), 127.9, 127.4 (2 C), 110.2, 108.8, 82.7, 81.2, 73.8, 72.2, 69.8, 55.4 (m), 42.6, 37.5, 33.6, 32.6, 31.4, 29.7, 27.0, 26.8, 26.0, 25.8, 24.3, 22.4, 13.9.

Die zu erwartenden Multipletts der Trifluormethylgruppe und des quartären Kohlenstoffatoms in direkter Nachbarschaft sind aufgrund des Signal-Rauschverhältnisses nicht sichtbar;

HRMS (ESI, $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{F}_3\text{O}_8\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$): berechnet: 625.2964, gefunden: 625.2943.

Minderdiastereomer **198**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ 7.54-7.49 (m, 2 H), 7.41-7.32 (m, 3 H), 5.59-5.50 (m, 1 H), 4.20-4.12 (m, 1 H), 4.07-4.02 (m, 2 H), 3.61-3.57 (m, 1 H), 3.53 (q, $^5J_{C,F} = 1.1$ Hz, 3 H), 3.49-3.41 (m, 1 H), 3.09 (dd, $J = 18.3, 8.0$ Hz, 1 H), 2.84 (dd, $J = 18.4, 4.1$ Hz, 1 H), 2.04-1.93 (m, 1 H), 1.78-1.68 (m, 1 H), 1.64-1.59 (m, 1 H), 1.47-1.18 (m, 20 H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.90-0.83 (m, 3 H);

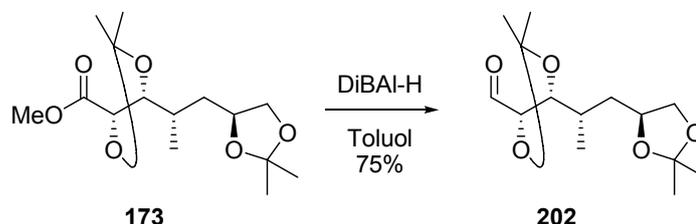
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ 207.4, 157.3, 129.5, 128.3 (2 C), 127.9, 127.4 (2 C), 110.3, 108.8, 82.5, 81.3, 73.7, 72.1, 69.9, 55.4 (m), 42.5, 37.4, 33.9, 32.6, 31.4, 29.7, 27.0, 26.8, 25.9, 25.8, 24.7, 22.4, 13.9.

Die zu erwartenden Multipletts der Trifluormethylgruppe und des quartären Kohlenstoffatoms in direkter Nachbarschaft sind aufgrund des Signal-Rauschverhältnisses nicht sichtbar.

5. Experimente zur modifizierten Syntheseroute

5.1 Darstellung des Aldehyds **202**



Zu einer Lösung des Esters **173** (48.5 mg, 160 μmol) in Toluol (4 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise innerhalb von fünf Minuten Di-isobutylaluminiumhydrid (1 M in Hexan, 0.16 mL, 0.16 mmol) gegeben. Nach einer Stunde wurde zu der Lösung Methanol (150 μL) getropft und die Lösung in Rochelle-Salz-Lösung (1 M in Wasser, 5 mL) überführt. Zur besseren Trennung der Phasen wurden einige Tropfen Natronlauge (2 M in Wasser) zugegeben. Die wässrige Phase wurde anschließend fünfmal mit *tert*-Butylmethylether (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 7:1) lieferte den gewünschten Aldehyd **202** als farbloses Öl (32.6 mg, 121 μmol , 75%).

$R_f = 0.28$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_D^{23} = -16.2$ (*c* 0.95, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

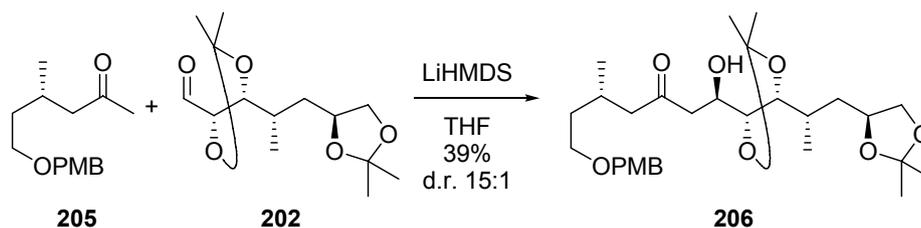
δ 9.75 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 4.21-4.15 (m, 1 H), 4.09 (dd, $J = 6.8, 2.1$ Hz, 1 H), 4.05 (dd, $J = 7.9, 5.8$ Hz, 1 H), 3.99 (dd, $J = 6.8, 5.1$ Hz, 1 H), 3.51 (dd, $J = 7.9, 7.2$ Hz, 1 H), 2.06-1.97 (m, 1 H), 1.73 (ddd, $J = 13.5, 9.4, 3.9$ Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.42-1.36 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

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

δ 201.9, 110.9, 108.8, 82.6, 80.9, 73.6, 69.8, 37.0, 32.9, 27.0, 26.7, 26.0, 25.7, 14.4;

HRMS (ESI, $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_5$ [$M+H$] $^+$): berechnet: 273.1702, gefunden: 273.1705.

5.3 Darstellung des Aldol-Kupplungsproduktes **206**



Zu einer Lösung des Ketons **205** (71.9 mg, 287 μmol) in Tetrahydrofuran (2 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise Lithium-hexamethyldisilazid (1 M in *n*-Hexan, 0.32 mL, 0.32 mmol) gegeben und eine Stunde bei derselben Temperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Aldehyds **202** (26.1 mg, 95.8 μmol) in Tetrahydrofuran (0.3 mL + 0.2 mL zum Nachspülen) zugegeben. Nach einer Stunde wurde die Reaktionsmischung auf $-50\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt, pH7-Puffer zugegeben (5 mL) und auf Raumtemperatur gebracht. Die Mischung wurde fünfmal mit *tert*-Butylmethylether (je 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1) lieferte das gewünschte Aldolprodukt **206** als farbloses Öl (19.5 mg, 37.3 μmol , 39%, d.r. 15:1).

$R_f = 0.18$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +24.3$ (c 1.03, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

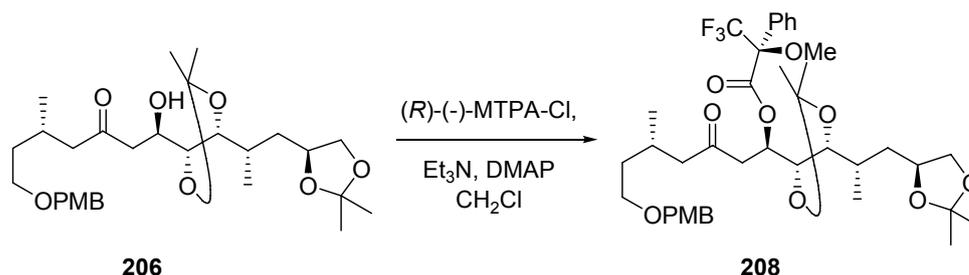
δ 7.27-7.22 (m, 2 H), 6.89-6.85 (m, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 4.19 (dddd, $J = 8.5, 7.3, 5.8, 4.6$ Hz, 1 H), 4.05 (dd, $J = 7.8, 5.8$ Hz, 1 H), 3.99 (ddd, $J = 8.9, 7.7, 2.6$ Hz, 1 H), 3.91 (dd, $J = 6.8, 3.9$ Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.67 (dd, $J = 7.7, 6.9$ Hz, 1 H), 3.50 (dd, $J = 7.7, 7.3$ Hz, 1 H), 3.45 (ptd, $J = 6.5, 2.6$ Hz, 2 H), 3.27 (br s, 1 H), 2.80 (dd, $J = 17.8, 2.5$ Hz, 1 H), 2.60 (dd, $J = 17.8, 9.0$ Hz, 1 H), 2.49 (dd, $J = 15.7, 5.3$ Hz, 1 H), 2.26 (dd, $J = 15.6, 8.0$ Hz, 1 H), 2.24-2.15 (m, 1 H), 2.04-1.94 (m, 1 H), 1.78 (ddd, $J = 13.8, 8.6, 4.7$ Hz, 1 H), 1.60 (ddd, $J = 13.7, 12.7, 6.8$ Hz, 1 H), 1.52-1.47 (m, 1 H), 1.42 (ddd, $J = 13.7, 9.2, 4.6$ Hz, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H);

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

δ 212.0, 159.1, 130.5, 129.3 (2 C), 113.7 (2 C), 108.9, 108.6, 83.7, 79.7, 74.1, 72.6, 69.9 (2 C), 67.8, 55.2, 51.0, 46.0, 38.4, 36.4, 32.3, 27.4, 27.3, 27.1, 26.5, 25.8, 19.9, 13.5;

HRMS (ESI, $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_8\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$): berechnet: 545.3090, gefunden: 545.3105.

5.4 Darstellung des (*S*)-MOSHER-Esters **208**



Zu einer Lösung des Alkohols **206** (4.4 mg, 8.4 μmol) in Dichlormethan (1 mL) wurden bei Raumtemperatur nacheinander Triethylamin (7.0 μL , 5.1 mg, 51 μmol), 4-Dimethylaminopyridin (1.0 mg, 8.4 μmol) und (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylelessigsäurechlorid (2.4 μL , 3.2 mg, 13 μmol) gegeben. Nach drei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde abermals Triethylamin (5.0 μL , 3.6 mg, 36 μmol) und (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylelessigsäurechlorid (1.5 μL , 2.0 mg, 8.0 μmol), und nach weiteren 16 Stunden bzw. 22 Stunden Triethylamin (je 6.0 μL , 4.4 mg, 43 μmol) und (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylelessigsäurechlorid (je 2.0 μL , 2.7 mg, 11 μmol) zugegeben. Nach einer weiteren Stunde wurde die Lösung mit Essigsäureethylester (10 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde nacheinander dreimal mit Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M in Wasser, je 5 mL), einmal mit Natronlauge (2 M in Wasser, 5 mL), zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (je 5 mL) und einmal mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen. Es wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der gewünschte (*S*)-MOSHER-Ester **208** wurde als farbloses Öl erhalten (10.8 mg). Zur Aufklärung der Konstitution des C20-Stereozentrums wurden von diesem Rohprodukt NMR-Spektren erstellt.

$R_f = 0.42$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ 7.53-7.45 (m, 2 H), 7.46-7.36 (m, 3 H), 7.25-7.22 (m, 2 H), 6.88-6.85 (m, 2 H), 5.52 (ddd, $J = 8.2, 4.8, 3.4$ Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 4.13-4.07 (m, 1 H), 4.03-3.98 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.54 (dd, $J = 7.3, 5.4$ Hz, 1 H), 3.51 (pq, $^5J_{\text{H,F}} = 1.1$ Hz, 3 H), 3.49-3.41 (m, 3 H), 2.91 (dd, $J = 17.6, 8.2$ Hz, 1 H), 2.77 (dd, $J = 17.7, 3.5$ Hz, 1 H), 2.44 (dd, $J = 16.3, 5.3$ Hz, 1 H), 2.27 (dd, $J = 16.2, 8.8$ Hz, 1 H), 2.19-2.13 (m, 1 H), 1.92-1.84 (m, 1 H), 1.64-1.54 (m, 2 H), 1.50-1.45 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H), 1.34 (s, 6 H), 1.31 (s, 3 H), 1.10 (ddd, $J = 13.7, 10.1, 3.7$ Hz, 1 H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H);

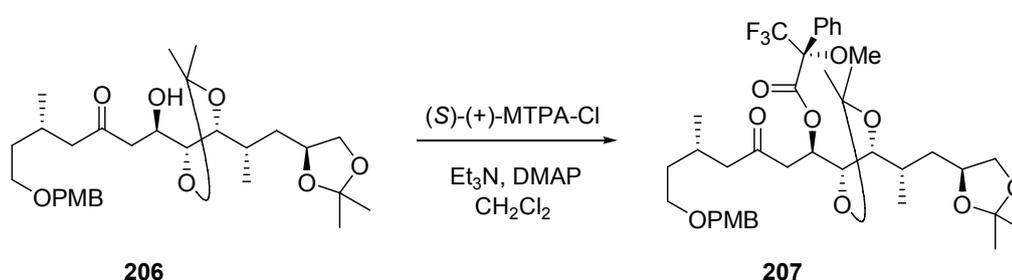
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ 206.3, 166.0, 159.1, 132.0, 130.5, 129.6, 129.2 (2 C), 128.4 (2 C), 127.4 (2 C), 113.7 (2 C), 109.5, 108.7, 84.4 (m), 82.4, 78.5, 73.6, 72.6, 72.4, 69.9, 67.8, 55.5 (m), 55.2, 50.5, 42.6, 37.6, 36.4, 32.4, 27.4, 27.2, 27.0, 26.4, 25.8, 19.8, 13.7;

Das zu erwartende Quartett der Trifluormethylgruppe ist aufgrund des Signal-Rauschverhältnisses nicht sichtbar.

HRMS (ESI, $C_{39}H_{53}F_3O_{10}Na$ [$M+Na$] $^+$): berechnet: 761.3489, gefunden: 761.3477.

5.5 Darstellung des (*R*)-MOSHER-Esters **207**



Zu einer Lösung des Alkohols **206** (4.5 mg, 8.6 μmol) in Dichlormethan (1 mL) wurde bei Raumtemperatur nacheinander Triethylamin (7.2 μL , 5.2 mg, 52 μmol), 4-Dimethylaminopyridin (1.1 mg, 8.6 μmol) und (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylelessigsäurechlorid (2.4 μL , 3.3 mg, 13 μmol) gegeben. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde abermals Triethylamin (5.0 μL , 3.6 mg, 36 μmol) und (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylelessigsäurechlorid (1.5 μL , 2.0 mg, 8.0 μmol), und nach weiteren 16 Stunden bzw. 22 Stunden Triethylamin (je 6.0 μL , 4.4 mg, 43 μmol) und (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylelessigsäurechlorid (je 2.0 μL , 2.7 mg, 11 μmol) zugegeben. Nach einer weiteren Stunde wurde die Lösung mit Essigsäureethylester (10 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde nacheinander dreimal mit Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M in Wasser, je 5 mL), einmal mit Natronlauge (2 M in Wasser, 5 mL), zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (je 5 mL) und einmal mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen. Es wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der gewünschte (*R*)-MOSHER-Ester **207** wurde als farbloses Öl erhalten (9.2 mg). Zur Aufklärung der Konstitution des C20-Stereozentrums wurden von diesem Rohprodukt NMR-Spektren erstellt.

$R_f = 0.42$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ 7.55-7.50 (m, 2 H), 7.39-7.35 (m, 3 H), 7.25-7.22 (m, 2 H), 6.88-6.85 (m, 2 H), 5.59 (dpt, $J = 8.4, 3.6$ Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 4.16-4.12 (m, 1 H), 4.09 (dd, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 1 H), 4.03 (dd, $J = 7.9, 5.9$ Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.64 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1 H), 3.53 (pq, $^5J_{H,F} = 1.0$ Hz, 3 H), 3.51-3.39 (m, 3 H), 2.93 (dd, $J = 17.6, 8.5$ Hz, 1 H), 2.65 (dd, $J = 17.7, 3.5$ Hz, 1 H), 2.33 (dd, $J = 16.2, 5.3$ Hz, 1 H), 2.19 (dd, $J = 16.1, 8.2$ Hz, 1 H), 2.14-2.07 (m, 1 H), 1.99-1.90 (m, 1 H), 1.71 (ddd, $J = 13.4, 9.1, 4.1$ Hz, 1 H), 1.58-1.44 (m, 2 H), 1.38 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.33-1.29 (m, 1 H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.83 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H);

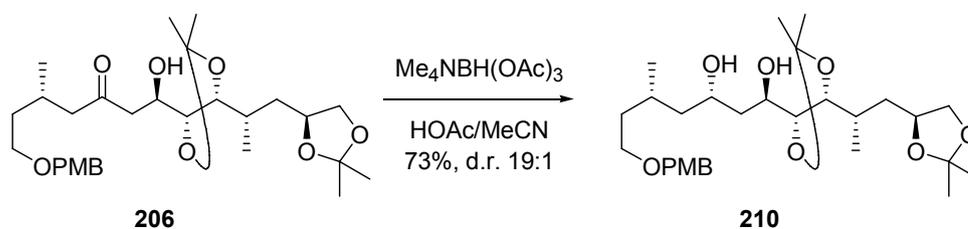
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ 205.9, 165.7, 159.1, 131.9, 130.5, 129.6, 129.2 (2 C), 128.3 (2 C), 127.5 (2 C), 113.7 (2 C), 109.3, 108.8, 84.4 (m), 82.0, 78.4, 73.6, 72.5, 72.3, 69.8, 67.8, 55.4 (m), 55.2, 50.7, 41.9, 37.7, 36.3, 32.3, 27.2, 27.1, 26.9, 26.3, 25.8, 19.7, 13.7.

Das zu erwartende Quartett der Trifluormethylgruppe ist aufgrund des Signal-Rauschverhältnisses nicht sichtbar.

HRMS (ESI, $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{F}_3\text{O}_{10}\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$): berechnet: 761.3489, gefunden: 761.3490.

5.6 Darstellung des 1,3-*anti*-Diols **210**



Zu einer Suspension aus Tetramethylammoniumtris(acetoxy)borhydrid (38.7 mg, 147 μmol) in Acetonitril (0.5 mL) wurde bei Raumtemperatur Essigsäure (100%, 0.5 mL) gegeben. Nach 30 Minuten wurde auf -40 °C gekühlt und eine Lösung aus Hydroxyketon **206** (9.6 mg, 18 μmol) in Acetonitril (0.3 mL + 0.3 mL zum Nachspülen) gegeben. Nach 26 Stunden Rühren bei -40 °C wurde Rochelle-Salz-Lösung (0.5 M in Wasser, 3 mL) zugegeben und innerhalb von zwei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Die Suspension wurde mit Essigsäureethylester (10 mL) verdünnt und nach Trennung der Phasen die organische Phase dreimal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen (je 5 mL). Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1) lieferte das gewünschte *anti*-1,3-Diol **210** als farbloses Öl (7.0 mg, 13 μmol , 73%).

$R_f = 0.14$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1);

$[\alpha]_D^{23} = +11.6$ (c 0.93, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ 7.26-7.23 (m, 2 H), 6.89-6.86 (m, 2 H), 4.45 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 4.41 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 4.20 (dddd, $J = 8.8, 7.3, 5.9, 4.4$ Hz, 1 H), 4.15-4.08 (m, 1 H), 4.05 (dd, $J = 7.9, 5.8$ Hz, 1 H), 3.97 (dd, $J = 7.0, 3.6$ Hz, 1 H), 3.95-3.89 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.75 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 3.55-3.49 (m, 2 H), 3.45 (ddd, $J = 9.2, 7.7, 5.6$ Hz, 1 H), 3.10 (br s, 1 H), 2.69 (br s, 1 H) 2.04-1.94 (m, 1 H), 1.81-1.63 (m, 6 H), 1.52-1.37 (m, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.35 (s, 6 H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H);

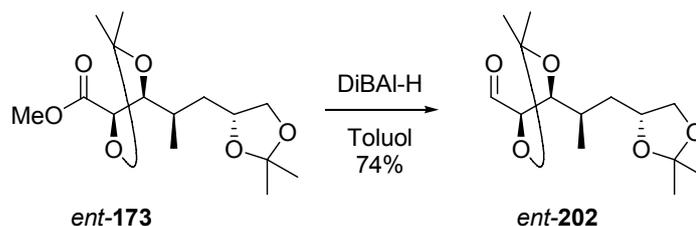
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ 159.2, 130.3, 129.3 (2 C), 113.8 (2 C), 108.7, 108.6, 82.9, 80.4, 74.2, 72.8, 70.8, 69.9, 68.4, 67.1, 55.3, 44.8, 39.0, 38.7, 35.9, 32.4, 27.4 (2 C), 27.1, 26.9, 25.8, 20.9, 13.5;

HRMS (ESI, $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_8\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$): berechnet: 547.3247, gefunden: 547.3240.

6. Experimente zur Synthese einer funktionalisierten Nordhälfte

6.1 Darstellung des Aldehyds *ent*-202



Zu einer Lösung des Esters *ent*-173 (70.0 mg, 232 μmol) in Toluol (5 mL) wurde bei -78 °C tropfenweise innerhalb von 15 Minuten Di-isobutylaluminiumhydrid (1 M in Hexan, 0.19 mL, 0.28 mmol) mittels eines Perfusors gegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde für 30 Minuten bei -78 °C gerührt, dann zu der Lösung Methanol (0.40 mL) getropft und die Lösung in Rochelle-Salz-Lösung (1 M in Wasser, 5 mL) überführt. Zur besseren Trennung der Phasen wurden einige Tropfen Natronlauge (2 M in Wasser) zugegeben. Die wässrige Phase wurde anschließend fünfmal mit *tert*-Butylmethylether (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsver-

dampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 9:1 bis 3:1) lieferte den gewünschten Aldehyd *ent*-**202** als farbloses Öl (46.4 mg, 170 μ mol, 74%).

$R_f = 0.28$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_D^{23} = +13.8$ (c 0.98, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

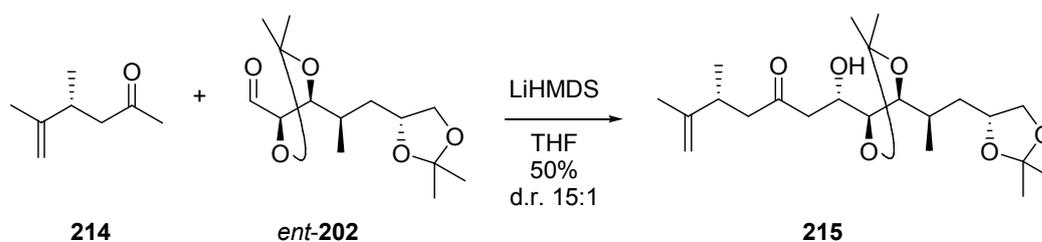
δ 9.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 4.18 (dddd, $J = 9.2, 7.0, 5.8, 3.8$ Hz, 1 H), 4.09 (dd, $J = 7.0, 2.1$ Hz, 1 H), 4.05 (dd, $J = 7.9, 5.9$ Hz, 1 H), 3.99 (dd, $J = 6.9, 5.3$ Hz, 1 H), 3.50 (dd, $J = 7.8, 7.0$ Hz, 1 H), 2.07-1.97 (m, 1 H), 1.73 (ddd, $J = 13.6, 9.3, 4.0$ Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.38-1.32 (m, 1 H), 1.38 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

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

δ 201.9, 110.9, 108.8, 82.6, 80.9, 73.6, 69.8, 37.0, 32.9, 27.0, 26.7, 25.9, 25.7, 14.4;

HRMS (ESI, $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Na}$ [$M+\text{Na}+\text{MeCN}$] $^+$): berechnet: 336.1785, gefunden: 336.1787.

6.2 Darstellung des Aldol-Kupplungsproduktes **215**



Zu einer Lösung des Ketons **214** (22.9 mg, 182 μ mol) in Tetrahydrofuran (3 mL) wurde bei -78 $^{\circ}\text{C}$ tropfenweise Lithium-hexamethyldisilazid (1 M in *n*-Hexan, 0.21 mL, 0.21 mmol) gegeben und eine Stunde bei derselben Temperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Aldehyds *ent*-**202** (41.8 mg, 154 μ mol) in Tetrahydrofuran (0.5 mL + 0.2 mL zum Nachspülen) zugetropft. Nach 40 Minuten wurde pH7-Puffer zugegeben (5 mL) und auf Raumtemperatur gebracht. Die Mischung wurde fünfmal mit *tert*-Butylmethylether (je 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 4:1) lieferte das gewünschte Aldolprodukt **215** als farbloses Öl (30.3 mg, 76.0 μ mol, 50%, d.r. 15:1).

$R_f = 0.33$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_D^{23} = -31.5$ (*c* 1.24, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

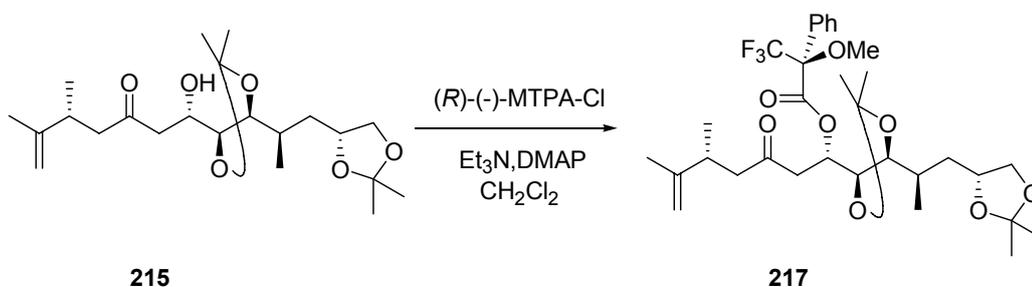
δ 4.72-4.70 (m, 2 H), 4.19 (dddd, $J = 8.5, 7.2, 5.9, 4.5$ Hz, 1 H), 4.05 (dd, $J = 7.8, 5.9$ Hz, 1 H), 4.01-3.96 (m, 1 H), 3.91 (dd, $J = 6.8, 4.0$ Hz, 1 H), 3.68 (dd, $J = 7.7, 6.9$ Hz, 1 H), 3.50 (pt, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 3.27 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 2.84 (dd, $J = 17.9, 2.5$ Hz, 1 H), 2.71 (psext, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 2.60 (dd, $J = 17.7, 8.8$ Hz, 1 H), 2.60 (dd, $J = 15.9, 6.8$ Hz, 1 H), 2.41 (dd, $J = 15.8, 7.5$ Hz, 1 H), 2.03-1.95 (m, 1 H), 1.77 (ddd, $J = 13.6, 8.7, 4.8$ Hz, 1 H), 1.71 (dd, $J = 1.3, 1.0$ Hz, 3 H), 1.45-1.37 (m, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

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

δ 211.7, 148.7, 109.8, 108.9, 108.7, 83.7, 79.7, 74.1, 69.9 (2 C), 49.3, 46.0, 38.4, 36.5, 32.4, 27.4, 27.3, 27.1, 25.8, 19.9, 19.6, 13.5;

HRMS (ESI, $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$): berechnet: 421.2566, gefunden: 421.2578.

6.3 Darstellung des (*S*)-MOSHER-Esters **217**



Zu einer Lösung des Alkohols **215** (6.4 mg, 16 μmol) in Dichlormethan (1 mL) wurden bei Raumtemperatur Triethylamin (18 μL , 13 mg, 0.13 mmol), 4-Dimethylamino-pyridin (2.0 mg, 16 μmol) und (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylessigsäurechlorid (12 μL , 16 mg, 64 μmol) gegeben. Nach dreieinhalb Stunden bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit Essigsäureethylester (10 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde nacheinander dreimal mit Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M in Wasser, je 5 mL), einmal mit Natronlauge (2 M in Wasser, 5 mL), zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (je 5 mL) und einmal mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen. Es wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt des gewünschten (*S*)-MOSHER-Esters **217** wurde als farbloses Öl erhalten (12.0 mg).

$R_f = 0.49$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ 7.55-7.51 (m, 2 H), 7.40-7.37 (m, 3 H), 5.58 (dt, $J = 8.0, 3.8$ Hz, 1 H), 4.68-4.64 (m, 2 H), 4.14 (dddd, $J = 9.3, 7.2, 5.7, 3.7$ Hz, 1 H), 4.08 (dd, $J = 7.9, 3.8$ Hz, 1 H), 4.03 (dd, $J = 7.9, 5.8$ Hz, 1 H), 3.63 (dd, $J = 7.5, 4.8$ Hz, 1 H), 3.54-3.53 (m, 3 H), 3.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 2.92 (dd, $J = 17.8, 8.2$ Hz, 1 H), 2.70 (dd, $J = 17.8, 3.4$ Hz, 1 H), 2.61 (psext, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 2.53 (dd, $J = 16.2, 6.3$ Hz, 1 H), 2.24 (dd, $J = 16.2, 6.3$ Hz, 1 H), 1.98-1.90 (m, 1 H), 1.75-1.69 (m, 1 H), 1.68-1.67 (m, 3 H), 1.44-1.37 (m, 1 H), 1.38 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H);

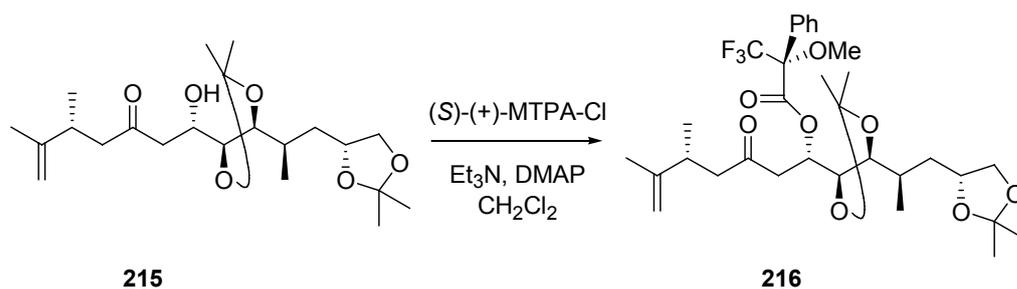
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ 205.5, 165.7, 148.9, 132.0, 129.6, 128.3 (2 C), 127.5 (2 C), 109.6, 109.3, 108.8, 82.0, 78.4, 73.6, 72.3, 69.9, 55.4 (pq, $^3J_{\text{C-F}} = 1.2$ Hz), 49.0, 42.1, 37.7, 36.3, 32.3, 27.2, 27.1, 26.9, 25.8, 20.1, 19.4, 13.7;

Die ^{19}F -gekoppelten ^{13}C -Signale der Trifluormethylgruppe und des quartären Kohlenstoffatoms in α -Stellung waren nicht sichtbar.

HRMS (ESI, $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{F}_3\text{O}_8\text{Na}$ $[M+\text{Na}]^+$): berechnet: 637.2964, gefunden: 637.2957.

6.4 Darstellung des (*R*)-MOSHER-Esters **216**



Zu einer Lösung des Alkohols **215** (6.4 mg, 16 μmol) in Dichlormethan (1 mL) wurden bei Raumtemperatur Triethylamin (18 μL , 13 mg, 0.13 mmol), 4-Dimethylamino-pyridin (2.0 mg, 16 μmol) und (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenyllessigsäurechlorid (12 μL , 16 mg, 64 μmol) gegeben. Nach viereinhalb Stunden bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit Essigsäureethylester (10 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde nacheinander dreimal mit Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M in Wasser, je 5 mL), einmal mit Natronlauge (2 M in Wasser, 5 mL), zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (je 5 mL) und einmal mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL)

gewaschen. Es wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt des gewünschten (*R*)-MOSHER-Esters **216** wurde als farbloses Öl erhalten (13.0 mg).

$R_f = 0.49$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ 7.52-7.48 (m, 2 H), 7.41-7.38 (m, 3 H), 5.51 (ddd, $J = 8.0, 4.6, 3.6$ Hz, 1 H), 4.70-4.68 (m, 2 H), 4.09 (dddd, $J = 9.3, 6.9, 6.1, 3.3$ Hz, 1 H), 4.04-3.98 (m, 2 H), 3.54 (dd, $J = 7.0, 5.3$ Hz, 1 H), 3.52-3.51 (m, 3 H), 3.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 2.92 (dd, $J = 17.8, 7.9$ Hz, 1 H), 2.82 (dd, $J = 17.8, 3.4$ Hz, 1 H), 2.67 (psext, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 2.60 (dd, $J = 16.2, 6.3$ Hz, 1 H), 2.35 (dd, $J = 15.9, 7.3$ Hz, 1 H), 1.92-1.89 (m, 1 H), 1.70-1.69 (m, 3 H), 1.60 (ddd, $J = 13.5, 9.2, 4.1$ Hz, 1 H), 1.44-1.34 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H), 1.34 (s, 6 H), 1.32 (s, 3 H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

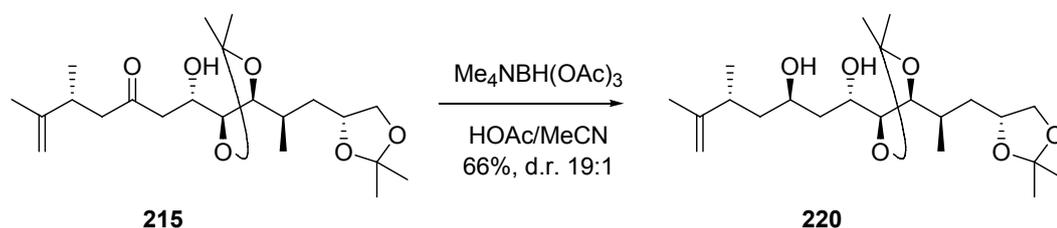
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ 205.9, 166.0, 148.8, 132.1, 129.6, 128.4 (2 C), 127.5 (2 C), 109.7, 109.5, 108.7, 82.4, 78.5, 73.6, 72.4, 69.9, 55.5 (pq, $^3J_{\text{C-F}} = 1.5$ Hz), 49.0, 42.8, 37.7, 36.4, 32.4, 27.3, 27.2, 27.0, 25.8, 20.0, 19.5, 13.7;

Die ^{19}F -gekoppelten ^{13}C -Signale der Trifluormethylgruppe und des quartären Kohlenstoffatoms in α -Stellung waren nicht sichtbar.

HRMS (ESI, $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{F}_3\text{O}_8\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$): berechnet: 637.2964, gefunden: 637.2957.

6.5 Darstellung des 1,3-*anti*-Diols **220**



Zu einer Suspension aus Tetramethylammoniumtrisacetoxyborhydrid (106 mg, 402 μmol) in Acetonitril (1.5 mL) wurde bei Raumtemperatur Essigsäure (100%, 1.5 mL) zugegeben. Nach 40 Minuten wurde auf -35 $^\circ\text{C}$ gekühlt und eine Lösung des β -Hydroxyketons **215** (20.0 mg, 50.2 μmol) in Acetonitril (0.5 mL + 0.5 mL zum Nachspülen) und Essigsäure (100%, 0.7 mL) zugegeben. Nach 24 Stunden wurde Rochelle-Salz-Lösung (0.5 M in Wasser, 4 mL) zugegeben und innerhalb von 30 Minuten auf Raumtemperatur gebracht. Nach Zugabe von

Dichlormethan (10 mL) und gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (8 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase viermal mit Dichlormethan (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Trennung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1) lieferte das 1,3-*anti*-Diol **220** als farbloses Öl (13.3 mg, 33.2 μ mol, 66%, d.r. 19:1).

$R_f = 0.37$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1);

$[\alpha]_D^{23} = -10.6$ (c 0.83, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

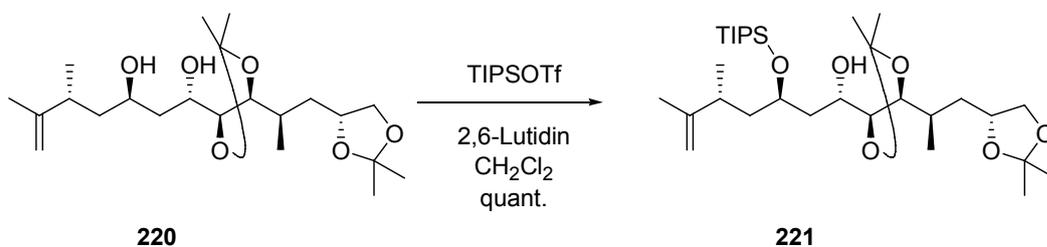
δ 4.84-4.81 (m, 1 H), 4.75-4.72 (m, 1 H), 4.20 (dddd, $J = 8.5, 6.9, 6.1, 4.4$ Hz, 1 H), 4.09-4.02 (m, 1 H), 4.06 (dd, $J = 7.9, 5.8$ Hz, 1 H), 3.97 (dd, $J = 6.8, 3.8$ Hz, 1 H), 3.95-3.90 (m, 1 H), 3.76 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 3.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 3.07 (br s, 1 H), 2.43 (br s, 1 H), 2.41-2.33 (m, 1 H), 2.04-1.93 (m, 1 H), 1.77 (ddd, $J = 13.9, 9.0, 4.9$ Hz, 1 H), 1.77-1.66 (m, 2 H), 1.72-1.71 (m, 3 H), 1.64-1.59 (m, 2 H), 1.44 (ddd, $J = 13.7, 9.4, 4.3$ Hz, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

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

δ 151.0, 110.3, 108.7 (2 C), 82.8, 80.4, 74.2, 70.6, 69.9, 69.1, 42.5, 39.4, 39.0, 37.8, 32.4, 27.5, 27.4, 27.1, 25.8, 20.0, 19.5, 13.4;

HRMS (ESI, $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$): berechnet: 423.2723, gefunden: 423.2739.

6.6 Darstellung des Tri-isopropylsilylethers **221**



Eine Lösung des 1,3-*anti*-Diols **220** (2.5 mg, 6.2 μ mol) in Dichlormethan (1 mL) wurde nach Kühlen auf 0 °C mit 2,6-Lutidin (9.2 μ L, 8.5 mg, 79 μ mol) und Trifluormethansulfonsäure-tri-isopropylsilylester (12.2 μ L, 13.9 mg, 45.4 μ mol) versetzt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach dreieinhalb Stunden gesättigte, wässrige Natrium-

hydrogencarbonat-Lösung (3 mL) zugegeben. Die Mischung wurde viermal mit Dichlormethan (je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M in Wasser, je 5 mL), je einmal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) und gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 9:1) den Silylether **221** als farbloses Öl (3.5 mg, 6.2 μ mol, quant.).

$R_f = 0.26$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 9:1);

$[\alpha]_D^{23} = -16.9$ (*c* 0.35, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

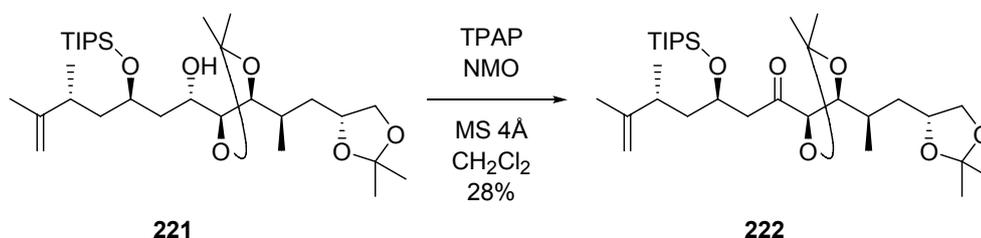
δ 4.72-4.70 (m, 1 H), 4.69-4.68 (m, 1 H), 4.21 (dddd, $J = 8.5, 7.0, 6.1, 4.3$ Hz, 1 H), 4.11-4.06 (m, 1 H), 4.06 (dd, $J = 8.0, 6.0$ Hz, 1 H), 4.00 (dd, $J = 6.5, 4.4$ Hz, 1 H), 3.98-3.93 (m, 2 H), 3.65 (pt, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 3.50 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 2.23-2.13 (m, 1 H), 2.02-1.96 (m, 1 H), 1.96 (ddd, $J = 14.8, 3.7, 1.8$ Hz, 1 H), 1.82 (ddd, $J = 13.7, 8.7, 4.6$ Hz, 1 H), 1.81-1.68 (m, 3 H), 1.66-1.65 (m, 3 H), 1.42 (ddd, $J = 14.0, 9.0, 4.9$ Hz, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.09-1.05 (m, 21 H), 1.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

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

δ 148.1, 110.8, 108.8, 108.6, 83.1, 81.7, 74.0, 70.8, 70.3, 70.0, 40.1, 38.5, 38.3, 36.3, 32.7, 27.6, 27.5, 27.1, 25.9, 20.9, 18.1 (7 C), 13.4, 12.3 (3 C);

HRMS (ESI, $\text{C}_{31}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}$] $^+$): berechnet: 579.4057, gefunden: 579.4075.

6.7 Darstellung der vollständig funktionalisierten Nordhälfte **222**



Zu einer Lösung des Silylethers **221** (2.5 mg, 4.5 μ mol) in Dichlormethan (1 mL) wurde Molekularsieb 4 Å gegeben und anschließend auf 0 °C gekühlt. Zu der Suspension wurde *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid (2.2 mg, 19 μ mol) und nach zehn Minuten Tetramethylammoniumperruthenat (0.2 mg, 0.6 μ mol) gegeben. Nach 20 Minuten wurde auf

Raumtemperatur erwärmt und nach weiteren 30 Minuten nochmals mit *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid (2.2 mg, 19 μ mol) und Tetramethylammoniumperruthenat (1.0 mg, 2.8 μ mol) versetzt. Nach einer Stunde wurde die Mischung durch Kieselgel filtriert (6 cm x 0.4 cm) und mit Dichlormethan (10 mL) nachgespült. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, eine Dünnschichtchromatographie des Rohprodukts (1.9 mg) zeigte jedoch nur in geringsten Spuren Produkt. Das zuvor verwendete Kieselgel wurde mit Essigsäureethylester (15 mL) gespült, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurde das Produkt **222** als leicht verunreinigtes Öl erhalten (0.7 mg, 1.3 μ mol, 28%).

$R_f = 0.33$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 9:1);

$[\alpha]_D^{23} = +27.1$ (*c* 0.07, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ 4.68-4.67 (m, 2 H), 4.33 (pquin, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 4.17 (dddd, $J = 8.7, 7.2, 5.8, 4.3$ Hz, 1 H), 4.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 4.05 (dd, $J = 7.9, 5.8$ Hz, 1 H), 4.01 (dd, $J = 7.2, 4.1$ Hz, 1 H), 3.49 (dd, $J = 7.7, 7.3$ Hz, 1 H), 3.00 (dd, $J = 17.1, 6.1$ Hz, 1 H), 2.75 (dd, $J = 17.2, 5.3$ Hz, 1 H), 2.31 (psext, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 2.04-1.95 (m, 1 H), 1.72 (ddd, $J = 13.7, 9.1, 4.1$ Hz, 1 H), 1.72-1.64 (m, 1 H), 1.67 (t, $J = 1.2$ Hz, 3 H), 1.48-1.37 (m, 1 H), 1.45-1.32 (m, 1 H), 1.43 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.19-1.05 (m, 21 H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ 209.4, 149.8, 109.8, 108.7 (2 C), 83.0, 81.2, 73.8, 69.9, 66.9, 46.4, 43.1, 37.7, 37.3, 32.5, 27.1, 26.8, 26.1, 25.8, 20.1, 19.0, 18.2 (6 C), 13.7, 12.7 (3 C);

HRMS (ESI, C₃₁H₅₈O₆SiNa [$M+Na$]⁺): berechnet: 577.3900, gefunden: 577.3895.

III LITERATURVERZEICHNIS

- 1 J. H. Dierbach, *Die Arzneimittel des Hippokrates oder Versuch einer systematischen Aufzählung der in allen hippokratischen Schriften vorkommenden Medikamente*, Groos, Heidelberg, **1824**.
- 2 J. i. Kobayashi, M. Ishibashi, H. Nakamura, Y. Ohizumi, T. Yamasu, T. Sasaki, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5755.
- 3 Das abgedruckte Photo ist urheberrechtlich geschützt. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Masashi Tsuda, PhD, Assistant Professor of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University (alle Rechte vorbehalten). *Reprinted by permission of Masashi Tsuda, PhD, Assistant Professor of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University (all rights reserved worldwide)*.
- 4 J. i. Kobayashi, M. Tsuda, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 77.
- 5 M. Tsuda, Y. Kariya, R. Iwamoto, E. Fukushi, J. Kawabata, J. i. Kobayashi, *Mar. Drugs* **2005**, 3, 1.
- 6 M. Ishibashi, Y. Ohizumi, M. Hamashima, H. Nakamura, Y. Hirata, T. Sasaki, J. i. Kobayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 14, 1127.
- 7 J. i. Kobayashi, M. Ishibashi, H. Nakamura, Y. Ohizumi, T. Yamasu, Y. Hirata, T. Sasaki, T. Ohta, S. Nozoe, *J. Nat. Prod.* **1989**, 52, 1036.
- 8 I. Bauer, L. Maranda, Y. Shimizu, R. W. Peterson, L. Cornell, J. R. Steiner, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2657.
- 9 M. Ishibashi, H. Ishiyama, J. i. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8241.
- 10 J. i. Kobayashi, H. Shigemori, M. Ishibashi, T. Yamasu, H. Hirota, T. Sasaki, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5221.
- 11 J. i. Kobayashi, K. Shimbo, M. Sato, M. Shiro, M. Tsuda, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2805.
- 12 K. Shimbo, K. Nozawa, M. Tsuda, J. i. Kobayashi, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 5066–5071.
- 13 Abbildung entnommen aus: T. Usui, S. Kazami, N. Dohmae, Y. Mashimo, H. Kondo, M. Tsuda, A. G. Terasaki, K. Ohashi, J. i. Kobayashi, H. Osada, "Amphidinolide H, a Potent Cytotoxic Macrolide, Covalently Binds on Actin Subdomain 4 and Stabilizes Actin Filament", *Chem. Biol.* **2004**, 11, 1269-1277. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Masashi Tsuda, PhD, Assistant Professor of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University (alle Rechte vorbehalten). *Reprinted by permission of Masashi Tsuda, PhD, Assistant Professor of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University (all rights reserved worldwide)*.
- 14 J. i. Kobayashi, K. Shimbo, M. Sato, M. Tsuda, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6585.
- 15 T. K. Chakraborty, V. R. Suresh, *Chem. Lett.* **1997**, 26, 565.
- 16 T. K. Chakraborty, D. Thippeswamy, V. R. Suresh, S. Jayaprakash, *Chem. Lett.* **1997**, 26, 563.
- 17 D.-H. Lee, S.-W. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7909.
- 18 T. K. Chakraborty, V. R. Suresh, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9109.
- 19 T. K. Chakraborty, V. R. Suresh, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7775.
- 20 T. K. Chakraborty, D. Thippeswamy, S. Jayaprakash, *J. Indian Chem. Soc.* **1998**, 75, 741.
- 21 M. B. Cid, G. Pattenden, *Synlett* **1998**, 540.
- 22 D.-H. Lee, M.-D. Rho, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, 19, 386.
- 23 K. Ohi, K. Shima, K. Hamada, Y. Saito, N. Yamada, S. Ohba, S. Nishiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 2433.
- 24 T. K. Chakraborty, D. Thippeswamy, *Synlett* **1999**, 150.

- 25 H. M. Eng, D. C. Myles, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2275.
- 26 H. M. Eng, D. C. Myles, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2279.
- 27 H. Ishiyama, T. Takemura, M. Tsuda, J. i. Kobayashi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 1163.
- 28 H. Ishiyama, T. Takemura, M. Tsuda, J. i. Kobayashi, *Tetrahedron* **1999**, 55, 4583.
- 29 K. Ohi, S. Nishiyama, *Synlett* **1999**, 571.
- 30 K. Ohi, S. Nishiyama, *Synlett* **1999**, 573.
- 31 M. B. Cid, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7373.
- 32 D.-H. Lee, M.-D. Rho, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2573.
- 33 W. Zhang, R. G. Carter, A. F. T. Yokochi, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2569.
- 34 F. P. Liesener, M. Kalesse, *Synlett* **2005**, 2236.
- 35 A. K. Mandal, J. S. Schneekloth, C. M. Crews, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3645.
- 36 W. Zhang, R. G. Carter, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4209.
- 37 K. Matsunaga, K. Nakatani, M. Ishibashi, J. i. Kobayashi, Y. Ohizumi, *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, 1427, 24.
- 38 I. Rayment, H. M. Holden, M. Whittaker, C. B. Yohn, M. Lorenz, K. C. Holmes, R. A. Milligan, *Science* **1993**, 261, 58.
- 39 I. Rayment, W. R. Rypniewski, K. Schmidt-Base, R. Smith, D. R. Tomchick, M. M. Benning, D. A. Winkelmann, G. Wesenberg, H. M. Holden, *Science* **1993**, 261, 5.
- 40 T. Usui, S. Kazami, N. Dohmae, Y. Mashimo, H. Kondo, M. Tsuda, A. G. Terasaki, K. Ohashi, J. i. Kobayashi, H. Osada, *Chem. Biol.* **2004**, 11, 1269.
- 41 S.-y. Saito, J. Feng, A. Kira, J. i. Kobayashi, Y. Ohizumi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, 320, 961.
- 42 M. R. Bubb, I. Spector, B. B. Beyer, K. M. Fosen, *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 5163–5170.
- 43 D. G. I. Kingston, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, 867.
- 44 L. He, G. A. Orr, S. B. Horwitz, *Drug Discovery Today* **2001**, 6, 1153.
- 45 Y. Gachet, S. Tournier, J. B. A. Millar, J. S. Hyams, *Nature* **2001**, 412, 352.
- 46 K.-S. Yeung, I. Paterson, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4826; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4632.
- 47 J. i. Kobayashi, M. Takahashi, M. Ishibashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1639.
- 48 M. Sato, K. Shimbo, M. Tsuda, J. i. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 503.
- 49 T. Kubota, M. Tsuda, J. i. Kobayashi, *Tetrahedron* **2001**, 57, 5975.
- 50 M. Tsuda, T. Kubota, Y. Sakuma, J. i. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49, 1366.
- 51 M. Tsuda, N. Izui, M. Sato, J. i. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 976.
- 52 J. L. C. Wright, T. Hu, J. L. McLachlan, J. Needham, J. A. Walter, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8757.
- 53 B. J. Rawlings, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 425 .
- 54 T. K. Chakraborty, S. Das, *Curr. Med. Chem.* **2001**, 1, 131.
- 55 G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2748.
- 56 R. H. Shapiro, M. F. Lipton, K. J. Kolonko, R. L. Buswell, L. A. Capuano, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 1811.
- 57 R. H. Shapiro in *Organic Reactions, Vol. 23* (Hrsg.: W. G. Dauben), John Wiley & Sons, New York, **1976**, S. 405.
- 58 S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 371.
- 59 R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413.
- 60 S. Blechert, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1393.
- 61 A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012.
- 62 S. J. Connon, A. M. Dunne, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3989; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3835.

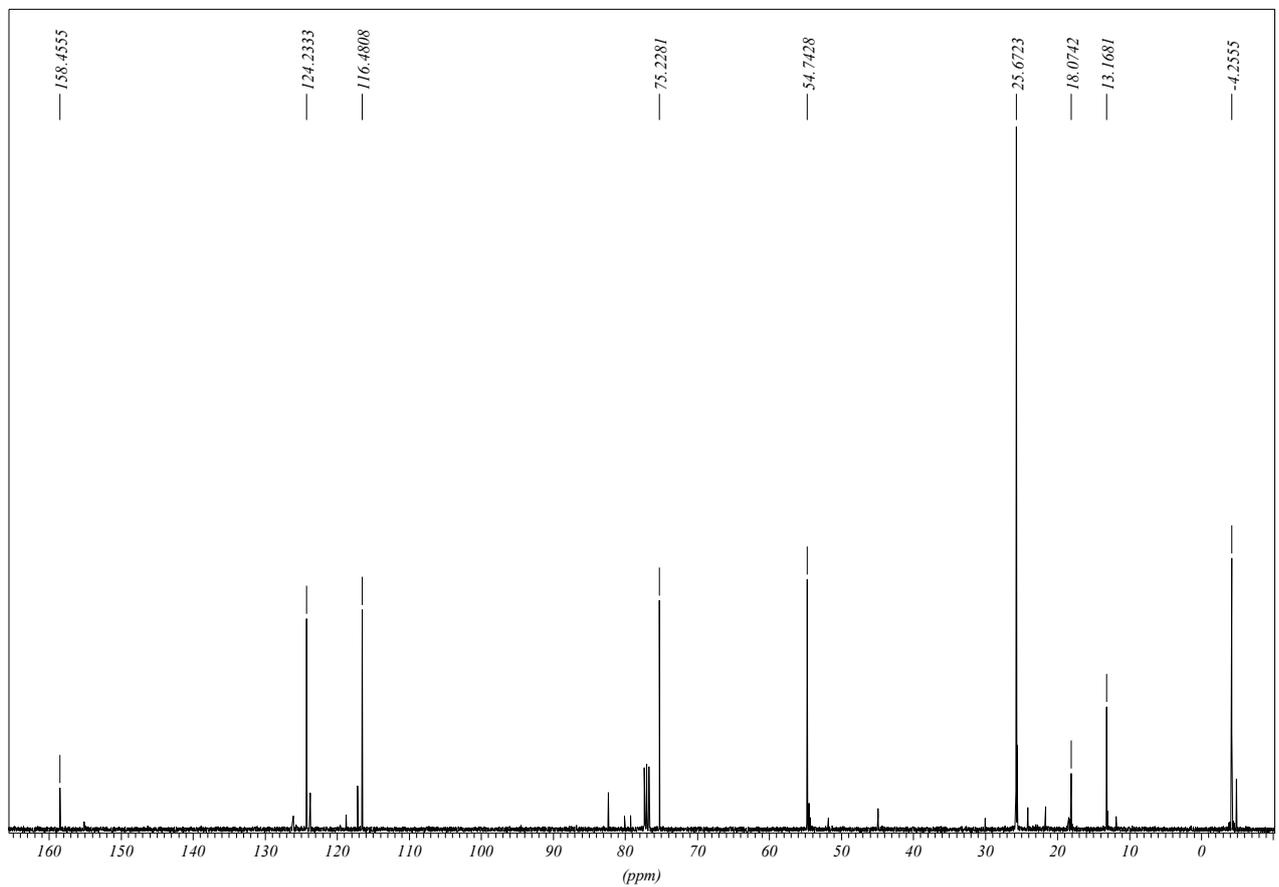
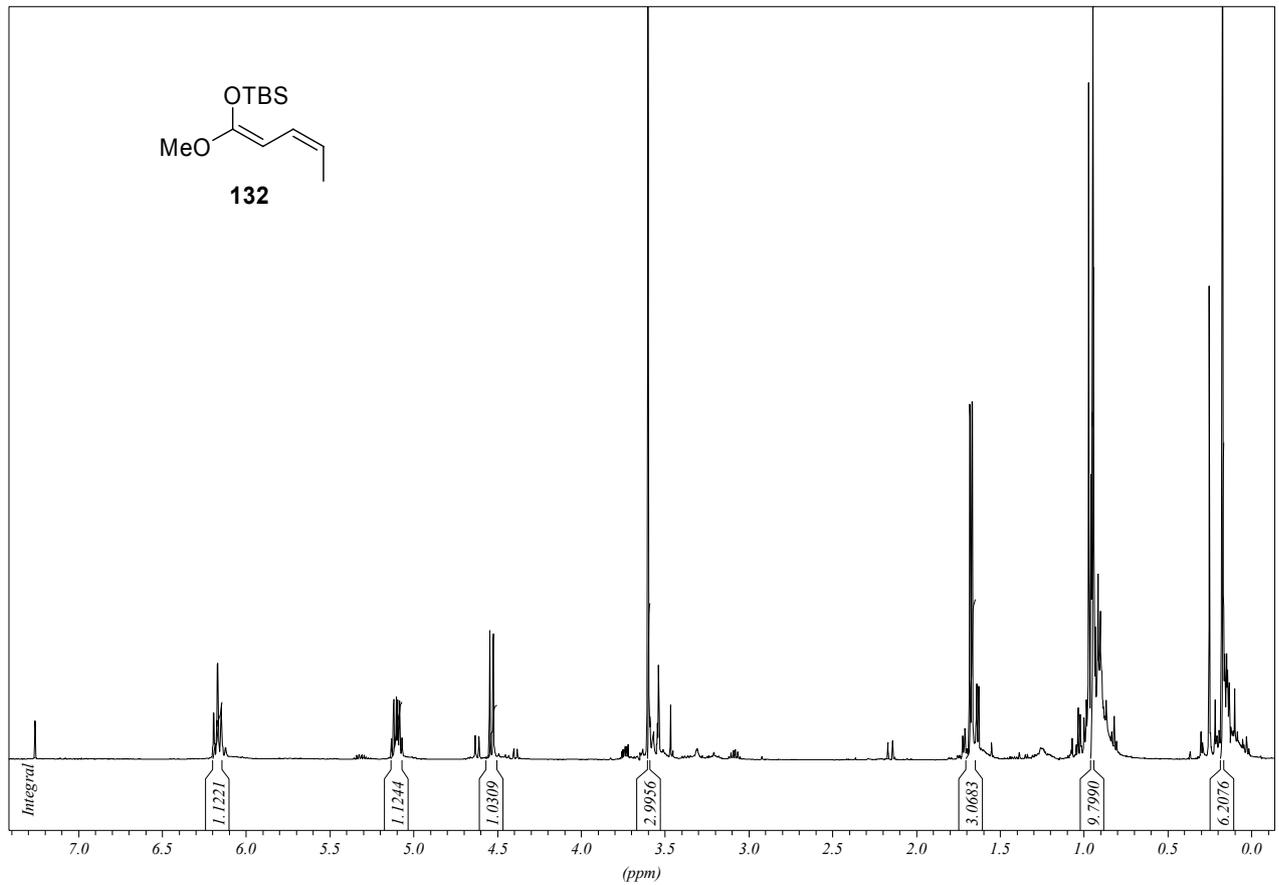
- 63 *Handbook of Metathesis*, (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- 64 R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4740; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592.
- 65 M. Mori in *Topics in Organometallic Chemistry, Vol. 1* (Hrsg.: A. Fürstner), Springer-Verlag, Berlin, **1998**, S. 133.
- 66 M. Mori, N. Sakakibara, A. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6082.
- 67 M. Mori in *Handbook of Metathesis* (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- 68 C. S. Poulsen, R. Madson, *Synthesis* **2003**, 1.
- 69 A. J. Giessert, S. T. Diver, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317.
- 70 E. C. Hansen, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15074.
- 71 J.-L. Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161.
- 72 A. Kinoshita, M. Mori, *Synlett* **1994**, 1020.
- 73 A. K. Ghosh, C. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2374.
- 74 B. M. Trost, J. D. Chisholm, S. T. Wroblewski, M. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12420.
- 75 Y. Kita, H. Maeda, K. Omori, T. Okuno, Y. Tamura, *Synlett* **1993**, 273.
- 76 B. M. Trost, P. E. Harrington, J. D. Chisholm, S. T. Wroblewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, ASAP.
- 77 J. Otera, N. Dan-oh, H. Nozaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5307.
- 78 A. Orita, K. Sakamoto, Y. Hamada, A. Mitsutome, J. Otera, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2899.
- 79 B. M. Trost, J. P. N. Papillon, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13618.
- 80 R. E. Maleczka, Jr., L. R. Terrell, F. Geng, I. Ward, Joseph S., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2841.
- 81 D. A. Evans, J. L. Duffy, M. J. Dart, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8537.
- 82 D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322.
- 83 A. Bernadi, C. Scolastico, *Chemtracts Org. Chem.* **1995**, *8*, 246.
- 84 U. Jannsen, M. Kalesse *unveröffentlichte Ergebnisse*.
- 85 L. K. P. Lam, R. A. H. F. Hui, J. B. Jones, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2047.
- 86 Y. Gao, J. M. Klunder, R. M. Hanson, H. Masamune, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.
- 87 D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- 88 S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549.
- 89 J. Hassfeld, M. Christmann, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3561.
- 90 J. Hassfeld, M. Kalesse, *Synlett* **2002**, 2007.
- 91 J. Hassfeld, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5093.
- 92 J. Hassfeld, U. Eggert, M. Kalesse, *Synthesis* **2005**, 1183.
- 93 G. C. Andrews, T. C. Crawford, B. E. Bacon, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2976.
- 94 C. Hubschwerlen, *Synthesis* **1986**, 962.
- 95 M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *9*, 2199.
- 96 N. T. Anh, O. Eisenstein, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 155.
- 97 N. T. Anh, *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61.
- 98 N. T. Anh in *Topics in Current Chemistry, Vol. 88* (Hrsg.: M. J. S. Dewar, K. Hafner, E. Heilbronner, S. Ito, J.-M. Lehn, K. Niedenzu, C. W. Rees, K. Schäfer, G. Wittig), Springer-Verlag, Berlin, **1980**, S. 145.
- 99 E. M. Carreira, R. A. Singer, W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837.
- 100 M. Sato, S. Sunami, Y. Sugita, C. Kaneko, *Heterocycles* **1995**, *41*, 1435.
- 101 R. A. Singer, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12360.
- 102 J. Krüger, E. M. Carreira, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7013.

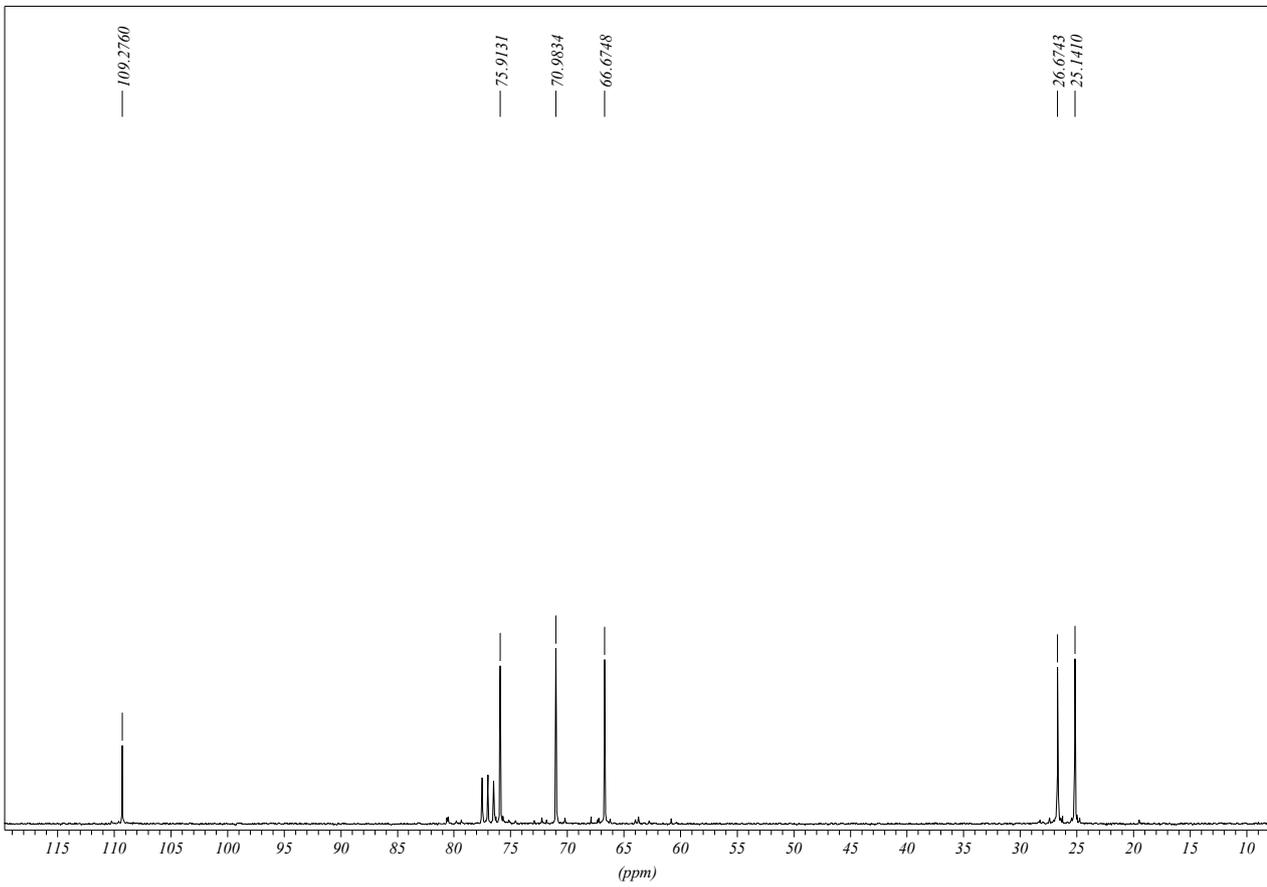
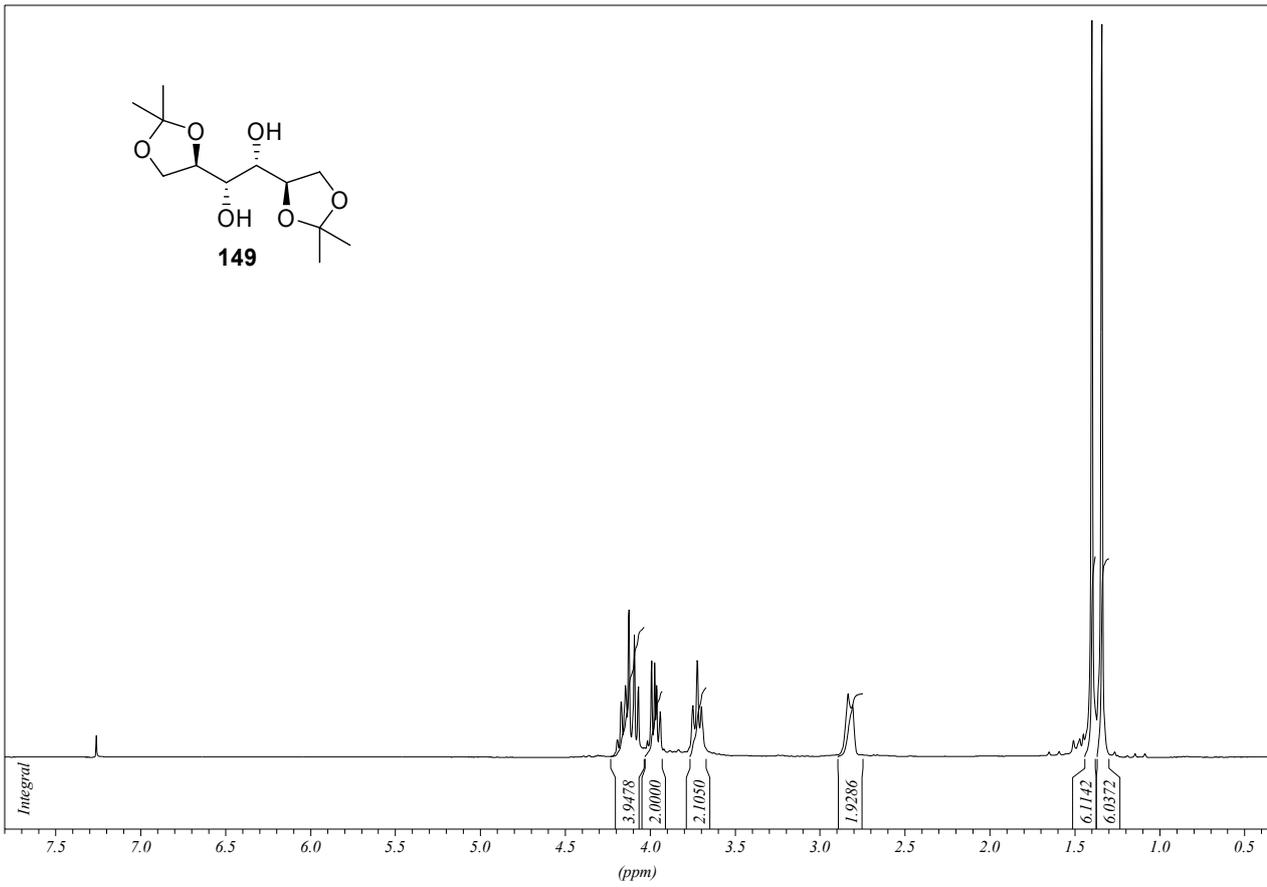
- 103 B. L. Pagenkopf, J. Krüger, A. Stojanovic, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3124.
- 104 R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095.
- 105 M. De Rosa, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3177.
- 106 S. E. Denmark, J. R. Heemstra, *Synlett* **2004**, 2411.
- 107 G. Bluet, J.-M. Campagne, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5511.
- 108 G. Bluet, B. Bazán-Tejeda, J.-M. Campagne, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3807.
- 109 G. Bluet, J.-M. Campagne, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4293.
- 110 C. J. Brennan, J.-M. Campagne, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5195.
- 111 B. Bazán-Tejeda, M. Georgy, J.-M. Campagne, *Synlett* **2004**, 720.
- 112 C. R. Schmid, J. D. Bryant, *Org. Syn. Coll. Vol.* *9*, 450.
- 113 J. Haßfeld, *Studien zur Totalsynthese des marinen Polyketids (+)-Tedanolid, einem 18-gliedrigen Macrolacton aus dem karibischen Feuerschwamm Tedania ignis*, Sierke Verlag, Göttingen, **2005**.
- 114 C. Bergquist, B. M. Bridgewater, C. J. Harlan, J. R. Norton, R. A. Friesner, G. Parkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10581.
- 115 J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.
- 116 G. R. Sullivan, J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2143.
- 117 I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092.
- 118 J. M. Seco, E. Quinoa, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17.
- 119 C. Hubschwerlen, J.-L. Specklin, J. Higelin, *Org. Syn. Coll. Vol.* *9*, 454.
- 120 J. A. J. M. Vekemans, J. Boerekamp, E. F. Godefroi, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1985**, *104*, 266.
- 121 R. T. Weberg, R. C. Haltiwanger, J. C. V. Laurie, M. Rakowski DuBois, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6242.
- 122 J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 18,
- 123 E. B. Jack, R. C. Thomas, L. I. Kruse, L. Silberman, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3846.
- 124 K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768.
- 125 S. A. Hermitage, A. Murphy, P. Nielsen, S. M. Roberts, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13185.
- 126 T. Suzuki, H. Saimoto, H. Tomioka, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3597.
- 127 L.-x. Dai, B.-l. Lou, Y.-z. Zhang, G.-z. Guo, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4343.
- 128 R. O. Hutchins, I. M. Taffer, W. Burgoyne, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5214.
- 129 D. F. Taber, J. B. Houze, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4004.
- 130 S. Hanessian, Y. Yang, S. Giroux, V. Mascitti, J. Ma, F. Raepfel, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13784.
- 131 D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, *16*, 1574 .
- 132 Y. Landais, E. Zekri, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4037.
- 133 R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863.
- 134 J.-L. Canet, A. Fadel, J. Salaiin, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3463.
- 135 H. Akita, C. Y. Chen, K. Kato, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11011.
- 136 J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2319.
- 137 J. R. Rasmussen, C. J. Slinger, R. J. Kordish, D. D. Newman-Evans, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4843.
- 138 S. Kim, K. Y. Yi, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2613.
- 139 R. S. Pottorf in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Vol. 7* (Hrsg.: L. A. Paquette), John Wiley & Sons, New York, **1995**, S. 4876.
- 140 W. P. Neumann, *Synthesis* **1987**, 665.

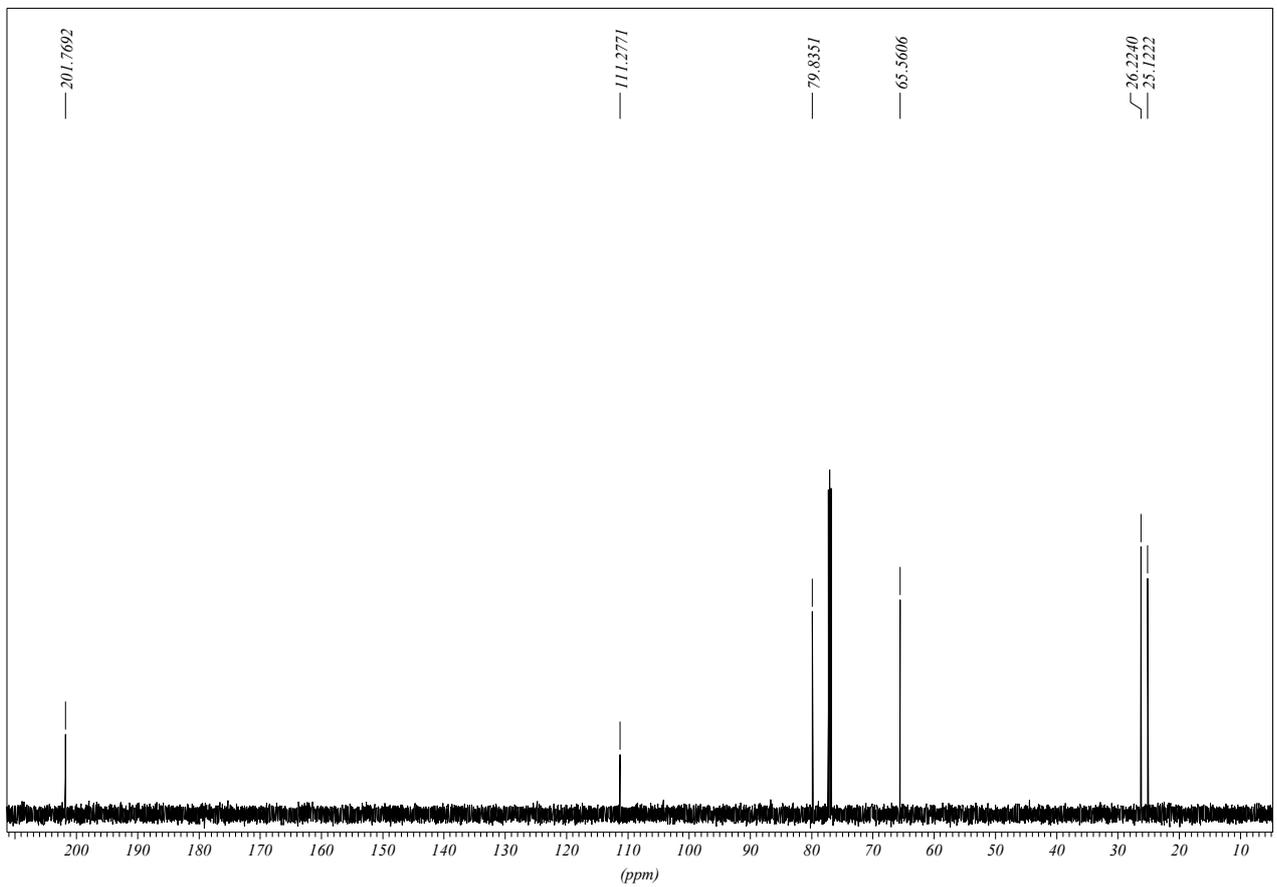
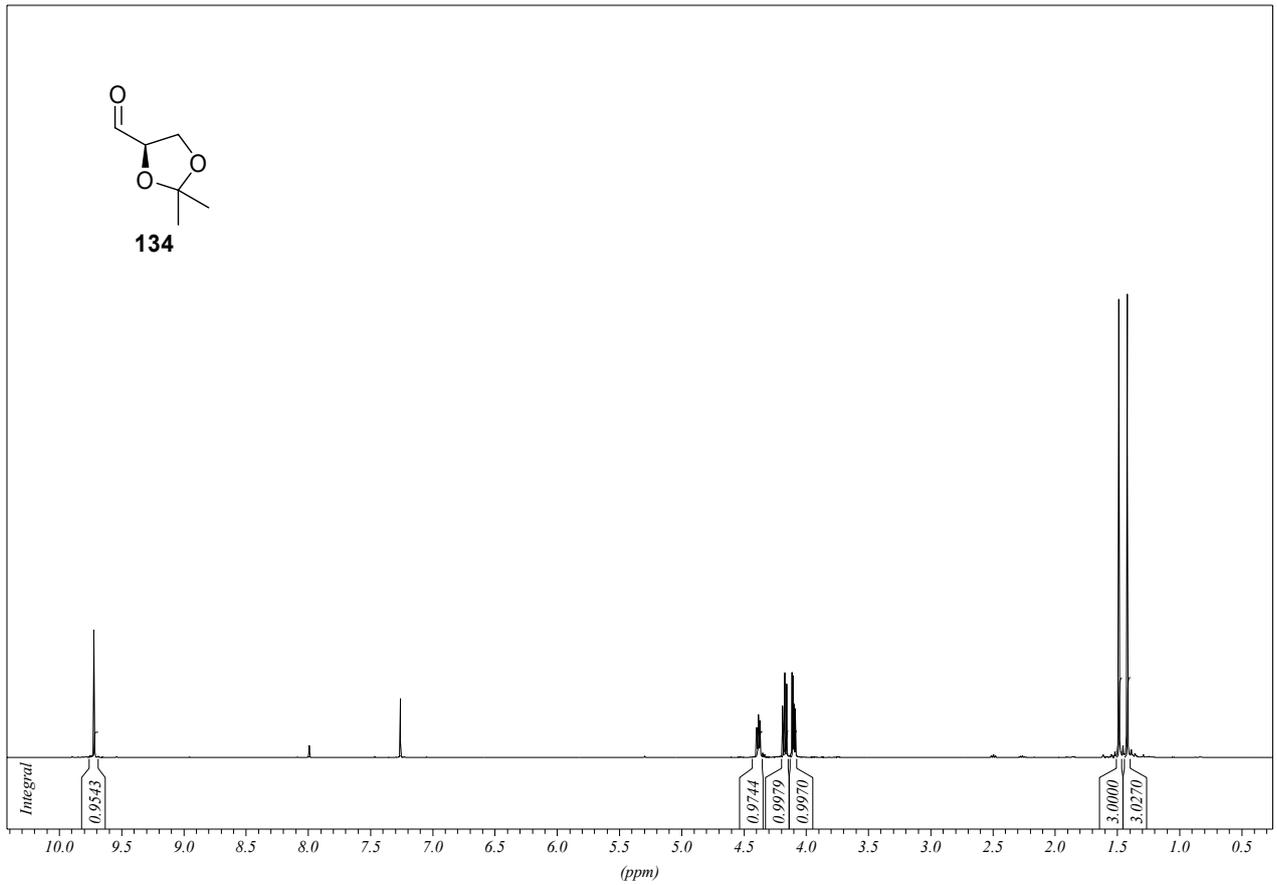
- 141 M. Pereyre, J.-P. Quintard, A. Rahm, *Tin in Organic Synthesis*, Butterworth-Heinemann, London, **1987**.
- 142 T. V. RajanBabu in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Vol. 7* (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1995**, S. 5016.
- 143 M. Ballestri, C. Chatgililoglu, K. B. Clark, D. Griller, B. Giese, B. Kopping, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 678.
- 144 C. Chatgililoglu, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188.
- 145 S. Amreim, A. Studer, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3080.
- 146 A. J. Boydell, M. J. Jeffery, E. Bürkstümmer, B. Linclau, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8252.
- 147 S. H. Pine in *Organic Reactions, Vol. 43* (Hrsg.: L. A. Paquette), John Wiley & Sons, New York, **1993**, S. 1.
- 148 R. C. Hartley, G. J. McKiernan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2763.
- 149 F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611.
- 150 N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392.
- 151 M. H. Hopkins, L. E. Overman, G. M. Rishton, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5354.
- 152 S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9524.
- 153 A. O. King, E. G. Corley, R. K. Anderson, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, Y. B. Xiang, M. Belley, Y. Leblanc, M. Labelle, P. Prasit, R. J. Zamboni, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3731.
- 154 A. Basha, M. Lipton, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *38*, 4171.
- 155 J. I. Levin, E. Turos, S. M. Weinreb, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989.
- 156 S. Colle, C. TAILLEFUMIER, Y. Chapleur, R. Liebl, A. Schmidt, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1049.
- 157 S. Lemaire-Audoire, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3346.
- 158 M. Bodanszky, A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis, Vol. 1. Aufl.*, Springer-Verlag, Heidelberg, **1984**.
- 159 P. M. Pihko, A. M. P. Koskinen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 92.
- 160 I. Paterson, D. J. Wallace, C. J. Cowden, *Synth. Commun.* **1998**, 639.
- 161 C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. Garcia, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 36.
- 162 P. Claudio, M. Oiarbide, J. M. Garcia, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65.
- 163 H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
- 164 D. A. Evans, *Aldrichchim. Acta* **1982**, *15*, 23.
- 165 I. Paterson, R. D. Norcross, R. A. Ward, P. Romea, M. A. Lister, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11287.
- 166 M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883.
- 167 W. Oppolzer, J. Blagg, I. Rodriguez, E. Walther, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2767.
- 168 C. J. Cowden, I. Paterson in *Organic Reactions, Vol. 51* (Hrsg.: L. A. Paquette), John Wiley & Sons, In., New York, **1997**, S. 1.
- 169 A. H. Haines, A. J. Lamb, *Carbohydr. Res.* **2000**, *325*, 323.
- 170 R. Schwesinger, C. Hasenfrazz, H. Schlemper, L. Walz, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1420; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1361.
- 171 I. Paterson, J. M. Goodman, M. A. Lister, R. C. Schumann, C. K. McClure, R. D. Norcross, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663.
- 172 J. Mulzer, M. Berger, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 891.
- 173 A. B. Smith, III, S. M. Pitram, A. M. Boldi, M. J. Gaunt, C. Sfougataki, W. H. Moser, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14435.
- 174 A. B. Smith, III, C. M. Adams, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 365.
- 175 S. Hanessian, J.-R. Pougny, I. K. Boessenkool, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1289.

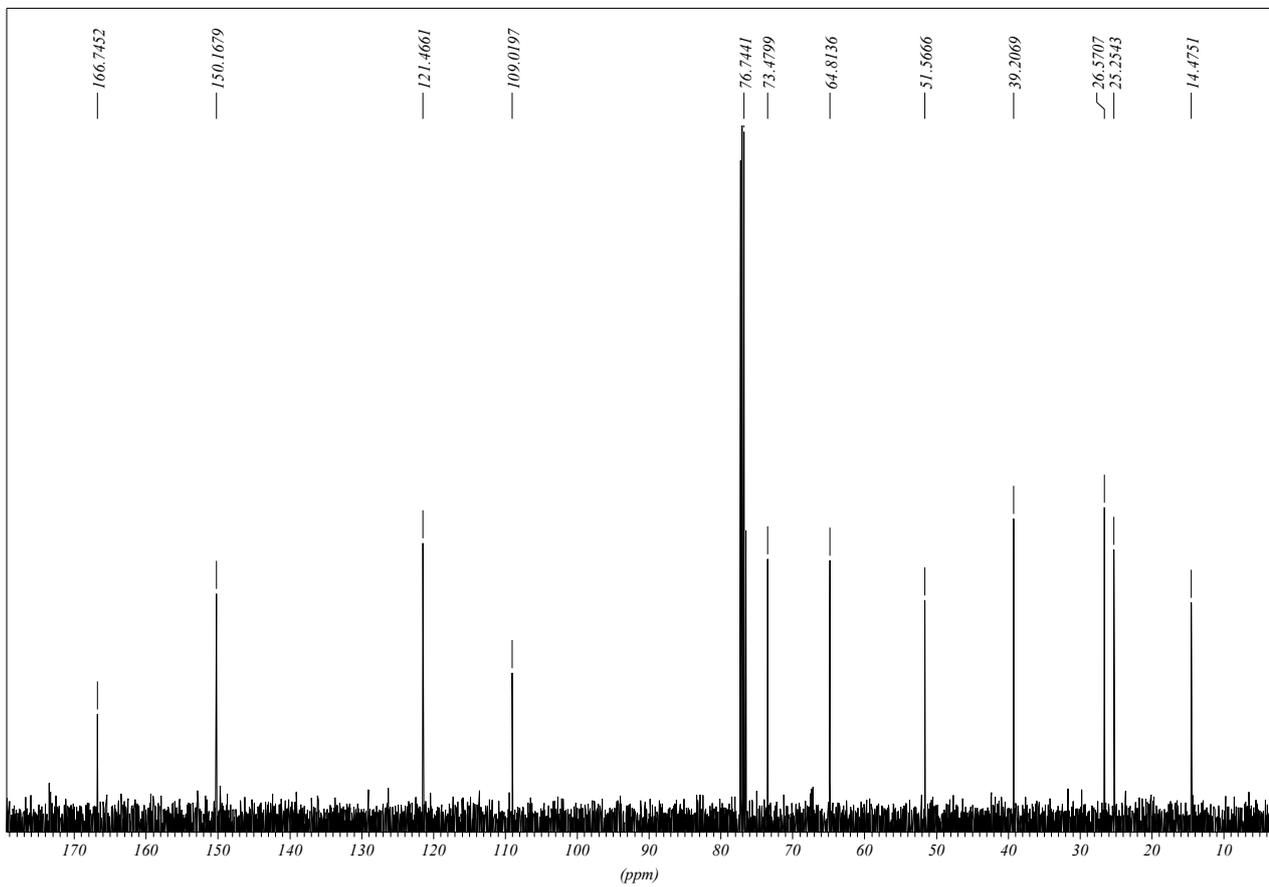
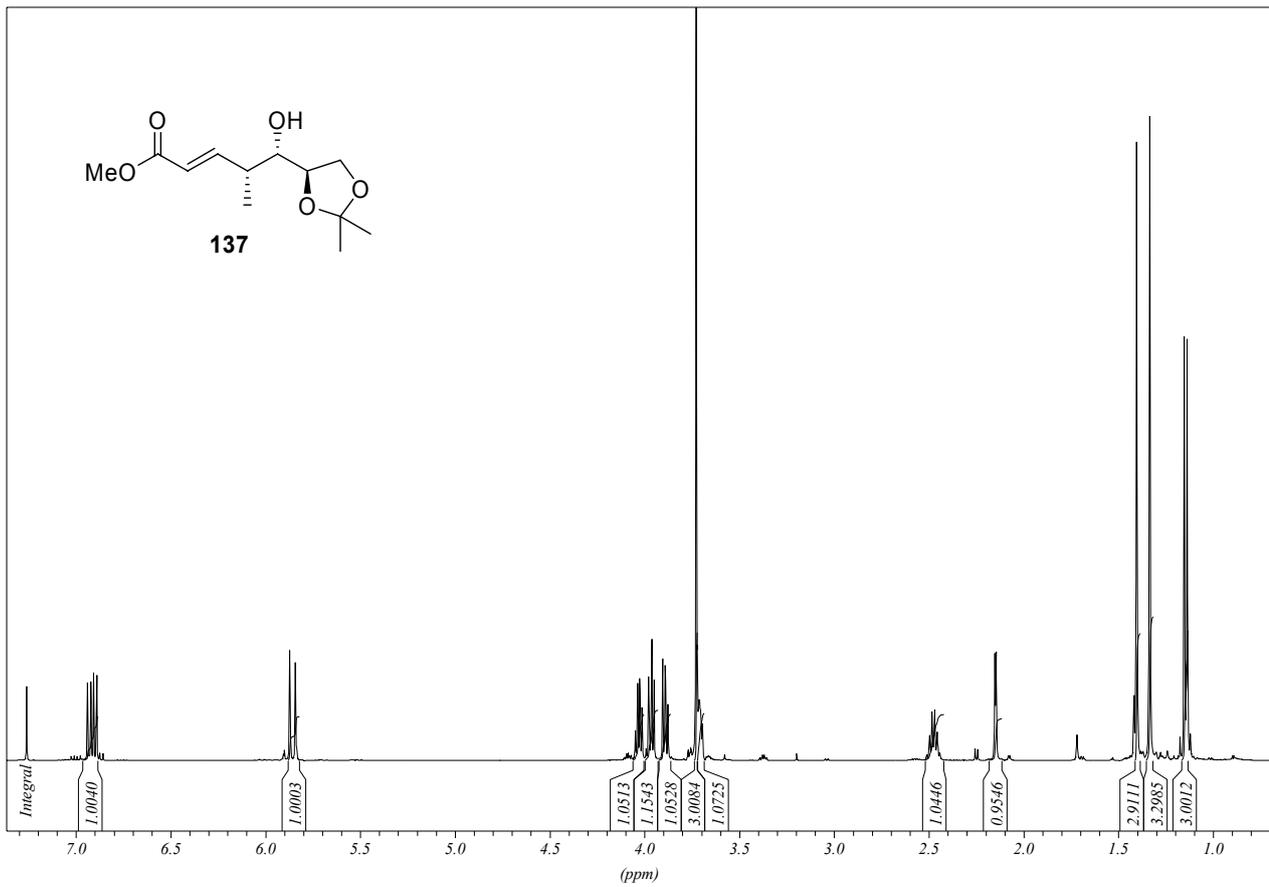
- 176 Y. Mori, A. Takeuchi, H. Kageyama, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5423.
- 177 J. E. McMurry, R. G. Dushin, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6942.
- 178 W. Bruns, S. Horns, H. Redlich, *Synthesis* **1995**, 335.
- 179 A. B. Smith, III, G. K. Friestad, J. Barbosa, E. Bertounesque, K. G. Hull, M. Iwashima, Y. Qiu, B. A. Salvatore, P. G. Spoons, J. J.-W. Duan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10468.
- 180 Y. Suzuki, R. Nishimaki, M. Ishikawa, T. Murata, K.-i. Takao, K.-i. Tadano, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7835.
- 181 Y. X. Jia, X. Li, B. Wu, X. Z. Zhao, Y. Q. Tu, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1697.
- 182 H.-G. Schwarz, S. Dreeßen, A. Tersakan, E. Schaumann, *Liebigs Ann.-Recl.* **1997**, 1447.
- 183 A. Vakalopoulos, Doktorarbeit, Universität Hannover, **2000**.
- 184 K.-M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repi, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 155.
- 185 D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560.
- 186 D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6447.
- 187 H. Meerwein, R. Schmidt, *Liebigs. Ann. Chem.* **1925**, 444, 221.
- 188 A. Verley, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, 37, 537.
- 189 W. Ponndorf, *Angew. Chem.* **1926**, 39, 138.
- 190 D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7540.
- 191 S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639.
- 192 J. F. Payack, D. L. Hughes, D. Cai, I. F. Cottrell, T. R. Verhoeven, *Org. Prep. Proc. Int.* **1995**, 27, 707.
- 193 W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.
- 194 L. v. Vargha, *Chem. Rev.* **1933**, 66, 1394.
- 195 C. R. Schmid, J. D. Bryant, M. Dowlatzedah, J. L. Phillips, D. E. Prather, R. D. Schantz, N. L. Sear, C. S. Vianco, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4056.

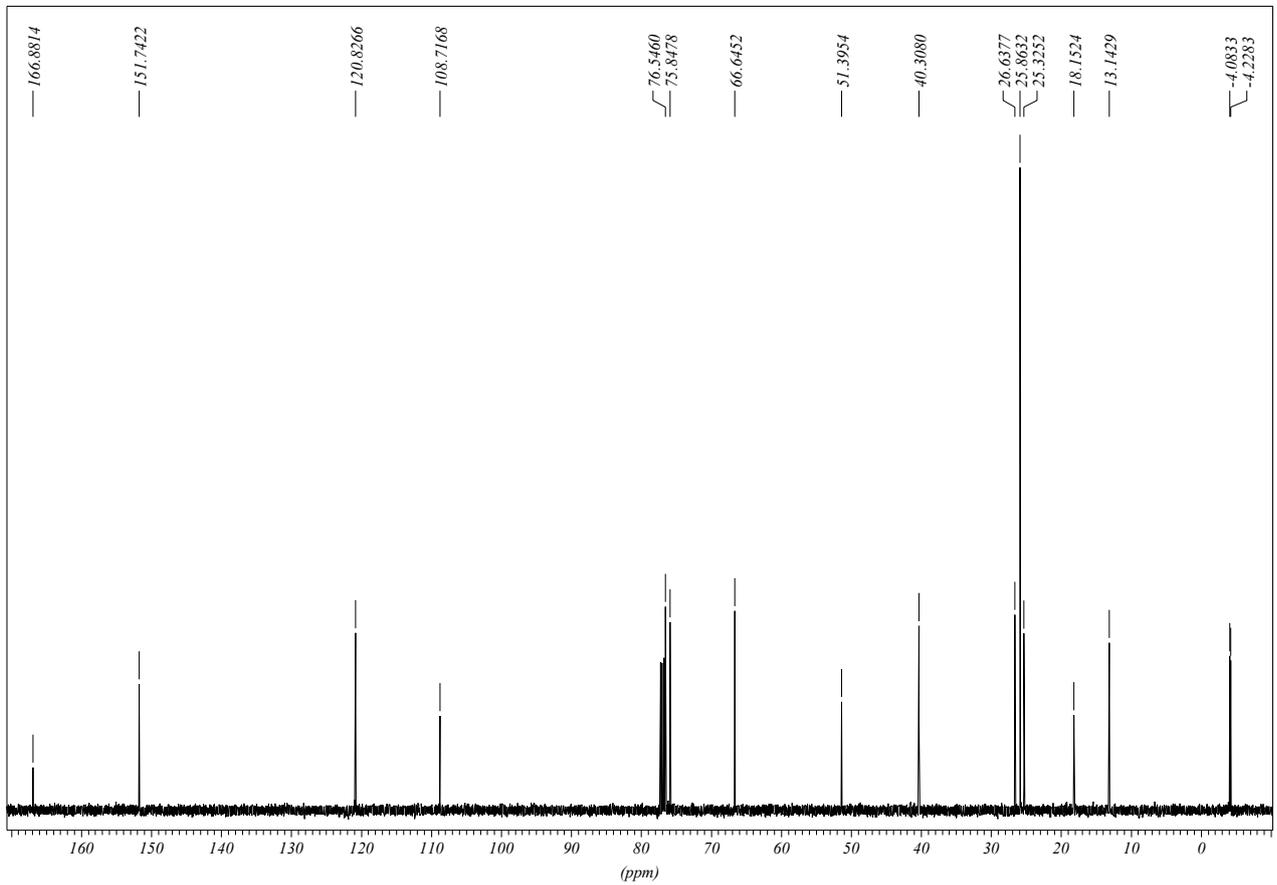
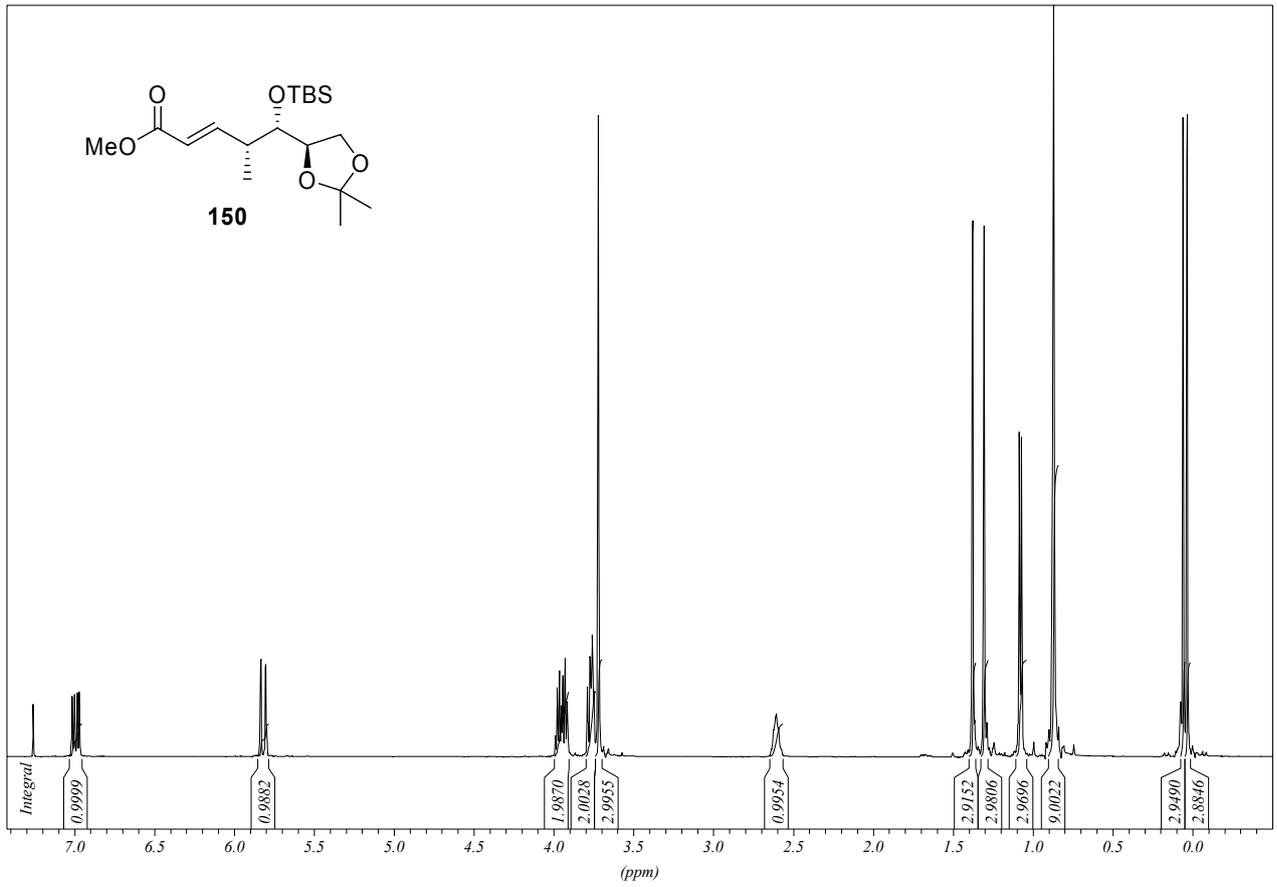
IV SPEKTRENANHANG

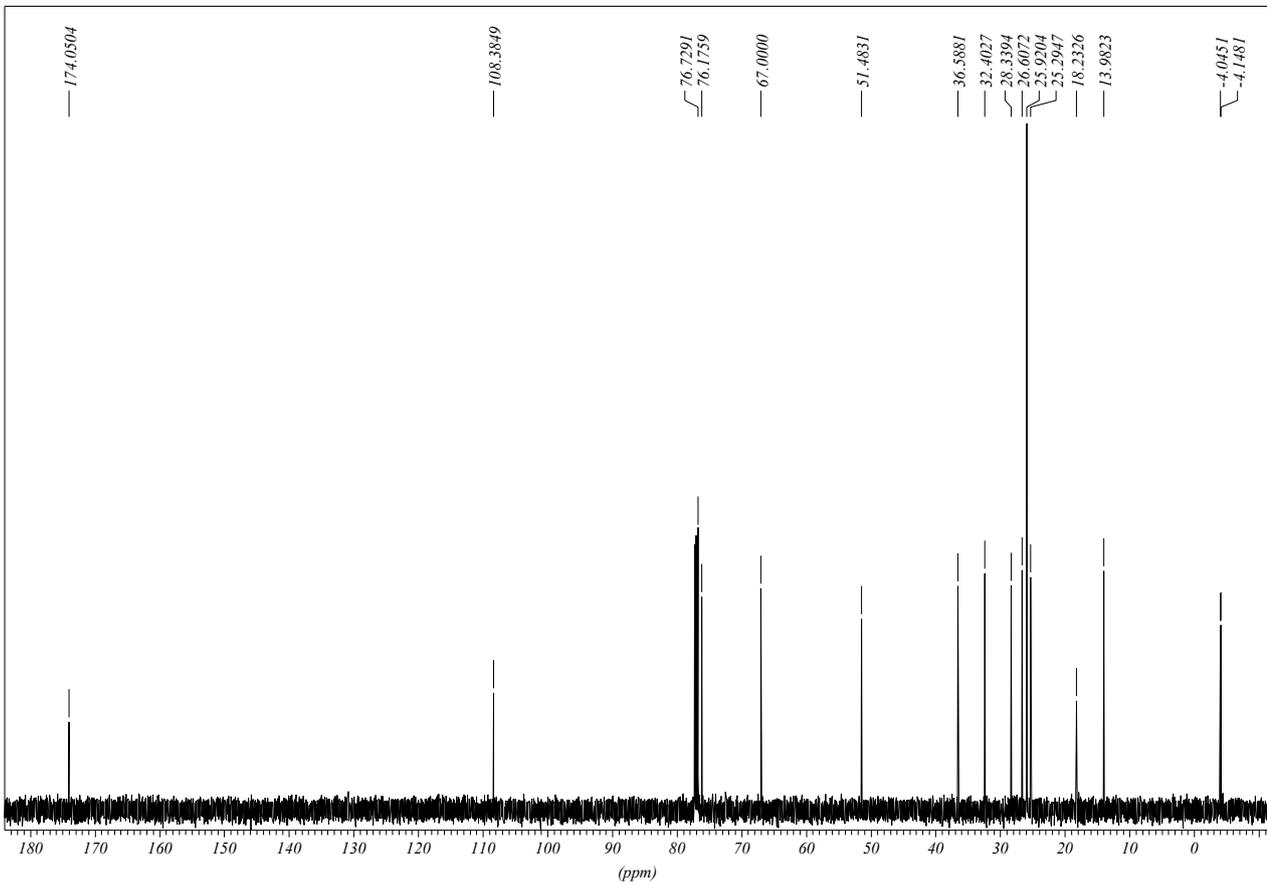
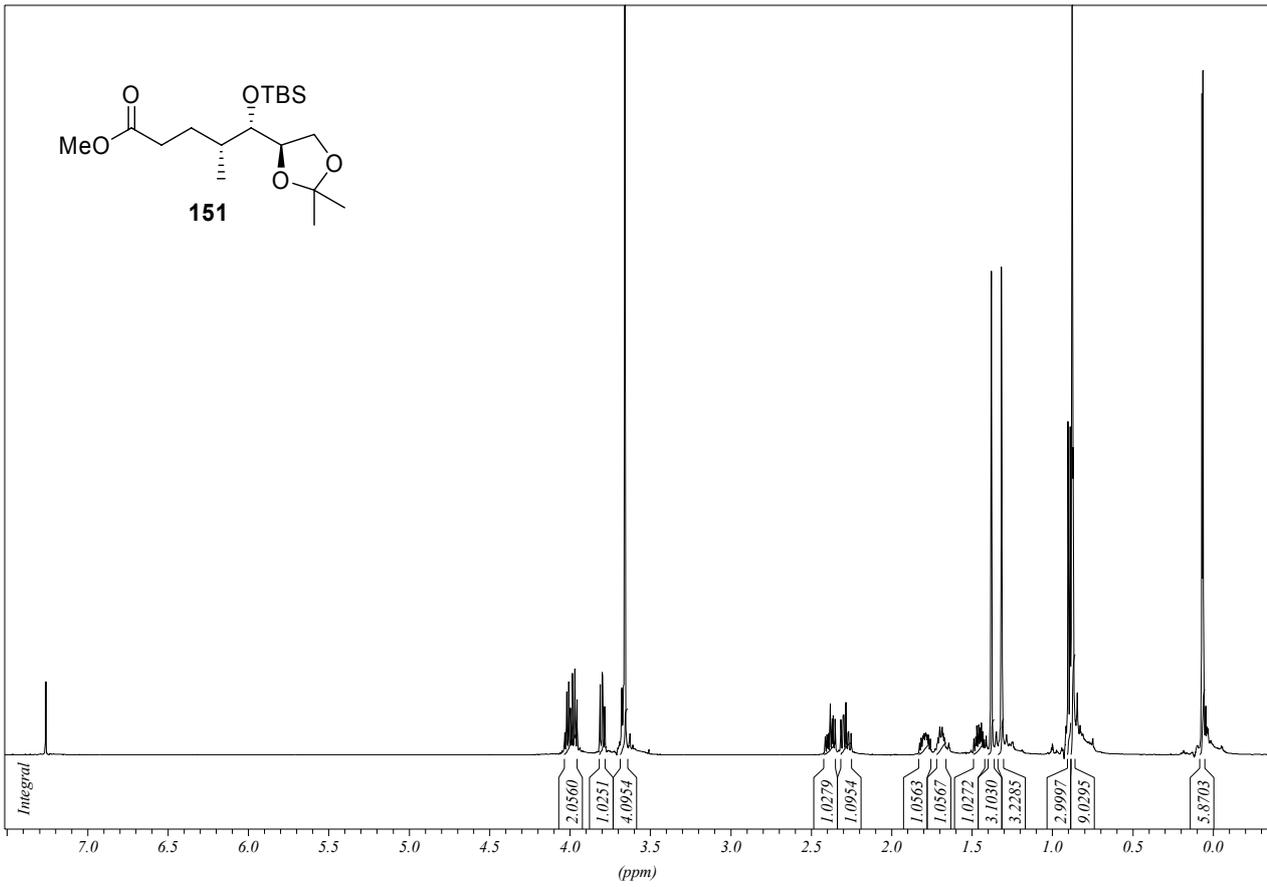


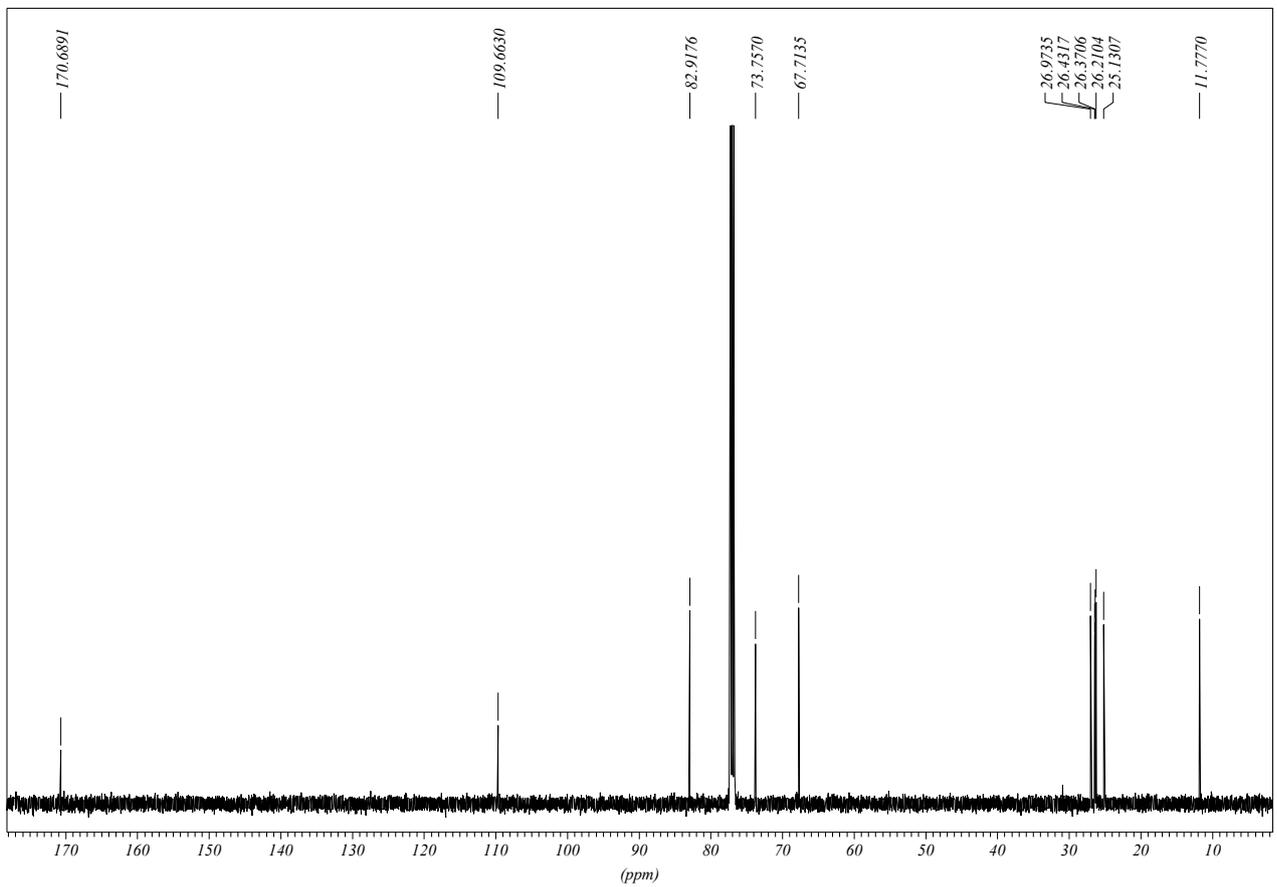
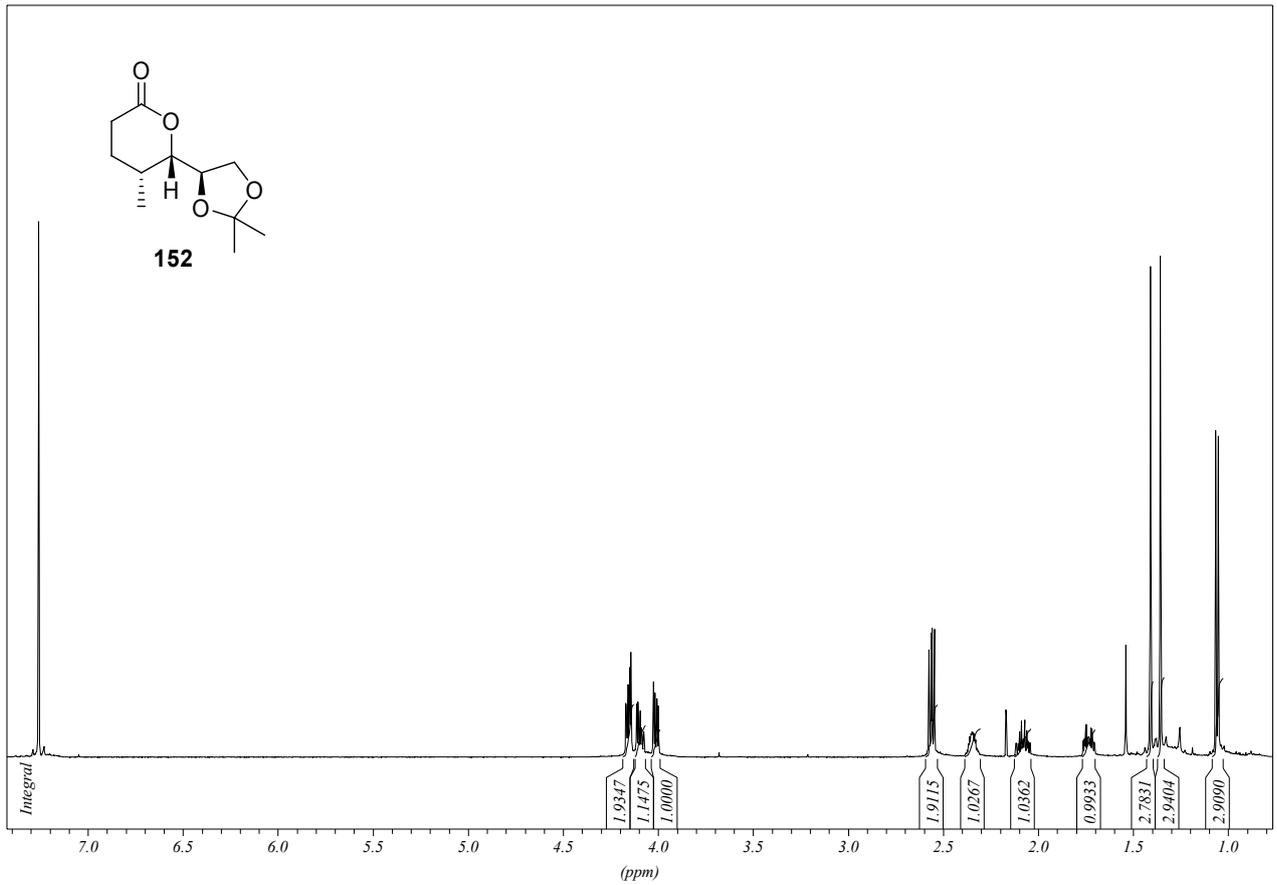


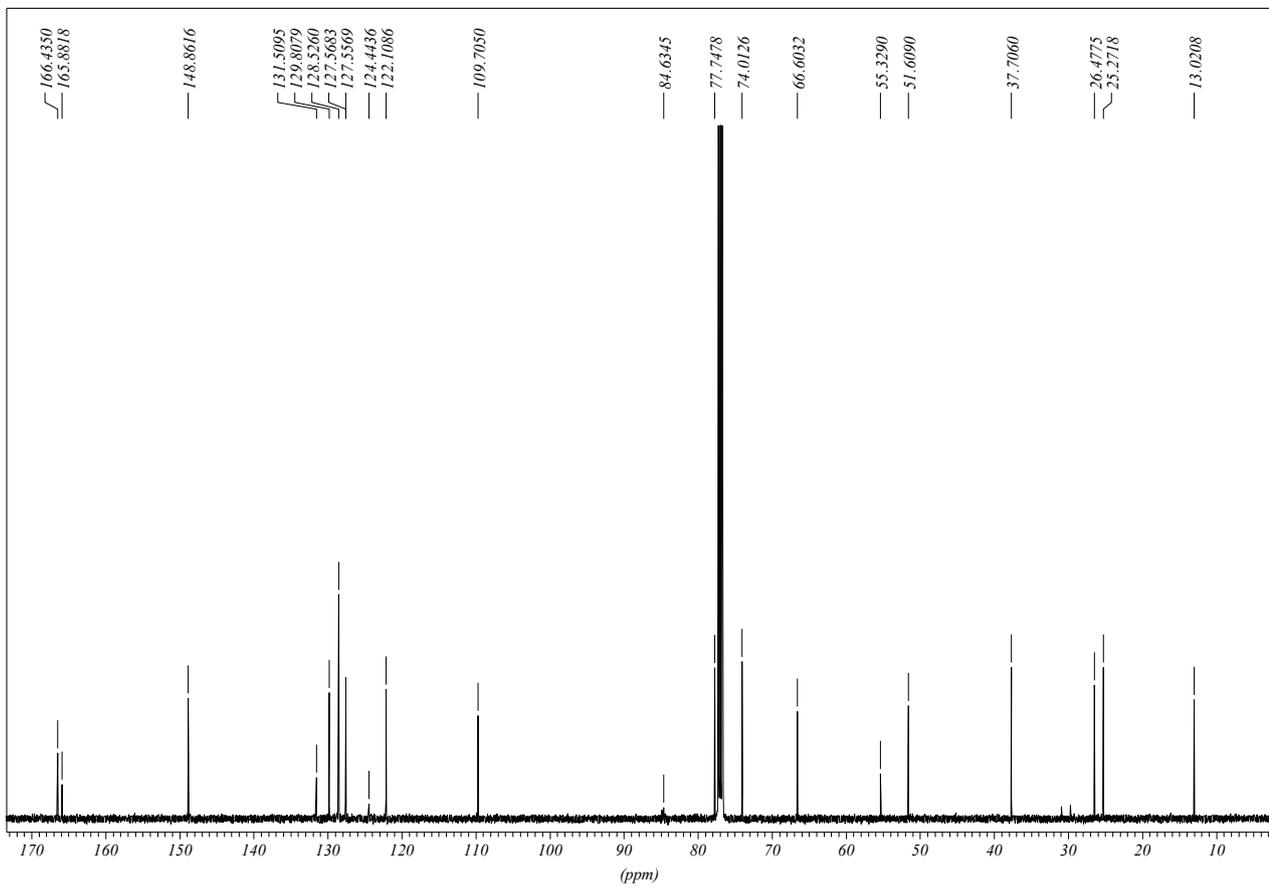
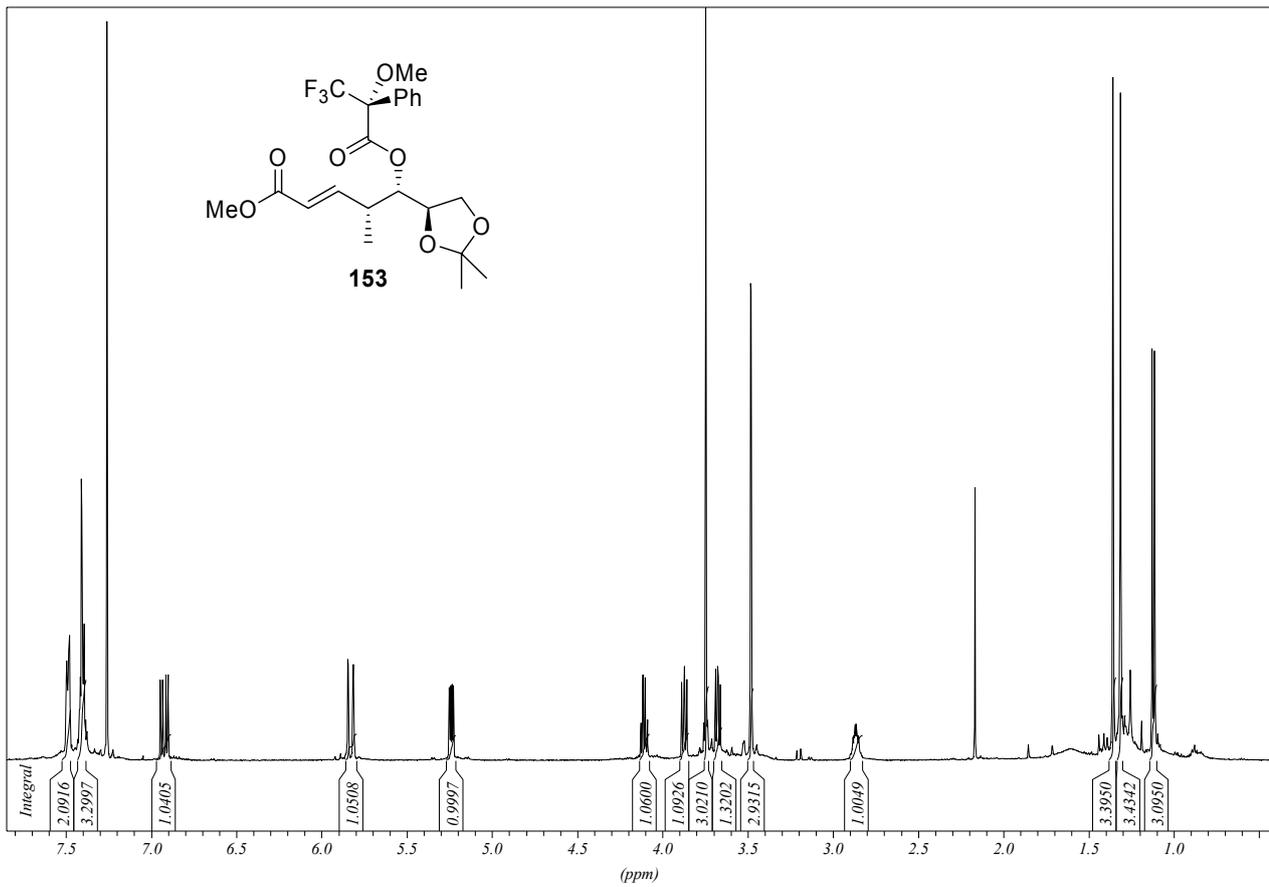


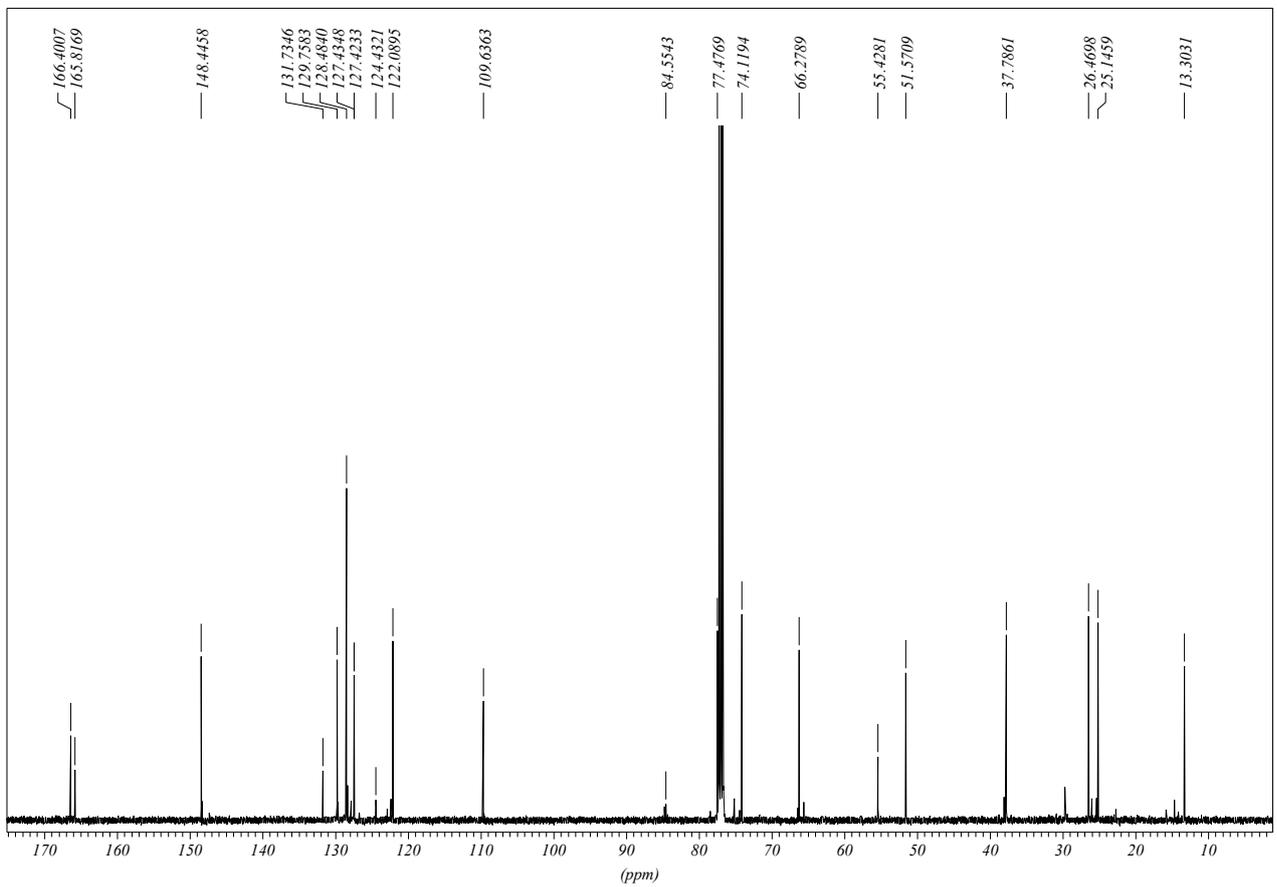
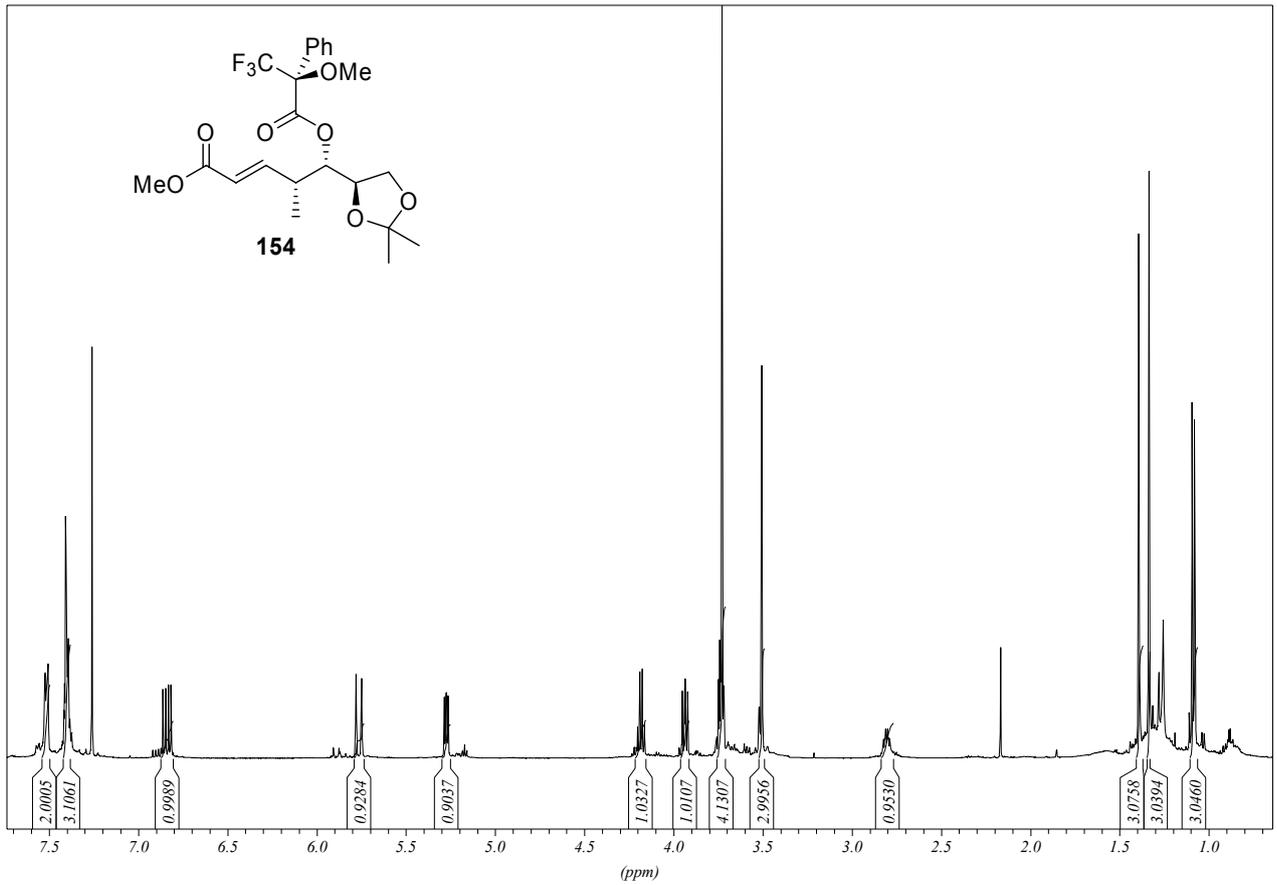


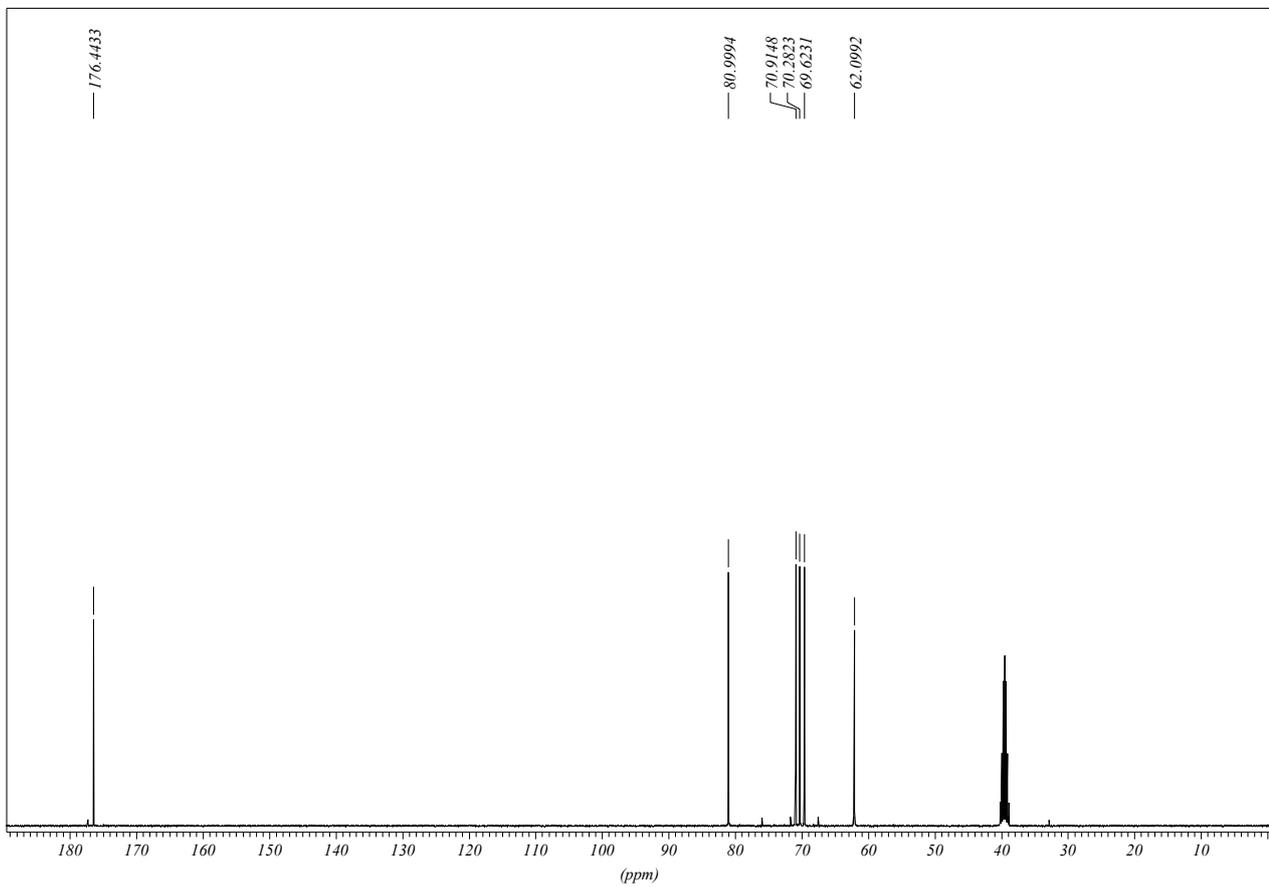
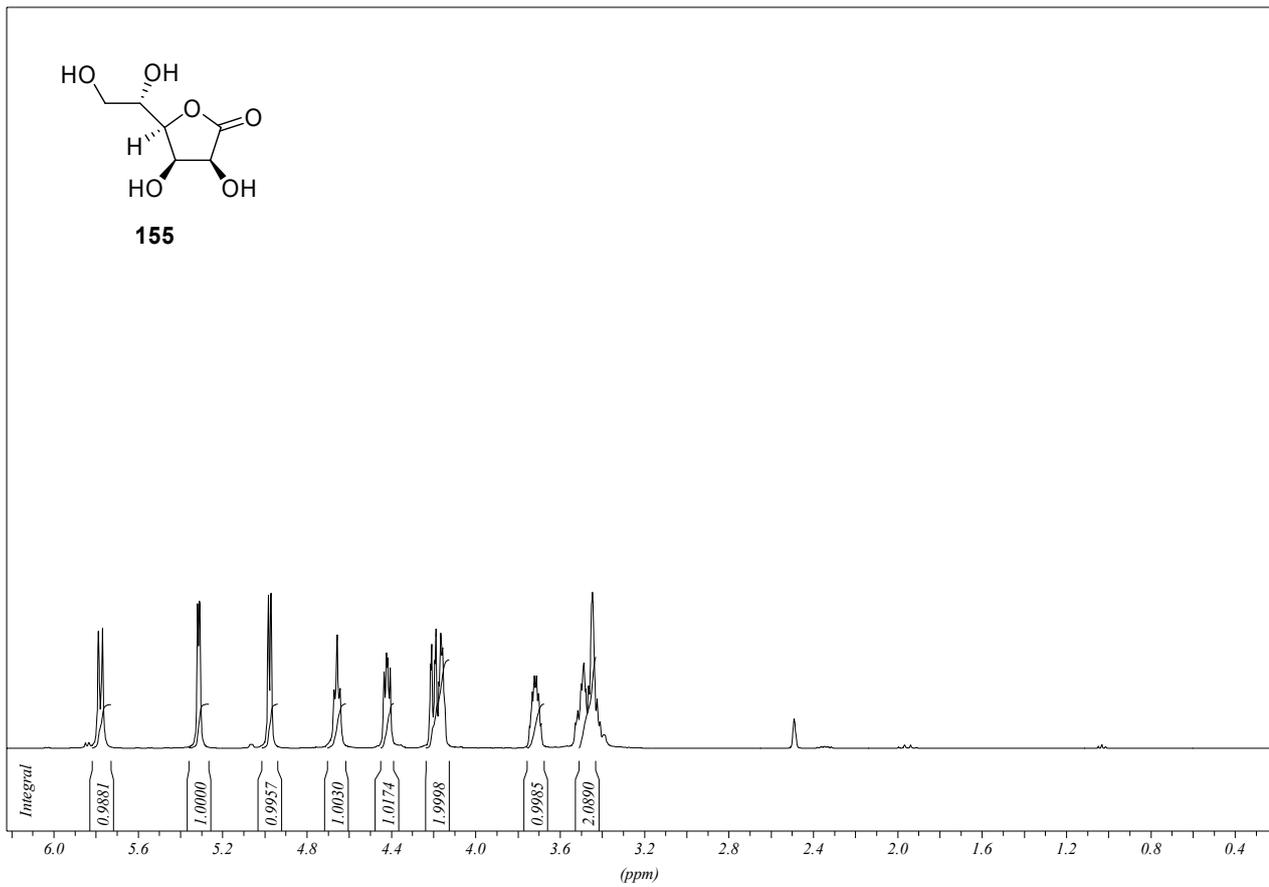


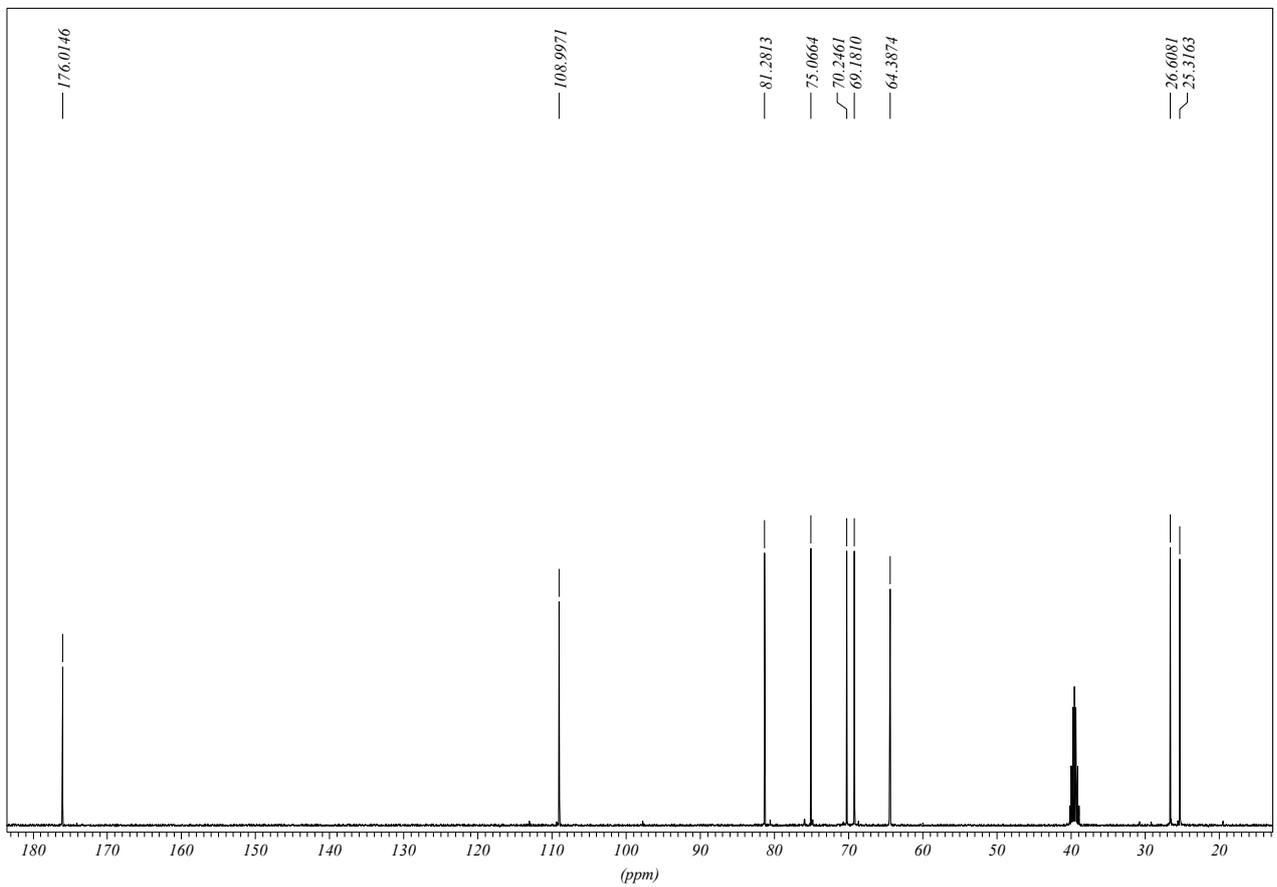
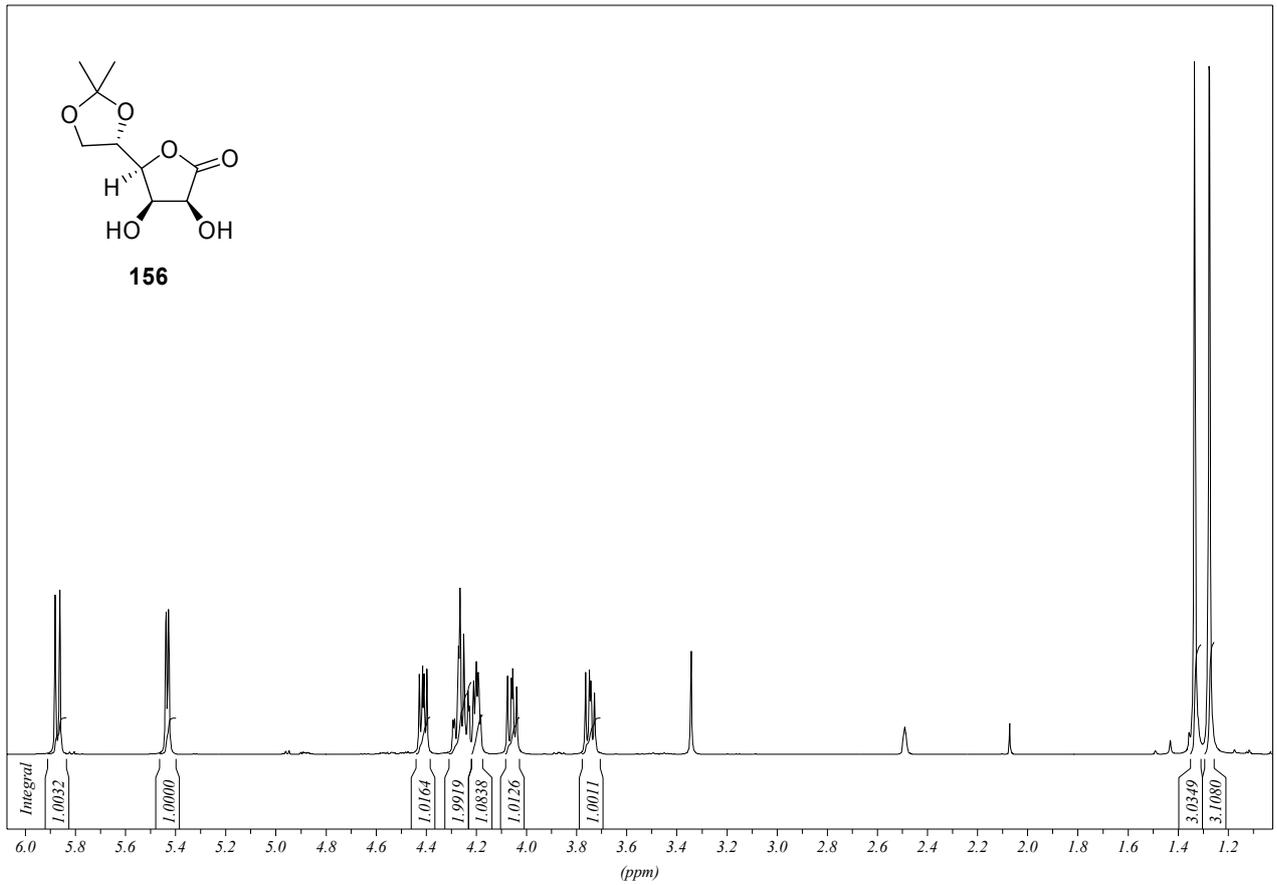


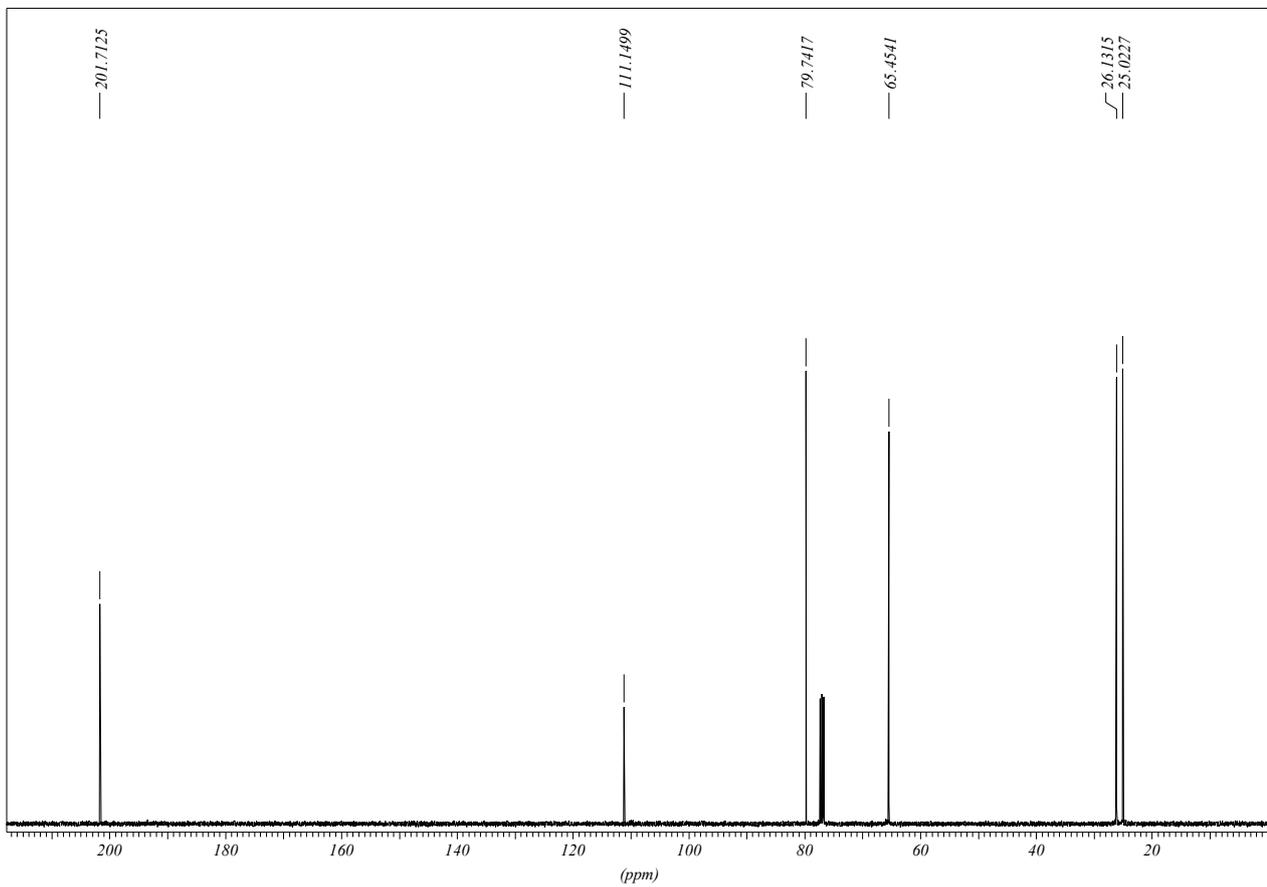
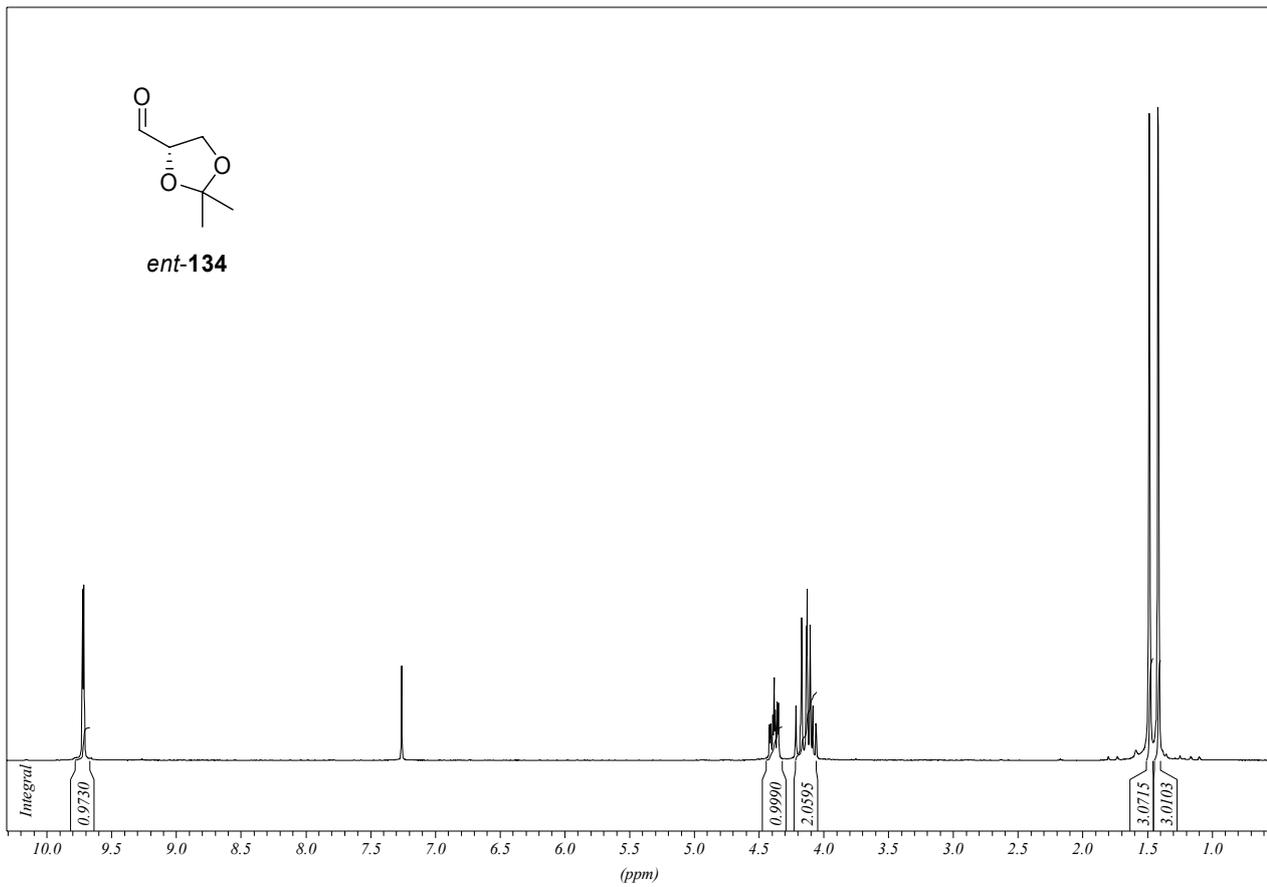


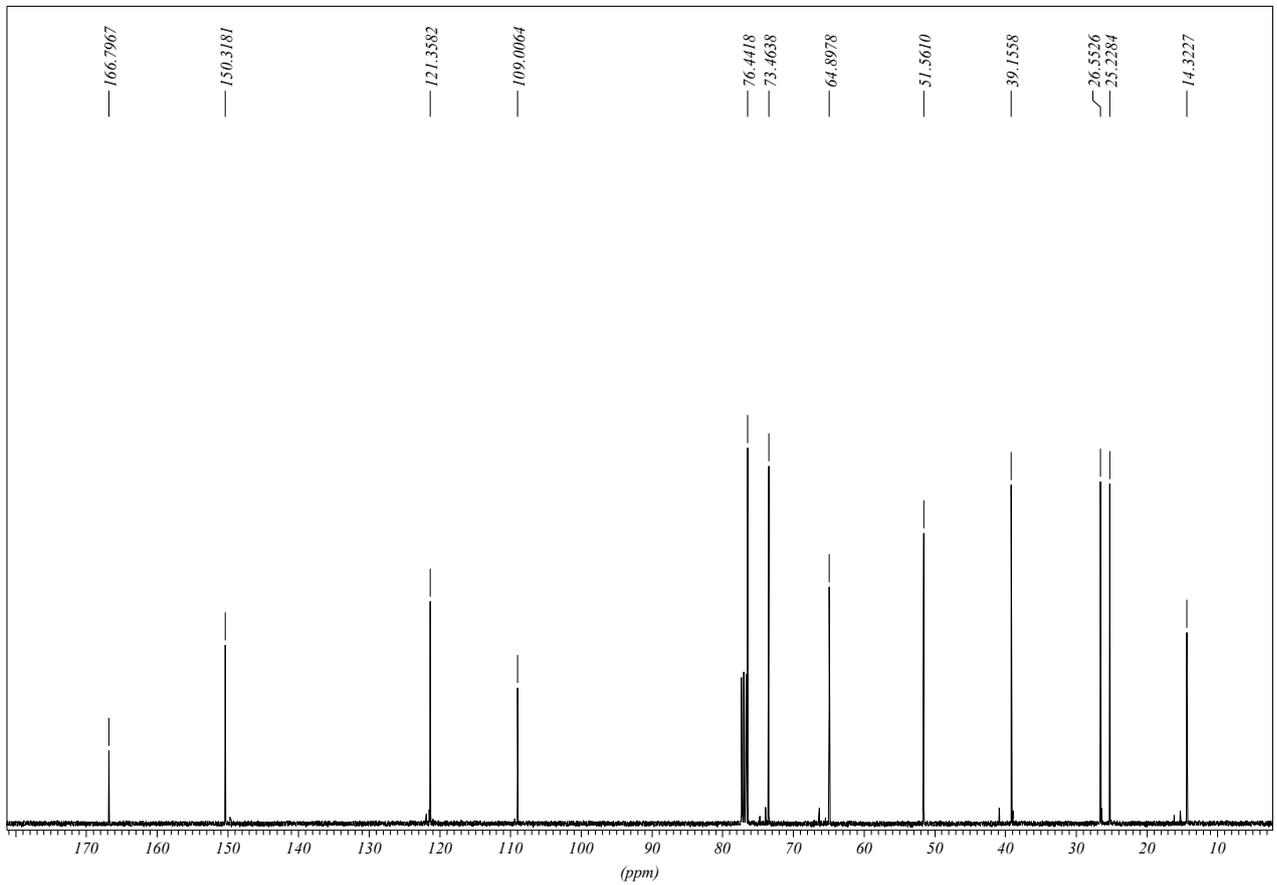
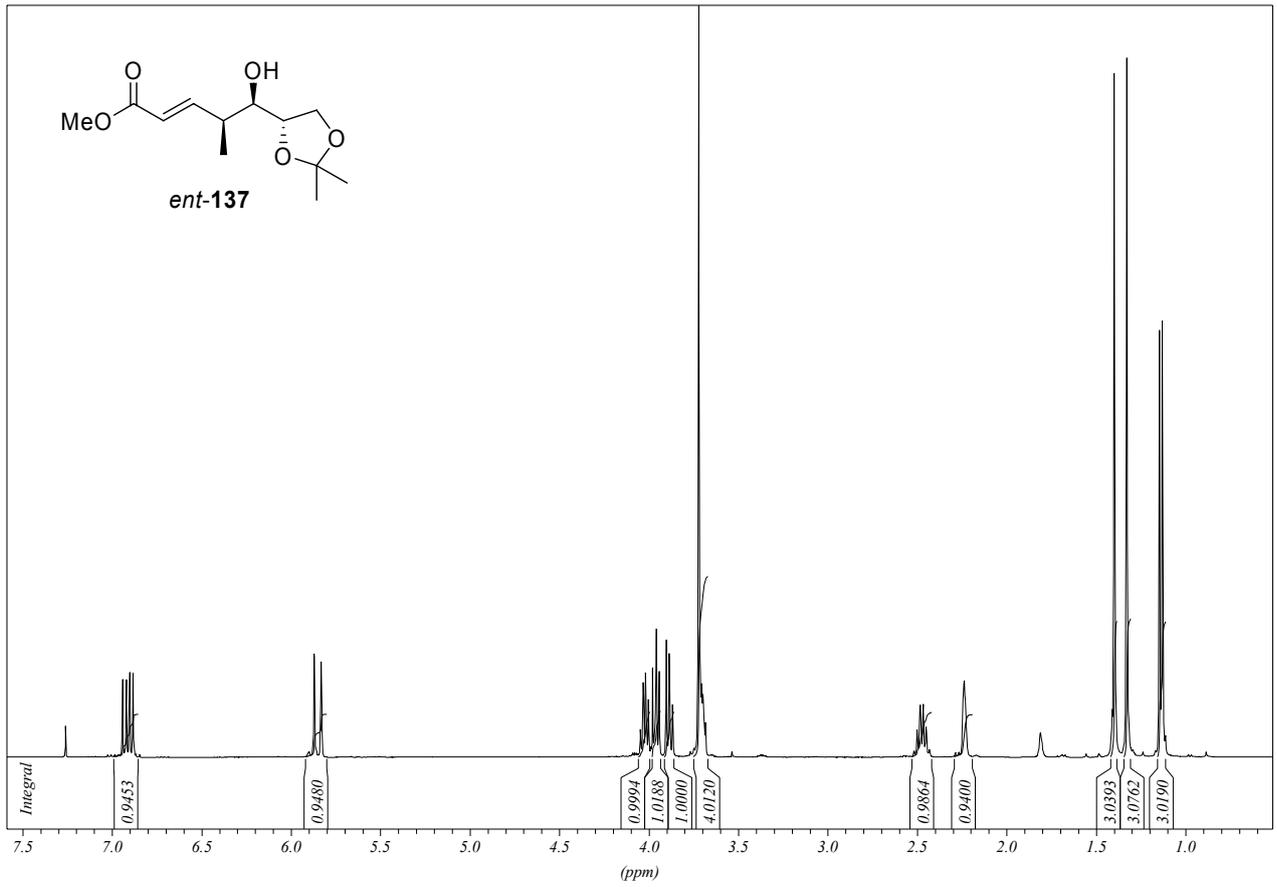


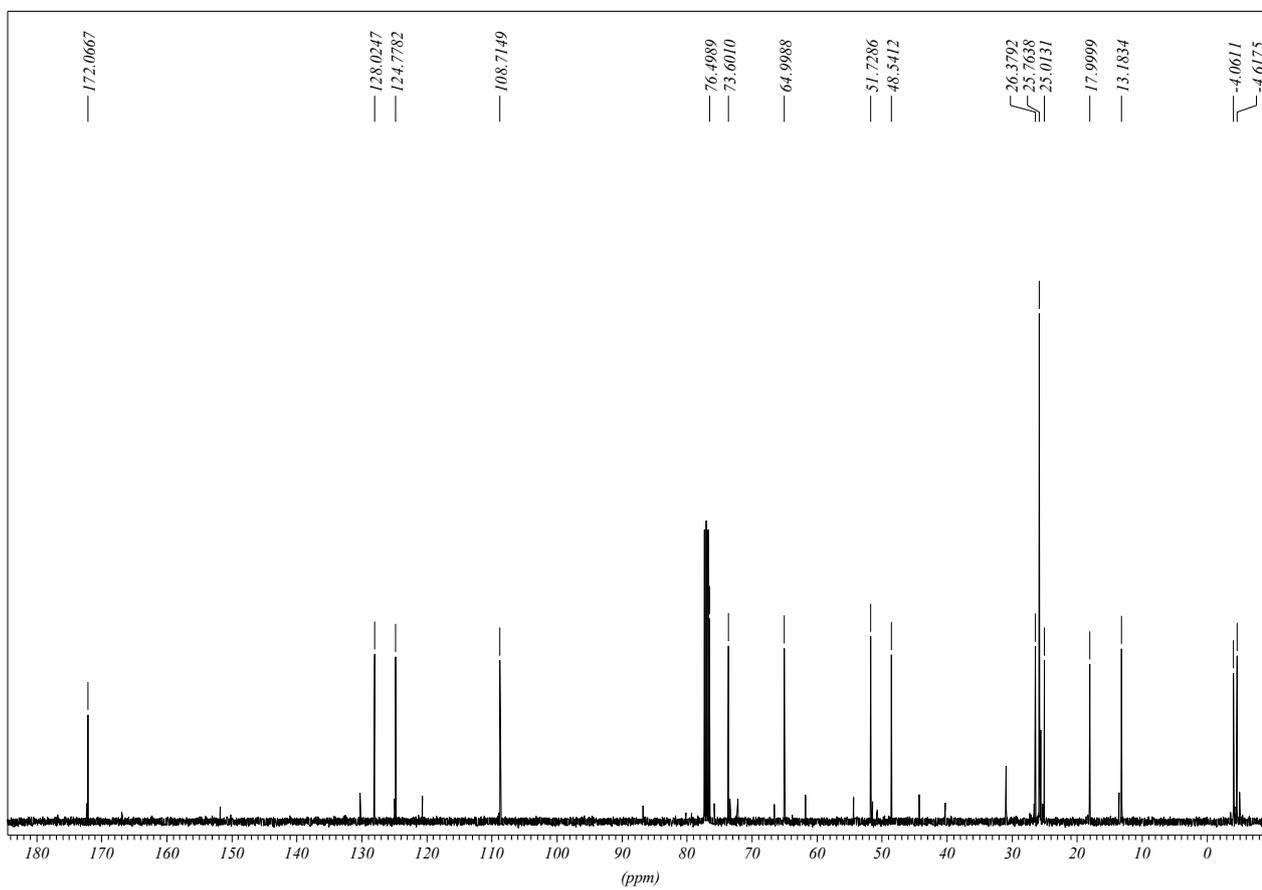
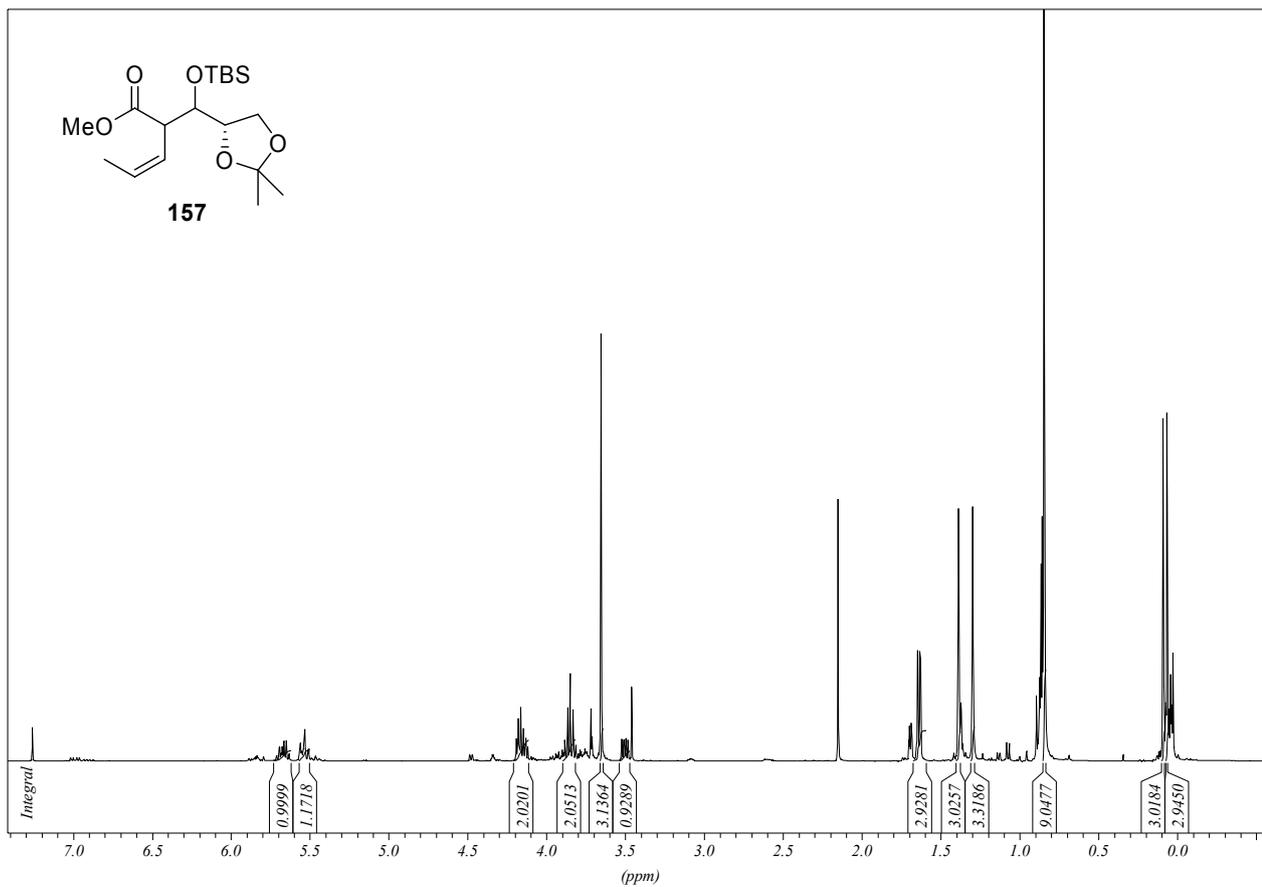


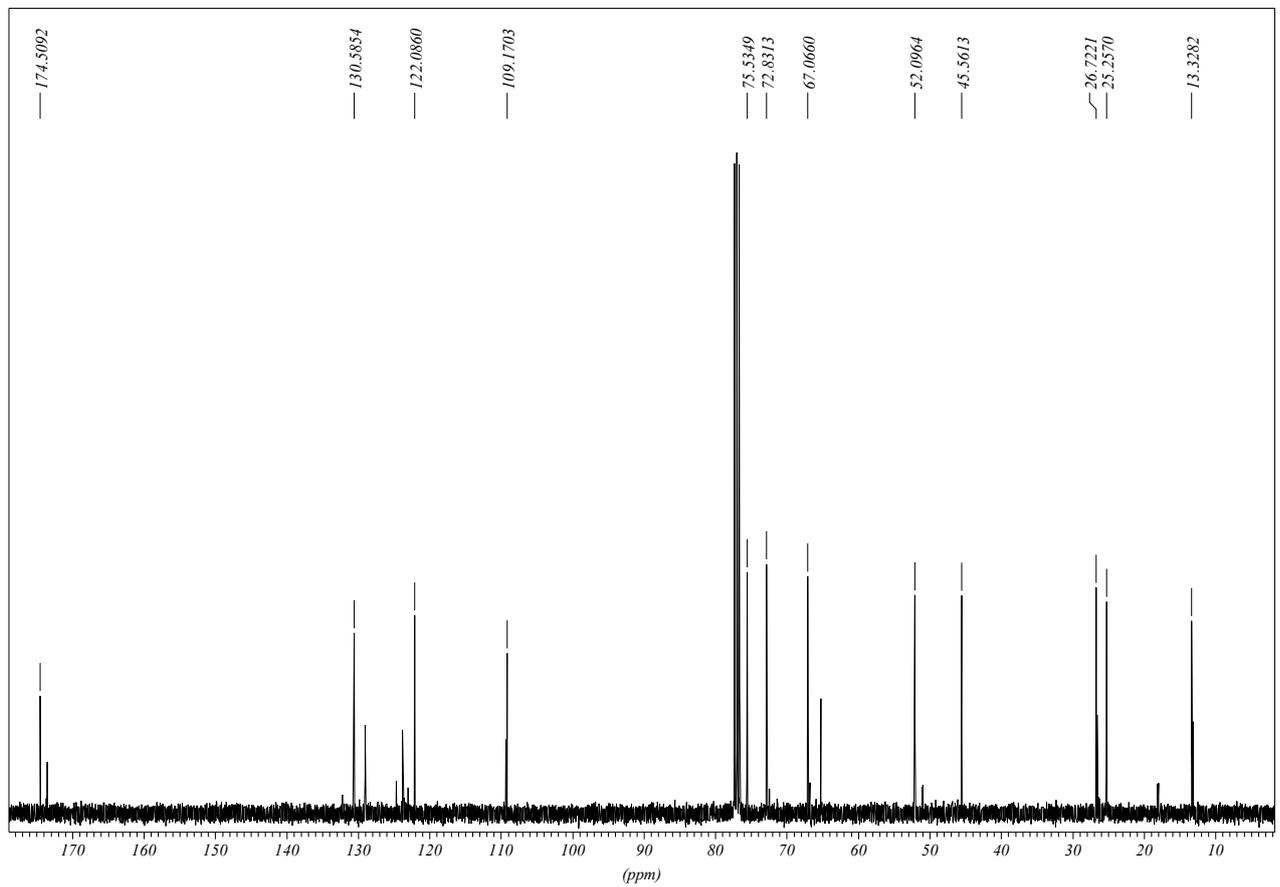
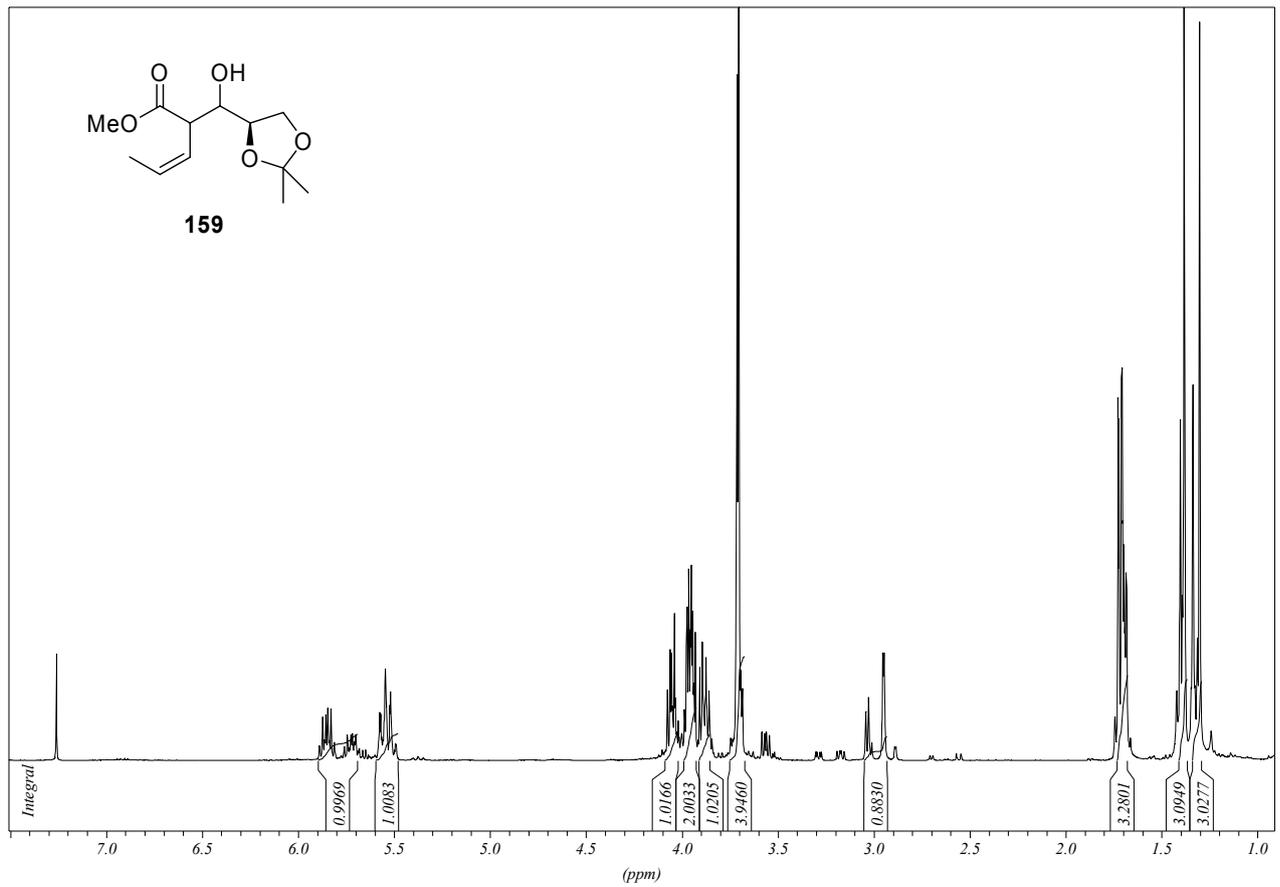


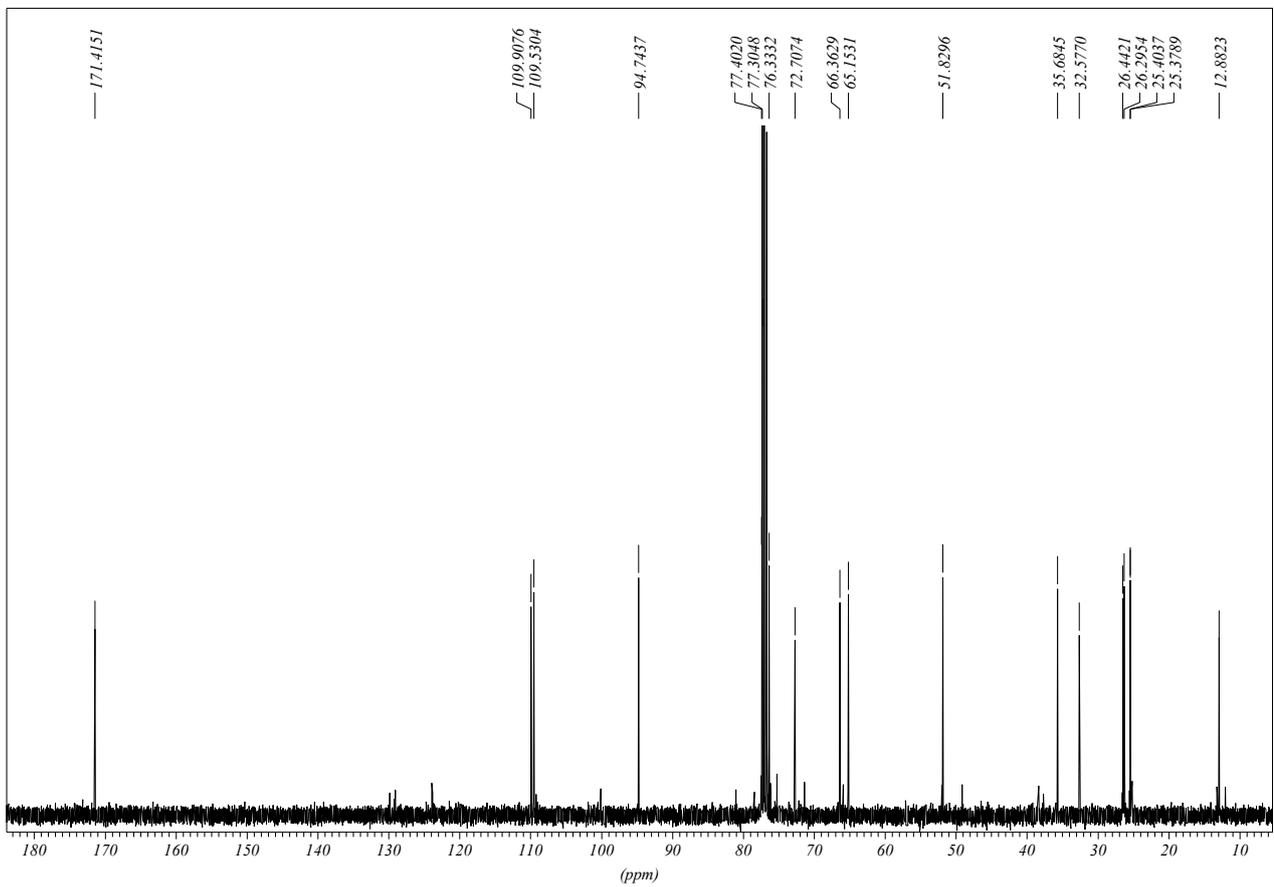
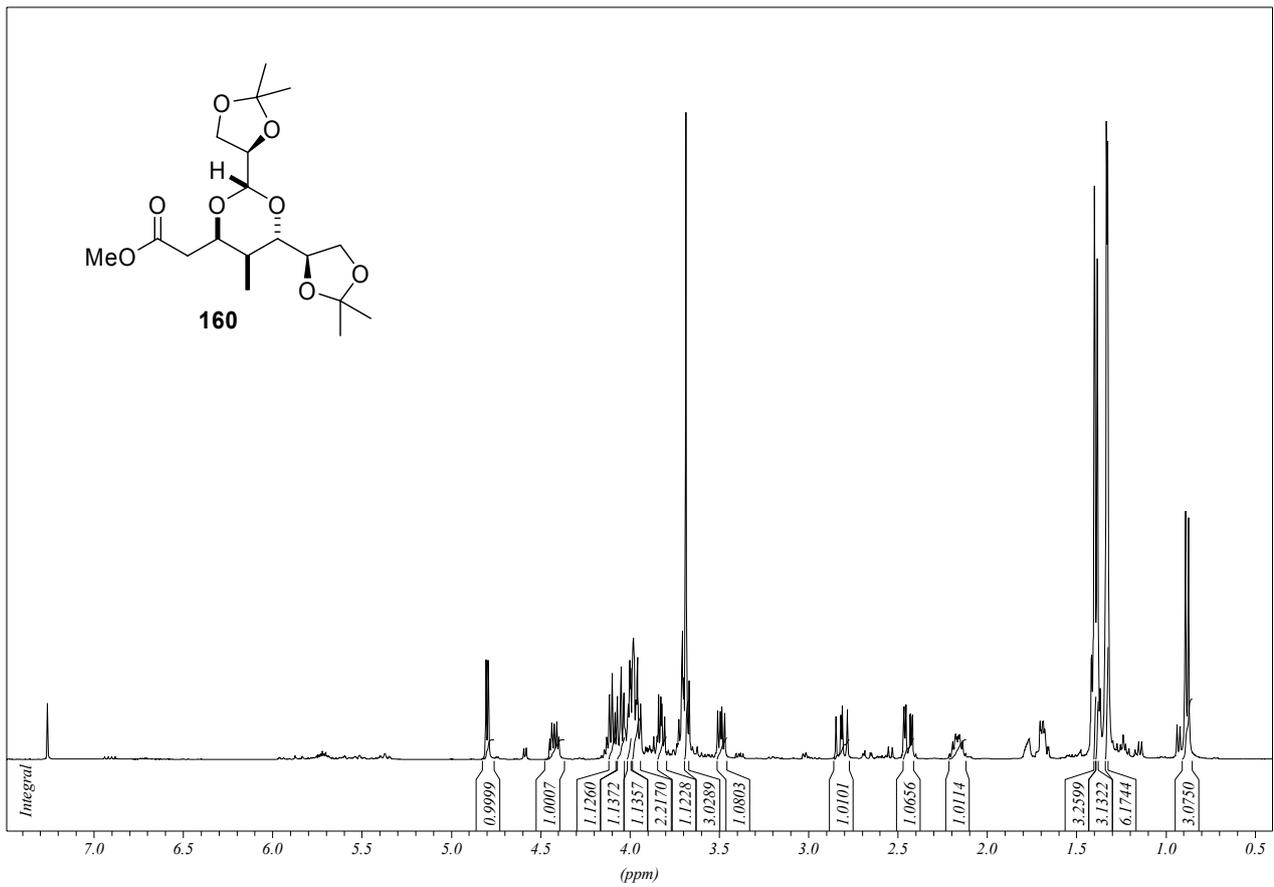


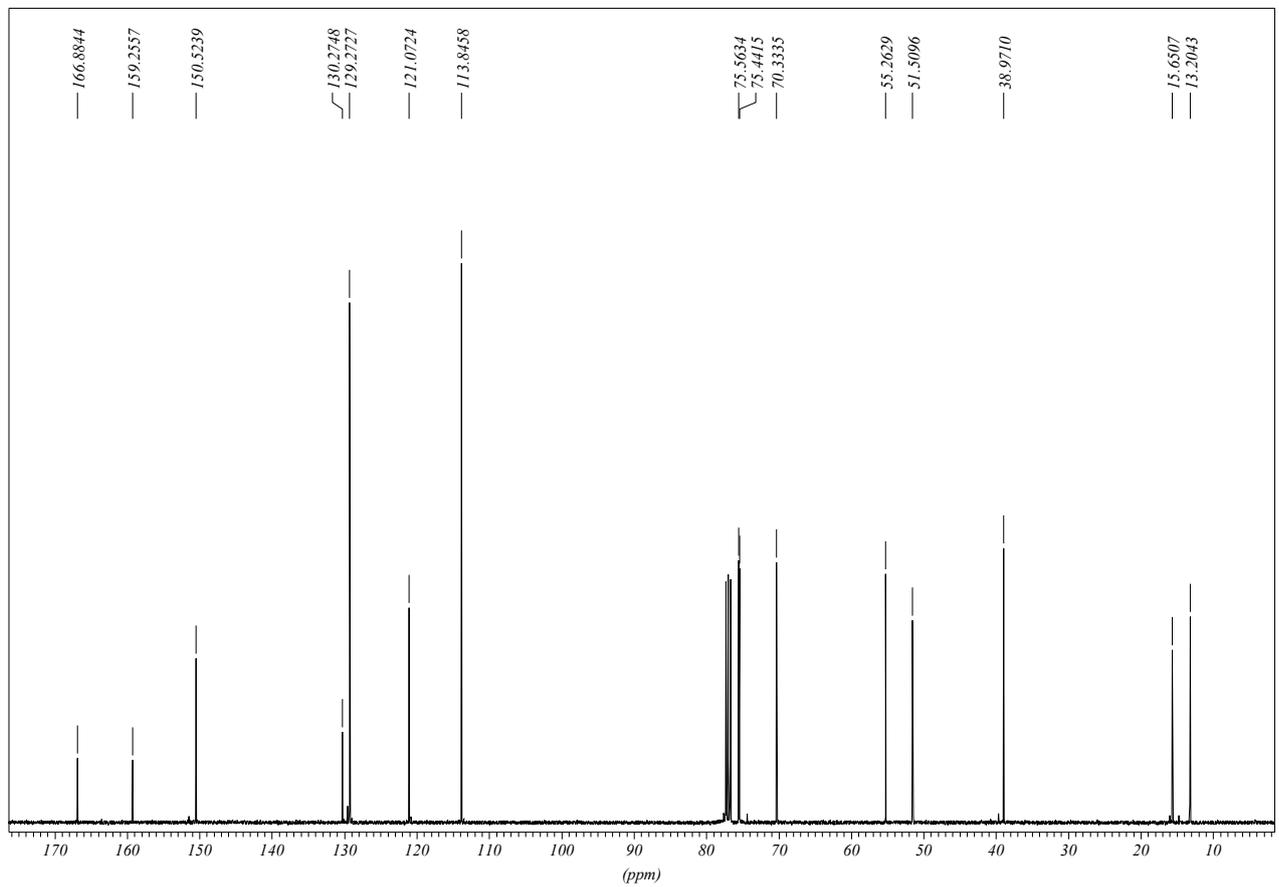
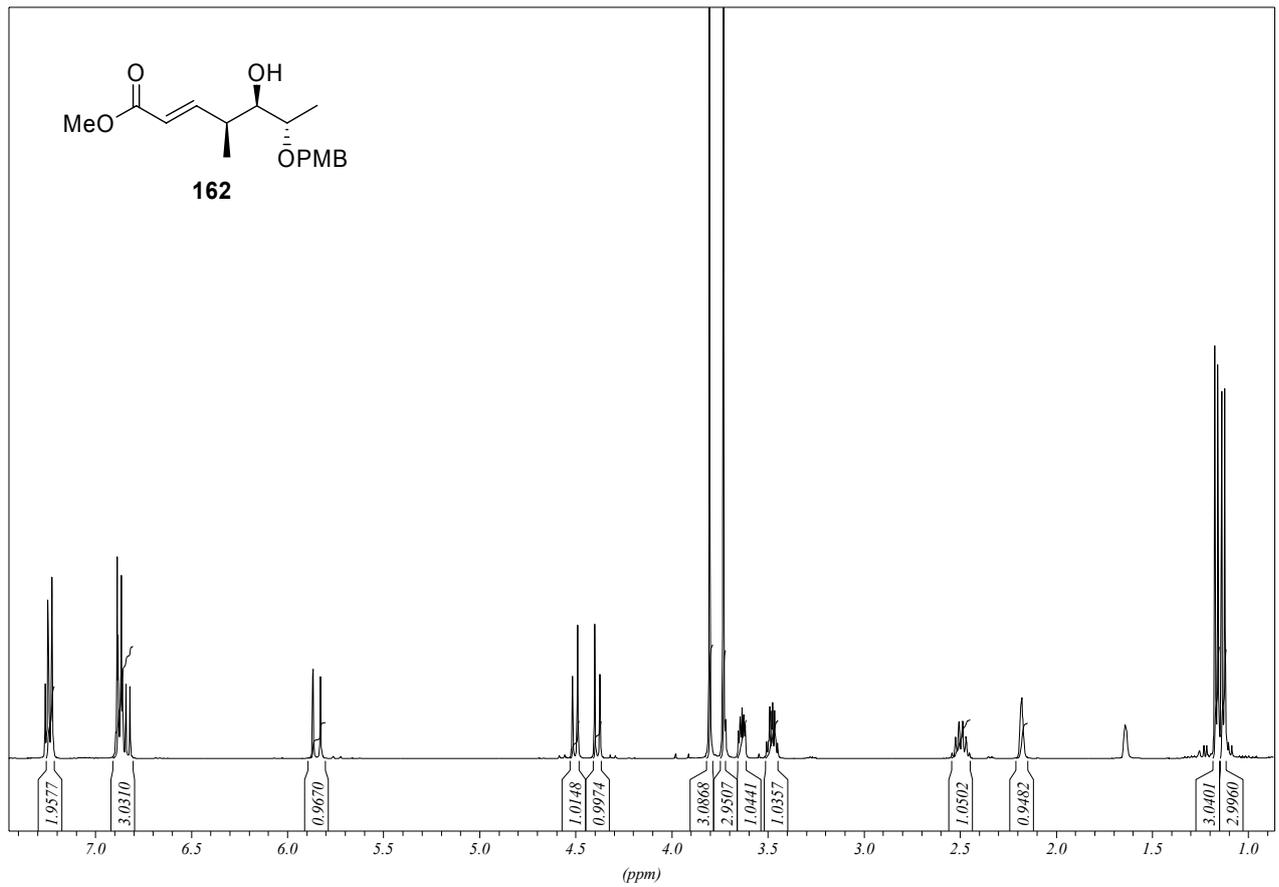


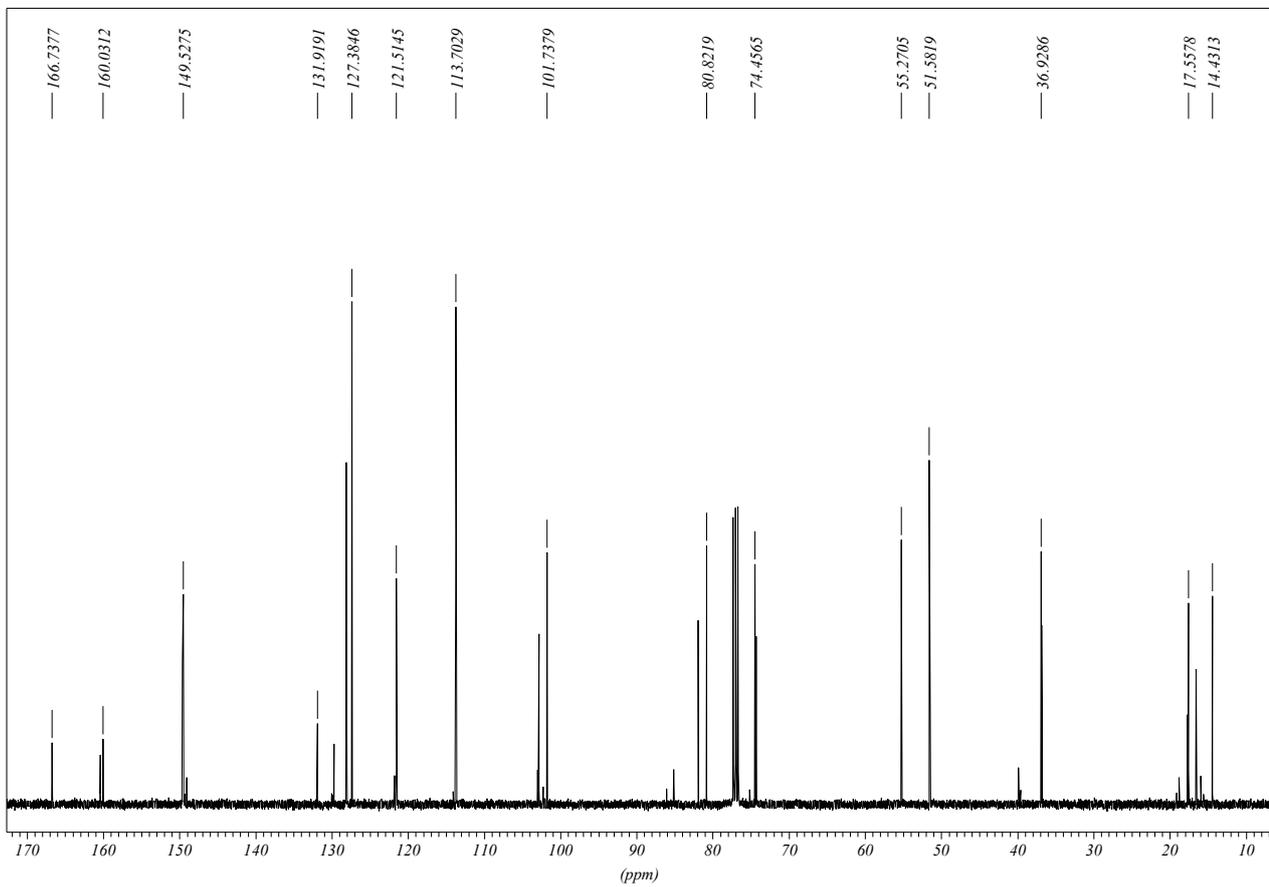
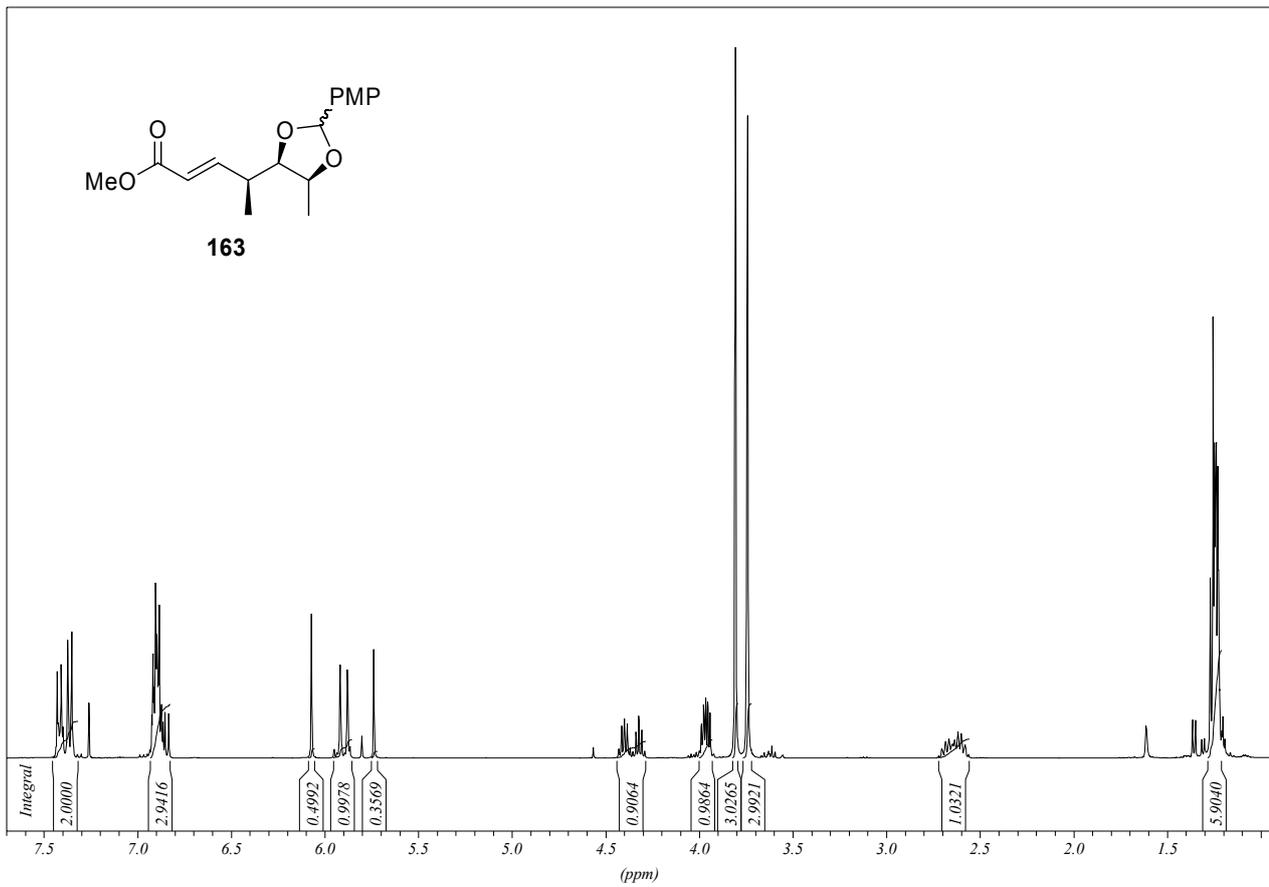


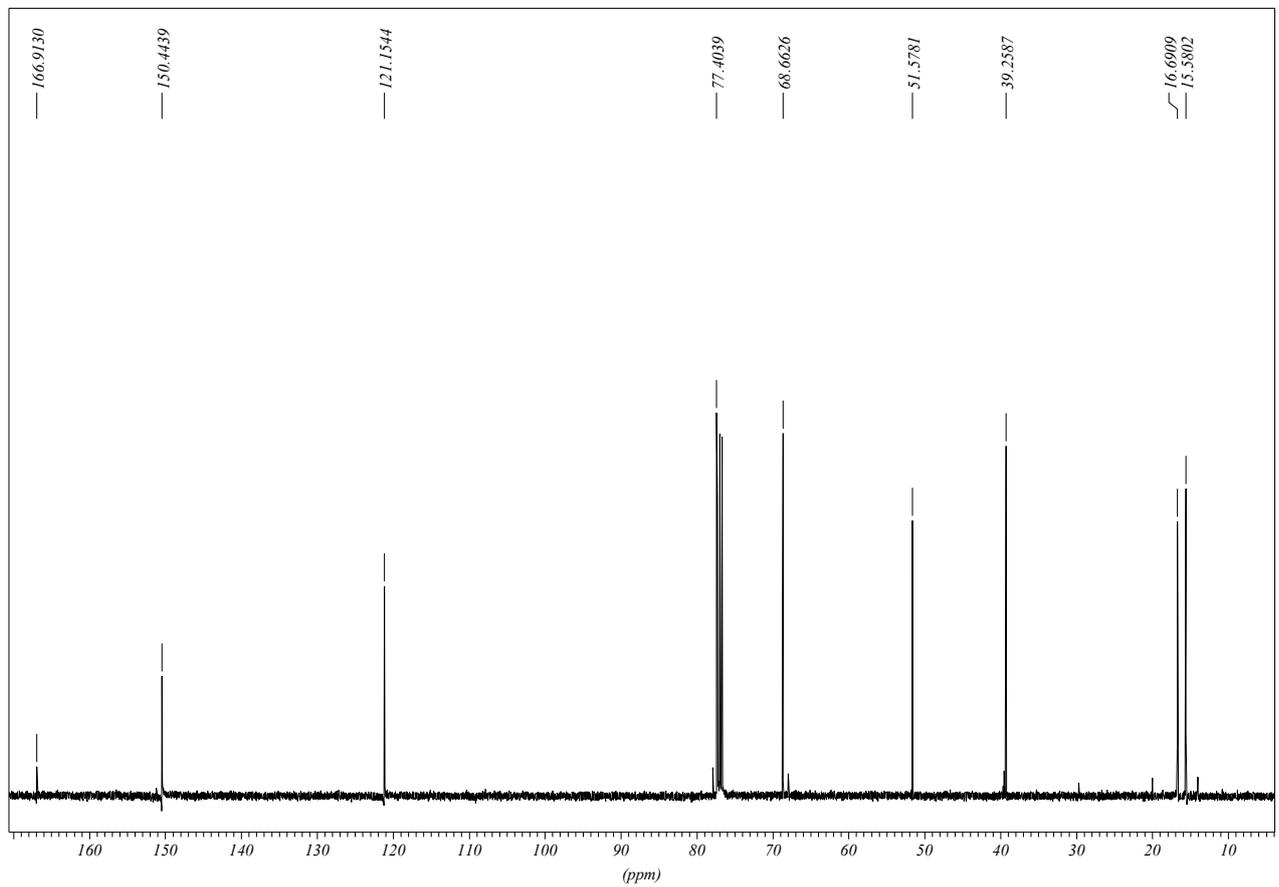
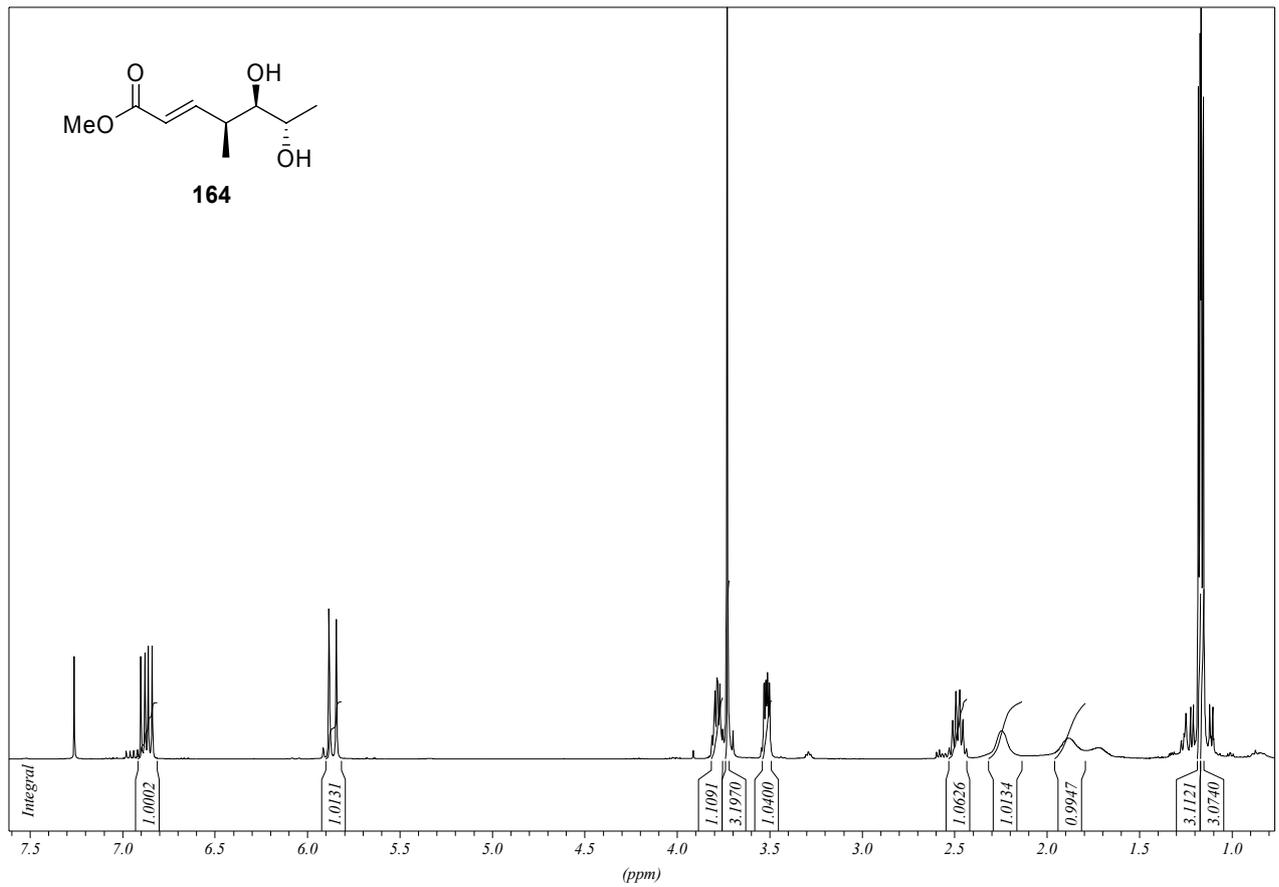


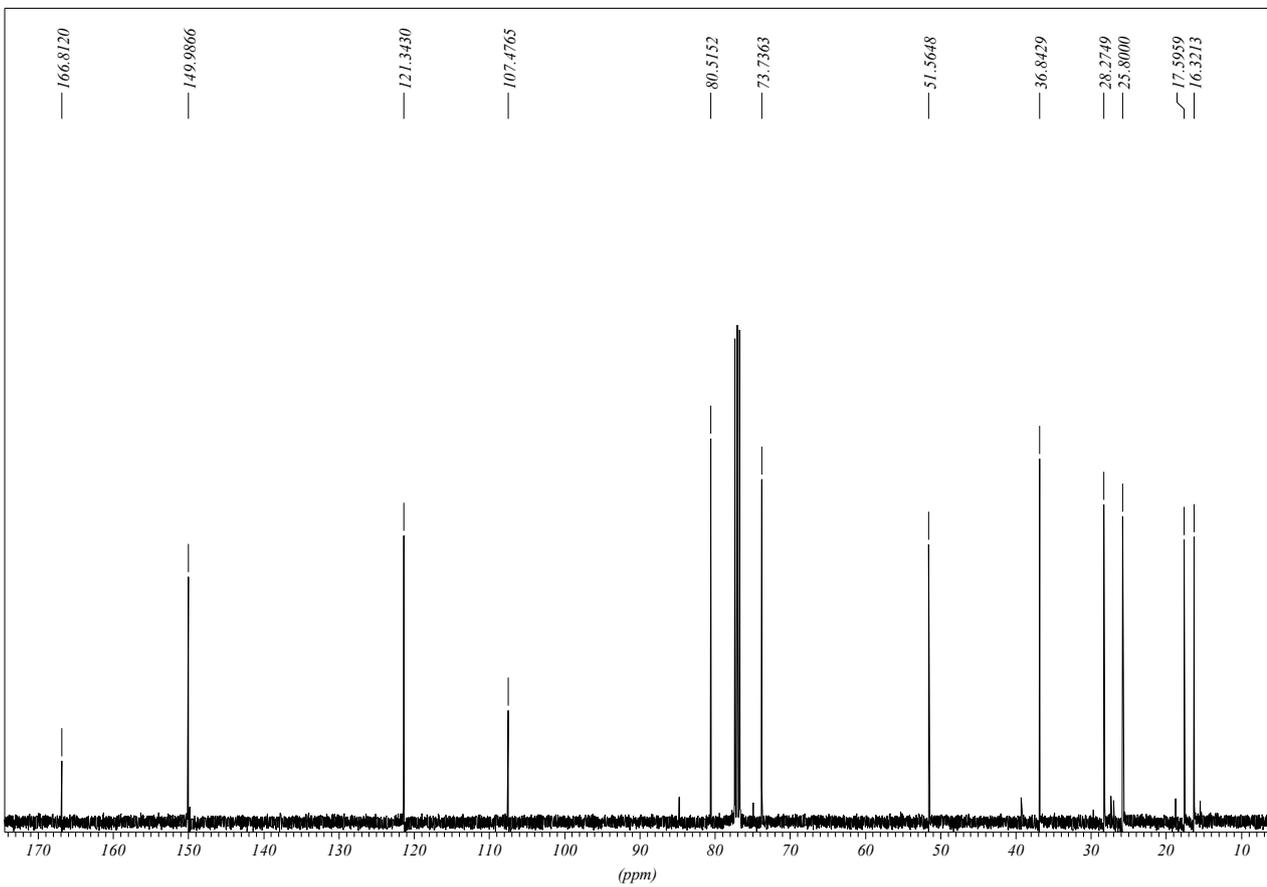
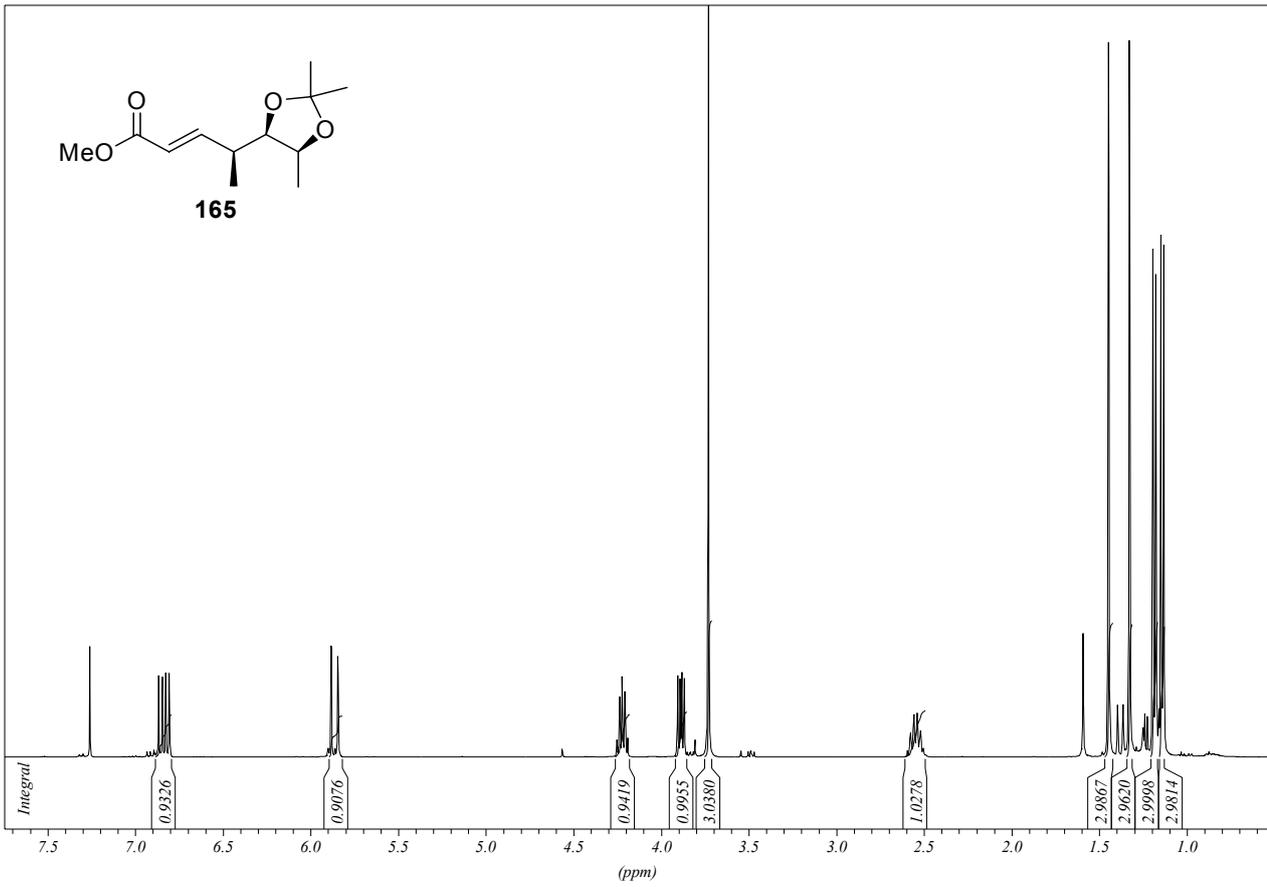


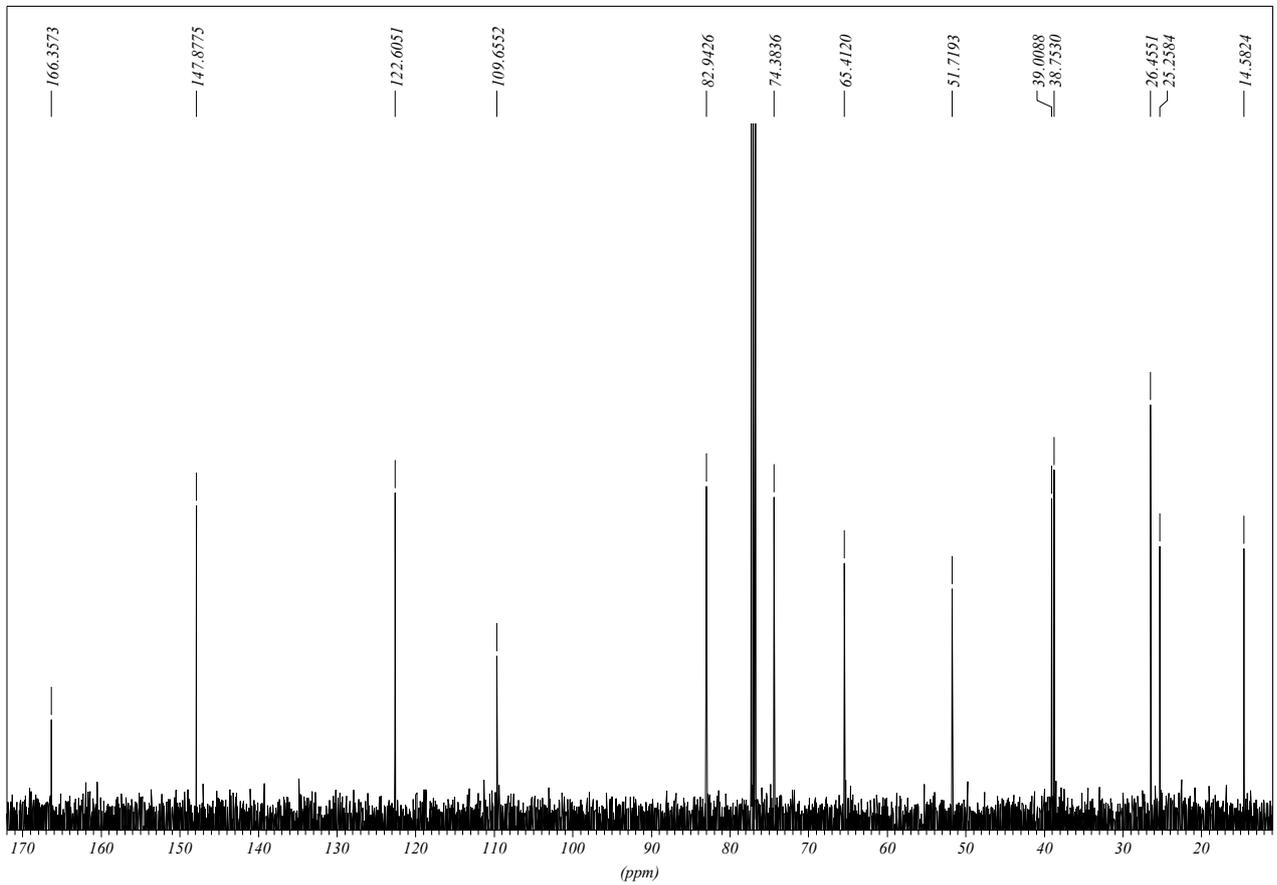
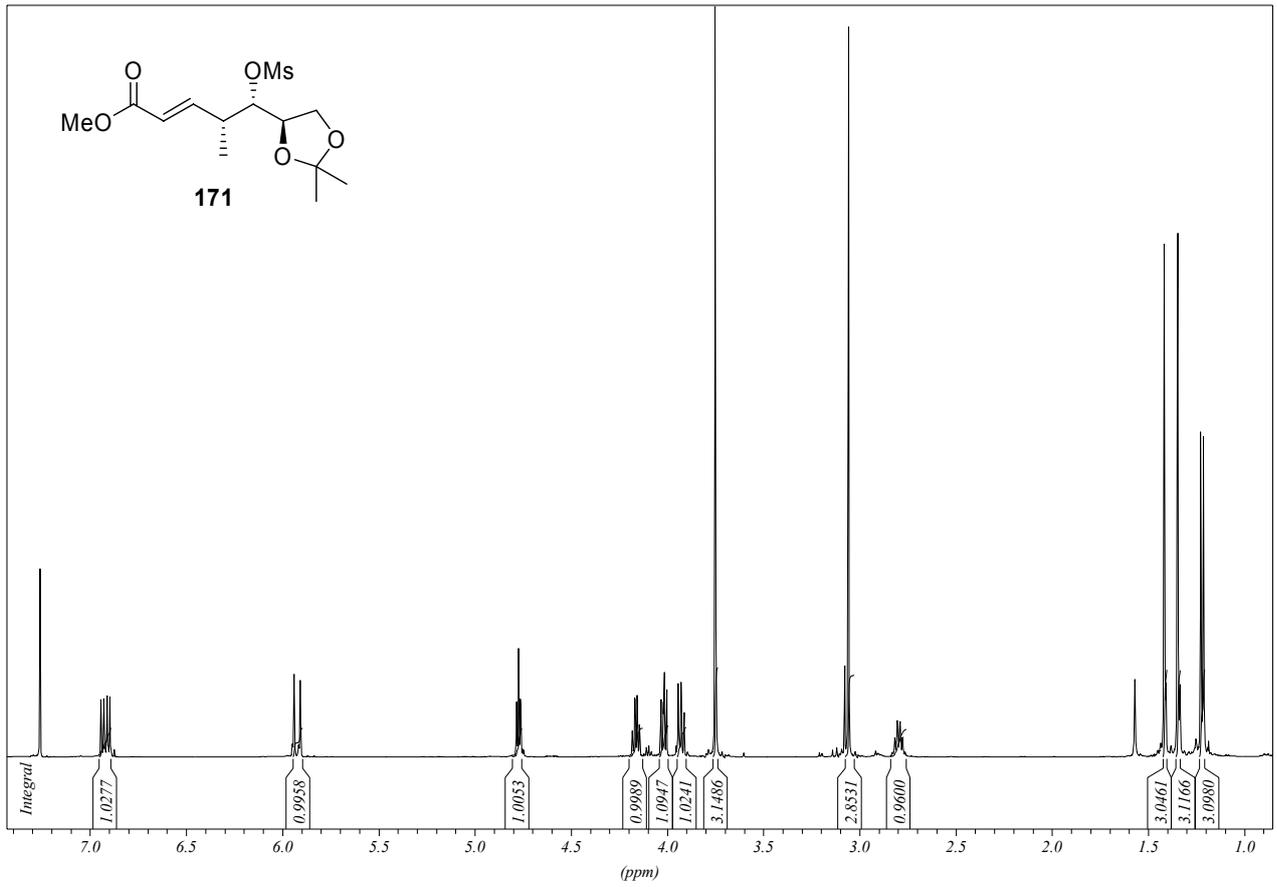


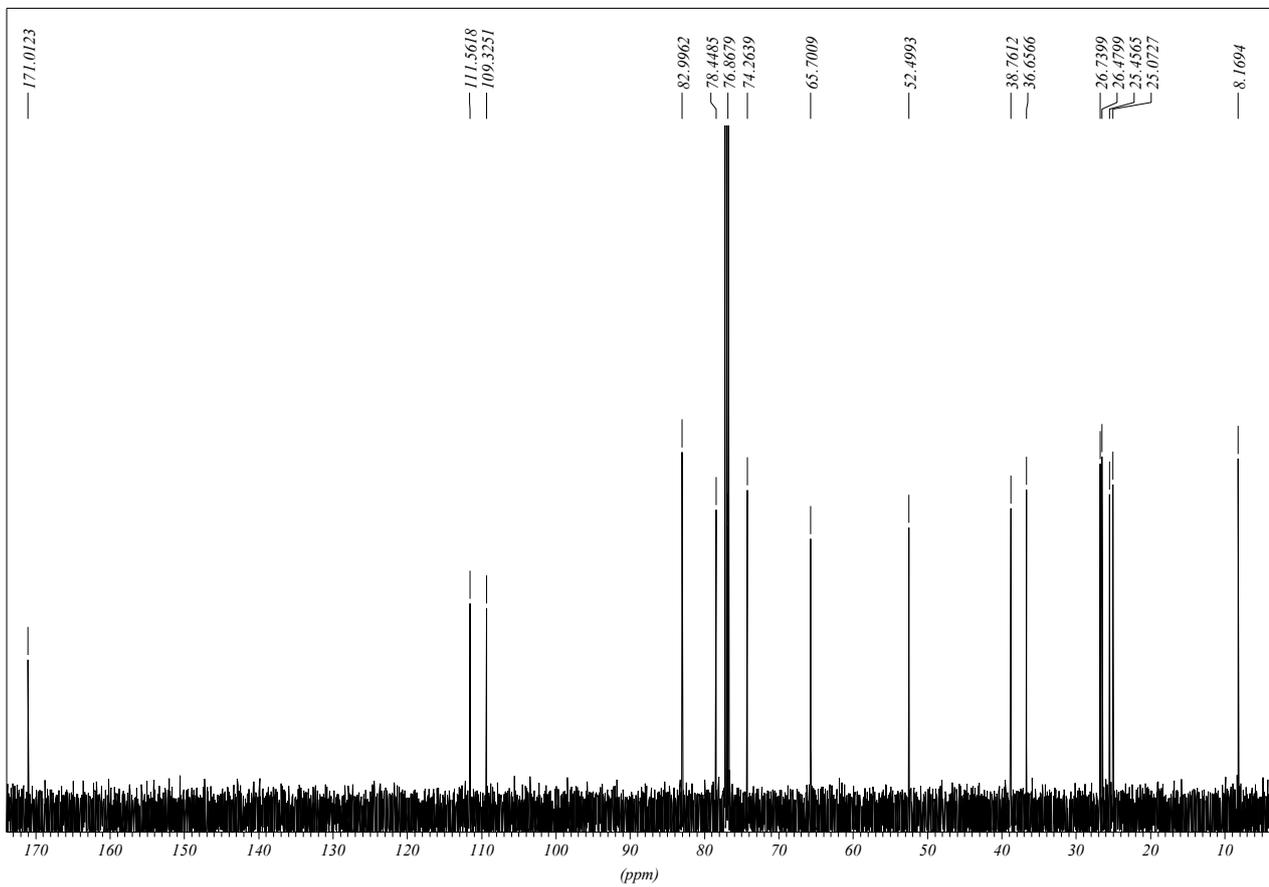
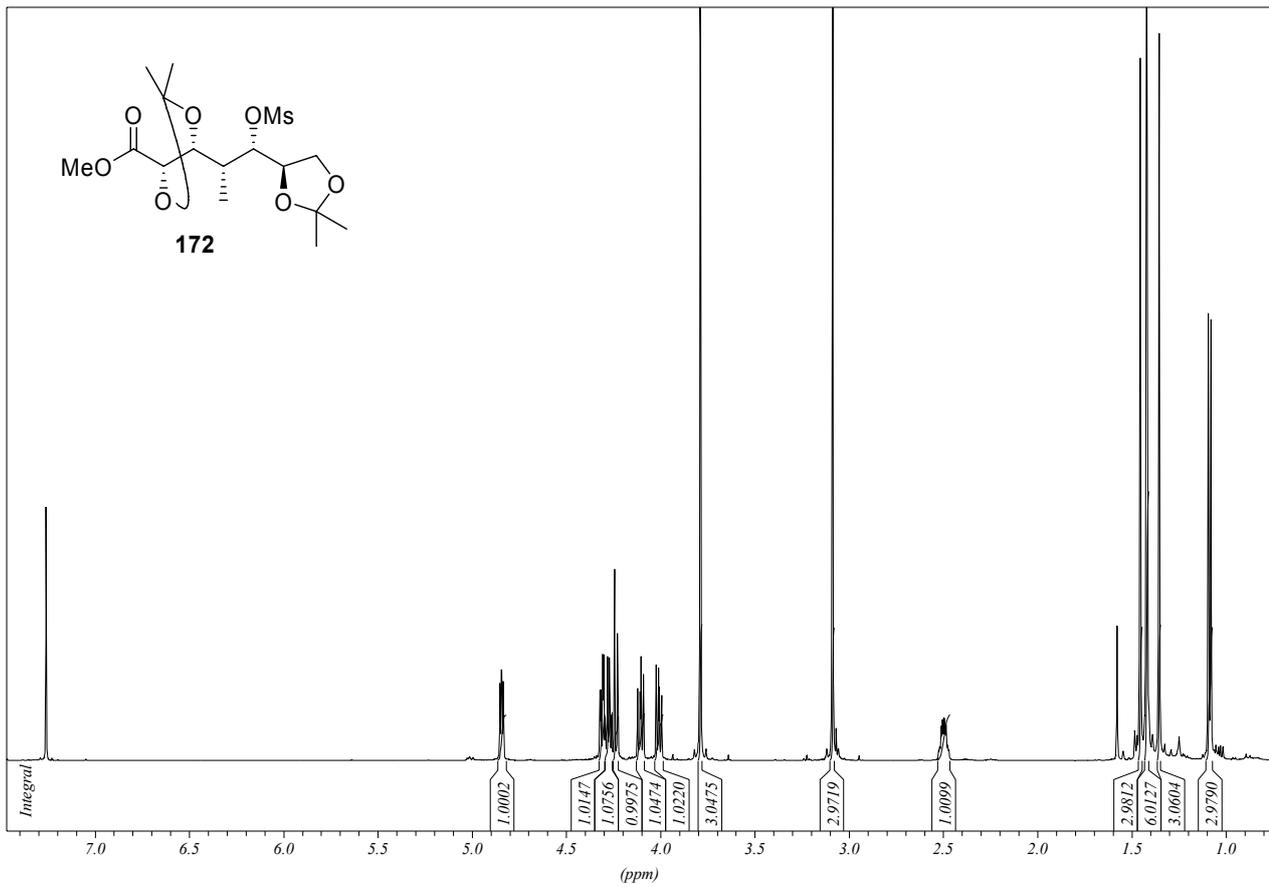


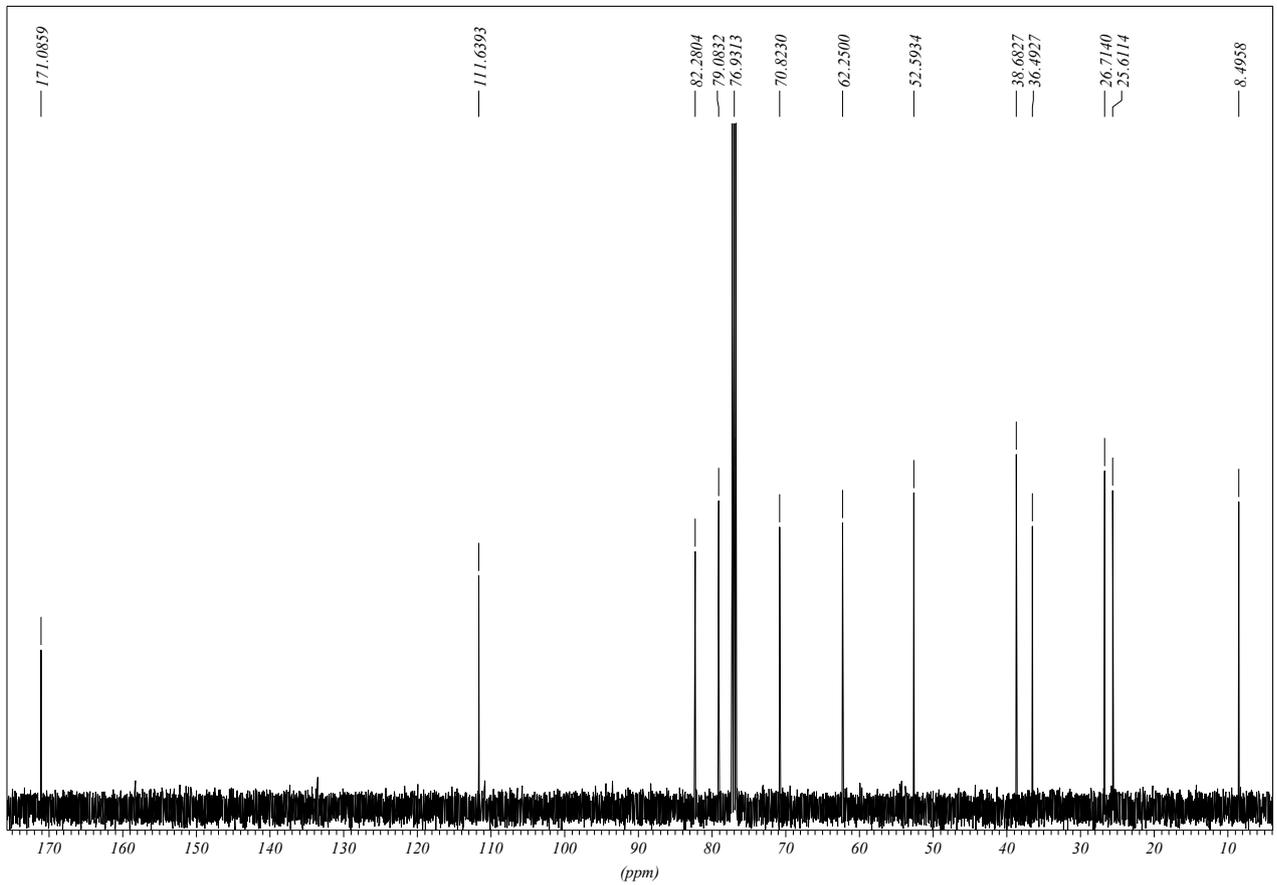
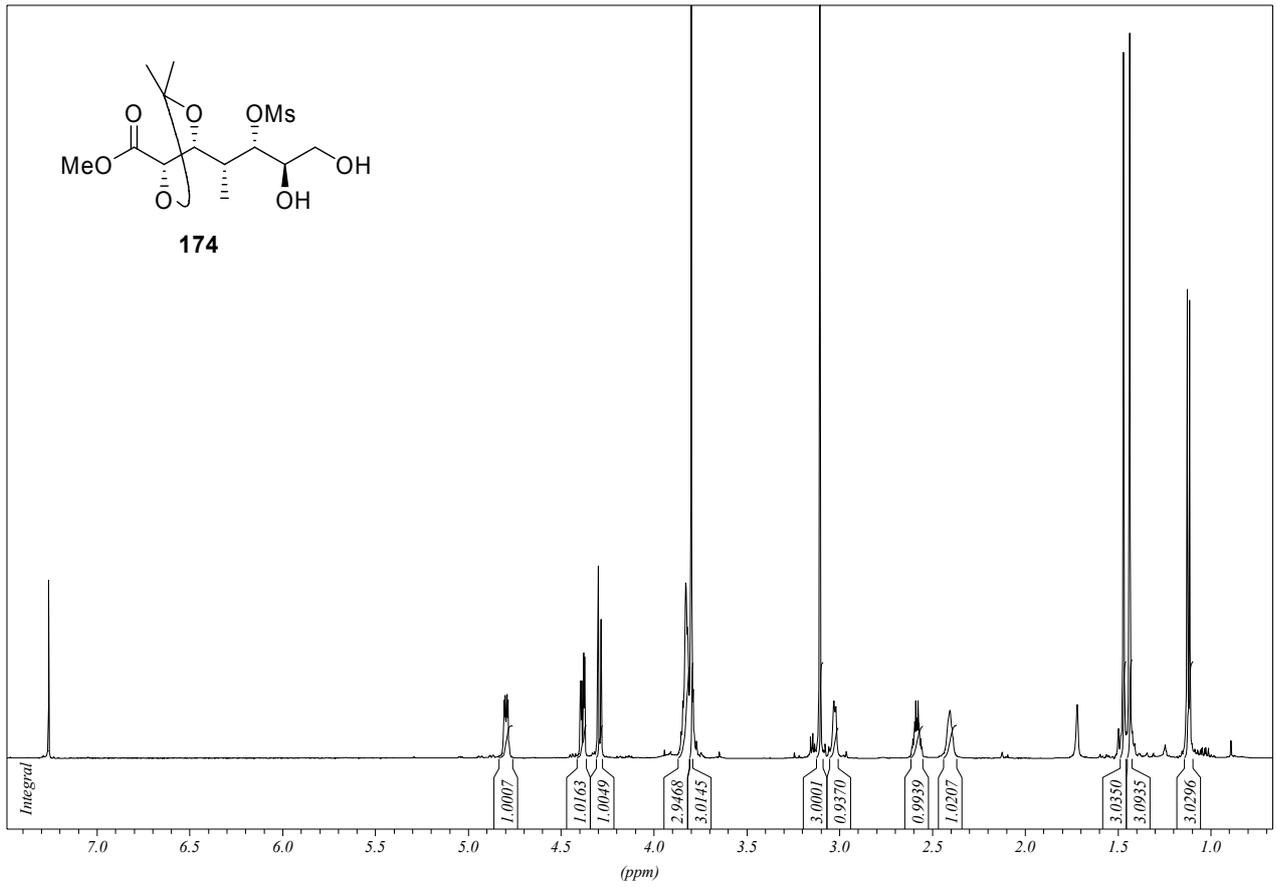


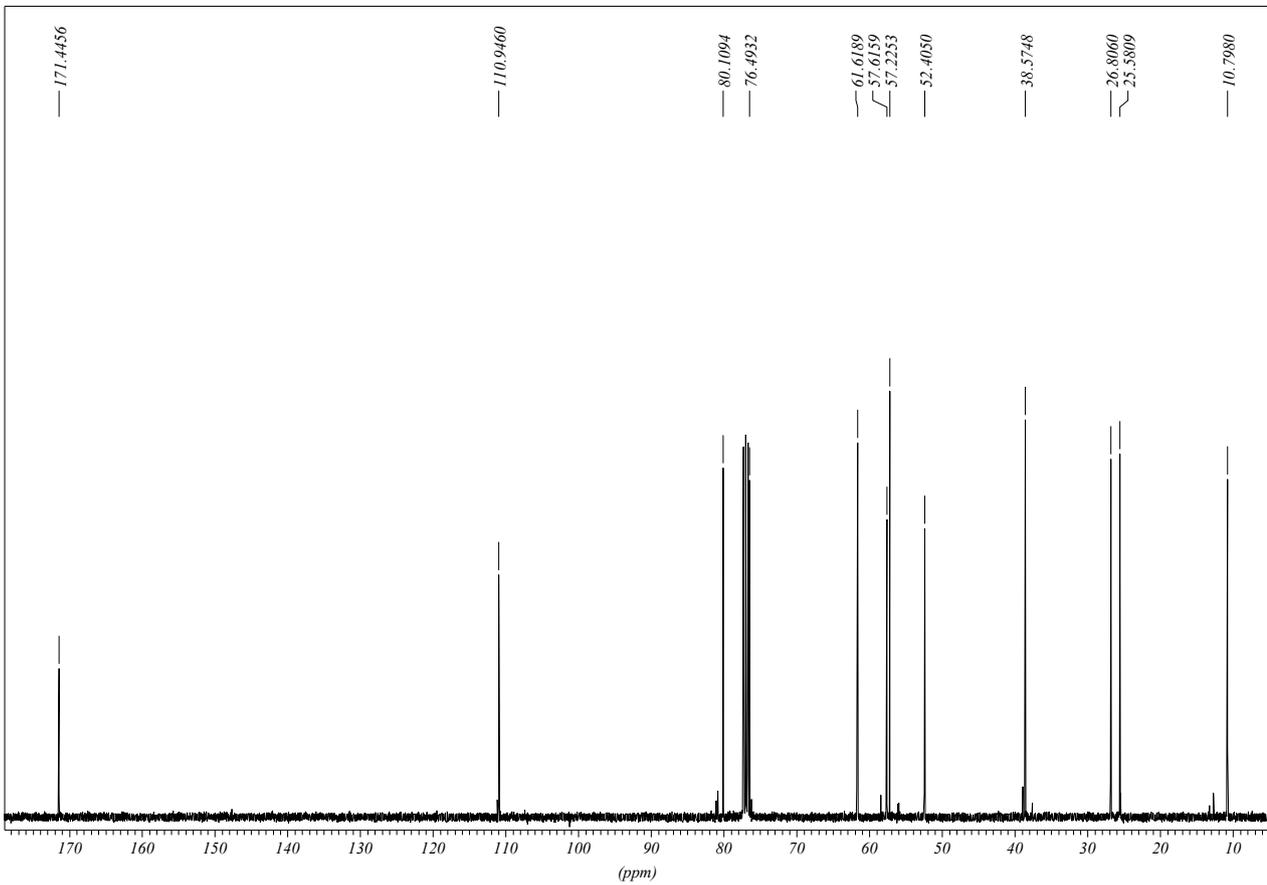
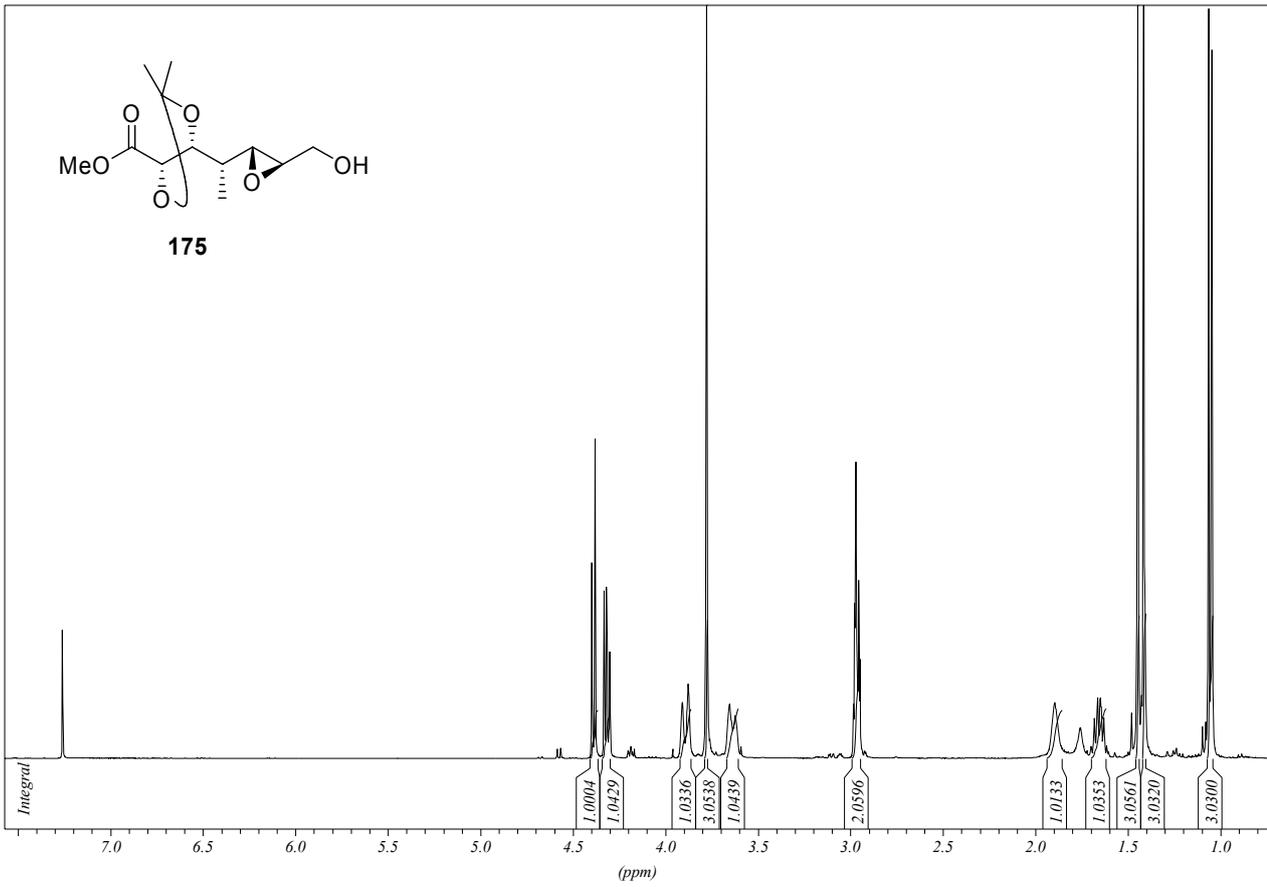


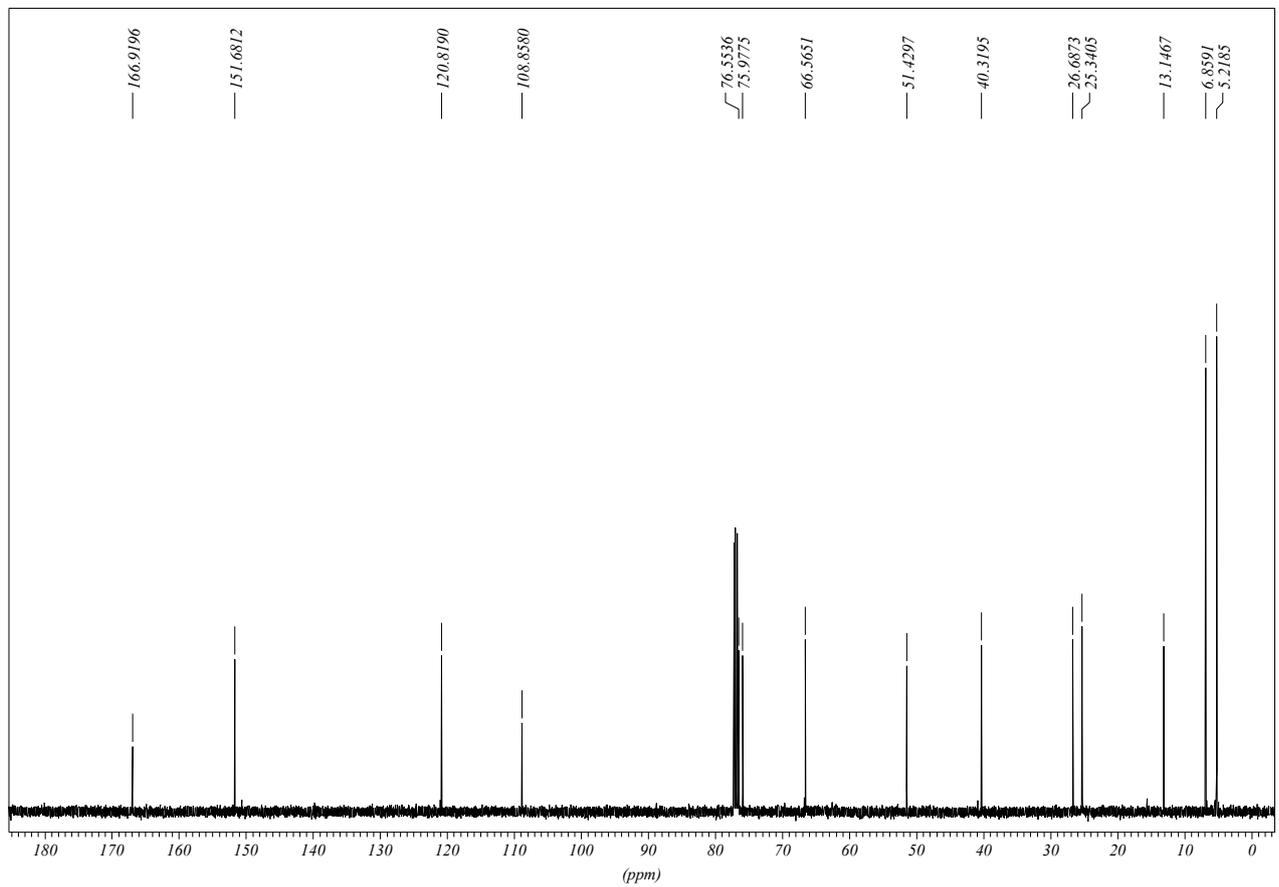
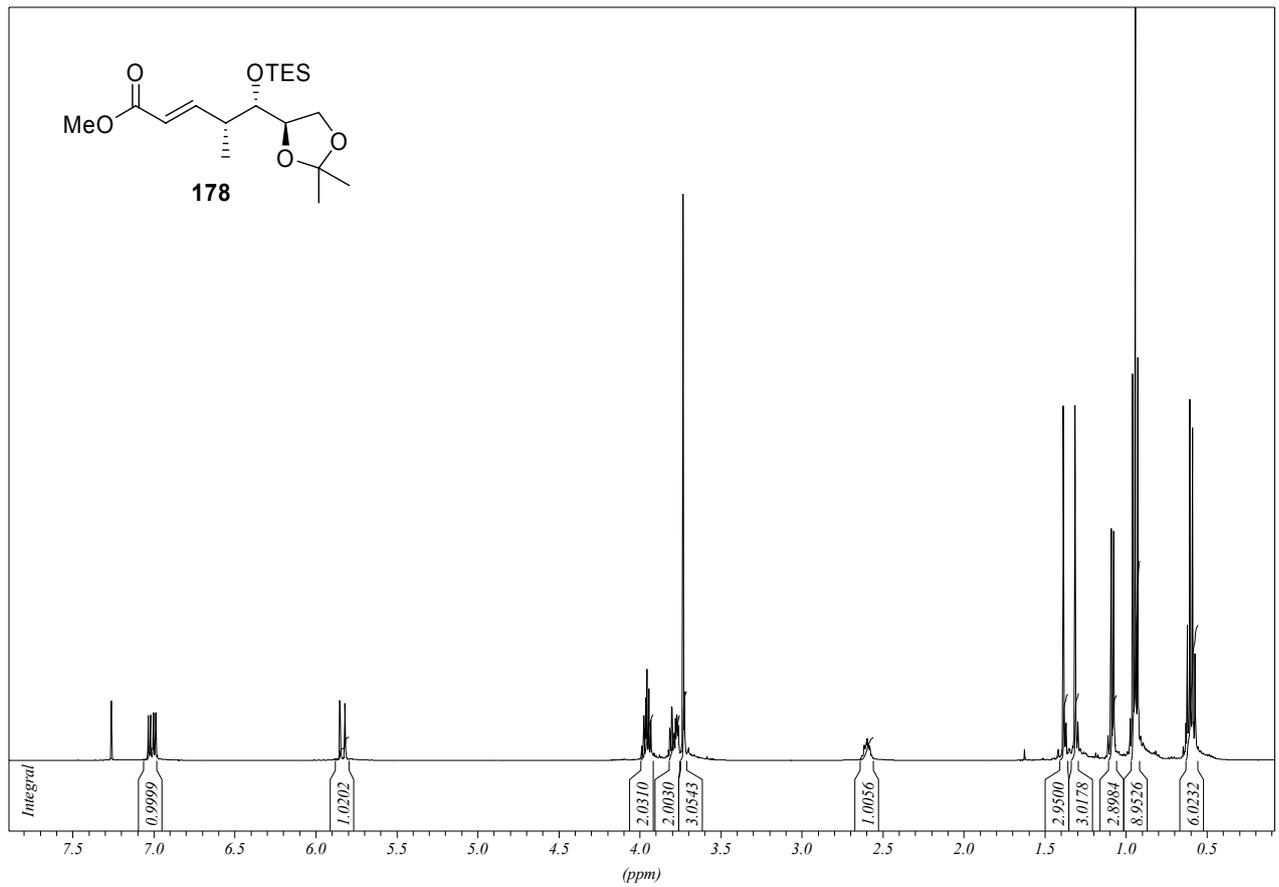


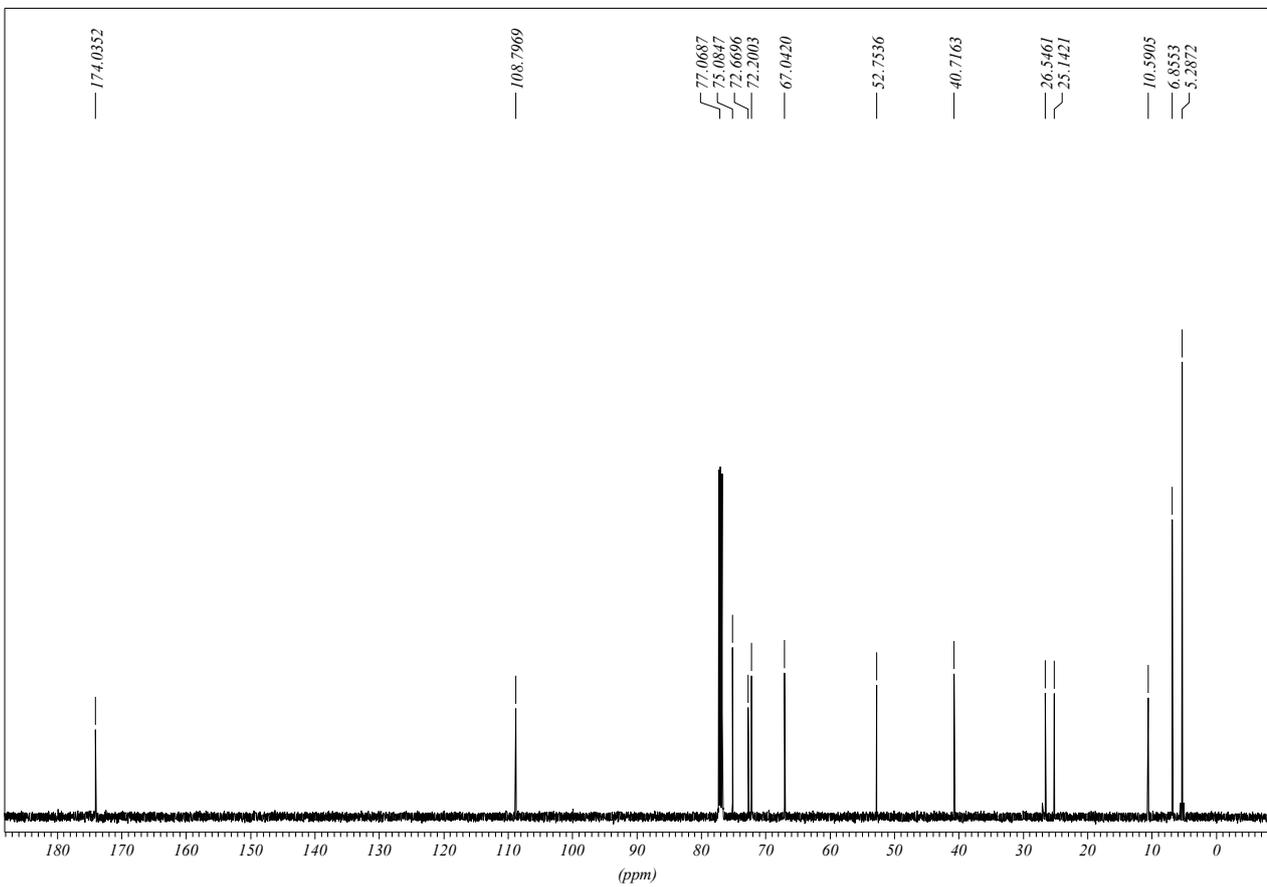
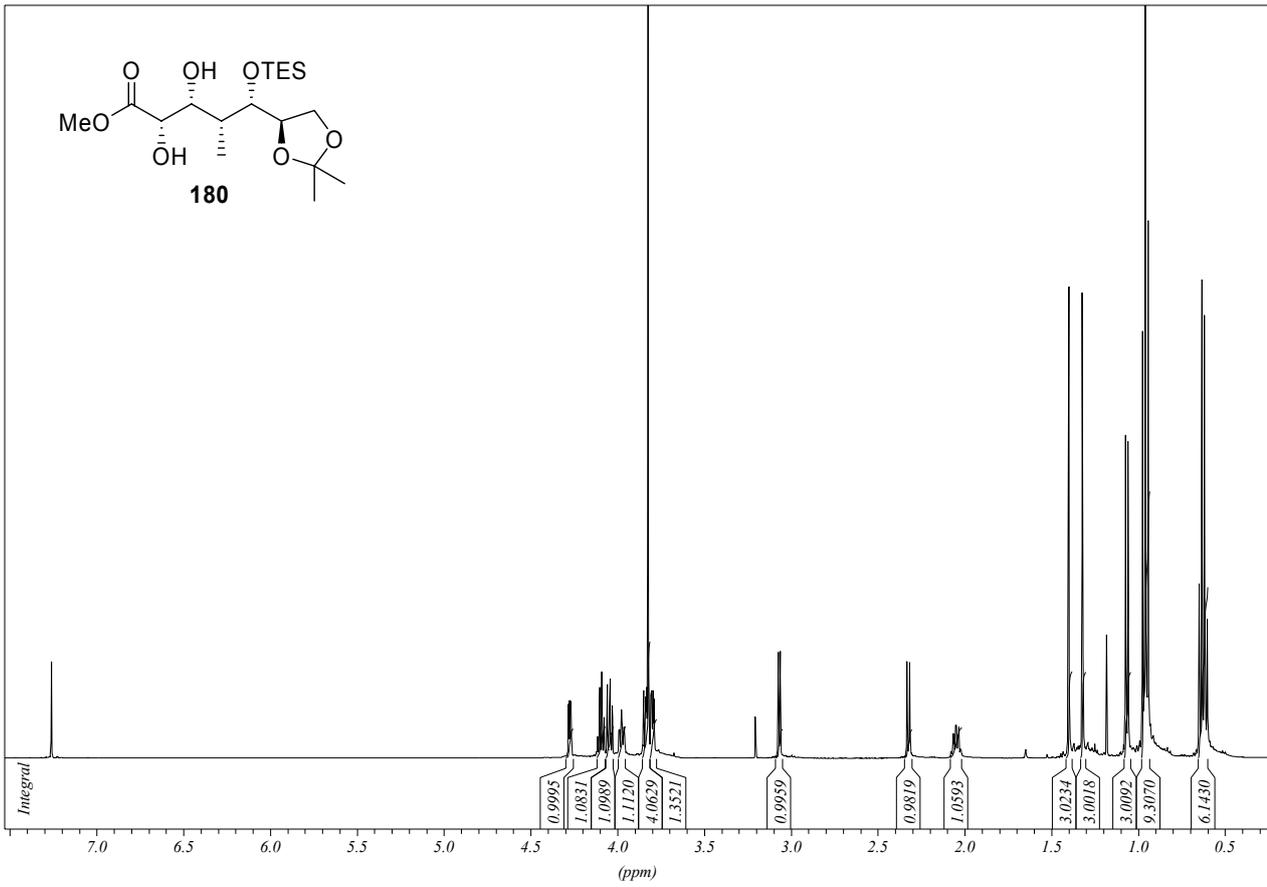


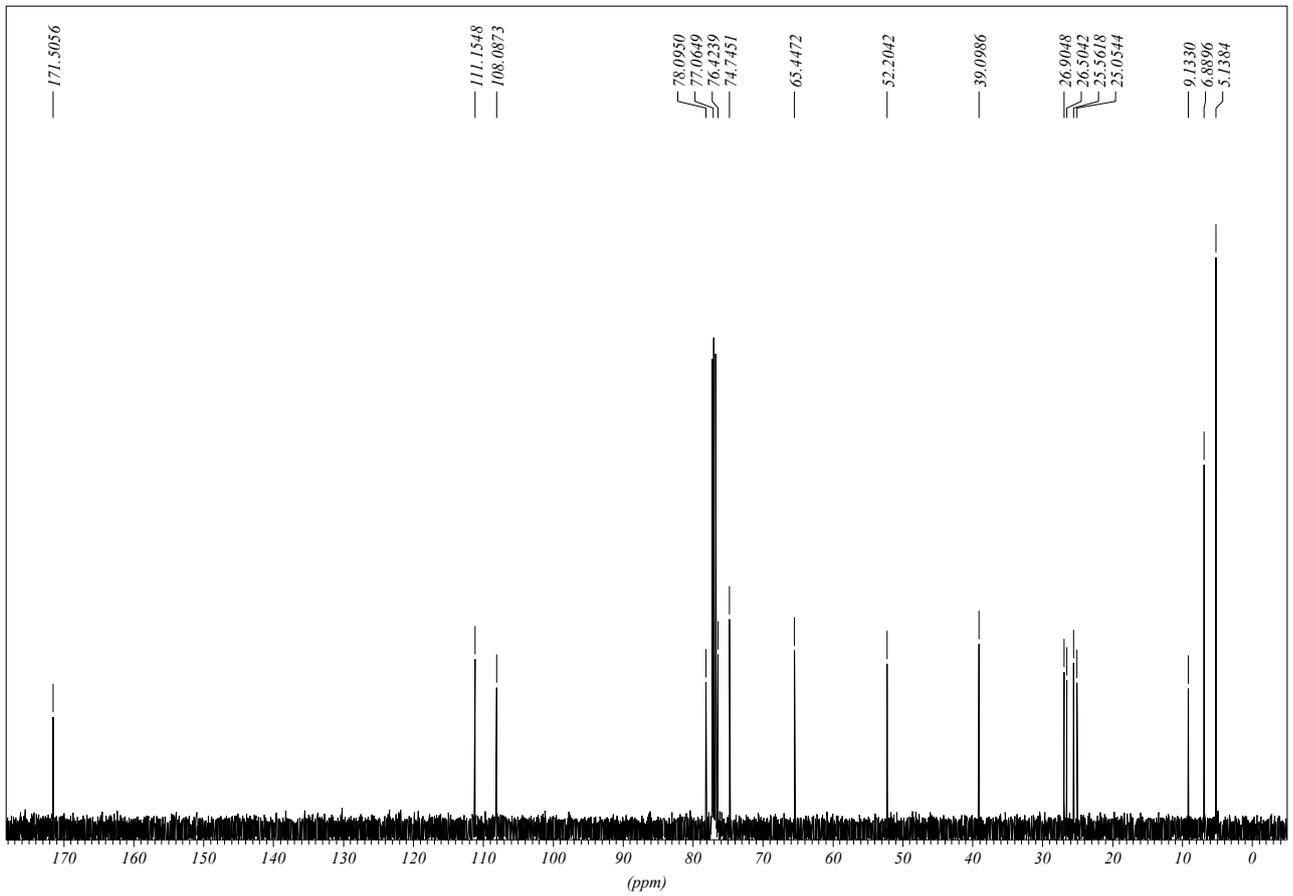
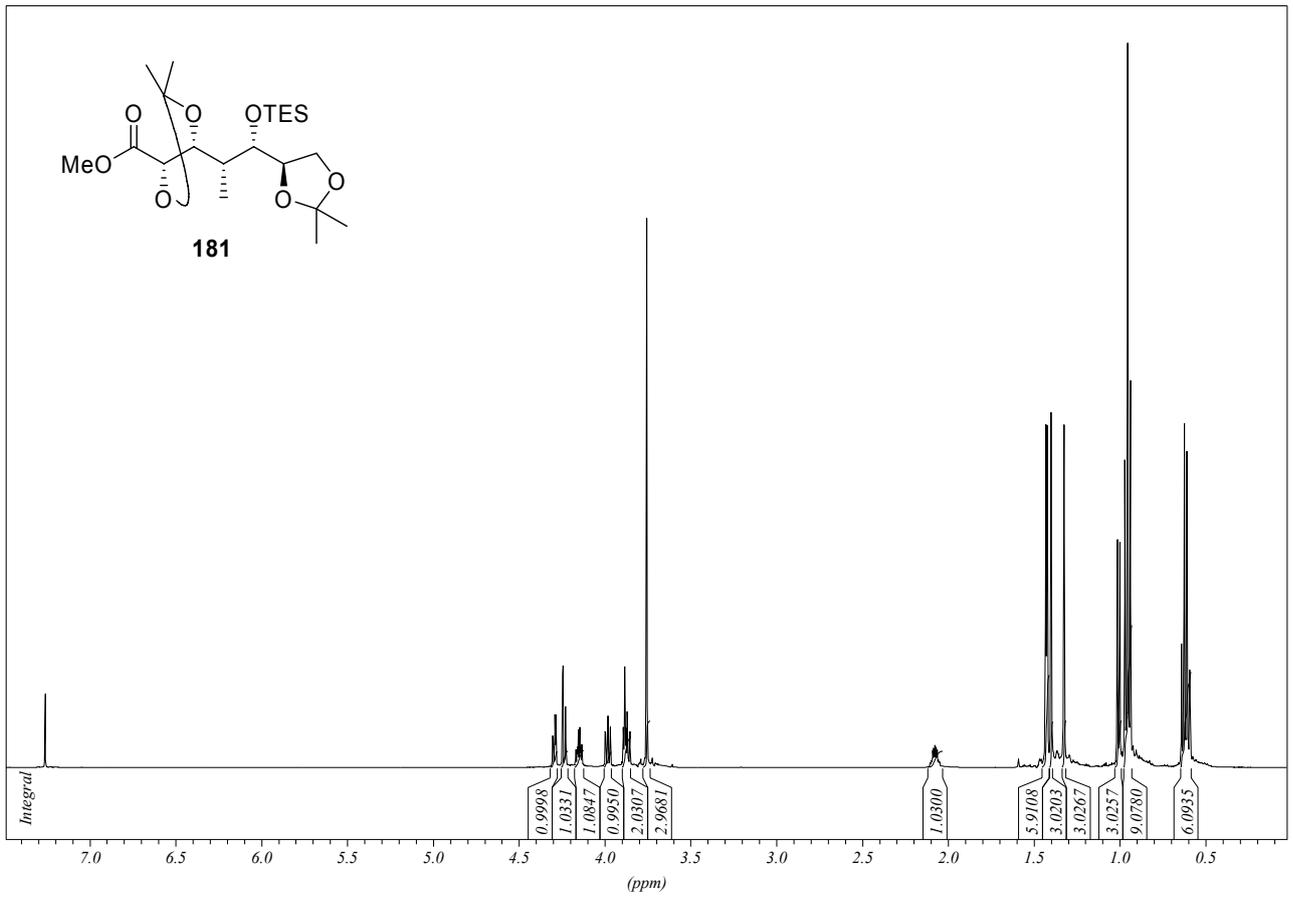


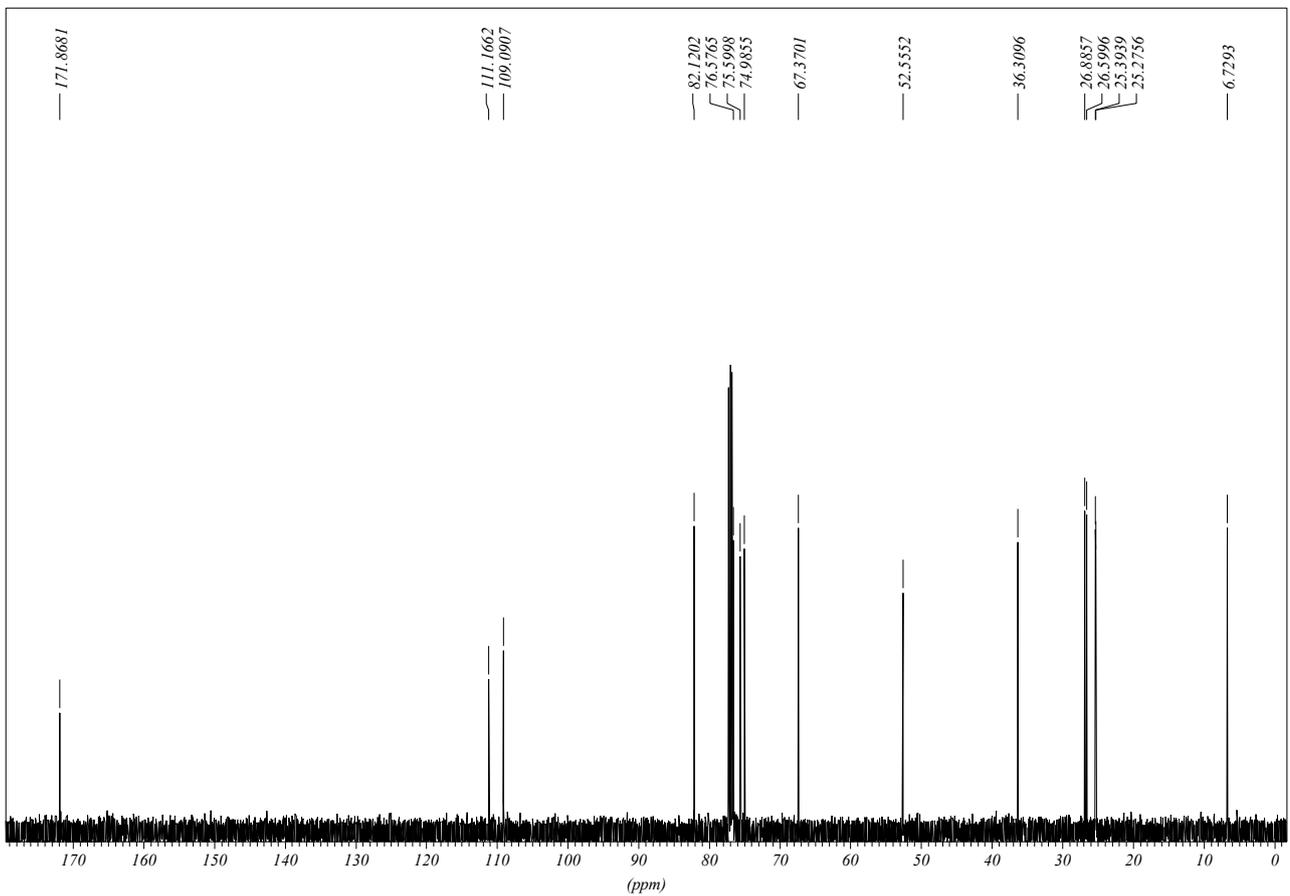
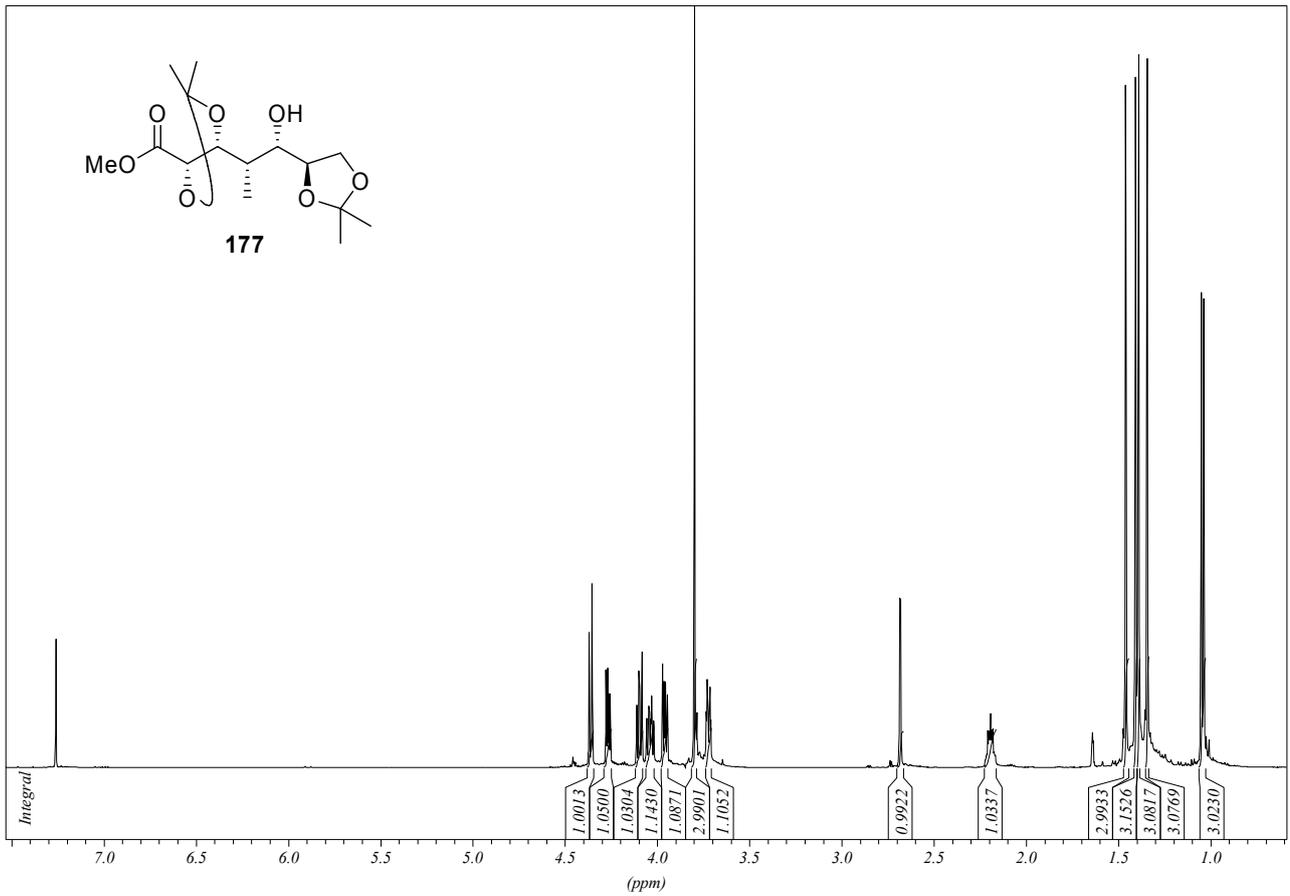


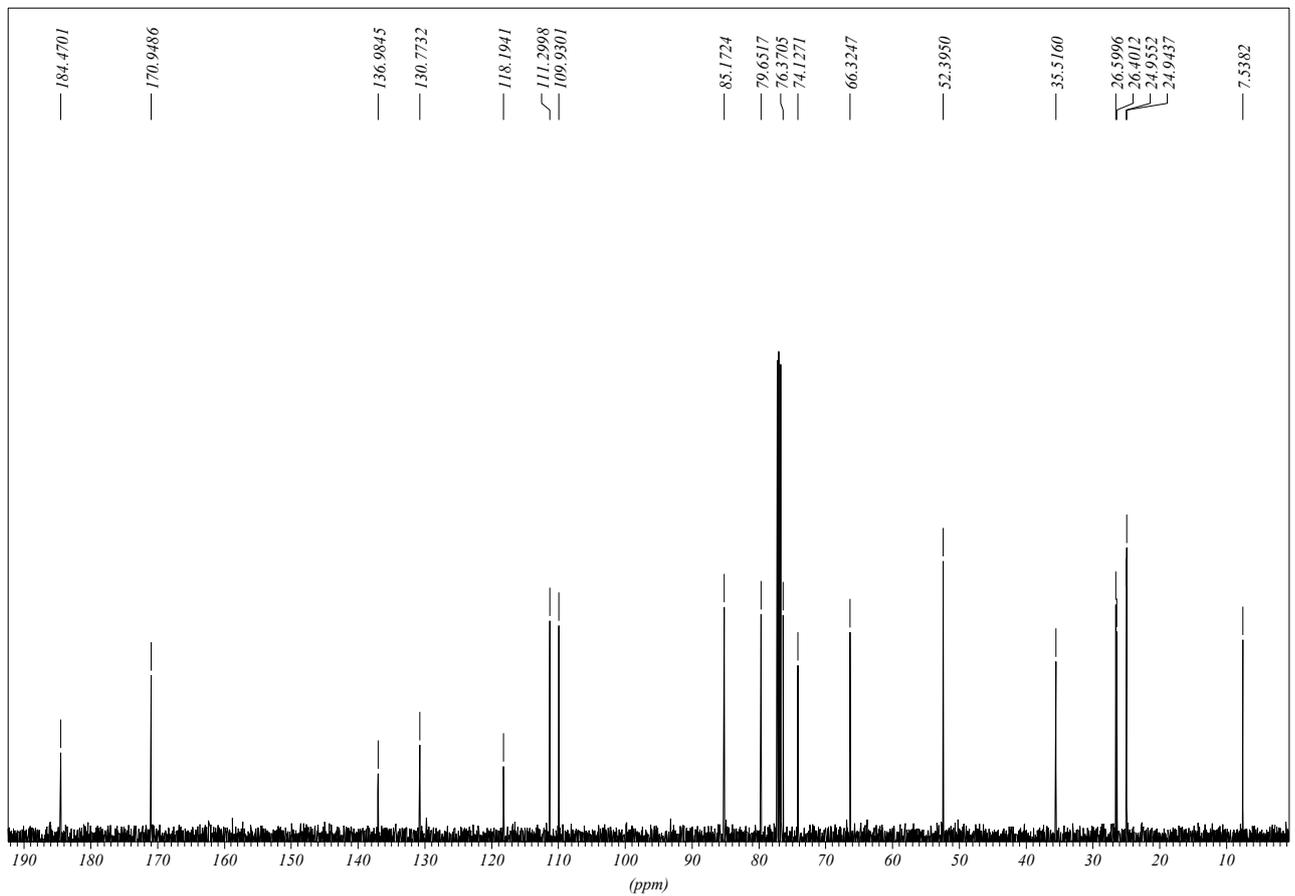
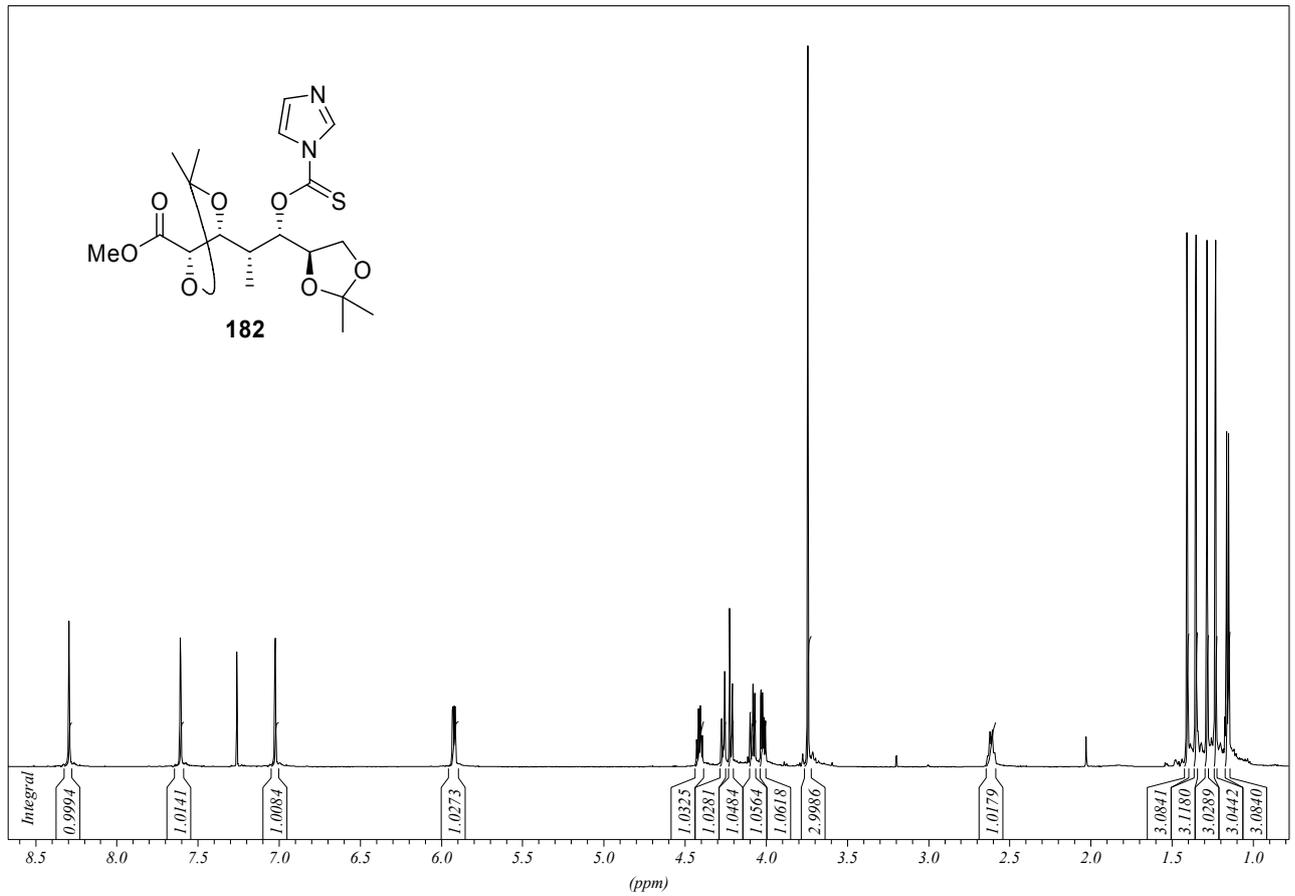


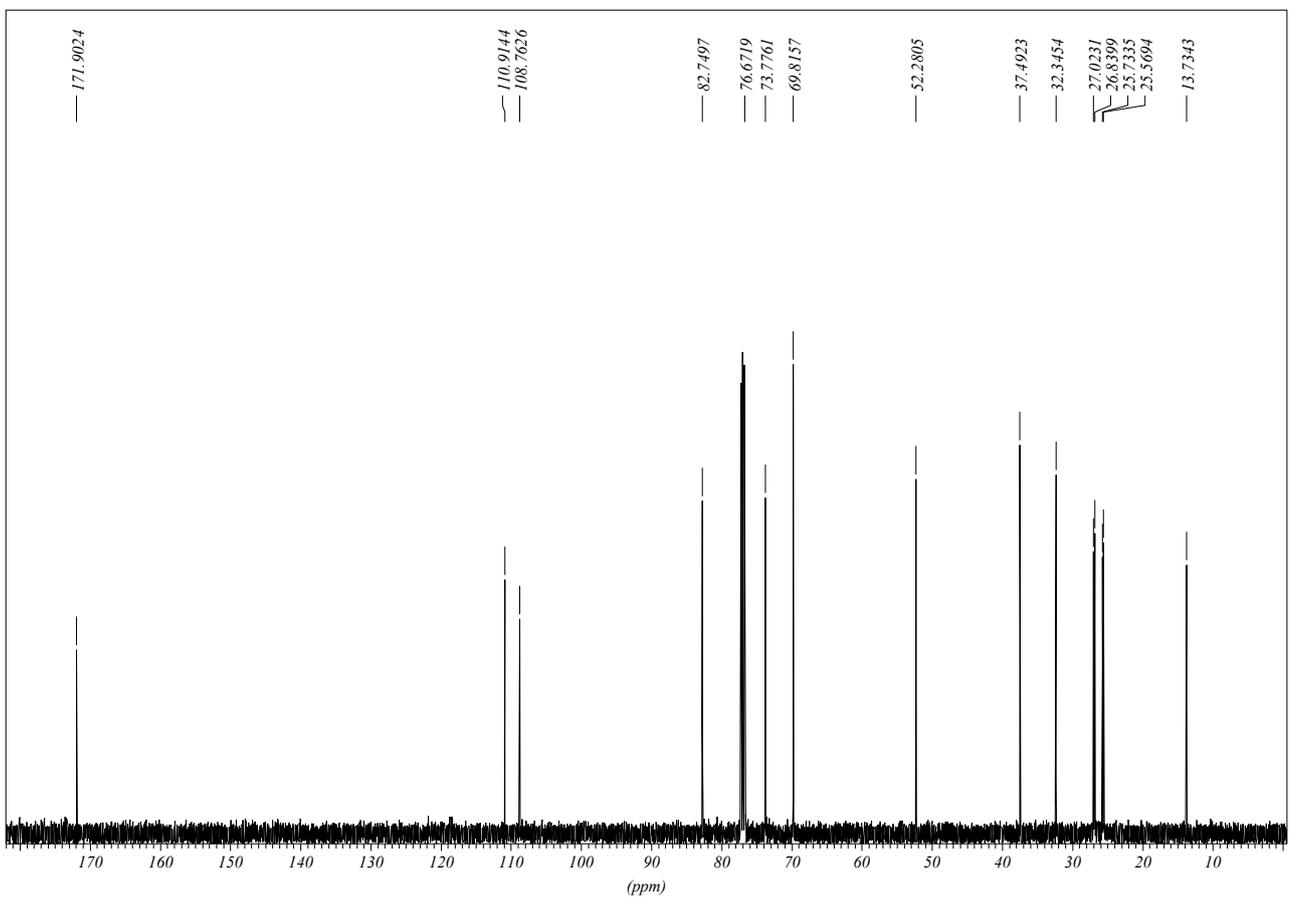
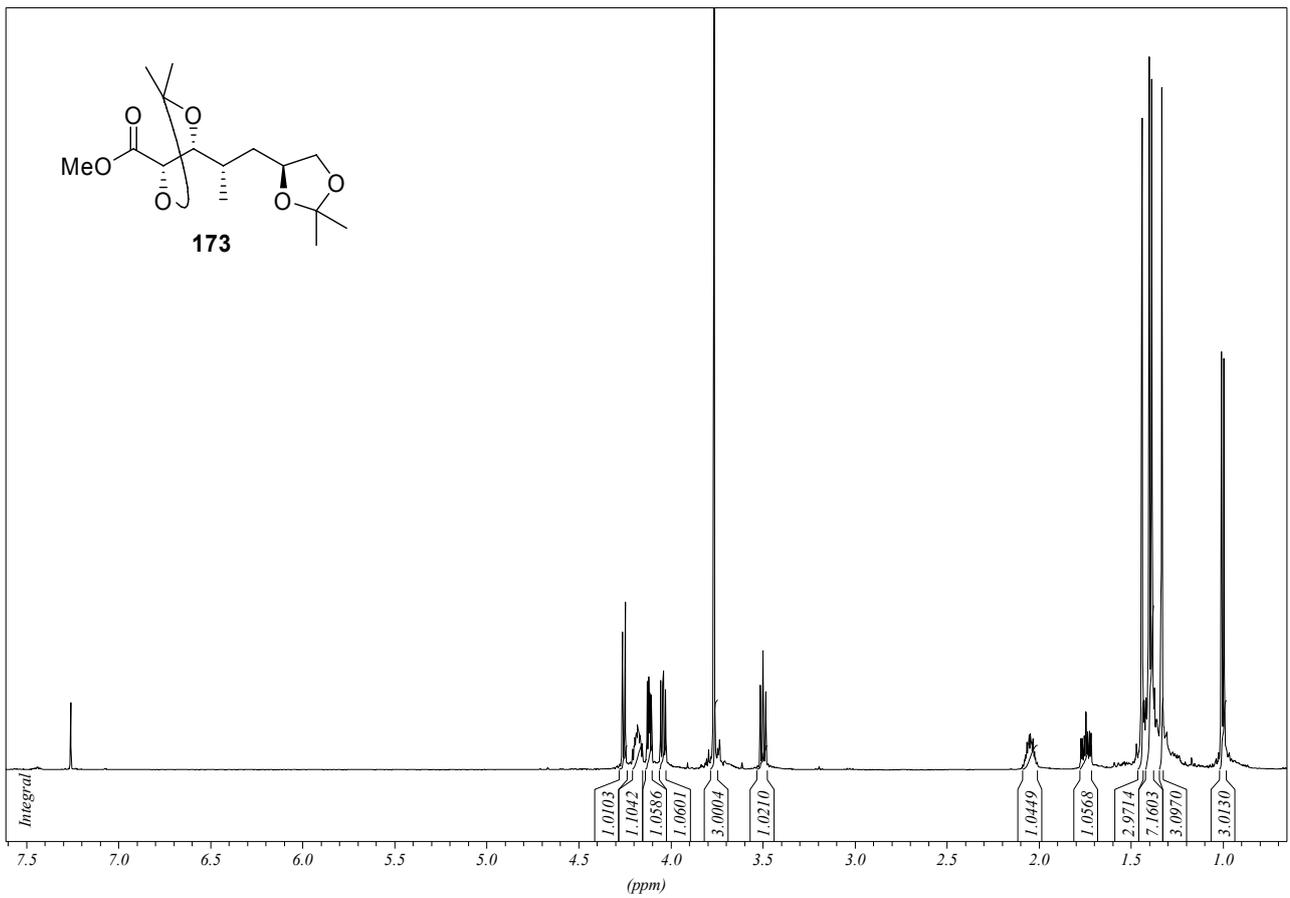


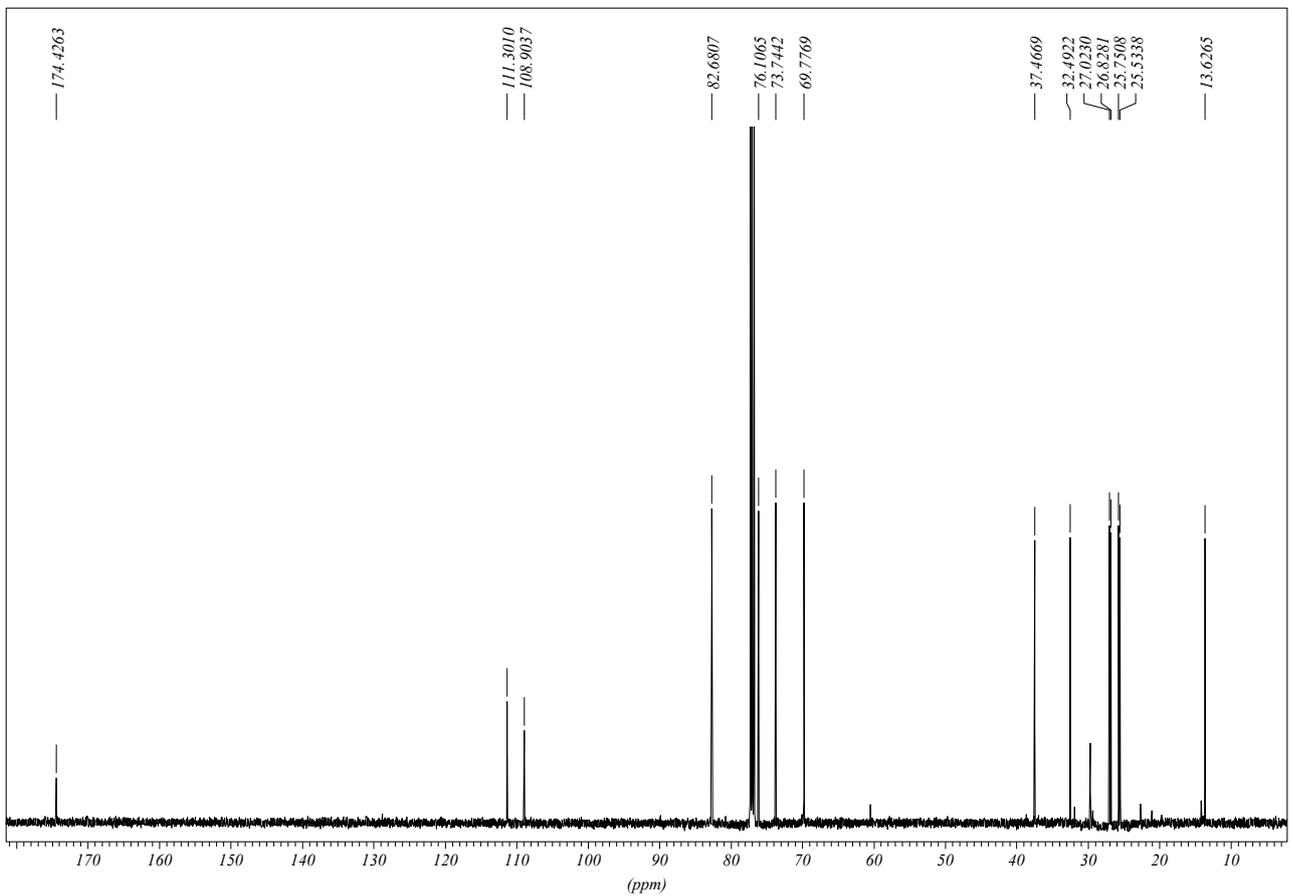
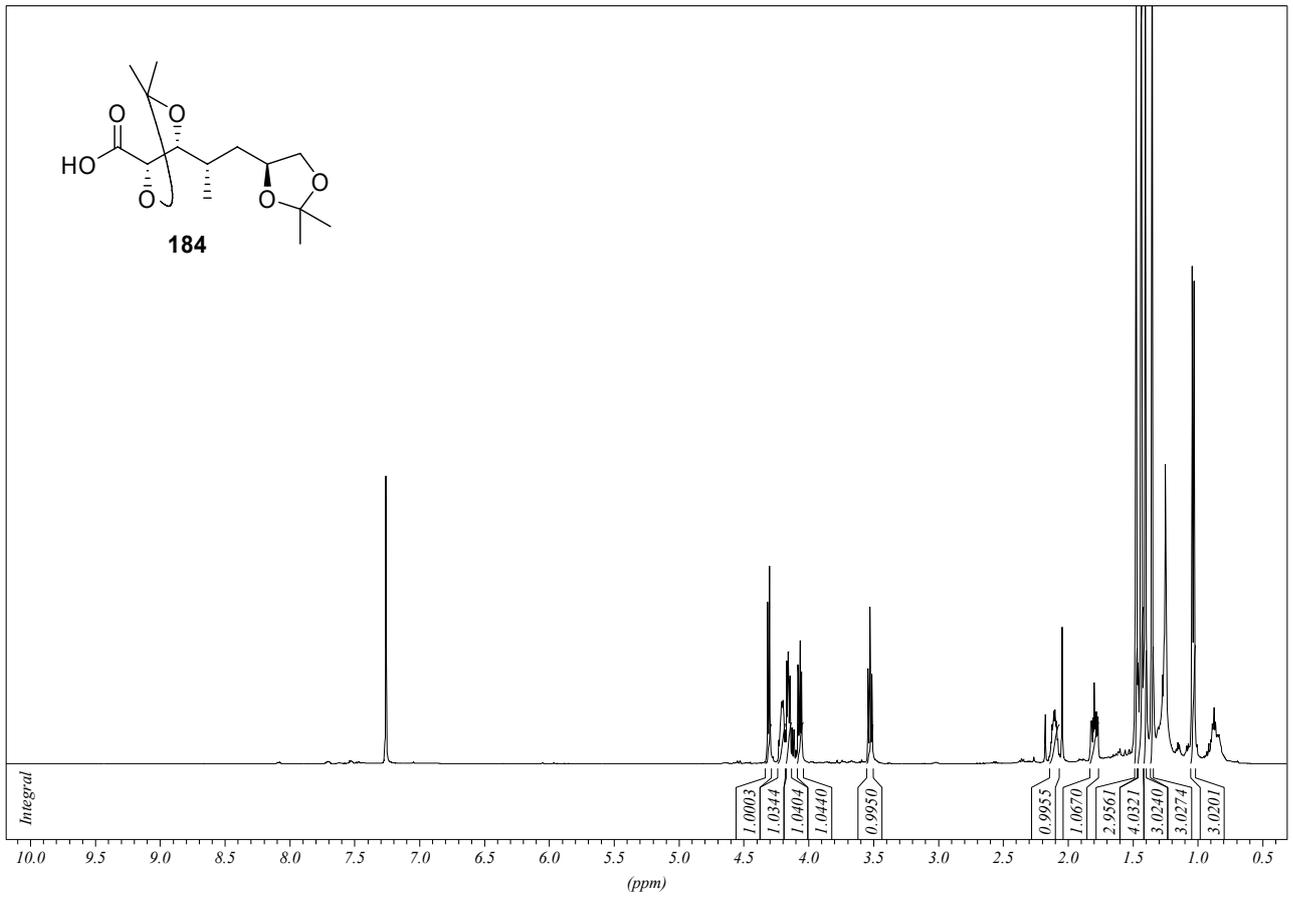


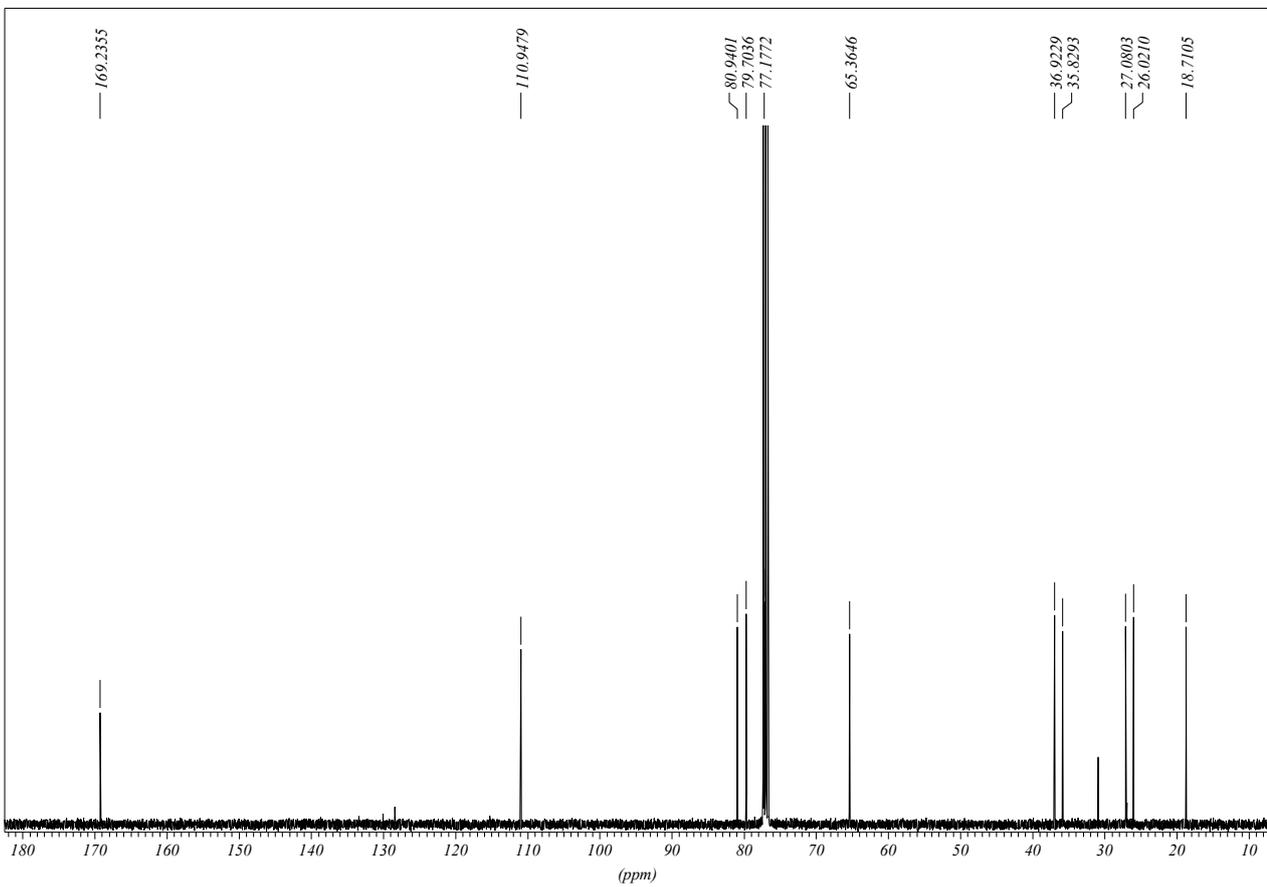
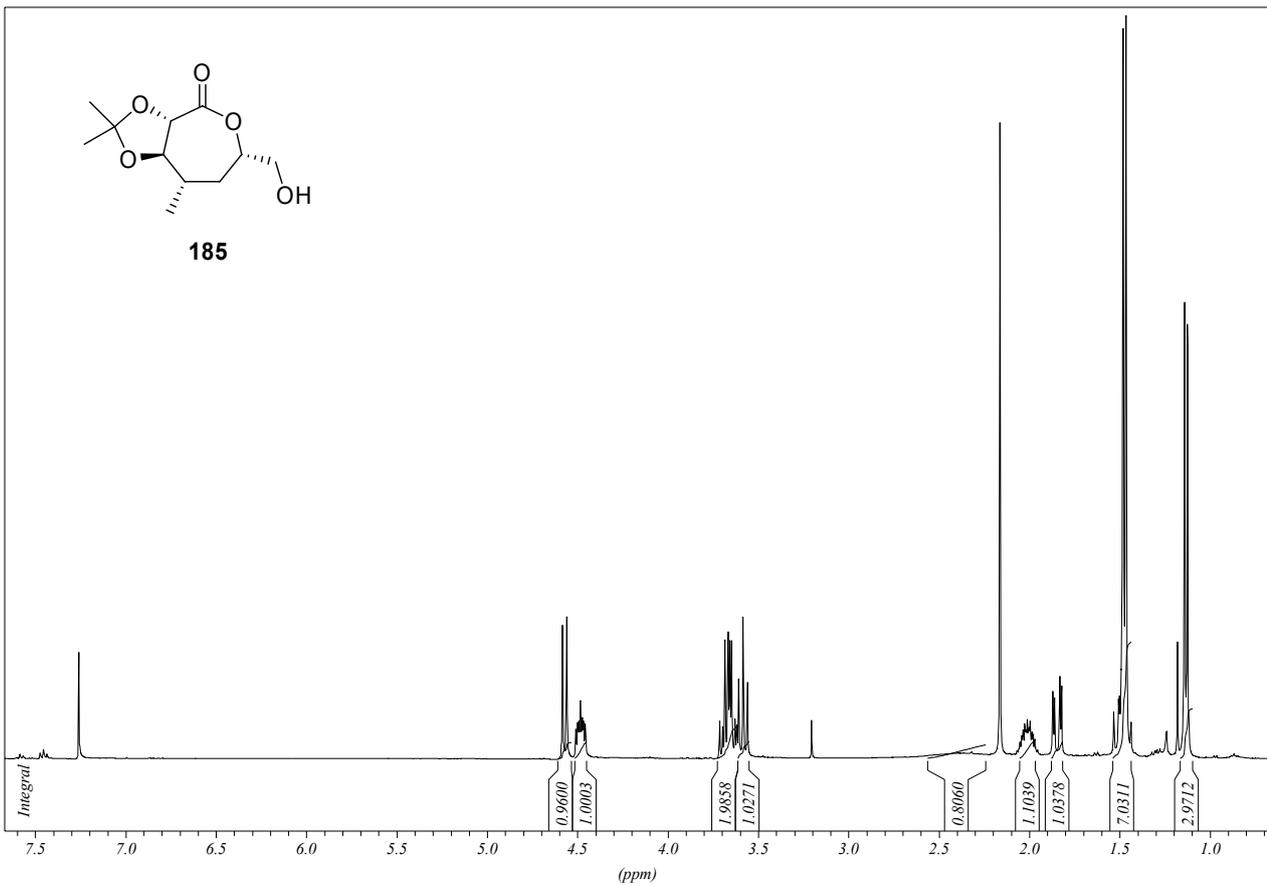


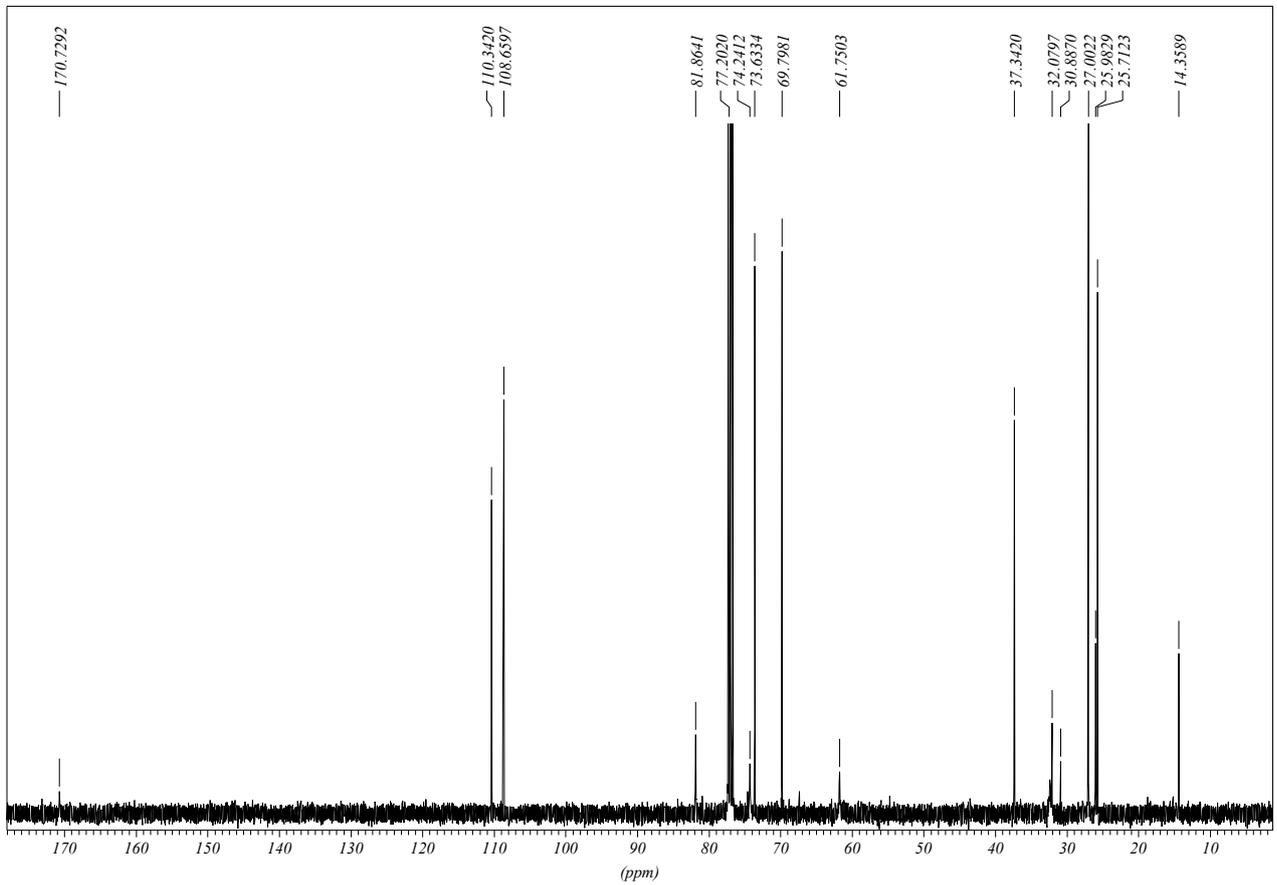
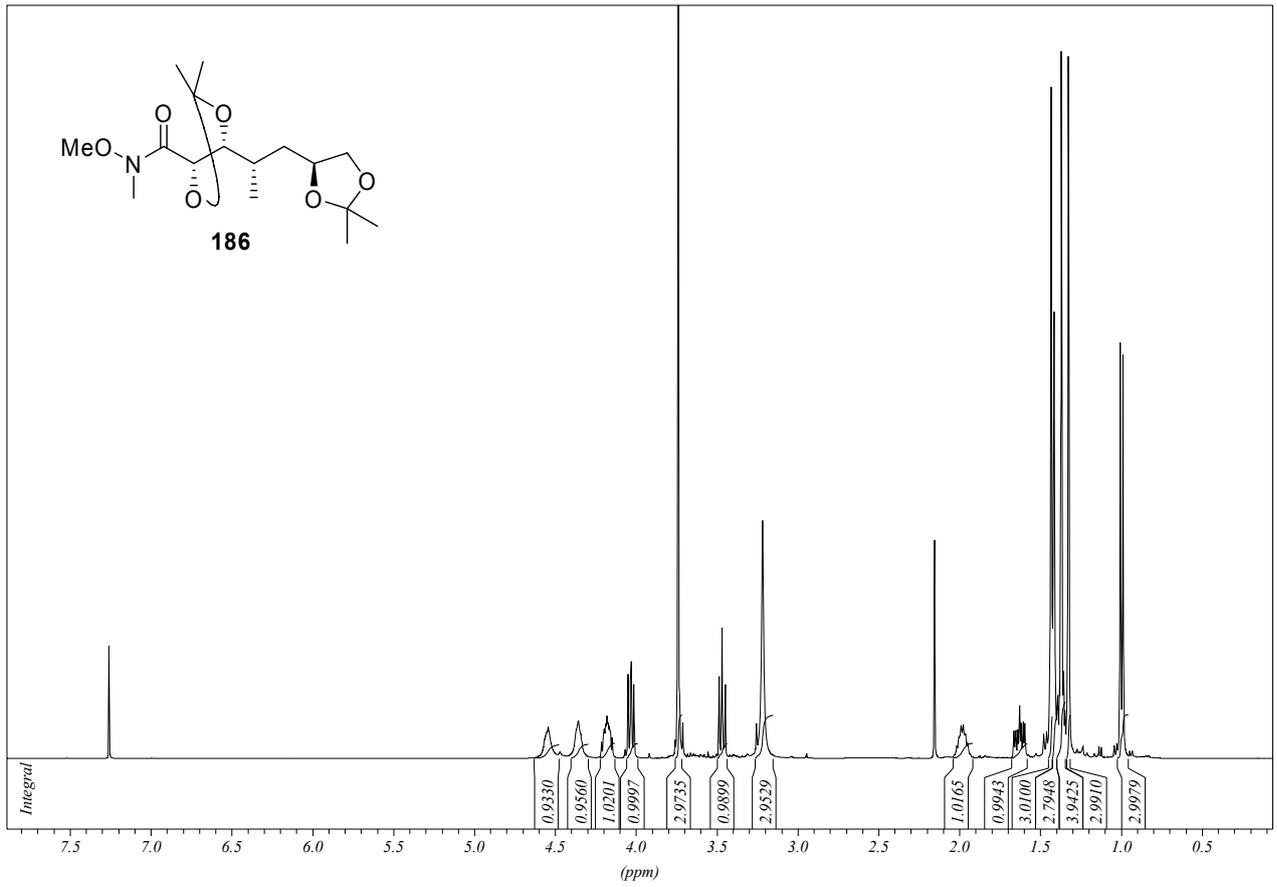


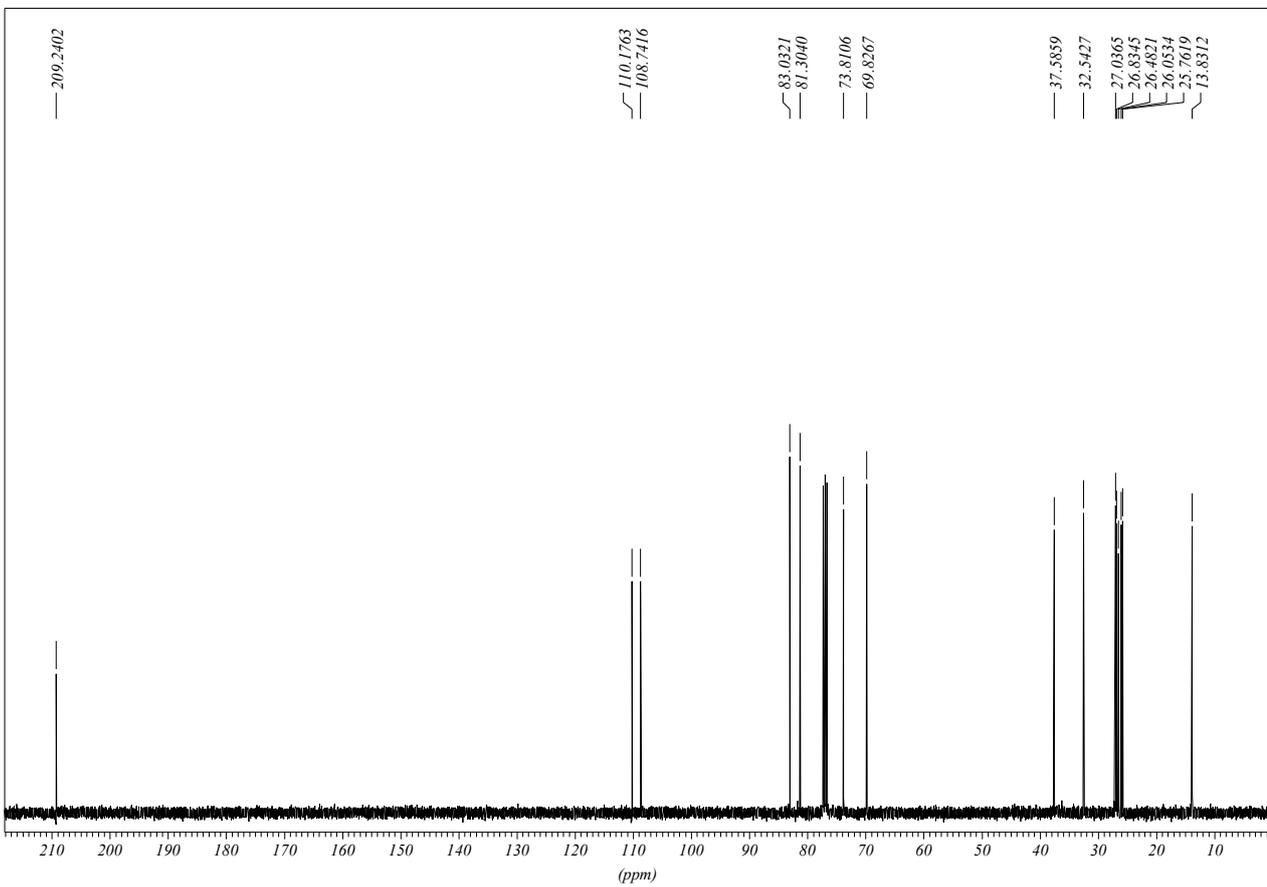
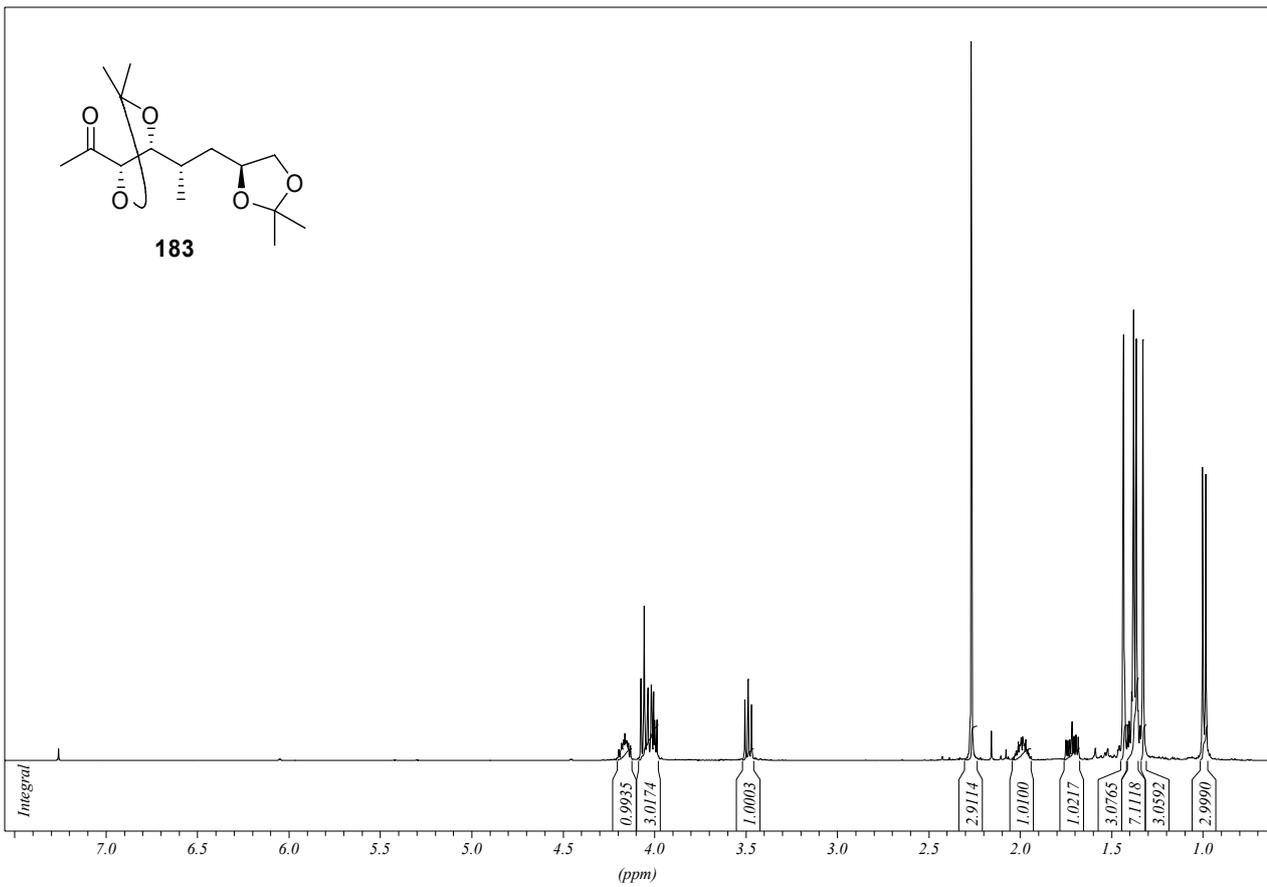


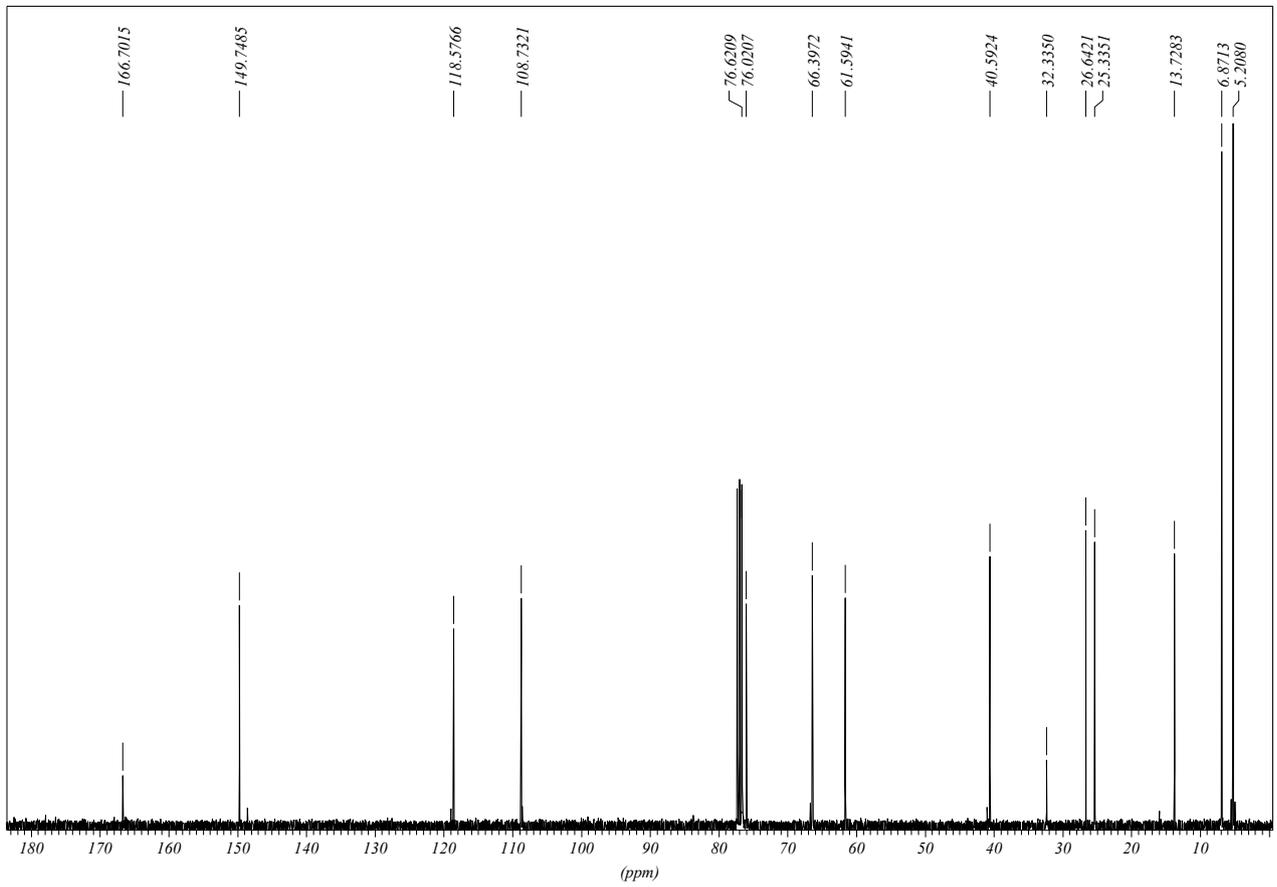
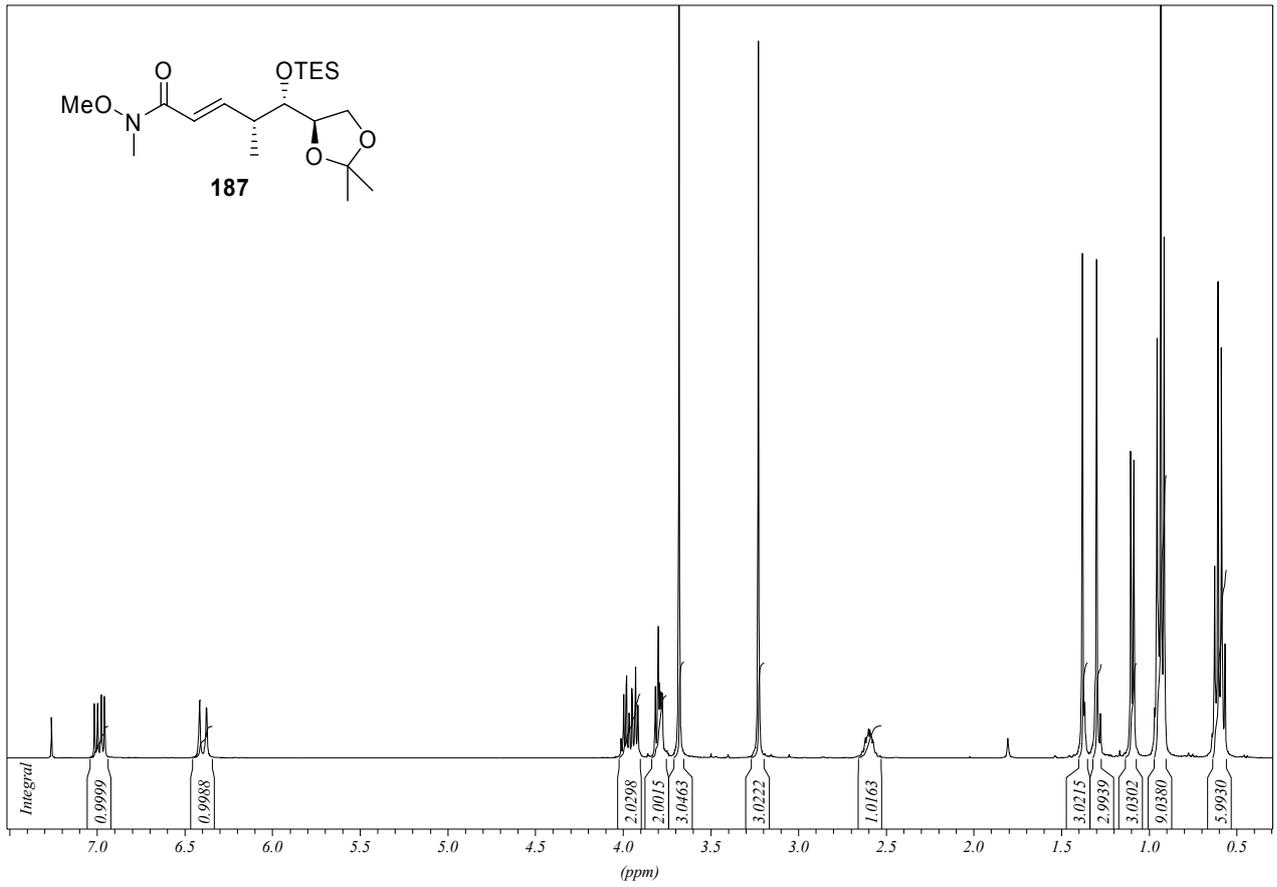


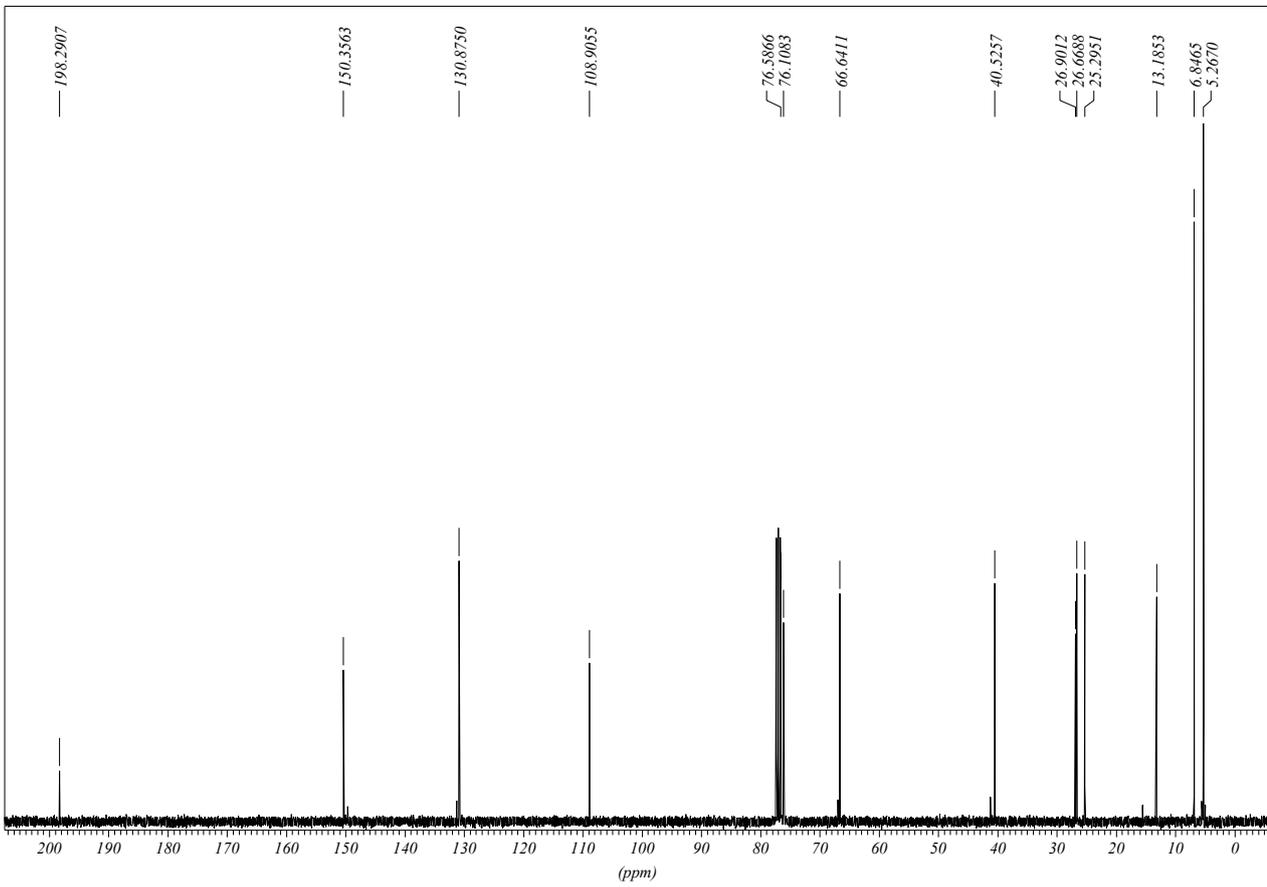
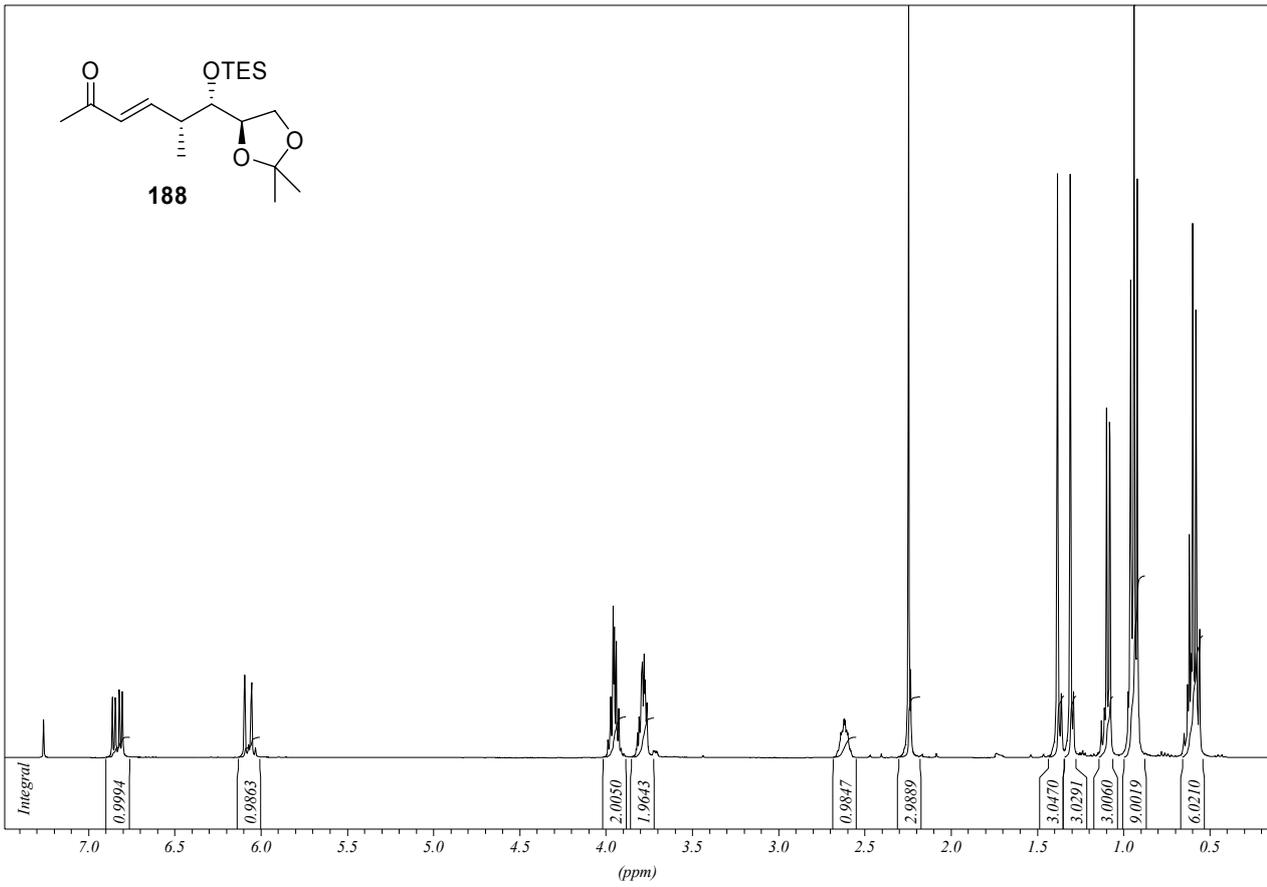


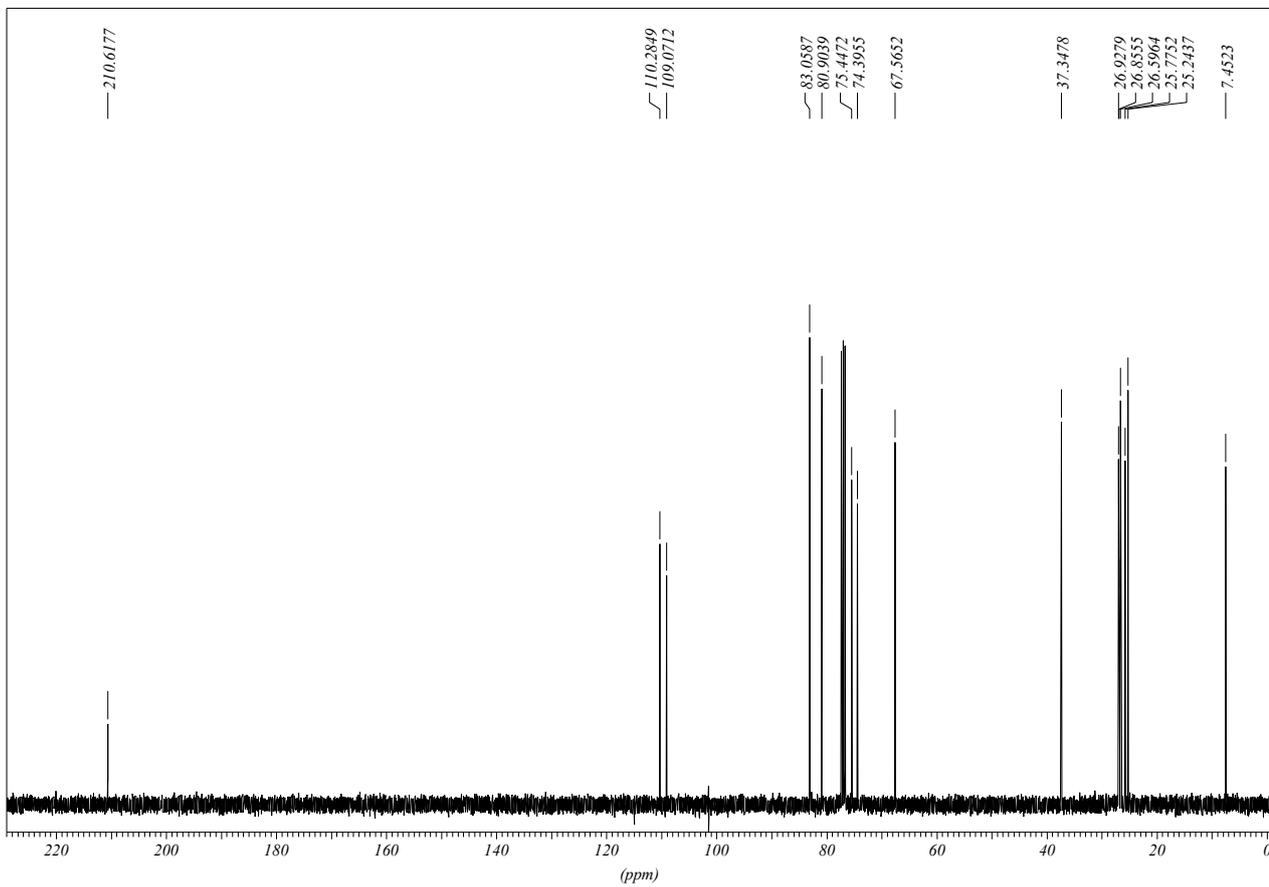
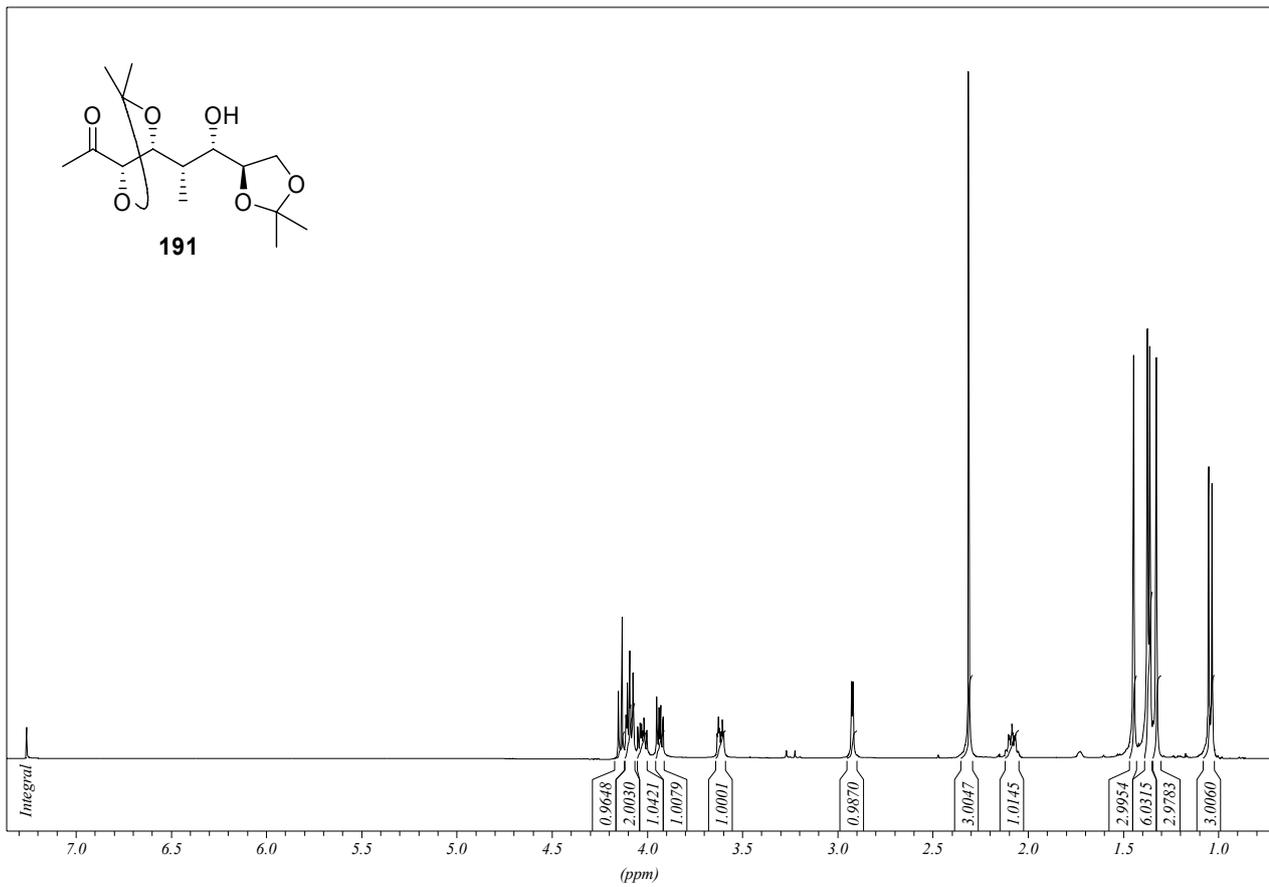


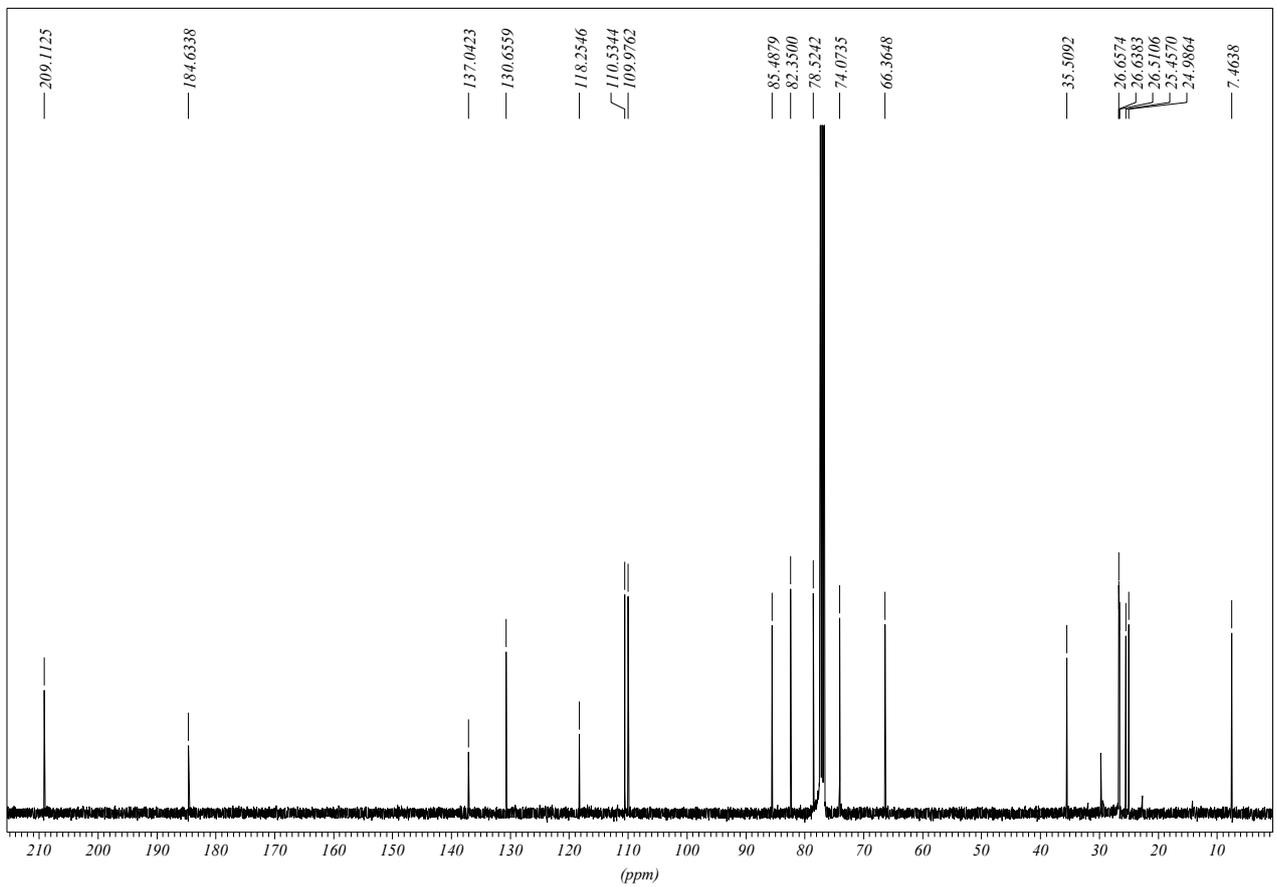
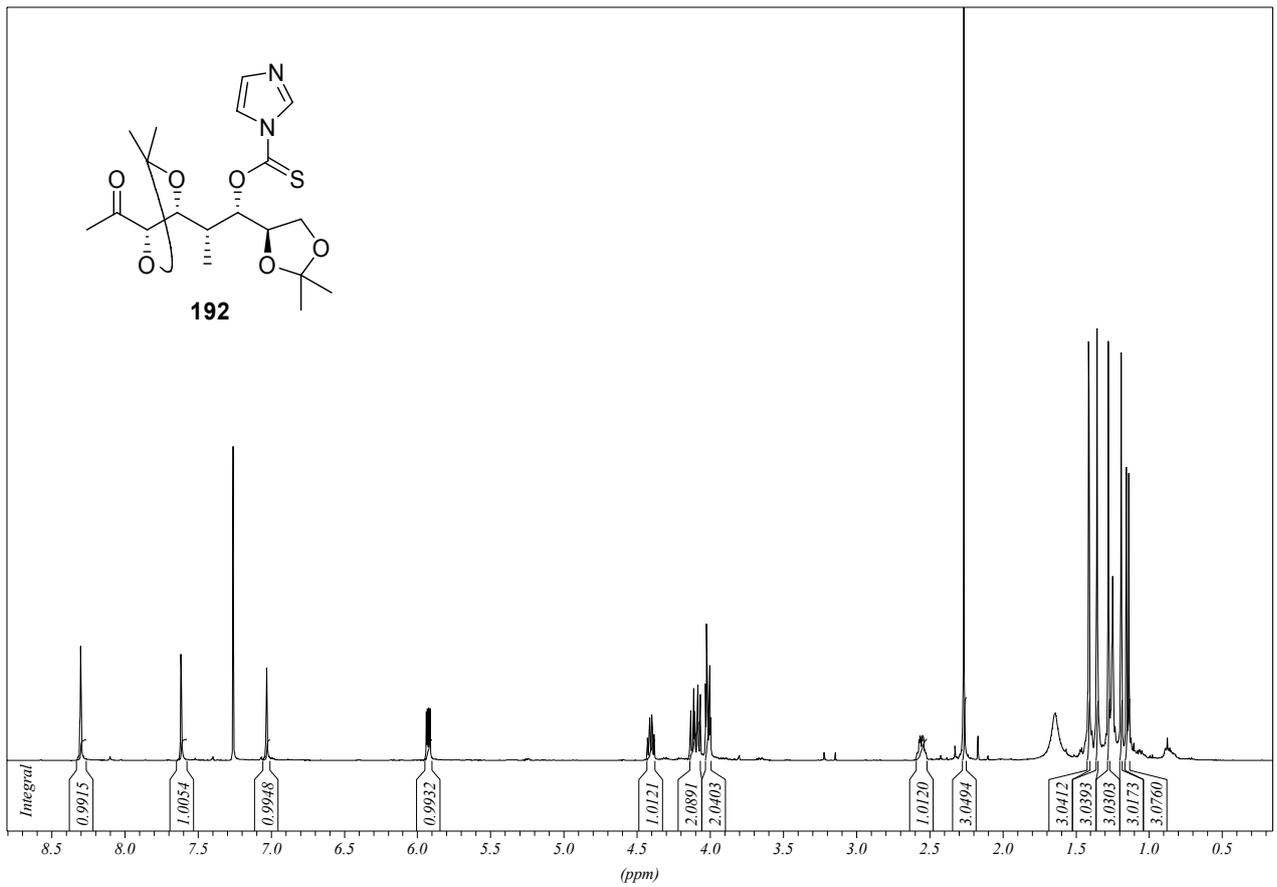


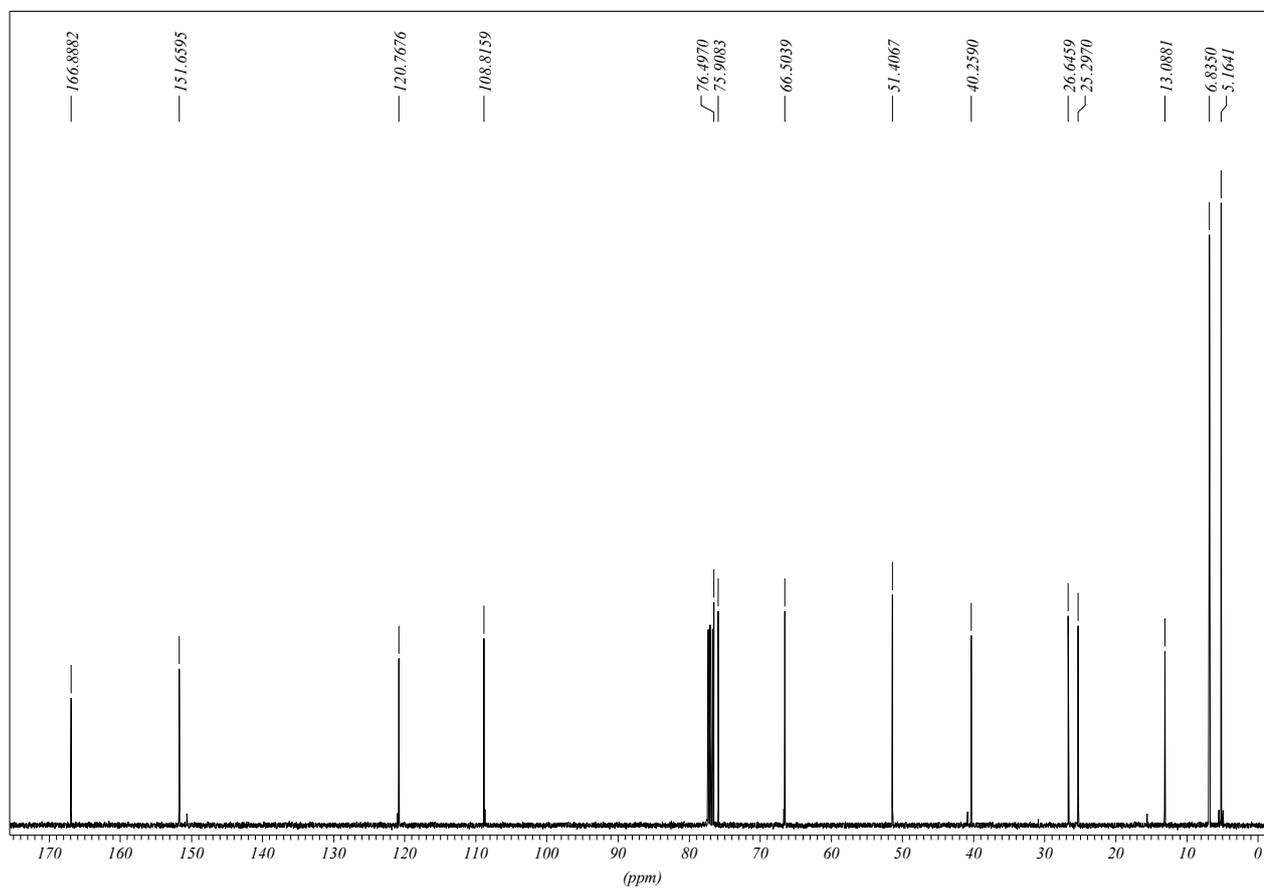
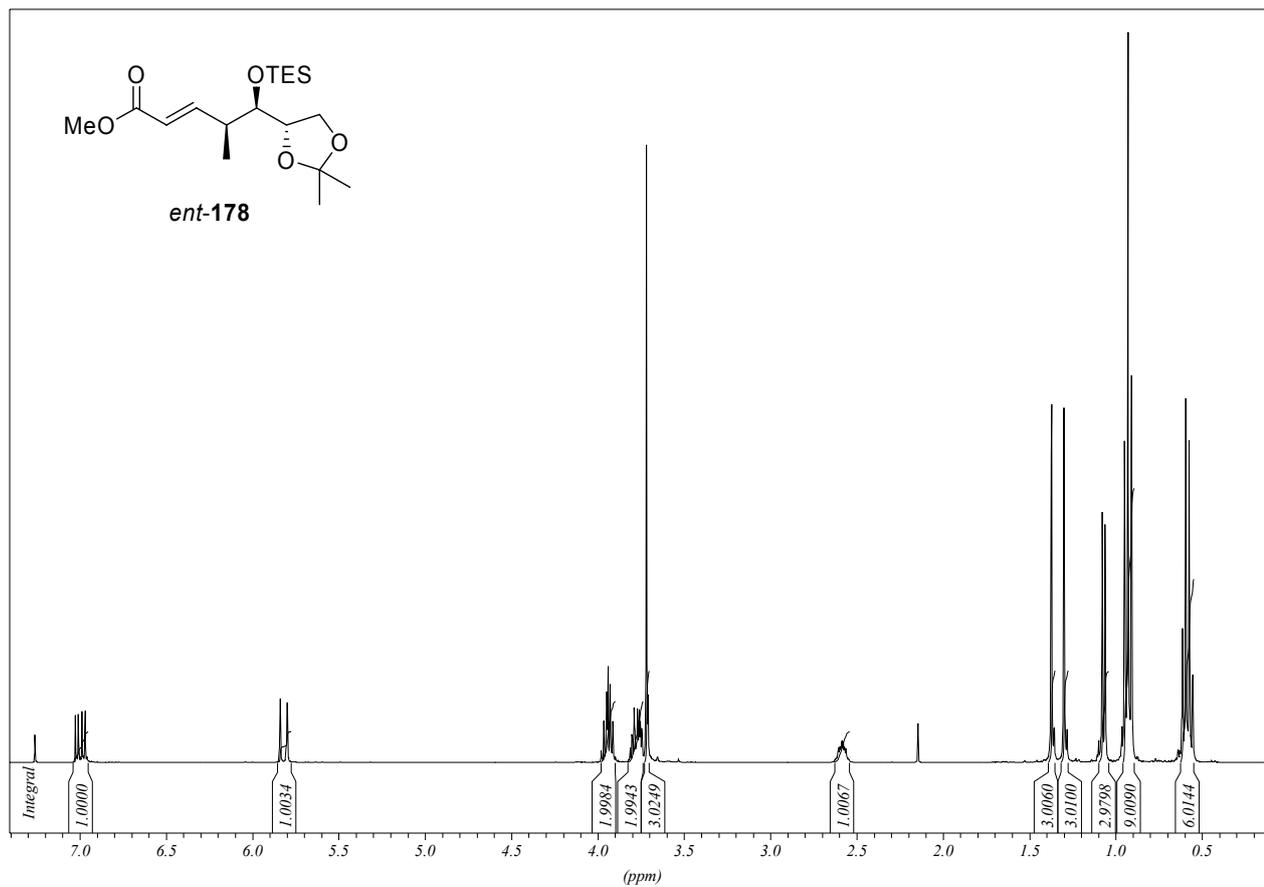


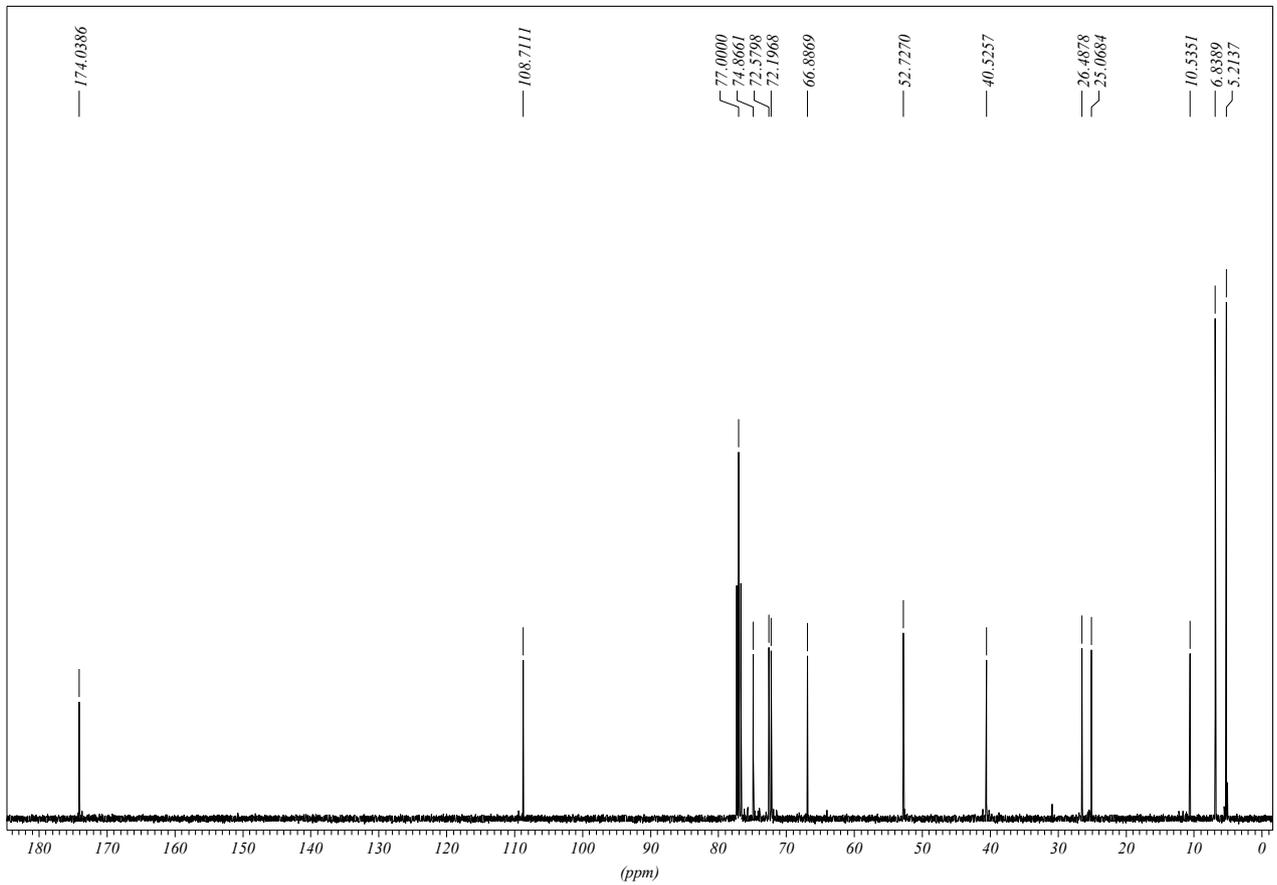
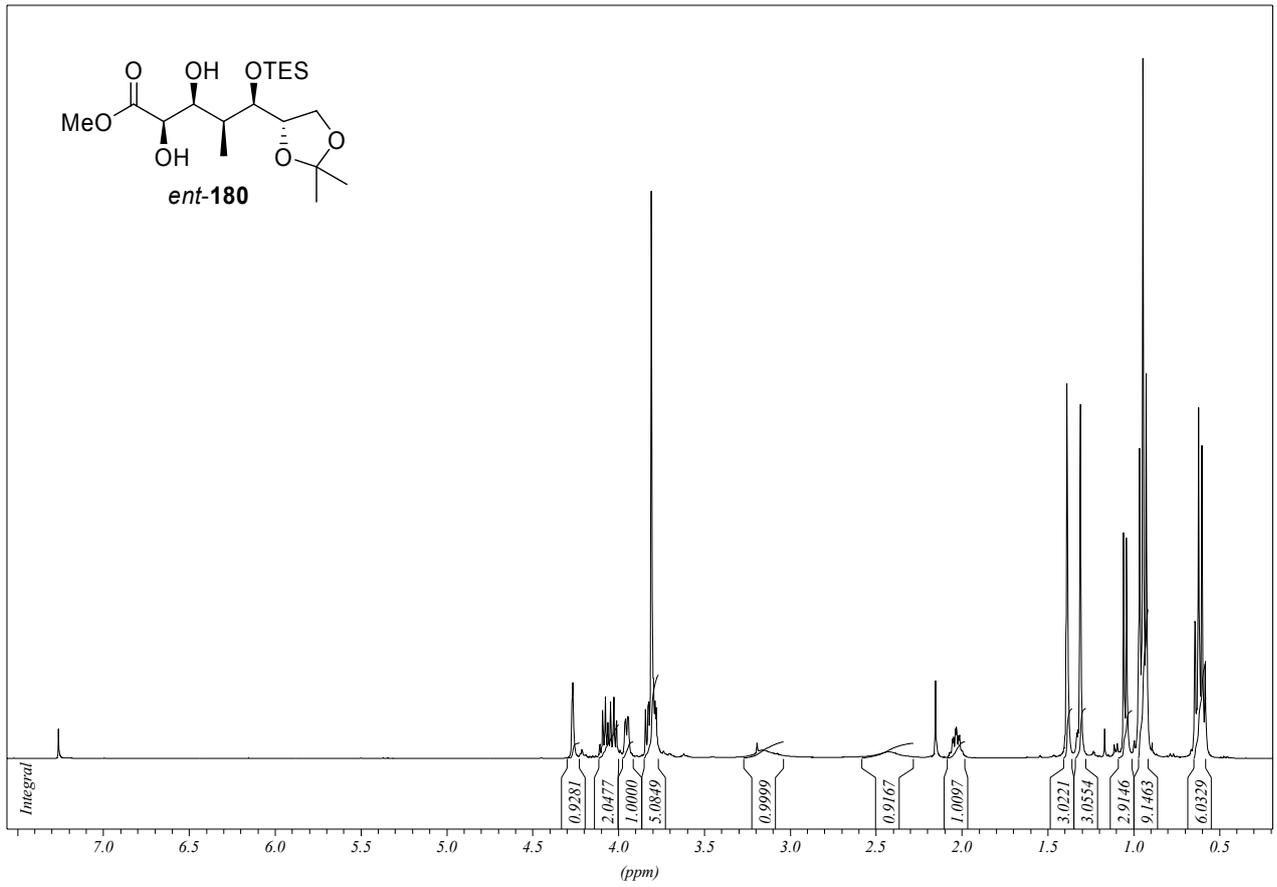


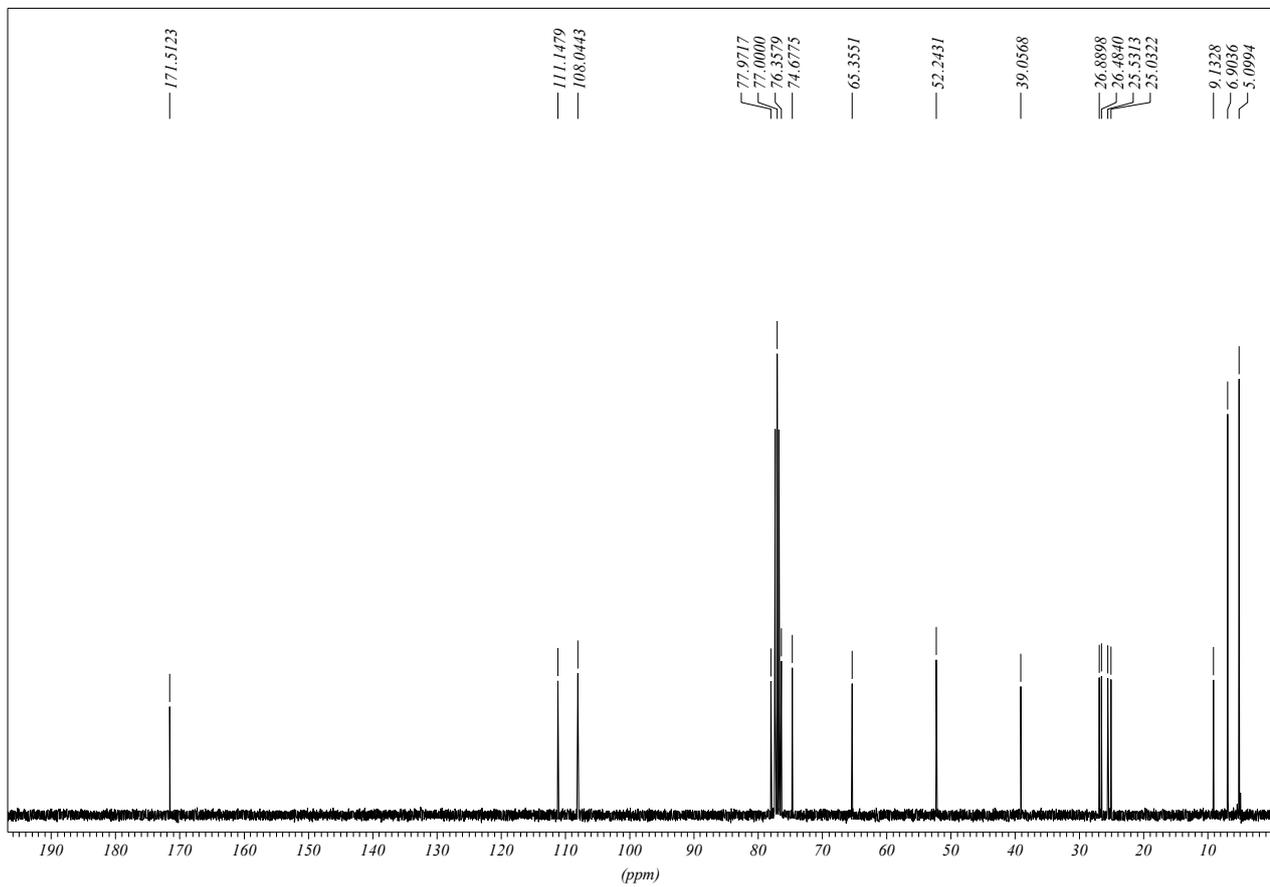
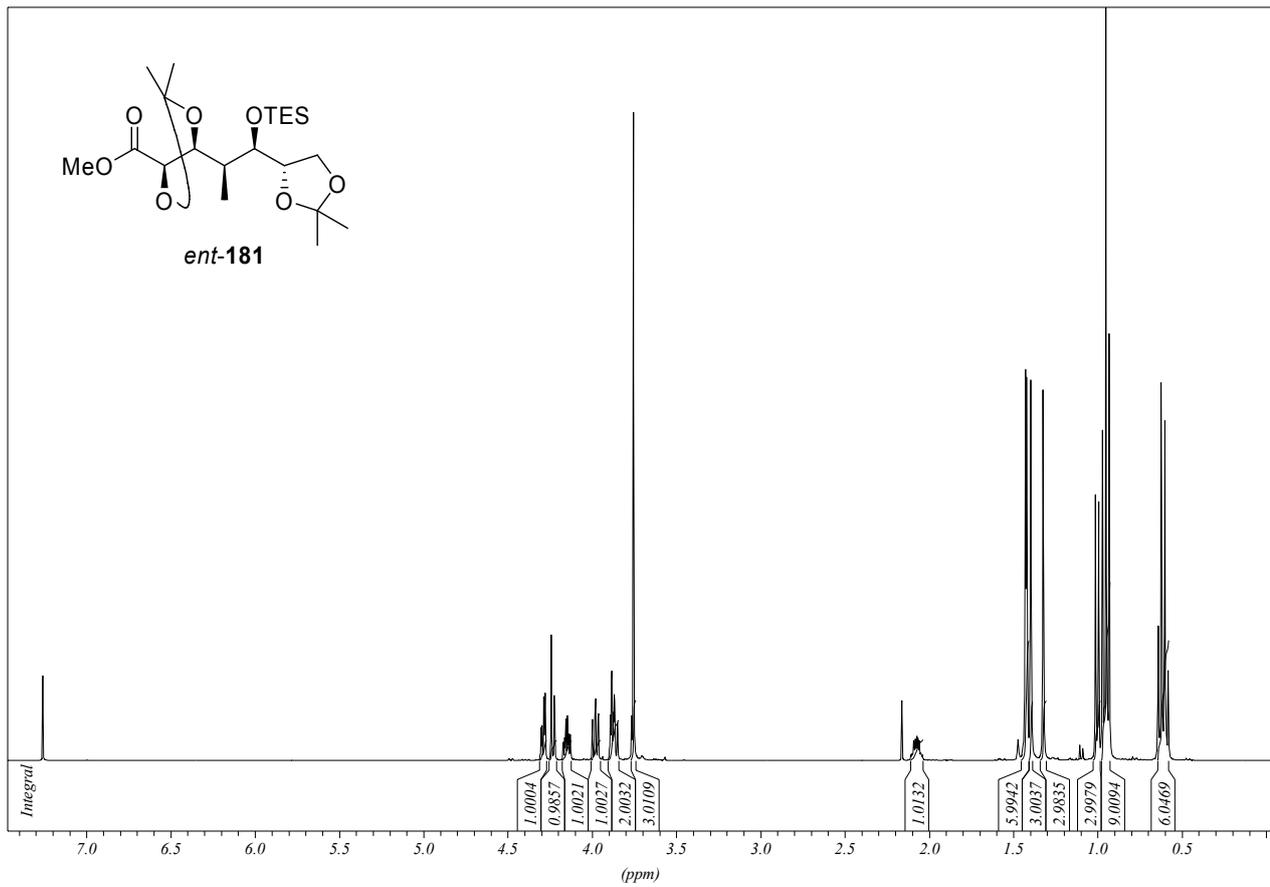


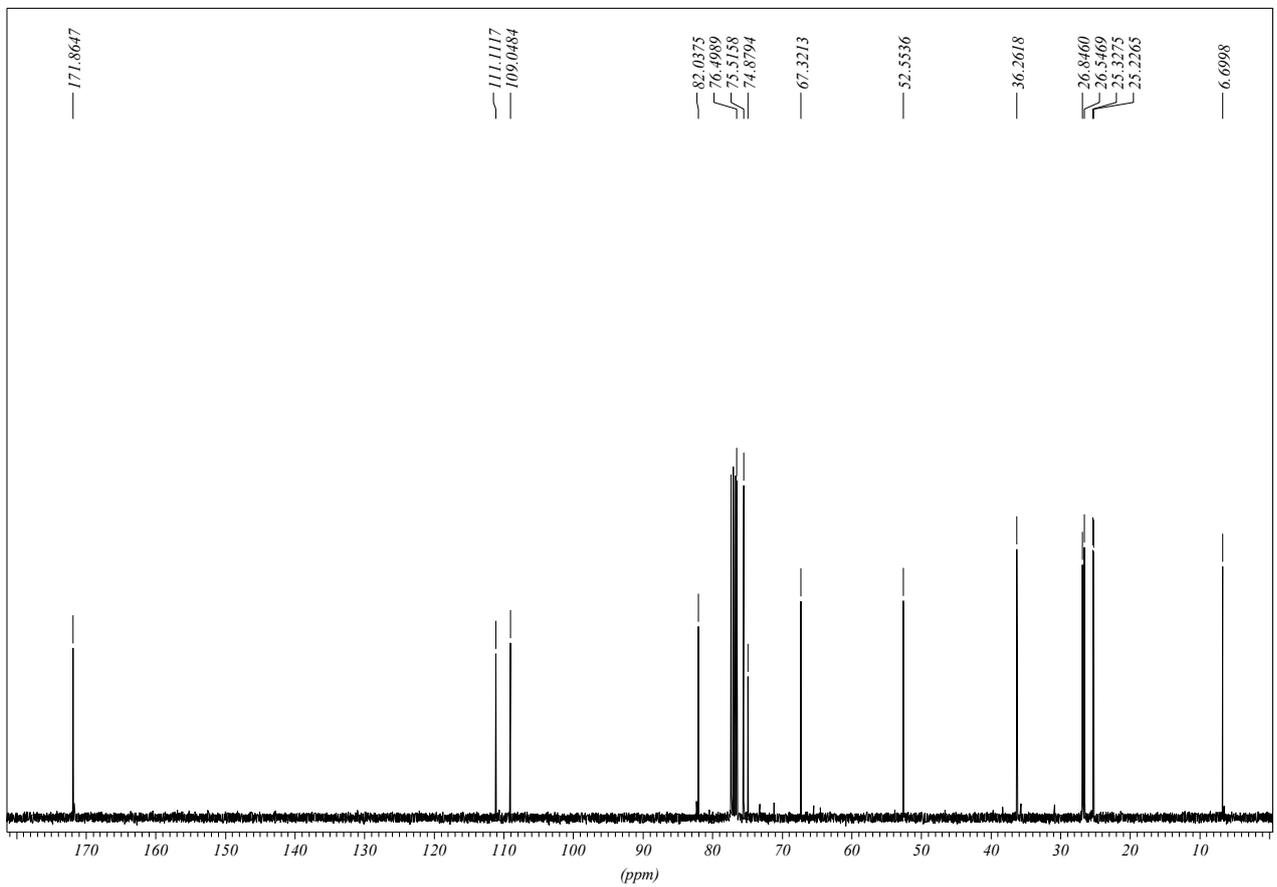
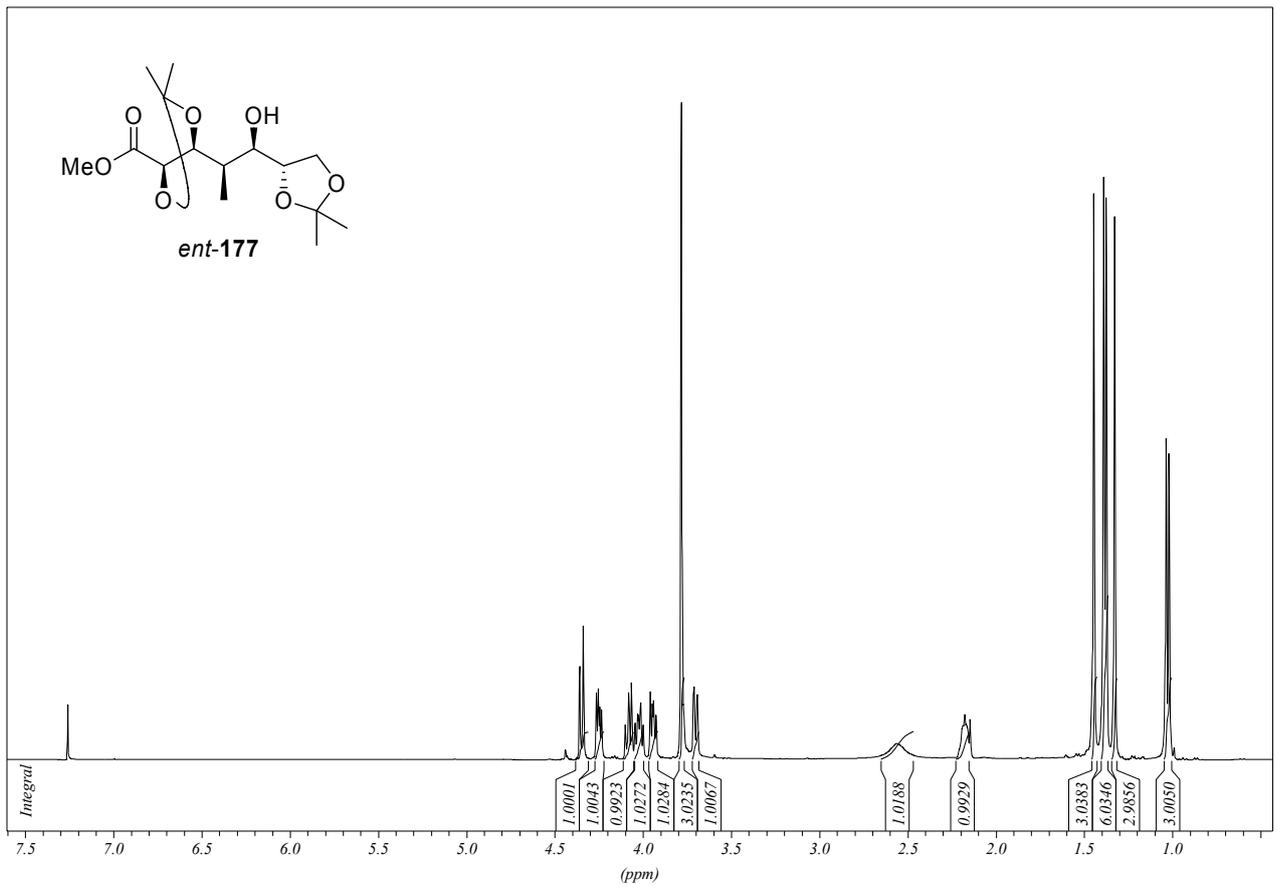


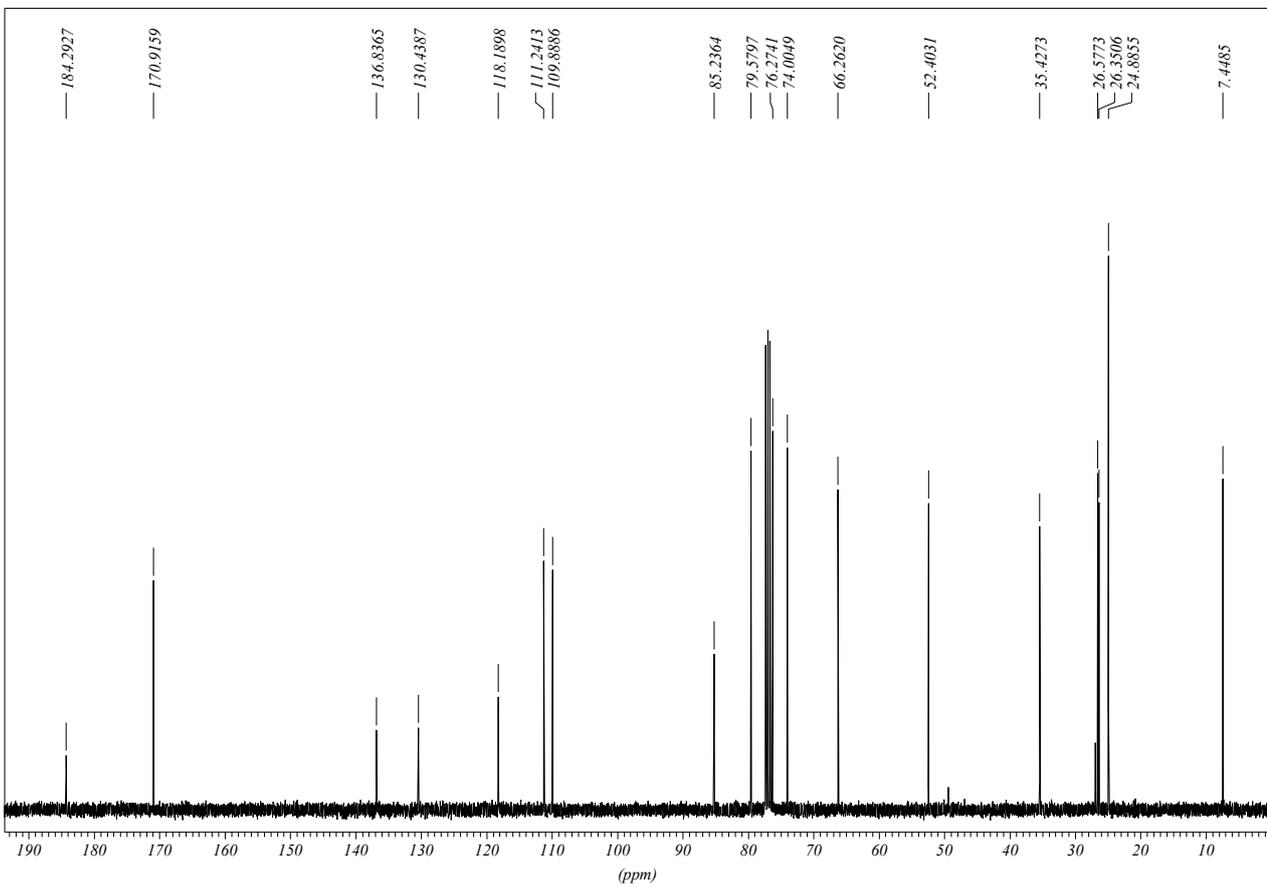
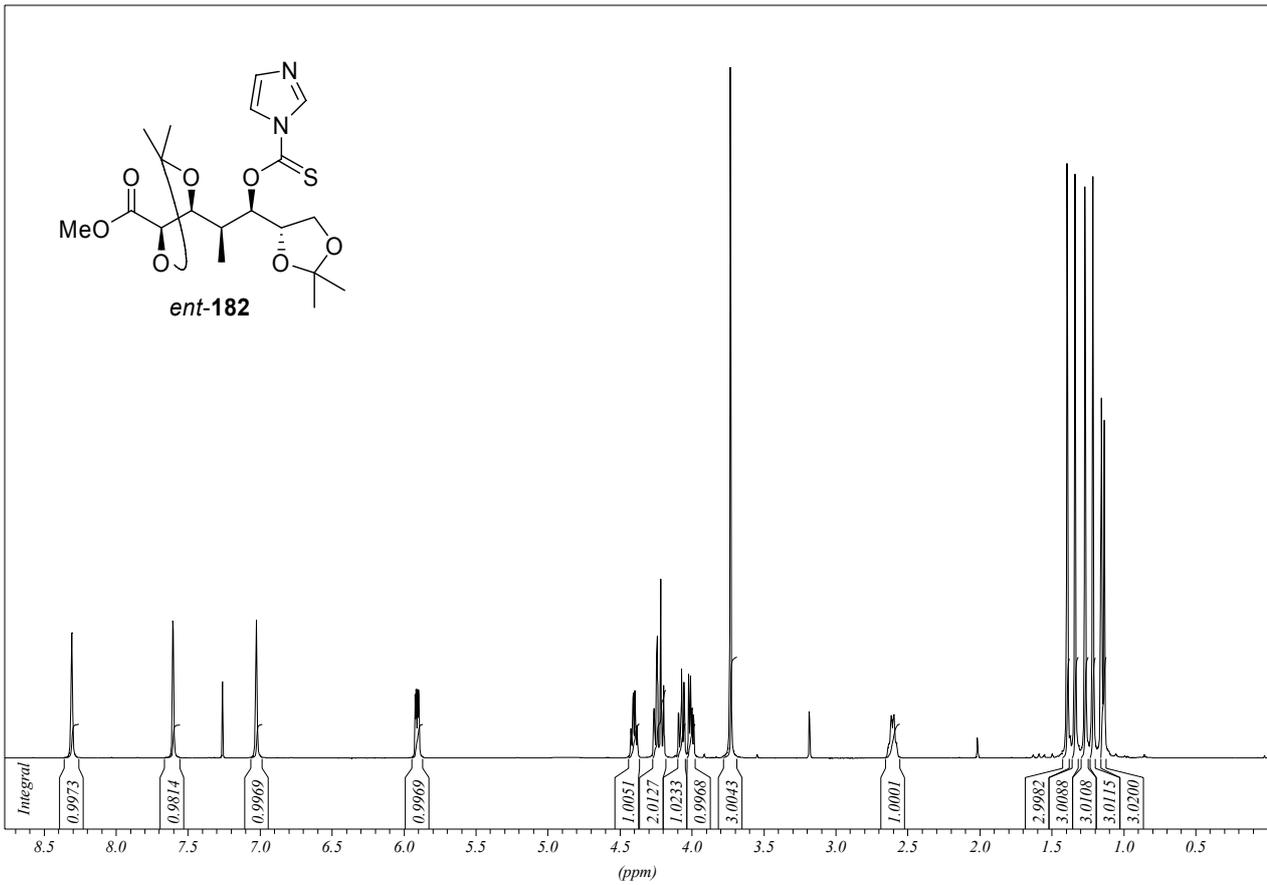


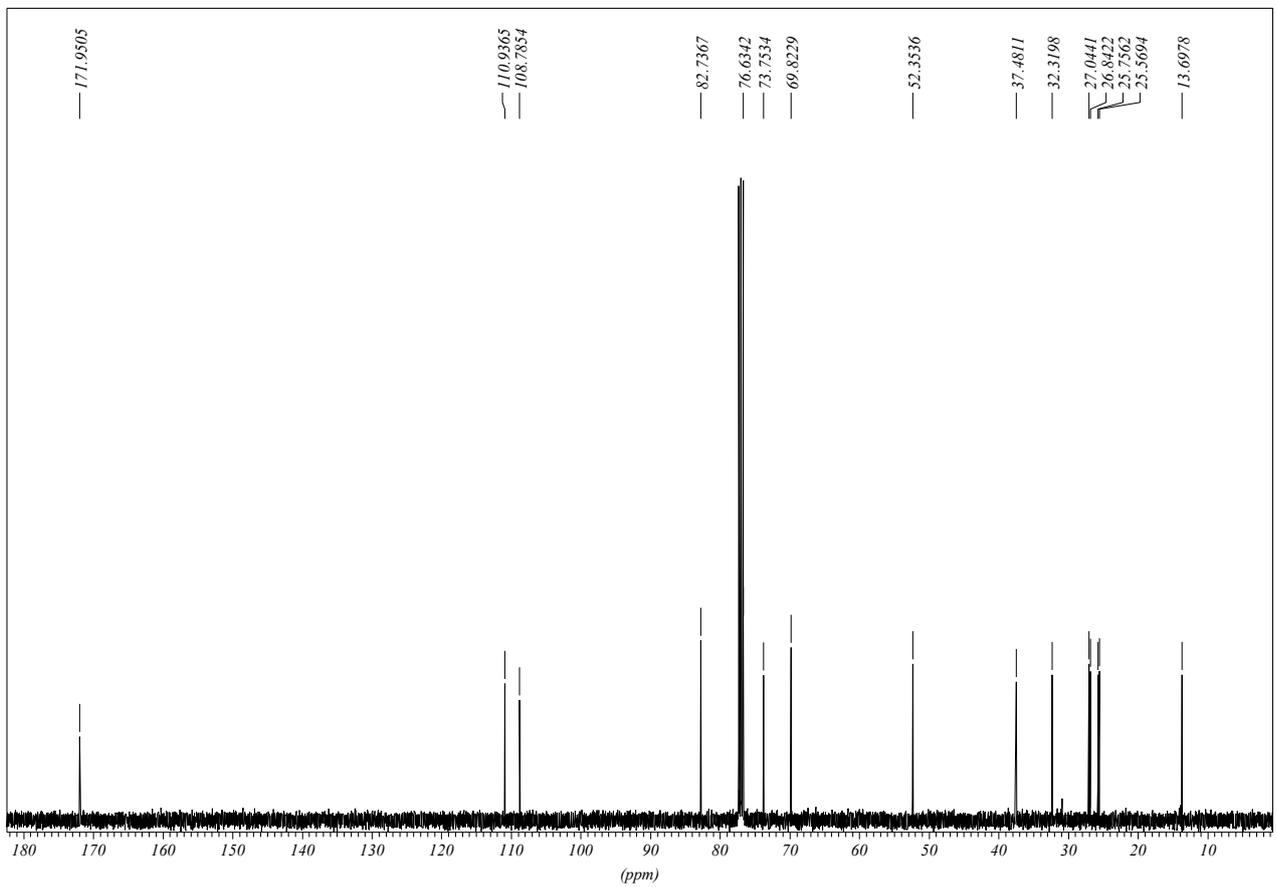
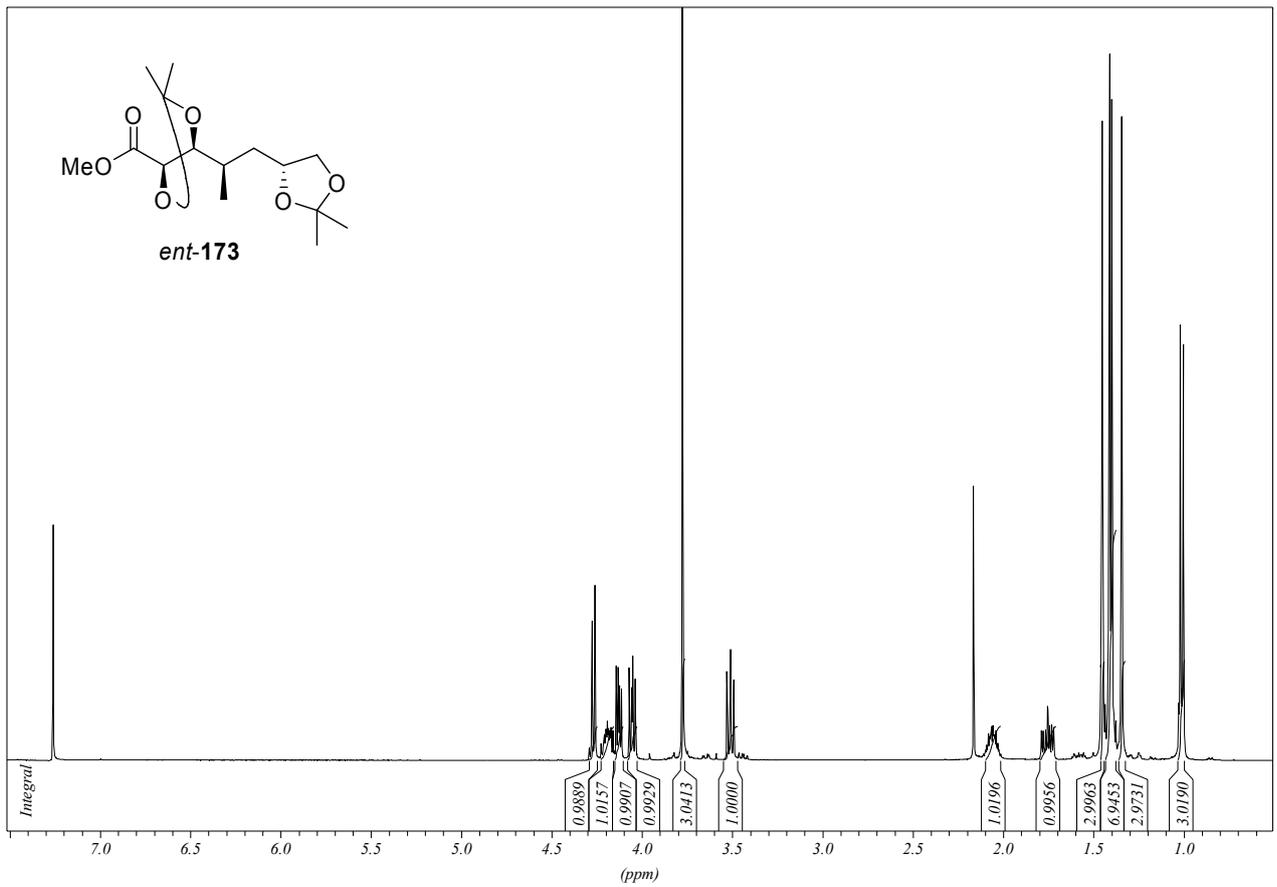


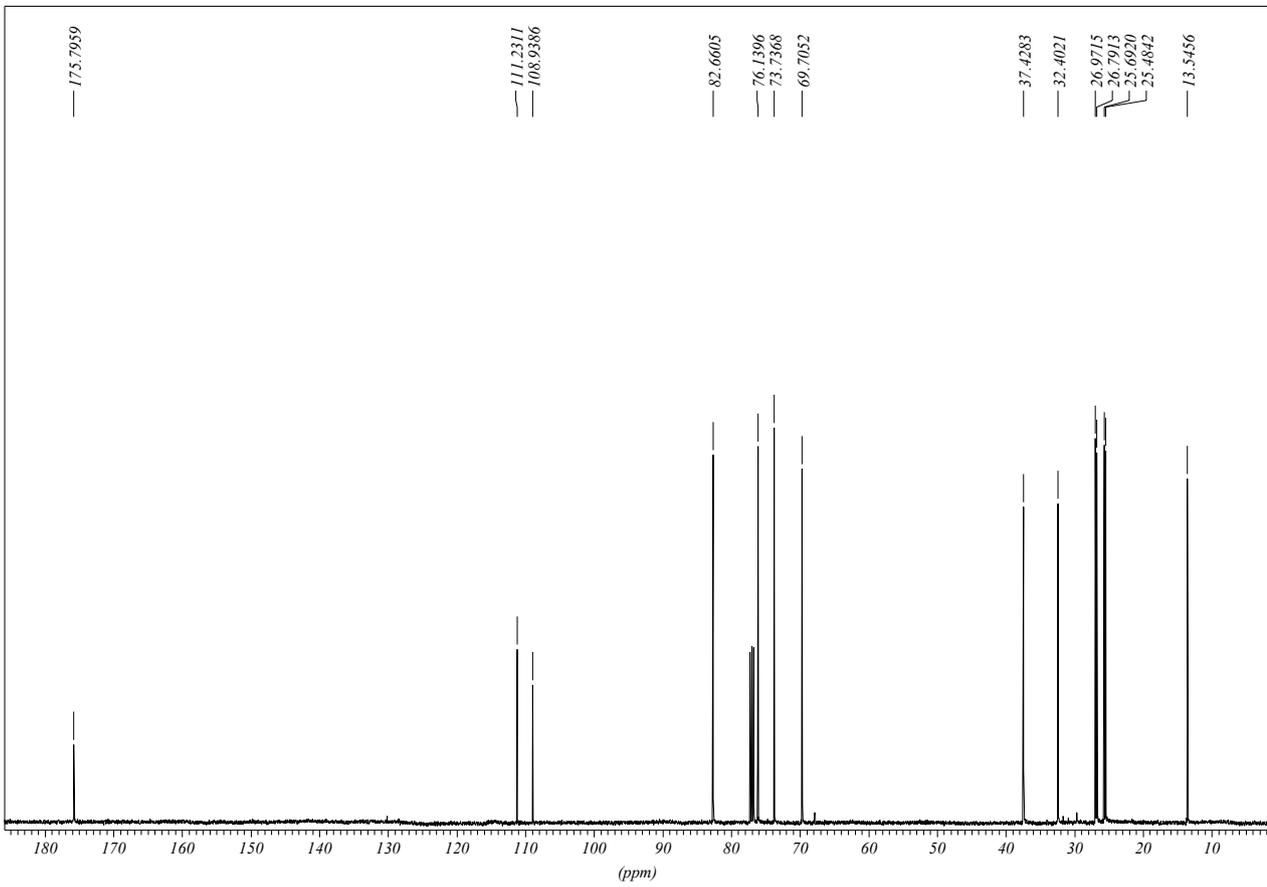
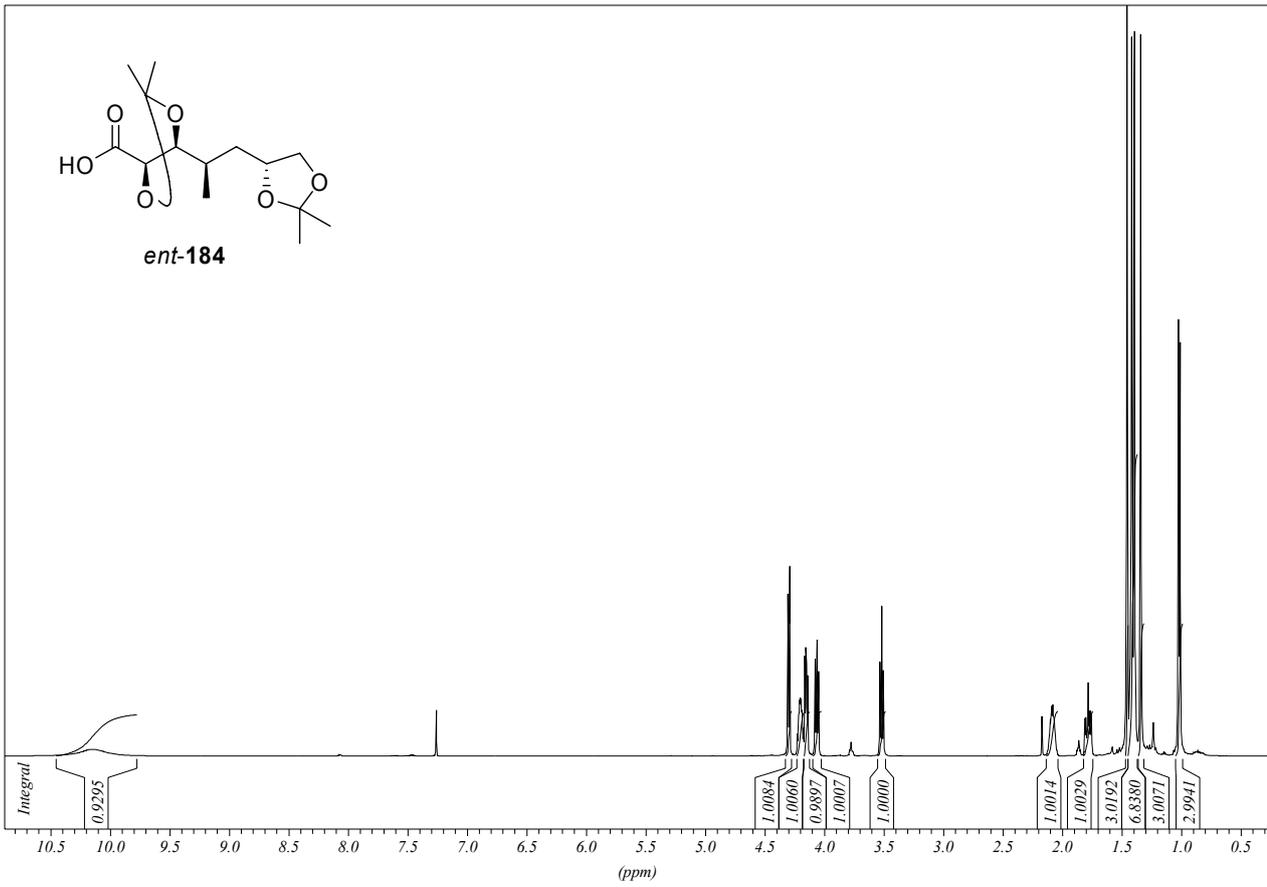


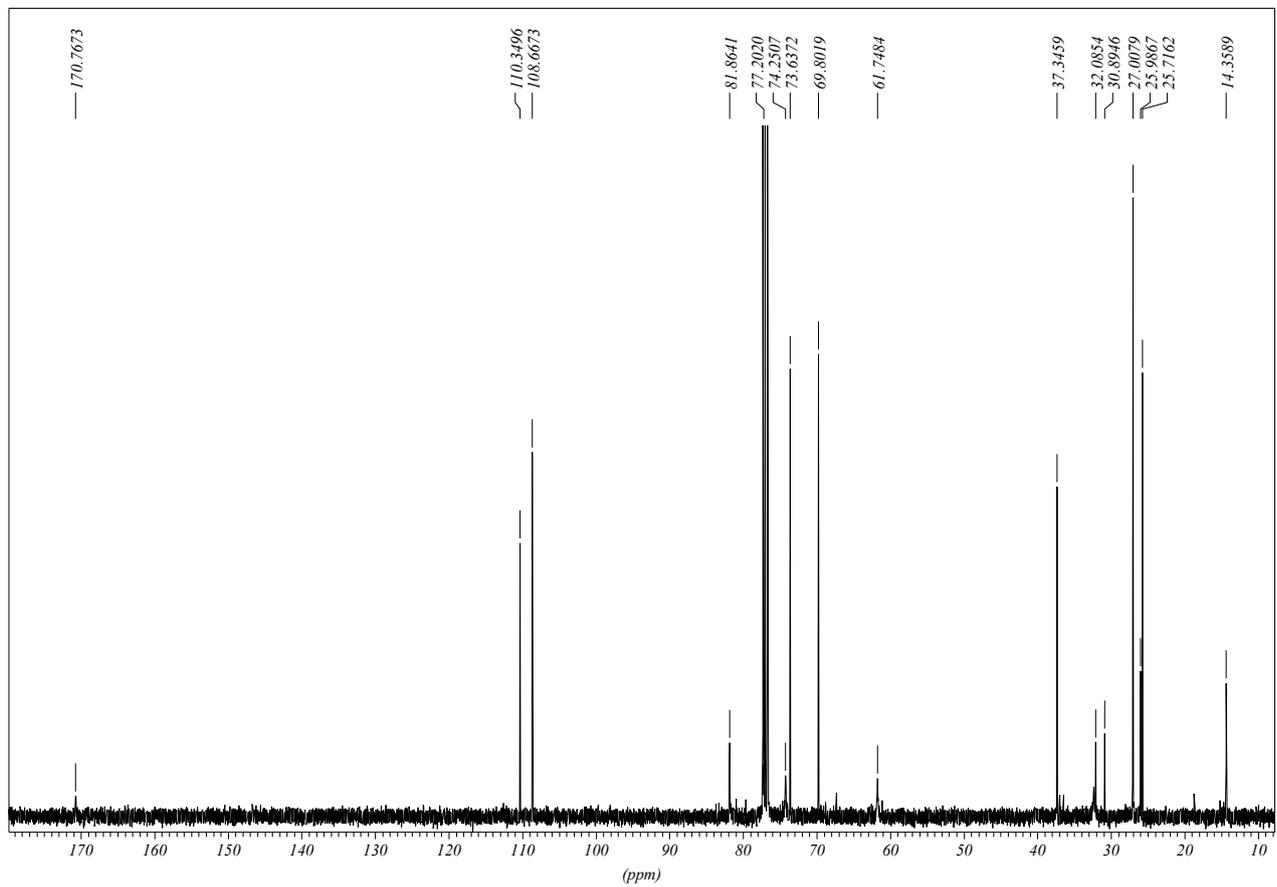
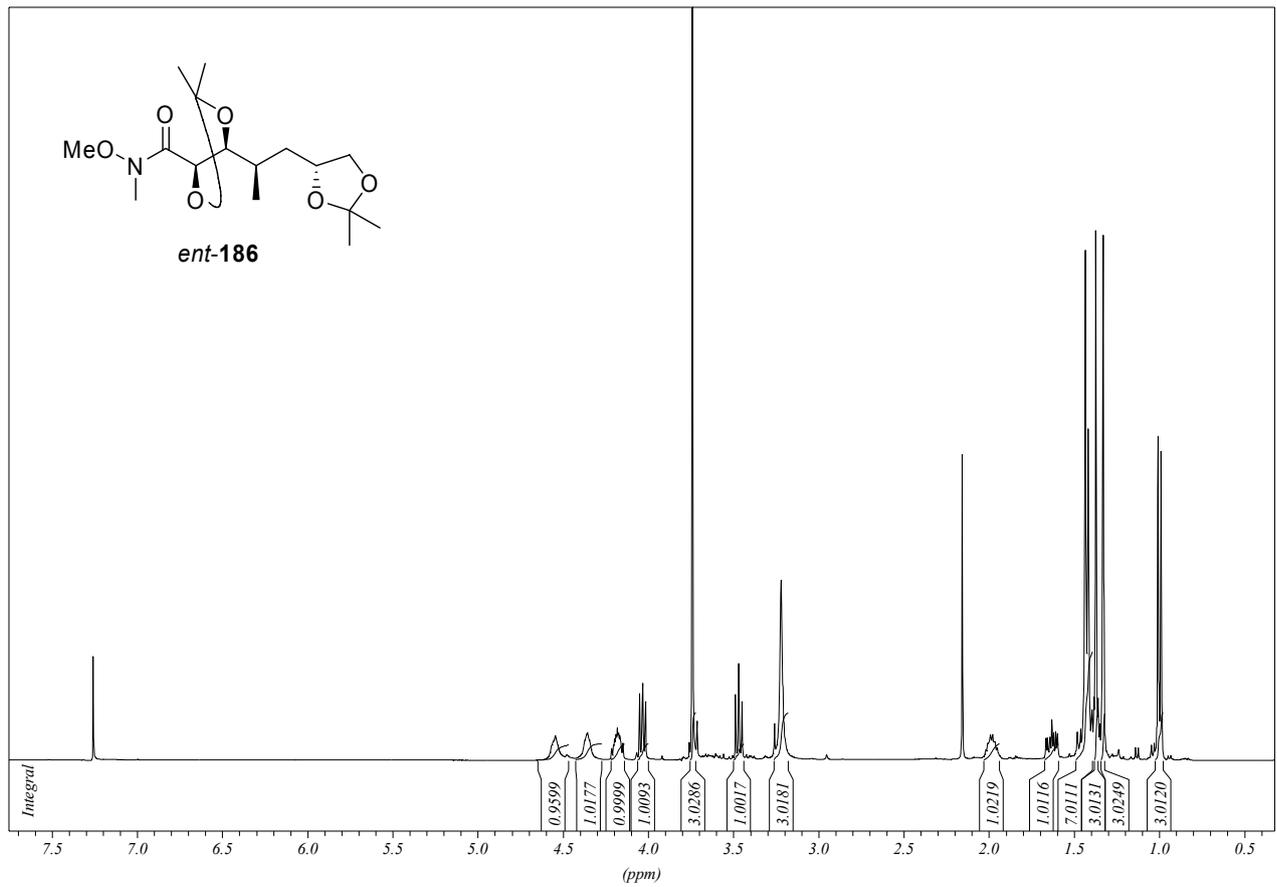


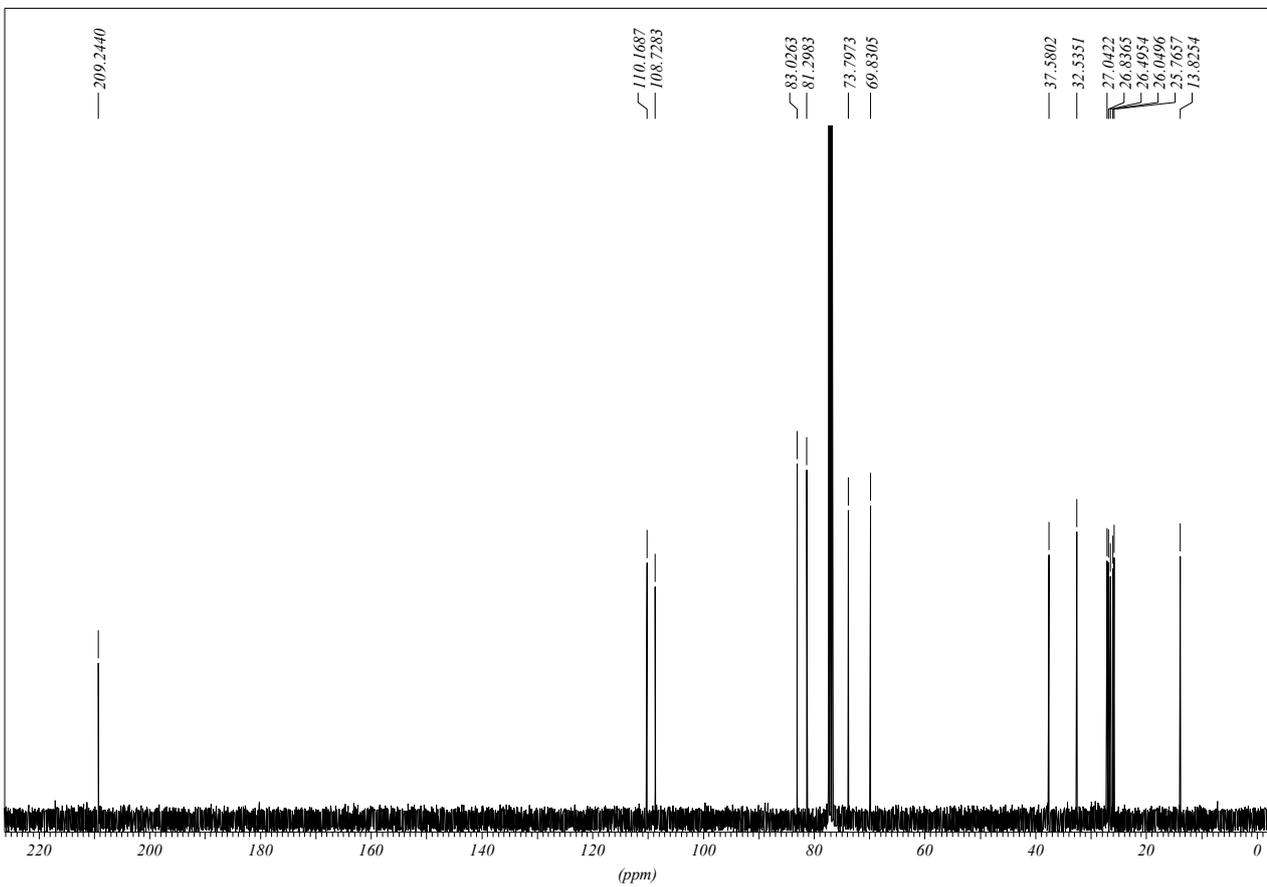
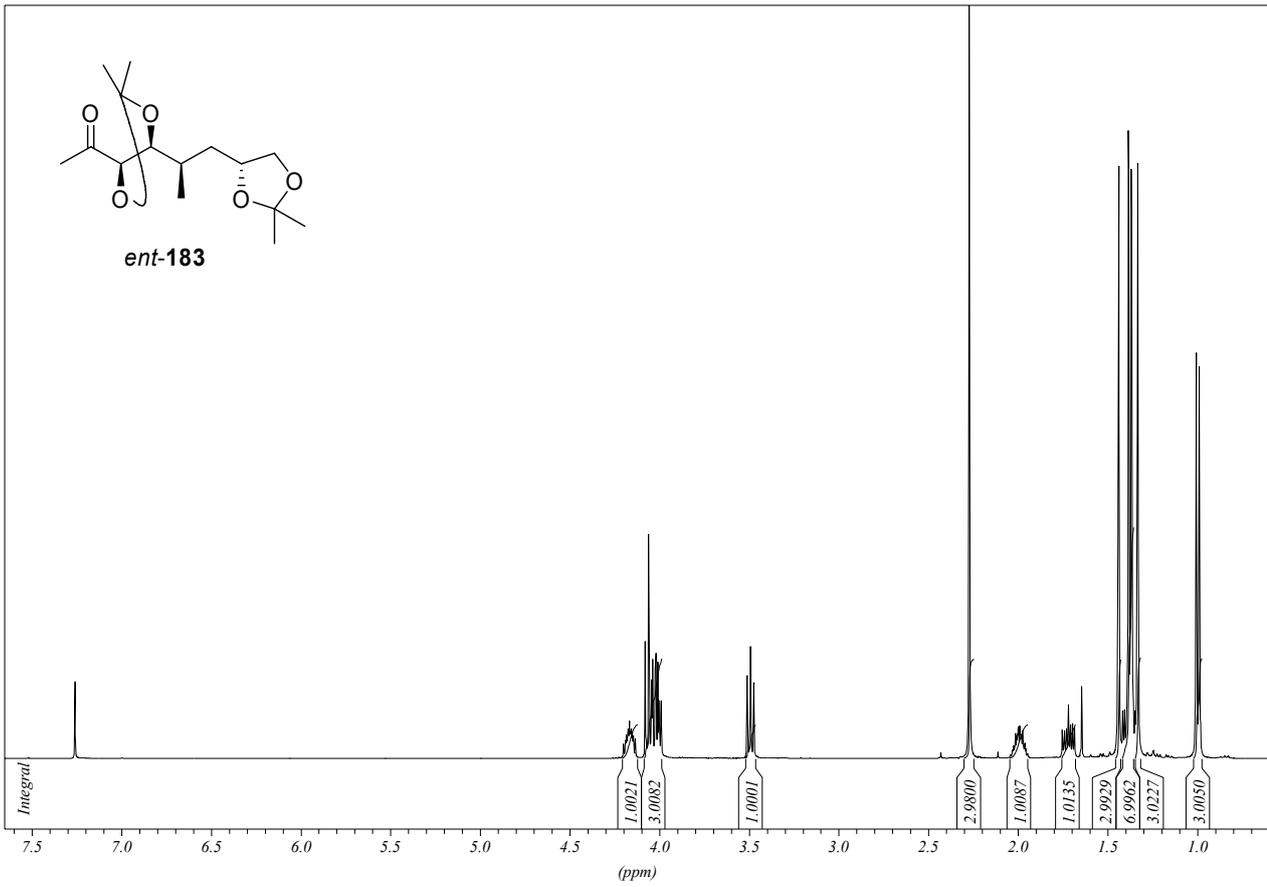


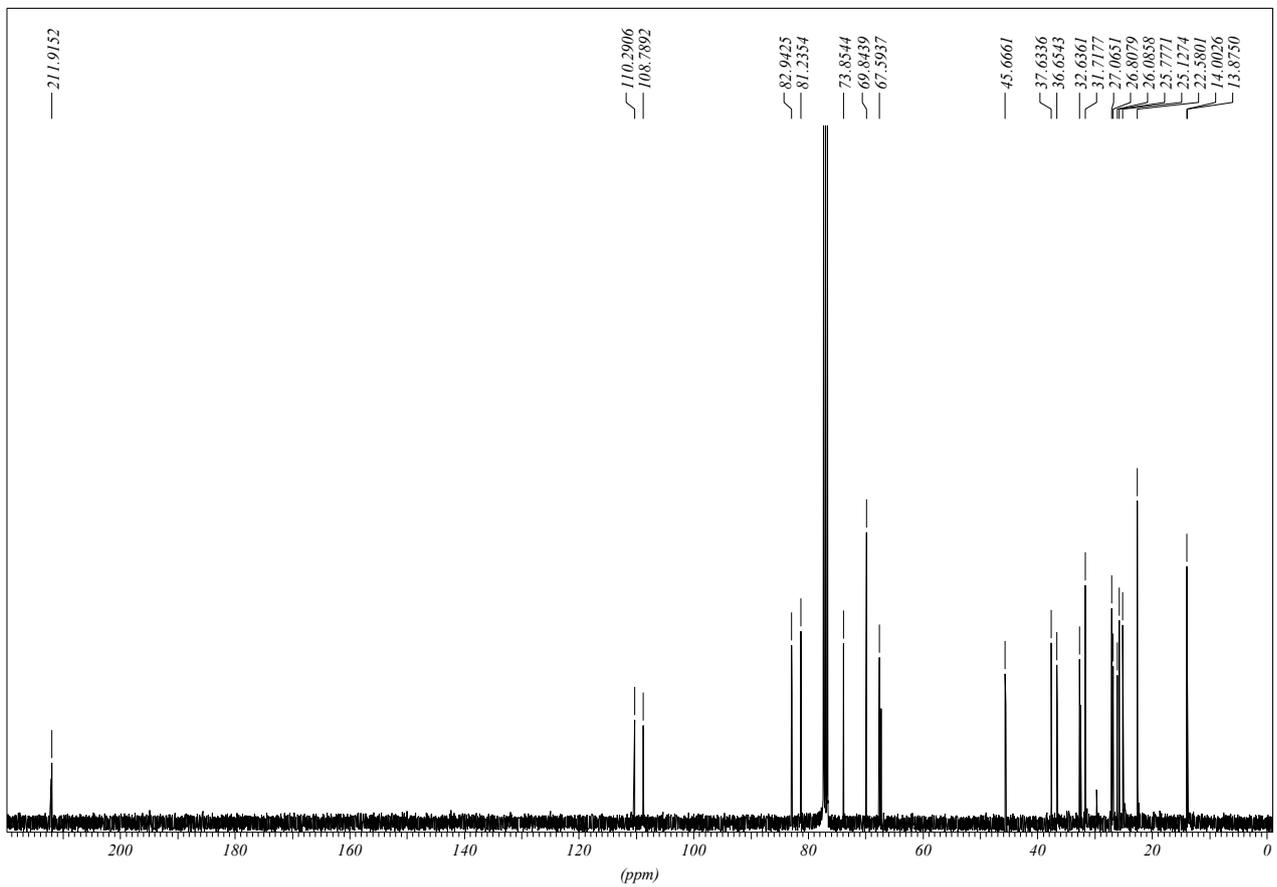
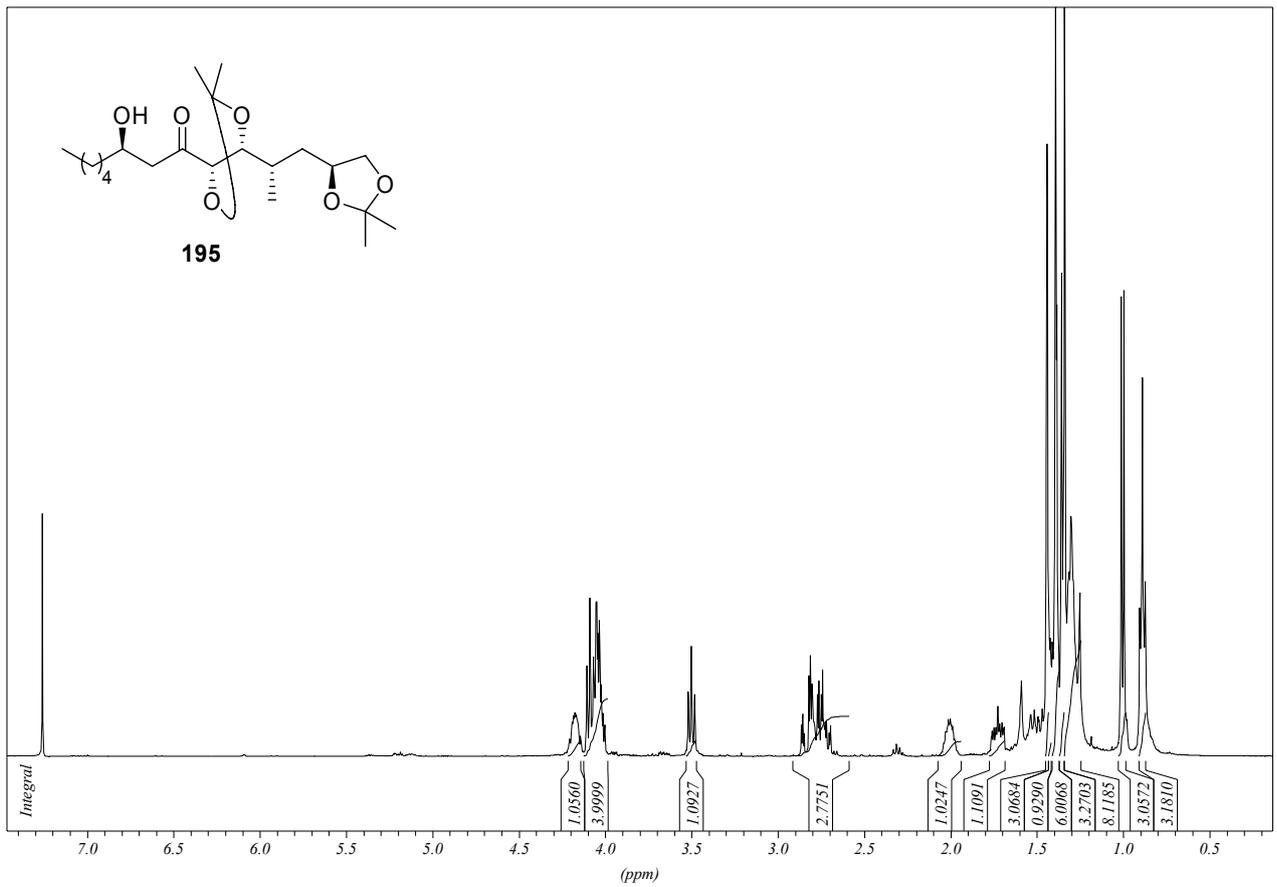


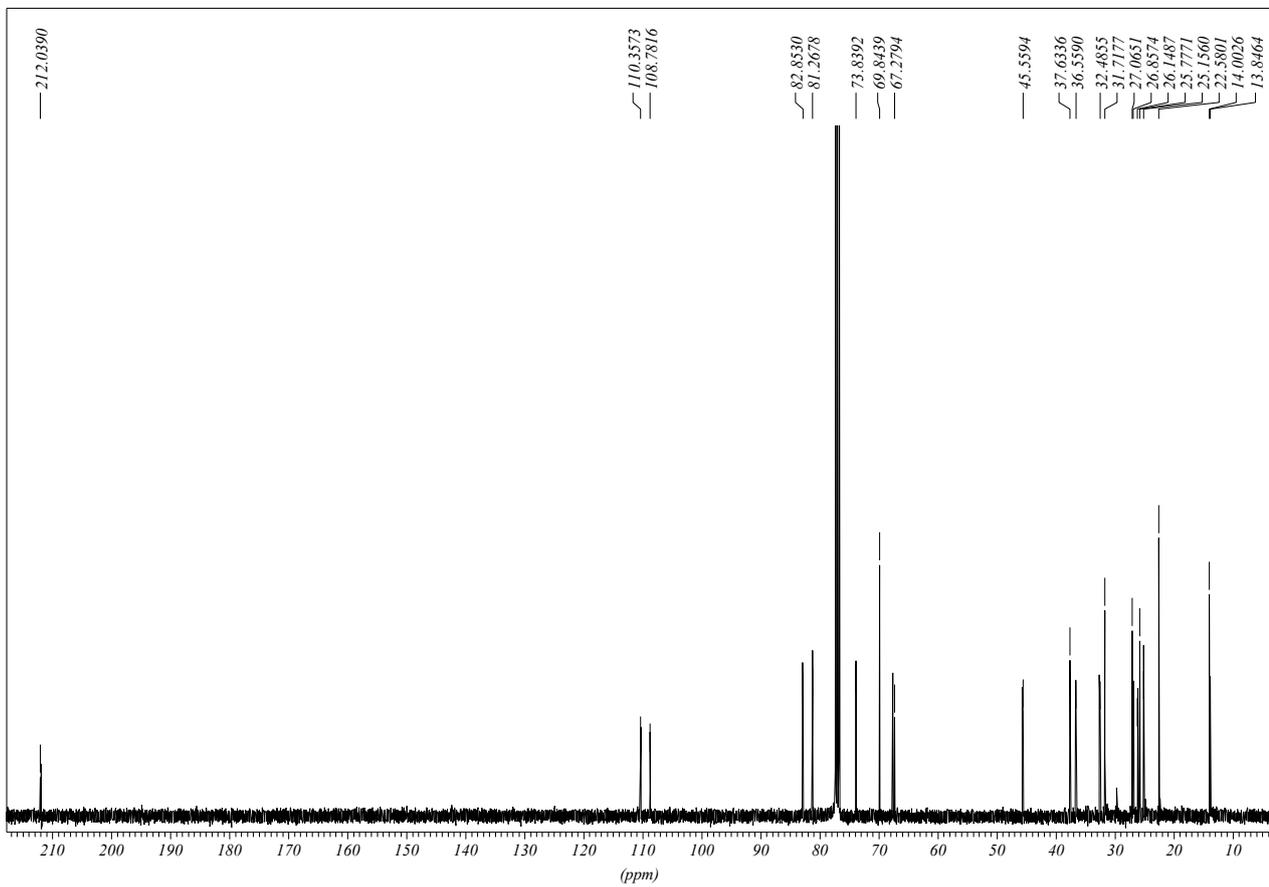
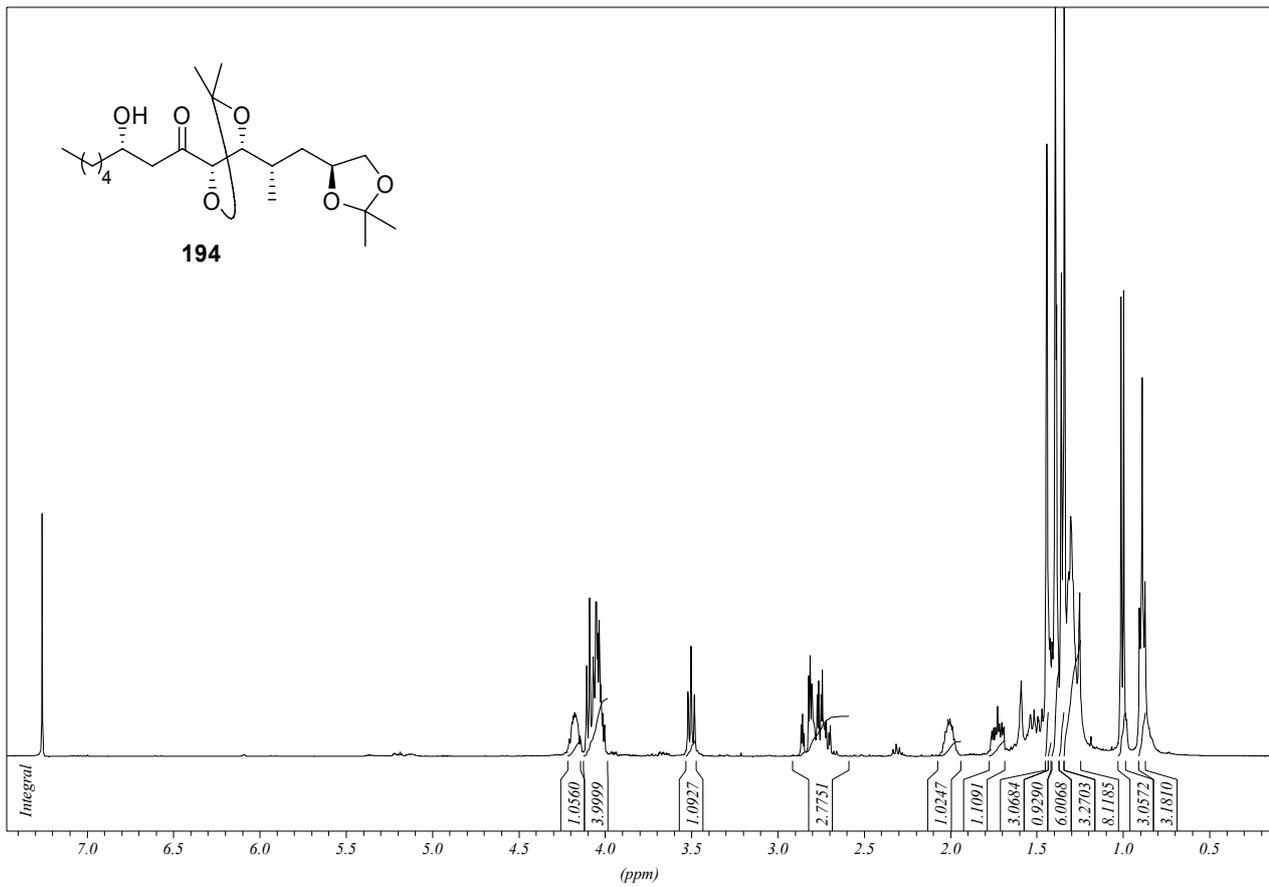


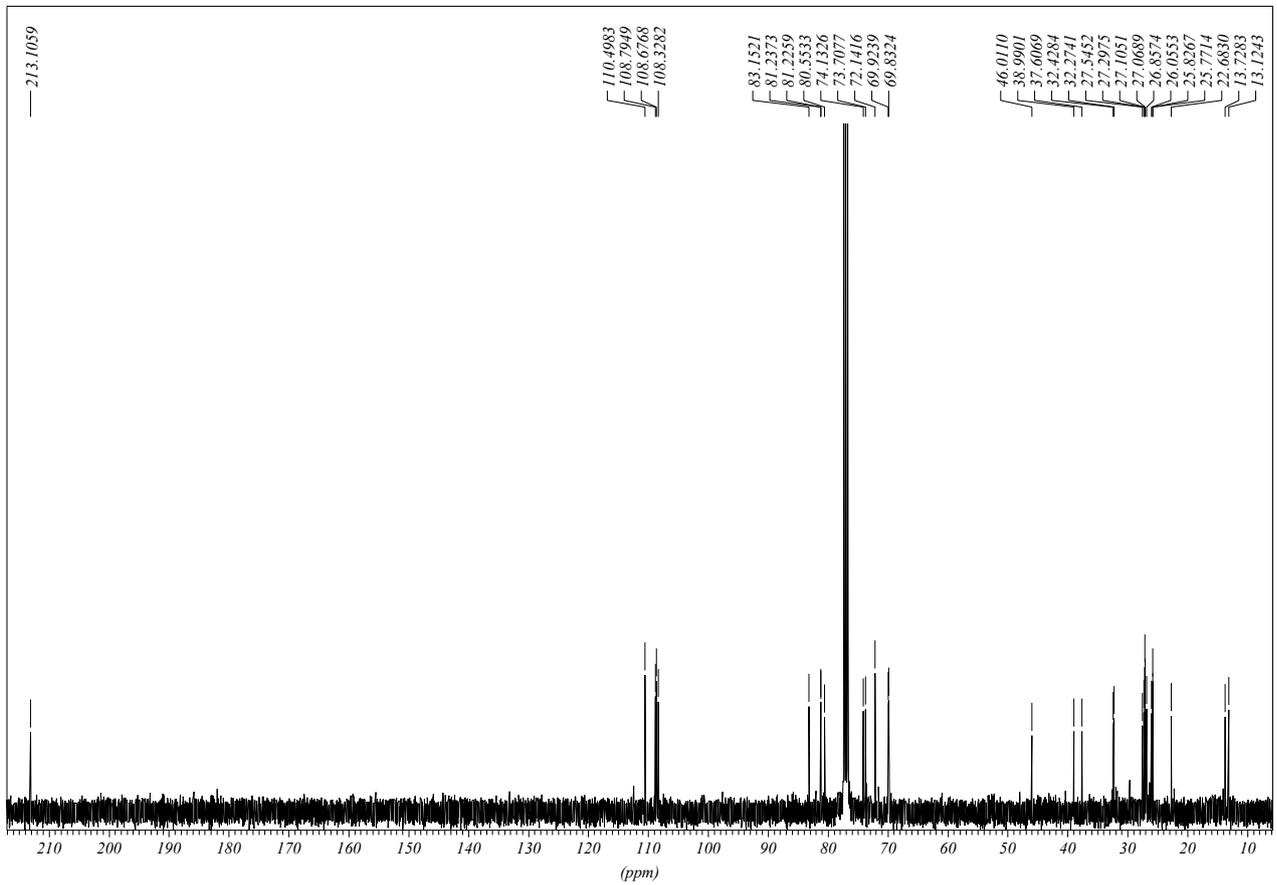
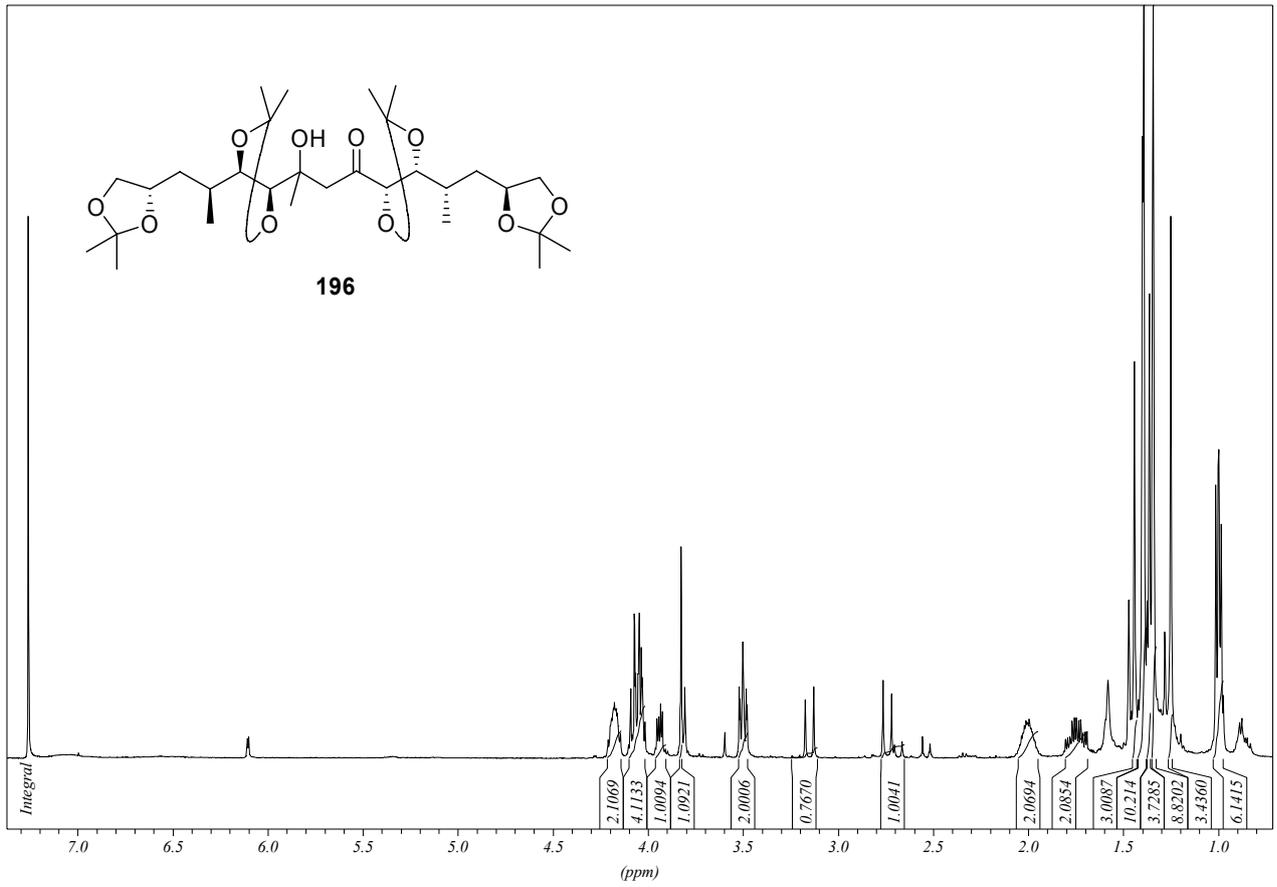


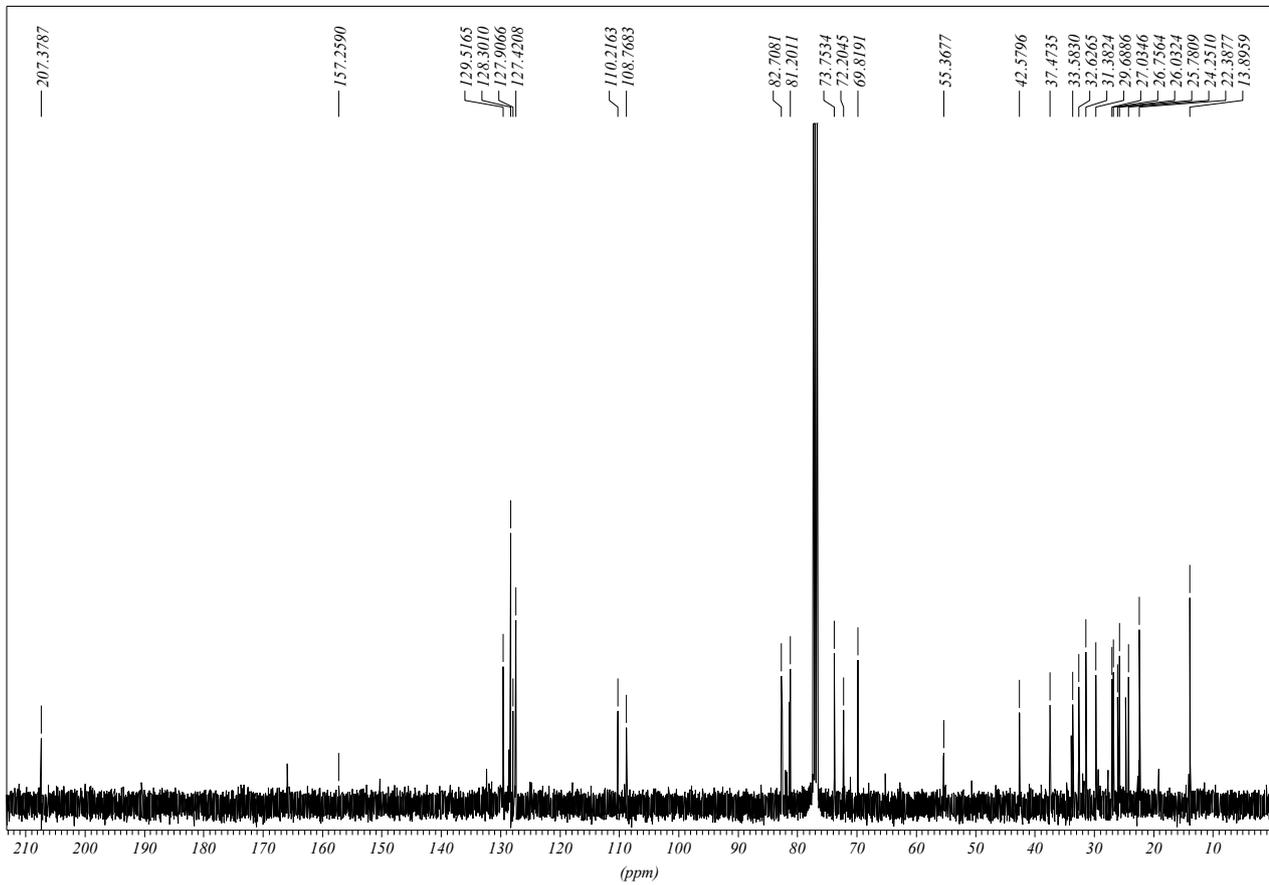
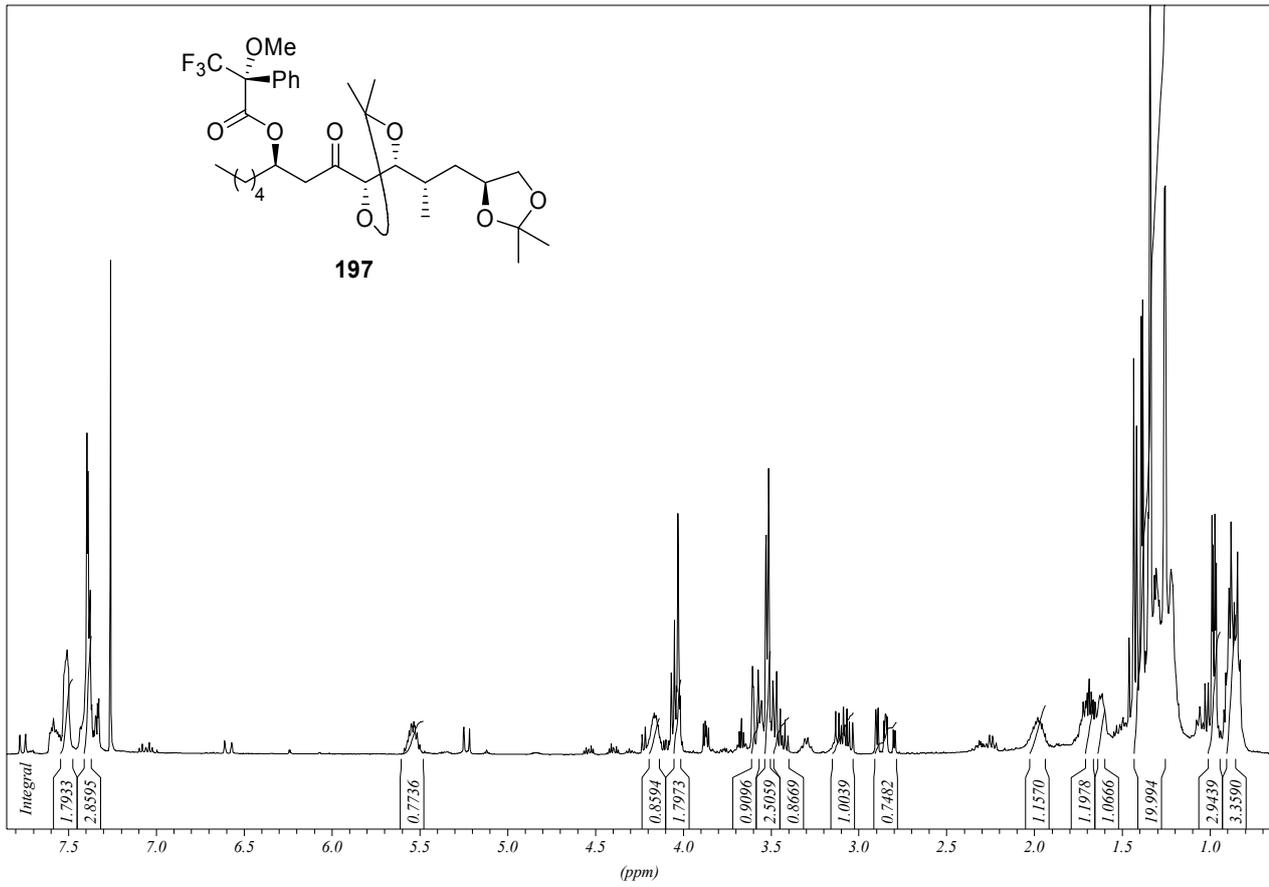


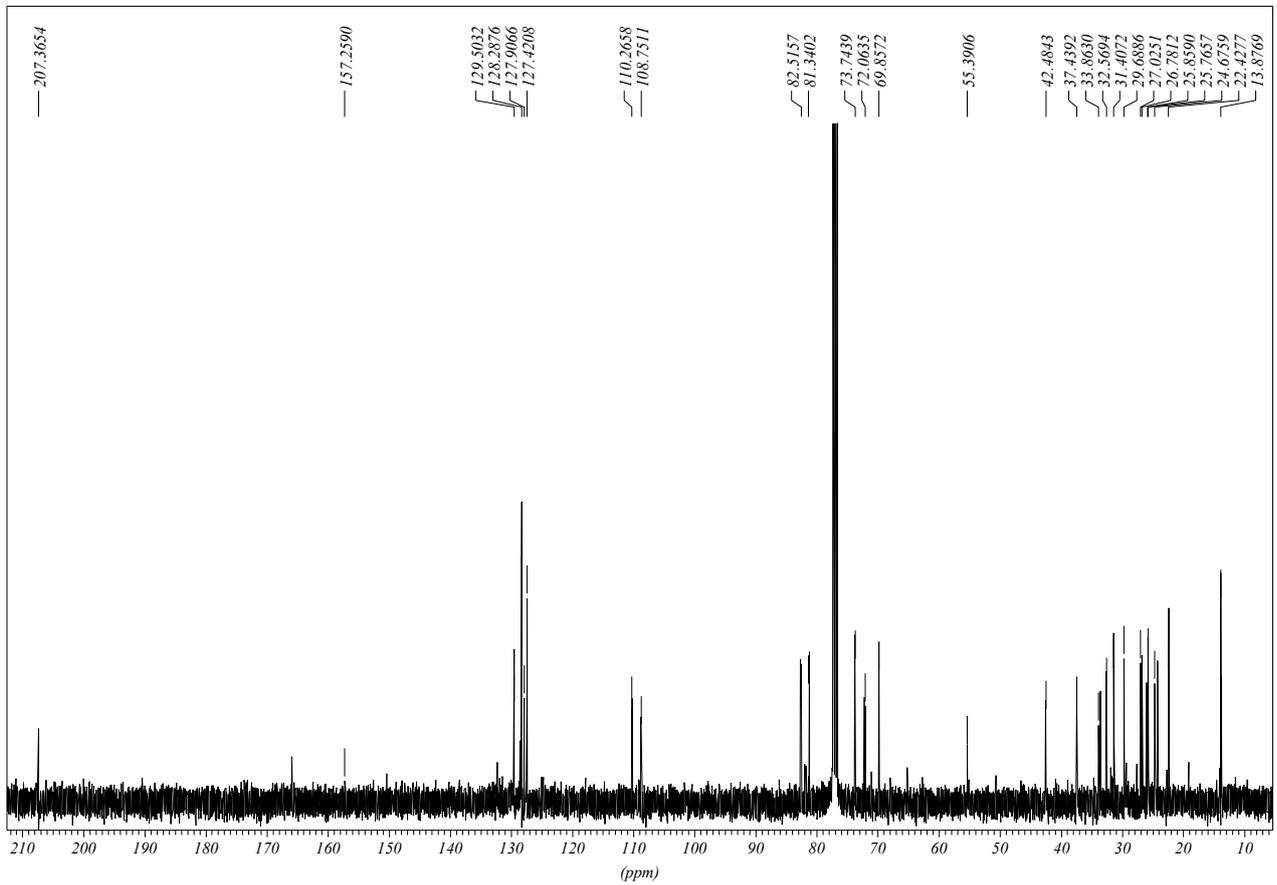
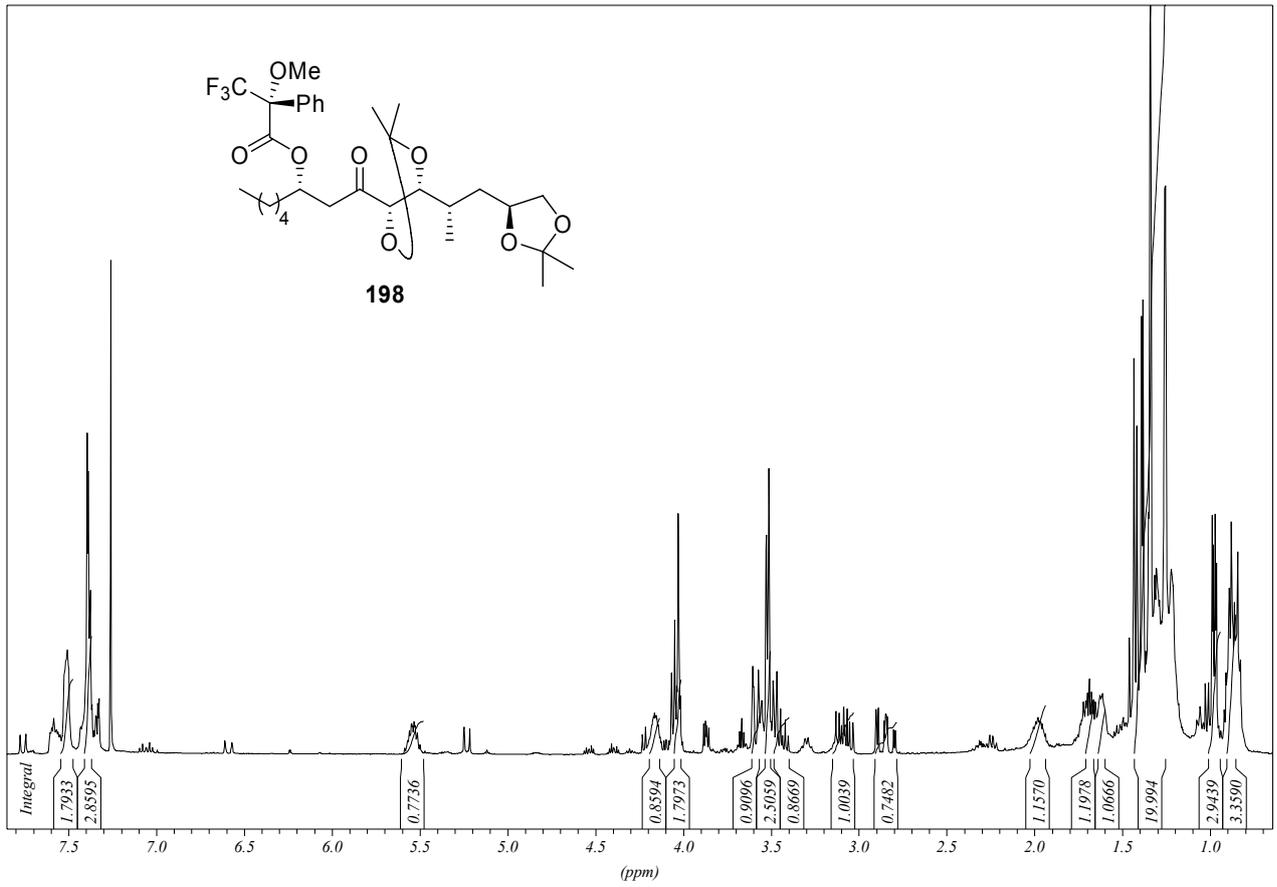


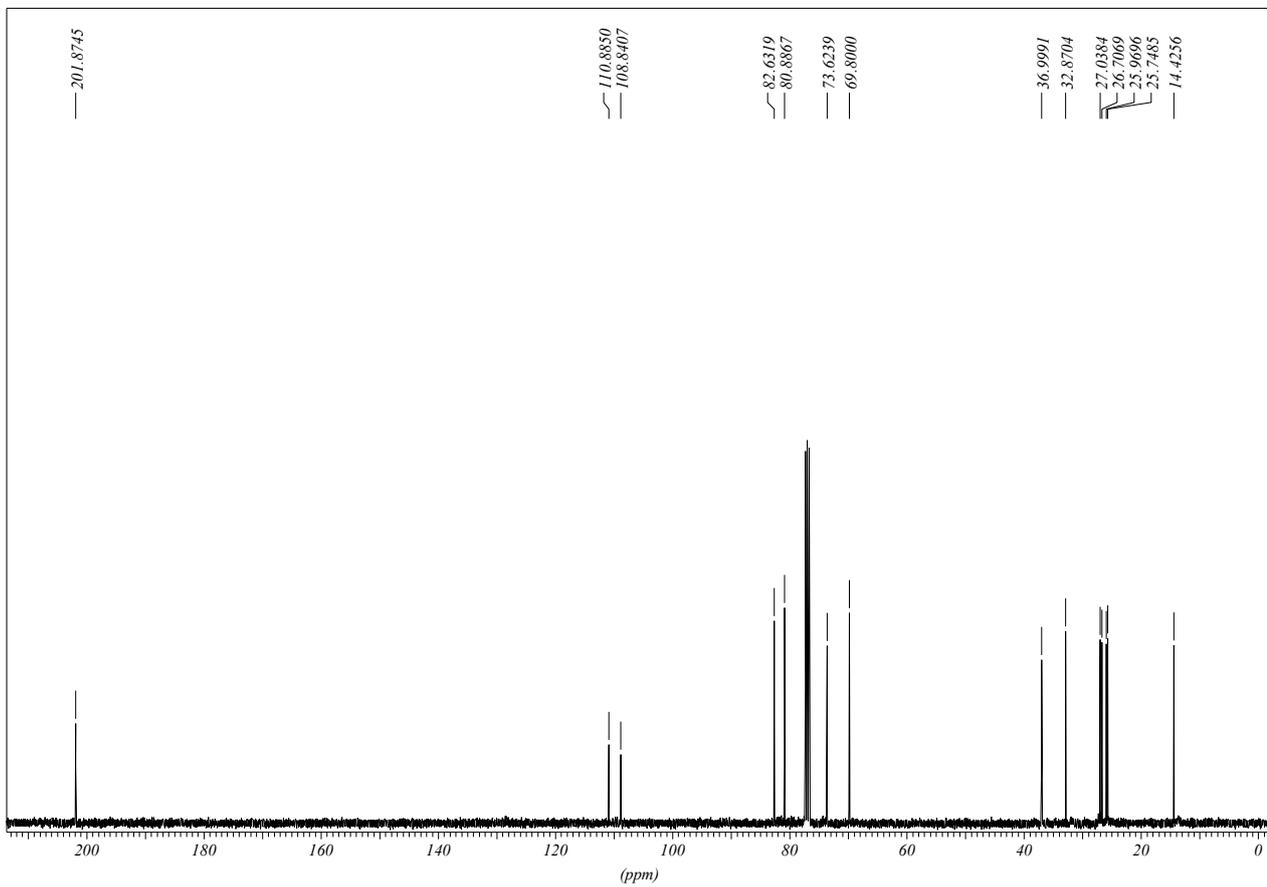
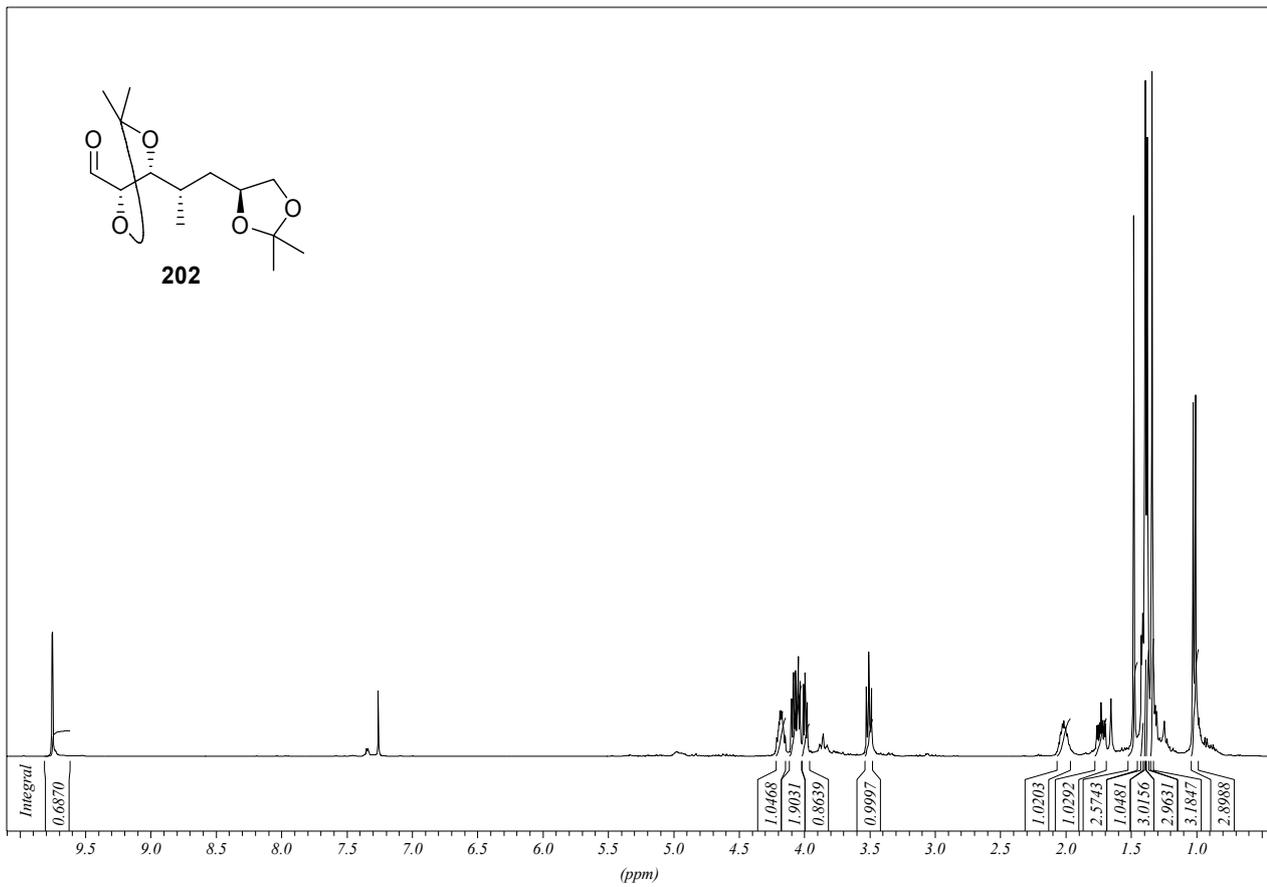


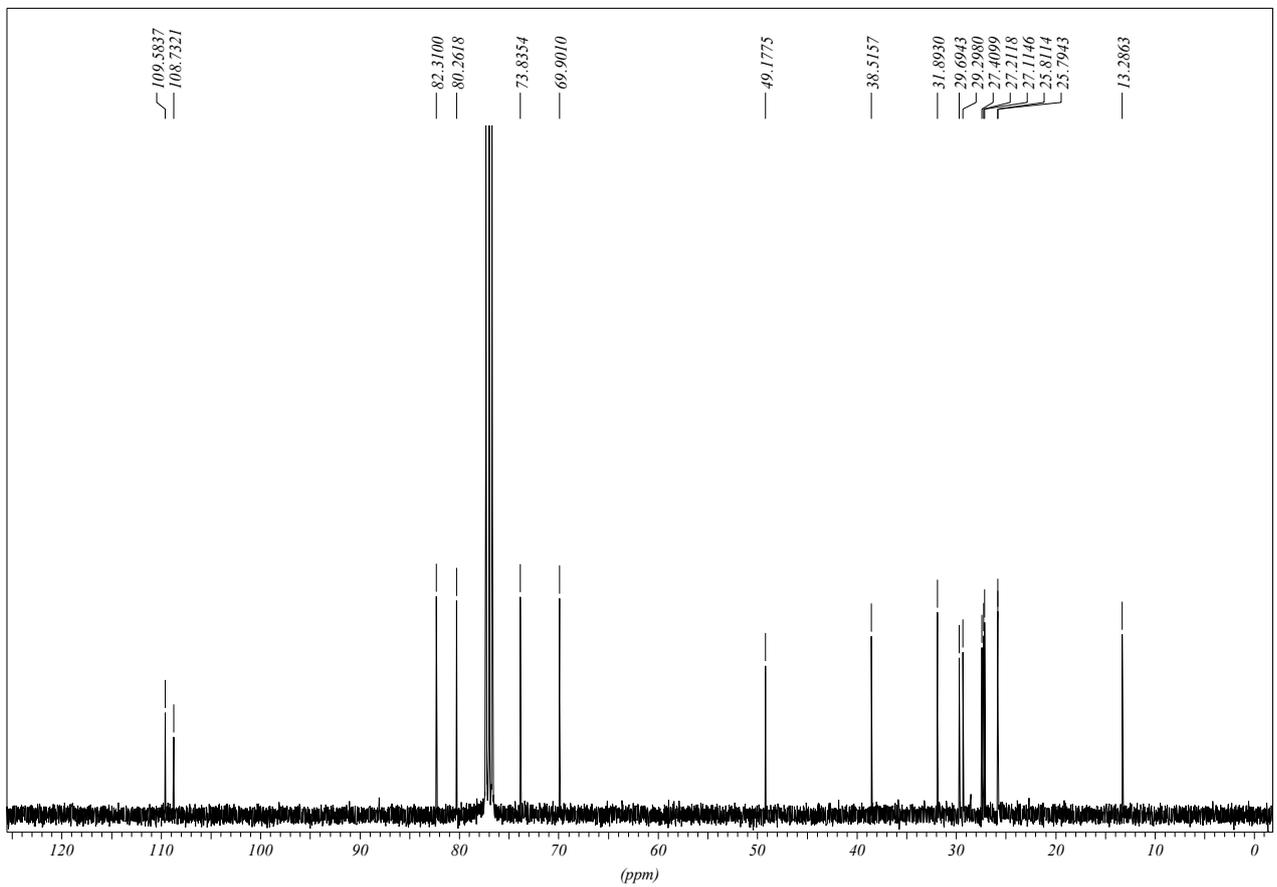
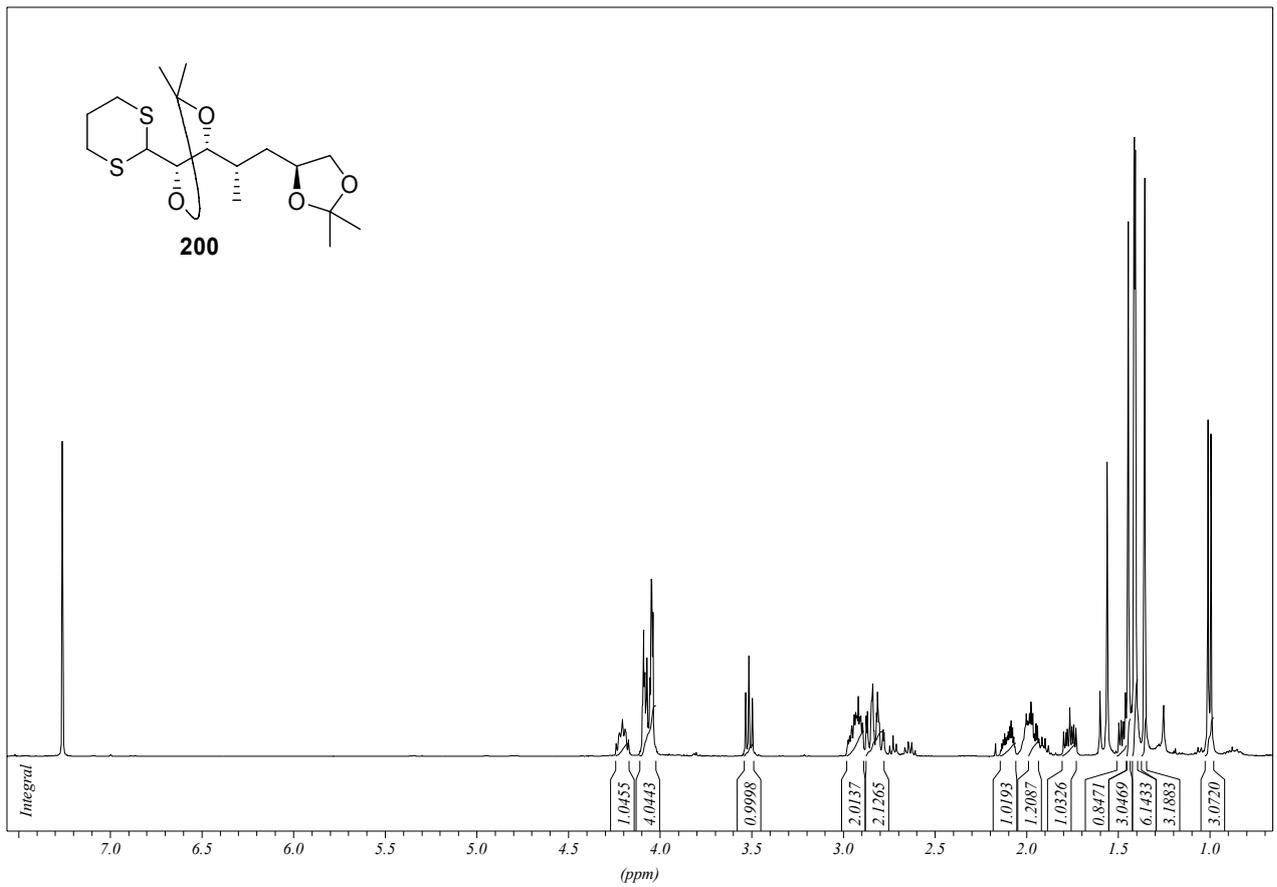


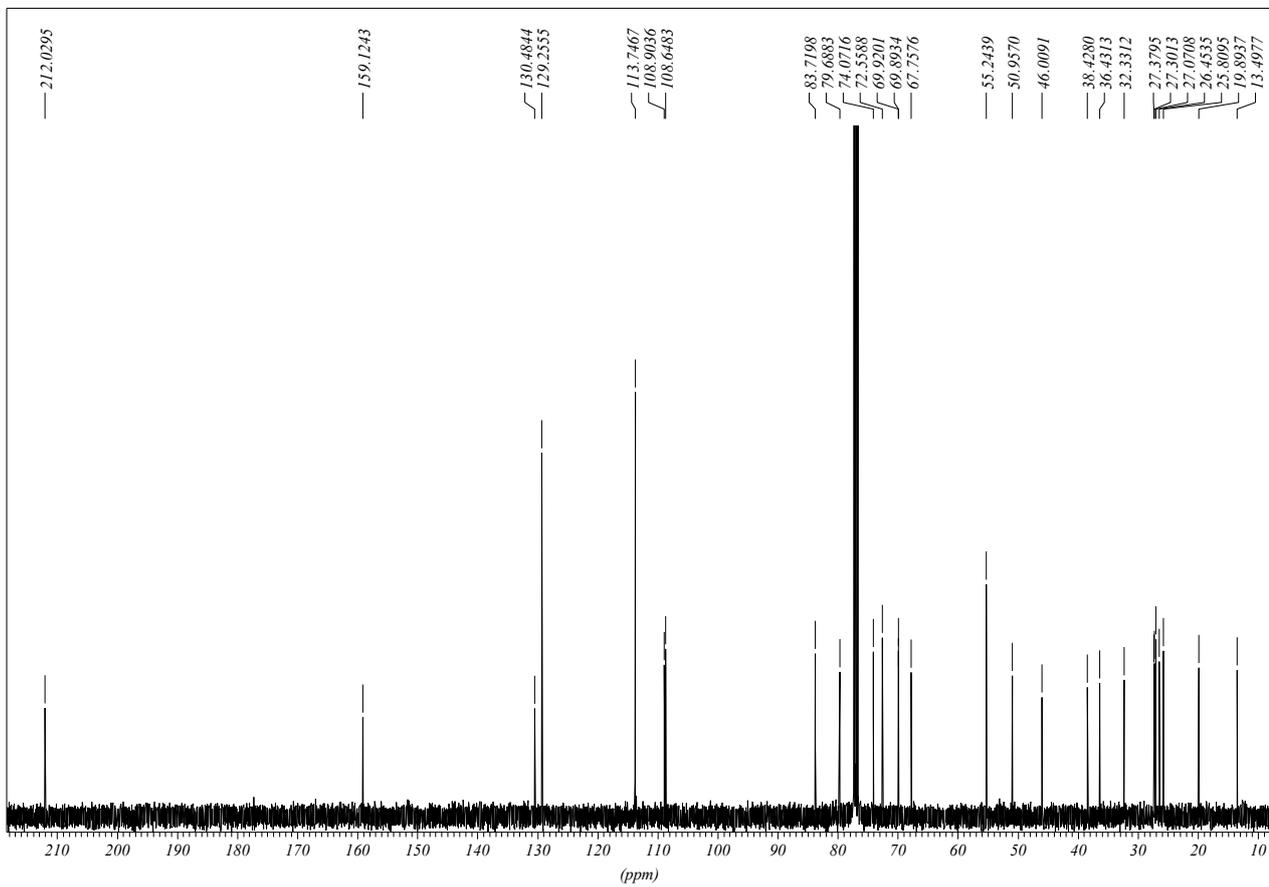
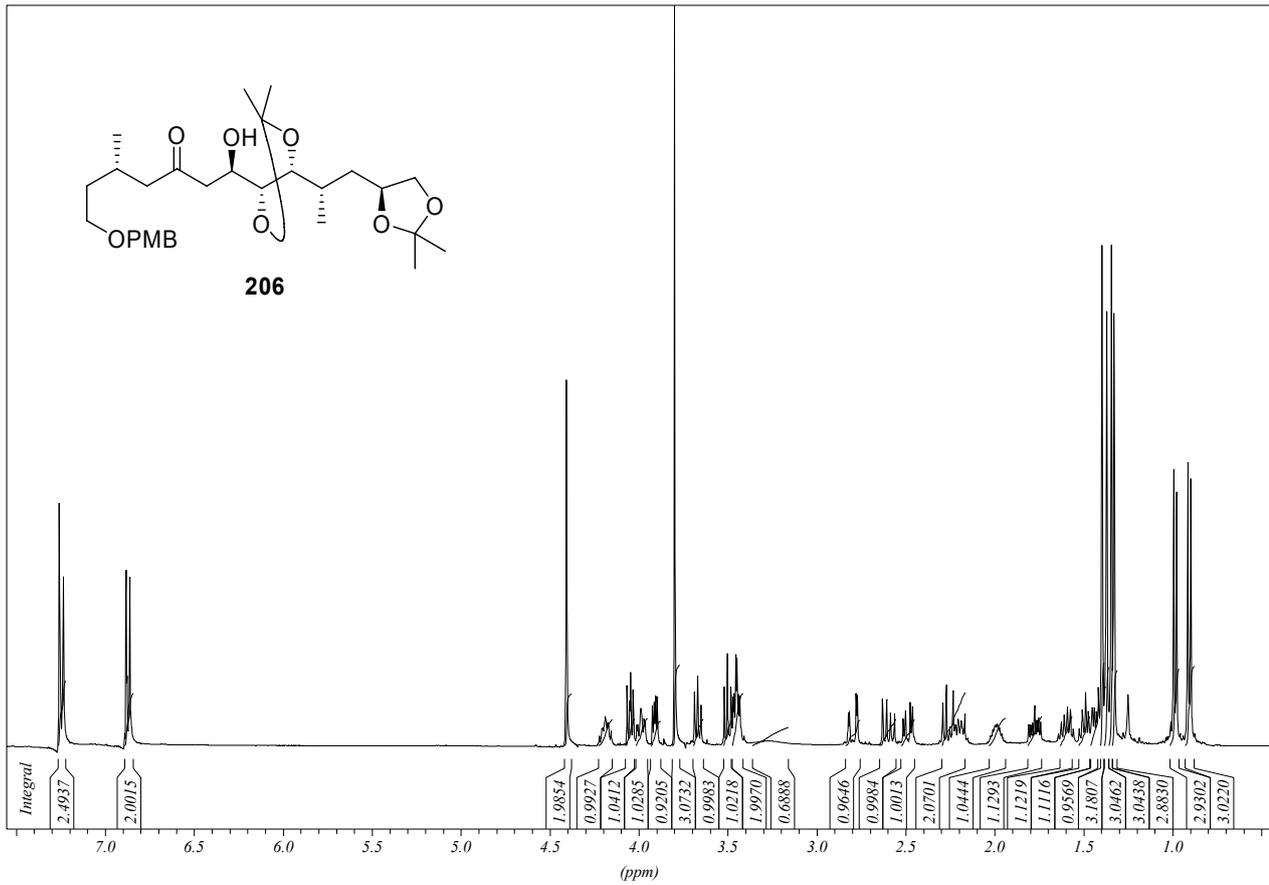


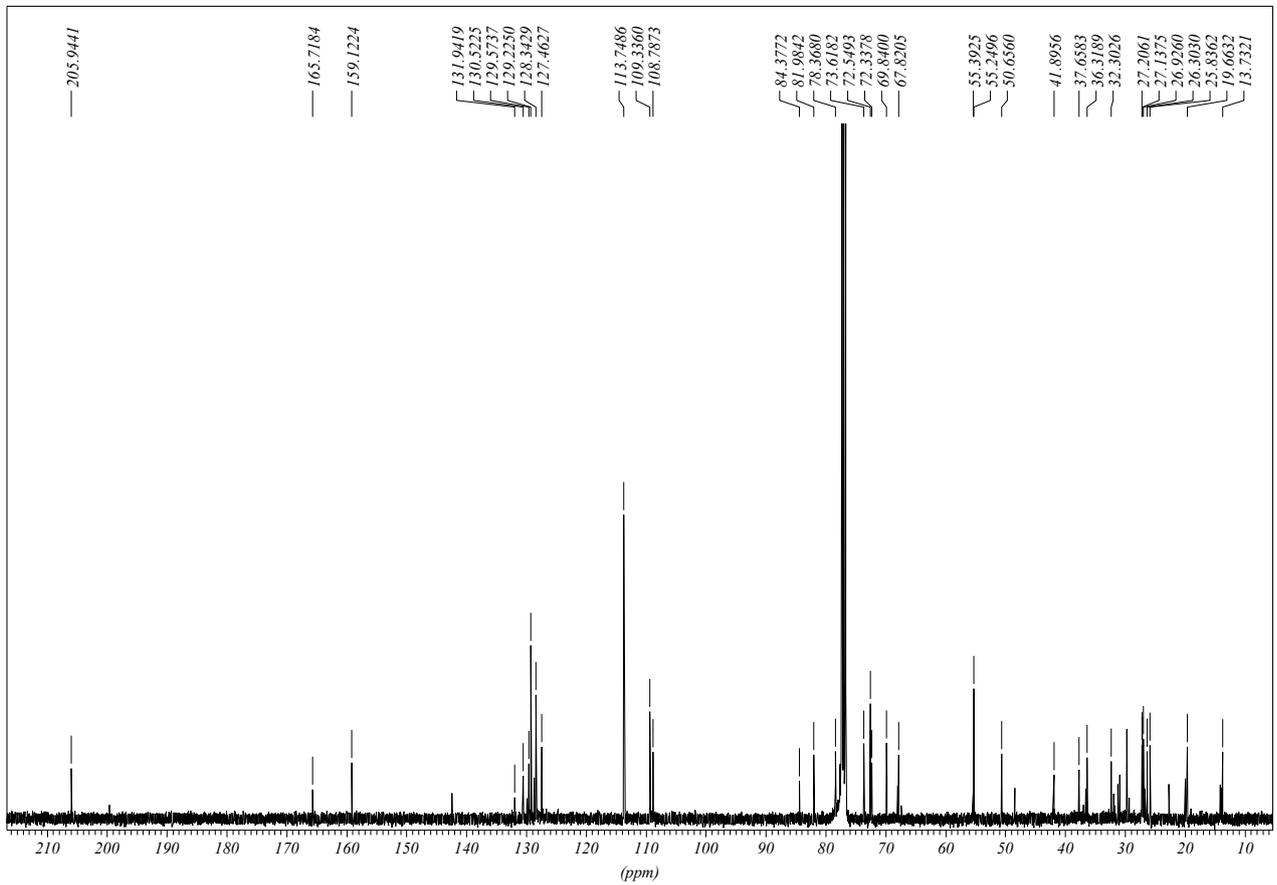
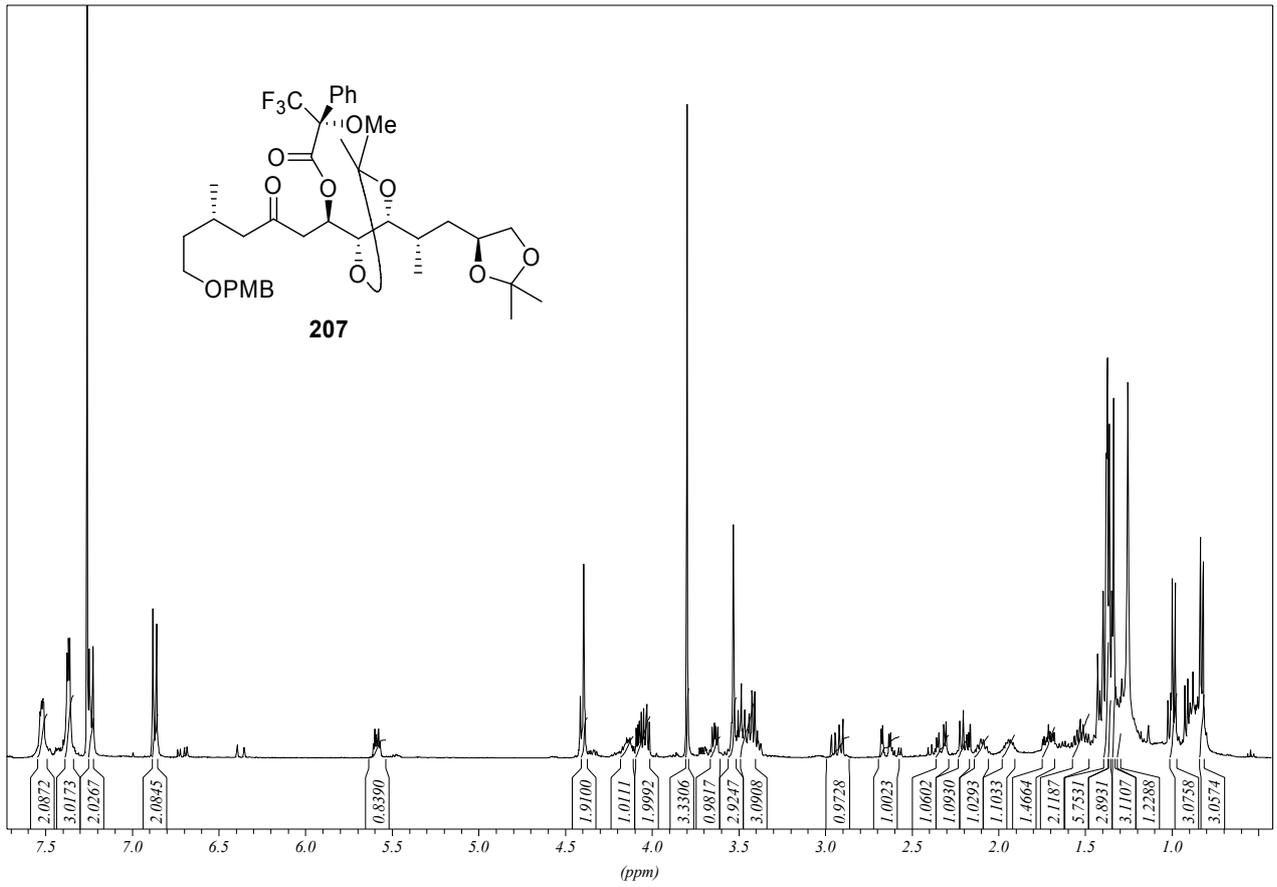


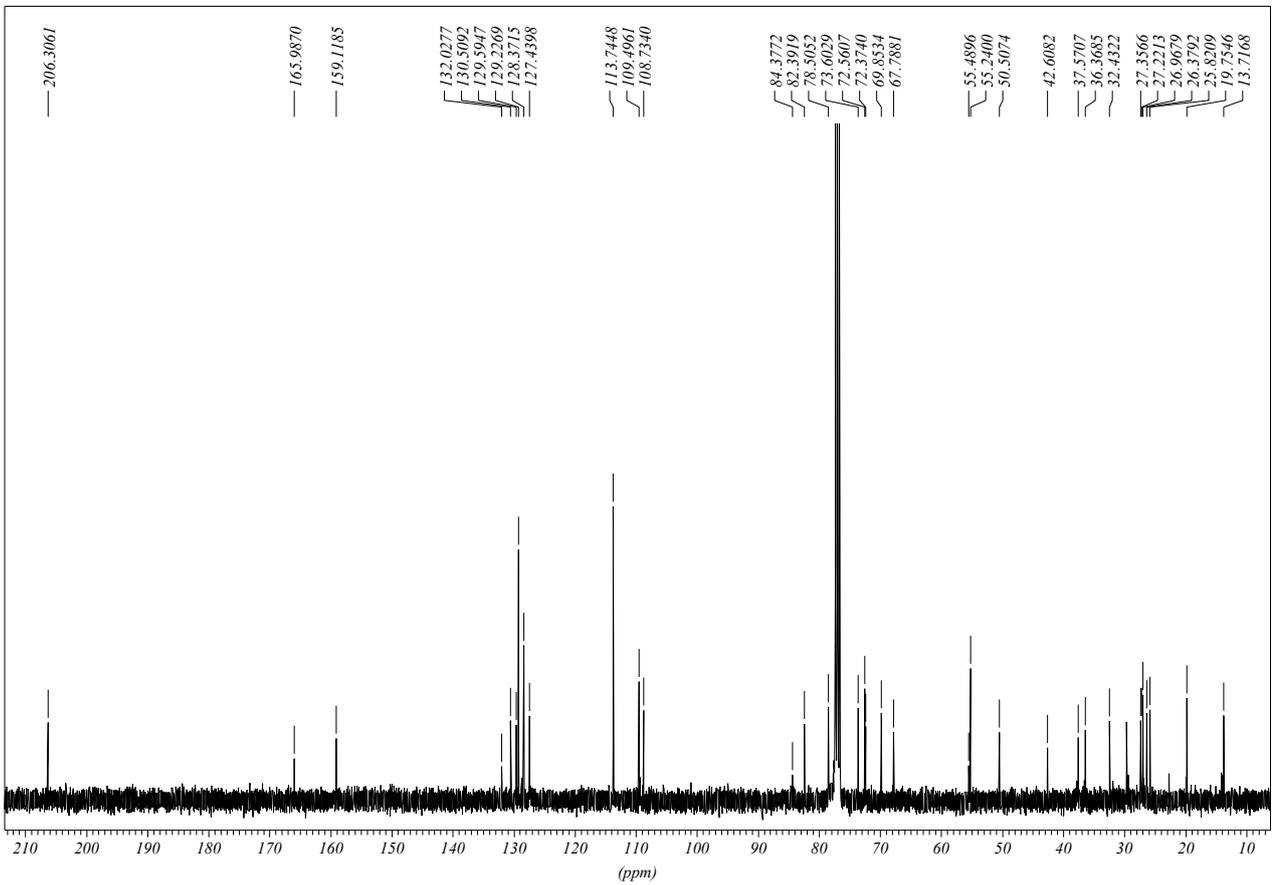
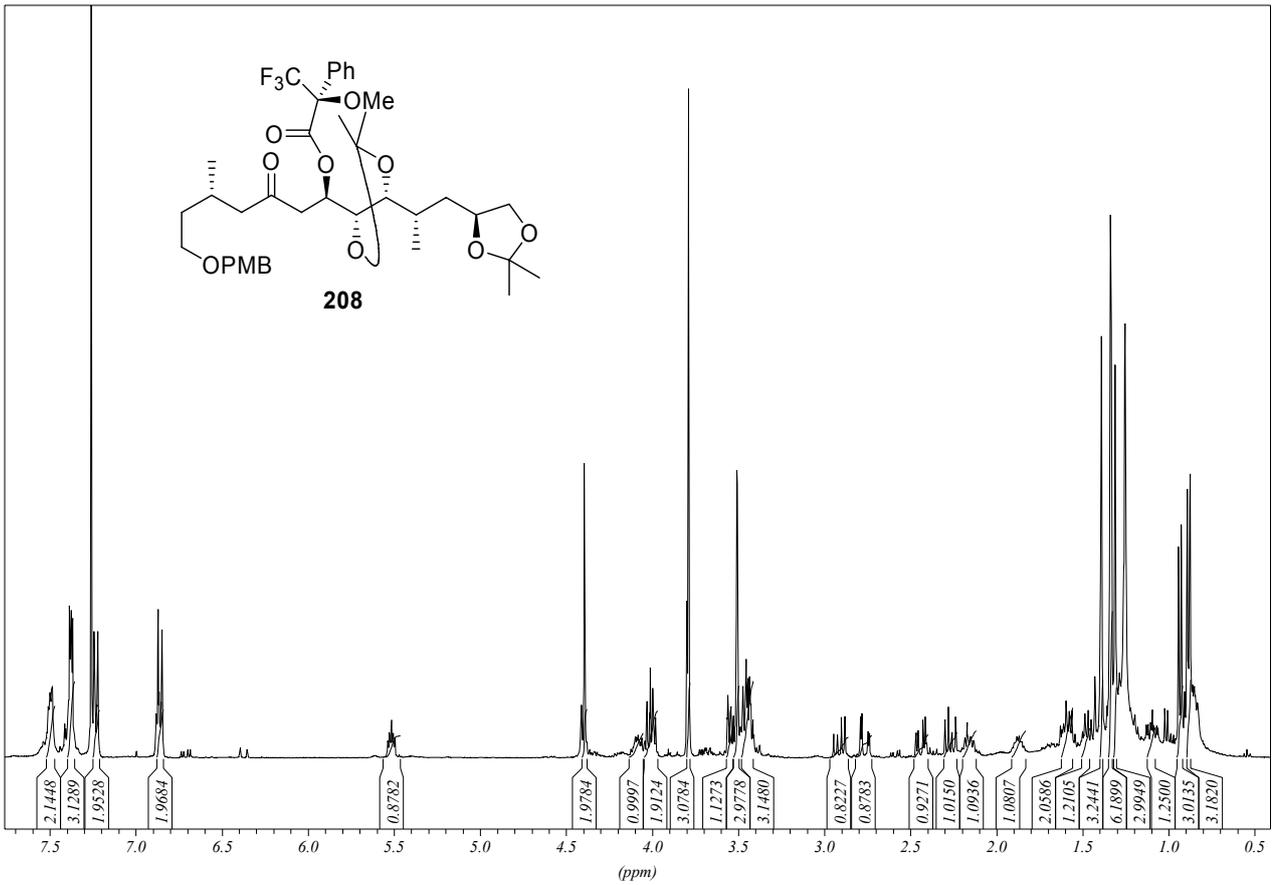


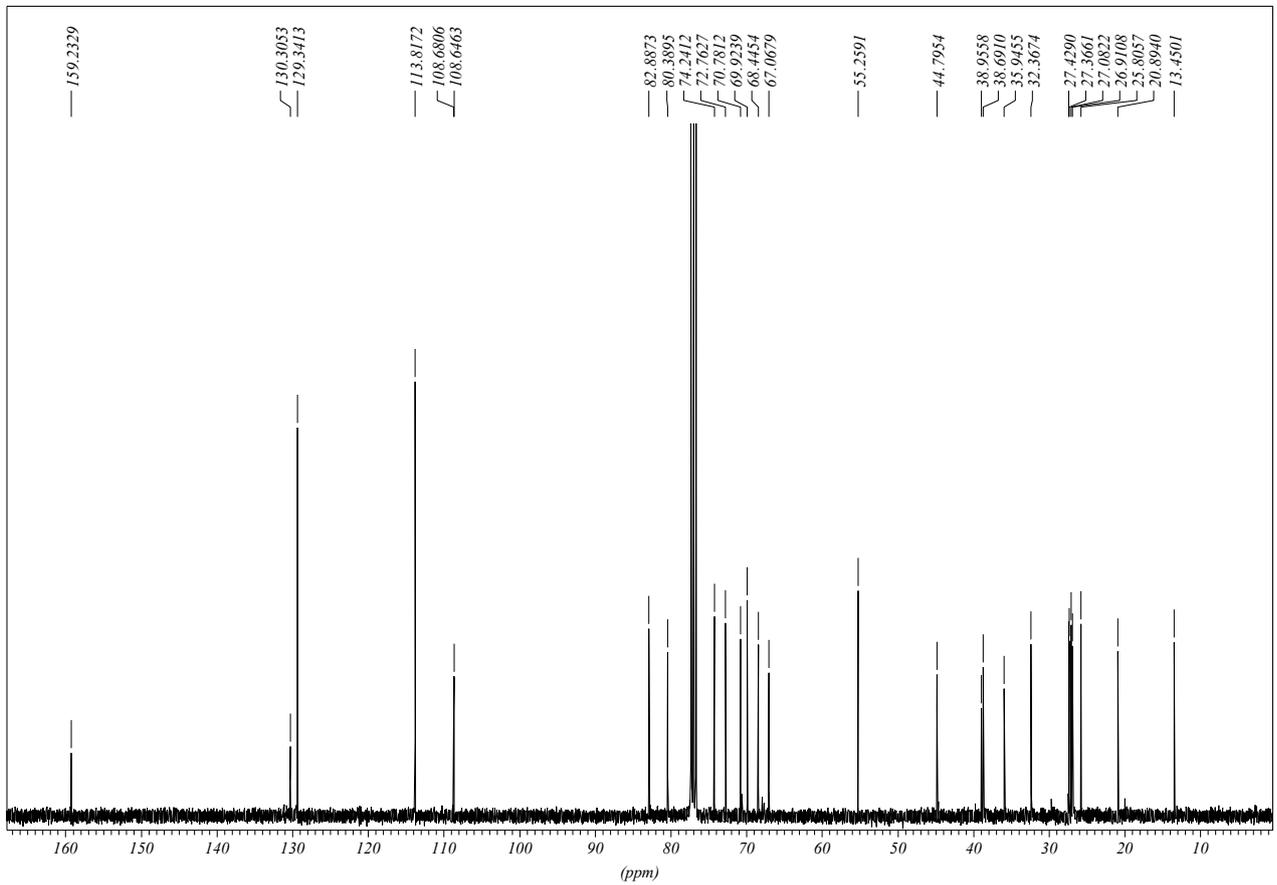
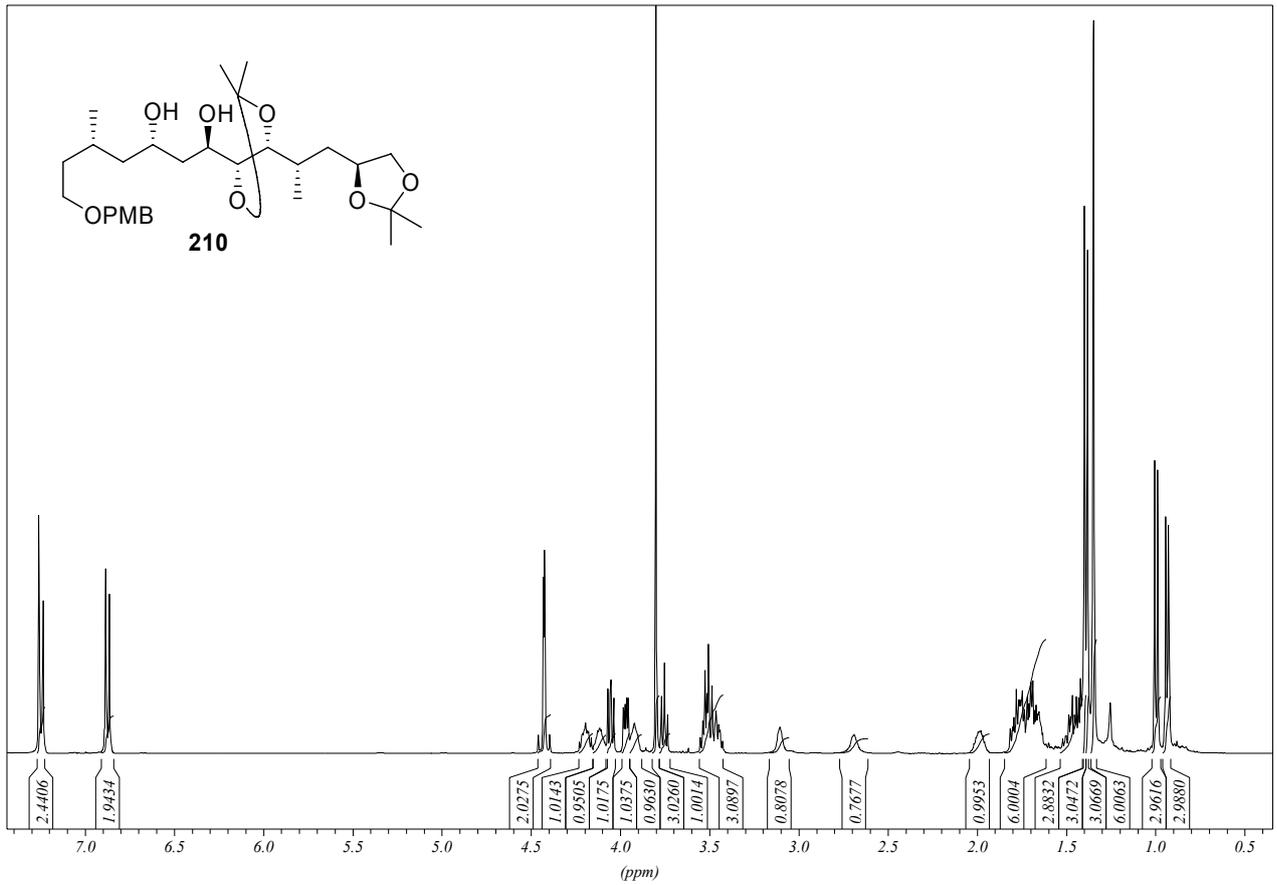


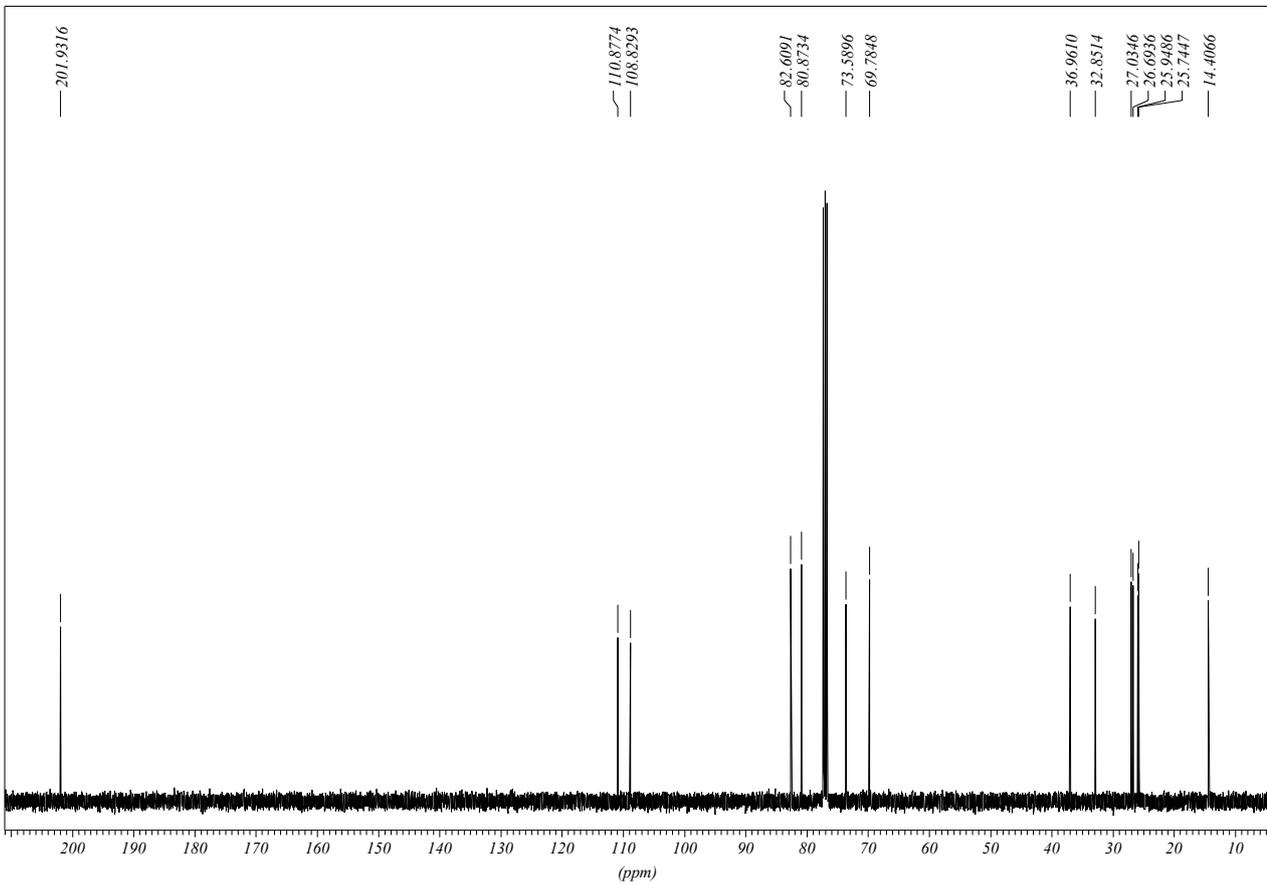
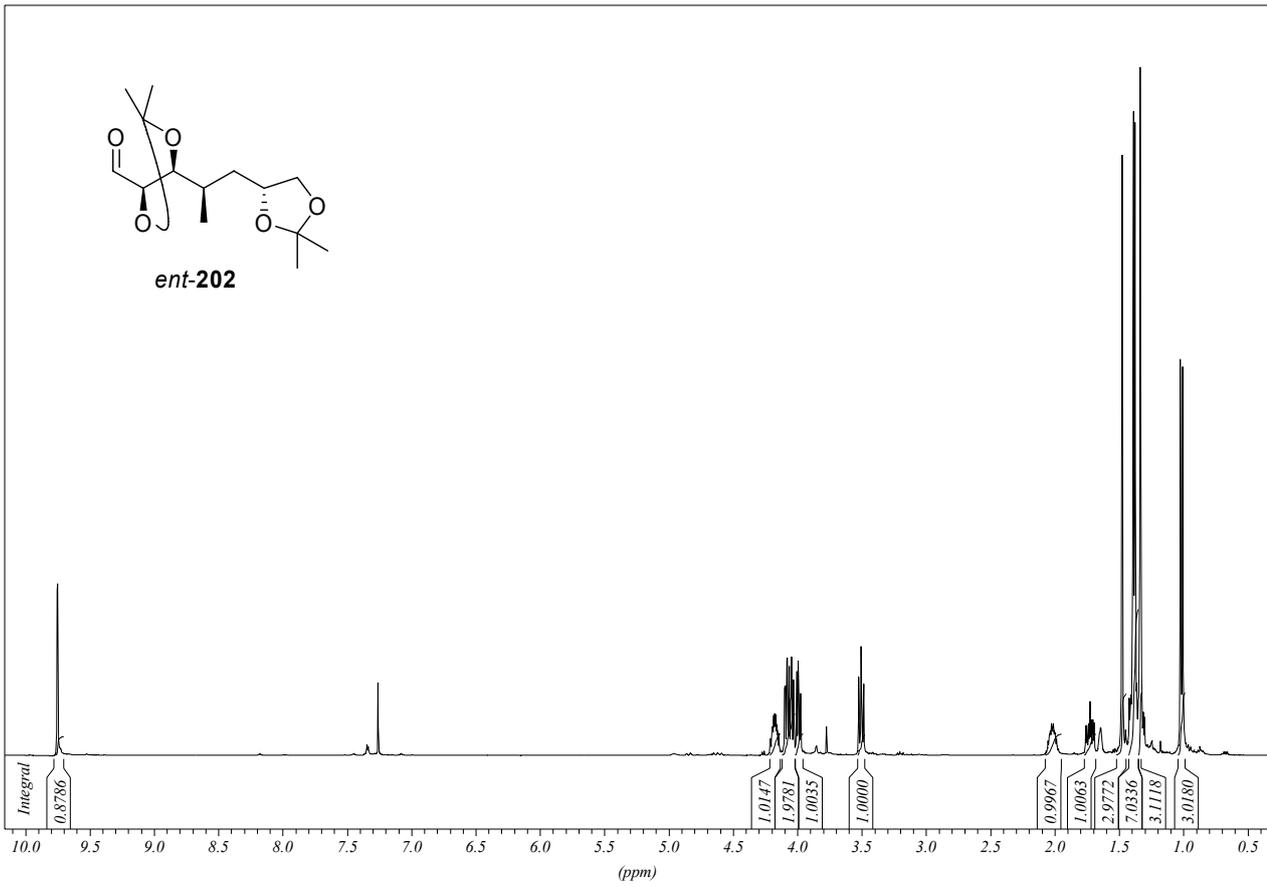


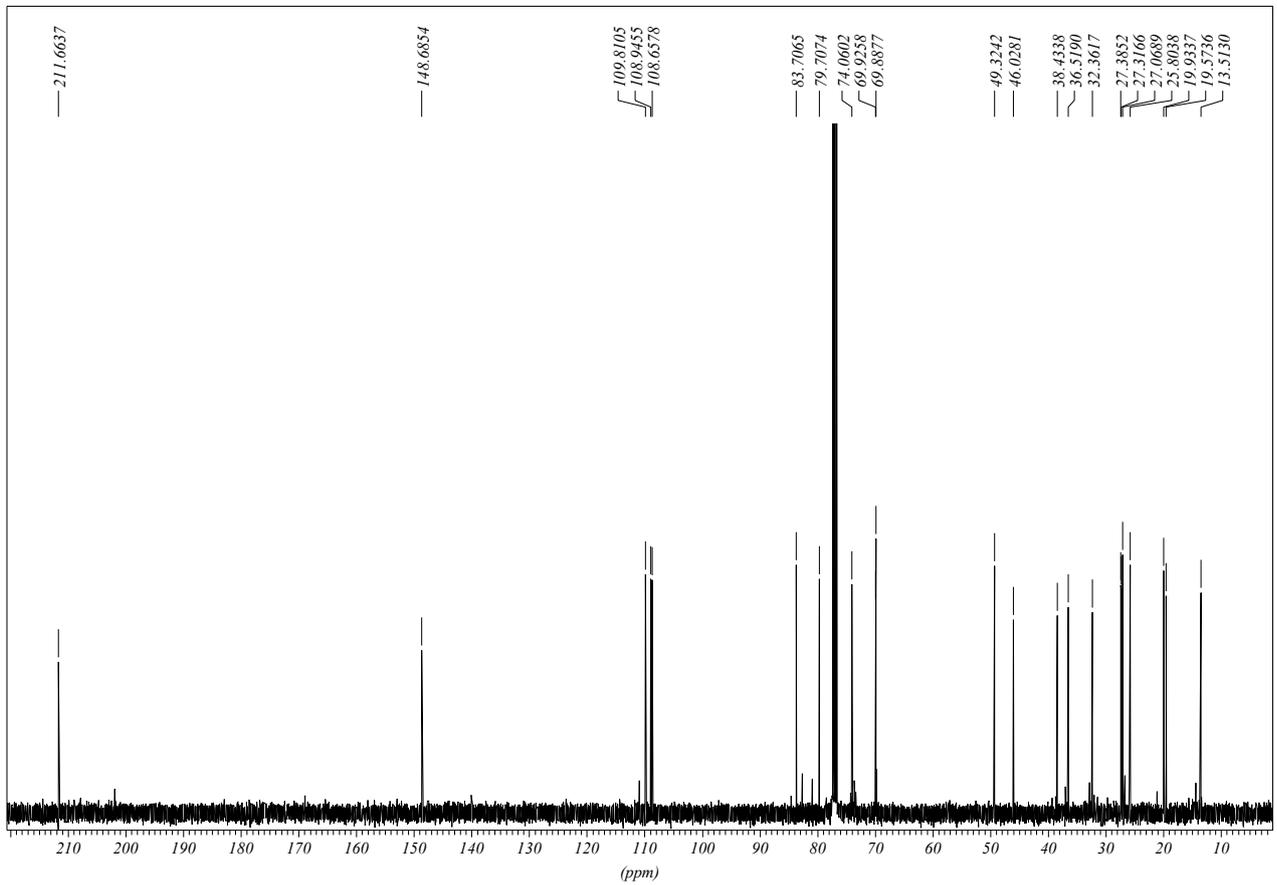
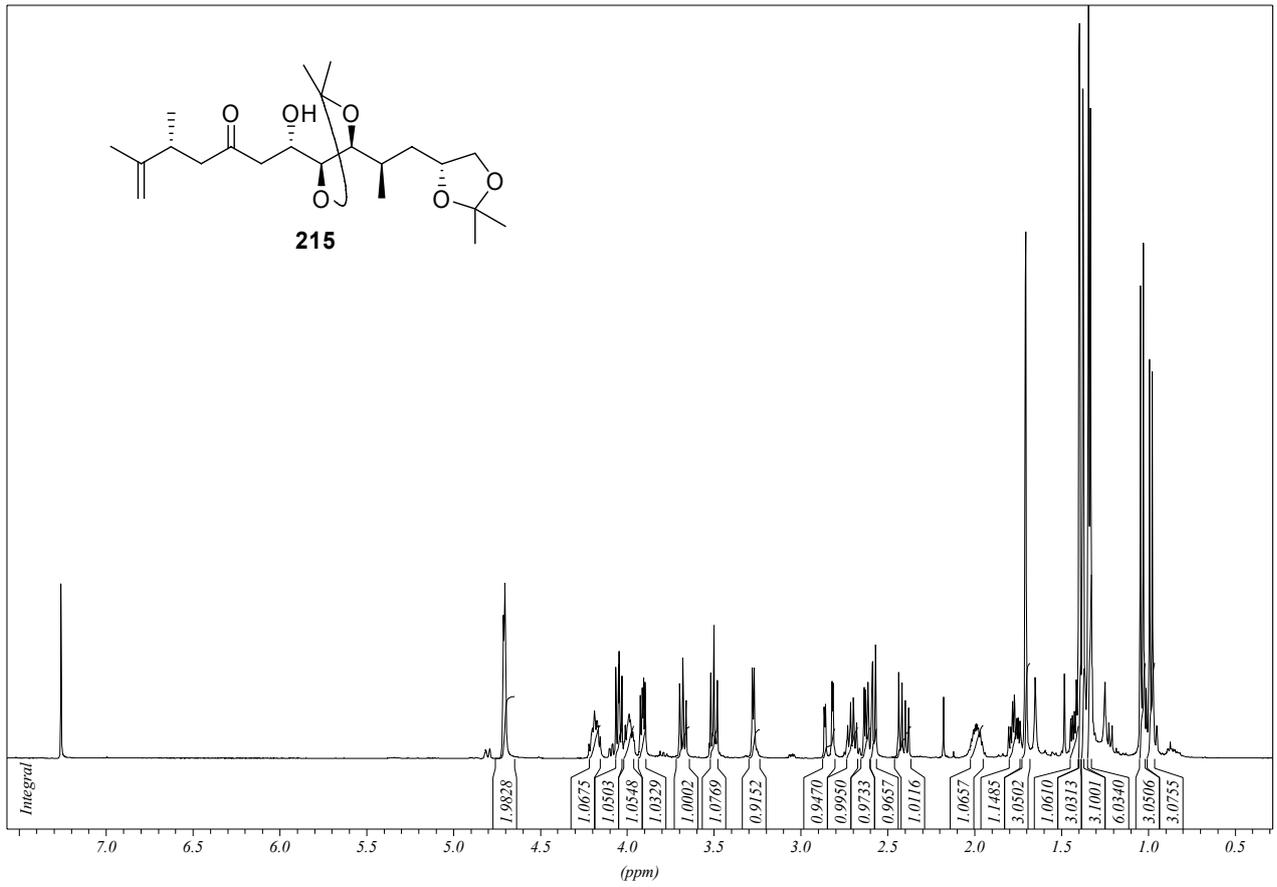


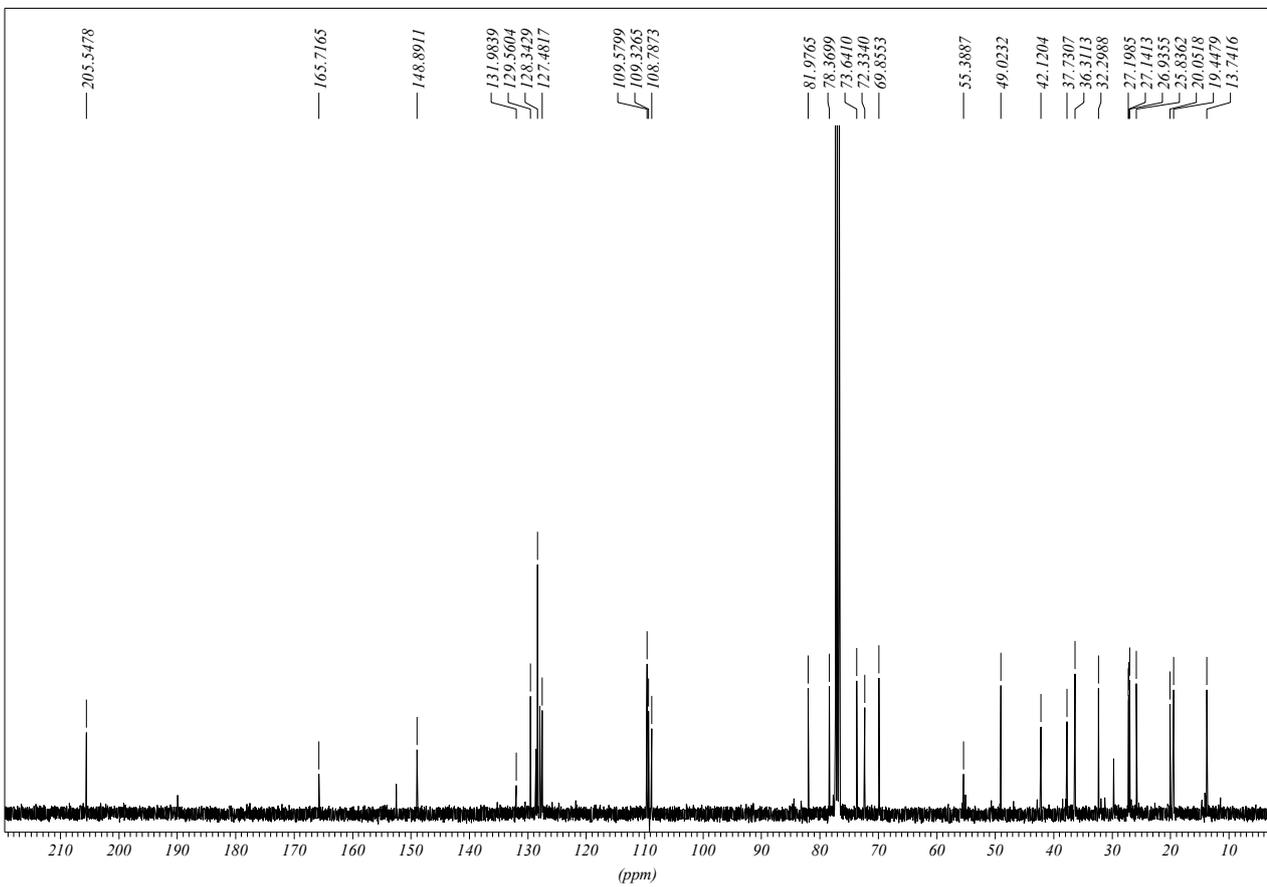
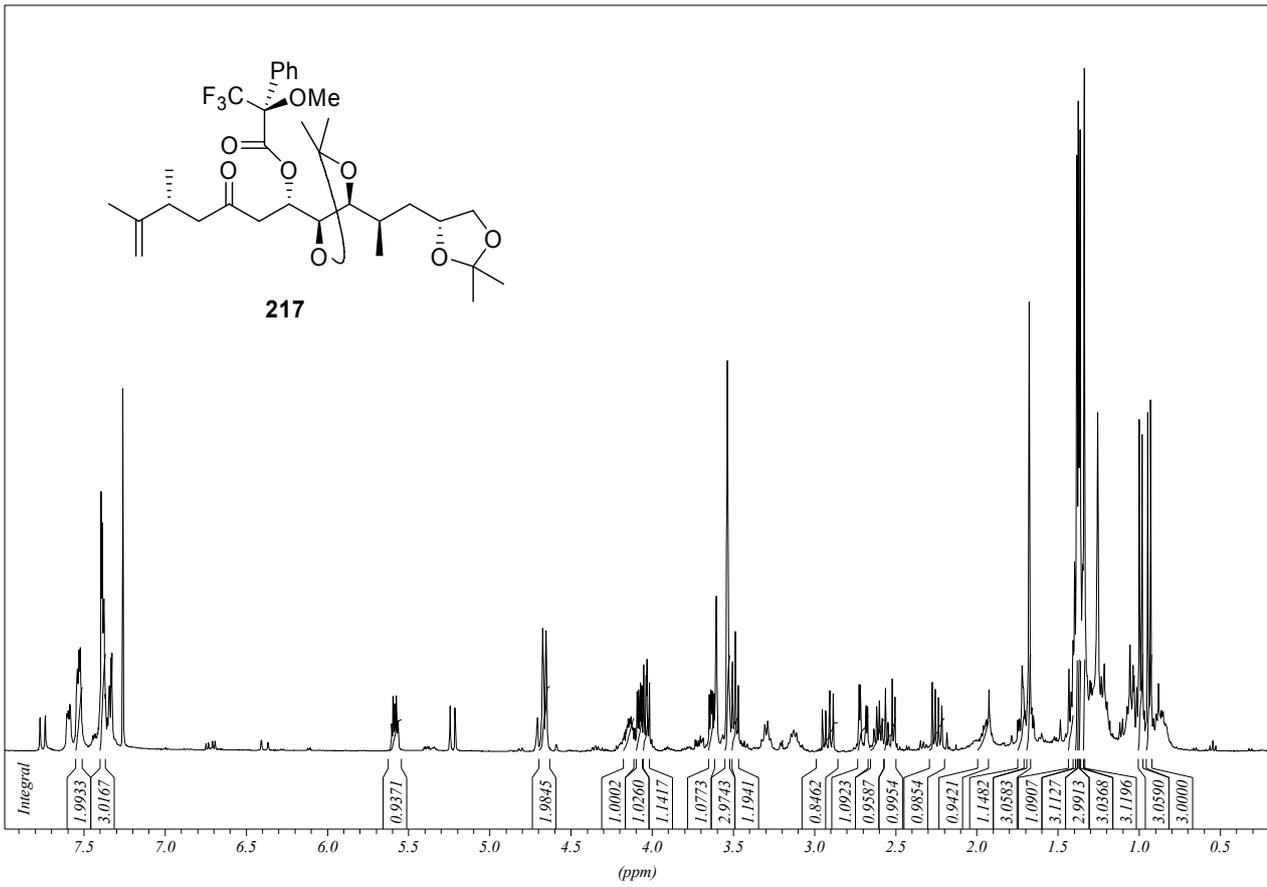


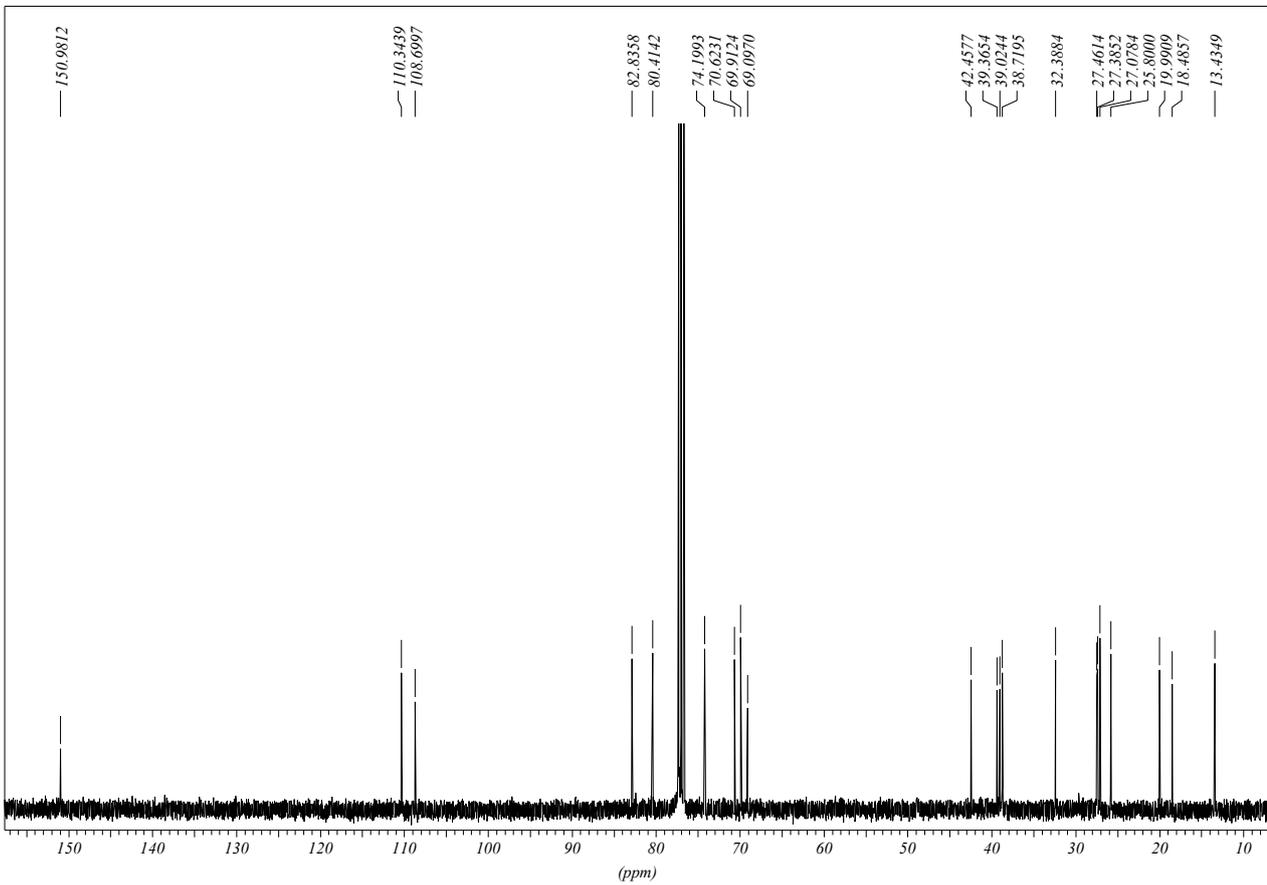
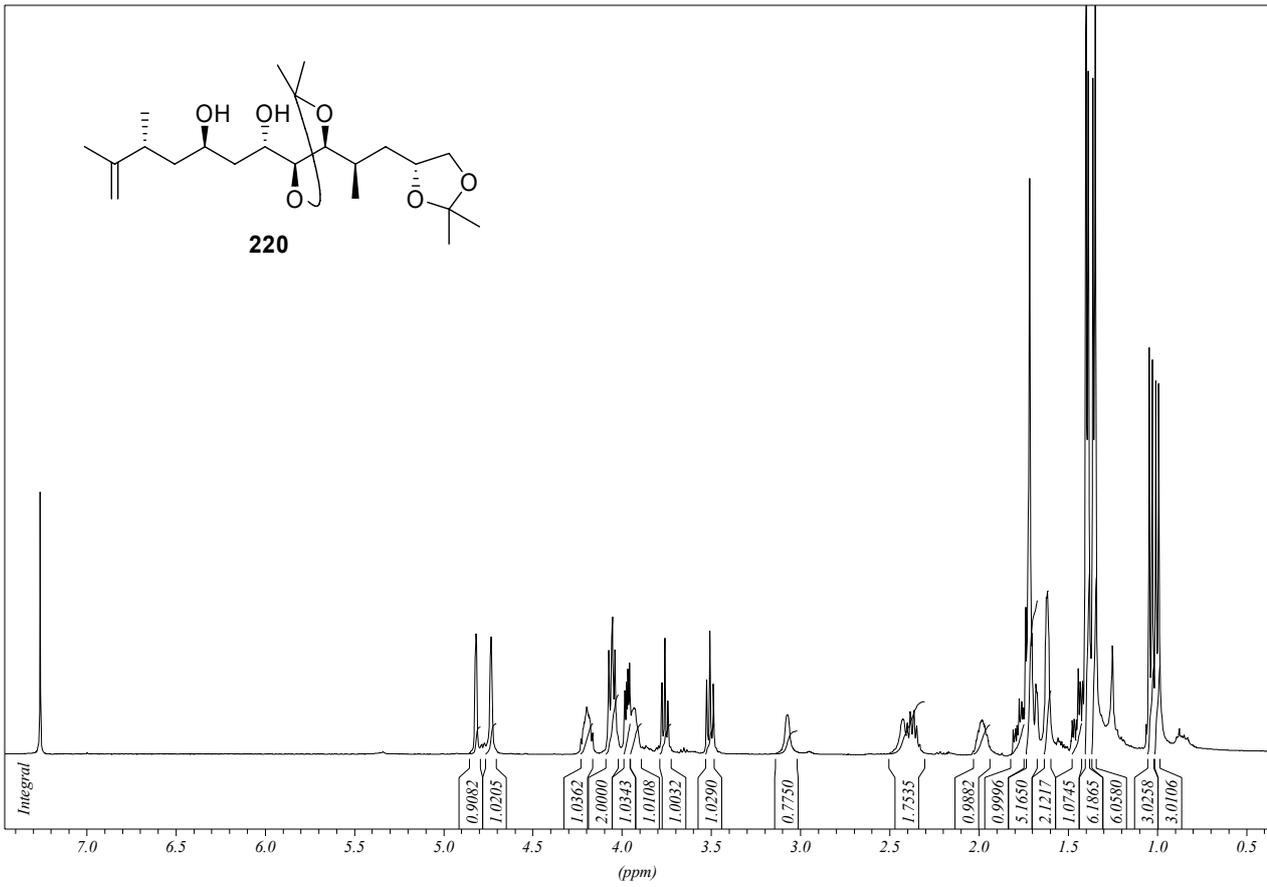


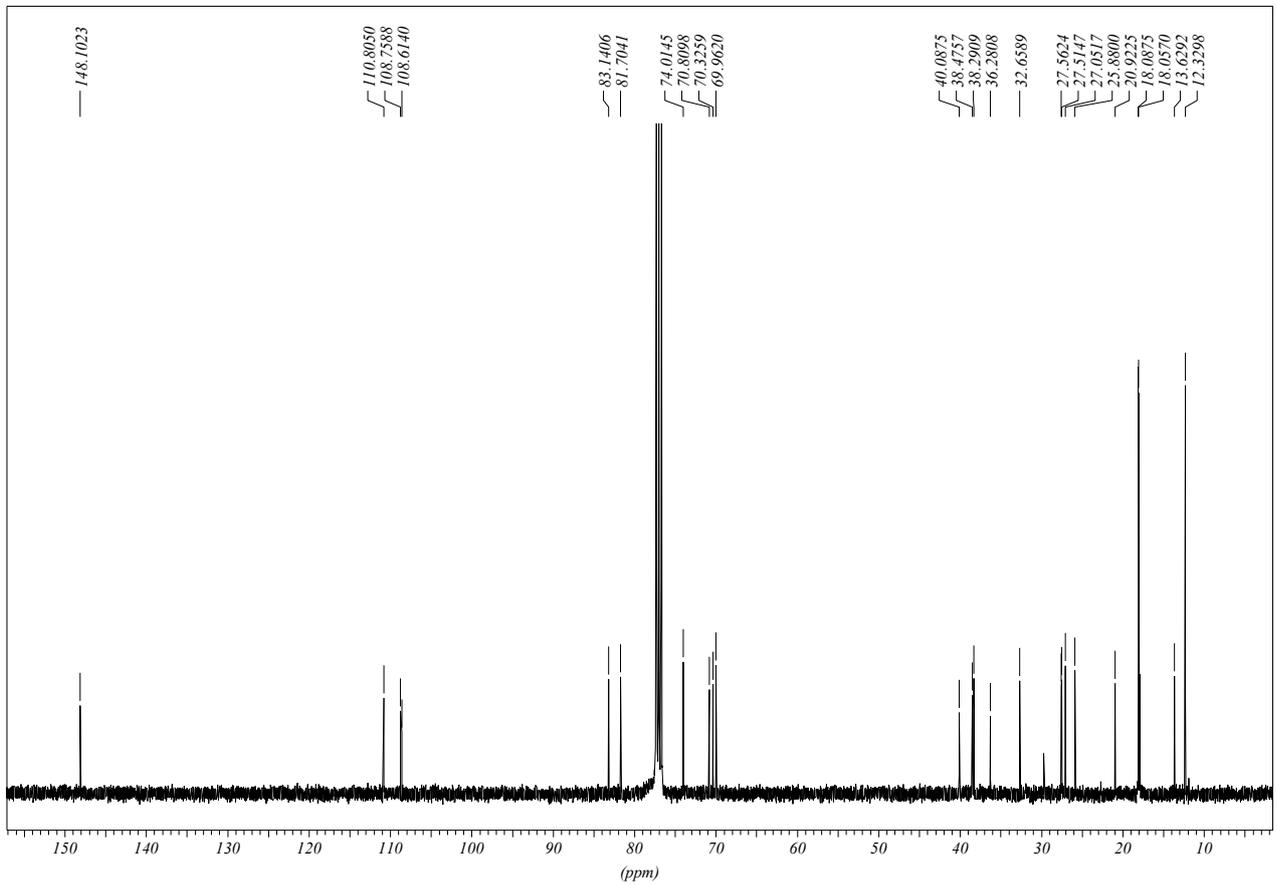
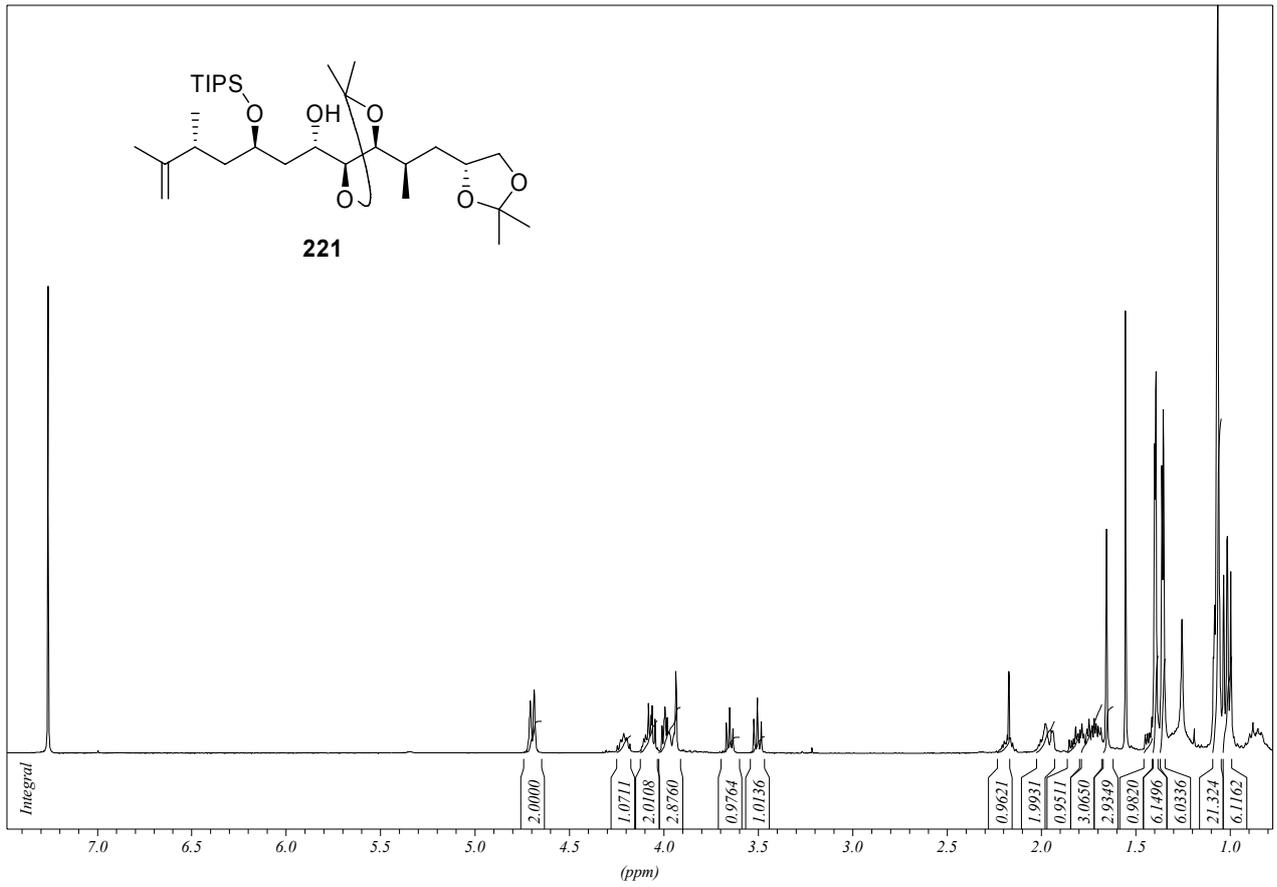


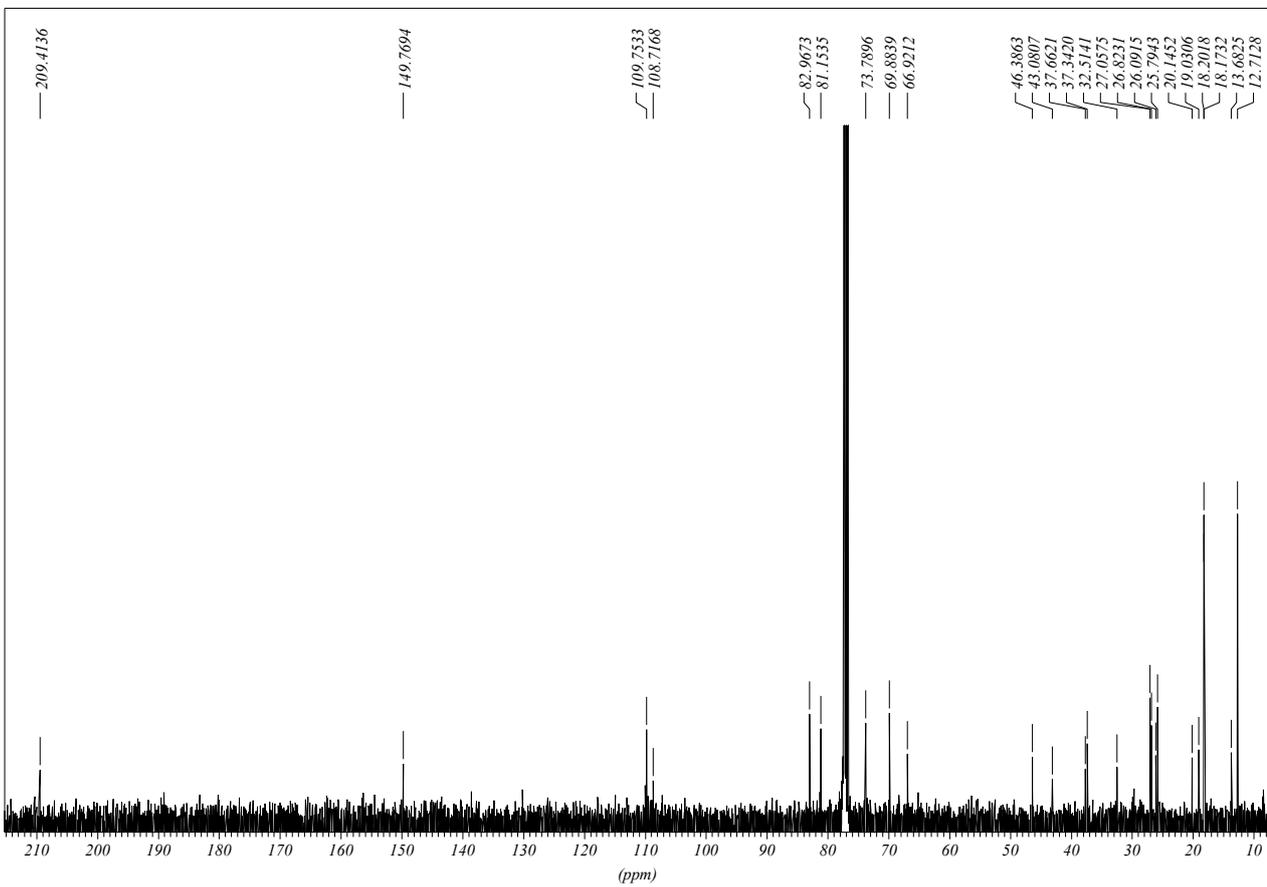
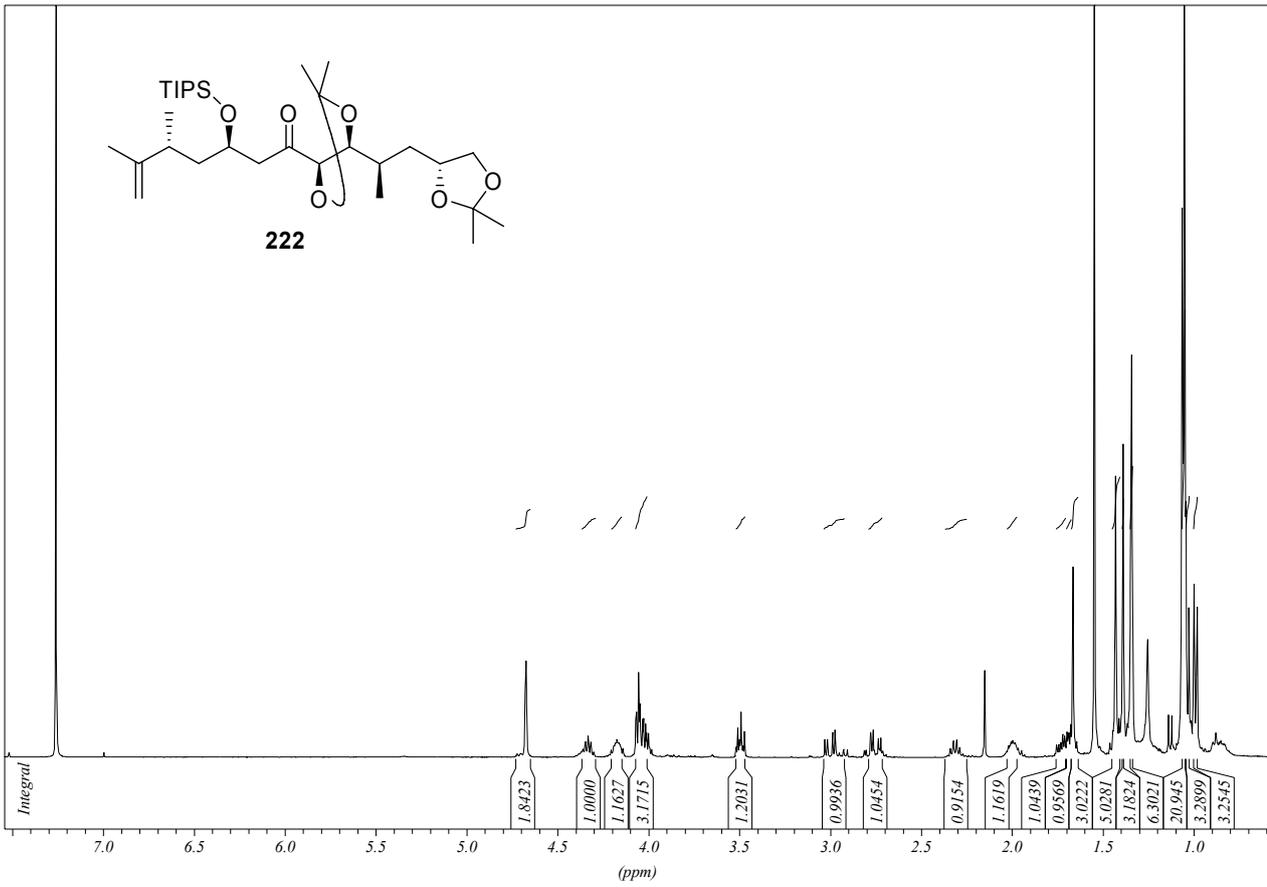












Lebenslauf

Persönliche Daten: Florian Peter Liesener

geb. am 13.05.1977 in Wolfenbüttel
deutsch, ledig

Schulbildung:

| | |
|--------------------------------|---------------|
| Grundschule Bad Grund | 1983 bis 1987 |
| Orientierungsstufe Badenhausen | 1987 bis 1989 |
| Gymnasium Osterode | 1989 bis 1996 |

Schulabschluss: Abitur am 20.05.1996

Studium: Studium der Chemie (Diplom) an der Philipps-Universität Marburg ab 10/1996. Diplomarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. Reinhard W. Hoffmann, „Untersuchungen zur Synthese eines konformativ flexiblen Aplysiatoxin-Analogons“, Abschluss des Studiums als Diplom-Chemiker am 11.09.2001.

Aufenthalt an der University of Cambridge/Groß Britannien im Rahmen des Sokrates/Erasmus Programms in der Arbeitsgruppe von Dr. Paul R. Raithby.

Promotion: Promotion an der Freien Universität Berlin (04/2002-03/2004) und an der Universität Hannover (04/2004-11/2005) in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Markus Kalesse „Untersuchungen zur Totalsynthese von Amphidinolid H2“.

Publikationen: Simon A. Cotton, Oliver E. Noy, Florian Liesener and Paul R. Raithby “Unequivocal characterisation of a [Ln(terpy)(NO₃)₃·(H₂O)] complex.: The synthesis and structure of [M(terpy)(NO₃)₃·(H₂O)] (M=Eu, Tb); a comparison with the structure of [Eu(bipy)₂(NO₃)₃] and with other europium nitrate complexes {terpy=2,2':6',2''-terpyridyl; BIPY=2,2'-bipyridyl}”, *Inorg. Chim. Acta* **2003**, 344, 37-42.

Florian P. Liesener, Markus Kalesse “Synthesis of the C19–C26 Segment of Amphidinolide H2”, *Synlett* **2005**, 2236-2238.