

Die Totalsynthese von (+)-Ratjadon

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Diplom-Chemiker Mathias Christmann

geboren am 17. Oktober 1972

in Peine

2001

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

Hannover, im Januar 2001

Referent: PD Dr. Markus Kalesse
Koreferent: Prof. Dr. Hartmut H. Meyer
Tag der Prüfung: 09.02.2001

Kurzfassung

Christmann, Mathias

Die Totalsynthese von (+)-Ratjadon

Schlagworte: Totalsynthesen, Naturstoffe, Ratjadon

Im Rahmen dieser Dissertation konnte die erste Totalsynthese von (+)-Ratjadon erfolgreich abgeschlossen und die bislang unbekannt Konfiguration mit Hilfe von NMR-Methoden, CD-Spektroskopie und biologischen Tests zweifelsfrei ermittelt werden. Die hier beschriebene Ratjadon-Synthese umfaßt 17 lineare Stufen bei 7.5% Gesamtausbeute. Unsere Strategie erlaubt es, Ratjadon ausgehend von den Fragmenten **A**, **B** und **C** in nur 5 Stufen zu synthetisieren, was im Hinblick auf Struktur-Aktivitätsuntersuchungen einen flexiblen Zugang zu Analoga eröffnet. Für die Synthese des **A**-Fragments wurde eine hochdiastereoselektive Variante der vinylogenen Mukaiyama-Aldolreaktion mit Triarylboranen als Lewis-Säuren entwickelt. Das **C**-Fragment wurde durch eine optimierte asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktion in insgesamt 4 Stufen aufgebaut. Diese Route stellt den bislang kürzesten publizierten Zugang zu diesem wichtigen Polyketidbaustein dar. Weiterhin konnte für die Anknüpfung des **A**- an das **BC**-Fragment gezeigt werden, daß die intermolekulare Heck-Reaktion eine interessante Alternative zu Stille- oder Suzuki-Kupplungen in der Synthese komplexer Naturstoffe ist. Um einen ersten Überblick über die Struktur-Aktivitätsbeziehungen von Ratjadon zu erhalten, wurden einige Ratjadon-Derivate synthetisiert und getestet. Das Derivat **R1** bewirkt bei geringerer Cytotoxizität die gleiche Wachstumsinhibierung wie der Naturstoff. Im Hinblick auf eine pharmazeutische Anwendung ist das ein sehr wichtiges Ergebnis, da der erwünschte biologische Effekt die Inhibierung von unkontrolliertem Zellwachstum ist. Durch eine Zellzyklusanalyse konnte festgestellt werden, daß Ratjadon die Zellen in der G1-Phase arretiert.

Abstract

Christmann, Mathias

The Total Synthesis of (+)-Ratjadone

Keywords: Total syntheses, natural products, ratjadone

The first total synthesis of (+)-ratjadone is described. With this work its previously unknown configuration was determined unambiguously by NMR-studies, CD-spectroscopy and biological testings. This highly convergent synthesis has 17 linear steps and 7.5% overall yield. Our approach allows the synthesis of ratjadone from 3 fragments **A**, **B** and **C** within 5 steps, which opens the door for a rapid assembly of various ratjadone derivatives for the identification of biologically active substructures. For the synthesis of the **A**-fragment a highly diastereoselective version of the vinylogous Mukaiyama aldol reaction using triarylboranes as the Lewis acids was developed. The **C**-fragment was synthesized using an optimized hetero Diels-Alder approach. This route allows fast access to this important polyketide building block. In addition, the Heck reaction has been demonstrated to be an interesting alternative to Stille and Suzuki couplings in the total synthesis of natural products. To gain insight into the structure-activity-relationship of ratjadone we synthesized analogs. The derivative **R1** was found to have the same growth inhibiting properties as ratjadone but with a lower cytotoxicity. This is an important finding since growth inhibition accompanied with low cytotoxicity is highly desirable for pharmaceutical application. In mode of action studies ratjadone was shown to cause cell cycle arrest in the G1-phase.

Für Christina

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum vom Juli 1998 bis zum Januar 2001 unter der Leitung von PD Dr. Markus Kalesse am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover angefertigt.

Für die Überlassung des Themas, die intensive Betreuung während der Doktorarbeit und die ständig vorhanden Diskussionsbereitschaft möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. Markus Kalesse herzlich bedanken.

Prof. Dr. H. H. Meyer danke ich für die Übernahme des Koreferats sowie die zahlreichen Anregungen und sein Interesse während dieser Doktorarbeit.

Meinen Laborkollegen Ulhas Bhatt, Eckhard Claus, Sven Lange, Katrin Michelis, Monika Quitschalle, Olaf Schrake und Timo Stellfeld danke ich für die freundliche Arbeitsatmosphäre und die schöne Zeit inner- und außerhalb des Labors.

Den Mitarbeitern der Spektroskopie, Dr. Edgar Hofer, Monika Rettstadt und Dagmar Körtje danke ich für ihre Hilfsbereitschaft.

Lars Ole Haustedt und Rüdiger Wittenberg danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meinen Eltern, Manfred und Edeltraud Christmann und meinen Schwestern, Sonja und Ute, danke ich für das Vertrauen und die Unterstützung, ohne die diese Arbeit nie entstanden wäre.

Mein ganz besonderer Dank gilt Christina Lorenz für ihre Unterstützung und ihr Verständnis für die Nachtschichten und Wochenenden im Labor während der letzten Jahre.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Myxobakterien als Produzenten biologisch aktiver Sekundärmetaboliten	2
1.2 Ratjadon – ein cytotoxisches Antibiotikum aus <i>Sorangium Cellulosum</i>	3
2. Aufgabenstellung	5
3. Synthetischer Teil	7
3.1 Retrosynthese	7
3.2 Synthese eines Modellsystems für das A -Fragment	9
3.3 Synthese des A -Fragments	11
3.4 Synthese des B -Fragments	24
3.5 Synthese des C -Fragments	26
3.6 Abschließende Stufen zur Totalsynthese von (+)-Ratjadon	30
4. Diskussion der Ergebnisse und Ausblick	39
5. Experimenteller Teil	46
5.1 Allgemeine Bemerkungen	46
5.2 Beschreibung der Versuche	48
6. Literaturverzeichnis	84

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
BINAP	2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
BINOL	2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
CD	Circulardichroismus
CoA	Coenzym A
COSY	correlated spectroscopy
dba	Dibenzylidenaceton
DET	Diethyltartrat
Dibal-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	<i>N,N</i> -4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNPH	Dinitrophenylhydrazon
ee	Enantiomerenüberschuß
eq	Equivalent
Et	Ethyl
GBF	Gesellschaft für Biotechnologische Forschung
GI	Growth inhibition
HMG	Hydroxymethylglutarsäure
HPLC	High performance liquid chromatography
HRMS	High resolution mass spectroscopy
<i>i</i> Pr	Isopropyl
IR	Infrarotspektrum
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LC	Lethal concentration
LS	Lewis-Säure
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure

Me	Methyl
MIC	minimale inhibierende Konzentration
MS	Massenspektrum
MTPA	Methoxy-(trifluormethyl)-phenyllessigsäure
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NCI	National cancer institute (USA)
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Nuclear magnetic resonance, Kernresonanz
Nu	Nucleophil
PCC	Pyridiniumchlorochromat
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
Pr	Propyl
TASF	Tris(dimethylamino)-schwefel-trimethylsilyltrifluorid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TGI	Total growth inhibition
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propyl-ammoniumperruthenat
UV	ultraviolett

1. Einleitung

Für die Behandlung von Krankheiten stehen der Medizin heute eine große Anzahl an Wirkstoffen zur Verfügung. Dennoch gibt es zahlreiche Krankheitsbilder, wie zum Beispiel Krebs, die nicht oder nur unzureichend behandelt werden können. Viele der eingesetzten Wirkstoffe sind Naturstoffe oder von Naturstoffen abgeleitete Verbindungen.

Neben Pflanzen sind oft Mikroorganismen, wie Pilze und Bakterien die Quelle neuer biologisch aktiver Verbindungen. Wird in den Bakterien eine interessante biologische Aktivität festgestellt, wird der betreffende Stamm in größerem Maßstab kultiviert. Die aktiven Verbindungen werden isoliert und auf ihre genaue Wirkung und Spezifität untersucht. Besteht die Vermutung, daß es sich um einen bisher unbekanntem Verbindungstyp handelt, wird dessen chemische Struktur aufgeklärt. Besonders interessant ist es, wenn ein Naturstoff eine hohe biologische Aktivität aufweist, die auf einen neuartigen Wirkmechanismus hindeutet. Um einen Zusammenhang zwischen der chemischen *Struktur* und der biologischen *Wirkung* zu finden, wird die Struktur des Naturstoffs modifiziert. Die Veränderungen in der biologischen Aktivität können so mit den strukturellen Veränderungen korreliert werden. Da man bei der Derivatisierung eines Naturstoffs auf wenige funktionelle Gruppen beschränkt ist, besteht oft ein starkes Interesse an einem flexiblen synthetischen Zugang. Die Totalsynthese erlaubt es, durch die gezielte Synthese von Analoga die biologische Wirkung zu untersuchen. Desweiteren leistet die Totalsynthese oft einen entscheidenden Beitrag zur Strukturaufklärung.

Naturstoffe selbst sind wegen ihrer Nebenwirkungen und ihres oft ungeklärten Wirkmechanismus meist nicht für den Einsatz als Wirkstoff geeignet. Der wirkliche Nutzen von Naturstoffen liegt darin, daß sie oft eine hohe Affinität zu einem bestimmten Target, z. B. einem Protein haben und durch die Interaktion mit diesem einen biologischen Effekt auslösen.^[1] Die Identifikation eines Targets ist der Schlüssel für die Untersuchung der Prozesse, die für das Funktionieren oder die Fehlfunktion eines biologischen Systems verantwortlich sind. Mit Hilfe der Ligand-Rezeptor-Wechselwirkung kann dann zum Beispiel die Rolle eines bestimmten Proteins in einen zellulären Prozeß auf molekularer Ebene untersucht werden (FK506: FK506 bindendes Protein; Paclitaxel: Tubulin; Mevinolin: HMG CoA Reduktase).

Das wichtigste zelluläre Ereignis ist das Zellwachstum, das durch eine Vielzahl von Proteinen reguliert wird. Gerät dieses komplizierte Regelwerk außer Kontrolle, kann das ein ungebremstes Zellwachstum und somit eine Krebserkrankung zur Folge haben. In unserer Arbeitsgruppe beschäftigen wir uns mit der Synthese kleiner zellpermeabler Moleküle wie Epothilon^[2] und Ratjadon, die den Zellzyklus beeinflussen. Mit Hilfe dieser Naturstoffe und deren Analoga sind wir in der Lage, die Funktion zellulärer Proteine zu untersuchen.

1.1 Myxobakterien als Produzenten biologisch aktiver Sekundärmetaboliten

Myxobakterien gehören zu den komplexesten prokaryontischen Organismen.^[3] Sie wachsen und teilen sich als einzelne Zellen, ernähren sich jedoch in dichten Schwärmen und sind unter Mangelbedingungen zur Bildung vielzelliger Aggregate, der sogenannten Fruchtkörper befähigt. Die Zellen im Inneren der Fruchtkörper besitzen eine höhere Resistenz gegen Trockenheit, Hitze und UV-Strahlung und erhöhen so die Überlebensfähigkeit des Gesamtorganismus. Myxobakterien besitzen die Fähigkeit, sich auf Oberflächen durch Gleiten in Schwärmen fortzubewegen (gliding bacteria), so daß man auf festen Medien eine rasche Ausbreitung der Kolonien beobachten kann. Hinsichtlich ihrer Ernährung lassen sich zwei Gruppen unterscheiden. Während die meisten Arten einen bakteriolytischen Stoffwechsel aufweisen haben sich die Vertreter der Gattung *Sorangium* auf den Abbau von Cellulose spezialisiert (cellulolytischer Stoffwechsel).

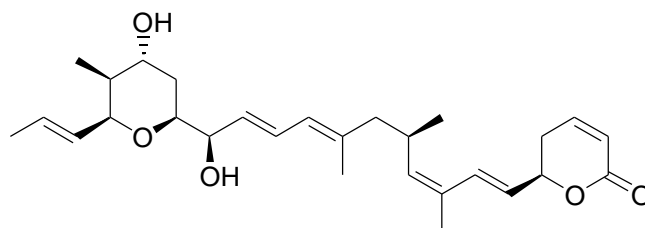
Myxobakterien produzieren eine große Anzahl von Sekundärmetaboliten, deren strukturelle Diversität mit der von Streptomycceten vergleichbar ist. Im Gegensatz zu den primären haben die sekundären Metaboliten keine unmittelbare Bedeutung für die Lebenserhaltung und den Stoffwechsel von Mikroorganismen. Sie dienen vielmehr der interzellulären Kommunikation und der Abwehr von Freßfeinden und Konkurrenten um einen bestimmten Lebensraum. Daher wirken viele dieser Substanzen antibiotisch oder cytotoxisch.

Seit 1975 werden an der GBF in Braunschweig in den Arbeitsgruppen von Reichenbach und Höfle Myxobakterienstämme kultiviert und auf die Produktion biologisch aktiver Sekundärmetaboliten untersucht.^[4] Im Rahmen dieses Screening-Programms wurden bisher 80 neue Grundstrukturen mit über 350 Strukturvarianten isoliert. Zu den größten Erfolgen zählt die Isolierung des neuartigen Antitumor-Wirkstoffs Epothilon aus dem Myxobakterienstamm *Sorangium cellulosum* (So ce90). Die isolierten Verbindungen umfassen ein breites Spektrum an unterschiedlichen Verbindungsklassen wie Makrolactamen

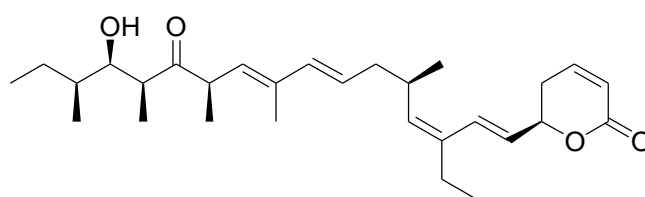
und -lactonen, Polyenen, Heterocyclen, Aromaten, Alkaloiden und Peptiden. Interessanterweise ist die Fähigkeit, einen bestimmten Strukturtyp zu produzieren stammspezifisch und nicht auf eine bestimmte Art beschränkt. Da es nur ca. 40 Arten von Myxobakterien gibt, hingegen aber eine praktisch unbegrenzte Zahl von Stämmen, bietet die Forschung an Myxobakterien auch in der Zukunft ein vielversprechendes Betätigungsfeld für die Entdeckung neuer biologisch aktiver Naturstoffe.

1.2 Ratjadon – ein cytotoxisches Antibiotikum aus *Sorangium Cellulosum*

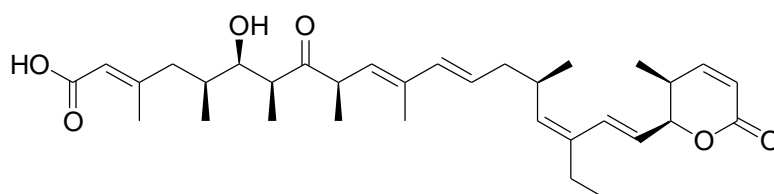
Das Polyketid Ratjadon wurde 1994 von Höfle et al. aus dem Myxobakterienstamm *Sorangium Cellulosum* (So ce360) isoliert.^[5] Seine Konstitution und die relative Konfiguration der Substituenten am Tetrahydropyran-Ring (C17-C21) wurde mit Hilfe von zweidimensionalen NMR-Methoden (H,H-COSY, H,C-COSY, HMQC, HMBC) bestimmt. Strukturell wie auch in seinem biologischen Profil ähnelt Ratjadon den Leptomycinen,^[6] Callystatin A^[7] und anderen strukturell verwandten Verbindungen.^[8]



Ratjadon (isoliert aus *Sorangium cellulosum*)



Callystatin A (isoliert aus *Callyspongia truncata*)



Leptomycin B (isoliert aus *Streptomyces sp.*)

Abbildung 1. Ratjadon, Callystatin A und Leptomycin.

Ratjadon ist ein typisches Polyketid, das aus 8 Acetat- und 4 Propionat-Einheiten aufgebaut ist. Dieses konnte durch Fütterungsexperimente mit ^{13}C -Acetat und ^{13}C -Propionat bestätigt werden. Die ungewöhnliche Position der C16-Hydroxygruppe wurde einem intramolekularen Angriff des C21-Sauerstoffs auf ein C16-C17-Epoxid zugeschrieben (Abbildung 2).

Ratjadon weist eine hohe Cytotoxizität gegenüber der Mauszelllinie L929 auf ($\text{IC}_{50} = 50 \text{ pg mL}^{-1}$) und inhibiert das Wachstum der HeLa-Zelllinie bei bemerkenswert niedriger Konzentration (40 pg mL^{-1}).^[9] Neben anderen interessanten biologischen Effekten, wie z. B. der Änderung der Zellmorphologie von Hefe, zeigt Ratjadon ein enges antibiotisches Spektrum gegen *Mucor hiemalis*, *Phytophthora drechsleri*, *Ceratocystis ulmi* und *Monila brunnea* mit MIC-Werten von 0.04 bis $0.6 \text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$. Trotz dieser vielversprechenden biologischen Eigenschaften sind weder der genaue Mechanismus noch die molekularen Targets bekannt.

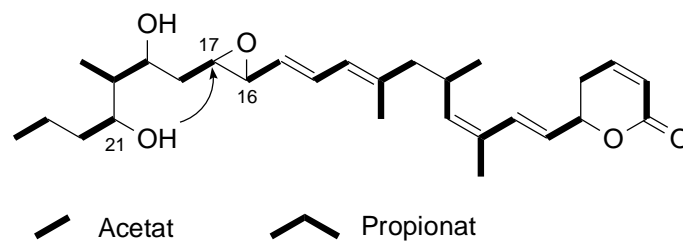
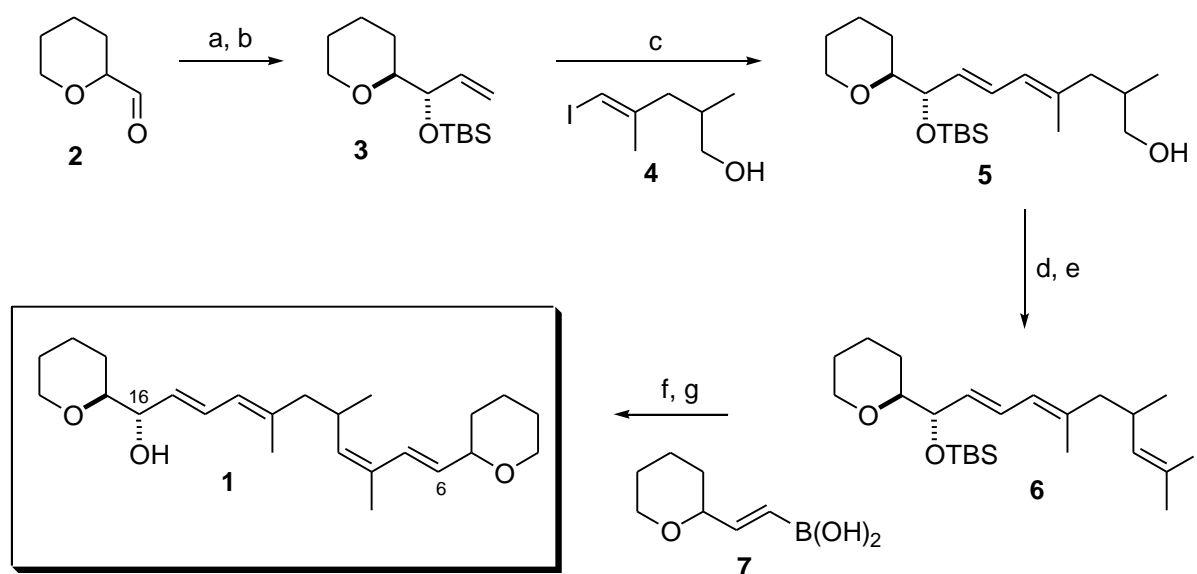


Abbildung 2. Biogenese-Schema von Ratjadon.

2. Aufgabenstellung

Die synthetischen Studien zu Ratjadon wurden in unserem Arbeitskreis 1997 von Dr. Eckhard Claus begonnen. Im Rahmen seiner Dissertation^[10] untersuchte er die Synthese des C6-C16-Polyenfragments anhand des in Schema 1 dargestellten Modellsystems (**1**).



Schema 1. Synthese des Modellsystems **1**. a) Vinylmagnesiumbromid, THF, 0 °C; b) TBSCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 65% (über 2 Stufen); c) Pd(OAc)₂, K₂CO₃, Bu₄NCl, DMF, 38%; d) Dess-Martin-Oxidation, 45%; e) Iod-Wittig-Reaktion, 39%; f) Pd(PPh₃)₄, TlOH, H₂O, THF, 49%; g) TBAF, THF, 46%.

Die Addition von Vinylmagnesiumbromid an den racemischen Aldehyd **2** lieferte das *threo*-Isomer mit einem Diastereomerenverhältnis von 4:1. Nach der Schützung als TBS-Ether wurde **3** in einer Heck-Reaktion mit dem Vinyljodid **4** in 38% zum Alkohol **5** gekuppelt. Dieser wurde mit dem Dess-Martin-Periodinan oxidiert und in einer Iod-Wittig-Reaktion zum Vinyljodid **6** umgesetzt. Durch eine Suzuki-Kupplung mit dem Boronsäurederivat **7** und der anschließenden Entschützung mit TBAF konnte das Modellsystem **1** fertiggestellt werden.^[11] Im Rahmen der vorliegenden Dissertation sollten enantioselektive Zugänge zum Tetrahydropyran-Fragment (C14-C24) und zum *a,b*-ungesättigten Lacton (C1-C6) entwickelt und die abschließende Totalsynthese durchgeführt werden (Abbildung 3). Durch die Synthese des Modellsystems konnte gezeigt werden, daß sich die beiden Dien-Systeme prinzipiell als

Verknüpfungsstellen für das Kohlenstoff-Grundgerüst von Ratjadon eignen. Es offenbarten sich jedoch auch Probleme, die für eine erfolgreiche Fertigstellung der Totalsynthese gelöst werden mußten.

Bei der Entwicklung einer Route zum Tetrahydropyran-Fragment galt unser besonderes Augenmerk der Konfiguration an C16, da sich schon bei der Synthese des Modellsystems zeigte, daß die Kontrolle der relativen Konfiguration durch die Vinyladdition an einen C16-Aldehyd schwierig ist. Die Einführung der C8-C9 trisubstituierten Z-Doppelbindung gelang für das Modellsystem mit einer Selektivität von lediglich 4:1 zugunsten des Z-Isomers. Für die Totalsynthese mußte eine Methode etabliert werden, die eine stereoselektive Knüpfung dieser Bindung erlaubt.

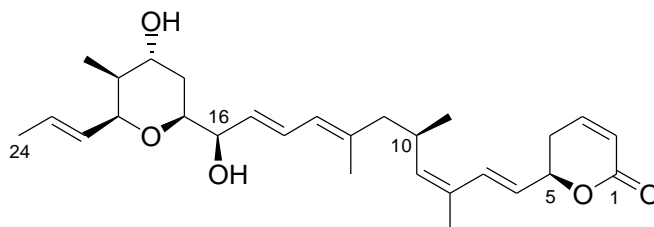


Abbildung 3. Ratjadon.

Neben der Lösung dieser Selektivitätsprobleme sollte auch die Gesamtstrategie einer genauen Evaluation unterzogen werden. So ist es zum Beispiel sinnvoll, das hochkomplexe Tetrahydropyran-Fragment, anders als in der Synthese des Modellsystems, zu einem möglichst späten Zeitpunkt einzuführen.

3. Synthetischer Teil

3.1 Retrosynthese

Da zu Beginn unserer Arbeiten lediglich die relative Konfiguration der THP-Untereinheit (C17-C21) von Ratjadon bekannt war (Abbildung 4), mußten wir eine Strategie entwerfen, die eine rasche Synthese aller möglichen Stereoisomere erlaubt. Um von den $2^4=16$ möglichen Stereoisomeren das wahrscheinlichste zuerst zu synthetisieren wurden die folgenden Annahmen gemacht.

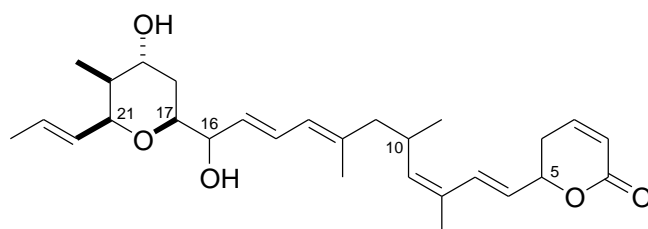


Abbildung 4. Von Höfle et al. ermittelte relative Konfiguration von Ratjadon.

Für die Stereozentren C5 und C10 wurde wegen der bereits beschriebenen Ähnlichkeit in Struktur und biologischer Aktivität mit Leptomycin B und Callystatin A die *R*-Konfiguration angenommen. Im Rahmen der Strukturaufklärung von Phorboxazol A und B durch Molinski et al.^[12] wurden die Diastereomere **8a** und **8b** als Modellverbindungen synthetisiert, um mit Hilfe der $^3J_{37,38}$ -Kopplungskonstante die relative Konfiguration in *a*-Stellung zum Tetrahydropyranring zu ermitteln (Abbildung 5).

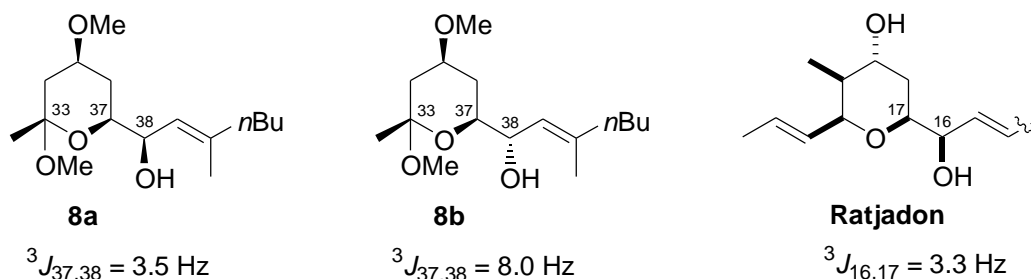
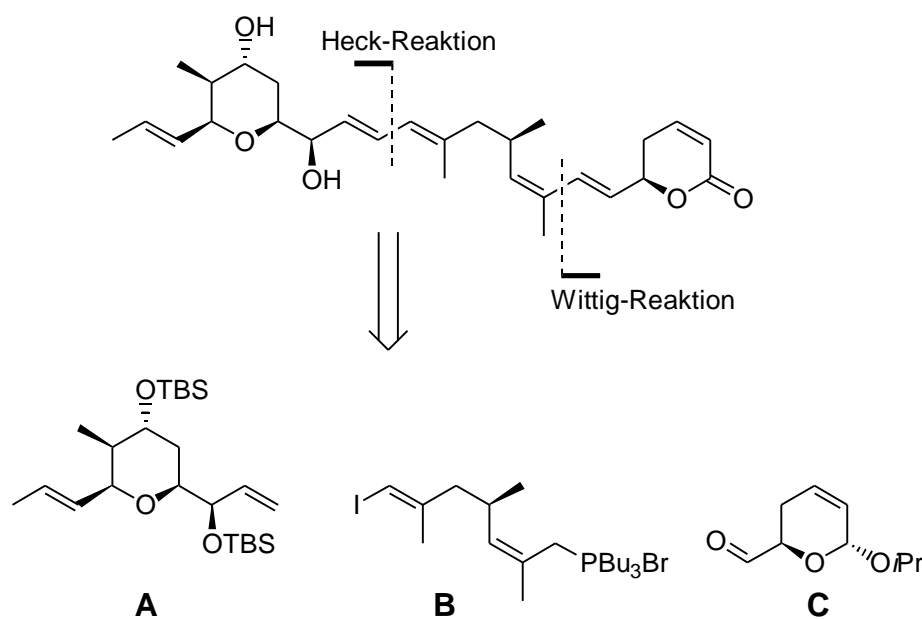


Abbildung 5. Modell zur Bestimmung der relativen Konfiguration an C16.

Für das *threo*-Isomer **8b** ($J=8.0$) ergab sich eine sehr gute Übereinstimmung mit der $^3J_{37,38}$ -Kopplungskonstante des Naturstoffs ($J=7.9$). Diese Zuweisung wurde später durch

Totalsynthesen bestätigt. Wegen des anomeren Effektes wurde für die C33-Methoxygruppe eine axiale Position angenommen, so daß alle anderen Substituenten am Tetrahydropyran äquatorial stehen. Somit ist die Seitenkette wie auch im Ratjadon äquatorial angeordnet. Da Ratjadon eine $^3J_{16,17}$ -Kopplungskonstante von 3.3 Hz aufweist, wurde für Ratjadon eine C16-C17-*erythro*-Konfiguration angenommen.

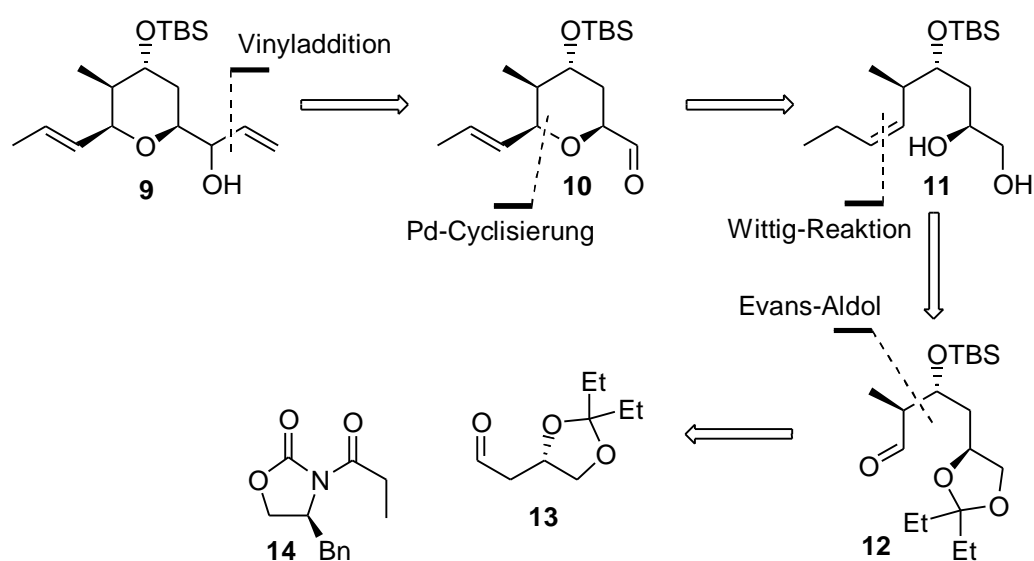
Bei unserer retrosynthetischen Analyse wählten wir die beiden Dien-Systeme als geeignete Schnittstellen für den Aufbau von Ratjadon (Schema 2). Daraus ergaben sich das Tetrahydropyran-Fragment **A**, das Phosphoniumsalz **B** und der Aldehyd **C** als geeignete Vorstufen. In der Synthese werden **B** und **C** durch eine Wittig-Reaktion verknüpft, der eine Heck-Reaktion mit dem **A**-Fragment folgt. Dieser Ansatz erlaubt es weiterhin, die biologisch aktiven Strukturelemente durch die konvergente Synthese von Analoga zu untersuchen.



Schema 2. Retrosynthetische Analyse von Ratjadon.

3.2 Synthese eines Modellsystems für das A-Fragment

In einer Modellstudie konnte Semmelhack et al.^[13] zeigen, daß sich Tetrahydropyrane leicht durch die Pd^{II}-vermittelte Cyclisierung von δ -Hydroxyolefinen synthetisieren lassen. In unserem anfänglichen Ansatz für die Synthese des A-Fragments sollte diese Cyclisierung den Schlüsselschritt für den Ringschluß zum Tetrahydropyran darstellen und gleichzeitig die *E*-Propenyl-Seitenkette durch eine β -Hydrideliminierung generieren. Der retrosynthetische Ansatz ist in Schema 3 dargestellt.

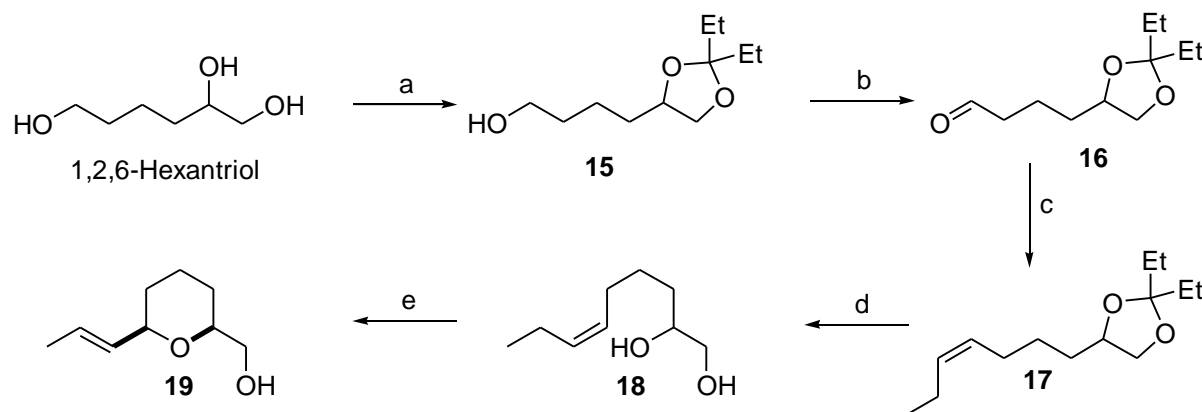


Schema 3: Retrosynthese des A-Fragments (Hydroxy-Olefin-Cyclisierung).

Die Verbindung **9** kann aus dem Aldehyd **10** durch eine Vinyladdition hergestellt werden. Der Tetrahydropyran-Ring sollte in einer Pd-vermittelten Cyclisierung des Diols **11** geschlossen werden. Die *Z*-Doppelbindung kann durch eine Wittig-Reaktion mit dem Aldehyd **12** erzeugt werden. Dieser läßt sich aus dem Oxazolidinon **14**^[14] und dem aus (*S*)-Äpfelsäure erhaltenen Aldehyd **13**^[15] durch eine Evans-Aldolreaktion herstellen.

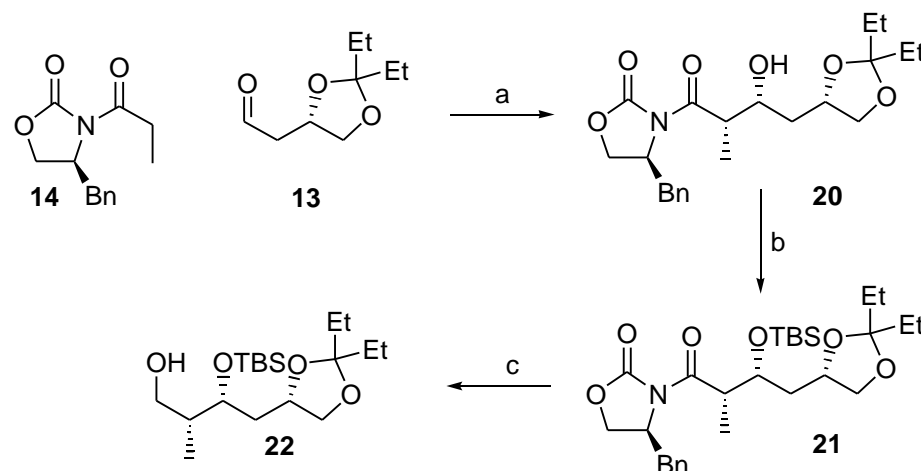
Um die Anwendbarkeit dieser Strategie zu testen, wurde ein einfaches Modellsystem ausgehend von 1,2,6-Hexantriol synthetisiert (Schema 4). Im ersten Schritt wurde die 1,2-Diol-Funktionalität mit Diethylketon als Ketal **15** geschützt. Der primäre Alkohol wurde zunächst mit PCC zum Aldehyd **16** oxidiert und anschließend in einer Wittig-Reaktion zum Olefin **17** umgesetzt. Durch die säurekatalysierte (PPTS) Umsetzung mit Methanol wurde das Ketal zum Diol **18** gespalten. Die Cyclisierungsreaktion wurde mit Pd(OAc)₂ in DMF

durchgeführt. Das Tetrahydropyran **19** konnte in einer Ausbeute von 70% isoliert werden. Umfangreiche NMR-Untersuchungen (^1H , ^1H -COSY, ^1H , ^{13}C -COSY, NOESY) bestätigten, daß es sich dabei um das erwünschte *syn*-Produkt handelte. Die Bildung des *anti*-Diastereomers oder des regioisomeren Oxepans konnten nicht beobachtet werden.



Schema 4: Synthese des Modellsystems **19**. a) Diethylketon, THF, PPTS, 84%; b) PCC, CH_2Cl_2 , 61%; c) Ph_3PPrBr , NaHMDS, THF, 71%; d) MeOH, PPTS, 61%; e) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, DMF, 70%.

Diese Ergebnisse sollten nun für die Synthese des vollständig substituierten **A**-Fragments angewendet werden. Der Aldehyd **13** wurde in einer Evans-Aldolreaktion zu der Verbindung **20** umgesetzt. Die freie Hydroxygruppe wurde zunächst mit TBSOTf und 2,6-Lutidin als TBS-Ether **21** geschützt. Das Evans-Auxiliar konnte anschließend reduktiv mit LiBH_4 abgespalten werden. Da sich zu diesem Zeitpunkt zeigte, daß die Vinyladdition an den Aldehyd **2** unselektiv verläuft und wahrscheinlich sogar das falsche Diastereomer als Hauptkomponente liefert, beendeten wir diese Route hier und entwickelten eine neue Strategie, die eine diastereoselektive Einführung der C16-Hydroxygruppe erlaubt.

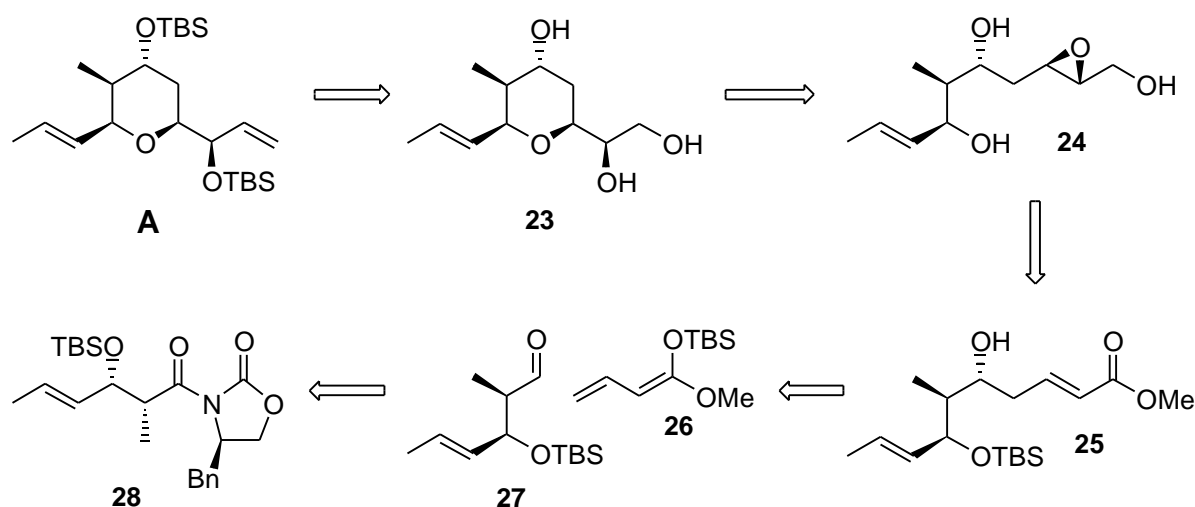


Schema 5. Synthese des Alkohols **22**. a) $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C , 46%; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , -78°C , 94%; c) LiBH_4 , THF, 0°C , 50%.

3.3 Synthese des A-Fragments

Retrosynthese

Die Schlüsselschritte der Retrosynthese des A-Fragments sind in Schema 6 dargestellt. Das Tetrahydropyran-Fragment **A** besitzt bereits fünf der sieben Stereozentren von Ratjadon.

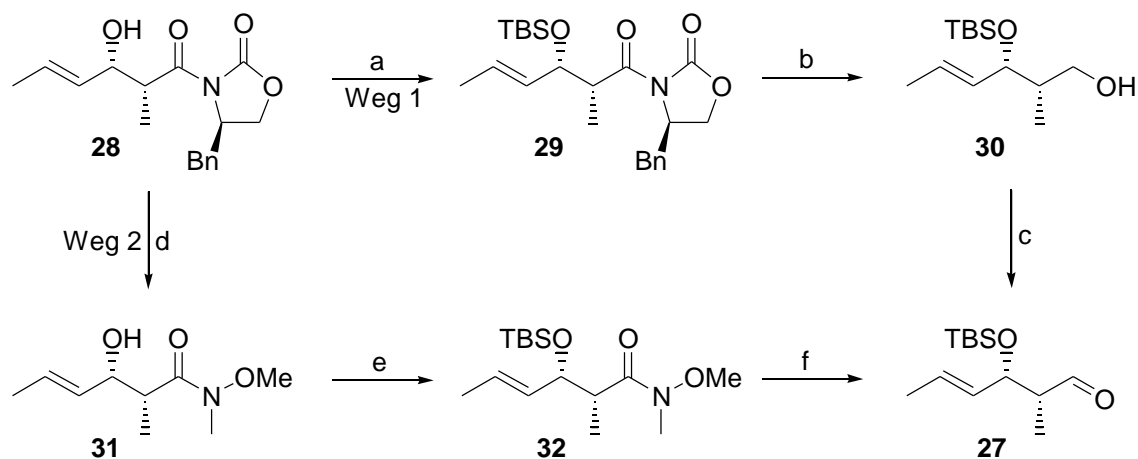


Schema 6: Retrosynthetische Analyse des A-Fragments.

Die ungewöhnliche Position der C16-Hydroxygruppe wurde von Höfle in einem Biogenesevorschlag durch den intramolekularen Angriff des C21-Sauerstoffs auf ein C16-C17-Epoxid erklärt. In unserem retrosynthetischen Ansatz sollte das Tetrahydropyran **A** durch die 6-*exo*-Epoxidcyclisierung^[16] der Verbindung **24**, gefolgt von der selektiven Funktionalisierung der primären Hydroxygruppe des Cyclisierungsproduktes **23**, erhalten werden. Die Epoxidfunktion kann aus dem *a,b*-ungesättigten Ester **25** generiert werden. Die beste Methode zur Synthese von (*E*)-*d*hydroxy-*a,b*-ungesättigten Estern ist die vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion. Durch die retrosynthetische Zerlegung von **25** werden der Aldehyd **27** und das Ketenacetal **26** erhalten. Der Aldehyd **27** sollte sich leicht aus dem Aldoladdukt **28** synthetisieren lassen.

Synthese des Aldehyds 27

Die Synthese des A-Fragments beginnt mit dem bereits von Evans^[17] beschriebenen Aldoladdukt **28** aus *E*-Crotonaldehyd und (*R*)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon. Für die Synthese des Aldehyds **27** wurden zwei unterschiedliche Wege untersucht. Auf dem ersten Weg wird zunächst die freie Hydroxygruppe als *tert*-Butyldimethylsilylether (**29**) geschützt. Danach wird das chirale Auxiliar reduktiv mit Lithiumborhydrid abgespalten und der so erhaltene primäre Alkohol (**30**) mit Pyridiniumchlorochromat oxidiert. Alternativ dazu kann das Aldoladdukt auch zum Weinreb-Amid (**31**) transamidiert werden.^[18] Das chirale Auxiliar läßt sich bei Bedarf durch Kristallisation zurückgewinnen. Die freie Hydroxygruppe wird nun ebenfalls als *tert*-Butyldimethylsilylether (**32**) geschützt und die Amidfunktion mit Dibal-H direkt zum Aldehyd (**27**) reduziert. Dieser zweite Weg hat neben einer höheren Gesamtausbeute den Vorteil, daß nur eine chromatographische Trennung auf der Stufe des Aldehyds notwendig ist.

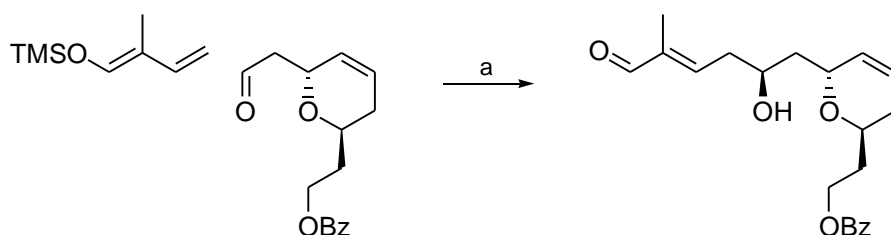


Schema 7. Synthese des Aldehyds **27**. a) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -78°C, 99%; b) LiBH₄, THF, 0°C, 65%; c) PCC, CH₂Cl₂, 25°C, 96%; d) MeONHMe·HCl, Me₃Al, CH₂Cl₂, -20°C → 25°C; e) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -78°C; f) Dibal-H, THF, -78°C, 83% (über 3 Stufen).

Die vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion

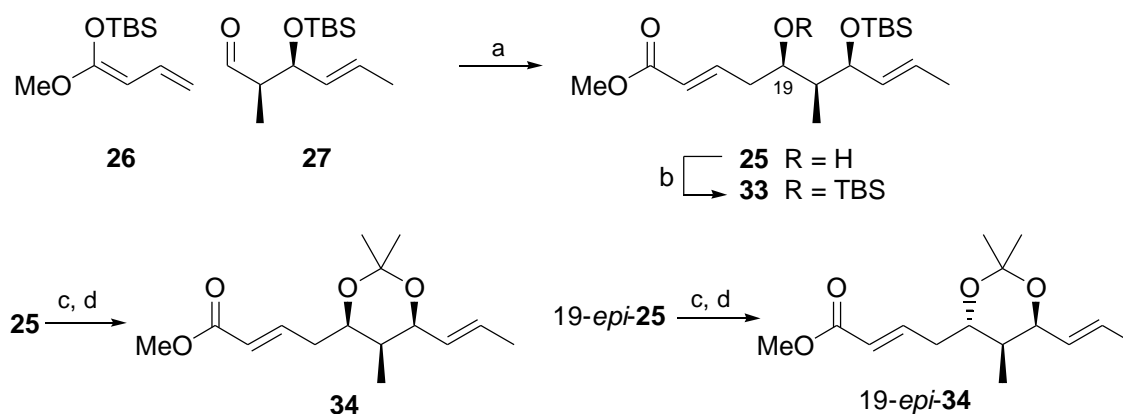
Die Reaktion eines Silylenolethers oder Silylketenacetals mit einer Carbonylverbindung in Gegenwart einer Lewis-Säure wird als Mukaiyama-Aldolreaktion bezeichnet.^[19] Durch die vinyloge Erweiterung dieser Reaktion lassen sich prinzipiell in einem Schritt zwei

Stereozentren und eine definiert konfigurierte Doppelbindung aufbauen.^[20] Die so erzeugten **d**hydroxy-**a,b**-ungesättigten Carbonylverbindungen sind wichtige Intermediate in der Synthese von Polyketiden.^[21] Paterson et al. nutzten in ihrer Totalsynthese von Swinholide A eine vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion für den Aufbau des C1-C15-Segments (Schema 8). Mit diesem eleganten Manöver werden ein Stereozentrum und eine trisubstituierte Doppelbindung stereoselektiv erzeugt.



Schema 8. a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 9:1, -78°C , 92%.

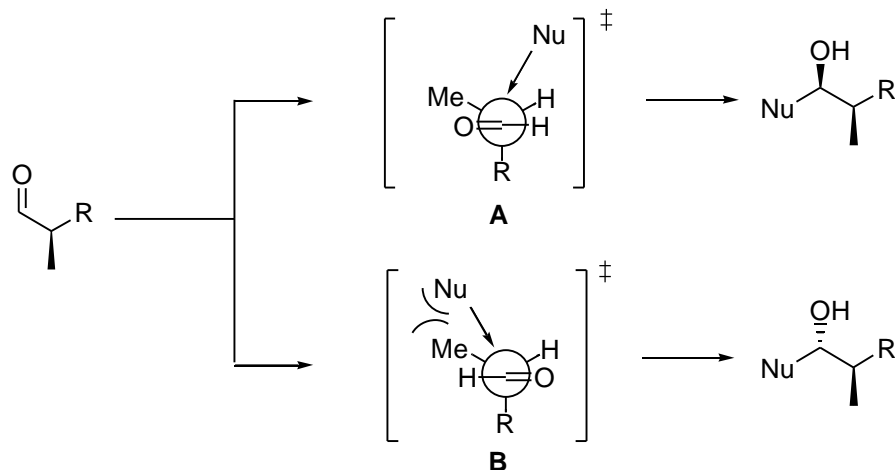
In unserer Synthese des **A**-Fragments verwendeten wir zunächst $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als Lewis-Säure und erhielten das Addukt **25** in 92% Ausbeute als 3:1-Gemisch zugunsten des erwarteten Felkin-Anh-Produktes. Nach der Trennung der Diastereomere wurde die C19-Hydroxygruppe als TBS-Ether **33** geschützt. Die Zuordnung der relativen Stereochemie wurde durch die Überführung der Diastereomere in die korrespondierenden Acetonide **34** getroffen.^[22]



Schema 9. Vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion. a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 9:1, -78°C , 92%; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , -78°C , 90%; c) TBAF, THF, 0°C ; d) 2,2-Dimethoxypropan, PPTS, CH_2Cl_2 , RT.

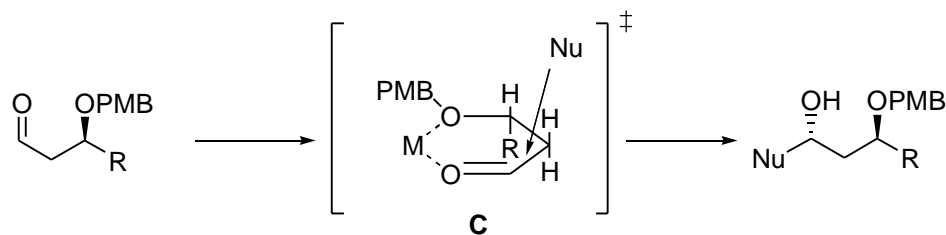
Um die Diastereoselektivität der Aldolreaktion zu verbessern suchten wir auf der Grundlage der folgenden theoretischen Betrachtungen nach geeigneteren Lewis-Säuren.^[23] Der Aldehyd **27** besitzt zwei stereogene Zentren. Sowohl für **a**-methyl- als auch **b**-alkoxysubstituierte

Aldehyde gibt es Modelle, die den nucleophilen Angriff auf die Carbonylgruppe beschreiben. Das Hauptprodukt der nucleophilen Addition an **a**-methylsubstituierte Aldehyde kann durch das Felkin-Anh-Modell vorausgesagt werden.



Schema 10. Felkin-Anh-Modell.

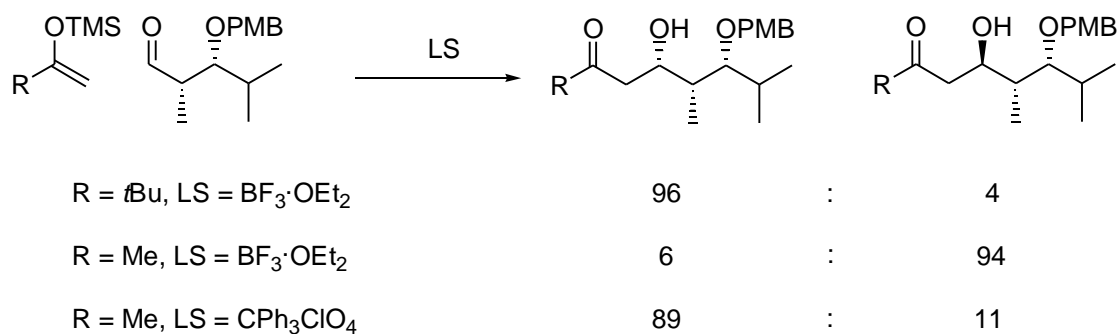
Im Übergangszustand **A** ist die nichtbindende Wechselwirkung zwischen der Methylgruppe und dem auf der Bürgi-Dunitz Trajektorie einfliegenden Nucleophil minimiert, so daß überwiegend das *syn*-Produkt gebildet wird. Eine effektive asymmetrische 1,3-Induktion bei **b**-Alkoxyaldehyden kann erreicht werden, wenn das Carbonyl- und das **b**-Sauerstoffatom chelatisiert vorliegen.



Schema 11. Chelat-Modell.

Wegen der Wechselwirkung mit dem Rest R im Übergangszustand **C** erfolgt der Angriff des Nucleophils von der entgegengesetzten Seite und führt so zur bevorzugten Bildung des 1,3-*anti*-Produktes. Von Evans et al.^[24] wurden Studien zur Diastereoselektivität der Addition von Silylenolethern an *syn*-**a**-methyl-**b**-OPMB-substituierte Aldehyde durchgeführt. Dabei wurde sowohl die Größe des Nucleophils als auch die Lewis-Säure variiert. Bei der Verwendung eines großen Restes R im Nucleophil mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als Lewis-Säure konnte das Felkin-Anh-Produkt mit einer Selektivität von 96:4 erhalten werden. Wurde die *tert*-Butylgruppe durch

eine Methylgruppe ersetzt, kehrte sich die Selektivität in 94:6 für das *anti*-Felkin-Anh-Produkt um. Durch die Verwendung der sterisch anspruchsvollen Lewis-Säure Tritylperchlorat wurde auch für R=Methyl die all-*syn*-Verbindung als Hauptprodukt erhalten (89:11).



Schema 12. Mukaiyama-Aldolreaktionen nach Evans.

Aus diesen Modellen und experimentellen Ergebnissen wird klar, daß für eine hohe Felkin-Anh-Selektivität offensichtlich eine repulsive Wechselwirkung zwischen dem Nucleophil und der Lewis-Säure vorhanden sein muß. Da das von uns verwendete Dienolat – auf das reaktive Zentrum bezogen – ein kleines Nucleophil ist, wählten wir Tris(pentafluorphenyl)boran^[25] als sterisch anspruchsvolles Äquivalent zu BF₃·OEt₂. Abbildung 5 zeigt den von uns angenommenen Übergangszustand.

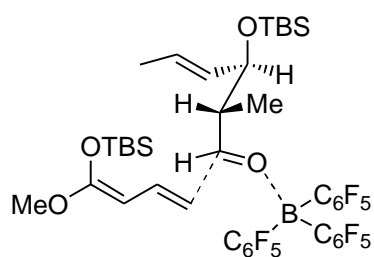


Abbildung 5. Angenommener *antiperiplanarer* Übergangszustand.

Im Arbeitskreis von J.-M. Campagne^[26] wird zur Zeit an einer katalytischen asymmetrischen Variante der vinylogenen Mukaiyama-Aldolreaktion gearbeitet. Dabei werden sowohl Ti(OiPr)₄/BINOL als auch das von Carreira et al. entwickelte CuF₂(Tol-BINAP) als Katalysatoren verwendet. Wenn der chirale Katalysator die Reaktion vollständig kontrolliert, können diasterofaciale Präferenzen übersteuert werden, so daß beide Diastereomere

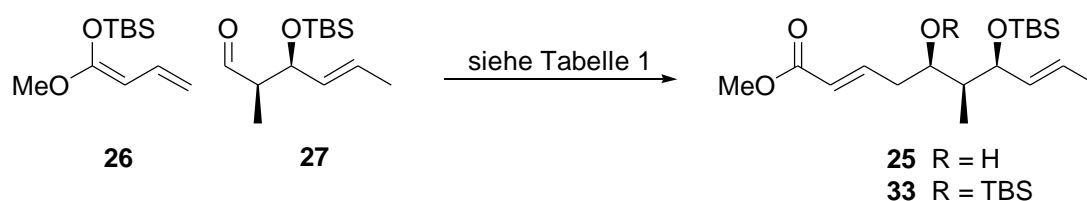
zugänglich sind. In der Praxis findet man jedoch häufig eine Verstärkung der chiralen Induktion, wenn die substratinhärente und die externe chirale Induktion gleichsinnig wirken (*matched pair*) und eine Abschwächung, wenn sie ungleichsinnig wirken (*mismatched pair*). Im Fall des *matched pair* spricht man von einer doppelten Stereodifferenzierung. Die Ergebnisse der vinylogenen Mukaiyama-Aldolreaktion mit den verschiedenen Lewis-Säuren sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1.

Nr.	Lewis-Säure	eq	Lösungsmittel	de (%)	Produkt (Ausbeute)	Temperatur
1	BF ₃ ·OEt ₂ ^a	1.5	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O (9:1)	50	25 (92%)	-78°C
2	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	1.2	CH ₂ Cl ₂	- ^b	-	0°C→RT
3	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ /BINOL	1.2	CH ₂ Cl ₂	- ^b	-	0°C→RT
4	TiCl ₂ (O <i>i</i> Pr) ₂	2.0	CH ₂ Cl ₂	- ^b	-	-78°C→RT
5	TiCl ₄	1.0	CH ₂ Cl ₂	- ^c	-	-78°C
6	B(C ₆ H ₅) ₃	1.0	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O (9:1)	>90	25 (85%)	-78°C
7	B(C ₆ F ₅) ₃	1.0	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O (9:1)	>90	33 (81%)	-78°C
8	B(C ₆ F ₅) ₃	0.5	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O (9:1)	>90	33 (78%)	-78°C
9	B(C ₆ F ₅) ₃	0.2	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O (9:1)	>90	33 (74%)	-78°C
10	B(C ₆ F ₅) ₃	0.1	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O (9:1)	>90	33 (15%)	-78°C
11	B(C ₆ F ₅) ₃	0.2	CH ₂ Cl ₂	>90	33 (61%), 25 (8%)	-78°C

^aBF₃·OEt₂ wurde über CaH₂ destilliert; ^bkeine Reaktion; ^cZersetzung.

Wird die Aldolreaktion mit B(C₆F₅)₃ unter den gleichen Bedingungen wie vorher mit BF₃·OEt₂ durchgeführt, beobachtet man die diastereoselektive Addition des Diens **26** an den Aldehyd **27** unter gleichzeitigem Transfer der TBS-Gruppe des Ketenacetals auf die neu gebildete Hydroxygruppe (Schema 13).

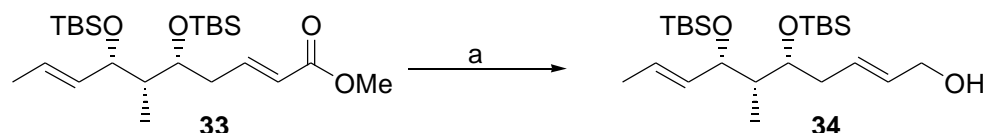


Schema 13. Untersuchung der vinylogenen Mukaiyama-Aldolreaktion mit verschiedenen Lewis-Säuren

Für den vollständigen Transfer der TBS-Gruppe war es notwendig, ein Lösungsmittelgemisch von CH_2Cl_2 und Et_2O (9:1) zu verwenden. Wurde die Reaktion in CH_2Cl_2 ohne den Zusatz von Et_2O durchgeführt, wurde ein Gemisch von **33** (61%) und **25** (8%) erhalten. Die Konzentration von $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ kann ohne größere Ausbeuteverluste auf 20 mol% gesenkt werden. Die Verwendung der kommerziell günstigeren Lewis-Säure $\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ gibt die gleiche Diastereoselektivität, jedoch ohne Transfer der TBS-Gruppe. Das ist bemerkenswert, da bisher angenommen wurde, daß Mukaiyama-Aldolreaktionen durch diese Lewis-Säure nicht katalysiert werden. Je nachdem, ob im Aldolprodukt eine freie Hydroxygruppe oder wie in unserem Fall ein TBS-Ether benötigt wird, können diese beiden Lewis-Säuren alternativ zueinander verwendet werden. Bei der Verwendung anderer Lewis-Säuren wie $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4/\text{BINOL}$, $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2\text{Cl}_2$ oder TiCl_4 konnte keine Reaktion oder die Zersetzung der Edukte beobachtet werden.

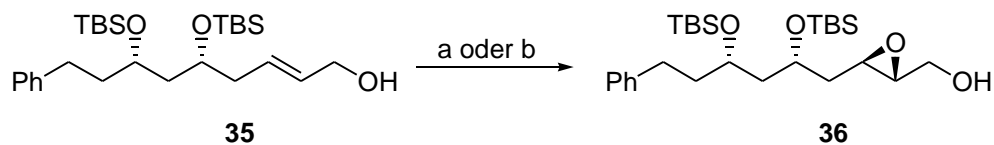
Diastereoselektive Epoxidierung

Der aus der vinylogenen Mukaiyama-Aldolreaktion erhaltene Ester **33** wurde mit Dibal-H zum korrespondierenden Allylalkohol **34** reduziert. Dieser sollte in der folgenden Stufe diastereoselektiv epoxidiert werden.



Schema 14. a) Dibal-H, CH_2Cl_2 , -78°C , 99%.

Eine Literaturrecherche ergab, daß die Epoxidierung verwandter Verbindungen unter Sharpless-Bedingungen nur geringe Selektivitäten zugunsten des *anti*-Diastereomers liefert.^[27] Bei der Umsetzung des Alkohols **35** unter Sharpless-Bedingungen^[28] erhielten Nakata et al. das *anti*-Epoxid **36** mit einer Selektivität von lediglich 4.5:1. Wurde jedoch *m*-CPBA in CH_2Cl_2 verwendet, konnte das *anti*-Epoxid mit hohem Diastereomenüberschuß (>98% de) isoliert werden (Schema 15).



Schema 15. a) TBHP (5 eq), (-)-DET (1.4 eq), $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, Molekularsieb 4\AA , CH_2Cl_2 , $-21\text{ }^\circ\text{C}$, 90% (d.r. = 4.5:1);
 b) *m*-CPBA (2 eq), CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ (d.r. >99:1).

Nakata schlägt einen Übergangszustand vor in dem *m*-CPBA mit der freien Hydroxygruppe koordiniert ist. Die Kohlenstoff-Kette befindet sich dabei in einer linearen Vorzugskonformation, obwohl die Kette natürlich flexibel ist. Nach der Präkoordination wird das Reagenz dann auf die sterisch weniger gehinderte Seite der Doppelbindung übertragen, d.h. *anti* zur voluminösen *tert*-Butyldimethylsilylgruppe (Abbildung 7).

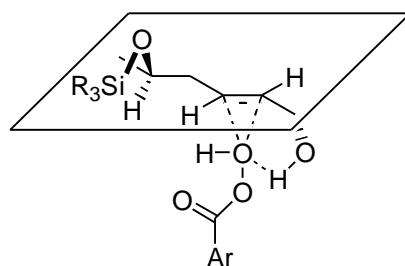
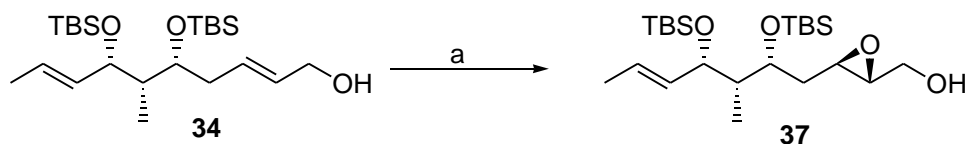


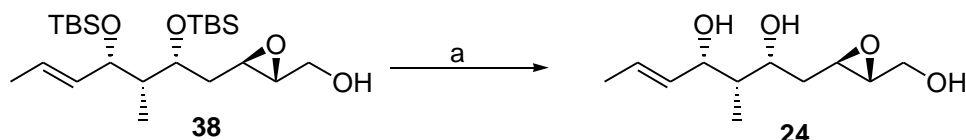
Abbildung 7. Vorgeschlagener Übergangszustand für die Epoxidierung.

Dieser Mechanismus wird durch die Beobachtung gestützt, daß bei der Umsetzung des von uns dargestellten Allylkohols **34** mit *m*-CPBA die C22-C23-Doppelbindung inert ist, was für eine aktive Lenkung durch die freie Hydroxygruppe spricht. Auch bei der Epoxidierung des Allylkohols **34** wurde das *anti*-Epoxid **37** als einziges Diastereomer erhalten (Schema 16).



Schema 16. a) *m*-CPBA (1.1 eq), NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 87%.

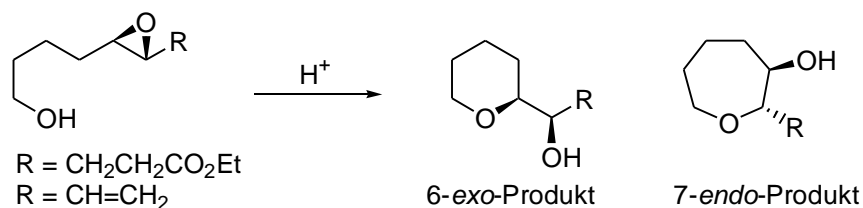
Im folgenden Schritt wurden die TBS-Gruppen mit TBAF abgespalten. Das so erhaltene Epoxytriol **24** ließ sich nur schwierig in Reinform isolieren, da es bereits auf Kieselgel partiell zum Tetrahydropyran cyclisierte. Versuche, die Abspaltung der Silylschutzgruppen unter sauren Bedingungen durchzuführen (HF·Pyridin, Amberlyst 15, DOWEX) – mit der Absicht eine gleichzeitige Cyclisierung zu induzieren – waren erfolglos.



Schema 17. a) TBAF, THF, 25 °C, 48 h.

Die 6-*exo*-Hydroxy-Epoxid-Cyclisierung

Die intramolekulare Öffnung von Epoxiden durch Hydroxygruppen ist eine effektive Methode für die Synthese von Sauerstoff-Heterocyclen. Die Epoxidöffnung ist im allgemeinen ein stereospezifischer Prozeß, d.h. sie erfolgt unter Inversion der Konfiguration am angegriffenen Kohlenstoffatom und unter Retention der Konfiguration des sich bildenden Alkohols. Man nimmt an, daß das Molekül im Übergangszustand eine Konformation einnimmt, in der die brechende C-O-Oxiranbindung und die sich mit dem Nucleophil bildende Bindung kollinear sind. Die Regiochemie von Epoxidöffnungen, insbesondere 6-*exo* versus 7-*endo*, wurde von Nicolaou und Mitarbeitern untersucht.^[29] Dazu wurden Hydroxyepoxide säurekatalysiert cyclisiert (Schema 18). Ist der Rest ein Alkylrest (R = -CH₂CH₂CO₂Et) wird aus kinetischen Gründen ausschließlich das 6-*exo*-Produkt gebildet. Im Gegensatz dazu wurde für R = -CH=CH₂ das Oxepan (82:18) als Hauptprodukt erhalten.



Schema 18. Modellstudie von Nicolaou.

Dieser Selektivitätsunterschied kann mit der Stabilisierung der positiven Ladung der Oxoniumspezies durch die *p*-Orbitale der Doppelbindung erklärt werden (Abbildung 8).

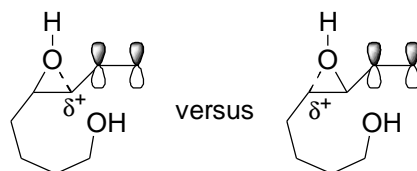
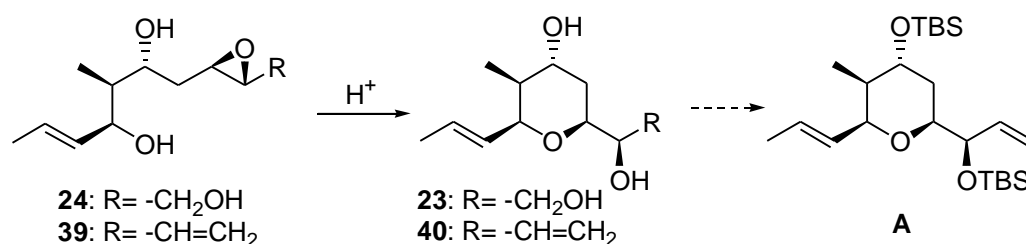


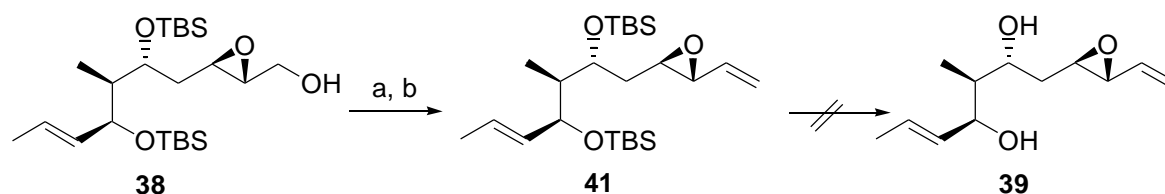
Abbildung 8. Elektronische Effekte steuern die Regioselektivität.

Unserer retrosynthetischen Strategie folgend sollte das Epoxytriol **24** zum Tetrahydropyran **23** cyclisiert werden, um dieses danach weiter zum geschützten A-Fragment zu funktionalisieren (Schema 19). Alternativ wurde die Möglichkeit untersucht, das voll funktionalisierte Dien **39** zu synthetisieren, um dieses anschließend zum entschützten A-Fragment **40** zu cyclisieren, wobei dieser Weg bezüglich der Regioselektivität riskanter erscheint.



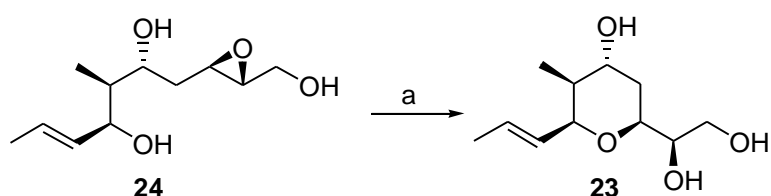
Schema 19. Synthesestrategien.

Durch Dess-Martin-Oxidation des Epoxyalkohols **38** wurde der korrespondierende Aldehyd in 98% Ausbeute erhalten. Die anschließende Tebbe-Olefinierung^[30] verlief sehr unsauber und lieferte das Dien **41** in lediglich 37% Ausbeute. Entschützungsversuche mit TBAF oder DOWEX führten zu Zersetzung des Startmaterials, so daß die Verbindung **39** nicht isoliert werden konnte (Schema 20).



Schema 20. a) Dess-Martin-Oxidation, 0 °C, 98%; b) Tebbe-Olefinierung, 0 °C, 37%.

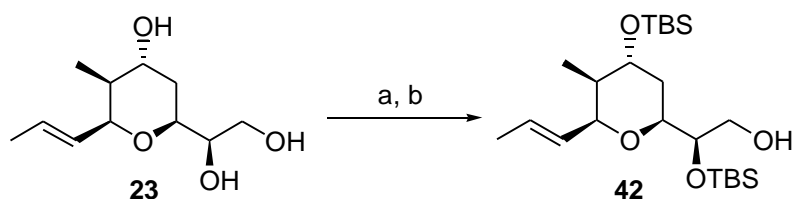
Die säurekatalysierte Cyclisierung des Epoxytriols **24** mit Amberlyst 15 verlief erwartungsgemäß 6-*exo*-selektiv und lieferte das Tetrahydropyran als einziges Diastereomer (Schema 21). Die relative Stereochemie am Tetrahydropyran-Ring konnte durch umfangreiche NMR-Untersuchungen (H,H-COSY, H,C-COSY, NOESY) bestätigt werden.^[31]



Schema 21. Amberlyst 15, THF, 25 °C, 82% (von **38**).

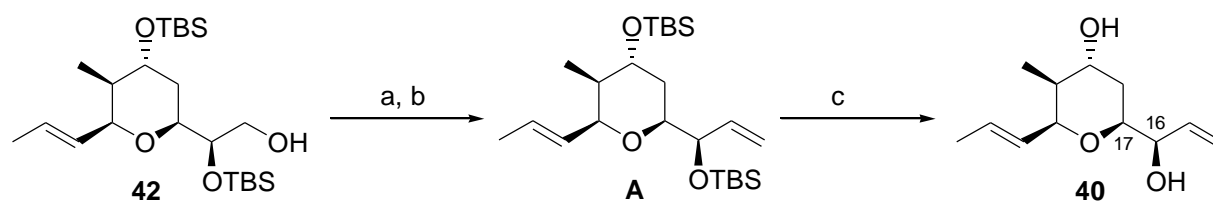
Fertigstellung des A-Fragments

Um die primäre Hydroxygruppe von den beiden sekundären zu differenzieren wurden zunächst alle Hydroxyfunktionen als TBS-Ether geschützt, um dann im folgenden Schritt selektiv den primären Alkohol freizusetzen (Schema 22). Die Reaktion des Triols **23** mit TBSOTf und 2,6-Lutidin als Base lieferte den Tris-TBS-Ether in 87% Ausbeute. Bei der NMR-Messung wurde eine zweite, polarere Verbindung, die nach der chromatographischen Trennung noch nicht vorhanden war, entdeckt. Es zeigte sich, daß der Tris-TBS-Ether durch Säurespuren im Deuteriochloroform selektiv zum primären Alkohol **42** desilyliert worden war. Zur präparativen Nutzung dieser Methode wurde Chloroform im Scheidetrichter mit konzentrierter Salzsäure gemischt, und die mit Chlorwasserstoff gesättigte organische Phase abgetrennt und in der Reaktion verwendet. Die selektive Spaltung des primären TBS-Ethers verlief glatt und lieferte den Alkohol **42** in 97% Ausbeute.



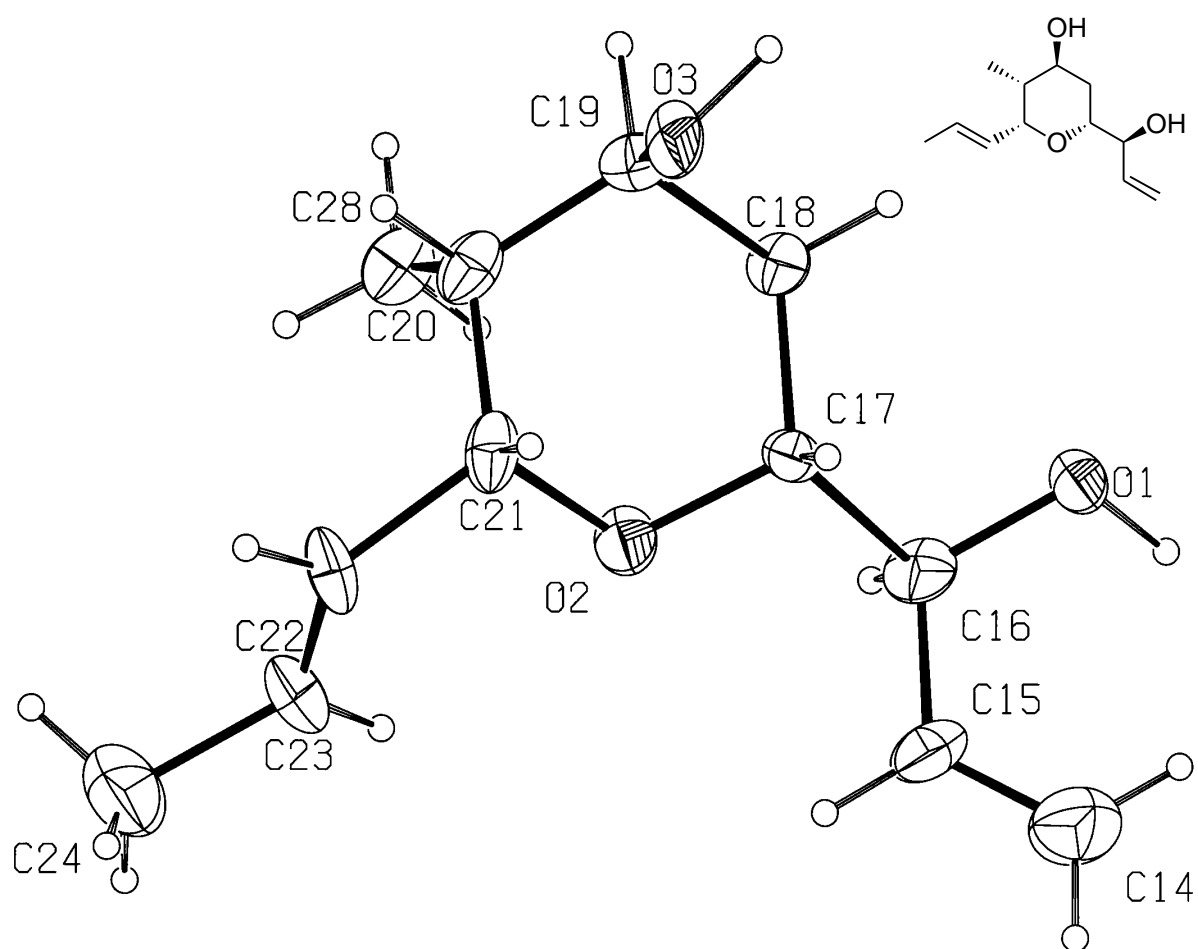
Schema 22. a) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -78 °C, 87%; b) CHCl₃/HCl, 25 °C, 97%.

Dieser wurde im nächsten Schritt mit dem Dess-Martin-Periodinan^[32] zum Aldehyd oxidiert. Die Olefinierung unter Wittig-Bedingungen ($\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$, Base) führte zu hohen Ausbeuteverlusten, so daß das **A**-Fragment nur in 28% Ausbeute isoliert werden konnte. Da es bei der Wittig-Olefinierung von *b*-Alkoxy-carbonylverbindungen zur *b*-Eliminierung kommen kann, werden als Alternative oft die Takai-Reaktion oder die Tebbe-Olefinierung verwendet. Durch die Umsetzung des Aldehyds mit dem Tebbe-Reagenz konnte das **A**-Fragment in 95% Ausbeute erhalten werden (Schema 23).



Schema 23. a) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , 0 °C, 92%; b) Tebbe-Reagenz, THF, 0 °C, 95%; c) TBAF, THF, 25 °C, 100%.

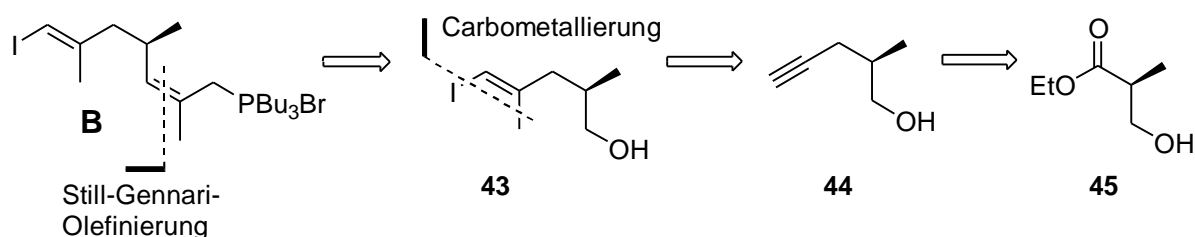
Um Hinweise auf die relative Konfiguration an C16 zu gewinnen wurde das **A**-Fragment mit TBAF zum Diol **40** entschützt und die chemischen Verschiebungen und die Kopplungskonstanten an C16 und C17 mit denen des Naturstoffs verglichen. Es zeigte sich, daß die ³J-Kopplung zwischen C16-H und C17-H mit 3.3 Hz exakt der Kopplungskonstante des Naturstoffs entspricht. Da auch die chemischen Verschiebungen (¹H, ¹³C) sehr gut mit den von Höfle angegebenen Daten übereinstimmten waren wir uns sicher, daß es sich bei der von uns synthetisierten Verbindung um das richtige Diastereomer handelt. Durch Umkristallisieren des Diols **40** konnten Einkristalle erhalten werden, deren Röntgenstrukturanalyse die relative Konfiguration des **A**-Fragments bestätigte (Abbildung 8). Bemerkenswert ist, daß es sich tatsächlich um eine Sesselkonformation handelt (nicht Boot, Wanne oder Twist-Boot), bei der die Methylgruppe an C20 und die Hydroxygruppe an C19 die axialen Positionen einnehmen.

Abbildung 7. Röntgenstrukturanalyse von *ent*-40

3.4 Synthese des B-Fragments

Retrosynthese

Die Schlüsselschritte in der Retrosynthese des **B**-Fragments sind in Schema 24 dargestellt.

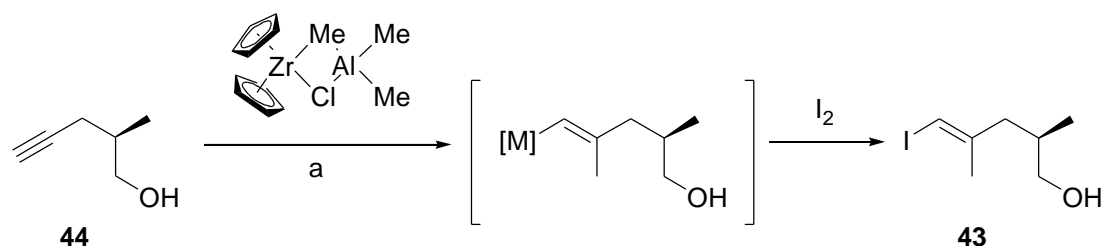


Schema 24. Retrosynthetische Analyse des **B**-Fragments.

Die stereoselektive Synthese von trisubstituierten *Z*-Doppelbindungen ist oft mit Problemen verbunden. Wir wählten die Still-Gennari-Olefinierung^[33] als verlässliche Methode für diese Bindungsknüpfung. Die zweite trisubstituierte Doppelbindung, das *E*-Vinyljodid, sollte aus dem Alkin **44** durch eine Carbometallierungsreaktion erhalten werden. Das Alkin **44** kann in wenigen Stufen aus **45** synthetisiert werden. (*S*)-3-Hydroxyisobuttersäureethylester (**45**) ist ein Startmaterial aus dem *chiral pool*, das in beiden Antipoden erhältlich ist.

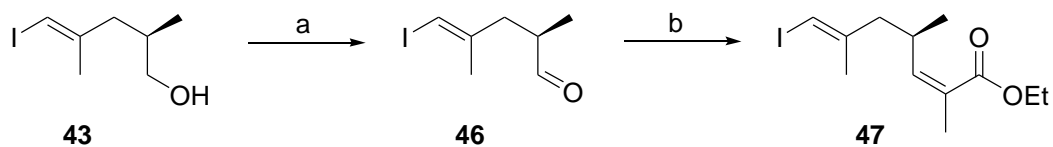
Synthese

Die Synthese des **B**-Fragments beginnt mit dem aus (*S*)-3-Hydroxyisobuttersäureethylester (**45**) hergestellten Alkin **44**.^[34] Dieses wird nach der Vorschrift von Negishi et al.^[35] carbometalliert und anschließend mit Iod gequenchet (Schema 25).



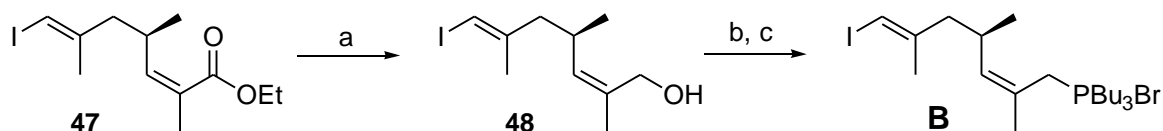
Schema 25. a) $[\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2]$, Me_3Al , I_2 , CH_2Cl_2 , THF, $-15 \rightarrow 25$ °C, 83%.

Das so erhaltene Vinyljodid **43** wurde mit dem Dess-Martin-Periodinan oxidiert. Die Einführung der trisubstituierten Z-Doppelbindung gelang durch eine Still-Gennari-Olefinierung in 85% Ausbeute (Schema 26).



Schema 26. a) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , 0°C , 81%; b) $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CHMeCO}_2\text{Et}$, KHMDS, [18]Krone-6, THF, -78°C , 85%.

Der Ester **47** wurde mit Dibal-H zum Allylalkohol **48** reduziert (77%). Dieser wurde zunächst unter Appel-Bedingungen (CBr_4 , Ph_3P) in ein Bromid und anschließend mit Tributylphosphan in das Phosphoniumsalz **B** überführt (87% über zwei Stufen).

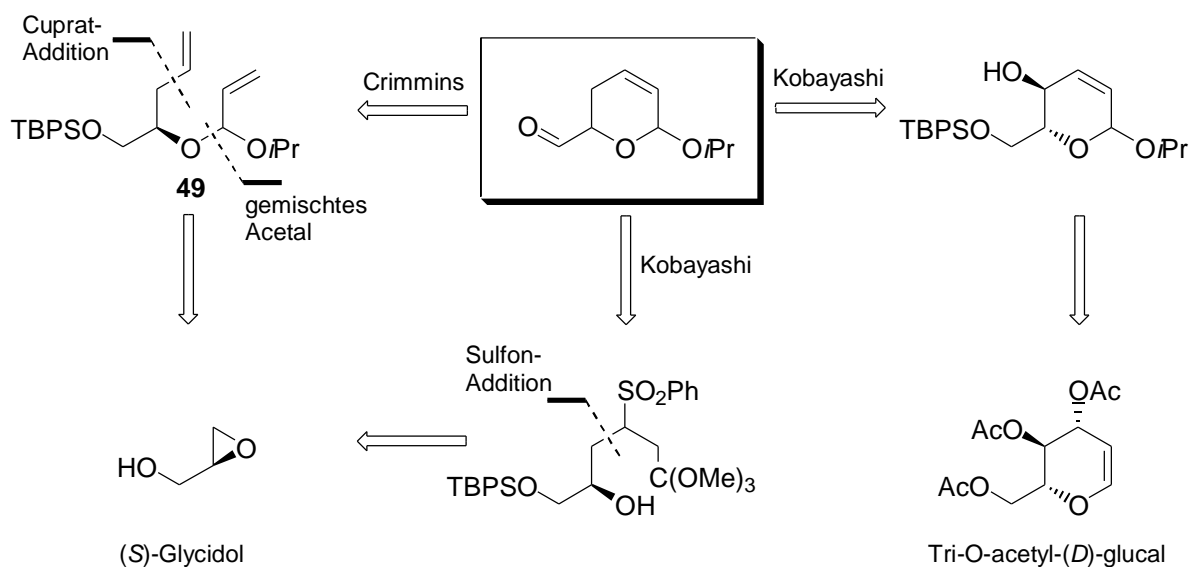


Schema 27. a) Dibal-H, CH_2Cl_2 , -78°C , 77%; b) CBr_4 , Ph_3P , CH_3CN ; c) Bu_3P , CH_3CN , 87% (über 2 Stufen).

3.5 Synthese des C-Fragments

Retrosynthese

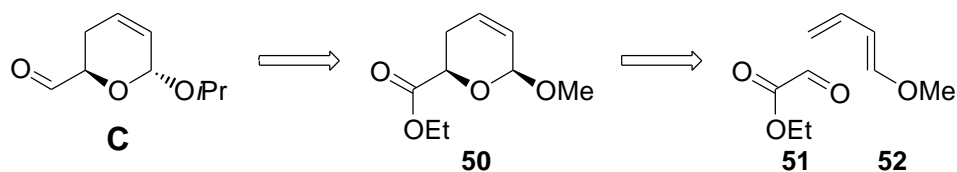
Das *a,b*-ungesättigte *d*Lacton ist ein häufig wiederkehrendes Motiv in Polyketid-Naturstoffen. Kobayashi und Crimmins entwickelten während ihrer Totalsynthesen von Callystatin A mehrere Zugänge zu diesem Strukturelement. Das Lacton ist dabei als Ketal maskiert, das leicht durch saure Hydrolyse und anschließende Oxidation freigesetzt werden kann. Die verschiedenen Ansätze sind in Schema 28 dargestellt.



Schema 28. Zugänge zum *a,b*-ungesättigten Lacton nach Kobayashi und Crimmins.

In der ersten, von Kobayashi beschriebenen Synthese wurde der Aldehyd **C** ausgehend von Tri-*O*-acetyl-*D*-glucal in 6 Stufen hergestellt. Da sich jedoch herausstellte, daß das Enantiomer benötigt wird, wurde eine Route entwickelt, die **C** ausgehend von *(S)*-Glycidol in 9 Stufen lieferte. Auch Crimmins verwendete *(S)*-Glycidol als Startmaterial in einer insgesamt 6-stufigen Synthese. Nach der Schützung als TBDPS-Ether wurde das Epoxid mit Vinylcuprat geöffnet und der entstehende sekundäre Alkohol in das gemischte Ketal **49** überführt. Der Dihydropyran-Ring wurde durch eine Ringschlußmetathese erzeugt.

In unserem Ansatz ist eine [4+2]-Cycloaddition der Schlüsselschritt für die stereoselektive Synthese des **C**-Fragments. Die retrosynthetische Zerlegung ist in Schema 29 dargestellt.

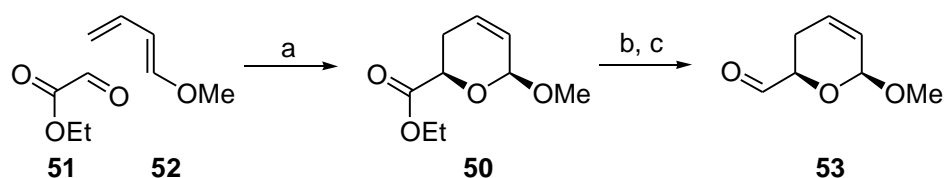


Schema 29. Retrosynthetische Analyse des C-Fragments.

Das Dihydropyran **50** sollte in einer asymmetrischen Hetero-Diels-Alder-Reaktion^[36] aus Ethylglyoxylat (**51**) und 1-Methoxy-1,3-butadien (**52**) dargestellt werden. Dieses lässt sich in 3 Stufen in das C-Fragment überführen. Somit ist der von uns beschriebene Ansatz mit 4 Stufen nicht nur der bisher kürzeste, sondern bietet auch einen flexiblen Zugang zu beiden Enantiomeren des C-Fragments.

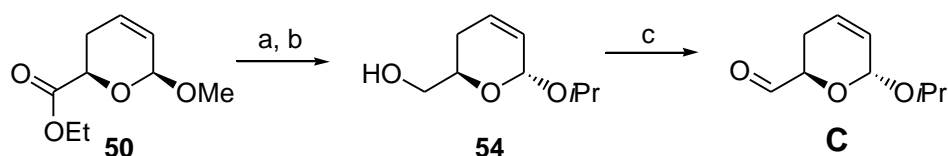
Synthese

Mikami et al.^[37] berichteten über asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktionen mit einem Katalysator aus äquimolaren Mengen $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ und 1,1'-Binaphthol (BINOL). Die besten Ergebnisse wurden mit einem Katalysator erzielt, der vor der Reaktion isoliert und gereinigt worden war. Da die Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse nicht reproduzierbar waren, wurde die asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Ethylglyoxylat und 1-Methoxy-1,3-butadien in unserem Arbeitskreis systematisch untersucht.^[38] Es zeigte sich, daß ein Katalysator mit einem Verhältnis $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4/\text{BINOL}$ von 1:2 die besten Ergebnisse lieferte,^[39] wenn in Abwesenheit von Molekularsieb gearbeitet wurde. Eine Reinigung oder Isolierung des Katalysators war nicht erforderlich. Das Diels-Alder-Addukt **50** konnte in 65% Ausbeute erhalten werden (98% ee, d. r. $a/b = 1:10$).



Schema 30. a) $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (10 mol%), (+)-BINOL (20 mol%), CH_2Cl_2 , $-30\text{ }^\circ\text{C}$, 65%; b) LiAlH_4 , Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$; c) Swern-Oxidation (64% über 2 Stufen).

Da sich zeigte, daß der Aldehyd **53** während der Wittig-Reaktion mit dem **B**-Fragment partiell an C5 epimerisierte, wurde der Ester **50** zunächst mit Lithumaluminiumhydrid reduziert und anschließend säurekatalysiert (PPTS) in das thermodynamisch stabilere **a**-Anomer (**54**) überführt. Die Swern-Oxidation^[40] des Alkohols **54** lieferte das **C**-Fragment in 77% Ausbeute über die letzten drei Stufen.



Schema 31: a) LiAlH_4 , Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$; b) $i\text{PrOH}$, PPTS; c) Swern-Oxidation (77% über 3 Stufen).

Der Enantiomerenüberschuß der Verbindung **54** konnte durch Umkristallisieren weiter erhöht werden. Die relative Konfiguration des Alkohols wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt (siehe Abbildung 9). Das **a**-Anomer ist nicht nur das thermodynamisch sondern auch das kinetisch stabilere Diastereomer. Wegen des anomeren Effektes nimmt die Isopropoxygruppe eine axiale Position ein, die eine **a**-Deprotonierung des Aldehyds erschwert (Abbildung 9).

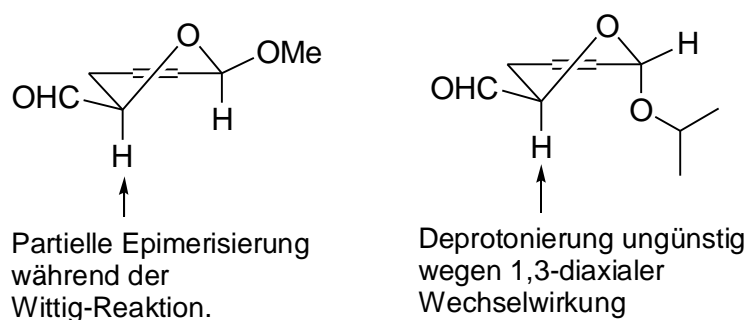
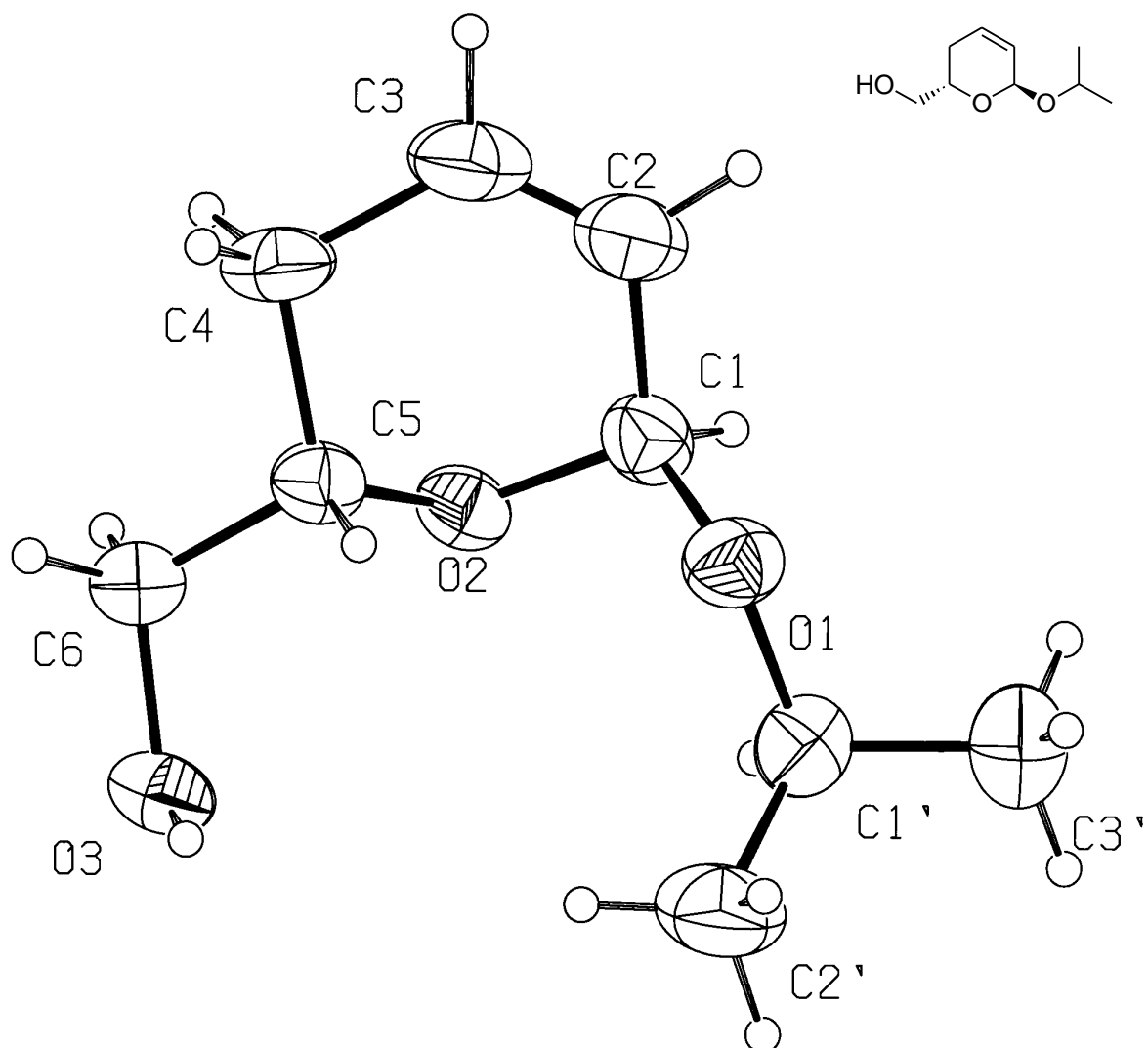


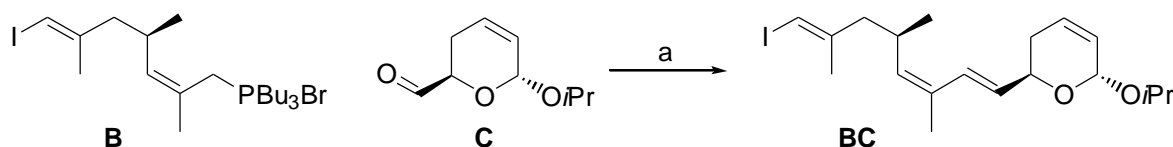
Abbildung 9. Durch die pseudoaxiale Position der Isopropoxygruppe wird eine Deprotonierung erschwert.

Die hier vorgestellte Synthese des **C**-Fragments stellt einen schnellen, hoch stereoselektiven Zugang zu Dihydropyranon-Naturstoffen dar.

Abbildung 9. Röntgenstruktur von *ent*-54

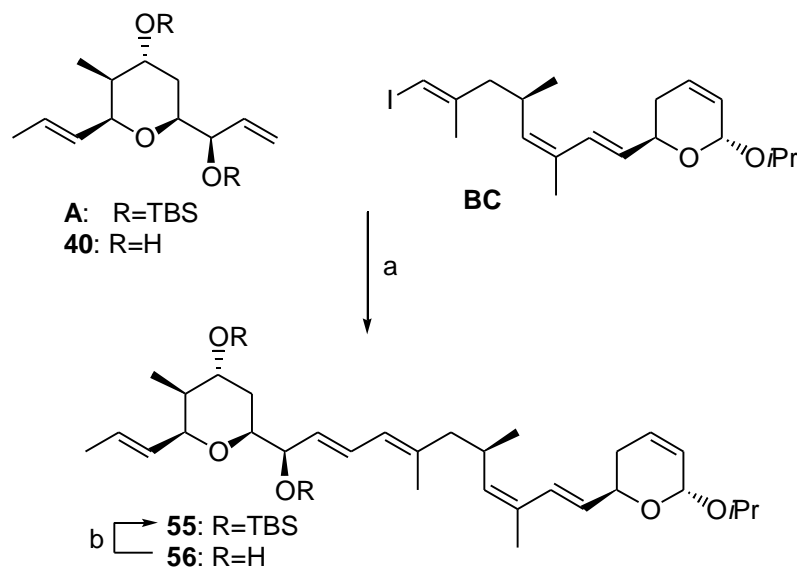
3.6 Abschließende Stufen zur Totalsynthese von (+)-Ratjadon

Nachdem die einzelnen Fragmente **A**, **B** und **C** in hohen Diastereomeren- bzw. Enantiomerenüberschüssen synthetisiert worden waren, war nun der Weg für die abschließenden Transformationen bereitet. Das Phosphoniumsalz **B** wurde mit dem Aldehyd **C** in einer Wittig-Reaktion gekuppelt. Die Reaktion in Toluol (0 °C) mit KO*t*Bu als Base lieferte das **BC**-Fragment als einziges Stereoisomer in 76% Ausbeute (Schema 32).



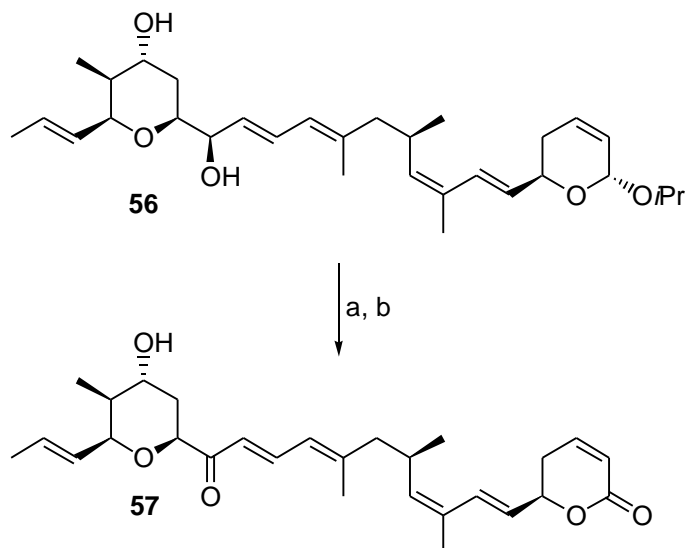
Schema 32. a) KO*t*Bu, Toluol, 0 °C, 76%.

Die nachfolgende Heck-Reaktion^[41] wurde sowohl mit dem TBS-geschützten **A**-Fragment als auch mit der entschützten Verbindung **40** durchgeführt (Schema 33). Bei dieser Reaktion waren die Jefferey-Bedingungen^[42] einer Reihe anderer Bedingungen mit Pd⁰-Quellen wie [Pd(PPh₃)₄] und [Pd(dba)₂] (dba = Dibenzylidenaceton) überlegen, wobei die Heck-Reaktion mit dem Diol **40** bessere Ausbeuten lieferte. Die Verbindung **56** konnte mit TBSOTf und 2,6-Lutidin in die TBS-geschützte Verbindung **55** überführt werden.



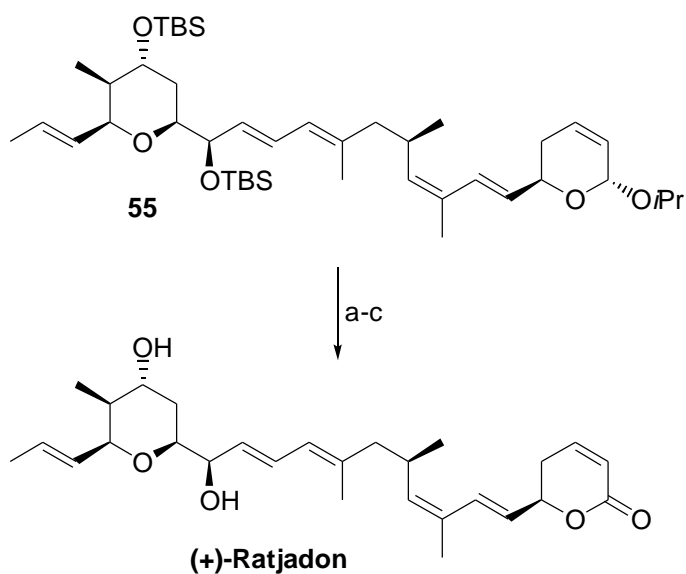
Schema 33. a) Pd(OAc)₂, Bu₄NBr, Cs₂CO₃, Et₃N, DMF, 65% (R=TBS), 80% (R=H); b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -78 °C, 82%.

Das Acetal **56** wurde unter schwach sauren Bedingungen (PPTS, H₂O, Aceton) hydrolysiert und das so erhaltene Hemiacetal mit TPAP/NMO^[43] oder MnO₂ zum **a,b**-ungesättigten Lacton oxidiert. Trotz zahlreicher Versuche mit anderen Oxidationsmitteln gelang es uns nicht, zwischen den allylischen Hydroxyfunktionen an C1 und C16 zu differenzieren, so daß stets ein Gemisch von Ratjadon und an C16 oxidierten Verbindungen erhalten wurde.



Schema 34. a) Aceton, H₂O, PPTS, 25 °C, 83%; b) TPAP, NMO, Molekularsieb 4Å, CH₂Cl₂ oder MnO₂, CH₂Cl₂/Pyridin, 25 °C (Produktgemisch).

Aus diesem Grund überführten wir zunächst die TBS-geschützte Verbindung **55** in das Lacton und konzentrierten uns im folgenden auf die Abspaltung der TBS-Gruppen als abschließenden Schritt der Totalsynthese (Schema 35). Die Entschützungsversuche mit TBAF, Tris(dimethylamino)-schwefel-trimethylsilyltrifluorid (TASF) und HF·Pyridin waren erfolglos. Lediglich HF·Pyridin in THF unter Zusatz von weiterem Pyridin führte zur glatten Umsetzung zu Ratjadon.^[44] Der Vergleich der spektroskopischen (¹H-NMR, Circular-dichroismus (CD), Drehwert) **und** der biologischen Daten (Cytotoxizität) der von uns synthetisierten Verbindung mit einer authentischen Probe ergab, daß beide Verbindungen identisch sind. Somit sind die Zentren C5, C10 und C16, deren Konfiguration bisher unbekannt war, *R*-konfiguriert. Die absolute Konfiguration von Ratjadon ist in Schema 35 dargestellt. Im folgenden sollen einige Details erläutert werden, die die von uns bestimmte absolute Konfiguration stützen.



Schema 35. a) Aceton, H₂O, PPTS, 83%; b) TPAP, NMO, Molekularsieb 4Å, CH₂Cl₂, 77% oder MnO₂, CH₂Cl₂/Pyridin, 25 °C, 79%; c) HF-Pyridin, THF, Pyridin, 76%.

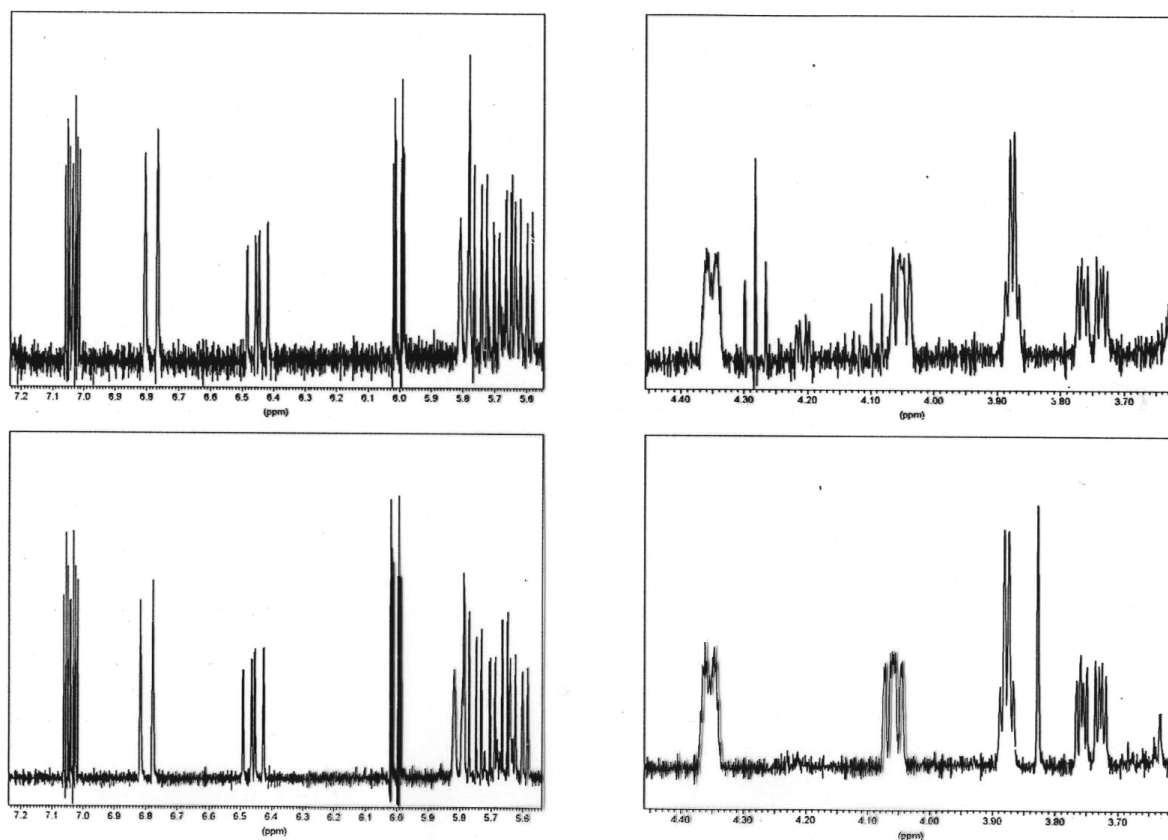


Abbildung 11. Vergleich der ¹H-NMR-Spektren einer authentischen Probe Ratjadons (unten) mit der von uns synthetisierten Verbindung (oben).

Bestimmung der Konfiguration an C5 und C19

Parallel zu unserer Totalsynthese von Ratjadon arbeitete auch Prof. Höfle an der Aufklärung der absoluten Konfiguration.^[45] Ratjadon wurde zunächst partiell acetyliert und die C16- und C19-Monoacetate chromatographisch getrennt.

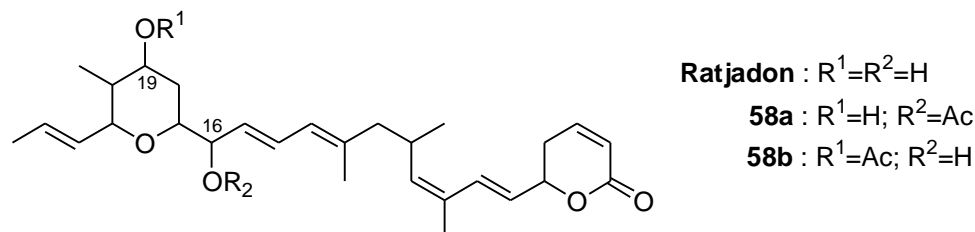
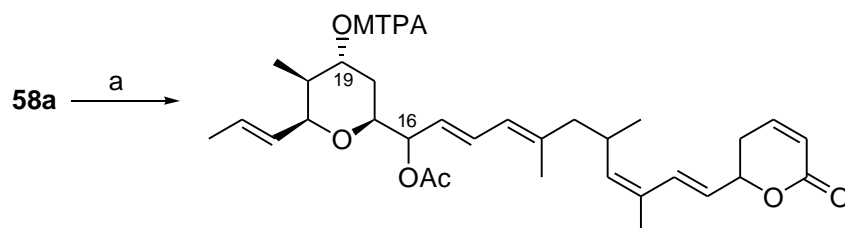


Abbildung 12. Ratjadon und seine Monoacetate.

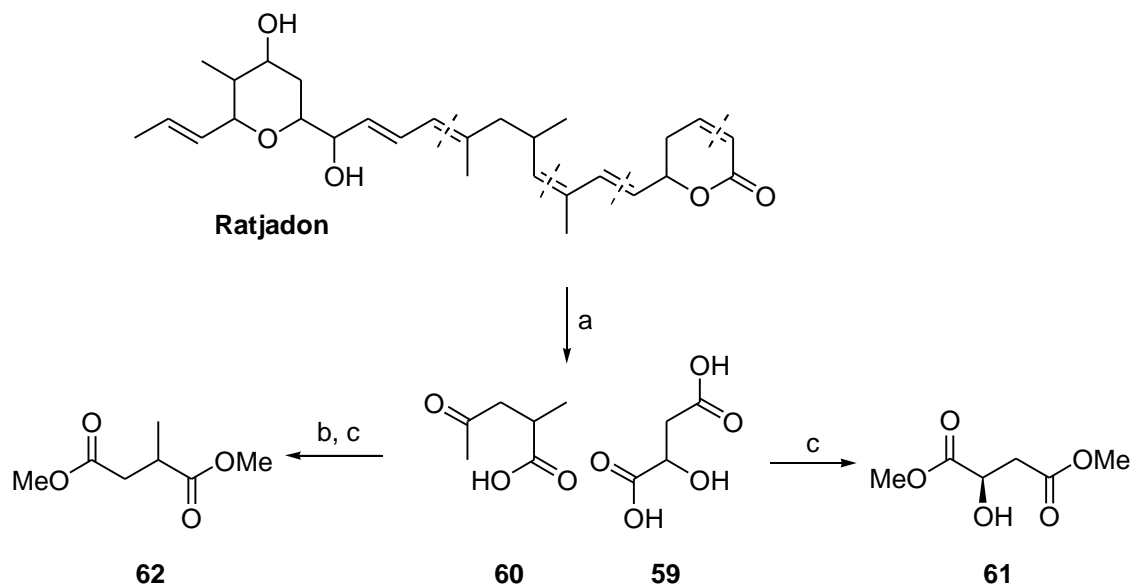
Anschließend wurden beide Verbindungen in die korrespondierenden Mosher-Ester überführt. Während für den C16-Mosher-Ester wegen der benachbarten Doppelbindung keine sichere Zuordnung möglich war, konnte der Hydroxygruppe an C19 die *R*-Konfiguration zugewiesen werden.



Schema 36. Bestimmung der Konfiguration an C19 durch Mosher-Ester: a) (*R*), (*S*)-Mosher's Säurechlorid (MTPA-Chlorid) / DMAP.

Durch die Umsetzung von Ratjadon mit Ozon und anschließender oxidativer Aufarbeitung wurde ein Gemisch erhalten, das neben anderen Verbindungen Äpfelsäure (**59**) und *a*-Methylävalinsäure (**60**) enthielt. Die Äpfelsäure wurde mit Diazomethan zum Dimethylester (**61**) umgesetzt. Durch den Vergleich mit einer authentischen Probe wurde der Äpfelsäure und somit auch der C5-Position von Ratjadon die *R*-Konfiguration zugewiesen. 2-Methylävalinsäure wurde in einer Haloform-Reaktion zu Methylbernsteinsäure abgebaut und diese anschließend mit Diazomethan in den entsprechenden Dimethylester (**62**) überführt.

Da eine racemische Referenzprobe chromatographisch nicht getrennt werden konnte, war auf diesem Weg bislang keine Bestimmung der Konfiguration an C10 möglich.



Schema 37. Bestimmung der Konfiguration an C5 durch ozonolytischen Abbau. a) O_3 , H_2O_2 , NaOH; b) I_2 , NaOH; c) CH_2N_2 .

Bestimmung der absoluten Konfiguration an C10 durch CD-Spektroskopie

Wenn sich zwei stark absorbierende Chromophore in räumlicher Nähe und gleichzeitig in einer chiralen Umgebung befinden (Abb. 13a), können ihre elektrischen Übergangsmomente ($\pi \rightarrow \pi^*$) wechselwirken, so daß sich die Energieniveaus der angeregten Zustände aufspalten (Abb. 13b).^[46] Während man im UV-Spektrum ein einzelnes Absorptionsmaximum von doppelter Intensität beobachten kann, erscheint im CD-Spektrum bei positiver helicaler Chiralität ein positiver erster Cotton-Effekt (d. h. bei größeren Wellenlängen) und ein negativer zweiter Cotton-Effekt (Abb. 13c).

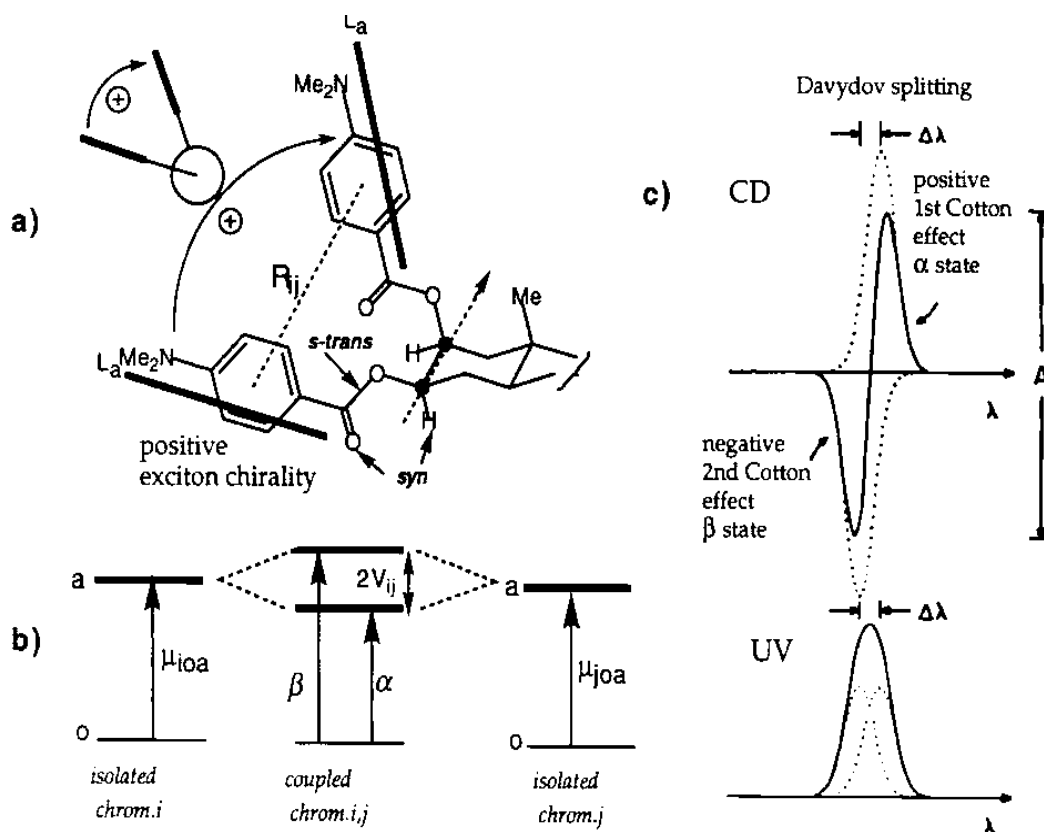


Abbildung 13: Theoretische Grundlagen der CD-Spektroskopie (aus [46], S. 338).

Dieser sogenannte *split Cotton-effect* ist wesentlich stärker als der Cotton-Effekt einzelner Chromophore (Abbildung 14).

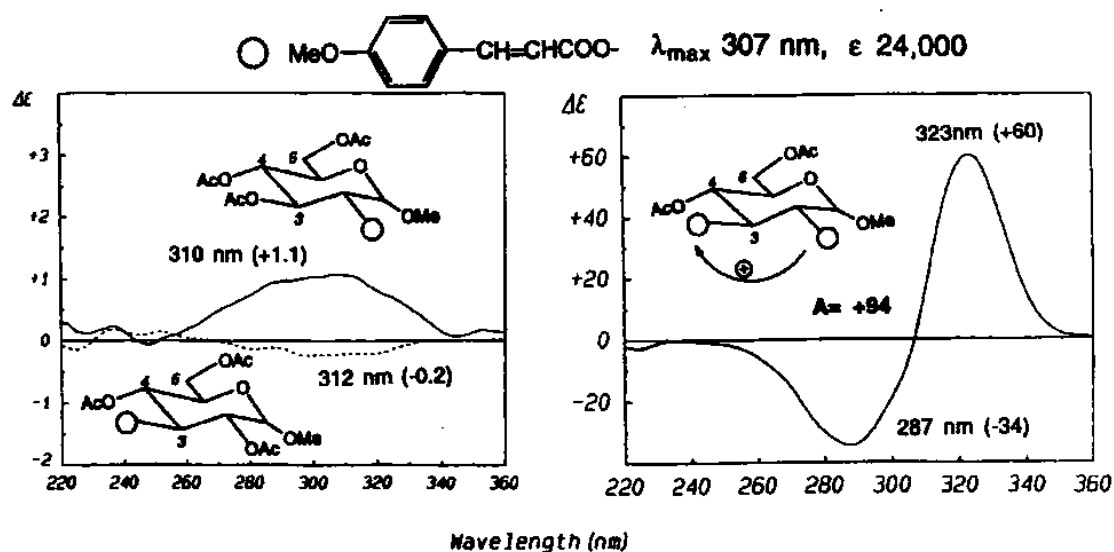


Abbildung 14. Vergleich zwischen isolierten und gekoppelten Chromophoren (aus [46], S. 339).

Im Rahmen der Strukturaufklärung von Callystatin A durch Kobayashi et al. wurden die Modellverbindungen **63** und **64** synthetisiert, um die Konfiguration an C5 und C10 mit CD-spektroskopischen Methoden zu ermitteln. Die starken *split Cotton-Effekte* bei 243 nm und 221 nm, hervorgerufen durch die Interaktion der $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergänge der beiden Dien-Systeme, zeigen deutlich, daß C10 die *R*-Konfiguration besitzt (Abbildung 15). Spiegelt man den Graph der Verbindung **63** an der x-Achse (hypothetisches CD-Spektrum des Enantiomers von **63**) ergibt sich eine bessere Übereinstimmung mit dem CD-Spektrum von Callystatin. Aus diesem Grund wurde C5 die *R*-Konfiguration zugeordnet. Diese angenommene Konfiguration konnte später durch eine Totalsynthese bestätigt werden.

Auch das CD-Spektrum von Ratjadon (Abbildung 16) zeigt einen positiven ersten Cotton-Effekt bei 248 nm und einen negativen zweiten Cotton-Effekt bei 226 nm.^[47] Der Vergleich mit der von uns synthetisierten Verbindung bestätigt die angegebene *R*-Konfiguration an C10. Dieses Beispiel zeigt eindrucksvoll, daß die CD-Spektroskopie ein nützliches Werkzeug zur Konfigurationsbestimmung weit voneinander entfernter Stereozentren ist. Die einzige Voraussetzung ist das Vorhandensein geeigneter chromophorer Gruppen, wie in unserem Fall der beiden Dien-Systeme.

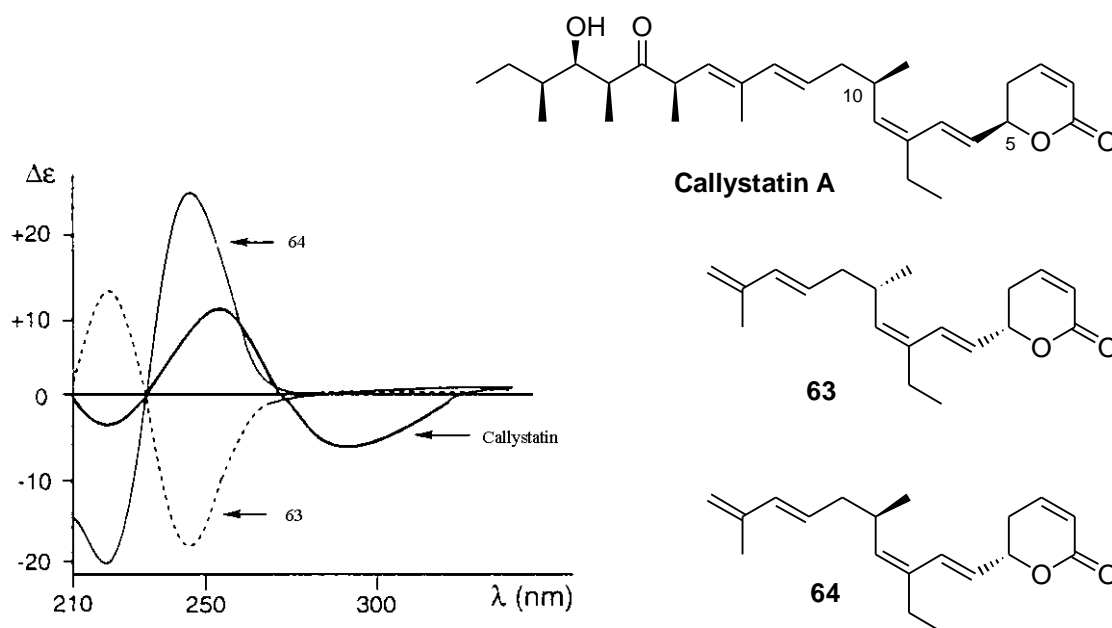


Abbildung 15. Bestimmung der absoluten Konfiguration von Callystatin A durch CD-Spektroskopie.

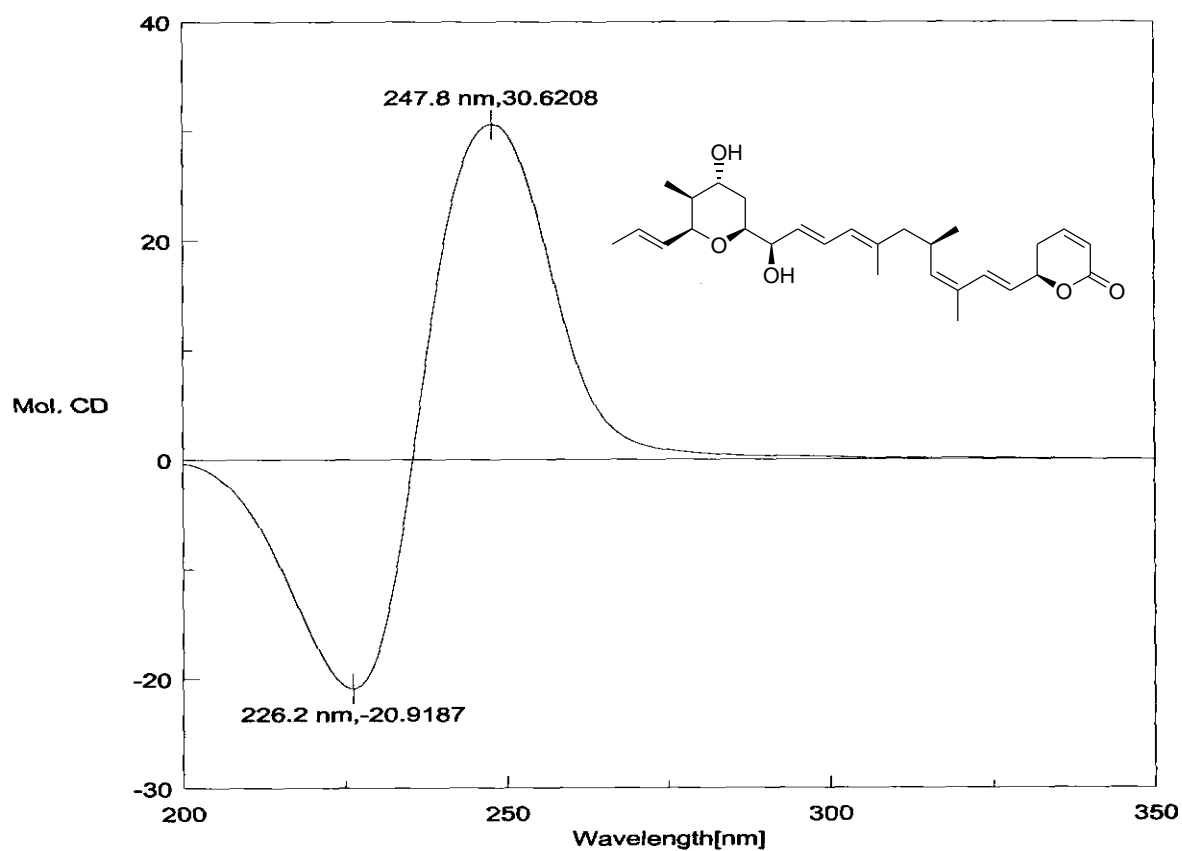


Abbildung 16. CD-Spektrum von (+)-Ratjadon.

Bestätigung der absoluten Konfiguration am Tetrahydropyran-Ring durch biologische Tests

Nachdem wir die relative Konfiguration von C16 und C17 durch NMR-Experimente als *erythro* bestimmt worden war, sahen wir uns vor dem Dilemma, nicht zwischen den Verbindung **R1** und Ratjadon unterscheiden zu können, da alle spektroskopischen Daten ($^1\text{H-NMR}$, Drehwert, CD-Spektrum) identisch sind.

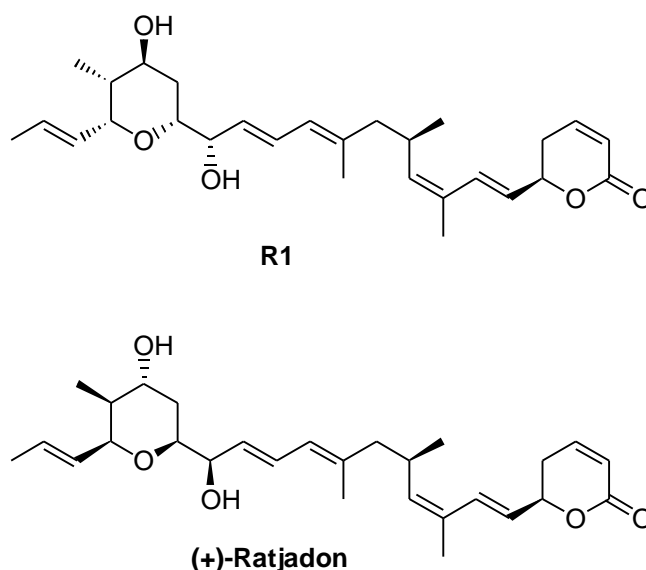


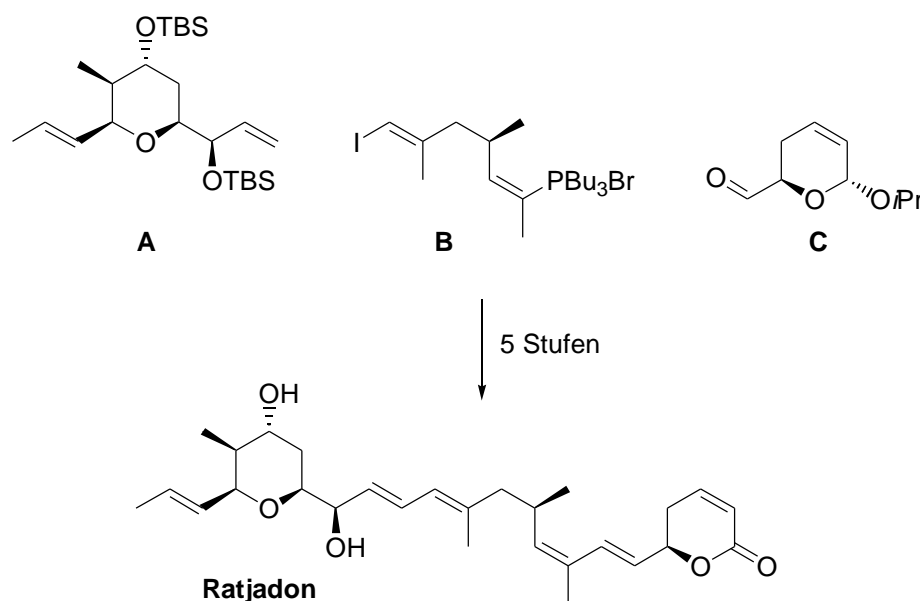
Abbildung 17. Ratjadon und sein Diastereomer **R1**.

Durch biologische Untersuchungen, die unabhängig voneinander am Institut für Technische Chemie von Dr. Kasper^[48] und an der GBF von Prof. Höfle durchgeführt wurden, konnte gezeigt werden, daß die Verbindung **R1** eine deutlich geringere Cytotoxizität als eine authentische Probe Ratjadon aufweist.

Prof. Höfle gelang es, Ratjadon und die Verbindung **R1** auf der HPLC zu trennen. Somit konnte zweifelsfrei nachgewiesen werden, daß Ratjadon die von uns angegebene absolute Konfiguration besitzt.

4. Diskussion der Ergebnisse und Ausblick

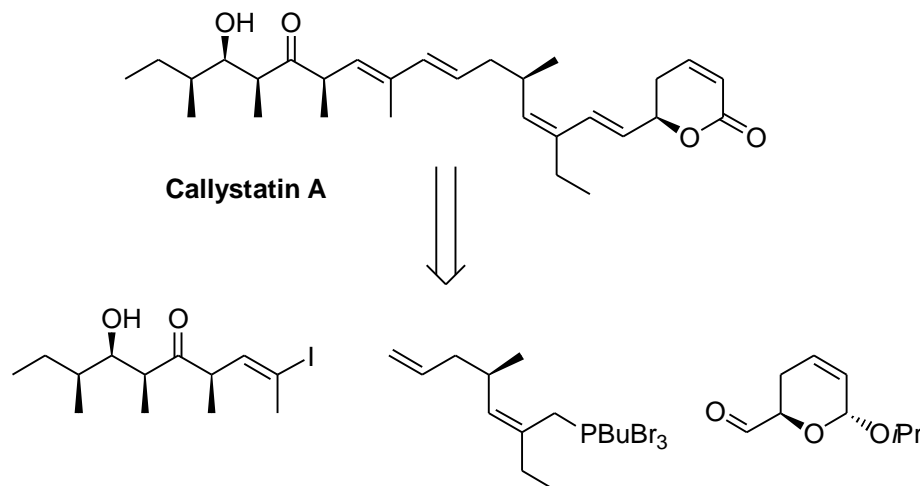
Im Rahmen dieser Dissertation konnte die erste Totalsynthese von (+)-Ratjadon erfolgreich abgeschlossen werden. Durch unsere Arbeiten wurde die bislang unbekannte Konfiguration mit Hilfe von NMR-Methoden, CD-Spektroskopie und biologischen Tests zweifelsfrei ermittelt. Die hier vorgestellte Ratjadon-Synthese umfaßt 17 lineare Stufen bei 7.5% Gesamtausbeute. Unsere Strategie erlaubt es uns, Ratjadon ausgehend von den Fragmenten **A**, **B** und **C** in nur 5 Stufen zu synthetisieren, was im Hinblick auf Struktur-Aktivitätsuntersuchungen einen flexiblen Zugang zu Analoga eröffnet. In einem kombinatorischen Ansatz ließen sich aus jeweils 8 Derivaten von **A**, **B** und **C** bereits 512 Analoga herstellen. Dieses würde allerdings die Automatisierung der letzten 5 Stufen erfordern. Die Hydrolyse des Ketals und die anschließende Oxidation zum Lacton könnten zum Beispiel mit Festphasen-gebundenen Reagenzien durchgeführt werden.



Schema 38. Synthese von Rajadon in 5 Stufen ausgehend von 3 Fragmenten.

Für die Synthese des **A**-Fragments wurde eine hochdiastereoselektive Variante der vinylogenen Mukaiyama-Aldolreaktion mit Triarylboranen als Lewis-Säuren entwickelt. Das **C**-Fragment wurde durch eine von uns optimierte asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktion in insgesamt 4 Stufen aufgebaut. Unsere Route stellt den bislang kürzesten publizierten Zugang zu diesem wichtigen Polyketidbaustein dar. Weiterhin konnte für die Anknüpfung des **A**- an das **BC**-Fragment gezeigt werden, daß die intermolekulare Heck-Reaktion eine interessante

Alternative zu Stille- oder Suzuki-Kupplungen in der Synthese komplexer Naturstoffe ist. Zur Zeit wird in unserem Arbeitskreis untersucht, ob sich die von uns entwickelte Strategie auch auf die Synthese anderer Mitglieder der Leptomycin-Familie übertragen läßt. Die Retrosynthese von Callystatin A ist in Schema 39 dargestellt.



Schema 39. Retrosynthese von Callystatin A.

Eine vereinheitlichte Synthesestrategie würde die Synthese von Hybrid-Naturstoffen ermöglichen, die dann auf einen bestimmten biologischen Effekt, wie z. B. Cytotoxizität oder die Inhibierung des Wachstums einer Krebszelllinie, optimiert werden können.

Um einen ersten Überblick über die Struktur-Aktivitätsbeziehungen von Ratjadon zu erhalten haben wir einige Ratjadon-Derivate synthetisiert und getestet. Die Tests wurden von Dr. Kasper am Institut für Technische Chemie der Universität Hannover und Prof. Beil an der Medizinischen Hochschule Hannover durchgeführt.

Im Arbeitskreis von Prof. Beil wurde die cytostatische/cytotoxische Wirkung von 5 Substanzen **R1-R5** (siehe Abbildung 18) auf das Wachstum von Tumorzellen *in vitro* untersucht. Die Untersuchungen wurden gemäß NCI-Richtlinien mit den Tumorzelllinien HM02 (Magenadenocarcinom), Hep G2 (Lebercarcinom) und MCF7 (Mammacarcinom) durchgeführt. Die Zellen wurden auf 96-well Mikrotiterplatten kultiviert und die Prüfsubstanzen 24 h nach der Aussaat zugegeben und für weitere 48 h kultiviert. Nach dieser Zeit wurde die Zellzahl bestimmt. Die Substanzen **R3-R5** waren bis zu einer Prüfkonzentration von 500 ng·ml⁻¹ unwirksam, während die Substanzen **R1** und **R2** gut wirksam waren. Die Daten sind im folgenden dargestellt.^[49]

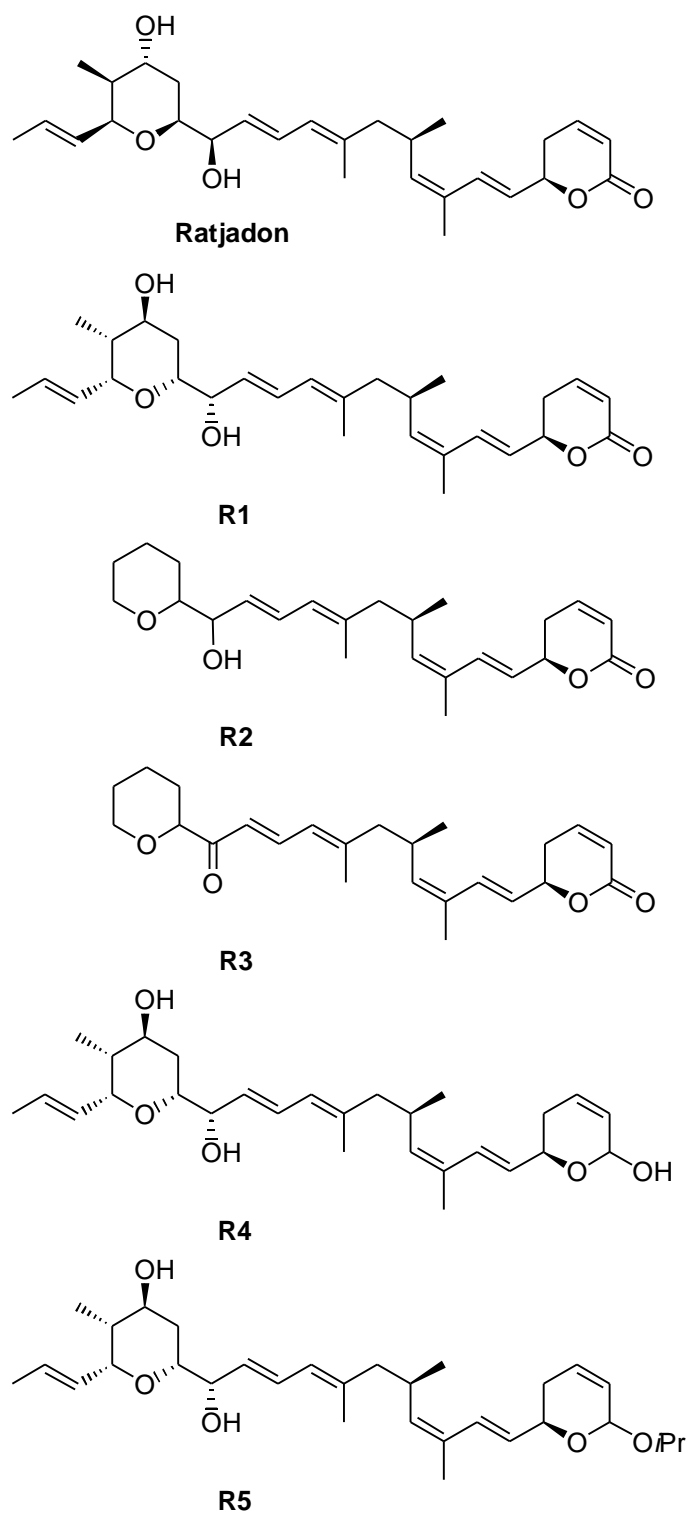


Abbildung 18. Ratjadon-Derivate für biologische Tests.

Zelllinie: HM02 (Magencarcinom)

Substanz	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀
R1	<0.005	0.024	0.025
R2	0.005	0.14	>0.5

alle Angaben in $\mu\text{g ml}^{-1}$

Zelllinie: Hep-G2 (Lebercarcinom)

Substanz	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀
R1	0.013	>0.5*	>0.5
R2	0.058	>0.5 ⁺	>0.5

alle Angaben in $\mu\text{g ml}^{-1}$

* 80% Hemmung des Zellwachstums bei $0.5 \mu\text{g ml}^{-1}$

⁺ 60% Hemmung des Zellwachstums bei $0.5 \mu\text{g ml}^{-1}$

Zelllinie: MCF 7 (Mammacarcinom)

Substanz	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀
R1	0.016	>0.5*	>0.5
R2	0.1	>0.5 ⁺	>0.5

alle Angaben in $\mu\text{g ml}^{-1}$

* 80% Hemmung des Zellwachstums bei $0.5 \mu\text{g ml}^{-1}$

⁺ 60% Hemmung des Zellwachstums bei $0.5 \mu\text{g ml}^{-1}$

Aus diesen Ergebnissen können folgende Struktur-Wirkungsbeziehungen abgeleitet werden:

- das α,β -ungesättigte Lacton und die C16-Hydroxygruppe sind für die biologische Wirkung essentiell.
- die Substituenten am Tetrahydropyran-Ring dürfen in ihrer Konfiguration verändert (**R1**) oder entfernt werden (**R2**), ohne daß die wachstumshemmende Wirkung verloren geht.

Im Arbeitskreis von Dr. Kasper wurde die Wirkung von Ratjadon und dem Ratjadon-Derivat **R1** auf die Zelllinien Jurkat (humane Krebszelllinie, T-Lymphocyten) und U87 (humane Gehirntumorzelllinie, Glioblastom) untersucht.^[50] Die Messungen wurden mit einem Durchflußcytometer durchgeführt und die Ergebnisse stichprobenartig mit dem Mikroskop überprüft. In den Abbildungen 19 und 20 ist der Einfluß von Ratjadon und dem Ratjadon-Derivat **R1** auf das Wachstum der Jurkat Zelllinie bei verschiedenen Konzentrationen dargestellt. Die Verläufe der Zellvitalität zeigen für kleine Konzentrationen einen nahezu linearen Zusammenhang zwischen Konzentration und Vitalität. Nach dem Überschreiten einer Grenzkonzentration von ca. 20 nM sinkt die Vitalität nicht weiter ab (Abbildung 19).

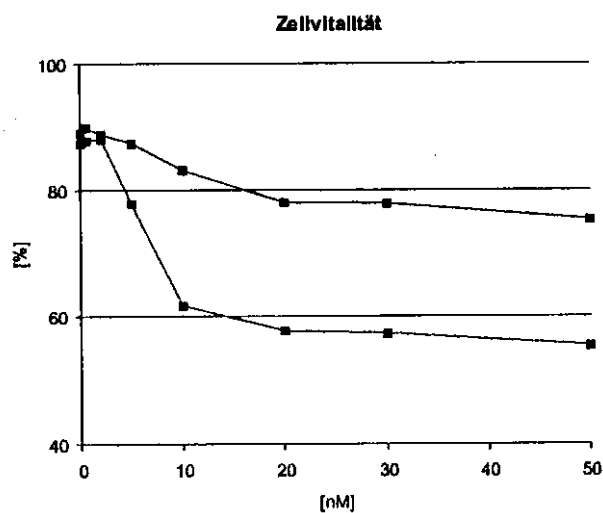


Abbildung 19. Darstellung der Vitalität als Funktion der Konzentration von **R1** (untere Kurve) und Ratjadon (obere Kurve).

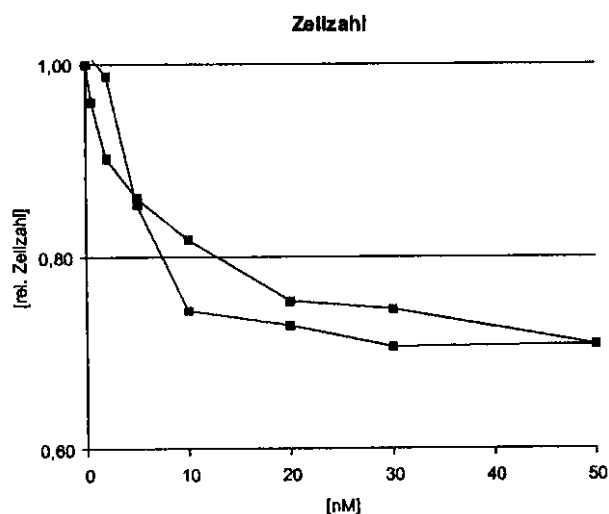


Abbildung 20. Im Rahmen der Meßgenauigkeit ist der Einfluß von Ratjadon und **R1** auf die Zellzahl identisch.

Die Vitalitätsmessungen lieferten den Beweis dafür, daß das von uns zuerst synthetisierte Ratjadon-Derivat **R1** und der Naturstoff nicht identische Verbindungen waren. Ein konzentrationsabhängiger Fehler konnte ausgeschlossen werden, da die Vitalität der Kulturen mit höherer Konzentration von **R1** nicht weiter abnahm. Interessanterweise hemmen beide Substanzen in gleicher Weise das Zellwachstum (Abbildung 20). Das heißt, das Derivat **R1** bewirkt bei vergleichsweise geringerer Cytotoxizität die gleiche Wachstumsinhibierung.

Durch eine Zellzyklusanalyse konnte festgestellt werden daß die Zellen durch die Zugabe von Ratjadon in der G1-Phase arretiert werden und sich deshalb nicht mehr teilen können (Abbildung 21).

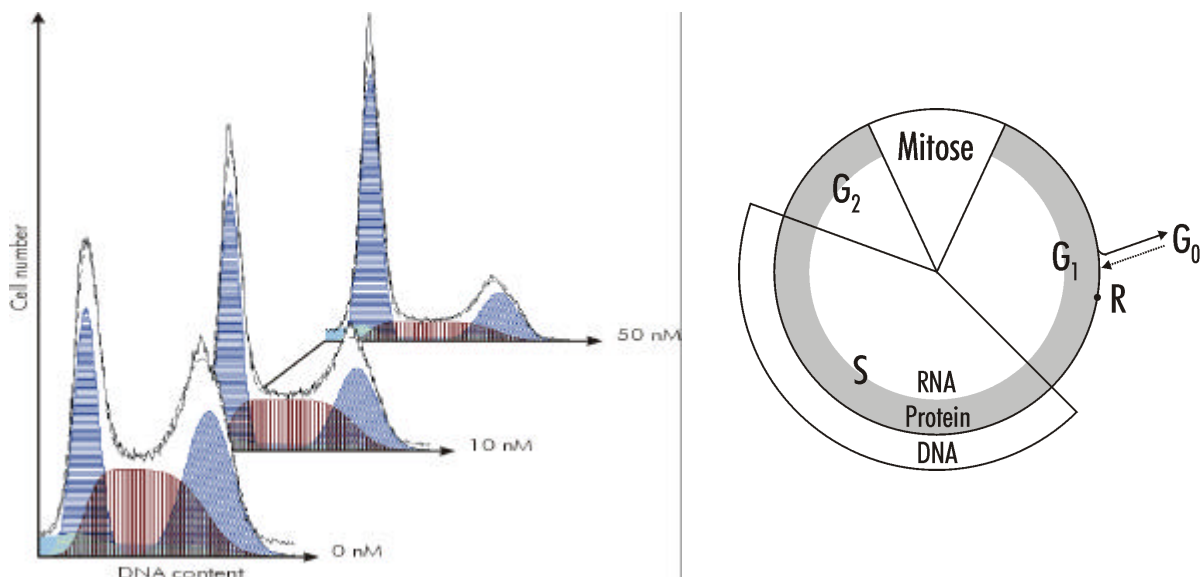


Abbildung 21. Zellzyklusanalyse bei verschiedenen Ratjadon-Konzentrationen (linkes Bild). Schematische Darstellung des Zellzyklus (rechtes Bild).

Die Kurven in Abbildung 21 besitzen ein globales Maximum (G1-Phase) gefolgt von einem lokalen Minimum (S-Phase) und einem lokalen Maximum (G2-Phase). Mit zunehmender Ratjadon-Konzentration nimmt die Anzahl der Zellen, die sich in der S- und G2-Phase befinden ab, d.h. die Zellen sind in der G1 Phase arretiert.

Bei der Untersuchung der U87-Zelllinie zeigte sich ein anderer Effekt als bei der Jurkat-Zelllinie. Während die Vitalität auf einem konstant hohen Wert blieb, nahm die Zellzahl rapide ab (Abbildung 22).

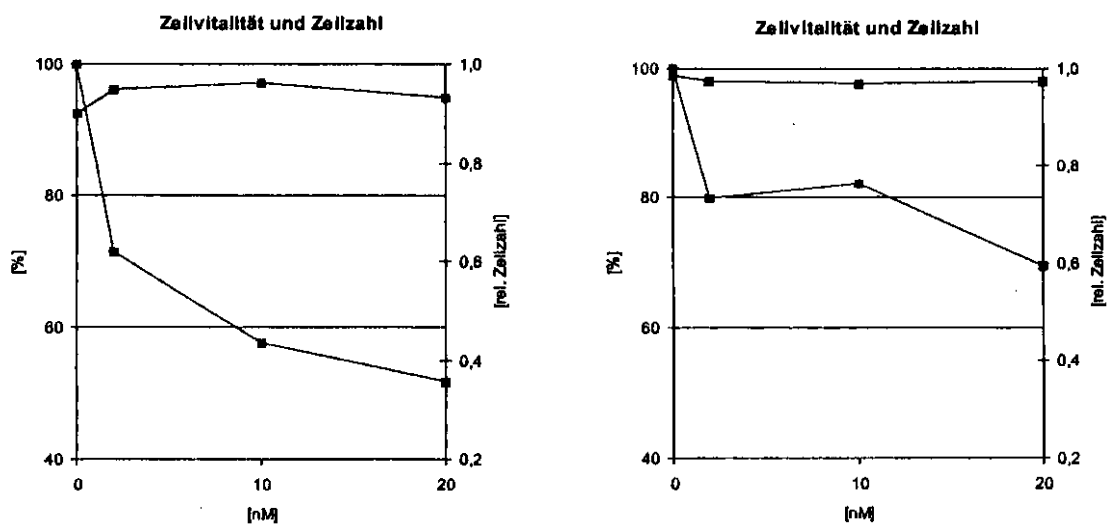


Abbildung 22. Darstellung der Vitalität (obere Kurve) und der Zellzahl (untere Kurve) als Funktionen der Konzentration von Ratjadon (linkes Bild) und **R1** (rechtes Bild).

In der Abbildung 23 ist die Wirkung von Ratjadon auf die U87-Zelllinie dargestellt. Unter dem Einfluß von Ratjadon lösen sich die Zellen von der Matrix ab und sterben, da sie in Suspension nicht lebensfähig sind.

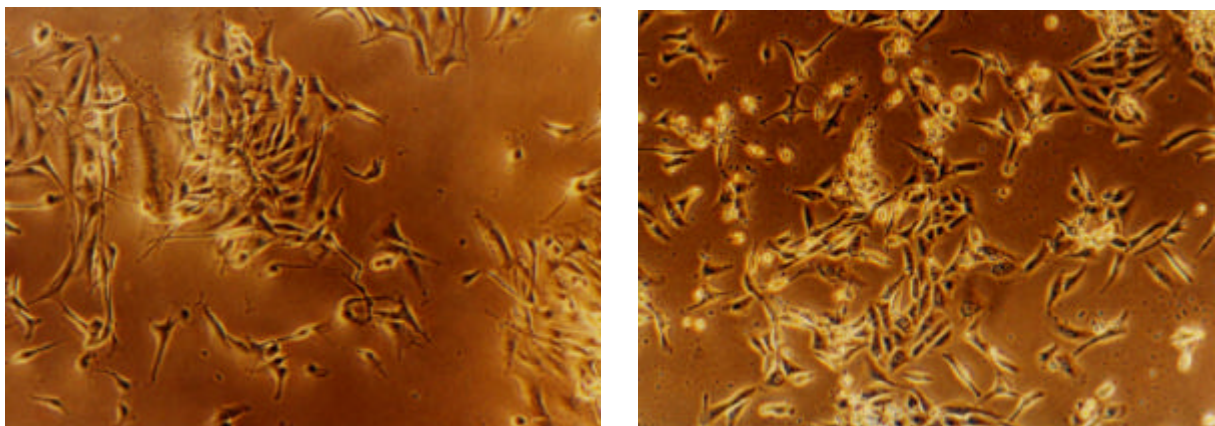


Abbildung 23. Glioblastomen vor (linkes Bild) und nach der Behandlung mit 50 nM Ratjadon (rechtes Bild).^[51]

Diese ersten biologischen Untersuchungen zeigen, daß Ratjadon eine interessante neue Leitstruktur darstellt. Im Hinblick auf eine pharmazeutische Anwendung konnten erste Ratjadon-Derivate synthetisiert werden, die bei geringerer Cytotoxizität ein stark wachstumsinhibierende Wirkung aufweisen.

5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Bemerkungen

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten WP-200 SY, AM-400 und AM-500 der Firma Bruker gemessen. Als interner Standard diente, sofern nicht anders angegeben, Tetramethylsilan (TMS). Als Lösungsmittel wurde, sofern nicht anders angegeben, Deuteriochloroform (CDCl₃) verwendet. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm auf der δ -Skala angegeben. Die Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) aufgeführt. Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt gekennzeichnet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qui = Quintett, m = Multiplett, dd = Doppeldublett, dt = Doppeltriplett, dq = Doppelquartett, br = breit.

¹³C-NMR-Spektren wurden mit den o.g. Geräten bei 100, 200 oder 250 MHz mit TMS als innerem Standard gemessen. Als Lösungsmittel diente, sofern nicht anders angegeben, CDCl₃. Die Spektren sind nach dem APT - oder DEPT - Verfahren erstellt worden.

Infrarotspektren (IR) wurden entweder in CHCl₃ mit dem Elektrophotometer 580, als KBr-Preßling oder als Kapillarfilm mit dem FT-Spektralphotometer 1710 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen; darüber hinaus wurden für IR-Messungen die Geräte IFS-25 und Vector-22 der Fa. Bruker verwendet. Die charakteristischen Banden sind in Wellenzahlen ν [cm⁻¹] angegeben.

Massenspektren (MS, MS-FAB, HRMS) wurden mit den Geräten Finnigan MAT 312 oder Autospec von VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen. Es sind jeweils die m/z -Verhältnisse angegeben, wobei die Signalintensitäten in % des Basispeaks angegeben sind.

Drehwerte [α] wurden mit dem Polarimeter Perkin-Elmer 341 gemessen. Die verwendete Wellenlänge, die Temperatur, das Lösungsmittel und die Konzentration (in 10 mg/ml) der Meßsubstanz sind angegeben.

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

Schmelzpunkte wurden mit einer Büchi-Apparatur nach Dr. Tottoli gemessen und nicht korrigiert.

Kugelrohrdestillationen erfolgten mit einem Büchi GKR 50 - Kugelrohröfen, die angegebenen Temperaturen beziehen sich auf das Luftbad.

Gaschromatogramme sind mit einem HP 6890-II der Fa. Hewlett-Packard mit einer SE-54-Kapillarsäule (25 m, Fa. Macherey-Nagel) und Flammenionisator gemessen worden, wobei Stickstoff als Trägergas diente. Chirale Gaschromatogramme wurden mit einem HP 5890-II der Fa. Hewlett-Packard und einer chiralen Säule (Lipodex E Nr. 723368, Oktakis-(2,6-di-O-pentyl-O-butyl)- γ -cyclodextrin als stationäre Phase) der Fa. Macherey-Nagel aufgenommen.

Säulenchromatographie wurde unter Verwendung von Silicagel (Korngröße 40-60 μm , Porendurchmesser 60Å) der Firma J.T. Baker bei leichtem Überdruck durchgeführt.

Analytische Dünnschichtchromatographie erfolgte auf mit Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien 60F254 (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma Merck. Als Färbereagentien wurden Vanillin-, Cer-, Bromkresolgrün- oder DNPH-Lösungen verwendet.

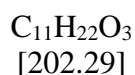
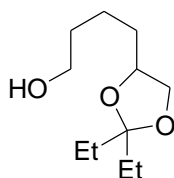
Lösungsmittel sind nur destilliert eingesetzt worden. Absolute Lösungsmittel sind nach den bekannten Vorschriften¹ getrocknet und über Molsieb, CaH_2 oder Na gelagert worden. THF wurde über Natrium/Benzophenon in einer Stickstoffatmosphäre, Et_2O über Natrium in einer Argonatmosphäre destilliert.

Reaktionen wurden unter Argonatmosphäre durchgeführt. Bei allen Experimenten wurde, sofern nicht anders angegeben, ein Magnetrührer verwendet.

¹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Ed., Pergamon Press Oxford, 1988.

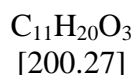
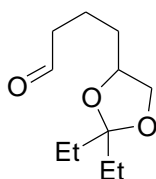
5.2 Beschreibung der Versuche

Ketal 15



Zu einer Lösung von 1,2,6-Hexantriol (2g, 14.9 mmol) in 40 mL THF und 40 mL Diethylketon wird PPTS (50 mg, 0.20 mmol) gegeben. Die Lösung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 100 mL gesättigter wäßriger NaHCO_3 -Lösung gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Man erhält das Ketal **15** (2.54 g, 84%) als ein farbloses Öl: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.02 (m, 2H), 3.60 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.42 (m, 1H), 1.84 (bs, 1H), 1.28-1.70 (m, 10H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 112.5, 76.2, 70.1, 62.5, 33.1, 32.6, 29.9, 29.7, 8.2, 7.9; IR (CHCl_3) 3625, 3474 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 173 (70) [$M\text{-Et}$] $^+$, 117 (12), 100 (54), 81 (100);

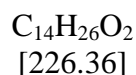
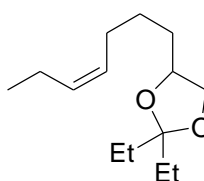
Aldehyd 16



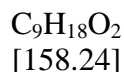
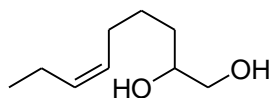
Zu einer Lösung des Ketals **15** (2.0 g, 9.89 mmol) in 40 ml CH_2Cl_2 wird PCC (5 g, 23.2 mmol) gegeben. Die Suspension wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 50 mL MTBE verdünnt. Der Feststoff wird über eine kurze Kieselgelsäule abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Petrolether/EtOAc 3:1)

wird der Aldehyd **16** (1.2 g, 61%) erhalten: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.99-4.10 (m, 2H), 3.39-3.47 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 1.46-1.80 (m, 8H), 0.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.84 (t, $J = 7.5$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 202.1, 112.7, 75.8, 69.9, 43.6, 32.7, 29.9, 29.6, 18.5, 8.2, 7.9; IR (CHCl_3) 1723 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 172 (10), 171 (100), 97 (21).

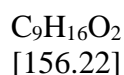
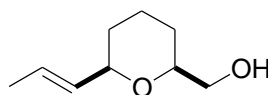
Alken 17



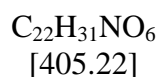
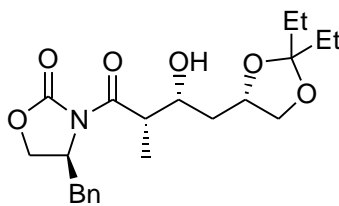
Propyltriphenylphosphoniumbromid (3.85 g, 10.0 mmol) wird in 40 mL THF vorgelegt und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Zu dieser Suspension wird NaHMDS (9.5 mL, 9.5 mmol, 1.0 M in THF) langsam zugetropft. Die Mischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und dann wieder auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Der Aldehyd **16** (1.0 g, 5.0 mmol) wird in 5 mL THF gelöst und langsam zu dem Wittig-Reagenz zugetropft. Nach 1 h wird die Reaktion mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung gequencht und mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Man erhält das Alken **17** (800 mg, 71%) als farbloses Öl: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.23-5.39 (m, 2H), 3.97-4.07 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 1.55-1.65 (m, 5H), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.25-1.32 (m, 1H), 0.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 132.1, 128.5, 112.4, 76.2, 70.1, 32.9, 30.0, 29.7, 27.0, 25.9, 20.5, 14.3, 8.2, 7.9; IR (CHCl_3) $1462, 1079\text{ cm}^{-1}$; MS (EI) m/z (%) 226 (1) [M] $^+$, 197 (75), 123 (54), 81 (100).

Diol 18

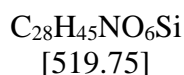
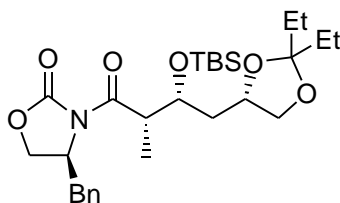
Zu einer Lösung des Diens **17** (700 mg, 3.09 mmol) in 20 ml MeOH wird PPTS (40 mg, 0.16 mmol) gegeben. Die Lösung wird für 14 h bei Raumtemperatur gerührt, im Vakuum eingengt und mit EtOAc chromatographiert. Man erhält das Diol **18** (300 mg, 61%) als ein farbloses Öl: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.22-5.38 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.58 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 3.41 (bs, 2H), 3.36 (dd, $J = 11.3, 7.9$ Hz, 1H), 1.94-2.05 (m, 4H), 1.30-1.52 (m, 4H), 0.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 132.1, 128.5, 72.2, 66.7, 32.6, 26.9, 25.6, 20.5, 14.3; IR (CHCl_3) 3623, 3460 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 158 (9) [M] $^+$, 127 (50), 109 (54), 82 (100), 67 (92).

Tetrahydropyran 19

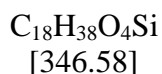
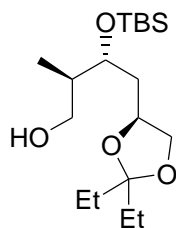
Zu einer Lösung des Diols **18** (100 mg, 0.63 mmol) in 2 ml DMSO wird $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (142 mg, 0.63 mmol) gegeben. Die Suspension wird 48 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 4 ml MTBE verdünnt und mit EtOAc flashfiltriert. Das Filtrat wird dreimal mit Wasser und anschließend mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Man erhält das Tetrahydropyran **19** (69 mg, 70%) als ein farbloses Öl: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.65 (ddq, $J = 15.4, 1.0, 6.4$ Hz, 1H), 5.46 (ddq, $J = 15.4, 6.4, 1.6$ Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.43-3.58 (m, 3H), 2.37 (bs, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.66 (ddd, $J = 6.4, 1.6, 0.9$ Hz, 3H), 1.41-1.61 (m, 3H), 1.18-1.35 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 132.2, 126.8, 78.1, 78.0, 66.2, 31.6, 26.8, 22.9, 17.8;

Aldoladdukt 20

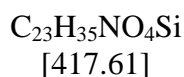
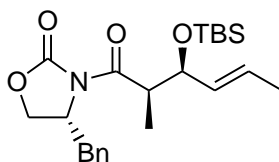
Zu einer Lösung (-78 °C) von (*R*)-*N*-Propionyl-benzyloxazolidinon (200 mg, 0.86 mmol) in 21 ml CH₂Cl₂ werden nacheinander *n*Bu₂BOTf (0.94 mL, 0.94 mmol, 1M in CH₂Cl₂) und Et₃N (143 µl, 1.03 mmol) getropft. Die Lösung wird kurz auf 0 °C erwärmt und dann wieder auf -78 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wird der Aldehyd **13** (162 mg, 0.94 mmol), gelöst in 5 mL CH₂Cl₂, langsam zugetropft. Die Lösung wird 3 h bei -78 °C und 1 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird bei -10 °C durch die Zugabe von 2.59 ml MeOH, 0.86 mL Phosphat-Puffer (pH 7), und 2.59 ml MeOH/H₂O₂ (2:1) gequencht. Die Mischung wird mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc 2:1) erhält man das Aldoladdukt **20** (160 mg, 46%) als ein farbloses Öl: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.54 (m, 5H), 4.69 (m, 1H), 4.30-4.50 (m, 1H), 4.12-4.29 (m, 1H), 4.11-4.29 (m, 2H), 4.10-4.20 (m, 2H), 3.85 (dq, *J* = 6.9, 4.5 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.27 (dd, *J* = 13.4, 3.2 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 13.4, 9.6 Hz, 1H), 1.64 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.62 (q, *J* = 7.5 Hz), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (2 t, *J* = 7.5 Hz, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175.9, 153.0, 135.1, 129.4 (2C), 128.9 (2C), 127.3, 113.3, 75.3, 70.7, 70.1, 66.1, 55.3, 42.7, 37.8, 37.3, 29.9, 29.6, 11.4, 8.2, 7.9; IR (CHCl₃) 3520, 1780, 1692 cm⁻¹;

TBS-Aldoladdukt **21**

Zu einer Lösung des Aldoladduktes **20** (50 mg, 0.12 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ werden nacheinander 2,6-Lutidin (30 mg mL, 0.25 mmol) und TBS-Triflat (50 mg, 0.19 mmol) getropft. Nach 30 min wird die Lösung langsam auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (50 mL) gequenchet. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert (2x 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1M wässriger NaHSO_4 -Lösung (3x 5 mL) und anschließend mit Wasser und gesättigter wässriger NaCl -Lösung (jeweils 5 mL) gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Trennung wird **21** (59 mg, 94%) als farbloses Öl erhalten: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14-7.34 (m, 5H), 4.60 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.11 (m, 3H), 3.94 (m, 2H), 3.33 (dd, $J = 9.0, 7.5$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 13.3, 3.3$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 13.3, 9.5$ Hz, 1H), 1.89 (ddd, $J = 14.9, 8.4, 14.9$ Hz, 1H), 1.69 (ddd, $J = 14.8, 4.5, 2.9$ Hz, 1H), 1.40-1.59 (m, 4H), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 175.9, 152.5, 135.3, 129.4 (2C), 128.9 (2C), 127.3, 112.7, 71.6, 71.0, 70.6, 65.9, 55.2, 42.9, 30.3, 30.0, 25.8, 18.0, 15.2, 8.1, 7.7, -4.3, -4.7.

Alkohol 22

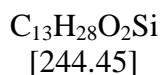
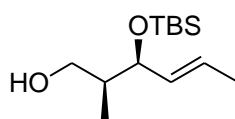
Zu einer Lösung des TBS-Aldoladduktes **21** (75 mg, 144 μmol) in THF (1 mL) gibt man bei 0 °C zunächst Methanol (0.2 mL) und anschließend LiBH_4 (0.2 mL, 0.4 mmol, 2M in THF). Bis zur vollständigen Umsetzung (ca. 40 min) wird bei dieser Temperatur gerührt und mit gesättigter wässriger Na/Ka-Tartrat-Lösung gequenchet. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Einengen im Vakuum und säulenchromatographischer Trennung wird der Alkohol **22** (25 mg, 50%) als farbloses Öl erhalten: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.15 (m, 1H), 4.04 (dd, $J = 7.7, 5.9$ Hz, 1H), 3.85 (dt, $J = 3.6, 6.3$ Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.32 (t, $J = 5.3$ Hz), 1.82-1.98 (m, 2H), 1.53-1.71 (m), 0.82-0.91 (m), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 112.8, 73.2, 72.3, 70.4, 65.9, 39.6, 37.4, 30.0, 29.8, 25.8, 18.0, 11.8, 8.2, 7.9, -4.4, -4.6;

TBS-Amid 29

Zu einer Lösung des Aldoladduktes **28** (2 g, 6.6 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) bei -78 °C werden nacheinander 2,6-Lutidin (2.27 mL, 9.9 mmol) und TBS-Triflat (1.53 mL, 13.2 mmol) getropft. Nach 30 min wird die Lösung langsam auf 0 °C erwärmt und mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (50 mL) gequenchet. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert (2x 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1M wässriger NaHSO_4 -Lösung

(3x 50 mL) und anschließend mit Wasser und gesättigter wäßriger NaCl-Lösung (jeweils 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Trennung wird **29** (2.73 g, 99%) als farbloser Feststoff erhalten (Smp.: 92-94 °C): $R_f = 0.35$ (Petrolether/EtOAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -62.4$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.20 (m, 5H), 5.60 (ddq, $J = 15.4, 6.4, 0.8$ Hz, 1H), 5.48 (ddq, $J = 15.4, 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.16 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.12 (ddd, $J = 9.0, 7.3, 0.8$ Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 13.3, 3.3$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 13.3, 9.7$ Hz, 1H), 1.68 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.9, 153.1, 135.4, 132.2, 129.4, 128.9, 127.3, 127.0, 75.2, 65.9, 55.6, 44.2, 37.8, 25.8, 18.1, 17.5, 12.7, -4.3, -5.1; IR (KBr) 1764, 1701 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%) 402 (2) [M]⁺, 360 (69), 290 (100), 185 (55); HRMS berechnet für C₂₃H₃₅NO₄Si: 402.2100, gefunden 402.2102.

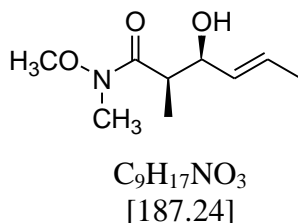
Alkohol 30



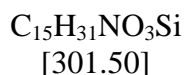
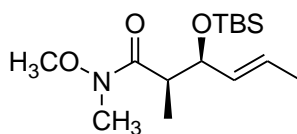
Zu einer Lösung des Amids **29** (2.44 g, 5.9 mmol) in THF (20 mL) gibt man bei 0 °C zunächst Methanol (0.3 mL) und anschließend LiBH₄ (2M in THF, 3 mL, 6 mmol). Bis zur vollständigen Umsetzung (ca. 40 min) wird bei dieser Temperatur gerührt und mit gesättigter wäßriger Na/Ka-Tartrat-Lösung gequenchet. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und die wäßrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wäßriger NaCl-Lösung gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Nach Einengen im Vakuum und säulenchromatographischer Trennung (Petrolether/MTBE 5:1) wird der Alkohol **30** (937 mg, 65%) als farbloses Öl erhalten: $R_f = 0.26$ (Petrolether/EtOAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +3.6$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.58 (ddq, $J = 15.3, 6.3, 0.9$ Hz, 1H), 5.47 (ddq, $J = 15.3, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 6.9, 4.0$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 10.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 10.8, 4.4$ Hz, 1H), 2.99 (bs, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.68 (ddd, $J = 6.3, 1.5, 0.9$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 130.5, 127.3, 77.7, 65.9, 40.9, 25.8, 18.0,

17.7, 12.5, -4.3, -5.1; IR (CHCl₃) ν = 3629, 3482 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%) = 229 (1) [M-CH₃]⁺, 185 (85) [M-*t*Bu]⁺, 145 (35), 71 (100); HRMS berechnet für C₁₂H₂₅O₂Si: 229.1624; gefunden 229.1626 [M-CH₃]⁺.

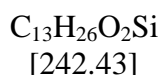
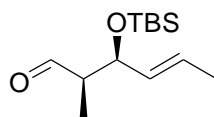
Weinreb-Amid **31**



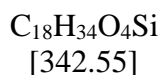
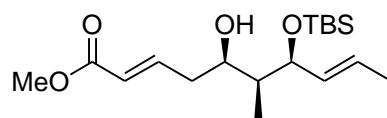
Zu einer Suspension (0 °C) von *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (13.57 g, 139 mmol) in 200 mL CH₂Cl₂ wird Trimethylaluminium (70 mL, 140 mmol, 2M in Toluol) über einen Zeitraum von 40 min zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird sie auf -20 °C gekühlt und eine Lösung des Aldoladdukts **28** (20 g, 66 mmol) in 50 mL CH₂Cl₂ wird mit einer Spritze zugegeben. Die getrübbte Mischung wird über einen Zeitraum von 5 h auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend über Nacht gerührt. Die Lösung wird mit einer Spritze in 400 mL wässrige Weinsäure (1M) überführt (0 °C) und diese Mischung für 1 h stark gerührt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Evans-Auxiliar kann durch Kristallisation aus EtOAc/Petrolether (1:1) zurückgewonnen werden. Das Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt werden. Durch Säulenchromatographie (EtOAc/Petrolether 1:1) erhält man **31** als farbloses Öl: R_f = 0.20 (EtOAc/Petrolether 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -24.8 (c 1.1, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.71 (ddq, J = 14.3, 6.5, 1.3 Hz, 1H), 5.44 (ddq, J = 14.3, 6.3, 1.6 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.47 (bs, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.89 (bs, 1H), 1.66 (ddd, J = 6.5, 1.6, 1.0 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 177.7, 130.6, 127.5, 72.5, 61.5, 39.7, 31.8, 17.7, 10.7; IR 3415, 1637 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%) = 187 (5) [M]⁺, 127 (25), 117 (35), 71 (100); HRMS berechnet für C₉H₁₇NO₃: 187.1208, gefunden 187.1208.

TBS-Amid **32**

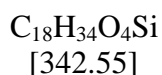
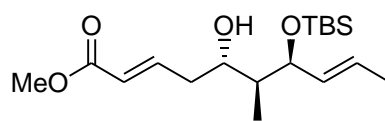
Zu einer Lösung (0 °C) des nicht gereinigten Alkohols **31** in 300 mL CH₂Cl₂ werden sukzessive 2,6-Lutidin (13.5 mL, 116 mmol) und TBSOTf (20 mL, 87 mmol) gegeben. Die Reaktion wird für 15 min bei 0 °C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Das überschüssige Triflat wird durch die Zugabe von 2.5 mL Methanol gequencht. Die Lösung wird mit 300 mL CH₂Cl₂ verdünnt und mit gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung (2x 200 mL) gewaschen. Die wäßrigen Phasen werden mit CH₂Cl₂ (100 mL) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden 1M wäßriger NaHSO₄-Lösung (3x 200 mL) gewaschen. Die organischen Phasen werden mit gesättigter wäßriger NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt kann direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt werden. Durch eine säulenchromatographische Trennung (Petrolether/EtOAc 2:1) erhält man **32** als farbloses Öl: $R_f = 0.50$ (EtOAc/Petrolether 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +0.7$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.54 (ddq, $J = 15.4, 6.4, 0.9$ Hz, 1H), 5.38 (ddq, $J = 15.4, 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.95 (bs, 1H), 1.60 (ddd, $J = 6.4, 1.6, 0.5$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.02 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.0, 133.0, 126.6, 75.7, 61.4, 42.8, 32.0, 25.9, 18.2, 17.5, 14.5, -4.1, -4.8; IR 1663 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%) = 302 (4) [M]⁺, 244 (82), 185 (73), 142 (42), 115 (34), 89 (69), 73 (100); HRMS berechnet für C₁₅H₃₁NO₃Si: 301.2073, gefunden 301.2075.

Aldehyd 27

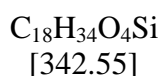
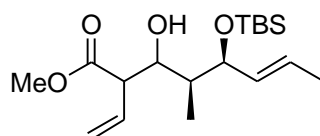
- a) Zu Lösung (-78 °C) des Rohproduktes **32** (~66 mmol) aus der vorhergehenden Reaktion in 400 mL THF wird Dibal-H (140 mL, 168 mmol, 1.2 M in Toluol) über einen Zeitraum von 1 h zugetropft, und die resultierende Lösung für weitere 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Das überschüssige Dibal-H wird durch die Zugabe von 8 mL Aceton gequencht. Die Lösung wird mit einer Spritze in eine stark gerührte Mischung von 600 mL 1 M wäßriger Weinsäure und 500 mL Petrolether überführt. Nach 1 h wird Ether (800 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit Ether (2x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wäßriger NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc 20:1) erhält man den Aldehyd **27** (13.3 g, 83%) als farbloses Öl.
- b) Zu einer Lösung des Alkohols **30** (200 mg, 0.82 mmol) in 10 ml CH₂Cl₂ wird PCC (700 mg, 3.25 mmol) gegeben. Die Suspension wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 10 ml MTBE verdünnt. Der Feststoff wird über eine kurze Kieselgelsäule abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Trennung (siehe a) wird der Aldehyd **27** (191 mg, 96%) erhalten: $R_f = 0.56$ (Petrolether/EtOAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -43.0$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.62 (ddq, $J = 15.3, 6.5, 1.0$ Hz, 1H), 5.41 (ddq, $J = 15.2, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.41 (ddt, $J = 7.2, 4.7, 0.9$ Hz, 1H), 2.43 (ddq, $J = 6.9, 4.7, 1.4$ Hz, 1H), 1.67 (ddd, $J = 6.4, 1.6, 0.8$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 205.0, 131.3, 127.5, 73.8, 52.9, 25.7, 18.1, 17.5, 8.6, -4.1, -5.0; IR (CHCl₃) 1721 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%) = 227 (1) [$M-\text{CH}_3$]⁺, 201 (49), 185 (61), 75 (100); HRMS berechnet für C₁₂H₂₃O₂Si: 227.1467, gefunden 227.1471.

Hydroxyester **25**

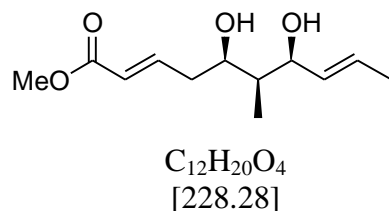
Zu einer Lösung (-78 °C) des Aldehyd **27** (7.6 g, 31.3 mmol) und des Ketenacetals **26** (11.4 g, 53.2 mmol) in 380 ml CH₂Cl₂/Et₂O (9:1) wird langsam mit einer Spritze BF₃·OEt₂ gegeben. Die Lösung wird für 3 h bei -78 °C gerührt und dann mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (100 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert (2x 50 mL). Der vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc 5:1) erhält man den Hydroxyester **25** (7.40 g, 69%), das C19-Epimer 19-*epi*-**25** (2.47 g, 23%) und 50 mg des *a*-Adduktes. $R_f = 0.25$ (Petrolether/EtOAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -18.5$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.92 (ddd, $J = 15.7, 7.8, 6.9$ Hz, 1H), 5.86 (dt, $J = 15.7, 1.5$ Hz, 1H), 5.62 (ddq, $J = 15.4, 6.3, 0.8$ Hz, 1H), 5.41 (ddq, $J = 15.4, 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.41 (ddm, $J = 7.3, 3.6$ Hz, 1H), 3.95 (ddd, $J = 7.8, 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.88 (bs, 1H), 2.41 (dddd, $J = 14.6, 7.7, 6.9, 1.6$ Hz, 1H), 2.25 (dddd, $J = 14.6, 6.0, 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 1.48 (ddq, $J = 7.0, 3.6, 2.0$ Hz, 1H), 1.65 (ddd, $J = 6.3, 1.4, 0.6$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.02 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.8, 146.1, 132.6, 126.9, 122.8, 78.7, 73.1, 51.4, 43.3, 37.9, 25.8, 18.0, 17.5, 6.4, -3.7, -4.8; IR (CHCl₃) 3485, 1717, 1659 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%) = 327 (0.4) [$M\text{-CH}_3$]⁺, 285 (3) [$M\text{-}t\text{Bu}$]⁺, 203 (35), 185 (100), 145 (30), 75 (29), 73 (30); HRMS berechnet für C₁₄H₂₅O₄Si: 285.1522, gefunden 285.1523 [$M\text{-}t\text{Bu}$]⁺.

C19-Epimer 19-*epi*-25

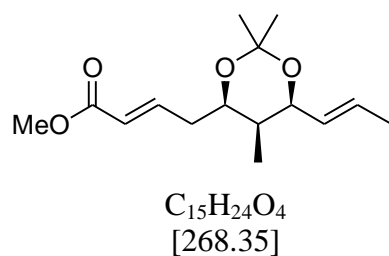
$R_f = 0.30$ (Petrolether/EtOAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -12.4$ (c 1.0, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (ddd, $J = 15.7, 8.0, 6.5$ Hz, 1H), 5.88 (ddd, $J = 15.7, 1.6, 1.3$ Hz, 1H), 5.59 (ddq, $J = 15.3, 6.3, 0.9$ Hz, 1H), 5.49 (ddq, $J = 15.3, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 4.46 (bs, 1H), 4.17 (ddm, $J = 7.0, 3.4$ Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.41 (dddd, $J = 14.7, 6.4, 3.6, 1.3$ Hz, 1H), 2.25 (dddd, $J = 14.7, 8.0, 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 1.74 (ddq, $J = 7.0, 1.4, 10.4$ Hz, 1H), 1.69 (ddd, $J = 6.3, 1.3, 0.7$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 146.3, 129.4, 128.1, 122.8, 78.7, 72.6, 51.3, 43.2, 38.0, 25.7, 18.0, 17.7, 13.2, -4.4, -5.2; IR (CHCl_3) 3434, 1716, 1657 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) = 285 (3) [$M-t\text{Bu}$] $^+$, 203 (44), 185 (100), 145 (45), 75 (40), 73 (34); HRMS berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{Si}$: 285.1522; gef. 285.1522 [$M-t\text{Bu}$] $^+$.

a-Addukt

$R_f = 0.19$ (Petrolether/EtOAc 8:1); $[\alpha]_D^{20} = +49.3$ (c 1.0, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.91 (m, 1H), 5.55 ((ddq, $J = 15.4, 6.0, 0.6$ Hz, 1H), 5.43 (ddq, $J = 15.3, 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.24 (m, 2H), 4.17 (dd, $J = 7.4, 4.1$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H) 3.66 (s, 3H), 3.22 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.82 (bs, 1H), 1.66 (dd, $J = 6.2, 1.4$ Hz, 3H), 1.47 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.02 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 133.7, 132.7, 127.0, 119.3, 77.8, 73.3, 54.7, 51.9, 42.0, 25.9, 18.1, 17.6, 7.3, -3.7, -4.8; IR (CHCl_3) 3521, 1737 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) = 326 (1), 286 (5), 203 (8), 185 (100), 145 (15), 115 (22), 75 (41), 73 (45).

(5*R*, 6*S*, 7*R*)-5,7-Dihydroxy-6-methyl-deca-2,8-diensäuremethylester

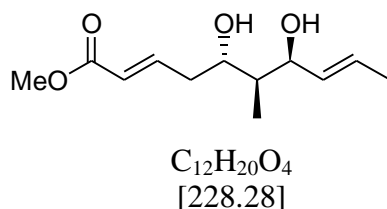
Zu einer Lösung des Esters **25** (60 mg, 0.18 mmol) in 4 mL THF wird TBAF (0.3 mL, 0.3 mmol, 1.0 M in THF) gegeben, und die Lösung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung (5 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert (3x 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (EtOAc/Petrolether 1:1) wurde das Diol (24 mg, 58%) als farbloses Öl erhalten: *R*_f = 0.39 (EtOAc/Petrolether 1:1); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) **d**7.00 (ddd, *J* = 15.7, 7.8, 7.2 Hz, 1H), 5.88 (dt, *J* = 15.7, 1.5 Hz, 1H), 5.66 (ddq, *J* = 15.4, 0.9, 6.1 Hz, 1H), 5.53 (ddq, *J* = 15.4, 5.9, 1.1 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.70 (bs, 2H), 2.15-2.55 (m, 2H), 1.69 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.54 (ddq, *J* = 2.9, 2.0, 7.2 Hz, 1H), 0.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) **d**145.6, 132.2, 127.1, 123.1, 77.3, 74.3, 51.5, 41.6, 38.0, 17.7, 5.0.

Acetonid **34**

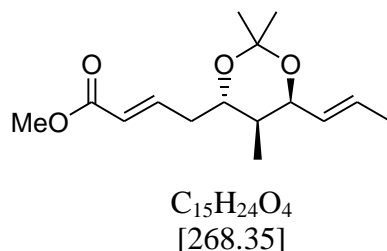
Zu einer Lösung des Diols aus der vorhergehenden Reaktion (24 mg, 105 μmol) in 8 mL CH₂Cl₂ werden Dimethoxypropan (0.5 mL, 4.07 mmol) und PPTS (10 mg, 40 μmol) gegeben. Die Reaktion wird für 5 min bei Raumtemperatur gerührt und dann mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (5 ml) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das

Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc 10:1) gereinigt. Man erhält das Acetonid **34** (9 mg, 32%) als farbloses Öl: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.90 (ddd, $J = 15.7, 8.0, 6.4$ Hz, 1H), 5.89 (dt, $J = 15.7, 1.5$ Hz, 1H), 5.68 (ddq, $J = 15.4, 1.1, 6.5$ Hz, 1H), 5.45 (ddq, $J = 15.4, 6.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.69 (ddd, $J = 6.5, 1.6, 1.0$ Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.3, 146.6, 131.5, 129.0, 124.2, 100.7, 75.7, 73.3, 53.0, 37.6, 37.2, 31.4, 21.2, 19.3, 6.7.

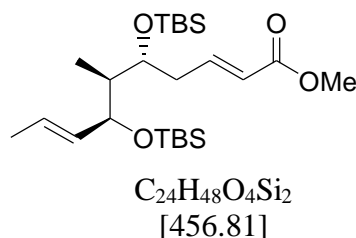
(5*S*, 6*S*, 7*R*)-5,7-Dihydroxy-6-methyl-deca-2,8-diensäuremethylester



Zu einer Lösung des Esters **25** (40 mg, 0.12 mmol) in 2 mL THF wird TBAF (0.2 mL, 0.2 mmol, 1.0 M in THF) gegeben, und die Lösung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (1 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert (3x 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (EtOAc/Petrolether 1:1) wurde das Diol (24 mg, 90%) als farbloses Öl erhalten: $R_f = 0.25$ (EtOAc/Petrolether 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.00 (ddd, $J = 15.8, 7.0, 6.8$ Hz, 1H), 5.88 (dt, $J = 15.8, 1.5$ Hz, 1H), 5.67 (ddq, $J = 15.3, 1.2, 6.4$ Hz, 1H), 5.53 (ddq, $J = 15.2, 6.7, 1.5$ Hz, 1H), 4.28 (ddm, $J = 6.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.74 (dt, $J = 7.7, 4.0$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.11 (bs, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.74 (ddq, $J = 7.7, 7.1, 3.0$ Hz, 1H), 1.69 (ddd, $J = 6.4, 1.5, 1.1$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 145.8, 130.4, 128.0, 123.3, 75.3, 73.3, 51.4, 42.1, 38.1, 17.7, 12.2; IR 3368, 1705, 1656, 966; MS (EI) m/z (%) = 210 (7), 193 (7), 189 (9), 143 (7), 140 (100), 111 (62), 100 (36), 82 (46), 81 (51).

Acetonid 19-*epi*-34

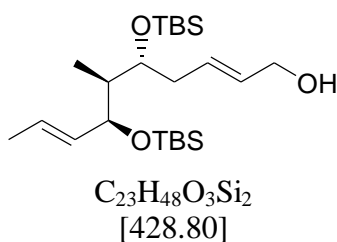
Zu einer Lösung des Diols aus der vorhergehenden Reaktion (40 mg, 0.18 mmol) in 5 mL CH₂Cl₂ werden Dimethoxypropan (0.3 mL, 2.44 mmol) und PPTS (10 mg, 40 μmol) gegeben. Die Reaktion wird für 5 min bei Raumtemperatur gerührt und dann mit gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung (5 ml) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc 10:1) gereinigt. Man erhält das Acetonid 19-*epi*-34 (20 mg, 43%) als farbloses Öl: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) **d** 6.96 (dt, *J* = 15.8, 7.0 Hz, 1H), 5.87 (dt, *J* = 15.7, 1.5 Hz, 1H), 5.66 (ddq, *J* = 15.3, 1.1, 6.5 Hz, 1H), 5.43 (ddq, *J* = 15.3, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.69 (ddd, *J* = 6.4, 1.6, 0.8 Hz, 3H), 1.34 (m, 3H), 1.33 (m, 3H), 0.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) **d** 166.9, 145.7, 128.2 (2C), 122.7, 100.7, 73.3, 70.8, 51.4, 40.4, 36.9, 25.2, 24.0, 17.9, 12.6; IR (CHCl₃) 1717, 1658, 1173, 976; MS (EI) *m/z* (%) = 253 (3) [*M*-CH₃]⁺, 211 (8), 193 (6), 141 (22), 140 (100), 111 (52), 82 (18), 81 (54), 80 (23).

Ester 33

Zu einer Lösung (-78°C) des Aldehyds **27** (2.42 g, 10 mmol) und dem Ketenacetal **26** (4.29 g, 20 mmol) in 100 mL CH₂Cl₂/Et₂O (9:1) wird Tris(pentafluorphenyl)boran (1.02 g, 2 mmol) gegeben. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und im Vakuum eingengt. Der feste Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc 18:1) gereinigt. Man erhält

33 (3.38 g, 74%) als farbloses Öl: $R_f = 0.59$ (Petrolether/EtOAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +3.8$ (c 0.5, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.89 (dt, $J = 15.7, 7.5$ Hz, 1H), 5.81 (dt, $J = 15.7, 1.5$ Hz, 1H), 5.49 (ddq, $J = 15.3, 6.3, 0.6$ Hz, 1H), 5.36 (ddq, $J = 15.3, 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 7.8, 5.9$ Hz, 1H), 3.79 (dt, $J = 5.9, 4.4$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 1.65 (dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 3H), 1.49 (ddq, $J = 6.9, 5.9, 4.4$ Hz, 1H), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.84-0.87 (2s, 9H), -0.03-0.02 (4s, 12H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 146.5, 133.8, 126.5, 122.7, 74.6, 71.7, 51.4, 44.6, 38.2, 25.9 (2C), 18.12 (2C), 17.6, 9.7, -3.7, -3.9, -4.5, -4.8; IR (CHCl_3) 1716 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) = 441 (1) $[\text{M-CH}_3]^+$, 399 (29) $[\text{M-}t\text{Bu}]^+$, 317 (35), 243 (46), 185 (100), 147 (24), 73 (71); HRMS berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{Si}_2$: 441.2856 gefunden 441.2855.

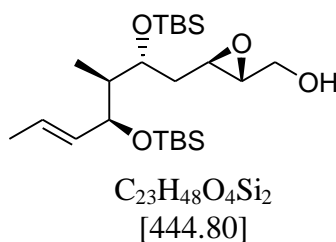
Allylkohol 34



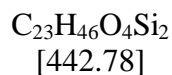
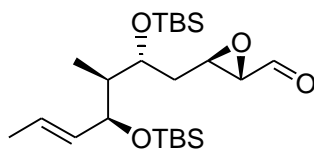
Zu einer Lösung (-78 °C) des Esters **33** (6 g, 13 mmol) in 100 mL CH_2Cl_2 wird Dibal-H (33 mL, 40 mmol, 1.2 M in Toluol) gegeben. Die Lösung wird für 1 h bei dieser Temperatur gerührt, mit 100 mL MTBE verdünnt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Zugabe von 3.3 mL H_2O wird die Mischung stark gerührt bis ein weißes Gel entstanden ist. Zu diesem Gel werden NaOH (3.3 mL, 4M) und H_2O (6.6 mL) gegeben und die Suspension wird so lange gerührt bis ein weißer Feststoff entstanden ist. Die Mischung wird mit MgSO_4 getrocknet und die Feststoffe durch Filtration abgetrennt. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und durch Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc 6:1) gereinigt. Man erhält **34** (5.58 g, 99%) als farbloses Öl: $R_f = 0.41$ (Petrolether/EtOAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -5.9$ (c 1.0, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.62 (m, 2H), 5.49 (ddq, $J = 15.4, 6.3, 0.6$ Hz, 1H), 5.35 (ddq, $J = 15.3, 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.72 (ddd, $J = 6.8, 6.4, 4.0$ Hz, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.65 (ddd, $J = 6.4, 1.5, 0.5$ Hz, 3H), 1.49 (ddq, $J = 6.8, 6.4, 4.0$ Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 134.1, 131.1, 129.6, 126.3, 74.9, 72.1, 63.8, 43.9, 38.2, 26.0 (2C), 18.2 (2C), 17.6, 9.4, -3.7, -3.8, -4.5, -4.7; IR (CHCl_3): $\nu = 3613$

cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) = 289 (3), 259 (3), 235 (1), 225 (1), 215 (2), 185 (100), 145 (14), 75 (13), 73 (26); HRMS berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Si}$: 215.1467, gefunden 215.1467.

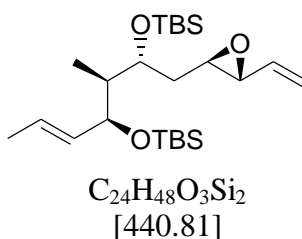
Epoxid 37



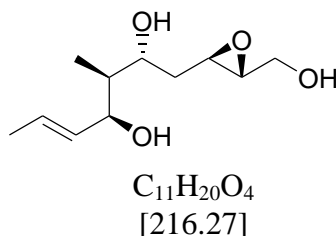
Zu einer Lösung des Allylkohols **34** (2.44 g, 5.7 mmol) in 75 mL CH_2Cl_2 bei 0 °C wird NaHCO_3 (0.92 g, 10.9 mmol) gegeben. Nach der Zugabe von 70% *m*CPBA (1.53 g, 6.2 mmol) wird die Suspension für 3 h bei dieser Temperatur gerührt und durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (50 mL) gequenchet. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 2N NaOH, H_2O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc 8:1) wird das Epoxid **37** (2.21 g, 87%) als farbloses Öl erhalten: R_f = 0.27 (Petrolether/EtOAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +17.8$ (c 1.0, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.50 (ddq, J = 15.4, 6.2, 0.6 Hz, 1H), 5.39 (ddq, J = 15.3, 7.8, 1.3 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 7.7, 5.4 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 12.3, 2.2 Hz, 1H), 3.84 (ddd, J = 6.9, 5.7, 4.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 12.3, 4.4 Hz, 1H), 2.98 (ddd, J = 7.0, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.89 (m, 1H), 1.80 (ddd, J = 14.3, 6.9, 4.7 Hz, 1H), 1.65 (ddd, J = 6.2, 1.4, 0.6 Hz, 3H), 1.64 (ddd, J = 14.3, 7.0, 5.6 Hz, 1H), 1.59 (ddq, J = 6.9, 5.4, 4.1 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), -0.05-0.03 (4s, 12H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 134.2, 126.2, 74.1, 71.1, 61.6, 58.7, 53.4, 45.2, 36.9, 25.9 (2C), 25.9, 18.1 (2C), 17.6, 9.8, -3.6, -4.2, -4.4, -4.7; IR (CHCl_3) 3402 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) = 305 (4), 287 (2), 259 (2), 227 (2), 185 (100), 147 (15), 75 (18), 73 (27); HRMS berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{OSi}$: 185.1362, gefunden 185.1361.

Epoxyaldehyd

Zu einer Lösung (0 °C) des Alkohols **38** (100 mg, 0.23 mmol) in 10 mL CH₂Cl₂ wird das Dess-Martin-Periodinan (150 mg, 0.35 mmol) gegeben. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 3 h gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe einer Lösung von Na₂S₂O₃ · 5 H₂O (2 g) in gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (20 mL) gequenchet und stark gerührt bis eine klare Lösung entstanden ist. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingedunstet. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc 4:1) wird der Aldehyd (98 mg, 98%) als farbloses Öl erhalten: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): **δ**8.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.50 (dq, *J* = 15.3, 6.2 Hz, 1H), 5.39 (ddq, *J* = 15.3, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 3.86 (dt, *J* = 4.4, 7.3 Hz, 1H), 3.27 (ddd, *J* = 7.0, 4.4, 2.0 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 1.95 (ddd, *J* = 14.4, 7.3, 4.4 Hz, 1H), 1.68 (ddd, *J* = 14.4, 7.0, 5.0 Hz, 1H), 1.65 (dd, *J* = 6.3, 1.4 Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 0.83-0.90 (m, 21H), -0.05-0.05 (4s, 12H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) **δ**198.3, 133.8, 126.3, 73.7, 71.2, 59.5, 54.5, 45.3, 36.4, 26.0, 25.9, 18.1 (2C), 17.6, 10.1, -3.6, -4.3, -4.3, -4.7; IR 2955, 2929, 2886, 2857, 1732, 1252, 1027, 833, 773 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%) = 385 (2) [*M*-*t*Bu]⁺, 304 (26), 186 (22), 185 (100), 171 (22), 143 (52), 73 (37); HRMS berechnet für C₁₉H₃₇O₄Si₂: 385.2231, gefunden 385.2230.

Epoxydien 41

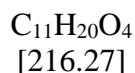
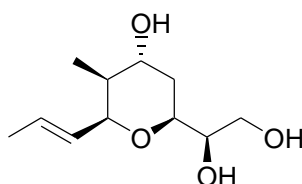
Zu einer Lösung (0 °C) des Aldehyds aus der vorhergehenden Reaktion (100 mg, 0.23 mmol) in 10 mL THF wird das Tebbe-Reagenz (0.52 mL, 0.26 mmol, 0.5 M in Toluol) gegeben. Nach 15 min bei dieser Temperatur wird die Lösung mit 10 mL Et₂O verdünnt und durch die langsame Zugabe von 0.2 mL 1 M NaOH gequencht. Die so erhaltene Mischung wird mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach der Trennung durch Flash-Chromatographie wird das Dien **41** (37 mg, 37%) als farbloses Öl erhalten: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.36-5.60 (m, 4H), 5.23 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 7.5, 4.4 Hz, 1H), 3.85 (ddd, J = 9.9, 5.7, 4.3 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 2.85 (ddd, J = 6.4, 5.3, 2.3 Hz, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.66 (dd, J = 6.3, 1.5 Hz, 3H), 1.58 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.02 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 135.9, 134.2, 126.1, 118.9, 74.1, 71.0, 59.0, 58.0, 45.3, 37.3, 26.0, 25.9, 18.2, 18.1, 17.6, 9.9, -3.6, -4.2, -4.4, -4.7; IR 1252, 833, 773 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%) = 384 (3) [*M-tBu*]⁺, 314 (11), 211 (18), 186 (20), 185 (100), 169 (58); HRMS berechnet für C₂₀H₃₉O₃Si₂: 383.2438 gefunden 383.2435.

Epoxytriol 24

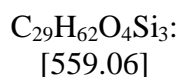
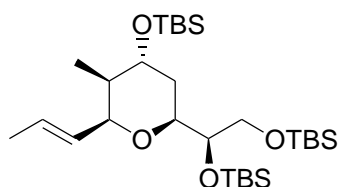
Zu einer Lösung des Epoxids **36** (3.03 g, 6.8 mmol) in 100 mL THF wird TBAF (20 mL, 20 mmol, 1.0 M in THF) gegeben und die Lösung für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (50 mL) gequencht. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (6x 50 mL) extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird über eine kurze Kieselgelsäule mit EtOAc filtriert. Man erhält das Epoxytriol **24**, das schon partiell zum Tetrahydropyran **23** cyclisiert ist, als farbloses Öl. Dieses Produkt kann direkt in der nächsten Reaktion verwendet werden oder durch Flash-Chromatographie (EtOAc/MeOH 15:1) gereinigt werden: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.67 (ddq, $J=15.3, 1.3, 6.4$ Hz, 1H), 5.53 (ddq, $J=15.3, 6.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.38 (bs, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.66 (bs, 1H), 2.38 (bs, 1H), 1.92 (ddd, $J=14.0, 9.7, 4.1$ Hz, 1H), 1.70 (dt, $J=6.3, 1.3$ Hz, 3H), 1.55 (ddq, $J=3.0, 2.3, 6.9$ Hz, 1H), 1.46 (ddd, $J=14.3, 6.9, 3.6$ Hz, 1H), 0.90 (d, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 133.0, 126.9, 77.5, 73.4, 62.2, 58.9, 54.3, 42.9, 37.4, 17.8, 5.6; IR 3345, 966 cm^{-1} ; HRMS berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$: 213.1362, gefunden 213.1361.

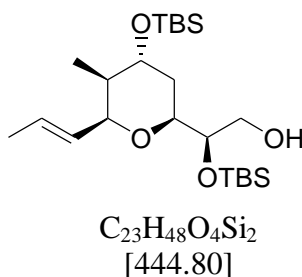
Tetrahydropyran-Triol **23**



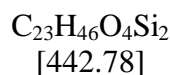
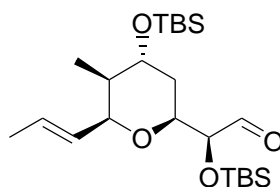
Zu einer Lösung des Epoxytriols **24** (~6.8 mmol) in 50 mL THF wird Amberlyst 15 (40 mg) gegeben. Nach 6 h wird das Harz abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (EtOAc/MeOH 15:1) wird das Tetrahydropyran-Triol **23** (1.21 g, 82%) als farbloses Öl erhalten: $[\alpha]_D^{20} = -2.0$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.64 (ddq, $J = 15.4, 1.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.40 (ddq, $J = 15.4, 6.0, 1.6$ Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.99 (q, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.94 (ddd, $J = 12.3, 4.4, 1.5$ Hz, 1H), 3.61-3.78 (m, 3H), 1.78 (ddd, $J = 14.1, 12.3, 2.9$ Hz, 1H), 1.78 (dt, $J = 6.5, 1.4$ Hz, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 0.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 129.9, 126.8, 74.8, 74.2, 73.5, 70.0, 63.5, 39.6, 29.1, 17.9, 11.2; IR 3682, 3609, 3470 cm^{-1} ; HRMS berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_4$: 216.1362, gefunden 216.1364.

TBS-Ether

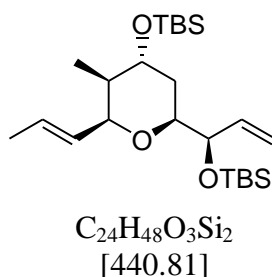
Zu einer Lösung (-78 °C) des Tetrahydropyran-Triols **23** (1 g, 4.6 mmol) in 100 mL CH₂Cl₂ werden nacheinander 2,6-Lutidin (3.2 mL, 27.5 mmol) und TBSOTf (4.8 mL, 20.9 mmol) gegeben. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und durch die Zugabe von gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung (50 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zunächst mit 1M wäßriger NaHSO₄-Lösung (3x 50 mL) und anschließend mit gesättigter wäßriger NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc 40:1) wird der TBS-Ether (2.25 g, 87%) als farbloses Öl erhalten: $R_f = 0.17$ (Petrolether/EtOAc 50:1); $[\alpha]_D^{20} = -23.8$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.61 (ddq, $J = 15.4, 6.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.37 (ddq, $J = 15.4, 5.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 1.72 (ddd, $J = 13.8, 11.8, 2.6$ Hz, 1H), 1.67 (dt, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.34 (ddd, $J = 13.8, 2.5, 1.3$ Hz, 1H), 0.87-0.86 (3s, 27H), 0.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.07-0.00 (4s, 18H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 131.3, 125.2, 75.8, 74.5, 72.5, 70.9, 64.5, 40.4, 28.1, 26.0, 25.9, 25.8, 18.3, 18.2, 18.1, 17.9, 11.2, -4.4, -4.5, -4.8, -5.0, -5.5 (2C); MS (EI) m/z (%) = 558(4) [M]⁺, 501(25) [$M-t\text{Bu}$]⁺, 419(30), 369(17), 327(18) 287(39), 261(36), 227(53), 171(69), 147(34), 73(100); HRMS berechnet für C₂₉H₆₂O₄Si₃: 558.3956 gefunden 558.3956.

Alkohol 42

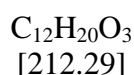
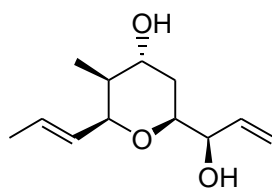
Chloroform (100 mL) und konzentrierte wäßrige HCl (20 mL) werden in einem Scheidetrichter gemischt und die organische Phase wird abgetrennt. Der TBS-Ether aus der vorhergehenden Reaktion (2.6 g, 4.7 mmol) wird in der organischen Phase gelöst und die so erhaltene Lösung für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wäßriger $NaHCO_3$ -Lösung (50 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird mit $CHCl_3$ (2x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc 15:1) wird der Alkohol **42** (2.01 g, 97%) als farbloses Öl erhalten: $R_f = 0.34$ (Petrolether(EtOAc 10:1)); $[\alpha]_D^{20} = -14.3$ (c 1.0, $CHCl_3$) 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.58 (ddq, $J = 15.4, 6.4, 1.4$ Hz, 1H), 5.37 (ddq, $J = 15.4, 5.9, 1.6$ Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.85 (q, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 3H), 2.60 (s, 1H), 1.66 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.62-1.47 (m, 3H), 0.87 (2s, 18H), 0.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.07 (2s, 6H), 0.02 (4s, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 130.5, 126.0, 75.4, 74.9, 74.3, 70.5, 65.7, 40.2, 31.1, 25.8 (2C), 18.1, 18.0, 17.9, 11.2, -4.4, -4.6, -4.9 (2C); IR 3460 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) = 444 (6) $[M]^+$, 387 (21) $[M-tBu]^+$, 287 (66), 255 (73), 219 (60) 173 (100), 171 (79); HRMS berechnet für $C_{23}H_{48}O_4Si_2$: 444.3091, gefunden 444.3091.

Aldehyd

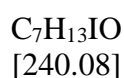
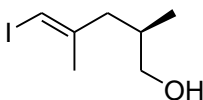
Zu einer Lösung (0 °C) des Alkohols **42** (700 mg, 1.57 mmol) in 50 mL CH₂Cl₂ wird das Dess-Martin-Periodinan (800 mg, 1.89 mmol) gegeben. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 3 h gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe einer Lösung von Na₂S₂O₃ · 5 H₂O (2.5 g) in gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (25 mL) gequenchet und stark gerührt bis eine klare Lösung entstanden ist. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc 15:1) wird der Aldehyd (641 mg, 92%) als farbloses Öl erhalten: $R_f = 0.64$ (Petrolether/EtOAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = -19.4$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) **d** 9.61 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.60 (ddq, $J = 15.4, 6.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.36 (ddq, $J = 15.4, 5.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.08 (ddd, $J = 11.3, 4.6, 2.2$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 4.6, 1.4$ Hz, 1H), 3.86 (q, $J = 2.9$ Hz, 1H), 1.80 (ddd, $J = 13.7, 11.4, 2.2$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.30 (ddd, $J = 13.7, 2.2, 1.4$ Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.07 (2s, 6H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) **d** 203.7, 130.5, 125.8, 80.4, 74.8, 73.3, 70.4, 40.1, 29.3, 25.7 (2C), 18.3, 18.0, 17.9, 11.1, -4.8 (2C), -4.9 (2C); IR 1738 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%) = 442 (3) [M]⁺, 385 (14) [$M-t\text{Bu}$]⁺, 303 (55), 187 (90), 73 (100); HRMS berechnet für C₁₉H₃₇O₄Si₂: 385.2230, gefunden 385.2231.

A-Fragment

Zu einer Lösung (0 °C) des Aldehyds aus der vorhergehenden Reaktion (700 mg, 1.58 mmol) in 50 mL THF wird das Tebbe-Reagenz (3.2 mL, 1.60 mmol, 0.5 M in Toluol) gegeben. Nach 15 min bei dieser Temperatur wird die Lösung mit 50 mL Et₂O verdünnt und durch die langsame Zugabe von 0.6 mL 1 M NaOH gequencht. Die so erhaltene Mischung wird mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach der Trennung durch Flash-Chromatographie wird das **A-Fragment** (662 mg, 95%) als farbloses Öl erhalten: $R_f = 0.68$ (Petrolether/EtOAc 20:1); $[\alpha]_D^{20} = -11.3$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.79 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.0$ Hz, 1H), 5.63 (ddq, $J = 15.4, 6.5, 1.5$, 1H), 5.39 (ddq, $J = 15.4, 5.8, 1.6$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.85 (q, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.67 (ddd, $J = 11.7, 3.9, 2.3$ Hz, 1H), 1.73 (ddd, $J = 13.8, 11.7, 2.3$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.30 (ddd, $J = 13.8, 2.3, 1.3$ Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.07-0.00 (4s, 12H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.7, 131.2, 125.3, 114.6, 75.7, 75.6, 74.6, 70.9, 40.3, 27.5, 25.9, 25.8, 18.3, 18.0, 17.9, 11.1, -4.6 (2C), -4.8, -4.9; MS (EI) m/z (%) = 40 (5) $[M]^+$, 383 (15), 301 (69), 187 (52), 143 (100); HRMS berechnet für C₂₄H₄₈O₃Si₂: 440.3142, gefunden 440.3141.

Diol 40

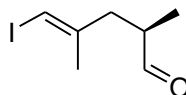
Zu einer Lösung des A-Fragments (50 mg, 113 μmol) in 2 mL THF wird TBAF (0.5 mL, 0.5 mmol, 1.0 M in THF) gegeben, und die Lösung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (1 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert (3x 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (EtOAc/Petrolether 1:1) wurde das Diol **40** (24 mg, 100%) als farbloser Feststoff erhalten (Smp. 77-79 $^\circ\text{C}$): $R_f = 0.26$ (EtOAc/Petrolether 1:1) $[\alpha]_D^{20} = -9.2$ (c 1.0, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.81 (ddd, $J = 17.3, 10.5, 5.9$ Hz, 1H), 5.69 (ddq, $J = 15.4, 6.5, 1.3$ Hz, 1H), 5.45 (ddq, $J = 15.4, 6.4, 1.6$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.98 (q, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.67 (ddd, $J = 12.3, 3.3, 2.6$ Hz, 1H), 1.84 (ddd, $J = 14.3, 12.3, 2.6$ Hz, 1H), 1.67 (ddd, $J = 6.5, 1.6, 1.1$ Hz, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.35 (ddd, $J = 14.3, 2.6, 1.4$ Hz, 1H), 0.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H) $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.9, 130.0, 127.0, 116.5, 74.7, 74.6, 74.4, 70.2, 39.7, 26.7, 17.9, 11.1; IR 3361 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) = 212 (19) $[M]^+$, 155 (87), 137 (71), 111 (49), 109 (25), 95 (30), 83 (100), 73 (31), 71 (96), 67 (58); HRMS berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 212.1412, gefunden 212.1417.

Alkohol 43

Zu einer Lösung (-10 $^\circ\text{C}$) von Cp_2ZrCl_2 (1.20 g, 4.09 mmol) in 7 mL CH_2Cl_2 wird langsam AlMe_3 (15.30 mL, 2 M in Toluol) zugegeben. Nach 10 min wird das Alkin **44** (1.00 g, 10.19

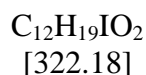
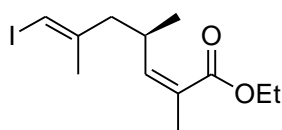
mmol) in 10 mL CH₂Cl₂ zutropft und die Lösung wird für 12 h gerührt. Die Lösung wird auf -40 °C und I₂ (2.85 g, 11.23 mmol), in 12 mL THF gelöst, wird tropfenweise zugegeben. Die Lösung wird für 1 h gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung bei -20 °C gequenchet. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc 2:1) erhält man den Alkohol **43** (2.03 g, 83%) als farblose Flüssigkeit: $R_f = 0.30$ (Petrolether/EtOAc 2:1); $[\alpha]_D^{20} +9.4$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.87 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 3.40-3.45 (m, 2H), 2.33 (dd, $J = 13.4, 6.0$ Hz, 1H), 1.99 (dd, $J = 13.4, 8.4$ Hz, 1H), 1.80-1.85 (m 1H), 1.80 (d, $J = 0.98$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 146.5, 75.6, 67.6, 43.6, 33.7, 23.7, 16.3; IR 3302, 2870, 1456, 1377 cm⁻¹; HRMS berechnet für C₇H₁₃IO: 240.0011; gefunden 240.0011.

Aldehyd 46

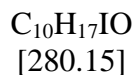
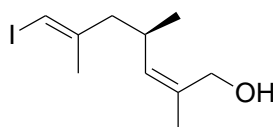


C₇H₁₁IO
[238.07]

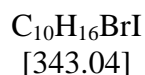
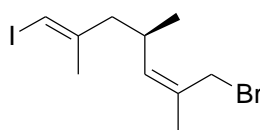
Zu einer Lösung (0 °C) des Alkohols **43** (1.75 g, 7.29 mmol) in 60 mL CH₂Cl₂ wird das Dess-Martin-Periodinan (3.99 g, 9.41 mmol) gegeben. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 3 h gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe einer Lösung von Na₂S₂O₃ · 5 H₂O (2.5 g) in gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (25 mL) gequenchet und stark gerührt bis eine klare Lösung entstanden ist. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc 5:1) wird der Aldehyd **46** (1.41 g, 81%) als farblose Flüssigkeit erhalten. Der Aldehyd **46** zersetzt sich sehr schnell und wird daher direkt in die nachfolgende Still-Gennari-Olefinierung eingesetzt.

Ester 47

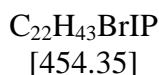
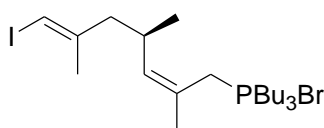
Zu einer Lösung (-40 °C) von 18-Krone-6 (3.51 g, 13.3 mmol) in 30 mL THF wird das Still-Gennari-Reagenz (2.90 g, 8.38 mmol) in 10 mL THF gegeben. Die Lösung wird auf -78 °C gekühlt und eine KHMDS-Lösung (16.0 mL, 0.5 M in Toluol, 8 mmol) wird mit einer Spritze langsam zugetropft. Nach 15 min wird der Aldehyd **46** aus der vorhergehenden Reaktion (1.59 g, 6.68 mmol) in 10 mL THF gelöst zugetropft. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung gequencht, mit MTBE extrahiert und mit MgSO₄ getrocknet. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und durch Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc 3:1) gereinigt. Man erhält den Ester **47** (1.73 g, 85%) als farbloses Öl. $R_f = 0.51$ (Petrolether/EtOAc 4:1); $[\alpha]_D^{20} -32.4$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.83 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 9.8, 1.2 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 2.20 (dd, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.5, 7.5 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.78 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ¹³C-NMR δ 167.9, 147.0, 146.3, 126.5, 75.8, 60.2, 47.0, 31.5, 23.8, 20.8, 19.9, 14.3; IR 2977, 1712, 1454, 1372 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%) = 322 (5) [M]⁺, 195 (25), 121 (48), 113 (100), 95 (22), 67 (15); HRMS berechnet für C₁₂H₁₉IO₂: 322.0430, gefunden 322.0431.

Alkohol 48

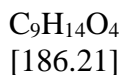
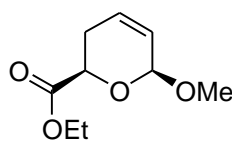
Zu einer Lösung (-78 °C) des Esters **47** (635 mg, 1.97 mmol) in 5 mL CH₂Cl₂ wird Dibal-H (6.0 mL, 1.2 M in Toluol) langsam zugetropft. Die Lösung wird für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und mit 15 mL MTBE verdünnt. Nach der Zugabe von 1 mL H₂O wird die Mischung stark gerührt bis ein weißes Gel entstanden ist. Zu diesem Gel werden NaOH (2.5 mL, 4M) und H₂O (1 mL) gegeben und die Suspension wird so lange gerührt bis ein weißer Feststoff entstanden ist. Die Mischung wird mit MgSO₄ getrocknet und die Feststoffe durch Filtration abgetrennt. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und durch Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc 4:1) gereinigt. Man erhält **48** (425 mg, 77%) als farbloses Öl: $R_f = 0.15$ (Petrolether/EtOAc 4:1); $[\alpha]_D^{20} -3.7$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ), 5.80 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.00-4.10 (m, 2H), 2.55-2.70 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 2H), 1.78 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.75 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 146.5, 133.8, 133.6, 75.9, 61.8, 47.6, 30.7, 24.1, 21.2, 21.1; IR 3316, 2956, 2921, 1867, 1452, 1376, 1273, 1000 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%) = 262 (20), 153 (15), 135 (14), 99 (100), 95 (49), 81 (16); HRMS berechnet für C₁₀H₁₇IO: 280.0324, gefunden 280.0324.

Bromid

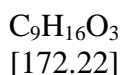
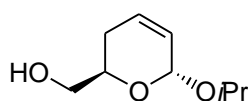
Der Alkohol **48** (140 mg, 0.5 mmol) wird bei Raumtemperatur in 5 mL Acetonitril gelöst. Nacheinander werden Triphenylphosphan (262 mg, 1 mmol) und CBr_4 (331 mg, 1 mmol) zugegeben und die so erhaltene Suspension für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit 2 ml H_2O gequench und mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach der Filtration über eine kurze Kieselgelsäule mit Petrolether erhält man das Bromid (120 mg, 70%) als eine farblose Flüssigkeit: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.85 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.10 (dq, $J = 9.8, 1.5$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 2.61 (dq, $J = 9.8, 6.8$ Hz, 1H), 2.16 (dt, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 2H), 1.81 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.80 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 146.0, 136.5, 130.8, 76.2, 47.0, 32.1, 31.2, 24.1, 21.9, 20.2;

Phosphoniumsalz B

Zu einer Lösung des Bromids aus der vorhergehenden Reaktion (120 mg, 0.35 mmol) in 3 ml Acetonitril wird langsam Tributylphosphan (106 mg, 0.13 ml, 0.52 mmol) getropft. Die Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Man erhält das Phosphoniumsalz **B** als braunes Öl, das ohne weitere Reinigung in die Wittig-Reaktion mit dem C-Fragment eingesetzt wird.

Ester 50

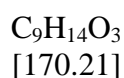
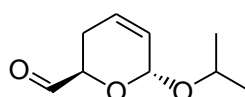
Zu einer Lösung von (*R*)-BINOL (429 mg, 1.5 mmol) in 2 mL CH₂Cl₂ wird eine Lösung von Ti(O*i*Pr)₄ (0.223 mL, 0.75 mmol) in 1 mL CH₂Cl₂ getropft. Das Gemisch wird für 1 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend auf -30 °C gekühlt. Zunächst wird frisch destilliertes Ethylglyoxylat (870 mg, 7.5 mmol) zugegeben, gefolgt von einer Lösung von 1-Methoxy-1,3-butadien (504 mg, 6.0 mmol) in 1 mL CH₂Cl₂. Die Lösung wird für 2.5 h bei -30 °C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird mit gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung gequenchet und mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether/Ether, 8:1) erhält man den Ester **50** als eine farblose Flüssigkeit (780 mg, 65%): *R_f* = 0.34 (Petrolether/EtOAc 4:1); [α]_D²⁰ +45.6 (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.01 (ddt, *J* = 10.3, 4.0, 1.5 Hz, 1H), 5.67 (dq, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.36 (dd, *J* = 6.5, 5.1 Hz, 1H), 4.12-4.27 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C-NMR δ 171.2, 127.6, 125.4, 95.9, 65.8, 61.1, 55.6, 27.5, 14.2; IR 2930, 1736, 1447, 1372 cm⁻¹; HRMS berechnet für C₉H₁₄O₄: 186.0892, gefunden 186.0830.

Alkohol 54

Zu einer Suspension von LiAlH₄ (20 mg, 0.54 mmol) in 10 mL Et₂O bei 0 °C wird der Ester **50** (100 mg, 0.54 mmol) mit einer Spritze zugegeben. Die Suspension wird für 45 min bei dieser Temperatur gerührt und dann durch die sukzessive Zugabe von Wasser (0.025 mL),

15% NaOH-Lösung (0.025 mL) und nochmals Wasser (0.050 mL) gequenchet. Die Aluminium-Salze werden durch Filtration entfernt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O 1:1) wird der Alkohol als farbloses Öl (80 mg, 100%) erhalten. Der Alkohol (1.48 g, 10.27 mmol) wird in 20 mL *i*PrOH aufgenommen und mit 50 mg PPTS versetzt. Die Lösung wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt und durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (100 mL) und EtOAc (100 mL) gequenchet. Nach der Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc 4:1) und Umkristallisieren aus Petrolether wird der Alkohol **54** als farbloser Feststoff erhalten (1.37 g, 77%): $R_f = 0.10$ (Petrolether/EtOAc 6:1); $[\alpha]_D^{20} +33.2$ (c 0.9, CHCl₃); ¹H-NMR δ 5.90-6.00 (m, 1H), 5.65-5.70 (m, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 4.00-4.10 (m, 1H), 3.97 (sep, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.55-3.60 (m, 1H), 1.80-2.20 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 128.1, 125.9, 92.7, 69.5, 66.6, 65.2, 25.9, 23.7, 21.9; IR (CHCl₃) 3296, 1657 cm⁻¹; HRMS berechnet für C₉H₁₆O₃: 172.1099, gefunden 172.1093.

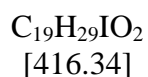
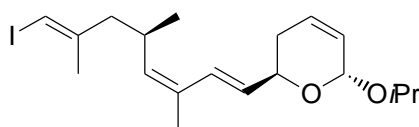
Aldehyd C



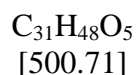
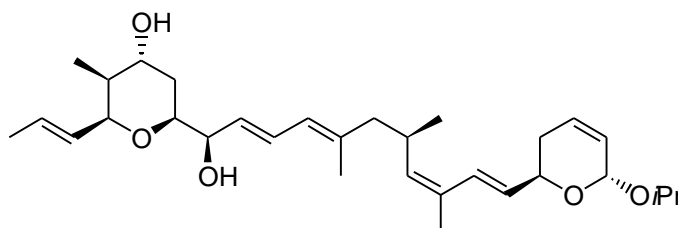
Zu einer Lösung (-78 °C) von Oxalylchlorid (0.18 mL, 2.06 mmol) in 2 mL CH₂Cl₂ wird DMSO (0.25 mL) tropfenweise zugegeben. Nach 5 min werden eine Lösung des Alkohols **54** (300 mg, 1.76 mmol) in 4 mL CH₂Cl₂ und 0.13 mL DMSO zugetropft. Nachdem die Lösung für 40 min bei -78 °C gerührt wurde, wird Triethylamin (1.0 mL) langsam zugetropft und die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wird vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand chromatographiert (CH₂Cl₂/MTBE 20:1). Man erhält den Aldehyd **C** (295 mg, 100%) als farblose Flüssigkeit: $R_f = 0.27$ (CH₂Cl₂/MTBE 20:1); $[\alpha]_D^{20} +90.0$ (c 0.7, CDCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.70 (s, 1H), 5.95-6.00 (m,

1H), 5.70-5.75 (m, 1H), 5.20 (bs, 1H), 4.39 (dd, $J = 4.7, 11.3$ Hz, 1H), 4.03 (sep, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.10-2.30 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 201.1, 126.8, 126.5, 93.0, 71.0, 53.4, 24.9, 23.7, 21.9; IR (CHCl_3) 2971, 2931, 1738, 1381, 1317, 1105, 1017 cm^{-1} ; HRMS berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$: 171.1021, gefunden 171.1015.

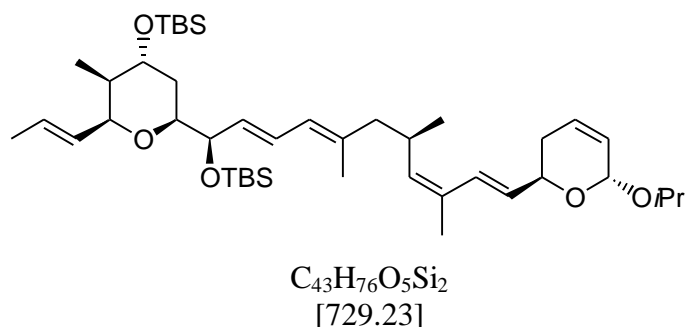
BC-Fragment



Zu einer Lösung (0 °C) des Phosphoniumsalzes **B** (370 mg, 0.81 mmol) in 8 ml Toluol wird der Aldehyd **C** (170 mg, 0.98 mmol) gegeben. Danach wird KO^tBu (1.10 mL, 1.10 mmol, 1.0 M in THF) langsam mit einer Spritze zugetropft. Nach 15 min bei dieser Temperatur wird die Reaktion mit 2 mL Wasser gequencht, mit Ether extrahiert und mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc 8:1) gereinigt. Man erhält das **BC-Fragment** (258 mg, 76%) als farbloses Öl: $R_f = 0.20$ (Petrolether/EtOAc 1:1); $[\alpha]_D^{20} +45.8$ (c 1.0, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 6.68 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.00-6.05 (m, 1H), 5.91 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.60-5.80 (m, 2H), 5.10-5.20 (m, 2H), 4.01 (sep, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.80-2.95 (m, 1H), 2.20 (ddd, $J = 13.5, 6.5, 1.1$ Hz, 2H), 2.05-2.10 (m, 2H), 1.80 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.79 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ 147.6, 137.5, 131.9, 130.8, 129.5, 129.0, 127.2, 94.8, 76.2, 71.2, 68.5, 48.2, 32.0, 31.4, 24.3, 24.2, 22.4, 21.1, 20.7; IR (CHCl_3): 1658, 1614, 1378, 1315, 1273, 1026, 998 cm^{-1} ; HRMS (EI) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{IO}_2$: 416.1212, gefunden 416.1385.

Acetal 56

Zu einer Lösung des Alkens **40** (30 mg, 0.14 mmol) und des **BC**-Fragments (32 mg, 0.08 mmol) in 0.3 mL DMF werden nacheinander Bu_4NBr (25 mg, 0.08 mmol), Cs_2CO_3 (31 mg, 0.09 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (18 mg, 0.08 mmol) und Et_3N (0.012 mL, 0.08 mmol) gegeben. Die Suspension wird für 3 h bei Raumtemperatur gerührt und dann direkt auf einer Kieselgelsäule gegeben und chromatographiert (EtOAc/Petrolether, 3:2). Man erhält das Heck-Produkt **55** (31 mg, 80%) als ein farbloses Öl: $R_f = 0.43$ (Petrolether/EtOAc 1:2); $[\alpha]_D^{20} +28.0$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 6.70 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.46 (ddd, $J = 15.5, 10.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.00-6.10 (m, 1H), 5.55-5.85 (m, 5H), 5.46 (ddd, $J = 15.9, 5.9, 1.8$ Hz, 1H), 5.10-5.15 (m, 2H), 4.43-4.50 (m, 1H), 4.34-4.37 (m, 1H), 4.04-4.08 (m, 1H), 4.00 (sep, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.76 (ddd, $J = 12.1, 4.4, 2.5$ Hz, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 12H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.45-1.50 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ 138.3, 138.1, 132.0, 131.4, 131.3, 130.4, 129.5, 129.3, 128.9, 127.4, 127.2, 126.9, 94.9, 76.8, 76.1, 76.0, 71.2, 71.0, 68.4, 49.1, 40.7, 32.1, 31.5, 29.2, 24.2, 22.5, 21.4, 20.6, 18.0, 16.9, 11.6; IR (CHCl_3) 3430, 2968, 1674, 1378, 1315, 1260 cm^{-1} ; HRMS berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_5$: 500.3502, gefunden 500.3503.

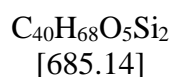
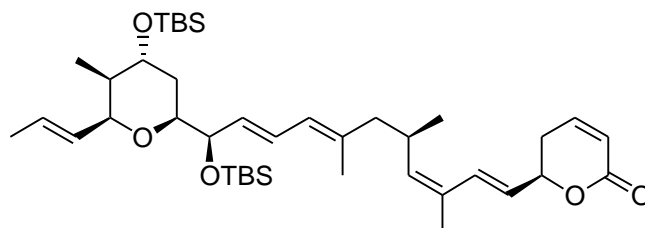
Acetal 48

a) Zu einer Lösung des **A**-Fragments (122 mg, 0.28 mmol) und des **BC**-Fragments (73 mg, 0.17 mmol) in 0.3 mL DMF werden nacheinander Bu_4NBr (70 mg, 0.22 mmol), Cs_2CO_3 (84 mg, 0.26 mmol), $Pd(OAc)_2$ (48 mg, 0.22 mmol) und Et_3N (0.026 mL, 0.19 mmol) gegeben. Die Suspension wird für 36 h bei Raumtemperatur gerührt und dann direkt auf einer Kieselgelsäule chromatographiert (Petrolether/EtOAc 16:1). Man erhält das Heck-Produkt **56** (83 mg, 65%) als ein farbloses Öl.

b) Zu einer Lösung (-78 °C) des Heck-Produktes **56** (20 mg, 0.04 mmol) in 2 mL CH_2Cl_2 werden sukzessive TBSOTf (0.09 mL, 0.39 mmol) und 2,6-Lutidin (0.075 mL, 0.64 mmol) gegeben. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und durch die Zugabe von gesättigter wässriger $NaHCO_3$ -Lösung gequencht. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zunächst mit 1M wässriger $NaHSO_4$ -Lösung und anschließend mit gesättigter wässriger $NaCl$ -Lösung gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc 19:1) wird **55** (24 mg, 82%) als farbloses Öl erhalten: $R_f = 0.26$ (Petrolether/EtOAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} +49.5$ (c 1.0, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.72 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.43 (ddd, $J = 15.2, 11.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.00-6.05 (m, 1H), 5.75 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.60-5.70 (m, 3H), 5.49 (dd, $J = 15.0, 5.0$ Hz, 1H), 5.41 (ddd, $J = 15.5$ Hz, 5.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.10-5.30 (m, 2H), 4.40-4.50 (m, 1H), 4.34-4.38 (m, 1H), 4.22-4.28 (m, 1H), 4.01 (sep, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.66 (ddd, $J = 11.5, 4.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 4H), 1.78 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.72 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.69 (ddd, $J = 6.5, 1.5, 1.4$ Hz, 3H), 1.35-1.60 (m, 3H), 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.91 (2 s, 18H), 0.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 138.5, 137.6, 132.4, 132.3, 131.2, 130.4, 129.5, 129.3, 128.3, 127.2, 127.1, 126.3, 94.9, 77.5, 77.0,

76.1, 72.3, 71.2, 68.6, 41.7, 32.0, 31.3, 29.2, 28.0, 26.5, 26.4, 24.3, 22.5, 21.3, 20.8, 19.2, 19.0, 18.1, 16.9, 11.6, -4.1, -4.3, -4.6, -4.7; HRMS berechnet für $C_{43}H_{76}O_5Si_2$: 729.5231, gefunden 729.5236.

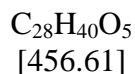
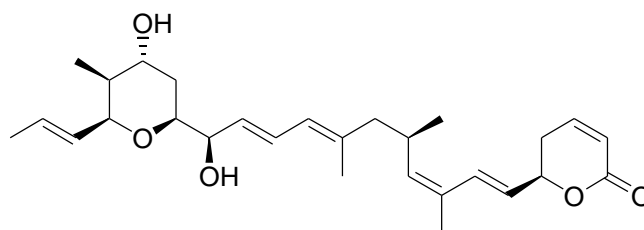
Lacton



Zu einer Lösung des Acetals **56** (20 mg, 0.03 mmol) in 3 mL Aceton und 0.5 mL Wasser wird PPTS (6 mg) gegeben. Die Lösung wird für 12 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit gesättigter wäßriger $NaHCO_3$ -Lösung gequenchet. Die wäßrige Phase wird mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, und im Vakuum eingedunstet. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie erhält man das Lactol (16 mg, 83%) als farbloses Öl. Das Lactol wird in 2 mL CH_2Cl_2 aufgenommen und mit MnO_2 (20 mg) versetzt. Die Suspension wird für 12 h bei Raumtemperatur gerührt und dann direkt auf eine Kieselgelsäule gegeben. Durch Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc 5:1) erhält man das Lacton (12 mg, 79%) als farbloses Öl: $R_f = 0.19$ (Petrolether/EtOAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} +40.0$ (c 0.2, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.04 (ddd, $J = 9.8, 5.5, 2.9$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.44 (ddd, $J = 15.2, 11.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.02 (ddd, $J = 9.8, 2.8, 1.3$ Hz, 1H), 5.70-5.80 (m, 2H), 5.64 (ddd, $J = 15.5, 6.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J = 15.2, 5.8$ Hz, 1H), 5.41 (ddd, $J = 15.5, 5.6, 1.6$ Hz, 1H), 5.20-5.30 (m, 1H), 5.00-5.10 (m, 1H), 4.35-4.40 (m, 1H), 4.20-4.30 (m, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.67 (ddd, $J = 11.6, 3.9, 2.2$ Hz, 1H), 2.85-2.95 (m, 1H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.80 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.73 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.69 (ddd, $J = 6.5, 1.4, 1.3$ Hz, 3H), 1.30-1.60 (m, 3H), 0.90-1.00 (m, 6H), 0.92 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 166.6, 140.2, 147.9, 137.6, 132.5, 132.3, 131.2, 130.8, 128.4, 127.3, 127.2, 126.4, 121.6, 80.1, 77.5, 77.0, 76.1, 72.4, 41.8, 31.4, 31.0, 29.3, 26.5, 26.3, 21.2, 20.6, 19.2,

18.9, 18.0, 16.9, 11.6, -4.1, -4.3, -4.6, -4.7; HRMS berechnet für $C_{40}H_{68}O_5Si_2$: 685.4605, gefunden 685.4608.

Ratjadon



Zu einer Lösung des Lactons aus der vorhergehenden Reaktion (4 mg, 6 μ mol) in 0.3 mL THF und 0.3 mL Pyridin wird bei Raumtemperatur HF-Pyridin (0.2 mL) getropft. Die Lösung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt und mit gesättigter wässriger $NaHCO_3$ -Lösung gequenchet. Diese Mischung wird in EtOAc und Phosphat-Puffer (pH 7) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (CH_2Cl_2/CH_3OH , 16:1) erhält man Ratjadon (2.0 mg, 76%) als farblosen Feststoff. $R_f = 0.25$ (CH_2Cl_2 /Methanol 19:1); $[\alpha]_D^{20} +48.0$ (c 0.1, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.05 (ddd, $J = 9.6, 5.5, 2.9$ Hz, 1H), 6.46 (ddd, $J = 15.2, 10.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.01 (ddd, $J = 9.8, 2.4, 1.3$ Hz, 1H), 5.80-5.85 (m, 1H), 5.68 (ddq, $J = 15.5, 6.5, 1.3$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 15.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.46 (ddd, $J = 15.5, 6.0, 1.6$ Hz, 1H), 5.20-5.30 (m, 1H), 5.05-5.15 (m, 1H), 4.35-4.40 (m, 1H), 4.06 (ddd, $J = 6.5, 2.5, 1.2$ Hz, 1H), 3.85-3.90 (m, 1 H), 3.76 (ddd, $J = 12.2, 4.2, 2.5$ Hz, 1 H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 1 H), 1.79 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 1.95-2.10 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.69 (ddd, $J = 6.5, 1.5, 1.3$ Hz, 3H), 1.80-1.85 (m, 1H), 1.60-1.65 (m, 1H), 1.45-1.50 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 166.7, 148.0, 140.1, 138.1, 132.0, 131.3, 130.9, 129.3, 127.5, 127.1, 126.9, 121.5, 80.1, 76.8, 76.1, 76.0, 71.0, 40.7, 31.7, 31.0, 29.2, 21.3, 20.6, 18.0, 17.0, 11.6; HRMS berechnet für $C_{28}H_{40}O_5$: 456.2876, gefunden 456.2880.

6. Literatur

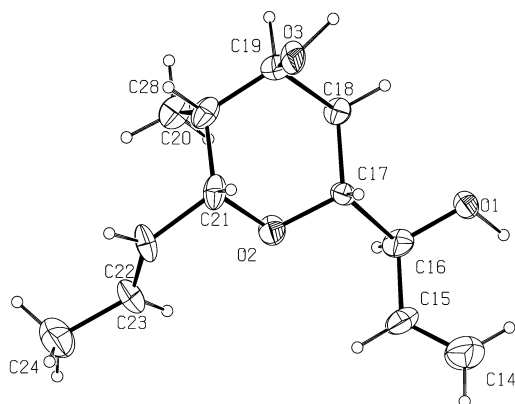
- [1] D. T. Hung, T. F. Jamison, S. L. Schreiber, *Chemistry & Biology* **1996**, *3*, 623-639.
- [2] Reviews: a) K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2121-2153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2014-2045; b) J. Mulzer, *Chem. Mon.* **2000**, *131*, 205-238.
- [3] a) H. G. Schlegel, *Allgemeine Mikrobiologie*, 7. überarbeitete Auflage, Stuttgart, New York: Thieme, **1992**, 122-127; b) T. D. Brock, M. T. Madigan, J. M. Martinko, J. Parker, *Biology of Microorganisms*, Seventh Edition, Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, **1994**, 769-773; G. A. Wistrich, M. D. Lechtman, *Microbiology*, Fifth Edition, Macmillan Publishing Company New York a division of Mcmillan, Inc., **1988**, 390-392; d) R. J. Cano, J. S. Colomé, *Essentials of Microbiology*, West Publishing Company St Paul, **1988**, 198-199.
- [4] a) H. Reichenbach, *Myxobacteria II*, (Hrsg. M. Dworkin, D. Kaiser), American Society for Microbiology, Washington DC, **1993**, 13-62 und 347-397; b) H. Reichenbach, G. Höfle, *Biotech. Adv.* **1993**, *11*, 219-277; c) G. Höfle, H. Reichenbach, *Sekundärmetabolismus bei Mikroorganismen*, Attempo Verlag Tübingen, **1995**, 61-72.
- [5] D. Schummer, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann.* **1995**, 685-688.
- [6] a) T. Hammamoto, H. Seto, T. Beppu, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 646-650; b) T. R. Hurley, R. H. Bunge, N. E. Willer, G. C. Hokanson, J. C. French, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1651-1656; c) J. P. Schaumberg, G. C. Hokanson, J. C. French, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1450-1452; d) Strukturaufklärung und Totalsynthese von Leptomycin B: M. Kobayashi, W. Wang, Y. Tsutsui, M. Sugimoto, N. Murakami, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8291-8294.
- [7] Isolierung und Strukturaufklärung: a) M. Kobayashi, K. Higuchi, N. Murakami, H. Tajima, S. Aoki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2859-2863; b) N. Murakami, W. Wang, M. Aoki, Y. Tsutsui, K. Higuchi, S. Aoki, M. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5533-5536. Totalsynthesen: c) N. Murakami, W. Wang, M. Aoki, Y. Tsutsui, M. Sugimoto, M. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2349-2352; d) M. T. Crimmins, B. W. King, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9084-9085.

- [8] a) Kazusamycin: K. Komiyama, K. Okada, H. Oka, S. Tomisaka, T. Miyano, S. Funayama, I. Umezawa, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 220-223; b) Anguinomycin: Y. Hayakawa, K. Adachi, N. Koneshima, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1349-1352; c) Y. Hayakawa, K. Sohda, K. Shin-ya, T. Hidaka, H. Seto, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 954-959; d) Leptofuranin: Y. Hayakawa, K. Sohda, H. Seto, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 980-984.
- [9] K. Gerth, D. Schummer, G. Höfle, H. Irschik, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 973-976.
- [10] E. Claus, *Dissertation*, Universität Hannover, **1999**.
- [11] E. Claus, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4157-4160.
- [12] P. A. Searle, T. F. Molinski, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9422-9423.
- [13] M. F. Semmelhack, C. R. Kim, W. Dobler, M. Meier, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4925-2928.
- [14] a) J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 77-91; b) N. Lewis, A. McKillop, R. J. K. Taylor, R. J. Watson, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 561-568; c) G. Li, R. Lenington, S. Willis, S. H. Kim, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1753-1754.
- [15] A. B. Smith, III, S. S.-Y. Chen, F. C. Nelson, J. M. Reichert, B. A. Salvatore, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10935-10945.
- [16] Für andere Beispiele dieser Strategie, siehe: a) T. Ye, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 319-322; b) M. Hashimoto, T. Kan, K. Nozaki, M. Yanagiya, H. Shirahama, T. Matsumoto, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5088-5107.
- [17] D. A. Evans, D. L. Rieger, T. K. Jones, S. W. Kaldor, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6260-6268.
- [18] a) S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818; b) R. S. Garigipati, D. M. Tschaen, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7790-7792.
- [19] R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095-1120.
- [20] G. Casiraghi, F. Zanardi, G. Appendino, G. Rassu, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929-1972.
- [21] a) D. A. Evans, W. C. Black, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497-4513; b) I. Paterson, J. D. Smith, R. A. Ward, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9413-9436; c) T. Mutou, K. Suenaga, T. Fujita, T. Itoh, N. Takada, K. Hayamizu, H. Kigoshi, K. Yamada, *Synlett* **1997**, 199-201; d) G. Bluet, J.-M. Campagne, *Synlett* **2000**, 221-222.
- [22] a) S. D. Rychnovsky, D. J. Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945-948; b) D. A. Evans, D. L. Rieger, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099-7100; c) S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511-3515.

- [23] M. Christmann, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, im Druck.
- [24] D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322-4343.
- [25] a) K. Ishihara, N. Hananki, H. Yamamoto, *Synlett* **1993**, 577-579. Für einen Review, siehe: b) Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 527-538.
- [26] G. Bluet, J.-M. Campagne, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5507-5509.
- [27] a) S. Saito, H. Itoh, Y. Ono, K. Nishioka, T. Moriwake, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 5-8; b) K. B. Jorgensen, H. Koshino, T. Nakata, *Heterocycles* **1998**, *47*, 679-683.
- [28] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.
- [29] a) K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, P. K. Somers, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5330-5340.
- [30] F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613.
- [31] M. Christmann, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7201-7204.
- [32] a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156; b) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287; c) S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549-7552.
- [33] a) W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405-4408; b) C. Patois, P. Savignac, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 2391-2396.
- [34] R. Baker, M. A. Brimble, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3311-3314.
- [35] a) E. Negishi, D. E. Van Horn, A. O. King, N. Okukado, *Synthesis* **1979**, 501-502; b) C. L. Rand, D. E. Van Horn, M. W. Moore, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4093-4096; c) E. Negishi, D. E. Van Horn, T. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639-6647; d) P. A. Wender, M. J. Tebbe, *Synthesis* **1991**, 1089-1094.
- [36] a) Für einen Review über katalytisch asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktionen, siehe: K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3702-3733; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558-3588; b) Für einen Review über asymmetrische Aktivierung, siehe: K. Mikami, M. Terada, T. Korenaga, Y. Matsumoto, M. Ueki, R. Angelaud, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3677-3701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3532-3556.
- [37] a) K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812-2820; für verwandte Arbeiten, siehe: b) A. G. Dossetter, T. F. Jamison, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2549-2552, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2398-2400.
- [38] M. Quitschalle, M. Christmann, U. Bhatt, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, im Druck.

- [39] G. E. Keck, X.-Y. Li, D. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5998-5999.
- [40] A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165-185.
- [41] Für einen Review über die Anwendung von Heck-Reaktionen in der Naturstoffsynthese, siehe: M. Beller, T. H. Riermeier, G. Stark in *Transition Metals in Organic Synthesis, Vol. 1* (Eds.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 208-240.
- [42] T. Jeffery, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1287-1289.
- [43] a) W. P. Griffith, S. V. Ley, *Aldrichimica Acta* **1990**, *23*, 13-19; b) S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639-666.
- [44] M. Christmann, U. Bhatt, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4535-4538; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4364-4366.
- [45] G. Höfle, persönliche Mitteilung.
- [46] N. Berova, K. Nakanishi, R. W. Woody, *Circular Dichroism – Principles and Applications*, Wiley-VCH, **2000**, 337-382.
- [47] Das CD-Spektrum wurde im Arbeitskreis von Prof. Zeek, Universität Göttingen, aufgenommen.
- [48] C. Kasper, A. Burzlaff, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [49] Prof. W. Beil, persönliche Mitteilung.
- [50] A. Burzlaff, *Diplomarbeit*, Universität Hannover, **2000**.
- [51] Die Fotos wurden uns freundlicherweise von Dr. C. Kasper zur Verfügung gestellt.

6-(1-Hydroxyallyl)-3-methyl-2-propenyl-tetrahydro-pyran-4-ol



(in der Abbildung wurde die Ratjadon-Nomenklatur verwendet)

Crystal Data and structure refinement	
Empirical Formula	C ₁₂ H ₂₀ O ₃
Formula Weight	212.29
Temperature (K)	300
Wavelength (pm)	71.073
Crystal System	Monoclinic
Space group	P21 (No. 4)
Unit cell dimensions (pm)	a = 1150.3 (4), $\alpha = 90^\circ$ b = 745.6 (1), $\beta = 102.77^\circ$ (4) c = 1510.1 (4), $\gamma = 90^\circ$
Volume (nm ³)	1.2631 (6)
Calculated density (g cm ⁻³)	1.116
F (000)	464
Crystal size	0.04 x 0.74 x 0.12 mm ³
θ -range for data collection	3.6° - 48.8°
Limiting indices	-13 ≤ h ≤ 13, -8 ≤ k ≤ 8, -17 ≤ i ≤ 17
Reflections collected	9182
Independent reflections	3853
R	R1 = 0.0634, wR2 = 0.1251, S = 0.78

Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters
U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor

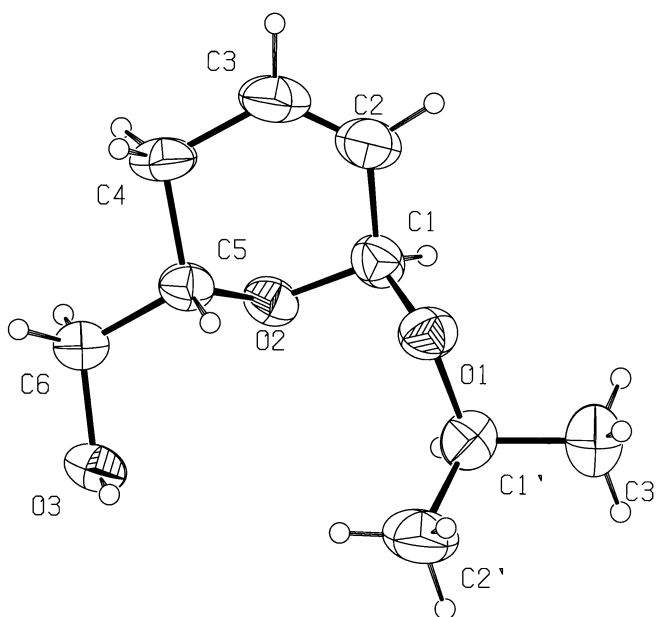
Atom	x	y	z	U(eq) [Å ²]
C14	0.9306 (9)	1.0500 (15)	0.4100 (7)	0.118 (6)
C15	0.8414 (9)	0.9450 (14)	0.3793 (6)	0.086 (4)
C16	0.7524 (8)	0.8981 (10)	0.4325 (5)	0.066 (4)
C17	0.7444 (7)	0.6875 (10)	0.4365 (5)	0.053 (3)
C18	0.6548 (7)	0.6273 (11)	0.4925 (4)	0.056 (3)
C19	0.6313 (7)	0.4288 (12)	0.4842 (5)	0.061 (3)
C20	0.5987 (7)	0.3793 (12)	0.3856 (6)	0.065 (3)
C21	0.6878 (8)	0.4431 (12)	0.3350 (5)	0.066 (4)
C22	0.6587 (8)	0.4046 (14)	0.2336 (5)	0.093 (5)
C23	0.6216 (8)	0.5074 (17)	0.1685 (5)	0.096 (5)
C24	0.5894 (9)	0.4436 (18)	0.0718 (6)	0.142 (6)
C28	0.4738 (7)	0.4479 (14)	0.3428 (5)	0.091 (4)
O1	0.7764 (5)	0.9624 (7)	0.5207 (3)	0.065 (2)
O2	0.6986 (4)	0.6363 (8)	0.3438 (3)	0.063 (2)
O3	0.7375 (5)	0.3301 (7)	0.5230 (4)	0.073 (3)

Bond lengths [pm]

O1-C16	138.5	C18-C19	150.5
O2-C17	143.4	C19-C20	149.9
O2-C21	144.9	C20-C21	148.6
O3-C19	143.6	C20-C28	152.7
C14-C15	129.2	C21-C22	152.1
C15-C16	147.6	C22-C23	124.5
C16-C17	157.5	C23-C24	150.2
C17-C18	153.8		

Bond angles [°]			
C17-O2-C21	111.1	O3-C19-C20	106.4
C14-C15-C16	122.6	C18-C19-C20	109.0
O1-C16-C15	115.3	C19-C20-C21	112.5
O1-C16-C17	108.0	C19-C20-C28	110.1
C15-C16-C17	108.1	C21-C20-C28	111.5
O2-C17-C16	103.9	O2-C21-C20	109.0
O2-C17-C18	108.2	O2-C21-C22	116.0
C16-C17-C18	111.4	C20-C21-C22	115.7
C17-C18-C19	111.8	C21-C22-C23	129.8
O3-C19-C18	110.4	C22-C23-C24	122.7

(6-Isopropoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)-methanol



(in der Abbildung wurde die Ratjadon-Nomenklatur verwendet)

Crystal Data and structure refinement	
Empirical Formula	C ₉ H ₁₆ O ₃
Formula Weight	172.22
Temperature (K)	300
Wavelength (pm)	71.073
Crystal System	Orthorhombic
Space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (No. 19)
Unit cell dimensions (pm)	a = 467.2 (1), $\alpha = 90^\circ$ b = 920.6 (2), $\beta = 90^\circ$ c = 2322.2 (5), $\gamma = 90^\circ$
Volume (nm ³)	0.9988 (4)
Calculated density (g cm ⁻³)	1.145
F (000)	376
Crystal size	1.04 x 0.09 x 0.11 mm ³
θ -range for data collection	3.5 ° - 44.8 °
Limiting indices	-4 ≤ h ≤ 4, -9 ≤ k ≤ 9, -24 ≤ i ≤ 24
Reflections collected	5079
Independent reflections	1229
R	R1 = 0.0444, wR2 = 0.0819, S = 1.06

Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters
U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor

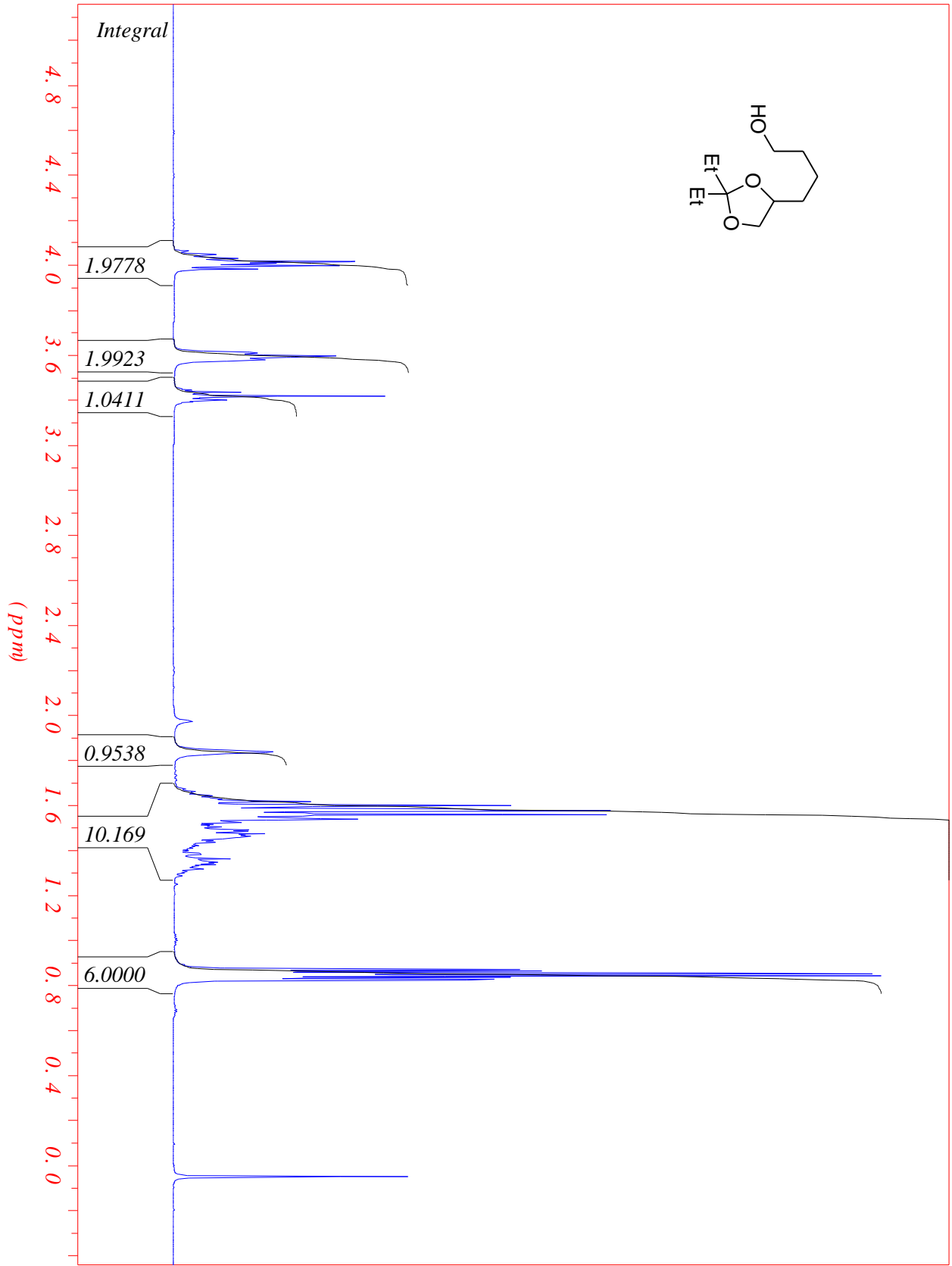
Atom	x	y	z	U(eq) [Å ²]
O1	0.7771 (6)	1.0046 (3)	0.14502 (10)	0.0772 (13)
O2	0.6300 (7)	0.7704 (3)	0.12147 (9)	0.0644 (11)
O3	0.8137 (6)	0.6763 (3)	0.00982 (8)	0.0761 (11)
C1	0.6354 (11)	0.8805 (4)	0.16389 (16)	0.0710 (18)
C2	0.7916 (13)	0.8281 (6)	0.21730 (19)	0.097 (3)
C3	0.9307 (13)	0.7101 (6)	0.21865 (17)	0.097 (3)
C4	0.9817 (11)	0.6147 (5)	0.16691 (15)	0.090 (2)
C5	0.8991 (11)	0.7012 (5)	0.11344 (14)	0.0653 (18)
C6	0.8633 (12)	0.5991 (4)	0.06231 (15)	0.0757 (18)
C1'	0.6109 (11)	1.0877 (5)	0.10335 (18)	0.0760 (19)
C2'	0.8067 (13)	1.1129 (5)	0.05241 (17)	0.122 (3)
C3'	0.5125 (13)	1.2253 (5)	0.12984 (19)	0.126 (3)

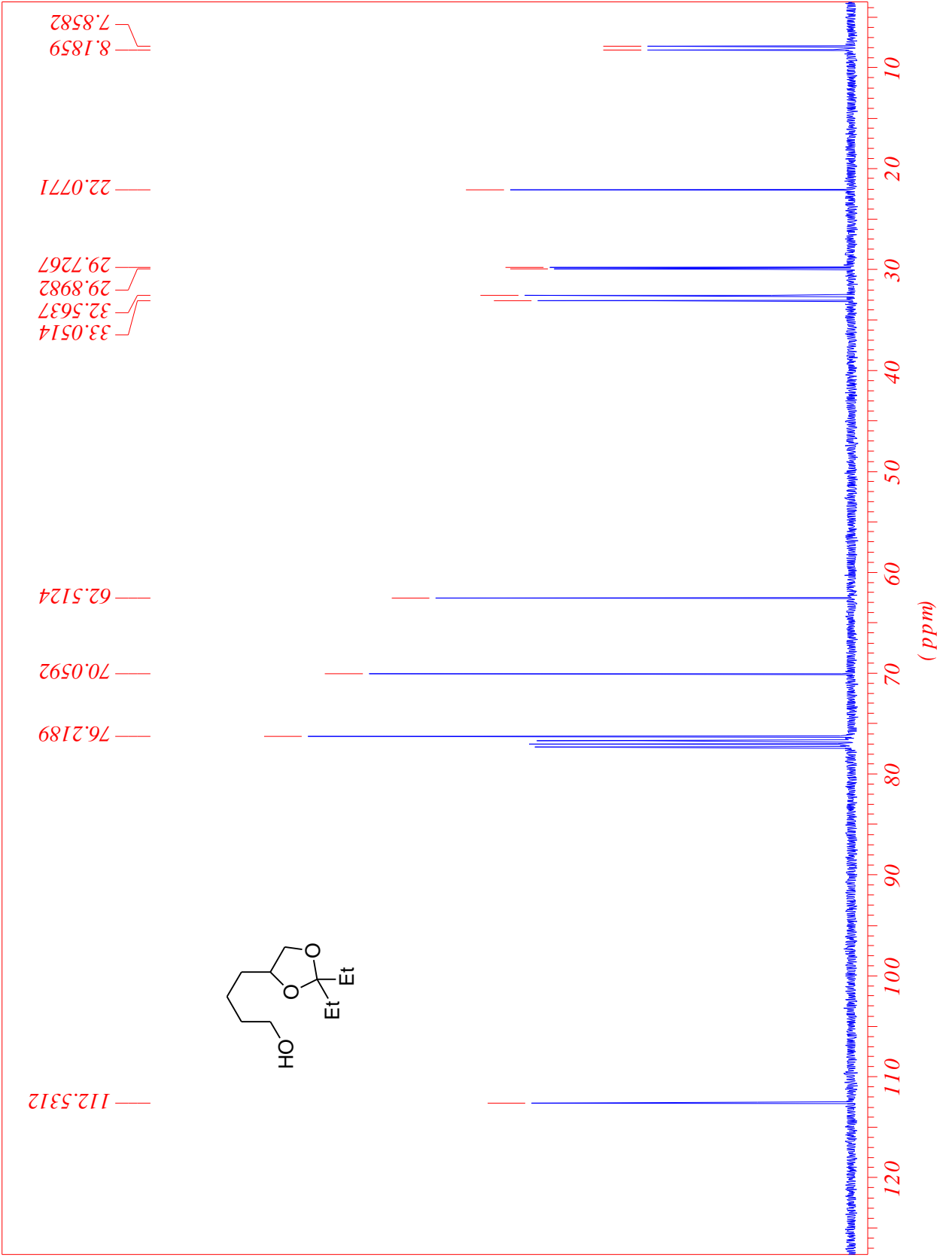
Bond lengths [pm]

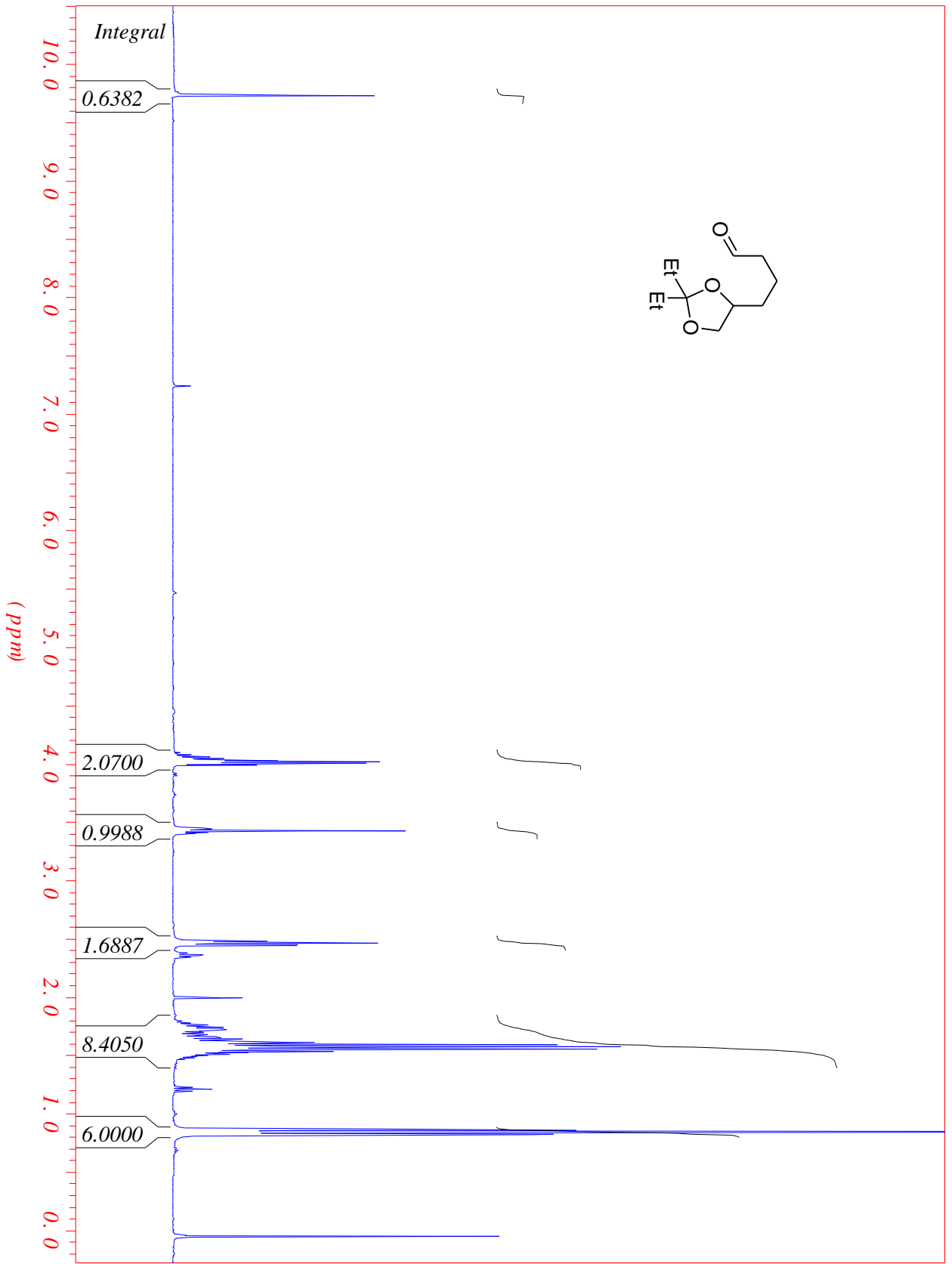
O1-C1	139.1	C1'-C2'	151.3
O1-C1'	145.8	C1'-C3'	148.1
O2-C1	141.4	C2-C3	126.6
O2-C5	142.2	C3-C4	150.7
O3-C6	143.0	C4-C5	152.5
C1-C2	151.8	C5-C6	152.4

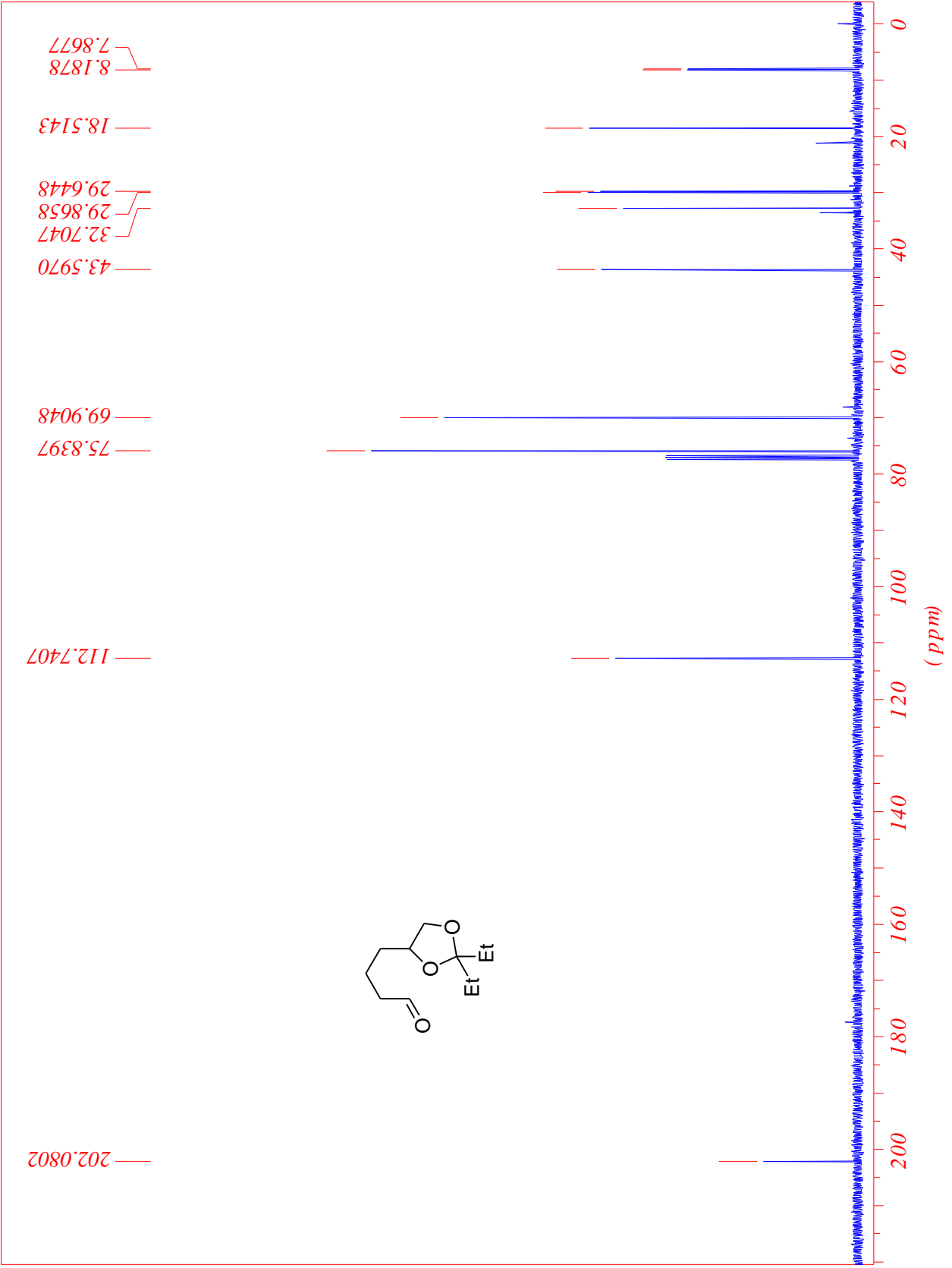
Bond angles [°]

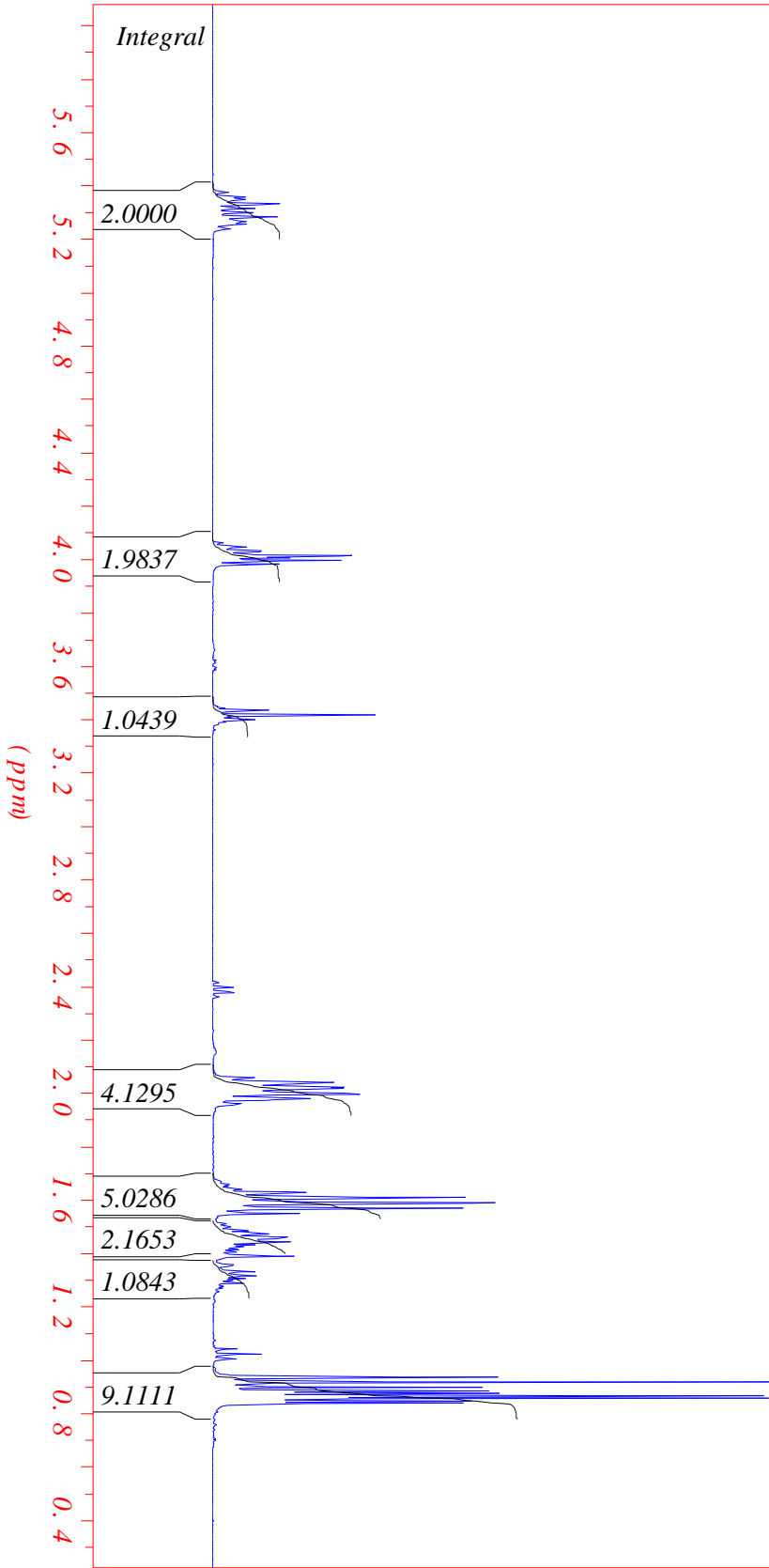
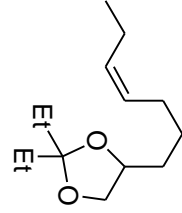
C1-O1-C1'	112.7	C1-C2-C3	122.7
C1-O2-C5	113.4	C2-C3-C4	124.1
O1-C1-O2	112.2	C3-C4-C5	107.7
O1-C1-C2	106.8	O2-C5-C4	110.6
O2-C1-C2	110.5	O2-C5-C6	106.4
O1-C1'-C2'	106.1	C4-C5-C6	109.9
O1-C1'-C3'	109.8	O3-C6-C5	112.1
C2'-C1'C3'	112.4		

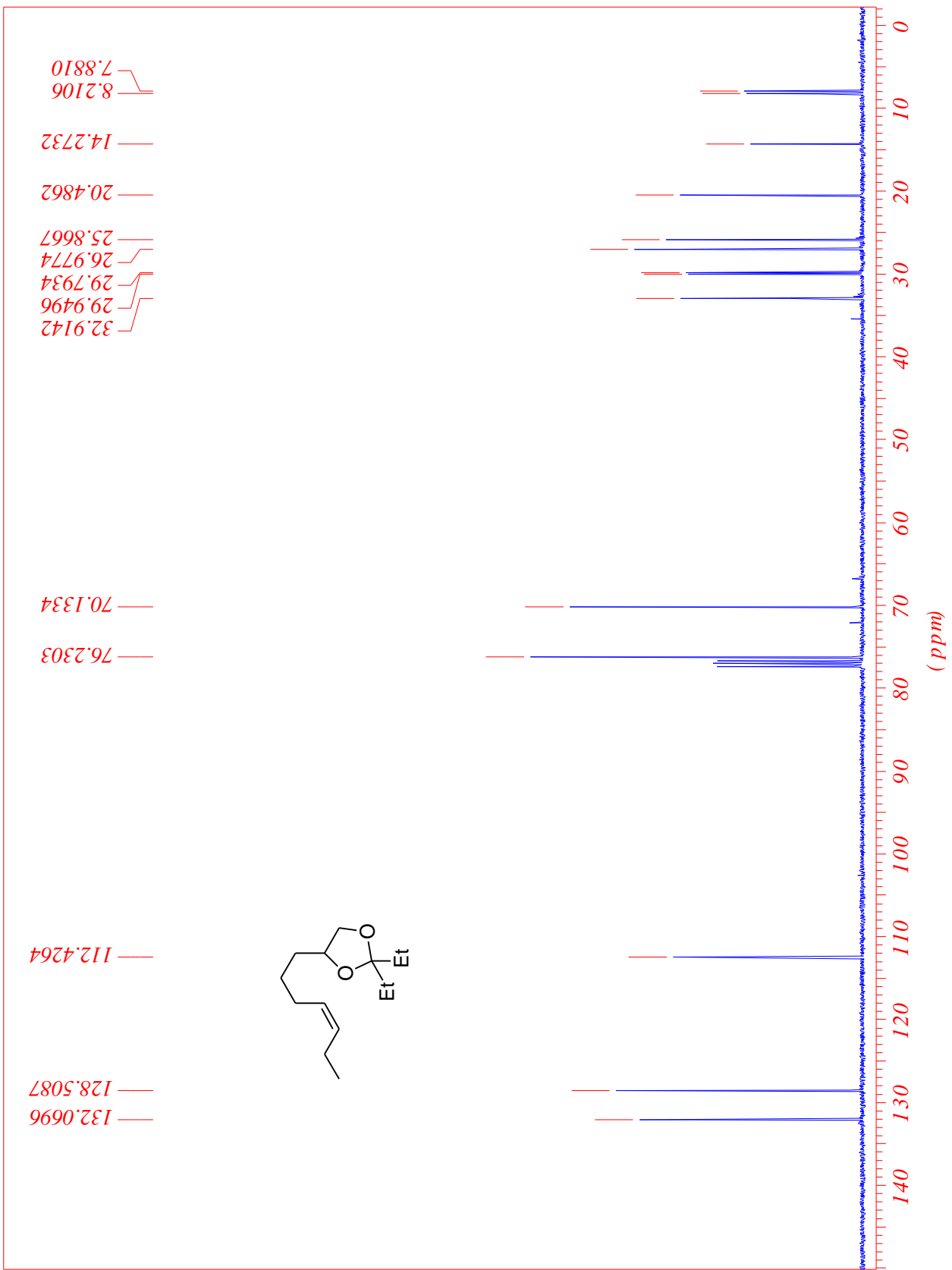


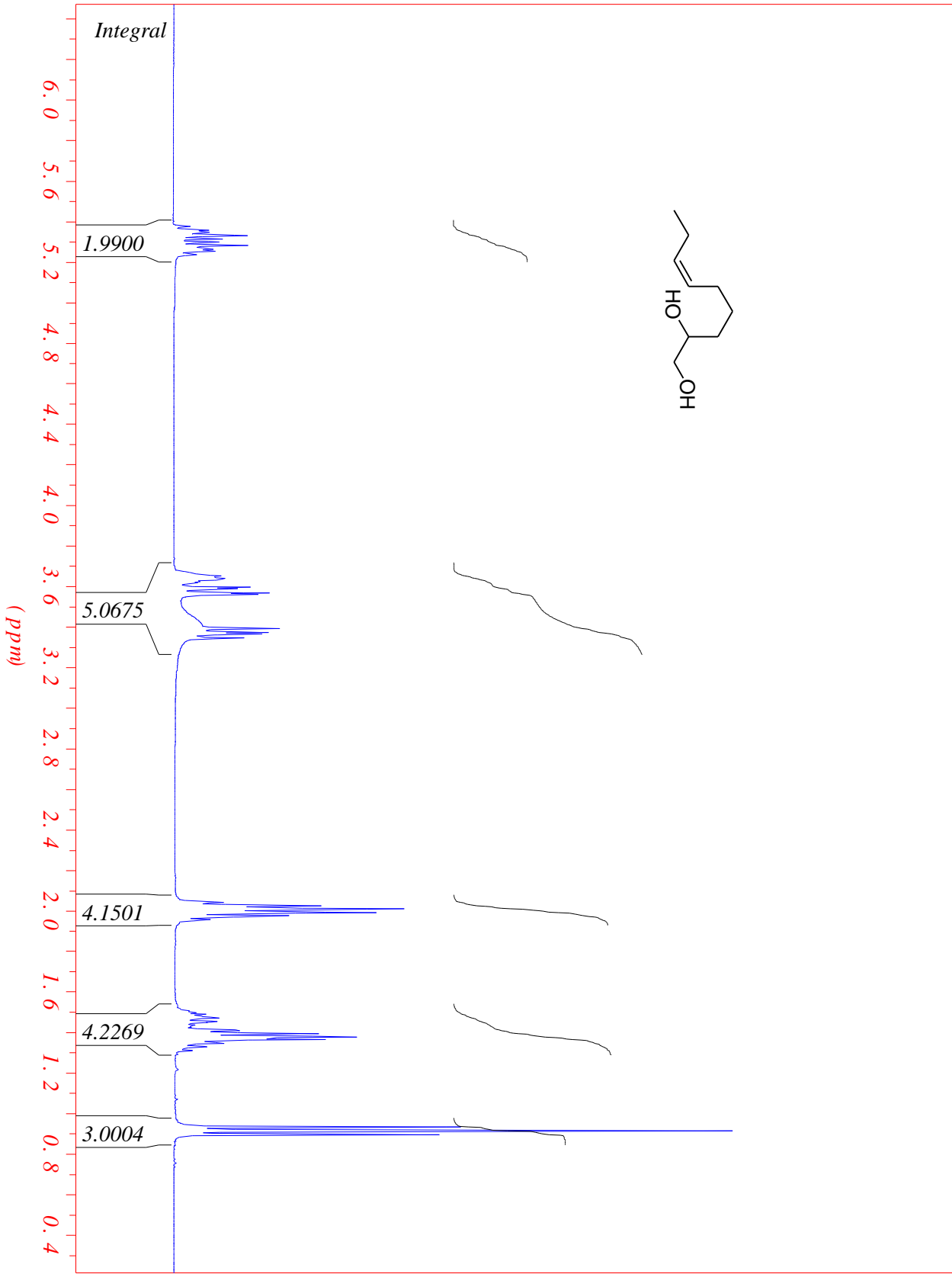


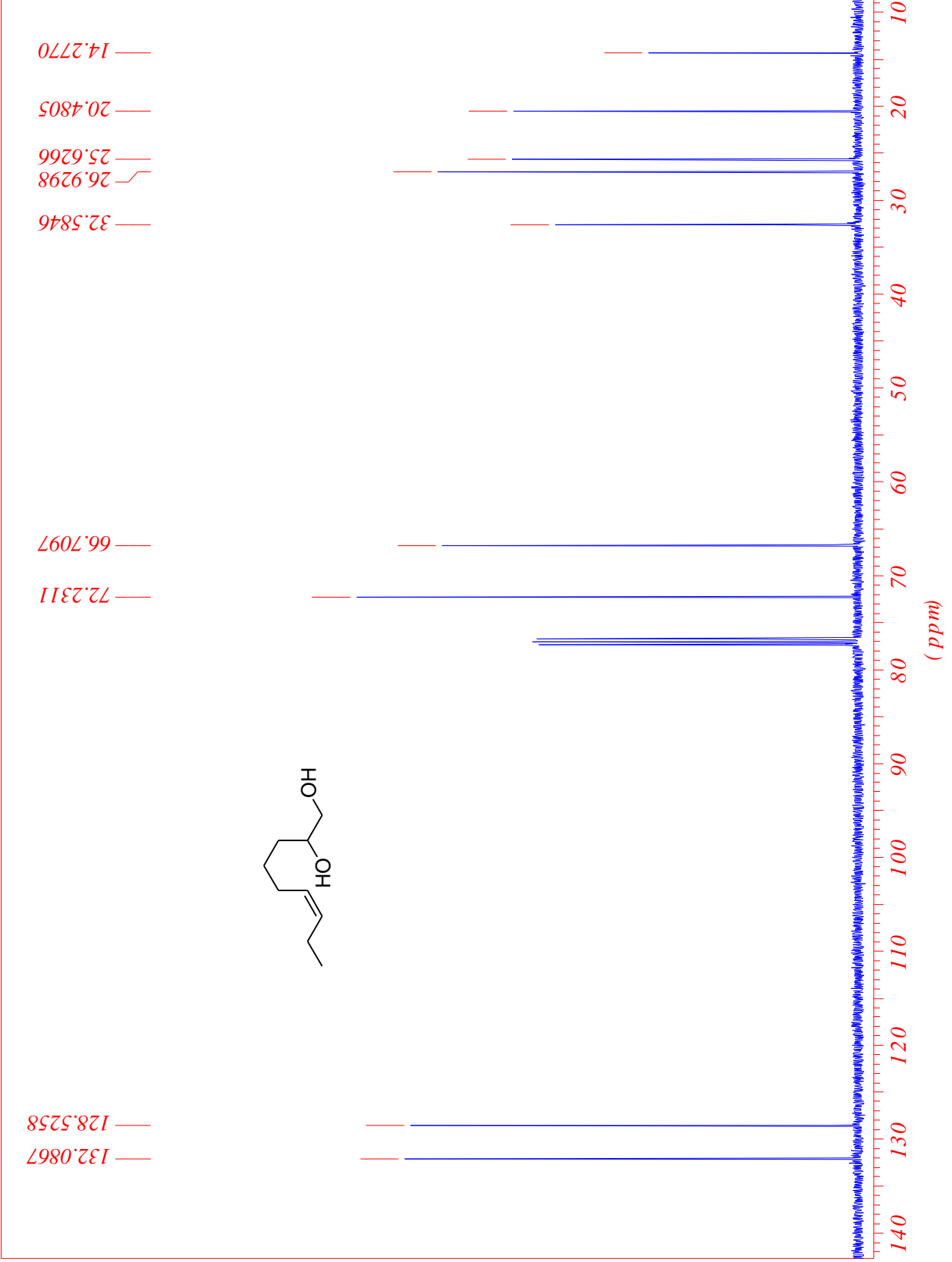


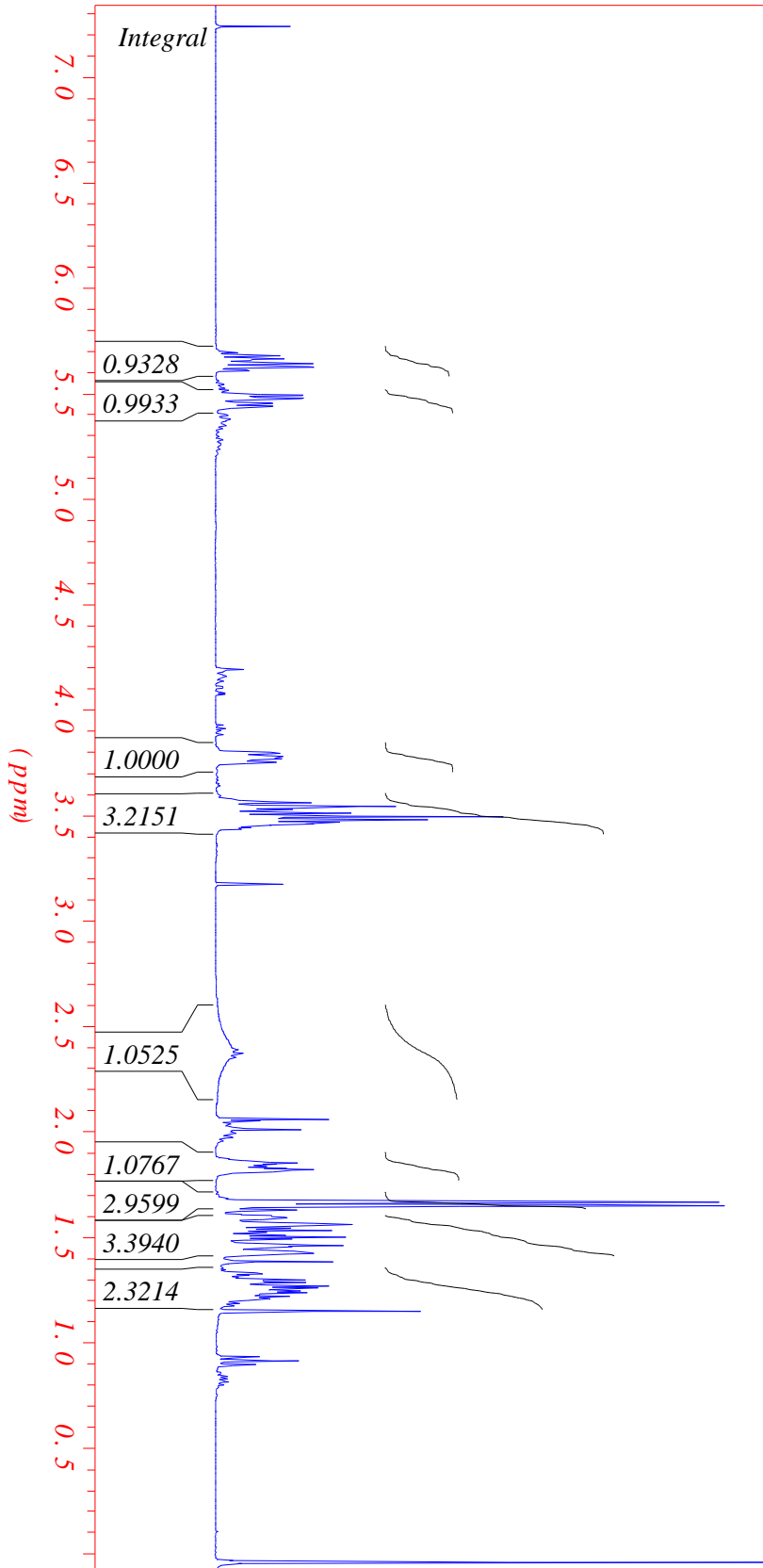
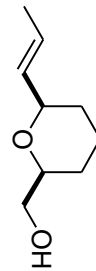


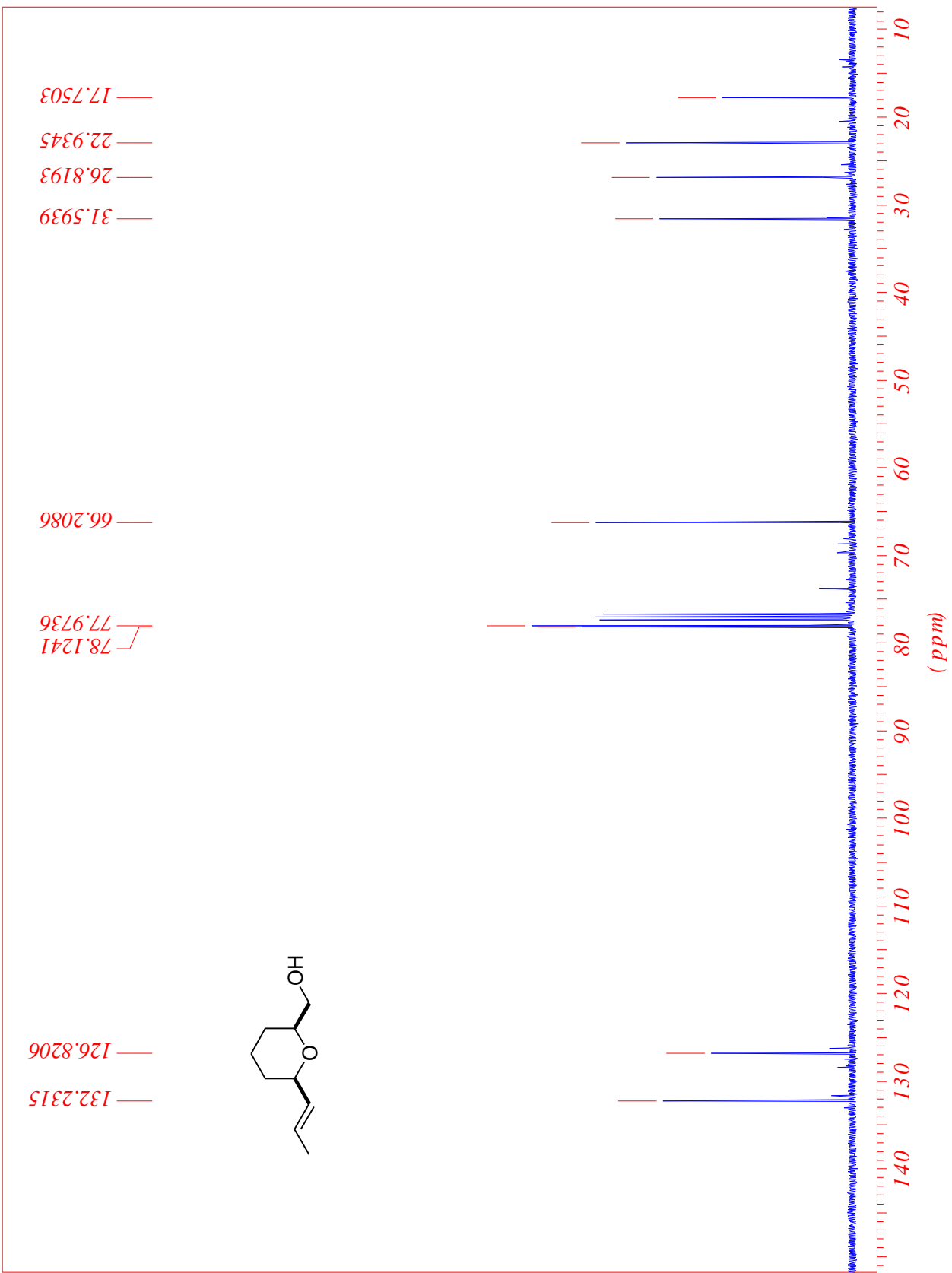


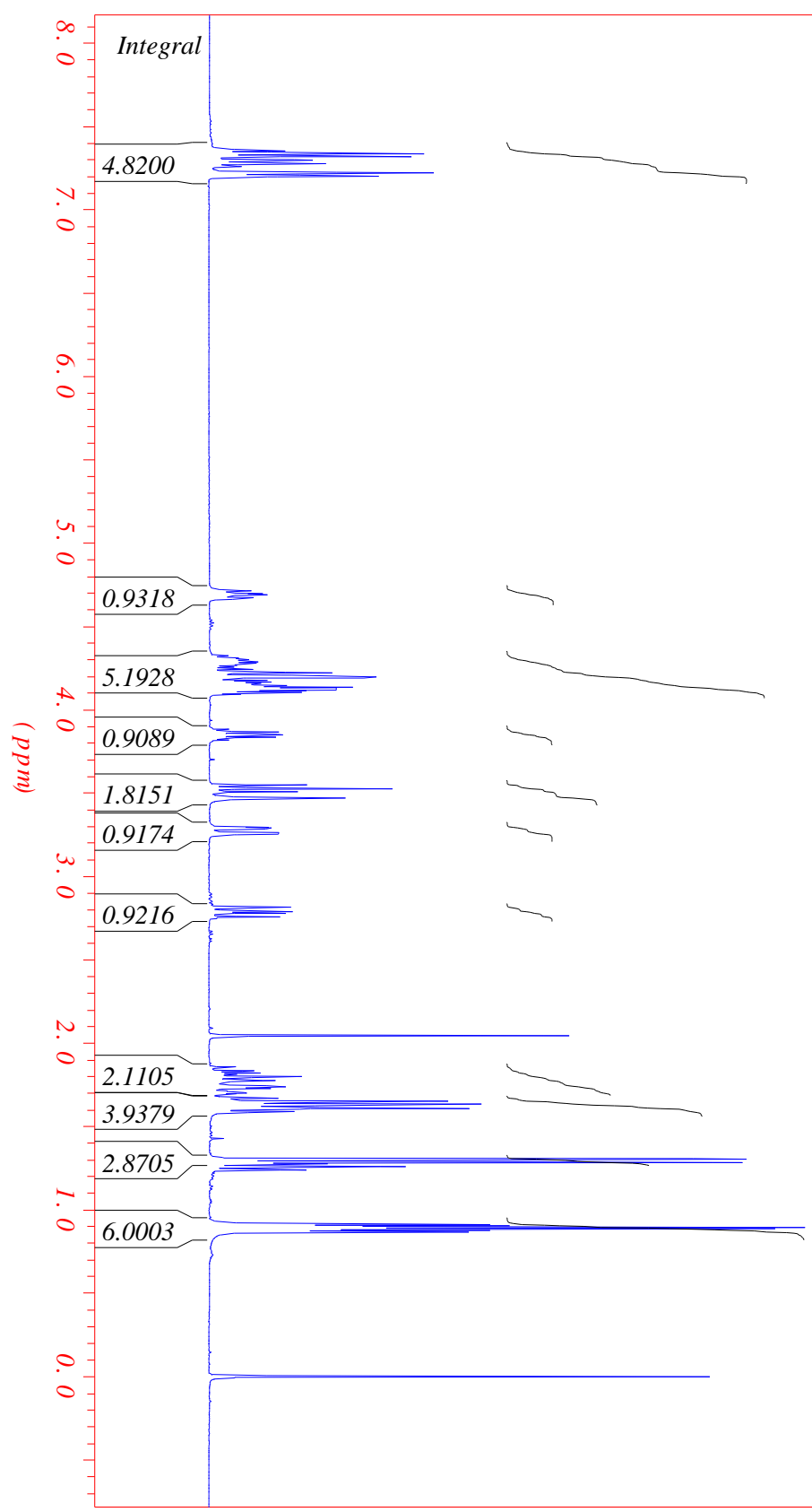
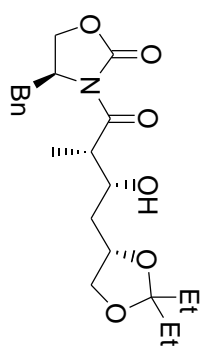


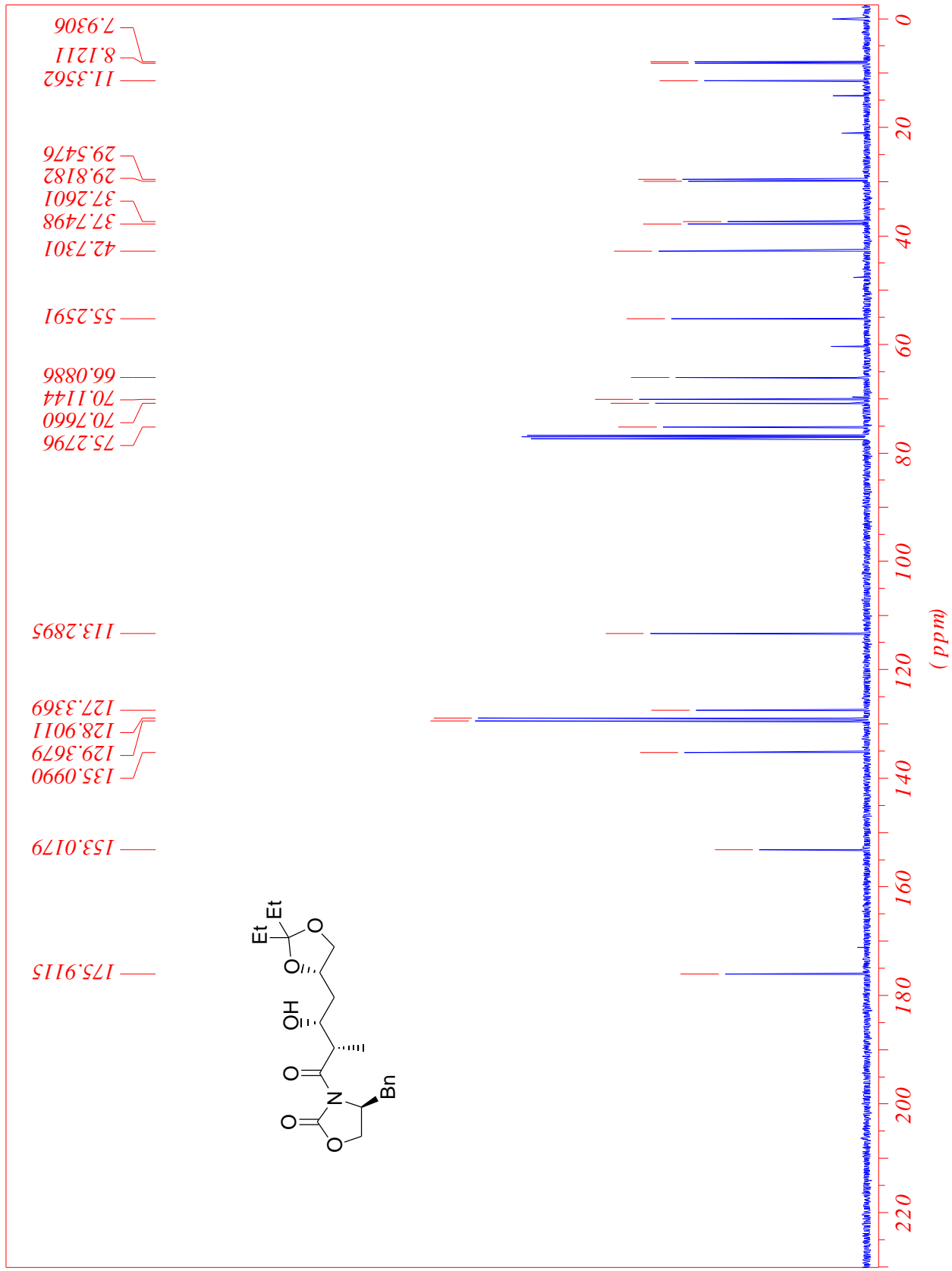


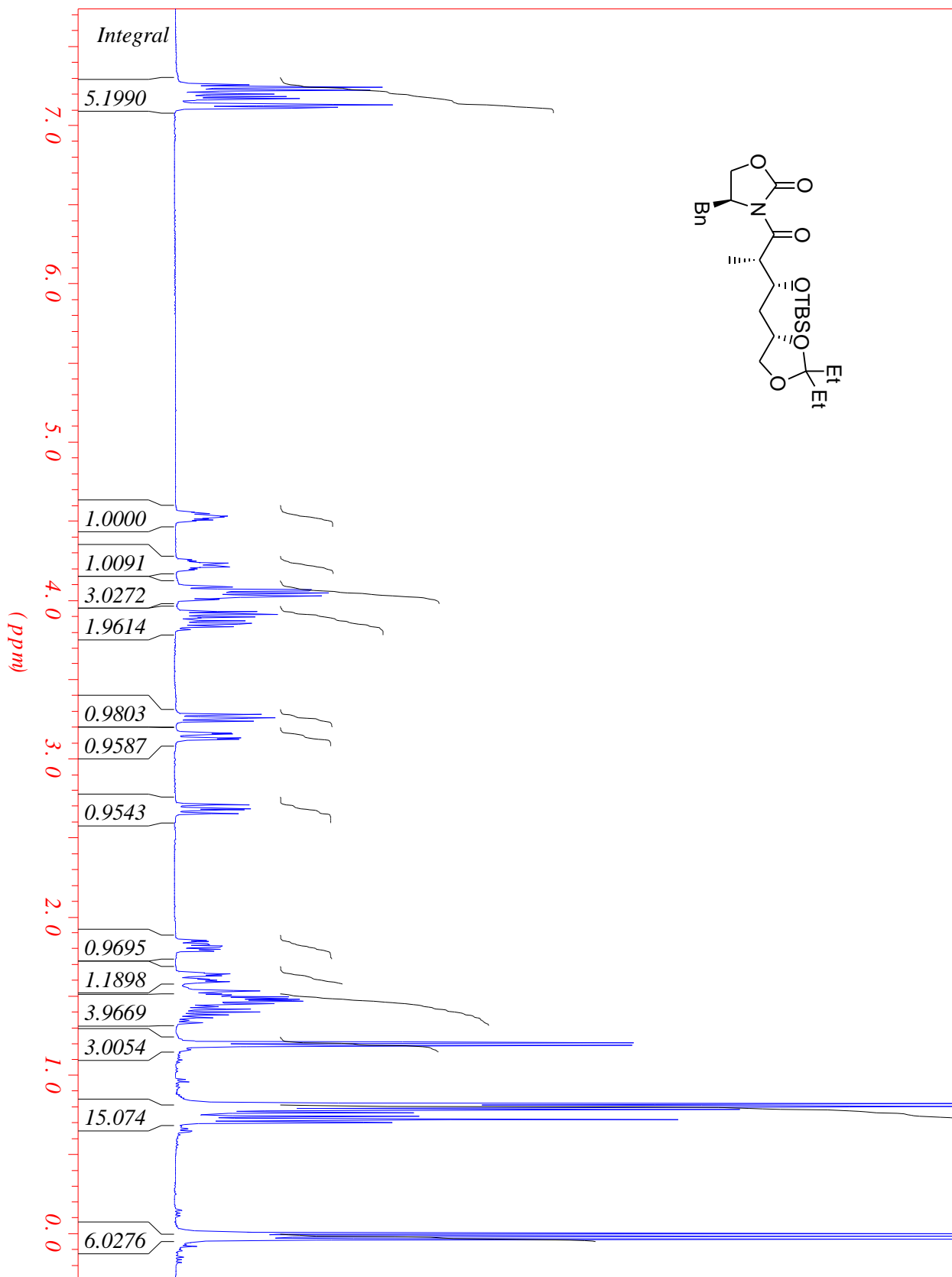


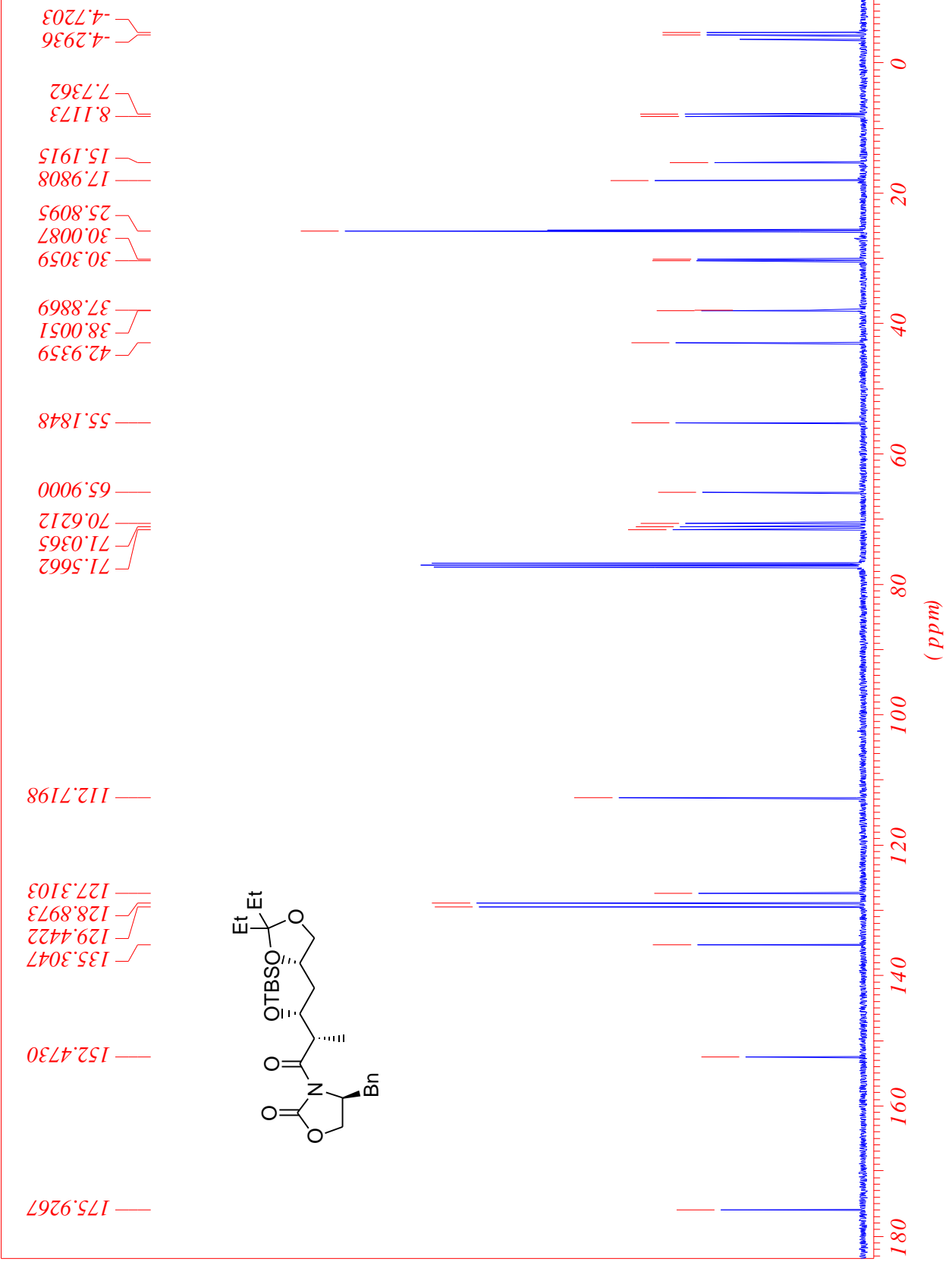


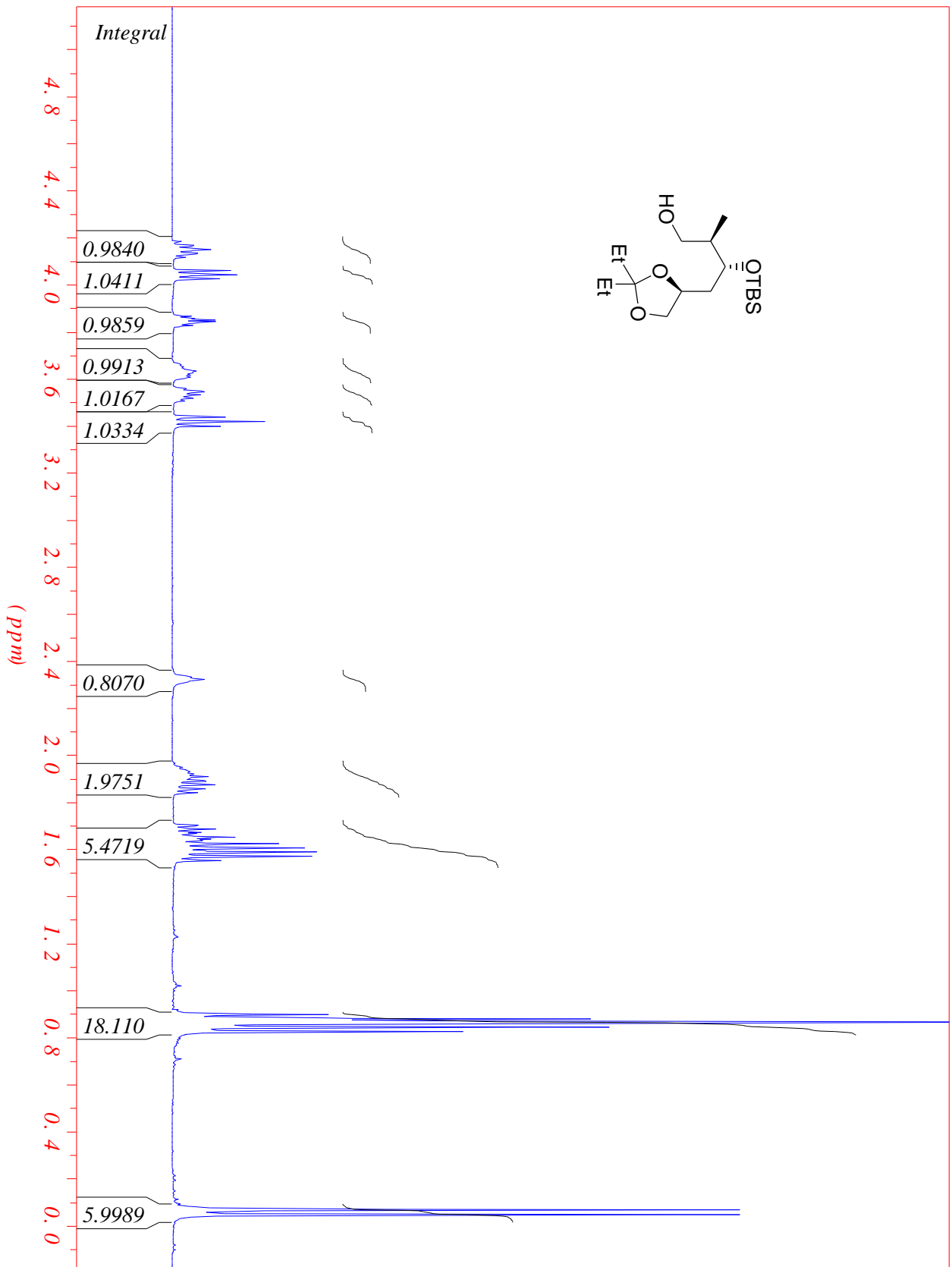


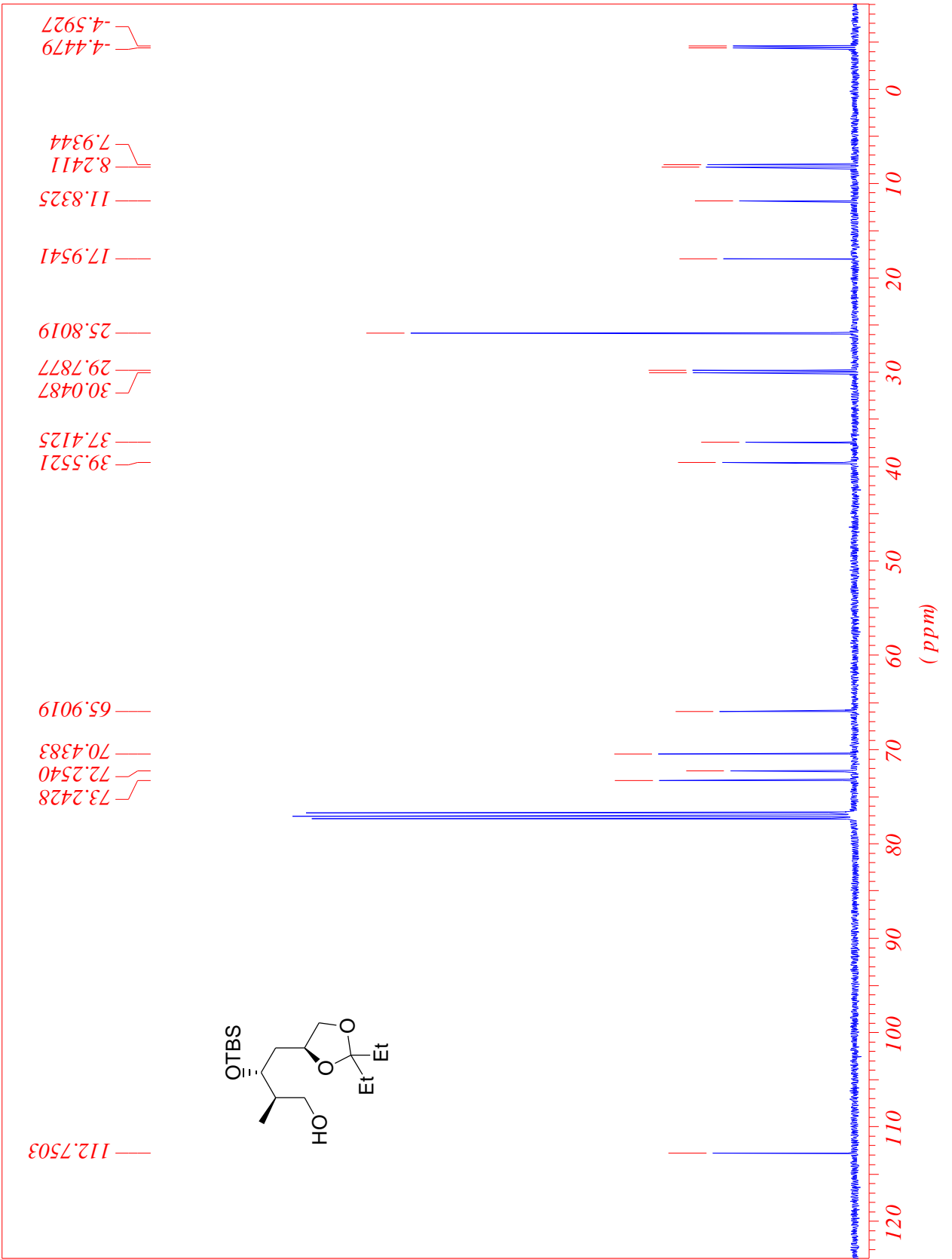


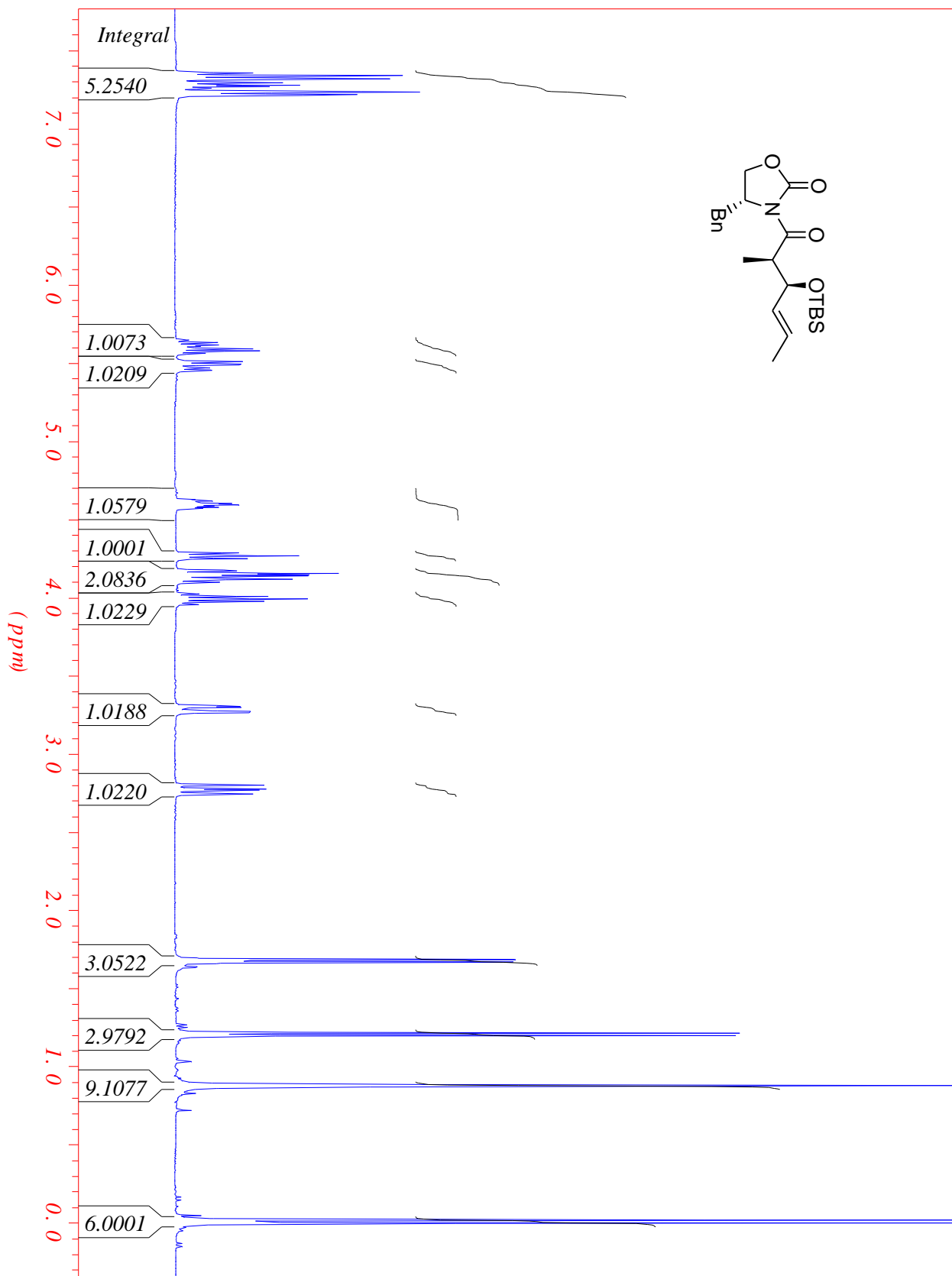
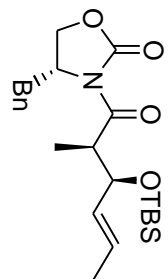


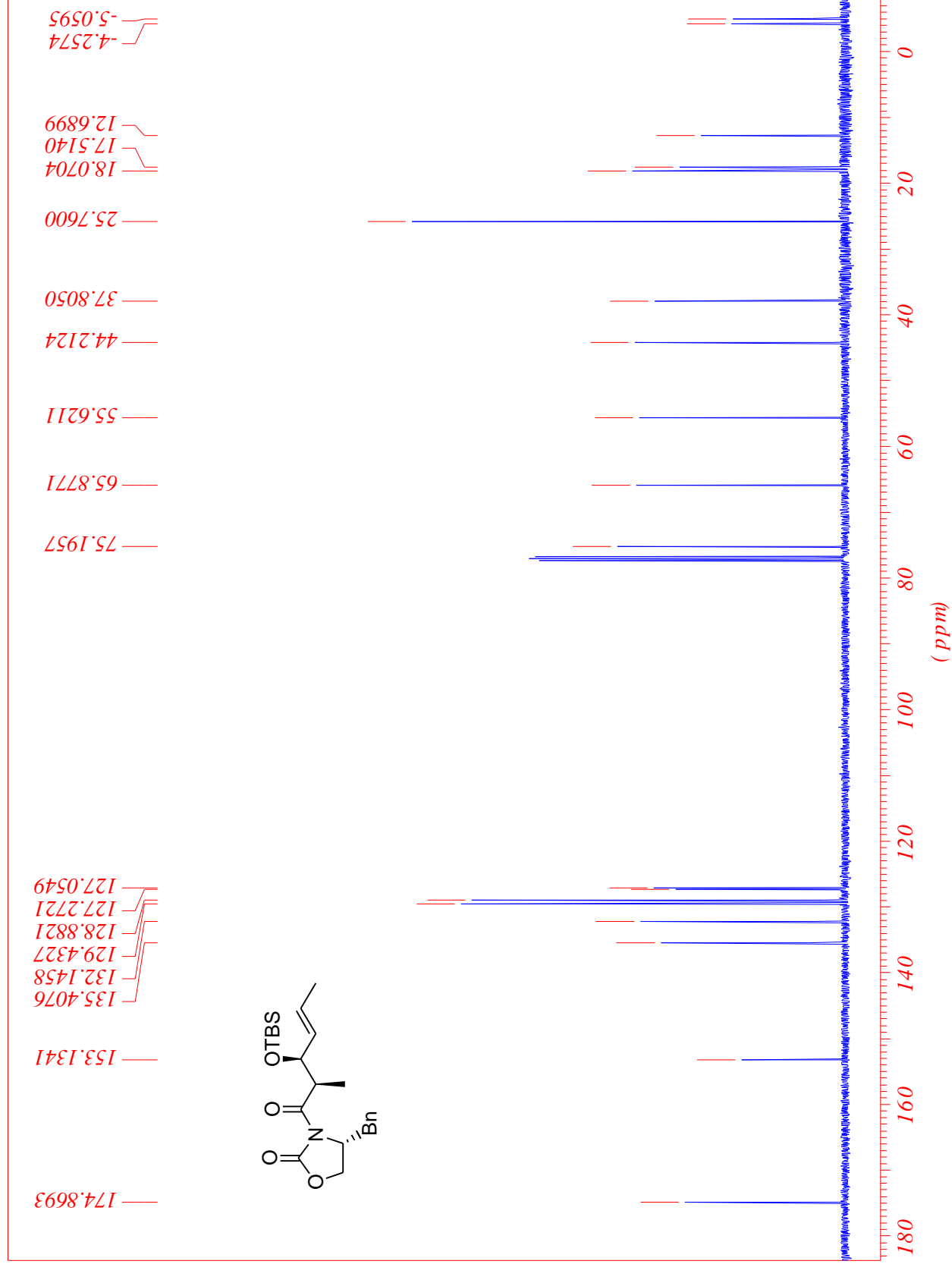


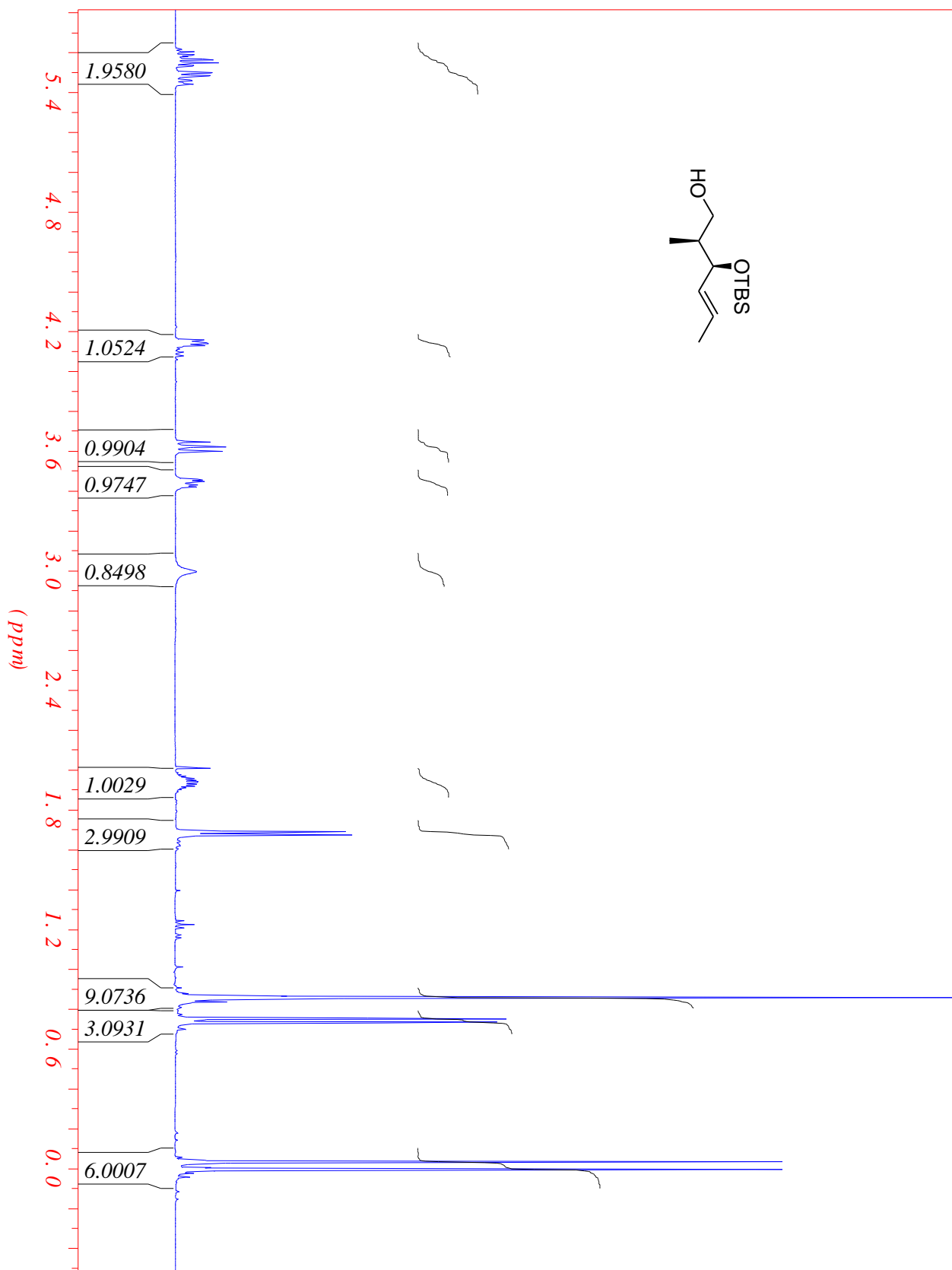
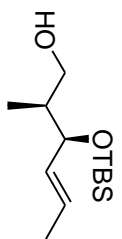


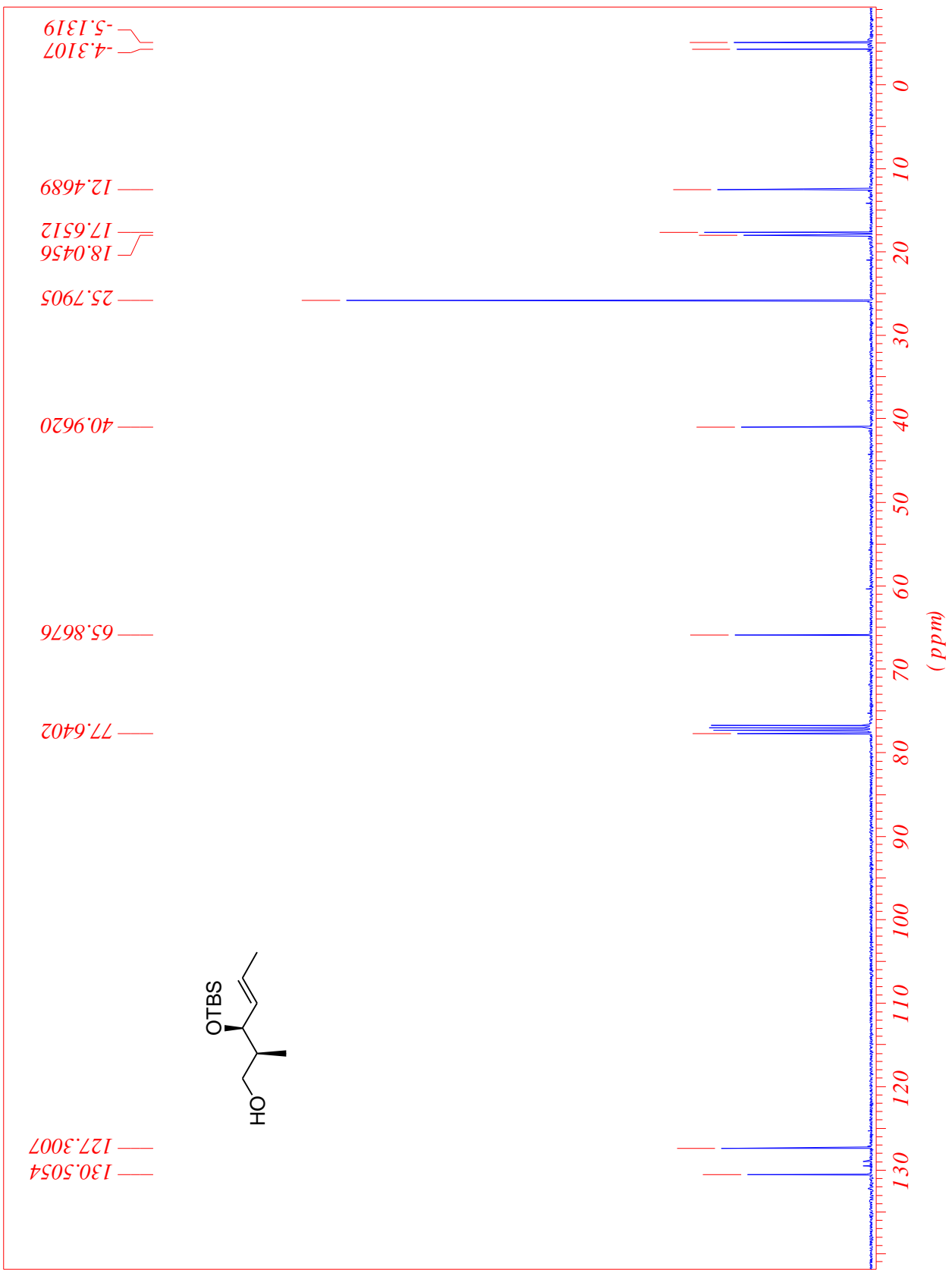


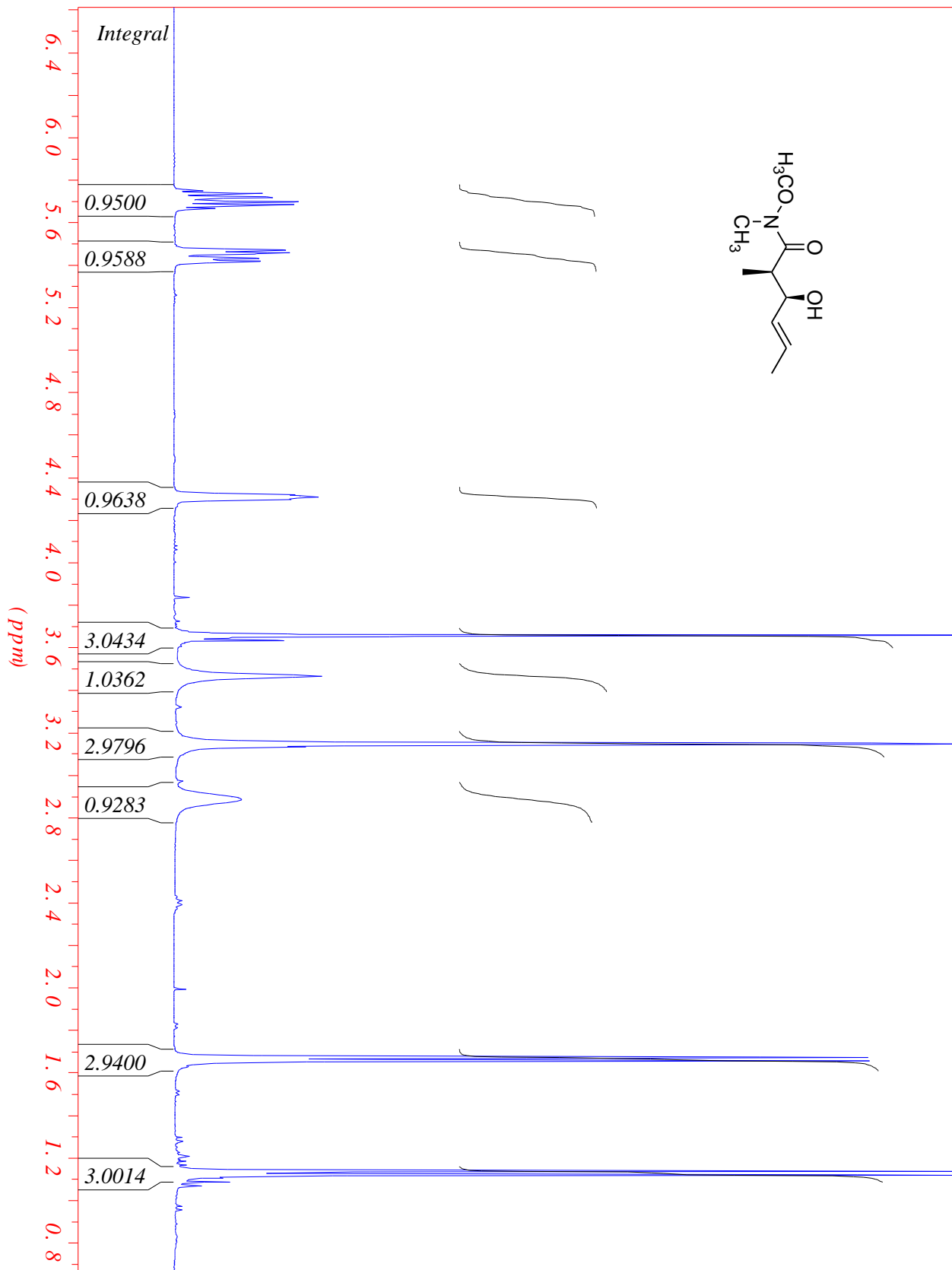
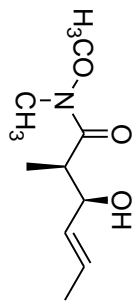


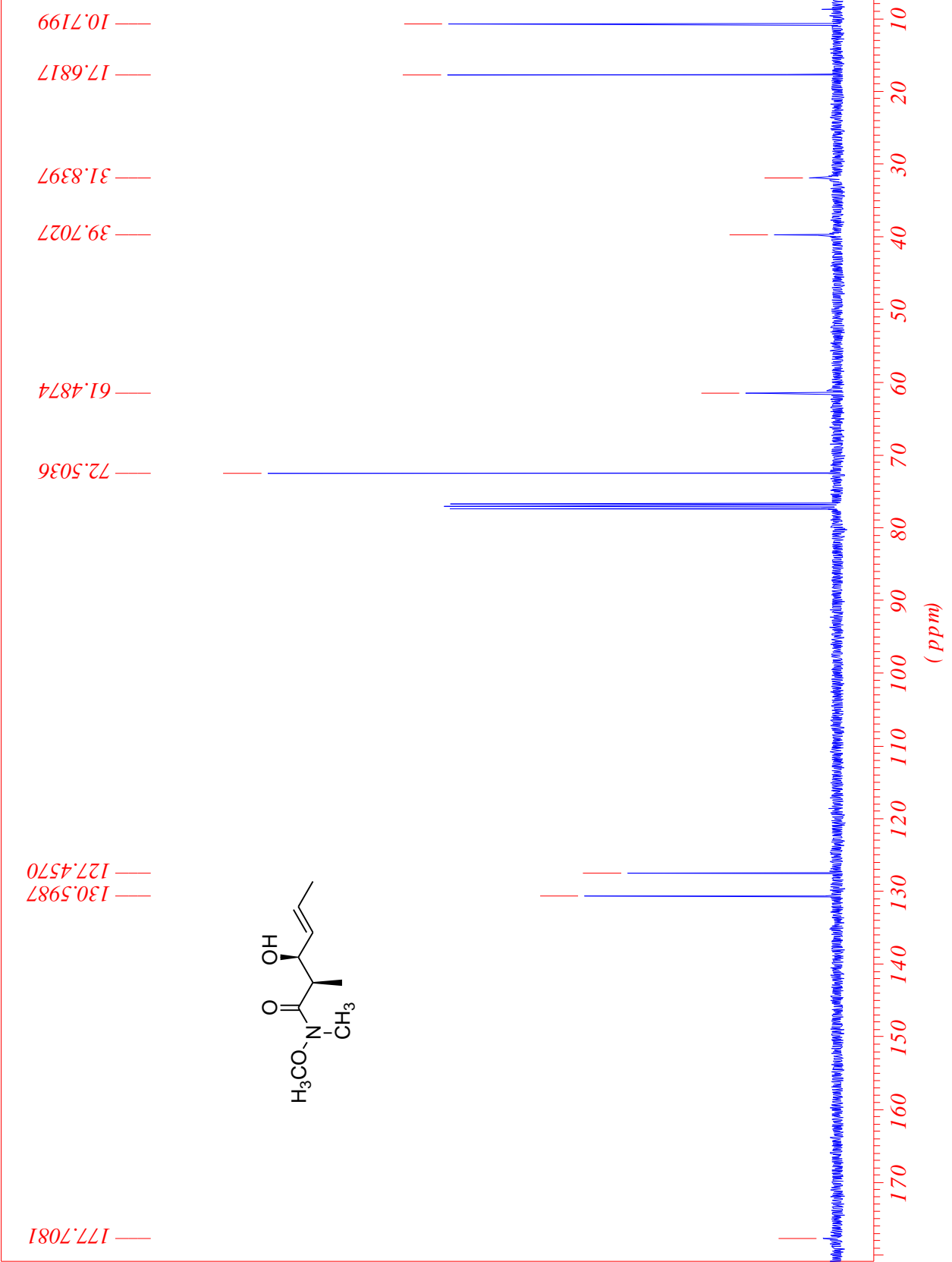


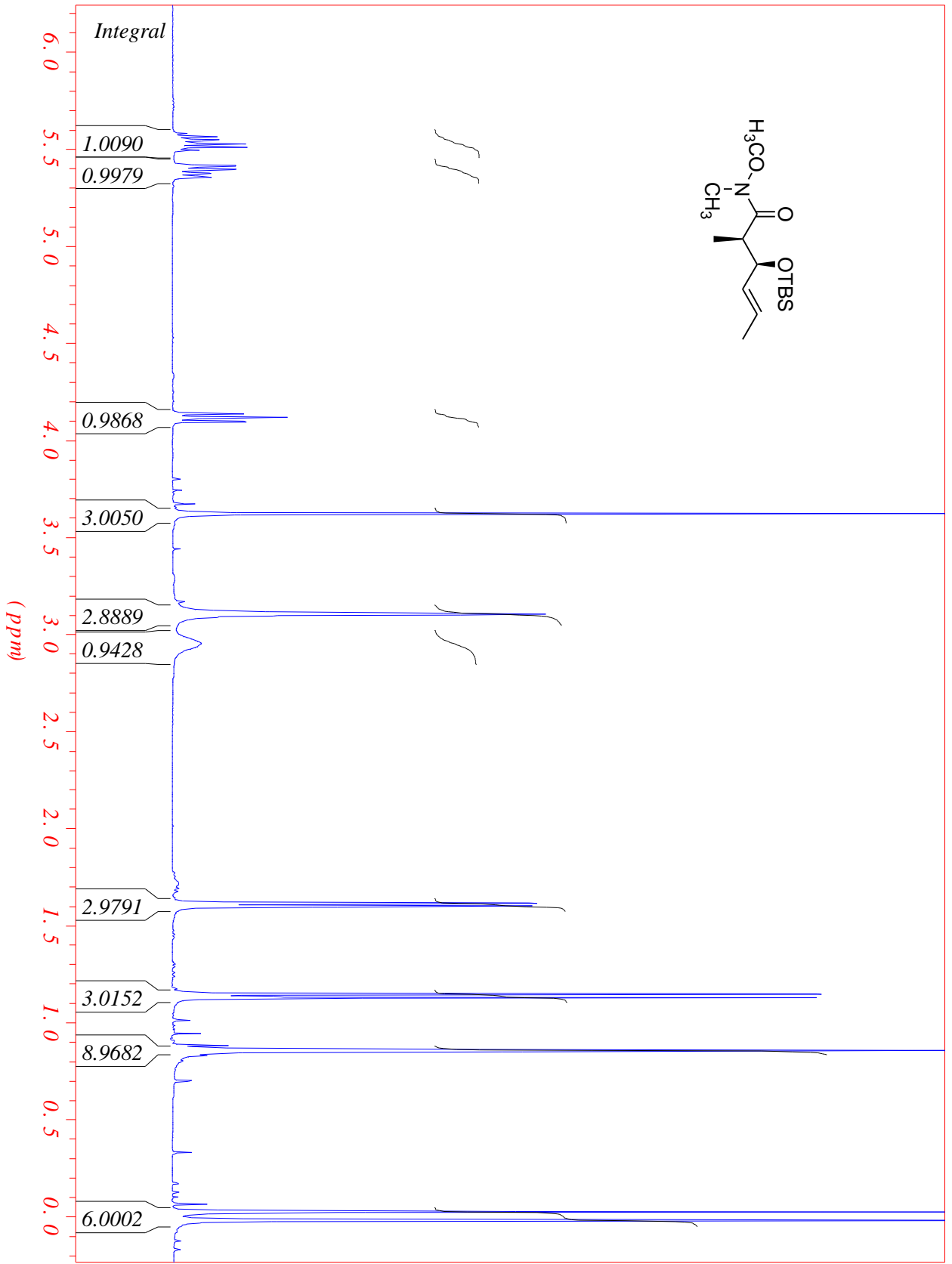


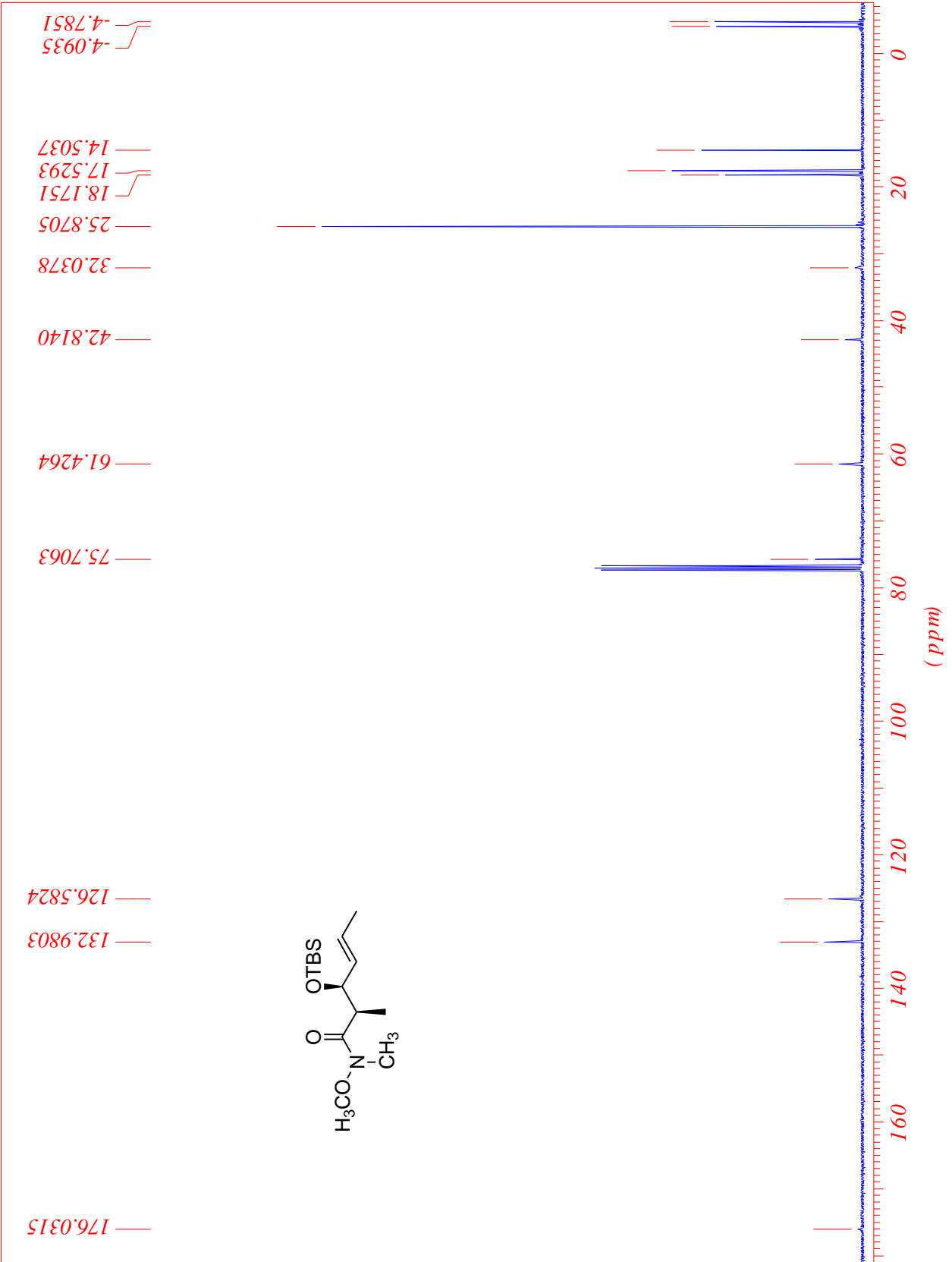


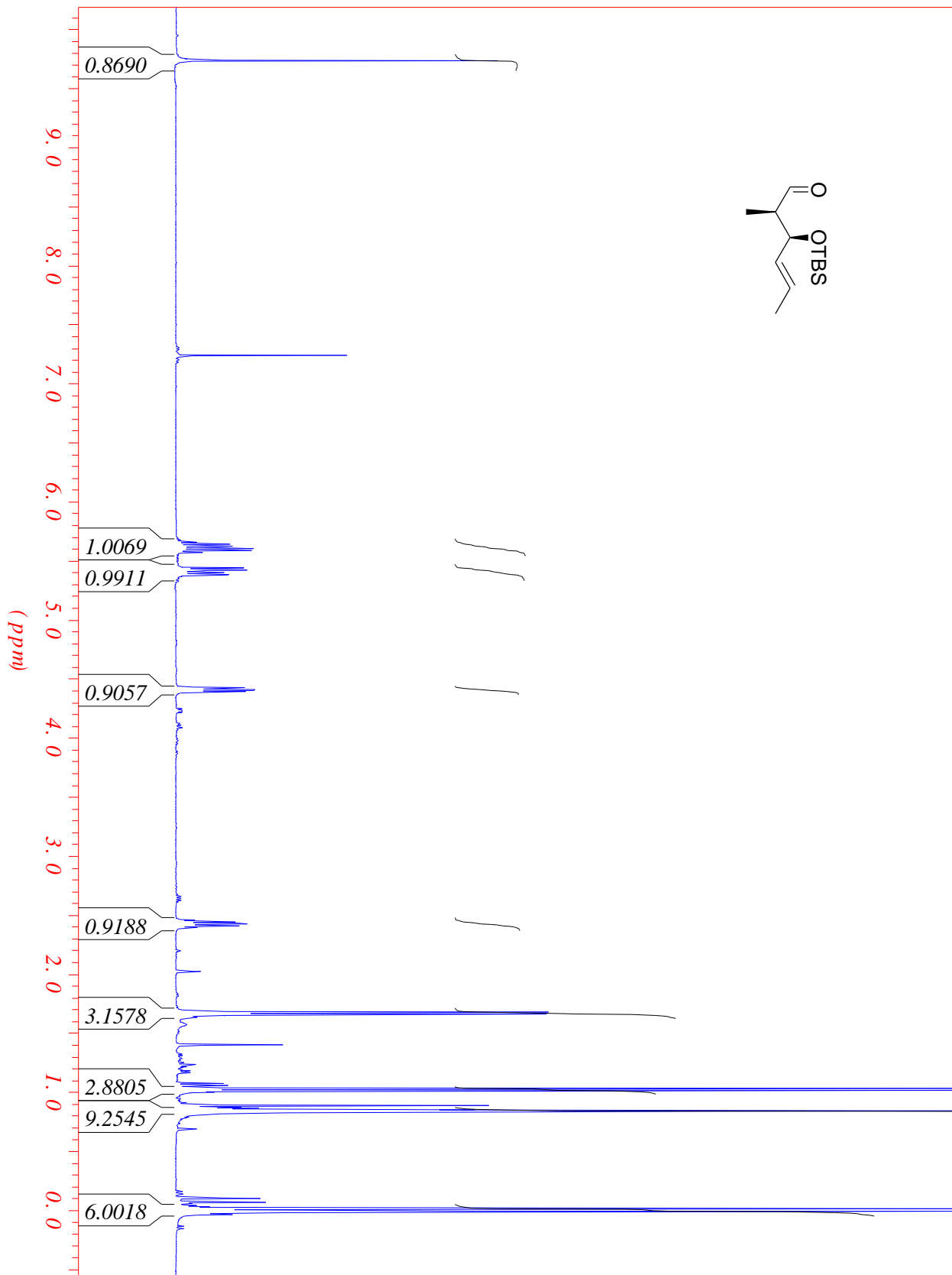
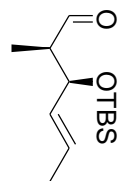


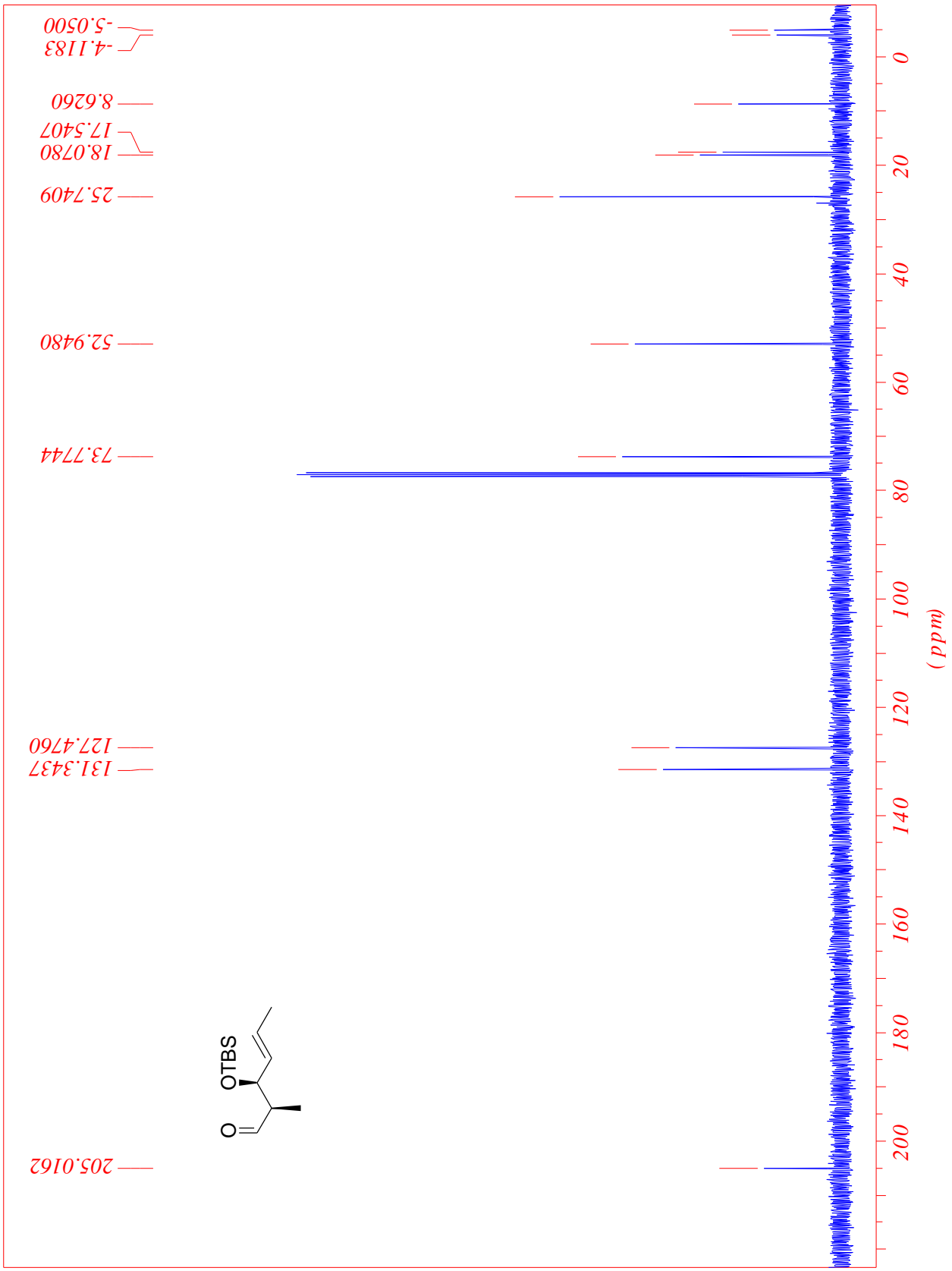


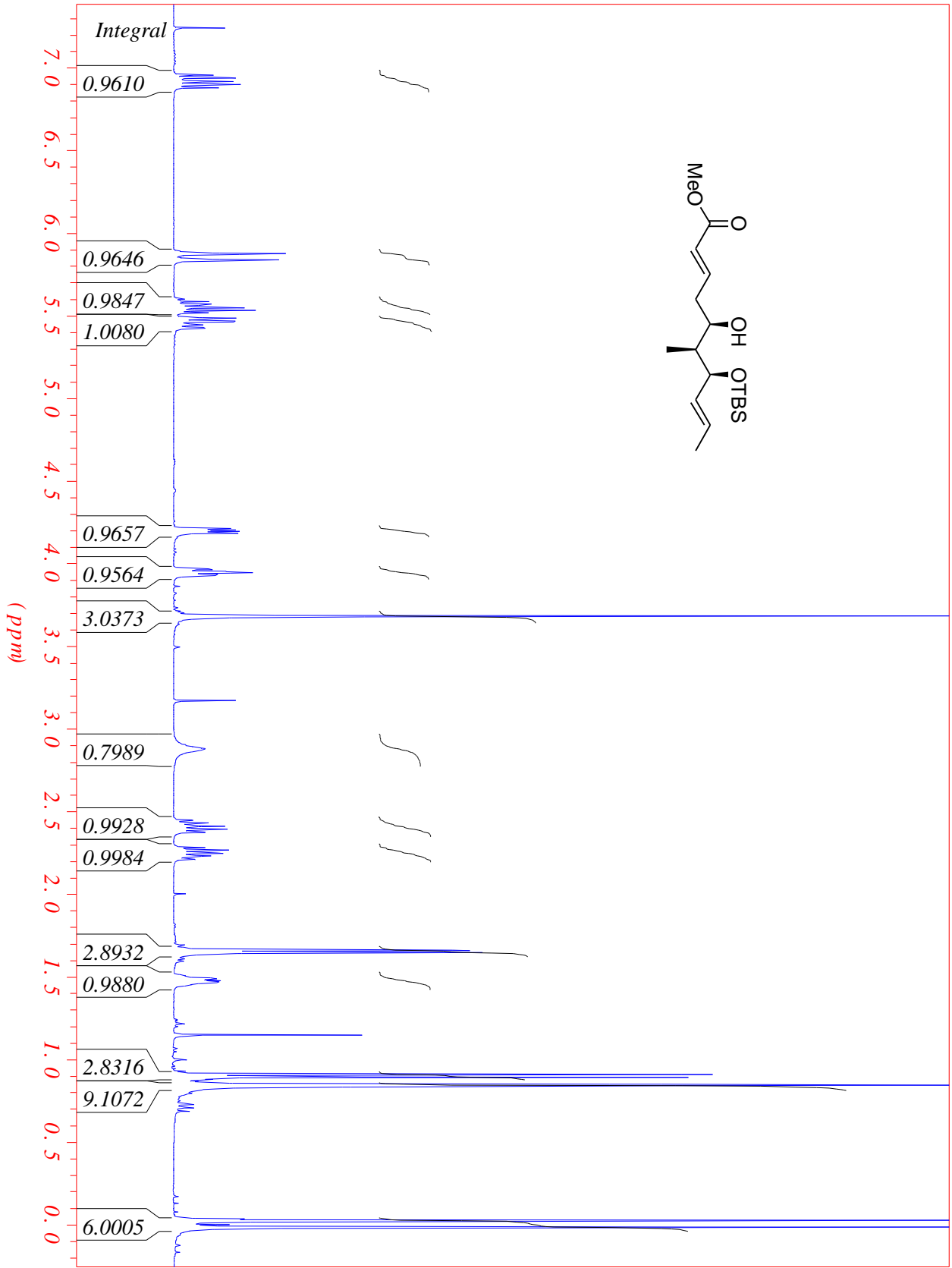


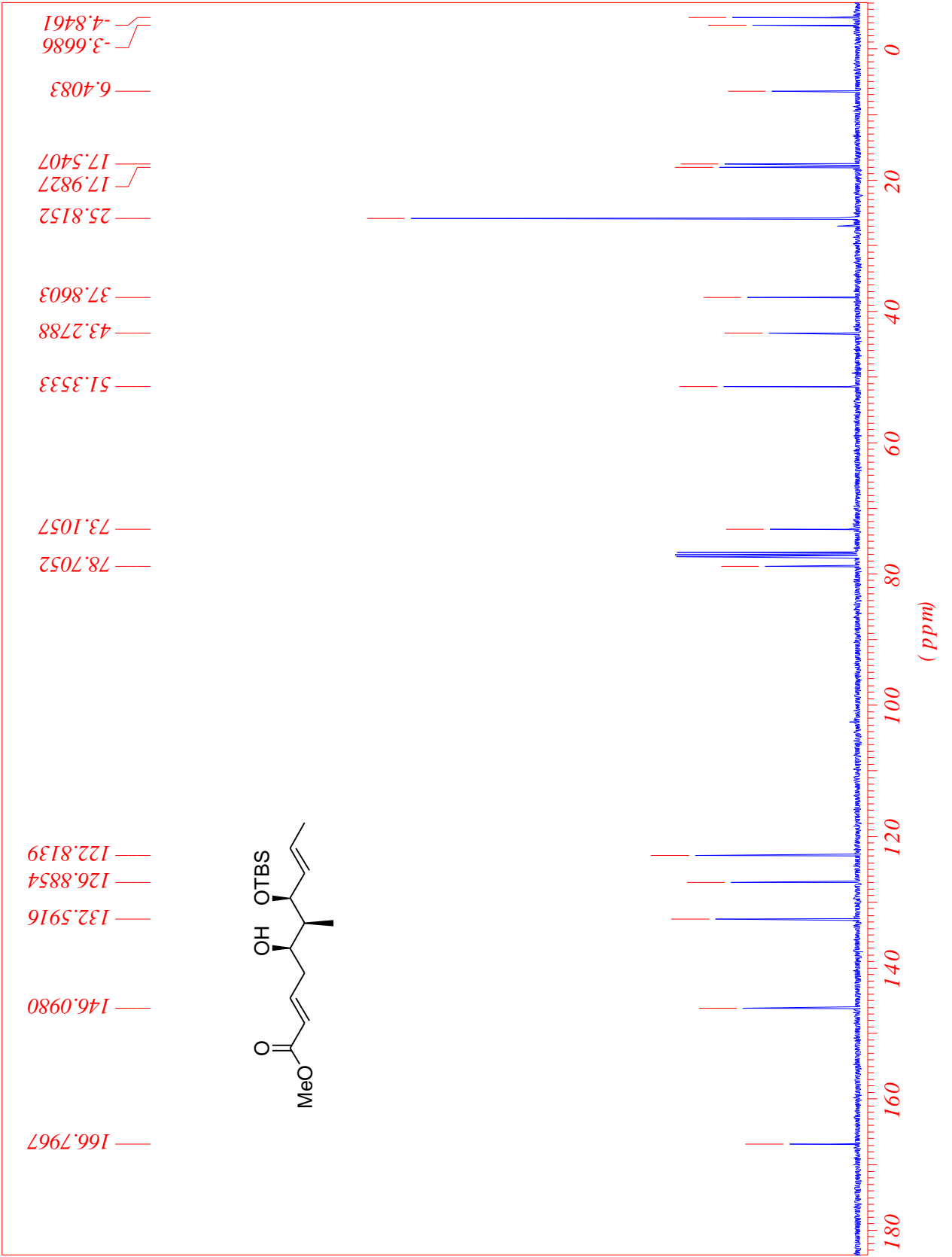


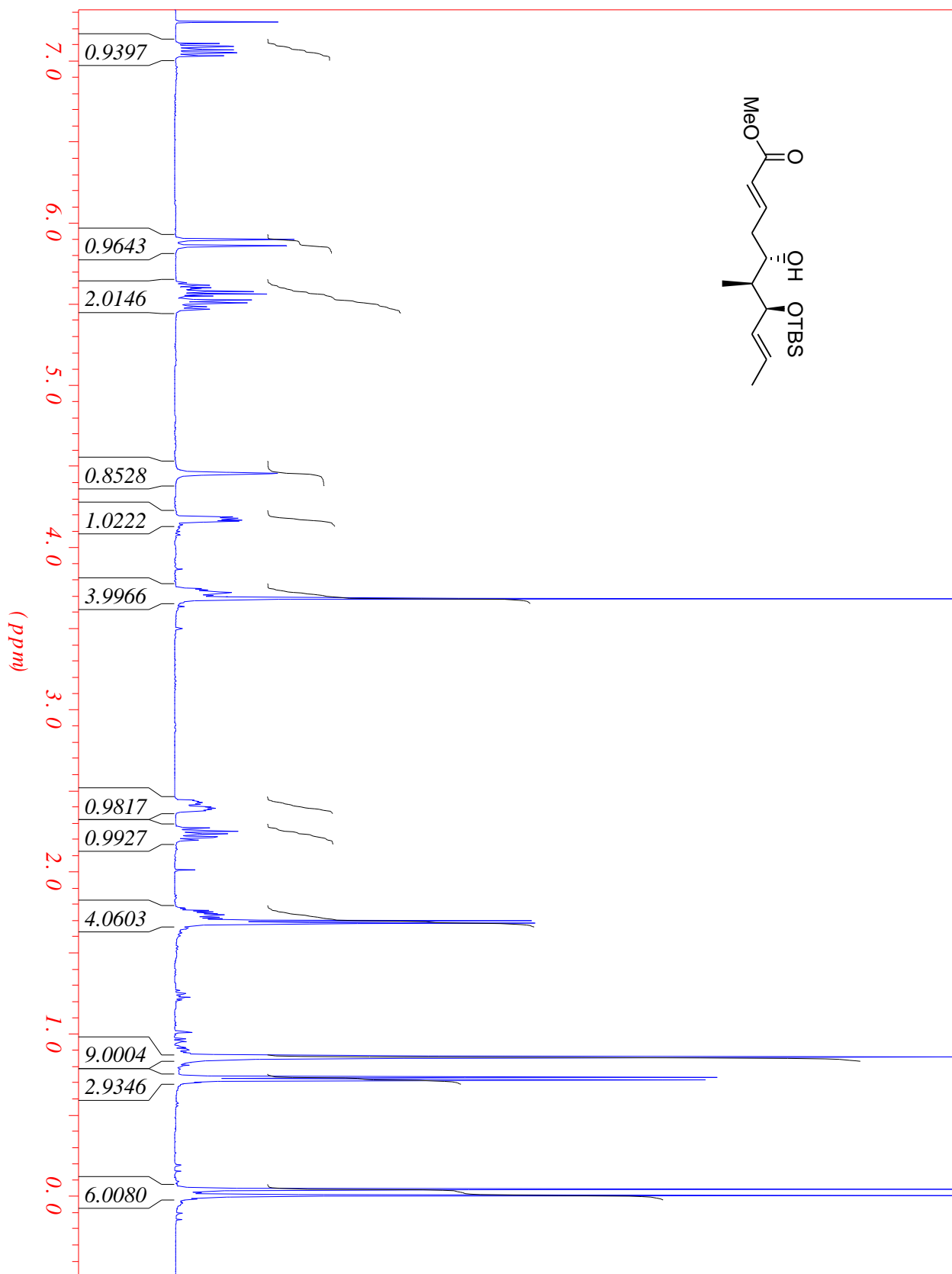
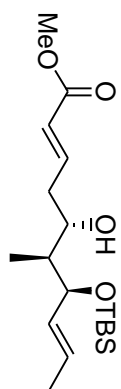


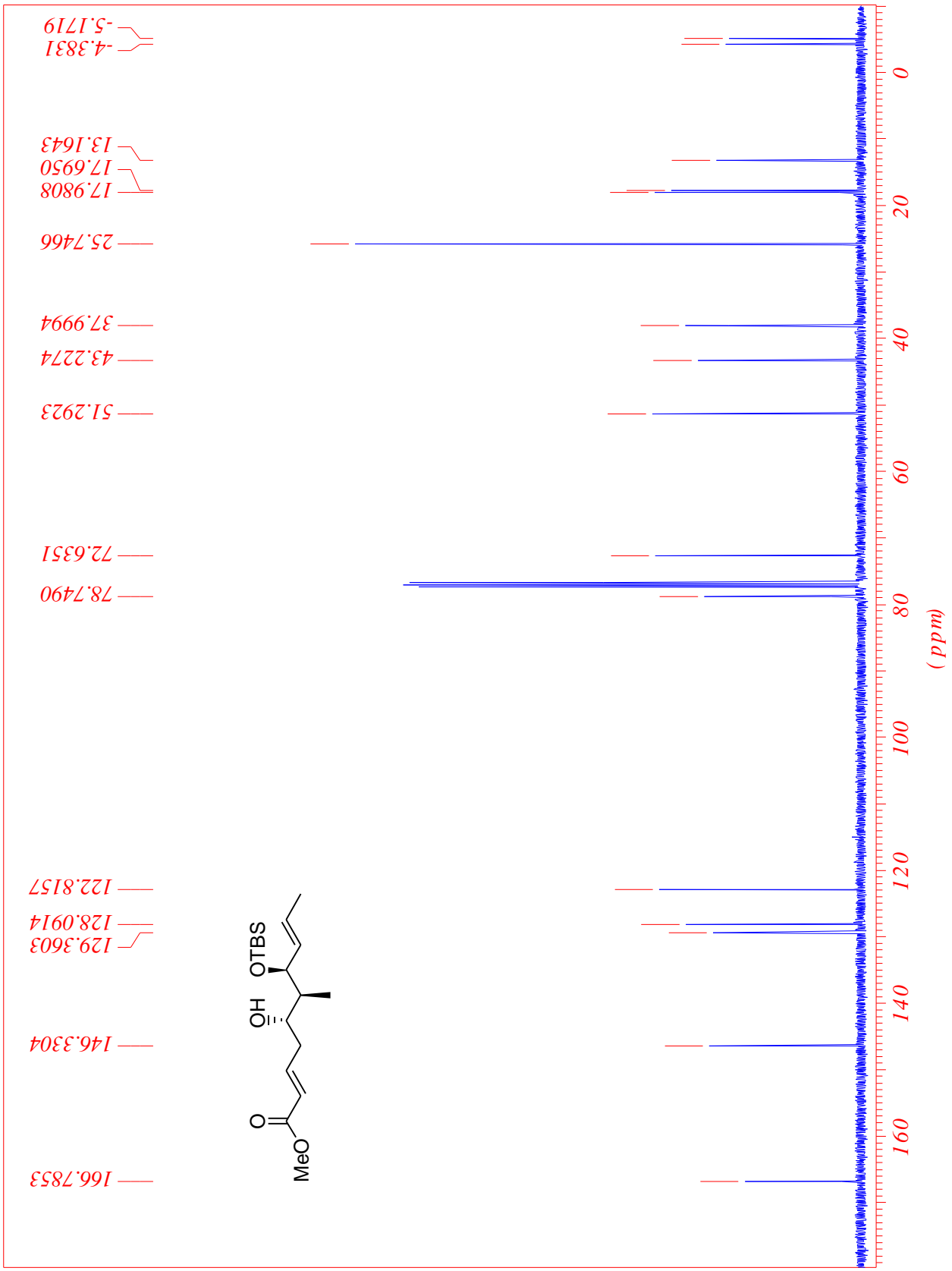


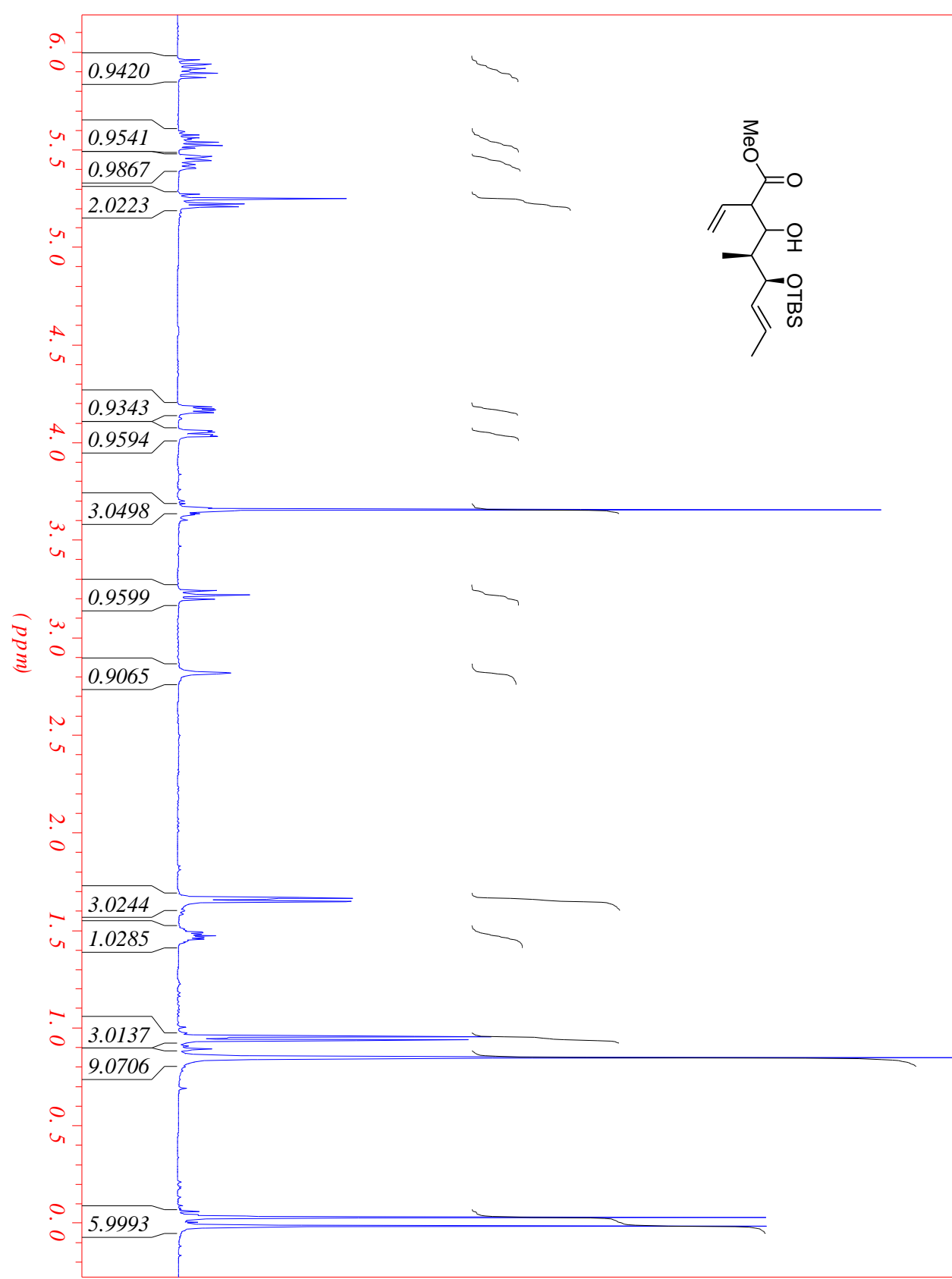
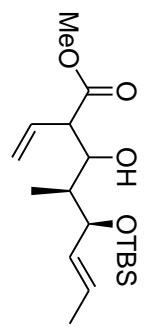


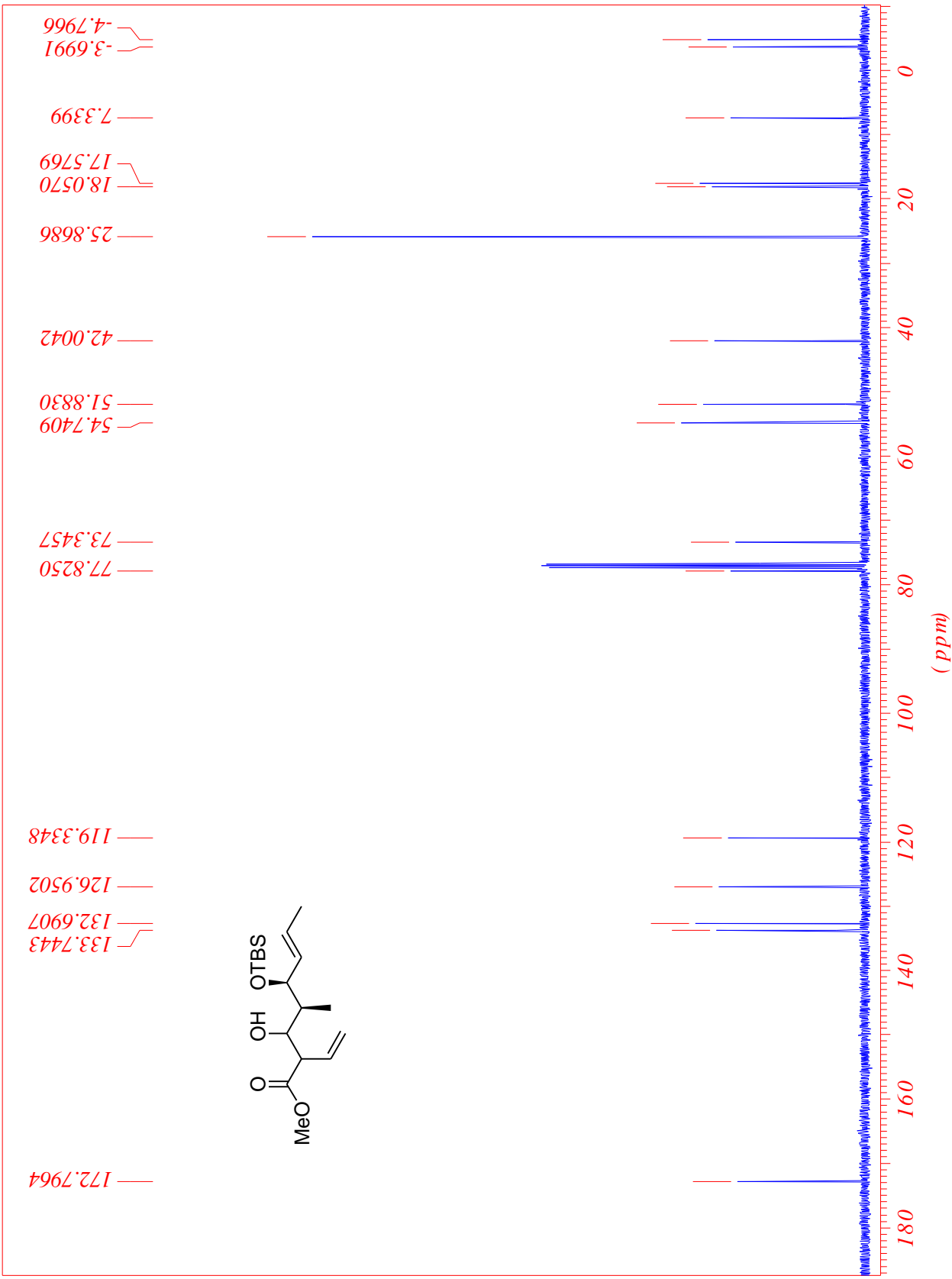


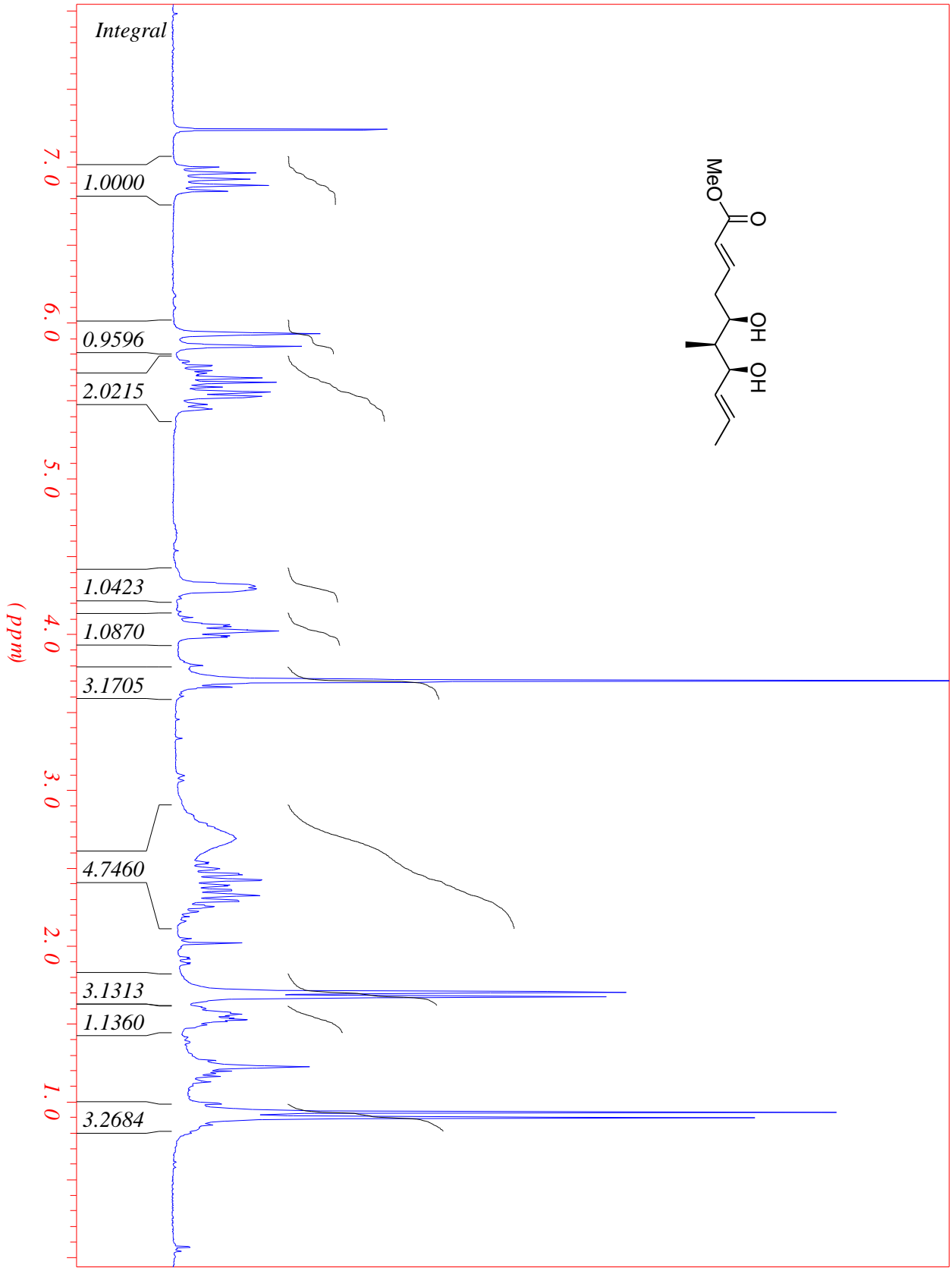


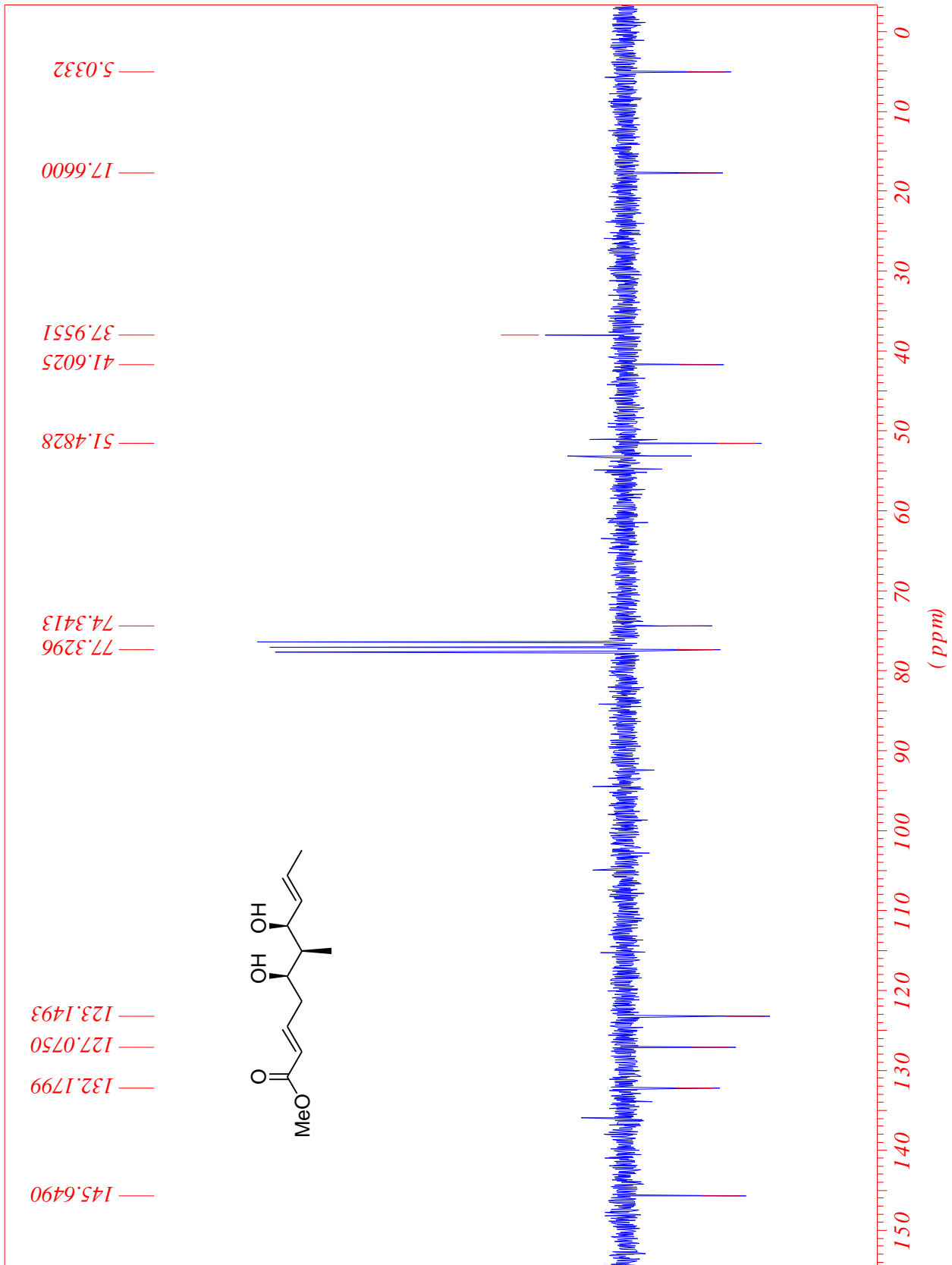


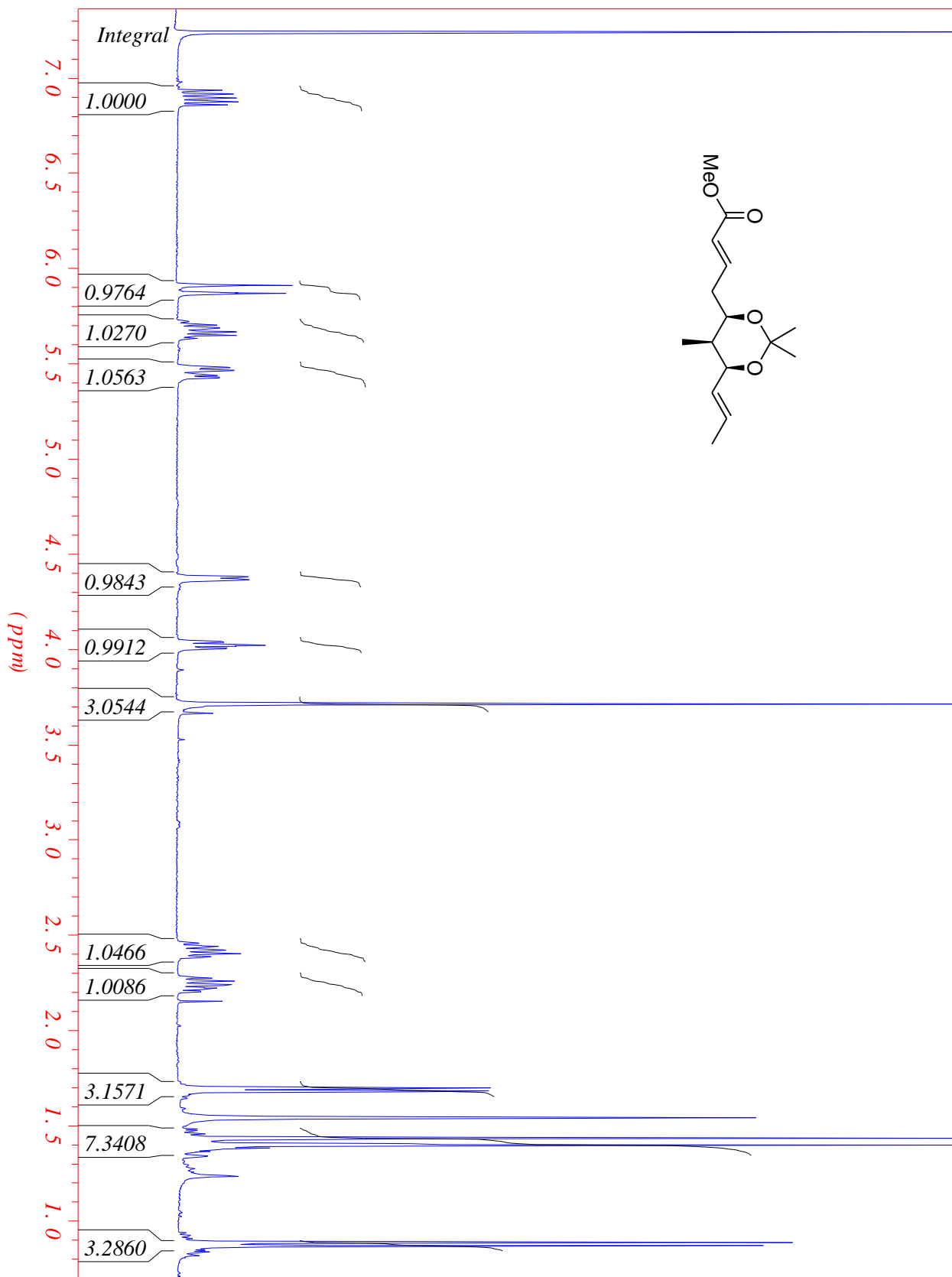


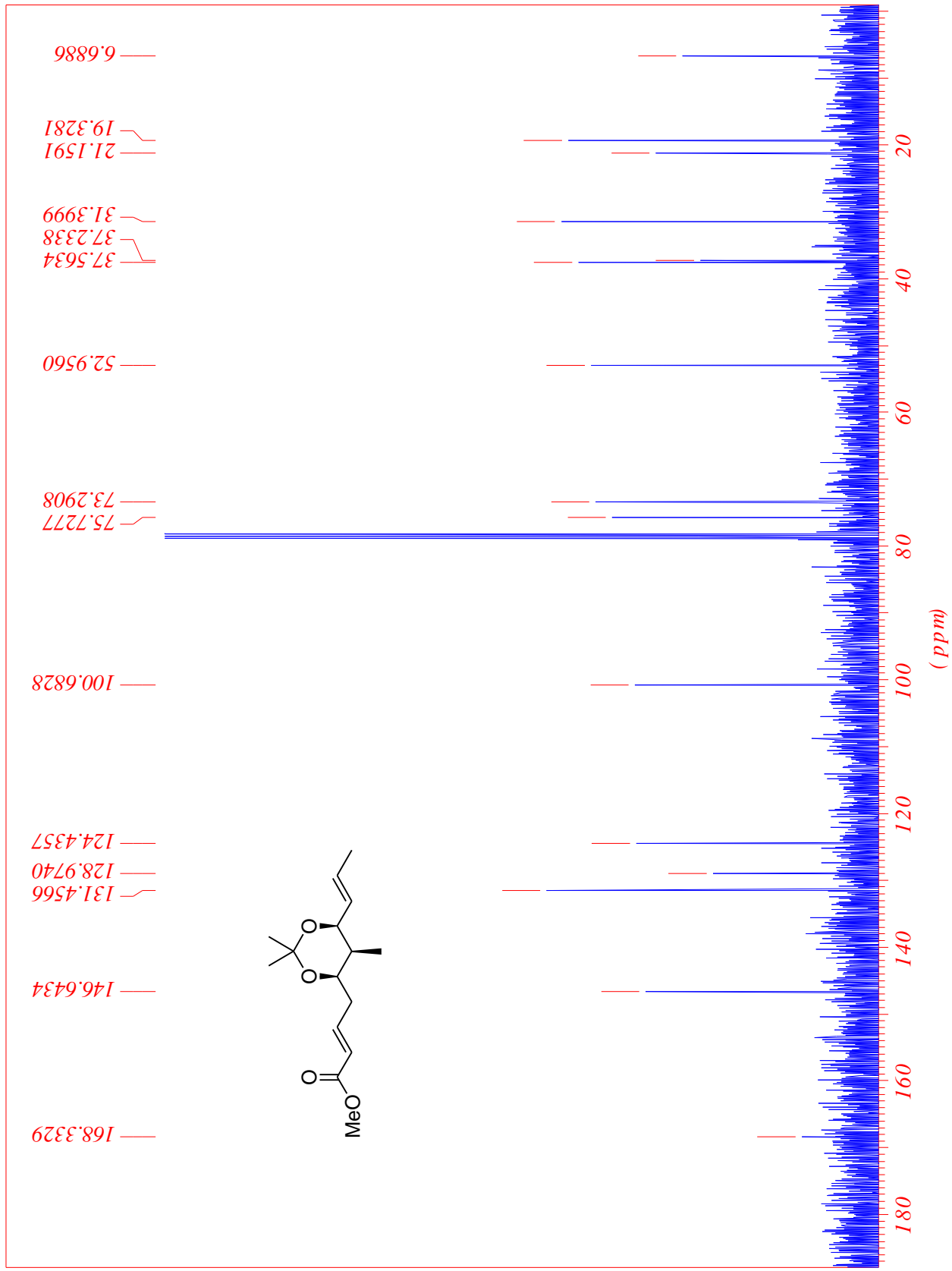


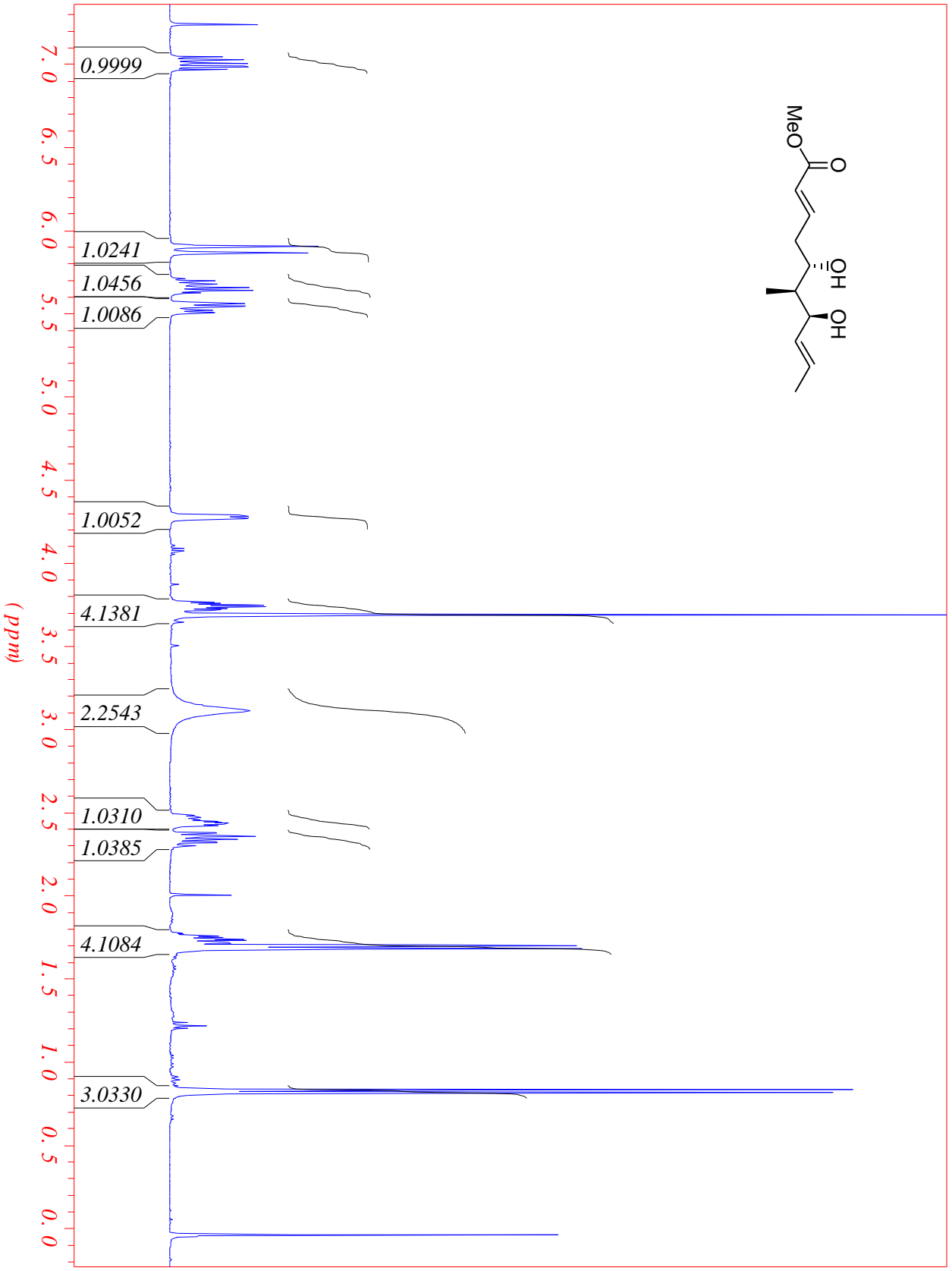
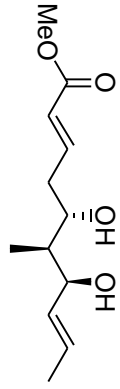


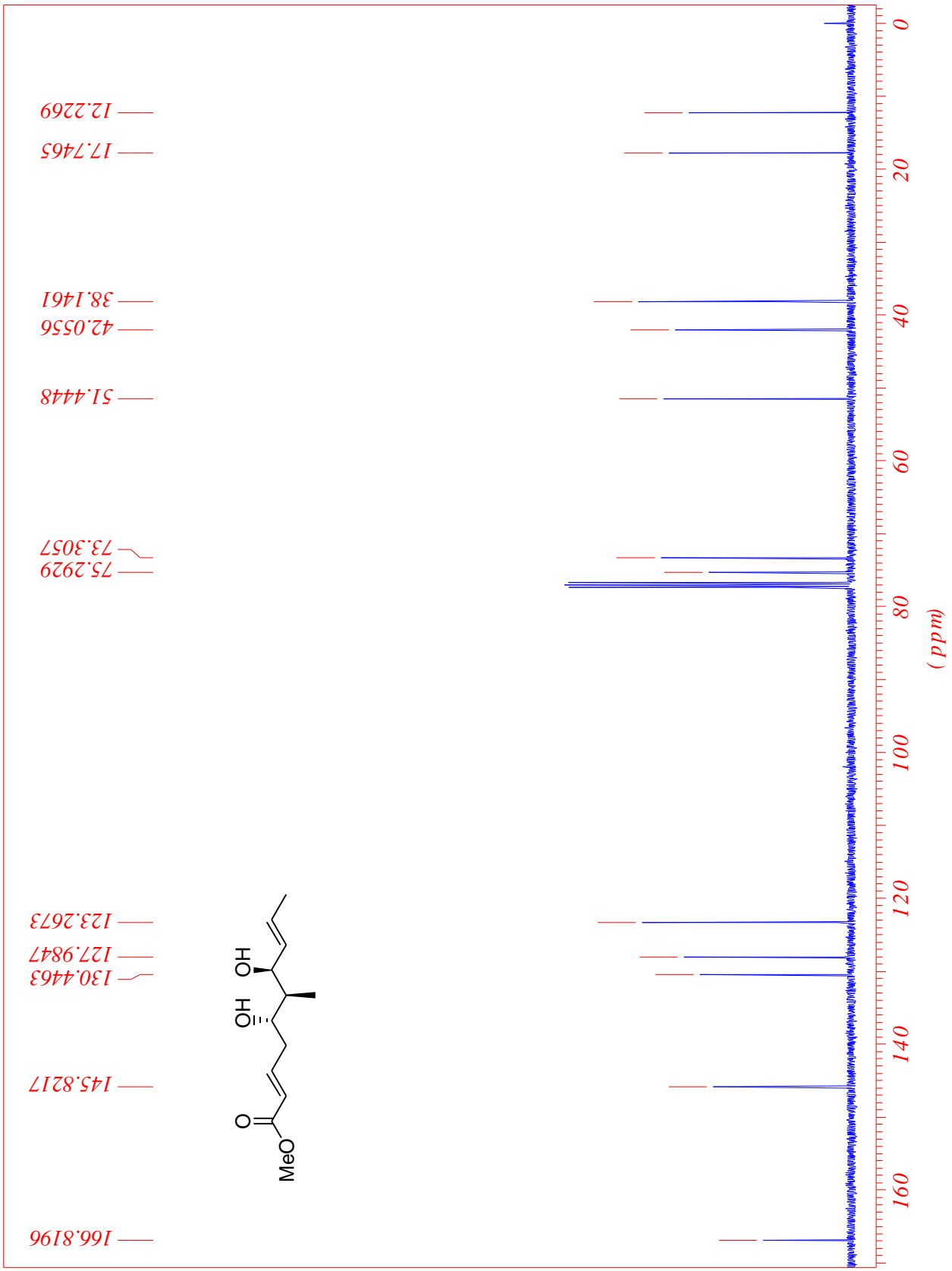


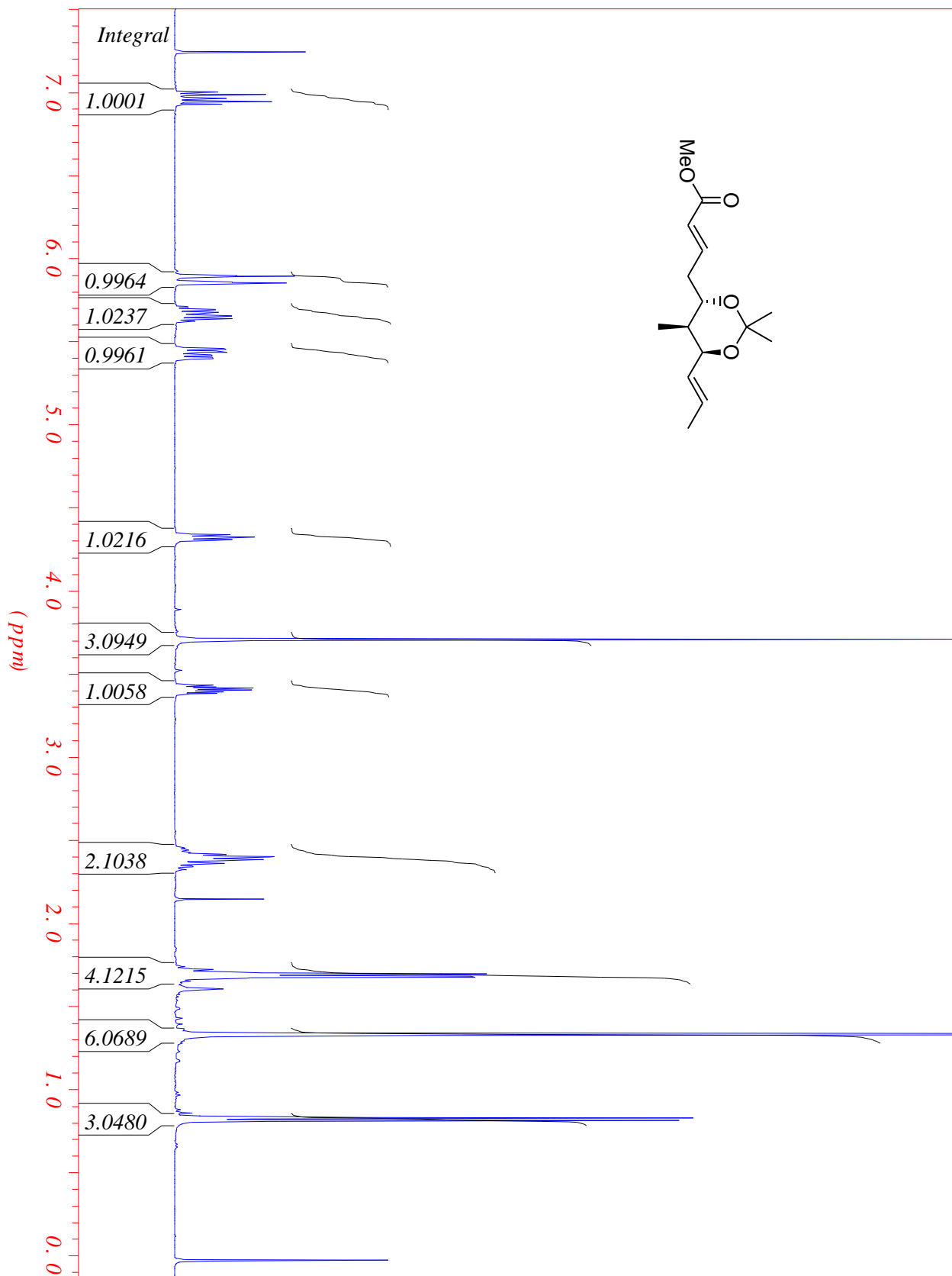
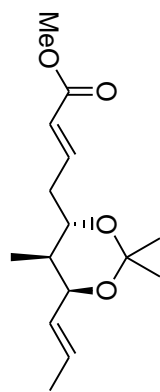


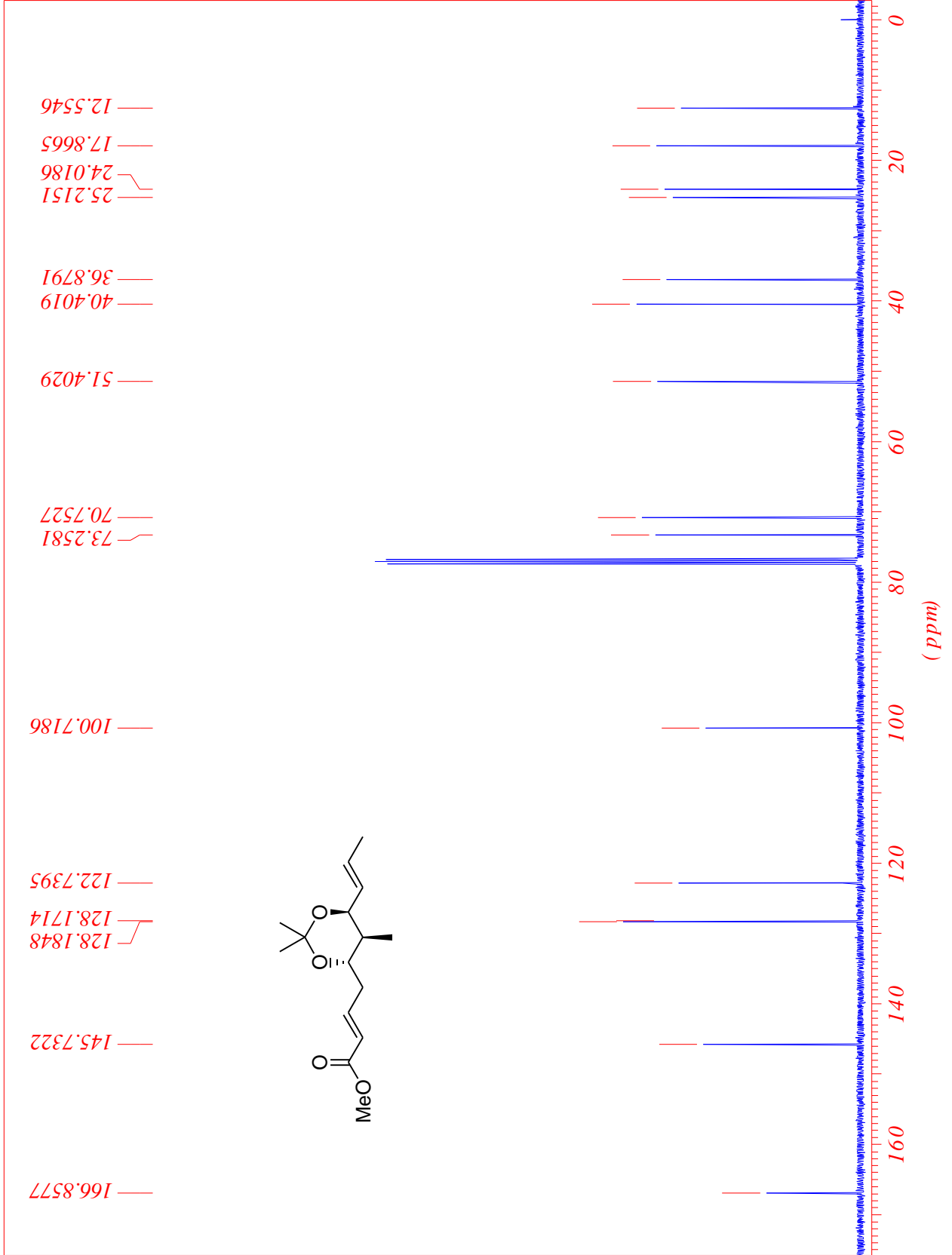


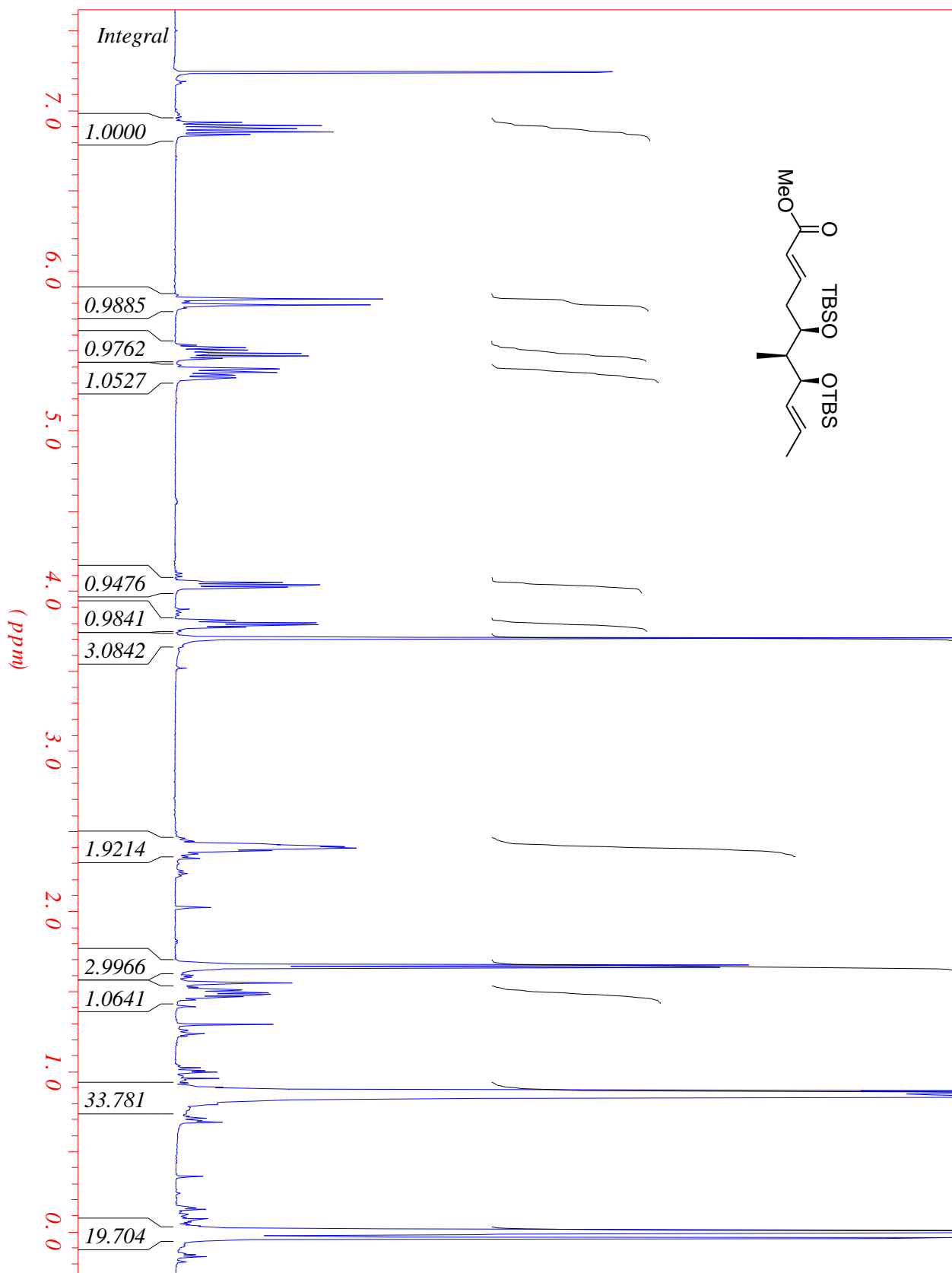
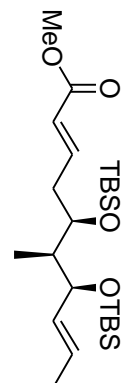


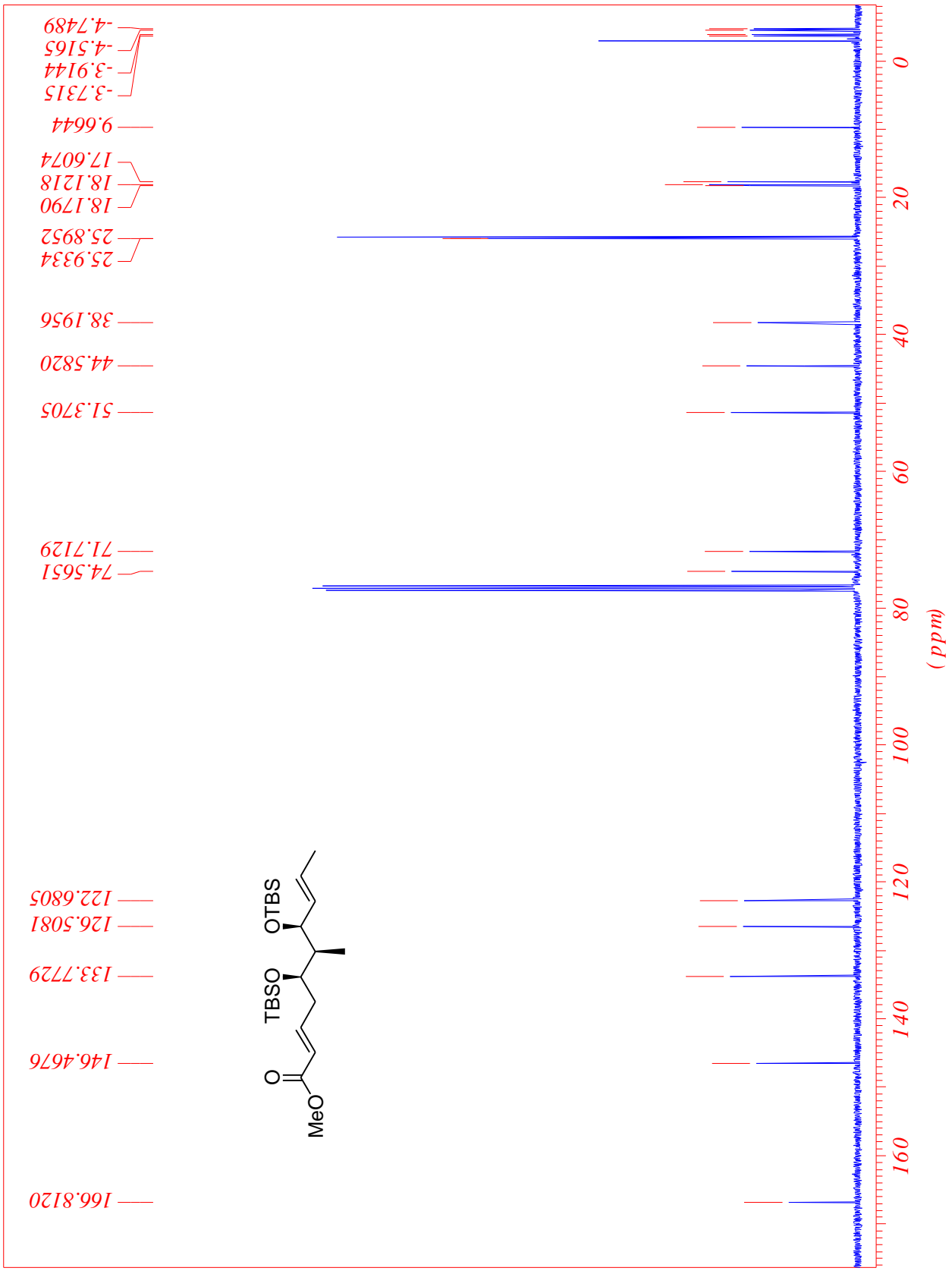


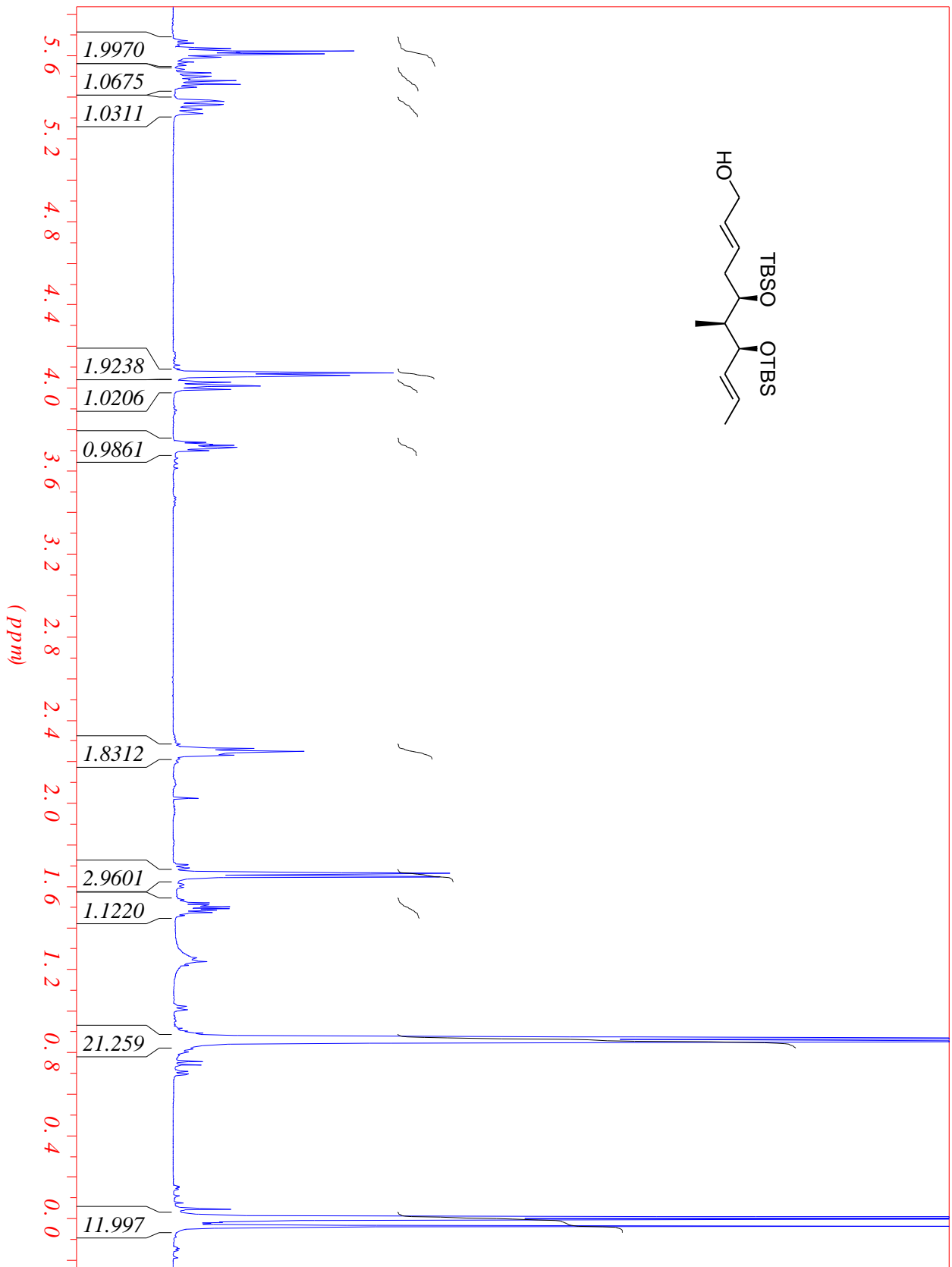


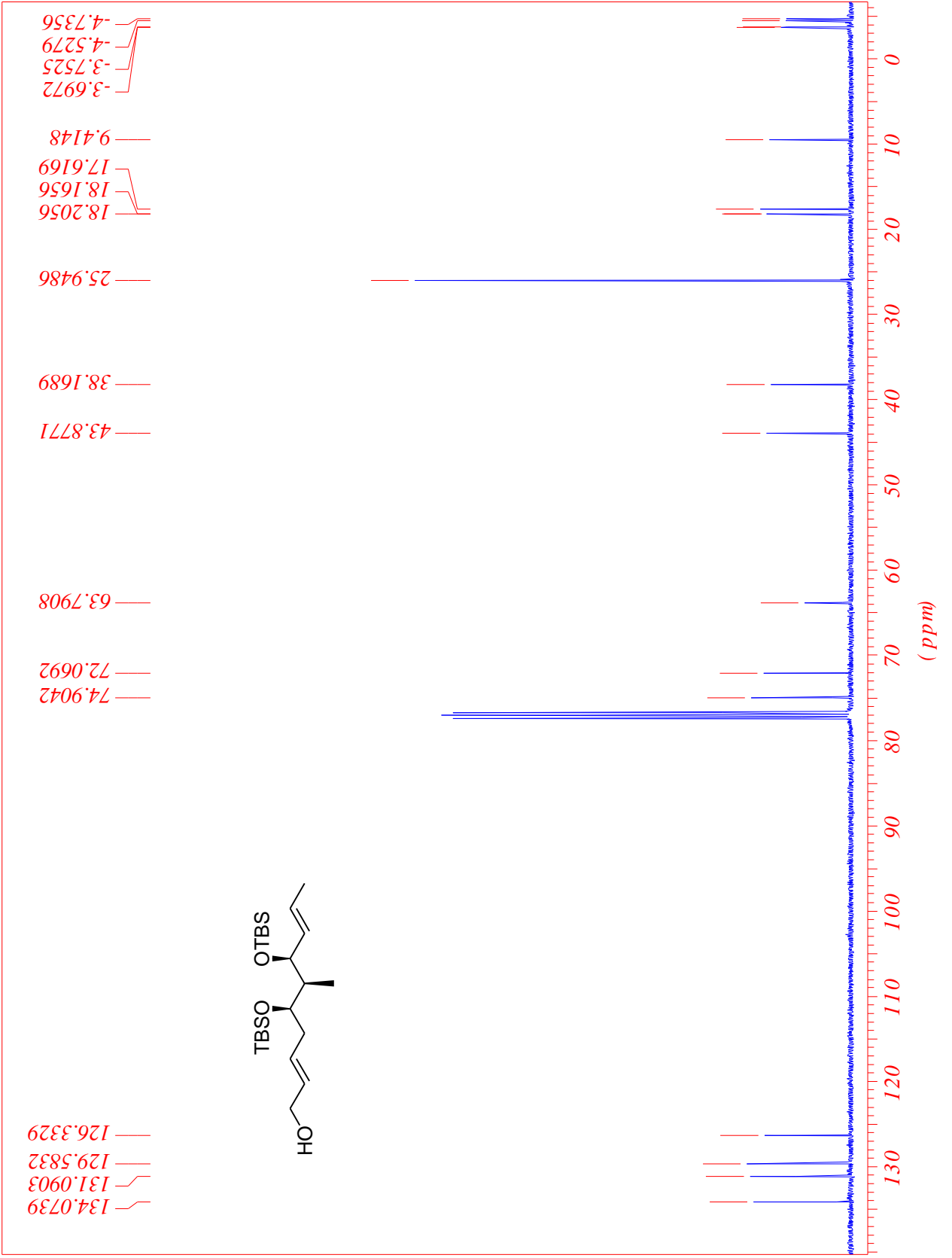


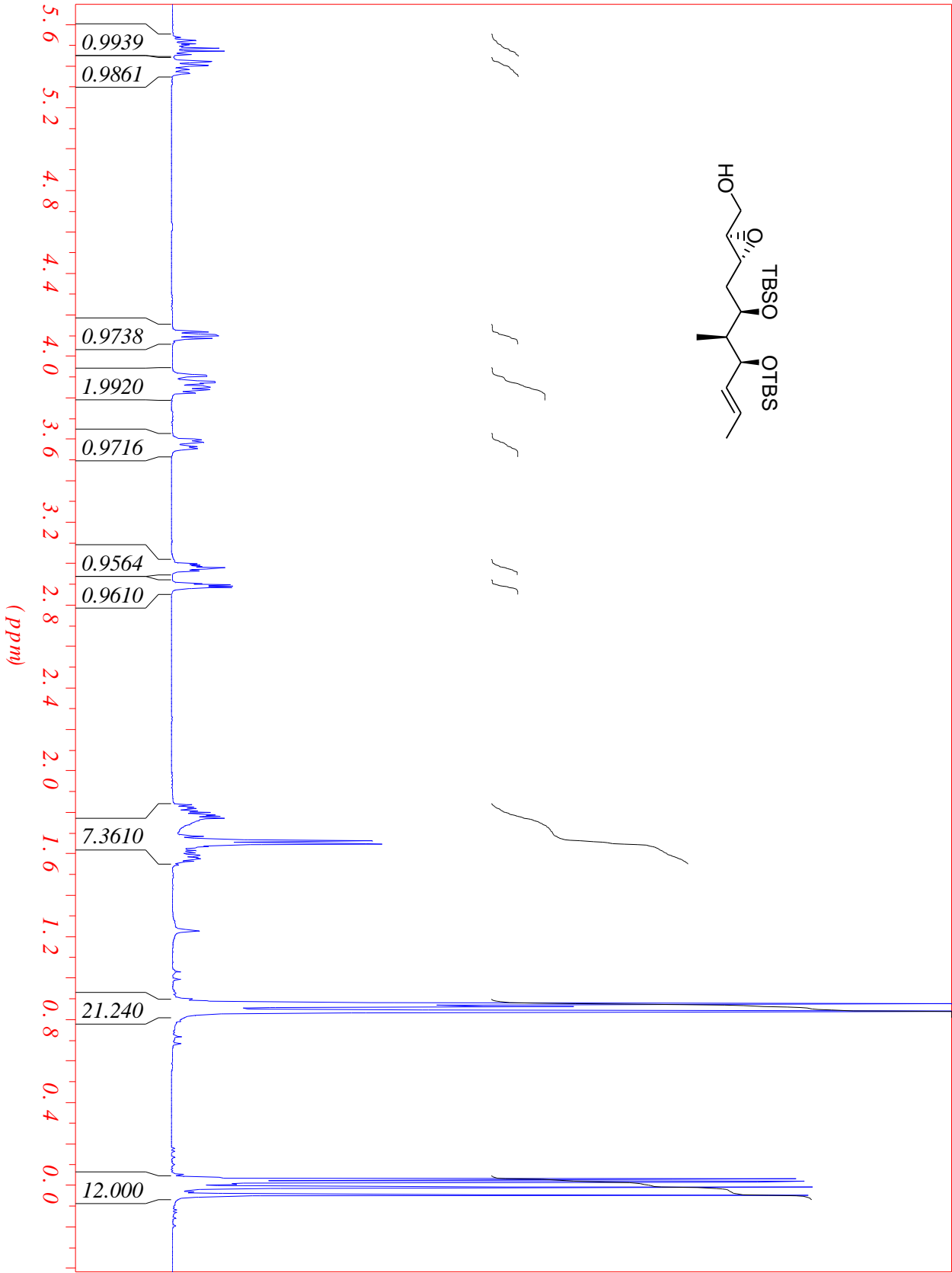
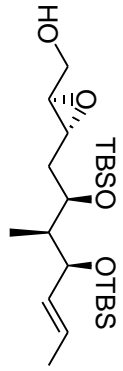


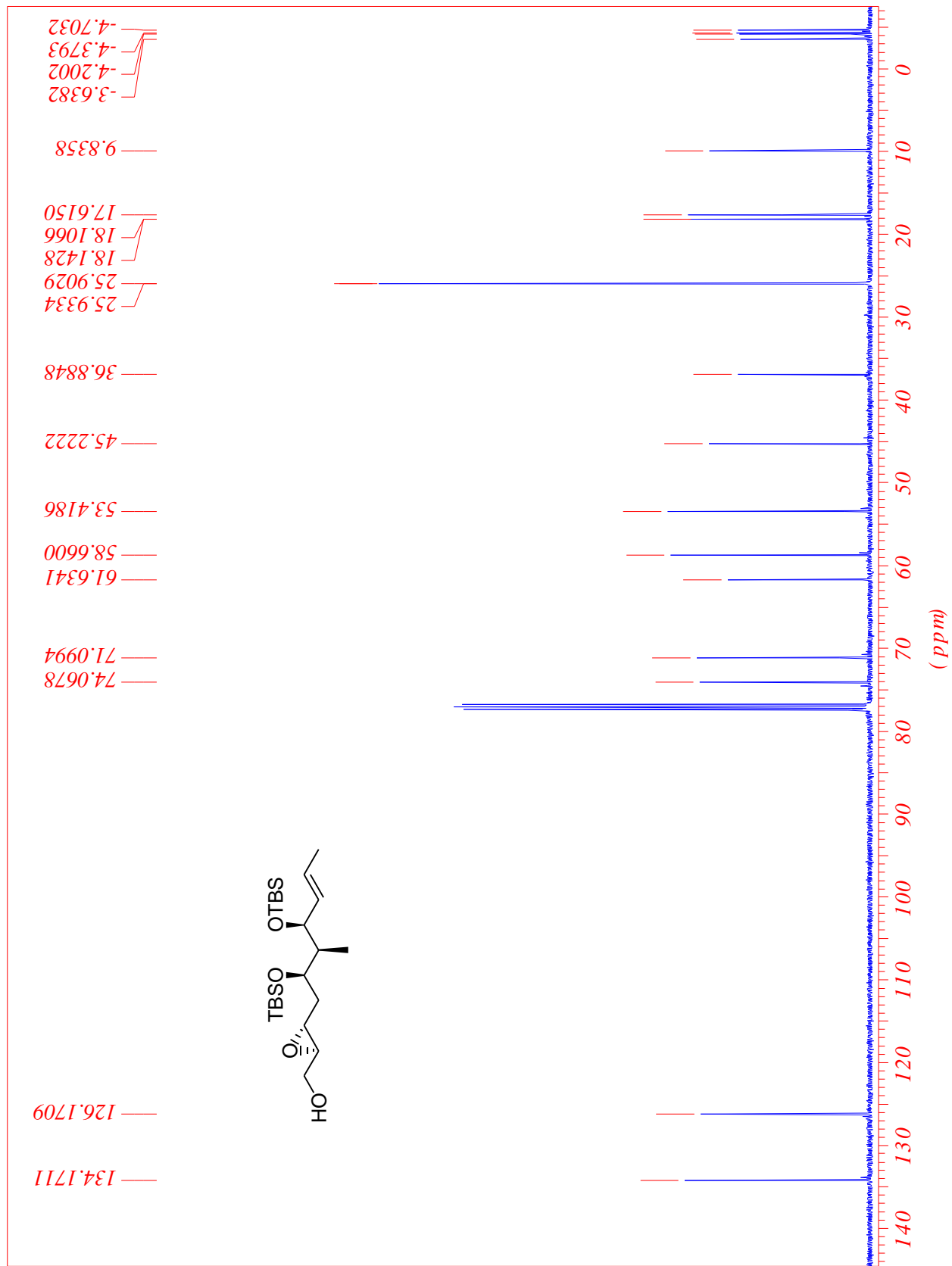


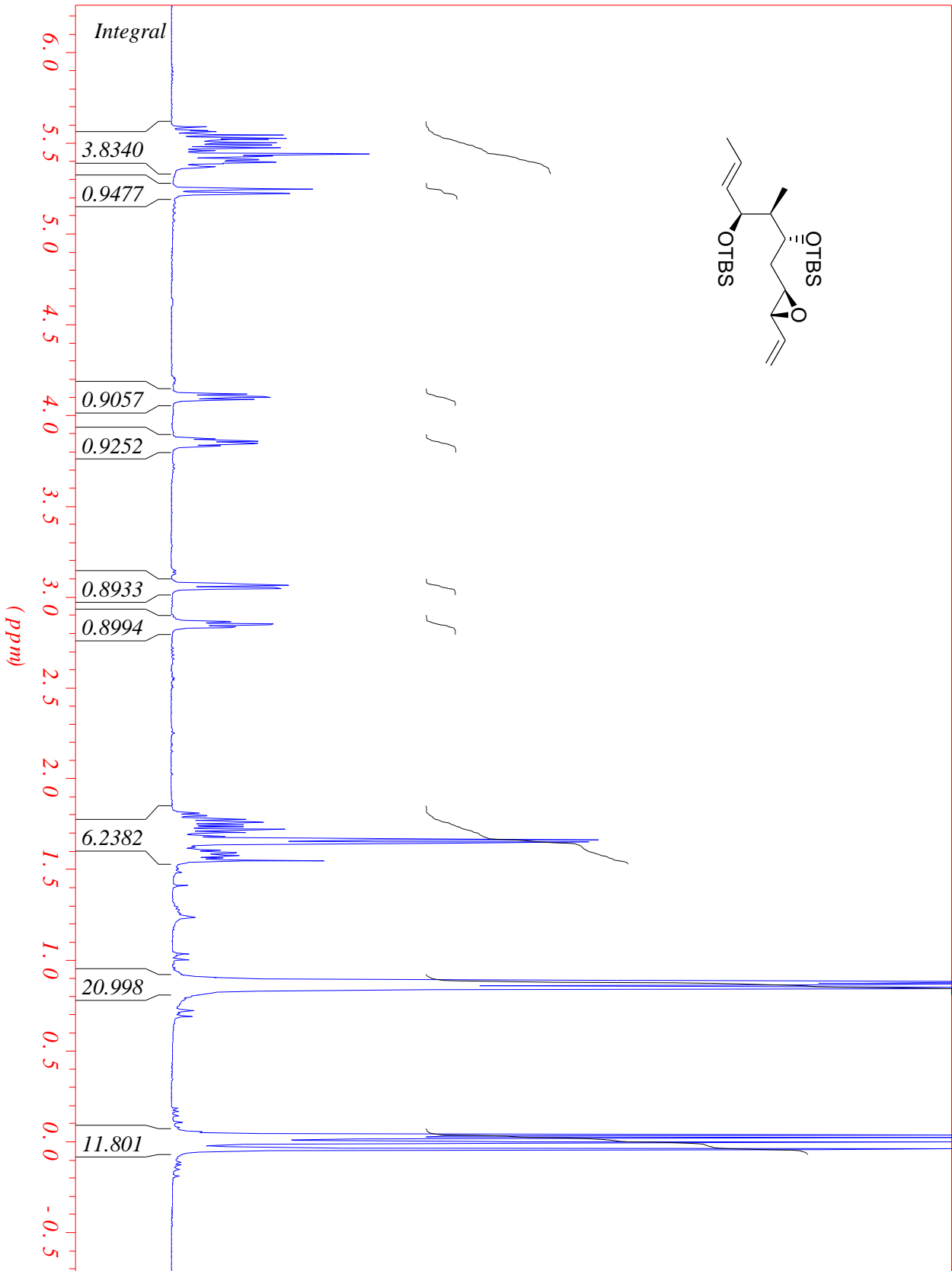


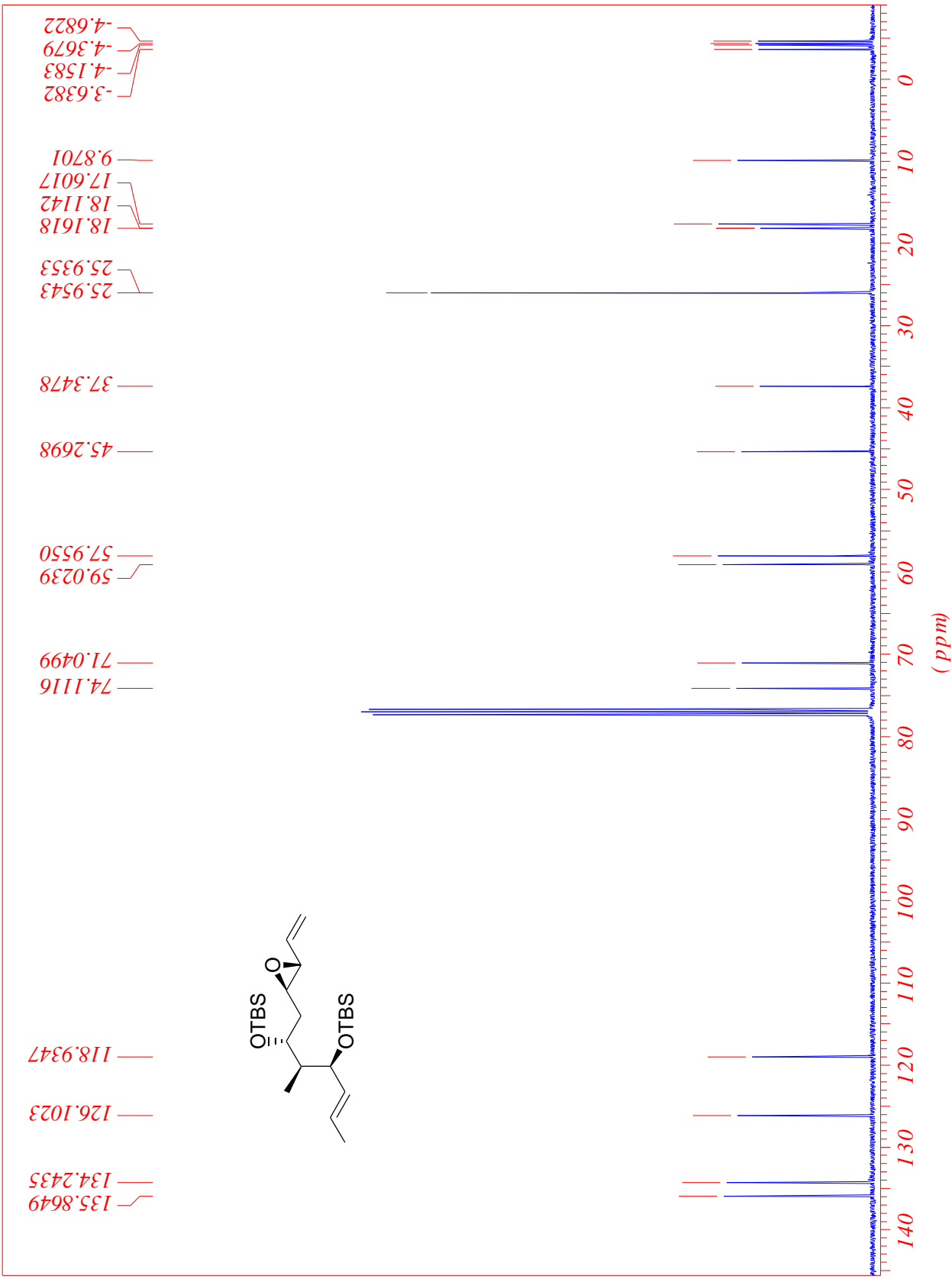


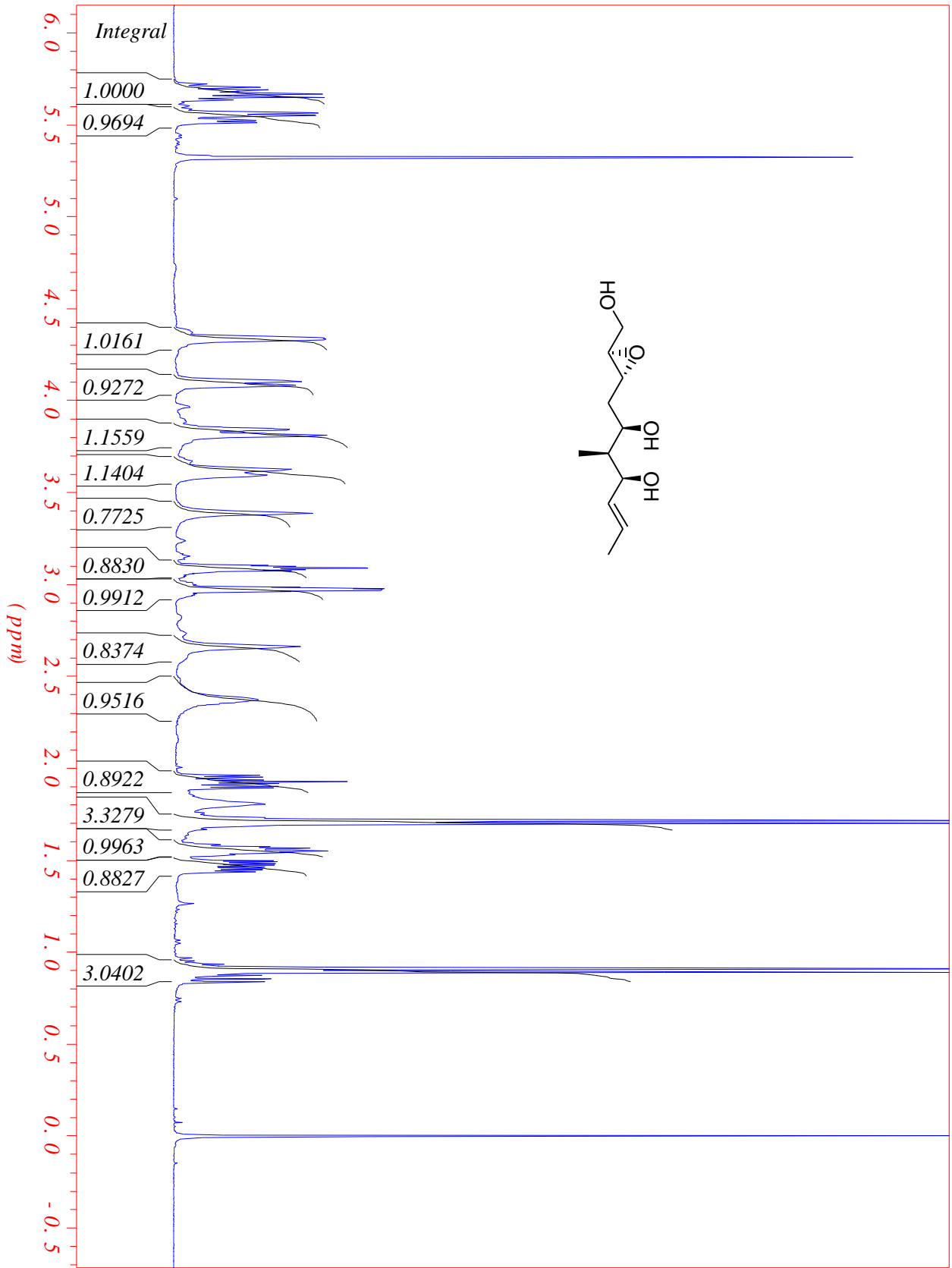


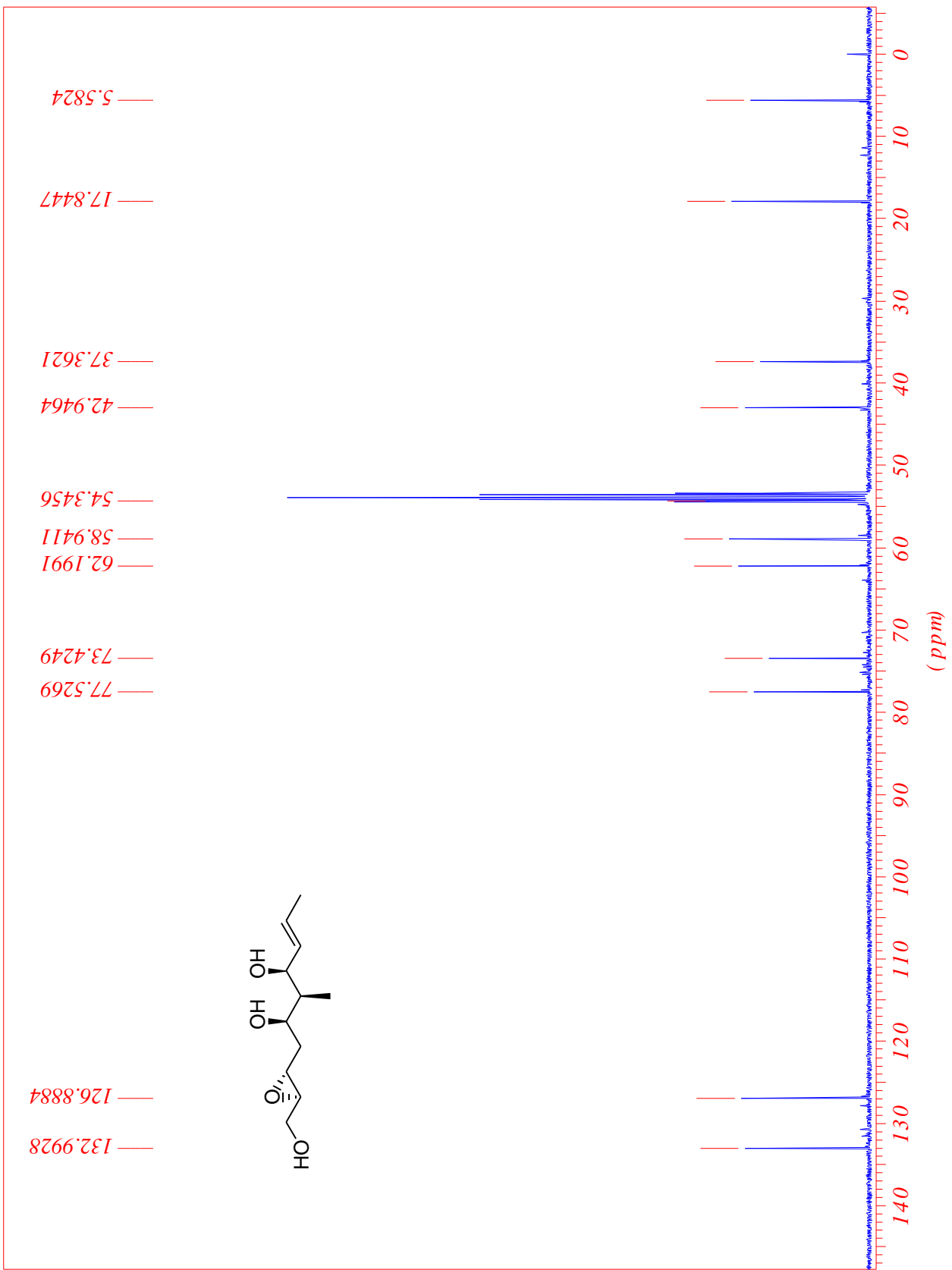


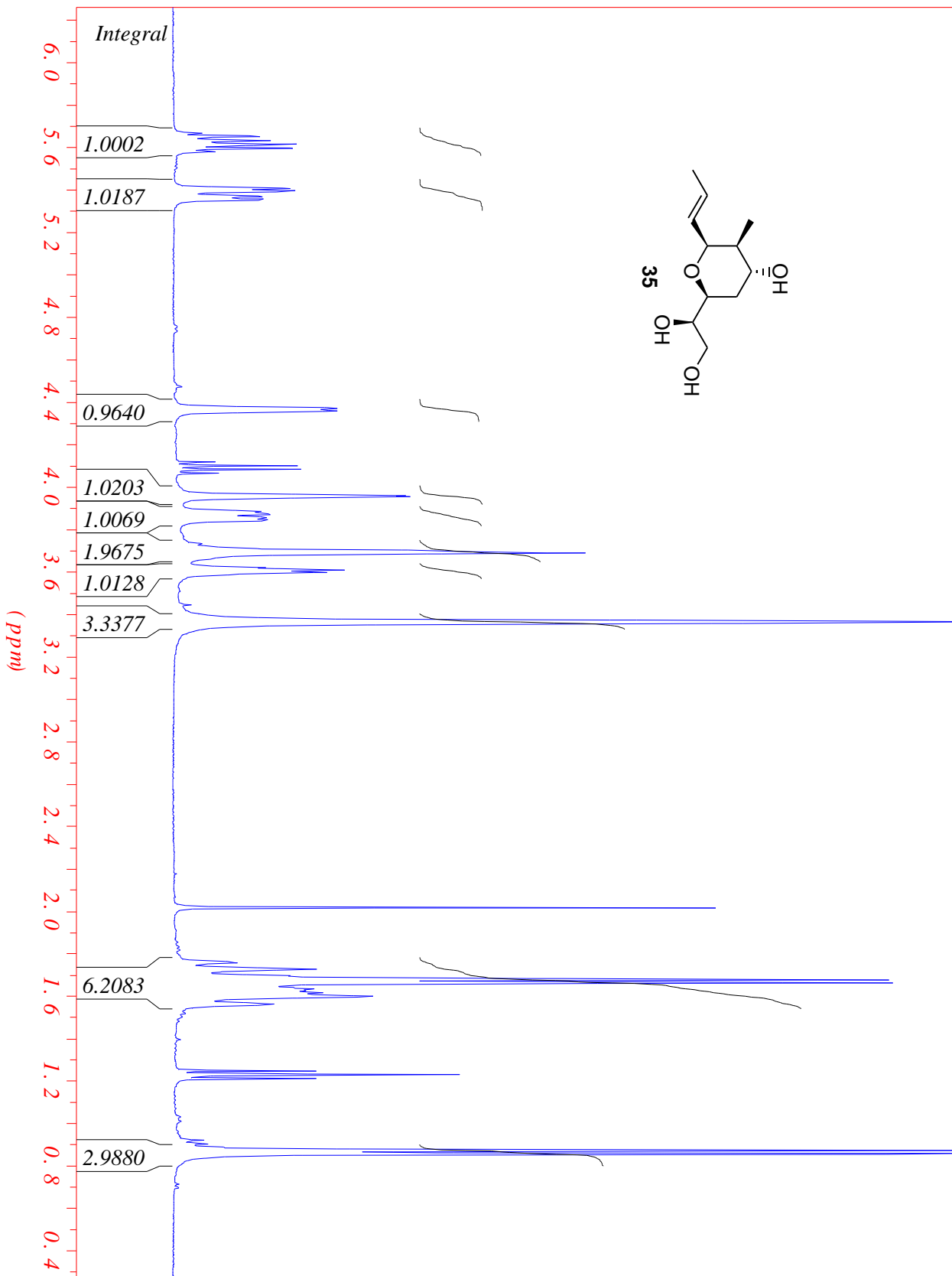
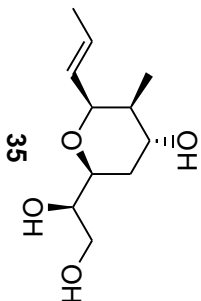


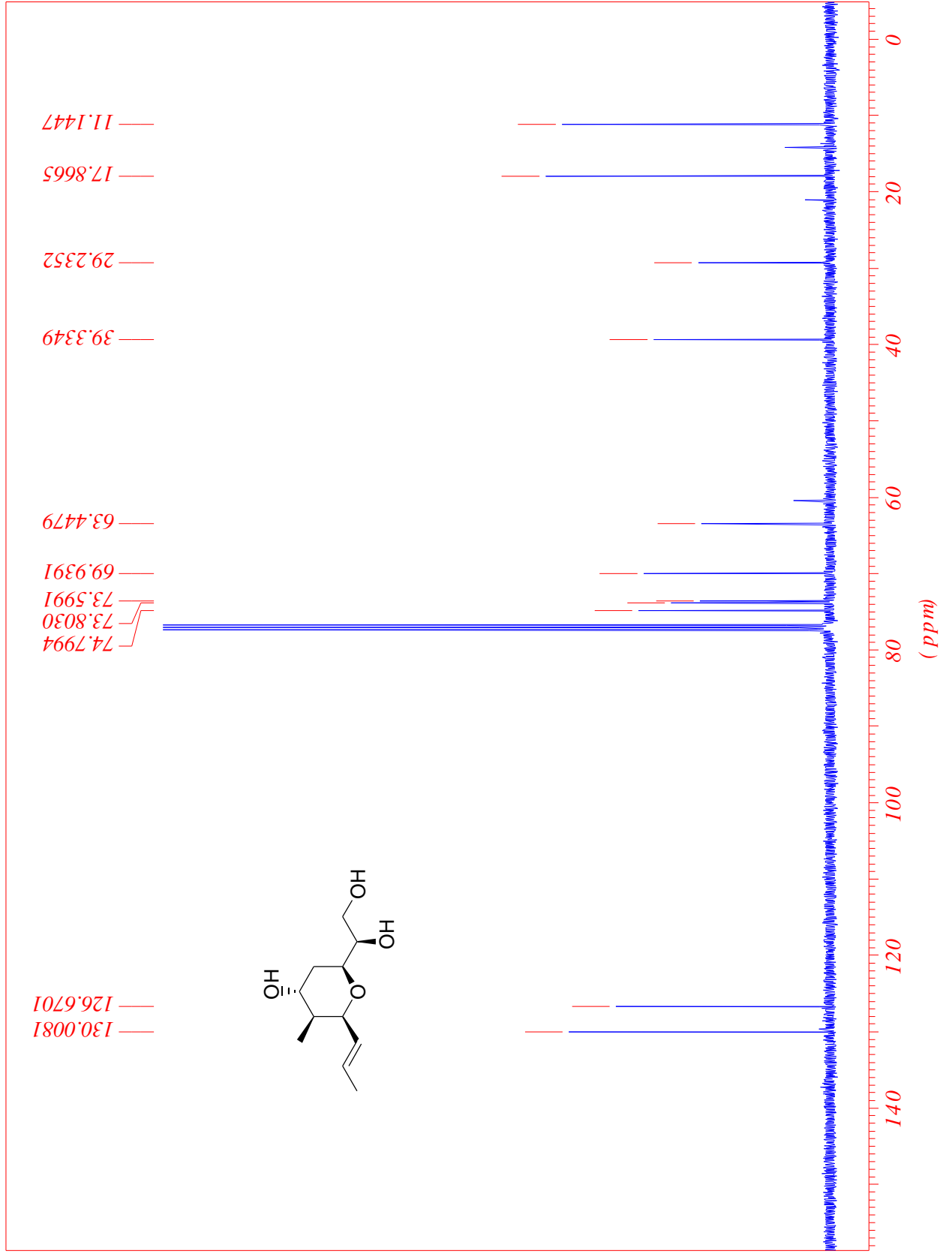


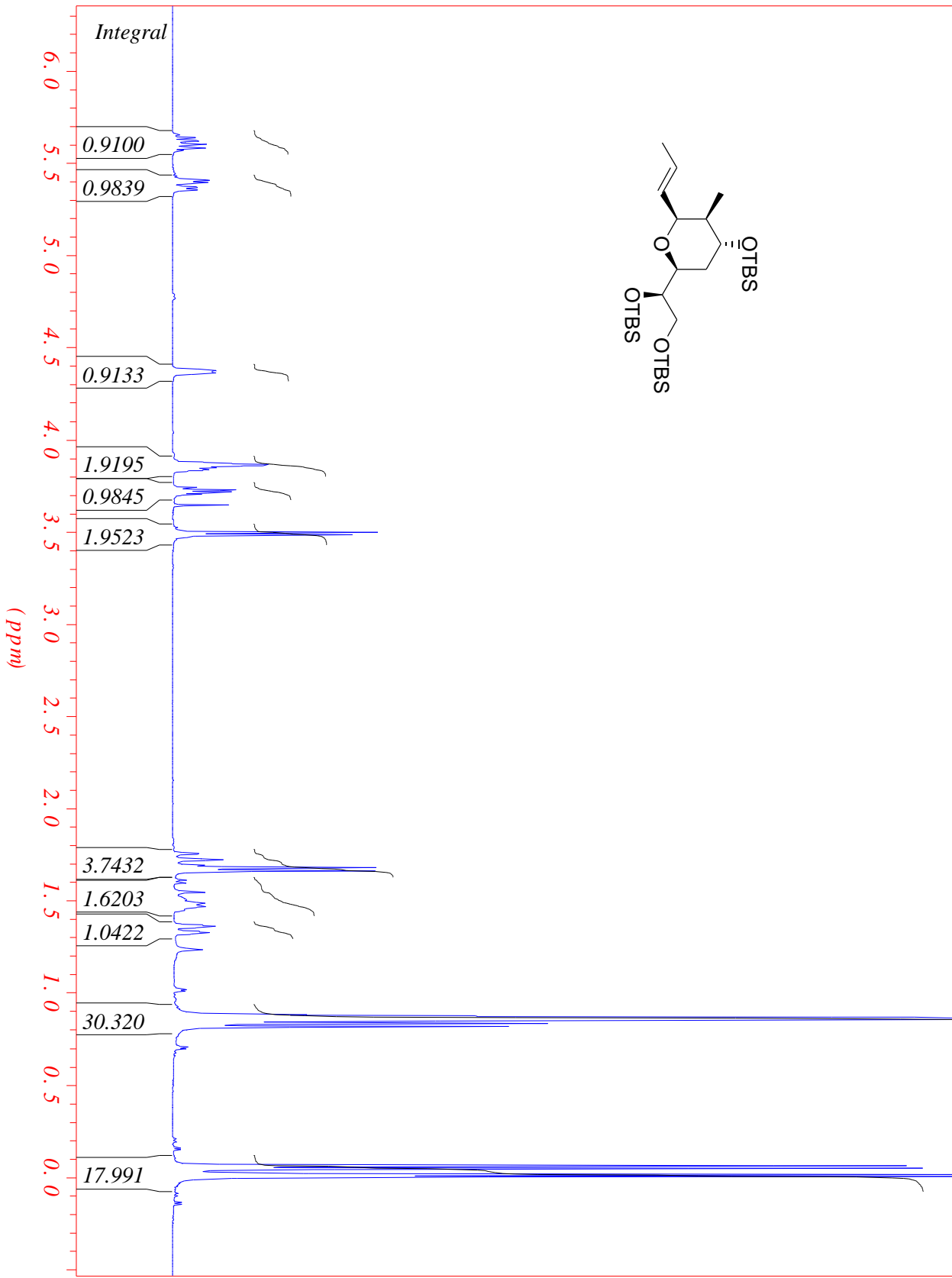


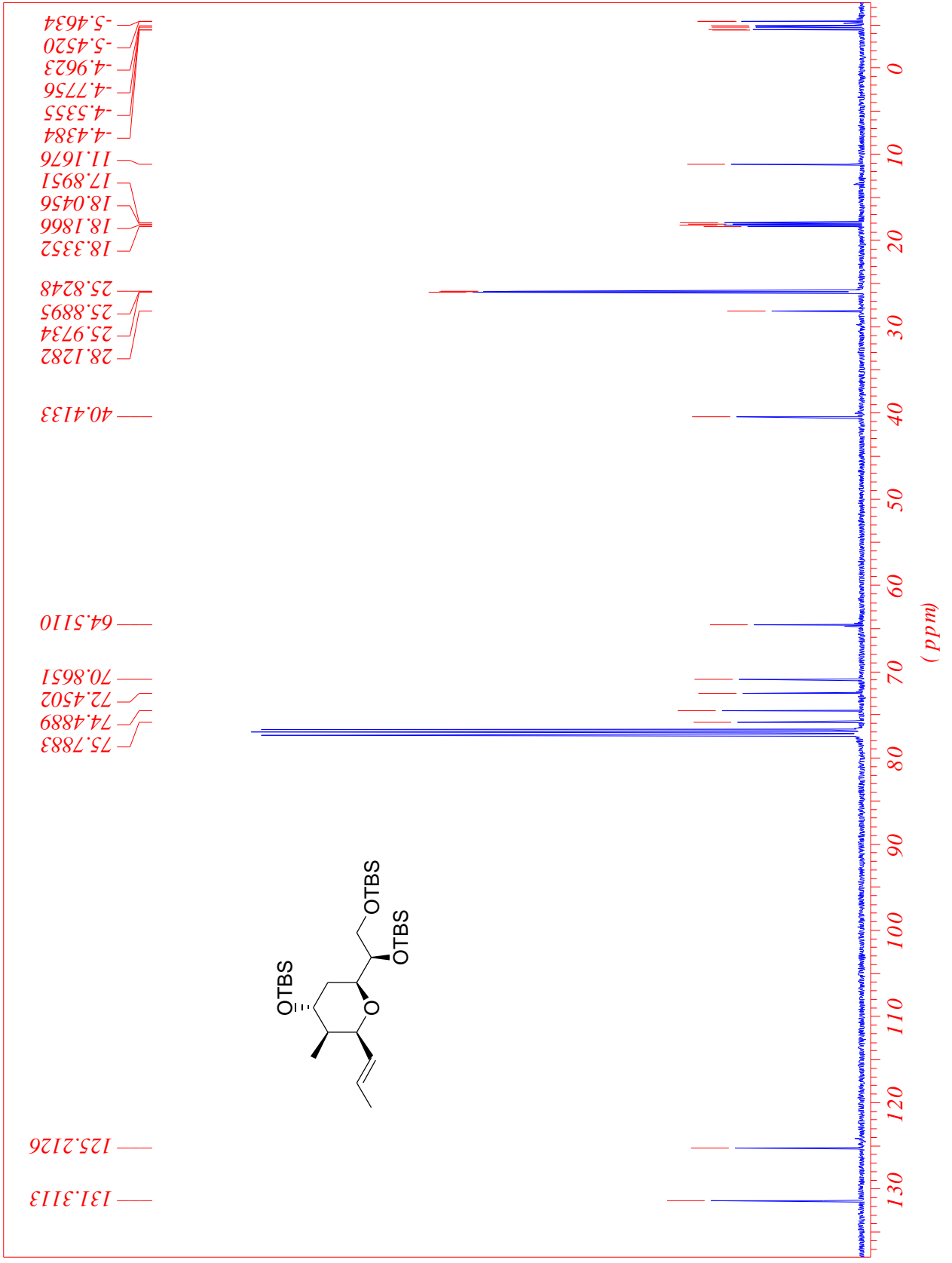


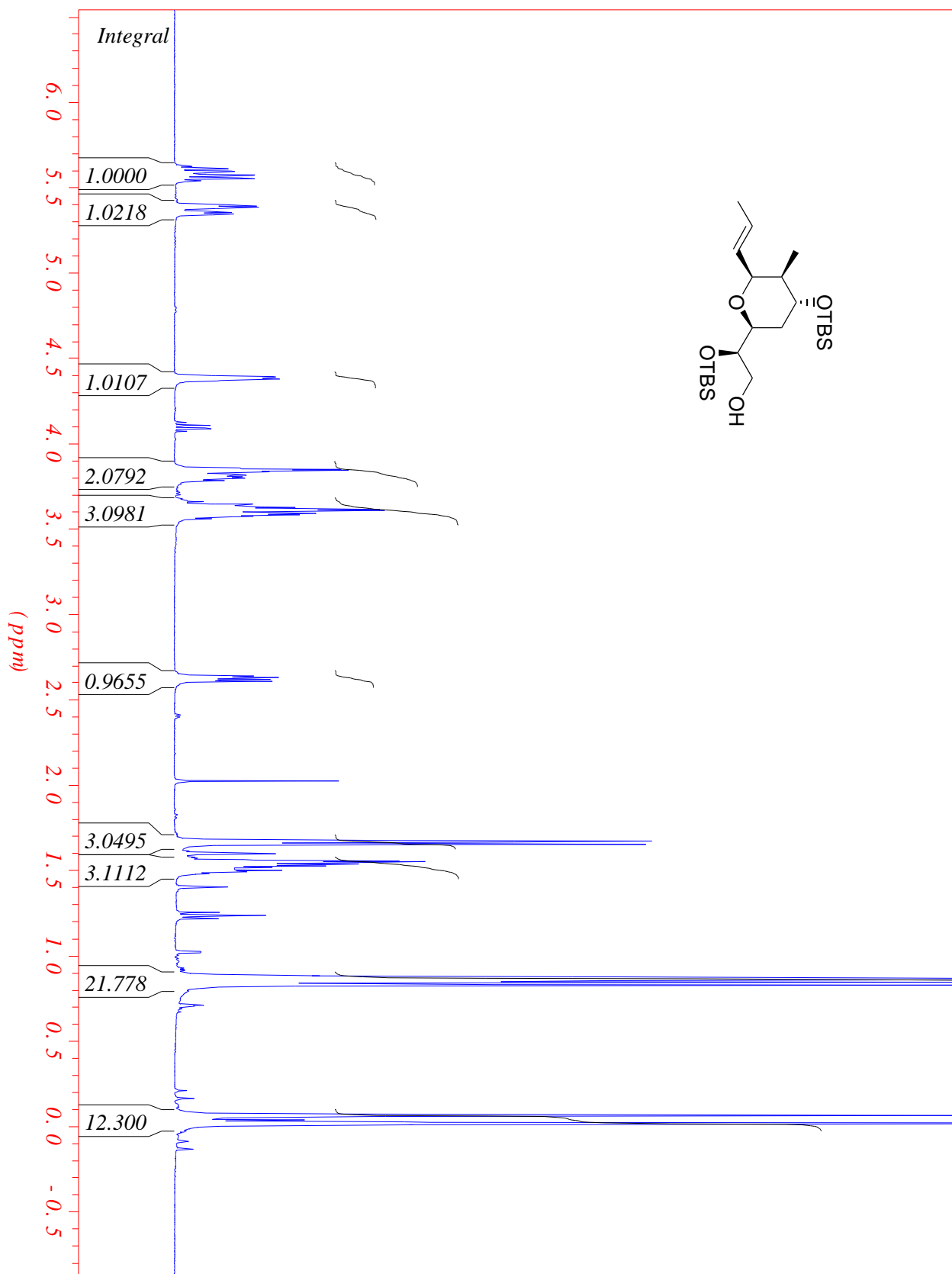
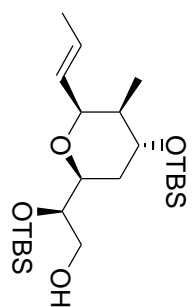


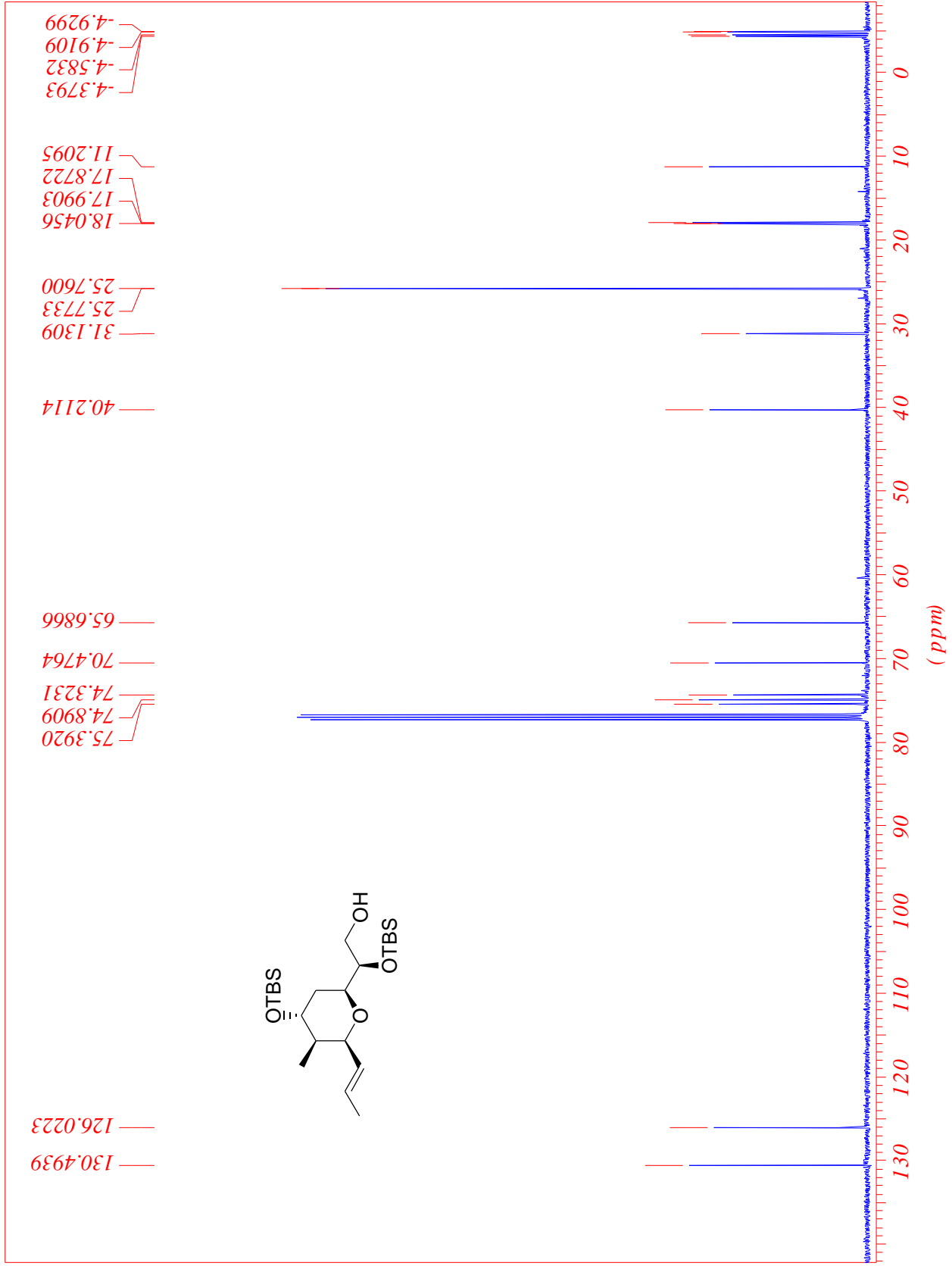


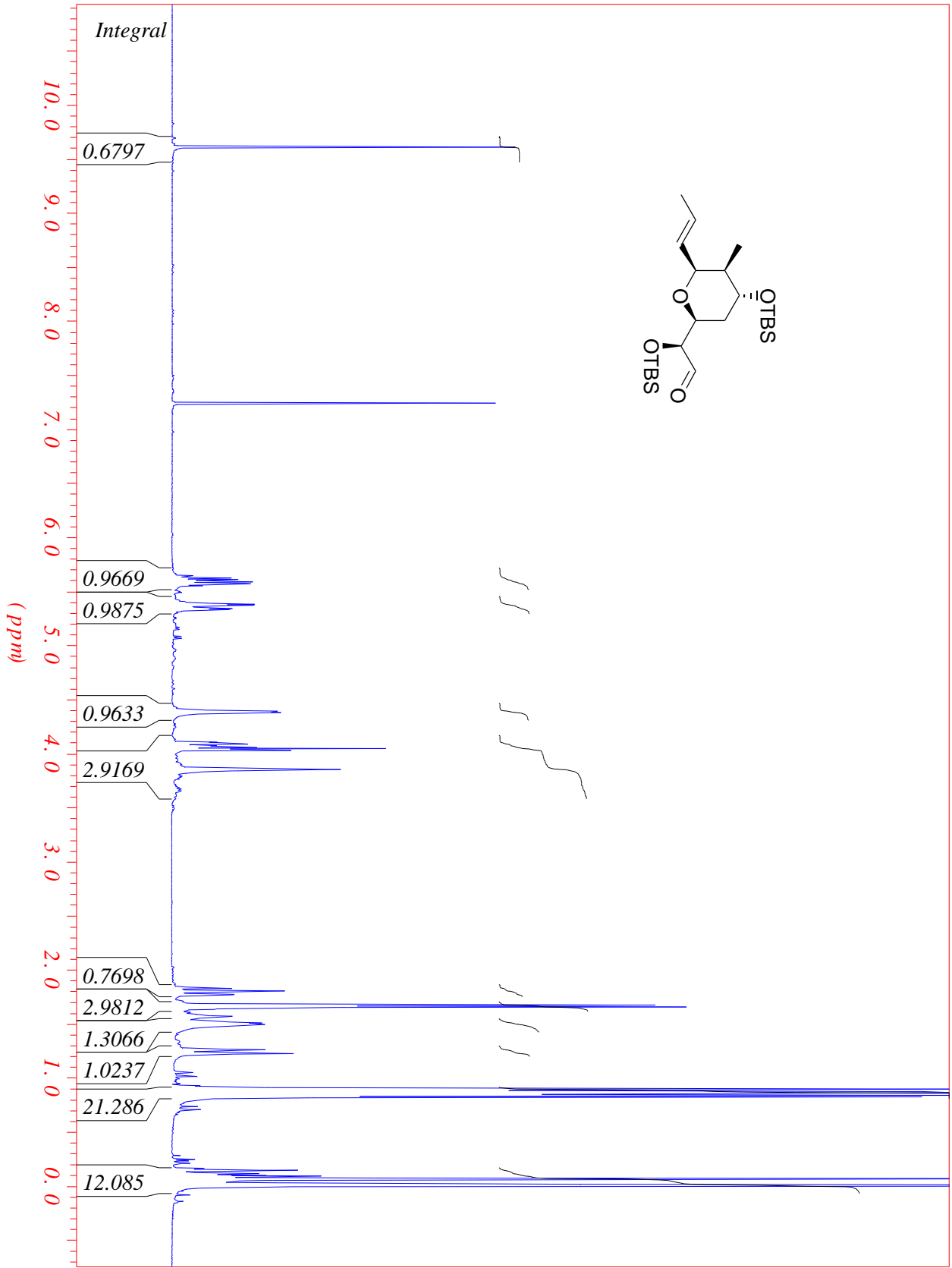


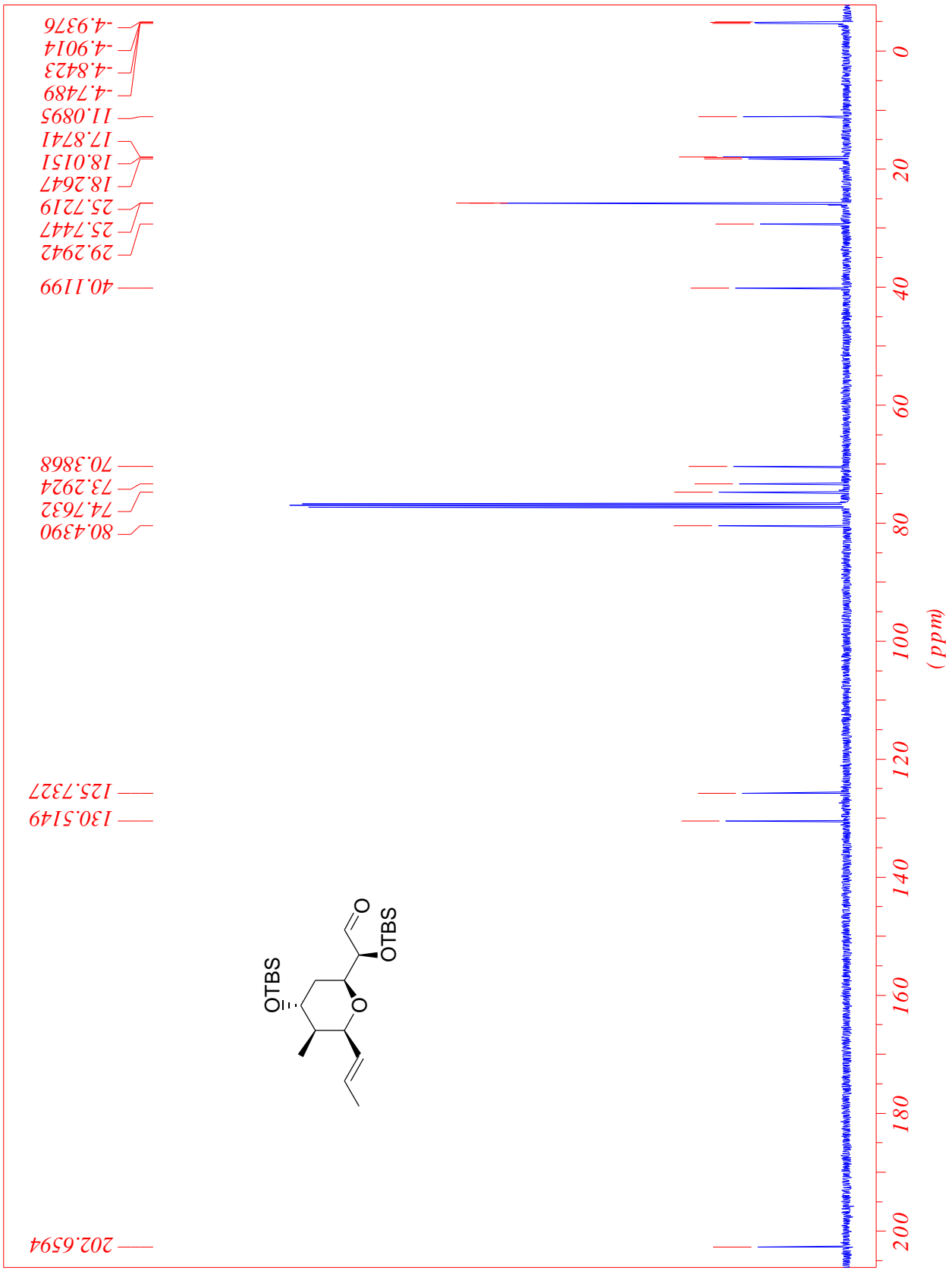


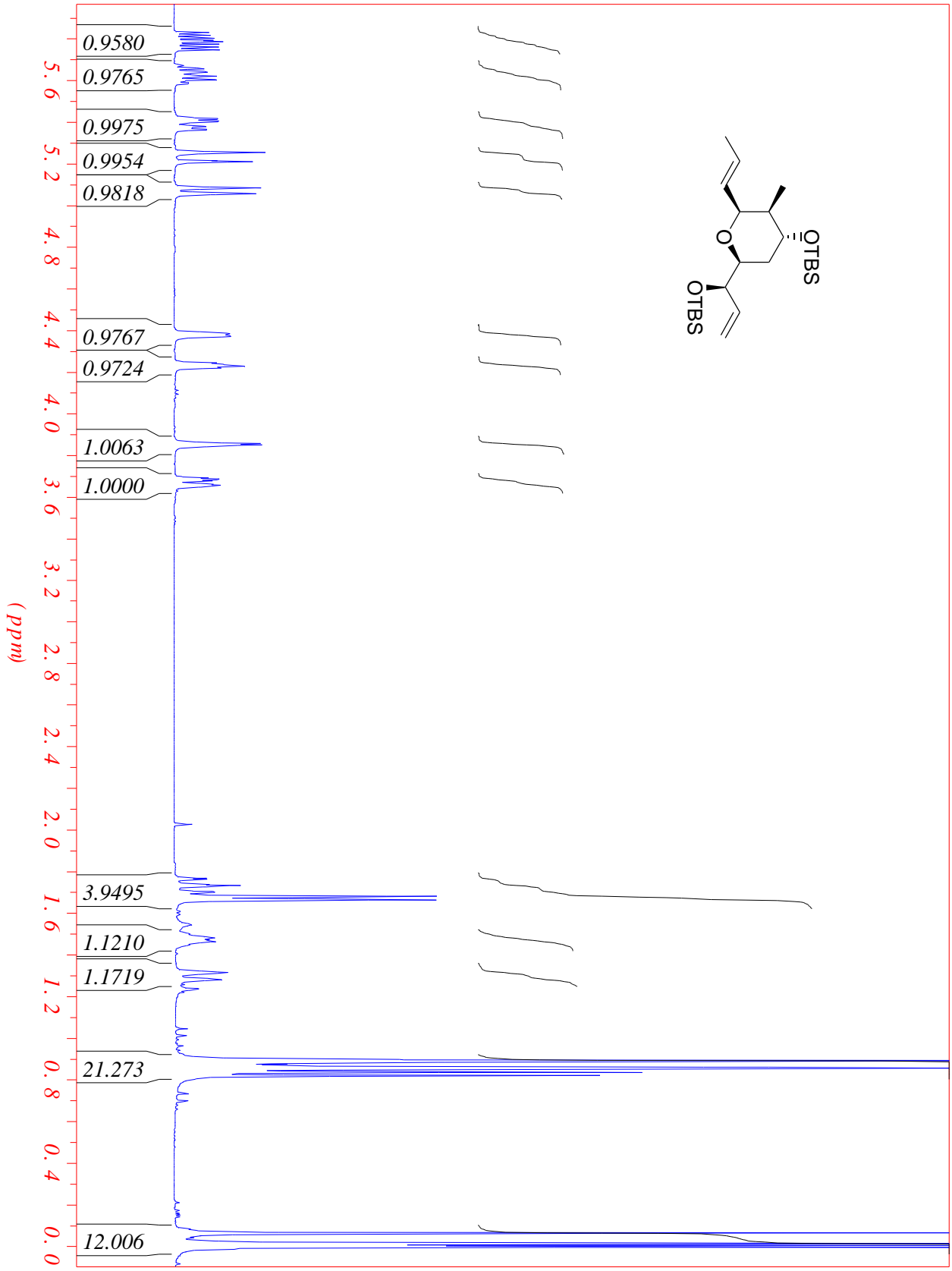


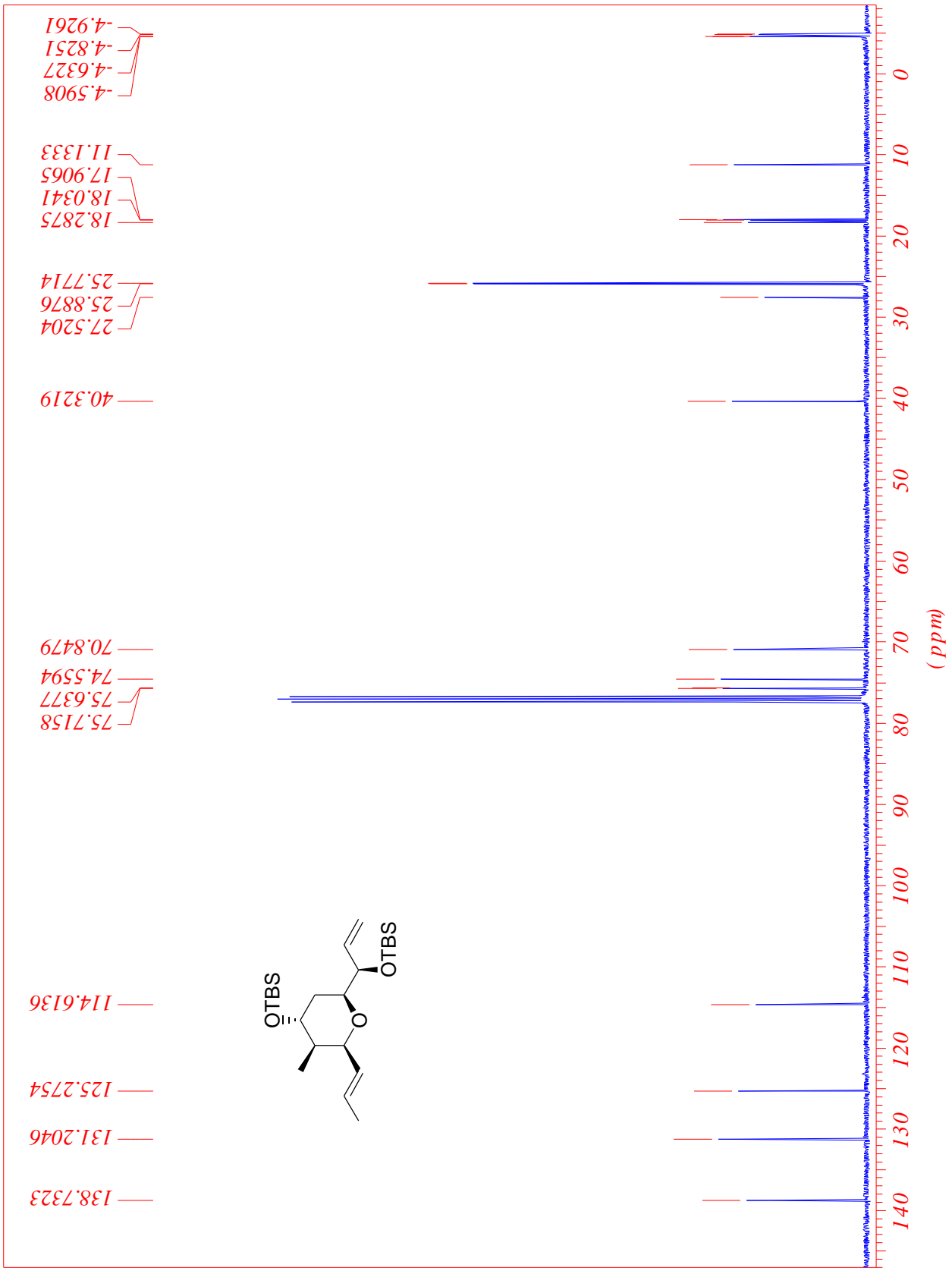


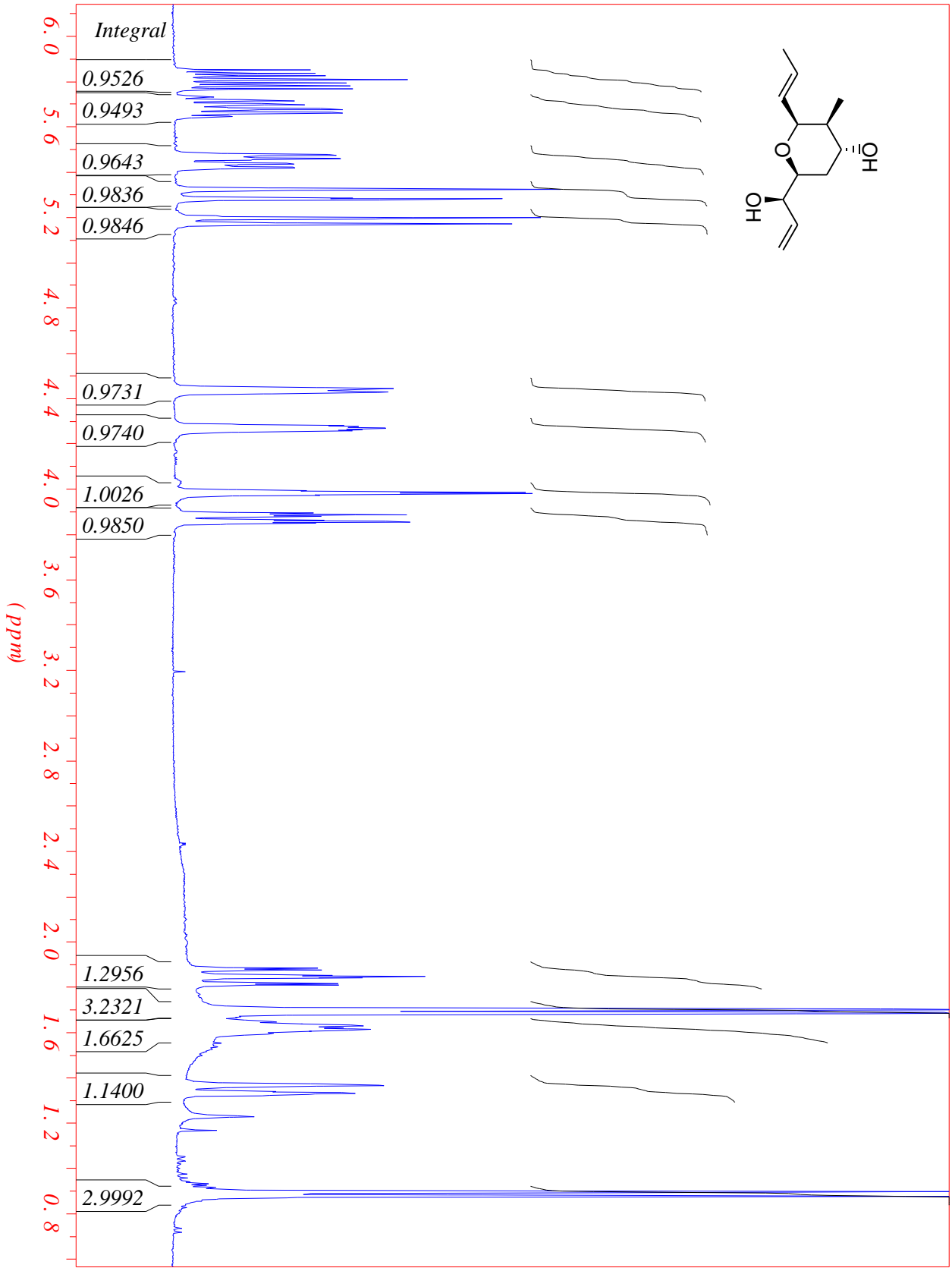


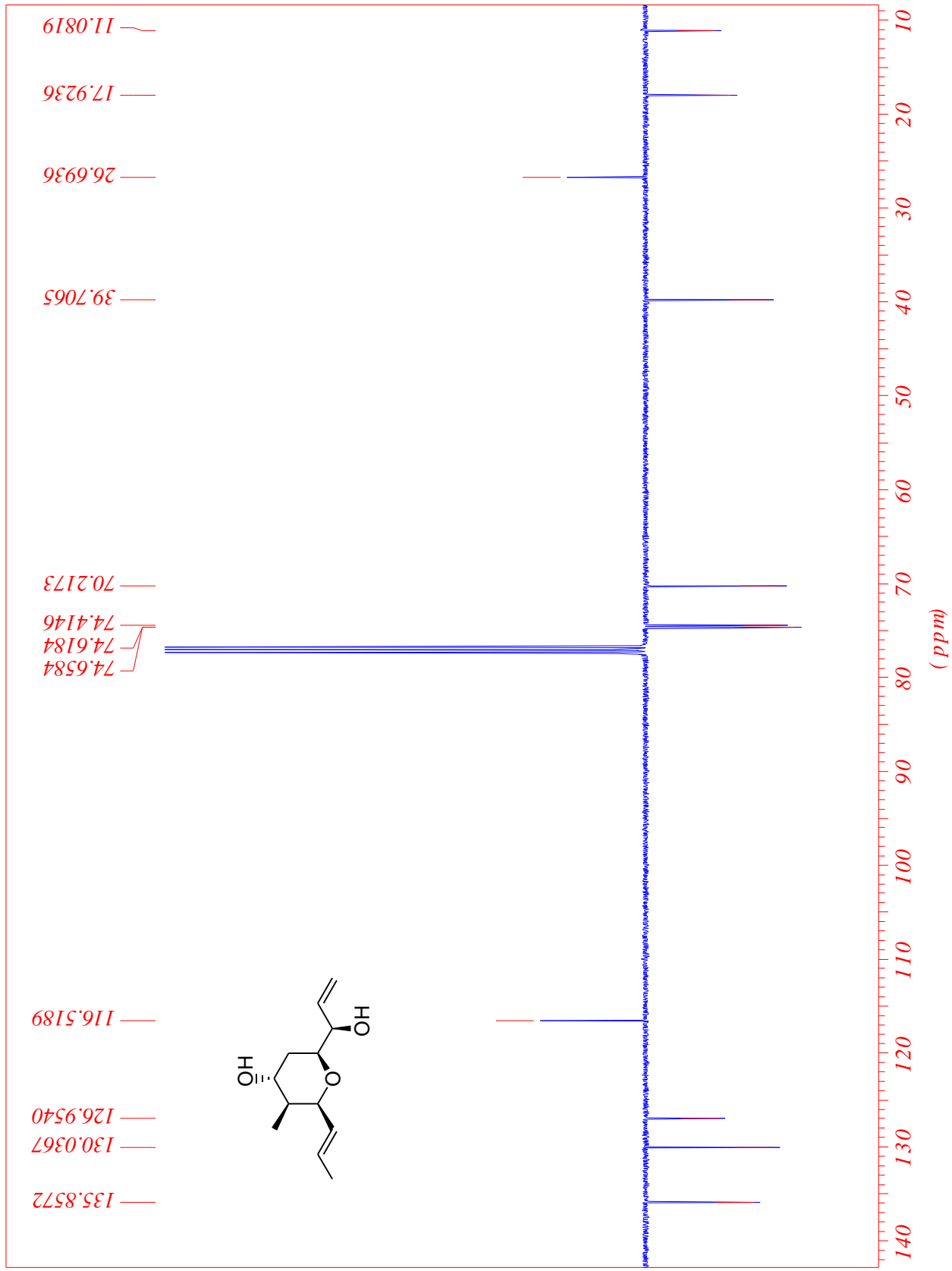


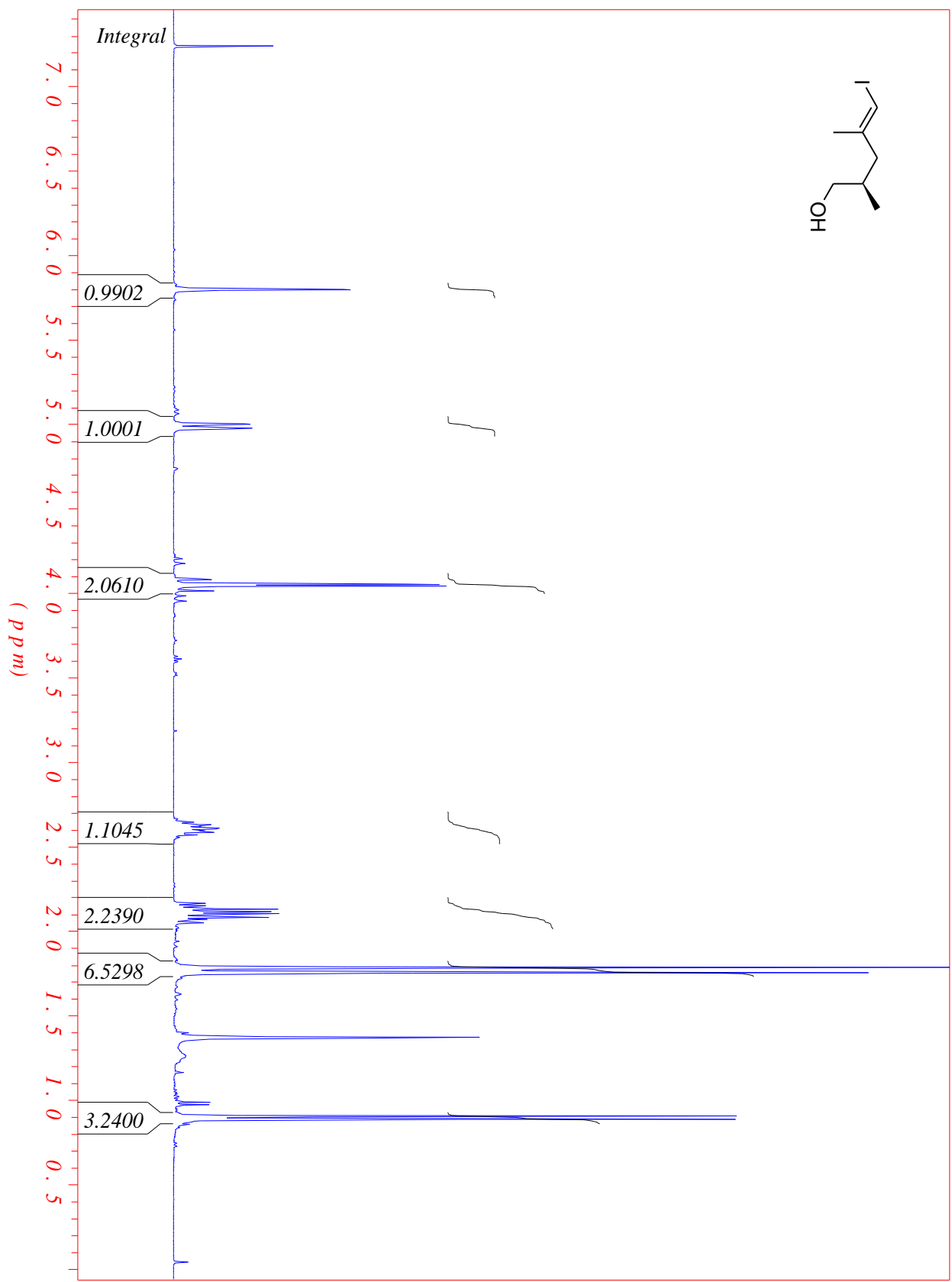
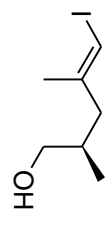


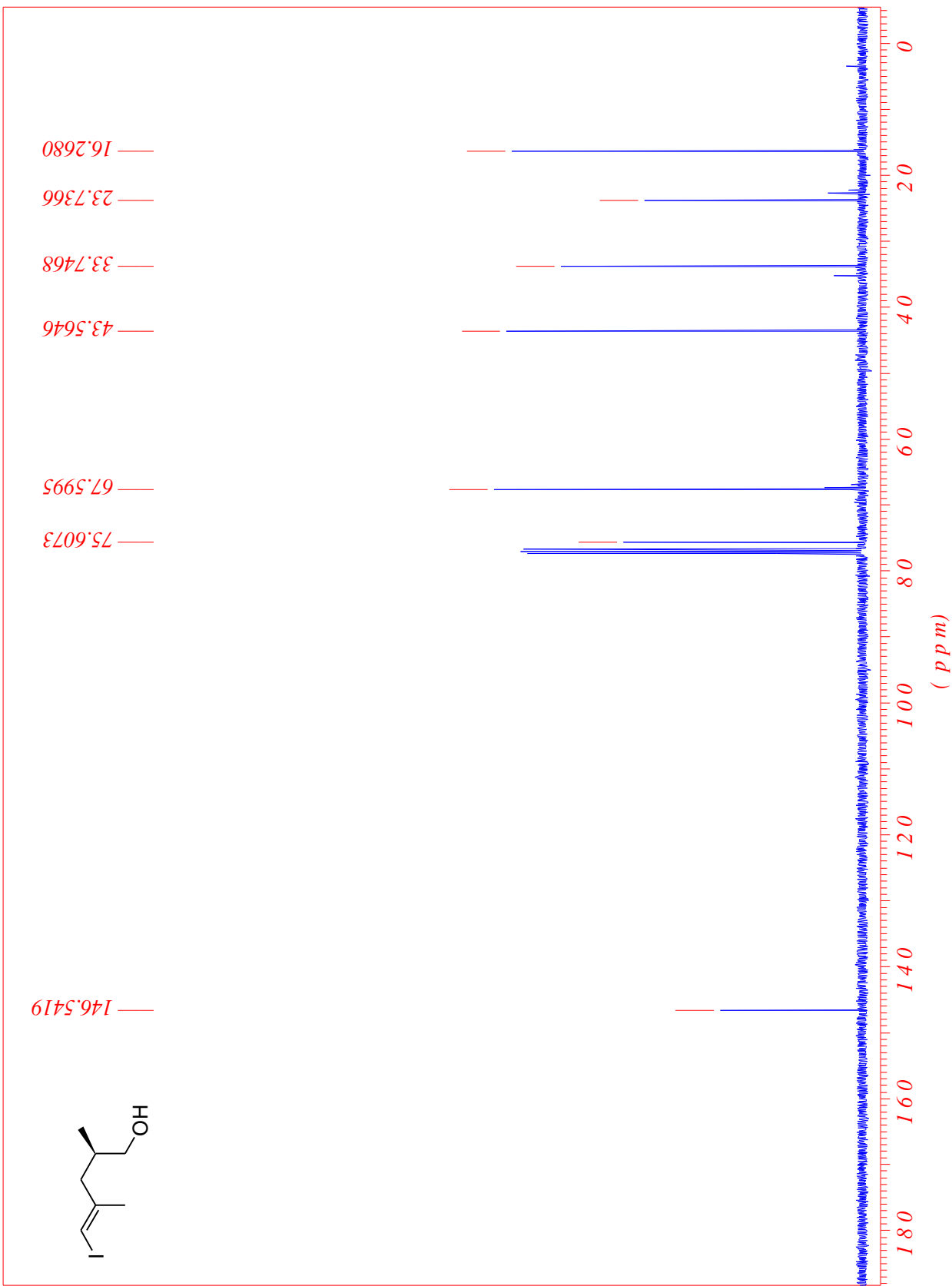


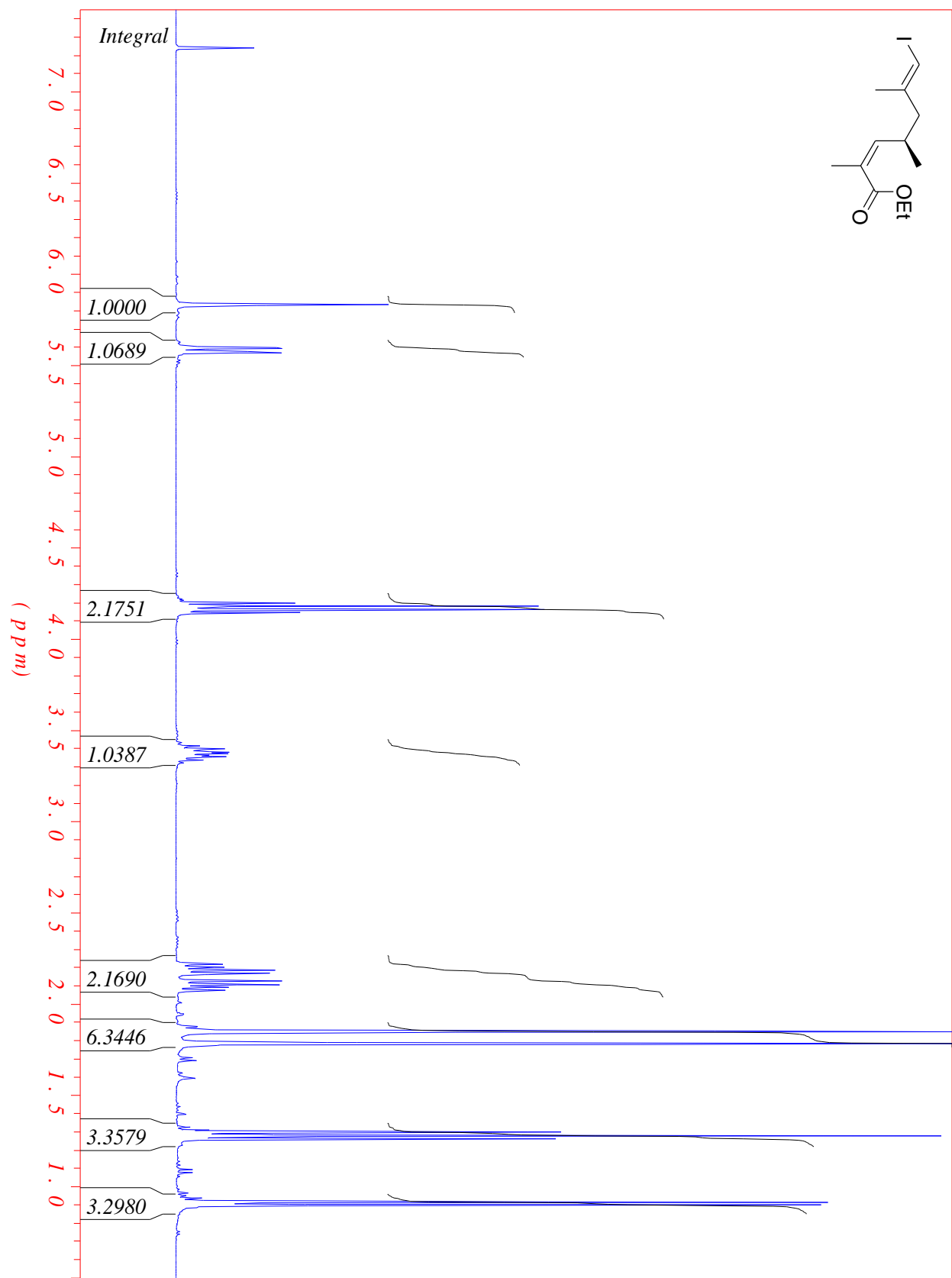
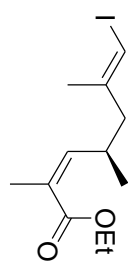


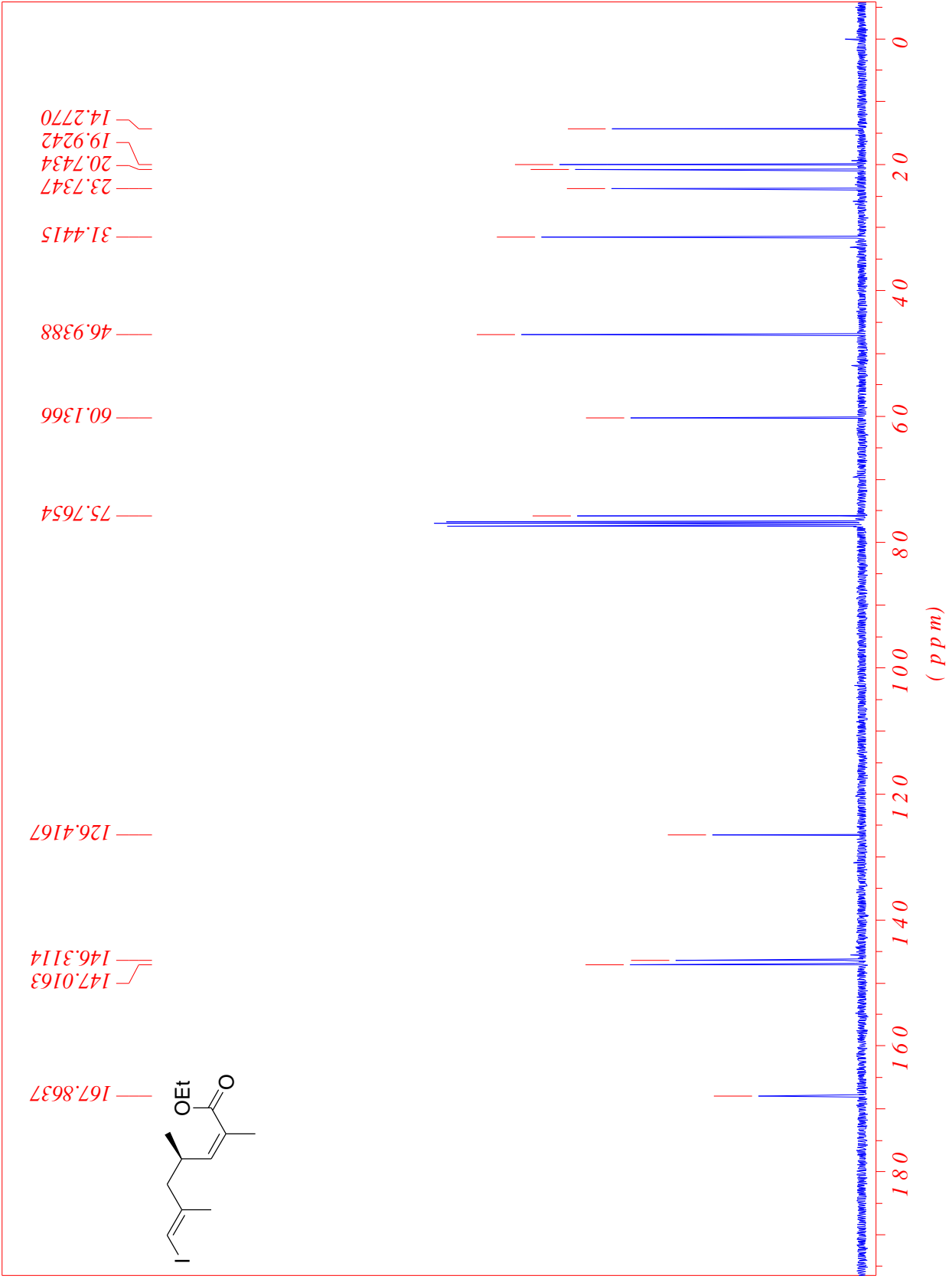


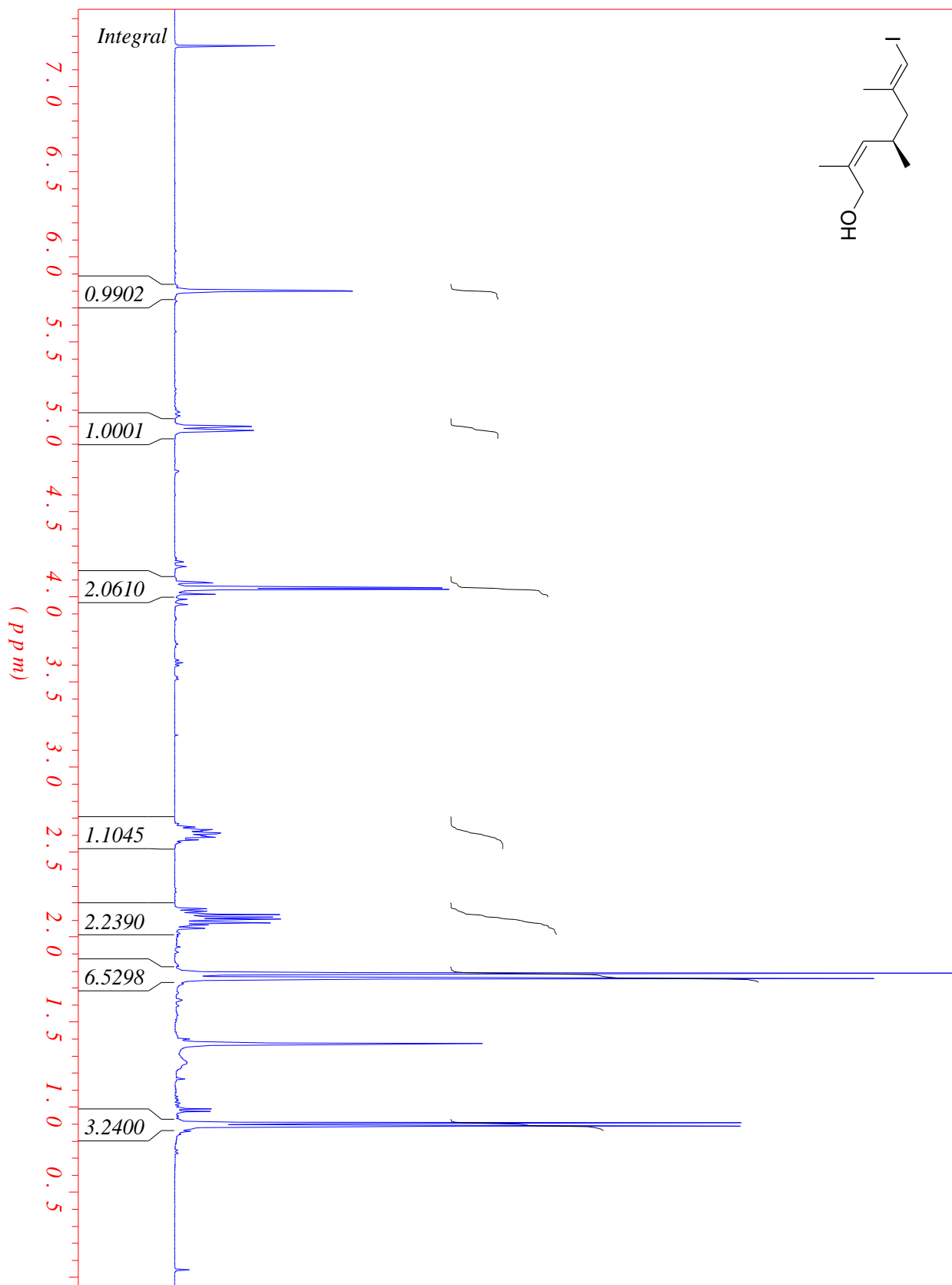
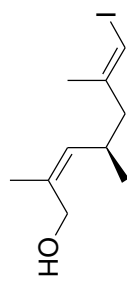


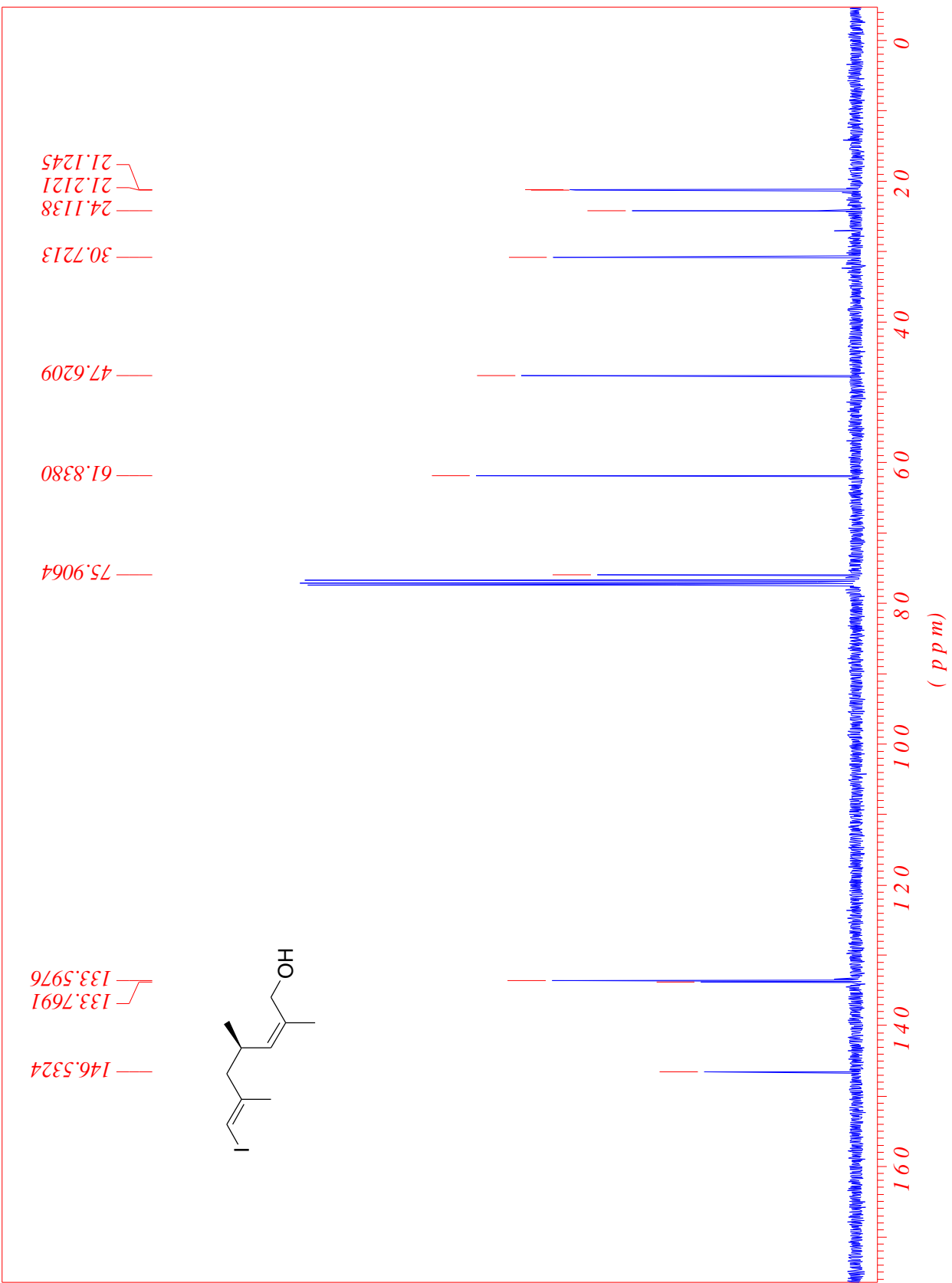


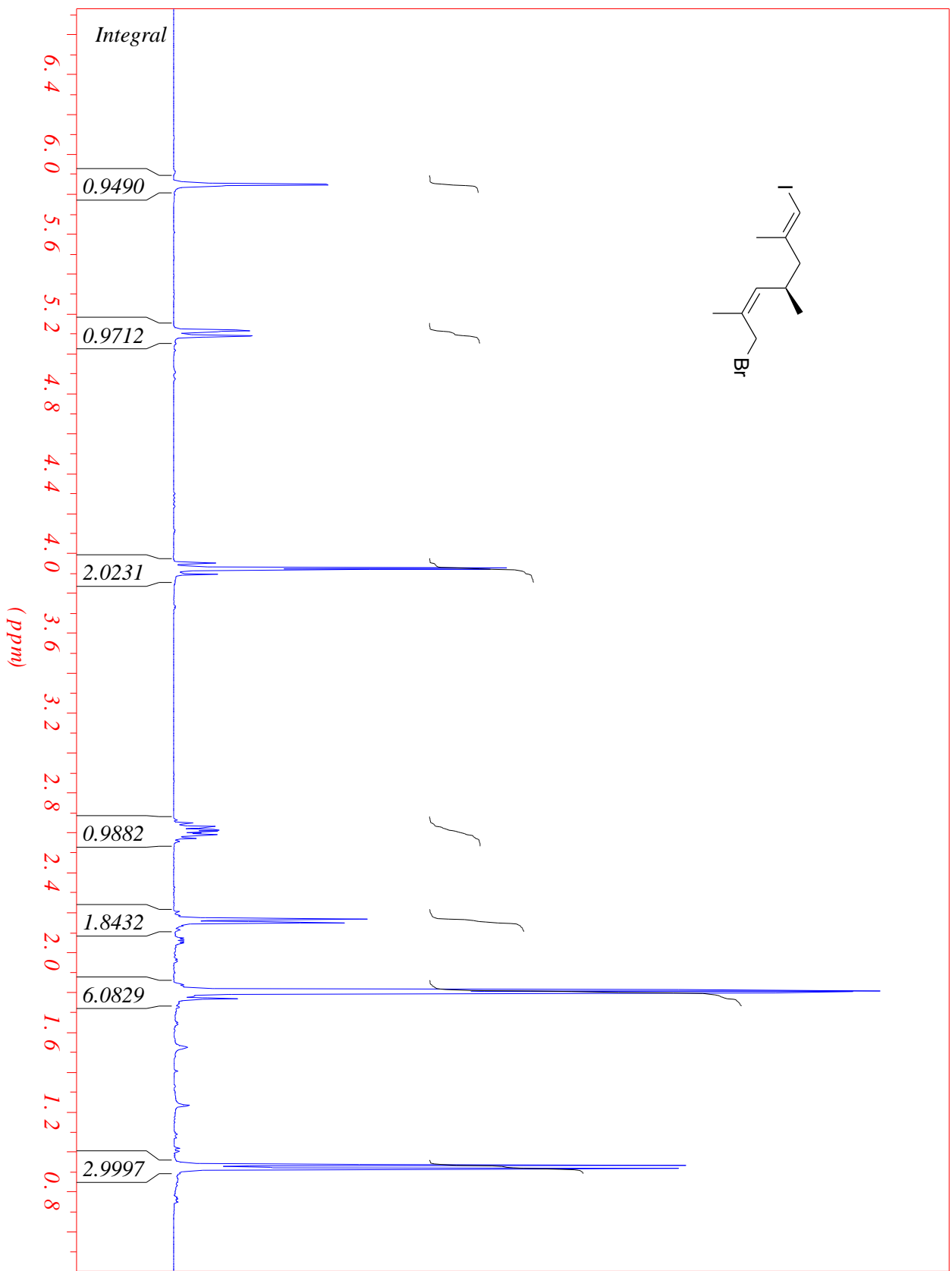


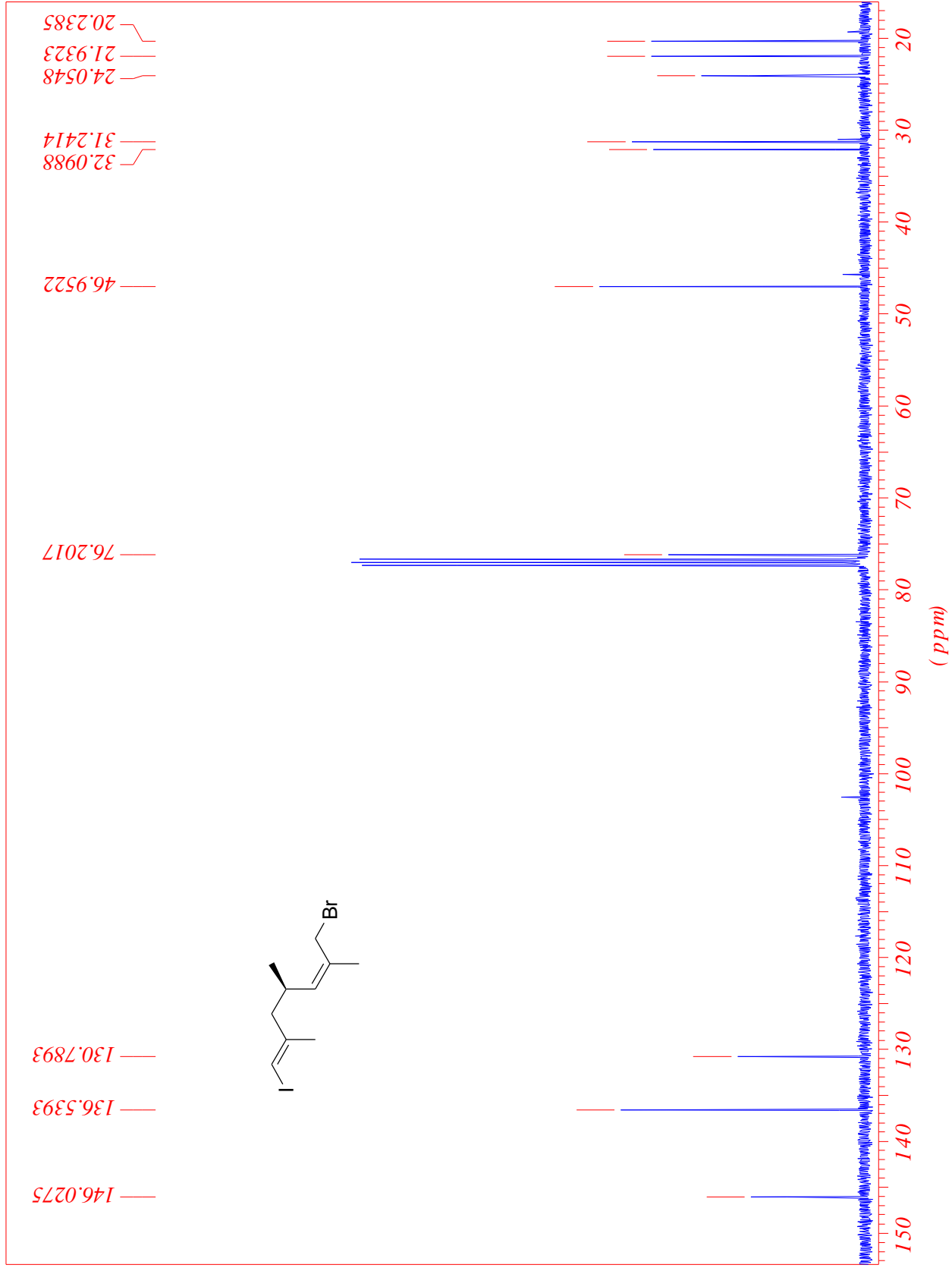


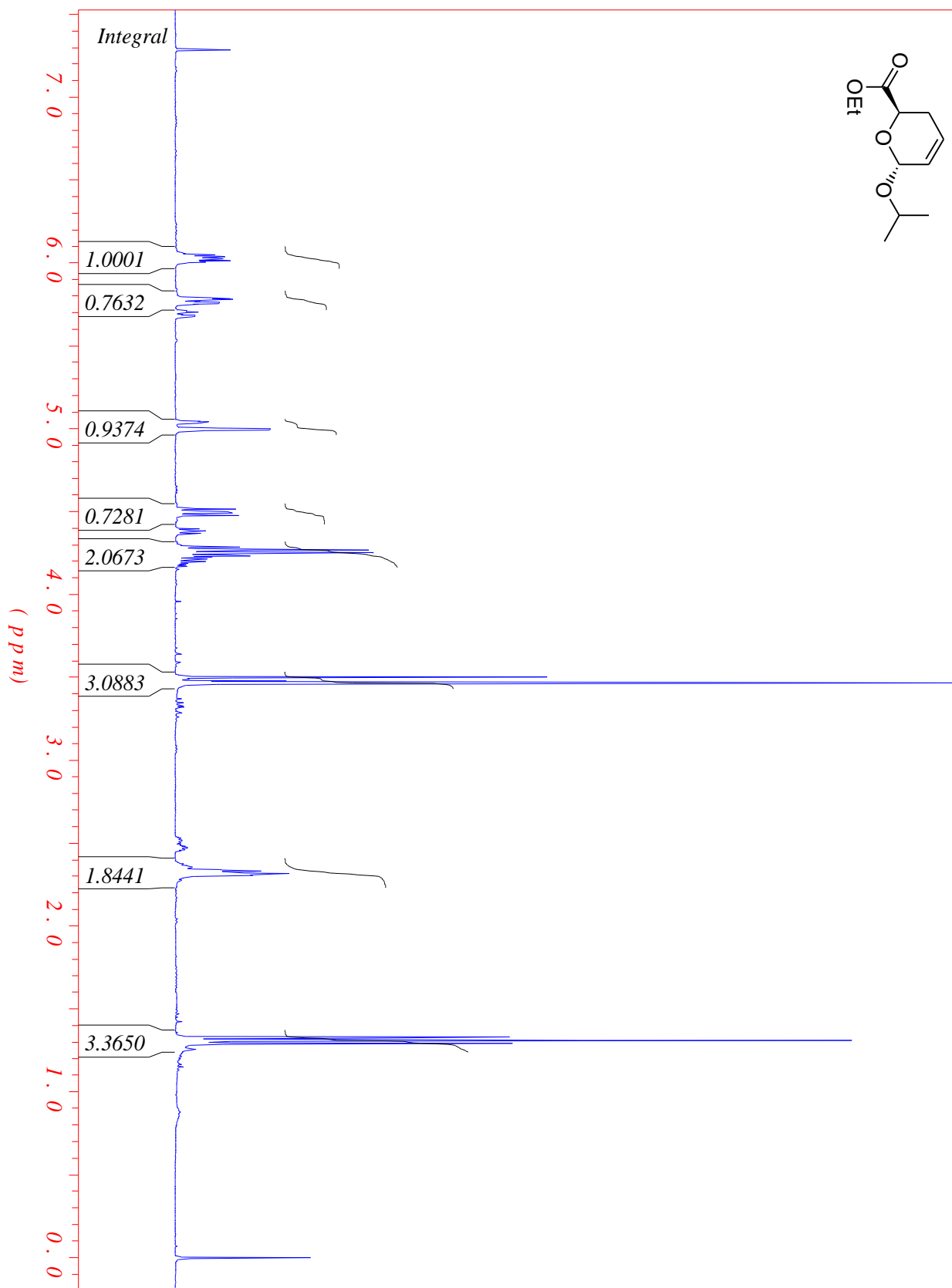
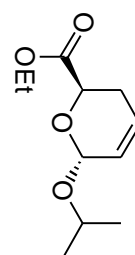


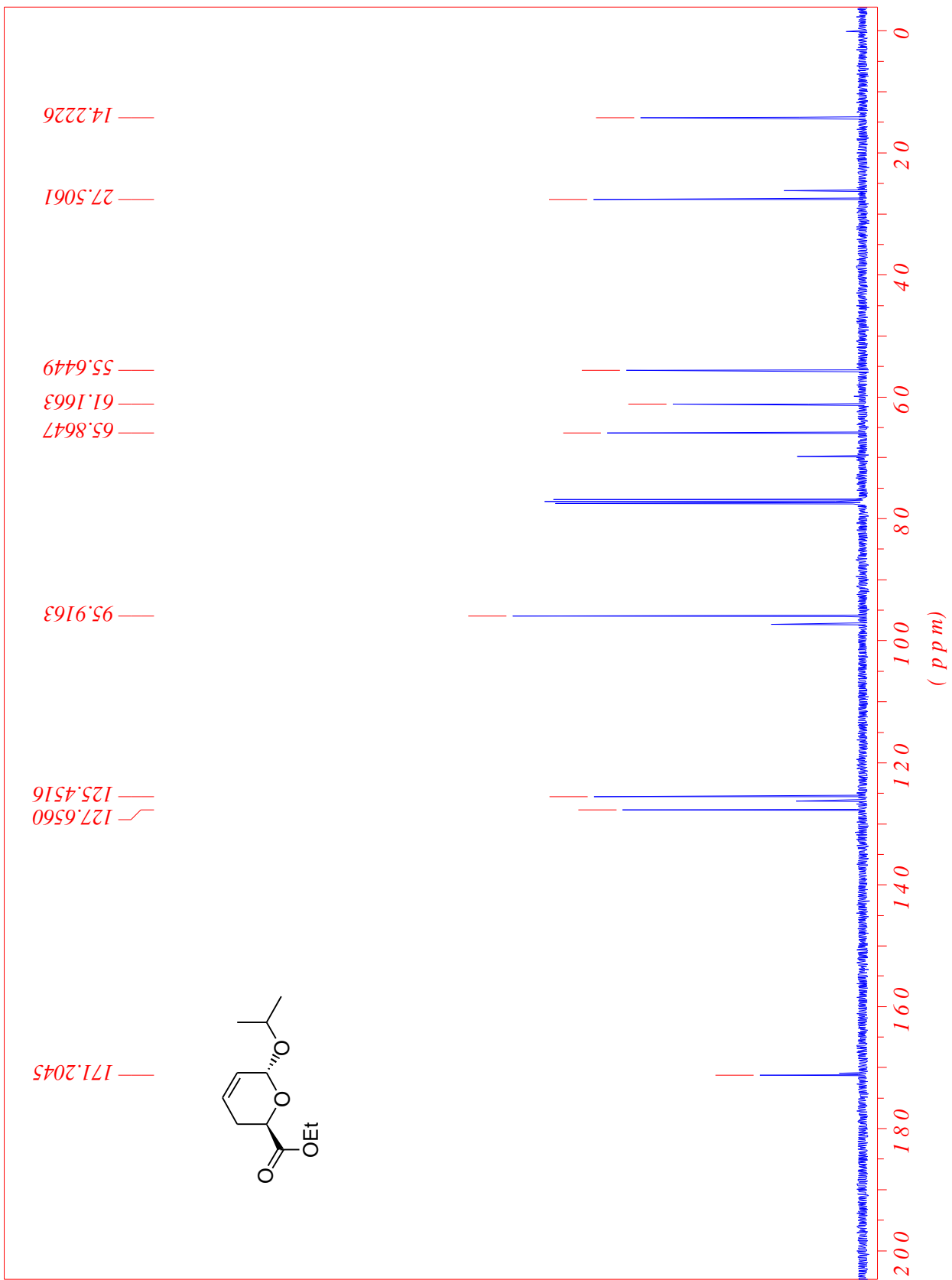


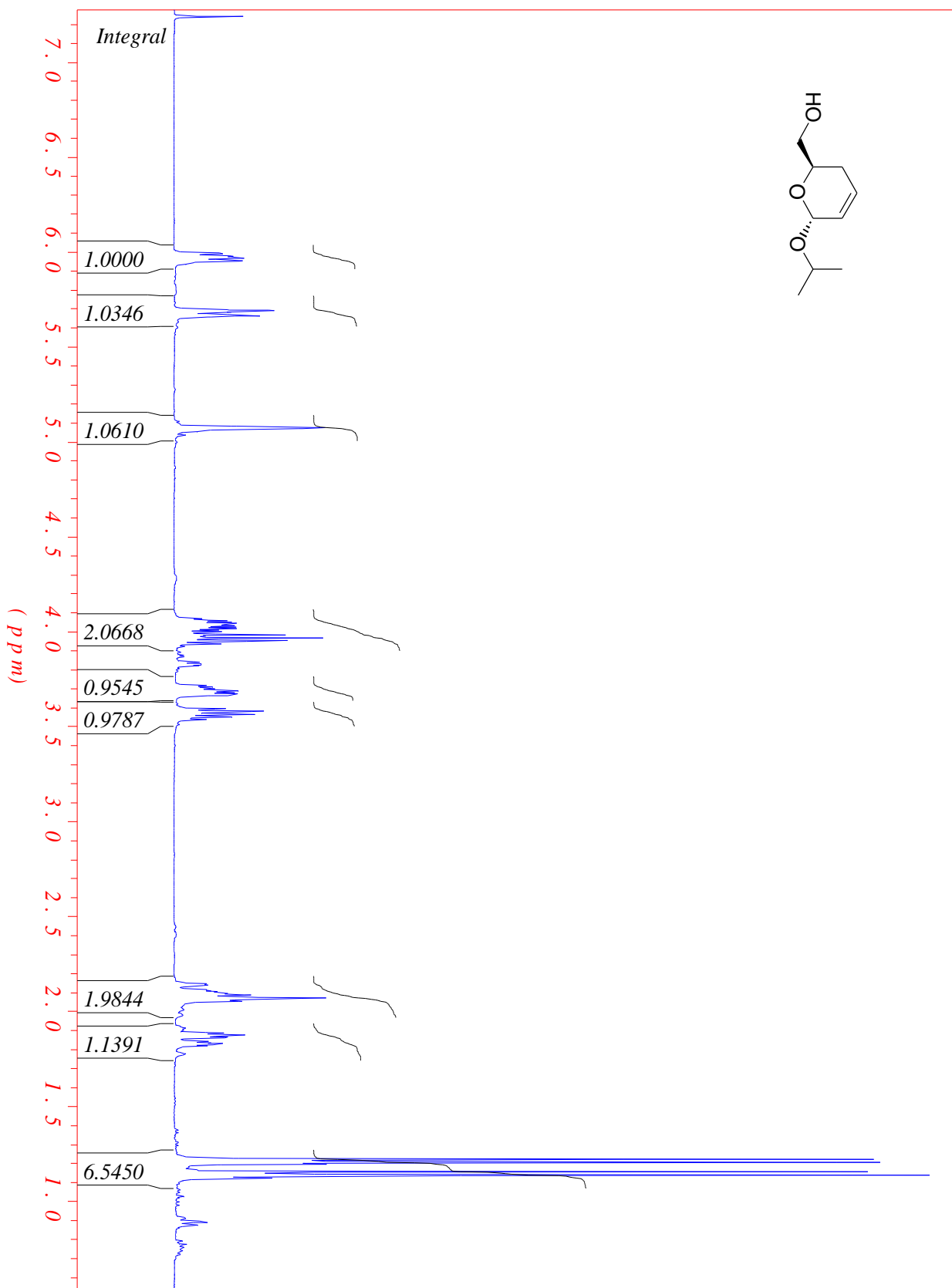
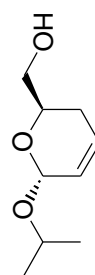


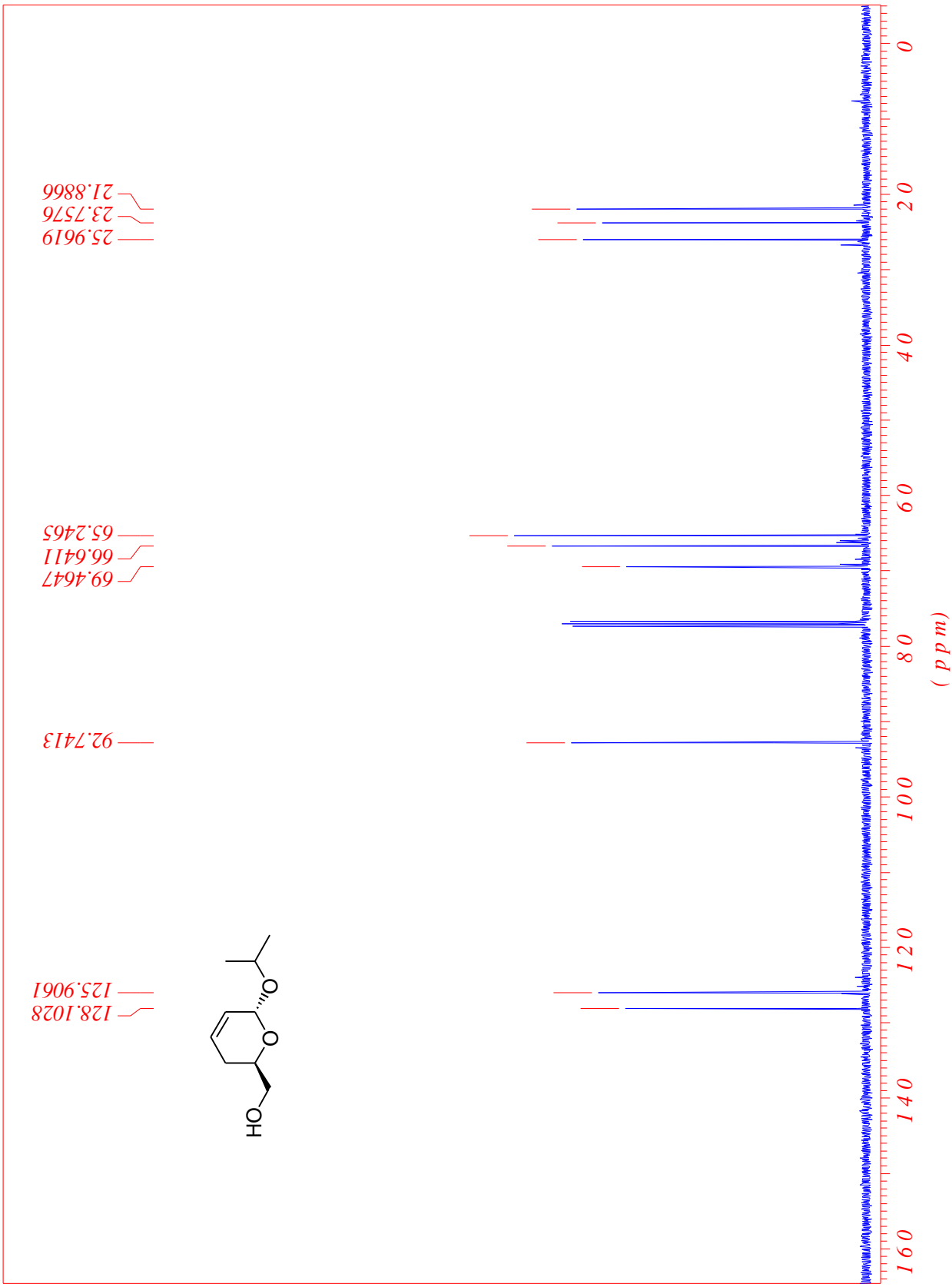


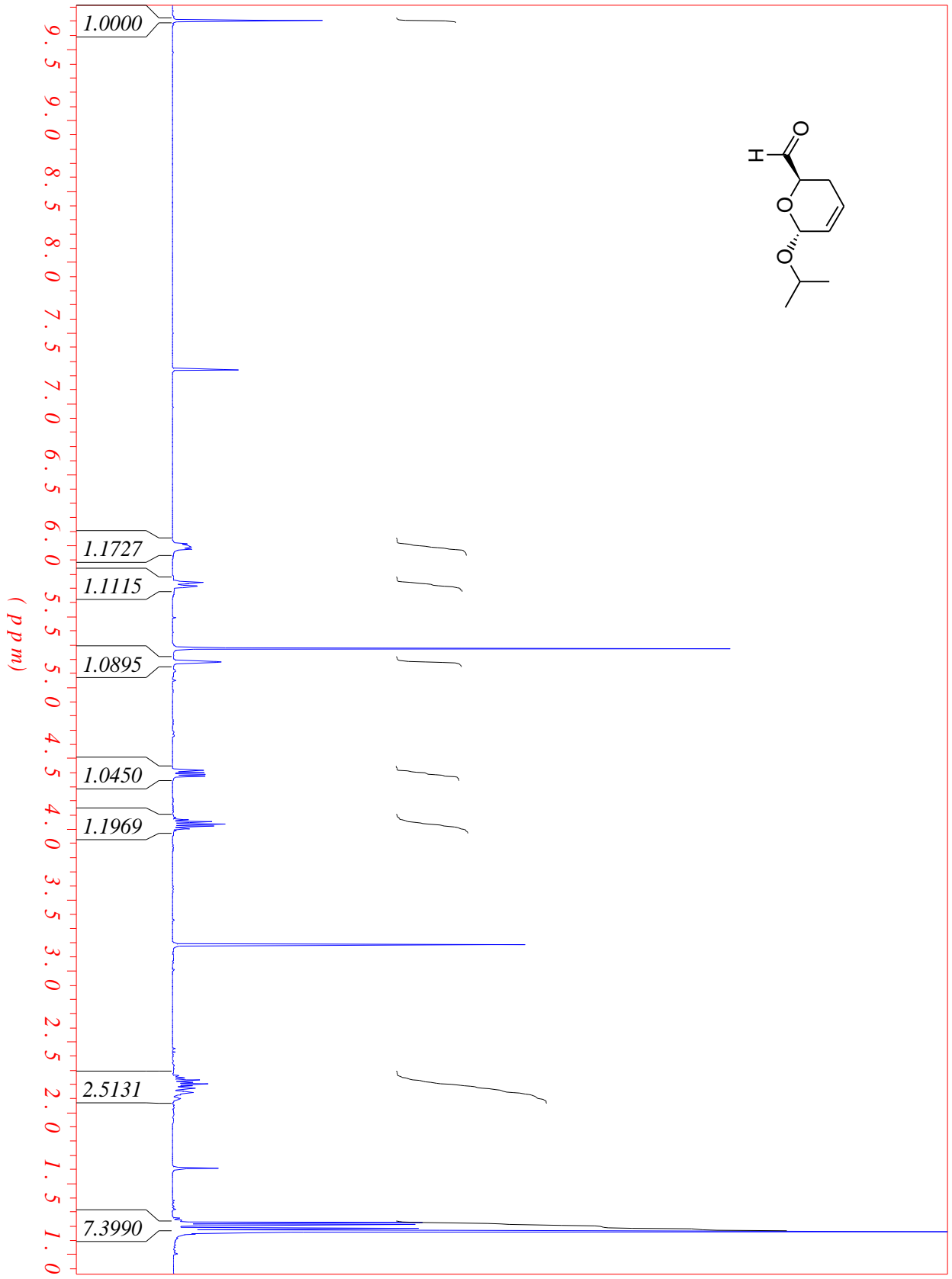


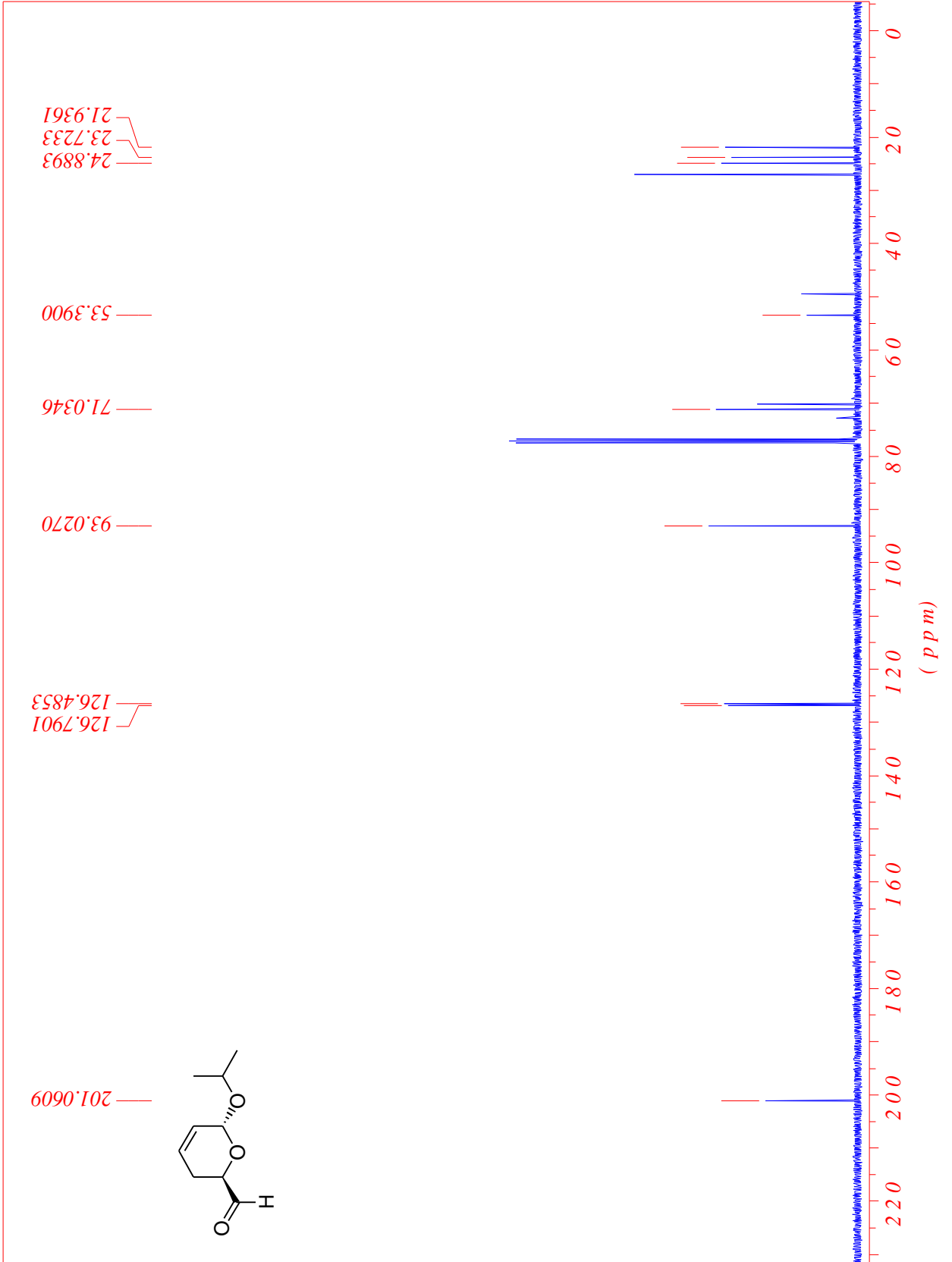


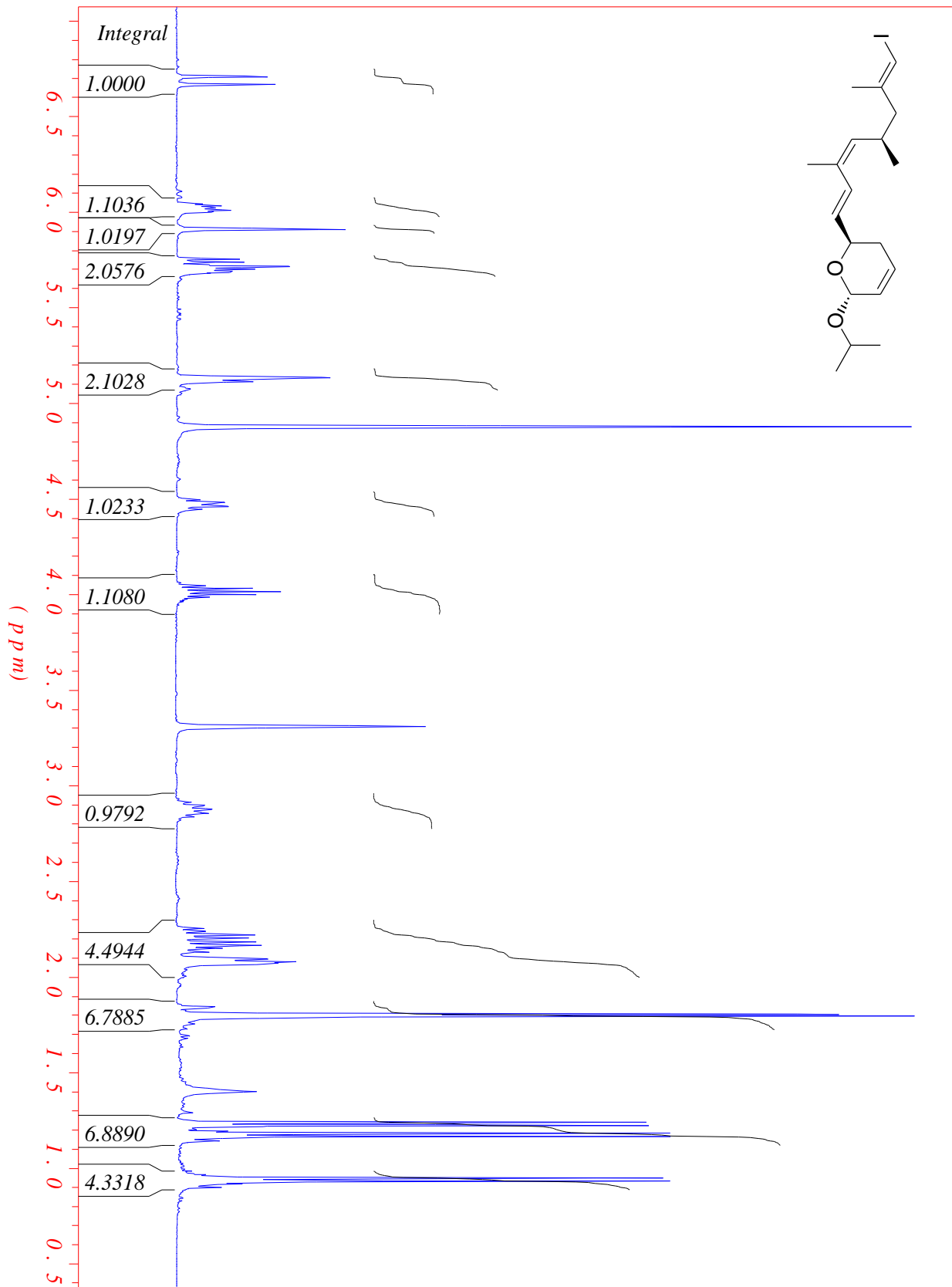


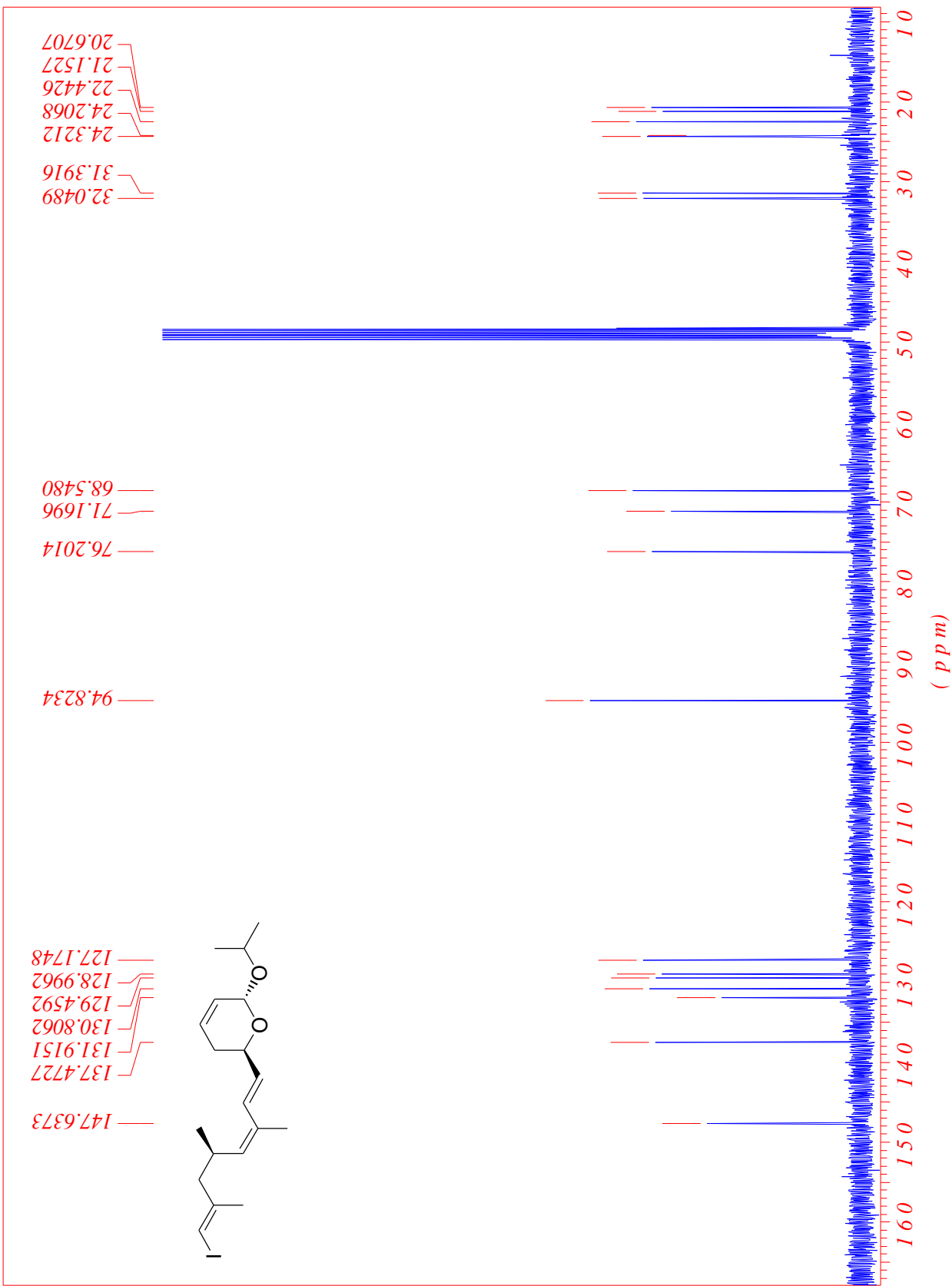


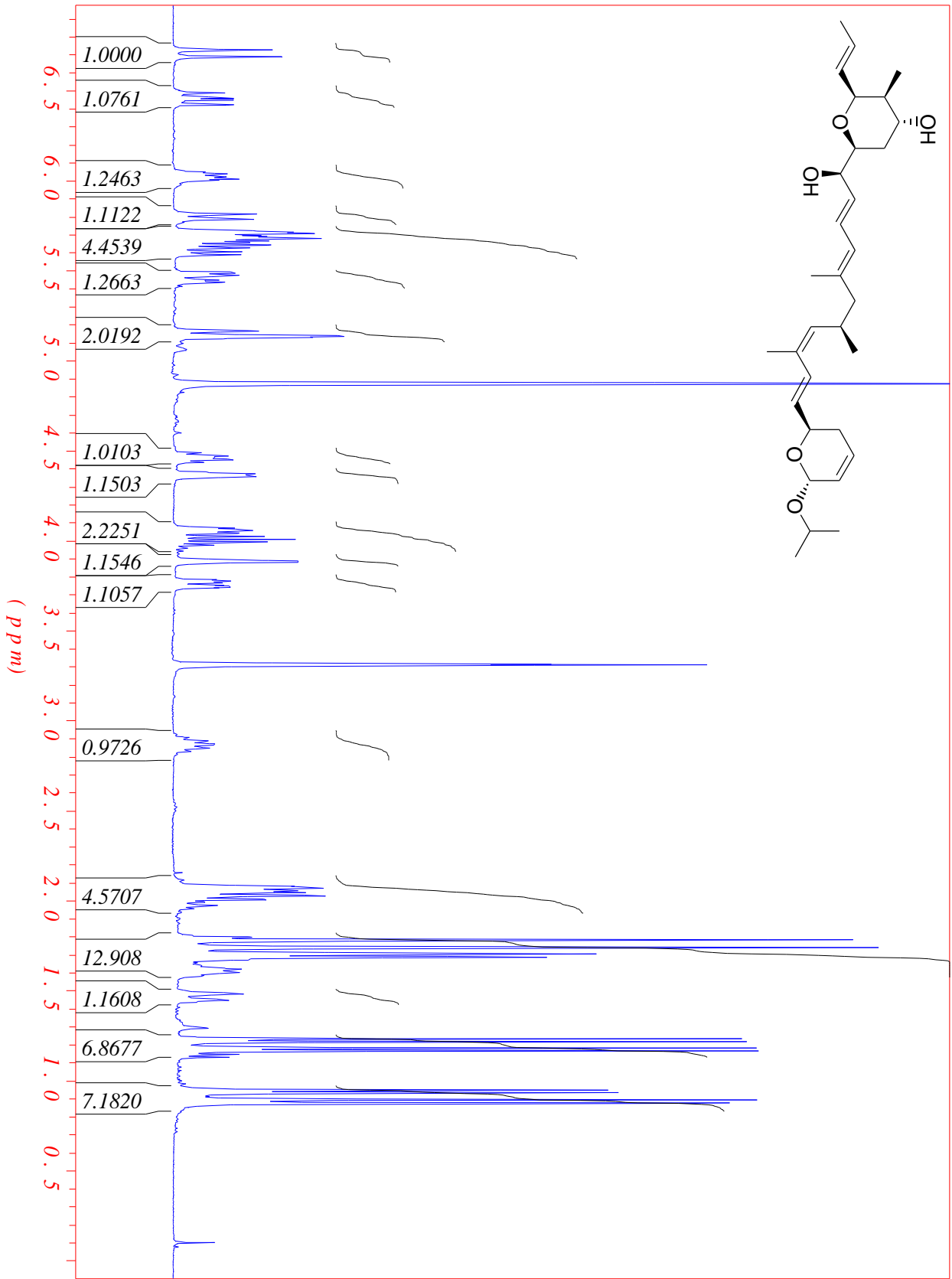


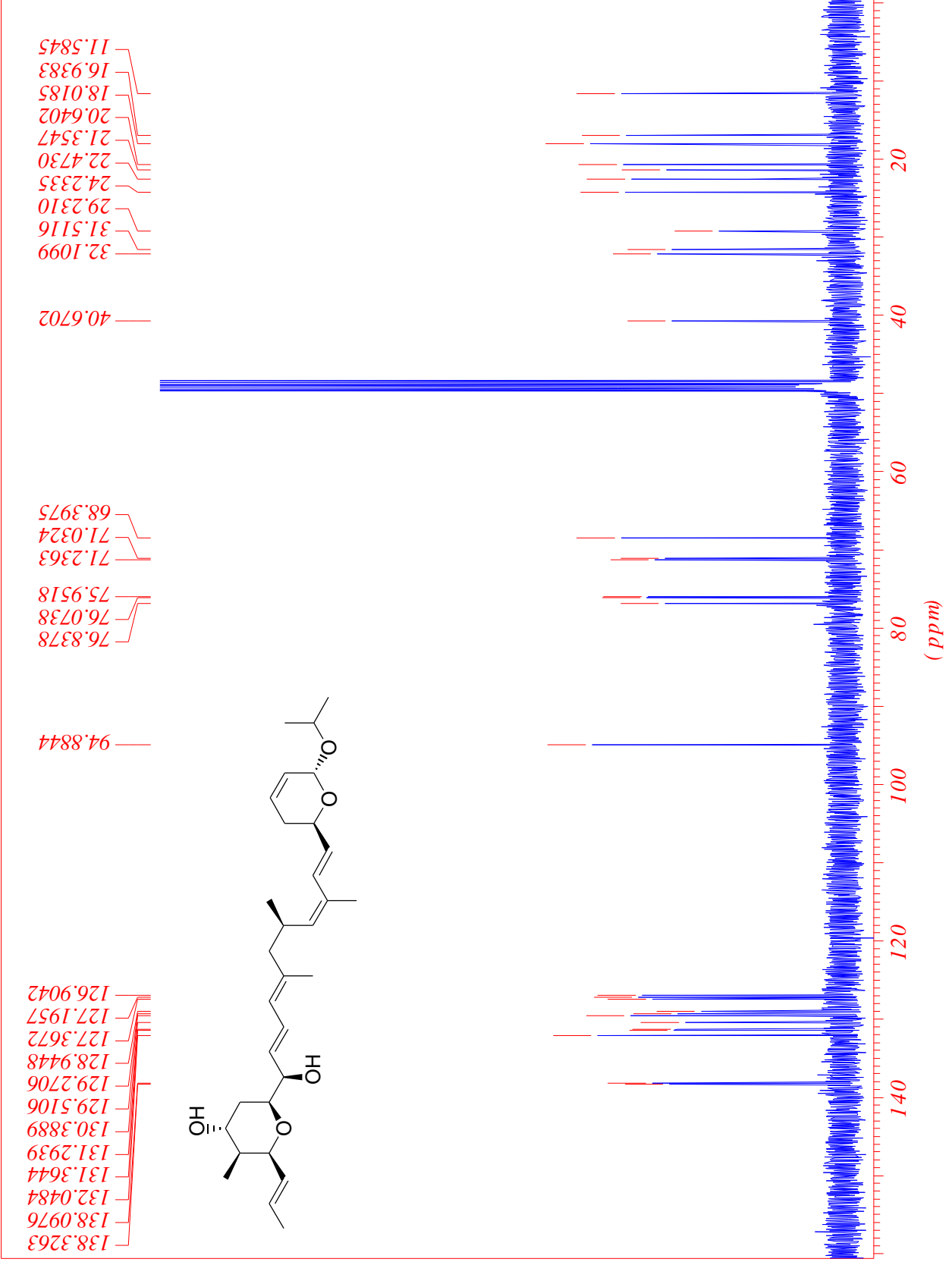


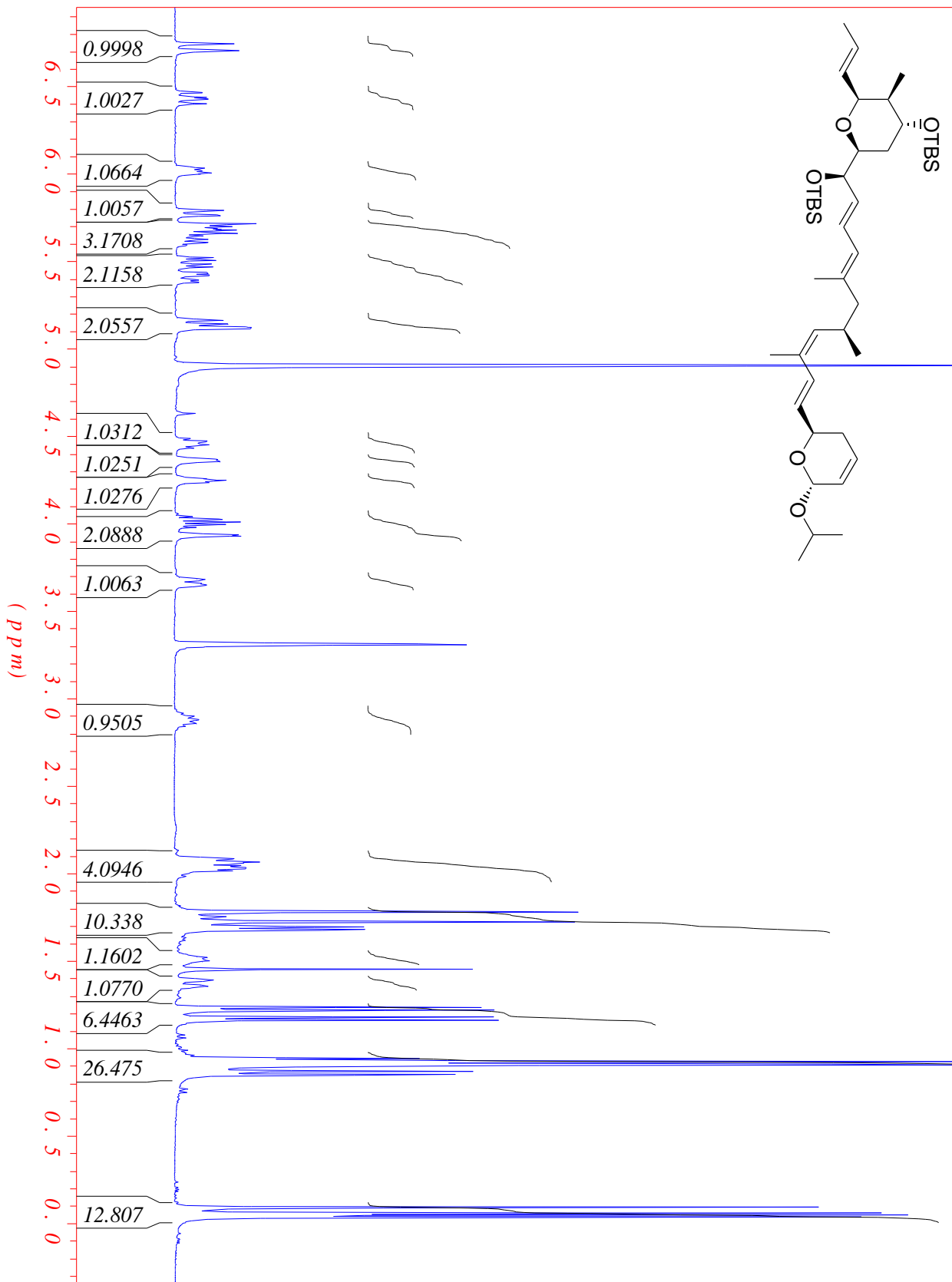


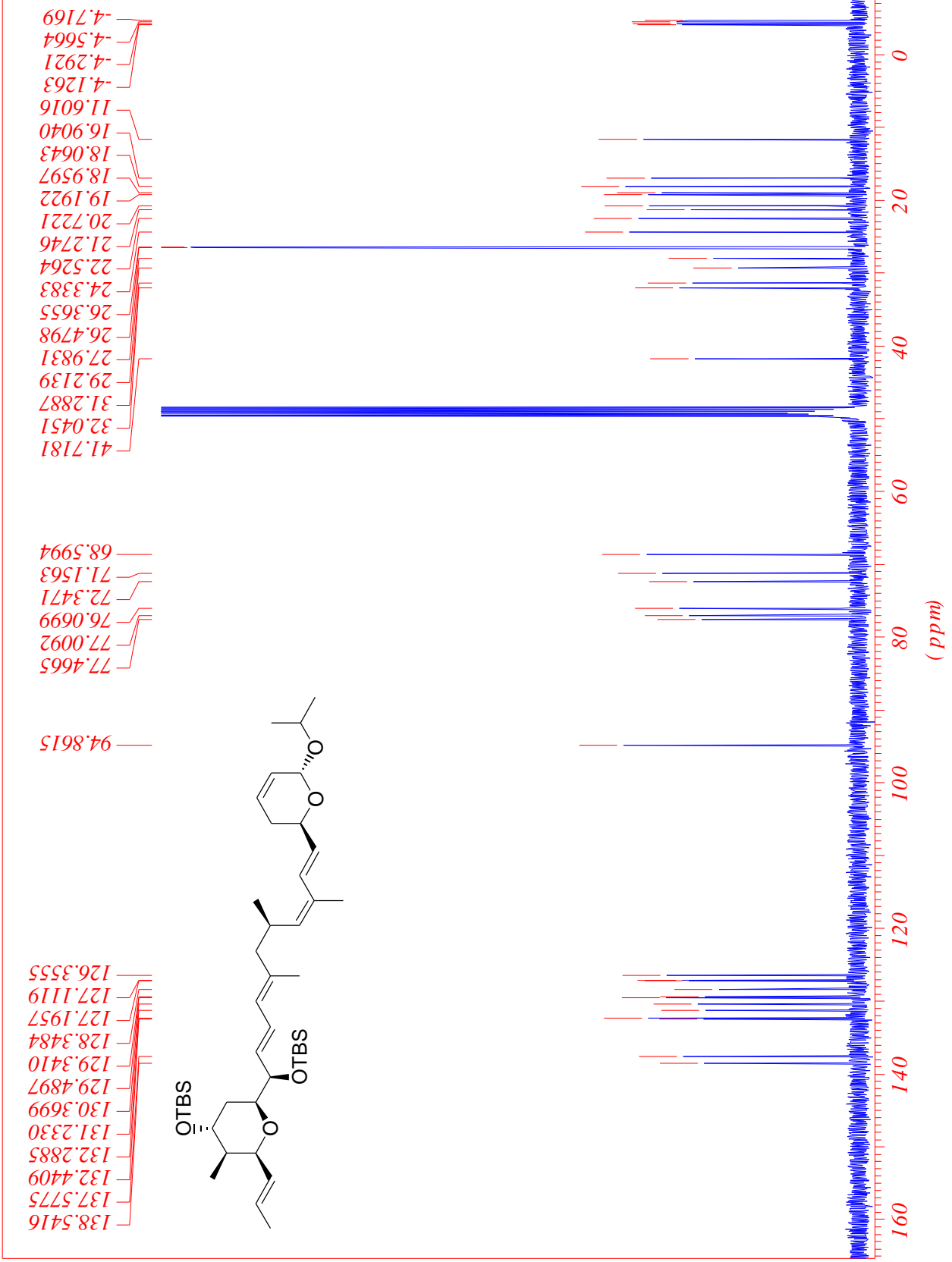


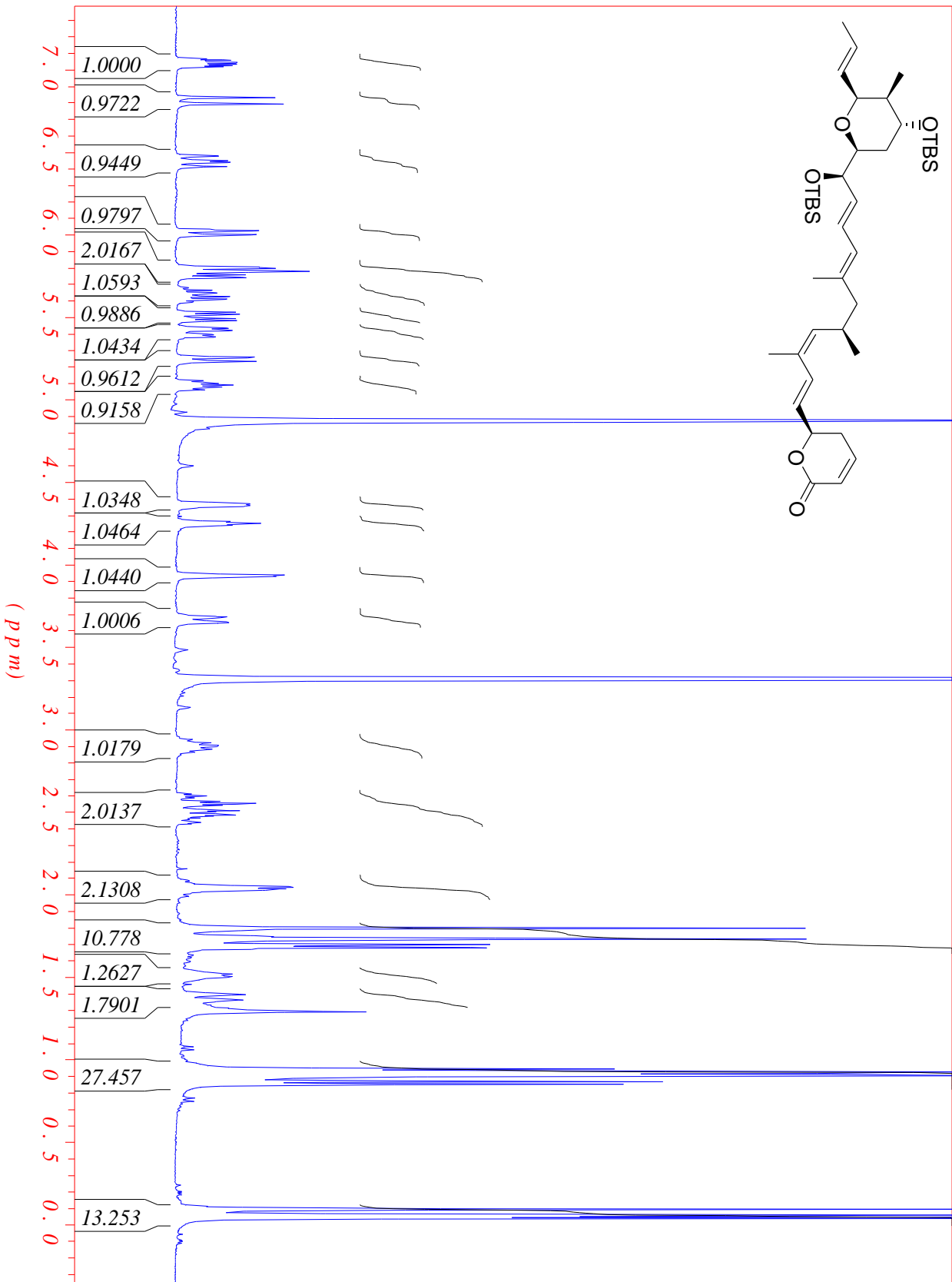


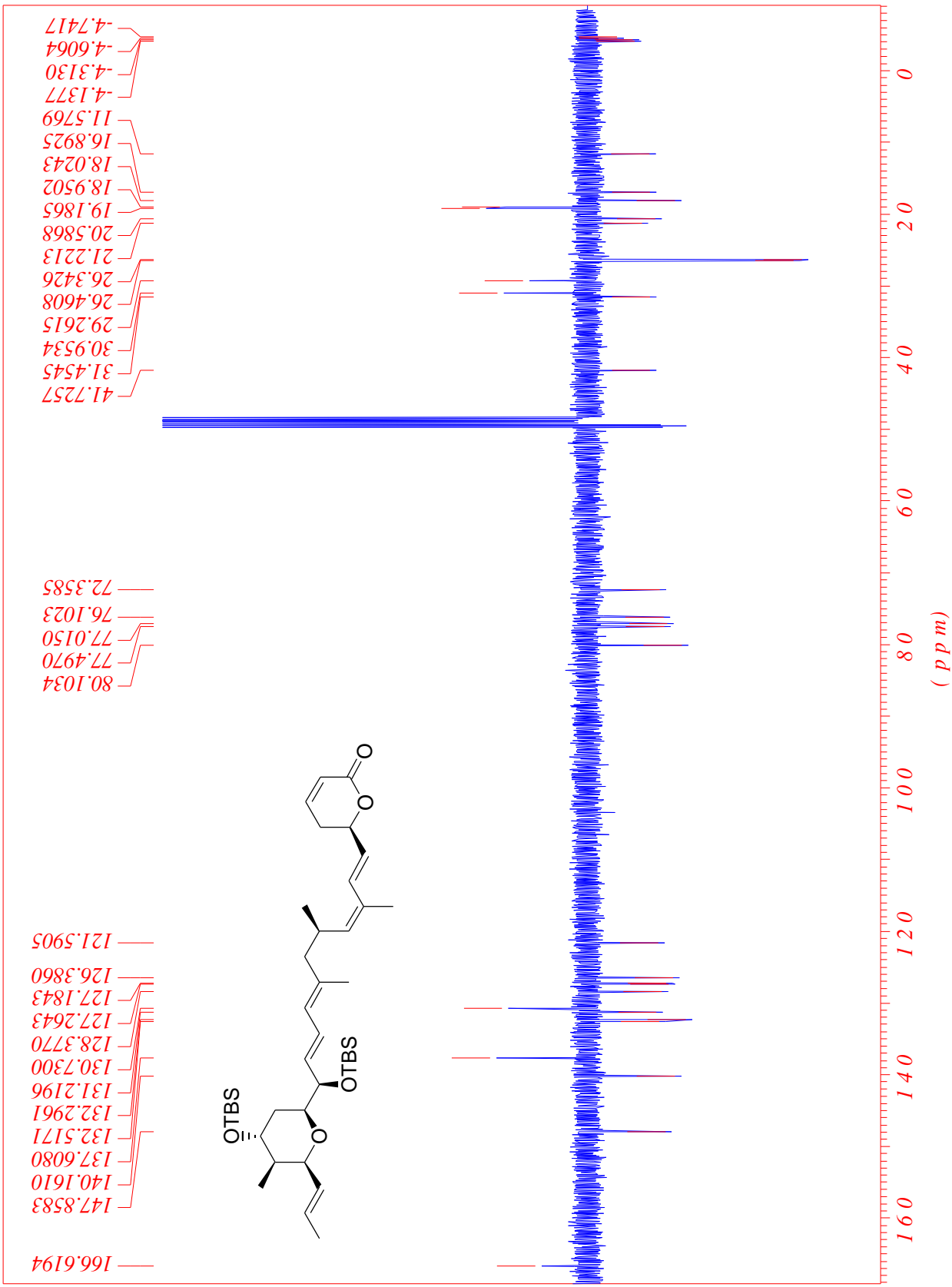


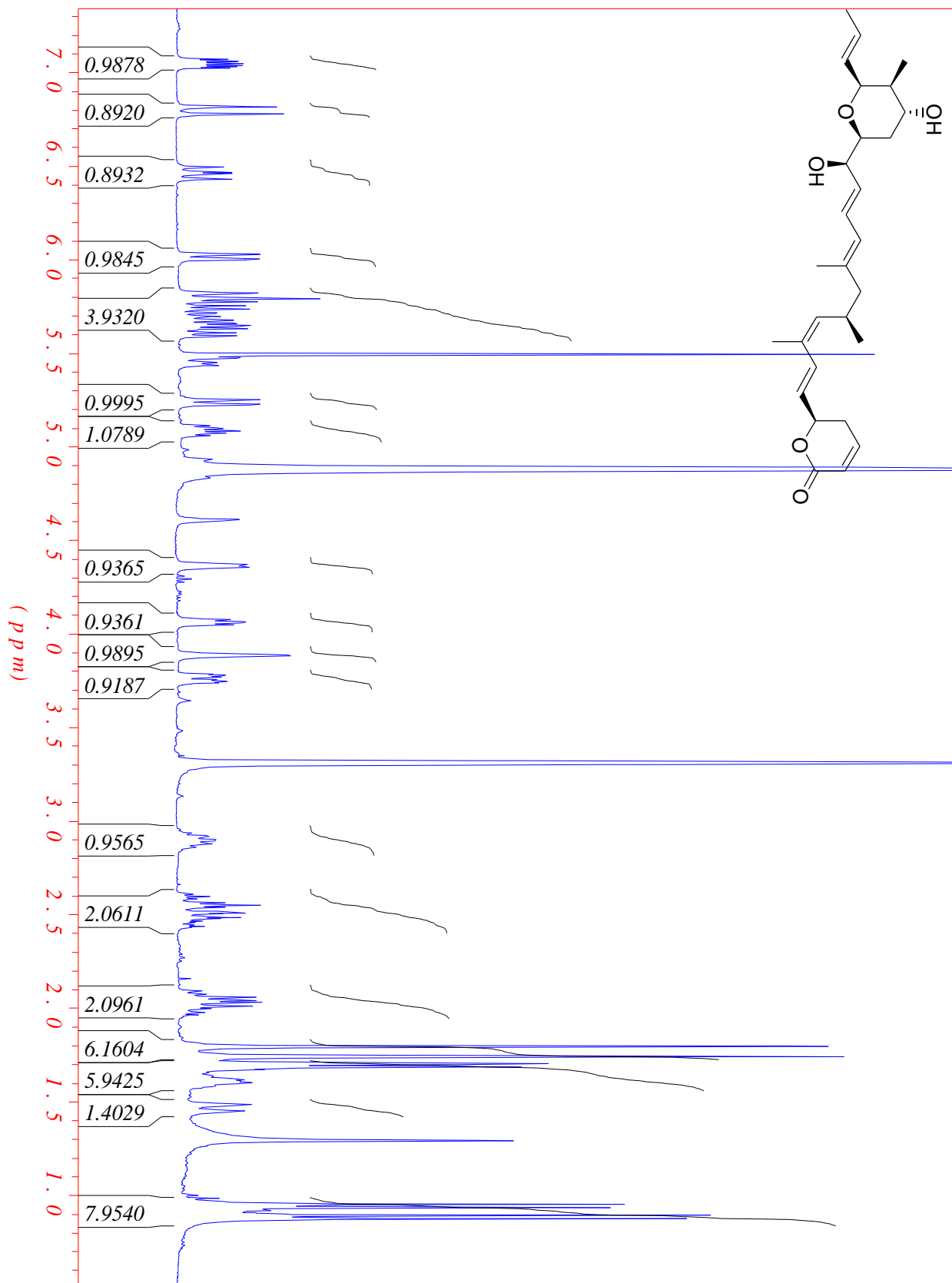


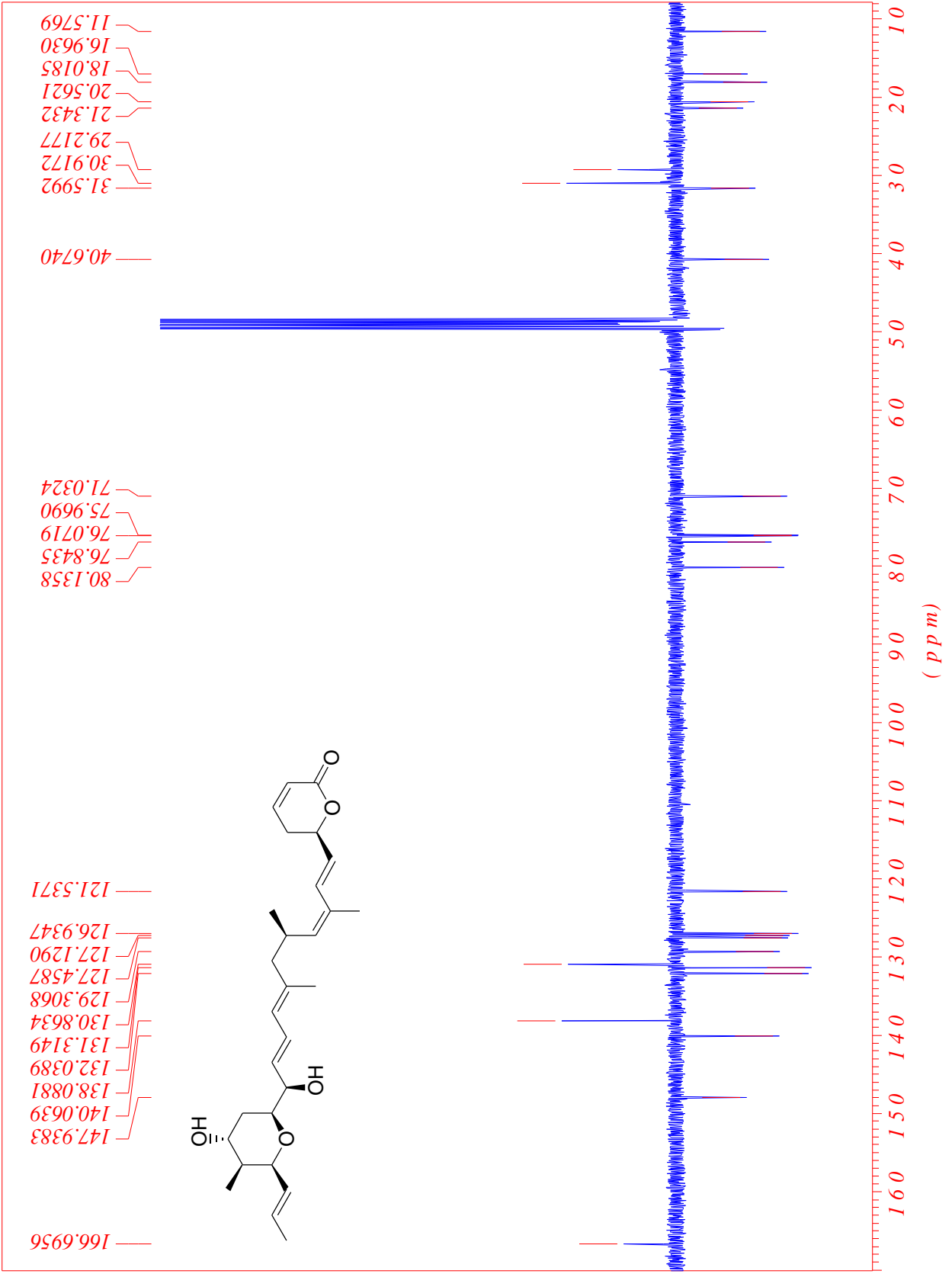












Lebenslauf

Mathias Christmann

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 17.10. 1972 in Peine

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

Ausbildung

1979 – 1983 Grundschule in Rosenthal

1983 – 1985 Orientierungsstufe in Hohenhameln

1985 – 1992 Gymnasium Groß Ilsede

1992 Abitur

1992 – 1993 Wehrdienst

1993 – 1998 Chemiestudium TU Braunschweig

1998 Diplom in Chemie

Titel der Diplomarbeit: „Studien zur Synthese von h^3 -Allylmangan-Komplexen“ (Prof. W.-W. du Mont and Prof. D. Schinzer)

1998 – 2001 Promotion unter der Leitung von PD Dr. M. Kalesse

Titel der Dissertation: „Die Totalsynthese von (+)-Ratjadon“

