

# **Studien zur Totalsynthese makrocyclischer Naturstoffe**

Vom Fachbereich Chemie  
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

**Doktor der Naturwissenschaften**

- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

**Diplom-Chemiker Rüdiger Wittenberg**  
geboren am 23. Juni 1973 in Karlsruhe

**2002**

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 1999 bis Juni 2002 unter der Leitung von Prof. Dr. Andreas Kirschning am Institut für Organische Chemie der TU Clausthal und der Universität Hannover angefertigt.

Referent: Prof. Dr. A. Kirschning  
Korreferent: Prof. Dr. H. Meyer

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2002

**Meinen Eltern gewidmet**

# **Zusammenfassung**

Rüdiger Wittenberg

## **Studien zur Totalsynthese makrocyclischer Naturstoffe**

*Schlagworte:* Ansatrienine – Diterpene – Totalsynthese – Ringschluss-Metathese

Im Rahmen dieser Dissertation wurden synthetische Studien zu dem Makrolactam-Antibiotikum Ansatrienin A und dem makrocyclischen Diterpen Tonantzitlon durchgeführt. Aufbauend auf Arbeiten, die in unserem Arbeitskreis durchgeführt wurden, konnten alle für die Totalsynthese von Ansatrienin A benötigten Bausteine in guten Gesamtausbeuten dargestellt werden. Schlüsselreaktionen für den Aufbau der Stereotriade zwischen C-11 und C-13 sind die *Evans*-Aldolreaktion und die 1,3-*anti*-selektive Reduktion eines  $\delta$ -Hydroxy- $\beta$ -ketoesters. Das Trien wurde durch eine *Horner-Emmons*-Reaktion zwischen einem Dienester-Phosphonat und einem C-9-C-15-Aldehyd eingeführt. Durch eine stereoselektive Acetataldolreaktion nach *Duthaler* wurde das letzte Stereozentrum an C-3 generiert und das vollständige C-1-C-15-Südfragment aufgebaut. Durch eine Amidierung nach *Weinreb* konnte der Aromat in akzeptablen Ausbeuten eingeführt werden. Die zum Abschluss einer formalen Totalsynthese durchzuführende Ringschluss-Metathese war mit verschiedenen Cyclisierungs-Vorläufern und Katalysatoren nicht erfolgreich.

Bei den Arbeiten zur Totalsynthese von Tonantzitlon wurden zwei Routen zum Aufbau des C-9-C-1-THF-Fragments entwickelt. Die erste beinhaltet eine diastereoselektive *Cr-Reformatsky*-Reaktion nach *Wessjohann* mit anschließender 5-*exo-tet*-Cyclisierung eines Epoxyalkoholats als Schlüsselschritt zum Aufbau des Tetrahydrofuransystems. Die schlechten Ausbeuten und schwer trennbaren Diastereomeregemische machten die Suche nach einem neuen Zugang zu dem C-9-C-1-Körper erforderlich, der eine *Kiyooka*-Aldolreaktion und eine protoneninduzierte Cyclisierung eines Hydroxyoxirans als Schlüsselschritt nutzt. Eine Verknüpfung des Südfragments konnte mit einem C-2-C-8-Körper in einer diastereoselektiven Aldolreaktion eines Alkoxyketons mit einem  $\alpha$ -chiralen Aldehyd erreicht werden. Die Makrocyclisierung über eine *McMurry*-Reaktion bzw. über eine Ringschlussmetathese gelang nicht. Daher wurde der C-2-C-8-Baustein in zwei kleinere Untereinheiten zerlegt, die nun modular in einer *Julia-Kocienski*-Olefinierung und einer diastereoselektiven Aldolreaktion angefügt werden können. Ein erster Test führte zur Makrocyclisierung per Ringschlussmetathese in allerdings noch schlechten Ausbeuten. Durch Modellstudien konnten die letzten Schritte der geplanten Totalsynthese getestet werden.

## Abstract

Rüdiger Wittenberg

### Studies Towards the Total Synthesis of Macrocyclic Natural Products

*Key words:* ansatrienins – diterpenes – total synthesis – ring-closing olefin metathesis

During this Ph. D. work, studies towards the total synthesis of the macrolactam antibiotic ansatrienin A and towards the macrocyclic diterpene tonantzitlolon have been carried out. Based on work that previously has been done in our group all building blocks needed for the total synthesis of ansatrienin A could be synthesised in good overall yields. Key steps for the generation of the stereo triade between C-11 and C-13 are the *Evans* aldol reaction and the 1,3-anti selective reduction of a  $\delta$ -hydroxy  $\beta$ -keto ester. The triene was generated using a *Horner-Emmons* olefination between a diene ester phosphonate and a C-9-C-15 aldehyde. A stereoselective *Duthaler* acetate aldol reaction was used to build up the complete C-1-C-15 fragment and the remaining stereo center at C-3. Applying the *Weinreb* amidation protocol the aromatic building block could be introduced in reasonable yields. Finally, the ring-closing olefin metathesis which would complete the formal total synthesis was unsuccessful even when different cyclisation precursors and metathesis pre-catalysts were used.

For the total synthesis of tonantzitlolon two different routes towards the C-9-C-1- THF fragment were developed. The first contains *Wessjohann's* diastereoselective *Cr-Reformatsky* reaction with a following 5-*exo*-tet cyclisation of an epoxy alkoxide as the key step to generate the THF system. The poor yields and the nearly inseparable mixtures of diastereoisomers required the search for a new access to the C-9-C-1- THF fragment which now includes *Kiyooka's* aldol reaction and an acid-induced cyclisation of an hydroxy epoxide. The highly diastereoselective connection of the south fragment as  $\alpha$ -alkoxy ketone with an  $\alpha$ -chiral C-2-C-8-aldehyde was achieved in high yields with an aldol reaction. The macrocyclisation *via* a *McMurry* or an olefin metathesis reaction was not successful. Therefore, the C-2-C-8-fragment was divided into two smaller subunits which now can be introduced in a modular fashion by a *Julia-Kocienski* olefination and again the diastereoselective aldol reaction. First studies yielded the macrocycle by an olefin metathesis reaction in yet poor yields. A model system provided more information on the planned final steps in the total synthesis.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	10
1.1	Bedeutung von makrocyclischen Naturstoffen in der Medizinischen Chemie .....	10
1.2	Die Olefinmetathese als Makrocyclisierungsreaktion <sup>22</sup> .....	13
1.2.1	Katalysatorentwicklung.....	13
1.2.2	Anwendung der Metathese in Makrocyclisierungsreaktionen.....	17
1.3	Ansatrienine und verwandte Ansamycine.....	20
1.3.1	Biosynthese.....	22
1.3.2	Stand der Forschung.....	23
2	Aufgabenstellung Ansamycine.....	29
3	Umsetzung der Retrosynthese.....	30
3.1	Synthese des aromatischen Bausteins.....	30
3.2	Synthese der Stereotriade.....	33
3.2.1	Alternativer Zugang zur Stereotriade.....	36
3.3	Synthese der Trieneinheit.....	38
3.4	Kupplung der Fragmente.....	40
3.4.1	Kupplung der Stereotriade mit der Dieneinheit.....	40
3.4.2	Anknüpfen des C-2-Bausteins.....	41
3.4.3	Zusammenführen des Nord- und Südfragments.....	43
4	Zusammenfassung.....	47
5	Ausblick.....	49
6	Zur Totalsynthese eines makrocyclischen Diterpens.....	51
6.1	Einleitung Diterpene.....	51
6.2	Biosynthese cyclischer Diterpene <sup>125</sup> .....	53
6.3	Isolierung und Biosynthese von Tonantzitlon.....	54
6.4	Retrosynthese von Tonantzitlon.....	56
6.5	Realisierung der Retrosynthese.....	58
6.5.1	Vorstudien <sup>142</sup> .....	58
6.5.2	Anwendung in der Totalsynthese.....	61
6.6	Retrosynthese II.....	64
6.7	Realisierung der Retrosynthese II.....	66
6.8	Retrosynthese III.....	70
6.9	Realisierung der Retrosynthese III.....	73
6.9.1	Entwicklung eines neuen Synthesewegs für das Südfragment.....	73

6.9.2 Verknüpfung der Fragmente.....	76
7 Zusammenfassung.....	83
8 Ausblick.....	84
9 Experimenteller Teil.....	87
9.1 Allgemeines.....	87
9.1.1 Durchführung.....	87
9.2 Darstellung der verwendeten Reagenzien.....	89
9.3 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.....	95
9.3.1 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.1.....	95
9.3.2 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.2.....	99
9.3.3 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.2.1.....	101
9.3.4 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.3.....	108
9.4 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.4.....	109
9.4.1 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.4.1.....	109
9.4.2 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.4.2.....	112
9.4.3 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.4.3.....	120
9.5 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 6.....	124
9.5.1 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 6.5.2.....	124
9.5.2 Darstellung der Verbindungen aus Kap. 6.7.....	135
9.5.3 Darstellung der Verbindungen aus Kap. 6.9.1.....	148
9.5.4 Darstellung der Verbindungen aus Kap. 6.9.2.....	160

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

abs.	absolut
AD	asymmetrische Dihydroxylierung
app	apparent (scheinbar)
APT	attached proton test
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
ber.	berechnet
BINOL	1,1'-Binaphtyl-2,2'-diol
Bn	Benzyl-
borsm	based on recovered starting material
Bu	Butyl-
BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
COSY	correlation spectroscopy
DAGO	Diaceton-D-Glucose
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEE	Diethylether
DET	Diethyltartrat
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DEPT	distortionless enhancement by polarisation transfer
Dibal-H	<i>Di</i> sobutylaluminiumhydrid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ee	Enantiomerenüberschuss
EE	Essigsäureethylester
eq.	Äquivalente
Et	Ethyl-
Fp.	Festpunkt
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
HSQC	heteronuclear single quantum correlation
Im	Imidazol
IR	Infrarot-Spektroskopie
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdi <i>is</i> opropylamid

LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
M	molar
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl-
MS	Molekularsieb bzw. Massenspektrometrie
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser enhancement
NOESY	nuclear Overhauser enhancement and exchange spectroscopy
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether
Ph	Phenyl-
Pyr.	Pyridin
R	organischer Rest
RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS, TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl-
TES	Triethylsilyl-
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -Butyl-
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
TMS	Trimethylsilyl-
TOCSY	total correlation spectroscopy
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat

# 1 Einleitung

## 1.1 Bedeutung von makrocyclischen Naturstoffen in der Medizinischen Chemie

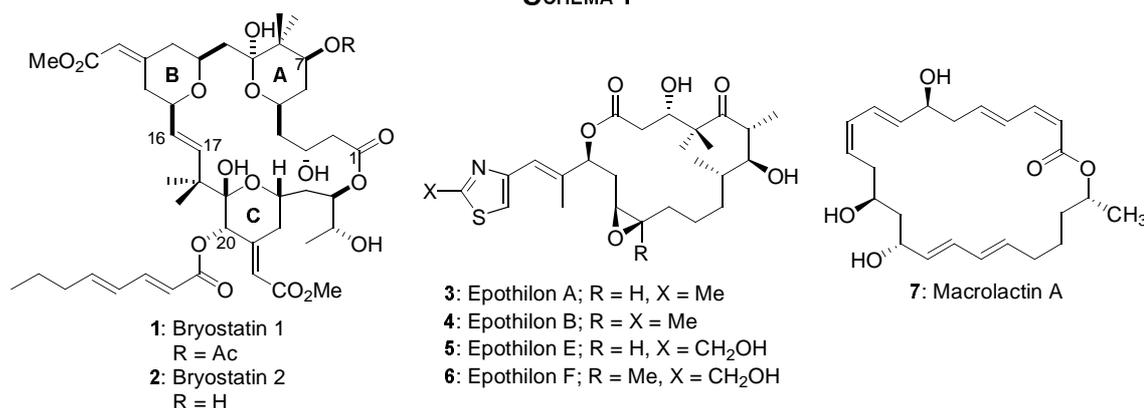
Makrocyclische Sekundärmetabolite von Mikroorganismen, niederen Tieren und Pflanzen spielen in der Naturstoffchemie eine herausragende Rolle. Neben ihrer einzigartigen Strukturvielfalt zeigen viele Vertreter auch eine außergewöhnliche biologische Aktivität. Drei exemplarische Vertreter sollen hier vorgestellt werden.

Die Bryostatine, eine Gruppe von 18 Makroliden, die aus den marinen Moostierchen (Bryozoen) *Bugula neritina* Linnaeus und *Amathia convuluta* isoliert wurden,<sup>1a</sup> sind für ihre bemerkenswert hohe antineoplastische Wirksamkeit gegen die P388-Leukämie-Zelllinie aus Mäusen und andere Tumore bekannt und können anders als Phorbol und Aplysiatoxin die Proteinkinase C aktivieren, ohne dabei als Tumorpromotor zu wirken. Bryostatin 1 **1**, die am häufigsten vorkommende Verbindung dieser Familie, befindet sich in Phase II klinischer Studien.<sup>2</sup> Pettit *et al.* isolierten und charakterisierten in der Folge siebzehn weitere Bryostatin-Derivate, die sich wie **2** hauptsächlich in den Substituenten an C-7 und C-20 von **1** unterscheiden. Wegen der biologischen und medizinischen Bedeutung von Bryostatin **1** wurden große Anstrengungen unternommen, diese Verbindungen zu synthetisieren, was in den letzten Jahren zur Totalsynthese von Bryostatin **2**,<sup>3</sup> **3**<sup>4</sup> und **7**<sup>5</sup> führte.

Durch intensive Studien<sup>6</sup> konnten die Pharmakophore der Bryostatine identifiziert werden. Damit erhielt man Zugang zu rational entworfenen Strukturanaloga, die eine stark verringerte Komplexität besonders im Bereich des A- und B-Ringes aufweisen. Vertreter dieser Gruppe befinden sich in Phase I klinischer Studien zur Krebstherapie.

- 
- 1 a) Isolierung von Bryostatin 1: G. R. Pettit, C. L. Herald, D. L. Doubek, D. L. Herald, E. Arnold, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846-6848; b) Isolierung von Bryostatin 16-18: G. R. Pettit, F. Gao, P. M. Blumberg, C. L. Herald, J. C. Coll, Y. Kamano, N. E. Lewin, J. M. Schmidt, J.-C. Chapuis, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 286-289.
  - 2 R. Mutter, M. Wills, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1841-1860.
  - 3 D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet, M. Lautens, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2526-2530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2354-2359.
  - 4 K. Ohmori, Y. Ogawa, T. Obitsu, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2376-2379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2290-2294.
  - 5 M. Kageyama, T. Tamura, M. H. Nantz, J. C. Roberts, P. Somfai, D. C. Whritenour, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407-7408.
  - 6 G. R. Pettit, D. Sengupta; P. M. Blumberg, N. E. Lewin, J. M. Schmidt, A. S. Kraft, *Anti-Cancer Drug Des.* **1992**, *7*, 101-113; G. R. Pettit, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 812-821; P. A. Wender, J. DeBrabander, P. G. Harran, J. M. Jiminez, M. F. T. Koehler, B. Lippa, C. M. Park, C. Siedenbiedel, G. R. Pettit, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 6624-6629; C. M. Cribbs, K. F. Koehler, N. A. Sharkey, C. L. Herald, Y. Kamano, G. R. Pettit, P. M. Blumberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 7197-7201.

SCHEMA 1



Zu einem der vielversprechendsten Naturstoffe, die in den letzten Jahren isoliert wurden, haben sich die Epothilone<sup>7,8</sup> entwickelt. Diese wurden 1996 aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* (Stamm 90) isoliert, haben eine neuartige Struktur und zeigen interessante biologische Eigenschaften, wie eine stark fungizide und selektiv cytotoxische Aktivität. Die Wirkung von Epothilone A **3** auf Tumorzellen wurde – ähnlich wie bei Taxol<sup>®9</sup> – auf die Bindung an und die Stabilisierung von Mikrotubuli zurückgeführt.<sup>10</sup> Die Epothilone (insbesondere **4**) sind jedoch in der Lage, Taxol<sup>®</sup> von seiner Bindungsstelle zu verdrängen und zudem auch gegen Taxol-resistente Tumorzelllinien zu wirken.<sup>11</sup> Probleme bei der klinischen Verabreichung<sup>12</sup> und das Auftreten von Taxol-induzierten Mehrfachresistenzen (multiple drug resistance, MDR) lassen die Epothilone als vielversprechende Kandidaten für Krebschemotherapien erscheinen. Kurz nach den ersten Totalsynthesen publizierte die Arbeitsgruppe von *Danishefsky* Studien über Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und einen *in vivo* Vergleich zu Taxol.<sup>13</sup>

7 Isolierung: a) K. Gerth, N. Bedorf, G. Höfle, H. Irschik, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 560-563; b) G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671-1673; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1567-1569

8 Die ersten Totalsynthesen: a) A. Balog, D. F. Meng, T. Kamenecka, P. Bertinato, D. S. Su, E. J. Sorensen, S. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2976-2978; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2801-2803; b) Z. Yang, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 170-172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 166-168; c) D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O. M. Böhm, M. Cordes, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 543-544; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 523-524.

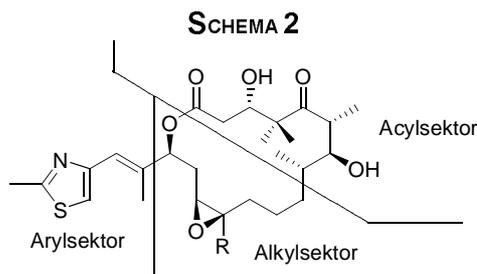
9 K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38-67; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 15-44.

10 D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. Woods, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325-2333.

11 R. J. Kowalski, P. Giannakakou, E. Hamel, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 2534-2541.

12 Vor allem durch die geringe Wasserlöslichkeit von Taxol<sup>®</sup>

13 D.-S. Shu, A. Balog, D. Meng, P. Bertinato, S. J. Danishefsky, Y.-H. Tzheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2178-2181; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*,



Dabei stellten sie fest, dass besonders der Acylsektor (Schema 2) sehr empfindlich auf Veränderungen reagiert. Die beiden anderen Sektoren sind demgegenüber relativ tolerant. Sie synthetisierten ein Ensemble von 18 Strukturanaloga, wobei keine aktivere Verbindung als **4** gefunden werden konnte. Das beste Ergebnis war eine Substanz mit identischer Wirksamkeit ( $R = Et$ ). Die *in vivo* Studien an CB-17-SCID-Mäusen, denen menschliches CCRF-CEM-Tumorgewebe subkutan implantiert wurde, ergab, dass bei sensitiven Tumoren Taxol und **4** vergleichbare Wirkungen zeigen, dass jedoch bei MDR-Tumoren Epothilon B eine 4000fach höhere Aktivität vorweist. Diese Ergebnisse können als Ausgangspunkt für eine weitergehende Suche nach Strukturanaloga dienen.

*Nicolaou* und Mitarbeiter entwickelten einen Festphasen-basierenden Zugang zu einer Epothilon-Bibliothek.<sup>14</sup> Sie synthetisierten 112 Verbindungen und unterwarfen sie verschiedenen Tubulinpolymerisations- und Cytotoxizitätstests. Mit diesen Daten kamen sie im wesentlichen zu den gleichen Ergebnissen wie zuvor die Gruppe von *Danishefsky*, erhielten aber sehr viel detaillierte Informationen bezüglich des Einfluss der Konfiguration der stereogenen Zentren und der Heteroaromaten im Arylsektor (Schema 2) auf die Aktivität. Aber auch diese Gruppe fand keine dem Epothilon B überlegene Verbindungen. Wenn es gelänge, das therapeutische Fenster<sup>15</sup> der Epothilone durch neue Derivate zu vergrößern, scheint diese Verbindungsklasse ein hohes Potential in der Krebs-Chemotherapie zu haben.

Das Polyen-Makrolacton Macrolactin A **7** gehört zu einer Gruppe von Makroliden aus einem nicht näher bestimmbareren Tiefseebakterium, das aus Sedimenten isoliert wurde.<sup>16</sup> Dieses gram-positive Bakterium erzeugt in Kultur eine Reihe von 24-

2093-2096.

14 K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, T. Li, J. Pastor, N. Winssinger, Y. He, S. Ninkovic, F. Sarabia, H. Vallberg, F. Roschangar, N. P. King, M. R. V. Finlay, P. Giannakakou, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2181-2187; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2097-2103.

15 Der Bereich zwischen wirksamer und toxischer Dosis.

16 K. Gustafson, M. Roman, W. Fenical, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7519-7524.

gliedrigen makrocyclischen Lactonen und offenkettigen Verbindungen acetogeninen<sup>17</sup> Ursprungs, die antivirale und cytotoxische Eigenschaften haben. Die Stammverbindung **7** ist aktiv gegen verschiedene humanpathogene Viren wie *Herpes simplex* Typ I und II und schützt die für die körpereigene Immunabwehr immens wichtigen T-Lymphoblasten gegen Infektionen durch HIV-Viren ( $IC_{50} = 5-10 \mu\text{g/mL}$ ). Zur Aufklärung der Struktur wurden extensive NMR-Studien betrieben. Die absolute Konfiguration konnte durch eine Kombination von <sup>13</sup>C-Acetonidanalysen,<sup>18</sup> Abbaureaktionen und chemische Korrelation ermittelt werden.<sup>19</sup> Da der ursprüngliche Produzent bei einer Tiefseebohrung erhalten wurde und nur schwer kultivierbar ist, ist man bei weitergehenden biologischen Forschungsvorhaben auf eine *de-novo*-Synthese angewiesen. Dieser Herausforderungen haben sich mehrere Arbeitsgruppen gestellt, was zur Totalsynthese von Macrolactin A **7** führte.<sup>20</sup> Obwohl die erste Synthese schon 1996 publiziert wurde, besteht weiterhin ein großes Interesse an neuen synthetischen Zugängen.<sup>21</sup>

## 1.2 Die Olefinmetathese als Makrocyclisierungsreaktion<sup>22</sup>

### 1.2.1 Katalysatorentwicklung

Im Jahre 1992 beendete eine seit den 1950er Jahren bekannte Reaktion ihren Dornröschenschlaf: die Olefinmetathese. Unter dem Begriff wird die metallkatalysierte Neuverteilung von Doppelbindungen verstanden, die in verschiedene Anwendungen mündet (Schema 3). Zu diesen gehören die ringöffnende Metathese-Polymerisation (ROMP), die Ringschlussmetathese (RCM), die acyclische Dien-Metathese-

17 Acetogenine ist eine Gruppenbezeichnung für Naturstoffe, die man sich aus C<sub>2</sub>-Bausteinen (Acetat) aufgebaut denken kann.

18 J. G. Buchanan, A. R. Edgar, D. I. Rawson, P. Shahidi, R. H. Wightman, *Carbohydr. Res.* **1982**, *100*, 75-86.

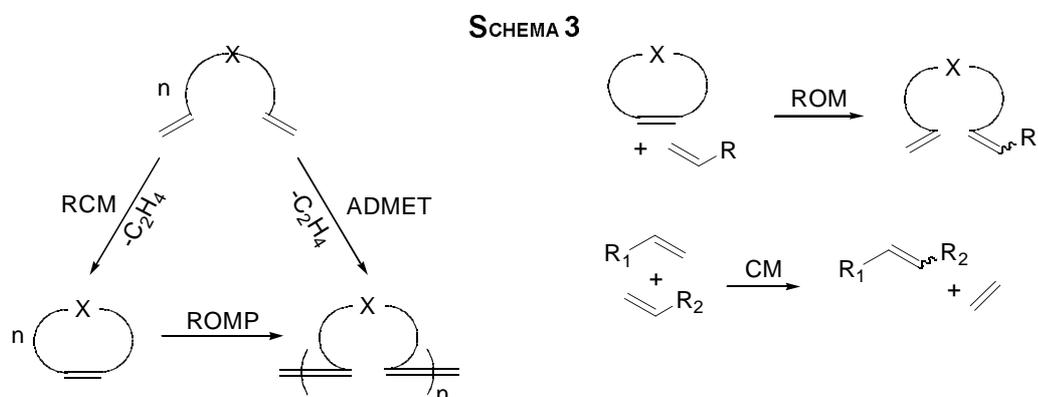
19 S. D. Rychnovsky, D. J. Skalitzky, C. Pathirana, P. R. Jensen, W. Fenical, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 671-677.

20 a) A. B. Smith III, G. R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13095-13096; b) A. B. Smith III, G. R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3935-3948; c) Y. Kim, R. A. Singer, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1321-1323; *Angew. Chem.* **1998**, *37*, 1261-1263.

21 Zur Totalsynthese von Macrolactin A: J. P. Marino, M. S. McClure, D. P. Holub, J. V. Comasseto, F. C. Tucci, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664-1668.

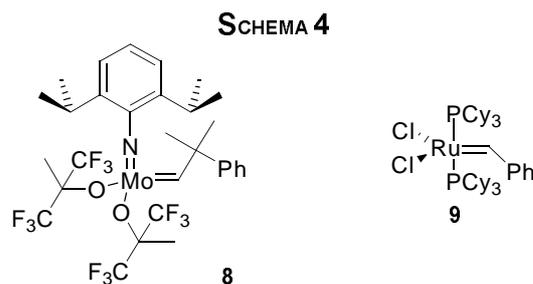
22 Neuere Reviews über die Metathese: a) A. S. K. Hashmi, *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 195-199; b) M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124-2144; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2036-2056; c) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450; d) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3141-3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043; e) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29 und darin zitierte Literaturstellen.

Polymerisation (ADMET), die Ringöffnungsmetathese (ROM) und die Kreuzmetathese (CM oder XMET). Mit Hilfe dieser Reaktionen werden Wege zu nur schwierig darstellbaren Molekülen eröffnet.



Nach Jahren der schleppenden Entwicklung und winzigen Fortschritte bei der Aktivität und der Toleranz für funktionelle Gruppen der Katalysatoren begann in den 1980er Jahren die Entwicklung von wohldefinierten Alkylidenmetallkomplexen später Übergangsmetalle,<sup>23</sup> die in den vergangenen zwanzig Jahren eine Revolution in der synthetisch organischen Chemie auslösten.

Aus diesen Anfangsjahren gingen zwei Katalysatorsysteme als „Sieger“ hervor. Dies waren der von der Arbeitsgruppe *Schrock* entwickelte Molybdänkomplex **8** und der von der Gruppe um *R. H. Grubbs* vorgestellte Rutheniumalkylidenkomplex **9**.



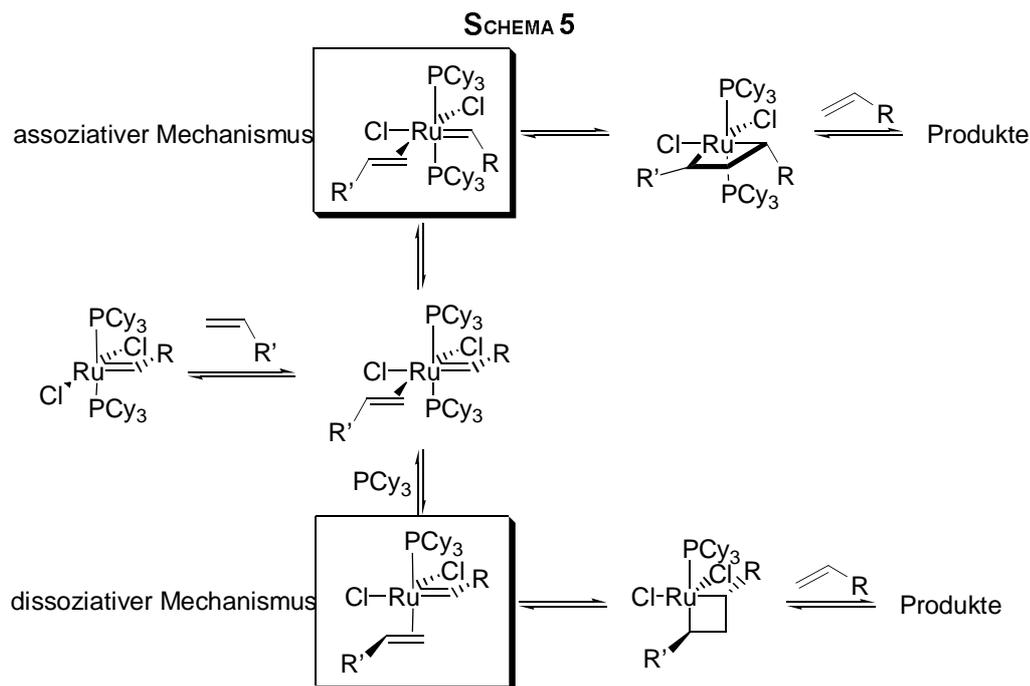
Beide Verbindungen katalysieren die Olefinmetathese effizient und zeigen zudem eine recht große Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Außerdem sind beide kommerziell erhältlich,<sup>24</sup> allerdings bietet der Ru-Komplex **9** Vorteile in der

23 R. R. Schrock, S. Rocklage, J. Wengrovius, G. Rupprecht, J. Fellmann, *J. Mol. Catal.* **1980**, *8*, 73-83; J. S. Murdzek, R. R. Schrock, *Organometallics* **1987**, *6*, 1373-1374; G. Schoettel, J. Kress, J. A. Osborn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1062-1063.

24 Erhältlich bei Strem Chemicals Inc.

Handhabung, da dieser im Gegensatz zu **8** relativ unempfindlich gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit ist. So wurde **9** zu einem breit angewandten Reagenz in der gesamten synthetisch organischen Chemie.<sup>25</sup> Der Mo-Komplex **8** bietet allerdings einige Vorteile beim Aufbau dreifach oder vierfach substituierter Doppelbindungen. Dies ist mit dem *Grubbs*-Katalysator nur in seltenen Fällen möglich.<sup>26</sup> Daher wurde von einigen Arbeitsgruppen viel Energie darauf verwandt, die Aktivität des Ru-Komplexes **9** zu steigern, und trotzdem die große Substratbreite und Stabilität gegenüber Luft und Feuchtigkeit zu erhalten. Dies ging mit einer detaillierten Untersuchung des Mechanismus einher,<sup>27</sup> aus der die Konsequenzen für eine Weiterentwicklung gezogen wurden.

Zu Beginn der Untersuchungen wurden zwei Reaktionswege vorgeschlagen, wobei der assoziative Mechanismus zunächst aufgrund zuvor gemachter Beobachtungen favorisiert wurde. Im Laufe der detaillierten Analyse wurde aber festgestellt, dass dieser Weg nur einen kleinen Beitrag leistet.

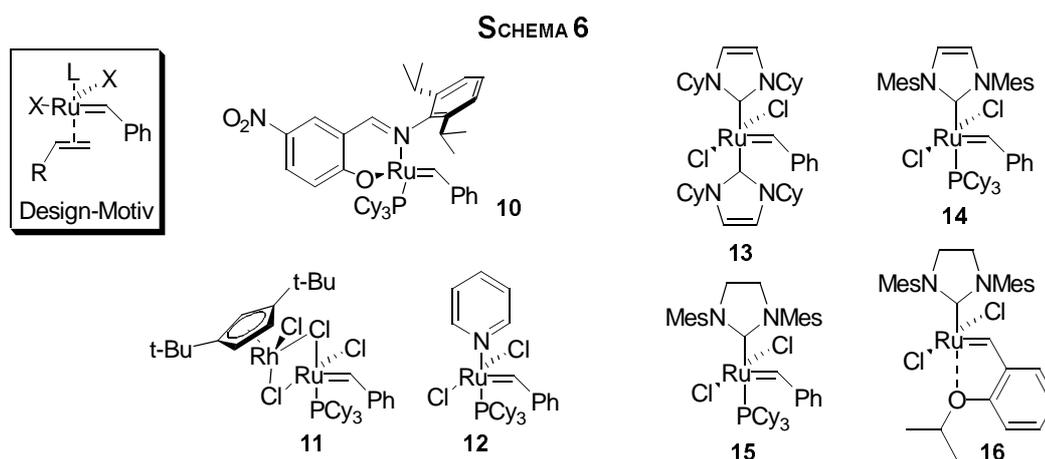


25 Fluka-Reagenz des Jahres 1998

26 Bsp. Für eine Ausnahme: T. Sunazuka, T. Hirose, T. Shirahata, Y. Harigaya, M. Hayashi, K. Komiyama, S. Omura, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2122-212.

27 a) E. L. Dias, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897; b) E. L. Dias, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1998**, *17*, 2758-2767; c) T. Weskamp, F. J. Kohl, W. Hieringer, D. Gleich, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2573-2576; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2416-2419; d) M. S. Sanford, M. Ulman, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749-750.

Der dissoziative Mechanismus erklärt, dass sterisch anspruchsvolle und elektronenreiche Phosphinliganden aber auch kleine elektronenziehende Halogensubstituenten die Aktivität der Katalysatoren steigern. Große Phosphinliganden fördern die Phosphindissoziation durch den Abbau von Spannungsenergie am Metallzentrum. Ebenso fördert der größere *trans*-Einfluss von elektronenreichen Phosphinen die Phosphindissoziation durch die Stabilisierung des 16-Elektronen-Monophosphin-Olefin-Komplexes und wichtiger noch des Elektronenmangel-14-Elektronen-Metallacyclobutans. Die Halogensubstituenten andererseits spielen ihre Hauptrolle durch ihre Einflussnahme auf die *trans*-Anordnung von Olefin und Halogen. Da das Olefin *trans* zu einem der Halogenliganden steht, stabilisieren kleinere elektronenziehende Halogene mit geringem *trans*-Effekt den Ruthenium-Olefin-Komplex. Da das Olefin genauso aber auch *cis* zu dem anderen Halogenliganden steht, sollten größere Halogene den Olefin-Komplex durch sterische Effekte destabilisieren. Aus diesen Ergebnissen wurde ein Motiv für das Design neuer Komplexe abgeleitet. Die ersten Vertreter der neuen Generation waren entweder sehr aktiv bei geringer Stabilität oder sehr stabil bei geringer Aktivität (Verbindungen **10-12**).<sup>22e,28</sup> Daraus konnte geschlossen werden, dass zumindest einer der Liganden labil genug sein musste, um den Katalysator durch Dissoziation zu aktivieren. Der zweite Ligand muss dennoch elektronenreich genug sein, um die elektronendefiziente Spezies zu stabilisieren.



Diese Entwicklung gipfelte in der Synthese der Komplexe **13-16** (Grubbs-Katalysatoren der 2. Generation),<sup>29</sup> die sowohl über eine hervorragende Aktivität als

28 Für eine Studie zur Stabilität verschiedener Ru-Alkyldene: M. Ulman, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7202-7207.

29 **13**: T. Weskamp, W. C. Schattenmann, M. Spiegler, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.*

auch eine große Stabilität verfügen und bei denen die Substratbreite ebenfalls erhalten geblieben ist. Katalysatoren vom Typ **16**<sup>30</sup> sind sogar gegenüber Luft und Feuchtigkeit stabil und können durch simple Säulenchromatographie isoliert und wieder verwendet werden. Das Besondere an diesen Komplexen sind die *N*-heterocyclischen Carbenliganden,<sup>31</sup> die als sehr starke  $\sigma$ -Donoren bekannt sind und in der Homogenkatalyse als Alternative und Ergänzung zu Phosphinliganden Bedeutung erlangt haben. Diese Carbenliganden erfüllen die vorgenannten Bedingungen in idealer Weise. So entstanden Katalysatoren, die in der Lage sind, neben dreifach auch vierfach substituierte Doppelbindungen in sterisch anspruchsvoller Umgebung aufzubauen.<sup>32</sup> Zudem sind sie dem *Grubbs*-Katalysator der ersten Generation **9** in CM-Reaktionen hoch überlegen.<sup>33</sup>

Mit diesen Katalysatoren hat der organische Synthetiker vielseitige Werkzeuge in den Händen, die die organische Syntheseplanung weiterhin stark beeinflussen werden.

## 1.2.2 Anwendung der Metathese in Makrocyclisierungsreaktionen

Neben der Anwendung der Ringschlussmetathese (RCM) bei der Synthese kleiner Ringe wurde sie auch schnell zur Darstellung von Ringen mittlerer Größe und Makrocyclen herangezogen. Ein erstes Highlight war dabei die Totalsynthese von Epothilon, die von zwei Arbeitsgruppen nahezu zeitgleich durch eine RCM abgeschlossen wurde.<sup>8</sup> *Nicolaou* und Mitarbeiter entwickelten sogar einen Festphasen-basierenden Zugang zu Epothilonderivaten, bei denen die Moleküle im letzten Schritt durch eine RCM vom Trägermaterial abgespalten wurden.<sup>14</sup>

---

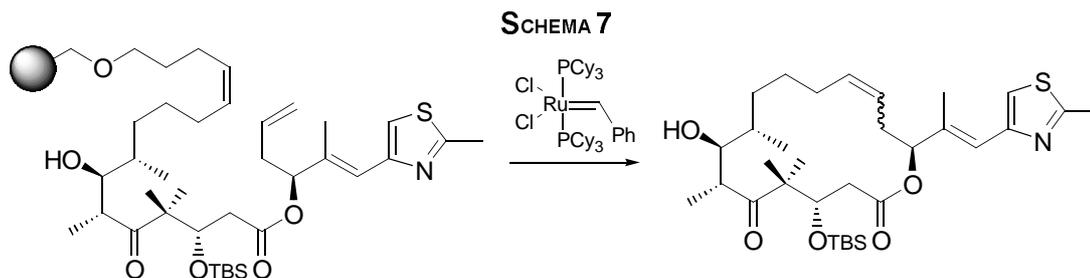
**1998**, 110, 2631-2633; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2490-2493; **14**: J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2674-2678; **15**: M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, 1, 953-956; **16**: S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168-8179;

30 J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 791-799.

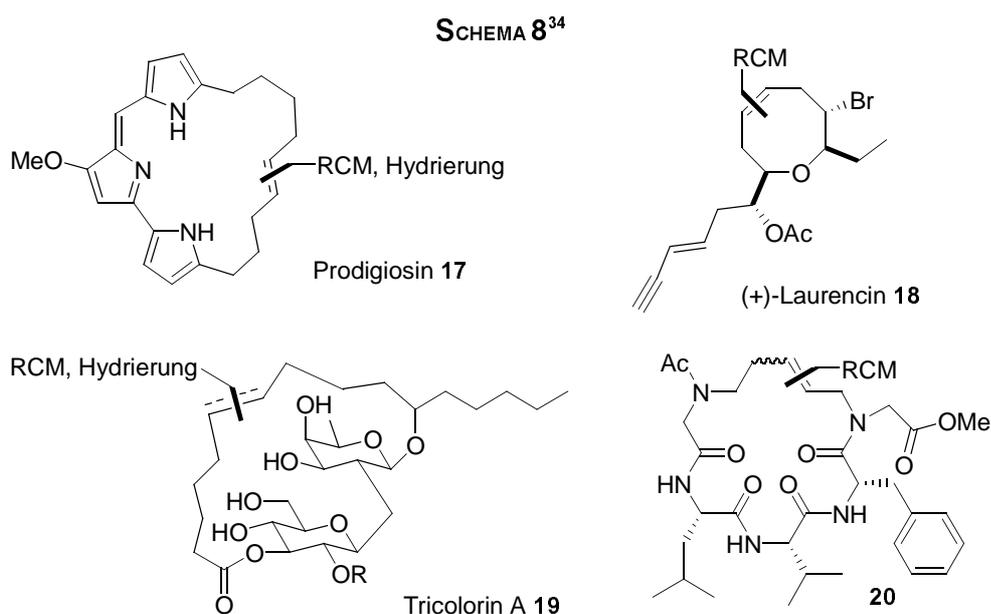
31 W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2257-2282; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2162-2187 und darin zitierte Literaturstellen.

32 Anwendungsbeispiele: A. Briot, M. Bujard, V. Gouverneur, S. P. Nolan, C. Mioskowski, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1517-1519; T. Itoh, K. Mitsukura, N. Ishida, K. Uneyama, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1517-1519; I. Efremov, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9324-9325;

33 A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1517-1519; H. E. Blackwell, D. J. O'Leary, A. K. Chatterjee, R. A. Washenfelder, D. A. Busmann, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 58-71; S. Randl, S. Gessler, H. Wakamatsu, S. Blechert, *Synlett* **2001**, 430-432.



Dies ist ein deutliches Zeichen wie sich die Synthesepaltung schon 1997 verändert hatte, da in der „Vor-Metathesezeit“ sicher alle Gruppen eine Makrolactonisierung für den Ringschluss bevorzugt hätten. Mittlerweile ist die RCM zu einem beliebten Instrument geworden, vor allem wenn die Konfiguration der neu gebildeten Doppelbindung keine Rolle spielt (z.B. wenn im Anschluss eine Hydrierung stattfindet) oder wenn eine bevorzugte Konfiguration des Olefins durch eine Vorzugskonformation der Cyclisierungsvorstufe zu erwarten ist.

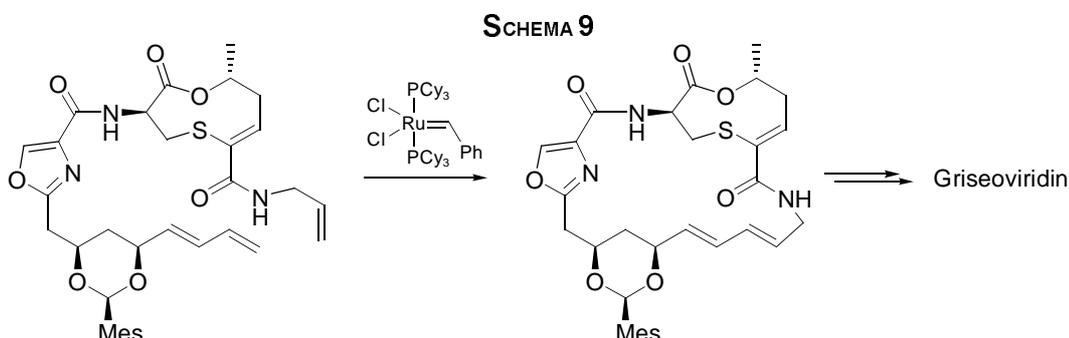


Wie aus den Beispielen zu erkennen ist, sind auch die sonst schwer herzustellenden mittleren Ringe mit dieser Methode zugänglich.<sup>35</sup> Größere Bedeutung hat die RCM aber für Makrocyclisierungsreaktionen. Naturstoffsynthesen, bei denen die RCM

34 **20**: J. F. Reichwein, C. Versluis, R. M. J. Liskamp, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6187-6195; **18**: M. T. Crimmins, A. L. Choy, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5653-5660; **17**: A. Fürstner, J. Grabowski, C. W. Lehmann, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8275-8280; **19**: A. Fürstner, T. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7814-7821.

35 M. E. Maier, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2153-2157; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073-2077;

Anwendung gefunden hat, sind z. B. die Totalsynthesen von Manzamin A,<sup>36</sup> Roseophilin<sup>37</sup> und des Streptogramin-Antibiotikums (-)-Griseoviridin.<sup>38</sup>



Einen sehr interessanten Aspekt der Metathese zu Makrocyclen hat *Fürstner* untersucht. Er konnte anhand der Synthese von makrocyclischen dreifach substituierten Alkenen und (*R,R*)-(-)-Pyrenophorin zeigen, dass mit den neuen Katalysatoren **14** und **15** die *a priori* reversible RCM tatsächlich beobachtet wird.<sup>39</sup> Normalerweise ist die Retroreaktion kinetisch gehemmt, da das neu gebildete Alken höher substituiert ist als die olefinischen Teile des Substrats und der Ruthenium-Katalysator **9** für solche Parameter empfänglich ist.<sup>40</sup> Die prinzipielle Reversibilität kann auch bei Makrocyclisierungen zu relativ hohen (*E/Z*)-Selektivitäten führen (7-9:1),<sup>41</sup> da aufgrund fehlender Ringspannung die thermodynamisch stabilere (*E*)-Doppelbindung im Überschuss gebildet wird. Ein zweiter Aspekt ist die Bildung von Dimeren des Substrats unter nachfolgender Cyclisierung zum makrocyclischen Produkt. Dies sollte bei der praktischen Durchführung einer solchen RCM im Hinterkopf behalten werden.

36 S. F. Martin, J. M. Humphrey, A. Ali, M. C. Hillier, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 866-867.

37 S. H. Kim, I. Figueroa, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2601-2604; A. Fürstner, T. Gastner, H. Weintritt, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2361-2366; P. E. Harrington, M. A. Tius, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 649-651.

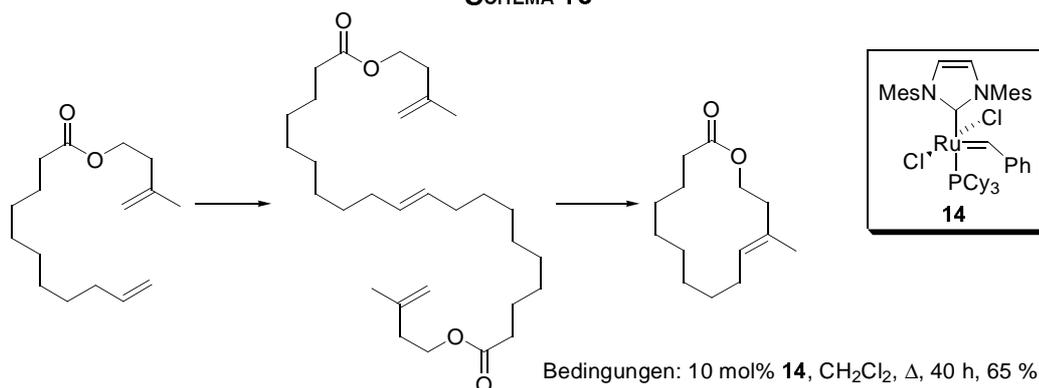
38 C. A. Dvorak, W. D. Schmitz, D. J. Poon, D. C. Pryde, J. P. Lawson, R. A. Amos, A. I. Myers, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1730-1732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1664-1666.

39 A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 449-451,

40 T. A. Kirkland, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7310-7318.

41 C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2145-2147.

SCHEMA 10



### 1.3 Ansatrienine und verwandte Ansamycine

Die Ansamycine gehören zur großen Klasse der Makrolactam-Antibiotika und bilden in ihr die größte Gruppe. Der von *Prelog* eingeführte Begriff Ansamycin symbolisiert, dass die aliphatische Kette des Lactamringes an beide Seiten des aromatischen Systems gleichermaßen als "Handgriff" (lat. *ansa*) gebunden ist. Die Klassifizierung der Ansamycine erfolgt durch:

- 1) die Art des aromatischen Systems
- 2) die Länge der aliphatischen Kette an beiden Seiten des aromatischen Chromophors:
  - Naphtalen-Ansamycine mit 23 C-Atomen und 17 C-Atomen
  - Benzen-Ansamycine mit 15 C-Atomen sowie solche mit 17 C-Atomen.

Zur letzten Gruppe gehören auch die Ansatrienine, die im Jahre 1981 von *Zähler et al.* aus dem Kulturmedium von *Streptomyces collinus* (Tü 1892) isoliert wurden.<sup>42</sup> Die Konstitution wurde von *Zeeck* und Mitarbeitern im folgenden Jahr aufgeklärt.<sup>43</sup> Die absolute Konfiguration wurde allerdings erst 1990 bestimmt und 1996 durch die erste Totalsynthese bewiesen.<sup>44,45</sup> Die Ansatrienine der A-Serie unterscheiden sich nur in den Resten der peptidischen Seitenkette. Ansatrienin B beinhaltet hingegen ein Benzohydrochinon anstelle einer Benzochinon-Einheit. Wie in Schema 11 dargestellt,

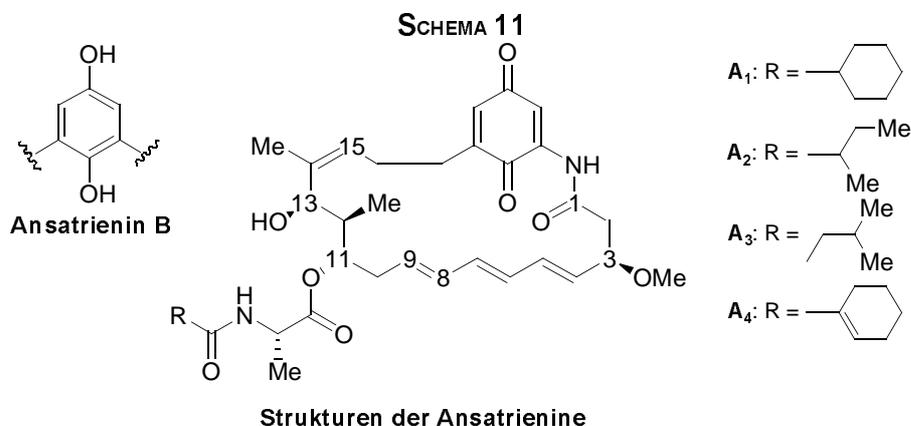
42 H. Zähler, G. Lazar, M. Damberg, A. Zeeck, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 187-189.

43 A. Zeeck, M. Damberg und P. Russ, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 59-62.

44 A. B. Smith III., J. L. Wood, W. Wong, A. E. Gould, C. J. Rizzo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 7425-7426.

45 A. B. Smith III., J. L. Wood, W. Wong, A. E. Gould, C. J. Rizzo, J. Barbosa, K. Komiyama, S. Omura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 8308-8315.

tragen die Ansatrienine A<sub>1</sub> und A<sub>4</sub> cyclische, A<sub>2</sub> und A<sub>3</sub> jedoch offenkettige aliphatische Alkylreste in der peptidischen Seitenkette.



Neben den Ansatrieninen (Mycotrieninen) wurden in der Vergangenheit weitere Vertreter der Ansatrienomycine isoliert. Auffällig ist dabei, dass sich die Strukturen nur im aromatischen System sowie in der peptidischen Seitenkette unterscheiden. Die 1997 isolierten Cytotrienine **21** unterscheiden sich nur in ihrer einzigartigen Aminocyclopropylcarbonsäure-Seitenkette von Ansatrienin A, induzieren aber schon in Konzentrationen von 7.7 nM den Zelltod bei humanen HL-60 Leukämiezellen. Ähnlich verhält es sich bei den 1995 von *Takeuchi* und Mitarbeitern erstmals isolierten Thiazinotrienomycinen A-E **23**.<sup>46</sup> Diese unterscheiden sich im Vergleich zu den Ansatrieninen nur im aromatischen System. Auch diese Verbindungen zeigen in nanomolaren Konzentrationen signifikante Cytotoxizitäten gegen verschiedene menschliche Krebszelllinien. Vorstudien lassen vermuten, dass die Cytotoxizität der Thiazinotrienomycine auf einer Inhibierung des Membrantransports von Thymidin und Uridin beruht. Später publizierte Studien zu Thiazinotrienomycin B (dem potentesten Thiazinotrienomycin) beschreiben eine Wirkung auf den EGF-Rezeptor,<sup>47</sup> die dazu führt, dass die Signalkaskade für das Zellwachstum unterbrochen wird (cytostatische Wirkung).<sup>48</sup> Weiterführende Untersuchungen deuten aber auf einen parallelen Wirkmechanismus hin, der zum Abtöten der Zellen führt, ohne dass **23** an DNA bindet, sie spaltet oder die Mitose inhibiert.<sup>49</sup>

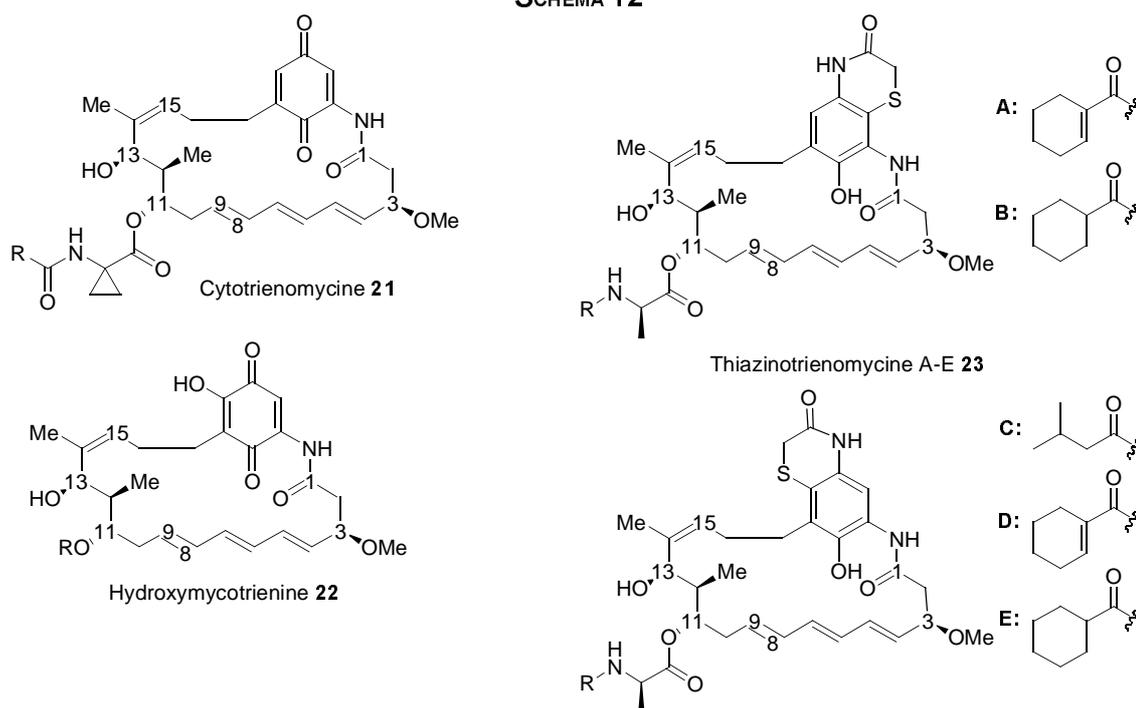
46 N. Hosokawa, H. Naganawa, H. Iinuma, M. Hamada, T. Takeuchi, T. Kanbe, M. Hori, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 471-478.

47 EGF: epidermal growth factor

48 N. Hosokawa, S. Yamamoto, Y. Uehara, M. Hori, K. S.-Tsuchiya, *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 485-490.

49 N. Hosokawa, H. Iinuma, T. Takeuchi, S. Sato, T. Yamori, K. S.-Tsuchiya, M. Hori, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 306-308.

SCHEMA 12



Besonders interessant erscheinen die oben beschriebenen Wirkungen vor dem Hintergrund, dass Ansatrienin A selbst nur eine leichte Wachstumsinhibierung bei grampositiven Bakterien,<sup>50</sup> sowie *in vitro* eine schwach cytostatische und cytotoxische Wirkung gegen HeLaS<sub>3</sub> Tumorzelllinien zeigt.<sup>51</sup> Daher liegt die Vermutung nahe, dass durch den Einbau verschiedener Aromaten bzw. Seitenketten eine Feinabstimmung der biologischen Aktivität der Ansatrienomycine erreicht werden kann. Dies eröffnet ein breites Feld im Hinblick auf Struktur-Aktivitäts-Studien.

### 1.3.1 Biosynthese

Der Biosyntheseweg der Ansatrienine ist vom Aufbau des Makrolactamrings bis hin zu späteren Transformationen umfassend aufgeklärt worden.<sup>52,53</sup> So fanden japanische Forscher schon zu Beginn der 80er Jahre heraus, dass der Aufbau der aliphatischen Kette auf dem Polyketid-Biosyntheseweg erfolgt. Durch Fütterungsexperimente mit <sup>13</sup>C-markierten Verbindungen wurde ermittelt, dass dazu eine Verknüpfung von sechs

50 H. Zähler, G. Lazar, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 187-189.

51 S. Funayama, Y. Anraku, A. Mita, Z.-B. Yang, K. Shibata, K. Komiyama, I. Umezawa und S. Omura, *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1223-1230.

52 U. Gräfe, *Biochemie der Antibiotika: Struktur-Biosynthese-Wirkmechanismus*, Spektrum Akademischer Verlag **1992**, 155ff.

53 H. G. Floss, J. M. Beale, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 147-179; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 146-177.

Acetat- und zwei Propionat-Einheiten stattfindet.<sup>54,55</sup> Als Starter für die Kettenbildung<sup>56</sup> ist eine sogenannte *mC<sub>7</sub>N*-Einheit notwendig, bei der es sich um 3-Amino-5-hydroxybenzoyl-Coenzym A handelt. Durch intensive Tracer- und genetische Experimente konnten *Floss et al.* zeigen, dass diese Einheit über eine bis dahin unbekannt Variante des Shikimisäure-Biosynthesewegs produziert wird.<sup>57</sup> Dabei wird nicht Shikimisäure selbst oder der Vorläufer 3-Dehydrochinasäure in die *mC<sub>7</sub>N*-Einheit inkorporiert, sondern es konnte 3-Amino-5-hydroxybenzoesäure (AHBA) als unmittelbarer Vorläufer identifiziert werden. AHBA wiederum lässt sich auf 4-Amino-3,4-didesoxy-D-*arabino*-heptulonsäure-7-phosphat (Amino-DAHP) zurückführen, ein Amino-Analogon des normalerweise im Shikimisäure-Biosyntheseweg vorkommenden DAHP.<sup>58</sup> Amino-DAHP wird vermutlich durch Reaktion eines Imins aus Ammoniak und Erythrose-4-phosphat mit Phosphoenolpyruvat in der Zelle gebildet.<sup>53,59</sup>

Die Synthese der Seitenkette des Hauptfermentationsproduktes Ansatrienin A<sub>1</sub> dagegen, eine Cyclohexancarbonsäure-Einheit, die über einen Alanin-Rest mit dem Aglykon verbunden ist, kann direkt vom Shikimisäure-Biosyntheseweg abgeleitet werden.<sup>60</sup> Shikimisäure wird dazu durch eine Reihe von Dehydratisierungen und Reduktionen von Doppelbindungen in Cyclohexancarbonsäure übergeführt.

### 1.3.2 Stand der Forschung

#### 1.3.2.1 Bereits publizierte Synthesen bzw. Syntheseversuche anderer Arbeitsgruppen zu den Ansatrieninen

Bis 1996 war noch keine erfolgreiche Totalsynthese von Ansatrienin bekannt. Im Jahre 1990 wurde die Synthese eines Teilstücks (das C-9 - C-14-Fragment) zum Zwecke der Konfigurationsaufklärung der drei stereogenen Zentren an C-11, C-12

54 M. Sugita, T. Sasaki, K. Furihata, H. Seto, N. Otake, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1467-1473; M. Sugita, Y. Natori, N. Sueda, K. Furihata, H. Seto, N. Otake, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1474-1479; M. Sugita, S. Hiramoto, C. Ando, T. Sasaki, K. Furihata, H. Seto, N. Otake, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 799-802.

55 J. A. McDonald, R. W. Rickards, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 1149-1152.

56 R. Thiericke, A. Zeeck, A. Nakagawa, S. Omura, R. E. Herrolds, S. T. S. Wu, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3979-3987.

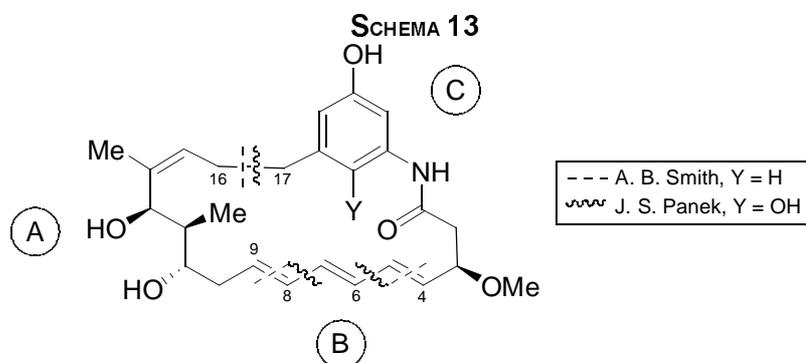
57 A. Kirschning, P. Bergon, J.-J. Wang, S. Breazeale, H. G. Floss, *Carbohydr. Res.* **1994**, *256*, 245-256.

58 U. Hornemann, J. H. Eggert, D. P. Honor, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 11-13.

59 R. Jiaou, C. Liu, Z. Jin, X. Zhang, L. Ni, Z. Lu, *Sci. Sin. Ser. B (Engl. Ed.)* **1984**, *27*, 380.

60 R. Casati, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8102-8104; B. S. Moore, H. Cho, R. Casati, E. Kennedy, K. A. Reynolds, U. Mocek, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5254-5266.

und C-13 von *Smith et al.* publiziert.<sup>43</sup> Es stellte sich aber bei dem Vergleich mit chemischen Abbauprodukten von Ansatrienin heraus, dass das falsche Enantiomer synthetisiert worden war. Einen weiten Weg zur Darstellung der gleichen Einheit gingen *Yadav et al.*,<sup>61</sup> die das gleiche Fragment wie 1993 beschrieben in 17 Stufen synthetisieren konnten. Demgegenüber war die Arbeit der Gruppe um *Panek* im Jahre 1995 deutlich weiter fortgeschritten. Sie konnte als erste die Synthese der C-9-C-22-N-Einheit vorweisen.<sup>62</sup> Den endgültigen Sieg im Wettlauf um die erste Totalsynthese von Trienomycin A (und im Prinzip auch Ansatrienin A) konnte allerdings die Gruppe um *Smith* für sich verbuchen,<sup>45</sup> gefolgt von *Panek* im Jahre 1997.<sup>63</sup> Beide Synthesen sind nachfolgend kurz beschrieben (Schema 13).



Auffallend bei der retrosynthetischen Analyse ist die Tatsache, dass beide Arbeitsgruppen nahezu identische Schnitte und somit Einzelbausteine, sowie eine ähnliche Cyclisierungsstrategie für ihre Synthesen ausgewählt haben. Während *Smith* einen lediglich dreifach substituierten Aromaten benutzt, um zu den Trienomycinen zu gelangen, verwendet *Panek* einen vierfach substituierten aromatischen Baustein, wie er in den Ansatrieninen und Mycotrieninen zu finden ist. Beide synthetisieren das Fragment (C) schließlich durch Öffnung eines aus (*R*)-Äpfelsäure darstellbaren Lactons mit einem aromatischen Dimethylaluminiumamid.<sup>64</sup> Zur Konstruktion von zwei der drei stereogenen Zentren von Fragment (A) benutzten *Smith et al.* bewährte asymmetrische Aldolchemie. Das dritte Zentrum wird durch Addition einer chiralen Allylborverbindung an den entsprechenden Aldehyd kriert.

61 J. S. Yadav, T. K. Praveen Kumar, P. P. Maniyan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2965-2968; J. S. Yadav, T. K. Praveen Kumar, P. P. Maniyan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2969-2972.

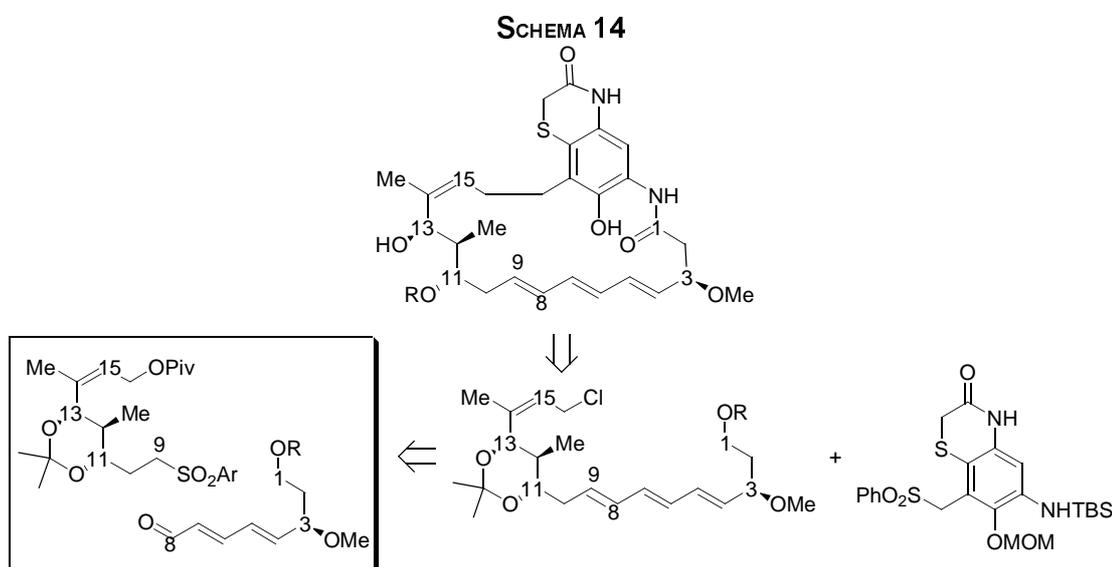
62 J. S. Panek, M. Yang, J. Solomon, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1003-1006.

63 J. S. Panek, C. E. Masse, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8290-8291.

64 a) S. Saito, T. Hasegawa, M. Inaba, R. Nishida, T. Fudii, S. Nomizu, T. Moriwake, *Chem. Lett.* **1984**, 1389-1392; b) M. P. Doyle, A. Van Oeveren, L. J. Westrum, M. N. Protopopova, T. W. Clayton, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8982-8984.

*Panek* kommt mit einer langen und sehr linearen Synthese (32 Stufen, 3 % Gesamtausbeute) durch Verwendung von chiralen Allylsilanen<sup>65</sup> zu einem äquivalenten Baustein. Die Alkylierung eines Sulfonylanions auf der Seite von (C) mit einem geeigneten Allylhalogenid führte bei beiden Synthesen zur Verknüpfung von (A) und (C). *Smith* benutzte anschließend zum Ringschluss eine neuartige *bis*-Olefinierung mit einem *bis*-Wittig-Reagenz (B),<sup>66</sup> während bei *Panek* eine Tandeminter/intramolekulare Stille-Kupplung mit einem *bis*-Stannan zum Ziel führt.<sup>67</sup>

Im Jahre 1999 veröffentlichte die Arbeitsgruppe von *A. B. Smith III* die erste Totalsynthese von Thiazinotrienomycin E,<sup>68</sup> nachdem sie zuvor die Bestimmung der relativen und absoluten Konfiguration dieses Naturstoffes publizierten.<sup>69</sup>



Bemerkenswert ist die Tatsache, dass diese erfolgreiche Synthese exakt die Synthesestrategie widerspiegelt, die in der Dissertation von *K.-U. Schöning*<sup>70</sup> erfolglos

65 C. Masse, J. S. Panek, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293-1316; R. T. Beresis, J. S. Solomon, M. G. Yang, N.F. Jain, J. S. Panek, *Org. Synth.* **1998**, 78-88.

66 Für eine vergleichbare Reaktion s. C. W. Spangler, R. K. McCoy, A. A. Dembeck, L. S. Sapochak, B. D. Gates, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1989**, 151-154.

67 Anwendung bei den Totalsynthesen von Rapamycin (a) und Dynemicin (b): a) K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, A. D. Piscopio, N. Minowa, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419-4420; K. C. Nicolaou, A. D. Piscopio, P. Bertinato, T. K. Chakraborty, N. Minowa, K. Koide, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318-333; b) M. D. Shair, T. Yoon, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3755-3757.

68 A. B. Smith III, Z. Wan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1491-1494; A. B. Smith III, Z. Wan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3738-3753.

69 A. B. Smith III, J. Barbosa, N. Hosokawa, H. Naganawa, T. Takeuchi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2891-2894.

70 K.-U. Schöning, *Dissertation*, TU Clausthal **1998**.

verfolgt wurde.

### 1.3.2.2 Beiträge unserer Arbeitsgruppe

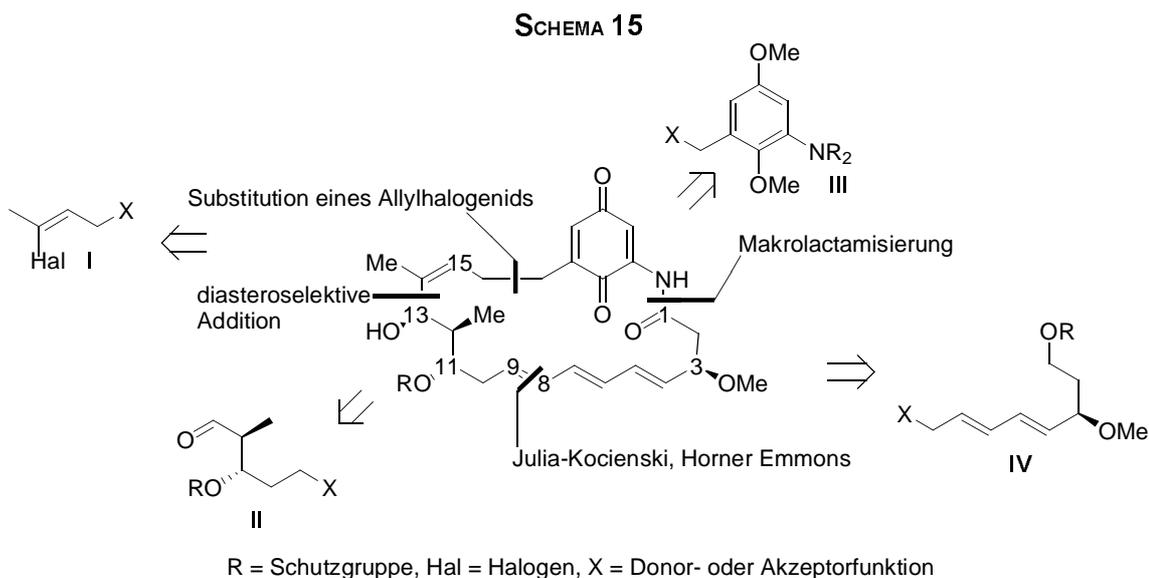
In der Dissertation von *K.-U. Schöning* wurden zwei alternative Retrosynthesen mit den zugehörigen Fragmentsynthesen erarbeitet. Die erste zerlegt Ansatrienol in das C-14-C-16-Fragment I, das die (*Z*)-Doppelbindung enthält und ein C13-C-9-Fragment II, das zwei der drei Stereozentren im „Westen“ enthält. Das stereogene Zentrum an C-13 sollte dabei durch eine diastereoselektive Addition einer Organometallspezies an einen  $\alpha$ -chiralen Aldehyd kreierte werden. Weiterhin wurden die Amidbindung und die C-8-C-9-(*E*)-Doppelbindung als Schnittstellen gewählt, so dass zusätzlich der Aromat III und das Dien IV als Fragmente erhalten wurden. Die Makrolactamisierung ist eine gut etablierte Methode, für die ein großes Repertoire an Reagenzien und Reaktionsbedingungen zur Verfügung steht.<sup>71</sup> Für den Aufbau der Doppelbindung kommen neben einer *Horner-Emmons*-Reaktion auch eine *Julia-Lythgoe*-Olefinierung oder eine ihrer Varianten<sup>72</sup> in Frage. Beide haben eine vielfältige Verwendung beim Aufbau von (konjugierten) (*E*)-Doppelbindungen gefunden.<sup>73</sup>

---

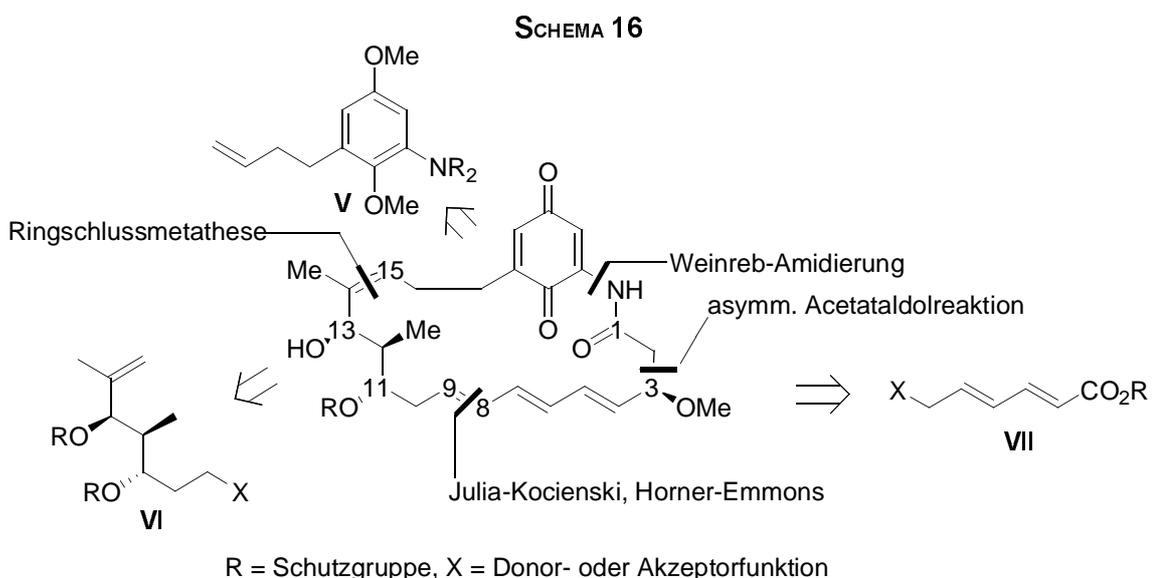
71 a) P. Wipf, Y. Kim, D. M. Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11106-11112; b) D. L. Boger, J.-H. Chen, K. W. Salonz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996** *118*, 1629-1644; c) T. Kurome, K. Inami, T. Inoue, K. Ikai, K. Takesako, I. Kato, T. Shiba, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4327-4346.

72 a) M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833-4836; b) P. J. Kocienski, B. Lythgoe, S. Ruston, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1978**, 829-834; c) J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175-1178; d) P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26-28; e) P. J. Kocienski, A. Bell, P. R. Blakemore, *Synlett* **2000**, 365-366.

73 Horner-Emmons: K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2208-2210; K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, Y. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4685-4696; Julia-Kocienski: D. R. Williams, D. A. Brooks, M. A. Berliner, *J. Am. Chem. Soc.* **1999** *121*, 4924-4925.

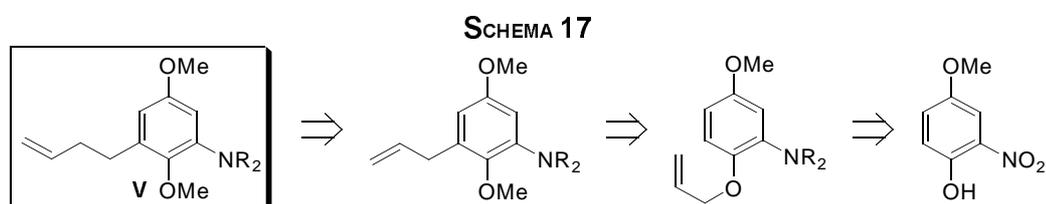


Die für die Synthese benötigten Äquivalente der Fragmente I und IV konnten in guten Ausbeuten zur Verfügung gestellt werden. Unvorhersehbare Probleme traten jedoch bei der Synthese des Aromaten III und der des chiralen Aldehyds II auf. Erste Versuche zur Verknüpfung der Bausteine verliefen enttäuschend. Daraufhin wurde eine weitere Retrosynthese entwickelt, bei der eine Ringschlussmetathese zwischen C-14 und C-15, sowie eine Horner-Emmons-Olefinierung zwischen C-8 und C-9 die Schlüsselschritte darstellen.

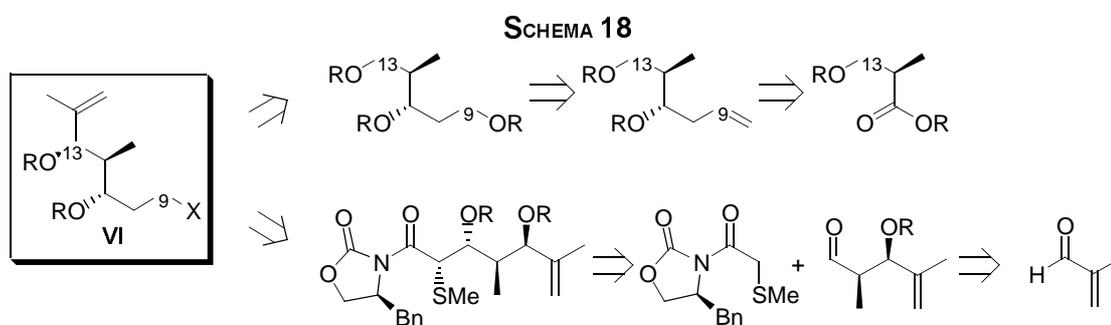


Synthesen zu den Fragmenten V-VII wurden entwickelt. Der Aromat V (R = O) konnte in sechs Stufen mit 3 % Gesamtausbeute ausgehend von 4-Methoxy-2-nitrophenol

hergestellt werden. Schlüsselschritt für den Einbau der Seitenkette ist eine *Claisen-Umlagerung* eines Allylphenylethers mit anschließender C<sub>1</sub>-Kettenverlängerung durch eine Hydroborierungs-Oxidations-*Wittig*-Sequenz.



Die Stereotriade VI wurde auf zwei Wegen synthetisiert. Der erste nutzt eine diastereoselektive Addition eines Allylsilans an einen von  $\beta$ -Hydroxyisobuttersäuremethylester abgeleiteten Aldehyd zum Aufbau des Stereozentrums an C-10. Nach Grignard-Addition eines Vinyl-Bausteins an einen C-13-Aldehyd, nachfolgender Oxidation und *Evans-Tishenko*-Reduktion zum Aufbau der 1,3-*anti*-Diolstruktur<sup>74</sup> konnte Baustein VI erhalten werden. Der zweite Weg beruht auf der konsequenten Anwendung der *Evans*-Aldol-Reaktion.<sup>75</sup> Auf dieser Route konnte ausgehend von Methacrolein in neun Stufen und 30 % Gesamtausbeute der Aldehyd VI (R = TBS, X = O) dargestellt werden.

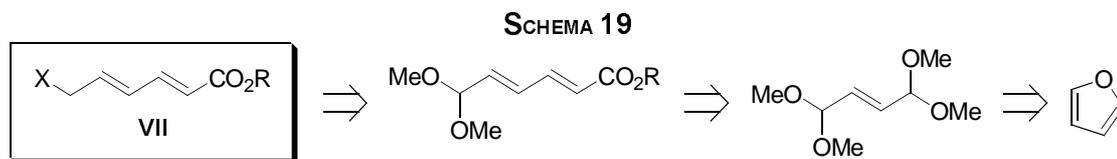


Literaturbekannte Methoden lieferten den Baustein VII, der auf Furan zurückgeführt werden kann. Oxidative Spaltung mit Brom in Methanol lieferte Succinaldehyd-*bis*-dimethylacetal, welches selektiv in den Monoaldehyd übergeführt wurde. Nach C<sub>2</sub>-Verlängerung in einer Horner-Emmons-Reaktion und Manipulationen der terminalen Acetalfunktion konnte das zu VII korrespondierende Phosphonat dargestellt werden, welches in ersten Versuchen zur Kupplung mit VI eingesetzt wurde. Die hierbei

74 K.-U. Schöning, R. K. Hayashi, D. R. Powell, A. Kirschning, *Tetrahedron Asymm.* **1999**, *10*, 817-820.

75 K.-U. Schöning, R. Wittenberg, A. Kirschning, *Synlett* **1999**, 1624-1626.

erzielten Ausbeuten zeigten Optimierungsbedarf.



## 2 Aufgabenstellung Ansamycine

Anhand der Dissertation von *Schöning* ist der Weg zur Totalsynthese von Ansatrienol vorgezeichnet. Auf dem Weg dahin sollen ausreichende Substanzmengen zum Fortführen des Projektes synthetisiert und anschließend Versuche für die Kupplungen der Fragmente unternommen werden. Für die Fortführung sollen effizientere und kürzere als die literaturbekannten Wege gefunden werden.

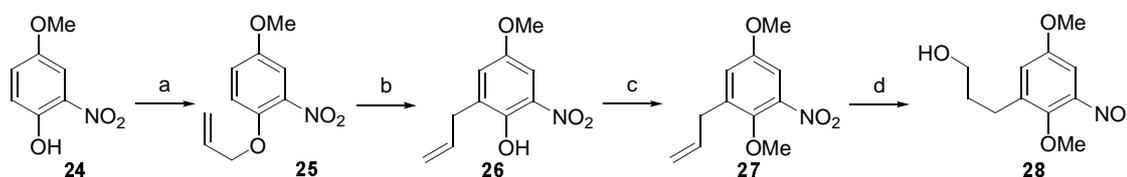
Für die Synthesestrategie ist ein möglichst unabhängiges Einfügen der aromatischen Struktur von größtem Interesse. Auf diese Weise könnten schnell Analoga der bisher bekannten Ansamycine synthetisiert werden. Attraktiv erscheint beispielsweise die Inkorporation von heteroaromatischen Strukturen, die sehr unterschiedliche Elektronendichteverteilungen aufweisen und zudem Wasserstoffbrückenakzeptoren bereitstellen können.

### 3 Umsetzung der Retrosynthese

#### 3.1 Synthese des aromatischen Bausteins

Aufbauend auf den Ergebnissen von *K.-U. Schöning*<sup>70</sup> wurde aus dem kommerziell erhältlichen 4-Methoxy-2-nitrophenol **24** der für eine Claisen-Umlagerung geeignete Allylether **25** dargestellt. Die Umsetzung des Phenols mit Allylbromid gelang mit Kaliumcarbonat als Base in 90 % Ausbeute.

SCHEMA 20

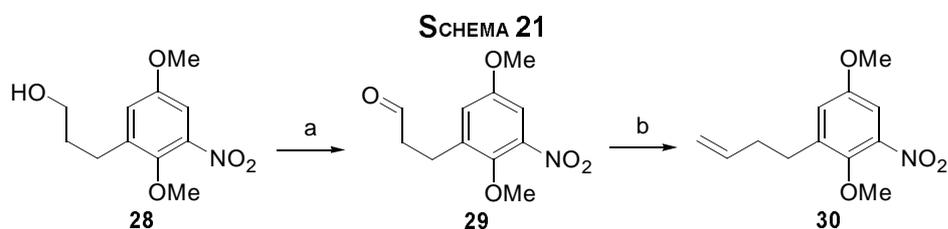


Reagenzien: a) Allylbromid,  $K_2CO_3$ , Aceton,  $\Delta$ , 90 %; b) 180 °C, 82 %; c) MeI,  $K_2CO_3$ , Aceton,  $\Delta$ , 95 %; d) Catecholboran,  $LiBH_4$  (0.1 eq.), THF, 0-25 °C, dann 3N NaOH, 30 %  $H_2O_2$ , 80 %.

Die nun folgende *Claisen*-Umlagerung verläuft optimal, wenn auf ein Lösungsmittel bei der Reaktion verzichtet wird. In entgastem *N,N*-Dimethylformamid können nach sechzig Stunden immerhin 60 % des gewünschten Umlagerungsproduktes bei unvollständigem Umsatz gewonnen werden. Eine weitere Verlängerung der Reaktionszeit, höhere Temperaturen bei Verwendung von *N,N*-Dimethylanilin als Lösungsmittel oder das Einstrahlen von Mikrowellen führen zu einer verstärkten Zersetzung des Startmaterials. Das freigesetzte Phenol **26** wird mit Methyljodid und Kaliumcarbonat in Aceton in hoher Ausbeute in den Methylether **27** übergeführt, der nun zur Kettenverlängerung zur Verfügung steht. Diese Schutzgruppe wurde vor allem wegen der Kompatibilität zu den basischen Bedingungen der Folgereaktion ausgewählt, aber auch weil substituierte Hydrochinonbismethylether mit Cerammoniumnitrat direkt in das korrespondierende Chinon übergeführt werden können.<sup>76</sup> Diese Methode kam auch bei der erfolgreichen Ansatrienin-Totalsynthese von *Panek et al.* zum Einsatz. Zur Kettenverlängerung wird das Alken **27** mit

<sup>76</sup> a) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29-68; b) D. A. Evans, S. J. Miller, M. D. Ennis, P. L. Ornstein, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1067-1069.

Catecholboran und einer katalytischen Menge Lithiumborhydrid umgesetzt.<sup>77</sup> Der so erhaltene Alkohol **28** kann nachfolgend nach Ley<sup>78</sup> mit Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) in mäßigen Ausbeuten zum Aldehyd **29** oxidiert werden. Ebenfalls möglich ist eine Hydroborierung des Alkens **27** mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) und anschließender direkter Umsetzung des so generierten Trialkylborans mit PCC zum Aldehyd **29**. Beide Methoden sind nur für kleine Ansätze praktikabel. Beim *Upscaling* führen viele Nebenprodukte zu untrennbaren Stoffgemischen. Die Oxidation zum Aldehyd **29** ist ebenfalls nicht frei von Problemen. Die bisher einzige Methode, die zu einem Teilerfolg führte, ist die oben erwähnte Oxidation mit TPAP, die aber ebenfalls mehrere nicht identifizierbare Nebenprodukte lieferte.



Reagenzien: a) TPAP, NMO, MS 4Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 26 %; b) Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>CH<sub>3</sub> I<sup>-</sup>, NaNH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 25 °C, 43 %.

Die Synthese von Fragment V kann nun durch eine geeignete Olefinierung und eine anschließende Reduktion der Nitrogruppe abgeschlossen werden. Für den Olefinierungsschritt bieten sich verschiedene Möglichkeiten an. An erster Stelle sind hier die *Wittig*- und die *Peterson*-Olefinierung zu nennen. In einer *Wittig*-Reaktion kann der Aldehyd **29** mit Triphenylphosphoniumbromid und Natriumamid<sup>79</sup> in den gewünschten Baustein **30** umgewandelt werden. Bei der Isolierung dieses Moleküls treten allerdings Probleme auf. Trotz vollständigen Umsatzes und eines Reaktionsverlaufs ohne detektierbare Nebenprodukte konnte **30** nur in Ausbeuten von etwa 50 % erhalten werden. Zahlreiche Versuche, die Aufarbeitung zu optimieren, blieben erfolglos. Daher wurde versucht, eine Olefinierung nach *Peterson* durchzuführen (TMSCH<sub>2</sub>Li, THF, basische Eliminierung des β-Hydroxysilans mit Kaliumhydrid).<sup>80</sup> Diese Versuche waren ebenfalls nicht erfolgreich. Unter dem

77 A. Arase, Y. Nunokawa, Y. Masuda, M. Hoshi, *Chem. Commun.* **1991**, 205-206.

78 S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639-666.

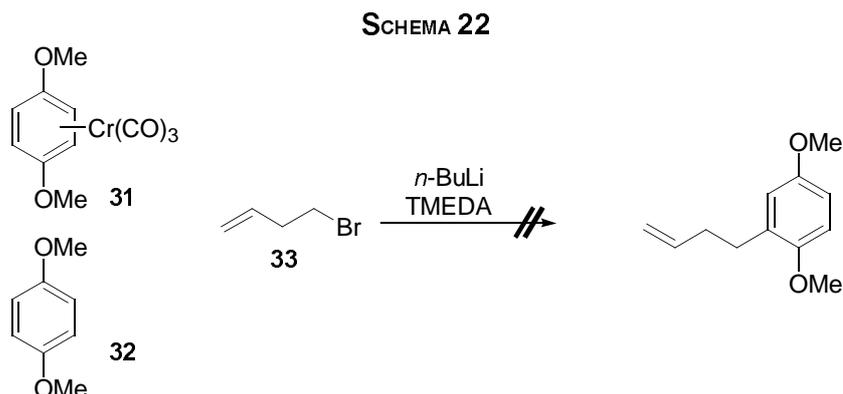
79 a) M. Schlosser, B. Schaub, *Chimia* **1982**, 36, 396; b) M. El-Khoury, Q. Wang, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9047-9048.

80 a) P. F. Hudriik, D. J. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1464-1468; b) T. H. Chan, E. Chang, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3264-3268.

Eindruck dieser Ergebnisse wurden Wege für einen direkteren Zugang zu **V** gesucht.

Die eleganteste Möglichkeit zum Aufbau des aromatischen Fragments wäre die direkte Einführung der Seitenkette an einen „nackten“ Hydrochinondimethylether. Als abschließende Reaktion der Fragmentsynthese müsste dann eine regioselektive Nitrierung des Aromaten erreicht werden. Im Hinblick auf Untersuchungen zur Rolle des Aromaten in Struktur-Aktivitäts-Beziehungen erscheint allerdings auch eine nicht vollständig selektive Nitrierung interessant, da so Systeme generiert werden könnten, bei denen die Ansa-Brücke nicht über die *meta*-ständigen Kohlenstoffatome geschlagen würde, sondern eine *para*-Verbrückung möglich wäre.

Auf dem Weg dorthin wurde Hydrochinondimethylether **32** deprotoniert und mit But-3-enylbromid **33** umgesetzt. Dies war ebensowenig erfolgreich wie der Versuch, den Tricarbonylchromkomplex **31** auf die gleiche Weise umzusetzen. Obwohl derartige Verfahren literaturbekannt sind, konnte keine Substitution erreicht werden.



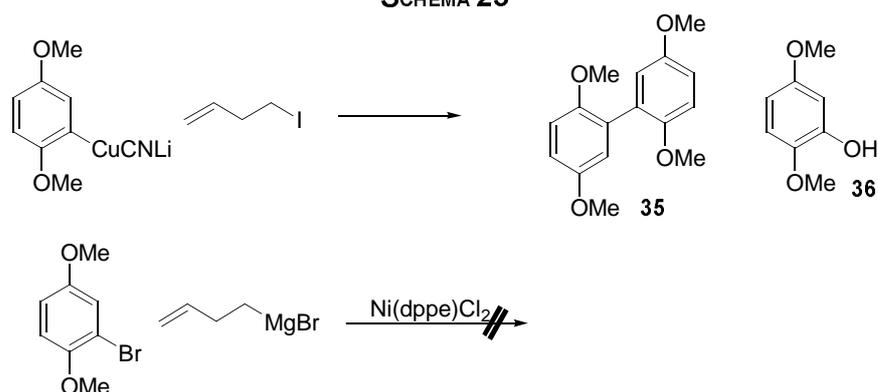
Die Verwendung von Cupraten<sup>81</sup> war ebensowenig erfolgreich wie Versuche, *Grignard*-Verbindungen der Seitenkette in Übergangsmetall-vermittelten (Pd,<sup>82</sup> Ni<sup>83</sup>) Kreuzkupplungen mit Brom-2,5-dimethoxybenzol einzusetzen. Als Produkte dieser Reaktionen konnten nur solche von Homokupplungen **35** und Hydrolysen **36** identifiziert werden (GC-MS).

81 C. E. Tucker, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4781-4782; W. Dohle, D. M. Lindsay, P. Knochel, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2871-2873.

82 A. Palmgren, A. Thorarensen, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3764-3768.

83 M. Kumada, K. Tamao, K. Sumitami, *Org. Synth. Coll. Vol. VI* **1988**, 407-411.

SCHEMA 23



### 3.2 Synthese der Stereotriade

Bei der Synthese der Stereotriade im „Westen“ des Moleküls findet die *Evans*-Aldol-Chemie Anwendung. Hierzu wurde enantiomerenreines (*R*)-4-Benzyloxazolidin-2-on **37**, das leicht aus (*R*)-Phenylalanin in zwei Stufen hergestellt werden kann,<sup>84</sup> mit Propionylchlorid acyliert und mit Methacrolein einer Bor-vermittelten Aldolkondensation unterworfen, welche als einziges Diastereomer das literaturbekannte *syn*-Addukt **39** lieferte.<sup>85</sup>

Nach Abspaltung des chiralen Auxiliars durch Umamidierung mit dem Aluminiumamid von *N,O*-Dimethylhydroxylamin zum *Weinreb*-Amid **40**<sup>86</sup> wurde die freie Hydroxylfunktion an C-3 mit *tert*-Butyldimethylchlorsilan geschützt.<sup>87</sup> Die so erhaltene Verbindung **41** konnte mit Diisobutylaluminiumhydrid zum korrespondierenden Aldehyd **42** reduziert werden, welcher sofort in einer zweiten *Evans*-Aldol-Reaktion eingesetzt wurde. Diesmal fand (*S*)-4-Benzyl-3-methylsulfanylacetyl-oxazolidin-2-on **43** als chirale Hilfsgruppe Anwendung, welches aus (*S*)-4-Benzyloxazolidin-2-on und dem gemischten Anhydrid aus Methylthioessigsäure und Pivaloylchlorid in sehr guter Ausbeute (92 %) dargestellt wurde.<sup>88</sup> Wie von *Evans et al.* gezeigt wurde, können solche chiralen Essigsäurederivate mit Heterosubstituenten in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylfunktion mit Dibutylboryltriflat und tertiären Aminbasen in die korrespondierenden (*Z*)-Enolate übergeführt werden, die so in einer Reagenz-

84 E. Nicolás, K. C. Russell, V. J. Hruby, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 766-770.

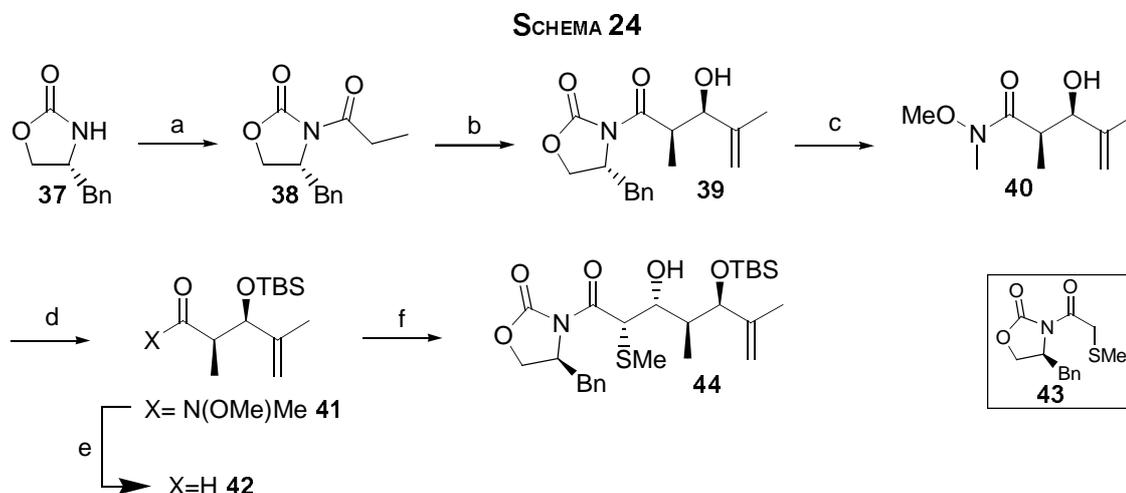
85 D. A. Evans, D. M. Fitch, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 454-455.

86 J. L. Levin, E. Turos, S. M. Weinreb, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989-994; D. A. Evans, S. L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506-2526.

87 E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.

88 D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434-9453.

kontrollierten Reaktion die *syn*-Aldolprodukte liefern.<sup>89</sup> Auf diesem Wege konnte **44** als einziges Diastereomer dargestellt werden.



Reagenzien: a) *n*-BuLi, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>COCl, THF, -78 °C, 90 %; b) *n*-Bu<sub>2</sub>BOTf, Et<sub>3</sub>N, Methacrolein, THF, -78 °C, 57 % (73 % auf Umsatz berechnet); c) AlMe<sub>3</sub>, (MeO)NHMe·HCl, THF, -20–25 °C; d) 1.5 eq. TBSCl, Imidazol, DMF, 50°C, 78 % (2 Stufen); e) 1.15 eq. Dibal-H, THF, -78 °C; f) **43**, *n*-Bu<sub>2</sub>BOTf, *i*Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, dann **42**, -78–25 °C, 56 % (2 Stufen).

Hierbei dient die Thiomethyl-Gruppe in **43** als Steuerelement für die Konfiguration der Hydroxylgruppe in **44** und muss anschließend wieder entfernt werden. Zuvor musste jedoch der sekundäre Alkohol geschützt werden. Wie schon in früheren Versuchen festzustellen war, ist die Einführung einer TBDMS-Gruppe wegen der hohen Reaktionszeiten und dem unvollständigen Umsatz nicht optimal geeignet. Deshalb wurde an Stelle der TBDMS-Gruppe mit der TMS-Gruppe eine räumlich weniger anspruchsvolle Silylschutzgruppe ausgewählt. Diese ist in der Regel recht instabil, aber verschiedene Totalsynthesen haben gezeigt, dass die TMS-Gruppe in Nachbarschaft zu sterisch anspruchsvollen Gruppen oder in konformativ stark eingeschränkten Molekülen eine erstaunliche Stabilität aufweist.<sup>90</sup> Die Einführung dieser Schutzgruppe gelang mit TMS-Triflat und 2,6-Lutidin bei 50 °C in 12 h. Wie sich auf der nächsten Stufe zeigte, war allerdings auch die Verwendung der TMS-Gruppe nicht frei von Problemen. Die Entfernung des Thioethers ist in Anwesenheit der TBDMS-Gruppe mit Raney-Nickel in trockenem THF in hohen Ausbeuten möglich.<sup>91</sup> Die TMS-Gruppe führte hingegen zu verschiedenen Nebenreaktionen,

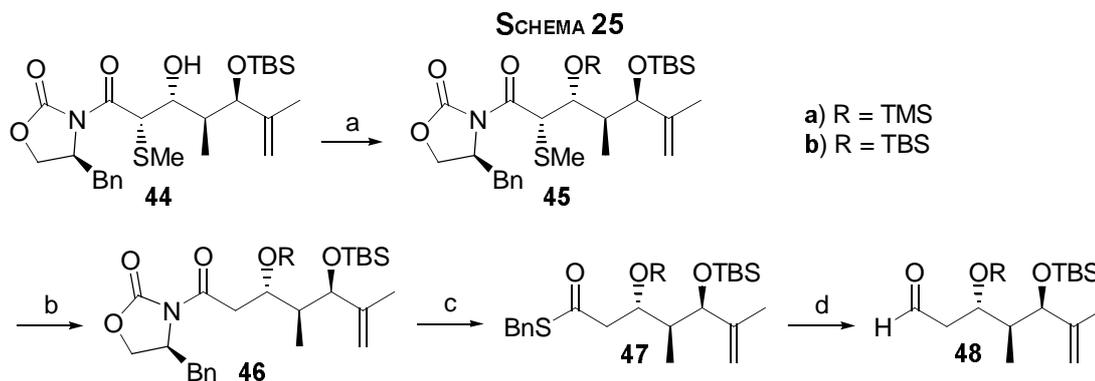
89 D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7151-7157.

90 Beispielsweise: K. C. Nicolaou, E. W. Yue, S. La Greca, A. Nadin, Z. Yang, J. E. Leresche, T. Tsuru, Y. Naniwa, F. De Ricardis, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 467-494.

91 L.F. Tietze, U. Hartfiel, T. Hübsch, E. Voß, K. Bogdanowicz-Szwed, J. Wichmann, *Liebigs*

welche die Ausbeute an dem gewünschten entschwefelten Produkt **46a** stark minderten. Um die allgemeine Strategie zu testen, wurde die Synthese, trotz der erwähnten Schwierigkeiten, mit den erhaltenen Mengen von **46a** fortgeführt. Die sich anschließende Entfernung des Oxazolidinons mit lithiiertem Benzylmercaptan<sup>92</sup> und die Reduktion des Thioesters **47a** mit Dibal-H zum korrespondierenden Aldehyd **48a** waren problemlos möglich.

Wegen der oben erwähnten Schwierigkeiten bei der Entschwefelung der TMS-geschützten Verbindung wurde aber für den Hauptsyntheseweg wieder auf die TBDMS-Gruppe zurückgegriffen. Mit dieser konnte das gewünschte Produkt **46b** in 62% Ausbeute erhalten werden. Die im Vergleich zu Vorarbeiten<sup>70</sup> niedrigeren Ausbeuten konnten auf die Qualität des *Raney*-Nickel zurückgeführt werden. Zur Entfernung des Oxazolidinons wurde wiederum lithiiertes Benzylmercaptan verwendet, welches in hohen Ausbeuten zum Thioester **47b** führte. Der so erhaltene Baustein konnte durch Reduktion mit *Di*sobutylaluminiumhydrid in den zur Kupplung mit dem Fragment III befähigten Aldehyd **48b** umgewandelt werden.



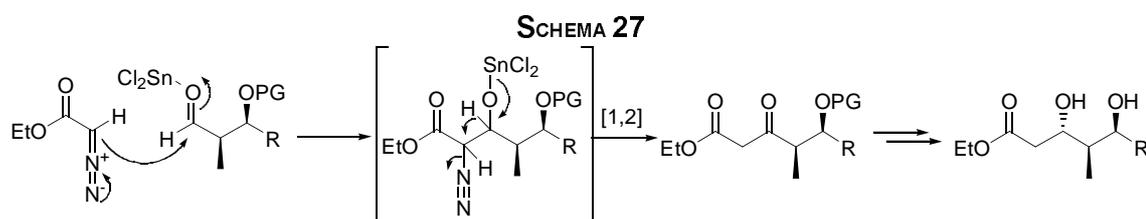
Reagenzien: a) TMSOTf od. TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 50 °C, 12 h, 95 bzw. 77 %; b) Ra.-Ni, THF, Δ, 100 min., 5 bzw. 62 %; c) BnSH, *n*-BuLi, -10 °C, dann **46**, 84 bzw. 96 %; d) Dibal-H, THF, -78°C, >99 %.

*Ann. Chem.* **1991**, 275-281.

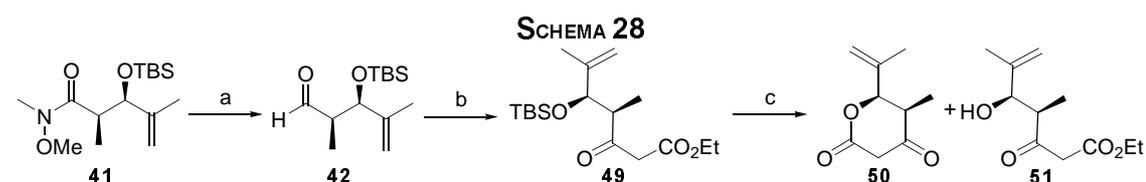
<sup>92</sup> R. E. Damon, G. M. Coppola, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2849-2852.

### 3.2.1 Alternativer Zugang zur Stereotriade

Da einige Reaktionen aus der oben beschriebenen Sequenz nur unzuverlässig verliefen, wurde ein neuer Zugang zu dem Aldehyd **48** entwickelt. Hintergrund des neuen Weges ist die Lewisäure-vermittelte Darstellung von  $\beta$ -Ketoestern aus Aldehyden und Diazoessigestern<sup>93</sup> und deren weitere Umsetzung in 1,3-*anti*-selektiven Reduktionen,<sup>94</sup> wie sie in vielen Totalsynthesen von Polyketiden in den letzten Jahren angewendet wurden.



Dazu wird das Weinreb-Amid **40** als TBS-Ether blockiert und durch Reduktion mit Dibal-H in den Aldehyd **42** übergeführt. Dieser kann dann mit Diazoessigester und Zinnchlorid zu dem korrespondierenden  $\beta$ -Ketoester **49** umgesetzt werden. Die Reaktion verläuft schleppend und nicht immer kann -trotz hoher Reagenzüberschüsse- ein vollständiger Umsatz erreicht werden.



Reagenzien: a) Dibal-H, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; b)  $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 77 % über 2 Stufen; c) HF,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 44 %.

Bei den folgenden Versuchen zur Deblockierung des TBS-Ethers werden Mischungen von **50** und **51** erhalten. Das intramolekulare Cyclisierungsprodukt **50** entsteht sowohl bei zu basischen (TBAF) als auch bei zu sauren Bedingungen ( $\text{HF}^{95}$ ). Ein Abmildern der Aktivität der Desilylierungsreagenzien führt zu einem unvollständigen Umsatz des

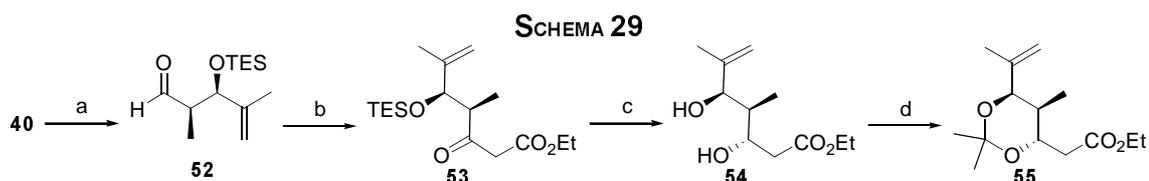
93 C. R. Holmquist, E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3258-3260; S. D. Rychnovsky, D. E. Mickus, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2732-2736; Für sterisch anspruchsvolle Aldehyde: K. Nomura, T. Iida, K. Hori, E. Yoshii, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 488-490; S. Kanemasa, T. Kanai, T. Araki, E. Wada, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5055-5058.

94 D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578.

95 D. M. Walba, W. N. Thurmes, R. C. Haltiwanger, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1046-1056.

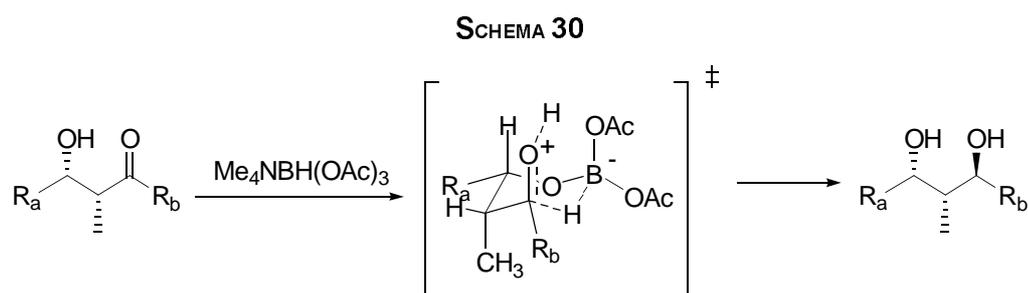
TBS-Ethers.

Daraufhin wurde die freie Hydroxygruppe im *Weinreb*-Amid **40** als TES-Ether blockiert. Diese Schutzgruppe zeichnet sich durch ausreichende Stabilität bei gleichzeitig geringerem sterischen Anspruch und leichter Abspaltbarkeit aus. Ein kleiner Nachteil muss allerdings in Kauf genommen werden: durch die Silylierung mit einer kleinen Schutzgruppe wird das entstehende *Weinreb*-Amid relativ flüchtig, so dass Ausbeuteverluste auftreten können.



Reagenzien: a) i) TESCl, Imidazol, DMAP, DMF, 25 °C, 90 %; ii) Dibal-H, THF, -78 °C; b)  $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 63 % über 2 Stufen; c) i)  $\text{HOAc}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  6:1:3, 25 °C, 100 %; ii)  $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{HOAc}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , -40 °C, 89 %; d) 2,2-DMP, *p*-TosOH, 88 %.

Auf diese Weise konnte der  $\beta$ -Ketoester **53** nach dem zuvor beschriebenen Verfahren in guten Ausbeuten erhalten werden. Die Entfernung des TES-Ethers gelang durch eine Protodesilylierung mit Essigsäure in THF-Wasser-Gemischen. Bei dieser Vorgehensweise wird die Cyclisierung zu **50** vollständig unterdrückt. Die folgende *anti*-selektive Reduktion mit Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid gelingt in guten Ausbeuten und guten Diastereoselektivitäten (>10:1).



Mit Hilfe der Überführung in das cyclische Isopropylidenacetal **55**<sup>96</sup> konnte anhand der Kopplungskonstanten im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die *anti*-Stellung der beiden Hydroxygruppen bewiesen werden ( $^3J_{3,4} = 8 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4,5} = 5.2 \text{ Hz}$ ). Dieses Kopplungsmuster deutet auf einen vertwisteten Sessel des 1,3-Dioxans **55** hin.<sup>97</sup>

96 S. D. Rychnovsky, B. N. Rogers, T. I. Richardson, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9-17.

97 Zur Konformationsanalyse: H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*,

Zusätzlich dienen die Verschiebungen im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bei 101.1 ppm (Acetal-Kohlenstoff), 24.7 und 23.7 ppm als Indikator für eine *anti*-Anordnung des 1,3-Diols.<sup>98</sup> Auf der Diolstufe ist ebenso die Blockierung als *bis*-TBS-Ether möglich. Damit kann die Synthesestrategie unverändert fortgeführt werden.

Es ist somit gelungen, den Ester **55** über acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 20 % ausgehend von Methacrolein zu synthetisieren und für die Totalsynthese zur Verfügung zu stellen.

### 3.3 Synthese der Trieneinheit

Zur Synthese der Trieneinheit wird Furan durch oxidative Spaltung mit Brom in Methanol zum *bis*-Acetal **56** transformiert.<sup>99</sup> Durch die Einwirkung von sechsprozentiger Phosphorsäure kann eine Acetalfunktion selektiv zum Aldehyd **57** hydrolysiert werden, der in einer Horner-Emmons-Reaktion mit Triethylphosphonoacetat zum C-2-homologisierten Dien **58** umgesetzt wird. Die Spaltung des zweiten Acetals, Reduktion zum Alkohol **60** und Bromierung mit Phosphortribromid<sup>100</sup> bildeten die Grundlage für eine Michaelis-Arbuzov-Reaktion,<sup>101</sup> die schließlich das Phosphonat **61** lieferte, welches zur Kupplung mit dem Aldehyd **48** benötigt wurde.

---

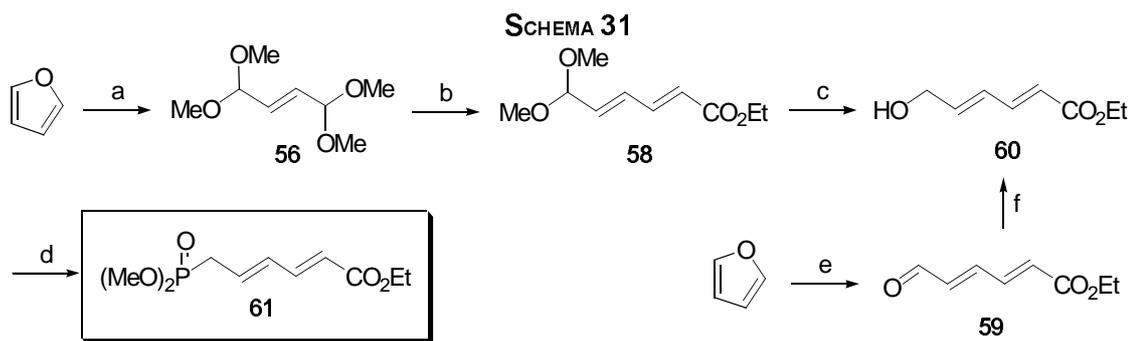
VCH-Weinheim **1992**.

98 P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Verlag **1994**, 103-108.

99 S. M. Makin, N. I. Telegina, Übers. von *J. Gen. Chem. USSR* **1962**, 32, 1082-1087. Das Produkt ist auch bei ABCR, Aldrich und Fluka kommerziell erhältlich.

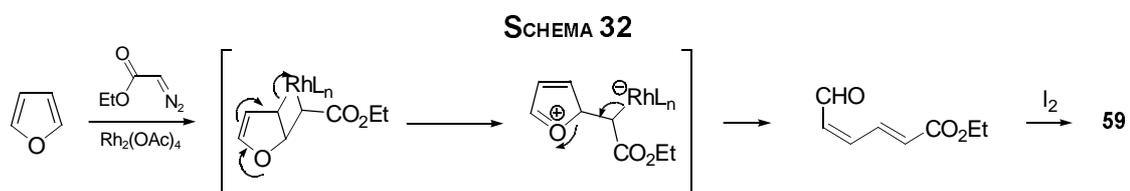
100 H. de Koning, K. E. C. Subramanian-Erhart, H. O. Huisman, *Synth. Commun.* **1973**, 3, 25-28

101 H. de Koning, G. N. Mallo, A. Springer-Fidder, K. E. C. Subramanian-Erhart, H. O. Huisman, *Recueil* **1973**, 92, 683-688.



Reagenzien: Br<sub>2</sub>, MeOH, -40 °C, 39 %; b) i) 6 % H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 100 °C; ii) Triethylphosphonoacetat, NaH, THF, -10 °C, 83 % über 2 Stufen; c) i) HOAc, H<sub>2</sub>O, NaOAc, 100 °C, ii) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0-25 °C, 87 % über 2 Stufen; d) i) PBr<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, Δ; ii) P(OEt)<sub>3</sub>, 120 °C, 82 % über 2 Stufen; e) 1. N<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>Et, Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>, 25 °C, 2. I<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40 %; f) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0-25 °C, 95 %.

Ein kürzerer Zugang zu **61** wird durch die Umsetzung von Furan mit Diazoessigsäureethylester unter Rhodiumkatalyse erreicht.<sup>102</sup> Dabei wird direkt der ungesättigte Aldehyd **59** generiert, der dann analog zu den oben beschriebenen Verfahren umgesetzt werden kann.



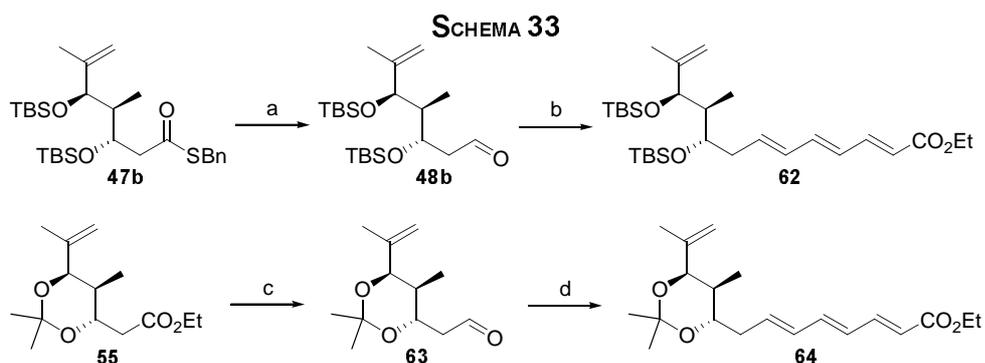
Es ist somit gelungen, das Phosphonat **61** über 4 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 31 % ausgehend von Furan zu synthetisieren und für die Totalsynthese zur Verfügung zu stellen.

102 E. Wenkert, M. Guo, R. Lavilla, B. Porter, K. Ramachandran, J. H. Sheu, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6203-6214.

### 3.4 Kupplung der Fragmente

#### 3.4.1 Kupplung der Stereotriade mit der Dieneinheit

Die in den Abschnitten 3.2 und 3.3 beschriebenen Bausteine eignen sich für eine Kupplung analog zu Mori's Totalsynthese von Roxaticin.<sup>103</sup> Nach Deprotonierung des Phosphonats **61** mit LiHMDS erfolgt die Umsetzung mit dem frisch hergestellten Aldehyd **48** bzw. **63** bei tiefer Temperatur und unter Lichtausschluss. Auf beiden in Schema 33 dargestellten Wegen wird das Trien in guten Ausbeuten (um 70 %) und mit guten *E/Z*-Selektivitäten (um 10:1) erhalten. Eine Isomerisierung des Dien-Systems unter den Deprotonierungsbedingungen, wie von einer anderen Arbeitsgruppe beschrieben,<sup>68</sup> wird nicht beobachtet.<sup>104</sup>



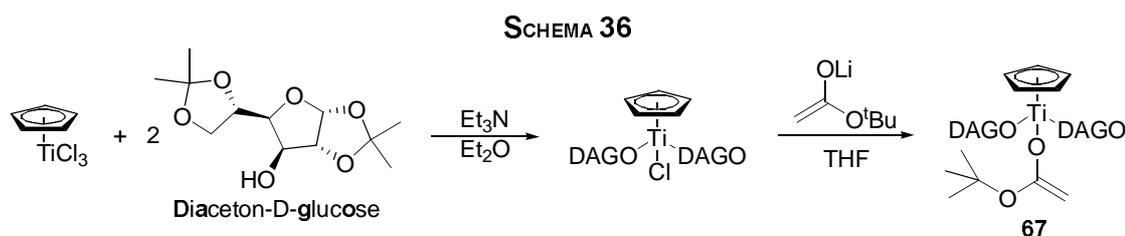
Reagenzien: a) Dibal-H, THF, -78 °C; b) LiHMDS, **61**, dann **48b**, -78-25 °C, 70 %; c) i) Dibal-H, THF, -78 °C; d) LiHMDS, **61**, dann **63**, -78-25 °C, 68 % über 2 Stufen.

103 Y. Mori, M. Asai, J. Kawade, H. Furukawa, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5315-5330.

104 Ein Grund für die Isomerisierungsstabilität in unserem Fall könnte die konjugierte Estergruppierung sein.



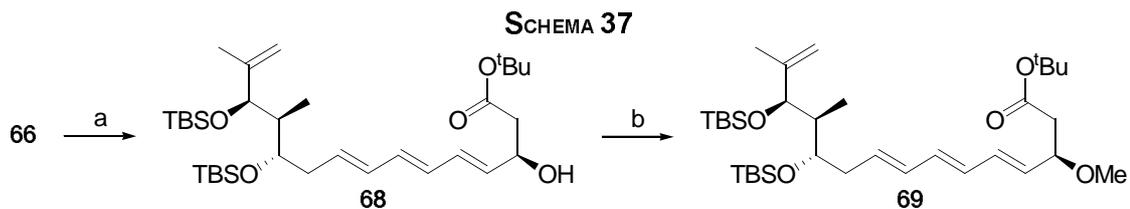
Der so erhaltene Aldehyd **66** kann nun in einer reagenzkontrollierten Acetataldolreaktion eingesetzt werden. Die Wahl fiel auf die Methode nach *Duthaler*,<sup>107</sup> da hier die publizierten Enantioselektivitäten bezüglich des neu generierten Stereozentrums herausragen. Zudem sind keine Auxiliare oder Liganden zu synthetisieren, da der Komplex **67** *in situ* aus kommerziell erhältlichen Verbindungen hergestellt wird. Versuche mit Zimtaldehyd und *tert*-Butylacetat als Modellverbindungen verliefen vielversprechend und weckten die Hoffnung, diese Reaktion auch für die Verlängerung von **66** verwenden zu können (Ausbeute und optische Reinheit entsprachen den in der Literatur angegebenen Werten). Ein Nachteil dieser Methode besteht allerdings darin, dass die Umsetzung nur mit verhältnismäßig hohem Aufwand bei der Reaktionsdurchführung realisierbar ist. Auch die stöchiometrische Verwendung des chiralen Auxiliars in dem Titankomplex ist nicht vorteilhaft.



Die Acetataldolreaktion kann mit Ausbeuten um 50 % abgeschlossen werden, wobei im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nur ein einzelnes Isomer zu beobachten ist. Dabei wird die Zuordnung der Konfiguration des neu generierten Stereozentrums an C-3 über die bekannte Präferenz der *Duthaler*-Aldolreaktion getroffen. Die Aufarbeitung der Reaktionsmischung ist durch die Hydrolyse des Titankomplexes sehr aufwendig, was die Isolierung des Produktes erschwert. Um die Synthese des gesamten unteren Fragments **69** abzuschließen, wird die in der Aldolreaktion generierte Hydroxylgruppe mit Methyljodid und Silberoxid unter basenfreien Bedingungen in zufriedenstellender Ausbeute von 72 % methyliert.<sup>108</sup>

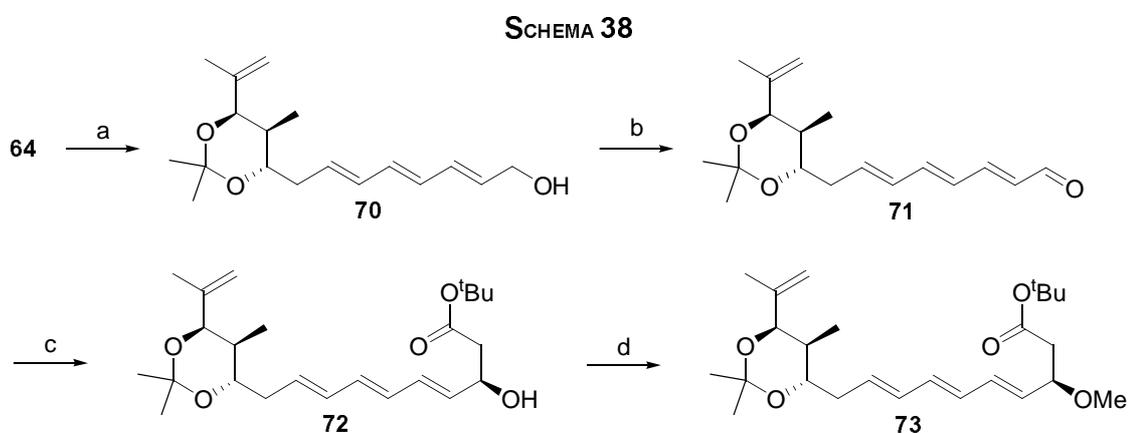
107 R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, 807-832; R. O. Duthaler, P. Herold, S. Wyler-Helfer, M. Riediker, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 659-673; neuere Anwendung der Methode: Z. Wu, F. Zhang, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4679-4682; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 112, 4679-4682.

108 J. F. Garden, R. H. Thomson, *J. Chem. Soc.* **1957**, 2483-2489.



Reagenzien: a) **67**, dann **66**, Et<sub>2</sub>O, -78 °C, 53 %; b) Ag<sub>2</sub>O, MeI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 72 %.

Der oben beschriebene Weg wurde auch mit dem Isopropylidenacetal-geschützten Trienester **64** beschriftet. Da die Reaktionen nur einmal durchgeführt wurden, sind die Ausbeuten in einigen Fällen noch optimierbar.



Reagenzien: a) Dibal-H, THF, -78 °C, 100 %; b) MnO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 58 % c) **67**, dann **71**, Et<sub>2</sub>O, -78 °C, 60 %; d) Ag<sub>2</sub>O, MeI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 90 %.

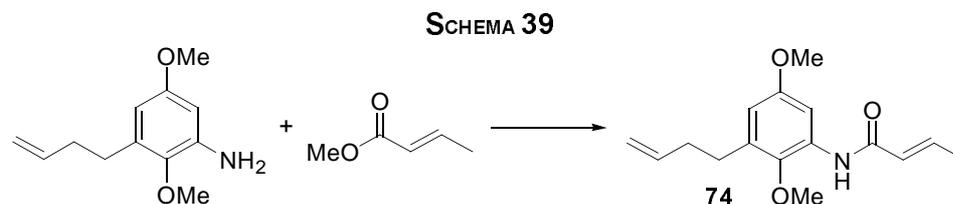
### 3.4.3 Zusammenführen des Nord- und Südfragments

Neben den Standardmethoden zur Bildung einer Amidbindung<sup>109</sup> über eine aktivierte Carbonsäure und das Amin gibt es auch die Möglichkeit einer direkten Umsetzung der Aminkomponente mit einem Ester. Hierzu ist die Nucleophilie desamins in der Regel jedoch nicht ausreichend. Das Problem wird durch Zugabe von Trimethylaluminium unter Bildung eines intermediären Dimethylaluminiumamids umgangen.<sup>110</sup> Diese Methode findet auch in den Totalsynthesen von *Smith* und *Panek* an anderer Stelle Anwendung.<sup>45,63</sup> Vor der Verwendung bei der Zusammenführung des Nord- und Südfragments wurde dieses Verfahren mit dem zum Anilin reduzierten Aromaten **30**

109 J. Jones, *Synthese von Aminosäuren und Peptiden, Basistexte Chemie Vol. 6*, VCH **1995**.

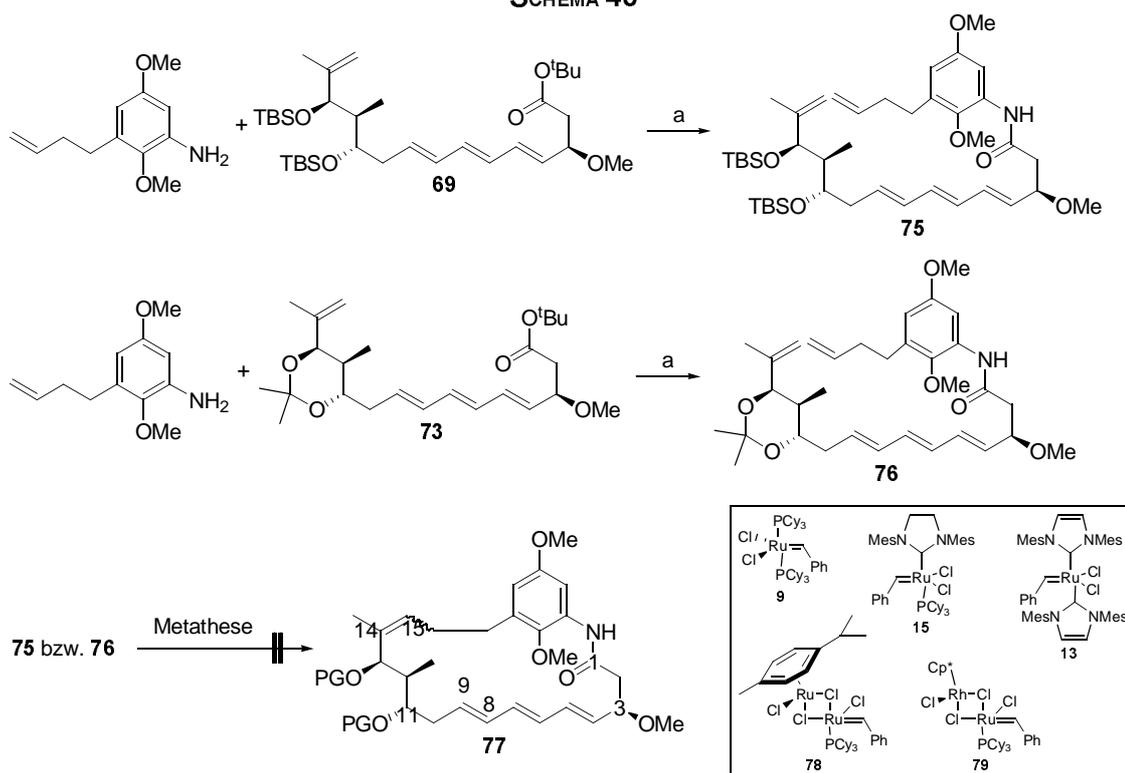
110 J. I. Levin, E. Turos, S. M. Weinreb, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989-993; A. G. M. Barrett, D. Dhanak, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3327-3330.

und Crotonsäuremethylester getestet.



Das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Amid **74** konnte dabei in 85 % Ausbeute isoliert werden, so dass der Weg zur Anwendung in der Kupplung des Nord- und Südfragments frei scheint. Die Reaktion des Anilinderivats mit **69** verlief mit 35 % Ausbeute zufriedenstellend, wobei der Umsatz nicht vollständig war. Sowohl Ester als auch Anilin konnten reisoliert werden. Daher wurden bis zu zwei Äquivalente des Anilins eingesetzt. Trotzdem gelang es nicht, den Umsatz zu vervollständigen. Die Ausbeuten lagen in beiden Fällen (mit **69** bzw. **73**) jedoch um 50 %. Wegen des aufwendigen Synthesewegs zu dem aromatischen Baustein wurde darauf verzichtet, noch größere Überschüsse einzusetzen. Ursache für die Reaktionsträgheit könnte der sterisch stark gehinderte Angriff auf den *tert*-Butylester sein. Solche Ester sind beispielsweise unter basischen Bedingungen nur schwer zu verseifen.

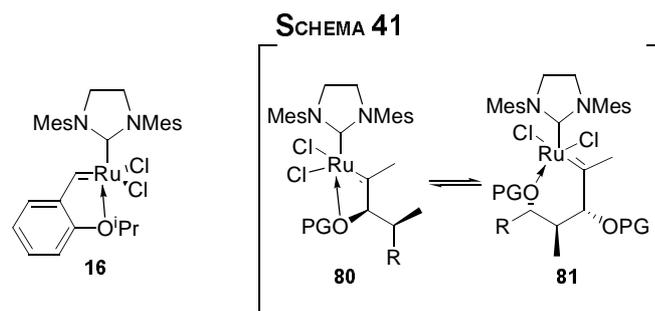
SCHEMA 40



Reagenzien: a)  $\text{AlMe}_3$ , dann **69** bzw. **73**, Benzol, 25 °C.

Nachdem beide Fragmente verknüpft waren, konnten Versuche zur Makrocyclisierung per Olefinmetathese angestellt werden. Zunächst kam dabei der *Grubbs*-Katalysator der ersten Generation **9** zum Einsatz.<sup>22</sup> Dieser reagierte zwar mit der einfach substituierten Doppelbindung, konnte aber den Ringschluss nicht vermitteln. Das Triensystem blieb aber intakt.

Im Verlauf der Dissertation kam es zu einem Wettrennen der Arbeitsgruppen von *Grubbs*, *Hermann*, *Fürstner*, *Hoveyda* und anderen um neue aktivere und zugleich stabilere Katalysatoren (vgl. Einleitung). Einige dieser Metallkomplexe wurden synthetisiert, brachten aber keine Verbesserung des Ergebnisses. Nicht einmal mit dem mittlerweile kommerziell erhältlichen *Grubbs*-Katalysator der zweiten Generation **15**, der sogar zum Aufbau vierfach substituierter Doppelbindungen geeignet ist,<sup>32</sup> war ein Aufbau der C-14-C-15-Doppelbindung möglich.



Eine Ursache dafür mag eine deaktivierende Komplexierung mit einem der benachbarten Sauerstoffatome sein. Wie aus den mechanistischen Studien von *Grubbs* ersichtlich ist, ist die Anwesenheit eines labilen und eines stabilen Liganden wichtig für den Verlauf der Reaktion. Das Abspalten des labilen Liganden führt zur Aktivierung des Präkatalysators, wohingegen der stabile Ligand (jetzt häufig *N*-heterocyclische Carbene) die 14- Elektronenspezies am Metall stabilisiert. *Hoveyda*<sup>30</sup> und *Blechert* haben Phosphin-freie Rutheniummetathesekatalysatoren eingeführt. In diesen neuen Luft- und zum Teil Feuchtigkeits-stabilen Komplexen ist der Phosphinligand durch Arylether ersetzt, die erst durch den Substratüberschuss zur Dissoziation gezwungen werden. Wenn man sich hypothetische Zwischenstufen wie **80** und **81** anschaut, ist offensichtlich, dass unter Hochverdünnungsbedingungen (zur Unterdrückung der Dimerbildung) keine Dissoziation des Rutheniumkomplexes unter Neubildung der gewünschten Doppelbindung erreicht werden kann. Es scheint, dass der einzige Weg, diese Deaktivierung zu umgehen, in der Wahl möglichst großer Schutzgruppen an C-11 und C-13 liegt. Sinnvoll erscheinen hier TIPS-Ether oder die Di-*tert*-Butylsilylengruppe.

## 4 Zusammenfassung

Die in der Dissertation von *K.-U. Schöning* ausgearbeitete Retrosynthese – basierend auf einem späten Einführen des Aromaten und einer Ringschlussmetathese als Schlüsselschritt – konnte erfolgreich umgesetzt werden. Die Synthesen der Bausteine konnten in einigen Fällen entscheidend verbessert werden. So ist der Aromat **V** durch die nun quantitativ erfolgende *Claisen*-Umlagerung und die glatter verlaufende Hydroborierung mit Catecholboran und  $\text{LiBH}_4$  in sieben Stufen mit einer Gesamtausbeute 12 bzw. 15 % darstellbar. Die Synthese der Stereotriade in Baustein **VI** wurde in ökonomischer Hinsicht und in ihrer Zuverlässigkeit verbessert. So ist der Einsatz eines weiteren chiralen Auxiliars (Oxazolidinon **43**) nicht mehr notwendig, sondern es kann über chelatisierende Reagenzien eine hohe Diastereokontrolle beim Aufbau des dritten Stereozentrums erreicht werden. Das Problem der zum Teil stark schwankenden Ausbeuten bei der Durchführung der zweiten Evans-Aldol-Reaktion wird eliminiert. In Verbindung damit steht, dass der als Hilfssubstituent eingeführte Schwefelrest in **44** durch Raney-Nickel wieder entfernt werden musste. Die Reaktion erwies sich bei wiederholter Durchführung als sehr stark abhängig von der Qualität des kommerziell erworbenen Raney-Nickels. Dieser Schritt konnte durch die oben beschriebene Reaktionsführung ebenfalls umgangen werden. Durch die zwischenzeitliche Herstellung des Diolbausteins **54** erhält man außerdem eine große Flexibilität in der Wahl der Schutzgruppen für die Hydroxylgruppen. Neben *bis*-Silylethern können, wie gezeigt, auch cyclische Acetale verwendet werden. Der einzige Nachteil ist der, dass auf diesem Wege keine Differenzierung der beiden Hydroxylgruppen an C-11 und C-13 zur Einführung der Seitenkette von Ansatrienin möglich ist.

Weiterhin konnte die Synthese des Dien-Phosfonats entscheidend verkürzt werden. Statt der zuvor benötigten sieben Stufen werden nur noch vier benötigt. Ermöglicht wird dies durch die Rhodium-katalysierte Ringöffnung von Furan mit Diazoessigsäureethylester, wodurch die Gesamtausbeute von vorher 23 auf 31 % gesteigert werden konnte.

Die Fragmentkupplungen verlaufen wie geplant in zufriedenstellenden Ausbeuten und sehr guten Selektivitäten sowohl beim Aufbau der Doppelbindung zum Triensystem als auch bei der Installation des Stereozentrums an C-3. Optimierungsbedarf besteht lediglich noch bei der Einführung des Aromaten.

Mit den hier vorgestellten Synthesewegen ist es erstmals gelungen, alle Bausteine für Ansatrienol zu vereinigen. Trotz dieses Erfolges konnte der Abschluss einer formalen Totalsynthese durch die Makrocyclisierung nicht erreicht werden. Ein erfolgreiches Beenden der Synthese auf diesem Wege erscheint unter diesen Umständen nicht erreichbar.



inkorporiert werden. Lösungsansätze werden im Folgenden vorgestellt.

Eine der Standardmethoden zur Synthese  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ester mit (Z)-konfigurierter Doppelbindungen ist die *Still-Gennari*-Variante der *Homer-Emmons*-Reaktion.<sup>111</sup> Mit ihrer Hilfe sollte es möglich sein, einen Aldehyd wie **82** in einen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **84** zu überführen. Dieser Baustein müsste anschließend eine Reduktions-Oxidations-Sequenz durchlaufen und könnte schließlich in einer *Evans*-Aldol-Reaktion eingesetzt werden.

Prinzipiell möglich ist die Darstellung von Alloc-geschützten Alkoholen wie **85**. Dies konnte in Vorversuchen schon gezeigt werden.<sup>112</sup> Bisher gelang es allerdings nicht, auf der Stufe einer Carbonylverbindung eine Cyclisierung zum Carbonat **86** durchzuführen. Vielmehr bildeten sich Homodimere aus einer Kreuzmetathesereaktion.<sup>113</sup> Für die analoge Cyclisierung von Silaketalen **87** gibt es in der Literatur Präzedenz,<sup>114</sup> aber diese Verbindungsklasse unterliegt den gleichen Einschränkungen wie zuvor die cyclischen Carbonate.

Ein neuer Ansatz in dieser Richtung könnte über das Allylboronat **89** verlaufen. *Schreiber* und Mitarbeiter haben kürzlich gezeigt,<sup>115</sup> dass Allyldiisopropylboronsäureester zusammen mit Allylalkoholen und dem *Grubbs*-Katalysator der zweiten Generation **15** eine Ringschlussmetathese als Eintopfreaktion eingehen können. Nach Oxidation des Boronsäurerests erhalten sie Diole wie **90**. Durch differenzierende Blockierung der Hydroxylfunktionen sollte sich der Weg, wie zuvor beschrieben, fortsetzen lassen. Eine Veränderung muss sich allerdings beim Einbau des Aromaten ergeben (Schema 42). Der veränderte Baustein ist aber literaturbekannt<sup>116</sup> und das Verfahren zur Verknüpfung wurde von *Smith* bei seinen erfolgreichen Totalsynthesen zu den Ansamycinen schon angewandt. Die letzte Reaktion wäre eine Makrolactamisierung, die aber auch von *Smith* und Mitarbeitern schon für die Totalsynthese von Thiazinotrienomycin E eingesetzt wurde (s. Kapitel 1.3.2). Eine erfolgreiche Totalsynthese von Ansatrienol erscheint somit in greifbarer Nähe.

---

111 W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405-4408.

112 M. Weber, *Studienarbeit*, TU Clausthal **1999**.

113 D. Kashin, *Dissertation in Vorbereitung*, Universität Hannover **2003**.

114 T. R. Hoye, M. A. Promo, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1429-1432.

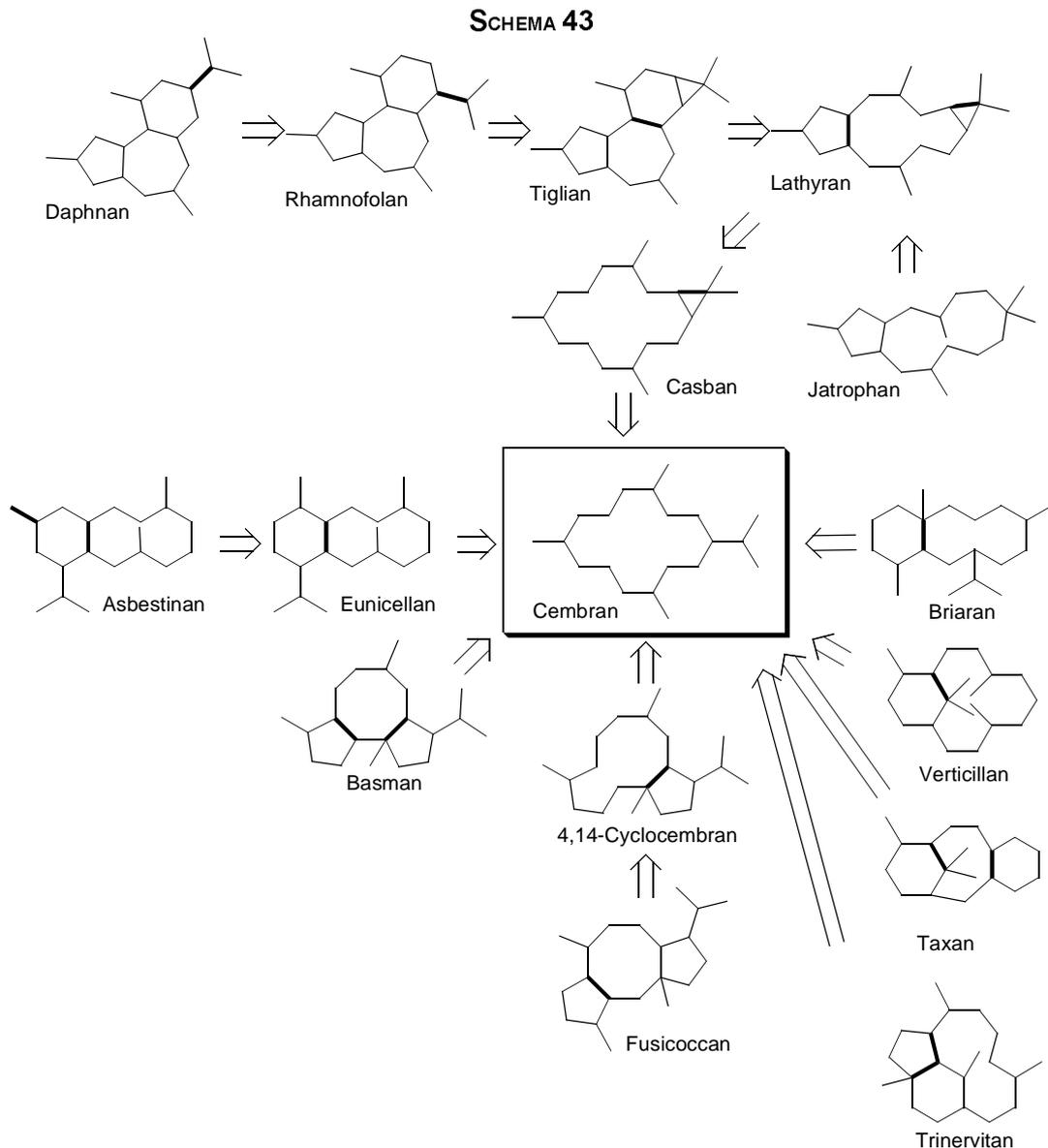
115 G. C. Micalizio, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 160-162; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 152-154.

116 R. Baker, J. L. Castro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 47-65.

## 6 Zur Totalsynthese eines makrocyclischen Diterpens

### 6.1 Einleitung Diterpene

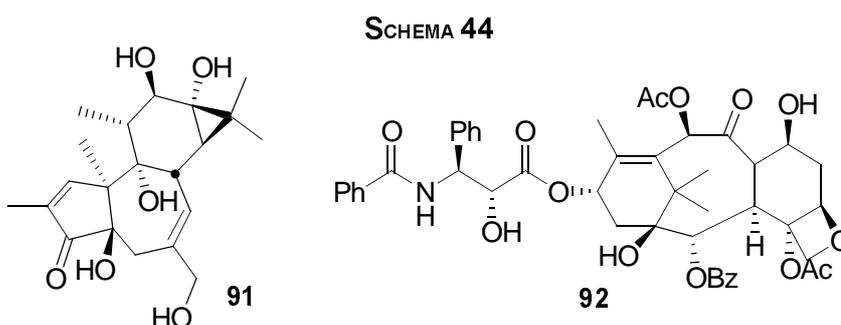
Vom monocyclischen Diterpen Cembran leiten sich mehrere bi-, tri- und tetracyclische Diterpene ab, von denen viele prominente Vertreter dieser Naturstoffklasse sind.



Zwei berühmte Naturstoffe aus dem Reich der Diterpene sind das Phorbol **91**<sup>117</sup> und das Taxol® **92**. **91** hat Prominenz erlangt, da es zu den bisher aktivsten Cocarcinogenen gehört und das Zellwachstum und Proliferation durch eine

<sup>117</sup> Isoliert aus Crotonöl aus dem Wolfsmilchgewächs *Croton tiglium*.

dauerhafte Aktivierung der Proteinkinase C beeinflusst.<sup>118</sup> So schalten etwa Zellen der Mäusepidermis direkt von der G<sub>1</sub>-Phase<sup>119</sup> auf DNA-Synthese und Mitose um. Daher sind Phorbol und seine Ester zu einem wichtigen Instrument für das Studium von Zellprozessen in der Biochemie geworden. Taxol® **92** erlangte aus einem anderen Grunde Berühmtheit. 1962 wurde es aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) isoliert. Nach der Veröffentlichung der Struktur<sup>120</sup> und den ersten Studien über den Wirkmechanismus von Taxol® **92**,<sup>121</sup> erwachte ein erneutes Interesse an **92** als Kandidat für die klinische Forschung. Da die Verfügbarkeit nur äußerst gering war,<sup>122</sup> wurden alternative Wege zur Gewinnung dieses wertvollen Naturstoffes gesucht. Neben der Semisynthese aus Baccatin III<sup>123</sup> wurden auf der ganzen Welt Programme zur Totalsynthese dieser strukturell anspruchsvollen Verbindung initiiert. Dieses Wettrennen um die erste Totalsynthese wurde 1994 von der Gruppe um K. C. Nicolaou siegreich beendet.<sup>124</sup>



118 Die PKC ist ein weit verbreitetes Enzym, das bei der Aktivierung vieler biochemischer Vorgänge durch Phosphorylierung eine wichtige Rolle spielt. Die permanente Aktivierung von PKC wird als eine der Ursachen für unkontrolliertes Zellwachstum gesehen.

119 Die Ruhephase einer Zelle (Gap<sub>1</sub>)

120 M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325.

121 Taxol stimuliert die Mikrotubulibildung und stabilisiert diese: P. B. Schiff, J. Fant, S. B. Horwitz, *Nature* **1979**, *277*, 665-667.

122 Es wurde geschätzt, dass aus einer 100 Jahre alten Eibe nur 300 mg Taxol gewonnen werden können. Dies gilt als Tagesdosis eines Krebspatienten.

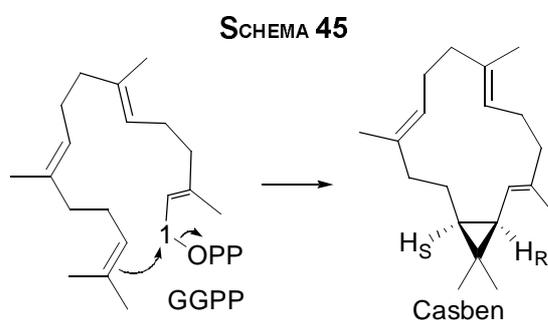
123 Baccatin III ist in großen Mengen in den schnell nachwachsenden Blättern der europäischen Eibe enthalten.

124 Gefolgt von den Gruppen von Holton und Danishefsky. Review: K. C. Nicolaou, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2247-2259; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2079-2090.

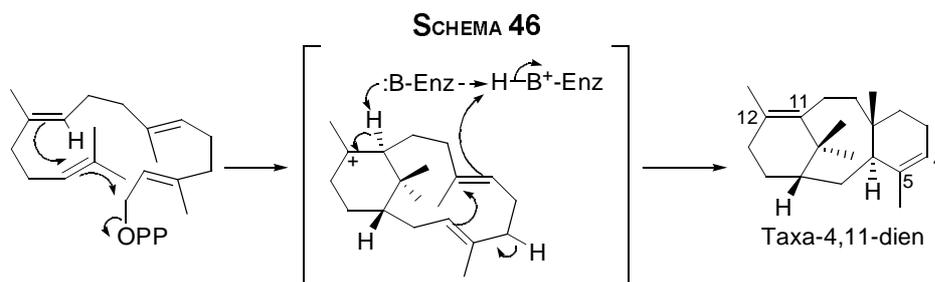
## 6.2 Biosynthese cyclischer Diterpene<sup>125</sup>

Das Entstehen der mannigfaltigen Strukturen cyclischer Diterpene (s. Schema 43) kann durch verschiedene Cyclisierungsarten von Geranylgeranyldiphosphat (GGPP) erklärt werden. Bisher wurden durch Enzymstudien vier unterschiedliche Cyclasen (Synthasen) kloniert und ihre Sequenz analysiert.

Casben-Synthase 123<sup>126</sup> katalysiert die Bildung von (1*S*,3*R*)-Casben durch Abspaltung der Diphosphat-Gruppe in GGPP und Angriff der terminalen Doppelbindung auf das resultierende Allylkation.



Ausgehend davon können die meisten Strukturen aus Schema 43 dargestellt werden. Um in die Strukturfamilie der Taxane zu gelangen, wird GGPP durch die Taxadien-Synthase<sup>127</sup> nach einer Reihe von Cyclisierungsschritten zu Taxa-4,11-dien cyclisiert. Die Kaskade wird durch die Ionisierung des Diphosphatrestes initiiert und durch Protonen-induzierte Prozesse beendet.



125 Aus: J. McMillan, M. H. Beale in *Comprehensive Natural Products Chemistry*, D. Barton, K. Nakanishi (Eds.), Vol. 2, Pergamon **1999**.

126 C. J. D. Mau, C. A. West, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 8497-8501; M. T. Dueber, W. Adolf, C. A. West, *Plant Physiol.* **1978**, *62*, 598-603; P. Moesta, C. A. West, *Arch. Biochem. Biophys.* **1985**, *238*, 325-333.

127 M. R. Wildung, R. Croteau, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 9201-9204; M. Hezari, N. G. Lewis, R. Croteau, *Arch. Biochem. Biophys.* **1995**, *322*, 437-444.

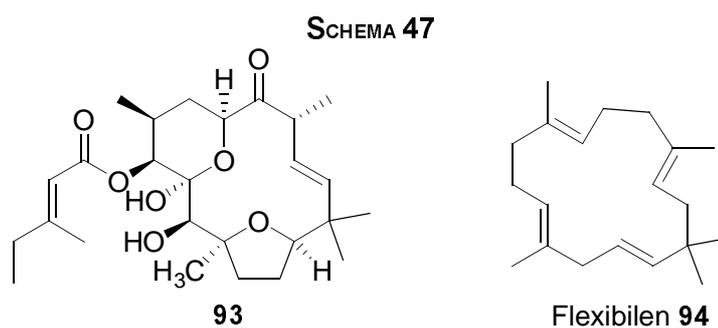
Die anderen isolierten und überexprimierten Enzyme katalysieren die Bildung von *ent*-Copalyldiphosphat und dessen weitergehende Cyclisierung zu Abieta-7,13-dien<sup>128</sup> und *ent*-Kaur-16-en.<sup>129</sup>

### 6.3 Isolierung und Biosynthese von Tonantzitlolon

Der Naturstoff Tonantzitlolon **93** wurde 1997 in der Arbeitsgruppe von *J. Jakupovics* an der TU Berlin sowohl aus den Wurzeln als auch aus den Blättern<sup>130</sup> der in Mexiko endemischen Pflanze *Stillingia sanguinolenta* isoliert. Die Gattung *Stillingia* ist mit etwa 25 Arten über ganz Amerika verbreitet. Einige Arten sind verstreut auf den Maskarenen (Mauritius und Reunion), den Fidji-Inseln, sowie im Osten von Malaysia zu finden.

Die Wurzeln von *S. sanguinolenta* werden von den Ureinwohnern in Form eines heißen Breiumschlages nach der Entbindung genutzt, während ein Aufguß der Blätter Lungenkrankheiten lindern soll. Von den nordamerikanischen Navajo- und Creek-Indianern wird *S. sylvatica* in ähnlicher Weise angewendet.<sup>131</sup>

Bei der isolierten Verbindung **93** handelt es sich um einen neuartigen Strukturtyp, da außer dem Flexibilen **94** kein anderes 15-gliedriges Diterpen bekannt ist. Im Gegensatz zu **94** hat **93** acht Stereozentren und verfügt über eine Tetrahydrofuran- und eine Tetrahydropyran-Einschnürung des Makrocyclus. Dies lässt auf einen komplexeren Biosyntheseweg schließen.



128 B. Stofer Vogel, M. R. Wildung, G. Vogel, R. Croteau, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 23262-23268; R. E. LaFever, B. Stofer Vogel, R. Croteau, *Arch. Biochem. Biophys.* **1994**, *313*, 139-149.

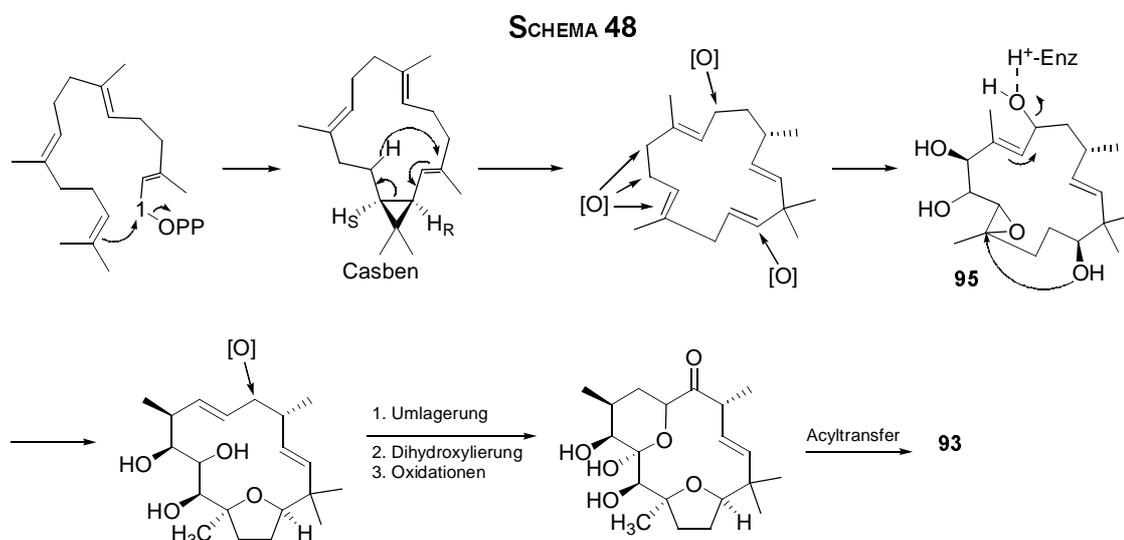
129 T. Saito, H. Abe, H. Yamane, N. Murofushi, K. Takio, N. Takahashi, Y. Kamiya, *Plant Physiol.* **1995**, *109*, 1239-1245; S. Yamaguchi, T. Saito, H. Abe, H. Yamane, N. Murofushi, Y. Kamiya, *Plant J.* **1996**, *10*, 203-213.

130 Gehalt an Tonantzitlolon a) in den Wurzeln: 1 mg in 24 g Rohextrakt; b) in den Blättern: 15 mg in 31 g Rohextrakt.

131 F. Jeske, *Dissertation*, TU Berlin **1997**.

Flexibilen **94** wurde aus der Weichkoralle *Sinularia flexibilis* isoliert und dessen Struktur durch NMR-Studien aufgeklärt.<sup>132</sup> Obwohl die meisten Strukturmerkmale des Gerüsts erkennbar waren, musste zur Aufklärung der Konfiguration der Doppelbindungen auf einen Vergleich zu Cembren A<sup>133</sup> zurückgegriffen werden. Die Richtigkeit der zugewiesenen Struktur wurde durch eine Totalsynthese von *McMurry* und Mitarbeitern bestätigt.<sup>134</sup>

Für die Biosynthese von Tonantzitolon lässt sich folgender Weg postulieren.



Nach einer Cyclisierung von GGPP wird Casben erhalten, das in einer electrocyclischen Umlagerung zu einem 15-gliedrigen Tetraen reagiert. Nach mehreren Oxidationen von Allylpositionen und Doppelbindungen wird das Triol **95** generiert. Eine Oxidation mit anschließender Umlagerung, eine Dihydroxylierung und weitere selektive Oxidationen schließen die Biosynthese des Aglykons von **93** ab. Ein selektiver Acyltransfer der Seitenkette auf die Hydroxylfunktion an C-8 liefert den Naturstoff.

Neben der strukturellen Einzigartigkeit von Tonantzitolon erregt **93** auch wegen seiner biologischen Aktivität Aufmerksamkeit. In den Tests des NCI wurde eine starke antitumorale Aktivität bei gleichzeitig hoher Selektivität gegen Renal- und Mammacarcinome festgestellt. Da besonders gegen Nierenkrebs bisher kaum

132 a) M. Hérin, M. Colin, B. Tursch, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1976**, *85*, 801-803; b) R. Kazlauskas, P. T. Murphy, R. J. Wells, P. Schönholzer, J. C. Coll, *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 1817-1824.

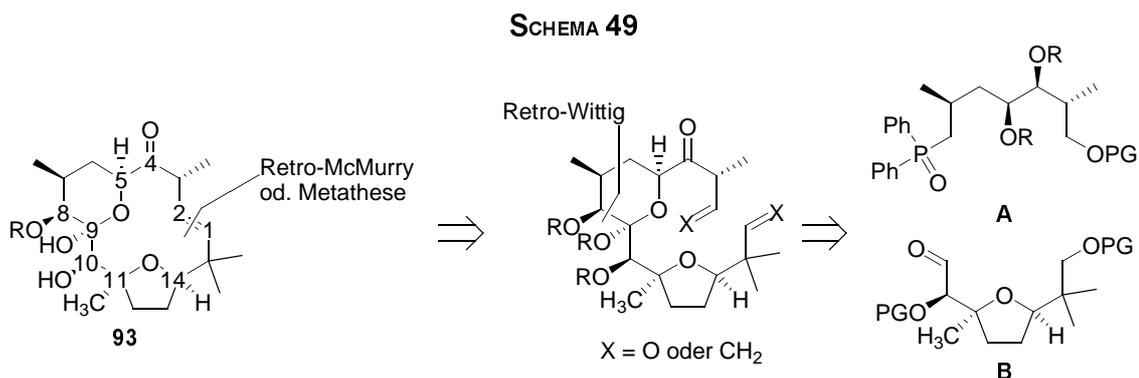
133 M. Hérin, B. Tursch, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1976**, *85*, 707.

134 J. McMurry, J. R. Matz, K. L. Kees, P. A. Bock, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1777-1780.

wirksame Medikamente auf dem Markt sind, ist die Erforschung dieser Substanz und ihres Wirkmechanismus ein lohnendes Ziel.

## 6.4 Retrosynthese von Tonantzitlolon

Im Sinne einer konvergenten Synthese wurde versucht, das Zielmolekül in zwei Bausteine ähnlicher Komplexität zu zerlegen und zudem die Möglichkeit zu eröffnen, ein Höchstmaß an stereochemischer Flexibilität in die Synthesestrategie einzubringen. Bei makrocyclischen Verbindungen ergeben sich in der Regel eine Vielzahl von möglichen retrosynthetischen Schnitten. Da es sich bei Tonantzitlolon **93** hingegen um einen Carbocyclus handelt, fällt es zunächst schwer eine geeignete Makrocyclisierung zu finden.

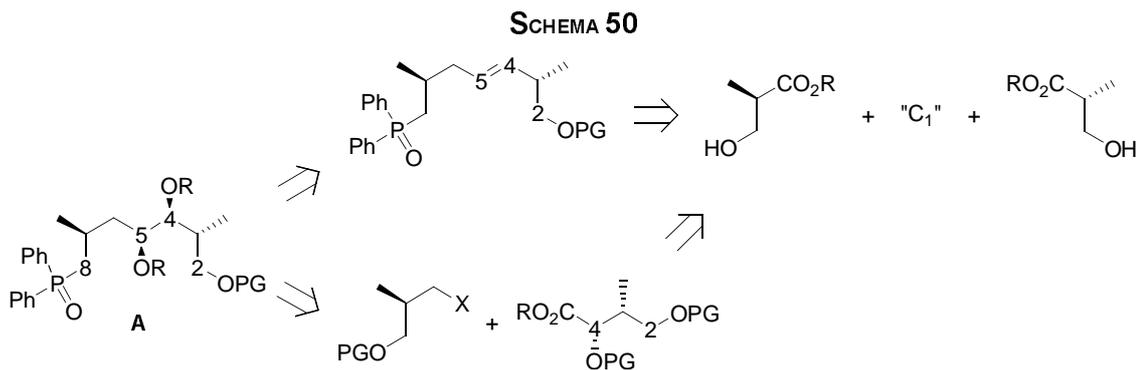


Eine Cyclisierung zwischen den funktionellen Gruppen würde immer auch gleichzeitig den Aufbau eines Stereozentrums während des Ringschlusses bedeuten. Dies ist ein zwar interessantes, jedoch auch ein sehr riskantes Problem. Daher erscheint die Doppelbindung im „Westen“ des Moleküls am geeignetsten für eine weitere retrosynthetische Zerlegung.

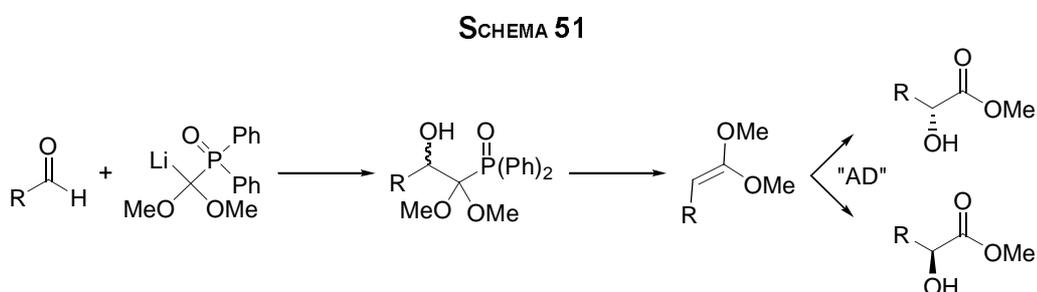
Für eine solche Cyclisierung böten sich die *McMurry*-Reaktion als Kupplungsreaktion zweier Aldehyde<sup>135</sup> oder die in den letzten Jahren vermehrt auch für die Synthese von Makrocyclen eingesetzte Olefinmetathese an.<sup>136</sup> Eine Verbindung der Fragmente **A** und **B** könnte über eine *Wittig*-Reaktion oder einer Variante vollzogen werden.

135 J. McMurry, J. R. Matz, K. L. Kees, P. A. Bock, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1777-1780 ; A. G. Myers, P. S. Dragovich, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5859-5860; M. Nazaré, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1171-1174; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1125-1128

136 s. Einleitung Kap. 1.2



Die quasi-symmetrische „Nordhälfte“ des Moleküls kann auf den kommerziell erhältlichen (*R*)- $\beta$ -Hydroxyisobuttersäuremethylester zurückgeführt werden. Zwei dieser Bausteine müssten dann noch auf geeignete Weise durch einen C<sub>1</sub>-Baustein verbunden werden. Eine mögliche Option besteht dabei in der Überführung eines Aldehyds durch eine *Takai*-Reaktion in das korrespondierende Vinyljodid, welches nach Halogen-Metall-Austausch in einer nucleophilen Substitutionsreaktion mit einem Alkyljodid das ungesättigte C<sub>7</sub>-Vorläufer-Fragment von **A** liefern würde. Eine Alternative dazu ist die in unserem Arbeitskreis entwickelte asymmetrische C<sub>1</sub>-Verlängerung von Aldehyden zu chiralen  $\alpha$ -Hydroxyestern (Schema 51).<sup>137</sup>



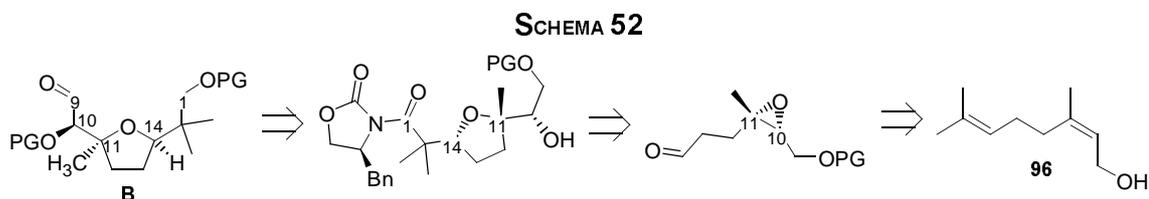
Hierbei würde im Verlauf der Synthese keine Doppelbindung generiert, sondern die dirigierende Wirkung des neu gebildeten Stereozentrums zum Aufbau des benachbarten - für die Synthese entscheidenden - genutzt. Dieser Zugang böte zudem eine hohe Flexibilität beim Einbringen stereochemischer Information. Die synthetische Verwirklichung dieses Retrosyntheseplans wurde in der Dissertation von *H. Monenschein* beschrieben.<sup>138</sup>

Für das „Südfragment“ **B** ergibt sich eine sehr elegante Retrosynthese. Zum Aufbau

137 a) A. Kirschning, G. Dräger, A. Jung, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 253-255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 253-255; b) H. Monenschein, G. Dräger, A. Jung, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2270-2280.

138 H. Monenschein, *Dissertation*, TU Clausthal **2001**.

des Tetrahydrofuransystems bietet sich eine intramolekulare 5-*exo-tet*-Cyclisierung<sup>139</sup> an. Durch die drei benachbarten Sauerstoff-tragenden Kohlenstoffatome erscheint ein Epoxid als geeignetes Elektrophil. Damit wäre es auch sehr leicht möglich, das quartäre Stereozentrum an C-11 aufzubauen (Schema 52).<sup>140</sup>



Ein solcher Baustein kann leicht aus Nerol **96** durch Sharpless-Epoxidierung<sup>141</sup> mit anschließender Ozonolyse gewonnen werden. Im Hinblick auf SAR-Studien kann zudem leicht eine Variation der Konfiguration der stereogenen Zentren erreicht werden, indem Geraniol als Startmaterial oder die enantiomere Form des für die Sharpless-Reaktion benötigten Titan-Katalysators benutzt wird.

Das stereogene Zentrum an C-14 sollte mit asymmetrischen Aldolreaktionen generierbar sein.

## 6.5 Realisierung der Retrosynthese

### 6.5.1 Vorstudien<sup>142</sup>

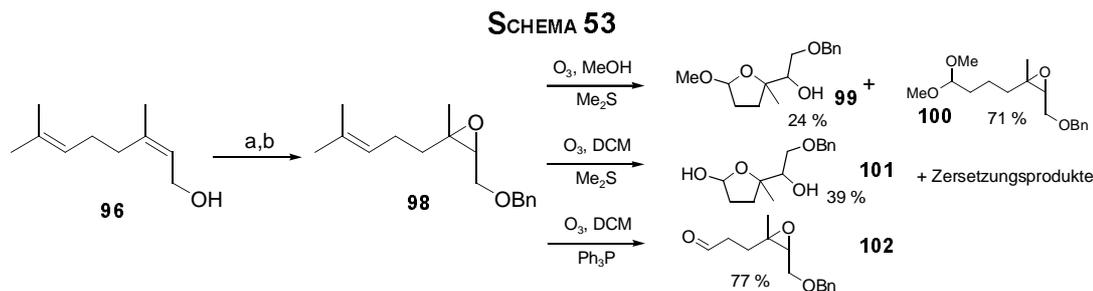
Für die ersten orientierenden Versuche wurde zunächst Nerol **96** mittels Vanadylacetylacetonat ( $\text{VO}(\text{acac})_2$ ) und *tert*-Butylhydroperoxid in das korrespondierende Epoxid **97** übergeführt. Hierbei wird ausschließlich die Doppelbindung des Allylkohols epoxidiert und der Epoxyalkohol in 85 % Ausbeute erhalten. Die Alkoholfunktion wurde nachfolgend als Benzylether geschützt. Das so erhaltene Alken **98** sollte anschließend einer Ozonolyse unterworfen werden.

139 C. D. Johnson, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 476-482.

140 Zum katalytischen Aufbau von quartären Stereozentren: E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402-415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388-401

141 R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima (Ed.), VCH New York, Weinheim, Cambridge **1993**, 103-158; Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.

142 Die Vorstudien wurden von Dr. C. Beier, TU Clausthal von August 1998 bis Februar 1999 durchgeführt.



Reagenzien: a)  $tBuOOH$ ,  $VO(acac)_2$ , 85 %; b)  $BnBr$ ,  $NaH$ ,  $Bu_4NI$ , THF, 97 %.

Hierbei ergaben sich Probleme hinsichtlich des Lösungsmittels und einer geeigneten reduktiven Aufarbeitung. Bei Durchführung der Reaktion in Methanol wurde als Hauptprodukt das Methylacetal **100** des Aldehyds **102** erhalten. Diese Nebenreaktion konnte durch einen Wechsel zu Dichlormethan als Lösungsmittel unterdrückt werden. Allerdings schied eine Aufarbeitung mit Dimethylsulfid aus, da hierbei eine Cyclisierung zum stabilen Lactol **101** eintrat. Erst die Verwendung von Triphenylphosphin als Reduktionsmittel und eine schnell durchgeführte chromatographische Reinigung erlaubte die Synthese des Aldehyds **102** in guten Ausbeuten.

Zum Aufbau des Chiralitätszentrums an C-14 wurden verschiedene Methoden getestet. Die sehr gut etablierte *Evans*-Aldol-Reaktion<sup>143</sup> ist in diesen Situationen ungeeignet, da durch die geminale Dimethylgruppe häufig eine intramolekulare Öffnung des Auxiliars zu beobachten ist.<sup>144</sup>

Neben in der 5-Position disubstituierten Oxazolidinonen ( $R = Ph, Me$ )<sup>145</sup> bietet sich hier eine enantioselektive Variante der *Mukaiyama*-Aldolreaktion nach *Kiyooka*<sup>146</sup> oder auch die von *Wessjohann* und Mitarbeitern eingeführte *Cr-Reformatsky*-Reaktion einen Ausweg.<sup>147</sup> In ersten Versuchen führten die sogenannten Quat- und Superquat-Auxiliare bei einer Reihe von Aldehyden nur zu unvollständigen Umsätzen und komplexen Produktgemischen.

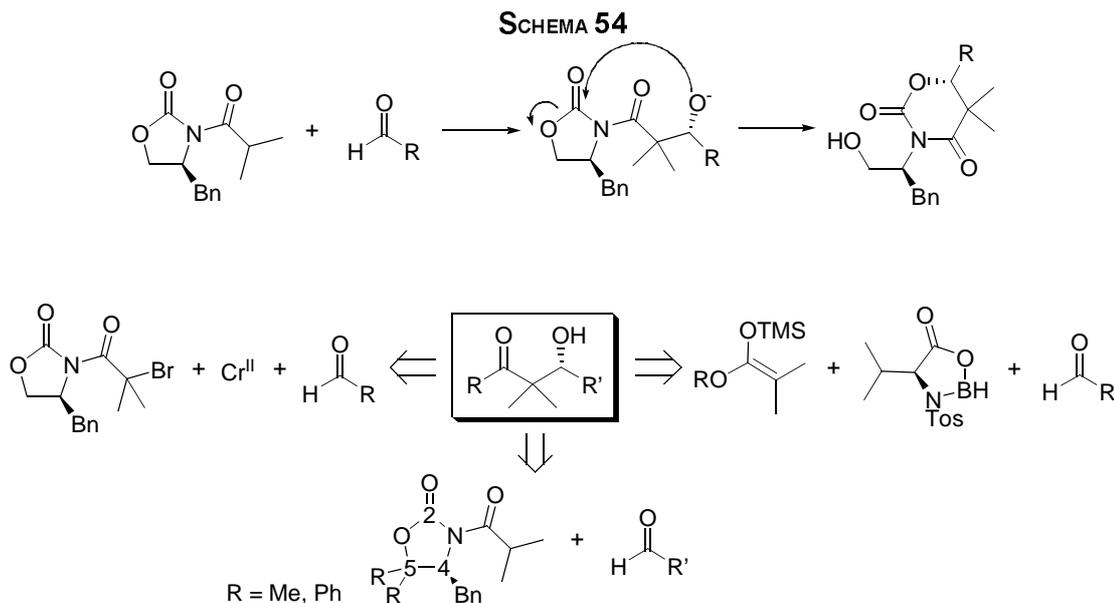
143 C. J. Cowden, I. Paterson, *Org. Reactions*, Vol. 51, **1997**, 1-200.

144 A. S. Kende, K. Kawamura, M. J. Orwat, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5821-5824; A. S. Kende, K. Kawamura, R. J. DeVita, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4070-4072.

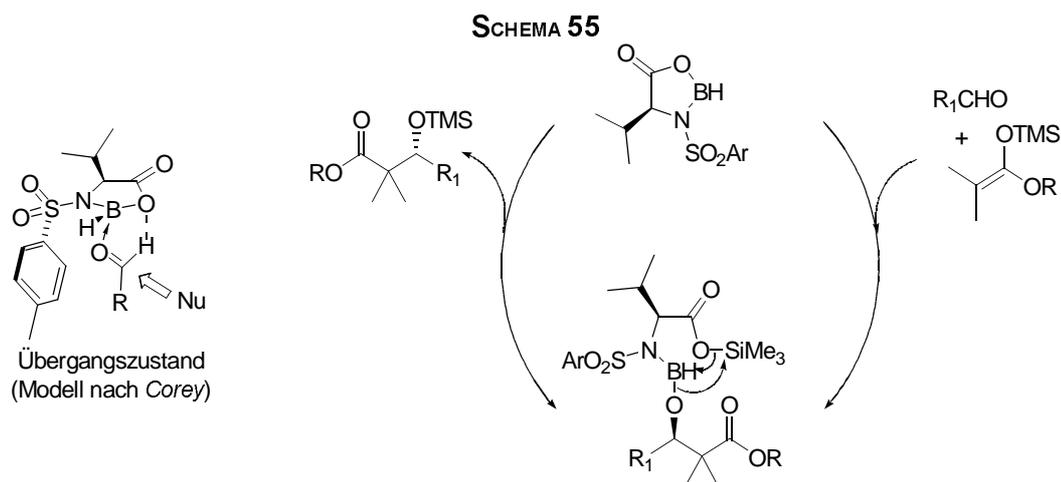
145 a) S. D. Bull, S. G. Davies, S. Jones, M. E. C. Polywka, R. S. Prasad, H. J. Sanganee, *Synlett* **1998**, 519-521; T. Hintermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 2093-2126.

146 S.-I. Kiyooka, Y. Kaneko, M. Komura, H. Matsuo, M. Nakano, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2276-2278. Anwendung in der Totalsynthese von Epothilon B und D: J. Mulzer, A. Mantoulidis, E. Öhler, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7456-7467.

147 T. Gabriel, L. A. Wessjohann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1363-1366; T. Gabriel, L. A. Wessjohann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4387-4388; Review über Organochromchemie: L. A. Wessjohann, G. Seidel, *Synthesis* **1999**, 1-36.



Bei der *Kiyooka*-Variante der *Mukaiyama*-Aldolreaktion wird *N*-tosyliertes Valin mit Boran-THF-Komplex zu einem chiralen Lewis-sauren Komplex umgesetzt,<sup>148</sup> der die Addition eines silylierten *O,O*-Ketenacetals an einen Aldehyd in hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten vermitteln kann. Da der Transfer der TMS-Gruppe auf die neu gebildete Alkoholfunktion in der Regel nicht vollständig erfolgt, kann die Reaktion nicht katalytisch durchgeführt werden. Methoden, die dies ermöglichen, sind beschrieben.<sup>149</sup>

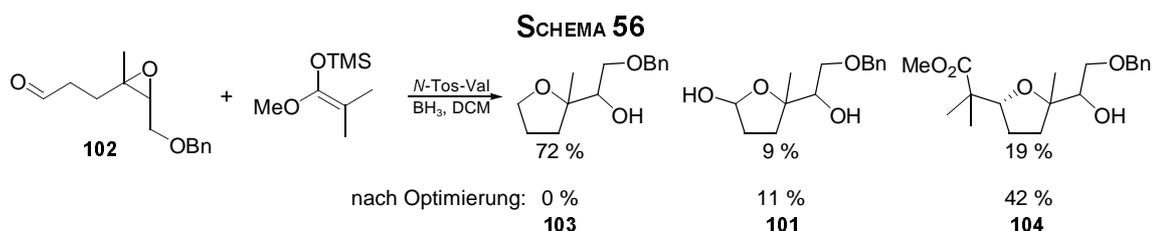


Für unser System erwies sich diese Methode als nicht geeignet. Es konnte nur ein komplexes Produktgemisch isoliert werden, in dem das Tetrahydrofuranerivat **103**

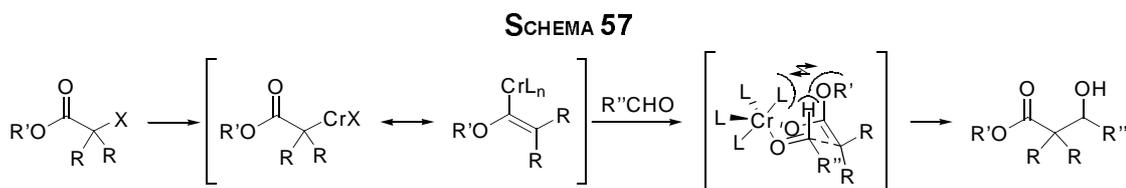
148 E. J. Corey, D. Barnes-Seeman, T. W. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6513-6516.

149 S. Kiyooka, Y. Kaneko, K. Kume, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4927-4930.

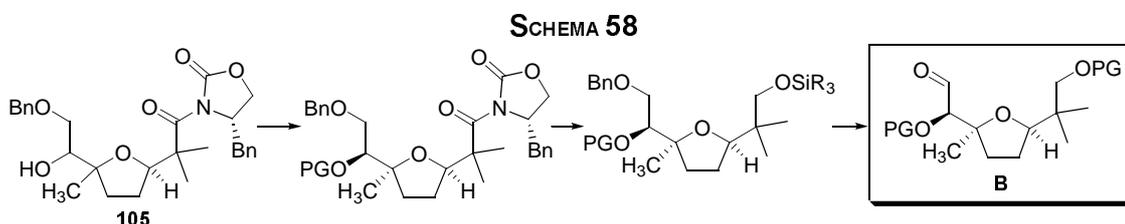
das Hauptprodukt bildete, welches vermutlich durch Reduktion des Aldehyds durch Boran und anschließende Cyclisierung entstanden war. Durch eine optimierte Aufarbeitung konnte die Bildung dieses Nebenproduktes zurückgedrängt werden, so dass 42 % des gewünschten Produktes **104** und 9 % des Lactols **101** isoliert werden konnten.



Als weitere Umsetzung kam die oben skizzierte *Chrom-Reformatsky-Reaktion* zum Einsatz. Durch die Insertion von  $\text{Cr}^{2+}$  in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung wird formal ein Chrom-Enolat erhalten, welches in einer nucleophilen Additionsreaktion mit Carbonylverbindungen reagieren kann.



Auf diese Weise wurde das gewünschte Tetrahydrofuransystem **105** in 60 % Ausbeute als 1:1 Diastereomerenmischung erhalten. Für die weitere Synthese bieten sich verschiedene Variationen im Schutzgruppenmuster bzw. in der Reihenfolge der Transformationen an.



### 6.5.2 Anwendung in der Totalsynthese

Aufbauend auf den Vorstudien wurde Nerol **96** in einer *Sharpless-Reaktion* mit

nachfolgender Benzylisierung in einem literaturbekannten Verfahren in den Benzylether **107** übergeführt (Ausbeute 90 % über zwei Stufen, um 70 % ee).<sup>150</sup> Nach Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung (bis 89 % Ausbeute) konnte dieser für eine Chrom-*Reformatsky*-Reaktion mit dem  $\alpha$ -Bromacyloxazolidinon **106**<sup>151</sup> bereitgestellt werden. Nach der Umsetzung konnte das gewünschte Tetrahydrofuran **108** in 32 % Ausbeute erhalten werden. Da in Vorversuchen festgestellt werden konnte, dass die bei der Chrom-*Reformatsky*-Reaktion entstehenden Diastereomere nach einer Silylierung leichter trennbar waren, erschien es zunächst sinnvoll, die freie Hydroxylgruppe in **105** bzw. **108** in den korrespondierenden Triethylsilylether zu überführen, um nach chromatographischer Auftrennung der Diastereomere<sup>152</sup> das Auxiliar reduktiv zu entfernen<sup>153</sup> und die so erhaltene primäre Alkoholfunktion mit einem sterisch anspruchsvollen Silylether zu blockieren. Anschließend sollte der Benzylether mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle entfernt werden, um den so generierten Alkohol durch Oxidation in den für eine Kupplung der Fragmente geeigneten Aldehyd **B** zu transformieren (Schema 59).

---

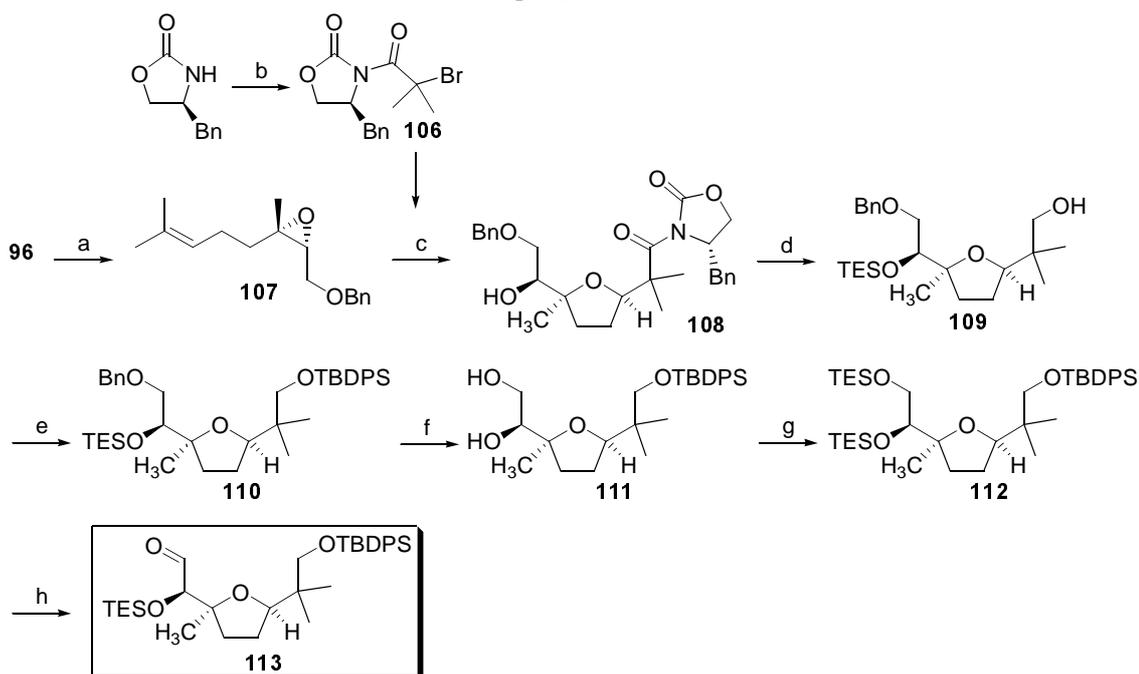
150 M. Kolb, L. Van Hijfte, R. E. Ireland, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6769-6772.

151 T. Gabriel, L. Wessjohann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1363-1366.

152 Aufgrund der recht komplexen NMR-Spektren der Diastereomerenmischung und deren unvollständiger Trennbarkeit kann keine Aussage über die Diastereoselektivität der Cr-*Reformatsky*-Reaktion gemacht werden. Für **106** wird eine vollständige Kontrolle der Konfiguration am neu gebildeten Stereozentrum beschrieben.

153 D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9434-9453.

SCHEMA 59



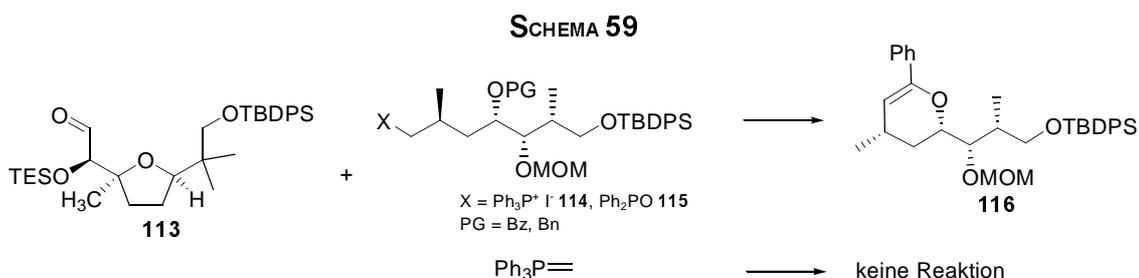
Reagenzien: a) i)  $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ ,  $^t\text{BuOOH}$ , (-)-DET, MS 4Å,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-25\text{ }^\circ\text{C}$ , 95 %; ii) NaH, BnBr,  $\text{Et}_4\text{NI}$ , THF,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 95 %; b) *n*-BuLi, Bromisobuttersäurebromid, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 90 %; c) i)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 25\text{ }^\circ\text{C}$ , 89 %; ii)  $\text{CrCl}_2$ , Lil, **106**, THF,  $25\text{ }^\circ\text{C}$  32 %; d) i) TESCl, Imidazol, DMAP, DMF,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 30 %; ii)  $\text{LiBH}_4$ , MeOH, THF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 90 %; e)  $^t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$ , Imidazol, DMAP, DMF,  $0^\circ \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 83 %; f)  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH/ $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 97 %; g) TESCl, Imidazol, DMAP, DMF,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 78 %; h)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78 \rightarrow -40\text{ }^\circ\text{C}$ , 93 %.

Am Ende der Sequenz ergaben sich einige Probleme bei der Entfernung der Benzylschutzgruppe. Wegen der relativ sauren Oberfläche von Palladium auf Aktivkohle wurde auch der Triethylsilylether entfernt, so dass schließlich das 1,2-Diol **111** generiert wurde. Damit ergab sich die Herausforderung ein 1,2-Diol in einen Aldehyd wie **B** zu überführen. Eine eingehende Literaturrecherche ergab, dass 1,2-*bis*-Trimethyl- und Triethylsilylether unter modifizierten *Swern*-Bedingungen<sup>154</sup> in die  $\alpha$ -silylgeschützten Hydroxyaldehyde transformierbar sind.<sup>155</sup> Neben dem zuvor beschriebenen Weg bietet sich daher auch die direkte Debenzylierung des *Cr-Reformatsky*-Produktes **108** zur Darstellung des 1,2-Diols an. Diese Transformation verlief allerdings sehr unzuverlässig, daher wurde die Deblockierung der primären Hydroxylfunktion auf einen späteren Zeitpunkt verschoben. Zunächst wurde das

154 A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.

155 a) A. Rodriguez, M. Nomen, B. W. Spur, J. J. Godfroid, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5161-5164; b) A. Rodriguez, M. Nomen, B. W. Spur, J. J. Godfroid, T. H. Lee, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 25-38.

Auxiliar reduktiv mit Lithiumborhydrid entfernt und der so freigesetzte Alkohol **109** in den *tert*-Butyldiphenylsilylether **110** übergeführt. Zu diesem Zeitpunkt konnte dann auch das 1,2-Diol **111** freigesetzt werden, welches nachfolgend in den *bis*-TES-Ether **112** umgewandelt wurde. Diese Verbindung ließ sich wie beschrieben in den Aldehyd **113** überführen, der einen zur Fragmentkupplung benötigten Baustein darstellt.



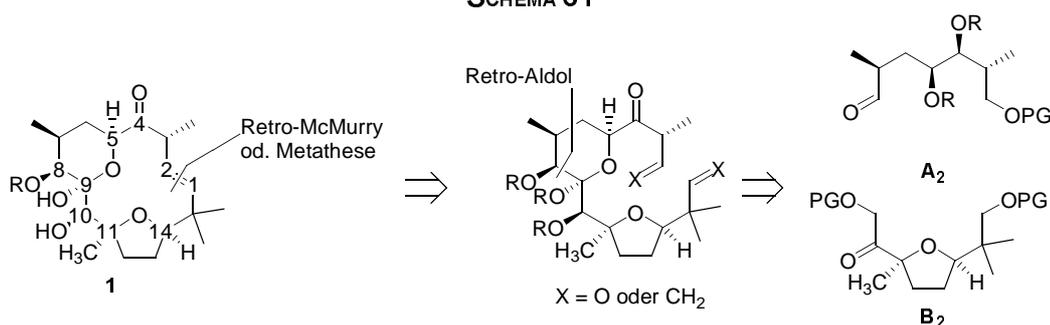
Mit dieser Verbindung konnte die geplante *Wittig*-Verknüpfung mit **114** in Angriff genommen werden.<sup>156</sup> Es zeigte sich, dass das Produkt **116** das einer intramolekularen Cyclisierung des Phosphoniumsalzes **114** ist. Daraufhin wurde statt einer Benzoat- eine Benzylschutzgruppe verwendet. Mit dieser konnte allerdings nur die Zersetzung des Aldehyd-Bausteins oberhalb von  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  beobachtet werden. Dies ist ein deutliches Indiz dafür, dass der Aldehyd **113** für eine Phosphor-basierte Umsetzung zu unreaktiv ist. Weder eine Variation der Base bei der Ylid-Bildung noch ein Wechsel zum *Horner-Wittig*-System **115** führten zu einer Addition an den Aldehyd. Da selbst das Methylene-*Wittig*-Reagenz kein Produkt lieferte, ist zu vermuten, dass der Aldehyd **113** für diese Umsetzung generell ungeeignet ist. Alle weiteren Versuche wurden daraufhin eingestellt.

## 6.6 Retrosynthese II

Als Alternative für den *Wittig*-Ansatz zum Aufbau der Doppelbindung zwischen C-8 und C-9 mit anschließender Dihydroxylierung sollte geprüft werden, ob auch ein direkter Aufbau der C-8 bis C-10-Region möglich ist. Hierzu benötigt man ein Keton wie **B**<sub>2</sub>. Durch direkte Aldolreaktion mit anschließender diastereoselektiver Reduktion des neu gebildeten  $\beta$ -Hydroxyketons könnte die Stereopentade sehr schnell installiert werden.

<sup>156</sup> In Zusammenarbeit mit H. Monenschein: H. Monenschein, *Dissertation*, TU Clausthal, 2001.

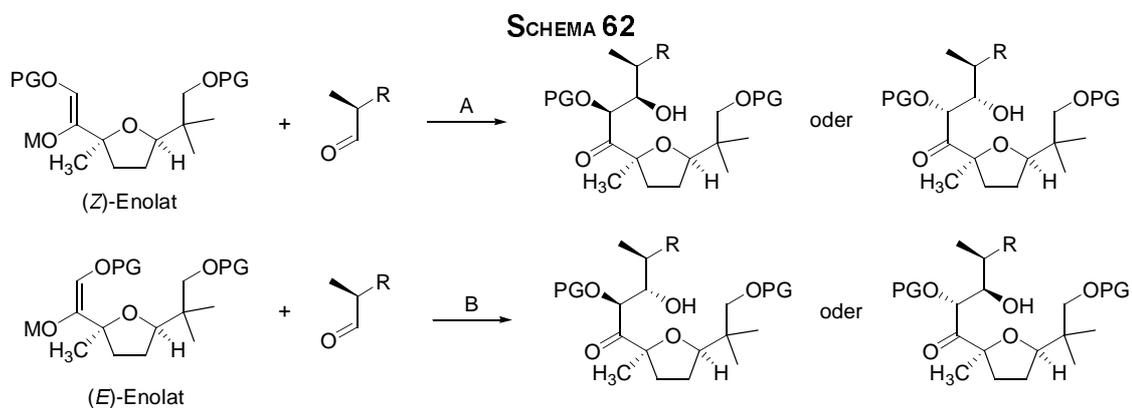
SCHEMA 61



Hierbei ergeben sich zwei Fragen:

1. Ist es möglich aus einem  $\alpha$ -Alkoxyketon wie **B<sub>2</sub>** das Enolat zu erzeugen und
2. Wird durch das  $\alpha$ -Chiralitätszentrum des Aldehyds und das chirale quartäre Kohlenstoffatom am Tetrahydrofuranring eine diastereofaciale Präferenz für den Angriff auf den Aldehyd erreicht?

Bei einer Deprotonierung unter kinetischen Bedingungen und unter Verwendung von Standardbasen sollte sich das (*Z*)-Enolat bilden.



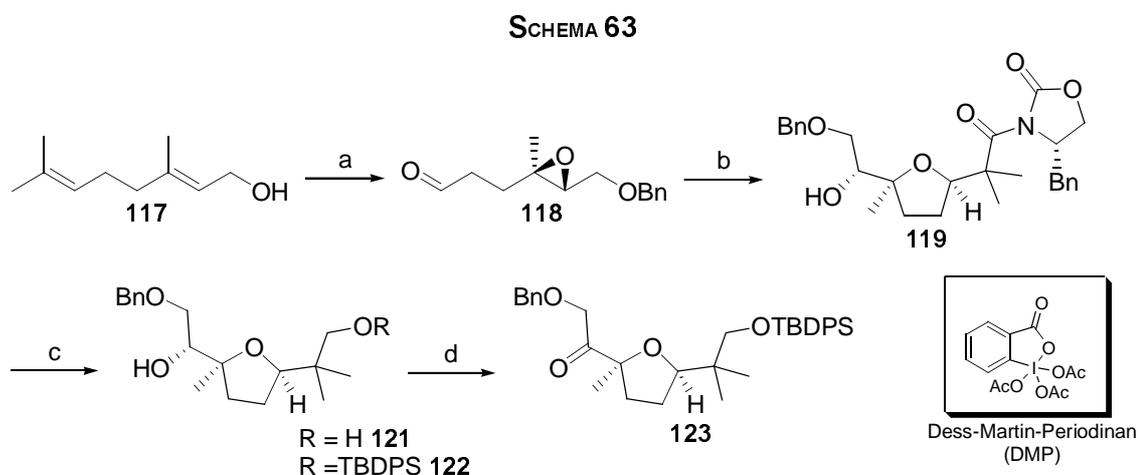
Dieses sollte unter Annahme eines Zimmermann-Traxler-Übergangszustandes ein *syn*-Aldol-Produkt liefern (Weg A). Weg B könnte beschrieben werden, wenn das (*E*)-Enolat erzeugt würde.

Zu erwarten ist außerdem, dass die (*S*)-konfigurierte Methylgruppe im Aldehyd einen Einfluss auf den energetisch günstigsten Übergangszustand haben dürfte. Bei  $\alpha$ -chiralen Aldehyden ist meist eine Felkin-Anh-Selektivität zu beobachten. Ob diese Voraussagen auch für dieses System gültig sind, wird das Experiment zeigen.

Alternativ dazu könnte die Kopplung auch nach Art einer Mukaiyama-Aldolreaktion durchgeführt werden, indem **B<sub>2</sub>** in einen Silylenolether überführt wird, der dann unter Vermittlung einer Lewisäure mit dem Aldehyd **A<sub>2</sub>** umgesetzt werden könnte.

## 6.7 Realisierung der Retrosynthese II

Das für die zweite Retrosynthese benötigte  $\alpha$ -Alkoxyketon lässt sich durch eine leichte Variation des Synthesewegs erzeugen (vgl. Schema 63). Da für diesen Weg die Konfiguration an C-10 nicht von Bedeutung ist, kann auch von dem in höheren Enantiomerenüberschüssen epoxidierbaren Geraniol **117** ausgegangen werden. Dieses liefert nach den zuvor beschriebenen Verfahren den Aldehyd **118**, welcher ebenfalls in einer Chrom-*Reformatsky*-Reaktion eingesetzt wird.<sup>152</sup>

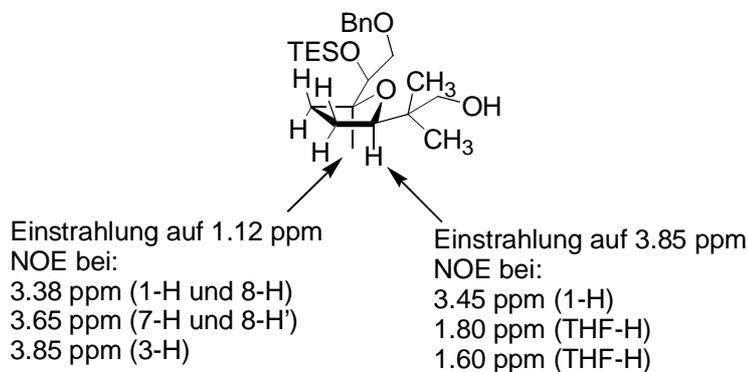


Reagenzien: a) i)  $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ ,  $\text{tBuOOH}$ , (-)-DET, MS 4Å,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-25\text{ }^\circ\text{C}$ , 95 %; ii)  $\text{KO}^t\text{Bu}$ , BnBr,  $\text{Et}_4\text{NI}$ , THF,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 99 %; iii)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 25\text{ }^\circ\text{C}$ , 89 %; b)  $\text{CrCl}_2$ , LiI, **106**, THF,  $25\text{ }^\circ\text{C}$  40 %; c) i) TESCl, Imidazol, DMAP, DMF,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 32 %; ii)  $\text{LiBH}_4$ , MeOH, THF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 99 %; iii) TBAF, THF,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ ; d)  $\text{tBuPh}_2\text{SiCl}$ , Imidazol, DMAP, DMF,  $0^\circ \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 99 % über 2 Stufen; ii) DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 85 %.

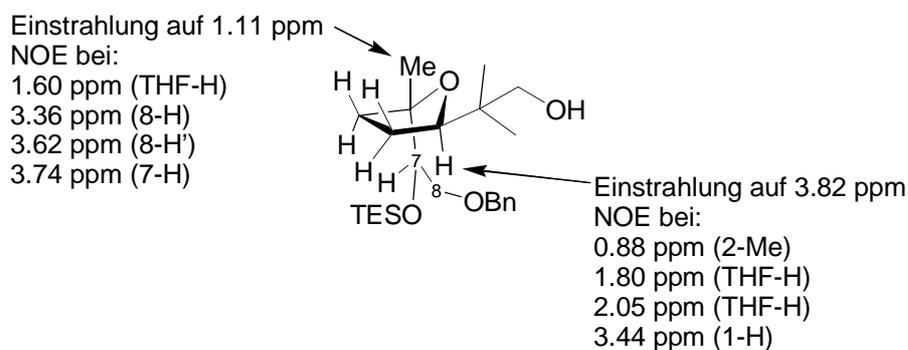
Nach Silylierung zur Trennung der Diastereomere und reduktiver Abspaltung des Auxiliars, wird der Alkohol **120** erhalten, der nach Behandlung mit TBAF das Diol **121** liefert. Die relative Konfiguration am Tetrahydrofuranring wurde durch NOE-Experimente an **120** ermittelt.

**SCHEMA 64**

**3,6-*syn*-Isomer**



**3,6-*anti*-Isomer**



Dieses kann selektiv an der primären Hydroxylfunktion mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid blockiert und nachfolgend mit dem Dess-Martin-Periodinan<sup>157</sup> zum Keton **122** oxidiert werden.

Die folgende Aufgabe besteht darin, geeignete Bedingungen für die Enolisierung und die anschließende Aldolreaktion zu finden. Die in der Literatur beschriebenen Methoden wurden mit Anisaldehyd als Kopplungspartner getestet. Eine Vielzahl von Reagenziensystemen ( $\text{Bu}_2\text{BOTf}/\text{Et}_3\text{N}$  bei  $-78$  und  $0$  °C (beide Reagenzien im Überschuss); LDA,  $-78$  °C,<sup>158</sup>  $\text{Bu}_3\text{SnN}(\text{iPr})_2$ ,  $0$  °C;<sup>159</sup>  $\text{TiCl}_4/\text{Et}(\text{iPr})_2\text{N}$ ,  $0$  °C;<sup>160</sup>

157 D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.

158 N. A. Van Draanen, S. Arseniyadis, M. T. Crimmins, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2499-2506.

159 I. Shibata, K. Yasuda, Y. Tanaka, M. Yasuda, A. Baba, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1334-1336.

160 D. A. Evans, J. S. Clark, R. Metternich, V. J. Novack, G. S. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866-868; R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, A. L. Borgia, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6339-6342.

$\text{Me}_2\text{AlCl}/\text{Et}_3\text{N}$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ;<sup>161</sup>  $\text{Cy}_2\text{BCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ <sup>162</sup>) war nicht in der Lage, die Aldolreaktion zu vermitteln, allerdings konnte in KHMDS die Base der Wahl gefunden werden. Für das Gelingen der Aldolreaktion ist außerdem eine strikte Kontrolle der Reaktionstemperatur nötig, da sonst Ausbeuteverluste durch Retroaldolreaktionen und Zersetzung des Enolats hinzunehmen sind. Das Produkt der Reaktion konnte als einziges Diastereomer in 70 % Ausbeute isoliert werden.<sup>163</sup> Zu diesem Zeitpunkt wurden allerdings keine weiteren Studien im Hinblick auf die Konfiguration der neu gebildeten stereogenen Zentren durchgeführt.

Zur weiteren Funktionalisierung wurde **125** mit verschiedenen Reduktionsmitteln zum 1,3-Diol **126** reduziert ( $\text{Dibal-H}$ ,<sup>164</sup>  $\text{LiBH}_4$ ,<sup>165</sup>  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ,<sup>166</sup>  $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ <sup>94</sup>) und sofort im Anschluss als Isopropylidenacetal geschützt. Auf dieser Stufe lässt sich bei kleinen Substanzmengen eine Diastereomerentrennung von **127** durchführen. Ein diastereoselektives Reduktionsverfahren konnte an diesem System bisher nicht etabliert werden. Versuche, das Diol **126** doppelt mit Benzoylchlorid zu verestern, blieben erfolglos.

---

161 I. Paterson, J. A. Channon, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 32, 797-800.

162 I. Paterson, R. D. Illyer, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4182-4184; I. Paterson, K. Feßner, M. R. V. Finley, M. F. Jacobs, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8803-8806; I. Paterson, V. A. Doughty, M. D. McLeod, T. Trieselmann, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1364-1368; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1308-1312.

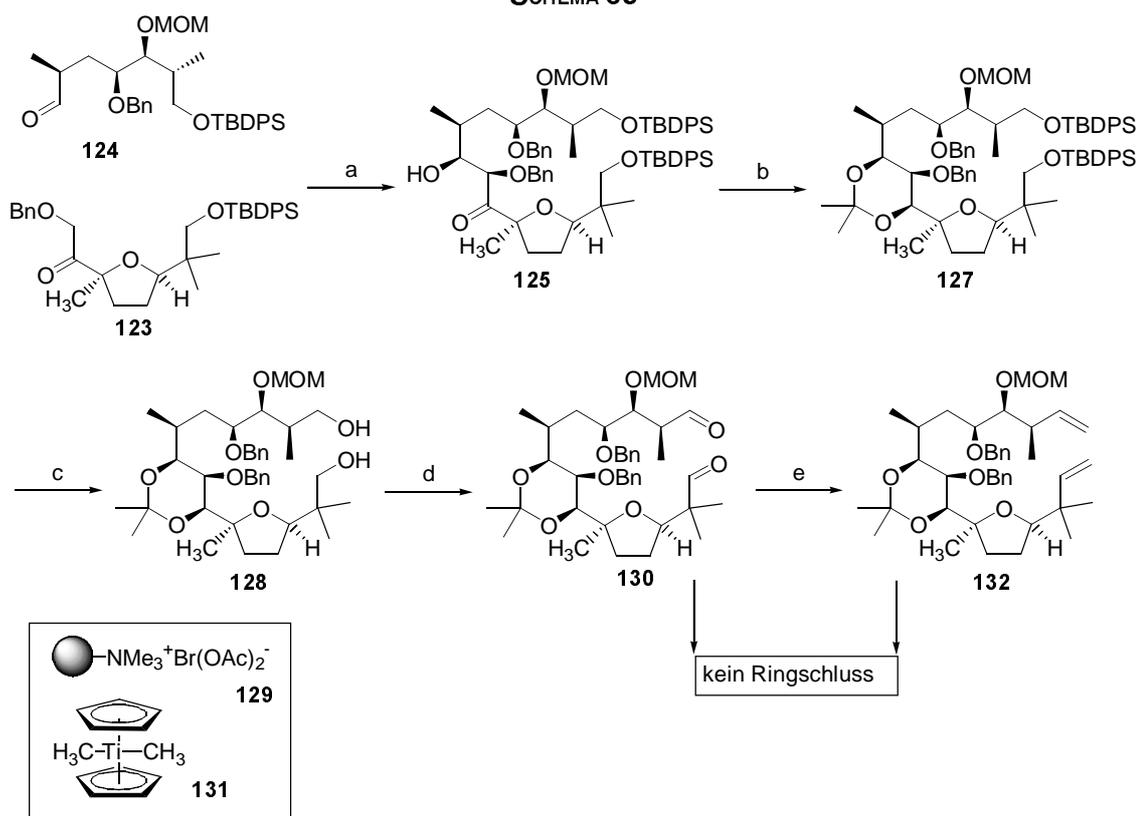
163 Für die Optimierung der Aldolreaktion mit KHMDS siehe: H. Monenschein, *Dissertation*, TU Clausthal, **2001**.

164 S.-i. Kiyooka, H. Kuroda, Y. Shimasaki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3009-3012.

165 I. Paterson, J. A. Channon, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 32, 797-782.

166 T. Nakata, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1641-1644.

## SCHEMA 65



Reagenzien: a) KHMDS, THF, -78 °C, dann **124**, 78 %; b) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 25 °C, 95 %; ii) 2,2-DMP, *p*-TosOH, 25 °C, 95 %; c) TBAF, MS 4Å, THF, 60 °C, 72 %; d) **129**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40 °C, 62 %; e) Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> in Toluol, Et<sub>2</sub>O, Δ, 23 %.

Um die Synthese zügig voranzutreiben, wurden die verbliebenen primären Silylether mit TBAF gespalten und mit Polymer-gebundenem Diacetoxybromat(I) **129**<sup>167</sup> zu dem Dialdehyden **130** oxidiert. Die Reaktion verlief allerdings sehr schleppend und unter Bildung von vielen Nebenprodukten, so dass auf die *Dess-Martin*- bzw. die *Swern*-Reaktion ausgewichen wurde. Das *Dess-Martin*-Periodinan war ebenfalls nicht in der Lage, eine saubere Oxidation zum Dialdehyd **130** zu vermitteln. Das beste Ergebnis der drei getesteten Verfahren lieferte die *Swern*-Oxidation, die durch die Abfallprodukte aus den Reagenzien aber eine chromatographische Reinigung des  $\alpha$ -chiralen *bis*-Aldehyds **130** nötig machte. Auf dieser Stufe wurde die Macrocyclisierung ein erstes Mal versucht, zur Anwendung kam dabei die *McMurry*-Reaktion. Unter diesen Bedingungen konnte allerdings nur die undefinierte Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden. Eine Ursache hierfür mag die Fülle an potentiell koordinationsfähigen Sauerstofffunktionalitäten sein, die dazu führen, dass die

167 G. Sourkouni-Argirusi, A. Kirschning, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3781-3784.

niedervalenten Titanspezies<sup>168</sup> einerseits komplexiert werden und anschließend durch unselektive Ein-Elektronen-Übertragungen verschiedene Nebenreaktionen induzieren. Aus diesem Grunde wurde versucht, den *bis*-Aldehyd **130** in das Dien **132** zu überführen. Die Standardreaktion für eine solche Transformation ist die *Wittig*-Reaktion, die aber in diesem Fall kein eindeutiges Reaktionsprodukt lieferte. Trotz der schlechten Erfahrungen bei der *McMurry*-Reaktion wurde auf eine Variante der *Tebbe*-Olefinierung ausgewichen, bei der Dimethyltitanocen **131** als Olefinierungsreagenz zum Einsatz kommt.<sup>169</sup> Auf diesem Wege konnte das Dien **132** in moderaten 23 % Ausbeute erhalten werden. Versuche dieses Dien in einer Metathesereaktion zum Makrocyclus umzusetzen, scheiterten jedoch selbst mit dem sehr reaktiven *Grubbs*-Katalysator der zweiten Generation **15**, der schon für die Synthese von drei- und vierfach substituierten Doppelbindungen eingesetzt wurde. Für ein Scheitern dieser Reaktion könnte der hohe Substitutionsgrad in der Allylposition der Doppelbindungen verantwortlich sein. Dieser Schluss erscheint legitim, wenn man bedenkt, dass die Doppelbindung zwischen C-1 und C-2 in Tonantzitlolon **93** mit verschiedenen sehr aktiven Reagenzien nicht funktionalisierbar ist.<sup>170</sup>

Damit zeichnet sich ab, dass nach einer anderen Verknüpfungsmöglichkeit zur Bildung des Makrocyclus gesucht werden muss.

### 6.8 Retrosynthese III

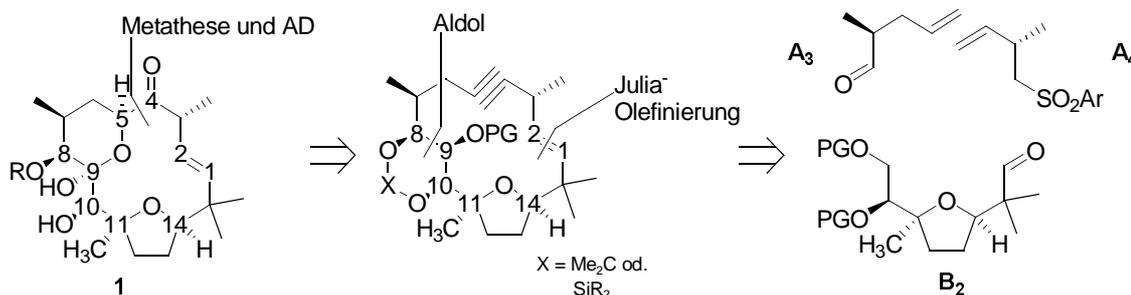
Eine interessante Alternative zum Aufbau des Grundgerüsts von Tonantzitlolon ergibt sich durch die Verlagerung der retrosynthetischen Schnitte, wodurch das Aglykon in drei Fragmente zerlegt wird. Das Südfragment **B<sub>2</sub>** bleibt bis auf das Schutzgruppenmuster unverändert.

168 Review: A. Fürstner, B. Bogdanovic, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2582-2609; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2442-2469.

169 N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392-6394.

170 Beispielsweise ist eine Hydrierung mit H<sub>2</sub> und Pd/C, sowie die Dihydroxylierung mit OsO<sub>4</sub> nicht möglich: G.Dräger persönliche Mitteilung.

SCHEMA 66



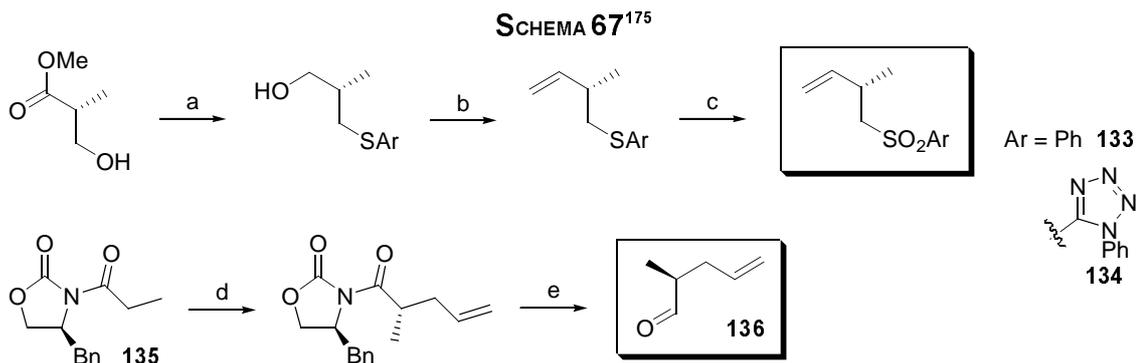
Die zuvor problematisch erscheinende Doppelbindung zwischen C-1 und C-2 soll nach dem neuen Plan mit einer *Julia*-Olefinierung<sup>171</sup> aufgebaut werden. Für in der Allylposition hochsubstituierte Doppelbindungen hat sich diese Reaktion beispielsweise in den Totalsynthesen der Bryostatine bewährt.<sup>3,4</sup> Die in den letzten Jahren publizierten Varianten<sup>172</sup> bieten dabei auch einen gewissen Spielraum bei der Optimierung der Reaktionsbedingungen. Der für die Synthese benötigte Baustein  $\text{A}_4$  lässt sich ausgehend von  $\beta$ -Hydroxyisobuttersäuremethylester leicht herstellen.<sup>173</sup> Das Aldehydfragment  $\text{A}_3$  sollte nach literaturbekannten Methoden<sup>174</sup> aus dem *N*-Acyloxazolidinon **135** durch asymmetrische Alkylierung darstellbar sein.

171 M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833-4836; P. J. Kocienski in B. M. Trost, I. Fleming *Comprehensive Organic Synthesis* Vol. 6, Pergamon, Oxford, **1991**, 975ff.

172 J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, O. Ruel, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1175-1178; J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, O. Ruel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 336-357; P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26-28.

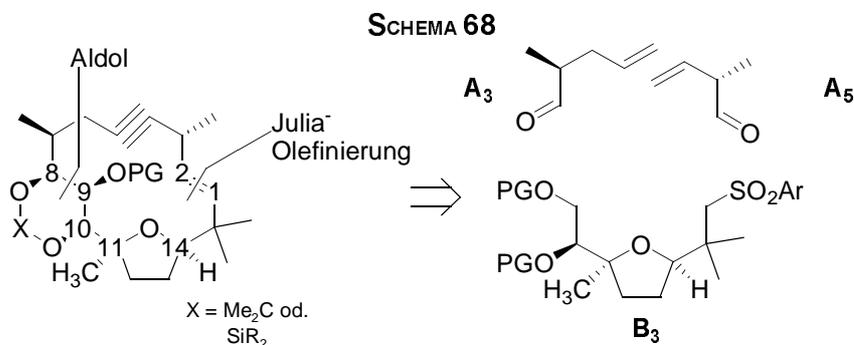
173 Für Ar = Ph siehe: K. C. Nicolaou, M. E. Bunnage, D. G. McGarry, S. H. Shi, P. K. Somers, P. A. Wallace, X. J. Chu, K. A. Agrios, J. L. Gunzner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 599-617.

174 Zur Alkylierung: D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737-1739; D. A. Evans, S. L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2506-2526; Zur Darstellung des Aldehyds: N.-H. Lin, L. E. Overman, M. H. Rabinowitz, L. A. Robinson, M. J. Sharp, J. Zablocki, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9062-9072.



Reagenzien: a) i)  $\text{PPh}_3$ , DIAD, 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol, THF, 0-25 °C, 98 %; ii)  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0-25 °C, 75 %; b) DMP,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C;  $\text{PPh}_3=\text{CH}_2$ , THF, 0 °C, 76 % über beide Stufen; c)  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , EtOH, 0-25 °C, 85 %; d) NaHMDS,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{I}$ , THF, -78 → -40 °C, 75 %; e) i) EtSH, *n*-BuLi, THF, 0 °C, >99 %; ii) Dibal-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C.

Das Südfragment ist über den Chrom-*Reformatsky*-Weg erhältlich. Vorstufen des benötigten Aldehyds wurden zuvor schon dargestellt. Optional können auch die Reaktivitätszentren in den einzelnen Bausteinen vertauscht werden. Aus dem Südfragment **B**<sub>2</sub> sollte ebenfalls ein Sulfon generierbar sein, welches mit einem C<sub>4</sub>-Aldehyd ebenfalls eine *Julia*-Olefinierung eingehen sollte.



175 Die Synthese der Verbindungen **133-136** wurden von C. Jasper durchgeführt: C. Jasper, *Dissertation in Vorbereitung* **2004**.

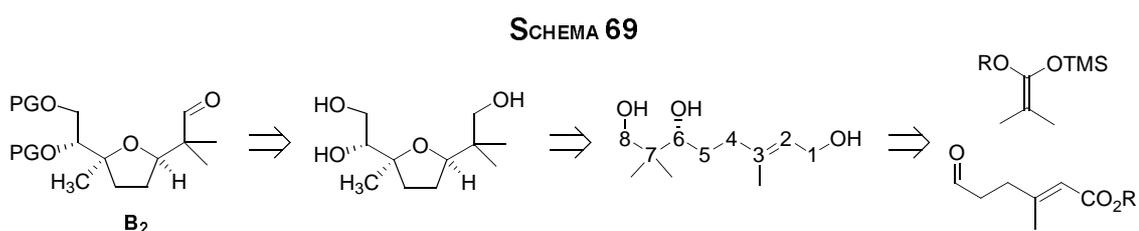
## 6.9 Realisierung der Retrosynthese III

### 6.9.1 Entwicklung eines neuen Synthesewegs für das Südfragment

Trotz des schnellen Zugangs zu dem Tetrahydrofuransystem und einer leicht möglichen Differenzierung der verschiedenen Sauerstoff-tragenden Kohlenstoffatome beinhaltet der *Cr-Reformatsky*-Weg einige Hindernisse, die die Herstellung größerer Substanzmengen erschweren. Zudem ist die Trennung der Diastereomere bei größeren Ansätzen mit einigen Schwierigkeiten verbunden. Daher wurde erwogen, einen völlig neuen Weg zu diesem Fragment zu etablieren. Dieser sollte sich an verschiedenen Kriterien messen lassen:

1. Ist es möglich die Stereozentren definiert aufzubauen, ohne dass Mischungen an Stereoisomeren anfallen ?
2. Sind die nötigen Edukte kommerziell erhältlich bzw. lassen sie sich einfach und in großen Mengen darstellen ?
3. Ist der gesamte Weg in großem Maßstab durchführbar ?
4. Ist die Differenzierung der verschiedenen Sauerstoff-tragenden Kohlenstoffatome leicht möglich ?

Für die neue Synthesestrategie wird die Cyclisierung zum Tetrahydrofuransystem auf einen späteren Zeitpunkt verschoben. Das Stereozentrum an C-6 soll durch die schon in Kapitel 6.5 erwähnte *Kiyooka*-Aldol-Reaktion aufgebaut werden.

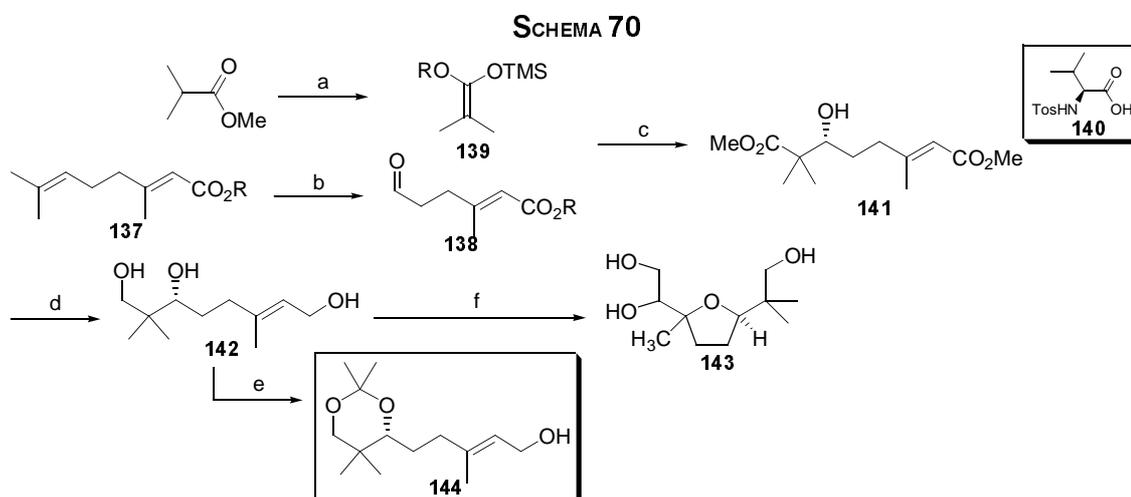


Ausgangspunkt für die neue Synthesestrategie des Südfragments ist das kommerziell erhältliche Methylgeranat **137**.<sup>176</sup> Dieses lässt sich nach literaturbekannten Methoden in drei Stufen in den Aldehyd **138** überführen,<sup>177</sup> welcher mit dem Ketenacetal **139** den

176 Erhältlich über ABCR Forschungskemikalien, Karlsruhe; enthält bis 20 % des (Z)-Isomers, das durch Destillation über eine „*spinning-band*“-Kolonnen abtrennbar sein soll. Synthese ausgehend von Geraniol: E. R. Lee, I. Lakomy, P. Bigler, R. Scheffold, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 146-162; P. K. Freeman, L. Siggel, P. H. Chamberlain, G. E. Clapp, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5051-5064.

177 C. A. Henrick, F. Schaub, J. B. Sidall, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5374-5378.

Bedingungen einer *Kiyooka*-Aldol-Reaktion unterworfen wird und den  $\beta$ -Hydroxyester **141** unter Reagenzkontrolle in 72 % Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 91 % liefert.<sup>178</sup>



Reagenzien: a) LDA,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , dann TMSCl,  $-78 \rightarrow 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 70 %; b) i) *m*CPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0 \rightarrow 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; ii)  $\text{HClO}_4$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ; iii)  $\text{NaIO}_4$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , 76 % über 3 Stufen; c)  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ , **140**,  $25 \rightarrow -78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , dann **138** und **139**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 71 %; d)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0 \rightarrow 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; e) 2,2-DMP, *p*-TosOH, DMF, 85 % über 2 Stufen; f)  $\text{VO}(\text{acac})_2$ , *t*-BuOOH, Toluol,  $\Delta$ , 58 %.

Nach einigen fehlgeschlagenen Versuchen zur Differenzierung der Estergruppen bzw. der korrespondierenden Alkoholfunktionen an C-1 und C-8 wurde der durch die Aldolreaktion generierte Diester **141** mit Lithiumaluminiumhydrid zu dem Triol **142** reduziert. Versuche den Allylalkohol direkt in das Tetrahydrofuran **143** zu überführen, gelangen nur ohne chirale Induktion mit  $\text{VO}(\text{acac})_2$  und *tert*-Butylhydroperoxid bei erhöhten Temperaturen. Unter *Sharpless*-Bedingungen zeigte sich, dass die Löslichkeit des Triols in Dichlormethan bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  nicht groß genug ist, um eine Reaktion zu ermöglichen.<sup>179</sup> Ein Ausweg konnte gefunden werden, indem die 1,3-Dioleinheit in **142** mit 2,2-Dimethoxypropan als Isopropylidenacetal **144** geschützt wurde. Mit diesem Substrat verlief die *Sharpless*-Epoxidierung wie erwartet. Der säurelabile<sup>180</sup> Epoxyalkohol **145** konnte in 63 % Ausbeute und in hohen

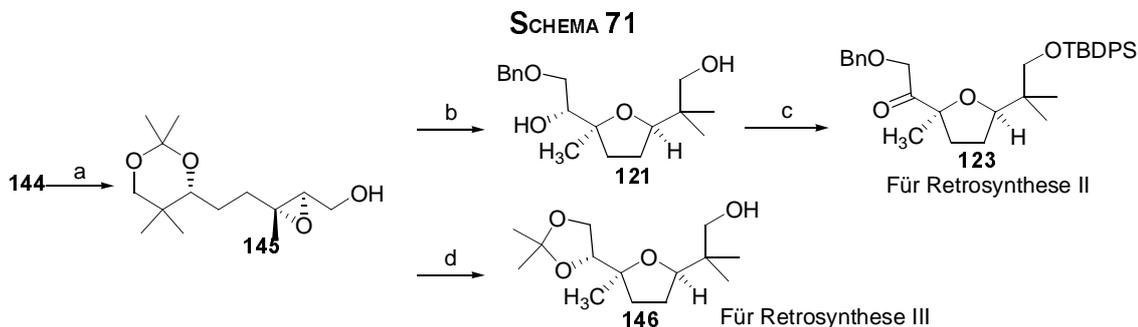
Dihydroxylierung mit  $\text{OsO}_4$  und anschließender Periodatspaltung, ergab eine signifikant geringere Ausbeute. Die Ozonolyse des Esters verlief nicht selektiv. Auf dieser Stufe lassen sich die *E/Z*-Isomere chromatographisch trennen.

178 Bestimmt durch  $^1\text{H-NMR}$ -Shiftmessungen mit  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ . Die absolute Konfiguration wurde basierend auf der literaturbekannten Präferenz der *Kiyooka*-Aldolreaktion zugeordnet.

179 Möglicherweise führte auch das Co-Solvens Nonan aus der kommerziell erhältlichen *tert*-Butylhydroperoxid-Lösung zu einer zusätzlichen Herabsetzung der Löslichkeit.

180 Lösungen in  $\text{CDCl}_3$  sind über Nacht nicht stabil.

Diastereomerenüberschüssen erhalten werden.<sup>181</sup>



Reagenzien: a)  $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ , (-)-DET,  $^t\text{BuOOH}$ , MS  $4\text{\AA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 63 % (84 % borsm); b) i) NaH, BnBr,  $\text{Et}_4\text{NI}$ , THF, 25 °C, 89 %, ii) *p*-TosOH, THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ; c) i) TBDPSCI, Imidazol, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 48% über 2 Stufen; ii) DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 85 %; d) *p*-TosOH,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dann 2,2-Dimethoxypropan, 81 %.

Dieser Baustein eignet sich für das Verfolgen zweier Wege, nämlich die Synthese des Fragments **123** für die Retrosynthese II oder von **146** für die Verwirklichung der dritten Synthesestrategie. Durch Benzylierung der verbliebenen freien Hydroxylgruppe in **145** und protoneninduzierte Entfernung des Acetals unter gleichzeitiger spontaner Cyclisierung wurde **121** in 50 % Ausbeute dargestellt. Problematisch hierbei ist möglicherweise der konkurrierende intermolekulare Angriff von Wasser auf das Epoxid, da nach der folgenden Silylierung ein tertiärer Alkohol als Nebenprodukt identifiziert werden konnte.

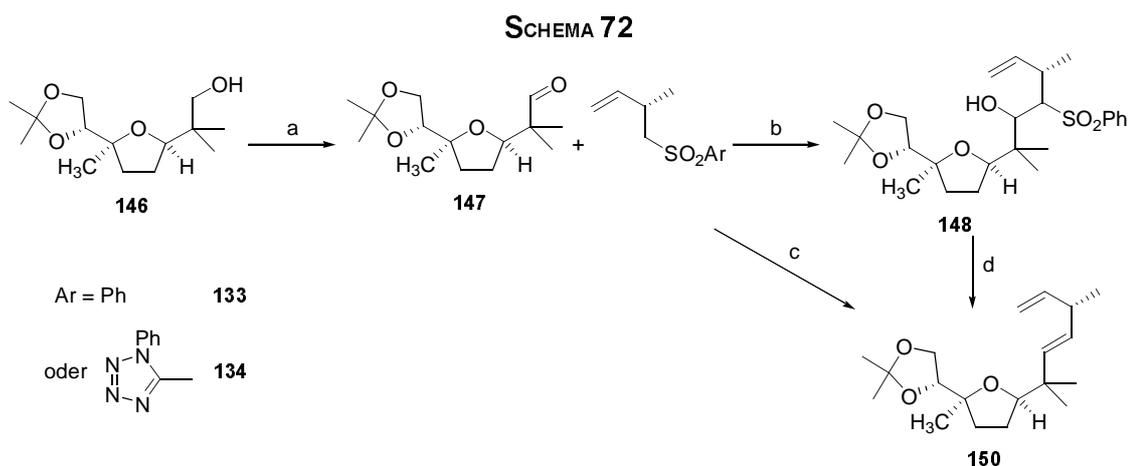
Diese Verbindung konnte schon auf dem Chrom-*Reformatsky*-Weg (Schema 63) erhalten werden und lässt sich nach den oben beschriebenen Methoden in das Keton **123** überführen. Zur Etablierung der dritten Syntheseroute ist allerdings ein anderes Vorgehen von Vorteil. Die vorsichtige protoneninduzierte Deacetalisierung bei gleichzeitiger Cyclisierung zum Tetrahydrofuransystem und spontaner partieller Reacetalisierung zum Dioxolan **146** kann in einem Eintopfverfahren bewerkstelligt werden. Kritisch ist hierbei die Säurekonzentration während der Cyclisierung, da durch ein Öffnen und Schließen des Oxiranringes eine Epimerisierung des Stereozentrums an C-6 eintreten könnte. Da nur ein Diastereomer von **146** beobachtet wird, kann davon ausgegangen werden, dass die verwendeten Säurekonzentrationen noch nicht kritisch sind und kein intermediärer Angriff des Ethylenglycolss auf das Oxiran erfolgt. Der endgültige Beweis der relativen Konfiguration an C-3 und C-6 steht allerdings noch aus.

<sup>181</sup> Im GC konnte nur ein Produktdiastereomer detektiert werden.

Der so generierte Alkohol **146**, muss für eine Kupplung mit dem Nord-Ost-Fragment **133** bzw. **134** nur noch zum Aldehyd **147** oxidiert werden. Die *Dess-Martin-Methode*<sup>157</sup> lieferte dabei nur unzufriedenstellende Ergebnisse, wohingegen eine Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat<sup>182</sup> bzw. Tetrapropylammoniumperruthenat und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid<sup>183</sup> als Cooxidans glatt verlief. Mit diesem Molekül in Händen konnten erste Versuche zur Verknüpfung des Südfragments mit dem Nord-Ost-Teil unternommen werden.<sup>184</sup>

### 6.9.2 Verknüpfung der Fragmente

Für das weitere Vorgehen bieten sich zwei Wege zum Aufbau der (*E*)-Doppelbindung an. Die schon bei den Bryostatin-Totalsynthesen<sup>3,4</sup> erfolgreiche Route über ein Phenylsulfon oder die modernere Variante nach *Kocienski*, die das (*E*)-Alken durch spontane Eliminierung aus dem Primäraddukt mit einem Phenyltetrazolsulfon liefert.



Reagenzien: a)  $\text{Pr}_4\text{NRuO}_4$ , NMO, MS 4Å,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 85 %; b) LDA, **133**, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , dann **147**,  $-78$ - $25^\circ\text{C}$ , 57 %; c) LDA, **147**, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , dann **147**,  $-78$ - $25^\circ\text{C}$ , 61 %; d) i)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 63 %; ii)  $\text{Na/Hg}$  (5 %), MeOH, THF,  $-20^\circ\text{C}$ , 85 %.

Dazu wurde das Phenylsulfon **133**<sup>173</sup> mit LDA deprotoniert und mit dem Aldehyd **147** umgesetzt. Das Additionsprodukt **148** konnte in 65 % Ausbeute erhalten werden. Bei

182 E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647-2650.

183 W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625-1627; S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639-666.

184 Diese und die folgenden Arbeiten wurden in Zusammenarbeit mit Christian Jasper durchgeführt.

Verwendung von anderen Basen wie NaHMDS und KHMDS konnte kein Produkt detektiert werden. Die nachfolgende Acetylierung der neu generierten Hydroxylgruppe erwies sich als schwieriger als erwartet. Die Ausbeuten erreichten nur ca. 60 %. Dies könnte an der starken Abschirmung dieser Funktionalität durch Nachbargruppen liegen. Die Eliminierung des Acetoxysulfons **149** mit Natriumamalgam verlief anschließend glatt in 85 % Ausbeute und mit hoher (*E/Z*)-Selektivität.<sup>185</sup> Parallel dazu wurden Untersuchungen mit dem analogen Phenyltetrazolsulfon **134** durchgeführt. Ausführliche vergleichende Studien von *Kocienski* und Mitarbeitern belegen bei Verwendung von KHMDS in 1,2-Dimethoxyethan die höchste (*E/Z*)-Selektivität, wohingegen mit NaHMDS die chemischen Ausbeuten leicht höher sind. Beide Basensysteme führten in unserem Fall jedoch nicht zu einer erfolgreichen Bildung der Doppelbindung. Erst die Verwendung von LDA als Base in THF führte zum Erfolg (61 % Ausbeute **150**). Dabei verläuft die Addition an den Aldehyd bei -78 °C nahezu spontan; die Eliminierung zur Doppelbindung benötigt allerdings erhöhte Temperaturen (25-50 °C) und längere Reaktionszeiten (48-60 h). Häufig wird aber auch bei verlängerten Reaktionszeiten eine unvollständige Eliminierung beobachtet. Zahlreiche Versuche führten zu keiner weiterführenden Optimierung.

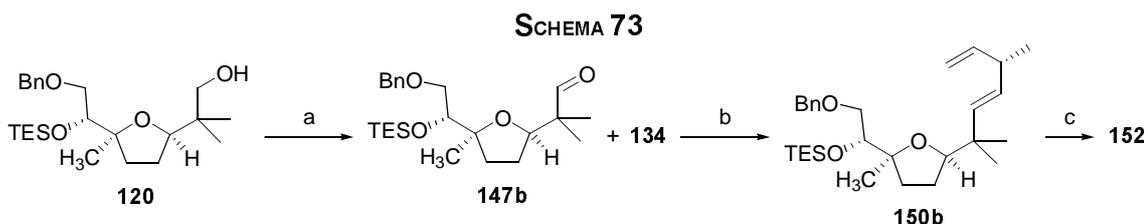
Nach dem gelungenen Einbau der Nord-Ost-Domäne musste das Diol **150** deblockiert werden, um anschließend die Differenzierung der beiden Hydroxylgruppen herbeizuführen. Die primäre Alkoholfunktion in **151** sollte in einen Benzylether übergeführt werden, damit die zuvor ausgearbeiteten Bedingungen der Aldoladdition zur Verknüpfung der beiden Fragmente auch in diesem Fall angewandt werden konnten. Hierbei zeigte sich, dass die Standardbedingungen zur Einführung einer Benzylschutzgruppe (NaH, BnBr, Et<sub>4</sub>Ni, THF) nicht geeignet waren, um eine selektive Reaktion des primären Alkohols zu erreichen. Es wurden stets Gemische der primären und sekundären Benzylether erhalten, die chromatographisch nicht trennbar waren. Die Trennung war erst nach Oxidation unter *Dess-Martin*-Bedingungen möglich. Der Benzylether **152** ließ sich sehr viel selektiver darstellen, indem das Diol mit Dibutylzinnoxid und Benzylbromid umgesetzt wurde.<sup>186</sup> Über dieses Stannylidenacetal konnte der sekundäre Alkohol **152** in 65 % Ausbeute erhalten werden. Mit der selektiven Darstellung des Benzylethers erhöhte sich auch die Ausbeute der Oxidation zu **153** auf 88 %. Somit konnte erstmals das Keton **153** für eine Kupplung mit dem Nord-West-Fragment bereitgestellt werden.

---

185 Nur ein Isomer im <sup>1</sup>H-NMR detektierbar. Die Kopplungskonstante von <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 15 Hz beweist die *trans*-Konfiguration der Doppelbindung.

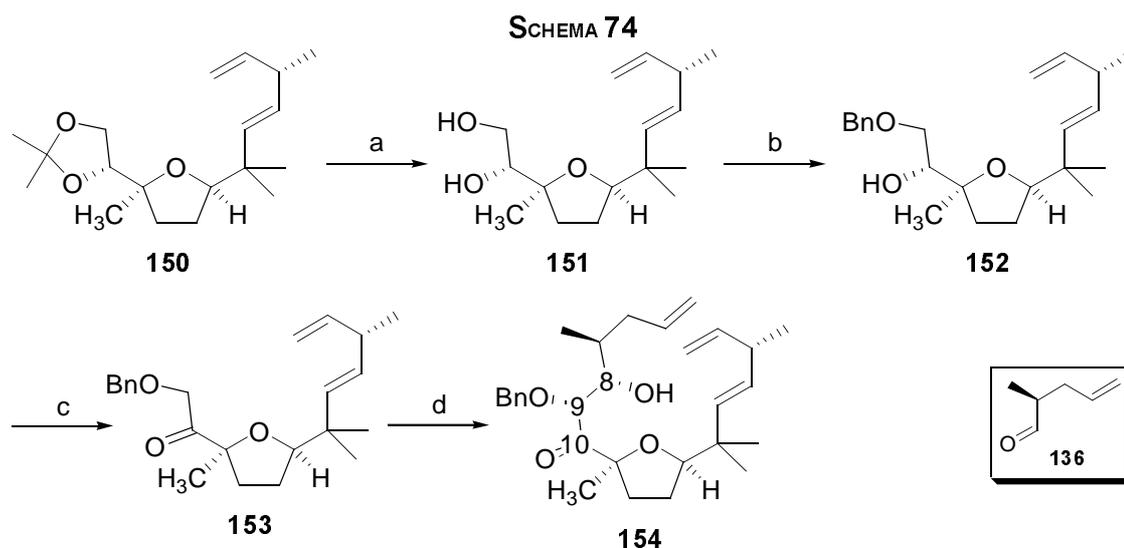
186 C. Bliard, P. Herczegh, A. Olesker, G. Lukacs, *J. Carbohydr. Res.* **1989**, 8, 103-113.

Dieser Baustein lässt sich auch auf einem anderen Weg bereitstellen, indem der primäre Alkohol **120** aus dem *Cr-Reformatsky*-Weg durch Oxidation mit TPAP/NMO zum Aldehyd **147b** oxidiert wird. Damit kann in Analogie zu Schema 71 eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung mit dem Sulfon **134** durchgeführt werden. Das so erhaltene Dien **150b** wird durch Behandlung mit TBAF in den schon zuvor dargestellten Alkohol **152** transformiert.



Reagenzien: a) TPAP, NMO, MS 4Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 92 %; b) **134** + LDA, -78 °C, dann **147b**, THF, -78 bis 25 °C, 57 %; c) TBAF, THF, 25 °C, 99 %.

Zur Kupplung mit dem flüchtigen Aldehyd **136** wurde die Aldolreaktion aus Kapitel 6.7 eingesetzt. Das  $\alpha$ -Alkoxyketon **153** wurde mit KHMDS deprotoniert und bei -78 °C mit dem Aldehyd **136** umgesetzt. Auf diese Weise konnte das Aldolprodukt **154** als einziges Diastereomer in 36 % Ausbeute erhalten werden. Das Startmaterial wurde zum größten Teil reisoliert, so dass die auf den Umsatz bezogene Ausbeute 85 % beträgt.

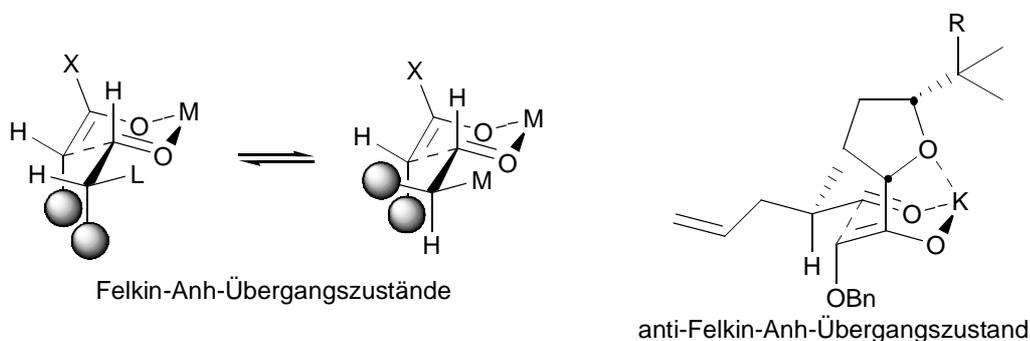


Reagenzien: a) *p*-TosOH, MeOH, 85 % (99 % borsm); b) Bu<sub>2</sub>SnO, BnBr, MS 4Å, Toluol,  $\Delta$ T, 65 %; c) Dess-Martin-Periodinan, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 88 %; d) KHMDS, THF, -78 °C, 1 h, dann **136**, langsam auf -60 °C, 36 % (85 % borsm).

Zur Vorhersage der relativen Konfiguration des Produktes aus einer Reaktion eines  $\alpha$ -chiralen Aldehyds mit Enolaten wird eine Kombination des *Zimmermann-Traxler*- mit dem *Felkin-Anh*-Modell benötigt.<sup>187</sup> Beim Befolgen beider Regeln sollte, da (*Z*)-Enolate die *syn*-Produkte liefern, das *syn*, *syn*-Diastereomer erhalten werden.

Beide *Felkin-Anh*-Übergangszustände leiden aber unter starken 1,3-*syn*-Pentan- bzw. *gauche*-Wechselwirkungen. Der *anti-Felkin*-Übergangszustand (Schema 74) minimiert jedoch diese negativen Wechselwirkungen und führt so zu dem 2,3-*syn*-3,4-*anti*-Produkt. Dies könnte zusätzlich durch eine Koordination des THF-Sauerstoffs zum Kaliumion begünstigt werden, so dass der Zugang nur von einer Seite des Enolats möglich ist und nur ein Diastereomer erhalten wird.

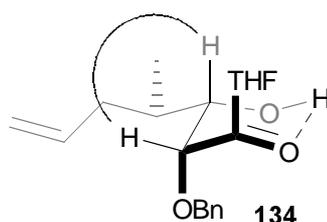
SCHEMA 75



Eine weitere Beobachtung ist bemerkenswert. Die Kopplungskonstante von 9-H mit 8-H im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum beträgt nur 1.5 Hz. Dies weist darauf hin, dass eine starke Einschränkung der freien Drehbarkeit, der die beiden Kohlenstoffatome verbindenden C-C-Bindung gegeben ist, da sich sonst eine Mittelwert von 6-8 Hz einstellen sollte. Dies könnte durch eine starke Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem OH-Proton und der Carbonylfunktion hervorgerufen werden, die dann die starre sesselartige Vorzugskonformation bedingt.

187 Dies wurde eingehend von Roush und Gennari analysiert: a) W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151-4157; b) C. Gennari, S. Vieth, A. Comotti, A. Vulpetti, J. M. Goodman, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4439-4458.

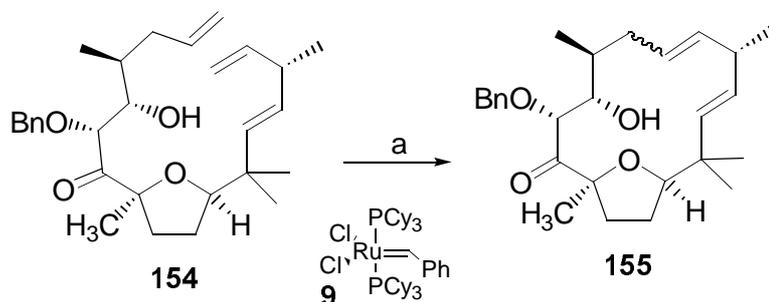
SCHEMA 76



axial-äquatorial-Kopplungen liegen  
in der Regel zwischen 2-5 Hz

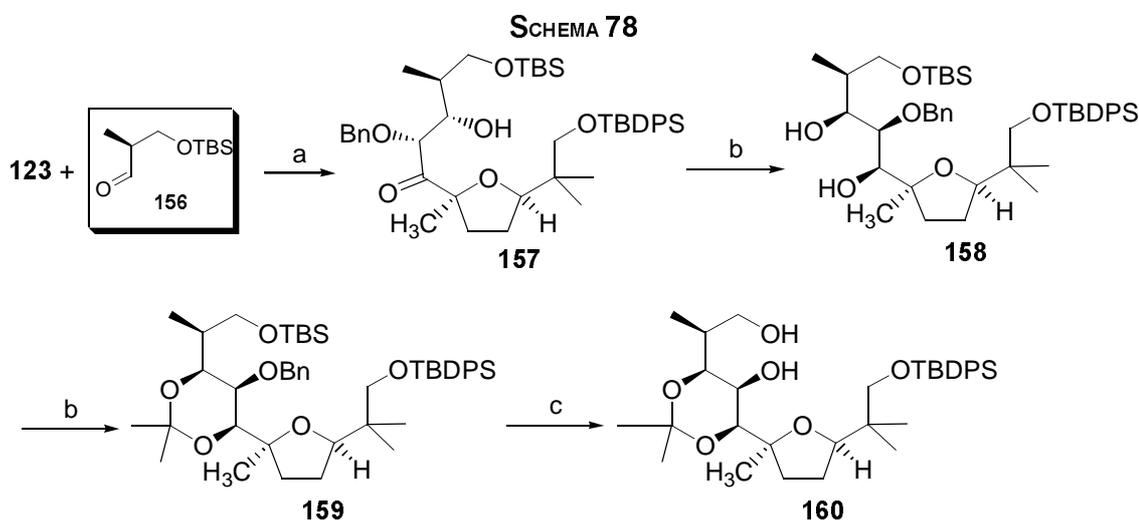
Mit dem Aldolprodukt **154** wurde zugleich ein erster Test für die Makrocyclisierung durchgeführt. Ohne die freie Hydroxylfunktion zu blockieren, wurde mit dem *Grubbs*-Katalysator der ersten Generation **9** eine Ringschlussmetathese durchgeführt. Es zeigte sich eine langsame Reaktion zu dem Makrocyclus **155**, der anhand eines  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums und eines ESI-Massenspektrums nachgewiesen werden konnte. Der Umsatz war trotz großer Mengen des „Katalysators“ (ca. 80 mol%) nicht vollständig und die ohnehin schon geringen isolierten Mengen des Produktes waren noch mit Resten des Katalysators verunreinigt, so dass eine weitere Aufreinigung und Analytik nicht möglich war. Trotz der Probleme zeigt dieses Ergebnis, dass die Ringschlussmetathese geeignet ist, die Makrocyclisierung zum vollständigen Kohlenstoffgerüst von Tonantzitlon **93** herbeizuführen. Die Sequenz - Reduktion von **154** zum Diol, Blockierung, Ringschlussmetathese - erscheint geeigneter für einen effizienten Aufbau des Ringsystems, da hier keine deaktivierende Komplexierung des Ruthenium-Katalysators zu erwarten ist (vgl. Kap. 3.4.3, Schema 41).

SCHEMA 77



Reagenzien: **9**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\Delta\text{T}$ , 15 %.

Das weitere Vorgehen wurde an einem Testsystem erprobt. Nach Aldolreaktion des Ketons **123** mit dem Aldehyd **156**<sup>188</sup> wurde das so erhaltene  $\beta$ -Hydroxyketon **157** mit verschiedenen Reduktionsmitteln behandelt.



Reagenzien: a) KHMDS,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , THF, dann **156**,  $-78\rightarrow-60\text{ }^\circ\text{C}$ , 62 %; b) i)  $\text{Et}_3\text{B}$ ,  $\text{NaBH}_4$ , THF/MeOH 4:1,  $-78\rightarrow25\text{ }^\circ\text{C}$ , 73 %; ii) 2,2-DMP, *p*-TosOH,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 83 %; c) Pd/C,  $\text{H}_2$ , THF,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 31 %.

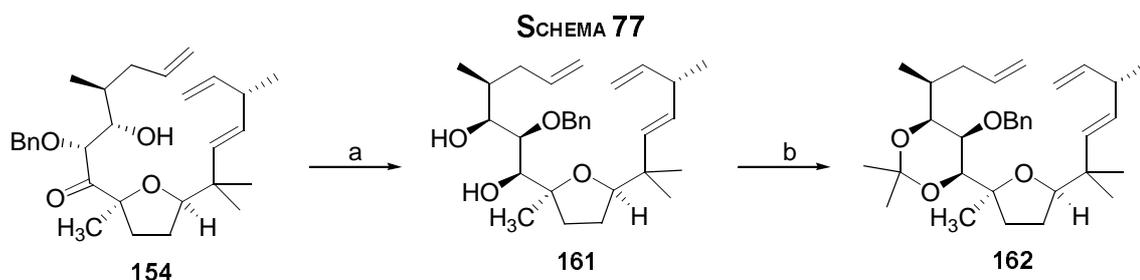
Der Einsatz von Diisobutylaluminiumhydrid<sup>164</sup> und Catecholboran<sup>189</sup> verlief nicht erfolgreich. Lithiumborhydrid lieferte das 1,3-*anti*-Diol als Hauptdiastereomer. Mit Methoxydiethylboran und Natriumborhydrid<sup>190</sup> erhielt man das gewünschte 1,3-*syn*-Diastereomer in sehr schlechter Ausbeute neben nicht umgesetztem Startmaterial. Durch leichte Variation der Reaktionsführung konnte dieses Problem behoben und das so erhaltene Diol **158** direkt in das korrespondierende Isopropylidenacetal **159** übergeführt werden (1,3-*syn*:1,3-*anti* ~12:1). Die relative Konfiguration der 1,3-Diol-Einheit kann wieder anhand der kleinen (~1.5 Hz) Kopplungskonstanten im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum belegt werden. Diese sind typisch für eine axial-äquatorial-axial-Anordnung der Protonen an C-7, C-8 und C-9; vorausgesetzt es handelt sich bei **157** um das *syn*-Aldolprodukt. Die Leistungsfähigkeit des Testsystems für die geplante Vorgehensweise sollte durch die hydrogenolytische Abspaltung des Benzylethers in **159** und die nachfolgende Oxidation der freigesetzten Alkoholfunktion gezeigt

188 Hergestellt aus (*S*)- $\beta$ -Hydroxyisobuttersäuremethylester durch Silylierung, Reduktion und Oxidation.

189 D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5190-5192.

190 K.-M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155-158.

werden. Zunächst wurde diese Reaktion<sup>191</sup> in Essigsäureethylester mit Triethylaminzusatz durchgeführt, allerdings war selbst nach mehreren Stunden kein Umsatz zu erkennen. Daraufhin wurde Tetrahydrofuran als Lösungsmittel gewählt, was dazu führte, dass die Reaktion innerhalb von 3 h zu dem Diol **160** führte. Dieser Verlauf ist durch die leicht sauren Eigenschaften von Palladium auf Aktivkohle zu erklären.



Reagenzien: a) Et<sub>3</sub>B, THF/MeOH 4:1, dann -78 °C, NaBH<sub>4</sub>, -78-25 °C; b) 2,2-DMP, *p*-TosOH, 25 °C, 46 % über 2 Stufen.

Die an diesem Testsystem erprobten Verfahren sollten nun auf das  $\beta$ -Hydroxyketon **154** angewandt werden. Dazu wurde dieses wie oben beschrieben in das 1,3-*syn*-Diol **161** übergeführt (*syn/anti* ca. 7:1) und als Isopropylidenacetal blockiert. Die sich anschließende Metathese mit dem Rutheniumkomplex der ersten Generation **9** lieferte jedoch keinen Makrocyclus, sondern ein nicht identifizierbares Produktgemisch.

191 Für eine Übersicht siehe: T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Edition, John Wiley & Sons **1999**.

## 7 Zusammenfassung

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wurden Wege zur Totalsynthese von Tonantzitolon **93** beschrieben. Ausgehend von einer kurzen Synthesesequenz zum Südfragment **B** wurden Versuche unternommen, dieses mit Äquivalenten der „nördlichen Hemisphäre“ wie **114**, **115** und **124** zu verknüpfen. In ersten Versuchen zeigte sich dabei, dass eine Zusammenführung mittels einer *Wittig*-analogen Reaktion an der Reaktivität des Südfragment-Aldehyds **113** scheiterte. Hier scheint der sterische Anspruch der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Substituenten zu groß zu sein, um einen nucleophilen Angriff auf das Carbonyl-Kohlenstoffatom zu ermöglichen. Vielmehr könnte durch die basischen Bedingungen eine  $\beta$ -Eliminierung induziert werden, die zur unspezifischen Zerstörung des Startmaterials führt. Daraufhin wurden die elektronischen Eigenschaften der beiden Fragmente umgekehrt. Im Südfragment wurde mit dem Keton **123** eine Donorfunktion installiert, wohingegen im Nordteil ein Aldehyd als Akzeptor eingeführt wurde. Diese Vorgehensweise erlaubte erstmalig das Verknüpfen der beiden Teile zum vollständigen Kohlenstoffgerüst von **93**. Das Produkt der Aldolreaktion konnte als einziges detektierbares Diastereomer in 78 % Ausbeute isoliert werden. Versuche, durch die Anpassung der Oxidationsstufe an C-10 und die Funktionalisierung der Kettenenden die Totalsynthese voranzutreiben scheiterten an unselektiven Methoden zur 1,3-*syn*-selektiven Reduktion des  $\beta$ -Hydroxyketons **125** und den Schwierigkeiten bei der Oxidation und Olefinierung von **128** bzw. **132**. Erste Versuche, mit den geringen Mengen an **128** (*McMurry*-Reaktion) und **132** (Ringschlussmetathese) die Makrocyclisierung zu erreichen, waren nicht von Erfolg gekrönt. Daraufhin erfolgte eine weitere Variation der Strategie, indem das Nordfragment nochmals in zwei Teile unterteilt wurde und die so erhaltenen Bausteine **134** und **136** konsekutiv mit dem Südfragment **B<sub>2</sub>** verbunden wurden. Aus Gründen der Syntheseeffizienz wurde eine flexible und *Upscale*-fähige Synthese zu einem **B<sub>2</sub>**-Äquivalent entwickelt, das mit dem Sulfon **134** in einer *Julia-Kocienski*-Olefinierung zu dem Dien **150** verbunden werden konnte. In einem weiteren Schlüsselschritt wurde in einer schon bei dem Aufbau von **125** eingesetzten Aldolreaktion das  $\beta$ -Hydroxyketon **154** diastereoselektiv erhalten, das in einer Ringschlussmetathese zum Makrocyclus **155** umgesetzt werden konnte. Wegen der freien Hydroxyfunktion handelt es sich bei **154** nicht um einen idealen Cyclisierungsvorläufer, so dass zunächst aus **154** das blockierte 1,3-*syn*-Diol **162**

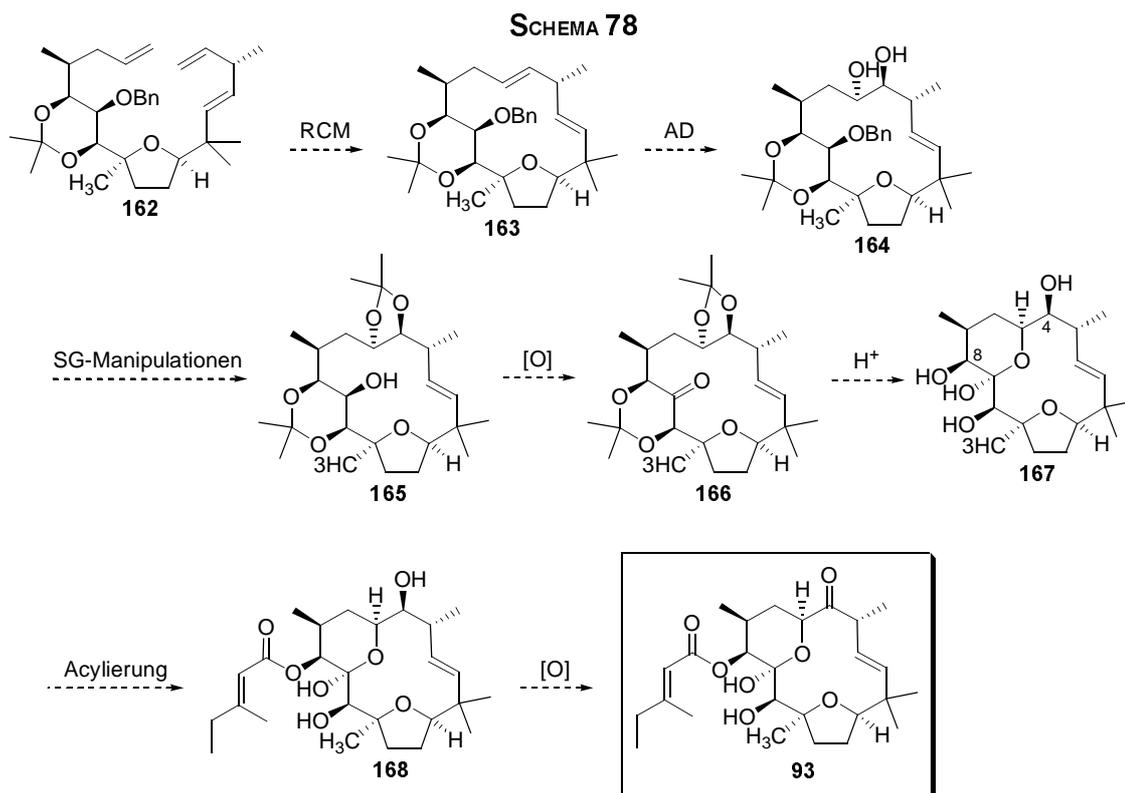
aufgebaut wurde. **162** konnte in einem ersten Versuch unter RCM-Bedingungen mit dem Ru-Katalysator **9** jedoch nicht in den gewünschten Makrocyclus übergeführt werden. Die Versuche mit dem Testsystem **157** geben zu der Hoffnung Anlass, dass die abschließenden Stufen der Totalsynthese von **93** beherrscht werden können.

## 8 Ausblick

Der erfolgreiche Ringschluss zu **155** zeigt, dass eine Ringschlussmetathese an einem fortgeschrittenen Intermediat der Tonantzitlolon-Totalsynthese prinzipiell möglich ist. Damit ist ausserdem zu ersten Mal das gesamte Kohlenstoffgerüst in einem Makrocyclus vereint. Auf dem Weg zur Totalsynthese müssen noch einige kleinere Hindernisse aus dem Wege geräumt werden. Als erstes gilt es, den Umsatz der Aldolreaktion zu **154** zu erhöhen, damit größere Mengen des  $\beta$ -Hydroxyketons für den Fortgang der Synthese zur Verfügung gestellt werden können. Das nächste Hindernis liegt in der Optimierung der 1,3-*syn*-selektiven Reduktion von **154**. Die bisherigen Versuche zeigen, dass auf einem schmalen Grat bezüglich der Reaktivität und der damit verbundenen Selektivität gewandelt werden muss. Die Standardmethode zur Darstellung von 1,3-*syn*-Diolen aus  $\beta$ -Hydroxyketonen ist die Reagenzienkombination von Methoxydiethylboran und Natriumborhydrid. Damit ist die Reduktion auch in Selektivitäten bis zu 7:1 möglich gewesen. Allerdings verläuft die Reaktion auch bei höheren Temperaturen<sup>192</sup> äußerst schleppend. Hier gilt es die Bedingungen für eine in hohen Ausbeuten verlaufende *syn*-selektive Reduktion zu optimieren.

---

<sup>192</sup> Als Reaktionstemperatur wird im allgemeinen -78 °C angegeben. Für vernünftige Reaktionsgeschwindigkeiten und -umsätze sind in diesem Fall Temperaturen zwischen 0 und 25 °C nötig.



Bisher wurde für die Makrocyclisierung nur der Ruthenium-Katalysator **9** verwendet. Durch die Anwendung des reaktiveren Komplexes der zweiten Generation **15** könnte die Ringschlussmetathese ermöglicht werden. Mit einer chemo- und diastereoselektiven Dihydroxylierung können alle Sauerstoff-tragenden Substituenten eingeführt werden. Dieses Ziel sollte mit Hilfe einer asymmetrischen Dihydroxylierung nach Sharpless<sup>193</sup> erreicht werden können. Die Sequenz Blockierung des so generierten Diols **164** als Isopropylidenacetal, hydrogenolytische Spaltung des Benzylethers **165** und Oxidation des freigesetzten Alkohols sollte das Keton **166** liefern, das unter Säurekatalyse durch Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppen unter Einschnürung des Makrocyclus das Tetrahydropyransystem **167** liefern sollte. Zum Abschluss der Totalsynthese verbleiben nur noch die selektive Einführung der Seitenkette an C-8 und die Oxidation der Hydroxylfunktion an C-4. Diese Vorgehensweise wurde durch die rückwärtsgewandte Derivatisierung des Naturstoffs erprobt.<sup>194</sup>

Mit den in dieser Arbeit vorgestellten verlässlichen Zugängen zu den einzelnen

193 Übersichtsartikel: a) D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159-1171; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1059-1070; b) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

194 E. Kunst, *Diplomarbeit*, TU Clausthal **2001**.

Fragmenten von Tonantzilolon **93** und deren Kupplung zu fortgeschrittenen Intermediaten ist eine Produktion größerer Mengen von **162** möglich. Wenn die Metathese als letzter Schlüsselschritt der Synthesestrategie an dem anvisierten Cyclisierungsvorläufer **162** gelingt, erscheint die erste Totalsynthese dieses bisher einmaligen Diterpens in naher Zukunft erreichbar.

Wenn diese Totalsynthese zuverlässig etabliert werden kann, ist es naheliegend, durch die Synthese von stereochemischen oder auch strukturell weniger komplexen Derivaten mehr über die Struktur-Aktivitätsbeziehungen herauszufinden. Damit einhergehen sollte außerdem der Versuch, die zelluläre Zielstruktur von Tonantzilolon **93** zu finden. Mit Hilfe dieser Informationen ließe sich eine weitergehende Optimierung der Leitstruktur hin zu einem potentiellen Anti-Krebsmedikament erreichen.

## 9 Experimenteller Teil

### 9.1 Allgemeines

#### 9.1.1 Durchführung

Lösungsmittel und Chemikalien wurden nach den üblichen Methoden gereinigt und getrocknet. Tetrahydrofuran und Diethylether wurden über Natrium-Kalium-Legierung mit Benzophenon als Indikator getrocknet und direkt vor Gebrauch destilliert. Dichlormethan wurde über Calciumhydrid absolutiert und nach Destillation über Molsieb aufbewahrt. Diisopropylamin, Triethylamin, Diisopropylethylamin (Hünig's Base) und Pyridin wurden über Kaliumhydroxid, Ethanol und Toluol über Natrium und Methanol über Magnesium absolutiert und nach Destillation über Molsieb aufbewahrt. *N,N*-Dimethylformamid, DMSO und THF wurden absolut über Molsieb bei Fluka erworben. *n*-Butyllithium (1.6 M Lösung in Hexan) wurde von der Firma Chemetall (Langelsheim) bezogen. Alle Chemikalien, deren Darstellung nicht im folgenden beschrieben sind, wurden bei ABCR, Acros, Sigma-Aldrich, Fluka, Merck-Schuchardt oder Strem erworben. Bei allen Reaktionen, die in wasserfreien Lösungsmitteln durchgeführt wurden, diente hochreiner und zusätzlich über Natriumhydroxid und Blaugel getrockneter Stickstoff bzw. Argon der Firma Linde als Inertgas. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch auf Kieselgelfolie (PF<sub>254</sub>, Firma Merck) oder Kieselgelfertigplatten (Sil G-25, UV 254 + 366 nm, Firma Macherey & Nagel) verfolgt. Die Detektion erfolgte optional durch:

- Löschung der UV-Absorption bei 254 nm
- durch Eintauchen in eine Anisaldehyd/Schwefelsäure/Ethanol-Lösung (1:40:160) und anschließendes Anfärben durch Erhitzen mit einem Heißluftgebläse
- durch Eintauchen in eine basische Kaliumpermanganatlösung (0,05 % in H<sub>2</sub>O) (Alkohole u.a. leicht oxidierbare Verbindungen)
  - Anfärbung in einer Iodkammer

##### 9.1.1.1 Isolierung

Die zur Aufarbeitung verwendeten Lösungen von Ammoniumchlorid, Kaliumnatriumtartrat (Seignettesalz), Natriumchlorid und Natriumhydrogencarbonat

waren über Bodensatz gesättigt. Die Reinigung der Rohprodukte erfolgte in der Regel durch Flash-Chromatographie bei Drücken von 0.5-2 bar an Kieselgel 60 (230-400 mesh, Firma Macherey & Nagel, bzw. J. T. Baker). Die verwendeten Laufmittelgemische bestehen aus Essigsäureethylester (EE) und Petrolether (PE, Siedebereich 60-70 °C bzw. 40-60 °C) und wurden vor Gebrauch destilliert.

### 9.1.1.2 Analytik

*<sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie:* Verwendet wurden die Geräte AM-500 (500 MHz), AMX 400 (400 MHz) sowie DPX-200 (200 MHz) der Firma Bruker. Die Angabe der chemischen Verschiebung  $\delta$  erfolgt in ppm. Sofern keine anderen Angaben gemacht werden, wurden die Messungen bei 300 K durchgeführt. Das verwendete Lösungsmittel und der interne Standard (Tetramethylsilan - TMS, 0.0 ppm - bzw. das Restprotonensignal des Lösungsmittels) sind jeweils vor den spektroskopischen Daten angegeben. Die Kopplungskonstante  $J$  wird in Hertz angegeben. Die Spektren wurden nach 1. Ordnung ausgewertet, wobei folgende Abkürzungen verwendet werden: s (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multiplett), br (breit), ps (pseudo), n.d. (nicht detektierbar), dd (doppeltes Dublett) etc. Die Zuordnung der Signale korreliert mit der Nummerierung der abgebildeten Strukturen (zur Bezeichnung: 1-H steht für das/die Proton(en) an C-1), wobei ein ' (1-H') hinter einem Proton das zweite Proton einer Methylengruppe anzeigt. Relative Konfiguration wurden an cyclischen Systemen über NOE- bzw. 1D-NOESY-Messungen bestimmt.

*<sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie:* Verwendet wurden die Geräte AM-500 (125 MHz), AMX 400 (100 MHz) sowie DPX-200 (50 MHz) der Firma Bruker. Die Spektren wurden <sup>1</sup>H-breitbandentkoppelt aufgenommen. Das Lösungsmittel und der interne Standard sind jeweils bei den spektroskopischen Daten angegeben, wobei in Klammern das zugehörige C-Atom beziehungsweise die funktionelle Gruppe angegeben ist. Die Anzahl der am jeweiligen Kern  $\alpha$ -ständigen Wasserstoffatome wurde nach der APT-, DEPT-90-, DEPT-135- oder HSQC-Methode bestimmt. Die Kennzeichnung des Substitutionsgrades erfolgt durch: + (primär, tertiär), - (sekundär), o (quartär). Wenn nötig wurden für eine vollständige Interpretation <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H- und <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-COSY- bzw. TOCSY-Messungen durchgeführt.

*Schmelzpunkte:* unkorrigiert, Schmelzpunktbestimmung (Smp.) nach Dr. Tottoli (Firma Büchi).

*Siedepunkte* unkorrigiert, Angabe der bei der Destillation gefundenen Daten

(Sdp.<sub>mbar</sub>). Der Zusatz "Kugelrohr" zeigt die Verwendung einer Kugelrohrdestillationsapparatur an.

*Polarimetrie:* Die Messung des Drehwertes  $[\alpha]$  erfolgte in einer 10 cm Küvette bei einer Wellenlänge von 589 nm. Der Drehwert wird zusammen mit der Meßtemperatur, dem Lösungsmittel und der Konzentration in g/100 mL angegeben. Zur Anwendung kam das Polarimeter 243 B der Firma Perkin Elmer.

*IR-Spektroskopie:* FT-IR-Gerät Vector 22 der Firma Bruker. Die Aufnahme der Spektren erfolgte über eine ATR-Einheit oder bei flüssigen Substanzen zwischen Natriumchloridplatten (NaCl, Filmaufnahme), bei Feststoffen als Kaliumbromidpreßling (KBr). Die Lage der Schwingungsbanden wird in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben, ihre Intensität wird durch vs (very strong), s (strong), m (medium), w (weak), b (broad) charakterisiert.

*Elementaranalysen:* Institut für Pharmazeutische Chemie, TU Braunschweig und Institut für Organische Chemie der Universität Hannover.

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

*Massenspektren* (ESI) wurden mit dem Micromass LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in eine HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695).

*Gaschromatogramme* sind mit einem HP 6890-II der Fa. Hewlett-Packard mit einer SE-54-Kapillarsäule (25 m, Fa. Macherey-Nagel) und Flammenionisationsdetektor gemessen worden, wobei Stickstoff als Trägergas diente. Zum Einsatz kam das folgende Temperaturprogramm: 1 min. 50 °C, dann mit 20 °C/min. auf 300 °C, bei dieser Temperatur 6.5 min. halten.

## 9.2 Darstellung der verwendeten Reagenzien

(4*R*)- bzw. (4*S*)-4-Benzylloxazolidin-2-on<sup>195</sup>



Zu 1.73 g (2.4 eq., 45.75 mmol) Natriumborhydrid wurden 50 mL THF und 3.139 g (19 mmol) Phenylalanin gegeben. Nachdem das Gemisch auf 0 °C abgekühlt war, wurden 4.83 g (19 mmol) Iod gelöst in 12.5 mL THF langsam zugetropft. Die sich schnell

<sup>195</sup> M. J. McKennon, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568-3571.

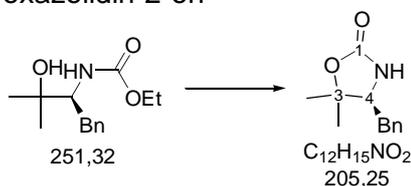
entfärbende Lösung wurde nach beendeter Zugabe für 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen hatte sich ein farbloser Niederschlag gebildet, der durch vorsichtige Zugabe von Methanol aufgelöst wurde. Die Mischung wurde für 30 min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 40 mL KOH-Lösung (20 %ig) über Nacht gerührt. Anschließend wurde mit dreimal 40 mL Dichlormethan eine Extraktion durchgeführt. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Damit erhielt man 2.89 g (19 mmol) Rohprodukt, das direkt weiter umgesetzt wurde.

Das Rohprodukt aus dem vorhergehenden Versuch wurde zusammen mit 0.39 g Kaliumcarbonat (0.15 eq., 2.85 mmol) und 4.85 mL Diethylcarbonat (2.1 eq., 39.9 mmol) auf 130 °C erhitzt. Das bei der Reaktion entstehende Ethanol wurde über eine Vigreux-Kolonnen abdestilliert (ca. 1 h). Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit 60 mL EE verdünnt und das Kaliumcarbonat abfiltriert. Die organische Phase wurde zweimal mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und einmal mit NaCl-Lösung (je 20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der leicht gefärbte Feststoff kann aus PE/EE 1:1 umkristallisiert werden.

Ausbeute: 2.693 g (15.2 mmol) = 80 % über zwei Stufen; farbloser Feststoff, Fp. 88 °C.

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren stimmten mit denen einer kommerziell erhältlichen Vergleichsprobe überein.

(4S)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on



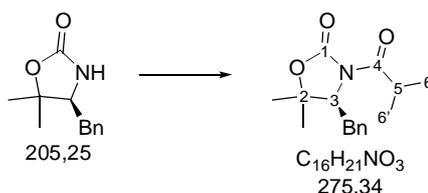
4.939 g (19.65 mmol) Alkohol wurden in 90 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 2.613 g (1.2 eq., 23.3 mmol) KO<sup>t</sup>Bu wurde für 30 min. bei Raumtemperatur gerührt bevor je 35 mL NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und Essigester zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde per Flash-

Chromatographie (PE/EE 4:1 → 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.227 g (15.7 mmol) = 80 %, farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CHCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.40-7.14 (m, 5 H, Ph), 4.90 (br s, 1 H, OH) 3.69 (ddd, 1 H,  $J$  = 10.7, 3.9 und 0.8, 4-H), 2.84 (dd, 13.4 und 4,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.67 (dd, 1 H,  $J$  = 13.2 und 10.7,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 1.47 (s, 3 H, 2-Me), 1.46 (s, 3 H, 2-Me').

(4S)-4-Benzyl-3-isobutyryl-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on



575 mg (2.8 mmol) des Oxazolidinons wurden in 6 mL abs. THf gelöst und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Zu dieser Lösung wurden 1.9 mL *n*-BuLi (1.1 eq., 3.1 mmol, 1.6 M in Hexan) und nach ca. 5 min. (Verfärbung nach rotbraun) 0.33 mL Isobutyrylchlorid getropft. Nach weiteren 5 min. bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  wurde auf Raumtemperatur erwärmt und mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurde das verbleibende Rohprodukt per Flash-Chromatographie gereinigt (PE/EE 10:1).

Ausbeute: 718 mg (2.6 mmol) = 93 %, farbloses Öl.

IR (ATR): 2975, 2935 (w), 1772 (vs), 1698 (s), 1497, 1456 (w), 1387, 1375 (m), 1354 (s), 1277 (m), 1239 (s), 1089 (s), 991 (m), 731 (m), 699 (m).

MS (EI, RT)  $m/z$  (rel. Intensität): 276 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 13), 275 ( $\text{M}^+$ , 57), 184 (84), 145 (22), 114 (55), 91 (56), 71 (100).

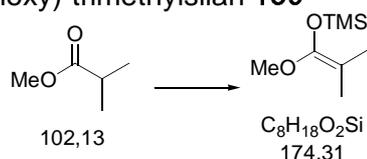
HRMS für  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  ber.: 275.1521, gef.: 275.1522

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CHCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.30 (m, 5 H, Ph), 4.51 (dd, 1 H,  $J$  = 9.4 und 4, 3-H), 3.76 (sep, 1 H,  $J$  = 6.8, 5-H), 3.09 (dd, 14.4 und 4,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.88 (dd, 1 H,  $J$  =

14.4 und 9.4,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 1.37 (s, 3 H, 2-Me), 1.35 (s, 3 H, 2-Me'), 1.16 (d, 6 H,  $J = 6.8$ , 6-H und 6-H').

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm)  $\delta$ : 177.8 (o, C-4), 152.3 (o, C-1), 136.9 (o, Ph), 129.1, 128.6, 126.7 (+, Ph), 81.9 (o, C-2), 63.6 (+, C-3), 35.4 (-, Bn), 32.7 (+, C-5), 28.5 (+, 2-Me), 22.2 (+, 2-Me'), 19.2 (+, C-6), 18.6 (+, C-6).

(1-Methoxy-2-methylpropenyloxy)-trimethylsilan **139**

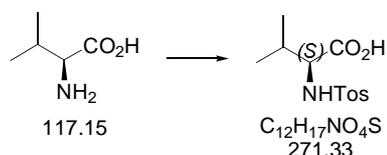


8.43 mL Diisopropylamin (1.2 eq., 60 mmol) gelöst in 60 mL abs. THF wurden bei 0 °C mit 37.5 mL (1.2 eq., 60 mmol) *n*-BuLi-Lösung (1.6M in Hexan) tropfenweise versetzt und nach 15 min. auf -78 °C abgekühlt. Zu dieser Mischung wurden 5.74 mL (50 mmol) *iso*-Buttersäuremethylester gelöst in 50 mL abs. THF gegeben und nach 30 min bei -78 °C wurde auf 0 °C erwärmt und nach weiteren 25 min. erneut auf -78 °C abgekühlt. Es wurden 6.35 mL (50 mmol) Trimethylchlorsilan zugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 1h wurde mit einer Mischung aus Hexan und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung hydrolysiert, die Phasen wurden getrennt und die organische wurde mit  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Rückstand wurde per Vakuumdestillation gereinigt.

Ausbeute: 6.97 g (40 mmol) = 80 %, farblose Flüssigkeit,  $\text{bp}_{\text{Lit}}$ : 76-77 °C/65 mm Hg.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{H}_6 = 7.16$  ppm)  $\delta$ : 3.33 (s, 3 H, OMe), 1.74 und 1.66 (je 1 s, 3 H, 2-Me und 2-Me'), 0.18 (s, 9 H, TMS).

Monotosylierung von Valin: *N*-Tos-L-Valin **140**<sup>196</sup>

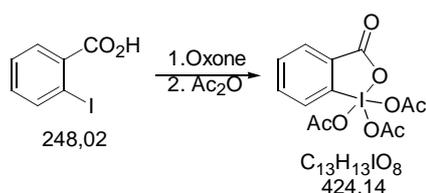


<sup>196</sup> Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Thieme, Stuttgart, Bd. 11/2, 347f.

Die Aminosäure wird in Natronlauge (1 M, 2 mL/mmol Aminosäure) gelöst auf 0 °C gekühlt und mit einer Lösung von Toluolsulfonylchlorid (1.1 eq.) in Diethylether (1 mL/mmol) versetzt. Nach dem Zutropfen wird das Eisbad entfernt und für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und der wässrige Anteil kurz im Rotationsverdampfer-Vakuum gehalten. Anschließend wird mit konz. Salzsäure bis ca. pH 4 angesäuert. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit dest. Wasser neutral gewaschen. Das so erhaltene Produkt wird im Hochvakuum sorgfältig getrocknet und kann für die Aldolreaktion eingesetzt werden. Bei Bedarf kann aus Ethanol/Wasser (60:40) umkristallisiert werden.

Ausbeute: ca. 60-65 %, farbloser Feststoff, Fp. = 147 °C.

#### Dess-Martin-Periodinan<sup>197</sup>



50 g (0.2 mol) 2-Iodbenzoesäure wurden zu einer Lösung von 181 g (1.3 eq., 0.29 mol) Oxone in 650 mL deionisiertem Wasser (0.45 M) gegeben. Die mit einem KPG-Rührer gerührte Reaktionsmischung wurde auf 70 °C erwärmt und für 3 h bei dieser Temperatur gehalten. Anschließend wurde für 1.5 h unter langsamem Rühren auf 5 °C abgekühlt und danach über eine Glasfritte filtriert. Der Niederschlag wurde mit 6x 100 mL Wasser und 2x 100 mL Aceton gewaschen und nachfolgend für 16 h bei Raumtemperatur getrocknet.

Ausbeute an IBX ca. 45 g = 80 %.

Zu 19.6 g (70 mmol) IBX wurden unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre 61 mL (9 eq., 0.64 mol) Essigsäureanhydrid und 52 mL (13 eq., 0.91 mol) Essigsäure gegeben. Die stark gerührte Mischung wurde über 1 h auf 85 °C erhitzt und bei dieser Temperatur für weitere 1.5 h gehalten. Die nun klare Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und für 2 d Tage zur Kristallisation unter Lichtausschluss beiseite gestellt. Die Kristalle wurden unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre über einen Glasfertierteigel filtriert, mit 5x 30 mL abs.

197 M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.

Diethylether gewaschen und für 30 min. im N<sub>2</sub>-Strom getrocknet.

Ausbeute: 23.3 g (54.6 mmol) = 78 %.

*Silberoxid*: Äquimolare Lösungen von Silbernitrat und Natronlauge wurden bei 80 °C zusammengegeben und anschließend ca 30 min. bei dieser Temperatur gehalten. Während dieser Zeit ist die Bildung des Silberoxids aus dem Hydroxid optisch gut zu verfolgen. Der Niederschlag wird über einen Büchner-Trichter abgetrennt und mit dest. Wasser basenfrei gewaschen. Durch Waschen mit Ethanol und Aceton wurden Wasserreste entfernt. Das Silberoxid wird durch mehrstündiges Evakuieren im Hochvakuum getrocknet.

*Aktives Mangandioxid*:<sup>198</sup> 15.1 g Mangansulfat wurden in 287 mL dest. Wasser gelöst und auf 60 °C erwärmt. Dazu wurde eine ebenfalls auf 60 °C erwärmte Lösung von 10.5 g Kaliumpermanganat in 200 mL Wasser gegeben. Diese Mischung wurde für 1 h bei dieser Temperatur gerührt, anschließend filtriert und sulfatfrei gewaschen. Der braune Feststoff wurde bei 60 °C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

*Wasserfreie p-Toluolsulfonsäure* wurde durch mehrfaches Co-Evaporieren mit Toluol und anschließende Trocknung im Hochvakuum hergestellt.

---

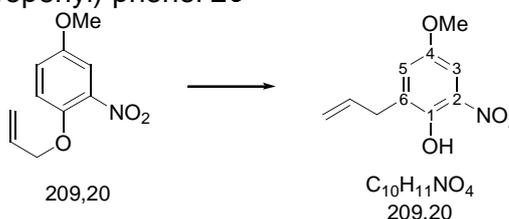
198 A. J. Fatiadi, *Synthesis* **1976**, 65-104.

### 9.3 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3

Die Verbindungen **25**, **27**, **38**, **39**, **40**, **41**, **42**, **43**, **44**, **45b**, **46b**, **47b**, **48b**, **56**, **57**, **58**, **60**, **61**, **114**, **115**, **116** wurden bereits an anderer Stelle beschrieben.<sup>70,138</sup> Verbindung **26**, **28**, **29**, **37** und **59** wurden wegen veränderter Darstellungsmethoden aufgenommen.

#### 9.3.1 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.1

4-Methoxy-2-nitro-6-(2-propenyl)-phenol **26**



2.784 g (13.3 mmol) des Allylethers **25** wurden unter Inertgasatmosphäre für 7 h auf 180°C erhitzt. Per DC-Kontrolle wurde das Ende der Reaktion detektiert. Das Rohprodukt wurde per Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel PE/EE 6:1) gereinigt.

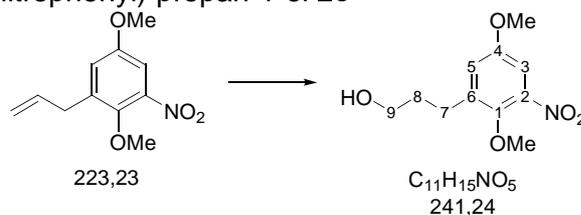
Ausbeute: 2.283 g (10.9 mmol) = 82 %, oranger Feststoff, Fp = 58 °C.

IR (KBr): 3446 (w), 3240 (w), 3103 (w), 2361 (m), 1589 (s), 1423 (s), 1227 (s), 1095 (s).

Elementaranalyse: ber. C 57.41, H 5.30, N 6.70, gef. C 57.40, H 5.37, N 6.60.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.74 (s, 1-OH), 7.38 (d, 1 H, J = 3.2, 3-H), 7.11 (dd, 1 H, J = 3.2 und 0.6, 5-H), 5.97 (ddt, 1 H, J = 16.0, 11.2 und 6.8, 8-H), 5.13 (m, 2 H, 9-H), 5.1 (dd, J = 1,4 und 6,4 Hz, 1H, 9-H), 3.81 (s, 3H, 4-OMe), 3.46 (d, 2 H, J = 6.6, 7-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 151.9 (o, C-4), 148.6(o, C-1), 134.8 (+, C-8), 133.0 (o, C-2), 132.8 (o, C-6), 127.3(+, C-5), 117.1 (-, C-9), 103.4 (+, C-3), 55.9 (+, OMe), 33.7 (-, C-7).

3-(2,5-Dimethoxy-3-nitrophenyl)-propan-1-ol **28**

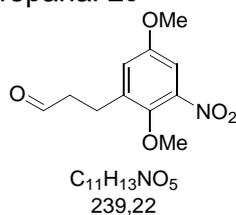
26.9 mL Catecholboranlösung (1 M in THF) wurden auf 0 °C gekühlt und mit 5.994 g (26.9 mmol) Alken **27** gelöst in 30 mL abs. THF, sowie 58 mg (0.1 eq., 2.6 mmol) Lithiumborhydrid versetzt. Die Mischung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Da die Reaktion entgegen der Literaturvorschrift noch nicht beendet war, wurden 2.7 mL Catecholboranlösung (0.1 eq.) zugesetzt und es wurde für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Oxidation der Boronsäureester wurde die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt und langsam mit einem Gemisch aus 135 mL 3N NaOH und 48.6 mL Wasserstoffperoxid (30 %) versetzt. Nach ca. 30 min. wurde mit Dichlormethan verdünnt und die wässrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden je einmal mit Wasser,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das verbleibende Rohprodukt wurde per Flashchromatographie (Dichlormethan) gereinigt.

Ausbeute: 5.187 g (21.5 mmol) = 80 %, grauweißer wachsartiger Feststoff.

IR (KBr): 3383 (s), 2936 (s), 2859 (s), 1538 (m), 1461 (s), 1377 (s).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, TMS = 0.00 ppm)  $\delta$ : 7.19 (d, 1 H,  $J = 3.3$ , 3-H), 7.01 (d, 1 H,  $J = 3.3$ , 5-H), 3.87 (s, 3 H, 1-OMe), 3.82 (s, 3 H, 4-OMe), 3.66 (br t, 2 H,  $J = 6.2$ , 9-H und 9-H'), 2.79 (ps t, 2 H,  $J = 7.8$ , 7-H und 7-H'), 1.88 (dt,  $J = 7.5$  und 6.1, 8-H und 8-H'), 1.72 (br s, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm)  $\delta$ : 155.1 (o, C-4), 145.5 (o, C-1), 144.0 (o, C-2), 139.6 (o, C-6), 121.5 (+, C-3), 107.1 (+, C-5), 62.8 (+, 1-OMe), 61.6 (-, C-9), 55.9 (+, 4-OMe), 33.0 (-, C-7), 26.0 (-, C-8).

3-(2,5-Dimethoxy-3-nitrophenyl)-propanal **29**

a) 135 mg (0.56 mmol) Alkohol **28** wurden in 1.5 mL abs. Dichlormethan gelöst und unter Rühren mit 98 mg (0.84 mmol) NMO, 81 mg MS 4Å und 10 mg TPAP versetzt. In den ersten Minuten erwärmt sich die Reaktionsmischung auf Siedetemperatur des Dichlormethan. Nach ca. 2 h wurden noch einmal 30 mg NMO zugesetzt und es wurde für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Molsieb und der Katalysator über Celite abfiltriert und das aufgefangene Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (137 mg) wurde flash-chromatographisch (Laufmittel PE/EE 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 35 mg (0.15 mmol) = 26 %.

b) Zu einer Lösung von 1 g (4.8 mmol) Alken **27** in 10 mL abs. THF wurden 9.6 mL 9-BBN-Lösung (0.5 M in THF) getropft. Nach Reaktionsende wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 10 mL abs. Dichlormethan aufgenommen. Diese Lösung wurde nun per Kanüle langsam auf eine Suspension von 5.2 g (5 eq., 24 mmol) PCC in 25 mL Dichlormethan getropft. Nachdem die anfangs stark exotherme Reaktion nachgelassen hat, wurde für 1.5 h zu leichtem Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde mit Ether verdünnt und die Reaktionsmischung über einen Glasfildertiegel mit Kieselgelaufgabe filtriert. Das Kieselgel wurde solange mit Ether gewaschen, bis das Filtrat farblos ist. Nach Einengen des Filtrats am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand per Flash-Säulenchromatographie (PE/EE 5:1) gereinigt.

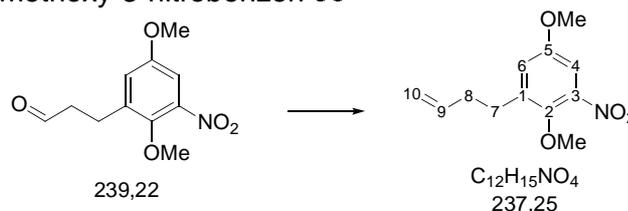
Ausbeute: 425 mg (1.78 mmol) = 37 %, oranger Feststoff.

IR (Film): 2926 (s), 2855 (s), 1727 (w), 1461 (s), 1378 (m).

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 9.83 (s, 1 H, CHO), 7.21 (d, 1 H,  $J$  = 3.2, 3-H), 7.00 (d, 1 H,  $J$  = 3.2, 5-H), 3.86 (s, 3 H, 1-OMe), 3.82 (s, 3 H, 4-OMe), 3.00 (m, 2 H, 8-H und 8-H'), 2.83 (m, 2 H, 7-H und 7-H').

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm)  $\delta$ : 200.6 (+, C-9), 155.1 (o, C-4), 145.5 (o, C-1), 144.0 (o, C-2), 137.9 (o, C-6), 121.6 (+, C-3), 107.4 (+, C-5), 62.6 (+, 1-OMe), 55.9 (+, 4-OMe), 43.8 (-, C-8), 22.7 (-, C-7).

### 1-But-3-enyl-2,5-dimethoxy-3-nitrobenzen **30**



1.3 g „Wittig-Mix“ (3.1 mmol) wurden in 8 mL abs. Benzol gelöst und für ca. 15 min. bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Lösung eine zitronengelbe Färbung angenommen hatte, wurden 500 mg (2.1 mmol) Aldehyd **29** in 4 mL abs. Benzen langsam zugetropft (Mischung färbt sich dunkel). Nach ca. 1.5 h war die Reaktion beendet. Das Triphenylphosphinoxid wurde abfiltriert und der Rückstand auf dem Filter mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wurde mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase anschließend noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden noch einmal mit  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und schließlich über Magnesiumsulfat getrocknet und zusammen mit Kieselgel vollständig eingeeengt. Dieses wurde dann auf eine Flash-Chromatographiesäule gegeben und mit PE/EE 20:1 eluiert.

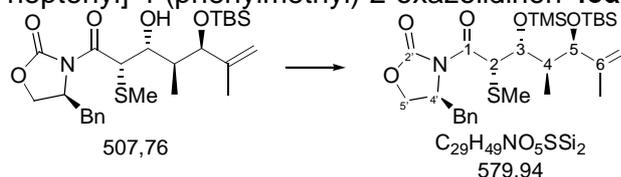
Ausbeute: 215 mg (0.91 mmol) = 43 %, gelbe Kristalle.

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta$ : 7.18 (d, 1 H,  $J = 3.3$ , 3-H), 6.98 (d, 1 H,  $J = 3.1$ , 5-H), 5.85 (ddt, 1 H,  $J = 16.8$ , 10.0 und 6.8, 9-H), 5.05 (dd, 1 H,  $J = 16.8$  und 1.6, 10- $\text{H}_{\text{trans}}$ ), 5.01 (dd, 1 H,  $J = 10.0$  und 1.6, 10- $\text{H}_{\text{cis}}$ ), 3.85 (s, 3 H, 1-OMe), 3.81 (s, 3 H, 4-OMe), 2.78 (ps t, 2 H,  $J = 7.6$ , 7-H), 2.37 (dt, 2 H,  $J = 7.6$  und 6.8, 8-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm)  $\delta$ : 154.9 (o, C-4), 145.5 (o, C-1), 144.2 (o, C-2), 139.2 (o, C-6), 137.2 (+, C-9), 121.4 (+, C-3), 115.6 (-, C-10), 106.9 (+, C-5), 62.7 (+, 1-OMe), 55.9 (+, 4-OMe), 34.1 (- C-7), 29.2 (-, C-8).

### 9.3.2 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.2

[3(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*),4*R*]-3-[4,6-Dimethyl-3-trimethylsilyloxy-5-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-methylthio-1-oxo-6-heptenyl]-4-(phenylmethyl)-2-oxazolidinon **45a**



3 g (5.9 mmol) des Alkohols **44** wurden in 25 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 1.6 mL Trimethylsilyltriflat (1.5 eq., 8.9 mmol) mit 3.4 mL 2,6-Lutidin (5 eq., 29.5 mmol) versetzt und anschließend zum Sieden erhitzt. Nach ca. 12 h ist die Reaktion beendet und das Gemisch wurde auf eine auf 0 °C gekühlte Mischung von Dichlormethan und konz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (1:1, ca. 100 mL) transferiert. Es wurde mit 50 mL Wasser verdünnt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie (PE/EE 30:1) gereinigt.

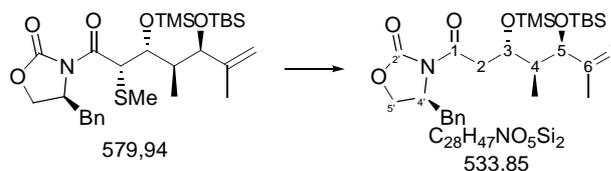
Ausbeute: 3.505 g (5.6 mmol) = 95 %, farblose Kristalle, Fp. 65-67 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.29 (m, 5 H, Ph), 4.96 (m, 1 H, 7-H), 4.85 (m, 1 H, 7-H'), 4.85 (d, 1 H, *J* = 9, 2-H), 4.66 (dddd, 1 H, *J* = 9.6, 6.0, 4.8 und 3.4, 4'-H), 4.16 (m, 2 H, 5'-H), 4.13-4.06 (m, 2 H, 3-H und 5-H), 3.28 (dd, 1 H, *J* = 13.2 und 3.2, Bn), 2.78 (dd, 1 H, *J* = 13.2 und 9.8, Bn), 2.15 (s, 3 H, SMe), 1.82 (ddq, 1 H, *J* = 9.6, 6.8 und 2.4, 4-H), 1.62 (s, 3 H, 6-Me), 1.06 (d, 3 H, *J* = 7, 4-Me), 0.87 (s, 9 H, Si<sup>t</sup>Bu), 0.22 (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3 H, SiMe<sub>2</sub>), -0.03 (s, 3 H, SiMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 169.8 (o, C-1), 152.4 (o, C-2'), 147.0 (o, C-6), 135.2 (o, Ph), 129.5 (+, Ph), 129.0 (+, Ph), 127.3 (+, Ph), 113.7 (-, C-7), 76.1 (+, C-5), 74.9 (+, C-3), 65.8 (-, C-5'), 55.3 (+, C-4'), 49.1 (+, C-2), 41.8 (+, C-4), 37.5 (-, Bn), 25.9 (+, <sup>t</sup>Bu), 18.2 (o, <sup>t</sup>Bu), 17.4 (+, 6-Me), 15.2, 14.6 (+, 4-Me und SMe), 0.98 (+, SiMe<sub>3</sub>), -4.59 (+, SiMe<sub>2</sub>), -4.98 (+, SiMe<sub>2</sub>).

$[\alpha]_{\text{D}}^{21,5} = + 6.3$  (c = 1.6, CHCl<sub>3</sub>)

[3(3*S*,4*S*,5*R*),4*R*]-3-[4,6-Dimethyl-3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-5-trimethylsilyloxy-1-oxo-6-heptenyl]-4-(phenylmethyl)-2-oxazolidinon **46a**



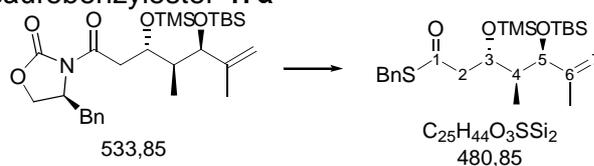
3 g Ra-Ni. wurden mit Ethanol und abs. THF protonenfrei gewaschen. Zu dieser Suspension wurden 3.505 g (5.6 mmol) Oxazolidinon **45a** in 20 mL abs. THF gegeben und diese dann unter Rückfluß gerührt. Da auch nach 2 h noch Edukt vorhanden war und sich verschiedene Nebenprodukte bildeten, wurde die Reaktion abgebrochen. Nach dem Abdekantieren der Reaktionslösung (Magnet !) wurde der Raney-Nickel mit warmem (40-50 °C) EE gewaschen. Die vereinten Extrakte wurden am Rotationsverdampfer eingeeengt und das verbleibende Öl wurde per Flash-Chromatographie(PE/EE 30:1 wegen Nebenprodukten) gereinigt.

Ausbeute: 150 mg (0.28 mmol) = 5 %, farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.39-7.20 (m, 5 H, Ph), 4.86 (m, 1 H, 7-H), 4.80 (m, 1 H, 7-H'), 4.72-4.62 (m, 1 H, 4'-H), 4.29 (ddd, 1 H,  $J = 9.8, 3.6$  und  $1.9$ , 3-H), 4.15 (m, 2 H, 5'-H), 3.73 (d, 1 H,  $J = 8.5$ , 5-H), 3.41 (dd, 1 H,  $J = 17.2$  und  $9.9$ , 2-H), 3.28 (dd, 1 H,  $J = 13.3$  und  $3$ , Bn), 2.75 (dd, 1 H,  $J = 13.4$  und  $9.4$ , Bn), 2.62 (dd, 1 H,  $J = 17.3$  und  $1.8$ , 2-H'), 1.88 (ddq, 1 H,  $J = 8.6, 6.8$  und  $3.6$ , 4-H), 1.74 (s, 3 H, 6-Me), 1.02 (d, 3 H,  $J = 7$ , 4-Me), 0.89 (p, 9 H,  $^t\text{Bu}$ ), 0.12 (s, 9 H,  $\text{SiMe}_3$ ), 0.05 (s, 3 H,  $\text{SiMe}_2$ ), - 0.01 (s, 3 H,  $\text{SiMe}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.0 ppm)  $\delta$ : 171.6 (o, C-1), 153.4 (o, C-2'), 146.2 (o, C-6), 135.3 (o, Ph), 129.4 (+, Ph), 128.9 (+, Ph), 127.3 (+, Ph), 112.9 (-, C-7), 79.3 (+, C-5), 68.8 (+, C-3), 65.9 (-, C-5'), 55.0 (+, C-4'), 43.2 (+, C-4), 37.9 (-, C-2), 25.8 (+,  $^t\text{Bu}$ ), 18.2 (o,  $^t\text{Bu}$ ), 16.8 (+, 6-Me), 10.2 (+, 4-Me), 0.5 (+,  $\text{SiMe}_3$ ), -4.6 (+,  $\text{SiMe}_2$ ), -5.0 (+,  $\text{SiMe}_2$ ).

(3*R*,4*S*,5*R*)-3-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4,6-dimethyl-5-trimethylsilyloxy-6-heptenylthiocarbonsäurebenzylester **47a**



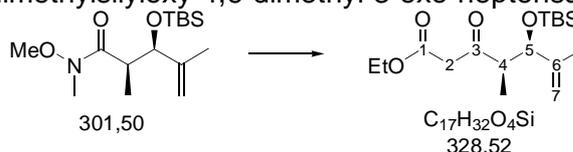
Zu einer Lösung von 0.1 mL Benzylmercaptan (1.7 eq.; 0.85 mmol) in 1 mL abs. THF wurden bei -5 °C 0.5 mL *n*-Buthyllithium (1.6 eq.; 0.8 mmol) gegeben. Nach ca. 10 min. bei dieser Temperatur wurden 300 mg Oxazolidinon **46a** (0.5 mmol) gelöst in 0.6 mL abs. THF zugetropft. Nach ca. 20 min. war die Reaktion beendet und die Reaktionsmischung wurde mit 2 mL NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurde das überschüssige Benzylmercaptan per Kugelrohrdestillation entfernt und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch (PE/EE 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 220 mg (0.46 mmol) = 84 %, farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.29-7.22 (m, 5 H, Ph), 4.89 (t, 1 H, *J* = 1.6, 7-H), 4.83 (m, 1 H, 7-H'), 4.15-4.05 (m, 3 H, Bn und 3-H), 3.65 (d, 1 H, *J* = 8.6, 5-H), 2.65 (dd, 1 H, *J* = 14.4 und 9.8, 2-H), 2.47 (dd, 1 H, *J* = 14.4 und 3.6, 2-H'), 1.79 (ddq, 10.4, 6.8 und 3.6, 4-H), 1.70 (s, 3 H, 6-Me), 0.92, (d, 3 H, *J* = 6.8, 4-Me), 0.87 (s, 9 H, <sup>t</sup>Bu), 0.02 (s, 3 H, SiMe<sub>2</sub>), 0.01 (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>), - 0.03 (s, 3 H, SiMe<sub>2</sub>).

### 9.3.3 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.2.1

(4*R*,5*R*)-5-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4,6-dimethyl-3-oxo-heptensäureethylester **49**



500 mg (1.66 mmol) Weinreb-Amid wurden in 17.5 mL abs. THF gelöst, auf -78 °C gekühlt und mit 2mL (1.2 eq., 0.8 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (1 M in Toluol) versetzt. Nach Reaktionsende wurde mit Methanol hydrolysiert die gesamte

Mischung auf K/Na-Tartrat-Lösung gegossen und bis zur Phasenklärung stark gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde noch zweimal mit Toluol co-destilliert und anschließend in der nächsten Reaktion eingesetzt.

35 mg Zinndichlorid (0.18 mmol) wurden in 4 mL abs. Dichlormethan suspendiert und mit 189  $\mu$ L (1.8 mmol) Diazoessigsäureethylester versetzt. Dazu wurde der oben hergestellte Aldehyd gelöst in wenig Dichlormethan gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt; da auch nach dieser Reaktionszeit noch Edukt vorhanden war, wurden mehrere Portionen Diazoessigsäureethylester und Zinndichlorid gegeben bis nach ca. 3 Tagen kaum noch Edukt vorhanden war. Der Ansatz wurde auf konz. NaCl-Lösung gegeben und intensiv vermischt. Nach Trennung der Phasen wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit NaHSO<sub>4</sub>-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer evaporiert. Der verbleibende Rückstand wurde per Flash-Säulenchromatographie (PE/EE 25:1) gereinigt.

Ausbeute: 420 mg (1.3 mmol) = 77 %, farbloses Öl, R<sub>f</sub> (PE/EE 15:1) = 0.76.

IR (Film): 2958 (m), 2932 (m), 2858 (w), 1741 (m), 1712 (m), 1651 (w), 1265 (s), 909 (s), 735 (s).

MS (DCI, NH<sub>3</sub>) *m/z*: 674 (2M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 346 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 329 (M+H<sup>+</sup>), 271, 214, 185, 162.

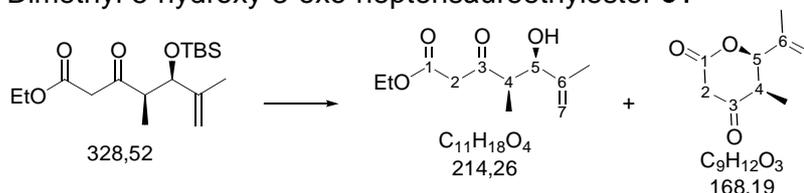
Keto-Enol-Tautomere, ca. 65 % liegen in der Keto-Form vor.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta$ : 12.06 (s, Enol-OH), 4.97 (s, 2-H, Enol), 4.93, 4.89, 4.87, 4.83 (4 m, 7-H und 7-H', Keto + Enol), 4.23 (m, 1 H, 5-H, Keto + Enol), 4.19 (q, 7.2 Hz, Enol), 4.18 (q, 7.2 Hz, Keto), 3.47 (s, 2-H, Keto), 2.84 (ps qui, 6.8 Hz, 4-H, Keto + Enol), 1.69 (t, 1.2 Hz, 6-Me, Keto), 1.68 (t, 1.2 Hz, 6-Me, Enol), 1.28 (t, 7 Hz, OEt, Enol), 1.27 (t, 7 Hz, OEt, Keto), 1.12 (d, 6.8 Hz, 4-Me, Keto), 1.09 (d, 6.8 Hz, 4-Me, Enol), 0.89 (s, TBS, Keto), 0.88 (s, TBS, Enol), 0.04, -0.01, -0.03 (4 s, SiMe<sub>3</sub>, Keto + Enol).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm)  $\delta$ : 205.4 (+, C-3), 180.1 (+, C-1), 145.0 (+, C-6),

113.4 (-, C-7), 89.6 (+, C-5), 61.2 (-, OEt), 51.1 (+, C-4), 49.5 (-, C-2), 25.8 (+, TBS), 18.2 (+, TBS), 14.1 (+, OEt), 12.3 (+, 4-Me), -4.8 (+, TBS), -5.4 (+, TBS).

(4*R*,5*R*)-4,6-Dimethyl-5-hydroxy-3-oxo-heptensäureethylester **51**



30 mg (91  $\mu$ mol) des TBS-Ethers **49** wurden in 0.2 mL abs. THF gelöst und mit 0.2 mL einer 1 M TBAF · 3 HOAc-Lösung in THF versetzt. Nach Zugabe mehrerer Äquivalente und einer Reaktionszeit von mehreren Tagen wurde die Reaktion durch Verdünnen mit Wasser abgebrochen. Die Reaktionslösung wurde dreimal mit Essigester extrahiert; die vereinten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 5:1) führte zur Isolierung von zwei Produkten.

5 mg (23  $\mu$ mol) = 26 % des gewünschten (4*R*,5*R*)-4,6-Dimethyl-5-hydroxy-3-oxo-heptensäureethylester, gelbes Öl.

Keto-Enol-Tautomere, Angaben für Keto-Form.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) : 5.08 (m, 1-H, 7-H), 4.97 (m, 1 H, 7-H'), 4.47 (br s, 1 H, 5-H), 4.21 (q, 2 H, J = 7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.57 (br s, 2 H, 2-H), 2.87 (dq, 1 H, J = 7.2 und 3.4 Hz, 4-H), 2.48 (s, 1 H, OH), 1.70 (s, 3 H, 6-Me), 1.28 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, OEt), 1.10 (d, 3 H, J = 7.2 Hz, 4-Me).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm)  $\delta$ : 206.8 (o, C-3), 182.4 (o, C-1), 143.7 (o, C-6), 112.0 (-, C-7), 73.6 (+, C-5), 61.5 (-, OEt), 48.6 (+, C-4), 48.1 (-, C-2), 19.3 (+, 6-Me), 14.1 (+, OEt), 9.1 (+, 4-Me).

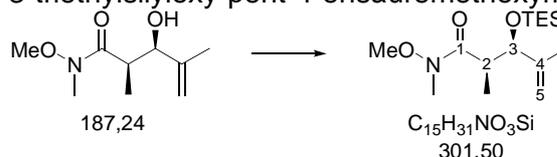
8.7 mg (52  $\mu$ mol) = 57 % des Ringschlussproduktes (5*R*,6*R*)-6-Isopropenyl-5-methyldihydro-2*H*-pyran-2,4(3*H*)-dion **50**, gelbes Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, TMS = 0 ppm)  $\delta$ : 5.25 (br s, 1 H, 7-H), 5.15 (m, 1 H, 7-H'), 5.07 (br s, 1 H, 5-H), 3.65 (d, 1 H, J = 19.6 Hz, 2-H), 3.44 (d, 1 H, J = 19.6 Hz 2-H'), 2.80 (dq,

1 H,  $J = 7.4$  und  $3.4$  Hz, 4-H), 1.75 (br s, 3 H, 6-Me), 1.08 (d, 3 H,  $J = 7.4$  Hz, 4-Me).

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm)  $\delta$ : 203.3 (o, C-3), 166.9 (o, C-1), 137.2 (o, C-6), 114.6 (-, C-7), 79.8 (+, C-5), 45.6 (-, C-2), 44.0 (+, C-4), 19.3 (+, 6-Me), 9.4 (+, 4-Me).

(2*R*,3*R*)-2,4-Dimethyl-3-triethylsilyloxy-pent-4-ensäuremethoxymethylamid



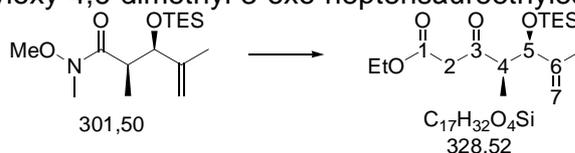
200 mg (1.07 mmol) des Weinreb-Amids **1** wurden in 0.5 mL abs. DMF gelöst, mit 109 mg (1.6 mmol, 1.5 eq.) Imidazol versetzt und auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend wurden 269  $\mu\text{L}$  (1.6 mmol, 1.5 eq.) Triethylsilylchlorid zugegeben. Nach Reaktionsende und Standardaufarbeitung wurden 261 mg des Silylethers isoliert.

Ausbeute: 261 mg (0.87 mmol) = 81 %, farblose Flüssigkeit.

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta$ : 4.88 (m, 1 H, 5-H), 4.77 (m, 1 H, 5-H'), 4.25 (d, 1 H,  $J = 8.8$ , 3-H), 3.66 (s, 3 H, N-OMe), 3.13 (s, 3 H, N-Me), 3.11 (m, 1 H, 2-H) 1.71 (br s, 3 H, 4-Me), 1.19 (d, 3 H,  $J = 6.8$ , 2-Me), 0.94 (m, 9 H, TES), 0.60 (m, 6 H, TES).

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm)  $\delta$ : 175.8 (o, C-1), 146.0 (o, C-4), 112.7 (-, C-5), 78.2 (+, C-3), 61.4 (+, OMe), 40.5 (+, C-2), 32.0 (+, N-Me), 17.1 (+, 4-Me), 14.5 (+, 2-Me) 6.9 (+, TES), 4.8 (-, TES).

(4*R*,5*R*)-5-Triethylsilyloxy-4,6-dimethyl-3-oxo-heptensäureethylester **53**



5 g Weinreb-Amid (16.6 mmol) wurden in 80 mL abs. THF gelöst, auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und mit 16.6 mL (1.2 eq., 19.9 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (1.2 M in Toluol) versetzt und für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Nachdem die Reaktion noch nicht beendet war, wurden weitere 5 mL (6 mmol) Dibal-Lösung zugegeben.

Nach Reaktionsende wurde mit Methanol hydrolysiert die gesamte Mischung auf K/Na-Tartrat-Lösung gegossen und bis zur Phasenklärung stark gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der so erhaltene Aldehyd **52** wurde noch zweimal mit Toluol co-destilliert und anschließend in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Das Rohprodukt wurde in 80 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 630 mg Zinnchlorid (0.2 eq., 3.32 mmol), sowie 3.5 mL (2 eq., 33.2 mmol) Diazoessigsäureethylester versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und durch Zugabe von NaCl-Lösung hydrolysiert. Nach Trennung der Phasen wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit NaHSO<sub>4</sub>-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer evaporiert. Der verbleibende Rückstand wurde per Flash-Säulenchromatographie (PE/EE 25:1, 170 g Kieselgel) gereinigt.

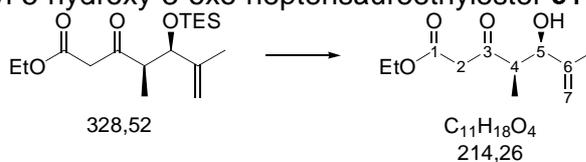
Ausbeute: 3.442 g (10.5 mmol) = 63 % über 2 Stufen, farbloses Öl.

IR (Film): 2958 (m), 2932 (m), 2858 (w), 1741 (m), 1712 (m), 1651 (w), 1265 (s), 909 (s), 735 (s).

Keto-Enol-Tautomere, ca. 65 % liegen in der Keto-Form vor.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 12.06 (s, Enol-OH), 4.96 (s, 2-H, Enol), 4.93, 4.89, 4.87, 4.83 (4 m, 7-H und 7-H', Keto + Enol), 4.23 (m, 1 H, 5-H, Keto + Enol), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, Enol), 4.18 (q, *J* = 7.2, Keto), 3.47 (s, 2-H, Keto), 2.83 (ps qui, *J* = 6.8, 4-H, Keto + Enol), 2.38 (ps qui, *J* = 6.8, 4-H, Keto + Enol), 1.69 (br s, 6-Me, Keto+Enol), 1.28 (dt, *J* = 7 und 2.8, OEt, Enol+Keto), 1.11 (dd, *J* = 7 und 2.3, 4-Me, Keto), 0.93 (m, p H, TES), 0.58 (m, 6 H, TES).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 205.4 (q, C-3), 180.1 (q, C-1), 145.0 (q, C-6), 113.4 (s, C-7), 89.6 (t, C-5), 61.2 (s, OEt), 51.1 (t, C-4), 49.5 (s, C-2), 25.8 (p, TBS), 18.2 (q, TBS), 14.1 (p, OEt), 12.3 (p, 4-Me), 7.0 (+, TES), 5.2 (-, TES).

**(4*R*,5*R*)-4,6-Dimethyl-5-hydroxy-3-oxo-heptensäureethylester **51****

3.313 g (10.1 mmol) des Silylethers **53** wurden in 10 mL THF gelöst und mit 30 mL Wasser und 60 mL Eisessig versetzt. Nach Reaktionsende wurde der Ansatz im Vakuum eingengt und der verbleibende Rückstand über einer Filtersäule (Laufmittel PE/EE 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.164 g (10.1 mmol) = 100 %, gelbes Öl.

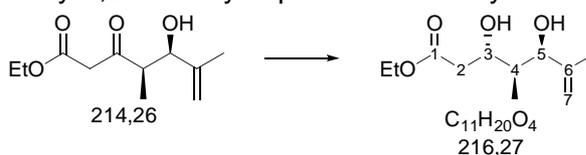
IR (Film): 2958 (m), 2932 (m), 2858 (w), 1741 (m), 1712 (m), 1651 (w), 1265 (s), 909 (s), 735 (s).

MS (DCI, NH<sub>3</sub>) *m/z*: 446 (2M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 232 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 215 (M+H<sup>+</sup>), 162.

Keto-Enol-Tautomere, Angaben für Keto-Form:

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta$ : 5.08 (m, 1-H, 7-H), 4.97 (m, 1 H, 7-H'), 4.47 (br s, 1 H, 5-H), 4.21 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.57 (br s, 2 H, 2-H), 2.87 (dq, 1 H, *J* = 7.2 und 3.4 Hz, 4-H), 2.48 (s, 1 H, OH), 1.70 (s, 3 H, 6-Me), 1.28 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, OEt), 1.10 (d, 3 H, *J* = 7.2 Hz, 4-Me).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm)  $\delta$ : 206.8 (o, C-3), 182.4 (o, C-1), 143.7 (o, C-6), 112.0 (-, C-7), 73.6 (+, C-5), 61.5 (-, OEt), 48.6 (+, C-4), 48.1 (-, C-2), 19.3 (+, 6-Me), 14.1 (+, OEt), 9.1 (+, 4-Me).

**(3*S*,4*S*,5*R*)-3,5-Dihydroxy-4,6-dimethylhept-6-ensäureethylester **54****

6.14 g (23 mmol) Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid wurden in 20 mL abs. Acetonitril und 20 mL wasserfreier Essigsäure gelöst und auf -40 °C gekühlt. Das  $\beta$ -Hydroxyketon **51** wurde gelöst in 5 mL abs. Acetonitril zugegeben (der Kolben wurde noch zweimal mit je 5 mL Acetonitril gespült) und die Mischung wurde über Nacht bei

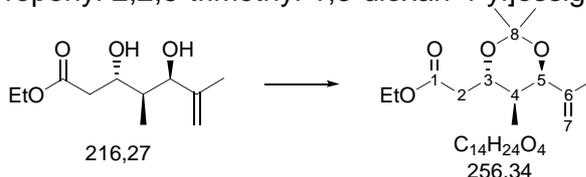
-40 °C gerührt. Nach Reaktionsende (PE/EE 1:1) wurde mit Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung hydrolysiert. Die Mischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und mit Dichlormethan verdünnt. Nachdem die organische Phase einmal mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung-Lösung gewaschen wurde, wurde die wässrige Phase noch viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer im Vakuum eingeeengt.

Rohausbeute: 1.052 g, gelbliches Öl

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 5.03 (m, 1 H, 7-H), 4.92 (m, 1 H, 7-H'), 4.41 (br s, 1 H, 5-H), 4.16 (q, 2 H, *J* = 7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.08 (m, 1 H, 3-H), 3.66 (br s, 1 H, OH), 2.78 (br s, 1 H, OH), 2.58 (d, 2 H, *J* = 6.3, 2-H), 1.73 (m, 1 H, 4-H), 1.66 (br s, 3 H, 6-Me), 1.26 (t, 3 H, *J* = 7.2, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.87 (d, 3 H, *J* = 7, 4-Me).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 173.1 (o, C-1), 145.6 (o, C-6), 110.4 (-, C-7), 73.7 (+, C-5), 71.2 (+, C-3), 60.8 (-, OEt), 39.6 (-, C-2), 39.4 (+, C-4), 19.7 (+, 6-Me), 14.1 (+, OEt), 9.7 (+, 4-Me).

#### 2-[(4*S*,5*S*,6*S*)-6-Isopropenyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl]essigsäureethylester **55**



Das Rohprodukt der vorhergehenden Reaktion wurde in 11.5 mL (20 eq., 94 mmol) frisch destilliertem 2,2-Dimethoxypropan gelöst und mit einem Krümel *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach Reaktionsende (PE/EE 1:1) wurde mit Diethylether verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde der Rückstand per Flash-Säulenchromatographie (PE/EE 15:1) gereinigt.

Ausbeute: 800 mg (3.12 mmol) = 66 % über 2 Stufen, gelbliches Öl.

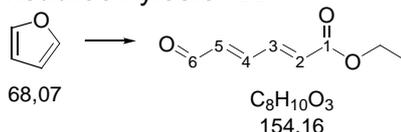
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 5.00 (m, 1 H, 7-H), 4.87 (m, 1 H, 7-H'), 4.26 (br d, 1 H, *J* = 5.2, 5-H), 4.16 (q, 1 H, *J* = 7.2, OCH<sub>2</sub>), 4.15 (q, 1 H, *J* = 7.2, OCH<sub>2</sub>),

3.76 (ddd, 1 H,  $J = 8.0, 7.2, 6.0$ , 3-H), 2.52 (d, 1 H,  $J = 7.2$ , 2-H), 2.52 (d, 1 H,  $J = 6.0$ , 2-H'), 1.84 (ddq, 1 H,  $J = 8.0, 6.8, 5.2$ , 4-H), 1.65 (br s, 3 H, 6-Me), 1.37 (s, 3 H, CCH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3 H, CCH<sub>3</sub>), 1.26 (t, 3 H,  $J = 7.0$ , OEt), 0.75 (d, 3 H,  $J = 6.8$ , 4-Me).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm)  $\delta$ : 171.2 (o, C-1), 141.9 (o, C.6), 110.2 (-, C-7), 101.1 (o, C(OMe)<sub>2</sub>), 71.6 (+, C-3), 71.1 (+, C-5), 60.4 (-, OCH<sub>2</sub>), 39.8 (-, C-2), 38.2 (+, C-4), 24.7 (+, C(OMe)<sub>2</sub>), 23.7 (+, C(OMe)<sub>2</sub>), 19.9 (+, 6-Me), 14.2 (+, OEt), 11.9 (+, 4-Me).

### 9.3.4 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.3

(2E,4E)-6-Oxo-hexa-2,4-diensäureethylester **59**



Zu einer Suspension von 5 mg Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> in 8 mL Furan wurden 2.1 mL (20 mmol) Diazoessigester gelöst in 2 mL Furan über einen Zeitraum von 18 h gegeben. Die Mischung wurde über Florisil filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde in 15 mL abs. Dichlormethan aufgenommen, mit 2 Iodkristallen versetzt und für 6 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt, in Diethylether aufgenommen, mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Flashchromatographie liefert den Aldehyd.

Ausbeute: 1.234 g (8 mmol) = 40 %, farbloses Öl.

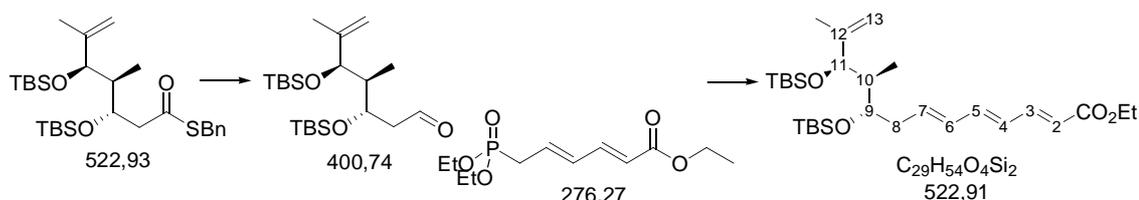
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta$ : 9.68 (d, 1 H,  $J = 7.8$ , 6-H), 7.43 (dd, 1 H,  $J = 15.3$  und 11.3, 4-H), 7.18 (dd, 1 H,  $J = 15.3$  und 11.3, 3-H), 6.42 (dd, 1 H,  $J = 15.3$  und 7.8, 5-H), 6.31 (d, 1 H,  $J = 15$ , 2-H), 4.26 (q, 2 H,  $J = 7.1$ , OEt), 1.33 (t, 3 H,  $J = 7$ , OEt).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm)  $\delta$ : 192.9 (+, C-6), 165.4 (o, C-1), 147.2 (+, C-4), 140.3 (+, C-3), 136.9 (+, C-5), 129.9 (+, C-2), 61.1 (-, OEt), 14.1 (+, OEt).

## 9.4 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.4

### 9.4.1 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.4.1

(2*E*,4*E*,6*E*,9*S*,10*S*,11*R*)-9,11-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-10,12-dimethyltrideca-2,4,6,12-tetraensäureethylester **62**



1 g Thioester **47b** (1.9 mmol) wurden in 15 mL abs. Dichlormethan gelöst und bei -78 °C tropfenweise mit 2 mL Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (1.1 eq., 1M in Toluol) versetzt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach ca. 60 min. wurden weitere 0.1 mL Dibal-H-Lösung zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für eine weitere 30 min. bei -78 °C gehalten. Anschließend wurde mit Methanol hydrolysiert, auf konz. K/Na-Tartrat-Lösung gegossen und für eine Stunde intensiv gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende Rohprodukt wurde noch zweimal mit Toluol co-evaporiert. Der so erhaltene Aldehyd **48b** wurde in der nächsten Reaktion sofort weiter umgesetzt.

Rohausbeute: 761 mg (1.9 mmol) = 100 %.

Die folgende Reaktion wurde unter Lichtausschluss durchgeführt.

Zu einer Lösung von 0.92 mL Hexamethyldisilazan (5.7 mmol, 3.65 eq.) in 25 mL abs. THF wurden bei -78 °C 3.6 mL *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 5.7 mmol, 3.65 eq.) gegeben. Die entstehende Lösung wurde für 5 Minuten bei -78 °C gerührt, dann für eine Stunde auf 0 °C erwärmt und anschließend wieder auf -78 °C gekühlt. Zu dem Gemisch wurde eine Lösung des Phosphonats (1.57 g, 5.7 mmol, 3.65 eq.) in 20 mL abs. THF getropft. Die Mischung wurde weitere 15 min. bei -78 °C in der Dunkelheit gerührt und dazu wurde anschließend eine Lösung des oben hergestellten Aldehyds **48b** in 20 mL abs. THF getropft. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 30 min. bei -78 °C gehalten und dann langsam (über Nacht) erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde

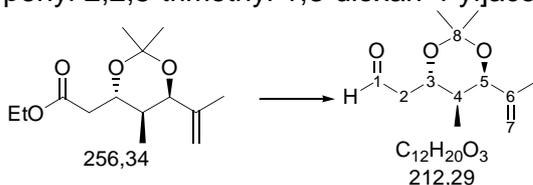
durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung hydrolysiert und dreimal mit Ether extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser und konz.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel wurde mittels Flash-Chromatographie (PE/Dichlormethan 1.3:1, 40 g Kieselgel) gereinigt.

Ausbeute: 701 mg (1.34 mmol) = 71 %, farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CHCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.29 (dd, 1 H,  $J$  = 15 und 11, 3-H), 6.50 (dd, 1 H,  $J$  = 14.6 und 10.3, 5-H), 6.20 (dd, 1 H,  $J$  = 14.8 und 11.3, 4-H), 6.09 (dd, 1 H,  $J$  = 15 und 10.3, 6-H), 5.89 (dd, 1 H,  $J$  = 15 und 7, 7-H), 5.83 (d, 1 H,  $J$  = 15.3, 2-H), 4.85 (m, 1 H,  $J$  = 13-H), 4.81 (br s, 1 H, 13-H'), 4.20 (q, 2 H,  $J$  = 7.1,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.76 (d, 1 H,  $J$  = 8.8, 11-H), 3.53 (ddd, 1 H,  $J$  = 6.4, 5.3, 3.9, 9-H), 2.15 (app t, 2 H,  $J$  = 6.5, 8-H), 1.79 (m, 1 H, 10-H), 1.69 (br s, 3 H, 12-Me), 1.29 (t, 3 H,  $J$  = 7,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.94 (d, 3 H,  $J$  = 6.8, 10-Me), 0.88 (s, 9 H, 'Bu), 0.86 (s, 9 H, 'Bu), 0.04, 0.00, -0.01, -0.05 (je s, 3 H,  $\text{SiMe}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.0 ppm)  $\delta$ : 167.2 (+, C-1), 146.5 (o, C-12), 144.8, 141.0, 138.5, 131.5, 127.9, 120.1 (+, Trien), 112.7 (-, C-13), 79.5 (+, C-11), 72.5 (+, C-9), 60.2 (-,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 43.5 (+, C-10), 35.2 (-, C-8), 25.83 (+, 'Bu), 25.80 (+, 'Bu), 18.2 (o, 'Bu), 18.0 (o, 'Bu), 16.7 (+, 12-Me), 14.3 (+, 10-Me), 9.9 (+,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), -4.3, -4.5, -4.6, 5.0 (+, 2 x  $\text{SiMe}_2$ )

### 2-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-Isopropenyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl]acetaldehyd **63**



85 mg (0.33 mmol) Ester **55** wurden in 1.5 mL abs. Dichlormethan gelöst und bei -78 °C tropfenweise mit 0.4 mL (1.5 eq., 0.48 mmol) Dibal-H-Lösung (1.2M in Toluol) versetzt. Nach dem Ende der Reaktion wurde diese durch Zugabe von Methanol beendet. Die Reaktionsmischung wurde auf  $\text{K/Na}$ -Tartrat-Lösung gegossen und für eine Stunde intensiv gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert ehe die vereinten organischen Phasen mit  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet wurden. Nach Entfernen

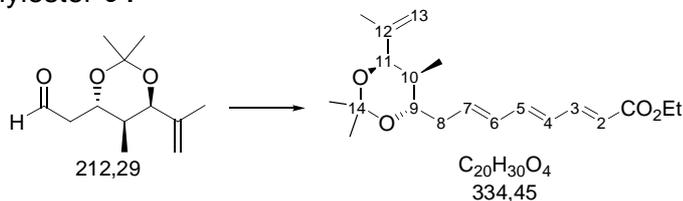
der Lösungsmittel im Vakuum wurde der Rückstand zweimal mit Toluol co-evaporiert und in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Roh-Ausbeute: 68 mg (0.32 mmol) = 97 %, farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.77 (d, 1H,  $J = 2.4$ , 1-H), 5.00 (m, 1 H, 7-H), 4.87 (m, 1 H, 7-H'), 4.26 (br d, 1 H,  $J = 5.2$ , 5-H), 3.76 (ddd, 1 H,  $J = 8$ , 7.2 und 6, 3-H), 2.58 (d, 1 H,  $J = 7.2$ , 2-H), 2.58 (d, 1 H,  $J = 6$ , 2-H'), 1.84 (ddq, 1 H,  $J = 8$ , 6.8 und 5.2, 4-H), 1.65 (br s, 3 H, 6-Me), 1.37 (s, 3 H, 8-Me), 1.33 (s, 3 H, 8-Me'), 0.75 (d, 3 H,  $J = 6.8$ , 4-Me).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 201.4 (+, C-1), 141.7 (o, C-6), 110.4 (-, C-7), 101.2 (o, C-8), 71.1 (+, C-3), 70.4 (+, C-5), 47.8 (-, C-2), 38.4 (+, C-4), 24.6 (+, 8-Me), 23.8 (+, 8-Me'), 19.9 (+, 6-Me), 11.9 (+, 4-Me).

(2*E*,4*E*,6*E*)-8-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-Isopropenyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-2,4,6-octatriensäureethylester **64**



Zu einer Lösung von 0.24 mL (3.65 eq., 1.17 mmol) Hexamethyldisilazan in 5 mL abs. THF wurden bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  0.73 mL (3.65 eq., 1.17 mmol) *n*-BuLi (1.6M in Hexan) tropfenweise gegeben. Nach der Zugabe wurde für 1 h auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt und anschließend wieder auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und das Reaktionsgefäß mit Alufolie gegen Licht geschützt. Zu dem Gemisch wurde eine Lösung von 323 mg (3.65 eq., 1.17 mmol) Phosphonat **61** in 5 mL abs. THF getropft und für weitere 15 min. bei dieser Temperatur gerührt. Nachfolgend wurde der oben hergestellte Aldehyd (68 mg, 0.32 mmol) gelöst in 3 mL abs. THF tropfenweise zugegeben. Anschließend wurde langsam (über ca. 5 h) auf  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt und die Reaktion durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet.

Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige noch dreimal mit Diethylether extrahiert ehe die vereinten organischen Phasen mit  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet wurden. Nach Entfernen der Lösungsmittel im

Vakuum wurde der Rückstand per Flashchromatographie (PE/EE 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 75 mg (0.22 mmol) = 68 % über 2 Stufen, farbloses Öl,  $R_f$  (PE/EE 15:1) = 0.24.

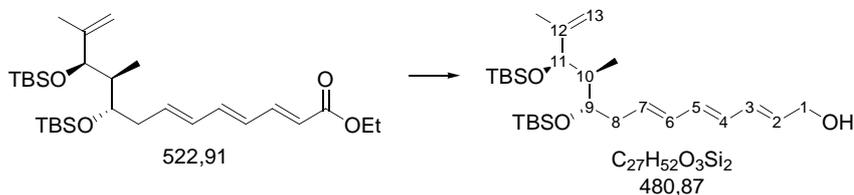
IR (ATR): 2977 (w), 2899 (w), 1705 (s), 1612 (s), 1453 (m), 1372 (m), 1299 (w), 1223 (s), 1133 (s), 1014 (s), 889 (s), 859 (m).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.29 (m, 1 H, 3-H), 6.51 (dd, 1 H,  $J = 14.8$  und 10.6, 5-H), 6.21 (dd, 1 H,  $J = 15$  und 11.4, 4-H), 6.11 (dd,  $J = 15.4$  und 10.9, 6-H), 5.86 (m, 2 H, 2-H und 7-H), 4.85 (m, 1 H, 13-H), 4.83 (m, 1 H, 13-H'), 4.19 (q, 2 H,  $J = 7$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.80 (ps d, 1 H,  $J = 8.1$ , 11-H), 3.57 (m, 1 H, 9-H), 2.17 (m, 2 H, 8-H), 1.76 (m, 1 H, 10-H), 1.69 (s, 3 H, 12-Me), 1.37, 1.33 (je s, 3 H, 14-Me), 1.29 (t, 3 H,  $J = 7$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.92 (d, 3 H,  $J = 7.2$ , 9-Me).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.0 ppm)  $\delta$ : 167.2 (o, C-1), 144.7 (o, C-12), 140.9, 139.6, 138.1, 130.1, 127.9, 120.1 (+, C-2 bis C-7), 103.8 (-, C-13), 100.0 (o, C-14), 66.8 (+, C-9), 66.4 (+, C-11), 60.2 (-,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 43.5 (+, C-10), 32.3 (-, C-8), 29.6, 29.0 (+, 14-Me), 23.4 (+, 12-Me), 14.3 (+,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

### 9.4.2 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.4.2

(2*E*,4*E*,6*E*,9*S*,10*S*,11*R*)-9,11-Bis[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-10,12-dimethyl-2,4,6,12-tridecatetraen-1-ol **65**



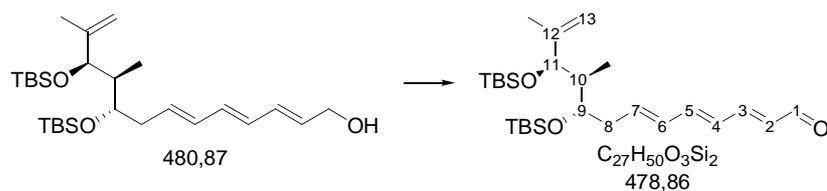
142 mg (0.3 mmol) Ester **62** wurden in 1 mL abs. THF gelöst (+ 0.5 mL zum Nachspülen) und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Diese Lösung wurde mit 0.7 mL (2.3 eq., 0.7 mmol) Dibal-Lösung (1 M in Toluol) versetzt und der Reaktionsverlauf per DC verfolgt. Nach ca. 1 h ist die Reaktion beendet und es wurde mit 1 mL Methanol hydrolysiert. Diese Mischung wurde auf gesättigte K/Na-Tartrat-Lösung gegeben und solange gerührt, bis die Aluminiumverbindungen komplexiert in der wässrigen Phase

vorliegen. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige noch dreimal mit EE extrahiert. Die vereinten, organischen Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

Ausbeute (roh): 106 mg (0.24 mmol) = 80.5 %.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.38-7.14 (m, 1 H, Trien), 6.35-5.56 (m, 5 H, Trien), 4.82 (m, 2 H, 13-H), 4.19 (m, 2 H, 1-H), 3.77 (d, 1 H,  $J = 8.8$ , 11-H), 3.51 (dt, 1 H,  $J = 5.8$  und  $3.8$ , 9-H), 2.10 (app t, 2 H,  $J = 6.6$ , 8-H) 1.79 (m, 1 H, 10-H), 1.69 (s, 3 H, 12-Me), 0.94 (d, 3 H,  $J = 6.8$ , 10-Me), 0.88, 0.86 (je s, 9 H,  $t\text{Bu}$ ), 0.04, 0.00, -0.01, -0.04 (je s 3 H,  $\text{SiMe}_2$ ).

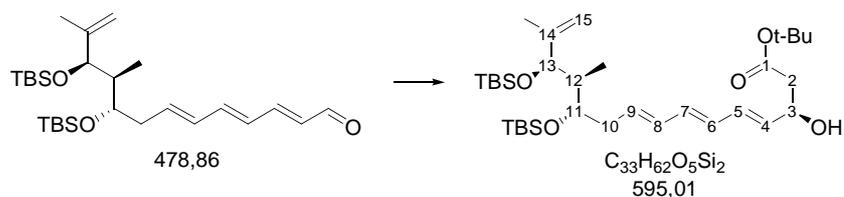
(2*E*,4*E*,6*E*,9*S*,10*S*,11*R*)-9,11-bis[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-10,12-dimethyl-2,4,6,12-tridecatetraenal **66**



600 mg (1.25 mmol) des Allylalkohols **65** wurden in 6 mL abs. Dichlormethan gelöst, mit 1.09 g (10 eq., 12.5 mmol) frisch hergestelltem Mangandioxid versetzt und für 4 h zum Sieden erhitzt. Nachdem die Reaktion beendet war, wurde die Reaktionsmischung über Kieselgel filtriert und das erhaltene Filtrat vollständig eingeeengt. Durch dieses Verfahren wurden auch die polaren Verunreinigungen entfernt, so dass der Aldehyd ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

Ausbeute: 541 mg (1.1 mmol) = 90 %.

(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*,11*S*,12*S*,13*R*)-11,13-Bis[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-hydroxy-12,14-dimethyl-4,6,8,14-pentadecatetraensäure-*tert*-butylester **68**



408 mg Cyclopentadienyltitantrichlorid (1.9 mmol, 1.7 eq. bezogen auf den Aldehyd **66**) wurden in 17 mL abs. Diethylether gelöst und mit 990 mg (3.8 mmol, 3.5 eq.) Diaceton-D-Glucose versetzt. Dazu wurden 0.56 mL abs. Triethylamin (4 mmol, 3.6 eq.) in 4.5 mL abs. Diethylether getropft. Diese Mischung wurde für 15 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wurde das ausgefallene Triethylaminhydrochlorid unter N<sub>2</sub> abfiltriert. Das Filtrat wurde für die nächste Reaktion aufbewahrt.

Zu einer Lösung von 0.4 mL Diisopropylamin (1.7 eq., 1.9 mmol) in 4 mL abs. Diethylether wurden bei -25 °C 1 mL (1.5 eq., 1.6 mmol) *n*-Buli-Lösung (1.6 M in Hexan) zugetropft. Die Mischung wurde für 30 min bei -25 °C gehalten und anschließend auf -78°C abgekühlt. Danach wurden 34 mg (1.9 eq., 0.3 mmol) trockenes *tert*-Butylacetat in 0.5 mL abs. Diethylether zugetropft. Nach 30 min. bei -78 °C wurde die oben hergestellte Lösung des Titanreagenzes tropfenweise zugegeben. Das so hergestellte Titanenolat **67** wurde 1h bei -78 °C gerührt, für 30 min. auf -30 °C erwärmt und nachfolgend erneut auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurden 541 mg (1.1 mmol) Aldehyd **66** in 10 mL Diethylether zugegeben und die Lösung wurde für 2 h bei dieser Temperatur gehalten. Über Nacht wurde bei -65 °C weitergerührt. Zur Hydrolyse wurde mit 5 mL 5M H<sub>2</sub>O in THF versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Titanreste wurden über Celite® abfiltriert, das Filtrat wurde mit NaCl-Lösung gewaschen und die wässrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurde das verbleibende Rohprodukt per Flash-Säulenchromatographie gereinigt (Laufmittel PE/EE 10:1).

Ausbeute: 345 mg (0.58 mmol) = 53 %, gelbes Öl.

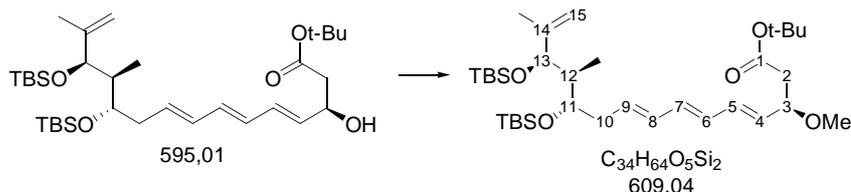
IR (Film): 3439 (br), 2957 (s), 2930 (s), 2858 (s), 1716 (m), 1472 (m), 1369 (m), 1255 (s), 1056 (s), 909(s), 837 (s), 753 (s).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 6.27 (ddd, 1 H, *J* = 15.2, 10.4 und 1.2, 5-H), 6.16 (dd, 1 H, *J* = 14.8 und 10.4, 7-H), 6.07 (dd, 1 H, *J* = 14.8 und 10.4, 6-H), 6.01 (dd, 1 H, *J* = 14.8 und 10.4, 8-H), 5.70-5.61 (m, 2 H, 9-H und 4-H), 4.84 (m, 1 H, 15-H), 4.82 (m, 1 H, 15-H'), 4.54 (m, 1 H, 3-H), 3.76 (d, 1 H, *J* = 9.2, 13-H), 3.51 (m, 1 H, 11-H), 3.05 (d, 1 H, *J* = 4.4 Hz, OH), 2.50 (dd, 1 H, *J* = 16.0 und 4.8, 2-H), 2.45 (dd, 1 H, *J* = 16 und 8, 2-H'), 2.10 (br t, 2 H, *J* = 6.4, 10-H), 1.78 (m, 1 H, 12-H), 1.69 (s, 3 H,

14-Me), 1.45 (s, 9 H, O<sup>t</sup>Bu), 0.93 (d, 3 H,  $J = 6.8$ , 12-Me), 0.88 (s, 9 H, TBS), 0.86 (s, 9 H, TBS), 0.04 (s, 3 H, SiMe<sub>2</sub>), -0.01 (s, 3 H, SiMe<sub>2</sub>), -0.02 (s, 3 H, SiMe<sub>2</sub>), -0.05 (s, 3 H, SiMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm)  $\delta$ : 171.7 (q, C-1), 146.5 (q, C-14), 133.9 (t, Trien), 133.8 (t, Trien), 132.6 (t, Trien), 131.8 (t, Trien), 131.1 (t, Trien), 129.5 (t, Trien), 112.7 (s, C-15), 81.4 (q, O<sup>t</sup>Bu), 79.4 (t, C-13), 72.7 (t, C-11), 68.7 (t, C-3), 43.5 (t, C-12), 42.4 (s, C-2), 35.0 (s, C-10), 28.1 (p, O<sup>t</sup>Bu), 25.8 (p, Si<sup>t</sup>Bu), 25.8 (p, Si<sup>t</sup>Bu), 18.2 (q, Si<sup>t</sup>Bu), 18.0 (q, Si<sup>t</sup>Bu), 16.7 (p, 14-Me), 10.0 (p, 12-Me), -4.3 (p, SiMe<sub>2</sub>), -4.5 (p, SiMe<sub>2</sub>), -4.6 (p, SiMe<sub>2</sub>), -5.0 (p, SiMe<sub>2</sub>).

(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*,11*S*,12*S*,13*R*)-11,13-Bis[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-methoxy-12,14-dimethyl-4,6,8,14-pentadecatetraensäure-*tert*-butylester **69**



315 mg (0.53 mmol) des  $\beta$ -Hydroxyesters **68** wurden in 5 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 375  $\mu$ L Methyljodid (10eq., 6 mmol), sowie 1.39 g (10eq., 6 mmol) Silberoxid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für mehrere Tage unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur gerührt. Von Zeit zu Zeit wurde die gleiche Menge Methyljodid wie zu Beginn zugegeben und das Reaktionsende dünnschichtchromatographisch detektiert. Nach Abfiltrieren der Silbersalze über Celite, wurde das Filtrat im Vakuum eingeeengt und per Flash-Chromatographie (PE/EE 15:1) gereinigt.

Ausbeute: 230 mg (380  $\mu$ mol) = 72 %, gelbes Öl, R<sub>f</sub> (PE/EE 15:1) = 0.39.

IR (Film): 2956 (s), 2930 (s), 2858 (s), 1732 (s), 1463 (m), 1368 (m), 1254 (s), 1055 (s), 836 (s).

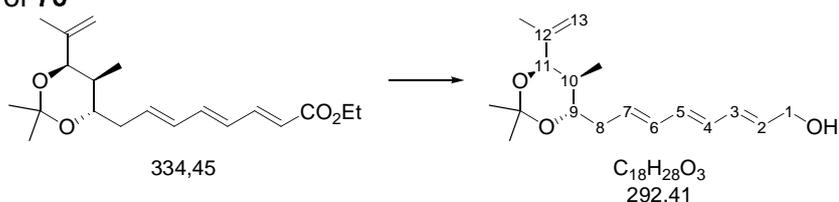
ESI-MS: ber. für C<sub>34</sub>H<sub>64</sub>O<sub>5</sub>NaSi<sub>2</sub>: 631.4190 gef.:631.4179

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 6.28-5.92 (m, 4 H, 5-8-H), 5.67 (m, 1 H, 9-H), 5.48 (dd, 1 H,  $J$  = 15 und 8 Hz), 4.84 (m, 1 H, 15-H), 4.81 (m, 1 H, 15-H'), 4.01 (ps q, 1 H,  $J$  = 7 Hz, 3-H), 3.77 (d, 1 H,  $J$  = 9 Hz, 13-H), 3.51 (m, 1 H, 11-H), 3.27 (s, 3 H, -OMe), 2.54 (dd, 1 H,  $J$  = 14.8 und 7.6 Hz, 2-H), 2.36 (dd, 1 H,  $J$  = 14.8 und 6.1 Hz, 2-H'), 2.10 (br t, 2 H,  $J$  = 6.6 Hz, 10-H), 1.78 (m, 1 H, 12-H), 1.70 (br s, 3 H, 14-Me), 1.43 (s, 9 H,  $\text{O}^t\text{Bu}$ ), 0.93 (d, 3 H,  $J$  = 6.8, 12-Me), 0.88 (s, 9 H, OTBS), 0.86 (s, 9 H, OTBS), 0.04 (s, 3 H,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.00 (s, 3 H,  $\text{SiMe}_2$ ), -0.02 (s, 3 H,  $\text{SiMe}_2$ ), -0.05 (s, 3 H,  $\text{SiMe}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.0 ppm)  $\delta$ : 170.1 (o, C-1), 146.5 (o, C-15), 134.1 (+, Trien), 134.0 (+, Trien), 133.5 (+, Trien), 131.8 (+, Trien), 131.1(+, Trien), 129.4 (+, Trien), 112.7 (-, C-14), 80.6 (+,  $\text{O}^t\text{Bu}$ ), 79.5 (+, C-3), 78.9 (+, C-13), 72.7 (+, C-11), 56.4 (+, OMe), 43.5 (+, C-12), 42.4 (-, C-2), 35.0 (-, C-10), 28.1 (+,  $\text{O}^t\text{Bu}$ ), 25.8 (+, 2 x TBS), 18.2 (o, TBS), 18.0 (o, TBS), 16.7 (+, 14-Me), 10.0 (+, 12-Me), -4.3 (+,  $\text{SiMe}_2$ ), -4.5 (+,  $\text{SiMe}_2$ ), -4.6 (+,  $\text{SiMe}_2$ ), -5.0 (+,  $\text{SiMe}_2$ ).

$\alpha_D^{24} = -23.14$  ( $c = 0.765$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(2*E*,4*E*,6*E*)-8-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-Isopropenyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-2,4,6-octatrien-1-ol **70**

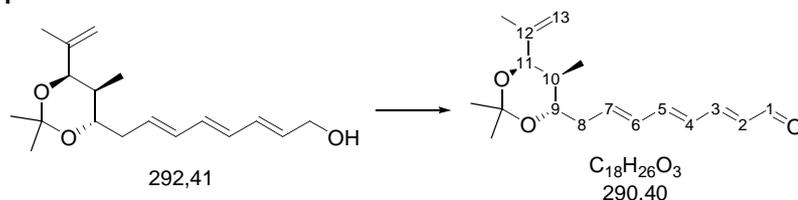


1.008 g (3.01 mmol) des Trienesters **64** wurden in 30 mL abs. Dichlormethan gelöst, auf -78 °C gekühlt und mit 7.5 mL (2.5 eq., 7.47 mmol) Dibal-Lösung (1M in Toluol) versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde mit Methanol in der Kälte hydrolysiert, der Ansatz auf ges. K/Na-Tartratlösung transferiert und intensiv gerührt. Nachdem sich zwei homogene Phasen gebildet hatten, wurden diese getrennt. Die wässrige wurde dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingeeengt.

Ausbeute: 887 mg (3 mmol) = 100 %, gelbliches Öl.

Das so erhaltene Produkt wurde sofort mit Mangandioxid weiter umgesetzt.

(2*E*,4*E*,6*E*)-8-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-Isopropenyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-2,4,6-octatrienal **71**

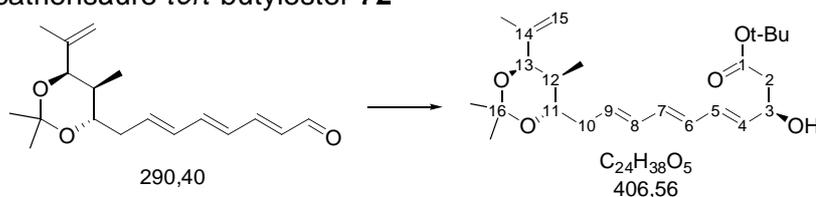


887 mg (3 mmol) des Trienols **70** wurden in 15 mL abs. Dichlormethan gelöst mit 2.6 g (10 eq., 30 mmol) frisch hergestelltem Mangandioxid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionsmischung über Kieselgel filtriert und intensiv mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinten Filtrate wurden im Vakuum vollständig eingeeengt und noch zweimal mit Toluol co-evaporiert.

Ausbeute: 501 mg (1.73 mmol) = 58 %, gelbliches Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta$ : 9.55 (d, 1H, *J* = 8, 1-H), 7.12 (dd, 1 H, *J* = 15.2 und 11, Trien), 6.67 (dd, 1 H, *J* = 14.7 und 10.2, Trien), 6.36 (dd, 1 H, *J* = 15 und 10.9, Trien), 6.26 (dd, 1 H, *J* = 15.7 und 10.5, Trien), 6.15 (m, 2 H, Trien), 4.93 (m, 2 H, 13-H), 4.23 (m, 1 H, 11-H), 3.35 (dd, 1 H, *J* = 7.5, 6.3 und 5.9, 9-H), 2.42 (app t, 2 H, *J* = 6.5, 8-H), 1.64 (s, 3 H, 12-Me), 1.35 (app s, 6 H, Isopropyliden-Me), 0.72 (s, 3 H, *J* = 6.8, 10-Me).

(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*)-3-Hydroxy-10-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-isopropenyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-4,6,8-decatriensäure-*tert*-butylester **72**



926 mg (2.4 eq., 4.2 mmol) Cyclopentadienyltitantrichlorid wurden in 38 mL abs. Diethylether gelöst und mit 2.186 g (4.8 eq., 8.4 mmol) Diaceton-D-glucose und 1.25 mL (5.2 eq., 9 mmol) abs. Triethylamin gelöst in 10 mL abs. Diethylether versetzt. Die

Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Inertatmosphäre filtriert und gewaschen (abs. Diethylether). Diese Lösung wurde für die weitere Umsetzung aufbewahrt.

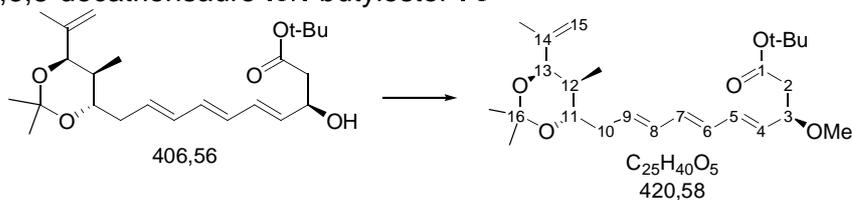
1.6 mL (1.85 eq., 3.2 mmol) LDA-Lösung (2M in THF) wurden zusammen mit 8 mL abs. Diethylether auf -78 °C gekühlt und mit einer Lösung von 0.36 mL (1.5 eq., 2.66 mmol) *tert*-Butylacetat in 2 mL abs. Diethylether versetzt. Dazu wurde nach 30 min. bei -78 °C die zuvor hergestellte Lösung des Titankomplexes gegeben und für eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Nachfolgend wurde für 30 min. auf -30 °C erwärmt und wieder auf -78 °C gekühlt. 501 mg (1.73 mmol) des Aldehyds **71** wurden in 5 mL abs. Diethylether gelöst und zu dieser Mischung getropft. Die Reaktionslösung wurde einige Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann für 60 h bei -25 °C im Tiefkühlschrank aufbewahrt. Die Reaktion wurde durch Zugabe eines THF/Wasser-Gemisches (25 mL THF/H<sub>2</sub>O 1:1) beendet. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde über Celite filtriert und die nun erkennbaren Phasen wurden getrennt. Die wässrige wurde noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Rückstand wurde per Flash-Säulenchromatographie (PE/EE 7:1→5:1) gereinigt.

Ausbeute: 422 mg (1.04 mmol) = 60 %, gelbliches Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 6.28 (ddd, 1 H, *J* = 15.2, 10.5 und 1.4, Trien), 6.23-6.06 (m, 3 H, Trien), 5.76 (dd, 1 H, *J* = 4.9 und 7.3, 9-H), 5.66 (dd, 1 H, *J* = 15 und 6.2, Trien), 4.97 (m, 1 H, 15-H), 4.85 (m, 1 H, 15-H'), 4.53 (m, 1 H, 3-H), 4.23 (app d, 1 H, *J* = 4.9, 13-H), 3.31 (dd, 1 H, *J* = 13.6 und 6), 3.14 (dd, 1 H, *J* = 14 und 4.3), 2.49 (dd, 1 H, *J* = 16.1 und 4.4, 10-H), 2.43 (dd, 1 H, *J* = 16.2 und 7.9, 10-H'), 2.34 (app t, 1 H, *J* = 6.7), 1.78 (dt, 1 H, *J* = 7.2 und 5, 12-H) 1.71 (br s, 1 H, OH), 1.63 (s, 3-H, 14-Me), 1.45 (s, 9 H, <sup>t</sup>Bu), 1.34 (d, 3 H, *J* = 4.9, 12-Me)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 171.6 (o, C-1), 142.2 (o, C-14), 133.5, 133.1, 132.0, 131.6, 130.9, 130.1 (+, Trien), 110.0 (-, C-15), 100.8 (o, C-16), 81.4 (o, O<sup>t</sup>Bu), 74.7 (+, C-13), 71.7 (+, C-3), 68.8 (+, C-11), 42.4 (-, C-10), 38.2 (+, C-11), 38.1 (-, C-2), 28.1(+, <sup>t</sup>Bu), 25.0 (+, 16-Me), 23.9 (+, 16-Me'), 19.9 (+, 14-Me), 12.2 (+, 12-Me).

(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*)-10-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-Isopropenyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-3-methoxy-4,6,8-decatriensäure-*tert*-butylester **73**



357 mg des Allylkohols wurden in 6 mL abs. Dichlormethan gelöst mit 1.1 mL (20 eq., 17.6 mmol) Methyljodid und 3.756 g (18 eq., 16.2 mmol) frisch hergestelltem Silberoxid versetzt. Nach dem Ende der Reaktion wurde der komplette Ansatz auf eine Kieselgelsäule (16 g) gegeben und mit PE/EE 15 :1 eluiert.

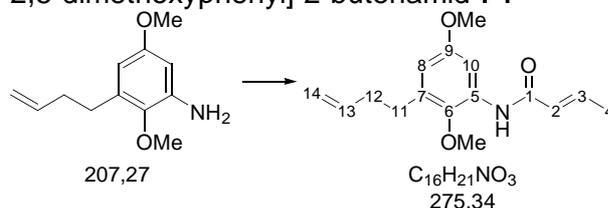
Ausbeute: 332 mg (0.79 mmol) = 90 %, gelbliches Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta$ : 6.28 (ddd, 1 H,  $J$  = 15.2, 10.5 und 1.4, Trien), 6.23-6.06 (m, 3 H, Trien), 5.76 (dd, 1 H,  $J$  = 4.9 und 7.3, 9-H), 5.66 (dd, 1 H,  $J$  = 15 und 6.2, Trien), 4.97 (m, 1 H, 15-H), 4.85 (m, 1 H, 15-H'), 4.53 (m, 1 H, 3-H), 4.23 (app d, 1 H,  $J$  = 4.9, 13-H), 3.74 (s, 3 H, OMe), 3.31 (dd, 1 H,  $J$  = 13.6 und 6), 3.14 (dd, 1 H,  $J$  = 14 und 4.3), 2.49 (dd, 1 H,  $J$  = 16.1 und 4.4, 10-H), 2.43 (dd, 1 H,  $J$  = 16.2 und 7.9, 10-H'), 2.34 (app t, 1 H,  $J$  = 6.7), 1.78 (dt, 1 H,  $J$  = 7.2 und 5, 12-H), 1.63 (s, 3-H, 14-Me), 1.45 (s, 9 H, <sup>t</sup>Bu), 1.34 (d, 3 H,  $J$  = 4.9, 12-Me)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm)  $\delta$ : 171.6 (o, C-1), 142.2 (o, C-14), 133.5, 133.1, 132.0, 131.6, 130.9, 130.1 (+, Trien), 110.0 (-, C-15), 100.8 (o, C-16), 81.4 (o, <sup>t</sup>Bu), 74.7 (+, C-13), 71.3 (+, C-3), 68.8 (+, C-11), 55.5 (+, OMe), 42.4 (-, C-10), 38.2 (+, C-11), 38.1 (-, C-2), 28.1(+, <sup>t</sup>Bu), 25.0 (+, 16-Me), 23.9 (+, 16-Me'), 19.9 (+, 14-Me), 12.2 (+, 12-Me).

### 9.4.3 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.4.3

#### (*E*)-*N*-[3-(3-Butenyl)-2,5-dimethoxyphenyl]-2-butenamid **74**



50 mg (0.21 mmol) des Nitroaromaten **30** wurden in 1.5 mL Essigsäureethylester gelöst, mit 238 mg (5 eq., 1.05 mmol) Zinndichlorid·2H<sub>2</sub>O versetzt und auf 70 °C erhitzt. Nach dem Ende der Reaktion wurde der pH-Wert auf 7-8 eingestellt (mit 5%iger K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung) und das Gemisch über Celite filtriert. Der Rückstand wird so lange mit EE gewaschen, bis das Filtrat farblos ist (alternativ: DC-Kontrolle). Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer wurde noch dreimal mit Toluol co-evaporiert und das so erhaltene Rohprodukt (oxidationsempfindlich !) sofort in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Zu einer Lösung von 0.12 mL (0.24 mmol) Trimethylaluminium-Lösung (2 M in Heptan) in 1 mL abs. Benzol wurde das zuvor hergestellte Anilin **31** (gelöst in 2 mL abs. Benzol) getropft. Nach 45 min. Rühren bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von 25 µL (0.24 mmol) Methylcrotonat in 0.5 mL abs. Benzol zugegeben und die Mischung für 20 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1 M HCl beendet. Nach dem Trennen der Phasen wurde die wässrige dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung erfolgte per Flashchromatographie (PE/EE 5:1).

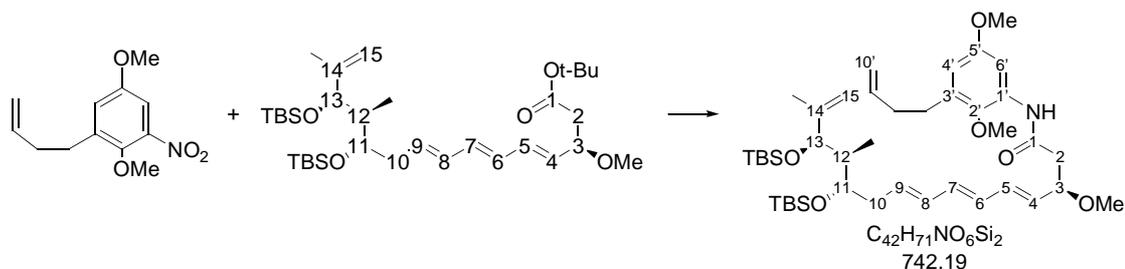
Ausbeute: 49 mg (179 µmol) = 85 % über 2 Stufen.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.94 (d, 1 H, *J* = 2.8, 10-H), 7.71 (br s, 1 H, NH), 6.98 (dq, 1 H, *J* = 15 und 6.9, 3-H), 6.47 (d, 1 H, *J* = 3, 8-H), 5.99 (dq, 1 H, *J* = 15 und 1.6, 2-H), 5.85 (m, 1 H, 13-H), 5.13-4.92 (m, 2 H, 14-H), 3.77 (s, 3 H, OMe), 3.70 (s, 3 H, OMe), 2.69 (dd, 3 H, *J* = 8.5 und 5.8, 11-H), 2.35 (m, 2 H, 12-H), 1.92 (dq, 3 H, *J* = 6.9 und 1.8, 4-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 163.9 (o, C-1), 155.9 (o, C-9), 141.6 (+, C-2), 140.8 (o, C-6), 137.9 (+, C-13), 134.7 (o, C-7), 132.0, o, C-5), 125.6 (+, C-3), 115.0 (-,

C-14), 110.8 (+, C-8), 103.3 (+, C-10), 61.2 (+, OMe), 55.5 (+, OMe), 34.3 (-, C-12), 29.1 (-, C-11), 17.8 (+, C-4).

(4*E*,6*E*,8*E*,11*S*,12*S*,13*R*)-11,13-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-12,14-dimethylpentadeca-4,6,8,14-tetraensäure-(3-but-3-enyl-2,5-dimethoxyphenyl)-amid **75**



17 mg (72  $\mu$ mol) des Nitroaromats **30** wurden in 0.5 mL Essigester gelöst, mit 76 mg (0.34 mmol) Zinnchloridhydrat versetzt und für einige Stunden zum Sieden erhitzt. Nachdem die Reaktion beendet war (DC-Kontrolle PE/EE 5:1), wurde die Mischung abgekühlt und mit  $K_2CO_3$ -Lösung (5%) auf pH 7-8 eingestellt. Anschließend wurde über Celite filtriert und der Niederschlag gut mit Essigester gewaschen. Das Filtrat wurde mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vollständig eingengt. Der Rückstand wurde noch zweimal mit Toluol co-evaporiert und anschließend für die nächste Reaktion eingesetzt.

Das oben hergestellte Anilin **31** wurde in 0.7 mL abs. Benzol gelöst, mit 0.04 mL (1.1 eq., 80  $\mu$ mol) Trimethylaluminium-Lösung (2M in Heptan) versetzt und für 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wurden 0.38 mL (72  $\mu$ mol) einer Lösung des Trienesters **69** in Benzol (0.19 M) tropfenweise zugegeben. Nach 60 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 10 Tropfen 1 N HCl beendet. Die Mischung wurde noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 2 mL Wasser verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit  $NaHCO_3$ - und NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde per Flash-Säulenchromatographie gereinigt (Gradientenelution PE/EE 10:1 $\rightarrow$ 1:1). Neben dem Aromaten **31** und dem Trienester **69** konnte das Amid **75** isoliert werden.

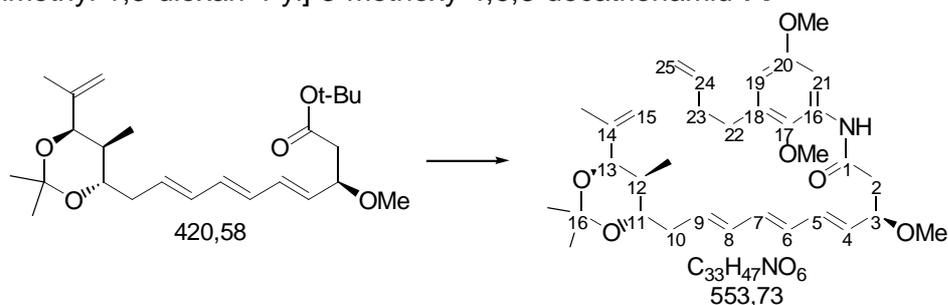
Ausbeute: 17 mg (23  $\mu$ mol) = 32 %, gelbes Öl.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.97 (s, 1 H, NH), 7.91 (d, 1 H,  $J = 3.1$ , 6'-H),

6.46 (d, 1 H,  $J = 3$ , 4'-H), 6.28 (dd, 1 H,  $J = 15$  und 10.4, 5-H), 6.20 (dd, 1 H,  $J = 15$  und 10.4, 7-H), 6.08 (dd, 1 H,  $J = 15$  und 10.4, 6-H), 6.01 (dd, 1 H,  $J = 15$  und 10.4, 8-H), 5.87 (dddd, 1 H,  $J=17.1$ , 6.6, 6.6 und 10.4, 9'-H), 5.72 (ddd 1 H,  $J = 15$ , 7.1 und 7.0, 9-H), 5.53 (dd, 1H,  $J = 15$  und 8, 4-H), 5.06 (m, 1 H, 10'-H), 5.00 (m, 1 H, 10'-H'), 4.84 (m, 1 H, 1<sup>5</sup>-H), 4.81 (m, 1 H, 1<sup>5</sup>-H'), 4.07 (m, 1 H, 3-H), 3.77 (s, 3 H, OMe), 3.76 (m, 1 H, 13-H), 3.70 (s, 3 H, OMe), 3.51 (m, 1 H, 11-H), 3.38 (s, 3 H, OMe), 2.70 (m, 4 H, 7'-H und 8'-H), 2.36 (m, 2 H, 2-H), 2.11 (m, 2 H, 1<sup>0</sup>-H), 1.78 (m, 1 H, 12-H), 1.69 (s, 3 H, 14-Me), 0.93 (d, 3 H,  $J = 6.8$ , 12-Me), 0.88 (s, 9 H, <sup>t</sup>Bu), 0.86 (s, 9 H, <sup>t</sup>Bu), 0.04, 0.01, -0.01, -0.04 (je s, 3 H, SiMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm)  $\delta$ : 171.1 (o, C-1), 168.9 (o, Ar), 155.9 (o, Ar), 146.5 (o, C-14), 140.8 (o, Ar), 138.0 (o, Ar), 134.6 (+, C-5), 134.2 (+, C-7), 132.3 (+, C-8), 131.6 (+, C-4), 129.8 (+, C-9), 129.0 (+, C-6), 115.0 (-, C-10'), 112.7 (-, C-15), 110.3 (+, Ar), 103.4 (+, Ar), 79.4 (+, C-13), 78.9 (+, C-3), 72.7 (+, C-11), 61.1 (+, OMe), 56.3 (+, OMe), 55.5 (+, OMe), 44.3 (-, C-8'), 43.5 (+, C-12), 35.1 (-, C-10), 34.3 (-, C-2), 29.0 (-, C-7'), 25.8 (+, <sup>t</sup>Bu), 18.2, 18.0 (je o, <sup>t</sup>Bu), 16.7 (+, 14-Me), 10.0 (+, 12-Me), -4.3, -4.5, -4.6, -5.0 (je +, SiMe<sub>2</sub>).

(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*)-*N*-[3-(3-Butenyl)-2,5-dimethoxyphenyl]-10-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-isopropenyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-3-methoxy-4,6,8-decatrienamid **76**



375 mg (1.58 mmol) des Nitroaromaten **30** wurden in 10 mL Essigester gelöst mit 1.783 g (5 eq., 7.9 mmol) Zinndichloridhydrat versetzt und zum Sieden erhitzt. Nach dem Ende der Reaktion (DC-Kontrolle PE/EE 5:1) wurde die Mischung abgekühlt und mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung auf pH 7-8 eingestellt. Nach dem Filtrieren über Celite (Niederschlag gut mit Essigester waschen !) wurden die Phasen getrennt, die organische wurde mit NaCl-Lösung gewaschen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingeeengt. Das Rohprodukt wurde noch zweimal mit Toluol co-evaporiert und in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Roh-Ausbeute: 327 mg (1.58 mmol) = 100 %.

Das Anilin **31** (327 mg, 1.58 mmol, 2 eq.) wurde in 14 mL abs. Benzol gelöst, mit 0.95 mL (2.4eq., 1.9 mmol) Trimethylaluminium-Lösung (2M in Heptan) versetzt und für 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 332 mg (0.79 mmol) des *tert*-Butylesters **73** in 4 mL abs. Benzol zugegeben (+ 1.8 mL zum Nachspülen). Nach 48 h bei Raumtemperatur wurde mit Diethylether verdünnt und mit K/Na-Tartratlösung hydrolysiert. Die Phasen wurden solange gerührt, bis die Aluminiumverbindungen komplexiert waren und anschließend getrennt. Nachdem die wässrige dreimal mit Diethylether extrahiert wurde, wurden die vereinigten organischen Extrakte mit NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 215 mg (0.39 mmol) = 49 %, gelbliches Öl.

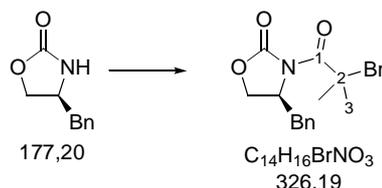
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta$ : 8.96 (br s, 1 H, NH), 7.91 (d, 1 H, *J* = 3.1, 21-H), 6.46 (d, 1 H, *J* = 3, 19-H), 6.40-6.20 m, 2 H, Trien), 6.19-6.08 (m, 2 H, Trien), 5.94-5.75 (m, 2 H, Trien und 24-H), 5.55 (dd, 1 H, *J* = 15.2 und 8, 1 H, 9-H), 5.07 (br d, 1 H, *J* = 17.2, 25-H). 5.00 (m, 2 H, 15-H), 4.86 (m, 1 H, 25-H'), 4.24 (m, 1 H, 13-H), 4.09 (br dt, 1 H, *J* = 7.7 und 4.2, 3-H), 3.78 (s, 3 H, OMe), 3.70 (s, 3 H, OMe), 3.38 (s, 3 H, OMe), 3.33 (app dd, 1 H, *J* = 13.5 und 6, 11-H), 2.74-2.62 (m, 4 H, 2-H und 22-H), 2.41-2.31 (m, 4 H, 10-H und 23-H), 1.79 (dt, 1 H, *J* = 7 und 5, 12-H), 1.64 (s, 3 H, 14-Me), 1.36, 1.35 (je s, 3 H, Isopropyliden-Me), 0.72 (d, 3 H, *J* = 6.8, 12-Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm)  $\delta$ : 168.9 (o, C-1), 155.94 (o, C-20), 142.2 (o, C-17), 142.19 (o, C-23), 140.8 (+, C14), 138.0 (+, C-24), 134.7 (o, C-16), 134.4 (+, Trien), 134.0 (+, Trien), 132.4 (+, Trien), 132.3 (o, C-18), 131.8 (+, Trien), 130.2 (+, Trien), 129.5 (+, Trien), 115.0 (-, C-15), 110.3 (+, C-19), 110.0 (-, C-15), 103.4 (+, C-21), 100.8 (o, Isopropyliden), 78.9 (+, C-13), 74.7 (+, C-3), 71.3 (+, C-11), 61.1 (+, OMe), 56.3 (+, OMe), 55.5 (+, OMe), 44.3 (-, C-10), 38.2 (+, C-12), 38.1 (-, C-2), 34.3 (-, C-22), 29.1 (-, C-23), 25.0 (+, Isopropyliden), 23.9 (+, Isopropyliden), 19.9 (+, 14-Me), 12.2 (+, 12-Me).

## 9.5 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 6

### 9.5.1 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 6.5.2

(4S)-4-Benzyl-3-(2-brom-2-methylpropionyl)-oxazolidin-2-on **106**



200 mg (4S)-4-Benzyl-oxazolidin-2-on (1.13 mmol) wurden in 2 mL abs. THF gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zu dieser Lösung wurden 0.7 mL *n*-Butyllithium (1.14 mmol) und nach 10 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  143  $\mu\text{L}$  (1.13 mmol) 2-Bromisobuttersäurebromid (gelöst in 1 mL abs. THF) getropft. Nach ca. 1h bei dieser Temperatur wurde mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde der verbleibende Rückstand mit einer Filtersäule (PE/EE 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 326 mg (1.02 mmol) = 90 %, farbloser Feststoff, Fp. =  $63\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

IR: 3545, 3331, 2987, 2919, 1788, 1681, 1488, 1454, 1385, 1294, 1280, 1172, 1072, 916, 771, 751, 700, 677, 500.

MS (EI,  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ )  $m/z$  (rel. Intensität): 328 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ,16), 327 ( $\text{M}^+$ ,59), 326 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ,19), 325 ( $\text{M}^+$ , 59), 236 (58), 234 (58), 204(18), 202 (12), 151 (58), 149 (58), 134 (38), 133 (66), 123 (57), 121 (57), 119 (22), 118 (45), 116 (14), 115 (17), 92 (61), 91 (73), 86 (100), 71 (57), 70 (71), 69 (57).

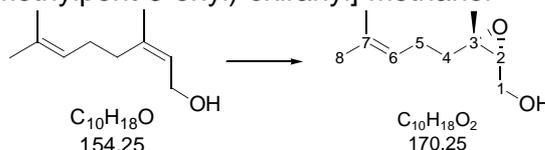
HRMS für  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$  ber.: 325.0314, gef.: 325.0314

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS = 0 ppm)  $\delta$ : 7.40-7.16 (m, 5 H, Ph), 4.73 (ddt, 1 H,  $J = 9.6, 7.2$  und  $3$ , Ox), 4.22 (m, 2 H, Ox), 3.25 (dd, 1 H,  $J = 13.2$  und  $3.4$ , Bn), 2.83 (dd, 1 H,  $J = 13.4$  und  $9.6$ , Bn), 2.15 (s, 3 H, Me), 2.09 (s, 3 H, Me).

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.0 ppm)  $\delta$ : 171.1 (o, C-1), 151.1 (o, Ox), 135.1 (o, Ph), 129.4, 128.9, 127.4 (+, Ph), 66.1 (-, Ox), 57.7 (+, Ox), 56.8 (o, C-2), 37.5 (-, Bn), 31.4 (+, C-3), 30.4 (+, 2-Me).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +28.9^\circ$  (c = 1.01,  $\text{CHCl}_3$ ).

(2*R*,3*S*)-[3-Methyl-3-(4-methylpent-3-enyl)-oxiranyl]-methanol



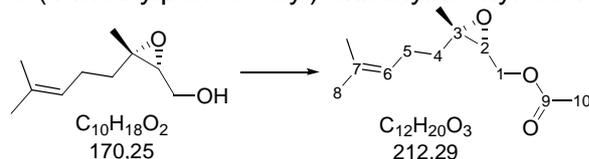
Ca. 20g Molsieb 3Å wurden mit 150 mL abs. Dichlormethan aufgeschlämmt und auf -15 bis -20 °C abgekühlt. Dazu wurden 3.8 mL (13 mmol, 10 mol%) Titan-tetraisopropylat, 5.17 g (18.2 mmol, 14 mol%) (-)-Diethyl-D-tartrat gelöst in 20 mL abs. Dichlormethan und 55 mL (303 mmol, 2.3 eq., 5.5 M in Dekan) *tert*-Butylhydroperoxid-Lösung getropft. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min. bei -15 °C gerührt und anschließend auf -25 °C abgekühlt. Dazu wurden 20 g (130 mmol) Nerol gelöst in 220 mL abs. Dichlormethan getropft (ca. 1.5 h). DC-Kontrolle zeigte nach ca. 2.5 h das Ende der Reaktion an. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C erwärmt und mit 200 mL Wasser hydrolysiert. Nach 15 min. wurden 25 mL einer mit NaCl gesättigten NaOH-Lösung (30 %ig) zugegeben. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde im Vakuum destilliert, bis alle flüchtigen Bestandteile des Reaktionsgemisches entfernt sind. Das so erhaltene Produkt ist laut  $^1\text{H}$ -NMR bis auf Titanreste rein und kann so für die nächste Reaktion eingesetzt werden.

Ausbeute: 21.03 g (123.5 mmol) = 95 %, farblose Flüssigkeit.

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 5.10 (app tqui, 1 H,  $J = 7.2$  und  $1.4$ , 6-H), 3.82 (ddd,  $J =$ , 1-H), 3.66 (ddd,  $J =$ , 1-H'), 2.97 (dd, 1 H,  $J = 7.7$  und  $4.4$ , 2-H), 2.12 (m, 2 H, 5-H), 1.69 (br s, 3 H, 8-H), 1.62 (br s, 3 H, 7-Me), 1.51 (ddd, 1 H,  $J = 13.6$ ,  $9.6$  und  $7.2$ , 4-H), 1.35 (s, 3 H, 3-Me).

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.0 ppm)  $\delta$ : 132.5 (o, C-7), 123.2 (+, C-6), 64.2 (+, C-2), 61.5 (o, C-3), 61.2 (-, C-1), 33.1 (-, C-4), 25.6 (+, C-8), 24.1 (-, C-5), 22.1 (+, 7-Me), 17.6 (+, 3-Me).

Essigsäure-3-methyl-3-(4-methylpent-3-enyl)-oxiranylmethylester



Zur Bestimmung der optischen Reinheit wurde eine kleine Probe mit Acetylchlorid und Triethylamin in Dichlormethan zum Acetat umgesetzt:

300 mg (1.76 mmol) des Nerolepoxids wurden in 2.5 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 2.5 mL Triethylamin (17.6 mmol, 10 eq.) sowie 1 mL Acetylchlorid gelöst in 6 mL abs. Dichlormethan versetzt. Nach ca. 30 min. ist die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wurde mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung hydrolysiert, die Phasen wurden getrennt und die wässrige noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden je einmal mit Wasser und  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und schließlich über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt per Flash-Chromatographie gereinigt (Laufmittel PE/EE 15:1).

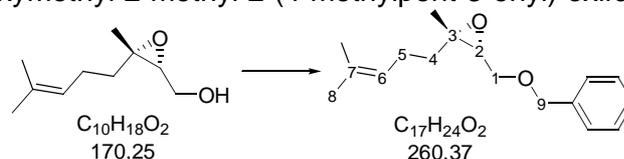
Ausbeute: 373 mg (1.76 mmol) = 100 %.

Allgemeine Daten: farblose Flüssigkeit,  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ , MG = 212.29 g/mol.

Der Enantiomerenüberschuß wurde mit dem Shift-Reagenz  $\text{Eu}(\text{hfc}_3)$  zu maximal 70 % bestimmt. Als Reportersignal wurde die Methylgruppe des Acetatrest benutzt.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 5.09 (app tqui, 1 H,  $J$  = 7 und 1.4, 6-H), 4.34 (dd,  $J$  = 12 und 4, 1-H), 4.02 (dd,  $J$  = 12.2 und 7.2, 1-H'), 2.99 (dd, 1 H,  $J$  = 7.2 und 4, 2-H), 2.11 (s, 3 H, 10-H), 2.01 (m, 2 H, 5-H), 1.70 (br s, 3 H, 8-H), 1.62 (br s, 3 H, 7-Me), 1.49 (ddd, 1 H,  $J$  = 14, 10.2 und 6.8, 4-H), 1.35 (s, 3 H, 3-Me).

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.0 ppm)  $\delta$ : 170.9 (o, C-9), 132.5 (o, C-7), 123.1 (+, C-6), 63.2 (-, C-1), 60.9 (+, C-2), 60.8 (o, C-3), 33.2 (-, C-4), 25.6 (+, C-8), 24.1 (-, C-5), 22.0 (+, 7-Me), 20.8 (+, C-10), 17.6 (+, 3-Me).

**(2*S*,3*R*)-3-Benzoyloxymethyl-2-methyl-2-(4-methylpent-3-enyl)-oxiran 107**

Das Rohprodukt aus der *Sharpless*-Epoxidierung (123.5 mmol) wurde in 150 mL abs. THF gelöst und in kleinen Portionen mit 8 g (195 mmol, 1.6 eq., in Mineralöl 55-65 %) Natriumhydrid versetzt. Nach der Zugabe einer Spatelspitze Tetraethylammoniumiodid wurden 23 mL (195 mmol, 1.6 eq.) Benzylbromid zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Um überschüssiges Benzylbromid abzufangen wurden 15 mL Triethylamin zugegeben und für weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von  $NH_4Cl$ -Lösung wurde die Reaktionsmischung hydrolysiert; das THF wurde am Rotationsverdampfer zum größten Teil entfernt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und mit Wasser verdünnt. Nach dem Trennen der Phasen wurde die wässrige noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit  $NaCl$ -Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand über Kieselgel filtriert (76 g Kieselgel) und abschließend per MPLC gereinigt.

Ausbeute: 30.55 g (117 mmol) = 95 %, farblose Flüssigkeit.

IR (ATR): 2967 (m), 2915 (m), 2856 (m), 1453 (m), 1383 (m), 1203 (w), 1090 (s), 1072 (s), 734 (s), 696 (s).

MS (EI, 50 °C)  $m/z$  (rel. Intensität): 260 ( $M^+$ , 2), 178 (29), 169 (14), 151 (29), 147 (16), 139 (23), 123 (22), 121 (27), 111 (19), 110 (31), 109 (48), 107 (31), 92 (52), 91 (100), 69 (54).

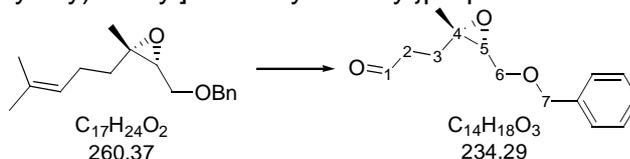
HRMS für  $C_{17}H_{24}O_2$  ber.: 260.1776 , gef.: 260.1776

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$  mit TMS = 0 ppm)  $\delta$ : 7.34 (m, 5 H, Ph), 5.07 (app tqi, 1 H,  $J = 7$  und 1.4, 6-H), 4.64 (d, 1 H,  $J = 12$ , 9-H), 4.52 (d, 1 H,  $J = 12$ , 9-H'), 3.70 (dd,  $J = 11$  und 4.8, 1-H), 3.53 (dd,  $J = 11$  und 6, 1-H'), 3.00 (dd, 1 H,  $J = 6$  und 4.8, 2-H), 2.10

(m, 2 H, 5-H), 1.67 (br s, 3 H, 8-H), 1.60 (br s, 3 H, 7-Me), 1.49 (ddd, 1 H,  $J = 14, 10.2$  und 6.8, 4-H), 1.33 (s, 3 H, 3-Me).

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm)  $\delta$ : 137.9 (o, Ph), 132.2 (o, C-7), 128.4, 127.8, 127.7 (+, Ph), 123.4 (+, C-6), 73.3 (-, C-9), 68.7 (-, C-1), 62.6 (+, C-2), 60.3 (o, C-3), 33.2 (-, C-4), 25.6 (+, C-8), 24.1 (-, C-5), 22.0 (+, 7-Me), 17.6 (+, 3-Me).

3-((2*R*,3*S*)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2-methyloxiranyl)propanal



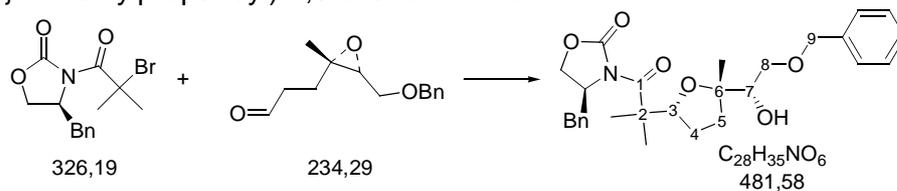
5.819 g des Alkens (22.3 mmol) wurden in 75 mL abs. Dichlormethan gelöst. Nachdem für zwei Minuten  $\text{O}_2$  durch die Lösung geleitet wurde, wurde auf  $-78$  °C gekühlt und anschließend Ozon bis zur Blaufärbung der Lösung eingeleitet (je nach Ansatzgröße ca. 20 min.). Das überschüssige Ozon wurde mit  $\text{O}_2$  ausgetrieben und die nun farblose Lösung wurde mit 7.02 g (26.8 mmol, 1.2 eq.) Triphenylphosphin versetzt und langsam auf  $-35$  °C erwärmt. DC-Kontrolle bestätigt das Reaktionsende, so dass die flüchtigen Bestandteile der Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer entfernt werden konnten. Das Rohprodukt wurde per Flash-Chromatographie gereinigt (PE/EE 3:1). Der so erhaltene Aldehyd wurde noch zweimal mit Toluol co-distilliert, anschließend im Hochvakuum getrocknet und direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 4.653 g (19.8 mmol) = 89 %, farbloses Öl.

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS = 0 ppm)  $\delta$ : 9.74 (t, 1 H,  $J = 1.2$ , 1-H), 7.48-7.36 (m, 5 H, Ph), 4.61 (d, 1 H,  $J = 11.8$ , 7-H), 4.49 (d, 1 H,  $J = 11.8$ , 7-H'), 3.65 (dd, 1 H,  $J = 11.2$  und 5.4, 6-H), 3.57 (dd, 1 H,  $J = 11.2$  und 5.4, 6-H'), 3.02 (t, 1 H,  $J = 5.4$ , 5-H), 2.58 (dt, 2 H,  $J = 7.8$  und 1.2, 2-H), 1.80 (dd, 2 H,  $J = 8.0$  und 7.2, 3-H), 1.29 (s, 3 H, 4-Me).

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm)  $\delta$ : 200.9 (+, C-1), 137.6 (o, Ph), 128.6 (+, Ph), 128.4 (+, Ph), 73.3 (-, C-7), 68.2 (-, C-6), 62.5, +, C-5), 59.5 (o, C-4), 39.7(-, C-2), 24.8 (-, C-3), 21.9 (+, 4-Me).

(4S)-4-Benzyl-3-(2-((2R,5S)-5-[(1S)-2-(benzyloxy)-1-hydroxyethyl]-5-methyltetrahydro-2-furanyl)-2-methylpropanoyl)-1,3-oxazolidin-2-on **108**



4.915 g Chromdichlorid (wasserfrei, 40 mmol, 2.47 eq.) wurden unter Argon in 60 mL abs. entgastem THF suspendiert, mit 0.26 g Lithiumiodid (wasserfrei, 1.6 mmol, 0.1 eq., getrocknet im Vakuum bei 160 °C), 4.3 g (18.3 mmol, 1.13 eq.) des oben hergestellten Aldehyds und 5.185 g (16.2 mmol, 1 eq.) des Oxazolidinons versetzt. Kurz nach der Zugabe verfärbte sich die grau-grüne Suspension unter Erwärmung nach braun. Nach ca. 2h ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle PE/EE 2:1) und die Reaktionsmischung wurde durch Zugabe von desoxygenierter NaCl-Lösung (5 min. mit N<sub>2</sub> gespült) hydrolysiert. Nach 15 min. starkem Rühren wurden die Phasen getrennt. Die wässrige wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Extrakte wurden mit deionisiertem Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Rückstand wurde per Flash-Chromatographie (PE/EE ~3:1) vorgereinigt. Zur Diastereomeren-trennung ist eine Silylierung der freien Hydroxyfunktion notwendig.

Ausbeute: 2.525 g (5.2 mmol) = 32 %, farbloser Sirup.

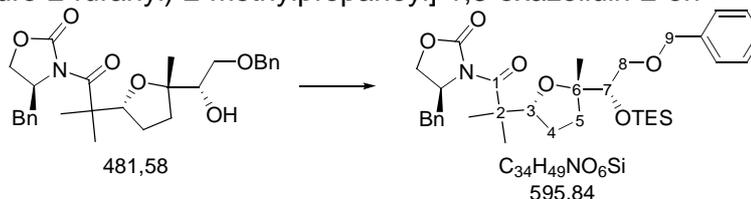
IR (CHCl<sub>3</sub>, NaCl): 3450, 3028, 2976, 2930, 2873, 1780, 1686, 1454, 1388,1348, 1263,1192, 1105, 754.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS = 0 ppm) δ: 7.37-7.19 (m, 10 H, 2x Ph), 4.80 (dd, 1 H, *J* = 9.2 und 5.6, 3-H), 4.72 (ddt, 1 H, *J* = 9.8, 6.8 und 3.4, Ox), 4.61 (d, 1 H, *J* = 11.8, 9-H), 4.52 (d, 1 H, *J* = 12, 9-H'), 4.17 (dd, 1 H, *J* = 8.6 und 7.4, -H), 4.12 (dd, 1 H, *J* = 9 und 3, -H), 3.81 (dd, 1 H, *J* = 7.4 und 3.8, 7-H), 3.55 (dd, 1 H, *J* = 10 und 7, 8-H), 3.49 (dd, 1 H, *J* = 10 und 4.2, 8-H'), 3.25 (dt, 1 H, *J* = 13 und 3.4, Ox), 2.68 (dd, 1 H, *J* = 13.2 und 10, Ox), 1.97 (m, 2 H, 4-H), 1.68 (m, 2 H, 5-H), 1.38, (s, 3 H, 2-Me), 1.36 (s, 3 H, 2-Me'), 1.13 (s, 3 H, 6-Me).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 176.6 (o, C-1), 152.4 (o, Ox), 138.1 (o, Ox),

135.5 (o, Ph), 129.44, 129.38, 128.9, 128.4, 127.6, 127.2 (+, Ph), 83.8 (o, C-6), 81.2 (+, C-7), 75.5 (+, C-3), 73.4 (-, C-9), 71.0 (-, C-8), 66.2 (-, Ox), 57.6 (+, Ox), 48.1 (o, C-2), 37.8 (+, Ox), 34.2 (-, C-5), 26.7 (-, C-4), 21.9 (+, 6-Me), 19.6 (2-Me), 19.2 (2-Me').

(4S)-4-Benzyl-3-[2-((2R,5S)-5-((1S)-2-(benzyloxy)-1-[(triethylsilyl)oxy]ethyl)-5-methyltetrahydro-2-furanyl)-2-methylpropanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on



1.127 g Alkohol (2.34 mmol) wurden in 10 mL abs. DMF gelöst und mit 398 mg (2.5 eq., 5.85 mmol) Imidazol, 0.785 mL (2 eq., 4.68 mmol) Triethylsilylchlorid und einem Krümel *N,N*-Dimethylaminopyridin versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Obwohl der Umsatz nicht vollständig ist, wurde mit  $NaHCO_3$ -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit  $NaCl$ -Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt wobei eine Trennung des Edukts vom Produkt erfolgt. Zur Trennung der Diastereomere ist eine zweite säulenchromatographische Reinigung notwendig (farbloses Öl). Dabei wurden 399 mg (0.67 mmol) = 29 % des reinen gewünschten Diastereomers und 113 mg (0.19 mmol) = 8 % einer Diastereomerenmischung erhalten.

IR (ATR): 2952, 2874, 1778, 1686, 1454, 1346, 1261, 1189, 1101, 1015, 961, 731, 698.

MS (EI, RT)  $m/z$  (rel. Intensität): 595 (0.2) [ $M^+$ ], 566 (13) [ $M - Et^+$ ], 332 (100), 247 (8), 185 (10), 153 (23), 125 (14), 91 (66).

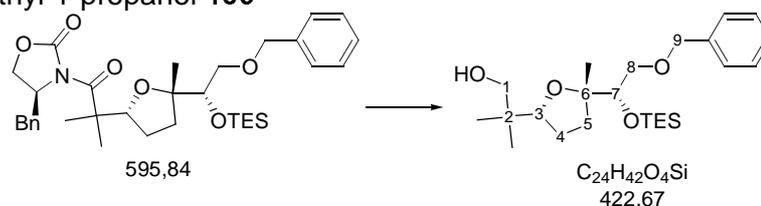
HRMS für  $C_{34}H_{49}NO_6Si$  ber.: 595.3329, gef.: 595.3329

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.38-7.23 (m, 10 H, 2x Ph), 4.74 (dd, 1 H,  $J = 9.8$  und  $5.4$ , 3-H), 4.66 (ddt, 1 H,  $J = 9.9$ , 5 und  $3.3$ , Ox), 4.52 (d, 1 H,  $J = 11.9$ , 9-H), 4.49 (d, 1 H,  $J = 11.9$ , 9-H'), 4.10 (d, 2 H,  $J = 5$ , Ox), 3.76 (dd, 1 H,  $J = 6.9$  und  $2.9$ , 7-H), 3.57 (dd, 1 H,  $J = 9.7$  und  $2.9$ , 8-H), 3.37 (dd, 1 H,  $J = 9.7$  und  $6.9$ , 8-H'), 3.28

(dd, 1 H,  $J = 13.2$  und  $3.2$ , Ox), 2.75 (dd, 1 H,  $J = 13.2$  und  $9.9$ , Ox), 1.98 (ddd, 1 H,  $J = 11.9$ ,  $10.2$  und  $7.4$ , 4-H), 1.87 (m, 1 H, 5-H), 1.71, (m, 1 H, 5-H'), 1.60 (ddd, 1 H,  $J = 11.8$ ,  $7.8$  und  $2.2$ , 4-H'), 1.40 (s, 3 H, 2-Me), 1.39 (s, 3 H, 2-Me'), 1.16 (s, 3 H, 6-Me), 0.95 (m, 9 H, TES), 0.63 (m, 6 H, TES).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm)  $\delta$ : 177 (o, C-1), 152.5 (o, Ox), 138.5 (o, Ox), 135.7 (o, Ph), 129.5, 128.8, 128.2, 127.5, 127.3, 127.2 (+, Ph), 84.5 (o, C-6), 81.3 (+, C-3), 78.3 (+, C-7), 73.3 (-, C-9), 73.2 (-, C-8), 66.2 (-, Ox), 57.9 (+, Ox), 48.4 (o, C-2), 37.8 (-, Ox), 34.1 (-, C-5), 26.8 (-, C-4), 23.6 (+, 6-Me), 20.1 (2-Me), 19.6 (2-Me'), 6.9 (+, TES), 5.0 (-, TES).

2-((2*R*,5*S*)-5-((1*S*)-2-(Benzyloxy)-1-[(triethylsilyl)oxy]ethyl)-5-methyltetrahydro-2-furanyl)-2-methyl-1-propanol **109**



347 mg (0.58 mmol) Oxazolidinon wurden in 8 mL abs. THF und 94  $\mu\text{L}$  (4 eq. 2.32 mmol) Methanol gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 44 mg  $\text{LiBH}_4$  (3.5 eq., 2.03 mmol) versetzt. Nach ca. 1 h ist die Reaktion beendet und die Reaktionsmischung wurde mit 0.5 M Na-/K-Tartratlösung und Ether (3:2; 30 mL Diethylether/mmol Produkt) hydrolysiert. Diese Mischung wurde für 1 h stark gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige wurde noch dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde per Flash-Chromatographie (Laufmittel PE/EE 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 220 mg (0.52 mmol) = 90 %, farbloses Öl.

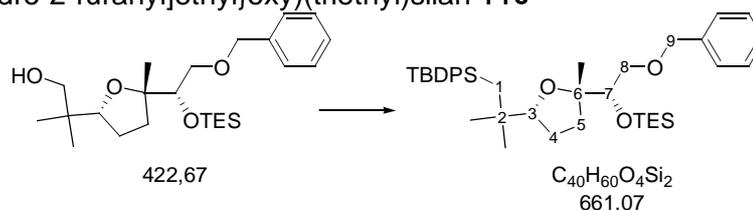
MS (EI, RT)  $m/z$  (rel. Intensität): 422 ( $M^+$ , 0.2), 393 (14), 349 (1), 285 (5), 255 (3), 223 (5), 185 (9), 157 (81), 139 (20), 121 (11), 91 (100).

HRMS für  $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$  ber.: 422.2852, gef.: 422.2624.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.37-7.26 (m, 5 H, Ph), 4.51 (d, 1 H,  $J = 12$ , 9-H), 4.48 (d, 1 H,  $J = 12$ , 9-H'), 3.75 (m, 2 H, 8-H), 3.54 (dd, 1 H,  $J = 9.8$  und 3.3, 3-H), 3.48 (d, 1 H,  $J = 10.8$ , 1-H), 3.39 (d, 1 H,  $J = 10.8$ , 1-H'), 3.37 (dd, 1 H,  $J = 9.7$  und 6.5, ), 1.93 (ddd, 1 H,  $J = 12.1$ , 10.8 und 7.8, 5-H), 1.75 (m, 2 H, 4-H), 1.59 (m, 1 H, 5-H'), 1.15 (s, 3 H, 6-Me), 0.95 (t, 9 H,  $J = 7.9$ , TES), 0.89 (s, 3 H, 2-Me), 0.86 (s, 3 H, 2-Me'), 0.62 (q, 6 H,  $J = 7.9$ , TES).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.0 ppm)  $\delta$ : 138.3 (o, Ph), 128.3, 127.6, 127.5 (+, Ph), 88.5 (+, C-3), 85.0 (o, C-6), 77.9 (+, C-7), 73.3 (-, C-9), 73.0 (-, C-8), 72.3 (-, C-1), 36.9 (o, C-2), 33.8 (-, C-4), 26.9 (-, C-5), 23.4 (+, 2-Me), 22.9 (+, 2-Me), 19.0 (+, 6-Me), 6.9 (+, TES), 5.1 (-, TES).

((1*S*)-2-(Benzyloxy)-1-[(2*S*,5*R*)-5-(2-[[*tert*-butyldiphenylsilyl]oxy)-1,1-dimethylethyl]-2-methyltetrahydro-2-furanyl]ethyl)oxy)(triethyl)silan **110**



220 mg (0.52 mmol) Alkohol wurden in 1 mL abs. DMF gelöst und mit 79 mg (2.2 eq., 1.16 mmol) Imidazol, 223  $\mu\text{L}$  (1.7 eq., 0.87 mmol) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid und einem Krümel *N,N*-Dimethylaminopyridin versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (428 mg) wurde per Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel PE/EE 20:1) gereinigt.

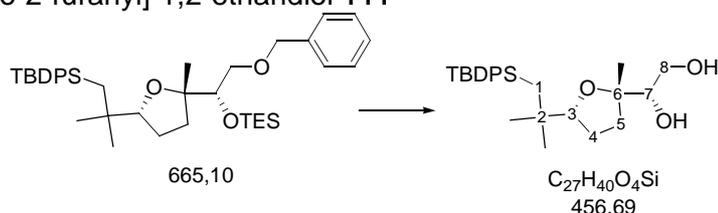
Ausbeute: 281 mg (0.43 mmol) = 83 %, farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.71-7.67 (m, 4 H, TPS), 7.46-7.28 (m, 11 H, Ph), 4.61 (d, 1 H,  $J = 11.8$ , 9-H), 4.50 (d, 1 H,  $J = 11.8$ , 9-H'), 3.81 (dd, 1 H,  $J = 7.2$  und 8.5, 3-H), 3.77 (dd, 1 H,  $J = 6.9$  und 2.8, 7-H), 3.60 (dd, 1 H,  $J = 9.7$  und 2.8, 8-H), 3.47 (d, 1 H,  $J = 9.5$ , 1-H), 3.45 (d, 1 H,  $J = 9.5$ , 1-H'), 3.40 (dd, 1 H,  $J = 9.7$  und

6.9, 8-H'), 1.88 (dt, 1 H,  $J = 12$  und 9.4, 4-H), 1.72 (m, 2 H, 5-H), 1.55 (ddd, 1 H,  $J = 12, 5.4$  und 4, 4-H'), 1.10 (s, 3 H, 6-Me), 1.09 (s, 9 H, TPS), 0.94 (s, 3 H, 2-Me), 0.93 (t, 9 H,  $J = 8$ , TES), 0.87 (s, 3 H, 2-Me'), 0.62 (ps q, 6 H, TES)

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm)  $\delta$ : 138.6 (o, Ph), 135.7 (+, Ph), 133.99, 133.97 (o, Ph), 129.44, 129.41, 128.2, 127.5, 127.3 (+, Ph), 84.1 (+, C-7), 83.8 (o, C-6), 78.6 (+, C-3), 73.4 (-, C-9), 73.3 (-, C-8), 70.7 (-, C-1), 38.6 (o, C-2), 34.3 (-, C-4), 26.9 (+, *t*-Bu), 26.5 (-, C-5), 23.6 (+, 6-Me), 20.7 (+, 2-Me), 20.1 (+, 2-Me'), 19.4 (o, TPS), 6.9 (+, TES), 5.1 (-, TES).

(1*S*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-(2-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-1,1-dimethylethyl)-2-methyltetrahydro-2-furanyl]-1,2-ethandiol **111**



260 mg (0.39 mmol) Benzylether wurden in 2 mL Methanol (und etwas Diethylether als Lösungsvermittler) gelöst und mit einer Spatelspitze Palladium auf Aktivkohle versetzt und für einige Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde der Katalysator abfiltriert und dieser mit Essigester nachgewaschen. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum am Rotationsverdampfer eingeeengt und das so erhaltene Rohprodukt wurde per Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel PE/EE 3:1) gereinigt.

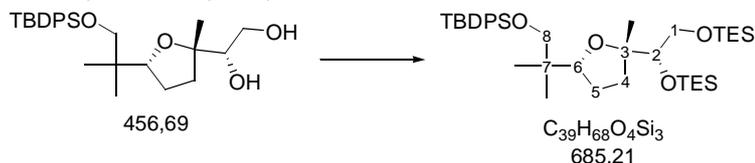
Ausbeute: 155 mg (0.38 mmol) = 97 %, farbloses Öl.

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta$ : 7.76-7.61 (m, 4 H, Ph), 7.45-7.34 (m, 6 H, Ph), 4.00 (dd, 1 H,  $J = 8.4$  und 7.4, 3-H), 3.72 (m, 2 H), 3.52 (m, 1 H), 3.49 (d, 1 H,  $J = 9.5$ , 1-H), 3.32 (d, 1 H,  $J = 1$ -H'), 2.53 (br s, 2 H, OH), 2.13 m, 1 H, THF), 1.69 (m, 3 H, THF), 1.06 (s, 9 H, <sup>t</sup>Bu), 0.89, 0.86 (je s, 3 H, 2-Me).

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77$  ppm)  $\delta$ : 135.64, 135.60, 135.5, 134.8, 133.7, 133.5, 129.6, 127.66, 127.62, 127.59 (TPS), 84.6 (+, C-3), 84.1 (o, C-6), 76.0 (+, C-7), 70.4 (-, C-8), 63.4 (-, C-1), 38.4 (o, C-2), 34.4 (-, THF), 26.9 (+, <sup>t</sup>Bu), 26.0 (-, THF), 23.0 (+,

6-Me), 20.8 (+, 2-Me), 19.5 (o, <sup>t</sup>Bu), 19.4 (+, 2-Me).

2-((2*R*,5*S*)-5-((1*S*)-1,2-bis[(triethylsilyl)oxy]ethyl)-5-methyltetrahydro-2-furanyl)-2-methylpropyl-*tert*-butyl(diphenyl)silylether **112**



1.105 g des Diols (2.4 mmol) wurden in 10 mL abs. DMF gelöst und mit 980 mg Imidazol (14.4 mmol, 6 eq.), 59 mg DMAP (0.2 eq., 0.48 mmol) und 1.61 mL Triethylsilylchlorid (9.6 mmol, 4 eq.) versetzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionsmischung mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurde das verbleibende Rohprodukt per Flash-Chromatographie gereinigt (PE/EE 75:1, 1% TEA).

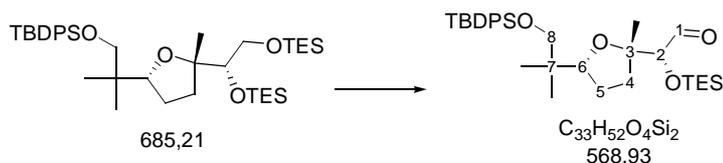
Ausbeute: 1.283 g (1.87 mmol) = 78 %, farbloses Öl.

IR (CHCl<sub>3</sub>, NaCl): 3072, 2957, 2876, 1472, 1428, 1239, 1112, 1008, 825, 738, 701.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> mit TMS = 0 ppm) δ: 7.89-7.72 (m, 4 H, Ph), 7.31-7.19 (m, 6 H, Ph), 4.01-3.49 (m, 6 H, H-1, H-2, H-6 und H-8), 1.84 (m, 1 H, 5-H), 1.52 (m, 3 H, 5-H' und 4-H), 1.24-0.92 (m, 36 H, 3-Me, 7-Me und TES), 0.87-0.57 (m, 12 H, TES).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> = 77.0 ppm) δ: 136.14, 136.12 (+, Ph), 134.3 (o, Ph), 129.9, 128.3, 128.0 (+, Ph), 84.6 (+, C-2), 84.1 (o, C-3), 81.3 (+, C-6), 71.3 (-, C-8), 65.7 (-, C-1), 38.9 (o, C-7), 34.7 (-, C-5), 27.2 (+, <sup>t</sup>Bu), 27.0 (-, C-4), 23.6 (+, 3-Me), 20.8 (+, 7-Me), 20.5 (+, 7-Me'), 19.7 (o, <sup>t</sup>Bu), 7.4, 7.1 (+, TES), 5.6, 4.8 (-, TES).

(2*R*)-2-[(2*S*,5*R*)-5-(2-[[*tert*-Butyldiphenylsilyl]oxy]-1,1-dimethylethyl)-2-methyltetrahydro-2-furanyl]-2-[(triethylsilyl)oxy]ethanal **113**



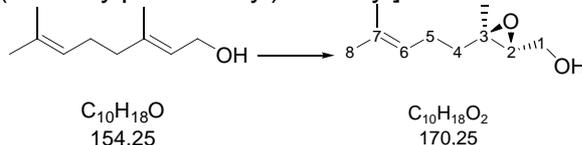
105  $\mu\text{L}$  Oxalylchlorid (1.2 mmol, 6 eq.) wurden in 3 mL abs. Dichlormethan gelöst und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Dazu wurden 156  $\mu\text{L}$  (2.2 mmol, 11 eq.) DMSO und anschließend 137 mg (0.2 mmol) des bis-TES-Ethers gelöst in 1 mL abs. Dichlormethan gegeben. Es wurde für 20 min. bei  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  und dann für 45 min. bei  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Abschließend wurde erneut auf  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und die Reaktion durch Zugabe von 519  $\mu\text{L}$  (4 mmol, 20 eq.) Triethylamin abgebrochen. Es wurden 10 mL Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Dreimalige Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan, Waschen der vereinten organischen Extrakte mit NaCl-Lösung, Trocknen über Magnesiumsulfat und Evaporieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer liefern den Aldehyd, der anschließend durch Flash-Chromatographie (5 g Kieselgel, Laufmittel PE/EE 30:1) gereinigt wurde.

Ausbeute: 106 mg (0.186 mmol) = 93 %, farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS = 0 ppm)  $\delta$ : 9.63 (d, 1H,  $J = 2.1$ , 1-H), 7.71-7.63 (m, 4 H, Ph), 7.46-7.34 (m, 6 H, Ph), 3.90 (dd, 1 H,  $J = 8.9$  und  $6.8$ , 6-H), 3.84 (d, 1 H,  $J = 2.1$ , 2-H), 3.45 (d, 1 H,  $J = 9.6$ , 8-H), 3.37 (d, 1 H,  $J = 9.6$ , 8-H'), 2.03 (m, 1 H, 5-H), 1.75 (m, 2 H, 4-H), 1.57 (m, 1 H, 5-H'), 1.16 (s, 3 H, 3-Me), 1.06 (s, 9 H,  $t\text{Bu}$ ), 1.04 (s, 6 H, 7-Me), 0.92 (m, 9 H, TES), 0.59 (m, 6 H, TES).

### 9.5.2 Darstellung der Verbindungen aus Kap. 6.7

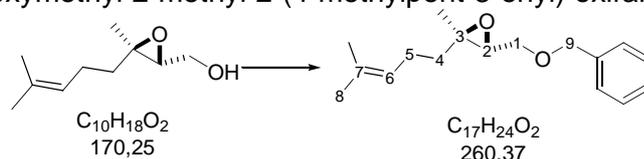
(2*R*,3*R*)-[3-Methyl-3-(4-methylpent-3-enyl)-oxiranyl]-methanol



3.6 g Molsieb  $3\text{ \AA}$  wurden in 100 mL abs. Dichlormethan suspendiert und auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Dazu wurden 1.82 g (6.4 mmol, 5 mol%) Titan-tetraisopropylat, 2 g (9.6 mmol, 7 mol%) (-)-Diethyl-D-tartrat gelöst in 5 mL abs. Dichlormethan gegeben. Die Reaktionsmischung wurde nachfolgend auf  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt und bei dieser Temperatur wurden 35 mL (194 mmol, 1.5 eq., 5.5 M in Dekan) *tert*-Butylhydroperoxid-Lösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 20 min. bei

-20 °C gerührt und anschließend wurden 23 mL (130 mmol) Geraniol langsam zugetropft. DC-Kontrolle zeigte nach mehreren Stunden das Ende der Reaktion an. Die Reaktionsmischung wurde mit 40 mL Wasser hydrolysiert und über Nacht stehengelassen. Nach Zugabe von 8 mL einer mit NaCl gesättigten NaOH-Lösung (30 %ig) wurde die Reaktionsmischung für 30 min intensiv gerührt und anschließend in einen Scheidetrichter überführt. Zur Phasentrennung wurden ca. 5 Gewichts-% Methanol zugegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

(2*S*,3*R*)-3-Benzoyloxymethyl-2-methyl-2-(4-methylpent-3-enyl)-oxiran



Das Rohprodukt aus der Sharpless-Epoxidierung (angenommen 130 mmol) wurde in 200 mL abs. THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und in kleinen Portionen mit 8 g (195 mmol, 1.6 eq., in Mineralöl 55-65 %) Natriumhydrid versetzt. Nach der Zugabe einer Spatelspitze Tetraethylammoniumiodid wurden 18.6 mL (156 mmol, 1.2 eq.) Benzylbromid zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wurde die Reaktionsmischung hydrolysiert; das THF wurde am Rotationsverdampfer zum größten Teil entfernt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und mit Wasser verdünnt. Nach dem Trennen der Phasen wurde die wässrige noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand über Kieselgel filtriert (160 g Kieselgel).

Ausbeute: 30.55 g (117 mmol) = 95 %, farblose Flüssigkeit.

IR (ATR): 2967 (m), 2915 (m), 2856 (m), 1453 (m), 1383 (m), 1203 (w), 1090 (s), 1072 (s), 734 (s), 696 (s).

MS (EI, 50 °C) *m/z* (rel. Intensität): 260 (M<sup>+</sup>, 2), 178 (29), 169 (14), 151 (29), 147 (16),

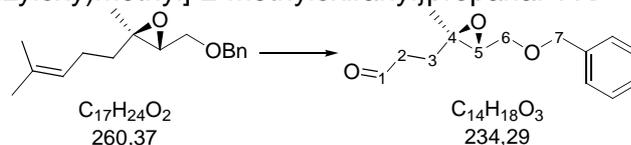
139 (23), 123 (22), 121 (27), 111 (19), 110 (31), 109 (48), 107 (31), 92 (52), 91 (100), 69 (54).

HRMS für  $C_{17}H_{24}O_2$  ber.: 260.1776 , gef.: 260.1776

$^1H$ -NMR (400 MHz, TMS = 0 ppm)  $\delta$ : 5.08 (m, 1 H, 6-H), 4.64 (d, 1 H,  $J = 11.9$ ,  $OCH_2Ph$ ), 4.53 (d, 1 H,  $J = 11.8$ ,  $OCH_2Ph$ ), 3.69 (dd, 1 H,  $J = 11.2$  und 4.4, 1-H), 3.55 (dd, 1 H,  $J = 11.2$  und 6.1, 1-H'), 3.01 (dd, 1 H,  $J = 6.1$  und 4.5, 2-H), 2.08 (app q, 2 H,  $J = 7.3$ , 5-H), 1.67 (s, 3 H, 7-Me), 1.66 (m, 1 H, 4-H), 1.60 (s, 3 H, 7-Me'), 1.48 (ddd, 1 H,  $J = 13.6$ , 9.1 und 7.4, 4-H').

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3 = 77.0$  ppm)  $\delta$ : 138 (o, Ph), 132.0 (o, C-7), 128.4, 127.8, 127.7 (+, Ph), 123.4 (+, C-6), 73.2 (-, C-9), 68.9 (-, C-1), 61.3 (+, C-2), 60.0 (o, C-3), 38.4 (-, C-4), 25.6 (+, C-8), 23.6 (-, C-5), 17.6 (+, 3-Me), 16.8 (+, 7-Me).

### 3- $\{(2R,3R)\}$ -3-[(Benzyloxy)methyl]-2-methyloxiranyl}propanal **118**



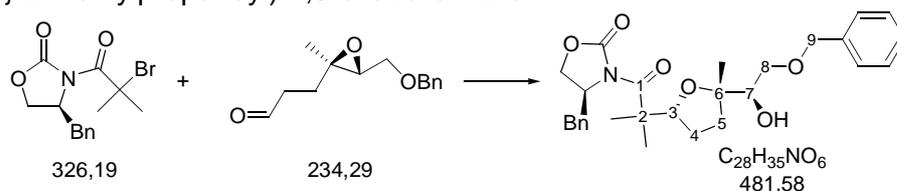
5.819 g des Alkens (22.3 mmol) wurden in 75 mL abs. Dichlormethan gelöst. Nachdem für zwei Minuten  $O_2$  durch die Lösung geleitet wurde, wurde auf  $-78$  °C gekühlt und anschließend Ozon bis zur Blaufärbung der Lösung eingeleitet (je nach Ansatzgröße ca. 20 min.). Das überschüssige Ozon wurde mit  $O_2$  ausgetrieben und die nun farblose Lösung wurde mit 7.02 g (26.8 mmol, 1.2 eq.) Triphenylphosphin versetzt und langsam auf  $-35$  °C erwärmt. Das Kühlbad wurde entfernt und die flüchtigen Bestandteile der Reaktionsmischung wurden am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde per Flash-Chromatographie gereinigt (PE/EE 3:1). Der so erhaltene Aldehyd wurde noch zweimal mit Toluol co-distilliert, anschließend im Hochvakuum getrocknet und direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 4.653 g (19.8 mmol) = 89 %.

Allgemeine Daten: farbloses Öl,  $C_{14}H_{18}O_3$ , MG = 234.29 g/mol, GC:  $t_R = 11.15$  min.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS = 0 ppm)  $\delta$ : 9.76 (t, 1 H,  $J=1.4$ , 1-H), 7.48-7.26 (m, 5 H, Ph), 4.62 (d, 1 H,  $J = 11.9$ , 7-H), 4.52 (d, 1 H,  $J = 11.8$ , 7-H'), 3.67 (dd, 1 H,  $J = 11.2$  und 4.6, 6-H), 3.56 (dd, 1 H,  $J = 11.1$  und 6, 6-H'), 3.01 (dd, 1 H,  $J = 6$  und 4.6, 5-H), 2.51 (dt, 2 H,  $J = 7.5$  und 1.5, 2-H), 1.92 (m, 2 H, 3-H), 1.25 (s, 3 H, 4-Me).

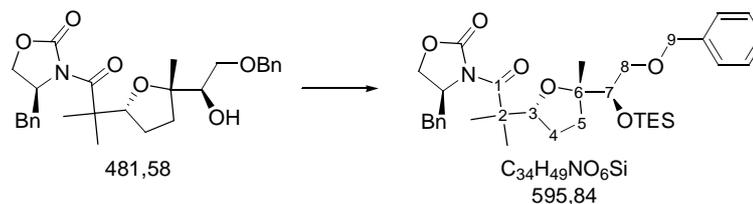
(4*S*)-4-Benzyl-3-(2-((2*R*,5*S*)-5-[(1*R*)-2-(benzyloxy)-1-hydroxyethyl]-5-methyltetrahydro-2-furanyl)-2-methylpropanoyl)-1,3-oxazolidin-2-on **119**



4.178 g Chromdichlorid (wasserfrei, 34 mmol, 3 eq.) wurden unter Argon in 40 mL abs. entgastem THF suspendiert, mit einer kat. Menge Lithiumiodid (wasserfrei), 2.677 g (11.4 mmol, 1 eq.) des oben hergestellten Aldehyds (gelöst in 10 mL entgastem THF) und 3.65 g (11.4 mmol, 1 eq.) des Oxazolidinons versetzt. Kurz nach der Zugabe verfärbte sich die grau-grüne Suspension unter Erwärmung nach braun. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Zugabe von desoxygenierter NaCl-Lösung (5 min. mit  $\text{N}_2$  gespült) hydrolysiert. Nach 15 min. starkem Rühren wurden die Phasen getrennt. Die wässrige wurde dreimal mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert und die vereinten organischen Extrakte wurden mit deionisiertem Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Rückstand wurde per Flash-Chromatographie (PE/EE ~3:1) vorgereinigt. Zur Diastereomerentrennung ist eine Silylierung der freien Hydroxyfunktion notwendig.

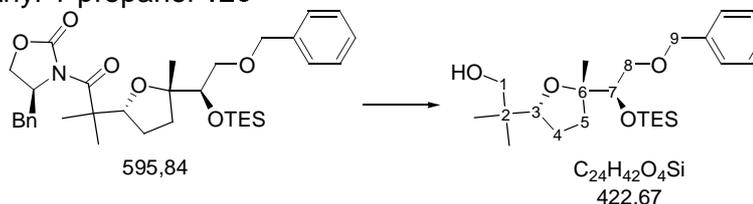
Ausbeute: Diastereomerenmischung 2.154 g (4.45 mmol) = 40 %, farbloser Sirup.

(4*S*)-4-Benzyl-3-[2-((2*R*,5*S*)-5-((1*R*)-2-(benzyloxy)-1-[(triethylsilyl)oxy]ethyl)-5-methyltetrahydro-2-furanyl)-2-methylpropanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on



Das oben hergestellte Rohprodukt des Alkohols (angenommen 4.45 mmol) wurden in 10 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 606 mg (2 eq., 8.9 mmol) Imidazol, 1.01 mL (1.5 eq., 6.7 mmol) Triethylsilylchlorid und einem Krümel *N,N*-Dimethylaminopyridin versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionsende wurde mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (farbloses Öl), wobei eine Trennung der Diastereomere immer noch nicht vollständig möglich war.

2-((2*R*,5*S*)-5-((1*R*)-2-(Benzyloxy)-1-[(triethylsilyl)oxy]ethyl)-5-methyltetrahydro-2-furanyl)-2-methyl-1-propanol **120**



661 mg (1.11 mmol) Oxazolidinon wurden in 15 mL abs. THF und 180 µL (4 eq. 4.44 mmol) Methanol gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 85 mg (3.5 eq., 3.9 mmol) Lithiumborhydrid versetzt. Nach ca. 1 h war die Reaktion beendet und die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter Na-/K-Tartratlösung und MTBE (50 bzw. 30 mL) hydrolysiert. Diese Mischung wurde für 1 h stark gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige wurde noch dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde per Flash-Chromatographie (Laufmittel PE/EE 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 2 Diastereomere: F1 = 3-H/6-Me *anti*-Produkt 268 mg, F2 = 3-H/6-Me *syn*-Produkt 124 mg, Gesamtausbeute 392 mg (0.93 mmol) = 84 %, farbloses Öl.

MS (EI, RT)  $m/z$  (rel. Intensität): 422 ( $M^+$ , 0.2), 393 (14), 349 (1), 285 (5), 255 (3), 223 (5), 185 (9), 157 (81), 139 (20), 121 (11), 91 (100).

HRMS für  $C_{24}H_{42}O_4Si$  ber.: 422.2852, gef.: 422.2624.

3-H/6-Me *anti*-Isomer:

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.37-7.26 (m, 5 H, Ph), 4.49 (ps s, 2 H, 9-H), 3.85 (dd, 1 H,  $J$  = 9.8 und 5.8, 3-H), 3.74 (dd, 1 H,  $J$  = 6.7 und 2.7, 7-H), 3.61 (dd, 1 H,  $J$  = 9.8 und 2.6, 8-H), 3.43 (br s, 2 H, 1-H), 3.36 (dd, 1 H,  $J$  = 9.7 und 6.6, 8-H'), 3.29 (br s, 1 H, OH), 2.03 (ddd, 1 H,  $J$  = 12.2, 10.5 und 7.7, 4-H), 1.75 (m, 2 H, 4-H' und 5-H), 1.59 (ddd, 1 H,  $J$  = 12.2, 7.3 und 2.9, 5-H'), 1.11 (s, 3 H, 6-Me), 0.94 (t, 9 H,  $J$  = 7.9, TES), 0.88 (s, 3 H, 2-Me), 0.85 (s, 3 H, 2-Me'), 0.62 (q, 6 H,  $J$  = 7.9, TES).

Die relative Konfiguration wurde durch NOE-Experimente (Einstrahlung bei 3.85 und 1.11 ppm) ermittelt.

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$  = 77.0 ppm)  $\delta$ : 138.3 (o, Ph), 128.2, 127.6, 127.4 (+, Ph), 88.6 (+, C-3), 85.0 (o, C-6), 77.1 (+, C-7), 73.4, 73.3, 72.7 (-, C-1, C-8, C-9), 37.1 (o, C-2), 34.3 (-, C-4), 26.8 (-, C-5), 22.7, 22.6 (+, 2-Me), 18.5 (+, 6-Me), 7.0 (+, TES), 5.2 (-, TES).

3-H/6-Me *syn*-Isomer:

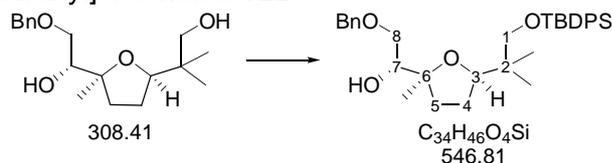
$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.37-7.26 (m, 5 H, Ph), 4.49 (ps s, 2 H, 9-H), 3.82 (dd, 1 H,  $J$  = 9.8 und 5.8, 3-H), 3.66 (dd, 1 H,  $J$  = 9 und 2.5, 8-H), 3.64 (dd, 1 H,  $J$  = 6.4 und 2.6, 7-H), 3.45 (br d, 1 H,  $J$  = 10.5, 1-H), 3.38 (br d, 1 H,  $J$  = 10.5, 1-H'), 3.36 (dd, 1 H,  $J$  = 8.9 und 6.3, 7-H'), 3.08 (br d, 1 H,  $J$  = 5.3, OH), 2.00 (m, 1 H, 4-H), 1.80 (m, 1 H, 4-H'), 1.71-1.53 (m, 2 H, 5-H), 1.12 (s, 3 H, 6-Me), 0.92 (t, 9 H,  $J$  = 7.9, TES), 0.90 (s, 3 H, 2-Me), 0.81 (s, 3 H, 2-Me'), 0.59 (m, 6 H, TES).

Die relative Konfiguration wurde durch NOE-Experimente (Einstrahlung bei 3.82 und 1.11 ppm) ermittelt.

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$  = 77.0 ppm)  $\delta$ : 138.4 (o, Ph), 128.2, 127.6, 127.4 (+, Ph), 86.7 (+, C-3), 84.9 (o, C-6), 76.8 (+, C-7), 73.3, 72.9, 72.8 (-, C-1, C-8, C-9), 37.3 (o,

C-2), 35.6 (-, C-4), 26.3 (-, C-5), 22.4, 20.8 (+, 2-Me), 18.0 (+, 6-Me), 6.9 (+, TES), 5.2 (-, TES).

(1*R*)-2-(Benzyloxy)-1-[(2*S*,5*R*)-5-(2-*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1,1-dimethylethyl]-2-methyltetrahydro-2-furanyl]-1-ethanol **122**



Das Rohprodukt aus der vorangegangenen Reaktion (ca. 3 mmol) wurde in 10 mL abs. Dichlormethan gelöst, mit 409 mg (2eq., 6 mmol) Imidazol, 37 mg (20 mol %, 0.3 mmol) DMAP und 1 mL (1.3 eq., 3.9 mmol) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt (nach 2 h sind nur noch Eduktspuren im DC zu erkennen). Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet. Nach dem Trennen der Phasen wurde die wässrige dreimal mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (2.111 g) wurde per Flashchromatographie (PE/EE 15:1) gereinigt.

Ausbeute: 794 mg (1.45 mmol) = ca. 50 %, farbloses Öl.

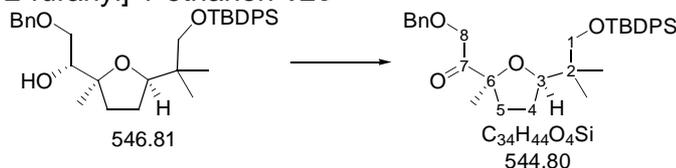
IR (NaCl): 3450, 3072, 2961, 2858, 1473, 1428, 1112, 829, 738, 702.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 0 ppm) δ: 7.71-7.64 (m, 4 H, Ph), 7.44-7.26 (m, 11 H, Ph), 4.57 (d, 1 H, *J* = 11.9, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.53 (d, 1 H, *J* = 11.9, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.02 (dd, 1 H, *J* = 9.1 und 6.2, 3-H), 3.71 (app dt, 1 H, *J* = 7.7 und 2.7, 7-H), 3.65 (dd, 1 H, *J* = 9.9 und 3, 8-H), 3.54 (d, 1 H, *J* = 9.5, 1-H), 3.49 (dd, 1 H, *J* = 9.9 und 7.7, 8-H'), 3.30 (d, 1 H, *J* = 9.4, 1-H'), 2.56 (d, 1 H, *J* = 2.4, OH), 2.05 (ddd, 1 H, *J* = 11.9, 8.9 und 4, 5-H), 1.84-1.75 (m, 1 H, 4-H), 1.72-1.63 (m, 1 H, 4-H'), 1.62-1.53 (m, 1 H, 5-H'), 1.17 (s, 3 H, 6-Me), 1.04 (s, 9 H, <sup>t</sup>Bu), 0.90 (s, 3 H, 2-Me), 0.81 (s, 3 H, 2-Me')

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 138.2 (o, Ph), 135.7, 135.6 (+, Ph), 133.9, 133.8 (o, Ph), 129.5, 129.4, 128.4, 127.7, 127.62, 127.57, 127.49 (+, Ph), 83.0 (o, C-6), 81.1 (+, C-3), 75.6 (+, C-7), 73.4 (OCH<sub>2</sub>Ph), 71.2, 70.5 (-, C-1, C-8), 38.6 (o, C-2),

34.0 (-, C-4), 26.8 (+, <sup>1</sup>Bu), 26.2 (-, C-5), 21.9, 21.6 (je +, 2-Me), 19.4 (o, <sup>1</sup>Bu), 19.1 (+, 6-Me).

2-(Benzyloxy)-1-[(2*S*,5*R*)-5-(2-*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1,1-dimethylethyl]-2-methyltetrahydro-2-furanyl]-1-ethanon **123**



769 mg (1.4 mmol) des Alkohols **122** wurden in 3 mL Dichlormethan gelöst und mit 1.188 g (2 eq., 2.8 mmol) des Dess-Martin-Reagenzes versetzt. Nach ca. 1 h ist die Reaktion beendet und es wurde mit einer Mischung aus je 15 mL NaOH-Lösung (0.1 M) und Diethylether hydrolysiert bis zwei klare Phasen entstehen. Die wässrige wurde noch dreimal mit je 15 mL Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde per Flashchromatographie (PE/EE 15:1) gereinigt.

Ausbeute: 648 mg (1.19 mmol) = 85 %, farbloses Öl.

IR (CHCl<sub>3</sub>, NaCl): 3070, 2961, 2858, 1732, 1473, 1112, 825, 740, 702.

MS (EI, 85 °C) *m/z* (rel. Intensität): 487 (M -<sup>1</sup>Bu, 25.7), 395 (90), 331 (12), 269 (21), 239 (26), 199 (59), 139 (62), 91 (100).

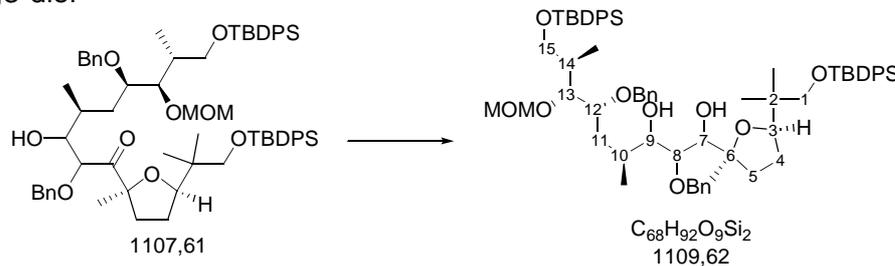
ESI-MS: 567 (M+Na<sup>+</sup>).

HRMS für C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>Si (M -<sup>1</sup>Bu) ber.: 487.2305, gef.: 487.2306.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS = 0 ppm) δ 7.73-7.62 (m, 4 H, Ph), 7.45-7.26 (m, 11 H, Ph), 4.59 (d, 1 H, *J* = 18.8, 9-H), 4.44 (d, 1 H, *J* = 18.8, 9-H'), 3.90 (br t, 1 H, *J* = 7.4, 6-H), 3.53 (dd, 1 H, *J* = 9.48 und 3.57, -H), 3.31 (dd, 1 H, *J* = 13.4 und 9.5), 2.15 (m, 1 H, 5-H), 1.80 (m, 1 H, 5-H'), 1.73 (m, 2 H, 4-H), 1.27 (s, 3 H, 3-Me), 1.06 (s, 9 H, <sup>1</sup>Bu), 0.87 (s, 3 H, 7-Me), 0.85 (s, 3 H, 7-Me').

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.0 ppm)  $\delta$ : 212.5 (o, C-2), 137.4 (o, Ph), 135.6 (+, Ph), 133.6 (o, Ph), 129.6, 128.4, 127.9, 127.8, 127.6 (+, Ph), 87.6 (o, C-3), 84.8 (+, C-6), 73.1 (-, C-9), 71.3 (-, C-1), 70.2 (-, C-8), 38.6 (o, C-7), 35.3 (-, C-4), 26.9 (+,  $^t\text{Bu}$ ), 25.8 (-, C-5), 24.5 (+, 3-Me), 20.9 (+, 7-Me), 19.4 (+, 7-Me').

2,6-Bis-benzyloxy-9-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-{5-[2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-11-dimethyl-ethyl]-2-methyl-tetrahydro-furan-2-yl}-7-methoxymethoxy-4,8-dimethyl-nonan-1,3-diol

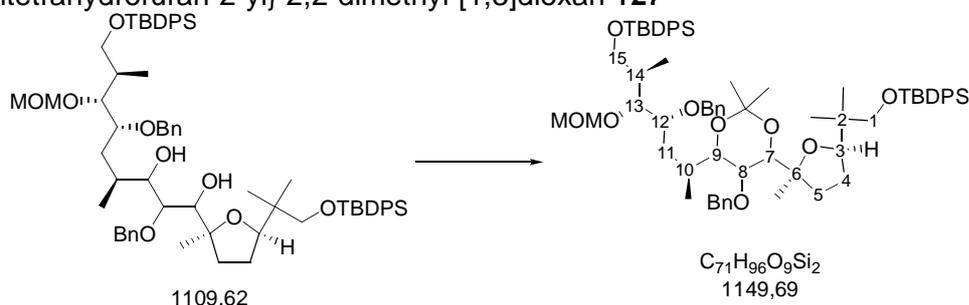


122 mg Hydroxyketon (0.11 mmol) wurden in 3 mL Methanol gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 8 mg (0.22 mmol, 2 eq.) Natriumborhydrid versetzt. Nach ca. 1 h (Verlauf ist im DC nicht zu verfolgen) wurde mit 1M Citronensäure hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingengt. Der verbleibende Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen (um Reste an Citronensäure zu entfernen) in einen zweiten Kolben überführt und erneut eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde direkt in der Acetalisierung eingesetzt.

Ausbeute: 117 mg ( 0.105 mmol) = 96 %, farbloses Öl.

IR (ATR): 2959 (w), 2930 (w), 2857 (w), 1471 (w), 1427 (w), 1390 (w), 1361 (w), 1105 (m), 1085 (m), 1028 (m), 822 (w), 737 (m), 699 (s), 613 (m).

5-Benzyloxy-4-[3-benzyloxy-6-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-4-methoxymethoxy-1,5-dimethyl-hexyl]-6-{5-[2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1,1-dimethylethyl]-2-methyltetrahydrofuran-2-yl}-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan **127**



55 mg des Diols (49.6  $\mu$ mol) wurden in 2 mL 2,2-Dimethoxypropan gelöst und mit einem Krümel *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach ca. 15 min. ist die Reaktion beendet und es wurde mit einem Gemisch aus  $NaHCO_3$ -Lösung und Diethylether hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit  $NaCl$ -Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand wurde per Säulenchromatographie (PE/EE 15:1) gereinigt (unvollständige Diastereomerentrennung).

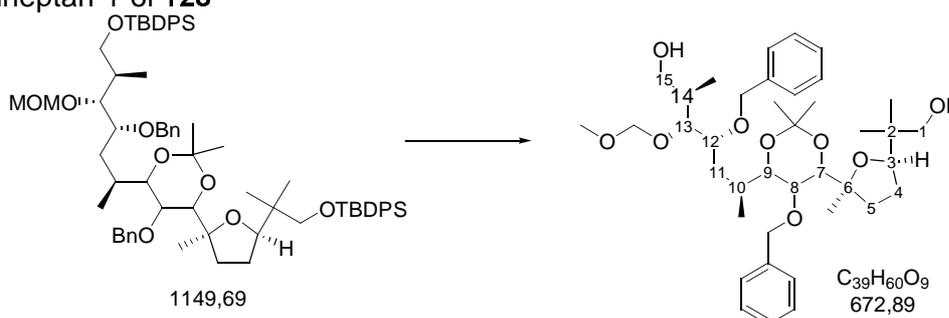
Ausbeute: 49 mg (42.6  $\mu$ mol) = 86 %, farbloses Öl.

1,3-*syn*-Isomer:

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.67 (m, 8 H, TPS), 7.40 (m, 12 H, TPS), 7.1 (m, 10 H, Bn), 4.92 (d, 1 H,  $J=11.7$ ,  $-OCH_2Ph$ ), 4.75 (d, 1 H,  $J=11.7$ ,  $-OCH_2Ph$ ), 4.71 (d, 1 H,  $J=6.6$ ,  $-OCH_2OCH_3$ ), 4.63 (d, 1 H,  $J=11.4$ ,  $-OCH_2Ph$ ), 4.60 (d, 1 H,  $J=6.6$ ,  $-OCH_2OCH_3$ ), 4.47 (d, 1 H,  $J=11.4$ ,  $-OCH_2Ph$ ), 4.01 (app t, 1 H,  $J=7.3$ , 3-H), 3.83 (dd, 1 H,  $J=6.7$  und 2.8, 13-H), 3.69 (ddd, 1 H,  $J=10.6$ , 6.7 und 1.7, 12-H), 3.66 (dd, 1 H,  $J=9.9$  und 7.1, 15-H), 3.59 (t, 1 H,  $J=1.1$ , 8-H), 3.56 (d, 1 H,  $J=1.1$ , 7-H), 3.53 (dd, 1 H,  $J=9.9$  und 6.5, 15-H'), 3.48 (d, 1 H,  $J=9.3$ , 1-H), 3.35 (dd,  $J=9.3$  und 1.1, 9-H), 3.30 (d, 1 H,  $J=9.5$ , 1-H'), 3.24 (s, 3 H,  $-OCH_2OCH_3$ ), 2.23 (m, 1 H, 10-H), 1.96 (ddd (ddq), 1 H,  $J=13.7$ , 7 und 2.8, 14-H), 1.90 (dd, 1 H,  $J=6$  und 3.4, 11-H), 1.75 (m, 3 H, THF), 1.56 (m, 3 H, THF,  $H_2O$ ), 1.48 (s, 3 H, Isopropyliden- $CH_3$ ), 1.37 (s, 3 H, Isopropyliden- $CH_3$ ), 1.28 (s, 3 H, 6-Me), 1.05 (s, 9 H,  $^tBuPh_2Si$ ), 1.03 (s, 9 H,  $^tBuPh_2Si$ ), 0.92 (d, 3 H,  $J=1.6$ , 10-Me), 0.90 (d, 3 H,  $J=1.1$ , 14-Me), 0.87 (s, 3 H, 2-Me), 0.86 (s, 3 H, 2-Me').

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.0 ppm)  $\delta$ : 139.2, 138.5, 135.7, 135.65, 135.64, 135.59, 134.0, 133.9, 133.83, 133.79, 129.57, 129.55, 129.39, 129.36, 128.09, 127.92, 127.6, 127.54, 127.52, 127.5, 127.48, 127.13, 127.0, 126.7 (o und +, Bn, TPS), 99.0 (o, Acetonid), 98.2 (-,  $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 83.3 (o, C-6), 81.4 (+, C-3), 79.6 (+, C-13), 79.3 (+, C-7), 79.2 (+, C-9), 77.4 (+, C-12), 73.0 (-,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 72.2 (-,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 70.6 (-, C-1), 70.2 (+, C-8), 66.8 (-, C-15), 55.8 (+,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 39.0 (o, C-2), 36.7 (+, C-14), 34.9 (-, C-4), 34.8 (-, C-11), 30.1 (+, C-10), 29.7 (+, Isopropyliden- $\text{CH}_3$ ), 26.9 (+,  $^i\text{BuPh}_2\text{Si}$ ), 26.8 (+,  $^i\text{BuPh}_2\text{Si}$ ), 26.2 (-, C-5), 22.8 (+, 6-Me), 20.9 (+, 2-Me), 19.8 (+, 2-Me'), 19.4 (o,  $^i\text{BuPh}_2\text{Si}$ ), 19.3 (o,  $^i\text{BuPh}_2\text{Si}$ ), 18.7 (+, Isopropyliden- $\text{CH}_3$ ), 15.4 (+, 10-Me), 11.5 (+, 14-Me).

4-Benzyloxy-6-{5-benzyloxy-6-[5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl}-3-methoxymethoxy-2-methylheptan-1-ol **128**



108 mg bis-TBDPS-Ether (93  $\mu\text{mol}$ ) wurden in 2 mL abs. THF gelöst und mit einer Spatelspitze Molsieb 4A, sowie 365 mg (1.13 mmol, 12 eq.) TBAF, gelöst in 2 mL abs. THF, versetzt und auf 60 °C erwärmt. Nach Reaktionsende (meist über Nacht) wurde das Molsieb über Kieselgel abfiltriert und gut mit Essigester nachgewaschen. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Rückstand wurde per Säulenchromatographie gereinigt (Gradient Cyclohexan/Essigester 3:1  $\rightarrow$  1.5:1).

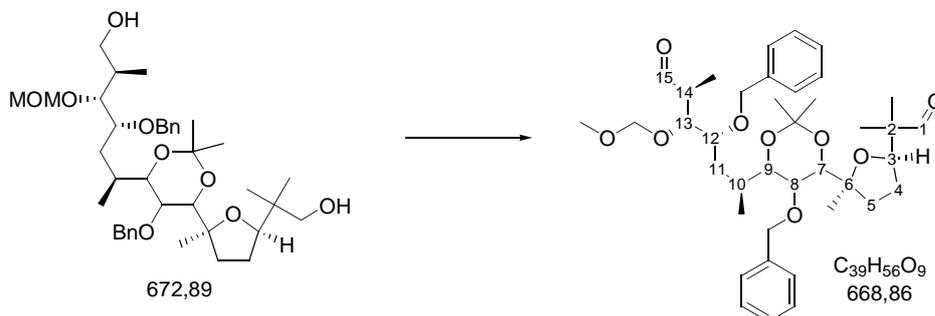
Ausbeute: 45 mg ( 67  $\mu\text{mol}$ ) = 72 %, farbloses Öl.

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.35 (m, 2 H, Ph), 7.23-7.15 (m, 6 H, Ph), 7.12 (m, 2 H, Ph), 4.92 (d, 1 H,  $J$  = 11.7,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.79 (d, 1 H,  $J$  = 11.4,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.78 (d, 1 H,  $J$  = 6.7,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.59 (d, 1 H,  $J$  = 11.3,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.57 (d, 1 H,  $J$  = 6.7,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.51 (d, 1 H,  $J$  = 11.3,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.85 (dd, 1 H,  $J$  = 7.9 und 7.3, 3-H), 3.74

(ddd, 1H,  $J = 10.4, 6.9$  und  $1.7$ ),  $3.61$  (dd, 2 H,  $J = 6.7$  und  $4.9$ ),  $3.56$  (dd, 1 H,  $J = 10.8$  und  $4.3$ , 15-H),  $3.38$  (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>),  $3.33$  (br d, 1 H,  $J = 9$ , 9-H),  $3.25$  (dd, 1 H,  $J = 10.6$  und  $5.6$ , 15-H'),  $2.23$  (m, 1 H, 10-H),  $1.98$  (ddd, 1 H,  $J = 12, 8.5$  und  $5.8$ , THF),  $1.88$  (m, 1 H, 14-H),  $1.79$  (m, 3 H, 11-H und THF),  $1.39$  (s, 3 H, Me),  $1.28$  (s, 3 H, Me),  $0.92, 0.91$  (je s, 3 H, 2-Me),  $0.83$  (d, 3 H,  $J = 6.9$ , 14-Me),  $0.76$  (s, 3 H, Me).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm)  $\delta$ : 139.1, 138.0 (o, Ph), 128.3, 127.9, 127.7, 127.5, 127.2, 126.8 (+, Ph), 99.2 (o, Isopropyliden), 98.8 (-, OCH<sub>2</sub>OMe), 87.3 (+, C-3), 83.7 (o, C-6), 81.7 (+), 78.9 (+, C-9), 78.3 (+, C-7), 78.0 (+), 73.7 (-, OCH<sub>2</sub>Ph), 72.9 (-, OCH<sub>2</sub>Ph), 70.5 (+), 70.0 (-, C-15), 65.0 (-, C-1), 56.1 (+, OMe), 37.1 (o, C-2), 36.7 (+, C-14), 36.0 (-, THF), 34.1 (-, C-11), 29.8 (+, C-10), 29.3 (+, Isopropyliden), 26.8 (-, THF), 23.7 (+, Me), 22.7 (+, Me), 20.7 (+, Me), 18.7 (+, Isopropyliden), 15.5 (+, Me), 11.4 (+, Me).

4-Benzyloxy-6-{5-benzyloxy-6-[5-(1,1-dimethyl-2-oxoethyl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-3-methoxymethoxy-2-methyl-heptanal **130**

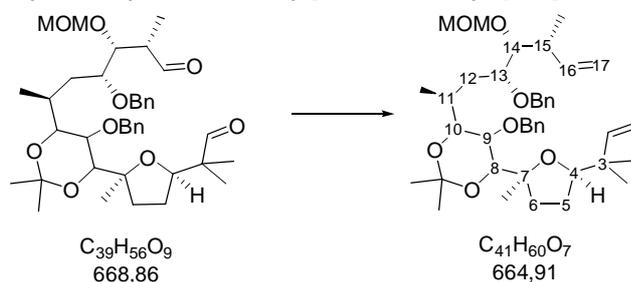


9.3  $\mu$ L Oxalylchlorid wurden in 1 mL Dichlormethan gelöst und auf  $-78$  °C gekühlt. Nachfolgend wurden 15  $\mu$ L DMSO (4 eq. je OH, 214  $\mu$ mol – als 0.17 mL einer Lösung von 0.1 mL DMSO in 1 mL Dichlormethan) und 18 mg des Diols (27  $\mu$ mol, gelöst in 1 mL Dichlormethan) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde innerhalb von ca. 3 h auf  $-40$  °C erwärmt anschließend wieder auf  $-78$  °C abgekühlt, mit 0.5 mL Triethylamin versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde Wasser zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurde der verbleibende Rückstand über eine Pipettensäule (PE/EE 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 11 mg (16  $\mu\text{mol}$ ) = 62 %, farbloses Öl.

Die Menge und die Reinheit der erhaltenen Verbindung läßt keine eindeutige Zuordnung der Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu. Charakteristische Signale wie die Aldehydprotonen und die aktivierten  $\text{CH}_2$ -Gruppen liegen in den erwarteten Bereichen (Aldehyd um 9.6, aktivierte  $\text{CH}_2$  zwischen 4.95-4.35).

5-Benzyloxy-4-(3-benzyloxy-4-methoxymethoxy-1,5-dimethylhept-6-enyl)-6-[5-(1,1-dimethylallyl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan **132**



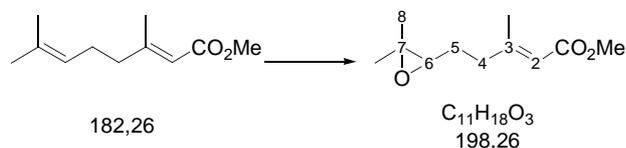
Unter Lichtausschluß wurden 0.47 mL (3 eq., 135  $\mu\text{mol}$ ) einer Dimethyltitanocen-Lösung (0.288M in Toluol) mit 30 mg (45  $\mu\text{mol}$ ) des Dialdehyds gelöst in 0.5 mL abs. Diethylether versetzt und für ca. 28 h in einem geschlossenen Gefäß zum Sieden erhitzt. Nachdem das Edukt im DC nicht mehr zu erkennen ist, wurde mit Hexan verdünnt und für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der entstehende Niederschlag wurde abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum am Rotationsverdampfer eingeeengt und der verbleibende Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und auf Kieselgel adsorbiert. Dieses wurde im Gradientenverfahren (100 % Petrolether  $\rightarrow$  100% Essigester) eluiert.

Ausbeute: 7 mg (10.5  $\mu\text{mol}$ ) = 23 %, farbloses Öl.

Die Menge und die Reinheit der erhaltenen Verbindung läßt keine eindeutige Zuordnung der Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu. Charakteristische Signale wie die Doppelbindungsprotonen und die aktivierten  $\text{CH}_2$ -Gruppen liegen in den erwarteten Bereichen (Doppelbindungen um 5.9 und um 5.0, aktivierte  $\text{CH}_2$  zwischen 4.80-4.40).

### 9.5.3 Darstellung der Verbindungen aus Kap. 6.9.1

(2E)-5-(3,3-Dimethyl-oxiranyl)-3-methyl-pent-2-ensäuremethylester



28.2 g (155 mmol) Alken wurden in 45 mL Dichlormethan gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 35 g *m*-Chlorperbenzoesäure (70 %) gelöst in 310 mL Dichlormethan versetzt. Nach ca. 1.5 h wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und für eine weitere Stunde gerührt. Da nach dieser Zeit immer noch Edukt vorhanden war, wurden weitere 3 g *m*-CPBA zugegeben und für weitere 30 min gerührt. Zur Aufarbeitung wurde wässrige Natriumsulfatlösung zugegeben. Nach ca. 15 min. Rühren hatte sich die zuvor ausgefallene *m*-Chlorbenzoesäure wieder gelöst. Daraufhin wurden die Phasen getrennt und die organische wurde mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und mit dest. Wasser gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen wurden zudem noch zweimal mit DCM extrahiert. Die beiden DCM-Phasen wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in der nächsten Reaktion eingesetzt. Eine analytische Probe wurde per Flash-Chromatographie gereinigt (PE/EE 5:1).

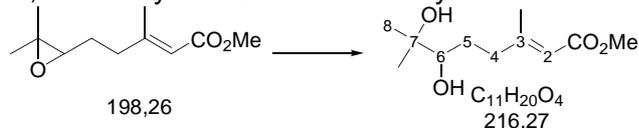
Roh-Ausbeute: 31.845 g ( 160.6 mmol) = 104 %, farbloses Öl, GC:  $t_r$  =8.27 min, (Z)-Isomer: 7.93 min..

Laut GC ergibt sich eine Reinheit von 90 %, daraus ergibt sich eine korrigierte Ausbeute von 93 %.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta$ : 5.69 (m, 1 H, 2-H), 3.66 (s, 3 H, OMe), 2.85 (dddd, 1 H,  $J$  = 12.3, 9.3, 6.4 und 0.7, 4-H), 2.78 (t, 1 H,  $J$  = 6.3, 6-H), 2.68 (ddd, 1 H,  $J$  = 12.3, 9.4 und 6.3, 4-H'), 1.90 (d, 3 H,  $J$  = 1.4, 3-Me), 1.76 (ddt, 1 H,  $J$  = 13.7, 9.3 und 6.3, 5-H), 1.66 (ddt, 1 H,  $J$  = 13.7, 9.4, 6.4, 5-H'), 1.28 (s, 3 H, 8-H), 1.26 (s, 3 H, 8-H').

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm)  $\delta$ : 166.6 (o, C-1), 159.5 (o, C-3), 116.3 (-, C-2), 63.9 (+, C-6), 58.4 (o, C-7), 50.8 (+, OMe), 30.1 (-, C-5), 27.6 (-, C-4), 25.2 und 24.8(+, C-8 und C-8'). 18.6 (+, 3-Me).

(2E)-6,7-Dihydroxy-3,7-dimethyl-oct-2-ensäuremethylester



Das Rohepoxid der vorigen Stufe wurde in 120 mL THF und 70 mL Wasser gelöst und mit 0.79 mL Perchlorsäure (70%) in 7 mL Wasser versetzt. Nach ca. 2 h bei Raumtemperatur wurde festes  $\text{NaHCO}_3$  zugegeben und das THF am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde nach Zugabe von NaCl-Lösung mit Essigester extrahiert, bis in dem Extrakt kein Diol mehr zu erkennen war. Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde direkt weiter eingesetzt.

Roh-Ausbeute: 35.86 g (166 mmol) = 107 %, farbloses Öl, GC:  $t_r$  = 9.83 min, (Z)-Isomer: 9.18 min.

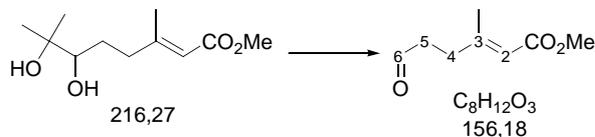
IR (ATR): 3430 (br), 2973 (w), 2950 (w), 1697 (br s), 1645 (s) 1437 (m), 1377 (m), 1232 (s), 1151 (s), 1073 (s), 1026 (s), 855 (m).

MS (EI, RT)  $m/z$  (rel. Intensität): 201 (M- $\text{CH}_3$ , 1.7), 169 (4), 157 (29), 125 (45), 114 (100), 97 (24), 83 (35), 82 (21), 69 (12).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 5.73 (q, 1 H,  $J$  = 1.4, 2-H), 4.08 (s, 1 H, OH), 3.66 (s, 3 H, OMe), 3.24 (dd, 1 H,  $J$  = 11 und 1.7, 6-H), 3.08 (ddd, 1 H,  $J$  = 12.5, 10.3 und 6.5, 5-H), 2.76 (s, 1 H, OH), 2.32 (ddd, 1 H,  $J$  = 12.4, 6.9 und 4.8, 5-H'), 1.86 (d, 3 H,  $J$  = 1.4, 3-Me), 1.68 (dddd, 1 H,  $J$  = 13.7, 10.3, 6.8 und 1.8, 4-H), 1.51 (dddd, 1 H,  $J$  = 13.7, 11, 6.5 und 4.6, 4-H'), 1.14 (s, 3 H, 8-H), 1.12 (s, 3 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.0 ppm)  $\delta$ : 167.9 (o, C-1), 160.2 (o, C-3), 116.8 (+, C-2), 76.3 (+, C-6), 72.3 (o, C-7), 51.2 (+, OMe), 29.7 und 29.3 (+, C-4 und C-5), 26.0 (+, 3-Me), 24.7 und 23.5 (+, C-8).

## (2E)-3-Methyl-6-oxo-hex-2-ensäuremethylester



Das Diol aus dem vorigen Versuch wurde in 110 mL THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit einer Suspension von 37.6 g Natriummetaperiodat (176 mmol, 1.14 eq.) in 180 mL Wasser versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt (ca. 10 h Reaktionszeit). Zur Aufarbeitung wurde der entstandene farblose Niederschlag über Celite mit einer Glasfritte abfiltriert und gründlich mit THF nachgewaschen. Das THF wurde am Rotationsverdampfer entfernt und die verbleibende wässrige Phase mit festem Natriumchlorid versetzt und mit Methyl-*tert*-butylether (ca. 1100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Rohausbeute: 24.89 g. Flash-Chromatographie in mehreren Portionen (ca. 6 mL Rohprodukt auf 170 g Kieselgel; PE/EE-Gemisch  $R_f \leq 0.1$ ) liefert den analytisch reinen Aldehyd.

Ausbeute: 1. (Z)-Aldehyd: 4.711 g (30 mmol) = 20 %.

2. (E)-Aldehyd: 12.658 g (81 mmol) = 52 %.

3. Mischfraktion: 1.124 g (7.2 mmol).

Gesamtausbeute: 18.49 g (118 mmol) = 76 %, farblose Flüssigkeit, GC:  $t_r = 6.97$  min, (Z)-Isomer: 6.51 min.

IR (ATR): 2951 (w), 1713 (s), 1648 (m), 1435 (m), 1221 (s), 1148 (vs), 1080 (w), 1018 (w), 870 (w).

MS (EI, RT)  $m/z$  (rel. Intensität): 157 (M+H<sup>+</sup>, 3), 156 (M<sup>+</sup>, 12), 138 (39), 127 (41), 125 (76), 124 (62), 97 (100), 96 (77), 95 (97), 83 (37), 82 (53), 69 (65).

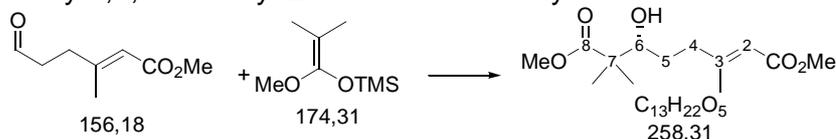
HRMS für C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> ber.: 156.0786, gef.: 156.0783

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CHCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.76 (t, 1 H,  $J = 1.5$ , 6-H), 5.69 (m, 1 H, 2-H), 3.64 (s, 3 H, -OMe), 2.88 (br t, 2 H,  $J = 7.8$ , 5-H), 2.59 (m, 2 H, 4-H), 1.88 (d, 3 H,  $J = 1.8$ , 3-Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 201.3 (o, C-6), 166.4 (o, C-1), 158.3 (o, C-

3), 116.8 (+, C-2), 50.8 (+, OMe), 42.1 (-, C-4), 26.1 (-, C-5), 25.1 (+, 3-Me).

(*E,6R*)-6-hydroxy-3,7,7-trimethyl-2-octensäuredimethylester **141**



Zu einer Lösung von 7.854 g *N*-Tos-D-Valin (28.9 mmol) in 290 mL abs. Dichlormethan, wurden tropfenweise 28.9 mL Boran-THF-Komplex-Lösung (1M in THF, 28.9 mmol) gegeben. Nach beendetem Zutropfen wurde noch weitere 20 min. bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurde die Lösung auf -78 °C gekühlt und 4.516 g (28.9 mmol) des Aldehyds gelöst in 30 mL abs. Dichlormethan gefolgt von 7.556 g (43.4 mmol, 1.5 eq.) des Ketenacetals gelöst in 45 mL abs. Dichlormethan wurden zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde langsam auf -30 °C erwärmt und mit Phosphatpuffer pH7 hydrolysiert. Nach dem Trennen der Phasen wurde die wässrige noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert, bevor die vereinten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt wurden. Der Rückstand wurde mit Hexan behandelt und die zurückbleibende Aminosäure abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und in Methanol aufgenommen. Zu dieser Lösung wurden drei Tropfen Acetylchlorid gegeben. Nach beendeter TMS-Etherspaltung wurde wieder eingeeengt und per Flashchromatographie (PE/EE 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 5.479 g (21.2 mmol) = 73 %, farbloses Öl (färbt rot mit Anisaldehyd)..

IR (ATR): 3507 (br), 2979, 2951 (w), 1715 (s), 1648 (m), 1435 (m), 1272 (m), 1223 (s), 1146 (vs), 1076 (m), 1023, 860 (m).

MS (EI, 80 °C) *m/z* (rel. Intensität): 258 (28, M<sup>+</sup>), 243 (25), 226 (33), 211 (38), 195 (55), 176 (46), 157 (59), 144 (65), 125 (100), 102 (100), 97 (81), 87 (67), 70 (98).

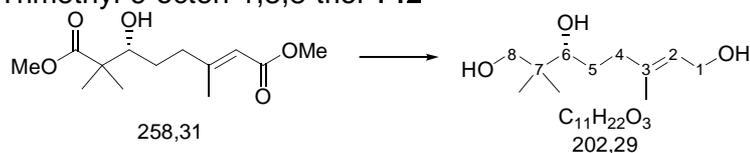
HRMS für C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> ber.: 258.1467, gef.: 258.1466

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 5.67 (dt, 1 H, *J* = 3.6 und 1.25, 2-H), 3.67, 3.65 (je s, 3 H, OMe), 3.54 (ddd, 1H, *J* = 10.8, 6.9 und 2, 6-H), 2.69 (d, 1 H, *J* = 6.8, OH), 2.43 (dddd, 1 H, *J* = 14.5, 9.7, 4.8 und 1.1, 4-H), 2.17 (dddd, 1 H, *J* = 14.6, 9.5,

6.6 und 1, 4-H'), 2.13 (d, 3 H,  $J = 1.3$ , 3-Me), 1.58 (dddd, 1 H,  $J = 13.7, 9.7, 6.7$  und 2, 5-H), 1.42 (dddd, 1 H,  $J = 13.7, 9.7, 6.7$  und 2, 5-H'), 1.16 (s, 3 H, 7-Me), 1.15 (s, 3 H, 7-Me').

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm)  $\delta$ : 178.0 (o, C-8), 167.1 (o, C-1), 159.9 (o, C-3), 115.4 (+, C-2), 75.8 (+, C-6), 51.9 (+, -OMe), 50.7 (+, OMe), 47.0 (o, C-7), 37.7 (-, C-4), 29.3 (-, C-5), 22.2 (+, 7-Me), 20.4 (+, 7-Me'), 18.8 (+, 3-Me).

(3*R*,6*E*)-2,2,6-Trimethyl-6-octen-1,3,8-triol **142**



4 g (5 eq., 105 mmol) Lithiumaluminiumhydrid wurden in 210 mL abs. Diethylether suspendiert, auf 0 °C gekühlt und mit einer Lösung von 5.45 g (21.1 mmol) Diester **141** in 20 mL abs Diethylether versetzt. Die Mischung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, anschließend mit 51 g festem Natriumfluorid und einer THF/Wasser-Mischung (70:23 mL) versetzt (VORSICHT !!!). Das Gemisch wurde 1 h gerührt und der Niederschlag nachfolgend über Celite abfiltriert (Essigester zum Nachspülen, kein Methanol !). Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Das verbleibende Produkt ist in der Regel analysenrein. Eine Aufreinigung kann per Flashchromatographie (100 % EE) erfolgen.

Ausbeute: 4.267 g (21.1 mmol) = 100 %, gelbliches Öl,  $R_f$  (EE) = 0.17;  $t_r = 10.4$  min (DB-Isomer  $t_r = 10.16$  min)..

IR (ATR): 3317 (br s), 2954 (s), 2873 (s), 1739 (w), 1442 (m), 1381 (m), 1230 (w), 1034 (s), 1000 (s), 932 (m).

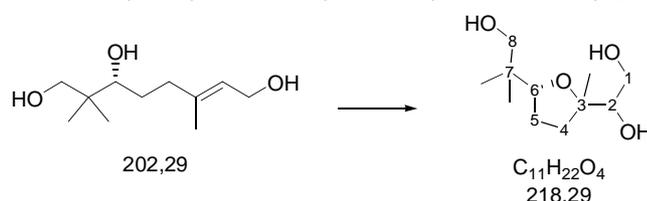
MS (EI, 100 °C)  $m/z$  (rel. Intensität): 202 ( $M^+$ , 1), 184 (10), 169 (17), 151 (19), 131 (36), 129 (27), 116 (66), 95 (49), 84 (100), 69 (78).

HRMS für  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3$  ber.: 202.1569, gef.: 202.1554

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0 ppm)  $\delta$ : 5.44 (m, 1 H, 2-H), 4.14 (m, 2 H, 1-H), 3.57 (d, 1 H,  $J = 10.7$ , 8-H), 3.44 (dd, 1 H,  $J = 10.6$  und  $1.7$ , 6-H), 3.39 (d, 1 H,  $J = 10.8$ , 8-H), 2.27 (ddd, 1 H,  $J = 14$ , 8.7 und 5.3, 4-H), 2.09 (m, 1 H, 4-H'), 1.67 (br s, 3 H, 3-Me), 1.64 (m, 1 H, 5-H), 1.46 (dddd, 1 H,  $J = 13.8$ , 10.6, 8.5 und 5.2, 5-H'), 0.89, 0.85 (je s, 3 H, 2-Me).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77$  ppm)  $\delta$ : 139.3 (o, C-3), 123.9 (+, C-2), 77.9 (+, C-6), 71.9 (-, C-8), 59.1 (-, C-1), 38.5 (o, C-7), 36.4 (-, C-4), 29.2 (-, C-5), 22.5, 18.8 (+, 7-Me), 16.1 (+, 3-Me).

### 1-[5-(2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl)-2-methyl-tetrahydrofuran-2-yl]-ethan-1,2-diol **143**



4 mg (15  $\mu\text{mol}$ , 1.5 mol%)  $\text{VO}(\text{acac})_2$  wurden zusammen mit 202 mg des Triols (1 mmol) in 1.2 mL abs. Toluol suspendiert und auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurden 218  $\mu\text{L}$  einer *tert*-Butylhydroperoxid-Lösung (5.5 M in Decan, 1.2 eq., 1.2 mmol) zugegeben (Verfärbung der Suspension) und die Mischung für weitere 2 h erhitzt. Nach dieser Zeit wurde die nun gelbe Lösung mit MTBE und Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige fünfmal mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Die verbleibenden 178 mg Rohprodukt wurden per Flashchromatographie gereinigt (Cyclohexan/EE 1:1 → 1:2 → EE).

Es konnten drei Verbindungen isoliert werden:

Gesamtausbeute: 127 mg (0.58 mmol) = 58 %, farbloses Öl.

1. unbekannte Verbindung 27 mg, GC:  $t_{\text{r}1} = 9.1$  min,

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ , TMS = 0 ppm)  $\delta$ : 4.07 (ddd, 1 H,  $J = 12.7$ , 2.5 und 0.5, H-?), 3.74 (dd, 1 H,  $J = 12.6$  und 0.9, H-?), 3.61 (d, 1 H,  $J = 11$ , 8-H), 3.44 (d, 1 H,  $J = 11$ , 8-H'), 3.13 (d, 1 H,  $J = 1.8$ , H-?), 2.17 (dt, 1 H,  $J = 13.2$  und 3.8, H-?), 1.98-1.82 (m, 2 H, 5-H), 1.63 (dt, 1 H,  $J = 12.7$  und 4.9, 4-H), 1.30 (s, 3 H, 3-Me), 0.99 (s, 3 H, 7-

Me), 0.93 (s, 3 H, 7-Me').

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, MeOH- $d_4$ , MeOH = 49 ppm)  $\delta$ : 113 (o), 84.5 (o), 70.4 (+), 69.2 (-), 67.5 (-), 42 (o), 33.9 (-), 30.4 (-), 22.3 (+), 20.8, 20.3 (+).

2. THF 57 mg, GC:  $t_{r2} = 10.06$  min

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ , TMS = 0 ppm)  $\delta$ : 3.84 (dd, 1 H,  $J = 9.1$  und  $6.2$ , 6-H), 3.76 (dd, 1 H,  $J = 16.8$  und  $8.3$ , 2-H), 3.46 (m, 2 H, 1-H), 3.39 (d, 1 H,  $J = 10.9$ , 8-H), 3.32 (d 1 H,  $J = 10.8$ , 8-H'), 2.05 (ddd, 1 H,  $J = 12.4$ ,  $8.7$  und  $4.1$ , 5-H), 1.88-1.78 (m, 1 H, 5-H), 1.73 (m, 1 H, 4-H), 1.60 (dd, 1 H,  $J = 12.3$  und  $8.3$ , 4-H'), 1.13 (s, 3 H, 3-Me), 0.86 (s, 3 H, 7-Me), 0.85 (s, 3 H, 7-Me').

Durch NOE-Experimente wurde die relative Konfiguration von 6-H und 3-Me als *syn* bestimmt.

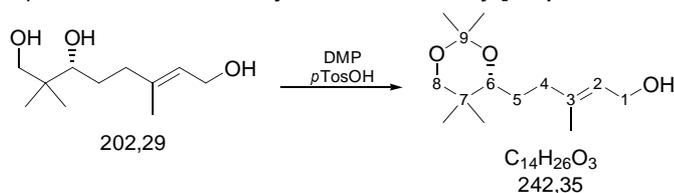
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, MeOH- $d_4$ , MeOH = 49 ppm)  $\delta$ : 85 (o, C-3), 84.9 (+, C-6), 78.3 (+, C-2), 70.7 (-, C-8), 64.2 (-, C-1), 38.9 (o, C-7), 36 (-, C-4), 27.1 (-, C-5), 21.75, 21.66 (+, 7-Me), 20 (+, 3-Me).

3. THF 18 mg, GC:  $t_{r3} = 10.13$  min, sowie 25 mg einer THF-Mischung.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ , TMS = 0 ppm)  $\delta$ : 3.84 (dd, 1 H,  $J = 9$  und  $6.8$ , 6-H), 3.71 (dd, 1 H,  $J = 11.2$  und  $3.1$ , 2-H), 3.55 (dd, 1 H,  $J = 8$  und  $3.1$ , 1-H), 3.43 (m, 1 H, 1-H'), 3.41 (d, 1 H,  $J = 10.8$ , 8-H), 3.28 (d, 1 H,  $J = 10.8$ , 8-H'), 2.07 (ddd, 1 H,  $J = 12.1$ ,  $10.5$  und  $8$ , 5-H), 1.78 (m, 2 H, 5-H' und 4-H), 1.59 (m, 1 H, 4-H'), 1.09 (s, 3 H, 3-Me), 0.84 (s, 3 H, 7-Me), 0.83 (s, 3 H, 7-Me').

Durch NOE-Experimente wurde die relative Konfiguration von 6-H und 3-Me als *anti* bestimmt.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, MeOH- $d_4$ , MeOH = 49 ppm)  $\delta$ : 86 (+, C-6), 85.1 (o, C-3), 78.7 (+, C-2), 70.9 (-, C-8), 64.4 (-, C-1), 38.7 (o, C-7), 35.1 (-, C-4), 27.2 (-, C-5), 23.2, 21.6 (+, 7-Me), 19.2 (+, 3-Me).

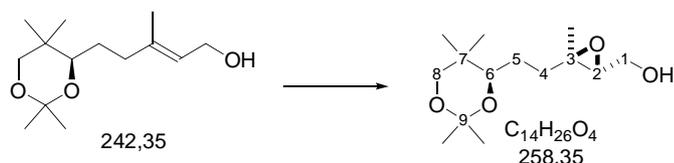
**(E)-3-Methyl-5-[(4R)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-yl]-2-penten-1-ol 144**

3.56 g (17.6 mmol) des Triols wurden in 35 mL DMF gelöst, mit 10.8 mL (5 eq., 88 mmol) 2,2-Dimethoxypropan versetzt und mit 30 mg *p*-Toluolsulfonsäure (1.76 mmol, 10 mol%) gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde Wasser<sup>199</sup> und nach 15 min Rühren festes Kaliumcarbonat zugegeben. Die Mischung wurde in einen Scheidetrichter überführt und mit MTBE dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden je einmal mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das verbleibende Rohprodukt wurde per Flash-Chromatographie ( $R_f = 0.17$ ) gereinigt.

Ausbeute: 3.635 g (15 mmol) = 85 %, farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>, TMS = 0 ppm)  $\delta$ : 5.36 (app t, sex, 1 H,  $J = 6.8$  und  $1.3$ , 2-H), 4.08 (app d, 2 H,  $J = 6.8$ , 1-H), 3.64 (d, 1 H,  $J = 11.4$ , 8-H), 3.54 (dd, 1 H,  $J = 10.3$  und  $1.8$ , 6-H), 3.23 (d, 1 H,  $J = 11.3$ , 8-H'), 2.17 (m, 1 H, 4-H), 1.99 (m, 1 H, 4-H'), 1.65 (s, 3 H, 3-Me), 1.58 (dddd, 1 H,  $J = 13.7, 9.1, 7.5$  und  $1.6$ , 5-H), 1.40 (s, 3 H, 9-Me), 1.37 (m, 1 H, 5-H'), 1.34 (s, 3 H, 9-Me'), 0.98, 0.73 (je s, 3 H, 7-Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>, MeOH = 49 ppm)  $\delta$ : 139.2 (o, C-3), 125.4 (+, C-2), 100 (o, C-9), 77.5 (+, C-6), 73 (-, C-1), 59.4 (-C-8), 36.9 (-, C-4), 33.7 (o, C-7), 30.0 (+, 3-Me), 28.2 (-, C-5), 21.9, 19.4, 18.5, 16.1 (je +, Me).

**((3R)-3-Methyl-3-{2-[(4R)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-yl]ethyl}oxiranyl)methanol 145**

<sup>199</sup> Anmerkung: Bei großen Ansätzen bildet sich ein recht unpolares Nebenprodukt welches durch die Zugabe von Wasser wieder hydrolysiert werden kann. Vermutlich handelt es sich dabei um ein gemischtes Acetal der primären Alkoholfunktion mit dem Dimethoxypropan. Kaliumcarbonat neutralisiert anschließend die Säure.

780 mg Molsieb 4Å wurden in 36 mL abs. Dichlormethan aufgeschlämmt und auf -15 bis -20 °C gekühlt. Dazu wurden 270 µL (0.96 mmol, 10 mol%) Titan-tetraisopropylat, 226 mg (1.15 mmol, 12 mol%) (-)-Diethyl-D-tartrat in 7 mL Dichlormethan, sowie 3.86 mL (2.3 eq., 22 mmol) *tert*-Butylhydroperoxid-Lösung (5.5 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gegeben. Diese Mischung wurde 30 min. bei -15 °C gerührt und anschließend auf -25 °C abgekühlt. Abschließend wurden 2.315 g (9.55 mmol) des Allylkohols gelöst in 54 mL Dichlormethan zugegeben.

Nach einigen Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und zusammen mit einer mit NaCl gesättigte NaOH-Lösung (30 %ig) stark gerührt. Nach 1 h wurde die Mischung über Celite filtriert. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das verbleibende Rohprodukt wurde per Flashchromatographie (PE/EE 2:1) gereinigt.

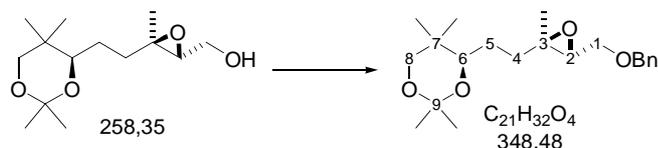
Ausbeute: 1.31 g (5.07 mmol) = 53 % sowie 548 mg (2.26 mmol) Edukt; 70 % borsm, farbloses Öl, GC: 10.8 min.

IR (ATR): 3427 (br m), 2990, 2958, 2862 (m), 1462 (m), 1392 (m), 1378 (s), 1360 (m), 1262 (m), 1198 (s), 1157 (s), 1105 (s), 1078, 1041, 1009 (s), 920, 899 (m), 855 (s).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>, TMS = 0 ppm) δ: 3.70 (dd, 1 H, *J* = 12.2 und 5, 1-H), 3.65 (br d, 1 H, *J* = 11.4, 8-H), 3.61 (dd, 1 H, *J* = 12.2 und 6.3, 1-H'), 3.56 (dd, 1 H, *J* = 9.9 und 1.8, 6-H), 3.23 (d, 1 H, *J* = 11.4, 8-H'), 2.91 (dd, 1 H, *J* = 6.2 und 5, 2-H), 1.89-1.80 (m, 1 H, 5-H), 1.59-1.50 (m, 1 H, 5-H'), 1.42 (br s, 3 H, 9-Me), 1.41-1.35 (m, 2 H, 4-H), 1.33 (br s, 3 H, 9-Me'), 1.26, 0.99, 0.75 (je s, 3 H, Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOH, = 49 ppm) δ: 100.0 (o, C-9), 78.0 (+, C-6), 72.9 (-, C-8), 64.2 (+, C-2), 61.8 (o, C-3), 61.7 (-, C-1), 35.9 (-, C-4), 33.8 (o, C-7), 30.0 (+, Acetonid), 25.7 (-, C-5), 21.9 (+, Acetonid), 19.4 (+, 3-Me), 18.4, 17.0 (+, 7-Me).

(4*R*)-4-(2-((2*R*)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2-methyloxiranyl)ethyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan



316 mg (1.22 mmol) des Epoxyalkohols **145** wurden in 6 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. 44 mg (1.5 eq., 1.83 mmol) Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) wurden zugegeben, die Mischung wurde nachfolgend 30 min gerührt und anschließend wurden 173  $\mu$ L (1.2 eq., 1.46 mmol) Benzylbromid und eine Spatelspitze Tetraethylammoniumiodid zugegeben. Die Mischung wurde bis zum Reaktionsende bei Raumtemperatur gerührt und dann mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Flashchromatographie (PE/EE 7:1) des Rückstands ergab:

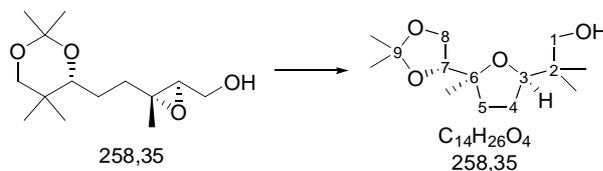
Ausbeute: 320 mg (0.92 mmol) = 75 %, farbloses Öl, GC:  $t_r$  = 13.67 min.

MS (EI, 80 °C)  $m/z$  (rel. Intensität): 348 ( $\text{M}^+$ , 0.2), 334 (11), 333 ( $\text{M}^+$  -Me, 29), 290 (6), 235 (25), 191 (13), 174 (5), 155 (26), 127 (30), 107 (42), 91 (100), 75 (26).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CHCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.34 (m, 5 H, Ph), 4.63 (d, 1 H,  $J$  = 11.8,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.51 (d, 1 H,  $J$  = 11.8,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.75-3.41 (m, 4 H, 1-H, 6-H, 8-H), 3.24 (d, 1 H,  $J$  = 11.4, 8-H'), 3.04 (dd, 1 H,  $J$  = 5.8 und 4.9, 2-H), 1.38, 1.25, 0.99, 0.70 (s, 3 H, 5xMe).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77 ppm)  $\delta$ : 137.9 (o, Ph), 128.4 (+, Ph), 127.8 (+, Ph), 127.4 (+, Ph), 98.6 (o, C-9), 76.6 (+, C-6), 73.3 (-,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 72.0 (-, C-8), 69.0 (-, C-1), 60.5 (+, C-2), 59.8 (o, C-3), 34.3 (-, C-4), 32.8 (o, C-7), 29.7 (+, 9-Me), 24.4 (-, C-5), 21.7 (+, 9-Me), 18.9 (+, 7-Me), 18.1 (+, 7-Me'), 17.4 (+, 3-Me).

2-{{(2*R*,5*S*)-5-[(4*R*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-methyltetrahydro-2-furanyl}-2-methyl-1-propanol **146**



812 mg (3.1 mmol) des Epoxyalkohols **145** wurden in 31 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit einer Lösung von 230 mg (1.2 eq., 3.72 mmol) Ethylenglykol in 35 mL abs. Dichlormethan und 5 mL THF, sowie 107 mg (20 mol%, 0.62 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure (wasserfrei) versetzt. Nachdem das Startmaterial verschwunden war (zwei neue Spots), wurden 5 mL 2,2-Dimethoxypropan zugegeben und die Mischung über Nacht gerührt. Anschließend wurde mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige wurde noch dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das verbleibende Rohprodukt (833 mg) wurde per Flashchromatographie gereinigt.

Ausbeute: 646 mg (2.5 mmol) = 81 %, farbloses Öl.

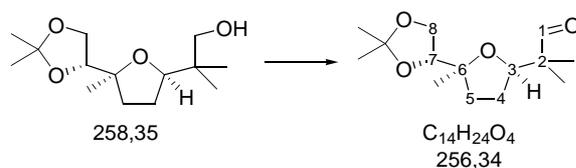
IR (ATR): 3458 (br w), 2965 (m), 2873 (m), 1457 (w), 1370 (m), 1261 (m), 1211 (m), 1156 (m), 1058 (s), 900 (w), 854 (m).

ESI-MS: ber. für C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>Na: 281.1729 gef.:281.1738

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, TMS = 0 ppm) δ: 4.01 (s, 1 H, x-H), 4.01 (dd, 1 H, J = 18.3 und 6.9, x-H), 3.83 (dd, 1 H, J = 9.4 und 6.1, 3-H), 3.76 (dd, 1 H, J = 6.8 und 4.6, x-H), 3.47 (dd, 1 H, J = 11.5 und 6.9, 1-H), 3.40 (dd, 1 H, J = 11 und 5.1, 1-H'), 3.16 (dd, 1 H, J = 6.8 und 5.3, x-H), 2.00 (ddd, 1 H, J = 12.2, 8.5 und 3.7, THF), 1.81 (m, 2 H, THF), 1.63 (dt, 1 H, J = 12.3 und 8.7, THF), 1.43 (br s, 3 H, 9-Me), 1.33 (br s, 3 H, 9-Me), 1.17 (s, 3 H, 6-Me), 0.90 (s, 3 H, 2-Me), 0.86 (s, 3 H, 2-Me').

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77 ppm) δ: 109.4 (o, C-9), 86.5 (+, C-7), 83.3 (o, C-6), 80.1 (+, C-3), 71.7 (-, C-1), 65.7 (-, C-8), 37.3 (o, C-2), 33.8 (-, C-5), 27.1 (-, C-4), 26.2 und 24.8 (+, 9-Me), 22.9 und 22.1 (+, 2-Me), 19.2 (+, 6-Me).

2-{{(2*R*,5*S*)-5-[(4*R*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-methyltetrahydro-2-furanyl}-2-methylpropanal **147**



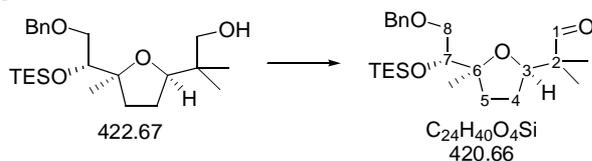
1.03 g (3.99 mmol) Alkohol **146** wurden in 20 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 703 mg (1.5 eq., 6 mmol) *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, 625 mg MS 4Å und 72 mg (5 mol%, 0.2 mmol) TPAP versetzt. Nachdem das Startmaterial verschwunden war (ca. 1 h), wurde der gesamte Ansatz über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und der Aldehyd noch zweimal mit Toluol co-evaporiert.

Ausbeute: 871 mg (3.4 mmol) = 85 %, farbloses Öl,  $R_t = 9.2$  min.

IR (ATR): 2972 (m), 2936 (m), 2874 (m), 1725 (s), 1674 (w), 1456 (w), 1369 (m), 1261 (m), 1211 (m), 1156 (m), 1070 (s), 854 (m).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta$ : 9.60 (s, 1 H, 1-H), 4.04-3.95 (m, 2 H, 7-H u. 8-H), 3.93 (d, 1 H,  $J = 6.9$ , 8-H'), 3.78 (dd, 1 H,  $J = 11.4$  und  $9.3$ , 3-H), 2.08-1.64 (m, 4 H, 4-H u. 5-H), 1.40, 1.32 (je s, 3 H, 9-Me), 1.15 (s, 3 H, 6-Me), 1.06, 1.02 (je s, 3 H, 2-Me).

2-{{(2*R*,5*S*)-5-[(1*R*)-2-(Benzyloxy)-1-hydroxyethyl]-5-methyltetrahydro-2-furanyl}-2-methylpropanal **147b**



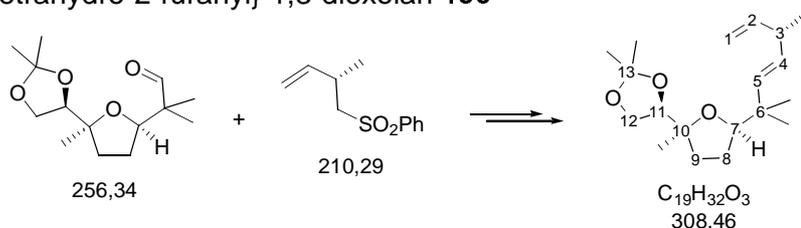
213 mg (0.5 mmol) Alkohol **120** wurden in 5 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 89 mg (1.5 eq., 0.76 mmol) *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, 71 mg MS 4Å und 9 mg (5 mol%, 0.03 mmol) TPAP versetzt. Nachdem das Startmaterial im DC verschwunden war (ca. 1 h), wurde der gesamte Ansatz über ca. 4 g Kieselgel filtriert (konditioniert mit PE, eluiert mit PE/EE 10:1). Das Filtrat wurde eingengt und der Aldehyd noch zweimal mit Toluol co-evaporiert.

Ausbeute: 193 mg (0.46 mmol) = 92 %, farbloses Öl,  $R_f$  (PE/EE 10:1) = 0.44.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta$ : 9.56 (s, 1 H, 1-H), 7.36-7.24 (m, 5 H, Ph), 4.53 (d, 1 H,  $J = 12$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.45 (d, 1 H,  $J = 12$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.01 (dd, 1 H,  $J = 8.5$  und  $6.3$ , 3-H), 3.71 (dd, 1 H,  $J = 9.4$  und  $1.6$ , 8-H), 3.59 (dd, 1 H,  $J = 7.5$  und  $1.6$ , 7-H), 3.34 (dd, 1 H,  $J = 9.4$  und  $7.4$ , 8-H'), 2.05-1.79 (m, 2 H, THF), 1.70-1.51 (m, 2 H, THF), 1.09 (s, 3 H, 6-Me), 1.02 (s, 3 H, 2-Me), 1.01 (s, 3 H, 2-Me'), 0.93 (m, 9 H, TES), 0.62 (m, 6 H, TES).

#### 9.5.4 Darstellung der Verbindungen aus Kap. 6.9.2

(4*R*)-2,2-Dimethyl-4-((2*S*,5*R*)-2-methyl-5-[(2*E*,4*S*)-1,1,4-trimethyl-2,5-hexadienyl]tetrahydro-2-furanyl)-1,3-dioxolan **150**



244 mg (1.5 eq., 1.16 mmol) des Sulfons **133** wurden in 6 mL abs. THF gelöst, auf  $-78$  °C gekühlt und mit 0.58 mL (1.16 mmol) LDA-Lösung versetzt (2M in THF). Nach 20 min. wurde eine Lösung von 186 mg (0.73 mmol) des Aldehyds in 3.5 mL abs. THF (+ 1mL zum Spülen) zugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach beendeter Reaktion wurde mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige wurde dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Per Flashchromatographie (PE $\rightarrow$ PE/EE 5:1 $\rightarrow$ 3:1) wurden 195 mg (0.42 mmol) = 57 % eines Diastereomergemisches der Hydroxysulfone erhalten.

195 mg (0.42 mmol) der Hydroxysulfone wurden in 5 mL abs. Dichlormethan gelöst, mit 5 mL Triethylamin, 0.4 mL (10 eq., 4.2 mmol) Essigsäureanhydrid und 10 mg (20 mol %, 84  $\mu\text{mol}$ ) DMAP versetzt und ca. 60 h gerührt. Nachdem die Reaktion noch nicht beendet war, wurde 1mL Essigsäureanhydrid zugegeben und die Reaktionszeit um weitere 12 h verlängert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet. Die Mischung wurde mit viel Dichlormethan verdünnt, die Phasen wurden getrennt und die organische wurde mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über

Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Per Flashchromatographie (PE/EE 5:1→2:1) wurden 135 mg (0.265 mmol) = 63 % der Acetoxysulfone erhalten.

117 mg Acetoxysulfon (0.23 mmol) wurden in 1.5 mL abs. MeOH und 0.75 mL abs. THF gelöst, mit 130 mg Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (0.92 mmol, 4 eq.) versetzt und auf -20 °C gekühlt. Zu der heterogenen Mischung wurden 500 mg Na/Hg-Legierung (5% Na) gegeben. Nach ca 3 h war im DC kein Startmaterial mehr zu erkennen, so dass der Ansatz auf 30 mL Wasser gegeben wurde. Die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Rückstand (72 mg) wurde per Säulenfiltration (PE→15:1) gereinigt.

Ausbeute: 59 mg (0.19 mmol) = 84 %, farbloses Öl, R<sub>f</sub> (PE/EE 5:1) = 0.59.

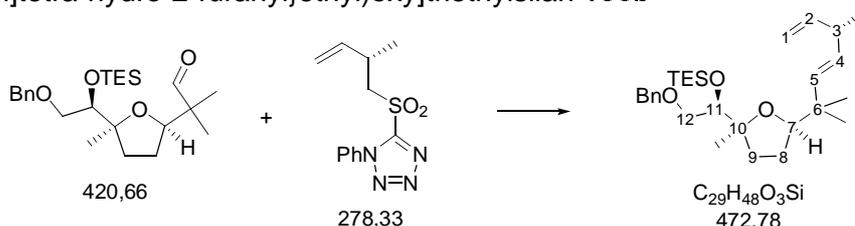
IR (ATR): 2964 (m), 2930 (m), 2872 (m), 1454 (m), 1380 (m), 1369 (m), 1262 (w), 1210 (m), 1155 (w), 1069 (s), 1019 (m), 995 (m), 979 (m), 911 (m), 855 (m), 699 (m).

ESI-MS: ber. für C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Na: 331.2249, gef.: 331.2244.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS = 0 ppm) δ: 5.79 (ddd, 1 H, J = 17.2, 10.3 und 6.6, 2-H), 5.43 (dd, 1 H, J = 15.9 und 1.1, 5-H), 5.32 (dd, 1 H, J = 15.9 und 6.6, 4-H), 4.98 (dt, 1 H, J = 17.2 und 1.6, 1-H), 4.94 (dt, 1 H, J = 10.3 und 1.5, 1-H'), 3.99 (dd, 1 H, J = 7.1 und 5.8, 12-H), 3.92 (m, 2 H, 12-H' und 11-H), 3.67 (m, 1 H, 7-H), 2.82 (m, 1 H, 3-H), 1.91 (m, 1 H, 9-H), 1.42 (m, 1 H, 8-H), 1.42 (m, 2 H, 8-h' und 9-H'), 1.33 (s, 3 H, 13-Me), 1.16 (s, 3 H, 13-Me'), 1.08 (d, 3 H, J = 6.9, 3-Me), 0.99 (s, 3 H, 6-Me), 0.94 (s, 3 H, 6-Me').

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 143.3 (+, C-2), 135.2 (+, C-5), 131.6 (+, C-4), 112.5 (-, C-1), 109.1 (o, C-13), 86.3 (+, C-7), 82.5 (o, C-10), 80.0 (+, C-11), 65.6 (-, C-12), 40.5 (+, C-3), 38.9 (o, C-6), 35.9 (-, THF), 26.9 (-, THF), 26.3 (+, 13-Me), 24.9 (+, 13-Me'), 24.5 (+, 6-Me), 24.3 (+, 6-Me'), 21.1 (+, 10-Me), 20.1 (+, 3-Me).

(((1*S*)-2-(Benzyloxy)-1-((2*S*,5*R*)-2-methyl-5-[(2*E*,4*S*)-1,1,4-trimethyl-2,5-hexadienyl]tetrahydro-2-furanyl)ethyl)oxy]triethylsilan **150b**

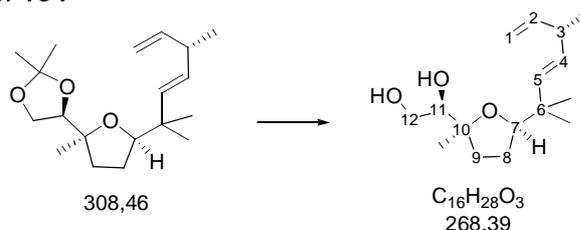


154 mg (1 eq., 0.55 mmol) des Sulfons **134** wurden in 6 mL abs. THF gelöst, auf -78 °C gekühlt und mit 0.28 mL (0.56 mmol) LDA-Lösung versetzt (2M in THF). Nach 20 min. wurde eine Lösung von 193 mg (0.8 eq., 0.46 mmol) Aldehyd in 6 mL abs. THF zugegeben, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für ca. 60 h bei dieser Temperatur gerührt. Durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige wurde dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Per Flashchromatographie (PE/EE 30:1) wurde der verbleibende Rückstand gereinigt.

Ausbeute: 124 mg (0.26 mmol) = 57 %, farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.43-7.27 (m, 5 H, Ph), 5.79 (ddd, 1 H, *J* = 17.2, 10.3 und 6.3, 2-H), 5.44 (d, 1 H, *J* = 5-H), 5.28 (dd, 1 H, *J* = 15.9 und 6.6, 4-H), 5.03-4.87 (m, 2 H, 1-H), 4.55 (d, 1 H, *J* = 12, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.47 (d, 1 H, *J* = 12, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.82 (dd, 1 H, *J* = 9.5 und 1.3, 12-H), 3.70 (dd, 1 H, *J* = 8.2 und 6.3, 7-H), 3.60 (dd, 1 H, *J* = 7.8 und 1.3, 11-H), 3.36 (dd, 1 H, *J* = 9.4 und 7.8, 12-H'), 2.82 (br q, 1 H, *J* = 6.7, 3-H), 2.01-1.86 (m, 1 H, THF), 1.78-1.49 (m, 3 H, THF), 1.44 (s, 3 H, 10-Me), 1.09 (s, 3 H, 6-Me), 0.93 (m, 15 H, TES, 3-Me und 6-Me'), 0.62 (m, 6 H, TES).

(1*R*)-1-((2*S*,5*R*)-2-Methyl-5-[(2*E*,4*S*)-1,1,4-trimethyl-2,5-hexadienyl]tetrahydro-2-furanyl)-1,2-ethandiol **151**



640 mg (2.07 mmol) des Acetonids **150** wurden in 30 mL Methanol gelöst, mit 79 mg

(0.2 eq., 0.42 mmol) *p*-TosOH versetzt und für 18 h bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben und die Hauptmenge Methanol am Rotationsverdampfer entfernt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (PE/EE 10:1→EE) gereinigt.

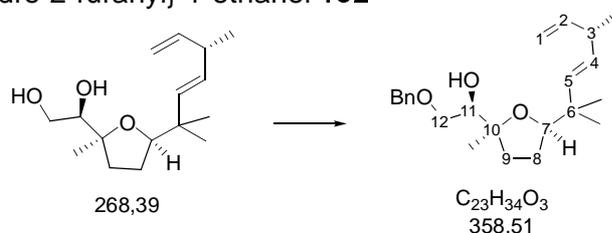
Ausbeute: 405 mg (1.51 mmol) = 73 %, sowie 168 mg Acetonid **150** (0.545 mmol), farbloses Öl, R<sub>f</sub> (PE/EE 10:1) = 0.04.

ESI-MS: ber. für C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Na: 291.1936, gef.:291.1949

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS = 0 ppm) δ: 5.78 (ddd, 1 H, *J* = 17.1, 10.4 und 6.6, 2-H), 5.44 (d, 1H, *J* = 15.9, 5-H), 5.38 (dd, 1 H, *J* = 15.9 und 5.8, 4-H), 5.01-4.91 (m, 2 H, 1-H), 3.74-3.63 (m, 3 H, 11-H und 12-H), 3.56 (dd, 1 H, *J* = 10.8 und 7, 7-H), 2.89-2.79 (m, 1 H, 3-H), 2.75 (br s, 2 H, 2x OH), 1.97-1.78 (m, 2 H, THF), 1.70-1.59 (m, 1 H, THF), 1.55-1.46 (m, 1 H, THF), 1.15 (s, 3 H, 10-Me), 1.09 (d, 3 H, *J* = 6.9, 3-Me), 1.04, 0.96 (je s, 3 H, 6-Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 143.1 (+, C-2), 134.4 (+, C-5), 132.7 (+, C-4), 112.7 (-, C-1), 84.9 (+, C-7), 84.1 (o, C-10), 76.6 (+, C-11), 63.2 (-, C-12), 40.4 (+, C-3), 38.9 (o, C-6), 32.5 (-, C-9), 26.9 (-, C-8), 24.6, 24.5 (p, 6-Me), 22.1 (p, 10-Me), 20.0 (+, 3-Me)

(1*R*)-2-(Benzyloxy)-1-((2*S*,5*R*)-2-methyl-5-[(2*E*,4*S*)-1,1,4-trimethyl-2,5-hexadienyl]tetrahydro-2-furanyl)-1-ethanol **152**



405 mg (1.51 mmol) des Diols **151** wurden in 30 mL abs. Toluol gelöst, mit 563 mg (1.5 eq., 2.26 mmol) Dibutylzinnoxid sowie 1.5 g pulverisiertem MS 4Å versetzt und für 3 h bei 110 °C gerührt. Nach kurzem Abkühlen wurden 860 mg (3.3 eq., 5.03

mmol) Benzylbromid sowie 279 mg (0.5 eq., 0.76 mmol) Tetrabutylammoniumiodid zugefügt und es wurde für weitere 24 h bei 110 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurden 30 mL Wasser zugegeben und das Gemisch über Celite abfiltriert. Der Rückstand wurde gut mit Dichlormethan gewaschen und das Filtrat wurde noch zweimal mit dem selben Lösungsmittel extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (PE/EE 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 335 mg (0.93 mmol) = 62 %, farbloses Öl,  $R_f$  (PE/EE 10:1) = 0.21.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.41-7.31 (m, 5 H, Ph), 5.78 (ddd, 1 H,  $J$  = 17.2, 10.3 und 6.6, 2-H), 5.44 (d, 1 H,  $J$  = 15.9, 5-H), 5.35 (dd, 1 H,  $J$  = 15.8 und 6.4, 4-H), 5.02-4.90 (m, 2 H, 1-H), 4.59 (d, 1 H,  $J$  = 11.9,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.56 (d, 1 H,  $J$  = 11.9,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.77-3.71 (m, 1 H, 11-H), 3.71-3.62 (m, 2 H, 12-H), 3.49 (dd, 1 H,  $J$  = 9.9 und 7.5, 7-H), 2.83 (ps hex, 1 H,  $J$  = 6.6, 3-H), 2.60 (d, 1 H,  $J$  = 2, OH), 2.04-1.95 (m, 1 H, THF), 1.85-1.75 (m, 1 H, THF), 1.68-1.57 (m, 1 H, THF), 1.56-1.46 (m, 1 H, THF), 1.14 (s, 3 H, 10-Me), 1.08 (d, 3 H,  $J$  = 6.9, 3-Me), 1.02, 0.95 (je s, 3 H, 6-Me).

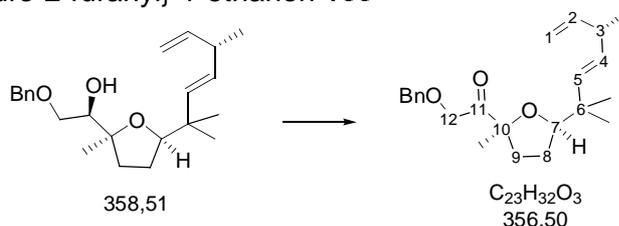
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.0 ppm)  $\delta$ : 143.1 (+, C-2), 138.2 (o, Ph), 134.8 (+, C-5), 132.3 (+, C-4), 128.4, 127.64, 127.59 (+, Ph), 112.6 (-, C-1), 85.4 (+, C-7), 83.6 (o, C-10), 75.5 (+, C-11), 73.4 (-,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71.2 (-, C-12), 40.4 (+, C-3), 38.9 (o, C-6), 33.3 (-, C-9), 27.0 (-, C-8), 24.6, 24.4 (+, 6-Me), 22.1 (+, 10-Me), 20.0 (+, 3-Me).

alternative Darstellungsmethode:

29 mg (61  $\mu\text{mol}$ ) TES-Ether **147b** wurden in 2 mL THF gelöst und mit einem Krümel TBAF versetzt. Nach Reaktionsende wurde der Ansatz komplett eingengt und per Flashchromatographie (PE→PE/EE 10:1) der verbleibende Rückstand gereinigt.

Ausbeute: 21 mg (59  $\mu\text{mol}$ ) = 97 %.

2-(Benzyloxy)-1-[(2*S*,5*R*)-2-methyl-5-[(2*E*,4*S*)-1,1,4-trimethyl-2,5-hexadienyl]tetrahydro-2-furanyl]-1-ethanon **153**



335 mg (0.93 mmol) des Alkohols **152** wurden in 12 mL abs. Dichlormethan gelöst, mit 594 mg (1.5 eq., 1.4 mmol) Dess-Martin-Periodinan versetzt und für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 30 mL NaHCO<sub>3</sub>-Lösung sowie 50 mL Diethylether wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die organische wurde noch zweimal mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Extrakte wurden noch einmal mit Dichlormethan extrahiert bevor die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum am Rotationsverdampfer eingeeengt wurden. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (PE/EE 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 291 mg (0.82 mmol) = 88 %, farbloses Öl, R<sub>f</sub> (PE/EE 10:1) = 0.29.

MS (EI, 90 °C) *m/z* (rel. Intensität): 356 (M<sup>+</sup>, 1), 233 (31), 209 (19), 208 (49), 207 (99), 189 (56), 167 (5), 149 (73), 129 (31), 107 (44), 91 (100), 69 (40).

MS (ESI): 579 (M+Na<sup>+</sup>)

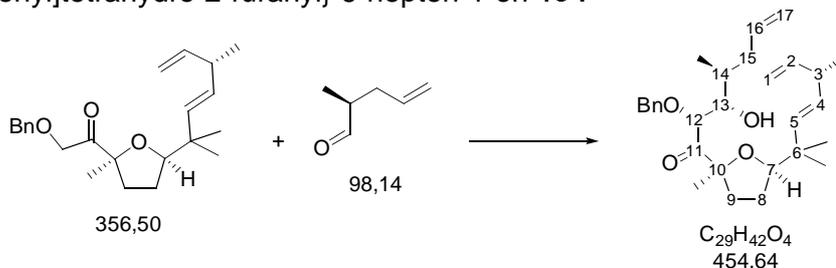
HRMS (ESI): ber. für C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Na: 379.2249, gef.: 379.2237.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.43-7.27 (m, 5 H, Ph), 5.75 (ddd, 1 H, *J* = 17.1, 10.4 und 6.6, 2-H), 5.38 (d, 1 H, *J* = 15.9, 5-H), 5.32 (dd, 1 H, *J* = 15.9 und 6, 4-H), 5.00-4.91 (m, 2 H, 1-H), 4.62 (d, 1 H, *J* = 11.9, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.58 (d, 1 H, *J* = 11.9, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.52 (d, 2 H, *J* = 1.4, 12-H), 3.74 (dd, 1 H, *J* = 8.3 und 6.1, 7-H), 2.77 (ps hex, 1 H, *J* = 6.4, 3-H), 2.08-2.00 (m, 1 H, THF), 1.85-1.70 (m, 2 H, THF), 1.58-1.45 (m, 1 H, THF), 1.30 (s, 3 H, 10-Me), 1.05 (d, 3 H, *J* = 6.9, 3-Me), 0.99, 0.95 (je s, 3 H, 6-Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 210.3 (o, C-11), 143.0 (+, C-2), 137.5 (o, Ph), 134.6 (+, C-5), 132.3 (+, C-4), 128.4, 127.98, 127.82 (+, Ph), 112.7 (-, C-1), 87.8

(o, C-10), 86.9 (+, C-7), 73.2 (-, OCH<sub>2</sub>Ph), 71.6 (-, C-12), 40.4 (+, C-3), 38.7 (o, C-6), 35.7 (-, C-9), 26.4 (-, C-8), 24.3, 24.2 (+, 6-Me), 23.6 (+, 10-Me), 20.1 (+, 3-Me).

(2*R*,3*S*,4*S*)-2-(Benzyloxy)-3,4-dimethyl-1-((2*S*)-2-methyl-5-[(2*E*,4*S*)-1,1,4-trimethyl-2,5-hexadienyl]tetrahydro-2-furanyl)-6-hepten-1-on **154**



32 mg (92  $\mu$ mol) Keton **153** wurden in 1 mL abs. THF gelöst, auf -78 °C gekühlt und tropfenweise mit 0.18 mL (0.95 eq., 1.3 mmol) KHMDS-Lösung (0.5 M in Toluol) versetzt. Nach 30 min. wurde eine Lösung des Aldehyd-Rohprodukts **136** (ca. 2 eq.) gelöst in 1 mL abs. THF zugegeben und die Mischung langsam auf -65 °C erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Rückstand (43 mg) wurde per Flashchromatographie (PE/EE 10:1) gereinigt.

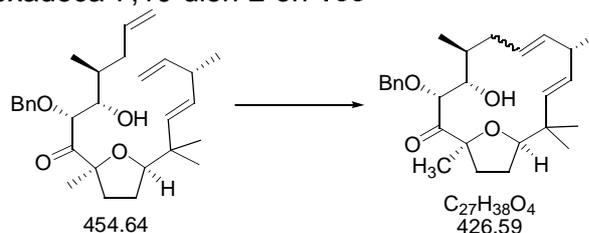
Ausbeute: 15 mg (33  $\mu$ mol) = 36 % (85 % borsm) sowie 19 mg (53  $\mu$ mol) **153**, farbloses Öl, R<sub>f</sub> (PE/EE 10:1) = 0.18.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS = 0 ppm)  $\delta$ : 7.36-7.27 (m, 5 H, Ph), 5.81 (dddd, 1 H, *J* = 17, 10.2, 7.7 und 6.3, 16-H), 5.76 (ddd, 1 H, *J* = 17.2, 10.4 und 6.6, 2-H), 5.41 (d, 1 H, *J* = 16.1, 5-H), 5.35 (dd, 1 H, *J* = 15.9, 6.2, 4-H), 5.04 (m, 2 H, 17-H), 4.94 (m, 2 H, 1-H), 4.79 (d, 1 H, *J* = 1.5, 12-H), 4.67 (d, 1 H, *J* = 11.3, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.24 (d, 1 H, *J* = 11.4, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.93 (ddd, 1 H, *J* = 10.9, 9.4 und 1.5, 13-H), 3.80 (dd, 1 H, *J* = 7.5 und 6.7, 7-H), 2.78 (m, 1 H, 3-H), 2.53 (m, 1 H, 15-H), 1.98-1.79 (m, 6 H, 15-H', 14-H, 3xTHF, OH), 1.52 (m, 1 H, THF), 1.36 (s, 3 H, 10-Me), 1.07 (d, 3 H, *J* = 6.9, 3-Me), 0.96 (s, 6 H, 6-Me), 0.83 (d, 3 H, *J* = 6.6, 14-Me).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm)  $\delta$ : 211.8 (o, C-11), 143.0 (+, C-2), 137.5 (o, Ph), 137.1 (+, C-16), 135.0 (+, C-5), 132.1 (+, C-4), 128.4, 128.3, 128.0 (+, Ph), 116.2

(-, C-17), 112.8 (-, C-1), 88.6 (o, C-10), 86.3 (+, C-7), 81.0 (+, C-12), 75.0 (+, C-13), 72.1 (-,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 40.4 (+, C-3), 38.9 (o, C-6), 37.4 (-, C-15), 36.54 (-, C-9), 36.47 (+, C-14), 25.6 (-, C-8), 24.3 (+, 6-Me), 23.7 (+, 6-Me'), 23.5 (+, 10-Me), 20.1 (+, 3-Me), 15.7 (14-Me).

(1*S*,3*R*,4*S*,5*S*,9*S*,13*R*-3-(Benzyloxy)-4-hydroxy-1,5,9,12,12-pentamethyl-16-oxabicyclo[11.2.1]hexadeca-7,10-dien-2-on **155**



15 mg (33  $\mu\text{mol}$ ) Trien**154** wurden in 7 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 2.7 mg (10 mol%, 3.3  $\mu\text{mol}$ ) Grubbs-Katalysator **9** versetzt. Nach 14 h bei Raumtemperatur wurden weitere 4.8 mg (18 mol%, 5.8  $\mu\text{mol}$ ) Katalysator zugegeben und es wurde für 10 h auf 40 °C erwärmt. Abschließend wurden noch einmal 3.7 mg (14 mol%, 4.5  $\mu\text{mol}$ ) **9** zugefügt und über Nacht bei 40 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ca. 5 Tropfen DMSO beendet. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Rückstand wurde per Flashchromatographie (Gradientenelution PE→PE/EE 5:1) gereinigt.

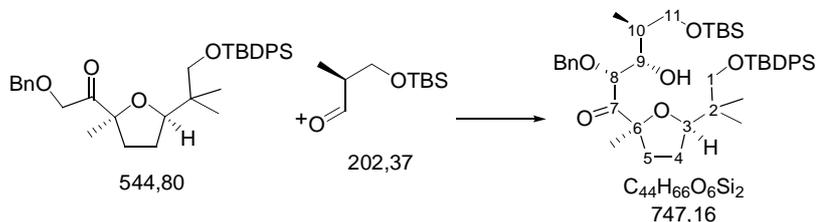
Ausbeute: ca. 3 mg verunreinigtes Dien

ESI-MS: 491, 490 ( $\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}^+$ ), 449 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

ESI-HRMS: ber. für  $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$ : 449.2668, gef.: 449.2678.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta$ : 7.42-7.27 (m, 5 H, Ph), 5.50-5.26 (m, 4 H, 1-H, 2-H, 4-H, 5-H), 4.70 (d, 1 H,  $J = 10.9$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.43 (d, 1 H,  $J = 2.1$ , 8-H), 4.23 (d, 1 H,  $J = 10.9$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.89 (app t, 1 H,  $J = 7.1$ , 8-H), 3.75 (m, 1 H, 14-H), 2.84 (m, 1 H, 3-H), 2.38 (m, 1 H, 6-H), 2.07-0.8 (m, 21 H).

(2*R*,3*S*,4*S*)-2-(Benzyloxy)-5-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-[(2*R*,5*S*)-5-(2-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-1,1-dimethylethyl)-2-methyltetrahydro-2-furanyl]-3-hydroxy-4-methyl-1-pentanon **157**



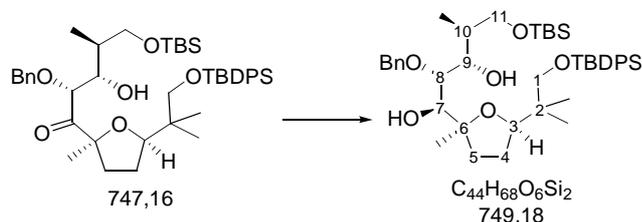
648 mg (1.19 mmol) Keton **123** wurden in 12 mL abs. THF gelöst, auf -78 °C gekühlt und mit 2.6 mL KHMDS-Lösung (0.5 M in Toluol, 1.1 eq., 1.3 mmol) versetzt. Nach 30 min. wurde eine Lösung von 474 mg (ca. 2 eq., 2.34 mmol) des Aldehyd-Rohprodukts **156** gelöst in 12 mL abs. THF zugegeben und die Mischung für eine Stunde bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Rückstand (973 mg) wurde per Flashchromatographie (PE/EE 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 552 mg (0.74 mol) = 62 %, farbloses Öl.

ESI-MS: 786 (M+K<sup>+</sup>), 770 (M+Na<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.73-7.61 (m, 4 H, Ph), 7.45-7.27 (m, 11 H, Ph), 4.73 (d, 1 H, *J* = 11.5, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.61 (d, 1 H, *J* = 1.4, 8-H), 4.22 (d, 1 H, *J* = 11.8, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.18-4.05 (m, 2 H, 3-H und 9-H), 3.59 (dd, 1 H, *J* = 9.9 und 7, 11-H), 3.52 (d, 1 H, *J* = 9.5, 1-H), 3.50 (dd, 1 H, *J* = 9.9 und 5.6, 11-H'), 3.26 (d, 1 H, *J* = 9.7, 1-H'), 3.22 (d, 1 H, *J* = 6.1, OH), 2.14-1.70 (m, 5 H, THF und 10-H), 1.44 (s, 3 H, 6-Me), 1.04 (s, 9 H, <sup>t</sup>Bu), 0.87 (s, 9 H, <sup>t</sup>Bu), 0.87, 0.75 (je s 3 H, 2-Me), 0.56 (d, 3 H, *J* = 6.9, 10-Me), 0.023, 0.021 (je s, 3 H, TBS).

(1*S*,2*R*,3*S*,4*S*)-2-(Benzyloxy)-5-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-[(2*S*,5*R*)-5-(2-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-1,1-dimethylethyl)-2-methyltetrahydro-2-furanyl]-4-methyl-1,3-pentandiol **158**



0.19 mL (1.1 eq., 0.19 mmol) Triethylboranlösung (1M in THF) wurden zu 1.4 mL abs. THF und 0.35 mL abs. Methanol gegeben und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 128 mg Keton (0.17 mmol) in 1.64 mL abs. THF zugegeben und für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt bevor auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und mit 32 mg (5 eq., 0.85 mmol)  $\text{NaBH}_4$  versetzt wurde. Die Mischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung wurde die Reaktion abgebrochen. Nach Trennung der Phasen wurde die organische dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der verbleibende Rückstand (120 mg) wurde dreimal mit Methanol co-evaporiert und per Flashchromatographie (PE/EE 30:1→15:1→10:1) gereinigt.

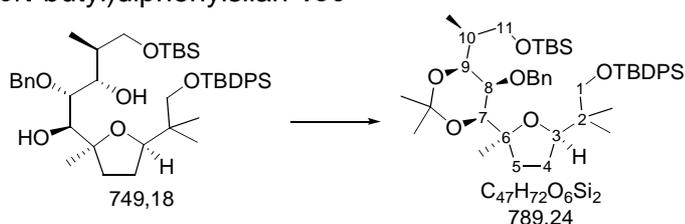
Ausbeute: 93 mg (120  $\mu\text{mol}$ ) = 73 %, farbloses Öl,  $R_f$  (PE/EE 10:1) = 0.23.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS = 0 ppm)  $\delta$ : 7.70-7.63 (m, 4 H, Ph), 7.41-7.33 (m, 6 H, Ph), 7.29-7.22 (m, 5 H, Ph), 4.83 (d, 1 H,  $J = 11.3$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.60 (d, 1 H,  $J = 11.3$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.09 (dd, 1 H,  $J = 9.5$  und 6, 3-H), 3.74 (app t, 1 H,  $J = 3.2$ , x-H), 3.71 (dd, 1 H,  $J = 10$  und 5, x-H), 3.66 (dd, 1 H,  $J = 9.9$  und 5.9, x-H), 3.63 (dd, 1 H,  $J = 6.9$  und 3.3, 7-H), 3.54 (m, 2 H, OH und 8-H), 3.53 (d, 1 H,  $J = 9.4$ , 1-H), 3.29 (d, 1 H,  $J = 9.4$ , 1-H'), 2.94 (d, 1 H,  $J = 6.9$ , OH), 2.23 (ddd, 1 H,  $J = 12.1$ , 8.8 und 3.5, 5-H), 1.96 (m, 1 H, 10-H), 1.83-1.69 (m, 2 H, 4-H und 5-H'), 1.68- 1.59 m, 1 H, 4-H'), 1.27 (s, 3 H, 6-Me), 1.05 (s, 3 H,  $^t\text{Bu}$ ), 0.90 (s, 3 H, Me), 0.89 (s, 9 H,  $^t\text{Bu}$ ), 0.82 (s, 3 H, Me), 0.06 (s, 6 H, TBS).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm)  $\delta$ : 138.6 (o, Ph), 135.69, 135.64 (+, Ph), 133.87, 133.84 (o, Ph), 129.50, 129.48 128.2, 127.75, 127.57, 127.55, 127.47 (+, Ph), 83.8, (o, C-6), 81.4 (+, C-3), 78.0 (+, C-7), 76.3, 75.9 (+, C-8 und C-9), 73.9 (-,

OCH<sub>2</sub>Ph), 70.7 (-, C-1), 66.8 (-, C-11), 38.6 (o, C-2), 37.2 (+, C-10), 35.4 (-, C-5), 26.87 (+, <sup>1</sup>Bu), 26.82 (-, C-4), 25.9 (+, <sup>1</sup>Bu), 23.1 (+, 6-Me), 21.3 (+, 2-Me), 19.4 (o, <sup>1</sup>Bu), 19.3 (+, 2-Me'), 18.2 (o, <sup>1</sup>Bu), 14.4 (+, 10-Me), -5.45 (+, TBS), -5.52 (+, TBS).

(2-((2*R*,5*S*)-5-[(4*S*,5*S*,6*S*)-5-(Benzyloxy)-6-((1*S*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-methylethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-5-methyltetrahydro-2-furanyl)-2-methylpropoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilan **159**

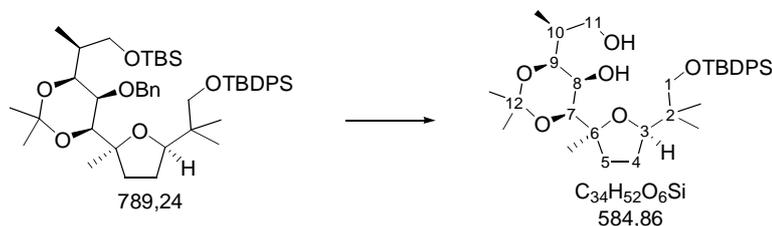


70 mg (93  $\mu$ mol) wurden in 2 mL 2,2-Dimethoxypropan gelöst, mit einem Krümel *p*-TosOH versetzt und für 15 min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Methyl-*tert*-butylether zugegeben. Die Mischung wurde in einen Scheidetrichter überführt und die wässrige Phase wurde einmal mit MTBE extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden je einmal mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das verbleibende Rohprodukt (80.6 mg) wurde per Flash-Chromatographie (PE/EE 30:1) gereinigt.

Ausbeute: 61 mg (77  $\mu$ mol) = 83 %, farbloses Öl, R<sub>f</sub>(PE/EE 10:1) = 0.75.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.74-7.62 (m, 4 H, Ph), 7.44-7.18 (m, 11 H, Ph), 4.96 (d, 1 H, *J* = 12, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.81 (d, 1 H, *J* = 12, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.05 (app t, 1 H, *J* = 6.6, 3-H), 3.76 (dd, 1 H, *J* = 9.4 und 4.3, 11-H), 3.71-3.47 (m, 4 H, 1-H, 7-H, 8-H, 9-H), 3.51 (dd, 1 H, *J* = 9.4 und 1.8, 11-H'), 3.32 (d, 1 H, *J* = 9.4, 1-H'), 2.10-1.92 (m, 2 H, 10-H und THF), 1.83-1.63 (m, 3 H, THF), 1.47 (s, 3 H, 6-Me), 1.39 (s, 3 H, 2-Me), 1.35 (s, 3 H, 2-Me'), 1.05 (s, 9 H, <sup>1</sup>Bu), 0.91 (s, 9 H, <sup>1</sup>Bu), 0.90 (d, 3 H, *J* = 4, 10-Me), 0.34 (s, 6 H, SiMe<sub>2</sub>).

(4*S*,5*S*,6*S*)-4-[(2*S*,5*R*)-5-(2-[[*tert*-Butyldiphenylsilyl]oxy]-1,1-dimethylethyl)-2-methyl-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(1*S*)-2-hydroxy-1-methylethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-ol  
**160**



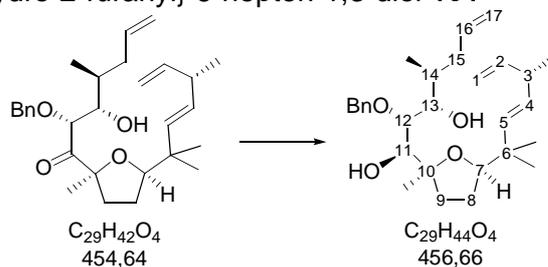
61 mg (77  $\mu$ mol) Acetonid wurden in 2 mL THF gelöst, mit einer Spatelspitze Pd/C versetzt und für 3 h unter  $H_2$ -Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt (46 mg) wurde per Flash-Chromatographie (PE/EE 5:1→3:1) gereinigt (farbloses Öl).

Ausbeute: 14 mg (24  $\mu$ mol) = 31 %.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$  mit TMS = 0 ppm)  $\delta$ : 7.68-7.64 (m, 4 H, Ph), 7.42-7.34 (m, 6 H, Ph), 4.35 (br s, 1 H), 4.08 (dd, 1 H,  $J = 10.5$  und  $4.9$ , 3-H), 3.76 (br s, 1 H), 3.63 (dd, 1 H,  $J = 10.7$  und  $7.6$ , 9-H), 3.59 (m, 1 H), 3.53 (dd, 1 H,  $J = 8.3$  und  $1.1$ , 8-H), 3.52 (d, 1 H,  $J = 9.7$ , 1-H), 3.49 (d, 1 H,  $J = 1.4$ , 7-H), 3.29 (d, 1 H,  $J = 9.7$ , 1-H'), 3.06 (br s, 1 H, OH), 2.21 (m, 1 H, THF), 2.11 (m, 1 H, 10-H), 1.81 (m, 1 H, THF), 1.65 (m, 2 H, THF), 1.40 (s, 3 H, 12-Me), 1.39 (s, 3 H, 12-Me'), 1.31 (s, 3 H, 6-Me), 1.07-1.03 (9 H, 2-Me, 2-Me' und 10-Me), 0.92 (dd, 9 H,  $J = 4.3$  und  $2.6$ ,  $^t$ Bu).

$^{13}C$ -NMR (100MHz,  $CDCl_3$  = 77.0 ppm)  $\delta$ : 135.64, 135.63 (+, Ph), 133.9, 133.7 (o, Ph), 129.49, 129.47, 127.58, 127.57 (+, Ph), 98.8 (o, C-12), 84.4 (o, C-6), 83.5 (+, C-3), 78.3 (+, C-7), 75.6 (+, C-), 70.8 (-, C-1), 67.2 (-, C-11), 64.1 (+, C-8), 38.7 (o, C-2), 36.6 (-, C-5), 35.9 (+, C-10), 29.5 (+, 12-Me), 26.91 (-, C-4), 26.87 (+,  $^t$ Bu), 24.3 (+, 12-Me'), 20.9 (+, 6-Me), 19.9 (+, 2-Me), 19.4 (o,  $^t$ Bu), 19.1 (+, 2-Me'), 13.2 (+, 10-Me).

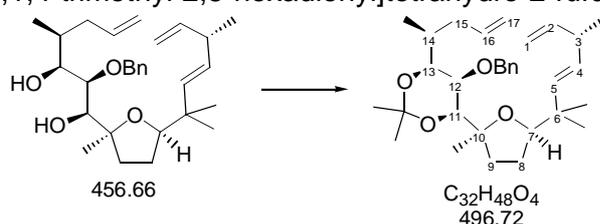
(1*S*,2*R*,3*S*,4*S*)-2-(Benzyloxy)-4-methyl-1-[(2*S*,5*R*)-2-methyl-5-[(2*E*,4*S*)-1,1,4-trimethyl-2,5-hexadienyl]tetrahydro-2-furanyl]-6-hepten-1,3-diol **161**



0.22 mL (1.1 eq., 0.22 mmol) Triethylboranlösung (1M in THF) wurden zu 1.6 mL abs. THF und 0.4 mL abs. Methanol gegeben und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 89 mg (0.196 mmol) Keton **154** in 1.6 mL abs. THF zugegeben und für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt bevor auf -78 °C gekühlt und mit 37 mg (5 eq., 0.98 mmol) NaBH<sub>4</sub> versetzt wurde. Die Mischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Durch Zugabe von Citronensäure-Lösung (1M) wurde die Reaktion abgebrochen. Nach Trennung der Phasen wurde die organische dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der verbleibende Rückstand wurde dreimal mit Methanol co-evaporiert und in der Acetalisierung eingesetzt.

Roh-Ausbeute: 149 mg

(4*S*,5*S*,6*S*)-5-(Benzyloxy)-2,2-dimethyl-4-[(1*S*)-1-methyl-3-butenyl]-6-[(2*S*,5*S*)-2-methyl-5-[(2*E*,4*R*)-1,1,4-trimethyl-2,5-hexadienyl]tetrahydro-2-furanyl]-1,3-dioxan **162**



Das Rohprodukt aus der vorhergehenden Reaktion wurde in 2 mL Dichlormethan aufgenommen mit 2 mL 2,2-Dimethoxypropan und *p*-TosOH versetzt und für 15 min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben. Die Mischung wurde in einen Scheidetrichter überführt und mit MTBE dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden je einmal mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am

Rotationsverdampfer eingeengt. Das verbleibende Rohprodukt wurde per Flash-Chromatographie gereinigt (farbloses Öl). Neben dem Produkt konnten noch 14 mg  $\beta$ -Hydroxyketon reisoliert werden.

Ausbeute: 44 mg (90  $\mu$ mol) = 46 % (über 2 Stufen); 55 % borsm sowie 14 mg (31  $\mu$ mol) **154**.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta$ : 7.40-7.22 (m, 5 H, Ph), 5.79 (ddd, 2 H,  $J = 17.2, 10.3$  und  $6.6$ , 2-H und 16-H), 5.48 (dd, 1 H,  $J = 15.9$  und  $0.8$ , 5-H), 5.29 (dd, 1 H,  $J = 15.9$  und  $6.7$ , 4-H), 5.09-4.85 (m, 6 H, 1-H, 17-H und  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.77 (m, 1 H, 7-H), 3.65 (d, 1 H,  $J = 1.5$ , 11-H), 3.57 (app t, 1 H,  $J = 1.4$ , 12-H), 3.42 (dd, 1 H,  $J = 9.6$  und  $1.4$ , 13-H), 2.81 (m, 1 H, 3-H), 2.39 (m, 1 H, 15-H), 2.11-1.55 (m, 6 H, 8-H, 9-H, 14-H, 15-H'), 1.52 (s, 3 H, 10-Me), 1.44 (s, 3 H, 18-Me), 1.30 (s, 3 H, 18-Me'), 1.07 (d, 3 H,  $J = 6.8$ , 14-Me), 0.99 (s, 3 H, 2-Me), 0.95 (s, 3 H, 2-Me'), 0.90 (d, 3 H,  $J = 6.5$ , 3-Me).

## Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Andreas Kirschning gilt mein besonderer Dank für die mir gewährten Freiheiten bei dieser Arbeit. Sein Einsatz und seine Menschlichkeit werden Vorbild für mich bleiben.

Herrn Prof. Dr. Hartmut Meyer danke ich für die Übernahme des Koreferats und die wohlwollende Aufnahme in "sein" Institut.

Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse danke ich für die Erweiterung meines chemischen Horizonts im Anschluss an den Wechsel nach Hannover.

Den Herren Prof. Dr. Ernst Schaumann und Prof. Dr. Dr. h.c. Ekkehard Winterfeldt danke ich für ihre Förderung und die interessierte Begleitung dieser Arbeit.

Dr. Kai-Uwe Schöning danke ich für die Einführung in die "heiligen Hallen" der Totalsynthese. Sein gut mit Chemikalien und Geräten ausgestattetes Labor haben den Einstieg sehr erleichtert.

Dr. Holger Monenschein und Christian Jasper danke ich für die gute und inspirierende Zusammenarbeit bei Toni.

Dr. Matthias Christmann, Ingo Hartung, Lars-Ole Haustedt und Timo Stellfeld danke ich für viele Diskussionen und den unkomplizierten Austausch von Erfahrungen und Reagenzien.

Für das Korrekturlesen der Arbeit möchte ich mich herzlich bei Meike Lindner, Christian Jasper und Dr. Gerald Dräger bedanken.

Den analytischen Abteilungen der beiden Institute an der TU Clausthal und der Universität Hannover unter der Leitung von Prof. Dr. A. Garming, Dr. J. C. Namyslo und Dr. E. Hofer danke ich herzlich für die exzellente Unterstützung bei den Strukturaufklärungen.

Meinem Arbeitskreis danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre; der Fussballrunde für die freitägliche Entspannung und das "Schnelle" danach.

Allen Mitgliedern des hannoveranischen Instituts danke ich für die freundliche Aufnahme; ihr habt dazu beigetragen, dass ich mich schnell heimisch fühlte.

Allen Studenten der F-Praktika in Clausthal und Hannover, die für mich gearbeitet haben, danke ich für ihr Engagement.

Den größten Dank verdienen meine Eltern. Ihr habt mir ein sorgenfreies Studium ermöglicht und durch Eure stetige Unterstützung wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Meiner Wiebke danke ich für Ihre Geduld und ihr immer offenes Ohr. Du hast mir mit Deiner Liebe die Kraft für die schwierigen Phasen gegeben !

## Lebenslauf

### *Persönliche Angaben:*

Geburtsdatum und –ort: 23.06.1973, Karlsruhe  
 Familienstand: ledig  
 Staatsangehörigkeit: deutsch

### *Schulbildung:*

09/1979-07/1983 Grundschole Hagen  
 08/1983-07/1985 Orientierungsstufe Hagen  
 08/1985-07/1989 Waldschule Hagen, Gymnasium  
 08/1989-05/1992 Gymnasium Wesermünde, Bremerhaven mit dem Abschluß  
 Allgemeine Hochschulreife

### *Wehrdienst:*

07/1992-09/1993 Wehrdienst in der 3. und 1. Kompanie des  
 Panzergrenadierbataillons 323 in Schwanewede

### *Hochschulausbildung:*

10/1993 Beginn des Chemiestudiums an der TU Clausthal  
 10/1995 Zuerkennung des Vordiploms  
 03/1996-09/1996 Auslandsaufenthalt bei Prof. J. A. Navío Santos am  
 Departamento de Quimica Inorganica der Universidad de  
 Sevilla, Spanien  
 02/1999 Zuerkennung des Diploms  
 03/1999 Beginn der Dissertation im Arbeitskreis von PD Dr. A.  
 Kirschning an der TU Clausthal  
 07/1999-06/2001 Stipendiat des Landes Niedersachsen nach § 2GradFöG  
 06/2000 Auszeichnung mit dem Jungchemikerpreis der Universität  
 Hannover für die Diplomarbeit „Studien zur Totalsynthese  
 von Ansatrienol“  
 07/2000 Wechsel an die Universität Hannover, Weiterführung der  
 Dissertation im Arbeitskreis von Prof. Dr. A. Kirschning  
 07/2001 Teilnahme am Doktorandenkurs der Bayer AG, Leverkusen

### *Beruflicher Werdegang:*

10/1998-06/2000 Wiss. Hilfskraft an einem Drittmittelforschungsprojekt am  
 Inst. f. Org. Chem. der TU Clausthal  
 07/2000-06/2001 Wiss. Hilfskraft am Institut für Organische Chemie der  
 Universität Hannover; verantwortlich für den  
 Chemikalieneinkauf des Instituts für Organische Chemie  
 Seit 07/2001 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische  
 Chemie der Universität Hannover