

**Studien zur chemoenzymatischen Synthese  
von Maytansinoid-Analoga**

**Synthese von *seco*-Proansamitocin**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades eines  
**Doktors der Naturwissenschaften**  
- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Diplom-Chemiker Thomas Frenzel  
geboren am 04.03.1974 in Bremen

**2005**

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2002 bis Juni 2005 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover angefertigt.

Hierdurch versichere ich an Eides Statt, dass ich diese Dissertation selbstständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel sowie eventuell zur Hilfeleistung herangezogene Institutionen vollständig angegeben habe.

Ich versichere an Eides Statt, dass diese Dissertation nicht schon als Diplom- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet wurde.

Hannover, den 23.06.2005

Referent: Prof. Dr. A. Kirschning

Koreferent: Prof. Dr. M. Kalesse

Tag der Promotion: 15.09.2005

# Zusammenfassung

Thomas Frenzel

## Studien zur chemoenzymatischen Synthese von Maytansinoid-Analoga – Synthese von *seco*-Proansamitocin

Schlagworte: Maytansinoide – Polyketide - Naturstoffsynthese

Die Maytansinoide stellen eine Familie 19-gliedriger makrocyclischer Lactame pflanzlichen oder mikrobiellen Ursprungs dar, und wurden zuerst 1972 von Kupchan am NCI isoliert. Sie sind strukturell mit den Ansamycin-Antibiotika verwandt und rufen durch ihre enorme cytotoxische Potenz anhaltend großes Interesse hervor, konnten aber in klinischen Studien aufgrund ihrer hohen Toxizität bisher nicht etabliert werden. Aktuelle Forschungen betreffen unter anderem ihre Fusion mit Tumor-assoziierten Antikörpern.

Die vorliegende Promotion fand im Rahmen eines Projekts statt, das die Generierung von Maytansinoid-Analoga durch Verfütterung chemisch synthetisierter und modifizierter Bausteine, aktiviert als *N*-Acetylcysteamin(SNAC)-Ester, an den Biosyntheseapparat von Ansamitocin P-3 zum Ziel hat. Bei Akzeptanz werden diese Bausteine zu modifizierten Maytansinoiden prozessiert. Von besonderem Interesse ist die Cyclase *Asm9*, die das *seco*-Proansamitocin vom Multienzym-Komplex abspaltet und die Makrolactamisierung katalysiert. In isolierter Form könnte sich dieses Enzym als wertvolles Instrument für anspruchsvolle Cyclisierungen herausstellen.

Im Zuge dieser Promotion gelang die Synthese von *seco*-Proansamitocin **14** in einer 24 Stufen umfassenden längsten linearen Sequenz unter Einbeziehung einer Heck-Reaktion zwischen dem Olefin **16d** und dem Vinyljodid **17e** als konvergentem Schritt. Ausgehend vom Roche-Ester **21**, der das Stereozentrum am späteren C-6 mitbringt, wird der diastereoselektive Aufbau der sekundären Alkohole an C-3 und C-7 durch Acetaldol-Chemie nach Nagao ermöglicht, während die Konfiguration der Allylmethylether-Einheit an C-10 über ein Brown-Allylierungsprotokoll gesteuert wird. Wittig-Methodik gestattet die Einführung der Doppelbindung an C-4, bevor das all-*trans*-konfigurierte Dien-System an C-11/C-13 im Heck-Kupplungsschritt zusammengeführt wird. Abschließende Transformationen umfassen die zweifache Oxidation zur Ketosäure **82**, Einführung der Thioester-Einheit sowie zwei finale Entschützungs-schritte und liefern das *seco*-Proansamitocin **14** als komplexen Verfütterungsbaustein.

Des Weiteren wurden synthetische Studien zum *seco*-Proansamitocin **15** durchgeführt, das ein potentiell auftretendes Isomer von **14** ist und ein im Unterschied zu diesem verschobenes  $\Delta_{10,11}$ - $\Delta_{12,13}$ -Doppelbindungssystem aufweist.

## Abstract

*Thomas Frenzel*

### Studies toward the Chemoenzymatic Synthesis of Maytansinoid Analogues – Synthesis of *seco*-Proansamitocin

Keywords: Maytansinoids – Polyketides – Natural Product Synthesis

The maytansinoids represent a class of 19-membered macrocyclic lactams produced by higher plants, mosses or microorganisms and were first isolated by Kupchan at the NCI in 1972. Structurally related to ansamycin antibiotics, they exhibit great antitumor activity, but failed in clinical trials due to dose-limiting toxicity. Recent research deals with their fusion to tumor-associated anti-bodies.

This Ph. D. thesis is part of a project that deals with the generation of macrocyclic analogues by feeding chemically synthesized and modified building blocks, activated as *N*-acetylcysteamine (SNAC) esters, to the biosynthetic polyketide synthase (PKS) apparatus of ansamitocin P-3 which was isolated by the group of Heinz G. Floss in Seattle. Ideally, these substrates will be accepted and proceed to modified maytansinoids. Of special concern thereby will be the function of the cyclase *Asm9* which releases *seco*-proansamitocin from the multienzyme cluster and catalyzes the macrolactamization to proansamitocin. Isolated, this enzyme might turn out useful as a synthetic tool, also supporting demanding lactamizations of different substrates.

In course of this Ph. D. thesis, the synthesis of *seco*-Proansamitocin **14** was successfully accomplished, consisting of 24 steps in the longest linear sequence and including a Heck-reaction between non-activated olefin **16d** and vinyl iodide **17e** as the convergent key step. Starting from Roche ester **21**, which delivers the later stereochemistry at C-6, the diastereoselective introduction of two secondary alcohols at C-3 and C-7 is possible by iterative use of Nagao aldol chemistry, while the stereochemistry of the allylmethylether moiety at C-10 is set up by Brown allylation chemistry. Wittig methodology allows incorporation of the C-4 double bond, before the diene system at C-11/C-13 containing an all-*trans*-configuration is selectively built up during the Heck coupling reaction to precursor **80**. A set of final transformations includes two oxidations to the *seco*-acid **82**, thioester formation and two deprotection steps, furnishing *seco*-Proansamitocin **14** as a structurally complex substrate suitable for feeding experiments.

Furthermore, synthetic studies were conducted toward the *seco*-Proansamitocin **15**, which is an alternatively occurring isomer of **14** differing in the  $\Delta_{10,11}$ - $\Delta_{12,13}$ -double bond pattern.

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Die Maytansinoide	1
1.2	Struktur-Aktivitäts-Beziehungen	5
1.3	Die Biosynthese von Ansamitocin P-3	6
1.4	Synthetische Zugänge zu den Maytansinoiden	10
1.5	Chemoenzymatische Synthese von Naturstoff-Analoga	12
<b>2.</b>	<b>Zielsetzung und synthetischer Ansatz</b>	<b>15</b>
2.1	Projektbeschreibung	15
2.2	Syntheseansätze zu den <i>seco</i> -Proansamitocinen <b>14</b> und <b>15</b>	17
2.3	Zielsetzung	19
<b>3.</b>	<b>Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>20</b>
<b>3.1</b>	<b>Synthese des <i>seco</i>-Proansamitocins <b>14</b></b>	<b>20</b>
3.1.1	Darstellung des Aldehyds <b>18</b>	20
3.1.2	Darstellung des Ketons <b>19</b>	30
3.1.3	Darstellung des Ketons <b>20</b>	34
3.1.4	Aldol-Experimente mit den Ketonen <b>19</b> und <b>20</b>	35
3.1.5	Alternative Darstellung des Bausteins <b>16</b>	39
3.1.6	Derivate des Olefins <b>16d</b>	47
3.1.7	Erste Kupplungen der Bausteine <b>16</b> und <b>17</b>	52
3.1.8	Darstellung des Diens <b>71</b> und Oxidationsexperimente	56
3.1.9	Baustein <b>74</b> und Folgechemie	57
3.1.10	Schlusspiel	63
<b>3.2</b>	<b>Studien zur Synthese des <i>seco</i>-Proansamitocins <b>15</b></b>	<b>75</b>
3.2.1	Syntheseansätze zum <i>seco</i> -Proansamitocin <b>15</b>	75
3.2.2	Die Erzeugung der $\alpha$ -Methoxydienester und $\beta$ -Ketosulfone	77
3.2.3	Kupplungsexperimente mit den $\beta$ -Ketosulfonen	80
3.2.4	Kupplungsversuche zwischen $\beta$ -Hydroxysulfon und Ester	82
3.2.5	Darstellung alternativer Kupplungsbausteine	84
<b>4.</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>89</b>
<b>5.</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>95</b>
5.1	Allgemeines	95
5.2	Darstellung der verwendeten Reagenzien und Bausteine	97
5.3	Vollständige Synthese von <i>seco</i> -Proansamitocin <b>14</b>	111
5.4	Synthese der Vorläufer für die Aldol-Verknüpfungsstrategie	138
5.5	Syntheseansatz über Evans-Methodik	148
5.6	Derivate des Olefins <b>16d</b>	150
5.7	Darstellung der Vinyliodide <b>17b</b> , <b>17c</b> , <b>17d</b> und <b>17e</b>	157
5.8	Alternative Heck-Kupplungen und weiterführende Synthesebausteine	160
5.9	Synthetische Studien zum <i>seco</i> -Proansamitocin <b>15</b>	168
<b>6.</b>	<b>Spektrenanhang</b>	<b>177</b>

**Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen**

$\Delta$	Erhitzen bis zum Rückfluß
ACP	Acyl Carrier Protein
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl
b	breit
COSY	Korrelationsspektroskopie
d	Dublett (NMR-Analytik)
DABCO	Diazabicyclooctan
DBU	Diazobicyclo-[5.4.0]-undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
DEPT	distortionless enhancement by polarisation transfer
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
<i>E/Z</i>	entgegen/zusammen (Doppelbindungskonfiguration)
ESI	Elektronenspray-Ionisation
GC	Gaschromatographie
hex	Hexett
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
Hz	Hertz
Im	Imidazol
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante ( <sup>1</sup> H-NMR)
kat.	katalytisch
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
m	Multipllett (NMR-Analytik)
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser enhancement
p	pseudo, primär (NMR-Analytik)
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
PKS	Polyketidsynthase
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
Py	Pyridin
q	Quartett ( <sup>1</sup> H-NMR), quartär ( <sup>13</sup> C-NMR)
quint.	Quintett
Rk.	Reaktion
RT	Raumtemperatur
s	Singulett ( <sup>1</sup> H-NMR), sekundär ( <sup>13</sup> C-NMR), stark (Intensität im IR)
sept	Septett
SNAC	<i>N</i> -Acetylcysteamin
t	Triplett ( <sup>1</sup> H-NMR), tertiär ( <sup>13</sup> C-NMR)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid

## Abkürzungsverzeichnis

---

TBS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert.</i> -Butyl
<i>t</i> BuOOH	<i>tert.</i> -Butylhydroperoxid
Teoc	2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Troc	2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl

## 1. Einleitung

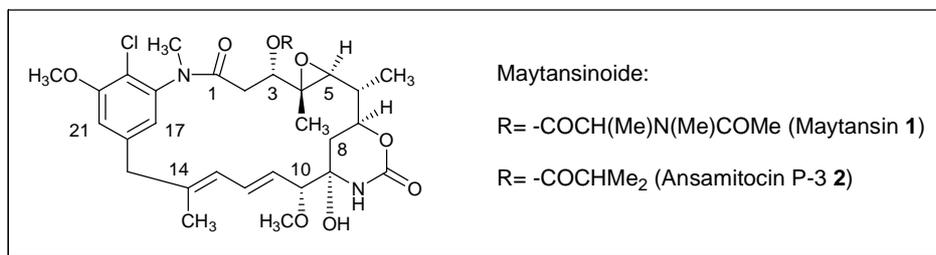
Wie der Titel verrät, wird sich die vorliegende Promotionsschrift im weiteren Sinne mit einem Projekt befassen, das die Erzeugung von Maytansinoid-Analoga durch chemoenzymatische Verfahren zum Ziel hat, und im engeren Sinne synthetische Studien zum *seco*-Proansamitocin beschreiben, die erfolgreich abgeschlossen werden konnten.

In dem nun folgenden einleitenden Teil sollen die Grundlagen vermittelt werden, die zum Verständnis des gesamten Projektes beitragen, das zusammen mit Marco Brünjes begonnen wurde und sicherlich noch weitere Doktoranden und Diplomanden beschäftigen wird.

Auf ein allgemeines Plädoyer über die Bedeutung der Naturstoffchemie sei hier verzichtet, um stattdessen unmittelbar die Familie der Maytansinoide mitsamt ihren Besonderheiten vorzustellen und im Anschluss dann das titelgebende Verfahren der chemoenzymatischen Synthese zu erläutern.

### 1.1 Die Maytansinoide

Die Maytansinoide stellen eine Familie von Naturstoffen dar, die weder sonderlich neu sind, noch auf ihre synthetische Entdeckung warten – Schriften und Review-Artikel hierzu gibt es zuhauf –, sondern im Gegenteil fast schon als historisch angesehen werden können. Dass sie es noch immer vermögen, ein so außerordentliches Interesse, unter anderem das der vorliegenden Arbeit, auf sich zu vereinen, deutet auf ihr großes, nicht erlahmen wollendes, Potential hin. Ihr Werdegang sei hier zusammengefasst – in aller Kürze.

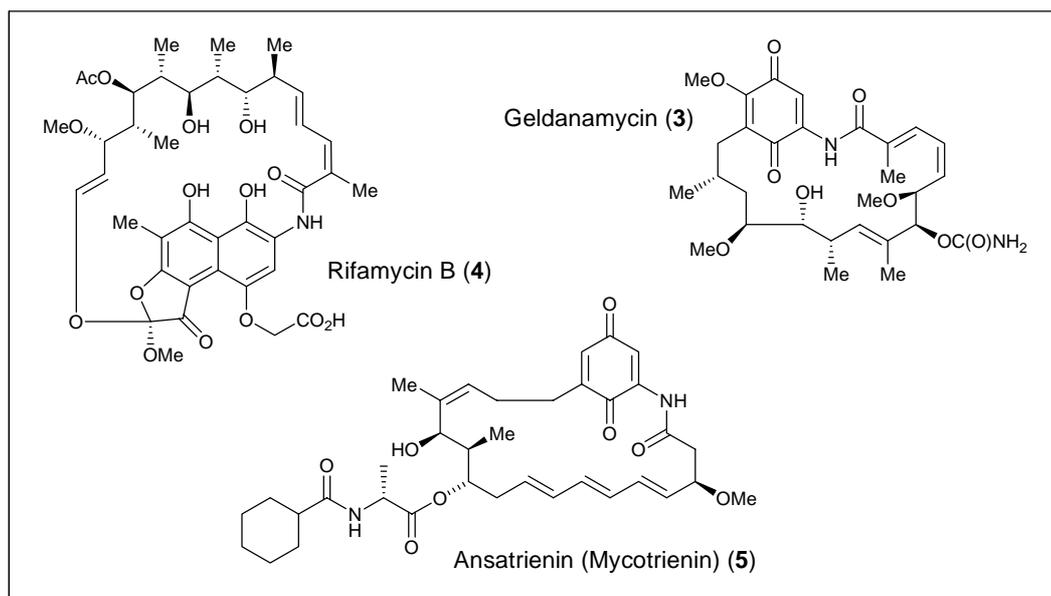


**Abbildung 1.1** Maytansin und Ansamitocin P-3

Das Maytansin als Namensgeber dieser Naturstofffamilie wurde bereits im Jahre 1972 von Kupchan und Mitarbeitern am National Cancer Institut (NCI) im Rahmen eines Screening-Programms nach antitumoral wirkenden pflanzlichen Substanzen aus dem äthiopischen

Strauch *Maytenus serrata* isoliert<sup>1</sup>, und seine Struktur durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt<sup>2,3</sup> (Abbildung 1.1).

Es handelt sich um ein 19-gliedriges makrocyclisches Lactam, das strukturell der Klasse der Ansamycin-Antibiotika mit Vertretern wie Rifamycin (3), Geldanamycin (4) und Ansatrienin (5) zuzuordnen ist<sup>4</sup> (Abbildung 1.2), die sich neben ihrer Eigenschaft, eben makrocyclische Lactame zu sein, vor allem durch die Integration eines aromatischen Systems in den aliphatischen Ring auszeichnen, der somit zum „Henkel“ (lat.: ansa) wird.



**Abbildung 1.2** Ansamycin-Antibiotika

Da es verwunderte, das Maytansin als Vertreter einer für Bakterien typischen Substanzklasse in einer pflanzlichen Quelle gefunden zu haben, wurde die Suche auf andere Produzenten ausgeweitet, und schon bald gelang mit der Isolierung des Ansamitocins P-3<sup>5</sup> (2) (Abbildung 1.1) tatsächlich die Auffindung eines Maytansinoids aus dem Mikroorganismus *Actinosynnema pretiosum*. Im Laufe der Zeit wurden weitere Vertreter der Maytansi-

<sup>1</sup> S. M. Kupchan, Y. Komoda, W. A. Court, G. J. Thomas, R. M. Smith, A. Karim, C. J. Gilmore, R. C. Haltiwanger, R. F. Bryan *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1354-1356.

<sup>2</sup> S. M. Kupchan, Y. Komoda, A. R. Branfman, A. T. Sneden, W. A. Court, G. J. Thomas, H. P. J. Hintz, R. M. Smith, A. Karim, A. K. Verma, Y. Nagao, R. G. Dailey Jr., V. A. Zimmerly, W. C. Sumner Jr. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2349-2347.

<sup>3</sup> R. F. Bryan, C. J. Gilmore, R. C. Haltiwanger *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1973**, 897-901.

<sup>4</sup> K. L. Rinehart Jr., L. S. Shield *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1976**, *33*, 231-307.

<sup>5</sup> E. Higashide, M. Asai, K. Ootsu, S. Tanida, Y. Kozai, T. Hasegawa, T. Kishi, Y. Sugino, M. Yoneda *Nature* **1977**, *270*, 721-722.

noide aus unterschiedlichen Quellen nachgewiesen<sup>6,7,8,9,10 (Review)</sup>, unter anderem in weiteren Pflanzen (Colubrinol aus *Colubrina taxensis*), Samen (*Trewia nudiflora*) und Moosen, wobei diskutiert wird, ob das Erscheinen der Maytansinoide in pflanzlichen Quellen auf einen lateralen Gen-Transfer oder pflanzlich-mikrobielle Wechselwirkungen zurückzuführen ist.

Hauptsächliche strukturelle Unterschiede innerhalb der aufgefundenen Maytansinoide wurden vor allem in Variationen der Ester-Seitenkette an C-3 (Abbildung 1.1) festgestellt (unter anderem Fettsäuren und *L*-Alanin), aber auch in konstitutionellen Veränderungen des Grundgerüsts. So wurden *N*-demethylierte Vertreter isoliert, solche, die einen zusätzlichen Oxy-Substituenten an C-15 aufweisen, C-10-Epimere und 4,5-deepoxidierte. Auf eine erschöpfende Aufzählung aller Abkömmlinge sei hier verzichtet, und stattdessen noch einmal auf den recht aktuellen und umfassenden Review-Artikel<sup>10</sup> von Cassady, Chan, Floss und Leistner hingewiesen, der für alle hier angesprochenen Punkte als Referenz angesehen werden kann.

Die Begeisterung, die den frisch entdeckten Maytansinen entgegengebracht wurde, erwuchs ihrer extremen cytotoxischen Potenz. So besitzt das Maytansin eine hohe Aktivität ( $ED_{50} = 10^{-4} - 10^{-5}$  µg/ml) gegenüber humanen KB-Zellen *in vitro* und zeigte starke inhibitorische Wirkung in fünf tierischen Standard-Tumorsystemen sowie antileukämische Aktivität. Ein ähnliches Aktivitätsspektrum wird von den Ansamitocinen widerspiegelt.

Studien zur Wirkungsweise am NCI legen den Schluss nahe, dass das Maytansin (wie auch das Ansmitocin P-3) durch Bindung an das Tubulin an einem Wirkort, der dem der Vincaalkaloide konvergent ist, die Tubulin-Polymerisation inhibiert und somit eine Mikrotubuli-destabilisierende Wirkung besitzt; die einhergehende mitotische Inhibierung wird als Hauptmechanismus der Antitumor-Aktivität angenommen<sup>11,12,13,14</sup>.

---

<sup>6</sup> B. F. Issell, S. T. Crooke *Cancer Treatment Revs.* **1978**, *5*, 199-207.

<sup>7</sup> Y. Komoda, T. Kishi *Anticancer Agents based on Natural Product Models* Ed.: J. Douros, J. M. Cassady, Academic Press, New York, **1980**, 353-389.

<sup>8</sup> P. J. Reider, D. M. Roland *The Alkaloids* Ed.: A. Brossi, Academic Press, New York, **1984**, *23*, 71-156.

<sup>9</sup> C. R. Smith, R. G. Powell *Alkaloids* Ed.: S. W. Pelletier, John Wiley and Sons **1984**, *2*, 149-204.

<sup>10</sup> J. M. Cassady; K. K. Chan, H. G. Floss, E. Leistner *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1-26.

<sup>11</sup> S. Remillard, L. I. Rebhun, G. A. Howie, S. M. Kupchan *Science* **1975**, *189*, 1002-1005.

<sup>12</sup> F. Mandelbaum-Shavit, M. K. Wolpert-DeFilippes, D. G. Johns *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1976**, *72*, 47-54.

<sup>13</sup> E. Hamel *Pharmac. Ther.* **1992**, *55*, 31-51.

Aufgrund seiner hohen Aktivität wurden schon bald nach der Entdeckung des Maytansins intensive Anstrengungen unternommen, es zu einem Therapeutikum zu entwickeln, und zunächst vorklinische Studien durchgeführt, die von Issell und Crooke diskutiert worden sind. Nachdem Toxizitätsstudien in verschiedenen Tiermodellen insgesamt vielversprechend verlaufen waren, erwies sich die Erprobung in klinischen Experimenten der Phase I aufgrund Dosis-limitierender Toxizität von 1-2 mg/m<sup>2</sup> allerdings als enttäuschend; Neurotoxizität sowie gastrointestinale Toxizität und Nebenwirkungen wie Schwäche, Übelkeit und Durchfall stellten die Tauglichkeit der Maytansinoide in Frage. Aufgrund einer bei wenigen Patienten festgestellten positiven Antwort dennoch durchgeführte Studien der Phase II führten letztendlich zur Einstellung weiterer klinischer Experimente<sup>15,16,17,18</sup>.

Um so erstaunlicher ist, dass die Maytansinoide bis zum heutigen Tag reges Interesse hervorrufen, Forschungsaktivitäten provozieren und Hoffnungen wecken. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass aufgrund nur geringer zur Verfügung stehender Substanzmengen und unzureichender Analytik während der Pionierzeit metabolische Studien nahezu nicht stattfanden, und somit Schritte in Richtung Wirkstoffoptimierung nicht unternommen werden konnten. Das Schließen dieser Informationslücke durch fortgeschrittene analytische, biochemische und synthetische Verfahren stellt die Entwicklung von Maytansinoid-Analoga in Aussicht, die bei gleichbleibendem cytostatischem Potential eine deutlich verringerte Toxizität aufweisen und letztlich doch ihren Einsatz als medizinische Wirkstoffe finden. Weitere vielversprechende Studien haben zum Ziel, Konjugate aus hoch cytotoxischen Maytansinoiden und Tumor-assoziierten Antikörpern zu formen, die einen selektiven Transport in Tumorzellen ermöglichen und so toxische Nebenwirkungen verringern<sup>19,20,21,22</sup>.

---

<sup>14</sup> K. Ootsu, Y. Kozai, M. Takeuchi, S. Ikeyama, K. Igarashi, K. Tsukamoto, Y. Sugino, T. Tashiro, S. Tsukagoshi, Y. Sakurai *Cancer Res.* **1980**, *40*, 1707-1717.

<sup>15</sup> J. T. Thigpen, C. E. Ehrlich, W. T. Creasman, S. Curry, J. A. Blessing *Am. J. Clin. Oncol.* **1985**, *6*, 273-275.

<sup>16</sup> J. T. Thigpen, C. E. Ehrlich, J. Conroy, J. A. Blessing *Am. J. Clin. Oncol.* **1985**, *6*, 427-430.

<sup>17</sup> M. H. Kalser et al. *Cancer Treatment Rep.* **1985**, *69*, 417-420.

<sup>18</sup> M. J. Ravry, G. A. Omura, R. Birch *Am. J. Clin. Oncol.* **1985**, *8*, 148-150.

<sup>19</sup> R. V. J. Chari, B. A. Martell, J. L. Gross, S. B. Cook, S. A. Shah, W. A. Blättler, S. J. McKenzie, V. S. Goldmacher *Cancer Res.* **1992**, *52*, 127-131.

<sup>20</sup> K. Okamoto, K. Harada, S. Ikeyama, S. Iwasa *Jpn. J. Cancer Res.* **1992**, *83*, 761-768.

## 1.2 Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Im Hinblick auf die rationale Erzeugung modifizierter Verbindungen mit verbessertem Wirkprofil sind Kenntnisse des Einflusses der Struktur auf die cytotoxische Aktivität selbstverständlich von großem Interesse. Leider wurden Struktur-Aktivitäts-Beziehungen im Fall der Maytansinoide aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Substanzmengen lediglich in geringem Umfang im Rahmen der semisynthetischen Arbeiten und Derivatisierungsexperimente zur Strukturaufklärung untersucht. Auswirkungen durch Veränderungen des Kohlenstoff-Grundgerüsts oder durch weitergehende chemische Variationen konnten so nicht beobachtet werden. Die später abgeschlossenen Totalsynthesen (im nächsten Kapitel beschrieben) konnten aufgrund ihrer Komplexität ebenfalls nur wenig zum Verständnis beitragen. Einige grundlegende Erkenntnisse konnten dennoch gesammelt werden und seien hier zusammengefasst<sup>7,8,9,10,23</sup>.

Allgemein wurde von Kupchan im Zuge der kristallographischen Experimente die Beobachtung gemacht, dass die Maytansinoide zwei unterschiedlich polare Längsseiten aufweisen, die etwa parallel zueinander ausgerichtet sind und sich im Abstand von 5.4 Angstrom befinden. Die untere dieser Seiten weist hydrophobe Eigenschaften auf, während die obere, die zudem die sterisch abschirmende Ester-Seitenkette trägt, eher als hydrophil anzusehen ist<sup>24</sup>. Der Gedanke, dass diese Eigenschaften eine Rolle im biologischen Geschehen spielen, ergibt sich zwanglos.

Das Vorhandensein der Ester-Seitenkette an C-3 stellte sich als entscheidend heraus; Derivate, die an dieser Stellung eine Doppelbindung oder die freie Hydroxy-Funktion enthielten, wiesen lediglich einen Bruchteil der vorherigen cytotoxischen Aktivität auf. Die Natur der Seitenkette war dabei allerdings von geringer Bedeutung und modulierte lediglich die Aktivität. Epimerisierung des Stereozentrums an C-3 führte ebenfalls zu Inaktivität.

---

<sup>21</sup> C. Liu, B. M. Tadayoni, L. A. Bourret, K. M. Mattocks, S. M. Derr, W. C. Widdison, N. L. Kedersha, P. D. Ariniello, V. S. Goldmacher, J. M. Lambert, W. A. Blättler, R. V. J. Chari *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1996**, *93*, 8618-8623.

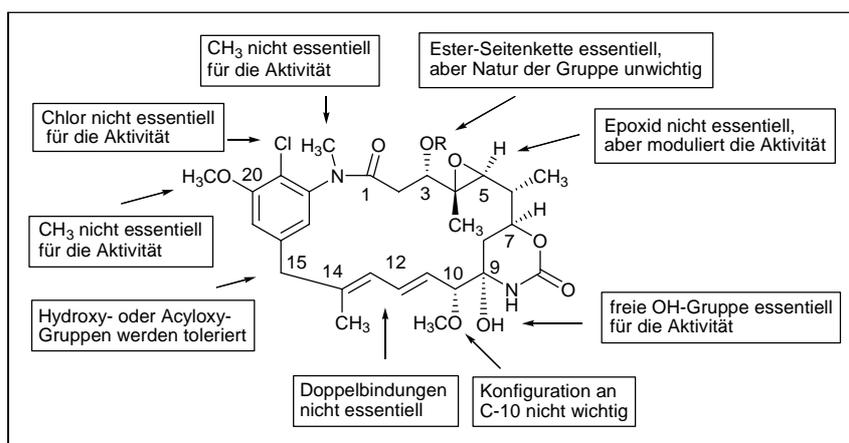
<sup>22</sup> R. V. Madrigal, B. W. Zilkowski, C. R. Smith Jr. *J. Chem. Ecol.* **1985**, *11*, 501-506 und hier angegebene Referenzen.

<sup>23</sup> S. M. Kupchan, A. T. Sneden, A. R. Branfman, G. A. Howie, L. I. Rebhun, W. E. McIvor, R. W. Wang, T. C. Schnaitman *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 31-37.

<sup>24</sup> S. M. Kupchan, Y. Komoda, A. R. Branfman, R. G. Dailey, V. A. Zimmerly *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3706-3708.

Das Vorhandensein des Epoxids an C-4,5 schien wiederum modulierende Einflüsse auszuüben, während Demethylierung der C-20 Methoxy-Gruppe oder des Lactam-Stickstoffs sowie Dechlorierung des Aromaten an C-19 kaum Einfluss zeigten.

Bei Untersuchungen der unteren Molekülhälfte konnten kaum Auswirkungen einer Epimerisierung an C-10 oder der Einführung eines Oxy-Substituenten an C-15 festgestellt werden. Eine Methylierung der Hydroxy-Gruppe an C-9 führte hingegen zu einem Verlust an Aktivität und rief Spekulationen über eine Rolle der freien Carbinolamid-Funktionalität als Alkylierungsmittel hervor.



**Abbildung 1.3** Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Weitere weniger signifikante Beobachtungen seien an dieser Stelle nicht beschrieben, außer der allgemeinen qualitativen Feststellung, dass in vielen Fällen die gemessene *in vitro*-Aktivität keine Vorhersage der *in vivo*-Wirksamkeit der untersuchten Maytansinoide erlaubte.

Einige der hier umrissenen biologischen Untersuchungen mündeten in Patenten, vermochten jedoch nicht, einen geeigneteren klinischen Kandidaten hervorzubringen, so dass in diesem Zusammenhang die Notwendigkeit zutage tritt, in zukünftigen Studien umfassende strukturelle Veränderungen auch des Kohlenstoff-Gerüsts vorzunehmen.

### 1.3 Die Biosynthese von Ansamitocin P-3

Wie die bereits geschilderte strukturelle Verwandtschaft zu den Ansamycin-Antibiotika erwarten ließ, sind die Maytansinoide ähnlichen biologischen Ursprungs. Der Aufbau ihres Grundgerüsts erfolgt analog zum Rifamycin (3), Geldanamycin (4) und Ansatrienin (5)

(Abbildung 1.2) durch eine Typ I Polyketidsynthase<sup>25,26,27</sup>, einen Multienzym-Komplex, der eine Vielzahl zusammenhängender katalytisch aktiver Domänen umfasst, die wiederum in Modulen organisiert vorliegen. Jedes dieser Module ist dabei für die Einknüpfung einer von außen zugeführten, bei Bedarf substituierten, C<sub>2</sub>-Einheit in das wie an einer Kette wachsende Kohlenstoff-Skelett verantwortlich und je nach individuellem Aufbau in der Lage, eine bestimmte Anzahl reduktiver Folgetransformationen zu bewirken.

Im Falle des Ansamitocins P-3 (**2**) wurden die für den Syntheseapparat kodierenden Gene durch den Arbeitskreis von Heinz Floss in Seattle identifiziert und die Biosynthese aufgeklärt<sup>28</sup>. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Abbildung 1.4 zusammengefasst.

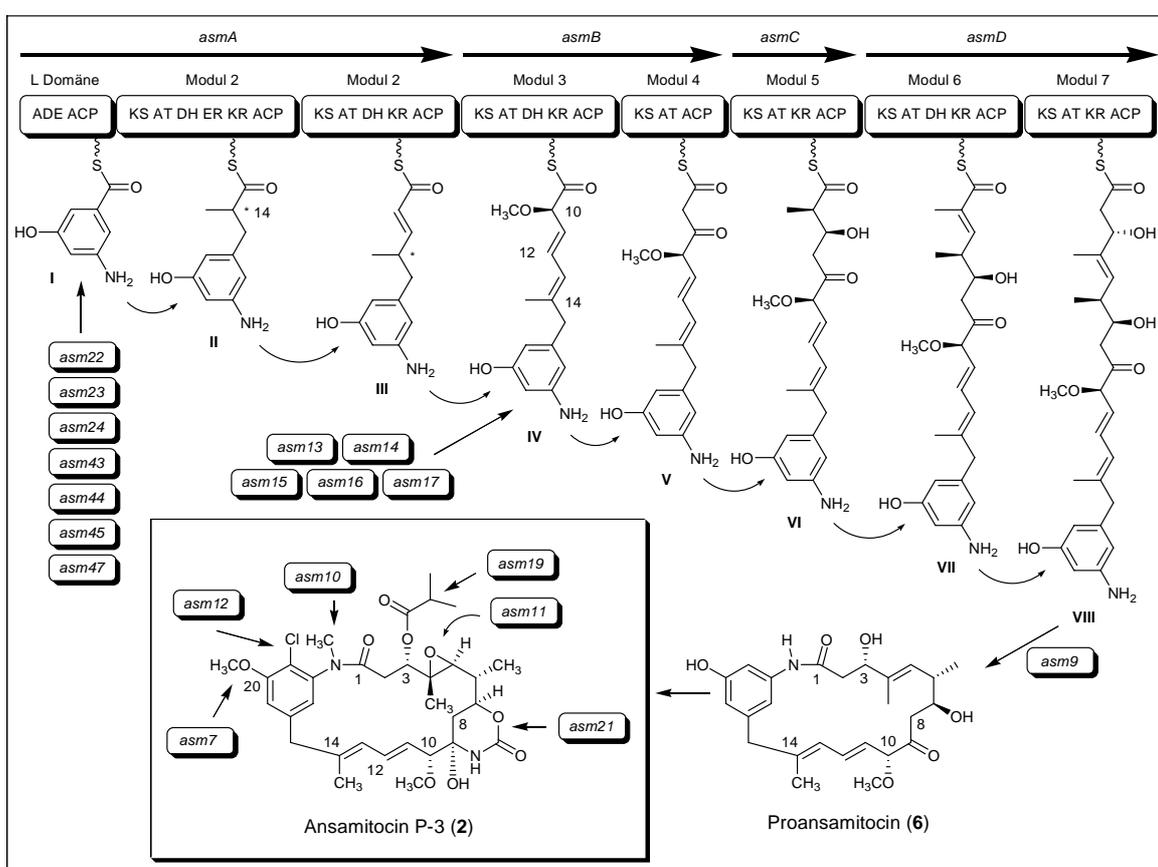


Abbildung 1.4 Biosynthese von Ansamitocin P-3

<sup>25</sup> D. A. Hopwood *Chem. Revs.* **1997**, *97*, 2465-2497.

<sup>26</sup> C. Khosla, R. S. Gokhale, J. R. Jacobsen, D. E. Cane *Annu. Rev. Biochem.* **1999**, *68*, 219-253.

<sup>27</sup> J. Staunton, K. J. Weisman *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *18*, 380-416.

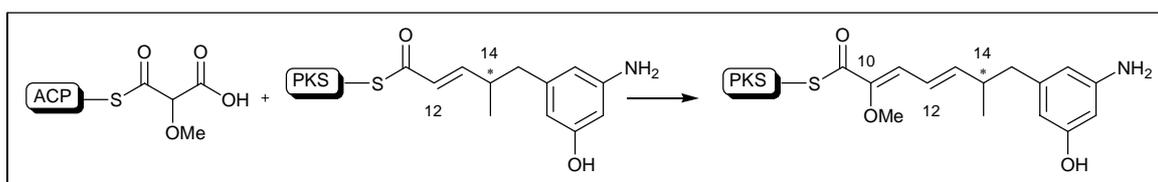
<sup>28</sup> T.-W. Yu, L. Bai, D. Clade, D. Hoffmann, S. Toelzer, K. Q. Trinh, J. Xu, S. J. Moss, E. Leistner, H. G. Floss *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 7968-7973.

Im ersten Schritt der Biosynthese wird die durch eine separate Kasette von Genen kodierete Startereinheit 5-Amino-3-hydroxybenzoesäure (AHBA)<sup>29</sup> durch die Lade-Domäne an den Multienzym-Komplex gebunden und anschließend in sieben Kettenverlängerungsschritten durch den Einbau von drei Acetat-, drei Propionat- und einer ungewöhnlichen Glycolat-Einheit zur Spezies **VIII** (Abbildung 1.4) prozessiert, die bereits das vollständige Kohlenstoff-Grundgerüst des späteren Naturstoffs aufweist.

Die Amidsynthese *asm9* ist im Folgeschritt für die Abspaltung des Oktaketids vom Multienzym-Komplex verantwortlich und katalysiert die Makrolactamisierung zum Proansamitocin (**6**). In einer Reihe von post-PKS-Transformationen werden im Anschluss die Methylgruppen an der 20-Hydroxy-Funktion und am Lactam-Stickstoff, sowie das 4,5-Epoxid, das 19-Chlor, die Carbamoyl-Funktion und die Ester-Seitenkette an C-3 zum Ansamitocin P-3 eingeführt.

Besonders interessante Aspekte ergeben sich in der Biosynthese mit der Einführung der Glycolat-Einheit sowie durch die Cyclase *asm9*.

So sollte der Einbau der Glycolat-Einheit<sup>30</sup>, die biologisch ohnehin schon ungewöhnlich aber zum Beispiel vom Geldanamycin her bekannt ist, eigentlich zum Aufbau eines  $\Delta_{10,11}$ - $\Delta_{12,13}$ -Doppelbindungssystems führen, das im Unterschied zu dem später tatsächlich beobachteten um eine Position in Richtung des Säure-Terminus verschoben vorliegen sollte (Schema 1.1).



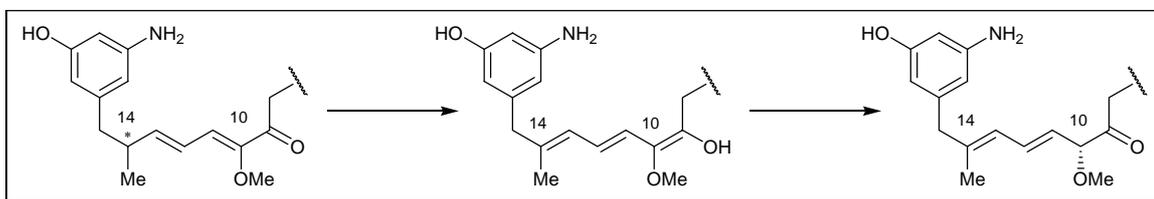
**Schema 1.1** Einführung der Glycolat-Einheit

Tatsächlich ist es unklar, an welcher Stelle der Biosynthese es zu dieser Isomerisierung des Dien-Systems kommt, in dessen Zuge ja ebenfalls das zunächst vorhandene Stereozentrum an C-14 zerstört und das an C-10 aufgebaut wird. So ist es denkbar, dass die Wanderung unmittelbar mit dem Einbau der Glycolat-Einheit stattfindet, wie es in der Abbildung 1.4 dargestellt ist, oder aber auf einer späteren Stufe, eventuell sogar erst nach Abspaltung des

<sup>29</sup> K. Hatano, S.-I. Akiyama, M. Asai, R. W. Rickards *J. Antibiot.* **1982**, 35, 1415-1417.

<sup>30</sup> B. J. Carroll, S. J. Moss, L. Bai, Y. Kato, S. Toelzer, T.-W. Yu, H. G. Floss *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4176-4177.

Oktaketids vom Multienzym-Komplex. Experimente mit einer Block-Mutante des Ansamitocin-Biosyntheseapparats, die nicht mehr in der Lage war, die post-PKS-Transformationen zu katalysieren, führten jedoch zur Akkumulation eines Ansamitocin-Vorläufers, in dem bereits das  $\Delta 11,12$ - $\Delta 13,14$ -System beobachtet werden konnte, was den Schluss einer Isomerisierung noch vor Abspaltung von der Polyketidsynthase nahe legt. Ein möglicher Mechanismus für diese Doppelbindungswanderung wurde von Floss vorgeschlagen und ist in Schema 1.2 dargestellt. Im ersten Schritt kann dabei eine vinyloge Keto-Enol-Tautomerie unter Abspaltung eines Protons an C-14 zum Trien-System angenommen werden, das dann nach Rückbildung des Ketons zum verschobenen Doppelbindungsmuster führt.



**Schema 1.2** Vorgeschlagener Mechanismus der Doppelbindungswanderung

Aufmerksamkeit verdient ebenfalls die durch das Gen *asm9* kodierte Amidsynthase, die Homologie zum Gen *rifF* der Rifamycin-Biosynthese zeigt<sup>31,32</sup> und im Anschluss an das Modul 7 (Abbildung 1.4) für die Abspaltung des Polyketids vom Enzymkomplex verantwortlich ist und gleichzeitig als Amidsynthase wirkend die Makrolactamisierung herbeiführt. Thioesterasen dieser Art geraten derzeit ins Rampenlicht, da ihre Isolierung vom natürlichen Biosyntheseapparat den Einsatz als „chemical tools“ für anspruchsvolle Makrolactamisierungen oder -lactonisierungen in Aussicht stellt. So ist es Walsh und Khosla gelungen, die Thioesterase-Domäne des Epothilons in isolierter Form zu gewinnen und mit ihrer Hilfe offenkettiges Epothilon, das als *N*-Acetylcysteaminester (SNAC) aktiviert wurde, in die makrocyclische Form zu überführen<sup>33</sup>. Ähnliche Experimente wurden mit Thioesterasen nicht ribosomaler Peptidsynthasen vorgenommen<sup>34</sup>.

<sup>31</sup> T.-W. Yu, Y. Shen, L. Tang, C. Park, B. S. Moore, C. R. Hutchinson, H. G. Floss *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1999**, *96*, 9051-9056.

<sup>32</sup> A. Stratmann, C. Toupet, W. Schilling, R. Traber, L. Oberer, T. Schupp *Microbiology* **1999**, *145*, 3365-3375.

<sup>33</sup> C. N. Boddy, T. L. Schneider, K. Hotta, C. T. Walsh, C. Khosla *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3428-3429.

<sup>34</sup> R. M. Kohli, C. T. Walsh, M. D. Burkart *Nature* **2002**, *418*, 658-661.

## 1.4 Synthetische Zugänge zu den Maytansinoiden

Aufgrund eines mit  $2 \times 10^{-5}$  % des Trockengewichts nur äußerst geringen Vorkommens des Maytansins in seinem natürlichen Produzenten, dem äthiopischen Strauch *Maytenus serrata*, und dem damit einhergehenden Engpass rief die Entdeckung der außerordentlichen cytotoxischen Aktivität schon bald umfangreiche synthetische Aktivität hervor, die ab 1979 in eine Reihe von Totalsynthesen verschiedener Maytansinoide oder ihrer Vorläufer mündete<sup>35</sup>.

Es macht keinen Sinn, diese Synthesen hier in voller Länge abzuhandeln, denn zum einen haben sie die fertigen und damit cyclischen Naturstoffe zum Ziel, die, wie an dieser Stelle schon verraten sei, für diese Arbeit kaum Bedeutung haben werden; sie stellen demgemäß unterschiedliche Makrocyclisierungs-Strategien in den Vordergrund.

Zum anderen haben sich in den letzten zwei Jahrzehnten die dem Chemiker zur Verfügung stehenden synthetischen Methoden gerade im Bereich der stereoselektiven Reaktionsführung naturgemäß fortentwickelt, so dass solch ein Vorhaben nicht mehr hauptsächlich auf den Einsatz von Vorläufern aus dem „chiral pool“ angewiesen ist, sondern auch zu später Stufe noch den selektiven Aufbau von Stereozentren zulässt. In der Tat führten einige der Totalsynthesen zu racemischen Produkten, fast alle waren auf zumindest einer Stufe auf die Trennung von Epimeren angewiesen.

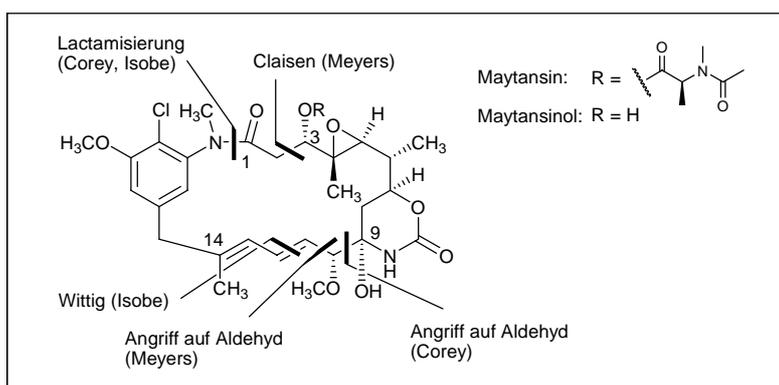


Abbildung 1.5 Synthesansätze

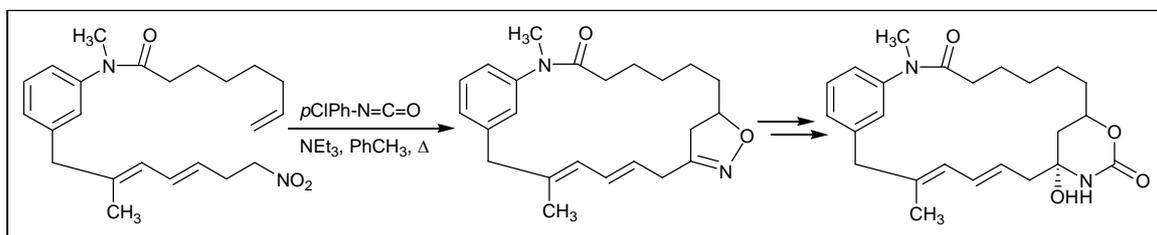
Meyers veröffentlichte 1980 eine racemische Synthese von Maytansinol<sup>36</sup>, in der der Ring ungewöhnlicherweise durch eine Claisen-Kondensation geschlossen wurde (Abbil-

<sup>35</sup> Ein umfassender Review-Artikel: I. Paterson, M. M. Mansuri *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3569-3624.

<sup>36</sup> A. I. Meyers, P. J. Reider, A. L. Campbell *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6597-6598.

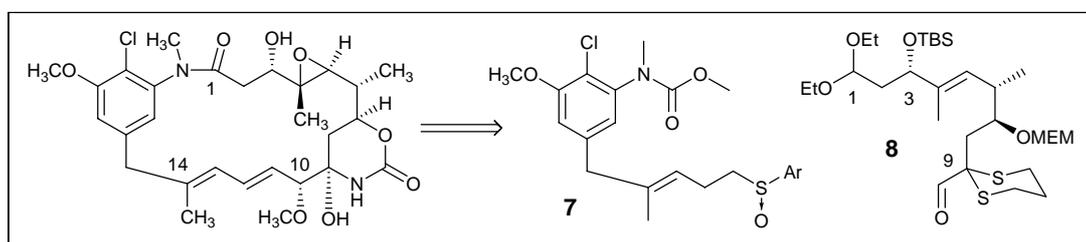
dung **1.5**). Im gleichen Jahr gelang Corey der Zugang zu Maytansin in enantiomerenreiner Form. Schlüsselschritte stellten der Angriff eines Dithian-Anions auf einen Aldehyd sowie der Ringschluss durch Lactamisierung dar<sup>37</sup>. In einem dritten Ansatz von Isobe (1982/1984) führte die Verknüpfung zweier Hauptfragmente durch Wittig-Methodik zum Kohlenstoff-Grundgerüst, das dann ebenfalls durch Makrolactamisierung in einen Maytansin-Vorläufer überführt werden konnte<sup>38</sup>.

Aus einer Reihe weiterer in der Folgezeit erschienener Forschungsergebnisse seien hier zwei letzte Studien erwähnt. In einer interessanten Nitroxid-Olefin-[3+2]-Cycloaddition gelang es Confalone<sup>39</sup>, den stark vereinfachten Makrocyclus des Maytansins aufzubauen und in wenigen Folgeschritten die Carbamat-Funktionalität zu etablieren (Schema **1.3**).



**Schema 1.3** [3+2]-Cycloadditions-Verfahren

In einer der jüngsten Maytansin-Totalsynthesen von 1996<sup>40</sup> gelang es den Autoren in konvergenter Weise, den stereochemisch definierten Aldehyd **8** mit dem chiralen Sulfoxid **7** zu kuppeln (Schema **1.4**). Leider erfüllten die hierbei erreichten Diastereoselektivitäten nicht die zuvor gesetzten Erwartungen, Trennung der Epimere ermöglichte aber in einer Folge weiterer Transformationen die Erzeugung des gewünschten Naturstoffs.



**Schema 1.4** Aktuellste Synthese

<sup>37</sup> E. J. Corey, L. O. Weigel, A. R. Chamberlin, H. Cho, D. H. Hua *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6613-6615.

<sup>38</sup> M. Isobe, M. Kitamura, T. Goto *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4997-4999.

<sup>39</sup> P. N. Confalone *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 31-56.

<sup>40</sup> M. Benechie, F. Khuong-Huu *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7133-7138.

Beachtenswert ist der Baustein **8**, der dem Maytansin-Kohlenstoff-Gerüst von C-1 bis C-10 entspricht und der die gesamte stereochemische Information des späteren Naturstoffs in sich trägt oder deren Aufbau ermöglicht. Leider fand auch hier die Darstellung beim Aufbau des Zentrums an C-3 nicht diastereoselektiv statt, wenngleich Trennung und Inversion des falschen Epimers Baustein **8** letztlich in zufriedenstellender Ausbeute lieferten.

Vielleicht muss abschließend noch darauf hingewiesen werden, dass sich aufgrund von Umfang und Komplexität bislang keine der erreichten Synthesen als geeignet herausstellte, Naturstoffanaloga oder klinische Testverbindungen in hinreichender Quantität zu produzieren. Nun soll für den Fall der Maytansinoide keinesfalls die Rechtfertigung der totalsynthetischen Bemühungen in Frage gestellt werden (sie leben hoch!), aber es wird doch der Bedarf nach modernen geeigneten Methoden zur Entwicklung oder Optimierung neuartiger Wirkstoffkandidaten augenscheinlich. Sie sollen zum Thema des nächsten Kapitels werden.

## 1.5 Chemoenzymatische Synthese von Naturstoff-Analoga

Wie im letzten Kapitel angesprochen, stellt es bei der Auffindung oder Erprobung neuer Wirkstoffe ein großes Problem dar, zunächst aussichtsreiche Kandidaten zu generieren und diese oder bereits etablierte dann in kommerziellen Mengen zur Verfügung zu stellen. In diesem Zusammenhang sind mehrere Methoden entwickelt worden, die gerade im Bereich der strukturell komplexen Polyketide anwendbar sind.

So lässt sich bei genauer Kenntnis des genetischen Codes der modulare Aufbau der Polyketidsynthesen nutzen, um durch gentechnische Manipulationen eines Biosynthese-Apparats strukturelle Veränderungen des eigentlich produzierten Naturstoffes herbeizuführen<sup>41</sup>. Da jede C<sub>2</sub>-Einheit eines Polyketids sowohl in Position als auch Funktionalität durch ein spezifisches Modul definiert wird, ist es möglich, durch Änderung der Reihenfolge oder Anzahl sowie des Typs der einzelnen Module gezielte Veränderungen an bestimmten Position des Zielmoleküls vorzunehmen, die auf chemischem Weg schwer zu verwirklichen wären. Durch Einsatz dieser Gentechnologie im Baukasten-Prinzip ist die Erzeugung ganzer Bibliotheken von Polyketiden für Screening-Programme denkbar.

---

<sup>41</sup> K. Kinoshita *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2004**, *62*, 1095-1101.

Eine weitere Methode<sup>42</sup>, die wie die vorherige dem Biochemiker vorbehalten bleibt, ermöglicht die Erzeugung signifikanter Substanzmengen. Viele Naturstoffe polyketidischen Ursprungs werden in Organismen produziert, die schwer zu kultivieren sind oder nur langsam wachsen. Des Weiteren werden sie oft nur in so geringen Mengen erzeugt, dass eine kommerzielle Nutzung nicht in Frage kommt. Durch Isolierung der entsprechenden Polyketid-Gencluster und heterologe Expression in einem Mikroorganismus, der gentechnisch so entworfen ist, dass er bessere Voraussetzungen für eine massenmäßig vorteilhafte Produktion mitbringt, lassen sich die erhaltenen Substanzmengen oft drastisch steigern. Mit der durch heterologe Expression erreichten Produktion von Erythromycin in *Eschericia coli*<sup>43</sup> und Epothilon in *Streptomyces coelicolor*<sup>44</sup> seien an dieser Stelle zwei Beispiele genannt.

Ein weiterer Vorteil der heterologen Expression findet sich in der oft recht hohen Geschwindigkeit, mit der sich genetische Modifikationen an einem entsprechend gewählten Wirtsorganismus vornehmen lassen, was wiederum den Zugang zu modifizierten Wirkstoffen erleichtert.

Der letzte hier diskutierte Ansatz ist der Namensgeber dieses Kapitels und soll eine der Grundlagen dieser Arbeit sein, nämlich die chemoenzymatische Synthese. Diese Bezeichnung ist nicht die ausschließlich in der Literatur verwendete, es finden sich ebenfalls die Ausdrücke Chemo-Biosynthese, Mutasyntese und, häufig, Vorläufer-dirigierte Biosynthese<sup>45,46,47,48</sup>.

Darunter versteht man eine Kombination aus chemischer und enzymatischer Herangehensweise zur Erzeugung komplexer Naturstoff-Analoga polyketidischen Ursprungs mit verbessertem pharmakologischem Potential. Grundgedanke dabei ist, exogene Bausteine in den natürlichen Biosynthesepfad einzuführen; bei erfolgreicher Anbindung an die Polyketidsynthase, also den Multienzym-Komplex, können diese zum fertigen Naturstoff prozessiert werden. Durch eine entsprechende chemische Modifikation der zugefütterten Vorläufer-

---

<sup>42</sup> M. A. Rude, C. Khosla *Chem. Engin. Sci.* **2004**, 59, 4693-4701 und weitere Referenzen hierin.

<sup>43</sup> B. A. Pfeifer, S. J. Admiraal, H. Gramajo, D. E. Cane, C. Khosla *Science* **2001**, 291, 1790-1792.

<sup>44</sup> L. Tang, S. Shah, L. Chung, J. Carney, L. Katz, C. Khosla, B. Julien *Science* **2000**, 287, 640-642.

<sup>45</sup> J. R. Jacobsen, C. R. Hutchinson, D. E. Cane, C. Khosla *Science* **1997**, 277, 367-369.

<sup>46</sup> M. Ziehl, J. He, H.-M. Dahse, C. Hertweck *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1226-1230.

<sup>47</sup> T. L. Schneider, C. T. Walsh, S. E. O'Connor *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11272-11273.

<sup>48</sup> E. I. Graziani, F. V. Ritacco, M. Y. Summers, T. M. Zabriskie, K. Yu, V. S. Bernan, M. Greenstein, G. T. Carter *Org. Lett.* **2003**, 5, 2385-2388.

---

fer können gezielte Variationen im Zielmolekül, so zum Beispiel Veränderungen des Kohlenstoffgerüsts, die andernfalls schwer durchzuführen sind, realisiert werden. Dazu ist es allerdings erforderlich, das Binden der natürlichen Startereinheit an die Lade-Domäne der Polyketidsynthase im ersten Schritt zu unterbinden, um eine konkurrierende Verarbeitung von natürlichem und unnatürlichem Substrat zu vermeiden. Durch die gentechnische Erzeugung sogenannter Block-Mutanten, manipulierter Organismen, bei denen die Enzyme zur Erzeugung der Starter-Einheit deaktiviert vorliegen, wird dieses Ziel erreicht. Durch die Blockierung weiterer Gene, die für Enzyme stromaufwärts von einem gewünschten Eintrittsort eines Fütterungsbausteins kodieren, lässt sich im gewissen Umfang auch dieser festlegen, man „zwingt“ die Synthase quasi zur Verdauung.

Die Einfachheit und Kostengünstigkeit dieser *in vivo*-Verfütterungsexperimente macht ihren großen Vorteil aus. So ist man in der Lage, nach der Synthese chemisch relativ gut zugänglicher Bausteine auf eine labortechnisch aufwendige Folgechemie zu verzichten.

Von Nachteil ist allerdings, dass man bei den Verfütterungen auf relativ hohe Konzentrationen angewiesen ist, da die Acylierung der PKS durch das Substrat, also das Aufladen auf den Enzymkomplex, den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des Verfahrens darstellt. Zudem stellt es sich als zunehmend kritisch heraus, Vorläufer auf einer späten Stufe in den Biosyntheseweg zu inkorporieren, und es ist ebenfalls denkbar, dass bereits leichte Modifikationen des Fütterungsbausteins zu vollständiger Inakzeptanz führen.

## 2. Zielsetzung und Synthetischer Ansatz

### 2.1 Projektbeschreibung

Die hier beschriebenen Forschungstätigkeiten stehen zu Beginn eines Projektes, dass die Erzeugung und biologische Erprobung von Maytansinoid-Analoga zum Ziel hat, mit der Absicht, Wirkstoffe zu entwickeln, die gegenüber den natürlichen Vertretern ein verbessertes pharmakologisches Potential aufweisen.

Die Darstellung der modifizierten Maytansinoide soll hierbei auf dem Weg der chemoenzymatischen Synthese erfolgen, die Veränderungen gerade im Bereich des Kohlenstoff-Grundgerüsts zulässt, auf die eine besonderer Wert gelegt werden soll. So werden sich durch die biologische Testung der gewonnenen Substrate tiefergehende Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ableiten lassen, die in diesem Umfang noch nicht vorgenommen werden konnten.

Es ist beabsichtigt, die hierzu benötigten Verfütterungsbausteine auf chemischem Wege zu synthetisieren und anschließend dem Biosyntheseapparat des Ansamitocins P-3 zuzuführen (Abbildung 1.4, Kapitel 1.3), der im Arbeitskreis von Professor Heinz G. Floss in Seattle eingehend untersucht wurde und von ihm zur Verfügung gestellt wird.

Dabei ist es zunächst erforderlich, Erfahrungen über die allgemeine Akzeptanz von exogenen Verfütterungsbausteinen durch den Organismus zu sammeln, was die Synthese und Verfütterung der Polyketide notwendig macht, die den natürlichen Synthese-gebundenen Intermediaten **I - VIII** (Abbildung 1.4, Kapitel 1.3) während der Biosynthese entsprechen.

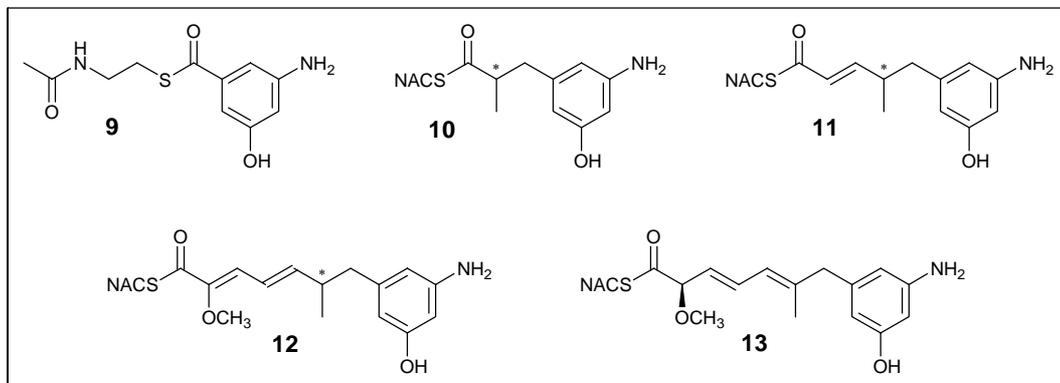
Die Bausteine werden dabei als *N*-Acetylcysteaminester (SNAC) dargestellt werden, die, wie Studien gezeigt haben, in der Lage sind, das sonst zur Übertragung der Substrate auf die Acyl-Carrier-Proteine (ACP) der Polyketidsynthese notwendige Coenzym A zu ersetzen; sie weisen demgegenüber noch den Vorteil auf, dass sie zellpermeabel sind und von Außen zugefüttert werden können<sup>49</sup>.

Die vorerst angestrebten Substrate, die der Startereinheit (**9**) sowie den Di- (**10**), Tri- (**11**) und Tetraketiden (**12**, **13**) entsprechen, sind in Abbildung 2.1 dargestellt. Es ist zu beachten, dass aufgrund der in Kapitel 1.3 diskutierten Wanderung des Doppelbindungssystems, die auf oder nach der Stufe des Tetraketids erfolgt, keine Informationen über die Stereochemie an C-14 vorliegen, was auf den einzelnen Stufen die Darstellung beider Enantio-

---

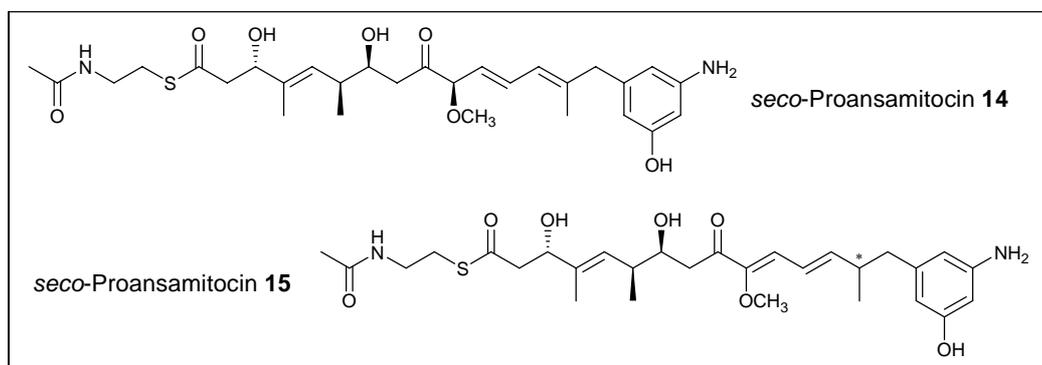
<sup>49</sup> N. L. Pohl, R. S. Gokhale, D. E. Cane, C. Khosla *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11206-11207.

mere erforderlich macht. Da der Zeitpunkt der Wanderung ebenfalls unklar ist, müssen auf der nachfolgenden Stufe die beiden Doppelbindungsisomere **12** und **13** berücksichtigt werden.



**Abbildung 2.1** Angestrebte Verfütterungsbausteine

Einen weiteren Schwerpunkt stellt die Untersuchung der Amidsynthase *Asm9* dar, die bereits im Kapitel 1.3 erwähnt wurde und derzeit von Stephanie Grond in Göttingen untersucht wird. Eine entsprechende Expressierung dieser Cyclase zur isolierten Form würde es bei hinreichender Akzeptanz gestatten, komplexe offenkettige Maytansinoid-Vorläufer in ihre makrocyclische Form zu überführen. Untersuchungen, ob diese Cyclase ohne die natürliche Umgebung des restlichen Enzymkomplex mitsamt seinen Erkennungsfaktoren funktionsfähig ist und, wenn ja, wie groß die Substratspezifität ausfällt, erfordern daher die Synthese der beiden möglichen doppelbindungsisomeren, offenkettigen *seco*-Proansamitocine **14** und **15** (Abbildung 2.2).



**Abbildung 2.3** Die *seco*-Proansamitocine als SNAC-Derivate

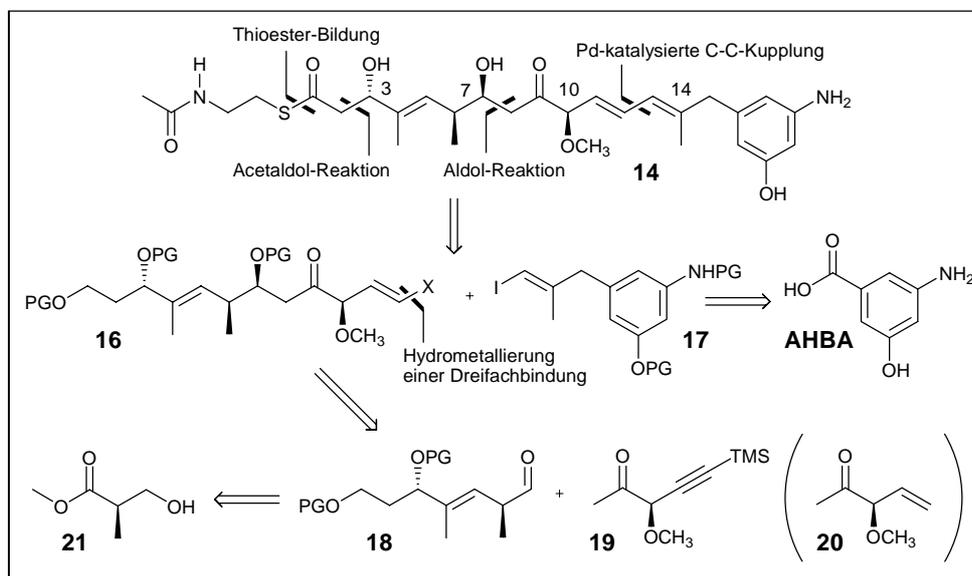
Bei einer positiven Antwort ist in weiterführenden Studien die Synthese von modifizierten Verfütterungsbausteinen angestrebt, die dann zu gezielt veränderten Naturstoff-Analoga

führen. Besonderes Augenmerk werden dabei Vereinfachungen sowie Funktionalisierungen des Gerüsts besitzen. Weiterhin denkbar sind Variationen des aromatischen Bereichs oder der komplette Austausch zu aus anderen Ansamycin-Antibiotika bekannten Systemen.

## 2.2 Syntheseansätze zu den *seco*-Proansamitocinen **14** und **15**

Da die SNAC-Ester der *seco*-Proansamitocine **14** und **15** die synthetisch anspruchsvollsten Ziele darstellen, seien hier retrosynthetische Ansätze zu ihrer Verwirklichung angegeben. Die Synthesen sind dabei so entworfen worden, dass sie zugleich Zugang zu den einfacheren Polyketiden **9** – **13** ermöglichen.

Im Falle von **14** gilt es, vier Stereozentren an C-3, C-6, C-7 und C-10 sowie drei *trans*-konfigurierte Doppelbindungssysteme zu berücksichtigen. Das Grundgerüst sollte sich konvergent in einer Palladium-vermittelten C-C-Kupplungsreaktion aus den Bausteinen **16** und **17** aufbauen lassen, wobei **16** entweder als Vinylstannan- oder Vinylboronsäure-Vorläufer einer Stille- oder Suzuki-Reaktion auftritt, oder als einfaches Olefin (X = H) in einer Heck-Reaktion (Schema 2.1).

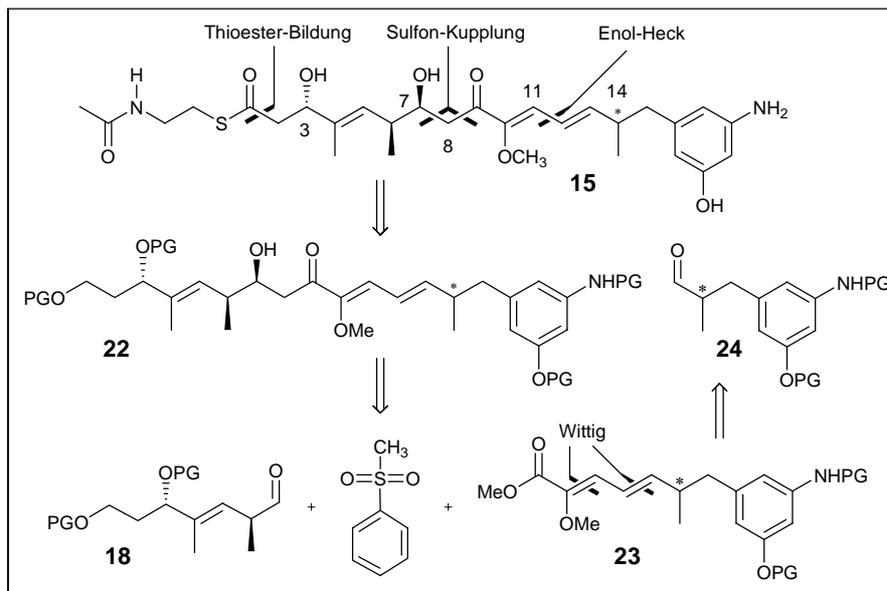


**Schema 2.1** Retrosynthese von **14**

Eine Reihe von Folgeschritten, unter anderem die Einführung des Thioesters, würden dann **14** liefern. Eine Bor-vermittelte diastereoselektiv geführte Aldol-Reaktion zwischen dem Aldehyd **18** und dem Keton **19** sollte nach Hydrometallierung der Dreifachbindung Zugang zum Baustein **16** ermöglichen, während der alternative Einsatz des Ketons **20** direkt

das terminale Olefin liefert. Aminohydroxybenzoesäure (AHBA), die aus Dihydroxybenzoesäure zugänglich ist, stellt den Vorläufer des Vinylidids **17** dar, während käuflicher (*R*)-3-Hydroxy-2-methylpropansäuremethylester (**21**) unter Einsatz diastereoselektiver Aldol- und Wittig-Chemie Zugriff auf den Aldehyd **18** gewährt.

Für die Darstellung des *seco*-Proansamitocins **15**, das im Gegensatz zu **14** das isomere  $\Delta^{10,11}$ - $\Delta^{12,13}$ -Doppelbindungsmuster aufweist, wurden mehrere Kupplungsstrategien in Betracht gezogen (Schema 2.2). So ist der Aufbau des Grundgerüsts durch eine Enol-Heck-Reaktion zwischen C-10 und C-11 denkbar, für die in der Literatur jedoch kaum Beispiele zu finden sind, während die Verknüpfung des bereits in der Synthese von **14** verwendeten Aldehyds **18** mit dem Ester **23** über ein Methylsulfon, das die Methylengruppe an C-8 mitbringt, den Cram-selektiven Aufbau des Stereozentrums an C-7 ermöglicht.



**Schema 2.2** Retrosynthese von **15**

Der Ester **23** sollte durch iterative Wittig-Methodik aus dem Aldehyd **24** zugänglich sein, der wiederum durch Evans-Alkylierungs-Chemie und eine Reihe weiterer Transformationen wie das Vinylidid **17** aus Aminohydroxybenzoesäure darstellbar wäre. Erneut muss auf die Unkenntnis der Stereochemie an C-14 verwiesen werden, die den Aufbau der beiden epimeren Formen von **15** erforderlich macht.

## 2.3 Zielsetzung

Ziel der im Rahmen dieser Dissertation beschriebenen Studien war es, in Zusammenarbeit mit Marco Brünjes in einer zeitgleich stattfindenden Dissertation die synthetischen Zugänge zu den isomeren *seco*-Proansamitocinen **14** und **15** zu erarbeiten. Priorität wurde dabei auf das Proansamitocin **14** gelegt, da es wie in Kapitel **1.3** dargelegt mit großer Wahrscheinlichkeit der letzten Multienzym-gebundenen Spezies vor Abspaltung durch die Amidsynthase entspricht.

Die Aufteilung sah dabei vor, im Zuge der hier vorliegenden Arbeit die Darstellung des Bausteins **16** sowie die Fertigstellung von **14** vorzunehmen, während von Marco Brünjes die Synthese des Vinyliodids **17** unter Erarbeitung eines Zugangs zu den verkürzten Ketiden **9 - 13** in Angriff genommen wurde.

In Bezug auf **15** wurden im Rahmen dieser Arbeit Experimente zur Erzeugung über die Sulfon-Kupplungsstrategie vorgenommen.

Allen im Folgenden beschriebenen Syntheseansätzen lag die Existenz eines realen Bedarfs an Substrat zur Durchführung der Verfütterungsexperimente zugrunde, was an die Synthese den Anspruch stellte, in großem Maßstab unter Verwendung verlässlicher Reaktionsmethoden durchführbar zu sein.

### 3. Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

Im Folgenden sollen hier die Ergebnisse der synthetischen Studien zu den *seco*-Proansamitocinen **14** und **15** beschrieben werden. Die Experimente sind dabei in einer logisch geordneten Reihenfolge wiedergegeben, die nicht notwendigerweise den korrekten chronologischen Ablauf spiegelt.

So wird zunächst auf die Synthese des *seco*-Proansamitocins **14** eingegangen, die, wenn auch unter Abweichung von der ursprünglichen Planung, erfolgreich zum Abschluss gebracht werden konnte. Im Anschluss findet die Diskussion der synthetischen Studien zum isomeren *seco*-Proansamitocins **15** statt, die zeitlich zwar älteren Datums sind, denen aber aufgrund geringerer Priorität und mangelnden Erfolges nur der zweite Platz zukommen kann.

#### 3.1 Synthese des *seco*-Proansamitocins **14**

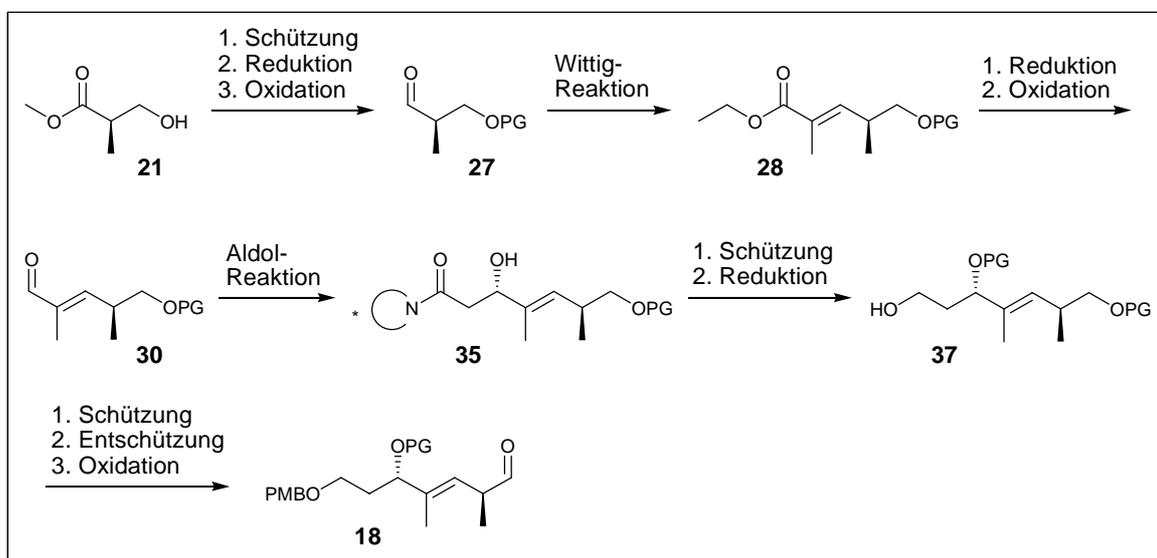
In diesem Kapitel wird berichtet, wie die Synthese des offenkettigen Proansamitocins **14** zum Abschluss gebracht wurde. Es wird zunächst auf die Darstellung des Aldehyds **18** und der Ketone **19** und **20** eingegangen, sowie auf anschließende Experimente, diese Bausteine in einer Aldol-Reaktion zu verbinden. Wie im Folgenden gezeigt wird, scheiterten diese Bestrebungen jedoch, und die Synthese zum Olefin **16** wurde in linearer Weise weitergeführt. Die folgenden Abschnitte beschäftigen sich mit der Übergangsmetall-vermittelten Kupplung von Olefin **16** und Vinyljodid **17** sowie dem Schlusspiel.

##### 3.1.1 Darstellung des Aldehyds **18**

###### 3.1.1.1 Syntheseplanung

Wie im Kapitel **2.2** bereits erwähnt wurde die Synthese des Aldehyds **18** von kommerziell erhältlichem (*R*)-3-Hydroxy-2-methylpropansäuremethylester (**21**) ausgehend geplant, der nach Schützung, Reduktion und Oxidation den Aldehyd **27** als Vorläufer für eine Wittig-Reaktion zum Ester **28** liefert. **28** sollte in einem Reduktions/Oxidations-Protokoll den Aldehyd **30** und nach Durchführung einer diastereoselektiven Auxiliar-gesteuerten Aldol-

Reaktion den Alkohol **35** bilden. Nach Blockierung der sekundären Hydroxy-Gruppe und Abspaltung des Auxiliars erhält man den primären Alkohol **37**, den man durch Einführung einer dritten orthogonalen Schutzgruppe, selektiver Entschützung und Oxidation in den gewünschten Aldehyd **18** überführen kann.



**Schema 3.1** Syntheseplanung zum Aldehyd **18**

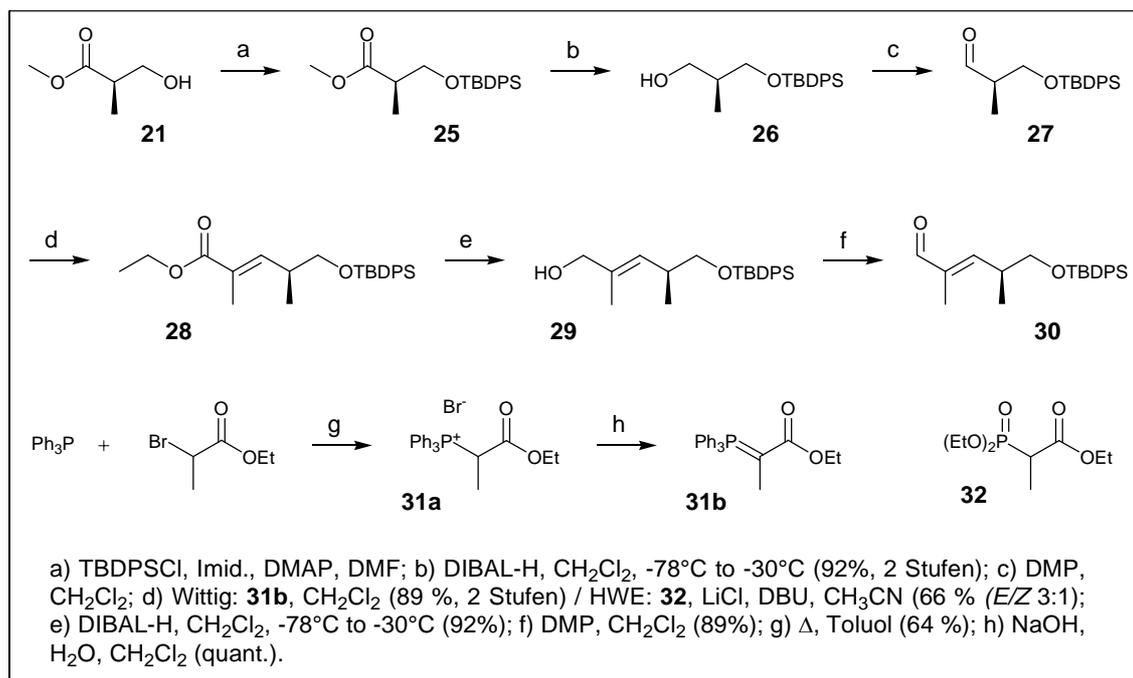
### 3.1.1.2 Aldehyd **30**

Zur Realisierung der oben beschriebenen Strategie wurde zunächst die Synthese des Aldehyds **30** in Anlehnung an eine literaturbekannte Sequenz<sup>50</sup> vorgenommen. Im Unterschied zu dieser wurde zur Verminderung der Flüchtigkeit eine *tert*-Butyldiphenylsilyl- (TBDPS) anstatt einer *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe (TBS) verwendet, was auf den ersten Stufen einen sorgloseren Umgang gestattete. Es gelang unter Standardbedingungen problemlos, den Alkohol **21** als Silylether **25** zu schützen (Schema **3.2**) und den Ester mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) zum Alkohol **26** zu reduzieren (92 %, über zwei Stufen). Ein Versuch, die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu bewerkstelligen, führte unter gleichzeitiger Spaltung des TBDPS-Ethers zum wertlosen Diol.

Die nachfolgende Oxidation mittels Dess-Martin-Periodinan (DMP) stellte ebenfalls keine Herausforderung dar, und der Aldehyd **27** erwies sich als recht konfigurationsstabil, so

<sup>50</sup> K. Matsui, B.-Z. Zheng, S.-i. Kusaka, M. Kuroda, K. Yoshimoto, H. Yamada, O. Yonemitsu *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 19, 3615-3624.

zum Beispiel gegenüber chromatographischer Reinigung. Diese erwies sich allerdings als nicht notwendig, und so wurde **27** als Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.



**Schema 3.2** Darstellung des Aldehyds **30**

Bei der Generierung des Alkens **28** zeigte sich der Einsatz des Wittigbausteins<sup>51</sup> **31b**, dargestellt aus PPh<sub>3</sub> und 2-Brompropansäureethylester über das Phosphoniumsalz **31a**<sup>52</sup>, der entsprechenden HWE-Variante<sup>53</sup> (Baustein **32**) deutlich überlegen. *E*-**28** konnte in einer Ausbeute von 89 % über zwei Stufen isoliert werden, während der HWE-Baustein lediglich schlechte Ausbeuten mit einem *E/Z*-Verhältnis von nur 3:1 lieferte. Es sei an dieser Stelle bemerkt, dass die zum Ester **28** führenden ersten Reaktionen ohne weiteres in einem Maßstab von bis zu 30 g durchgeführt werden konnten und chromatographische Reinigung erst auf der Stufe von **28** notwendig war. Der Nachweis der korrekten *E*-Doppelbindungs-Konfiguration im Olefin **28** wurde mittels <sup>1</sup>H-NMR-Experimente vorgenommen, und zwar durch das Feststellen eines fehlenden NOE Kontaktes zwischen dem olefinischen Proton und der olefinischen Methylgruppe.

<sup>51</sup> Elemes, Y.; Foote, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6044-6055.

<sup>52</sup> H. O. House, G. H. Rasmusson *J. Org. Chem.* **1961**, *24*, 4278-4281.

<sup>53</sup> Toshima, K.; Arita, T.; Kato, K.; Tanaka, D.; Matsumura, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8873-8876.

Die folgende Reduktions-Oxidations-Kaskade über den Alkohol **29** zum Aldehyd **30**, wiederum unter Nutzung von DIBAL-H und Dess-Martin-Periodinan in sehr guten Ausbeuten, stellte den Aldehyd **30** in einem Gesamtertrag von 67 % über sechs Stufen zur Hand.

### 3.1.1.3 Diastereoselektiver Aufbau des Alkohols **35**

Mit dem Aldehyd **30** war die Voraussetzung geschaffen, in einer Folgereaktion das spätere Stereozentrum an C-3 mit der sekundären Hydroxy-Funktion aufzubauen. Es bot sich dabei an, moderne diastereoselektive AcetaldoL-Verfahren unter Zuhilfenahme eines chiralen Auxiliars in Betracht zu ziehen. Evans-Methodik unter Verwendung der bestens etablierten Oxazolidinon-Derivate kam dabei nicht in Betracht, da bei ihnen bekanntlich eine zusätzliche Substitution des gebildeten Enolats, der eine steuernde Wirkung im Zimmermann-Traxler-Übergangszustand zukommt, zur Erlangung guter Stereoselektivitäten unerlässlich ist.

Eine Literaturrecherche zeigte zwei der Evans-Methodik verwandte Alternativen auf: In einer aktuellen Publikation von Guz und Phillips aus dem Jahre 2002 wurde über gute Resultate beim Einsatz von Oxazolidinthion-Derivaten (**33e**) in AcetaldoL-Reaktionen berichtet<sup>54</sup>, während ein älteres Verfahren nach Nagao von 1985<sup>55,56</sup> die Verwendung des Thiazolidinthion-Auxiliars **34c** befürwortet.

Beide Synthesebausteine konnten ausgehend von D-Valin (**33**) entsprechend der in der Literatur beschriebenen Wege<sup>57,58,59</sup> dargestellt und ihr Einsatz im vorliegenden Fall erprobt werden.

---

<sup>54</sup> Guz, N. R.; Phillips, A. *J. Org. Lett.* **2002**, *4*, 2253-2256.

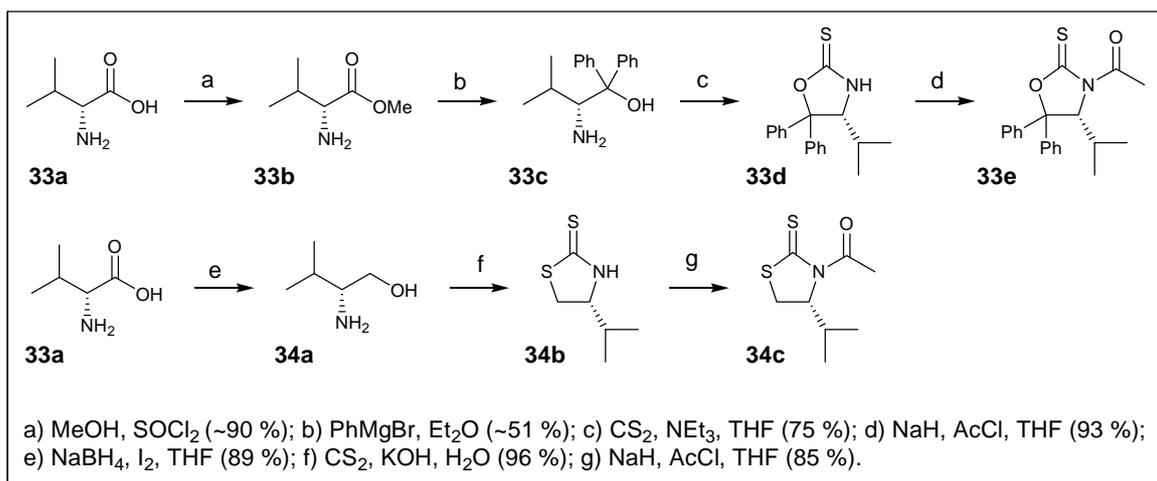
<sup>55</sup> Nagao, Y.; Yamada, S.; Kumagi, T.; Ochiai, M.; Fujita, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1418-1419.

<sup>56</sup> Nagao, Y.; Hagiwara, Y.; Kumagi, T.; Ochiai, M.; Inoue, T.; Hashimoto, K.; Fujita, E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2391-2393.

<sup>57</sup> Webb, R. G.; Haskell, M. W.; Stammer, C. H. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 576-580.

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

<sup>59</sup> Delaunay, D.; Toupet, L.; Le Corre, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6604-6607.



**Schema 3.3** Acetaldol-Bausteine nach Phillips (**33e**) und Nagao (**34c**)

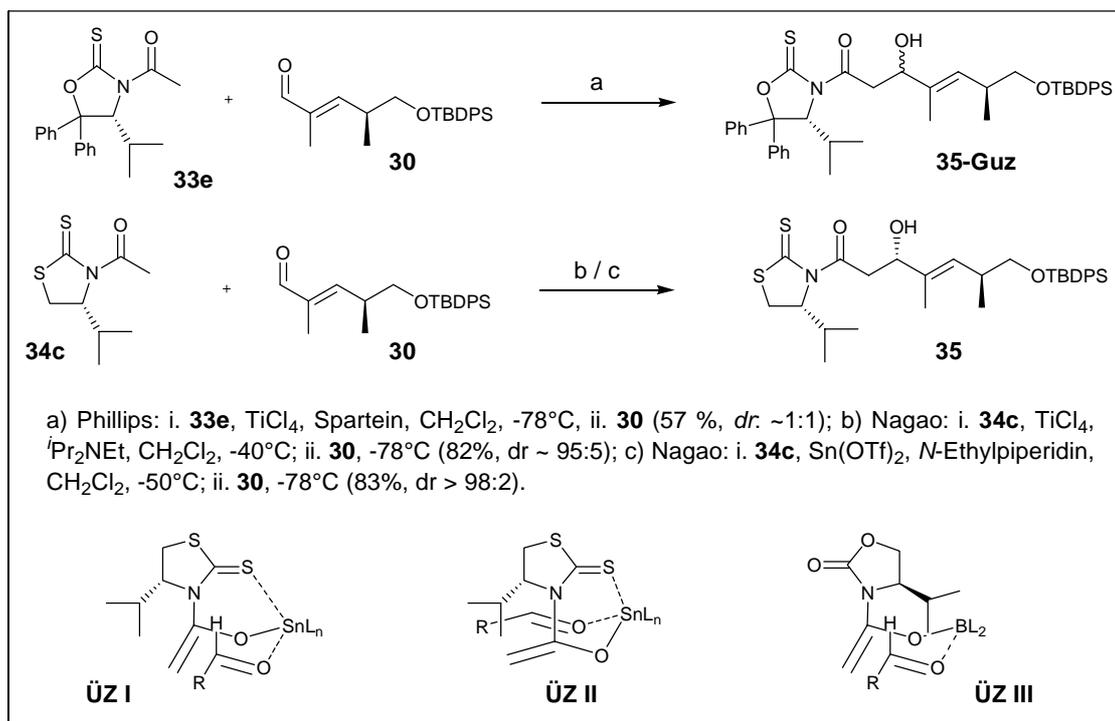
Bei ersten Experimenten nach Guz und Phillips wurde das chirale *N*-acetylierte Oxazolidinthion **33e** eingesetzt, das nach *in situ*-Überführung in das Titan-Enolat mit Spartein als Hilfsbase und anschließender Umsetzung mit dem Aldehyd den Alkohol **35** jedoch nur in 57 % Ausbeute nahezu ohne Diastereoselektivität lieferte (Schema 3.4). Der Einsatz von Isobutyraldehyd als Testaldehyd entsprechend der Literaturreferenz zur Überprüfung der allgemeinen Durchführbarkeit führte ebenfalls nur zu schlechten Ergebnissen.

Bessere Resultate erbrachte der Einsatz des Nagao-Bausteins **34c**, aus dem die Enolat-Spezies durch Zinn(II)-triflat und *N*-Ethylpiperidin als Base erzeugt wurde. Dieses Verfahren erlaubte Zugang zum gewünschten Alkohol **35** in einer Ausbeute von 83 % bei einem Diastereomerenverhältnis von 98:2. Da die Diastereomere relativ einfach durch Chromatographie zu trennen waren, wurde zudem eine Variante<sup>60</sup> dieser Methode erprobt, die auf den Einsatz des kostspieligen und empfindlichen Zinn(II)-triflats verzichtete und stattdessen Titantetrachlorid und Diisopropylethylamin als Enolisierungsreagenz erforderte. Bei kleinen Ansätzen konnten hier ebenfalls gute Ausbeuten von bis zu 82 % an **35** erzielt werden, allerdings in einem etwas schlechteren Diastereomerenverhältnis von 95:5. Wenn diese Variante im Gramm-Maßstab durchgeführt wurde erlaubte sie den Zugang zu **35** in 77 %, lieferte dann jedoch auch 10 % des falschen Isomers.

In Schema 3.4 sind zum Verständnis dieser Reaktion die beiden möglichen Übergangszustände I und II (**ÜZ I** und **ÜZ II**) wiedergegeben. Der Umsatz verläuft wie auch im Fall anderer Aldol-Reaktionen angenommen über einen sesselförmigen Zimmermann-Traxler-Übergangszustand, in dem sowohl das Enolat- als auch das Carbonyl-Sauerstoffatom an

<sup>60</sup> Gonzalez, A.; Aiguade, J.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8949-8952.

die Lewis-Säure koordiniert vorliegen und der Alkylrest des Aldehyds eine energetisch vorteilhafte pseudo-äquatoriale Position einnimmt.



**Schema 3.4** Aldolreaktionen nach Phillips und Nagao

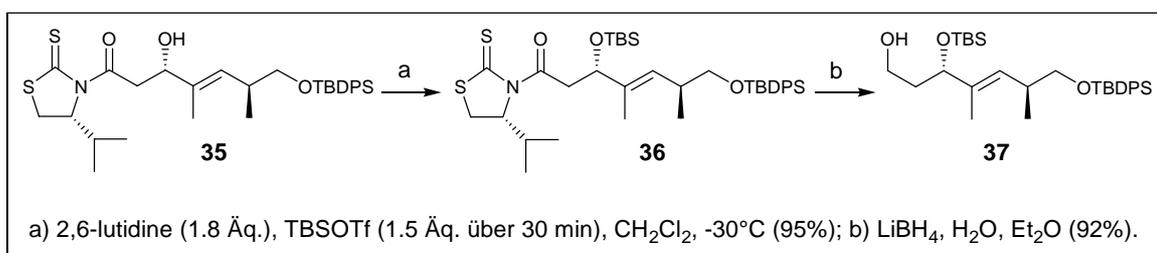
Im Unterschied zu den Evans-Verfahren, die zumeist Bor-Reagenzien als Lewis-Säure verwenden, ist dabei das Zinn als Vertreter der fünften Periode nicht mehr an die Oktettregel gebunden und weist freie Koordinationsstellen auf. Das Schwefel-Atom der Thion-Gruppe ist daher befähigt, ebenfalls das weiche Zinn zu komplexieren, und führt zu einer Ausrichtung des Fünfrings, die der in einer Evans-Aldol-Reaktion vermuteten entgegengesetzt ist (der für diesen Fall theoretisch geltende Übergangszustand ist als **ÜZ III** dargestellt, und wäre wie **ÜZ II** durch die sterische Interaktion des Isopropylrests mit dem Sessel benachteiligt). Wie aus den Abbildungen ersichtlich führt dabei **ÜZ I** zur Bildung des beobachteten Produkts, in dem der Isopropylrest des Auxiliars und die aufgebaute Hydroxygruppe *syn* zueinander stehen, da hier im Gegensatz zum **ÜZ II** keine sterischen Wechselwirkungen zwischen der Isopropylgruppe und dem Sessel auftreten.

### 3.1.1.4 Erzeugung des Alkohols 37

Nachdem der stereoselektive Aufbau des sekundären Alkohols **35** erfolgreich verlaufen war, machte die weitere Syntheseplanung die Blockierung dieser Position notwendig. Der erneute Griff zu einer Silylschutzgruppe wurde dabei favorisiert, da diese auch in späten Synthesestufen im Allgemeinen in hohen Ausbeuten entfernt werden können. Die Wahl fiel deshalb auf die orthogonal zum TBDPS-Ether stehende *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe (TBS).

Erste Versuche, den entsprechenden TBS-Ether unter gängigen Bedingungen mit TBS-Triflat und 2,6-Di-*tert*-butylpyridin als Base zu bilden<sup>61</sup>, verliefen jedoch in für diese Transformation nicht annehmbaren Ausbeuten von 54 – 79 %. Es lässt sich vermuten, dass Nebenreaktionen auf eine Empfindlichkeit der weichen Thiazolidinthion-Einheit gegenüber stark elektrophilen Reagenzien zurückgeführt werden können.

In der Überzeugung, in der Reagenzienkombination dennoch den richtigen Griff gemacht zu haben, wurde eine Optimierung der übrigen Reaktionsparameter vorgenommen. Auf die Wiedergabe einer Tabelle kann hier noch einmal verzichtet werden, qualitativ waren tiefere Temperaturen, kürzere Reaktionszeiten und eine langsame Zugabe des reaktiven Triflats zuträglich und lieferten den geschützten Baustein **36** in einer reproduzierbaren Ausbeute von 95 % (Schema 3.5).



**Schema 3.5** Darstellung des Alkohols **37**

Die reduktive Abspaltung des Auxiliars **34b** gelang im Anschluss anstandslos durch aktiviertes Lithiumborhydrid<sup>62</sup> in Ausbeuten von 92 %. Das Auxiliar selbst wurde nicht zersetzt und konnte zur Rückgewinnung des Aldolbausteins eingesetzt werden.

<sup>61</sup> K. Toshima, T. Arita, K. Kato, D. Tanaka, S. Matsumura *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8873-8876.

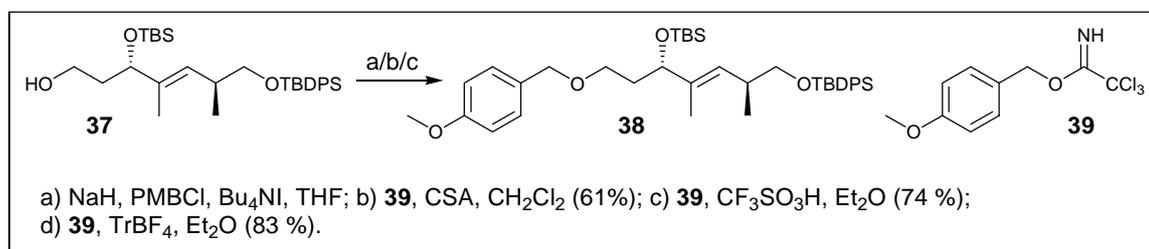
<sup>62</sup> L. A. Paquette, I. Efremov *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4492-4501.

### 3.1.1.5 Fertigstellung des Aldehyds 18

Die Entwicklung der nun folgenden Stufen zum gewünschten Aldehyd **18** gestaltete sich etwas mühsam und verdient deshalb, in einem eigenen Kapitel beschrieben zu werden. Auf der Suche nach einer weiteren zu den beiden Silylethern orthogonalen Schutzgruppe schien ein *para*-Methoxybenzylether (PMB) ein aussichtsreicher Kandidat zu sein, für den seine selektiven und milden Entfernungsbedingungen sprachen; die Findung passabler Bedingungen zur Einführung hingegen entwickelte sich zu einer Odyssee.

Erste Versuche, den PMB-Ether (**38**) durch Deprotonierung des Alkohols und Umsetzung mit PMBCl in Gegenwart von Tetrabutylammoniumiodid zu gewinnen (Schema **3.6**), machten schon kurz nach der Zugabe aller Komponenten eine Fortführung der Reaktion unattraktiv; eine Vielzahl neuer Verbindungen deutete auf Nebenreaktionen wie Silylgruppen-Wanderungen hin.

Es wurde daraufhin auf *para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (**39**) als ein in solchen Fällen bewährtes Reagenz zurückgegriffen<sup>63</sup> (Schema **3.6**), das leicht aus Trichloracetonitril und PMBOH dargestellt werden konnte und sich unter gekühlten Bedingungen als lagerbar erwies. Das Imidat **39** wird durch katalytische Mengen Säure aktiviert und fungiert nachfolgend als exzellentes benzylisches Elektrophil.



**Schema 3.6** PMB-Schützung des Alkohols **37**

Experimente zur Schützung von **37** unter Einsatz diverser Säuren in unterschiedlichsten Dosen (Schema **3.6**) gestalteten sich jedoch ebenfalls zäh, da sowohl die Silylether-Gruppen im Substrat als auch das Reagenz selbst einen ausgeprägten Hang zu zersetzenden Nebenreaktionen aufwiesen. Immerhin ergab die Verwendung katalytischer Mengen Camphersulfonsäure (CSA) den gewünschten PMB-Ether in 61 %, gesteigert durch den homöopathischen Einsatz von Trifluormethansulfonsäure zu 74 %, wobei die Reinigung

<sup>63</sup> N. Nakajima, K. Horita, R. Abe, O. Yonemitsu *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4139-4142.

durch stets anfallenden nahezu unabtrennbaren *para*-Methoxybenzylalkohol erschwert wurde.

Rk.	Elektrophil (Äq.)	Katalysator (Äq.)	Bedingungen	Ausbeute
1	PMBCl (1.1)	Bu <sub>4</sub> NI (0.1)	NaH, THF, RT, 17 h	-
2	<b>39</b> (1.5)	CSA (0.05)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 21 h	61 %
3	<b>39</b> (2.0)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (> 0.003)	Et <sub>2</sub> O, RT, 2 h	-
4	<b>39</b> (2.0)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (0.003)	Et <sub>2</sub> O, RT, 2 h	74 %
5	<b>39</b> (2.5)	TrBF <sub>4</sub> (0.3)	Et <sub>2</sub> O, RT, 2 h	83 %

**Tabelle 3.1** Ergebnisse der PMB-Schützungsexperimente mit **37**

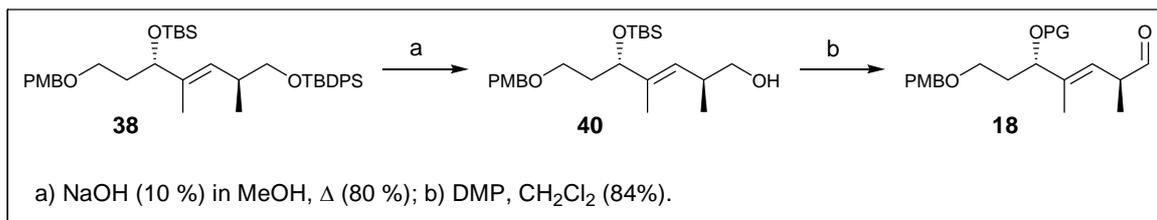
Letztendlich als Lewis-Säure angewendetes Trityliumtetrafluoroborat ermöglichte einen akzeptablen Zugang zu **38** in reproduzierbaren Ausbeuten von 83 %. Die Ergebnisse sind in Tabelle **3.1** zusammengefasst.

Mit der erfolgreichen Darstellung von **38** ergab sich nun das Problem, den primären TBDPS-geschützten Alkohol in Gegenwart des TBS-Ethers entschützen zu müssen, ein Sachverhalt, der üblicherweise genau umgekehrt angetroffen wird und dann über saure Hydrolyse durch den pH-Wert gesteuert werden kann.

Eine Literaturrecherche erbrachte zwei Veröffentlichungen, die die basische Spaltung eines primären TBDPS-Ethers in Gegenwart einer sekundären TBS-Ether-Funktion beschrieben. Die erste zielte allerdings auf den Einsatz von Natriumhydrid in Hexamethylphosphorsäuretriamid als Lösungsmittel ab<sup>64</sup> und wurde daher zunächst auf die Reservebank geschickt. Die zweite basierte auf rückflussierender methanolischer Natronlauge<sup>65</sup>, archaische Bedingungen, die man ebenfalls lieber meidet. Eine kurze Betrachtung des Triethers **38** ließ allerdings keine grundlegenden Kompatibilitäts-Probleme mit dieser Methode erkennen, und bereits nach 14 h konnte der primäre Alkohol **40** in 80 % Ausbeute isoliert werden (Schema **3.7**). Zudem gelang auf dieser Stufe die Abtrennung von aus der vorherigen Reaktion mitgeschleppten Resten des PMB-Alkohols problemlos, so dass in folgenden Reaktionen auf eine Reinigung des Vorläufers **38** überhaupt verzichtet wurde.

<sup>64</sup> M. S. Shekhani, K. M. Khan, K. Mahmood, P. M. Shah, S. Malik *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1669-1670.

<sup>65</sup> S. Hatakeyama, H. Irie, T. Shintani, Y. Noguchi, H. Yamada, M. Nishizawa *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13369-13376.



**Schema 3.7** Fertigstellung des Aldehyds **18**

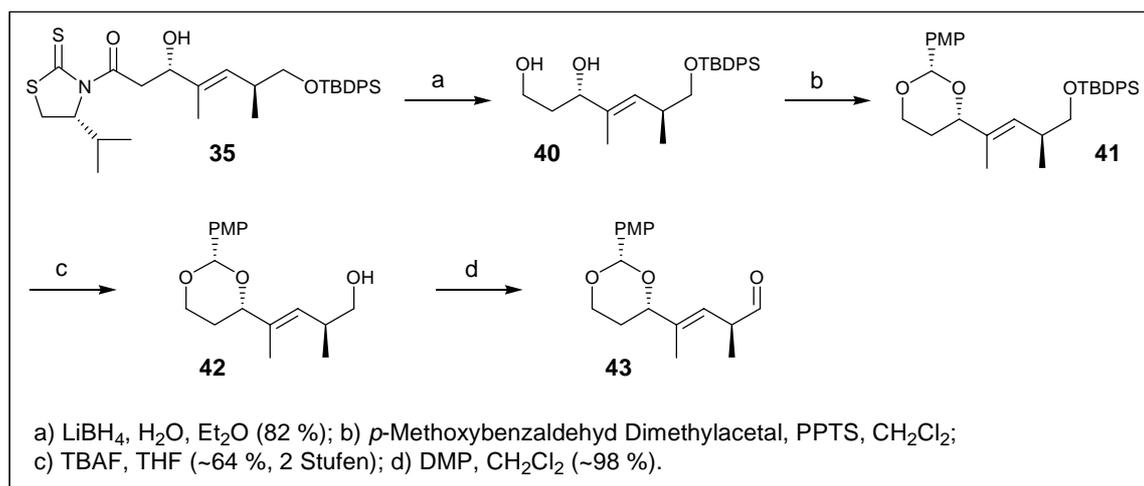
Die nachfolgende Umsetzung des Alkohols **40** zum angestrebten Aldehyd **18** wurde wieder mit Dess-Martin-Periodinan als Oxidationsmittel vorgenommen und verlief in einer Ausbeute von 84 %. Bedenken, dass das Stereozentrum in  $\alpha$ -Position zum Aldehyd empfindlich sei, erfüllten sich nicht, NMR-Proben zeigten nach Wochen in Lösung bei Raumtemperatur keine Epimerisierung und Chromatographie stellte kein Problem dar; einzig der übervorsichtige Zusatz von Triethylamin zum Laufmittel (2 %) sorgte für eine vollständige Isomerisierung.

Mit dem Aldehyd **18** war es gelungen, den Vorläufer der Aldol-Experimente in einer Gesamtausbeute von 27 % über 12 Stufen zur Verfügung zu stellen.

### 3.1.1.6 Darstellung eines alternatives Testsystems

Während die in den Kapiteln **3.1.1.4** und **3.1.1.5** beschriebenen Bemühungen, den sekundären Alkohol **35** zu schützen sowie den primären Alkohol **37** in den PMB-Ether zu überführen, nur schwerfällig Früchte trugen, wurde überlegt, aus dem Alkohol **35** in einer Reihe recht vorhersehbarer schneller Schritte den Aldehyd **43** zu generieren. Dieser ist dem Aldol-Vorläufer **18** ähnlich und sollte erste Aldol-Experimente ermöglichen. Das Vorhaben gelang, und sei hier kurz zusammengefasst.

**35** wurde in 82 % Ausbeute mit LiBH<sub>4</sub> zum freien Diol **40** reduziert und anschließend in das PMP-Acetal **41** überführt (Schema **3.8**). Eine Ausbeutebestimmung war nicht möglich, da gleichlaufender *p*-Methoxybenzaldehyd chromatographisch nicht zu trennen war. Die Entschützung der primären Alkohol-Funktion des Acetals **41** mit TBAF lieferte den Alkohol **42** in 64 % Ausbeute über zwei Stufen.



**Schema 3.8** Darstellung des alternativen Testaldehyds **43**

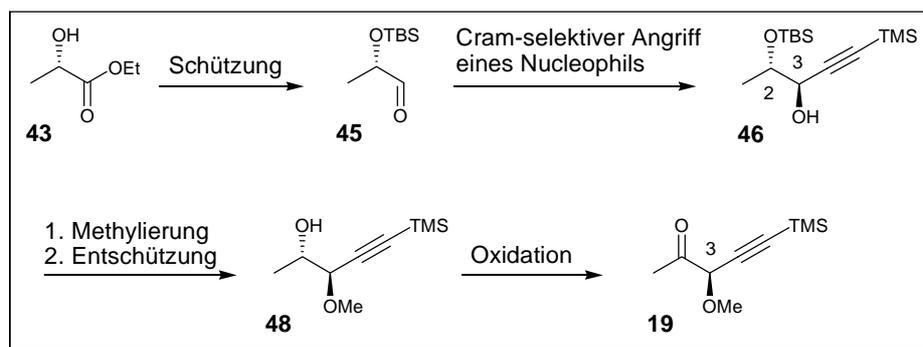
Die Oxidation des Alkohols zum Aldehyd **43** wurde mit Dess-Martin-Periodinan durchgeführt und verlief in etwa 98 % Ausbeute. Dabei wurde eine chromatographische Reinigung wegen befürchteter Epimerisierung – die Erkenntnisse aus der Synthese von **18** lagen noch nicht vor – nicht unternommen.

### 3.1.2 Darstellung des Ketons **19**

#### 3.1.2.1 Syntheseplanung

Die geplante Synthese des Ketons **19** startet in Anlehnung an literaturbekannte Verfahren zur Darstellung des Alkohols **46** ausgehend von (*S*)-Milchsäureethylester (**43**) (Schema **3.9**). Schützung der Alkohol-Funktion und Reduktion zum Aldehyd **45** liefern ein Substrat, das Cram-selektiv zum Alkohol **46** umgesetzt werden kann. Methylierung und nachfolgende Deblockierung der 2-Hydroxy-Funktion generieren Alkohol **48**, der nach Oxidation das gewünschte Keton **19** liefert.

Die Trimethylsilylgruppe hat im Zuge dieser Synthese weniger die Aufgabe, das sonst recht acide acetylenische System zu schützen, als vielmehr für ein wenig zusätzliches Gewicht zu sorgen, da die Flüchtigkeit der in Schema **3.9** gezeigten Substanzen von Beginn als eine Hauptherausforderung angesehen wurde. Sollte sich die Entfernung dieser Gruppe nach der Eingliederung in das Proansamitocin-Grundgerüst als problematisch erweisen, wäre eine vorherige Abspaltung zusammen mit der TBS-Gruppe möglich.

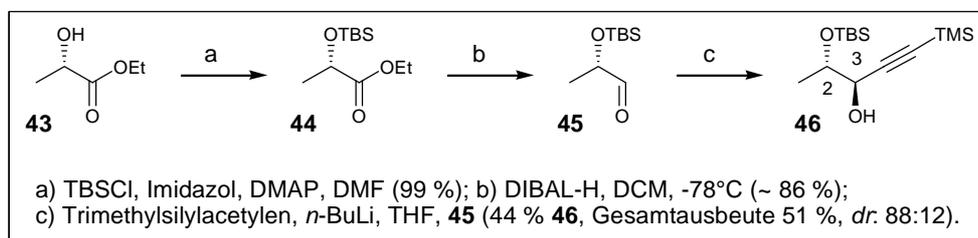


**Schema 3.9** Synthesepanung zum Keton **19**

Weiteres Augenmerk verdient das Stereozentrum an C-3 im Keton **19**, das sich in  $\alpha$ -Stellung gleich zweier acidifizierender Reste befindet und daher isomerisierungsgefährdet sein dürfte. Dieses Stereozentrum entspricht dem an C-10 im späteren Zielmolekül (wobei dort dann eine Doppel- anstatt der Dreifachbindung vorliegt), weshalb Informationen über seine Stabilität wertvoll sind.

### 3.1.2.2 Darstellung des Aldehyds **45** und Umsetzung zum Alkohol **46**

Die Synthese startete mit der wie erwartet glatt verlaufenden Schützung von (*S*)-Milchsäureethylester (**43**) zum entsprechenden TBS-Ether<sup>66</sup> **44** in einer Ausbeute von 99 % nach Destillation (Schema 3.10). Die nachfolgende Reduktion mit DIBAL-H verlief glatt, aber die Isolierung des Aldehyds **45** erwies sich aufgrund seiner Flüchtigkeit und Empfindlichkeit als schwierig, zumal Dichlormethan als nur begrenzt Anionenkompatibler Lösungsmittelrest die Nachfolgereaktion potentiell stört.



**Schema 3.10** Darstellung des Alkohols **46**

<sup>66</sup> N. D. Smith, P. J. Kocienski, S. D. A. Street *Synthesis* **1996**, 5, 652-666.

Der Alkohol **45** wurde roh oder nach kurzer Chromatographie mit Pentan/Diethylether als Eluent direkt zum Alkohol **46** umgesetzt<sup>67,68</sup>. Wie viel Edukt dabei tatsächlich zum Einsatz kam ist unklar; die Ausbeuten und Selektivitäten dieses Schrittes schwankten dementsprechend, konkurrierend auftretende Silylgruppen-Wanderung konnte ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Im besten erzielten Ergebnis wurde diastereomerenreiner Alkohol **46** in einer Ausbeute von etwa 45 % bei einer Gesamtausbeute von 51 % und einem Diastereomerenverhältnis von 88:12 dargestellt.

Erklärt werden kann der diastereoselektive Ausgang dieser Reaktion über das Felkin-Anh-Modell<sup>69</sup>. Dabei wird die Stabilität der möglichen Übergangszustände und nicht die Vorzugskonformation (Cram) des Aldehyds zugrunde gelegt und postuliert, dass die Carbonyl-Gruppe und der sterisch anspruchsvollste Substituent in  $\alpha$ -Stellung eine nahezu orthogonale Anordnung zueinander besitzen, um eine in der sterischen Interaktion minimierte Annäherung des Nucleophils von der gegenüberliegenden Seite her zu ermöglichen; der Angriffswinkel auf das  $\pi$ -System des Carbonyls entspricht dabei etwa  $103^\circ$  (Bürgi/Dunitz). Die hier in Betracht zu ziehenden Übergangszustände sind in Abbildung 3.1 wiedergegeben.

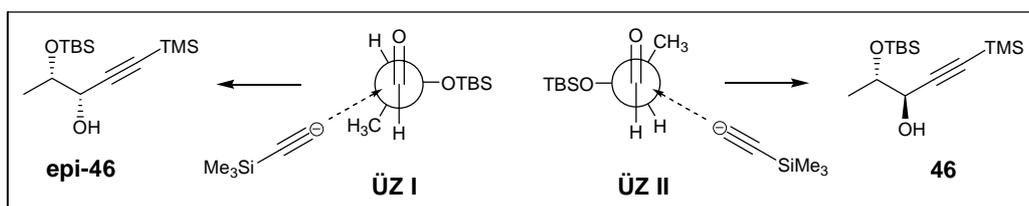


Abbildung 3.1 Übergangszustände zum Alkohol **46**

Der Übergangszustand II (ÜZ II) ermöglicht dem angreifenden Acetylid den sterisch vorteilhaftesten Zugang und sollte deshalb zur Bildung des Hauptdiastereomers **46** führen.

Im Rahmen von Fortgeschrittenen-Praktika durchgeführte Experimente zur Steigerung der Selektivität, in denen weichere Gegenkationen des Acetylids verwendet wurden, so durch den Einsatz von KHMDS als Base oder durch Ummetallierung zum Titan-Triisopropoxid-Acetylid<sup>70</sup> erbrachten nur Rückschritte in Ausbeute und Diastereoselektivität und seien hier nicht diskutiert.

<sup>67</sup> Chen, M.-J.; Lo, C.-Y.; Chin, C.-C.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6362-6367.

<sup>68</sup> Hiram, M.; Nishizaki, I.; Shigemoto, T.; Ito, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 393-394.

<sup>69</sup> A. Mengel, O. Reiser *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191-1223.

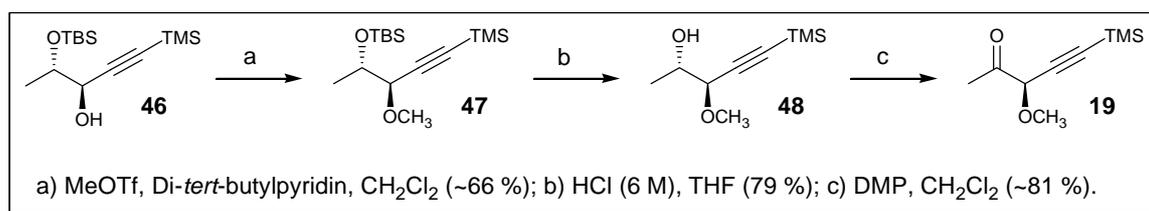
<sup>70</sup> M. Shimizu, M. Kawamoto, Y. Niwa *Chem. Commun.* **1999**, 1151-1152.

### 3.1.2.3 Fertigstellung des Ketons 19

Die nachfolgende Methylierung des zuvor gebildeten Alkohols **46** zum Methylether **47** erwies sich ebenfalls als schwierig. Beim Versuch, nach Deprotonierung mit NaH zu methylieren, kam es zu Nebenreaktionen, wahrscheinlich durch Silylgruppen-Wanderung zum deprotonierten Sauerstoff. Weitere Methylierungsversuche mit MeI und frisch hergestelltem  $\text{Ag}_2\text{O}$ <sup>71</sup> in Aceton oder Dichlormethan zeigten keinen Umsatz und wiesen so lediglich auf eine gewisse Unzugänglichkeit des Dioxysystems hin.

Glatt verlief die Reaktion bei Verwendung des ausgezeichneten Elektrophils Methyltriflat und 2,6-Di-*tert*-butylpyridin als Base, jedoch konnte das Pyridinderivat, zusätzlich erschwert durch erneute Flüchtigkeit des Ethers **47**, durch verlustreiche Chromatographie mit Pentan Diethylether als Eluent lediglich unvollständig abgetrennt werden. Die Ausbeute lässt sich daher nur mit etwa 66 % angeben.

Die selektive Spaltung des TBS-Ethers gelang unproblematisch mit Salzsäure (6 M) in THF und stellte den Alkohol **48** in 79 % Ausbeute zur Verfügung.



**Schema 3.11** Darstellung des Ketons **19**

Wie erwartet erwies sich nun die abschließende Oxidation zum Keton **19** als anspruchsvoll. Zum einen schien der Alkohol gegenüber einer Anzahl Oxidationsmittel bemerkenswert resistent zu sein, zum anderen war das Keton dann aber doch so sensibel, dass es zur Zersetzung neigte. So ließ ein Ansatz unter Verwendung von TPAP/NMO innerhalb von 24 h keinen Umsatz außer langsamer unspezifischer Zersetzung erkennen, während Protokolle nach Parikh-Döring und mit PCC scheinbar nichts bewirkten. Unter Swern-Oxidations-Bedingungen konnten geringe Mengen einer neuen Verbindung isoliert werden, die sich aber nicht als **19** herausstellte und nicht weiter identifiziert wurde.

Einzig die Rückkehr zum hier bereits altbewährten Dess-Martin-Periodinan ließ nach Entdeckung geringer Produktmengen erneute Hoffnung aufkeimen, und im Folgenden gelang

<sup>71</sup> Francisco, C. G.; Freire, R.; Gonzalez, C. C.; Leon, E. I.; Riesco-Fagundo, C., Suarez, E. *J. Org. Chem.*

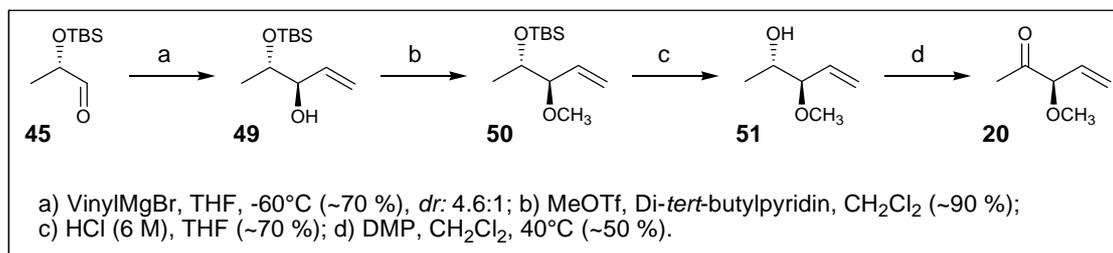
die Generierung von **19** in relativ hoher Verdünnung (0.03 M, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) mit einem Reagenzüberschuss von 4 Äquivalenten bei 0°C in nicht länger als 2 h. Sorgfältige Aufarbeitung ergab NMR-reines Produkt in 81 % Ausbeute, das sofort weiter umgesetzt wurde. Mit der Darstellung des Ketons **19** war die Voraussetzung geschaffen, erste Aldol-Experimente durchführen zu können.

### 3.1.3 Darstellung des Ketons **20**

Um im logischen Kontext zu bleiben, sei an dieser Stelle die Darstellung des alternativen Ketons **20**, das anstatt der Dreifach- eine Doppelbindung mitbringt, beschrieben, die zeitlich gesehen allerdings erst später im Rahmen eines Schwerpunkt-Praktikums vorgenommen wurde. Die zum Teil literaturbekannte Synthese von **20** sei hier nur in kurzen Worten beschrieben, da alle beteiligten Bausteine extreme Flüchtigkeit aufwiesen, reine Verbindungen nicht erhalten werden konnten und die spektroskopische Dokumentation daher nur mangelhaft ausfiel.

Die Synthese des Ketons **20** wurde analog zu der von **19** durchgeführt und verlief bis auf die Flüchtigkeit und damit verbundenen Reinigungsproblemen unspektakulär.

Wie im Kapitel 3.1.2.2 beschrieben, diente wiederum der Aldehyd **45** als Vorläufer für die Cram-selektive Addition, diesmal des Vinylmagnesiumbromids auf die Carbonyl-Gruppe<sup>72,73</sup>. Der Alkohol **49** wurde dabei in einem Diastereomerenverhältnis von 4.6:1 (<sup>1</sup>H-NMR) in einer Ausbeute von etwa 70 % gebildet (Schema 3.12).



**Schema 3.12** Darstellung des Ketons **20**

<sup>72</sup> Y. Matsuya, T. Kawaguchi, H. Nemoto *Org. Lett.* **2003**, 5, 2939-2941.

<sup>73</sup> S. V. Ley, A. Armstrong, D. Diez-Martin, M. J. Ford, P. Grice, J. Knight, H. C. Kolb, A. Madin, C. A. Marby, S. Mukherjee, A.N. Shaw, A. M. Z. Slawin, S. Vile, A. D. White, D. J. Williams, M. Woods *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 667-692.

Unter Einsatz der bereits optimierten Bedingungen gelangen daraufhin die Methylierung der freien Hydroxygruppe zu **50** in etwa 90 % und die Spaltung des TBS-Ethers in 70 % Ausbeute.

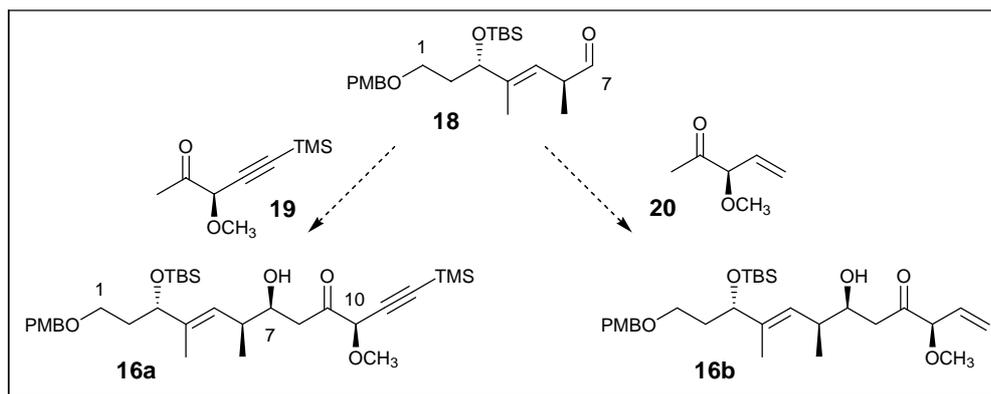
Lediglich die zuletzt anstehende Oxidation zum Keton **20** erforderte wieder etwas Optimierungsgeschick, gelang dann aber unter nahezu identischen Bedingungen wie für **19** beschrieben (verdünnt, 4 Äq.) mit Dess-Martin-Periodinan beim Erhitzen des Reaktionsmediums auf 40°C. Das Vinylketon **20** schien dabei stabiler als das Propargylketon **19** zu sein und konnte sogar chromatographisch gereinigt werden (etwa 50 % Ausbeute).

Es sei an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen, dass die angegebenen Ausbeuten nur als grobe Richtwerte gelten können, da zu keinem Zeitpunkt der Darstellung vollkommen lösungsmittelfreie oder diastereomerenreine Verbindungen erhalten werden konnten.

### 3.1.4 Aldol-Experimente mit den Ketonen **19** und **20**

#### 3.1.4.1 Theoretische Grundlagen

Mit den Ketonen **19** und **20** in der Hand waren die Voraussetzungen geschaffen, die Durchführbarkeit der Aldol-Kupplungsstrategie mit dem Aldehyd **18** zum Aufbau der linken Seite des *seco*-Proansamitocin-Gerüsts (**16a/16b** in Schema 3.13) zu untersuchen.



Schema 3.13 Geplanter Aufbau der Bausteine **16a** und **16b**

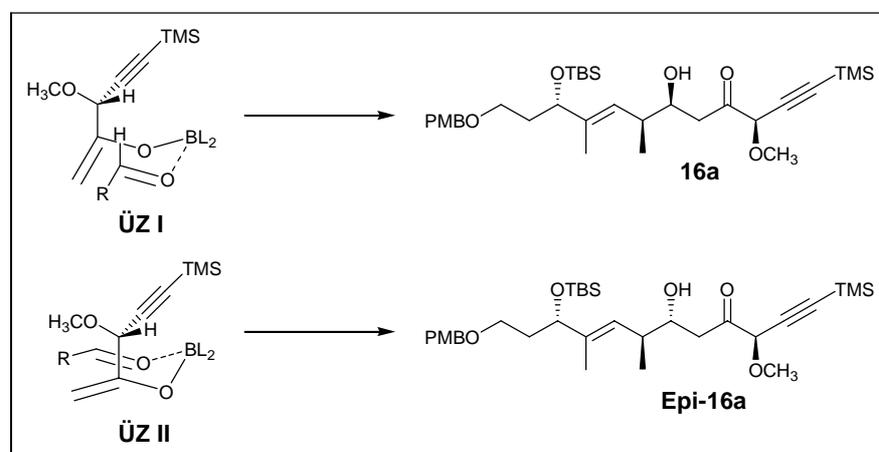
Mehrere Ansätze konnten dabei als Grundlage dieses Vorhabens in Betracht gezogen werden. So ist es allgemein möglich, das entsprechende Methylketon durch einfache Deprotonierung in das erforderliche Enolat zu überführen und die Regioselektivität dabei durch Einsatz einer sterisch anspruchsvollen Base zu steuern, also zum kinetischen terminalen

Enolat. Der Angriff des Enolats auf den  $\alpha$ -chiralen Aldehyd würde dann unter Felkin-Anh-Kontrolle verlaufen und sollte im vorliegenden Fall tatsächlich wieder Präferenz zur gewünschten Stereochemie an C-6 und C-7 zeigen.

Da die Diastereoselektivitäten, die in diesen Fällen über einen offenen Übergangszustand (wie in Kapitel 3.1.2.2 am Beispiel der Darstellung von **19** beschrieben) erreicht werden, jedoch oft für so späte Stufen nicht zufriedenstellend sind oder der Ausgang der Reaktionen nur schwer vorausgeahnt werden kann, bietet sich die Reaktionsführung über einen geschlossenen Übergangszustand an.

Der Einsatz von Bor-Enolaten, die sich regio- und stereoselektiv ausgezeichnet bilden lassen, ist aus der Evans-Chemie her wohlbekannt. Dabei wird eine freie Koordinationsstelle am Bor des Enolats zur zusätzlichen Komplexierung der Carbonyl-Gruppe des Aldehyds verwendet, was die Reaktanden zur energetisch vorteilhaftesten Anordnung in einem sesselförmigen Zimmermann-Traxler-Übergangszustand zwingt. Gewünschte Diastereoselektivität lässt sich dabei über den Einsatz chiraler Auxiliare oder natürliche Substratssteuerung erzielen<sup>74</sup>, wobei der Einfluss des Enolats den des Aldehyds in der Regel überwiegt.

In Schema 3.14 sind die zwei möglichen Übergangszustände I und II gezeigt, die bei einer Reaktion zwischen dem Borenolat von **19** und dem Aldehyd **16** denkbar sind.



**Schema 3.14** Übergangszustände I und II

Der Aldehyd ist dabei so angeordnet, dass der Alkylrest eine äquatoriale Position einnimmt, während der Alkylrest des Enolats sich, den Oxazolidinon-Auxiliaren ähnlich, dipolminimierend mit der Methoxygruppe nach außen weisend von den anderen Sauerstoff-Atomen weg ausrichtet, um elektrostatische Wechselwirkungen zu vermeiden.

<sup>74</sup> C. J. Cowden, I. Paterson *Org. React.* **1997**, *51*, 1-200.

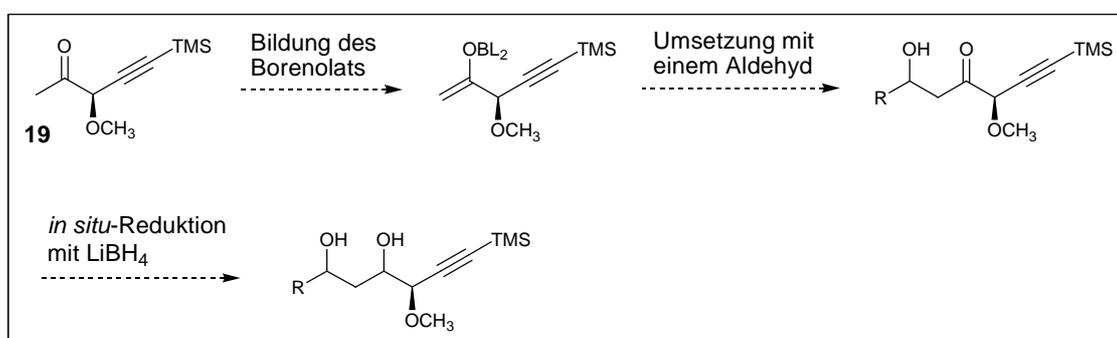
Der energetisch favorisierte Übergangszustand I, in dem keine sterischen Wechselwirkungen zwischen dem Alkin-Rest und dem Sessel auftreten, würde also tatsächlich unter einfacher Substratkontrolle durch die Methoxygruppe (1,4-Induktion) den gewünschten Baustein **16a** liefern, in dem die Substituenten an C-6 und C-7 *syn* zueinander stehen.

Da für diesen Fall einer 1,4-Induktion durch einen Oxy-Substituenten in einem Acet-Enolat Beispiele in der Literatur dünn gesät sind<sup>74</sup>, kann für den Fall eines Scheiterns die diastereoselektive Lenkung durch ein chirales Bor-Reagenz in Betracht gezogen werden.

### 3.1.4.2 Aldol-Experimente mit dem Keton **19**

Mit der Darstellung des Ketons **19** waren die Voraussetzungen geschaffen worden, erste Aldol-Experimente durchzuführen. Allerdings fiel die Fertigstellung in einen Zeitraum, zu dem weder der angestrebte Aldehyd **18** noch der alternativ erzeugte Testaldehyd **43**, dessen Darstellung in Kapitel 3.1.1.6 beschrieben wurde, zur Verfügung standen. Da das Keton **19** aber ohnehin als der sensiblere und damit kritische Baustein angesehen werden konnte, der zudem als alleiniger Träger der zur diastereoselektiven Induktion notwendigen Information fungierte, schien seine Erprobung in Aldol-Reaktionen mit einfachen Testaldehyden später auf das reale System übertragbar zu sein.

Es wurde daher versucht, das Keton **19** unter verschiedenen Bedingungen in das entsprechende Enolat zu überführen und mit verschiedenen Aldehyden zur Reaktion zu bringen (Schema 3.15). Als Enolisierungsreagenzien fungierten Dicyclohexylborchlorid und Triethylamin oder Dibutylbortriflat und Diisopropylethylamin, in einem Bor-freien Experiment wurden Titanatetrachlorid und Triethylamin eingesetzt. Als Substrate dienten Benzaldehyd (**BA**), Zimtaldehyd (**ZA**) und Hydrozimtaldehyd (**HZA**, Tabelle 3.2).



**Schema 3.15** Keton **19** in Aldol-Experimenten

Diese Versuche gelangen leider nicht.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst. Die aufgeführten Reaktionen wurden generell in Diethylether als Lösungsmittel durchgeführt und in den Fällen der Einträge 3-6 und 8 entsprechend einer Literaturvorschrift<sup>75</sup> durch Zugabe von Lithiumborhydrid aufgearbeitet, um durch *in situ*-Reduktion zum Diol Retro-Aldol- und andere Zersetzungsreaktionen zu vermeiden. Leider konnten in keiner der aufgeführten Reaktionen eindeutige isolierbare Produkte entdeckt werden. Der Versuch 9, das aus **19** gebildete Enolat in Deuteriochloroform per NMR-Spektroskopie nachzuweisen, verlief ebenfalls nicht aussagekräftig, da eine Fülle von Verbindungen detektiert wurde.

Eine Testreaktion, die in der Tabelle nicht aufgeführt ist, und in der statt des Ketons **19** Acetophenon als Keton enolisiert, mit Benzaldehyd umgesetzt und *in situ* reduziert wurde, diente der Reagenzkontrolle und lieferte definiertes Produkt, das jedoch nicht weiter spektroskopisch verifiziert wurde.

Rk.	Enolisierungsbedingungen (Äq.)	Substrat	Bedingungen.	Aufarbeitung.
1	Cy <sub>2</sub> BCl (1.3), NEt <sub>3</sub> (1.3), -40°C, 2 h	BA	-78°C, 15 h	Rk. unspezifisch
2	Cy <sub>2</sub> BCl (4.0), NEt <sub>3</sub> (4.0), -40°C, 2 h	BA	-78°C, 18 h	Rk. unspezifisch
3	Cy <sub>2</sub> BCl (1.0), NEt <sub>3</sub> (1.0), -40°C, 2 h	BA	-78 - -20°C, 3 h	LiBH <sub>4</sub> /Rk. unspezifisch
4	Cy <sub>2</sub> BCl (1.1), NEt <sub>3</sub> (1.1), -40°C, 2 h	HZA	-78 - -20°C, 3.5 h	LiBH <sub>4</sub> /Rk. unspezifisch
5	Cy <sub>2</sub> BCl (1.2), NEt <sub>3</sub> (1.5), -78°C, 2 h	HZA	-78 - -20°C, 10 h	LiBH <sub>4</sub> /Rk. unspezifisch
6	Bu <sub>2</sub> BOTf (1.1), <sup>t</sup> Pr <sub>2</sub> NEt (1.2), 0°C, 2.5 h	HZA	-78 - 0°C, 2 h	LiBH <sub>4</sub> /Rk. unspezifisch
7	TiCl <sub>4</sub> (1.1), NEt <sub>3</sub> (1.1), -40°C, 2 h	HZA	-78°C	kein Produkt
8	Cy <sub>2</sub> BCl (1.4), NEt <sub>3</sub> (1.4), -15°C, 2 h	ZA	-15°C, 2 h	LiBH <sub>4</sub> /kein Produkt isol.
9	Bu <sub>2</sub> BOTf / <sup>t</sup> Pr <sub>2</sub> NEt	-	in CDCl <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR undeutlich

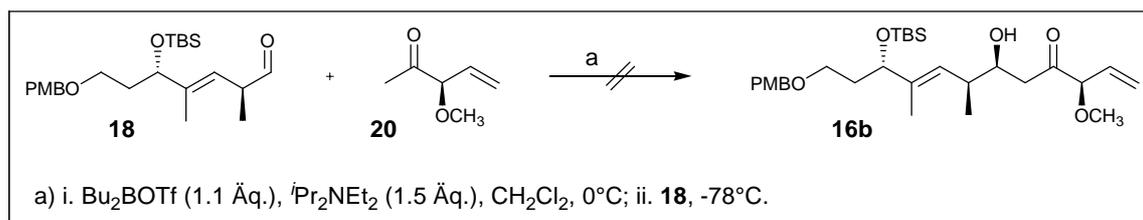
**Tabelle 3.2** Aldol-Experimente mit dem Keton **19**

Es wurde an dieser Stelle beschlossen, die anvisierte Strategie zu verlassen und das Misslingen auf die Empfindlichkeit des Ketons **19** zurückgeführt. Wiederholende Untersuchungen mit später anfallendem Aldehyd **18** als Substrat wurden nicht mehr angestrebt.

<sup>75</sup> I. Paterson, J. A. Channon *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 797-800.

### 3.1.4.3 Aldol-Experimente mit dem Keton **20**

Nachdem die Aldol-Experimente mit dem Keton **19** so enttäuschend verlaufen waren, wurden in das Keton **20**, das aufgrund seiner Flüchtigkeit ohnehin unangenehm zu handhaben war, keine großen Erwartungen mehr gesetzt. Dennoch ließ sich hoffen, durch den Austausch der Dreifachbindung gegen ein Olefin eine Verbindung geschaffen zu haben, die sich weniger anfällig gegenüber Zersetzung erweisen würde.



**Schema 3.16** Aldol-Reaktion von **20**

In einem Versuch, das Keton **20** mit Dibutylbortriflat und Diisopropylethylamin in das Enolat zu überführen und dann mit dem inzwischen angefallenen Aldehyd **18** umzusetzen, wurden tatsächlich unter Verbrauch des Startmaterials in einer recht sauberen Reaktion zwei neue Verbindungen erhalten. Allerdings konnte durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie anhand fehlender olefinischer Signale für eine terminale Doppelbindung ausgeschlossen werden, dass es sich um Diastereomere des gewünschten Produkts **16b** handelte. Eine weitere Identifizierung der Produkte gelang jedoch nicht.

Aufgrund der aufwändigen Zugänglichkeit des Ketons **20** sowie aufkommenden Zeitdrucks wurden weitere Untersuchungen zu einer Darstellbarkeit des Bausteins **16** im Rahmen dieser Dissertation nicht mehr unternommen.

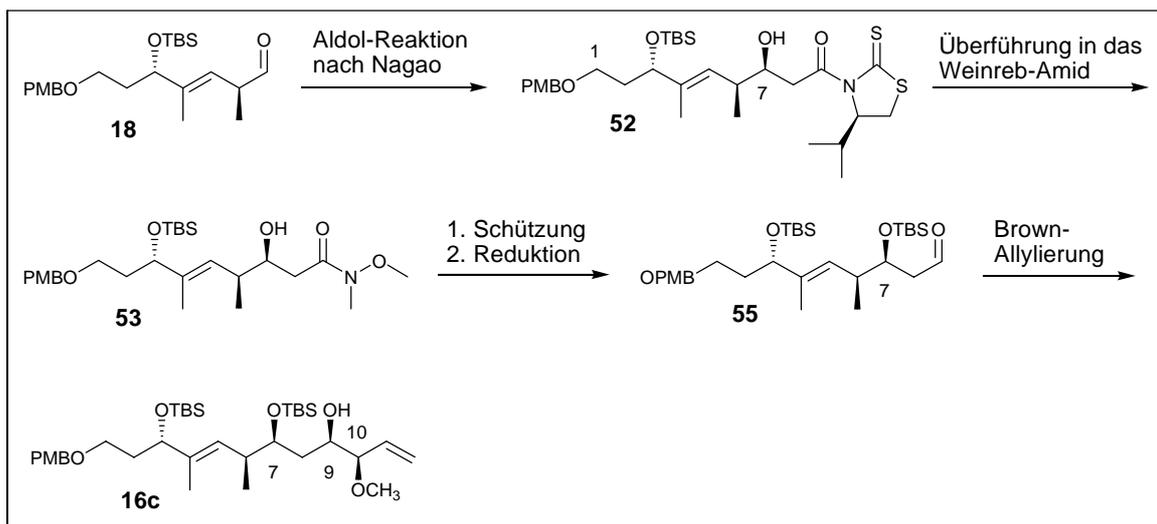
### 3.1.5 Alternative Darstellung des Bausteins **16**

Nachdem die Versuche, einen Vorläufer **16** für die Übergangsmetall-vermittelte C-C-Knüpfungsreaktion über Aldol-Chemie zu erzeugen, nicht gelangen, mussten verlässliche Wege zur einer zeitgerechten Darstellung beschritten werden. Die Synthese büßte daher an dieser Stelle etwas von ihrer Konvergenz ein und näherte sich ein wenig der Linearität der natürlichen Polyketidsynthese an. Im Folgenden soll zunächst über die Synthese des Olefins **16c**, eines von **16b** leicht abgewandelten Bausteins, berichtet werden, die recht glatt

verlief und später zum ersehnten Ziel führte. Erst danach wird ein Ansatz zur Erzeugung des Alkins **16a** (hier dann **16e**) aufgezeigt werden, der dann hinfällig wurde.

### 3.1.5.1 Syntheseplanung zum Olefin **16c**

Die alternative lineare Syntheseplanung zum Olefin **16b** sah vor, den bereits erzeugten Aldehyd **18** in einer erneuten nun ja etablierten Acetaldol-Reaktion nach Nagao mit dem identischen Thiazolidinthion **34c** wie zuvor unter Aufbau des Stereozentrums an C-7 zum Alkohol **52** umzusetzen (Schema 3.17). Dieser sollte sich dann in das Weinreb-Amid **53** überführen lassen und anschließend in einer Abfolge aus TBS-Schätzung und Reduktion den Aldehyd **55** liefern.

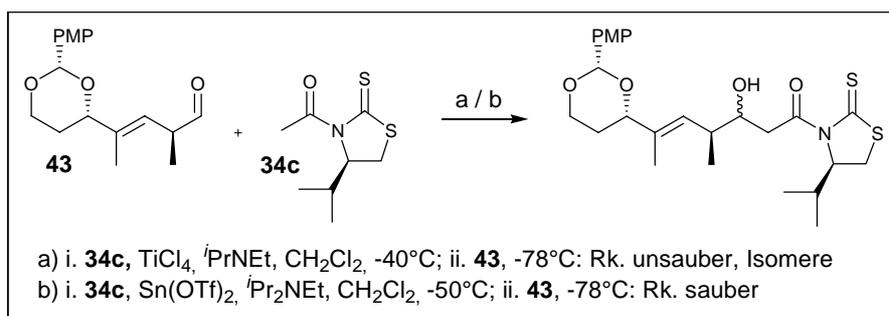


**Schema 3.17** Syntheseplanung zum Olefin **16c**

Der Unterschied von **16c** zu **16b** liegt dabei in der Hydroxy-Gruppe an C-9 anstatt der in **16b** vorliegenden Carbonyl-Gruppe, die auch im späteren Zielmolekül vorhanden ist. Der stereochemische Ausgang der Allylierung für C-10 ist demnach theoretisch nicht von Bedeutung; die notwendige Oxidation zum Keton wurde aber dennoch bewusst für eine spätere Stufe in Betracht gezogen, um die verringerte Epimerisierungsgefahr in **16c** möglichst lange nutzen zu können.

### 3.1.5.2 Darstellung des Aldehyds 55

Die Synthese des Aldehyds **55** gelang entsprechend der oben beschriebenen Planung. Zur Realisierung der Acetaldol-Reaktion wurden zwei Testreaktionen mit dem Aldehyd **43** vorgenommen (Schema **3.18**), der nun einmal geschaffen worden war (Kapitel **3.1.1.6**) und dessen Dasein gerechtfertigt sein wollte.



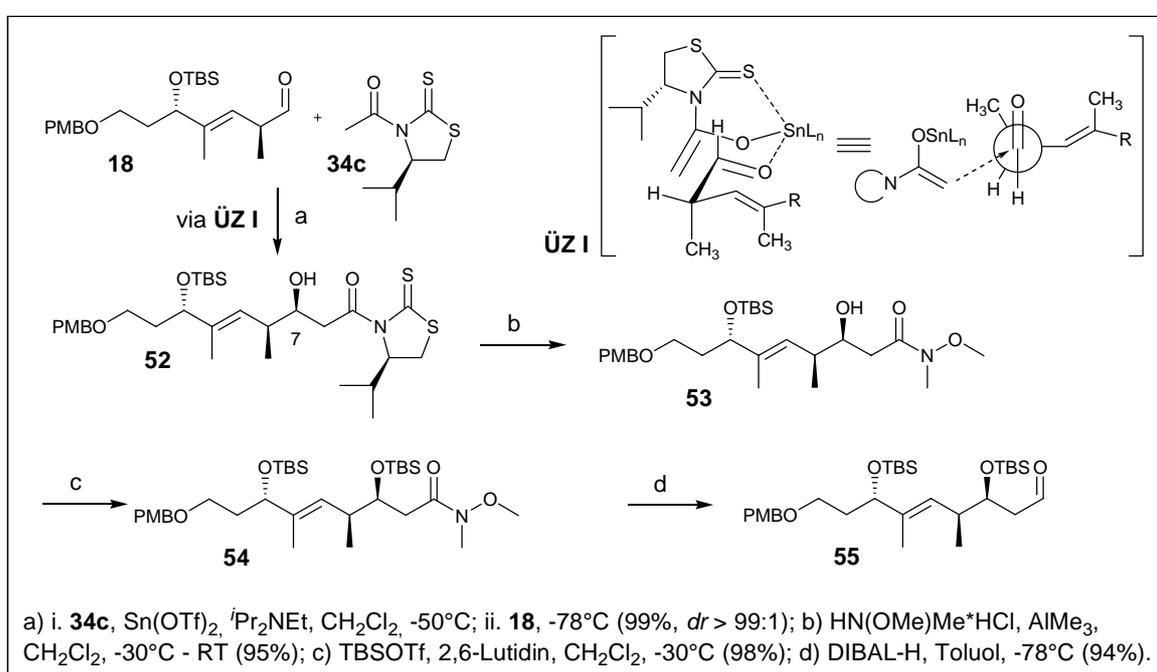
**Schema 3.18** Testreaktion mit dem Aldehyd **43**

Ein kleiner Nutzen konnte tatsächlich hieraus gezogen werden, nämlich die qualitative Feststellung, dass entgegen den vorherigen Ergebnissen die Verwendung von Titan-tetrachlorid als Enolisierungsreagenz nicht in Frage kam und stattdessen auf Zinn(II)-triflat zurückgegriffen werden musste. Dies stellte in Anbetracht des Werts dieses fortgeschrittenen Intermediats und der Tatsache, dass die Herstellung des Zinn(II)-triflats inzwischen im Multigramm-Maßstab in 78 % etabliert worden war, jedoch kein Problem mehr dar.

Eine Bemerkung sei in diesem Zusammenhang noch getan: Nahezu alle Publikationen, die die Nagao-Methodik zum Aufbau von Stereozentren verwendeten setzten selbst auf fortgeschrittensten Stufen zumeist nur ein Äquivalent des Acetaldol-Bausteins ein, isolierten nach der Reaktion einen erheblichen Anteil Edukt (Aldehyd) zurück und gaben dann hohe Ausbeuten, basierend auf zurückgewonnenem Startmaterial, an. Dies schien unsinnig! Und tatsächlich, durch Übertragung der mit dem Testaldehyd **43** ausgeloteten Bedingungen auf den Aldehyd **18** unter Einsatz eines großen Überschusses des Bausteins **34c** konnte der Alkohol **52** in einer der saubersten und verlässlichsten Reaktionen der gesamten Synthesesequenz in einer Ausbeute von 99 % in einem kaum bestimmbareren Isomerenverhältnis von >99:1 gewonnen werden (Schema **3.19**).

In Anbetracht dieses exzellenten Ergebnisses lässt sich das Vorliegen doppelter Stereoselektion in einem „matched case“ diskutieren. So wird zwar gemeinhin angenommen, dass in Aldol-Reaktionen mit  $\alpha$ -chiralen Aldehyden, die über geschlossene Zimmermann-

Traxler-Übergangszustände verlaufen, der Einfluss des Aldehyds größtenteils übersteuert wird. Jedoch kann in bestimmten Fällen die Konfiguration des Aldehyds entscheidenden Einfluss nehmen, was am Beispiel von Propionat-Aldol-Reaktionen, in denen die Methylgruppe am Enolat gauche-Wechselwirkungen mit den  $\alpha$ -Substituenten am Carbonyl eingehen kann, von Roush ausführlich diskutiert wurde<sup>76</sup>. Dieser Erklärungsansatz greift im vorliegenden Fall jedoch nicht, da diese Methylgruppen fehlen, aber es lässt sich dennoch eine zusätzliche Felkin-Anh-Kontrolle postulieren, die in der Annahme, dass der Vinylsubstituent der anspruchsvollste Substituent ist (dies ist aufgrund seiner Planarität umstritten), tatsächlich ebenfalls zum beobachteten *syn*-Produkt führt (ÜZI, Schema 3.19).



**Schema 3.19** Darstellung des Aldehyds **55**

Mit diesem Einstieg begann, was sich als der glatteste Abschnitt in der Gesamtsynthese zum *seco*-Proansamitocin **14** entpuppen sollte. Austausch des Thiazolidinthion-Auxiliars in **52** durch aktiviertes *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid lieferte das entsprechende Weinreb-Amid **53** in einer Ausbeute von 95 %. Die Schützung der sekundären Hydroxy-Funktion an C-7 in dem nach Entfernung des Auxiliars unempfindlichen Substrat **53** zum TBS-Ether **54** verlief unter schon beschriebenen Bedingungen mit 98 %, gefolgt von der Reduktion zum Aldehyd **55** durch DIBAL-H in Toluol mit 94 %.

<sup>76</sup> W. R. Roush *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151-4157.

Schnelles Abschreiten dieser Sequenz stellte den Aldehyd **55** als Vorläufer für die geplante Allylierung zur Verfügung.

### 3.1.5.3 Darstellung des Olefins **16c**

Zur direkten Bildung des gewünschten Methoxy-substituierten Homoallylkohols **16c** aus dem Aldehyd **55** wurde der Einsatz von allgemein gut etablierter Brown–Allylierungschemie angestrebt. Dabei waren sowohl für den Fall einfacher Methyl-substituierter als auch Methoxy-substituierter Allylierungsbausteine<sup>77</sup> wie **56d** (Schema **3.20**) eine Vielzahl an Beispielen in der Literatur protokolliert.

Als Vorläufer zur Durchführung diastereoselektiver Reaktionen dieses Typs dient in den meisten Fällen das (-)-*B*-Methoxydiisopinocampheylboran **56c** [(-)-*Ip*<sub>2</sub>BOMe], das ausgehend von (+)- $\alpha$ -Pinen als chiralem Auxiliar gewonnen werden kann<sup>78</sup> (wobei hier selbstverständlich schon die im vorliegenden Fall benötigte Stereochemie berücksichtigt wurde, die Verwendung von (+)-*Ip*<sub>2</sub>BOMe zum nicht gewünschten Diastereomer ist natürlich ebenso denkbar). Entsprechend der in Schema **3.20** angegebenen Sequenz konnte **56c** problemlos in großen Mengen erhalten werden.

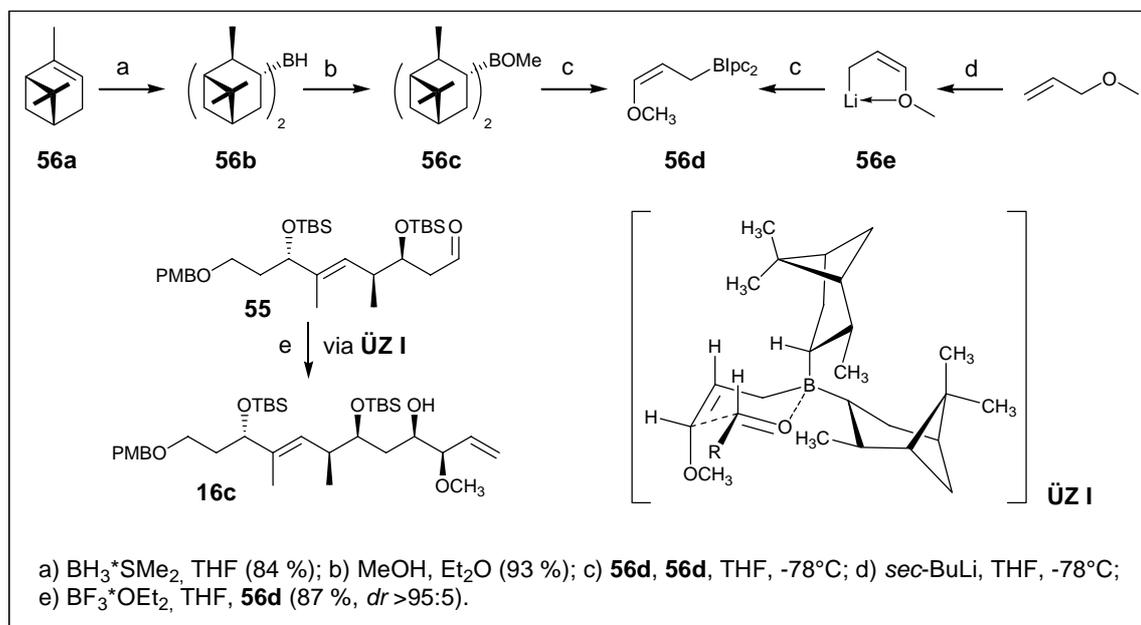
In der nachfolgenden Allylierungsreaktion wurde zunächst der Baustein **56d** hergestellt, der eine *Z*-substituierte Doppelbindung aufweist. Deprotonierung von Allylmethylether mit *sec*-BuLi führt dabei zunächst zur „*syn*“-Allyllithium-Spezies, in der der Ether-Sauerstoff zusätzlich an das Lithium koordiniert vorliegt (Schema **3.20**). Anschließende Umsetzung mit (-)-*Ip*<sub>2</sub>BOMe (**56c**) liefert das *Z*-konfigurierte Allylboran **56d**. Dieses wurde *in situ* nach Zugabe von Bortrifluorid-Etherat mit dem Aldehyd **55** umgesetzt und lieferte in sauberer Reaktion den Homoallylkohol **16c**. Die Reaktion verläuft dabei *syn*-selektiv (da *Z*-Doppelbindung) über einen sesselartigen Übergangszustand, der durch zusätzliche Koordination des Allylborans an den Aldehyd erzwungen wird und dessen diastereoselektive Bevorzugung durch die chiralen Auxiliar-Reste gesteuert wird (ÜZ **I**, Schema **3.20**). Zur Erklärung dieses Ausgangs sind in der Literatur lediglich zurückhaltende Interpretationen zu finden<sup>79</sup>, doch scheint hierfür die Minimierung sterischer Interaktionen zwischen der Allylgruppe und dem axialen *Ip*c-Rest verantwortlich zu sein. Dieser nimmt eine Position

<sup>77</sup> H. C. Brown, P. K. Jadhav, K. S. Bhat *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1535-1538.

<sup>78</sup> U. S. Racherla, H. C. Brown *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401-404.

<sup>79</sup> H. C. Brown, P. K. Jadhav *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4091-4092.

ein, in der das Wasserstoff-Atom über den Sessel reicht und definiert so zwei Halbräume, von denen der eine durch die Methylgruppe am tertiären Zentrum beherrscht wird. Der Allylrest, der aufgrund seiner Methylengruppe und kürzeren Bindung zum Bor sterisch anspruchsvoller als der Aldehyd ist, wird deshalb zur Bevorzugung eines Übergangszustands führen, in dem er die anspruchslosere Seite einnimmt.



**Schema 3.20** Brown-Allylierung des Aldehyds **55**

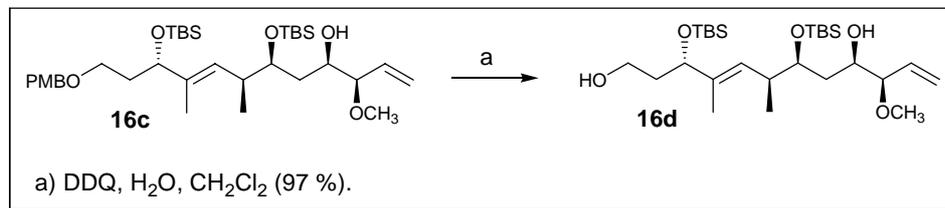
Es sei auch hier bemerkt, dass erneut mit einem deutlich höheren Reagenzüberschuss gearbeitet wurde, als in der Literatur angegeben. Das Olefin **16c** konnte nach Aufarbeitung und Trennung letzter Auxiliar-Reste in einer Ausbeute von 87 % und in einem Isomerenverhältnis von >95:5 isoliert werden.

Mit dem terminalen Olefin **16c** war es gelungen, einen ersten Kandidaten für Heck-Kupplungsexperimente mit dem Vinyljodid **17** zu generieren.

#### 3.1.5.4 Darstellung des Diols **16d**

An dieser Stelle soll noch die Erzeugung des Diols **16d** durch Entschützung der primären Alkohol-Funktion im Olefin **16c** erwähnt werden. Dieser Baustein wird im Folgenden als Heck-Vorläufer an Bedeutung gewinnen, wenn sich die PMB-Schutzgruppe nach erfolgter Kupplung als unabspaltbar erwiesen haben wird. Das Diol **16e** sollte sich zudem als geeignetes Testsubstrat für Folgetransformationen erweisen.

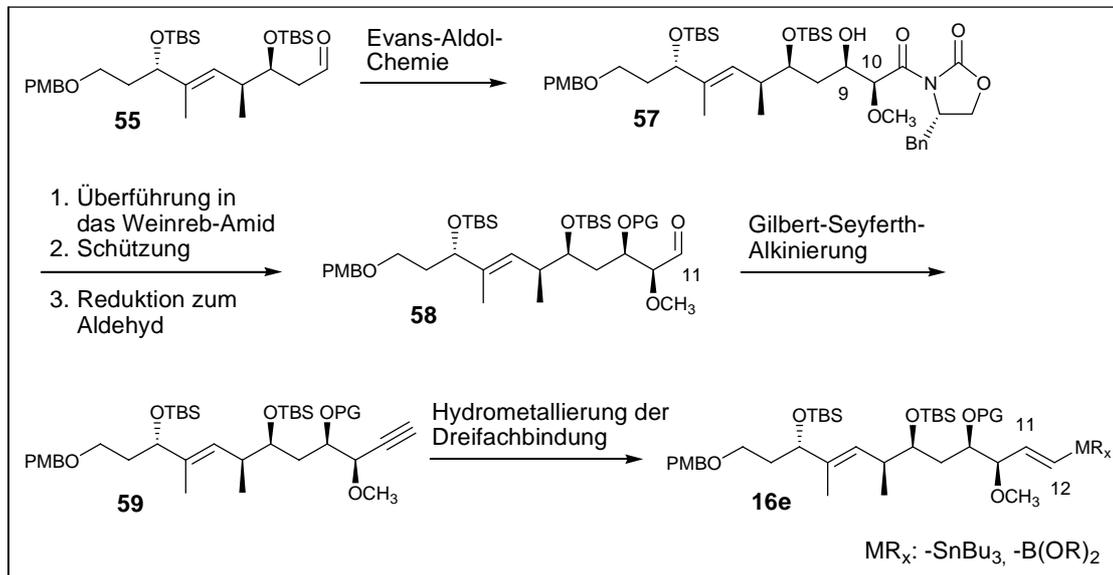
Die Spaltung des PMB-Ethers wurde dabei unter generell üblichen Bedingungen mit Dicyanodichlorochinon (DDQ) in feuchtem Dichlormethan vorgenommen<sup>80</sup> und ergab das Diol **16d** in einer Ausbeute von 97 %.



**Schema 3.21** Darstellung des Diols **16d**

### 3.1.5.5 Ansatz zur Darstellung des Olefins **16e**

Zeitgleich zur Darstellung von **16c** wurden Experimente zur Erzeugung eines C-C-Kupplungsvorläufers **16e** vorgenommen, in dem die gewünschte Funktionalisierung über die Hydrometallierung einer Dreifachbindung zu erreichen wäre (Schema **3.22**).



**Schema 3.22** Synthetischer Zugang zu **16e**

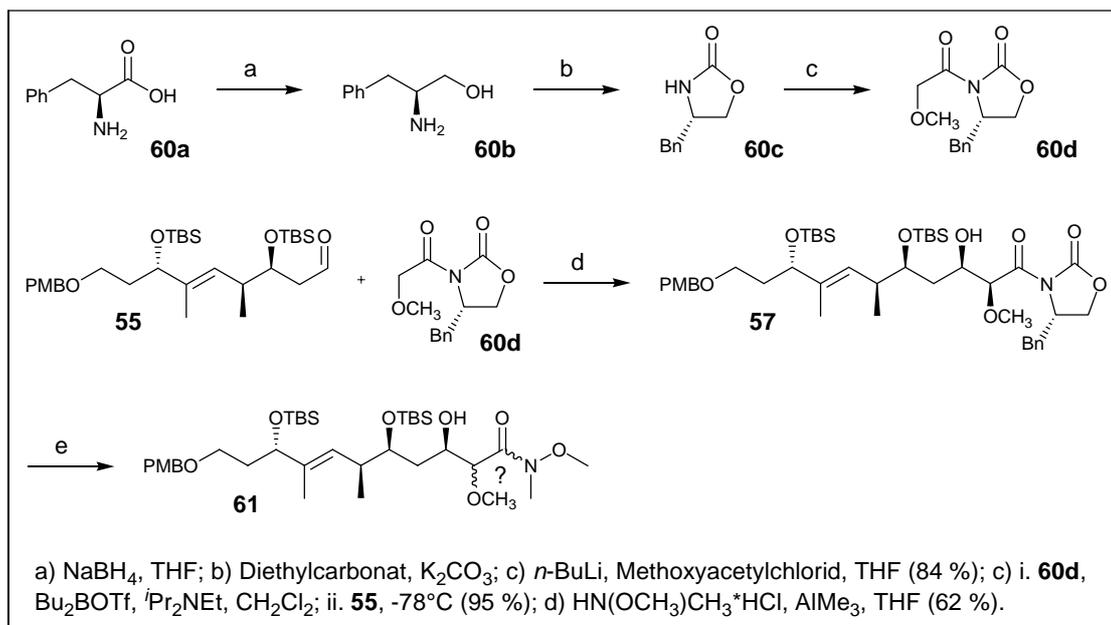
Die Planung sah dabei vor, das Stereozentrum an C-10 über Evans-Aldol-Chemie aufzubauen und anschließend in einer schon bei der Darstellung von **16c** verwendeten Kaskade den Aldehyd **58** zu erzeugen. Über ein Gilbert-Seyferth- oder Corey-Fuchs-Protokoll sollte

<sup>80</sup> Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 885-888.

unter Homologisierung die Einführung der Dreifachbindung an C-11 gelingen. Aus **59** sollte dann entweder das ersehnte Vinylstannan oder der Vinylboronsäureester zugänglich sein.

Erste Experimente bei der Verfolgung dieser Strategie erwiesen sich als vielversprechend. So gelang es nach Darstellung<sup>58,81</sup> des Evans-Bausteins **60d** in drei Stufen aus Phenylalanin (**60a**), den Alkohol **57** in 95 % Ausbeute diastereomerenrein zu erzeugen (Schema 3.23).

Doch bereits der folgende Versuch, den Alkohol **57** in das Weinreb-Amid zu überführen gelang nur mühsam in 62 % Ausbeute. Zudem deutete die NMR-spektroskopische Analyse auf ein Gemisch zweier Isomere hin. Dabei war zum einen die durch unerwünschte Epimerisierung an C-10 mögliche Bildung von Diastereomeren aber auch das Vorliegen von Amid-Rotameren denkbar.



**Schema 3.23** Versuchte Erzeugung des Weinreb-Amids **61**

Weitere Bemühungen, diesen Sachverhalt zum Beispiel durch NMR-Experimente bei erhöhter Temperatur zu klären, wurden erfreulicherweise durch die Darstellung des terminalen Olefins **16c** und seinem erfolgreichen Einsatz unter Heck-Bedingungen im Ansatz unterbrochen.

Die Route zum Baustein **16e** wurde nicht weiter verfolgt.

<sup>81</sup> G. E. Keck, A. Palani, S. F. McHardy *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3113-3122.

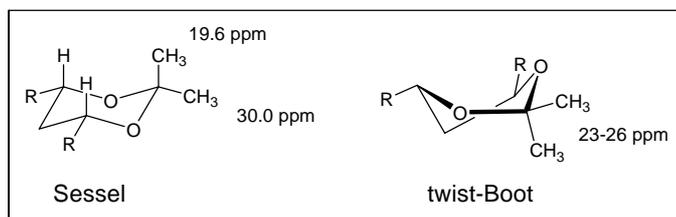
### 3.1.6 Derivate des Olefins 16d

Der Einschub dieses Kapitels an dieser Stelle übt sicherlich ein retardierendes Moment aus, kann aber nicht vermieden werden; die zugrundeliegenden Ergebnisse können an anderer Stelle nicht untergebracht werden.

Zum einen soll hier die Überführung von **16d** in das Bisacetonid **63** beschrieben werden, an dem ein einfaches Experiment zur Kontrolle der aufgebauten Stereochemie vorgenommen wurde. Zum anderen wurde, um Komplikationen im Vorfeld ausschließen zu können, an **16d** eine Reihe von Transformationen vorgenommen, die den nach Aufbau des *seco*-Proansmitocin-Grundgerüsts erforderlichen Folgereaktionen entsprechen.

#### 3.1.6.1 Darstellung des Bisacetonids 63

Bis zu diesem Punkt war die Synthese des Olefins **16d** gelungen, ohne eine Absicherung der relativen Stereochemie vorgenommen zu haben. Da der Aufbau der Stereozentren allerdings durch den Einsatz allgemein bestens etablierter Methoden bewerkstelligt worden war, bestand an der Korrektheit der wiedergegebenen Konfiguration eigentlich kein Zweifel. Dennoch bot sich auf der Stufe des Olefins **16d** eine Überprüfung durch das Verfahren nach Rychnovsky an<sup>82</sup>. Dieses erlaubt bei Betrachtung der chemischen Verschiebung der Acetal-Methylgruppen-Signale im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum eines 1,3-Diol-Acetonids die Vorhersage, ob dieses *syn* oder *anti* substituiert vorliegt.



**Abbildung 3.2** Sessel und twist-Boot

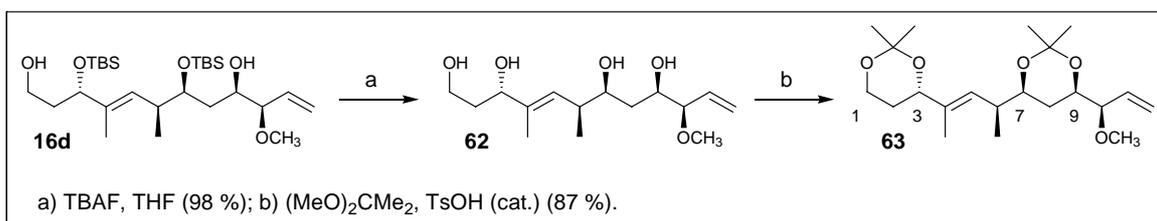
Betrachtet man ein willkürliches 1,3-Diol-Acetonid, so liegt dieses bei einer *syn*-Anordnung in einer stabilen Sesselkonformation vor, in der beide Substituenten eine äquatoriale Position einnehmen (Abbildung 3.2). In dieser wird eine der acetalischen Methyl-

<sup>82</sup> S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511-3515.

gruppen in eine axiale Position gedrängt, während die andere die sterisch vorteilhafte äquatoriale einnimmt. Allgemein übertragbar kommt der äquatorialen Methylgruppe dabei eine  $^{13}\text{C}$ -Verschiebung von durchschnittlich 30.0 und der axialen von 19.6 ppm zu.

Eine *anti*-Anordnung führt hingegen zu einer twist-Boot-Konformation, in der 1,3-diaxiale Wechselwirkungen vermieden werden und die beiden acetalischen Methylgruppen in einer ähnlichen Umgebung vorliegen und nahezu identische  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen zwischen 23 und 26 ppm aufweisen.

Um die Methode hier anwenden zu können, wurde **16d** zunächst zum Tetraol **62** entschützt und anschließend in 2,2-Dimethoxypropan unter Säurekatalyse zum Bisacetonid **63** umgesetzt (Schema 3.24).



**Schema 3.24** Darstellung des Bisacetonids **63**

In den nachfolgend aufgenommenen  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von **63** gelang es daraufhin nicht, die beiden Signalsätze für die acetalischen Methylgruppen des 1,3- und des 7,9-Acetonids zu unterscheiden, aber da jeweils zwei Signale bei 30.10/29.99 ppm und 19.75/19.21 ppm lagen (Abbildung 3.3), konnte neben einem terminalen Acetonid auf das Vorliegen eines *syn*-Acetonids geschlossen werden.

Da das 1,3-Acetonid ohnehin nur einen Substituenten trägt und daher als Sessel-Konformer vorliegt, ließen sich über das Stereozentrum an C-3 keinerlei Rückschlüsse ziehen. Die erwartete *syn*-Anordnung des 7,9-Acetonids bestätigte hingegen, dass beide Stereozentren an C-7 und C-9 im Einklang mit den experimentellen Erwartungen in unterschiedlichen Reaktionen relativ zueinander korrekt aufgebaut worden waren. Da es unwahrscheinlich ist, dass gleich zwei Reaktionen zu den Erwartungen entgegengesetzten Diastereoselektivitäten führten, konnte auf einen korrekten Aufbau der Stereozentren an C-7, C-9 und C-10 geschlossen werden.

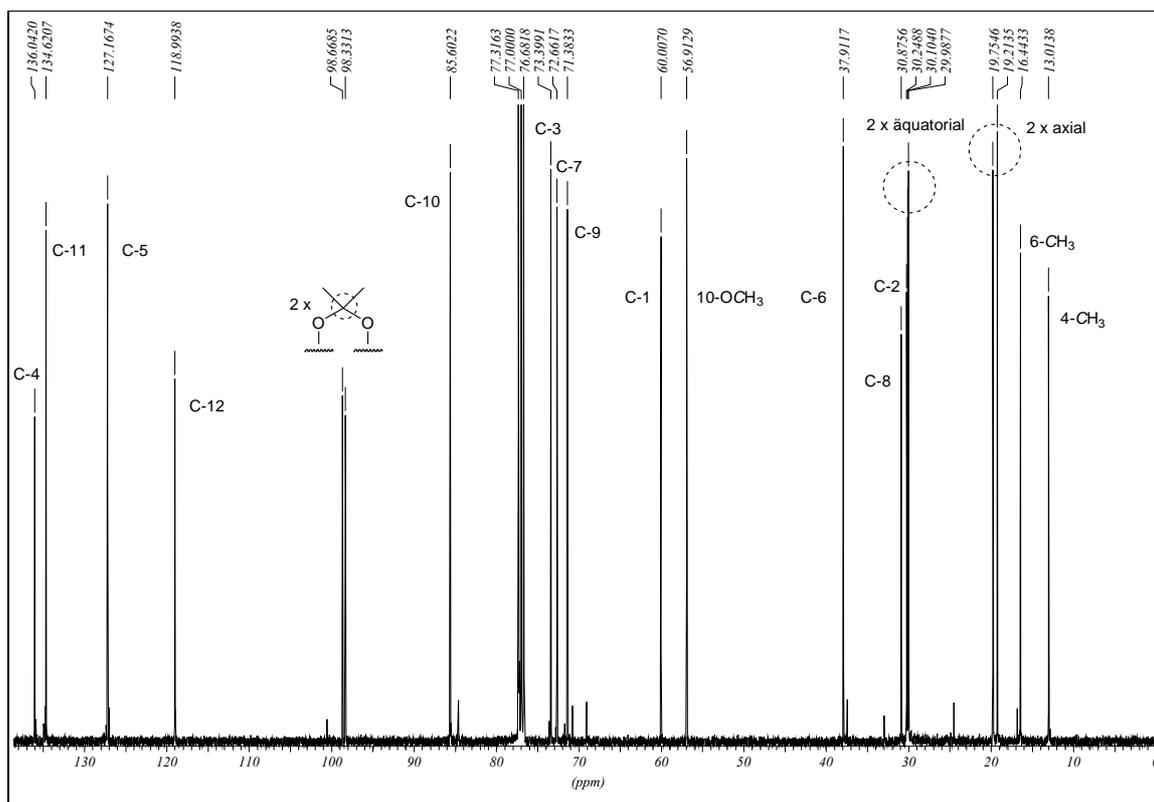
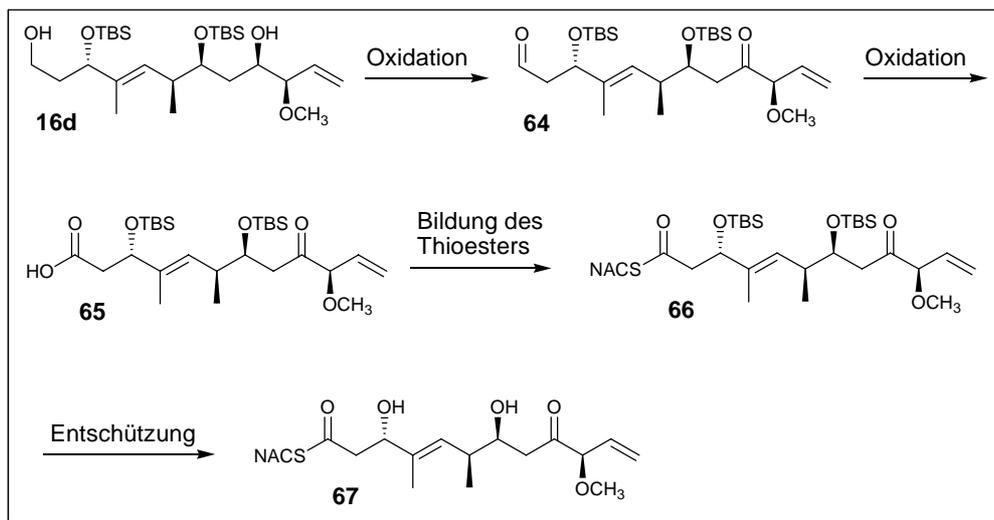


Abbildung 3.3  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Bisacetonids **63**

### 3.1.6.2 Fortführende Reaktionen mit dem Olefin **16d**

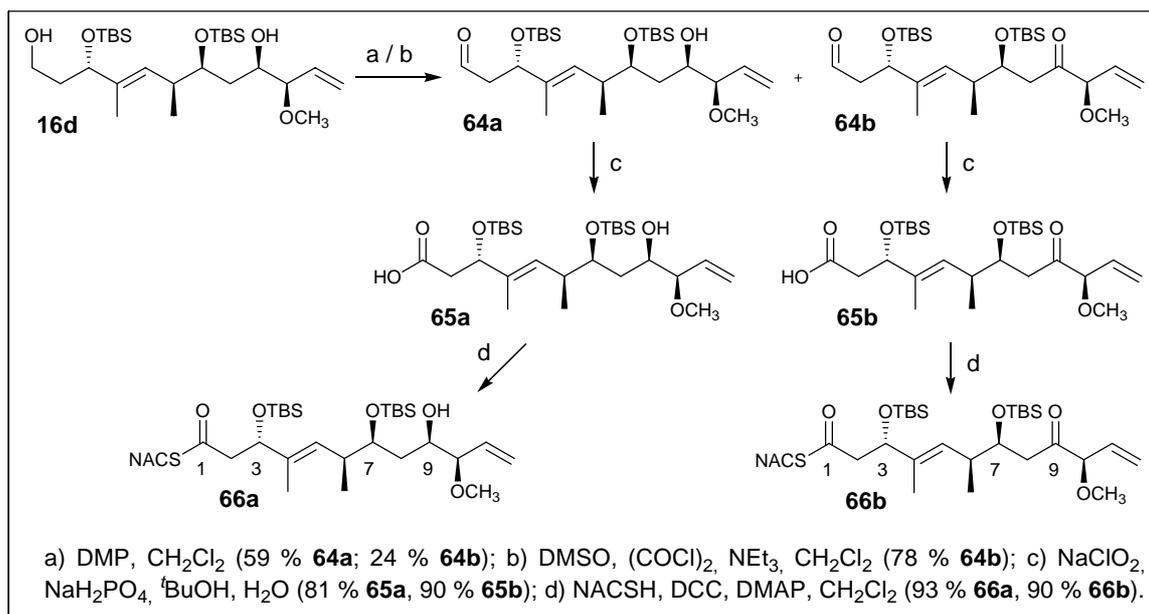
Des Weiteren wurden Versuche unternommen, die am späteren Produktvorläufer notwendigen Transformationen zunächst am Olefin **16d** zu etablieren. Von besonderem Interesse waren dabei die Oxidation der Hydroxy-Gruppen an C-1 und C-9, die anschließende Oxidation zur Säure sowie die Einführung des SNAC-Esters und die Entfernung der Silylschutzgruppen (Schema **3.25**).

Zunächst wurde versucht, die beiden freien Alkohole in **16d** mit Dess-Martin-Periodinan zum Ketoaldehyd **64b** umzusetzen. Dies gelang trotz eines raschen Verbrauchs an Startmaterial jedoch nur in begrenztem Umfang, es wurden zwei Produkte isoliert, von denen sich das hauptsächliche als der Hydroxyaldehyd **64a** erwies. Die schien auf eine nicht weiter verwundernde höhere Reaktivität des primären Alkohols und eine generell mögliche Differenzierung der beiden Hydroxy-Gruppen hinzuweisen. In einem zweiten Versuch, das Diol **16d** einer Swern-Oxidation zu unterziehen, wurde tatsächlich ausschließlich der Ketoaldehyd **64b** gewonnen. Das nun deutlich acidifizierte Stereozentrum an C-10 erwies sich erfreulicherweise als konfigurationsstabil, was diese Oxidationsbedingung als Mittel der Wahl erscheinen ließ.



**Schema 3.25** Transformationen mit **16d**

Die Oxidation der Aldehyde **64a** und **64b** zu den Säuren **65a** und **65b** gelang glatt unter Pinnick-Bedingungen<sup>83</sup>, während ein Versuch mit Chromtrioxid in Schwefelsäure (Collins) zu deutlich schlechteren Ausbeuten führte.



**Schema 3.26** Folgetransformationen mit **16d**

An den Säuren **65a/b** wurde die Einführung des SNAC-Esters über das freie Thiol mit DCC als Aktivator und DMAP als Katalysator gepробt<sup>84</sup>. Dabei wurden die gewünschten

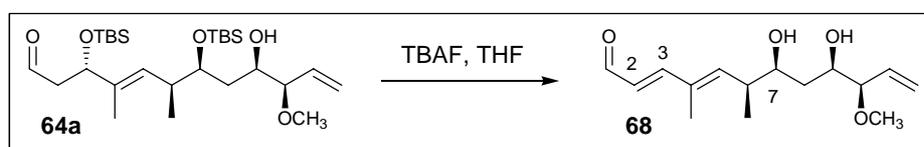
<sup>83</sup> B. S. Bal, W. E. Childers Jr., H. W. Pinnick *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091-2096.

<sup>84</sup> Y. S. Tsanztrizos, X. Yang, A. McClory *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6609-6614.

Thioester **66a** und **66b** in einer Ausbeute von 93 bzw. 90 % erhalten, wobei es keinen Hinweis auf Verunreinigungen durch eventuell mitgeschleppten Dicyclohexylharnstoff gab.

Schwierigkeiten bei den bis hierhin so vielversprechend verlaufenen Experimenten ergaben sich erst im Bemühen, die Silylschutzgruppen an C-3 und C-7 nach Einführung der Carbonyl-Funktionen an C-1 und C-9 zu entfernen.

Ein erster Versuch den Hydroxyaldehyd **64a** mit TBAF zu entschützen führte unter Eliminierung der Silyloxy-Gruppe an C-3 zum zweifach ungesättigten Aldehyd **68**, was eine <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Untersuchung belegte (Schema 3.27).



Schema 3.27 2,3-Eliminierung in **64a**

Verantwortlich hierfür wurde die notorische Basizität des Tetrabutylammoniumfluorids gemacht. Ein weiterer Versuch, die Entschützung auf der Stufe der Ketosäure **65b** vorzunehmen, die aufgrund ihres Elektronenreichtums weniger anfällig sein sollte, führte ebenfalls zur Bildung eines Produktes, das nicht dem gewünschten Produkt entsprach, aber nicht einwandfrei identifiziert werden konnte.

Die so diagnostizierte Inkompatibilität von TBAF als Entschützensreagenz mit dem Substrat machte eine Suche nach geeigneten Alternativen notwendig. Dazu wurde eine Vielzahl von Reaktionen im kleinsten Maßstab (0.5 - 1.0 mg) durchgeführt und oft nur durch Dünnschichtchromatographie oder hochauflösende Massenspektrometrie qualitativ beurteilt. Daher seien hier nur die wichtigsten Ergebnisse tabellarisch zusammengefasst (Tabelle 3.3).

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, wurde mit TBAF bei allen getesteten Substraten Eliminierung oder Zersetzung beobachtet. Der Einsatz von HF\*Pyridin oder HF\*NEt<sub>3</sub> unter unterschiedlichen Bedingungen führte sowohl beim Hydroxyaldehyd **64a** als auch beim Ketoaldehyd **64b** wiederum zur Zersetzung, zeigte aber auf der Stufe der Ketosäure **65b** erste Erfolge (Eintrag 10). Wie sich in nachfolgenden Experimenten mit **65b** und dem Thioester **66b** herausstellen sollte (Einträge 11, 12, 13), verlief die Entschützung dabei im schwach sauren Milieu ohne Zusatz einer Base am effektivsten, wobei sich die Verwendung von HF\*Pyridin der von HF\*Triethylamin als überlegen erwies.

Rk.	Substrat	Entschützungsbedingungen	Ergebnis
1	<b>64a</b>	TBAF (2.0 Äq.), THF	2,3-Eliminierung
2	<b>64a</b>	TBAF (2.0 Äq.), AcOH (10.0 Äq.), THF	keine Reaktion
3	<b>64a</b>	HF*NEt <sub>3</sub> / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2,3-Eliminierung
4	<b>64a</b>	Trifluoressigsäure (100 Äq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	langsame Zers.
5	<b>64a</b>	NEt <sub>3</sub> (70 Äq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	keine Reaktion
6	<b>64a</b>	Pyridin/THF (1:1)	keine Reaktion
7	<b>64b</b>	HF*Py in THF/Py 1:1	2,3-Eliminierung
8	<b>65b</b>	TBAF (2.0 Äq.), THF	Zersetzung
9	<b>65b</b>	Trifluoressigsäure (20 Äq.), THF/H <sub>2</sub> O	keine Reaktion
10	<b>65b</b>	HF*NEt <sub>3</sub> (~200 Äq.), NEt <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	langsame Entschätzung
11	<b>65b</b>	HF*NEt <sub>3</sub> (~200 Äq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Entschätzung
12	<b>65b</b>	HF*Py in THF	schnellere Entschätzung
13	<b>66b</b>	HF*NEt <sub>3</sub> (~200 Äq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Entschätzung

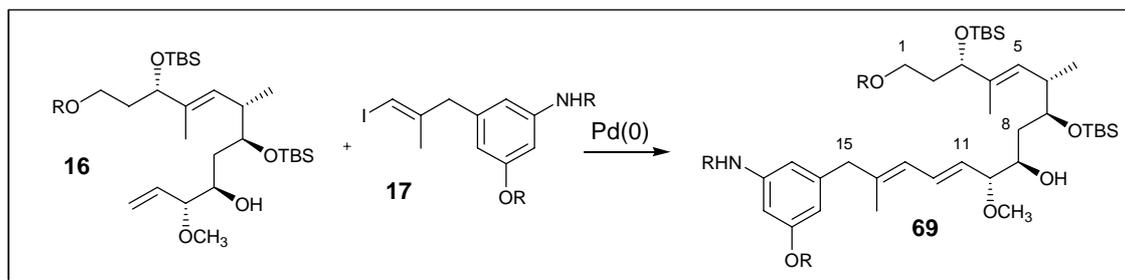
**Tabelle 3.3** Silylentschätzungen an Derivaten von **16d**

Zusammenfassend sei hier gesagt, dass es im Zuge der Untersuchungen am Baustein **16d** und seinen Derivaten gelang, am späteren Maytansinoid-Vorläufer notwendige Folgereaktionen zu etablieren, sowie geeignete Bedingungen zur Entfernung der Silylschutzgruppen zu finden.

### 3.1.7 Erste Kupplungen der Bausteine 16 und 17

Nachdem es gelungen war, mit den terminalen Olefinen der Serie **16** potentielle Vorläufer für Kupplungsreaktionen mit den Vinyljodiden des Typs **17** zu erzeugen, stand einem Aufbau des *seco*-Proansamitocin-Gerüsts von dieser Seite nichts mehr im Weg (Schema **3.28**).

Kurze Zeit später gelang es Marco Brünjes, einen Zugang zu den ersehnten Vinyljodiden zu erarbeiten, und es konnte mit Experimenten begonnen werden, die jeweiligen Bausteine unter Übergangsmetall-vermittelter C-C-Bindungsknüpfung zusammenzufügen.



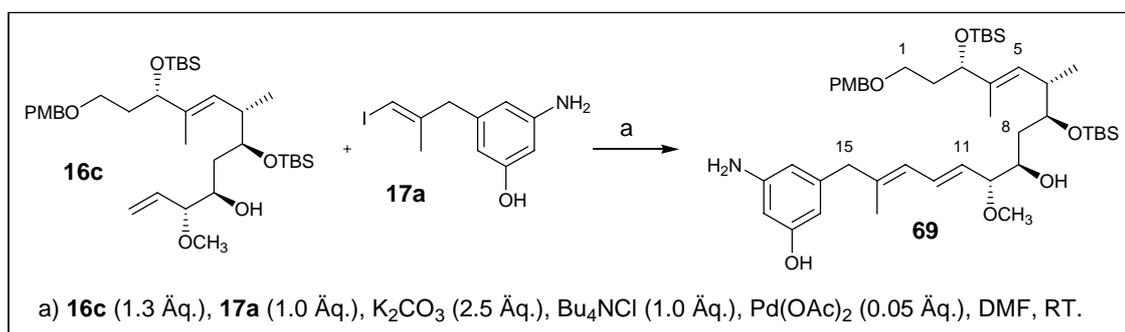
**Schema 3.28** Geplante Kupplung zum Dien **69**

Dass erst in jüngerer Zeit Beispiele für die Heck-Verknüpfung zweier nicht-aromatischer  $sp^2$ -Zentren in fortgeschrittenen Intermediaten in der Literatur zu finden waren<sup>85,86</sup>, stimmte dabei zugleich hoffnungsvoll als auch herausfordernd. Denn selbstverständlich konnte gerne darauf verzichtet werden, den ungleich längeren Weg zu einem alternativen aktivierten Olefin beschreiten zu müssen.

Diese Versuche sollen Grundlage der folgenden Kapitel sein.

### 3.1.7.1 Kupplung der Bausteine **16d** und **17a**

Ein erster Anlauf, das vollständig ungeschützte von Marco Brünjes frisch gelieferte Vinyl-iodid **17a** mit dem PMB-geschützten Homoallylkohol **16c** in einer Heck-Reaktion zu verknüpfen, wurde unter Phasen-Transfer-Bedingungen, der Jeffrey-Variante<sup>87</sup>, vorgenommen (Schema **3.29**).



**Schema 3.29** Kupplung der Bausteine **16c** und **17a**

<sup>85</sup> U. Bhatt, M. Christmann, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1885-1893.

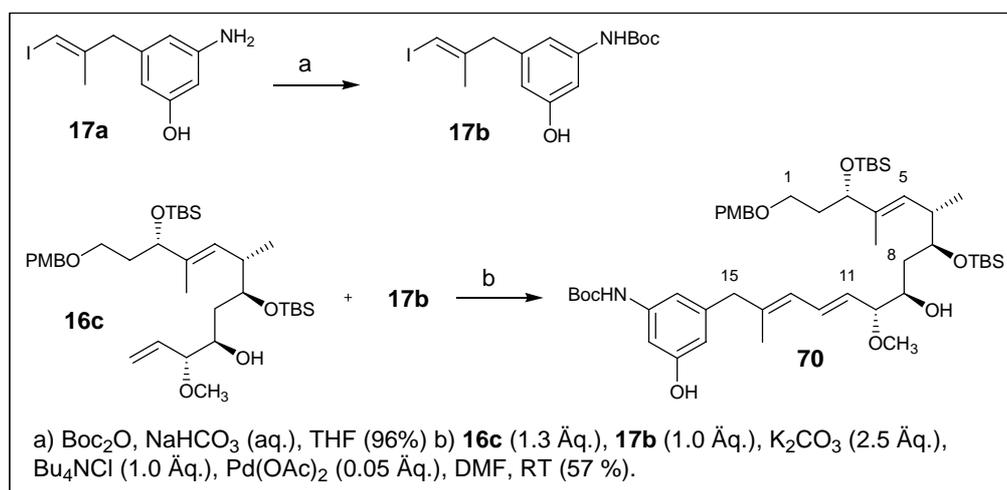
<sup>86</sup> P. Liu, E. N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10772-10773.

<sup>87</sup> T. Jeffrey *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667-2670.

Dabei konnte, wenn auch nur in geringen Mengen, ein neues Produkt isoliert werden, das sich nach Aufnahme eines allerdings sehr ungenügenden  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums und hochauflösender massenspektrometrischer Untersuchung tatsächlich als das gewünschte Dien **69** entpuppte. Die nur geringe und nicht genauer bestimmte Ausbeute, die dabei erzielt wurde, stimmte nicht verwunderlich, da Komplikationen durch das freie Anilin ohnehin befürchtet worden waren. Es wurde daher beschlossen, mit einem geschützten Anilin-Derivat in das Rennen zu gehen.

### 3.1.7.2 Darstellung des Boc-geschützten Vinyljodids **17b** und Heck-Reaktion mit **16c**

Zur Blockierung des recht sauren Anilins **17a**, das im weiteren Fortgang der Synthese mit großer Vorhersehbarkeit ohnehin für Unruhe gesorgt hätte, kam leider eine Unzahl von Schutzgruppen in Frage. Nachdem von Marco Brünjes im Rahmen der Synthese von **17a** bereits eine gewisse Vorauswahl getroffen worden war, fiel die Wahl dann aber schnell auf das entsprechende *tert*-Butoxycarbamat (Boc), die Standard-Stickstoff-Schutzgruppe schlechthin. Die Darstellung durch Umsetzung des Vinyljodids **17a** mit Boc-Anhydrid unter gepufferten Bedingungen führte zum mono-Boc-geschützten Vinyljodid **17b** in einer Ausbeute von 96 % (Schema 3.30).



**Schema 3.30** Synthese des Vinyljodids **17b** und des Diens **70**

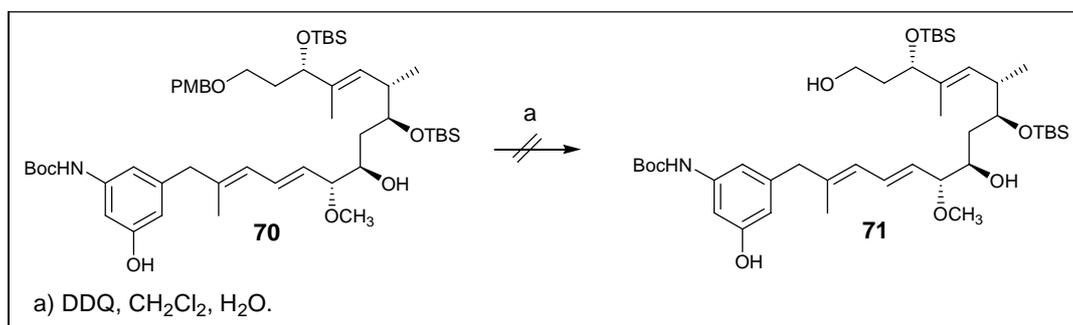
Die Heck-Reaktion des Vinyljodids **17b** mit dem Olefin **16c** unter identischen Bedingungen wie zuvor lieferte das Dien **70** auf Anhieb in einer Ausbeute von 57 %. Dies schien für diesen Schlüsselschritt bereits eine akzeptable Ausbeute zu sein und stellte genug Material

zur Verfügung, um die Synthese umgehend weiter voranzutreiben. Hier wie im Folgenden wurde zudem nur das C11-C12-*trans*-konfigurierte Produkt **70** isoliert, was im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum durch eine entsprechende Kopplungskonstante der Protonen H-11 und H-12 von 15.2 Hz bestätigt wurde.

### 3.1.7.3 PMB-Entschützungsexperimente mit dem Baustein **70**

Mit einem gewissen Vorrat an **70** in der Hand schien die schwerste Hürde gemeistert zu sein und das Ziel – *seco*-Proansamitocin – zum Greifen nahe. Eine rasch angesetzte PMB-Entschützung zum Erreichen des nächsten Intermediats **71**, die im Falle des Bausteins **16c** höchste Ausbeuten ergeben hatte, führte jedoch nicht nur nicht zum gewünschten Produkt, sondern zur Zersetzung des Startmaterials (Schema **3.31**).

Tatsächlich bestätigte eine Literaturrecherche diesen Befund in Form eines Berichtes über das Scheitern von DDQ-initiierten PMB-Entschützungen in Anwesenheit eines Dien-Systems<sup>88</sup>.



**Schema 3.31** Misslungene PMB-Entschützung

Anstatt nun eine Auswahl an zur Verfügung stehenden PMB-Entschützungsverfahren durchzuexerzieren, lag der Schluss nahe, die Kupplungsreaktion, die ja ohnehin in Gegenwart zweier ungeschützter Hydroxy-Gruppen verlief, gleich mit dem PMB-entschützten Olefin **16d** durchzuführen, das wohlweislich ja schon zur Verfügung stand.

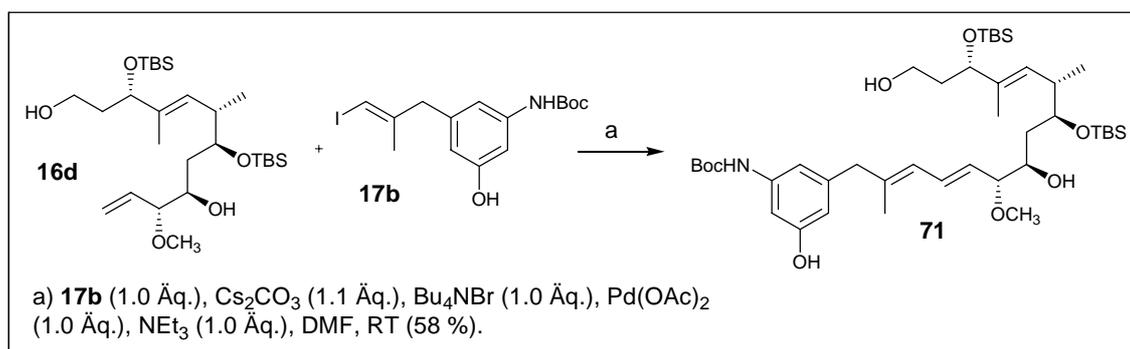
Diese Experimente sind im nächsten Kapitel **3.1.8** beschrieben.

<sup>88</sup> I. R. Correa Jr., R. A. Pilli *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3125-3128.

### 3.1.8 Darstellung des Diens 71 und Oxidationsexperimente

#### 3.1.8.1 Kupplung des Olefins 16d mit dem Vinyljodid 17b

Wie oben schon berichtet sah es die Taktik zur Erzeugung des Diens **71** nun vor, gleich mit dem PMB-entschützten Olefin **16d** in die Heck-Kupplung mit dem Vinyljodid **17b** zu gehen. Und erneut erwies sich diese als verlässlich. Unter leicht verschärften Bedingungen wurde das Dien **71** in einer Ausbeute von 58 % generiert.



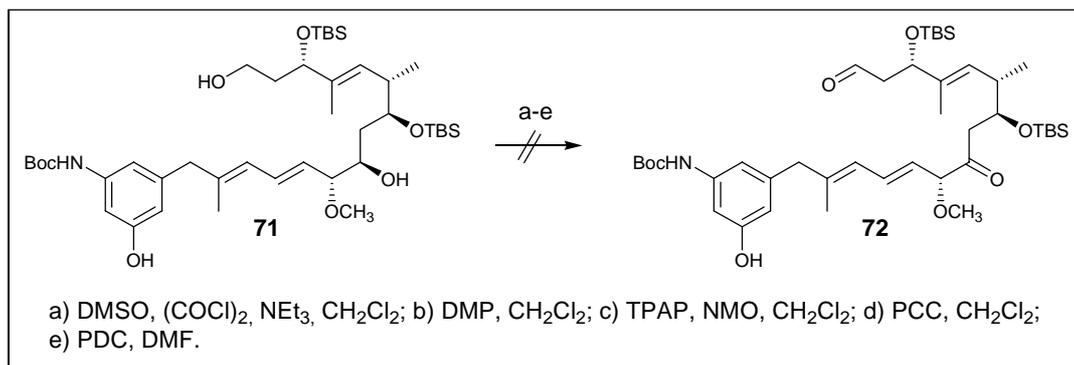
**Schema 3.32** Darstellung des Diens **71**

Das Diol **71** stand somit zur zweifachen Oxidation, die zuvor am ungekuppelten Diol **16d** schon erprobt war, bereit.

#### 3.1.8.2 Oxidationsexperimente mit dem Diol 71

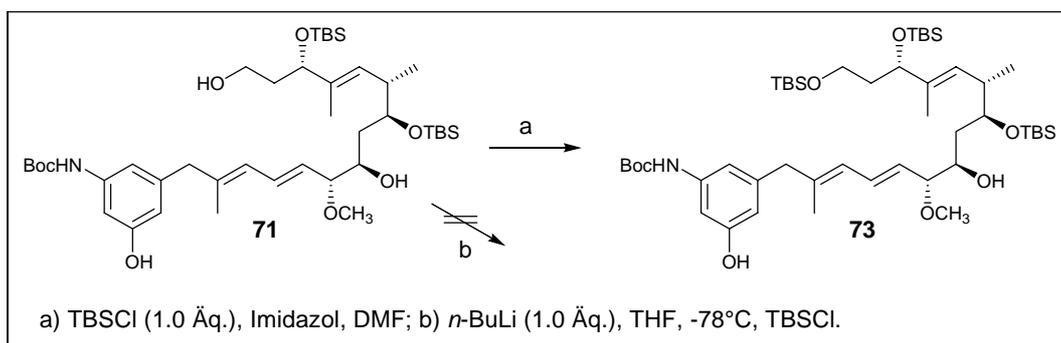
Die hier beschriebenen Oxidationsversuche am Diol **71** führten leider nicht zum gewünschten Ketoaldehyd.

Die Experimente waren dabei schnell zu interpretieren, denn sie führten zu vollständiger unspezifischer Zersetzung. Den Anfang machte ein Swern-Oxidation, also die Bedingungen, die am Diol **16d** zum Ziel geführt hatten. Eine Tabelle ist zur Wiedergabe des Sachverhalts hier nicht notwendig, da alle im Weiteren angewendeten Methoden den gleichen Ausgang nahmen. Ebenso versagten eine TPAP/NMO-, eine PCC-, eine PDC- und sogar die sonst so verlässliche Dess-Martin-Oxidation. Die Ursache hierfür musste selbstverständlich das ungeschützte phenolische System sein, das in seiner Oxidationsempfindlichkeit einfach unterschätzt worden war. Die Blockierung der phenolischen Hydroxy-Gruppe war demnach zwingend notwendig.



**Schema 3.33** Oxidationsexperimente mit **71**

Zwei schnelle Versuche im Mikromaßstab, ausgehend von **71** eine selektive Schützung des Aromaten zu erzielen, gelangen nicht. In der Hoffnung, die höhere Acidität des Phenols nutzen zu können, wurde **71** unter allgemein üblichen Bedingungen mit einem Äquivalent TBSCl und Imidazol in DMF umgesetzt, ergab aber einzig den primären Silylether **73**. Forcierung des zugrundeliegenden Gedankens und vorherige Deprotonierung des Phenols mit *n*-Buli gefolgt von TBSCl führte zu keinem definierten Produkt (Schema 3.34).



**Schema 3.34** Versuchte Phenol-Schützung in **71**

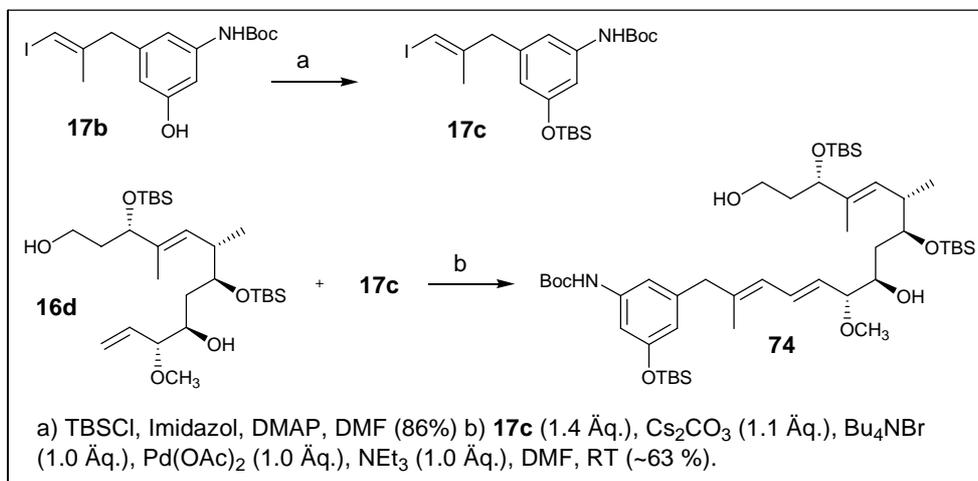
Es mussten erneut variierte Heck-Vorläufer in Betracht gezogen werden.

### 3.1.9 Baustein **74** und Folgechemie

#### 3.1.9.1 Darstellung des geschützten Phenols **74**

Da eine Schützung des phenolischen Systems unerlässlich war, und dies nach dem Aufbau des gesamten Grundgerüsts schwer zu realisieren schien, wurde das Vinyljodid **17b** aus

dem vorherigem Kupplungsexperiment in hoher Ausbeute in den TBS-Ether **74** überführt (Schema 3.35). Diese Wahl war geboten, da die Hoffnung bestand, alle dann im Molekül vereinten Silyl-Gruppen später in einem einzigen Schritt spalten zu können.



**Schema 3.35** Darstellung des Vinyliodids **17c** und des Diens **74**

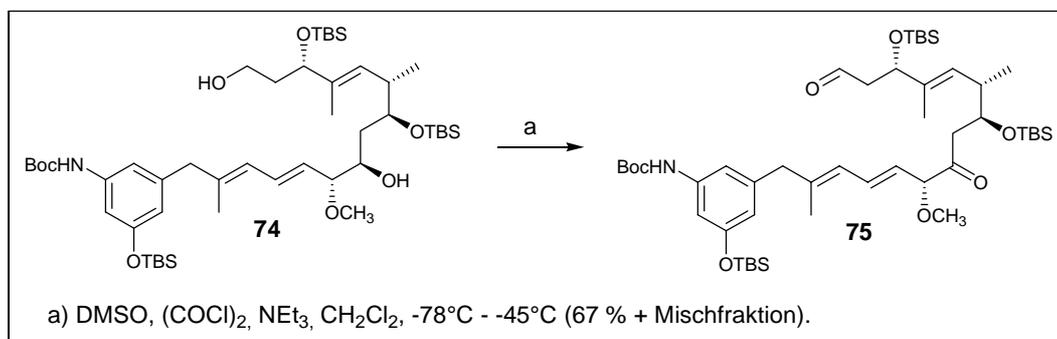
Die nachfolgende Heck-Reaktion zum Dien **74** gelang wiederum, doch traten erstmals Probleme in den Vordergrund. Zum einen kam es während der Reaktion, wahrscheinlich bewirkt durch das recht basische Milieu, zu einer teilweisen Spaltung des offensichtlich empfindlichen phenolischen Ethers. Diese Nebenreaktion konnte durch die Verkürzung der Reaktionszeit auf eine Stunde und zwanzig Minuten eingeschränkt werden.

Schwerer wog, dass das Olefin **16d** und das Produkt **74** durch Chromatographie nicht zu trennen waren. Da beide aufgrund ihrer chemischen Ähnlichkeit in den Folgestufen die gleichen Transformationen durchlaufen würden, schien ihre Trennbarkeit auch dort nicht gewährleistet. Dieser Sachverhalt wurde durch den Einsatz eines Überschusses an Vinyliodid **17c** und den nahezu vollständigen Verbrauch von **16d** kuriert. Aber auch wenn die Ausbeute dieses Schrittes so auf etwa 63 % gesteigert werden konnte, fiel das Produkt doch immer leicht verunreinigt an, was sich in den Folgestufen und der Charakterisierung störend bemerkbar machte.

### 3.1.9.2 Oxidation zum Ketoaldehyd **75**

Unmittelbar nach Erhalt des Diols **74**, das nunmehr ein vollständig geschütztes aromatisches System enthielt, wurde mit Oxidationsexperimenten zur Darstellung des Ketoaldehyd-

hyds **75** begonnen. Und wie erhofft verliefen diese nun erfolgreich. So wurden unter Swern-Oxidations-Bedingungen 67 % Produkt erhalten (Schema 3.36). Diese geringe Ausbeute in einer sonst recht sauberen Reaktion war darauf zurückzuführen, dass das Edukt immer noch deutliche Verunreinigungen aus der Vorstufe enthielt und im Nachgang eine intensive und verlustreiche chromatographische Reinigung von **75** notwendig machte.



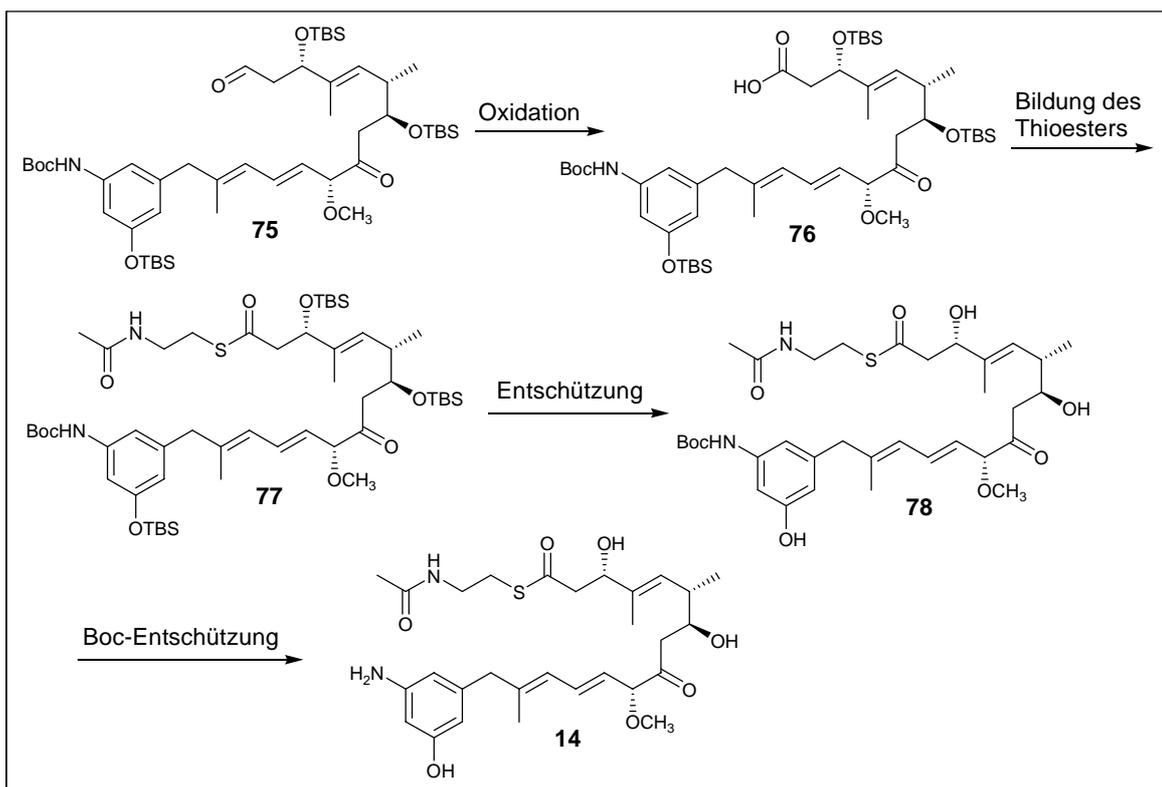
**Schema 3.36** Oxidation zum Ketoaldehyd **75**

Mit dem in **75** vollständig vorfunktionalisierten Gerüst des Zielmoleküls und dem in den Vorstudien erarbeiteten Rüstzeug schien nun das Tor zur Vollendung aufgestoßen zu sein – weit gefehlt.

### 3.1.9.3 Geplantes Schlusspiel zum *seco*-Proansamitocin **14**

Um im Folgenden nicht die Übersicht zu verlieren, ist es an dieser Stelle angebracht, sich noch einmal die theoretisch verbleibenden Schritte zum Zielmolekül **14** vor Augen zu führen (Schema 3.37).

Weiteroxidation des nunmehr vorliegenden Ketoaldehyds **75** zur Säure **76** und Thioesterbildung liefern den *N*-Acetylcysteamin-Ester **77**. Entfernung der TBS-Schutzgruppen ergibt das Triol **78**, das dann in einer letzten Stufe unter Stickstoff-Deblockierung zum Zielmolekül **14** führt.



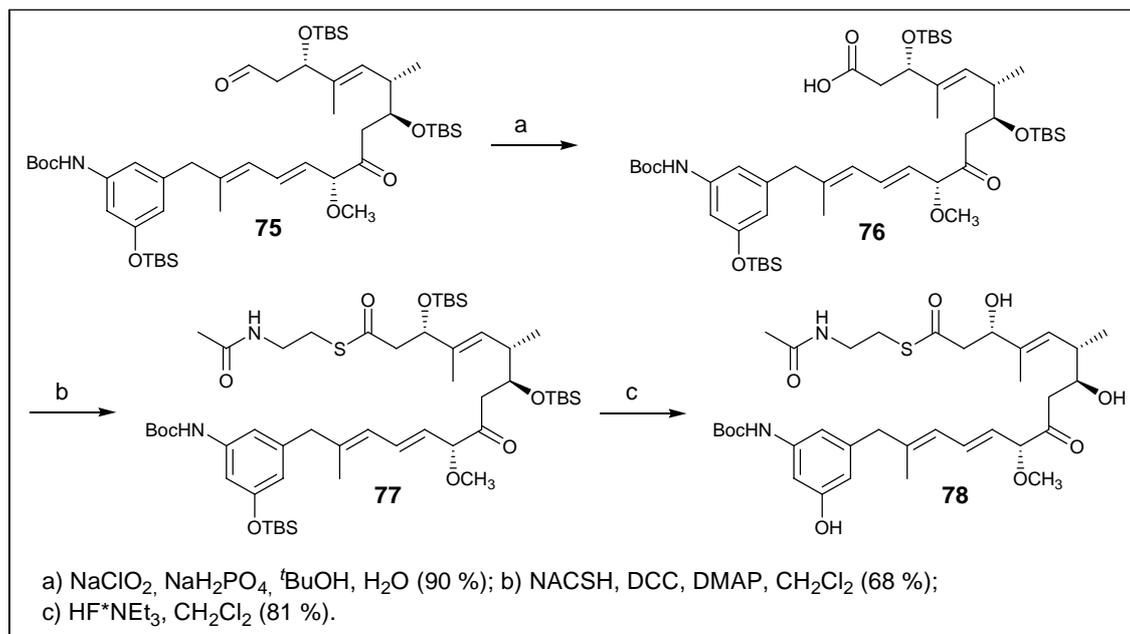
**Schema 3.37** Schlusspiel zu **14**

Am Baustein **16d** waren alle angegebenen Transformationen bis auf die Entfernung der Boc-Schutzgruppe bereits etabliert worden, so dass diese als kritischster Schritt angesehen werden konnte.

### 3.1.9.4 Realisierung der Folgestufen bis zum Triol **78**

Die Oxidation des Aldehyds **75** zur Säure **76** verlief auch an diesem fortgeschrittenen Intermediat sehr sauber mit einer Ausbeute von 90 %. Anschließende Einführung des Thioesters durch DCC-Aktivierung gelang in 68 %, wobei unglücklicherweise die Bildung eines Nebenproduktes beobachtet wurde, das wahrscheinlich auf die Acyl-Wanderung der aktivierten Säure zum Harnstoff-Derivat zurückzuführen war.

Ein erster Versuch, die drei Silylschutzgruppen in **77** mit TBAF zu spalten scheiterte an Zersetzung, und auch der Einsatz von HF\*Pyridin in THF/Pyridin 1:1 stellte sich als nicht vielversprechend heraus. Unter Anwendung der in Kapitel **3.1.6.2** optimierten Bedingungen mit HF\*NEt<sub>3</sub> in Dichlormethan (oder HF\*Pyridin in THF) gelang dann aber die saubere Deblockierung zum Triol **78** in etwa 81 %.



**Schema 3.38** Darstellung des Triols **78**

Es muss angemerkt werden, dass der Maßstab der hier beschriebenen Experimente bereits so klein gewählt war, dass Ausbeutebestimmung und Spektroskopie erschwert wurden; dies wirkt sich auch auf die Dokumentation im experimentellen Teil aus.

### 3.1.9.5 Versuchte Boc-Entschützung zum Produkt **14**

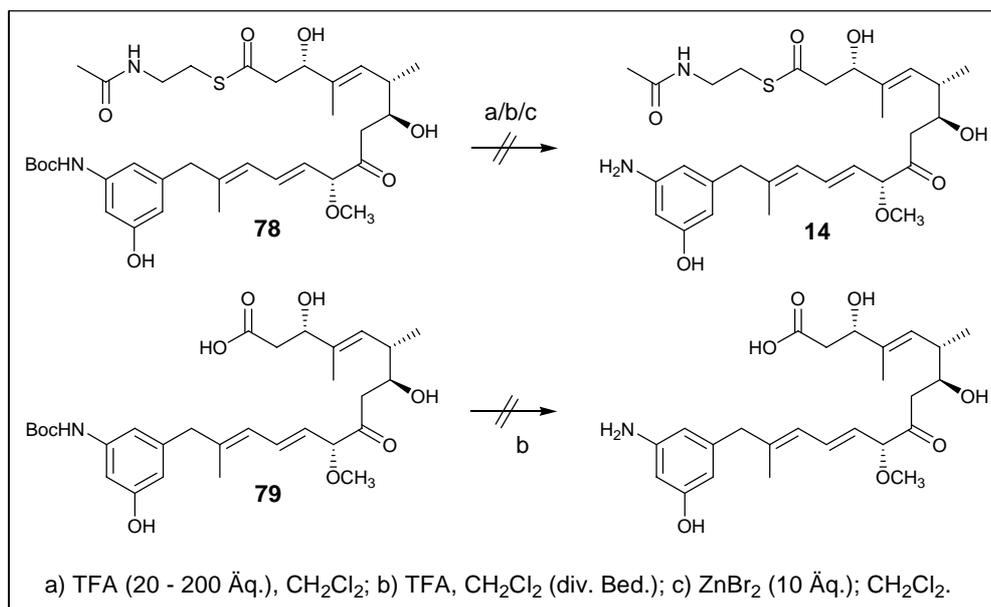
Nachdem mit dem Thioester **78** das Zielmolekül **14** nur noch durch eine Boc-Schutzgruppe getrennt vorlag, scheiterten dann jedoch die Bemühungen, diese zu entfernen.

Als gängigstes Verfahren, das von Marco Brünjes an Derivaten von **17b** auch bereits etabliert worden war, bot sich die säurekatalysierte Spaltung mit Trifluoressigsäure (TFA) an<sup>89</sup>. Ein Ansatz, der mit 20 Äquivalenten TFA in Dichlormethan gestartet wurde, zeigte zunächst überhaupt keine Reaktion, führte dann aber bei allmählicher Erhöhung der Äquivalenzahl auf 200 zu vollständiger Zersetzung des Startmaterials. Die trotzdem daraufhin vorgenommene Aufarbeitung lieferte kein definiertes Produkt (Schema **3.39**).

Wiederholte Experimente, das Substrat mit der scheinbar gerade bekömmlichen Dosis an Säure für lange Zeit zu rühren, scheiterten ebenfalls an allmählich eintretender Zersetzung. Ein Versuch, die Entschützung durch einen in der Literatur beschriebenen Einsatz von

<sup>89</sup> F. Cavelier, C. Enjalbal *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5131-5134.

Zinkbromid als milder Lewis-Säure herbeizuführen war schwer interpretierbar, lieferte aber nach Aufarbeitung kein Produkt.



**Schema 3.39** Versuchte Boc-Entschützen

Bemühungen, die rasch aus **76** durch HF\*NEt<sub>3</sub>-Desilylierung in 81 % gewonnene Trihydroxysäure **79** als aufgrund fehlender Thioester-Einheit vermeintlich weniger anfälliges Substrat zu entschützen, misslingen ebenfalls.

Ein kurzer Einblick in Literaturdatenbanken offenbarte eine Vielzahl alternativer Entschützung-Taktiken für Butoxycarbamate wie den Einsatz von wasserfreier HCl<sup>90</sup>, den Lewis-Säuren AlCl<sub>3</sub><sup>91</sup>, SnCl<sub>4</sub><sup>92</sup> und BF<sub>3</sub>\*OEt<sub>2</sub><sup>93</sup> sowie Cerammoniumnitrat<sup>94</sup>. Dass hier kein weiteres Verfahren mehr erprobt werden sollte, lag am Zusammenspiel zweier Dinge: Nachdem sich die Route unter Einsatz der Boc-Schutzgruppe bereits in der Kupplung zum Dien aufgrund von Trennproblemen und Zersetzlichkeit als problematisch erwiesen hatte, was sich auch auf die Folgestufen auswirkte und diesen Weg unattraktiv machte, wurde erneut die Suche nach einem variierten Schutzgruppen-Schema am Aromaten begonnen. Diese Arbeit trug zeitgleich mit dem Scheitern der Boc-Entschützen Früchte.

<sup>90</sup> P. Wipf, H. Kim *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5592-5594.

<sup>91</sup> T. Tsuji, T. Kataoka, M. Yoshioka, Y. Sendo, Y. Nishitani, S. Hirai, T. Maeda, W. Nagata *Tetrahedron Lett.* **1979**, *30*, 2793-2796.

<sup>92</sup> R. Frank, M. Schutkowski *Chem. Commun.* **1996**, 2509-2510.

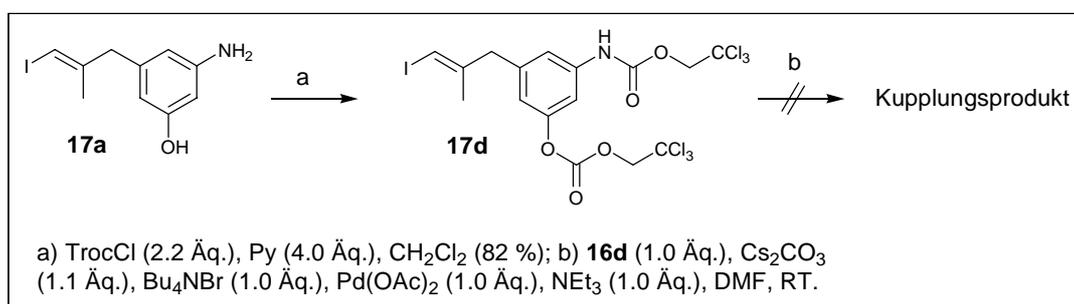
<sup>93</sup> E. F. Evans, N. J. Lewis, I. Kapfer, G. Macdonald, R. J. K. Taylor *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1819-1825.

<sup>94</sup> J. R. Hwu, M. L. Jain, S.-C. Tsay, G. H. Hakimelahi *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2035-2038.

### 3.1.10 Schlusspiel

#### 3.1.10.1 Erzeugung des Diens 80

Um ein den Heck-Kupplungsbedingungen und Folgetransformationen gegenüber stabileres Vinyliodid **17** zu erhalten, das zudem einfach zu entschützen sein sollte, wurde nach alternativen Schutzgruppen für Phenole und auch Aniline gesucht. Es lag dabei auf der Hand, zwei identische Funktionalitäten einzusetzen, da dies sowohl einen direkteren Zugang als auch gemeinsame Spaltbarkeit ermöglichen würde.



**Schema 3.40** Darstellung des Vinyliodids **17d**

Mit der 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-Gruppe (Troc) wurde ein Beispiel gefunden, das sowohl die Blockierung von Alkoholen als auch Aminen gestattete und unter äußerst milden Bedingungen reaktiv (Zn) spaltbar war<sup>95,96</sup>.

Die Einführung in **17a** zum Vinyliodid **17d** gelang mühelos und in Ausbeuten von 82 % (Schema 3.40). Die danach angestrebte Umsetzung mit dem Olefin **16d** zum Heck-Produkt gelang allerdings dieses Mal nicht. In einer unsaubereren Reaktion kam es lediglich unter Verbrauch oder Zersetzung von **17d** zur Bildung einer Anzahl unspezifischer Produkte, die nicht genauer charakterisiert wurden. Ob die Troc-Gruppe im Allgemeinen nicht mit den Bedingungen einer Heck-Reaktion vereinbar war, wurde nicht weiter untersucht.

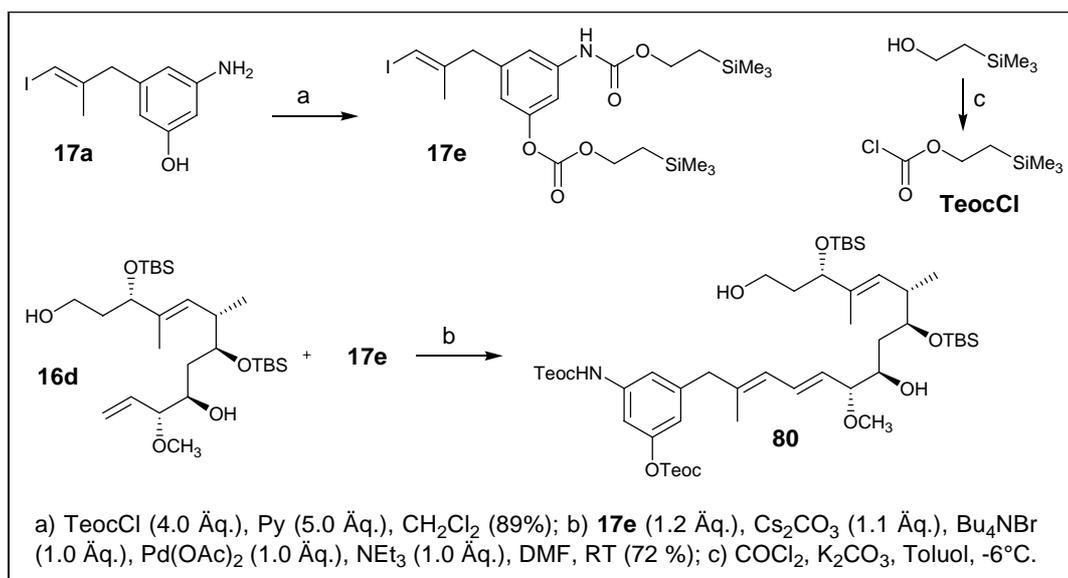
Als eine der Troc-Einheit sehr ähnliche Schutzgruppe konnte ebenfalls die Bildung eines Trimethylsilylethoxycarbamats<sup>97</sup> (Teoc) in Betracht gezogen werden. Dieses garantierte

<sup>95</sup> T. B. Windholz, D. B. R. Johnston *Tetrahedron Lett.* **1967**, 27, 2555-2557.

<sup>96</sup> A. Kirschning, M. Ries, S. Domann, W. Martin, W. Albrecht, P. Arnold, S. Laufer *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 903-906.

eine zur Boc-Gruppe identische Spaltbarkeit im sauren Milieu, ließ aber auch eine Fluorid-initiierte Deblockierung zu, was eine gemeinsame Entfernung mit den restlichen Silyl-Gruppen im späteren Molekül versprach.

Ihre zweifache Einführung in das ungeschützte Vinylidiod **17a** gelang glatt in 89 % Ausbeute, machte aber die vorherige Darstellung<sup>98</sup> von Trimethylsilylethoxycarbonylchlorid (TeocCl) erforderlich, das käuflich nicht zu erwerben ist.



**Schema 3.41** Darstellung des Diens **80**

Die Verschmelzung von **17e** mit dem Olefin **16d** unter den nun schon gut eingefahrenen Heck-Bedingungen verlief ohne Zersetzung oder andere lästige Begleiterscheinungen und führte mit einem bislang höchsten Ertrag von 72 % nach Chromatographie zum Dien **80**.

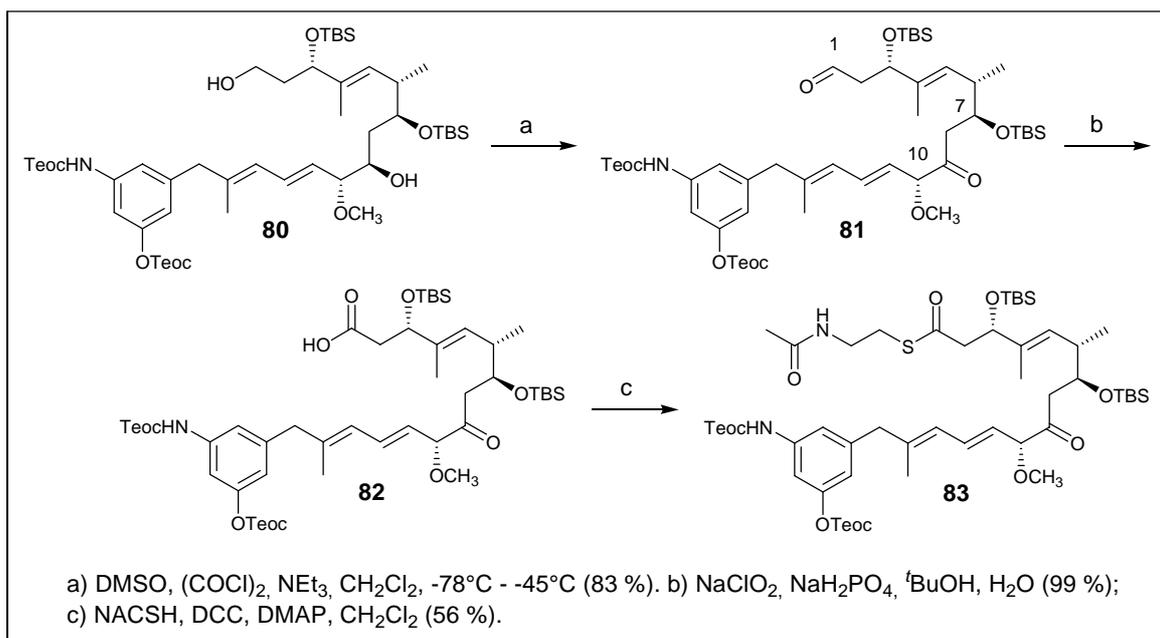
### 3.1.10.2 Darstellung des Thioesters **83**

Die nachfolgenden Transformationen wurden unter den gleichen Bedingungen wie schon im Zuge der Boc-Route angewendet durchgeführt und verliefen ähnlich, wobei jedoch deutlich verbesserte Ausbeuten erzielt wurden.

<sup>97</sup> L. A. Carpino, J.-H. Tsao, H. Ringsdorf, E. Fell, G. Hettrich *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 358-359.

<sup>98</sup> R. E. Shute, D. H. Rich *Synthesis* **1987**, 346-349.

So gelang die zunächst durchgeführte Swern-Oxidation des Diols **80** mit einem Ertrag von 83 % (Schema 3.42). Im Zuge mehrfacher Durchführung und leichter Variation der Bedingungen wurde allerdings festgestellt, dass es bei längeren Reaktionszeiten und erhöhten Temperaturen zur Bildung geringfügiger Mengen eines Isomers kam, das nicht abgetrennt werden konnte und bei dem es sich wahrscheinlich um das C-10-Epimer handelte. Als Vorsichtsmaßnahme wurde in hiernach durchgeführten Oxidationen eine Temperatur von  $-45^{\circ}\text{C}$  nicht mehr überschritten.



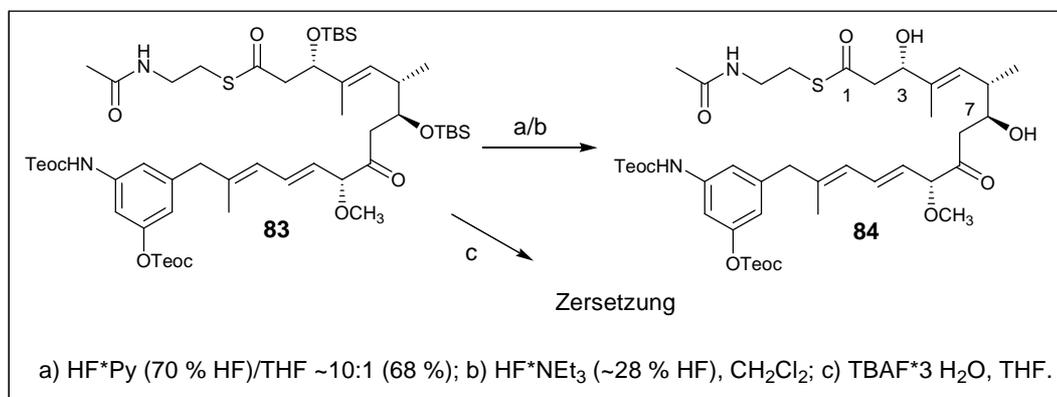
**Schema 3.42** Darstellung des SNAC-Esters **83**

Die nachfolgende Pinnick-Oxidation verlief in einer fantastischen Ausbeute von 99 %, und erst die Bildung des SNAC-Esters **83** bereitet wieder Sorgen. Denn erneut wurde die Bildung eines Nebenproduktes festgestellt, die im Zuge der hier beschriebenen Forschungen nicht mehr durch Reaktionsoptimierung vermieden werden konnte. Zudem ließ sich der als Nebenprodukt ebenfalls anfallende Dicyclohexylharnstoff nur schwer abtrennen und verfälschte die zunächst festgestellten Ausbeuten von 67 – 90 % erheblich. Bei sorgfältigerer Aufarbeitung konnte tatsächlich nur eine Ausbeute von 56 % bestimmt werden. Trotz dieses Ausbeute-Einbruchs war die allgemeine Materialversorgung so gut, dass mit erneuten Entschützungsversuchen begonnen werden konnte.

### 3.1.10.3 Erste Entschützungsexperimente

Wieder stand mit dem Thioester **83** ein Vorläufer zur Verfügung, der vollkommen durchfunktionalisiert und formal nur noch durch einen Entschützungsprozess vierer Silylschutzgruppen vom Zielmolekül entfernt war.

Mit einem großen Überschuss an HF\*Pyridin in THF wurde der Thioester **83** unter Konditionen, die sich nun ebenfalls schon bewiesen hatten, zur Reaktion gebracht und lieferte nach 18 h Reaktionszeit lediglich das an C-3 und C-7 entschützte Diol **84**, während die Teoc-Gruppen am Phenol und Anilin die Reaktionsbedingungen unbehelligt überstanden hatten. Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf Tage hinaus führte zu keiner Verbesserung der Lage. Es wurde eine sehr saubere Reaktion beobachtet, aber die Teoc-Gruppen blieben an ihrem Platz. Dabei wurde in ersten Experimenten eine in Anbetracht der sauberen Reaktion zu geringe Ausbeute von 68 % festgestellt. Dies war auf die Verunreinigung des Edukts durch beträchtliche Mengen an Harnstoff-Resten zurückzuführen, die nun abgetrennt werden konnten. Eine genaue Ausbeutebestimmung gelang aus Zeitgründen nicht mehr. Einzig erfreulich schien die Tatsache, dass keine Epimerisierung unter den schwach sauren Verhältnissen beobachtet werden konnte.



**Schema 3.43** Entschützungsversuch von **83**

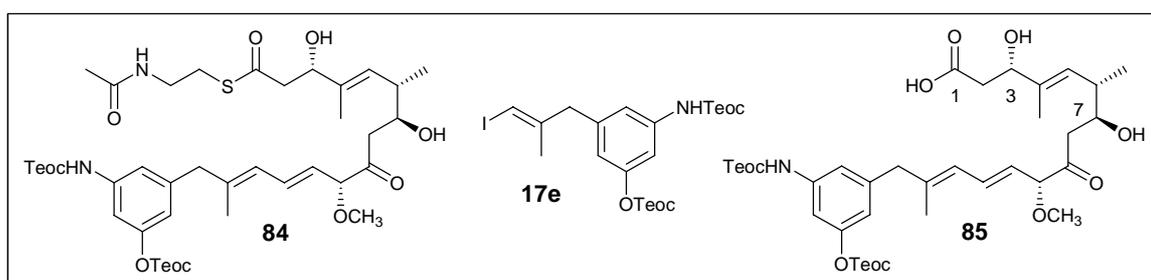
Der wachsender Verzweiflung entsprungene Versuch, mit TBAF Klarheit zu schaffen, führte nicht einmal mehr zur Isolierung überhaupt eines definierten Produktes.

Es galt also im Folgenden, Entschützungsbedingungen zu finden, die einerseits scharf genug waren, die offenbar recht stabile Kohlenstoff-Silizium-Bindung der Teoc-Funktionalität zu knacken, und andererseits das Molekül nicht zu zersetzen. Zu beachten waren weiterhin die Entdeckungen aus der Swern-Oxidation und den TBAF-Experimenten

sowie der HF-Entschützung, dass schwach saure Bedingungen toleriert wurden, basische hingegen nur bedingt.

Dies schien leider im scheinbaren Widerspruch zu der Erkenntnis zu sein, für die Spaltung der Teoc-Gruppe auf eine nucleophile und damit basische Fluorid-Quelle angewiesen zu sein. Selbstverständlich stand dem aber wieder eine Vielzahl von in der Literatur beschriebenen Methoden entgegen, so dass dem Fortschritt nichts im Wege stand.

Um das Problem einzukreisen und die Übersichtlichkeit zu gewährleisten, wurde als Substrat nicht mehr der vierfach geschützte Thioester **83** verwendet, sondern der an C-3 und C-7 entschützte direkte Vorläufer **84**. Als Testvorläufer mit einer verminderten Empfindlichkeit wurde ebenfalls die Dihydroxysäure **85** eingesetzt (Abbildung 3.4), der die Thioester-Funktionalität fehlte und die aus **82** durch Entschützung mit HF\*Pyridin erhalten wurde (~quant.). Ergänzend stand zuletzt noch das ungekuppelte Vinylidid **17e** zur Verfügung, an dem, bar jeglicher weiterer Funktionalität, die allgemeine Durchführbarkeit eines Verfahrens erprobt werden konnte.



**Abbildung 3.4** Entschützungsvorläufer

Aus der Zahl der im Folgenden durchgeführten Entschützungsexperimente, die erneut im geringsten Maßstab vorgenommen wurden (Tüpfelansätze), seien hier nur die prägnantesten zusammengefasst.

#### 3.1.10.4 Entschützungsexperimente mit TBAF

Auch wenn es zunächst verwunderlich anmutet, wurde an dieser Stelle noch einmal auf den Einsatz von TBAF (als Trihydrat) als Entschützungsmittel<sup>99</sup> zurückgegriffen, das sich im bisherigen Verlauf als so enttäuschend herausgestellt hatte. Gleichwohl wurde die-

<sup>99</sup> T. L. Capson, C. D. Poulter *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3515.3518.

se Inkompatibilität größtenteils auf die Eliminierungstendenz der Silyloxy-Gruppen, induziert durch die beträchtliche Basizität des TBAFs, zurückgeführt. Mit dem Vorliegen der freien Alkohole in **84** und **85** sollte diese Eliminierungsgefahr aufgrund der geringen Austrittstendenz des Hydroxid-Ions jedoch nicht mehr gegeben sein, und der Einsatz einer nucleophilen Fluorid-Quelle schien wieder denkbar.

Nachfolgend durchgeführte Experimente sind in Tabelle 3.4 aufgeführt.

Wie ersichtlich ist, führte der Einsatz von TBAF wiederum nicht zum gewünschten Produkt. Zwar wurde in allen Fällen der Verbrauch des Startmaterials festgestellt, aber die Reaktionen verliefen unsauber unter Bildung vieler oder nicht definierbarer Produkte, die nach dennoch vorgenommener Aufarbeitung und Untersuchung durch hochauflösende Massenspektrometrie oder sogar <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie zumeist nicht greifbar waren.

Im Falle der Reaktion 1 mit der Dihydroxysäure **85** gelang die Isolierung geringer Mengen einer stark verunreinigten Substanz, die im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum im olefinischen Bereich so unsauber war, dass nicht auf eine Eliminierung geschlossen werden konnte, jedoch auf das Vorhandensein noch einer Teoc-Gruppe hinwies. Die Erhöhung der Reagenzmenge erbrachte keinen Fortschritt.

Rk.	Substrat	Entschützungsbedingungen	Ergebnis
1	Dihydroxysäure <b>85</b>	TBAF (2.2 Äq.), THF, 0°C	Rk. unsauber, Produkt mit 1 Teoc-Gruppe isoliert, nicht charakterisierbar
2	<b>85</b>	TBAF (4.4 Äq.), THF, 0°C	wie zuvor
3	<b>85</b>	TBAF (9.0 Äq.), THF, RT	unsauber, Zersetzung
4	<b>85</b>	TBAF (9.0 Äq.), THF, H <sub>2</sub> O	langsame Zersetzung
5	Dihydroxythioester <b>84</b>	TBAF (2.0 Äq.), THF, RT	Verbrauch Startmaterial, kein Produkt isolierbar
6	<b>84</b>	TBAF (2.2 Äq.), THF, 0°C	wie zuvor
7	<b>84</b>	TBAF (2.2 Äq.), CH <sub>3</sub> CN	Zersetzung

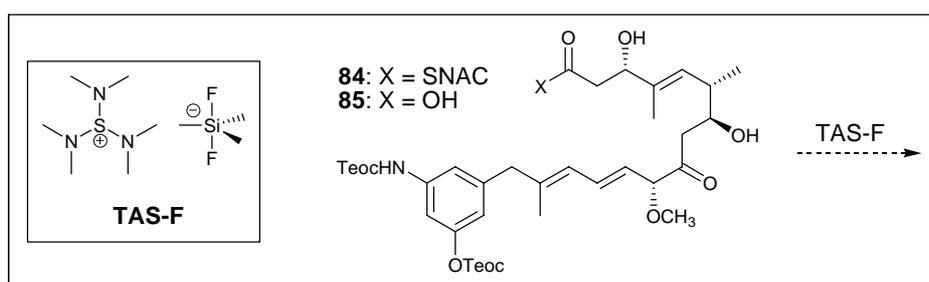
**Tabelle 3.4** Entschützungsexperimente mit TBAF

Um auszuschließen, dass die Substanzen sich aufgrund steigender Polarität und damit wachsender Unlöslichkeit der Betrachtung entzögen, wurde im Fall der Reaktion 7 Acetonitril als polares Lösungsmittel eingesetzt, zeigte aber keine Änderung.

Tetrabutylammoniumfluorid konnte erneut ausgeschlossen werden.

### 3.1.10.5 Entschützungsexperimente mit TAS-F

Das in letzter Zeit immer stärker aufkommende Desilylierungsreagenz Tris(dimethylamino)sulfonium-trimethyldifluorosilicat (TAS-F) (Schema 3.44) stellt eine sehr milde Quelle nucleophiler Fluorid-Ionen dar und hat sich gerade in den Fällen als glänzende Alternative bewährt, in denen die Verwendung von TBAF zu Zersetzungen führte. Erfreulicherweise waren in der Literatur entsprechende Beispiele für die milde Spaltung von Teoc-Schutzgruppen dokumentiert<sup>100,101</sup>. Dabei werden die Umsetzungen zumeist mit einem Überschuss an Reagenz in polaren Lösungsmitteln wie DMF, DMSO oder Acetonitril durchgeführt. Die Entschützungsexperimente wurden wiederum an den Bausteinen **84** und **85** vorgenommen und bei Temperaturen von 0°C bis RT unter Einsatz unterschiedlicher Überschüsse TAS-F zunächst in DMF, dem Standard-Lösungsmittel für diese Transformation, durchgeführt.



**Schema 3.44** Entschützungsexperimente mit TAS-F

Eine Tabelle muss hier nicht betrachtet werden, denn in allen Fällen trat das gleiche Problem auf: Die Reaktionen ließen sich dünnschichtchromatographisch nicht verfolgen, da sich das DMF (oder Reagenz?) sowohl beim Auftragen auf die Karte als auch beim Entwickeln aufgrund ähnlicher Polarität zu den Reaktanden mehr als störend bemerkbar machte. Bemühungen, das DMF im Vakuum restlos von den Karten zu entfernen oder der Reaktion Proben zu entnehmen und im kleinen Maßstab aufzuarbeiten, scheiterten. Die letztendliche Aufarbeitung jeder Reaktion ergab in keinem Fall definierbares Produkt.

Ein alternativ in Acetonitril gestarteter Ansatz mit dem Thioester **84** ließ sich dünnschichtchromatographisch untersuchen, zeigte jedoch lediglich Zersetzung des Startmaterials. Weitere Entschützungsversuche mit TAS-F wurden daher nicht unternommen.

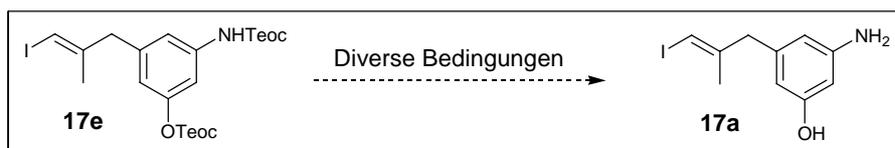
<sup>100</sup> K. A. Scheidt, H. Chen, B. C. Follows, S. R. Chemler, D. S. Coffey, W. R. Roush *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6436-6437.

<sup>101</sup> W. R. Roush, D. S. Coffey, D. J. Madar *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11331-11332.

### 3.1.10.6 Entschützungsexperimente unter sauren Bedingungen

Mit dem Versagen einer Auswahl der gängigsten Desilylierungsmittel musste eine Rückkehr zu sauren Spaltungsbedingungen, die im Falle der Boc-Schutzgruppe keinen Erfolg gezeigt hatten, in Betracht gezogen werden.

Als gängigste Verfahren kamen dabei der Einsatz von Trifluoressigsäure, von Mineralsäuren und einer Hand voll Lewis-Säuren in Frage.



**Schema 3.45** Entschützung des Vinyliodids **17e**

In einem rationalen Ansatz wurde diesmal beschlossen, die Durchführbarkeit zuvor am ungekuppelten robusten Vinyliodid **17e** zu erproben (Schema 3.45). Diese Ergebnisse sind in der Tabelle 3.5 zusammengefasst.

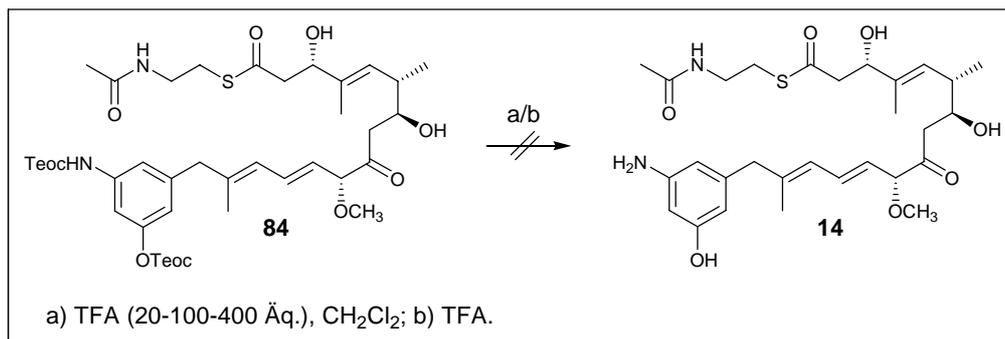
Rk.	Substrat	Entschützungsbedingungen	Ergebnis
1	<b>17e</b>	TFA (20 Äq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	keine Reaktion
2	<b>17e</b>	TFA (40 Äq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	keine Reaktion
3	<b>17e</b>	TFA/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 1:2	langsamer Umsatz zum Produkt
4	<b>17e</b>	TFA/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 1:1	langsamer Umsatz zum Produkt
5	<b>17e</b>	TFA (rein)	schneller Umsatz zum Produkt
6	<b>17e</b>	TFA/THF 1:3	keine Reaktion, allmählich Zersetzung
7	<b>17e</b>	HF*Py (70 % HF) rein	schneller Umsatz zum Produkt
8	<b>17e</b>	ZnCl <sub>2</sub> (1.0 M in Et <sub>2</sub> O, 1-5 Äq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	langsamer Umsatz, unsauber
9	<b>17e</b>	ZnCl <sub>2</sub> (fest), CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> , Ultraschall	schneller Umsatz zum Produkt

**Tabelle 3.5** Diverse Entschützungsexperimente

Zunächst wurde die Umsetzung mit Trifluoressigsäure (TFA) in Dichlormethan untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass erst ab einem Verhältnis von einem Teil TFA zu zwei Teilen Dichlormethan ein nennenswerter Umsatz zum Produkt eintrat, während eine

stöchiometrische Verwendung kaum eine Wirkung erzielte. Hingegen schien die Verwendung die Verwendung eines anderen Lösungsmittels nicht zuträglich zu sein.

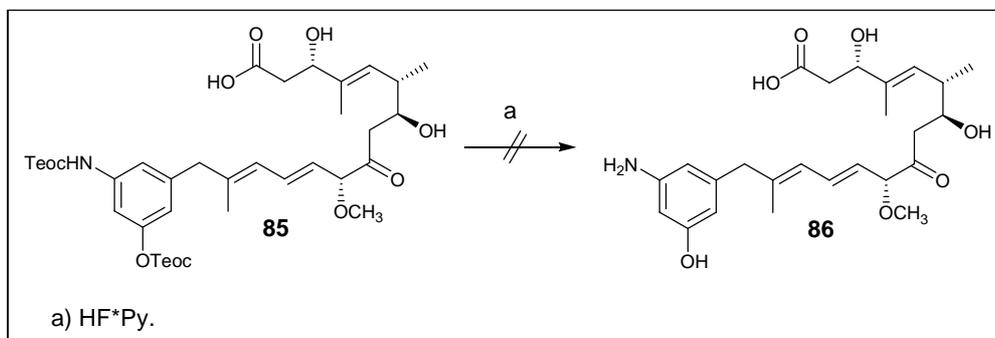
Es wurde versucht, diese Konditionen auf den Dihydroxythioester **84** zu übertragen, wobei dennoch zunächst geringere Mengen an TFA unter allmählicher Steigerung Einsatz fanden. Bei bis zu 50 Äquivalenten schien kein Umsatz stattzufinden, aber die Erhöhung auf 100 und 400 Äq. führte zur Zersetzung des Edukts, ohne dass ein Produkt isoliert werden konnte (Schema 3.46).



**Schema 3.46** Entschützungsexperimente mit TFA

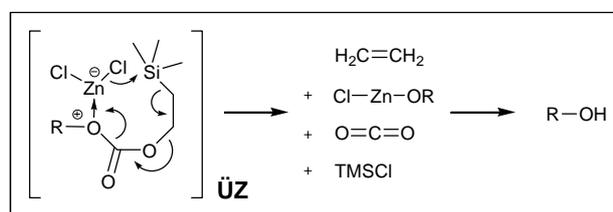
Der gewagte Einsatz in reiner TFA führte immerhin zu sofortigem Verbrauch an Startmaterial (innerhalb von Minuten) und der dünnschichtchromatographischen Entdeckung einer neuen diffusen Verbindung. Doch gelang es auch nach sofortiger Aufarbeitung nicht, dieser habhaft zu werden.

Der Einsatz reinen HF\*Pyridins entsprechend Eintrag 7 (Tabelle 3.5), der immerhin ein milderes Milieu als TFA versprach, wurde an der Dihydroxysäure **85** erprobt (Schema 3.47). Unter augenblicklicher Gasentwicklung konnte jedoch wiederum lediglich Zerstörung konstatiert werden.



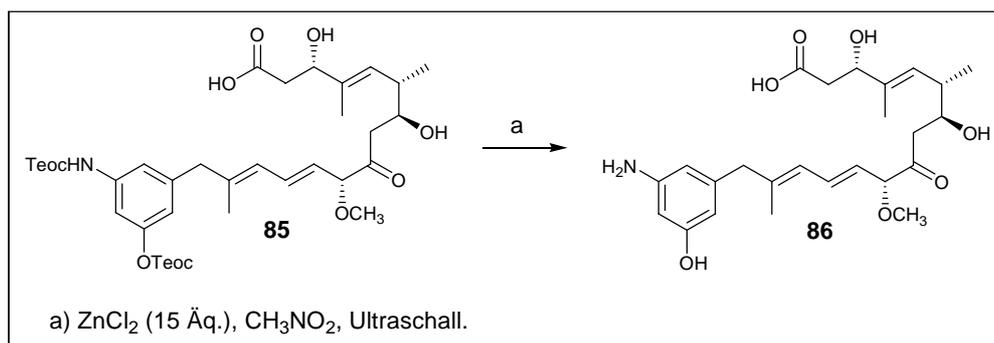
**Schema 3.47** Entschützungsexperiment mit HF\*Py

Entsprechend von Marco Brünjes erprobter Bedingungen zur Boc-Entschützung hatte sich die Verwendung von Lewis-Säuren wie  $\text{MgBr}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{ZnBr}_2$  und  $\text{SnCl}_4$  als eine mögliche Alternative herausgestellt. Ein erster Einsatz von  $\text{ZnCl}_2$  in Dichlormethan deutete im Falle des Vinyliodids **17e** jedoch nur auf schleppenden Umsatz und Zersetzung hin. Nach Studie einer vielversprechenden Publikation<sup>102</sup>, die den Einsatz von wasserfreiem  $\text{ZnCl}_2$  in Nitromethan zum gezielten Spalten der Teoc-Gruppe favorisierte und das gute Gelingen über einen cyclischen Übergangzustand erklärte (Schema 3.48), wurden diese modifizierten Bedingungen erneut aufgegriffen. Und tatsächlich gelang unter Verwendung von 15 Äquivalenten festen Zinkchlorids in wasserfreiem Nitromethan die glatte vollständige Entschützung des Vinyliodids **17e** (Tabelle 3.5, Eintrag 9).



**Schema 3.48** Teoc-Spaltung

In einem Anflug von Hoffnung schienen diese milden Bedingungen auf die komplexen Substrate **84** und **85** anwendbar zu sein und es wurde an **85** ein Versuch der Entschützung unternommen (Schema 3.49).



**Schema 3.49** Entschützung von **85** mit Zinkchlorid

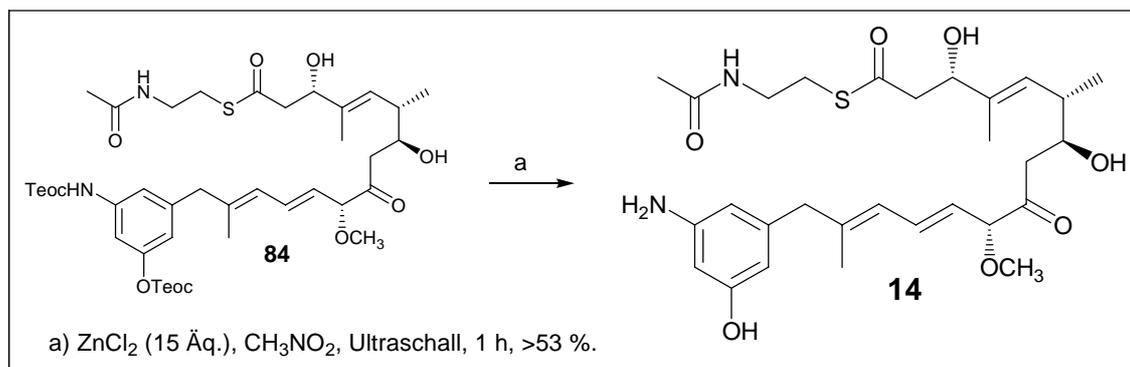
Endlich lieferte **85** in einer sauberen und schnellen Reaktion, die innerhalb von 30 Minuten vollständigen Umsatz zeigte, das mutmaßliche vollständig entschützte Produkt **86**, das jedoch aufgrund der geringen Ansatzgröße nicht isoliert oder charakterisiert werden konnte.

<sup>102</sup> C. Gioeli, N. Balgobin, S. Josephson, J. B. Chattopadhyaya *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 969-972.

Die Anwendung dieses Verfahrens auf den Thioester **84** soll im nächsten Kapitel beschrieben sein.

### 3.1.10.7 Fertigstellung des *seco*-Proansamitocins **14**

Mit hohen Erwartungen wurden die nun gefundenen scheinbar sehr milden Entschützungsbedingungen auf das Substrat **84** angewendet, die einzige Gefahr schien jetzt noch in einer Überempfindlichkeit des Thioesters zu bestehen. Doch diese Bedenken bewahrheiteten sich nicht und in einer wiederum sehr sauberen Reaktion wurde das gewünschte *seco*-Proansamitocin **14** gebildet, wie zunächst durch hochauflösende Massenspektrometrie und später durch eine NMR-spektroskopische Analyse belegt werden konnte.

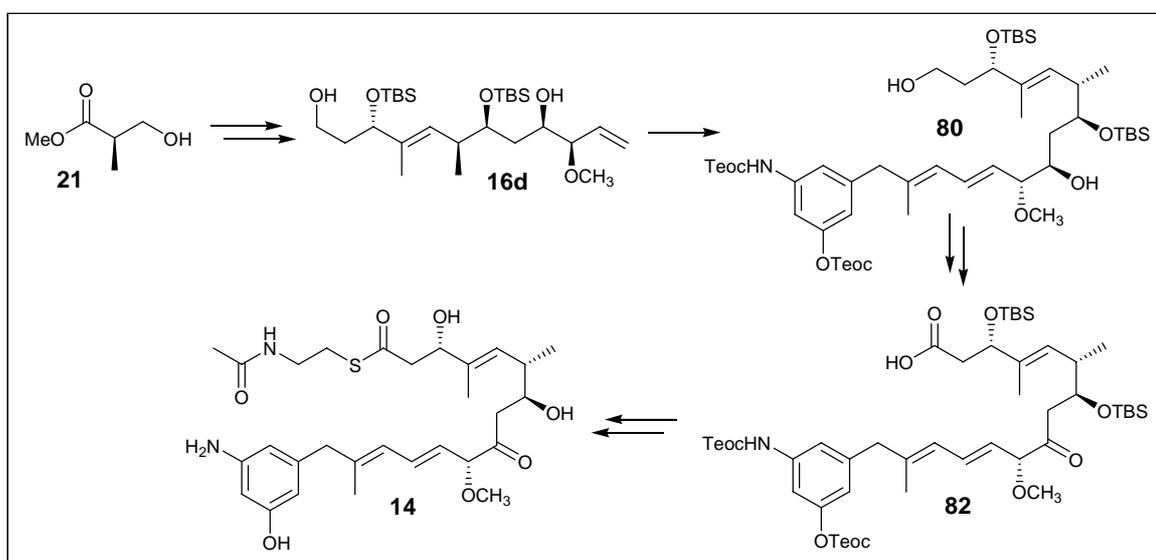


**Schema 3.50** Fertigstellung des *seco*-Proansamitocins **14**

Als problematisch stellte sich im Zuge der Darstellung lediglich die nun sehr hohe Polarität des Produktes heraus, die zunächst das Auffinden einer geeigneten Aufarbeitung und später der Reinigung erforderlich machte. War das Startmaterial **84** noch gerade in Nitromethan löslich, fiel **14** während der Reaktion als Feststoff, wahrscheinlich in Form des zweifachen Zinkats, aus und zeigte auch nach Hydrolyse lediglich in Methanol gute Löslichkeit. Anstatt der üblichen wässrigen Aufarbeitung wurde nach Zentrifugation daher zunächst der Nitromethan-Überstand entfernt, der Rückstand mit einem Methanol/Phosphatpuffer-Gemisch geschüttelt, die Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch Reversed-Phase-Chromatographie gereinigt. Aufgrund dieses zunächst mit Schwierigkeiten verbundenen experimentellen Aufwands konnten trotz der sauberen Reaktion zunächst nur etwa 4 mg *seco*-Proansamitocin als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 53 % isoliert werden, die zur vollständigen Charakterisierung jedoch hinreichend waren. Im Zuge dieser zeigte **14** nach längerem Stehen in Deuteriochloroform teilweise Zerset-

zung, nachdem es sich unter inerten Bedingungen als stabil erwiesen hatte, ließ sich aber im Anschluss wieder reinigen. Die Chromatographie gelang dabei auch unter Verwendung von Silicagel und Dichlormethan/Methanol als Eluent, was eine zukünftige Ausbeuteoptimierung vereinfacht.

Zusammenfassend konnte die Synthese des *seco*-Proansamitocins **14** erfolgreich abgeschlossen werden. Die längste lineare Sequenz ausgehend vom Roche-Ester **21** betrug dabei 24 Stufen unter Einbeziehung eines konvergenten Kupplungs-Schrittes zum Aufbau des späten Vorläufers **80**.



**Schema 3.51** Synthese des Proansamitocins **14**

Bis einschließlich der Säure **82** wurde unter Berücksichtigung optimierter Ausbeuten ein Gesamtertrag von 11.7 % über 21 Stufen erzielt. Die letzten drei Transformationen, also Bildung des Thioesters und zwei Schritte zur Entfernung der Schutzgruppen, sind bislang nicht optimiert worden und ergaben in ersten Experimenten eine Ausbeute von 20.2 % über drei Stufen, was zusammengenommen einer bisherigen Gesamtausbeute zum Proansamitocin **14** von 3.2 % über 24 Stufen entspricht.

## 3.2 Studien zur Synthese des *seco*-Proansamitocins 15

Im letzten Abschnitt dieser Arbeit soll über Syntheseansätze zum alternativen Proansamitocin **15** berichtet werden, das im Gegensatz zum Proansamitocin **14** das verschobene Doppelbindungs-Muster aufweist. Dazu soll nochmals kurz auf die Syntheseplanung eingegangen werden, um dann im Folgenden die einzelnen Ansätze abzuhandeln.

### 3.2.1 Syntheseansätze zum *seco*-Proansamitocin 15

Das Zielmolekül **15** besitzt als interessanteste und synthetisch wahrscheinlich problematische Eigenschaft die Methylenolether-Funktionalität an der C-10 Position, die gleichzeitig Teil eines Dienon-Systems ist. Des Weiteren besitzt das Molekül drei Stereozentren an C-3, C-6, C-7 und ein weiteres an C-14, dessen Konfiguration allerdings nicht bekannt ist. Synthetisch anspruchsvoll sind weiterhin drei Doppelbindungen sowie der Aminohydroxyaromat an C-15.

Zur Synthese des acyclischen Proansamitocins **15** wurden zwei retrosynthetische Ansätze entworfen, die bereits im Kapitel 2.2 angesprochen wurden und darauf zielen, die sensitive Enolether-Funktionalität erst in einem späten Schritt in das Zielmolekül einzuführen (Abbildung 3.5).

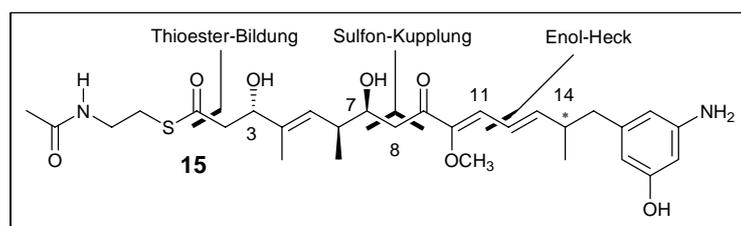


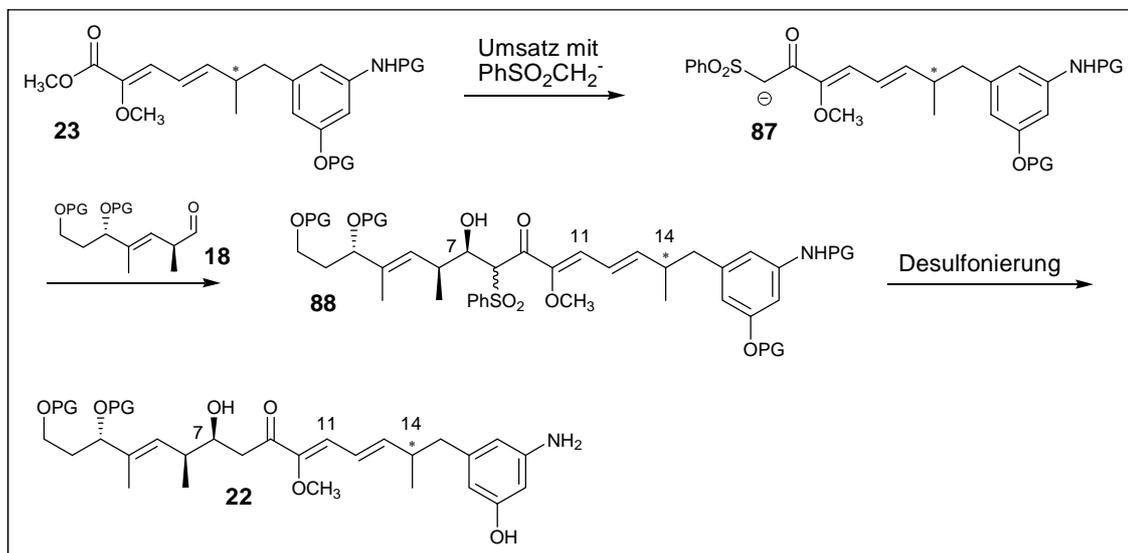
Abbildung 3.5 Retrosynthetische Schnitte in **15**

Der erste Ansatz basiert auf der Verknüpfung eines Enolethers und eines Vinyljodids mittels einer Heck-Reaktion zum gewünschten Dienolether-System und wird von Marco Brünjes bearbeitet.

Im zweiten Ansatz findet die Verknüpfung zweier Molekülfragmente über ein Sulfon<sup>103,104,105,106</sup>, gefolgt von reduktiver Desulfonierung, statt. Dabei war zunächst geplant,

<sup>103</sup> B. M. Trost *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 363-382.

aus einem  $\alpha$ -Methoxydienester **23** das entsprechende  $\beta$ -Ketosulfon **87** zu generieren und nach Deprotonierung (entweder *in situ* oder nach Isolierung) mit dem auch in der Synthese des Proansamitocin **14** verwendeten Aldehyd **18** zu kuppeln (Schema 3.52)<sup>107</sup>.



**Schema 3.52** Kupplung über ein Sulfon

Alternativ kann unter Umkehr der Reihenfolge auch ein  $\beta$ -Hydroxysulfon gebildet werden, welches dann, zweifach deprotoniert, mit dem Ester **23** reagiert. Nach Desulfonierung zum Baustein **22** wäre das gewünschte Zielmolekül in wenigen Schritten darstellbar.

Der Ester **23** ist über Wittig<sup>108</sup>- und Horner-Wadsworth-Emmons-Chemie<sup>109</sup> (HWE) über die Bausteine **91** und **92** aus dem Aldehyd **24** darstellbar, der wiederum aus den von Marco Brünjes untersuchten Evans-Addukten **89** zugänglich sein sollte (Schema 3.53).

<sup>104</sup> H. O. House, J. K. Larson *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 61-65.

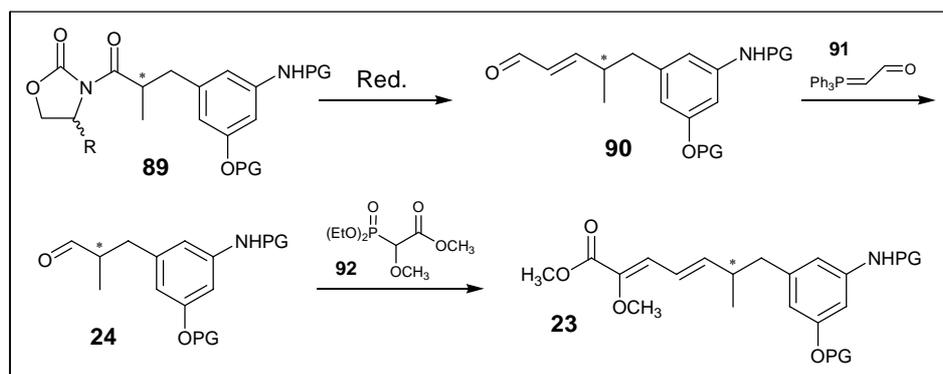
<sup>105</sup> J. Chun, G. Li, H.-S. Byun, R. Bittman *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2600-2605.

<sup>106</sup> A. F. Mateos, A. M. L. Barba *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3580-3585.

<sup>107</sup> D. Collomb, C. Deshayes, A. Doutheau *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6665-6684.

<sup>108</sup> G. Stork, K. Zhao *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173-2174.

<sup>109</sup> K. Toshima, T. Jyojima, N. Miyamoto, M. Katohno, M. Nakata, S. Matsumura *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1708-1715.



**Schema 3.53** Planung zu Ester **23**

Zur Untersuchung der Durchführbarkeit dieses Weges wurde eine Reihe von Modellsystemen synthetisiert und in einer Reihe von Testreaktionen eingesetzt. Die Ergebnisse werden im Folgenden diskutiert.

### 3.2.2 Die Erzeugung der $\alpha$ -Methoxydienester und $\beta$ -Ketosulfone

Um die Durchführbarkeit der Kupplung der Bausteine **18** und **23** über das Methylphenylsulfon zu erproben, wurde die Durchführung einer Modellreaktion beschlossen. Hierbei bot es sich an, ein beliebiges Enal mit dem Phosphonat **92** umzusetzen und anschließend mit Methylphenylsulfon und einem zunächst beliebigen Aldehyd zu koppeln.

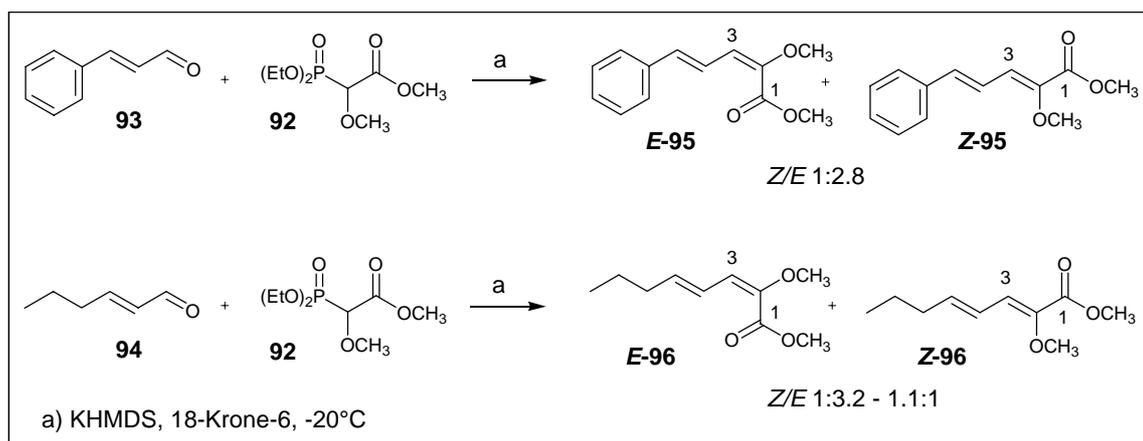
Zur Realisierung dieses Plans wurde zunächst das Phosphonat mittels Umsatz von Triethylphosphit mit Chlormethoxyessigsäuremethylester dargestellt<sup>110</sup> und unter Still-Gennari-Bedingungen<sup>111</sup> mit *trans*-Zimtaldehyd (**93**) umgesetzt<sup>112</sup> (Schema 3.54). Dabei wurde jedoch nicht wie erhofft die entsprechende *Z*-Verbindung (**Z-95**) sondern die *E*-Verbindung (**E-95**) als Hauptprodukt erhalten, was durch NMR-Experimente belegt werden konnte. So gelang zunächst die Unterscheidung der Ester- und Enolether-Methylgruppen in den jeweiligen Isomeren durch HMBC-Experimente. Durch das Feststellen eines NOE-Kontaktes zwischen der Methylgruppe des Enolethers und dem Proton H-3 konnte daraufhin das *E*-Isomer **E-95** identifiziert werden. Im Ester **Z-95** fehlte dieser Kontakt entsprechend. Dabei betrug das *Z/E*-Verhältnis 1:2.8.

<sup>110</sup> W. Grell, H. Machleidt *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 699, 53-67.

<sup>111</sup> W. C. Still, C. Gennari *Tetrahedron Lett.* **1983**, 41, 4405-4408.

<sup>112</sup> T. Jyojima, N. Miyamoto, M. Katohno, M. Nakata, S. Matsumura, K. Toshima *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6007-6010.

Da im Unterschied zum Naturstoff im Ester **95** ein Phenylrest in direkter Konjugation zum Diensystem vorhanden ist, der dessen elektronische Verhältnisse verfälscht und mögliche Nebenreaktionen wie Isomerisierungen verhindert, schien es jedoch ratsam, zu einem anderen Modellsystem zu wechseln. Daher wurde zusätzlich der 2-Methoxyocta-2,4-diensäuremethylester **96** über das Phosphonat **92** synthetisiert, unter dem zusätzlichen Aspekt, das *E/Z*-Verhältnis zu Gunsten des gewünschten *Z*-Isomers zu ändern.



**Schema 3.54** Darstellung der Enolester **95** und **96**

Die Zuordnung der Isomere gelang dabei über NMR-Experimente analog zu den Estern **95**. Die Ergebnisse der Reaktionen sind in Tabelle **3.6** zusammengefasst.

Rk.	Base	T [°C]	Ausbeute	<i>E/Z</i>
1	KHMDS/18-Krone-6	-35	68 %	6.4:1
2	KHMDS/18-Krone-6	-20	83 %	3.2:1
3	KHMDS/18-Krone-6	0	78 %	1.3:1
4	KHMDS/18-Krone-6	+20	75 %	1.4:1
5	DBU	+20	kein Umsatz erkennbar in 3 d	
6	<i>n</i> -BuLi	0	78 %	1:1.1

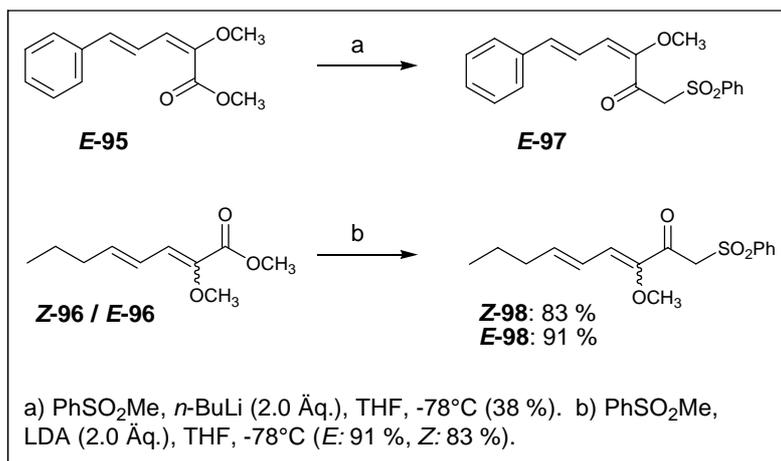
**Tabelle 3.6** Darstellung des Esters **96**

Höhere Temperaturen begünstigen offensichtlich beiden mit dem Basenpaar KHMDS/18-Krone-6 durchgeführten HWE-Reaktionen die Bildung des gewünschten *Z*-Isomers, während der Wechsel zu *n*-BuLi als Base zu einer weiteren Verbesserung des Isomerenverhältnisses führt. Diese Daten deuten darauf hin, dass das *Z*-Isomer dem unter thermodynami-

scher Kontrolle bevorzugten Produkt entspricht und die Bildung unter Wittig-Bedingungen mit einem stabilisierten Phosphor-Ylid zu besseren Ergebnissen führen könnte.

Nachfolgend wurde versucht, **E-95**, von dem zunächst angenommen worden war, es handle sich um das *Z*-Isomer, zum entsprechenden Sulfon umzusetzen, was erst im zweiten Anlauf in nur 38 % Ausbeute gelang, da sich das Produkt **E-97** als anfällig gegenüber chromatographischer Reinigung herausstellte (Schema 3.55).

Nachdem einige Erfahrung mit der Empfindlichkeit der Substanzen gewonnen worden war, gelang die jeweilige Überführung der isomeren Ester **96** in die entsprechenden Keto-sulfone **98** unter Verwendung von LDA als Base im Falle des *E*-Isomers in 91 % Ausbeute, im Falle der *Z*-Verbindung in nur 83 %, da die chromatographische Trennung von nicht abreagierten Methylphenylsulfon problematisch war (Schema 3.55).

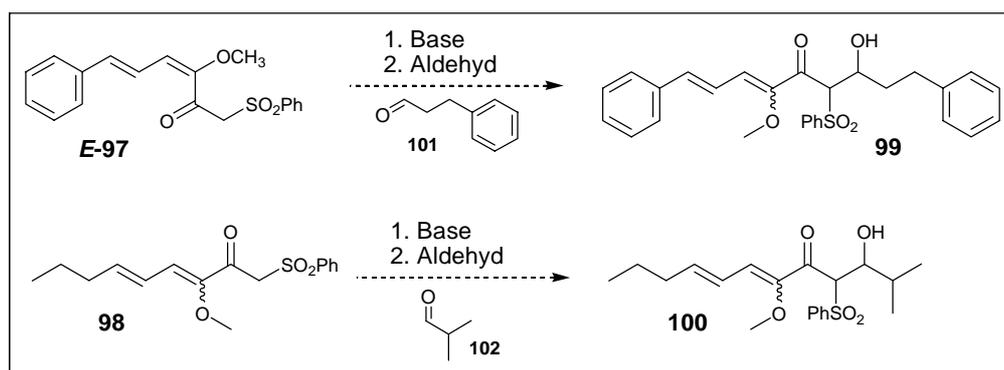


**Schema 3.55** Darstellung der Phenylsulfone **97/98**

Der Umsatz erforderte zwei Anionen-Äquivalente (Base), da das gebildete  $\beta$ -Ketosulfon **98** deutlich acider als Methylphenylsulfon ist und dessen Anion andernfalls reprotonieren und der Reaktion entziehen würde. Die Verwendung von LDA als Base führte dabei zu deutlich besseren Ausbeuten als *n*-BuLi, was auf eine nur unvollständige Bildung des Dianions  $\text{PhSO}_2\text{CH}^{2-}$  hindeutet und sich Reste eine sterisch gehinderten nicht-nucleophilen Base damit als weniger störend erweisen. Erfreulicherweise waren die Ketosulfone gegenüber chromatographischer Reinigung unter Triethylamin-Zusatz stabil.

### 3.2.3 Kupplungsexperimente mit den $\beta$ -Ketosulfonen

Mit den in Kapitel 3.2.1 dargestellten Sulfonen **97** und **98** wurden in mehreren Testreaktionen Kupplungsversuche zu den Sulfonen **99** und **100** durchgeführt. Als Modell-Aldehyde dienten Hydrozimaldehyd (**101**) und Isobutyraldehyd (**102**), der mit seinem tertiären Kohlenstoff-Zentrum in  $\alpha$ -Position die sterischen Verhältnisse im späteren Naturstoff besser simuliert.



**Schema 3.56** Testreaktionen zu den Sulfonen **99/100**

Aus Gründen der effektiveren Ressourcennutzung wurden außer den eigentlich gewünschten *Z*-Sulfonen auch die ebenfalls dargestellten *E*-Isomere eingesetzt, unter der Annahme, dass die reaktiven Unterschiede zwischen beiden nur gering seien.

In der allgemeinen Verfahrensweise wurde das Sulfon in THF oder anderen Lösungsmitteln gelöst, nach Einstellung der gewünschten Temperatur mit einer Base deprotoniert und nach 30 bis 50 Minuten mit dem Aldehyd versetzt. Die Ergebnisse der Kupplungsexperimente sind in Tabelle 3.7 aufgeführt.

Leider wurde in keinem der Experimente das gewünschte  $\beta$ -Keto- $\beta$ -hydroxysulfon **99/100** erhalten, in nahezu allen Fällen konnte lediglich das Startmaterial, die Sulfone **97** und **98**, anteilig rückisoliert werden. Bei den Reaktionen 4 und 5 (Tabelle 3.7) wurde das Sulfon *in situ* aus dem Ester **Z-95** und dem Methylphenylsulfon-Dianion (postuliert!) generiert, bevor es, wahlweise nach Zugabe eines weiteren Äquivalents Base, mit dem Aldehyd umgesetzt wurde.

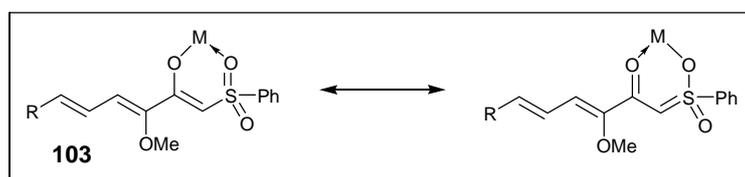
Nachdem die ersten Kupplungsversuche erfolglos verlaufen waren, wurde bei den Reaktionen 7 und 9 anstatt eines Aldehyds Methyljodid als Elektrophil eingesetzt, um Informationen über die Reaktivität der  $\beta$ -Ketosulfon-Anionen zu gewinnen. Tatsächlich konnte unter typischen Bedingungen (LDA, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ ) kein Produkt isoliert werden, was auf eine

nur geringe Nucleophilie der  $\beta$ -Ketosulfon-Anionen hinweist, während in DMSO unter Verwendung von Natriumhydrid als Base immerhin etwas Produkt erhalten wurde. Eine Anwendung dieser Bedingungen auf die Kupplungsexperimente (Reaktionen 9 und 10) lieferte jedoch nicht das gewünschte Produkt **100**.

Rk.	Edukt	Base	Bedingungen	Ald.	Resultat
1	<i>E</i> -97	<i>n</i> -BuLi (1.0)	THF, -78°C	<b>101</b>	nur Edukt isoliert
2	<i>E</i> -97	KHMDS (1.0)	Toluol, -78°C	<b>101</b>	nur Edukt isoliert
3	<i>E</i> -97	NaHMDS (1.0)	Toluol, -20°C	<b>101</b>	nur Edukt isoliert
4	<i>Z</i> -95	i) PhSO <sub>2</sub> CH <sup>2-</sup> (2.0)	THF, -78°C	<b>101</b>	nur Edukt isoliert
		ii) <i>n</i> -BuLi (1.0)	<i>Z</i> -97 in situ generiert		
5	<i>Z</i> -95	PhSO <sub>2</sub> CH <sup>2-</sup> (2.0)	THF, -78°C <i>Z</i> -97 in situ generiert	<b>101</b>	nur Edukt isoliert
6	<i>Z</i> -98	LDA (1.0)	THF, -78°C	<b>102</b>	nur Edukt isoliert
7	<i>Z</i> -98	LDA (1.0)	THF, -78°C	MeI (1.5+5.0 Äq.)	nur Edukt isoliert
8	<i>Z</i> -98	NaH (1.0)	DMSO, 0°C	MeI (1.5 Äq.)	< 36 % Produkt
9	<i>Z</i> -98	NaHMDS (1.0)	DMSO, 20°C	<b>102</b>	nur Edukt isoliert
10	<i>Z</i> -98	NaH (1.0)	DMSO, 20°C	<b>102</b>	nur Edukt isoliert

**Tabelle 3.7** Sulfon-Kupplungsexperimente

Die geringe Reaktivität der  $\beta$ -Ketosulfon-Anionen **103** gegenüber Elektrophilen deutet auf eine hohe Stabilität hin, die anhand der sich addierenden resonanzstabilisierenden Effekte der Carbonyl- und der Sulfon-Gruppe in zusätzlicher Konjugation zum Diensystem gut erklärbar ist (Abbildung 3.6).



**Abbildung 3.6**  $\beta$ -Ketosulfon-Anionen **103**

Wie aus Tabelle 3.7 ersichtlich, führte ein Wechsel von Lithium als Gegenion zu anderen Metallen wie Natrium und Kalium, die durch Sauerstoff weniger gut koordiniert werden und damit die Stabilität der  $\beta$ -Ketosulfon-Anionen erniedrigen, zu keiner nennenswerten

Erhöhung der Reaktivität. Als aussichtsreichste Alternative für eine Schwefel-unterstützte Kupplung bietet sich daher der Austausch der Sulfon-Funktionalität zu einem Sulfoxid<sup>113,114</sup> **104** oder Sulfid<sup>115</sup> **105** an (Abbildung 3.7), die beide deutlich geringere Anionenstabilisierende Eigenschaften besitzen und reaktivere Kupplungsvorläufer darstellen sollten. Letztendlich ist es denkbar, dass durch die stabilisierende Wirkung des Dien-Systems sogar der direkte Einsatz eines einfachen Keto-Enolats **106a** als Nucleophil zum Ziel führt.

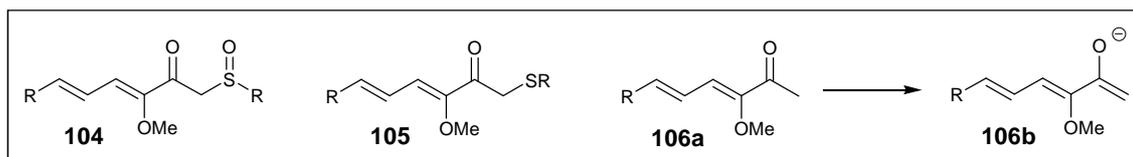
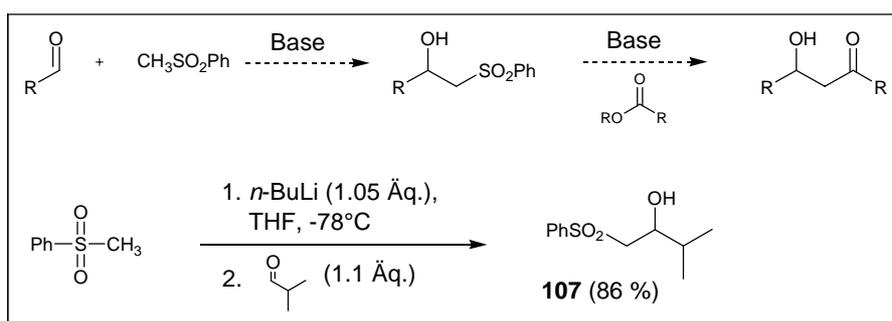


Abbildung 3.7 Alternative Kupplungsvorläufer

### 3.2.4 Kupplungsversuche zwischen $\beta$ -Hydroxysulfon und Ester

Nach dem Scheitern der Kupplungsversuche zwischen  $\beta$ -Ketosulfonen und Aldehyden wurde die alternative Variante einer Sulfon-Kupplung, der Angriff eines deprotonierten  $\beta$ -Hydroxysulfons auf den Ester, untersucht. Dazu wurde zunächst 1-Benzolsulfonyl-3-methylbutan-2-ol (**107**) als Modellsulfon aus Methylphenylsulfon und Isobutyraldehyd in 86 % Ausbeute synthetisiert (Schema 3.57).



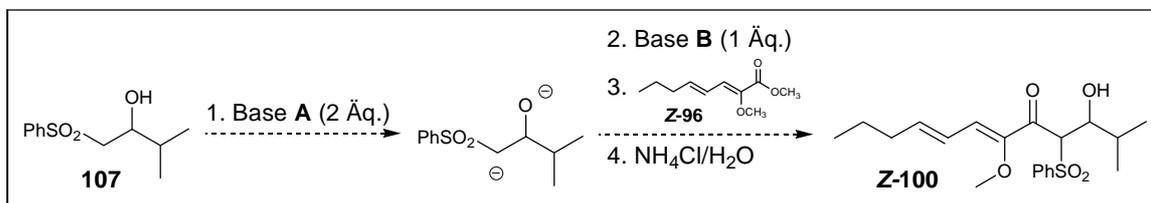
Schema 3.57 Alternatives Schema und Synthese **107**

<sup>113</sup> E. J. Corey, M. Chaykovski *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1639-1640.

<sup>114</sup> J. Chun, G. Li, H.-S. Byun, R. Bittman *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2600-2605.

<sup>115</sup> E. J. Corey, A. Palani *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2397-2400.

Bei der Durchführung der Kupplungsexperimente wurden zunächst 2 Äquivalente einer Base **A** eingesetzt, um das Sulfon **107** erst an der Hydroxy-Funktion und dann in  $\alpha$ -Stellung zur Sulfon-Gruppe insgesamt zweifach zu deprotonieren (Schema 3.58).



**Schema 3.58**

Vor dem Umsatz mit dem Ester **Z-96** schien der Zusatz eines weiteren Äquivalents einer sterisch gehinderten Base **B** notwendig zu sein, um die Re protonierung des noch nicht abgereagierten  $\beta$ -Hydroxysulfon-Dianions durch generiertes Produkt zu verhindern. Die Ergebnisse der Experimente sind in Tabelle 3.8 gegeben.

Rk.	Base A (2.0 Äq.)	Base B (1.0 Äq.)	Bedingungen	Resultat
1	<i>n</i> -BuLi	LDA	THF, -78°C - 0°C	Edukte + <b>Z-98</b>
2	<i>n</i> -BuLi, DABCO (3 Äq.)	NaHMDS	THF, 0°C	überwiegend <b>Z-98</b>
3	<i>t</i> -BuLi, DABCO (2 Äq.)	<i>t</i> -BuLi	THF, -78°C	Edukte + neue Verbindung
4	<i>t</i> -BuLi	<i>t</i> -BuLi	$\text{Et}_2\text{O}$ , -78°C	Edukte + neue Verbindung
5	Dianion von <b>107</b> <i>in situ</i> erzeugt und mit <i>n</i> -BuLi (1.0 Äq.) versetzt	<i>n</i> -BuLi	THF, -78°C	Edukte

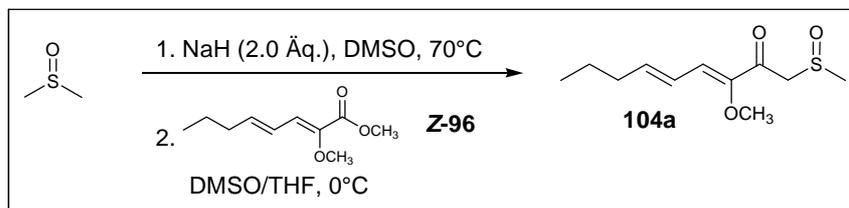
**Tabelle 3.8** Kupplungsversuche mit dem Baustein **107**

Bei den Einträgen 1 und 2 schien bei -78°C keine Reaktion stattzufinden, erst beim Erwärmen auf 0°C (Rk. 2 sofort bei 0°C ausgeführt) bildeten sich geringe Mengen eines neuen Produkts, das dann mittels H-NMR-Spektroskopie als das  $\beta$ -Ketosulfon **Z-98** identifiziert werden konnte.

Dies schien insofern erfreulich, als der Angriff des  $\beta$ -Hydroxysulfon-Anions auf den Ester stattgefunden haben musste, das zunächst gebildete Anion des Kupplungsprodukts **100** dann aber in einer Retro-Reaktion in das Anion von **98** und Isobutyraldehyd (**102**) zerfallen war (Schema 3.59).



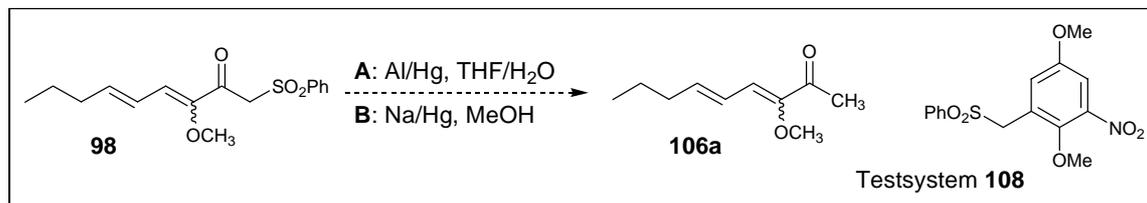
(Schema 3.60), aber ein Reinigungsversuch über Kieselgel mit Triethylamin-Zusatz zum Laufmittel resultierte in kompletter Zersetzung.



**Schema 3.60** Erzeugung des Sulfoxids **104a**

Ein Versuch, das Sulfoxid **104a** *in situ* zu erzeugen und mit einem Aldehyd umzusetzen, könnte sich als vielversprechend herausstellen, wurde allerdings nicht mehr unternommen.

Um das Keton **106a** zu erhalten und um die Tauglichkeit später notwendiger Desulfonierungsverfahren zu erproben, wurden Testreaktionen unter verschiedenen Bedingungen mit den isomeren Sulfonen **E-98** und **Z-98** vorgenommen (Schema 3.61).



**Schema 3.61** Versuche zur Desulfonierung von **98**

Dabei wurde versucht, die jeweiligen zur Verfügung stehenden Isomere **Z-98** oder **E-98** mit Aluminium- oder Natrium-Amalgam<sup>116</sup> umzusetzen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.9 zusammengefasst.

Die Verwendung von frisch zubereitetem amalgamiertem Aluminium in THF/Wasser führte zur Zersetzung des Produkts, was eventuell auf die Bildung Lewis-saurer Al-Ionen in wässrigem Medium zurückzuführen sein könnte.

Die Verwendung von Natriumamalgam führte jedoch ebenfalls nicht zum gewünschten Keton **106a**, woraufhin eine Vergleichsdesulfonierung mit dem stabilen Aromaten **108** unter identischen Bedingungen durchgeführt wurde.

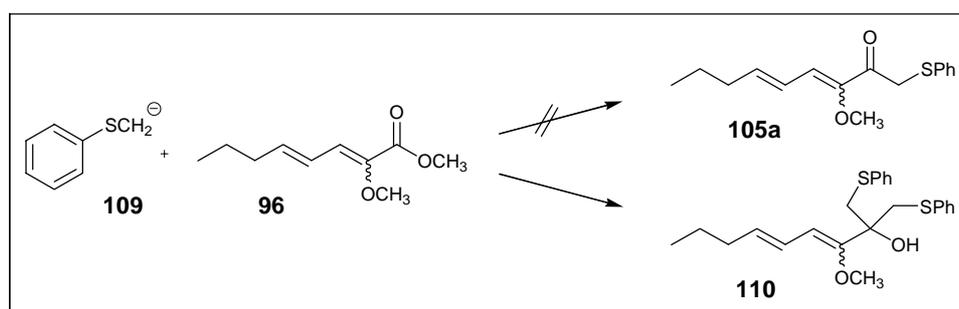
<sup>116</sup> S. C. Choudhry, L. Serica, J. Cupano *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3755-3757.

Rk.	Ed.	Reagenz	Bedingungen	Resultat
1	<i>E</i> -98	Al/Hg (10 Äq.)	THF/H <sub>2</sub> O 9:1, 20 dann 65°C	Zersetzung Edukt
2	<i>Z</i> -98	Na/Hg (3.9 Äq.)	MeOH, Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (4Äq.), 0°C	Rk. unsauber, nach Aufarbeitung kein Hinweis auf Produkt
3	<i>E</i> -98	Na/Hg (3.9 Äq.)	MeOH, Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (4Äq.), -20°C	keine Rk., Edukt anteilig reisoliert
4	108	Na/Hg (3.9 Äq.)	MeOH, Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (4Äq.), -20°C	ähnlich Rk. 2, kein Produkt

**Tabelle 3.9** Desulfonierungsexperimente

Auch hier wurde nicht das entsprechende desulfonierte Produkt gebildet, was einen eventuellen Hinweis auf schlechte Qualität des eingesetzten Natriumamalgams gibt. Experimente mit frischem Amalgam zur Überprüfung wurden nicht mehr durchgeführt.

Weitere Anstrengungen wurden unternommen, das Sulfid **105a** zu gewinnen. Eine versuchte Darstellung durch direkten Angriff von deprotoniertem Thioanisol<sup>117,118</sup> **109** auf den Ester **96** analog der Darstellung der entsprechenden Sulfone scheiterte und lieferte lediglich das zweifache Additionsprodukt **110** (Schema 3.62).



**Schema 3.62** Gescheiterte Darstellung von **105a**

Eine weitere Variante<sup>119</sup> unter Verwendung des trimethylsilylierten Thioanisols **111**, das aus Thioanisol in 94 % Ausbeute gewonnen werden konnte<sup>120</sup> (Schema 3.63), erwies sich ebenfalls als untauglich, das gewünschte Sulfid **105a** zu generieren. Dabei war nicht festzustellen, ob es überhaupt zur Bildung des mutmaßlichen Zwischenprodukts **112** kam; Re-

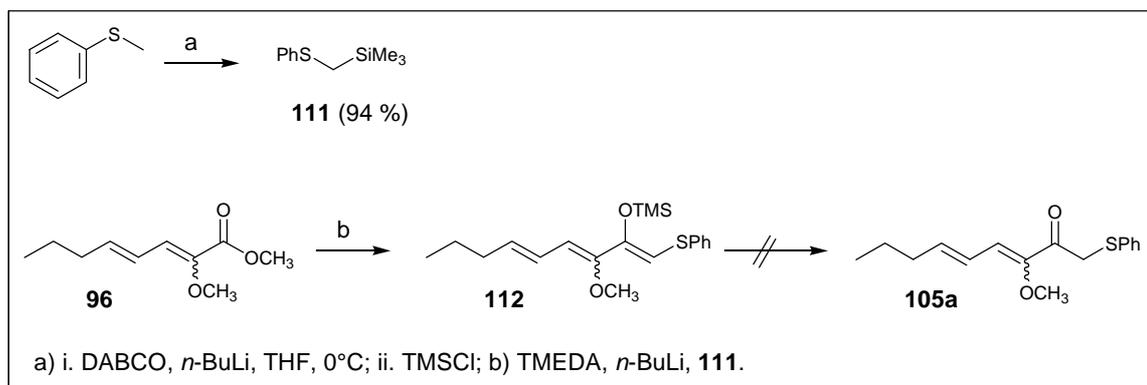
<sup>117</sup> E. J. Corey, A. Palani *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2397-2400.

<sup>118</sup> H. Watanabe, H. Shimizu, K. Mori *Synthesis* **1994**, 12, 1249-1254.

<sup>119</sup> D. J. Ager *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 2803-2806.

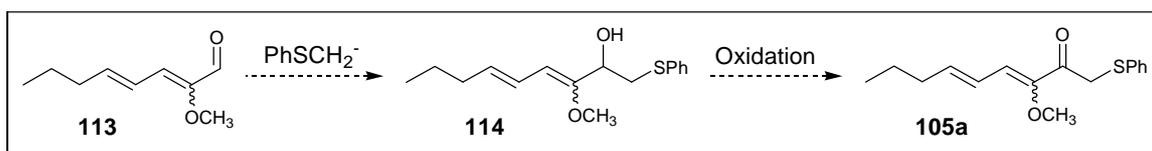
<sup>120</sup> P. J. Kocienski *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1559-1562.

aktionskontrollen durch Dünnschichtchromatographie wiesen stets auf unvollständigen Umsatz des Edukts und unspezifische Zersetzung hin.



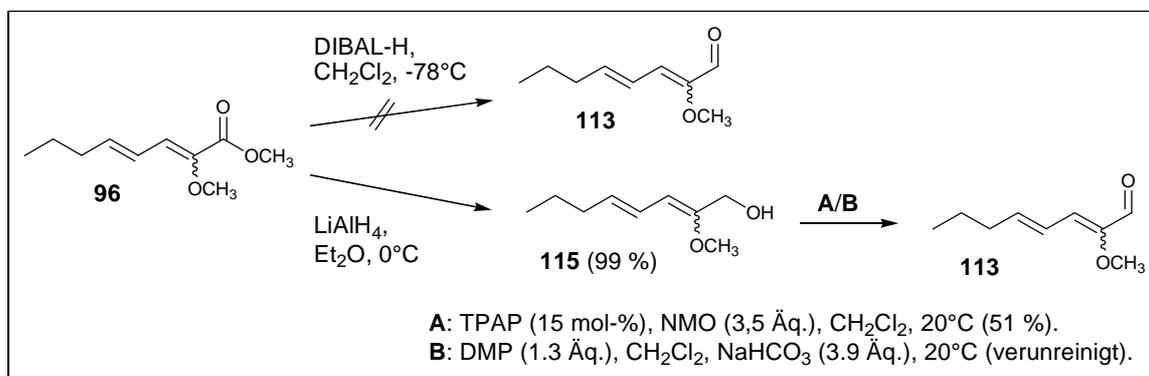
**Schema 3.63** Versuchte Darstellung von **105a**

Vielversprechender schien, **105a** auf konventionellem Weg durch nucleophilen Angriff von deprotoniertem Thioanisol auf den Aldehyd **113**, gefolgt von der Oxidation des gebildeten Alkohols **114** zum Keton, herzustellen (Schema 3.64).



**Schema 3.64** Synthese von **105a** über das Hydroxysulfid **114**

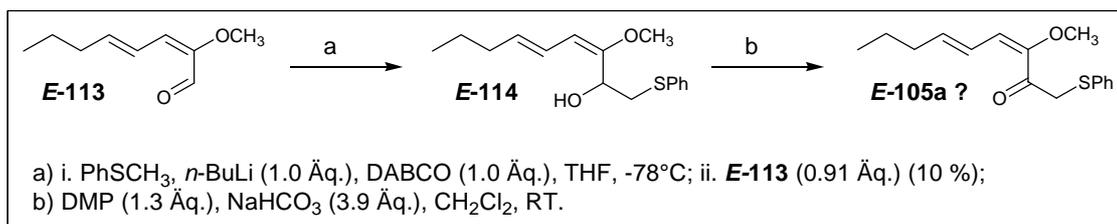
Der Versuch, den Aldehyd **113** direkt durch Reduktion des Esters **96** mit DIBAL-H zu gewinnen, scheiterte, es konnten lediglich Edukt und Alkohol isoliert werden (Schema 3.65).



**Schema 3.65** Darstellung von **113**

Es wurde daraufhin der Weg über den Alkohol **115** besprochen, der in 99 % Ausbeute durch  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion aus dem Ester **96** gewonnen werden konnte (Schema **3.65**) und bereits als Rohprodukt eine so hohe Reinheit hatte, dass er direkt in die Folgereaktionen eingesetzt werden konnte. Die anschließende Oxidation zum Aldehyd **113** verlief weniger befriedigend, da sich das Produkt als nicht stabil gegenüber chromatographischer Reinigung erwies und dementsprechend bereits in hoher Reinheit dargestellt werden musste. Dies gelang mit TPAP/NMO (Variante **A**) (Schema **3.65**), allerdings in einer Ausbeute von nur 51 %, während die Verwendung von Dess-Martin-Periodinan (Variante **B**) zwar während der Reaktion einen saubereren Eindruck machte, aber im Zuge der Aufarbeitung nur verunreinigtes Produkt in geringeren Ausbeuten lieferte.

Der Umsatz von verunreinigtem Aldehyd **113** (aus einer Dess-Martin-Periodinan-Oxidation) mit deprotoniertem Thioanisol zum Alkohol **114** verlief unsauber, führte aber zum gewünschten Produkt (Schema **3.66**). Chromatographische Reinigung auf dieser Stufe war unvermeidbar und lieferte (wahrscheinlich unter Zersetzung) den gewünschten Alkohol **114** in 10 % Ausbeute.



**Schema 3.66** Versuchte Darstellung des Ketosulfids **E-105a**

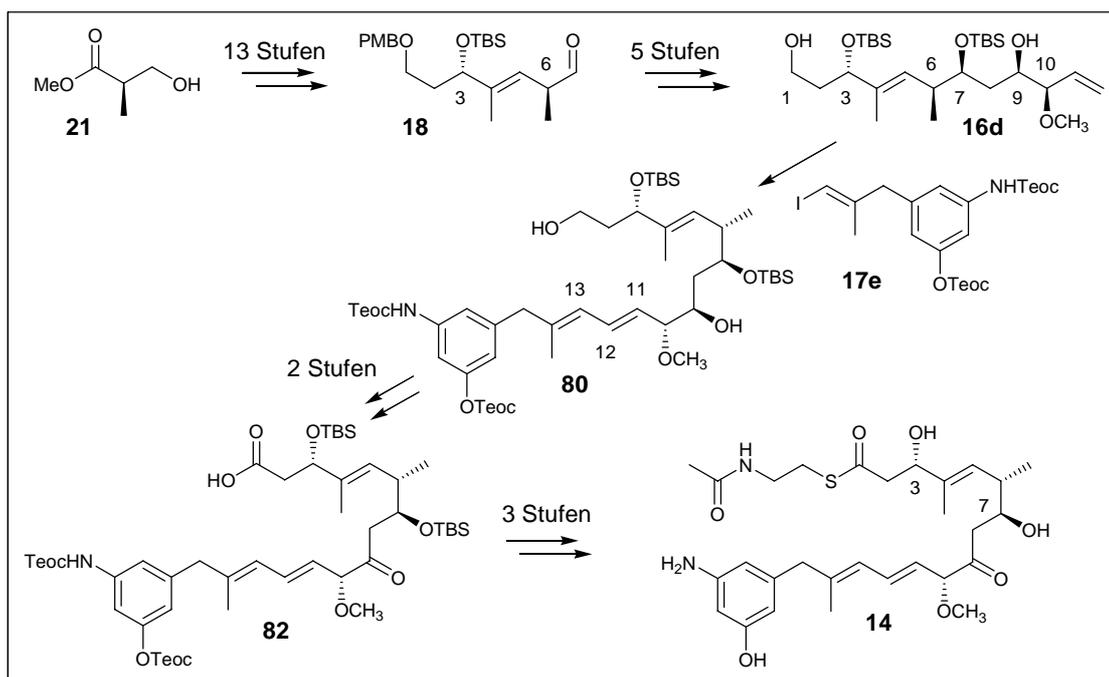
Der Versuch, den Alkohol **114** mit Dess-Martin-Periodinan zum Keto-Sulfid **105a** zu oxidieren, verlief vielversprechend, lieferte jedoch aufgrund des geringen Maßstabs noch keine aussagekräftigen analytischen Ergebnisse.

Nachdem im Verlauf der hier beschriebenen umfangreichen Experimente keine nennenswerten Fortschritte in der Erarbeitung eines Syntheseansatzes zum Proansamitocin **15** erzielt werden konnten, galt es, diese Situation zu beurteilen. In Anbetracht der Tatsache, dass diese Versuche zudem ausschließlich an Testsystemen vorgenommen worden waren, stand eine Beendigung dieses Projekts in einem zeitgerechten Rahmen nicht in Aussicht und wurde an dieser Stelle abgebrochen.

## 4. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist die erfolgreiche Darstellung des als *N*-Acetylcysteamin-Ester aktivierten *seco*-Proansamitocins **14** gelungen. Die Synthese umfasst 24 Stufen in der längsten linearen Sequenz und schließt als konvergenten Schritt eine Heck-Kupplung des terminalen Olefins **16d** mit dem Vinyliodid **17e** ein. Die Einbeziehung eines zweiten konvergenten Schrittes zum Aufbau des Olefins **16d** aus dem Aldehyd **18** in einer Aldol-Reaktion konnte nicht verwirklicht werden (Schema 4.1), das Ausweichen auf eine linearere Sequenz gelang jedoch in exzellenten Ausbeuten.

Ausgehend vom Roche-Ester **21**, der das Stereozentrum am späteren C-6 mitbringt, wird der diastereoselektive Aufbau der zwei sekundären Alkohole an C-3 und C-7 durch Acetal-aldol-Chemie nach Nagao (im Falle von C-7 in höchsten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten) ermöglicht, während die Konfiguration der Allylmethylether-Einheit an C-10 über ein Brown-Protokoll gesteuert wird.



**Schema 4.1** Zusammenfassung der Synthese zu **14**

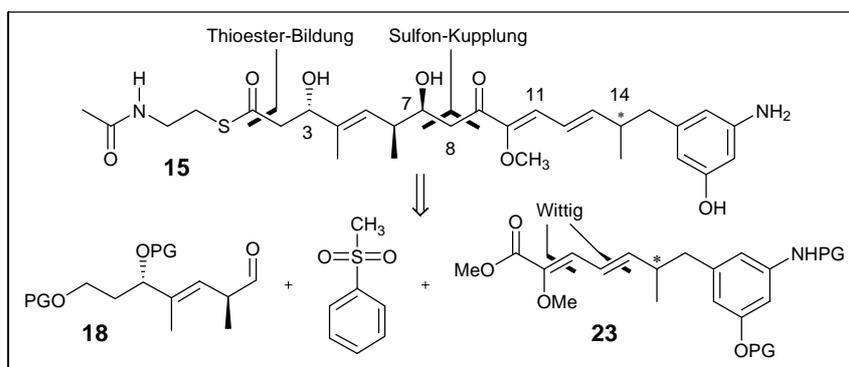
Wittig-Methodik gestattet die Einführung der Doppelbindung zwischen C-4 und C-5, während das all-*trans*-konfigurierte Dien-System im Heck-Kupplungsschritt selektiv zusammenführbar ist. Der Aufbau der Stereozentren geschah im Einklang mit etablierten Literaturvorschriften, eine Überprüfung war jedoch mangels Vergleichsmaterials nicht möglich.

Über die Bildung des entsprechenden Acetonids konnte immerhin die relative Anordnung der Stereochemie an C-7 und C-9 durch NMR-Spektroskopie bestätigt werden.

Abschließende Transformationen nach Aufbau des vollständigen Gerüsts schließen zwei Oxidationen zur Säure **82** sowie die Einführung des *N*-Acetylcysteamin-Esters und zwei finale Entschützungs-Schritte zum Zielmolekül **14** ein.

In einer 21 Stufen zählenden Sequenz kann dabei die Säure **82** in 11.7 % Gesamtausbeute gewonnen werden. Die letzten drei Reaktionen, von denen die Bildung des Thioesters aus der Säure als die eigentlich kritische Stufe anzusehen ist, bedürfen noch der Optimierung und verlaufen zusammen lediglich über 20.2 %, was einer bisherigen Gesamtausbeute zum Proansamitocin **14** von 3.2 % über 24 Stufen entspricht. Die ausgearbeitete Sequenz lässt sich ausnahmslos in großem Maßstab durchführen und stellt somit einen effizienten Zugang zum Zielmolekül und weiteren Derivaten dar.

Zur Synthese des *seco*-Proansamitocins **15**, das im Gegensatz zum Proansamitocin **14** ein  $\Delta_{10,11}$ - $\Delta_{12,13}$ -Doppelbindungssystem aufweist, wurden Studien durchgeführt, die den Aufbau des Grundgerüsts über die Sulfon-vermittelte Kupplung eines Aldehyds mit einem Ester zum Schwerpunkt hatten (Schema 4.2).



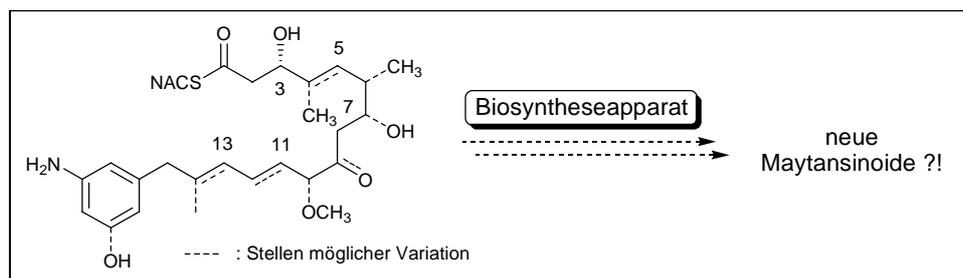
**Schema 4.2** Studien zum Proansamitocin **15**

Bemühungen, diesen Ansatz an Modell-Systemen zu realisieren, verliefen allerdings erfolglos und wurden aus Zeitgründen nicht weiter verfolgt. Da mit hoher Wahrscheinlichkeit das mit Erfolg synthetisierte *seco*-Proansamitocin **14** und nicht **15** der letzten Enzymkomplex-gebundenen Spezies entspricht, scheint eine Weiterführung der Experimente auch lediglich ratsam zu sein, falls die Verfütterung von **14** misslingen sollte.

Mit der erfolgreichen Synthese des *seco*-Proansamitocins **14** scheint das Tor zum Kosmos der Maytansinoide weit aufgestoßen zu sein; mit **14** steht eine Verbindung bereit, die das vollständige und voll funktionalisierte Gerüst des Ansamitocins aufweist und in dieser

Komplexität mehr als ein bloßes „Verfütterungssubstrat“ darstellt. Es bildet vielmehr die Schwelle zwischen Polyketidsynthese und der vollen Potenz des fertigen Naturstoffs, die es gilt, in kommenden Projekten zu überschreiten.

So ergeben sich mit dem Naturstoffvorläufer **14** in der Hand eine Vielzahl interessanter Optionen: Zum einen durch den Biosyntheseapparat des Ansamitocins P-3, der im Arbeitskreis von Prof. A. Kirschning zur Verfügung steht. Erste Experimente werden die Verfütterung des nun in ausreichender Menge zugänglichen *seco*-Proansamitocins **14** an eine Block-Mutante des Ansamitocin-Biosyntheseapparats zum Ziel haben und Aufschluss über die allgemeine Akzeptanz ermöglichen. Im günstigen Fall wird das Substrat angenommen und durch den stromabwärts vollständig intakten Organismus zum Ansamitocin P-3 verarbeitet. Geschieht dies außerdem in hinreichender Quantität, so steht zu hoffen, auch modifizierte Substrate verfüttern zu können, die gerade in den in Kapitel 1.2 herausgestellten, für die biologische Wirkung nicht relevanten, Positionen des Rückgrats (*N*-CH<sub>3</sub>, *O*-CH<sub>3</sub>, 5,6-Epoxid), aber nun auch an bisher nicht untersuchten Stellen (Doppelbindungen, Gerüst-Methylgruppen) gezielte Vereinfachungen aufweisen (Schema 4.3).

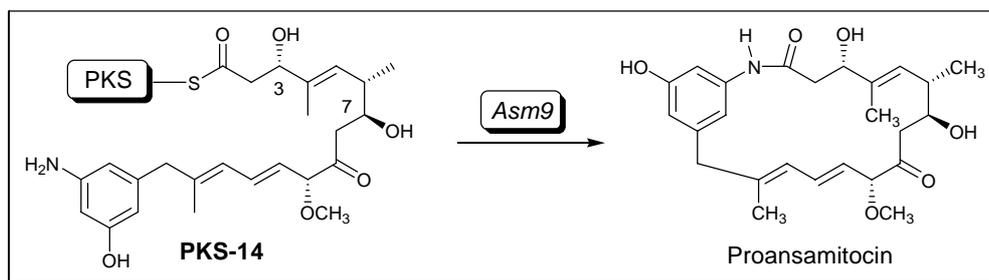


**Schema 4.3** Modifizierte Verfütterungsvorläufer

Denn auch wenn einzelne Funktionalitäten vernachlässigbar sind, so nehmen sie in ihrer Gesamtheit sicherlich Einfluss auf die Sekundärstruktur, wie etwa das Dien-System der scheinbar recht bedeutungslosen unteren Hälfte. So ließen sich durch die Generierung dieser Naturstoff-Analoga erste Rückschlüsse über das Zusammenspiel aller Substitutionsmuster ziehen.

Von besonderem Interesse wird das Wirken der Cyclase *Asm9* sein, die derzeit in der Gruppe von Stephanie Grond in Göttingen in isolierter Form dargestellt wird. Die Grundlage ihrer Erkundung ist mit dem Oktaketid **14** geschaffen, denn dieses entspricht der letzten Enzymkomplex-gebundenen Spezies, die von der Cyclase erkannt, vom Komplex gespal-

ten und im Anschluss zum Makrolactam, wohlgermerkt in Anwesenheit einer freien phenolischen Hydroxy-Gruppe, cyclisiert wird (Schema 4.4).

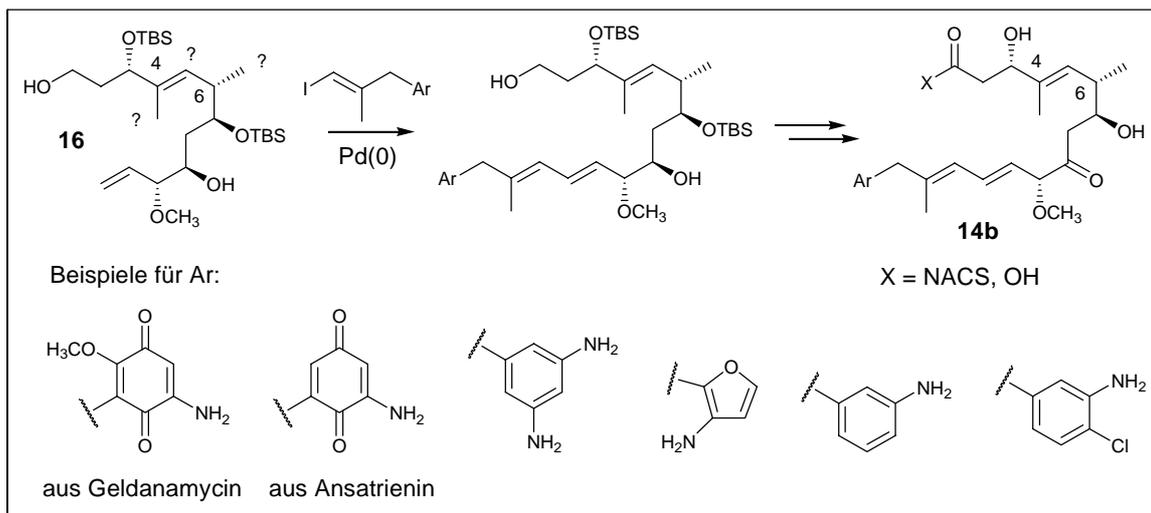


**Schema 4.4** Wirken der Cyclase *Asm9*

Erweist sich diese Cyclase dem natürlichen Baustein **14** gegenüber in der Lage, ihr Wirken auch vom Enzym-Komplex mit all seinen Erkennungsfaktoren losgelöst, unabhängig zu entfalten, so stünde ihre Verwendung als „chemical tool“ für anspruchsvolle Makrolactamierungen komplexer Verbindungen in Aussicht.

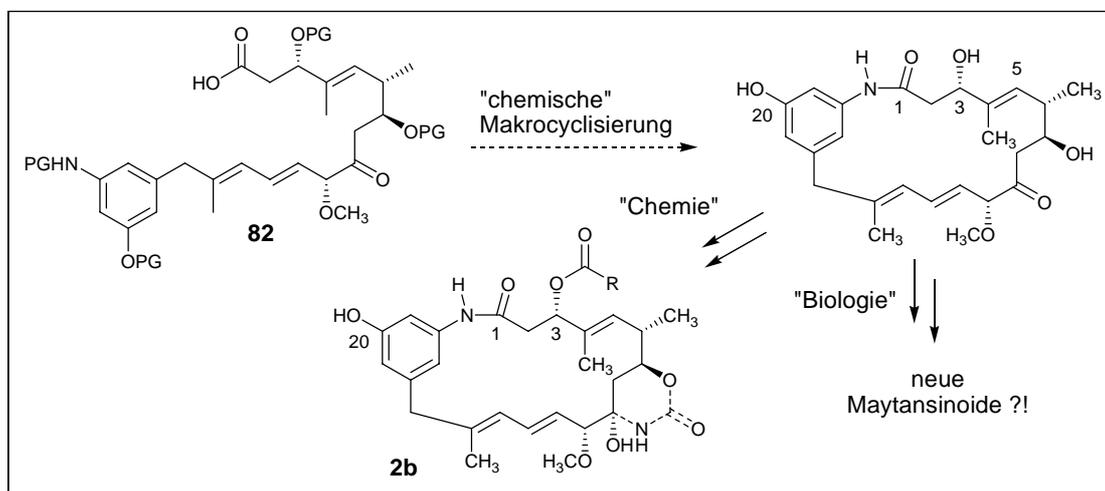
Eine umfassende Analyse ihrer Toleranz bezüglich Kettenlänge, Funktionalität und Selektivität erfordert in diesem Fall die Zurverfügungstellung einer ganzen Bandbreite an Substraten, aktiviert als Thioester aber auch als freie Säuren.

Mehr noch, sollte *Asm9* tatsächlich isoliert agieren, bestünde keine Notwendigkeit mehr, sich der schwerfälligen Polyketidsynthese zu bedienen, denn den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt stellt in jedem Fall das ohnehin kritische Aufladen der Verfütterungs-substrate auf die Acyl-Carrier-Proteine des Multienzym-Komplexes dar. Im Zusammenspiel mit den für die post-PKS-Modifikationen am Proansamitocin verantwortlichen Enzymen „in Lösung“ wäre ein effizienter Zugang zu Ansamitocinen in deutlich gesteigerten Mengen möglich. Nochmals drastisch ausgebaut wird dieses Potential durch die späte Konvergenz der zu **14** erarbeiteten Synthese, die die rasche Generierung einer Vielzahl offenkettiger Vorläufer erlaubt, die gerade im aromatischen Bereich starke Variationen in Substitution und elektronischen Eigenschaften zeigen; als Extrem ist der komplette Austausch zu aus anderen Ansamycin-Antibiotika bekannten Systemen geplant. Veränderungen der linken, olefinischen Seite, die nahezu alle biologisch relevanten Gruppen trägt, sind ebenfalls anvisiert, erfordern jedoch synthetisch höheren Aufwand. Interessant sind hier die Bedeutung der Methylgruppen an C-4 und C-6, die bislang nicht untersucht wurden, sowie die Rolle des Epoxids oder der Doppelbindung an C5,6 (Schema 4.5).



**Schema 4.5** Variationen in Aromat und Olefin

Vollendet wird das Spektrum der Möglichkeiten durch jeglichen Verzicht auf mikrobielle Unterstützung und die rein chemische Fertigstellung der gewünschten Ansamitocin-Derivate und damit Testverbindungen in biologischen Studien. So sollten ausgehend von der Säure **82**, gegebenenfalls unter Variation des Schutzgruppenmusters, durch Makrolactamisierung (oder Makrolactonisierung!) und Folgetransformationen schnell vereinfachte Ansamitocine zugänglich sein (Schema 4.6).



**Schema 4.6** Darstellung eines vereinfachten Ansamitocins

Dabei ist zu bedenken, dass die natürlichen post-PKS-Modifikationen bis auf die Einführung der Ester-Seitenkette an C-3 und der Carbamat-Einheit, deren Wirken aber nicht verstanden ist, ohnehin nicht essentiell für die biologische Aktivität sind. Einem vereinfachten Kandidaten wie **2b** stünden demnach alle Chancen offen.

---

Als ein letztes hier angeführtes Gedankenspiel ist natürlich wiederum möglich, die auf chemischem Wege aufgebauten vielfältigen Makrocyclen den post-PKS-Enzymen des Biosyntheseapparats zur Verfügung zu stellen und diesen die Vollendung möglicher Testkandidaten zu überlassen.

## 5. Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeines

#### Reaktionen

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in im Ölpumpenvakuum evakuierten Glasgeräten in einer sauerstofffreien, trockenen Stickstoff- oder Argonathmosphäre durchgeführt. Wenn erforderlich, wurden die Geräte zuvor im Vakuum ausgeheizt. Wenn nicht anders angegeben wurde mit einem Magnetrührer gerührt.

#### Lösungsmittel und Reagenzien

Lösungsmittel für den Einsatz in feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden nach Standardverfahren getrocknet<sup>121</sup> und unter Stickstoffatmosphäre aufbewahrt bzw. frisch destilliert eingesetzt.

*Diethylether* (Et<sub>2</sub>O), *Tetrahydrofuran* (THF): Trocknen durch Refluxieren über Natriumdraht, als Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikator diente Benzophenon.

*Dichlormethan* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): Trocknen durch Refluxieren über Calciumhydrid.

Alle weiteren absoluten Lösungsmittel wurden gekauft und wie geliefert ohne weitere Reinigung eingesetzt.

#### Flash- und Dünnschichtchromatographie

Qualitative Dünnschichtchromatogramme erfolgten auf Silicagel-beschichteten Aluminiumfolien 60 F<sub>254</sub> der Firma Merck. Der Nachweis der Substanzen geschah durch Fluoreszenzdetektion unter UV-Licht der Wellenlänge  $\lambda = 254$  nm, mittels Entwicklung durch Eintauchen in eine Lösung aus 6 g Anisaldehyd, 2,5 g konz. Schwefelsäure und 250 ml Ethanol mit anschließender Wärmebehandlung oder mittels Entwicklung durch Eintauchen in eine Lösung aus 3 g Kaliumpermanganat, 20 g Kaliumcarbonat, 5 ml 5 %-ige wässrige NaOH und 300 ml Wasser mit anschließender Wärmebehandlung.<sup>122</sup>

---

<sup>121</sup> D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> ed., Pergamon Press Oxford **1988**.

<sup>122</sup> J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Praxis der Organischen Chemie*, Hrsg. der dt. Übersetzung G. Dyker, 2. Aufl., VCH-Verlag, Weinheim **1996**, S. 144.

Zur Flashchromatographie wurde Kieselgel der Korngröße 40-63  $\mu\text{m}$  der Firma J. T. Baker verwendet. Die eingesetzten Lösungsmittel wurden zuvor einfach destilliert, das verwendete Eluentenverhältnis ist in den entsprechenden Versuchsbeschreibungen angegeben.

### **Kernresonanzspektroskopie**

Die Kernresonanzspektren wurden an den Geräten AM-500, AVS-400 sowie DPX-200 der Firma Bruker erstellt. Falls nicht explizit angegeben, wurden die Messungen bei Raumtemperatur durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen sind in  $\delta$ -Werten (ppm) angegeben, der Bezug ist bei den jeweiligen Messungen vermerkt. Für die Signalmultiplizität im  $^1\text{H}$ -NMR werden folgende Abkürzungen verwendet: s: Singulett, d: Dublett, t: Triplett, q: Quartett, quint: Quintett, hex: Hexett, sept: Septett, m: Multipllett, b: verbreitert, p: pseudo. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR gelten folgende Abkürzungen: p: primärer Kohlenstoff ( $\text{CH}_3$ ), s: sekundärer K. ( $\text{CH}_2$ ), t: tertiärer K. ( $\text{CH}$ ), q: quartärer K. ( $\text{C}$ ). Die Anzahl der an den jeweiligen Kernen  $\alpha$ -ständigen Wasserstoffatome wurde nach der DEPT 90/DEPT 135-Methode bestimmt. Wenn nötig wurden für eine vollständige Interpretation  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Korrelationspektren, HMBC-, HMQC- oder NOE-Experimente durchgeführt.

### **Gaschromatographie**

Zur analytischen Gaschromatographie wurde ein Gerät vom Typ HP 6890-II der Firma Hewlett Packard, bestückt mit einer SE-24-Kapillarsäule (25 m, Firma Macherey-Nagel) und Flammenionisator, verwendet; als Trägergas diente Stickstoff.

### **Infrarotspektroskopie**

IR-Spektren wurden mit einem FT-IR-Gerät Vector 22 der Firma Bruker gemessen, die Aufnahme der Spektren erfolgte über eine ATR-Einheit. Die Lage der Schwingungsbanden wird in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben, charakteristische oder besonders intensive Banden werden mit den Kürzeln b für breit oder s für stark versehen.

### **Massenspektrometrie**

Massenspektrometrische Analysen wurden entweder mit einem Finnigan MAT 312 bei einem Ionisierungspotential von 70 eV oder mit einem Micromass LCT mit Lock-Spray-Einheit (Injektion im Loop-Modus in eine HPLC-Anlage der Firma Waters, Alliance 2695) durchgeführt.

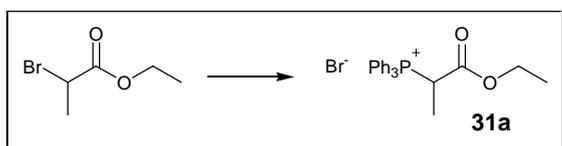
## Drehwerte

Spezifische optische Rotationen  $[\alpha]$  wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 in einer 10 cm-Küvette bei  $\lambda = 589$  nm (Na-D-Linie) gemessen. Die Angabe der Drehwerte erfolgt in  $10^{-1} \text{°cm}^2 \text{g}^{-1}$ , wobei die Konzentration  $c$  definitionsgemäß in 10 mg/ml Lösung angegeben ist.

## 5.2 Darstellung der verwendeten Reagenzien und Bausteine

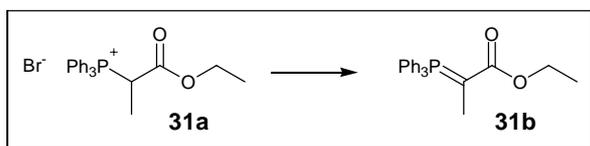
### 5.2.1 Wittig-Baustein 31b<sup>52</sup>

#### 1-(Methoxycarbonyl)-1-triphenylphosphoniumbromid (31a)

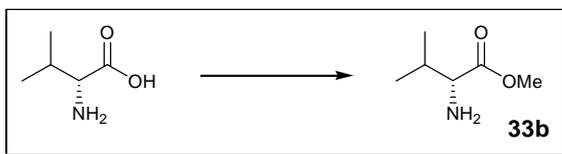


52.46 g Triphenylphosphan (200 mmol; 1.0 Äq.) und 26.03 ml 2-Brompropansäureethylester (36.21 g; 200 mmol; 1.0 Äq) wurden unter Argon in 500 ml Toluol gelöst und auf eine Innentemperatur von 90°C erhitzt. Nach 19 h wurde der gebildete weiß-gelbe Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Toluol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 56.8 g **31a** als ein weiß-gelber Feststoff erhalten, der nicht weiter gereinigt wurde (Ausbeute 64 %).

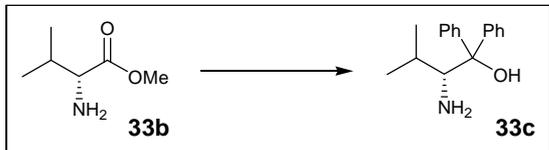
#### 2-(Triphenylphosphoranylid)propansäureethylester (31b)



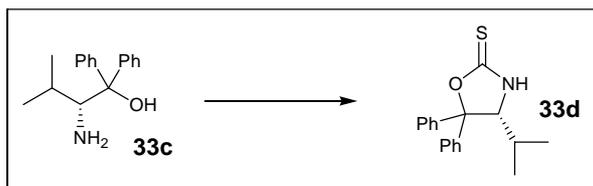
11.134 g des Hydrobromids **31a** (25.12 mmol; 1.0 Äq.) wurden im Schütteltrichter in 130 ml Wasser gelöst und mit 5.53 g 20 %-iger NaOH (aq.) (1.105 g NaOH; 27.63 mmol; 1.1 Äq.) versetzt. Beim Schütteln bildete sich augenblicklich ein in Wasser unlösliches gelbes Öl, das mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen wurde. Trocknen der organischen Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum lieferte 9.63 g leicht verunreinigten 2-(Triphenylphosphoranylid)propansäureethylester (**31b**) in nahezu quantitativer Ausbeute, der nicht weiter gesäubert wurde.

**5.2.2 Acetaldolbaustein 33e nach Guz und Phillips<sup>54</sup>****(D)-Valin-methylester (33b)<sup>57</sup>**

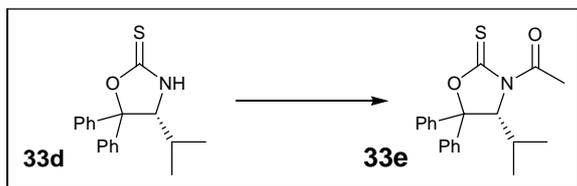
1.245 ml  $\text{SOCl}_2$  (2.03 g; 17.07 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter Argon in 80 ml abs. MeOH gelöst, wobei eine Gasentwicklung zu beobachten war, und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. 2.0 g (*D*)-Valin (17.07 mmol; 1.0 Äq.) wurden als Feststoff in einer Portion zugegeben und die Reaktionsmischung danach für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel direkt aus dem Reaktionsgefäß unter Vakuum entfernt und es wurden nach Überführung 2.583 g weißer (*D*)-Valin-methylester (**33b**) (15.4 mmol; ~90 %) erhalten, der nicht weiter gereinigt wurde.

**(2R)-2-Amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol (33c)**

In einem ausgeheizten 250 ml Dreihalskolben, ausgestattet mit Rückflusskühler, Tropftrichter, Septum und Magnetrührer, wurden unter Argon 1.873 g Magnesium (77.04 mmol; 5.0 Äq.) zusammen mit einem Körnchen Iod verrührt und anschließend schwach mit etwa 20 ml abs.  $\text{Et}_2\text{O}$  bedeckt. Über den Tropftrichter wurden 8.11 ml Brombenzol (12.10 g; 77.04 mmol; 5.0 Äq.) in 80 ml abs.  $\text{Et}_2\text{O}$  so zugetropft, dass die Lösung schwach siedete. Nach Beendigung der Zugabe wurde für weitere 40 min gerührt, bis das Mg sich vollständig gelöst hatte, und 2.583 g (*D*)-Valin-methylester (**33b**) (15.41 mmol; 1.0 Äq.) wurden als Feststoff in kleinen Portionen zugegeben. Die Reaktion wurde für weitere 19 h gerührt und dann durch Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (aq.) beendet, wobei sich ein feiner schleimiger Niederschlag bildete, der aber im weiteren Verlauf nicht störte. Die wässrige Phase wurde 3-mal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  und 2-mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 1.997 g (*2R*)-2-Amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol (**33c**) (7.8 mmol; ~51 %) erhalten, das nicht weiter gereinigt wurde.

**(4R)-4-Isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-thion (33d)**

1.997 g 1,1-Diphenyl-(*D*)-valinol (**33c**) (7.82 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter Argon in 80 ml abs. THF gelöst, mit 8.58 ml NEt<sub>3</sub> (6.23 g; 61.5 mmol; 7.9 Äq.) und 4.63 ml CS<sub>2</sub> (5.86 g; 76.9 mmol; 9.8 Äq.) versetzt und für 17 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit EtOAc (120 ml) und NH<sub>4</sub>Cl (aq.) (70 ml) gerührt, die wässrige Phase noch einmal mit EtOAc ausgeschüttelt, die organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 2.25 g eines gelb-braunen Feststoffs erhalten. Chromatographie des Rohprodukts über Silicagel mit Petrol-ether/Essigsäureethylester 4:1 als Eluent lieferte 1.73 g (5.836 mmol) weiß-gelbes (*4R*)-4-Isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-thion (**33d**) in einer Ausbeute von 75 %.

***N*-Acetyl-(4R)-4-isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-thion (33e)**

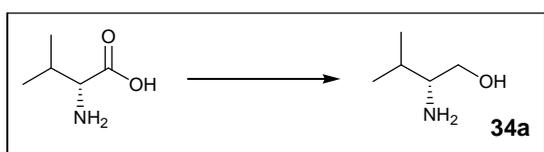
280 mg NaH (60 % in Mineralöl; 168 mg NaH; 7.004 mmol; 1.2 Äq.) wurden unter Argon 3-mal mit Pentan gewaschen, in 70 ml abs. THF suspendiert und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 1.73 g Oxazolidinthion **33d** (5.836 mmol; 1.0 Äq.) in 20 ml abs. THF und 20 min später 477 µl Acetylchlorid (527 mg; 6.712 mmol; 1.15 Äq.) zugetropft. Nach 30 min wurde die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt, für weitere 1.5 h gerührt und dann durch Zugabe ges. NH<sub>4</sub>Cl (aq.) beendet. Die wässrige Phase wurde 2-mal mit EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie des Rohprodukts (2.158 g) über Silicagel mit Petrolether/Diethylether 20:1 als Eluent lieferte 1.755 g (5.17 mmol) *N*-Acetyl-(*4R*)-4-isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-thion (**33e**) in einer Ausbeute von 93 %.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 0.00 ppm) δ: 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 2.04 (dq, *J* = 4.0, 6.9, 6.8 Hz, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 5.60 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H),

7.25 – 7.5 (m, 10 H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0.00 ppm)  $\delta$ : 16.99 (p), 21.56 (p), 25.71 (p), 30.02 (t), 68.04 (t), 93.27 (q), 125.46 (t), 126.16 (t), 128.12 (t), 128.43 (t), 128.68 (t), 128.91 (t), 137.46 (q), 141.65 (q), 171.04 (q), 185.36 (q) ppm;  $[\alpha]_{589}^{20} = +258.40^\circ$  (c = 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ); Literaturwert<sup>54</sup> für **ent-33e**  $[\alpha]_{589}^{20} = -192^\circ$  (c = 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

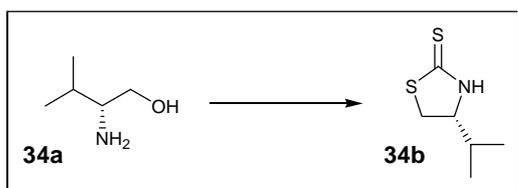
### 5.2.3 Acetaldolbaustein **34c** nach Nagao

#### (*D*)-Valinol (**34a**)<sup>58</sup>



8.90 g (*D*)-Valin (76.0 mmol; 1.0 Äq.) und 6.92 g  $\text{NaBH}_4$  (183.0 mmol; 2.4 Äq.) wurden unter Argon in 200 ml abs. THF gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Über 30 min wurden 19.30 g Iod (76.0 mmol; 1.0 Äq.) in 50 ml abs. THF zugetropft, wobei sich die Iod-Lösung entfärbte und Gasentwicklung auftrat, und die Reaktion anschließend für 18 h unter Rückfluss erhitzt. Hiernach wurde die Mischung mit 60 ml MeOH versetzt, 30 min gerührt und die Lösemittel dann im Vakuum entfernt. Es wurde ein pastöser weißer Feststoff erhalten, der in 150 ml 20 %-iger KOH (aq.) aufgenommen und 4 h gerührt wurde. Die wässrige Phase wurde anschließend etwa 8-mal (das Produkt besitzt eine deutliche Löslichkeit in Wasser) mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Kugelrohrdestillation des Rohprodukts (Sdp.  $80\text{--}150^\circ\text{C}$  / 6-8 mbar) lieferte 6.98 g (67.64 mmol) weißes (*D*)-Valinol (**34a**) in einer Ausbeute von 89 %.

#### (4*S*)-4-Isopropylthiazolidin-2-thion (**34b**)<sup>59</sup>

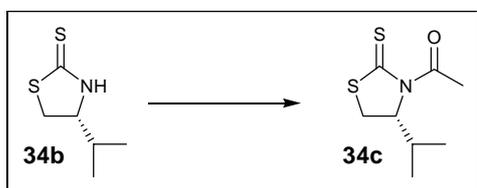


2.806 g (*D*)-Valinol (**34a**) (27.20 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter Argon in 136 ml 1 M KOH (aq.) (136 mmol KOH; 5.0 Äq.) gelöst, mit 8.18 ml  $\text{CS}_2$  (10.36 g; 136 mmol; 5.0 Äq.) ver-

setzt und für 17 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Ablauf dieser Zeit wurde die Reaktionsmischung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt und die wässrige Phase weitere 4-mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Trocknung der vereinten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum lieferte 4.068 g eines weiß-grauen Feststoffs. Chromatographie über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 3:1 als Eluent ergab 4.21 g (26.10 mmol) (4*S*)-4-Isopropylthiazolidin-2-thion (**34b**) in einer Ausbeute von 96 %.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0.00 ppm)  $\delta$ : 1.01 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.04 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.99 (dsept,  $J = 6.6, 6.8$  Hz, 1 H), 3.32 (dd,  $J = 11.1, 8.2$  Hz, 1 H), 3.51 (dd,  $J = 11.1, 8.2$  Hz, 1 H), 4.07 (ddt,  $J = 6.6, 1.2, 8.2$  Hz, 1 H), 8.22 (breites s, 1 H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0.00 ppm)  $\delta$ : 14.83 (p), 18.80 (p), 32.05 (t), 35.93 (s), 70.06 (t), 201.11 (q) ppm; **IR** (Golden Gate)  $\tilde{\nu}$ : 3155 (breites s), 2957, 2869, 1655, 1497, 1477 (s), 1387, 1374, 1340, 1307, 1277, 1239, 1215, 1146, 1110, 1059, 1038, 1026, 978 (s), 921, 890, 841, 755, 702, 665  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_{589}^{20} = +38.70^\circ$  (c = 1.12,  $\text{CHCl}_3$ ); Literaturwert für **ent-34b**  $[\alpha]_{589}^{20} = -34.60^\circ$  (c = 0.94,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### ***N*-Acetyl-(4*S*)-4-Isopropylthiazolidin-2-thion (**34c**)<sup>123</sup>**



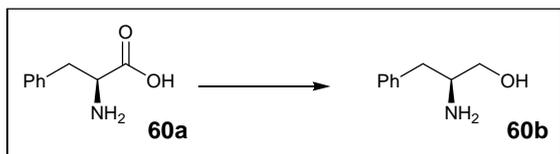
1.573 g NaH (60 % in Mineralöl; 944 mg NaH; 39.35 mmol; 1.1 Äq.) wurden unter Argon 3-mal mit Pentan gewaschen, in 50 ml abs. THF suspendiert und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 5.769 g (4*S*)-4-Isopropylthiazolidin-2-thion (**34b**) (35.77 mmol; 1.0 Äq.) in 10 ml abs. THF und 10 min später 3.43 ml Acetylchlorid (3.1 g; 39.35 mmol; 1.1 Äq.) zugetropft. Nach 10 min wurde die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt, für weitere 30 min gerührt und dann durch Zugabe 5 %-iger HCl (aq.) beendet. Die wässrige Phase wurde 2-mal mit EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie des Rohprodukts (7.29 g) über Silicagel mit Petrolether/Diethylether 20:1 als Eluent lieferte 6.163 g (30.31 mmol) *N*-Acetyl-(4*S*)-4-Isopropylthiazolidin-2-thion (**34c**) in einer Ausbeute von 85 %.

<sup>123</sup> Y. Nagao, W.-M. Dai, M. Ochiai, M. Shiro *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5211-5217.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 0.00 ppm) δ: 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 2.37 (dsept, *J* = 6.4, 6.9 Hz, 1 H), 2.77 (s, 3 H), 3.03 (dd, *J* = 11.5, 1.2 Hz, 1 H), 3.51 (dd, *J* = 11.5, 8.0 Hz, 1 H), 5.15 (ddd, *J* = 8.0, 6.4, 6.1 Hz, 1 H) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 0.00 ppm) δ: 17.77 (p), 19.06 (p), 26.89 (p), 30.45 (s), 30.81 (t), 71.29 (t), 170.71 (q), 203.21 (q) ppm;  $[\alpha]_{589}^{20} = -482.68^\circ$  (c = 1.12, CHCl<sub>3</sub>); Literaturwert für **ent-34c**  $[\alpha]_{589}^{20} = +448.9^\circ$  (c = 0.51, CHCl<sub>3</sub>).

### 52.4 (S)-N-(Methoxyacetyl)-4-benzyloxazolidinon (**60d**)

#### (S)-2-Amino-3-phenylpropanol (**60b**)<sup>58</sup>

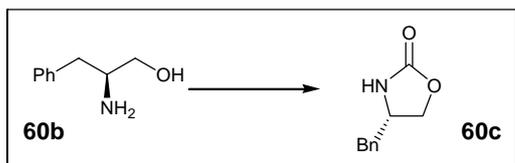


25,64 g (*L*)-Phenylalanin (**60a**) (155.2 mmol; 1.0 Äq.) und 14,1 g NaBH<sub>4</sub> (372.6 mmol; 2.4 Äq.) wurden in 410 ml THF (über Aluminiumoxid getrocknet) gelöst. Bei 0°C wurden 39.4g Iod (155.2 mmol; 1.0 Äq.) in 100 ml THF innerhalb von 30 min zugetropft. Anschließend rührte das Gemisch über Nacht unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen wurden 100 ml Methanol unter Eiskühlung zugegeben. Bevor die Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurden, rührte das Gemisch 30 min bei RT. Zurück blieb ein weißer Feststoff, der mit 326 ml 20%-iger KOH-Lösung versetzt über Nacht rührte. Die Phasen konnten durch Wasserzugabe getrennt, die wässrige viermal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt werden. Der in nahezu 100%iger Ausbeute erhaltene weiße Feststoff **60b** wurde direkt weiter umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, TMS = 0.00 ppm): δ = 2.26 (bs, 3 H, NH<sub>2</sub> u. OH), 2.51 (dd, *J* = 13.4, 8.7 Hz, 1 H, PhCH<sub>2</sub>), 2.79 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1 H, PhCH<sub>2</sub>), 3.11 (dddd, *J* = 8.7, 7.2, 5.1, 3.8 Hz, 1 H, NCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.39 (dd, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.63 (dd, *J* = 10.7, 3.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 7.18 – 7.32 (m, 5 H, Ph) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR-APT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm): δ = 40.75 (+, PhCH<sub>2</sub>), 54.14 (-, NCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 66.16 (+, CHNH<sub>2</sub>), 126.35 (-, Ph), 128.52 (-, Ph), 129.15 (-, Ph), 138.65 (+, Ph) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu} = 3356, 3298, 3081$  (bs), 2939, 2919, 2875, 2820, 2785, 2741, 1575, 1493, 1465, 1454, 1436, 1380, 1362, 1338,

1266, 1226, 1208, 1178, 1155, 1122, 1088, 1064 (s), 1030, 993, 973, 961, 906, 855, 834, 752 (s), 697 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -20.19^\circ$  ( $c = 1.05$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); Literaturwert<sup>124</sup>  $[\alpha]_{589}^{20} = -25.3^\circ$  ( $c = 3.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(S)-4-Benzylloxazolidinon (60c)**<sup>125</sup>

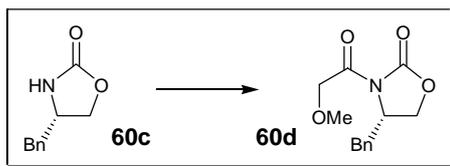


22.24 g (*S*)-2-Amino-3-phenyl-propanol (**60b**) (156.4 mmol; 1.0Äq.) wurden mit 3.34 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (23.46 mmol; 0.15 Äq.) sowie 39.9 ml Diethylcarbonat (328.4 mmol; 2.1 Äq.) unter Rühren erhitzt und entstehendes Ethanol über eine Vigreux-Kolonne abdestilliert. Anschließend wurde das Gemisch mit 500 ml Essigsäureethylester verdünnt, um dann das  $\text{K}_2\text{CO}_3$  abzufiltrieren. Die Lösung wurde zweimal mit insgesamt 250 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (aq.) sowie mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung (aq.) gewaschen. Nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurden 27.65 g Rohprodukt erhalten. Chromatographische Reinigung von 5g dieses Rohproduktes über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 1:1 als Eluent lieferte 2.47 g des Oxazolidinons **60c**. in einer Ausbeute von 50 % über zwei Stufen.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz, TMS = 0.00 ppm):  $\delta = 2.86$  (dd,  $J = 13.6, 6.3$  Hz, 1 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 2.90 (dd,  $J = 13.6, 7.1$  Hz, 1 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.09 (dddd,  $J = 7.9, 7.0, 6.3, 5.6, 0.9$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}(\text{CH}_2)_2$ ), 4.15 (dd,  $J = 8.5, 5.6$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 4.44 (pt,  $J = 8.2$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 5.81 (bs, 1 H,  $\text{NH}$ ), 7.10 – 7.40 (m, 5 H, *Ph*) ppm;  **$^{13}\text{C-NMR-APT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.00$  ppm):  $\delta = 41.41$  (+,  $\text{PhCH}_2$ ), 53.74 (-,  $\text{NCH}(\text{CH}_2)_2$ ), 69.58 (+,  $\text{OCH}_3$ ), 127.22 (-, *Ph*), 128.96 (-, *Ph*), 128.97 (-, *Ph*), 135.92 (+, *Ph*), 159.30 (+,  $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{N}$ ) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu} = 3261$  (bs), 3031, 2969, 2923, 1749 (s), 1702 (s), 1603, 1547, 1496, 1476, 1455, 1404, 1366, 1324, 1300, 1244 (s), 1198, 1160, 1095, 1063, 1019 (s), 940, 901, 807, 772, 757, 704  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -58.11^\circ$  ( $c = 1.06$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); Literaturwert:  $[\alpha]_{589}^{20} = -62^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

<sup>124</sup> T. Hvidt, W. A. Szarek, D. B. Maclean *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 779-782.

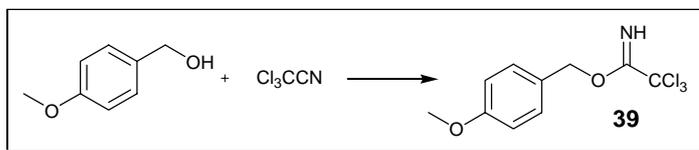
<sup>125</sup> Y. Wu, X. Shen *Tetrahedron Asymm.* **2000**, *11*, 4359-4364.

**Evans-Baustein 60d**<sup>81</sup>

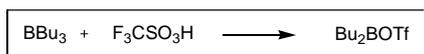
1.15 g 4-Phenyl-methyl-oxazolidinon (**60c**) (6.40 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 50 ml THF (abs.) gelöst und auf -78°C gekühlt, bevor die Zugabe von 2.72 ml *n*-BuLi (2.5 M in Hexan; 6.86 mmol; 1.05 Äq.) erfolgte. 30 min später wurden 0.64 ml Methoxyacetylchlorid (0.76 g; 7.04 mmol; 1.1 Äq.) zugetropft. Das Gemisch rührte insgesamt eine Stunde bei zunächst -78°C dann 0°C. Anschließend wurden 60 ml ges. Ammoniumchloridlösung (aq.) und 60 ml Wasser zugegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und die vereinten organischen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurden 1.66 g Rohprodukt erhalten. Die Reinigung über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester als Eluent lieferte 1.37 g (5.47 mmol) des Evans-Bausteins **60d** in einer Ausbeute von 84%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, TMS = 0.00 ppm): δ = 2.83 (dd, *J* = 13.4, 9.4 Hz, 1 H, PhCH<sub>2</sub>), 3.33 (dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 1 H, PhCH<sub>2</sub>), 3.52 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.24 (dd, *J* = 9.1, 3.0 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>CH), 4.30 (ddd, *J* = 9.1, 7.9, 0.3 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>CH), 4.60 (d, *J* = 17.9 Hz, 1 H, (O=C)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.66 (d, *J* = 17.9 Hz, 1 H, (O=C)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.71 (dddd, *J* = 9.4, 7.9, 3.3, 3.0 Hz, 1 H, NCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 7.19 – 7.36 (m, 5 H, *Ph*) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm): δ = 37.71 (s) (PhCH<sub>2</sub>), 54.70 (t) (NCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 59.51 (p) (OCH<sub>3</sub>), 67.26 (s), OCH<sub>2</sub>CH), 72.16 (s) ((O=C)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 127.44 (t) (*Ph*), 128.99 (t) (*Ph*), 129.36 (t) (*Ph*), 134.87 (q) (*Ph*), 153.36 (q) (O(C=O)N), 170.01 (q) (N(C=O)CH<sub>2</sub>) ppm; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +74.82° (c = 1.12, CHCl<sub>3</sub>); Literaturwert: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +72.3° (c = 1.48, CHCl<sub>3</sub>).

## 5.2.6 Darstellung weiterer Reagenzien zu Kapitel 3.1

***para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (39)**<sup>63</sup>

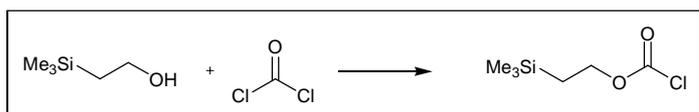
1.02 g NaH (60 % in Mineralöl; 614 mg; 25.59 mmol; 0.1 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 70 ml Et<sub>2</sub>O (abs.) suspendiert und mit 1 ml Petrolether versetzt. 32 ml *p*-Methoxybenzylalkohol (35.37 g; 255.9 mmol; 1.0 Äq.) in 70 ml Et<sub>2</sub>O (abs.) wurden langsam zutropft und die Reaktionsmischung nach Abklingen der Gasentwicklung auf 0°C gekühlt. Langsam wurden 25.7 ml Trichloracetonitril (36.94 g; 255.9 mmol; 1.0 Äq.) in 70 ml Et<sub>2</sub>O (abs.) langsam zutropft, die Reaktion 1 h bei 0°C gehalten, dann auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 16 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 1.7 ml Methanol versetzt und so lange Petrolether zugegeben, bis sich ein brauner Niederschlag bildete. Die Mischung wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und der Rückstand unter inerten Bedingungen im Vakuum destilliert. Das Produkt ging bei 0.9 mbar und 117°C Siedetemperatur als farbloses Öl über. Es wurden 32.38 g *para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (**39**) (178.8 mmol) in einer Ausbeute von 70 % erhalten.

**Dibutylbortriflat**<sup>74</sup>

12.3 ml Bu<sub>3</sub>B (9.19 g; 50.44 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter Argon in einem ausgeheizten 2-Hals Rundkolben, der mit Innenthermometer und Tropftrichter versehen war, zunächst mit 235 µl Trifluormethansulfonsäure (0.05 Äq.) versetzt und unter Rühren mittels eines Ölba-des auf 40°C erhitzt. Bei Erreichen dieser Temperatur wurden anschließend 4.47 ml Trifluormethansulfonsäure (7.573 g; 50.461 mmol; 1.0 Äq.) so zutropft, dass die Reakti-onstemperatur einen Wert zwischen 40 und 45°C nicht überschritt. Nach erfolgter Zugabe wurde die Mischung auf 50°C erhitzt, zunächst 30 min bei Normaldruck und dann 1 h bei einem verminderten Druck von 26 mbar gerührt. Im Argon-Gegenstrom wurde anschlie-ßend der Tropftrichter durch einen Destillationsaufsatz mit Kühler, Spinne und Auffang-kolben ersetzt; und die Reaktionsmischung direkt bei vermindertem Druck unter Argon

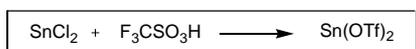
destilliert. Das gewünschte Produkt ging bei einer Siedtemperatur von 50 – 55°C und einem Druck von 3.3 mbar über. Es wurden 8.6 g reines Dibutylbortriflat (31.4 mmol) in einer Ausbeute von 62 % als farblose, an der Luft selbstentzündliche, Flüssigkeit sowie etwa 4 g leicht verunreinigtes Produkt erhalten.

### Trimethylsilylethoxycarbonylchlorid<sup>98</sup>



2.4 ml 2-(Trimethylsilyl)ethanol (2.0 g; 16.9 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 18 ml Toluol (abs.) gelöst und auf –8°C gekühlt. Es wurden 2.0 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14.5 mmol; 0.86 Äq.) zugegeben und 11.7 ml Phosgen (20 % in Toluol; 22.0 mmol; 1.3 Äq.) über einen Zeitraum von 20 min zugetropft. Die Reaktion wurde 30 min bei –8°C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Über eine Kanüle wurde die Reaktion mit N<sub>2</sub> gespült (Ausgangsschlauch direkt in das Abzugsloch) und das überschüssige Phosgen auf diese Weise ausgetrieben. Anschließend wurde die Mischung für 10 min bei 15 mbar gerührt, über eine Fritte filtriert, der Rückstand mit Et<sub>2</sub>O (abs.) gewaschen und die vereinten organischen Phasen im Vakuum (30 mbar) bei 40°C eingeengt, wobei es zu erheblichen Substanzverlusten kam. Es wurden 2.47 g TeocCl erhalten, das noch leicht mit Toluol verunreinigt war (Reinheit ~ 92 Gew.-%, ~ 12.6 mmol, ~ 75 %).

### Zinn(II)-triflat<sup>126,127</sup>



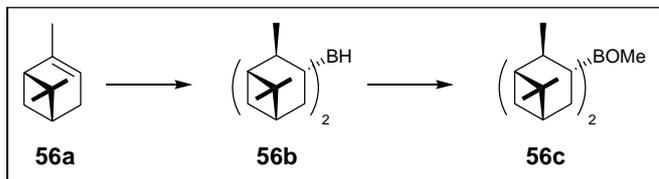
6.15 g wasserfreies SnCl<sub>2</sub> (32.44 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 50 ml F<sub>3</sub>CSO<sub>3</sub>H (84.8 g; 565 mmol; 17.4 Äq.) suspendiert und unter intensivem Rühren auf 83°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde 24 h heftig gerührt und dann noch heiß unter inerten Bedingungen auf eine Schlenk-Fritte überführt. Nach Erkalten der Mischung wurde der Niederschlag abfiltriert, zunächst im Vakuum von einem Großteil der F<sub>3</sub>CSO<sub>3</sub>H befreit, dann in-

<sup>126</sup> D. A. Evans, A. E. Weber *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757-6761.

<sup>127</sup> T. Mukaiyama, N. Iwasawa, R. W. Stevens, T. Haga *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1381-1390.

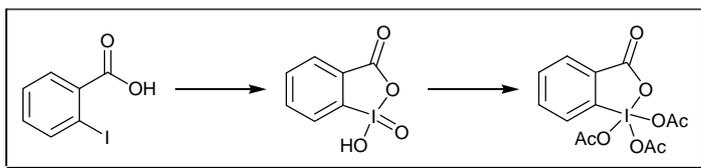
tensiv mit Et<sub>2</sub>O (abs.) gewaschen (10 x 25 ml) und zuletzt im Vakuum getrocknet. Es wurden 10.55 g (25.3 mmol) weißes Sn(OTf)<sub>2</sub> in einer Ausbeute von 78 % erhalten.

**(-)-B-Methoxydiisopinocampheylboran ((-)-Ipc<sub>2</sub>BOMe) (56c)**<sup>78</sup>



85.32 g (+)-α-Pinen (**56a**) (645 mmol; 2.4 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 78 ml THF (abs.) gelöst und unter intensivem Rühren zügig mit 27.5 ml BH<sub>3</sub>\*SMe<sub>2</sub> (94 %-ig in SMe<sub>2</sub>; 20.4 g; 269 mmol; 1.0 Äq.) versetzt. Nach 15 min wurde das Rühren eingestellt, und die Reaktion für 17 h stehen gelassen, wobei sich eine große Menge weißen Niederschlags bildete. Die Mischung auf 0°C gekühlt und unter N<sub>2</sub> filtriert, der Niederschlag 2 x mit Pentan (abs.) (1 x 125 ml, 1 x 60 ml) gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Es wurden 64.74 g Ipc<sub>2</sub>BH (**56b**) (226 mmol) als pastöser weißer Feststoff in einer Ausbeute von 84 % erhalten.

38.44 g des Borans **56b** (134 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 134 ml Et<sub>2</sub>O (abs.) suspendiert und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 6.53 ml MeOH (5.16 g; 161 mmol; 1.2 Äq.), vorgekühlt auf -78°C, über einen Zeitraum von 45 min zugetropft, und die Reaktion noch für weitere 1.5 h gerührt, wobei sich eine klare farblose Lösung bildete. Das Lösungsmittel und überschüssiges Methanol wurden im Vakuum (unter inerten Bedingungen) entfernt und 39.14 g (124 mmol) (-)-Ipc<sub>2</sub>BOMe (**56c**) in einer Ausbeute von 93 % erhalten.

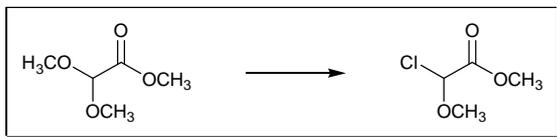
**Dess-Martin-Periodinan**<sup>128</sup>

In einem 2-L-3-Hals-Kolben mit Innenthermometer, Rückflusskühler und mechanischem Rührer wurden 80.0 g  $\text{KBrO}_3$  (479 mmol; 1.5 Äq.) unter Argon in 750 ml 2.0 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gelöst und im Ölbad auf  $60^\circ\text{C}$  erhitzt. Im Verlauf von 1 h wurden 80.0 g 2-Iodbenzoesäure (323 mmol; 1.0 Äq.) in 10 g-Portionen nach und nach zugegeben, so dass die Innentemperatur nicht über  $65^\circ\text{C}$  stieg. Die während dieser Zeit gebildeten Brom-Dämpfe wurden im  $\text{N}_2$ -Strom abgeleitet (Thiosulfat-Waschflasche). Nach erfolgter Zugabe wurde die Reaktion noch weitere 2.5 h bei  $65^\circ\text{C}$  gerührt und dann im Eisbad abgekühlt, wobei große Mengen eines weißen Niederschlags entstanden. Der Feststoff wurde in einem Büchner-Trichter über Filterpapier abgetrennt, mit Wasser (500 ml), 2 x mit EtOH (je 80 ml), und zuletzt wieder Wasser (500 ml) gründlich gewaschen. Es wurden 89.5 g feuchtes 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on-1-oxid erhalten, das in dieser Form direkt weiter umgesetzt wurde.

In einem 1-L-3-Hals-Kolben mit Innenthermometer, Rückflusskühler und Magnetrührer wurden unter  $\text{N}_2$  89.5 g des frischhergestellten feuchten 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on-1-oxids vorgelegt und mit 150 ml Eisessig und 300 ml Essigsäuranhydrid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf  $85^\circ\text{C}$  erhitzt ( $\sim 45$  min) und dann noch so lange gerührt, bis sich eine klare schwach gelbe Lösung gebildet hatte ( $\sim 20$  min). Rühren und Heizen wurden eingestellt und die Reaktionsmischung 24 h stehen gelassen, wobei sich große Mengen eines weißen Feststoffes absetzten. Der Niederschlag wurde unter inerten Bedingungen filtriert, 3 x mit jeweils 80 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  (abs.) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 98.1 g Dess-Martin-Periodinan (231 mmol) als weißer grobkristalliner Feststoff in einer Gesamtausbeute von 72 % erhalten.

<sup>128</sup> R. K. Boeckman Jr., P. Shao, J. J. Mullins *Organic Syntheses* **2003**, 77, 141-152.

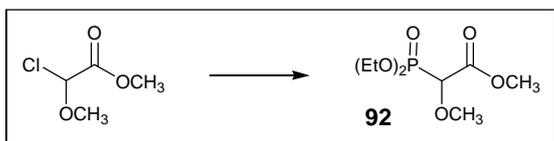
## 5.2.7 Darstellung der Bausteine zu Kapitel 3.2

Chlormethoxyessigsäuremethylester<sup>110</sup>

In einem 2-Hals-Kolben mit Rückflusskühler wurden 40.11 g (0.193 mol; 1.0 Äq.)  $\text{PCl}_5$  unter Argon zügig mit 25.83 g (0.193 mol; 1.0 Äq.) Dimethoxyessigsäuremethylester versetzt, so daß die Mischung lebhaft siedete, und anschließend für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wurde die Reaktionsmischung unmittelbar einer fraktionierten Destillation bei 13 mbar unterworfen. Das gewünschte Produkt ging dabei als 2. Fraktion bei 60-61°C über. Es wurden 21.60 g (0.156 mol; 81 %) reiner Chlormethoxyessigsäuremethylester erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 3.60 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 5.73 (s, 1 H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.00 ppm)  $\delta$ : 53.17, 57.43, 89.46, 165.61 ppm.

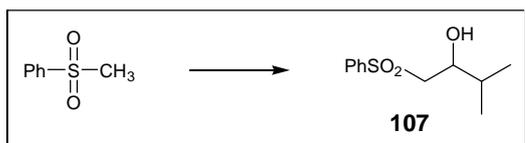
(Diethoxyphosphoryl)methoxyessigsäuremethylester (**92**)<sup>110</sup>

Unter Argon wurden 21.43 g (0.155 mol; 1.0 Äq.) Chlormethoxyessigsäuremethylester mit 26.91 ml (25.70 g; 0.155 mol; 1.0 Äq.) Triethylphosphonat  $((\text{EtO})_3\text{P})$  versetzt und langsam bis zu beginnender Gasentwicklung bei etwa 80°C erhitzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde das Reaktionsgemisch für eine weitere Stunde auf 110°C erhitzt und nach Abkühlung einer Kugelrohrdestillation bei reduziertem Druck unterworfen. Es wurden zunächst 1 - 3 ml eines Vorlaufs aufgefangen, bevor das gewünschte Produkt bei 160 - 170°C/10 mbar übergang. Es wurden 31.99 g (0.133 mmol; 86 %) reiner farbloser (Diethoxyphosphoryl)methoxyessigsäuremethylester (**92**) erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0.00 ppm)  $\delta$ : 1.36 (ddt,  $J$  = 2.5 u. 0.6 u. 7.1 Hz, 6 H), 3.53 (d,  $J$  = 0.6 Hz, 3 H), 3.85 (d,  $J$  = 0.5 Hz, 3 H), 4.18 – 4.28 (m, 4 H + 1 H) ppm; <sup>13</sup>C-

**NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 0.00 ppm)  $\delta$ : 16.38 (p, dd,  $J = 5.9$  u.  $1.7$  Hz), 52.68 (p, s), 60.52 (p, d,  $J = 12.8$  Hz), 63.78 (s, dd,  $J = 10.7$  u.  $6.7$  Hz), 78.41 (t, d,  $J = 157.2$  Hz), 167.76 (q, d,  $J = 1.7$  Hz) ppm; **IR** (Golden Gate)  $\tilde{\nu}$ : 2985, 2956, 2911, 2832, 1749, 1438, 1392, 1334, 1258, 1197, 1118, 1015, 966, 856, 792, 733 cm<sup>-1</sup>.

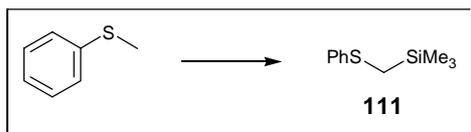
### 1-Benzolsulfonyl-3-methylbutan-2-ol (**107**)<sup>129</sup>



293 mg (1.876 mmol; 1.0 Äq.) Methylphenylsulfon wurden unter Argon in 25 ml abs. THF gelöst, auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt und mit 788  $\mu\text{l}$  *n*-Buli (2.5 M in Hexan; 1.969 mmol; 1.05 Äq.) versetzt. Nach 45 min erfolgte die Zugabe von 187  $\mu\text{l}$  (149 mg; 2.063 mmol; 1.1 Äq) Propionaldehyd in 2 ml THF. Nach 50 min erfolgte die Aufarbeitung durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl/H<sub>2</sub>O. Die wäßrige Phase wurde 3 x mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 448 mg Rohprodukt erhalten. Chromatographische Reinigung über Kieselgel mit Petrol-ether/Essigester 3:1 als Laufmittel lieferte 403 mg reines 1-Benzolsulfonyl-3-methylbutan-2-ol (**107**) in 86 % Ausbeute.

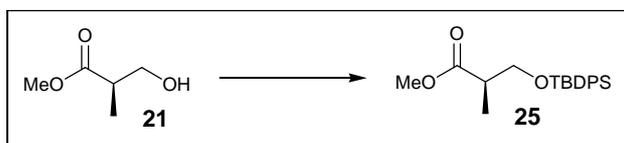
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta$ : 0.87 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.88 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.73 (ds,  $J = 4.9$  u.  $6.8$  Hz, 1 H), 3.18 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1 H), 3.19 (d,  $J = 6.3$  Hz 1 H), 3.24 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H), 3.95 (dddd,  $J = 6.3$  u.  $4.9$  u.  $4.9$  u.  $2.6$  Hz, 1 H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm)  $\delta$ : 17.06 (p), 17.98 (p), 33.34 (t), 60.09 (s), 70.26 (t), 127.93 (t), 129.46 (t), 134.02 (t), 139.32 (q) ppm; **IR** (Golden Gate)  $\tilde{\nu}$ : 3513, 3065, 2963, 2932, 2876, 1732 1585, 1468, 1447, 1389, 1369, 1300, 1242, 1140, 1084, 1041, 999, 959, 850, 782, 745, 687 cm<sup>-1</sup>.

<sup>129</sup> K. Tanaka, K. Ootake, K. Imai, N. Tanaka, A. Aritsune *Chem. Lett.* **1983**, 633-636.

**(Trimethylsilyl)methylphenylsulfid (111)**<sup>120</sup>

3.365 g (30.00 mmol; 1.0 Äq.) DABCO und 3.53 ml (3.73 g; 30.00 mmol; 1.0 Äq.) Thioanisol wurden in 50 ml abs. THF gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 12.6 ml *n*-Buli (2.5 M in Hexan; 31.5 mmol; 1.05 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde für 55 min gerührt und nahm eine blaß-gelbe Farbe an. Hiernach erfolgte die Zugabe von 3.98 ml (3.42 g; 31.5 mmol; 1.05 Äq.) TMSCl, woraufhin sich ein weißer Niederschlag bildete. Nach 1 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet. Die wäßrige Phase wurde 3 x mit Pentan extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 6.12 Rohprodukt erhalten. Kugelrohrdestillation im Vakuum (3 mbar) zwischen 130 und 140°C lieferte 5.55 g reines (Trimethylsilyl)methylphenylsulfid (**111**) als farblose Flüssigkeit in 94 % Ausbeute.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 0.00 ppm) δ: 0.17 (s, 9 H), 2.18 (s, 2 H), 7.0 – 7.4 (m, 5 H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 0.00 ppm) δ: -1.43 (p), 18.39 (s), 124.79 (t), 126.22 (t), 128.83 (t), 140.52 (q) ppm; IR (Golden Gate)  $\tilde{\nu}$ : 3059, 2955, 2887, 1734, 1579, 1479, 1438, 1392, 1249, 1127, 1086, 1025, 839, 734, 688 cm<sup>-1</sup>.

**5.3 Vollständige Synthese von *seco*-Proansamitocin 14****(2*R*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropansäuremethylester (25)**

10.00 ml *D*-(-)-β-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**21**) (10.66 g; 90.24 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 100 ml DMF gelöst, auf 0°C gekühlt und nacheinander mit 9.22 g Imidazol (135.36 mmol; 1.5 Äq.), 551 mg DMAP (4.51 mmol; 0.05 Äq.) und 24.25 ml TBDPSCl (26.04 g; 94.75 mmol; 1.05 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit 400 ml Wasser verdünnt, 6 mal mit Petrolether extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wur-

den 32.2 g (*R*)-Ethyl 2-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)propanoat (**25**) erhalten, das nahezu rein war und direkt weiter umgesetzt wurde.

Der Baustein **25** ist literaturbekannt<sup>130</sup> und wurde dort beschrieben..

**(2*S*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropan-1-ol (**26**)**<sup>130</sup>



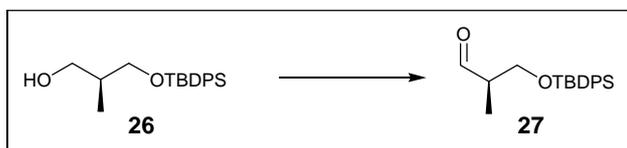
32.2 g (*R*)-Ethyl 2-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)propanoat (**25**) (90.24 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 300 ml THF (abs.) gelöst und auf -78°C gekühlt. Über einen Zeitraum von 75 min wurden 226 ml DIBAL-H (1.2 M in Hexan; 270.72 mmol; 3.0 Äq.) zuge-  
tropft, die Mischung für weitere 30 min gerührt und dann langsam erwärmt. Bei Erreichen einer Temperatur von -35°C wurden nacheinander tropfenweise 23 ml H<sub>2</sub>O, 23 ml NaOH (aq., 4 M) und 60 ml H<sub>2</sub>O zugegeben und die Reaktion unter heftigem Rühren anschließend auf RT erwärmt. Nach 1 h wurde die Lösung vom entstandenen Niederschlag dekan-  
tiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 30.4 g Rohprodukt erhalten, das nach Chromatographie über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 5:1 als E-  
luent 27.27 g (*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpropan-3-ol (**26**) in einer Ausbeu-  
te von 92 % über 2 Stufen lieferte.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 0.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.07 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.00 (ddddq, *J* = 7.6, 6.3, 5.4, 4.6, 7.0 Hz, 1 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)), 2.3 – 2.7 (bs, 1 H, OH), 3.60 (dd, *J* = 10.0, 7.6 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.67 (dd, *J* = 10.8, 5.4 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.69 (dd, *J* = 10.8, 6.3 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.73 (dd, *J* = 10.0, 4.6 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 7.38 – 7.48 (m, 6 H, SiPh), 7.66 – 7.72 (m, 4 H, SiPh) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm) δ: 13.15 (p, 2-CH<sub>3</sub>), 19.14 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.83 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 37.32 (t, C-2), 67.59 (s, OCH<sub>2</sub>), 68.65 (s, OCH<sub>2</sub>), 127.74 (t, SiPh), 129.77 (t, SiPh), 133.17 (q, SiPh), 133.19 (q, SiPh), 135.56 (t, SiPh), 135.58 (t, SiPh) ppm; IR:  $\tilde{\nu}$  = 3351 (bs), 3071, 3049, 2957, 2930, 2857, 1471, 1427, 1390, 1361, 1261, 1188, 1107 (s), 1084, 1029 (s),

<sup>130</sup> L. Paquette, R. Guevel, S. Sakamoto, I. H. Kim, J. Crawford *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6096-6107.

998, 938, 822, 801, 739, 699 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -6.75^\circ$  ( $c = 1.14$  in  $\text{CHCl}_3$ ); Literatur:  $[\alpha]_D^{20} = -5.7^\circ$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**(R)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylpropanal (27)**<sup>131</sup>



4.00 g (2S)-2-Methyl-3-tert-butyl-diphenylsilyloxy-1-propanol (**26**) (12.176 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter Argon in 150 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst, auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und nacheinander mit 3.38 g  $\text{NaHCO}_3$  (40.184 mmol; 3.3 Äq.) und 5.68 g Dess-Martin-Periodinan (13.392 mmol; 1.1 Äq.) versetzt. Nach 1 h wurden jeweils 40 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ - und  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (aq.) zur Reaktionsmischung gegeben und für weitere 30 min gerührt. Die organische Phase wurde anschließend 2-mal mit  $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung extrahiert, die wässrigen Phasen 1-mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  rückextrahiert und die vereinten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurden 4.372 g Rohprodukt erhalten, das direkt weiter umgesetzt wurde. Chromatographie wurde optional über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 6:1 als Eluent durchgeführt.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0.00 ppm)  $\delta$ : 1.04 (s, 9 H,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.13 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.60 (dddq,  $J = 6.4, 5.0, 1.6, 7.0$  Hz, 1 H,  $\text{CHCH}_3$ ), 3.87 (dd,  $J = 10.3, 6.4$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 3.94 (dd,  $J = 10.3, 5.0$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 7.39 – 7.49 (m, 6 H,  $\text{OSiPh}_2$ ), 7.67 – 7.70 (m, 4 H,  $\text{OSiPh}_2$ ), 9.80 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H,  $\text{H}(\text{C}=\text{O})\text{CH}$ ) ppm;  **$^{13}\text{C-NMR-APT}$**  (100 MHz, TMS = 0.00 ppm)  $\delta$ : 10.31 (+,  $\text{CHCH}_3$ ), 19.26 (-,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.78 (+,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 48.83 (+,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ ), 64.17 (-,  $\text{SiOCH}_2$ ), 127.77 (+,  $\text{SiPh}$ ), 129.81 (+,  $\text{SiPh}$ ), 129.82 (+,  $\text{SiPh}$ ), 133.21 (-,  $\text{SiPh}$ ), 135.60 (+,  $\text{SiPh}$ ), 204.37 (+,  $\text{H}(\text{C}=\text{O})\text{CH}$ ) ppm; der folgende Drehwert wurde aus einer mehrere Tage alten Probe bestimmt  $[\alpha]_D^{20} = -0.82^\circ$  ( $c = 1.10$  in  $\text{CHCl}_3$ ); Literaturwert:  $[\alpha]_D^{20} = -24^\circ$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

<sup>131</sup> M. Bruenjes, G. Sourkuni-Argirusi, A. Kirschning *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 635-642.

**(4*S*, 2*E*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2,4-dimethylpent-2-ensäureethylester (28)**<sup>132</sup>

4.372 g ungereinigtes (2*R*)-2-Methyl-3-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-1-propanal (**27**) (~ 13.39 mmol; 1.0 Äq.) wurden in 35 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, mit 7.28 g 2-(Triphenylphosphoranylidene)propansäureethylester (**31b**) (20.09 mmol; 1,5 Äq.) versetzt und für 16 h gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum direkt über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 30:1 als Eluent chromatographiert und lieferte 4.439 g (4*S*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2,4-dimethyl-pent-2-ensäureethyl-ester (**28**) (10.81 mmol) in einer Ausbeute von 89 % über 2 Stufen.

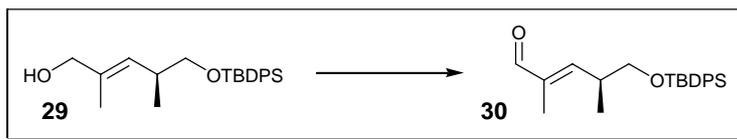
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>; TMS = 0.00 ppm) δ: 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.80 (d, *J* = 1.5 Hz, 3 H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.74 (dtq, *J* = 9.9, 6.3, 6.8 Hz, 1 H, (C=CH)CH(CH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>), 3.53 (dd, *J* = 11.6, 6.3 Hz, 1 H, SiOCH<sub>2</sub>CH), 3.56 (dd, *J* = 11.6, 6.3 Hz, 1 H, SiOCH<sub>2</sub>CH), 4.17 (dq, *J* = 10.9, 7.1 Hz, 1 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.20 (dq, *J* = 10.9, 7.1 Hz, 1 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 6.59 (dq, *J* = 9.9, 1.5 Hz, 1 H, (CH<sub>3</sub>)C=CHCH), 7.3 – 7.45 u. 7.6 – 7.7 (m, 10 H, SiPh<sub>2</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; TMS = 0.00 ppm) δ: 12.60 (p), 14.30 (p), 16.32 (p), 19.27 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.84 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.18 (t, C=CHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 60.40 (s, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 67.78 (s, CHCH<sub>2</sub>OSi), 127.65 (t, SiPh<sub>2</sub>), 128.02 (q, O=CC(CH<sub>3</sub>)=CH), 129.62 (t, SiPh<sub>2</sub>), 129.64 (t, SiPh<sub>2</sub>), 133.73 (q, SiPh<sub>2</sub>), 133.74 (q, SiPh<sub>2</sub>), 135.62 (t, SiPh<sub>2</sub>), 135.69 (t, SiPh<sub>2</sub>), 144.44 (t, C=CHCH), 168.24 (q, EtO(C=O)C) ppm; **IR** (Golden Gate)  $\tilde{\nu}$ : 3071, 3049, 2959, 2931, 2895, 2858, 1709 (s), 1651, 1589, 1471, 1562, 1427, 1389, 1365, 1265, 1233 (m), 1139, 1108 (s), 1080 (s), 1030, 998, 938, 823, 804, 739, 700 (s) cm<sup>-1</sup>; **HRMS (ESI)** exakte Masse(C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Si): 410.2277; Molekül+Na (C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>ONaSi): 433.2175; gefunden: 433.2164;  $[\alpha]_{589}^{20}$  = -1.505° (c = 0.93, CDCl<sub>3</sub>); Literaturwert:  $[\alpha]_{589}^{20}$  = -2.3° (c = 1.56, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>132</sup> D. Diez-Martin, N. R. Kotecha, S. V. Ley, S. Mantegani, J. C. Menendez, H. M. Organ, A. D. White *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7899-7938.

**(4*S*, 2*E*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2,4-dimethylpent-2-en-1-ol (29)**<sup>132</sup>

Zu einer Lösung von 11.4 g des Esters **28** (27.76 mmol; 1.0 Äq.) in 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) unter Argon bei -78°C wurden 83.3 ml DIBAL-H (1.0 M in Hexan; 83.28 mmol; 3.0 Äq.) zugegeben. Nach Zugabe wurde die Reaktion langsam erwärmt und zeigte nach 10 min vollständigen Umsatz. Es wurden nacheinander tropfenweise 8.4 ml H<sub>2</sub>O, 8.4 ml NaOH (aq., 4 M) und 17 ml H<sub>2</sub>O zugegeben und die Reaktion unter heftigem Rühren anschließend auf RT erwärmt. Nach 1 h wurde die Lösung vom entstandenen Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 12 g Rohprodukt erhalten, das nach Chromatographie über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 als Eluent 10.105 g (*S,E*)-2,4-dimethyl-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-3-en-5-ol (**29**) in einer Ausbeute von 99 % lieferte.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>; TMS = 0.00 ppm) δ: 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 1.05 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.2 – 1.4 (breites s, 1 H, OH), 1.61 (d, *J* = 1.3 Hz, 3 H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.63 (dptq, *J* = 9.4, 6.3, 6.7 Hz, 1 H, C=CHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 3.47 (dd, *J* = 9.7, 6.9 Hz, 1 H, SiOCH<sub>2</sub>CH), 3.51 (dd, *J* = 9.7, 6.3 Hz, 1 H, SiOCH<sub>2</sub>CH), 3.94 (pd, *J* = 1.3 Hz, 2 H, HOCH<sub>2</sub>C=C), 5.16 (dm, *J*(*d*) = 9.4 Hz, 1 H, C=CHCH), 7.3 – 7.45 u. 7.6 – 7.7 (m, 10 H, SiPh<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; TMS = 0.00 ppm) δ: 13.87 (p, CHCH<sub>3</sub>), 17.21 (p, C=CCH<sub>3</sub>), 19.30 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.90 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.07 (t, CHCH<sub>3</sub>), 68.50 (s, OCH<sub>2</sub>), 68.88 (s, OCH<sub>2</sub>), 127.58 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 127.59 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 128.97 (t, C=CHCH), 129.54 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 129.56 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 134.04 (q, OSiPh<sub>2</sub>), 134.06 (q, OSiPh<sub>2</sub>), 135.15 (q, OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)=CH), 135.65 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 135.66 (t, OSiPh<sub>2</sub>) ppm; IR (Golden Gate)  $\tilde{\nu}$ : 3308 (breit), 3070, 3049, 2957, 2929, 2857, 1471, 1427, 1389, 1361, 1259, 1189, 1110 (s), 1070 (s), 1007, 939, 853, 822, 792, 739, 699 (s) cm<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_{589}^{20} = +19.49^\circ$  (c = 0.99, CDCl<sub>3</sub>); Literaturwert:  $[\alpha]_{589}^{20} = +18.9^\circ$  (c = 1.33, CHCl<sub>3</sub>).

**(4*S*, 2*E*)- 5-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2,4-dimethylpent-2-enal (30)**<sup>133</sup>

130 mg des Alkohols **29** (0.407 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter Argon in 5 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) gelöst, auf 0°C gekühlt und nacheinander mit 113 mg NaHCO<sub>3</sub> (1.343 mmol; 3.3 Äq.) und 190 mg Dess-Martin-Periodinan (0.448 mmol; 1.1 Äq.) versetzt. Nach 1 h wurden jeweils 3 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>- und Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (aq.) zur Reaktionsmischung gegeben und für weitere 20 min gerührt. Die organische Phase wurde anschließend 2-mal mit NaHCO<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung extrahiert, die wässrigen Phasen 1-mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> rückextrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurden 157 mg Rohprodukt erhalten, das nach Chromatographie über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 20:1 als Eluent 122 mg (0.333 mmol) (*S,E*)-2,4-dimethyl-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-2-enal (**30**) in einer Ausbeute von 93 % lieferte.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>; TMS = 0.00 ppm) δ: 1.04 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 1.72 (d, *J* = 1.4 Hz, 3 H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.93 (dddq, *J* = 9.8, 6.8, 5.7, 6.8 Hz, 1 H C=CHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 3.58 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1 H, SiOCH<sub>2</sub>CH), 3.66 (dd, *J* = 9.9, 5.7 Hz, 1 H, SiOCH<sub>2</sub>CH), 6.28 (dq, *J* = 9.8, 1.4 Hz, 1 H, C=CHCH), 7.36 – 7.43 u. 7.62 - 7.64 (m, 10 H, OSiPh<sub>2</sub>), 9.35 (s, 1 H, HC=O) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; TMS = 0.00 ppm) δ: 9.41 (p, CHCH<sub>3</sub>), 16.05 (p, C=CCH<sub>3</sub>), 19.23 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.82 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.42 (t, CHCH<sub>3</sub>), 67.56 (s, SiOCH<sub>2</sub>), 127.71 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 129.75 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 129.78 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 133.45 (q, OSiPh<sub>2</sub>), 133.49 (q, OSiPh<sub>2</sub>), 135.58 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 135.63 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 139.25 (q, O=CC(CH<sub>3</sub>)=C), 157.20 (t, O=CC(CH<sub>3</sub>)=CCH), 195.50 (t, C=O) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3071, 3049, 2959, 2930, 2857, 1686 (s), 1644, 1589, 1471, 1427, 1388, 1361, 1322, 1261, 1213, 1188, 1110 (s), 1086 (s), 1019, 937, 873, 823, 799, 740, 701 (s) cm<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_D^{20}$  = +21.19° (*c* = 1.01 in CHCl<sub>3</sub>); ein Drehwert wurde in der entsprechenden Literaturstelle nicht angegeben.

<sup>133</sup> I. Paterson, R. D. Tillyer *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4182-4184.

**(3*S*, 4*E*, 6*S*)-7-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-1-((4*S*)-4-isopropyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)-4,6-dimethylhept-4-en-1-on (35)**



Variante 1 (Verwendung von  $\text{TiCl}_4$  als Lewis-Säure):

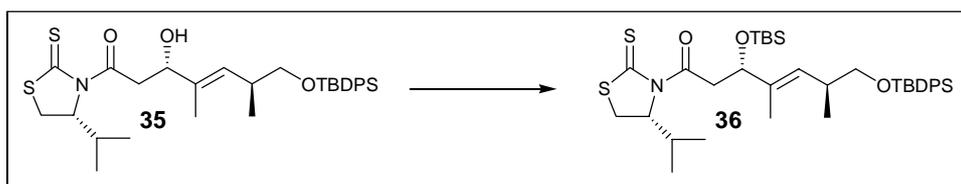
1.89 g des *N*-Acetylthiazolidinthions **34c** (9.28 mmol; 1.7 Äq.) wurden unter Argon in 40 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (abs.) gelöst und auf  $-40^\circ\text{C}$  gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 1.08 ml  $\text{TiCl}_4$  (9.82 mmol; 1.8 Äq.) zugegeben, woraufhin die Reaktionsmischung eine bronzene Farbe annahm, und 5 min später 1.71 ml  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (9.82 mmol; 1.8 Äq.), woraufhin sich die Lösung intensiv rot färbte. Nach 2 h bei  $-40^\circ\text{C}$  wurde die Mischung auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt und mit 2.00 g (*S,E*)-2,4-dimethyl-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-2-enal (**30**) (5.46 mmol; 1.0 Äq.) in 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (abs.) versetzt. Nach 10 min zeigte DC vollständigen Umsatz der Reaktion, woraufhin die Mischung in 200 ml Phosphatpuffer (pH 7) gegossen wurde. Die wässrige Phase wurde 3-mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 3.9 g Rohprodukt erhalten. Chromatographie über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 5:1 als Eluent lieferte 2.24 g (3.931 mmol) des reinen gewünschten Aldol-Produkts **35** in einer Ausbeute von 77 % sowie 325 mg eines nicht näher charakterisierten Nebenproduktes, wahrscheinlich eines Diastereomers (0.57 mmol; 10 %).

Variante 2 (Verwendung von  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  als Lewis-Säure):

750 mg  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  (1.799 mmol; 2.2 Äq.) wurden unter  $\text{N}_2$  in 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (abs.) gelöst und auf  $-50^\circ\text{C}$  gekühlt. Es wurden 258  $\mu\text{L}$  *N*-Ethylpiperidin (216 mg; 1.881 mmol; 2.3 Äq.) und 394 mg *N*-Acetylthiazolidinthion **34c** (1.391 mmol; 1.7 Äq.) zugegeben und die Mischung für 4 h bei  $-50^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde die Reaktion auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und 300 mg (*S,E*)-2,4-dimethyl-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-2-enal (**30**) (0.818 mmol; 1.0 Äq.) in 1 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (abs.) zugegeben. Nach 45 min wurde die Reaktion durch Zugabe von 5 ml Phosphatpuffer (pH 7) beendet. Die wässrige Phase wurde 3-mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 580 mg Rohprodukt erhalten. Chromatographie über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 5:1 als Eluent lieferte 384 mg (0.675 mmol) des reinen Aldol-Produkts **35** in einer Ausbeute von 83 % sowie 8 mg eines nicht näher charakterisierten Nebenproduktes, wahrscheinlich eines Diastereomers ( $\sim 2\%$ ).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>; TMS = 0.00 ppm) δ: 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, Aux-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, Aux-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.05 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 2.36 (dq, *J* = 6.4, 6.7, 6.9 Hz, 1 H, Aux-CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.49 (d, *J* = 3.4 Hz, 1 H, 3-OH), 2.62 (dptq, *J* = 9.3, 6.7, 6.7 Hz, 1 H, *H*-6), 3.00 (dd, *J* = 11.5, 1.1 Hz, 1 H, Aux-SCH<sub>2</sub>CH), 3.35 – 3.55 (m, 7-CH<sub>2</sub> (2 H), Aux-SCH<sub>2</sub>CH (1 H), 7-CH<sub>2</sub> (2 H)), 4.52 (dm, *J*(*d*) = 9.3 Hz, 1 H, *H*-3), 5.12 (ddd, *J* = 7.8, 6.4, 1.1 Hz, 1 H, Aux-NCH(CH)CH<sub>2</sub>), 5.28 (ddq, *J* = 9.3, 1.1, 1.2 Hz, 1 H, *H*-5), 7.34 – 7.45 u. 7.64 – 7.68 (m, 10 H, OSiPh<sub>2</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; TMS = 0.00 ppm) δ: 12.52 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 17.16 (p, 4-CH<sub>3</sub>), 17.81 (p, Aux-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.09 (p, Aux-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.31 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.92 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.67 (s, Aux-SCH<sub>2</sub>CH), 30.88 (t, Aux-CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 35.02 (t, *C*-6), 43.97 (s, *C*-2), 68.36 (s, *C*-7), 71.55 (t, Aux-NCH(CH)CH<sub>2</sub>), 73.06 (t, *C*-3), 127.62 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 129.52 (t), 129.55 (t), 129.57 (t), 133.99 (q, OSiPh<sub>2</sub>), 134.01 (q, OSiPh<sub>2</sub>), 135.64 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 135.66 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 135.84 (q, *C*-4), 172.84 (q, *C*-1), 202.94 (q, C=S) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3436 (bs), 3070, 2959, 2928, 2856, 1738, 1694, 1469, 1427, 1363, 1306, 1278, 1254, 1217, 1155, 1110, 1091, 1039, 938, 884, 856, 823, 740, 701 cm<sup>-1</sup>; **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>Si: 569.2454; Molekül+Na (C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>NaS<sub>2</sub>Si): 592.2351; gefunden: 592.2360;  $[\alpha]_D^{20}$  = -171.31° (*c* = 0.84 in CDCl<sub>3</sub>).

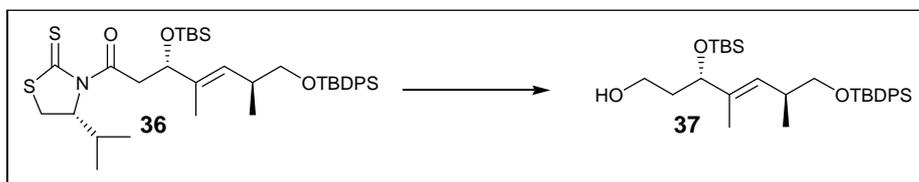
### Schützung zum Silylether **36**



1.00 g des Alkohols **35** (1.755 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 11 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) gelöst, auf -30°C gekühlt und mit 209 µL 2,6-Lutidin (193 mg; 3.159 mmol; 1.8 Äq.) versetzt. Über einen Zeitraum von 1 h wurden anschließend 605 µL TBSOTf (696 mg; 2.633 mmol; 1.5 Äq.) zugegeben und die Reaktion nach weiteren 30 min durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7) beendet. Die wässrige Phase wurde 3-mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 2.1 g Rohprodukt erhalten. Chromatographie über Silicagel mit Petrol-ether/Essigsäureethylester 20:1 als Eluent lieferte 1.141 g (1.667 mmol) des Silylethers **36** in einer Ausbeute von 95 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, TMS = 0.00 ppm):  $\delta$  = -0.08 (s, 3H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.00 (s, 3H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.80 (s, 9H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.97 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H, Aux-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.98 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H, Aux-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.05 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.06 (s, 9H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.53 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 2.39 (dsept,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, Aux-CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.48-2.60 (m, 1H, H-6), 2.88 (dd,  $J$  = 15.9, 3.6 Hz, 1H, 2-CH<sub>2</sub>), 3.00 (dd,  $J$  = 11.4, 0.9 Hz, 1H, Aux-SCH<sub>2</sub>CH), 3.40 (dd,  $J$  = 9.8, 7.3 Hz, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 3.45 (dd,  $J$  = 11.4, 7.8 Hz, 1H, Aux-SCH<sub>2</sub>CH), 3.52 (dd,  $J$  = 9.8, 5.3 Hz, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 3.88 (dd,  $J$  = 15.9, 8.9 Hz, 1H, 2-CH<sub>2</sub>), 4.58 (ddd,  $J$  = 8.9, 3.5, 0.4 Hz, 1H, H-3), 4.98 (ddd,  $J$  = 7.8, 6.8, 0.9 Hz, 1H, Aux-NCH(CH)CH<sub>2</sub>), 5.24 (dm,  $J(d)$  = 9.5, 1H, H-5), 7.34-7.45 u. 7.63-7.69 (m, 10H, OSiPh<sub>2</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, TMS = 0.00 ppm):  $\delta$  = -5.10 (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.61 (p, OSiCH<sub>3</sub>), 11.62 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 17.32 (p), 17.91 (p), 18.01 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.16 (p), 19.31 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.76 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.93 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.84 (t, Aux-CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 30.95 (s, Aux-SCH<sub>2</sub>CH), 34.93 (t, C-6), 44.75 (s, C-2), 68.19 (s, C-7), 71.84 (t, Aux-NCH(CH)CH<sub>2</sub>), 75.20 (t, C-3), 127.59 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 127.61 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 129.01 (t, C-5), 129.52 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 129.54 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 133.93 (q, OSiPh<sub>2</sub>), 133.97 (q, OSiPh<sub>2</sub>), 135.62 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 135.64 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 137.12 (q, C-4), 171.56 (q, C-1), 202.85 (q q, C=S) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3071 (w), 3049 (w), 2955, 2927, 2855, 1698 (s), 1471, 1428, 1390, 1361, 1037, 1280, 1250, 1219, 1158, 1111, 1078, 1041, 1007, 949, 835, 811, 777, 739, 701 (s), 667 cm<sup>-1</sup>; **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>37</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>: 706.3216 gefunden: 706.3234;  $[\alpha]_D^{20}$  = -149.10° ( $c$  = 1.22 in CHCl<sub>3</sub>).

**(3*S*, 4*E*, 6*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4,6-dimethylhept-4-en-1-ol (37)**

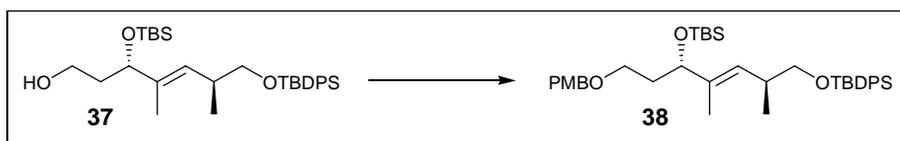


1.269 g des Silylethers **36** (1.855 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 32 ml Et<sub>2</sub>O (abs.) gelöst, auf 0°C gekühlt und anschließend mit 37  $\mu$ L H<sub>2</sub>O (2.040 mmol; 1.1 Äq.) und 44 mg LiBH<sub>4</sub> (2.040 mmol; 1.1 Äq.) versetzt. Die zunächst gelbe Lösung entfärbte sich rasch und die Reaktion wurde nach 1 h durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7) beendet. Die wässrige Phase wurde 3 mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 1.22 g Rohpro-

dukt erhalten. Chromatographie über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 als Eluent lieferte 900 mg (1.707 mmol) des Alkohols **37** in einer Ausbeute von 92 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, TMS = 0.00 ppm):  $\delta$  = -0.05 (s, 3H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.99 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.05 (s, 9H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.51 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.65 – 1.80 (m, 2H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.3 (bs, 1H, 1-OH), 2.58 (dddq,  $J$  = 9.3, 7.2, 5.6, 6.8 Hz, 1H, *H*-6), 3.43 (dd,  $J$  = 9.7, 7.2 Hz, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 3.52 (dd,  $J$  = 9.7, 5.6 Hz, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 3.60 – 3.75 (m, 2H, 1-CH<sub>2</sub>), 4.17 (ddd,  $J$  = 7.2, 4.6, 0.9 Hz, 1H, *H*-3), 5.26 (ddq,  $J$  = 9.3, 0.9, 1.4 Hz, 1H, *H*-5), 7.35 – 7.44 u. 7.64 – 7.69 (m, 10 H, OSiPh<sub>2</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, TMS = 0.00 ppm):  $\delta$  = -5.23 (p, OSiCH<sub>3</sub>), 4.56 (p, OSiCH<sub>3</sub>), 12.31 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 17.35 (p, 4-CH<sub>3</sub>), 18.11 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.29 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.82 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.90 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.02 (t, *C*-6), 37.93 (s, *C*-2), 60.63 (s, *C*-1), 68.35 (s, *C*-7), 77.28 (t, *C*-3), 127.59 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 128.30 (t, *C*-5), 129.52 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 129.54 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 133.96 (q, OSiPh<sub>2</sub>), 135.62 (t, OSiPh<sub>2</sub>) 135.64 (t, OSiPh<sub>2</sub>), 137.13 (q, *C*-4) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3300 (br), 2954, 2929, 2892, 2856, 1471, 1462, 1428, 1389, 1361, 1251, 1110, 1072 (s), 1028, 1005, 877, 835, 797, 776, 738, 701 (s) cm<sup>-1</sup>; **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>: 549.3196 gefunden: 549.3171;  $[\alpha]_D^{20}$  = -11.70° ( $c$  = 1.06 in CHCl<sub>3</sub>).

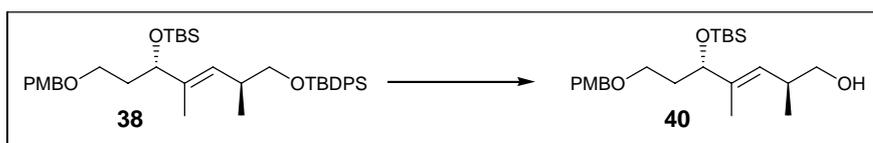
**(3*S*, 4*E*, 6*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4,6-dimethylhept-4-en-1-yl-*para*-methoxybenzylether (**38**)**



629 mg des Alkohols **37** (1.194 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 6.3 ml Et<sub>2</sub>O (abs.) gelöst und nacheinander mit 755 mg *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (2.985 mmol; 2.5 Äq.) und 12 mg Trityliumtetrafluoroborat (0.036 mmol; 0.3 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Zugabe von HaHCO<sub>3</sub> (aq.) beendet. Die wässrige Phase wurde 3 mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 1.27 g eines farblosen Öls als Rohprodukt erhalten. Chromatographische Reinigung über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 30:1 als Eluent lieferte 641 mg des PMB-Ethers **38** (0.991 mmol) in einer Ausbeute von 83 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = -0.08 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), -0.01 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.85 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.98 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.06 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.50 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.65 – 1.82 (m, 2 H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.50 – 2.62 (m, 1 H, H-6), 3.39 – 3.50 (m, 2 H, 1-CH<sub>2</sub>), 3.40 (dd,  $J$  = 9.7, 7.3 Hz, 1 H, 7-CH<sub>2</sub>), 3.52 (dd,  $J$  = 9.7, 5.4 Hz, 1 H, 7-CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3 H, ArOCH<sub>3</sub>), 4.10 (ddm,  $J$ (dd) = 7.8, 5.1 Hz, 1 H, H-3), 4.36 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1 H, PMPCH<sub>2</sub>O), 4.42 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1 H, PMPCH<sub>2</sub>O), 5.16 (dm,  $J$ (d) = 9.3 Hz, 1 H, H-5), 6.85 – 6.90 u. 7.23 – 7.27 (m, 4 H, ArH), 7.35 – 7.45 u. 7.65 – 7.70 (m, 10 H, OSiPh<sub>2</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm):  $\delta$  = -5.11 (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.57 (p, OSiCH<sub>3</sub>), 11.45 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 17.40 (p, 4-CH<sub>3</sub>), 18.15 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.29 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.84 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.91 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.95 (t, C-6), 36.61 (s, C-2), 55.25 (p, ArOCH<sub>3</sub>), 67.07 (s, C-1), 68.37 (s, C-7), 72.64 (s, PMPCH<sub>2</sub>O), 75.05 (t, C-3), 113.74 (t, PMP-Ar), 127.56 (t, Ar), 128.04 (t, C-5), 129.26 (t, Ar), 129.47 (t, Ar), 129.49 (t, Ar), 130.78 (q, Ar), 134.02 (q, Ar), 134.04 (q, Ar), 135.61 (t, Ar), 135.62 (t, Ar), 137.74 (q, C-4), 159.10 (q, PMP-Ar) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3071, 2954, 2929, 2893, 2856, 1714 (w), 1613, 1588, 1513, 1471, 1463, 1428, 1389, 1361, 1302, 1247 (s), 1172, 1084 (s), 1038, 1006, 938, 874, 835, 823, 775, 739, 701, 667 cm<sup>-1</sup>; **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>39</sub>H<sub>58</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>: 669.3771 gefunden: 669.3793;  $[\alpha]_D^{20}$  = -2.14° ( $c$  = 1.03 in CHCl<sub>3</sub>).

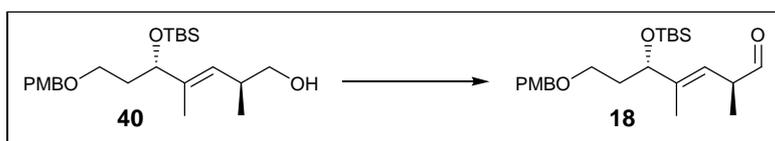
**(2*S*, 3*E*, 5*S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7-(4-methoxybenzyloxy)-2,4-dimethylhept-3-en-1-ol (**40**)**



4.958 g des Silylethers **38** (7.662; 1.0 Äq.) wurden in 260 ml 10 % methanolischer NaOH-Lösung gelöst und unter heftigem Rühren unter Rückfluss erhitzt. Nach 14 h wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit NH<sub>4</sub>Cl (aq.) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt. Die wässrige Phase wurde 3 mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 5.1 g Rohprodukt erhalten. Chromatographische Reinigung über Silicagel mit Petrol-ether/Essigsäureethylester 5:1 als Eluent lieferte 2.505 g des Alkohols **40** (6.129 mmol) in einer Ausbeute von 80 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, TMS = 0.00 ppm):  $\delta$  = -0.01 (s, 3H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.02 (s, 3H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.91 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.62 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.72 (dddd,  $J$  = 13.8, 6.9, 6.8, 4.9 Hz, 1H, 2-CH<sub>2</sub>), 1.79 (dddd,  $J$  = 13.8, 7.8, 5.9, 5.9 Hz, 1H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.61 (dddq,  $J$  = 9.6, 7.8, 6.6, 6.0 Hz, 1H, H-6), 3.36 (dd,  $J$  = 10.5, 7.8 Hz, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 3.42 – 3.50 (m, 2H, 1-CH<sub>2</sub>), 3.46 (dd,  $J$  = 10.5, 6.0 Hz, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>), 4.15 (ddd,  $J$  = 7.8, 4.9, 0.8 Hz, 1H, H-3), 4.37 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H, PMPCH<sub>2</sub>O), 4.43 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H, PMPCH<sub>2</sub>O), 5.11 (ddq,  $J$  = 9.6, 0.8, 1.4 Hz, 1H, H-5), 6.85 – 6.90 u. 7.23 – 7.28 (m, 4H, ArH) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm):  $\delta$  = -5.08 (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.60 (p, OSiCH<sub>3</sub>), 11.92 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 16.81 (p, 4-CH<sub>3</sub>), 18.17 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.80 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.00 (t, C-6), 36.50 (s, C-2), 55.25 (p, ArOCH<sub>3</sub>), 66.67 (s, C-1), 67.79 (s, C-7), 72.63 (s, ArCH<sub>2</sub>O), 74.87 (t, C-3), 113.74 (t, Ar-CH), 127.45 (t), 129.30 (t), 130.64 (q, Ar-C), 140.01 (q, C-4), 159.13 (q, Ar-C) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3399 (bs), 2953, 2927, 2855, 1613 (w), 1586 (w), 1513, 1462, 1388, 1361, 1302, 1247 (s), 1173, 1083 (s), 1036 (s), 1005, 938, 903, 870, 834 (s), 775 (s), 667 cm<sup>-1</sup>; **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>SiNa<sup>+</sup>: 431.2594 gefunden: 431.2603;  $[\alpha]_D^{20}$  = -17.80° (c = 1.02 in CHCl<sub>3</sub>).

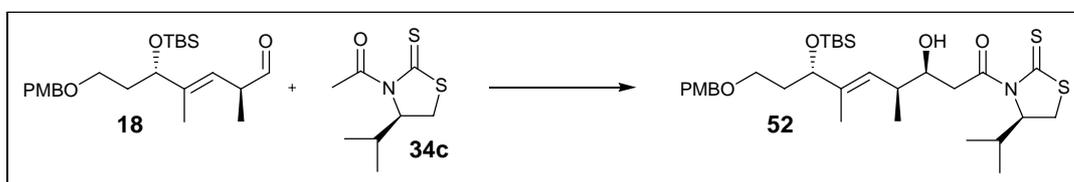
**(2*S*, 3*E*, 5*S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7-(4-methoxybenzyloxy)-2,4-dimethylhept-3-enal (**18**)**



1.132 g des Alkohols **40** (2.770 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 85 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) gelöst und auf 0°C gekühlt. Die Lösung wurde intensiv gerührt und mit 908 mg NaHCO<sub>3</sub> (10.803 mmol; 3.9 Äq.) und 1.53 g Dess-Martin-Periodinan (3.601 mmol; 1.3 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 h gerührt. Nach Ablauf dieser Zeit wurden 60 ml NaHCO<sub>3</sub> (aq.) zugegeben und die Mischung für weitere 30 min intensiv gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase 3 mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 1.17 g Rohprodukt erhalten, das über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 als Eluent chromatographiert wurde und 946 mg des Aldehyds **18** (2.327 mmol) in einer Ausbeute von 84 % lieferte.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, TMS = 0.00 ppm):  $\delta$  = -0.02 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.03 (s, 3 H, O-SiCH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.12 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.66 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.70 – 1.82 (m, 2 H, 2-CH<sub>2</sub>), 3.25 (ddq,  $J$  = 9.0, 1.9, 6.8 Hz, 1 H, *H*-6), 3.43 (ddd,  $J$  = 9.2, 5.8, 5.8 Hz, 1 H, *H*-1), 3.50 (ddd,  $J$  = 9.2, 7.6, 6.2 Hz, 1 H, *H*-1), 3.80 (s, 3 H, ArOCH<sub>3</sub>), 4.20 (ddd,  $J$  = 7.8, 5.0, 0.8 Hz, 1 H, *H*-3), 4.37 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1 H, ArCH<sub>2</sub>O), 4.44 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1 H, ArCH<sub>2</sub>O), 5.19 (ddq,  $J$  = 9.0, 0.8, 1.4 Hz, 1 H, *H*-5), 6.85 – 6.90 (m, 2 H, Ar*H*), 7.23 – 7.27 (m, 3 H, Ar*H*), 9.48 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1 H, *H*-7) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm):  $\delta$  = -5.12 (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.62 (p, OSiCH<sub>3</sub>), 12.18 (p), 13.89 (p), 18.15 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.78 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.57 (s, *C*-2), 45.91 (t, *C*-6), 55.25 (p, ArOCH<sub>3</sub>), 66.63 (s, *C*-1), 72.70 (s, ArCH<sub>2</sub>O), 74.61 (t, *C*-3), 113.76 (t, Ar-CH), 121.09 (t, Ar-CH), 129.29 (t, Ar-CH), 130.61 (q, Ar-CCH<sub>2</sub>), 143.11 (q, *C*-4), 159.16 (q, Ar-COCH<sub>3</sub>), 200.98 (t, *C*-7) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 2954, 2929, 2856, 2708, 1725 (s), 1613, 1586, 1513 (s), 1462, 1388, 1360, 1301, 1247 (s), 1173, 1086 (s), 1037, 1005, 938, 834 (s), 775 (s), 707, 667 cm<sup>-1</sup>; **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>SiNa<sup>+</sup>: 429.2437 gefunden: 429.2448;  $[\alpha]_D^{20}$  = +116.08° (c = 0.97 in CHCl<sub>3</sub>).

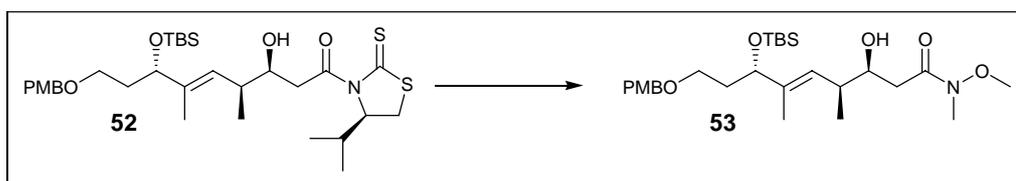
### Darstellung des Alkohols 52



1.856 g Sn(OTf)<sub>2</sub> (4.453 mmol; 2.2 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 14 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) suspendiert und auf -50°C gekühlt. Nacheinander wurden 700 mg *N*-Acetyl-4-isopropylthiazolidinethion **34c** (3.441 mmol; 1.7 Äq.) und 639  $\mu$ l *N*-Ethylpiperidin (527 mg; 4.655 mmol; 2.3 Äq.) zugegeben und die Mischung für 4 h bei -50°C gerührt, wobei das Sn(OTf)<sub>2</sub> langsam in Lösung ging. Anschließend wurde die Reaktion auf -78°C gekühlt und 823 mg des Aldehyds **18** (2.024 mmol; 1.0 Äq.) in 3 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) gelöst zugegeben. Nach 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer (aq.; pH 7) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde 3 mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 2.48 g Rohprodukt erhalten. Chromatographische Reinigung über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 3:1 als Eluent lieferte 1.221 g des Alkohols **52** (2.001 mmol) als gelbes Öl in einer Ausbeute von 99 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, TMS = 0.00 ppm):  $\delta$  = -0.02 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.01 (s, 3 H, O-SiCH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.97 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.02 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.06 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.61 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.70 – 1.80 (m, 2 H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.35 (dq,  $J$  = 6.9, 6.9, 6.6 Hz, 1 H, CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.51 (ddq,  $J$  = 9.9, 8.0, 6.6 Hz, 1H, *H*-6), 2.67 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1 H, 7-OH), 3.02 (dd,  $J$  = 11.4, 1.1 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>S), 3.19 (dd,  $J$  = 17.9, 9.7 Hz, 1H, *H*-8), 3.42 (dt,  $J$  = 9.2, 6.1 Hz, 1 H, 1-*H*), 3.48 (dt,  $J$  = 9.2, 6.9 Hz, 1 H, 1-*H*), 3.51 (dd,  $J$  = 11.4, 7.9 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>S), 3.56 (dd,  $J$  = 17.9, 2.1 Hz, 1H, *H*-8), 3.80 (s, 3 H, ArOCH<sub>3</sub>), 3.85 – 3.92 (m, 1 H, *H*-7), 4.12 (ddd,  $J$  = 7.3, 5.4, 0.8 Hz, 1 H, *H*-3), 4.37 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1 H, ArCH<sub>2</sub>O), 4.42 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1 H, ArCH<sub>2</sub>O), 5.16 (ddd,  $J$  = 7.9, 6.6, 1.1 Hz, 1 H, NCH), 5.18 (ddq,  $J$  = 9.9, 0.8, 1.4 Hz, 1H, *H*-5), 6.85 – 6.90 (m, 2 H, Ar*H*), 7.23 – 7.28 (m, 2 H, Ar*H*) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, TMS = 0.00 ppm):  $\delta$  = -5.12 (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.41 (p, OSiCH<sub>3</sub>), 12.25 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 16.88 (p, 4-CH<sub>3</sub>), 17.78 (p), 18.17 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.05 (p), 25.86 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.55 (s, C-8), 30.82 (t, NCH), 36.82 (s, C-2), 37.72 (t, C-6), 55.26 (p, ArOCH<sub>3</sub>), 66.87 (s, C-1), 71.31 (t), 71.97 (t), 72.62 (s, ArCH<sub>2</sub>O), 74.59 (t, C-3), 113.73 (t, Ar-CH), 126.73 (t, Ar-CH), 129.28 (t, Ar-CH), 130.71 (q, Ar-CCH<sub>2</sub>O), 139.08 (q, C-4), 159.09 (q, Ar-COCH<sub>3</sub>), 173.41 (q, C-9), 202.65 (q, N(C=O)S) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3435 (bs), 2955, 2928, 2855, 1738, 1699 (s), 1613, 1586, 1513, 1463, 1388, 1361, 1303, 1281, 1246 (s), 1161 (s), 1089, 1037, 1005, 938, 881, 835 (s), 775 (s), 718, 667 cm<sup>-1</sup>; **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>NO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup>: 610.3056 gefunden: 610.3079;  $[\alpha]_D^{20}$  = -178.78° (c = 0.98 in CHCl<sub>3</sub>).

### Überführung in das Weinreb-Amid **53**



586 mg *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (6.005 mmol; 3.0 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 19 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 3.00 ml AlMe<sub>3</sub> (2.0 M in Heptan; 6.005 mmol; 3.0 Äq.) versetzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, für 30 min gerührt und anschließend auf -30°C gekühlt. 1.221 g des Alkohols **52** (2.002 mmol; 1.0 Äq.) wurden in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) gelöst zugegeben und die Reaktion langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 16 h wurden 20 ml Tartrat-Lösung (aq.) zugegeben und die Mischung 40 min intensiv gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase 4 mal mit

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 1.38 g Rohprodukt erhalten. Chromatographische Reinigung über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 3:1 als Eluent lieferte 966 mg des Weinreb-Amids **53** (1.895 mmol) als farbloses Öl in einer Ausbeute von 95 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, TMS = 0.00 ppm):  $\delta$  = -0.02 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.02 (s, 3 H, O-SiCH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.02 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.59 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.69 – 1.77 (m, 2 H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.37 (bdd,  $J$ (dd) = 16.9, 10.1 Hz, 1H, *H*-8), 2.47 (ddq,  $J$  = 9.6, 8.3, 6.6 Hz, 1H, *H*-6), 2.73 (bd,  $J$ (d) = 16.9 Hz, 1H, *H*-8), 3.18 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 3.40 (dt,  $J$  = 9.1, 6.1 Hz, 1H, *H*-1), 3.47 (dt,  $J$  = 9.1, 6.8 Hz, 1H, *H*-1), 3.64 (bs, 3 H, NOCH<sub>3</sub>), 3.72 – 3.85 (m, 2 H, *H*-7 u. 7-OH), 3.81 (s, 3 H, ArOCH<sub>3</sub>), 4.13 (ddd,  $J$  = 7.0, 5.9, 0.8 Hz, 1 H, *H*-3) 4.37 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1 H, ArCH<sub>2</sub>O), 4.42 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1 H, ArCH<sub>2</sub>O), 5.16 (ddq,  $J$  = 9.6, 0.8, 1.4 Hz, 1H, *H*-5), 6.84 – 6.91 (m, 2 H, ArH), 7.23 – 7.29 (m, 2 H, ArH) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, TMS = 0.00 ppm):  $\delta$  = -5.07 (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.49 (p, OSiCH<sub>3</sub>), 11.81 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 17.01 (p, 4-CH<sub>3</sub>), 18.17 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.84 (p, O-SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.89 (p, sehr schwach, NCH<sub>3</sub>), 36.46 (s, C-8), 36.81 (s, C-2), 38.04 (t, C-6), 55.29 (p, ArOCH<sub>3</sub>), 61.16 (p, NOCH<sub>3</sub>), 66.94 (s, C-1), 72.11 (t, C-7), 72.69 (s, ArCH<sub>2</sub>O), 74.89 (t, C-3), 113.78 (t, Ar-CH), 127.44 (t, Ar-CH), 129.29 (t, Ar-CH), 130.70 (q, Ar-CCH<sub>2</sub>O), 138.28 (q, C-4), 159.16 (q, Ar-COCH<sub>3</sub>), 174.19 (q, C-9) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3454 (bs), 2954, 2929, 2855, 1644 (s), 1614, 1586, 1513, 1462, 1419, 1387, 1361, 1301, 1247 (s), 1174, 1085 (s), 1036, 1003, 938, 885, 835 (s), 775 (s), 736, 667 cm<sup>-1</sup>; **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>6</sub>SiNa<sup>+</sup>: 532.3070 gefunden: 532.3059;  $[\alpha]_D^{20}$  = -36.12° (c = 0.98, CHCl<sub>3</sub>).

### Schützung zum Silylether **54**

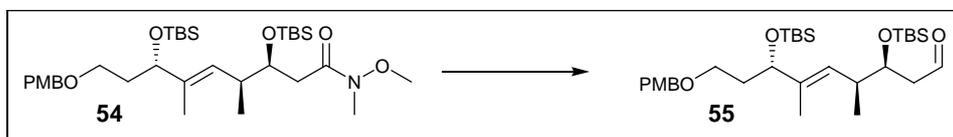


966 mg des Alkohols **53** (1.895 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 18 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) gelöst und nacheinander mit 506  $\mu$ l 2,6-Lutidin (467 mg; 4.359 mmol; 2.3 Äq.) und 870  $\mu$ l TBSOTf (1.002 g; 3.79 mmol; 2.0 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Zugabe von Phosphatpuffer (aq.; pH 7) beendet. Die wässrige Phase wurde 3 mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen Pha-

sen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 1.45 g Rohprodukt erhalten, das über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 5:1 als Eluent chromatographisch gereinigt wurde und 1.159 g des Silylethers **54** (1.857 mmol) in einer Ausbeute von 98 % als farbloses Öl lieferte.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, TMS = 0.00 ppm):  $\delta$  = -0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.91 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.58 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 1.70 – 1.77 (m, 2H), 2.41 (bdd,  $J$ (dd) = 15.1, 3.8 Hz, 1H), 2.52 (ddq,  $J$  = 9.8, 5.2, 6.8 Hz, 1H), 2.71 (bdd,  $J$ (dd) = 15.1, 8.0 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.40 (dt,  $J$  = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 3.46 (dt,  $J$  = 9.1, 6.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.09 – 4.14 (m, 2H, *H*-3 u. *H*-7), 4.37 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 4.42 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 5.28 (ddq,  $J$  = 9.8, 0.8, 1.4 Hz, 1H), 6.85 – 6.90 u. 7.23 – 7.28 (m, 4H) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, TMS = 0.00 ppm):  $\delta$  = -5.05 (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.55 (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.44 (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.40 (p, OSiCH<sub>3</sub>), 11.81 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 16.48 (p, 4-CH<sub>3</sub>), 18.18 (q, 2 x OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.87 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.04 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 32.09 (p, sehr schwach, *N*-CH<sub>3</sub>), 36.84 (s, *C*-2), 37.47 (s, sehr schwach, *C*-8), 38.48 (t, *C*-6), 55.28 (p, ArOCH<sub>3</sub>), 61.25 (p, NOCH<sub>3</sub>), 67.12 (s, *C*-1), 72.67 (s, ArCH<sub>2</sub>O), 73.12 (t, *C*-7), 74.98 (t, *C*-3), 113.77 (t, Ar-CH), 127.73 (t), 129.27 (t), 130.77 (q, Ar-*C*), 137.55 (q, *C*-4), 159.13 (q, Ar-*C*), 172.76 (q, sehr schwach, *C*-9) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 2954, 2928, 2893, 2855, 1666, 1613, 1587, 1513, 1462, 1410, 1385, 1361, 1302, 1247 (s), 1173, 1088, 1064, 1036, 1004, 939, 833 (s), 774 (s), 667 cm<sup>-1</sup>; **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>61</sub>NO<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>: 646.3935 gefunden: 646.3941;  $[\alpha]_D^{20}$  = -27.09° (c = 1.03, CHCl<sub>3</sub>).

### Reduktion zum Aldehyd **55**

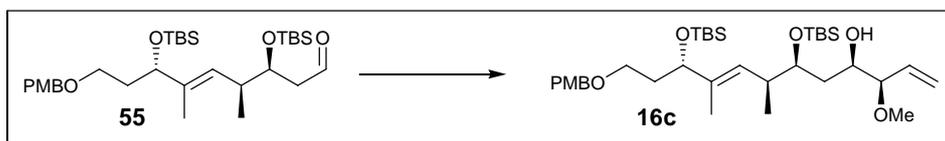


206 mg des Weinreb-Amids **54** (0.330 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 5 ml Toluol (abs.) gelöst und auf -78°C gekühlt. 825  $\mu$ l DIBAL-H (1.0 M in Hexan; 0.825 mmol; 2.5 Äq.) wurden über einen Zeitraum von 30 min zugetropft und die Lösung für weitere 20 min gerührt. Anschließend wurde die Reaktion bei -78°C durch Zugabe von 500  $\mu$ l Essigsäureethylester gefolgt von 5 ml Tartrat-Lösung (aq.) beendet. Die Mischung wurde unter intensivem Rühren auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 30 min gerührt. Die wässrige Phase wurde 3 mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 201 mg Rohprodukt erhalten. Chromatographische Reinigung über Silicagel mit Petrol-ether/Essigsäureethylester 10 :1 als Eluent lieferte 174 mg des Aldehyds **55** (0.308 mmol) in einer Ausbeute von 94 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = -0.03 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.02 (s, 3 H, O-SiCH<sub>3</sub>), 0.05 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.88 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.92 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.57 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.73 (pq,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.49 (ddd,  $J$  = 16.1, 5.1, 2.5 Hz, 1H, *H*-8), 2.53 (ddd,  $J$  = 16.1, 5.3, 2.5 Hz, 1H, *H*-8), 2.56 (ddq,  $J$  = 10.0, 6.8, 6.9 Hz, 1H, *H*-6), 3.39 (dt,  $J$  = 9.2, 6.1 Hz, 1H, *H*-1), 3.46 (dt,  $J$  = 9.2, 6.8 Hz, 1H, *H*-1), 3.80 (s, 3 H, ArOCH<sub>3</sub>), 3.91 (dpt,  $J$  = 7.3, 5.2 Hz, 1 H, *H*-7), 4.11 (pt,  $J$  = 6.3 Hz, 1 H, *H*-3), 4.37 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1 H, ArCH<sub>2</sub>O), 4.42 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1 H, ArCH<sub>2</sub>O), 5.14 (ddq,  $J$  = 10.0, 1.0, 1.4 Hz, 1H, *H*-5), 6.85 – 6.90 (m, 2 H, Ar*H*), 7.23 – 7.28 (m, 2 H, Ar*H*) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm):  $\delta$  = -5.07 (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.53 (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.44 (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.40 (p, OSiCH<sub>3</sub>), 12.05 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 17.44 (p, 4-CH<sub>3</sub>), 18.05 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.17 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.82 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.84 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.82 (s, *C*-2), 38.85 (t, *C*-6), 49.13 (s, *C*-8), 55.26 (p, ArOCH<sub>3</sub>), 66.89 (s, *C*-1), 72.53 (t, *C*-7), 72.65 (s, ArCH<sub>2</sub>O), 74.72 (t, *C*-3), 113.75 (t, Ar-CH), 126.67 (t, Ar-CH), 129.26 (t, Ar-CH), 130.71 (q, Ar-CCH<sub>2</sub>O), 138.63 (q, *C*-4), 159.13 (q, Ar-COCH<sub>3</sub>), 202.06 (t, *C*-9) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 2954, 2930, 2884, 2856, 1725, 1613, 1587, 1513, 1463, 1361, 1302, 1247 (s), 1173, 1087 (s), 1036, 1004, 834, 774, 667 cm<sup>-1</sup>; **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>56</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>: 587.3564 gefunden: 587.3571;  $[\alpha]_D^{20}$  = -9.18° (c = 0.98, CHCl<sub>3</sub>).

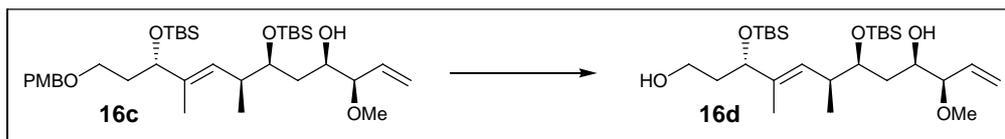
### Darstellung des Olefins **16c**



396  $\mu$ l Allylmethylether (305 mg; 4.232 mmol; 2.04 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 1.7 ml THF (abs.) gelöst und auf -78°C gekühlt. Über einen Zeitraum von 10 min wurden 2.71 ml *sec*-BuLi (1.3 M in Cyclohexan; 3.528 mmol; 1.7 Äq.) zugetropft und die resultierende gelbe Lösung für 20 min gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 1.116 g (-)(*ipc*)<sub>2</sub>BOMe (**56c**)(3.528 mmol; 1.7 Äq.) in 3.2 ml THF (abs.), bei der die Reaktionsmischung wieder

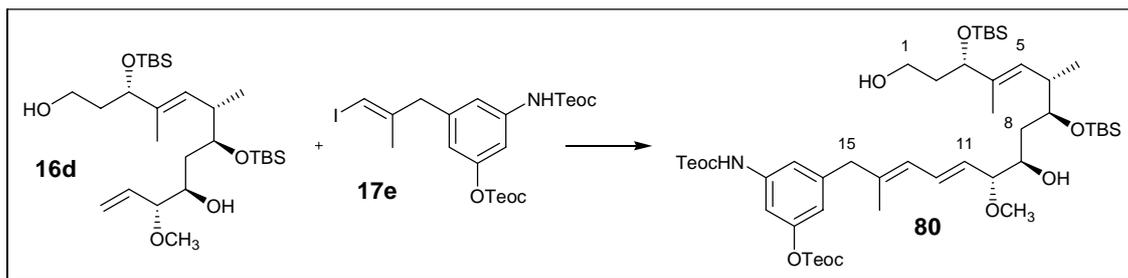
farblos wurde. Nach 1 h wurden 447  $\mu\text{l}$   $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (501 mg; 3.528 mmol; 1.7 Äq.) und unmittelbar danach 1.172 g des Aldehyds **55** (2.075 mmol; 1.0 Äq.) in 2.5 ml THF (abs.) zugegeben. Die Lösung wurde für 3 h bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt und dann innerhalb von 2 h auf RT erwärmt. Nach Ablauf dieser Zeit wurden 5 ml PH 7-Puffer zugegeben und die Reaktionsmischung für weitere 40 min gerührt. Die wässrige Phase wurde 5-mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 2.42 g Rohprodukt erhalten. Chromatographie über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 15:1 als Eluent lieferte 1.15 g (1.805 mmol) des gewünschten Homoallylakohols **16c** in einer Ausbeute von 87 % in einem Diastereomerenverhältnis von 95:5.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = -0.01$  (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.02 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.066 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.068 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.83 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 6- $\text{CH}_3$ ), 0.88 (s, 9 H,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.89 (s, 9 H,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.53 (ddd,  $J = 14.2, 5.6, 9.6$  Hz, 1 H,  $H-8$ ), 1.57 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3 H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.68 (ddd,  $J = 14.2, 7.4, 2.6$  Hz, 1 H,  $H-8$ ), 1.71 – 1.78 (m, 2 H, 2- $\text{CH}_2$ ), 2.62 (ddq,  $J = 9.6, 4.2, 6.9$  Hz, 1 H,  $H-6$ ), 2.78 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H, 9- $\text{OH}$ ), 3.31 (s, 3 H, 10- $\text{OCH}_3$ ), 3.36 (ddt,  $J = 7.8, 6.8, 0.7$  Hz, 1 H,  $H-10$ ), 3.41 (dt,  $J = 9.2, 6.1$  Hz, 1 H,  $H-1$ ), 3.47 (dt,  $J = 9.2, 6.8$  Hz, 1 H,  $H-1$ ), 3.65 (dddd,  $J = 9.6, 6.8, 2.6, 2.4$  Hz, 1 H,  $H-9$ ), 3.79 (ddd,  $J = 7.4, 5.6, 4.2$  Hz, 1 H,  $H-7$ ), 3.80 (s, 3 H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 4.11 (ddd,  $J = 7.0, 5.8, 0.9$  Hz, 1 H,  $H-3$ ), 4.38 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1 H,  $\text{ArCH}_2\text{O}$ ), 4.42 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1 H,  $\text{ArCH}_2\text{O}$ ), 5.29 (ddd,  $J = 17.2, 1.9, 0.7$  Hz, 1 H,  $H-12$ ), 5.32 (ddq,  $J = 9.6, 0.9, 1.4$  Hz, 1 H,  $H-5$ ), 5.34 (ddd,  $J = 10.4, 1.9, 0.7$  Hz, 1 H,  $H-12$ ), 5.65 (ddd,  $J = 17.2, 10.4, 7.8$  Hz, 1 H,  $H-11$ ), 6.84 – 6.89 (m, 2 H,  $\text{Ar-H}$ ), 7.22 – 7.28 (m, 2 H,  $\text{Ar-H}$ ) ppm;  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.00$  ppm):  $\delta = -5.09$  (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), -4.46 (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), -4.32 (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), -4.20 (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), 11.73 (p, 4- $\text{CH}_3$ ), 15.49 (p, 6- $\text{CH}_3$ ), 18.05 (q,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.15 (q,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.86 (p,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.96 (p,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 36.62 (t,  $C-6$ ), 36.79 (s,  $C-2$  u.  $C-8$ ), 55.23 (p,  $\text{ArOCH}_3$ ), 56.50 (s, 10- $\text{OCH}_3$ ), 67.12 (s,  $C-1$ ), 71.12 (t,  $C-9$ ), 72.62 (s,  $\text{ArCH}_2\text{O}$ ), 74.08 (t,  $C-7$ ), 74.89 (t,  $C-3$ ), 86.78 (t,  $C-10$ ), 113.70 (t,  $\text{Ar-C-3}$ ), 119.90 (s,  $C-12$ ), 128.07 (t,  $C-5$ ), 129.25 (t,  $\text{Ar-C-2}$ ), 130.72 (q,  $\text{Ar-C-1}$ ), 134.91 (t,  $C-11$ ), 136.72 (q,  $C-4$ ), 159.05 (q,  $\text{Ar-C-4}$ ) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu} = 3574$  (bs), 2956, 2930, 2886, 2857, 1614, 1587, 1531, 1514, 1472, 1463, 1406, 1389, 1361, 1302, 1250 (s), 1217, 1174, 1085 (s), 1037, 1005, 936, 836 (s), 761 (s), 669  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{35}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}^+$ : 659.4139 gefunden: 659.4145;  $[\alpha]_D^{20} = -4.62^\circ$  ( $c = 1.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Darstellung des Diols 16d**

216 mg des Homoallylkohols **16c** (0.339 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 13 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und nacheinander mit 660 µL Wasser und 92 mg DDQ (0.407 mmol; 1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei RT gerührt und nach 1 h durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub> (aq.) beendet. Die wässrige Phase wurde anschließend 5-mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 219 mg Rohprodukt erhalten. Chromatographie über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 bis 5:1 als Eluent lieferte 170 mg (0.329 mmol) des gewünschten Diols **16d** in einer Ausbeute von 97 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 0.02 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.061 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.063 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.067 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 0.887 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.892 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.53 (ddd, *J* = 14.3, 9.7, 5.2 Hz, 1 H, *H*-8), 1.58 (d, *J* = 1.4 Hz, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.69 (ddd, *J* = 14.3, 7.0, 2.6 Hz, 1 H, *H*-8), 1.70 – 1.82 (m, 2 H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.3 – 2.45 (bs, 1 H, 1-OH), 2.66 (ddq, *J* = 9.7, 4.6, 6.8 Hz, 1 H, *H*-6), 2.73 – 2.83 (bs, 1 H, 9-OH), 3.30 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.35 (bdd, *J* = 7.9, 6.9 Hz, 1 H, *H*-10), 3.62 – 3.74 (m, 3 H, *H*-1 u. *H*-9), 3.79 (ddd, *J* = 7.0, 5.2, 4.6 Hz, 1 H, *H*-7), 4.12 (ddd, *J* = 6.0, 5.4, 1.1 Hz, 1 H, *H*-3), 5.29 (ddd, *J* = 17.2, 1.9, 0.8 Hz, 1 H, *H*-12), 5.34 (ddd, *J* = 10.4, 1.9, 0.3 Hz, 1 H, *H*-12), 5.41 (ddq, *J* = 9.7, 1.1, 1.4 Hz, 1 H, *H*-5), 5.64 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 7.9 Hz, 1 H, *H*-11) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm): δ = -5.23 (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.53 (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.39 (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.17 (p, OSiCH<sub>3</sub>), 12.71 (p, 4-CH<sub>3</sub>), 15.61 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 18.06 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.12 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.83 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.95 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.66 (t, C-6), 36.88 (s), 38.09 (p), 56.52 (p, 10-OCH<sub>3</sub>), 60.38 (s, C-1), 70.88 (t), 74.01 (t), 76.85 (t), 86.87 (t, C-10), 119.990 (s, C-12), 128.24 (t, C-5), 134.92 (t, C-11), 136.06 (q, C-4) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3416 (bs), 2953, 2928, 2886, 2856, 1472, 1462, 1405, 1388, 1360, 1250 (s), 1076 (s), 1027, 1004, 931, 833 (s), 773 (s), 667 cm<sup>-1</sup>; **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>56</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>: 539.3564 gefunden: 539.3555;  $[\alpha]_D^{20}$  = -13.80° (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

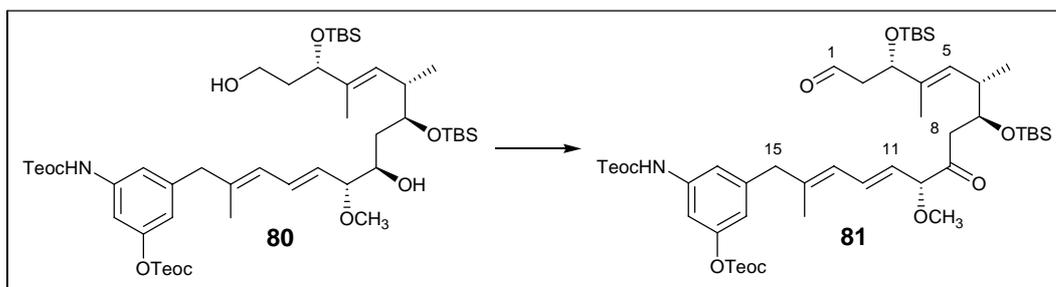
Kupplung zum Dien **80**

257 mg des Olefins **16d** (0.496 mmol; 1.0 Äq.) und 344 mg des Vinyljodids **17e** (0.596 mmol; 1.2 Äq.) wurden unter  $N_2$  in 2.6 ml entgastem DMF (abs.) gelöst und mit 160 mg Tetrabutylammoniumbromid (0.496 mmol; 1.0 Äq.) und 178 mg Cäsiumcarbonat (0.546 mmol; 1.1 Äq.) versetzt. Nachdem die Salze in Lösung gegangen waren, wurden 111 mg  $Pd(OAc)_2$  (0.496 mmol; 1.0 Äq.) und 69  $\mu$ l Triethylamin (50 mg; 0.496 mmol; 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung, die sich rasch schwarz-braun färbte, anschließend für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz mit wenig DMF zum Nachspülen direkt auf eine vorbereitete Kieselgelsäule gegeben und mit Petrolether/Essigsäureethylester 5:1 eluiert. Es wurden 347 mg (0.359 mmol) des Diens **80** als gelblicher Schaum in einer Ausbeute von 72 % erhalten.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$  = 7.26 ppm):  $\delta$  = 0.02 (s, 3 H,  $OSiCH_3$ ), 0.05 (s, 12 H,  $OSiCH_3$  u.  $CH_2Si(CH_3)_3$ ), 0.06 (s, 12 H,  $OSiCH_3$  u.  $CH_2Si(CH_3)_3$ ), 0.07 (s, 3 H,  $OSiCH_3$ ), 0.87 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, 6- $CH_3$ ), 0.889 (s, 9 H,  $OSiC(CH_3)_3$ ), 0.893 (s, 9 H,  $OSiC(CH_3)_3$ ), 1.00 – 1.06 (m, 2 H,  $OCH_2CH_2SiMe_3$ ), 1.09 – 1.15 (m, 2 H,  $OCH_2CH_2SiMe_3$ ), 1.53 (ddd, 1 H,  $J$  = 14.4, 9.6, 5.0 Hz  $H$ -8), 1.58 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3 H, 4- $CH_3$ ), 1.69 (ddd,  $J$  = 14.4, 6.9, 5.0 Hz, 1 H,  $H$ -8), 1.69 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 3 H, 14- $CH_3$ ), 1.75 – 1.78 (m, 2 H, 2- $CH_2$ ), 2.48 (bs, 1 H, 9- $OH$ ), 2.68 (ddq,  $J$  = 10.0, 4.9, 6.8 Hz, 1 H,  $H$ -6), 2.78 (bs, 1 H,  $OH$ ), 3.30 (s, 3 H, 10- $OCH_3$ ), 3.31 (bs, 2 H, 15- $CH_2$ ), 3.40 (dd,  $J$  = 8.2, 6.8 Hz, 1 H,  $H$ -10), 3.63 – 3.72 (m, 3 H, 1- $CH_2$  u.  $H$ -9), 3.78 (ddd,  $J$  = 6.9, 5.0, 4.9 Hz, 1 H,  $H$ -7), 4.18 (dd,  $J$  = 5.8, 5.4 Hz, 1 H,  $H$ -3), 4.21 – 4.26 (m, 2 H,  $OCH_2CH_2SiMe_3$ ), 4.28 – 4.33 (m, 2 H,  $OCH_2CH_2SiMe_3$ ), 5.410 (dd,  $J$  = 15.2, 8.3 Hz, 1 H,  $H$ -11), 5.411 (dd,  $J$  = 10.0, 1.2 Hz, 1 H,  $H$ -5), 5.93 (bd,  $J$  = 10.9 Hz, 1 H,  $H$ -13), 6.44 (dd,  $J$  = 15.2, 10.9 Hz, 1 H,  $H$ -12), 6.67 – 6.68 (m, 1 H,  $ArH$ ), 6.78 (bs, 1 H,  $NH$ ), 6.95 (bs, 1 H,  $ArH$ ), 7.29 (bs, 1 H,  $ArH$ );  **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$  = 77.00 ppm):  $\delta$  = -5.22 (p,  $OSiCH_3$ ), -4.54 (p,  $OSiCH_3$ ), -4.40 (p,  $OSiCH_3$ ), -4.15 (p,  $OSiCH_3$ ), -1.56 (p,  $OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ ), -1.50 (p,  $OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ ), 12.86 (p, 4- $CH_3$ ), 15.93 (p, 6- $CH_3$ ), 16.51 (p, 14- $CH_3$ ), 17.52 (s,  $OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ ), 17.75 (s,  $OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ ), 18.08 (q,  $OSiC(CH_3)_3$ ), 18.13 (q,  $OSiC(CH_3)_3$ ), 25.85 (p, O-

SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.99 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.92 (t, C-6), 37.12 (s, C-8), 37.99 (s, C-2), 46.08 (s, C-15), 56.48 (p, 10-OCH<sub>3</sub>), 60.28 (s, C-1), 63.63 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.33 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 71.11 (t, C-9), 74.12 (t, C-7), 76.79 (t, C-3), 86.38 (t, C-10), 109.61 (t, Ar-CH), 116.34 (t, 2 x Ar-CH), 126.05 (t, C-13), 128.25 (t, C-5), 128.54 (t, C-11), 131.17 (t, C-12), 136.00 (q), 138.02 (q), 139.10 (q), 141.73 (q), 151.65 (q), 153.46 (q), 153.57 (q) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3500 (bs), 3357 (bs), 2954, 2929, 2895, 2856, 1759, 1733, 1619, 1602, 1550, 1472, 1437, 1385, 1361, 1249 (s), 1220 (s), 1177, 1072, 1029, 1004, 971, 939, 858, 835 (s), 774, 740, 697, 667 cm<sup>-1</sup>; **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>49</sub>H<sub>91</sub>NO<sub>10</sub>Si<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>: 988.5618 gefunden: 988.5635;  $[\alpha]_D^{20}$  = -10.75° (c = 1.20, CHCl<sub>3</sub>).

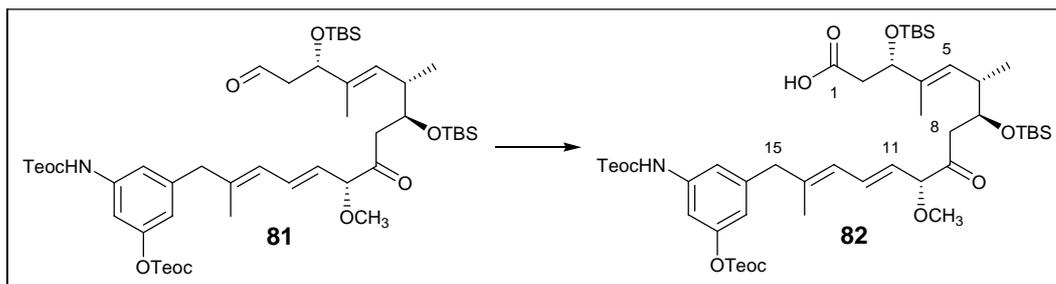
### Oxidation zum Ketoaldehyd **81**



176  $\mu$ L Dimethylsulfoxid (194 mg; 2.484 mmol; 12.0  $\ddot{A}$ q.) wurden unter N<sub>2</sub> in 6 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) gelöst, auf -60°C gekühlt und unter Gasentwicklung mit 108  $\mu$ l Oxalylchlorid (158 mg; 1.242 mmol; 6.0  $\ddot{A}$ q.) versetzt. Nach 0.5 h wurden 200 mg des Diols **80** (0.207 mmol; 1.0  $\ddot{A}$ q.) in 6 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> langsam zugetropft und die Reaktionsmischung für 1 h bei -60°C gerührt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildete. Anschließend wurden 433  $\mu$ l Triethylamin (314 mg; 3.105 mmol; 15.0  $\ddot{A}$ q.) zugegeben, wobei der Niederschlag wieder in Lösung ging, und der Ansatz langsam auf -40°C erwärmt. Nach Erreichen dieser Temperatur (~ 1.5 h) wurde die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7) beendet, die wässrige Phase 4 mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 231 mg eines gelben Öls erhalten. Chromatographie des Rohprodukts über Silicagel mit Petrol-ether/Essigsäureethylester 10:1 als Eluent lieferte 165 mg des Ketoaldehyds **81** (0.171 mmol) als farbloses Öl in einer Ausbeute von 83 %.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = -0.03 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.01 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.049 (s, 9 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.054 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>),

0.06 (s, 9 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.84 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.85 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.90 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.00 – 1.05 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 1.09 – 1.14 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 1.63 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.73 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3 H, 14-CH<sub>3</sub>), 2.43 (ddd,  $J = 15.4, 4.4, 2.4$  Hz, 1 H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.52 (ddq,  $J = 9.9, 4.4, 6.8$  Hz, 1 H, H-6), 2.62 (ddd,  $J = 15.4, 8.0, 2.7$  Hz, 1 H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.63 (dd,  $J = 17.1, 4.8$  Hz, 1 H, 8-CH<sub>2</sub>), 2.71 (dd,  $J = 17.1, 6.5$  Hz, 1 H, 8-CH<sub>2</sub>), 3.31 (bs, 2 H, 15-CH<sub>2</sub>), 3.34 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 4.12 (ddd,  $J = 6.5, 4.8, 4.4$  Hz, 1 H, H-7), 4.14 (dd,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1 H, H-10), 4.21 – 4.26 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 4.29 – 4.34 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 4.50 (ddd,  $J = 8.0, 4.4, 1.0$  Hz, 1 H, H-3), 5.41 (ddq,  $J = 9.9, 1.0, 1.4$  Hz, 1 H, H-5), 5.44 (dd,  $J = 15.4, 7.5$  Hz, 1 H, H-11), 5.93 (bd,  $J = 11.0$  Hz, 1 H, H-13), 6.61 (bs, 1 H, NH), 6.62 (ddd,  $J = 15.4, 11.0, 1.0$  Hz, 1 H, H-12), 6.65 – 6.66 (m, 1 H, ArH), 6.97 (bs, 1 H, ArH), 7.25 (bs, 1 H, ArH), 9.74 (dd,  $J = 2.7, 2.4$  Hz, 1 H, H-1); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm):  $\delta = -5.22$  (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.50 (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.47 (p, 2 x OSiCH<sub>3</sub>), -1.57 (p, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -1.51 (p, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 12.24 (p, 4-CH<sub>3</sub>), 15.76 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 16.59 (p, 14-CH<sub>3</sub>), 17.51 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.72 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.03 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.06 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.71 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.94 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.08 (t, C-6), 43.60 (s, C-8), 46.04 (s, C-15), 50.24 (s, C-2), 56.80 (p, 10-OCH<sub>3</sub>), 63.66 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.32 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 71.40 (t, C-7), 73.46 (t, C-3), 88.54 (t, C-10), 109.63 (t, Ar-CH), 116.30 (t, 2 x Ar-CH), 125.38 (t, C-11), 125.72 (t, C-13), 128.56 (t, C-5), 131.69 (t, C-12), 136.24 (q, C-4), 139.04 (q, Ar-CN(C=O)), 139.32 (q, C-14), 141.56 (q, Ar-CCH<sub>2</sub>), 151.66 (q, Ar-CO(C=O)), 153.39 (q, X(C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 153.53 (q, X(C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 201.97 (t, C-1), 206.76 (q, C-9) ppm; IR:  $\tilde{\nu} = 2954, 2930, 2895, 2857, 1760, 1730, 1618, 1548, 1513, 1472, 1438, 1386, 1249$  (s), 1214, 1178, 1075, 1038, 939, 913, 859, 837 (s), 776, 736, 701 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>49</sub>H<sub>87</sub>NO<sub>10</sub>Si<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>: 984.5305 gefunden: 984.5276;  $[\alpha]_D^{20} = -37.40^\circ$  (c = 1.04, CDCl<sub>3</sub>).

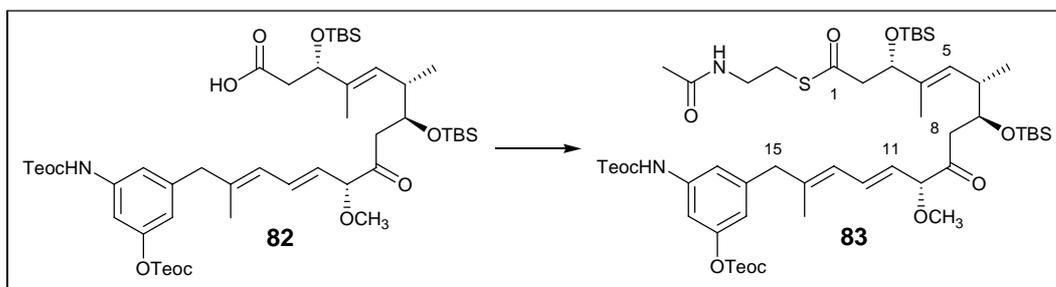
Oxidation zur Säure **82**

15.1 mg des Aldehyds **81** (15.7  $\mu\text{mol}$ ; 1.0 Äq.) wurden in 0.8 ml *tert*-Butanol gelöst und mit 150  $\mu\text{l}$  2-Methyl-2-buten (85 %) versetzt. Anschließend wurden 16 mg  $\text{NaClO}_2$  (80 %) (13 mg; 141  $\mu\text{mol}$ ; 9.0 Äq.) und 22 mg  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (157  $\mu\text{mol}$ ; 10.0 Äq.) als Lösung in 0.3 ml  $\text{H}_2\text{O}$  tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden Phosphatpuffer (pH 7) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugegeben, die wässrige Phase 5 mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 16 mg Rohprodukt erhalten. Chromatographie über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 5:1 lieferte 15.2 mg der Säure **82** (15.5  $\mu\text{mol}$ ) als farbloses Öl in einer Ausbeute von 99 %.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm):  $\delta$  = -0.02 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.02 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.05 (s, 12 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$  und  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.06 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.07 (s, 9 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.84 (s, 9 H,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.87 (s, 9 H,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.90 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.00 – 1.07 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$ ), 1.09 – 1.16 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$ ), 1.60 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3 H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.71 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3 H, 14- $\text{CH}_3$ ), 2.4 – 2.6 (m, 1 H, H-6), 2.45 (dd,  $J$  = 14.3, 5.0 Hz, 1 H, 2- $\text{CH}_2$ ), 2.55 (dd,  $J$  = 14.3, 7.9 Hz, 1 H, 2- $\text{CH}_2$ ), 2.6 – 2.7 (m, 2 H, 8- $\text{CH}_2$ ), 3.32 (bs, 2 H, 15- $\text{CH}_2$ ), 3.34 (s, 3 H, 10- $\text{OCH}_3$ ), 4.10 (pq,  $J$  = 5.3 Hz, 1 H, H-7), 4.13 (dd,  $J$  = 8.0, 0.4 Hz, 1 H, H-10), 4.20 – 4.28 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$ ), 4.29 – 4.34 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$ ), 4.44 (bdd,  $J$  = 7.9, 5.0 Hz, 1 H, H-3), 5.35 (bd,  $J$  = 9.6 Hz, 1 H, H-5), 5.44 (dd,  $J$  = 15.0, 8.0 Hz, 1 H, H-11), 5.92 (bd,  $J$  = 11.0 Hz, 1 H, H-13), 6.61 (ddd,  $J$  = 15.0, 11.0, 0.4 Hz, 1 H, H-12), 6.67 (bs, 1 H, ArH), 6.7 – 7.1 (sehr breit, 1 H, NH), 6.92 (bs, 1 H, ArH), 7.26 (bs, 1 H, ArH) ppm, COOH nicht detektiert;  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.00 ppm):  $\delta$  = -5.32 (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), -4.53 (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), -4.48 (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), -4.47 (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), -1.55 (p,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), -1.51 (p,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 11.85 (p, 4- $\text{CH}_3$ ), 15.76 (p, 6- $\text{CH}_3$ ), 16.59 (p, 14- $\text{CH}_3$ ), 17.52 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 17.73 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.045 (q,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.053 (q,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.71 (p,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.95 (p,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 38.06 (t, C-6), 42.19 (s, C-

2), 43.71 (s, C-8), 46.04 (s, C-15), 56.78 (p, 10-OCH<sub>3</sub>), 63.89 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.35 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 71.51 (t, C-7), 74.90 (t, C-3), 88.56 (t, C-10), 109.85 (t, Ar-CH), 116.47 (bt, 2 x Ar-CH), 125.33 (t, C-11), 125.73 (t, C-13) 128.88 (t, C-5), 131.95 (t, C-12), 135.99 (q, C-4), 139.00 (q, Ar-C), 139.42 (q, C-14), 141.55 (q, Ar-CCH<sub>2</sub>), 151.62 (q, Ar-C), 153.56 (q, wahrscheinlich 2 x (C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 175.17 (q, C-1), 206.50 (q, C-9) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 2955, 2930, 2898, 2857, 1760, 1714, 1619, 1548, 1472, 1438, 1386, 1250 (s), 1217, 1177, 1075, 940, 911, 859, 837 (s), 763 (s), 737, 668 cm<sup>-1</sup>; **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>49</sub>H<sub>86</sub>NO<sub>11</sub>Si<sub>4</sub><sup>-</sup>: 976.5278 gefunden: 976.5308;  $[\alpha]_D^{20}$  = -46.92° (c = 0.26, CHCl<sub>3</sub>).

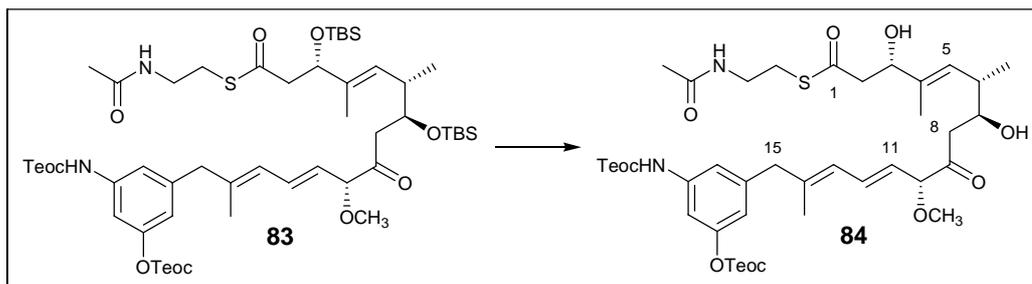
### Bildung des SNAC-Esters **83**



18.4 mg der Säure **82** (19.2  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 260  $\mu$ l CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) gelöst und auf 0°C gekühlt. Nacheinander wurden 8.2  $\mu$ l *N*-Acetylcysteamin (9.2 mg; 76.8  $\mu$ mol; 4.0 Äq.), 0.1 mg DMAP (0.9  $\mu$ mol; 0.05 Äq.) und 5.5 mg DCC (26.9  $\mu$ mol; 1.3 Äq.), gelöst in 50  $\mu$ l CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.), zugegeben. Nach 30 min wurde die Reaktionsmischung, in der sich ein weißer Niederschlag gebildet hatte, auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 2 h gerührt. Anschließend wurde der Ansatz filtriert, der Niederschlag mit Essigsäureethylester gewaschen und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingengt. Chromatographie über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 2:1 als Eluent lieferte 11.6 mg des reinen *N*-Acetylcysteaminesters **83** (10.7  $\mu$ mol) in einer Ausbeute von 56 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = -0.03 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), -0.02 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), -0.00 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.05 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.059 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.063 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.84 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.85 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.86 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.00 – 1.05 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 1.10 – 1.14 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 1.59 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.71 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 3 H, 14-CH<sub>3</sub>), 1.96 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C(CO)N), 2.47 (ddq,  $J$  = 9.8, 4.9, 6.8 Hz, 1 H, H-6), 2.59 (dd,  $J$  = 14.0, 4.3 Hz,

1 H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.61 (dd,  $J = 17.2, 4.9$  Hz, 1 H, 8-CH<sub>2</sub>), 2.70 (dd,  $J = 17.2, 6.6$  Hz, 1 H, 8-CH<sub>2</sub>), 2.76 (dd,  $J = 14.0, 8.5$  Hz, 1 H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.96 (ddd,  $J = 13.6, 6.9, 6.7$  Hz, 1 H, HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3.01 (dpt,  $J = 13.6, 6.6$  Hz, 1 H, HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3.32 (bs, 2 H, 15-CH<sub>2</sub>), 3.34 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.37 (dpq,  $J = 13.8, 6.2$  Hz, 1 H, HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3.43 (dpq,  $J = 13.8, 6.2$  Hz, 1 H, HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 4.08 (ddd,  $J = 6.6, 4.9, 4.9$  Hz, 1 H, H-7), 4.12 (dd,  $J = 7.6, 1.0$  Hz, 1 H, H-10), 4.21 – 4.26 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 4.29 – 4.33 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 4.44 (ddd,  $J = 8.4, 4.3, 0.7$  Hz, 1 H, H-3), 5.33 (ddq,  $J = 9.8, 0.7, 1.4$  Hz, 1 H, H-5), 5.44 (dd,  $J = 15.2, 7.6$  Hz, 1 H, H-11), 5.91 (bd,  $J(d) = 11.0$  Hz, 1 H, H-13), 5.91 (m, 1 H, H<sub>3</sub>C(CO)NHCH<sub>2</sub>), 6.60 (ddd,  $J = 15.2, 11.0, 1.0$  Hz, 1 H, H-12), 6.65 – 6.66 (m, 1 H, ArH), 6.70 (bs, 1 H, ArNH(C=O)), 6.96 (bs, ArH), 7.31 (bs, 1 H, ArH) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm):  $\delta = -5.35$  (p, OSiCH<sub>3</sub>),  $-4.52$  (p, OSiCH<sub>3</sub>),  $-4.47$  (p, OSiCH<sub>3</sub>),  $-4.46$  (p, OSiCH<sub>3</sub>),  $-1.56$  (p, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),  $-1.50$  (p, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 12.05 (p, 4-CH<sub>3</sub>), 15.94 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 16.59 (p, 14-CH<sub>3</sub>), 17.50 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.71 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.05 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.10 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.21 (p, H<sub>3</sub>C(CO)N), 25.71 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.95 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.72 (s, HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 38.17 (t, C-6), 39.59 (s, HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 43.74 (s, C-8), 46.06 (s, C-15), 51.52 (s, C-2), 56.82 (p, 10-OCH<sub>3</sub>), 63.67 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.36 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 71.43 (t, C-7), 75.06 (t, C-3), 88.53 (t, C-10), 109.63 (t, Ar-CH), 116.28 (t, 2 x Ar-CH), 125.34 (t, C-11), 125.70 (t, C-13), 128.77 (t, C-5), 131.78 (t, C-12), 136.13 (q, C-4), 139.08 (q, Ar-C), 139.38 (q, C-14), 141.53 (q, Ar-C), 151.63 (q, Ar-C), 153.43 (q, (C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 153.55 (q, (C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 170.23 (q, H<sub>3</sub>C(C=O)NHCH<sub>2</sub>), 197.80 (q, C-1), 206.86 (q, C-9) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu} = 3321$  (b), 2954, 2929, 2894, 2857, 1761, 1730, 1692, 1660, 1619, 1550, 1472, 1436, 1384, 1248 (s), 1222 (s), 1177, 1073, 1006, 938, 913, 858, 836 (s), 776, 735 cm<sup>-1</sup>; **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>53</sub>H<sub>94</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>Si<sub>4</sub>SNa<sup>+</sup>: 1101.5553 gefunden: 1101.5584;  $[\alpha]_D^{20} = -46.72^\circ$  (c = 1.16, CDCl<sub>3</sub>).

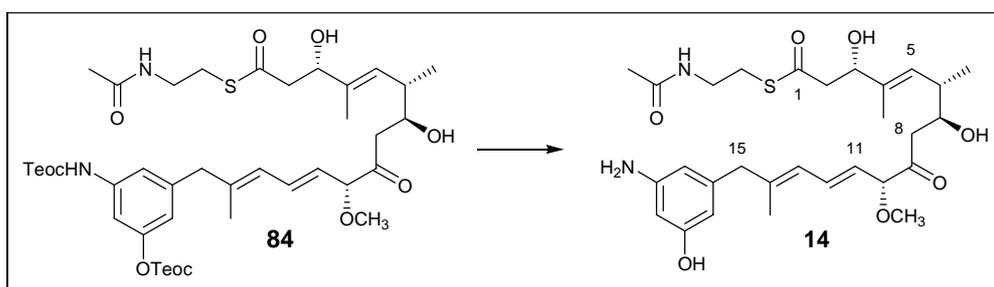
Entschützung zum Diol **84**

60 mg des Bisilyl ethers **83** (55.6  $\mu\text{mol}$ ; 1.0 Äq.) wurden in einem Kunststoffgefäß in 4 ml THF gelöst und mit 480  $\mu\text{l}$  HF\*Py (70 % HF) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 20 h intensiv gerührt und anschließend durch Zugabe von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Phosphatpuffer (aq., pH 7) beendet. Die wässrige Phase wurde 5 mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographische Reinigung des Rohprodukts über Silicagel mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Methanol 20:1 als Eluent lieferte 32 mg des Diols **84** (37.6  $\mu\text{mol}$ ) in einer Ausbeute von 68 %.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm):  $\delta$  = 0.05 (s, 9 H,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.06 (s, 9 H,  $\text{O-SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.00 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.00 – 1.05 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$ ), 1.10 – 1.14 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$ ), 1.5 – 1.8 (sehr breit, 2 H, 2 x OH) 1.65 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3 H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.72 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 3 H, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.95 (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}(\text{CO})\text{N}$ ), 2.51 (ddq,  $J$  = 9.8, 7.0, 6.6 Hz, 1 H,  $H$ -6), 2.57 (dd,  $J$  = 17.7, 9.1 Hz, 1 H, 8- $\text{CH}_2$ ), 2.75 (dd,  $J$  = 15.0, 4.0 Hz, 1 H, 2- $\text{CH}_2$ ), 2.77 (dd,  $J$  = 17.7, 2.5 Hz, 1 H, 8- $\text{CH}_2$ ), 2.83 (dd,  $J$  = 15.0, 8.3 Hz, 1 H, 2- $\text{CH}_2$ ), 3.00 (dpt,  $J$  = 13.9, 6.5 Hz, 1 H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.04 (dpt,  $J$  = 13.9, 6.3 Hz, 1 H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.32 (bs, 2 H, 15- $\text{CH}_2$ ), 3.36 (s, 3 H, 10- $\text{OCH}_3$ ), 3.36 – 3.45 (m, 2 H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.85 (ddd,  $J$  = 9.1, 7.0, 2.5 Hz, 1 H,  $H$ -7), 4.16 (dd,  $J$  = 7.5, 1.0 Hz, 1 H,  $H$ -10), 4.21 – 4.26 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$ ), 4.29 – 4.34 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$ ), 4.45 (ddd,  $J$  = 8.3, 4.0, 0.8 Hz, 1 H,  $H$ -3), 5.30 (ddq,  $J$  = 9.8, 0.8, 1.3 Hz, 1 H,  $H$ -5), 5.45 (dd,  $J$  = 15.1, 7.5 Hz, 1 H,  $H$ -11), 5.90 (bd,  $J(\text{d})$  = 11.0 Hz, 1 H,  $H$ -13), 6.00 (bt,  $J(\text{t})$  = 5.8 Hz, 1 H,  $\text{H}_3\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_2$ ), 6.60 (ddd,  $J$  = 15.1, 11.0, 1.0 Hz, 1 H,  $H$ -12), 6.65 – 6.66 (m, 1 H, ArH), 6.94 (bs, 2 H, ArH und ArNH), 7.31 (bs, 1 H, ArH) ppm;  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.00 ppm):  $\delta$  = -1.55 (p,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), -1.50 (p,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 12.65 (p, 4- $\text{CH}_3$ ), 16.38 (p, 6- $\text{CH}_3$ ), 16.71 (p, 14- $\text{CH}_3$ ), 17.50 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 17.71 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.14 (p,  $\text{H}_3\text{C}(\text{CO})\text{N}$ ), 28.93 (s,  $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 37.68 (t, C-6), 39.19 (s,  $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 42.24 (s, C-8), 45.97 (s, C-15), 49.36 (s, C-2), 56.99 (p, 10- $\text{OCH}_3$ ), 63.66 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 67.39 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 71.56 (t, C-7), 73.74

(t, C-3), 88.31 (t, C-10), 109.68 (t, Ar-CH), 116.36 (t, 2 x Ar-CH), 125.08 (t, C-11), 125.48 (t, C-13), 128.49 (t, C-5), 131.91 (t, C-12), 136.35 (q, C-4), 139.22 (q, Ar-C), 139.98 (q, C-14), 141.37 (q, Ar-C), 151.60 (q, Ar-C), 153.58 (q, 2 x (C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 170.56 (q, H<sub>3</sub>C(C=O)NHCH<sub>2</sub>) 198.70 (q, C-1), 210.00 (q, C-9) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3324 (b, s), 2953, 1758, 1714, 1659, 1619, 1548, 1472, 1436, 1381, 1222 (s), 1176, 1072, 999, 971, 940, 915, 858 (s), 837 (s), 768, 733, 695 cm<sup>-1</sup>; **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>41</sub>H<sub>66</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>Si<sub>2</sub>SNa<sup>+</sup>: 873.3824 gefunden: 873.3824;  $[\alpha]_D^{20}$  = -33.90° (c = 1.05, CDCl<sub>3</sub>).

#### *seco*-Proansamitocin **14**



12.0 mg des Diols **84** (0.014 mmol; 1.0 Äq.) wurden in 1.2 ml Nitromethan (abs.) gelöst. Es wurden 29 mg wasserfreies ZnCl<sub>2</sub> (0.211 mmol; 15.0 Äq.) als Feststoff zugegeben und der Kolben anschließend in ein Ultraschallbad überführt. Dabei ging das ZnCl<sub>2</sub> zunächst in Lösung, bevor sich im Laufe der Zeit ein voluminöser leicht brauner Niederschlag bildete. Nach 1 h wurde die Reaktionsmischung zentrifugiert und der Überstand entfernt. Der Niederschlag wurde in Methanol mit etwas Phosphatpuffer (aq., pH 7) aufgenommen und über Reversed-Phase-Kieselgel mit Wasser/Methanol 1:1 als Eluent chromatographiert. Es wurden 4.2 mg *seco*-Proansamitocin **14** (0.007 mmol) als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 53 % erhalten.

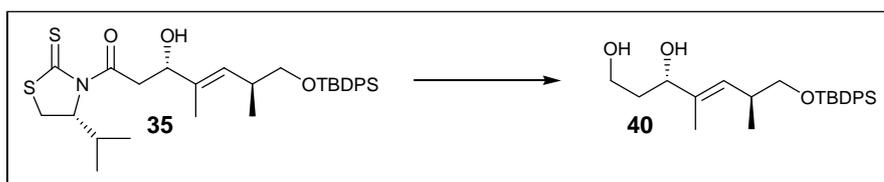
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 1.03 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.4 – 1.8 (sehr breit, 4 H, 2 OH u. ArNH<sub>2</sub>) 1.66 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.75 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3 H, 14-CH<sub>3</sub>), 1.97 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C(CO)N), 2.55 (ddq,  $J$  = 9.9, 7.0, 6.8 Hz, 1 H, H-6), 2.60 (dd,  $J$  = 17.7, 9.0 Hz, 1 H, 8-CH<sub>2</sub>), 2.77 (dd,  $J$  = 14.9, 4.0 Hz, 1 H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.79 (dd,  $J$  = 17.7, 2.5 Hz, 1 H, 8-CH<sub>2</sub>), 2.8 – 3.1 (sehr breit, 1 H, OH), 2.90 (dd,  $J$  = 14.9, 8.1 Hz, 1 H, 2-CH<sub>2</sub>), 3.00 (ddd,  $J$  = 13.9, 6.7, 6.3 Hz, 1 H, HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3.09 (ddd,  $J$  = 13.9, 6.4, 5.9 Hz, 1 H, HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3.16 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1 H, 15-CH<sub>2</sub>), 3.21 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1 H, 15-CH<sub>2</sub>), 3.38 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.36 – 3.45 (m, 2 H, HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3.88 (ddd,  $J$  = 9.0, 7.0, 2.5

Hz, 1 H, *H*-7), 4.19 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1 H, *H*-10), 4.48 (ddd,  $J = 8.1, 4.0, 1.0$  Hz, 1 H, *H*-3), 5.27 (ddq,  $J = 9.9, 1.0, 1.3$  Hz, 1 H, *H*-5), 5.45 (dd,  $J = 15.1, 7.6$  Hz, 1 H, *H*-11), 5.91 (ddq,  $J = 11.0, 0.9, 1.3$  Hz, 1 H, *H*-13), 6.04 – 6.05 (m, 1 H, *ArH*), 6.07 – 6.08 (m, 1 H, *ArH*), 6.09 – 6.10 (m, 1 H, *ArH*), 6.22 (tm,  $J(t) = 5.5$  Hz, 1 H,  $\text{H}_3\text{C}(\text{CO})\text{NHCH}_2$ ), 6.65 (ddd,  $J = 15.1, 11.0, 1.2$  Hz, 1 H, *H*-12) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.00$  ppm):  $\delta = 12.81$  (p, 4- $\text{CH}_3$ ), 16.62 (p, 6- $\text{CH}_3$ ), 16.77 (p, 14- $\text{CH}_3$ ), 23.09 (p,  $\text{H}_3\text{C}(\text{CO})\text{N}$ ), 28.96 (s,  $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 37.65 (t, *C*-6), 39.22 (s,  $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 41.91 (s, *C*-8), 46.13 (s, *C*-15), 49.10 (s, *C*-2), 56.96 (p, 10- $\text{OCH}_3$ ), 71.62 (t, *C*-7), 73.80 (t, *C*-3), 88.48 (t, *C*-10), 100.53 (t, *Ar-CH*), 106.12 (t, *Ar-CH*), 108.45 (t, *Ar-CH*), 124.48 (t, *C*-11), 124.82 (t, *C*-13) 128.29 (t, *C*-5), 132.31 (t, *C*-12), 136.58 (q, *C*-4), 141.28 (q, *C*-14), 141.62 (q, *Ar-C*), 147.72 (q, *Ar-C*), 157.50 (q, *Ar-C*), 171.11 (q,  $\text{H}_3\text{C}(\text{CO})\text{N}$ ), 198.65 (q, *C*-1), 209.90 (q, *C*-9) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu} = 3361$  (bs), 2922 (s), 2854, 1654 (s), 1596, 1552, 1457, 1376, 1303, 1265, 1173, 1083, 1042, 974, 839, 738, 705  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}^+$ : 585.2610 gefunden: 585.2615;  $[\alpha]_D^{20} = -31.58^\circ$  ( $c = 0.19$ ,  $\text{CDCl}_3$ ).

## 5.4 Synthese der Vorläufer für die Aldol-Verknüpfungsstrategie

### 5.4.1 Darstellung des Testaldehyds 43

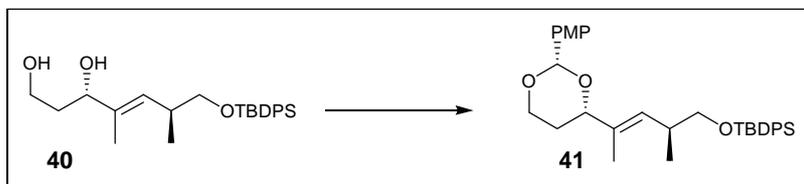
#### Diol 40



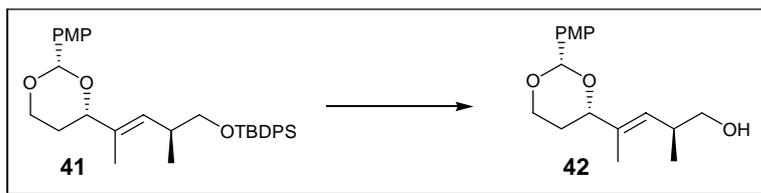
743 mg des Alkohols **35** (1.30 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter Argon in 22 ml abs.  $\text{Et}_2\text{O}$  gelöst, mit 26  $\mu\text{l}$  Wasser (26 mg; 1.43 mmol; 1.1 Äq.) versetzt und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. 31 mg  $\text{LiBH}_4$  (1.43 mmol; 1.1 Äq.) wurden in einer Portion zugegeben, woraufhin sich die Lösung teilweise entfärbte und für weitere 2 h gerührt wurde. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7) beendet und für weitere 2 h gerührt. 4-fache Extraktion der wässrigen Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$ , Trocknung der vereinten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum lieferte 701 mg Rohprodukt. Chromatographie über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 3:1 als Eluent ergab 437 mg (1.060 mmol) des Diols **40** in einer Ausbeute von 82 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>; TMS = 0.00 ppm) δ: 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.05 (s, 9 H), 1.57 (d, *J* = 1.3 Hz, 3 H), 1.60 – 1.83 (m, 2 H), 2.2 (breites s, 1 H), 2.39 (breites s, 1 H), 2.62 (dddq, *J* = 9.4, 6.7, 6.7, 6.4 Hz, 1 H), 3.48 (dd, *J* = 9.8, 6.7 Hz, 1 H), 3.51 (dd, *J* = 9.8, 6.4 Hz, 1 H), 3.72 – 3.82 (m, 2 H), 4.18 (ddm, *J*(*d,d*) = 8.6, 3.8 Hz, 1 H), 5.22 (ddq, *J* = 9.4, 1.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.35 – 7.45 + 7.64 – 7.69 (m, 10 H) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; TMS = 0.00 ppm) δ: 12.18 (p), 17.19 (p), 19.31 (q), 26.89 (p), 34.97 (t), 36.66 (s), 61.56 (s), 68.48 (s), 77.40 (t), 127.61 (t), 127.62 (t), 128.98 (t), 129.58 (t), 129.59 (t), 133.94 (q), 134.01 (q), 135.64 (t), 137.51 (q) ppm;  $[\alpha]_D^{20} = +7.13^\circ$  (c = 1.01, CDCl<sub>3</sub>).

### PMP-Acetal 41



226 mg des Diols **40** (0.548 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter Argon in 10 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, mit 121 µl *p*-Methoxybenzaldehyd dimethylacetal (130 mg; 0.712 mmol; 1.3 Äq.) und 40 mg PPTS (0.16 mmol; 0.3 Äq.) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 h wurden 1 ml NEt<sub>3</sub> und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugegeben, 1-mal mit NaHCO<sub>3</sub> (aq.) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie des Rohprodukts (380 mg) über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 15:1 als Eluent lieferte 295 mg des PMP-Acetals **41**, verunreinigt wahrscheinlich mit gleichlaufendem *p*-Methoxybenzaldehyd. Weitere Reinigungsversuche wurden nicht unternommen, sondern das Produkt direkt in der folgenden Reaktion weiter umgesetzt.

**Alkohol 42**

288 mg des verunreinigten PMP-Acetals **41** (höchstens 0.543 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter Argon in abs. THF gelöst, mit 342 mg TBAF (1.085 mmol; 2.0 Äq.) versetzt und für 30 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung über Silicagel abfiltriert und mit Dichlormethan nachgespült. Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum lieferte 267 mg Rohprodukt. Chromatographie über Silicagel mit Petrolether/Ethylacetat 2:1 als Eluent ergab 102 mg des Alkohols **42** in einer Ausbeute von mindestens 64 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.53 (dddd, *J* = 13.2, 2.5, 2.5, 1.4 Hz, 1 H), 1.75 (d, *J* = 1.4 Hz, 3 H), 1.80 (breites s, 1 H), 1.99 (dddd, *J* = 13.2, 12.3, 11.4, 5.0 Hz, 1 H), 2.64 (dddq, *J* = 9.5, 7.8, 6.0, 6.7 Hz, 1 H), 3.35 (dd, *J* = 10.5, 7.8 Hz, 1 H), 3.45 (dd, *J* = 10.5, 6.0 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.97 (ddd, *J* = 12.3, 11.4, 2.5 Hz, 1 H), 4.21 (dm, *J*(*d*) = 11.4 Hz, 1 H), 4.27 (ddd, *J* = 11.4, 5.0, 1.4 Hz, 1 H), 5.27 (ddq, *J* = 9.5, 1.4, 1.3 Hz, 1 H), 5.52 (s, 1 H), 6.87 – 6.90 u. 7.41 – 7.45 (m, 4 H) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm) δ: 12.87 (p), 16.76 (p), 29.99 (s), 35.00 (t), 55.24 (p), 67.02 (s), 67.60 (s), 81.80 (t), 101.13 (t), 113.53 (t), 127.44 (t), 128.74 (t), 131.29 (q), 136.94 (q), 159.89 (q) ppm; **IR** (Golden Gate)  $\tilde{\nu}$ : 3071, 2958, 2930, 2857, 1686 (s), 1644, 1589, 1471, 1427, 1388, 1361, 1212, 1110 (s), 1086 (s), 1019, 937, 873, 823, 800, 739, 700 (s) cm<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_D^{20} = -0.69^\circ$  (c = 1.02, CDCl<sub>3</sub>).

**Aldehyd 43**

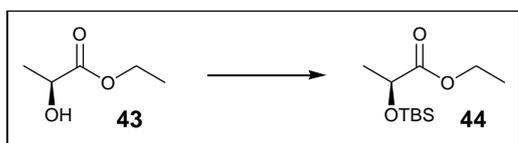
40 mg des Alkohols **42** (0.137 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter Stickstoff in 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) gelöst und auf 0°C gekühlt. Unter intensivem Rühren wurden zunächst 45 mg NaHCO<sub>3</sub> (0.534 mmol; 3.9 Äq.) und dann 75 mg Dess-Martin-Periodinan (0.178 mmol; 1.3

Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt, für 2 h gerührt und anschließend durch Zugabe von 3 ml einer Lösung aus gleichen Teilen  $\text{NaHCO}_3$  (aq.) und  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (aq.) beendet. Die Mischung wurde weitere 40 min gerührt, woraufhin die wässrige Phase 3 x mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten organischen Phasen noch 2 x mit  $\text{NaHCO}_3$  (aq.)/ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (aq.) gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet wurden. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und lieferte 39 mg des Aldehyds **43** (~0.134 mmol; ~98 %), der nicht gereinigt und direkt weiter umgesetzt wurde.

Eine spektroskopische Untersuchung von **43** wurde nicht vorgenommen.

#### 5.4.2 Darstellung des Ketons 19

##### *O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-*S*-milchsäureethylester (**44**)<sup>66,68</sup>

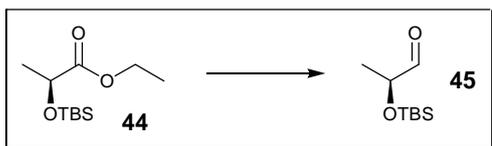


14.04 g TBSCl (93.12 mmol; 1.1 Äq.), 8.64 g Imidazol (126.98 mmol; 1.5 Äq.) und 0.52 g DMAP (4.23 mmol; 0.05 Äq.) wurden unter Argon in 85 ml abs. DMF gelöst und bei Raumtemperatur mit 9.59 ml *S*-Milchsäureethylester (**43**) (10.00 g; 84.65 mmol; 1.0 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde für 24 h gerührt und danach durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (aq.) und Wasser beendet. Die Mischung wurde 5-mal mit Petrolether extrahiert, die vereinten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Destillation des Rohprodukts im Vakuum lieferte 19.53 g (84.04 mmol) reinen *O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-*S*-milchsäureethylester (**44**) (Sdp. 57°C/2.6 mbar) in einer Ausbeute von 99 %.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 7.26 ppm)  $\delta$ : 0.08 (s, 3 H,  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.11 (s 3 H,  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.26 (s, 9 H,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.40 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H,  $\text{H}_3\text{CCH}(\text{OCH}_3)\text{C}$ ), 4.16 (dq,  $J = 10.8, 7.2$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.20 (dq,  $J = 10.8, 7.2$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.31 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1 H,  $\text{H}_3\text{CCH}(\text{OCH}_3)\text{C}$ ) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 77.00 ppm)  $\delta$ : -5.29 (p,  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$ ), -4.96 (p,  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$ ), 14.16 (p,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 18.30 (q,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 21.78 (p,  $\text{H}_3\text{CCH}(\text{OCH}_3)\text{C}$ ), 25.70 (p,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 60.70 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 68.45 (t,  $\text{H}_3\text{CCH}(\text{OCH}_3)\text{C}$ ), 174.10 (q, C=O) ppm; IR (Golden Gate)  $\tilde{\nu}$ : 2984, 2957, 2932, 2859, 1754 (s), 1737, 1473, 1737, 1473, 1464, 1447,

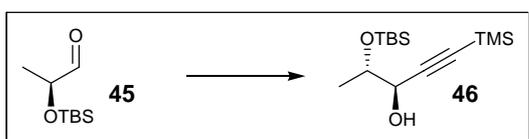
1390, 1373, 1347, 1306, 1256, 1190, 1144 (s), 1061, 1024, 1007, 976, 940, 891, 831 (s), 813, 778, 735, 666  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -30.71$  ( $c = 1.27$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); Literaturwert:  $[\alpha]_{589}^{20} = -30.0^\circ$  ( $c = 2.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(2S)-2-tert-Butyldimethylsilyloxypropanal (45)**<sup>68</sup>



3.092 g *O*-tert-Butyldimethylsilyl-*S*-milchsäureethylester (**44**) (13.30 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter Argon in 70 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und nach Kühlung auf  $-78^\circ\text{C}$  tropfenweise mit 19.96 ml DIBAL-H (1.0 M in Hexan; 19.95 mmol; 1.5 Äq.) versetzt. Anschließend wurde die Lösung für weitere 1.5 h gerührt und dann durch Zugabe von EtOAc und ges. K/Na-Tartrat-Lösung (aq.) beendet. Die wässrige Phase wurde 3-mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie des Rohprodukts (2.69 g) über Silicagel mit Petrolether/Diethylether 20:1 als Eluent lieferte 2.154 g (2*S*)-2-tert-Butyldimethylsilyloxypropanal (**45**) (11.4 mmol) in einer Ausbeute von etwa 86 %. Das Produkt wurde umgehend weiter umgesetzt.

**(3*R*, 4*S*)-1-Trimethylsilyl-3-hydroxy-4-tert-butyl dimethylsilyloxy-1-pentin (46)**<sup>67</sup>



1.941 ml Trimethylsilylacetylen (1.349 g; 13.72 mmol; 1.2 Äq.) wurden unter Argon in 20 ml abs. THF gelöst und bei  $-78^\circ\text{C}$  mit 5.488 ml *n*-Buli (2.5 M in Hexan; 13.72 mmol; 1.2 Äq.) versetzt. Nach 1 h erfolgte die Zugabe von 2.154 g (2*S*)-2-tert-Butyldimethylsilyloxypropanal (**45**) (11.43 mmol; 1.0 Äq.) in 5 ml abs. THF. Nach 1 h bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde die Reaktionslösung in 300 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (aq.) gegossen und die Mischung 3 x mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Nach Trocknung der vereinten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie des Rohprodukts über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 30:1 als Eluent lieferte 1.456 g (3*R*, 4*S*)-1-

Trimethylsilyl-3-hydroxy-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy-1-pentin (**46**) (5.08 mmol) in einer Ausbeute von 44 % und 199 mg diastereomeres (*3S*, *4S*)-1-Trimethylsilyl-3-hydroxy-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy-1-pentin (**epi-46**) (0.69 mmol) in einer Ausbeute von 6 % (Gesamtausbeute 51 %; *dr*: 88:12).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 0.08 (s, 3 H,  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.09 (s, 3 H,  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.16 (s, 9 H,  $\text{C}\equiv\text{CSi}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.89 (s, 9 H,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.22 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3 H,  $\text{H}_3\text{CCH}(\text{OSi})\text{CH}$ ), 2.37 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1 H,  $\text{OH}$ ), 3.91 (dq,  $J = 3.9, 6.3$  Hz, 1 H,  $\text{H}_3\text{CCH}(\text{OSi})\text{CH}$ ), 4.23 (dd,  $J = 5.4, 3.9$  Hz, 1 H,  $\text{HCCH}(\text{OH})\text{C}\equiv\text{C}$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.00 ppm)  $\delta$ : -4.79 (p,  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$ ), -4.43 (p,  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$ ), -0.19 (p,  $\text{C}\equiv\text{CSi}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.02 (q,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.18 (p  $\text{H}_3\text{CCH}(\text{OSi})\text{CH}$ ), 25.75 (p,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 67.45 (t), 71.01 (t), 90.76 (q,  $\text{HCC}\equiv\text{CSi}$ ), 103.67 (q,  $\text{HCC}\equiv\text{CSi}$ ) ppm; **IR** (Golden Gate)  $\tilde{\nu}$ : 3217 (breit), 2955, 2929, 2896, 2858, 2179, 1471, 1372, 1359, 1292, 1249 (s), 1133, 1110, 1096, 1056 (s), 1010, 968, 877, 830 (s), 777, 758, 699, 672  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +0.50^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); der Drehwert von **46** als letztem literaturbekanntem Baustein war in der entsprechenden Referenz nicht angegeben.

**(3*R*, 4*S*)-1-Trimethylsilyl-3-methoxy-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy-1-pentin (47)**

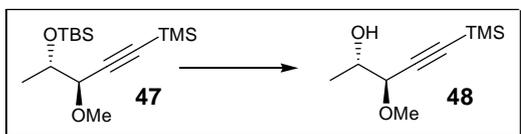


100 mg (*3R*, *4S*)-1-Trimethylsilyl-3-hydroxy-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy-1-pentin (**46**) (0.349 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter Argon in 1.5 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und anschließend mit 361  $\mu\text{l}$  2,6-Di-*tert*-butylpyridin (307 mg; 1.605 mmol; 4.6 Äq.) und 153  $\mu\text{l}$  Methyltriflat (229 mg; 1.396 mmol; 4.0 Äq.) versetzt. Nach 20 h wurde die Reaktionslösung in ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (aq.) gegossen und die Mischung 3-mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Nach Extraktion der vereinten organischen Phasen mit verd.  $\text{HCl}$  (aq.), Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und vorsichtiger Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum lieferte 2-fache Chromatographie des Rohprodukts über Silicagel mit Pentan/Diethylether 50:1 69 mg (*3R*, *4S*)-1-Trimethylsilyl-3-methoxy-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy-1-pentin (**47**) (0.229 mmol), immer noch leicht verunreinigt mit 2,6-Di-*tert*-butylpyridin. Aufgrund der Verunreinigung

und der Flüchtigkeit der Substanz kann die Ausbeute nur nähernd mit 66 % angegeben werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 0.00 ppm) δ: 0.08 (s, 3 H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.10 (s, 3 H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.17 (s, 9 H, C≡CSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H, H<sub>3</sub>CCH(OSi)CH), 3.42 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H, HCCH(OCH<sub>3</sub>)C≡C), 3.86 (dq, *J* = 5.8, 6.0 Hz, 1 H, H<sub>3</sub>CCH(OSi)CH) ppm;  $[\alpha]_D^{20} = -37.22$  (c = 1.44, CDCl<sub>3</sub>).

**(2*S*, 3*R*)-3-Methoxy-5-trimethylsilylpent-4-in-2-ol (48)**



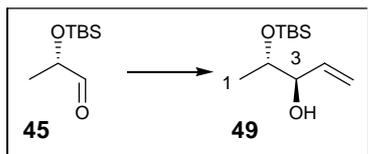
1.564 g des Silylethers **47** (5.20 mmol; 1.0 Äq.) wurden in 8 ml THF gelöst und mit 3.8 ml 6 M HCl (aq.) versetzt. Die Reaktion wurde für 17 h bei Raumtemperatur gerührt und dann durch Zugabe von Wasser und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> beendet. Die wässrige Phase wurde 3 x mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit NaHCO<sub>3</sub> (aq.) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum vorsichtig eingengt (~ 4 g). Das Rohprodukt wurde chromatographisch über Silicagel mit Pentan/Diethylether 2:1 als Eluent gereinigt und lieferte nach vorsichtiger Entfernung des Lösungsmittels 769 mg des Alkohols **48** (4.13 mmol) als farbloses Öl in einer Ausbeute von 79 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 0.18 (s, 9 H, C≡CSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, H<sub>3</sub>CCH(OH)C), 2.21 (bs, 1 H, OH), 3.44 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 – 3.92 (m, 2 H, 2 x CH) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm) δ: -0.15 (p, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.08 (p, H<sub>3</sub>CCH(OH)C), 56.96 (p, OCH<sub>3</sub>), 69.05 (t, H<sub>3</sub>CCH(OH)C), 76.44 (t, C(HO)HCCH(OCH<sub>3</sub>)C≡C), 93.18 (q, CC≡CSi), 100.98 (q, CC≡CSi) ppm; **IR** (Golden Gate)  $\tilde{\nu}$ : 3427 (bs), 2960, 2935, 2900, 2825, 2171, 1450, 1375, 1354, 1316, 1250, 1194, 1090 (s), 1022, 986, 960, 909, 839 (s), 759, 700 cm<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_D^{20} = -103.97^\circ$  (c = 0.73, CDCl<sub>3</sub>).

**(3R)-3-Methoxy-5-trimethylsilylpent-4-in-2-on (19)**

30 mg des Alkohols **48** (0.161 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 6 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) gelöst und auf 0°C gekühlt. Es wurden 273 mg Dess-Martin-Periodinan (0.644 mmol; 4.0 Äq.) zugegeben, die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und für 2 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 6 ml einer Lösung aus gleichen Teilen Phosphatpuffer (aq., pH 7) und Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (aq.) beendet und die resultierende Mischung 1 h intensiv gerührt. Die wässrige Phase wurde 3 x mit Pentan extrahiert, die vereinten organischen Phasen 3 x mit einer Mischung aus gleichen Teilen NaHCO<sub>3</sub> (aq.) und Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (aq.) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde vorsichtig im Vakuum bei 600 mbar entfernt und 24 (0.130 mmol, ~81 %) mg des Ketons **19** als farbloses Öl erhalten, das nur geringe Verunreinigungen enthielt und nicht weiter gereinigt wurde.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 0.17 (s, 9 H, C≡CSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.27 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C(C=O)CH), 3.43 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.28 (s, 1 H, (O=C)CH(OCH<sub>3</sub>)C≡C) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm) δ: -0.42 (p, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.02 (p, H<sub>3</sub>C(C=O)C), 56.57 (p, OCH<sub>3</sub>), 77.28 (t, (O=C)CH(OCH<sub>3</sub>)C≡C), 94.52 (q, CC≡CSi), 98.16 (q, CC≡CSi), 201.59 (q, C=O) ppm; IR (Golden Gate)  $\tilde{\nu}$ : 2959, 2901, 2828, 2171, 1732 (s), 1683, 1607, 1451, 1356, 1251, 1188, 1097, 1043, 1015, 955, 913, 842 (s), 760, 701 cm<sup>-1</sup>; GC-MS (m/z): 184 (M<sup>+</sup>), 169 (- CH<sub>3</sub>), 141 (- H<sub>3</sub>CC=O), 113, 83, 73, 59, 45.

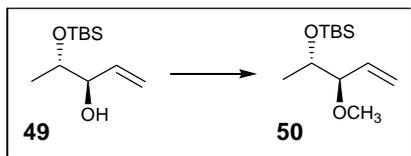
**5.4.3 Synthese des Ketons 20****(2S,4R)-2-tert-Butyldimethylsilyloxypropent-4-en-3-ol (49)**<sup>72,73</sup>

2.43 g (*S*)-2-tert-Butyldimethylsilyloxypropanal (**45**) (12.9 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter Stickstoff in THF gelöst. Bei -60°C erfolgte die Zugabe von 14.2 ml Vinylmagnesiumbromid. Nach 20 min wurde das Kältebad entfernt und 40 min später 8 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-

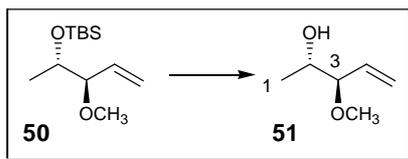
Lösung sowie 5 ml Wasser hinzugefügt. Das Gemisch rührte weitere 40 min, bevor die Phasen getrennt, die wässrige dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten organischen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Es wurden 2.54 g Rohprodukt erhalten, die über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 25:1 als Eluent gereinigt wurden. Die Chromatographie lieferte 1.9 g (8.74 mmol) eines Gemisches aus dem Alkohol **49** und des Epimers **epi-49** in 70% Ausbeute über zwei Stufen in einem Diastereomerenverhältnis von 4.6:1 zugunsten von **49**).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm):  $\delta$  = 0.08 (s, 6 H,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$ ), 0.90 (s, 9 H,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$ ), 1.08 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3 H, 1- $\text{CH}_3$ ), 2.28 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1 H, OH), 3.85 (dq,  $J$  = 3.6, 6.4 Hz, 1 H, H-2), 3.98 – 4.07 (bm, 1 H, H-3), 5.19 (ddd,  $J$  = 10.5, 1.8, 1.4 Hz, 1 H, 5- $\text{CH}_2$ ), 5.28 (ddd,  $J$  = 17.3, 1.8, 1.3 Hz, 1 H, 5- $\text{CH}_2$ ), 5.82 (ddd,  $J$  = 17.3, 10.5, 6.1 Hz, 1 H, H-4) ppm.

**(2*S*,4*R*)-2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxypent-4-en (50)**

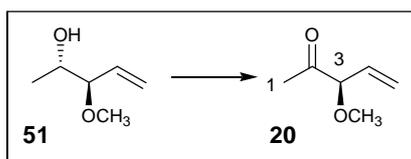


1.3 g verunreinigtes (2*S*,4*R*)-2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-3-ol (**49**) (5.98 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter  $\text{N}_2$  in 26 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (abs.) gelöst. Nacheinander wurden 6.2 ml Di-*tert*-butylpyridin (5.26 g; 4.6 Äq.) und 2.6 ml Methyltriflat (3.93 g; 23.92 mmol; 4.0 Äq.) bei RT zugetropft. Anschließend rührte das Gemisch über Nacht, bevor die Reaktion durch Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (aq.) und  $\text{HCl}$  (aq.) beendet wurde. Die Phasen wurden 30 min später getrennt, die wässrige dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt und die vereinten organischen mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (aq.) gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Aufgrund der Flüchtigkeit des Produktes mussten die Lösungsmittel abdestilliert werden. Die so erhaltenen 8.2 g Rohprodukt wurden über Silicagel mit Pentan/Diethylether 70:1 bis 20:1 als Eluent chromatographisch gereinigt. Die Lösungsmittel wurden teilweise abdestilliert, was 1.3 g (5.64 mmol) Methylether **50** lieferte, der so stark mit Lösungsmitteln verunreinigt war, dass keine Spektroskopie durchgeführt werden konnte und dieses Gemisch direkt weiter umgesetzt wurde.

**(3*R*,4*S*)-3-methoxy-penten-4-ol (51)**

1.03 g (3*R*,4*S*)-4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-penten (**50**) (4.48 mmol; 1.0 Äq.) wurden in THF gelöst und 19.7 ml 6N HCl (aq.) (118 mmol; 26.3 Äq.) zugegeben. Das Gemisch rührte über Nacht, bevor es mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Wasser versetzt wurde. Dreimaliges Extrahieren der wässrigen Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, waschen der vereinten organischen Phasen mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (aq.), Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Abdestillieren der Lösungsmittel ergab 1.24 g Rohprodukt. Chromatographische Reinigung über Silicagel mit Pentan/Diethylether 2:1 als Eluent lieferte 371 mg (3.20 mmol) diastereomerenreinen Alkohol **51** mit geringen Lösungsmittelresten in einer Ausbeute von etwa 70 %.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 1.11 (d, ,  $J$  = 6.5 Hz, 3 H, 1-CH<sub>3</sub>), 2.29 (bd, ,  $J$  = 3.3 Hz, 1 H, OH), 3.30 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.46 (ddpt, ,  $J$  = 8.0, 3.8, 0.8 Hz, 1 H, H-3), 3.84 (bm, 1 H, H-2), 5.27 (ddd, ,  $J$  = 17.1, 1.9, 0.8 Hz, 1 H, 5-CH<sub>2</sub>), 5.35 (ddd, ,  $J$  = 10.5, 1.9, 0.8 Hz, 1 H, 5-CH<sub>2</sub>), 5.73 (ddd,  $J$  = 17.1, 10.5, 8.0 Hz, 1 H, H-4) ppm.

**(3*R*)-3-Methoxy-pent-4-en-2-on (20)**

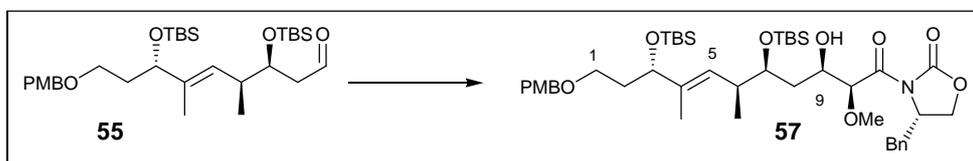
263 mg (3*R*,4*S*)-3-methoxy-penten-4-ol (**51**) (2.27 mmol; 1.0 Äq.) wurden in 18 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) unter N<sub>2</sub> gelöst. Bei 0°C erfolgte die Zugabe von 742 mg NaHCO<sub>3</sub> (8.85 mmol; 3.9 Äq.) sowie 1.25 g Dess-Martin-Periodinan. Das Gemisch rührte 80 min bei 40°C bevor 2.5 g Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> in 25 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung bei Eiskühlung zugetropft wurden. Nach 30-minütigem Rühren bei RT wurden die Phasen getrennt, die wässrige dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen mit 25 ml Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/ NaHCO<sub>3</sub> (aq.) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und die Lösungsmittel abdestilliert. Es wurden 819 mg Rohprodukt erhalten, die über Silicagel mit Pentan/Diethylether 2:1 als Eluent gereinigt wurden. Im Anschluss wurden die Lösungsmittel abdestilliert und 130 mg (1.13 mmol) des

Ketons **20** in einer Ausbeute von etwa 50 % verunreinigt mit Pentan und Diethylether erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm):  $\delta$  = 2.17 (s, 3 H, 1- $\text{CH}_3$ ), 3.38 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.14 (dpt,  $J$  = 6.3, 1.2 Hz, 1 H,  $H$ -3), 5.42 (dpt,  $J$  = 10.2, 1.4 Hz, 1 H, 5- $\text{CH}_2$ ), 5.51 (dpt,  $J$  = 10.2, 1.4 Hz, 1 H, 5- $\text{CH}_2$ ), 5.80 (ddd,  $J$  = 17.2, 10.2, 6.3 Hz, 1 H,  $H$ -4) ppm.

## 5.5 Syntheseansatz über Evans-Methodik

### Aldol-Reaktion zum Alkohol **57**

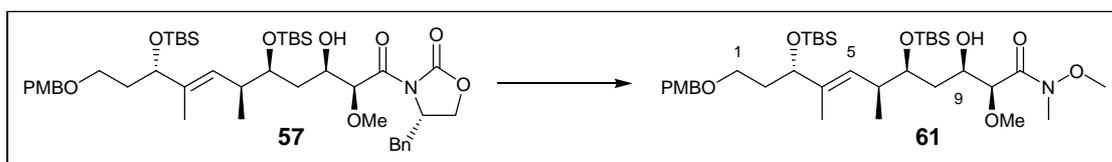


131 mg (*S*)-*N*-(Methoxyacetyl)-4-benzyloxazolidinon (**60d**) (0.524 mmol; 1.7 Äq.) wurden unter  $\text{N}_2$  in 600  $\mu\text{l}$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (abs.) gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Es wurden 162 mg  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  (0.591 mmol; 1.92 Äq.) und unmittelbar danach 136  $\mu\text{l}$   $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (106 mg; 0.822 mmol; 2.67 Äq.) zugegeben. Die Lösung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend erfolgte Zugabe von 174 mg des Aldehyds **55** (0.308 mmol; 1.0 Äq.) in 600  $\mu\text{l}$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (abs.). Nach 1 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer (aq., pH 7) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde 3 x mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 474 mg Rohprodukt erhalten. Chromatographische Reinigung über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 4:1 lieferte 238 mg des Alkohols **57** (0.292 mmol) als farbloses Öl in einer Ausbeute von 95 %.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm):  $\delta$  = -0.01 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.02 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.06 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.07 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.85 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 6- $\text{CH}_3$ ), 0.87 (s, 9 H,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.88 (s, 9 H,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.55 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3 H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.70 – 1.80 (m, 3 H, 2- $\text{CH}_2$  (2H) u. 8- $\text{CH}_2$  (1H)), 1.88 (ddd,  $J$  = 14.6, 9.9, 5.2 Hz, 1 H, 8- $\text{CH}_2$ ), 2.40 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, 9-OH), 2.65 (ddq,  $J$  = 9.4, 5.0, 7.0 Hz, 1 H,  $H$ -6), 2.85 (dd,  $J$  = 13.3, 9.5 Hz, 1 H, Aux- $\text{PhCH}_2$ ), 3.37 (dd,  $J$  = 13.3, 3.3 Hz, 1 H, Aux- $\text{PhCH}_2$ ), 3.40 (dt,  $J$  = 9.2, 6.2 Hz, 1 H, 1- $\text{CH}_2$ ), 3.46 (dt,  $J$  = 9.2, 7.0 Hz, 1 H, 1- $\text{CH}_2$ ), 3.48 (s, 3 H, 10-

OCH<sub>3</sub>), 3.77 (ddd,  $J = 6.7, 5.2, 5.0$  Hz, 1 H, *H*-7), 3.81 (s, 3 H, ArOCH<sub>3</sub>), 4.08 (dddd,  $J = 9.9, 7.5, 5.0, 2.4$  Hz, 1 H, *H*-9), 4.11 (bdd,  $J(\text{dd}) = 6.5, 6.3$  Hz, 1 H, *H*-3), 4.20 (dd,  $J = 9.1, 3.2$  Hz, 1 H, Aux-OCH<sub>2</sub>CH), 4.23 (dd,  $J = 9.1, 3.2$  Hz, 1 H, Aux-OCH<sub>2</sub>CH), 4.38 (d,  $J = 11.4$  Hz, PMPCH<sub>2</sub>O), 4.42 (d,  $J = 11.4$  Hz, PMPCH<sub>2</sub>O), 4.72 (dddd,  $J = 9.5, 6.3, 3.3, 3.2$  Hz, 1 H, AuxNCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.90 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H, *H*-10), 5.31 (bdq,  $J(\text{dq}) = 9.4, 1.3$  Hz, 1 H, *H*-5), 6.85 – 6.89 (m, 2 H, PMP-Ph*H*), 7.20 – 7.36 (m, 7 H, PMP-Ph*H* (2 H) u. Aux-Ph*H*) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm):  $\delta = -5.09$  (p) (OSiCH<sub>3</sub>), -4.44 (p) (OSiCH<sub>3</sub>), -4.38 (p) (OSiCH<sub>3</sub>), -4.27 (p) (OSiCH<sub>3</sub>), 11.80 (p) (6-CH<sub>3</sub>), 15.76 (p) (4-CH<sub>3</sub>), 18.06 (q) (OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.17 (q) (OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.87 (p) (OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.95 (p) (OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.76 (t) (*C*-6), 36.84 (s) (*C*-2), 37.72 (s) (*C*-8), 37.76 (s) (Aux-PhCH<sub>2</sub>), 55.26 (p) (ArOCH<sub>3</sub>), 55.73 (t) (Aux-NCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 58.70 (p) (10-OCH<sub>3</sub>), 66.97 (s) (*C*-1), 67.14 (s) (Aux-OCH<sub>2</sub>), 70.16 (t), 72.62 (s) (ArCH<sub>2</sub>O), 74.21 (t), 74.93 (t) (*C*-3), 82.44 (t) (*C*-10), 113.74 (t) (PMP-Ar-CH), 127.44 (t) (Ar-CH), 127.94 (t) (Ar-CH), 128.99 (t) (Ar-CH), 129.26 (t) (Ar-CH), 129.42 (t) (Ar-CH), 130.78 (q) (PMP-Ar-CCH<sub>2</sub>O), 135.09 (q) (Aux-Ar-CCH<sub>2</sub>), 136.98 (q) (*C*-4), 153.45 (q) (Aux-N(C=O)O), 159.09 (q) (PMP-Ar-COCH<sub>3</sub>), 170.45 (q) (*C*-11) ppm; IR (Golden Gate)  $\tilde{\nu}$ : 3467 (bs), 2959, 2935, 2900, 2859, 2827, 1781, 1750 (b), 1614, 1514, 1464, 1374, 1252, 1217, 1197, 1146, 1099, 1026, 985, 963, 909, 843 (s), 761, 701 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>44</sub>H<sub>71</sub>N<sub>1</sub>O<sub>9</sub>Si<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>: 836.4565 gefunden: 836.4565;  $[\alpha]_D^{20} = +6.58^\circ$  (c = 0.73, CHCl<sub>3</sub>).

### Überführung in das Weinreb-Amid 61



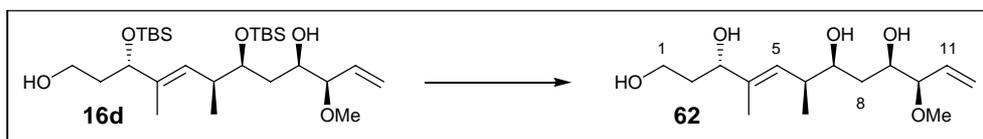
86 mg *N,N*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (0.877 mmol; 6.0 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 600  $\mu$ l THF (abs.) suspendiert und auf 0°C gekühlt. Es wurden 439  $\mu$ l AlMe<sub>3</sub> (2.0 M in Heptan; 0.877 mmol; 6.0 Äq.) zugetropft und die Mischung für 30 min bei 0°C gerührt. Dann wurden 119 mg **57** (0.146 mmol; 1.0 Äq.) in 700  $\mu$ l THF (abs.) zugegeben, die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 16 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 2 ml Tartrat-Lösung (aq.) zugegeben und die Mischung 1 h intensiv gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase 3 mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 116 mg

Rohprodukt erhalten. Chromatographische Reinigung über Silicagel mit Petrol-ether/Essigsäureethylester 3:1 als Eluent lieferte 44 mg des Weinreb-Amids **61** (0.086 mmol) als farbloses Öl in einer Ausbeute von 62 %.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz)-Spektroskopie deutete auf ein Isomeren- oder Rotamerengemisch hin, das spektroskopisch nicht weiter analysiert wurde.

## 5.6 Derivate des Olefins 16d

### Darstellung des Tetraols 62

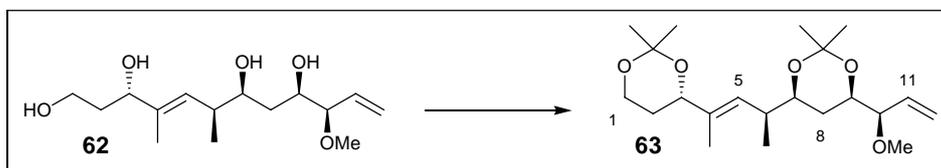


83 mg des Diols **16d** (0.161 mmol; 1.0 Äq.) wurden in 5 ml THF gelöst und mit 203 mg TBAF\*3 H<sub>2</sub>O (0.642 mmol; 4.0 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt und dann direkt auf 400 mg Silicagel aufgezogen. Chromatographie über Silicagel mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1 als Eluent lieferte 45 mg des Tetraols **62** (0.156 mmol) in einer Ausbeute von 98 %.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 0.97 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.41 (ddd,  $J$  = 14.4, 10.2, 10.0 Hz, 1 H, 8-CH<sub>2</sub>), 1.62 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.66 (ddd,  $J$  = 14.4, 2.7, 2.0 Hz, 1 H, 8-CH<sub>2</sub>), 1.72 (dddd,  $J$  = 14.5, 5.6, 4.7, 4.0 Hz, 1 H, 2-CH<sub>2</sub>), 1.79 (dddd,  $J$  = 14.5, 7.9, 6.6, 5.0 Hz, 1 H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.47 (ddq,  $J$  = 9.8, 6.0, 6.8 Hz, 1 H, H-6), 3.30 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 2.5 – 4.0 (sehr breit, 4 H, 1/3/7/9-OH) 3.38 (ddpt,  $J$  = 8.0, 7.2, 0.7 Hz, 1 H, H-10), 3.68 (ddd,  $J$  = 10.0, 6.0, 2.0 Hz, 1 H, H-7), 3.71 (ddd,  $J$  = 10.2, 7.2, 2.7 Hz, 1 H, H-9), 3.7 – 3.8 (m, 2 H, 1-CH<sub>2</sub>), 4.19 (ddd,  $J$  = 7.9, 4.0, 0.8 Hz, 1 H, H-3), 5.30 (ddd,  $J$  = 17.2, 1.8, 0.8 Hz, 1 H, 12-CH<sub>2</sub>), 5.33 (ddq,  $J$  = 9.8, 0.8, 1.3 Hz, 1 H, H-5), 5.34 (ddd,  $J$  = 10.4, 1.8, 0.5 Hz, 1 H, 12-CH<sub>2</sub>), 5.61 (ddd,  $J$  = 17.2, 10.4, 8.0 Hz, 1 H, H-11) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm):  $\delta$  = 12.54 (p, 4-CH<sub>3</sub>), 15.83 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 35.49 (s, C-8), 36.38 (s, C-2), 38.13 (t, C-6), 56.50 (p, 10-OCH<sub>3</sub>), 60.97 (s, C-1), 74.54 (t, C-9), 75.94 (t, C-7), 76.71 (t, C-3), 86.58 (t, C-10), 120.47 (s, C-12), 127.97 (t, C-5), 134.53 (t, C-11), 137.58 (q, C-4) ppm; IR:  $\tilde{\nu}$  = 3370 (bs), 2930, 2874, 2827, 1450, 1424, 1322, 1261,

1196, 1119, 1057 (s), 994, 912, 874, 805, 734  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Na}^+$ : 311.1834 gefunden: 311.1836;  $[\alpha]_D^{20} = -21.69^\circ$  ( $c = 0.77$ ,  $\text{CDCl}_3$ ).

### Überführung in das Bisacetonid **63**

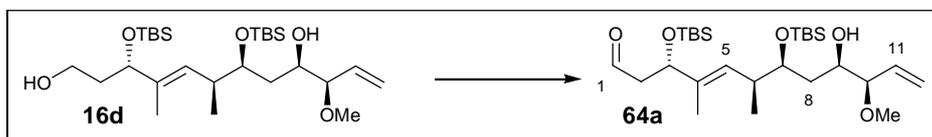


27 mg des Tetraols **62** (0.094 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter  $\text{N}_2$  in 5 ml 2,2-Dimethoxypropan gelöst und mit einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Reaktion wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt, dann durch Zugabe von etwas festem  $\text{NaHCO}_3$  beendet und direkt auf Silicagel (100 mg) aufgezogen. Chromatographie über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 5:1 als Eluent lieferte 30 mg des Bisacetonids **63** (0.081 mmol) in einer Ausbeute von 87 %.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm):  $\delta = 0.95$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.11 (ddd,  $J = 13.0, 11.9, 11.8$  Hz, 1 H, 8- $\text{CH}_2$ ), 1.38 (ddd,  $J = 13.0, 2.8, 2.2$  Hz, 1 H, 8- $\text{CH}_2$ ), 1.41 (bs, 6 H, 2 x  $(\text{CO})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.42 (s, 3 H,  $(\text{CO})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.43 (dddd,  $J = 12.6, 2.7, 2.2, 1.0$  Hz, 1 H, 2- $\text{CH}_2$ ), 1.47 (s, 3 H,  $(\text{CO})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.61 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3 H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.68 (dddd,  $J = 12.6, 12.3, 11.4, 5.6$  Hz, 1 H, 2- $\text{CH}_2$ ), 2.38 (ddq,  $J = 9.8, 7.6, 6.8$  Hz, 1 H, *H*-6), 3.31 (s, 3 H, 10- $\text{OCH}_3$ ), 3.49 (dddd,  $J = 7.9, 4.1, 1.0, 0.7$  Hz, 1 H, *H*-10), 3.51 (ddd,  $J = 11.6, 7.9, 2.2$  Hz, 1 H, *H*-7), 3.84 (ddd,  $J = 12.0, 5.6, 1.0$  Hz, 1 H, 1- $\text{CH}_2$ ), 3.84 (ddd,  $J = 11.9, 4.1, 2.8$  Hz, 1 H, *H*-9), 4.00 (ddd,  $J = 12.3, 12.0, 2.7$  Hz, 1 H, 1- $\text{CH}_2$ ), 4.19 (bdd,  $J = 11.4, 2.2$  Hz, 1 H, *H*-3), 5.22 (ddq,  $J = 9.6, 1.0, 1.4$  Hz, 1 H, *H*-5), 5.25 (ddd,  $J = 17.1, 1.7, 1.0$  Hz, 1 H, 12- $\text{CH}_2$ ), 5.27 (ddd,  $J = 10.6, 1.7, 0.7$  Hz, 1 H, 12- $\text{CH}_2$ ), 5.65 (ddd,  $J = 17.1, 10.6, 7.9$  Hz, 1 H, *H*-11) ppm;  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.00 ppm):  $\delta = 13.01$  (p, 4- $\text{CH}_3$ ), 16.44 (p, 6- $\text{CH}_3$ ), 19.21 (p,  $(\text{CO})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.75 (p,  $(\text{CO})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 29.99 (p,  $(\text{CO})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 30.10 (p,  $(\text{CO})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 30.25 (s, C-2), 30.88 (s, C-8), 37.91 (t, C-6), 56.91 (p, 10- $\text{OCH}_3$ ), 60.01 (s, C-1), 71.38 (t, C-9), 72.66 (t, C-7), 73.40 (t, C-3), 85.60 (t, C-10), 98.33 (q,  $(\text{CO})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 98.67 (q,  $(\text{CO})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 118.99 (s, C-12), 127.17 (t, C-5), 134.62 (t, C-11), 136.04 (q, C-4) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu} = 2989, 2958, 2936, 2870, 1460, 1379$  (s), 1270, 1255, 1238, 1197 (s), 1164, 1103 (s), 1090 (s), 1058, 1015, 970, 924, 874, 853, 825,

761, 734  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Na}^+$ : 391.2460 gefunden: 391.2468;  $[\alpha]_D^{20} = -27.85^\circ$  ( $c = 0.79$ ,  $\text{CDCl}_3$ ).

### Oxidation zum Hydroxyaldehyd **64a**

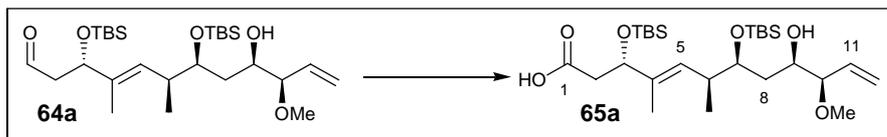


68 mg des Diols **16d** (0.132 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter  $\text{N}_2$  in 2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (abs.) gelöst und unter heftigem Rühren mit 37 mg  $\text{NaHCO}_3$  (0.436 mmol; 3. Äq.) und 67 mg Dess-Martin-Periodinan (0.158 mmol; 1.2 Äq.) versetzt. Nach 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (aq.) und  $\text{NaHCO}_3$  (aq.) bei  $0^\circ\text{C}$  beendet, und die resultierende Mischung wurde intensiv für weitere 40 min gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase 3 x mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie über Silicagel mit Petrol-ether/Essigsäureethylester 15:1 als Eluent lieferte 40 mg des Hydroxyaldehyds **64a** (0.777 mmol) als farbloses Öl in einer Ausbeute von 59 %, sowie 16 mg des Ketoaldehyds **64b** (0.031 mmol) in einer Ausbeute von 24 %.

Hydroxyaldehyd **64a**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm):  $\delta = 0.01$  (s, 3 H, O-Si $\text{CH}_3$ ), 0.04 (s, 3 H, OSi $\text{CH}_3$ ), 0.058 (s, 3 H, OSi $\text{CH}_3$ ), 0.061 (s, 3 H, OSi $\text{CH}_3$ ), 0.84 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H, 6- $\text{CH}_3$ ), 0.86 (s, 9 H, OSi $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.88 (s, 9 H, Si $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.51 (ddd,  $J = 14.2, 9.9, 5.3$  Hz, 1 H, 8- $\text{CH}_2$ ), 1.61 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3 H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.67 (dddd,  $J = 14.2, 7.5, 2.5, 0.8$  Hz, 1 H, 8- $\text{CH}_2$ ), 2.42 (ddd,  $J = 15.3, 4.4, 2.4$  Hz, 1 H, 2- $\text{CH}_2$ ), 2.61 (ddd,  $J = 15.3, 8.0, 3.0$  Hz, 1 H, 2- $\text{CH}_2$ ), 2.63 (ddq,  $J = 9.6, 4.2, 6.8$  Hz, 1 H, H-6), 2.75 (dd,  $J = 2.5, 0.8$  Hz, 1 H, 9-OH), 3.31 (s, 3 H, 10-O $\text{CH}_3$ ), 3.34 (m, 1 H, H-10), 3.63 (dddd,  $J = 9.9, 6.8, 2.5, 2.5$  Hz, 1 H, H-9), 3.80 (ddd,  $J = 7.5, 5.3, 4.2$  Hz, 1 H, H-7), 4.48 (ddd,  $J = 8.0, 4.4, 1.0$  Hz, 1 H, H-3), 5.30 (ddd,  $J = 17.2, 1.8, 0.8$  Hz, 1 H, 12- $\text{CH}_2$ ), 5.34 (ddd,  $J = 10.4, 1.8, 0.6$  Hz, 1 H, 12- $\text{CH}_2$ ), 5.46 (ddq,  $J = 9.6, 1.0, 1.4$  Hz, 1 H, H-5), 5.63 (ddd,  $J = 17.2, 10.4, 8.0$  Hz, 1 H, H-11), 9.73 (dd,  $J = 3.0, 2.4$  Hz, 1 H, H-1) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.00 ppm):  $\delta = -5.21$  (p, OSi $\text{CH}_3$ ), -4.46 (p, OSi $\text{CH}_3$ ), -4.38 (p, OSi $\text{CH}_3$ ), -4.16 (p, O-Si $\text{CH}_3$ ), 12.16 (p, 4- $\text{CH}_3$ ), 15.05 (p, 6- $\text{CH}_3$ ), 18.05 (q, OSi $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.07 (q, O-Si $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.73 (p, OSi $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.94 (p, OSi $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 36.39 (t, C-6), 36.87 (s, C-8), 50.33 (s, C-2), 56.51 (p, 10-O $\text{CH}_3$ ), 70.98 (t, C-9), 73.52 (t, C-3), 73.66 (t, C-7), 86.85 (t,

C-10), 120.07 (s, C-12), 129.25 (t, C-5), 134.84 (t, C-11), 135.34 (q, C-4), 202.23 (t, C-1) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3471 (breit), 3079, 2954, 2928, 2885, 2856, 1726, 1472, 1462, 1388, 1361, 1251, 1078 (s), 1027, 1004, 931, 834 (s), 773 (s), 669  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}^+$ : 537.3408 gefunden: 537.3418;  $[\alpha]_D^{20} = -12.82^\circ$  ( $c = 0.85$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### Oxidation zur Hydroxysäure **65a**

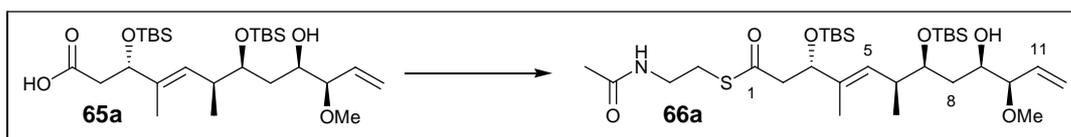


19 mg des Hydroxyaldehyds **64a** (37  $\mu\text{mol}$ ; 1.0  $\text{\AA q.}$ ) wurden in einem Gemisch aus 1 ml *tert*-Butanol und 200  $\mu\text{l}$  2-Methyl-2-buten gelöst. Anschließend wurde eine Lösung aus 38 mg  $\text{NaClO}_2$  (80 %) (30 mg; 333  $\mu\text{mol}$ , 9.0  $\text{\AA q.}$ ) und 53 mg  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (370  $\mu\text{mol}$ ; 10.0  $\text{\AA q.}$ ) in 380  $\mu\text{l}$  Wasser langsam zugetropft. Die Reaktion wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann durch Zugabe von Phosphatpuffer (aq., pH 7) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  beendet. Die wässrige Phase wurde 3 x mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 5:1 als Eluent lieferte 16 mg der Hydroxysäure **65a** (30  $\mu\text{mol}$ ) als farbloses Öl in einer Ausbeute von 81 %.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.02$  (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.05 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.06 (s, 6 H, 2 x  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.84 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 6- $\text{CH}_3$ ), 0.87 (s, 9 H,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.89 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.52 (ddd,  $J = 14.3, 9.9, 5.2$  Hz, 1 H, 8- $\text{CH}_2$ ), 1.61 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3 H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.67 (ddd,  $J = 14.3, 7.2, 2.7$  Hz, 1 H, 8- $\text{CH}_2$ ), 2.46 (dd,  $J = 14.6, 4.6$  Hz, 1 H, 2- $\text{CH}_2$ ), 2.55 (dd,  $J = 14.6, 7.9$  Hz, 1 H, 2- $\text{CH}_2$ ), 2.63 (ddq,  $J = 9.6, 4.4, 6.9$  Hz, 1 H, H-6), 3.31 (s, 3 H, 10- $\text{OCH}_3$ ), 3.35 (ddpt,  $J = 7.9, 6.8, 0.8$  Hz, 1 H, H-10), 3.65 (ddd,  $J = 9.9, 6.8, 2.7$  Hz, 1 H, H-9), 3.78 (ddd,  $J = 7.2, 5.2, 4.4$  Hz, 1 H, H-7), 4.43 (ddd,  $J = 7.9, 4.4, 0.6$  Hz, 1 H, H-3), 5.30 (ddd,  $J = 17.2, 1.8, 0.8$  Hz, 1 H, 12- $\text{CH}_2$ ), 5.34 (ddd,  $J = 10.4, 1.8, 0.5$  Hz, 1 H, 12- $\text{CH}_2$ ), 5.44 (ddq,  $J = 9.6, 0.6, 1.3$  Hz, 1 H, H-5), 5.64 (ddd,  $J = 17.2, 10.4, 7.9$  Hz, 1 H, H-11) ppm;  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.00$  ppm):  $\delta = -5.35$  (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), -4.54 (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), -4.37 (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), -4.17 (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), 11.98 (p, 4- $\text{CH}_3$ ), 15.32 (p, 6- $\text{CH}_3$ ), 18.05 (q,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.06 (q,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.72 (p,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.94 (p,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 36.61 (t, C-6), 36.93 (s, C-8), 42.18 (s, C-2), 56.51 (p, 10- $\text{OCH}_3$ ), 70.91 (t, C-9), 73.77 (t, C-3), 74.73 (t, C-7), 86.90 (t, C-10), 120.03 (s, C-12),

129.55 (t, C-5), 134.85 (t, C-11), 135.02 (q, C-4), 175.80 (q, C-1) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 2957, 2929, 2857, 1714 (s), 1472, 1463, 1406, 1361, 1259, 1082 (s), 1026, 956, 938, 837 (s), 810, 777, 741, 704  $\text{cm}^{-1}$ .

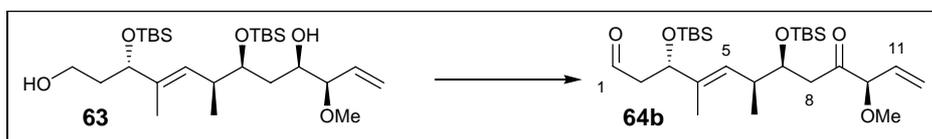
### Bildung des SNAC-Esters **66a**



13 mg der Hydroxysäure **65a** (24.5  $\mu\text{mol}$ ; 1.0 Äq.) wurden unter  $\text{N}_2$  in 1 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (abs.) gelöst und nacheinander mit 2.8  $\mu\text{l}$  *N*-Acetylcysteamin (3.1 mg; 25.7  $\mu\text{mol}$ ; 1.05 Äq.), 0.3 mg DMAP (2.5  $\mu\text{mol}$ ; 0.1 Äq.) und 5.3 mg DCC (25.7  $\mu\text{mol}$ ; 1.05 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete, und anschließend durch Zugabe von  $\text{NaHCO}_3$  (aq.) beendet. Die wässrige Phase wurde 4 x mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 23 mg Rohprodukt erhalten, die chromatographisch über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 1:1 gereinigt wurden. Es wurden 14 mg des SNAC-Esters **66a** (22.1  $\mu\text{mol}$ ) in einer Ausbeute von 93 % erhalten.

Es wurde ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Produktes aufgenommen, das auf das Vorhandensein von **66a** hindeutete, aber zum überwiegenden Teil so undeutlich war, dass auf eine Wiedergabe hier verzichtet wird.

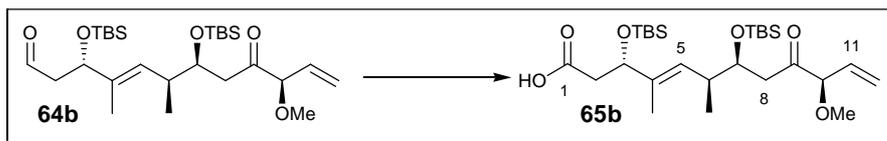
### Oxidation zum Ketoaldehyd **64b**



25  $\mu\text{L}$  Dimethylsulfoxid (28 mg; 0.356 mmol; 8.0 Äq.) wurden unter  $\text{N}_2$  in 600  $\mu\text{l}$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (abs.) gelöst, auf  $-60^\circ\text{C}$  gekühlt und unter Gasentwicklung mit 16  $\mu\text{l}$  Oxalylchlorid (23 mg; 0.178 mmol; 4.0 Äq.) versetzt. Nach 0.5 h wurden 23 mg des Diols **63** (0.044 mmol; 1.0 Äq.) in 400  $\mu\text{l}$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  langsam zugetropft und die Reaktionsmischung für 1 h bei  $-60^\circ\text{C}$  gerührt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildete. Anschließend wurden 62  $\mu\text{l}$  Triethyl-

lamin (45 mg; 0.445 mmol; 10.0 Äq.) zugegeben, wobei der Niederschlag wieder in Lösung ging, und der Ansatz langsam auf  $-40^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Nach Erreichen dieser Temperatur ( $\sim 1.5$  h) wurde die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7) beendet, die wässrige Phase 4 mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 22 mg eines gelben Öls erhalten. Chromatographie des Rohprodukts über Silicagel mit Petroläther/Essigsäureethylester 10:1 als Eluent lieferte 18 mg des Ketoaldehyds **64b** (0.035 mmol) als farbloses Öl in einer Ausbeute von 78 %.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm):  $\delta$  = 0.02 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.01 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.04 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.06 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.85 (s, 9 H,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.866 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.875 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.61 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3 H, 4- $\text{CH}_3$ ), 2.41 (ddd,  $J$  = 15.3, 4.4, 2.4 Hz, 1 H, 2- $\text{CH}_2$ ), 2.49 (ddq,  $J$  = 9.7, 4.7, 6.9 Hz, 1 H,  $H$ -6), 2.60 (ddd,  $J$  = 15.3, 7.9, 2.9 Hz, 1 H, 2- $\text{CH}_2$ ), 2.61 (dd,  $J$  = 17.3, 4.8 Hz, 1 H, 8- $\text{CH}_2$ ), 2.70 (dd,  $J$  = 17.3, 6.6 Hz, 1 H, 8- $\text{CH}_2$ ), 3.35 (s, 3 H, 10- $\text{OCH}_3$ ), 4.07 (dpt,  $J$  = 6.8, 1.3 Hz, 1 H,  $H$ -10), 4.10 (ddd,  $J$  = 6.6, 4.8, 4.7 Hz, 1 H,  $H$ -7), 4.48 (ddd,  $J$  = 7.9, 4.4, 0.9 Hz, 1 H,  $H$ -3), 5.36 – 5.40 (m, 1 H,  $H$ -5), 5.39 (dpt,  $J$  = 10.3, 1.3 Hz, 1 H, 12- $\text{CH}_2$ ), 5.47 (dpt,  $J$  = 17.2, 1.3 Hz, 1 H, 12- $\text{CH}_2$ ), 5.70 (ddd,  $J$  = 17.2, 10.3, 6.8 Hz, 1 H,  $H$ -11), 9.73 (dd,  $J$  = 2.9, 2.4 Hz, 1 H,  $H$ -1) ppm;  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.00 ppm):  $\delta$  = -5.21 (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), -4.51 (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), -4.48 (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), -4.47 (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), 12.21 (p, 4- $\text{CH}_3$ ), 15.82 (p, 6- $\text{CH}_3$ ), 18.05 (q,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.06 (q,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.70 (p,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.93 (p,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 38.08 (t,  $C$ -6), 43.41 (s,  $C$ -8), 50.24 (s,  $C$ -2), 56.95 (p, 10- $\text{OCH}_3$ ), 71.30 (t,  $C$ -7), 73.45 (t,  $C$ -3), 88.89 (t,  $C$ -10), 120.34 (s,  $C$ -12), 128.45 (t,  $C$ -5), 132.39 (t,  $C$ -11), 136.28 (q,  $C$ -4), 202.00 (t,  $C$ -1), 206.87 (t,  $C$ -9) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 2955, 2929, 2886, 2856, 1724 (s), 1472, 1462, 1361, 1251, 1204, 1070, 1029, 1004, 931, 834, 810, 774, 667  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}^+$ : 535.3251 gefunden: 535.3266;  $[\alpha]_D^{20} = -42.50^{\circ}$  (c = 0.76,  $\text{CHCl}_3$ ).

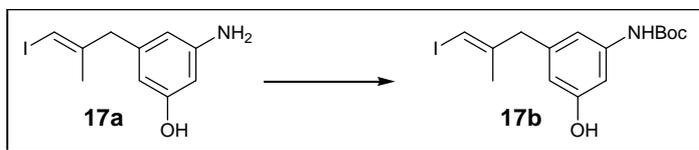
Oxidation zur Ketosäure **65b**

68 mg des Ketoaldehyds **64b** (133  $\mu\text{mol}$ ; 1.0 Äq.) wurden in einer Mischung aus 6.3 ml *tert*-Butanol und 1.2 ml 2-Methyl-2-buten gelöst und tropfenweise mit einer Lösung aus 135 mg  $\text{NaClO}_2$  (80 %) (108 mg, 1.197 mmol; 9.0 Äq.) und 184 mg  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  in 2.4 ml Wasser versetzt. Die Reaktion wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann durch Zugabe von Phosphatpuffer (aq., pH 7) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  beendet. Die wässrige Phase wurde 3 x mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 5:1 als Eluent lieferte 63 mg der Ketosäure **65b** (119  $\mu\text{mol}$ ) als farbloses Öl in einer Ausbeute von 90 %.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm):  $\delta$  = -0.03 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.01 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.04 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.06 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.85 (s, 9 H,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.866 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.870 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.60 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3 H, 4- $\text{CH}_3$ ), 2.45 (dd,  $J$  = 14.5, 4.6 Hz, 1 H, 2- $\text{CH}_2$ ), 2.45 – 2.52 (m, 1 H,  $H$ -6), 2.54 (dd,  $J$  = 14.5, 8.2 Hz, 1 H, 2- $\text{CH}_2$ ), 2.60 (dd,  $J$  = 17.3, 4.7 Hz, 1 H, 8- $\text{CH}_2$ ), 2.70 (dd,  $J$  = 17.3, 6.7 Hz, 1 H, 8- $\text{CH}_2$ ), 3.35 (s, 3 H, 10- $\text{OCH}_3$ ), 4.07 (dpt,  $J$  = 6.8, 1.2 Hz, 1 H,  $H$ -10), 4.08 (ddd,  $J$  = 8.5, 6.7, 4.7 Hz, 1 H,  $H$ -7), 4.44 (ddd,  $J$  = 8.2, 4.6, 0.8 Hz, 1 H,  $H$ -3), 5.35 (ddq,  $J$  = 9.9, 0.8, 1.3 Hz, 1 H,  $H$ -5), 5.39 (ddd,  $J$  = 10.3, 1.3, 1.2 Hz, 1 H, 12- $\text{CH}_2$ ), 5.47 (ddd,  $J$  = 17.2, 1.3, 1.2 Hz, 1 H, 12- $\text{CH}_2$ ), 5.70 (ddd,  $J$  = 17.2, 10.3, 6.8 Hz, 1 H,  $H$ -11) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.00 ppm):  $\delta$  = -5.37 (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), -4.55 (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), -4.49 (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), -4.47 (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), 11.90 (p, 4- $\text{CH}_3$ ), 15.94 (p, 6- $\text{CH}_3$ ), 18.04 (q, 2 x  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.69 (p,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.94 (p,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 38.17 (t, C-6), 42.25 (s, C-8), 43.45 (s, C-2), 56.94 (p, 10- $\text{OCH}_3$ ), 71.37 (t, C-7), 74.77 (t, C-3), 88.90 (t, C-10), 120.38 (s, C-12), 128.73 (t, C-5), 132.36 (t, C-11), 136.09 (q, C-4), 176.30 (q, C-1), 206.87 (t, C-9) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 2955, 2928, 2895, 2856, 1712 (s), 1472, 1462, 1388, 1361, 1292, 1251, 1199, 1073 (s), 1026, 1005, 936, 878, 832 (s), 810, 774 (s), 735, 666  $\text{cm}^{-1}$ .

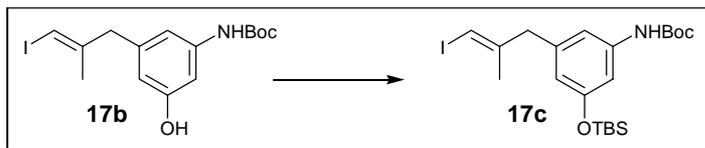
## 5.7 Darstellung der Vinyliodide 17b, 17c, 17d und 17e

### *N*-tert-Butyloxycarbonyl-3-amino-5-(3-iod-2-methylallyl)phenol (17b)



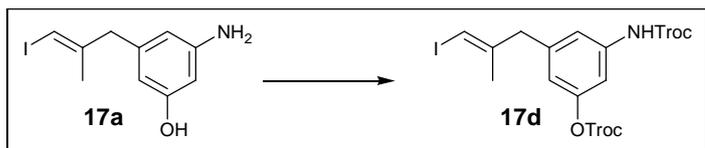
60 mg des Vinyliodids **17a** (0.208 mmol; 1.0 Äq.) wurden in 800  $\mu$ l THF gelöst und anschließend mit 3.2 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$  (aq.) versetzt, wobei sich eine Suspension bildete. Anschließend wurden unter Rühren 45 mg  $\text{Boc}_2\text{O}$  (0.208 mmol; 1.0 Äq.) und 1 h später 21 mg  $\text{NaHCO}_3$  (0.250 mmol; 1.2 Äq.) zugegeben. Die Mischung wurde für 16 h bei RT gerührt und durch Zugabe von Wasser und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgearbeitet. Die wässrige Phase wurde 3 x mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und 89 mg Rohprodukt erhalten. Chromatographische Reinigung über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 4:1 lieferte 78 mg des Vinyliodids **17b** (0.200 mmol) in einer Ausbeute von 86 %.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm):  $\delta$  = 1.51 (s, 9 H,  $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.78 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 3 H,  $\text{IHC}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ ), 3.36 (s, 2 H,  $\text{IHC}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 5.70 (bs, 1H,  $\text{NH}$ ), 5.99 (bq,  $J$  = 1.1 Hz, 1H,  $\text{IHC}=\text{C}$ ), 6.33 (m, 1H,  $\text{ArH}$ ), 6.51 (bs, 1H,  $\text{PhOH}$ ), 6.54 (m, 1H,  $\text{ArH}$ ), 6.99 (bs, 1H,  $\text{ArH}$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.00 ppm):  $\delta$  = 23.6 (p,  $\text{IHC}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ ), 28.3 (p,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 45.4 (s,  $\text{IHC}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 76.9 (t,  $\text{IHC}=\text{C}$ ), 80.9 (q,  $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 104.1 (t,  $\text{Ar-CH}$ ), 110.6 (t,  $\text{Ar-CH}$ ), 111.0 (t,  $\text{Ar-CH}$ ), 139.4 (q,  $\text{Ar-C}$ ), 140.5 (q,  $\text{Ar-C}$ ), 146.6 (q,  $\text{IHC}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 152.8 (q,  $\text{ArNH}(\text{C}=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 156.5 (q,  $\text{Ar-C}$ ) ppm; **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{INO}_3$ : 388.0410 gefunden: 388.0421.

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-*O*-tert-butyltrimethylsilyl-3-amino-5-(3-iod-2-methylallyl)-phenol (17c)**

77 mg des Phenols **17b** (0.198 mmol; 1,0 Äq.), wurden unter N<sub>2</sub> in 1.5 ml DMF (abs.) gelöst und dann nacheinander mit 22 mg Imidazol (0.317 mmol; 1.6 Äq.), 2.5 mg DMAP (0.020 mmol; 0.1 Äq.) und 45 mg TBSCl (0.297 mmol; 1.5 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Zugabe von Phosphatpuffer (aq., pH 7) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> beendet. Die wässrige Phase wurde 4 x mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum eingedunstet und dann direkt mit noch enthaltenen DMF-Resten über Silicagel mit Petrol-ether/Essigsäureethylester 15:1 als Eluent chromatographiert. Es wurden 86 mg des Vinyliodids **17c** (0.171 mmol) als farbloses Öl in einer Ausbeute von 86 % erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 0.19 (s, 6 H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.97 (s, 9 H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.51 (s, 9 H, N(C=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.77 (d, *J* = 1.1 Hz, 3 H, IHC=C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 3.38 (s, 2 H, IHC=C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Ar), 5.97 (tq, *J* = 1.2, 1.1, 1 H, IHC=C), 6.30 (bs, 1 H, Ar*H*), 6.40 (bs, 1 H, NH), 6.77 (bs, 2 H, Ar*H*) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm): δ = -4.39 (p, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.19 (q, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.69 (p, IHC=C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 25.68 (p, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.34 (p, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 45.54 (s, IHC=C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Ar), 76.79 (t, IHC=C), 80.47 (q, N(C=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 108.54 (t, Ar-CH), 111.81 (t, Ar-CH), 115.11 (t, Ar-CH), 139.44 (q, Ar-C), 140.10 (q, Ar-C), 146.76 (q, IHC=C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Ar), 152.45 (q, ArNH(C=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 156.27 (q, Ar-C) ppm;

***N,O*-Bis(trichlorethoxycarbonyl)-3-amino-5-(3-iod-2-methylallyl)phenol (17d)**

49 mg des Vinyliodids **17a** (0.169 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) gelöst und auf 0°C gekühlt. 54 µl Pyridin (53 mg; 0.676 mmol; 4.0 Äq.) und 51 µl Trichlorethoxycarbonylchlorid (79 mg; 0.373 mmol; 2.2 Äq.) wurden tropfenweise zugegeben

und die Reaktion für 1 h bei 0°C gerührt. Anschließend wurde Phosphatpuffer (aq., pH 7) zugegeben, die wässrige Phase 3 x mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 115 mg Rohprodukt erhalten. Chromatographie über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 7:1 als Eluent lieferte 89 mg des geschützten Vinyljodids **17d** (0.139 mmol) als farbloses Öl in einer Ausbeute von 82 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 1.79 (d, *J* = 1.1 Hz, 3 H, IHC=C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 3.48 (s, 2 H, IHC=C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Ar), 4.82 (s, 2 H, (C=O)OCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>), 4.86 (s, 2 H, (C=O)OCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>), 6.05 (tq, *J* = 1.1, 1.0, 1 H, IHC=C), 6.78 – 6.79 (m, 1 H, ArH), 6.98 (bs, 1 H, NH), 7.03 – 7.04 (bs, 1 H, ArH), 7.40 (bs, 1 H, ArH) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm): δ = 23.65 (p, IHC=C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 45.28 (s, IHC=C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Ar), 74.57 (s, OCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>), 77.20 (s, OCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>), 77.79 (t, IHC=C), 109.78 (t, Ar-CH), 116.64 (t, 2 x Ar-CH), 138.33 (q, Ar-C), 141.03 (q, IHC=C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Ar), 145.75 (q, Ar-C), 151.18 (q, X(C=O)OCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>), 151.39 (q, X(C=O)OCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>), 152.30 (q, Ar-C) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3343 (b), 2955, 2883, 2857, 1749 (s), 1618, 1600, 1545, 1476, 1436, 1376, 1232, 1208 (s), 1102, 1060, 985, 944, 867, 818, 771, 739, 721 (s) cm<sup>-1</sup>; der Versuch, **17d** massenspektrometrisch zu erfassen, scheiterte.

#### *N,O*-Bis(trimethylsilylethoxycarbonyl)-3-amino-5-(3-iod-2-methylallyl)phenol (**17e**)

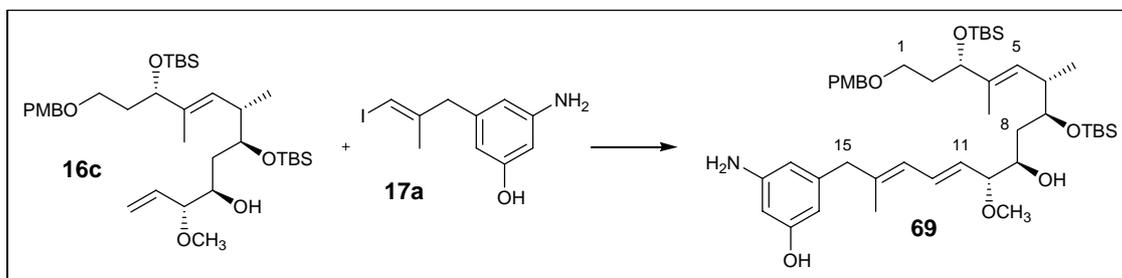


193 mg des Vinyljodids **17a** (0.668 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 8 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) gelöst und auf 0°C gekühlt. Die Lösung wurde mit 269 µl Pyridin (264 mg; 3.340 mmol; 5.0 Äq.) und anschließend über einen Zeitraum von 2 h nach und nach mit 486 µl Trimethylsilylethoxycarbonylchlorid (483 mg; 2.672 mmol; 4.0 Äq.) versetzt. Nach 3 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer (aq., pH 7) beendet. Die wässrige Phase wurde 4 mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie des Rohprodukts über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 als Eluent lieferte 344 mg (0.596 mmol) des geschützten Vinyljodids **17e** in einer Ausbeute von 89 %.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.06$  (s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.07 (s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.02 – 1.06 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.11 – 1.15 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.77 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3 H,  $\text{IHC}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ ), 3.44 (s, 2 H,  $\text{IHC}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 4.22 – 4.26 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 4.30 – 4.35 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 6.02 (tq,  $J = 1.2, 1.0$ , 1 H,  $\text{IHC}=\text{C}$ ), 6.59 (bs, 1 H,  $\text{ArH}$ ), 6.656 – 6.665 (s, 1 H,  $\text{NH}$ ), 7.00 (bs, 1 H,  $\text{ArH}$ ), 7.23 (bs, 1 H,  $\text{ArH}$ ) ppm;  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.00$  ppm):  $\delta = -1.16$  (p,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), -1.50 (p,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 17.52 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 17.72 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.65 (p,  $\text{IHC}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ ), 45.37 (s,  $\text{IHC}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 63.77 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 67.43 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 77.40 (t,  $\text{IHC}=\text{C}$ ), 109.87 (t,  $\text{Ar-CH}$ ), 116.13 (t, 2 x  $\text{Ar-CH}$ ), 139.16 (q,  $\text{Ar-C}$ ), 140.46 (q,  $\text{IHC}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 146.11 (q,  $\text{Ar-C}$ ), 151.71 (q,  $\text{Ar-C}$ ), 153.39 (q,  $\text{X}(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2$ ), 153.47 (q,  $\text{X}(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2$ ) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu} = 2953, 2899, 1760, 1733, 1617, 1546, 1474, 1437, 1382, 1248$  (s), 1216 (s), 1177, 1149, 1073, 940, 858, 838, 769  $\text{cm}^{-1}$ ; der Versuch, **17e** massenspektrometrisch zu erfassen, scheiterte.

## 5.8 Alternative Heck-Kupplungen und weiterführende Synthesebausteine

### Kupplung zum Dien 69

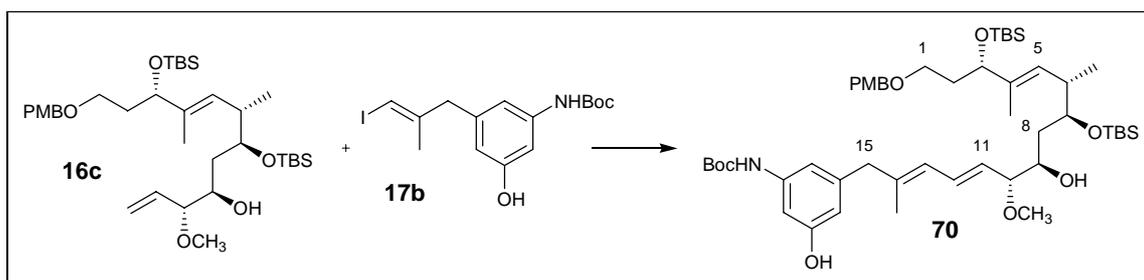


5.0 mg des Vinyljodids **17a** (17  $\mu\text{mol}$ ; 1.0 Äq.) und 14.3 mg des Olefins **16c** (22  $\mu\text{mol}$ ; 1.3 Äq.) wurden unter  $\text{N}_2$  in 200  $\mu\text{l}$  DMF (abs.) gelöst und anschließend mit 5.9 mg  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (43  $\mu\text{mol}$ ; 2.5 Äq.) und 4.7 mg  $\text{Bu}_4\text{NCl}$  (17  $\mu\text{mol}$ ; 1.0 Äq.) versetzt. Nachdem alle Komponenten in Lösung gegangen waren, erfolgte die Zugabe von 0.2 mg  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.9  $\mu\text{mol}$ ; 0.05 Äq.). Die Reaktion wurde für 3.5 h bei RT gerührt und dann durch Zugabe von Wasser und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  beendet. Die wässrige Phase wurde 5 x mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 22 mg Rohprodukt erhalten, das über Silicagel mit Petrol-ether/Essigsäureethylester 3:1 chromatographiert wurde und 3 mg des Diens **69** lieferte, das immer noch stark verunreinigt war.

Aufgrund der geringen Ausbeute wurden keine weiteren Reinigungsversuche unternommen, doch wies ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Produkts im olefinischen und aromatischen Bereich Strukturmerkmale beider Edukte auf.

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{45}\text{H}_{74}\text{NO}_7\text{Si}_2\text{Na}^+$ : 796.5004 gefunden: 796.5002.

### Kupplung zum Dien **70**

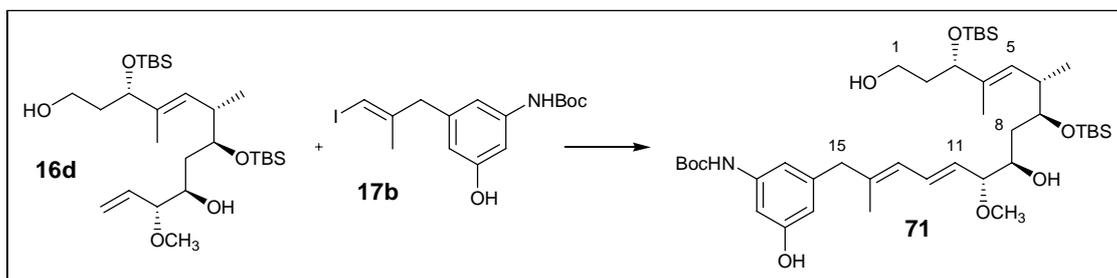


19 mg des Vinyljodids **17b** (49  $\mu\text{mol}$ ; 1.0 Äq.) und 40 mg des Olefins **16c** (64  $\mu\text{mol}$ ; 1.3 Äq.) wurden unter  $\text{N}_2$  in 600  $\mu\text{l}$  DMF (abs.) gelöst und anschließend mit 17 mg  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (122  $\mu\text{mol}$ ; 2.5 Äq.) und 14 mg  $\text{Bu}_4\text{NCl}$  (49  $\mu\text{mol}$ ; 1.0 Äq.) versetzt. Nachdem alle Komponenten in Lösung gegangen waren, erfolgte die Zugabe von 0.6 mg  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2  $\mu\text{mol}$ ; 0.05 Äq.). Die Reaktion wurde für 6 h bei RT gerührt und dann durch Zugabe von Wasser und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  beendet. Die wässrige Phase wurde 5 x mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 77 mg Rohprodukt erhalten, das über Silicagel mit Petroläther/Essigsäureethylester 4:1 chromatographiert wurde und 25 mg des Diens **70** lieferte.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm):  $\delta$  = -0.02 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.01 (s, 3 H,  $\text{O-SiCH}_3$ ), 0.06 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.07 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.84 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, 6- $\text{CH}_3$ ), 0.87 (s, 9 H,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.89 (s, 9 H,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.50 (s, 9 H,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.51 – 1.56 (m, 1 H,  $H$ -8), 1.55 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3 H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.65 – 1.78 (m, 3 H, 2- $\text{CH}_2$  u.  $H$ -8), 1.69 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 3 H, 14- $\text{CH}_3$ ), 2.60 (ddq,  $J$  = 9.7, 4.5, 6.9 Hz, 1 H,  $H$ -6), 2.83 (bs, 1 H, 9- $\text{OH}$ ), 3.23 (bs, 2 H, 15- $\text{CH}_2$ ), 3.30 (s, 3 H, 10- $\text{OCH}_3$ ), 3.411 (dt,  $J$  = 9.2, 6.1 Hz, 1 H,  $H$ -1), 3.41 (dd,  $J$  = 8.3, 6.8 Hz, 1 H,  $H$ -10), 3.49 (dt,  $J$  = 9.2, 6.8 Hz, 1 H,  $H$ -1), 3.67 (ddd,  $J$  = 9.3, 6.8, 2.4 Hz, 1 H,  $H$ -9), 3.77 (ddd,  $J$  = 6.8, 5.6, 4.5 Hz, 1 H,  $H$ -7), 3.79 (s, 3 H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 4.11 (pt,  $J$  = 6.5 Hz, 1 H, 3- $H$ ), 4.38 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1 H,  $\text{ArCHO}$ ), 4.43 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1 H,  $\text{ArCHO}$ ), 5.30 (pd,  $J$  = 9.7 Hz, 1 H,  $H$ -5), 5.40 (dd,  $J$  = 15.2, 8.3 Hz, 1 H,  $H$ -

11), 5.66 (bs, 1 H, ArOH), 5.91 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1 H,  $H-13$ ), 6.29 – 6.32 (m, 1 H, ArH), 6.44 (dd,  $J = 15.2, 10.9$  Hz, 1 H,  $H-12$ ), 6.47 – 6.51 (bs, 1 H, NH), 6.58 – 6.60 (m, 1 H, ArH), 6.84 – 6.89 (m, 2 H, PMB-ArH), 6.89 – 6.95 (bs, 1 H, ArH), 7.22 – 7.28 (m, 2 H, PMB-ArH) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.00$  ppm):  $\delta = -5.09$  (p,  $\text{OSiCH}_3$ ),  $-4.45$  (p,  $\text{OSiCH}_3$ ),  $-4.31$  (p,  $\text{OSiCH}_3$ ),  $-4.18$  (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), 11.87 (p, 4- $\text{CH}_3$ ), 15.94 (p, 6- $\text{CH}_3$ ), 16.55 (p, 14- $\text{CH}_3$ ), 18.08 (q,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.17 (q,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.87 (p,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.92 (p,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.32 (p,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 36.64 (s, C-2), 37.10 (t, C-6), 37.13 (s, C-8), 46.13 (s, C-15), 55.26 (p,  $\text{ArOCH}_3$ ), 56.44 (p, 10- $\text{OCH}_3$ ), 67.13 (s, C-1), 71.48 (t, C-9), 72.70 (s,  $\text{ArCH}_2\text{O}$ ), 74.25 (t, C-7), 74.80 (t, C-3), 80.55 (q,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 86.35 (t, C-10), 103.66 (t, Ar-CH), 110.54 (t, Ar-CH), 111.12 (t, Ar-CH), 113.74 (t, PMB-Ar-CH), 125.66 (t, C-13), 128.00 (t, C-5), 128.13 (t, C-11), 129.44 (t, PMB-Ar-CH), 130.46 (q), 131.28 (t, C-12), 136.71 (q), 138.64 (q), 139.40 (q), 141.79 (q), 152.64 (q), 156.50 (q), 159.10 (q) ppm.

### Heck-Kupplung zum Dien **71**

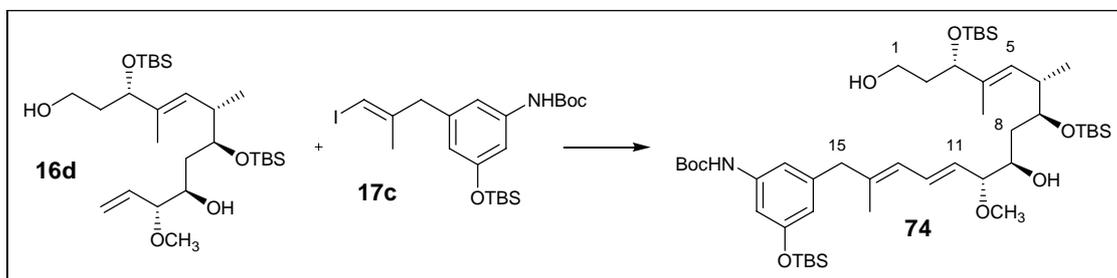


129 mg des Olefins **16d** (0.249 mmol; 1.0 Äq.) und 97 mg des Vinyljodids **17b** (0.249 mmol; 1.0 Äq.) wurden unter  $\text{N}_2$  in 1.0 ml entgastem DMF (abs.) gelöst und 80 mg  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (0.249 mmol; 1.0 Äq.) und 89 mg  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.274 mmol; 1.1 Äq.) zugegeben. Nachdem alle Komponenten in Lösung gegangen waren, erfolgte die Zugabe von 56 mg  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.249 mmol; 1.0 Äq.) und 35  $\mu\text{l}$   $\text{NEt}_3$  (15 mg; 0.249 mmol; 1.0 Äq.), woraufhin sich die Lösung in kurzer Zeit schwarz-braun färbte. Die Reaktion wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Auftragen der gesamten Mischung direkt über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 3:1 als Eluent chromatographiert. Es wurden 112 mg des gewünschten Diens **71** (0.144 mmol) als schwach gelber Schaum in einer Ausbeute von 58 % erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.02$  (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.06 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.08 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.09 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.88 (s, 9 H,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.90 (d,

$J = 6.6$  Hz, 3 H, 6- $\text{CH}_3$ ), 0.90 (s, 9 H,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.44 – 1.59 (m, 1 H, 8- $\text{CH}_2$ ), 1.50 (s, 9 H,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.55 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3 H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.67 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3 H, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.69 – 1.86 (m, 3 H, 8- $\text{CH}_2$  u. 2- $\text{CH}_2$ ), 2.68 (ddq,  $J = 10.0, 5.0, 6.8$  Hz, 1 H,  $H-6$ ), 2.88 (bs, 1 H,  $\text{OH}$ ), 3.07 (bs, 1 H,  $\text{OH}$ ), 3.21 (bd, 1 H,  $J = 14.6$  Hz, 15- $\text{CH}_2$ ), 3.27 (bd, 1 H,  $J = 14.6$  Hz, 15- $\text{CH}_2$ ), 3.30 (s, 3 H, 10- $\text{OCH}_3$ ), 3.45 (dd,  $J = 8.6, 6.4$  Hz, 1 H,  $H-10$ ), 3.62 – 3.85 (m, 3 H, 1- $\text{CH}_2$  u.  $H-9$ ), 3.82 (pq,  $J = 5.7$  Hz, 1 H,  $H-7$ ), 4.21 (pt,  $J = 4.9$  Hz, 1 H, 3- $H$ ), 5.39 (dd,  $J = 15.2, 8.6$  Hz, 1 H,  $H-11$ ), 5.44 (ddq,  $J = 10.0, 1.0, 1.3$  Hz, 1 H,  $H-5$ ), 5.93 (bd,  $J = 10.8$  Hz, 1 H,  $H-13$ ), 6.32 – 6.33 (m, 1 H,  $\text{ArH}$ ), 6.44 (dd,  $J = 15.2, 10.8$  Hz, 1 H,  $H-12$ ), 6.55 (bs, 1 H, wahrscheinlich  $\text{NH}$ ), 6.63 (m, 1 H, wahrscheinlich  $\text{PhOH}$ ), 6.70 (bs, 1 H,  $\text{ArH}$ ), 6.81 (bs, 1 H,  $\text{ArH}$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.00$  ppm):  $\delta = -5.30$  (p,  $\text{O-SiCH}_3$ ),  $-4.64$  (p,  $\text{OSiCH}_3$ ),  $-4.36$  (p,  $\text{OSiCH}_3$ ),  $-4.27$  (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), 13.48 (p, 4- $\text{CH}_3$ ), 16.47 (p, 6- $\text{CH}_3$ ), 16.69 (p, 14- $\text{CH}_3$ ), 18.01 (q,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.10 (q,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.84 (p,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.97 (p,  $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.33 (p,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 36.42 (s, wahrscheinlich  $\text{C-2}$ ), 36.99 (s, wahrscheinlich  $\text{C-8}$ ), 37.70 (t,  $\text{C-6}$ ), 46.19 (s,  $\text{C-15}$ ), 56.41 (p, 10- $\text{OCH}_3$ ), 60.10 (s,  $\text{C-1}$ ), 71.35 (t,  $\text{C-9}$ ), 74.62 (t,  $\text{C-7}$ ), 76.75 (t,  $\text{C-3}$ ), 80.44 (q,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 86.21 (t,  $\text{C-10}$ ), 103.69 (t,  $\text{Ar-CH}$ ), 110.19 (t,  $\text{Ar-CH}$ ), 111.01 (t,  $\text{Ar-CH}$ ), 125.78 (t,  $\text{C-13}$ ), 127.64 (t,  $\text{C-5}$ ), 127.94 (t,  $\text{C-11}$ ), 131.41 (t,  $\text{C-12}$ ), 135.67 (q), 138.65 (q), 139.41 (q), 141.72 (q), 152.67 (q), 156.89 (q) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu} = 3292$  (b), 2928, 2884, 2856, 1697, 1603, 1537, 1436, 1390, 1366, 1248 (s), 1157 (s), 1067 (s), 1028, 1005, 971, 834 (s), 774 (s), 710, 672  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{42}\text{H}_{75}\text{NO}_8\text{Si}_2\text{Na}^+$ : 800.4929 gefunden: 800.4926;  $[\alpha]_D^{20} = -38.06^\circ$  ( $c = 0.67$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

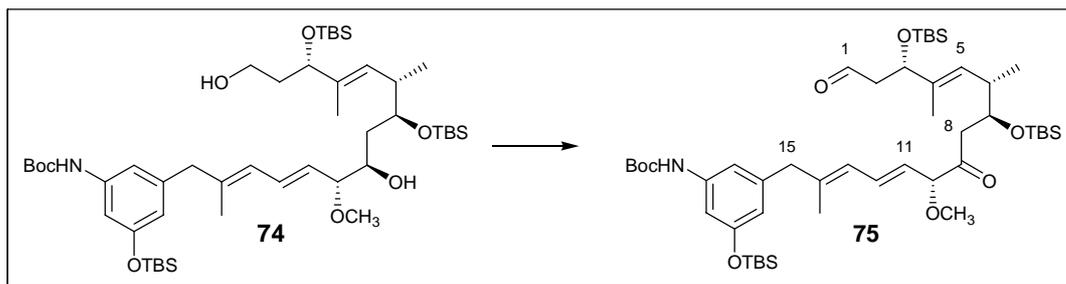
### Heck-Kupplung zum Dien 74



174 mg des Olefins **16d** (0.337 mmol; 1.0 Äq.) und 237 mg des Vinyljodids **74** (0.471 mmol; 1.4 Äq.) wurden unter  $\text{N}_2$  in 1.7 ml DMF (abs.) gelöst und anschließend mit 109 mg  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (0.337 mmol; 1.0 Äq.) und 121 mg  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.370 mmol; 1.1 Äq.) versetzt. Nachdem alle Komponenten in Lösung gegangen waren, erfolgte die Zugabe von 76 mg

Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.337 mmol; 1.0 Äq.) und 47 µl NEt<sub>3</sub> (34 mg; 0.337 mmol; 1.0 Äq.), woraufhin sich die Mischung schnell dunkelbraun färbte. Nach 80 min wurde der Reaktionsansatz direkt über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 5:1 chromatographiert und lieferte 188 mg (0.211 mmol) leicht verunreinigtes Dien **74** als leicht braunen Schaum in einer Ausbeute von 63 %.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 0.02 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.057 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.061 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.064 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.18 (s, 6 H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 0.887 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.892 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.96 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.48 – 1.56 (m, 1 H, 8-CH<sub>2</sub>), 1.50 (s, 9 H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.58 (d, *J* = 1.3 Hz, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.64 – 1.79 (m, 3 H, 8-CH<sub>2</sub> u. 2-CH<sub>2</sub>), 1.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 3 H, 14-CH<sub>3</sub>), 2.45 (t, *J* = 5.5 Hz, 1 H, 9-OH), 2.67 (ddq, *J* = 9.7, 4.8, 6.9 Hz, 1 H, *H*-6), 2.80 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H, 1-OH), 3.25 (bs, 2 H, 15-CH<sub>2</sub>), 3.29 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.38 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 0.5 Hz, 1 H, *H*-10), 3.63 – 3.74 (m, 3 H, 1-CH<sub>2</sub> u. *H*-9), 3.78 (ddd, *J* = 7.2, 4.8, 5.0 Hz, 1 H, *H*-7), 4.18 (ddd, *J* = 6.3, 5.0, 0.8 Hz, 1 H, 3-*H*), 5.38 (dd, *J* = 15.3, 8.5 Hz, 1 H, *H*-11), 5.42 (ddq, *J* = 9.7, .8, 1.3 Hz, 1 H, *H*-5), 5.90 (bd, *J* = 11.2 Hz, 1 H, *H*-13), 6.32 – 6.33 (m, 1 H, *ArH*), 6.44 (ddd, *J* = 15.3, 11.2, 0.5 Hz, 1 H, *H*-12), 6.46 (bs, 1 H, *NH*), 6.75 (bs, 1 H, *ArH*), 6.80 (bs, 1 H, *ArH*) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm): δ = -5.22 (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.53 (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.43 (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.40 (p, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -4.13 (p, OSiCH<sub>3</sub>), 12.77 (p, 4-CH<sub>3</sub>), 15.68 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 16.58 (p, 14-CH<sub>3</sub>), 18.07 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.13 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.18 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.68 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.84 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.98 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.33 (p, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 37.70 (t, *C*-6), 37.15 (s, *C*-8), 38.04 (s, *C*-2), 46.17 (s, *C*-15), 56.35 (p, 10-OCH<sub>3</sub>), 60.34 (s, *C*-1), 71.08 (t, *C*-9), 73.92 (t, *C*-7), 76.84 (t, *C*-3), 80.33 (q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 86.52 (t, *C*-10), 108.32 (t, *Ar-CH*), 112.06 (t, *Ar-CH*), 115.36 (t, *Ar-CH*), 125.45 (t, *C*-13), 127.96 (t, *C*-11), 128.35 (t, *C*-5), 131.52 (t, *C*-12), 135.93 (q, *C*-4), 138.93 (q), 139.32 (q), 141.32 (q), 152.50 (q), 156.15 (q, *Ar-C*) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3326 (b), 3021, 2954, 2929, 2897, 2857, 1760, 1733, 1619, 1550, 1472, 1537, 1385, 1250 (s), 1218 (s), 1178, 1074 (s), 1005, 971, 939, 859, 836, 760 (s), 695, 668 cm<sup>-1</sup>; **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>48</sub>H<sub>89</sub>NO<sub>8</sub>Si<sub>3</sub>Na<sup>+</sup>: 914.5794 gefunden: 914.5787;  $[\alpha]_D^{20}$  = -11.67° (c = 1.26, CHCl<sub>3</sub>)

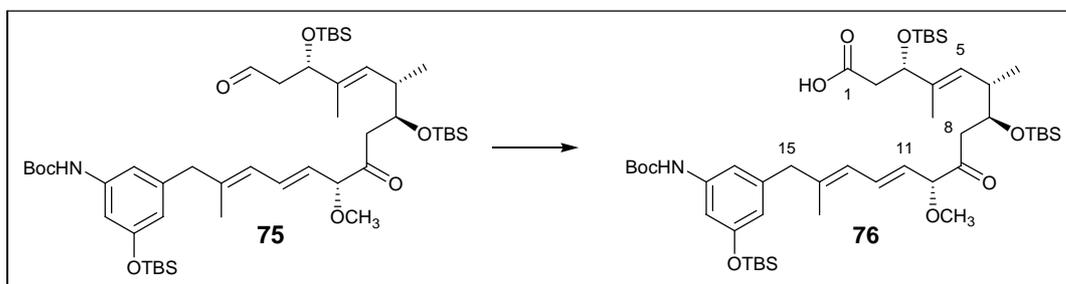
Oxidation zum Ketoaldehyd **75**

104  $\mu\text{L}$  Dimethylsulfoxid (115 mg; 1.466 mmol; 12.0  $\text{\AA}$ q.) wurden unter  $\text{N}_2$  in 3.0 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (abs.) gelöst, auf  $-60^\circ\text{C}$  gekühlt und unter Gasentwicklung mit 64  $\mu\text{l}$  Oxalylchlorid (93 mg; 0.733 mmol; 6.0  $\text{\AA}$ q.) versetzt. Nach 1 h wurden 109 mg des Diols **74** (0.122 mmol; 1.0  $\text{\AA}$ q.) in 3.6 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  langsam zugetropft und die Reaktionsmischung für 1 h bei  $-60^\circ\text{C}$  gerührt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildete. Anschließend wurden 255  $\mu\text{l}$  Triethylamin (185 mg; 1.832 mmol; 15.0  $\text{\AA}$ q.) zugegeben, wobei der Niederschlag wieder in Lösung ging, und der Ansatz langsam auf  $-45^\circ\text{C}$  erwärmt. Nach Erreichen dieser Temperatur ( $\sim 1.5$  h) wurde die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer (aq., pH 7) beendet, die wässrige Phase 4 mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 117 mg eines gelben Öls erhalten. Chromatographie des Rohprodukts über Silicagel mit Petrol-ether/Essigsäureethylester 10:1 als Eluent lieferte 54 mg des Ketoaldehyds **75** (0.061 mmol) als farbloses Öl in einer Ausbeute von 50 % sowie 24 mg verunreinigtes Produkt.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm):  $\delta$  = -0.03 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.01 (s, 3 H,  $\text{O-SiCH}_3$ ), 0.04 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.05 (s, 3 H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.17 (s, 6 H,  $\text{PhOSi(CH}_3)_2$ ), 0.84 (s, 9 H,  $\text{OSiC(CH}_3)_3$ ), 0.86 (s, 9 H,  $\text{OSiC(CH}_3)_3$ ), 0.87 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3 H, 6- $\text{CH}_3$ ), 0.96 (s, 9 H,  $\text{OSiC(CH}_3)_3$ ), 1.50 (s, 9 H,  $\text{NH(C=O)OC(CH}_3)_3$ ), 1.61 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3 H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.71 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3 H, 14- $\text{CH}_3$ ), 2.41 (ddd,  $J$  = 15.3, 4.4, 2.3 Hz, 1 H, 2- $\text{CH}_2$ ), 2.49 (ddq,  $J$  = 9.7, 4.5, 6.7 Hz, 1 H,  $H$ -6), 2.60 (ddd,  $J$  = 15.3, 8.0, 2.9 Hz, 1 H, 2- $\text{CH}_2$ ), 2.61 (dd,  $J$  = 17.1, 5.0 Hz, 1 H, 8- $\text{CH}_2$ ), 2.68 (dd,  $J$  = 17.1, 6.6 Hz, 1 H, 8- $\text{CH}_2$ ), 3.25 (bs, 2 H, 15- $\text{CH}_2$ ), 3.33 (s, 3 H, 10- $\text{OCH}_3$ ), 4.10 (ddd,  $J$  = 6.6, 5.0, 4.5 Hz, 1 H,  $H$ -7), 4.11 (dd,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1 H,  $H$ -10), 4.48 (ddd,  $J$  = 8.0, 4.4, 0.8 Hz, 1 H,  $H$ -3), 5.38 (ddq,  $J$  = 9.7, 0.8, 1.4 Hz, 1 H,  $H$ -5), 5.40 (dd,  $J$  = 15.3, 7.7 Hz, 1 H,  $H$ -11), 5.88 (dm,  $J$ (d) = 10.9 Hz, 1 H,  $H$ -13), 6.306 – 6.311 (m, 1 H,  $\text{ArH}$ ), 6.32 (bs, 1 H,  $\text{NH}$ ), 6.60 (ddd,  $J$  = 15.3, 10.9, 1.2 Hz, 1 H,  $H$ -12), 6.74 (bs, 3 H,  $\text{ArH}$ ), 6.78 – 6.79 (m, 1 H,  $\text{ArH}$ ), 9.72 (dd,  $J$  = 2.9, 2.3 Hz, 1 H,  $H$ -1) ppm;  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.00 ppm):  $\delta$  = -5.22 (p,  $\text{OSiCH}_3$ ), -4.50 (p, O-

SiCH<sub>3</sub>), -4.47 (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.45 (p, OSiCH<sub>3</sub>), -4.40 (p, 2 x OSiCH<sub>3</sub>), 12.22 (p, 4-CH<sub>3</sub>), 15.73 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 16.67 (p, 14-CH<sub>3</sub>), 18.03 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.06 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.18 (q, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.68 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.71 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.94 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.33 (p, N(C=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.04 (t, C-6), 43.59 (s, C-8), 46.18 (s, C-15), 50.24 (s, C-2), 56.67 (p, 10-OCH<sub>3</sub>), 71.42 (t, C-7), 73.47 (t, C-3), 80.35 (q, N(C=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 88.59 (t, C-10), 108.32 (t, Ar-CH), 112.01 (t, Ar-CH), 115.41 (t, Ar-CH), 124.81 (t, C-11), 125.12 (t, C-13), 128.54 (t, C-5), 132.14 (t, C-12), 136.23 (q, C-4), 139.32 (q), 140.26 (q, C-14), 141.14 (q), 152.45 (q), 156.16 (q), 202.03 (t, C-1), 206.78 (q, C-9) ppm;

### Oxidation zur Säure 76

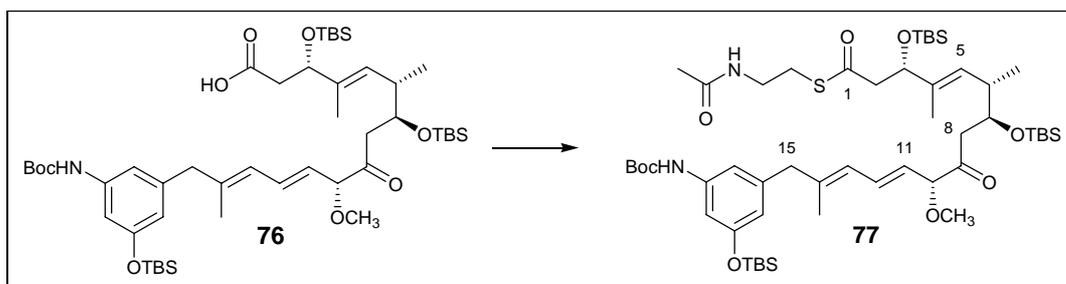


28 mg des Ketoaldehyds **75** (32  $\mu$ mol; 1.0  $\ddot{A}$ q.) wurden in einer Mischung aus 1.5 ml *tert*-Butanol und 290  $\mu$ l 2-Methyl-2-buten gelöst und unter heftigem Rühren mit einer Lösung aus 32 mg NaClO<sub>2</sub> (80 %; 26 mg; 28  $\mu$ mol; 9.0  $\ddot{A}$ q.) und 43 mg NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (32  $\mu$ mol; 10.0  $\ddot{A}$ q.) in 580  $\mu$ l H<sub>2</sub>O versetzt. Die Reaktion wurde 1 h bei RT gerührt und anschließend durch Zugabe von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Phosphatpuffer (aq., pH 7) beendet. Die wässrige Phase wurde 5 x mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 54 mg Rohprodukt erhalten, das über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 5:1 als Eluent chromatographiert wurde. Es wurden 26 mg (29  $\mu$ mol) der Säure **76** in einer Ausbeute von 90 % erhalten und in weiteren Experimenten umgehend eingesetzt. aufgenommenes <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = -0.02 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.03 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.05 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.06 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.18 (s, 6 H, PhOSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.84 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.872 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 0.873 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.96 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.51 (s, 9 H, NH(C=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.71 (d, *J* = 1.1 Hz, 3 H, 14-CH<sub>3</sub>), 2.38 – 2.70 (bm, 3 H), 2.46 (dd, *J* = 14.3, 5.3 Hz, 1 H),

2.57 (dd,  $J = 14.3, 7.3$  Hz, 1 H), 3.22 (bd,  $J = 15.0$  Hz, 1 H, 15-CH<sub>2</sub>), 3.28 (bd,  $J = 15.0$  Hz, 1 H, 15-CH<sub>2</sub>), 3.33 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 4.07 – 4.20 (m, 2 H, H-7 u. H-10), 4.43 (bdd,  $J = 6.6, 6.1$  Hz, 1 H, H-3), 5.34 (dm,  $J(d) = 10.1$  Hz, 1 H, H-5), 5.40 (dd,  $J = 15.0, 7.9$  Hz, 1 H, H-11), 5.89 (dm,  $J(d) = 11.0$  Hz, 1 H, H-13), 6.33 (m, 1 H, ArH), 6.32 – 6.85 (sehr breit, 2 H, NH u. ArH), 6.63 (bdd,  $J = 15.0, 11.0$  Hz, 1 H, H-12), 6.81 – 6.82 (m, 1 H, ArH) ppm; ein aufgenommenes <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum konnte aufgrund geringer Signalintensität nicht analysiert werden. **IR:**  $\tilde{\nu} = 3320$  (b), 2954, 2929, 2896, 2857, 1760, 1713 (s), 1619, 1547, 1472, 1437, 1384, 1248 (s), 1216, 1177, 1073 (s), 939, 911, 858, 835 (s), 775, 735 (s), 695 cm<sup>-1</sup>; **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>48</sub>H<sub>85</sub>NO<sub>9</sub>Si<sub>3</sub>Na<sup>+</sup>: 926.5430 gefunden: 926.5402.

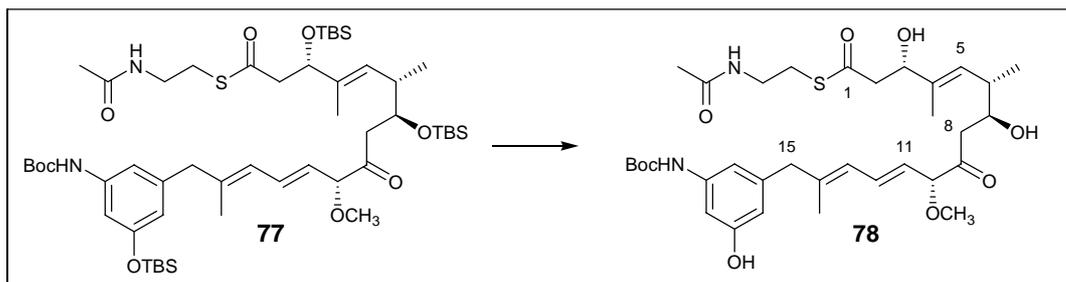
### Überführung in den SNAC-Ester **77**



17 mg der Säure **76** (19  $\mu$ mol; 1.0 Äq.) wurden unter N<sub>2</sub> in 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) gelöst und nacheinander mit 2.1  $\mu$ l *N*-Acetylcysteamin (2.4 mg; 20  $\mu$ mol; 1.05 Äq.), 0.2 mg DMAP (2  $\mu$ mol; 0.1 Äq.) und 4.1 mg DCC (20  $\mu$ mol; 1.05 Äq. versetzt). Die Reaktion wurde für 3 h bei RT gerührt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete, und anschließend durch Zugabe von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Phosphatpuffer (aq., pH 7) beendet. Die wässrige Phase wurde 5 x mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 27 mg Rohprodukt erhalten. Chromatographie über Silicagel mit Petrolether/Essigsäureethylester 2:1 als Eluent lieferte 13 mg (13  $\mu$ mol) des SNAC-Esters **77** in einer Ausbeute von 68 %, die umgehend in Folgereaktionen eingesetzt wurden. Auf eine weiterführende Analytik wurde daher verzichtet.

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>52</sub>H<sub>92</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Si<sub>3</sub>SNa<sup>+</sup>: 1027.5729 gefunden: 1027.5697.

## Entschützung zum Triol **78**



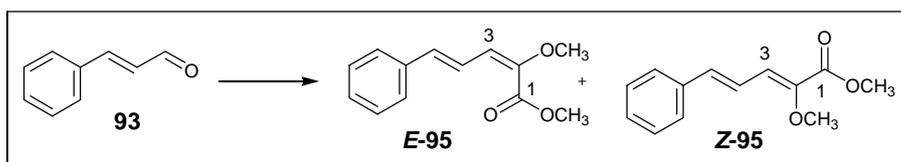
5 mg des SNAC-Esters **77** (5  $\mu$ mol; 1.0 Äq.) wurden in 1.3 ml THF gelöst und mit 150  $\mu$ l HF\*Py (~70 % HF) versetzt. Die Reaktion wurde 17 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch vorsichtige Zugabe von NaHCO<sub>3</sub> (aq.) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> beendet. Die wässrige Phase wurde 5 x mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 6 mg Rohprodukt erhalten. Chromatographie über Silicagel mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Methanol 10:1 als Eluent lieferte 4.3 mg des Diols **78**, das immer noch mit Resten von DCC aus der vorherigen Stufe verunreinigt war. Eine genaue Ausbeutebestimmung sowie eine detaillierte spektroskopische Analytik wurde daher nicht vorgenommen und das erhaltene Produkt umgehend in Folgereaktionen eingesetzt.

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>SNa<sup>+</sup>: 685.3135 gefunden: 685.3112.

## 5.9 Synthetische Studien zum *seco*-Proansamitocin **15**

### 5.9.1 Darstellung der Ester **95** und **96**

#### 2-Methoxy-5-phenylpenta-2,4-diensäuremethylester (*E*-**95** und *Z*-**95**)



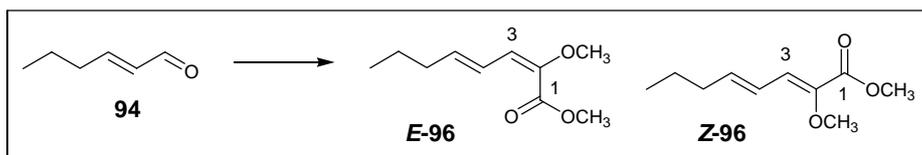
2.643 g (10.00 mmol; 5.0 Äq.) 18-Krone-6 und 480 mg (2.00 mmol; 1.0 Äq.) (Diethoxyphosphoryl)methoxyessigsäuremethylester (**92**) wurden unter Argon in 40 ml abs. THF gelöst, auf -20°C gekühlt und mit 4.00 ml KHMDS (0.5 M in Toluol; 2.00 mmol; 1.0 Äq.) versetzt. Nach 30 min wurden 251  $\mu$ l (264 mg; 2.00 mmol; 1.0 Äq.) *trans*-Zimtaldehyd

(**93**) zugegeben, woraufhin sich die Lösung sofort rot färbte. Obwohl wahrscheinlich schon früher vollständig, wurde die Reaktion erst nach weiteren 24 h bei  $-20^{\circ}\text{C}$  durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$  unterbrochen. Die wässrige Phase wurde 3 x mit Diethylether extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie über Kieselgel mit Petrolether:Diethylether 11:1 als Laufmittel lieferte als 1. Fraktion 86 mg (0.39 mmol; 20 %) des (2*Z*,4*E*)-2-Methoxy-5-phenylpenta-2,4-diensäuremethylesters (**Z-95**) und als 2. Fraktion 245 mg (1.12 mmol; 56 %) des entsprechenden *E*-Isomers (**E-95**). Gesamtausbeute 76 %; *Z/E*-Verhältnis 1:2.8.

(2*Z*,4*E*)-2-Methoxy-5-phenylpenta-2,4-diensäuremethylester (**Z-95**):  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0.00 ppm)  $\delta$ : 3.79 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 6.81 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 6.89 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H), 7.18 (dd,  $J = 15.8$  u. 11.2 Hz), 7.26 – 7.50 (m, 5 H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  TMS = 0.00 ppm)  $\delta$ : 51.98 (p), 60.76 (p), 121.51 (t), 126.20 (t), 127.08 (t), 128.64 (t), 128.75 (t), 136.66 (q), 137.59 (t), 145.25 (q), 164.39 (q) ppm; **IR** (Golden Gate)  $\tilde{\nu}$ : 3001, 2941, 2845, 1708, 1622, 1606, 1574, 1490, 1440, 1350, 1328, 1315, 1277, 1228, 1196, 1150, 1098, 1075, 1030, 984, 970, 949, 778, 751, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

(2*E*,4*E*)-2-Methoxy-5-phenylpenta-2,4-diensäuremethylester (**E-95**):  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0.00 ppm)  $\delta$ : 3.73 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.08 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 6.65 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1 H), 7.23 – 7.47 (m, 5 H), 7.86 (dd,  $J = 15.6$  u. 11.0 Hz) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  TMS = 0.00 ppm)  $\delta$ : 52.16 (p), 55.89 (p), 115.05 (t), 124.06 (t), 126.65 (t), 127.82 (t), 128.64 (t), 135.02 (t), 137.32 (q), 145.33 (q), 163.61 (q) ppm; **IR** (Golden Gate)  $\tilde{\nu}$ : 3002, 2951, 2835, 1720, 1678, 1621, 1592, 1490, 1448, 1435, 1373, 1320, 1303, 1280, 1230, 1215, 1146, 971, 750, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

## 2-Methoxyocta-2,4-diensäuremethylester (**E-96** und **Z-96**)



Darstellung unter Verwendung von KHMDS/18-Krone-6 als Basensystem:

18-Krone-6 (5.25 Äq.) und (Diethoxyphosphoryl)methoxyessigsäuremethylester (**92**) (1.05 Äq.) wurden unter Argon in abs. THF gelöst ( $\sim 0.05$  M), auf die gewünschte Temperatur

gekühlt/erwärmt und mit KHMDS (0.5 M in Toluol; 1.05 Äq.) versetzt. Nach 30 min wurde *trans*-Hex-2-enal (**94**) (1.0 Äq.) zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktion durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl/H<sub>2</sub>O beendet. Die wässrige Phase wurde 3 x mit Diethylether extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographische Reinigung auf Kieselgel mit Petrol ether:Essigsäureethylester 10:1 als Laufmittel lieferte als 1. Fraktion (*2Z,4E*)-2-Methoxyocta-2,4-diensäuremethylester (**Z-96**) und als 2. Fraktion das entsprechende *E*-Isomer **E-96**. Die verschiedenen Experimente sind in Tabelle 5.1 aufgeführt.

Rk.	Ansatzgröße [mmol Edukt]	T [°C]	Reaktionszeit [min]	Ausbeute [%]	<i>E/Z</i> -Verhältnis
1	3.12	-20	150	68	3.2:1
2	4.08	-35	80	83	6.4:1
3	2.14	0	20	78	1.3:1
4	6.11	+20	60	75	1.4:1

**Tabelle 5.1** Darstellung der Ester **96** unter Verwendung KHMDS/18-Krone-6

Darstellung von 2-Methoxyocta-2,4-diensäuremethylester **96** unter Verwendung verschiedener Basen:

(Diethoxyphosphoryl)methoxyessigsäuremethylester (1.05 Äq.) wurde unter Argon in abs. THF gelöst (~0.05 M), auf die gewünschte Temperatur gebracht und mit der entsprechenden Base (1.1-1.05 Äq.) versetzt. Nach 30 min erfolgte die Zugabe von *trans*-Hex-2-enal (1.0 Äq.). Bei Erreichen vollständigen Umsatzes wurde die Reaktion analog der letzten Vorschrift aufgearbeitet und das Produkt gereinigt. Die genauen Reaktionsparameter sind in Tabelle 5.2 aufgeführt.

Rk.	Ansatzgröße [mmol Edukt]	Base	T [°C]	Reaktions- zeit [min]	Ausbeute [%]	<i>E/Z</i> - Verhältnis
1	1.12	1.1 Äq. DBU	+20	(2d, innerhalb 3 Tagen kein nennenswerter Umsatz feststellbar)		
2	10.70	1.05 Äq. <i>n</i> -Buli	0	60	78	1:1.1

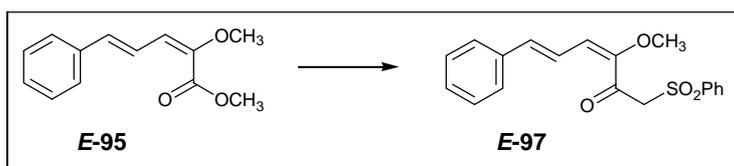
**Tabelle 5.2** Darstellung der Ester **96** unter Verwendung diverser Basen

(2*Z*,4*E*)-2-Methoxyocta-2,4-diensäuremethylester (**Z-96**):  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 0.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H), 1.45 (tq,  $J = 7.4$  u. 7.3 Hz, 2 H), 2.14 (ddt,  $J = 7.3$  u. 1.5 u. 7.3 Hz, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 6.03 (ddt,  $J = 15.3$  u. 0.8 u. 7.2 Hz, 1 H), 6.44 (ddt,  $J = 15.4$  u. 11.2 u. 1.5 Hz, 1 H), 6.71 (dd,  $J = 0.2$  u. 11.4 Hz, 1 H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.00 ppm)  $\delta$ : 13.64 (p), 22.09 (s), 35.26 (s), 51.82 (p), 60.50 (p), 123.37 (t), 126.69 (t), 141.76 (t), 143.43 (q), 164.71 (q) ppm; **IR** (Golden Gate)  $\tilde{\nu}$ : 2957, 2932, 2873, 2843, 1963, 1889, 1717 (s), 1640, 1608, 1435, 1341, 1286, 1235, 1212, 1165, 1095, 1029, 975, 948, 899, 831, 778, 731  $\text{cm}^{-1}$ .

(2*E*,4*E*)-2-Methoxyocta-2,4-diensäuremethylester (**E-96**):  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; TMS = 0.00 ppm)  $\delta$ : 0.92 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 1.45 (tq,  $J = 7.4$  u. 7.4 Hz, 2 H), 2.14 (ddt,  $J = 7.3$  u. 1.5 u. 7.3 Hz, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 5.85 (ddt,  $J = 15.2$  u. 0.9 u. 7.1 Hz, 1 H), 5.91 (dd,  $J = 10.9$  u. 0.4 Hz, 1 H), 7.03 (ddt,  $J = 15.2$  u. 10.9 u. 1.5 Hz, 1 H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; TMS = 77.00 ppm)  $\delta$ : 13.72 (p), 22.46 (s), 35.12 (s), 51.98 (p), 55.80 (p), 115.62 (t), 125.19 (t), 138.59 (t), 143.53 (q), 163.78 (q) ppm; **IR** (Golden Gate)  $\tilde{\nu}$ : 2956, 2931, 2873, 2835, 1720, 1638, 1600, 1435, 1375, 1298, 1231, 1207, 1165, 1142, 1108, 972, 833, 781, 686  $\text{cm}^{-1}$ .

### 5.9.2 Darstellung der Sulfone 97 und 98

#### (3*E*,5*E*)-1-Benzolsulfonyl-3-methoxy-6-phenylhexa-3,5-dien-2-on (**E-97**)

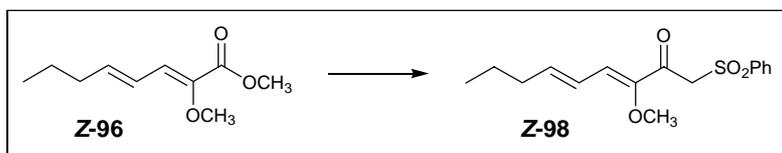


79 mg (0.506 mmol; 1.1 Äq.) Methylphenylsulfon wurden unter Argon in 12 ml abs. THF gelöst, auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und mit 367  $\mu\text{l}$  n-BuLi (2.5 M in Hexan; 0.916 mmol; 2.0 Äq.) versetzt. Nach 30 min wurden 100 mg (0.458 mmol; 1.0 Äq.) (2*E*,4*E*)-2-Methoxyocta-2,4-diensäuremethylester (**E-96**) als Lösung in 1 ml abs. THF zugetropft und die Kühlung entfernt. Es wurde für weitere 15 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktionsmischung anschließend mit  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$  versetzt. Die wäßrige Phase wurde 3 x mit EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 236 mg eines gelben Rohprodukts erhalten, das über Silicagel mit Petrolether:Essigsäureethylester 2:1 und 1 %  $\text{NEt}_3$  als Laufmittelgemisch chroma-

tographiert wurde. Dabei konnten wahrscheinlich unter teilweiser Zersetzung des Produktes (Chromatographie auf Silicagel ohne  $\text{NEt}_3$  führt zu vollständiger Zerstörung des Produktes) 59 mg (0.172 mmol; 38 %) gelbes (3*E*,5*E*)-1-Benzolsulfonyl-3-methoxy-6-phenylhexa-3,5-dien-2-on (**E-97**) erhalten werden.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.55 (s, 3 H), 4.54 (s, 2 H), 5.90 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 H), 6.69 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1 H), 7.23 – 7.67 u. 7.85 - 7.91 (m, 10 H), 7.81 (dd,  $J = 15.6$  u. 11.2 Hz, 1 H) ppm;  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.49 (p), 63.50 (s), 115.20 (t), 123.66 (t), 126.86 (t), 128.24 (t), 128.45 (t), 128.66 (t), 129.06 (t), 133.92 (t), 136.95 (t), 137.84 (q), 139.54 (q), 149.40 (q) ppm; **IR** (Golden Gate)  $\tilde{\nu}$ : 2951, 2902, 1690, 1603, 1577, 1567, 1446, 1372, 1360, 1319, 1306, 1278, 1266, 1200, 1188, 1154, 1130, 1034, 973, 887, 812, 793, 758, 742, 686  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S} + \text{CH}_3\text{CN} + \text{Na}^+$ : 406.1089, gefunden: 406.1096.

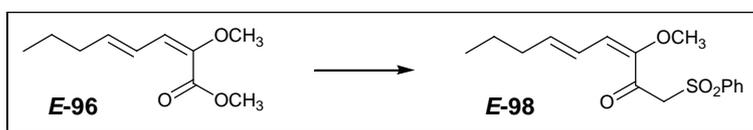
### 1-Benzolsulfonyl-3-methoxynona-3(*Z*),5(*E*)-dien-2-on (**Z-98**)



169 mg (1.082 mmol; 1.0 Äq.) Methylphenylsulfon wurden unter Argon in 20 ml abs. THF gelöst, auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und mit 1.082 ml LDA (2.0 M in Hexan/THF; 2.164 mmol; 2.0 Äq.) versetzt, woraufhin sich ein weiß-brauner Niederschlag bildete. Nach 45 min wurde die Reaktionsmischung auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und 199 mg (1.082 mmol; 1.0 Äq.) (2*Z*,4*E*)-2-Methoxyocta-2,4-diensäuremethylester (**Z-96**) in 3 ml THF zugegeben, wobei der Niederschlag verschwand und sich die Lösung gelb färbte. Nach 50 min wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach weiteren 1.5 h erfolgte die Aufarbeitung durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ . Die wäßrige Phase wurde 3 x mit EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 367 mg Rohprodukt erhalten. Die Reinigung war aufwändig, da das Produkt und Reste von nicht abreagiertem Methylphenylsulfon ähnliche  $R_f$ -Werte aufwiesen. Mehrfache chromatographische Reinigung über Kieselgel mit Petrolether/Essigester 3:1 und 2 % Triethylamin als Laufmittel lieferte 276 mg (83 %) reines (3*Z*,5*E*)-1-Benzolsulfonyl-3-methoxynona-3,5-dien-2-on (**Z-98**), sowie weiteres verunreinigtes Produkt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>; TMS = 0.00 ppm) δ: 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.49 (tq, *J* = 7.3 u. 7.4 Hz, 2 H), 2.21 (ddt, *J* = 7.2 u. 1.4 u. 7.3 Hz, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 4.44 (s, 2 H), 6.22 (ddt, *J* = 15.2 u. 0.7 u. 7.2 Hz, 1 H), 6.48 (ddt, *J* = 15.2 u. 11.0 u. 1.4 Hz, 1 H), 6.71 (dd, *J* = 0.7 u. 11.0 Hz, 1 H) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; TMS = 0.00 ppm) δ: 13.70 (p), 21.94 (s), 35.59 (s), 60.93 (p), 62.51 (s), 123.60 (t), 128.57 (t), 129.20 (t), 129.74 (t), 134.16 (t), 138.98 (q), 146.08 (t), 150.55 (q), 185.27 (q) ppm; **IR** (Golden Gate)  $\tilde{\nu}$ : 3085, 3037, 2996, 2957, 2928, 2862, 2840, 1663 (s), 1625 (s), 1596, 1584, 1448 (w), 1359, 1307 (s), 1226, 1152 (s), 1057, 985, 962, 819, 782, 761, 730, 685 cm<sup>-1</sup>; **HRMS (ESI)**: Molekül+CH<sub>3</sub>CN+Na (C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>NaS): berechnet: 372.1245; gefunden: 372.1245.

**(3*E*,5*E*)-1-Benzolsulfonyl-3-methoxynona-3,5-dien-2-on (*E*-98)**



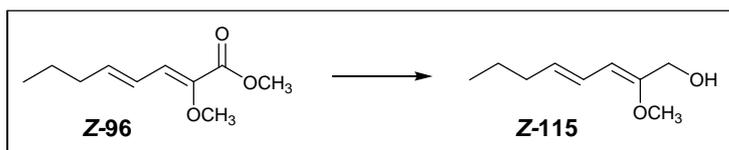
99 mg (0.634 mmol; 1.0 Äq.) Methylphenylsulfon wurden unter Argon in 13 ml abs. THF gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 634 µl LDA (2.0 M in Hexan/THF; 1.268 mmol; 2.0 Äq.) versetzt, woraufhin sich ein weiß-brauner Niederschlag bildete. Nach 30 min wurde die Reaktionsmischung auf -78°C gekühlt und 117 mg (0.634 mmol; 1.0 Äq.) (2*E*,4*E*)-2-Methoxyocta-2,4-dien-1-yl methyl ester (*E*-96) zugegeben, wobei der Niederschlag verschwand und sich die Lösung gelb färbte. Nach 35 min waren noch erhebliche Mengen Edukt vorhanden und die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Nach weiteren 50 min erfolgte die Aufarbeitung durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl/H<sub>2</sub>O. Die wässrige Phase wurde 3 x mit EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 298 mg Rohprodukt erhalten. Chromatographische Reinigung über Kieselgel mit Petrolether/Essigester 3:1 und 2 % Triethylamin als Laufmittel lieferte 178 mg (91 %) (3*E*,5*E*)-1-Benzolsulfonyl-3-methoxynona-3,5-dien-2-on (*E*-98).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>; TMS = 0.00 ppm) δ: 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.43 (tq, *J* = 7.4 u. 7.4 Hz, 2 H), 2.13 (ddt, *J* = 7.2 u. 1.5 u. 7.4 Hz, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 4.51 (s, 2 H), 5.72 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 5.91 (ddt, *J* = 15.1 u. 0.8 u. 7.2 Hz, 1 H), 7.03 (ddt, *J* = 15.1 u. 11.0 u. 1.5 Hz, 1 H) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; TMS = 0.00 ppm) δ: 13.72 (p), 22.37 (s), 35.14 (s), 55.33 (p), 63.44 (s), 115.56 (t), 125.11 (t), 128.49 (t), 129.03 (t),

133.88 (t), 139.64 (q), 141.77 (t), 147.98 (q), 186.26 (q) ppm; **HRMS (ESI)**: Molekül+CH<sub>3</sub>CN+Na (C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>NaS): berechnet: 372.1245; gefunden: 372.1245.

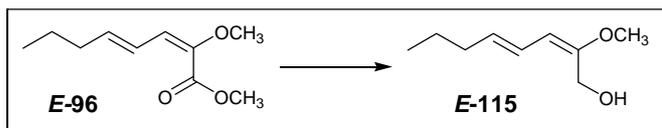
### 5.9.3 Versuche zu den Kapiteln 3.2.4 und 3.2.5

#### (2Z,4E)-2-Methoxyocta-2,4-dien-1-ol (**Z-115**)



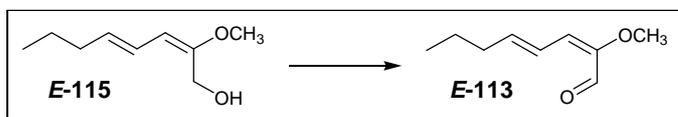
200 mg (1.086 mmol; 1.0 Äq.) (2Z,4E)-2-Methoxyocta-2,4-diensäuremethylester (**Z-96**) wurden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Unter andauernder Kühlung wurden in einem Zeitraum von 30 min mittels einer Spritzenpumpe 1.14 ml DIBAH (1.0 M in Hexan; 1.140 mmol; 1.05 Äq.) hinzugefügt, wobei die Reaktionsmischung sich gelb färbte. 20 min nach Zugabe zeigte eine Reaktionskontrolle durch Dünnschichtchromatographie lediglich Edukt und Alkohol, jedoch keinen Aldehyd, woraufhin weitere 1.48 ml DIBAH (1.0 M in Hexan; 1.48 mmol; 1.35 Äq.) zugegeben wurden, um den Ester vollständig zum Alkohol umzusetzen. Nach 1 h wurde der Reaktionsansatz in gesättigte Na/K-Tartrat-Lösung gegossen. Die wäßrige Phase wurde 3 x mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 433 mg Rohprodukt erhalten, das im 200-H-NMR als Gemisch von Produkt und einer nicht identifizierten Substanz erscheint. Chromatographische Reinigung über Kieselgel mit Petrolether/Essigster 3:1 und 2 % Triethylamin als Laufmittel führt zu teilweiser Zersetzung des Produkts und lieferte 58 mg sauberes (2Z,4E)-2-Methoxyocta-2,4-dien-1-ol (**Z-115**) (34 % Ausbeute).

2-Methoxyocta-2(Z),4-dien-1-ol <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta$ : 0.89 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H), 1.40 (tq,  $J$  = 7.2 u. 7.4 Hz, 2 H), 2.06 (ddt,  $J$  = 1.4 u. 7.0 u. 7.2 Hz), 3.73 (s, 3 H), 4.13 (s, 2 H), 5.38 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1 H), 5.61 (dt,  $J$  = 15.4 u. 7.0 Hz, 1 H), 6.34 (ddt,  $J$  = 15.4 u. 10.7 u. 1.4 Hz, 1 H) ppm.

**(2*E*,4*E*)-2-Methoxyocta-2,4-dien-1-ol (*E*-115)**

150 mg (3.949 mmol; 1.5 Äq.) LiAlH<sub>4</sub> wurden unter Argon in 25 ml abs. Et<sub>2</sub>O suspendiert, auf 0°C gekühlt und anschließend mit 485 mg (2.633 mmol; 1.0 Äq.) (2*E*,4*E*)-2-Methoxyocta-2,4-diensäuremethylester (**E-96**) in 5 ml Et<sub>2</sub>O versetzt. Nach 20 min wurde die Reaktionsmischung unter intensivem Rühren nacheinander mit 150 µl Wasser, 150 µl NaOH (4 M) und wiederum 600 µl Wasser versetzt. Nach 20 min Rühren hatte sich ein weißer Niederschlag gebildet, der nach Zugabe von etwas Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> abfiltriert und mit Et<sub>2</sub>O gewaschen wurde. Nach Vereinigung der organischen Phasen wurden das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und 405 mg (99 % Ausbeute) reines (2*E*,4*E*)-2-Methoxyocta-2,4-dien-1-ol (**E-115**) erhalten.

2-Methoxyocta-2(*E*),4-dien-1-ol <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.39 (tq, *J* = 7.4 u. 7.3 Hz, 2 H), 1.96 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 2.05 (ddt, *J* = 1.5 u. 7.0 u. 7.4 Hz, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 4.26 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 5.33 (d, 10.7 Hz, 1 H), 5.55 (ddt, 0.5 u. 14.9 u. 7.0 Hz, 1 H), 6.13 (ddt, 10.7 u. 14.9 u. 1.5 Hz, 1 H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm) δ: 13.67 (p), 22.76 (t), 35.04 (t), 54.58 (p), 59.67 (s), 101.80 (t), 124.12 (t), 131.11 (t), 155.00 (q) ppm.

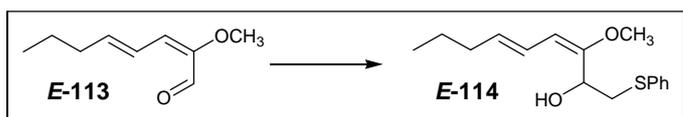
**(2*E*,4*E*)-2-Methoxyocta-2,4-dienal (*E*-113)**

148 mg (1.267 mmol; 1.5 Äq) NMO, 423 mg (500 mg/mmol) 4Å-Molekularsieb und 132 mg (0.845 mmol; 1,0 Äq.) (2*E*,4*E*)-2-Methoxyocta-2,4-dien-1-ol (**E-115**) wurden unter Argon bei Raumtemperatur in 4 ml abs. THF suspendiert und mit 15 mg (0.042 mmol; 0.05 Äq.) TPAP versetzt. Nach 1.5 h und 2.5 h wurden jeweils weitere 49 mg (0.423 mmol; 0.5 Äq.) NMO und 6 mg (0.017 mmol; 0.02 Äq.) TPAP zugesetzt. Nach 4 h wurde der Reaktionsansatz durch Kieselgel filtriert, mit etwas Dichlormethan eluiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 67 mg (2*E*,4*E*)-2-Methoxyocta-2,4-dienal (**E**-

**113**) erhalten, dessen Reinheit so hoch war, dass keine weitere Säuberung vorgenommen wurde (51 % Ausbeute).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta$ : 0.92 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H), 1.46 (tq,  $J = 7.1$  u. 7.3 Hz, 2 H), 2.16 (ddt,  $J = 1.4$  u. 7.2 u. 7.1 Hz, 2 H), 3.66 (d,  $J = 0.4$  Hz, 3 H), 5.93 (ddt, 0.9 u. 14.8 u. 7.2 Hz, 1 H), 6.20 (dm,  $J(\text{d}) = 11.3$  Hz, 1 H), 6.87 (ddt, 11.3 u. 14.8 u. 1.4 Hz, 1 H), 9.91 (s, 1 H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.00$  ppm)  $\delta$ : 13.64 (p), 22.27 (s), 35.15 (s), 55.20 (p), 119.57 (t), 121.92 (t), 140.11 (t), 149.89 (q), 185.07 (t) ppm; **IR** (Golden Gate)  $\tilde{\nu}$ : 2959, 2931, 2872, 2837, 1707, 1683 (s), 1630, 1588, 1456, 1398, 1303, 1228, 1207, 1149, 1053, 962, 889, 817, 739, 704, 660  $\text{cm}^{-1}$ .

**(3E,3E)-3-Methoxy-1-(phenylsulfanyl)nona-3,5-dien-2-ol (E-114)**



94 mg (0.837 mmol; 1.05 Äq.) DABCO und 94  $\mu\text{l}$  (0.798 mmol; 1.0 Äq.) Thioanisol wurden bei Raumtemperatur unter Argon in 6 ml abs. THF gelöst und mit 335  $\mu\text{l}$  *n*-Buli (2.5 M in Hexan; 0.837 mmol; 1.05 Äq.) versetzt. Nach 50 min wurde der Ansatz auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und es erfolgte Zugabe von 123 mg verunreinigtem (2E,4E)-2-Methoxyocta-2,4-dienal (**E-113**) ( $\sim 0.798$  mmol; 1.0 Äq.). Nach 60 min wurde die Reaktion durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$  beendet. Die wäßrige Phase wurde 3 x mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 172 mg Rohprodukt erhalten. Chromatographische Reinigung über Kieselgel mit Petrolether/Essigester 10:1 und 2 % Triethylamin als Laufmittel lieferte 6 mg (3E,3E)-3-Methoxy-1-(phenylsulfanyl)nona-3,5-dien-2-ol (**E-114**) sowie 13 mg einer Mischfraktion aus überwiegend Produkt und Resten von (2E,4E)-2-Methoxyocta-2,4-dien-1-ol (**E-115**). Eine Ausbeute wurde nicht bestimmt.

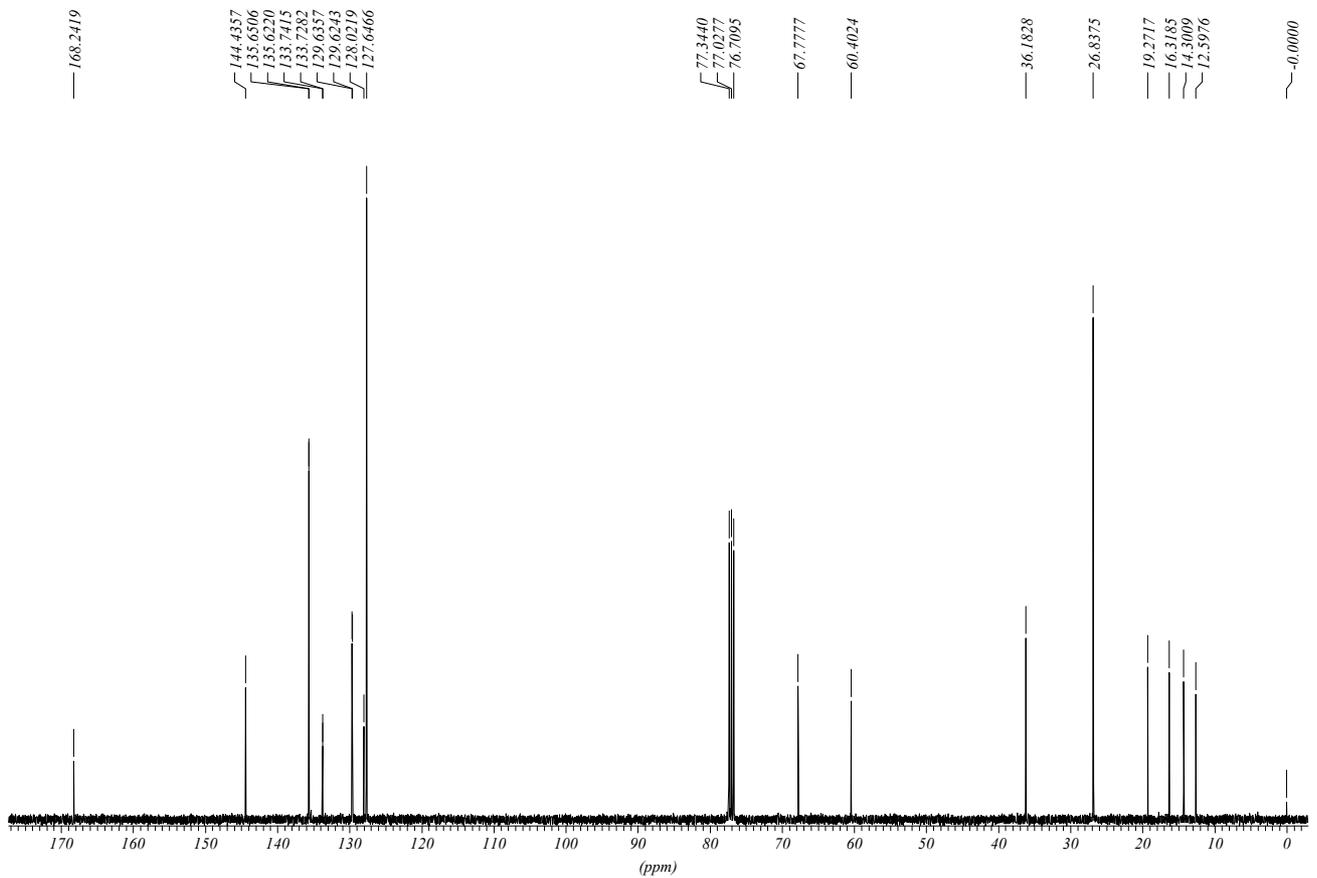
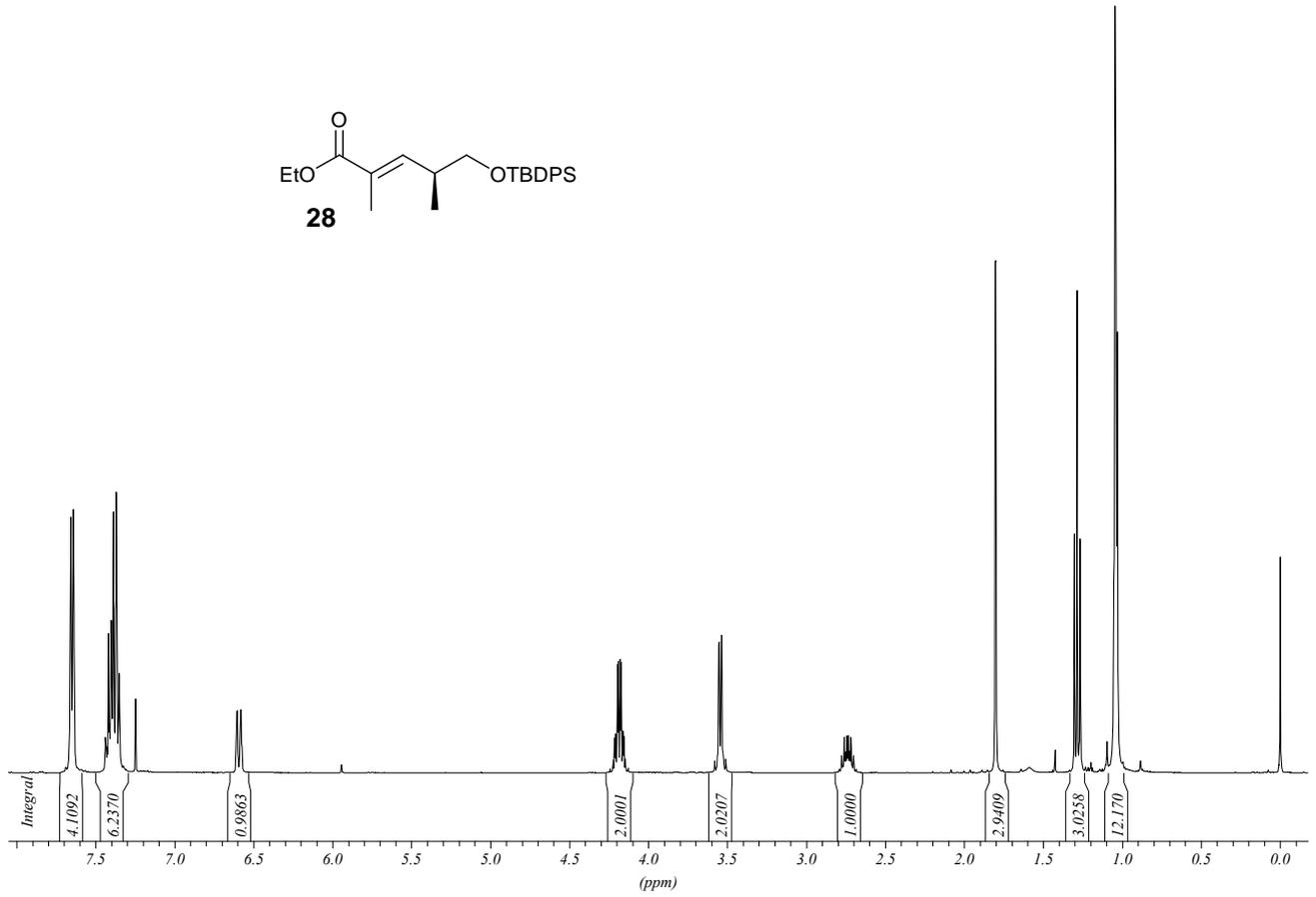
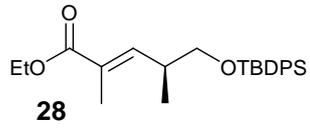
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta$ : 0.89 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H), 1.2 – 1.4 (m, 2 H), 1.99 (ddt,  $J = 1.3$  u. 7.0 u. 7.2 Hz, 2 H), 2.52 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 3.19 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1 H), 3.19 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 3.54 (d,  $J = 0.3$  Hz, 3 H), 4.67 (pseudo-q,  $J \sim 7$  Hz, 1 H), 5.32 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1 H), 5.53 (ddt, 0.6 u. 14.9 u. 7.0 Hz, 1 H), 5.92 (ddt,  $J = 10.6$  u. 14.9 u. 1.3 Hz, 1 H), 7.1 – 7.5 (m, 5 H) ppm; **IR** (Golden Gate)  $\tilde{\nu}$ : 3428 (s,b), 2957, 2929, 2871,

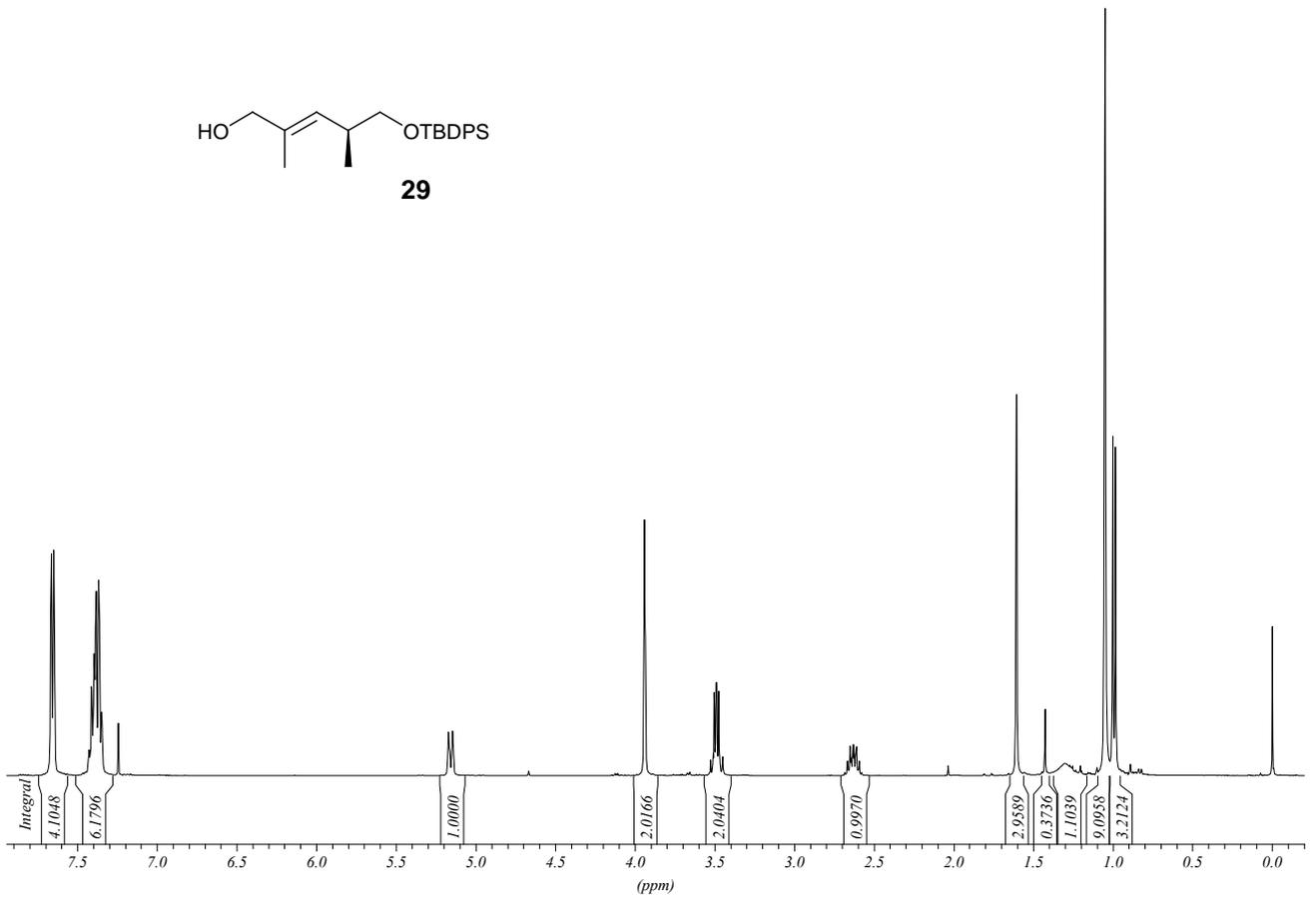
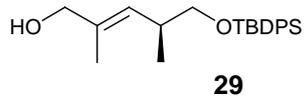
---

2834, 1724, 1655, 1619, 1584, 1481, 1463, 1439, 1300, 1227, 1205, 1188, 1143, 1025, 957, 911, 847, 739, 691 cm<sup>-1</sup>.

## 6. Spektrenanhang

Auf den folgenden Seiten sind die <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren aller Verbindungen auf dem Syntheseweg zum *seco*-Proansamitocin **14**, ausgehend vom Ester **28**, abgebildet.





135.6639  
135.6468  
135.1476  
134.0635  
134.0407  
129.3576  
129.3423  
128.9689  
127.5914  
127.3818

77.3402  
77.0239  
76.7057  
68.8770  
68.5017

35.0682

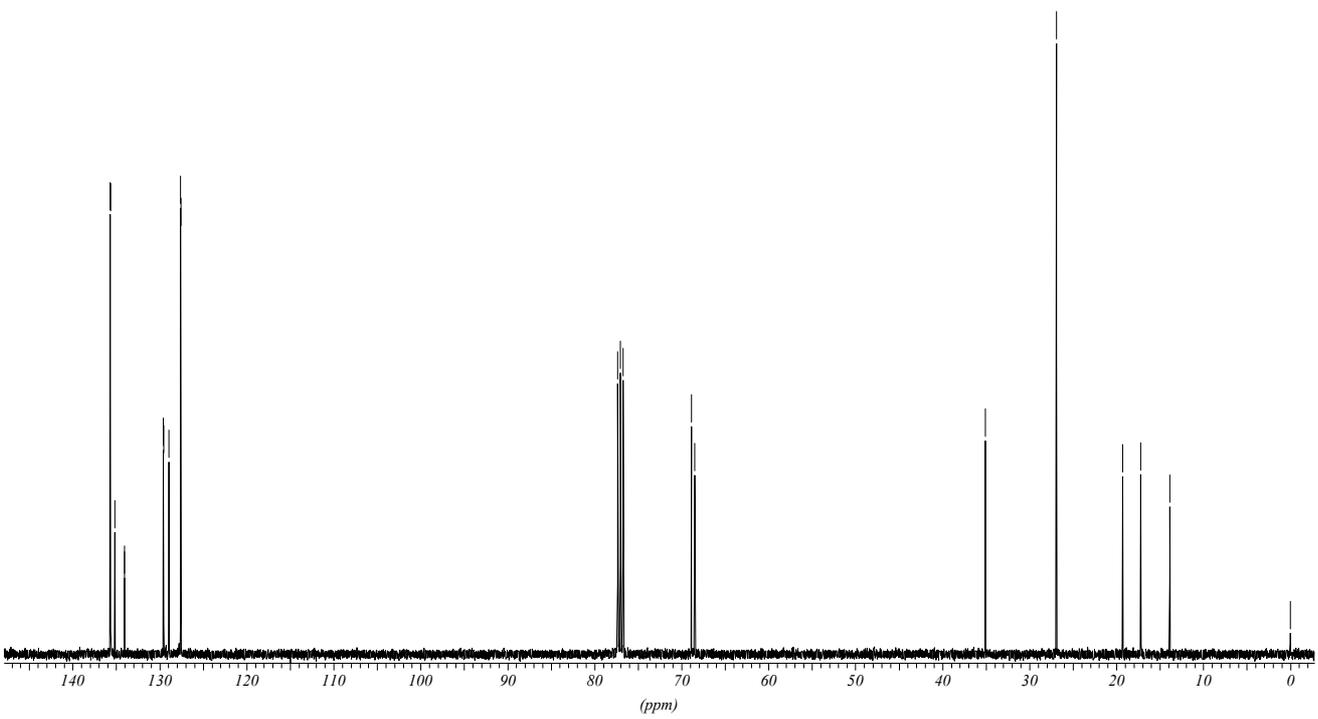
26.8965

19.3041

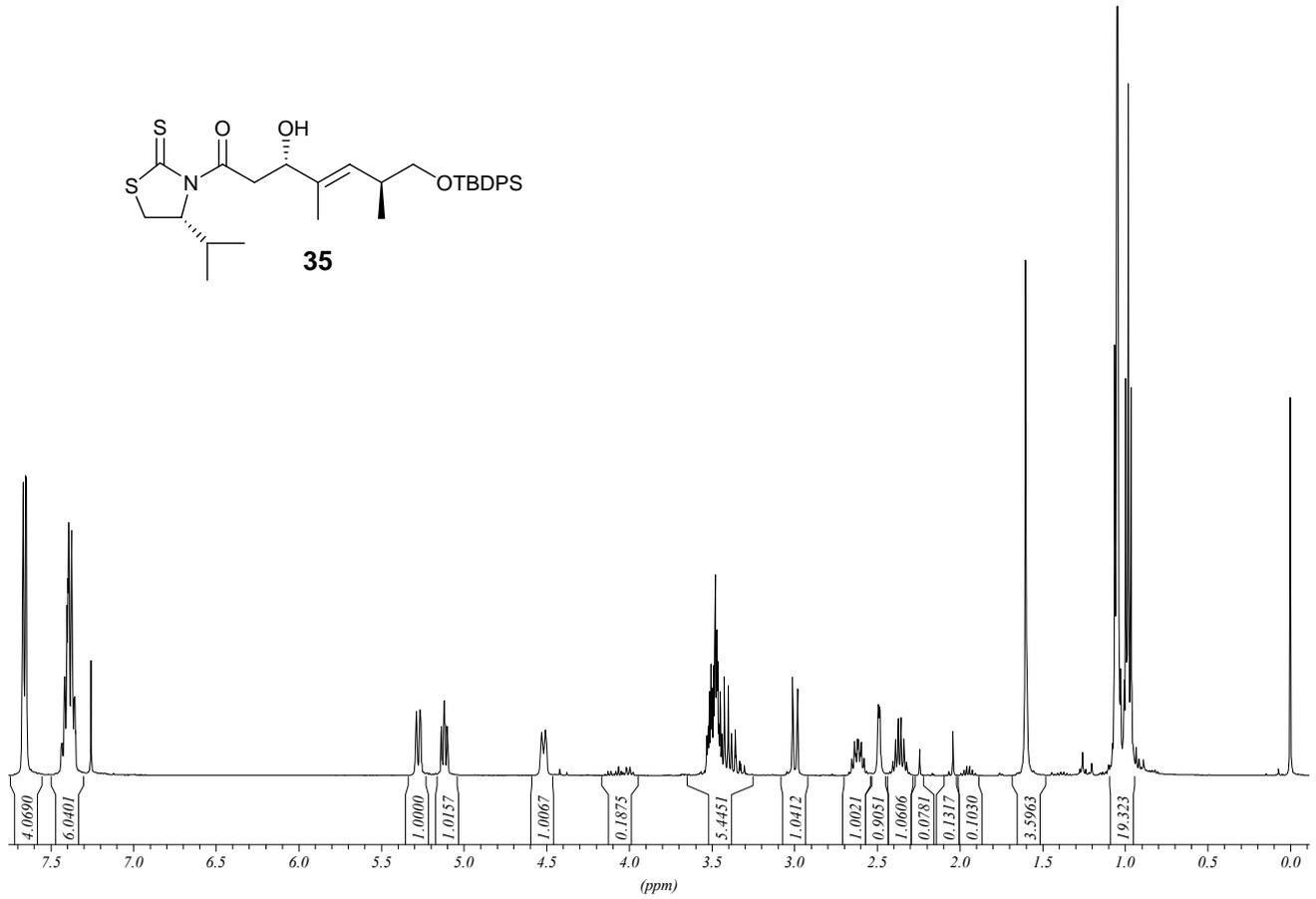
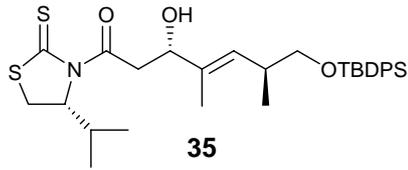
17.2121

13.8703

0.0000





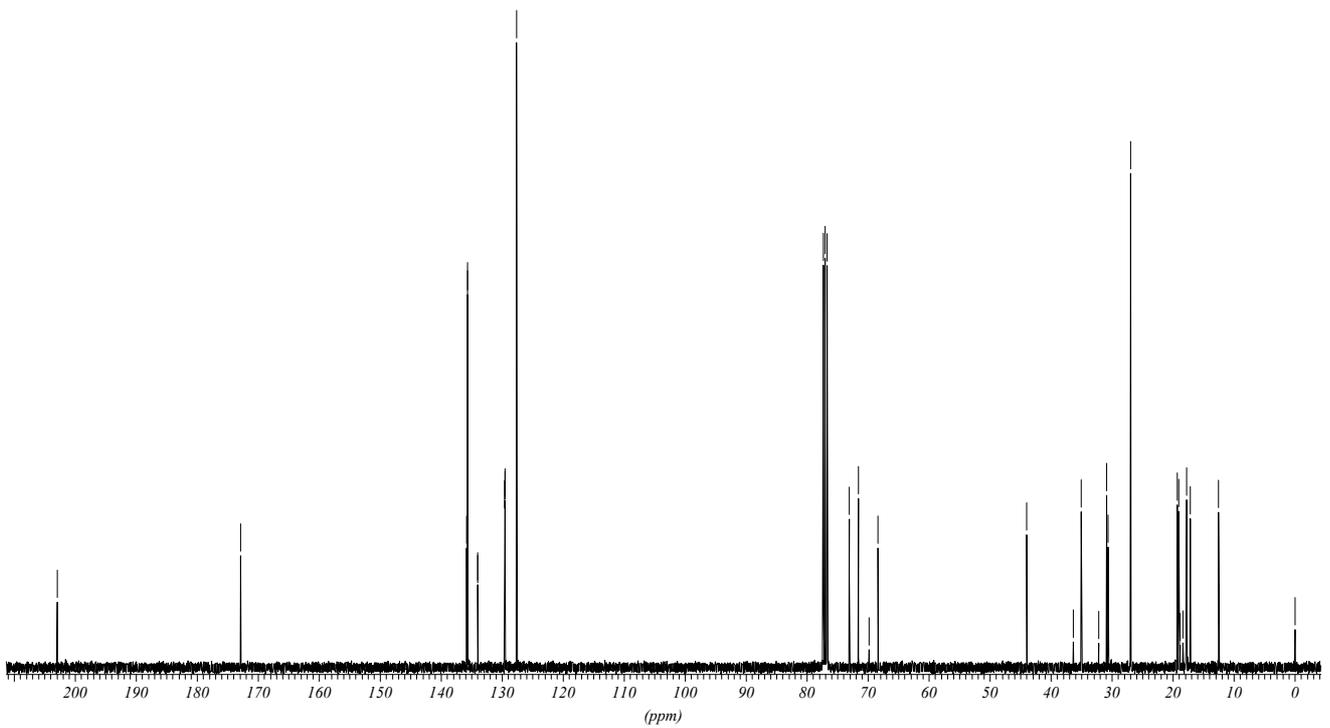


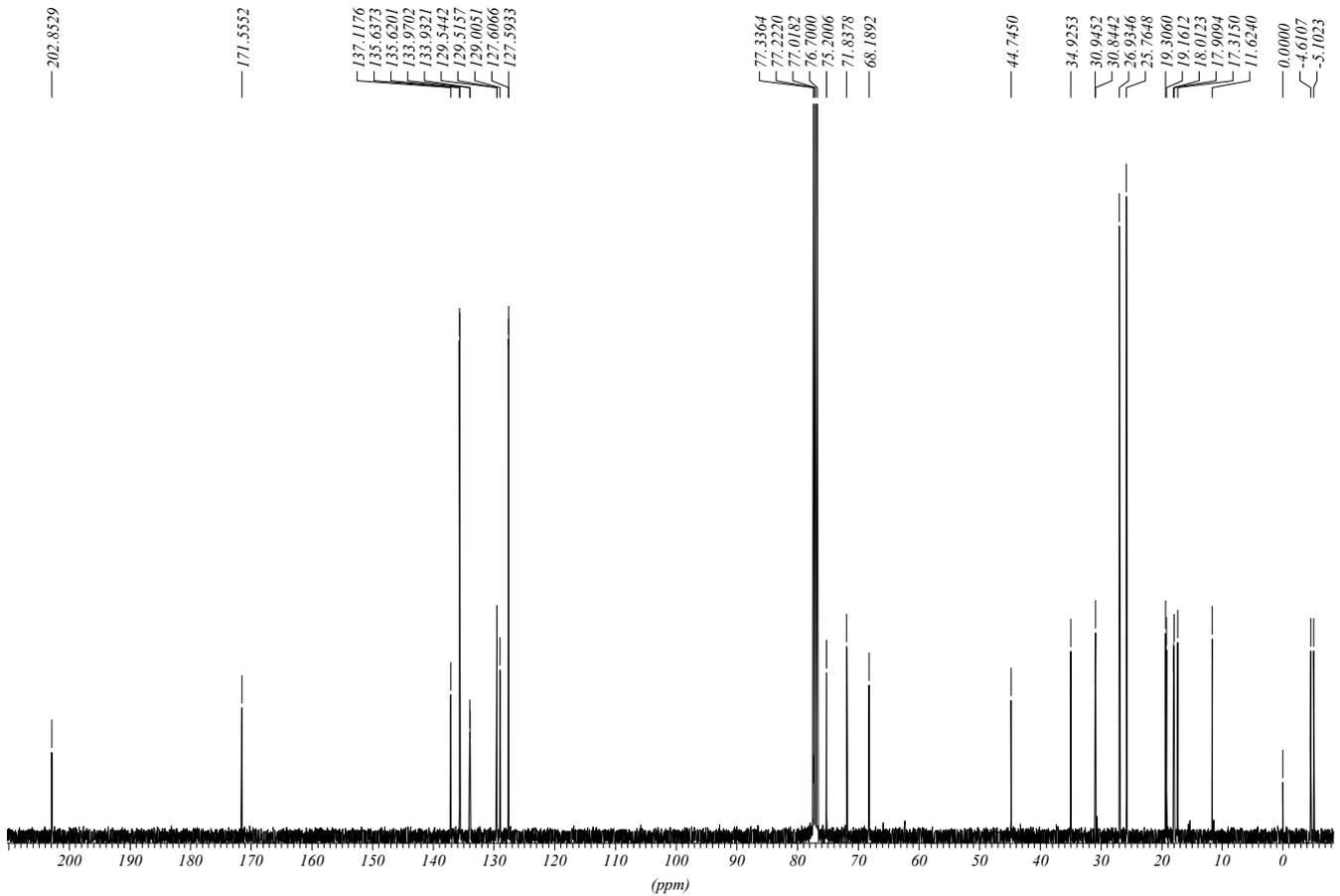
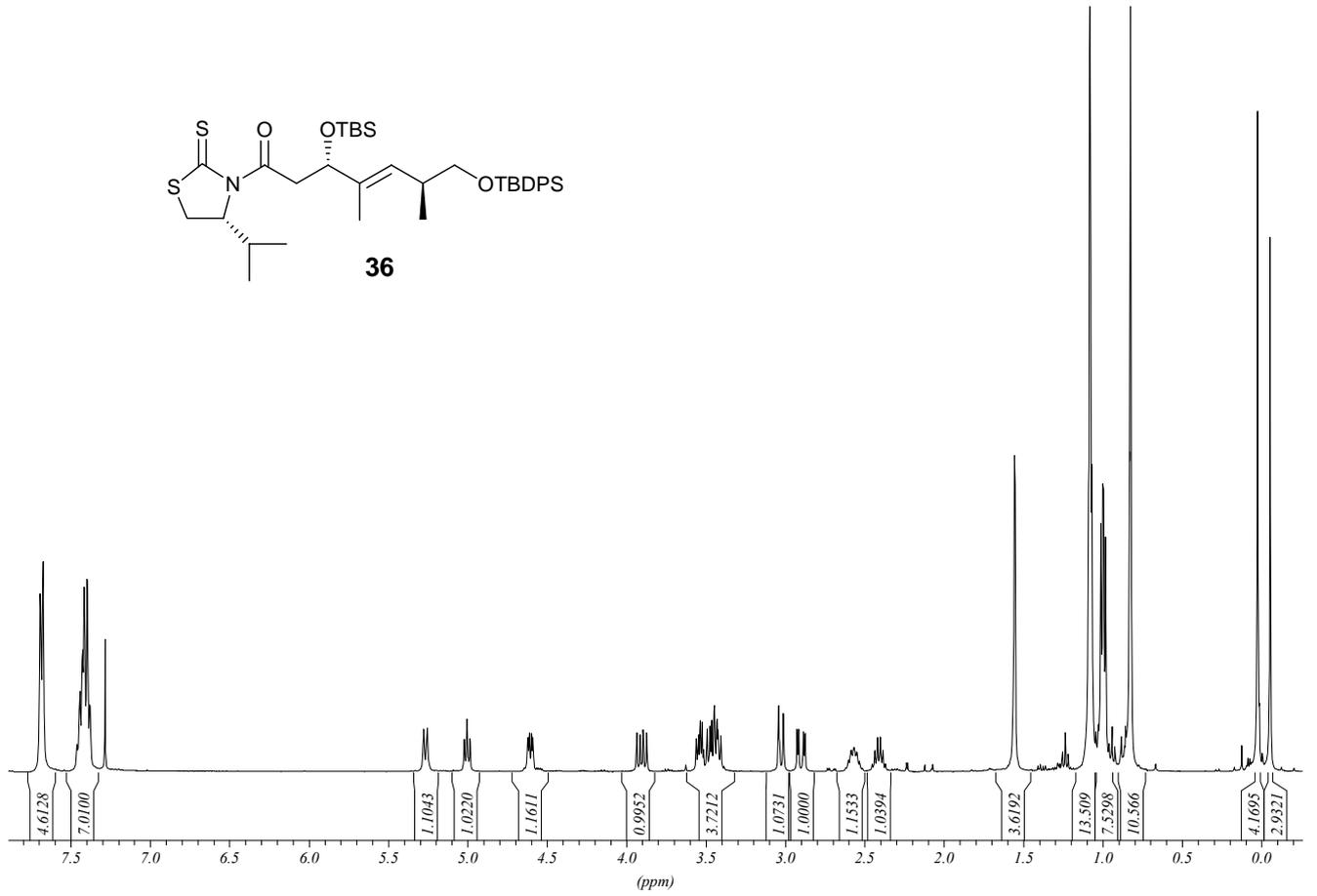
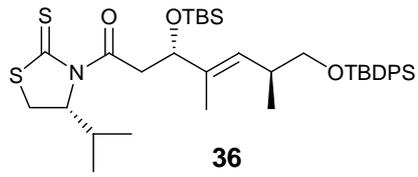
202.9386

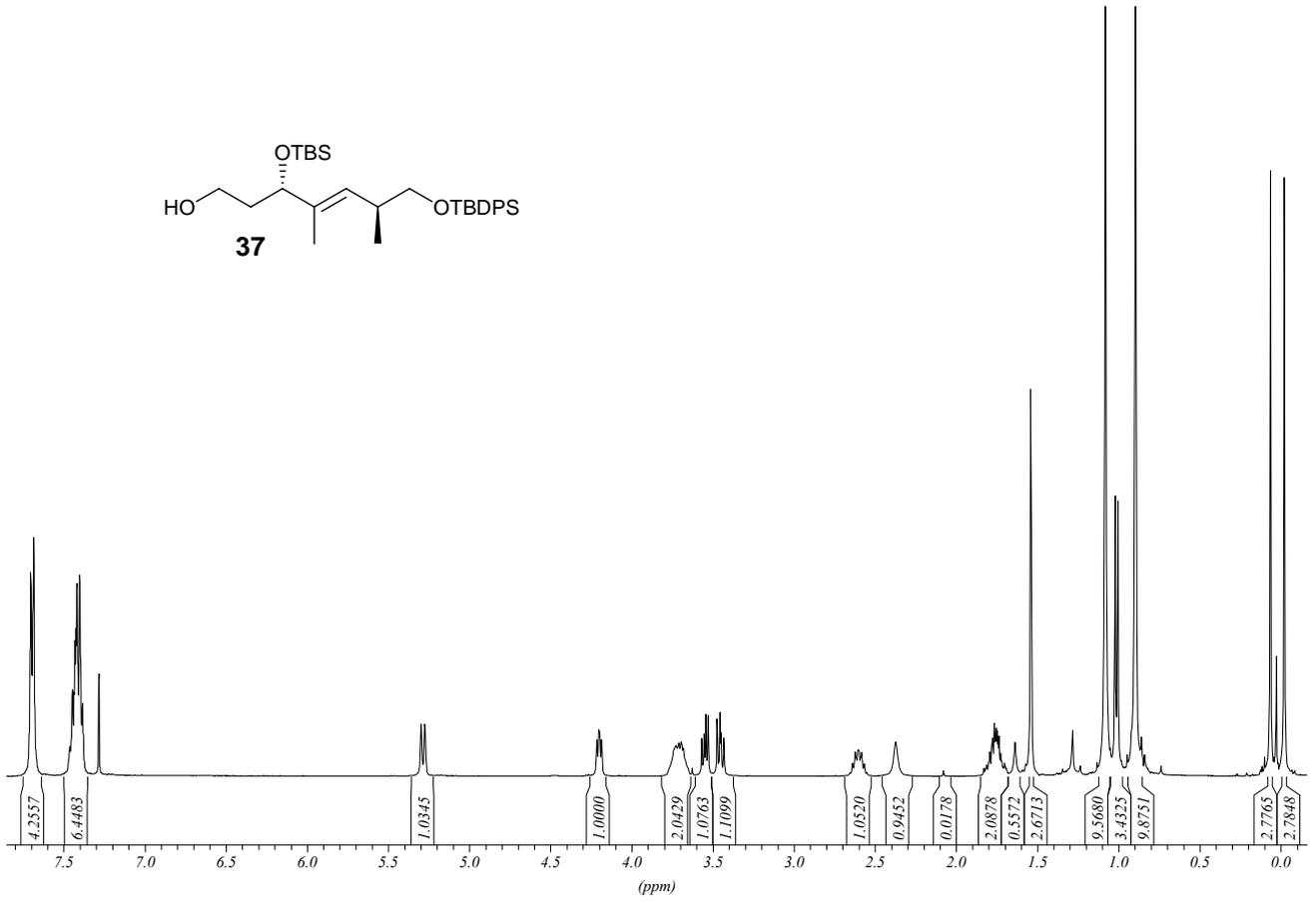
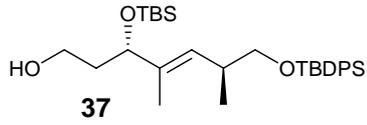
172.8393

135.8449  
135.6601  
135.6449  
134.0102  
133.9911  
129.5600  
129.5481  
129.3214  
127.621877.3459  
77.2277  
77.0277  
76.7114  
73.0590  
71.5320  
69.8030  
68.3607

43.9734

36.3676  
35.0225  
32.1970  
30.8804  
30.6689  
26.9175  
19.3060  
19.0945  
18.8506  
18.3934  
17.8065  
17.1626  
12.5175  
0.0000





137.1310  
 135.6392  
 135.6239  
 133.9644  
 129.5366  
 129.5233  
 128.3001  
 127.5933

77.3344  
 77.2792  
 77.0163  
 76.7000

68.3454  
 60.6253

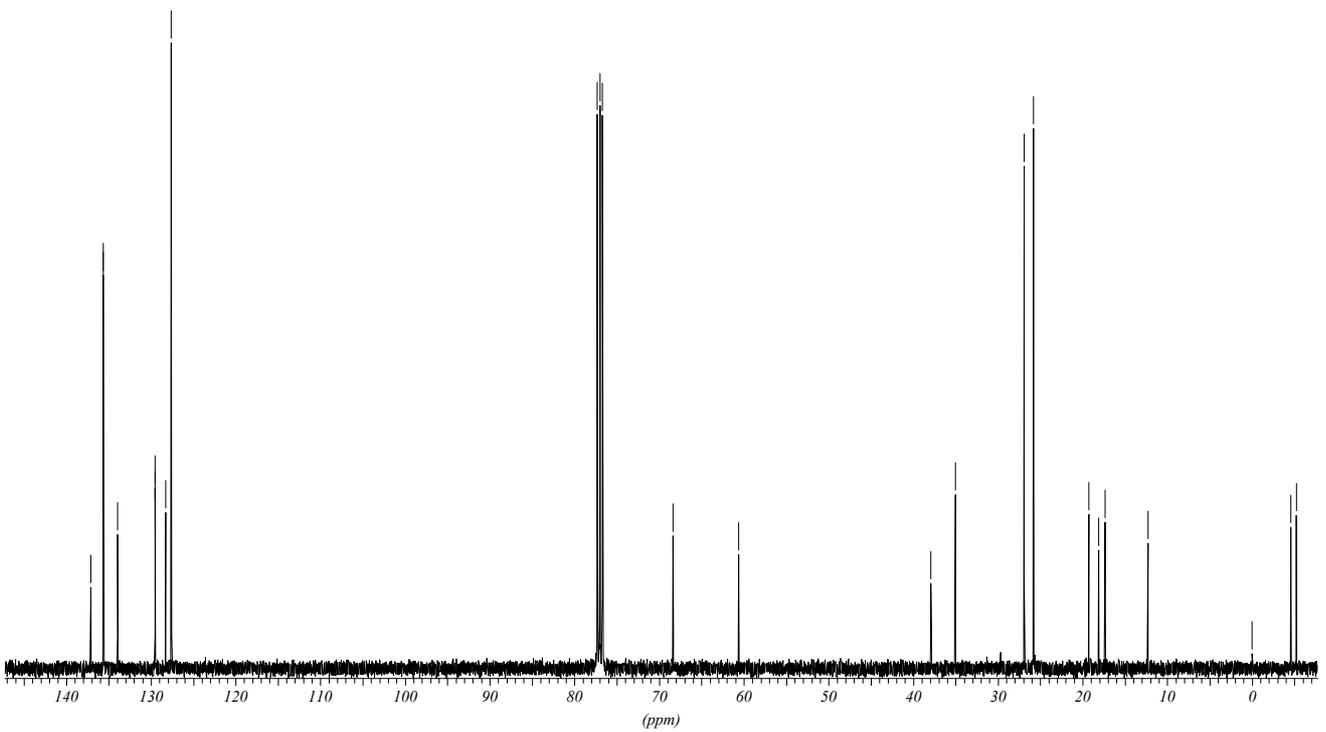
37.9337  
 35.0225

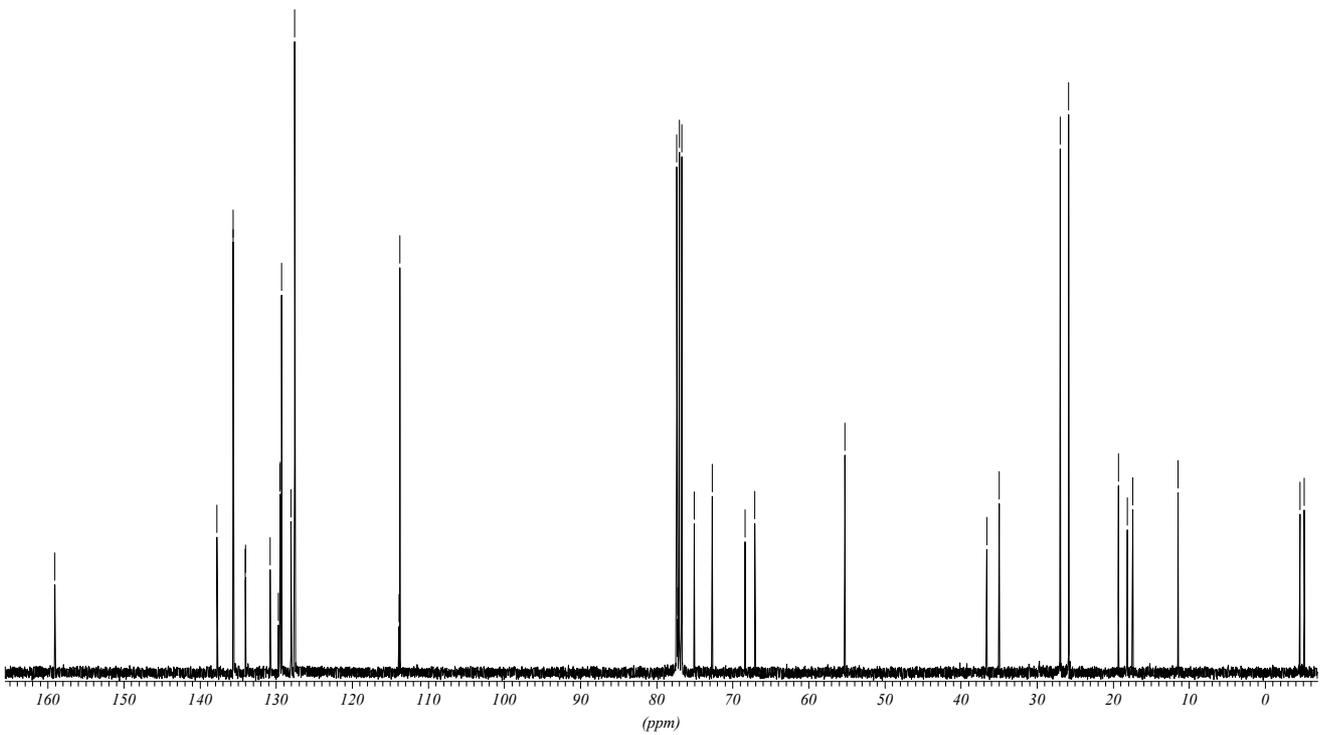
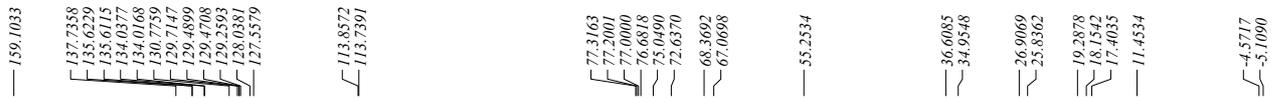
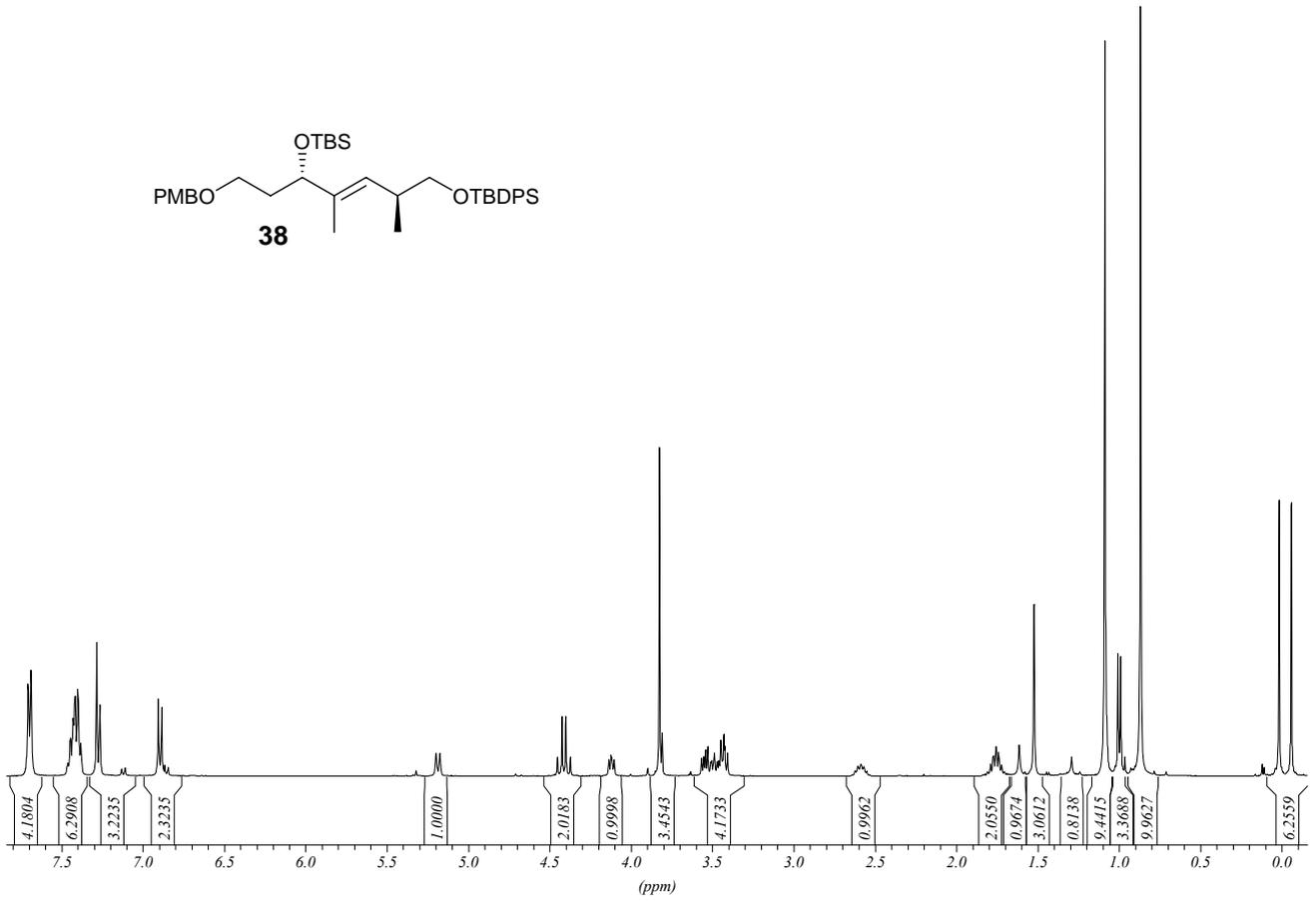
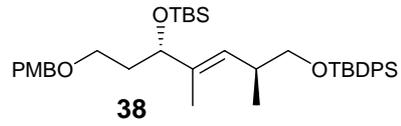
26.9042  
 25.8239

19.2850  
 18.1114  
 17.3474

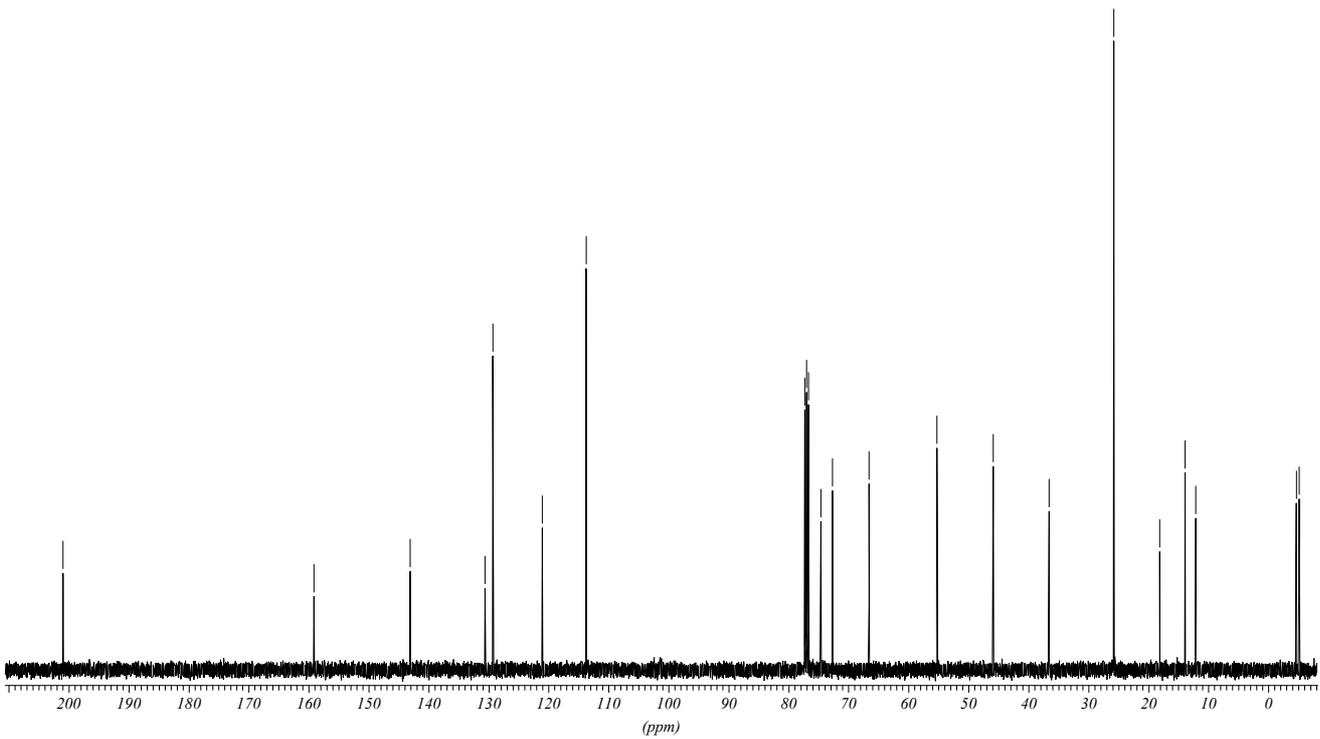
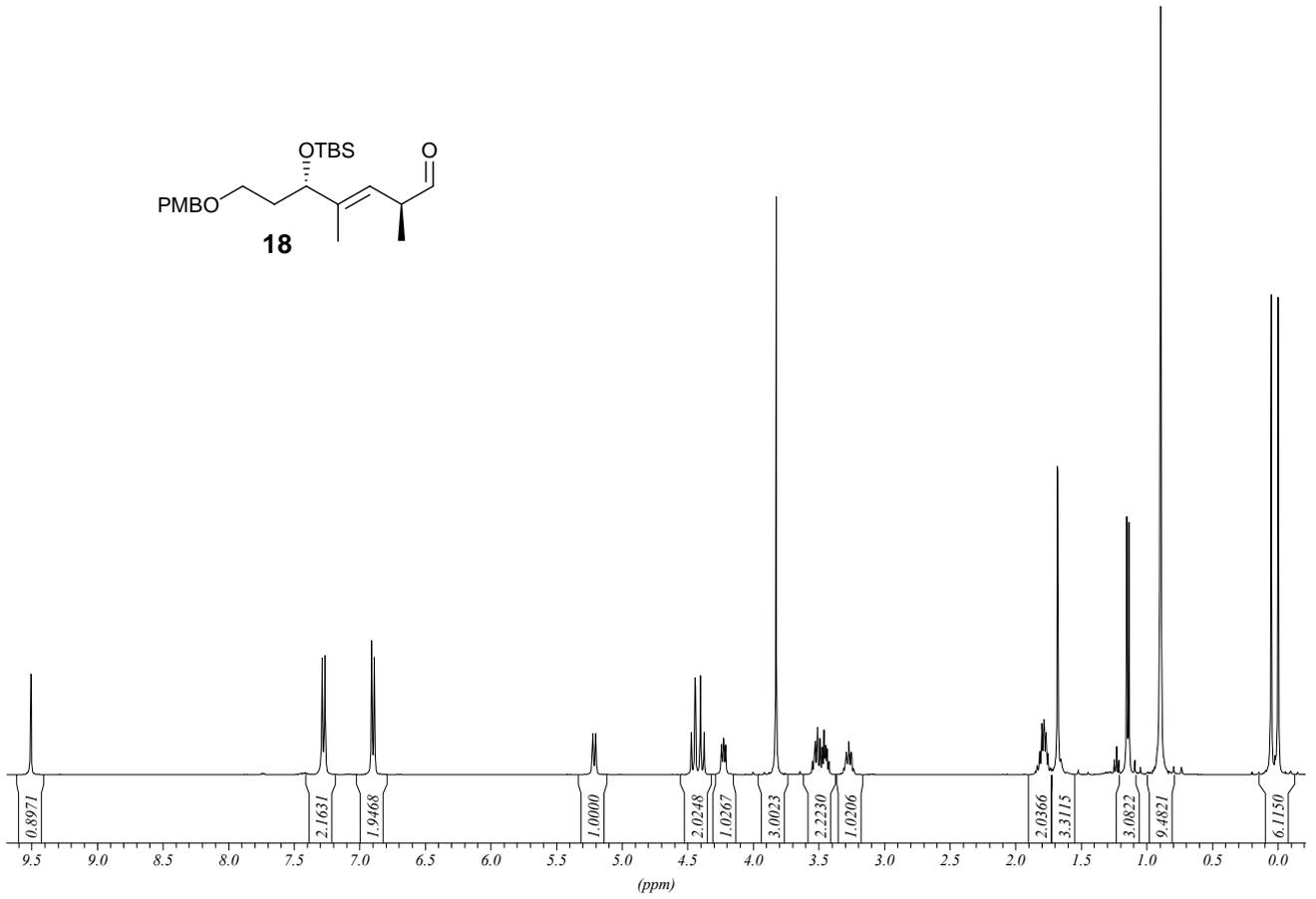
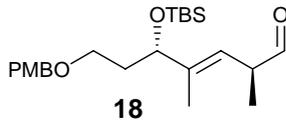
12.3118

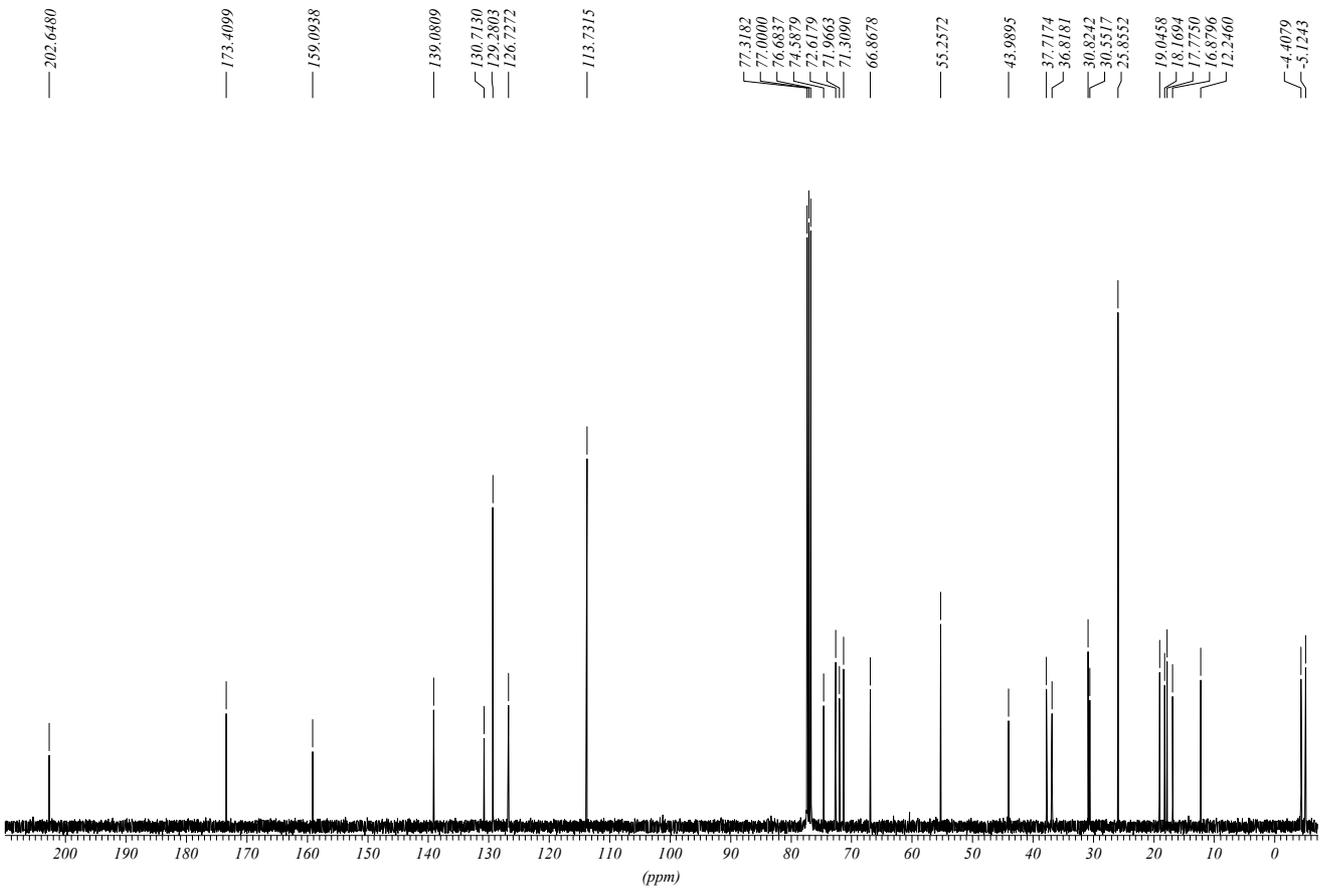
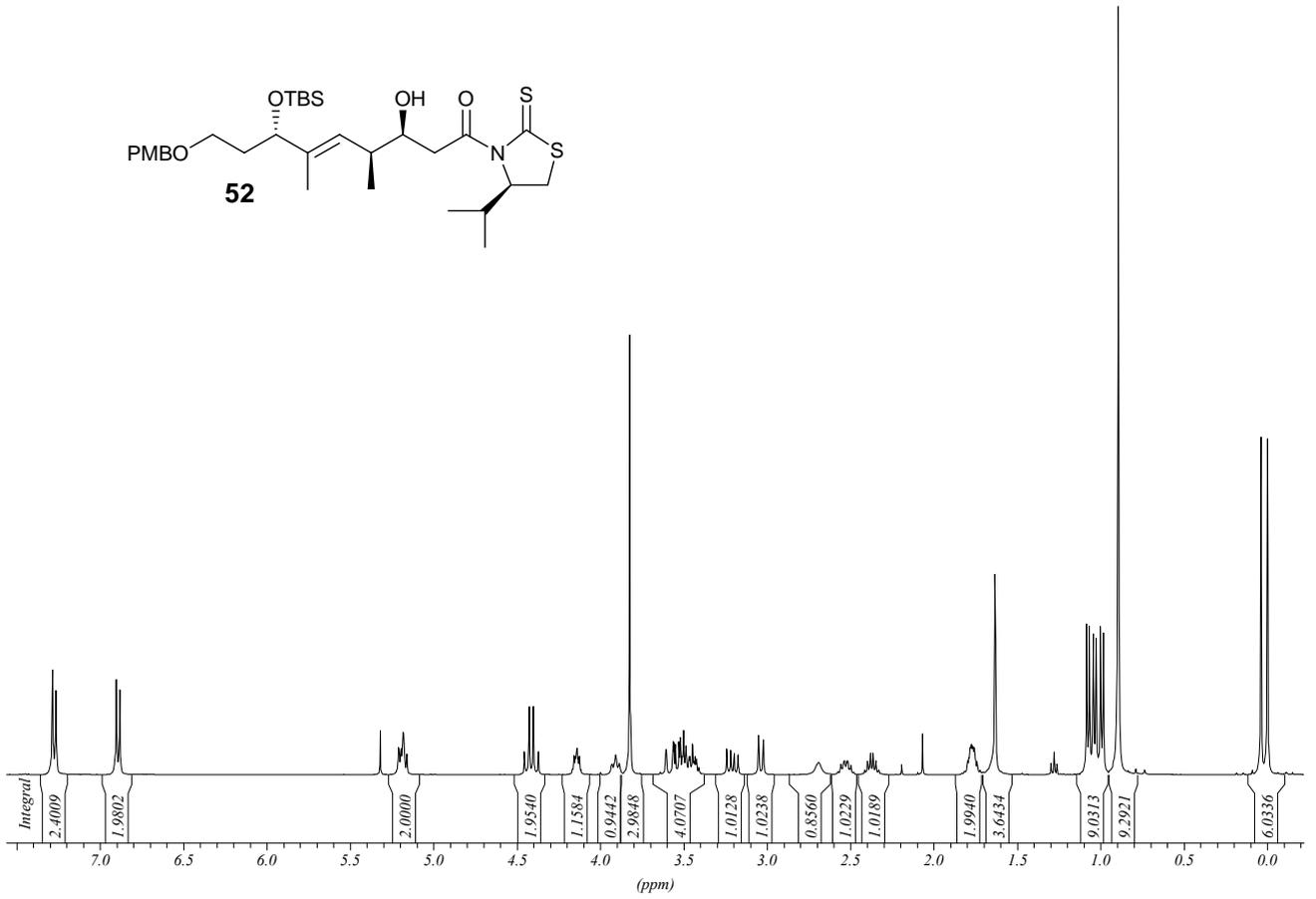
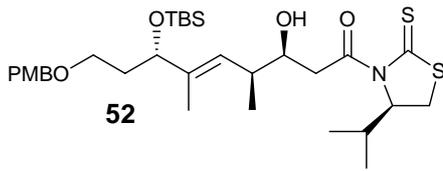
0.0000  
 -4.5631  
 -5.2261

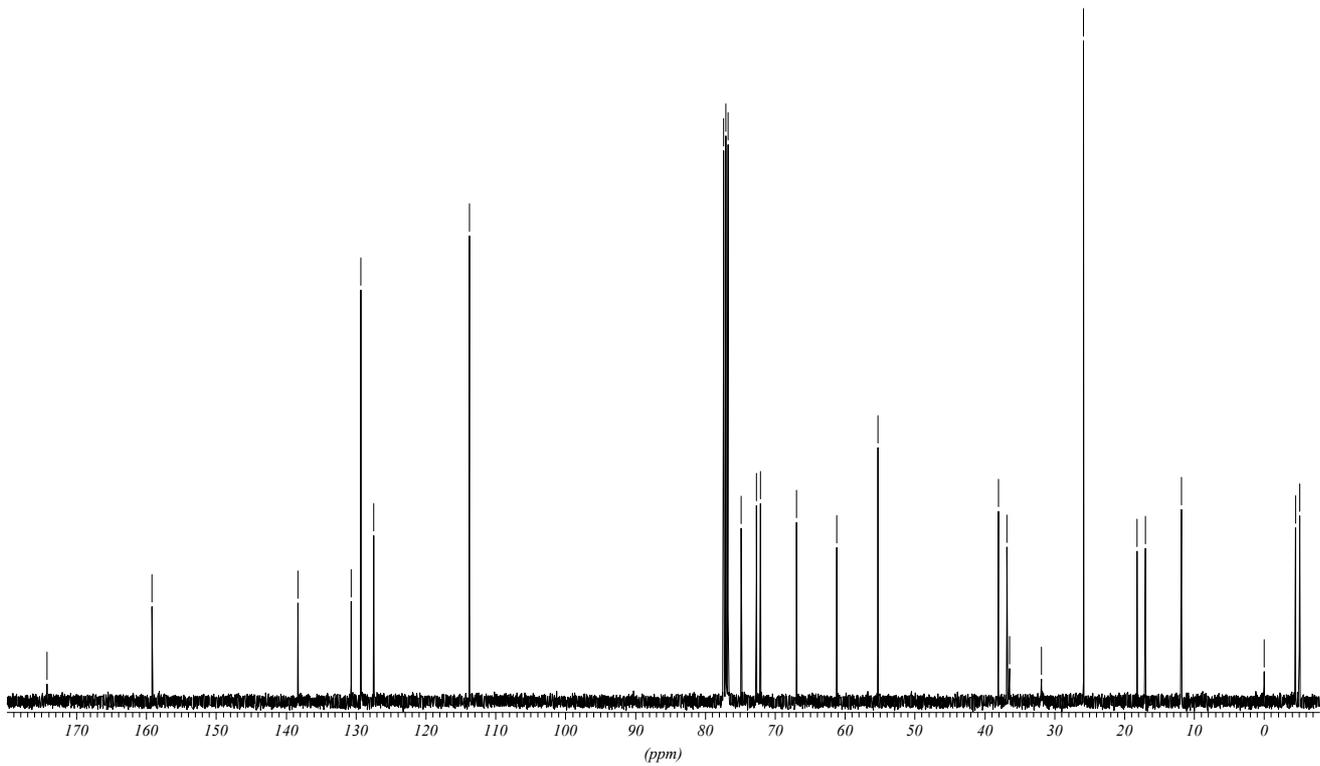
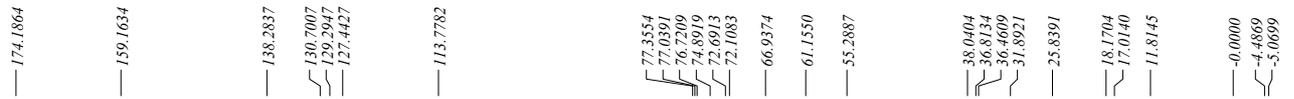
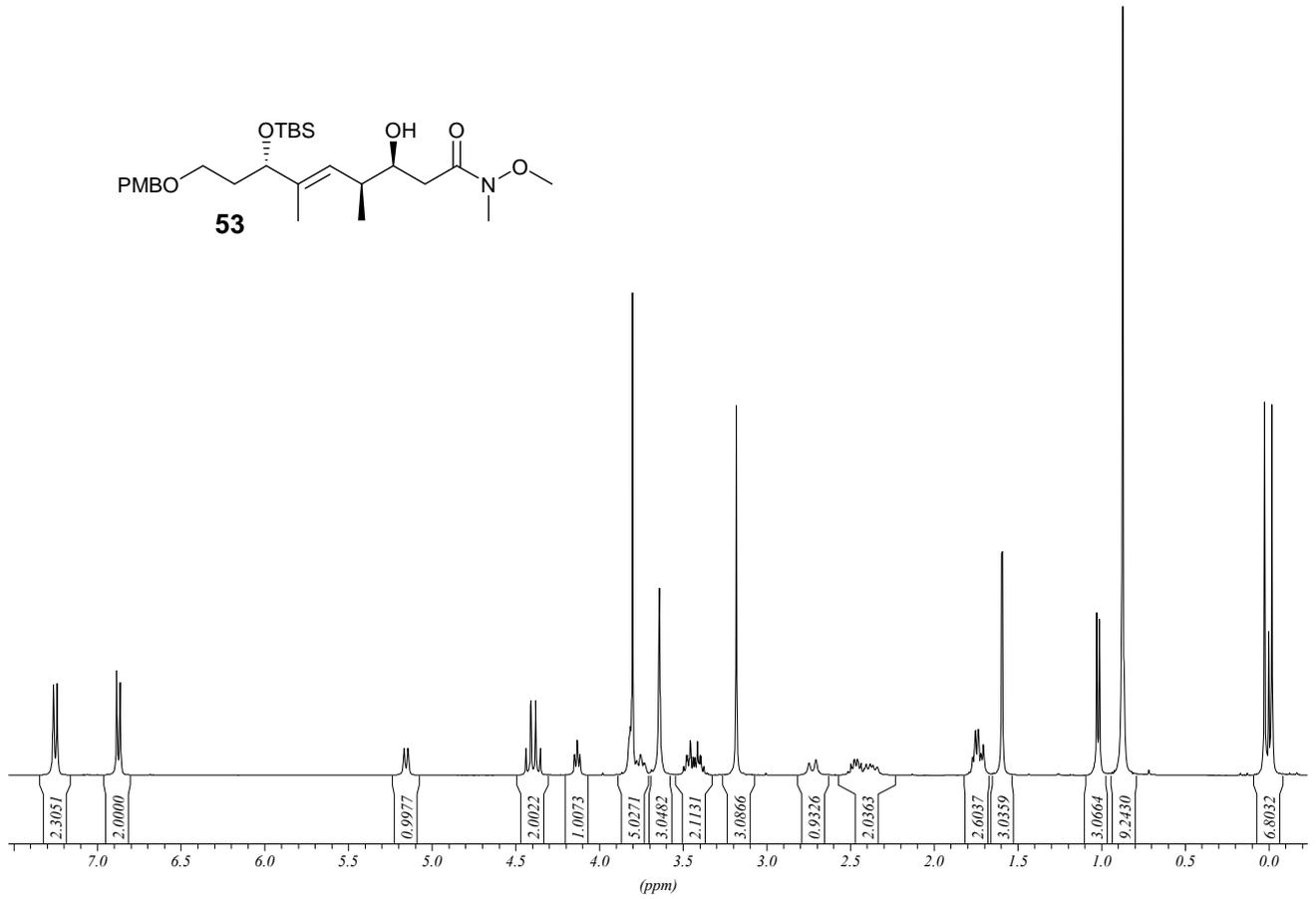
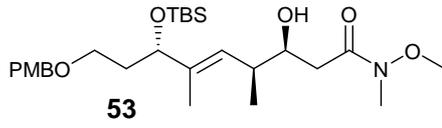


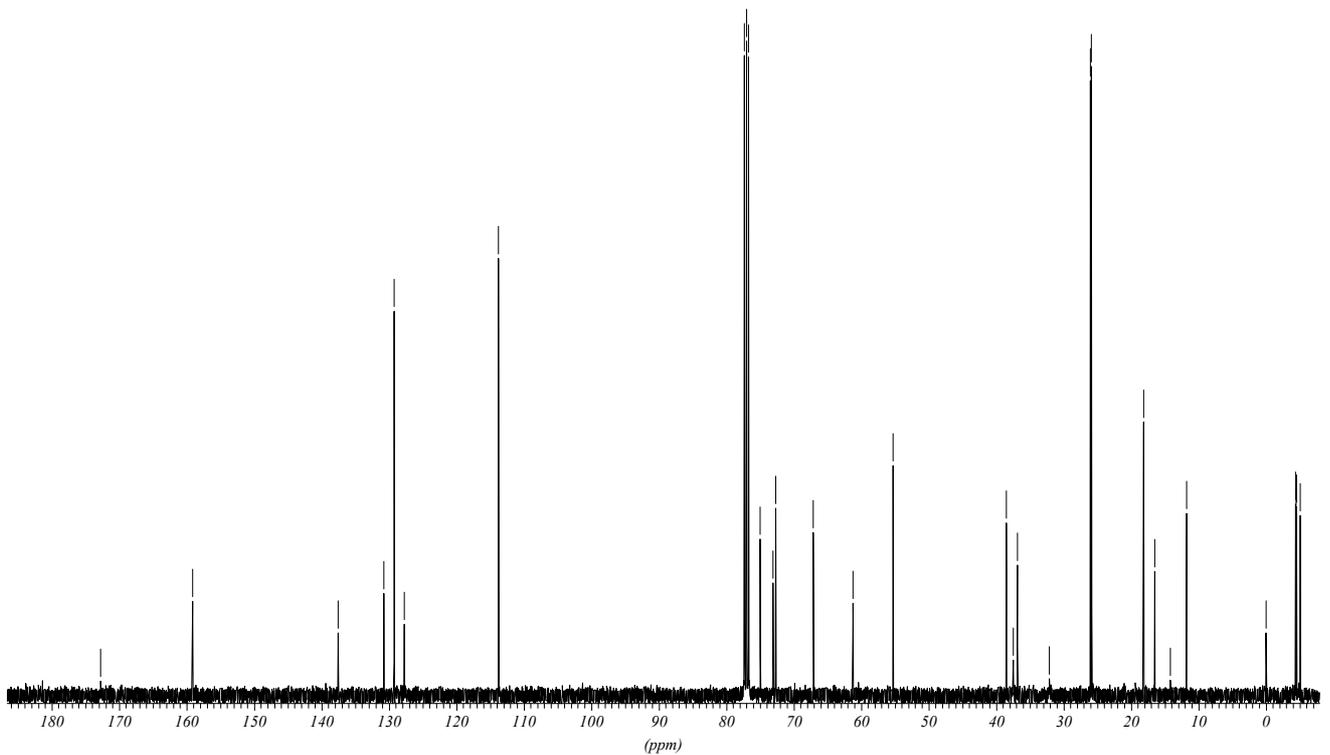
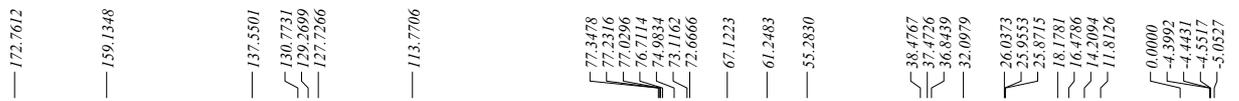
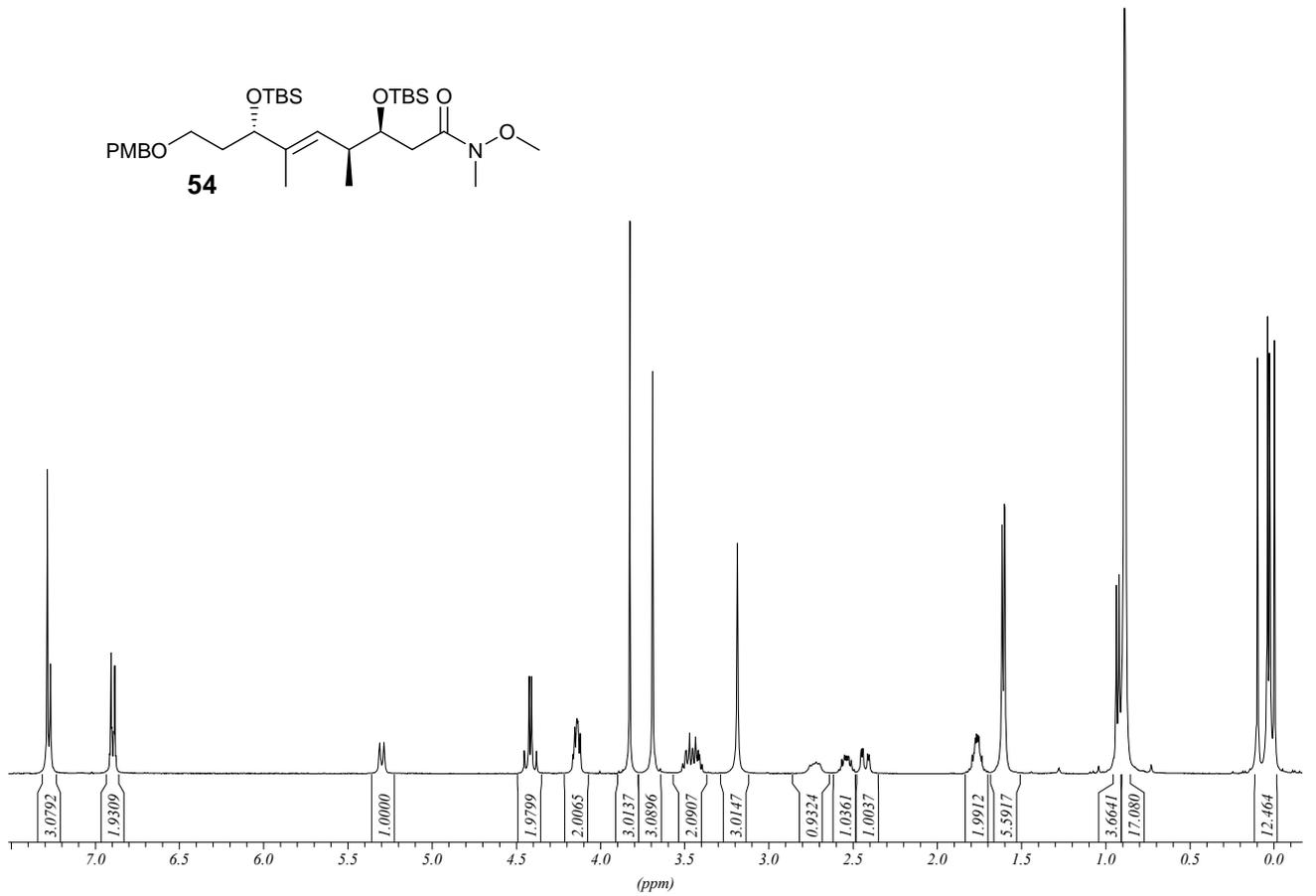
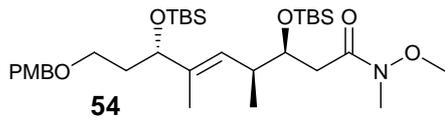




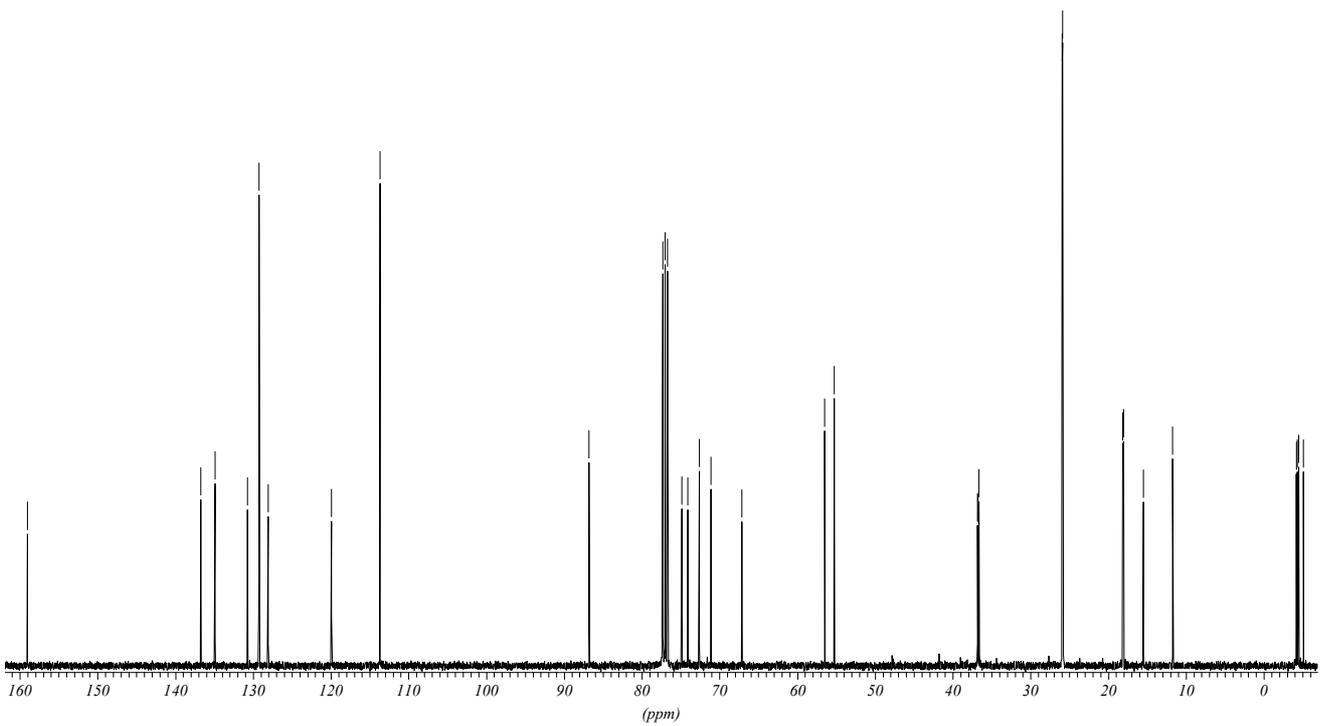
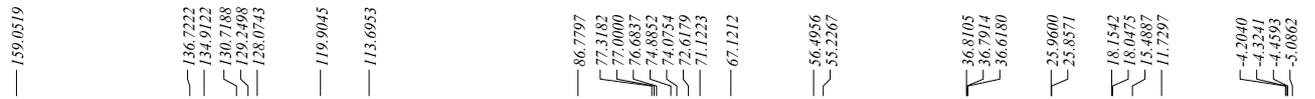
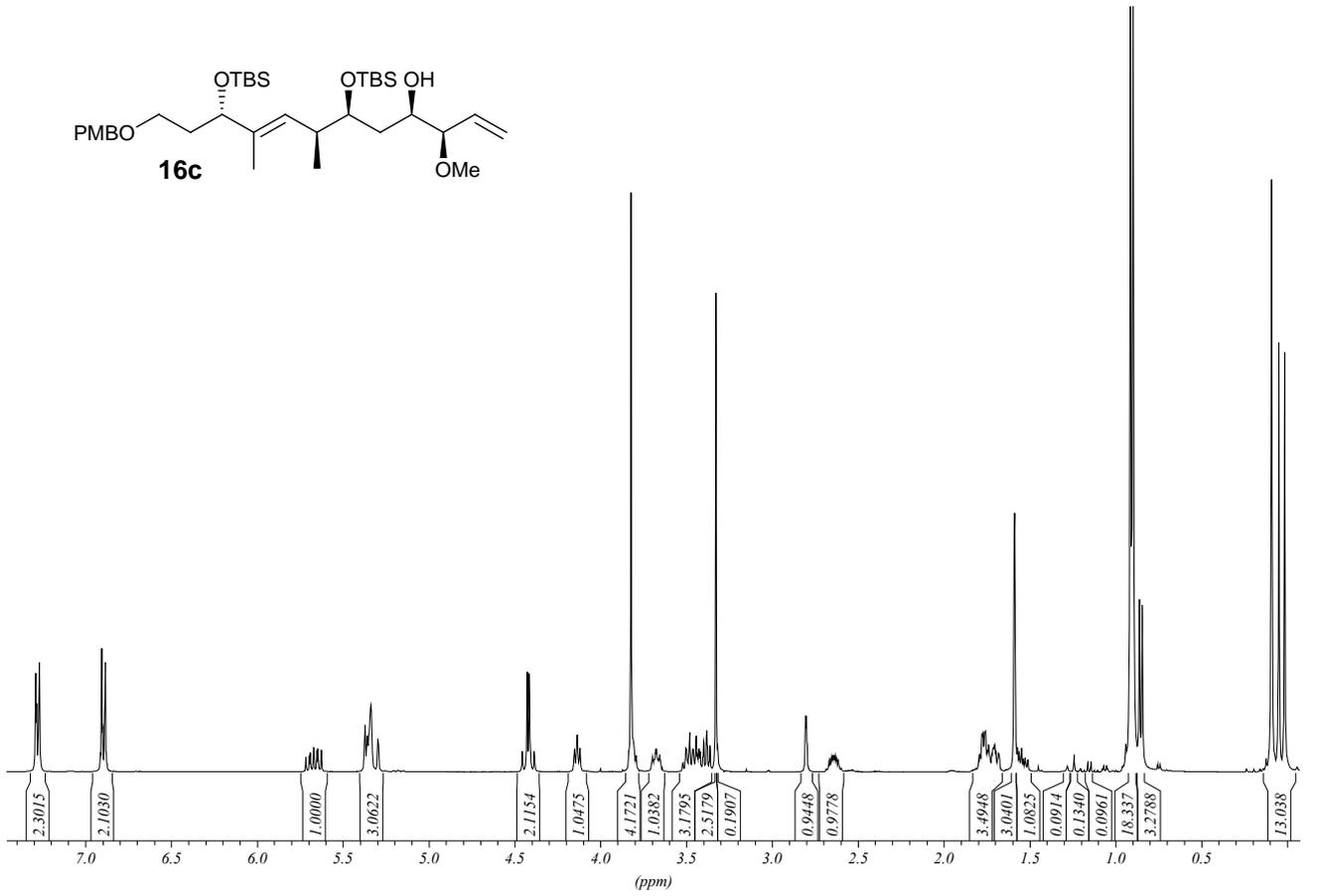
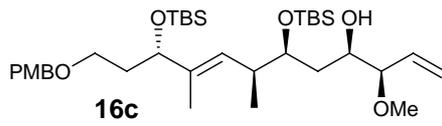


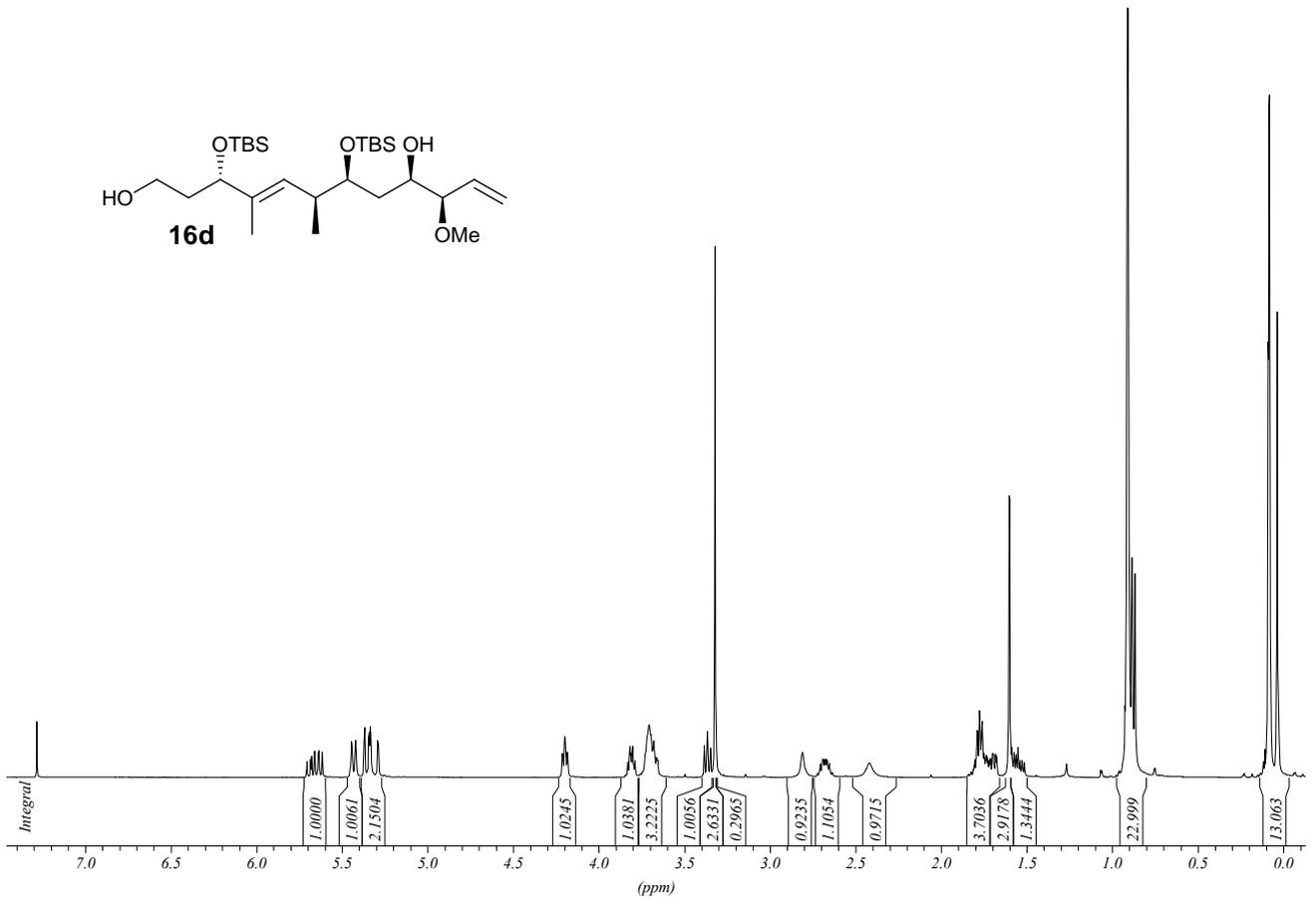
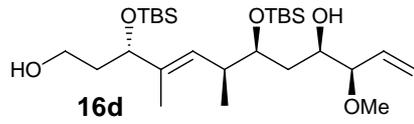












136.0534  
134.9122

128.2343

119.9883

86.8692

77.3182

77.0000

76.8400

76.6818

74.0087

60.3652

56.5108

38.0813

36.8733

36.6600

25.9486

25.8286

18.1199

18.0532

15.6107

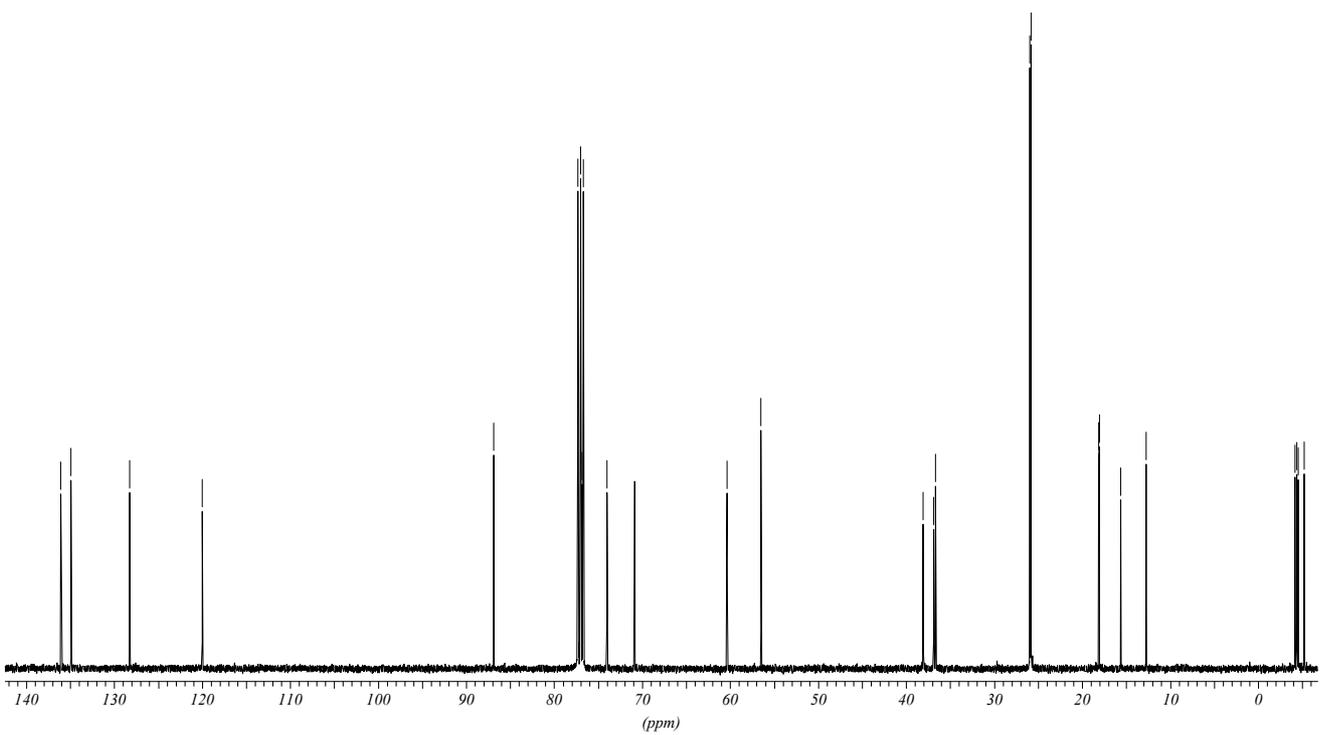
12.7070

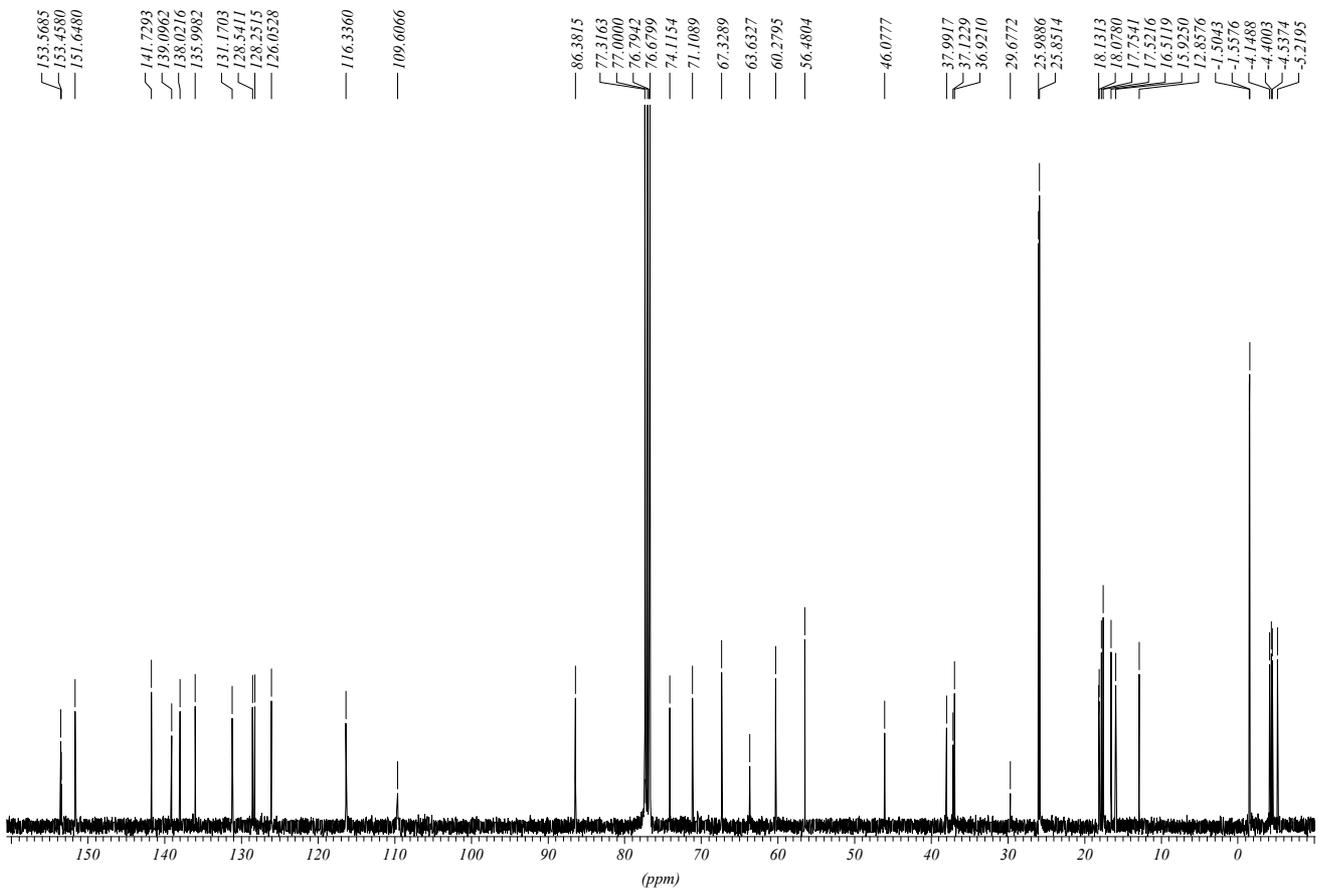
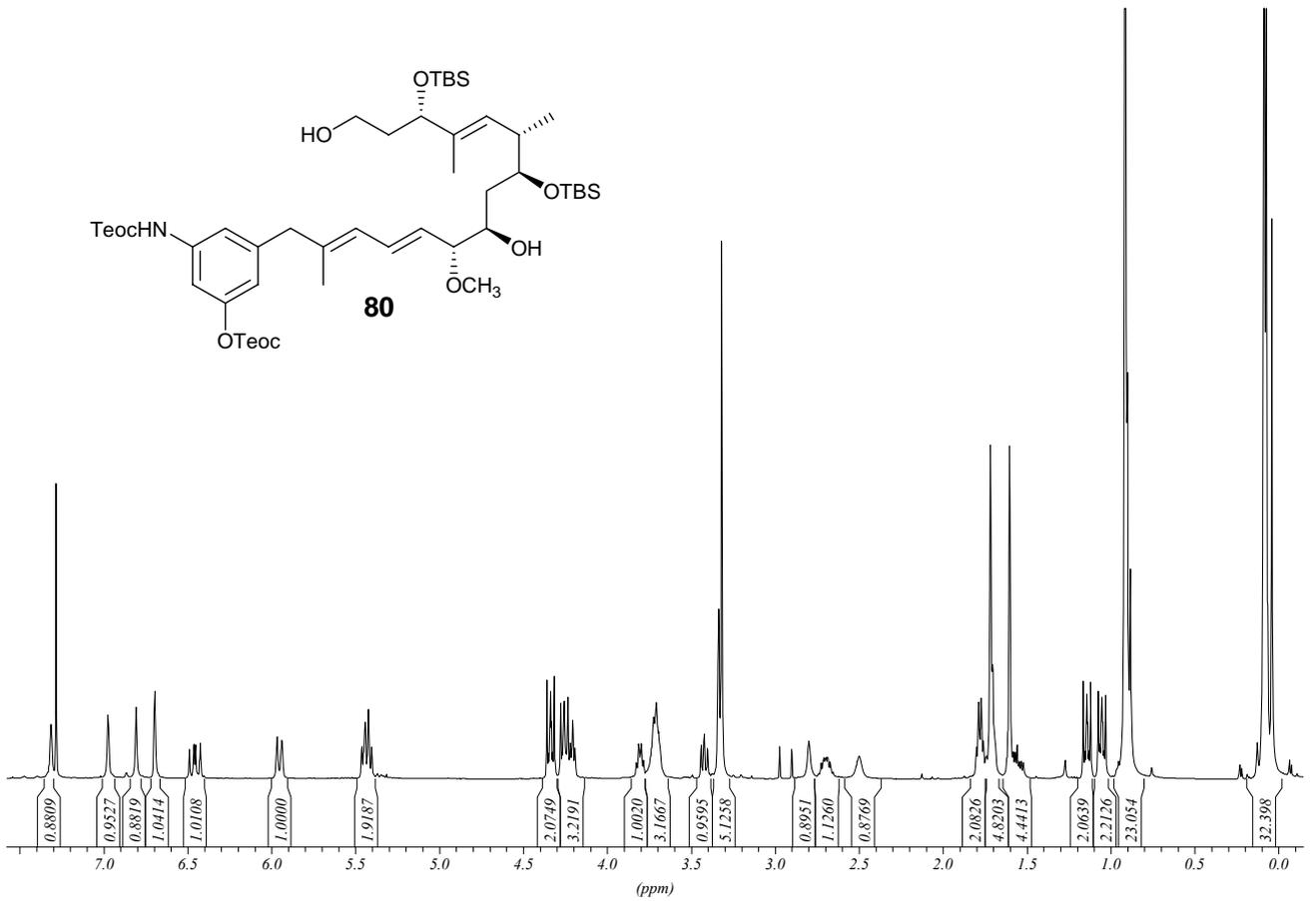
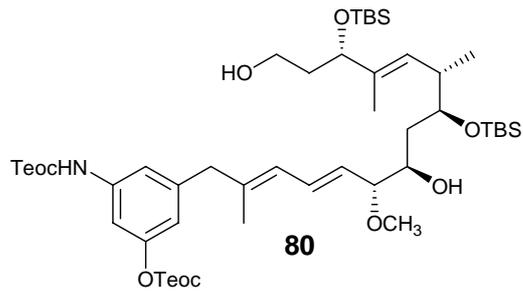
-4.1735

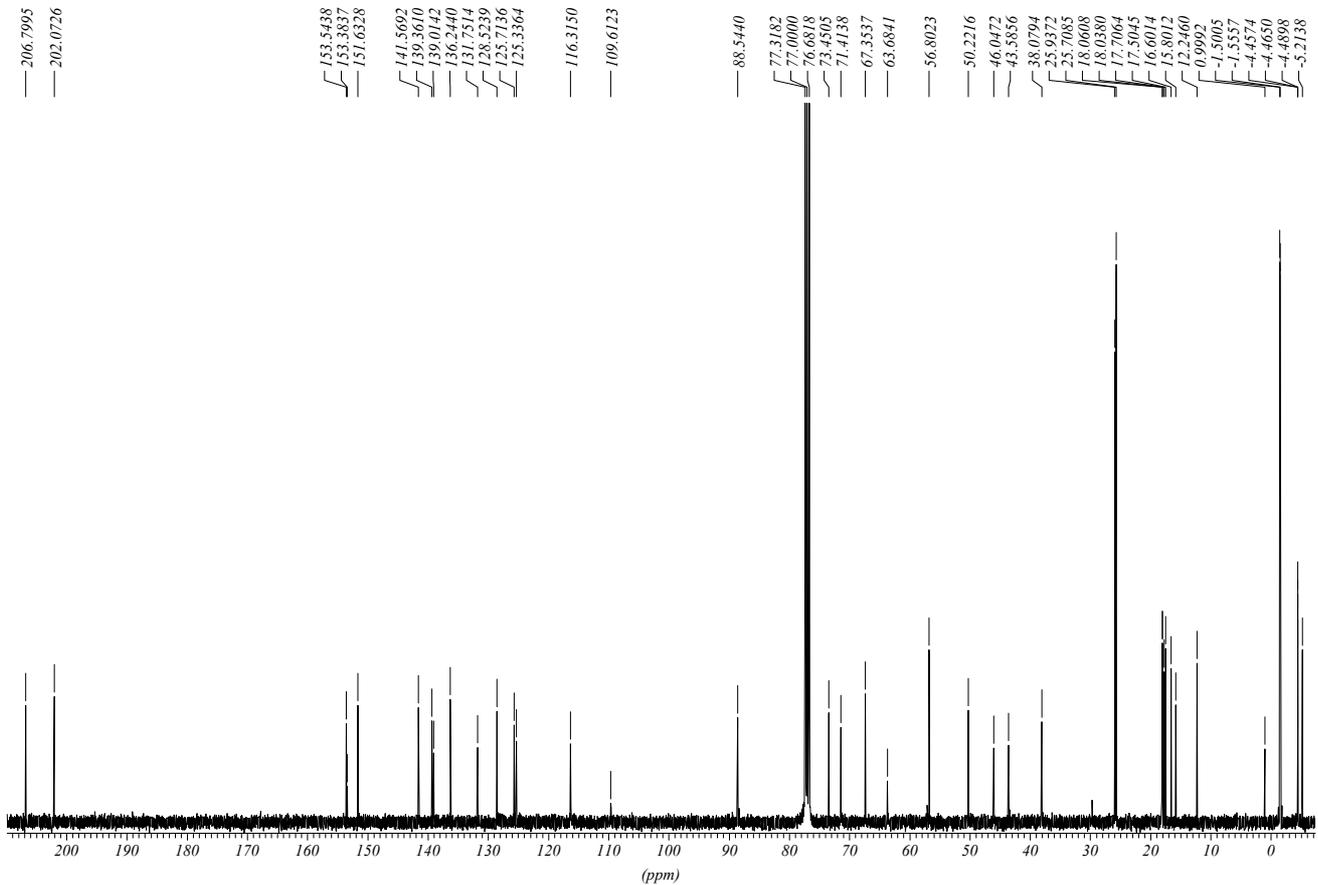
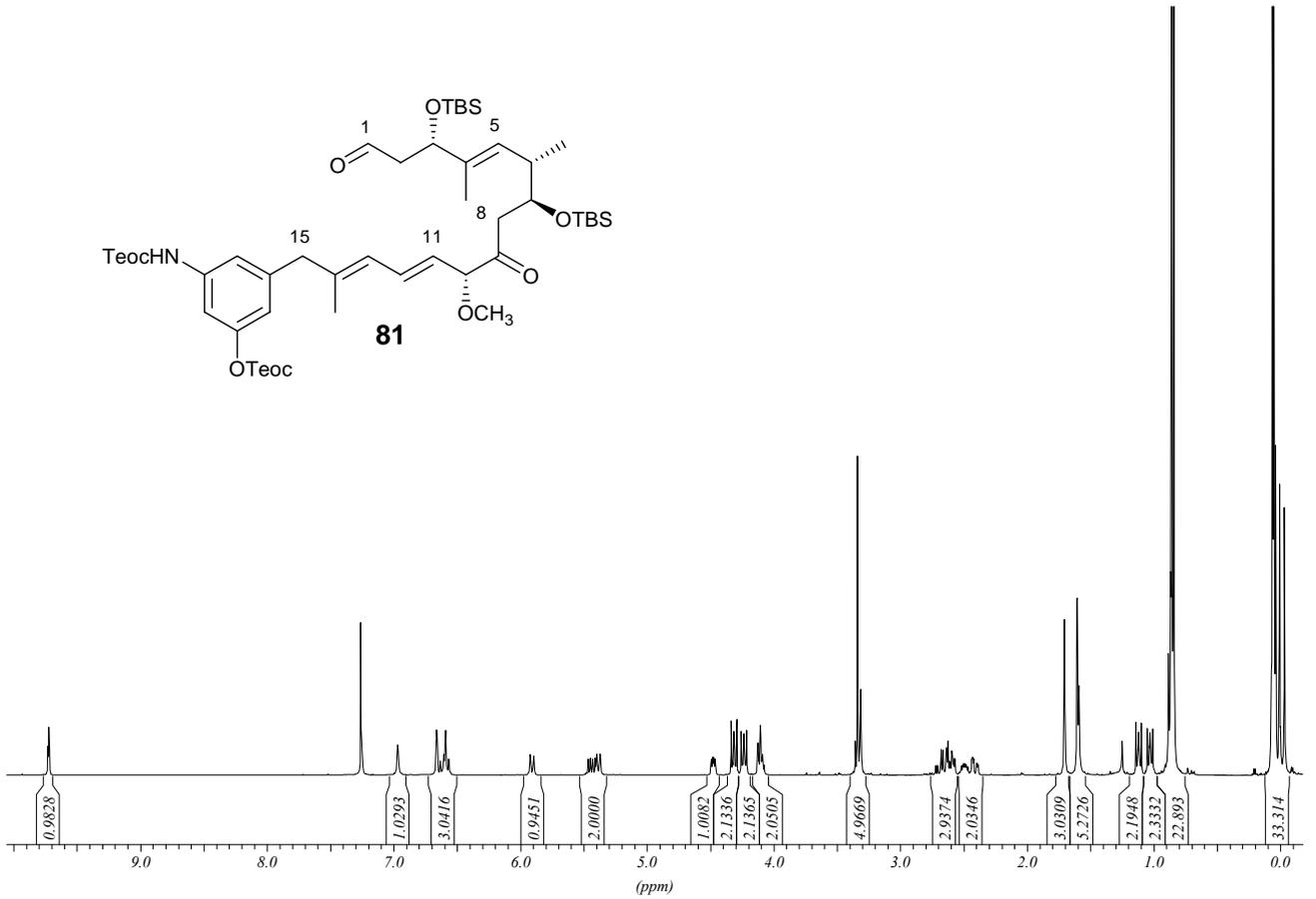
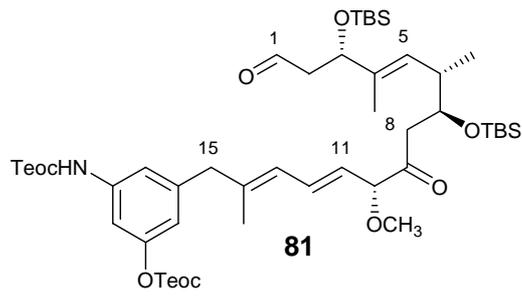
-4.3926

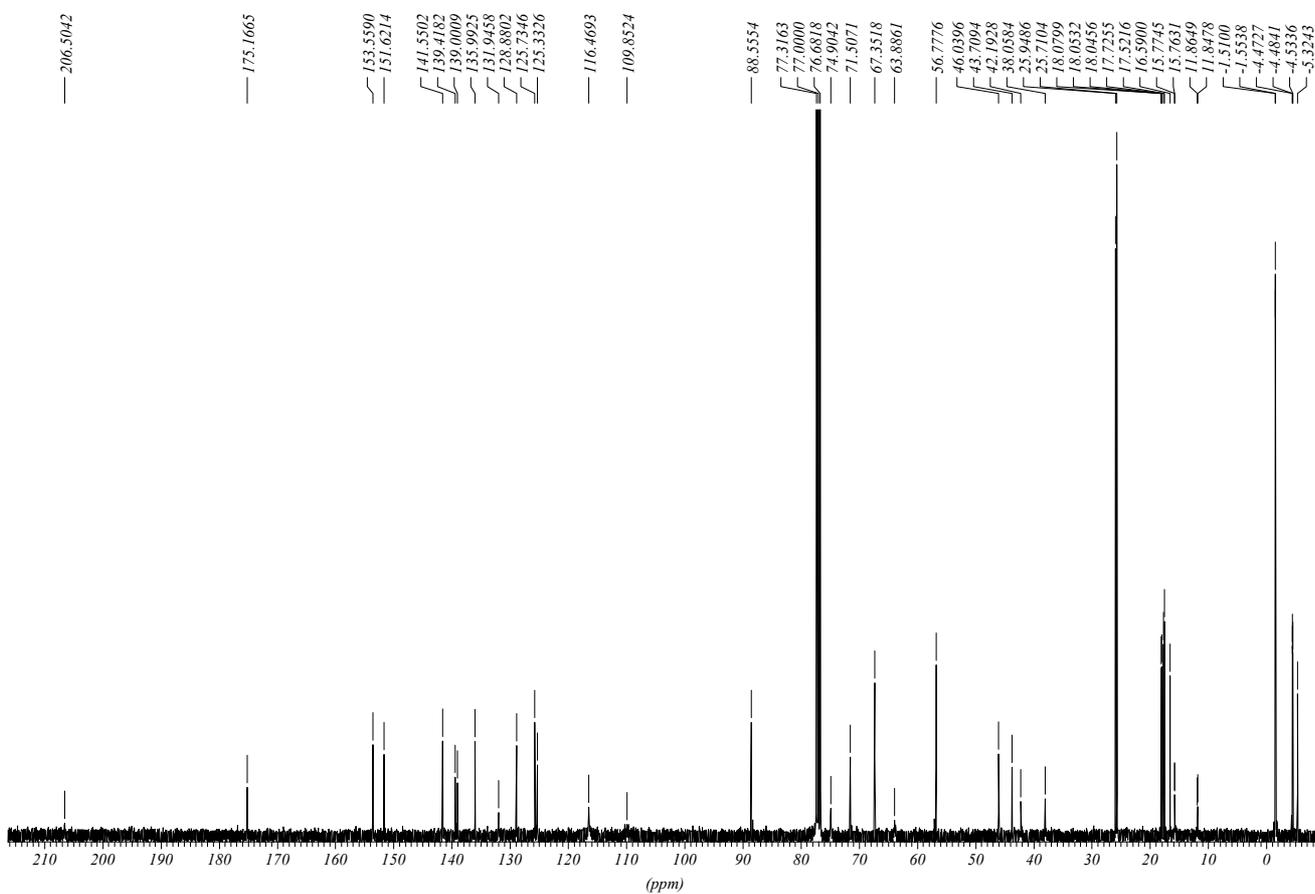
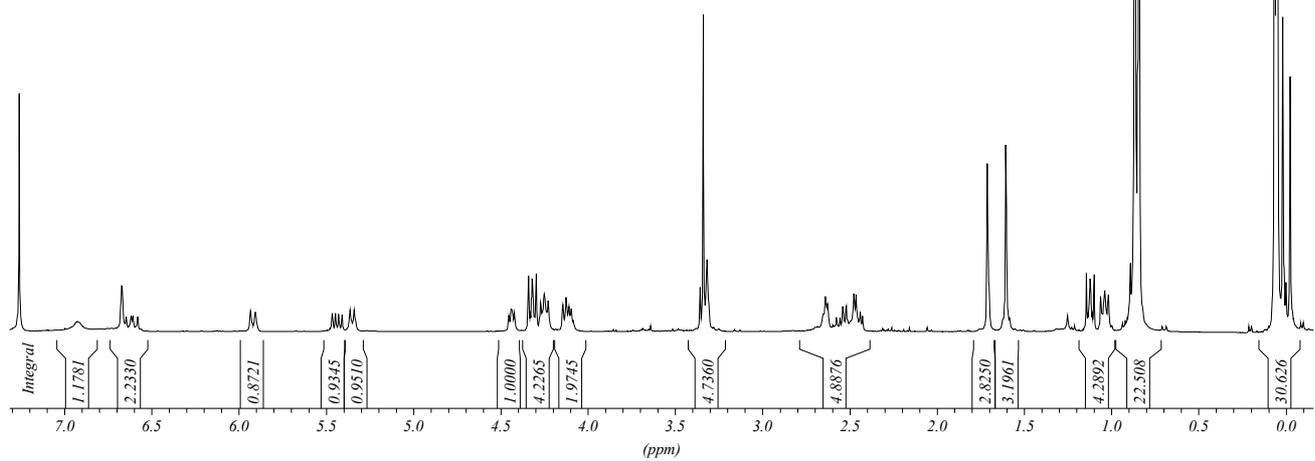
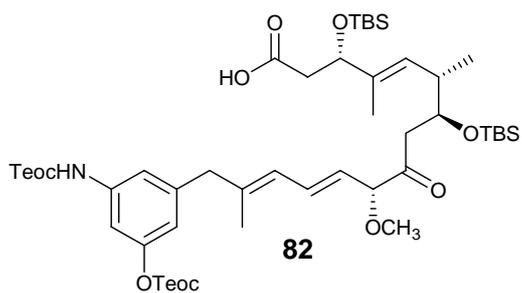
-4.5336

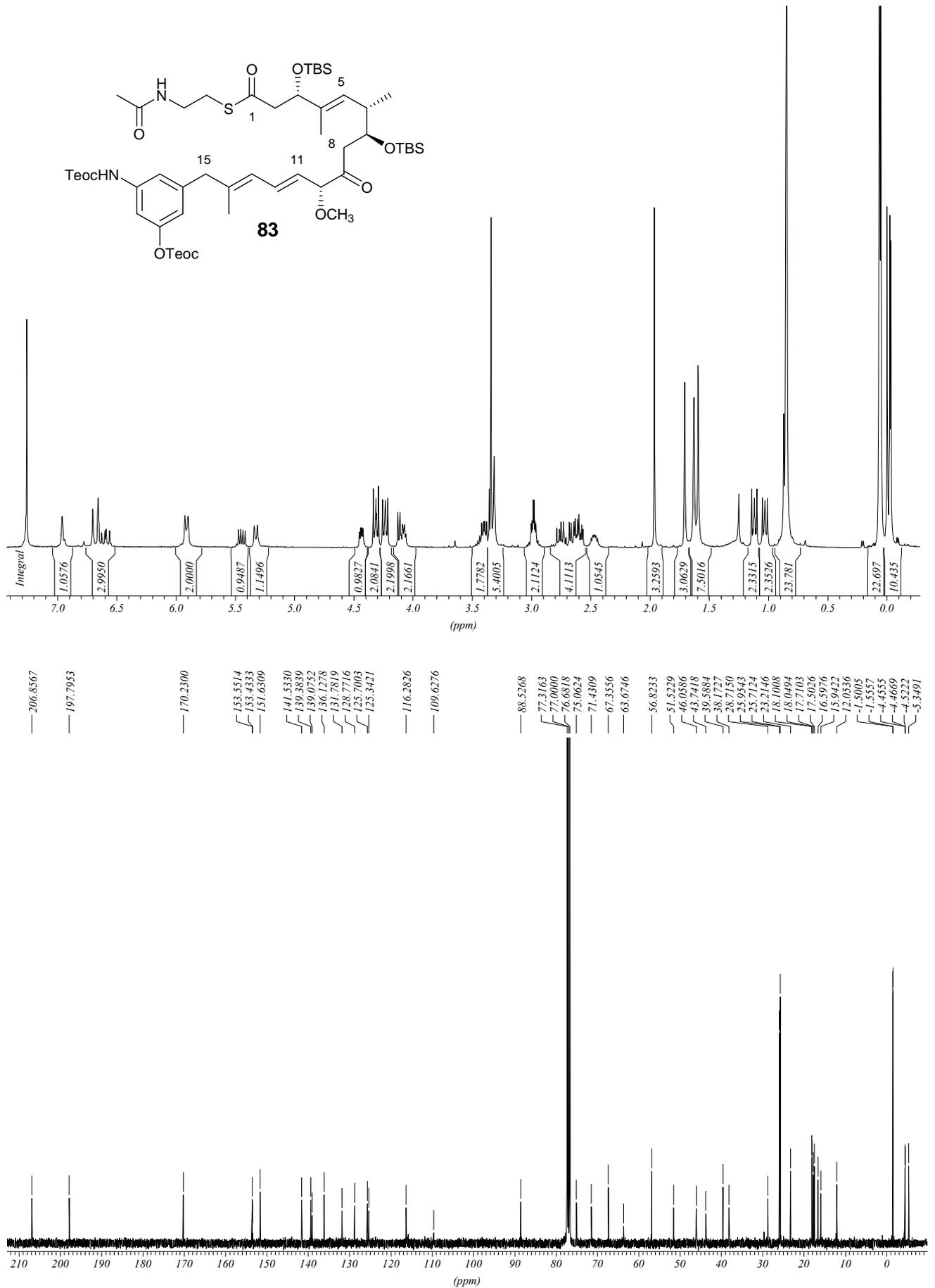
-5.2329

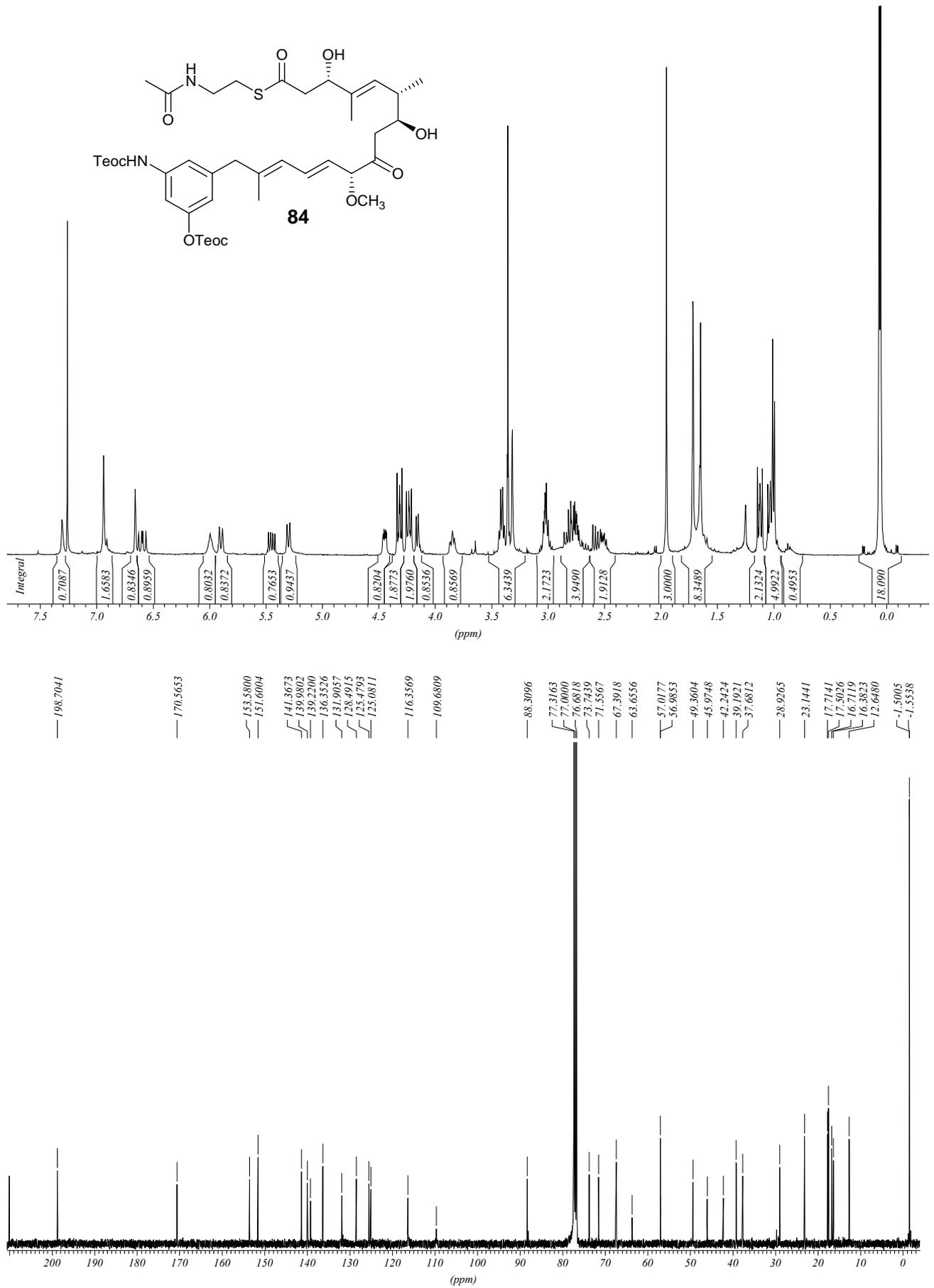


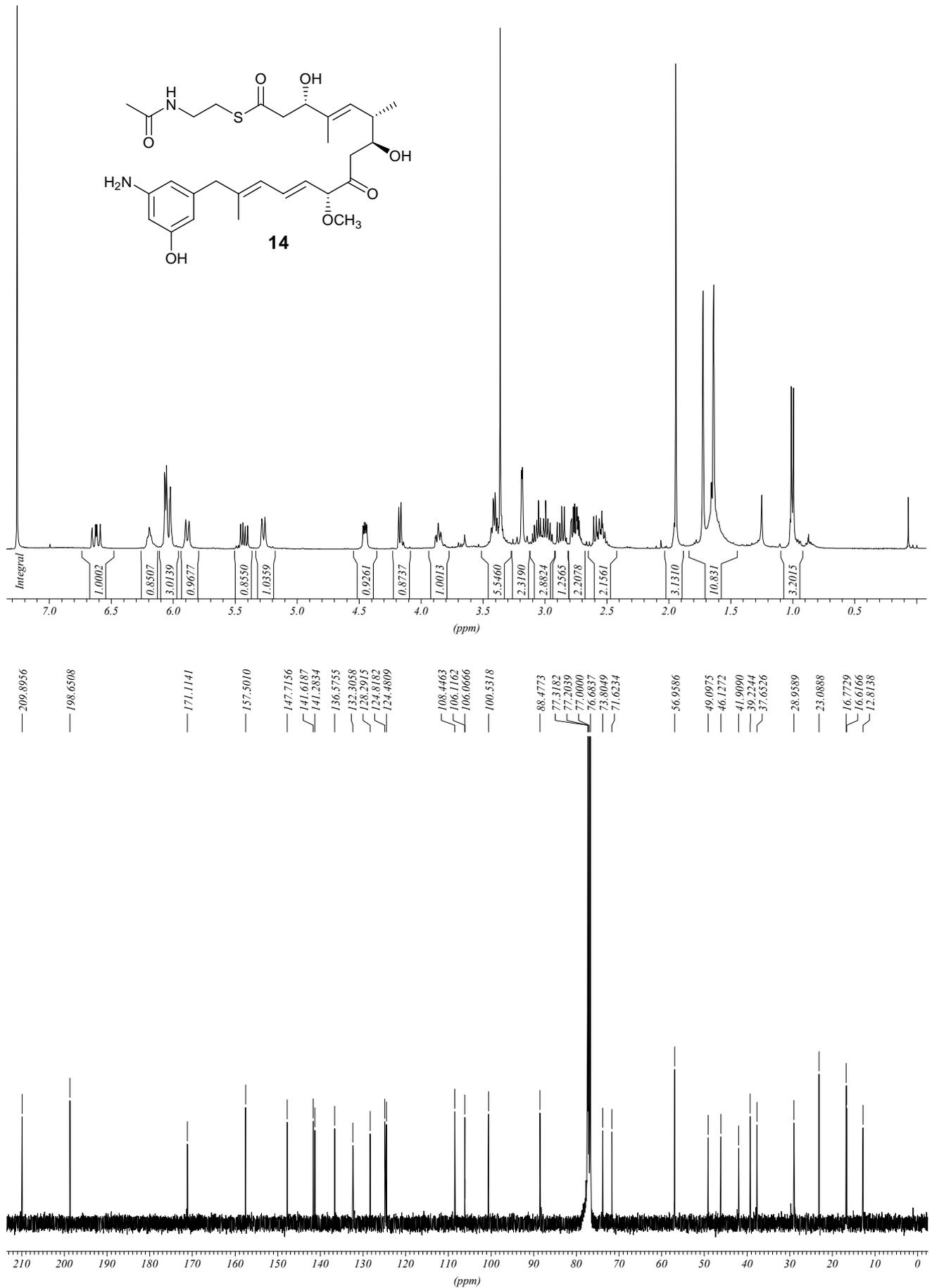












## **Danksagung**

Ich danke Herrn Professor Dr. Andreas Kirschning ganz herzlich für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis und dafür, dass er mit den Studien zur chemoenzymatischen Synthese von Maytansinoid-Analoga ein brandheißes Projekt geschaffen hat, mit dem ich mich voll und ganz identifizieren konnte. Die von ihm gewährten Freiheiten waren so groß, dass die beschriebenen Arbeiten leicht von der Hand gingen.

In diesem Zusammenhang möchte ich auch Prof. Dr. Heinz Floss danken, der den Anstoß zu dem Projekt gegeben hat und es tatkräftig unterstützt.

Herrn Professor Dr. Markus Kalesse möchte ich für die Übernahme des Koreferats und die intensive Vermittlung stereoelektronischer Zusammenhänge danken.

Spezieller Dank gilt den Mitgliedern des Arbeitskreises Kirschning, in dem ich mich stets sehr wohl gefühlt habe. Besonders hervorzuheben sind dabei mein Kompagnon Marco Brünjes, mit dem die Bearbeitung des gemeinsamen Themas reibungslos verlief und der die Hauptlast des Korrekturlesens zu tragen hatte, sowie Frau Monika Quitschalle, die bei den durchgeführten Synthesen eine unschätzbare Hilfe war und die auf diesem Projekt ihre berufliche Karriere ausklingen ließ.

Bei meinen ehemaligen und jetzigen Labor-Mitinsassen Axel Meyer, Mr. Busch, Dmitry Kashine, Silke Luiken, Britta Hering, die auch schon dazu gehörte, und natürlich Christian Jasper möchte ich mich für die spannende Atmosphäre bedanken.

Den Mitarbeitern der spektroskopischen Abteilung Dr. Dieter Albert und Dr. Edgar Hofer, aber ganz besonders herzlich Dagmar Körtje und Monika Rettstadt danke ich für Ihre Hilfsbereitschaft und das Aufnehmen der NMR-Spektren. Ihr Entgegenkommen gerade während des Schlussspurts hat entscheidend zum Gelingen der Arbeit beigetragen. Dank auch an Rainer Nöthel für die prompte Bedienung in der massenspektrometrischen Abteilung.

An letzter Stelle sind immer die wichtigsten Personen zu nennen, die einem das Gefühl geben, dass eine Welt auch außerhalb der OCI-Mauern existiert, die Familie. Und aus dieser gebührt mein Hauptdank meiner Ehefrau Dagmar Glaßl, die mir immer zur Seite steht.

## Lebenslauf

### Thomas Frenzel

geboren am 04.03.1974 in Bremen

#### Schulbildung

1980 – 1984  
1984 – 1986  
1986 – 1993

Grundschule in Harpstedt  
Orientierungsstufe in Harpstedt  
Besuch des Humboldt-Gymnasiums in Wildeshausen  
Abschluss: Abitur

#### Wehrdienst

07/1994 – 06/1995

Ableistung des Grundwehrdienstes in Heide (Holst.),  
Willhelmshaven und Sonthofen

#### Hochschulstudium

10/1995 – 12/2001  
08/1999 – 06/2000  
06/2001 – 12/2001  
01/2002  
02/2002 – 06/2005

Studium der Chemie an der Universität Hannover  
Auslandsaufenthalt im Arbeitskreis von Prof. Dr. Paul Wender  
an der Stanford University, Palo Alto  
Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie der Uni-  
versität Hannover  
*„Entwicklung eines Festphasen-gebundenen Cuprat-  
Reagenzes“*  
Abschluss als Diplom-Chemiker  
Promotion im Arbeitskreis von Prof. Dr. Andreas Kirschning,  
Hannover  
*„Studien zur chemoenzymatischen Synthese von Maytansinoid-  
Analoge – Synthese von seco-Proansamitocin“*

#### Publikationen

T. Frenzel, W. Solodenko, A. Kirschning: “Solid-Phase Bound Catalysts - Properties and Applications”, *Polymeric Materials in Organic Synthesis and Catalysis*, Wiley-VCH **2003**, 201-240.