

**Chemische und chemoenzymatische Studien zu hybriden  
Ansamycin-Antibiotika**

**Synthese von Proansamitocin**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

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

genehmigte Dissertation

von

Diplom-Chemiker Axel Meyer  
geboren am 27.05.1975 in Kronberg/Taunus

**2006**

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2003 bis Oktober 2006 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich diese Dissertation selbstständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel sowie eventuell zur Hilfeleistung herangezogene Institutionen vollständig angegeben habe. Ebenso wurde diese Dissertation nicht schon als Diplom- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet wurde.

Hannover, den 04.10.2006

Referent:	Prof. Dr. A. Kirschning
Korreferent:	Prof. Dr. M. Kalesse
Tag der Promotion:	01.12.2006

## Zusammenfassung

Axel Meyer

### **Chemische und chemoenzymatische Studien zu hybriden Ansamycin-Antibiotika – Synthese von Proansamitocin**

Schlagworte: Ansamycine – Ansatrienin – Ansamitocin – Makrolactame – Hybridstrukturen

Die Ansatrienine (Cytotrienine) und Ansamitocine stellen Vertreter der Klasse der Ansamycine dar. Dies sind makrozyklische Lactam - Antibiotika, welche in zwei Klassen unterteilt werden. Eine Unterklasse sind die benzoiden Ansamycine. Diese besitzen ein einfaches aromatisches System, welches von einer aliphatische Kette eingeschlossen ist. Die Ansatrienine unterscheiden sich von den Ansamitocinen in der Ringgröße, sie besitzen ein C-17-Rückgrat, die Ansamitocine ein C-15-Rückgrat. Allesamt ist ihnen eine starke biologische Aktivität gemein. Klinische Studien mit dem Ansamitocin P-3 als Krebstherapeutikum mussten in Phase II eingestellt werden, da die Nebenwirkungen nicht tolerabel waren. Insgesamt besteht jedoch weiterhin ein großes pharmakologisches Interesse an diesen Naturstoffen, ebenso wie an von ihnen abgeleiteten Hybridstrukturen, da diese in sich mehrere pharmakologisch interessante Strukturmerkmale vereinen.

In der vorliegenden Arbeit konnten solch neuartige Hybridverbindungen, welche sich an den Ansatrieninen und Ansamitocinen als Leitstruktur orientierten, erfolgreich dargestellt werden. Dazu wurden die aromatischen Subsysteme artverwandter Naturstoffe synthetisiert und diese dann in das Ansatrienin- respektive Ansamitocin-Grundgerüst inkorporiert. Dieser Einbau der aromatischen Fragmente wurde an später Stelle der Synthese realisiert, um einen schnellen Zugang zu einer Vielzahl solcher Hybridverbindungen zu ermöglichen. Dies bedeutet, dass der Zyklus nach Einbau des Aromaten geschlossen werden musste. Hierzu wurden verschiedene Syntheszugänge zu den jeweiligen Zielmolekülen gewählt. Bei den Ansatrienin-Derivaten wurde der Zyklus durch eine Makrolactamisierung zwischen der Carbonsäurefunktion an C-1 und dem als Anilin funktionalisierten Aromaten geschlossen. Bei den Ansamitocin-Derivaten wurden zwei weitere Ansätze gewählt. Dazu wurde der Aromat als Amid in das Grundgerüst eingebunden und dann versucht, den Zyklus mittels einer intramolekularen HECK-Reaktion zu schließen.

Das Proansamitocin und drei weitere Hybride konnten durch Ringschlussmetathese erfolgreich dargestellt werden. Im Anschluss wurden die dargestellten Hybride und das Proansamitocin selbst an eine Blockmutante (*HGF 073*) des Stammes *Actinosynnema pretiosum*, dem natürlichen Produzenten von Ansamitocin P-3, verfüttert. Diese Blockmutante ist nicht in der Lage, die für die Biosynthese nötige Startereinheit AHBA (3,5-Aminohydroxybenzoesäure) und somit auch nicht das Ansamitocin P-3 selbst zu produzieren. Bei Annahme der zugefütterten Bausteine durch den Organismus werden diese durch Post-PKS-Enzyme zu Derivaten des Ansamitocin P-3 prozessiert. Auf diesem Weg ist es möglich, neuartige Makrolactame mit interessanten biologischen Aktivitäten zu erhalten. Im Falle des Proansamitocins wurde eine Prozessierung zum 19-Deschloroansamitocin P-3 gefunden.

## Abstract

Axel Meyer

### Chemical and chemoenzymatic studies towards hybrid Ansamycin-antibiotics – Synthesis of proansamitocin

Keywords: Ansamycins – Ansatrienin – Ansamitocin – Macrolactams – Hybrid Structures

The ansatrienines as well as the ansamitocines are members of a family of natural products called ansamycins. These are macrocyclic lactam antibiotics which are divided into two subclasses; one of these subclasses are the benzenoid ansamycins whose structure consists of an aliphatic chain that clinches a benzenoid system. The ansatrienins and the ansamitocins differ in the length of the aliphatic chain, a C-17-backbone for the ansatrienins and a C-15 backbone for the ansamitocins. All of them show a strong cytotoxic activity. Ansamitocin P-3 was dismissed in phase II in clinical trials due to intolerable side effects. Nevertheless there is still a common pharmacological interest for this class of natural products and for hybrid structures derived from them.

In this work, the generation of new artificial hybrid structures which are composed of ansatrienin and ansamitocin as leading subunits is described. First, the aromatic subunits of structurally related natural products were synthesized, which were then incorporated in the ansatrienin- respectively ansamitocin core structure. This was realized at late stage of the synthesis, thus installing a fast forward approach towards a great variety of hybrid ansamycins. This meant to do the ringclosing step at the very end of the synthesis.

Concerning the ansatrienins this was done using a macrolactamisation between the carboxylic function at C-1 and the aniline on the other side. With the ansamitocin-derivatives two different ways of ringclosing were performed. First, the aromatic systems were installed in the core structure as an amide. This completed, it was tried to use an intramolecular HECK reaction.

The proansamitocin was successfully synthesized using an ene-diene- ring closing metathesis, three different hybrid structures using a usual ringclosing-metathesis reaction. All the prepared compounds were then fed to a block mutant (*HGF 073*) of the *Actinosynnema pretiosum* strain, the original producer of the ansamitocin P-3. The mutant strain is unable to produce the essential starting unit (AHBA) for the biosynthesis of the Ansamitocin P-3. This paved the way to feed these hybrid structures and use the post-pks-enzymes of the biosynthetic pathway in order to generate hybrid ansamitocin compounds which likely have new or improved biological activities.

Concerning the proansamitocin it was found, that it was processed to give 19-deschloroansamitocin P-3.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Naturstoffhybride und chemoenzymatische Synthesen</b>	<b>1</b>
1.1.1	Naturstoffhybride: neue Möglichkeiten	1
1.1.2	Chemoenzymatische Synthesen	2
1.2	Die Ansamycine – Makrozyklische Lactame	4
1.2.1	Die Ansatrienine und verwandte Ansamycine	5
1.2.1.1	Die Biosynthese der Ansatrienine	7
1.2.1.2	Bekannte Synthesen anderer Arbeitsgruppen	8
1.2.2	Die Maytansine und verwandte Ansamycine	9
1.2.2.1	Biosynthese von Ansamitocin P-3	10
1.2.2.2	Struktur-Aktivitätsbeziehungen am Beispiel des Ansamitocin P-3	12
1.2.2.3	Bekannte synthetische Arbeiten zu den Maytansinoiden	13
<b>2.</b>	<b>Zielsetzung</b>	<b>14</b>
<b>3.</b>	<b>Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>16</b>
<b>3.1</b>	<b>Synthese der Ansatrienin-Derivate</b>	<b>16</b>
3.1.1	Synthese der Stereotriade	17
3.1.2	Synthese der Ansakette	18
3.1.2.1	Synthese der Dien-Einheit	18
3.1.2.2	Synthese der Ansakette	19
3.1.3	Synthese der Aromaten	22
3.1.3.1	Synthese des aromatischen Kerns von Geldanamycin	22
3.1.3.2	Synthese des aromatischen Kerns von Maytansin	23
3.1.3.3	Vorbereitung der Aromaten zur Kupplung an die Ansakette	24
3.1.4	Synthese der Makrozyklen	25
3.1.4.1	Verknüpfung der Aromaten mit der Ansakette	25
3.1.4.2	Versuche zur Synthese des hybriden „Geldanatrienins“	26
3.1.4.3	Versuche zur Synthese des hybriden „Maytanatrienins“	30
<b>3.2</b>	<b>Synthese von Proansamitocin und Derivaten</b>	<b>34</b>
3.2.1	Synthese der Ansakette des Proansamitocins	36
3.2.2	Synthese des „kleinen Proansamitocins“	37
3.2.3	Synthese des „kleinen Progeldanamitocins“	42

3.2.4	Synthesestudien zur Darstellung des hybriden „Progeldanamitocins“	48
3.2.5	Synthese des Proansamitocins	50
	Planung der Synthese und Überblick über bisherige Arbeiten im Arbeitskreis	50
3.2.5.1	zum Proansamitocin	
3.2.5.2	Versuchter Ringschluss durch intramolekulare Heck-Reaktionen	52
3.2.5.3	Ringschluss durch En-Dien-RCM	55
<b>3.3</b>	<b>Studien zur Verfütterung der synthetisierten Substanzen</b>	<b>58</b>
3.3.1	Biotests am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)	58
	Studien mit der AHBA-Blockmutante des Stammes Actinosynnema pretiosum	
3.3.2	(HGF073)	59
<b>4.</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>61</b>
<b>5.</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>65</b>
5.1	Allgemeines	65
5.2	Synthese der Ansatrienin-Derivate	67
5.2.1	Synthese der Trieneinheit	67
5.2.2	Synthese der Ansakette	70
5.2.3	Darstellung der Aromaten:	
	Geldanamycin-Variante	80
	Maytansin-Variante	85
5.2.4	Kupplung der Ansakette mit dem Geldanamycin-Aromaten	89
5.2.5	Kupplung der Ansakette mit dem Maytansin-Aromaten	96
5.3	Synthese der Ansamitocin-Derivate	103
5.3.1	Synthese des kleinen Proansamitocins	103
5.3.2	Synthese des kleinen Progeldanamitocins	108
5.3.3	Synthesestudien zur Darstellung des Progeldanamycins	119
5.3.4	Synthese des Proansamitocins	120
<b>6.</b>	<b>Spektrenanhang</b>	<b>128</b>

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

$\Delta$	Erhitzen bis zum Rückfluß
ACP	Acyl Carrier Protein
Äquiv.	Äquivalente
Ar	Aryl
b	breit
COSY	Korrelationspektroskopie
d	Dublett (NMR-Analytik)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
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
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
Hz	Hertz
Im	Imidazol
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante ( $^1\text{H-NMR}$ )
kat.	katalytisch
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
m	Multiplett (NMR-Analytik)
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	nuclear magnetic resonance
p	pseudo, primär (NMR-Analytik)
PKS	Polyketidsynthase
q	Quartett ( $^1\text{H-NMR}$ ), quartär ( $^{13}\text{C-NMR}$ )
quint.	Quintett
RCM	Ring Closing Metathesis
Rk.	Reaktion
RT	Raumtemperatur
s	Singulett ( $^1\text{H-NMR}$ ), sekundär ( $^{13}\text{C-NMR}$ ), stark (Intensität im IR)
sept	Septett
SNAC	<i>N</i> -Acetylcysteamin

t	Triplett ( $^1\text{H-NMR}$ ), tertiär ( $^{13}\text{C-NMR}$ )
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert.</i> -Butyl
Teoc	2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl



# 1. Einleitung

Auf den folgenden Seiten wird ein Überblick über die Bedeutung und Produktion hybrider Naturstoffe für die medizinische Wirkstoffforschung gegeben. Anhand der Stoffklasse der Ansamycine werden konkrete Beispiele für die chemische und für die chemoenzymatische Synthese solcher Hybriden aufgezeigt. Die Vertreter dieser Stoffklasse, an denen in dieser Arbeit geforscht wurde, werden dabei herausgestellt. Es werden Informationen über ihre Eigenschaften und Biosynthese aufgezeigt und bereits existierende Synthesen oder Syntheseansätze zu diesen Verbindungen kurz beschrieben.

## 1.1 Naturstoffhybride und chemoenzymatische Synthesen

### 1.1.1 Naturstoffhybride: neue Möglichkeiten

Naturstoffe erfahren in der modernen Medizin eine stetig zunehmende Bedeutung, erkennbar daran, dass zwischen 40 und 60% der in den letzten Jahren zugelassenen Wirkstoffe (abhängig vom Indikationsgebiet) Naturstoffe oder Naturstoffanaloga sind.<sup>1</sup> Aufgrund der in den letzten Jahren stark zunehmenden Resistenzen vieler Krankheitserreger<sup>2</sup> selbst gegen die stärksten Medikamente, ist es nötig, neuartige Wirkstoffe zu entwickeln, um auch in Zukunft im Kampf gegen Krankheitserreger die Oberhand zu behalten. Hierfür kann man in der Natur nach neuen, noch nicht bekannten Verbindungen suchen oder durch kombinatorische Chemie<sup>3</sup> und anschließendes high throughput screening<sup>4</sup> zu neuen Leitstrukturen für die Wirkstoffforschung kommen. Eine andere Möglichkeit besteht darin, mehrere Naturstoffe zu einem Hybrid zu kombinieren. Dies kann entweder durch eine Verknüpfung der entsprechenden Verbindungen geschehen, oder, wie in dieser Arbeit beschrieben, durch den Einbau von pharmakologisch interessanten Strukturmerkmalen eines Naturstoffes in einen zweiten Naturstoff, welcher ein anderes für die biologische Aktivität verantwortliches Strukturmerkmal besitzt. Auf diese Weise können multifunktionale Wirkstoffe erzeugt werden, welche bei möglicher Resistenz eines Erregers gegen einen Wirkmechanismus ein zweites biologisches Target adressieren und somit weiterhin eine gewünschte Wirkung erzielen.

Als Beispiel für die Verknüpfung zweier Naturstoffe sei hier das Vincristin erwähnt.<sup>5</sup> Dieses Indol-Alkaloid wird zur Bekämpfung von lymphatischer Leukämie eingesetzt und setzt sich aus Vindolin und Catharanthin zusammen, wobei diese zwei alleine keine wesentliche biologische Wirksamkeit

---

<sup>1</sup> a) G. M. Cragg, D. J. Newman, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52-60; b) G. A. Cordell, *Phytochemistry* **2000**, *55*, 463-480; c) A. Zeeck, G. Bach, H. Terlau, *Internist* **2001**, *42*, 1422-1427.

<sup>2</sup> Y. Furuya, F. D. Lowy, *Nat. Rev. Microbiol.* **2006**, *4*, 36-45.

<sup>3</sup> a) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555-600; b) F. Guillier, D. Orain, M. Bradley, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2091-2158; c) P. Arya, M. Baek, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 292-301.

<sup>4</sup> S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964-1969.

<sup>5</sup> a) P. Magnus, J. S. Mendoza, A. Stamford, M. Ladlow, P. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10232-10245; b) W. G. Bornmann, M. E. Kuehne, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1752-1760.

aufweisen. Eine ausführliche Übersicht findet sich in einem Aufsatz von TIETZE<sup>6</sup>, in dem über eine Vielzahl synthetischer Hybride berichtet wird.

Weitere Möglichkeiten, Hybride darzustellen ergeben sich, wenn man in der Lage ist, sich die natürlichen Produzenten von Naturstoffen im Labor nutzbar zu machen.<sup>7</sup> Man kann z. B. eine natürlich gewonnene Substanz chemisch transformieren und so zu einem Derivat eines Naturstoffes gelangen. In diesem Fall spricht man von „Chemischer Derivatisierung“. Eine weitere Möglichkeit ist, einen Naturstoff von einem zweiten Organismus oder Enzym umsetzen zu lassen. Dieses wird als mikrobielle- oder auch Biotransformation bezeichnet. Ebenso ist es möglich, einen Produzenten genetisch zu manipulieren, um so an hybride Naturstoffe zu gelangen. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird ein weiteres Verfahren angewendet, welches als Mutasythese<sup>8,9</sup> bezeichnet wird. Grundlage ist die Darstellung einer Blockmutante des Naturstoffproduzenten, welche nicht mehr in der Lage ist, einen bestimmten Schritt des Biosyntheseweges zu katalysieren. An dieser Stelle wird dann von außen ein unnatürlicher Baustein (Mutasython) zugegeben, welcher anstelle des natürlichen Bausteins weiter prozessiert wird. Dieses Verfahren wird oftmals mit der vorläuferdirigierten Biosynthese gleichgesetzt. Diese unterscheidet sich jedoch von der Mutasythese durch die Tatsache, dass keine Blockmutante zum Einsatz kommt, sondern der unveränderte Produzent zu Produktionszwecken eingesetzt wird. Hierzu wird dem Fermentationsmedium in großem Überschuss das Mutasython zugegeben, welches mit dem natürlichen Baustein in dem Biosyntheseweg konkurriert.

### 1.1.2 Chemoenzymatische Synthesen

Das Problem, welches im Zusammenhang mit Naturstoffen (Sekundärmetaboliten), die in Organismen produziert werden, immer auftritt, ist eine ausreichende Menge davon in die Hand zu bekommen, um sie auf ihre pharmakologische Wirksamkeit zu testen und gegebenenfalls Derivatisierungen durchzuführen. Weiterhin sind manche Organismen nur schwer zugänglich, andere wachsen sehr langsam, wieder andere lassen sich nur unzureichend kultivieren oder sie produzieren nur in geringen Mengen. Deswegen ist es für Naturwissenschaftler wünschenswert, alternative Techniken zu besitzen, um diese Probleme zu umgehen.

Eine Möglichkeit dies zu tun liegt in der Isolierung der entsprechenden Gencluster und der heterologen Expression in einem Mikroorganismus, der gentechnisch verändert wurde, so dass dieser das gewünschte Produkt in größeren Mengen zugänglich macht.

Zwei Beispiele hierfür sind die durch heterologe Expression erreichte Produktion von Erythromycin in *Eschericia coli*<sup>10</sup> und Epothilon in *Streptomyces coelicolor*.<sup>11</sup> Ein weiterer Vorteil der heterologen Expression ist die Geschwindigkeit, mit der sich genetische Modifikationen an einem entsprechend

<sup>6</sup> L. F. Tietze, H. P. Bell, S. Chandrasekhar, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4128-4160.

<sup>7</sup> R. Thiericke, J. Rohr, *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 265-289.

<sup>8</sup> K. L. Rinehart, *Pure Appl. Chem.* **1977**, *49*, 1361-1384.

<sup>9</sup> S. Weist, R. D. Süßmuth, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, *68*, 141-150

<sup>10</sup> B. A. Pfeifer, S. J. Admiraal, H. Gramajo, D. E. Cane, C. Khosla, *Science* **2001**, *291*, 1790-1792.

<sup>11</sup> L. Tang, S. Shah, L. Chung, J. Carney, L. Katz, C. Khosla, B. Julien, *Science* **2000**, *287*, 640-642.

gewählten Wirtsorganismus vornehmen lassen, was wiederum den Zugang zu modifizierten Wirkstoffen erleichtert.

Eine interessante Möglichkeit bietet die sogenannte chemoenzymatische Synthese.<sup>12</sup> Sie bedeutet eine Kombination aus chemischer Synthese im Labor und enzymatischer Synthese in einem Fermentationsmedium. Die Idee dabei ist, im Labor Bausteine zu erzeugen und diese dann einem Organismus zuzuführen, damit dieser dann den zugeführten Baustein in der Biosynthese verarbeitet und somit den Zugang zum fertigen Naturstoff ermöglicht. Weiterhin kann versucht werden, durch Verfütterung modifizierter Bausteine den Organismus dazu zu bringen, Varianten des normalerweise anfallenden Naturstoffs zu produzieren. Auf diese Weise lassen sich synthetische Hürden auf einfache Weise umgehen.

In dieser Arbeit wird ein Verfahren genutzt, welches unter dem Namen Mutasynthese in der Literatur bekannt ist und im vorigen Unterkapitel schon kurz beschrieben wurde. Möglich wird dies durch den Einsatz einer sogenannten Block-Mutante, bei der durch gentechnische Manipulation die Enzyme zur Produktion der Startereinheit deaktiviert wurden. Das Anbinden der natürlichen Startereinheit an die Lade-Domäne der Polyketidsynthase (Typ I) im ersten Schritt wurde unterbunden, um eine konkurrierende Verarbeitung von natürlichem und unnatürlichem Substrat zu vermeiden. Durch den Eingriff an einer solch frühen Stelle in der Biosynthese ergeben sich eine größere Anzahl an Möglichkeiten, dem Organismus modifizierte Bausteine zuzuführen. Man kann an dieser Stelle z. B. modifizierte Startereinheiten zugeben und diese den kompletten Biosyntheseweg durchwandern lassen. Ebenso ist es möglich, an späterer Stelle der Biosynthese einzugreifen in dem komplexere Bausteine zugeführt werden, welche sich zwar an den natürlichen Bausteinen orientieren müssen, aber in einem gewissen Rahmen Modifikationen aufweisen können.

Ein Nachteil ist, dass man bei den Verfütterungen hohe Konzentrationen zugeben muss, da das Anbinden des Substrats auf den Enzymkomplex den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des Verfahrens darstellt. Weiterhin ist es schwierig, Vorläufer auf einer späten Stufe in den Biosyntheseweg zu inkorporieren, und es ist ebenfalls denkbar, dass bereits leichte Modifikationen des Fütterungsbausteins nicht mehr durch den Organismus akzeptiert werden.

---

<sup>12</sup> a) J. R. Jacobsen, C. R. Hutchinson, D. E. Cane, C. Khosla, *Science* **1997**, 277, 367-369; b) M. Ziehl, J. He, H.-M. Dahse, C. Hertweck, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1226-1230; c) T. L. Schneider, C. T. Walsh, S. E. O'Connor, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11272-11273; d) E. I. Graziani, F. V. Ritacco, M. Y. Summers, T. M. Zabriskie, K. Yu, V. S. Berman, M. Greenstein, G. T. Carter, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2385-2388.

## 1.2 Die Ansamycin-Antibiotika – Makrozyklische Lactame

Die Ansamycin-Antibiotika (im Weiteren als Ansamycine bezeichnet) sind makrozyklische Lactame, deren Familie in zwei Klassen unterteilt ist. Auf der einen Seite stehen die benzoiden Ansamycine, auf der anderen Seite die naphthoiden Ansamycine. Der erste Namensbestandteil der Ansamycine bezeichnet das aliphatische Gerüst der Naturstoffe (Ansa: *lat.* Henkel), welcher ein benzoides bzw. naphthoides System umschließt. Als ein Beispiel für die Naphthalen-Ansamycine sei hier das Rifamycin angeführt, der bekannteste Stoff dieser Unterklasse<sup>13</sup>. Im Weiteren wird sich nur mit den benzoiden Ansamycinen beschäftigt, welche sich nochmals in eine Klasse mit einem C-15-Rückgrat und eine zweite mit einem C-17-Rückgrat unterteilen. In die C-15-Klasse gehören das Geldanamycin, die Maytansine und somit auch das Ansamitocin P3, welches in dieser Arbeit als Leitstruktur dient. In die C-17-Klasse gehören z. B. das Ansatrienin, das Trienomycin oder auch das Mycotrienin. Der Unterschied in dieser Klasse liegt jeweils nur in der Beschaffenheit des aromatischen/chinoiden Systems und der Seitenkette an C-11, während die Ansakette in allen Fällen identisch ist. Das biologische Wirkungsspektrum der oben abgebildeten Verbindungen weit verteilt. Das Ansatrienin A besitzt fungizide Wirkung, das Ansamitocin und das Geldanamycin sind stark zytotoxisch und das Rifamycin wird in der Medizin als Mittel gegen Tuberkulose und Lepra eingesetzt. Das interessante ist, dass die jeweiligen Wirkorte verschieden sind. Das Ansamitocin bindet an Tubulin und inhibiert die Tubulin-Polymerisation.<sup>14</sup> Geldanamycin bindet an die aminoternale Domäne des Chaperons Hsp90 als ein kompetitiver Inhibitor von ATP,<sup>15</sup> das Rifamycin wiederum bindet an die bakterielle RNA-Polymerase und verhindert so die RNA-Synthese.<sup>16</sup>

<sup>13</sup> S. Funayama, G. A. Cordell, *Studies in Nat. Prod. Chem.* **2000**, *23*, 51-106.

<sup>14</sup> J. M. Cassady, K. K. Chan, H. G. Floss, E. Leistner, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1-26.

<sup>15</sup> a) J. P. Grenert, W. P. Sullivan, P. Fadden, T. A. J. Haystead, J. Clark, E. Mimnaugh, H. Krutzsch, H.-J. Ochel, T. W. Schulte, E. Sausville, L. M. Neckers, D. O. Toft, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 23843-23850 b) M. Bedin, A.-M. Gaben, C. Saucier, *Int. J. Cancer* **2004**, *109*, 643-652.

<sup>16</sup> H. G. Floss, T.-W. Chen, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 621-632.

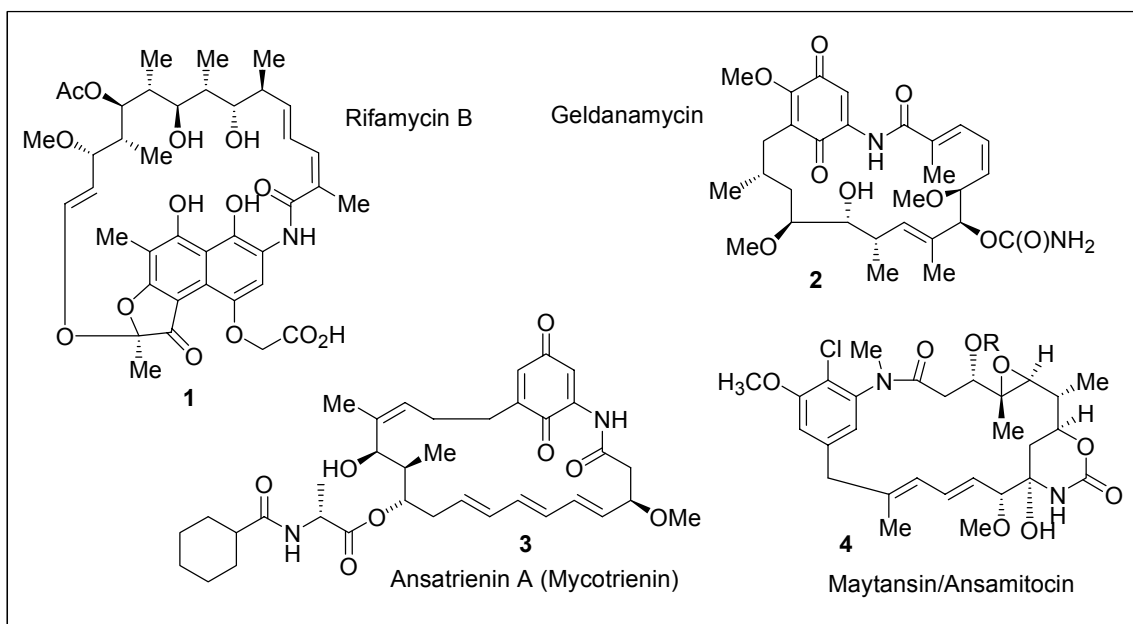


Abbildung 1: Vertreter der beiden Ansamycin-Klassen.

### 1.2.1 Die Ansatrienine und verwandte Ansamycine

Das Ansatrienin, ein benzenoides Ansamycin mit C-17-Rückgrat, wurde im Jahre 1981 von ZÄHNER, ZEECK und Mitarbeitern als Fermentationsprodukte des Pilzes *Streptomyces collinus* isoliert und beschrieben<sup>17</sup>, im darauffolgenden Jahr konnte die Konstitution aufgeklärt werden<sup>18</sup>. Die absolute Konfiguration wurde erstmals 1990 bestimmt<sup>19</sup> und konnte 1996 durch eine erste Totalsynthese bewiesen werden<sup>20</sup>. Weitere strukturell eng verwandte Substanzen sind die Trienomycine, welche an der aromatischen Einheit neben der Seitenkette noch drei weitere Substituenten enthalten<sup>21</sup>.

Die beiden Ansatrienine A und B wirken stark fungizid, besitzen jedoch nur eine geringe Wirkung gegen gram-positive Bakterien<sup>17b</sup>. Die diversen Trienomycine besitzen *in vitro* eine starke zytotoxische Aktivität gegenüber menschlichen Tumorzelllinien. Wie Struktur-Aktivitäts-Studien gezeigt haben, spielen die aromatische Einheit, die Trieneinheit sowie die peptidische Seitenkette eine große Rolle<sup>22</sup>. So sind z. B. die Ende der 1990er entdeckten Hydroxymycotrienine<sup>20</sup> und die Thiazinotrienomycine A-E<sup>23</sup> hoch potente Kanzerostatika.

<sup>17</sup> a) W. Weber, H. Zähler, M. Damberg, P. Russ, A. Zeeck, *Zbl. Bakt. Hyg., Abt. Orig. C 2* **1981**, 122 -139; b) H. Zähler, G. Lazar, M. Damberg, A. Zeeck *J. Antibiot.* **1983**, 36, 187-189.

<sup>18</sup> A. Zeeck, M. Damberg, P. Russ, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 59-62.

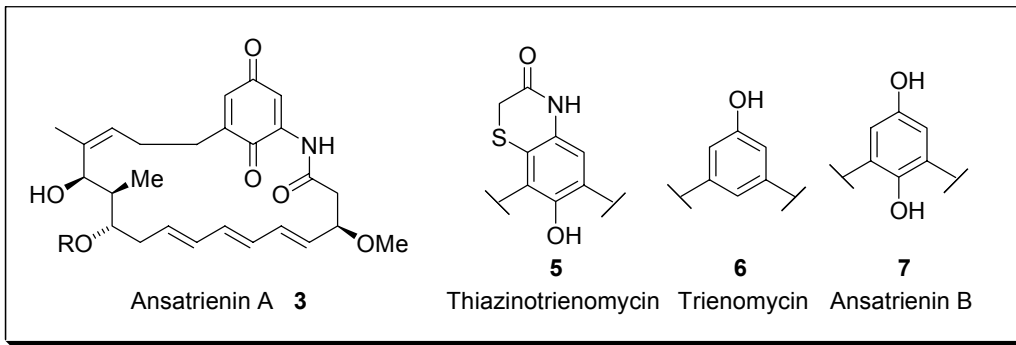
<sup>19</sup> a) A. B. Smith III., J. L. Wood, W. Wong, A. E. Gould, C. J. Rizzo, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7425-7426; b) A. B. Smith III., J. L. Wood, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 841-842.

<sup>20</sup> A. B. Smith III., J. L. Wood, W. Wong, A. E. Gould, C. J. Rizzo, J. Barbosa, K. Komiyama, S. Omura, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8308-8315.

<sup>21</sup> a) I. Umezawa, S. Funayama, K. Okada, K. Iwasaki, J. Satoh, K. Masuda, K. Komiyama, *J. Antibiot.* **1985**, 38, 699-705; b) S. Funayama, K. Okada, K. Komiyama, I. Umezawa, *J. Antibiot.* **1985**, 38, 1677-1683; c) K. Takashi, H. Nomoto, S. Katsumata, *J. Antibiot.* **1989**, 42, 479-481; d) A. B. Smith III., J. L. Wood, A. E. Gould, S. Omura, K. Komiyama, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1627-1630.

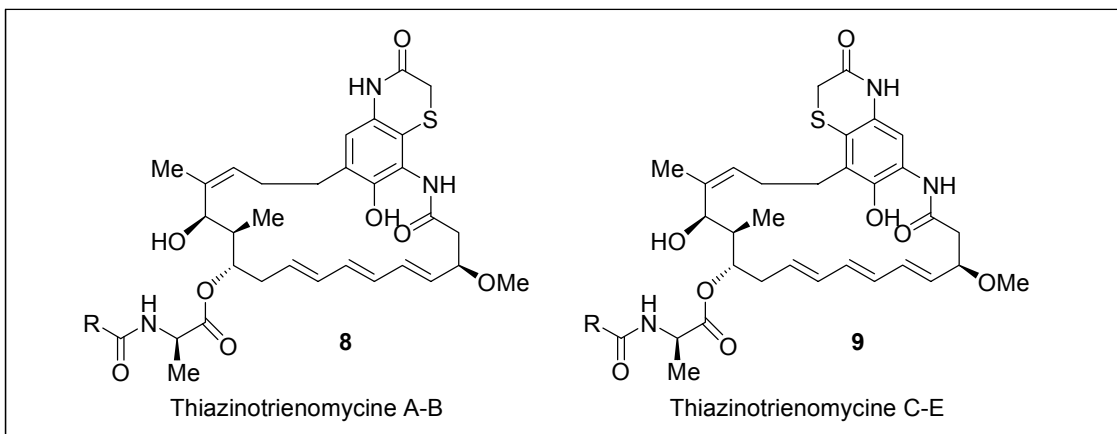
<sup>22</sup> S. Funayama, Y. Anraku, A. Mita, Z.-B. Yang, K. Shibata, K. Komiyama, I. Umezawa, S. Omura, *J. Antibiot.* **1988**, 41, 1223-1230.

<sup>23</sup> N. Hosokawa, H. Naganawa, H. Inuma, M. Hadama, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 471-478.



**Abbildung 2:** Verschiedene Derivate des Ansatrienins.

Die Thiazinotrienomycine sind in der Lage, in Konzentrationen von 1.5 – 200 ng/mL das Wachstum von HeLa-Zelllinien (HeLa-Zellen sind menschliche Epithelzellen eines Zervixkarzinoms) zu inhibieren. Spätere Untersuchungen zeigten, dass die Cytotoxizitäten der Thiazinotrienomycine auf einer Inhibierung des Membrantransports von Thymidin und Uridin beruht. Dem potentesten Thiazinotrienomycin B wird eine Wirkung auf den EGF-Rezeptor (EGF: epidermal growth factor) zugeschrieben, die zur Unterbrechung der Signalkaskade in der G1-Phase für das Zellwachstum führt.<sup>24</sup> Als Konsequenz aus der Vielzahl biologischer Aktivitäten erscheint es sinnvoll zu testen, ob der Einbau veränderter aromatischer Systeme eine Auswirkung auf die Aktivitäten haben kann und somit auch, ob es auf diese Weise möglich ist, neuartige Typen von Ansamycinen zu generieren. Dies kann durch chemische Synthese realisiert werden, sofern ein guter präparativer Zugang zur Ansakette ausgearbeitet werden kann.

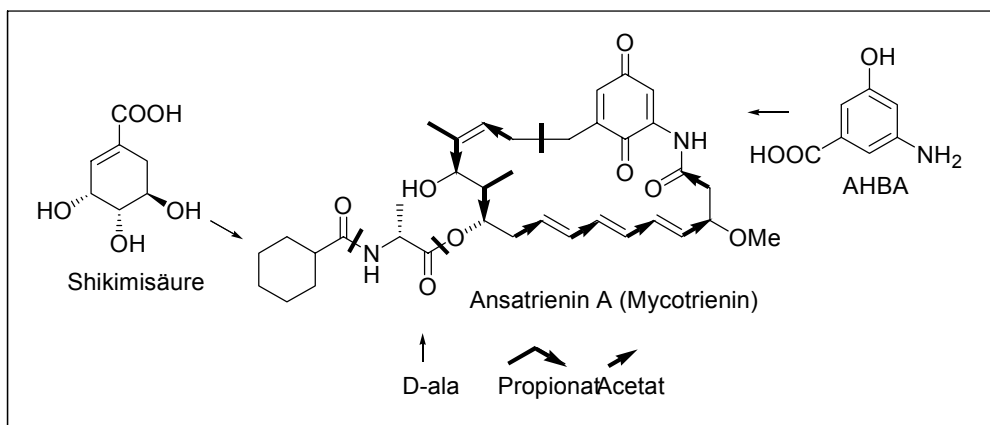


**Abbildung 3:** Die verschiedenen Thiazinotrienomycine.

<sup>24</sup> N. Nosokawa, S. Yamamoto, Y. Uehara, M. Hori, K. S.-Tsuchiya, *J. Antibiot.* **1999**, 52, 485-490.

### 1.2.1.1 Biosynthese der Ansatrienine

Die Biosynthese der Ansatrienine wurde komplett aufgeklärt.<sup>25,26</sup> Anfang der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts wurde von SUGITA<sup>27</sup> *et al.* gefunden, dass der Aufbau der aliphatischen Kette auf dem Polyketid-Biosyntheseweg erfolgt. Durch Fütterungsexperimente mit <sup>13</sup>C-markierten Verbindungen<sup>28</sup> wurde ermittelt, dass eine Verknüpfung von sechs Acetat und zwei Propionat-Einheiten stattfindet.



**Schema 1:** Biosynthese von Ansatrienin.

In der Stoffklasse der Ansamycine startet die Biosynthese mit der 3-Amino-5-hydroxybenzoesäure (AHBA); die Biosynthese wurde ausführlich in der Literatur<sup>14</sup> beschrieben. Dabei lässt sich die AHBA auf 4-Amino-3,4-dideoxy-*D-arabino*-heptulosonsäure-7-phosphat (Amino-DAHP) zurückführen, ein Amino-Analogon des normalerweise im Shikimisäure-Biosyntheseweg vorkommenden DAHP.<sup>29</sup> Amino-DAHP wird durch Reaktion eines Imins aus Ammoniak (durch enzymatische Degradierung von Glutamin) und Erythrose-4-phosphat mit Phosphoenolpyruvat in der Zelle gebildet.<sup>26,30</sup> Die Biosynthese der Seitenkette von Ansatrienin A kann direkt vom Shikimisäure-Biosyntheseweg abgeleitet werden.<sup>31</sup> Shikimisäure wird dazu durch eine Reihe von Dehydratisierungen und Reduktionen von Doppelbindungen in Cyclohexancarbonsäure überführt.

<sup>25</sup> a) U. Gräfe, *Biochemie der Antibiotika: Struktur – Biosynthese – Wirkmechanismus*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, New York **1992**, 155ff.

<sup>26</sup> H. G. Floss, J. M. Beale, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 147-179.

<sup>27</sup> a) M. Sugita, T. Sasaki, K. Furihata, H. Seto, N. Otake, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1467-1473; b) M. Sugita, Y. Natori, N. Sueda, K. Furihata, H. Seto, N. Otake, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1474-1479; c) M. Sugita, S. Hiramoto, C. Ando, T. Sasaki, K. Furihata, H. Seto, N. Otake, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 799-802.

<sup>28</sup> J. A. McDonald, R. W. Rickards, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 1149-1152.

<sup>29</sup> U. Hornemann, J. H. Eggert, D. P. Honor, *Chem. Commun.* **1980**, 11-13.

<sup>30</sup> R. Jiao, C. Liu, Z. Jin, X. Zhang, L. Ni, Z. Lu, *Sci. Sin. Ser. B (Engl. Ed.)* **1984**, *27*, 380.

<sup>31</sup> a) R. Casati, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8102-8104; b) B. S. Moore, H. Cho, R. Casati, E. Kennedy, K. A. Reynolds, U. Mocek, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5254-5266; c) C.-G. Kim, A. Kirschning, P. Bergon, P. Zhou, E. Su, B. Sauerbrei, S. Ning, Y. Ahn, M. Breuer, E. Leistner, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7486-7491.

### 1.2.1.2 Bekannte Synthesen anderer Arbeitsgruppen

Erste Veröffentlichungen zu Totalsynthesen erschienen von den Arbeitsgruppen um SMITH<sup>32</sup> und PANEK<sup>33</sup> in den Jahren 1997 und 1998. Im Jahre 1999 veröffentlichte SMITH die erste Totalsynthese von Thiazinotrienomycin E,<sup>34</sup> nachdem sie zuvor die Bestimmung der relativen und absoluten Konfiguration dieses Naturstoffes publizierten.<sup>35</sup> In Anlehnung an diese Synthese wurde in der Arbeitsgruppe Kirschning die Synthese des Ansatrienin B durchgeführt.<sup>36</sup>

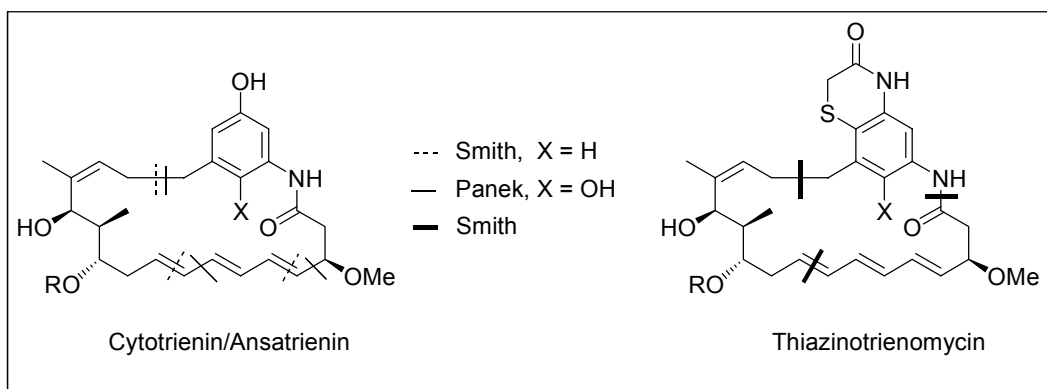


Abbildung 4: Synthesen anderer Arbeitsgruppen.

<sup>32</sup> A. B. Smith III., J. Barbosa, W. Wong, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8316-8328.

<sup>33</sup> a) J. S. Panek, C. E. Masse, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8290-8291; b) C. E. Masse, M. Yang, J. Solomon, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4123-4134.

<sup>34</sup> a) A. B. Smith III., Z. Wan, *Org. Lett.* **1999**, 1491-1494; b) A. B. Smith III., Z. Wan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3738-3753.

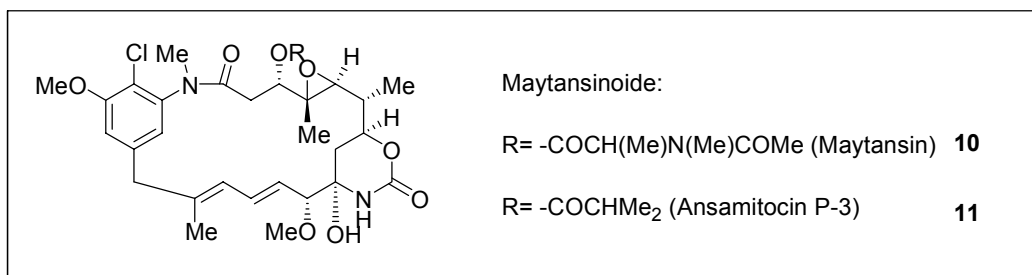
<sup>35</sup> A. B. Smith III., J. Barbosa, N. Hosokawa, H. Naganawa, T. Takeuchi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2891-2894.

<sup>36</sup> D. Kachine, *Dissertationsschrift*, Hannover **2003**.



## 1.2.2 Die Maytansine und verwandte Ansamycine

Das Maytansin **10** als Namensgeber dieser Naturstofffamilie wurde bereits im Jahre 1972 von KUPCHAN *et al.* am National Cancer Institut (NCI) im Rahmen eines Screening-Programms nach antitumoral wirkenden pflanzlichen Substanzen aus dem äthiopischen Strauch *Maytenus serrata* isoliert.<sup>37</sup> Die absolute Konfiguration wurde per Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt.<sup>38,39</sup>



**Abbildung 5:** Maytansin und Ansamitocin P-3.

Im Jahr 1977 wurden aus einem Mikroorganismus namens *Actinosynnema pretiosum* Sekundärmetaboliten isoliert,<sup>40</sup> welche sich strukturell nicht sonderlich von den aus Pflanzen gewonnenen Maytansinen unterschieden<sup>41</sup>. Diese wurden als Ansamitocine bezeichnet und es zeigte sich, dass die Ansamitocine P-0 und P-1 bereits als Maytansinol und als Maytanacin bekannt waren. Später wurden weitere Maytansinoide in einer Vielzahl unterschiedlicher Quellen nachgewiesen<sup>42</sup>. Wie das Vorkommen der gleichen Substanzen sowohl in Pflanzen als auch in Mikroorganismen erklärt werden kann, ist zurzeit noch Gegenstand der Forschung.<sup>43</sup> Für die Medizin interessant wurden die Maytansine, als ihre biologische Aktivität untersucht wurde. 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.<sup>44</sup> Toxizitätsstudien an Tiermodellen verliefen vielversprechend und es wurden klinische Studien sowohl in Phase I als auch in Phase II durchgeführt.<sup>45</sup> Aufgrund Dosis-limitierender Toxizität von 1-2 mg/m<sup>2</sup>; Neurotoxizität sowie gastrointestinale Toxizität und Nebenwirkungen wie Schwäche, Übelkeit und Durchfall wurden die Versuche allerdings wieder eingestellt.

<sup>37</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>38</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>39</sup> R. F. Bryan, C. J. Gilmore, R. C. Haltiwanger, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1973**, 897-901.

<sup>40</sup> E. Higashide, M. Asai, K. Ootsu, S. Tanida, Y. Kozai, T. Hasegawa, T. Kishi, Y. Sugino, M. Yoneda, *Nature* **1977**, *270*, 721-722.

<sup>41</sup> M. Asai, E. Mizuta, M. Izawa, K. Haibara, T. Kishi, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1079-1085.

<sup>42</sup> a) P. J. Reider, D. M. Roland, *The Alkaloids*, Ed.: A. Brossi, Academic Press, New York, **1984**, *23*, 71-156;

b) R. Smith, R. G. Powell, *Alkaloids*, Ed.: S. W. Pelletier, John Wiley and Sons **1984**, *2*, 149-204

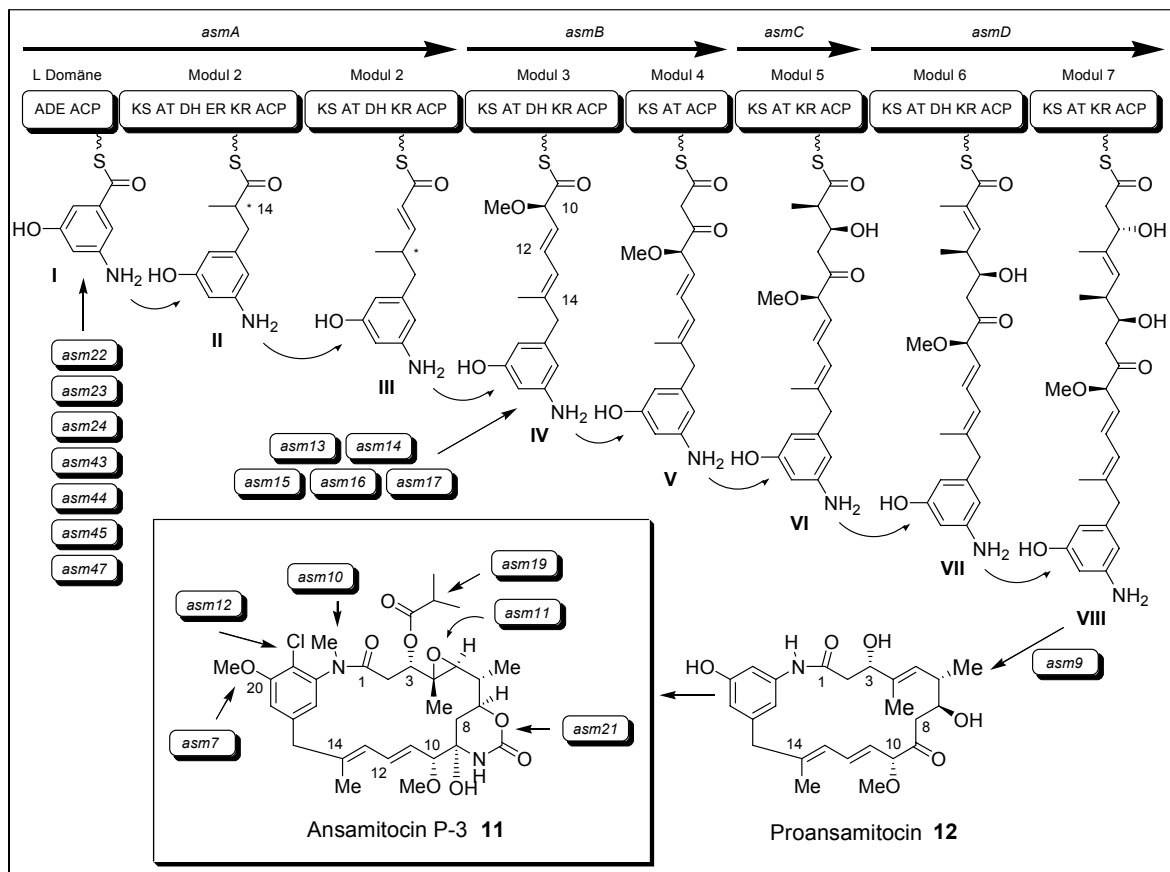
<sup>43</sup> C. B. Pullen, P. Schmitz, D. Hoffmann, K. Meurer, T. Boetcher, D. von Bamberg, A. M. Pereira, S. de Castro Franca, M. Hauser, H. Geertsema, A. van Wyk, T. Mahmud, H. G. Floss, E. Leistner, *Phytochemistry* **2003**, *62*, 377-387.

<sup>44</sup> B. F. Issell, S. T. Crooke, *Cancer Treatment Revs.* **1978**, *5*, 199-207.

<sup>45</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.

### 1.2.2.1 Biosynthese von Ansamitocin P-3

Die Biosynthese der Maytansine erfolgt durch eine den Ansamycinen inhärente bakterielle Typ-I-Polyketidsynthase.<sup>46,47,48</sup> Dies ist ein Multienzym-Komplex, welcher eine Vielzahl zusammenhängender katalytisch aktiver Domänen umfasst, die wiederum in Modulen organisiert vorliegen. Diese Module zeichnen sich für den Einbau der von außen zugeführten aktivierten Carbonsäuren<sup>49</sup> verantwortlich und bauen somit nach und nach das Kohlenstoffgrundgerüst auf. Im Falle des Ansamitocins P-3 **11** wurden die für den Syntheseapparat kodierenden Gene durch den Arbeitskreis von FLOSS in Seattle identifiziert und die Biosynthese aufgeklärt.<sup>50</sup> In Schema 2 sind die für den Aufbau des Ansamitocins verantwortlichen Gene stellvertretend für das jeweilig gebildete Polypeptid dargestellt. Der gesamte Multienzymcluster besteht aus vier separaten Proteinen, welche die insgesamt sieben Module zur Kettenverlängerung umfassen. Die in den einzelnen Modulen enthaltenen und für die jeweilige Modifikation verantwortlichen Enzyme werden folgendermaßen abgekürzt: ADE = Adenylase, ACP = Acyl-Carrier-Protein; KS = Ketosynthase; AT = Acyltransferase; DH = Dehydratase; ER = Enoylreduktase; KR = Ketoreduktase.



Schema 2 Biosynthese von Ansamitocin P-3.

<sup>46</sup> D. A. Hopwood, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2465-2497.

<sup>47</sup> C. Khosla, R. S. Gokhale, J. R. Jacobsen, D. E. Cane, *Annu. Rev. Biochem.* **1999**, *68*, 219-253.

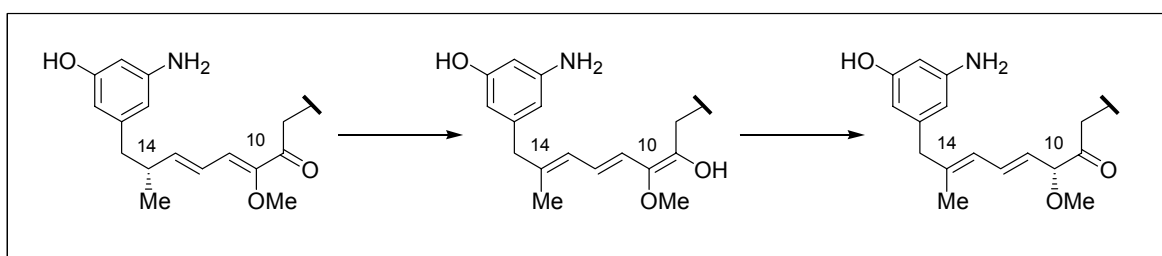
<sup>48</sup> J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *18*, 380-416.

<sup>49</sup> H. B. Bode, R. Müller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6988-7007.

<sup>50</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 Kassette von Genen kodierte Startereinheit 5-Amino-3-hydroxybenzoesäure (AHBA)<sup>51</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 zum vollständigen Kohlenstoff-Grundgerüst des späteren Naturstoffs prozessiert. Die Amidsynthase *Asm9* ist für die Abspaltung des Kohlenstoffgerüsts vom Multienzym-Komplex und die anschließende Makrolactamisierung zum Proansamitocin **12** verantwortlich. Danach werden in einer Reihe von post-PKS-Transformationen die Methylgruppen an der 20-Hydroxy-Funktion und am Lactam-Stickstoff, sowie das Epoxid an C-4–C-5, das 19-Chlor, die Carbamoyl-Einheit und die Ester-Seitenkette an C-3 eingeführt und somit das Ansamitocin P-3 gebildet.

Bei der Biosynthese fallen zwei Besonderheiten auf. Zum einen wird das zunächst aufgebaute Stereozentrum an C-14 aufgrund einer nachträglich ablaufenden Wanderung der konjugierten Doppelbindungen wieder beseitigt. Welche Konfiguration das Stereozentrum zwischenzeitlich besitzt, konnte jüngst aufgeklärt werden,<sup>52</sup> wann genau die Doppelbindungsmigration erfolgt, ist noch unklar. Es wird aber vermutet, dass die Wanderung der Doppelbindung noch auf der PKS stattfindet. Ein möglicher Mechanismus ist in Schema 3 dargestellt. Im ersten Schritt kann dabei eine vinyloge Keto-Enol-Tautomerie unter Abspaltung eines Protons an C-14 zum Trien-System angenommen werden, welches dann nach Rückbildung des Ketons das im Naturstoff vorliegende Doppelbindungsmuster ausbildet.



**Schema 3:** Hypothetischer Mechanismus der Doppelbindungswanderung.

Wenn der PKS-Apparat vollständig durchlaufen ist, folgt die Abspaltung des Proansamitocin-Rückgrats und die anschließende Makrolactamisierung. Beides wird durch die Thioesterase *Asm9* erreicht.

Wenn es möglich wäre, diese Thioesterase zu isolieren, könnte man versuchen, diese im Labor für Makrolactamisierungen an anderen, strukturell anspruchsvollen Molekülen zu benutzen. Dieses wird zurzeit im Arbeitskreis KIRSCHNING im Rahmen einer Diplomarbeit versucht. WALSH und KHOSLA ist es bereits 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 makrozyklische Form zu überführen<sup>53</sup>.

<sup>51</sup> K. Hatano, S.-I. Akiyama, M. Asai, R. W. Rickards, *J. Antibiot.* **1982**, 35, 1415-1417.

<sup>52</sup> T. Kubota, M. Brünjes, T. Frenzel, J. Xu, A. Kirschning, H. G. Floss, *ChemBioChem* **2006**, 7, 1221-1225.

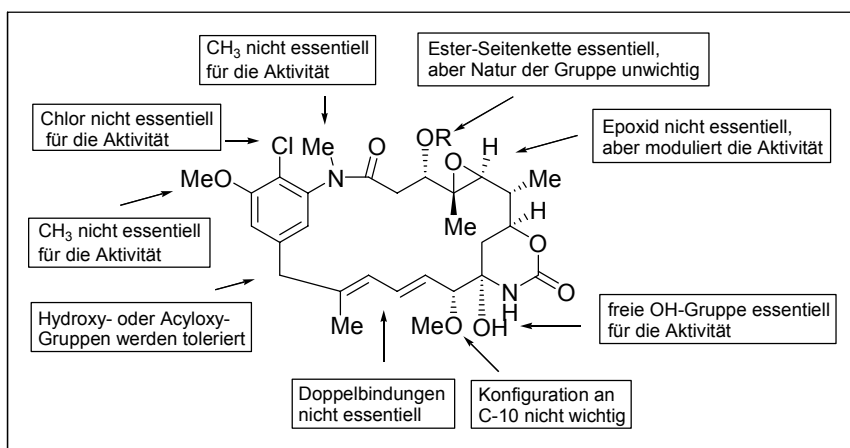
<sup>53</sup> C. N. Boddy, T. L. Schneider, K. Hotta, C. T. Walsh, C. Khosla, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3428-3429.

### 1.2.2.2 Struktur-Aktivitätsbeziehungen am Beispiel des Ansamitocin P-3

Im Zuge kristallographischer Experimente wurde festgestellt, dass die südliche Hemisphäre des Ansamitocins hydrophobe Eigenschaften zeigt, während die nördliche Hemisphäre hydrophile Eigenschaften aufweist.<sup>54</sup>

Es stellte sich für die Aktivität als entscheidend heraus, dass an C-3 eine Ester-Seitenkette vorhanden ist, da bei Tests mit Derivaten, welche an dieser Stelle eine Doppelbindung oder die freie Hydroxy-Funktion besitzen, die cytotoxische Aktivität im Vergleich zur veresterten Substanz sehr gering war; gleiches gilt für das C-3-Epimer. Die Struktur der Ester-Seitenkette hingegen ist flexibel.

Einen Überblick über die gesammelten Erkenntnisse ist in Abbildung 6 dargestellt.<sup>55</sup>



**Abbildung 6:** Zusammenfassung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen.

Die Untersuchungen wurden an einer Vielzahl natürlicher Maytansine und an 29 semisynthetisch dargestellten Maytansinderivaten durchgeführt. Über Totalsynthesen konnten bislang keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden.

Es ist festzustellen, dass es trotz der intensiven Forschung an diesen Substanzen bislang nicht gelungen ist, einen der Naturstoffe erfolgreich durch die verschiedenen Phasen der Medikamentenentwicklung und den zugehörigen klinischen Prüfungen zu bringen. Es erscheint also sinnvoll, durch Modifizierung mögliche neue Kandidaten für die medizinische Anwendung zu erhalten. Hierfür können mit dem Verfahren der Mutasyntese in Zukunft Hybride des Maytansins zur Verfügung gestellt werden.

<sup>54</sup> S. M. Kupchan, Y. Komoda, A. R. Branfman, R. G. Dailey, V. A. Zimmerly, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3706-3708.

<sup>55</sup> A. Kawai, H. Akimoto, Y. Kozai, K. Ootsu, S. Tanida, N. Hashimoto, H. Nomura, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 3441-3451.

### 1.2.2.3 Bekannte synthetische Arbeiten zu den Maytansinoiden

1980 wurde von MEYERS eine racemische Synthese von Maytansinol vorgestellt<sup>56</sup>, der Ringschluß erfolgte hier über eine CLAISEN-Kondensation. COREY konnte im selben Jahr eine enantiomerenreine Synthese zu Maytansin veröffentlichen.<sup>57</sup> Der Ringschluß wurde hier durch eine Makrolactamisierung erreicht. Dieser Methode bediente sich auch ISOBE als finalem Schritt seiner Studien zum Maytansinol.<sup>58</sup> Weitere Totalsynthesen der Maytansinoide, Ansamycine und weiterer Macrolid-Antibiotika finden sich in einem von PATERSON verfassten Artikel<sup>59</sup>.

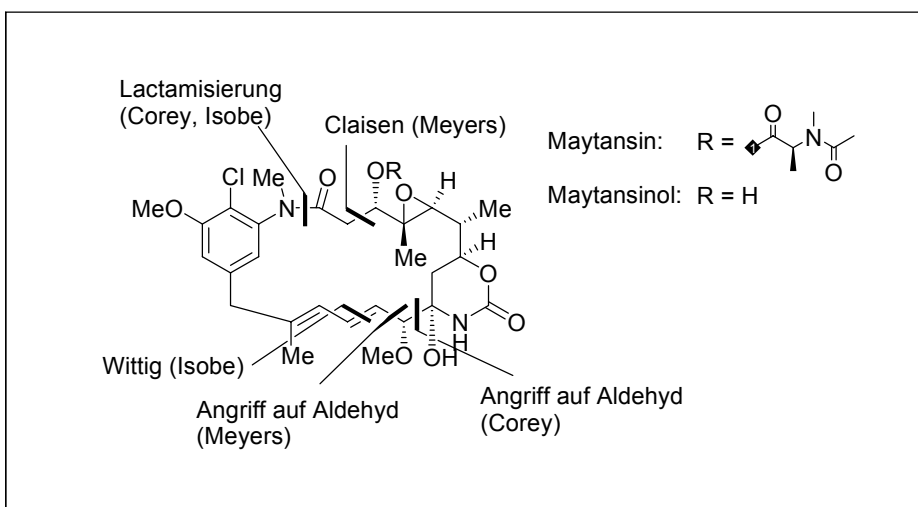


Abbildung 7: Synthesen von MEYERS, COREY und ISOBE.

In einer weiteren Maytansinol-Totalsynthese jüngeren Datums<sup>60</sup> gelang es, den in Abbildung 8 dargestellten Aldehyd **13** mit einem chiralen Sulfoxid **14** zu koppeln.

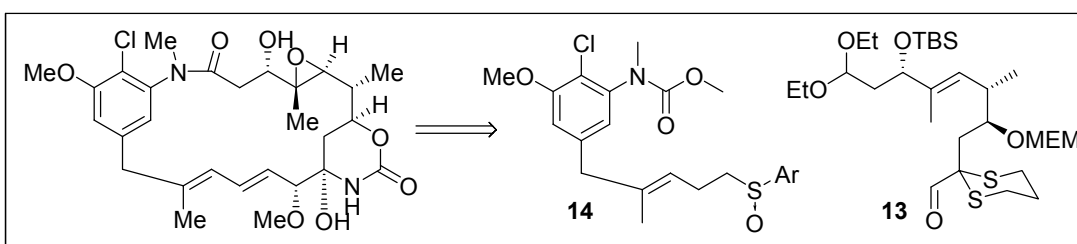


Abbildung 8: Synthese von BENECHIE *et al.*

<sup>56</sup> A. I. Meyers, P. J. Reider, A. L. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6597-6598.

<sup>57</sup> E. J. Corey, L. O. Weigel, A. R. Chamberlin, H. Cho, D. H. Hua, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6613-6615.

<sup>58</sup> M. Isobe, M. Kitamura, T. Goto, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4997-4999.

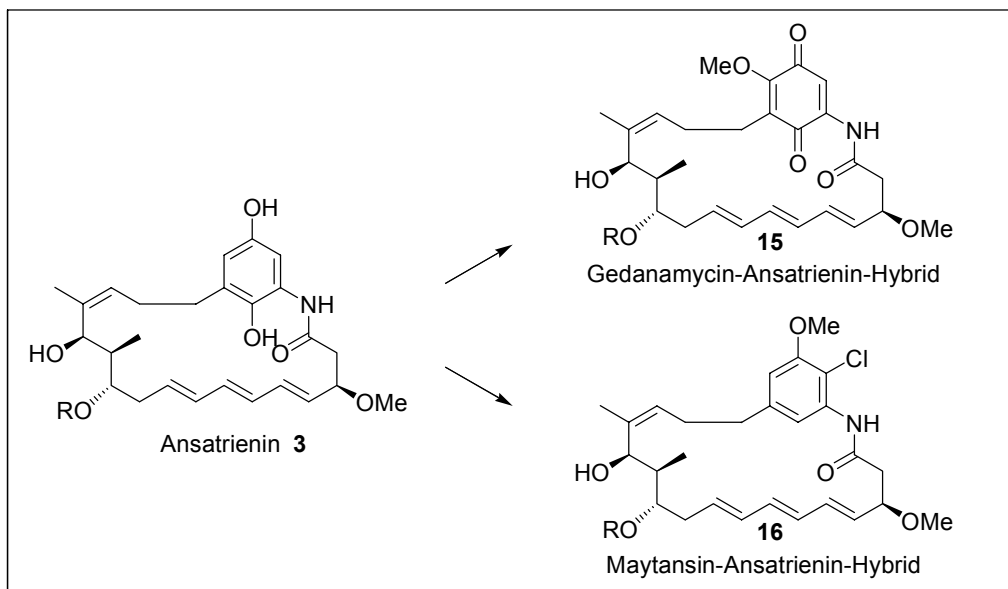
<sup>59</sup> I. Paterson, M. M. Mansuri, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3569-3624.

<sup>60</sup> M. Benechie, F. Khuong-Huu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7133-7138.

## 2. Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung von hybriden Strukturen von Vertretern der Stoffklasse der Ansamycine. Diese Stoffklasse eignet sich hierzu aus zwei Gründen besonders gut. Der erste und eher praktisch orientierte ist, dass in der Arbeitsgruppe ein großes Wissen um diese Stoffklasse vorhanden ist. Der zweite Grund liegt in dem schon in Kapitel 1.2 angesprochenen breiten Wirkungsspektrum der Vertreter dieser Stoffklasse. Das Ziel hierbei ist es, durch die Kombination von Strukturelementen dieser Verbindungen eine neue Art von Naturstoffhybrid zu entwickeln, welcher die biologischen Eigenschaften mehrerer Ansamycine in sich vereint. So wäre es interessant, einen Wirkstoff zu entwickeln, welcher an mehreren verschiedenen Wirkorten angreifen kann. Interessant ist dieser Aspekt im Hinblick auf das mögliche Auftreten von Resistenzen, die sich so sicherlich nicht verhindern lassen, aber die Wirksamkeitsdauer eines möglichen Arzneimittels womöglich verlängert.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Leitstrukturen sind zum einen das Ansatrienin A **3** (C-19-Ansaketten) und zum anderen das Ansamitocin P-3 **11** (C-17-Ansaketten), beide aus der Klasse der benzoiden Ansamycine. Die Idee ist, die aromatischen Systeme der einzelnen Substanzen durch solche aus anderen Ansamycinen der gleichen Familie zu ersetzen, da die jeweiligen Substanzen sehr unterschiedliche biologische Wirkungen aufweisen. Somit könnte die Erzeugung von hybriden Naturstoffen zu einer veränderten biologischen Aktivität führen und somit auch ein breiteres Spektrum an möglichen Anwendungsgebieten erschlossen werden.



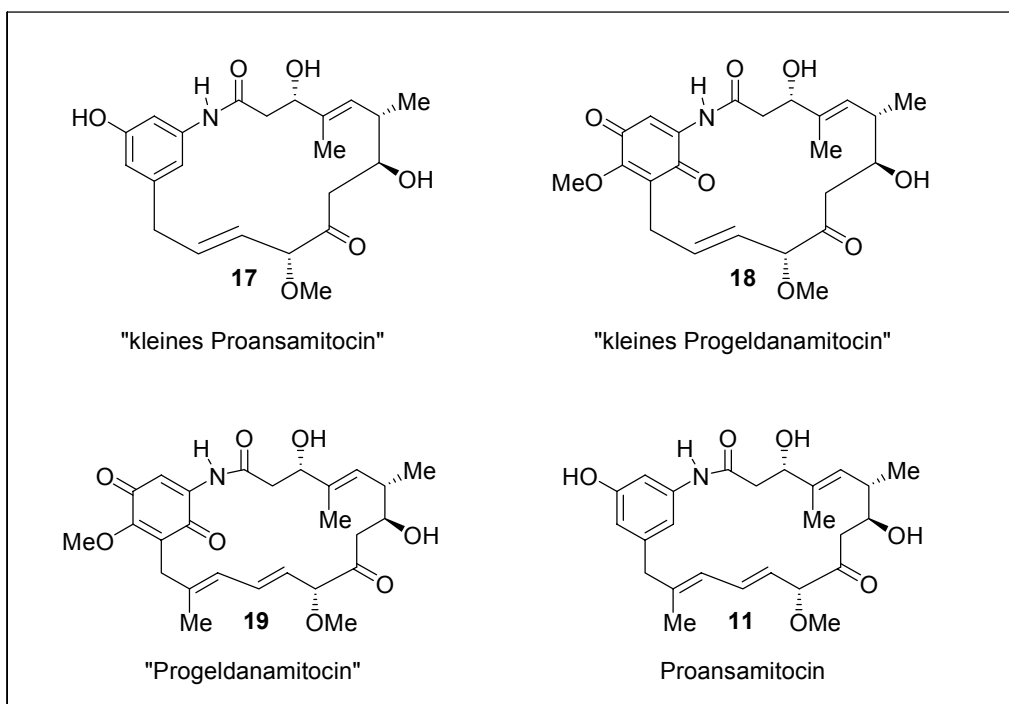
**Schema 4:** Geplante Hybride des Ansatrienins.

In dem Ansatrienin-Projekt sollen die aromatischen Systeme des Geldanamycins und des Maytansins eingebaut werden. Hierzu sollen in Fortführung einer vorangegangenen Diplomarbeit diese Bausteine dargestellt und mit der ebenfalls zu erzeugenden Seitenkette verknüpft werden. Die Zyklisierung soll über eine Makrolactamisierung ablaufen. Die Etablierung einer Syntheseroute,

welche den späten Einbau modifizierter Aromaten ermöglicht soll so den schnellen Zugang zu einer Reihe weiterer Hybridstrukturen gewährleisten.

Gleiches gilt für das zweite Projekt dieser Arbeit, das Ansamitocin - Projekt. Dieses ist in zwei Teile gegliedert. Im ersten Teil soll, wie im eben schon beschrieben, die Synthese der benötigten aromatischen Bausteine stehen, welche den des Proansamitocins ersetzen sollen. Weiterhin soll das Proansamitocin **12** selbst dargestellt werden.

Wenn diese Makrozyklen synthetisiert worden sind, sollen sie in biosynthetischen Studien im Rahmen einer Mutasynthese eingesetzt werden. Es ist geplant, sie eine Blockmutante des Stammes *Actinosynnema pretiosum* (HGF073) zu verfüttern, in der Hoffnung, dass sie weiter prozessiert werden und somit zu Analoga des Ansamitocin P3 werden.



**Abbildung 9:** Proansamitocin und die geplanten Hybrid-Strukturen.

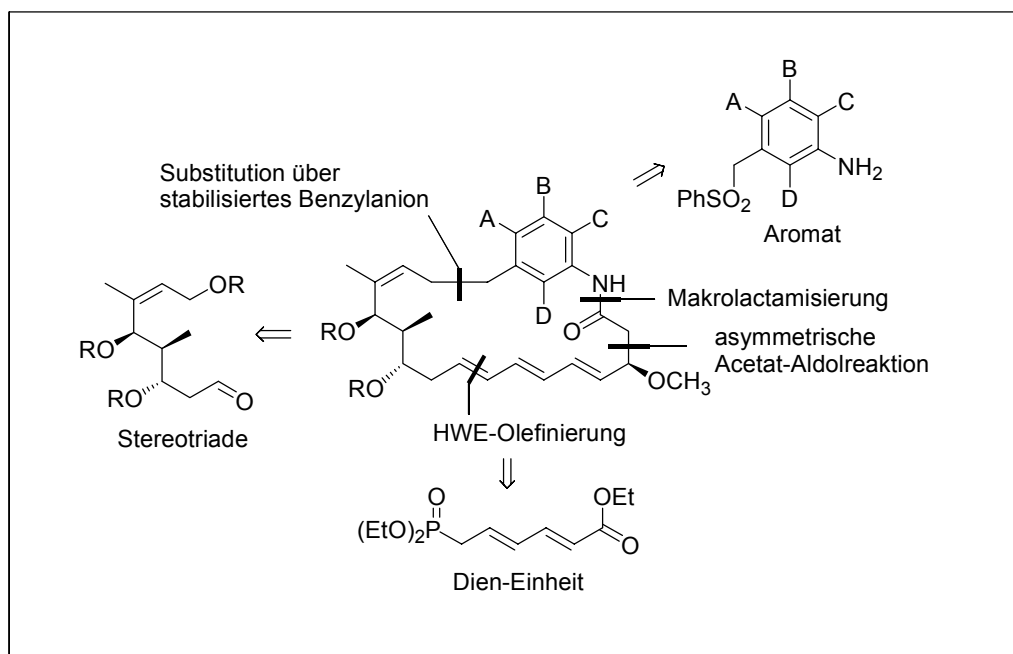
### 3. Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

In diesem Kapitel findet sich ein vollständiger Überblick über alle im Laufe dieser Arbeit synthetisierten Substanzen, jeweils mit ausführlicher Darstellung der durchgeführten Syntheseschritte. Daran anschließend folgt eine Diskussion über das Für und Wider wichtiger ausgesuchter Syntheseschritte, sofern nicht schon während der Beschreibung darauf eingegangen wird.

Begonnen wird mit der Synthese zu den Ansatrienin-Hybriden (Geldanamycin-Ansatrienin-Hybrid **15** und Maytansin-Ansatrienin-Hybrid **16**), daran anschließend die Synthesen zum Proansamitocin **12** und den davon abgeleiteten Derivaten.

#### 3.1 Synthese der Ansatrienin-Derivate

Um die Ansatrienin-Derivate darzustellen, sollte auf eine Strategie zurückgegriffen werden, welche in einer vorherigen Arbeit<sup>61</sup> zur Totalsynthese von Ansatrienin B führte. Die Einführung der aromatischen Einheit geschah dabei erst gegen Ende der Synthese mit dem Ziel, eine Synthesestrategie zu entwerfen, welche es ermöglicht, auf einfache Weise Zugang zu im aromatischen Teil modifizierten Varianten des Ansatrienins zu erhalten. Schema 5 gibt einen Überblick über die Retrosynthese, wobei das Westfragment, im Weiteren als Stereotriade bezeichnet, als Ausgangsbaustein der im Folgenden beschriebenen Synthese genutzt wurde.



**Schema 5:** Retrosynthese von Ansatrienin und hybriden Strukturen.

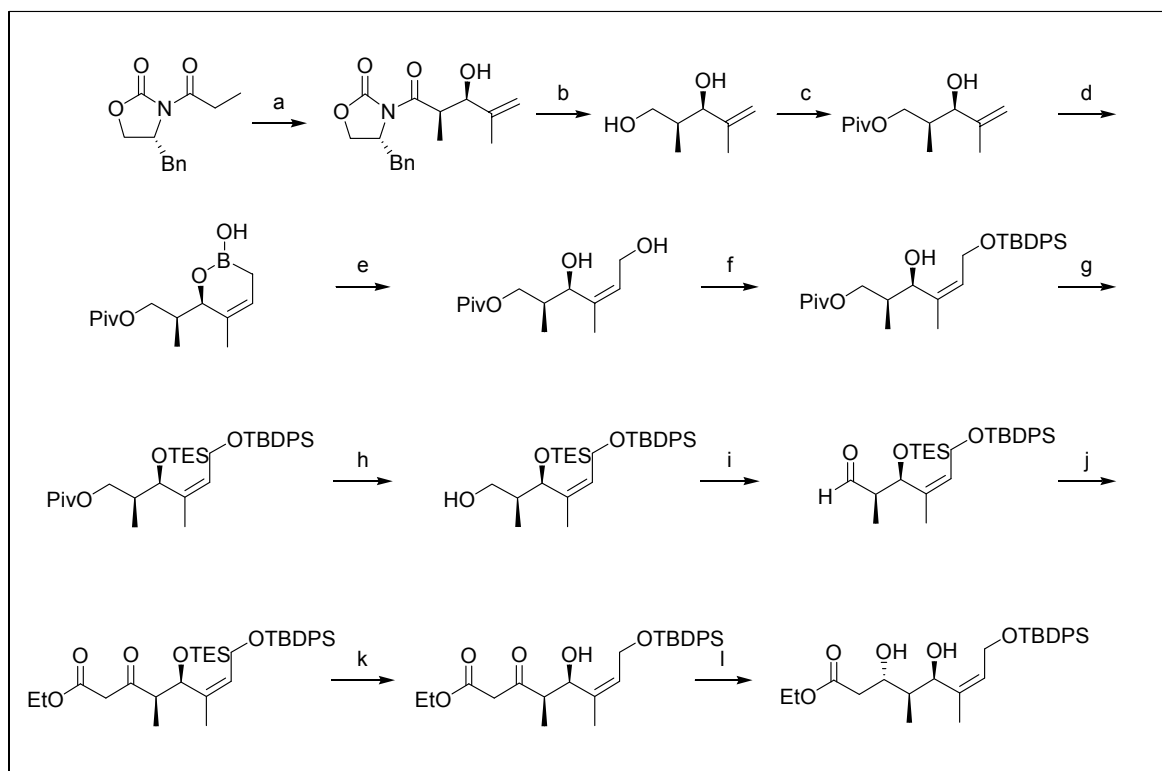
<sup>61</sup> D. Kachine, Promotionsschrift, Hannover **2004**.



Ausgehend von der Stereotriade sollte in einer HWE-Reaktion die Trien-Einheit angeknüpft werden, welche mittels einer asymmetrischen Aldolreaktion um zwei Kohlenstoffatome homologisiert werden sollte. Im Anschluss sollte die Einführung des aromatischen Bausteins über eine Substitutionsreaktion folgen und der Ring per Makrolactamisierung geschlossen werden.

### 3.1.1 Synthese der Stereotriade

Die Synthese der Stereotriade wird hier nur der Vollständigkeit halber in einem Schema aufgeführt, da diese nicht Teil der experimentellen Arbeiten war. Dem Leser wird so aber die Möglichkeit gegeben, die Synthese nachzuvollziehen.



**Scheme 6:** a)  $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , Methacrolein, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 89%; b)  $\text{LiBH}_4$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ , 2 h,  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 90%; c) Pivaloylchlorid, Pyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , 96%; d)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Allyldiisopropylboronat, GRUBBS 2,  $40^\circ\text{C}$ , 24 h, dann  $\text{H}_2\text{O}$ ; e)  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HO}^-$ , Dioxan/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $-5^\circ\text{C}$ , 12 h, 81% über zwei Stufen; f) TBDPSCl, Imidazol, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-5^\circ\text{C}$ , 10 h, 99%; g)  $\text{NEt}_3$ , TESOTf, DMF, RT, 1 h, 99%; h) DIBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 98%; i) DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT; j)  $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 85% über zwei Stufen; k) THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $p\text{-TsOH}$ , RT, 95%; l)  $(\text{CH}_3)_3\text{NBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{AcOH}$ , 5 d, 90%.

Die ersten beiden Stereozentren werden per EVANS-Methodik etabliert<sup>62</sup>. Nach Abspaltung des Auxiliars folgt kurz darauf das „Highlight“ dieser Synthese: der Aufbau der dreifach substituierten Doppelbindung. Diese beruht auf Arbeiten von SCHREIBER *et al.*,<sup>63</sup> die Ausbeuten konnten aber in der schon genannten Arbeit<sup>61</sup> wesentlich verbessert werden. Der Generierung des dritten Stereozentrums gelang abschließend durch eine *anti*-selektive Reduzierung.

<sup>62</sup> D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7151-7157.

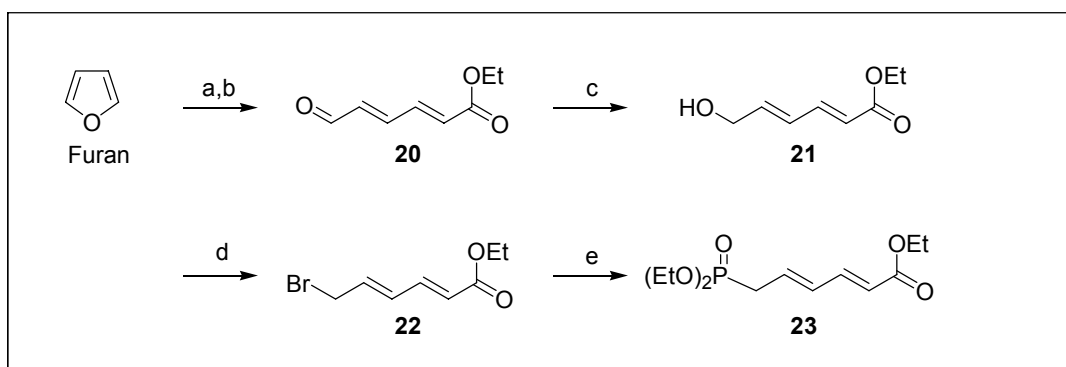
<sup>63</sup> G. C. Micalizio, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 160-162.

### 3.1.2 Synthese der Ansakette

Im folgenden Kapitel wird die Synthese der Seitenkette des Ansatrienins beschrieben. Da die Strategie zur Synthese der Derivate größtenteils vorgegeben war, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit versucht, die in den Vorarbeiten ausgearbeiteten Methoden zu verfeinern, um dann am Ende der Synthese die modifizierten Bausteine in den entsprechenden Vorläufer einzuarbeiten. Im vorherigen Abschnitt wurde kurz die Synthese des Ausgangsbausteins aufgezeigt. In Schema 5 sind zwei weitere „building-blocks“ dargestellt, deren Synthesen in den weiteren Unterkapiteln aufgezeigt werden: Zum einen die Dieneinheit (Südfragment) und zum anderen das aromatische Fragment und damit der modifizierende Teil der Synthese.

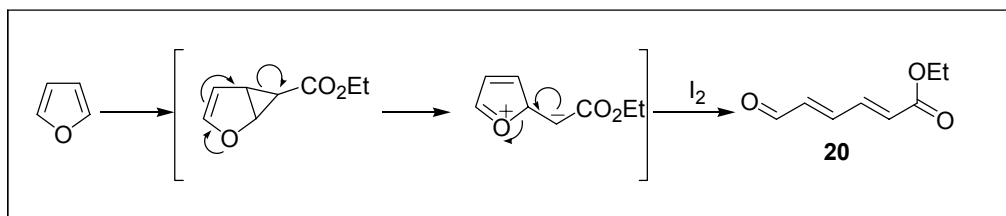
#### 3.1.2.1 Synthese der Dien-Einheit

In zwei vorhergehenden Arbeiten wurden bereits Wege zu diesem Baustein entwickelt, wobei sich der hier gewählte als der Gangbarere erwies. Die Synthese fällt um zwei Stufen kürzer aus und der präparative Aufwand ist wesentlich geringer.



**Schema 7:** a)  $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ; b)  $\text{I}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 34% (2 Stufen); d)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{EtOH}$ , 88%; e)  $\text{PBr}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 1 h; f)  $\text{P}(\text{OEt})_3$ ,  $120^\circ\text{C}$ , 1 h, 54% (2 Stufen).

Die Synthese beginnt mit Furan als Startmaterial, welches Rhodium-katalysiert und in Anwesenheit von Diazoessigester in den ungesättigten Aldehyd **20** und dessen *cis*-Isomer umgewandelt wird<sup>64</sup>.



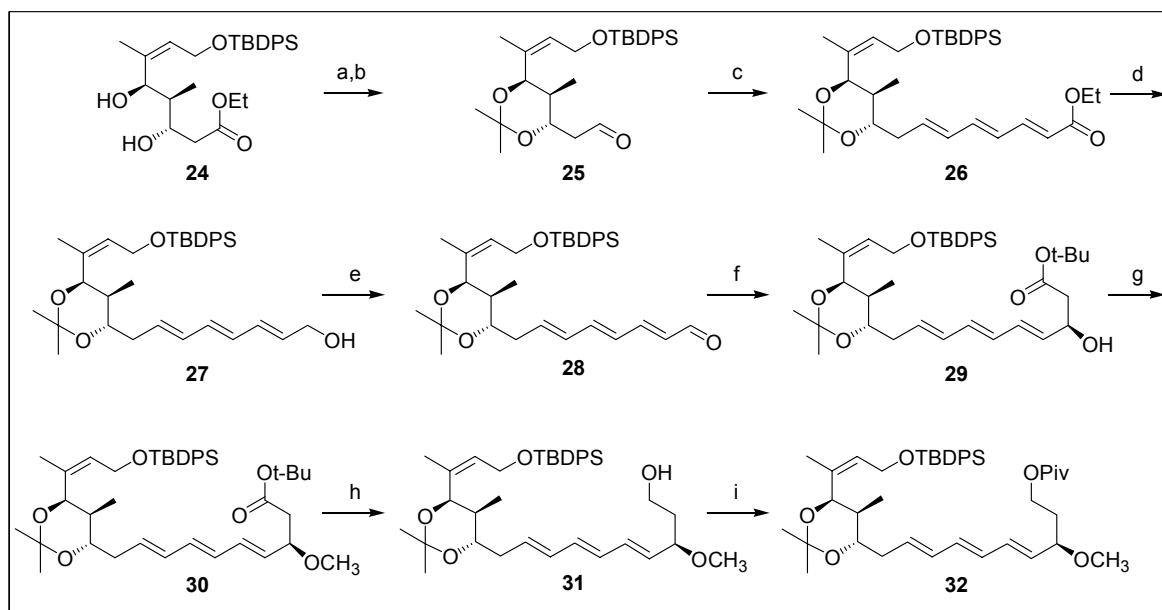
**Schema 8:** Mechanismus der Furanöffnung.

<sup>64</sup> E. Wenkert, M. Guo, R. Lavilla, B. Porter, K. Ramachandran, J.-H. Sheu, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6203-6214.

Das *cis*-Isomer wird im Anschluss mit Iod in das thermodynamisch günstigere *trans*-Isomer umgewandelt. Es folgt eine Reduktion zum Allylkohol **21**, wobei anzumerken ist, dass unter gleichen Reaktionsbedingungen mit absolutem THF als Lösungsmittel keine Reaktion erfolgte. Der Alkohol wurde dann mit Phosphortribromid<sup>65</sup> zum Bromid **22** umgesetzt; Versuche an dieser Stelle eine APPEL-Reaktion<sup>66</sup> durchzuführen, schlugen fehl. Das Bromid wurde schließlich in einer MICHAELIS-ARBUZOV-Reaktion<sup>67</sup> in das Phosphonat **23** umgewandelt. Hier konnte die Aufarbeitung wesentlich vereinfacht werden, da festgestellt wurde, dass es nicht nötig ist, überschüssiges P(OEt)<sub>3</sub> per Kugelrohrdestillation zu entfernen

### 3.1.2.2 Synthese der Ansakette

Die Synthese der Seitenkette beginnt mit der Modifizierung der in Kapitel 3.1.1 vorgestellten Stereotriade. Um die Dieneinheit anzuknüpfen, musste zuerst die 1,3-Diol-Funktion des Esters **24** als Acetal geschützt werden. Der so erhaltene Ester wurde dann mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Aldehyd **25** reduziert. Nun konnte in einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion<sup>68</sup> selbiger Aldehyd **25** mit der Dieneinheit **23** verknüpft werden. An dieser Stelle sei darauf verwiesen, dass das LiHMDS direkt vor der Reaktion frisch zubereitet werden sollte, da dies die Bildung des Esters **26** in der gewünschten *E*-Konfiguration begünstigt, anderenfalls steigt der Anteil des *Z*-Isomers.



**Scheme 9:** a) CH<sub>3</sub>C(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *p*-TsOH, RT, 97%; b) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C, 99%; c) **23**, THF, LiHMDS, **25**, -78°C bis -10°C, 82%; d) DIBAL-H, THF, -78°C, 96%; e) NMO, TPAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Molsieb 4 Å, RT, 72%; f) CpTiCl<sub>3</sub>, Diaceton-D-glukose, LDA, *tert*-BuO<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, -78°C bis -65°C, 93%; g) CH<sub>3</sub>I, Ag<sub>2</sub>O, RT, 88%; h) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, RT, 93%; i) Pivaloylchlorid, Pyridin/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 98%.

<sup>65</sup> H. de Koning, K. E. C. Subramanian-Erhart, H. O. Huisman, *Synth. Commun.* **1973**, *3*, 25-27.

<sup>66</sup> a) R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863-874; b) T. W. Baughman, J. C. Sworen, K. B. Wagener, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10943-10948.

<sup>67</sup> A. B. Smith III., S. P. Walsh, M. Frohn, M. O. Duffey, *Org. Lett.* **2005**, *1*, 139-142.

<sup>68</sup> a) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *7*, 1731-1738; b) Y. Mori, M. Asai, J. Kawade, H. Furukawa, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5315-5330.

Im weiteren Verlauf wurde versucht, Ester **26** direkt in den Aldehyd **28** umzuwandeln, dies gelang jedoch nicht, da immer ein Gemisch aus Allylalkohol **27** und Aldehyd **28** entstand. Da die Trennung und Reinigung der beiden Substanzen und die nochmalige Reaktion sich als zu zeitintensiv erwiesen, wurde folglich komplett bis zur Alkoholstufe reduziert und Alkohol **27** dann mittels TPAP/NMO-Oxidation<sup>69</sup> in den Aldehyd **28** umgewandelt. Anzumerken ist hier, dass die Oxidation mit DESS-MARTIN-Periodinan<sup>70</sup> schlechtere Ausbeuten lieferte und die Oxidation mit Mangan(IV)-Oxid<sup>71</sup> ähnlich gut verläuft - für größere Ansätze aber aufgrund der Menge des benötigten Braunsteins auf diese Methode verzichtet wurde. Im Weiteren musste nun die Kette um zwei Kohlenstoffatome verlängert werden und es war geplant, gleichzeitig die stereochemische Information an C-3 zu etablieren. Als Mittel der Wahl wurde hier auf Arbeiten von DUTHALER und HAFNER zurückgegriffen, die sich mit chiralen Titan-Komplexen beschäftigten<sup>72</sup>. So lieferte die asymmetrische Acetaldol-Reaktion den gewünschten Ester **29**.

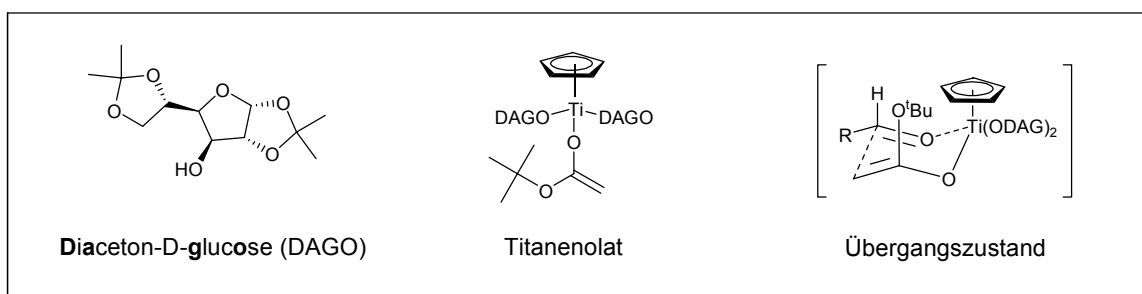


Abbildung 10: Chirales Titanreagenz nach DUTHALER und HAFNER.

Diese Reaktion stellte sich als eine der kniffligen Stellen der Synthese heraus, da die Qualität des Cyclopentadienyltitantrichlorids von Charge zu Charge unterschiedlich war. Die anschließende Methylierung zum Ester **30** mittels MeI/Ag<sub>2</sub>O<sup>73</sup> in Dichlormethan verlief gut, wobei es essentiell war, dass das Silberoxid frisch hergestellt wurde. Die Wahl, den sekundären Alkohol schon in dieser Stufe in den Methylether zu überführen, führte auf späterer Stufe zu einigen Komplikationen, was man zu diesem Zeitpunkt aber nicht voraussehen konnte. Details dazu folgen später. Es folgte die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum primären Alkohol **31**, die ebenfalls sehr gut verlief, wenn man darauf achtete, die Temperatur der Reaktionslösung bei der Zugabe des Hydrids bei 0°C zu halten und erst danach auf Raumtemperatur zu erwärmen. Abschließend erfolgte noch die Schützung der primären Alkoholfunktion zum Pivaloylester **32**. In dieser Form war die Seitenkette über einen längeren Zeitraum lagerfähig. Auf diese Substanz wurde immer zurückgegriffen, wenn die Einführung des Aromaten angedacht war. Im Weiteren wurde der Pivaloylester **32** mit Tetrabutylammoniumfluorid behandelt, um die Silyl-Schutzgruppe von dem primären Allylalkohol zu entfernen. Auch an dieser Stelle war eine Ausgangstemperatur bei Reaktionsbeginn von 0°C

<sup>69</sup> S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Masden, *Synthesis* **1994**, 639-666.

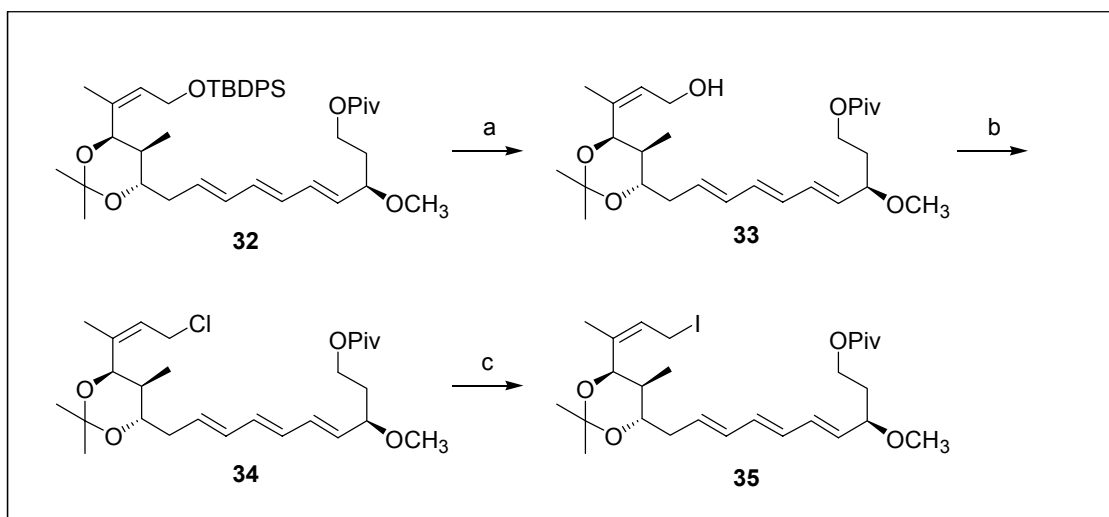
<sup>70</sup> R. K. Boeckmann, P. Shao, J. J. Mullins, *Org. Synth. Coll. Vol. 10*, p. 696, *Vol. 77*, p. 141.

<sup>71</sup> I. M. Goldman, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1979-1981.

<sup>72</sup> a) M. Riediker, R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 488-490; b) R. O. Duthaler, P. Herold, W. Lottenbach, K. Oertle, M. Riediker, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 490-491; c) R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807-832; d) R. O. Duthaler, P. Herold, S. Wyler-Helfer, M. Riediker, *Helv. Chim. Acta*, **1990**, *73*, 659-673.

<sup>73</sup> S.-i. Kiyooka, M. A. Hena, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5511-5523.

wichtig für das Gelingen der Reaktion. Ebenso war es notwendig, die Fluoridquelle als Lösung langsam zuzutropfen. Es folgte die Umwandlung des so erhaltenen Allylkohols **33** in das Allylchlorid **34**<sup>74</sup>, welches in einer FINKELSTEIN-Reaktion<sup>75</sup> zum Allyliodid **35** umgesetzt wurde. Die Reaktionszeit hierbei wird mit einer Stunde beziffert, eine exakte Aussage ist aber nicht möglich, da die analytische Differenzierung von Edukt und Produkt während der Reaktion nicht möglich war. Da aber sowohl das Chlorid als auch das Iodid nicht lange stabil waren, wurde auf eine genauere Analyse der Reaktionszeiten verzichtet.



**Schema 10:** a) TBAF, THF, 94%; b) LiCl, 2,6-Lutidin, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, DMF, 79%; c) NaI, 2,6-Di-*tert*-butylpyridin, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, RT, 99%.

Allyliodid **35** ist der Baustein der im Folgenden für die Verknüpfung von verschiedenen Aromaten mit der Ansakette genutzt wurde. Die bisherigen Synthesestufen verliefen nach intensiven Optimierungsbemühungen mit zwei Ausnahmen allesamt in sehr guten Ausbeuten. Eine Ausnahme war die schon erwähnte AcetaldoI-Reaktion mit dem Problem der Katalysatoraktivität. Eine weitere Unregelmäßigkeit war hausgemachter Natur, da während einer der Synthesesequenzen Als ein weiteres Problem stellte sich die Lagerfähigkeit von Phosphonat **23** heraus. Es zeigte sich, dass sich **23** in ein Isomerengemisch umwandelt, welches sich auf den ersten Blick nicht von der reinen Substanz unterschied.

<sup>74</sup> C. H. Heathcock, R. C. D. Brown, T. C. Norman, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5013-5030.

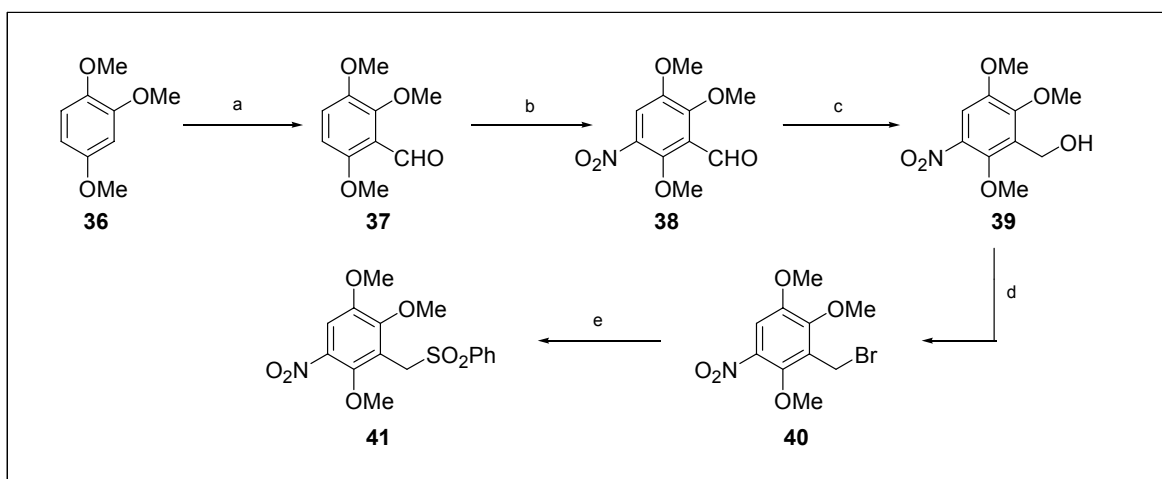
<sup>75</sup> H. Finkelstein, *Chem. Ber./Recueil* **1910**, 43, 1528-1532.

### 3.1.3 Synthese der Aromaten

In den folgenden Unterkapiteln sind die Synthesen zu den aromatischen Systemen beschrieben, um die anfangs erwähnten Hybridstrukturen darstellen zu können. Wie dies zu bewerkstelligen ist, konnte schon in einer vorangegangenen Diplomarbeit<sup>76</sup> dokumentiert werden.

#### 3.1.3.1 Synthese des aromatischen Kerns von Geldanamycin

Die Synthese des aromatischen Systems startet mit der Formylierung<sup>77</sup> des käuflich erworbenen Trimethoxybenzols **36** zum Aldehyd **37**. Dieser wird daraufhin mit konzentrierter Salpetersäure in Eisessig zum Nitrobenzaldehyd **38** umgesetzt. An dieser Stelle war der für diese Stoffklasse typische 1-3-Abstand von Nitro- und Carbonylgruppe im Molekül etabliert. Es musste jetzt noch die Carbonylgruppe umfunktionalisiert werden. Dies geschah durch Reduktion des Aldehyds und Bildung von Benzylalkohol **39**, welcher mittels  $\text{PBr}_3$  in das Benzylbromid **40** umgewandelt wurde<sup>78</sup>. Versuche, an dieser Stelle eine APPEL-Reaktion<sup>66</sup> durchzuführen, scheiterten mehrfach. Die Umsetzung mit Natriumbenzolsulfinat<sup>79</sup> zum Sulfon **41** beendete schließlich diese Teilsynthese.



**Schema 11:** a)  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $n\text{-BuLi}$ , 2 h, DMF,  $\Delta$ , 2h, 89%; b) Eisessig,  $60^\circ\text{C}$ , konz.  $\text{HNO}_3$ , 91%; c) THF,  $\text{NaBH}_4$ , 1 h, 99%; d)  $\text{Et}_2\text{O}$ , Pyridin,  $\text{PBr}_3$ , 0.5 h, 82%; e) DMF, Natriumbenzolsulfinat,  $50^\circ\text{C}$ , 14 h, 87%.

<sup>76</sup> A. Meyer, *Diplomarbeit*, Hannover **2003**.

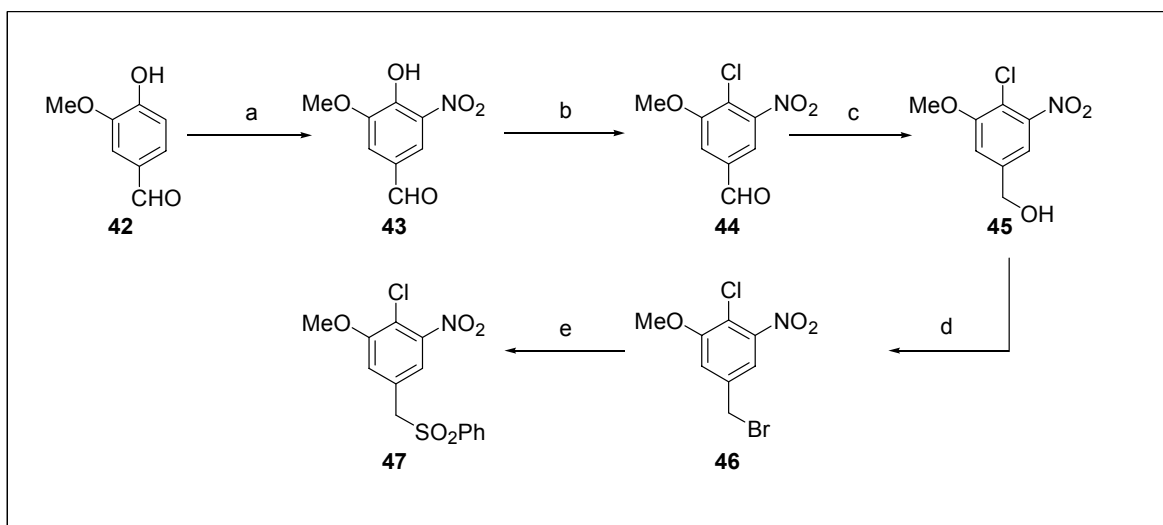
<sup>77</sup> a) H. Gilan, J. R. Thirtle, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 858-859 b) M. B. Andrus, E. L. Meredith, B. B. V. Soma Sekhar, *Org. Lett.* **2001**, *6*, 259-262.

<sup>78</sup> M. S. Newan, J. H. Wotiz, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1292-1297.

<sup>79</sup> M. Le Corre, A. Hercouet, Y. le Stanc, H Le Baron, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5513-5520.

### 3.1.3.2 Synthese des aromatischen Kerns von Maytansin

Die Synthese des aromatischen Kerns der Maytansine verlief analog zu der in Kapitel 3.1.3.1 beschriebenen Synthese. Der Formylierungsschritt war an dieser Stelle nicht vonnöten, da das Edukt an der richtigen Position schon eine Carbonylfunktion besitzt. Außerdem wurde festgestellt, dass alle Reaktionen mit diesem aromatischen System einen größeren praktischen Aufwand erforderten, da die Löslichkeit der anfallenden Substanzen wesentlich schlechter war als im vorherigen Beispiel.



**Schema 12:** a) Et<sub>2</sub>O, 10°C, konz. HNO<sub>3</sub>, 3 h, 78%; b) HMPA, Tosylchlorid, LiCl, 80°C, 48 h, 19%; c) THF, NaBH<sub>4</sub>, 1 h, 98%; d) Et<sub>2</sub>O, Pyridin, PBr<sub>3</sub>, 1 h, 67%; e) DMF, Natriumbenzolsulfinat, 50°C, 14 h, 85%.

Die Synthese startete in diesem Fall mit der Nitrierung des käuflich erworbenen Vanillins **42** zum Nitrovanillin **43**. Im nächsten Schritt erfolgte die Substitution der phenolischen OH-Gruppe<sup>80</sup> zu dem 4-Chlor-Nitrobenzaldehyd **44**. Diese Reaktion gelang in nur sehr geringen Ausbeuten, wurde aber nicht weiter optimiert, da zum einen genügend Substanz für die weiteren Synthesen vorhanden war und zum anderen auf den weiteren Einsatz von Hexamethylphosphorsäuretriamid verzichtet werden sollte. Versuche, die gewünschte Verbindung auf anderem Wege (POCl<sub>3</sub><sup>81</sup> oder PPh<sub>3</sub>/CCl<sub>4</sub><sup>82</sup>) darzustellen, gelangen nicht. Es schlossen sich die schon bekannte Reduktion zum Benzylalkohol **45** und die Überführung in das Benzylbromid **46** an. Den Abschluss bildete auch hier die Überführung in das Sulfon **47**. Somit war auch der zweite Aromat fertig gestellt und die Kupplungsversuche konnten beginnen.

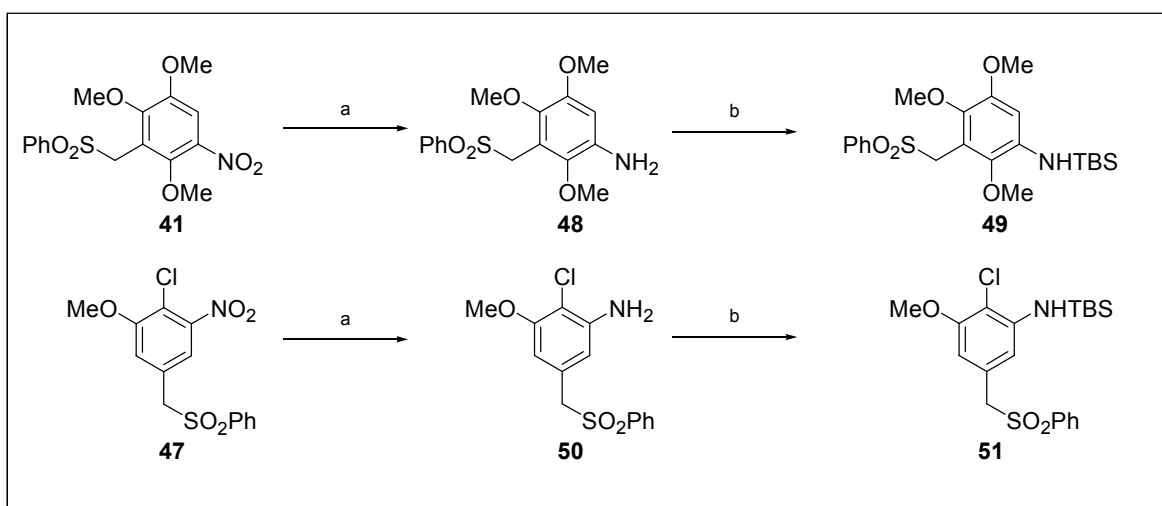
<sup>80</sup> M. Benechie, B. Delpuch, Q. Khuong-Huu, F. Khuong-Huu, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1895-1910.

<sup>81</sup> M. F Grundon, H. J. H. Perry, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3531-3537.

<sup>82</sup> E. Bay, D. A. Bak, P. E. Timony, A. Leone-Bay, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3415-3417.

### 3.1.3.3 Vorbereitung der Aromaten zur Kupplung an die Ansakette

Um nun die synthetisierten Aromaten an die Seitenkette anbinden zu können, mussten diese noch weiter modifiziert werden. Die Nitrogruppe der jeweiligen Aromaten **41/47** wurde unter Wasserstoffatmosphäre zu den entsprechenden Anilinen **48/50** reduziert und diese dann in die Aminosilane **49/51** überführt.



**Schema 13:** a) Methanol, Pd/C 10%, H<sub>2</sub>, 2 h, jeweils 99%; b) DMF, NEt<sub>3</sub>, TBS-OTf, 0.5 h, jeweils 80%.

An dieser Stelle wurden auch die TES- und die TIPS-Schutzgruppen erprobt; die Ausbeuten lagen aber unterhalb der für die TBS-Gruppe angegebenen 80%. Deswegen wurde mit der TBS-Gruppe weitergemacht. Außerdem geben die beiden Silylschutzgruppen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektren nicht so klare Signale wie die TBS-Gruppe. In späteren Stufen war eine Umschätzung notwendig, da die Oxidation an C-1 in Gegenwart der TBS-Gruppe nicht gelingt. Deswegen wurden Versuche unternommen, schon an dieser Stelle die später eingesetzte Allyloxycarbonyl-Gruppe einzuführen und mit dieser die Kupplung mit der Ansakette durchzuführen. Dies gelang, jedoch sank die Ausbeute auf ~50%, so dass diese Idee schnell wieder verworfen wurde. Mit Hinblick auf die Überlegung „die beste Schutzgruppe ist keine Schutzgruppe“, wurde an einem freien Anilin getestet, ob dieses die später notwendige Oxidation mit TPAP/NMO unbeschadet überstehen würde. Es überraschte nicht, dass dieser direkte Weg nicht funktionierte. Folglich musste die Umschätzungsstrategie entwickelt werden.

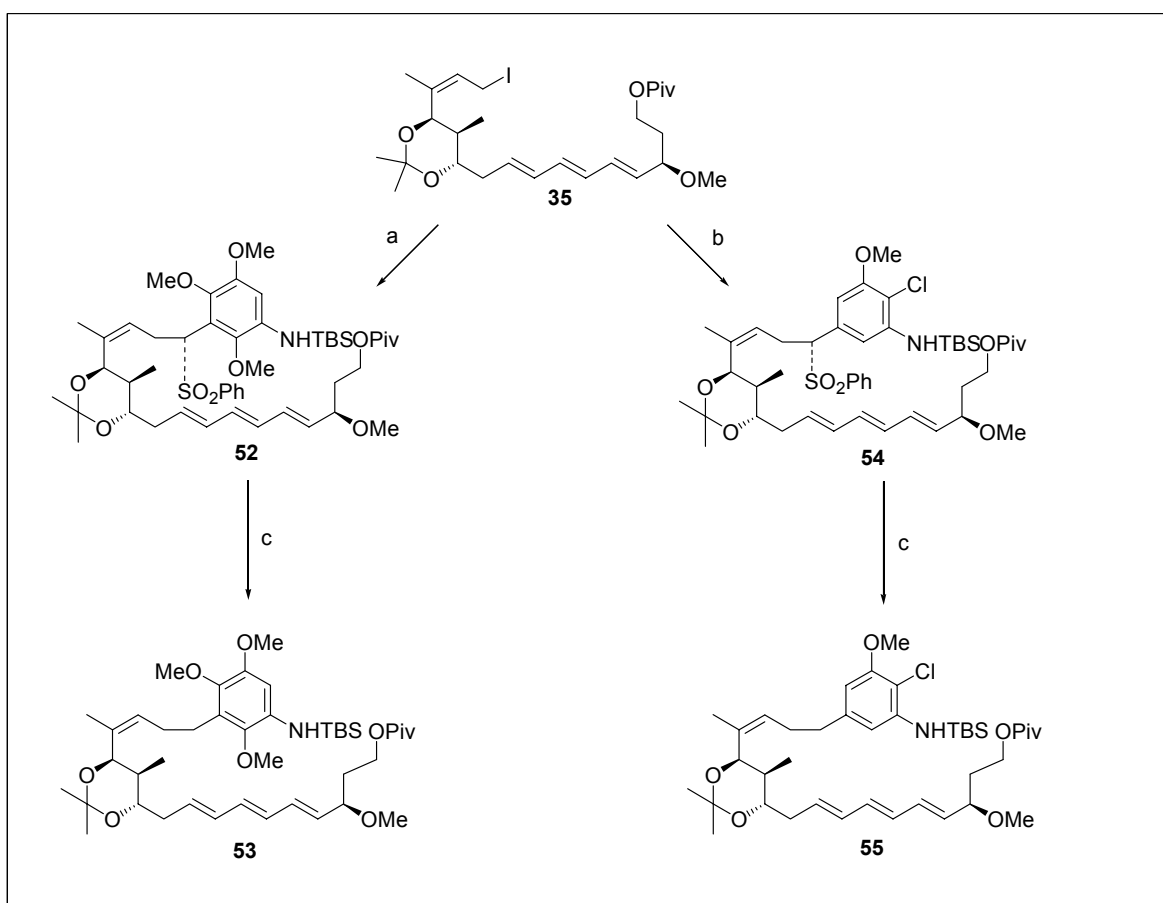


### 3.1.4 Synthese der Makrozyklen

In den folgenden Unterkapiteln werden nun die abschließenden Synthesestufen zu den geplanten Makrozyklen und somit zu den hybriden Ansatrienin-Derivaten dargestellt.

#### 3.1.4.1 Verknüpfung der Aromaten mit der Ansakette

Die Verknüpfung der Aromaten mit der Ansakette ist in Schema 8 dargestellt. Man erkennt, dass für beide Aromaten die Synthese gleich verläuft und sich die Ausbeuten nicht unterscheiden. Im Laufe dieser Dissertation konnten diese im Vergleich zu analogen Literaturbeispielen<sup>76</sup> von ~30% auf ~80% über 3 Stufen gesteigert werden. Unter anderem spielte dabei die Qualität und Beschaffenheit des Natriumamalgams eine entscheidende Rolle.



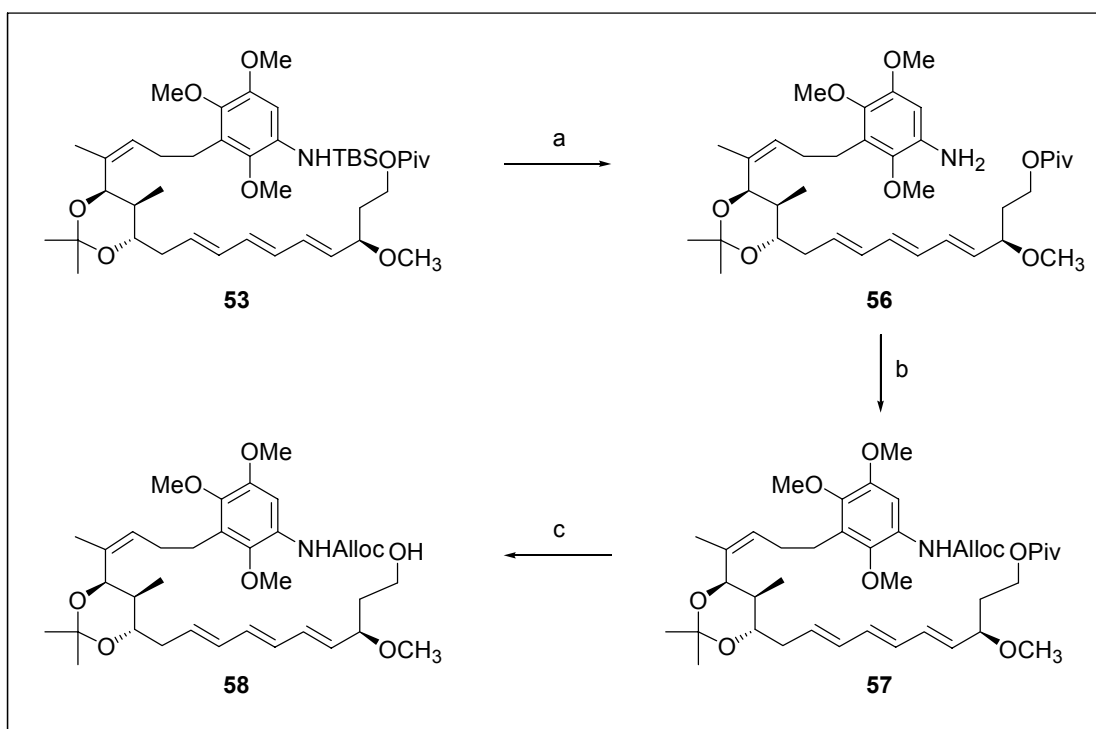
**Schema 14:** a)/b) THF, **49** bzw. **51**,  $-78^{\circ}\text{C}$ , NaHMDS, **35**, 1 h; c) Methanol,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , Na(Hg) 5%,  $-10^{\circ}\text{C}$ , 80% für **52** bzw. 79% für **54** über 3 Stufen, ausgehend von Chlorid **34**.

Die Synthesen begannen jeweils mit der Erzeugung des Dianions des Aromaten (Stabilisierung über den Schwefel respektive den Stickstoff), welches dann das Allyliodid **35** nukleophil angreift und die C-C-Bindung ausbildet. Nachfolgend wurde das jeweilige Diastereomergemisch mit Natriumamalgam behandelt, um die Phenylsulfongruppe reaktiv zu entfernen.

Die Synthese bis zu diesen beiden Pivalylestern **53** und **55** verlief in ihrer Gesamtheit sehr glatt. Vergleiche mit vorangegangenen Arbeiten bestätigen diese Route als durchaus nachvollziehbar, auch wenn sie einige bereits diskutierte kritische Stellen beinhaltet.

### 3.1.4.2 Versuche zur Synthese des hybriden „Geldanatrienins“

An dieser Stelle war der Punkt in der Synthese erreicht, der die Entwicklung einer optimalen Umschützungssequenz nötig machte, denn der primäre Alkohol an C-1 (siehe **58**) ließ sich in Anwesenheit des Aminosilans nicht oxidieren. Dies kann auf den elektronischen Einfluss des freien Elektronen-Paares des Stickstoffs zurückgeführt werden. Die Sequenz beginnt mit der Entschützung des Pivalylesters **53** mittels Festphasengebundenem Triphenylphosphinhydrobromid in Methanol oder falls nicht zur Hand, durch einfaches Rühren mit einer Spatelspitze Kieselgel in Dichlormethan. Das so erhaltene freie Anilin **56**

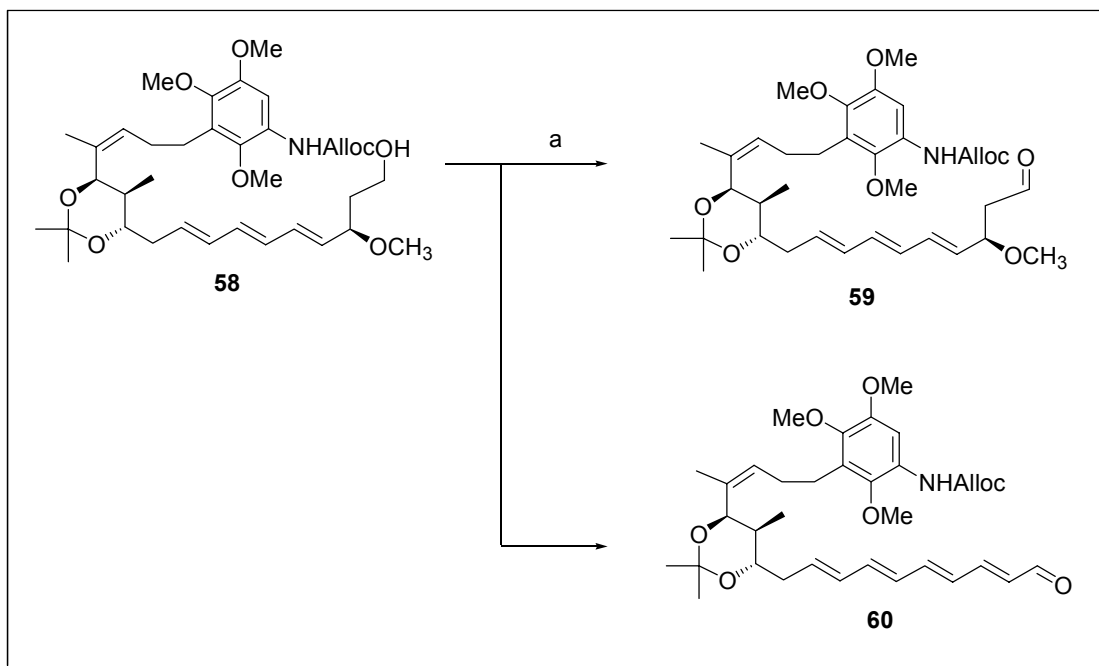


**Schema 15:** a) MeOH, Polymer-PPh<sub>3</sub>·HBr, 0.5 h oder SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.5 h; b) Chlorameisensäureallylester, Aceton, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 5 M, 0.5 h, 92% über zwei Stufen; c) LiOH, AllylOH, 5 d, 88%.

wird sofort mit Chlorameisensäureallylester<sup>83</sup> in das Carbamat **57** überführt. Im Anschluss musste der Pivalylester zum primären Alkohol **58** verseift werden. Dies geschah mit Lithiumhydroxid in Allylalkohol, da in Methanol als Lösungsmittel Umesterung zu beobachten war. Der Alkohol **58** war nun der Ausgangspunkt für eine „Tour de Force“ durch die Promotionszeit. Es war angedacht, den primären Alkohol zum Aldehyd zu oxidieren und diesen dann in die entsprechende Carbonsäure zu überführen. Aus vorhergehenden Arbeiten war bekannt, dass die Methoxygruppe an C-3 sehr labil

<sup>83</sup> D. A. Evans, S. L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506-2526.

ist und eine starke  $\beta$ -Eliminierungstendenz aufweist. Es mussten also Bedingungen gefunden werden, um ebendies zu vermeiden. Da Oxidationsmethoden, welche ein saures Milieu benötigen, hier nicht zum Einsatz kommen konnten, waren die Alternativen dünn gesät. In Anlehnung an ähnliche Synthesen von PANEK<sup>84</sup> und SMITH<sup>85</sup> wurde zunächst mit PARIKH-DOERING-Oxidationen<sup>86</sup> experimentiert, was jedoch nicht von Erfolg gekrönt war. Auch TEMPO-vermittelte Oxidationen gelangen nicht.<sup>87</sup>



**Schema 16:** a) TPAP, NMO, Molsieb 4Å, Aceton.

Schließlich auf die schon bewährte TPAP/NMO-Oxidation zurückgegriffen, die schon bei der Synthese des originalen Ansatrienins gute Dienste geleistet hatte. An dieser Stelle zeigte sie aber auch einige Tücken. So ist nicht die Oxidation selbst die Hürde, sondern die sich anschließende Aufarbeitung der Reaktionslösung. So führte bereits die in der Literatur<sup>61</sup> beschriebene Reinigung durch eine Filtrationssäule über neutralem Aluminiumoxid zur Eliminierung von Methanol, was an der dann auftretenden Gelbfärbung des konjugierten Polyens **60** zu erkennen ist. Nach diversen Fehlschlägen wurde schließlich eine Reinigungsstrategie entwickelt, die es ermöglichte, den Aldehyd zu isolieren: statt neutralem Aluminiumoxid wurde ein Zweischichtsystem aus Kieselgur/Kieselgel mit einem Mengenverhältnis von 5:1 eingesetzt. Eine zügige Arbeitsweise vorausgesetzt, ließ sich hiermit reproduktiv der Aldehyd reinigen. Es zeigte sich, dass das Evaporieren des Lösungsmittels nicht bis zur Trockene erfolgen durfte, da ansonsten ebenfalls die  $\beta$ -Eliminierung auftritt. Ebenso kurios ist die Tatsache, dass die Reaktion in Dichlormethan als Lösungsmittel nicht gelingt, stattdessen musste sie in Aceton<sup>88</sup> durchgeführt werden. Nach dieser

<sup>84</sup> C. E. Masse, M. Yang, J. Solomon, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4123-4134.

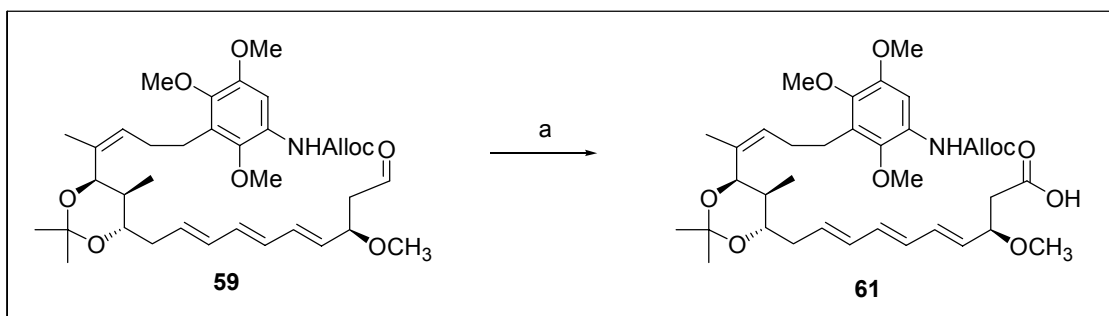
<sup>85</sup> A. B. Smith III., J. Barbosa, W. Wong, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8316-8328.

<sup>86</sup> J. P. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507.

<sup>87</sup> K. Kloth, *Diplomarbeit*, Hannover, **2004**.

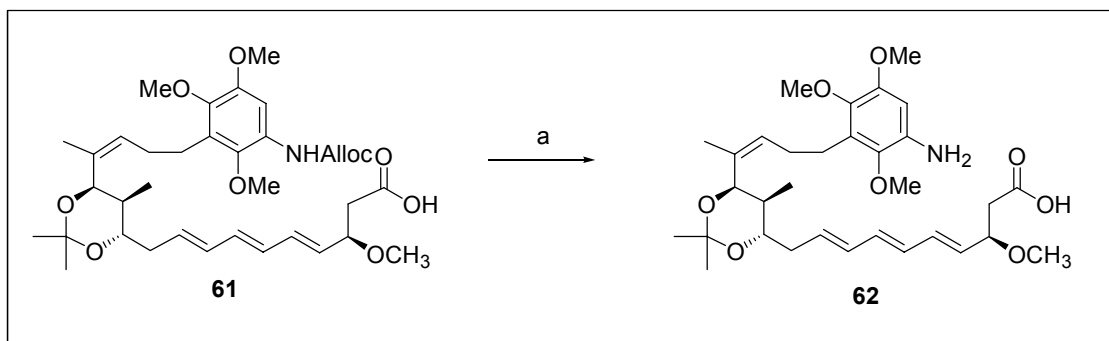
<sup>88</sup> J. C. J. Benningshof, M. Ijsselstijn, S. R. Wallner, A. L. Koster, R. H. Blaauw, A. E. van Ginkel, J.-F. Brière, J. H. van Maarseveen, F. P. J. T. Rutjes, H. Hiemstra, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1701-1713.

erfolgreich genommenen Hürde folgte die Oxidation des Aldehyds **59** zur Carbonsäure **61**, die unter PINNICK-Bedingungen<sup>89</sup> sehr glatt verläuft.



**Schema 17:** a) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, *tert*-BuOH/H<sub>2</sub>O/2-Methyl-2-Buten, 69% ausgehend von **38** (siehe Schema 16).

Die so erhaltene Carbonsäure **61** musste nun in die freie Anilinform überführt werden. Da die bisherigen Bedingungen (Dimedon oder Morpholin als Base) sich nur bedingt bewährten, wurde hier eine andere Methode gewählt. Basierend auf Arbeiten von ZHU<sup>90</sup> wurde Natriumborhydrid als Reduktionsmittel zugegeben, da gezeigt wurde, dass diverse funktionelle Gruppen diese doch recht milden Bedingungen überstehen. Diese Methode lies sich erfolgreich auf das geschützte Anilin **61** anwenden, und das so erhaltene Anilin **62** konnte den Zyklisierungsversuchen unterwerfen.



**Schema 18:** a) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, THF, NaBH<sub>4</sub>, 81%.

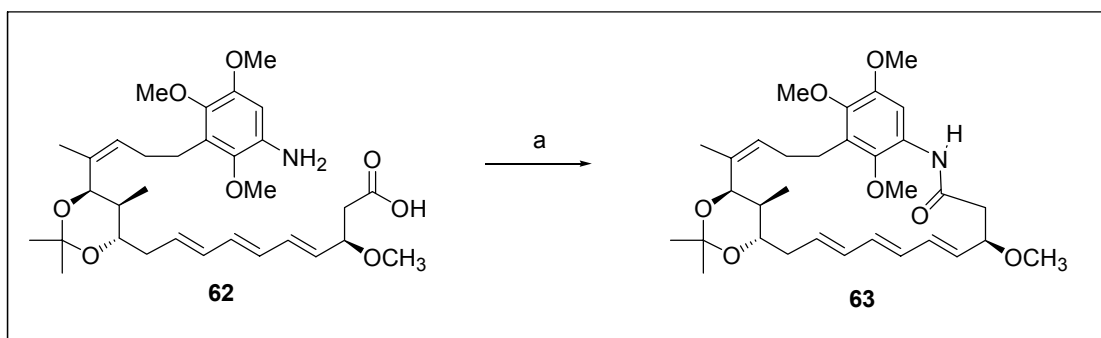
Nach vielen vergeblichen Versuchen, gelang es schließlich, den Ringschluss in Anlehnung an Literatur<sup>61</sup> und Literatur<sup>91</sup> nachzuvollziehen und unter MUKAIYAMA-Bedingungen<sup>92</sup> das Makrolactam **63** darzustellen. Diese Reaktion gelang in sehr kleinem Maßstab und ist im Hinblick auf ihre Reproduzierbarkeit noch zu optimieren.

<sup>89</sup> B. S. Bal, W. E. Childers Jr., H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091-2096.

<sup>90</sup> a) R. Beugelmans, S. Bourdet, A. Bigot, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4349-4350; b) R. Beugelmans, L. Neuville, M. Bois-Choussy, J. Chastanet, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3129-3132.

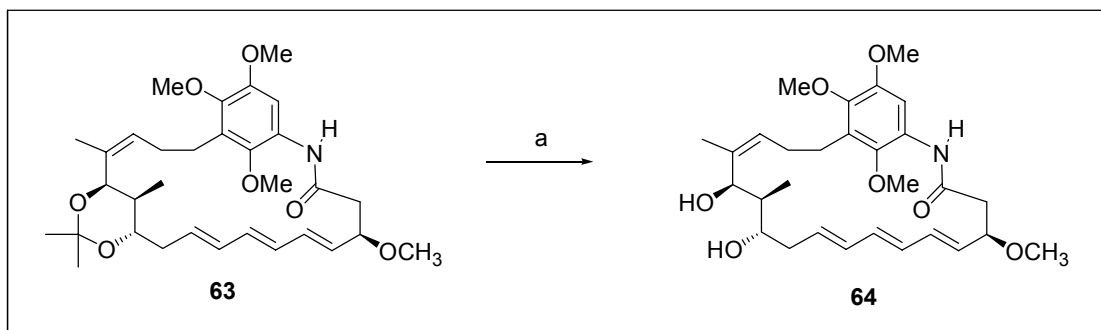
<sup>91</sup> A. B. Smith III., Z. Wan, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3738-3753

<sup>92</sup> E. Bald, K. Saigo, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1975**, 1163-1166



**Schema 19:** a) 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid (MUKAIYAMA-Salz), Toluol/THF, 20%.

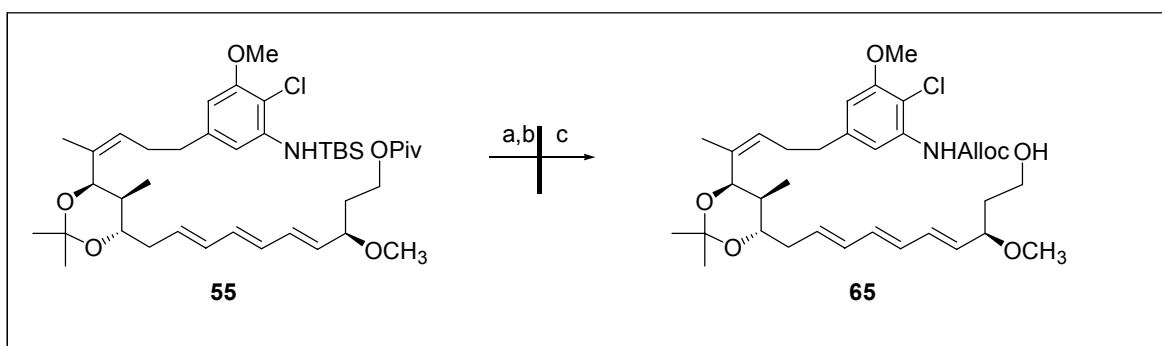
Verbindung **63** lag in einem nicht näher spezifizierbarem Gemisch (*cis/trans*-Stellung von Carbonylgruppe und Amid-Proton), welches sich einer erfolgreichen Trennung entzog. So wurde beschlossen, die Isopropylidengruppe zu entfernen und die somit stark vergrößerte Polarität auszunutzen, um das Gemisch mittels HPLC zu trennen. Dazu wurde Amid **63** in Methanol mit Camphersulfonsäure versetzt und es wurde das gewünschte Diol **43** in ca. 50% Ausbeute erhalten. Die Trennungsversuche mittels HPLC gelangen auch in diesem Fall nicht, so dass zwar die die HRMS den Erfolg der Versuche bestätigt, ein reines und ohne Zweifel interpretierbares Spektrum sich bis dato trotz größter Mühen nicht erhalten ließ. Weiterhin zeigte sich das Molekül empfindlich gegenüber Lösungsmitteln, Diethylether und Benzol wurden toleriert, in Dichlormethan respektive (neutralem) Chloroform trat spontane Zersetzung auf.



**Schema 20:** a) CSA, Methanol, 50 %.

### 3.1.4.3 Versuche zur Synthese des hybriden „Maytantrienins“

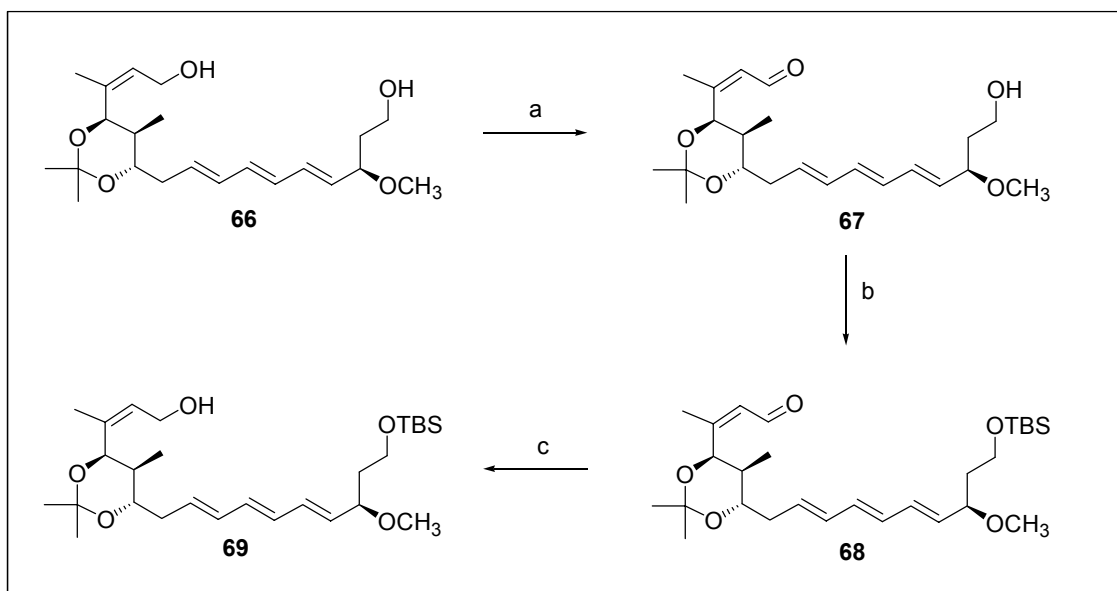
Im Anschluss an die Versuche zur Darstellung des hybriden Geldatrienins sollte das aromatische System des Maytansins in die Struktur des Ansatrienins eingearbeitet werden. Um dieses Ziel zu realisieren, wurde versucht, die bisherigen Erfahrungen und Synthesen auf dieses Molekül anzuwenden. Somit startet hier die Synthese mit Alkohol **65**, welcher durch die im vorherigen Kapitel beschriebenen Route synthetisiert werden sollte. Es begann mit der beschriebenen Umschützungssequenz am Stickstoff – TBS-Entschützung gefolgt von der Schützung des freien Anilins als Carbamat. Anschließend sollte die Verseifung des Pivaloylestere an C-1 folgen, wie schon zuvor beschrieben mit Lithiumhydroxid in Methanol. Trotz diverser Bemühungen und Variationen an Basen/Temperatur konnte diese Reaktion in keinem Fall erfolgreich durchgeführt werden.



**Schema 21:** a) MeOH, Polymer-PPh<sub>3</sub>·HBr, 0.5 h oder SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.5 h; b) Chlorameisensäureallylester, Aceton, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 5 M, 0.5 h; c) LiOH, AllylOH, keine Reaktion.

Es musste also eine alternative Strategie entworfen werden. Zwei Möglichkeiten lagen dabei sofort auf der Hand. Zum einen wurde versucht, den Pivaloylester mit DIBAL-H zu reduzieren, solange der Stickstoff noch die Silylschutzgruppe trägt und den primären Alkohol mit einer Silylschutzgruppe zu versehen. Ebenso gab es die Idee, komplett auf die Pivaloylschutzgruppe zu verzichten und von vornherein eine Silylschutzgruppe zu implementieren. Der zweite Gedanke konnte durch einen Zufall schneller in die Tat umgesetzt werden als geplant, da bei der Reduktion des *tert*-Butylester **30** zum Alkohol **31** nicht nur der Ester reduziert, sondern auch die TBDPS-Gruppe ins chemische Nirvana geschickt und somit das Diol **66** erhalten wurde. Das Produkt weist zwei primäre Alkoholfunktionen auf, wobei eine in allylischer Position steht. An dieser Stelle wurde ebendiese mittels einer Mangandioxid-vermittelten Oxidation<sup>93</sup> zum Aldehyd **67** oxidiert und die verbleibende primäre OH-Funktion mittels TBS-Schützung zum Aldehyd **68** umgewandelt. Abschließend folgte die DIBAL-H-vermittelte Reduktion zum Alkohol **69**, welcher dann analog der in Schema 10 aufgezeigten Synthese weiter verarbeitet wurde.

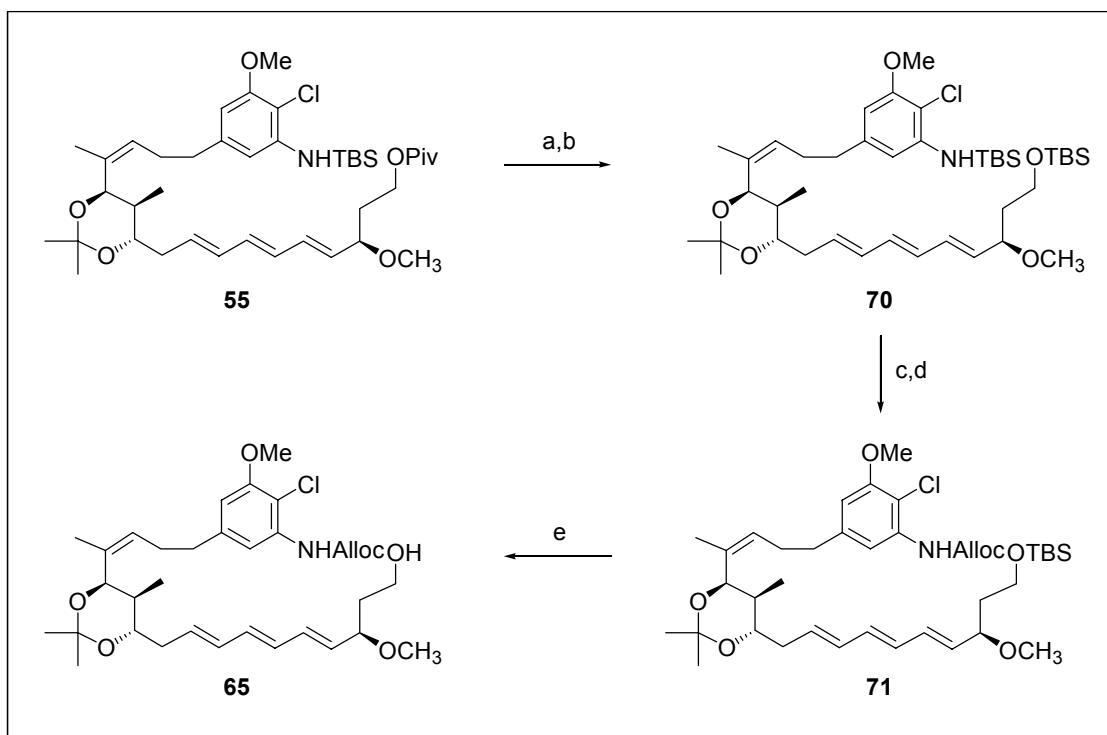
<sup>93</sup> a) P. A. Wender, M. F. T. Koehler, M. Sendzik, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4549-4552; b) M. T. Crimmins, M. G. Stanton, S. P. Allwein, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5958-5959.



**Schema 22:** a)  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 6 h, 69%; b) TBS-Cl, Imidazol, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 97%; c) DIBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 80%.

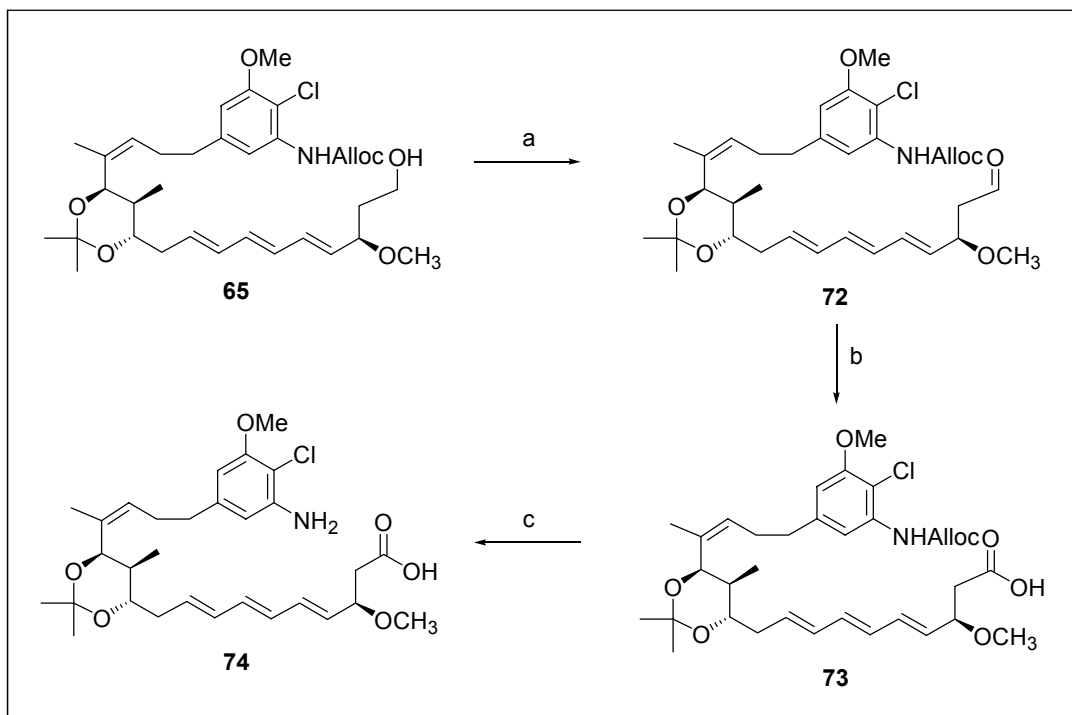
Die sich nach Umwandlung von **69** in das entsprechende Iodid anschließende Kupplung mit dem Aromaten **51** verlief analog der bisherigen Route. Die eigentliche Syntheseroute orientierte sich an der im vorigen Kapitel beschriebenen Sequenz.

Ausgehend vom Ester **55** erfolgt in diesem Fall zuerst die DIBAL-H-vermittelte Reduktion der Esterfunktion zum primären Alkohol, welcher dann in den TBS-Ether **70** überführt wurde. Dieser wurde anschließend an der Stickstofffunktion desilyliert und das freie Anilin in das Carbamat **71** überführt<sup>83</sup>. Abschließend erfolgte noch die Desilylierung zum primären Alkohol **65**.



**Schema 23:** a) DIBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 2 h, 97%; b) TBS-Cl, Imidazol, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1 h, 99%; c)  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; d) Chlorameisensäureallylester, Aceton,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  5 M, 0.5 h, 93%; e) TBAF, THF, 2 h, 85%.

An diesem Punkt waren die Erfahrungen aus der vorangegangenen Synthese verinnerlicht, so dass hier kein Substanzverlust durch Eliminierung der Methoxygruppe auftrat. Die TPAP/NMO-Oxidation zum Aldehyd **72** verlief ohne weitere Komplikationen, gleiches gilt für die PINNICK-Oxidation zur Carbonsäure **73**. Um nun den Ringschluß zu vollführen, musste das Anilin **74**



**Schema 24:** a) TPAP, NMO, Molsieb 4Å, Aceton; b) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, *tert*-BuOH/H<sub>2</sub>O/2-Methyl-2-Buten, 52% über 2 Stufen; c) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, THF, NaBH<sub>4</sub>, 87%.

freigesetzt werden. Dies geschah ebenfalls mit dem Palladium/Natriumborhydrid-System und das so erhaltene Anilin **74** konnte der Makrolactamisierung unterworfen werden. Das Anilin **74** war jedoch ein freiheitsliebendes Molekül und wollte sich nicht unterwerfen lassen! So führten erste Versuche unter den MUKAIYAMA-Bedingungen (Reagenz **77**) reproduktiv zur Zersetzung des Moleküls, daran änderten auch diverse Änderungen der Reaktionsvariablen nichts. Daraufhin wurde ein Teil des in der Reaktion verwendeten Triethylamins gegen Protonenschwamm ausgetauscht und Acetonitril als Lösungsmittel verwendet. Bei dieser Reaktion wurde ein Produktgemisch erhalten, in dem sich per HRMS (ESI) das gewünschte Produkt nachweisen lies, dieses Ergebnis war jedoch nicht reproduzierbar.

In weiteren Versuchen sollte schließlich mit anderen Kupplungsreagenzien der Ringschluß erreicht werden. Unter anderem wurde das YAMAGUCHI-Reagenz<sup>94</sup> **76** erprobt, welches bei (Makro-)Laktonisierungsreaktionen<sup>95</sup> oftmals das Mittel der Wahl ist. Auch in diesem Fall ließen sich keine positiven Resultate erzielen. Ebenso wurden DCC/DMAP<sup>96</sup> **78** und BOP-Cl<sup>97</sup> **75**, welches in den weiter unten dargestellten Synthesen zu Ansamitocin-Derivaten gute Dienste leistete, getestet, aber auch diese lieferten nicht den gewünschten Erfolg.

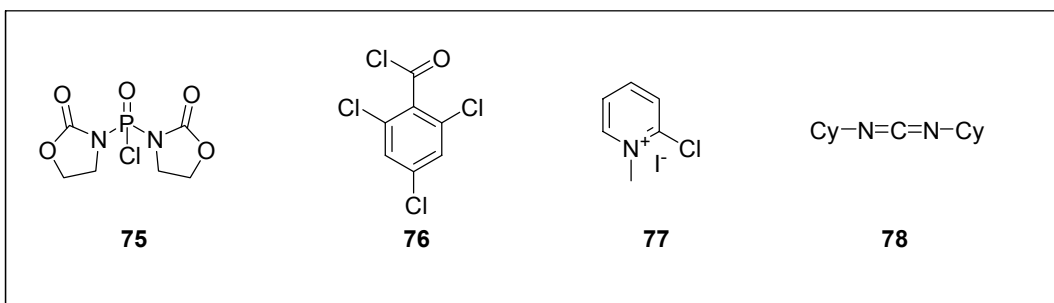
<sup>94</sup> J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.

<sup>95</sup> A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911-939.

<sup>96</sup> B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522-524.

<sup>97</sup> J. Cabré, A. L. Palomo, *Synthesis* **1984**, 413-417.



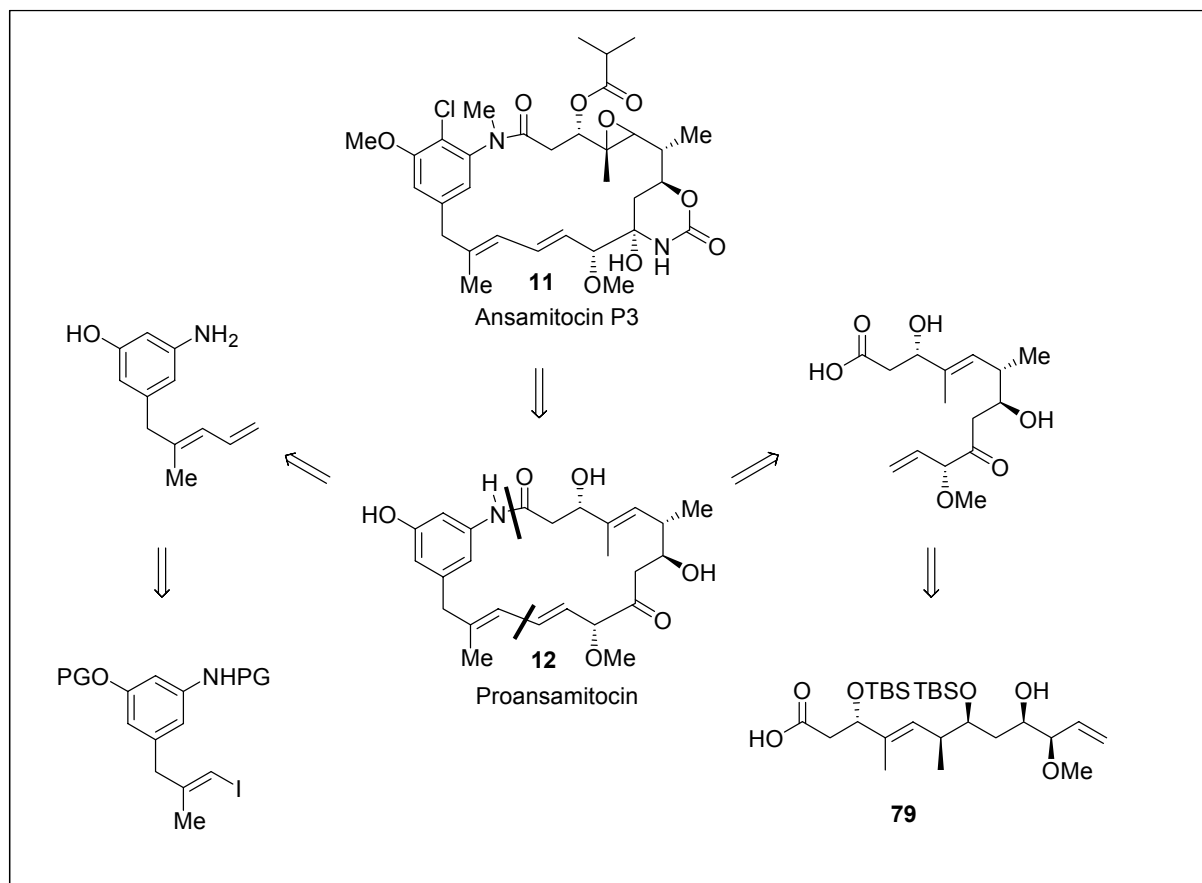


**Abbildung 11:** Kupplungsreagenzien **75:** *N,N*-bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid, **76:** 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid, **77:** 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid, **78:** *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid.

Man könnte jetzt an dieser Stelle noch eine Vielzahl von Kupplungsreagenzien in der Synthese einsetzen, das Problem wäre aber immer das gleiche: das eingesetzte Substrat lässt sich bei erfolgloser Umsetzung nicht reisolieren. Dies führt dazu, dass man zum Testen der Reaktionen erfahrungsgemäß keine großen Substanzmengen einsetzt, trotzdem wird die vorhandene Substanzmenge mit der Zeit geringer. Weiterhin lassen sich die Alkohole **58** respektive **65** nicht beliebig lang aufbewahren, folglich sind die geschützten Derivate die Startverbindungen für die Sequenz OH-Entschützung, Oxidation 1- Oxidation 2- ArNH<sub>2</sub>-Entschützung- Makrolactamisierung. Zusammengefasst erwies sich die Makrolactamisierungsrouten als eine lineare und im Endspiel sehr mühselige Sequenz, welche aufgrund der Labilität der Verbindungen keine beliebige Parallelisierung der Laborarbeiten zulässt. Zu diesem Zeitpunkt wurde beschlossen, dieses Thema vorerst auf Eis zu legen, um sich dem zweiten Thema dieser Arbeit widmen zu können. In Kapitel 4 werden alternative Routen aufgezeigt werden

### 3.2 Synthese von Proansamitocin und Derivaten

Um das Proansamitocin und davon abgeleitete Derivate darzustellen, wurde der in Schema 25 gezeigte retrosynthetische Ansatz verfolgt. Als zentraler Baustein der Synthese ist die Carbonsäure **79** zu erkennen. Der Zugang zu diesem Baustein wurde ausführlich in der Literatur<sup>98</sup> beschrieben und ist im anschließenden Kapitel anhand zweier Schemata zusammengefasst.

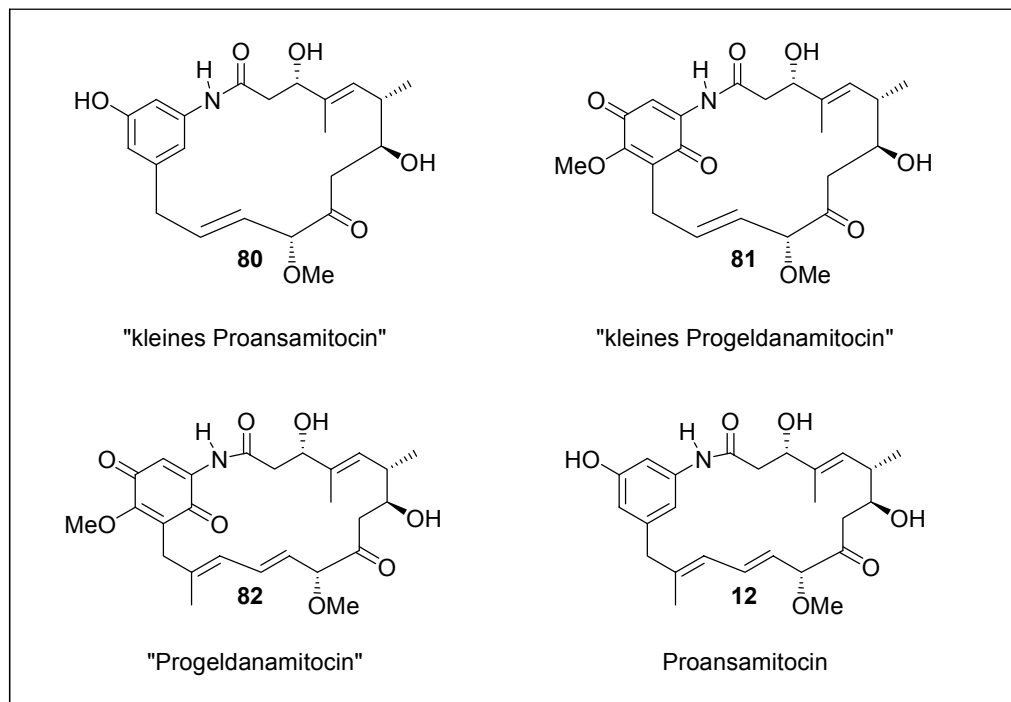


**Schema 25:** Retrosynthese des Proansamitocins.

Der Hauptteil der Arbeit lag folglich in der Synthese der Aromaten und der Kupplung der jeweiligen Bausteine, wobei vorneweg festgestellt werden kann, dass Aromatenchemie ihre ganz eigenen Besonderheiten für den praktischen Chemiker bereithält. Um den Ring zu schließen, wurden zwei mögliche Wege beschriftet. Zum einen wurde versucht, den Ring mittels intramolekularer Heck-Kupplung und zum anderen mittels Ringschlussmetathese-Reaktionen zu schließen.

<sup>98</sup> T. Frenzel, *Promotionsschrift*, Hannover, **2005**.

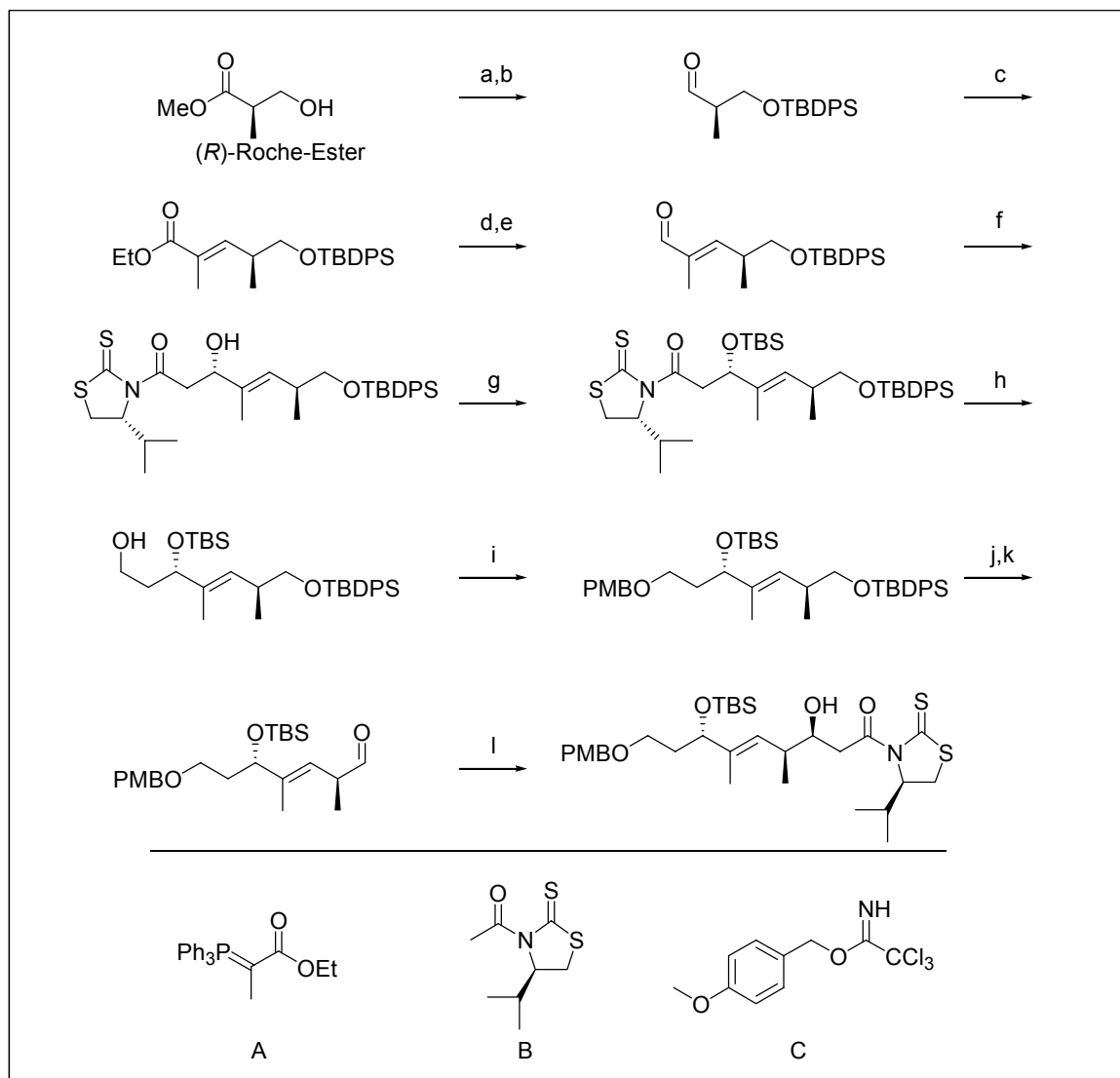
Die geplanten Hybridstrukturen unterscheiden sich sowohl in der Ringgröße [ein Ketidmodul weniger (siehe Biosynthese)] als auch durch das Substitutionsmuster des Aromaten vom Proansamitocin (siehe Abbildung 12).



**Abbildung 12:** Proansamitocin und davon abgeleitete Hybridstrukturen.

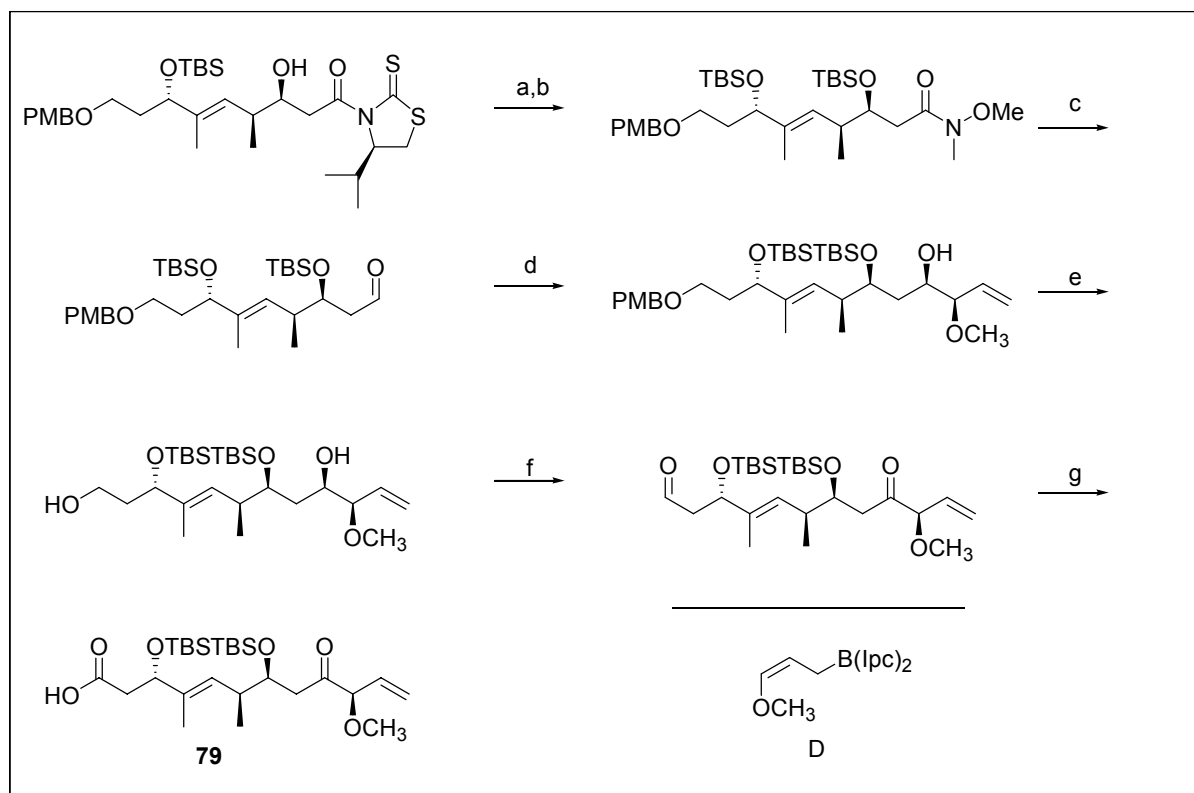
### 3.2.1 Synthese der Ansakette des Proansamitocins

Wie schon in Kapitel 3.1.1 wird auch hier die Synthese des Ausgangsbausteins kurz vorgestellt, um einen Vollständigen Überblick über die Synthese gewährleisten zu können.



**Scheme 26:** a) TBDPSCI, Imidazol, DMAP, DMF; c). DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C - -30°C, 92%, 2 Stufen; c) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) A, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 89 %, 2 Stufen; e) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> -78°C - -30°C, 92 %; f) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 89%; g) B, Sn(OTf)<sub>2</sub>, N-Ethylpiperidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -50°C; dann Aldehyd -78°C, 83%, dr > 98:2; h) 2,6-Lutidin TBSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -30°C, 95%; i) LiBH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, Et<sub>2</sub>O, 92%; C, TrBF<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 83%; j) NaOH (10 %) in MeOH, reflux, 80%; k) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 84%; l) N, Sn(OTf)<sub>2</sub>, iPr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -50°C dann Aldehyd -78°C, 99%, dr > 99:1.

Man erkennt anhand von Schema 26 sehr schön den linearen Aufbau der Synthese, der sich auch im Weiteren fortsetzt. Insgesamt ergibt sich für das Zielmolekül **79** eine Bilanz von 18 Syntheseschritten mit einer Gesamtausbeute von 22%, was ein sehr bemerkenswertes Ergebnis darstellt. Dies zeigt, dass die von Vielen als nicht elegant abgestempelte lineare Synthese bei Verwendung etablierter Teilsequenzen für sehr gute Ergebnisse sorgen kann.



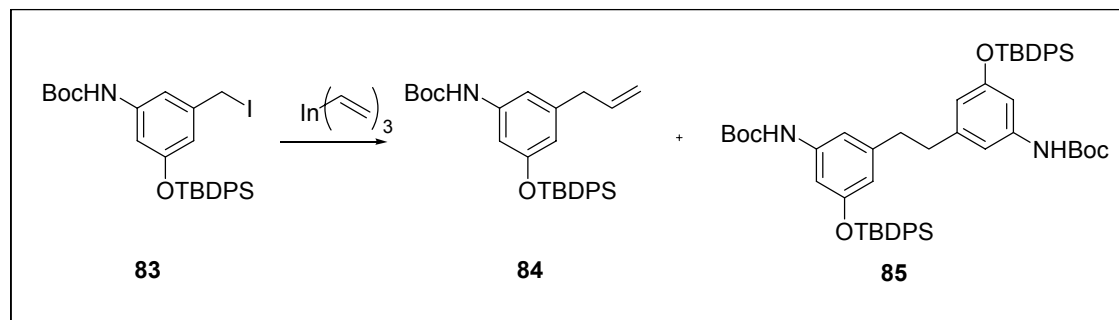
**Scheme 27:** a)  $\text{HN}(\text{OMe})\text{Me}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{AlMe}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-30^\circ\text{C}$  - RT, 95%; b)  $\text{TBSOTf}$ , 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-30^\circ\text{C}$ , 98%; c)  $\text{DIBAL-H}$ , Toluol,  $-78^\circ\text{C}$ , 94%; d)  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ , THF, D, 87%, dr >95:5; e)  $\text{DDQ}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 97%; f) 1)  $(\text{COCl})_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78$  -  $-50^\circ\text{C}$ , 89%; g)  $t\text{BuOH}$ , 2-Methyl-2-buten,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaClO}_2$ , 91%.

### 3.2.2 Synthese des „kleinen Proansamitocins“

Die Synthese des kleinen Ringes erforderte die Darstellung eines modifizierten aromatischen Bausteins. Hierzu wurde in Anlehnung an die Arbeiten von SARANDESES<sup>99</sup> und einer weiteren in diesem Arbeitskreis angefertigten Promotionsschrift<sup>100</sup> zunächst das Benzyljodid **83** als Ausgangsbaustein eingesetzt und versucht, dieses durch eine Indium-vermittelte Kreuzkupplungsreaktion in das Allylbenzolderivat **84** umzuwandeln. Hierzu wurde zuerst das Indiumorganyl durch Reaktion von  $\text{InCl}_3$  mit Vinylmagnesiumbromid dargestellt und dieses dann unter Palladiumkatalyse mit dem Benzyljodid zur Reaktion gebracht. Diese Reaktion verlief nicht so glatt wie gewünscht. Es stellte sich heraus, dass das hauptsächlich gebildete Produkt das Dimer war. Die Bildung dieses Dimers galt es fortan zu vermeiden und aus der Überlegung heraus, dass das Iodid für diese Reaktion schon zu reaktiv war, wurde beschlossen, das äquivalente Benzylbromid einzusetzen.

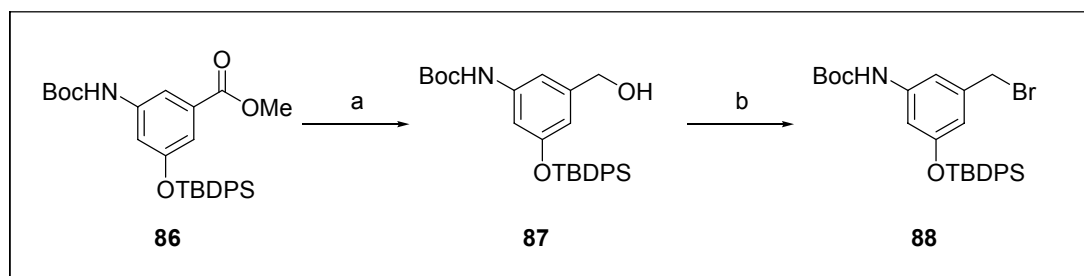
<sup>99</sup> I. Pérez, J. Pérez Sestelo, L. A. Sarandeses, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155-4160.

<sup>100</sup> M. Brünjes, *Promotionsschrift*, Hannover **2006**.



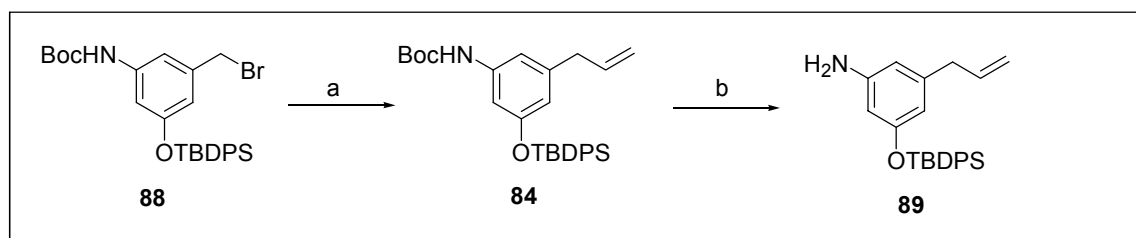
**Schema 28:** i)  $\text{InCl}_3$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ , Vinylmagnesiumbromid, 0.5 h,  $\rightarrow$  RT; ii) **83**,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ , THF, Trivinylindium, 6 h, 21% **84**.

Um diese Reaktion zu testen, musste allerdings das Bromid erst einmal hergestellt werden. Dies geschah analog zur Darstellung des Benzyljodids, nur die FINKELSTEIN-Reaktion vom Bromid zum Iodid wurde nicht mehr durchgeführt.



**Schema 29:** a) DIBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 98%; b)  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 93%.

Mit dem gewünschten Bromid **88** konnte nun die Umsetzung mit dem Indiumorganyl getestet werden. Dies geschah unter den schon oben aufgeführten Bedingungen, allerdings mit größerem Erfolg. Die Ausbeute wurde drastisch gesteigert und die Bildung des Nebenprodukts fand nicht statt, allerdings fand sich stets noch Edukt wieder. Deshalb wurden in mehreren Versuchen die Äquivalente des eingesetzten Indiumorganyls variiert. Aber selbst 1.5 Äquivalente des Indiumorganyls (entspricht einem 4.5-fachem Überschuss) änderte nichts an dem Ergebnis.

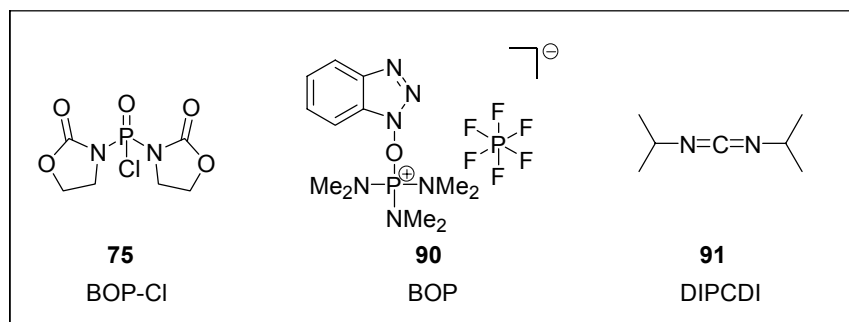


**Schema 30:** a) i.  $\text{InCl}_3$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ , Vinylmagnesiumbromid, 0.5 h, dann RT; ii. **88**,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ , THF, Trivinylindium, 6 h, 73%; b)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Trifluoressigsäure, 95%.

Im Anschluss erfolgte noch die Freisetzung der Stickstofffunktion mittels Trifluoressigsäure unter Bildung von Anilin **89**, welches das Ausgangsprodukt für die Kupplungsversuche mit der Carbonsäure **79** war.

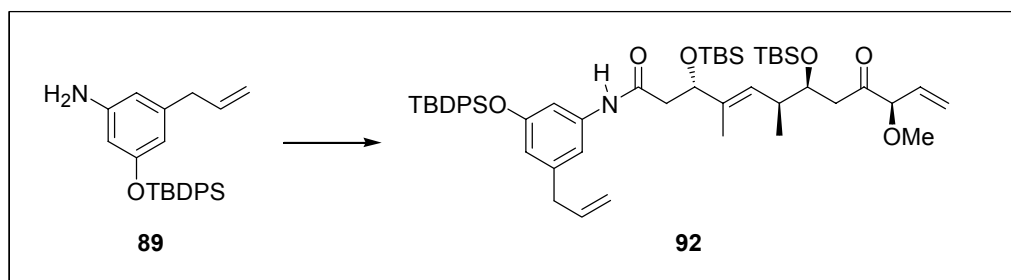
Da aus dem ersten Abschnitt dieser Arbeit schon einiges an Vorarbeit zur Darstellung von Amiden aus Anilinen und Carbonsäuren vorhanden war, wurden hier nochmals andere Kupplungsreagenzien getestet.

Zuerst wurde die Carbonsäure **79** mit Ethylchloroformiat<sup>101</sup> in den entsprechenden Aktivester überführt und dieser dann mit Anilin **89** umgesetzt. Das gewünschte Amid konnte nicht isoliert werden, auch Änderung der Reaktionsdauer und Temperatur brachte hier nicht das gewünschte Ergebnis. Als nächstes wurde mit DIPCDI<sup>102</sup> **91** ein Vertreter der DCC-Analoga gewählt, aber auch mit diesem Reagenz fand keine Amidbildung statt.



**Abbildung 13:** BOP-Cl, BOP (ähnliche Abkürzung, andere Struktur) und DIPCDI.

Mit der Nutzung von *N,N*-bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid<sup>97</sup> **75** (BOP-Cl, nicht zu verwechseln mit BOP **90**, einem Benzotriazol-derivat) gelang schließlich der Durchbruch in der Amidsynthese und es wurde erstmals das gewünschte Amid in guten Ausbeuten erhalten.



**Schema 31:** Carbonsäure **79**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, BOP-Cl, DIEA, 3 h, dann **89**, DIEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 18 h, 78%.

Da aus den bisherigen Versuchen bekannt war, dass das Stereozentrum an C-10 der Seitenkette unter basischen Bedingungen, wie z. B. bei der SWERN-Oxidation<sup>103</sup> (siehe Schema 27, Abschnitt f) zur Ketoaldehyd-Vorstufe, isomerisiert, wurde für die Amidsynthese das normalerweise verwendete Triethylamin durch das sterisch anspruchsvollere Diisopropylethylamin (DIEA, Hünig-Base) ersetzt. So zeigte sich hier denn auch keine Isomerisierung an C-10, sofern die Reaktionszeit strikt eingehalten und nicht mehr als ein Äquivalent Base verwendet wurde. Der Versuch, bei der gerade erwähnten

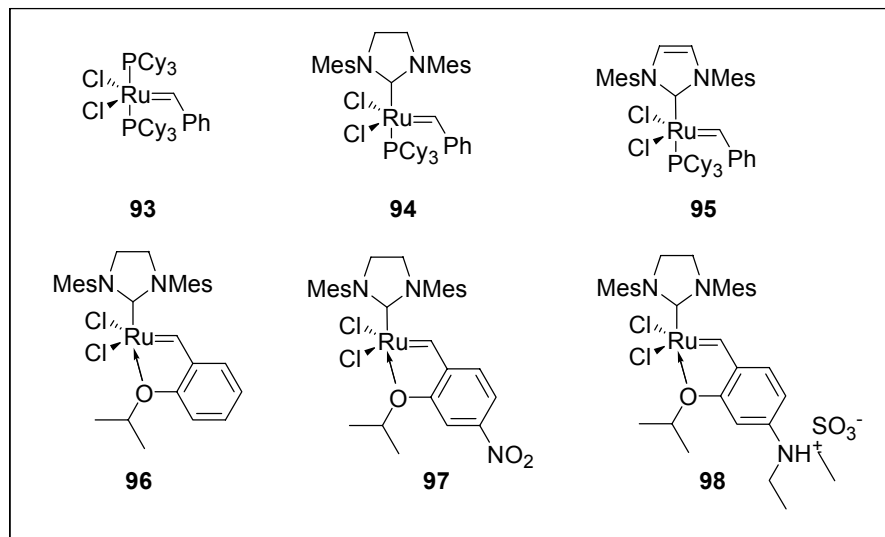
<sup>101</sup> H. Ueki, T. K. Ellis, M. A. Khan, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7301-7306.

<sup>102</sup> M. Nichkova, J. Feng, F. Sanchez-Baeza, M.-P. Marco, B. d. Hammock, I. M. Kennedy, *Anal. Chem.* **2003**, *75*, 83-90.

<sup>103</sup> T. T. Tidwell, *Synthesis* **1990**, 857-870.

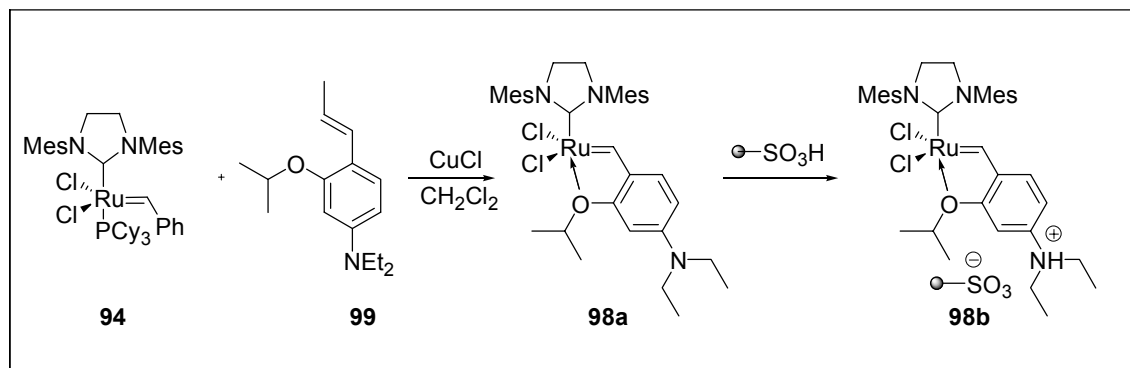
SWERN-Oxidation das Triethylamin durch DIEA zu ersetzen, führte zu einem Gemisch bestehend aus dem gewünschten 10-Ketoaldehyd und dem 10-Hydroxyaldehyd.

An dieser Stelle der Synthese sollte sich nun zeigen, ob die geplante Strategie, den Ringschluss mittels einer Metathese-Reaktion durchzuführen, realisierbar ist. Einen kurzen Überblick über die gebräuchlichsten Metathese-Präkatalysatoren (der Einfachheit halber wird im weiteren Verlauf die Bezeichnung Katalysator verwendet) findet sich in Abbildung 14, wobei **98** eine Kooperationsentwicklung des Arbeitskreises mit dem Arbeitskreis GRELA ist<sup>104</sup>.



**Abbildung 14:** Katalysatoren **93**: GRUBBS 1; **94&95**: GRUBBS 2; **96**: HOVEYDA-GRUBBS; **97**: Nitro-HOVEYDA; **98**: MENNECKE-KIRSCHNING-GRELA.

Da der Präkatalysator **98** oftmals ausgeprägte *E*-Selektivitäten zeigte, wurde dieser initial erprobt. Da dieser Katalysator zu diesem Zeitpunkt nicht vorrätig war, musste er zunächst, wie in Schema 32 skizziert, synthetisiert werden. Ausgehend vom GRUBBS-2-Katalysator **94** wird der Ligand ausgetauscht, wobei der so entstandene Katalysator aufgrund des Elektronendrucks durch den Stickstoff so gut wie keine Aktivität zeigt. Erst durch Zugabe einer äquimolaren Menge einer Säure wird der Katalysator in seine aktivierte (electron donating to electron withdrawing activity switch<sup>105</sup>) Form überführt.



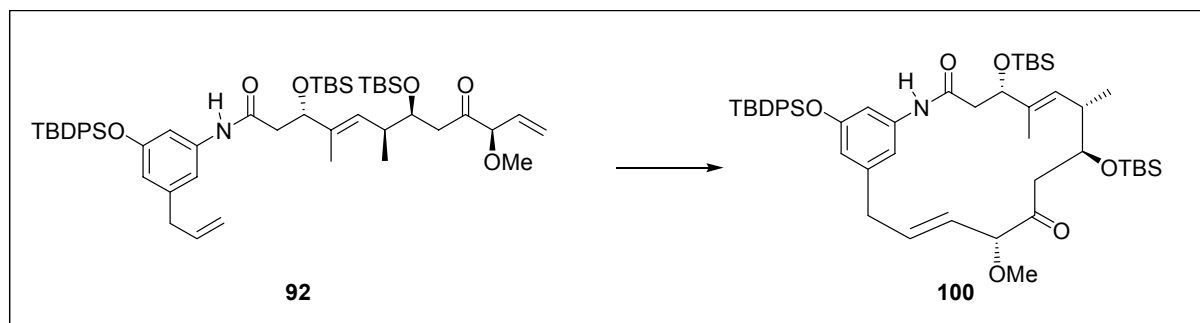
**Schema 32:** Darstellung des Präkatalysators **98b**.

<sup>104</sup> A. Michrowska, L. Gulajski, Z. Kacmarska, K. Mennecke, A. Kirschning, K. Grela, *Green Chem.* **2006**, 685-688.

<sup>105</sup> A. Michrowska, *PhD-Thesis*, Institut für Organische Chemie, Polnische Akademie der Wissenschaften, Warschau, Polen **2006**.



In diesem Fall erfolgte dies durch das Aufbringen des inaktiven Komplexes auf einen sauren Ionenaustauscher, welcher den Vorteil besitzt, nach Reaktionsende durch Filtration entfernbar zu sein. Damit ist der Katalysator regenerierbar und kann somit mehrfach eingesetzt werden. Ein erster Versuch mit einem Standardsubstrat (Diethyldiallylmalonat) bestätigte, dass der Katalysator aktiv war und so wurde dieser in der Ringschlussmetathese des Amids **92** eingesetzt. In diesem Fall zeigte sich allerdings kein Umsatz, so dass hier auf einen anderen Katalysator ausgewichen werden musste.



**Schema 33:** GRUBBS 2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Δ, 6 h, 75%.

Der nächste Katalysator der getestet wurde, war der GRUBBS-2-Katalysator **94**. Schon nach kurzer Reaktionszeit war Umsatz zu beobachten, und es stellte sich heraus, dass diese Reaktion ohne Komplikationen ablief und selektiv die gewünschte *E*-konfigurierte C11 - C12 - Doppelbindung gebildet wurde. Der Makrozyklus **100** konnte in 75% Ausbeute erhalten werden. Dieses Ergebnis ist für eine Ringschlussmetathese mit einem anspruchsvollen Substrat wie diesem nicht selbstverständlich (Schema 34).



**Schema 34:** HF·Py, THF, 16 h, 94%.

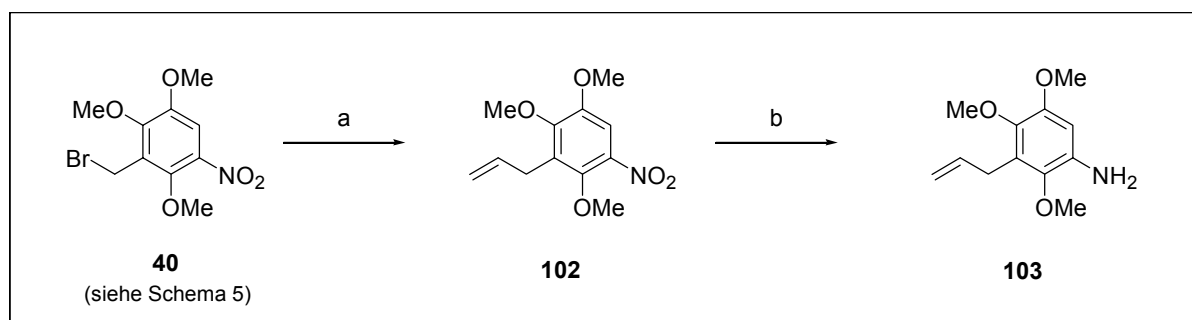
Bestärkt durch dieses erfreuliche Ergebnis wurde nun versucht, die drei Silylschutzgruppen in einem Schritt zu entfernen. Die Anwendung von TBAF wurde hier von vornherein ausgeschlossen, da bekannt war, dass unter den basischen Reaktionsbedingungen Eliminierung der C-3-OTBS-Gruppe auftritt. In Vorarbeiten wurde gefunden, dass die Entschützung mit HF·Py in THF bei dem SNAC-Ester des *seco*-Proansamitocins sehr gute Ergebnisse liefert. Somit wurden auch hier diese Bedingungen für erste Tests gewählt. Es zeigte sich, dass diese Reaktionsbedingungen auch in diesem Fall das

gewünschte Ergebnis lieferten und das komplett entschützte Amid **101** in 94% Ausbeute gewonnen werden konnte.

Mit dieser erfolgreichen Synthese war der Weg für weitere Synthesen bereitet, in dem auf diese etablierte Route zurückgegriffen werden konnte. So wurde die Sequenz intermolekulare Amid-Kupplung/RCM/Desilylierung auch für die noch ausstehenden Makrozyklen angewandt.

### 3.2.3 Synthese des „kleinen Progeldanamitocins“

Im Weiteren sollte der Makrozyklus **81** dargestellt werden. Dazu war es zunächst erforderlich, den Aromaten zu präparieren. Dies geschah wie schon in Schema 11 dargestellt. Das Bromid **40** stellt die Ausgangssubstanz für die nun präsentierten Synthesen zum hybriden Geldanamycin-Derivat des Proansamitocins, hier „Geldanamitocin“ genannt, dar.



**Schema 35:** a) i.  $\text{InCl}_3$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ , Vinylmagnesiumbromid, 0.5 h, dann RT; ii. **40**  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ , THF, Trivinylindium, 6 h, 68%; b) Essigsäureethylester,  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , reflux, 2.5 h, 76%.

Analog der im vorherigen Kapitel beschriebenen Vorgehensweise wurde das Bromid **40** mittels einer Indiumvermittelten Kreuzkupplung in das Allylbenzol-Derivat **102** umgewandelt. Auch hier lies sich der Umsatz nicht auf 100% steigern, sondern es entstand ein Edukt/Produkt-Gemisch, welches voneinander getrennt werden musste.

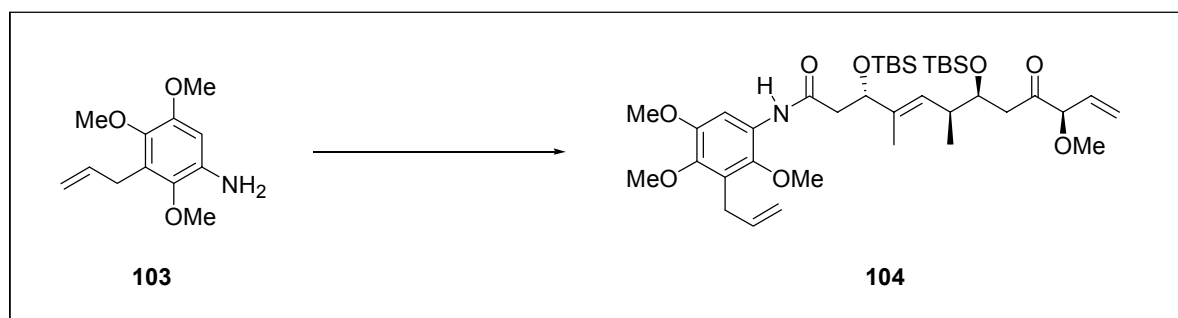
Um dieses Problem zu umgehen wurde ein anderer Ansatz zur Synthese gesucht. In diesem Fall schien die STILLE-Kupplung<sup>106</sup> eine geeignete Variante für die Kreuzkupplung zu sein. Tatsächlich zeigte die Reaktionskontrolle vollständige Konversion des Edukts. Nach der Aufarbeitung der Reaktionsmischung kam dann allerdings die Ernüchterung, da die isolierte Ausbeute nur bei etwas über 50% lag; die fehlende Substanzmenge blieb unauffindbar. Weitere Tests zeigten eine breite Streuung der erzielten Ausbeuten (alles in einem Bereich zwischen 30 und 80%), wobei parallel laufende Reaktionen mit exakt gleichen Bedingungen und Reagenzien durchaus signifikante Unterschiede aufwiesen. Erfahrungen anderer Mitarbeiter unserer Arbeitsgruppe zeigten, dass sich dieses Phänomen nicht nur auf den Einsatz von Aromaten in der STILLE-Kupplung beschränkte<sup>107</sup>. Da durch die Versuche genügend Substanzmenge vorhanden war, wurden vorerst keine weiteren

<sup>106</sup> a) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504-519; b) J. K. Stille, B. L. Groh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813-817; c) P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734.

<sup>107</sup> C. Kujat, unveröffentlichte Ergebnisse / persönliche Mitteilung.

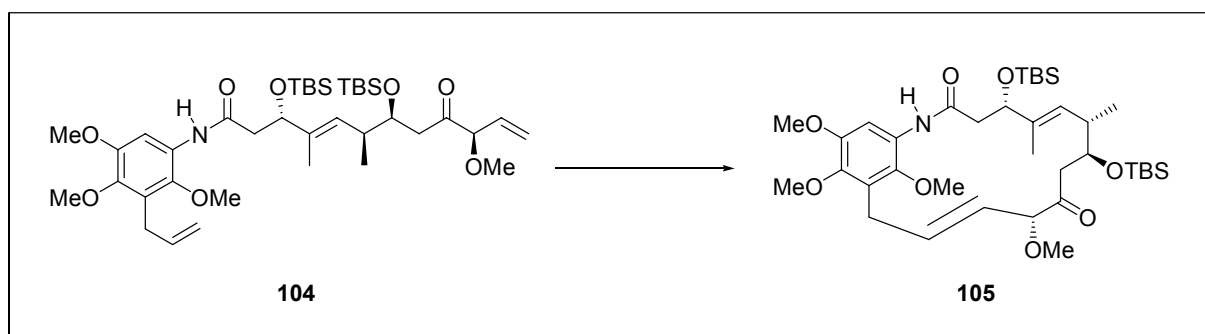
Versuche unternommen, die perfekte STILLE-Kupplung auszuarbeiten, sondern mit der Synthese fortgefahren.

Um nun den Aromaten für die Kupplung vorzubereiten war es nötig, die Nitrogruppe zu reduzieren. Die aus vorherigen Studien schon bewährte Methode der Reduktion unter Wasserstoffatmosphäre und Pd/C wurde wegen der nun im Molekül enthaltenen aliphatischen Doppelbindung gar nicht erst durchgeführt. Stattdessen verlief die Reduktion mit  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  in Essigsäureethylester sehr glatt und lieferte das gewünschte Anilin **103** in 76% Ausbeute.<sup>108,109</sup>



**Schema 36:** Carbonsäure **79**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , BOP-Cl, DIEA, 3 h, dann **103**, DIEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 18 h, 63%.

Ab dieser Stelle konnte auf das im vorherigen Kapitel erarbeitete Protokoll zurückgegriffen werden und das Anilin **103** wurde mit BOP-Cl erfolgreich in das Amid **104** überführt. Bemerkenswert war der Unterschied zum farblosen Amid **92** aus vorangegangenem Kapitel; das Amid **104** weist eine ausgeprägte rot-violette Farbe auf. Als nächster Schritt folgte auch hier die Ringschlussmetathese, wobei wieder auf den Grubbs-2-Katalysator zurückgegriffen wurde; das zyklische Amid **105** konnte so in guten 75% Ausbeute erhalten werden. Um nun dem Geldanamycin nahe zu kommen, war es nötig, zwei der Methoxygruppen des Aromaten zum Hydrochinon zu entschützen oder gleich zum Chinon zu oxidieren. Gefordert war in diesem Fall die Bildung des *para*-Chinons.

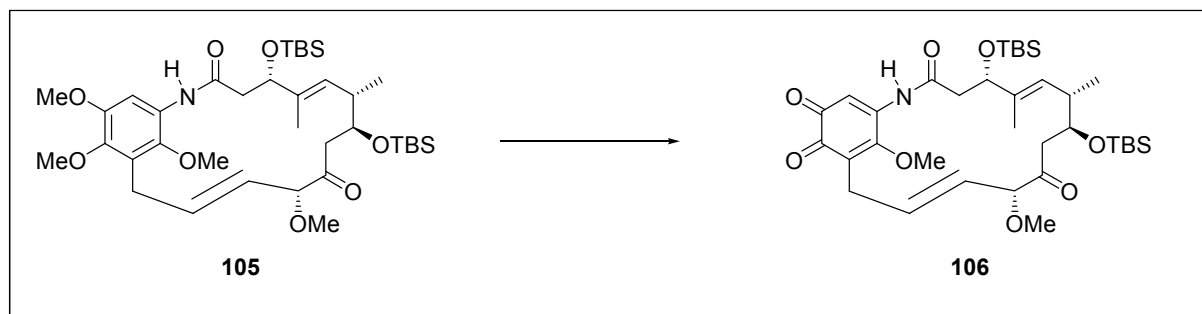


**Schema 37:**  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , GRUBBS 2, 6 h, 75%.

<sup>108</sup> R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Second Edition, Wiley-VCH **1999**.

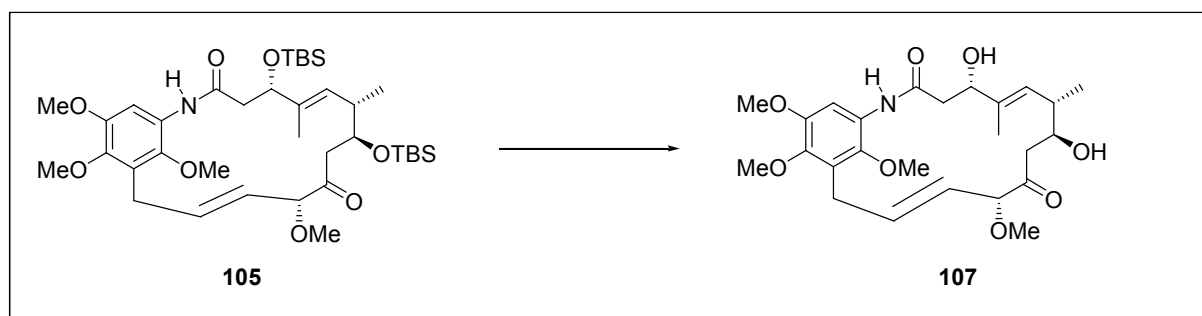
<sup>109</sup> F. D. Bellamy, K. Ou, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 839-842.

Es war klar, dass an dieser Stelle mit Problemen zu rechnen war, da schon andere Arbeitsgruppen Probleme mit der Demethylierung beschrieben hatten.<sup>110</sup> In diesem Fall wurde versucht, mit Cerammoniumnitrat in Acetonitril das gewünschte Produkt in einem Schritt darzustellen. Diese Bedingungen konnten nur Anwendung finden, falls die beiden sekundären Alkohole weiterhin durch Silylschutzgruppen blockiert waren, da diese ansonsten mit oxidiert worden wären. Deshalb wurde versucht, erst zu Oxidieren und im Anschluss die Entschützung der Alkohole vorzunehmen.



**Schema 38:** CH<sub>3</sub>CN, ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>), 71%.

Wie sich herausstellte, wurde in dieser Reaktion in Analogie zu den Ergebnissen von ANDRUS<sup>110</sup> das *ortho*-Chinon gebildet. Dieses ist ebenfalls ein interessanter Makrozyklus, welcher nach Abschluss der Synthesen ebenfalls in Verfütterungsexperimenten eingesetzt werden kann. Hierzu mussten noch die Silylgruppen entfernt werden. Dies geschah mittels der schon etablierten HF·Py-Bedingungen zum Amid **106**. Es zeigte sich, dass sich dieses Molekül während der Reaktion-Aufarbeitungssequenz zersetzte und somit nicht mehr für die geplanten Verfütterungsexperimente zur Verfügung stand.



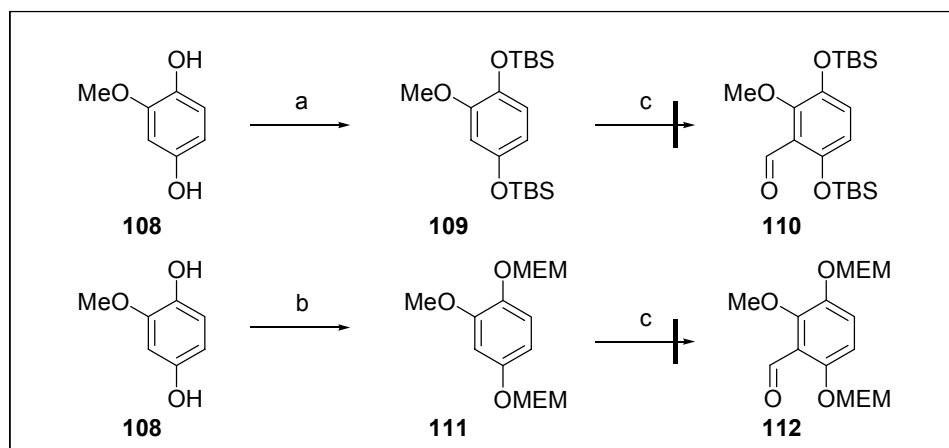
**Schema 39:** THF, HF·Py, 16 h, 94%

In einem weiteren Versuch wurde versucht, den Aromaten unverändert zu lassen und nur die sekundären Alkoholfunktionen freizusetzen. Hierzu wurde erneut mit HF·Py-Bedingungen entschützt und das Amid **107** und einer Ausbeute von 94% erhalten.

<sup>110</sup> M. B. Andrus, E. L. Meredith, E. J. Hicken, B. L. Simmons, R. R. Glancey, W. Ma, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8162-8169.

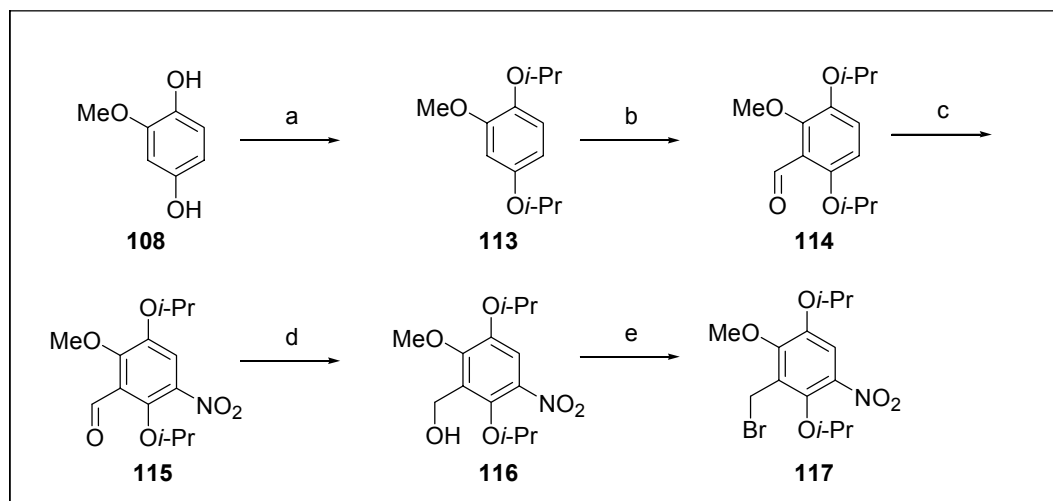
Um das Problem der *ortho*-Chinon-Bildung zu umgehen, wurde der Synthesepfad zu Beginn der Aromatensynthese abgeändert. Das Hydrochinon wurde nicht als Methylether geschützt, sondern alternative Schutzgruppe, die TBS- und die MEM-Gruppen, erprobt.

Die TBS-Gruppe ließ sich nahezu quantitativ einführen. Die MEM-Gruppe wurde, den Arbeiten von Andrus folgend<sup>111</sup> gewählt, die an dieser Stelle die MOM-Gruppe einsetzte. Die Schützung gelang in sehr guter Ausbeute. Probleme traten allerdings bei den nachfolgenden Formylierungen auf, die in beiden Fällen nicht gelangen.



**Schema 40:** a) Imidazol, TBSCl, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 98%; b) NaH, DMF, MEMCl, 97%; c) *n*-BuLi, THF, TMEDA, DMF, keine Reaktion.

Auch die Isopropyl-Gruppe eignet sich als Schutzgruppe, da sich diese unter milden Bedingungen und in Anwesenheit einer Methoxygruppe wieder entfernen lassen sollte.<sup>112</sup> Dies führte zur nächsten Synthesesequenz, welche in Schema 41 beschrieben ist.

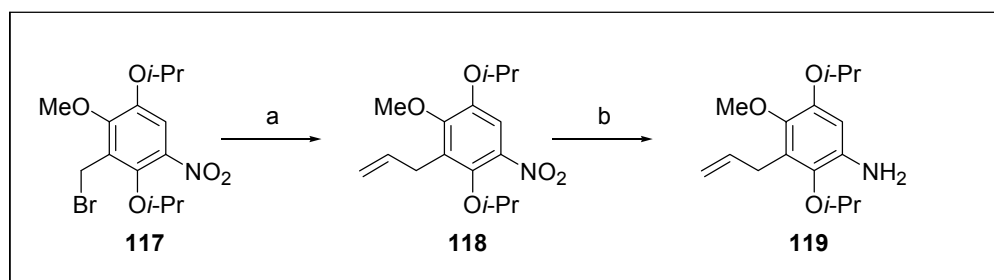


**Schema 41:** a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *i*-PrBr, DMF, 19 h, 17%; b) *n*-BuLi, THF, DMF, Δ, 2 h, 76%; c) HNO<sub>3</sub>/AcOH, 73%; d) NaBH<sub>4</sub>, THF, 1 h, 88%; e) PPh<sub>3</sub>, CBr<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1 h, 88%.

<sup>111</sup> M. B. Andrus, E. J. Hicken, E. L. Meredith, B. L. Simmons, J. F. Cannon, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3859-3862.

<sup>112</sup> A. Lemarchand, T. Bach, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9659-9673.

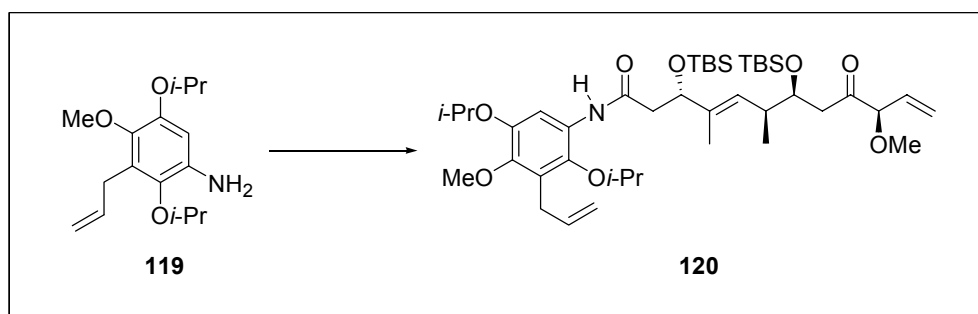
Die Synthese begann mit der Bildung der beiden Isopropylidenether<sup>113</sup> zum geschützten Hydrochinon **113**, welches dann unter den bisherigen Standardbedingungen zum Benzaldehyd-Derivat **114** umgesetzt wurde. Neben dem Aromaten **113** wurde noch ein Hydrochinonhalbether erhalten, welcher in einer erneuten Alkylierung zum gewünschten Produkt umgesetzt werden konnte. Es folgt die Nitrierung zum Nitroaromaten **115**, in welchem jetzt alle benötigten Funktionalitäten vorliegen. Die Aldehydfunktion wurde mit NaBH<sub>4</sub> in THF zum Benzylalkohol **116** und dieser schließlich per APPEL-Reaktion zum Benzylbromid **117** umgewandelt.



**Schema 42:** a) Tributylvinylstannan, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, DMF, 55°C, 6 h, 40%; b) SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, Essigsäureethylester, Δ, 2h, 74%.

Nun konnte das Bromid **117** zu dem Allylaromaten **118** vinyliert werden, diesmal mittels einer Stille-Reaktion mit all ihren schon erwähnten Besonderheiten. Abschließend wurde die Nitrogruppe reduziert und es wurde das Anilin **119** in 74% Ausbeute erhalten.

An dieser Stelle war der Zeitpunkt erreicht, die Seitenkette an das Anilin zu koppeln. Dies geschah unter den nun schon bekannten Bedingungen mit BOP-Cl und HÜNIG-BASE in Dichlormethan.



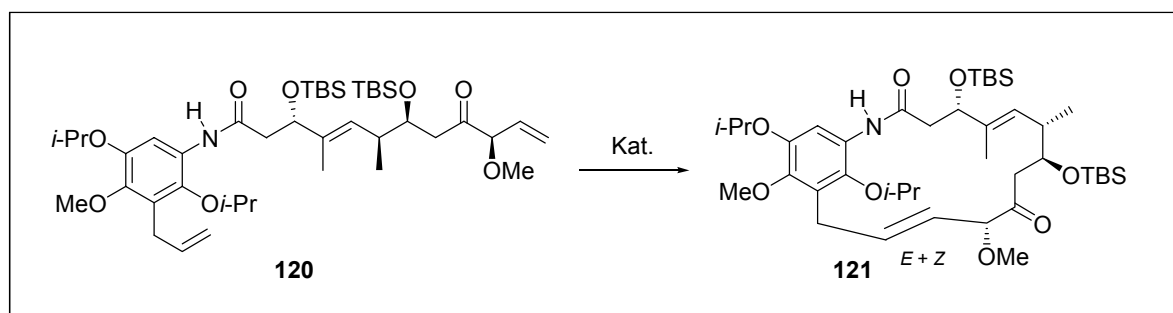
**Schema 43:** Carbonsäure **79**, BOP-Cl, DIEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3 h, dann **119**, DIEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 16 h, 64%.

In den anschließenden Versuchen zur Ringschlussmetathese mit dem GRUBBS-2-Katalysator traten nun erstmals Probleme auf. Die Reaktionskontrolle per Dünnschichtchromatographie zeigte, dass ein kleiner Teil des Edukts reagiert und dabei zwei neue Verbindungen in einem ungefähren Verhältnis von 1:1 entstehen. Vermutlich handelt es sich dabei um das *E/Z*-Gemisch des Makrozyklusses. Ferner kann vermutet werden, dass die Isopropylgruppen aufgrund ihres sterischen Anspruchs im Gegensatz zu den bisher eingesetzten Methylgruppen die Bildung des Zyklus behindern. Da die Reaktion nicht vollständig ablief und auch nach Zugabe weiteren Katalysators und extrem verlängerter

<sup>113</sup> M. Iinuma, K. Iwashima, S. Matsuura, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 4935-4941.

Reaktionsdauer (>24 h) kein weiterer Umsatz beobachtet wurde, wurde versucht, die gebildeten Produkte abzutrennen und das reisolierte Edukt erneut einzusetzen. Hierbei stellte sich heraus, dass eine säulenchromatographische Trennung der drei Verbindungen nicht möglich war. Auch die Änderung der Laufmittel/Trennmittelmenge half an dieser Stelle nicht weiter.

Da der Einsatz des GRUBBS-2-Katalysators hier keine befriedigenden Ergebnisse lieferte, wurde auf den aktiveren und - was zu diesem Zeitpunkt wichtiger war – der Arbeitsgruppe zugänglichen NITRO-HOVEYDA-GRUBBS-Katalysator ausgewichen, in der Hoffnung, dass der Umsatz steigt und die Bildung eines Produktes bevorzugt wird, wenn möglich natürlich die des an C11-C12 *trans*-konfigurierten Produkts.

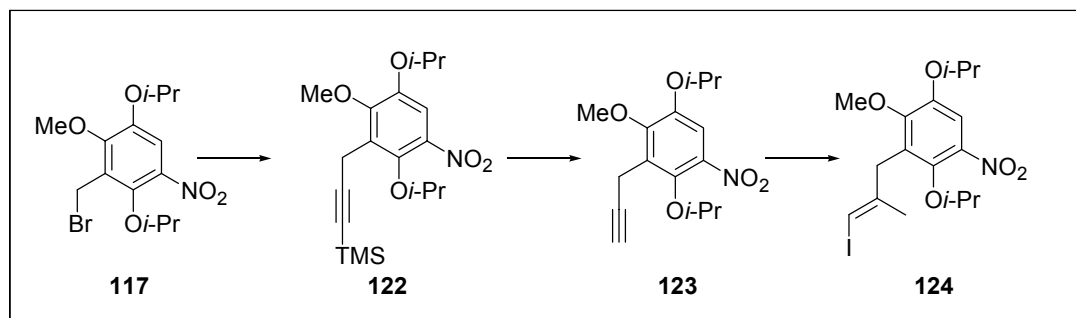


**Schema 44:** GRUBBS-2 / Nitro-HOVEYDA-GRUBBS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Δ -> Gemisch aus Edukt und zwei Produkten, nicht separierbar.

So zeigte sich zunächst ebenfalls die Bildung von zwei Produkten, wiederum in einem gleichen Verhältnis und auch diesmal stagnierte nach kurzer Zeit der Umsatz. Ebenso wie mit dem GRUBBS-2-Katalysator half auch hier die erneute Zugabe von mehr Katalysator und eine verlängerte Reaktionszeit wenig. Die säulenchromatographische Trennung verlief wie eben schon beschrieben, so dass versucht wurde, das Gemisch per HPLC zu trennen, wobei befürchtet wurde, dass die Substanzen sich in ihrer Polarität zu wenig unterscheiden und die Trennung deshalb auch auf der HPLC mangelhaft sein könnte. Dies bestätigte sich dann auch umgehend. Ein von dem Gemisch aufgenommenes Massenspektrum zeigte sehr schön, dass in dem Substanzgemisch Edukt und Produkt vorhanden waren. Für die Zukunft stehen hier folglich die Tests weiterer Katalysatoren und Lösungsmittelsysteme an, um diese Reaktion in Produktrichtung zu lenken, was aus Zeitgründen nicht mehr möglich war.

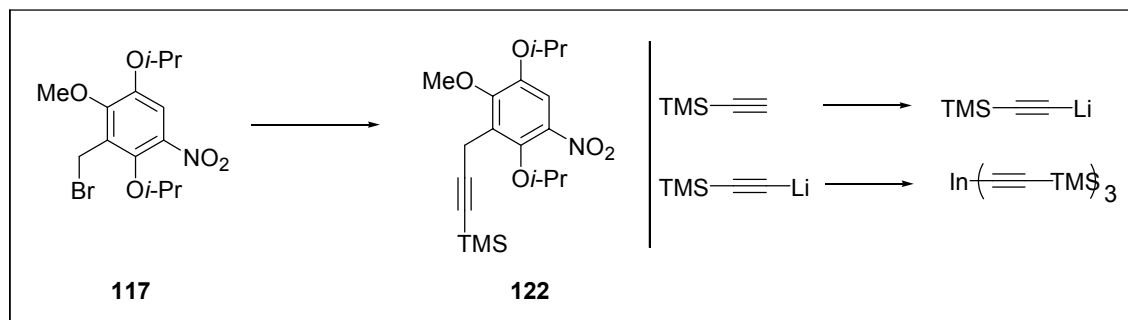
### 3.2.4 Synthesestudien zur Darstellung des hybriden „Progeldanamitocins“

An dieser Stelle folgten nun erste Versuche, das aromatische System darzustellen, welches benötigt wird, um das „Progeldanamitocin“ zu synthetisieren. Die geplante Syntheseroute ist in Schema 45 abgebildet. Sie beinhaltet die schon bekannte Indiumvermittelte Kupplung, eine Si-C-Bindungsspaltung und eine Zirkonium-katalysierten Carboaluminierung<sup>114</sup>



**Schema 45:** Geplante Syntheseroute des Aromaten: Alkinylierung, Entschützung, Carboaluminierung.

Um nun auch die Geldanamycin-Variante des Proansamitocins darzustellen, wurde auf die im vorigen Kapitel gesammelten Erfahrungen zurückgegriffen und mit dem dort synthetisierten Benzylbromid **117** die Synthese begonnen. Dieses wurde mittels Indium-vermittelter Kupplung in den Ethynylaromaten **125** umgewandelt.



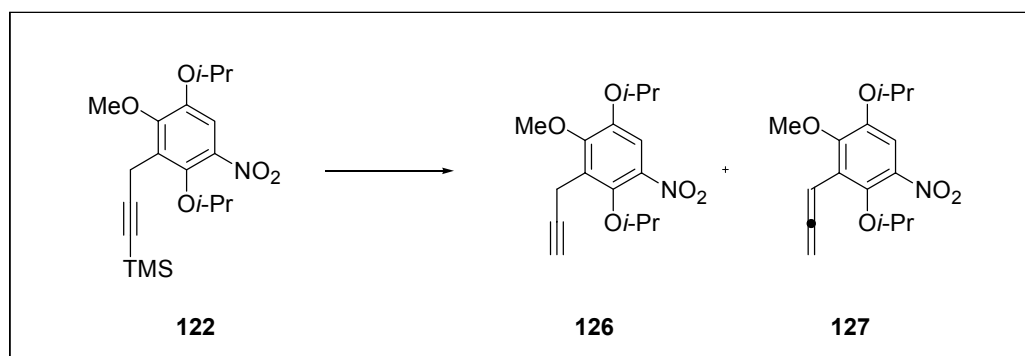
**Schema 46:** i. *n*-BuLi, THF, TMS-Acetylen, -78°C, 1 h; ii. InCl<sub>3</sub>, THF, -78°C, lithiiertes TMS-Acetylen, 0.5 h, dann RT; iii. 75 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, THF, Indiumorganyl, 6 h, 42%.

Im Anschluss daran sollte die TMS-Gruppe entfernt werden. Da schon M. BRÜNJES in seiner Dissertation<sup>100</sup> zeigte, dass bei dieser Reaktion die Gefahr besteht, dass sich statt des terminalen Alkins ein Allen bildet, wenn die Reaktionstemperatur zu hoch gewählt wird, wurde versucht, dieses Problem völlig zu umgehen. Die Reaktionsbedingungen für die TMS-Entschützung des analogen originalen Ansamitocin-Aromaten waren dort wie folgt: TBAF·3H<sub>2</sub>O in THF bei -10°C. So wurde an dieser Stelle die Reaktionstemperatur gleich auf -30°C gesenkt, um auf Nummer sicher zu gehen. Es

<sup>114</sup> a) E.-i. Negishi, D. E. Van Horn, T. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639-6647; b) E.-i. Negishi, D. Y. Kondakov, D. Choueiry, K. Kasai, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9577-9588.



zeigte sich, dass das Molekül **125** trotz dieser Maßnahme in das entsprechende Allen umgewandelt wurde. Als nächstes wurde versucht, die Silizium-Kohlenstoff-Bindung mit methanolischer Kaliumcarbonatlösung<sup>115</sup> zu spalten.



**Schema 47:** a) TBAF·3H<sub>2</sub>O, THF, -30°C -> Allen; b) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 0°C -> Gemisch aus Produkt und Allen; c) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, -20°C -> Gemisch aus Produkt und Allen; Die Gemische ließen sich nicht separieren.

Hier wurden jeweils Gemische aus dem gewünschten Produkt und dem unerwünschten Allen erhalten, wobei das Produkt in nur geringem Maße entstand. Hier ist für die Zukunft noch Spielraum für die Reaktionsoptimierung, diese wurde jedoch aus Zeitgründen hier nicht weiter verfolgt.

<sup>115</sup> P. A. Wender, J. A. McKinney, C. Mukai, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5369-5370.

### 3.2.5 Synthese des Proansamitocins

#### 3.2.5.1 Planung der Synthese und Überblick über bisherige Arbeiten im Arbeitskreis zum Proansamitocin

Mit dem in den vorigen Kapiteln beschriebenen Synthesen und dem gesammelten „Know-how“ wurde nun versucht, das Proansamitocin selbst darzustellen. Dabei sollte die gleiche Strategie wie bei den vorherigen Synthesen angewandt werden. Das bedeutet, zuerst die Synthese des entsprechenden aromatischen Bausteins zu vollenden, um diesen dann mit der Seitenkette zum Amid zu reagieren. Für den Ringschluss wurden zwei mögliche Wege in Betracht gezogen. Zum einen sollte versucht werden, den Ring mittels einer intramolekularen HECK-Reaktion zu schließen. Beispiele in der Literatur konnten hierzu nicht herangezogen werden, da für Makrozyklisierungen an komplexen Substraten im Allgemeinen keine HECK-Reaktion genutzt wird. Alternativ sollte der Ring mittels RCM geschlossen werden. Hierzu musste der Aromat dementsprechend modifiziert werden, da ja nun zwei konjugierte Doppelbindungen zu erzeugen waren. Das bedeutet, dass im vorliegenden Fall eine En-Dien-RCM versucht werden sollte. Die Lehrmeinung besagt, dass die Triebkraft einer En-In-Metathese die Bildung eines solchen 1,3-Diens sei, da dieses nicht weiterreagiert. So gab es im Vorfeld berechtigte Zweifel, ob eine En-Dien-RCM überhaupt realisierbar sei. Prinzipiell gibt es allerdings noch weitere Möglichkeiten, zwei Doppelbindungen aneinander zu koppeln. Diese setzten jedoch die Modifizierung der endständigen Doppelbindung der Ansakette voraus.

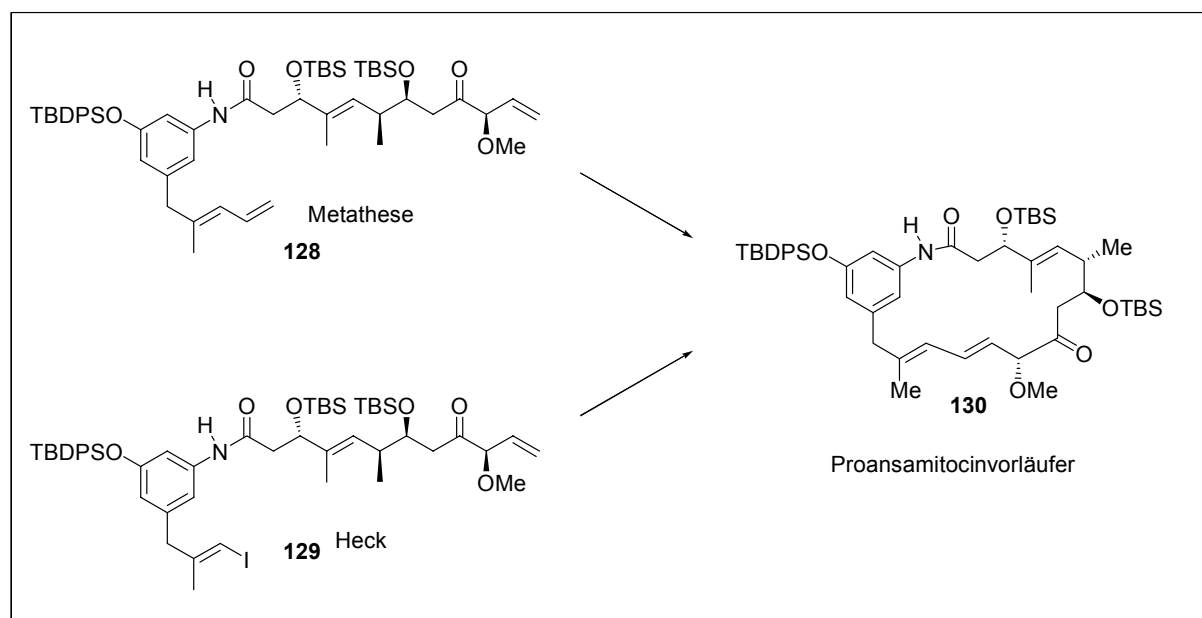
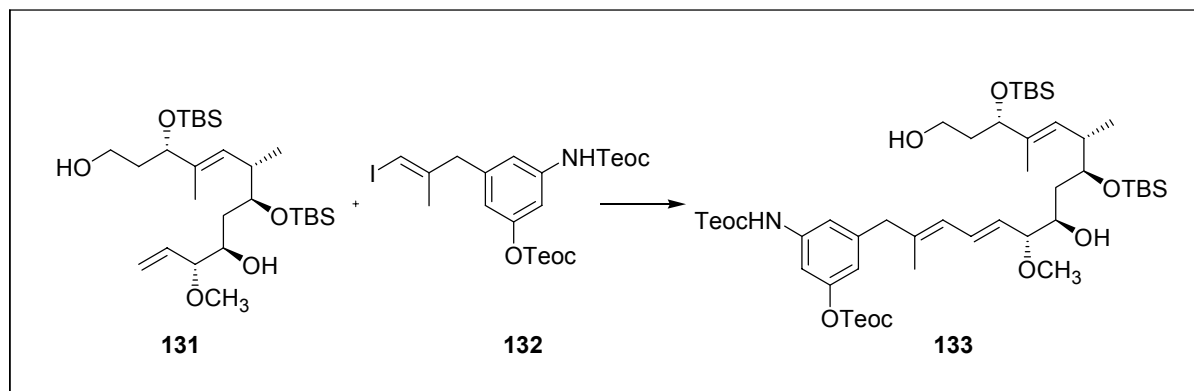


Abbildung 15: Syntheseideen zur Proansamitocindarstellung.

Frühere Arbeiten in unserem Arbeitskreis versuchten ebenfalls, einen Zugang zum Proansamitocin bzw. seco-Proansamitocin aufzuzeigen. Bisher gelang die Synthese des seco-

Proansamitocins.<sup>98,100,116</sup> Der finale Ringschluss zum Proansamitocin selbst konnte bisher noch nicht erfolgreich durchgeführt werden. Der hier eingesetzte Baustein **79** entstammt einer dieser Arbeiten; die zugrunde liegende Strategie wird an dieser Stelle kurz präsentiert, um einen besseren Überblick über das ganze Ansamitocin-Projekt dieser Arbeitsgruppe zu erlangen. So wurde die Ansakette (hier als PMB-geschützter Alkohol) unter Phasen-Transfer-Bedingungen, (JEFFERY-Variante<sup>117</sup> der HECK-Reaktion) mit dem Aromaten verknüpft.



**Schema 48:** a) Seitenkette, Aromat, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>NCl, Pd(OAc)<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>, DMF, 72%.

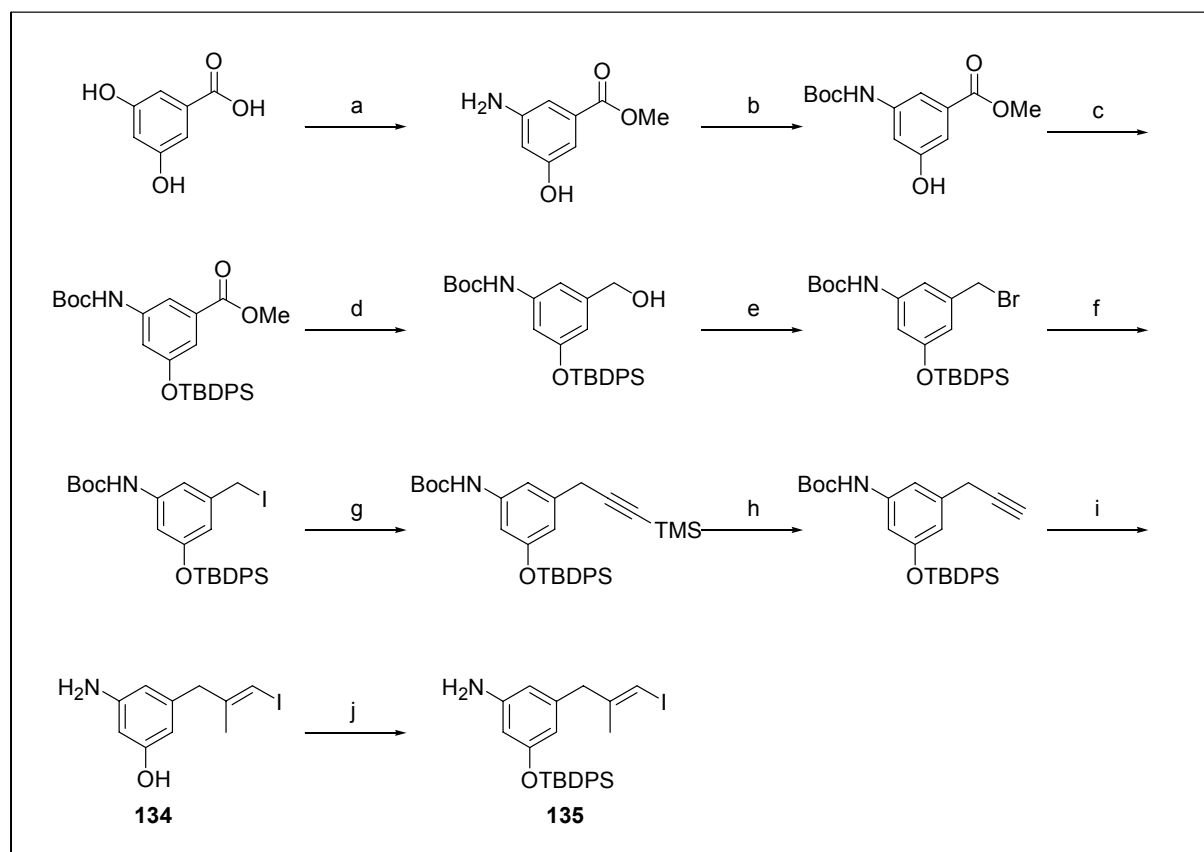
In diesem Beispiel folgten dann die Oxidation der freien Alkoholfunktionen zum Ketoaldehyd unter SWERN-Bedingungen, die PINNICK-Oxidation zur Carbonsäure und ein abschließender Entschützungs-schritt zum *seco*-Proansamitocin. Die intramolekulare Makrolactamisierung dieses Moleküls ist auf chemischem Wege bislang noch nicht gelungen.

<sup>116</sup> T. Frenzel, M. Brünjes, M. Quitschalle, A. Kirschning, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 135-138.

<sup>117</sup> T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667-2670.

### 3.2.5.2 Versuchter Ringschluss durch intramolekulare Heck-Reaktionen

Um nun das Proansamitocin durch eine intramolekulare Heck-Reaktion synthetisieren zu können, musste erst einmal der benötigte Aromat dargestellt werden. Schema 49 zeigt die komplette Synthese des aromatischen Bausteins auf, aufgrund noch vorhandenen Materials<sup>118</sup> musste hier glücklicherweise nur die letzte Stufe durchgeführt werden, um den benötigten Baustein für die Synthese bereitzustellen.



**Schema 49:** a)  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , konz.  $\text{NH}_3$ ,  $180^\circ\text{C}$ , Autoklav, 40 h, dann MeOH, Acetylchlorid, reflux, 36 h, 75%; b) THF/ $\text{NaHCO}_3$ -Lsg.,  $\text{Boc}_2\text{O}$ , 36 h, 83%; c)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , TBPDS/Cl, Imidazol; DMAP, 99%; d) ) DIBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 98%; e)  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 93% f) Aceton, NaI, 94%; g) THF, Pd(dppf) $\text{Cl}_2$ , Indiumorganyl, 96%; h) TBAF· $3\text{H}_2\text{O}$ , THF,  $-10^\circ\text{C}$ , 1 h, 88%; i)  $\text{AlMe}_3$ ,  $\text{ZrCpTiCl}_3$ , Dichlorethan, 72 h dann  $\rightarrow -30^\circ\text{C}$ ,  $\text{l}_2$ , 1 h, 58%; j)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , TBPDS/Cl, Imidazol, DMAP, 94 %.

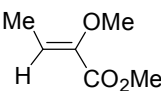
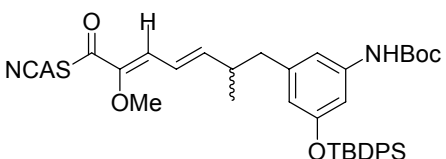
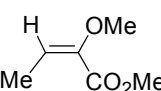
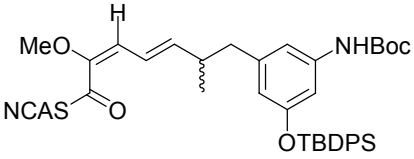
Auf der Suche nach ähnlich komplexen Literaturbeispielen wird man nicht häufig fündig.<sup>119,120</sup> In diesen glich das Substitutionsmuster des Vinyljodids dem vorliegenden, die terminale Doppelbindung trägt in Allylposition eine Ketofunktion als Teil einer Carbonsäurefunktion (PATTENDEN) respektive einen Silylgeschützten Alkohol (KALESSE) statt einer Methoxyfunktion. Weiterhin zeigte sich, dass beide Arbeitsgruppen ebenso wie T. FRENZEL die von JEFFERY modifizierten Heckbedingungen für ihre Synthese nutzten. So wurden auch hier als erstes diese Bedingungen für die Makrozyklisierung

<sup>118</sup> Ein großes DANKESCHÖN an F. Taft für die Überlassung der Aromaten.

<sup>119</sup> C. Céline, G. Pattenden, *Synlett* **2000**, 1661-1663.

<sup>120</sup> a) U. Bhatt, M. Christmann, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1885-1893; b) M. Christmann, U. Bhatt, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4535-4538

getestet. Die Reaktion ließ sich dünnschichtchromatographisch nicht verfolgen, so dass nach einem Zeitraum von ca. 5 h abgebrochen wurde. Der Blick auf das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum verwunderte zunächst, da zwar die beiden endständigen Methylen-Protonen verschwunden waren, aber das Signal für 3'-H unverändert vorlag. Ebenso wenig konnten die erwarteten weiteren Signale im olefinischen Bereich gefunden werden. Lediglich ein neues Signal tauchte im olefinischen Bereich auf. Weiterhin war eine neue Methylgruppe zu detektieren. Es stellte sich heraus, dass die endständige Doppelbindung gewandert war und nun in Konjugation zur Ketogruppe an C-9 stand. Unklar blieb zunächst, wie die Konfiguration der Doppelbindung zwischen C-10 und C-11 aussah. Dies wurde zu diesem Zeitpunkt auch für weniger interessant erachtet, da die Reaktion nicht das erwünschte Ergebnis brachte. Zwei weitere Versuche zur HECK-Kupplung wurden unternommen. Zum einen wurde versucht, mit dem PEPPSI™-*i*Pr-Katalysator<sup>121</sup> die Zyklisierung zu realisieren, hierbei konnte jedoch kein Umsatz festgestellt werden. Vielversprechender sah die Veröffentlichung von Fu<sup>122</sup> *et al.* aus, die ein System entwickelten, mit dem sich HECK-Kupplungen mit nichtaktivierten Vinylchloriden durchführen lassen. Wieder wurde das durch Doppelbindungsmigration entstandene Produkt erhalten. Allerdings ist die Doppelbindungsgeometrie anders als das des in Schema 50 abgebildeten Amids **136**. Durch Vergleiche mit literaturbekannten Daten für eine Verbindung,<sup>123,124</sup> die eine sehr ähnlich substituierte Doppelbindung besitzt, und mit einem weiteren Beispiel aus der Dissertation von M. BRÜNJES, konnte für das Amid **136** die *E*-Konfiguration bestimmt werden. Das Amid **137** ist an gleicher Stelle *Z*-konfiguriert (jeweils bezogen auf 10-OMe und 11-H).

Kapmeier <i>et al.</i>	Brünjes
 <p><math>\delta</math>: 6.13 ppm</p>	 <p><math>\delta</math>: 6.57 ppm</p>
 <p><math>\delta</math>: 5.12 ppm</p>	 <p><math>\delta</math>: 5.66 ppm</p>

**Abbildung 16:** Chemische Verschiebungen von Verbindungen mit ähnlicher Doppelbindungsgeometrie.

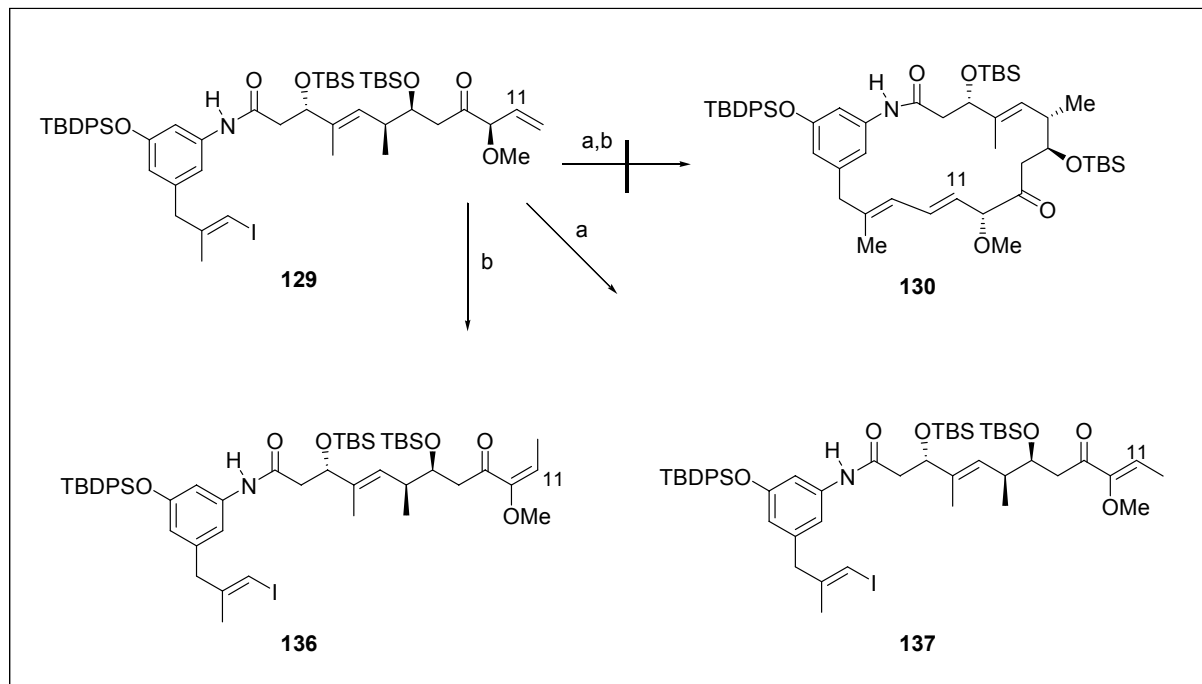
<sup>121</sup> a) C. J. O'Brien, E. A. B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G. A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4743-4748; b) M. G. Organ, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, C. Valente, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4749-4755.

<sup>122</sup> a) A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028 b) A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3689-7000.

<sup>123</sup> J. A. Kapmeier, M. S. Liu, S. Soloway, D. K. Wedegaertner, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3809-3810.

<sup>124</sup> U. E. Matter, C. Pascual, E. Pretsch, A. Pross, W. Simon, S. Sternhell, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 691-697.

Auch im vorliegenden Fall waren die Unterschiede der gemessenen chemischen Verschiebungen des olefinischen Protons an C-11 beachtlich.



**Schema 50:** a)  $K_2CO_3$ ,  $Bu_4NCl$ ,  $Pd(OAc)_2$ ,  $NEt_3$ , DMF; b)  $Pd_2(dba)_3$ ,  $P(t-Bu)_3$ ,  $Cy_2NMe$ , Dioxan,  $110^\circ C$ .

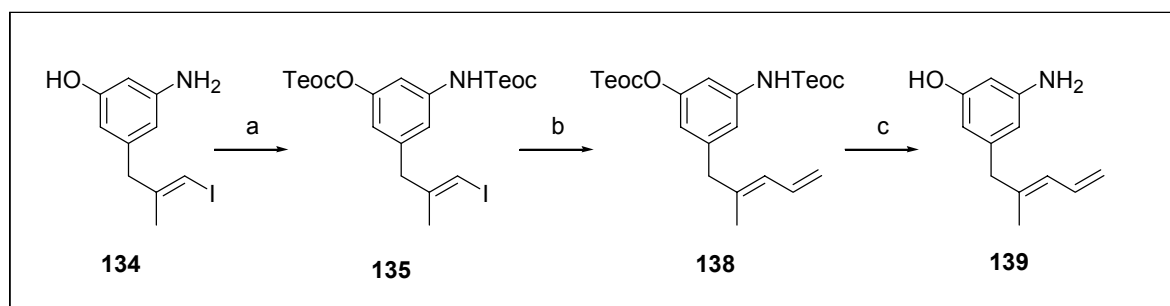
Verbindung	$\delta$ in ppm (11-H)	$\delta$ in ppm (12-CH <sub>3</sub> )
<b>137</b>	6.22	1.81
<b>136</b>	5.04	1.95

**Tabelle 1:** Vergleiche der chemischen Verschiebungen im  $^1H$ -NMR.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Heck-Reaktion hier nicht zu dem gewünschten Ergebnis führte und es sich einmal mehr zeigte, dass Makrozyklisierungen nicht zu den einfachsten Reaktionen in der organischen Chemie gehören.

### 3.2.5.3 Ringschluss durch En-Dien-RCM

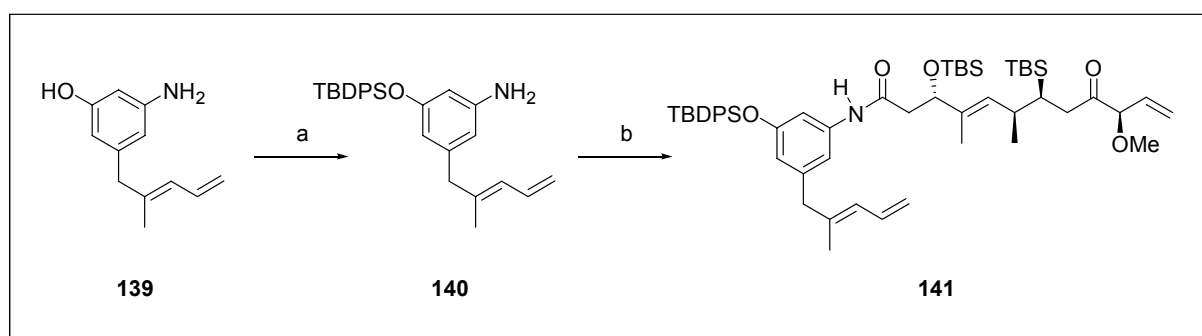
Wie schon in den Kapiteln zuvor musste auch in diesem Fall der synthetische Zugang zum Aromaten entwickelt werden, der die Ringschlussmetathese zulässt. Die Synthese begann mit dem Vinyljodid **135**, welches in einer STILLE-Kupplung zum Dien **138** umgesetzt wurde, welches abschließend in das Anilin-Derivat **139** überführt wurde.



**Schema 51:** a) TeocCl, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 89%; b) Tributylvinylstannan, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, DMF, 55°C, 4 h, 79%; c) ZnCl<sub>2</sub>, MeNO<sub>2</sub>, Ultraschall, 1 h, 48%.

Die phenolische Funktion des Anilins **139** wurde anschließend mit einer Silylgruppe versehen. An dieser Stelle wurde wiederum die TBDPS-Gruppe gewählt, da aus Vorarbeiten schon bekannt war, dass sich diese am Ende der Synthese sehr gut entfernen lässt. Somit war das für die Kupplung benötigte Anilin **140** fertiggestellt.

Es folgte nun die schon bewährte Kupplung der Carbonsäure **79** mit Hilfe des BOP-Cl-Reagenzes und das Amid **141** konnte in 41% Ausbeute erhalten werden, das somit für Versuche zur En-Dien-RCM zur Verfügung stand.



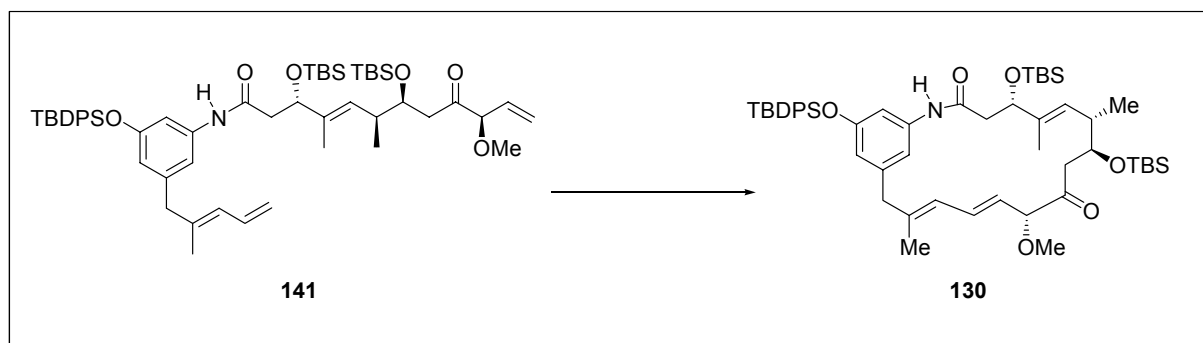
**Schema 52:** a) TBDPS-Cl, Imidazol, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1.5 h, 89%; b) Carbonsäure **79**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, BOP-Cl, DIEA, 3 h, **140**, DIEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 18 h, 41%.

In der Literatur gibt es wenige Beispiele für eine En-Dien-Metathese. WAGNER<sup>125</sup> *et al.* haben in ihrer Synthese zum Sanglifehrin A eine solche Reaktion durchgeführt, ebenso wie BACH<sup>126</sup> *et al.* in der

<sup>125</sup> J. Wagner, L. M. M. Cabrejas, C. E. Grossmith, C. Papageorgiou, F. Senia, D. Wagner, J. France, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9255-9260.

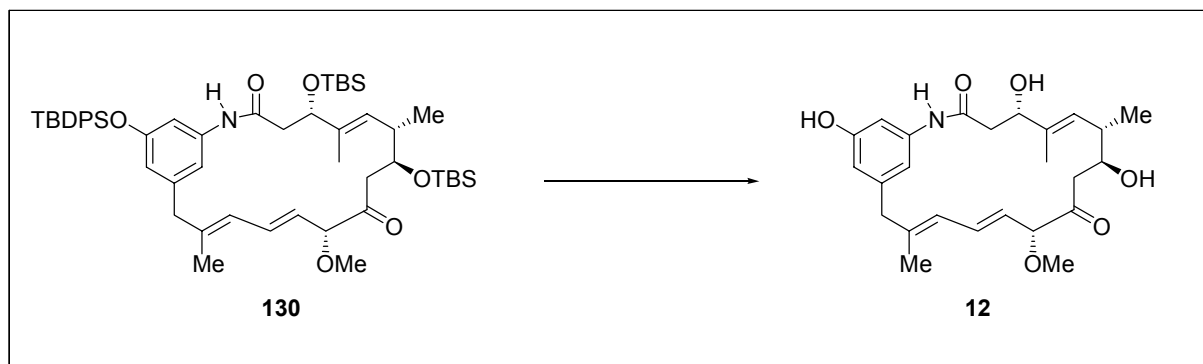
<sup>126</sup> T. Bach, A. Lamarchand, *Synthesis* **2005**, 1977-1990.

Synthese zu einem dem Geldanamycin ähnlichen Zyklus und PANEK<sup>127</sup> in seinen Synthese zu den Cytotrieninen. In jeder dieser Synthesen wurde der GRUBBS-1 Katalysator erfolgreich eingesetzt, wohingegen der GRUBBS-2 nicht den gewünschten Erfolg lieferte.



**Schema 53:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, GRUBBS 1, 18 h, 23%.

In Anlehnung an diese Beispiele wurde auch im vorliegenden Fall der GRUBBS-1-Kat. gewählt. Es stellte sich heraus, dass die Reaktion schnell initiiert, dass jedoch in regelmäßigen Abständen weiterer Katalysator zugeführt werden musste, um die Reaktion voranzutreiben. Beobachtet wurde die Bildung zweier Produkte, wobei das Hauptprodukt **130** die gewünschte *E,E*-Konfiguration der Doppelbindungen aufwies. Das gebildete Nebenprodukt konnten nicht sauber isoliert werden, wurde aber in einem Rohspektrum als *E,Z*-Derivat identifiziert. Problematisch gestaltete sich an dieser Stelle die Trennung und Reinigung der Substanzen, so dass die Ausbeute zwar noch nicht im befriedigenden Bereich angelangt ist, sich dies aber optimieren lassen sollte.



**Schema 54:** THF, HF·Py, 16 h, 94%.

Nach der Bildung des Makrozyklus stand abschließend die Entfernung der drei Silylschutzgruppen an. Dies wurde wie schon zuvor mit HF·Py realisiert, auch hier in sehr guter Ausbeute. Die spektroskopische Charakterisierung von Proansamitocin **12** wurde dadurch erleichtert, dass seine <sup>1</sup>H-NMR-Daten bereits von der Arbeitsgruppe FLOSS beschrieben waren. Sie isolierten das Proansamitocin nach Fermentation mit einer Doppelmutante.<sup>128</sup> Der Vergleich der Daten erlaubte

<sup>127</sup> G. Evano, J. V. Schaus, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 525-528.

<sup>128</sup> P. Spittler, L. Bai, G. Shang, B. J. Carroll, T.-W. Yu, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14236-14237; die in der Tabelle angegebenen Daten sind den Supporting Informations des Papers entnommen.



auch Aufschluss über die genaue Konfiguration aller Stereozentren der Carbonsäure **79**. Diese Carbonsäure wurde über mehrere Aldolreaktionen aufgebaut und mangels einer Kristallstruktur musste bisher auf die in der Literatur angegebenen Selektivitäten vertraut werden. In nachfolgender Tabelle sind die Daten vergleichend gegenübergestellt (**L** = Literaturspektrum, **12** = gemessenes Spektrum).<sup>128</sup> Wie sich anhand der in der Tabelle aufgelisteten Werte sehen lässt, stimmen die gemessenen Daten des synthetischen Proansamitocins **12** mit denen des isolierten Proansamitocins exzellent überein. Es liegt hiermit die abschließende Bestätigung für die erfolgreiche Synthese sowohl der Ansakette **79** als auch des Proansamitocins selbst vor.

Atom	<sup>1</sup> H-NMR	m, J in Hz	<sup>1</sup> H-NMR	m, J in Hz	<sup>13</sup> C-NMR	<sup>13</sup> C-NMR
	<b>L</b>	<b>L</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>L</b>	<b>12</b>
1	–	–	–	–	171.04	171.0
2	2.54	dd, 12.6, 10.1	2.54	dd, 12.6, 10.0	44.47	44.5
	2.63	dd, 12.6, 4.3	2.63	dd, 12.6, 4.5		
3	4.32	dd, 10.1, 4.3	4.33	dd, 10.0, 4.5	75.96	75.9
4	–	–	–	–	136.79	136.8
5	5.26	d, 9.5	5.26	d, 9.5	131.13	131.1
6	2.16	m	2.15	m	37.88	37.9
7	4.04	m	4.04	ddd, 7.6, 5.7, 4.7	72.36	72.4
8	2.38	dd, 16.1, 5.7	2.38	dd, 16.0, 5.7	45.61	45.6
	2.90	dd, 16.1, 7.9	2.90	dd, 16.0, 7.6		
9	–	–	–	–	207.47	207.5
10	4.51	d, 8.7	4.50	d, 8.6	89.35	89.4
11	5.32	dd, 15.1, 8.7	5.33	dd, 15.2, 8.6	125.52	125.5
12	6.84	dd, 15.1 11.2	6.83	dd, 15.2, 11.0	134.82	134.8
13	6.06	d, 11.2	6.06	d, 11.0	126.78	126.8
14	–	–	–	–	142.33	142.3
15	3.10	d, 13.1	3.06	d, 13.3	46.84	46.8
	3.34	d, 13.1	3.31	m		
16	–	–	–	–	142.91	142.3
17	6.73 (6.79)	s	6.74 (6.78)	s	113.34	113.3
18	–	–	–	–	140.35	140.4
19	6.41	s	6.42	dd, 1.7, 1.7	106.70	106.7
20	–	–	–	–	158.66	158.6
21	6.79 (6.73)	s	6.78 (6.74)	s	112.77	112.8
4-Me	1.61	s	1.61	s	12.00	12.0
6-Me	0.56	d, 6.8	0.57	s	14.45	14.5
14-Me	1.73	s	1.73	s	16.82	16.8
10-OMe	3.33	s	3.33	s	56.78	56.8

**Tabelle 2:** Vergleich der spektroskopischen Daten von **L** (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 290K) und **12** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 290K).

### 3.3 Studien zur Verfütterung der synthetisierten Substanzen

Die in den Kapiteln 3.2.2, 3.2.3 und 3.2.5 synthetisierten hybriden Verbindungen „kleines Proansamitocin“, „kleines `Progeldanamitocin“ und das Proansamitocin wurden an eine Blockmutante des Stammes *Actinosynnema pretiosum* (HGF073) verfüttert. Diese Blockmutante ist nicht in der Lage, die zur Synthese des Ansamitocins nötige Startereinheit AHBA (3,5-Aminohydroxybenzoesäure) zu produzieren und ist somit auch nicht in der Lage, das Ansamitocin P-3 selbst zu produzieren.

Weitere Arbeiten unseres Arbeitskreises beschäftigten und beschäftigen sich auch mit der Zufütterung von chemisch modifizierten Startereinheiten und synthetisierten Di- und Triketid-Biosyntheseintermediaten.<sup>98,100,129</sup>

Die Zufütterung der hier vorgestellten Bausteine greift an einer viel späteren Stellen der Biosynthese: und zwar nach der Abspaltung des azyklischen *seco*-Proansamitocins von dem Polyketidsyntheseapparat und der nachfolgenden Makrolactamisierung durch die *Asm9*, einer Amidase.

Das an dieser Stelle normalerweise entstehende Proansamitocin wird durch die Zufütterung der synthetischen Analoga ersetzt, um sie durch die postketidischen Enzyme zu prozessieren und die entstehende(n) neuen Verbindung(en) zu identifizieren. Die Charakterisierung erfolgte aufgrund der nur sehr geringen Mengen an zugefüttertem Material massenspektrometrisch aus dem extrahierten Fermentationsmedium.

Wenn es gelänge, modifizierte Bausteine an diesen Organismus zu verfüttern, welche in richtigem Abstand die funktionellen Gruppen des Proansamitocins tragen, und diese dann zu neuen Verbindungen prozessiert würden, böte sich somit ein einfacher Zugang zu Neuartigen und hoffentlich nebenwirkungsfreier bioaktiver Antitumor-Therapeutika.

#### 3.3.1 Biotests am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)

Die Verbindungen **101** („kleines Proansamitocin“) und **107** („kleines `Progeldanamitocin“) sind am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (ehemals GBF, Gesellschaft für Biotechnologische Forschung) auf ihre biologische Aktivität hin getestet worden.

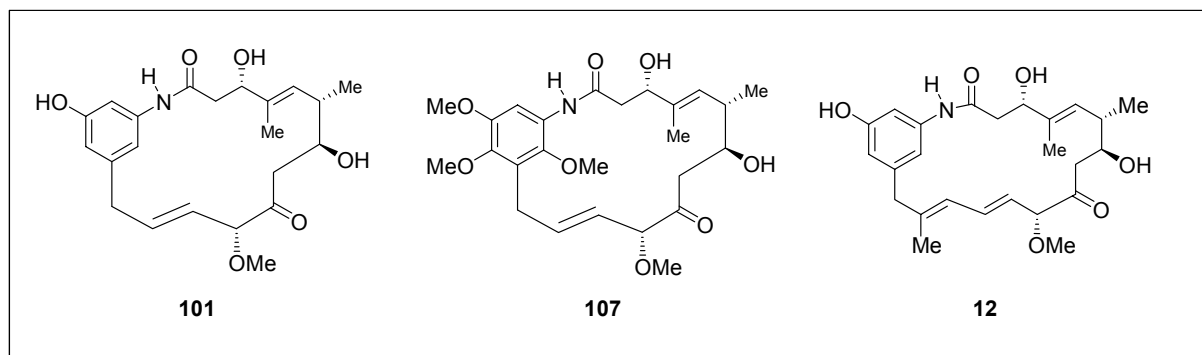
Beide Verbindungen zeigen keinerlei signifikante biologische Aktivität. Dies ist insoweit wenig überraschend, da von dem Ansamitocin P3 bekannt ist, dass sowohl die Esterseitenkette an C-3-OH als auch die freie OH-Gruppe an C-9 und die Carbamoyleinheit für die biologische Aktivität essentiell wichtig sind.

Deshalb sollten diese fehlenden funktionellen Gruppen durch Verfütterung und Nutzung der postketidischen Enzyme nachträglich eingeführt werden.

<sup>129</sup> F. Taft, *Diplomarbeit*, Hannover **2005**.

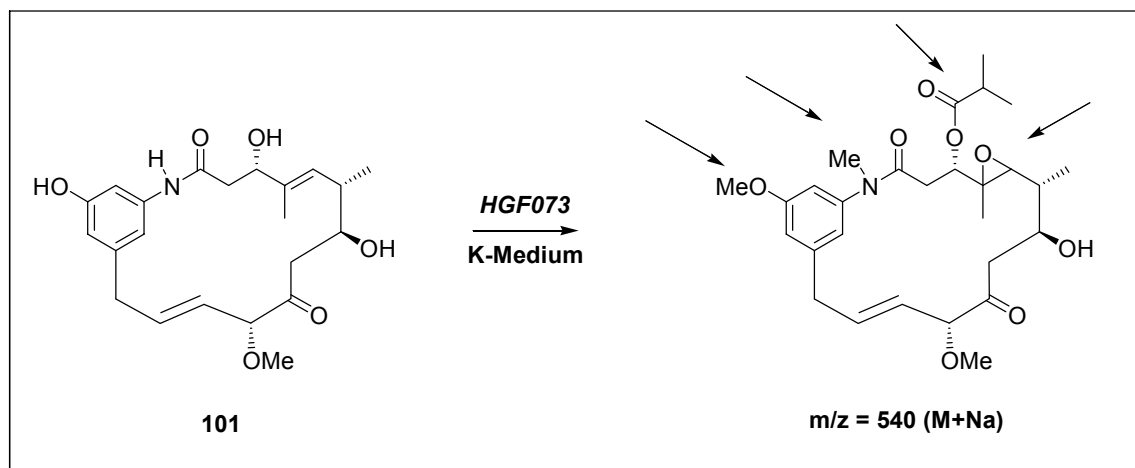
### 3.3.2 Studien mit der AHBA-Blockmutante des Stammes *Actinosynnema pretiosum* (HGF073)

Die drei in Abbildung 17 gezeigten Substanzen wurden an die Mutante *HGF073* verfüttert. Genaue Details und Beschreibungen der Durchführung befinden sich im experimentellen Teil dieser Arbeit (siehe Kapitel 5).



**Abbildung 17:** Makrozyklen für Verfütterungsexperimente.

Bei einer ersten Verfütterungsstudie mit dem Makrolactam **101** konnte in dem gewonnenen Extrakt per Massenspektroskopie ein vielversprechendes Signal bei  $m/z = 540$  ( $M+Na$ ) nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis würde passen, wenn *Asm9*, *Asm10*, *Asm11* und *Asm12* den verfütterten Baustein weiterprozessiert hätten (siehe Schema 55). Dieses Ergebnis ließ sich bisher nicht reproduzieren, so dass bisher keine größeren Mengen der möglichen Produkte zur Verfügung stehen.

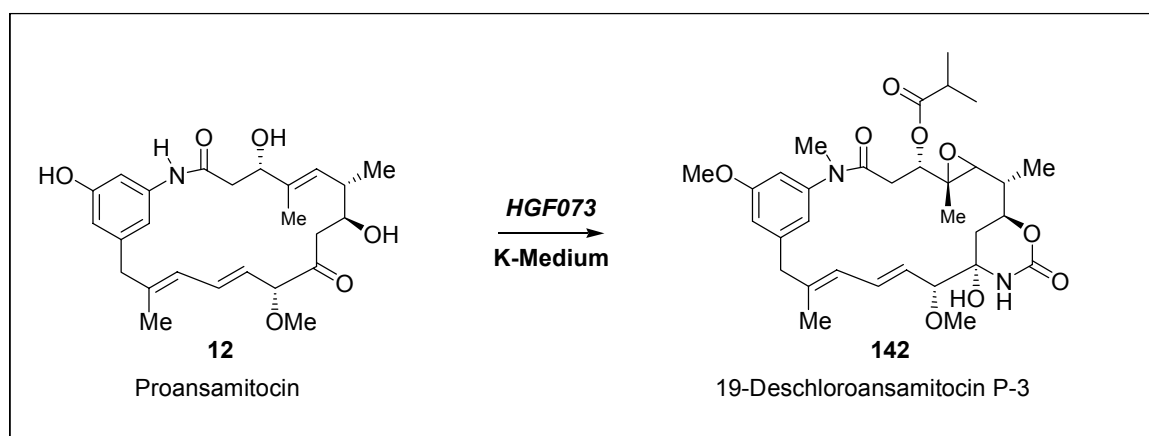


**Schema 55:** Erste Verfütterungsexperimente mit Makrolactam **101**.

Nach 2, 4 und 7 Tagen nach Ende der Zugabe von **101** wurden dem Medium Proben entnommen. Die gemessenen Massenspektren zeigten Signale des verfütterten und nicht umgesetzten Edukts an, so dass vermutet werden kann, dass die Membrangängigkeit eine mögliche Hürde darstellt.

Ähnliche Ergebnisse lieferten die Verfütterungsexperimente mit Makrozyklus **107**. Hier gibt es keine Anhaltspunkte dafür, dass das Makrolactam **107** in irgendeiner Art und Weise transformiert wurde. Die

Verfütterungsexperimente mit dem Proansamitocin **12** verliefen hier wesentlich erfolgreicher. Hier zeigte sich schon nach einem Zeitraum von 2 Tagen kein Eduktsignal mehr im Massenspektrum. Genauere Analysen der gemessenen Massenspektren zeigten, dass sich das 19-Deschloroansamitocin P-3 gebildet hat (und nicht das Ansamitocin P-3). Verwirrung kam anfangs dadurch auf, da neben dem Massenpeak des 19-Deschloroansamitocins (HRMS-ESI:  $(M+H)^+$  berechnet: 601.3125, gefunden: 601.3124) noch ein weiterer Peak im Verhältnis 1:1 auftrat, welcher um 1 Dalton schwerer ist. Diese Beobachtung ließ sich darauf zurückführen, dass vor der massenspektrometrischen Analyse die NMR-Experimente in deuteriertem Methanol durchgeführt wurden und anscheinend der H-D-Austausch an einer Position des Moleküls nicht reversibel war.



**Schema 56:** Verfütterungsexperiment mit Proansamitocin **12**.

Bestätigung erfährt dieses Phänomen aus Arbeiten von M. BRÜNJES,<sup>100</sup> der bereits zeigte, dass an dem Aminohydroxyaromaten der H-D-Austausch der aromatischen Protonen sehr leicht stattfindet. Weiterhin finden sich sowohl an C-2 als auch an C-8 azide Protonen, so dass auch hier der Austausch vonstatten gehen könnte. Aufgrund der Tatsache, dass das Proansamitocin **12** zweimal vermessen wurde (am 400 und am 500 MHz-Spektrometer) und aufgrund der Tatsache, dass zwischen diesen beiden Messungen ein Zeitraum von 4 Tagen lag, war es naheliegend, in diesen Spektren die Werte der Integration der jeweiligen Protonen zu vergleichen, um so festzustellen, an welcher Stelle der H-D-Austausch nun stattgefunden hat.

In den Spektren finden sich keine Veränderungen der Integrationswerte für die aromatischen Signale. Bezüglich der Protonen an C-2 und C-8 lässt sich keine Aussage treffen, da eine exakte und reproduzierbare Integration nicht möglich ist. Die Signale dieser vier Protonen als auch das des Protons an C-6 liegen sehr dicht beieinander, was eine exakte Bestimmung der Integrale verhindert.

## 4. Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel dieser Arbeit war die Kombination biologisch aktiven Strukturmerkmalen verschiedener Naturstoffe in einem neuen hybriden Naturstoff.

In dieser Arbeit ist es gelungen, eine Vielzahl von hybriden Naturstoffen erfolgreich zu synthetisieren. Dabei ist die Arbeit in zwei Unterprojekte aufgeteilt, wobei sich das Ansatrienin-Projekt auf die Zyklisierung durch Makrolactamisierung konzentrierte, während sich das Ansamitocin-Projekt mit der Makrozyklisierung durch intramolekulare Metathese-Reaktionen beschäftigte.

In dem Ansatrienin-Projekt ist es gelungen, eine der beiden angestrebten Hybridstrukturen darzustellen (Makrolactam **64** in Abbildung 18). Die Makrozyklisierung der Carbonsäure **74** bestehend aus der Ansakette und dem Maytansin-Aromat gelang bis dato nicht. Die Synthesen der einzelnen Bausteine verlaufen grundsätzlich in guten bis sehr guten Ausbeuten und auch die Verknüpfung von Dien und Stereotriade gelingt in guter Ausbeute von 77%. Die Makrolactamisierung mit diesen Molekülen erweist sich als Flaschenhals der gesamten Synthese, da die Ausbeuten nur gering ausfallen (20%) und die Reproduzierbarkeit bisher nicht gewährleistet ist.

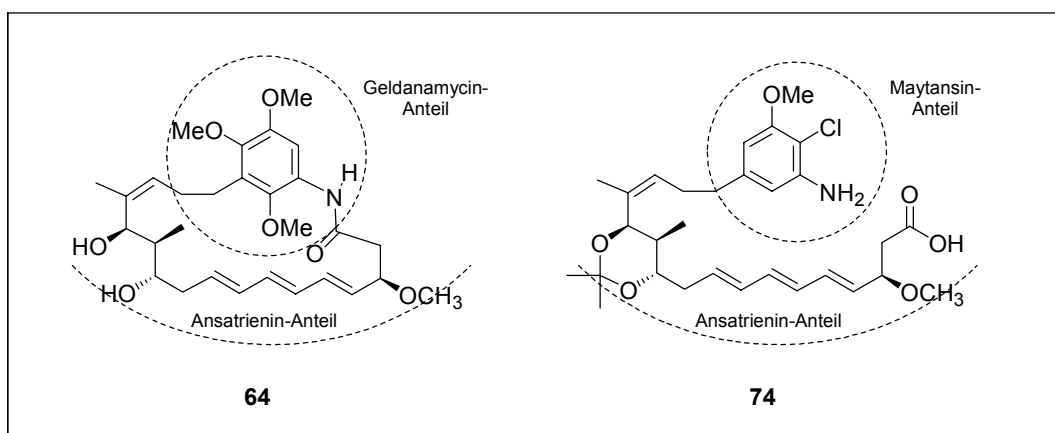
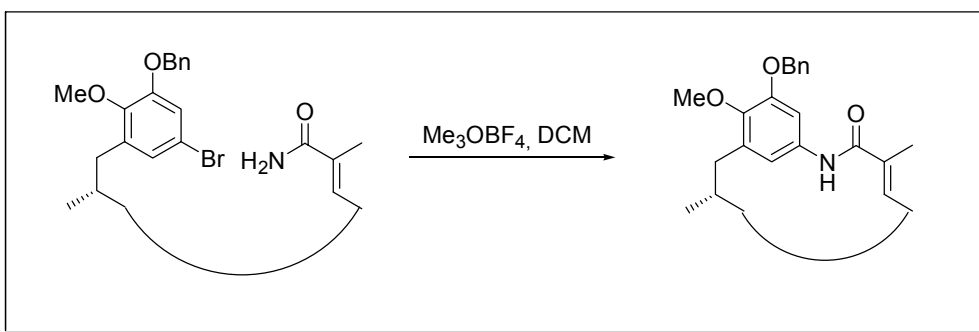


Abbildung 18: Synthetisierte Hybrid-Naturstoffe vom Ansatrienin – Typ.

Abschließend bleibt festzustellen, dass die Strategie der späten Zyklisierung durch Makrolactamisierung<sup>130</sup> sich nicht bewährt hat. Bei zukünftigen Projekten im Bereich hybrider Ansamycin-Antibiotika, ist eine Strategieänderung zu empfehlen. Ein aktuelles Beispiel zur Bildung von C-N-Bindungen findet sich in einem Artikel von PANEK<sup>131</sup> *et al.* In dieser Arbeit ist die Bildung eines Makrolactams durch die intramolekulare Amidierung eines Arylhalogenids in der Synthese des Reblastatins, einem Verwandten des Geldanamycins, beschrieben (siehe. Um diese Idee auf die vorliegenden Naturstoffe zu übertragen, muss die Synthese des Aromaten überarbeitet werden.

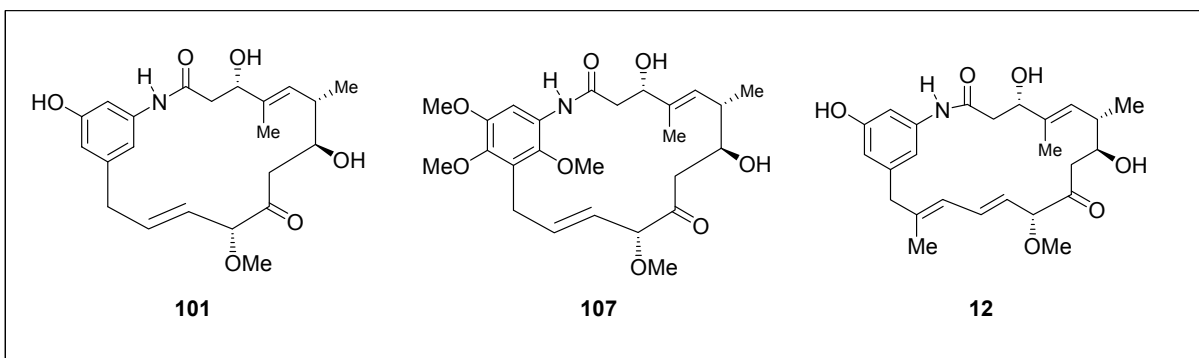
<sup>130</sup> J. Blankenstein, J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1949-1964.

<sup>131</sup> I. E. Wrona, A. E. Gabarda, G. Evans, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15026-15027.



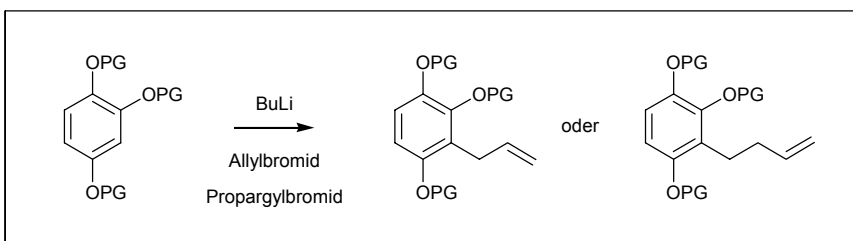
**Schema 57:** Schematische Darstellung der C-N-Bindungsknüpfung unter BUCHWALD-Bedingungen.

In dem Ansamitocin - Projekt konnten die folgenden Makrozyklen erfolgreich synthetisiert werden (siehe Abbildung 19):



**Abbildung 19:** Synthetisiertes Proansamitocin **12** und Hybride des Ansamitocin-Typs.

Dazu wurden diverse Synthesen für die dafür benötigten Aromaten erfolgreich entwickelt. Sie eröffnen viele Optionen, um in Zukunft weitere aromatische Systeme schnell und direkt zur Verfügung zu stellen. So könnte in Anlehnung an CAPECCHI *et al.*<sup>132</sup> ortho-Lithierungen<sup>133</sup> für die Funktionalisierung von Aromaten genutzt werden, wie exemplarisch in Schema 58 gezeigt.



**Schema 58:** Ideen zur Alternativen Synthese des Geldanamycin-Aromaten.

Hierbei ist die richtige Wahl der drei Schutzgruppen essentiell. Ortho-Lithierungen dieser Art würden einige Schritte im Vergleich zu bisher durchgeführten Synthesen sparen. Insbesondere

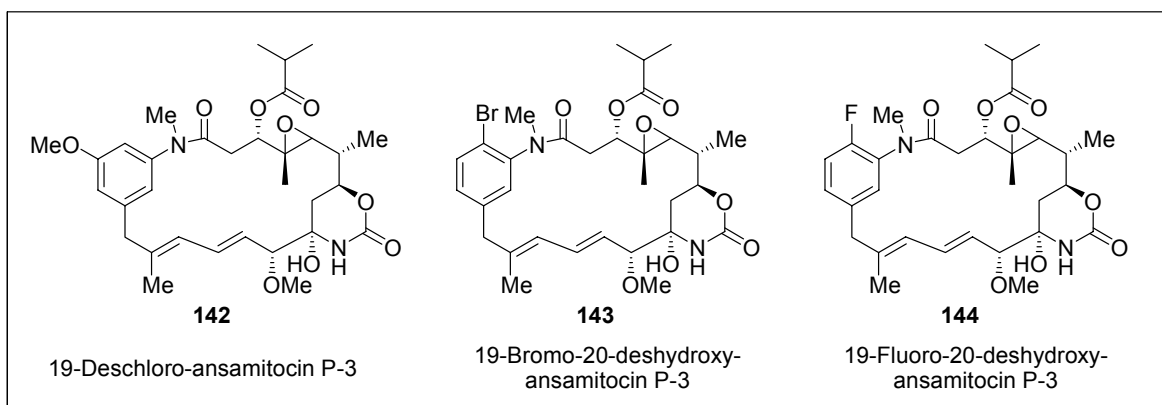
<sup>132</sup> T. Capecchi, C. B. de Koning, J. P. Michael, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2681-2688.

<sup>133</sup> V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879-933.

umgeht man so die unerwünschte Bildung des Allens wie sie bei der Desilylierung der Dreifachbindung immer auftritt.

In diesem Teilprojekt konnten die Amid-Bindungen erfolgreich etabliert werden, und zwar nicht intra- sondern intermolekular. Ebenso ist es geglückt, die Metathese-Reaktion zur Bildung der verkürzten Makrozyklen zu nutzen. Hierbei wurde der GRUBBS 2-Katalysator zur Bildung der einfachen Doppelbindung genutzt. Die Darstellung des Proansamitocins durch intramolekulare Heck-Reaktion gelang bisher nicht, erfolgreich war hingegen die Bildung des Proansamitocins per En-Dien-RCM, wobei der GRUBBS 1-Katalysator zur Bildung des konjugierten Dien-Systems herangezogen wurde. Die in Abbildung 19 gezeigten Verbindungen wurden in Verfütterungsexperimenten an einer Blockmutante (*HGF073*) eingesetzt, wobei im Fall des Proansamitocins dieses durch die postketidischen Enzyme zum 19-Deschloroansamitocin P-3 weiter prozessiert wurde.

Durch Einsatz einer solchen Blockmutante eröffnen sich für die Zukunft viele Chancen zur Darstellung von Ansamitocin-Derivaten. Die in dem Arbeitskreis KIRSCHNING durchgeführten Studien<sup>134</sup> unter Nutzung modifizierter Startereinheiten führten in einem quasi totalsynthetischen Ansatz zu neuartigen Ansamitocinen, welche durchweg eine starke biologische Aktivität zeigen (Abbildung 20).



**Abbildung 20:** Durch Zufütterung modifizierter Startereinheiten erhaltene Ansamitocin-Derivate.

Diese Beispiele zeigen, dass die Synthese modifizierter Startereinheiten und deren Einsatz in weiteren Mutasyntesen noch viele interessante Ergebnisse versprechen. So besteht z. B. die Möglichkeit, den aromatischen Baustein dahingehend zu modifizieren, dass das resultierende Ansamitocin-Derivat eine zusätzliche OH-Funktion an C-15 besitzt. Diese zusätzliche OH-Gruppe ermöglicht es, weitere chemische Experimente und Derivatisierungen durchzuführen. So ist an dieser Position eine Fusionierung mit Tumor-assoziierten Antikörpern denkbar.

Auch an schon erfolgreich erzeugten Derivaten wie dem 19-Bromo-20-deshydroxy-ansamitocin P-3 **143** können noch weitere chemische Modifizierungen z. B. durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen an der Arylhalogenid-Komponente des Ansamitocin-Derivats durchgeführt werden.

<sup>134</sup> M. Brünjes, *Dissertation*, Hannover **2006**; F. Taft, *Diplomarbeit*, Hannover **2005**

---

Ebenso sind für die Zukunft weitere Synthesen denkbar, welche sich an dem Proansamitocin als Leitstruktur orientieren. Diese können an für die biologische Aktivität nicht essentiellen Stellen modifiziert werden, wobei die für die Umsetzung mit der Blockmutante notwendigen Strukturmerkmale erhalten bleiben.

Ein besonders weites Betätigungsfelderlauben C-C-verknüpfende Übergangsmetall katalysierte Reaktionen wie die Metathese- und Kreuzkupplungs-Reaktionen. Im biologischen Abschnitt des Projekts sollte nach chemische interessanten postketidischen Enzymen gesucht und diese für die Synthese einsetzbar gemacht werden.

Ein für die Naturstoffsynthese besonders interessantes Enzym ist die Amidase *Asm9*, die durch PCR-Techniken amplifiziert und dadurch isolierbar gemacht werden soll. Dieses Enzym wäre dann, so das Ziel, im Labor universell für Amidierungen einsetzbar. Erste Arbeiten hierzu erscheinen in der Masterarbeit von T. KNOBLOCH.



## 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.

#### Lösungsmittel und Reagenzien

Lösungsmittel für den Einsatz in feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden nach Standardverfahren getrocknet<sup>135</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:

- a) 3 mL Anisaldehyd, 6 mL konz. Schwefelsäure und 300 mL Eisessig mit anschließender Wärmebehandlung
- b) 3 g KMnO<sub>4</sub>, 20 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5 mL 5 %-ige NaOH und 300 ml Wasser mit anschließender Wärmebehandlung.<sup>136</sup>

Zur Flashchromatographie wurde Kieselgel der Korngröße 40-63  $\mu$ m der Firma J. T. Baker verwendet. Die eingesetzten Lösungsmittel wurden zuvor einfach destilliert.

<sup>135</sup> D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> ed., Pergamon Press Oxford 1988.

<sup>136</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.

### **NMR-Spektroskopie**

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: Duplett, 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 Kohlenstoff ( $\text{CH}_2$ ), t: tertiärer K. (CH), q: quartärer K. (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  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Korrelationsspektren, 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 einer HPLC-Anlage der Firma Waters, Alliance 2695) durchgeführt.

### **Drehwerte**

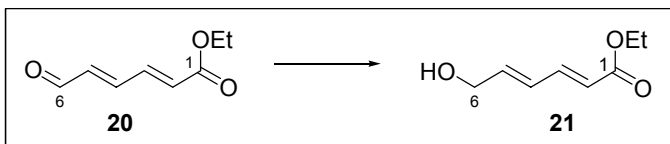
Spezifische optische Rotationen  $[\alpha]$  wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 in einer 10 cm - Küvette bei  $\lambda = 589 \text{ nm}$  (Na-D-Linie) gemessen.

Die Angabe der Drehwerte erfolgt in  $10^{-1} \text{ }^\circ \text{cm}^2 \text{g}^{-1}$ , wobei die Konzentration  $c$  definitionsgemäß in 10 mg/mL Lösung angegeben ist.

## 5.2 Synthese der Ansatrienin-Derivate

### 5.2.1 Synthese der Trieneinheit

#### (2E,4E)-6-Oxo-hexa-2,4-diensäureethylester **20**<sup>137</sup>

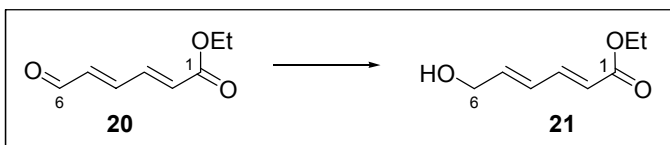


6 mg Rhodium(II)-acetat-Dimer (0.01 mmol) werden in 8 mL Furan suspendiert und zu dieser Mischung 2.5 mL Diazoessigsäureethylester (20 mmol) in 2 mL Furan innerhalb von 18 Stunden bei Raumtemperatur gegeben. Nach dem Ende der Reaktion wird die Mischung durch Florisil<sup>®</sup> filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt und zwei Kristalle von Iod werden in 15 mL abs. Dichlormethan gelöst und die Mischung 6 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Nach dieser Zeit wird das Dichlormethan am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Diethylether gelöst und zuerst mit einer 10 % Natriumthiosulfat-Lösung, dann mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wird der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigsäureethylester = 10:1) gereinigt. Die Ausbeute beträgt 1.74 g (6.96 mmol) = 34%

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 9.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.41 (dd, *J* = 15.3 und 11.3 Hz, 1 H, 4-H), 7.16 (dd, *J* = 15.3 und 11.3 Hz, 1 H, 3-H), 6.41 (dd, *J* = 15.3 und 7.8 Hz, 1 H, 5-H), 6.29 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H, 2-H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 192.8 (q, C-6), 165.3 (q, C-1), 147.1 (t, C-4), 140.1 (t, C-3), 136.8 (t, C-5), 129.8 (t, C-2), 60.9 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.0 (p, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>, MG = 154.16 g/mol.

#### (2E,4E)-6-Hydroxy-hexa-2,4-diensäureethylester **21**<sup>138</sup>



<sup>137</sup> E. Wenkert, M. Guo, R. Lavilla, B. Porter, K. Ramachandran, J.-H. Sheu, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6203-6214.

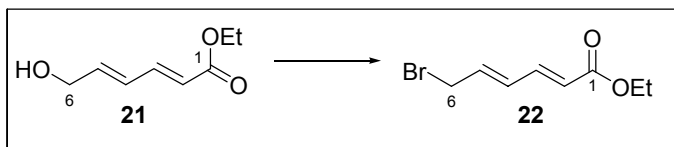
<sup>138</sup> K.-U. Schöning, R. Wittenberg, A. Kirschning, *Syn. Lett.* **1999**, 1624-1626

9.55 g (61.9 mmol) Aldehyd **20** werden in 150 mL abs. Ethanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. 1.17 g (30.9 mmol) Natriumborhydrid werden zugesetzt, und die Mischung wird ca. 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wird der größte Teil des Ethanols am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 100 mL zweiprozentiger Salzsäure versetzt. Die wässrige Phase wird intensiv mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das verbleibende Öl ohne Reinigung in der nächsten Reaktion umgesetzt. Die Ausbeute beträgt 8.75 g (54.4 mmol) = 88%

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.29 (dd, *J* = 15.6 und 10.8 Hz, 1 H, 4-H), 6.41 (dd, *J* = 15.2 und 10.8 Hz, 1 H, 3-H), 6.23 (m, 1 H, 2-H), 5.88 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, 5-H), 4.29 (m, 2 H, 1-H und 1-H'), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 167 (q, C-6), 143.7, 141.0 (t, C-4, C-3), 127.7 (t, C-5), 121.4 (t, C-2), 62.6 (s, C-1), 60.4 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.2 (p, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>, MG = 156.18 g/mol.

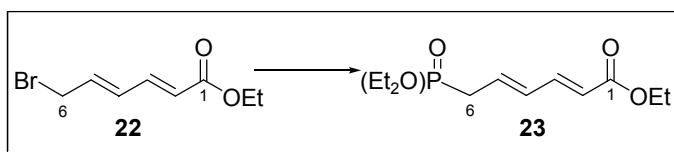
**(2E,4E)-6-Brom-hexa-2,4-diensäureethylester** **22**<sup>138</sup>



Zu einer Lösung von 4.7 g (26.7 mmol) Alkohol **21** in 50 mL abs. Diethylether werden bei 0 °C 1.55 mL (16.2 mmol) Phosphortribromid zugetropft. Die Lösung wird anschließend 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und in 200 mL Eiswasser gegeben. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase noch mit Diethylether (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das erhaltene Produkt direkt weiter umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> = 7.16 ppm) δ: 7.26 (dd, *J* = 15.2 und 10.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.87 (d, *J* = 15.2 Hz, 1 H, 2-H), 5.69 (m, 2 H, 4-H und 5-H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.43 (m, 2 H, 6-H und 6-H'), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> = 128.0 ppm) δ: 166.0 (q, C-1), 142.7, 136.6, 132.7, 123.4 (t, C-2, C-3, C-4, C-5), 60.3 (s, C-6), 31.2 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.3 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>2</sub>, MG = 219.08 g/mol.

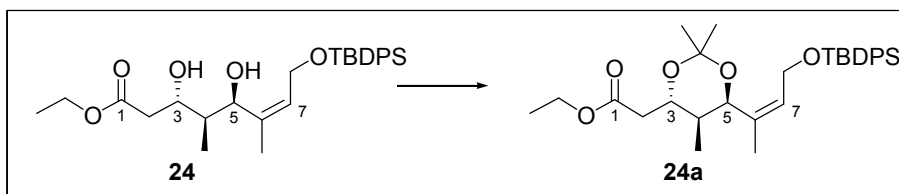
**(2E,4E)-6-Diethylphosphono-2,4-hexadiensäureethylester 23<sup>138</sup>**

Eine Mischung von Bromid **22** aus der vorhergehenden Reaktion und 6.3 mL (36.7 mmol) Triethylphosphit wird unter Schutzgas in einen auf 120°C erwärmten Kolben überführt und für 1 Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen wird die gesamte Reaktionsmischung auf eine Kieselgelsäule gegeben und das Produkt durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigsäureethylester=1:1) gereinigt. Die Ausbeute beträgt 4.0 g (14.5 mmol) = 54% über 2 Stufen

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.25 (dddd, *J* = 15.4, 10.8, 1.5 und 0.4 Hz, 1 H, 3-H), 6.30 (dddd, *J* = 15.4, 10.8, 4.7, 1.23, 1.2 und d, *J*<sub>P-H</sub> = 0.5 Hz, 1 H, 4-H), 6.04 (dddd, *J* = 15.4, 7.6, 7.5, 7.1 und d, *J*<sub>P-H</sub> = 0.5 Hz, 1 H, 5-H), 5.84 (dddd, *J* = 15.4, 2.4, 0.4 und d, *J*<sub>P-H</sub> = 0.3 Hz, 1 H, 2-H), 4.16 (ddq, *J* = 7.6, 7.1 und 7.1 Hz, 4 H, P(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.08 (dq, *J* = 7.1 und 0.5 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.77 (ddd, *J* = 7.6, 0.7 und d, *J*<sub>P-H</sub> = 0.3 Hz, 1 H, 6-H), 2.66 (ddd, *J* = 7.6, 0.6 und d, *J*<sub>P-H</sub> = 0.3 Hz, 1 H, 6-H') 1.30 (m, 9 H, P(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 166.9 (q, d, *J*<sub>P-H</sub> = 2 Hz, C-1), 143.7 (t, d, *J*<sub>P-H</sub> = 4.6 Hz, C-3 oder C-4), 132.8 (t, d, *J*<sub>P-H</sub> = 14.7 Hz, C-3 oder C-4), 131.5 (t, d, *J*<sub>P-H</sub> = 12.9 Hz, C-5), 121.3 (t, d, *J*<sub>P-H</sub> = 4.2 Hz, C-2), 62.2 (s, d, *J*<sub>P-H</sub> = 6.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.4 (s, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31.9 (s, d, *J*<sub>P-H</sub> = 13.7 Hz, C-6), 16.5 (p, d, *J*<sub>P-H</sub> = 5.9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.2 (p, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>P, MG = 276.26 g/mol.

## 5.2.2 Synthese der Ansakette

Isopropyliden-Schätzung des 1,3-Diols **24a**

1.01 g (2.09 mmol) Diol **24** werden in 9 mL 2,2-Dimethoxypropan gelöst und mit 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach Reaktionsende wird mit Diethylether verdünnt und mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester = 20:1). Die Ausbeute beträgt 1.04 g (1.98 mmol) = 95%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.70-7.66 (m, 4 H, Ph in TBDPS), 7.40-7.35 (m, 6 H, Ph in TBDPS), 5.49 (m, 1 H, 7-H), 4.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 4.29 (dd, *J* = 13.2 und 6.5 Hz, 1 H, 8-H), 4.21 (dd, *J* = 13.1 und 4.5 Hz, 1 H, 8-H'), 4.13 (dq, *J* = 7.1 und 2.8 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.73 (ddd, *J* = 9.4, 9.0 und 3.5 Hz, 1 H, 3-H), 2.43 (dd, *J* = 15.4 und 3.5 Hz, 1 H, 2-H), 2.36 (dd, *J* = 15.4 und 9.4 Hz, 1 H, 2-H'), 1.69 (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.65-1.60 (m, 1 H, 4-H), 1.25 (s, 3 H, CCH<sub>3</sub>), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.22 (s, 3 H, CCH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBDPS), 0.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 171.2 (q, C-1), 135.5 (t, Ph), 134.5 (q, C-6), 134.0 (q, Ph), 133.9 (q, Ph), 129.6 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 126.6 (t, C-7), 100.8 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 71.3 (t, C-5), 69.9 (t, C-3), 60.6 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.4 (s, C-8), 40.3 (t, C-4), 39.5 (s, C-2), 26.8 (p, *tert*-Bu), 24.3 (p, CCH<sub>3</sub>), 23.7 (p, CCH<sub>3</sub>), 20.9 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 19.2 (q, *tert*-Bu), 14.2 (p, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12.1 (p, 4-CH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**: (M + Na<sup>+</sup>) berechnet: 547.2856, gefunden: 547.2868

**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub>Si, MG = 524.76 g/mol, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +19.2 (c = 1.03, CHCl<sub>3</sub>)

Reduktion zum Aldehyd **25**

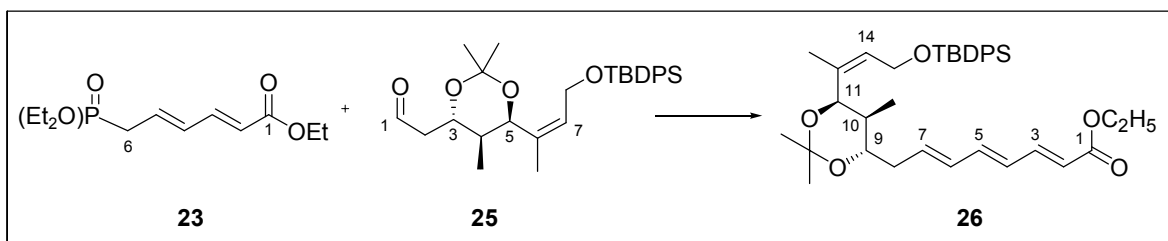
1.04 g (1.98 mmol) Ethylester **24a** werden in 15 mL abs. Dichlormethan gelöst und bei -78°C tropfenweise mit 3.3 mL Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (1.5 Äquiv., 1.2 M in Toluol) versetzt. Nach Reaktionsende wird mit Methanol hydrolysiert, mit einer gesättigten Kalium-Natriumtartrat-Lösung versetzt und 1 h intensiv gerührt. Die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL)

extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester = 15:1). Die Ausbeute beträgt 0.91 g (1.90 mmol) = 96%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 9.70 (dd, *J* = 2.6 und 1.8 Hz, 1 H, 1-H), 7.69-7.66 (m, 4 H, Ph in TBDPS), 7.42-7.36 (m, 6 H, Ph in TBDPS), 5.50 (tq, *J* = 5.3 und 1.4 Hz, 1 H, 7-H), 4.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.29 (dd, *J* = 13.3 und 6.5 Hz, 1 H, 8-H), 4.22 (dd, *J* = 13.3 und 4.5 Hz, 1 H, 8-H'), 3.77 (dt, *J* = 8.8 und 3.5 Hz, 1 H, 3-H), 2.48 (ddd, *J* = 16.3, 9.2 und 2.7 Hz, 1 H, 2-H), 2.41 (ddd, *J* = 16.3, 3.5 und 1.8 Hz, 1 H, 2-H'), 1.69 (m, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.69-1.62 (m, 1 H, 4-H), 1.26 (s, 3 H, CCH<sub>3</sub>), 1.22 (s, 3 H, CCH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBDPS), 0.75 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 201.2 (t, C-1), 135.6 (t, Ph), 134.3 (q, C-6), 134.0 (q, Ph), 133.9 (q, Ph), 129.6 (t, Ph), 127.7 (t, Ph), 126.7 (t, C-7), 101.0 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 70.0 (t, C-5), 69.9 (t, C-3), 60.6 (s, C-8), 47.5 (s, C-2), 40.5 (t, C-4), 26.8 (p, *tert*-Bu), 24.2 (p, CCH<sub>3</sub>), 23.8 (p, CCH<sub>3</sub>), 20.8 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 19.2 (q, *tert*-Bu), 12.1 (p, 4-CH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**: (M + Na<sup>+</sup>) berechnet: 503.2594, gefunden: 503.2695

**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>Si, MG = 480.71 g/mol; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +16.6 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

#### Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zum Ethylester **26**



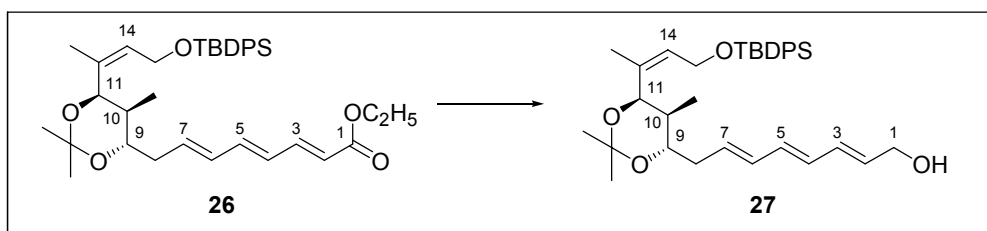
0.99 mL (4.74 mmol, 2.5 Äquiv.) Hexamethyldisilazan werden in 5 mL abs. THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Zu dieser Lösung werden tropfenweise 1.90 mL (4.74 mmol, 2.5. Äquiv.) Butyllithium gegeben, auf 0°C erwärmt und bei dieser Temperatur für 1 h gerührt. Anschließend wird auf -78°C gekühlt und der Kolben mit Aluminiumfolie umwickelt (Lichtschutz). Es werden 1.31 g (4.74 mmol, 2.5. Äquiv.) Phosphonat **23** in 10 mL abs. THF tropfenweise über einen Zeitraum von 30 Minuten zugegeben und weitere 30 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung werden 0.91 g (1.90 mmol) Aldehyd **25** in 30 mL abs. THF in einem Zeitraum von 30 Minuten zugetropft und mit 5 mL abs. THF gespült. Es wird für weitere 2 h bei -78°C gerührt und anschließend über Nacht auf -10°C erwärmt. Es wird mit 40 mL Ammoniumchloridlösung (ges.) hydrolysiert und mit 3 x 40 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester = 20:1). Die Ausbeute beträgt 0.88 g (1.46 mmol) = 77%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.70-7.66 (m, 4 H, Ph in TBDPS), 7.42-7.36 (m, 6 H, Ph in TBDPS), 7.28 (dd, *J* = 15.3 und 11.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.49 (dd, *J* = 14.9 und 11.0 Hz, 1 H, 5-H),

6.19 (dd,  $J = 14.9$  und  $10.7$  Hz, 1 H, 4-H), 6.15 (dd,  $J = 15.3$  und  $10.7$  Hz, 1 H, 6-H), 5.89 (dt,  $J = 15.3$  und  $7.4$  Hz, 1 H, 7-H), 5.84 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1 H, 2-H), 5.48 (m, 1 H, 13-H), 4.48 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H, 11-H), 4.32-4.27 (m, 1 H, 14-H), 4.25-4.21 (m, 1 H, 14-H'), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.29 (dt,  $J = 7.9$  und  $4.3$  Hz, 1 H, 9-H), 2.34-2.20 (m, 2 H, 8-H und 8-H'), 1.68 (m, 3 H, 12- $\text{CH}_3$ ), 1.64-1.58 (m, 1 H, 10-H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.24 (s, 3 H,  $\text{OCCH}_3$ ), 1.23 (s, 3 H,  $\text{OCCH}_3$ ), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBDPS), 0.73 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 10- $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm)  $\delta$ : 167.1 (q, C-1), 144.6 (t, C-3), 140.8 (t, C-5), 136.1 (t, C-7), 135.7 (t, Ph), 134.6 (q, C-12), 134.0 (q, Ph), 133.9 (q, Ph), 131.6 (t, C-6), 129.5 (t, Ph), 128.3 (t, C-4), 127.6 (t, Ph), 126.5 (t, C-13), 120.4 (t, C-2), 100.6 (q,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 74.1 (t, C-9), 70.1 (t, C-11), 60.6 (s, C-14), 60.2 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 40.4 (t, C-10), 37.7 (s, C-8), 26.8 (p, *tert*-Bu), 24.6 (p,  $\text{CCH}_3$ ), 23.9 (p,  $\text{CCH}_3$ ), 20.9 (p, 12- $\text{CH}_3$ ), 19.2 (q, *tert*-Bu), 14.3 (p,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 12.4 (p, 10- $\text{CH}_3$ ); **HRMS (ESI)**: ( $M + \text{Na}^+$ ) berechnet: 625.3325, gefunden: 625.3343

**Allgemein:** Farbloses Öl,  $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}$ ,  $\text{MG} = 602.88$  g/mol,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.7$  ( $c = 1.06$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

### Reduktion zum Allylkohol 27



0.85 g (1.41 mmol) Ester **26** werden in 12 mL abs. THF gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Es werden 3.5 mL (4.23 mmol, 3 Äquiv.) Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (1.2 M in Toluol) zugetropft und nach Reaktionsende (1.5 h) wird bei  $-78^\circ\text{C}$  mit Methanol hydrolysiert, mit gesättigter Kalium-Natriumtartrat-Lösung versetzt und solange intensiv gerührt, bis die Aluminiumverbindungen komplexiert in der wässrigen Phase vorliegen (Phasentrennung erkennbar). Die wässrige Phase mit 3 x 12 mL Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester = 3:1). Die Ausbeute beträgt 0.71 g (1.26 mmol) = 90%.

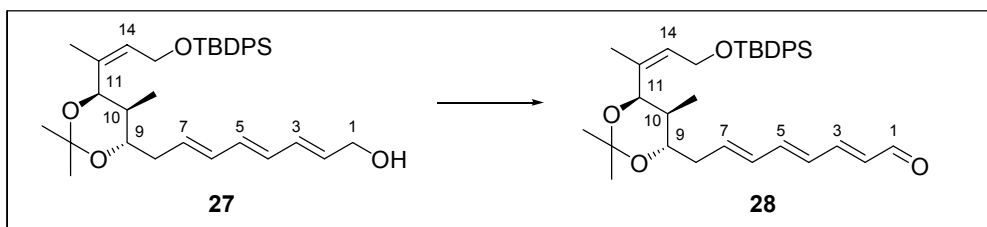
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0.00 ppm)  $\delta$ : 7.68-7.67 (m 4 H, Ph in TBDPS), 7.42-7.36 (m, 6 H, Ph in TBDPS), 6.28-6.05 (m, 4 H, 3-H, 4-H, 5-H und 6-H), 5.80 (dt,  $J = 14.8$  und  $6.1$  Hz, 1 H, 2-H), 5.70 (dt,  $J = 14.8$  und  $7.4$  Hz, 1 H, 7-H), 5.47 (m, 1 H, 13-H), 4.47 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1 H, 11-H), 4.30 (dd,  $J = 12.9$  und  $6.7$  Hz, 1 H, 14-H), 4.25-4.18 (m, 3 H, 14-H', 1-H und 1-H'), 3.27 (dt,  $J = 7.5$  und  $4.8$  Hz, 1 H, 9-H), 2.24-2.21 (m, 2 H, 8-H und 8-H'), 1.68 (m, 3 H, 12- $\text{CH}_3$ ), 1.63-1.58 (m, 1 H, 10-H), 1.24 (s, 3 H,  $\text{OCCH}_3$ ), 1.22 (s, 3 H,  $\text{OCCH}_3$ ), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBDPS), 0.72 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 10- $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0.0 ppm)  $\delta$ : 135.6 (t, Ph), 134.6 (q, C-12), 134.1 (q, Ph), 134.0 (q, Ph), 133.4, 132.0, 131.8, 131.7, 131.4, 130.1, (t, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6 und C-7), 129.5 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 126.5 (t, C-13), 100.5 (q,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 74.4 (t, C-9), 70.1 (t, C-11), 63.5 (s, C-1), 60.7 (s, C-14), 40.3 (t, C-10), 37.7 (s, C-8), 26.9 (p, *tert*-Bu), 24.6 (p,  $\text{CCH}_3$ ), 23.9



(p, CCH<sub>3</sub>), 20.9 (p, 12-CH<sub>3</sub>), 19.2 (q, *tert*-Bu), 12.4 (p, 10-CH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**: (M + K<sup>+</sup>) berechnet: 599.2959, gefunden: 599.3000

**Allgemein**: Farbloses Öl, C<sub>35</sub>H<sub>48</sub>O<sub>4</sub>Si, MG = 560.84 g/mol,  $[\alpha]_D^{20} = 7.5^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

### Oxidation zum Aldehyd 28

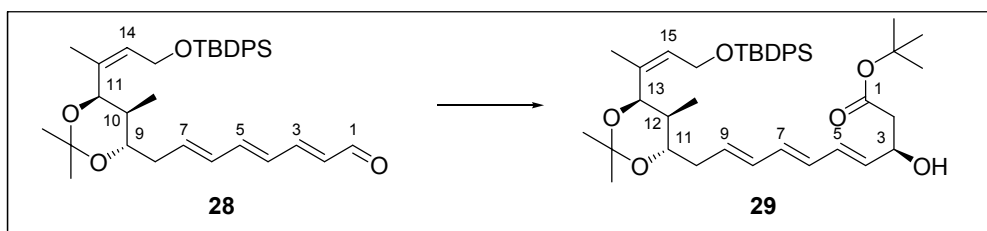


0.69 g (1.23 mmol) Alkohol **27**, 0.216 g (1.85 mmol, 1.5 Äquiv.) *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid und 615 mg gepulvertes Molsieb 4 Å (500 mg/mol) werden in 20 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 22 mg (0,06 mmol, 0.05 Äquiv.) Tetrapropylammoniumperruthenat versetzt. Nach Reaktionsende (1.5 h) wird durch eine dünne Schicht Kieselgel filtriert, mit Essigsäureethylester gewaschen und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester = 20:1). Die Ausbeute beträgt 0.45 g (0.81 mmol) = 66%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 0.00 ppm) δ: 9.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 1-H), 7.69-7.66 (m, 4 H, Ph in TBDPS), 7.40-7.35 (m, 6 H, Ph in TBDPS), 7.09 (dd, *J* = 15.5 und 11.1 Hz, 1 H, 3-H), 6.61 (dd, *J* = 14.8 und 11.0 Hz, 1 H, 5-H), 6.32 (dd, *J* = 14.8 und 11.4 Hz, 1 H, 4-H), 6.19 (dd, *J* = 15.0 und 11.0 Hz, 1 H, 6-H), 6.13 (dd, *J* = 15.5 und 8.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.99 (dt, *J* = 15.0 und 7.4 Hz, 1 H, 7-H), 5.49 (m, 1 H, 13-H), 4.49 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H, 11-H), 4.29 (dd, *J* = 13.0 und 6.8 Hz, 1 H, 14-H), 4.22 (dd, *J* = 13.0 und 4.8 Hz, 1 H, 14-H'), 3.31 (dt, *J* = 8.0 und 4.1 Hz, 1 H, 9-H), 2.37-2.23 (m, 2 H, 8-H und 8-H'), 1.69 (m, 3 H, 12-CH<sub>3</sub>), 1.65-1.60 (m, 1 H, 10-H), 1.25 (s, 3 H, OCCH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 3 H, OCCH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBDPS), 0.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 10-CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 0.0 ppm) δ: 193.5 (q, C-1), 152.2 (t, C-3), 142.8 (t, C-5), 138.2 (t, C-7), 135.6 (t, Ph), 134.6 (q, C-12), 134.0 (q, Ph), 133.9 (q, Ph), 131.5 (t, C-6), 130.9 (t, C-2), 129.5 (t, Ph), 128.3 (t, C-4), 127.6 (t, Ph), 126.5 (t, C-13), 100.7 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 74.1 (t, C-9), 70.0 (t, C-11), 60.6 (s, C-14), 40.5 (t, C-10), 37.7 (s, C-8), 26.8 (p, *tert*-Bu), 24.5 (p, CCH<sub>3</sub>), 23.9 (p, CCH<sub>3</sub>), 20.9 (p, 12-CH<sub>3</sub>), 19.2 (q, *tert*-Bu), 12.4 (p, 10-CH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**: (M + K<sup>+</sup>) berechnet: 597.2802, gefunden: 597.3074

**Allgemein**: Farbloses Öl, C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>Si, MG = 558.82 g/mol,  $[\alpha]_D^{20} = 9.2^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

## Duthaler-Hafner-Acetaldol zum Allylkohol 29



0.35 g (1.60 mmol, 2.1 Äquiv.) Cyclopentadienyltitantrichlorid werden in 25 mL abs. Diethylether gelöst und mit 0.835 g (3.21 mmol, 4.2 Äquiv.) Diaceton-D-glucose versetzt. Es werden 0.64 mL (4.58 mmol, 6 Äquiv.) abs. Triethylamin in 10 mL abs. Diethylether zugetropft und für 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Triethylammoniumhydrochlorid wird unter Argon abfiltriert und das Filtrat unter Argon verwahrt.

Zu einer Lösung bestehend aus 0.73 mL (1.45 mmol, 1.9 Äquiv.) Lithiumdiisopropylamid (2 M in THF/n-Heptan) in 20 mL abs. Diethylether wird bei  $-78^{\circ}\text{C}$  eine Lösung bestehend aus 0.19 mL (1.45 mmol, 1.9 Äquiv.) trockenes *tert*-Butylacetat in 5 mL abs. Diethylether getropft und für 30 Minuten gerührt. Anschließend wird die vorher hergestellte Lösung des Titanreagenzes langsam zugetropft und das so hergestellte Titanenolat für 1 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Im Anschluss wird innerhalb von 30 Minuten auf  $-30^{\circ}\text{C}$  erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird wiederum auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt und 0.427 g (0.76 mmol, 1 Äquiv.) Aldehyd **28** in 7 mL abs. Diethylether zugegeben, mit 4 mL abs. THF nachgespült, auf  $-65^{\circ}\text{C}$  erwärmt und bei dieser Temperatur über Nacht gerührt. Nach Reaktionsende wird mit 20 mL THF-Wasser-Gemisch (1:1) hydrolysiert und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Titanreste werden über Celite abfiltriert. Das Filtrat wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und die wässrige Phase mit 2 x 15 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester = 8:1). Die Ausbeute beträgt 0.47 g (0.70 mmol) = 92%.

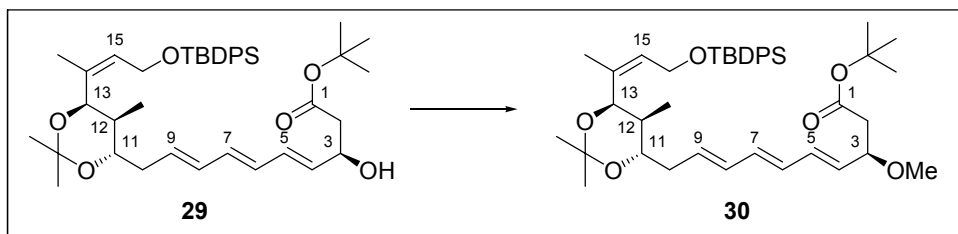
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0.00 ppm)  $\delta$ : 7.67-7.66 (m, 4 H, Ph in TBDPS), 7.41-7.36 (m, 6 H, Ph in TBDPS), 6.27 (dd,  $J$  = 15.0 und 10.4 Hz, 1 H, Trien), 6.17 (dd,  $J$  = 14.8 und 10.4 Hz, 1 H, Trien), 6.11-6.04 (m, 2 H, Trien), 5.70 (dt,  $J$  = 15.1 und 7.2 Hz, 1 H, 9-H), 5.66 (dd,  $J$  = 15.1 und 6.1 Hz, 1 H, 4-H), 5.47 (m, 1 H, 15-H), 4.54 (m, 1 H, 3-H), 4.47 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1 H, 13-H), 4.30 (dd,  $J$  = 13.1 und 6.7 Hz, 1 H, 16-H), 4.23 (dd,  $J$  = 13.2 und 4.4 Hz, 1 H, 16-H'), 3.27 (dt,  $J$  = 7.7 und 4.8 Hz, 1 H, 11-H), 3.09 (t,  $J$  = 4.3 Hz, 1 H, 3-OH), 2.52-2.41 (m, 2 H, 2-H und 2-H'), 2.28-2.20 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 1.67 (m, 3 H, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.60 (m, 1 H, 12-H), 1.46 (s, 9 H, *tert*-Bu), 1.23 (s, 3 H,  $\text{OCCH}_3$ ), 1.21 (s, 3 H,  $\text{OCCH}_3$ ), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBDPS), 0.72 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, 12- $\text{CH}_3$ );

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0.0 ppm)  $\delta$ : 171.7 (q, C-1), 135.5 (t, Ph), 134.6 (q, C-14), 134.0 (q, Ph), 133.9 (q, Ph), 133.6, 133.0, 131.9, 131.7, 130.9, 130.0 (t, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 und C-9), 129.5 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 126.4 (t, C-15), 100.5 (q,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 81.5 (q, *tert*-Bu), 74.4 (t, C-11), 70.1 (t, C-13), 68.7 (t, C-3), 60.6 (s, C-16), 42.4 (s, C-2), 40.4 (t, C-12), 37.7 (s, C-10), 28.1 (p, *tert*-Bu),

26.8 (p, *tert*-Bu in TBDPS), 24.6 (p, CCH<sub>3</sub>), 23.9 (p, CCH<sub>3</sub>), 21.0 (p, 14-CH<sub>3</sub>), 19.2 (q, *tert*-Bu in TBDPS), 12.4 (p, 12-CH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI):** (M + Na<sup>+</sup>) berechnet: 697.3900, gefunden: 697.3912

**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>41</sub>H<sub>58</sub>O<sub>6</sub>Si, MG = 674.98 g/mol,  $[\alpha]_D^{20} = +13.0$  (c = 0.97, CHCl<sub>3</sub>)

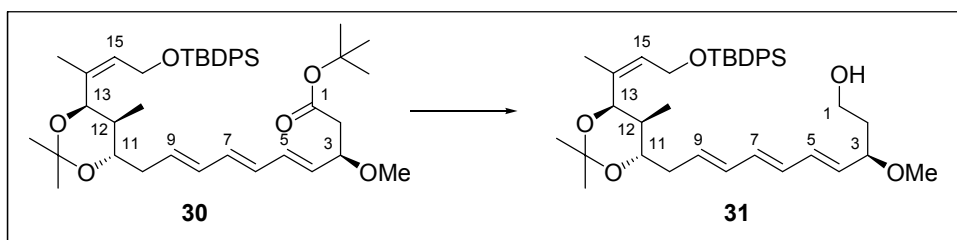
### Methylierung zum *tert*-Butylester 30



0.45 g (0.67 mmol) Alkohol **29** werden in 8 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 1.4 mL (22.43 mmol, 33 Äquiv.) Methyljodid und 4.75 g (38.34 mmol, 51 Äquiv.) frisch hergestelltem Silberoxid versetzt. Diese Mischung wird 48 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend direkt mittels Flash-Chromatographie gereinigt (Petrolether : Essigsäureethylester = 15:1). Die Ausbeute beträgt 0.39 g (0.56 mmol) = 85%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 0.00 ppm)  $\delta$ : 7.69-7.66 (m, 4 H, Ph), 7.42-7.35 (m, 6 H, Ph), 6.24 (dd,  $J = 15.0$  und  $10.6$  Hz, 1 H, Trien), 6.19 (dd,  $J = 14.3$  und  $10.0$  Hz, 1 H, Trien), 6.09 (dd,  $J = 14.3$  und  $10.5$  Hz, 1 H, Trien), 6.08 (dd,  $J = 15.0$  und  $10.0$  Hz, 1 H, Trien), 5.71 (dt,  $J = 14.8$  und  $7.1$  Hz, 1 H, 9-H), 5.50 (dd,  $J = 15.0$  und  $8.0$  Hz, 1 H, 4-H), 5.47 (m, 1 H, 15-H), 4.47 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1 H, 13-H), 4.30 (dd,  $J = 12.8$  und  $6.8$  Hz, 1 H, 16-H), 4.23 (dd,  $J = 12.7$  und  $4.7$  Hz, 1 H, 16-H'), 4.02 (dt,  $J = 7.7$  und  $5.7$  Hz, 1 H, 11-H), 3.27 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.28-3.26 (m, 1 H, 3-H), 2.52 (dd,  $J = 14.8$  und  $7.8$  Hz, 1 H, 2-H), 2.36 (dd,  $J = 14.8$  und  $5.8$  Hz, 1 H, 2-H'), 2.25-2.20 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 1.67 (m, 3 H, 14-CH<sub>3</sub>), 1.65-1.59 (m, 1 H, 12-H), 1.44 (s, 9 H, *tert*-Bu), 1.23 (s, 3 H, CCH<sub>3</sub>), 1.21 (s, 3 H, CCH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBDPS), 0.72 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 12-CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 0.0 ppm)  $\delta$ : 170.1 (q, C-1), 135.6 (t, Ph), 134.6 (q, C-14), 134.1 (q, Ph), 134.0 (q, Ph), 133.7, 133.2, 131.9, 131.8, 131.4, 129.9 (t, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 und C-9), 129.5 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 126.5 (t, C-15), 100.5 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 80.6 (q, *tert*-Bu), 78.8 (t, C-11), 74.4 (t, C-3), 70.1 (t, C-13), 60.6 (s, C-16), 56.4 (p, OCH<sub>3</sub>), 42.4 (s, C-2), 40.4 (t, C-12), 37.7 (s, C-10), 28.1 (p, *tert*-Bu), 26.9 (p, *tert*-Bu in TBDPS), 24.6 (p, CCH<sub>3</sub>), 23.9 (p, CCH<sub>3</sub>), 21.0 (p, 14-CH<sub>3</sub>), 19.2 (q, *tert*-Bu in TBDPS), 12.4 (p, 12-CH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI):** (M + Na<sup>+</sup>) berechnet: 711.4057, gefunden: 711.4045

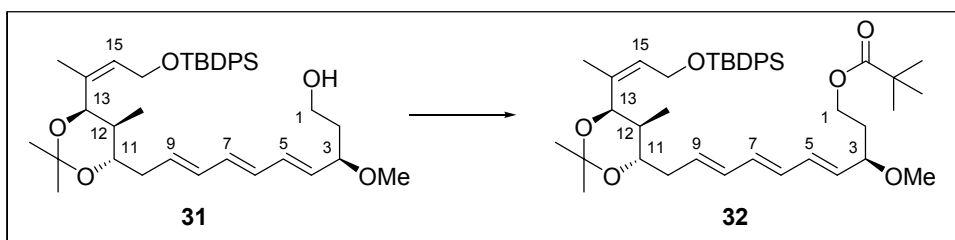
**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>42</sub>H<sub>60</sub>O<sub>6</sub>Si, MG = 689.01 g/mol,  $[\alpha]_D^{20} = +8.7$  (c = 0.97, CHCl<sub>3</sub>)

Reduktion des *tert*-Butylesters zum primären Alkohol 31

0.37 g (0.54 mmol) Ester **30** werden in 15 mL Diethylether gelöst, auf 0°C gekühlt, mit 0.04 g (1.08 mmol, 2 Äquiv.) Lithiumaluminiumhydrid versetzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erhitzt und bis zum Reaktionsende gerührt (2.5 h). Es wird mit einer gesättigten Kalium-Natriumtartrat-Lösung hydrolysiert und solange gerührt, bis die Aluminiumverbindungen komplexiert in der wässrigen Phase vorliegen (erkennbar an einer Zweiphasenbildung). Die wässrige Phase mit 3 x 10 mL Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester = 3:1). Die Ausbeute beträgt 0.30 g (4.85 mmol) = 90%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 0.00 ppm) δ: 7.69-7.66 (m, 4 H, Ph), 7.44-7.35 (m, 6 H, Ph), 6.24-6.05 (m, 4 H, Trien), 5.71 (dt, *J* = 14.9 und 7.4 Hz, 1 H, 9-H), 5.53 (dd, *J* = 15.2 und 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.47 (m, 1 H, 15-H), 4.48 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H, 13-H), 4.30 (dd, *J* = 13.1 und 6.5 Hz, 1 H, 16-H), 4.23 (dd, *J* = 12.7 und 4.5 Hz, 1 H, 16-H'), 3.85 (dt, *J* = 8.0 und 4.3 Hz, 1 H, 3-H), 3.76 (m, 2 H, 1-H und 1-H'), 3.27 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.27 (m, 1 H, 11-H), 2.51 (bs, 1 H, OH), 2.32-2.18 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 1.89-1.72 (m, H, 2-H und 2-H'), 1.71 (s, 3 H, 14-CH<sub>3</sub>), 1.68-1.60 (m, 1 H, 12-H), 1.24 (s, 3 H, CCH<sub>3</sub>), 1.22 (s, 3 H, CCH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBDPS), 0.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 12-CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 0.0 ppm) δ: 135.5 (t, Ph), 134.6 (q, C-14), 134.1 (q, Ph), 134.0 (q, Ph), 133.7, 133.0, 132.2, 132.0, 131.9, 129.8 (t, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 und C-9), 129.5 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 126.5 (t, C-15), 100.5 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 82.1 (t, C-3), 74.4 (t, C-11), 70.1 (t, C-13), 60.9 (s, C-1), 60.6 (s, C-16), 56.2 (p, OCH<sub>3</sub>), 40.4 (t, C-12), 37.9 (s, C-2), 37.7 (s, C-10), 26.9 (p, *tert*-Bu in TBDPS), 24.6 (p, CCH<sub>3</sub>), 23.9 (p, CCH<sub>3</sub>), 20.9 (p, 14-CH<sub>3</sub>), 19.2 (q, *tert*-Bu in TBDPS), 12.4 (p, 12-CH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**: (M + Na<sup>+</sup>) berechnet: 641.3639, gefunden: 641.3468

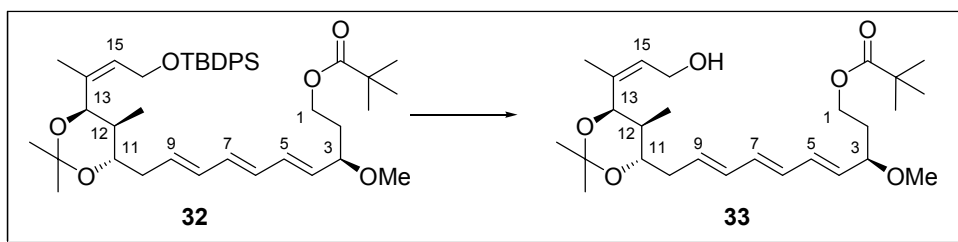
**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>38</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub>Si, MG = 618.92 g/mol  $[\alpha]_D^{20} = +19.7$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

Schützung des primären Alkohols zum Pivaloyl ester **32**

0.27 g (0.43 mmol) Alkohol **31** werden in 10 mL eines Gemisches aus abs. Pyridin und abs. Dichlormethan (1:1) gelöst, bei 0°C mit 0.11 mL (0.86 mmol, 2 Äquiv.) Pivaloylchlorid versetzt und 20 Minuten gerührt. Das Eisbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch weiter bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionsende (1 h) wird mit 5 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wird mit 3 x 10 mL Petrolether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester = 15 : 1). Die Ausbeute beträgt 0.28 g (0.39 mmol) = 91%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.70-7.66 (m, 4 H, Ph), 7.44-7.35 (m, 6 H, Ph), 6.22-6.05 (m, 4 H, Trien), 5.71 (dt, *J* = 15.1 und 7.5 Hz, 1 H, 9-H), 5.49 (dd, *J* = 15.1 und 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.47 (m, 1 H, 15-H), 4.48 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H, 13-H), 4.30 (dd, *J* = 13.5 und 6.8 Hz, 1 H, 16-H), 4.23 (dd, *J* = 13.5 und 5.4 Hz, 1 H, 16-H'), 4.16 (ddd, *J* = 11.0, 7.2 und 6.2 Hz, 1 H, 1-H), 4.09 (ddd, *J* = 11.0, 6.2 und 6.2 Hz, 1 H, 1-H'), 3.68 (dt, *J* = 7.8 und 5.7 Hz, 1 H, 11-H), 3.25 (d, *J* = 1.0 Hz, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.29-3.24 (m, 1 H, 3-H), 2.30-2.18 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 1.96-1.88 (m, 1 H, 2-H), 1.84-1.75 (m, 1 H, 2-H'), 1.68 (m, 3 H, 14-CH<sub>3</sub>), 1.65-1.58 (m, 1 H, 12-H), 1.24 (s, 3 H, CCH<sub>3</sub>), 1.22 (s, 3 H, CCH<sub>3</sub>), 1.20 (s, 9 H, *tert*-Bu in Piv), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBDPS), 0.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 12-CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 178.4 (q, Piv), 135.5 (t, Ph), 134.6 (q, C-14), 134.0 (q, Ph), 133.9 (q, Ph), 133.6, 133.1, 132.4, 131.9, 131.8, 129.9 (t, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 und C-9), 129.5 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 126.4 (t, C-15), 100.5 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 79.0 (t, C-11), 74.4 (t, C-3), 70.1 (t, C-13), 61.0 (s, C-1), 60.6 (s, C-16), 56.2 (p, OCH<sub>3</sub>), 40.3 (t, C-12), 38.7 (q, *tert*-Bu in Piv), 37.7 (s, C-10), 34.8 (s, C-2), 27.2 (p, *tert*-Bu in Piv), 26.8 (p, *tert*-Bu in TBDPS), 24.6 (p, CCH<sub>3</sub>), 23.9 (p, CCH<sub>3</sub>), 20.9 (p, 14-CH<sub>3</sub>), 19.2 (q, *tert*-Bu in TBDPS), 12.4 (p, 12-CH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**: (M + Na<sup>+</sup>) berechnet: 725.4213, gefunden: 725.4210

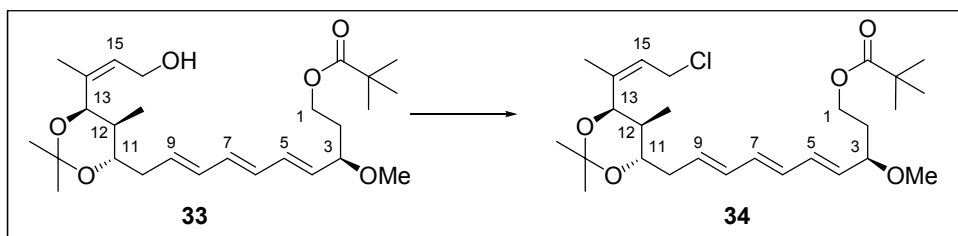
**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>43</sub>H<sub>62</sub>O<sub>6</sub>Si, MG = 703.03 g/mol, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -5.1 (c = 1.04, CHCl<sub>3</sub>)

Entschützung des Pivaloylesters **32** zum Allylkohol **33**

0.28 g (0.39 mmol) Silylether **32** werden in 8 mL abs. THF gelöst und mit 0.25 g (0.78 mmol, 2 Äquiv.) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 2 h bei Raumtemperatur gerührt, nach Reaktionsende durch eine dünne Schicht Kieselgel filtriert und diese mit Essigsäureethylester ausgewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester = 3:1). Die Ausbeute beträgt 0.17 g (0.36 mmol) = 91%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 0.00 ppm) δ: 6.26-6.11 (m, 4 H, Trien), 5.77 (dt, *J* = 14.5 und 7.6 Hz, 1 H, 9-H), 5.57 (m, 1 H, 15-H), 5.50 (dd, *J* = 14.7 und 8.1 Hz, 1 H, 4-H), 4.53 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H, 13-H), 4.18-4.03 (m, 4 H, 1-H, 1-H', 16-H und 16-H'), 3.68 (dt, *J* = 7.7 und 5.8 Hz, 1 H, 11-H), 3.39 (dt, *J* = 7.6 und 4.6 Hz, 1 H, 3-H), 3.26 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.40-2.24 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 1.96-1.88 (m, 1 H, 2-H), 1.84-1.75 (m, 2 H, 2-H' und 12-H), 1.67 (m, 3 H, 14-CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3 H, CCH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3 H, CCH<sub>3</sub>), 1.20 (s, 9 H, *tert*-Bu in Piv), 0.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 12-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 77.0 ppm) δ: 178.4 (q, Piv), 136.8 (q, C-14), 133.4, 133.1, 132.5, 132.1, 131.5, 130.1 (t, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 und C-9), 126.2 (t, C-15), 100.1 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 79.1 (t, C-11), 74.5 (t, C-3), 71.9 (t, C-13), 60.1 (s, C-1), 58.7 (s, C-16), 56.3 (p, OCH<sub>3</sub>), 39.4 (t, C-12), 38.7 (q, *tert*-Bu), 37.8 (s, C-10), 34.8 (s, C-2), 27.2 (p, *tert*-Bu), 24.8 (p, CCH<sub>3</sub>), 23.8 (p, CCH<sub>3</sub>), 21.7 (p, 14-CH<sub>3</sub>), 12.5 (p, 12-CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI): (M + Na<sup>+</sup>) berechnet: 487.3036, gefunden: 487.3081

**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub>, MG = 464.63 g/mol, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -7.2 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

Darstellung des Allylchlorids **34**

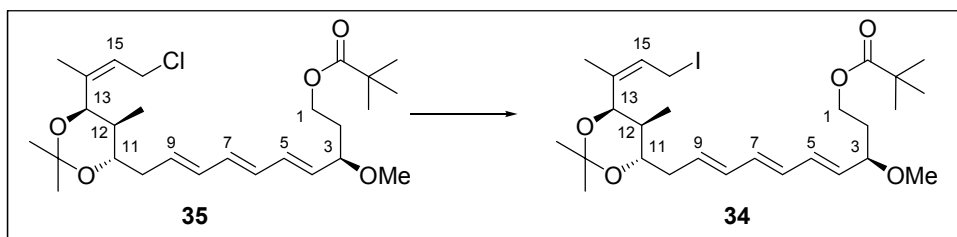
0.04 g (0.09 mmol) Allylkohol **33** werden in 3 mL abs. Dimethylformamid gelöst und mit 0.02 g (0.45 mmol, 5 Äquiv.) Lithiumchlorid versetzt. Die resultierende Suspension wird bis zur vollständigen Auflösung des Lithiumsalzes gerührt. Anschließend wird die Mischung mit 41 µL

(0.36 mmol, 4 Äquiv.) 2,6-Lutidin und mit 14  $\mu\text{L}$  (0.18 mmol, 2 Äquiv.) Methansulfonylchlorid versetzt. Nach Reaktionsende (2 h) wird die Lösung auf 0°C gekühlt und mit 2 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die wässrige Phase wird mit 3 x 5 mL Diethylether extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester = 20:1). Die Ausbeute beträgt 0.03 g (0.06 mmol) = 73%.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 6.26-6.09 (m, 4 H, Trien), 5.88 (dt,  $J = 14.6$  und  $7.3$  Hz, 1 H, 9-H), 5.49 (dd,  $J = 14.5$  und  $8.0$  Hz, 1 H, 4-H), 5.39 (t ps qui,  $J = 8.0$  und  $1.4$  Hz, 1 H, 15-H), 4.52 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H, 13-H), 4.30 (ddd,  $J = 10.9$ ,  $6.9$  und  $6.7$  Hz, 1 H, 1-H), 4.23 (dt,  $J = 10.9$  und  $6.3$  Hz, 1 H, 1-H'), 4.14 (dd,  $J = 11.4$  und  $8.2$  Hz, 1 H, 16-H), 4.07 (dd,  $J = 11.4$  und  $7.7$  Hz, 1 H, 16-H'), 3.62 (dt,  $J = 8.0$  und  $5.3$  Hz, 1 H, 3-H), 3.39 (dt,  $J = 7.4$  und  $4.8$  Hz, 1 H, 11-H), 3.14 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.33-2.29 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 1.93 (dddd,  $J = 13.9$ ,  $13.9$ ,  $6.2$  und  $1.0$  Hz, 1 H, 2-H), 1.83-1.75 (m, 2 H, 2-H' und 12-H), 1.59 (m, 3 H, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.35 (s, 3 H,  $\text{CCH}_3$ ), 1.33 (s, 3 H,  $\text{CCH}_3$ ), 1.22 (d,  $J = 0.9$  Hz, 9 H, *tert*-Bu in Piv), 0.81 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 12- $\text{CH}_3$ );  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$  = 128 ppm)  $\delta$ : 177.6 (q, Piv), 139.1 (q, C-14), 133.6, 133.5, 133.1, 132.8, 131.6, 130.7 (t, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 und C-9), 123.2 (t, C-15), 101.0 (q,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 79.3 (t, C-3), 74.7 (t, C-11), 71.0 (t, C-13), 61.2 (s, C-1), 56.1 (p,  $\text{OCH}_3$ ), 40.7 (s, C-16), 40.6 (t, C-12), 38.7 (q, *tert*-Bu), 38.1 (s, C-10), 35.4 (s, C-2), 27.3 (p, *tert*-Bu), 24.8 (p,  $\text{CCH}_3$ ), 23.9 (p,  $\text{CCH}_3$ ), 21.4 (p, 14- $\text{CH}_3$ ), 12.6 (p, 12- $\text{CH}_3$ ); **HRMS (ESI)**: ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ) berechnet: 505.2697, gefunden: 505.2679

**Allgemein:** Farbloses Öl,  $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{ClO}_5$ , MG = 483.08 g/mol,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.5^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

### Finkelsteinreaktion zum Allyliodid **35**



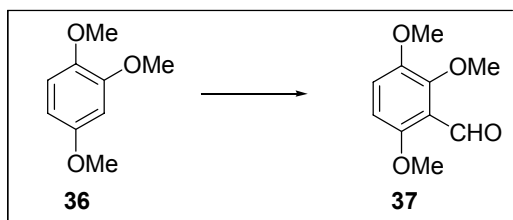
0.030 g (0.063 mmol) Chlorid **34** werden in 2.5 mL Aceton gelöst, mit 1.4  $\mu\text{L}$  (0.0063 mmol, 0.1 Äquiv.) 2,6-di-*tert*-Butyl-pyridin und 0.014 g (0.0945 mmol, 1.5 Äquiv.) Natriumiodid versetzt. Die Mischung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch eine dünne Schicht Aluminiumoxid (neutral) filtriert. Der Filter wird mit Aceton gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird 1 h unter Ölpumpenvakuum gehalten und anschließend in der nächsten Reaktion umgesetzt. Die Rohausbeute beträgt 0.036 g (0.063 mmol) = 99%.

**Allgemein:** Hell-gelbes Öl,  $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{IO}_5$ , MG = 574.53 g/mol

### 5.2.3 Darstellung der Aromaten:

#### Geldanamycin-Variante:

#### 2,3,6-Trimethoxybenzaldehyd **37**<sup>139</sup>

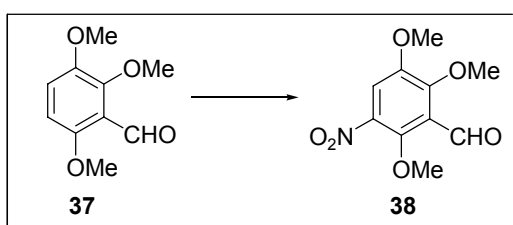


7.47 g (44.41 mmol) 1,3,5-Trimethoxybenzol **36** werden in 150 mL Diethylether gelöst und unter Rückfluss erhitzt. Es werden 33.3 mL *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) in einem Zeitraum von 20 Minuten zugetropft und für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach abkühlen auf Raumtemperatur werden 14.9 mL (177.6 mmol) DMF in einem Zeitraum von 15 Minuten zugegeben und weitere 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt; es werden 45 mL 6N HCl zugegeben und bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit 3 x 70 mL Diethylether gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether: Essigsäureethylester = 5:1 → 2:1 → 1:1). Die Ausbeute beträgt 5.67 g (28.89 mmol) = 65%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ : 10.43 (s, 1 H, CHO), 7.08 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz, 5-H), 6.63 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz, 4-H), 3.91 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77 ppm) δ: 189.7 (t, CHO), 154.9 (q, C-6), 152.1 (q, C-2), 146.8 (q, C-3), 119.8 (q, C-1), 119.2 (t, C-5), 106.4 (t, C-4), 62.0, 56.8, 56.2 (3 x p, 3 x OCH<sub>3</sub>)

**Allgemein:** Gelbes Öl, C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O, MG = 196.20 g/mol

#### 2,3,6-Trimethoxy-5-nitro-benzaldehyd **38**



5.66 g (28.85 mmol) Aldehyd **37** werden in 30 mL Eisessig gelöst und auf 60°C erhitzt. Es wird eine Mischung von 16 mL 65% HNO<sub>3</sub> in 55 mL Eisessig zugetropft und bei dieser Temperatur 0.5 h

<sup>139</sup> M. B. Andrus, B. Merrit, E. L. Meredith, B. B. V. S. Sekhar, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 259-262.

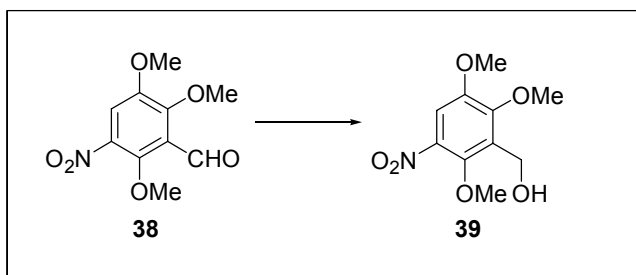


gerührt. Anschließend werden 50 mL eiskaltes dem. H<sub>2</sub>O zugegeben. Dabei kristallisiert das Produkt aus. Das gesamte Gemisch wird über Nacht eingefroren. Das Produkt wird über eine Fritte abfiltriert und mit 3 x 17 mL eiskaltem dem. H<sub>2</sub>O gewaschen. Es wird in Dichlormethan aufgenommen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Ausbeute beträgt 4.34 g (17.99 mmol) = 62%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ : 10.36 (s, 1 H, CHO), 7.61 (s, 1 H, 4-H), 4.03 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77 ppm) δ: 188.0 (t, CHO), 155.7 (q, C-6), 148.8 (q, C-2), 148.7 (q, C-3), 138.9 (q, C-5), 125.1 (t, C-1), 112.9 (t, C-4), 64.7, 62.4, 56.6 (3 x p, 3 x OCH<sub>3</sub>)

**Allgemein:** Blass-gelbe Kristalle, C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>6</sub>, MG = 241.20 g/mol, Schmelzpunkt: 106-108°C, in Übereinstimmung mit der Literatur

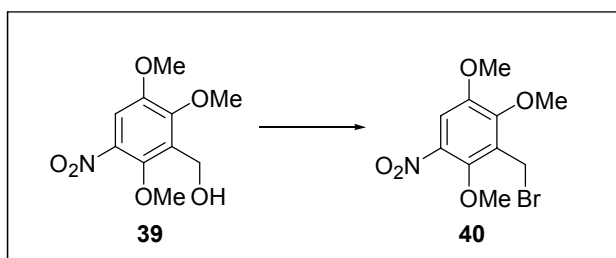
**(2,3,6-Trimethoxy-5-nitro-phenyl)-methanol 39**<sup>139</sup>



4.31 g (17.88 mmol) Aldehyd **38** werden in 85 mL THF vorgelegt. Es werden 0.68 g (17.88 mmol) NaBH<sub>4</sub> zugegeben und das ganze bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Es werden 15 mL dem. H<sub>2</sub>O und 3 mL 1N HCl zugegeben und weitere 30 Minuten gerührt. Es wird mit 75 mL Diethylether verdünnt und diese Mischung mit 50 mL 1N HCl gewaschen. Die wässrige Phase wird nochmals mit 3 x 75 mL Diethylether gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester = 1:1 → Essigsäureethylester → Essigsäureethylester / Methanol 4:1). Die Ausbeute beträgt 4.33 g (17.80 mmol) = >99%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ : 7.47 (s, 1 H, 4-H), 4.74 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) 3.99 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.52 (bs, 1 H, -OH); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77 ppm) δ: 152.7 (q, C-6), 148.5 (q, C-2), 147.4 (q, C-3), 138.4 (q, C-5), 130.1 (q, C-1), 108.7 (t, C-4), 63.7, 61.6, 56.3 (3 x p, 3 x OCH<sub>3</sub>), 55.2 (s, -CH<sub>2</sub>-)

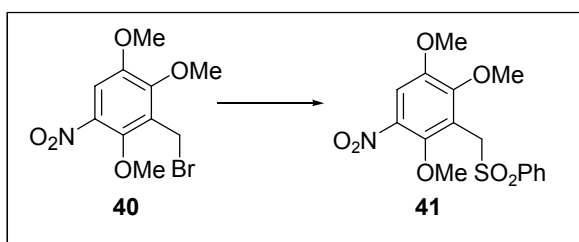
**Allgemein:** Blass-gelber, kristalliner Feststoff, C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>6</sub>, MG = 243.21 g/mol, Schmelzpunkt: 68-70°C, in Übereinstimmung mit der Literatur

**3-Brommethyl-1,2,4-trimethoxy-5-nitrobenzol **40****<sup>139</sup>

4.32 g (17.76 mmol) Benzylalkohol **39** werden in 60 mL Diethylether gelöst. Es folgt die Zugabe von 28  $\mu\text{L}$  abs. Pyridin und die tropfenweise Zugabe von 0.69 mL (7.14 mmol)  $\text{PBr}_3$ . Es wird bei Raumtemperatur 0.5 h gerührt und anschließend mit 40 mL Diethylether verdünnt und mit 40 mL dem.  $\text{H}_2\text{O}$  hydrolysiert. Nach weiteren 10 Minuten werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit 4 x 75 mL Diethylether gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden mit 175 mL gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Die Ausbeute beträgt 4.47g (14.56 mmol) = 82%.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$  : 7.52 (s, 1 H, 6-H), 4.62 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ) 4.09 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.01 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.92 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ );  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77 ppm)  $\delta$ : 152.8 (q, C-4), 148.4 (q, C-2), 147.5 (q, C-1), 138.1 (q, C-5), 128.2 (q, C-3), 109.4 (t, C-6), 63.1, 61.4, 56.4 (3 x p, 3 x  $\text{OCH}_3$ ), 21.3 (s,  $-\text{CH}_2-$ )

**Allgemein:** Blass-gelber Feststoff,  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_5\text{Br}$ , MG = 306.11 g/mol, Schmelzpunkt: 100-102°C, in Übereinstimmung mit der Literatur

**3-Benzolsulfonylmethyl-1,2,4-trimethoxy-5-nitrobenzol **41****

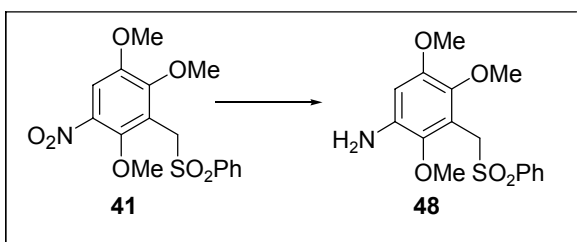
4.43 g (14.47 mmol, 1 Äquiv.) Benzylbromid **40** werden in 125 mL DMF (abs.) vorgelegt und 5.96 g (36.18 mmol, 2.5 Äquiv.) Natriumbenzolsulfinat werden zugegeben und bei 50°C für 14 h gerührt. Es wird mit 200 mL Diethylether verdünnt und mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird nochmals mit Wasser gewaschen, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester. Die organischen Phasen werden vereint und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Die Ausbeute beträgt 4.60 g (12.51 mmol) = 87%.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.86 (s, 1 H, Ph), 7.84 (s, 1 H, Ph), 7.65 (m, 1 H, Ph), 7.56 (s, 1 H, Ph), 7.54 (s, 1 H, Ph), 7.52 (s, 1 H, 4-H), 4.60 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ) 3.95 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89

(s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77 ppm) δ: 153.4 (q, C-4), 148.6 (q, C-2), 147.6 (q, C-1), 140.1 (q, C-5), 136.9 (q, C-3), 133.7 (t, Ph), 129.1 (t, Ph), 128.2 (t, Ph), 117.7 (q, Ph), 110.2 (t, C-6), 62.8, 61.5, 56.4 (3 x p, 3 x OCH<sub>3</sub>), 52.6 (s, -CH<sub>2</sub>-)

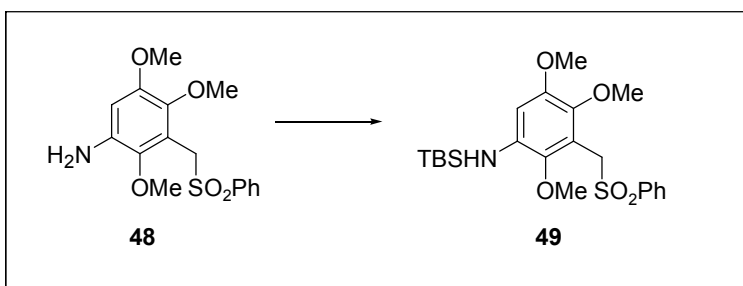
**Allgemein:** Gelbe Kristalle, C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>7</sub>S, MG = 367.37 g/mol, Schmelzpunkt: 147-148°C

### 3-Benzolsulfonylmethyl-2,4,5-trimethoxyphenylamin 48



0.604 g (1.64 mmol) Nitrobenzol **41** werden in 20 mL Methanol gelöst und mit 0.06 g Palladium auf Kohle (10%) versetzt. Es wird unter Wasserstoffatmosphäre bis zum Reaktionsende gerührt (1.5 h). Die Suspension wird über Celite abfiltriert und der Filter anschließend gut mit Essigsäureethylester ausgewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Anilin **24** direkt in der nächsten Reaktion umgesetzt.

### (3-Benzolsulfonylmethyl-2,4,5-trimethoxyphenyl)-(tert-butyldimethylsilyl)amin 49

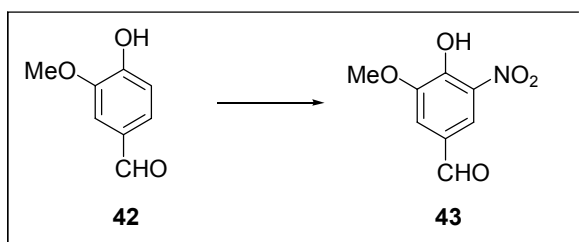


0.55 g (1.64 mmol) Anilin **48** werden in 20 mL abs. DMF gelöst und mit 0.91 mL (6.56 mmol, 4 Äquiv.) Triethylamin versetzt. Zu dieser Lösung werden langsam 0.75 mL *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBDMS-Triflat, 3.28 mmol, 2 Äquiv.) getropft. Nach Reaktionsende wird mit gesättigter Natriumchloridlösung versetzt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester : Triethylamin = 10 : 1 : 2 % vol). Die Ausbeute beträgt 0.71 g (1.57mmol) = 74 %.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> = 7.16 ppm) δ: 7.87-7.86 (m; 2 H, Ph), 6.98-6.69 (m, 3 H, Ph), 6.45 (s, 1 H, Ar-H), 4.60 (s, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 3.87 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.63 (s, 1 H, NH), 3.46 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.36 (s, 3

H, OCH<sub>3</sub>), 0.88 (s, 9 H, *tert*-Bu), 0.13 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> = 128.0 ppm) δ: 149.8 (q, C-2), 141.86 (q, C-5), 141.8 (q, C-4), 140.8 (q, Ph), 136.9 (q, C-1), 132.7 (t, Ph), 129.0 (t, Ph), 128.8 (t, Ph), 128.5 (t, Ph), 117.1 (q, C-3), 103.2 (t, C-6), 61.0, 60.1, 55.9 (3 x p, 3 x OCH<sub>3</sub>), 54.1 (s, -CH<sub>2</sub>-), 26.5 (p, *tert*-Bu in TBS), 18.1 (q, *tert*-Bu in TBS), -4.1 (p, Si-CH<sub>3</sub>); **HR-MS**: berechnet: 451.1849 gefunden: 451.1847

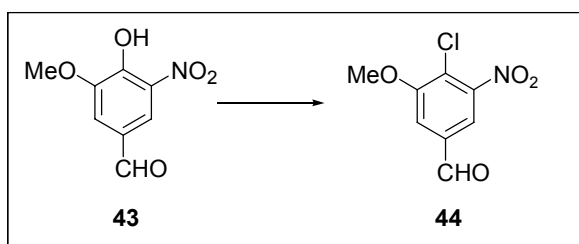
**Allgemein:** Leicht gelbliches Öl, C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>SSi, MG = 451.65 g/mol

**Maytansin-Variante:****4-Hydroxy-3-methoxy-5-nitrobenzaldehyd 43**

1.03 g (6.77 mmol, 1 Äquiv.) Vanillin **42** werden in 5 mL Diethylether vorgelegt. Es wird solange demineralisiertes Wasser zugetropft, bis sich alles Edukt gelöst hat (~ 4 mL). Die Temperatur wird auf 5 -10°C gehalten. Es werden 3.6 mL (53 mmol, 8 Äquiv.) HNO<sub>3</sub> zugetropft. Die Lösung verfärbt sich über gelb nach braun. Bei Raumtemperatur wird 4 h gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit 3 x 10 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die Ausbeute beträgt 1.00 g (5.07 mmol) = 76%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 0.00 ppm) δ: 11.28 (s, 1 H, Aryl-OH), 9.90 (s, 1H, CHO), 8.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H, 2-H), 4.03 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 0.0 ppm) δ: 188.8 (t, CHO), 151.2 (q, C-3), 151.1 (q, C-4), 133.5 (q, C-5), 127.9 (q, C-1), 121.3 (t, C-2), 113.5 (t, C-6), 57.0 (p, OCH<sub>3</sub>)

**Allgemein:** Blass-gelber Feststoff, C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>5</sub>, MG = 197.14 g/mol, Schmelzpunkt: 177-178°C, in Übereinstimmung mit der Literatur<sup>140</sup>

**4-Chlor-3-methoxy-5-nitrobenzaldehyd 44<sup>141</sup>**

7.86 g (39.87 mmol, 1 Äquiv.) Nitrovanillin **43** werden zusammen mit 5.49 g (130 mmol, 3.25 Äquiv.) wasserfreiem Lithiumchlorid und 20 g (105 mmol, 2.6 Äquiv.) Tosylchlorid in 40 mL HMPA gelöst. Es wird auf 80°C erhitzt und bei dieser Temperatur für 48 h gerührt, nach Reaktionsende mit 60 mL Ether verdünnt und mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird im Vakuum eingengt und mittels

<sup>140</sup> F. Francis, *Chem. Ber.* **1906**, 39, 3798-3804

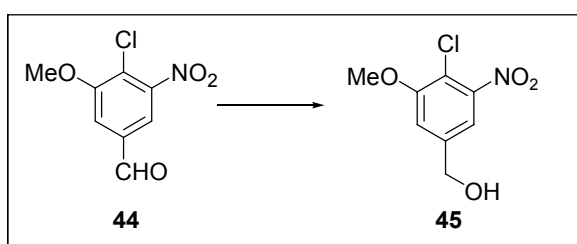
<sup>141</sup> M. Bénèche, B. Delpech, Q. Khuong-Huu, F. Khuong-Huu, *Tetrahedron* **1992**, 48, 1895-1910.

Flashchromatographie mit PE / EE: 15:1 → 10:1 → 5:1 → 3:1 → 1:1 → EE, wahlweise mittels Umkristallisation aus PE/ wenig EE gereinigt. Die Ausbeute beträgt 1.65 g (7.57 mmol) = 19%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 0.00 ppm) δ: 9.98 (s, 1H, CHO), 7.86 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.61 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, 2-H), 4.05 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 0.0 ppm) δ: 188.7 (t, CHO), 157.2 (q, C-3), 149.5 (q, C-5), 135.2 (q, C-1), 122.5 (q, C-4), 118.5 (t, C-2), 112.4 (t, C-6), 57.3 (p, OCH<sub>3</sub>)

**Allgemein:** Weiße Nadeln, C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>4</sub>, MG = 215.59 g/mol, Schmelzpunkt: 118-119 °C, in Übereinstimmung mit der Literatur

#### (4-Chlor-3-methoxy-5-nitrophenyl)-methanol **45**

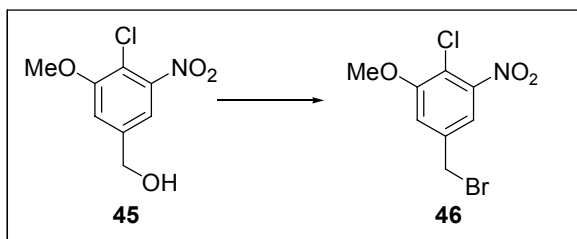


0.89 g (4.12 mmol) Benzaldehyd **44** werden in 15 mL THF gelöst, mit 0.17 g (4.51 mmol, 1.1 Äquiv.) NaBH<sub>4</sub> versetzt und bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Nach Reaktionsende werden 5 mL dem. H<sub>2</sub>O zugegeben, mit 1M HCl-Lösung hydrolysiert und mit 10 mL Ether verdünnt. Die wässrige Phasen wird mit 2 x 7 mL Ether extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester = 1:1). Die Ausbeute beträgt 0.89 g (4.04 mmol) = 98%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, TMS = 0.00 ppm) δ: 7.35 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.16 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 2-H), 4.74 (s, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 3.97 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, TMS = 0.0 ppm) δ: 156.3 (q, C-3), 149.5 (q, C-5), 141.6 (q, C-1), 114.6 (q, C-4), 114.2 (t, C-2), 111.8 (t, C-6), 63.7 (s, -CH<sub>2</sub>-), 57.0 (p, OCH<sub>3</sub>); **HRMS:** berechnet: 217.0142 gefunden: 217.0140

**Allgemein:** Blassgelbe Kristalle, C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>4</sub>, MG = 217.61 g/mol, Schmelzpunkt : 105-106°C

#### 5-Brommethyl-2-chlor-1-methoxy-3-nitrobenzol **46**

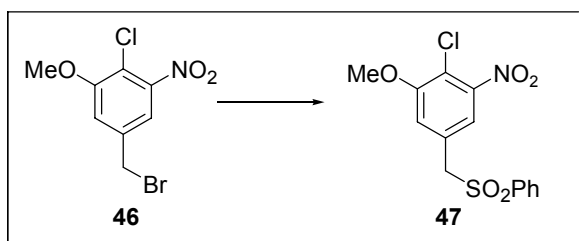


0.86 g (3.95 mmol) Benzylalkohol **45** werden in 30 mL Ether gelöst und mit 6  $\mu$ L (0.078 mmol, 0.02 Äquiv.) Pyridin versetzt. Es werden 0.15 mL (1.56 mmol, 0.4 Äquiv.)  $\text{PBr}_3$  zugetropft und bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Nach Reaktionsende wird mit dem.  $\text{H}_2\text{O}$  hydrolysiert und weitere 20 Minuten gerührt. Die wässrige Phase wird mit 3 x 10 mL Ether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester = 3:1). Die Ausbeute beträgt 0.74 g (2.65 mmol) = 67%.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0.00 ppm)  $\delta$ : 7.41 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1 H, 4-H), 7.14 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H, 6-H), 4.46 (s, 2 H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.99 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0.0 ppm)  $\delta$ : 156.6 (q, C-1), 149.4 (q, C-3), 138.1 (q, C-5), 116.8 (t, C-6), 116.1 (q, C-2), 115.2 (t, C-4), 57.1 (p,  $\text{OCH}_3$ ), 30.2 (s,  $-\text{CH}_2-$ ); **HRMS**: berechnet: 278.9298 gefunden: 278.9298

**Allgemein**: Blassgelbe Kristalle,  $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrClNO}_3$ , MG = 280.50 g/mol, Schmelzpunkt : 120-121°C

### 2-Chlor-5-benzolsulfonylmethyl-1-methoxy-3-nitrobenzol **47**



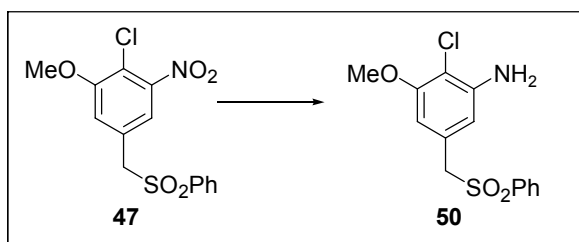
0.74 g (2.64 mmol) Benzylbromid **46** werden in 25 mL *N,N*-Dimethylformamid gelöst, mit 0.87 g (5.28 mmol, 2 Äquiv.) Natriumbenzolsulfinat versetzt und für 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionsende wird mit 15 mL Ether verdünnt und mit gesättigter Natriumchloridlösung ausgeschüttelt und die organische Phase im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester = 5:1). Die Ausbeute beträgt 0.77 g (2.24 mmol) = 85%.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0.00 ppm)  $\delta$ : 7.72-7.67 (m, 3 H, Ph), 7.56-7.52 (m, 2 H, Ph), 6.97-6.95 (m, 2 H, 4-H und 6-H), 4.31 (s, 2 H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.89 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0.0 ppm)  $\delta$ : 156.4 (q, C-1), 149.2 (q, C-3), 137.3 (q, C-5), 134.4 (t, Ph), 129.4 (t, Ph), 128.6 (q, Ph), 128.5 (t, Ph), 118.2 (t, C-6), 116.9 (t, C-4), 116.8 (q, C-2), 61.9 (s,  $-\text{CH}_2-$ ), 57.1 (p,  $\text{OCH}_3$ )

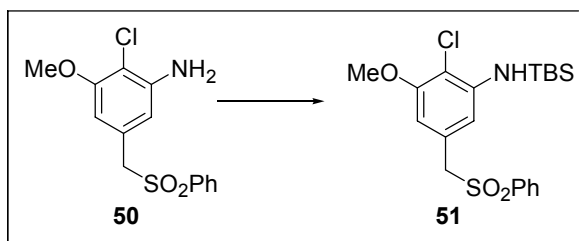
**HRMS**: berechnet: 341.0125; gefunden: 341.0116

**CHN-Analyse**: berechnet: C 49.20, H 3.54, N 4.10 gefunden: C 49.16, H 3.74, N 4.01

**Allgemein**: Blassgelbe Kristalle,  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_5\text{S}$ , MG = 341.77 g/mol, Schmelzpunkt: 151-152°C

**5-Benzolsulfonylmethyl-2-chlor-3-methoxyphenylamin 50**

105 mg (0.31 mmol) Nitroaromat **47** werden in 10 mL Ethylacetat gelöst, mit 347 mg (1.54 mmol, 5 Äq.)  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  versetzt und für 10 min. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Hydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird einmal mit wenig Ethylacetat ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester = 1 : 1). Die Ausbeute beträgt 95 mg (0.30 mmol) = 99%. Das Anilin **32** wird sofort in der nächsten Reaktion eingesetzt.

**(5-Benzolsulfonylmethyl-2-chlor-3-methoxy-phenyl)-(tert-butyl-dimethylsilyl)amin 51**

0.11 g (0.32 mmol) Anilin **50** werden in 8 mL abs. DMF gelöst und mit 0.18 mL (1.28 mmol, 4 Äquiv.) Triethylamin versetzt. Zu dieser Lösung werden langsam 0.15 mL *tert*-Butyldimethylsilylmethansulfonat (TBDMS-Triflat, 0.64 mmol, 2 Äquiv.) getropft. Nach Reaktionsende wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester : Triethylamin = 10 : 1 : 2 % vol). Die Ausbeute beträgt 0.10 g (0.23 mmol) = 69%.

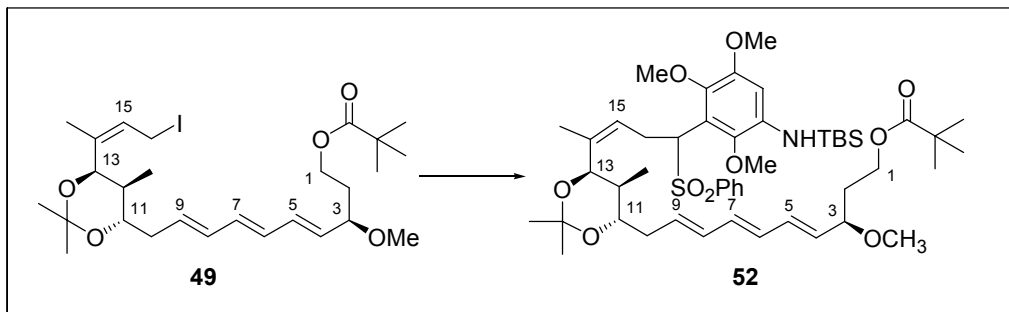
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$  = 7.16 ppm)  $\delta$ : 7.56 (s, 1 H, Ph), 7.55 (s, 1 H, Ph), 6.80-6.72 (m; 3 H, Ph), 6.46 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1 H, 4-H), 5.72 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1 H, 6-H), 4.36 (s, 1 H, NH), 3.82 (s, 2 H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.18 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 0.89 (s, 9 H, *tert*-Bu), 0.16 (s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ );  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$  = 128.0 ppm)  $\delta$ : 155.6 (q, C-3), 145.7 (q, C-1), 139.1 (q, C-5), 139.0 (q, Ph), 133.2 (t, Ph), 129.1 (t, Ph), 128.9 (t, Ph), 111.7 (t, C-6), 111.6 (q, C-2), 107.4 (t, C-4), 63.1 (s,  $-\text{CH}_2-$ ), 55.6 (p,  $\text{OCH}_3$ ), 26.4 (p, *tert*-Bu in TBS), 18.3 (q, *tert*-Bu in TBS), -4.2 (p,  $\text{Si-CH}_3$ ); **HRMS (ESI)**: ( $\text{M} + \text{Na}^+ + \text{CH}_3\text{CN}$ ) berechnet: 489.1411, gefunden: 489.1598

**Allgemein:** Leicht gelbes Öl,  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ClNO}_3\text{SSi}$ , MG = 426.05 g/mol



## 5.2.4 Kupplung der Ansakette mit dem Geldanamycin-Aromaten:

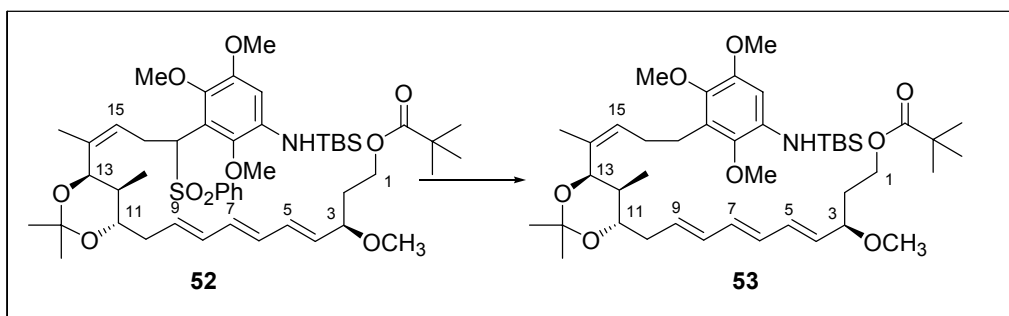
### Kupplung zum Sulfon 52



68 mg (0.15 mmol, 1.3 Äquiv.) Sulfon **49** werden in 4 mL abs. THF gelöst und bei  $-78^{\circ}\text{C}$  tropfenweise mit 0.12 mL (0.30 mmol, 2.6 Äquiv.) Natriumhexamethyldisilazid (2 M in THF) versetzt. Nach 15 Minuten wird eine Lösung aus 66 mg (0.12 mmol, 1 Äquiv.) des frisch hergestellten Iodids **35** in 1 mL abs. THF zugetropft und mit 0.8 mL abs. THF nachgespült. Nach Reaktionsende (1 h) wird das Reaktionsgemisch mit Methanol hydrolysiert und mit 5 mL gesättigter Natriumchloridlösung verdünnt. Die wässrige Phase wird mit 3 x 5 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester : Triethylamin = 10 : 1 : 2 % vol). Das nicht abreagierte Sulfon **25** kann nur teilweise abgetrennt werden.

**Allgemein:** Farbloses Öl,  $\text{C}_{49}\text{H}_{75}\text{NO}_{10}\text{SSi}$ , MG = 898.27 g/mol.

### Desulfonierung zum Ester 53



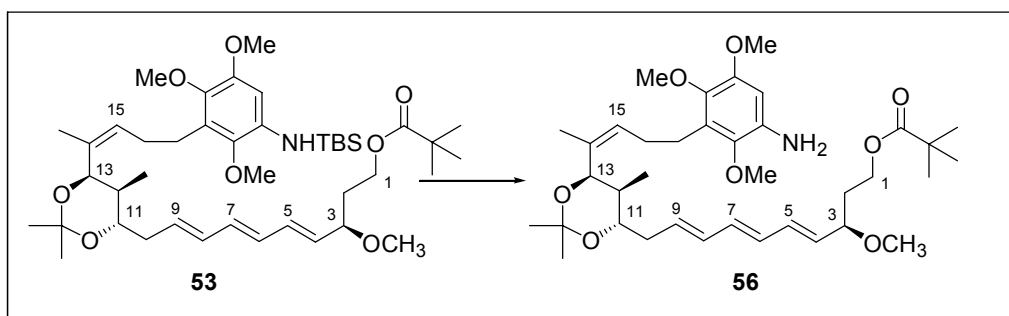
130 mg (0.15 mmol) Sulfon **52** und 214 mg Dinatriumhydrogenphosphat (1.5 mmol, 10 Äquiv.) werden in 5 mL wasserfreiem Methanol suspendiert und auf  $-10^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Es wird portionsweise 400 mg Natriumamalgam (Überschuss) zugegeben. Nach Reaktionsende wird die Suspension über eine dünne Schicht Kieselgel filtriert und mit Ethylacetat (2 % vol Triethylamin) gespült. Die Lösungsmittel werden im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Ethylacetat (2 % vol Triethylamin) gelöst, mit Wasser und einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie

(Petrolether : Essigsäureethylester : Triethylamin = 0 : 1 : 2 % vol). Die Ausbeute beträgt 70 mg (0.09 mmol) = 80% über 3 Stufen.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> = 7.16 ppm) δ: 6.44 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H, Ar), 6.22-6.03 (m, 4 H, Trien), 5.93-5.87 (m, 1 H, 9-H), 5.52-5.49 (m, 1 H, 15-H), 5.39 (dd, *J* = 14.8 und 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.11 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H, 13-H), 4.29-4.17 (m, 2 H, 1-H und 1-H'), 3.96 (s, 1 H, NH), 3.85 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>, Ar), 3.60-3.65 (m, 1 H, 3-H), 3.52 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>, Ar), 3.49 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>, Ar) 3.40 (m, 1 H, 11-H), 3.10 (d, *J* = 1.9 Hz, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.92-2.86 (m, 2 H, 17-H und 17-H'), 2.59-2.46 (m, 2 H, 16-H und 16-H'), 2.42-2.29 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 1.98-1.86 (m, 2 H, 2-H, 12-H), 1.93 (s, 3 H, 14-CH<sub>3</sub>), 1.82-1.71 (m, 1 H, 2-H'), 1.41 (s, 3 H, CCH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3 H, CCH<sub>3</sub>), 1.18 (s, 9 H, *tert*-Bu in Piv), 0.95 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBS), 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 12-CH<sub>3</sub>), 0.22 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> = 128.1 ppm) δ: 177.8 (q, Piv), 150.3 (q, Ar), 141.1 (q, Ar), 140.2 (q, Ar), 137.1 (q, C-14), 135.1 (q, Ar), 134.3, 133.6, 133.3, 132.8, 132.7, 130.6 (t, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 und C-9), 129.6 (q, Ar), 126.7 (t, C-15), 101.1 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 100.2 (t, Ar), 79.6 (t, C-3), 75.2 (t, C-11), 69.7 (t, C-13), 61.5 (s, C-1), 61.0 (p, OCH<sub>3</sub>, Ar), 60.4 (p, OCH<sub>3</sub>, Ar), 56.2 (p, OCH<sub>3</sub>), 56.1 (p, OCH<sub>3</sub>, Ar), 41.6 (t, C-12), 39.0 (q, *tert*-Bu), 38.5 (s, C-10), 35.7 (s, C-2), 29.7 (s, C-17), 27.5 (p, *tert*-Bu in Piv), 26.7 (p, *tert*-Bu in TBS), 25.9 (s, C-16), 25.1 (p, CCH<sub>3</sub>), 24.6 (p, CCH<sub>3</sub>), 21.4 (p, 14-CH<sub>3</sub>), 18.3 (q, *tert*-Bu in TBS), 13.1 (p, 12-CH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**: (M - TBS + Na<sup>+</sup>) berechnet: 666.3982, gefunden: 666.4138

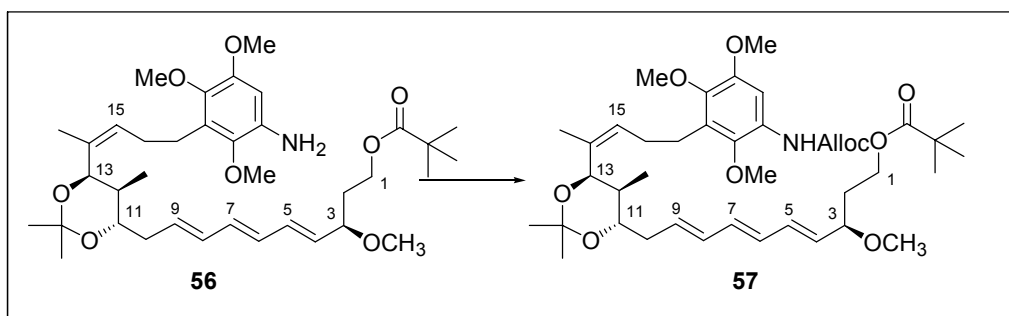
**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>43</sub>H<sub>71</sub>NO<sub>8</sub>Si, MG = 758.11 g/mol; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +16.6 (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### Entschützung zum Anilin **56**



70 mg (90 μmol) Ester **53** werden in 5 mL trockenem Methanol gelöst und mit 3 mg Polymergebundenem Triphenylphosphanhydrobromid versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (1 Stunde) wird die Reaktionsmischung mit trockenem Amberlite-21 neutralisiert, das Lösungsmittel vom Harz abfiltriert und das Harz mit Dichlormethan gewaschen. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das so erhaltene Produkt ohne Reinigung sofort in der nächsten Reaktion umgesetzt.

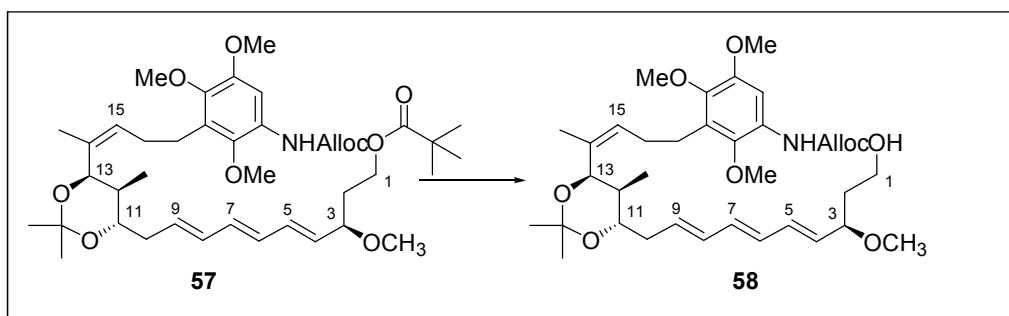
**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>37</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>8</sub>, MG = 643.85 g/mol.

Schützung des Anilins **56** zum Ester **57**

Das Amin **56** aus der vorhergehenden Reaktion wird in 4 mL Aceton gelöst, mit 0.53 mL (30 Äquiv.) Kaliumcarbonat-Lösung (5 M) und 0.01 mL (10 Äquiv.) Chlorameisensäureallylester versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (1 Stunde) wird die Reaktionsmischung mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigsäureethylester = 5:1). Die Ausbeute beträgt 60 mg (82  $\mu\text{mol}$ )= 92% über 2 Stufen.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.65 (br s, 1 H, Ar), 7.08 (br s, 1 H, NH), 6.28-6.06 (m, 4 H, Trien), 5.98 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.5 und 5.8 Hz, 1 H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.77 (dt,  $J$  = 15.0 und 7.2 Hz, 1 H, 9-H), 5.48 (dd,  $J$  = 15.1 und 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.38 (dq,  $J$  = 17.2 und 1.4 Hz, 1 H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHH}$ ), 5.32 (m, 1 H, 15-H), 5.28 (dq,  $J$  = 10.5 und 1.3 Hz, 1 H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHH}$ ), 4.75 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1 H, 13-H) 4.67 (ddd,  $J$  = 5.8, 1.4 und 1.4 Hz, 2 H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.18-4.05 (m, 2 H, 1-H und 1-H'), 3.85 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ , Ar), 3.80 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ , Ar), 3.69 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ , Ar), 3.68 (m, 1 H, 3-H), 3.36-3.31 (m, 1 H, 11-H), 3.25 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.68-2.57 (m, 2 H, 17-H und 17-H'), 2.35-2.12 (m, 4 H, 16-H, 16-H', 10-H und 10-H'), 1.95-1.87 (m, 1 H, 2-H), 1.83-1.71 (m, 2 H, 2-H' und 12-H), 1.68 (s, 3 H, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.32 (s, 3 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.31 (s, 3 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.19 (s, 9 H, *tert*-Bu), 0.77 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 12- $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.0 ppm)  $\delta$ : 178.4 (q, Piv), 153.2 (q,  $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 149.3 (q, Ar), 142.8 (q, Ar), 140.3 (q, Ar), 134.5 (q, C-14), 133.7, 133.2 (t, Trien), 132.9 (t,  $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 132.4 (t, C-4), 132.3 (t, C-9), 131.7, 129.8 (t, Trien), 128.8 (q, Ar), 127.1 (q, Ar), 125.7 (t, C-15), 118.2 (s,  $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 101.4 (t, Ar), 100.6 (q,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 79.1 (t, C-3), 74.4 (t, C-11), 69.0 (t, C-13), 65.8 (s,  $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 61.3 (p,  $\text{OCH}_3$ , Ar), 61.0 (s, C-1), 60.9 (p,  $\text{OCH}_3$ , Ar), 56.2 (p,  $\text{OCH}_3$ ), 55.8 (p,  $\text{OCH}_3$ , Ar), 40.8 (t, C-12), 38.7 (q, *tert*-Bu), 37.6 (s, C-10), 34.8 (s, C-2), 28.6 (s, C-16), 27.1 (p, *tert*-Bu), 24.9 (s, C-17), 24.5 (p,  $\text{CCH}_3$ ), 24.1 (p,  $\text{CCH}_3$ ), 20.7 (p, 14- $\text{CH}_3$ ), 12.5 (p, 12- $\text{CH}_3$ ); **HRMS (ESI)**: ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ) berechnet: 750.4193, gefunden: 750.4197

**Allgemein:** Farbloses Öl,  $\text{C}_{41}\text{H}_{61}\text{NO}_{10}$ , MG = 727.92 g/mol,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.9^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

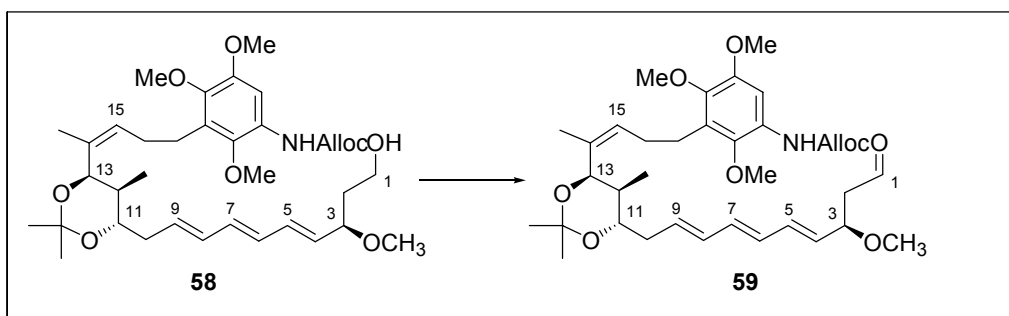
Reduktion zum Alkohol **58**

60 mg (0.082 mmol) Ester **57** werden in 50 mL Allylalkohol gelöst und mit 2 g Lithiumhydroxid Monohydrat versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (5 Tage) wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer verdampft und der Rückstand, suspendiert in Diethylether, durch eine kleine Silikagelschicht filtriert. Die Silikagelschicht wird sorgfältig mit Diethylether gewaschen. Nach dem Entfernen des Diethylethers in Vakuum erfolgt die Reinigung des Restes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigsäureethylester = 1:1). Die Ausbeute beträgt 47 mg (0.072 mmol) = 88%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.67 (br s, 1 H, Ar), 7.11 (br s, 1 H, NH), 6.28-6.10 (m, 4 H, Trien), 6.01 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.5 und 5.7 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.80 (dt,  $J$  = 15.0 und 7.4 Hz, 1 H, 9-H), 5.56 (dd,  $J$  = 14.9 und 8.1 Hz, 1 H, 4-H), 5.40 (ddd,  $J$  = 17.2, 2.7 und 1.4 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>CH=CHH), 5.34 (m, 1 H, 15-H), 5.30 (ddd,  $J$  = 10.5, 2.7 und 1.4 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>CH=CHH), 4.78 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1 H, 13-H), 4.70 (ddd,  $J$  = 5.7, 1.4 und 1.4 Hz, 2 H, -OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>, Ar), 3.86 (m, 1 H, 3-H), 3.82 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>, Ar), 3.77 (m, 2 H, 1-H, 1-H'), 3.71 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>, Ar), 3.37 (m, 1 H, 11-H), 3.29 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.65 (m, 2 H, 17-H und 17-H'), 2.32 (m, 2 H, 16-H, 16-H'), 2.21 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 1.85 (m, 1 H, 12-H), 1.78 (m, 2 H, 2-H, 2-H'), 1.72 (s, 3 H, 14-CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.33 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.80 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, 12-CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm)  $\delta$ : 153.3 (q, COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 149.3 (q, Ar), 142.8 (q, Ar), 140.3 (q, Ar), 134.5 (q, C-14), 133.7, 133.1 (t, Trien), 133.0 (t, COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 132.4 (t, C-4), 132.3 (t, C-9), 131.7, 129.7 (t, Trien), 128.8 (q, Ar), 127.1 (q, Ar), 125.7 (t, C-15), 118.2 (s, COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 101.4 (t, Ar), 100.6 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 82.1 (t, C-3), 74.4 (t, C-11), 69.0 (t, C-13), 65.8 (s, COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 61.4 (p, OCH<sub>3</sub>, Ar), 60.9 (p, OCH<sub>3</sub>, Ar), 60.8 (s, C-1), 56.2 (p, OCH<sub>3</sub>), 55.8 (p, OCH<sub>3</sub>, Ar), 40.8 (t, C-12), 37.9 (s, C-10), 37.6 (s, C-2), 28.6 (s, C-16), 24.9 (s, C-17), 24.5 (p, CCH<sub>3</sub>), 24.1 (p, CCH<sub>3</sub>), 20.7 (p, 14-CH<sub>3</sub>), 12.5 (p, 12-CH<sub>3</sub>);

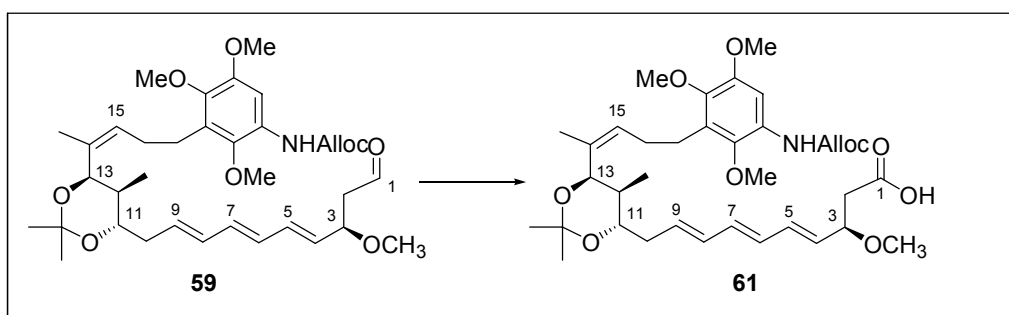
**HRMS (ESI):** (M + Na<sup>+</sup>) berechnet: 666.3618, gefunden: 666.3632

**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>36</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>9</sub>, MG = 643.81 g/mol,  $[\alpha]_D^{20}$  = +40.3° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**Oxidation zum Aldehyd 59**

17 mg (26.4  $\mu\text{mol}$ , 1 Äquiv.) Alkohol **58** werden in 4 mL Aceton gelöst und bei Raumtemperatur mit 13 mg 4Å-Molsieb (500 mg/mmol Substanz), 4.8 mg (40  $\mu\text{mol}$ , 3 Äquiv.) *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid sowie mit 0.5 mg (1.32  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äquiv.) Tetrapropylammoniumperruthenat versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (1 Stunde) wird die Reaktionsmischung über einer kurzen Schicht Kieselgur/Silikagel filtriert und mit Essigsäureethylester als Laufmittel sorgfältig gewaschen. Die Lösungsmittel werden verdampft und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie gereinigt (Petrolether:Essigsäureethylester = 3:1). Der so frisch hergestellte Aldehyd wird ohne Verzögerung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

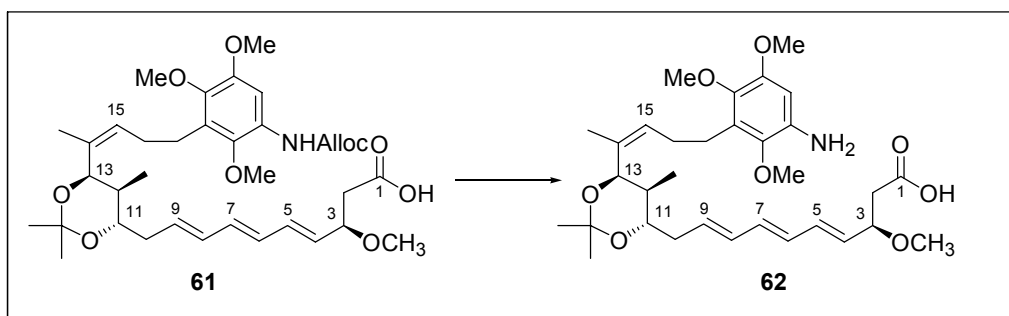
**Allgemein:** Farbloses Öl,  $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{NO}_9$ , MG = 641.79 g/mol.

**Oxidation zur Carbonsäure 61**

Der Aldehyd **59** aus vorheriger Reaktion wird in 1.5 mL *tert*-Butanol gelöst und bei Raumtemperatur mit 2 mL 2-Methyl-2-propen, 27 mg (198  $\mu\text{mol}$ , 7.5 Äquiv.) Natriumdihydrogenphosphat in 1 mL Wasser und 30 mg (264  $\mu\text{mol}$ , 10 Äquiv.) Natriumchlorit versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (1 Stunde) wird die Reaktionsmischung mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet die Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan:Methanol = 30:1). Die Ausbeute beträgt 12 mg (189  $\mu\text{mol}$ )= 69% über 2 Stufen. Die so frisch hergestellte Carbonsäure **61** wird ohne Verzögerung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

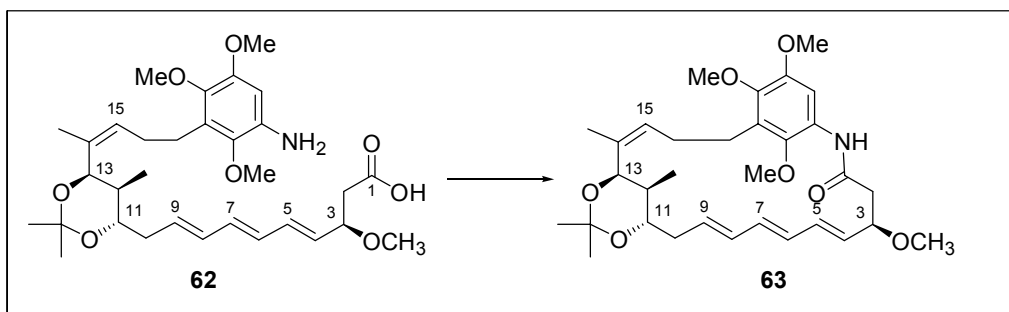
**HRMS (ESI):** ( $M + \text{Na}^+$ ) berechnet: 680.3411, gefunden: 680.3409

Farbloses Öl,  $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{NO}_{10}$ , MG = 657.79 g/mol.

Entschützung zur Aminosäure **62**

12 mg (18  $\mu\text{mol}$ ) Säure **61** werden in 2.5 ml THF gelöst und mit 1.5 mg (36.6  $\mu\text{mol}$ , 2 Äquiv.) Natriumborhydrid und 1 mg (0.9  $\mu\text{mol}$ , 0.05 Äquiv.)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  versetzt. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit Phosphatpuffer hydrolysiert, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan:Methanol = 20:1). Das so erhaltene Produkt wird sofort in der nächsten Reaktion umgesetzt. Die Ausbeute beträgt 8.5 mg (14.8  $\mu\text{mol}$ ) = 81%.

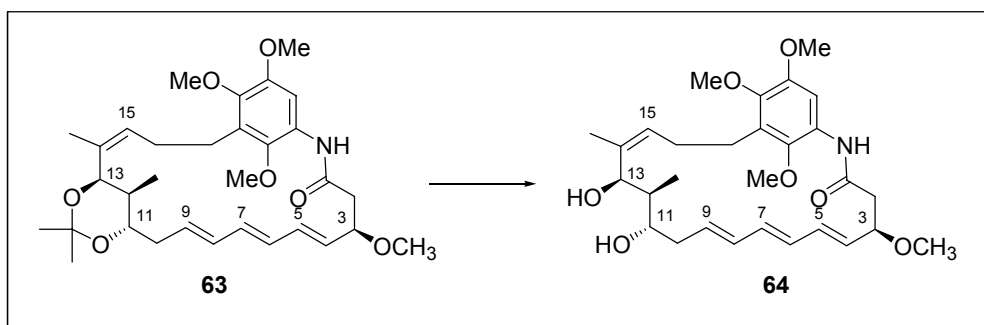
**Allgemein:** Farbloses Öl,  $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{NO}_8$ , MG = 573.72 g/mol.

Bildung des Macrolactams **63**

38 mg (148  $\mu\text{mol}$ , 10 Äq.) 2-Chlor-1-methyl-pyridiniumiodid werden in 8 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 40  $\mu\text{L}$  (296  $\mu\text{mol}$ , 20 Äquiv.) abs. Triethylamin versetzt. Zu diesem Gemisch werden innerhalb von 2 Stunden 8 mL einer Lösung der Aminosäure **62** (8.5 mg, 14  $\mu\text{mol}$ ) aus der vorherigen Reaktion, versetzt mit 30  $\mu\text{L}$  (22  $\mu\text{mol}$ , 15 Äq.) abs. Triethylamin, gegeben. Die Reaktionsmischung wird im Anschluss noch 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigsäureethylester = 3:1) gereinigt. Es ist nicht möglich, die Verbindung sauber zu isolieren. Die Ausbeute beträgt 1.5 mg (2.7  $\mu\text{mol}$ ) = 20%.

**HRMS (ESI):** ( $M + \text{Na}^+$ ) berechnet: 578.3094, gefunden: 578.3092

**Allgemein:** Farbloses Öl,  $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{NO}_7$ , MG = 555.70 g/mol

Entschützung zum 1,3-Diol **64**

1.5 mg (2.7  $\mu\text{mol}$ ) Acetonid **63** werden in 1 ml Methanol gelöst und mit 1 Kristall Camphersulfonsäure versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (2 Stunden) wird zu der Reaktionsmischung 1 Tropfen Triethylamin gegeben, die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigsäureethylester = 1:2) gereinigt. Die Ausbeute beträgt 0.7 mg (1.36  $\mu\text{mol}$ ) = 50%.

Die Verbindung liegt als nicht genauer bestimmbares cis/trans.-Gemisch (Amid-Bindung) vor. Das zugehörige  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum lässt keine 100%ige Zuordnung Signale zu, versucht worden ist es trotzdem. Im  $^{13}\text{C-NMR}$  sind die Signale vom Grundrauschen nur schwer zu unterscheiden.

Auch bei den Ansamitocinen ist dieses Problem bekannt, sofern der Stickstoff nicht methyliert ist.<sup>142</sup>

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$  = 7.16 ppm)  $\delta$ : 8.53 (s, 1 H, Ar), 7.47 (s, 1 H, NH), 6.16 (dd,  $J$  = 15.3 und 10.7 Hz, 1 H, Trien), 6.03 (dd,  $J$  = 21.0 und 10.6 Hz, 1 H, Trien), 5.89 (dd,  $J$  = 10.6 und 14.9 Hz, 1 H, Trien), 5.78 (dd,  $J$  = 15.4 und 10.6 Hz, 1 H, Trien), 5.42 (dd,  $J$  = 15.5 und 7.6 Hz, 1 H, 4-H), 5.31 (m, 1 H, 15-H), 5.19 (ddd,  $J$  = 15.0, 8.9 und 6.0 Hz, 1 H, 9-H), 4.80 (m, 1 H, 13-H), 4.10 (ddd,  $J$  = 10.1, 7.1 und 3.2 Hz, 1 H, 3-H), 3.74 (m, 1 H, 11-H), 3.71 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ , Ar), 3.47 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ , Ar), 3.35 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ , Ar), 3.09 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ , ), 3.00 (m, 2 H, 17-H, 17-H'), 2.86 (dd,  $J$  = 12.7 und 3.4 Hz, 1 H, 2-H), 2.79 (dd,  $J$  = 11.4 und 3.4 Hz, 1 H, 2-H'), 2.59-2.06 (m, 4 H, 10-H, 10-H', 16-H, 16-H'), 1.92 (m, 3 H, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.88 (m, 1 H, 12-H), 1.03 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 12- $\text{CH}_3$ );

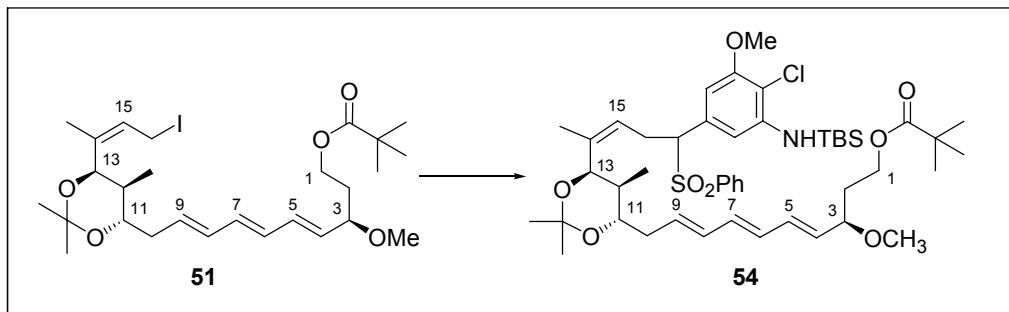
**HRMS (ESI):** ( $M + \text{Na}^+$ ) berechnet: 538.2781, gefunden: 538.2779

**Allgemein:** Weißer Feststoff,  $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_7$ , MG = 515.64 g/mol

<sup>142</sup> H. G. Floss, A. Kirschning, persönliche Mitteilung

### 5.2.5 Kupplung der Ansakette mit dem Maytansin-Aromaten:

#### Kupplung zum Sulfon **54**

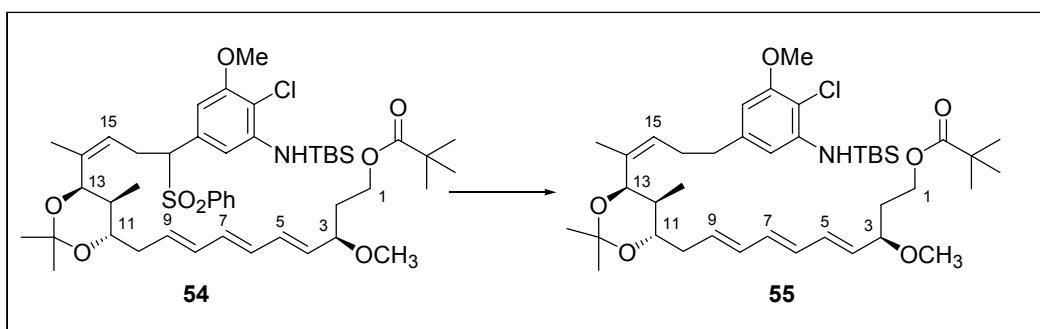


27 mg (65  $\mu\text{mol}$ , 1.3 Äquiv.) Sulfon **51** werden in 1.5 mL abs. THF gelöst und bei  $-78^\circ\text{C}$  tropfenweise mit 64  $\mu\text{L}$  (130  $\mu\text{mol}$ , 2.6 Äquiv.) Natriumhexamethyldisilazid (2 M in THF) versetzt. Nach 15 Minuten wird eine Lösung aus 28 mg (50  $\mu\text{mol}$ , 1 Äquiv.) des frisch hergestellten Iodids **35** in 0.6 mL abs. THF zugetropft und mit 0.5 mL abs. THF nachgespült. Nach Reaktionsende ( $\sim 1$  h) wird das Reaktionsgemisch mit Methanol hydrolysiert und mit 5 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung verdünnt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester : Triethylamin = 10 : 1 : 2 % vol). Nicht abreagierter Aromat kann nicht abgetrennt werden.

**HRMS (ESI):** (M + Na<sup>+</sup>) berechnet: 894.4178, gefunden: 894.4145

**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>47</sub>H<sub>70</sub>ClNO<sub>8</sub>SSi, MG = 872.66 g/mol

#### Desulfonierung zum Ester **55**



52 mg (max. 50  $\mu\text{mol}$ ) Sulfon **54** und 85 mg Dinatriumhydrogenphosphat (0.5 mmol, 10 Äquiv.) werden in 5 mL wasserfreiem Methanol suspendiert und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Es werden 0.15 g Natriumamalgam (Überschuss) zugegeben und für 1 h gerührt. Anschließend wird die Suspension über eine dünne Schicht Kieselgel filtriert und mit Ethylacetat (2 % vol Triethylamin) gespült. Die Lösungsmittel werden im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Ethylacetat (2 % vol Triethylamin)

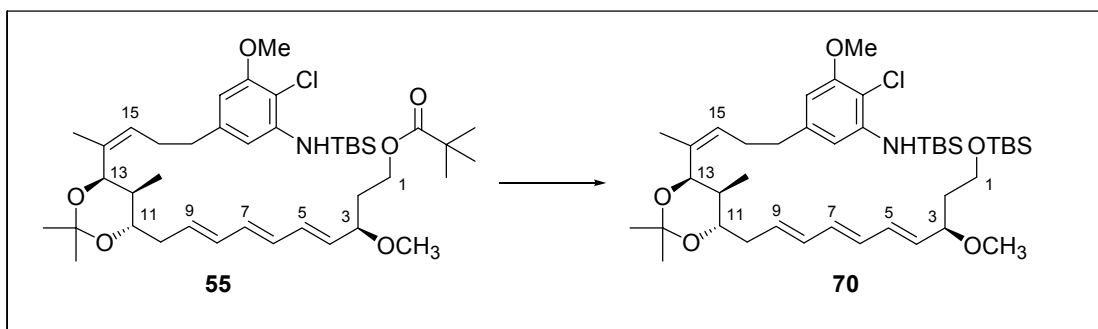


gelöst, mit Wasser und einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether: Essigsäureethylester : Triethylamin = 10 : 1 : 2 % vol). Die Ausbeute beträgt 29 mg (39.6  $\mu\text{mol}$ ) = 79 % über 3 Stufen.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$  = 7.16 ppm)  $\delta$ : 6.57 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1 H, Ar), 6.07 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1 H, Ar), 6.26-6.03 (m, 4 H, Trien), 5.93-5.86 (m, 1 H, 9-H), 5.40 (dd,  $J$  = 14.3 und 7.9 Hz, 1 H, 4-H), 5.33-5.29 (m, 1 H, 15-H), 4.92 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1 H, 13-H), 4.42 (s, 1 H, NH), 4.26-4.17 (m, 2 H, 1-H und 1-H'), 3.62 (dt,  $J$  = 7.8 und 5.2 Hz, 1 H, 3-H), 3.48-3.44 (m, 1 H, 11-H), 3.39 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.10 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ , Ar), 2.59-2.52 (m, 2 H, 17-H und 17-H'), 2.47-2.33 (m, 4 H, 16-H und 16-H', 10-H und 10-H'), 1.93-1.71 (m, 3 H, 2-H, 12-H, 2-H'), 1.89 (s, 3 H, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.39 (s, 3 H,  $\text{CCH}_3$ ), 1.38 (s, 3 H,  $\text{CCH}_3$ ), 1.19 (s, 9 H, *tert*-Bu in Piv), 0.93 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBS), 0.97 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 12- $\text{CH}_3$ ), 0.24 (s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ );  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$  = 128.0 ppm)  $\delta$ : 177.6 (q, Piv), 156.4 (q, Ar), 145.6 (q, Ar), 141.3 (q, Ar), 135.3 (q, C-14), 134.9 (q, Ar), 133.8, 133.4, 133.2, 132.7, 132.1, 130.7 (t, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 und C-9), 125.6 (t, C-15), 109.7 (t, Ar), 102.1 (t, Ar), 100.9 (q,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 79.4 (t, C-3), 74.9 (t, C-11), 69.9 (t, C-13), 61.3 (s, C-1), 56.1 (p,  $\text{OCH}_3$ , Ar), 55.6 (p,  $\text{OCH}_3$ ), 41.4 (t, C-12), 38.8 (q, *tert*-Bu in TBS), 38.4 (s, C-10), 37.0 (s, C-2), 35.5 (s, C-17), 30.3 (s, C-16), 27.4 (p, *tert*-Bu in Piv), 26.5 (p, *tert*-Bu in TBS), 24.9 (p,  $\text{CCH}_3$ ), 24.3 (p,  $\text{CCH}_3$ ), 21.4 (p, 14- $\text{CH}_3$ ), 18.0 (q, *tert*-Bu in TBS), 12.9 (p, 12- $\text{CH}_3$ ); **HRMS (ESI)**: ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ) berechnet: 754.4246, gefunden: 754.4438

**Allgemein:** Farbloses Öl,  $\text{C}_{41}\text{H}_{66}\text{ClNO}_6\text{Si}$ , MG = 732.50 g/mol,  $[\alpha]_D^{20} = +11.2$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### Umschätzung zum TBS-Ether 70



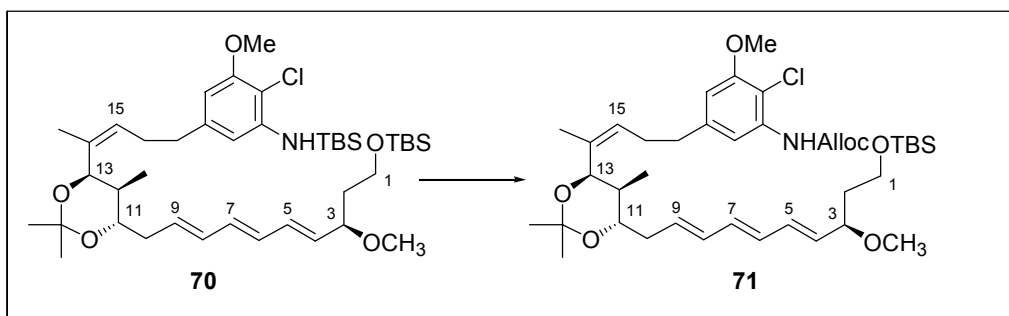
29 mg Ester **55** (39.6  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) werden in 4 mL Dichlormethan gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Es werden 40  $\mu\text{L}$  DIBAL-H (41.6  $\mu\text{mol}$ , 1.05 Äq.) zugetropft. Nach Reaktionsende (~2 h) wird mit gesättigter Kalium-Natriumtartrat-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Petrolether: Essigsäureethylester : Triethylamin = 10 : 1 : 2 % vol). Die Ausbeute beträgt 25 mg (38.6  $\mu\text{mol}$ ) = 97%

Der so erhaltene Alkohol wird in 2 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 3.9 mg (57.9  $\mu\text{mol}$ , 1.5 Äq.) Imidazol, 240  $\mu\text{g}$  (1.9  $\mu\text{mol}$ , 0.05 Äq.) DMAP und 7 mg (46  $\mu\text{mol}$ , 1.2 Äq.) TBS-Cl versetzt. Nach Reaktionsende (~1 h) wird mit Phosphatpuffer hydrolysiert, und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Petrolether: Essigsäureethylester: Triethylamin = 10 : 1 : 2 % vol). Die Ausbeute beträgt 29 mg (38.5  $\mu\text{mol}$ ) = 99%

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$  = 7.16 ppm)  $\delta$ : 6.25-6.08 (m, 4 H, Trien), 6.00 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1 H, Ar), 5.92 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1 H, Ar), 5.87 (m, 1 H, 9-H), 5.52 (dd,  $J$  = 15.0 und 7.9 Hz, 1 H, 4-H), 5.29 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H, 15-H), 4.92 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H, 13-H), 3.88-3.78 (m, 2 H, 3-H und 1-H), 3.67 (ddt,  $J$  = 9.8, 5.5 und 2.3 Hz, 1 H, 1-H'), 3.48-3.41 (m, 2 H, N-H, 11-H), 3.36 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ , Ar), 3.20 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.47 (m, 2 H, 17-H und 17-H'), 2.32 (m, 4 H, 16-H und 16-H', 10-H und 10-H'), 1.93 (m, 1 H, 2-H), 1.89 (s, 3 H, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.76 (m, 2 H, 2-H', 12-H), 1.39 (s, 3 H,  $\text{CCH}_3$ ), 1.38 (s, 3 H,  $\text{CCH}_3$ ), 1.00 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBS), 0.85 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, 12- $\text{CH}_3$ ), 0.08 (s, 3 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.07 (s, 3 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ );  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$  = 128.0 ppm)  $\delta$ : 156.4 (q, Ar), 144.7 (q, Ar), 141.6 (q, Ar), 135.3 (q, C-14), 134.3 (q, Ar), 133.4, 132.9, 132.8, 132.8, 131.7, 130.9 (t, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 und C-9), 125.6 (t, C-15), 108.5 (t, Ar), 102.1 (t, Ar), 100.9 (q,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 79.4 (t, C-3), 74.9 (t, C-11), 69.8 (t, C-13), 59.7 (s, C-1), 56.1 (p,  $\text{OCH}_3$ , Ar), 55.5 (p,  $\text{OCH}_3$ ), 41.3 (t, C-12), 39.6 (s, C-10), 38.3 (s, C-2), 36.7 (s, C-17), 30.2 (s, C-16), 26.2 (p, *tert*-Bu in TBS), 24.9 (p,  $\text{CCH}_3$ ), 24.3 (p,  $\text{CCH}_3$ ), 21.4 (p, 14- $\text{CH}_3$ ), 18.5 (q, *tert*-Bu in TBS), 12.9 (p, 12- $\text{CH}_3$ ), -3.6, -5.2 (p,  $\text{CH}_3$  in TBS);

**Allgemein:** Farbloses Öl,  $\text{C}_{42}\text{H}_{72}\text{ClNO}_5\text{Si}_2$ , MG = 762.65 g/mol.

### Umschützung zum Alloc-geschützten Anilin 71

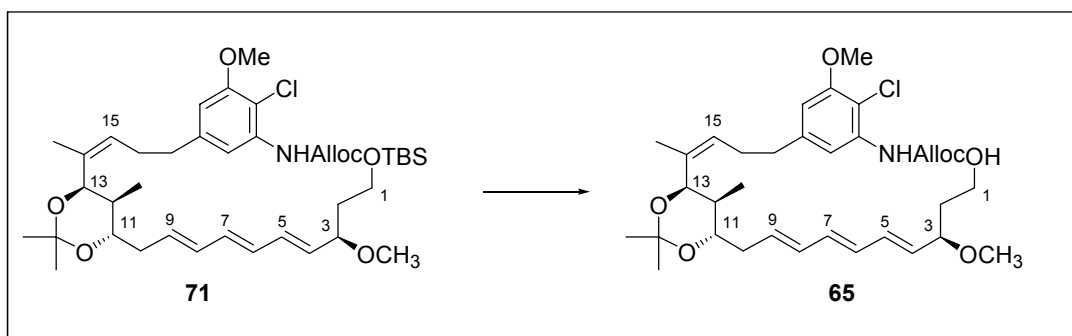


29 mg TBS-Ether **70** (38.5  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) werden in 1 mL Dichlormethan gelöst und mit einer Spatelspitze Silikagel versetzt. Nach 30 min. wird über eine Silikagelschicht filtriert und das so gewonnene Anilin in 2 mL Aceton aufgenommen. Es werden 0.2 mL 5 molare Kaliumcarbonat-Lösung (30 Äq.) und 60  $\mu\text{l}$  Chlorameisensäureallylester zugegeben. Nach Reaktionsende (~2 h) wird mit Phosphatpuffer hydrolysiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Petrolether: Essigsäureethylester: 10:1). Die Ausbeute beträgt 26 mg (36  $\mu\text{mol}$ ) = 93%

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.70 (br s, 1 H, Ar), 7.23 (br s, 1 H, NH), 6.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, Ar), 6.26-6.06 (m, 4 H, Trien), 5.98 (ddt, *J* = 17.3, 10.4 und 5.9 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.75 (dt, *J* = 14.9 und 7.7 Hz, 1 H, 9-H), 5.49 (dd, *J* = 14.8 und 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.38 (ddd, *J* = 17.3, 2.5 und 1.3 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>CH=CHH), 5.28 (ddd, *J* = 10.4, 2.5 und 1.4 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>CH=CHH), 5.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H, 15-H), 4.68 (ddd, *J* = 5.9, 1.4 und 1.4 Hz, 2 H, -OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4.63 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H, 13 H), 3.88 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>, Ar), 3.76 (dt, *J* = 7.8 und 5.7 Hz, 1 H, 3-H), 3.71 (ddd, *J* = 10.1, 7.3 und 5.5 Hz, 1 H, 1-H), 3.62 (ddd, *J* = 10.1, 6.0 und 6.0 Hz, 1 H, 1-H'), 3.32 (m, 1 H, 11-H), 3.25 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.62 (m, 2 H, 17-H und 17-H'), 2.30 (m, 4 H, 16-H, 16-H', 10-H und 10-H'), 1.79 (ddt, *J* = 13.6, 7.8 und 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 1.69-1.62 (m, 2 H, 2-H', 12-H), 1.67 (s, 3 H, 14-CH<sub>3</sub>), 1.32 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.29 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.89 (s, 9 H, *tert*-Bu), 0.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 12-CH<sub>3</sub>), 0.03, 0.04 (s, 3 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 154.7 (q, Ar), 152.8 (q, COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 142.2 (q, Ar), 135.4 (q, C-14), 134.8 (q, Ar), 134.0 (q, Ar), 133.6, 133.1 (t, Trien), 132.7 (t, COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 132.2, 131.9, 131.7, 130.2 (t, Trien), 125.0 (t, C-15), 118.2 (s, COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 111.9 (t, Ar), 106.7 (t, Ar), 100.6 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 78.8 (t, C-3), 74.4 (t, C-11), 69.4 (t, C-13), 66.0 (s, COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 59.3 (s, C-1), 56.2 (p, OCH<sub>3</sub>, Ar), 56.1 (p, OCH<sub>3</sub>), 40.7 (t, C-12), 40.6 (q, *tert*-Bu), 38.8 (s, C-2), 37.7 (s, C-10), 36.5 (s, C-17), 29.6 (s, C-16), 25.9 (p, *tert*-Bu), 24.6 (p, CCH<sub>3</sub>), 24.1 (p, CCH<sub>3</sub>), 18.3 (q, *tert*-Bu in TBS), 12.6 (p, 12-CH<sub>3</sub>), -5.3, -5.4 (p, CH<sub>3</sub> in TBS)

**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>40</sub>H<sub>62</sub>ClNO<sub>7</sub>Si, MG = 732.46 g/mol

### Reduktion zum Alkohol **65**



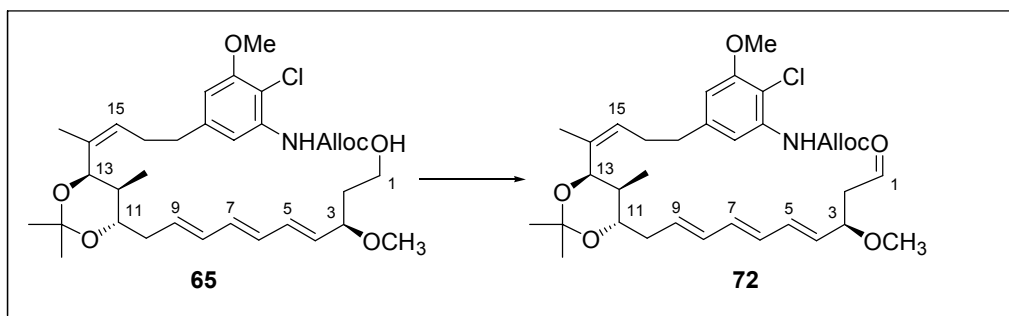
26 mg Caramat **71** (36 μmol, 1 Äq.) werden in 1.5 mL abs. THF gelöst und bei 0°C mit 11 mg TBAF·3H<sub>2</sub>O versetzt. Nach Reaktionsende (~2 h) wird mit Phosphatpuffer hydrolysiert und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Petrolether: Essigsäureethylester: 3:1). Die Ausbeute beträgt 19 mg (30 μmol) = 85%

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.67 (br s, 1 H, Ar), 7.24 (br s, 1 H, NH), 6.46 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H, Ar), 6.27-6.05 (m, 4 H, Trien), 5.97 (ddt, *J* = 17.2, 10.4 und 5.8 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.75 (dt, *J* = 14.8 und 7.3 Hz, 1 H, 9-H), 5.52 (dd, *J* = 15.1 und 7.9 Hz, 1 H, 4-H), 5.37 (ddd, *J* = 17.2, 3.0 und 1.5 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>CH=CHH), 5.27 (ddd, *J* = 10.4, 3.0 und 1.5 Hz, 1 H, -

OCH<sub>2</sub>CH=CHH), 5.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 15-H), 4.67 (ddd, *J* = 5.8, 1.5 und 1.5 Hz, 2 H, -OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4.62 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H, 13 H), 3.87 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>, Ar), 3.84 (m, 1 H, 3-H), 3.73 (m, 2 H, 1-H, 1-H'), 3.34 (m, 1 H, 11-H), 3.26 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.60 (m, 2 H, 17-H und 17-H'), 2.29 (m, 4 H, 16-H, 16-H', 10-H und 10-H'), 1.83 (ddt, *J* = 14.7, 7.5 und 4.8 Hz, 1 H, 2-H), 1.74 (ddt, *J* = 14.7, 6.0 und 4.8 Hz, 1 H, 2-H') 1.67 (s, 3 H, 14-CH<sub>3</sub>), 1.64 (s, 1 H, 12-H), 1.31 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.28 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.476 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 12-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 154.7 (q, Ar), 152.8 (q, COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 142.2 (q, Ar), 135.4 (q, C-14), 134.8 (q, Ar), 134.7 (q, Ar), 133.7, 133.1 (t, Trien), 132.2 (t, COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 132., 132.0, 131.8, 129.8 (t, Trien), 124.9 (t, C-15), 118.5 (s, COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 111.9 (t, Ar), 106.7 (t, Ar), 100.6 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 81.9 (t, C-3), 74.4 (t, C-11), 69.4 (t, C-13), 66.0 (s, COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 60.8 (s, C-1), 56.2 (p, OCH<sub>3</sub>, Ar), 56.1 (p, OCH<sub>3</sub>), 40.6 (t, C-12), 37.8 (s, C-10), 37.7 (s, C-2), 36.4 (s, C-17), 29.6 (s, C-16), 24.5 (p, CCH<sub>3</sub>), 24.0 (p, CCH<sub>3</sub>), 12.6 (p, 12-CH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI):** (M + Na<sup>+</sup>) berechnet: 640.3017, gefunden: 640.3037

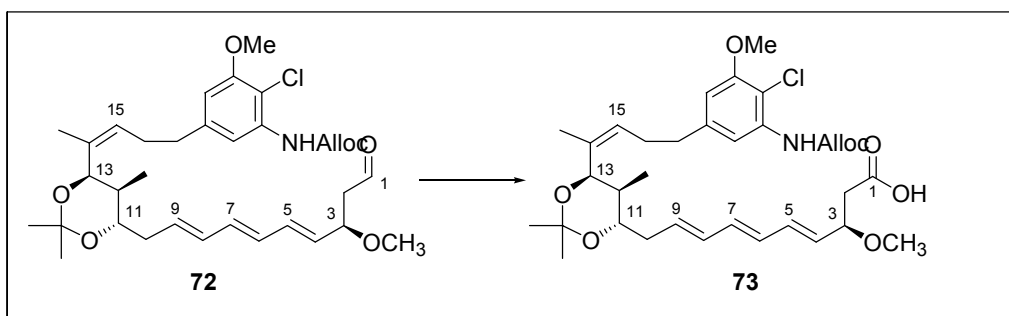
**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>ClNO<sub>7</sub>, MG = 618.20 g/mol

### Oxidation zum Aldehyd 72



8.5 mg (13.7 μmol) Alkohol **65** werden in 1.5 mL Aceton gelöst und bei Raumtemperatur mit 7 mg 4Å-Molsieb (500 mg/mmol Substanz), 2.5 mg (21 μmol, 1.5 Äquiv.) *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid sowie mit 0.25 mg (0.6 μmol, 0.05 Äquiv.) Tetrapropylammoniumperruthenat versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (1 Stunde) wird die Reaktionsmischung durch eine kurze Silikagelschicht filtriert und mit Essigsäureethylester als Laufmittel sorgfältig gewaschen. Die Lösungsmittel werden verdampft und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie gereinigt (Petrolether:Essigsäureethylester = 3:1). Der so frisch hergestellte Aldehyd wird ohne Verzögerung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

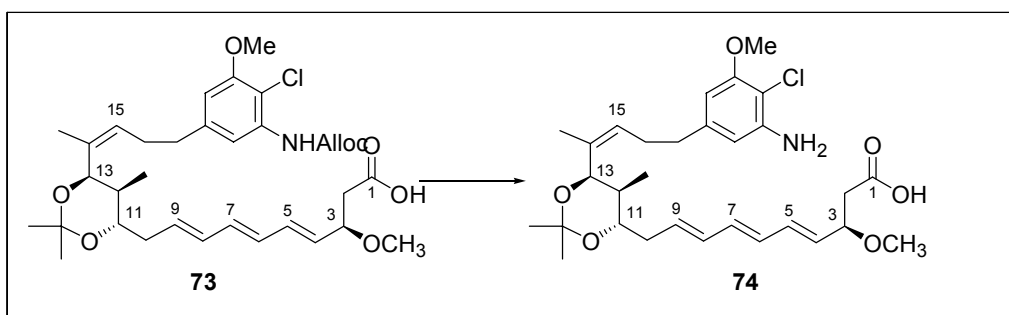
**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>ClNO<sub>7</sub>, MG = 616.18 g/mol.

**Oxidation zur Säure 73**

8.5 mg (13.7  $\mu\text{mol}$ ) Aldehyd **72** werden in 1.5 mL *tert*-Butanol gelöst und bei Raumtemperatur mit 1.5 mL 2-Methyl-2-propen, 14 mg (103  $\mu\text{mol}$ , 7.5 Äquiv.) Natriumdihydrogenphosphat in 1 mL Wasser und 16 mg (137  $\mu\text{mol}$ , 10 Äquiv.) Natriumchlorit versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (1 h) wird die Reaktionsmischung mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester (3x5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet die Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan:Methanol = 30:1). Die Ausbeute beträgt 4.5 mg (7.1  $\mu\text{mol}$ ) = 52% über 2 Stufen. Die so frisch hergestellte Carbonsäure **73** wird ohne Verzögerung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

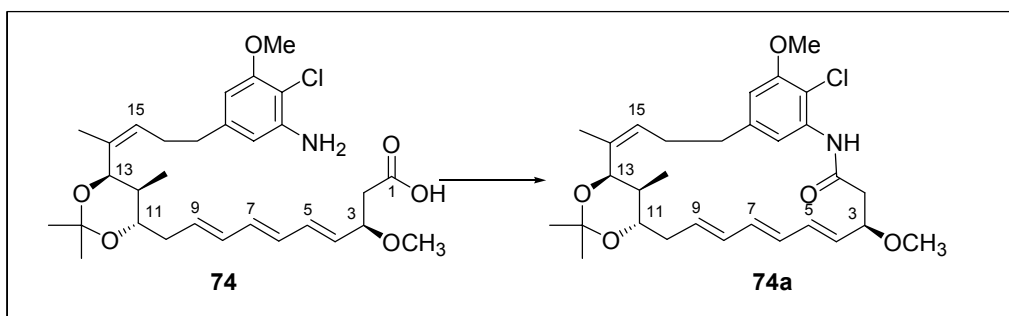
**HRMS (ESI):** ( $M + \text{Na}^+$ ) berechnet: 654.2810, gefunden: 654.2833

**Allgemein:** Farbloses Öl,  $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{ClNO}_8$ , MG = 632.18 g/mol.

**Entschützung zur Aminosäure 74**

4.5 mg (7.1  $\mu\text{mol}$ ) Säure **73** werden in 1.5 ml THF gelöst und mit 0.6 mg (14.2  $\mu\text{mol}$ , 2 Äquiv.) Natriumborhydrid und 0.4 mg (0.36  $\mu\text{mol}$ , 0.05 Äquiv.)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  versetzt. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit Phosphatpuffer hydrolysiert, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan:Methanol = 20:1). Das so erhaltene Produkt wird sofort in der nächsten Reaktion umgesetzt. Die Ausbeute beträgt 3.4 mg (6.2  $\mu\text{mol}$ ) = 87%

**Allgemein:** Farbloses Öl,  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{ClNO}_6$ , MG = 548.11 g/mol.

**Bildung des Macrolactams 74a**

5.6 mg (22  $\mu\text{mol}$ , 2 Äquiv.) 2-Chlor-1-methyl-pyridiniumiodid (Mukaiyama Salz) werden in 3 ml abs. Acetonitril gelöst und mit 4 mg (22  $\mu\text{mol}$ , 2 Äquiv.) Protonenschwamm versetzt. Zu diesem Gemisch wird innerhalb von 2 Stunden eine Lösung der Aminosäure **74** (~6 mg, 11  $\mu\text{mol}$ ) mit 15  $\mu\text{L}$  (11  $\mu\text{mol}$ , 1 Äquiv.) Triethylamin zugetropft. Die Reaktionsmischung wird anschließend noch 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigsäureethylester = 3:1) gereinigt.

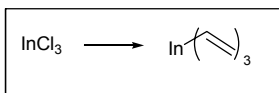
**HRMS (ESI):** ( $M + \text{Na}^+$ ) berechnet: 552.2493, gefunden: 552.2518

**Allgemein:** Farbloses Öl,  $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{ClNO}_5$ , MG = 530.10 g/mol,

## 5.3 Synthese der Ansamitocin-Derivate

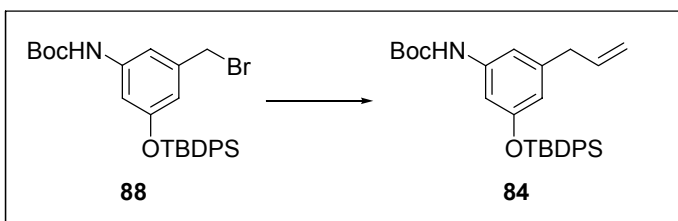
### 5.3.1 Synthese des kleinen Proansamitocins

#### Darstellung des Indiumorganyls (Trivinylindium)



34 mg (0.154 mmol, 1 Äquiv.) Indium(III)-chlorid werden in 0.7 ml trockenem THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0.46 mL (0.46 mmol, 3 Äquiv.) Vinylmagnesiumbromid (1 M in THF) langsam zugetropft, die Reaktionsmischung für weitere 30 min. gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und ohne weitere Bearbeitung eingesetzt.

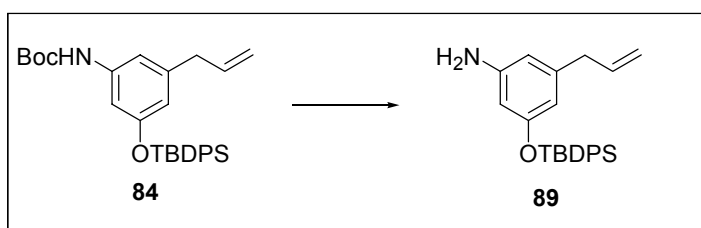
#### [3-Allyl-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-phenyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester **84**



212 mg (0.17 mmol, 1 Äquiv.) des Benzylbromids **88** und 6.4 mg (0.034 mmol, 0.02 Äquiv.) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden in 4 mL trockenem THF refluxiert. Das frisch hergestellte Trivinylindium wird langsam zugetropft. Nach Ende der Reaktion wird mit wenig Methanol hydrolysiert, die Lösung eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 10:1). Die Ausbeute beträgt 135 mg (0.037 mmol)=73%

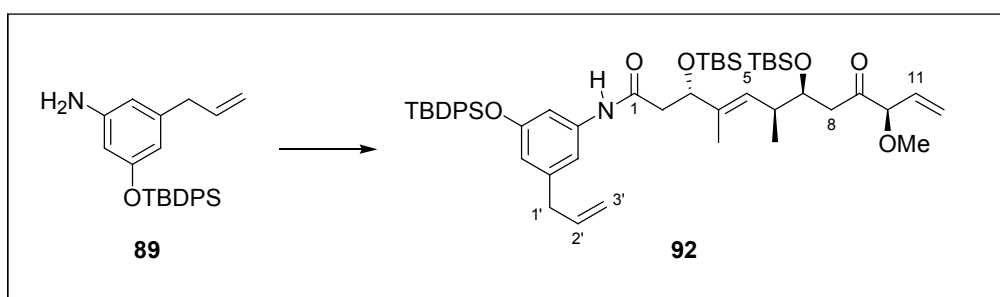
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.72-7.70 (m, 4 H, OTBDPS), 7.44-7.34 (m, 6 H, OTBDPS), 6.88 (s, 1 H, Ar-H), 6.56 (s, 1 H, Ar-H), 6.22 (m, 2 H, Ar-H und NH), 5.72 (ddt, 1 H, J = 18.9, 10.2 und 6.7 Hz, -CH=CH<sub>2</sub>), 4.92-4.87 (m, 2 H, -CH=CH<sub>2</sub>), 3.12 (d, 2 H, Ar-CH<sub>2</sub>-), 1.47 (s, 9 H, Boc), 1.08 (s, 9 H, OTBDPS); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 156.0 (q, Ar), 152.5 (q, NH(CO)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 141.9 (q, Ar), 139.1 (q, Ar), 136.9 (t, -CH=CH<sub>2</sub>), 135.5 (t, Ph), 132.9 (q, Ph), 129.8 (t, Ph), 127.7 (t Ph), 115.7 (s, -CH=CH<sub>2</sub>), 114.8 (t, Ar), 111.4 (t, Ar), 107.7 (t, Ar), 80.4 (q, NH(CO)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 40.0 (s, Ar-CH<sub>2</sub>-), 28.3 (p, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.5 (p, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.4 (q, OSi(Ph<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**: (M+Na)<sup>+</sup> berechnet: 488.2621 gefunden: 488.2612

**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>Si, MG = 487.71 g/mol

Entschützung zum Anilin **89**

37 mg (0.076 mmol, 1 Äquiv.) des Esters **84** werden in 2 mL Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 0.28 mL Trifluoressigsäure (3.8 mmol, 50 Äquiv.) versetzt (tropfenweise!). Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Reaktionsende wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether: Essigester = 1:1). Die Ausbeute beträgt 28 mg (0.072 mmol) = 95%. Das Anilin wird schnell weiterverarbeitet.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.77-7.70 (m, 4 H, OTBDPS), 7.48-7.32 (m, 6 H, OTBDPS), 6.06 (s, 1 H, Ar-H), 6.05 (s, 1 H, Ar-H), 5.97 (s, 1 H, Ar-H), 5.72 (ddt, 1 H, *J* = 17.6, 9.3 und 6.8 Hz, -CH=CH<sub>2</sub>), 4.98-4.88 (m, 2 H, -CH=CH<sub>2</sub>), 3.1 (d, 2 H, *J* = 6.7 Hz, Ar-CH<sub>2</sub>-), 1.09 (s, 9 H, OTBDPS); **Allgemein:** Gelber Schaum, C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NOSi, MG = 387.59 g/mol

Darstellung von Amid **92**

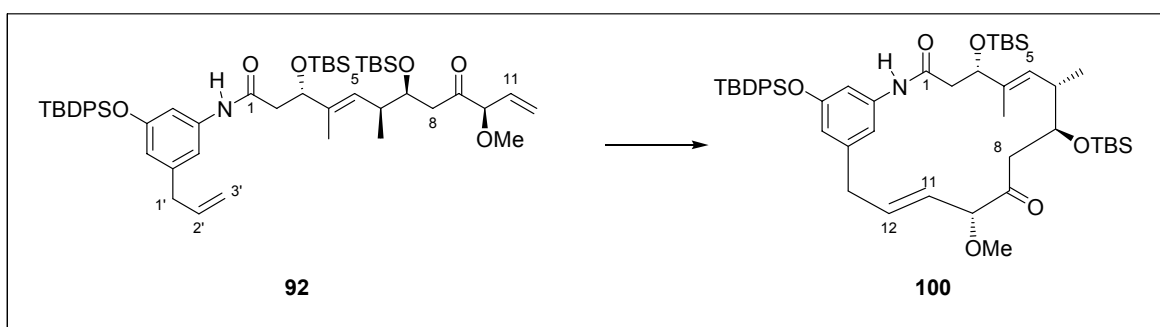
103 mg (0.195 mmol, 1 Äquiv.) Ketosäure **79** werden in 8 mL Dichlormethan gelöst und mit 48 mg (0.195 mmol, 1 Äquiv.) BOP-Cl und 33 µL (0.195 mmol, 1 Äquiv.) DIEA versetzt und bei Raumtemperatur für 3 h gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 74 mg (0.195 mmol, 1 Äquiv.) Anilin **89** und 33 µL (0.195 mmol, 1 Äquiv.) DIEA in 6 mL Dichlormethan über einen Zeitraum von 2 h zugetropft. Nach Reaktionsende (~18 h) wird mit Phosphatpuffer hydrolysiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether: Essigester = 20:1). Die Ausbeute beträgt 136 mg (0.151 mmol) = 78%.



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.71-7.69 (m, 4 H, OTBDPS), 7.50 (s, 1 H, NH), 7.43-7.33 (m, 6 H, OTBDPS), 6.95 (s, 1 H, Ar-H), 6.83 (s, 1 H, Ar-H), 6.27 (s, 1 H, Ar-H), 5.73 (ddt, 1 H, *J* = 16.9, 10.2 und 6.7 Hz, 2'-H), 5.67 (ddd, *J* = 17.2, 10.3 und 6.9 Hz, 11-H), 5.44 (ddd, 1 H, *J* = 17.2, 1.3 und 1.3 Hz, 12-H), 5.37 (ddd, 1 H, *J* = 10.3, 1.3 und 1.3 Hz, 12-H'), 5.37-5.33 (m, 1 H, 5-H), 4.92 (ddd, 1 H, *J* = 17.1, 1.6 und 1.6 Hz, 3'-H), 4.89 (ddd, 1 H, *J* = 17.1, 1.6 und 1.6 Hz, 3'-H'), 4.39 (dd, 1 H, *J* = 7.3 und 3.5 Hz, 3-H), 4.06-4.01 (m, 2 H, 7-H, 10-H), 3.33 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.13 (s, 1 H, 1'-H), 3.12 (s, 1 H, 1'-H'), 2.66 (dd, 1 H, *J* = 17.2 und 6.7 Hz, 8-H), 2.57 (dd, 2 H, *J* = 17.2 und 4.6 Hz, 8-H'), 2.52-2.47 (m, 1 H, 6-H), 2.42 (dd, 1 H, *J* = 13.8 und 3.8 Hz, 2-H), 2.36 (dd, 1 H, *J* = 13.8 und 7.8 Hz, 2-H'), 1.59 (d, 3 H, *J* = 1.6 Hz, 4-CH<sub>3</sub>), 1.08 (s, 9 H, OTBDPS), 0.86 (d, 3 H, *J* = 7.0 Hz, 6-CH<sub>3</sub>), 0.84 (s, 9H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.82 (s, 9 H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.05 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), -0.02 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), -0.03 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), -0.06 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 206.8 (q, C-9), 169.1 (q, C-1), 155.9 (q, Ar), 141.7 (q, Ar), 138.7 (q, Ar), 136.8 (t, C-2'), 136.5 (q, C-4) 135.5 (t, Ph), 132.9 (q, Ph), 132.4 (t, C-11), 129.8 (t, Ph), 128.3 (t, C-5), 127.7 (t Ph), 120.3 (s, C-12), 115.9 (t, Ar), 115.8 (s, C-3'), 112.7 (t, Ar), 108.9 (t, Ar), 88.8 (t, C-10), 75.2 (t, C-3), 71.4 (t, C-7), 57.0 (p, 10-OCH<sub>3</sub>), 46.1 (s, C-2), 43.4 (s, C-8), 39.9 (s, C-1'), 38.2 (t, C-6), 26.5 (p, OSi(Ph<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.0 (p, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (p, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.5 (q, OSi(Ph<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.1 (q, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.0 (q, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.2 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 12.5 (p, 4-CH<sub>3</sub>), -4.5 (p, 2x OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.7 (p, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.2 (p, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**: (M+Na)<sup>+</sup> berechnet: 898.5294, gefunden: 898.5288; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -59.0° (c = 1.2, CHCl<sub>3</sub>)

**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>52</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>6</sub>Si<sub>3</sub>, MG = 898.44 g/mol

### Ringschlussmetathese zum trisilylierten Macrolactam **100**



120 mg (0.134 mmol, 1 Äquiv.) Amid **92** werden in 7 mL abs. Dichlormethan gelöst, mit 23 mg (0.027 mmol, 0.2 Äquiv.) Grubbs-2-Katalysator versetzt und anschließend refluxiert. Nach Reaktionsende (~6 h) wird die Reaktionslösung mit Kieselgel versetzt und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 20:1). Die Ausbeute beträgt 87 mg (0.100 mmol) = 75%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 8.25 (s, 1 H, NH), 7.73-7.69 (m, 4 H, OTBDPS), 7.43-7.32 (m, 6 H, OTBDPS), 6.28 (s, 1 H, Ar-H), 6.11 (s, 1 H, Ar-H), 6.01 (dddd, 1 H, *J* = 15.5, 8.7, 6.4 und 1.7 Hz, 12-H), 5.37 (psd, 1 H, *J* = 9.8 Hz, 5-H), 5.26 (dd, 1 H, *J* = 15.5 und 4.6 Hz, 11-H), 4.33-

4.28 (m, 1 H, 3-H), 4.20 (ddd, 1H,  $J = 9.8, 4.3$  und  $1.6$  Hz, 7-H), 4.10 (d, 1 H,  $J = 4.6$  Hz, 10-H), 3.36 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.23-3.10 (m, 2 H, 13-H, 13-H'), 3.05 (d, 1-H,  $J = 9.0$  Hz, 2-H), 2.99 (dd, 1-H,  $J = 17.3$  und  $9.0$  Hz, 2-H'), 2.71-2.67 (m, 2 H, 8-H und 8-H'), 2.29-2.22 (m, 1 H, 6-H), 1.59 (m, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.07 (s, 9 H, OTBDPS), 0.96 (s, 9H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.81 (d, 3 H,  $J = 7.0$  Hz, 6-CH<sub>3</sub>), 0.57 (s, 9 H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), -0.08 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), -0.18 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm)  $\delta$ : 207.3 (q, C-9), 167.8 (q, C-1), 155.8 (q, Ar), 140.8 (q, Ar), 138.9 (q, Ar), 135.5 (t, Ph), 135.1 (q, C-4), 133.0 (q, Ph), 131.6 (t, C-12), 129.7 (t, Ph), 127.7 (t Ph), 126.3 (t, C-11), 125.7 (t, C-5), 115.1 (t, Ar), 111.7 (t, Ar), 110.1 (t, Ar), 88.0 (t, C-10), 72.3 (t, C-3), 71.3 (t, C-7), 57.3 (p, 10-OCH<sub>3</sub>), 41.7 (s, C-2), 38.9 (s, C-8), 38.1 (t, C-6), 36.9 (s, C-13), 26.6 (p, OSi(Ph)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (p, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.5 (p, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.5 (q, OSi(Ph)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.0 (q, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.8 (q, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.7 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 13.8 (p, 4-CH<sub>3</sub>), -4.8 (p, 2x OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.1 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.2 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**: (M+Na)<sup>+</sup> berechnet: 920.5113 gefunden: 920.5098, (M+H)<sup>+</sup> berechnet: 898.5294 gefunden 898.5288;  $[\alpha]_D^{20} = 27.0$  (c = 1.3, CHCl<sub>3</sub>)

**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>50</sub>H<sub>75</sub>NO<sub>6</sub>Si<sub>3</sub>, MG = 870.39 g/mol

#### Darstellung des entschützten Macrolactams **101**



90 mg (0.103 mmol, 1 Äquiv.) des silylgeschützten Macrolactams **100** werden in 7 mL abs. THF gelöst und mit ca. 1 mL HF·Py (~70% HF) versetzt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan:Methanol = 50:1). Die Ausbeute beträgt 39 mg (0.097 mmol) = 94%.

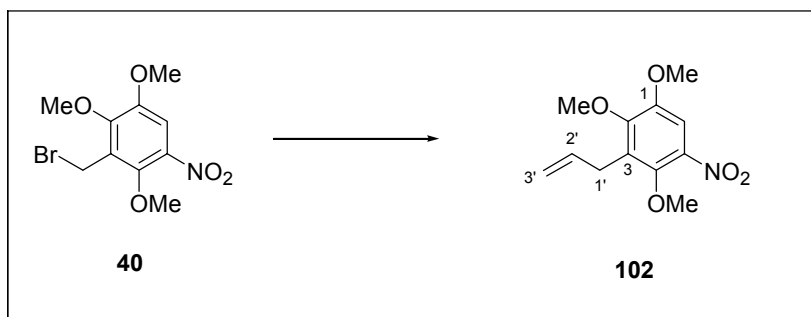
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD = 3.31 ppm)  $\delta$ : 7.90 (s, 1 H, NH), 7.10 (dd, 1 H,  $J = 1.6$  und  $1.6$  Hz, Ar-H), 6.51 (dd, 1 H,  $J = 2.1$  und  $2.1$  Hz, Ar-H), 6.39 (dd, 1 H,  $J = 2.1$  und  $1.6$  Hz, Ar-H), 6.06 (dddd, 1 H,  $J = 15.5, 8.0, 6.7$  und  $0.9$  Hz, 12-H), 5.41 (psd, 1 H,  $J = 9.3$  Hz, 5-H), 5.26 (ddt, 1 H,  $J = 15.5, 8.1$  und  $1.1$  Hz, 11-H), 4.37-4.31 (m, 2 H, 3-H und 10-H), 3.96 (ddd, 1H,  $J = 8.5, 8.5$  und  $3.6$  Hz, 7-H), 3.35-3.32 (m, 2 H, 13-H und 13-H'), 3.33 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 2.75 (dd, 1-H,  $J = 13.7$  und  $3.6$  Hz,

2-H), 2.62 (dd, 1-H,  $J = 13.7$  und  $6.6$  Hz, 2-H'), 2.54-2.50 (m, 2 H, 8-H und 8-H'), 2.49-2.44 (m, 1 H, 6-H), 1.66 (d, 3 H,  $J = 0.9$  Hz, 4-CH<sub>3</sub>), 0.96 (d, 3 H,  $J = 6.3$  Hz, 6-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD = 49.0 ppm)  $\delta$ : 209.2 (q, C-9), 171.5 (q, C-1), 158.9 (q, Ar), 142.5 (q, Ar), 140.4 (q, Ar), 138.7 (q, C-4), 137.9 (t, C-12), 127.0 (t, C-5), 126.7 (t, C-11), 113.1 (t, Ar), 112.9 (t, Ar), 105.7 (t, Ar), 89.9 (t, C-10), 74.3 (t, C-7), 73. (t, C-3), 57.0 (p, 10-OCH<sub>3</sub>), 44.7 (s, C-8), 42.6 (s, C-2), 40.0 (t, C-6), 39.3 (s, C-13), 17.7 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 14.7 (p, 4-CH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**: (M-H<sup>+</sup>) berechnet: 402.1917 gefunden: 402.1923

**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>, MG = 403.47 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = -134.6$  (c = 1.0, MeOH)

## 5.3.2 Synthese des kleinen Progeldanamitocins

## Darstellung von 3-Allyl-1,2,4-trimethoxy-5-nitrobenzol 102



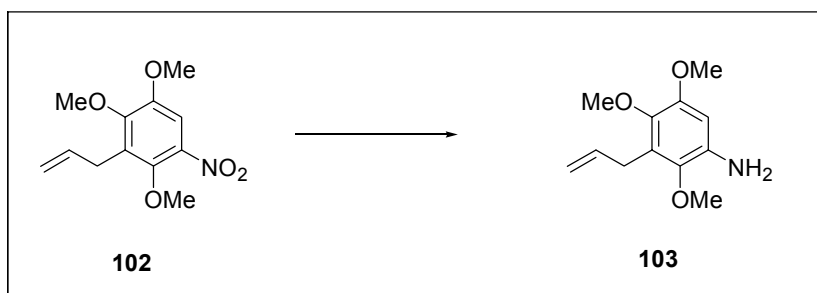
150 mg (0.678 mmol, 1 Äquiv.) Indium(III)-chlorid werden in 1.5 mL abs. THF gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 2.0 mL (2.034 mmol, 3 Äquiv.) Vinylmagnesiumbromid (1 M in THF) langsam zugetropft, die Reaktionsmischung für weitere 30 min. gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und ohne weitere Bearbeitung eingesetzt.

213 mg (0.696 mmol, 1 Äquiv.) Bromid **40** werden in 4 mL abs. THF gelöst und mit 11 mg (0.014 mmol, 0.01 Äquiv.)  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$  versetzt. Die Lösung wird refluxiert und langsam mit der soeben dargestellten Lösung des Trivinylindiums versetzt. Nach Reaktionsende (~6 h) wird mit Methanol hydrolysiert, die Lösung mit Kieselgel versetzt und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether: Essigester = 50:1). Die Ausbeute beträgt 119 mg (0.470 mmol) = 68%.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.41 (s, 1 H, Ar-H), 5.97 (ddt,  $J$  = 17.0, 10.3 und 6.2 Hz, 2'-H), 5.05 (ddd, 1 H,  $J$  = 10.1, 3.3 und 1.6 Hz, 3'-H), 5.0 (ddd, 1 H,  $J$  = 17.0, 3.3 und 1.6 Hz, 3'-H'), 3.91 (p, 3 H, ArOMe), 3.89 (p, 3 H, ArOMe), 3.85 (p, 3 H, ArOMe), 3.48. 3.46 (dd, 1 H,  $J$  = 1.6 und 1.6 Hz, 1'-H, 1'-H');  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.0 ppm)  $\delta$ : 152.5 (q, C-2), 148.5 (q, C-4), 147.4 (q, C-1), 138.5 (t, C-2'), 136.1 (q, C-5), 129.9 (s, C-3'), 109.4 (q, C-3), 107.2 (t, C-6), 62.9 (p, ArOMe), 61.1 (p, ArOMe), 56.2 (p, ArOMe), 28.7 (s, C-1');

**Allgemein:** Farbloser Schaum,  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ , MG = 253.25 g/mol

## Darstellung von 3-Allyl-2,4,5-trimethoxy-phenylamin 103

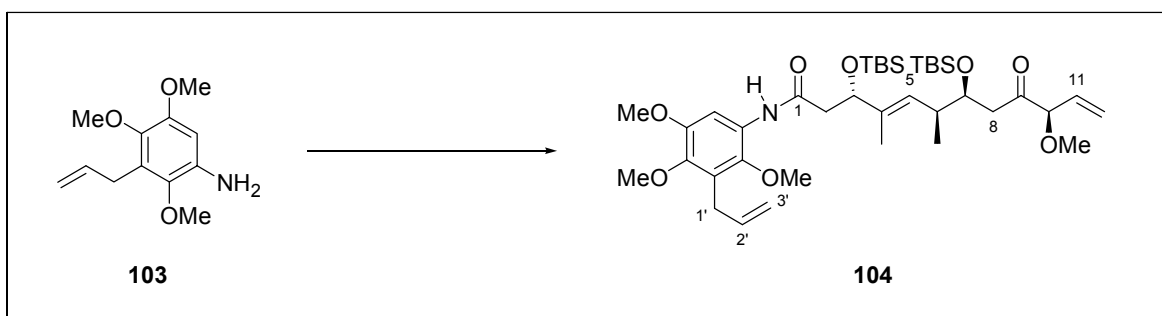


13 mg (0.051 mmol, 1 Äquiv.) Nitroaromat **102** werden in 2 mL Essigsäureethylester gelöst, mit 60 mg (0.257 mmol, 5 Äquiv.)  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  versetzt und refluxiert. Nach Reaktionsende (~2.5 h) wird mit Phosphatpuffer hydrolysiert und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether: Essigester = 3:1). Die Ausbeute beträgt 8.7 mg (0.039 mmol) = 76%.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 6.26 (s, 1 H, Ar-H), 6.02 (ddt,  $J$  = 16.9, 10.3 und 6.0 Hz, 2'-H), 5.03 (ddd, 1 H,  $J$  = 16.9, 3.5 und 1.6 Hz, 3'-H), 5.01 (ddd, 1 H,  $J$  = 10.3, 3.5 und 1.6 Hz, 3'-H'), 3.91 (p, 3 H, ArOMe), 3.89 (p, 3 H, ArOMe), 3.85 (p, 3 H, ArOMe), 3.48. 3.46 (dd, 1 H,  $J$  = 6.2 und 1.6 Hz, 1'-H, 1'-H');

**Allgemein:** Gelber Schaum,  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ , MG = 223.27 g/mol

### Darstellung von Amid **104**



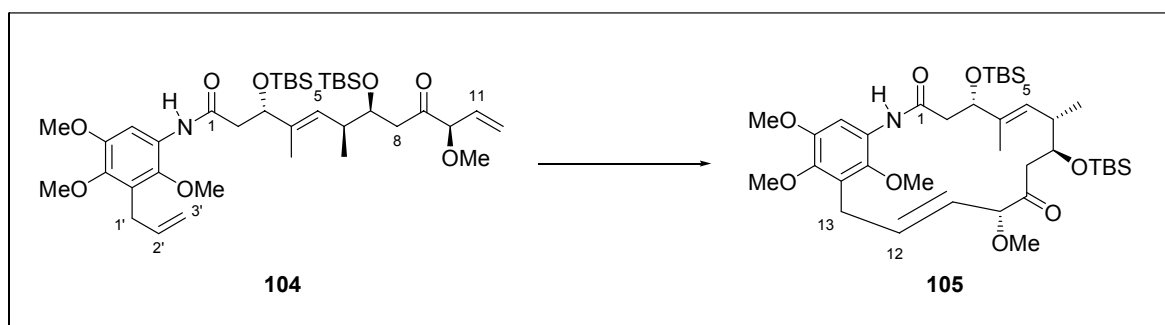
40 mg (0.076 mmol, 1 Äquiv.) Ketosäure **79** werden in 4 mL Dichlormethan gelöst und mit 19 mg (0.076 mmol, 1 Äquiv.) BOP-Cl und 13  $\mu\text{L}$  (0.076 mmol, 1 Äquiv.) DIEA versetzt und bei Raumtemperatur für 3 h gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 17 mg (0.076 mmol, 1 Äquiv.) Anilin **103** und 13  $\mu\text{L}$  (0.076 mmol, 1 Äquiv.) DIEA in 4 mL Dichlormethan über einen Zeitraum von 2 h zugetropft. Nach Reaktionsende (~18 h) wird mit Phosphatpuffer hydrolysiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether: Essigester = 30:1). Die Ausbeute beträgt 35 mg (0.045 mmol) = 63%.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.97 (s, 1 H, Ar-H), 7.77 (s, 1 H, NH), 5.99 (ddt, 1 H,  $J$  = 16.7, 10.3 und 6.1 Hz, 2'-H), 5.68 (ddd,  $J$  = 17.2, 10.3 und 6.9 Hz, 11-H), 5.45 (ddd, 1 H,  $J$  = 17.2, 1.3 und 1.3 Hz, 12-H), 5.43-5.40 (m, 1H, 5-H), 5.38 (ddd, 1 H,  $J$  = 10.3, 1.3 und 1.3 Hz, 12-H'), 5.00 (ddd, 1 H,  $J$  = 10.3, 3.3 und 1.6 Hz, 3'-H), 4.89 (dd, 1 H,  $J$  = 16.7, 3.3 und 1.6 Hz, 3'-H'), 4.51 (dd, 1 H,  $J$  = 8.2 und 3.8 Hz, 3-H), 4.07 (dt, 1 H,  $J$  = 6.6 und 5.0 Hz, 7-H), 4.05 (ddd, 1 H,  $J$  = 6.9, 1.3 und 1.3 Hz, 10-H), 3.83 (s, 3 H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3 H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3 H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.42 (dd, 2 H,  $J$  = 6.0 und 1.4 Hz, 1'-H und 1'-H'), 3.34 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 2.69 (dd, 1 H,  $J$  = 17.1 und

6.6 Hz, 8-H), 2.60 (dd, 1 H,  $J = 17.1$  und  $4.8$  Hz, 8-H'), 2.50 (m, 1 H, 6-H), 2.51 (dd, 1 H,  $J = 13.7$  und  $3.8$  Hz, 2-H), 2.44 (dd, 1 H,  $J = 13.7$  und  $8.2$  Hz, 2-H'), 1.65 (d, 3 H,  $J = 1.0$  Hz, 4-CH<sub>3</sub>), 0.85 (d, 3 H,  $J = 4.4$  Hz, 6-CH<sub>3</sub>), 0.84 (s, 9H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.83 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.05 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.02 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.01 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), -0.03 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm)  $\delta$ : 206.8 (q, C-9), 169.1 (q, C-1), 149.1 (q, Ar), 143.3 (q, Ar), 140.8 (q, Ar), 137.1 (t, C-2'), 136.4 (q, C-4), 132.4 (t, C-11), 128.4 (t, C-5), 127.4 (q, Ar), 126.4 (q, Ar), 120.3 (s, C-12), 115.0 (s, C-3'), 103.4 (t, Ar), 88.9 (t, C-10), 75.4 (t, C-3), 71.4 (t, C-7), 61.5 (p, Ar-OMe), 60.9 (p, Ar-OMe), 56.9 (p, 10-OCH<sub>3</sub>), 55.9 (p, Ar-OMe), 46.5 (s, C-2), 43.4 (s, C-8), 38.1 (t, C-6), 28.7 (s, C-1'), 25.9 (p, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (p, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.1 (q, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.0 (q, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.0 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 12.4 (p, 4-CH<sub>3</sub>), -4.5 (p, 2x OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.6 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.2 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **HRMS (ESI):** (M+Na)<sup>+</sup> berechnet: 756.4303; gefunden: 756.4306;  $[\alpha]_D^{20} = -37.5$  (c = 0.8, CHCl<sub>3</sub>)

**Allgemein:** Rotes Öl, C<sub>39</sub>H<sub>67</sub>NO<sub>8</sub>Si<sub>2</sub> MG = 734.12 g/mol

### Ringschlussmetathese zum Macrolactam **105**



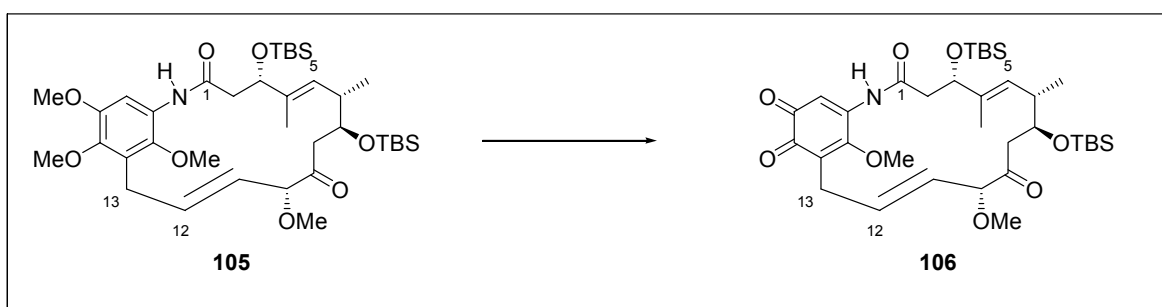
15 mg (0.020 mmol, 1 Äquiv.) Amid **104** werden in 7 mL abs. Dichlormethan gelöst, mit 4 mg (0.004 mmol, 0.2 Äquiv.) Grubbs-2-Katalysator versetzt und anschließend refluxiert. Nach Reaktionsende (~6 h) wird die Reaktionslösung mit Kieselgel versetzt und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 20:1). Die Ausbeute beträgt 10 mg (0.014 mmol) = 75%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta$ : 8.64 (s, 1 H, NH), 8.81 (s, 1 H, ArH), 5.88 (dddd, 1 H,  $J = 15.7, 8.7, 4.5$  und  $1.3$  Hz, 12-H), 5.53 (d,  $J = 9.3$  Hz, 5-H), 5.38 (dd, 1 H,  $J = 15.7$  und  $6.3$  Hz, 11-H), 4.33 (m, 1 H, 3-H), 4.08 (ddd, 1 H,  $J = 8.3, 5.0$  und  $2.8$  Hz, 7-H), 4.00 (d, 1 H,  $J = 6.3$  Hz, 10-H), 3.83 (s, 3 H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3 H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 3 H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.34 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.16 (dd, 2 H,  $J = 14.4$  und  $8.6$  Hz, 13-H und 13-H'), 2.88 (dd, 1 H,  $J = 16.9$  und  $4.8$  Hz, 8-H), 2.79 (dd, 1 H,  $J = 16.9$  und  $5.0$  Hz, 8-H'), 2.57 (dd, 1 H,  $J = 16.9$  und  $8.3$  Hz, 2-H), 2.50 (m, 1 H, 6-H), 2.40 (dd, 1 H,  $J = 16.9$  und  $2.8$  Hz, 2-H'), 1.58 (s, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 0.97 (d, 3 H,  $J = 6.8$  Hz, 6-CH<sub>3</sub>), 0.95 (s, 9H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.67 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.22 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.10 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), -0.01 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), -0.02 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm)  $\delta$ : 207.0 (q, C-9), 168.8 (q, C-1), 149.0 (q, Ar), 142.0 (q, Ar), 140.8 (q, Ar), 134.9 (q, C-4), 133.0 (t, C-12), 129.3

(t, C-11), 128.5 (q, Ar), 125.7 (q, Ar), 125.2 (t, C-5), 103.1 (t, Ar), 87.9 (t, C-10), 73.4 (t, C-3), 72.2 (t, C-7), 61.2 (p, Ar-OMe), 61.1 (p, Ar-OMe), 57.1 (p, 10-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (p, Ar-OMe), 44.2 (s, C-2), 43.2 (s, C-8), 38.4 (t, C-6), 27.1 (s, C-13), 25.9 (p, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (p, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.8 (q, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.9 (q, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.8 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 14.2 (p, 4-CH<sub>3</sub>), -4.3 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.4 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.6 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.7 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**: (M+Na)<sup>+</sup> berechnet: 728.3990; gefunden: 728.3999;  $[\alpha]_D^{20} = -60.5$  (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Allgemein:** Rotes Öl, C<sub>37</sub>H<sub>63</sub>NO<sub>8</sub>Si<sub>2</sub> MG = 705.41 g/mol

### Darstellung von Chinon 106

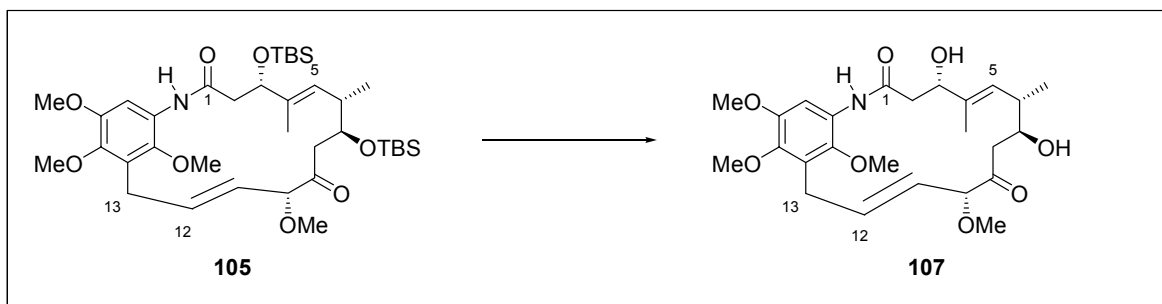


10 mg (0.014 mmol, 1 Äq) Macrolactam **105** werden in 3 mL Acetonitril gelöst und mit 23 mg Cerammoniumnitrat ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>, 0.042 mmol, 3 Äquiv.), gelöst in 5 Tropfen dem. H<sub>2</sub>O, tropfenweise versetzt. Nach Ende der Reaktion wird mit Phosphatpuffer hydrolysiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether: Essigester = 10:1). Die Ausbeute beträgt 37 mg (0.010 mmol) = 71%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta$ : 9.31 (s, 1 H, NH), 7.42 (s, 1 H, Ar-H), 5.89 (dddd, 1 H, J = 15.9, 8.0, 6.0 und 1.9 Hz, 12-H), 5.62 (d, 1 H, J = 9.7 Hz, 5-H), 5. (dddd, J = 15.9, 4.3, 1.6 und 1.0 Hz, 11-H), 4.32 (s, 1 H, 3-H), 4.07 (ddd, 1 H, J = 10.0, 3.9 und 1.6 Hz, 7-H), 4.05 (m, 1 H, 10-H), 4.02 (s, 3 H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.74 (ddd, 1 H, J = 16.6, 6.0 und 1.8 Hz, 13-H), 3.36 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 2.91 (dd, 1 H, J = 16.6 und 8.5 Hz, 13-H'), 2.87 (dd, 2 H, J = 3.6 und 3.6 Hz, 2-H, 2-H'), 2.84 (dd 1 H, J = 17.5 und 10.0 Hz, 8-H), 2.69 (m, 1 H, 6-H), 2.34 (dd, 2 H, J = 17.5 und 1.6 Hz, 8-H'), 1.57 (s, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 0.99 (s, 9H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.84 (d, 3 H, J = 7.0 Hz, 6-CH<sub>3</sub>), 0.65 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.28 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.14 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), -0.02 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), -0.11 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm)  $\delta$ : 207.2 (q, C-9), 179.8, 179.4 (q, Ar) 170.1 (q, C-1), 160.6, 144.0 (q, Ar), 134.0 (q, C-4), 129.0 (t, C-12), 126.9 (t, C-11), 126.0 (t, C-5), 124.3 (q, Ar), 109.7 (t, Ar), 87.1 (t, C-10), 73.2 (t, C-3), 71.3 (t, C-7), 61.7 (p, Ar-OMe), 57.5 (p, 10-OCH<sub>3</sub>), 43.2 (s, C-2), 38.7 (s, C-8), 38.4 (t, C-6), 25.8, 25.7 (p, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.6 (s, C-13), 18.9 (q, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.2 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 18.0 (q, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.1 (p, 4-CH<sub>3</sub>), -4.4, -4.6, -4.7,

-5.8 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **HRMS (ESI):** (M+H)<sup>+</sup> berechnet: 676.3701; gefunden: 676.3705;  $[\alpha]_D^{20} = 219.5$  (c = 0.7, CHCl<sub>3</sub>) **Allgemein:** Rotes Öl, C<sub>35</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>8</sub>Si<sub>2</sub> MG = 675.36 g/mol

### Darstellung von Diol **107**



5.4 mg (7.65  $\mu$ mol, 1 Äquiv.) des silylgeschützten Macrolactams **105** werden in 1.5 mL abs. THF gelöst und mit ca. 1 mL HF·Py (~70% HF) versetzt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan:Methanol = 50:1). Die Ausbeute beträgt 3.4 mg (7.22  $\mu$ mol) = 94%.

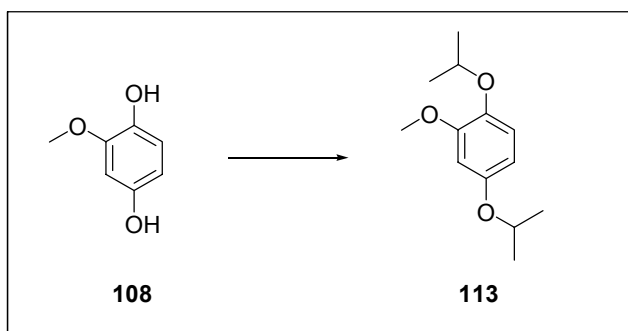
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD = 3.31 ppm)  $\delta$ : 8.01 (t, 1 H, *J* = 1.51 Hz, Ar-H), 5.92 (dddd, 1 H, *J* = 15.5, 7.9, 3.4 und 0.6 Hz, 12-H), 5.58 (psd, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 5-H), 5.26 (dd, 1 H, *J* = 15.5 und 7.0 Hz, 11-H), 4.40 (m, 1 H, 3-H), 4.21 (d, 1 H, *J* = 7.0 Hz, 10-H), 3.93 (ddd, 1H, *J* = 10.5, 8.9 und 1.6 Hz, 7-H), 3.82 (s, 3 H, Ar-OMe), 3.81-3.70 (m, 1 H, 13-H), 3.75 (s, 3 H, Ar-OMe), 3.68 (s, 3 H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.33 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.26-3.13 (m, 1 H, 13-H'), 2.92 (dd, 1-H, *J* = 16.7 und 4.5 Hz, 2-H), 2.77 (dd, 1-H, *J* = 16.7 und 3.1 Hz, 2-H'), 2.54 (dd, 1 H, *J* = 16.9 und 1.6 Hz, 8-H), 2.29 (dd, 1 H, *J* = 16.9 und 10.5 Hz, 8-H'), 2.31 (m, 1 H, 6-H), 1.62 (s, 1 H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.01 (d, 3 H, *J* = 6.3 Hz, 6-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD = 49.0 ppm)  $\delta$ : 208.2 (q, C-9), 171.8 (q, C-1), 150.5 (q, Ar), 143.9 (q, Ar), 142.7 (q, Ar), 136.8 (q, Ar), 134.3 (t, C-12), 129.5 (q, C-4), 127.4 (t, C-5), 127.3 (q, Ar), 125.0 (t, C-11), 104.5 (t, Ar), 88.7 (t, C-10), 72.9 (t, C-7), 70.7 (t, C-3), 61.7 (p, ArOMe), 61.4 (p, Ar-OMe), 57.3 (p, 10-OCH<sub>3</sub>), 56.4 (p, Ar-OMe), 44.9 (s, C-2), 42.6 (s, C-8), 39.4 (t, C-6), 27.9 (s, C-13), 18.1 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 14.4 (p, 4-CH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI):** (M-Na<sup>+</sup>) berechnet: 500.2260 gefunden: 500.2260

**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>8</sub>, MG = 477.55 g/mol



## Darstellung von 1,4-Diisopropoxy-2-methoxy-benzol

113



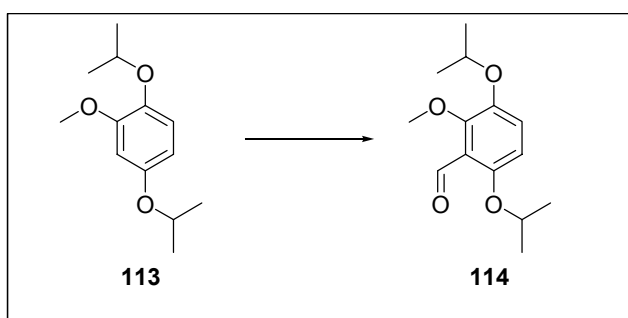
2.0 g (14.27 mmol, 1 Äquiv.) 2-Methoxy-1,4-hydrochinon **108** werden in 50 ml abs. DMF gelöst und mit 7.9 g (57.08 mmol, 4 Äquiv.) Kaliumcarbonat und 8 ml (85.63 mmol, 6 Äquiv.) 2-Brompropan versetzt und für 19 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich die Lösung tiefschwarz färbt. Nach Ende der Reaktion wird mit Phosphatpuffer hydrolysiert und die wässrige Phase mindestens 12-mal mit Essigsäureethylester extrahiert. Da beide Phasen tiefrot bis schwarz sind, ist es von Vorteil, den Schütteltrichter von hinten mit einer externen Lichtquelle anzustrahlen, damit die beiden Phasen überhaupt zu erkennen sind (Snellius !). Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether: Essigester = 10:1). Die Ausbeute beträgt 549 mg (2.44 mmol) = 17%. Weiterhin erhält man noch zwei Fraktionen des jeweils einfach geschützten Phenols mit einer Gesamtmenge von 737 mg, welches in einer wiederholten Reaktion zu **71** umgesetzt werden kann.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 6.86 (d, 1 H, *J* = 8.9 Hz, 6-H), 6.49 (d, 1 H, *J* = 2.7 Hz, 3-H), 6.38 (dd, 1 H, *J* = 8.9 und 2.7 Hz, 5-H), 4.46 (sep, 1 H, *J* = 6.1 Hz, Ar-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.36 (sep, 1 H, *J* = 6.1 Hz, Ar-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3 H, 2-OCH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 6 H, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.31 (s, 6 H, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 153.0 (q, C-4), 151.8 (q, C-2), 141.2 (q, C-1), 118.2 (t, C-6), 105.9 (t, C-5), 102.4 (t, C-3), 72.6, 70.4 (t, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55.8 (p, Ar-OCH<sub>3</sub>), 22.2, 22.1 (p, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

**Allgemein:** Gelbliches Öl, C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>, MG = 224.30 g/mol

## Darstellung von 3,6-Diisopropoxy-2-methoxy-benzaldehyd

114



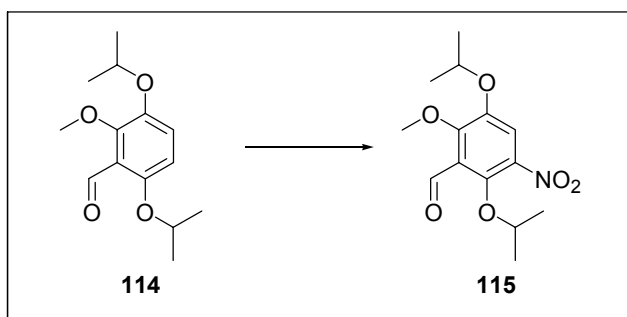
630 mg (2.81 mmol, 1 Äquiv.) des geschützten Hydrochinons **113** werden in 10 ml Diethylether gelöst, tropfenweise mit 1.35 mL (3.37 mmol, 1.2 Äquiv.) n-Butyllithium versetzt und für 2 h refluxiert. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und tropfenweise mit 0.88 mL (11.24 mmol, 4 Äquiv.) abs. DMF versetzt und für weitere 2 h refluxiert. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Phosphatpuffer hydrolysiert und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether: Essigester = 5:1). Die Ausbeute beträgt 540 mg (2.14 mmol) = 76%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 10.42 (s, 1 H, 1-CHO), 7.06 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz, 4-H), 6.62 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz, 5-H), 4.49 (sep, 1 H, *J* = 5.8 Hz, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.40 (sep, 1 H, *J* = 5.8 Hz, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.89 (s, 3 H, 2-OCH<sub>3</sub>), 1.34 (d, 6 H, *J* = 5.8 Hz, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.31 (d, 6 H, *J* = 5.8 Hz, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 189.9 (t, 1-CHO), 154.7 (q, C-6), 152.9 (q, C-2), 144.8 (q, C-3), 124.7 (t, C-4), 121.2 (q, C-1), 109.9 (t, C-5), 73.0, 72.1 (t, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 61.5 (p, Ar-OCH<sub>3</sub>), 22.2, 22.0 (p, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **HRMS-EI**: (M<sup>+</sup>): berechnet: 252.1361 gefunden 252.1362

**Allgemein:** Gelbliches Öl, C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>, MG = 252.31 g/mol

#### Darstellung von 2,5-Diisopropoxy-6-methoxy-3-nitro-benzaldehyd

115



538 mg (2.13 mmol, 1 Äquiv.) Benzaldehyd **114** werden in 5 mL Eisessig gelöst auf 65°C erhitzt und tropfenweise mit einer Lösung aus 1.6 mL konz. HNO<sub>3</sub> in 5.5 mL Eisessig versetzt. Nach 0.5 h wird der Kolben in ein Eisbad überführt und die Reaktionsmischung mit eiskaltem dem. H<sub>2</sub>O hydrolysiert. Es bilden sich gelbe Kristalle, welche abfiltriert und anschließend in Dichlormethan aufgenommen werden. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether: Essigester = 3:1). Die Ausbeute beträgt 460 mg (1.55 mmol) = 73%

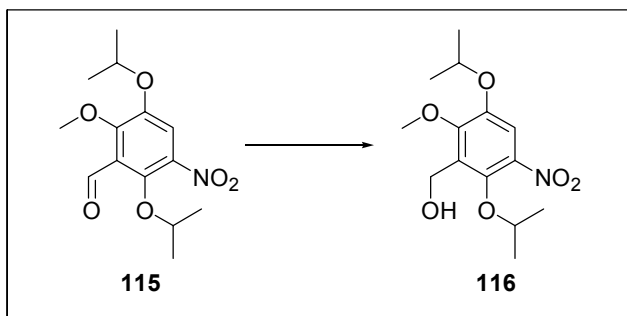
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 10.36 (s, 1 H, 1-CHO), 7.60 (s, 1 H, 4-H), 4.57 (sep, 1 H, *J* = 5.8 Hz, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.26 (sep, 1 H, *J* = 5.8 Hz, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.01 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 1.41 (d, 6 H, *J* = 5.8 Hz, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.30 (d, 6 H, *J* = 5.8 Hz, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz,

$\text{CDCl}_3 = 77.0 \text{ ppm}$   $\delta$ : 188.6 (t, 1-CHO), 155.9 (q, C-6), 146.8 (q, C-2), 146.6 (q, C-5), 139.4 (q, C-1), 126.2 (q, C-3), 115.8 (t, C-4), 80.7, 72.7 (t, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 62.2 (p, Ar-OCH<sub>3</sub>), 21.9 (p, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

**Allgemein:** Gelbliche Kristalle, C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>, MG = 297.30 g/mol

### Darstellung von (2,5-Diisopropoxy-6-methoxy-3-nitro-phenyl)-methanol

116



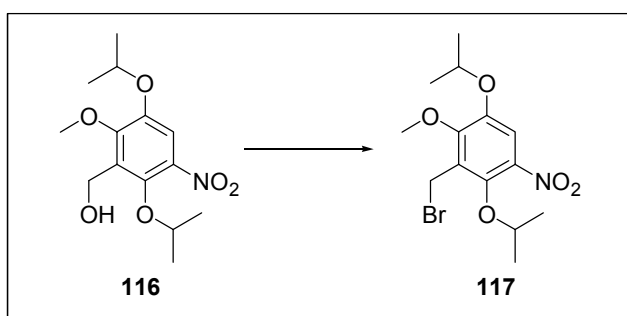
460 mg (1.55 mmol, 1 Äquiv.) Nitroaromat **115** werden in 10 mL abs. THF gelöst und mit 58 mg (1.55 mmol, 1 Äquiv.) Natriumborhydrid versetzt. Nach Reaktionsende (~1 h) wird mit wenig verdünnter Salzsäure hydrolysiert und mit Phosphatpuffer verdünnt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether: Essigester = 2:1). Die Ausbeute beträgt 408 mg (1.36 mmol) = 88%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.43 (s, 1 H, 4-H), 4.73 (d, 2 H,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , -CH<sub>2</sub>-), 4.57 (sep, 1 H,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ , Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.21 (sep, 1 H,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ , Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.01 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 2.50 (m, 1 H, OH), 1.40 (d, 6 H,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ , Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.30 (d, 6 H,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ , Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm)  $\delta$ : 153.5 (q, C-6), 145.9 (q, C-2), 144.2 (q, C-5), 139.1 (q, C-1), 130.8 (q, C-3), 111.3 (t, C-4), 79.3, 71.9 (t, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 61.3 (p, Ar-OCH<sub>3</sub>), 56.1 (s, -CH<sub>2</sub>-) 21.9 (p, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

**Allgemein:** Blaßgelbe Kristalle, C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>, MG = 299.32 g/mol

### Darstellung von 3-Bromomethyl-1,4-diisopropoxy-2-methoxy-5-nitrobenzol

117



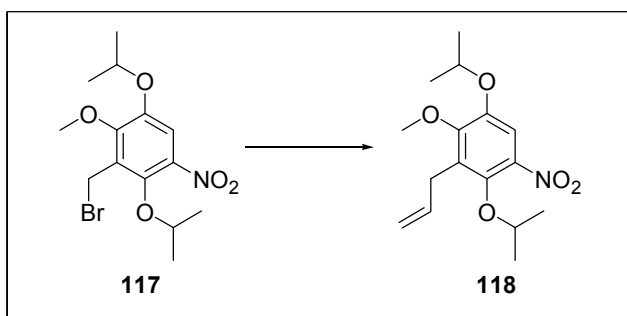
530 mg (1.77 mmol, 1 Äquiv.) Benzylalkohol **116** werden in 10 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 822 mg (2.48 mmol, 1.4 Äquiv.) Tetrabrommethan und 650 mg (2.48 mmol, 1.4 Äquiv.) Triphenylphosphin versetzt. Nach Ende der Reaktion (~1 h) wird die Reaktionslösung mit Kieselgel versetzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether : Essigester = 20:1). Die Ausbeute beträgt 566 mg (1.56 mmol) = 88%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.43 (s, 1 H, 6-H), 4.59 (s, 2 H, 3-CH<sub>2</sub>-), 4.56 (sep, 1 H, *J* = 6.1 Hz, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.35 (sep, 1 H, *J* = 6.1 Hz, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.10 (s, 3 H, 2-OCH<sub>3</sub>), 1.40 (d, 6 H, *J* = 6.1 Hz, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.33 (d, 6 H, *J* = 6.1 Hz, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 153.8 (q, C-2), 145.9 (q, C-4), 144.3 (q, C-1), 138.7 (q, C-5), 128.3 (q, C-3), 111.9 (t, C-6), 78.5, 72.0 (t, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 61.2 (p, Ar-OCH<sub>3</sub>), 22.4, 21.9 (p, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.3 (s, -CH<sub>2</sub>-)

**Allgemein:** Gelber Feststoff, C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>BrO<sub>5</sub>, MG = 362.22 g/mol

#### Darstellung von 3-Allyl-1,4-diisopropoxy-2-methoxy-5-nitrobenzol

118



88 mg (0.243 mmol, 1 Äquiv.) Benzylbromid **117** werden in 2 mL abs. DMF gelöst und mit 28.1 mg (0.025 mmol, 0.01 Äquiv.) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und 85.2 µL (0.2915 mmol, 1.2 Äquiv.) Tributylvinylstannan versetzt und auf 55°C erhitzt. Nach Reaktionsende (~6 h) wird mit Phosphatpuffer und KF-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether: Essigester = 30:1). Die Ausbeute beträgt 30 mg (0.097 mmol) = 40%.

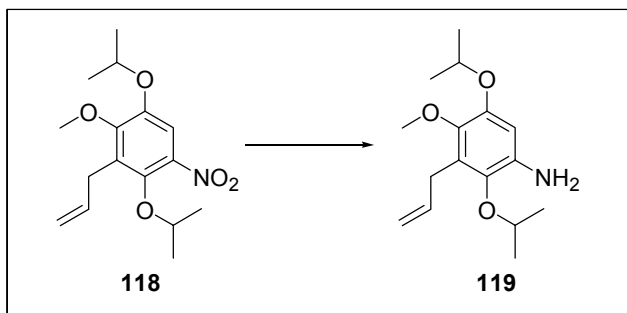
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.32 (s, 1 H, 6-H), 5.93 (ddt, 1 H, *J* = 17.8, 9.3 und 6.1 Hz, 2'-H), 5.04-4.99 (m, 2 H, 3'-H und 3'-H'), 4.53 (sep, 1 H, *J* = 6.1 Hz, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.13 (sep, 1 H, *J* = 6.1 Hz, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.90 (s, 3 H, 2-OCH<sub>3</sub>), 3.45 (ddd, 2 H, *J* = 6.1, 1.6 und 1.6 Hz, 1'-H und 1'-H'), 1.38 (d, 6 H, *J* = 6.1 Hz, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.25 (d, 6 H, *J* = 6.1 Hz, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 153.3 (q, C-6), 146.0 (q, C-4), 144.3 (q, C-1), 139.4 (q, C-

3), 136.0 (t, C-2'), 130.3 (q, C-5), 115.5 (s, C-3'), 109.8 (t, C-2), 78.1, 71.7 (t, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 60.8 (p, Ar-OCH<sub>3</sub>), 29.4 (s, C-1'), 22.2, 21.9 (p, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

**Allgemein:** Gelbes Öl, C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>, MG = 309.36 g/mol

### Darstellung von 3-Allyl-2,5-diisopropoxy-4-methoxyphenylamin

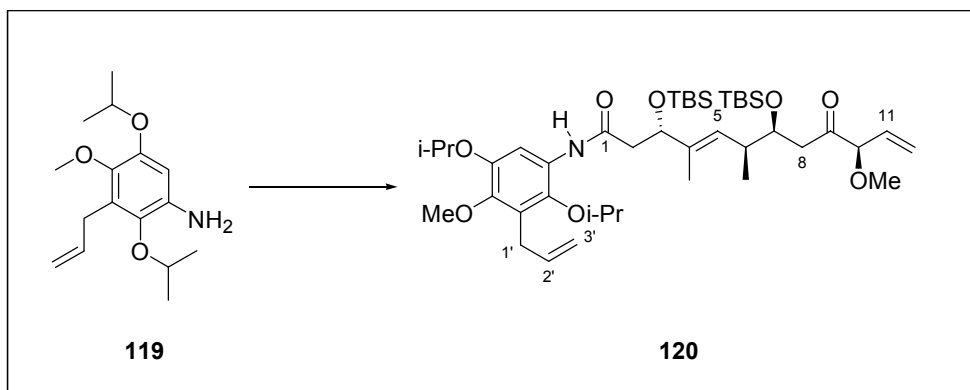
119



30 mg (0.097 mmol 1 Äquiv.) Nitroaromat **118** werden in 4 mL Essigsäureethylester gelöst, mit 109 mg (0.485 mmol, 5 Äquiv.) SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O und refluxiert. Nach Reaktionsende (~2 h) wird mit Phosphatpuffer hydrolysiert und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether: Essigester = 3:1). Die Ausbeute beträgt 20 mg (0.072 mmol) = 74%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 6.25 (s, 1 H, 6-H), 6.00 (ddt, 1 H, *J* = 17.1, 10.1 und 6.0 Hz, 2'-H), 5.01 (ddd, 1 H, *J* = 13.5, 3.6 und 1.6 Hz, 3'-H), 4.98 (ddd, 1 H, *J* = 6.4, 3.6 und 1.6 Hz, 3'-H'), 4.41 (sep, 1 H, *J* = 6.0 Hz, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.19 (sep, 1 H, *J* = 6.0 Hz, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3 H, 2-OCH<sub>3</sub>), 3.54 (bs, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.39 (ddd, 2-H, *J* = 6.0, 1.6 und 1.6 Hz, 2'-H/H'), 1.32 (d, 6 H, *J* = 6.0 Hz, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.29 (d, 6 H, *J* = 6.0 Hz, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 147.2 (q, C-4), 141.4 (q, C-4), 137.5 (t, C-2'), 137.2 (q, C-5), 136.3 (q, C-1), 127.8 (q, C-3), 114.5 (s, C-3'), 102.8 (t, C-6), 75.1, 71.2 (t, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 60.7 (p, Ar-OCH<sub>3</sub>), 29.6 (s, C-1'), 22.6, 22.3 (p, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),

**Allgemein:** Gelbes Öl, C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>, MG = 279.37 g/mol

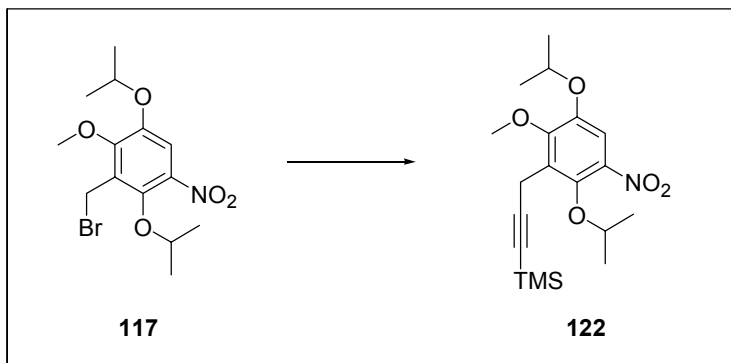
Darstellung von Amid **120**

38 mg (0.072 mmol, 1 Äquiv.) Ketosäure **119** werden in 2 mL Dichlormethan gelöst und mit 18 mg (0.072 mmol, 1 Äquiv.) BOP-Cl und 13  $\mu$ L (0.103 mmol, 1 Äquiv.) DIEA versetzt und bei Raumtemperatur für 3 h gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 20 mg (0.072 mmol, 1 Äquiv.) Anilin **77** und 13  $\mu$ L (0.076 mmol, 1 Äquiv.) DIEA in 2 mL Dichlormethan über einen Zeitraum von 2 h zugetropft. Nach Reaktionsende (~18 h) wird mit Phosphatpuffer hydrolysiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether: Essigester = 30:1). Die Ausbeute beträgt 36 mg (0.046 mmol) = 64%.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.98 (s, 1 H, Ar-H), 7.69 (s, 1 H, NH), 5.98 (ddt, 1 H,  $J$  = 16.9, 10.3 und 6.0 Hz, 2'-H), 5.70 (ddd,  $J$  = 17.2, 10.3 und 6.8 Hz, 11-H), 5.47 (ddd, 1 H,  $J$  = 17.2, 1.3 und 1.3 Hz, 12-H), 5.43-5.40 (m, 1H, 5-H), 5.38 (ddd, 1 H,  $J$  = 10.3, 1.3 und 1.3 Hz, 12-H'), 4.98 (ddd, 1 H,  $J$  = 10.3, 1.6 und 1.6 Hz, 3'-H), 4.96 (dd, 1 H,  $J$  = 16.9, 3.6 und 1.6 Hz, 3'-H'), 4.56-4.50 (m, 2 H, 3-H, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.14-4.05 (m, 3 H, 7-H, 10-H, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3 H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.42 (ddd, 2 H,  $J$  = 6.0, 1.6 und 1.6 Hz, 1'-H und 1'-H'), 3.35 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 2.70 (dd, 1 H,  $J$  = 17.2 und 6.7 Hz, 8-H), 2.62 (dd, 1 H,  $J$  = 17.2 und 5.0 Hz, 8-H'), 2.50-2.45 (m, 1 H, 6-H), 2.45 (dd, 1 H,  $J$  = 13.4 und 3.9 Hz, 2-H), 2.34 (dd, 1 H,  $J$  = 13.4 und 8.9 Hz, 2-H'), 1.64 (d, 3 H,  $J$  = 1.3 Hz, 4-CH<sub>3</sub>), 1.35, 1.34 (jeweils: d, 3 H,  $J$  = 4.6 Hz, Me in <sup>i</sup>Pr), 1.30, 1.27 (jeweils: d, 3 H,  $J$  = 6.2 Hz, Me in <sup>i</sup>Pr), 0.85 (s, 9H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.83 (d, 3 H,  $J$  = 6.9 Hz, 6-CH<sub>3</sub>), 0.82 (s, 9 H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.06 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), -0.01 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), -0.01 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), -0.02 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.0 ppm)  $\delta$ : 206.8 (q, C-9), 168.5 (q, C-1), 146.7 (q, Ar), 144.6 (q, Ar), 138.4 (q, Ar), 137.1 (t, C-2'), 136.5 (q, C-4), 132.4 (t, C-11), 128.4 (t, C-5), 128.1 (q, Ar), 126.7 (q, Ar), 120.3 (s, C-12), 114.7 (s, C-3'), 105.8 (t, Ar), 88.9 (t, C-10), 76.7 (t, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 75.3 (t, C-3), 71.4 (t, C-7), 70.8 (t, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 60.6 (p, Ar-OMe), 56.9 (p, 10-OCH<sub>3</sub>), 46.8 (s, C-2), 43.4 (s, C-8), 38.0 (t, C-6), 29.4 (s, C-1'), 25.9 (p, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (p, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.6, 22.5, 22.2, 22.1 (p, Ar-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.1 (q, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.0 (q, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 15.7 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 12.2 (p, 4-CH<sub>3</sub>), -4.4 (p, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.5 (p, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.7 (p, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.2 (p, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**: (M+Na)<sup>+</sup> berechnet: 812.4929; gefunden: 812.4946;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = -44.3 (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Allgemein:** Rotes Öl, C<sub>39</sub>H<sub>67</sub>NO<sub>8</sub>Si<sub>2</sub> MG = 734.12 g/mol

## 5.3.3 Synthesestudien zur Darstellung des Progeldanamycins

Darstellung von [3-(2,5-Diisopropoxy-6-methoxy-3-nitrophenyl)-prop-1-ynyl]-trimethylsilan  
122

59  $\mu\text{L}$  (0.414 mmol, 1 Äquiv.) TMS-Acetylen werden in 1 mL abs. THF gelöst, bei  $-78^\circ\text{C}$  tropfenweise mit 170  $\mu\text{L}$  (0.414 mmol, 1 Äquiv.) n-Butyllithium versetzt und bei dieser Temperatur für eine Stunde gerührt.

-

31 mg (0.138 mmol, 1 Äquiv.) Indiumchlorid werden in 1 mL THF gelöst und bei  $-78^\circ\text{C}$  mit der oben dargestellten Lösung des lithiierten TMS-Acetylen (0.414 mmol, 3 Äquiv.) versetzt, für 0.5 h bei dieser Temperatur gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 0.5 h gerührt.

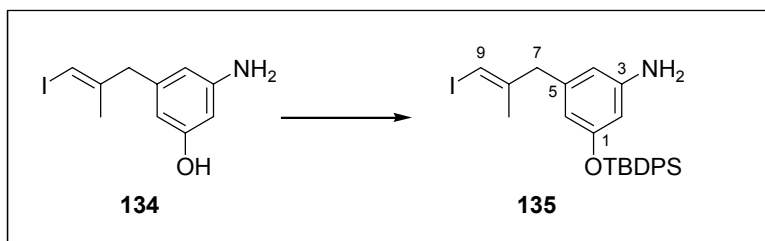
-

100 mg (0.276 mmol, 1 Äquiv.) des Benzylbromids **117** werden in 4 mL abs. THF gelöst, mit 4.5 mg (6  $\mu\text{mol}$ , 0.01 Äquiv.)  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$  versetzt und auf  $65^\circ\text{C}$  erhitzt. Die eben dargestellte Lösung des Ethynylindiums [0.138 mmol, 0.5 Äquiv. (bezogen auf In)] wird tropfenweise zugegeben und die Lösung bis Reaktionsende ( $\sim 6$  h) bei dieser Temperatur gerührt. Es wird mit Methanol hydrolysiert und Kieselgel zugesetzt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether: Essigester = 20:1). Die Ausbeute beträgt 44 mg (0.116 mmol) = 42%.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.36 (s, 1 H, 4-H), 4.54 (sep, 1 H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{Ar-OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.28 (sep, 1 H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{Ar-OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.02 (s, 3 H, 2-OCH<sub>3</sub>), 3.60 (s, 2 H,  $\text{Ar-CH}_2^-$ ), 1.39 (d, 6 H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{Ar-OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.30 (d, 6 H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{Ar-OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.09 (s, 9 H, TMS);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.0 ppm)  $\delta$ : 153.5 (q, C-6), 146.3 (q, C-2), 14.38 (q, C-5), 139.3 (q, C-1), 128.2 (q, C-3), 110.4 (t, C-4), 104.8 (q,  $-\text{CH}_2\text{CCSiMe}_3$ ), 84.2 (q,  $-\text{CH}_2\text{CCSiMe}_3$ ), 78.6, 71.8 (t,  $\text{Ar-OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 61.0 (p,  $\text{Ar-OCH}_3$ ), 22.3, 2.0 (p,  $\text{Ar-OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 15.9 (s,  $-\text{CH}_2^-$ ), -0.1 (p, TMS); **HRMS (ESI)**:  $(\text{M}+\text{CH}_3\text{CN} + \text{Na})^+$  berechnet: 443.1978; gefunden: 443.1962

**Allgemein:** Farbloser Schaum,  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{Si}$  MG = 379.52 g/mol

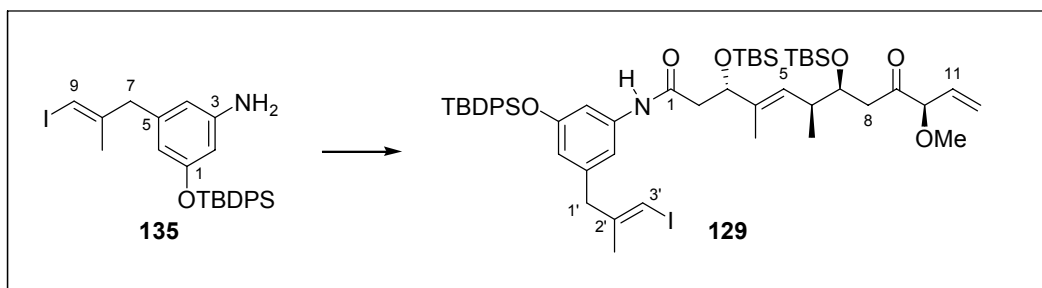
## 5.3.4 Synthese des Proansamitocins

Darstellung von 3-Amino-5-[(E)-3-iod-2-methylallyl]-phenol **135**

64 mg (0.221 mmol, 1 Äquiv.) des Anilins **134** werden in 1.5 mL abs. Dichlormethan gelöst, mit 18.1 mg (0.265 mmol, 1.2 Äquiv.) Imidazol, 0.27 mg (0.002 mmol, 0.01 Äquiv.) DMAP und 66  $\mu\text{L}$  (0.265 mmol, 1.2 Äquiv.) TBDPS-Cl versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ende der Reaktion ( $\sim 1.5$  h) wird mit Phosphatpuffer hydrolysiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigsäureethylester = 20:1). Die Ausbeute beträgt 110 mg (0.208 mmol) = 94%.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta$ : 7.75-7.70 (m, 4 H, OTBDPS), 7.46-7.34 (m, 6 H, OTBDPS), 6.05 (dd, 1 H,  $J = 2.2$  und 2.2 Hz Ar- $H$ ), 6.00 (dd, 1 H,  $J = 1.7$  und 1.7 Hz Ar- $H$ ), 5.93 (dd, 1 H,  $J = 1.7$  und 1.7 Hz Ar- $H$ ), 5.77 (dd, 1 H,  $J = 2.4$  und 1.0 Hz,  $-\text{CH}=\text{CHI}$ ), 3.45 (bs, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 3.15 (d, 2 H,  $J = 1.0$  Hz, Ar- $\text{CH}_2$ -), 1.09 (s, 9 H, OTBDPS);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.0 ppm)  $\delta$ : 156.6 (q, Ar), 147.3 (q, Ar), 146.9 (q, C-8), 140.1 (q, Ar), 135.5 (t, Ph), 133.0 (q, Ph), 129.8 (t, Ph), 127.7 (t Ph), 111.0 (t, Ar), 108.7 (t, Ar), 105.0 (t, Ar), 76.4 (t, C-9), 45.4 (s,  $-\text{CH}_2$ -), 26.5 (p,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.5 (p, 8- $\text{CH}_3$ ), 19.4 (q,  $\text{OSi}(\text{Ph}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );

**Allgemein:** Gelber Schaum,  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{INOSi}$ , MG = 527.51 g/mol

Darstellung von Amid **129**

31 mg (0.059 mmol, 1 Äquiv.) Ketosäure **79** werden in 3 mL Dichlormethan gelöst und mit 15 mg (0.059 mmol, 1 Äquiv.) BOP-Cl und 10  $\mu\text{L}$  (0.059 mmol, 1 Äquiv.) DIEA versetzt und bei Raumtemperatur für 3 h gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 31 mg (0.059 mmol, 1 Äquiv.) Anilin **135** und 10  $\mu\text{L}$  (0.059 mmol, 1 Äquiv.) DIEA in 3 mL Dichlormethan über einen Zeitraum von

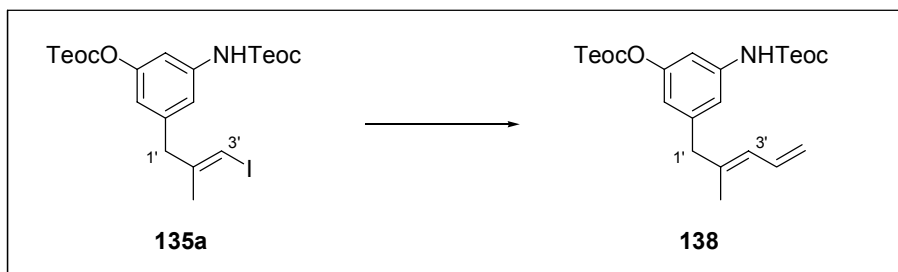


2 h zugetropft. Nach Reaktionsende (~18 h) wird mit Phosphatpuffer hydrolysiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether: Essigester = 20:1). Die Ausbeute beträgt 37 mg (0.041 mmol) = 70%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.72-7.66 (m, 4 H, OTBDPS), 7.52 (s, 1 H, NH), 7.45-7.33 (m, 6 H, OTBDPS), 6.97 (dd, 1 H, *J* = 2.0 und 2.0 Hz, Ar-*H*), 6.87 (s, 1 H, Ar-*H*), 6.15 (d, 1 H, *J* = 1.7 und 1.4 Hz, Ar-*H*), 5.74 (d, 1 H, *J* = 1.0 Hz, 3'-*H*), 5.68 (ddd, 1 H, *J* = 17.2, 10.3 und 6.7 Hz, 11-*H*), 5.45 (dt, 1 H, *J* = 17.2 und 1.3 Hz, 12-*H*), 5.37 (dt, 1 H, *J* = 10.3 und 1.3 Hz, 12-*H*'), 5.39-5.35 (m, 1 H, 5-*H*), 4.40 (dd, 1 H, *J* = 7.7 und 3.6 Hz, 3-*H*), 4.06 (dt, 1 H, *J* = 6.4 und 5.0 Hz, 7-*H*), 4.03 (ddd, 1 H, *J* = 7.1, 0.9 und 0.9 Hz, 10-*H*), 3.34 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.18 (s, 2 H, 1'-*H* und 1'-*H*'), 2.68 (dd, 1 H, *J* = 17.4 und 6.5 Hz, 8-*H*), 2.58 (dd, 2 H, *J* = 17.4 und 4.8 Hz, 8-*H*'), 2.52-2.47 (m, 1 H, 6-*H*), 2.43 (dd, 1 H, *J* = 13.8 und 3.9 Hz, 2-*H*), 2.38 (dd, 1 H, *J* = 13.8 und 7.7 Hz, 2-*H*'), 1.61 (d, 3 H, *J* = 1.0 Hz, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.53 (d, 3 H, *J* = 1.0 Hz, 4-CH<sub>3</sub>), 1.09 (s, 9 H, OTBDPS), 0.87 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, 6-CH<sub>3</sub>), 0.85 (s, 9H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.84 (s, 9 H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.05 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), -0.00 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), -0.02 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), -0.04 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 206.8 (q, C-9), 169.2 (q, C-1), 156.0 (q, Ar), 146.5 (q, C-2'), 139.8 (q, Ar), 138.9 (q, Ar), 136.4 (q, C-4), 135.5 (t, Ph), 132.7 (t, C-11), 132.4 (q, Ph), 129.9 (t, Ph), 128.4 (t, C-5), 127.8 (t Ph), 120.3 (s, C-12), 116.0 (t, Ar), 112.9 (t, Ar), 109.5 (t, Ar), 88.8 (t, C-10), 76.6 (t, C-3'), 75.2 (t, C-3), 71.4 (t, C-7), 57.0 (p, 10-OCH<sub>3</sub>), 46.1 (s, C-2), 45.4 (s, C-8), 43.4 (s, C-1'), 38.3 (t, C-6), 26.5 (p, OSi(Ph<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.0 (p, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (p, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.4 (p, 2'-CH<sub>3</sub>), 19.5 (q, OSi(Ph<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.1 (q, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.0 (q, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.2 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 12.5 (p, 4-CH<sub>3</sub>), -4.5 (p, 2x OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.7 (p, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.2 (p, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**: (M+Na)<sup>+</sup> berechnet: 1060.4236 gefunden: 1060.4229

**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>53</sub>H<sub>80</sub>INO<sub>6</sub>Si<sub>3</sub>, MG = 1038.37 g/mol [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -31.7 (c = 0.9, CHCl<sub>3</sub>)

### Darstellung von Carbonat 138



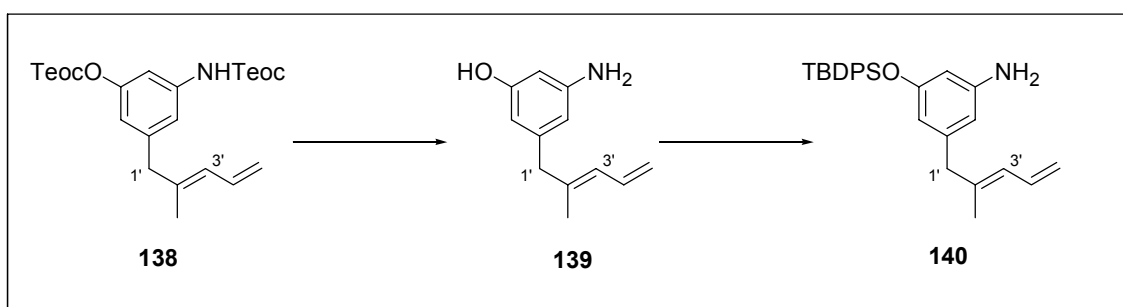
138 mg (0.239 mmol, 1 Äquiv.) Iodid **135a** werden in 2 mL abs. DMF gelöst und mit 84 µL (0.287 mmol, 1.2 Äquiv.) Tributylvinylstannan und 28 mg (0.024 mmol, 0.01 Äquiv.) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> versetzt. Die Lösung wird auf 55°C erwärmt und für 4 h gerührt. Nach Reaktionsende wird mit Phosphatpuffer und KF-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 20:1). Die Ausbeute beträgt 90 mg (0.188 mmol) = 79%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.25 (s, 1 H, Ar-H), 6.97 (s, 1 H, Ar-H), 6.69 (s, 1 H, Ar-H), 6.57 (ddd, 1 H, *J* = 16.7, 10.6 und 10.1 Hz, 4'-H), 6.54 (s, 1 H, N-H), 5.93 (d, 1 H, *J* = 10.6 Hz, 3'-H), 5.16 (dd, 1 H, *J* = 16.7 und 2.0 Hz, 5'-H), 5.05 (dd, 10.1 und 2.0 Hz, 5'-H'), 4.34-4.30 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.26-4.22 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.32 (s, 2 H, Ar-CH<sub>2</sub>-), 1.68 (s, 3 H, 2'-Me), 1.15-1.10 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.06-1.01 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.06, 0.05 (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 153.6 (q, -NHCOO-), 153.4 (q, Ar), 151.6 (q, -OCOO-), 142.0 (q, Ar), 138.9 (q, Ar), 137.4 (q, C-2'), 133.0 (t, C-4'), 127.7 (t, C-3'), 116.4, 116.2 (t, ArH), 116.0 (s, C-5'), 109.35 (t, Ar-H), 67.4, 64.0 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 46.0 (s, C-1), 17.7, 17.5 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.4 (p, 2'-Me), -1.49, -1.55 (p, SiMe<sub>3</sub>);

**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>, MG = 477.74 g/mol

### 3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-5-(2-methyl-penta-2,4-dienyl)-phenylamin 140



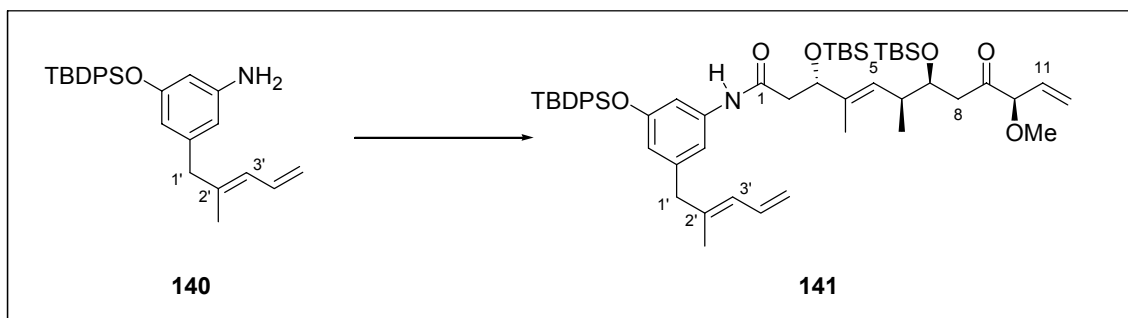
90 mg (0.188 mmol, 1 Äquiv.) Carbonat **138** werden in 5 mL Nitromethan gelöst, mit wasserfreiem Zinkchlorid versetzt und in ein Ultraschallbad gestellt. Nach Reaktionsende (~1 h) wird mit Phosphatpuffer verdünnt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 17 mg (0.090 mmol) = 48% des entschützten Anilins **139**, welches sofort weiter umgesetzt wird. Dazu werden 17 mg (0.090 mmol, 1 Äquiv.) des Anilins in 1 mL abs. Dichlormethan gelöst, mit 7.3 mg (0.108 mmol, 1.2 Äquiv.) Imidazol, 0.1 mg (0.9 µmol, 0.01 Äquiv.) DMAP und 28 µL (0.108 mmol, 1.2 Äquiv.) TBDPS-Cl versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ende der Reaktion (~1.5 h) wird mit Phosphatpuffer hydrolysiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigsäureethylester = 5:1). Die Ausbeute beträgt 34 mg (0.080 mmol) = 89%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.74-7.71 (m, 4 H, OTBDPS), 7.44-7.34 (m, 6 H, OTBDPS), 6.52 (dt, 1 H, *J* = 16.9 und 10.5 Hz, 4'-H), 6.05 (d, 1 H, *J* = 1.4 Hz, Ar-H), 6.02 (dd, 1 H, *J* = 2.1 und 2.1 Hz, Ar-H), 6.01 (d, 1 H, *J* = 1.4 Hz, Ar-H), 5.81 (d, 1 H, *J* = 10.5 Hz, 3'-H), 5.10 (dd, 1 H, *J* = 16.9 und 2.0 Hz, 5'-H), 5.01 (d, 1 H, *J* = 10.5 und 2.0 Hz, 5'-H'), 3.42 (bs, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.05 (s,

2 H, Ar-CH<sub>2</sub>-), 1.52 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.10 (s, 9 H, OTBDPS); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 156.5 (q, Ar), 147.1 (q, Ar), 141.6 (q, Ar), 138.4 (q, C-2), 135.5 (t, Ph), 133.3 (t, C-4), 133.2 (q, Ph), 129.7 (t, Ph), 127.7 (t Ph), 126.7 (t, C-3), 115.1 (s, C-5), 111.3 (t, Ar), 108.9 (t, Ar), 104.7 (t, Ar), 40.0 (s, C-1), 26.5 (p, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.4 (q, OSi(Ph<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.2 (p, 2-CH<sub>3</sub>);

**Allgemein:** Gelber Schaum, C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>Si, MG = 487.71 g/mol

### Darstellung von Amid 141



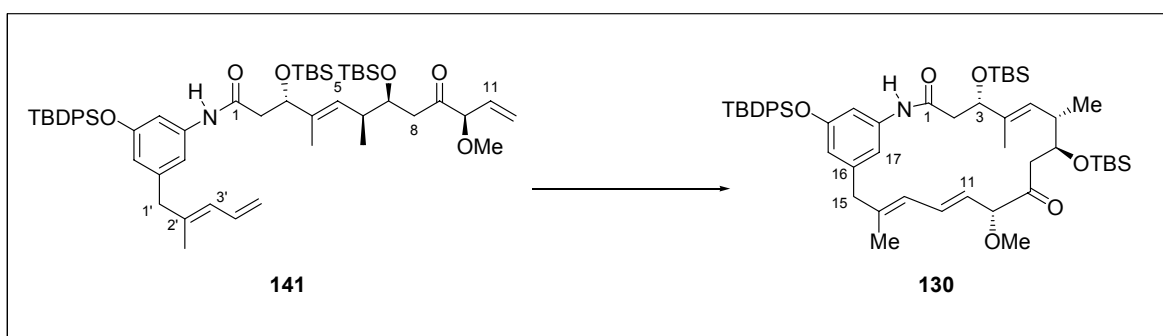
26 mg (0.103 mmol, 1 Äquiv.) Ketosäure **79** werden in 4 mL Dichlormethan gelöst und mit 54 mg (0.103 mmol, 1 Äquiv.) BOP-Cl und 18 µL (0.103 mmol, 1 Äquiv.) DIEA versetzt und bei Raumtemperatur für 3 h gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 44 mg (0.076 mmol, 1 Äquiv.) Anilin **140** und 18 µL (0.076 mmol, 1 Äquiv.) DIEA in 5 mL Dichlormethan über einen Zeitraum von 2 h zugetropft. Nach Reaktionsende (~18 h) wird mit Phosphatpuffer hydrolysiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether: Essigester = 30:1). Die Ausbeute beträgt 40 mg (0.042 mmol) = 41%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.71-7.68 (m, 4 H, OTBDPS), 7.50 (s, 1 H, NH), 7.43-7.32 (m, 6 H, OTBDPS), 6.99 (s, 1 H, Ar-H), 6.84 (s, 1 H, Ar-H), 6.46 (ddd, 1 H, *J* = 17.0, 10.5 und 10.5 Hz, 4'-H), 6.21 (s, 1 H, Ar-H), 5.74 (d, 1 H, *J* = 10.9 Hz, 3'-H), 5.68 (ddd, 1 H, *J* = 17.0, 10.3 und 6.9 Hz, 11-H), 5.45 (ddd, 1 H, *J* = 17.0, 1.0 und 1.0 Hz, 12-H), 5.37 (ddd, 1 H, *J* = 10.3, 2.8 und 1.0 Hz, 12-H'), 5.39-5.35 (m, 1 H, 5-H), 5.06 (d, 1 H, *J* = 17.0 und 1.8 Hz, 5'-H), 4.99 (d, 1 H, *J* = 10.5 und 1.8 Hz, 5'-H'), 4.40 (dd, 1 H, *J* = 7.9 und 3.6 Hz, 3-H), 4.0-4.01 (m, 2 H, 7-H, 10-H), 3.34 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.06 (s, 2 H, 1'-H und 1'-H'), 2.67 (dd, 1 H, *J* = 17.1 und 6.5 Hz, 8-H), 2.58 (dd, 2 H, *J* = 17.1 und 4.8 Hz, 8-H'), 2.54-2.46 (m, 1 H, 6-H), 2.42 (dd, 1 H, *J* = 13.8 und 3.6 Hz, 2-H), 2.38 (dd, 1 H, *J* = 13.8 und 7.9 Hz, 2-H'), 1.60 (s, 3 H, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 4-CH<sub>3</sub>), 1.09 (s, 9 H, OTBDPS), 0.86 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, 6-CH<sub>3</sub>), 0.85 (s, 9H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.83 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.05 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), -0.01 (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>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 206.8 (q, C-9), 169.1 (q, C-1), 155.9 (q, Ar), 141.3 (q, C-2'), 138.7 (q, Ar), 137.9 (q, Ar), 136.5 (q, C-4) 135.5 (t, Ph), 133.2 (t, C-4'), 132.9 (q, Ph), 132.4, (t, C-11), 129.9 (t, Ph), 128.4 (t, C-5), 127.7 (t Ph), 127.1 (t, C-3'), 120.2 (s, C-12), 116.3 (t, Ar), 115.3 (s, C-5'), 113.0 (t, Ar), 109.3 (t, Ar), 88.8 (t, C-10), 75.2 (t, C-3), 71.4 (t, C-7), 57.0 (p, 10-OCH<sub>3</sub>), 46.2

(s, C-1'), 46.1 (s, C-2), 43.4 (s, C-8), 38.2 (t, C-6), 26.6 (p, OSi(Ph)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.0 (p, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (p, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.5 (q, OSi(Ph)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.1 (q, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.0 (q, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.2 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 16.1 (p, 2'-CH<sub>3</sub>), 12.5 (p, 4-CH<sub>3</sub>), -4.5 (p, 2x OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.6 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.2 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **HRMS (ESI):** (M+Na)<sup>+</sup> berechne: 960.5426, gefunden: 960.5430

**Allgemein:** Farbloses Öl, C<sub>55</sub>H<sub>83</sub>NO<sub>6</sub>Si<sub>3</sub>, MG = 938.51 g/mol  $[\alpha]_D^{20} = -35.4$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

### Ringschlußmetathese zum trisilylierten Proansamitocin **130**



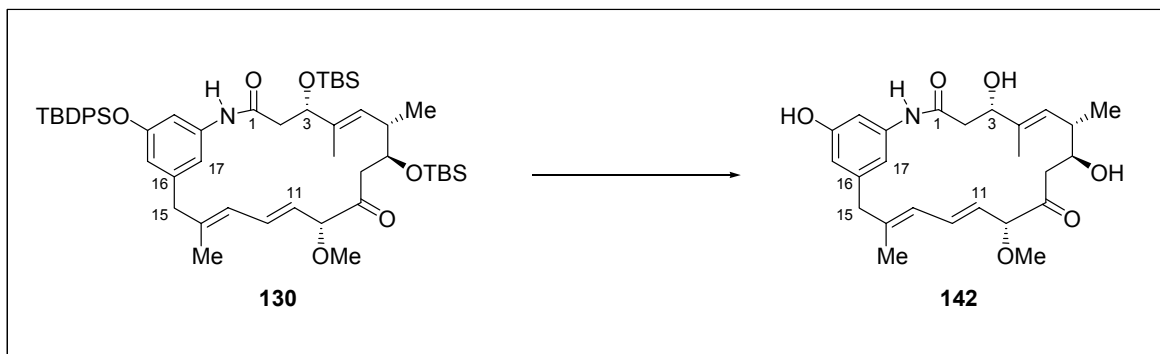
10 mg (10.6 µmol, 1 Äquiv.) Amid **141** werden in 1.5 mL abs. Dichlormethan gelöst, mit 44 µg (0.53 µmol, 0.05 Äquiv.) Grubbs-1-Katalysator versetzt und anschließend unter Rückfluss erhitzt. Es ist notwendig, im Abstand von 2 h weitere Äquiv. Katalysator nachzugeben. Nach Reaktionsende (~18 h) wird die Reaktionslösung mit Kieselgel versetzt und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 20:1). Die Ausbeute beträgt 2.2 mg (2.42 µmol) = 23%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ: 7.73-7.67 (m, 4 H, OTBDPS), 7.46 (s, 1 H, NH), 7.44-7.31 (m, 6 H, OTBDPS), 7.12 (s, 1 H, Ar-H), 6.59 (dd, 1 H, J = 15.3 und 11.0 Hz, 12-H), 6.34 (s, 1 H, Ar-H), 6.13 (s, 1 H, Ar-H), 5.89 (d, 1 H, J = 11.0 Hz, 13-H), 5.68 (dd, 1 H, J = 15.3 und 7.7 Hz, 11-H), 5.28 (d, 1 H, J = 9.3 Hz, 5-H), 4.38 (dd, 1 H, J = 8.2 und 3.8 Hz, 3-H), 4.24 (d, 1 H, J = 7.7 Hz, 10-H), 4.10 (m, 1 H, 7-H), 3.34 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.05, 2.82 (d, 1 H, J = 13.2 Hz, 15-H, 15-H'), 2.67 (dd, 1 H, J = 16.3 und 7.5 Hz, 8-H), 2.57 (dd, 1 H, J = 14.1 und 3.8 Hz, 2-H), 2.51 (dd, 1 H, J = 14.1 und 8.2 Hz, 2-H'), 2.42 (dd, 2 H, J = 16.3 und 5.0 Hz, 8-H'), 2.20 (m, 1 H, 6-H), 1.54 (s, 3 H, 14-CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 4-CH<sub>3</sub>), 1.08 (s, 9 H, OTBDPS), 0.90 (s, 9H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.78 (s, 9 H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.49 (d, 3 H, J = 6.6 Hz, 6-CH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3 H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.06 (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>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 204.8 (q, C-9), 168.3 (q, C-1), 155.7 (q, Ar), 141.1 (q, C-14), 141.0 (q, Ar), 138.6 (q, C-4), 135.5 (t, Ph), 134.6 (q, Ar), 132.7 (q, Ph), 131.8 (t, C-12), 130.3 (t, C-5), 129.8 (t, Ph), 127.8 (t Ph), 125.0 (t, C-13), 124.8 (t, C-11), 116.3 (t, Ar), 112.2 (t, Ar), 110.0 (t, Ar), 88.2 (t, C-10), 75.2 (t, C-3), 71.1 (t, C-7), 56.8 (p, 10-OCH<sub>3</sub>), 45.7 (s, C-15), 44.6 (s, C-2), 43.6 (s, C-8), 36.6 (t, C-6), 26.5 (p, OSi(Ph)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (p, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.7 (p, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.4 (q, OSi(Ph)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.1 (q, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.9 (q, OSi((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.6 (p, 4-CH<sub>3</sub>), 14.0 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 11.5 (p, 14-

CH<sub>3</sub>), -4.5 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.8 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.0 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.3 (p, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**: (M+Na)<sup>+</sup> berechnet: 932.5113, gefunden: 932.5115

**Allgemein**: Farbloses Öl, C<sub>53</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>6</sub>Si<sub>3</sub>, MG = 910.45 g/mol  $[\alpha]_D^{20} = -44.7$  (c = 0.25, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### Darstellung des Proansamitocins 142



2.5 mg (2.75 μmol, 1 Äquiv.) des silylgeschützten Macrolactams **130** werden in 1 mL abs. THF gelöst und mit ca. 10 Tropfen HF·Py (~70% HF) versetzt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan:Methanol = 50:1). Die Ausbeute beträgt 1.2 mg (2.6 μmol) = 94%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD = 3.31 ppm) δ: 6.83 (dd, 1 H, *J* = 15.2 und 11.0 Hz, 12-H), 6.78 (dd, 1 H, *J* = 2.1 und 2.1 Hz, Ar-H), 6.74 (s, 1 H, Ar-H), 6.42 (dd, 1 H, *J* = 1.71 und 1.71 Hz, Ar-H), 6.06 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, 13-H), 5.33 (dd, 1 H, *J* = 15.2 und 8.6 Hz, 11-H), 5.26 (d, 1 H, *J* = 9.5 Hz, 5-H), 4.50 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, 10-H), 4.33 (dd, 1 H, *J* = 10.0 und 4.5 Hz, 3-H), 4.04 (ddd, 1 H, *J* = 7.6, 5.7 und 4.7 Hz, 7-H), 3.33 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.31 (m, 1 H, 15-H'), 3.06 (d, 1 H, *J* = 13.3 Hz, 15-H), 2.90 (dd, 1 H, *J* = 16.0 und 7.6 Hz, 8-H), 2.63 (dd, 1 H, *J* = 12.6 und 4.5 Hz, 2-H), 2.54 (dd, 1 H, *J* = 12.6 und 10.0 Hz, 2-H'), 2.38 (dd, 2 H, *J* = 16.0 und 5.7 Hz, 8-H'), 2.20-2.10 (m, 1 H, 6-H), 1.73 (s, 3 H, 14-CH<sub>3</sub>), 1.61 (s, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 0.57 (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm) δ: 207.5 (q, C-9), 171.0 (q, C-1), 158.6 (q, Ar), 142.9 (q, Ar), 142.3 (q, C-14), 140.4 (q, Ar), 136.8 (q, C-4), 134.8 (t, C-12), 131.1 (t, C-5), 126.8 (t, C-13), 125.5 (t, C-11), 113.3 (t, Ar), 112.8 (t, Ar), 106.7 (t, Ar), 89.4 (t, C-10), 75.9 (t, C-3), 72.4 (t, C-7), 56.8 (p, 10-OCH<sub>3</sub>), 46.8 (s, C-15), 45.6 (s, C-8), 44.5 (s, C-2), 37.9 (t, C-6), 16.8 (p, 14-CH<sub>3</sub>), 14.5 (p, 6-CH<sub>3</sub>), 12.0 (p, 4-CH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**: (M+Na)<sup>+</sup> berechnet: 466.2206, gefunden: 466.2210

**Allgemein**: Farbloses Öl, C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub>, MG = 443.23 g/mol.

#### 5.4 Allgemeine Hinweise zu den Fütterungsstudien

Bei den Fermentationen wurden verschiedene Nährmedien eingesetzt. Wie auch sämtliche Apparaturen und Gerätschaften wurden diese grundsätzlich vor Verwendung sterilisiert (autoklaviert). Die entsprechenden Zutaten sind in der folgenden Liste mit dem jeweiligen Hersteller in Klammern aufgeführt:

<b>YMG-Agar-Platten</b>	Yeast-Extract (BACTO)	0.8 g
	Malt-Extract (SIGMA)	2.0 g
	D-Glucose monohydrat (FLUKA)	0.8 g
	Agar (BACTO)	4.4 g
	Wasser (bidest.)	200 ml

---

<b>YMG-Lösung</b>	Yeast-Extract (BACTO)	1.6 g
	Malt-Extract (SIGMA)	4.0 g
	D-Glucose monohydrat (FLUKA)	1.6 g
	Wasser (bidest.)	400 ml

---

<b>K-Medium</b>	Dextrin (FLUKA)	60.00 g
	Cotton seed flow (PROFLO)	5.25 g
	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (FLUKA)	0.30 g
	D-Maltose monohydrat (SIGMA)	30.00 g
	Yeast-Extract (BACTO)	4.50 g
	FeSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	2 mg
	CaCO <sub>3</sub>	5.00 g
	Wasser (bidest.)	1000 ml

Alle in der Arbeit aufgeführten Fermentationen, sowie Anzüchtungen der Stämme wurden in einem Inkubator bei 30°C durchgeführt. Die Medien wurden grundsätzlich in einem 250 ml Schikane-Erlenmeyerkolben mit zusätzlicher Stahlfeder bei 225 rpm geschüttelt. Nicht autoklavierte Zusätze (z.B. Substanzen und L-Valin) wurden durch einen Sterilfilter in die Lösungen eingebracht. Es wurde ausschließlich mit bidest. Wasser gearbeitet.

#### Zu den Arbeiten mit *HGF073*

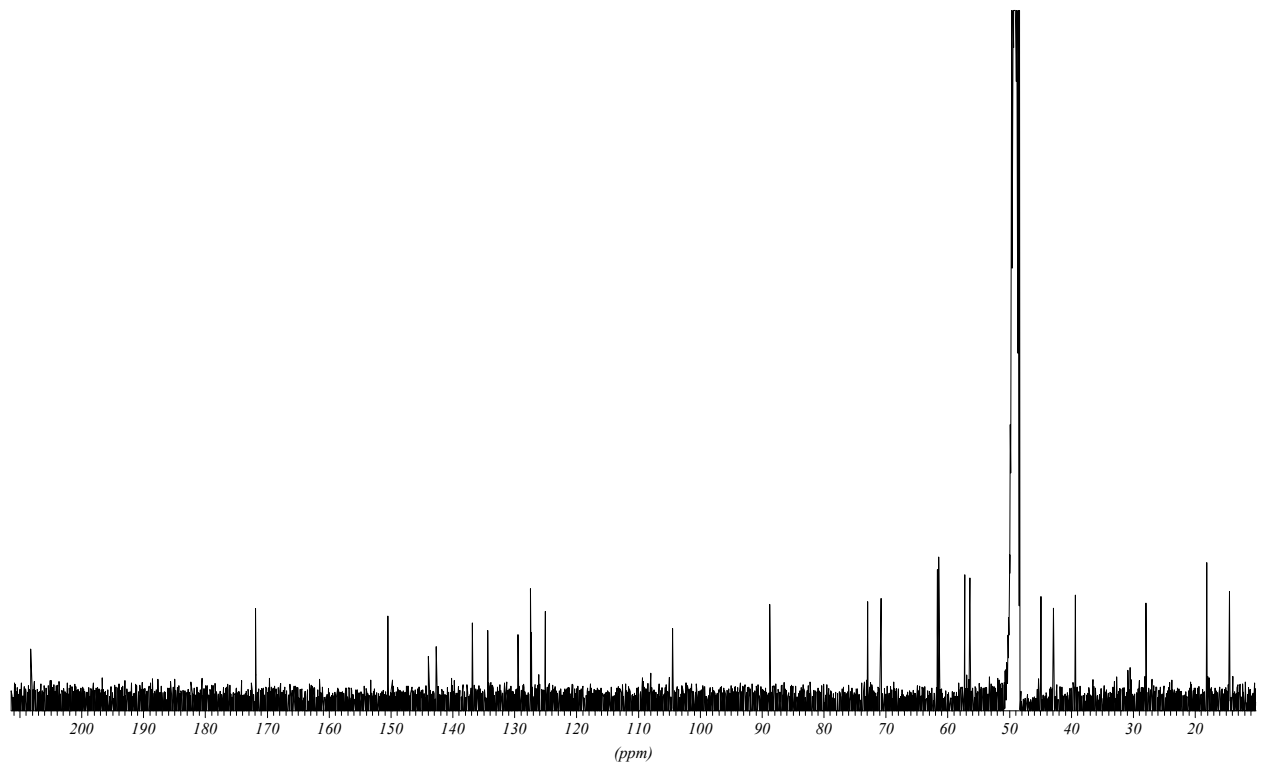
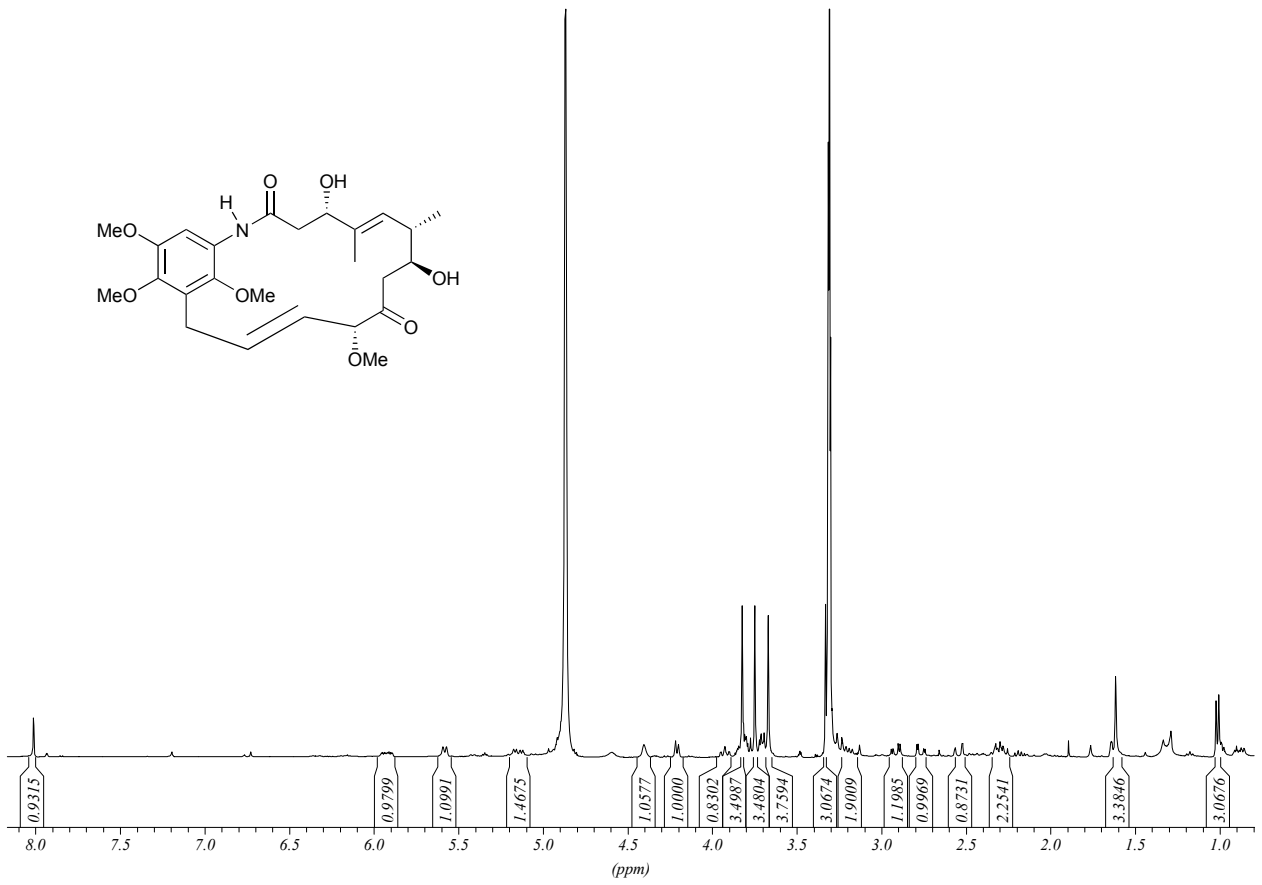
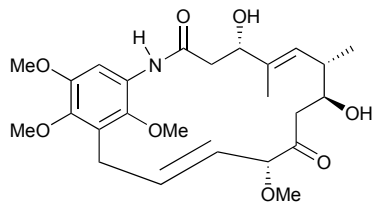
Eine auf Agar-Platte selektierte Kolonie *HGF073* wurde auf einer neuen Platte verstrichen und 48 Stunden angezüchtet. Mit etwas YMG-Medium (2-3 ml) wurde der Stamm (hauptsächlich Sporen) in 50 ml YMG-Medium überführt und für 48 Stunden geschüttelt. Daraufhin wurden 2 ml dieses Mediums in 25 ml K-Medium überführt und 3 ml L(+)-Valin Lösung (3%ig in Wasser, RIEDEL-DE HAËN [Biosynth®]) zugegeben. Nach weiteren 3, 4 und 5 Tagen erfolgte die Zufütterung von jeweils 1/3 der Menge des zu verfütternden Substrats. Nach jeweils zwei Tagen wurden 2 mL Proben entnommen, mit Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert.

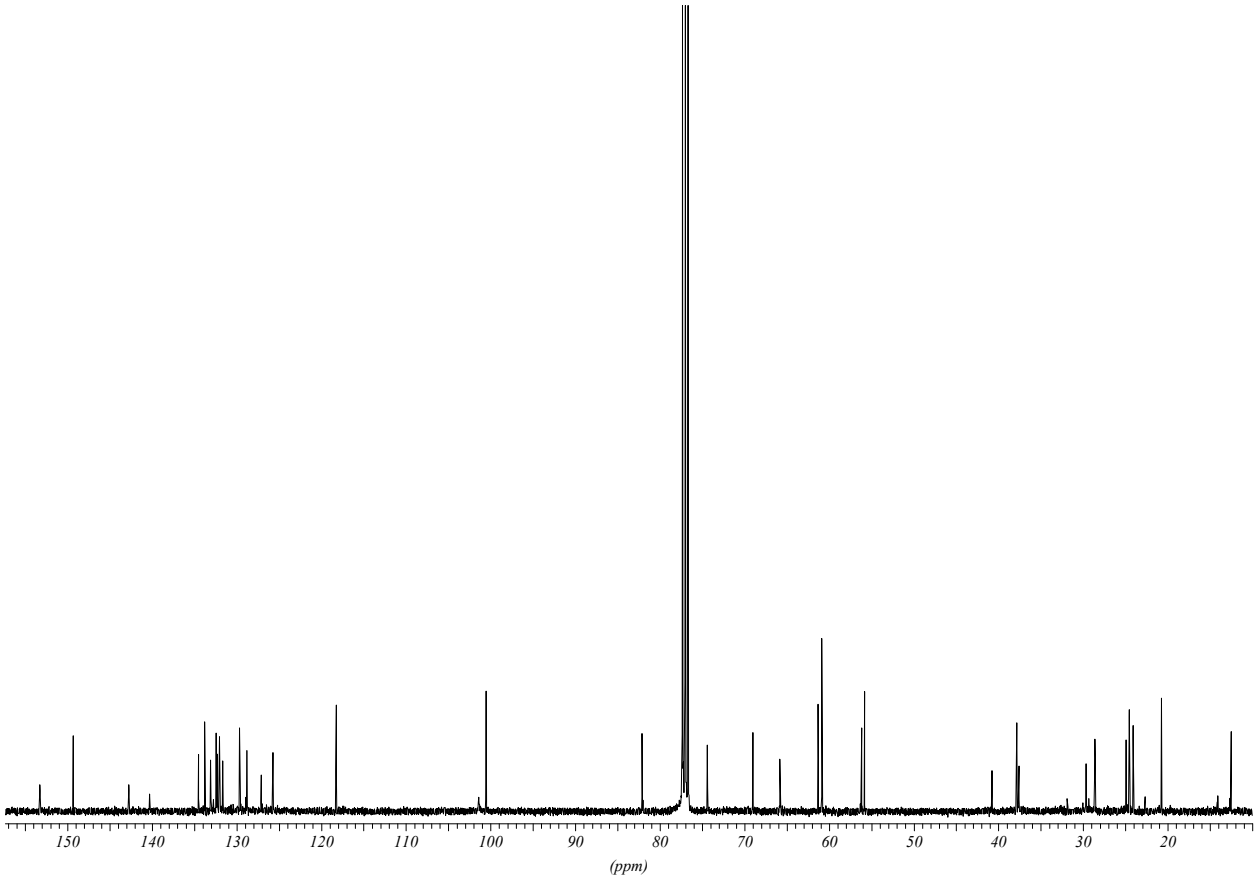
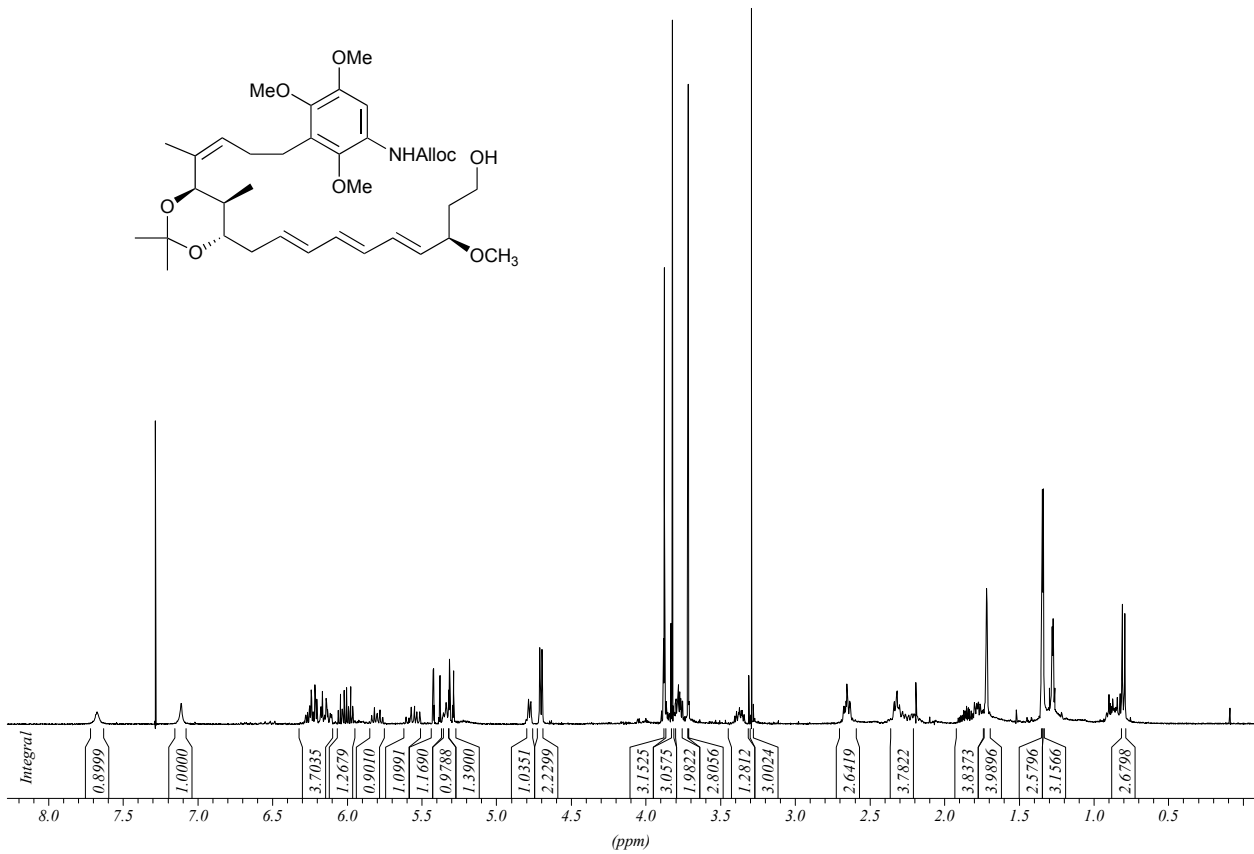
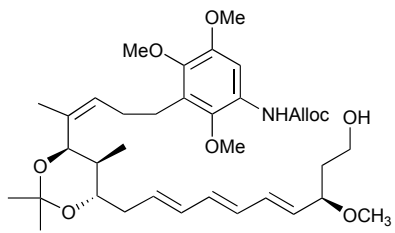
---

Nach 7 Tagen wurde das jeweilige Medium mit Wasser auf etwa 100 ml verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{NaSO}_4$ ), im Vakuum eingengt und in 1 ml Methanol aufgenommen. Aus den erhaltenen Rohextrakten erfolgte die erste Analytik per ESI-HRMS.

## 6. Spektrenanhang

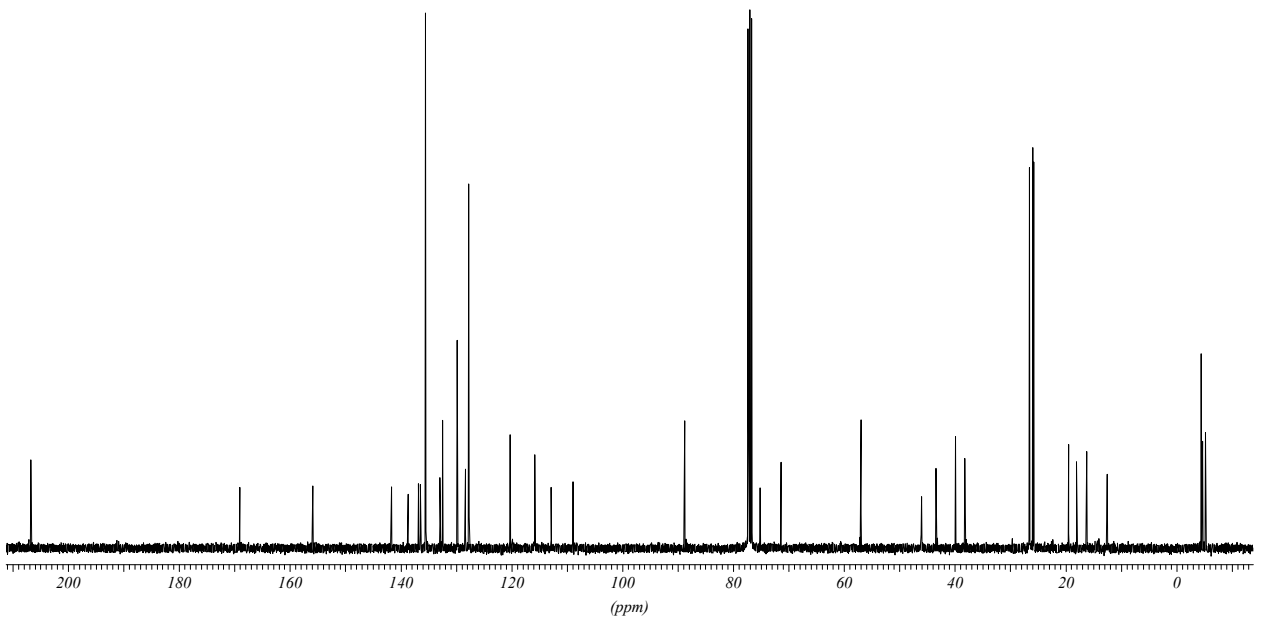
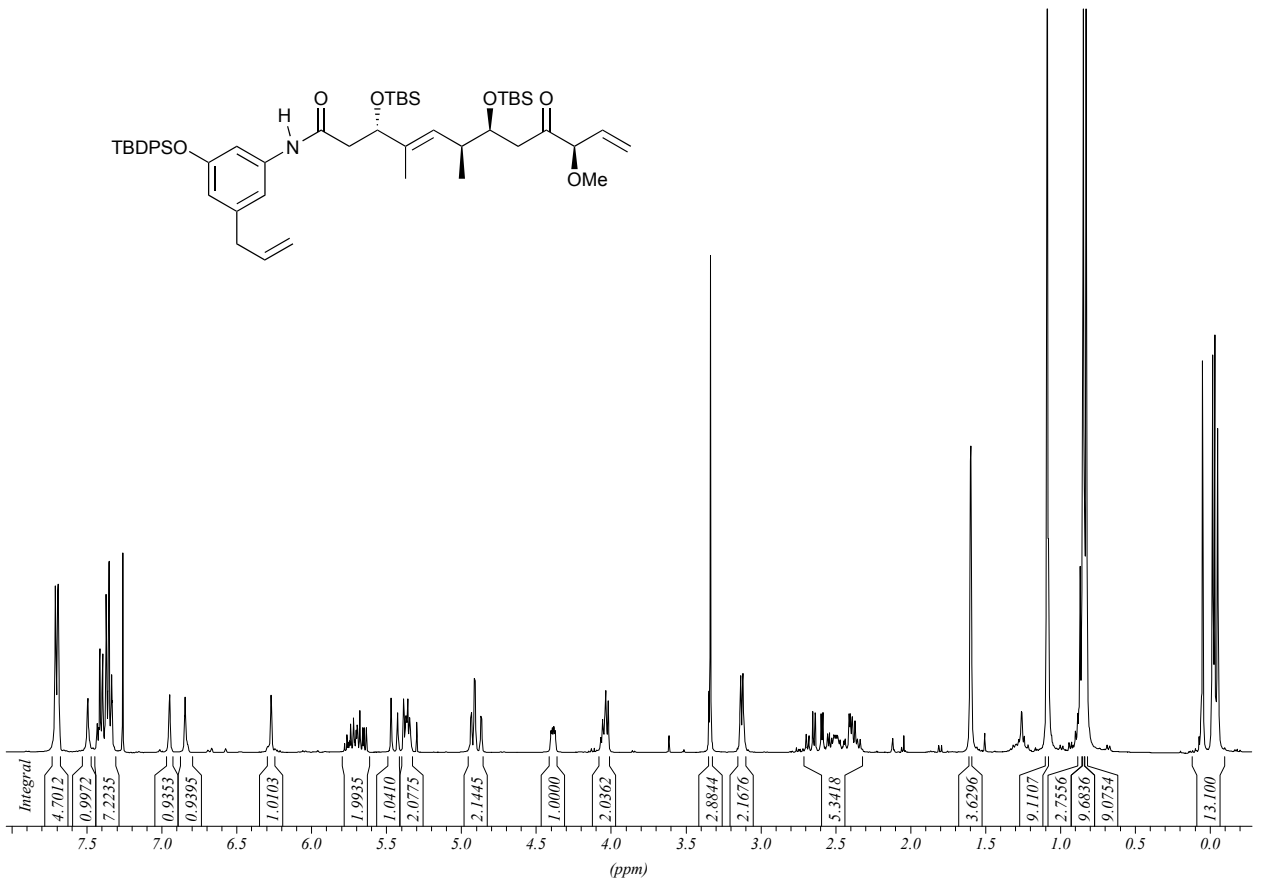
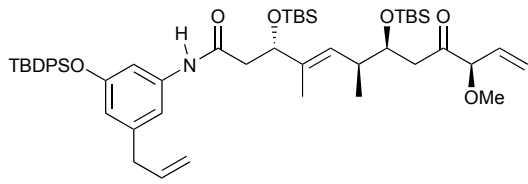


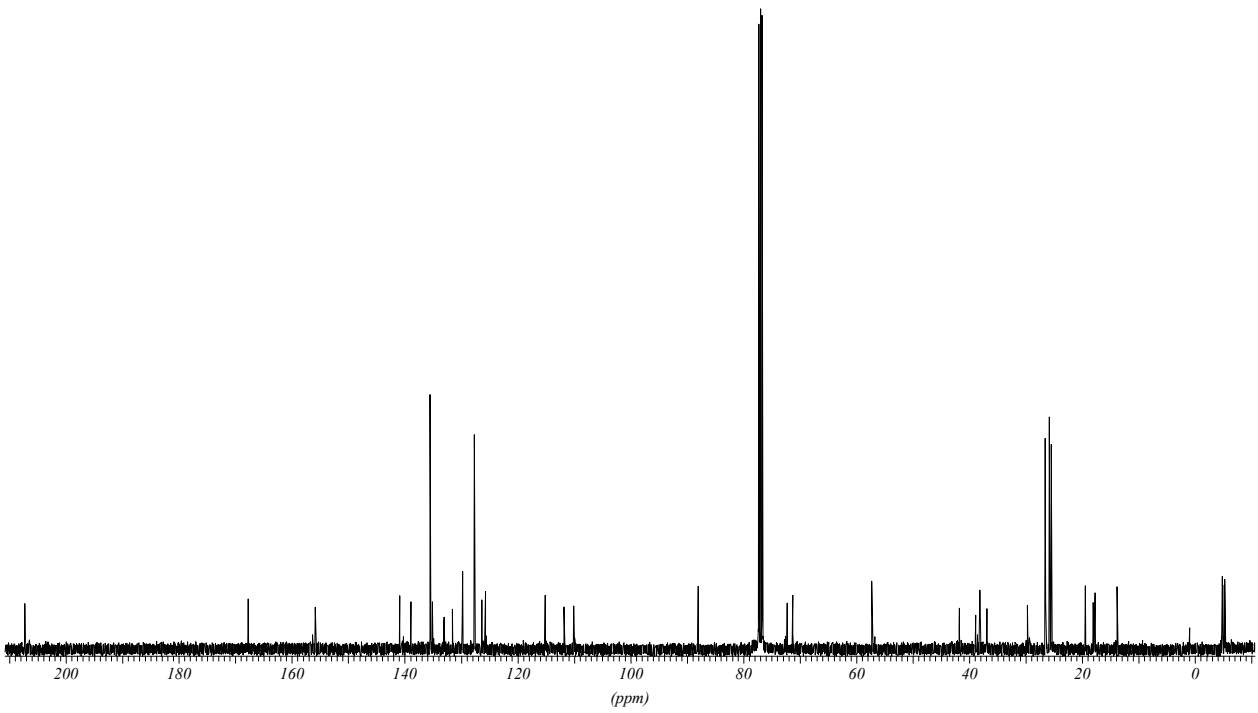
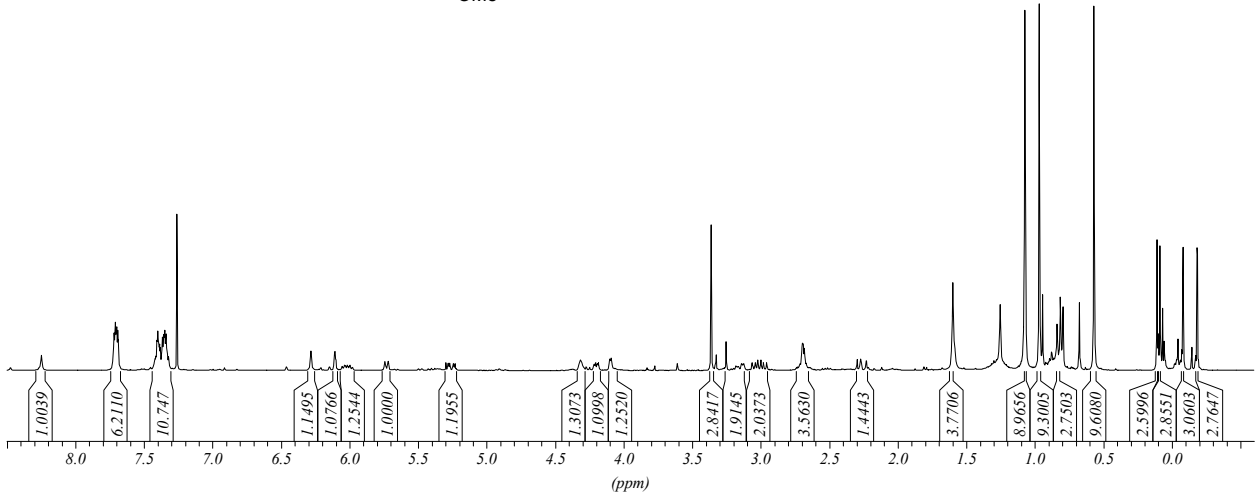
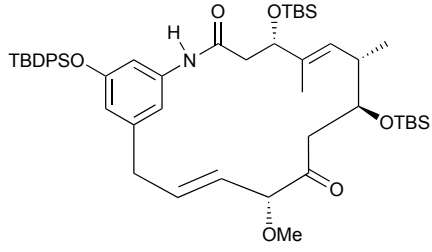


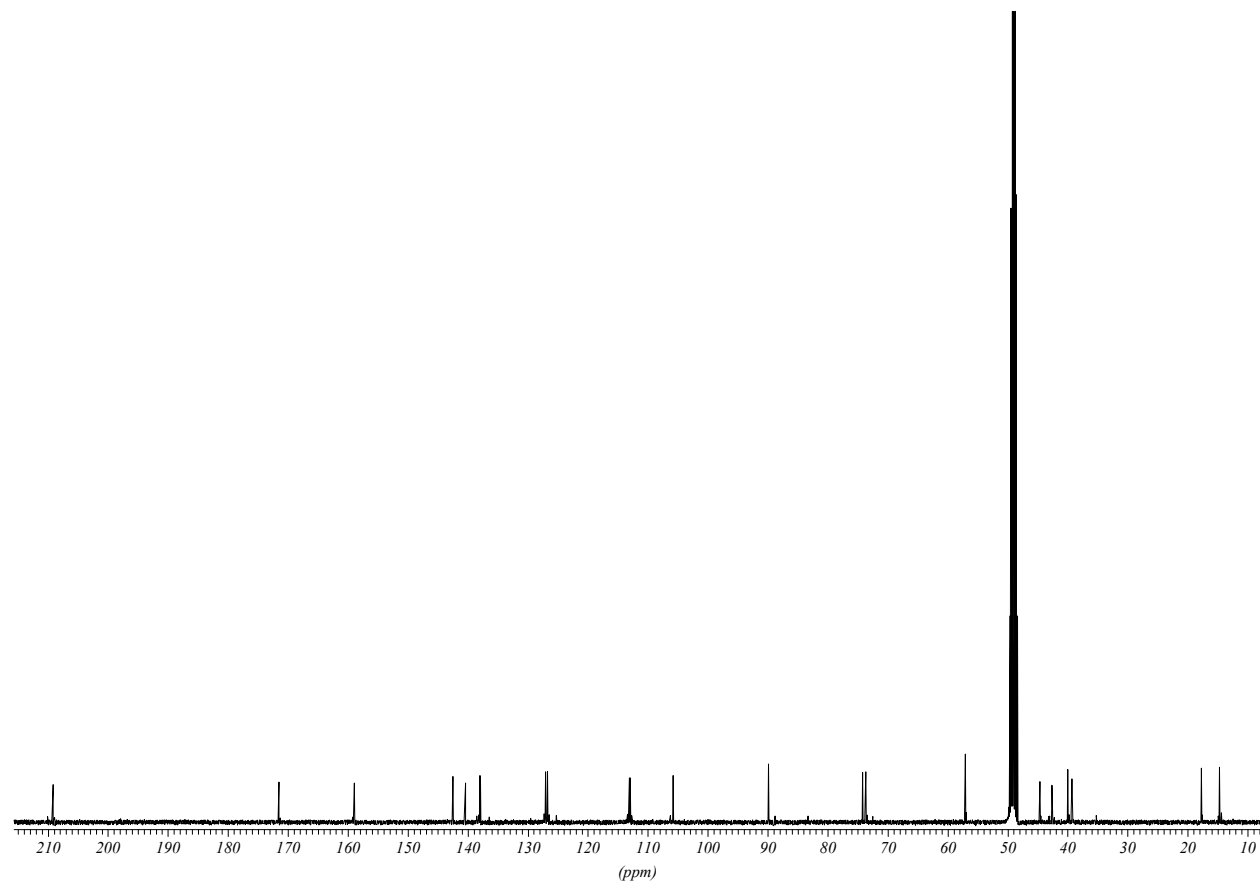
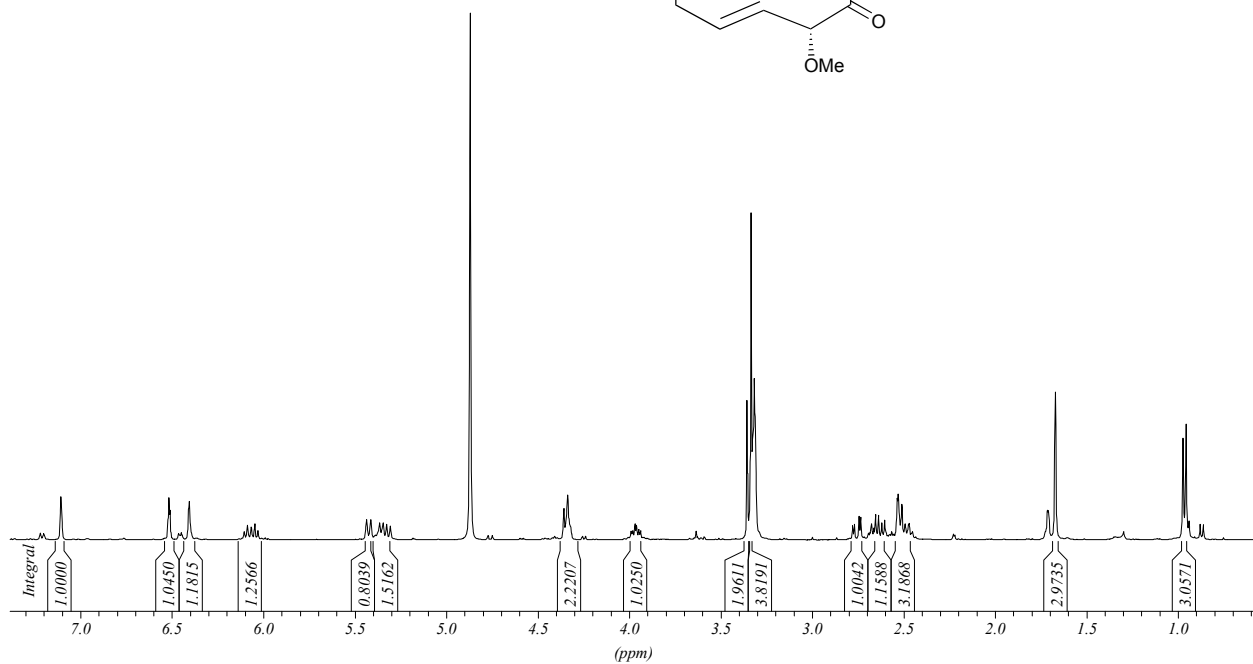
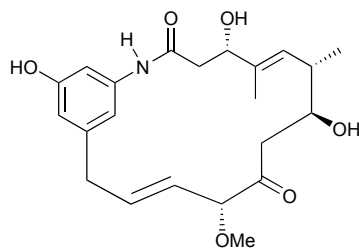


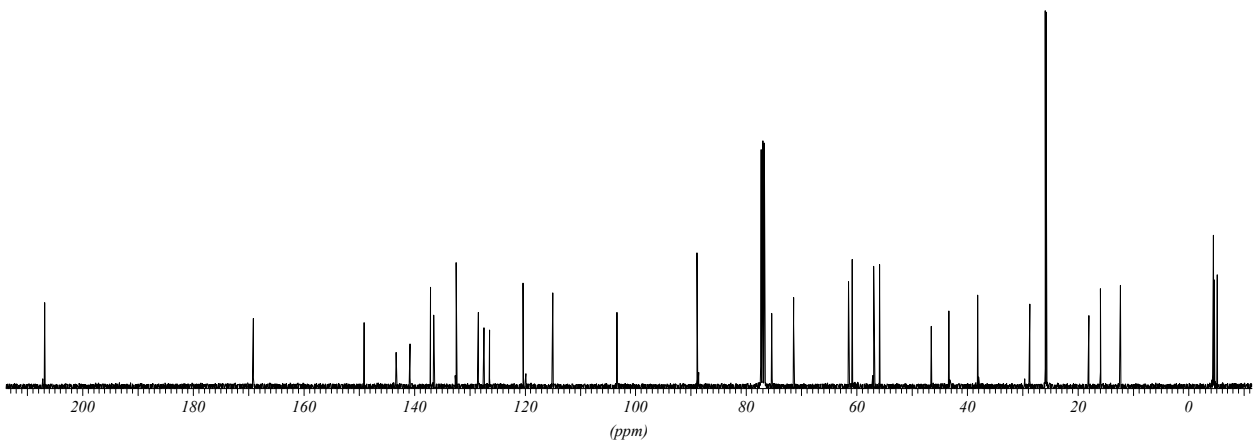
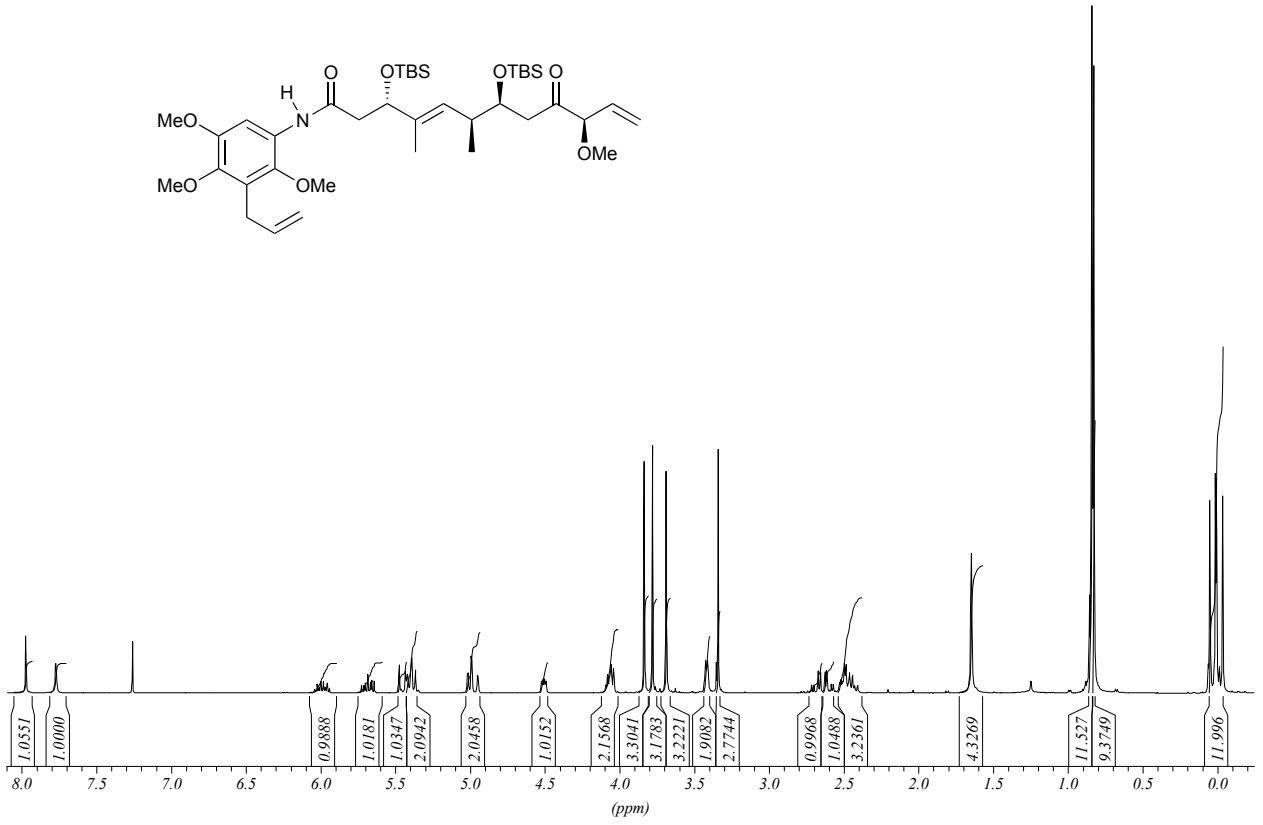
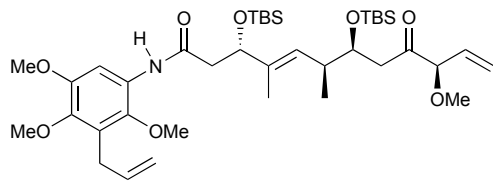




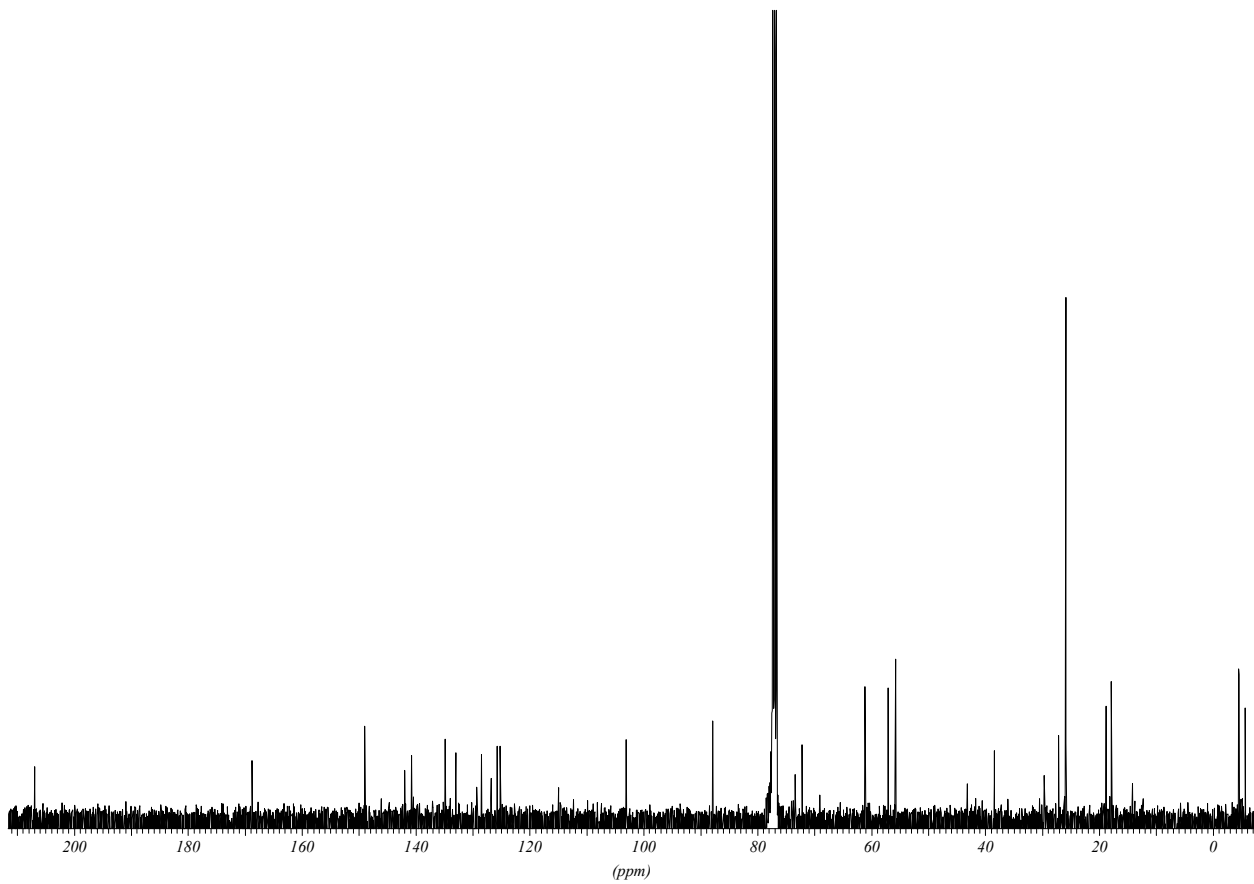
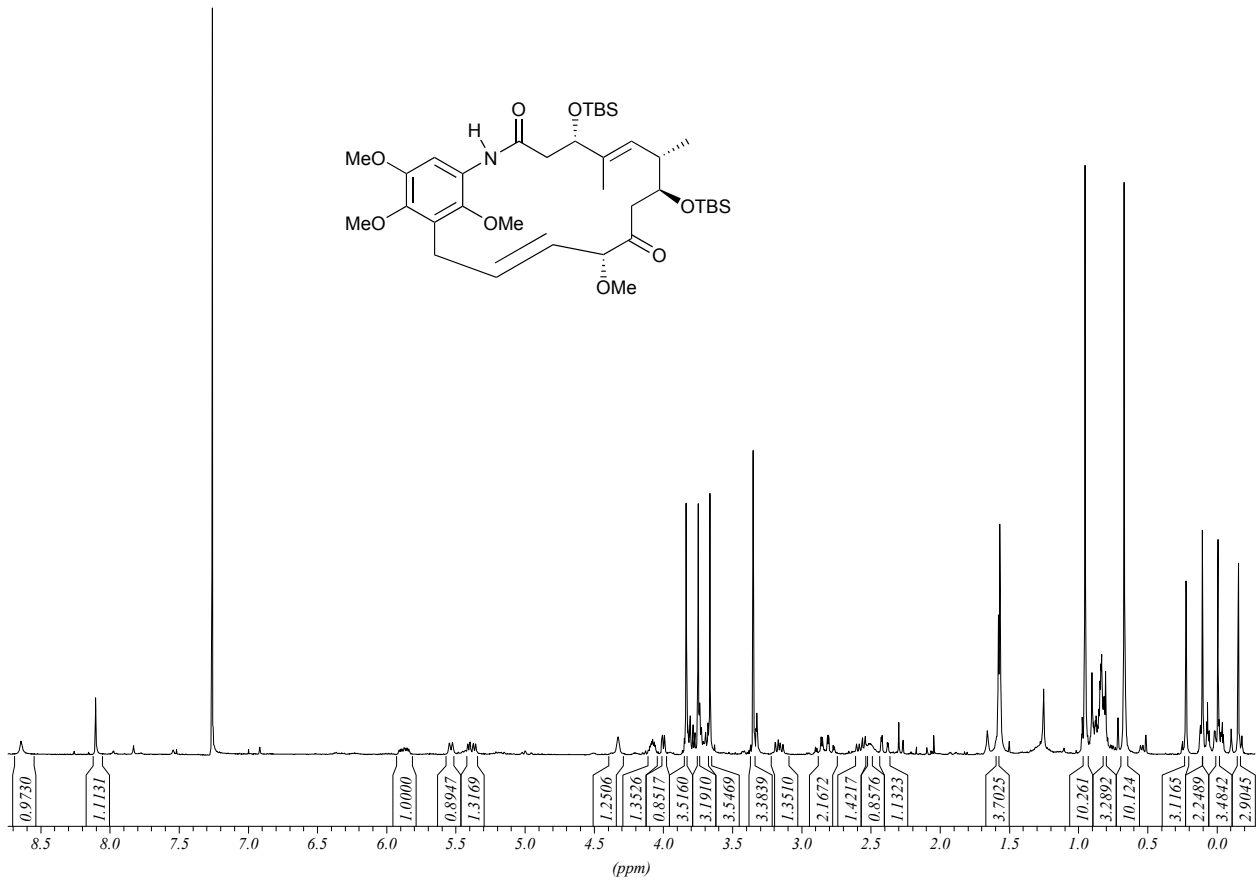
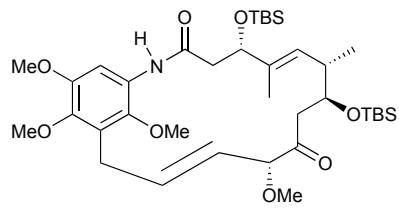


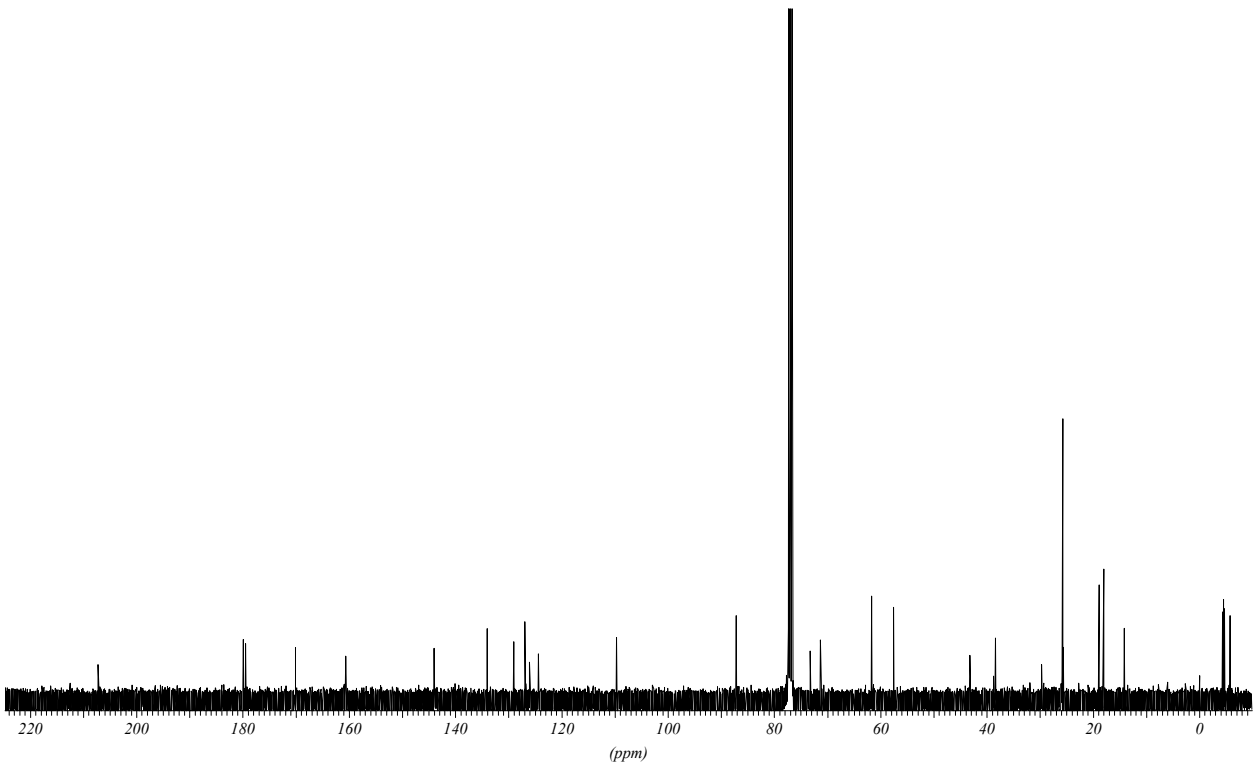
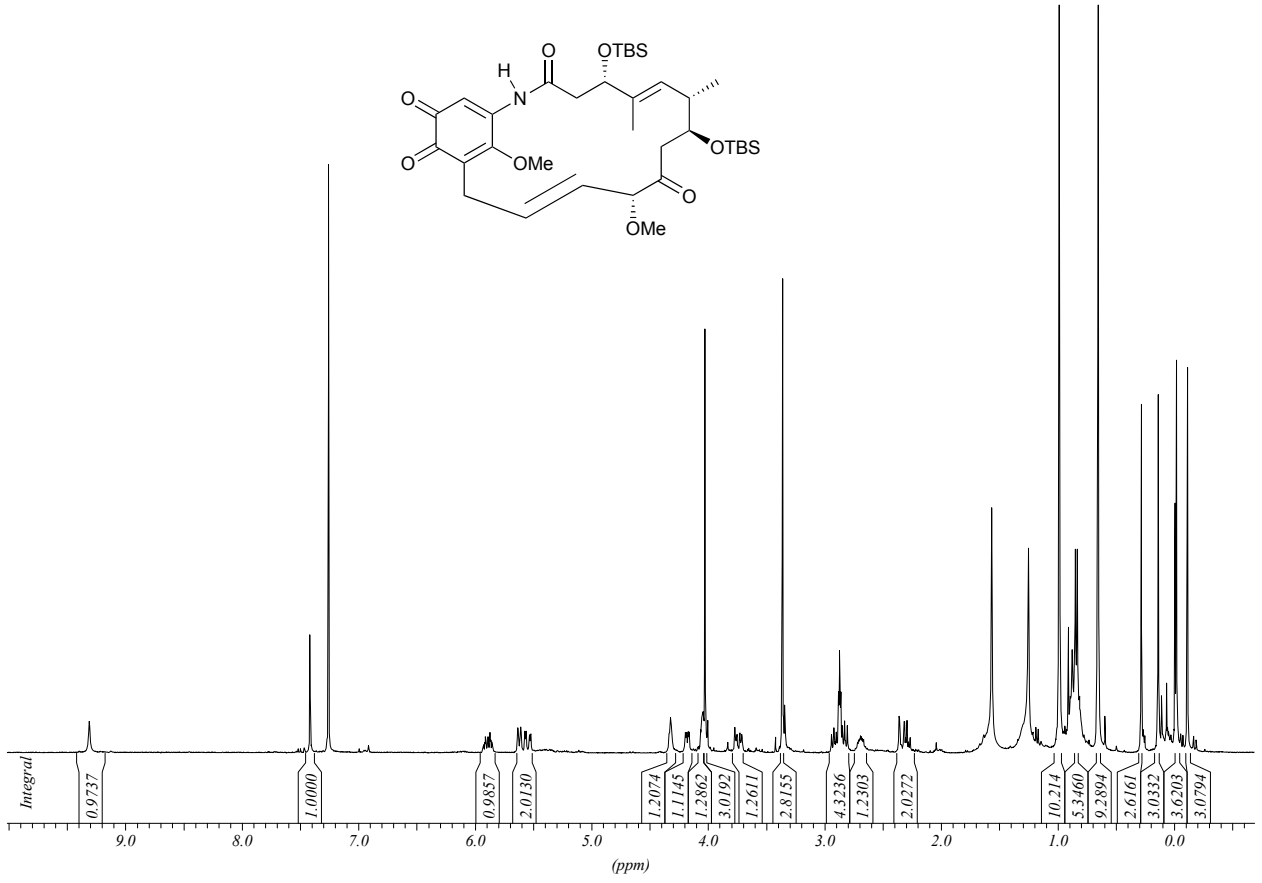
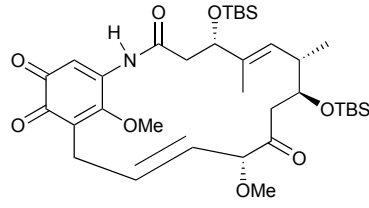


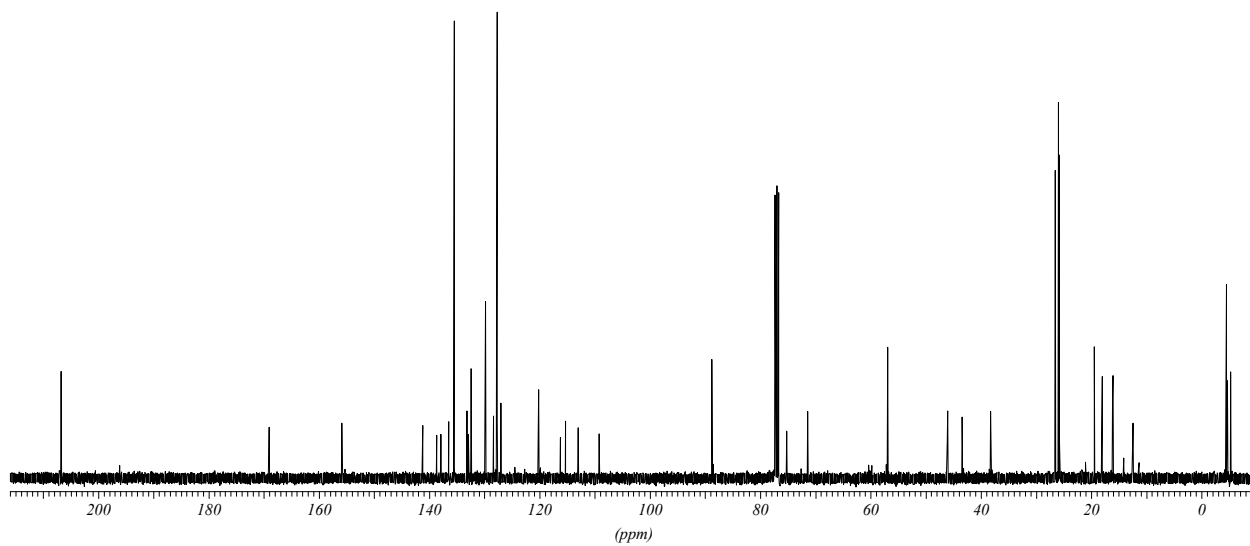
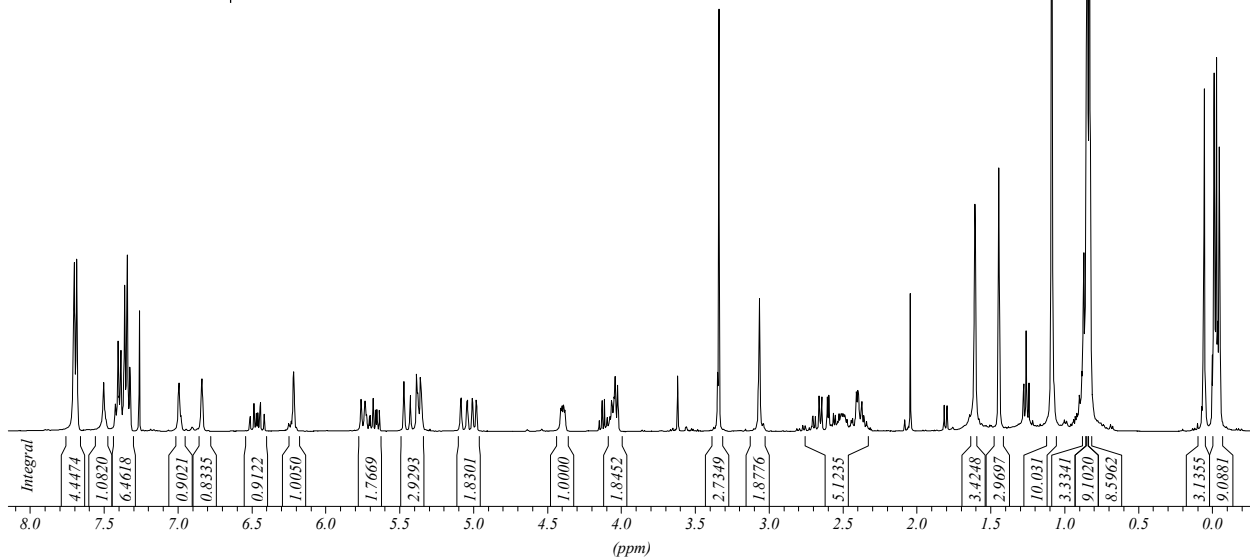
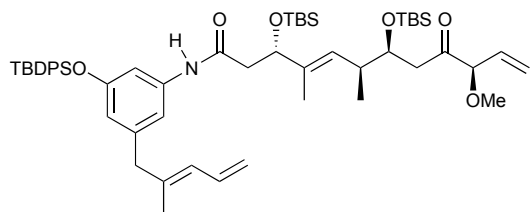


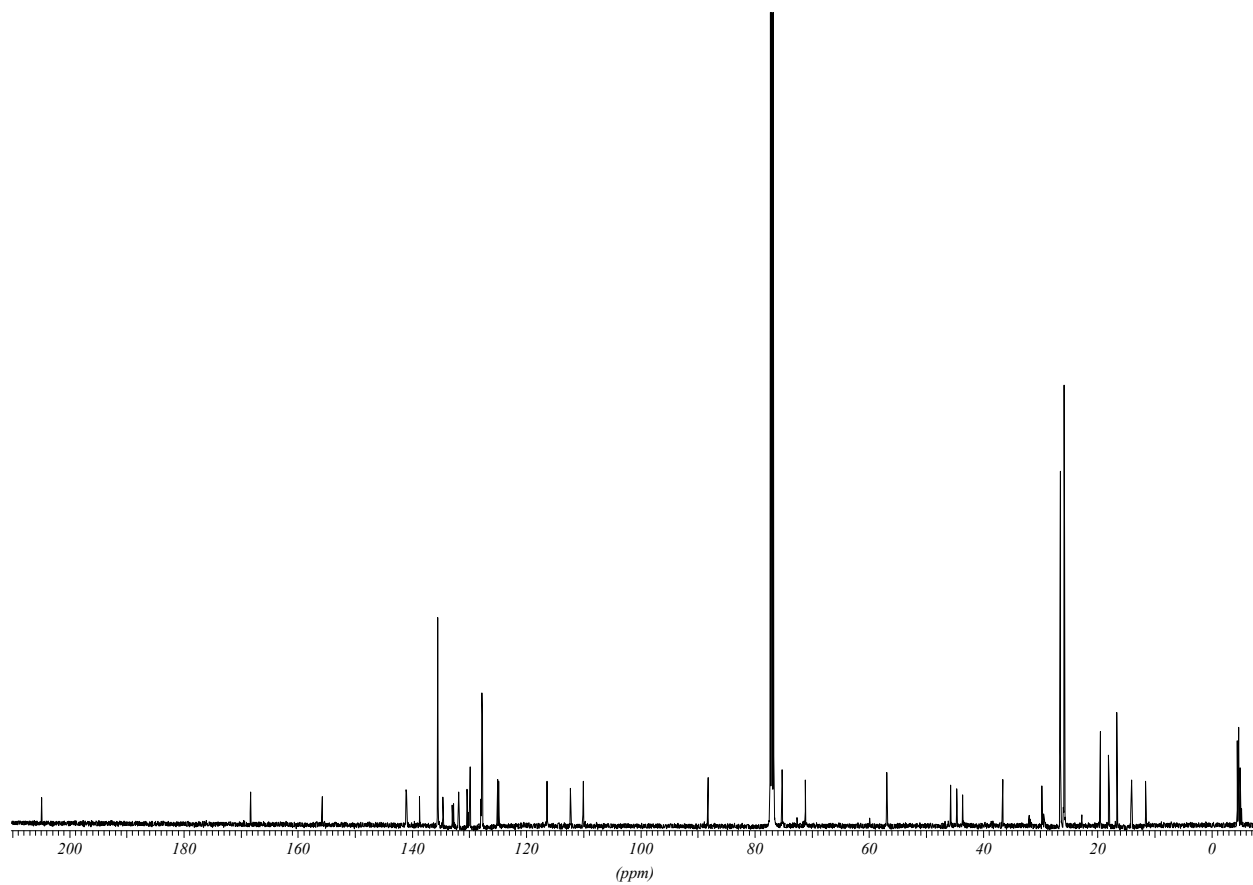
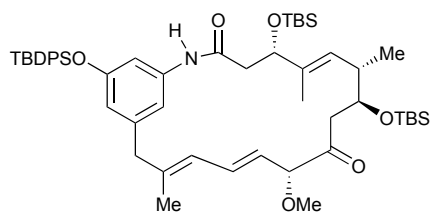


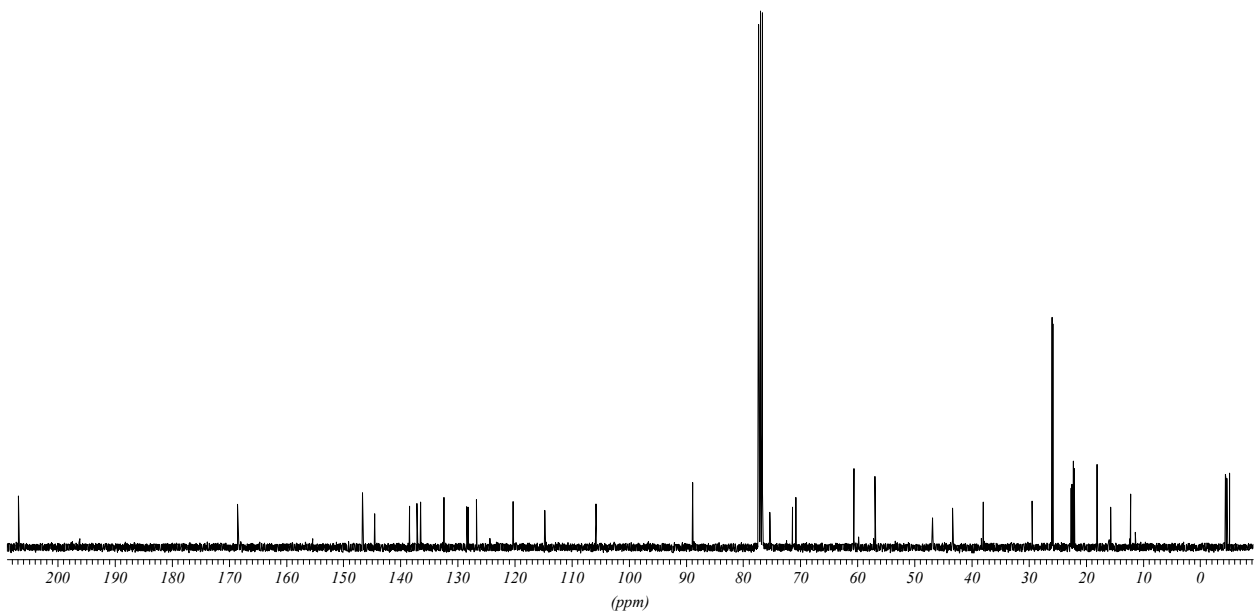
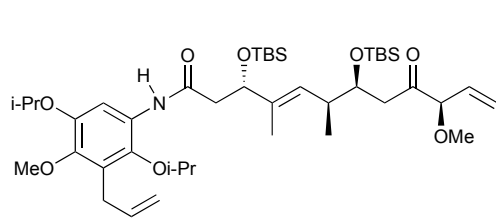


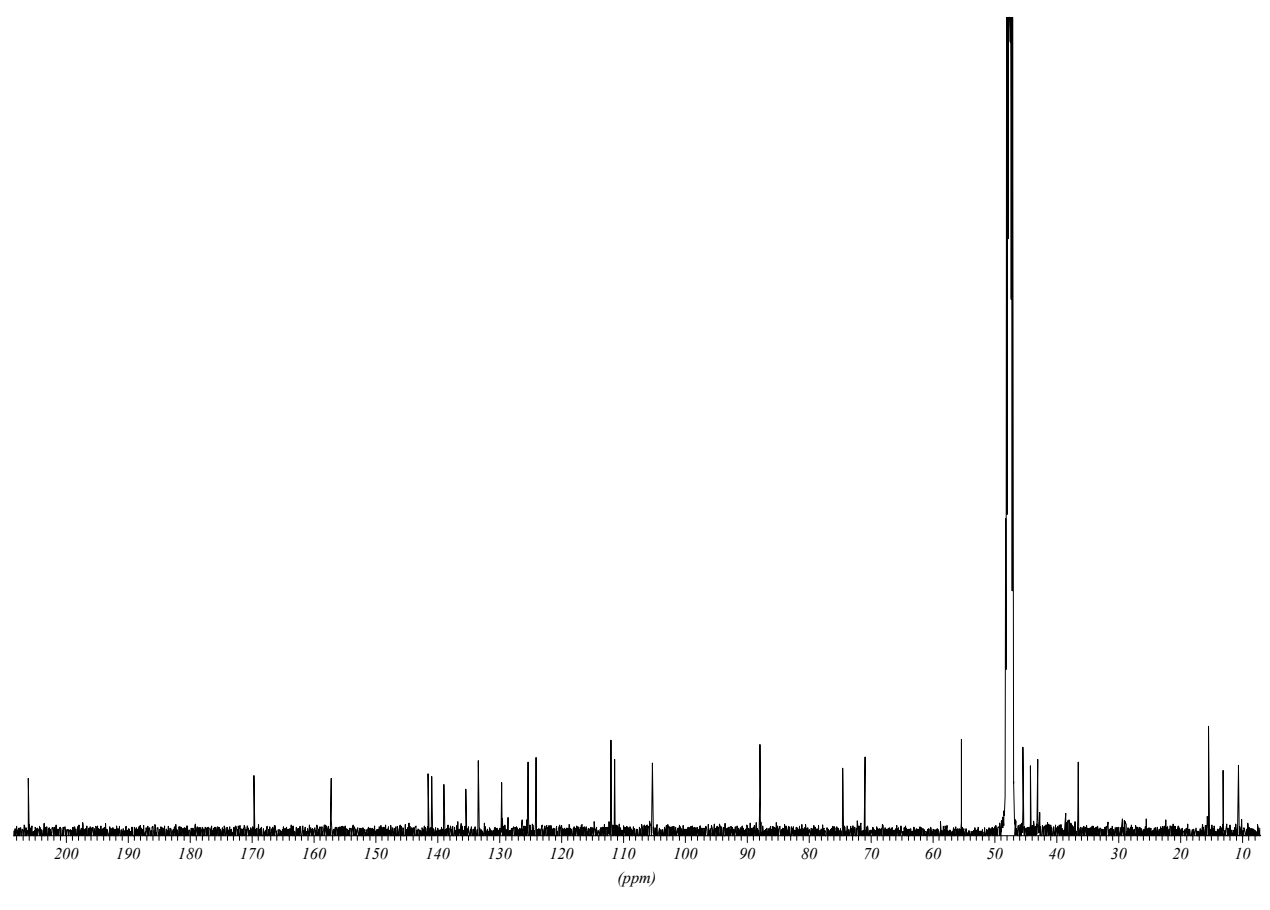
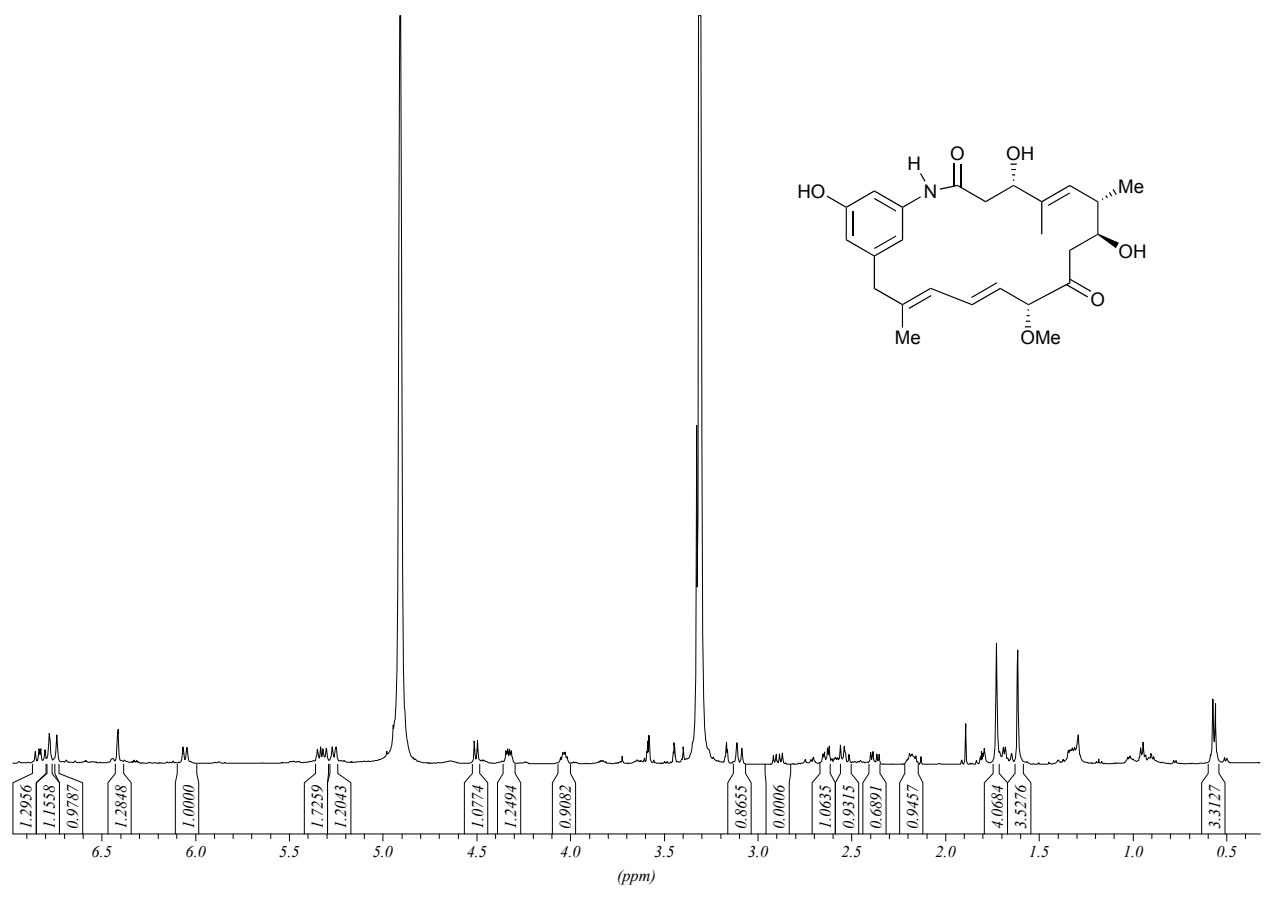
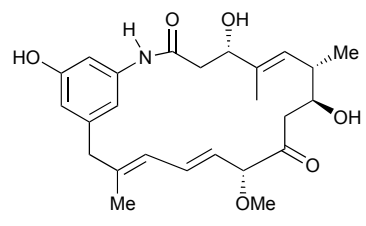














## Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. Andreas Kirschning für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis und dafür, dass er mich an einem interessanten, fachübergreifenden Projekt hat teilhaben lassen.

Herrn Professor Dr. Markus Kalesse möchte ich für die Übernahme des Korreferats und für viele interessante Anmerkungen und Hinweise danken.

Dem Sekretariat danke ich für Locher, Tacker und die schnelle und kompetente Bearbeitung angefallener Wünsche und Probleme.

Spezieller Dank gilt den Mitgliedern des Arbeitskreises Kirschning, in dem ich mich stets sehr wohl gefühlt habe. Ohne Euch wäre das wohl nix geworden.

Dr. Marco Brünjes gebührt mein Dank für die vielen tollen Ideen, die er immer wieder (auch ungefragt) äußerte, für das zumüllen meiner Mailbox mit interessanter Literatur, für viele gemeinsame Abende (auch gerne feucht-fröhlich) und ganz besonders fürs Korrekturlesen dieser Arbeit (alles Deine Schuld!).

Christof Kujat danke ich für die Spät-Freitag-Nachmittäglichen Gespräche über Gott und die Welt und einfach nur so. Ein Hoch auf konjugierte Systeme ☺.

Der Hupfdohle aus Christofs Labor (Hallo Martin!) danke ich für sein allgemeines Engagement und für das häufige Öffnen der untersten Schublade.

Gleiches gilt für Silke Luiken, allerdings ohne die Schublade.

Den ehemaligen Arbeitskreismitgliedern danke ich sowieso. Ihr habt mich hier herzlichst aufgenommen und angeleitet (Danke, Dr. Frenzel).

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. Ohne Euch wäre es hier nur halb so schön.

Dank auch an Rainer Nöthel für die prompte Bedienung in der massenspektrometrischen Abteilung.

Ich danke meiner Familie für die fortwährende Unterstützung über die Jahre hinweg, ohne die diese Arbeit nicht entstanden wäre. Ebenso möchte ich mich bei Csilla Kiss bedanken, die die letzten zwei Jahre immer für mich da war und mir, wann immer es nötig war, den Rücken freigehalten und mich in meiner Arbeit bestärkt hat. Vielen lieben Dank euch allen.



## Lebenslauf

**Axel Meyer**

**Grenzweg 8**

**30165 Hannover**

geboren am 27.05.1975 in Kronberg / Taunus

Familienstand ledig

### *Schulbildung*

1981 – 1985 Grundschule Otterndorf

1985 – 1987 Orientierungsstufe Otterndorf

1987 – 1994 Gymnasium Otterndorf

Abschluss: Abitur

### *Hochschulausbildung*

1998 – 2003 Studium der Chemie an der Universität Hannover,  
Abschluss: Diplom-Chemiker

10/2003 - 12/2006 Promotion im Arbeitskreis Prof. Dr. A. Kirschning

### *Beruflicher Werdegang*

06/1994-06/1995 Wehrdienst, Ausbildung zum Sanitäter

08/1995-06/1998 Ausbildung zum Chemielaboranten, *Synthopol Chemie*, Buxtehude

07-09/1998 Chemielaborant, *Synthopol Chemie*, Buxtehude

### *Wissenschaftliche Publikationen*

1. *Formal Total Synthesis of Ansatrienine B*; D. Kashin, A. Meyer, R. Wittenberg, A. Schönberger, S. Gommlich, *Synthesis* **2007**, im Druck
2. *Chemoenzymatic Approaches towards Dechloroansamitocin P-3*; A. Meyer, M. Brünjes, F. Taft, T. Frenzel, H. G. Floss, F. Sasse, A. Kirschning, *Org. Lett.*, in Vorbereitung, Dezember 2006
3. *Total Syntheses of new Proansamitocin derivatives by Ring Closing Metathesis*; A. Meyer, A. Kirschning, *Synlett*, in Vorbereitung, Dezember 2006