

Totalsynthese des cyclischen Diterpens (+)-Tonantzitlolon und komplexer Hybrid-Derivate

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

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

genehmigte Dissertation

von

Dipl. Chem. Torsten Busch
geboren am 28.07.1978 in Peine

2007

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich diese Dissertation selbstständig verfasst und die benutzten Hilfsmittel und eventuell zur Hilfeleistungen herangezogenen Institutionen vollständig angegeben habe. Diese Dissertation wurde nicht schon als Diplom- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2004 bis April 2007 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning am Institut für organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt. Sie wurde durch den Fonds der Chemischen Industrie (Chemiefonds-Stipendium Nr. 174221) gefördert.

Hannover, im April 2007

Referent:	Prof. Dr. A. Kirschning
Koreferent:	Prof. Dr. M. Kalesse
Tag der Promotion:	29.06.2007

Zusammenfassung

Torsten Busch

**Totalsynthese des cyclischen Diterpens (+)-Tonantzitlon und
komplexer Hybrid-Derivate**

Schlagworte: Diterpene - Totalsynthese - Naturstoff - Ringschlussmetathese

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde die Synthese des cyclischen Diterpens (+)-Tonantzitlon in 25 Schritten (längste lineare Sequenz) erfolgreich abgeschlossen. Des Weiteren wurden sechs Hybrid-Derivate dieses Naturstoffs unter Verwendung alternativer Seitenketten aus anderen biologisch aktiven Verbindungen (Eleutherobin und Epothilon) hergestellt. Dazu wurden zunächst zwei verschiedene Synthesestrategien verfolgt:

Einerseits sollte das Hydroxyketo-Strukturelement im Nordteil des Moleküls durch eine Ringschlussmetathese und anschließende Dihydroxylierung eines Substrates aufgebaut werden, das einen vinylischen, als Abgangsgruppe geeigneten Substituenten enthält. Zu diesem Zweck wurden neun Verbindungen mit vier verschiedenen Substituenten hergestellt und verschiedenen Reaktionsbedingungen unterworfen. Es konnte jedoch kein Ringschlussprodukt beobachtet werden.

Andererseits wurde eine Strategie der Jacobsen-Epoxidierung und anschließenden regioselektiven Öffnung durch ein geeignetes *O*-Nucleophil verfolgt, um so differenzierte Hydroxygruppen zu erhalten, die selektiv in das Hydroxyketon überführt werden könnten. Doch auch diese Experimente blieben erfolglos, es konnte kein Epoxid erhalten werden.

Schließlich wurden der Naturstoff und die Derivate mittels einer für (-)-Tonantzitlon erarbeiteten Syntheseroute hergestellt, basierend auf Kiyooka-Aldol-Reaktion, Sharpless-Epoxidierung, hochstereoselektiver substratkontrollierter Aldol-Reaktion, Julia-Kocienski-Olefinierung, Ringschlussmetathese und asymmetrischer Dihydroxylierung.

Die erwähnte Aldolreaktion wurde weiteren Untersuchungen unterzogen, um ihre bemerkenswerte Stereoselektivität zu erforschen. Dazu wurde das Gegen-Kation der verwendeten Base variiert, es wurden Testreaktionen unter Verwendung chiraler und achiraler Modellketone und -aldehyde und schließlich der entsprechende "mismatched case" durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass die hohe Selektivität überwiegend durch das chirale Keton verursacht wird und der Aldehyd nur eine untergeordnete Rolle spielt. Die Tests mit anderen Basen stützen zudem das zuvor postulierte Modell eines chelatisierten Übergangszustandes.

Abstract

Torsten Busch

Total synthesis of the cyclic diterpene (+)-Tonantzitlolone and complex hybrid derivatives

Keywords: Diterpenes - Total Synthesis - Natural Products - Ring Closing Metathesis

In this Ph. D. thesis the total synthesis of the cyclic diterpene (+)-Tonantzitlolone was accomplished in 25 steps (longest linear sequence). Furthermore, six hybrid derivatives of this natural product were synthesised using side chains of other biological active compounds (Eleutherobin and Epothilone). Two different synthetic strategies were investigated:

In a first attempt the desired hydroxyketo-substructure of the northern part of the molecule was intended to be built up by ring-closing metathesis and subsequent dihydroxylation of a substrate bearing a vinylic substituent serving as a leaving group. For that purpose nine compounds with four different substituents were synthesised and subjected to different reaction conditions. Unfortunately no ring-closed products were obtained.

The second attempt included Jacobsen epoxidation followed by regioselective epoxide-opening with an appropriate *O*-nucleophile as the key steps in order to obtain differentiated hydroxy groups. These were intended to be selectively converted into the mentioned hydroxy ketone. These experiments also were unsuccessful, no epoxide could be generated.

Finally the natural product and the derivatives were synthesised following a synthetic route developed for (-)-Tonantzitlolone, based on Kiyooka Aldol reaction, Sharpless epoxidation, highly stereoselective substrate controlled Aldol reaction, Julia-Kocienski olefination, ring-closing metathesis and asymmetric dihydroxylation.

The remarkable selectivity of the substrate controlled aldol reaction was further investigated. Therefore the counter-cation of the utilized base was varied, test reactions using chiral and achiral model ketones and aldehydes were effected and finally the corresponding "mismatched case" was performed. The results show that the high selectivity is mainly caused by the chiral ketone whereas the aldehyde only plays a minor role. Furthermore tests with other bases support the presented model of a chelated transition state.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Terpene	3
1.2	Diterpene	5
1.2.1	Allgemeines	5
1.2.2	Bedeutende Vertreter	6
1.2.3	Paclitaxel	7
1.2.4	Eleutherobin	8
1.3	Tonantzitlolon	10
1.3.1	Allgemeines	10
1.3.2	Biologische Wirkung	12
1.4	Bisherige Beiträge der Arbeitsgruppe	13
1.4.1	Erste Derivatisierungsversuche	13
1.4.2	Erster Syntheseansatz	14
1.4.3	Zweiter Syntheseansatz	15
2.	Aufgabenstellung	17
3.	Ergebnisse und Diskussion	22
3.1	Studien zur Metathese-Dihydroxylierungs-Strategie	22
3.1.1	Synthese des Südfragmentes 64	24
3.1.2	Synthese des Nordostfragments 65	26
3.1.3	Synthese des Schlüsselfragments 66	27
3.1.4	Synthese und Anknüpfung des Nordwestfragments 118	28
3.1.5	Herstellung der Metathese-Vorläufer	31
3.1.6	Ergebnisse der Metathese-Testreaktionen	39
3.2	Studien zur Jacobsen-Epoxidierungs-Strategie	43
3.2.1	Darstellung des <i>cis</i> -Metathese-Produktes 148	45
3.2.2	Ergebnisse der Epoxidierungs-Testreaktionen	46
3.3	Mechanistische Untersuchungen zur Aldol-Reaktion	49
3.3.1	Einfluss des Gegen-Kations	51
3.3.2	"Mismatched case"	53
3.3.3	Verwendung achiraler Modellverbindungen	58

3.4	Fertigstellung der Synthese von Tonantzitlolon und -derivaten	60
3.4.1	Synthese der Tonantzitlolon-Seitenkette 202	60
3.4.2	Synthese der Eleutherobin-Seitenkette 86	61
3.4.3	Synthese der Paclitaxel-Seitenkette 87	62
3.4.4	Synthese der Epothilon-analogen Seitenkette 85	63
3.4.5	Synthese des Tonantzitlolon-Grundgerüsts	64
3.4.6	Abschluss der Synthese von Tonantzitlolon	66
3.4.7	Synthese von Tonantzitlolon-Derivaten	68
3.5	Biologische Evaluierung der synthetisierten Verbindungen	71
4.	Zusammenfassung und Ausblick	73
5.	Experimenteller Teil	78
5.1	Allgemeines	78
5.2	Darstellung der verwendeten Reagenzien	80
5.3	Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.1	83
5.4	Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.2	130
5.5	Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.3	136
5.6	Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.4	150
5.7	Spektrenanhang	177

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Δ	Erhitzen zum Rückfluss
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Äq	Äquivalent
Ar	Aryl
9-BBN	9-Borabicyclo[3,3,1]nonan
Bn	Benzyl
br	breit
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
c	Konzentration
CAN	Cerammoniumnitrat $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$
CLB	Chlorbenzoat
COD	Cyclooctadien
COSY	Korellationsspektroskopie
d	Tag
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DEPT	distortionless enhancement by polarisation transfer
dest.	destilliert
DHQ	Dihydrochinin
DHQD	Dihydrochinidin
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMAPP	Dimethylallylpyrophosphat
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	Diastereomerenverhältnis
EDCI	Ethyl diamionpropylcarbodiimid hydrochlorid
ee	Enantiomerenüberschuss
EE	Essigsäureethylester
ESI	Elektronenspray-Ionisierung
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunde
H ₂ IMes	1,3-Dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-yliden
HPLC	Hochdruck-Flüssigchromatographie
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarotspektroskopie
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
KPG	kerngezogenes Präzisionsglasgerät
konz.	konzentriert

LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
M	mol/l (Lösung)
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperoxybenzoesäure
MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
Me	Methyl
Mes	Mesityl
min	Minute
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
MSA	Methansulfonamid
MS4A	Molekularsieb mit Porenweite 4 Å
MW	Mikrowelle
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -Oxid
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
PHAL	Phtalazin
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
PPTS	Pyridinium <i>para</i> -Toluolsulfonat
Pr	Propyl
py	Pyridin
R	(organischer) Rest
RT	Raumtemperatur
SM	Startmaterial
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl-
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TES	Triethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
verd.	verdünnt

1. Einleitung

Schon seit vorgeschichtlichen Zeiten werden Naturstoffe von Menschen für verschiedenste medizinische Zwecke genutzt, und auch heute noch stellen sie, ihre Derivate und Analoga einen signifikanten Teil der verwendeten Medikamente dar, vor allem in den Bereichen der Antiinfektiva, der Antitumor-Wirkstoffe und der Immunsuppressiva. Ihr Anteil an den in den letzten Jahren zugelassenen Wirkstoffen wird auf 40 % geschätzt, im Bereich der Krebsmedikamente und Antiinfektiva sogar auf 60 %¹. Ihre Komplexität reicht dabei von simplen Verbindungen wie Acetylsalicylsäure bis hin zu hochkomplexen Verbindungen, die synthetisch nicht oder nur unter enormem Aufwand zugänglich sind. Ihr Status als Naturstoff bietet unter Umständen auch die einfache Möglichkeit der Gewinnung aus dem natürlichen Produzenten, genmanipulierten Mikroorganismen oder eine Semisynthese aus entsprechend zugänglichen, ähnlichen Verbindungen.

Da die Anzahl möglicher Wirkstoffe praktisch grenzenlos ist, kann auch die kombinatorische Chemie trotz ihrer Leistungsfähigkeit in der Herstellung neuer Verbindungen die Naturstoffe nicht ersetzen, zu gering ist die Diversität der erzeugten Substanzbibliotheken. Darüber hinaus erscheint es ein wenig naiv, anzunehmen, man könne durch "zufälliges Synthetisieren" unzähliger Verbindungen die Bedürfnisse der Menschheit nach immer neuen Wirkstoffen befriedigen^{2,3}. Viel nahe liegender ist es doch, die im Laufe der Evolution für ihre Zwecke optimierten Verbindungen zu untersuchen, die die Natur in kaum überschaubarer Anzahl anbietet.

Gerade im Bereich der Antibiotika, aber u.a. auch der Antitumor-Wirkstoffe ist eine stetige Neuentdeckung neuer wirksamer Strukturen notwendig, nicht nur, um bestehende Behandlungen verbessern zu können, sondern vielmehr wegen der teilweise dramatisch zunehmenden Resistenz der betroffenen Zellen bzw. Organismen diesen Medikamenten gegenüber.

Dabei ist nicht nur die Isolierung neuer oder Derivatisierung bekannter Substanzen als Quelle zu nennen, eine weitere Möglichkeit ist die Synthese von Hybridstrukturen, die bestehende Eigenschaften verschiedener Substanzen kombinieren oder ganz neue Eigenschaften aufweisen können⁴. Zugänglich wären diese Verbindungen natürlich klassisch-synthetisch,

¹ G. C. Cragg, D. J. Newman, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52-60

² R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878-2890

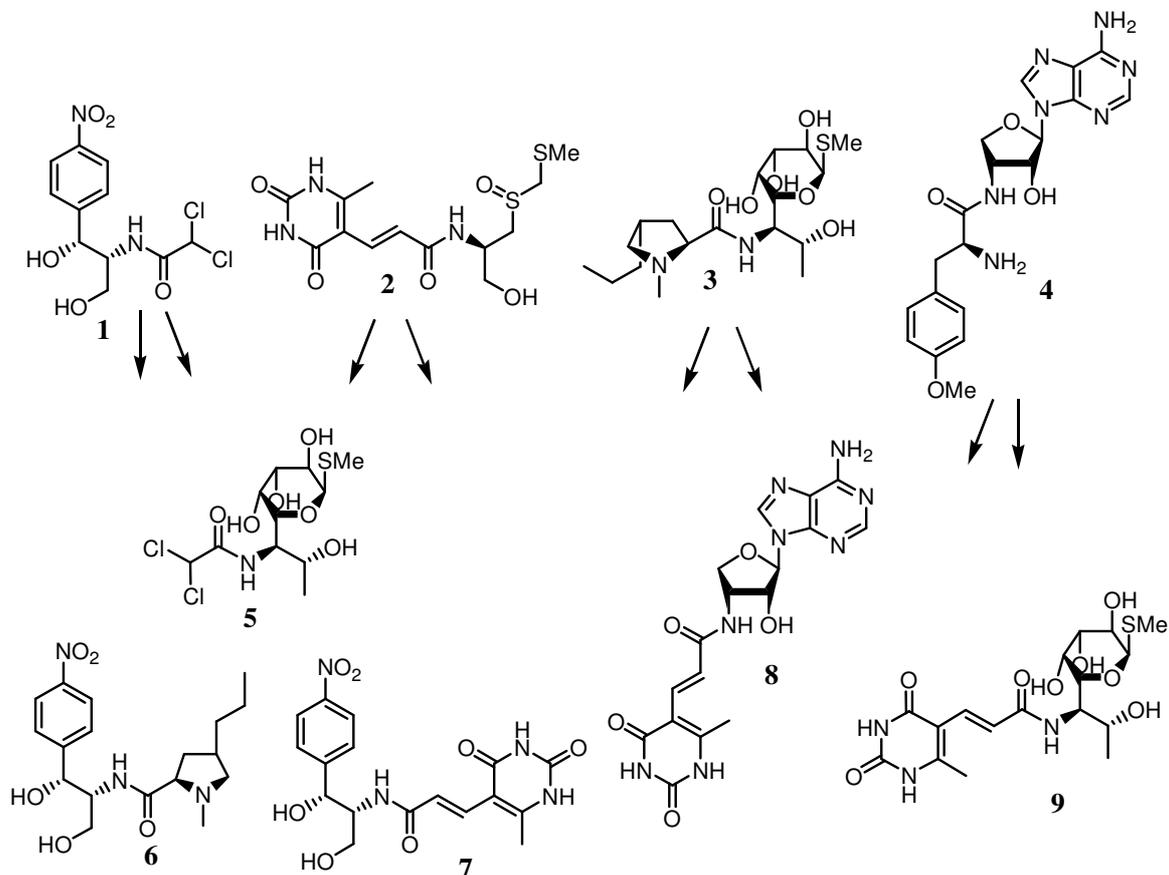
³ D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037

⁴ L. F. Tietze, H. P. Bell, S. Chandrasekhar, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4128-4160

aber auch mittels Modifikation der entsprechenden biologischen Produzenten mittels der kombinatorischen Biosynthese^{5,6,7} bzw. der Mutasyntese⁸.

Das Ausmaß der synthetischen Anstrengungen in ersterem Fall können sehr unterschiedlich sein und reichen von der Totalsynthese eines neuen "Naturstoffes" mit Charakteristika beider Ausgangsverbindungen bis zur simplen Modifikation einer bestehenden Verbindung, im einfachsten Fall durch Anknüpfung alternativer, von anderen Verbindungen stammenden, Seitenketten oder Fragmenten.

Ein Anwendungsbeispiel ist die Bildung von Hybridstrukturen aus den Amid-Antibiotika Chloramphenicol (**1**), Sparsomycin (**2**), Lincomycin (**3**) und Puromycin (**4**) durch einfache "Vertauschung" der Seitenketten⁹:



Schema 1.1: Von den Antibiotika **1 - 4** abgeleitete Hybride **5 - 9**

⁵ A. I. Scott, *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 557-573

⁶ J. Staunton, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, 2, 339-345

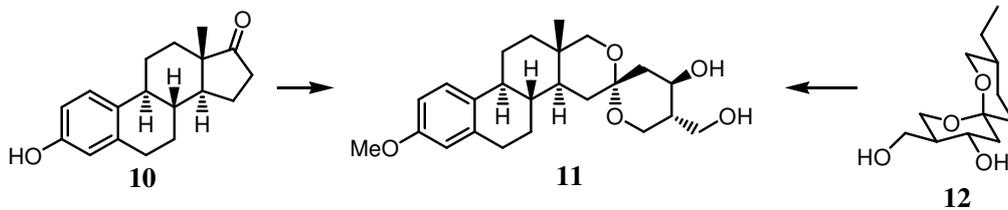
⁷ K. T. Nguyen, D. Ritz, J. Gu, D. Alexander, M. Chu, V. Miao, P. Brian, R. H. Baltz, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, 103, 17462-17467

⁸ S. Weist, R. D. Süßmuth, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, 68, 141-150

⁹ J. Zemlicka, M. C. Fernandez-Moyano, M. Ariatti, G. E. Zurenko, J. E. Grady, J. P. G. Ballesta, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1239-1244

In diesem speziellen Fall konnten jedoch keine Hybride mit höherer Aktivität als die der Stammverbindungen erhalten werden.

Ein weiteres Beispiel wäre die von Estron ausgehende Synthese des Hybrids **11** aus dem Steroid Estron (**10**) und dem hochaktiven Mycotoxin Talaromycin (**12**):



Schema 1.2: Hybrid **11** und Ausgangsverbindungen

In vitro Tests des Hybrids ergaben eine cytotoxische Wirkung auf humane Tumorzellen ähnlich der des verbreiteten Cytostatikums Cyclophosphamid¹⁰.

1.1 Terpene¹¹

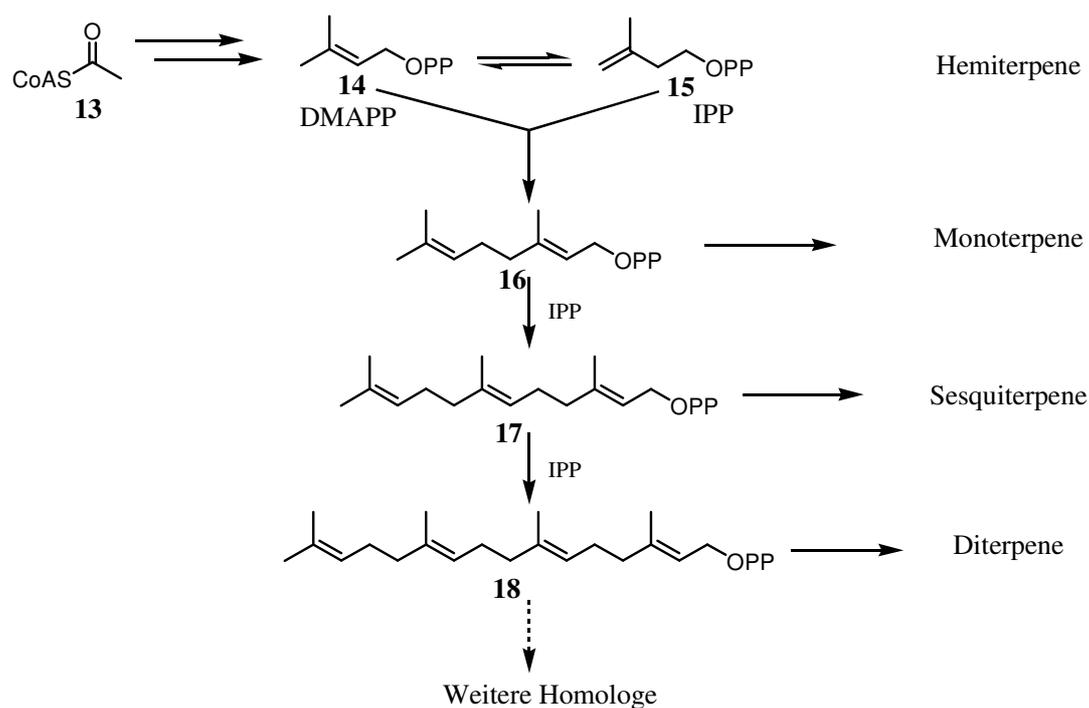
Die Terpene sind eine sehr große und diverse Gruppe von Naturstoffen, deren Gemeinsamkeiten in der Biosynthese und damit auch in der Struktur begründet sind. Sie sind überwiegend in Pflanzen zu finden, daneben in einigen Pilzen und Mikroorganismen und auch in einigen Insektenarten, die diese Terpene vermutlich mit der Nahrung aufnehmen und weiter metabolisieren. Ihre biologischen Funktionen umfassen die Attraktion verschiedener Insektenarten, z.B. zum Zweck der Bestäubung als auch die Abwehr von Fraßfeinden, sowie die Funktion als Phytohormone. Von Insekten werden sie überwiegend als Hormone und Pheromone verwendet.

Ihr biosynthetischer Vorläufer ist Acetyl-Coenzym A (**13**), aus dem zunächst Isopentenylpyrophosphat (IPP) und dessen Isomer Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP) entstehen. Diese C₅-Bausteine ("Isopren-Einheiten") bilden die Grundeinheit, aus der die über 8000 bekannten Terpene aufgebaut sind. Von diesen wiederum leiten sich über 30000 Terpenoide ab, die zwar ebenso aus Isopren-Einheiten aufgebaut sind, jedoch weitere Modifikationen des Kohlenstoffgerüsts erfahren, so dass die Anzahl der C-Atome nicht

¹⁰ L. F. Tietze, G. Schneider, J. Wölfling, T. Nöbel, C. Wulff, I. Schubert, A. Rübeling, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2644-2646

¹¹ Breitmaier, E. *Terpenes*, VCH, Weinheim, **2006**

durch fünf teilbar sein muss. Die Terpene sind folglich eine Unterklasse der Terpenoide, ebenso wie die Steroide, die überwiegend aus dem Triterpen Squalen biosynthetisiert werden. Obwohl einige wenige Terpene (Hemiterpene) direkt aus IPP synthetisiert werden, ist der Syntheseweg für die meisten Vertreter dieser Klasse ein anderer: Durch Prenyltransferasen werden IPP und DMAPP zunächst zum Geranylpyrophosphat (**16**) verbunden, durch weitere Anknüpfung von IPP werden weiterhin Farnesylpyrophosphat (**17**) als C₁₅-Baustein, Geranylgeranylpyrophosphat (**18**) als C₂₀-Baustein und weitere höhere Homologe erhalten, aus denen sich die Terpen-Untergruppen ableiten^{12,13}. Der weitere Syntheseweg verläuft vermutlich über intermediäre Carbenium-Ionen, die durch sigmatrope Umlagerungen, Hydrid- und Alkylwanderungen und transannulare Reaktionen die große Anzahl der bekannten Gerüststrukturen bilden, von recht simplen acyclischen Verbindungen bis zu komplexen Polycyclen reichend. Weitere Modifikationen, häufig oxidativer Natur, führen zu den einzelnen Naturstoffen.



Schema 1.3: Biosynthese der Terpene

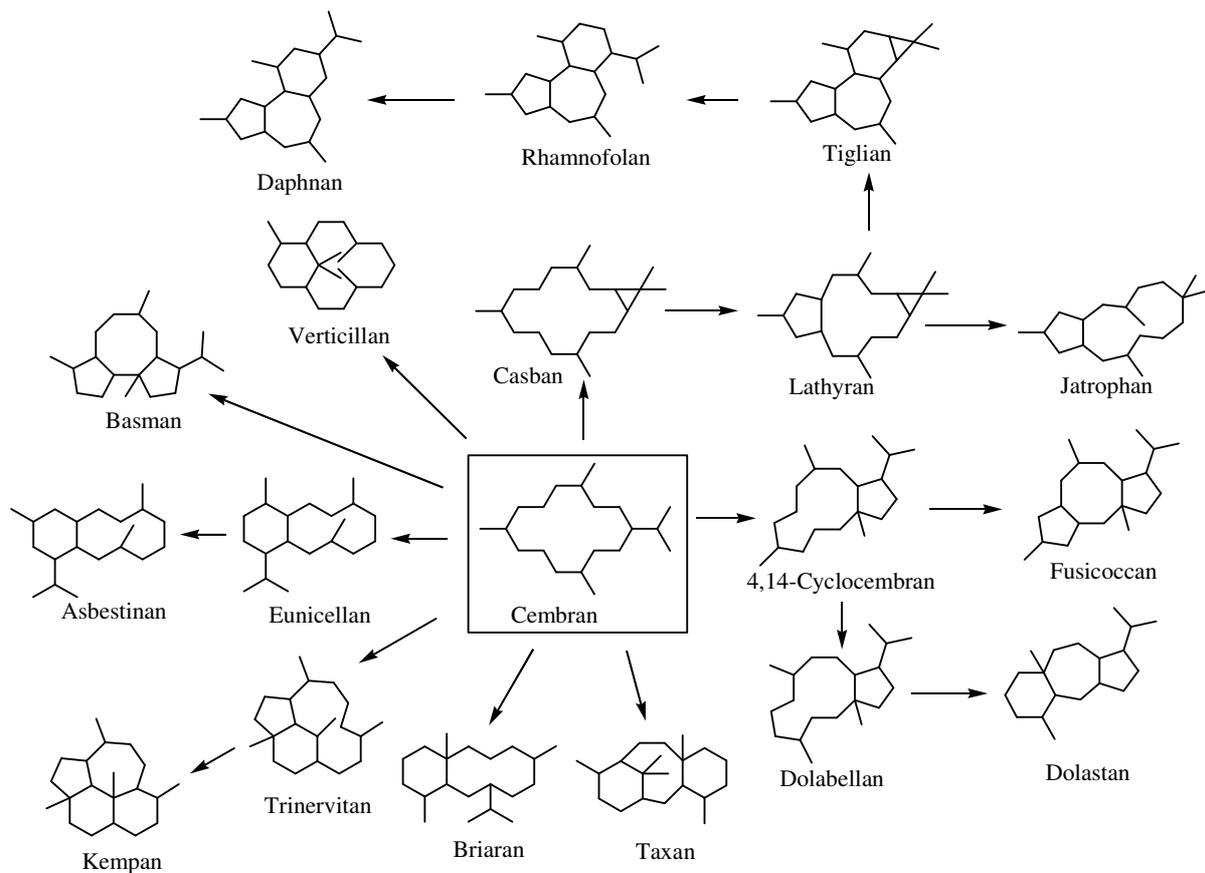
¹² F. Lynen, *Angew. Chem.* **1965**, 77, 929

¹³ E. M. Davis, R. Croteau, *Top. Curr. Chem.* **2000**, 209, 53-95

1.2 Diterpene¹⁴

1.2.1 Allgemeines

Als Verbindungen mit C₂₀-Grundgerüst entstehen alle Diterpene aus Geranylgeranylpyrophosphat. Viele bi- und tricyclische Diterpene wiederum sind auf dessen Cyclisierungsprodukt Cembran zurückzuführen.



Schema 1.4: Von Cembran abgeleitete cyclische Diterpen-Grundgerüste

Viele Cembranoide aber auch andere Diterpenoide sind in marinen Organismen zu finden, erstgenannte vor allem in Weichkorallen¹⁵.

¹⁴ Für jährliche Reviews zu den Diterpenoiden siehe: J. R. Hanson in *Nat. Prod. Rep.*

¹⁵ J. R. Hanson, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 165-174

1.2.2 Bedeutende Vertreter

Die Stammverbindung der acyclischen Diterpene ist der Kohlenwasserstoff Phytan (**19**), entsprechende Derivate wurden an so unterschiedlichen Orten wie in Meteoriten, Ölschiefer, der menschlichen Leber, Butter, Tabak, Zooplankton als auch im Chlorophyll vorgefunden.

Unter den monocyclischen Diterpenen sind zunächst das Retinol (**20**) und dessen Derivate zu nennen, die für den Sehvorgang essentiell sind. Tonantzitlolon **36** und Flexibilen **37** (s. Abb. 1.5) sind ebenfalls in diese Gruppe einzuordnen. Weitere Vertreter der Cyclophytan-Terpenoide sind die antibakteriell und krampflösend wirkenden Agelasine¹⁶ und Agelasidine.

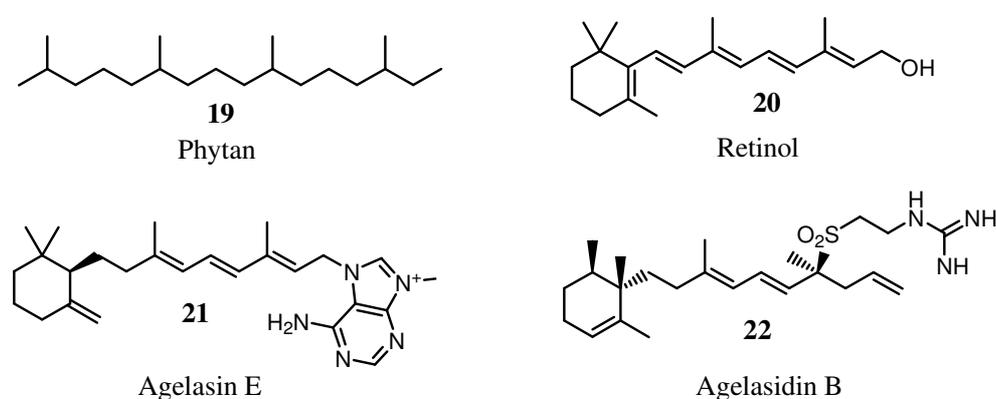


Abbildung 1.1: Phytan und Cyclophytane **20 - 22**

Die bicyclischen Diterpene sind überwiegend auf Labdan (**23**) zurückzuführen und weisen folglich ein Dekalin-Strukturelement auf; sie werden häufig in Fichten, Kiefern und anderen Nadelbäumen gefunden.

Tricyclophytane sind überwiegend Derivate von Pimarane (**24**) oder ähnlichen Verbindungen mit Perhydrophenantren-Gerüst, unter den tetracyclischen Verbindungen sind als beispielhafte Stammverbindungen die Kaurane, Atisane und Giberellane zu nennen.

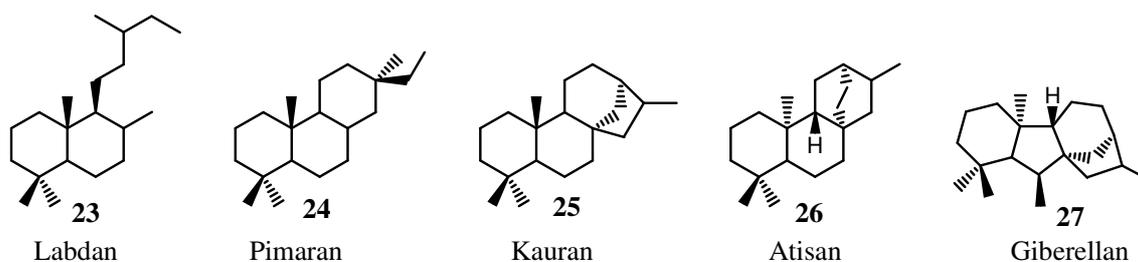


Abbildung 1.2: Weitere cyclische Diterpene

¹⁶ A. K. Bakkestuen, L. Gundersen, D. Petersen, B. T. Utenova, A. Vik, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1025-1033

1.2.3 Paclitaxel

Das wohl bekannteste cyclische Diterpen ist Paclitaxel (oder Taxol[®], **28**) aus der Gruppe der Taxane. Isoliert aus der Rinde der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) wurden bei Tests des National Cancer Institute starke Antitumor-Eigenschaften festgestellt¹⁷. Das zelluläre Target sind die aus Tubulin durch Polymerisation aufgebauten Mikrotubuli¹⁸, die für die mitotische Zellteilung und den intrazellulären Transport notwendig sind. Es handelt sich dabei um dynamische Strukturen, die sich in einem für die Aufrechterhaltung dieser Zellprozesse essentiellen Gleichgewicht zwischen Wachstum und Schrumpfung befinden. Die Tubuli werden durch Paclitaxel so sehr stabilisiert, dass es zu einem Ende der Zellteilung und schließlich Apoptose kommt.

Paclitaxel ist wirksam gegen verschiedene solide Tumore, unter anderem Mamma-, Ovarial- und Prostata- und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome¹⁹.

Wegen seiner pharmakologischen Bedeutung und interessanten Struktur sind bereits zahlreiche Totalsynthesen veröffentlicht worden nämlich von den Arbeitsgruppen Holton²⁰, Wender²¹, Mukaiyama²², Nicolaou²³, Danishefsky²⁴ und Kuwajima²⁵.

Nachteile sind deutliche Nebenwirkungen, die teilweise auf den verwendeten Lösungsvermittler (Cremophor EL) zurückzuführen sind und die Entwicklung von Resistenzen durch die betroffenen Zellen, hauptsächlich zurückzuführen auf Überexpression des als Ausfluss-"Pumpe" für Paclitaxel wirkenden P-Glycoproteins sowie Mutationen im β -Tubulin und erhöhte Dynamik der Tubuli²⁶.

¹⁷ M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325

¹⁸ P. B. Schiff, J. Fant, S. B. Horwitz, *Nature*, **1979**, 277, 665-667

¹⁹ E. K. Rowinsky, *Annu. Rev. Med.* **1997**, 48, 353-374

²⁰ R. A. Holton, H. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1599-1600

²¹ P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, J. B. Houze, N. E. Krauss, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, M. G. Natchus, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2757-2758

²² T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 121-161

²³ K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature*, **1994**, 367, 630-634

²⁴ S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alalmo, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2843-2859

²⁵ H. Kusama, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, H. Kashima, N. Nakamura, K. Morihara, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3811-3820

²⁶ A. I. Marcus, U. Peters, S. L. Thomas, S. Garrett, A. Zelnak, T. M. Kapoor, P. Giannakakou, *J. Biol. Chem.* **2005**, 280, 11569-11577

Wegen des sehr begrenzten natürlichen Vorkommens werden Paclitaxel und sein Analogon Docetaxel (**29**) semisynthetisch aus dem in deutlich größeren Mengen verfügbaren 10-Deacetyl-Baccatin III (**30**, isoliert aus der Europäischen Eibe, *Taxus baccata*) gewonnen.

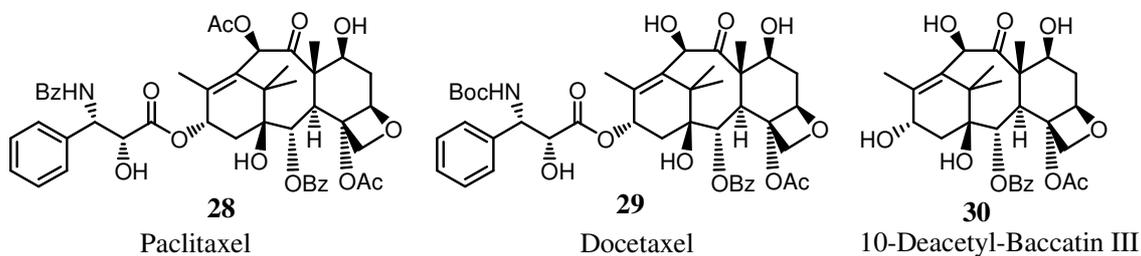


Abbildung 1.3: Die Taxane **28-30**

1.2.4 Eleutherobin

Das Diterpen-Glycosid Eleutherobin (**31**) mit Eunicellan-Gerüst (s. Abb. 1.4) wurde 1995 aus der australischen Weichkoralle *Eleutherobia cf. albiflora*²⁷ isoliert und erwies sich in nachfolgenden Tests als *in vitro* wirksam gegenüber verschiedenen Krebszelllinien (IC₅₀ = 10-15 nM). Dabei zeigte sich eine stabilisierende Wirkung auf Mikrotubuli unter Wechselwirkung mit der gleichen Bindungsstelle auf dem Tubulin-Polymer, die auch Paclitaxel angreift. Auch die Selektivitäten gegenüber verschiedenen Zelllinien zeigten große Übereinstimmung²⁸, und einige Paclitaxel-resistente Zelllinien erwiesen sich als teilweise kreuz-resistent gegenüber Eleutherobin²⁹.

Zur gleichen Familie der "Eleutheroside" gehören die Sarcodictyine A und B (**32**, **33**) aus der Mittelmeer-Koralle *Sarcodictyon roseum*, die eine vergleichbare, aber etwa hundertfach schwächere Wirkung zeigen und die Eleutheroside A und B (**34**, **35**) aus der südafrikanischen Weichkoralle *Eleutherobia aurea*³⁰.

Bisherige synthetische Arbeiten umfassen u.a. zwei Totalsynthesen des Eleutherobins durch Nicolaou³¹ und Danishefsky³² und Synthesen der übrigen Eleutheroside durch Nicolaou,

²⁷ R. Carter, K. Hodgetts, J. McKenna, P. Magnus, S. Wren, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 4367-4382

²⁸ T. Lindel, P. R. Jensen, W. Fenical, B. H. Long, A. M. Casazza, J. Carboni, C. R. Fairchild, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8744-8745

²⁹ B. H. Long, J. M. Carboni, A. J. Wasserman, L. A. Cornell, A. M. Casazza, P. R. Jensen, T. Lindel, W. Fenical, C. R. Fairchild, *Cancer Res.* **1998**, *58*, 1111-1115

³⁰ S. Ketzinel, A. Rudi, M. Schleyer, Y. Benayahu, Y. Kashman, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 873-875

³¹ K. C. Nicolaou, T. Oshima, S. Hosokawa, F. L. van Delft, D. Vourloumis, J. Y. Xu, J. Pfefferkorn, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8674-8680

³² X. Chen, S. K. Bhattacharya, B. Zhou, C. E. Gutteridge, T. R. R. Pettus, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6563-6579

sowie eine Formalsynthese durch Gennari³³ und weitere Synthesekonzepte in verschiedenen fortgeschrittenen Stadien^{34,35}.

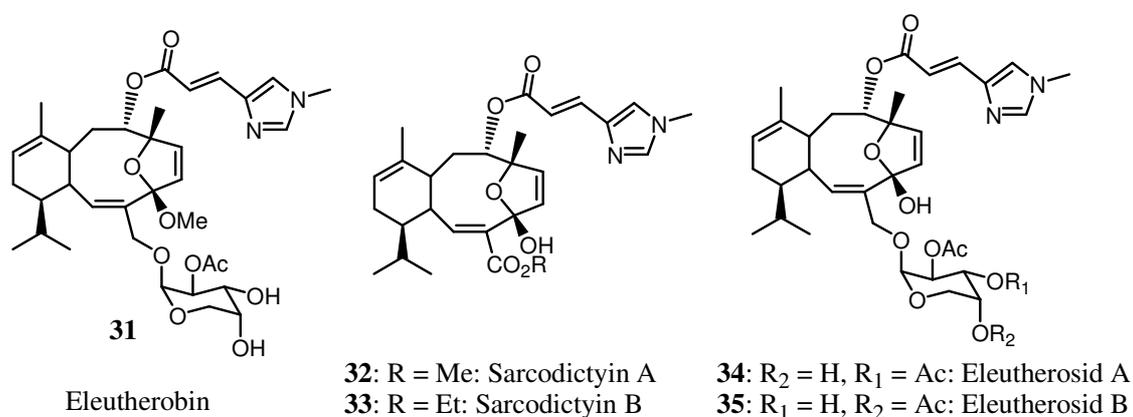


Abbildung 1.4: Die Familie der "Eleutheroside"

Studien von kombinatorischen Sarcodictyin Bibliotheken durch Nicolaou ergaben, dass die *N*-Methylpiperidine-Seitenkette für die biologische Aktivität entscheidend ist, inklusive beider Stickstoffatome. Substitution der kompletten Seitenkette wird nicht toleriert, wohingegen eine Substitution des Aromaten durch Pyridin, Thiazol oder Oxazol zu reduzierter Aktivität führt. Modifikationen im Bereich des Acetals und des Esters im Südteil werden teilweise toleriert.³⁶

Zu den besonders prominenten Tubuli-stabilisierenden Naturstoffen zählen neben den Diterpenen Paclitaxel und Eleutherobin noch Discodermolid, isoliert aus dem karibischen Schwamm *Discodermia dissoluta*³⁷, und die Epothilone A und B, die von Myxobakterien (*Sorangium cellulosum*) produziert werden³⁸. Während Discodermolid eine Ausbildung kurzer Mikrotubuli induziert, zeigen sich im Falle der Epothilone - analog zu den genannten Diterpenen - lange, starre und gut geformte Tubuli. Diese übereinstimmende Wirkung legt einen sehr ähnlichen Wirkmechanismus und/oder eine Wechselwirkung mit der gleichen Bindungsstelle auf den Mikrotubuli nahe.

³³ D. Castoldi, L. Caggiano, L. Panigada, O. Sharon, A. M. Costa, C. Gennari, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 51-62

³⁴ G. Scalabrino, X. Sun, J. Mann, A. Baron, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 318-327

³⁵ H. Bruyere, C. Dos Reis, S. Samaritani, S. Ballereau, J. Royer, *Synthesis*, **2006**, *10*, 1673-1681

³⁶ K. C. Nicolaou, N. Winssinger, D. Vourloumis, T. Oshima, S. Kim, J. Pfefferkorn, J. Xu, T. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10814-10826

³⁷ E. ter Haar, R. J. Lowalski, E. Hamel, C. M. Lin, R. E. Longley, S. P. Gunasekera, H. S. Rosenkranz, B. W. Day, *Biochemistry*, **1996**, *35*, 243-250

³⁸ D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325-2333

1.3 Tonantzitlolon

1.3.1 Allgemeines

Das cyclische Diterpen Tonantzitlolon (**36**) wurde erstmals 1990 durch Dominguez *et. al.* aus der mexikanischen Pflanze *Stillingia Sanguinolentia* isoliert und die Struktur inklusive der relativen Stereochemie wurde in Kooperation mit Dr. J. Jakupovic durch NMR-Spektroskopie aufgeklärt.

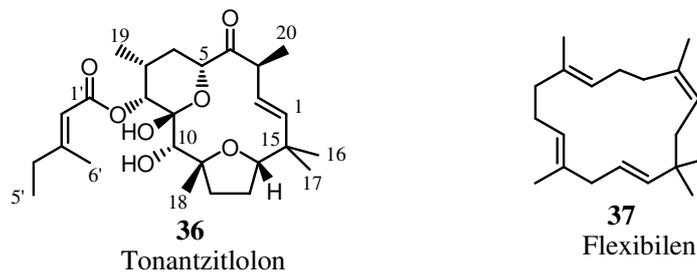


Abbildung 1.5: Tonantzitlolon und Flexibilen

Aus derselben Pflanze konnten zudem das acylierte Derivat **38** und weitere Diterpene der Strukturklassen der Pimarane (**39**, **40**), Kaurane (**41**, **42**, **43**, **44**), Abbeokutone (**45**, **46**, **47**), Atisane (**48**, **49**, **50**), Trachylobane (**51**) und ein weiteres mit pentacyclischem Gerüst (**52**) isoliert werden³⁹.

³⁹ G. Dräger, F. Jeske, E. Kunst, E. G. Lopez, H. V. Sanchez, F. Tschritzis, A. Kirschning, J. Jakupovic, Manuskript zur Veröffentlichung eingereicht

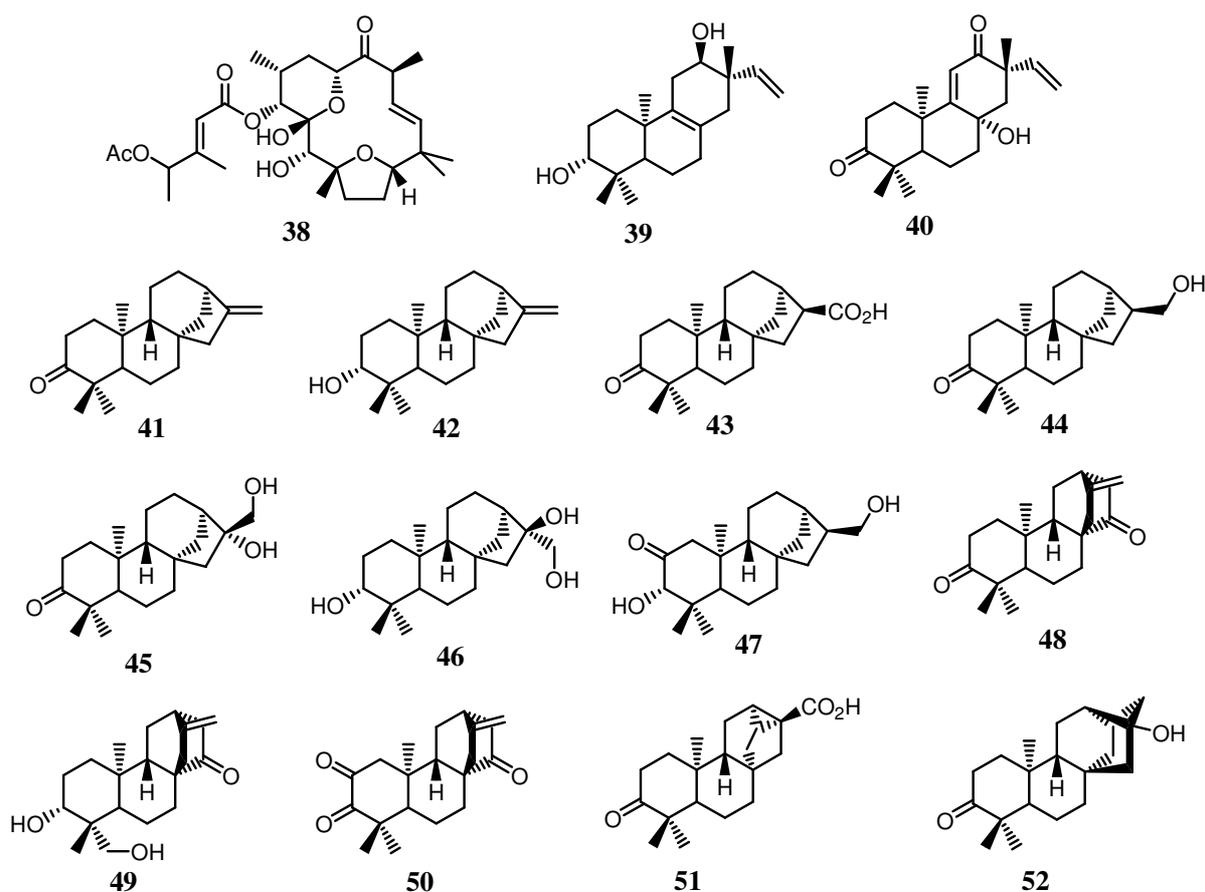


Abbildung 1.6: Weitere Isolierte Diterpene aus *Stillingia Sanguinolentia*

Aufgrund ihrer 15-gliedrigen Ringe gehören Tonantzitlonolon und sein Derivat **38** zur Klasse der Flexibilene, deren ansonsten einziger Vertreter das namensgebende Flexibilen (**37**) ist. Es wurde 1976 aus der Weichkoralle *Sinularia Flexibilis* isoliert, seine Struktur durch zwei Gruppen aufgeklärt^{40,41} und 1982 durch eine Totalsynthese⁴² bestätigt.

Eine Biosynthese von **36**, ausgehend von Geranylgeranylpyrophosphat, ist andernorts bereits postuliert worden⁴³.

Trotz des hohen Oxidationsgrades, besonders im Westteil, ist seine Wasserlöslichkeit sehr gering, eine Eigenschaft, die fast alle Terpene teilen. Dies ist womöglich darauf zurückzuführen, dass die Hydroxygruppen in starken Wasserstoffbrücken gebunden sind, nämlich einerseits zwischen der C-10 Hydroxygruppe und dem Sauerstoffatom der

⁴⁰ M. Hérin, M. Colin, B. Tursch, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **1976**, 85, 801-803

⁴¹ R. Kazlauskas, P. T. Murphy, R. J. Wells, P. Schonholzer, *J. C. Coll. Aust. J. Chem.* **1978**, 31, 1817-1824

⁴² J. McMurry, J. R. Matz, K. L. Kees, P. A. Bock, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 1777-1780

⁴³ R. Wittenberg, *Dissertation*, Universität Hannover, **2002**

Carboxylgruppe, andererseits zwischen der Hydroxygruppe des Halbacetals und dem Tetrahydrofuran-Sauerstoffatom⁴⁴.

Diese Eigenschaft ist natürlich ein schwerwiegender Nachteil für eine mögliche medizinische Anwendung.

Tonantzitlon ist benannt nach der aztekischen Erdgöttin Tonantzin, die - vermischt mit der christlichen Gottesmutter Maria - nach Ansicht mancher Anthropologen noch heute in Gestalt der "Jungfrau von Guadalupe" verehrt wird, der in Mexico allgegenwärtigen Nationalheiligen. Am ehemaligen Standort der Tonantzin-Pyramide auf dem Hügel von Tepeyac soll von 9. bis 12. Dezember 1531 "La Morenita" - die dunkelhäutige Jungfrau - dem später heilig gesprochenen Indio Juan Diego mehrfach erschienen sein. Heute erhebt sich dort die Basilika von Guadalupe, zu der jährlich mehr als 20 Millionen Menschen pilgern.⁴⁵

1.3.2 Biologische Wirkung

Die Wurzeln von *S. Sanguinolentia* werden von den mexikanischen Ureinwohnern für heiße Breiumschläge nach der Geburt eines Kindes verwendet, Aufgüsse der Blätter hingegen zur Behandlung von Lungenkrankheiten.

Biologische Tests stellten eine antitumorale Wirkung des Tonantzitlons fest, bei gleichzeitiger Selektivität gegenüber Nieren- und Brustkrebszelllinien⁴⁶.

Erste Experimente durch Dr. F. Sasse von der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (heute Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung) deuteten als Wirkmechanismus eine Mitose-Inhibierung durch monoastrale Halbspindelbildung anstelle des normalen Spindelapparates an. Wegen der Ähnlichkeit mit dem von Monastrol (**53**)⁴⁷ und HR22C16 (**54**)²⁶ (s. Abb. 1.7) verursachten Monoaster-Phänotyp wurde zunächst vermutet, dass es mit dem gleichen Target interagiert, dem Kinesin Eg5. Die Kinesine sind Motorproteine, die u.a. an der Organisation des Spindelapparates beteiligt sind. Im Gegensatz zu den bekannten, Tubuli-stabilisierenden oder -destabilisierenden Substanzen wie Paclitaxel, Epothilon, Discodermolid, den Vinca-Alkaloiden oder den Spongistatinen würde hier also mit einem

⁴⁴ F. Jeske, *Dissertation*, TU Berlin, 1997

⁴⁵ <http://oe1.orf.at/highlights/57068.html>; <http://www.weltbericht.de/nordamerika/nordamerika-mexiko-guadalupe.html>; www.wikipedia.org

⁴⁶ J. Jakupovic, G. Jas, unveröffentlicht

⁴⁷ T. U. Mayer, T. M. Kapoor, S. J. Haggarty, R. W. King, S. L. Schreiber, T. J. Mitchinson, *Science*, **1999**, 286, 971-974

anderen Target interagiert und so eine eventuell entwickelte Resistenz überwunden werden können²⁶.

Durch spätere Tests konnte diese Wirkung für den Naturstoff nicht bestätigt werden, sie trat jedoch bei dem acylierten Derivat **38** und dem aus dem Naturstoff zugänglichen (s. Schema 1.5) Oxim **57** auf. Zudem wurde festgestellt, dass Eg5 nicht das entsprechend attackierte Target ist, sondern lediglich ein ähnlicher Phänotyp auftritt. Das genaue Target ist also unbekannt⁴⁸.

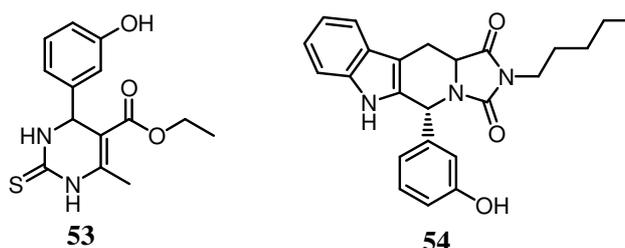


Abbildung 1.7: Monastrol (**53**) und HR22C16 (**54**)

1.4 Bisherige Beiträge der Arbeitsgruppe

1.4.1 Erste Derivatisierungsversuche

Nachdem dem Arbeitskreis freundlicherweise eine Probe des Naturstoffes durch Dr. Jakupovic überlassen wurde, wurden erste Derivatisierungsversuche durch Dr. G. Dräger und Dr. E. Kunst durchgeführt^{49,50}.

Eine Abtrennung der Seitenkette durch den Einsatz einer Festphasen-gebundenen Base (IRA-900), von Kaliumcyanid oder Lipasen konnte nicht erreicht werden, ebenso bei Verwendung von Lithiumdimethylcuprat oder DIBAL. Letztere Umsetzung lieferte jedoch die epimeren C-4 Alkohole, die durch TPAP/NMO selektiv in Anwesenheit der ungeschützten C-10 Hydroxygruppe reoxidiert werden konnten.

Die Reaktion mit Methylamin führt zur Bildung eines Produktes, bei dem es sich wahrscheinlich um Verbindung **58** handelt, das aus dem Naturstoff durch eine Doppelbindungsisomerisierung, Halbacetal-Öffnung und Acylwanderung entsteht.

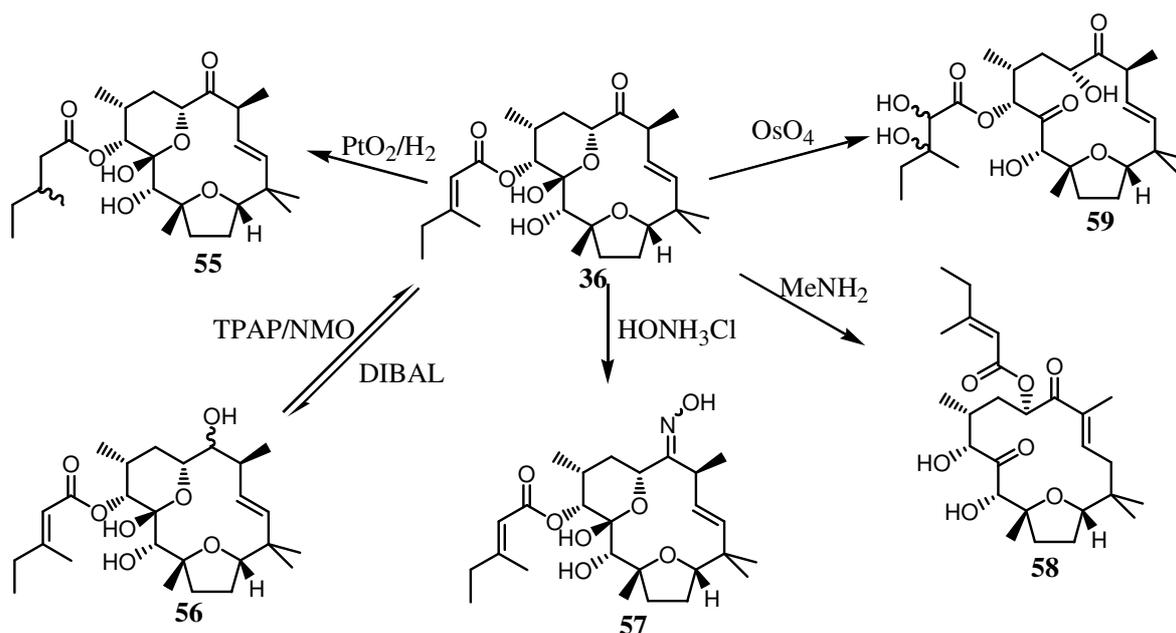
⁴⁸ T. U. Mayer, Max Planck Institut für Biochemie, persönliche Mitteilung

⁴⁹ E. Kunst, *Diplomarbeit*, Technische Universität Clausthal, **2002**

⁵⁰ G. Dräger, A. Kirschning, unveröffentlicht

Bei Versuchen zur Hydrierung mit PtO_2/H_2 oder zur Dihydroxylierung mit OsO_4 reagierte jeweils nur die Doppelbindung der Seitenkette, die 1,2-Doppelbindung scheint durch die drei Methylgruppen in Allylposition sterisch zu sehr abgeschirmt zu sein. Das dihydroxylierte Produkt scheint nicht als Halbacetal vorzuliegen, dies konnte jedoch nicht eindeutig belegt werden.

Schließlich konnten beide isomere C-4 Oxime durch Reaktion mit Hydroxylamin Hydrochlorid erhalten werden.



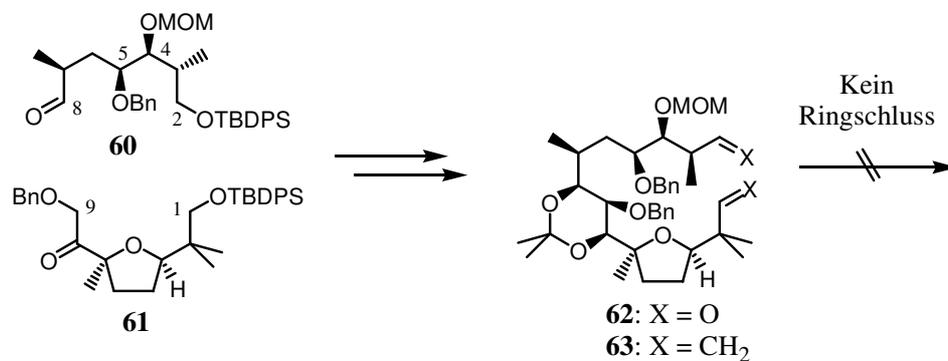
Schema 1.5: Ergebnisse erster Derivatisierungsexperimente

1.4.2 Erster Syntheseansatz⁴³

Der erste Syntheseansatz sah eine Zweiteilung des Moleküls in etwa gleichgroße Fragmente vor, die retrosynthetischen Schnitte befinden sich zwischen C-1 und C-2, wo eine McMurry- oder Metathesereaktion zum Ringschluss genutzt werden sollte, und zwischen C-8 und C-9. An letzterer Stelle war eine Verknüpfung der Fragmente per Aldol- oder Wittig-Reaktion vorgesehen.

Während unter Wittig-Bedingungen kein Produkt erhalten werden konnte, lieferte die Aldol-Reaktion das gewünschte Produkt in hoher Ausbeute und Stereoselektivität, in der Tat konnte nur ein Stereoisomer isoliert werden. Als essentiell für diesen Erfolg stellte sich die Verwendung von KHMDS als Base heraus.

Der Ringschluss auf der Ostseite des Moleküls konnte jedoch nicht erreicht werden, weder unter McMurry-Bedingungen, noch unter denen einer ringschließenden Metathese-Reaktion. Es scheint, als wäre die sterische Hinderung an dieser Stelle zu groß.



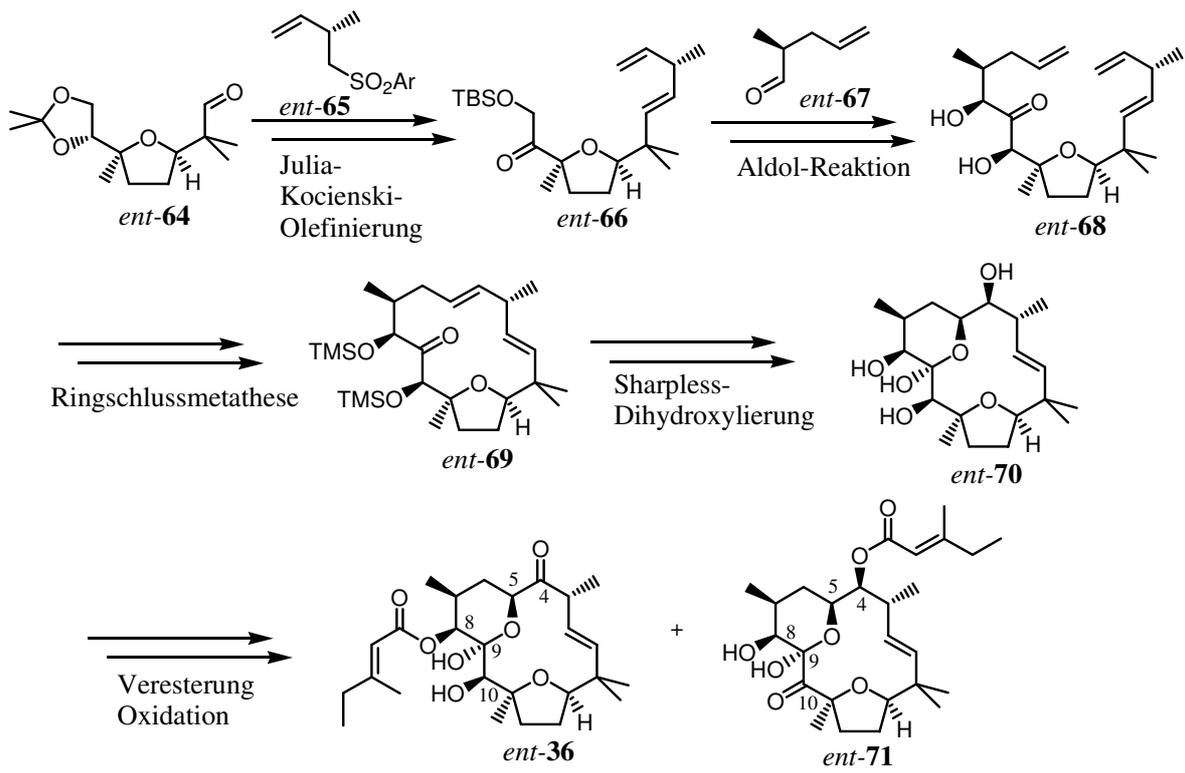
Schema 1.6: Erste Makrocyclisierungsstrategie

1.4.3 Zweiter Syntheseansatz⁵¹

Als Konsequenz dieser Erfahrungen wurde eine neue Strategie entwickelt, die auf das bereits etablierte⁴³ Südfragment *ent*-**64** zurückgriff. Das Nordfragment hingegen wurde in zwei neue Fragmente (*ent*-**65**, *ent*-**67**) zweigeteilt, die per Julia-Kocienski-Olefinierung und die bekannte Aldol-Reaktion angeknüpft und schließlich per Ringschlussmetathese zwischen C-4 und C-5 verbunden wurden. Die Oxo-Funktionalitäten im Nordteil wurden durch Dihydroxylierung der so erhaltenen Doppelbindung eingeführt und schließlich das Molekül mit der Seitenkette verestert und oxidiert. Unglücklicherweise erwies es sich als unmöglich, die Hydroxygruppen zu differenzieren oder die Veresterung auf sonstige Weise regioselektiv zu gestalten, so dass ebenfalls das Regioisomer *ent*-**71** in beträchtlicher Menge erhalten wurde.

Nach Abschluss der Synthese stellte sich bei Betrachtung der Drehwerte heraus, dass das unnatürliche Enantiomer des Naturstoffes hergestellt wurde.

⁵¹ C. Jasper, *Dissertation*, Universität Hannover, 2005



Schema 1.7: Synthese von *ent-36* durch Dr. C. Jasper

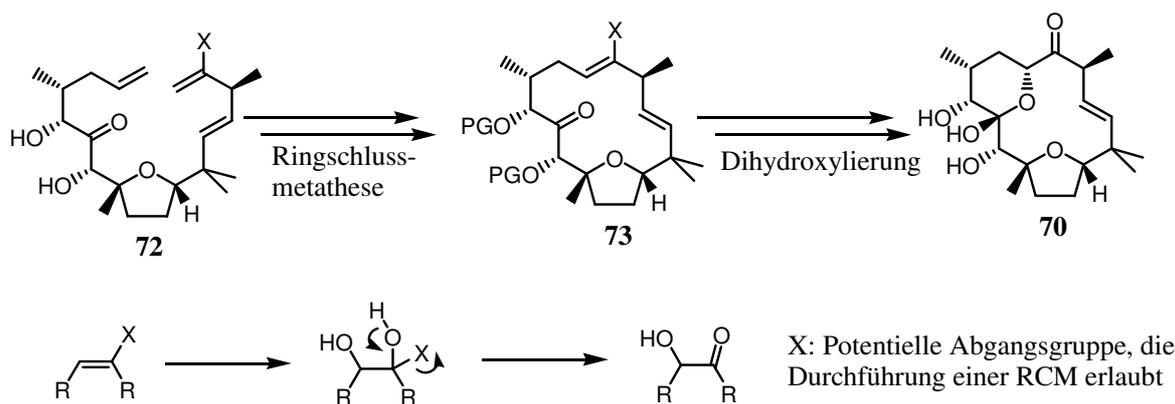
2. Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist primär die Totalsynthese des natürlichen Enantiomers des Diterpens Tonantzitlon. Diese Synthese soll zunächst, angelehnt an die bereits erfolgreich abgeschlossene Synthese des unnatürlichen Enantiomers durch Dr. C. Jasper, durchgeführt werden und dabei - wenn möglich - weitere Optimierung erfahren.

Um die offensichtlichen Probleme der mangelnden Regioselektivität der Veresterung zu vermeiden, soll eine Differenzierung der Hydroxygruppen durch Verwendung modifizierter Synthesevorläufer und/oder -strategien erreicht werden. Dazu werden folgende Ansätze verfolgt:

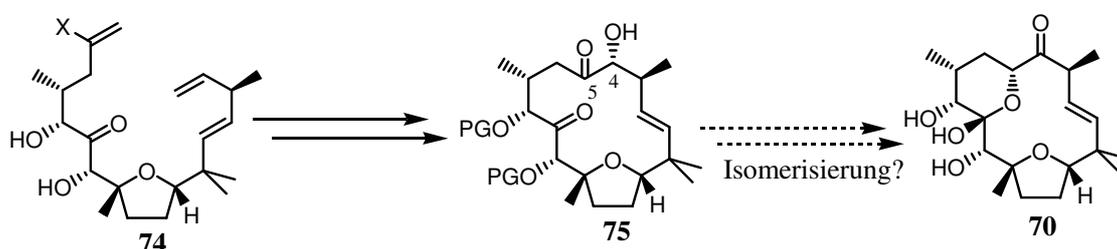
1) Durchführung der Ringschlussmetathese mit zusätzlich funktionalisierten Dienen, so dass nach Dihydroxylierung eine Eliminierung zum α -Hydroxyketon spontan eintritt oder durch eine geeignete Umsetzung herbeigeführt werden kann. Prinzipiell kommen dafür Vinylchloride, -cyanide und -alkoxysilane in Frage; Vinylsulfone sind prinzipiell auch möglich, sind aber sterisch zu sehr gehindert, um dreifach substituierte Doppelbindungen aufzubauen⁵². Es wurde zunächst auch ein Nitromethyl-substituiertes Alken in Betracht gezogen, das nach Dihydroxylierung eine Retro-Henry-Reaktion eingehen sollte, aber dies wurde schnell wieder verworfen, da es keine praktikable Möglichkeit zu geben scheint, diese Gruppe auf einer späten Stufe einzuführen, und sie außerdem unter recht mild basischen Bedingungen zum konjugierten Nitroalken isomerisieren kann. Die Verwendung eines Enolethers wird ebenfalls ausgeschlossen, da eine Reaktion mit Grubbs' Metathese-Katalysatoren zu einem sehr stabilen Fischer-Carben führen würde. Dieses würde bei der hier auftretenden nicht begünstigten Ringgröße keinen erfolgreichen Ringschluss erwarten lassen.

⁵² A. Michrowska, M. Bieniek, M. Kim, R. Klajn, K. Grela, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 4525-4531



Schema 2.1: Neuer Ansatz für das Finale der Synthese

Diese zusätzliche Funktionalität soll, abweichend zum Schema 2.1, jedoch zunächst in das Nordwestfragment eingefügt werden, da jenes mittels Evans-Alkylierung leichter zugänglich ist als das Nordostfragment und zudem auf einer späteren Stufe eingefügt wird. Auf diese Weise wäre es möglich, relativ schnellen Zugang zu verschiedenen Dienen zu erhalten, die als praxisnahe Testverbindungen für die Metathese-Oxidations-Sequenz fungieren. Nach einem erfolgreichen Test würde dann stattdessen ein modifiziertes Nordostfragment zum Einsatz kommen, um die Keto-Funktionalität an der gewünschten Position zu erhalten. Die aus den Testverbindungen erhaltenen C-5-Ketone könnten möglicherweise mittels saurer oder basischer Isomerisierung ebenfalls für die weitere Synthese genutzt werden²¹. Bei Vorliegen des 1,3-Dihydroxy-2-keto-strukturelementes im Westteil des Moleküls stellt eine selektive Durchführung einer solchen Reaktion natürlich eine Herausforderung dar und ein Erfolg erscheint eher unwahrscheinlich.

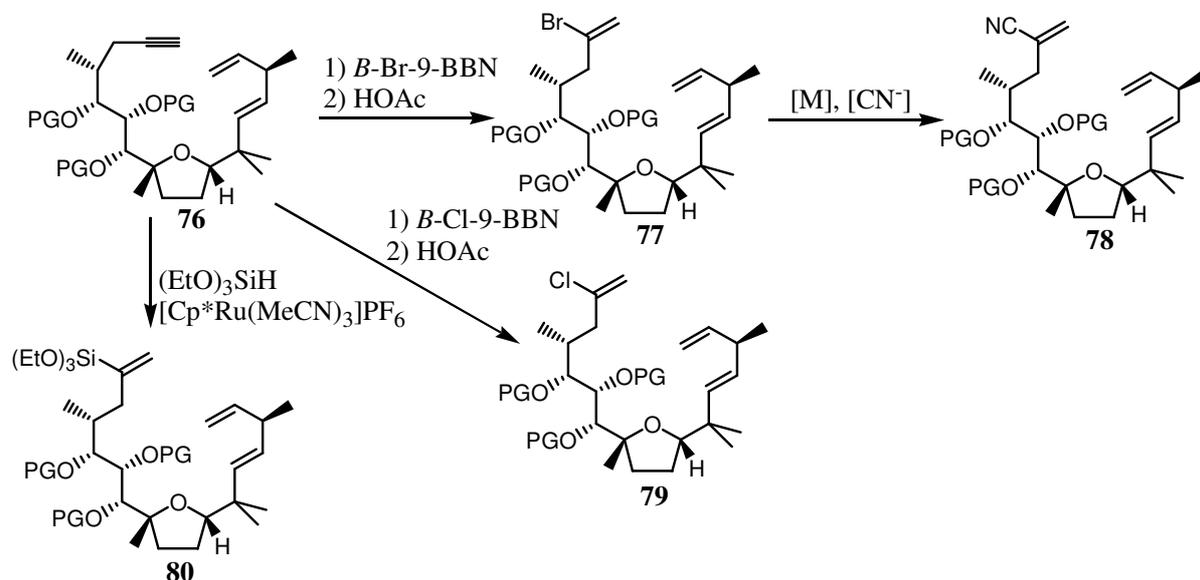


Schema 2.2: Zunächst verfolgter Ansatz als "Proof of Principle"

Als funktionelle Gruppe für ein alternatives Nordwestfragment erscheint zunächst ein terminales Trimethylsilylalkin als eine attraktive Wahl. Es sollte unter den Reaktionsbedingungen der Aldol- und nachfolgenden Reaktionen stabil sein und sich nach

simpler Entschützung chemoselektiv in sämtliche zu testenden funktionalisierten Olefine umsetzen lassen:

- Haloborierung-Protonolyse mit einfach herzustellenden halogenierten 9-BBN-Derivaten sollte die Vinylhalogenide **77** und **79** zugänglich machen. Es erscheint auf den ersten Blick fragwürdig, Reagenzien mit solch hoher Reaktivität für komplexe, vielfältig funktionalisierte Substrate einzusetzen. Jedoch ist bereits gezeigt worden, dass diese Umsetzung auch in solchen Fällen mit guten Ausbeuten gelingen kann⁵³.
- Das so erhaltene Bromid **77** wäre ein geeignetes Ausgangsmaterial für eine Kupfer-, Nickel- oder Palladium-katalysierte Substitution gegen Cyanid.
- Regioselektive katalysierte Hydrosilylierung des Alkins **76** sollte unter sehr milden Bedingungen das Alkoxyvinylsilan **80** ergeben.

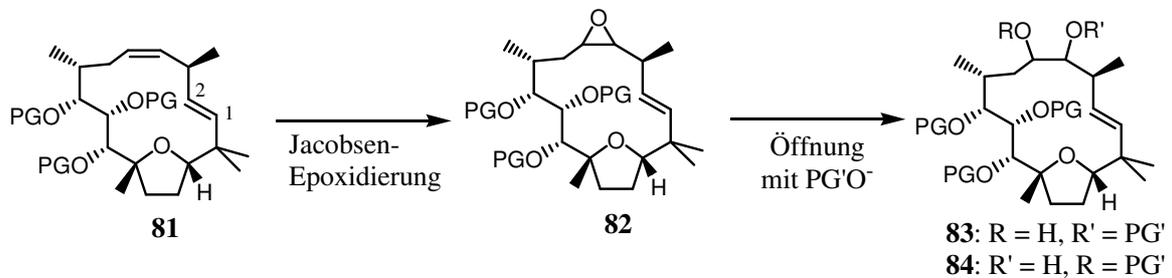


Schema 2.3: Zugang zu den Testsubstraten ausgehend vom terminalen Alkin **76**

Um wenig zusätzliche Optimierungsarbeit leisten zu müssen, und die Anzahl der zu handhabenden Verbindungen gering zu halten, erscheint es vorteilhaft, die ursprüngliche Syntheseroute so weit wie möglich beizubehalten und die notwendigen Transformationen im Westteil des Moleküls abzuschließen, bevor die Modifikation der Dreifachbindung und die Metathese-Experimente beginnen. Zudem wäre das bei Erfolg dieser Metathese-Dihydroxylierungs-Strategie entstehende Hydroxyketon natürlich unter den dafür notwendigen Reaktionsbedingungen (Reduktion, Oxidation, Silylierung) ebenfalls reaktiv.

⁵³ D. W. C. MacMillan, L. E. Overman, L. D. Pennington, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9033-9044

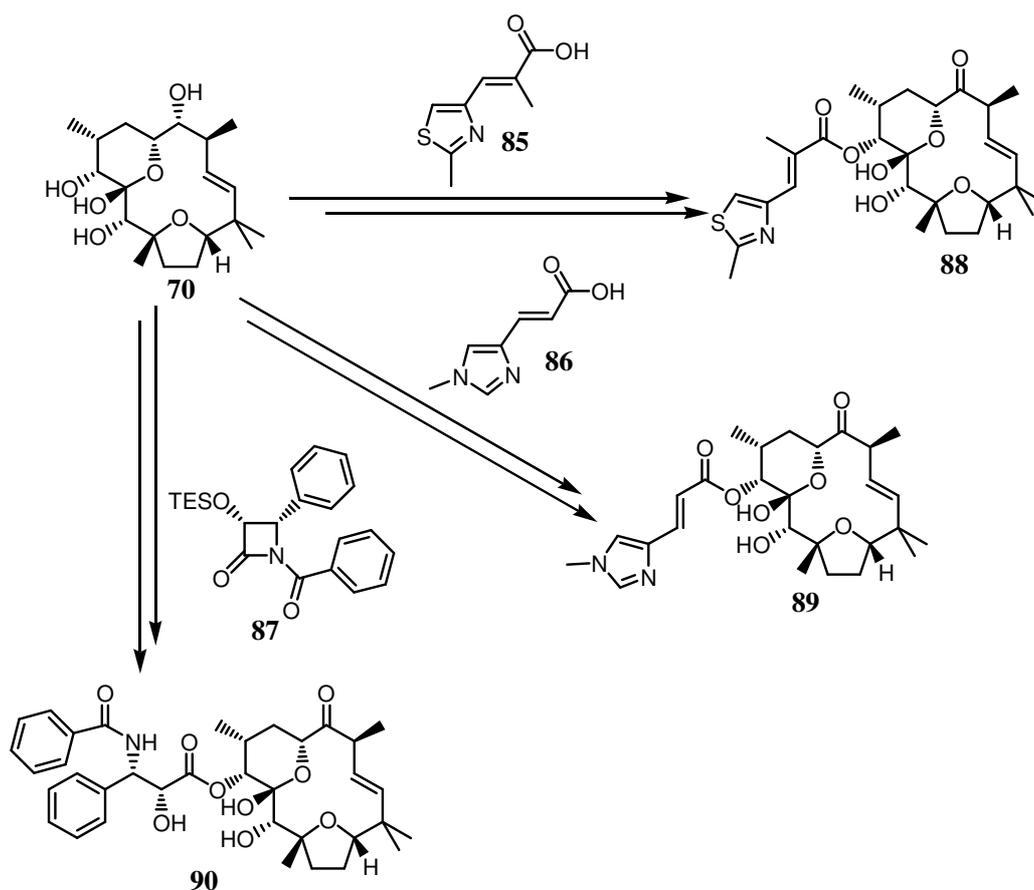
2) Asymmetrische Jacobsen-Epoxidierung des beschriebenen *cis*-Metatheseproduktes **81** mit anschließender regioselektiver Öffnung des Epoxids **82** durch ein geeignetes *O*-Nucleophil würde zum monogeschützten Diol (**83** oder **84**) führen. Die Regioselektivität der Öffnung sollte durch Substratkontrolle oder durch Verwendung chiraler Katalysatoren erreicht werden.



Schema 2.4: Differenzierung der Alkohole durch Epoxidierungs-Öffnungs-Strategie

Bei einem Fehlschlag dieser Strategien würde die bereits etablierte Synthese durchgeführt werden, um so die Synthese der Derivate zu ermöglichen.

Ein weiteres Ziel ist die Synthese von Hybridstrukturen durch Verknüpfung des Tonantzitlolon-Grundgerüsts mit den Seitenketten anderer biologisch aktiver Naturstoffe, nämlich Paclitaxel und Eleutherobin und einer Epothilon-analogen Seitenkette.



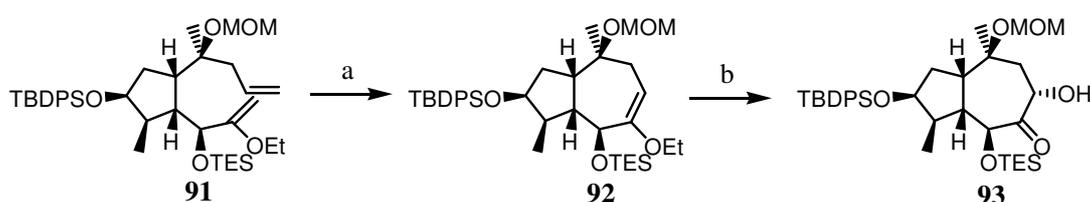
Schema 2.5: Geplante Herstellung der Derivate **88 - 90**

Die hoch stereoselektive, substratkontrollierte Aldol-Reaktion, die einen Schlüsselschritt dieser Synthese darstellt, soll außerdem durch Umsetzung verschiedener Modellketone mit chiralen und achiralen Aldehyden näher untersucht werden, auch die verwendete Base soll variiert werden, um den Einfluss des Gegen-Kations auf die Stereoselektivität verständlicher zu machen.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Studien zur Metathese-Dihydroxylierungs-Strategie

Dieses Teilprojekt wurde durch die Strategie zur Totalsynthese der Familie der "Thapsigargin" von Steven V. Ley *et. al.* inspiriert. Diese Strategie enthält einen Schlüsselschritt zum Aufbau eines cyclischen α -Hydroxyketons mittels Alken-Enolether-Ringschlussmetathese und Dihydroxylierung⁵⁴.



Schema 3.1: Schlüsselschritte der Thapsigargin-Synthese durch S. V. Ley

a) Grubbs II, CH_2Cl_2 ; b) $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, NaHCO_3 , MSA, K_2CO_3 , $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$

Durch Anwendung einer ähnlichen Strategie in der Tonantzitlolon-Synthese könnte das Problem der Regioselektivität der Veresterung in den letzten Schritten überwiegend gelöst und die Synthese dadurch deutlich effizienter und eleganter gestaltet werden. Dabei sollte aber beachtet werden, dass Ley hier einen Siebenring aufbaut, der noch zu den bedingt bevorzugten Ringgrößen gezählt werden sollte. Die Ringschlussreaktion im Tonantzitlolon erzeugt in krassem Gegensatz dazu jedoch einen 14-gliedrigen Ring, der durch den THF-Ring konformative Beschränkungen erfährt. Es ist in der Literatur keine vergleichbare Reaktion für Ringe dieser oder vergleichbarer Größe bekannt.

Die Konfiguration des neu erstellten Stereozentrums wird der Einfachheit wegen zunächst außer Acht gelassen.

Für die Beurteilung der Erfolgsaussichten werden vornehmlich Ergebnisse der Kreuz-Metathese verwendet, die ein besserer Indikator sein sollten als solche der Ringschlussmetathese an begünstigten, kleinen Ringen.

Die Verwendung eines Enolethers wird in Anbetracht dieses Kriteriums verworfen, da ein Erfolg mangels Literaturreferenz sehr unwahrscheinlich scheint.

Alternative funktionelle Gruppen könnten diese Transformation jedoch ermöglichen:

⁵⁴ S. F. Oliver, K. Högenauer, O. Simic, A. Antonello, M. D. Smith, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5996-6000

- Unter Verwendung hochaktiver Katalysatoren ist eine Kreuzmetathese von Olefinen mit Methacrylnitril zum Aufbau 1,2-disubstituierter Acrylnitrile möglich⁵⁵.

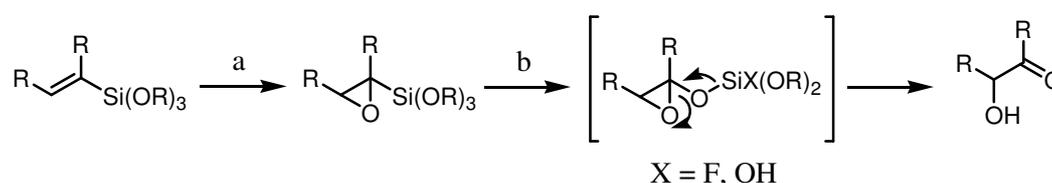
Die Dihydroxylierung mittels Osmiumtetroxid zum α -Hydroxy-Cyanhydrin, das unter basischen Bedingungen leicht in das entsprechende Keton zu überführen sein sollte, ist ebenfalls literaturbekannt⁵⁶. Im Rahmen der bisherigen synthetischen Arbeiten wurde zudem herausgefunden, dass die 1,2-Doppelbindung im Tonanzitlolon durch Osmiumtetroxid nicht angegriffen wird, es sollte zudem also völlige Chemoselektivität erreicht werden können.

Da das Cyano-Strukturelement nicht mit den Bedingungen einer DIBAL-Reduktion kompatibel ist, muss es entsprechend spät eingeführt werden, idealerweise durch eine Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplung mit einem entsprechenden Vinylbromid.

- Kreuzmetathese von Olefinen mit Vinylchloriden ist bekannt⁵⁷, Ringschlüsse großer Ringe sind bereits versucht, aber nicht erreicht worden⁵⁸. Da ein entsprechender Metathese-Vorläufer ohne großen zusätzlichen Aufwand zugänglich ist, soll dieses Strukturelement dennoch für die Ringschlussreaktion getestet werden. Gleiches gilt für das entsprechende Bromid, das zur Synthese des Vinylcyanids hergestellt werden muss und sich damit als Testsubstrat anbietet.

Dihydroxylierungen dieser Verbindungen sind ebenfalls bekannt und deren Produkte eliminieren spontan unter Bildung der Carbonylverbindungen⁵⁹.

- Schließlich sind noch die Vinylsiloxane zu nennen, die unter Bedingungen der Kreuzmetathese ebenfalls reaktiv sind⁶⁰. In einem solchen Fall würde das Hydroxyketo-Strukturelement aus dem Metathese-Produkt durch Epoxidierung/Tamao-Fleming-Oxidation gebildet werden⁶¹.



Schema 3.2: Geplante Umsetzung des Vinylsilan-Metatheseproduktes
a) *m*CPBA; b) H₂O₂, KHF₂, KHCO₃

⁵⁵ A. Michrowska, R. Bujok, S. Harutyunyan, V. Sashuk, G. Dolgonos, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318-9325

⁵⁶ P. Dupau, R. Epple, A. A. Thomas, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 421-433

⁵⁷ Persönliche Mitteilung, Prof. Dr. K. Grela

⁵⁸ W. Chao, M. L. Meketa, S. M. Weinreb, *Synthesis* **2004**, *12*, 2058-2061

⁵⁹ B. M. Trost, A. B. Pinkerton, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7376-7389

⁶⁰ A. K. Chatterjee, J. P. Morgan, M. Scholl, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783-3784; C. Pietraszuk, H. Fischer, S. Rogalski, B. Marciniak, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5912-5921

⁶¹ K. Tamao, K. Maeda, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 65-68; B. M. Trost, Z. T. Ball, K. M. Laemmerhold, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10028-10038

Wegen ihrer überlegenen Metathese-Aktivität⁶⁰ werden zunächst Trialkoxysilane verwendet, für die die Tamao-Fleming-Reaktion nicht beschrieben ist. Es gibt jedoch keinen nahe liegenden Grund, anzunehmen, sie würden diese Reaktion nicht eingehen. Alternativ würden Alkyldialkoxysilane verwendet werden, deren Reaktivität für alle beteiligten Reaktionen - einschließlich der Einführung mittels katalytischer Hydrosilylierung - literaturbekannt ist^{60,61,62}.

Die 1,2-Doppelbindung im Tonantzitlolon-Gerüst ist jedoch gegenüber Persäuren reaktiv. Falls eine Chemoselektivität des Substrates hier nicht ausreichend oder gar nicht vorhanden sein sollte, müsste eine entsprechende Selektivität über das verwendete Reagenz eingebracht werden, möglicherweise durch Shi-Epoxidierung⁶³.

Ringschlussmetathese zur Bildung von Fünf- oder Sechsringen ist mit allen diesen Gruppen literaturbekannt, mit Ausnahme der Bromide^{62,64,65}.

3.1.1 Synthese des Südfragmentes **64**

Die nachfolgende Synthese dieses Bausteins (bzw. des Enantiomers *ent*-**64**) wurde durch Dr. R. Wittenberg im Rahmen seiner Dissertation erarbeitet⁴³. Sie wurde im Verlauf dieser Arbeit leicht modifiziert.

Startmaterial für die Synthese des Bausteins **64** ist Methylgeranat, das als *E/Z*-Gemisch im Verhältnis von ca. 7:3 kommerziell erhältlich ist. Als erster Schritt wird eine Epoxidierung mit *m*CPBA durchgeführt, die völlige Regioselektivität dabei resultiert aus den unterschiedlichen Elektronendichten der vorliegenden Doppelbindungen. Um zum Aldehyd **98** zu gelangen, wurde zunächst klassisch eine Säure-katalysierte Öffnung durch Wasser mit nachfolgender Periodat-vermittelter Diolsplaltung durchgeführt. Dies ist jedoch zeitsparend in nur einem Schritt unter Verwendung von Orthoperiodsäure als Oxidationsmittel möglich, und zwar bei vergleichbarer Ausbeute⁶⁶. Auf dieser Stufe ist nun auch die Trennung der Stereoisomere mittels aufwendiger Flash-Chromatographie möglich.

⁶² B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12726-12727

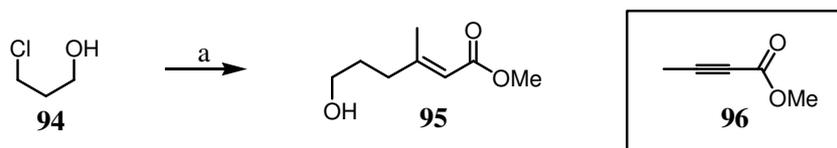
⁶³ J. D. Warren, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7675-7677

⁶⁴ N. Dieltiens, D. D. Claeys, V. V. Zhdankin, V. N. Nemykin, B. Allaert, F. Verpoort, C. V. Stevens, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *11*, 2649-2660

⁶⁵ M. E. Krafft, E. Song, R. J. Davoile, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6359-6362

⁶⁶ K. Mori, T. Ito, K. Tanaka, H. Honda, I. Yamamoto, *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 2303-2306

Eine denkbare Alternative wäre die Darstellung dieser Verbindung durch eine stereospezifische Cuprat-Addition an Methyltetrolat **96**⁶⁷ und nachfolgender Oxidation zum Aldehyd. Bei einem entsprechenden Versuch konnte die Bildung des gewünschten Produkts jedoch nur in Spuren beobachtet werden, zudem wäre dieser Zugang wegen der hohen Kosten für Methyltetrolat vermutlich auch bei guten Ausbeuten nicht rentabel.



Schema 3.3: Synthesealternative für *E*-Olefin **95**
 a) *i*PrMgCl, THF, dann Mg, dann CuI, Me₂S, dann **96**

Der nächste Schritt der Synthese ist eine stereoselektive Kiyooka-Aldol-Reaktion⁶⁸ mit dem Ketenacetal **104**⁴³, die stereochemische Information wird dabei durch ein *in situ* aus einer *N*-toluolsulfonylierten Aminosäure gebildetes Oxazaborolidinon (**103**) geliefert. Diese wird stöchiometrisch eingesetzt, kann aber leicht und in relativ hoher Reinheit reisoliert werden. Mit dem zunächst verwendeten *N*-Toluolsulfonyl-valin kann eine Ausbeute von 73 % bei 91 % ee erreicht werden. Bei einem entsprechenden Versuch zeigt sich das entsprechende Phenylalanin-Derivat⁶⁹ jedoch klar überlegen, das Produkt kann dabei in 90 % Ausbeute (98.5 - 99 % ee) in einer für Spektroskopie und weitere Verwendung ausreichenden Reinheit gewonnen werden.

Reduktion des Diesters mit Lithiumaluminiumhydrid führt zum entsprechenden Triol, dabei können die epimeren, gesättigten Alkohole **106** als unbedeutende Nebenprodukte (< 15 %) identifiziert werden. Nach Schützung des 1,3-Diols als Propyliden-Acetal (und *in situ* Hydrolyse des teilweise ebenfalls gebildeten terminalen, allylischen Acetals) werden weitere Stereozentren durch eine asymmetrische Sharpless-Epoxidierung⁷⁰ unter Standardbedingungen aufgebaut. Dabei ist zu beachten, dass die optimale Ausbeute von 97 % nur bei kleinen Ansatzgrößen (< 2 g) und Durchführung der nachfolgenden Chromatographie in Gegenwart von Triethylamin erreicht wird.

Schlüsselschritt in der Synthese des Südfragments ist die nun folgende Eintopfreaktion aus Entschützung, Säure-katalysierter 5-*exo-tet*-Cyclisierung und erneuter Schützung als 1,2-

⁶⁷ J. A. Marshall, B. S. De Hoff, *J. Org. Chem.* **1986**, 863-872

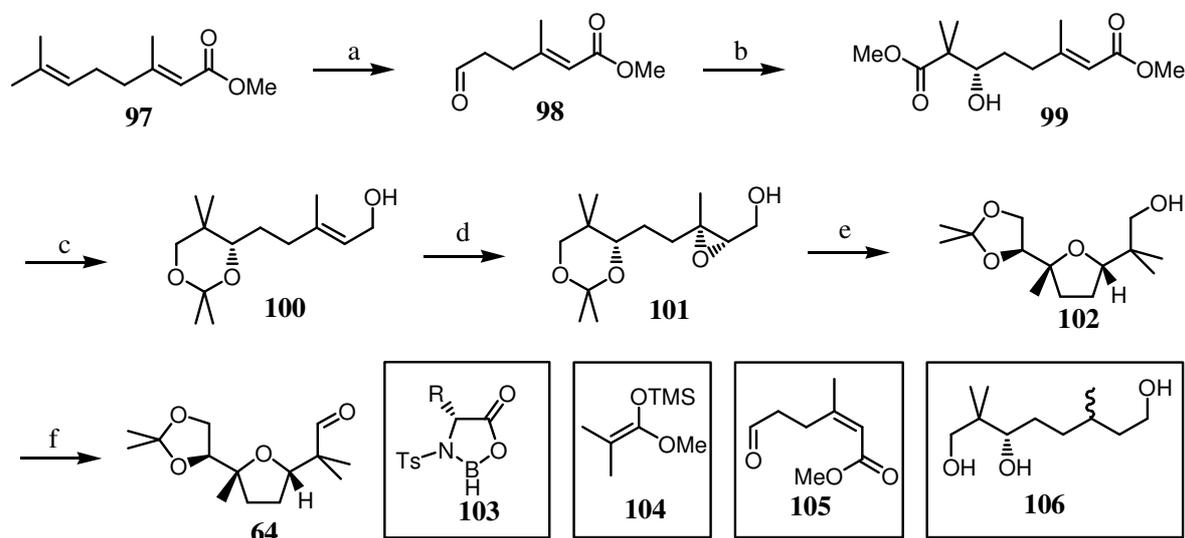
⁶⁸ S. Kiyooka, M. A. Hena, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5511-5523 und dort zitierte Literatur

⁶⁹ R. I. Storer, T. Takemoto, P. S. Jackson, D. S. Brown, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2529-2547

⁷⁰ Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765-5780

Acetonid. Auch hier wird in geringem Umfang ein Acetal des terminalen Alkohols gebildet. Die Stereoselektivität und damit auch die Ausbeute des erwünschten Produktes erweisen sich als gut, vor allem in Anbetracht der Tatsache, dass an einem tertiären Reaktionszentrum natürlich kein reiner S_N2 -Verlauf zu erwarten ist. Ein Tetrahydropyran-Derivat, als Produkt einer 6-*exo-tet*-Cyclisierung denkbar, kann nicht beobachtet werden. Dies wäre allerdings wegen der kinetisch weniger begünstigten Ringgröße und der bevorzugten Öffnung des Epoxids an der höher substituierten Seite - aufgrund der sauren Reaktionsführung - auch nicht in nennenswerter Menge zu erwarten gewesen.

In Form dieses Alkohols ist das Südfragment ohne Zersetzung in Substanz lagerbar (-20 °C), zur Anknüpfung des Nordostfragmentes wird es mittels einer Ley-Griffith-Oxidation⁷¹ in den entsprechenden Aldehyd überführt.



Scheme 3.4: Synthese des Südfragments **64**

a) i. *m*CPBA, CH_2Cl_2 , 0 °C, 1.5 h; ii. H_5IO_6 , $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$, 0 °C, 15 min, 69 % (+ 23 % **105**); b) *N*-Toluolsulfonyl-*D*-Phenylalanin, CH_2Cl_2 , $\text{BH}_3 \cdot \text{TfH}$, RT, 20 min, dann -85 °C, **98**, **104**, CH_2Cl_2 , 30 min, -85 °C - -40 °C, 90 %, 98.5-99 % ee; c) i. LiAlH_4 , Et_2O , 0 °C - RT; ii. 2,2-DMP, *p*TsOH, 2.5 h, RT, H_2O , 35 min, 83 %; d) MS4A, CH_2Cl_2 , -15 °C, $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, *L*-(+)-Diethyltartrat, *t*BuOOH, 30 min, dann -25 °C, **100**, CH_2Cl_2 , 20 h, 97 %; e) CH_2Cl_2 , $(\text{HOCH}_2)_2$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$, *p*TsOH, RT, 55 min, dann 2,2-DMP, RT, >16 h, dann H_2O , RT, 15 min, 78 %; f) CH_2Cl_2 , MS4A, NMO, TPAP, RT, 2.5 h, 91 %

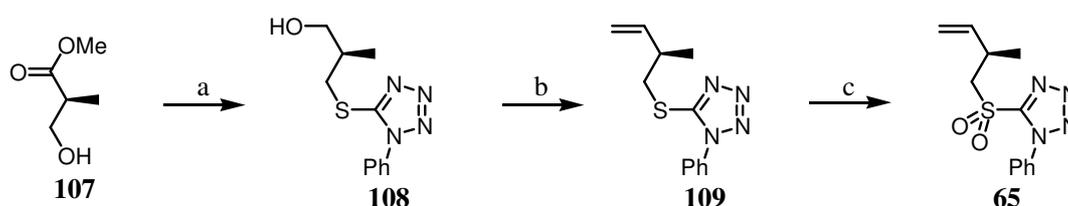
3.1.2 Synthese des Nordostfragments **65**

Dieser Baustein (bzw. dessen Enantiomer *ent*-**65**) wurde zuerst von Dr. C. Jasper im Rahmen seiner Dissertation hergestellt⁵¹.

⁷¹ W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625-1627

Ausgangsmaterial für die Synthese des Nordostfragments ist der vielverwendete (+)-(L)- β -Hydroxyisobuttersäuremethylester (**107**), der im ersten Schritt in einer Mitsunobu-Reaktion⁷² mit 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol zum Thioether umgesetzt wird. Die anschließende Reduktion des Esters zum Alkohol **108** gelingt mit Lithiumtriethylborhydrid, andere gebräuchliche Hydridreagenzien führen - wie C. Jasper zeigen konnte - entweder zu Zersetzung oder zur Reisolierung des Startmaterials. Einzig Lithiumborhydrid in Diethylether wäre ebenfalls geeignet, allerdings im vorliegenden Fall mit schlechterer Ausbeute.

Als nächstes wird eine Dess-Martin-Oxidation⁷³ durchgeführt und der erhaltene Aldehyd als Rohprodukt für die nachfolgenden Wittig-Reaktion⁷⁴ mit Triphenylphosphoniumbromid/Butyllithium verwendet. Diese Sequenz liefert das terminale Olefin **109** in einer nur mäßigen Ausbeute von 52 %. Durch eine Heptamolybdat-katalysierte Oxidation⁷⁵ wird schließlich das Sulfon **65** fertig gestellt.



Schema 3.5: Synthese des Nordostfragments **65**

a) i. PPh_3 , THF, 0 °C, dann DIAD, 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol, THF, 0 °C - RT, 5 h; ii. LiEt_3BH , THF, 0 °C, 3 h, 79 %; b) i. CH_2Cl_2 , 0 °C, NaHCO_3 , DMP, RT, 19 h; ii. $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$, THF, 0 °C, BuLi, 30 min, dann Aldehyd, THF, 1 h, 52 %; c) EtOH, 0 °C, $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in H_2O_2 , 2 h, dann RT, 24 h, 92 %

3.1.3 Synthese des Schlüsselfragments **66**

Dieser Baustein (bzw. dessen Enantiomer *ent*-**66**) wurde zuerst von Dr. C. Jasper im Rahmen seiner Dissertation hergestellt⁵¹.

Da zunächst ein modifiziertes Nordwestfragment verwendet wird, kann die Kupplung zwischen Süd- und Nordostfragment analog zur Originalsynthese durchgeführt werden. Das Sulfon **65** wird dabei mit LDA deprotoniert und in einer Julia-Kocienski-Reaktion⁷⁶ an den Aldehyd **64** addiert. Dies gelingt trotz der sterischen Hinderung durch die vicinalen

⁷² O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28

⁷³ D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287

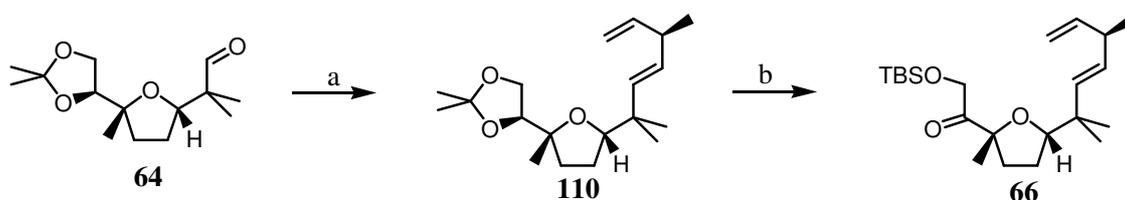
⁷⁴ G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44-57

⁷⁵ D. R. Williams, D. A. Brooks, M. A. Berliner, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4924-4925

⁷⁶ P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26

Methylgruppen in 79 % Ausbeute, was den Nutzen dieser Olefinierungsmethode unter Beweis stellt. Später wurde als Base LiHMDS verwendet, ohne signifikante Veränderung der Ausbeute.

Die Entfernung der Propyliden-Schutzgruppe gelingt im sauren Milieu recht problemlos; der erzielte Umsatz ist jedoch von der Menge des zugefügten Wassers abhängig: In reinem Methanol werden 58 % des Produktes und 39 % reisoliertes Startmaterial erhalten, die Durchführung in Wasser/Methanol >1:1 resultiert hingegen in vollständigem Umsatz und praktisch quantitativer Ausbeute, zumal hier auch keine Chromatographie mehr nötig ist. Die TBS-Monoschutzung des terminalen Alkohols verläuft ebenfalls mit nahezu quantitativer Ausbeute und Chemoselektivität, auch hier ist keine Reinigung vonnöten. Durch eine Dess-Martin-Oxidation wird dann schließlich der Schlüsselbaustein **66** für die Aldol-Reaktion erhalten.



Schema 3.6: Synthese der Schlüsselverbindung **66**

a) **65**, THF, LDA, -78 °C, 70 min, dann **64**, THF, -78 °C - RT, 39 h, Δ , 4.5 h, 79 %; b) i. *p*TsOH, MeOH/H₂O 1:1, 50 °C, 6.5 h, >99 %; ii. TBSCl, Imidazol, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 3 h, 97 %; iii. DMP, CH₂Cl₂, 0 °C - RT, 6.5 h, 94 %

3.1.4 Synthese und Anknüpfung des Nordwestfragments **118**

Der Aldehyd **118** ist recht einfach durch Evans-Alkylierung⁷⁷ zugänglich, das benötigte Iodid **112** ist mittels Silylierung⁷⁸ und nachfolgender Appel-Reaktion⁷⁹ ausgehend von Propargylalkohol (**111**) mit geringem Aufwand zu synthetisieren. Die Herstellung eines entsprechenden Bromids gelingt auch in einer Stufe durch Silylierung von Propargylbromid⁸⁰, aber lediglich in einer Ausbeute von 23 % (im Gegensatz zur Literaturquelle, die 70 % angibt). Zudem erweist sich die Reaktivität des Bromids selbst in Gegenwart von TBAI für die Evans-Alkylierung als mangelhaft (29 % Ausbeute). Bei Verwendung des Iodids wird eine Ausbeute von 49 % erzielt, die Diastereomere entstehen in einem Verhältnis von ca. 16:1

⁷⁷ D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739

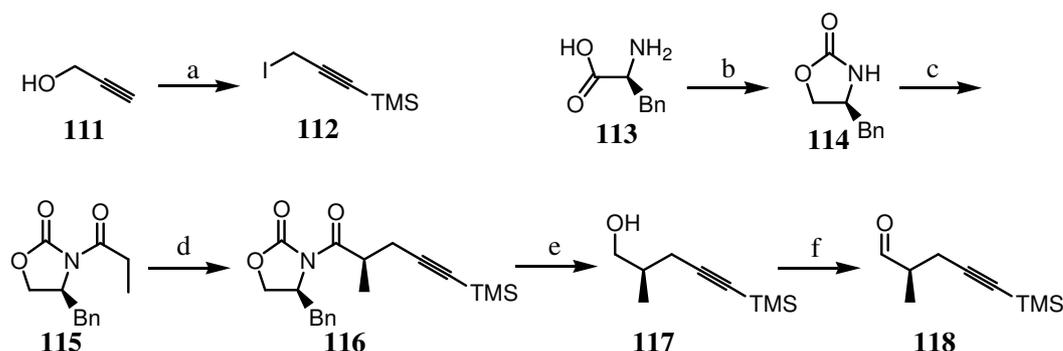
⁷⁸ R. Wu, J. S. Schumm, D. L. Pearson, J. M. Tour, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6906-6921

⁷⁹ J. H. Rigby, S. V. Cuisiat, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6286-6291

⁸⁰ F. Orsini, *Synthesis* **1985**, 500-503

und sind problemlos trennbar. Das Auxiliar **114** selbst ist in vier einfachen Schritten aus (*L*)-Phenylalanin zugänglich und wird nachfolgend mit Propionsäurechlorid acyliert.

Nach Reduktion durch LiBH_4 wird der entsprechende Alkohol **117** erhalten, der ohne weiteres lagerbar ist und für die Aldol-Reaktion jeweils frisch in den Aldehyd überführt wird. Für diese Oxidation kann wegen der signifikanten Flüchtigkeit des Produktes keine Ausbeute angegeben werden.



Schema 3.7: Synthese des Alkin-Nordwestfragments **118**

a) i. THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, BuLi, 30 min, TMSCl, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ - RT, 16 h, dann HCl, 1 h; ii. $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 3:1, PPh_3 , Imidazol, I_2 , RT, 1.5 h, ca. 80 %; b) i. MeOH, AcCl, $0\text{ }^\circ\text{C}$, dann **113**, RT, 16 h; ii. H_2O , NaHCO_3 , ClCO_2Et , RT, 4 h; iii. EtOH/THF 2:1, CaCl_2 , NaBH_4 , RT, 16 h; iv. K_2CO_3 , $90\text{ }^\circ\text{C}$, 50 mbar, 4 h, 89 % (über vier Schritte); c) THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, BuLi, 20 min, dann EtCOCl , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, dann RT, 18 h, 95 %; d) LiHMDS, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, dann **115**, THF, 1 h, dann **112**, 1 h, dann $-10\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 49 % + 3 % Epimer; e) Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$, LiBH_4 , H_2O , 3 h, 90 %; f) CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, DMP, NaHCO_3 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ - RT, 1 h

Die Verknüpfung mit dem Keton **66** verläuft unter *anti*-Felkin-Selektivität in einer Ausbeute von 61 %, stereoisomere Nebenprodukte können nicht beobachtet werden. Der Aldehyd wird wegen seiner großen Flüchtigkeit in großem Überschuss (ca. 3.5 Äq des Alkohols werden oxidiert) eingesetzt. Das Eduktketon kann teilweise reisoliert werden, in der Regel jedoch in stark verschmutztem Zustand. Generell erweist sich diese Aldol-Reaktion als schlecht reproduzierbar, ganz im Gegensatz zu vorherigen Erfahrungen⁵¹, die fast quantitative Ausbeuten erwarten lassen, werden hier in der Regel nur mäßige und schwankende Ausbeuten erreicht. Variation aller verwendeten Reagenzien führt hier zu keiner Verbesserung.

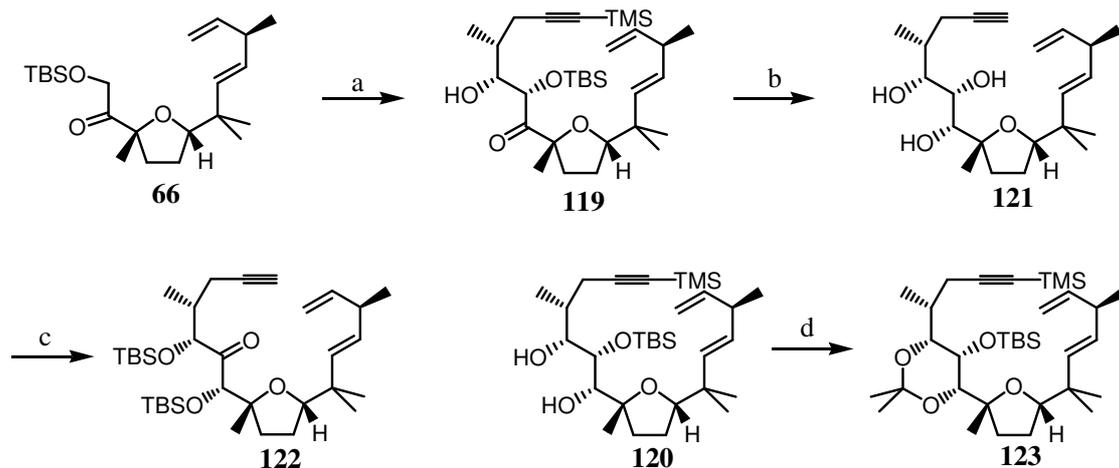
Danach folgt eine *syn*-Reduktion durch DIBAL, die trotz Verwendung des Reduktionsmittels in großem Überschuss nicht zur Vollständigkeit getrieben werden kann. Es kann eine Ausbeute von bis zu 65 % erreicht werden, das Startmaterial kann auch hier üblicherweise zu einem kleinen Teil zurückgewonnen werden. Alternative Hydrid-Reagenzien werden nicht verwendet, da ihre mangelnde Eignung für dieses System durch C. Jasper bereits gezeigt werden konnte. Die 1,3-*syn*-Anordnung der Hydroxy-Gruppen kann durch ^{13}C -NMR-

spektroskopische Untersuchungen am entsprechenden Acetonid **123** belegt werden⁸¹, das in 91 % Ausbeute aus dem Diol zugänglich ist.

TBAF-Entschützung des Diols führt zu der sehr polaren Verbindung **121** in quantitativer Ausbeute. Als nächstes folgt die selektive 1,3-Bissilylierung dieses Triols, die bei Vorliegen einer terminalen Doppelbindung unter sehr milden Bedingungen (TESCl, Imidazol, DMF) in nahezu quantitativer Ausbeute abläuft⁵¹. Das Alkin hingegen zeigt überraschenderweise nur eine zu vernachlässigende Reaktivität unter diesen Bedingungen, sogar unter leicht erhöhten Temperaturen. In Dichlormethan lässt sich hier ein geringer Umsatz erreichen; per Dünnschichtchromatographie ist jedoch die unselektive Entstehung mehrerer Produkte zu erkennen, so dass auch diese Reaktionsbedingungen für die weitere Synthese nicht in Frage kommen. Der Einsatz eines Überschusses von TESOTf in Triethylamin/Dichlormethan hingegen führt zur vollständigen Silylierung aller Hydroxy-Gruppen. Erst mit dem sperrigeren TBSOTf in 2,6-Lutidin/Dichlormethan kann eine gewisse Selektivität erreicht werden und das 1,3-bissilylierte Produkt wird in 67 % Ausbeute erhalten, nebst einer Mischfraktion verschiedener Nebenprodukte. Ein Versuch, sich die bekannte Wanderungstendenz der Silylgruppen von C-9 nach C-8 und C-10 für eine höhere Regioselektivität zunutze zu machen, indem das Triol mit KHMDS deprotoniert und mit TBSOTf abgefangen wird, führt hier nicht zum Erfolg, stattdessen ist Zersetzung zu beobachten.

Die nachfolgende Dess-Martin-Oxidation wiederum verläuft in praktisch quantitativer Ausbeute, das Produkt **122** enthält allerdings in geringer Menge ein unbekanntes, nicht abtrennbares Nebenprodukt.

⁸¹ S. D. Rychnovsky, D. J. Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945-948



Schema 3.8: Synthese des Alkyne **122**

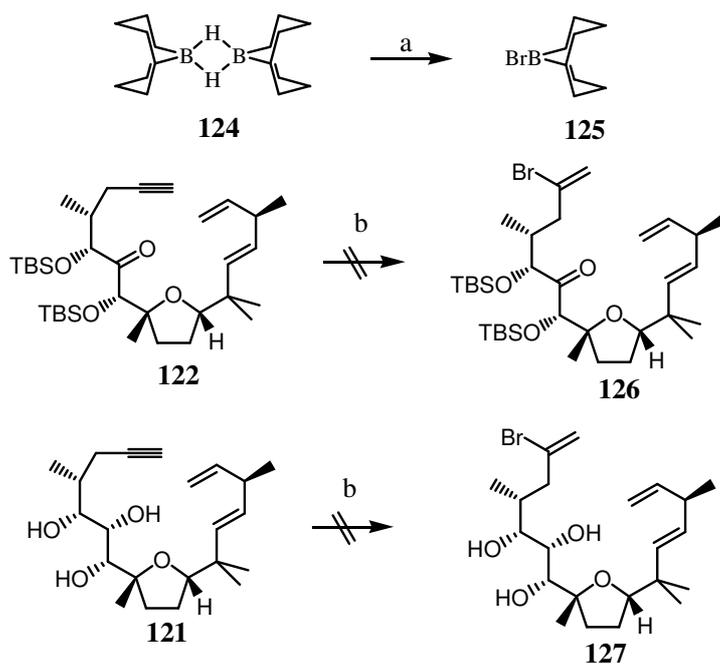
a) THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, KHMDS, 30 min, dann **118**, THF, 35 min, 61 %; b) i. CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann DIBAL, Hexan, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 6h, 65 %; ii. THF, TBAF, RT, 10 min, 100 %; c) i. CH_2Cl_2 , MS4A, 2,6-Lutidin, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann TBSOTf, 1 h, 67 %; ii. CH_2Cl_2 , NaHCO_3 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, DMP, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - RT, 24 h, 100 % (verunreinigt); d) 2,2-DMP, *p*TsOH, RT, 22.5 h, 91 %

3.1.5 Herstellung der Metathese-Vorläufer

Mit der Fertigstellung von Baustein **122** kann nun die Synthese der funktionalisierten Alkene beginnen. *B*-Br-9-BBN (**125**) kann durch Reaktion von 9-BBN mit Bortribromid in Hexan hergestellt werden⁸², eine Testreaktion⁸³ mit 1-Heptin ergibt laut Roh-NMR das erwartete Produkt. Die Reaktion mit dem Alkin **122** führt jedoch zur Zersetzung des Startmaterials, es kann keine Entstehung des gewünschten Produkts beobachtet werden. Gleiches gilt für das ebenfalls diesen Reaktionsbedingungen unterworfenen Triol **121**. Die Halobromierungs-Strategie wurde daraufhin aufgegeben, zumal der Zugang zu den Vinylhalogeniden durch Verwendung entsprechend funktionalisierter Aldehyde für die gut erprobte Aldol-Reaktion und nachfolgende Transformationen einfacher scheint als langwierige Tests und Optimierungen an einem hochreaktiven Reagenz.

⁸² H. C. Brown, S. U. Kulkarni, *J. Organomet. Chem.* **1979**, 168, 281-293

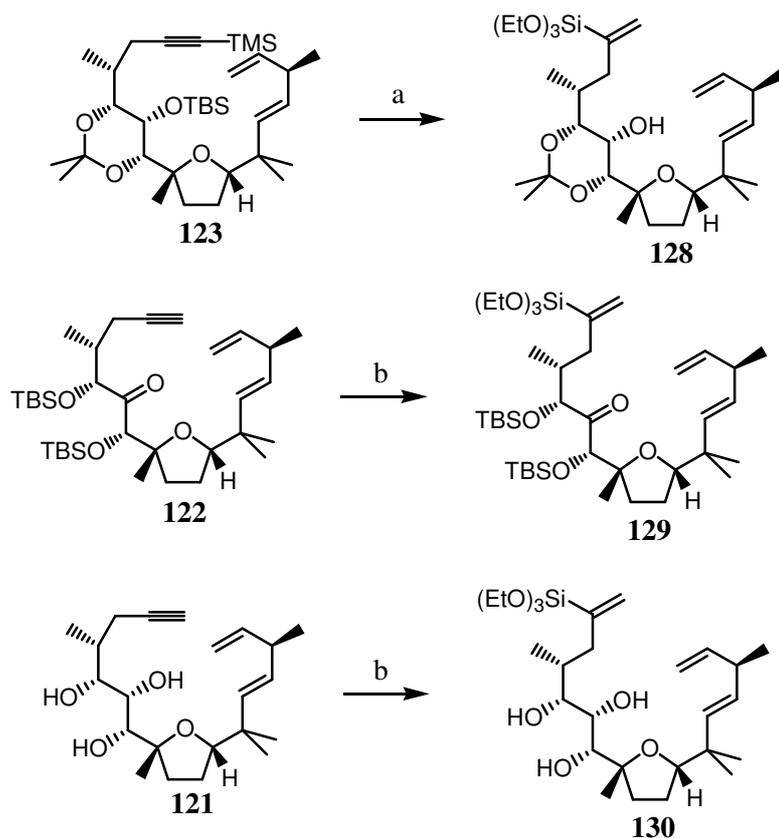
⁸³ S. Hara, H. Dojo, S. Takinami, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 731-734; G. D. Harris, Jr., R. J. Herr, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5452-5464



Schema 3.9: Ergebnisse der Halobrierungsversuche

a) Pentan, BBr_3 , Δ , 1.5 h; b) Hexan, $-30\text{ }^\circ\text{C}$, **125**, 2.5 h, dann $0\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h, dann HOAc, 1 h

Hingegen gelingt die durch $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ katalysierte Hydrosilylierung⁶² von **122** durch Triethoxysilan in einer Ausbeute von 71 % bei einer Katalysatormenge von 4 mol-%. Die Bildung eines Regioisomers kann nicht beobachtet werden. Das Triol **121** und der aus dem Acetonid **123** zugängliche Alkohol können ebenfalls hydrosilyliert werden, im ersten Fall wird nur eine Ausbeute von 25 % erreicht, in zweiten Fall sind es 87 %. Generell ist die Reproduzierbarkeit in diesen Fällen sehr schlecht, bei verschiedenen Ansätzen konnte keine Produktbildung beobachtet werden; es trat völlige Zersetzung ein.



Schema 3.10: Ergebnisse der Hydrosilylierungen

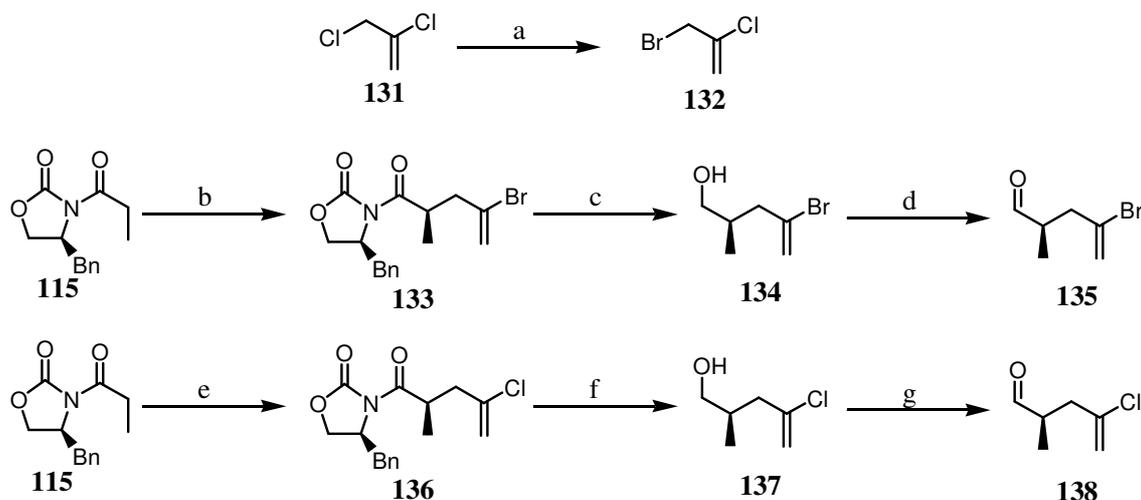
a) i. THF, TBAF*3H₂O, RT, 2 h, 92 %, ii. CH₂Cl₂, (EtO)₃SiH, [Cp*Ru(MeCN)₃]PF₆, RT, 50 min, 87 %; b) CH₂Cl₂, (EtO)₃SiH, [Cp*Ru(MeCN)₃]PF₆, 0 °C - RT, 3 d, 25 - 71 %

Um die entsprechenden Vinylhalogenide zu erhalten, werden nach dem Scheitern der Haloborierungs-Reaktion funktionalisierte Aldehyde hergestellt und per Aldol-Reaktion angefügt. Als Alkylierungsmittel werden das kommerziell verfügbare 2,3-Dibrompropen und das aus dem käuflichen Dichloranalogon durch Finkelstein-Reaktion hergestellte 3-Brom-2-Chlorpropen verwendet⁸⁴. Dabei scheint bemerkenswert, dass die Alkylierungen unter recht verschiedenen Bedingungen durchgeführt werden müssen: Im Falle des Vinylbromids⁸⁵ kann die Lösung recht schnell erwärmt werden, die Reaktion verläuft hauptsächlich bei -35 °C. Das Chlorid zersetzt sich bei ähnlicher Reaktionsführung jedoch vollständig. Eine optimale Reaktionsführung konnte für das Chlorid nicht ermittelt werden, entsprechend sind die Ausbeuten recht niedrig. Die Abspaltung vom Auxiliar kann unter Standardbedingungen (LiBH₄, H₂O, Et₂O) erreicht werden, die Ausbeute wird jedoch bei einigen Ansätzen durch

⁸⁴ M. Kurosu, M. Lin, Y. Kishi. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12248

⁸⁵ D. A. Evans, S. L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506-2526

Entstehung eines schwer abtrennbaren unbekanntes Nebenproduktes geschmälert. Für die Oxidation zu den Aldehyden wird hier die Swern-Reaktion genutzt^{85,86}.

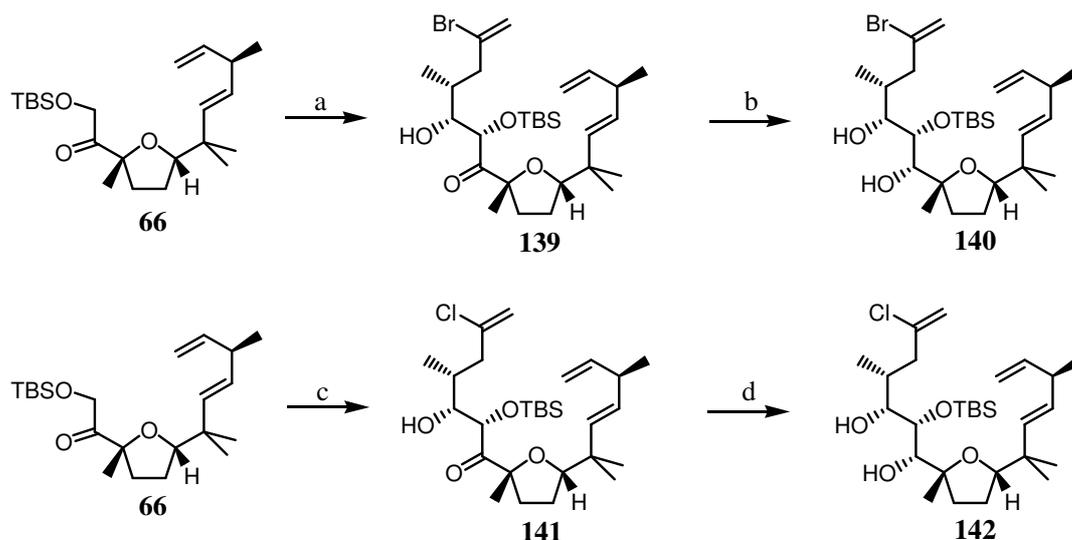


Schema 3.11: Synthese der Nordwestfragmente **135** und **138**

a) DMF, NaBr, 90 °C, 16 h, 35 %; b) LiHMDS, THF, -78 °C, **115**, THF, ca. 1 h, Bromid, -78 °C - -15 °C, 20 h, 78 %; c) Et₂O, 0 °C, LiBH₄, H₂O, 0.5 h, 98 %; d) (COCl)₂, CH₂Cl₂, -78 °C, DMSO, 30 min, dann **134**, CH₂Cl₂, 50 min, dann NEt₃, -78 °C - -10 °C, 2 h; e) LiHMDS, THF, -78 °C, **115**, THF, ca. 1 h, Bromid, -78 °C - -50 °C, 7h, dann -60 °C, 16 h, 39%; f) Et₂O, 0 °C, LiBH₄, H₂O, 0.5 h, ca. 90 %; g) (COCl)₂, CH₂Cl₂, -78 °C, DMSO, 15 min, dann **137**, CH₂Cl₂, 25 min, dann NEt₃, -78 °C - -20 °C, 2 h

Die Aldol-Reaktionen mit dem Keton **66** verlaufen unter Standardbedingungen mit ähnlichem Ergebnis wie bei Verwendung des Aldehyds **118**: schwankende, mäßige Ausbeuten im Bereich von 40 - 70 % und eine recht geringe Reproduzierbarkeit. DIBAL-Reduktion liefert die 1,3-Diole in ebenfalls mäßigen Ausbeuten bei unvollständigem Umsatz.

⁸⁶ A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165-185



Schema 3.12: Synthese der Diole **140** und **142**

a) THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, KHMDS, 35 min, dann **135**, THF, 70 min, 68 %; b) CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann DIBAL, Hexan, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3h, 44 % + 37 % **139**; c) THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, KHMDS, 35 min, dann **138**, THF, 70 min, 41 %; b) CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann DIBAL, Hexan, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3h, 46 % + 31 % **141**;

Auf dieser Stufe wurden erstmals Versuche mit **140** zur Substitution des Bromids durch Cyanid unternommen. Die dabei getesteten Bedingungen basieren auf Nickel- und Palladium-katalysierten Kupplungen mit Natrium- oder Kupfercyanid als Cyanidquellen, auch Stille-ähnliche Bedingungen mit Tributylzinncyanid und simples Erhitzen mit Kupfercyanid wurden getestet:

- 1) $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{NiBr}_2$, *in situ* durch Zink reduziert zu Ni(0), Ph_3P , NaCN, DMF, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ⁸⁷
- 2) CuCN, NMP, $100 - 130\text{ }^{\circ}\text{C}$
- 3) CuI, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NaCN, MeCN, $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ⁸⁸
- 4) CuCN, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, MeCN, $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ⁸²
- 5) CuI, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Bu_3SnCN , Toluol, $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ⁸⁹

Unter den Bedingungen 1), 3) und 4) können die Silylwanderungsprodukte **143** und **144** (Abb. 3.1) in jeweils etwa vergleichbarer Menge isoliert werden. Diese Isomerisierung läuft vollständig ab, es kann kein Startmaterial reisoliert werden. Bei 2) wird eine sehr unselektive Reaktion beobachtet, die keine zu identifizierenden Produkte ergibt. Unter den Stille-

⁸⁷ Y. Sakakibara, N. Yadani, I. Ibuki, M. Sakai, N. Uchino, *Chem. Lett.* **1982**, *10*, 1565-1566; Y. Sakakibara, H. Enami, H. Ogawa, S. Fujimoto, H. Kato, K. Kunitake, K. Sasaki, M. Sakai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 3137-3144

⁸⁸ B. A. Anderson, E. C. Bell, F. O. Ginah, N. K. Harn, L. M. Pagh, J. P. Wepsiec, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8224-8228

⁸⁹ M. O. Duffey, A. LeTiran, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1458-1459

Bedingungen tritt nur wenig Umsatz ein, der Großteil des Startmaterials kann unverändert reisoliert werden. Ein Kupplungsprodukt kann in keinem der Fälle identifiziert werden.

Es scheint, dass die Reaktivität eines vinylichen Bromids zu gering für eine Umsetzung unter hinreichend milden Bedingungen ist, in der Tat finden sich in der Literatur dementsprechend nur wenige Beispiele für eine vergleichbare Reaktion.

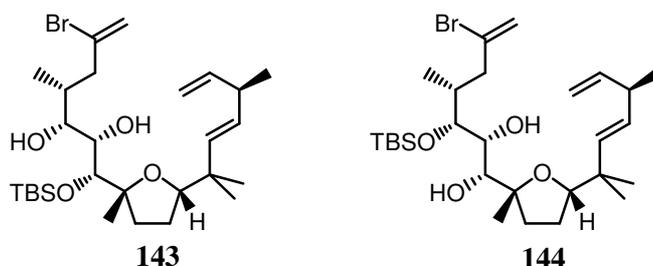
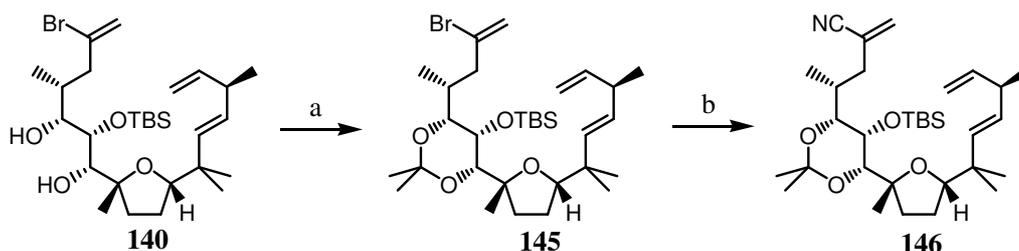


Abbildung 3.1: TBS-Wanderungsprodukte von Diol 140

Um die Nebenreaktion der Silylwanderung auszuschließen, wird das Diol mit einer Propyliden-Schutzgruppe ausgestattet, auf diese Weise kann außerdem die 1,3-*syn*-Konfiguration durch ^{13}C -NMR-Messungen zweifelsfrei bestätigt werden. Bei erneuter Anwendung der oben genannten Reaktionsbedingungen auf das Acetonid kann bei 1), 3) und 4) diesmal das Edukt unverändert reisoliert werden, es tritt nun gar keine Reaktion mehr ein. Erhitzen des Substrates mit Kupfercyanid in abs. DMF⁹⁰ erscheint nach Reaktionskontrolle per Dünnschichtchromatographie jedoch viel versprechend, und nach mehrfacher Erhöhung der Reagenzmenge und der Temperatur kann das Vinylcyanid nach vier Tagen bei 140 °C in 76 % Ausbeute isoliert werden, was die geringe Reaktivität des Substrates erneut widerspiegelt. Des weiteren können 8 % des Startmaterials reisoliert werden, auch durch erheblich verlängerter Reaktionszeit und einem großen Überschuss an Reagenz ist die Reaktion nicht zur Vollständigkeit zu treiben. Womöglich deutet sich hier eine Reversibilität der Reaktion an, die einen stabilen Gleichgewichtszustand zur Folge hat. Allerdings ist eine Substitution von Cyanid gegen Bromid unter vergleichbaren Bedingungen in der Literatur nicht bekannt.

⁹⁰ L. A. Hammad, P. G. Wenthold, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10796-10797



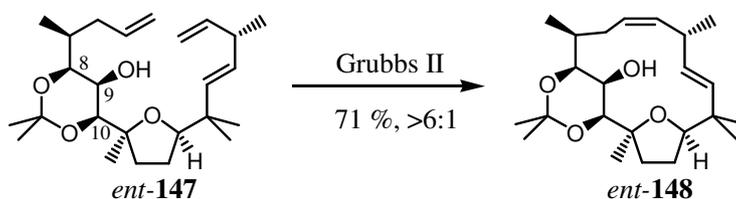
Schema 3.13: Synthese des Vinylcyanids **146**

a) 2,2-DMP, *p*TsOH, RT, 16.5 h, 83 %; b) CuCN, DMF, 140 °C, 89 h, 76 % + 8 % **145**

Wegen seiner Eigenschaft als Michael-Akzeptor zeigt das Vinylcyanid die Tendenz, sich selbst bei tiefen Temperaturen zu zersetzen, wenn es in Substanz gelagert wird.

Da die geplante Umsetzung des terminalen Alkins auf der Stufe des Bissiloxyketons in die entsprechenden Brom-, Chlor- und Cyano-Derivate sich als undurchführbar erwiesen hatte, wurde nun aus Gründen der Zeitersparnis beschlossen, die Derivate jeweils auf früheren Stufen für die Metathese-Testreaktionen zu verwenden.

Im Zuge der Synthese des unnatürlichen Enantiomers des Naturstoffs hatte sich gezeigt, dass das ungeschützte 9-Hydroxy-8,10-Acetonid *ent*-**147** mit guter *Z*-Selektivität (>6:1) die Ringschlussreaktion mit Grubbs II-Katalysator eingeht⁵¹.

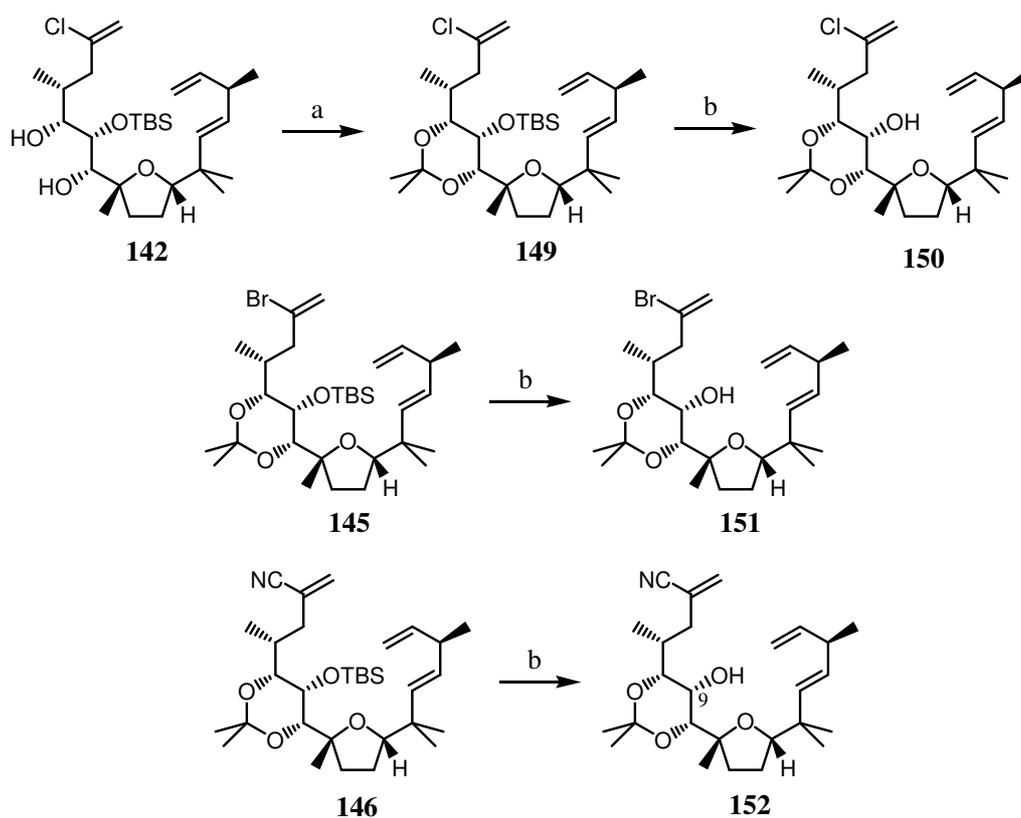


Schema 3.14: Ringschlussmetathese des Acetonids *ent*-**147**

Dies legt nahe, die Metathese-Testreaktionen mit entsprechenden Substraten durchzuführen: Die hohe Selektivität würde die Isolierung und Identifizierung eines Produktes erleichtern und die *Z*-Konfiguration stellt sicher, dass sterische Gründe keine große Rolle spielen, da der zusätzliche Substituent nicht in den Ring hinein zeigt.

Die Überführung des 1,3-Diols **142** in das Acetonid verläuft ohne Probleme, und das Produkt kann in praktisch quantitativer Ausbeute erhalten werden. Die Entfernung der TBS-Schutzgruppen an den drei Acetoniden durch TBAF liefert schließlich die freien Alkohole in 80 - 93 % Ausbeute. Im Falle des Bromids und des Cyanids resultiert aus der Anwesenheit

einer Hydroxygruppe offenbar eine hohe Säureempfindlichkeit, beide Substanzen zersetzen sich in Deuterchloroform vollständig. Im Falle des Vinylcyanids ist dies wenig verwunderlich, kann doch nach Aktivierung durch Säurespuren in Gegenwart einer ausreichend nucleophilen Gruppe eine intramolekulare Michael-Reaktion ablaufen, die in diesem Falle ein Oxepan bilden würde. Ein entsprechendes Produkt konnte jedoch nicht beobachtet werden. Die Gründe für eine Zersetzung des Vinylbromids sind unbekannt, das Chlorid zeigt keine Anzeichen für ein ähnliches Verhalten.



Schema 3.15: Synthese der Metathese-Testverbindungen **150 - 152**

a) 2,2-DMP, *p*TsOH, RT, 2 h, quant; b) TBAF*3H₂O, THF, RT, 1.5 - 20 h, 80 - 93 %

Als zu der Zeit am aussichtsreichsten erscheinende Verbindung sollte das Vinylcyanid bis auf weiteres jedoch ebenfalls weitere Modifikationen im Westteil erfahren, da sich gezeigt hatte, dass das Ergebnis der Metathese in hohem Maße von diesen abhängig ist, insbesondere die *E/Z*-Selektivität.

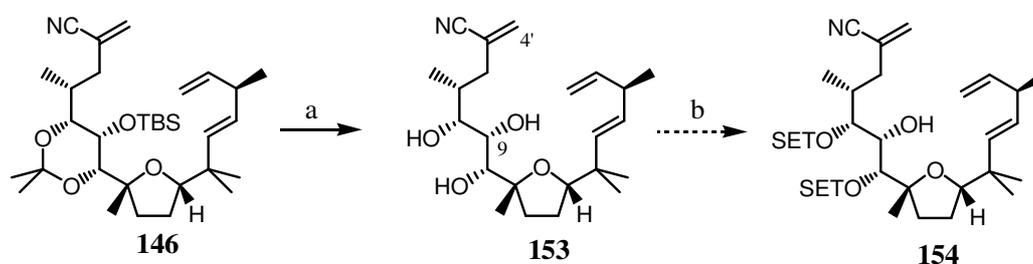
Die erwähnten Säurelabilität in Gegenwart der freien 9-OH-Gruppe diktiert die Reihenfolge der nächsten Stufen: Da das Acetonid nur unter sauren Bedingungen entfernt werden kann, muss die weitere Synthese mit diesem Schritt beginnen. In der Tat kann die Schutzgruppe leicht entfernt werden, Behandlung des Substrates **146** mit Dowex-50 in Methanol/Ethylenglycol resultiert in vollständigem Umsatz, jedoch unter Bildung eines

weiteren, unbekanntes Produkt mit dem erwarteten Diol als nicht abtrennbarem Nebenprodukt. Gleiches gilt für den Einsatz von *para*-Toluolsulfonsäure. Verwendung von Methanol oder Methanol/Wasser hat wegen einer ungünstigen Gleichgewichtslage nur geringe Umsätze zur Folge.

Behandlung dieses Gemisches mit TBAF in THF unter Standardbedingungen führt zur Entstehung eines neuen, sauber isolierbaren Produktes, das jedoch noch immer eine TBS-Gruppe beinhaltet. Eine Aufklärung der Struktur war nicht möglich, jedoch ist deutlich erkennbar, dass alle olefinischen und α -Hydroxy-Protonen nach wie vor vorhanden sind. Die H-4'-Signale sind deutlich Hochfeld-verschoben, das H-9-Signal hingegen ebenso deutlich in die Gegenrichtung, das ^{13}C -Signal der Cyanogruppe ist unverändert.

Verwendung von PPTS führt dagegen glatt zum gewünschten Produkt; allerdings wird hier kein vollständiger Umsatz erreicht.

Durch Behandlung mit TBAF kann die TBS-Gruppe entfernt werden und es wird das sehr polare Triol **153** erhalten. Ein erster Versuch zur selektiven 1,3-TES-Schützung war laut ^1H -NMR offenbar erfolgreich, bevor weitere Beschäftigung mit den Vinylcyaniden nach ersten Metathese-Testexperimenten wegen zu schlechter Erfolgschancen abgebrochen wurden. Die hohe Empfindlichkeit und geringe Lagerstabilität dieser Verbindungen tragen zu dieser Entscheidung bei.



Schema 3.16: Umschützungen am Vinylcyanid **146**

a) i. MeOH, $(\text{HOCH}_2)_2$, PPTS, 50 °C, 5 h, 58 % + 25 % **146**; ii. TBAF*3H₂O, THF, RT, 30 min, >99 %; b) TESCl, DMF, Imidazol, RT - 35 °C, 4 h

3.1.6 Ergebnisse der Metathese-Testreaktionen

Für die Ringschlussmetathese-Experimente wurden folgende Katalysatoren⁹¹ verwendet (Abb. 3.2):

⁹¹ **981**: M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956; **982**: S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168; **983**: s. Ref. 49; **984**: A. Michrowska, K. Mennecke, U. Kunz, A. Kirschning, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13261-13267; **985**:

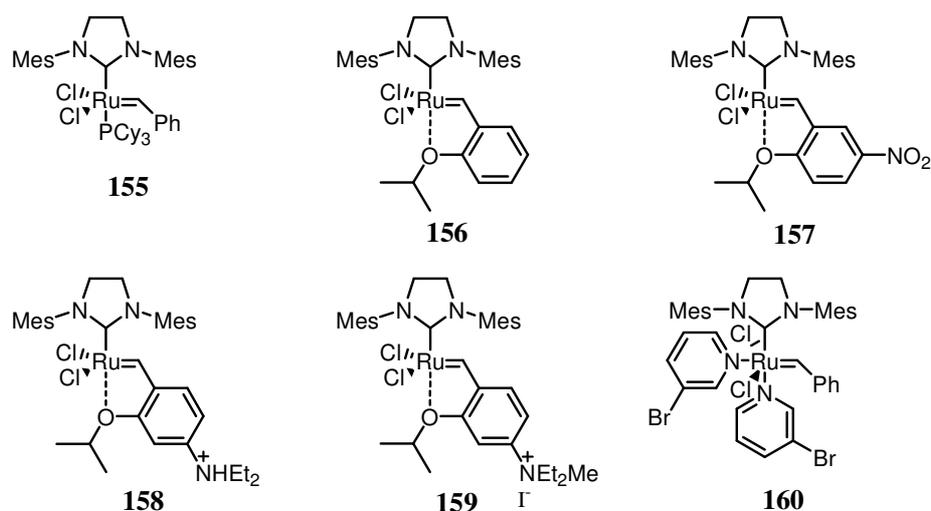


Abbildung 3.2: Verwendete Metathese-Katalysatoren

Die funktionalisierten Diene wurden für die Ringschlussmetathese getestet, sobald sie verfügbar waren. Es wurden folgende Substanzen eingesetzt:

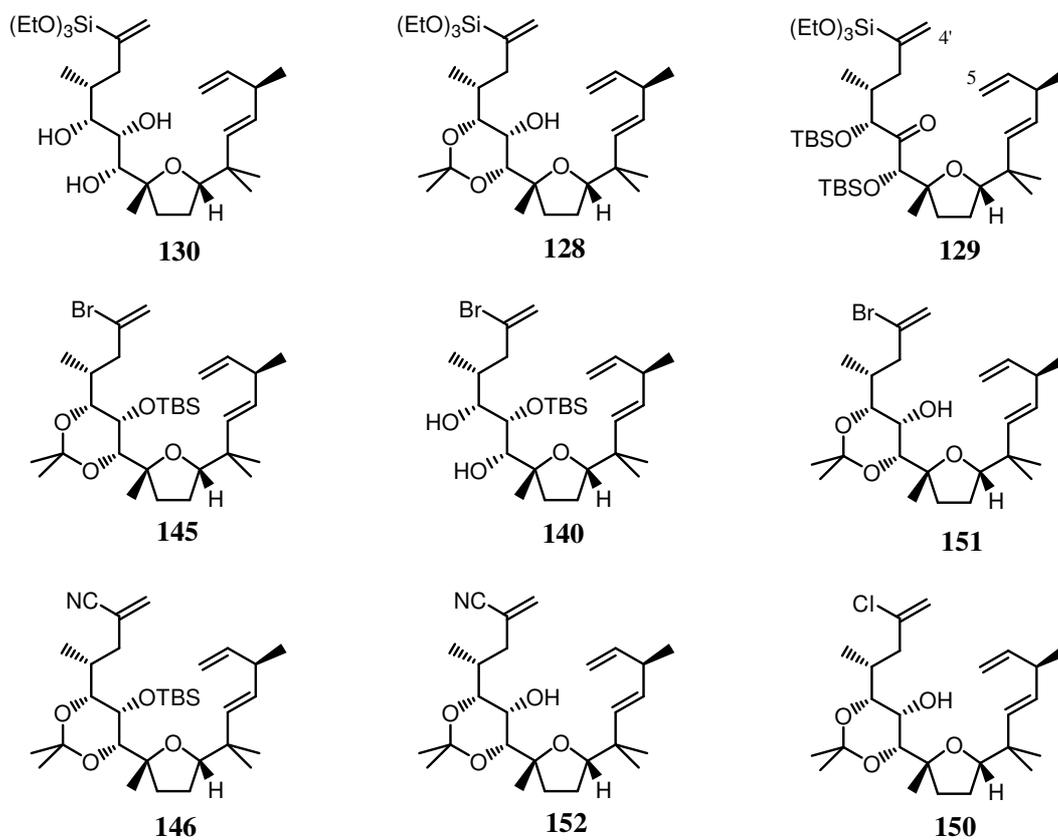


Abbildung 3.3: Verwendete Substrate

Ansatz	Substrat	Katalysator	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	130	157	CH ₂ Cl ₂ , Δ, 24 h	1
2	128	157	Toluol, 90 °C, 24 h	2,3
3	129	157	CH ₂ Cl ₂ , Δ, 24 h	3
4	145	155	CH ₂ Cl ₂ , Δ, 4 d, dann Toluol, 90 °C, 1 d	2
5	140	155	CH ₂ Cl ₂ , Δ, 4 d, dann Toluol, 90 °C, 1 d	2
6	151	156	CH ₂ Cl ₂ , Δ, 24 h	2
7	151	157	Toluol, 60 °C, >2 d	4
8	146	155	CH ₂ Cl ₂ , Δ, 24 h	2,3
9	146	156/159	156 , CH ₂ Cl ₂ , Δ, 4 h, dann 159 , MW, 300 W, 100 °C, 10 min	2
10	152	156	CH ₂ Cl ₂ , Δ, 24 h	2
11	152	157	Toluol, 60 °C, >2 d	4
12	152	157	Tetrachlorochinon, Toluol, 80 °C, 24 h	1
13	152	160	Ti(Oi Pr) ₄ , Toluol, 80 °C, 24 h	2
14	150	158(CSA)	CH ₂ Cl ₂ , Δ, 6 d	2,4
15	150	157	CH ₂ Cl ₂ , Δ, 2 d, dann Toluol, 70 °C, 1 d	2,3,4
16	150	155	CH ₂ Cl ₂ , Δ, 2 d, dann Toluol, 70 °C, 1 d	2,3,4

Tabelle 3.1: Ergebnisse der Metathese-Experimente

1) Zersetzung; 2) Edukt reisoliert; 3) Produkt ohne H-5, mit H-4'; 4) Produkt mit intakten Doppelbindungen

Die Triethoxysilane zeigen unter den angegebenen Bedingungen Umsatz, im Falle des Triols **130** tritt vollständige Zersetzung ein, das Bissiloxyketon **129** ergibt ein unbekanntes Produkt, dessen ¹H-NMR-Spektrum das Fehlen der terminalen Protonen an C-5 anzeigt. Die Protonen an C-4' sind jedoch zweifellos vorhanden, es kann sich also nicht um das Ringschlussprodukt handeln. Ein vergleichbares Ergebnis wird mit dem Acetonid **128** erzielt, hier kann jedoch ein Teil des Startmaterials (<50 %) reisoliert werden.

Im Falle der Bromide kann jeweils das Edukt reisoliert werden, lediglich das Acetonid **151** ergibt unter verschärften Reaktionsbedingungen (Ansatz Nr. 7) ein Produkt, dessen Doppelbindungssystem eindeutig vollständig erhalten geblieben ist, womöglich ein Produkt thermischer Zersetzung oder Umlagerung.

Unter den Vinylcyaniden zeigt das TBS-geschützte Acetonid **146** in Dichlormethan über Stunden hinweg keine Reaktion in Anwesenheit der hochaktiven Katalysatoren **156** und **159**, selbst unter harschen Bedingungen (Mikrowelle, 100 °C). Bei Verwendung von Grubbs II-Katalysator (**155**) wird nach einem Tag wiederum ein Produkt erhalten, bei dem die terminalen Protonen im Nordostteil nicht mehr beobachtet werden können. Das desilylierte Acetonid **152** kann nach 24-stündigem Erhitzen mit Hoveyda Typ II-Katalysator in Dichlormethan unverändert reisoliert werden, Verwendung des aktiveren Nitro-substituierten Analogons **157** bei 60 °C in Toluol ergibt ein neues Produkt in sehr geringer Menge, das laut ¹H-NMR ein unverändertes Doppelbindungssystem aufweist.

In jüngster Vergangenheit wurde von deutlichen Ausbeuteverbesserungen bei der Kreuzmetathese terminaler Olefine mit Acrylnitril durch Hinzufügen einer Lewis-Säure berichtet, um die Koordination von Cyano-Gruppen an das Metall und damit eine Deaktivierung des Katalysators zu unterbinden. Die besten Ergebnisse wurden dort mit Titan-tetraisopropanolat erzielt. Als Katalysator wurde ein phosphanfreier (NHC)(py)₂Cl₂Ru=CHPh-Komplex (analog **160**) verwendet⁹².

Anwendung dieser Bedingungen auf das Substrat **152** führt jedoch zu keinem erkennbaren Umsatz. Dies scheint insbesondere bemerkenswert in Anbetracht der Tatsache, dass diese Verbindung durch die Säurespuren in Chloroform innerhalb von wenigen Stunden bei Raumtemperatur vollständig zersetzt wird.

Eine der bedeutendsten Nebenreaktionen der Metathesereaktion ist die Olefin-Isomerisierung, vermutlich ausgelöst durch aus Zersetzung des Katalysators resultierende Rutheniumhydride. Das Verschwinden der terminalen Olefinprotonen in einigen der hier durchgeführten Metathesereaktionen könnte auf eine solche Reaktion zurückzuführen sein. Grubbs *et. al.* haben gezeigt, dass bestimmte Zusätze geeignet sind, diese Hydride abzufangen und so die unerwünschte Isomerisierung zu vermeiden, dabei haben sich elektronenarme 1,4-Chinone am besten bewährt⁹³. Durchführung einer Testreaktion des Substrates **152** mit Katalysator **157** in Gegenwart von Tetrachloro-*p*-chinon führt jedoch zu vollständiger Zersetzung.

Zusammenfassend kann hier festgestellt werden, dass keine der getesteten Substrat-Katalysator-Kombinationen irgendeinen Hinweis auf einen erfolgreichen Ringschluss ergibt. In der Regel findet keine Reaktion statt oder es werden unbekannte Produkte mit vollständig oder überwiegend unveränderten Doppelbindungen erhalten. In keinem Fall kann bei einem neuen Produkt ein Verschwinden der terminalen Protonen der funktionalisierten Doppelbindung beobachtet werden.

Diese neuen Produkte konnten in keinem Fall identifiziert werden, da jeweils nur sehr geringe Mengen erhalten wurden.

In Anbetracht der langen Reaktionszeiten liegt die Vermutung nahe, es könnte sich um Dimerisierungen der Substrate durch Reaktionen der 4,5-Doppelbindungen handeln. Dies erscheint aber unwahrscheinlich, da es in einem solchen Fall wahrscheinlich zur Ausbildung eines *E/Z*-Gemisches kommen würde. Im ¹H-NMR-Spektrum kann jedoch in keinem Fall ein zweiter Signalsatz (für das Mindermengen-Isomer) beobachtet werden, und eine hinreichend große Selektivität in dieser hypothetischen Dimerisierung zur Erklärung heranzuziehen

⁹² C. Bai, X. Lu, R. He, W. Zhang, X. Feng, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4139-4142

⁹³ S. H. Hong, D. P. Sanders, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160-17161

erscheint unwahrscheinlich. Zudem wird diese Hypothese durch sporadisch durchgeführte ESI-MS-Untersuchungen nicht gestützt.

Eine weitere, bereits erwähnte, Erklärung wäre die Doppelbindungsisomerisierung hin zum konjugierten 2,3-4,5-Dien. Auch dies kommt bei genauer Betrachtung nicht in Frage, denn die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren lassen zumindest in einigen der Fälle die Anwesenheit einer nicht-olefinischen C-20-Methylgruppe als charakteristisches Duplett ($J > 6.5$ Hz) erkennen.

Da die gewünschten Ringschlussprodukte in keinem Fall erhalten oder auch nur beobachtet werden konnten, wurden die Versuche zur Metathese-Dihydroxylierungs-Strategie beendet.

Dieses Ergebnis ist nicht völlig überraschend in Anbetracht der Literaturreferenz.

3.2 Studien zur Jacobsen-Epoxidierungs-Strategie

Als alternative Strategie der eleganten Differenzierung der C-4/C-5 Hydroxygruppen bietet sich eine Jacobsen-Epoxidierung⁹⁴ und eine anschließende selektive Öffnung des Epoxids durch ein *O*-Nucleophil an. Auf diese Weise gelänge man direkt zu einem mono-geschützten Diol⁹⁵.

Das Jacobsen-Epoxidierungsprotokoll bietet für diese Strategie viele Vorteile: Durch Verwendung des bekannten und leicht zugänglichen *cis*-Olefins **148** kann die Regioselektivität der Oxidation auf zweierlei Arten gesteuert werden, nämlich zum einen durch die chemoselektive Bevorzugung einer *cis*-Doppelbindung gegenüber einer *trans*-konfigurierten durch den Katalysator⁹⁶, zum anderen durch den hohen Platzbedarf des verwendeten Salen-Liganden, der eine Annäherung an die sterisch abgeschirmte 1,2-Doppelbindung erschweren oder verhindern sollte. Zudem ist der Katalysator günstig und leicht herzustellen⁹⁷ und ohne besondere Vorsichtsmassnahmen zu lagern und zu verwenden. Des Weiteren kann hier das ebenfalls stabile und günstige Oxon als Oxidationsmittel verwendet werden, das den großen Vorteil bietet, dass es keine konkurrierende unkatalysierte und damit regio-unselektive Reaktion verursachen kann.

Bei Betrachtung der Konformation des *cis*-Olefins (s. Abb. 3.4) scheint naheliegend, dass eine Annäherung von der nach außen gewandten Seite der Doppelbindung stark begünstigt werden

⁹⁴ M. Palucki, G. J. McCormick, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5457-5460

⁹⁵ E. N. Jacobsen, F. Kakiuchi, R. G. Konsler, J. F. Larrow, M. Tokunaga, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 773-776; E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421-431

⁹⁶ S. Chang, N. H. Lee, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6939-6941

⁹⁷ J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1939-1942

sollte, es könnte sich jedoch als nützlich erweisen, beide Enantiomere des Katalysators zu testen, um nach Möglichkeit einen Fall synergetischer Stereokontrolle ("matched case") durch Katalysator und Substrat zu erzielen.

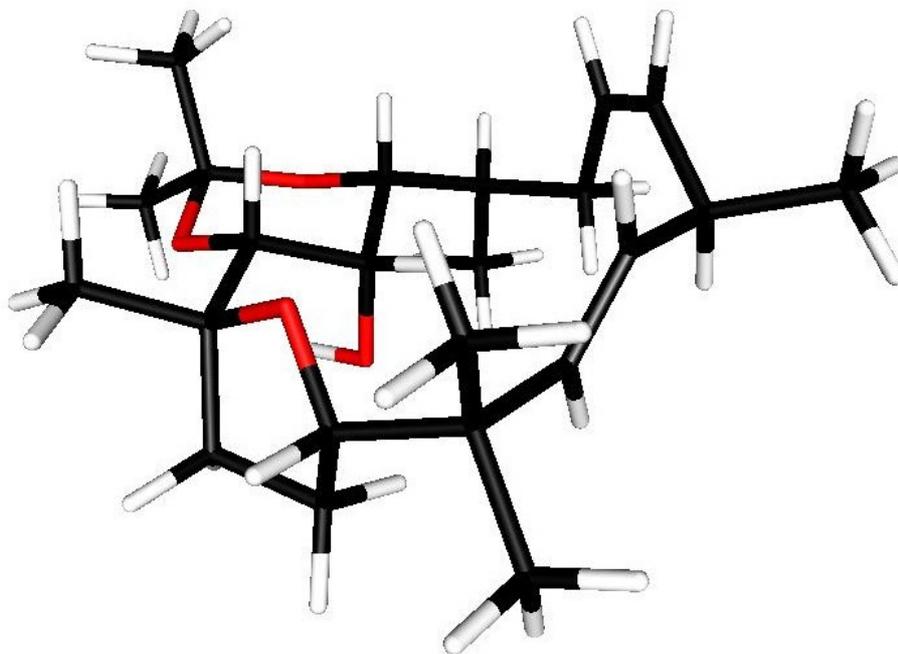


Abbildung 3.4.: Räumliche Darstellung⁹⁸ des Acetonids **148**

Salen-Komplexe eignen sich ebenfalls zur selektiven Öffnung von Epoxiden, sei es zur Erzielung von Stereoselektivität bei symmetrisch substituierten Epoxiden oder Regioselektivität bei solchen, die unsymmetrisch substituiert sind⁹⁵. Hierfür werden anstatt Mangan- jedoch Chrom(III)- oder besser Cobalt(II)-Komplexe verwendet, deren Herstellung nicht wesentlich aufwendiger sein sollte⁹⁹. Eine entsprechende Öffnung durch eine Carbonsäure würde, sollte sie an C-4 stattfinden, das monogeschützte Diol in der gewünschten Konfiguration ergeben. Die gegenüber C-4 stärkere rückseitige Abschirmung der C-5 Position durch das Acetonid bzw. dessen Methylgruppen würde einen solchen Reaktionsablauf vermutlich bevorzugen.

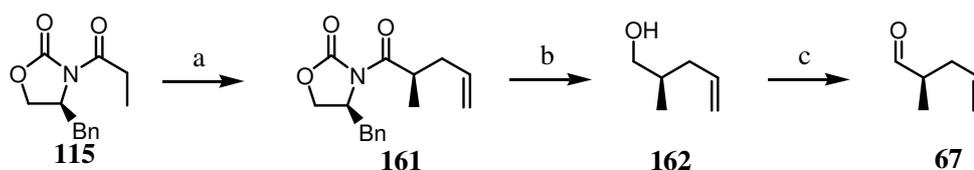
⁹⁸ Monte Carlo search, Macromodel Version 7.5, MMFFs force field, Lösungsmittel Chloroform

⁹⁹ W. Leung, E. Y. Y. Chan, E. K. F. Chow, I. D. Williams, S. Peng, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 1229-1236

3.2.1 Darstellung des *cis*-Metathese-Produktes **148**

Das *cis*-Alken **148** ist - in Form seines Enantiomers - bereits bekannt (s. Schema 3.14). Zu seiner Herstellung ist der literaturbekannte Aldehyd **67** vonnöten, der wie folgt zugänglich ist^{51,100}:

Allylierung des Evans-Auxiliars mit Allyliodid und LiHMDS als Base gibt in nahezu quantitativer Ausbeute und mit hoher, nicht näher bestimmter Selektivität das Produkt **161**. Die reduktive Abspaltung vom Oxazolidinon mit Lithiumborhydrid und einer geringen Menge Wasser ergibt den Alkohol **162** in durch Entstehung eines unbekanntes Nebenproduktes und daraus resultierende Trennungsprobleme geschmälertes Ausbeute von 52 %. Der Alkohol kann in Substanz problemlos gelagert werden und wird vor Verwendung für die Aldol-Reaktion jeweils frisch oxidiert. Wegen der hohen Flüchtigkeit des Aldehyds kann für diese Oxidation keine Ausbeute angegeben werden.

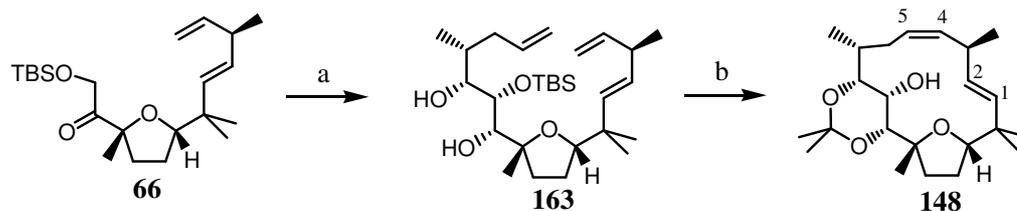


Schema 3.17: Synthese des Aldehyds **67**

a) LiHMDS, THF, -78 °C, **115**, THF, ca. 1 h, Allyliodid, -78 °C - 0 °C, 2 h, 96 %; b) Et₂O, 0 °C, LiBH₄, H₂O, 0.5 h, 52 %; c) (COCl)₂, CH₂Cl₂, -78 °C, dann DMSO, 15 min, dann **162**, CH₂Cl₂, 70 min, dann NEt₃, -78 °C - -25 °C, 2 h

Auch in diesem Fall zeigt die Aldol-Reaktion in krassem Gegensatz zu früheren Erkenntnissen⁵¹ eine schlechte Reproduzierbarkeit mit Ausbeuten zwischen 40 % und 92 %. Es scheint, dass hier bei großen Ansätzen höhere Ausbeuten erreicht werden können. Die nachfolgende DIBAL-Reduktion läuft nicht vollständig ab, nach Wiedereinsetzen des reisolierten Edukts kann das Diol in 66 % Ausbeute erhalten werden, das wiederum in kleiner Menge zurückbleibende Startmaterial ist in der Regel so verunreinigt, dass ein dritter Ansatz die Ausbeute nur unwesentlich erhöhen würde. 1,3-Propyliden-Schützungen und Entfernen der TBS-Gruppe unter Standardbedingungen ergeben den Alkohol **147**. Die nachfolgende Metathese-Reaktion stellt das *cis*-Alken **148** fertig.

¹⁰⁰ T. K. Chakraborty, V. R. Suresh, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7775-7778

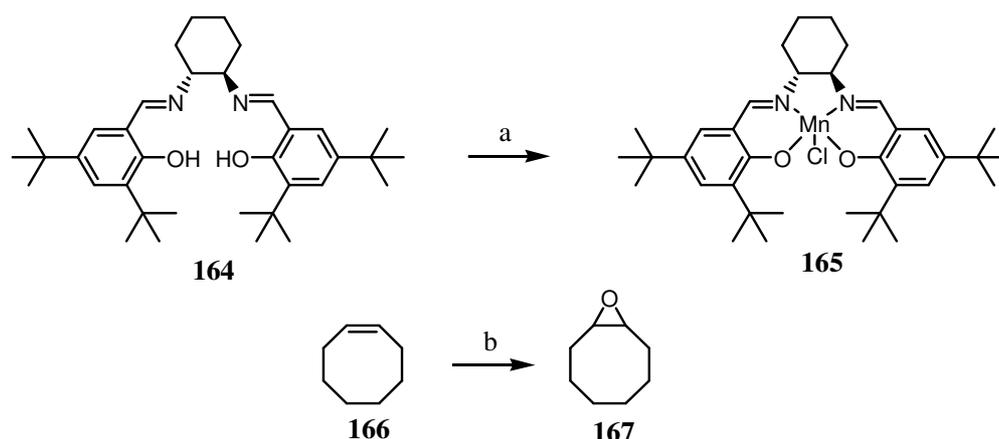


Schema 3.18: Synthese des *cis*-Alkens **148**

a) i. THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann KHMDS, Toluol, 30 min, dann *ent*-**67**, THF, 70 min, 92 %; ii. CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann DIBAL, Hexan, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5 h, 66 % (nach Wiedereinsetzen des reisolierten Startmaterials); b) i. 2,2-DMP, *p*TsOH, RT, 13 h; ii. THF, TBAF \cdot 3H₂O, RT, 19 h, 91 % (2 Stufen); iii. CH_2Cl_2 , Grubbs II-Katalysator, Δ , 16 h, 67 %, *Z/E* ~ 6:1

3.2.2 Ergebnisse der Epoxidierungs-Testreaktionen

Beide Enantiomere des Jacobsen-Epoxidierungskatalysators können mit einfachen Mitteln aus Mangan(II)acetat und den günstigen, erhältlichen Salen-Liganden dargestellt werden⁹⁷. Als Oxidationsmittel für die Oxidation von Mangan(II) zu Mangan(III) dient Luftsauerstoff, als Chloridquelle wässrige Natriumchloridlösung. Über die Reinheit der hergestellten Komplexe kann hier keine Aussage getroffen werden, jedoch wurde ihre Wirksamkeit durch Test-Reaktionen mit Cycloocten nachgewiesen. Als Oxidationsmittel für die Test-Reaktion als auch für die Anwendung auf das Cycloalken **148** wurde das stabile, günstige und leicht zu handhabende Tripelsalz Oxon ($2\text{KHSO}_5\cdot\text{KHSO}_4\cdot\text{K}_2\text{SO}_4$) in einem mit wässriger Dinatriumhydrogenphosphat/Natriumdihydrogenphosphat-Lösung auf pH 8 gepufferten zweiphasigen System verwendet. Im Gegensatz zu anderen gebräuchlichen Oxidationsmitteln bietet es den Vorteil, dass es keine organischen Rückstände zurücklässt und in Abwesenheit eines Katalysators Olefine nicht zu oxidieren vermag, so dass keine unkatalysierte Konkurrenzreaktion abläuft⁹⁴.



Schema 3.19: Synthese und Test des Jacobsen-Katalysators **165**

a) $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, EtOH, Δ , **164**, Toluol, 2 h, dann O_2 , dann NaCl-Lösung, 90 %, b) CH_2Cl_2 , **165**, NMO, 0°C , dann Oxon, pH 8-Pufferlösung, 1 h, 80 % (laut $^1\text{H-NMR}$)

Bei Anwendung dieser Reaktionsbedingungen auf das Substrat werden folgende Ergebnisse erhalten (Tabelle 3.2). Dabei werden sowohl die selbst hergestellten als auch der kommerziell erhältliche (*R,R*)-Katalysator verwendet.

Ansatz	Katalysator	Bedingungen	Ergebnis
1	(<i>R,R</i>)	NMO/Oxon, 0°C , 22 h	1
2	(<i>R,R</i>)	NMO/Oxon, pH 8-Puffer, 0°C , 24 h	1,2
3	(<i>S,S</i>)	NMO/Oxon, pH 8-Puffer, 0°C - RT, 48 h	1
4	(<i>R,R</i>)	NMO/Oxon, pH 8-Puffer, 0°C - RT, 24 h	1
5	(<i>R,R</i>)	NMO/Oxon, pH 8-Puffer, 0°C - RT, 48 h	1
6	(<i>R,R</i>)	NMO, <i>m</i> CPBA, -78°C , 1 h	1,3
7	(<i>R,R</i>)	NaOCl, Na_2HPO_4 , RT, 6.5 h	3

Tabelle 3.2: Ergebnisse der Jacobsen-Epoxidierungs-Experimente

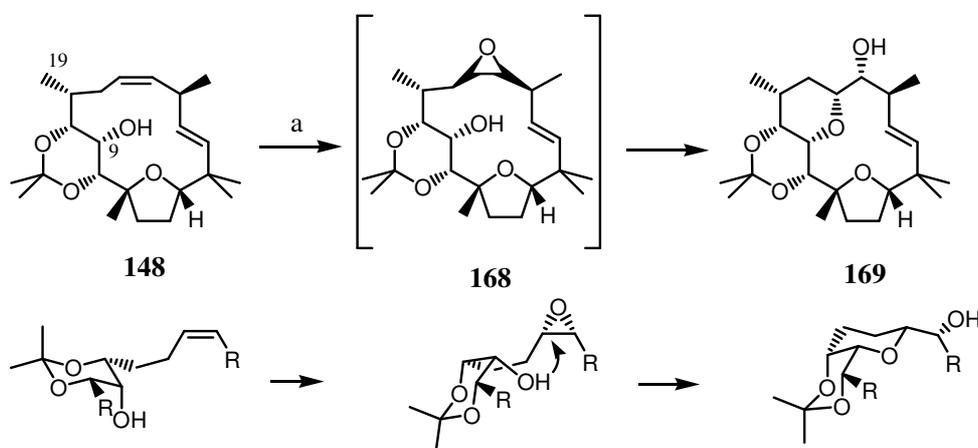
1) Edukt reisoliert; 2) neues Produkt isoliert; 3) Zersetzung

Bei Verwendung von NMO/Oxon kann in der Regel das Edukt zum größten Teil reisoliert werden, bei Ansatz Nr. 2 wird eine geringe Menge eines neuen Produktes erhalten. Dieses Ergebnis kann jedoch nicht reproduziert werden. Unter Verwendung von *m*CPBA und Natriumhypochlorit wird nur unselektive Zersetzung beobachtet, die Reaktionen werden daraufhin beendet, so dass bei Ansatz Nr. 6 das Startmaterial teilweise zurückgewonnen werden kann.

Die Menge des erhaltenen Produktes ist für erschöpfende Analytik unglücklicherweise zu gering, $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie zeigt jedoch nur zwei olefinische Protonen, die anhand der Kopplungen als H-1 und H-2 identifiziert werden können, und 6 Protonen im Bereich von 3-3.8 ppm. Dies zeigt eindeutig eine erfolgreiche Reaktion mit der 4,5-Doppelbindung, die

chemische Verschiebung der neu hinzugekommenen Signale (>3 ppm) lässt jedoch daran zweifeln, dass es sich um das Epoxid handelt. Dessen $^1\text{H-NMR}$ -Signale wären eher bei ca. 2.5 ppm zu erwarten. Eine intramolekulare nucleophile Öffnung des Epoxids durch den freien Alkohol unter Entstehung eines Tetrahydropyran-Strukturmerkmals würde diese Beobachtung erklären.

Wegen der erwähnten Abschirmung der Rückseite der C-4/C-5 Doppelbindung sollte eine Epoxidierung von der Außenseite stark begünstigt sein. Dieses ergäbe ein Produkt, in dem der Abstand zwischen dem nucleophilen Sauerstoffatom und dem sich im 1,6-Abstand befindlichen Brückenkopfatom des Epoxids nach einer leichten Konformationsänderung recht gering wäre. Damit ergibt sich folgender Reaktionsverlauf:



Schema 3.20: Postulierter Ablauf der Epoxidierung und spontane intramolekulare Cyclisierung
 a) CH_2Cl_2 , **165**, NMO, 0 °C, dann Oxon, pH 8-Phosphatpuffer, 24 h, 34 % + 49 % **148**
 (In der räumlichen Darstellung ist C-19 aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt)

Dies kann hier jedoch nicht endgültig bewiesen werden; es liegen auch aus dem massenspektrometrischen Untersuchungen keine Ergebnisse vor, die diese Vermutung stützen oder widerlegen könnten.

Zusammenfassen kann hier bemerkt werden, dass eine Darstellung des Epoxids **168** nicht gelungen ist und nach den erlangten Erkenntnissen auch weiterhin unwahrscheinlich scheint. Deshalb wurde die zugrunde liegende Synthesestrategie nicht weiter verfolgt.

Es ist gelungen, ein neues Produkt zu erhalten, dessen Struktur jedoch nicht eindeutig aufgeklärt werden konnte und das sich einer erneuten Herstellung entzieht.

Die Gründe für das Versagen der Jacobsen-Epoxidierung sind unbekannt, eine übermäßige Hinderung der Doppelbindung liegt offenbar nicht vor. Bei einem insgesamt verlässlicheren

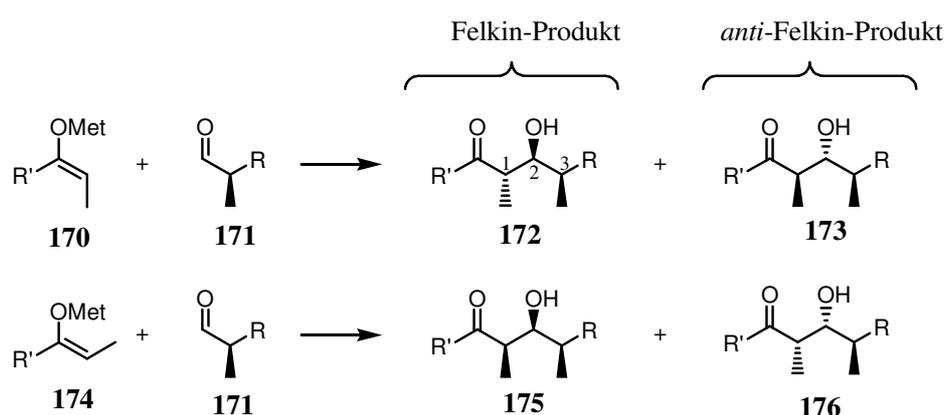
Reaktionsablauf wäre eine weitere Testreihe mit einer entsprechend geschützten C-9 Hydroxygruppe eine nahe liegende Option gewesen, um die (postulierte) intramolekulare Öffnung zu verhindern, da aber selbst dieses unwillkommene Ergebnis nicht reproduziert werden konnte, erscheint dieser Weg nicht mehr sinnvoll.

3.3 Mechanistische Untersuchungen zur Aldol-Reaktion

Nucleophile Additionen an α -chirale Aldehyde gehorchen in der Regel dem Cram- oder Felkin-Anh-Modell und geben mit einer gewissen, von der Größe der Substituenten abhängigen Selektivität eines der beiden möglichen diastereomeren Produkte, entsprechend als Cram- oder Felkin-Produkt bezeichnet¹⁰¹.

Für Aldol-Reaktionen wird üblicherweise das Zimmerman-Traxler-Modell herangezogen, das den Reaktionsablauf über eine Annäherung von Enolat und Aldehyd in einer Sesselkonformation beschreibt, in die das von beiden Sauerstoffatomen chelatisierte Gegenion mit eingebunden ist. Die Stereoselektivität hier ergibt sich aus den Betrachtungen der Konfiguration des Enolats und der 1,3-diaxialen Wechselwirkungen im Sessel¹⁰².

Werden bei der Aldol-Reaktion eines Enolats mit einem α -chiralen Aldehyd beide Modelle kombiniert, sollte also auf den ersten Blick ein Produkt entstehen, das beiden Regeln gehorcht.



Schema 3.21: Mögliche Produkte einer Aldol-Reaktion

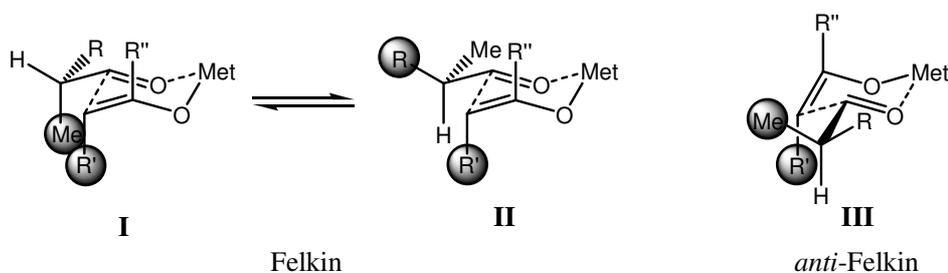
Die 1,2-Konfiguration resultiert dabei aus der Konfiguration des Enolats, die 2,3-Konfiguration gibt die Felkin- oder Anti-Felkin-Selektivität wieder.

¹⁰¹ A. Mergel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191-1223

¹⁰² H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920-1923

Systematische Untersuchungen¹⁰³ haben jedoch ergeben, dass in vielen Fällen das *anti*-Felkin-Produkt bevorzugt gebildet wird, und zwar ist diese Selektivitätsumkehr umso größer, je deutlicher sich die Reste am Aldehyd unterscheiden: Ein gegenüber der Methylgruppe wesentlich größerer Rest R führt bevorzugt zum *anti*-Felkin-Produkt.

Der Grund dafür wird klar, betrachtet man die beteiligten cyclischen Übergangszustände:



Schema 3.22: Übergangszustände der Aldol-Reaktion eines *Z*-Enolates mit einem α -Methyl-Aldehyd

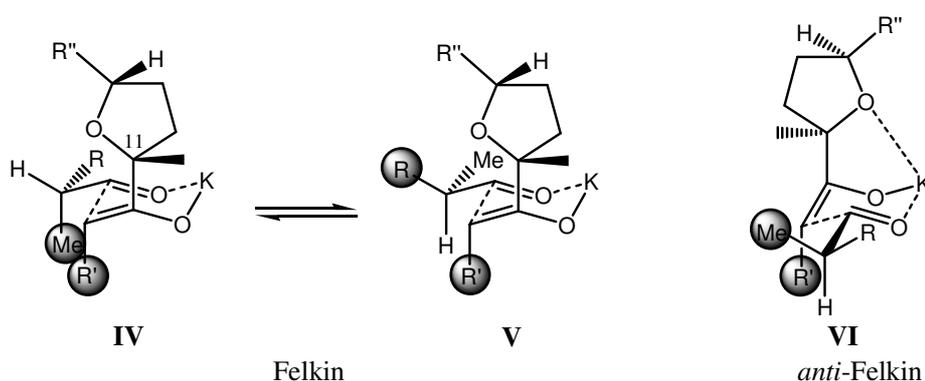
Im Übergangszustand **I**, der zum Felkin-Produkt führt, tritt eine deutliche 1,3-*syn*-Pentan Wechselwirkung zwischen Methyl und Rest R' auf, im Übergangszustand **II**, einem Rotamer von **I**, eine *gauche*-Wechselwirkung zwischen den großen Resten R und R'. Demgegenüber stehen nur relativ schwache *gauche*-Wechselwirkungen zwischen Methyl und R' im Übergangszustand **III**, der das *anti*-Felkin-Produkt bildet. Je größer nun der Unterschied zwischen R und Methyl ist, desto größer ist die Differenz der auftretenden Aktivierungsenergien für diese Reaktionen und desto größer sollte die Selektivität sein. Selbst bei Verwendung sehr sperriger Gruppen wird auf diese Weise jedoch in der Regel keine vollständige oder nahezu vollständige Selektivität erreicht.

Im Zuge der ersten synthetischen Arbeiten zum Tonantzitolon wurde festgestellt, dass die Verknüpfung zwischen C-8 und C-9 effizient mittels einer Aldol-Reaktion aufgebaut werden kann, die das *anti*-Felkin-Produkt in hoher Ausbeute und Diastereoselektivität unter unüblichen Bedingungen liefert. So werden die besten Ergebnisse mit KHMDS als Base erhalten⁴³, obwohl bei Verwendung von Kalium aufgrund seiner Größe und den dementsprechend großen K-O Bindungslängen ein cyclischen Übergangszustand nach Zimmerman und Traxler nicht zwangsläufig angenommen werden kann.

Es sollte hier auch beachtet werden, dass der geringe Größenunterschied zwischen den Gruppen am Aldehyd (hier Methyl und Allyl) eine Selektivität dieser Größenordnung nicht zu erklären vermag¹⁰³.

¹⁰³ W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151-4157

Zur Erklärung wurde eine Koordination des Tetrahydrofuran-Sauerstoffatoms an das Kalium-Ion postuliert⁵¹. Durch diese zusätzliche Chelatisierung würde zum einen sowohl der cyclische Übergangszustand weitere Stabilisierung erfahren, zum anderen würde die C-11 Methylgruppe in der resultierenden Konformation die zum unerwünschten Felkin-Produkt führenden Übergangszustände durch abstoßende Wechselwirkung mit dem Aldehyd weiter destabilisieren. Auf diese Weise, ein synergetisches Zusammenwirken der beteiligten Einflüsse auf die resultierende Stereoselektivität ("matched case") könnte auch die außerordentlich hohe Selektivität erklärt werden.

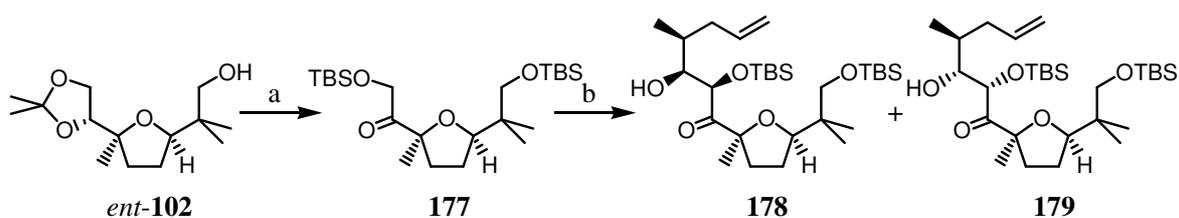


Schema 3.23: Postulierte Übergangszustände mit zusätzlicher Koordination an das Gegen-Ion

Um diese These weiter untersuchen zu können, werden nun sowohl die Rolle des Gegen-Ions als auch die entstehenden Selektivitäten bei Reaktion beider Komponenten mit jeweils achiralen Modellverbindungen untersucht werden. Des Weiteren wird eine entsprechende Reaktion mit einem enantiomeren Keton durchgeführt werden, um die Selektivitäten des entsprechenden "mismatched case" zu erproben.

3.3.1 Einfluss des Gegen-Kations

Um den Einfluss des Gegen-Kations auf die Aldol-Reaktion zu untersuchen, soll ein vereinfachtes Modellketon unter Verwendung verschiedener HMDS-Basen mit dem Aldehyd *ent*-**67** (erhalten aus dem Alkohol *ent*-**162**, synthetisiert durch Fr. M. Quitschalle) umgesetzt werden. Dazu wird zunächst das Fragment *ent*-**102** (synthetisiert durch Dr. C. Jasper) unter bereits erwähnten Bedingungen von der Propyliden-Schutzgruppe befreit, die primären Hydroxy-Gruppen TBS-geschützt und die verbliebene Hydroxygruppe mittels Dess-Martin-Periodinan oxidiert. Modellketon **177** wird so in 93 % Ausbeute erhalten.

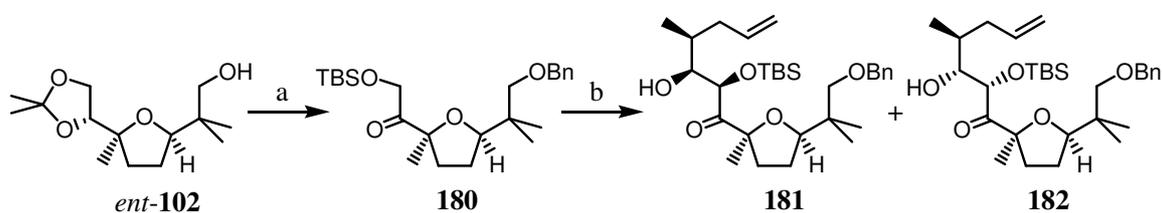


Schema 3.24: Herstellung und Verwendung des Modellketons **177**

a) i. MeOH/H₂O, *p*TsOH, 50 °C, 7.5 h; ii. CH₂Cl₂, Imidazol, TBSCl, DMAP, RT, 5.5 h; iii. CH₂Cl₂, DMP, 0 °C - RT, 2.5 h, 93 % (drei Stufen); b) THF, HMDS-Basen, -78 °C, 30 min, dann *ent*-67, THF, 2 h

Durchführung der Aldol-Reaktion mit den verschiedenen HMDS-Basen führt jeweils zur Entstehung eines Produktgemisches. Die Analytik desselben wird signifikant erschwert durch nicht-flüchtige Reaktionsprodukte des in großem Überschuss eingesetzten Aldehyds und den nicht vollständigen Reaktionsablauf, so dass aus Roh-NMR-Untersuchungen keine brauchbaren Erkenntnisse gewonnen werden können. Chromatographische Reinigung des Gemisches hingegen würde natürlich das Verhältnis der entstandenen Produkte zueinander verfälschen. Die sich anbietende analytische HPLC kann hier nicht erfolgreich verwendet werden, die Produkte sind weder mittels UV- noch durch Lichtstreuungsdetektion zu beobachten. Das Anbringen entsprechend zu detektierender Gruppen an den Aldol-Produkten kommt wegen der bei dieser Reaktion zu erwartenden Verfälschung der Isomerenverhältnisse nicht in Frage, das Einsetzen so verunreinigter Verbindungen für eine Reaktion würde diese ohnehin sehr erschweren.

Um diesen Missstand zu beheben, wird ein neues Modellketon hergestellt, indem die zunächst noch freie Hydroxygruppe benzyliert und der erhaltene Ether den oben beschriebenen Derivatisierungen unterworfen wird.



Schema 3.25: Herstellung und Verwendung des Modellketons **180**

a) i. THF, NaH, Δ, 30 min, dann BnBr, RT, 16 h; ii. MeOH/H₂O, *p*TsOH, 50 °C, 3 h; iii. CH₂Cl₂, Imidazol, TBSCl, DMAP, RT, 3 h; iv. CH₂Cl₂, DMP, 0 °C - RT, 6.5 h, 87 % (vier Stufen); b) THF, HMDS-Basen, -78 °C, 30 min, dann *ent*-67, THF, 2 h

Auch hier werden unsaubere Gemische erhalten, durch HPLC-ESI-MS können jedoch die entstandenen Produktverhältnisse ermittelt werden: Bei Verwendung von LiHMDS wird ein

Verhältnis von 4:1 erzielt, bei der entsprechenden Natriumbase 8:1 und die Verwendung von KHMDS hat ein Diastereomerenverhältnis von 18:1 zur Folge. Dabei kann dank der bereits mit dieser Reaktion gemachten Erfahrungen mit hoher Sicherheit davon ausgegangen werden, dass es sich bei Verbindung **181** um das Hauptprodukt handelt. Auch in diesem Fall sind die erzielten Umsätze nicht vollständig, in jedem Fall kann das Keton **180** im Produktgemisch in nicht zu vernachlässigenden Mengen festgestellt werden.

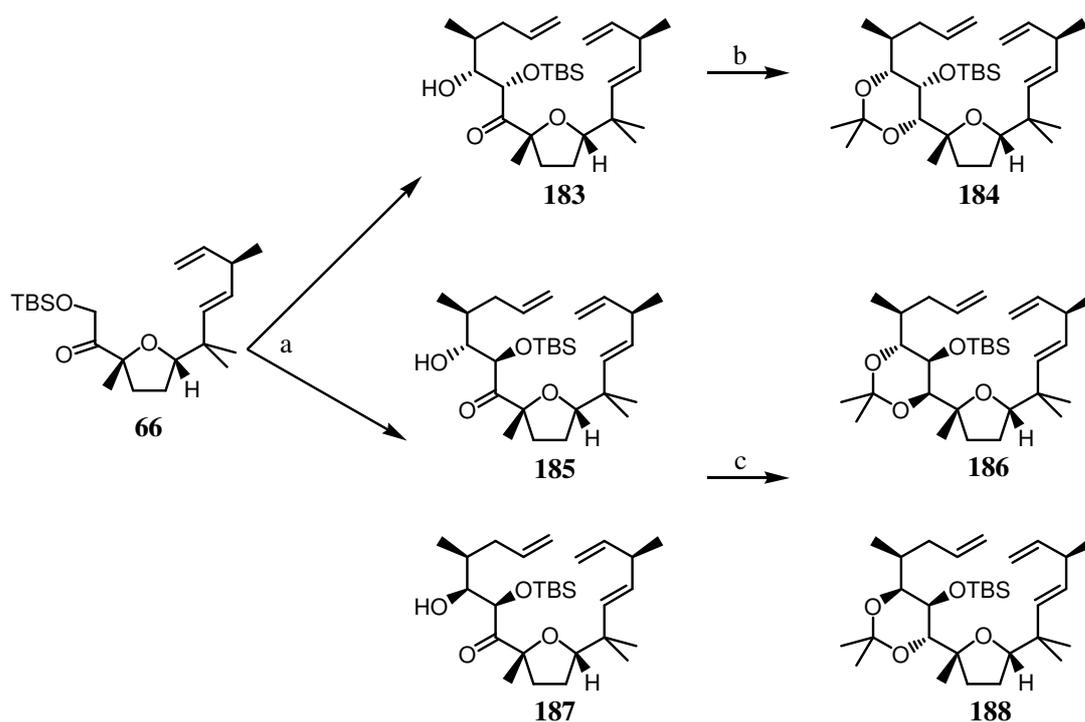
Dieses Ergebnis bestätigt die bereits erwähnte Einschätzung, dass das für Aldol-Reaktionen sehr untypische Kalium-Ion eine wichtige Rolle für die Stereokontrolle spielt und stützt damit das präsentierte Modell des chelatisierten Übergangszustandes.

3.3.2 "Mismatched case"

Als nächstes Experiment zur Untersuchung der Aldol-Reaktion und der bestimmenden Faktoren für deren Stereoselektivität wird als so genannter "mismatched case" der Aldehyd *ent*-**67** für die Reaktion mit dem Keton **66** unter Standardbedingungen eingesetzt. Es ergibt sich ein unsauberer Reaktionsablauf, das Hauptprodukt **183** kann in 39 % Ausbeute isoliert werden, des weiteren ein verunreinigtes Gemisch zweier weiterer Produkte (**185**, **187**) in jeweils unter 10 % Ausbeute. Weitere Trennung und Reinigung durch Flash-Chromatographie ist hier nicht möglich, da Zersetzungsgefahr besteht.

Zur genauen Bestimmung der absoluten und relativen Stereochemie der erhaltenen Produkte werden sie durch DIBAL-Reduktion und Reaktion mit 2,2-Dimethoxypropan in die Acetonide überführt, die wegen ihrer eingeschränkten Konformationsfreiheit aussagekräftige NMR-Experimente zulassen.

Das Hauptprodukt **183** ergibt das entsprechende Acetonid **184** mittels dieser Reaktionssequenz in 40 % Ausbeute, 43 % des Aldol-Produktes können bei der Reduktion reisoliert werden. Die Nebenprodukte werden als Gemisch diesen Reaktionsbedingungen unterworfen und ergeben die analogen Verbindungen **186** und **188**. Diese können durch Chromatographie schließlich getrennt und in Ausbeuten von 41 % und 19 % erhalten werden. Die Stereoselektivität der DIBAL-Reduktion scheint bei allen diesen Verbindungen vollständig zu sein, es können keine weiteren Reduktionsprodukte beobachtet werden.

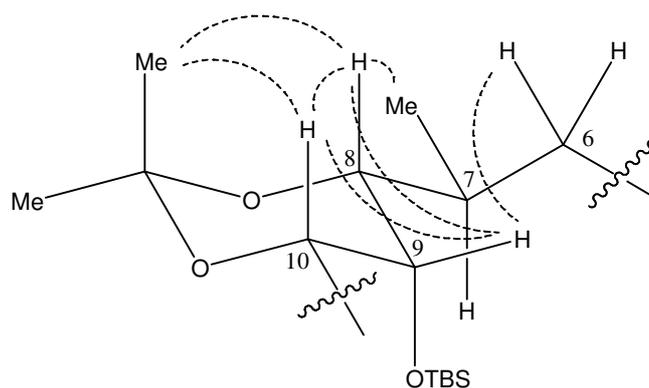


Schema 3.26: "mismatched" Aldol-Reaktion und Folgechemie

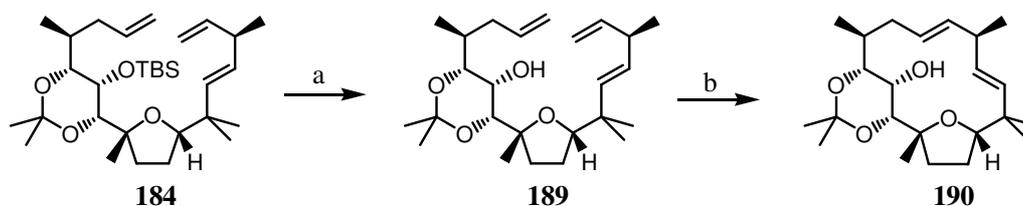
a) THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, KHMDS, 30 min, dann *ent*-**67**, THF, 2 h, 39 % **183** + jeweils <10 % **185** und **187**; b) i. CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann DIBAL, Hexan, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 22h, 48 % + 43 % **183**; ii. 2,2-DMP, *p*TsOH, RT, 4 h, 84 %; c) i. CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann DIBAL, Hexan, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5.5h; ii. 2,2-DMP, *p*TsOH, RT, 17.5 h, **186**: 41 %, **188**: 19 % (zwei Stufen)

Die NMR-spektroskopische Untersuchung der Produkte ergab folgende Resultate:

- Die chemische Verschiebung der Acetonid-Methylgruppen des Hauptstereoisomers **184** im ^{13}C -NMR beträgt 29.7 und 19.1 ppm. Daraus kann auf eine *syn*-Konfiguration an C-8 und C-10 geschlossen werden⁸¹. Die absolute Konfiguration kann durch Auswertung der ^1H -NMR- und NOE-Experimente bestimmt werden. Die H-H-Kopplungskonstanten zwischen H-9 und H-10 sowie die zwischen H-8 und H-9 sind praktisch nicht zu erkennen und betragen damit jeweils weniger als 1 Hz. Dies spricht deutlich für eine *syn-syn*-Konfiguration. NOE-Kontakte zwischen diesen Protonen bestätigen diese Annahme. Die Kopplungskonstante zwischen H-7 und H-8 beträgt 10.0 Hz, was eine Vorzugskonformation des Moleküls vermuten lässt, in der H-7, C-7, C-8 und H-8 annähernd in einer Ebene liegen. Die gestaffelte Konformation, in der der Bindungswinkel zwischen diesen Protonen 180° beträgt, ist dabei gegenüber der verdeckten Konformation energetisch stark bevorzugt und deshalb viel wahrscheinlicher. NOE-Kontakte zwischen H-6 und H-9 einerseits und H-8 und H-19 andererseits lassen damit nur die Schlussfolgerung zu, dass es sich um die *syn*-, *syn*-, *syn*-Konfiguration handelt:

Abbildung 3.5: NOE-Kontakte im Molekül **184**

Dieses Produkt wird anschließend mittels TBAF desilyliert und dann einer Ringschlussmetathese unterzogen.

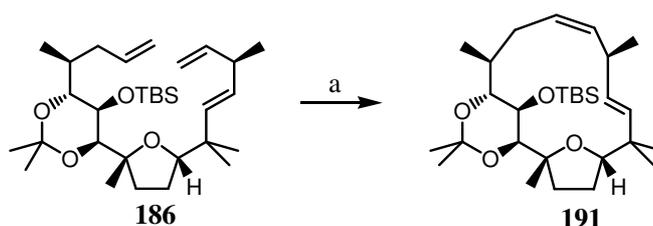
Schema 3.27: Entschützung und Ringschluss von **184**

a) THF, TBAF*3H₂O, RT, 19.5 h, 91 %; b) CH₂Cl₂, Grubbs II-Katalysator, Δ, 5.5 h, 79 %, *E/Z* = 1.3:1

Die Ergebnisse der am *trans*-konfigurierten Ringschlussprodukt **190** durchgeführten NMR-Untersuchungen bestätigen die angenommene Stereochemie. Die Kopplungskonstanten zwischen H-7, H-8, H-9 und H-10 sind gegenüber **184** beinahe unverändert ($J_{8,9}, J_{9,10} < 1$ Hz, $J_{7,8} = 9.2$ Hz), NOE-Kontakte zwischen H-18/H-10, H-9/H-10, H-8/H-10 und H-8/H-9 zeigen, dass die entsprechenden Protonen auf der gleichen Seite des Moleküls stehen.

- Nebenprodukt **186** zeigt chemische Verschiebungen der Acetonid-Methylgruppen im ¹³C-NMR-Spektrum von 27.1 und 25.0 ppm, was auf eine *anti*-Konfiguration an C-8 und C-10 schließen lässt. Außerdem wurden Kopplungskonstanten $J_{7,8}$ von 0.8 Hz, $J_{8,9}$ von 9.5 Hz und $J_{9,10}$ von 5.1 Hz ermittelt. Die große Kopplungskonstante $J_{8,9}$ lässt darauf schließen, dass die Protonen H-8 und H-9 axial stehen, folglich ergibt sich eine 8,9-*anti*-9,10-*syn*-Konfiguration. Die Ergebnisse eines NOESY-Experimentes ergeben keine weiteren nützlichen Erkenntnisse. Um weitere Informationen zu sammeln, muss die Konformationsfreiheit des Moleküls weiter eingeschränkt werden, im Idealfall durch einen weiteren Ringschluss mittels Metathese. Es

erscheint ratsam, dafür die sperrige TBS-Gruppe zu entfernen, die einen Ringschluss durch ihren enormen Platzbedarf und ihr scheinbares Hineinragen in den Ring erschweren, wenn nicht sogar völlig verhindern würde. Überraschenderweise zeigt sich das Substrat völlig unreaktiv gegenüber TBAF oder HF/Pyridin. Eine Ringschlussmetathese ist dennoch auch in ihrer Anwesenheit problemlos möglich, eine genauere Betrachtung eines dreidimensionalen Modells des Produktes zeigt, dass sich die TBS-Gruppe genau unterhalb des Ringes zu befinden scheint.



Schema 3.28: Ringschluss von **186**

a) CH_2Cl_2 , Grubbs II, Δ , 4.5 h, 62 %, $E/Z = 1:2.2$

Die im [(Z)-konfigurierten] Hauptprodukt beobachtete Kopplung $J_{7,8}$ von 1.4 Hz lässt gemeinsam mit den beobachteten NOE-Kontakten (gegenüber dem Edukt unverändert) in Anbetracht der nun recht starren Konformation des tricyclischen Moleküls kaum Zweifel, dass es eine 7,8-*syn*-Konfiguration aufweist. Ein entsprechend energieminiertes Modell weist Bindungswinkel von $\alpha_{7,8} \sim 75^\circ$, $\alpha_{8,9} \sim 170^\circ$ und $\alpha_{9,10} \sim 55^\circ$ auf, was die beobachteten Kopplungen von 1.4, 9.9 und 5.7 Hz sehr gut zu erklären vermag.

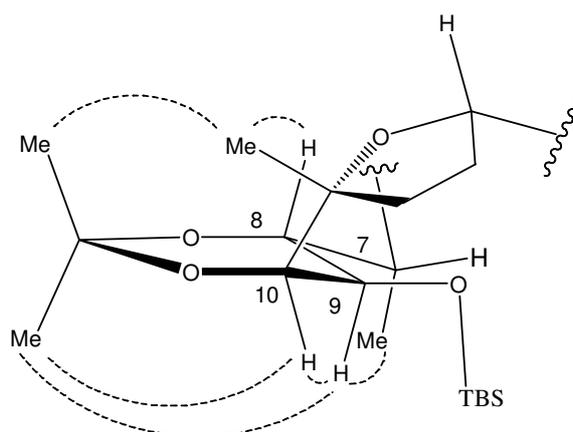


Abbildung 3.6: NOE-Kontakte im Molekül **191**

- das zweite Nebenprodukt **188** erweist sich ebenfalls als das *anti*-Reduktionsprodukt (chem. Verschiebungen der Acetonid-Methylgruppen 26.9, 24.8 ppm). Die Kopplungskonstanten

Die im Zuge der DIBAL-Reduktion von **186** und **188** auftretende 1,3-*anti*-Selektivität ist gänzlich unerwartet und kann hier ohne weiteres nicht erklärt werden.

Es zeigt sich hier in aller Deutlichkeit, dass die durch das Keton ausgeübte Stereokontrolle der bestimmende Faktor bei der Produktverteilung ist, die 8,9,10-Stereotriade des Hauptproduktes **184** entspricht der von Verbindung **163** (s. Schema 3.18). Das Stereozentrum in α -Position zur Aldehydfunktion spielt nur eine untergeordnete Rolle.

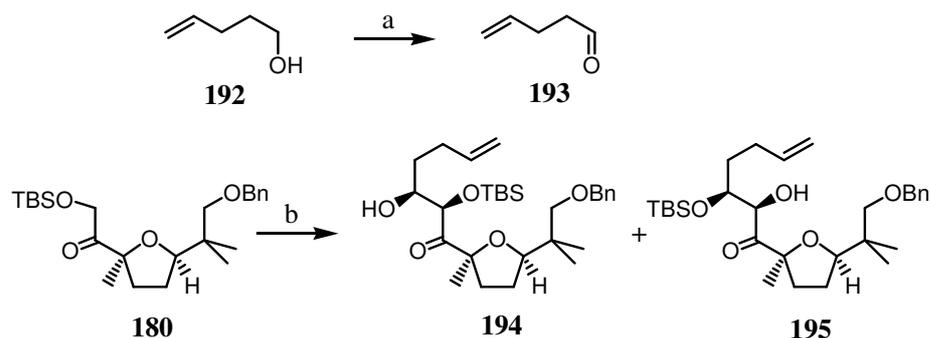
3.3.3 Verwendung achiraler Modellverbindungen

Um die gewonnenen Erkenntnisse weiter zu vertiefen, werden zwei weitere Experimente durchgeführt, nämlich einerseits die Kupplung des Modellketons **180** mit achiralem 5-Pental, um zu erfahren, zu welchem Ausmaß der Stereokontrolle das Keton alleine in der Lage ist, andererseits die Reaktion eines achiralen Modellketons mit dem Aldehyd *ent-67*.

Erstere Reaktion liefert zwei Produkte in 23 und 6 % Ausbeute, 28 % des Edukts können reisoliert werden. Durch NMR-spektroskopische Untersuchungen können diese als das erwartete Aldol-Produkt **194** und dessen Silylwanderungsprodukt **195** mit identischer Stereochemie identifiziert werden. Die Bildung von weiteren Stereoisomeren ist nicht zu beobachten.

Diese Silylwanderung ist wenig verwunderlich in Anbetracht der basischen Reaktionsbedingungen und der andernorts gewonnenen Erkenntnis, dass unter thermodynamischen Gesichtspunkten ein 8- oder 10-Silylether einem 9-Silylether gegenüber thermodynamisch klar bevorzugt zu sein scheint. Sie ist jedoch im Zuge der Aldol-Reaktion in Anwesenheit der 19-Methylgruppe niemals beobachtet worden, was auf eine kinetische Hemmung durch höhere sterische Hinderung schließen lässt.

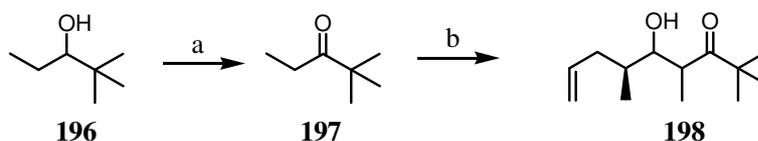
Die identische Stereochemie der erhaltenen Produkte kann weiterhin durch TBAF-Entschützung derselben bewiesen werden. Laut DC- und Roh-NMR-Daten wird dabei die gleiche Verbindung erhalten.



Scheme 3.30: Aldol-Reaktion mit achiralem Aldehyd **193**

a) $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, dann DMSO, 35 min, dann **192**, CH_2Cl_2 , 40 min, dann NEt_3 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ - $-25\text{ }^\circ\text{C}$, 2.5 h; b) THF, KHMDS, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, dann **193**, THF, 1 h, **194**: 23 %, **195**: 6 %

Als achirales Modellketon wird *tert*-Butylethylketon verwendet, das durch Swern-Oxidation aus dem entsprechenden, kommerziell erhältlichen Alkohol **196** in 51 % Ausbeute zugänglich ist. Nach Durchführung der Aldol-Reaktion und Säulenfiltration über Kieselgel können durch ^1H -NMR-Spektroskopie die diastereomeren Aldol-Produkte im Rohgemisch im Verhältnis von 59:41 identifiziert werden.



Scheme 3.31: Aldol-Reaktion mit achiralem Keton

a) $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, dann DMSO, 15 min, dann Alkohol, CH_2Cl_2 , 40 min, dann NEt_3 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ - $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 4.5 h; b) THF, KHMDS, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 40 min, dann *ent*-**67**, THF, 1 h

Diese Ergebnisse bekräftigen noch einmal die Erkenntnis, dass die Stereokontrolle in der Aldol-Reaktion zum überwiegenden Teil von dem α -chiralen Keton ausgeht. Der Aldehyd selbst zeigt nur eine zu vernachlässigende Stereokontrolle. Dies ist wenig verwunderlich angesichts der schon früher bemerkten Tatsache, dass eine Allylgruppe einen nur unwesentlich höheren Platzbedarf gegenüber einer Methylgruppe hat und sich beide Substituenten am Aldehyd folglich recht ähnlich verhalten.

Die in der Synthese bemerkte starke *anti*-Felkin-Selektivität resultiert in erster Linie also nicht aus den Betrachtungen zum Übergangszustand nach Roush¹⁰³ (Schema 3.22), sondern aus der im Modell gar nicht vorhandenen Chiralität des Ketons, die jegliche anderen Effekte zu übersteuern vermag.

Die schlechten Ausbeuten der ersten Modellreaktion (Schema 3.30) sind verwunderlich, durch Abwesenheit der Methylgruppe am Aldehyd sollte der beteiligte Übergangszustand

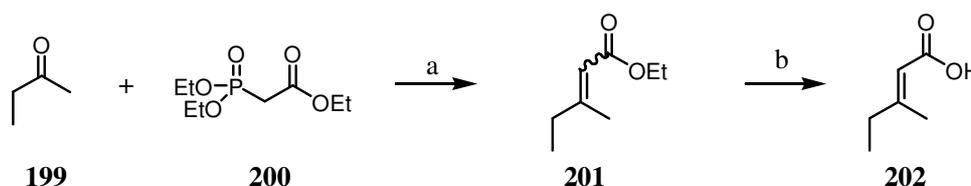
noch weniger Hinderung erfahren und entsprechend eine saubere Reaktionsführung zu erwarten sein.

3.4 Fertigstellung der Synthese von Tonantzitlolon und -derivaten

Nachdem die alternativen Syntheseansätze allesamt aufgegeben werden mussten, wird die Synthese nun auf dem bereits etablierten Weg vollendet, um den Naturstoff und einige Hybrid-Derivate zu erhalten.

3.4.1 Synthese der Tonantzitlolon-Seitenkette **202**

Da die Tonantzitlolon-Seitenkette strukturell sehr simpel ist, kann sie mit wenig Aufwand synthetisiert werden^{104,105}: Eine Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung¹⁰⁶ von Butanon mit Triethylphosphonoacetat erzeugt den 3-Methyl-2-pentensäureethylester als Gemisch der Isomeren im Verhältnis von ca. 2.5:1, nach Verseifung kann das reine *E*-Isomer durch Umkristallisation aus Petrolether in einer Ausbeute von 10 % (nicht optimiert) erhalten werden.



Schema 3.32: Synthese der Seitenkette **202**

a) DMF, NaH, dann **200**, dann **199**, RT, 29 h, *E/Z* ~ 2.5:1; b) MeOH/H₂O, NaOH, NaHCO₃, RT, 24 h, 10 % nach unvollst. Umkristallisation

¹⁰⁴ H. E. Zimmerman, J. D. Robbins, R. D. McKelvey, C. J. Samuel, L. R. Sousa, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4630-4643

¹⁰⁵ W. Oppolzer, J. Barras, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1666-1675

¹⁰⁶ W. S. Wadsworth, Jr., W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738

3.4.2 Synthese der Eleutherobin-Seitenkette **86**

Zur Synthese der Eleutherobin-Seitenkette **86** ist es prinzipiell lediglich notwendig, die kommerziell erhältliche Urocaninsäure (**203**) am Imidazolring zu methylieren. Wegen Löslichkeitsproblemen wird jedoch zunächst eine Veresterung durchgeführt, der Methylester **204** kann in 96 % Ausbeute erhalten werden¹⁰⁷. Er ergibt jedoch bei Alkylierung nicht annähernd die in der Literatur (für den Ethylester) vorgegebene Ausbeute; stattdessen wird ein Gemisch aus Edukt, Produkt und dem zweifach methylierten Imidazoliumsalz erhalten. Letzteres ist durch wässriges Ausschütteln leicht abzutrennen, stellt aber natürlich einen Ausbeuteverlust dar und ist deshalb nach Möglichkeit zu vermeiden. Ein weiteres Problem ist die mangelnde Selektivität. Nach Chromatographie wird das gewünschte Produkt als ca. 4:1-Gemisch der Regioisomere (Nebenprodukt **208**, s. Schema 3.33) erhalten.

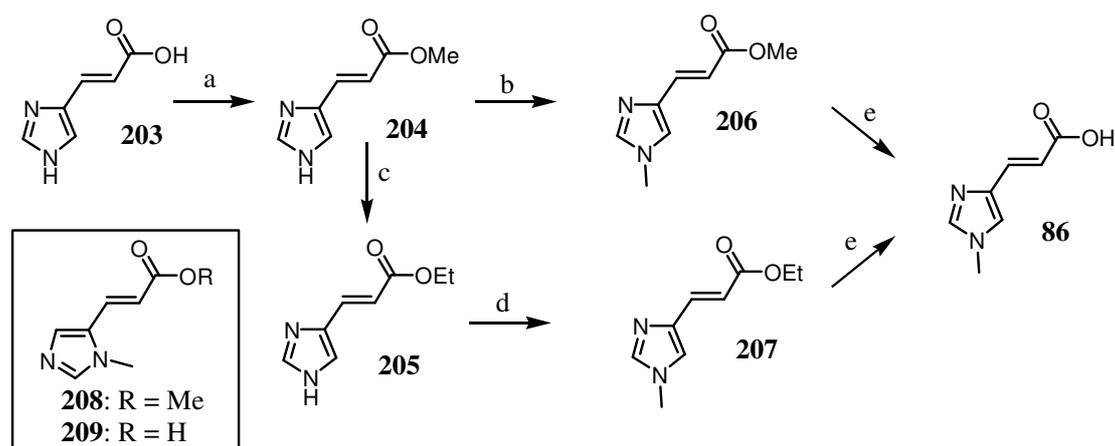
Obwohl es unwahrscheinlich scheint, dass der in der Literatur beschriebene Ethylester **205** bessere Ergebnisse erbringt, wird ein Teil des hergestellten Methylesters umgeestert, was in 89 % Ausbeute gelingt. Eine entsprechende Methylierung erbringt hier in identischer Gesamtausbeute eine geringfügig bessere Selektivität von ca. 5:1¹⁰⁸.

Schließlich wird durch Lithiumhydroxid in wässrigem THF verseift¹⁰⁹. Die Reaktion selbst gelingt problemlos, jedoch gibt es Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung: Es erweist sich als unmöglich, das sehr polare Produkt **86** zu mehr als einem kleinen Teil aus der wässrigen Phase zu extrahieren, stattdessen wird jene zur Trockne eingengt und der feste Rückstand zur Abtrennung anorganischer Salze einer kontinuierlichen Extraktion durch siedenden Essigsäureethylester unterzogen. Aus nicht bekannten Gründen wird hier nur eine Ausbeute von ca. 28 % erreicht, gleichgültig, von welchem Ester ausgegangen wird. Womöglich ist ein besserer Wert zu erreichen, indem die Extraktion über einen wesentlich längeren Zeitraum durchgeführt wird. Das Nebenprodukt **209** kann nicht abgetrennt werden.

¹⁰⁷ N. Shih, A. T. Lupo, Jr., R. Aslanian, S. Orlando, J. J. Piwinski, M. J. Green, A. K. Ganguly, M. A. Clark, S. Tozzi, W. Kreutner, J. A. Hey, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1593-1599

¹⁰⁸ N. Lauth-de Viguerie, N. Sergueeva, M. Damiot, H. Mawlawi, M. Riviere, A. Lattes, *Heterocycles* **1994**, *37*, 1561-1578

¹⁰⁹ K. C. Nicolaou, J. Y. Xu, S. Kim, J. Pfefferkorn, T. Ohshima, D. Vourloumis, S. Hosokawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8661-8673



Schema 3.33: Synthese der Eleutherobin-Seitenkette **86**

a) MeOH, konz. H₂SO₄, Δ, 24 h, 96 %; b) MeCN, K₂CO₃, MeI, RT, 27 h, 57 % + 7 % **204**; c) EtOH, konz. H₂SO₄, Δ, 62 h, 89 %; d) MeCN, K₂CO₃, MeI, 0 °C - RT, 20 h, 57 %; e) H₂O/THF 1:1, LiOH·H₂O, RT, 19 h, 27 - 28 %

3.4.3 Synthese der Paclitaxel-Seitenkette **87**

Die Einführung der Paclitaxel-Seitenkette in Form der geschützten Carbonsäure hat sich in der Synthese dieses Naturstoffs als nicht praktikabel erwiesen, es wurden nur schlechte Ausbeuten erreicht. Dies lag zum einen an der sterischen Hinderung der Annäherung an die 13-OH Gruppe im Paclitaxel-Vorläufer Baccatin III¹¹⁰, zum anderen trat unter verschärften Bedingungen Epimerisierung an C-2' ein¹¹¹. Um entsprechende Probleme zu umgehen wird hier das Lactam **87** verwendet.

Im Laufe der Zeit sind eine Vielzahl weiterer Synthesen für die Paclitaxel-Seitenkette in Form des β-Lactams erarbeitet worden, und zwar basierend hauptsächlich auf Esterenolat-Imin Cyclokondensation oder Cycloaddition von Ketenen und Iminen (Staudinger Reaktion) unter Verwendung diverser chiraler Auxiliare¹¹⁰.

Hier wird die von Lee *et. al.* erarbeitete Route verwendet, die zwar relativ lang ist, dafür aber auf überwiegend einfache und im Labor übliche Reaktionen zurückgreift und bereits für größere Ansätze optimiert wurde¹¹².

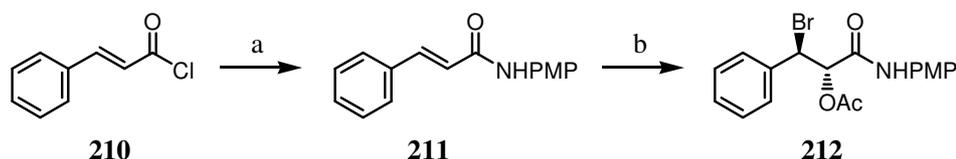
Ausgangsmaterial ist das aus *para*-Anisidin und Zimtsäurechlorid in guter Ausbeute

¹¹⁰ O. N. Zefirova, E. V. Nurieva, A. N. Ryzhov, N. V. Zyk, N. S. Zefirov, *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 315-351 und dort zitierte Literatur

¹¹¹ J. Denis, A. E. Greene, A. A. Serra, M. Luche, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 46-50

¹¹² C. E. Song, S. W. Lee, E. J. Roh, S. Lee, W. Lee, *Tetrahedron Asymm.* **1998**, *9*, 983-992

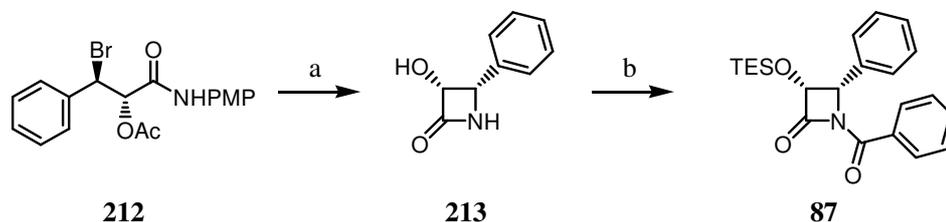
zugängliche Zimtsäureamid **211**¹¹³. Die stereochemische Information wird mittels der gut erprobten asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung¹¹⁴ eingeführt, das erhaltene Diol wird in einer anschließenden Eintopf-Reaktion durch Behandlung mit Triethylorthoacetat/*para*-Toluolsulfonsäure und Acetylbromid in das Bromid **212** überführt.



Schema 3.34: Erste Schritte zur Synthese der Paclitaxel-Seitenkette **87**

a) Aceton/H₂O 2:1, *p*-Anisidin, 0 °C, dann **210**, 90 min, 91 %; b) i. *t*BuOH/H₂O, 1:1, (DHQ)₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, MSA, 0 °C, dann OsO₄ in *t*BuOH, 80 min, dann **211**, 28 h, 89 %; ii. CH₂Cl₂/MeCN 1:1, (EtO)₃CCH₃, *p*TsOH, RT, 2 h; MeCN, -15 °C, dann AcBr, 3 h, quant.

Durch TBAF-vermittelte Cyclisierung wird das β -Lactam **214** erhalten. Die PMP-Gruppe wird mittels CAN entfernt, die Acetylgruppe durch basische Alkohololyse, anschließend wird zunächst die Hydroxygruppe silyliert¹¹⁵ und schließlich die Benzoylgruppe an das Stickstoffatom angefügt¹¹⁶.



Schema 3.35: Fertigstellung der Synthese der Paclitaxel-Seitenkette **87**

a) i. THF, TBAF*3H₂O, RT, 3 h; ii. MeCN, 0 °C, dann CAN, H₂O, 1 h, 70 % (zwei Stufen); iii. MeOH, NaHCO₃-Lsg, Na₂CO₃, RT, 20 min, 84 %; b) i. DMF, 0 °C, Imidazol, TESCl, 3 h, 94 %; ii. CH₂Cl₂, 0 °C, NEt₃, DMAP, BzCl, 0 °C - RT, 29 h, 90 %

3.4.4 Synthese der Epothilon-analogen Seitenkette **85**

Um das in der Epothilon-Seitenkette präsenste Strukturmerkmal unter bereits erprobten Bedingungen an das Tonantzitlolon-Grundgerüst anknüpfen zu können, wird hier eine entsprechende Carbonsäure verwendet.

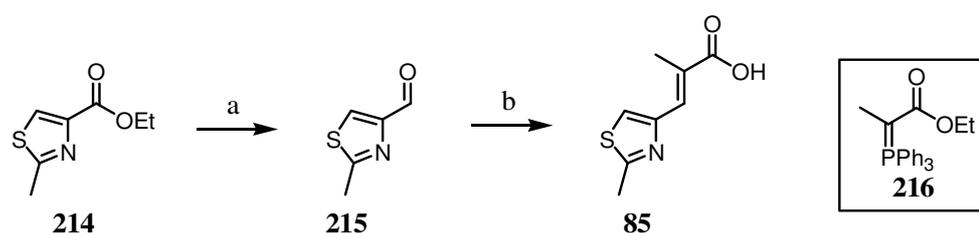
¹¹³ T. Wang, Y. Chen, K. Lee, C. Tzeng, *Synthesis* **1997**, 87-90

¹¹⁴ H. C. Kolb, M. S. Vannieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547

¹¹⁵ S. Chen, V. Farina, S. Huang, Q. Gao, J. Golik, T. W. Doyle, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8633-8650

¹¹⁶ P. H. Beusker, H. Veldhuis, B. A. C. van den Bossche, H. W. Scheeren, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1761-1768

Um deren Synthese kurz zu halten, wird als Startmaterial der kommerziell erhältliche 2-Methylthiazol-4-carbonsäureethylester verwendet. Erste Versuche, durch Reduktion direkt zum Aldehyd zu gelangen, mussten aufgrund der nicht möglichen Beobachtung des Reaktionsfortschrittes aufgegeben werden. Folglich ist der erste Schritt der Synthese die Reduktion zum Alkohol¹¹⁷ mit Lithiumaluminiumhydrid, gefolgt von Dess-Martin-Oxidation. Eine anschließende Wittig-Olefinierung mit dem stabilisierten Ylid **216** führt zum ausschließlich *E*-konfigurierten Ester **85**³⁶. Nach Verseifung mit Lithiumhydroxid³⁶ kann in diesem Fall die entstandene Carbonsäure mit Essigsäureethylester quantitativ aus der wässrigen Phase extrahiert werden, weitere Reinigung ist unnötig.

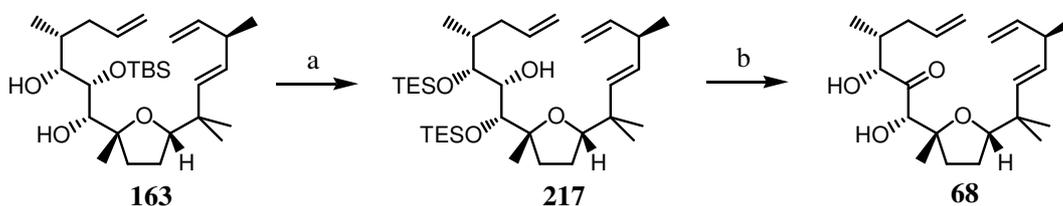


Schema 3.36: Synthese der Epothilon-analogen Seitenkette **85**

a) i. THF, -78 °C, LiAlH₄, dann **214**, THF, 4 h, 84 %; ii. CH₂Cl₂, 0 °C, DMP, 0 °C - RT, 1 h, 88 %; b) i. **216**, CH₂Cl₂, Δ, 88 h, 91 %; ii. THF/H₂O 1:1, LiOH·H₂O, RT, 13 h, quant.

3.4.5 Synthese des Tonantzilolon-Grundgerüsts

Zunächst wird das Intermediat **163** (s. Schema 3.18) mit TBAF quantitativ zum Triol entschützt. Als nächstes wird durch selektive 1,3-TES-Schätzung, anschließende Dess-Martin-Oxidation und TBAF-Entschätzung die zentrale Hydroxygruppe oxidiert.



Schema 3.37: Synthese des Dihydroxyketons **68**

a) i. THF, TBAF·3H₂O, RT, 45 min, quant; ii. DMF, Imidazol, TESCl, RT, 21 h, dann 50 °C, 3 h, 89 %; b) i. CH₂Cl₂, DMP, 0 °C - RT, 3 h, 93 %; ii. THF, TBAF·3H₂O, 0 °C, 20 min, 92 %

¹¹⁷ J. Jung, R. Kache, K. K. Vines, Y. Zheng, P. Bijoy, M. Valluri, M. A. Avery, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9269-9284

Überraschenderweise kann bei Anwendung der Swern-Reaktionsbedingungen mit dem Bis-Silylether **217** keinerlei Oxidation beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung ist die durch die Triethylsiloxygruppen auf die Nachbarschaft ausgeübte große sterische Hinderung, die womöglich eine Annäherung des Triethylamins zur Deprotonierung des aktivierten Dimethylsulfonium-Restes unterbindet. So könnte im letzten Reaktionsschritt natürlich auch die Abstraktion des zum Sauerstoffatom geminalen Protons nicht ablaufen. Im Gegensatz dazu verläuft dieser Schritt in der Dess-Martin-Oxidation intramolekular, bedarf also keines weiteren Reagenzes.

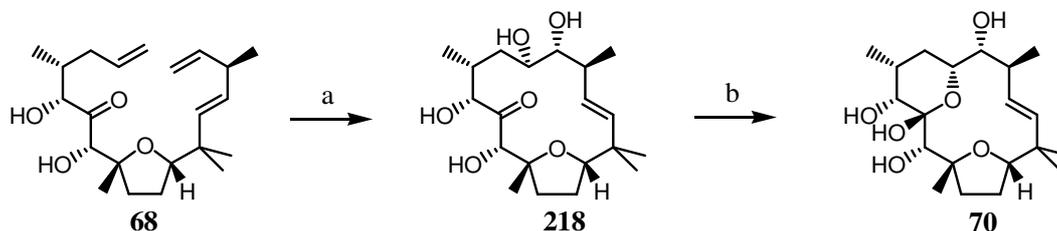
Die Ringschlussmetathese des Ketons **68** verläuft mit guter Ausbeute und Diastereoselektivität (93 %, *E/Z* = ca. 4:1). Für die anschließende asymmetrische Dihydroxylierung hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Hydroxygruppen mit TMS-Schutzgruppen zu versehen, diese Vorgehensweise erhöht signifikant das erzielte Diastereomerenverhältnis. Diese Schutzgruppen scheinen jedoch auch die allgemeine Stabilität des Moleküls zu beeinflussen, da bei ¹H-NMR-Vermessung des dihydroxylierten Produktes in Chloroform völlige Zersetzung eintrat. Daraufhin wurde auf das erneute Sammeln spektroskopischer Informationen zu diesen Verbindungen verzichtet, diese liegen ohnehin aus früheren Arbeiten vor. Bei Durchführung der Sequenz bei schneller Reinigung über Kieselgel nach jedem Schritt wird das Tetraol als untrennbares Diastereomergemisch im Verhältnis von ca. 4:1 in 90 % Ausbeute problemlos erhalten.

Überraschenderweise tritt die vorher beobachtete⁵¹, spontane Bildung des Halbacetals in diesem Fall nicht ein. Über die Gründe kann nur spekuliert werden; womöglich wurde bei der ersten Herstellung über stärker saures Kieselgel chromatographiert oder das hier verwendete TBAF wies einen höheren Wassergehalt und damit geringere Basizität auf.

Diese Cyclisierung kann in einem weiteren Schritt recht leicht durchgeführt werden. Zunächst wird PPTS in Acetonitril/Wasser¹¹⁸ oder reinem Acetonitril verwendet, nach Ende der Reaktion mit wässriger NaHCO₃-Lösung entsäuert und das Produkt mit Dichlormethan extrahiert. Wegen der hohen Polarität des Produktes sind die Ausbeuten hier allerdings niedrig. Es ist zu vermuten, dass es teilweise auf dem Kieselgel oder in der wässrigen Phase zurückbleibt. Als überlegen hat sich die Durchführung der Reaktion unter wasserfreien Bedingungen erwiesen: Die Behandlung mit PPTS in Dichlormethan, Beendigung der Reaktion durch Zugabe von festem NaHCO₃, Aufbringen dieser Suspension auf die Kieselgelsäule und Chromatographie mit Dichlormethan/Methanol ergeben das Produkt in 51 % Ausbeute. Außerdem werden 36 % des Startmaterials (beide Diastereomere)

¹¹⁸ B. M. Trost, J. L. Gunzner, O. Dirat, Y. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396-10415

zurück erhalten. Das unerwünschte Diastereomer (4*S*,5*S*)-**218** bildet kein Halbacetal und wird somit durch Chromatographie vollständig vom Produkt getrennt.



Schema 3.38: Synthese des vollständigen Tonantzilolon-Gerüsts **70**

a) i. CH₂Cl₂, Grubbs II, Δ, 1.5 h, 93 %, *E/Z*~4:1; ii. DMF, 0 °C, NEt₃, TMSCl, 2 h, 93 %; iii. *t*BuOH/H₂O 1:1, DHQD-CLB, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, MSA, 0 °C, dann OsO₄ in *t*BuOH, 3 h; iv. THF, TBAF·3H₂O, 0 °C, 15 min, 97 %, *dr*~4:1 (zwei Stufen); b) CH₂Cl₂, PPTS, RT, 20 min, 51 % + 36 % Eduktgemisch ((4*R*,5*R*) + (4*S*,5*S*))

3.4.6 Abschluss der Synthese von Tonantzilolon

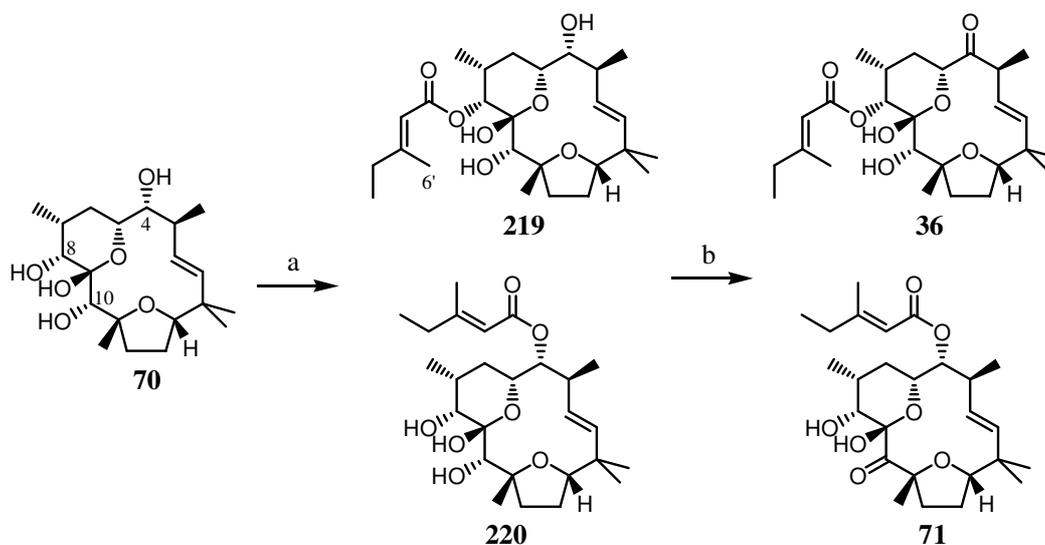
Im Zuge der Totalsynthese von **36** wurde festgestellt, dass der gewünschte C-10-Ester ausschließlich mit DIC¹¹⁹ als Kupplungsreagenz erhalten werden kann. Dahingegen führen Veresterungen unter Yamaguchi¹²⁰- oder Mukaiyama¹²¹- Bedingungen bzw. durch DCC oder EDCI entweder zu Zersetzung oder zu Veresterung an C-4 und/oder C-10. Dementsprechend wurden hier keine weiteren Experimente bezüglich der Kupplungsreagenzien durchgeführt.

Die Veresterung verläuft in Gegenwart eines großen Überschusses an Seitenkette und DIC unter vollständigem Umsatz, als Produkt kann ein untrennbares Gemisch aus dem C-4- und dem C-8-Ester in 45 % Ausbeute erhalten werden. Der C-10-Ester kann hier nicht beobachtet werden. Das Produktverhältnis ist jedoch nicht konstant, es kann eine Bildung beider Ester in Verhältnissen von ca. 1:1 bis ca. 2.5:1 beobachtet werden. Dabei entsteht bevorzugt der Ester des offenbar leichter zugänglichen C-4-Alkohols. Nach Ley-Griffith-Oxidation zu den entsprechenden Ketonen können diese chromatographisch getrennt werden. Zur weitergehenden Reinigung ist jedoch eine HPLC-Reinigung notwendig (RP 18, Methanol/H₂O 9:1). Interessanterweise ist in keinem Ansatz eine mehrfache Veresterung oder eine mehrfache Oxidation beobachtet worden.

¹¹⁹ M. Mikolajczyk, P. Kielbasinski, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 233-284

¹²⁰ J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993

¹²¹ T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 798-812



Schema 3.39: Abschluß der Tonantzitlolon-Synthese

a) CH_2Cl_2 , **202**, DIC, RT, 1 h, dann DMAP, 17 h, 45 %; b) CH_2Cl_2 , MS4A, NMO, TPAP, RT, 40 min, **36**: 21 %, **71**: 21 %

Dabei ist vor allem bemerkenswert, dass in wässrigen Medien offenbar eine partielle Öffnung des Halbacetals zum Hydroxyketon eintritt. Dies äußert sich darin, dass nach der HPLC-Reinigung eine weitere Substanz zusammen mit dem Produkt beobachtet wird, die laut Dünnschichtchromatographie wesentlich polarer als das Halbacetal ist. Werden nach chromatographischer Trennung über Kieselgel ^1H -NMR-Spektren beider Fraktionen angefertigt, zeigen sie jedoch völlig identische Signale. Eine nahe liegende Erklärung dafür ist die erneute Bildung des Halbacetals, katalysiert durch die im Deuteriochloroform enthaltenen Säurespuren.

Sehr gut dazu passend ist die bei NMR-Vermessung des Naturstoffes in $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$ gemachte Beobachtung, dass die H-8- und H-10-Protonen deutlich tieffeldverschoben auftreten. Auch dieser Befund deutet auf eine Öffnung des Halbacetals hin, da das dabei entstehende C-9-Keton einen deutlich stärkeren Elektronenzug ausübt als das im Naturstoff vorliegende Halbacetal.

Der gemessene Drehwert des Syntheseproduktes von $+ 56.3^\circ$ hat zwar das gleiche Vorzeichen, ist, verglichen mit dem Wert des Naturstoffes ($+ 134^\circ$)⁵¹, jedoch erheblich niedriger. Die Ursache ist nicht bekannt, aber vermutlich in einem bei dieser Größenordnung nicht ganz unerwarteten Wägefehler zu suchen. Da zudem die Drehwerte aller Intermediate als auch das NMR-Spektrum des Endproduktes genau den Referenzen⁵¹ entsprechen, ist mit

Sicherheit davon auszugehen, dass der Naturstoff mit richtiger Stereo- und Regiochemie hergestellt wurde.

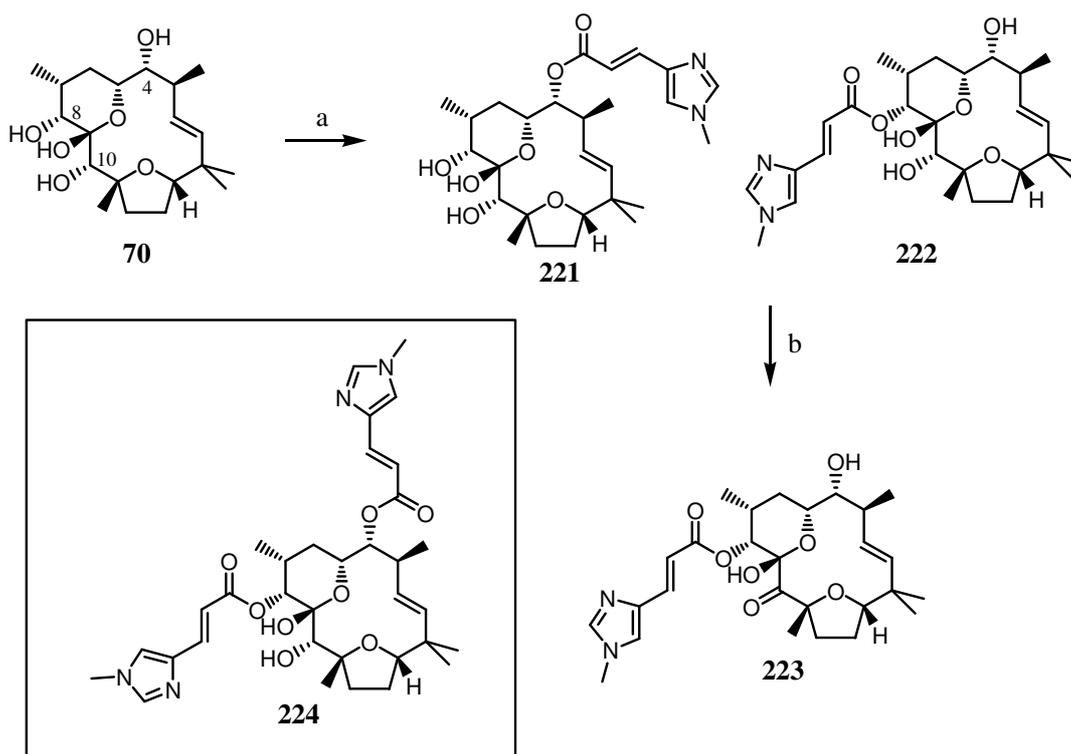
3.4.7 Synthese von Tonantzitlolon-Derivaten

Die Anknüpfung der Eleutherobin-Seitenkette wird zunächst unter Verwendung eines großen Überschusses Carbonsäure **86** und DIC (jeweils >14 Äq) durchgeführt, und zwar analog zu den Original-Arbeiten. Dabei ergibt sich eine sehr unsaubere Reaktion. Das Rohprodukt kann chromatographisch in zwei Fraktionen getrennt werden; erstere enthält laut Roh-NMR-Spektrum zwei Produkte und eine Vielzahl von Abfallprodukten der Kupplungsreagenzien, die zweite scheint hauptsächlich ein Produkt zu erhalten, allerdings in stark verunreinigtem Zustand. Mittels HPLC-Reinigung ist es leicht möglich, die Abfallprodukte aus der ersten Fraktion abzutrennen. Jedoch scheint es auch hier zu einer partiellen Öffnung des Halbacetals zu kommen, denn im ¹H-NMR-Spektrum können neue peaks beobachtet werden, die im Rohprodukt nicht detektiert wurden. Zudem sind auch per Dünnschichtchromatographie neue Substanzen aufzufinden. Im Gegensatz zu vorherigen Erfahrungen scheint die Öffnung hier jedoch nicht ohne weiteres reversibel zu sein. Die Behandlung des Gemisches mit PPTS in Dichlormethan (s. Schema 3.38) zeigt keinerlei erkennbare Veränderung. Daraufhin wird auf weitere Verwendung der HPLC-Reinigung für diesen Typ von Verbindungen verzichtet.

Ein weiterer Ansatz in etwas größerem Maßstab (ca. 50 µmol), mit erheblich geringerer Reagenzmenge (3-4 Äq) ergibt schließlich zwei klar identifizierbare Fraktionen: Die erste Fraktion enthält ein untrennbares Gemisch zweier mono-veresterter Produkte im Verhältnis von ca. 2:1. Durch NMR-Spektroskopie kann die Hauptkomponente als der erwartete C-4-Ester identifiziert werden. Die höhere Reaktivität der Hydroxygruppe an 4-Position für eine Veresterung war schon früher bemerkt worden. Die zweite Fraktion besteht hauptsächlich aus einem zweifach veresterten Produkt, wobei die Seitenketten an C-4 und C-8 verestert sind.

Die erste Fraktion enthält vermutlich den gewünschten C-8-Ester. Er wird mittels TPAP/NMO oxidiert, in der Hoffnung, das angestrebte Tonantzitlolon-Derivat mit korrekter Regiochemie zu erhalten und vor allem die beiden Produkte an diesem Punkt trennen zu können (wie es in der Original-Synthese möglich ist⁵¹). Glücklicherweise zeigt sich, dass sich bei vorsichtiger Dosierung der verwendeten Reagenzien das Mindermengenprodukt **222** selektiv oxidieren lässt und anschließend chromatographisch vom C-4-Ester **221** getrennt werden kann. Durch spektroskopische Untersuchungen wird das Produkt als das an C-8

veresterte C-10-Keton **223** identifiziert. Warum hier - in krassem Gegensatz zum entsprechenden Tonantzitolon-Vorläufer **219** - ausschließlich an C-10 oxidiert wird, anstatt an C-4, ist unbekannt. Offensichtlich liegt die Ursache in der Struktur der Seitenkette begründet. Denkbar wäre hier eine sterische Abschirmung des C-10-Alkohols durch die *cis*-Methylgruppe (C-6') in **219** oder - dem entgegengesetzt - die Heranführung des Oxidationsmittels an dieses Zentrum durch Präkoordination an den Imidazol-Aromaten der alternativen Seitenkette.



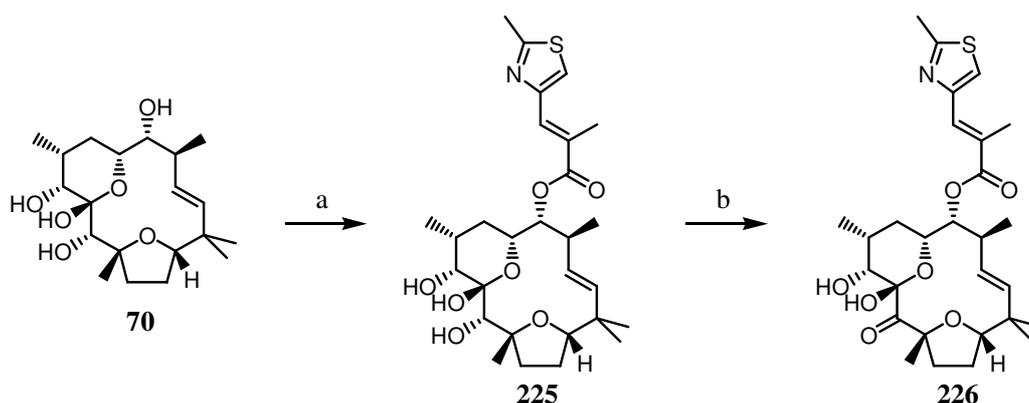
Schema 3.40: Synthese der Tonantzitolon-Derivate **221-224**

a) CH_2Cl_2 , **86**, DIC, RT, 1 h, dann DMAP, 19 h, 72 % (**221:222** ~ 2:1), + 16 % **70** ; b) CH_2Cl_2 , MS4A, NMO, TPAP, RT, 80 min, ca. 36 % + 46 % **221**

Bei Verwendung der Epothilon-analogen Seitenkette **85** ist ebenfalls ein großer Überschuss der Carbonsäure und DIC notwendig; vollständiger Umsatz wird dennoch nicht erreicht. Hier findet die Veresterung ausschließlich an C-4 statt, es können keinerlei Nebenprodukte beobachtet werden. Das Produkt selbst wird verunreinigt mit zwei verschiedenen Addukten aus Seitenkette und DIC in ca. 53 % Ausbeute erhalten. Per Flash-Chromatographie kann keine Abtrennung erreicht werden, aus bereits erläuterten Gründen (s. o) wird HPLC-Reinigung dafür nicht in Betracht gezogen. Des weiteren wird ein ebenfalls untrennbares Gemisch beider Edukte - Carbonsäure und Halbacetal, etwa im Verhältnis 5:1 - erhalten.

Die Selektivität bezüglich der C-4-Hydroxygruppe hängt offensichtlich mit der Anwesenheit der Methylgruppe in Position 2' der Seitenkette zusammen, anscheinend wird durch sie das Carbonyl-Kohlenstoffatom des gebildeten Aktivesters stark abgeschirmt. Es wurde vermutet, dass die große Menge der notwendigen Reagenzien, um vollständigen Umsatz zu erreichen, und die lange Reaktionszeit bei der Anknüpfung der Original-Seitenkette mit Hinderung durch deren *cis*-konfigurierte 6'-Methylgruppe zusammenhängt. Die Seitenkette **85** scheint jedoch noch stärker gehemmt zu sein, erweisen sich ihr gegenüber doch sämtliche Hydroxygruppen in **70** außer 4-OH als völlig unreaktiv.

Durch Ley-Griffith-Oxidation kann auch dieses Kupplungsprodukt selektiv oxidiert werden. Wie bei dem analogen Tonantzitlolon-Derivat **220** findet die Oxidation auch hier an C-10 statt und liefert das Keton **226** in 78 % Ausbeute. Es kann nun chromatographisch recht einfach von den erwähnten Abfallprodukten der Esterkupplung getrennt werden.



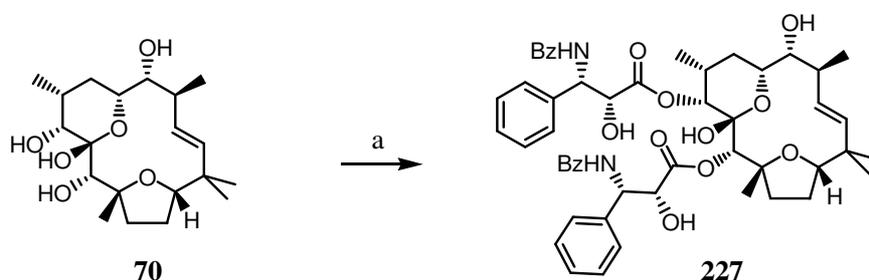
Schema 3.41: Synthese der Tonantzitlolon-Derivate **225** und **226**

a) CH_2Cl_2 , **85**, DIC, RT, 16 h, dann DMAP, 29 h, ca. 53 %; b) CH_2Cl_2 , MS4A, NMO, TPAP, RT, 3.5 h, 78 %

Die Kupplungsexperimente mit der Paclitaxel-Seitenkette verlaufen unter gänzlich anderen Bedingungen, schließlich wird hierbei keine Carbonsäure eingesetzt, sondern ein β -Lactam. Analog zur entsprechenden Anknüpfung an das Paclitaxel-Grundgerüst¹²² wird auch hier NaHMDS in THF verwendet, um die Hydroxygruppen zu deprotonieren und damit deren Nucleophilie soweit zu erhöhen, dass es zur Öffnung des Lactamringes kommt. Diese Reaktion verläuft recht schnell, jedoch auch sehr unsauber und wenig selektiv: Das Rohprodukt kann durch aufwendige Chromatographie in vier Fraktionen getrennt werden, von denen lediglich eine überwiegend aus einem einzelnen Produkt besteht.

¹²² K. C. Nicolaou, P. G. Nantermet, H. Ueno, R. K. Guy, E. A. Couladouros, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 624-633

Dessen Untersuchung ist unglücklicherweise nicht sehr aufschlussreich, da es durch Chromatographie nicht vollständig von Abfallprodukten getrennt werden kann und andererseits im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum starke Linienverbreiterung zeigt. Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zumindest lässt deutlich erkennen, dass es sich vornehmlich um eine definierte Verbindung handelt, in der die Paclitaxel-Seitenkette präsent ist. Nach TBAF-vermittelter Desilylierung und Reinigung durch Flashchromatographie und HPLC wird eine Verbindung erhalten, die noch immer starke Linienverbreiterung zeigt. Hochauflösende Massenspektroskopie zeigt eindeutig das Vorhandensein eines zweifach veresterten Produktes an und nach weiterer Untersuchung mittels 2D-NMR-Spektroskopie kann mit recht hoher Sicherheit davon ausgegangen werden, dass es sich um den 8,10-Diester **227** handelt.



Schema 3.42: Synthese des Tonantzitolon-Derivates **227**

a) i. THF, **87**, 0 °C, NaHMDS, 0.5 h; ii. THF, 0 °C, TBAF*3H₂O, 20 min, 7 %

3.5 Biologische Evaluierung der synthetisierten Verbindungen

Die Aktivitäten der hergestellten Substanzen gegenüber L929 Mausfibroblasten und A-498 Nierenkarzinom wurden durch Dr. F. Sasse getestet. Dabei wurden folgende Werte erhalten:

Verbindung	IC ₅₀ L929 [µg/ml]	IC ₅₀ A-498 [µg/ml]
36	>40	
225	4	13
226	4	20
221	35	15
71	5	5
224	8	5
223	20	8
227	8	7
221/222 Gemisch	>40	20
70	35	8

Tabelle 3.3: IC₅₀-Werte der hergestellten Verbindungen

Dabei fällt zunächst auf, dass alle getesteten Reinsubstanzen eine höhere Aktivität zeigen als Tonantzitlon selbst. Die gegenüber den Mausfibroblasten aktivsten Verbindungen sind die C-4 Ester **225**, **226** und **71**, die Diester **224** und **227** sind ebenfalls recht aktiv. Demgegenüber zeigen die Monoester mit Eleutherobin-Seitenkette vergleichsweise geringe Aktivitäten.

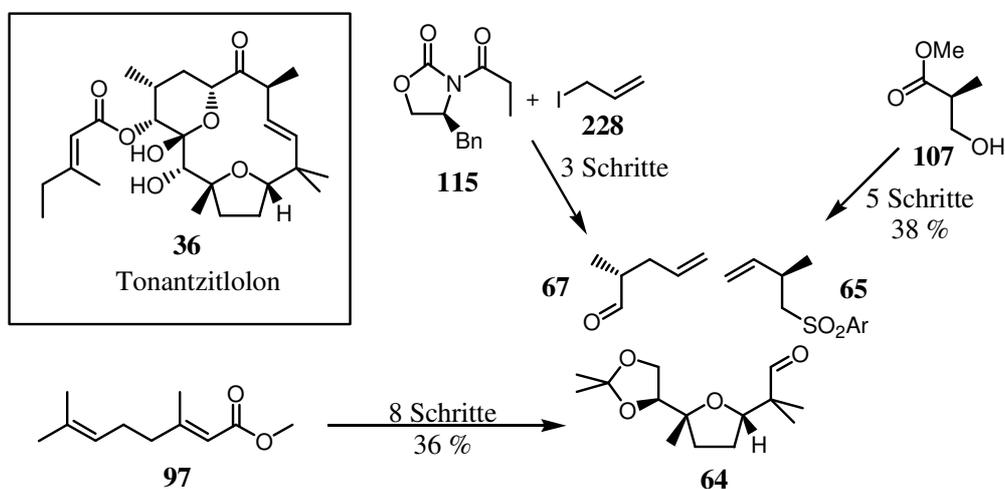
Gegenüber den Nierenkarzinomzellen besitzen die Verbindungen **71**, **224** und **227** ebenfalls relativ hohe Aktivitäten, gleichfalls der C-8 Ester mit Eleutherobin-Seitenkette **223** und der unacylierte Grundkörper **70**. Ein direkter Vergleich mit Tonantzitlon ist hier nicht möglich, da der entsprechende IC₅₀-Wert derzeit nicht bekannt ist.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Im Zuge dieser Arbeit ist es erstmals gelungen, das natürliche Enantiomer des Naturstoffs Tonantzitlolon (**36**) totalsynthetisch herzustellen. Nachdem alternative Syntheseansätze sich als undurchführbar erwiesen (s.u.), wurde dazu eine von Dr. C. Jasper⁵¹ und Dr. R. Wittenberg⁴³ erarbeitete Syntheseroute verwendet und nach Möglichkeit weiter modifiziert.

Ausgehend von Methylgeranat wurde das Südfragment **64** in 8 Schritten und 36 % Gesamtausbeute erhalten. Zur Einführung der chiralen Information wurden eine Kiyooka-Aldol-Reaktion unter optimierten Bedingungen und eine asymmetrische Sharpless-Epoxidierung verwendet, die beide mit exzellenten Stereoselektivitäten und sehr guten Ausbeuten verlaufen. Ein weiterer Schlüsselschritt ist eine *5-exo-tet*-Cyclisierung als Teilschritt einer Eintopf-Kaskadenreaktion zum Aufbau des 1,1,4-trisubstituierten Tetrahydrofuran-Systems.

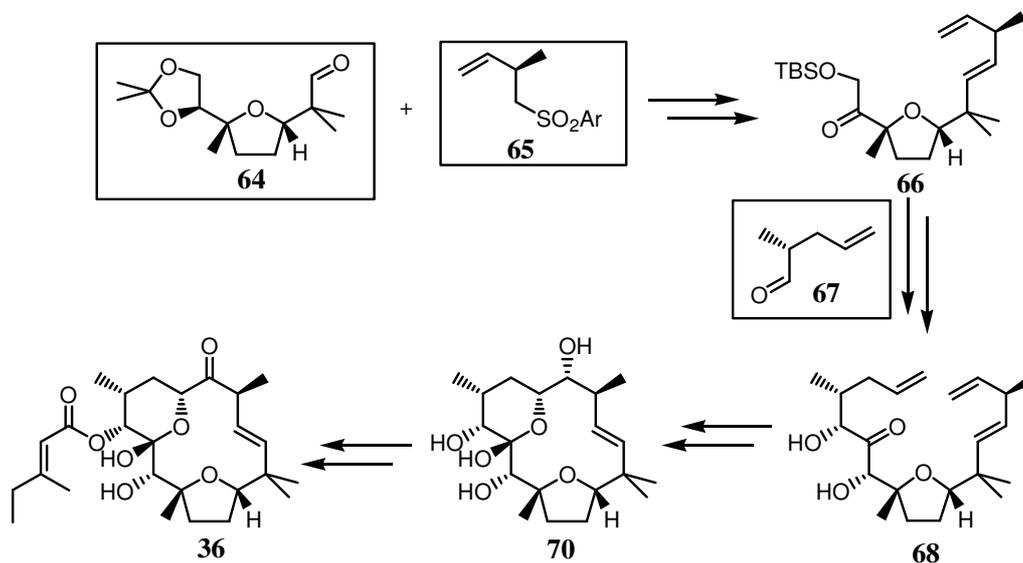
Das Nordostfragment wurde ausgehend von β -Hydroxyisobuttersäuremethylester in 5 Stufen und 38 % Ausbeute erhalten, während das Nordwestfragment durch Evans-Alkylierung und reduktive Abspaltung/Oxidation erhalten wurde (ausgehend von Oxazolidinon **115**).



Schema 4.1: Fragmente für die Tonantzitlolon-Synthese

Diese Bausteine wurden unter Verwendung der Julia-Kocienski-Olefinierung und einer hochstereoselektiven Aldol-Reaktion verbunden und nach weiteren Transformationen im Westteil des Moleküls mittels Ringschlussmetathese und asymmetrischer Dihydroxylierung zum Tonantzitlolon-Grundgerüst umgesetzt. Veresterung mit der literaturbekannten Seitenkette **202**, zugänglich durch HWE-Reaktion ausgehend von Butanon, und nachfolgende Oxidation ergaben schließlich den Naturstoff in einer Gesamtausbeute von 0.48 % über 25

Stufen (längste lineare Sequenz). Dabei zeigt sich deutlich die Schwäche dieser Syntheseroute: Niedrige Ausbeuten auf den letzten Stufen durch konkurrierende Veresterung an C-4 bzw. daraus folgende Entstehung von Nebenprodukten und Trennprobleme.



Schema 4.2: Fertigstellung von Tonantzilolon (**36**)

Des weiteren wurden Versuche angestellt, diese synthetischen Probleme durch Veränderung der Strategie zu umgehen, nämlich einerseits durch Modifikation des Metathese-Vorläufers mit zusätzlichen funktionellen Gruppen, um direkt zum C-4-Keton zu gelangen, andererseits durch Jacobsen-Epoxidierung des *cis*-Metatheseproduktes und Öffnung des Epoxids zum mono-geschützten C-4/C-5 Diol.

Im Rahmen des erstgenannten Teilprojektes wurden neun Testsubstrate mit vier verschiedenen vinylischen Funktionalitäten hergestellt, jedoch konnte bei keinem dieser Metathese-Vorläufer ein erfolgreicher Ringschluss beobachtet werden.

Es konnte eine erfolgreiche Jacobsen-Epoxidierung scheinbar erreicht werden. Dabei schien aber bereits eine intramolekulare Epoxid-Öffnung erfolgt zu sein. Dieses Ergebnis konnte jedoch nicht reproduziert werden.

Zur weiteren Untersuchung der erwähnten hochselektiven Aldol-Reaktion wurden weitere Versuche durchgeführt, die den postulierten chelatisierten Übergangszustand weiter stützen und zudem recht deutlich machen, dass das chirale Keton die entscheidende Kontrolle auf die Stereoselektivität ausübt, der chirale Aldehyd selbst ist von untergeordneter Bedeutung.

Schließlich wurden Experimente zur Synthese von Tonantzitlolon-Derivaten mit alternativen Seitenketten durchgeführt, nämlich der Paclitaxel-, Eleutherobin- und einer Epothilon-ähnlichen Seitenkette. Dabei konnten insgesamt vier Kupplungsprodukte mit den letztgenannten Seitenketten identifiziert werden, durch Oxidation wurden zwei weitere erhalten. Versuchte Anknüpfung der Paclitaxel-Seitenkette in Form des β -Lactams resultierte in Verlust der Tonantzitlolon-Charakteristika, die verwendeten Reaktionsbedingungen waren offensichtlich zu harsch. Interessanterweise konnte in keinem Fall ein Derivat mit der Regiochemie von **36** erhalten werden.

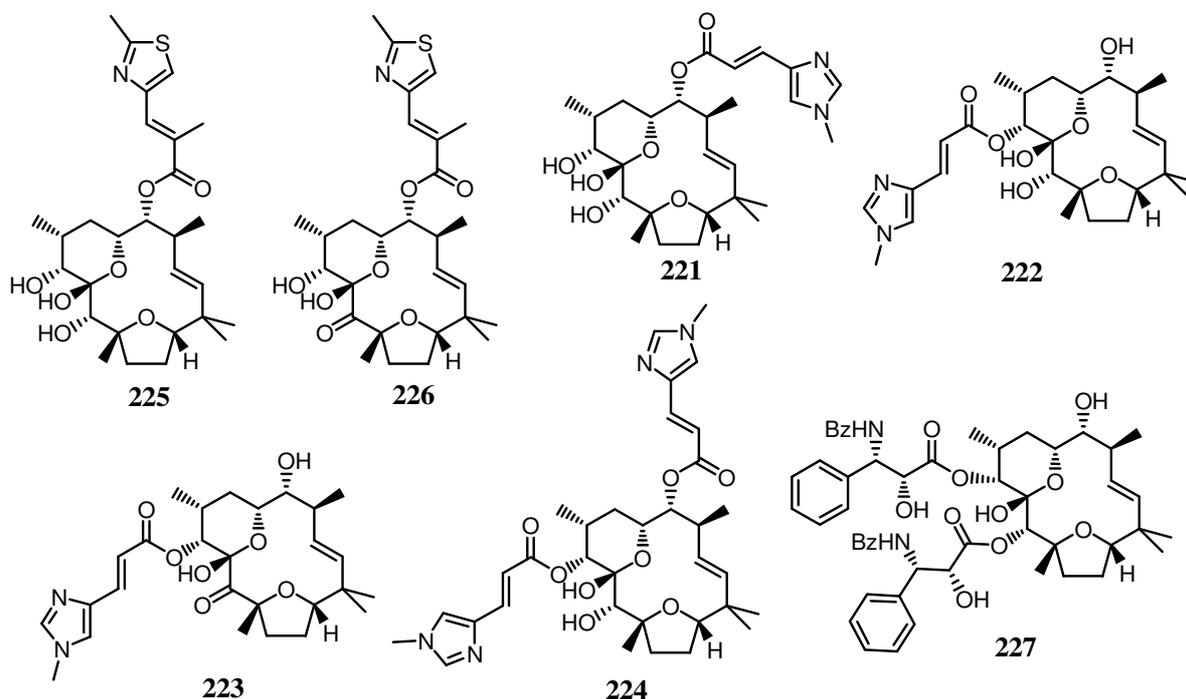
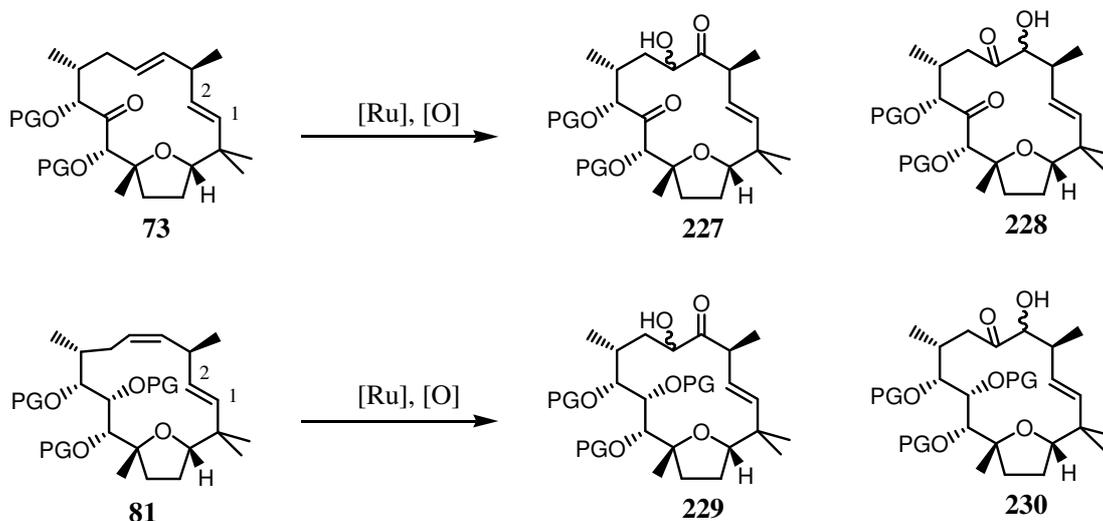


Abbildung 4.1: Hergestellte Tonantzitlolon-Derivate

Diese meisten dieser Derivate zeigen eine gegenüber Tonantzitlolon erhöhte biologische Aktivität. Dies belegt, dass der verfolgte Ansatz der Herstellung von Hybrid-Derivaten zur Auffindung neuer potentieller Wirkstoffe grundsätzlich richtig und sinnvoll ist. Die hier erreichten Aktivitäten sind jedoch noch deutlich zu gering, um eine medizinische Anwendung möglich erscheinen zu lassen.

Die Synthese des Naturstoffes ist damit abgeschlossen. Die Metathese- und Epoxidierungsexperimente haben zu keinen positiven Ergebnissen geführt, die eine Fortsetzung dieser Teilprojekte rechtfertigen würden oder auf denen weitere Experimente aufbauen könnten.

Eine weitere Möglichkeit, zum Hydroxyketon zu gelangen, wäre die direkte Ketohydroxylierung eines Metatheseproduktes mittels RuO_4 ¹²³ (*in situ* erzeugt aus einer Rutheniumquelle und Oxon oder NaIO_4) oder $\text{OsO}_4/\text{Ni(II)}$ ¹²⁴, im Idealfall als Metathese-Oxidation Tandem-Reaktion ("sequenzielle Katalyse")^{123b,c} durchführbar. Diese Alternative wurde nicht untersucht, da sie in ihrer Eignung für das hier vorliegende System mit Zweifeln belastet ist: Obwohl die 1,2-Doppelbindung aus sterischen Gründen vermutlich unreaktiv wäre, würde doch ein Gemisch aus 4,5-Regio- und Stereoisomeren erhalten werden, da es an stark dirigierenden Nachbargruppen mangelt und noch keine asymmetrischen Varianten der erwähnten Reaktionen bekannt sind. Zudem ist berichtet worden, dass es unter den Reaktionsbedingungen zu Äquilibration zum entsprechenden Regioisomer kommen kann. Die dadurch verursachten Ausbeuteverluste und Trennprobleme lassen diese Alternative wenig elegant und effizient erscheinen. Bei Anwendung dieser Methoden auf die Synthese von Tonantzitlon wäre man außerdem in der Wahl der Reaktionsbedingungen eingeschränkt, da bekannt ist, dass unter basischen Bedingungen α -Oxidation von Ethern durch RuO_4 ablaufen kann¹²⁵.



Schema 4.3: Synthesealternative durch Ketohydroxylierung

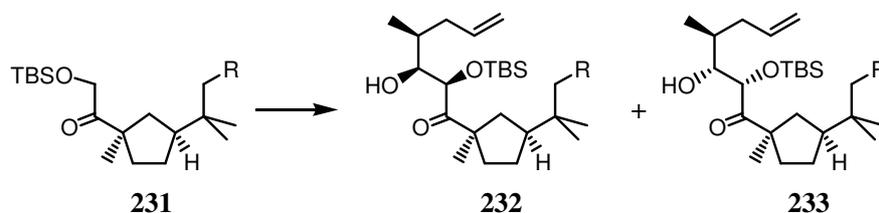
Die Selektivität der Aldol-Reaktion ist nunmehr recht gut untersucht. Um definitiv zu klären, ob eine Chelatisierung stattfindet und die beobachteten Ergebnisse nicht nur auf die Konfiguration und Konformation des Ketons zurückzuführen sind, wäre allerdings ein

¹²³ a) B. Plietker, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7123-7125; b) S. Beligny, S. Eibauer, S. Maechling, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1933-1937; c) A. A. Scholte, M. H. An, M. L. Snapper, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4759-4762

¹²⁴ T. Takai, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1991**, 1499-1502

¹²⁵ S. Roth, S. Göhler, H. Cheng, C. B. W. Stark, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 19, 4109-4118

weiteres Experiment denkbar: Verwendung eines nicht-kordinationsfähigen Modellketons mit ansonsten gleicher Struktur, beispielsweise ein entsprechendes Cyclopentan-Derivat mit einer Methylen-Gruppe anstelle des Tetrahydrofuran-Sauerstoffatoms. Die Synthese eines entsprechenden Testketons **231** erfordert jedoch eine gänzlich andere und erheblich aufwendigere Synthese als des Tetrahydrofuran-Derivates **180**.



Schema 4.4: Mögliche weitere Aldol-Testreaktion

Es ist überraschend, dass aus der Verknüpfung des Tonantzitolon-Grundgerüsts und der Eleutherobin-Seitenkette kein Analogon mit korrekter Regiochemie erhalten werden kann. Zwar wird das korrekte Kupplungsprodukt erhalten, jedoch nicht an der richtigen Stelle oxidiert. Womöglich können alternative Oxidationsmittel hier eine andere Selektivität erzeugen und am nach bisherigen Erkenntnissen reaktiveren C-4 oxidieren anstatt an C-10.

Für die Epothilon-analoge Seitenkette sollten noch weitere Kupplungsreagenzien und -bedingungen getestet werden, um eine Veresterung an C-8 dennoch erreichen zu können.

Zur Anknüpfung der Paclitaxel-Seitenkette müssten weitere, weniger basische Bedingungen erprobt werden, um hier eine Veresterung unter Erhalt der Halbacetal-Struktur zu erreichen. Eine Möglichkeit wäre die Verwendung von Natriumazid¹²⁶ oder Triethylamin/DMAP¹²⁷ und des vorliegenden β -Lactams. Allerdings sind diese Methoden nur für sehr einfache und nicht gehinderte Alkohole verwendet worden. Daneben bietet sich natürlich noch die Möglichkeit der konventionellen Veresterung unter Verwendung der freien Carbonsäure und bekannter Kupplungsreagenzien.

¹²⁶ C. Palomo, J. M. Aizpuruna, C. Cuevas, A. Mielgo, R. Galarza, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9027-9030

¹²⁷ I. Ojima, H. Wang, T. Wang, E. W. Ng, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 923-926

5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines

Kernresonanzspektroskopie: ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Geräten WP-200 SY (200 MHz), AM-400 (400 MHz) und AM-500 (500 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm), die Kopplungen J sind in Hertz (Hz) angegeben. Die Signal-Multiplizität wird in Klammern angegeben, dabei bedeutet s Singulett, d Duplett, t Triplett, q Quartett, quin Quintett, sext Sextett, sept Septett, okt Oktett, m Multipllett, br verbreitert und ps pseudo. Wenn nötig, wurden für eine vollständige Interpretation ^1H - ^1H -COSY-, HMBC- und HMQC-Experimente durchgeführt.

Gaschromatographie (GC): Gaschromatographie wurde mit dem Gerät HP 6890-II der Firma Hewlett Packard mit einer SE-54-Kapillarsäule (25 m, Fa. Macherey-Nagel) durchgeführt. Als Trägergas diente Stickstoff, zur Detektion wurden Flammenionisationsdetektoren verwendet. Das Temperaturprogramm beginnt bei 50°C. Diese Temperatur wird für 1 Minute gehalten. Danach wird die Temperatur um 20°C pro Minute auf 300°C gesteigert und diese für 6.5 Minuten gehalten

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

Massenspektrometrie: Massenspektren (ESI) wurden mit dem Micromass LCT mit Lock-Spray-Einheit (Injektion im Loop-Modus über eine HPLC-Anlage der Firma Waters, Alliance 2695) oder einem Finnigan MAT 312 bei einem Ionisierungspotential von 70 eV gemessen.

Säulenchromatographie: Säulenchromatographie wurde unter Verwendung von Silicagel (Korngröße 40-60 μm , Porendurchmesser 60Å) der Firma J.T. Baker durchgeführt, Lösungsmittel wurden vor Verwendung destilliert.

Analytische Chromatographie: Dünnschichtchromatographie erfolgte auf mit Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ (Schichtdicke 0,2 mm) der Firma Merck, die Detektion der Substanzen geschah mittels Fluoreszenzdetektion durch UV-Licht der Wellenlänge 254 nm oder mittels Anfärben durch Eintauchen in eine der folgenden Lösungen mit anschließender Wärmebehandlung:

- 3 ml Anisaldehyd, 6 ml konz. Schwefelsäure, 300 ml Essigsäure

- 3 g Kaliumpermanganat, 20 g Kaliumcarbonat, 5 ml 5 %ige Natronlauge, 300 ml Wasser¹²⁸

Reaktionen: Alle Reaktionen mit luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in im Ölpumpenvakuum evakuierten Glasgeräten in einer sauerstofffreien, trockenen Stickstoff- oder Argon-Atmosphäre durchgeführt. Wenn erforderlich, wurden die Glasgeräte zuvor im Vakuum ausgeheizt. Wenn nicht anders angegeben wurde zum Rühren ein Magnetrührer verwendet.

Lösungsmittel und Reagenzien: Lösungsmittel für den Einsatz in feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden nach Standardverfahren¹²⁹ getrocknet und unter Stickstoffatmosphäre aufbewahrt oder frisch destilliert eingesetzt. Diethylether und THF wurden durch Erhitzen unter Rückfluss über Natriumdraht mit Benzophenon als Indikator getrocknet, Dichlormethan durch Erhitzen unter Rückfluss über Calciumhydrid. Weitere absolute Lösungsmittel wurden gekauft und wie geliefert eingesetzt.

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 cm^{-1} angegeben, charakteristische Banden werden mit den Kürzeln b (breit), w (schwach), m (mittelstark) oder s (stark) versehen.

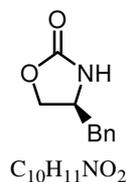
Drehwerte: Spezifische optische Rotationen $[\alpha]$ wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 in einer 10 cm-Küvette bei $\lambda = 589 \text{ nm}$ (Natrium D-Linie) gemessen. Die Angabe der Drehwerte erfolgt in $10^{-1} \text{ }^\circ\text{cm}^2\text{g}^{-1}$. Dabei ist die Konzentration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

¹²⁸ J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Praxis der Organischen Chemie*, Hrsg. der dt. Übersetzung G. Dyker, 2. Aufl., VCH, Weinheim **1996**, S. 144

¹²⁹ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd ed., Pergamon Press Oxford **1988**

5.2 Darstellung der verwendeten Reagenzien

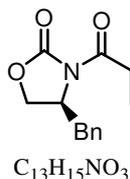
(S)-4-Benzylloxazolidin-2-on (114)



Zu 150 ml Methanol wurden bei 0 °C 27.5 ml Acetylchlorid (385.3 mmol) zugetropft, dann 20 g (*L*)-Phenylalanin (121.1 mmol) zugegeben und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt, das Rohprodukt in 600 ml dest. Wasser aufgenommen, mit 50 g NaHCO₃ (595.2 mmol) und tropfenweise mit 13.75 ml Ethylchlorformiat (143.8 mmol) versetzt und 4 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit Essigsäureethylester extrahiert, die organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das so erhaltene Öl wurde in 300 ml Ethanol/THF 2:1 gelöst, mit 23 g CaCl₂ (207.2 mmol) und 16.6 g NaBH₄ (438.9 mmol) versetzt und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde dann in 600 ml 1 M Citronensäure gegeben, 20 min gerührt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Essigsäureethylester über Kieselgel filtriert, im Vakuum eingengt und über Nacht bei -20 °C kristallisiert. Der Feststoff wurde dann mit 12 g K₂CO₃ (86.8 mmol) zerrieben und am Rotationsverdampfer bei 90 °C und 50 mbar für 4 h erhitzt. Das so erhaltene Öl wurde in 200 ml Wasser aufgenommen mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde aus ca. 350 ml Petrolether/Essigsäureethylester 1:1 umkristallisiert und ergab 19.0 g (107.2 mmol, 89 %) Produkt als farbloser Feststoff.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 7.39-7.15 (m, 5 H, Ph), 5.32 (br s, 1 H, NH), 4.52-4.42 (m, 1 H, NCH), 4.19-4.02 (m, 2 H, OCH₂), 2.91-2.85 (m, 2 H, PhCH₂) ppm

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm): 159.2 (OC(O)N), 136.1 (q, Ph), 129.2, 129.1, 127.5 (jeweils t, Ph), 69.8 (OCH₂), 53.9 (NCH), 41.7 (PhCH₂) ppm

(S)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (115)¹³⁰

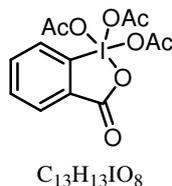
19.0 g Oxazolidinon **114** (107.2 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 200 ml abs. THF gelöst und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise mit 47.2 ml Butyllithium (2.5 M Lösung in Hexan, 118 mmol, 1.1 Äq) versetzt. Nach 20 min wurden 10.3 ml Propionylchlorid (118 mmol, 1.1 Äq) zugegeben und weitere 30 min gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf RT erwärmt und über Nacht gerührt (18 h). Dann wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Umkristallisation des Rohproduktes aus ca. 850 ml Petrolether ergab 23.75 g (101.8 mmol, 95 %) des Produktes als farblosen Feststoff.

IR: $\tilde{\nu} = 3028$ (w), 2983 (w), 2941 (w), 1781 (s), 1698 (s), 1602 (w), 1496 (m), 1475 (w), 1455 (m), 1390 (m), 1362 (s), 1242 (m), 1214 (s), 1123 (m), 1079 (m), 1033 (w), 1015 (m), 966 (m), 876 (w), 830 (w), 804 (w), 760 (m), 736 (m), 693 (s), 630 (w) cm^{-1}

¹H-NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 7.33-7.17 (m, 5 H, Ph), 4.66 (ddt, $J = 9.6, 7.2, 3.3$ Hz, 1 H, NCH), 4.19 (ddd, $J = 9.1, 7.2, 0.5$ Hz, 1 H, OCH₂), 4.15 (dd, $J = 9.1, 3.3$ Hz, 1 H, OCH₂), 3.29 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1 H, PhCH₂), 2.98 (dq, $J = 17.9, 7.3$ Hz, 1 H, CH₃CH₂), 2.91 (dq, $J = 17.9, 7.3$ Hz, 1 H, CH₃CH₂), 2.77 (dd, $J = 13.4, 9.6$ Hz, 1 H, PhCH₂), 1.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, CH₃) ppm

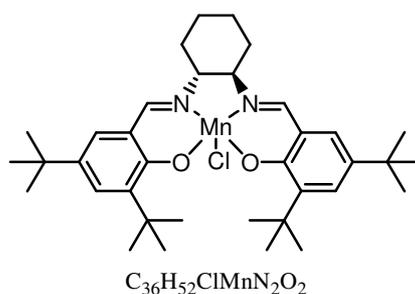
¹³C-NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 174.1 (NC(O)CH₂), 153.6 (OC(O)N), 135.4 (q, Ph), 129.5, 129.0, 127.4 (jeweils t, Ph), 66.3 (OCH₂), 55.2 (NCH), 38.0 (PhCH₂), 29.3 (CH₂CH₃), 8.4 (CH₃) ppm

¹³⁰ D. Kachine, *Dissertation*, Universität Hannover, 2003

Dess-Martin-Periodinan (229)^{131,132}

Oxon (193 g, 0.31 mol, 1.6 Äq) wurde in 650 ml dest. Wasser gegeben und mit 2-Iodbenzoesäure (50 g, 0.2 mol) versetzt. Das Gemisch wurde mechanisch gerührt und für 3 h auf 70 °C erhitzt. Anschließend wurde noch 90 min bei 0 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, sechsmal mit dest. Wasser und zweimal mit Aceton gewaschen und kurz im Hochvakuum getrocknet.

Das so gewonnene IBX wurde in 280 ml Essigsäure/Acetanhydrid 1:2 gegeben und unter Rühren langsam auf 85 °C erhitzt, bis vollständige Auflösung eintrat. Dann wurde die Lösung unter Stickstoff 24 h bei RT stengelassen. Der ausgefallene grobkörnige Feststoff wurde abgesaugt, unter Stickstoff mit abs. Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 54.51 g (0.13 mol, 65 %) des Produktes erhalten.

Jacobsen-Katalysator 165⁹⁷

$Mn(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (150 mg, 0.61 mmol, 3.0 Äq) wurde in 2.5 ml Ethanol zum Sieden erhitzt, dann innerhalb von 45 min mit 110 mg *trans-N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiamin (0.2 mmol) in 1.5 ml Toluol versetzt und noch 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde in der Siedehitze Luft hindurchgeleitet, bis der Ligand per DC nicht mehr zu detektieren war, woraufhin Heizung und Luftzufuhr beendet wurden und ges. NaCl-

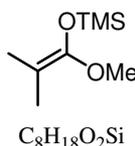
¹³¹ M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538

¹³² T. Frenzel, *Dissertation*, Universität Hannover, **2005**

Lösung zugegeben wurde. Nach Abkühlen auf RT wurde die Lösung mit Toluol extrahiert und die organische Phase mit dest. Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in CH_2Cl_2 /Heptan aufgelöst, im Vakuum um die Hälfte eingengt und bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ kristallisiert. Der Feststoff wurde abgesaugt und vakuumgetrocknet. Es wurden 112.6 mg des Produktes (0.18 mmol, 90 %) als brauner Feststoff in unbekannter Reinheit erhalten.

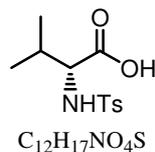
5.3 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.1

(1-Methoxy-2-methylpropenyloxy)-trimethylsilan (104)⁴³



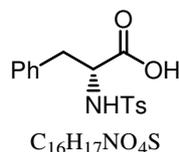
35 ml Diisopropylamin (249 mmol, 1.19 Äq) wurden in 250 ml abs. THF gelöst, bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise mit 90 ml Butyllithium in Hexan (2.5 M, 225 mmol, 1.08 Äq) versetzt und nach 15 min auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wurden 24 ml Isobuttersäuremethylester (209.1 mmol, 1 Äq) in 200 ml abs. THF zugetropft, 40 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, dann 30 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und wieder auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Nach Zugabe von 27 ml TMSCl (211.2 mmol, 1.01 Äq) wurde langsam auf RT erwärmt, 1 h gerührt und mit Hexan und NaHCO_3 -Lösung hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Zur Reinigung wurde im Vakuum destilliert (85 mbar, $77\text{ }^\circ\text{C}$). Es wurden 24.9 g des Produktes (142.8 mmol, 68 %) als trübes farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm): 3.50 (s, 3 H, OMe), 1.57, 1.51 (2 s, 3 H, CH_3), 0.20 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm

***N*-Toluolsulfonyl-*D*-Valin (103a)**⁴³

20.4 g *D*-Valin (174 mmol) wurden in 350 ml 1 M Natronlauge gelöst, bei 0 °C tropfenweise mit 36.9 g *para*-Toluolsulfonylchlorid (194 mmol, 1.11 Äq) in 190 ml Diethylether versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase kurz im Rotationsverdampfer-Vakuum gehalten, mit konz. Salzsäure bis ca. pH 4 angesäuert und der dabei ausgefallene Feststoff abfiltriert und gründlich mit dest. Wasser gewaschen. Zur weiteren Reinigung wurde das Rohprodukt aus 60 %igem wässrigem Ethanol umkristallisiert und ergab 27.96 g farblosen Feststoff (103 mmol, 59 %).

Smp.: 150 °C (in Übereinstimmung mit der Referenz¹³³)

***N*-Toluolsulfonyl-*D*-Phenylalanin (103b)**¹³⁴

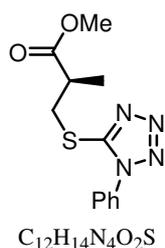
10 g *D*-Phenylalanin (60.5 mmol) wurden in 100 ml 1.5 M Natronlauge gelöst, tropfenweise mit 13.8 g *para*-Toluolsulfonylchlorid (72.41 mmol, 1.2 Äq) in 60 ml Diethylether versetzt und über Nacht mittels eines KPG-Rührers gerührt. Dann wurde mit konz. Salzsäure bis zur Auflösung des ausgefallenen Feststoffes angesäuert, die Phasen getrennt, die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeengt. Es wurden 16.5 g Rohprodukt als farbloser Feststoff erhalten und anschließend durch Umkristallisation aus Diethylether gereinigt. Die endgültige Ausbeute betrug 13.7 g (42.9 mmol, 71 %).

¹³³ J. W. Hinman, E. L. Caron, H. N. Christensen. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1620-1626

¹³⁴ S. G. Pyne, M. J. Hensel, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5719-5728

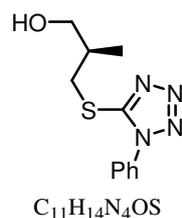
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, Ts), 7.25 – 7.19 (m, 5 H, Ph), 7.10 – 7.05 (m, 2 H, Ts), 5.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, NH), 4.21 (ddd, *J* = 8.8, 6.2, 5.6 Hz, 1 H, NCH), 3.11 (dd, *J* = 13.8, 5.6 Hz, 1 H, PhCH₂), 2.99 (dd, *J* = 13.8, 6.2 Hz, 1 H, PhCH₂), 2.40 (s, 3 H, Ts) ppm

(*R*)-2-Methyl-3-(1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfanyl)-propansäuremethylester (107a)⁵¹

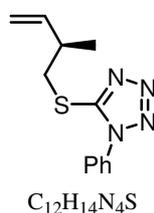


5 ml (*L*)-(+)-β-Hydroxyisobuttersäuremethylester (5.33 g, 45.1 mmol) wurden in 100 ml abs. THF gelöst, mit 17.74 g Triphenylphosphan (67.6 mmol, 1.5 Äq) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 13.5 ml DIAD (13.8 g, 68.1 mmol, 1.5 Äq) und 12.05 g 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (67.6 mmol, 1.5 Äq) in 100 ml abs. THF innerhalb von 55 min zugegeben, die Lösung im Verlauf von 2 h auf RT erwärmt und weitere 3 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 200 ml dest. Wasser und 200 ml MTBE beendet. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 3:1 wurden 12.54 g des Produktes (45.1 mmol, 100 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 7.60-7.45 (m, 5 H, Ph), 3.64 (s, 3 H, OCH₃), 3.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H, SCH₂), 3.06 (ps sext., *J* = 7.0 Hz, 1 H, CH₃CH), 1.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH₃) ppm

(R)-2-Methyl-3-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-ylsulfanyl)-1-propanol (108)⁵¹

Der Thioether **107a** (12.54 g, 45.1 mmol) wurde in 160 ml abs. THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und innerhalb 1 h tropfenweise mit $LiEt_3BH$ (1 M in THF, 99 ml, 99 mmol, 2.2 Äq) versetzt. Nach 2 h wurde mit NH_4Cl -Lösung hydrolysiert, das THF am Rotationsverdampfer abdestilliert und die zurückbleibende Lösung mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 5:1 → 1:1 wurden 8.88 g (35.5 mmol, 79 %) des Produktes als Öl erhalten.

(R)-5-(2-Methyl-3-butenylsulfanyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (109)⁵¹

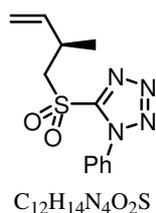
Der Alkohol **108** (4.9 g, 19.6 mmol) wurde in 170 ml CH_2Cl_2 gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit $NaHCO_3$ (5 g, 59.5 mmol, 3 Äq) und Dess-Martin Periodinan (10.7 g, 25.2 mmol, 1.3 Äq) versetzt. Nach 15 min würde die Mischung auf RT erwärmt und noch 17.5 h gerührt, dann mit weiterem Periodinan (2 g, 4.7 mmol, 0.2 Äq) versetzt. Nach 1.5 h wurde gesättigte $Na_2S_2O_3/NaHCO_3$ -Lösung zugegeben, 30 min gerührt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Es wurden 5.24 g des Rohproduktes als Öl erhalten.

Triphenylphosphoniumbromid (14 g, 39.2 mmol, 2 Äq) wurde in 215 ml abs. THF suspendiert, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit Butyllithium (2.5 M, 15.5 ml, 38.8 mmol, 2 Äq) versetzt. Nach 30 min wurde der rohe Aldehyd in 50 ml abs. THF zugetropft, die Lösung 1 h gerührt, dann mit NH_4Cl -Lösung hydrolysiert und mit MTBE extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 wurden 2.52 g (10.2 mmol, 52 %) des Produktes als Öl erhalten.

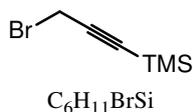
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 7.60-7.54 (m, 5 H, Ph), 5.76 (ddd, *J* = 17.2, 10.2, 7.2 Hz, 1 H, H₂C=CH), 5.08 (d ps t, *J* = 17.2, 1.3 Hz, 1 H, H₂C=CH), 5.05 (d ps t, *J* = 10.2, 1.2 Hz, 1 H, H₂C=CH), 3.45 (dd, *J* = 12.9, 6.9 Hz, 1 H, SCH₂), 3.38 (dd, *J* = 12.9, 7.2 Hz, 1 H, SCH₂), 2.68 (ps sept., *J* = 6.9 Hz, 1 H, CH₃CH), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, CH₃) ppm

(R)-5-(2-Methyl-3-butenylsulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (65)⁵¹



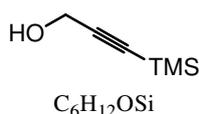
Das Olefin **109** (2.52 g, 10.2 mmol) wurde in 67 ml Ethanol gelöst, auf 0 °C gekühlt, mit einer Lösung von (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O (1.3 g, 1.05 mmol, 0.1 Äq) in H₂O₂ (30 %ig, 10.3 ml, 100 mmol, 9.8 Äq) versetzt und 2 h gerührt. Dann wurde auf RT erwärmt und 24 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von dest. Wasser und CH₂Cl₂ beendet, die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 3:1 wurden 2.63 g (9.4 mmol, 92 %) des Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 7.70-7.55 (m, 5 H, Ph), 5.75 (ddd, *J* = 17.0, 10.1, 7.3 Hz, 1 H, H₂C=CH), 5.10 (d ps t, *J* = 17.0, 1.0 Hz, 1 H, H₂C=CH), 5.03 (d ps t, *J* = 10.1, 1.0 Hz, 1 H, H₂C=CH), 3.91 (dd, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 1 H, SCH₂), 3.68 (dd, *J* = 14.6, 6.4 Hz, 1 H, SCH₂), 3.03 (ps sept., *J* = 6.9 Hz, 1 H, CH₃CH), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, CH₃) ppm

(3-Brom-1-propinyl)-trimethylsilan (112a)⁸⁰

Diisopropylamin (4.2 ml, 30 mmol, 1.19 Äq) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 36 ml abs. Diethylether gelöst und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit Butyllithium (2.5 M in Hexan, 12 ml, 30 mmol, 1.19 Äq) versetzt. Nach 30 min wurde Propargylbromid (80 Gew-% in Toluol, 3.75 g, 25.2 mmol) in 45 ml abs. Diethylether zugetropft und 5 min gerührt. Nach Zugabe von Trimethylchlorsilan (3.5 ml, 27.7 mmol, 1.1 Äq) wurde noch 10 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und dann die Lösung auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde die trübe Lösung mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde im Vakuum destilliert (37 mbar, $74\text{--}76\text{ }^\circ\text{C}$) und ergab so 1.11 g (5.8 mmol, 23 %) des Produktes als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm): 3.91 (s, 2 H, CH_2), 0.18 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm

3-Trimethylsilyl-2-propin-1-ol (111)⁷⁸

In einem ausgeheizten 1l-Dreihalskolben mit Tropftrichter und KPG-Rührer wurden 11.2 ml Propargylalkohol (192.4 mmol) unter Stickstoffatmosphäre in 500 ml abs. THF gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. 250 ml Butyllithium (1.6 M Lösung in Hexan, 400 mmol, 2.1 Äq) wurden so zugetropft, dass die Innentemperatur unter $-60\text{ }^\circ\text{C}$ blieb. Nach 30 min wurden 51 ml Trimethylchlorsilan (403 mmol, 2.1 Äq) zugetropft und die Lösung auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von 240 ml 3 N HCl wurde die Lösung für 1 h stark gerührt, dann in dest. Wasser gegeben und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaHCO_3 - und NaCl -Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Durch Destillation im Vakuum (32 mbar, $83\text{--}85\text{ }^\circ\text{C}$)

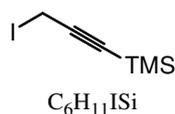
wurden 24.0 g (187.1 mmol, 97 %) des Produktes als gelbliches Öl erhalten, das sich bei Lagerung bei -20 °C entfärbte.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3345 (br m), 2960 (m), 2901 (w), 2865 (w), 2177 (m), 1410 (w), 1351 (w), 1250 (s), 1038 (s), 982 (m), 838 (s), 759 (m), 699 (w), 646 (w) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm): 4.25 (s, 2 H, CH_2), 2.06 (br s, 1 H, OH), 0.16 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 = 77.16 ppm): 104.0 (CH_2CC), 90.8 (CH_2CC), 51.7 (HOCH_2), -0.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm

(3-Iod-1-propinyl)-trimethylsilan (**112**)⁷⁹



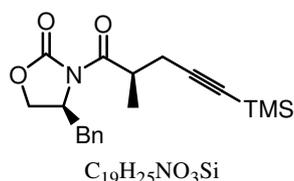
1.52 g Alkohol **111** (11.9 mmol) wurden in 60 ml Diethylether/Acetonitril 3:1 gelöst, bei 0 °C nacheinander mit 4.76 g Triphenylphosphan (18.1 mmol, 1.5 Äq), 1.24 g Imidazol (18.2 mmol, 1.5 Äq) und 4.57 g Iod (18.0 mmol, 1.5 Äq) versetzt und unter Lichtausschluss 1.5 h gerührt. Dann wurde NaHCO_3 -Lösung zugegeben und weitere 5 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und dest. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Petrolether über Kieselgel filtriert und vorsichtig im Vakuum eingeeengt ($p > 250$ mbar). So wurden 2.86 g eines farblosen Öls erhalten, das sich auch unter Lichtausschluss schnell rötlich verfärbte. Da eine vollständige Trocknung des Produktes wegen dessen Flüchtigkeit nicht möglich war, kann die genaue Ausbeute nicht angegeben werden, aus $^1\text{H-NMR}$ -Messungen des Rohproduktes kann aber eine Ausbeute von ca. 75-85 % abgeschätzt werden.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3797 (w), 3746 (w), 3658 (w), 2959 (m), 2899 (w), 2289 (w), 2172 (m), 2067 (w), 1949 (w), 1887 (w), 1789 (w), 1707 (w), 1410 (w), 1250 (s), 1149 (s), 1042 (s), 838 (s), 759 (s), 700 (m), 638 (m) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm): 3.71 (s, 2 H, CH_2), 0.16 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 102.1 (CH_2CC), 90.9 (CH_2CC), -0.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -18.1 (ICH_2) ppm

TMS-Alkin 116



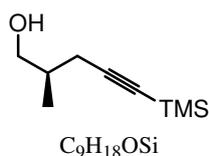
1.7 ml Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid (1 M Lösung in THF, 1.7 mmol, 1.1 Äq) wurden unter Stickstoffatmosphäre mit 2 ml abs. THF verdünnt, auf -78 °C abgekühlt und tropfenweise mit 350 mg Oxazolidinon (1.5 mmol) in 3 ml abs. THF versetzt. Die Lösung wurde ca. 1 h gerührt und unter Lichtausschluss tropfenweise mit 1.43 g Iodid **112** (ca. 80 %ig, ca. 4.8 mmol, ca. 3.2 Äq) versetzt. Nach 1 h wurde die Temperatur durch ein Eis/ NaCl -Kühlbad auf ca. -10 °C angehoben. Nach 2 h wurde die Lösung mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Magnesiumchlorid getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Flashchromatographie über ca. 25 g Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 15:1 \rightarrow 10:1 ergab 333 mg des Produktes als ca. 4:1-Mischung mit dem eingesetzten Oxazolidinon **115**. Damit beträgt die Ausbeute ca. 0.83 mmol (49 %). Außerdem konnten 15.4 mg (0.045 mmol, 3 %) des diastereomeren Alkylierungsproduktes isoliert werden.

IR: $\tilde{\nu} = 2961$ (w), 2178 (m), 1780 (s), 1705 (s), 1495 (w), 1477 (w), 1455 (w), 1395 (m), 1371 (m), 1354 (m), 1290 (m), 1235 (w), 1212 (m), 1126 (m), 1100 (m), 1079 (w), 1026 (m), 970 (m), 834 (s), 748 (m), 719 (w), 696 (m), 635 (w) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 7.39-7.20 (m, 5 H, Ph), 4.71 (dddd, $J = 9.4, 6.9, 4.0, 3.3$ Hz, 1 H, NCH), 4.22 (ddd, $J = 9.1, 6.9, 0.4$ Hz, 1 H, OCH_2), 4.16 (dd, $J = 9.1, 4.0$ Hz, 1 H, OCH_2), 3.94 (sext, $J = 6.8$ Hz, 1 H, CH_3CH), 3.30 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1 H, PhCH_2), 2.76 (dd, $J = 13.4, 9.4$ Hz, 1 H, PhCH_2), 2.64 (dd, $J = 16.9, 6.7$ Hz, 1 H, CH_2CC), 2.53 (dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz, 1 H, CH_2CC), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, CH_3), 0.12 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 175.3 (NC(O)CH), 153.2 (OC(O)N), 135.4 (Ph, q), 129.6, 129.1 (*o*-Ph, *m*-Ph), 127.5 (*p*-Ph), 103.9 (CH_2CC), 86.7 (CH_2CC), 66.3 (OCH_2), 55.4 (NCH), 38.2 (PhCH_2), 37.6 (CH_3CH), 24.2 (CH_2CC), 16.7 (CH_3), 0.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm
HRMS-ESI ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Si}$): berechnet 344.1682 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 344.1682.

(*R*)-2-Methyl-5-trimethylsilyl-4-pentin-1-ol (117)



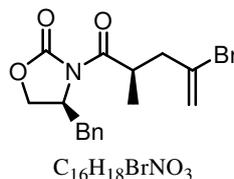
3.65 g Oxazolidinon **116** (94 %ig, Rest **115**, 10.2 mmol) wurden in 200 ml Diethylether gelöst, bei 0 °C mit 293 mg LiBH_4 (13.5 mmol, 1.3 Äq) und 0.23 ml dest. Wasser (12.8 mmol, 1.3 Äq) versetzt und 2 h gerührt. Nach erneuter Zugabe von 100 mg LiBH_4 (4.6 mmol) wurde noch 1 h gerührt, dann mit pH 7 Pufferlösung versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingeeengt und über ca. 400 ml Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 5:1 chromatographiert. Es wurden 1.92 g (9.6 mmol, 90 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.6^\circ$ (c = 0.92 in CHCl_3)

IR: $\tilde{\nu} = 3325$ (br, w), 2959 (m), 2901 (w), 2173 (m), 1459 (m), 1409 (m), 1378 (m), 1330 (m), 1248 (s), 1078 (w), 1035 (s), 995 (m), 926 (w), 836 (s), 758 (s), 697 (m), 646 (m) cm^{-1}

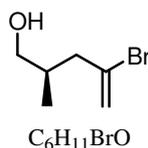
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 3.61 (dd, $J = 10.9, 6.4$ Hz, 1 H, HOCH_2), 3.58 (dd, $J = 10.9, 5.7$ Hz, 1 H, HOCH_2), 2.31 (dd, $J = 17.0, 6.6$ Hz, 1 H, CH_2CC), 2.26 (dd, $J = 17.0, 6.2$ Hz, 1 H, CH_2CC), 1.89 (okt, $J = 6.4$ Hz, 1 H, CH_3CH), 1.72 (br s, 1 H, OH), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3), 0.17 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 105.6 (CH_2CC), 86.3 (CH_2CC), 67.4 (HOCH_2), 35.2 (CH_3CH), 24.0 (CH_2CC), 16.4 (CH_3), 0.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm

Vinylbromid 133⁸⁵

4.4 ml Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid (1 M Lösung in THF, 4.4 mmol, 1.1 Äq) wurden unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und tropfenweise mit 933 mg Oxazolidinon **115** (4 mmol) in 2 ml abs. THF versetzt. Die Lösung wurde ca. 1 h gerührt und tropfenweise mit 1.5 ml 2,3-Dibrompropen (3.2 g, 16.0 mmol, 4 Äq) versetzt. Innerhalb von 1 h wurde die Temperatur auf ca. $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ angehoben, dann wurde 17.5 h bei dieser Temperatur gerührt, dann noch 1 h bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Die Lösung wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Flashchromatographie über ca. 30 g Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 \rightarrow 3:1 ergab 1.1 g des Produktes. Damit betrug die Ausbeute 3.1 mmol (78 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm): 7.39-7.18 (m, 5 H, Ph), 5.69 (ddd, $J = 1.7, 1.1, 0.9$ Hz, 1 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 5.50 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 4.69 (dddd, $J = 9.5, 7.0, 3.7, 3.4$ Hz, 1 H, NCH), 4.29-4.10 (m, 3 H, OCH_2 , CH_3CH), 3.28 (dd, $J = 13.4, 3.4$ Hz, 1 H, PhCH_2), 3.01 (ddd, $J = 14.5, 7.6, 0.9$ Hz, 1 H, $\text{H}_2\text{CC}=\text{CH}_2$), 2.75 (dd, $J = 13.4, 9.5$ Hz, 1 H, PhCH_2), 2.52 (ddd, $J = 14.5, 6.6, 1.1$ Hz, 1 H, $\text{H}_2\text{CC}=\text{CH}_2$), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3) ppm

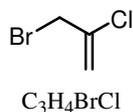
(R)-2-Methyl-4-brom-4-penten-1-ol (134)

285 mg Oxazolidinon **133** (0.81 mmol) wurden in 15 ml Diethylether gelöst, bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 30 mg LiBH_4 (1.38 mmol, 1.7 Äq) und 20 μl dest. Wasser (1.1 mmol, 1.4 Äq) versetzt und 30 min gerührt. Dann wurde mit pH 7 Pufferlösung versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingengt und über ca. 20 ml

Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 3:1 chromatographiert. Es wurden 140.8 mg (0.79 mmol, 98 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 5.61-5.59 (m, 1 H, H₂C=C), 5.45 (dd, *J* = 1.5, 0.3 Hz, 1 H, H₂C=C), 3.54 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H, HOCH₂), 2.59 (ddd, *J* = 14.0, 6.0, 1.1 Hz, 1 H, H₂CC=CH₂), 2.23 (ddd, *J* = 14.0, 8.1, 0.9 Hz, 1 H, H₂CC=CH₂), 2.15-1.97 (m, 1 H, CH₃CH), 1.6-1.3 (br s, 1 H, OH), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, CH₃) ppm

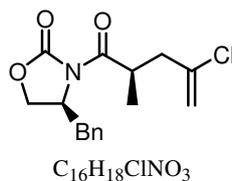
3-Brom-2-Chlorpropen (132)⁸⁴



2,3-Dichlorpropen (6 ml, 7.2 g, 65 mmol) wurde in 125 ml abs. DMF gelöst, mit NaBr (16.6 g, 161 mmol, 2.5 Äq) versetzt und 16 h auf 90 °C erwärmt. Nach Abkühlung auf RT wurden dest. Wasser und Pentan zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Pentan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde destilliert (Ölbadtemperatur 155 °C) und ergab so 3.57 g des Produktes (23 mmol, 35 %) als farbloses Öl.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 5.61-5.57 (m, 1 H, H₂C=C), 5.40 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H₂C=C), 4.09 (d, *J* = 0.6 Hz, 2 H, BrCH₂) ppm

Vinylchlorid 136



1 ml Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid (1 M Lösung in THF, 1.0 mmol, 1.1 Äq) wurde unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt, auf -78 °C abgekühlt und tropfenweise mit 215 mg Oxazolidinon **115** (0.92 mmol) in 1 ml abs. THF versetzt. Die Lösung wurde ca. 1 h gerührt

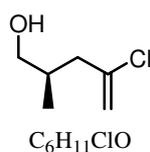
und tropfenweise mit 0.35 ml 2-Chlor-3-brompropen (0.56 g, 3.6 mmol, 3.9 Äq) versetzt. Innerhalb von 3 h wurde die Temperatur auf ca. $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ angehoben, für 4 h gerührt, dann über Nacht bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Flashchromatographie über ca. 15 ml Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 8:1 ergab 110.6 mg des Produktes als gelbliches zähes Öl. Damit betrug die Ausbeute 0.36 mmol (39 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33.8\text{ }^{\circ}$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 7.38-7.21 (m, 5 H, Ph), 5.27 (s, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 4.69 (dtd, $J = 7.5, 6.4, 3.2$ Hz, 1 H, NCH), 4.25-4.16 (m, 3 H, OCH_2 , CH_3CH), 3.27 (dd, $J = 13.5, 3.4$ Hz, 1 H, $\text{H}_2\text{CC}=\text{CH}_2$), 2.91 (dd, $J = 14.3, 7.5$ Hz, 1 H, PhCH_2), 2.74 (dd, $J = 13.5, 9.6$ Hz, 1 H, $\text{H}_2\text{CC}=\text{CH}_2$), 2.45 (dd, $J = 14.3, 6.4$ Hz, 1 H, PhCH_2), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, CH_3) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 175.8 ($\text{NC}(\text{O})\text{CH}$), 153.0 ($\text{OC}(\text{O})\text{N}$), 139.9 (CCl), 135.2, 129.4, 129.0, 127.4 (Ph), 114.6 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 66.0 (OCH_2), 55.3 (NCH), 42.5 (PhCH_2), 37.9 ($\text{H}_2\text{CC}=\text{CH}_2$), 36.0 (CH_3CH), 17.0 (CH_3) ppm

(R)-2-Methyl-4-chlor-4-penten-1-ol (137)

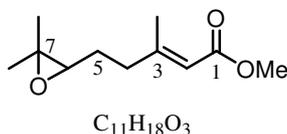


Ca. 500 mg Oxazolidinon **136** (enthält ca. 40 % **115**, gesamt ca. 1.8 mmol) wurden in 30 ml Diethylether gelöst, bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 60 mg LiBH_4 (2.75 mmol, ca. 1.5 Äq) und 40 μl dest. Wasser (2.2 mmol, ca. 1.2 Äq) versetzt und 70 min gerührt. Dann wurde mit pH 7 Pufferlösung versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingengt und über ca. 20 ml Kieselgel mit Petrolether/Diethylether 4:1 chromatographiert. Es wurden ca. 130 mg (0.97 mmol, ca. 90 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.20 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 5.19-5.18 (m, 1 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 3.57 (d, $J = 10.9, 5.6$ Hz, 1 H, HOCH_2), 3.55 (d, $J = 10.9, 5.6$ Hz, 1 H, HOCH_2), 2.50 (ddd, $J = 14.1, 6.1, 0.8$ Hz, 1 H, $\text{H}_2\text{CC}=\text{CH}_2$), 2.16 (ddd, $J = 14.1, 8.2, 0.7$ Hz, 1 H, $\text{H}_2\text{CC}=\text{CH}_2$), 2.14-2.02 (m, 1 H, CH_3CH), 1.38 (br. s, 1 H, OH), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, CH_3) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 141.5 (C=C), 113.8 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 67.3 (HOCH_2), 43.1 ($\text{H}_2\text{CC}=\text{CH}_2$), 33.6 (CH_3CH), 16.0 (CH_3) ppm

(E)-5-(3,3-Dimethyloxiranyl)-3-methyl-2-pentensäuremethylester (97a)⁵¹



1.01 g Methylgeranat ($E/Z \cong 7/3$, 5.54 mmol) wurden in 2 ml CH_2Cl_2 gelöst, unter Rühren bei 0°C mit 1.35 g *meta*-Chlorperoxybenzoesäure (70%ig, 5.48 mmol, 0.99 Äq) in 10.5 ml CH_2Cl_2 versetzt, 1.5 h bei 0°C und noch 1 h bei RT gerührt.

Anschließend wurde Na_2SO_3 -Lösung zugegeben und bis zur Wiederauflösung des während der Reaktion ausgefallenen weißen Feststoffes gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase zweimal mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde als farbloses Öl erhalten, das ohne Reinigung für die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

Für analytische Zwecke wurden 200 mg des Rohproduktes über 5 g Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester im Verhältnis 6:1 chromatographiert.

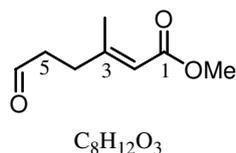
Roh-Ausbeute: 1.08 g (5.45 mmol, 98 %)

IR: $\tilde{\nu} = 2952$ (m), 2927 (w), 1717 (s), 1650 (s), 1435 (m), 1378 (m), 1361 (w), 1323 (w), 1281 (w), 1248 (w), 1224 (s), 1176 (w), 1148 (s), 1099 (w), 1068 (w), 1025 (m), 919 (w), 903 (w), 867 (m), 796 (w), 738 (w), 680 (w) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.69 (m, 1 H, H-2), 3.66 (s, 3 H, OMe), 2.69 (dd, $J = 6.8, 5.7$ Hz, 1 H, H-6), 2.32 (dddd, $J = 14.5, 8.7, 6.5, 1.0$ Hz, 1 H, H-4), 2.24 (dddd, $J = 14.5, 8.8, 6.9, 1.2$ Hz, 1 H, H-4'), 2.16 (d, $J = 1.4$ Hz, 3 H, 3-Me), 1.76 – 1.63 (m, 2 H, H-5, H-5'), 1.28 (s, 3 H, H-8), 1.24 (s, 3 H, H-8') ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 167.1 (C-1), 159.0 (C-3), 115.8 (C-2), 63.6 (C-6), 58.5 (C-7), 50.9 (OMe), 37.7 (C-4), 27.1 (C-5), 24.9 (C-8), 18.9 (3-Me), 18.8 (C-8') ppm

(E)-3-Methyl-6-oxo-2-hexensäuremethylester (98)⁵¹



Das Roh-Epoxid **97a** (gewonnen aus 28.2g/155 mmol Methylgeranat) wurde in 240 ml Diethylether gelöst, bei 0 °C im Verlauf von 10 min mit 42.4 g Orthoperiodsäure (186 mmol, 1.2 Äq) in 60 ml THF versetzt, 15 min bei 0 °C gerührt und anschließend in Eiswasser gegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase sechsmal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit dest. Wasser, ges. NaHCO_3 -Lösung, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 und etwas $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Weitere Reinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester im Verhältnis 7:1.

Ausbeute über 2 Stufen: 1. Z-Aldehyd, 5.54 g (35.5 mmol, 23 %)

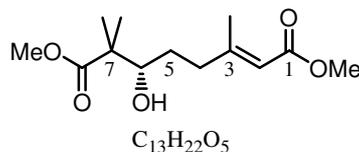
2. E-Aldehyd (Reinheit 92 %), 18.05 g (106.8 mmol, 69 %)

IR: $\tilde{\nu} = 2951$ (m), 2842 (w), 2725 (w), 1713(s), 1648 (m), 1435 (m), 1387 (m), 1361 (m), 1281 (m), 1221 (s), 1148 (s), 1080 (m), 1021 (m), 924 (w), 871 (m), 744 (m), 677 (w) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 9.68 (td, $J = 1.3, 0.5$ Hz, 1 H, H-6), 5.57 (qd, $J = 1.3, 0.4$ Hz, 1 H, H-2), 3.57 (d, $J = 0.6$ Hz, 3 H, OMe), 2.57 – 2.53 (m, 2 H, H-5), 2.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H, H-4), 2.07 (s, 3 H, 3-Me) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 200.5 (C-6), 166.7 (C-1), 157.5 (C-3), 115.8 (C-2), 50.8 (OMe), 41.3 (C-5), 32.6 (C-4), 18.7 (3-Me) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$): berechnet 220.0950 $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeCN}]^+$, gefunden 220.0950.

(*E,S*)-6-Hydroxy-3,7,7-trimethyl-2-octendisäuredimethylester (99)⁵¹

10 g *N*-*para*-Toluolsulfonyl-*D*-Phenylalanin (31.3 mmol, 1.2 Äq) wurden in 280 ml abs. CH₂Cl₂ tropfenweise mit 30 ml Boran-THF-Komplex-Lösung (1 M in THF, 30 mmol, 1.19 Äq) versetzt, 20 min bei RT gerührt und auf -85 °C gekühlt. Anschließend wurden nacheinander 3.94 g des Aldehyds **98** (25.2 mmol, 1 Äq) in 25 ml abs. CH₂Cl₂ und 4.9 g des Ketenacetals **104** (28.1 mmol, 1.12 Äq) in 30 ml abs. CH₂Cl₂ zugetropft. Nach 30 min wurde die Kühlung abgeschaltet und die Lösung langsam erwärmt. Bei -40 °C wurde mit 90 ml pH 7-Phosphatpufferlösung hydrolysiert und 20 min gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase sechsmal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit Petrolether aufgenommen, die dabei ausgefallene Aminosäure abfiltriert und gründlich mit Petrolether gewaschen. Das Filtrat wurde erneut im Vakuum eingengt, mit Methanol aufgenommen und mit drei Tropfen Acetylchlorid versetzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels blieben 5.9 g (22.8 mmol, 90 %, 98.5-99 % ee¹³⁵) leicht gelbliches Öl als Produkt zurück. Auf eine weitere Reinigung konnte verzichtet werden.

Das zurückgewonnene *N*-*para*-Toluolsulfonyl-*D*-phenylalanin konnte nach Vakuum-Trocknung direkt wieder verwendet werden und wurde nach jeweils drei- bis viermaliger Verwendung durch Umkristallisation aus 60 %igem wässrigem Ethanol gereinigt.

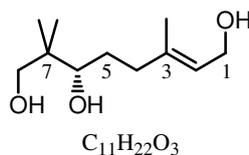
$[\alpha]_D^{20} = -22.48^\circ$ ($c = 1.17$ in CHCl₃) Referenz (Enantiomer)⁵¹: $+20.3^\circ$

IR: $\tilde{\nu} = 3508$ (br, w), 2951 (m), 1715 (s), 1648 (m), 1435 (m), 1387 (w), 1359 (w), 1271 (w), 1223 (s), 1146 (s), 1076 (m), 1022 (w), 926 (w), 860 (w), 772 (w), 733 (m), 681 (w) cm⁻¹
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 5.71 (sext., $J = 1.3$ Hz, 1 H, H-2), 3.70 (s, 3 H, OMe), 3.68 (s, 3 H, OMe), 3.57 (ddd, $J = 10.6, 6.9, 2.2$ Hz, 1 H, H-6), 2.59 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, OH), 2.48 (dddd, $J = 14.5, 9.6, 5.1, 1.2$ Hz, 1 H, H-4), 2.21 (dddd, $J = 14.5, 9.5, 6.6, 1.0$ Hz, 1 H, H-4'), 2.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 3 H, 3-Me), 1.63 (dddd, $J = 13.6, 9.6, 6.6, 2.2, 0.6$ Hz, 1 H, H-5), 1.44 (dddd, $J = 13.6, 10.6, 9.5, 5.1$ Hz, 1 H, H-5'), 1.20 (s, 3 H, 7-Me), 1.17 (s, 3 H, 7-Me') ppm

¹³⁵ bestimmt durch ¹H-NMR-Shiftmessung mit Eu(hfc)₃

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 178.1 (C-8), 167.2 (C-1), 160.0 (C-3), 115.5 (C-2), 76.0 (C-6), 52.1 (OMe), 50.9 (OMe), 47.2 (C-7), 37.9 (C-4), 29.4 (C-5), 22.3 (7-Me), 20.5 (7-Me'), 18.9 (3-Me) ppm

(*E,S*)-2,2,6-Trimethyl-6-octen-1,3,8-triol (99a)⁵¹



1.76 g Lithiumaluminiumhydrid (46.4 mmol, 5 Äq) wurden in 92 ml abs. Diethylether suspendiert und bei 0 °C tropfenweise mit 2,4 g Diester **99** (9.29 mmol) in 9 ml abs. Diethylether versetzt. Über Nacht wurde die Lösung auf RT erwärmt, mit 1.75 ml dest. Wasser, 1.75 ml 4 M NaOH und 5.25 ml dest. Wasser versetzt und 30 min gerührt. Nach Zugabe von MgSO_4 wurde weitere 30 min gerührt, dann abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt, und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Als Rohprodukt wurden 1.94 g gelbliches Öl (9.6 mmol, 103 %) erhalten. Eine Probe für die Analytik wurde mittels Flash-Säulenchromatographie über Kieselgel mit Essigsäureethylester gereinigt.

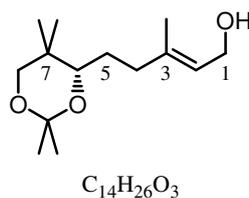
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.57^\circ$ ($c = 1.17$ in CHCl_3) Referenz (Enantiomer)⁵¹: $+23.6^\circ$

IR: $\tilde{\nu} = 3313$ (br, s), 2954 (m), 2926 (m), 2873 (m), 1703 (w), 1668 (w), 1436 (m), 1382 (m), 1232 (w), 1178 (w), 1151 (w), 1034 (s), 994 (s), 930 (m), 732 (m) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.42 (tt, $J = 6.9, 1.3$ Hz, 1 H, H-2), 4.13 - 4.10 (m, 2 H, H-1, H-1'), 3.54 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H, H-8), 3.41 (dd, $J = 10.2, 1.3$ Hz, 1 H, H-6), 3.36 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H, H-8'), 2.24 (ddd, $J = 13.9, 8.5, 5.2$ Hz, 1 H, H-4), 2.11 - 2.04 (m, 1 H, H-4'), 1.65 (s, 3 H, 3-Me), 1.63 - 1.58 (m, 1 H, H-5), 1.49 - 1.39 (m, 1 H, H-5'), 0.86 (s, 3 H, 7-Me), 0.82 (s, 3 H, 7'-Me) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 139.3 (C-3), 124.0 (C-2), 78.0 (C-6), 71.9 (C-8), 59.2 (C-1), 38.6 (C-7), 36.6 (C-4), 29.3 (C-5), 22.7 (7-Me), 19.0 (7'-Me), 16.2 (3-Me) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$): berechnet 225.1467 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 225.1469.

(*E,S*)-3-Methyl-5-(2,2,5,5-tetramethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-penten-1-ol (100)⁵¹

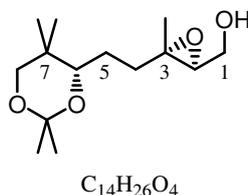
1.925 g Triol **99a** (9.5 mmol) wurden in 19 ml abs. DMF gelöst, mit 6 ml 2,2-Dimethoxypropan (48.4 mmol, 5.1 Äq) und 17.2 mg *para*-Toluolsulfonsäure (0.1 mmol, 0.01 Äq) versetzt und 2.5 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde dest. Wasser und nach 35 min K₂CO₃ zugegeben. Die Lösung wurde mehrfach mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend mit dest. Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Flash-Säulenchromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester im Verhältnis 3:1 ergab 1.87 g (7.7 mmol, 81 %) des Produktes als farbloses Öl.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3401 (br, m), 2929 (m), 2856 (m), 2243 (w), 1723 (w), 1668 (w), 1463 (m), 1392 (w), 1378 (m), 1360 (w), 1263 (m), 1228 (w), 1199 (m), 1171 (w), 1156 (m), 1103 (m), 1072 (m), 1051 (w), 1005 (m), 919 (m), 906 (m), 849 (w), 776 (w), 732 (s), 674 (w) cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 5.39 (t sext., J = 6.9, 1.3 Hz, 1 H, H-2), 4.13 (ddq, J = 6.9, 2.4, 0.8 Hz, 2 H, H-1, H-1'), 3.56 (dd, J = 11.4, 0.6 Hz, 1 H, H-8), 3.42 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1 H, H-6), 3.25 (d, J = 11.4 Hz, 1 H, H-8'), 2.18 (dddd, J = 14.2, 9.3, 4.2, 0.5 Hz, 1 H, H-4), 1.95 (dddd, J = 14.2, 8.9, 7.2, 0.9 Hz, 1 H, H-4'), 1.77 (br s, 1 H, OH), 1.65 (dd, J = 1.4, 0.5 Hz, 3 H, 3-Me), 1.51 (dddd, J = 13.7, 9.3, 7.2, 2.0 Hz, 1 H, H-5), 1.38 (dddd, J = 13.7, 10.2, 8.9, 5.0 Hz, 1 H, H-5'), 1.38 (s, 3 H, 9-Me), 1.37 (s, 3 H, 9'-Me), 0.99 (d, J = 0.4 Hz, 3 H, 7-Me), 0.69 (s, 3 H, 7'-Me) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm): 139.5 (C-3), 123.9 (C-2), 98.7 (C-9), 76.6 (C-6), 72.2 (C-8), 59.4 (C-1), 36.0 (C-7); 32.9 (C-4), 29.8 (3-Me), 27.1 (C-5), 21.9, 19.1, 18.3, 16.3 (jeweils Me) ppm

(*E,S*)-{3-Methyl-3-[2-(2,2,5,5-tetramethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-ethyl]-oxiranyl}-methanol (101)⁵¹



850 mg Molekularsieb 4Å wurden unter Stickstoffatmosphäre in 36 ml abs. CH₂Cl₂ suspendiert und auf -15 °C gekühlt. Dann wurden Ti(O*i*-Pr)₄ (150 µl, 0.5 mmol, 5.9 mol-%), L-(+)-Diethyltartrat (100 µl, 0.68 mmol, 7.4 mol-%) und *tert*-Butylhydroperoxid (5.5 M in Decan, 4.25 ml, 23.4 mmol, 2.8 Äq) zugetropft, ca. 30 min gerührt und auf -25 °C abgekühlt. Der Allylalkohol **100** (ca. 85 %ig, mit gesättigtem Alkohol (3-(*R*)- und 3-(*S*)-**106**) verunreinigt, 2.43 g, 8.5 mmol) wurde in 60 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst zugetropft, die Lösung 20 h gerührt, mit 2.9 ml dest. Wasser versetzt und auf RT erwärmt. Nach Zugabe von 0.6 ml Natronlauge (30 %ig, ges. mit NaCl) wurde 1 h gerührt, über Kieselgur filtriert und der Feststoff mit dest. H₂O und CH₂Cl₂ gewaschen. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Dieser Ansatz wurde viermal durchgeführt und die vereinigten Rohprodukte per Flashchromatographie über 800 ml Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester (~3:1, mit 1% Triethylamin) gereinigt. Es wurden 8.55 g (33.1 mmol, 97 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

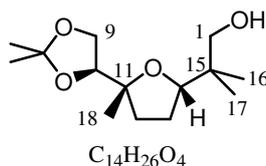
$[\alpha]_D^{20} = -26.67^\circ$ ($c = 0.96$ in CHCl₃) Referenz (Enantiomer)⁵¹: $+22.9^\circ$

IR: $\tilde{\nu} = 3434$ (br, m), 2990 (w), 2958 (m), 2864 (m), 1463 (m), 1378 (s), 1360 (m), 1263 (m), 1227 (m), 1198 (s), 1157 (m), 1106 (s), 1078 (m), 1041 (s), 1010 (m), 972 (w), 921 (m), 900 (m), 855 (m), 796 (w), 734 (w), 674 (w) cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 3.74 (dd, $J = 12.1, 4.2$ Hz, 1 H, H-1), 3.61 (dd, $J = 12.1, 6.7$ Hz, 1 H, H-1'), 3.53 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, H-8), 3.39 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1 H, H-6), 3.21 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, H-8'), 2.94 (dd, $J = 6.7, 4.2$ Hz, 1 H, H-2), 1.91-1.86 (m, 1 H, H-4), 1.42-1.36 (m, 1 H, H-5), 1.35-1.30 (m, 1 H, H-5'), 1.33 (s, 3 H, 9-Me), 1.32 (s, 3 H, 9-Me'), 1.30-1.25 (m, 1 H, H-4'), 1.23 (s, 3 H, 3-Me), 0.94 (s, 3 H, 7-Me), 0.66 (s, 3 H, 7-Me') ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 98.7 (C-9), 76.8 (C-6), 72.0 (C-8), 62.5 (C-2), 61.3 (C-1), 61.0 (C-3), 34.6 (C-4), 32.9 (C-7), 29.7 (9-Me), 24.4 (C-5), 21.8 (7-Me), 18.9 (9-Me'), 18.1 (7-Me'), 17.4 (3-Me) ppm

Alkohol **102**⁵¹



8.55 g Epoxid **101** (33.1 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 330 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, mit 2.2 ml Ethylenglycol (39.4 mmol, 1.2 Äq) in 415 ml abs. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ 6.5:1 und anschließend mit 1.1 g *para*-Toluolsulfonsäure (6.4 mmol, 0.2 Äq) versetzt. Nach Verschwinden des Eduktes (Probe mittels Dünnschichtchromatographie) nach 55 min wurden 55 ml 2,2-Dimethoxypropan (444 mmol, 13.4 Äq) zugegeben und die Mischung über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurde dest. Wasser zugegeben, 15 min stark gerührt und dann mit NaHCO_3 entsäuert. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie über 800 ml Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester (~3:1) gereinigt. So wurden 6.64 g (25.7 mmol, 78 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten, außerdem eine Mischfraktion von 1.5 g.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.1^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3) Referenz (Enantiomer)⁵¹: -4.5°

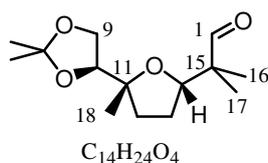
IR: $\tilde{\nu} = 3471$ (br, w), 2976 (m), 2936 (w), 2874 (m), 1474 (m), 1458 (m), 1371 (m), 1263 (m), 1211 (m), 1156 (m), 1130 (w), 1098 (w), 1064 (s), 959 (w), 906 (w), 855 (m), 798 (w), 734 (m), 647 (w) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 3.98-3.91 (m, 2 H, H-9, H-10), 3.78 (dd, $J = 9.4$, 6.1 Hz, 1 H, H-14), 3.73-3.67 (m, 1 H, H-9), 3.40 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H, H-1), 3.33 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H, H-1), 3.16 (br s, 1 H, OH), 1.94 (ddd, $J = 12.3$, 8.6, 3.7 Hz, 1 H, H-12), 1.78 (dddd, $J = 12.2$, 8.6, 6.1, 3.7 Hz, 1 H, H-13), 1.73 (dddd, $J = 12.2$, 8.7, 9.4, 8.6 Hz, 1 H, H-13), 1.57 (ddd, $J = 12.3$, 8.7, 8.6 Hz, 1 H, H-12), 1.37 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.27 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.10 (s, 3 H, H-18), 0.84 (s, 3 H, H-16), 0.79 (s, 3 H, H-17) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 109.4 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 86.4 (C-14), 83.3 (C-11), 80.2 (C-10), 71.6 (C-1), 65.7 (C-9), 37.3 (C-15), 33.9 (C-12), 27.1 (C-13), 26.2 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.9 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 22.9 (C-16), 22.1 (C-18), 19.3 (C-17) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NaO}_4$): berechnet 281.1729 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 281.1803.

Südfragment 64⁵¹



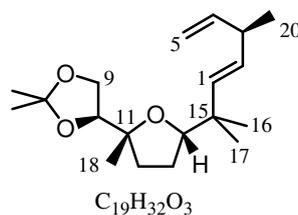
205 mg Alkohol **102** (0.79 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 4 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, anschließend wurden nacheinander 120 mg Molekularsieb 4\AA , 138.5 mg *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (1.18 mmol, 1.5 Äq), und 15.3 mg Tetrapropylammoniumper Ruthenat (0.04 mmol, 5.1 mol-%) zugegeben und für 2.5 h bei RT gerührt. Die schwarze Lösung wurde über ca. 5 g Kieselgel filtriert und mit Petrolether/Essigsäureethylester 8:1 eluiert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedunstet und ergab 184.1 mg (0.72 mmol, 91 %) des Produktes als farbloses Öl.

IR: $\tilde{\nu} = 2979$ (m), 2878 (w), 1725 (s), 1458 (m), 1370 (m), 1211 (m), 1155 (m), 1068 (s), 854 (s) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 9.56 (s, 1 H, H-1), 3.97-3.89 (m, 3 H, H-9, H-10, H-14), 3.76-3.71 (m, 1 H, H-9), 2.01-1.93 (m, 1 H, H-12), 1.90-1.81 (m, 1 H, H-13), 1.74-1.59 (m, 2 H, H-12, H-13), 1.36 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.27 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.11 (s, 3 H, H-18), 1.01 (s, 3 H, H-16), 0.97 (s, 3 H, H-17) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 206.3 (C-1), 109.4 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 83.4 (C-11), 82.7 (C-14), 80.3 (C-10), 65.8 (C-9), 48.8 (C-15), 34.9 (C-12), 27.1 (C-13), 26.3 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.0 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 21.6, 19.6, 17.1 (C-16, C-17, C-18) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_4$): berechnet 257.1753 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 257.1753.

Olefin 110⁵¹

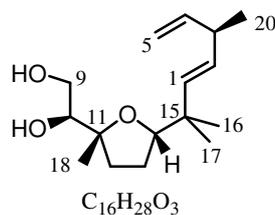
0.55 ml Diisopropylamin (3.9 mmol, 1.4 Äq) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 2.5 ml abs. THF gelöst, auf -78 °C abgekühlt, tropfenweise mit 1.56 ml Butyllithium (2.5 M in Hexan, 3.9 mmol, 1.4 Äq) versetzt und 55 min gerührt. Diese Lösung wurde tropfenweise zum Sulfon **65** (0.96 g, 3.4 mmol, 1.2 Äq) in 15 ml abs. THF bei -78 °C gegeben und 70 min gerührt. Anschließend wurde der Aldehyd **64** (0.725 g, 2.8 mmol) in 2.5 ml abs. THF zuge tropft, die Lösung langsam auf RT erwärmt und erst für 39 h gerührt und dann für 4.5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde halbkonzentrierte Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das rotbraune Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie über 200 ml Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 gereinigt und ergab 671 mg (2.2 mmol, 79%) des Produktes als gelbes Öl.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2966 (m), 2872 (m), 1636 (w), 1455 (m), 1380 (m), 1369 (m), 1262 (m), 1210 (m), 1156 (m), 1069 (s), 1018 (w), 995 (w), 911 (m), 855 (s), 798 (w), 680 (w), 620 (w) cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 5.81 (ddd, *J* = 17.1, 10.3, 6.7 Hz, 1 H, H-4), 5.45 (dd, *J* = 15.9, 1.1 Hz, 1 H, H-1), 5.33 (dd, *J* = 15.9, 6.7 Hz, 1 H, H-2), 5.00 (ddd, *J* = 17.1, 1.7, 1.5 Hz, 1 H, H-5), 4.96 (ddd, *J* = 10.3, 1.7, 1.2 Hz, 1 H, H-5), 4.01 (dd, *J* = 5.8, 4.6 Hz, 1 H, H-9), 3.95-3.88 (m, 2 H, H-9, H-10), 3.69-3.65 (m, 1 H, H-14), 2.84 (sext. q, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 1 H, H-3), 1.92-1.89 (m, 1 H, H-12), 1.78-1.72 (m, 1 H, H-13), 1.67-1.59 (m, 2 H, H-13, H-12), 1.41 (d, *J* = 0.6 Hz, 3 H, O₂C(CH₃)₂), 1.32 (d, *J* = 0.6 Hz, 3 H, O₂C(CH₃)₂), 1.16 (s, 3 H, H-18), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, H-20), 0.99 (s, 3 H, H-16), 0.93 (s, 3 H, H-17) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm): 143.4 (C-4), 135.2 (C-1), 131.7 (C-2), 112.7 (C-5), 109.2 (O₂C(CH₃)₂), 86.5 (C-14), 82.7 (C-11), 80.1 (C-10), 65.7 (C-9), 40.6 (C-3), 39.1 (C-15), 36.0 (C-12), 27.1 (C-13), 26.4 (O₂C(CH₃)₂), 25.1 (O₂C(CH₃)₂), 24.7 (C-16), 24.4 (C-17'), 21.2 (C-18), 20.2 (C-20) ppm

HRMS-ESI (C₁₉H₃₂NaO₃): berechnet 331.2249 [M+Na]⁺, gefunden 331.2455.

Diol 110a⁵¹

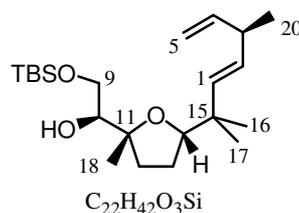
1 g Acetonid **110** (3.24 mmol) wurde in 100 ml Methanol/Wasser 1:1 gelöst, mit 140 mg *para*-Toluolsulfonsäure (0.81 mmol, 0.25 Äq) versetzt und 6.5 h bei 50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde ges. $NaHCO_3$ -Lösung zugegeben und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingengt. Es wurden 931.8 mg Produkt (> 99 %) als farbloses Öl erhalten.

IR: $\tilde{\nu} = 3374$ (br m), 2964 (s), 2871 (m), 1636 (w), 1454 (m), 1370 (m), 1306 (w), 1082 (s), 1014 (s), 910 (s) cm^{-1}

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3 = 7.26$ ppm): 5.76 (ddd, $J = 17.3, 10.4, 6.7$ Hz, 1 H, H-4), 5.41 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, H-1), 5.35 (dd, $J = 16.0, 5.8$ Hz, 1 H, H-2), 4.95 (ddd, $J = 17.3, 1.7, 1.4$ Hz, 1 H, H-5), 4.92 (ddd, $J = 10.4, 1.7, 1.2$ Hz, 1 H, H-5), 3.68 (dd, $J = 10.9, 3.4$ Hz, 1 H, H-9), 3.67 (dd, $J = 8.1, 6.7$ Hz, 1 H, H-14), 3.61 (dd, $J = 7.2, 3.4$ Hz, 1 H, H-10), 3.53 (dd, $J = 10.9, 7.2$ Hz, 1 H, H-9), 2.9-2.7 (br s, 2 H, OH), 2.81 (qdddd, $J = 6.9, 6.8, 5.8, 1.4, 1.2$ Hz, 1 H, H-3), 1.89 (ddd, $J = 11.9, 9.5, 5.7$ Hz, 1 H, H-12), 1.81 (dddd, $J = 12.4, 8.3, 6.7, 5.7$ Hz, 1 H, H-13), 1.62 (dddd, $J = 12.4, 9.5, 8.1, 6.5$ Hz, 1 H, H-13), 1.48 (ddd, $J = 11.9, 8.3, 6.5$ Hz, 1 H, H-12), 1.12 (s, 3 H, H-18), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-20), 1.01 (s, 3 H, H-16), 0.93 (s, 3 H, H-17) ppm

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3 = 77.16$ ppm): 143.2 (C-4), 134.6 (C-1), 132.8 (C-2), 112.8 (C-5), 85.1 (C-14), 84.2 (C-11), 76.7 (C-10), 63.3 (C-9), 40.5 (C-3), 39.0 (C-15), 32.7 (C-12), 27.0 (C-13), 24.7 (C-16), 24.6 (C-17), 22.1 (C-18), 20.1 (C-20) ppm

HRMS-ESI ($C_{16}H_{28}NaO_3$): berechnet 291.1936 $[M+Na]^+$, gefunden 291.1949.

TBS-Ether 110b⁵¹

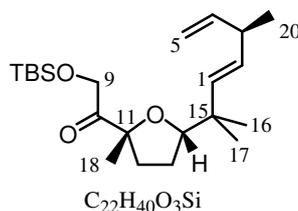
81 mg Diol **110a** (0.3 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 4 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst, mit Imidazol (43 mg, 0.63 mmol, 2.1 Äq), TBSCl (71 mg, 0.47 mmol, 1.6 Äq) und DMAP (3.5 mg, 0.029 mmol, 0.1 Äq) versetzt und bei RT gerührt. Nach 2 h wurden noch mal Imidazol (23 mg, 0.34 mmol, 1.1 Äq) und TBSCl (30 mg, 0.2 mmol, 0.7 Äq) hinzugegeben. Nach 1 h wurde ges. Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Flashchromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester ~10:1 ergab 110.4 mg (0.29 mmol, 97 %) des Produktes als farbloses Öl.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3573 (w), 3081(w), 2957 (m), 2930 (m), 2857 (m), 1637 (w), 1463 (m), 1385 (w), 1362 (w), 1327 (w), 1253 (m), 1061 (s), 1024 (m), 994 (m), 938 (w), 910 (m), 835 (s), 776 (s), 679 (m) cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 5.77 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 6.7 Hz, 1 H, H-4), 5.42 (dd, *J* = 15.9, 1.1 Hz, 1 H, H-1), 5.32 (dd, *J* = 15.9, 6.6 Hz, 1 H, H-2), 4.96 (ddd, *J* = 17.2, 1.6, 1.4 Hz, 1 H, H-5), 4.92 (ddd, *J* = 10.4, 1.6, 1.3 Hz, 1 H, H-5), 3.76 (dd, *J* = 10.3, 3.8 Hz, 1 H, H-9), 3.68 (dd, *J* = 8.2, 6.5 Hz, 1 H, H-14), 3.62 (dd, *J* = 10.3, 7.0 Hz, 1 H, H-9), 3.50 (ddd, *J* = 7.0, 3.8, 2.3 Hz, 1 H, H-10), 2.81 (sext q, *J* = 6.7, 1.2 Hz, 1 H, H-3), 2.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, OH), 2.00-1.95 (m, 1 H, H-12), 1.82-1.75 (m, 1 H, H-13), 1.65-1.50 (m, 2 H, H-12, H-13), 1.14 (s, 3 H, H-18), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, H-20), 1.01 (s, 3 H, H-16), 0.94 (s, 3 H, H-17), 0.90 (s, 9 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.07 (s, 6 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm): 143.4 (C-4), 135.1 (C-1), 132.2 (C-2), 112.7 (C-5), 85.7 (C-14), 83.8 (C-11), 76.7 (C-10), 63.8 (C-9), 40.6 (C-3), 39.1 (C-15), 34.3, (C-12), 27.0 (C-13), 26.0 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 24.6 (C-16), 24.5 (C-17), 21.9, 20.2 (C-18, C-20), 18.4 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), -5.2, -5.2 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃) ppm

HRMS-ESI (C₂₂H₄₂NaO₃Si): berechnet 405.2801 [M+Na]⁺, gefunden 405.2814.

α -Siloxyketon 66⁵¹

1.33 g des Alkohols **110b** (3.5 mmol) wurden in 30 ml CH₂Cl₂ gelöst, bei 0 °C mit 2.2 g Dess-Martin-Periodinan (5.2 mmol, 1.5 Äq) versetzt, auf RT erwärmt und 6.5 h gerührt. Dann wurde gesättigte NaHCO₃/Na₂S₂O₃-Lösung zugegeben und 30 min gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, im Vakuum eingeeengt und über ca. 100 ml Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 40:1 chromatographiert. Es wurden 1.25 g (3.3 mmol, 94 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

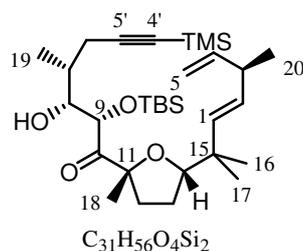
$[\alpha]_D^{20} = +12.0^\circ$ (c = 1.13 in CHCl₃) Referenz (Enantiomer)⁵¹: -12.3°

IR: $\tilde{\nu} = 2958$ (m), 2929 (m), 2857 (m), 1735 (s), 1636 (w), 1463 (m), 1420 (w), 1387 (w), 1363 (m), 1253 (m), 1159 (m), 1099 (m), 1047 (m), 1001 (s), 938 (w), 912 (m), 835 (s), 776 (s), 681 (w) cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 5.76 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 6.5 Hz, 1 H, H-4), 5.42 (dd, *J* = 15.9, 0.7 Hz, 1 H, H-1), 5.34 (dd, *J* = 15.9, 6.5 Hz, 1 H, H-2), 4.96 (ddd, *J* = 17.2, 1.7, 1.6 Hz, 1 H, H-5), 4.93 (ddd, *J* = 10.3, 1.7, 1.3 Hz, 1 H, H-5), 4.70-4.68 (m, 2 H, 2xH-9), 3.74 (dd, *J* = 8.3, 6.0 Hz, 1 H, H-14), 2.81 (sext td, *J* = 6.7, 1.2, 0.7 Hz, 1 H, H-3), 2.03-2.00 (m, 1 H, H-12), 1.82-1.70 (m, 2 H, 2xH-13), 1.57-1.50 (m, 1 H, H-12), 1.29 (s, 3 H, H-18), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, H-20), 1.03 (s, 3 H, H-16), 0.98 (s, 3 H, H-17), 0.91 (s, 9 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.08 (s, 3 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.07 (s, 3 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃) ppm

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm): 211.7 (C-10), 143.2 (C-4), 134.9 (C-1), 132.4 (C-2), 112.8 (C-5), 88.0 (C-11), 86.9 (C-14), 66.7 (C-9), 40.6 (C-3), 38.9, 36.0 (C-12, C-15), 26.5 (C-13), 26.0 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 24.5, 24.4, 24.0 (C-16, C-17, C-18), 20.2 (C-20), 18.7 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), -5.2, -5.3 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃) ppm

HRMS-ESI (C₂₂H₄₀NaO₃Si): berechnet 403.2644 [M+Na]⁺, gefunden 403.2681.

Aldol-Produkt 119

65 mg des Alkohols **117** (0.38 mmol) wurden in 3 ml CH₂Cl₂ gelöst, bei 0 °C mit 222 mg Dess-Martin-Periodinan (0.52 mmol, 1.4 Äq) und 110 mg NaHCO₃ (1.3 mmol, 3.4 Äq) versetzt, auf RT erwärmt und 1 h gerührt. Dann wurde gesättigte NaHCO₃/Na₂S₂O₃-Lösung zugegeben und 30 min gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt (p > 600 mbar).

41 mg TBS-Keton **66** (0.11 mmol) wurden in 2.6 ml abs. THF gelöst, auf -78 °C abgekühlt, mit 0.2 ml KHMDS (Lösung in Toluol, 15 %ig, 0.66 mol/l, 0.13 mmol, 1.2 Äq) versetzt und 30 min gerührt. Dann wurde der zuvor hergestellte Aldehyd **118** in 0.3 ml abs. THF zugetropft und 35 min gerührt. Anschließend wurde zunächst Methanol und dann NH₄Cl-Lösung vorsichtig zugegeben, die Lösung auf RT erwärmt und mit MTB-Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, im Vakuum eingengt und über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 40:1 chromatographiert. Es wurden 37 mg (0.067 mmol, 61 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = + 53.9^\circ$ (c = 0.88 in CHCl₃)

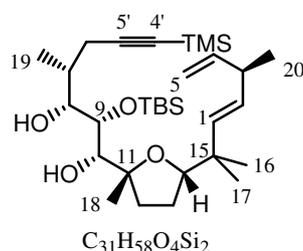
IR: $\tilde{\nu} = 3566$ (w), 2959 (m), 2931 (m), 2859 (m), 2174 (m), 1728 (m), 1463 (m), 1387 (m), 1364 (w), 1333 (w), 1249 (s), 1154 (m), 1090 (m), 1042 (m), 995 (m), 917 (w), 839 (s), 808 (w), 779 (m), 760 (m), 698 (w), 646 (w) cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 5.76 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 6.4 Hz, 1 H, H-4), 5.44 (dd, *J* = 15.8, 0.7 Hz, 1 H, H-1), 5.35 (dd, *J* = 15.8, 6.7 Hz, 1 H, H-2), 5.09 (d, *J* = 1.1 Hz, 1 H, H-9), 4.96 (dt, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1 H, H-5), 4.93 (ddd, *J* = 10.3, 1.6, 1.4 Hz, 1 H, H-5), 4.03 (br t, *J* = 10.5 Hz, 1 H, H-8), 3.79 (dd, *J* = 8.1, 6.7 Hz, 1 H, H-14), 2.81 (sext ddd, *J* = 6.7, 1.6, 1.4, 0.7 Hz, 1 H, H-3), 2.50 (dd, *J* = 16.9, 4.0 Hz, 1 H, H-6), 2.41 (dd, *J* = 16.9, 6.9 Hz, 1 H, H-6), 2.00 (br d, *J* = 11.9 Hz, 1 H, OH), 1.97-1.87 (m, 3 H, H-7, 2xH-12), 1.80 (ddt, *J* = 12.3, 7.4, 6.9 Hz, 1 H, H-13), 1.49 (dddd, *J* = 12.3, 9.5, 8.1, 6.8 Hz, 1 H, H-13'), 1.34 (s, 3 H, H-

18), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-19), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-20), 1.05 (s, 3 H, H-16), 1.02 (s, 3 H, H-17), 0.93 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.14 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.11 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -0.02 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 212.8 (C-10), 143.2 (C-4), 134.7 (C-1), 132.5 (C-2), 112.9 (C-5), 105.7 (C-5'), 88.8 (C-11), 86.5 (C-14), 86.2 (C-4'), 76.1 (C-9), 74.3 (C-8), 40.7 (C-3), 39.1 (C-15), 37.5 (C-12), 35.9 (C-7), 26.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 (C-13), 24.9 (C-16), 24.3 (C-18), 24.1 (C-17), 24.0 (C-6), 20.3 (C-20), 18.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 16.3 (C-19), 0.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -4.1, -5.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

Diol **120**



145 mg Aldol-Produkt **119** (0.26 mmol) wurden in 13 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, auf -78 °C gekühlt und mit 1.2 ml DIBAL (Lösung in Hexan, 1 mol/l, 1.2 mmol, 4.6 Äq) versetzt. Nach 6 h wurde die Lösung langsam erwärmt und bei -20 °C mit 4 ml dest. Wasser versetzt. Nach Erwärmung auf RT wurde gesättigte Kaliumnatriumtartrat-Lösung zugegeben und ca. 1 h gerührt. Dann wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert und die organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingedampft und über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 40:1 chromatographiert. Es wurden 96 mg (0.17 mmol, 65 %) des Diols als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.8$ ° (c = 0.89 in CHCl_3)

IR: $\tilde{\nu} = 3551$ (w), 2958 (m), 2875 (m), 2165 (m), 1636 (w), 1461 (m), 1386 (m), 1247 (s), 1198 (w), 1135 (w), 1113 (w), 1070 (m), 1037 (m), 986 (m), 961 (w), 913 (m), 837 (s), 777 (s), 759 (s), 698 (m), 666 (w), 635 (w), 609 (w) cm^{-1}

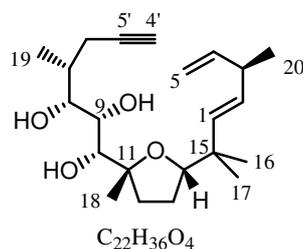
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.77 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.6$ Hz, 1 H, H-4), 5.42 (dd, $J = 15.8, 0.5$ Hz, 1 H, H-1), 5.35 (dd, $J = 15.8, 6.1$ Hz, 1 H, H-2), 4.96 (ddd, $J = 17.1, 1.8, 1.4$ Hz, 1 H, H-5), 4.93 (ddd, $J = 10.4, 1.8, 1.3$ Hz, 1 H, H-5), 3.75 (dd, $J = 6.9, 0.9$ Hz, 1 H, H-9), 3.70 (dd, $J = 8.5, 6.3$ Hz, 1 H, H-14), 3.45 (dd, $J = 6.9, 3.2$ Hz, 1 H, H-10), 3.34

(td, $J = 9.4, 0.9$ Hz, 1 H, H-8), 2.82 (sext m, $J = 6.6$ Hz, 1 H, H-3), 2.81 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H, 10-OH), 2.64 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H, 8-OH), 2.47 (dd, $J = 16.8, 6.1$ Hz, 1 H, H-6), 2.40 (dd, $J = 16.8, 3.9$ Hz, 1 H, H-6), 2.16-2.08 (m, 1 H, H-12), 1.90-1.78 (m, 2 H, H-7, H-13), 1.74-1.57 (m, 2 H, H-12, H-13), 1.18 (s, 3 H, H-18), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-20), 1.02 (s, 3 H, H-16), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-19), 0.95 (s, 3 H, H-17), 0.89 (s, 9 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.17 (s, 3 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.13 (s, 12 H, Si(CH₃)₃, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm): 143.3 (C-4), 134.7 (C-1), 132.7 (C-2), 112.8 (C-5), 105.9 (C-5'), 86.0 (C-4'), 85.4 (C-14), 83.9 (C-11), 77.6 (C-10), 73.7 (C-9), 72.8 (C-8), 40.6 (C-3), 38.9 (C-15), 35.4 (C-12), 35.4 (C-7), 27.5 (C-13), 26.3 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 24.6 (C-16), 24.5 (C-17), 23.8 (C-6), 21.1 (C-18), 20.2 (C-20), 18.8 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 15.9 (C-19), 0.4 (Si(CH₃)₃), -3.4, -4.7 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃) ppm

HRMS-ESI (C₃₁H₅₉O₄Si₂): berechnet 551.3952 [M+H]⁺, gefunden 551.3952.

Triol **121**¹³⁶



75.6 mg des Silylethers **120** (0.14 mmol) wurden in 4 ml abs. THF gelöst, mit 100 mg TBAF·3H₂O (0.32 mmol, 2.3 Äq) in 3 ml abs. THF versetzt und 10 min gerührt. Die Lösung wurde mit THF über Kieselgel filtriert. Es wurden 50.0 mg (0.14 mmol, 100 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -9.5^\circ$ (c = 0.94 in CHCl₃)

IR: $\tilde{\nu} = 3473$ (br, m), 3312 (m), 3078 (w), 2966 (s), 2932 (m), 2872 (m), 2118 (w), 1637 (w), 1461 (m), 1385 (m), 1290 (w), 1250 (w), 1054 (m), 1025 (m), 994 (m), 913 (m), 847 (w), 792 (w), 637 (m) cm⁻¹

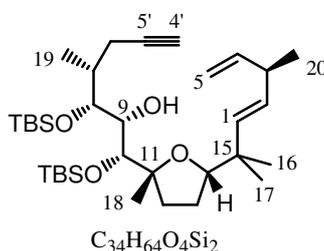
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 5.77 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 6.7$ Hz, 1 H, H-4), 5.44 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H, H-1), 5.38 (dd, $J = 15.9, 5.9$ Hz, 1 H, H-2), 4.96 (ddd, $J = 17.2, 1.7, 1.6$

¹³⁶ B. M. Trost, P. E. Harrington, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5028-5029

Hz, 1 H, H-5), 4.93 (ddd, $J = 10.3, 1.7, 1.4$ Hz, 1 H, H-5), 3.97 (td, $J = 2.3, 1.3$ Hz, 1 H, H-9), 3.74 (dd, $J = 8.8, 6.5$ Hz, 1 H, H-14), 3.60 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, 9-OH), 3.51 (dd, $J = 7.6, 2.4$ Hz, 1 H, H-8), 3.46 (s, 1 H, H-10), 3.33 (br. s, 1 H, 8-OH), 3.06 (br. s, 1 H, 10-OH), 2.82 (qddt, $J = 6.9, 6.7, 5.9, 1.3$ Hz, 1 H, H-3), 2.41 (ddd, $J = 16.8, 4.6, 2.7$ Hz, 1 H, H-6), 2.33 (ddd, $J = 16.8, 7.0, 2.7$ Hz, 1 H, H-6), 2.16 (ddd, $J = 12.2, 9.5, 4.8$ Hz, 1 H, H-12), 1.99 (ddqd, $J = 7.6, 7.0, 6.8, 4.6$ Hz, 1 H, H-7), 1.94 (t, $J = 2.7$ Hz, 1 H, H-4'), 1.81 (dddd, $J = 12.4, 8.6, 6.5, 4.8$ Hz, 1 H, H-13), 1.71 (dddd, $J = 12.4, 9.5, 8.8, 7.6$ Hz, 1 H, H-13), 1.58 (ddd, $J = 12.2, 8.6, 7.2$ Hz, 1 H, H-12), 1.23 (s, 3 H, H-18), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-19), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-20), 1.02 (s, 3 H, H-16), 0.95 (s, 3 H, H-17) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 143.1 (C-4), 134.4 (C-1), 133.1 (C-2), 112.9 (C-5), 86.8 (C-14), 86.1 (C-11), 83.3 (C-5'), 77.29 (C-10), 77.25 (C-8), 69.5 (C-4'), 69.0 (C-9), 40.7 (C-3), 39.0 (C-15), 35.0 (C-12), 34.8 (C-7), 27.0 (C-13), 24.7 (C-16), 24.5 (C-17), 23.7 (C-18), 21.4 (C-6), 20.2 (C-20), 16.4 (C-19) ppm

Bis-TBS-Ether **121a**

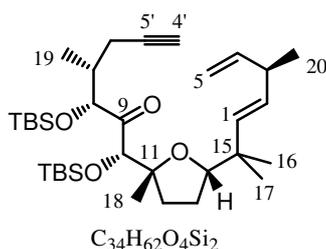


65 mg des Triols **121** (0.18 mmol) wurden in 5 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, mit einer Spatelspitze Molekularsieb 4\AA und 0.1 ml 2,6-Lutidin (0.86 mmol, 4.8 Äq) versetzt und mittels einer Eis-Kochsalz-Kältemischung auf ca. -20°C gekühlt. Dann wurden 83 μl TBSOTf (0.38 mmol, 2.1 Äq) zugetropft und 1 h gerührt. Währenddessen wurden in mehreren Portionen 260 μl TBSOTf (1.18 mmol, 6.6 Äq) und 0.2 ml 2,6-Lutidin (1.72 mmol, 9.6 Äq) tropfenweise zugegeben. Nach Ende der Reaktion wurde mit dest. Wasser hydrolysiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde mehrfach über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 120:1 – 80:1 chromatographiert. So wurden 68.3 mg (0.12 mmol, 67 %) des gewünschten Produktes als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 5.78 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.6 Hz, 1 H, H-4), 5.45 (dd, *J* = 15.9, 1.0 Hz, 1 H, H-1), 5.33 (dd, *J* = 15.9, 6.5 Hz, 1 H, H-2), 4.97 (ddd, *J* = 17.1, 1.8, 1.6 Hz, 1 H, H-5), 4.93 (ddd, *J* = 10.4, 1.8, 1.3 Hz, 1 H, H-5), 3.76 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 1 H, H-14), 3.65 (s, 1 H, H-10), 3.49 (dd, *J* = 9.0, 1.4 Hz, 1 H, H-8), 3.35 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H, H-9), 2.82 (sext m, *J* = 6.7 Hz, 1 H, H-3), 2.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 9-OH), 2.22 (ddd, *J* = 17.0, 3.7, 2.8 Hz, 1 H, H-6), 2.11 (ddd, *J* = 17.0, 10.3, 2.6 Hz, 1 H, H-6), 1.94-1.83 (m, 2 H, H-7, H-13), 1.90 (t, *J* = 2.6 Hz, 1 H, H-4'), 1.68-1.60 (m, 2 H, H-12, H-13), 1.39-1.30 (m, 1 H, H-12), 1.16 (s, 3 H, H-18), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, H-19), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, H-20), 0.99 (s, 3 H, H-16), 0.95 (s, 3 H, H-17'), 0.93 (s, 9 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.90 (s, 9 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.21 (s, 3 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.15 (s, 3 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.11 (s, 3 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.04 (s, 3 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm): 143.6 (C-4), 135.4 (C-1), 131.9 (C-2), 112.7 (C-5), 86.2 (C-11), 84.8 (C-14), 84.2 (C-5'), 78.3 (C-8), 77.4 (C-10), 73.2 (C-9), 69.0 (C-4'), 40.6 (C-3), 39.5 (C-15), 35.04 (C-12), 34.98 (C-7), 26.4 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 26.3 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 26.0 (C-13), 24.4 (C-16), 24.3 (C-17), 20.3 (C-20), 19.1 (C-6), 18.8 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 18.8 (C-19), 18.7 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 18.4 (C-18), -3.1 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), -3.6 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), -4.3 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), -5.1 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃) ppm

Keton 122



68 mg des Alkohols **121a** (0.11 mmol) wurden in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst, bei 0 °C mit 150 mg NaHCO₃ (1.8 mmol, 16.4 Äq) und 80 mg Dess-Martin-Periodinan (0.19 mmol, 1.7 Äq) versetzt, auf RT erwärmt und 24 h gerührt. Währenddessen wurde zweimal jeweils eine Spatelspitze Dess-Martin-Periodinan hinzugegeben. Dann wurde gesättigte NaHCO₃/Na₂S₂O₃-Lösung zugegeben und 60 min gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, im Vakuum eingengt und über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester

40:1 chromatographiert. Es wurden 67 mg (0.11 mmol, 100 %, einige Verunreinigungen konnten nicht abgetrennt werden) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

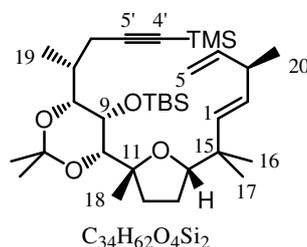
$[\alpha]_D^{20} = -37.5^\circ$ ($c = 1.05$ in CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.77 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 6.5$ Hz, 1 H, H-4), 5.42 (dd, $J = 15.9, 0.9$ Hz, 1 H, H-1), 5.31 (dd, $J = 15.9, 6.7$ Hz, 1 H, H-2), 4.96 (dt, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1 H, H-5), 4.93 (ddd, $J = 10.3, 1.7, 1.1$ Hz, 1 H, H-5), 4.70 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, H-8), 4.35 (s, 1 H, H-10), 3.71-3.65 (m, 1 H, H-14), 2.81 (sext. m, $J = 6.7$ Hz, 1 H, H-3), 2.32-2.10 (m, 3 H, 2xH-6, H-7), 1.91 (t, $J = 2.6$ Hz, 1 H, H-4'), 1.84-1.73 (m, 2 H, H-12, H-13), 1.60-1.50 (m, 2 H, H-12, H-13), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, H-19), 1.13 (s, 3 H, H-18), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-20), 0.97 (s, 3 H, H-16), 0.96 (s, 3 H, H-17), 0.93 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.92 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.18 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.15 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.03 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 208.9 (C-9), 143.5 (C-4), 135.7 (C-1), 131.8 (C-2), 112.7 (C-5), 84.9 (C-11), 84.6 (C-14), 83.9 (C-5'), 80.0 (C-10), 78.5 (C-8), 69.4 (C-4'), 40.6 (C-3), 39.2 (C-15), 36.4 (C-7), 34.0 (C-12), 26.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 (C-13), 24.6 (C-16), 24.1 (C-17), 20.3 (C-20), 19.9 (C-6), 19.6 (C-18), 18.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 17.0 (C-19), -3.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -4.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -4.77 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -4.84 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{NaO}_4\text{Si}_2$): berechnet 613.4084 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 613.4105.

Acetonid **123**

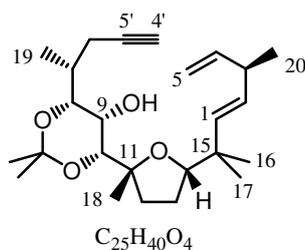


Das Diol **120** (73.6 mg, 0.134 mmol) wurde in 5 ml 2,2-Dimethoxypropan gelöst, mit einer Spatelspitze *para*-Toluolsulfonsäure versetzt und 22.5 h gerührt. Nach Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Es wurden 72.3 mg des Produktes (0.122 mmol, 91 %) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.78 (ddd, $J = 17.0, 10.5, 6.6$ Hz, 1 H, H-4), 5.42 (dd, $J = 15.9, 1.0$ Hz, 1 H, H-1), 5.31 (dd, $J = 15.9, 6.5$ Hz, 1 H, H-2), 4.97 (ddd, $J = 17.0, 1.7, 1.5$ Hz, 1 H, H-5), 4.96 (ddd, $J = 10.5, 1.7, 1.3$ Hz, 1 H, H-5), 3.78 (dd, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 1 H, H-14), 3.74 (br s, 1 H, H-9), 3.55 (d, $J = 0.5$ Hz, 1 H, H-10), 3.37 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H, H-8), 2.82 (sext q, $J = 6.7, 1.1$ Hz, 1 H, H-3), 2.44 (dd, $J = 16.6, 6.0$ Hz, 1 H, H-6), 2.24 (dd, $J = 16.6, 3.4$ Hz, 1 H, H-6), 1.99-1.88 (m, 2 H, H-7, H-13), 1.71-1.62 (m, 1 H, H-13), 1.60-1.55 (m, 2 H, 2xH-12), 1.45 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.42 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.23 (s, 3 H, H-18), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 6 H, H-20), 1.00 (s, 3 H, H-16), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 6 H, H-19), 0.94 (s, 3 H, H-17), 0.90 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.14 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.10 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 143.5 (C-4), 135.6 (C-1), 131.6 (C-2), 112.8 (C-5), 105.7 (C-5'), 99.3 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 85.7 (C-4'), 85.3 (C-14), 84.6 (C-11), 80.8 (C-10), 77.1 (C-8), 66.0 (C-9), 40.7 (C-3), 39.7 (C-15), 33.9 (C-12), 30.9 (C-7), 29.6 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.6 (C-13), 26.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.9 (C-16), 24.2 (C-17), 22.7 (C-6), 21.2 (C-18), 20.4 (C-20), 19.2 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 15.4 (C-19), 0.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -1.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -2.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

Alkohol 123a



72 mg des Silylethers **123** (0.12 mmol) wurden in 5 ml abs. THF gelöst, mit 100 mg TBAF·3H₂O (0.32 mmol, 2.3 Äq) in 4 ml abs. THF versetzt und 120 min gerührt. Die Lösung wurde mit MTBE über Kieselgel filtriert. Es wurden 44 mg (0.11 mmol, 92 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.6^\circ$ ($c = 0.78$ in CHCl_3)

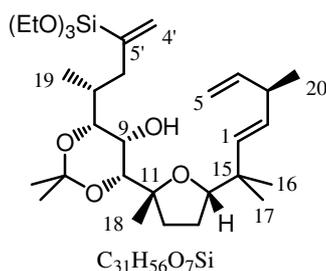
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.77 (ddd, $J = 16.8, 10.7, 6.6$ Hz, 1 H, H-4), 5.49 (dd, $J = 15.7, 1.0$ Hz, 1 H, H-1), 5.28 (dd, $J = 15.7, 7.2$ Hz, 1 H, H-2), 4.94 (dt, $J = 16.8, 1.7$ Hz, 1 H, H-5), 4.91 (ddd, $J = 10.7, 1.7, 1.4$ Hz, 1 H, H-5), 4.19 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, OH), 3.81-

3.79 (m, 1 H, H-9), 3.71 (dd, $J = 8.4, 6.7$ Hz, 1 H, H-14), 3.50 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-10), 3.46 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H, H-8), 2.80 (sext q, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1 H, H-3), 2.43 (ddd, $J = 16.6, 6.1, 2.7$ Hz, 1 H, H-6), 2.27 (ddd, $J = 16.6, 3.3, 2.7$ Hz, 1 H, H-6), 2.18-2.06 (m, 2 H, H-7, H-12), 1.90 (t, $J = 2.7$ Hz, 1 H, H-4'), 1.76-1.67 (m, 2 H, 2xH-13), 1.53 (ddd, $J = 11.8, 8.5, 7.7$ Hz, 1 H, H-12), 1.44 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.26 (s, 3 H, H-18), 1.05 (2d, $J = 6.8$ Hz, 6 H, H-19, H-20), 1.00 (s, 3 H, H-16), 0.99 (s, 3 H, H-17) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 143.6 (C-4), 136.2 (C-1), 131.4 (C-2), 112.5 (C-5), 99.0 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 87.0 (C-14), 85.0 (C-11), 82.7 (C-5'), 75.5, 75.4 (C-8, C-10), 69.4 (C-4'), 63.7 (C-9), 40.6 (C-3), 39.2 (C-15), 35.5 (C-12), 31.6 (C-7), 29.8 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.1 (C-13), 24.6 (C-16), 23.8 (C-18), 23.4 (C-17), 21.8 (C-6), 20.4 (C-20), 19.0 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 14.4 (C-19) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Na}$): berechnet 427.2824 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 427.2819.

Vinylsilan **128**



18 mg des Alkins **123a** (44.5 μmol) wurden in 2 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, mit 24 μl $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ (21.5 mg, 130.9 μmol , 2.9 Äq) und anschließend mit 1 mg $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ (2.0 μmol , 4.5 mol-%) in 0.5 ml abs. CH_2Cl_2 versetzt und 50 min gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert. Es wurden 21.9 mg (38.5 μmol , 87 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.3^\circ$ ($c = 0.90$ in CHCl_3)

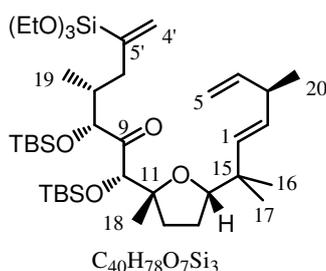
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.78 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1 H, H-4), 5.75-5.74 (m, 1 H, H-4'), 5.71 (dd, $J = 3.2, 1.2$ Hz, 1 H, H-4'), 5.49 (dd, $J = 16.0, 1.0$ Hz, 1 H, H-1), 5.28 (dd, $J = 16.0, 7.3$ Hz, 1 H, H-2), 4.95 (dt, $J = 17.1, 1.7$ Hz, 1 H, H-5), 4.91 (dt, $J = 10.4, 1.7$ Hz, 1 H, H-5), 3.82 (q, $J = 6.9$ Hz, 6 H, OCH_2CH_3), 3.79-3.76 (m, 2 H, H-9, OH), 3.71 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H-14), 3.49 (s, 1 H, H-10), 3.21 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H, H-8), 2.81 (sext. m, $J = 7.1$ Hz, 1 H, H-3), 2.78-2.72 (m, 1 H, H-6), 2.22-2.12 (m, 1 H, H-7), 2.07 (dt, $J = 12.1,$

7.0 Hz, 1 H, H-12), 1.75-1.64 (m, 3 H, H-6, 2xH-13), 1.56-1.49 (m, 1 H, H-12), 1.42 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.36 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.26 (s, 3 H, H-18), 1.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 9 H, OCH_2CH_3), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-20), 1.00 (s, 3 H, H-16), 0.99 (s, 3 H, H-17), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-19) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 143.7 (C-4), 142.4 (C-5'), 136.2 (C-1), 131.4 (C-2), 130.6 (C-4'), 112.5 (C-5), 98.9 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 86.8 (C-14), 85.0 (C-11), 87.9 (C-8), 76.1 (C-10), 63.9 (C-9), 58.6 (OCH_2CH_3), 40.7 (C-3), 39.3 (C-15), 39.1 (C-6), 35.3 (C-12), 32.3 (C-7), 29.9 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.1 (C-13), 24.6 (C-16), 23.8 (C-18), 23.5 (C-17), 20.4 (C-20), 19.1 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.3 (OCH_2CH_3), 14.1 (C-19) ppm

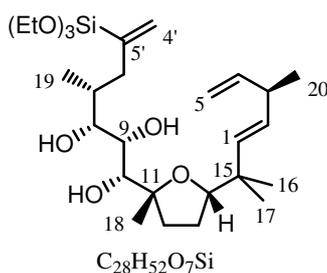
HRMS-ESI ($\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{O}_7\text{NaSi}$): berechnet 591.3693 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 591.3685

Vinylsilan **129**



9.9 mg des Alkins **122** (16.8 μmol) wurden in 1 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, bei 0 °C mit 4 μl $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ (21.8 μmol , 1.3 Äq) und anschließend mit 0.15 mg $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ (0.3 μmol , 2 mol-%) in 0.15 ml abs. CH_2Cl_2 versetzt und bei RT gerührt. Nach 3 d wurden erneut 4 μl $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ (21.8 μmol , 1.3 Äq) und 0.3 mg $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ (0.3 μmol , 2 mol-%) in 0.15 ml abs. CH_2Cl_2 zugegeben. Nach 1 d wurde die Lösung im Vakuum eingedunstet und der Rückstand mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 \rightarrow 3:1 über Kieselgel chromatographiert. Es wurden 9 mg (11.9 μmol , 71 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

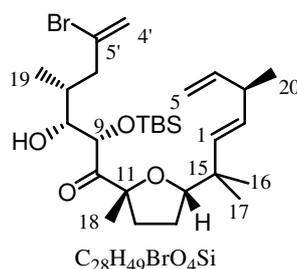
Menge und Reinheit des erhaltenen Produktes lassen keine eindeutige Zuordnung der $^1\text{H-NMR}$ -Daten zu. Die Identität des Produktes kann jedoch anhand charakteristischer Peaks recht sicher bestätigt werden, so sind alle olefinischen und zu Oxy-Substituenten geminalen Protonen ebenso in den erwarteten Bereichen des Spektrums auffindbar, wie die der Triethylsilylgruppe.

Vinylsilan **130**

11 mg des Alkins **121** (30.2 μmol) wurden in 1 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst, bei 0 °C mit 7 μl (EtO)₃SiH (38.2 μmol , 1.3 Äq) und anschließend mit 0.3 mg [Cp**Ru*(MeCN)₃]PF₆ (0.6 μmol , 2 mol-%) in 0.3 ml abs. CH₂Cl₂ versetzt und bei RT gerührt. Nach 3 d wurden erneut 7 μl (EtO)₃SiH (38.2 μmol , 1.3 Äq) und 0.3 mg [Cp**Ru*(MeCN)₃]PF₆ (0.6 μmol , 2 mol-%) in 0.3 ml abs. CH₂Cl₂ zugegeben. Nach 4 h wurde die Lösung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 → 3:1 über Kieselgel chromatographiert. Es wurden 4 mg (7.6 μmol , 25 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

Wegen der geringen Menge und der nicht ausreichenden Reinheit der erhaltenen Probe können nicht alle ¹H-NMR-Signale eindeutig zugeordnet werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 5.79 (ddd, *J* = 17.2, 10.2, 6.7 Hz, 1 H, H-4), 5.75-5.73 (m, 1 H, H-4'), 5.69-5.67 (m, 1 H, H-4'), 5.47 (dd, *J* = 15.9, 0.9 Hz, 1 H, H-1), 5.37 (dd, *J* = 15.9, 6.5 Hz, 1 H, H-2), 4.98 (dt, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1 H, H-5), 4.94 (ddd, *J* = 10.2, 1.6, 1.4 Hz, 1 H, H-5), 4.03-4.00 (m, 1 H, CHOH), 3.82 (q, *J* = 7.0 Hz, 6 H, Si(OCH₂CH₃)₃), 3.75-3.71 (m, 2 H), 3.53-3.44 (m, 2 H), 3.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 3.07 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 2.83 (sext. q, *J* = 6.7, 1.1 Hz, 1 H, H-3), 2.52 (br d, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 2.26-2.19 (m, 1 H), 2.05-1.94 (m, 2 H), 1.84-1.70 (m, 2 H), 1.23 (s, 3 H, H-18), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 9 H, Si(OCH₂CH₃)₃), 1.08 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H, H-20), 1.03 (s, 3 H, H-16), 0.97 (s, 3 H, H-17), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, H-19) ppm

Aldol-Produkt 139

0.2 ml Oxalylchlorid (0.3 g, 2.4 mmol, 2 Äq) wurden in 12 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, auf $-78\text{ }^\circ C$ gekühlt und tropfenweise mit 0.35 ml DMSO (0.39 g, 4.9 mmol, 4.1 Äq) versetzt. Nach 30 min wurden 215.5 mg des Alkohols **134** (1.2 mmol) in 4 ml abs. CH_2Cl_2 zugetropft und weitere 50 min gerührt. Nach Zugabe von 1.25 ml Triethylamin (0.91 g, 9.0 mmol, 7.5 Äq) wurde im Verlauf von 2 h die Temperatur auf $-10\text{ }^\circ C$ erhöht, und die Reaktion dann durch Zugabe von dest. Wasser beendet. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und vorsichtig im Vakuum eingeeengt ($p > 550$ mbar).

151.7 mg TBS-Keton **66** (0.4 mmol) wurden in 8 ml abs. THF gelöst, auf $-78\text{ }^\circ C$ abgekühlt, mit 0.67 ml KHMDS (Lösung in Toluol, 15 %ig, 0.66 mol/l, 0.44 mmol, 1.1 Äq) versetzt und 35 min gerührt. Dann wurde der zuvor hergestellte Aldehyd **135** in 2 ml abs. THF zugetropft und 70 min gerührt. Anschließend wurde zunächst Methanol und dann vorsichtig ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben, die Lösung auf RT erwärmt und mit MTB-Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, im Vakuum eingeeengt und über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 40:1 chromatographiert. Es wurden 150.5 mg (0.27 mmol, 68 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

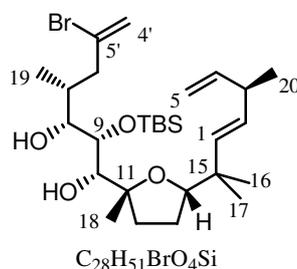
$[\alpha]_D^{20} = +44.4\text{ }^\circ$ ($c = 0.95$ in $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ = 7.26 ppm): 5.79 (ddd, $J = 17.1, 10.3, 6.5$ Hz, 1 H, H-4), 5.61 (t, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H-4'), 5.47 (t, $J = 1.1$ Hz, 1 H, H-4'), 5.46 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H, H-1), 5.38 (dd, $J = 16.1, 6.6$ Hz, 1 H, H-2), 5.13 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H, H-9), 4.98 (dt, $J = 17.1, 1.6$ Hz, 1 H, H-5), 4.96 (dt, $J = 10.3, 1.6$ Hz, 1 H, H-5), 3.93 (ddd, $J = 11.8, 9.2, 0.9$ Hz, 1 H, H-8), 3.82 (dd, $J = 7.9, 6.8$ Hz, 1 H, H-14), 3.10-3.07 (m, 1 H, H-6), 2.82 (sext. m, $J = 6.7$ Hz, 1 H, H-3), 2.23-2.11 (m, 2 H, H-6, H-7), 2.08 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, 8-OH), 1.95-1.90 (m, 2 H, 2xH-12), 1.88-1.79 (m, 1 H, H-13), 1.59-1.49 (m, 1 H, H-13), 1.36 (s, 3 H, H-18), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3

H, H-20), 1.06 (s, 3 H, H-16), 1.04 (s, 3 H, H-17), 0.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, H-19), 0.97 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.14 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.02 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm
 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 212.6 (C-10), 143.2 (C-4), 134.9 (C-1), 134.4 (C-5'), 132.4 (C-2), 118.0 (C-4'), 112.9 (C-5), 88.8 (C-11), 86.5 (C-14), 76.2 (C-9), 75.1 (C-8), 44.9 (C-6), 40.7 (C-3), 39.0 (C-15), 37.4 (C-12), 35.1 (C-7), 26.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 (C-13), 24.4, 24.3, 24.2 (C-16, C-17, C-18), 20.3 (C-20), 18.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 15.6 (C-19), -4.1, -5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{O}_4\text{SiNaBr}$): berechnet 579.2481 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 579.2482.

Vinylbromid **140**



150.5 mg Aldol-Produkt **139** (0.27 mmol) wurden in 14 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, auf -78 °C gekühlt und mit 1.5 ml DIBAL (Lösung in Hexan, 1 mol/l, 1.5 mmol, 5.6 Äq) versetzt. Nach 3 h wurde die Lösung langsam erwärmt und bei -45 °C mit 1.5 ml dest. Wasser versetzt. Nach Erwärmung auf RT wurde gesättigte Kaliumnatriumtartrat-Lösung zugegeben und ca. 2 h gerührt. Dann wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert und die organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingengt und über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 40:1 \rightarrow 20:1 chromatographiert. Es wurden 64.8 mg (0.12 mmol, 44 %) des Bromids **140** als farbloses Öl erhalten und 56.7 mg (0.10 mmol, 37 %) des stark verunreinigten Eduktes zurückgewonnen.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.2^\circ$ ($c = 1.3$ in CHCl_3)

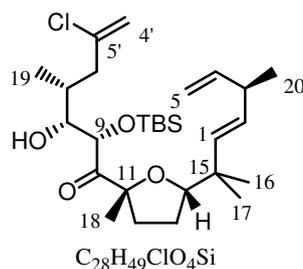
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.78 (ddd, $J = 17.2, 10.2, 6.7$ Hz, 1 H, H-4), 5.57 (t, $J = 1.5$ Hz, 1 H, H-4'), 5.44 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, H-1), 5.43 (t, $J = 1.2$ Hz, 1 H, H-4'), 5.37 (dd, $J = 16.0, 6.0$ Hz, 1 H, H-2), 4.98 (dt, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1 H, H-5), 4.94 (dt, $J = 10.2, 1.5$ Hz, 1 H, H-5), 3.82 (dd, $J = 6.5, 1.3$ Hz, 1 H, H-9), 3.71 (dd, $J = 8.7, 6.3$ Hz, 1 H, H-14), 3.48 (dd, $J = 6.5, 4.4$ Hz, 1 H, H-10), 3.21 (td, $J = 8.6, 1.3$ Hz, 1 H, H-8), 3.09-3.00 (m, 1 H, H-6),

2.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, 8-OH), 2.83 (sext. m, $J = 6.5$ Hz, 1 H, H-3), 2.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, 10-OH), 2.15-2.05 (m, 3 H, H-6, H-7, H-12), 1.88-1.80 (m, 1 H, H-13), 1.72-1.56 (m, 2 H, H-12, H-13), 1.22 (s, 3 H, H-18), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-20), 1.04 (s, 3 H, H-16), 0.96 (s, 3 H, H-17), 0.93 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.85 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, H-19), 0.17 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.15 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 143.3 (C-4), 134.6 (C-1), 134.5 (C-5'), 132.9 (C-2), 118.0 (C-4'), 112.9 (C-5), 85.6 (C-14), 84.0 (C-11), 77.4 (C-10), 74.0 (C-8), 73.8 (C-9), 44.8 (C-6), 40.6 (C-3), 38.9 (C-15), 35.7 (C-12), 34.3 (C-7), 27.4 (C-13), 26.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.7, 24.6 (C-16, C-17), 21.7 (C-18), 20.2 (C-20), 18.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 15.4 (C-19), -3.3, -4.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{SiBr}$): berechnet 559.2818 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 559.2819.

Aldol-Produkt 141



120 μl Oxalylchlorid (180 mg, 1.4 mmol, 1.6 Äq) wurden in 7 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, auf -78 °C gekühlt und tropfenweise mit 200 μl DMSO (220 mg, 2.8 mmol, 3.1 Äq) versetzt. Nach 15 min wurden 120 mg des Alkohols **137** (0.89 mmol) in 3.5 ml abs. CH_2Cl_2 zugetropft und weitere 25 min gerührt. Nach Zugabe von 0.6 ml Triethylamin (0.44 g, 4.3 mmol, 4.8 Äq) wurde im Verlauf von 2 h die Temperatur auf -20 °C erhöht, und die Reaktion dann durch Zugabe von dest. Wasser beendet. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Pentan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und vorsichtig im Vakuum eingeeengt ($p > 550$ mbar).

156 mg TBS-Keton **66** (0.41 mmol) wurden in 8 ml abs. THF gelöst, auf -78 °C abgekühlt, mit 0.68 ml KHMDS (Lösung in Toluol, 15 %ig, 0.66 mol/l, 0.45 mmol, 1.1 Äq) versetzt und 35 min gerührt. Dann wurde der zuvor hergestellte Aldehyd **138** in 3 ml abs. THF zugetropft und 70 min gerührt. Anschließend wurde zunächst Methanol und dann NH_4Cl -Lösung vorsichtig zugegeben, die Lösung auf RT erwärmt und mit MTB-Ether extrahiert. Die

organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingengt und über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 20:1 chromatographiert. Es wurden 85 mg (0.17 mmol, 41 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

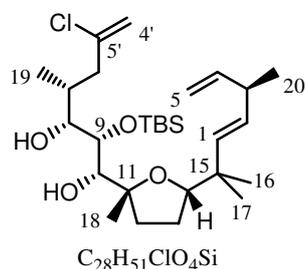
$[\alpha]_D^{20} = +46.5^\circ$ ($c = 0.94$ in CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm): 5.76 (ddd, $J = 17.3, 10.3, 6.7$ Hz, 1 H, H-4), 5.44 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H, H-1), 5.35 (dd, $J = 15.9, 6.5$ Hz, 1 H, H-2), 5.19 (s, 1 H, H-4'), 5.14 (s, 1 H, H-4'), 5.10 (d, $J = 0.7$ Hz, 1 H, H-9), 4.95 (dt, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 1 H, H-5), 4.93 (dt, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1 H, H-5), 3.88 (dd, $J = 11.6, 9.9$ Hz, 1 H, H-8), 3.80 (dd, $J = 7.9, 6.8$ Hz, 1 H, H-14), 2.95 (br. d, $J = 12.3$ Hz, 1 H, H-6), 2.80 (sext. m, $J = 6.6$ Hz, 1 H, H-3), 2.19-2.03 (m, 2 H, H-6, H-7), 2.04 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, 8-OH), 1.92-1.87 (m, 2 H, 2xH-12), 1.85-1.76 (m, 1 H, H-13), 1.56-1.46 (m, 1 H, H-13), 1.34 (s, 3 H, H-18), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-20), 1.03 (s, 3 H, H-16), 1.01 (s, 3 H, H-17), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, H-19), 0.93 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.12 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -0.02 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 = 77.16 ppm): 212.5 (C-10), 143.2 (C-4), 142.4 (C-5'), 134.9 (C-1), 132.4 (C-2), 113.6 (C-4'), 112.9 (C-5), 88.8 (C-11), 86.5 (C-14), 76.2 (C-9), 75.2 (C-8), 42.8 (C-6), 40.7 (C-3), 39.0 (C-15), 37.4 (C-12), 34.5 (C-7), 26.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 (C-13), 24.4, 24.3, 24.2 (C-16, C-17, C-18), 20.3 (C-20), 18.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 15.7 (C-19), -4.1, -5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{NO}_4\text{SiNaCl}$): berechnet 576.3252 $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeCN}]^+$, gefunden 576.3262.

Vinylchlorid 142



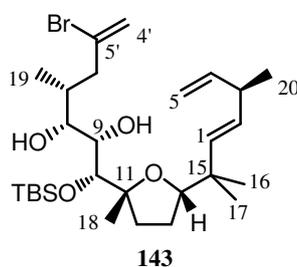
69.2 mg Aldol-Produkt **141** (0.13 mmol) wurden in 9.5 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, auf -78°C gekühlt und mit 0.8 ml DIBAL (Lösung in Hexan, 1 mol/l, 0.8 mmol, 6.2 Äq) versetzt. Nach 4.5 h wurde die Lösung zunächst mit 0.8 ml dest. Wasser und anschließend mit gesättigter Kaliumnatriumtartrat-Lösung versetzt und unter Erwärmung auf RT ca. 2 h gerührt. Dann

wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert und die organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingeengt und über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 40:1 \rightarrow 20:1 \rightarrow 10:1 chromatographiert. Es wurden 32 mg (0.06 mmol, 46 %) des Diols als farbloses Öl erhalten und 19.1 mg (0.04 mmol, 31 %) des Eduktes mäßig verunreinigt zurückgewonnen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.78 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 6.6$ Hz, 1 H, H-4), 5.44 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H, H-1), 5.37 (dd, $J = 16.1, 6.0$ Hz, 1 H, H-2), 5.19 (t, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-4'), 5.13 (t, $J = 1.2$ Hz, 1 H, H-4'), 4.98 (dt, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1 H, H-5), 4.94 (ddd, $J = 10.3, 1.6, 1.4$ Hz, 1 H, H-5), 3.82 (dd, $J = 6.5, 1.2$ Hz, 1 H, H-9), 3.71 (dd, $J = 8.7, 6.3$ Hz, 1 H, H-14), 3.48 (dd, $J = 6.5, 4.4$ Hz, 1 H, H-10), 3.21 (br. td, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 1 H, H-8), 2.94 (br. d, $J = 12.9$ Hz, 1 H, H-6), 2.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 8-OH), 2.88-2.79 (m, 1 H, H-3), 2.75 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, 10-OH), 2.16-2.01 (m, 3 H, H-6, H-7, H-12), 1.86-1.80 (m, 1 H, H-13), 1.72-1.58 (m, 2 H, H-12, H-13), 1.22 (s, 3 H, H-18), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-20), 1.04 (s, 3 H, H-16), 0.96 (s, 3 H, H-17), 0.92 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.86 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, H-19), 0.17 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.14 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 143.3 (C-4), 142.6 (C-5'), 134.6 (C-1), 132.9 (C-2), 113.6 (C-4'), 112.9 (C-5), 85.6 (C-14), 84.0 (C-11), 77.4 (C-10), 74.1 (C-8), 73.8 (C-9), 42.6 (C-6), 40.6 (C-3), 38.9 (C-15), 35.7 (C-12), 33.7 (C-7), 27.4 (C-13), 26.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.7, 24.6 (C-16, C-17), 21.7 (C-18), 20.2 (C-20), 18.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 15.6 (C-19), -3.3, -4.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

Daten zum Vinylbromid 143 (s. Abb. 3.1)

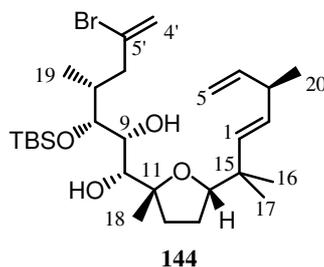


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.78 (ddd, $J = 17.3, 10.4, 6.5$ Hz, 1 H, H-4), 5.61 (t, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H-4'), 5.44 (dd, $J = 15.8, 1.0$ Hz, 1 H, H-1), 5.44-5.43 (m, 1 H, H-4'), 5.32 (dd, $J = 15.8, 6.7$ Hz, 1 H, H-2), 4.96 (dt, $J = 17.3, 1.7$ Hz, 1 H, H-5), 4.93 (ddd, $J = 10.4, 1.6,$

1.3 Hz, 1 H, H-5), 3.76 (dd, $J = 8.2, 6.1$ Hz, 1 H, H-14), 3.64 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H, H-10), 3.47-3.40 (m, 2 H, H-8, H-9), 3.06-2.93 (br m, 2 H, 8-OH, 9-OH), 2.81 (sext q, $J = 6.7, 1.3$ Hz, 1 H, H-3), 2.58 (br d, $J = 14.2$ Hz, 1 H, H-6), 2.33 (dd, $J = 14.2, 10.8$ Hz, 1 H, H-6), 1.99 (quin d, $J = 6.9, 3.6$ Hz, 1 H, H-7), 1.87 (dq, $J = 12.9, 8.6$ Hz, 1 H, H-13), 1.69-1.60 (m, 1 H, H-13), 1.60-1.50 (m, 2 H, 2xH-12), 1.17 (s, 3 H, H-18), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-20), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-19), 0.97 (s, 3 H, H-16), 0.96 (s, 3 H, H-17), 0.92 (s, 9 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.21 (s, 3 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.16 (s, 3 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm): 143.5 (C-4), 135.8 (C-1), 134.1 (C-5'), 131.8 (C-2), 118.5 (C-4'), 112.7 (C-5), 85.8 (C-11), 84.9 (C-14), 77.6 (C-10), 76.0 (C-8), 71.5 (C-9), 42.4 (C-6), 40.6 (C-3), 39.4 (C-15), 35.0 (C-12), 33.0 (C-7), 26.3 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 26.0 (C-13), 24.3, 23.9 (C-16, C-17), 20.2 (C-20), 18.9 (C-18), 18.6 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 16.8 (C-19), -3.8, -5.1 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃) ppm

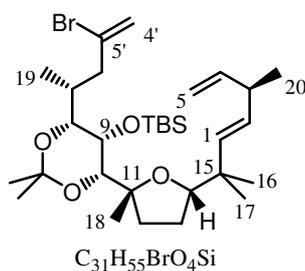
Daten zum Vinylbromid 144 (s. Abb. 3.1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 5.79 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 6.7$ Hz, 1 H, H-4), 5.57 (t, $J = 1.2$ Hz, 1 H, H-4'), 5.45 (dd, $J = 15.9, 0.6$ Hz, 1 H, H-1), 5.40 (t, $J = 1.1$ Hz, 1 H, H-4'), 5.37 (dd, $J = 15.9, 6.1$ Hz, 1 H, H-2), 4.99 (dt, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1 H, H-5), 4.95 (ddd, $J = 10.4, 1.6, 1.3$ Hz, 1 H, H-5), 3.85 (dd, $J = 7.3, 2.1$ Hz, 1 H, H-9), 3.72 (dd, $J = 8.8, 6.4$ Hz, 1 H, H-14), 3.70 (dd, $J = 7.4, 2.1$ Hz, 1 H, H-8), 3.41 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H, H-10), 3.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, 9-OH), 2.84 (sext m, $J = 6.8$ Hz, 1 H, H-3), 2.64 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H, 10-OH), 2.47 (br dd, $J = 14.2, 3.7$ Hz, 1 H, H-6), 2.30 (dd, $J = 14.2, 10.2$ Hz, 1 H, H-6), 2.19 (ddd, $J = 12.1, 9.5, 4.6$ Hz, 1 H, H-12), 2.13-2.05 (m, 1 H, H-7), 1.84-1.76 (m, 1 H, H-13), 1.73-1.64 (m, 1 H, H-13), 1.60-1.52 (m, 1 H, H-12), 1.22 (s, 3 H, H-18), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-20), 1.03 (s, 3 H, H-16), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-19), 0.96 (s, 3 H, H-17), 0.91 (s, 9 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.13 (s, 3 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.10 (s, 3 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 143.3 (C-4), 134.6 (C-1), 134.4 (C-5'), 132.8 (C-2), 118.2 (C-4'), 112.9 (C-5), 86.6 (C-14), 86.5 (C-11), 77.8 (C-8), 73.8 (C-10), 72.0 (C-9), 42.8 (C-6), 40.6 (C-3), 39.0 (C-15), 34.9 (C-12), 33.6 (C-7), 27.1 (C-13), 26.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.1, 24.4 (C-16, C-17), 23.9 (C-18), 20.2 (C-20), 18.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 17.2 (C-19), -3.6, -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

Vinylbromid 145



60 mg Diol **140** (0.11 mmol) wurden in 7 ml 2,2-Dimethoxypropan gelöst, mit einer Spatelspitze *para*-Toluolsulfonsäure (ca. 0.044 mmol, 0.4 Äq) versetzt und 16.5 h gerührt. Nach Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingeeengt und über ca. 5 g Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 80:1 chromatographiert. Es wurden 54.7 mg (0.091 mmol, 83 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

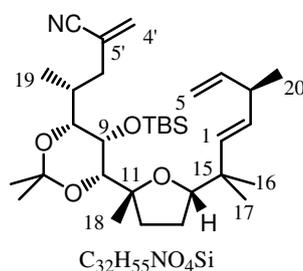
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.3^\circ$ ($c = 0.78$ in CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.78 (ddd, $J = 17.0, 10.2, 6.5$ Hz, 1 H, H-4), 5.56 (t, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H-4'), 5.43 (t, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H-4'), 5.42 (dd, $J = 15.8, 1.0$ Hz, 1 H, H-1), 5.31 (dd, $J = 15.8, 6.7$ Hz, 1 H, H-2), 4.97 (dt, $J = 17.0, 1.6$ Hz, 1 H, H-5), 4.93 (dt, $J = 10.2, 1.5$ Hz, 1 H, H-5), 3.79 (s, 1 H, H-9), 3.78 (dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz, 1 H, H-14), 3.53 (s, 1 H, H-10), 3.21 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H, H-8), 2.97 (dd, $J = 14.2, 3.6$ Hz, 1 H, H-6), 2.82 (sext m, $J = 6.2$ Hz, 1 H, H-3), 2.25-2.14 (m, 1 H, H-7), 1.98-1.86 (m, 2 H, H-6, H-13), 1.72-1.62 (m, 1 H, H-13), 1.62-1.52 (m, 2 H, 2xH-12), 1.46 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.38 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.23 (s, 3 H, H-18), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-20), 0.99 (s, 3 H, H-16), 0.95 (s, 3 H, H-17), 0.93 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.81 (d, 3 H, $J = 6.5$ Hz, H-19), 0.15 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.13 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 143.5 (C-4), 135.7 (C-1), 134.3 (C-5'), 131.6 (C-2), 118.0 (C-4'), 112.7 (C-5), 99.3 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 85.2 (C-14), 84.5 (C-11), 80.8 (C-10), 79.0 (C-8), 66.0 (C-9), 44.5 (C-6), 40.7 (C-3), 39.7 (C-15), 33.9 (C-12), 30.7 (C-7), 29.7 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.6 (C-13), 26.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.0 (C-16), 24.0 (C-17), 21.3 (C-18), 20.3 (C-20), 19.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.1 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 14.9 (C-19), -1.5, -2.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{31}\text{H}_{55}\text{O}_4\text{SiNaBr}$): berechnet 621.2951 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 621.2945.

Vinylcyanid **146**



74.3 mg Vinylbromid **145** (0.12 mmol) wurden in 25 ml abs. DMF gelöst, mit 170 mg CuCN (1.92 mmol, 16 Äq) versetzt und bei 140 °C 89 h gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Lösung mit Wasser und Petrolether/Diethylether versetzt, abgesaugt und die wässrige Phase mit Petrolether/Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingengt und über ca. 10 g Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 40:1 \rightarrow 10:1 chromatographiert. Es wurden 49.6 mg (0.091 mmol, 76 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten. Außerdem konnten 6.2 mg des Eduktes (0.01 mmol, 8%) reisoliert werden.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0.63^\circ$ ($c = 0.96$ in CHCl_3)

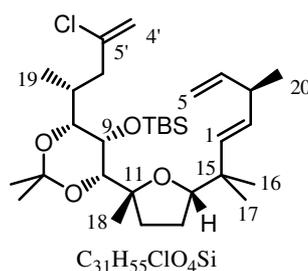
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.89 (t, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-4'), 5.78 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 6.7$ Hz, 1 H, H-4), 5.70 (t, $J = 0.9$ Hz, 1 H, H-4'), 5.41 (dd, $J = 16.0, 1.0$ Hz, 1 H, H-1), 5.31 (dd, $J = 16.0, 6.7$ Hz, 1 H, H-2), 4.97 (ddd, $J = 17.2, 1.7, 1.5$ Hz, 1 H, H-5), 4.93 (ddd, $J = 10.3, 1.7, 1.4$ Hz, 1 H, H-5), 3.78 (dd, $J = 8.3, 5.0$ Hz, 1 H, H-14), 3.78 (s, 1 H, H-9), 3.53 (s, 1 H, H-10), 3.20 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H, H-8), 2.82 (sext. q, $J = 6.7, 1.1$ Hz, 1 H, H-3), 2.79-2.74 (m, 1 H, H-6), 2.13 (ddqd, $J = 10.2, 10.0, 6.5, 3.5$ Hz, 1 H, H-7), 1.93 (dq, $J = 11.9, 8.3$ Hz, 1 H, H-13), 1.84 (dd, $J = 14.3, 10.0$ Hz, 1 H, H-6), 1.67 (dddd, $J = 12.1, 11.9, 7.3, 5.0$ Hz,

1 H, H-13), 1.63-1.57 (m, 2 H, H-12), 1.47 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.23 (s, 3 H, H-18), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-20), 0.99 (s, 3 H, H-16), 0.95 (s, 3 H, H-17), 0.93 (s, 9 H, , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (d, 3 H, $J = 6.5$ Hz, H-19), 0.13 (2 s, 6 H, , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 143.5 (C-4), 135.7 (C-1), 131.8 (C-4'), 131.6 (C-2), 122.5 (C-5'), 119.2 (CN), 112.7 (C-5), 99.4 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 85.2 (C-14), 84.4 (C-11), 80.7 (C-10), 78.8 (C-8), 65.8 (C-9), 40.7 (C-3), 39.7 (C-15), 37.8 (C-6), 33.9 (C-12), 31.3 (C-7), 29.6 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.6 (C-13), 26.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.0 (C-16), 23.9 (C-17), 21.3 (C-18), 20.3 (C-20), 19.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 15.4 (C-19), -1.5, -2.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{32}\text{H}_{56}\text{NO}_4\text{Si}$): berechnet 546.3973 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 546.4044.

Vinylchlorid 149



32 mg Diol **142** (0.062 mmol) wurden in 7 ml 2,2-Dimethoxypropan gelöst, mit einer Spatelspitze *para*-Toluolsulfonsäure versetzt und 2 h gerührt. Nach Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingengt und über ca. 2 g Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 120:1 chromatographiert. Es wurden 38 mg (~quant.) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.2^\circ$ (c = 0.98 in CHCl_3)

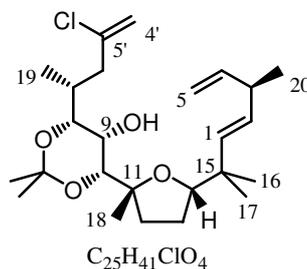
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.78 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 6.7$ Hz, 1 H, H-4), 5.42 (dd, $J = 15.8, 1.0$ Hz, 1 H, H-1), 5.31 (dd, $J = 15.8, 6.7$ Hz, 1 H, H-2), 5.18 (t, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-4'), 5.11 (t, $J = 1.2$ Hz, 1 H, H-4'), 4.97 (dt, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1 H, H-5), 4.93 (ddd, $J = 10.3, 1.4, 1.2$ Hz, 1 H, H-5), 3.79 (s, 1 H, H-9), 3.78 (dd, $J = 8.2, 4.8$ Hz, 1 H, H-14), 3.53 (s, 1 H, H-10), 3.19 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H, H-8), 2.87 (br. dd, $J = 14.3, 3.6$ Hz, 1 H, H-6), 2.82 (sext q,

$J = 6.7, 1.1$ Hz, 1 H, H-3), 2.20 (tqd, $J = 10.2, 6.6, 3.6$ Hz, 1 H, H-7), 1.93 (dq, $J = 12.1, 8.5$ Hz, 1 H, H-13), 1.84 (dd, $J = 14.3, 10.2$ Hz, 1 H, H-6), 1.71-1.56 (m, 3 H, 2xH-12, H-13), 1.46 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.38 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.23 (s, 3 H, H-18), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-20), 0.99 (s, 3 H, H-16), 0.95 (s, 3 H, H-17), 0.92 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.83 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, H-19), 0.13 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.12 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 143.5 (C-4), 142.5 (C-5'), 135.7 (C-1), 131.6 (C-2), 113.5 (C-4'), 112.7 (C-5), 99.3 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 85.2 (C-14), 84.5 (C-11), 80.8 (C-10), 79.0 (C-8), 66.0 (C-9), 42.2 (C-6), 40.7 (C-3), 39.7 (C-15), 33.9 (C-12), 30.1 (C-7), 29.7 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.6 (C-13), 26.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.0 (C-16), 24.0 (C-17), 21.3 (C-18), 20.3 (C-20), 19.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.1 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 15.0 (C-19), -1.5, -2.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{31}\text{H}_{55}\text{O}_4\text{SiNaCl}$): berechnet 577.3456 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 577.3466.

Vinylchlorid 150



38 mg des TBS-Ethers **149** (0.068 mmol) wurden in 2 ml abs. THF gelöst, mit 90 mg TBAF·3H₂O (0.29 mmol, 4.3 Äq) in 3 ml abs. THF versetzt und für 19 h gerührt. Die Lösung wurde mit MTBE über Kieselgel filtriert. Es wurden 27.9 mg (0.063 mmol, 93 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.0^\circ$ ($c = 1.15$ in CHCl_3)

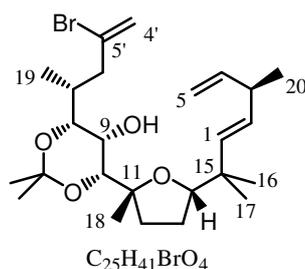
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.79 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.4$ Hz, 1 H, H-4), 5.50 (dd, $J = 15.8, 1.0$ Hz, 1 H, H-1), 5.28 (dd, $J = 15.8, 7.3$ Hz, 1 H, H-2), 5.19 (s, 1 H, H-4'), 5.12 (t, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-4'), 4.95 (dt, $J = 17.1, 1.7$ Hz, 1 H, H-5), 4.91 (ddd, $J = 10.4, 1.7, 1.4$ Hz, 1 H, H-5), 4.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H, 9-OH), 3.81 (dt, $J = 2.8, 1.4$ Hz, 1 H, H-9), 3.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H, H-14), 3.48 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H-10), 3.28 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H, H-8), 2.81 (br dd, $J = 14.5, 3.4$ Hz, 1 H, H-6), 2.86-2.76 (m, 1 H, H-3), 2.29 (tqd, $J = 9.8, 6.7, 3.4$ Hz, 1 H,

H-7), 2.15-2.08 (m, 1 H, H-12), 2.06 (dd, $J = 14.5, 9.8$ Hz, 1 H, H-6), 1.78-1.68 (m, 2 H, 2xH-13), 1.53 (dt, $J = 12.1, 8.0$ Hz, 1 H, H-12), 1.45 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.36 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.26 (s, 3 H, H-18), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-20), 1.01 (s, 3 H, H-16), 0.99 (s, 3 H, H-17), 0.96 (d, 3 H, $J = 6.7$ Hz, H-19) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 143.6 (C-4), 142.0 (C-5'), 136.1 (C-1), 131.4 (C-2), 113.5 (C-4'), 112.5 (C-5), 99.0 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 87.0 (C-14), 84.9 (C-11), 77.0 (C-8), 75.6 (C-10), 63.8 (C-9), 42.4 (C-6), 40.7 (C-3), 39.2 (C-15), 33.4 (C-12), 31.7 (C-7), 29.9 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.0 (C-13), 24.7 (C-16), 23.8 (C-18), 23.4 (C-17), 20.4 (C-20), 19.2 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 14.0 (C-19) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Cl}$): berechnet 441.2772 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 441.2774.

Vinylbromid 151



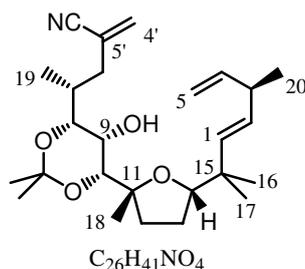
4.8 mg des Silylethers **145** (8.0 μmol) wurden in 0.5 ml abs. THF gelöst, mit 20 mg TBAF \cdot 3H $_2$ O (0.06 mmol, 7.5 Äq) in 0.5 ml abs. THF versetzt und 20 h gerührt. Die Lösung wurde mit MTBE über Kieselgel filtriert. Es wurden 3.4 mg (7.0 mmol, 88 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

Wegen der geringen Menge und der nicht ausreichenden Reinheit der erhaltenen Probe können nicht alle $^1\text{H-NMR}$ -Signale eindeutig zugeordnet werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6 = 7.16$ ppm): 5.84 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 6.3$ Hz, 1 H, H-4), 5.63 (dd, $J = 15.8, 1.0$ Hz, 1 H, H-1), 5.41 (dd, $J = 15.8, 7.3$ Hz, 1 H, H-2), 5.29 (t, $J = 0.9$ Hz, 1 H, H-4'), 5.04 (dt, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1 H, H-5), 5.01-4.99 (m, 1 H, H-4'), 4.98 (ddd, $J = 10.3, 1.8, 1.3$ Hz, 1 H, H-5), 4.19 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H, 9-OH), 3.69 (dt, $J = 3.3, 1.6$ Hz, 1 H, H-9), 3.60 (dd, $J = 9.8, 5.7$ Hz, 1 H, H-14), 3.21 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H-10), 3.10 (dt, $J = 9.2, 1.0$ Hz, 1 H, H-8), 2.86 (br sext, $J = 7.2$ Hz, 1 H, H-3), 2.52-2.43 (m, 1 H, H-14), 2.29 (dddd, $J = 14.0, 4.2, 1.3, 1.0$ Hz, 1 H, H-6), 2.08-1.98 (m, 2 H), 1.76 (dq, $J = 11.9, 9.4$ Hz, 1 H, H-13), 1.51-1.43

(m, 1 H), 1.49 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.33-1.25 (m, 1 H), 1.21 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.11 (s, 3 H, H-18), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-20), 1.08 (s, 6 H, H-16, H-17), 0.93 (d, 3 H, $J = 6.9$ Hz, H-19) ppm

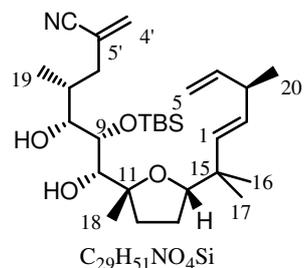
Vinylcyanid 152



5 mg des TBS-Ethers **146** (9.2 μmol) wurden in 1 ml abs. THF gelöst, mit 30 mg TBAF \cdot 3H₂O (0.095 mmol, 10 Äq) in 0.5 ml abs. THF versetzt und 80 min gerührt. Die Lösung wurde mit MTBE über Kieselgel filtriert. Es wurden 3.2 mg (7.4 mmol, 80 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

Menge und Reinheit des erhaltenen Produktes lassen keine eindeutige Zuordnung der ¹H-NMR-Daten zu. Die Identität des Produktes kann jedoch anhand charakteristischer Peaks recht sicher bestätigt werden, so sind alle olefinischen und zu Oxy-Substituenten geminalen Protonen in den erwarteten Bereichen des Spektrums auffindbar.

Vinylcyanid 146a



15.5 mg Acetonid **146** (28.4 μmol) wurden in einem Gemisch aus 4 ml Methanol und 5 ml Ethylenglycol gelöst, mit 15 mg PPTS (59.7 μmol , 2.1 Äq) versetzt und bei 50 °C 5 h gerührt.

Dann wurde NaHCO_3 -Lösung zugegeben und mit Petrolether/Essigsäureethylester > 10:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingengt und über ca. 2 g Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 30:1 \rightarrow 10:1 chromatographiert. So wurden 8.3 mg des Diols **146a** (16.4 μmol , 58%) und 3.8 mg des Edukts (7.0 μmol , 25%) jeweils als farblose Öle erhalten.

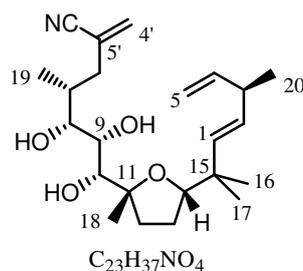
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21.9^\circ$ ($c = 0.81$ in CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.90 (t, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-4'), 5.78 (ddd, $J = 17.2, 10.2, 6.7$ Hz, 1 H, H-4), 5.74-5.72 (m, 1 H, H-4'), 5.43 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H, H-1), 5.37 (dd, $J = 15.7, 5.8$ Hz, 1 H, H-2), 4.98 (dt, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1 H, H-5), 4.95 (dt, $J = 10.2, 1.6$ Hz, 1 H, H-5), 3.82 (dd, $J = 6.5, 1.0$ Hz, 1 H, H-9), 3.72 (dd, $J = 8.9, 6.5$ Hz, 1 H, H-14), 3.48 (dd, $J = 6.5, 4.8$ Hz, 1 H, H-10), 3.22 (br. t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, H-8), 3.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 8-OH), 2.90-2.79 (m, 2 H, H-3, H-6), 2.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H, 10-OH), 2.15-1.99 (m, 3 H, H-6, H-7, H-12), 1.88-1.80 (m, 1 H, H-13), 1.72-1.56 (m, 2 H, H-12, H-13), 1.24 (s, 3 H, H-18), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-20), 1.04 (s, 3 H, H-16), 0.96 (s, 3 H, H-17), 0.92 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, H-19), 0.16 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.14 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 143.2 (C-4), 134.4 (C-1), 133.1 (C-2), 131.9 (C-4'), 122.6 (C-5'), 119.1 (CN), 113.0 (C-5), 85.7 (C-14), 84.1 (C-11), 77.3 (C-10), 73.7 (C-8), 73.5 (C-9), 40.6 (C-3), 38.9 (C-15), 38.2 (C-6), 35.8 (C-12), 34.8 (C-7), 27.4 (C-13), 26.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.8 (C-16), 24.7 (C-17), 21.9 (C-18), 20.2 (C-20), 18.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 15.8 (C-19), -3.3, -4.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{NO}_4\text{SiNa}$): berechnet 528.3485 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 528.3494.

Vinylecyanid 153



77.8 mg TBS-Ether **146a** (153.8 μmol) wurden in 45 ml abs. THF gelöst, mit 130 mg TBAF \cdot 3H₂O (412.0 μmol , 2.7 Äq) versetzt und 30 min gerührt. Dann wurde die Lösung mit MBTE über Kieselgel filtriert und im Vakuum eingengt. So wurden 65.1 mg des Triols **153** (> 99 %) als farbloses Öl erhalten.

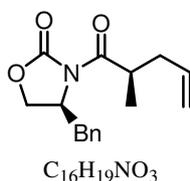
¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆ = 7.16 ppm): 5.84 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 6.8$ Hz, 1 H, H-4), 5.53 (dd, $J = 15.8, 0.9$ Hz, 1 H, H-1), 5.42 (dd, $J = 15.8, 6.5$ Hz, 1 H, H-2), 5.25 (t, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-4'), 5.08-5.00 (m, 3 H, 2xH-5, H-4'), 3.90-3.87 (m, 1 H, H-9), 3.80 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 9-OH), 3.50 (dd, $J = 9.2, 6.2$ Hz, 1 H, H-14), 3.47-3.42 (m, 1 H, H-8), 3.30 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H, H-10), 3.10-3.06 (m, 2 H, 10-OH, 8-OH), 2.83 (sext. m, $J = 6.9$ Hz, 1 H, H-3), 2.57-2.51 (m, 1 H, H-6), 2.15 (ddd, $J = 12.2, 9.5, 4.1$ Hz, 1 H, H-12), 2.07 (dq, $J = 9.9, 6.8, 3.2$ Hz, 1 H, H-7), 1.91 (dd, $J = 14.3, 9.9$ Hz, 1 H, H-6), 1.64 (dtd, $J = 12.2, 9.1, 8.5$ Hz, 1 H, H-13), 1.46 (dddd, $J = 12.2, 8.2, 6.2, 4.1$ Hz, 1 H, H-13), 1.31-1.23 (m, 1 H, H-12), 1.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, H-20), 1.05, 1.02, 0.89 (3s, H-16, H-17, H-18), 0.92 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, H-19) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆ = 128.06 ppm): 143.2 (C-4), 134.9 (C-1), 133.2 (C-2), 130.9 (C-4'), 122.8 (C-5'), 119.1 (CN), 113.2 (C-5), 86.9 (C-14), 86.5 (C-11), 77.3 (C-8), 76.5 (C-10), 70.0 (C-9), 41.0 (C-3), 39.0 (C-15), 37.1 (C-6), 35.1 (C-12), 34.9 (C-7), 27.4 (C-13), 24.9, 24.4, 23.7 (C-16, C-17, C-18), 20.3 (C-20), 16.3 (C-19) ppm

HRMS-ESI (C₂₃H₃₈NO₄): berechnet 392.2801 [M+H]⁺, gefunden 392.2799.

5.4 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.2

Olefin **161**^{51,100}

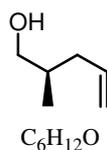


4.4 ml Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid (1 M Lösung in THF, 4.4 mmol, 1.1 Äq) wurden unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt, auf -78 °C abgekühlt und tropfenweise mit 933 mg Oxazolidinon **115** (4 mmol) in 2 ml abs. THF versetzt. Die Lösung wurde ca. 1 h gerührt und tropfenweise mit 1.5 ml Allyliodid (2.7 g, 16.0 mmol, 4 Äq) versetzt. Innerhalb von 2 h wurde die Temperatur auf 0 °C angehoben, dann die Lösung mit ges. Ammoniumchlorid-

Lösung versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Flashchromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester ergab 1.05 g des Produktes. Damit betrug die Ausbeute 3.84 mmol (96 %).

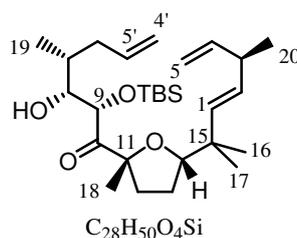
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 7.39-7.18 (m, 5 H, Ph), 5.83 (ddt, $J = 17.1, 10.0, 7.0$ Hz, 1 H, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 5.16-5.03 (m, 2 H, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 4.68 (dddd, $J = 9.9, 6.6, 4.0, 3.3$ Hz, 1 H, NCHBn), 4.24-4.10 (m, 2 H, OCH_2), 3.87 (sext, $J = 6.8$ Hz, 1 H, CHCH_3), 3.29 (dd, $J = 13.3, 3.3$ Hz, 1 H, PhCH_2), 2.69 (dd, $J = 13.3, 9.9$ Hz, 1 H, PhCH_2), 2.53 (dt, $J = 13.9, 6.9, 1.2$ Hz, 1 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2$), 2.24 (dt, $J = 13.9, 6.9, 1.2$ Hz, 1 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2$), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3) ppm

(R)-2-Methyl-4-penten-1-ol (162)^{51,100}



1.05 g Oxazolidinon **161** (3.84 mmol) wurden in 60 ml Diethylether gelöst, bei 0 °C mit 125 mg LiBH_4 (5.76 mmol, 1.5 Äq) und 100 μl dest. Wasser (5.6 mmol, 1.5 Äq) versetzt und 30 min gerührt. Dann wurde mit pH 7 Pufferlösung versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingengt und über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester chromatographiert. Es wurden 200.3 mg (2.0 mmol, 52 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

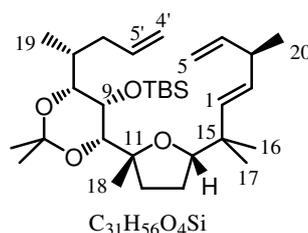
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.81 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 7.1$ Hz, 1 H, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 5.13-4.96 (m, 2 H, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 3.60-3.40 (m, 2 H, HOCH_2), 2.26-2.10 (m, 1 H, $\text{H}_2\text{CCH}=\text{CH}_2$), 2.03-1.86 (m, 1 H, $\text{H}_2\text{CCH}=\text{CH}_2$), 1.74 (sext, $J = 6.5$ Hz, 1 H, CH_3CH), 1.42-1.32 (br s, 1 H, OH), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, CH_3) ppm

Aldol-Produkt 66a

3.6 ml Oxalylchlorid (42 mmol, 2 Äq) wurden unter Stickstoff in 200 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst, auf -78 °C gekühlt und tropfenweise mit 6 ml DMSO (84.5 mmol, 4.0 Äq) versetzt. Nach 15 min wurden 2.1 g des Alkohols **162** (21 mmol) in 40 ml abs. CH₂Cl₂ zugetropft und weitere 70 min gerührt. Nach Zugabe von 22 ml Triethylamin (156.5 mmol, 7.5 Äq) wurde im Verlauf von 2 h die Temperatur auf -25 °C erhöht, und die Reaktion dann durch Zugabe von dest. Wasser beendet. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und vorsichtig im Vakuum eingengt (p > 550 mbar).

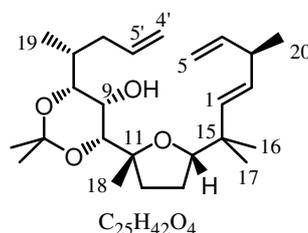
1.84 g TBS-Keton **66** (4.8 mmol) wurden unter Stickstoff in 100 ml abs. THF gelöst, auf -78 °C abgekühlt, mit 10.6 ml KHMDS (0.5 M Lösung in THF, 5.3 mmol, 1.1 Äq) versetzt und 30 min gerührt. Dann wurde der zuvor hergestellte Aldehyd **67** in 10 ml abs. THF gelöst, unter Stickstoff filtriert, zugetropft und 70 min gerührt. Anschließend wurde zunächst Methanol und dann NH₄Cl-Lösung vorsichtig zugegeben, die Lösung langsam auf RT erwärmt und mit MTB-Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, im Vakuum eingengt und über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 40:1 → 20:1 chromatographiert. Es wurden 2.1 g (4.4 mmol, 92 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 5.92-5.66 (m, 1 H, H-5'), 5.77 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.5 Hz, 1 H, H-4), 5.46 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, H-1), 5.34 (dd, *J* = 15.8, 5.9 Hz, 1 H, H-2), 5.16-4.90 (m, 5 H, H-5, H-4', H-9), 3.94-3.76 (m, 2 H, H-8, H-14), 2.80 (ps sext. *J* = 6.6 Hz, 1 H, H-3), 2.63-2.51 (m, 1 H, H-6), 2.00-1.66 (m, 6 H, 3xTHF, H-6, H-7, 8-OH), 1.56-1.45 (m, 1 H, THF), 1.34 (s, 3 H, H-18), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, H-20), 1.03, 1.01 (2s, 6 H, H-16, H-17), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, H-19), 0.93 (s, 9 H, Si(Me)₂*t*-Bu), 0.11 (s, 3 H, Si(CH₃)₂*t*-Bu), -0.02 (s, 3 H, Si(CH₃)₂*t*-Bu) ppm

Acetonid 163a

Das Diol **163** (91.8 mg, 191 μ mol) wurde in 5 ml 2,2-Dimethoxypropan gelöst, mit einer Spatelspitze *para*-Toluolsulfonsäure versetzt und 13 h gerührt. Nach Zugabe von ges. $NaHCO_3$ -Lösung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingengt. Es wurden 101.2 mg (102 %) des Rohproduktes als farbloses Öl erhalten und ohne Reinigung weiter eingesetzt.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$ = 7.26 ppm): 5.87-5.65 (m, 1 H, H-5'), 5.78 (ddd, J = 17.1, 10.4, 6.6 Hz, 1 H, H-4), 5.42 (d, J = 15.9 Hz, 1 H, H-1), 5.29 (dd, J = 15.9, 6.0 Hz, 1 H, H-2), 5.07-4.89 (m, 4 H, 2xH-4', 2xH-5), 3.78 (dd, J = 7.8, 4.1 Hz, 1 H, H-14), 3.75 (s, 1 H, H-9), 3.52 (s, 1 H, H-10), 3.18 (d, J = 9.5 Hz, 1 H, H-8), 2.81 (sext, J = 6.6 Hz, 1 H, H-3), 2.40-2.26 (m, 1 H, H-6), 2.01-1.80 (m, 3 H, THF, H-6, H-7), 1.73-1.52 (m, 3 H, 3xTHF), 1.46 (s, 3 H, $O_2C(CH_3)_2$), 1.39 (s, 3 H, $O_2C(CH_3)_2$), 1.22 (s, 3 H, H-18), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, H-20), 0.99 (s, 3 H, H-16), 0.94 (s, 3 H, H-17), 0.91 (s, 9 H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 0.81 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, H-19), 0.10 (s, 6 H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$) ppm

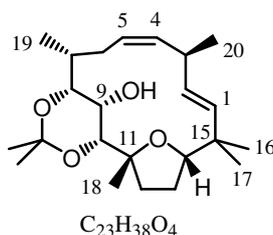
Alkohol 147

Das Acetonid **163a** (Rohprodukt, 101.2 mg, ca. 190 μ mol) wurde in 4 ml abs. THF gelöst, tropfenweise mit $TBAF \cdot 3H_2O$ (250 mg, 792 μ mol, 4.2 Äq) in 3 ml abs. THF versetzt und 19 h

gerührt. Die Lösung wurde über Kieselgel filtriert mit MTBE. Es wurden 70.3 mg (173 μmol , 91 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten. Eine weitere Reinigung war nicht notwendig.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.87-5.66 (m, 1 H, H-5'), 5.77 (ddd, $J = 17.3, 10.2, 6.2$ Hz, 1 H, H-4), 5.49 (dd, $J = 15.8, 0.7$ Hz, 1 H, H-1), 5.26 (dd, $J = 15.8, 7.2$ Hz, 1 H, H-2), 5.06-4.85 (m, 4 H, 2xH-4', 2xH-5), 4.12 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, OH), 3.80-3.65 (s, 2 H, H-9, H-14), 3.46 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H, H-10), 3.23 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, H-8), 2.80 (sext, $J = 6.9$ Hz, 1 H, H-3), 2.44-2.30 (m, 1 H, H-6), 2.17-1.90 (m, 3 H, THF, H-6, H-7), 1.77-1.63 (m, 2 H, 2xTHF), 1.59-1.47 (m, 1 H, THF), 1.44 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.35 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 (s, 3 H, H-18), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-20), 0.99 (s, 3 H, H-16), 0.98 (s, 3 H, H-17), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, H-19) ppm

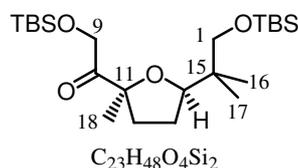
Olefin *ent*-148



32 mg des Alkohols **147** (78.7 μmol) wurden in 40 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, mit 7 mg Grubbs II-Katalysator (8.3 μmol , 0.1 Äq) versetzt und 16 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Lösung im Vakuum eingengt und über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 20:1 chromatographiert. So wurden 20 mg (52.8 μmol , 67 %) des Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.59 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H, H-1), 5.28-5.17 (m, 3 H, H-2, H-4, H-5), 3.91 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, H-9), 3.68 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H, H-8), 3.53 (dd, $J = 11.8, 4.3$ Hz, 1 H, H-14), 3.32-3.22 (m, 1 H, H-3), 3.28 (s, 1 H, H-10), 2.55-2.41 (m, 2 H, H-6, H-12), 2.12-1.93 (m, 2 H, H-6, H-7), 1.98 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, OH), 1.83 (qd, $J = 12.0, 7.8$ Hz, 1 H, H-13), 1.66 (ddd, $J = 11.7, 7.2, 4.5$ Hz, 1 H, H-13), 1.43 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.37-1.26 (m, 1 H, 12), 1.15 (s, 3 H, H-18), 1.11 (s, 3 H, H-16), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-19), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, H-20), 0.90 (s, 3 H, H-17) ppm

5.5 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.3

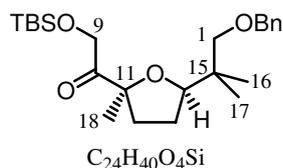
Modellketon 177

143.8 mg Acetonid *ent*-**102** (0.56 mmol) wurden in 13 ml Methanol und 4 ml Wasser gelöst, mit 20 mg *para*-Toluolsulfonsäure (0.12 mmol, 0.2 Äq) versetzt und 7.5 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf RT abgekühlt, mit NaHCO₃ versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde unter Stickstoffatmosphäre in 10 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst, mit Imidazol (130 mg, 1.91 mmol, 3.4 Äq), TBSCl (205 mg, 1.36 mmol, 2.4 Äq) und 4-Dimethylaminopyridin (7 mg, 0.06 mmol, 0.1 Äq) versetzt und bei RT 5.5 h gerührt. Währenddessen wurden zweimal jeweils 65 mg Imidazol (0.95 mmol) und 100 mg TBSCl (0.66 mmol) hinzugegeben. Dann wurde ges. Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Das Rohprodukt wurde in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst, bei 0 °C mit 380 mg Dess-Martin-Periodinan (0.9 mmol, 1.6 Äq) versetzt, auf RT erwärmt und 2.5 h gerührt. Dann wurde gesättigte NaHCO₃/Na₂S₂O₃-Lösung zugegeben und 60 min gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, im Vakuum eingeeengt und über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester chromatographiert. Es wurden 230.8 mg (0.52 mmol, 93 % über drei Stufen) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 4.73 (d, *J* = 19.6 Hz, 1 H, H-9), 4.63 (d, *J* = 19.6 Hz, 1 H, H-9), 3.94-3.86 (m, 1 H, H-14), 3.42 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H, H-1), 3.30 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H, H-1), 2.19-2.08 (m, 1 H, H-12), 1.87-1.59 (m, 3 H, 2xH-13, H-12), 1.30 (s, 3 H, H-18), .92 (s, 9 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.89 (s, 9 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.85 (s, 3 H, H-16), 0.83 (s, 3 H, H-17), 0.08 (s, 6 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.03 (s, 6 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃) ppm

Modellketon 180

157.3 mg des Alkohols *ent*-**102** (0.61 mmol) wurden in 4 ml abs. THF gelöst, mit 60 mg NaH (60 %ige Suspension, 1.5 mmol, 2.5 Äq) versetzt und 30 min unter Rückfluss erhitzt. Dann wurden 90 μ l BnBr (0.76 mmol, 1.2 Äq) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde mit halbgesättigter NH_4Cl -Lösung hydrolysiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

Das Rohprodukt wurde in 15 ml Methanol und 15 ml Wasser gelöst, mit 25 mg *para*-Toluolsulfonsäure (0.15 mmol, 0.25 Äq) versetzt und 3 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf RT abgekühlt, mit $NaHCO_3$ versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde unter Stickstoffatmosphäre in 10 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, mit Imidazol (100 mg, 1.47 mmol, 2.4 Äq), $TBSCl$ (170 mg, 1.13 mmol, 1.9 Äq) und 4-Dimethylaminopyridin (10 mg, 0.08 mmol, 0.1 Äq) versetzt und bei RT 3 h gerührt. Dann wurde ges. Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

Das Rohprodukt wurde in 15 ml CH_2Cl_2 gelöst, bei 0 °C mit 340 mg Dess-Martin-Periodinan (0.8 mmol, 1.3 Äq) versetzt, auf RT erwärmt und 6.5 h gerührt. Währenddessen wurde zweimal jeweils eine Spatelspitze Dess-Martin-Periodinan hinzugegeben. Dann wurde gesättigte $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ -Lösung zugegeben und 60 min gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, im Vakuum eingengt und über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester chromatographiert. Es wurden 221.7 mg (0.53 mmol, 87 % über vier Stufen) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

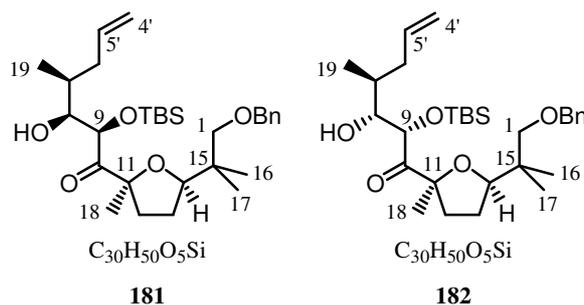
$$[\alpha]_D^{20} = -35.9^\circ \quad (c = 1.07 \text{ in } CHCl_3)$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, vermessen in CDCl_3 , kalibriert auf $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5.3$ ppm): 7.40-7.28 (m, 5 H, Ph), 4.63 (d, $J = 19.5$ Hz, 1 H, H-9), 4.58 (d, $J = 19.5$ Hz, 1 H, H-9), 4.47 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, Bn-H), 4.43 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, Bn-H), 4.03-3.98 (m, 1 H, H-14), 3.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, H-1), 3.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, H-1), 2.24-2.16 (m, 1 H, H-12), 1.88-1.79 (m, 2 H, 2xH-13), 1.70-1.61 (m, 1 H, H-12), 1.36 (s, 3 H, H-18), 0.99 (s, 3 H, H-16), 0.97 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.97 (s, 3 H, H-17), 0.13 (2s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 211.6 (C-10), 138.8, 128.3, 127.44, 127.35 (4x Ph), 87.6 (C-11), 83.5 (C-14), 77.4, 73.3 (C-1, PhCH₂), 66.5 (C-9), 37.6 (C-15), 36.2 (C-12), 26.0 (C-13), 25.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.2, 21.4, 20.4 (H-16, H-17, H-18), 18.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{NaO}_4\text{Si}$): berechnet 443.2594 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 443.2596.

Aldol-Produkte **181** und **182**



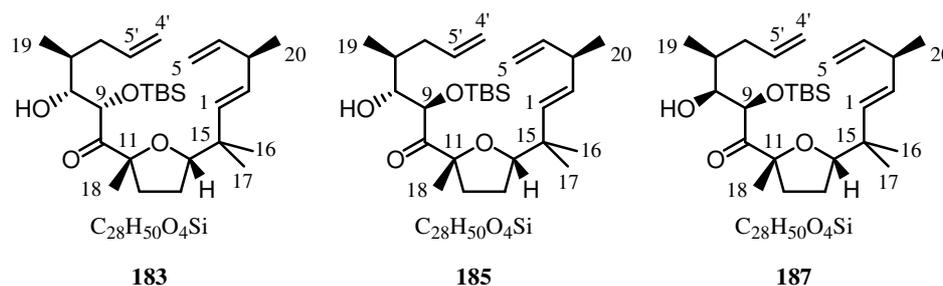
Standardprozedur für die Aldol-Reaktion von **180** mit *ent*-**67**:

Der Alkohol *ent*-**162** wurde in CH_2Cl_2 gelöst ($c = 0.15$ M), auf 0 °C gekühlt und mit Dess-Martin Periodinan (1.2 Äq) versetzt. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und 1 h gerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet und noch 1 h gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und vorsichtig im Vakuum eingengt ($p > 600$ mbar).

Das Keton **180** wurde in abs. THF gelöst ($c = 0.04$ M), auf -78 °C gekühlt und tropfenweise mit HMDS-Base (als Lösung, 1.1 Äq) versetzt. Nach 30 min (im Fall von LiHMDS und NaHMDS wird die Lösung für diese Zeit auf -20 °C erwärmt und dann wieder auf -78 °C gekühlt) wurde der Aldehyd in abs. THF zugegeben und 2 h gerührt. Die Reaktion wurde dann durch vorsichtige Zugabe von zunächst Methanol und dann ges. NH_4Cl -Lösung beendet und die Lösung langsam im Kältebad auf RT erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die

wässrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingeengt und über Kieselgel filtriert mit Petrolether/Essigsäureethylester 40:1. Das Verhältnis der diastereomeren Produkte **181** und **182** wurde mittels HPLC-ESI bestimmt (Li: 4:1, Na: 8:1, K: 18:1).

"mismatched"-Aldol-Produkte **183**, **185**, **187**



Zur Herstellung des Aldehyds *ent*-**67** wurden 120 mg des entsprechenden Alkohols *ent*-**162** (1.2 mmol) in 9 ml CH_2Cl_2 gelöst, bei 0 °C mit 625 mg Dess-Martin-Periodinan (1.47 mmol, 1.2 Äq) versetzt, auf RT erwärmt und 1 h gerührt. Dann wurde gesättigte $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zugegeben und 60 min gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt ($p > 600$ mbar).

60.6 mg des TBS-Ketons **66** (0.16 mmol) wurden in 3.6 ml abs. THF gelöst, auf -78 °C abgekühlt, mit 0.25 ml KHMDS (Lösung in Toluol, 15 %ig, 0.66 mol/l, 0.17 mmol, 1.1 Äq) versetzt und 30 min gerührt. Dann wurde der zuvor hergestellte Aldehyd **67** in 0.4 ml abs. THF zugetropft und 2 h gerührt. Anschließend wurde zunächst Methanol und dann NH_4Cl -Lösung vorsichtig zugegeben, die Lösung auf RT erwärmt und mit MTB-Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingeengt und über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 40:1 chromatographiert. Es wurden 30 mg (0.063 mmol, 39 %) des Produktes **183** und ein untrennbares Gemisch der Epimeren **185** und **187** (jeweils <10 %) als farblose Öle erhalten.

183:

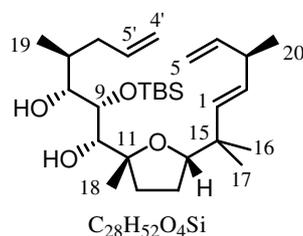
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +42.6^{\circ}$ ($c = 0.99$ in CHCl_3)

IR: $\tilde{\nu} = 3558$ (w), 3078 (w), 2960 (m), 2929 (m), 2857 (m), 1727 (s), 1639 (m), 1462 (m), 1388 (m), 1363 (m), 1253 (m), 1160 (m), 1101 (m), 1043 (s), 1000 (m), 976 (s), 910 (s), 836 (s), 777 (s), 676 (m), 613 (w) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.77 (dddd, $J = 16.5, 10.6, 7.6, 6.3$ Hz, 1 H, H-5'), 5.76 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 6.4$ Hz, 1 H, H-4), 5.45 (dd, $J = 15.9, 0.8$ Hz, 1 H, H-1), 5.36 (dd, $J = 15.9, 6.6$ Hz, 1 H, H-2), 5.10 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H, H-9), 5.07-5.00 (m, 2 H, 2xH-4'), 4.96 (ddd, $J = 17.2, 1.7, 1.6$ Hz, 1 H, H-5), 4.93 (ddd, $J = 10.3, 1.7, 1.2$ Hz, 1 H, H-5), 3.90 (br t, $J = 9.4$ Hz, 1 H, H-8), 3.80 (dd, $J = 8.0, 6.7$ Hz, 1 H, H-14), 2.81 (sext td, $J = 6.7, 1.4, 0.8$ Hz, 1 H, H-3), 2.33 (dddd, $J = 13.2, 6.3, 3.3, 1.6$ Hz, 1 H, H-6), 2.04 (br d, $J = 10.7$ Hz, 1 H, OH), 1.92-1.74 (m, 5 H, H-6, H-7, 2xH-12, H-13), 1.55-1.46 (m, 1 H, H-13), 1.35 (s, 3 H, H-18), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-20), 1.04 (s, 3 H, H-16), 1.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, H-19), 1.01 (s, 3 H, H-17), 0.93 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -0.02 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 212.8 (C-10), 143.2 (C-4), 136.9 (C-5'), 134.9 (C-1), 132.4 (C-2), 116.4 (C-4'), 112.9 (C-5), 88.7 (C-11), 86.5 (C-14), 76.3 (C-9), 75.0 (C-8), 40.7 (C-3), 39.0 (C-15), 38.2 (C-6), 37.4 (C-12), 36.7 (C-7), 26.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 (C-13), 24.4 (C-16), 24.3 (C-18), 24.2 (C-17), 20.3 (C-20), 18.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 16.6 (C-19), -4.1, -5.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{30}\text{H}_{53}\text{NNaO}_4\text{Si}$): berechnet 542.3642 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 542.3642.

"mismatched"-Diol 183a

10.8 mg des Aldol-Produkts **183** (0.023 mmol) wurden in 1.1 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, auf -78°C gekühlt und mit 0.2 ml DIBAL (Lösung in Hexan, 1 mol/l, 0.2 mmol, 8.7 Äq) versetzt. Nach 22 h wurde die Lösung langsam erwärmt und bei -30°C mit 0.2 ml dest. Wasser versetzt. Nach Erwärmung auf RT wurde gesättigte Kaliumnatriumtartrat-Lösung zugegeben

und ca. 1 h gerührt. Dann wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert und die organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingengt und über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 40:1 \rightarrow 10:1 chromatographiert. Es wurden 5.1 mg (0.011 mmol, 48 %) des Diols als farbloses Öl erhalten und 4.9 mg (0.01 mmol, 43 %) des Eduktes zurückgewonnen.

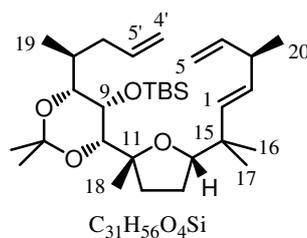
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.7$ ($c = 0.54$ in CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.78 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.6$ Hz, 1 H, H-4), 5.77 (dddd, $J = 16.9, 10.3, 7.4, 6.5$ Hz, 1 H, H-5'), 5.44 (dd, $J = 15.8, 0.7$ Hz, 1 H, H-1), 5.36 (dd, $J = 15.8, 6.3$ Hz, 1 H, H-2), 5.06-5.00 (m, 2 H, 2xH-4'), 4.97 (ddd, $J = 17.1, 1.7, 1.4$ Hz, 1 H, H-5), 4.94 (ddd, $J = 10.0, 1.7, 1.4$ Hz, 1 H, H-5), 3.83 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1 H, H-9), 3.71 (dd, $J = 8.5, 6.4$ Hz, 1 H, H-14), 3.47 (t, $J = 5.1$ Hz, 1 H, H-10), 3.30 (td, $J = 7.5, 2.4$ Hz, 1 H, H-8), 2.81 (br sext., $J = 6.5$ Hz, 1 H, H-3), 2.78 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, 10-OH), 2.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 8-OH), 2.25-2.18 (m, 1 H, H-6), 2.10-2.03 (m, 1 H, H-12), 1.89-1.74 (m, 3 H, H-6, H-7, H-13), 1.70-1.57 (m, 2 H, H-12, H-13), 1.21 (s, 3 H, H-18), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-20), 1.03 (s, 3 H, H-16), 0.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, H-19), 0.96 (s, 3 H, H-17), 0.91 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.16 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.14 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 143.3 (C-4), 136.9 (C-5'), 134.7 (C-1), 132.8 (C-2), 116.5 (C-4'), 112.9 (C-5), 85.6 (C-14), 84.1 (C-11), 77.0 (C-9), 73.90 (C-10), 73.88 (C-8), 40.6 (C-3), 39.0 (C-15), 38.5 (C-6), 35.5 (C-12), 35.4 (C-7), 27.2 (C-13), 26.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.69 (C-16), 24.66 (C-17), 21.9 (C-18), 20.2 (C-20), 18.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 15.1 (C-19), -3.3, -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{NaO}_4\text{Si}$): berechnet 503.3533 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 503.3533.

"mismatched"-Acetonid **184**



41.4 mg des Diols **183a** (0.086 mmol) wurden in 2.2 ml 2,2-Dimethoxypropan gelöst, mit 6.3 mg *para*-Toluolsulfonsäure (0.037 mmol, 0.4 Äq) versetzt und 4 h gerührt. Nach Zugabe

Die Acetonide **186** (14.6mg, 28 μ mol, 41 %) und **188** (6.6mg, 13 μ mol, 19 %) wurden aus einem Gemisch der Hydroxyketone **185** und **187** mittels der gleichen Reduktions-Schützungs-Sequenz wie für **184** angegeben gewonnen und anschließend durch Flash-Chromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 150:1 getrennt.

186:

$[\alpha]_D^{20} = + 3.3^\circ$ ($c = 1.07$ in CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.80 (dddd, $J = 17.1, 10.3, 7.1, 6.6$ Hz, 1 H, H-5'), 5.77 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 6.5$ Hz, 1 H, H-4), 5.40 (dd, $J = 15.9, 0.9$ Hz, 1 H, H-1), 5.29 (dd, $J = 15.9, 6.7$ Hz, 1 H, H-2), 5.04-4.95 (m, 2 H, 2xH-4'), 4.99-4.94 (m, 1 H, H-5), 4.93 (ddd, $J = 10.4, 1.7, 1.3$ Hz, 1 H, H-5), 4.21 (dd, $J = 9.5, 5.1$ Hz, 1 H, H-9), 4.18 (dd, $J = 9.5, 0.8$ Hz, 1 H, H-8), 3.76 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, H-10), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H, H-14), 2.80 (sext q, $J = 6.7, 1.2$ Hz, 1 H, H-3), 2.47 (ddqdd, $J = 7.9, 7.0, 6.8, 0.9, 0.7$ Hz, 1 H, H-7), 2.18 (dddddd, $J = 13.5, 7.3, 6.6, 1.3, 1.2$ Hz, 1 H, H-6), 2.04 (dddt, $J = 13.5, 8.8, 7.1, 1.3$ Hz, 1 H, H-6), 1.81-1.48 (m, 4 H, 2xH-12, 2xH-13), 1.46 (d, $J = 0.5$ Hz, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (d, $J = 0.5$ Hz, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.22 (s, 3 H, H-18), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-20), 0.96 (s, 3 H, H-16), 0.93 (s, 3 H, H-17), 0.90 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.86 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, H-19), 0.09 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.08 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 143.9 (C-4), 138.2 (C-5'), 135.3 (C-1), 131.9 (C-2), 115.8 (C-4'), 112.7 (C-5), 106.3 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 86.8 (C-14), 84.0 (C-11), 82.8 (C-10), 80.5 (C-9), 72.5 (C-8), 40.7 (C-3), 39.7 (C-6), 39.3 (C-15), 39.0 (C-12), 33.6 (C-7), 27.1 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.4 (C-13), 25.01 (C-16), 24.99 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.2 (C-17), 21.5 (C-18), 20.3 (C-20), 18.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 12.6 (C-19), -3.1, -4.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{NaO}_4\text{Si}$): berechnet 543.3846 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 543.3799.

188:

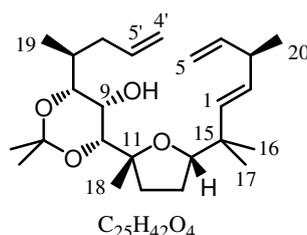
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.82 (dddd, $J = 17.1, 10.1, 8.2, 6.1$ Hz, 1 H, H-5'), 5.78 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1 H, H-4), 5.49 (dd, $J = 15.9, 1.1$ Hz, 1 H, H-1), 5.31 (dd, $J = 15.9, 6.9$ Hz, 1 H, H-2), 5.01-4.91 (m, 2 H, 2xH-4'), 4.96 (ddd, $J = 17.1, 1.7, 1.6$ Hz, 1 H, H-5), 4.93 (ddd, $J = 10.4, 1.7, 1.3$ Hz, 1 H, H-5), 4.25 (dd, $J = 3.0, 1.5$ Hz, 1 H, H-8), 4.22 (dd, $J = 6.5, 3.0$ Hz, 1 H, H-9), 3.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H, H-10), 3.72 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H, H-14), 2.81 (sext. q, $J = 6.8, 1.1$ Hz, 1 H, H-3), 2.68-2.62 (m, 1 H, H-6), 2.06-1.95 (m, 1 H, H-7), 1.91-1.66 (m, 4 H, H-6, 2xH-12, H-13), 1.58-1.52 (m, 1 H, H-13), 1.46 (s, 3 H,

$\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 1.33 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.17 (s, 3 H, H-18), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-20), 1.00 (s, 3 H, H-16), 0.97 (s, 3 H, H-17), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-19), 0.91 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.11 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.08 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 143.6 (C-4), 139.4 (C-5'), 135.6 (C-1), 131.6 (C-2), 114.9 (C-4'), 112.6 (C-5), 106.8 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 86.0 (C-14), 84.0 (C-9), 83.6 (C-11), 83.3 (C-10), 73.7 (C-8), 40.6 (C-3), 39.3 (C-15), 38.3 (C-12), 36.4 (C-6), 36.0 (C-7), 26.9 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 (C-13), 24.9 (C-16), 24.8 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.1 (C-17), 21.7 (C-18), 20.3 (C-20), 18.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 17.7 (C-19), -3.5, -4.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{NaO}_4\text{Si}$): berechnet 543.3846 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 543.3846.

"mismatched"-Alkohol **189**



16.5 mg des Silylethers **184** (0.032 mmol) wurden in 1 ml THF gelöst, mit 56 mg TBAF·3H₂O (0.18 mmol, 5.6 Äq) in 0.5 ml THF versetzt und 19.5 h gerührt. Die Lösung wurde mit Kieselgel im Vakuum eingengt und über ca. 5 g Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 40:1 chromatographiert. Es wurden 11.6 mg (0.029 mmol, 91 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

IR: $\tilde{\nu} = 3473$ (m), 2964 (m), 2930 (w), 2871 (m), 1639 (m), 1456 (m), 1377 (m), 1259 (m), 1201 (m), 1169 (m), 1091 (m), 1059 (w), 1024 (m), 983 (s), 909 (s), 861 (m), 813 (m), 721 (w), 667 (w), 642 (w) cm^{-1}

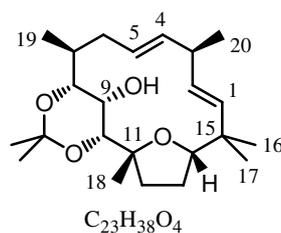
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.80 (dddd, $J = 17.0, 10.2, 8.4, 5.8$ Hz, 1 H, H-5'), 5.78 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1 H, H-4), 5.50 (dd, $J = 15.7, 1.0$ Hz, 1 H, H-1), 5.28 (dd, $J = 15.7, 7.2$ Hz, 1 H, H-2), 5.08-4.98 (m, 2 H, 2xH-4'), 4.95 (dt, $J = 17.1, 1.6$ Hz, 1 H, H-5), 4.91 (dt, $J = 10.4, 1.6$ Hz, 1 H, H-5), 4.08 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, OH), 3.83 (dt, $J = 2.7, 1.4$ Hz, 1 H, H-9), 3.71 (dd, $J = 8.2, 6.8$ Hz, 1 H, H-14), 3.47 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-10), 3.25 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H, H-8), 2.81 (sext q, $J = 6.9, 1.2$ Hz, 1 H, H-3), 2.35 (dddt, $J = 13.6, 5.8, 3.8, 1.9$ Hz, 1

H, H-6), 2.09 (ddd, $J = 11.9, 8.0, 6.0$ Hz, 1 H, H-12), 2.03 (ddqd, $J = 9.6, 8.5, 6.5, 3.8$ Hz, 1 H, H-7), 1.88 (dt, $J = 13.6, 8.5, 0.9$ Hz, 1 H, H-6), 1.77-1.68 (m, 2 H, 2xH-13), 1.52 (ddd, $J = 11.9, 8.4, 7.9$ Hz, 1 H, H-12), 1.45 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.37 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.26 (s, 3 H, H-18), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-20), 1.00 (s, 3 H, H-16), 0.99 (s, 3 H, H-17), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, H-19) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 143.6 (C-4), 136.9 (C-5'), 136.2 (C-1), 131.4 (C-2), 116.2 (C-4'), 112.5 (C-5), 99.0 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 87.0 (C-14), 84.9 (C-11), 77.4 (C-8), 75.6 (C-10), 63.6 (C-9), 40.7 (C-3), 39.2 (C-15), 36.4 (C-6), 35.4 (C-12), 32.7 (C-7), 29.9 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.1 (C-13), 24.6 (C-18), 23.8 (C-16), 23.4 (C-17), 20.4 (C-20), 19.1 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 15.8 (C-19) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{NaO}_4$): berechnet 429.2981 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 429.2523.

"mismatched"-Olefin **190**



6.4 mg des Alkohols **189** (15.7 μmol) wurden in 5 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, mit 1.4 mg Grubbs II-Katalysator (1.6 μmol , 0.1 Äq) in 3 ml abs. CH_2Cl_2 versetzt und 5.5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Lösung im Vakuum eingeeengt und über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 40:1 chromatographiert. So wurden 4.7 mg (12.4 μmol , 79 %) des Produktes (*E/Z*-Gemisch) als farbloser Feststoff erhalten. Das Verhältnis der Isomere wurde durch $^1\text{H-NMR}$ bestimmt, es betrug *E:Z* = 1.3:1. Das *E*-Isomer konnte durch Chromatographie mittels Petrolether/Essigsäureethylester 100:1 rein erhalten werden.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.5^\circ$ ($c = 0.94$ in CHCl_3)

IR: $\tilde{\nu} = 3528$ (w), 2962 (m), 2923 (m), 2866 (m), 1453 (m), 1380 (m), 1297 (w), 1260 (m), 1201 (m), 1156 (m), 1060 (s), 1027 (m), 1003 (m), 966 (s), 923 (w), 885 (m), 854 (m), 805 (m), 718 (m) cm^{-1}

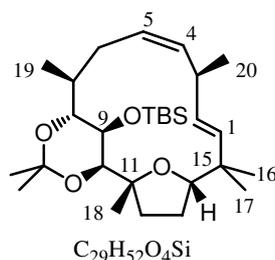
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.57 (dd, $J = 16.0, 1.4$ Hz, 1 H, H-1), 5.49 (ddd, $J = 15.2, 10.1, 2.7$ Hz, 1 H, H-5), 5.37 (dd, $J = 16.0, 5.8$ Hz, 1 H, H-2), 5.30 (ddd, $J = 15.2, 9.5,$

2.5 Hz, 1 H, H-4), 4.07 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H, H-9), 3.53 (dd, $J = 10.6, 5.1$ Hz, 1 H, H-14), 3.50 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-10), 3.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, H-8), 2.87-2.78 (m, 1 H, H-3), 2.52 (ddd, $J = 12.6, 8.4, 1.5$ Hz, 1 H, H-12), 2.22 (dt, $J = 13.3, 2.7$ Hz, 1 H, H-6), 1.95-1.82 (m, 3 H, H-6, H-7, OH), 1.70-1.57 (m, 2 H, 2xH-13), 1.40 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (ddd, $J = 12.5, 11.6, 8.2$ Hz, 1 H, 12), 1.19 (s, 3 H, H-18), 1.10 (s, 3 H, H-16), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-20), 0.92 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, H-19), 0.91 (s, 3 H, H-17) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 133.9 (C-4), 133.4 (C-2), 132.9 (C-1), 130.1 (C-5), 99.4 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 86.6 (C-14), 82.3 (C-11), 80.8 (C-8), 77.6 (C-10), 63.2 (C-9), 40.9 (C-3), 38.7 (C-6), 38.3 (C-15), 33.0 (C-7), 32.9 (C-12), 30.1 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.6 (C-18), 28.1 (C-13), 27.5 (C-16), 24.6 (C-17), 21.5 (C-20), 19.4 (C-19), 19.2 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NNaO}_4$): berechnet 442.2933 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 442.2920.

"mismatched"-Olefin 191



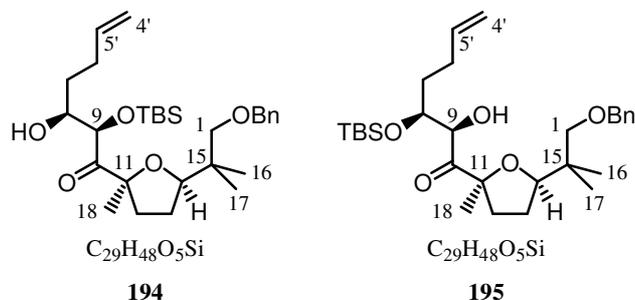
2.9 mg des Silylethers **186** (5.57 μmol) wurden in 2 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst und mit 0.5 mg Grubbs II-Katalysator (0.6 μmol , 11 mol-%) in 1 ml abs. CH_2Cl_2 versetzt. Die Lösung wurde unter Stickstoffatmosphäre 4.5 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend am Rotationsverdampfer eingeengt. Flash-Chromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 20:1 ergab 1.7 mg (62%) des Produktes als untrennbares *E/Z*-Isomerengemisch (*E:Z* = 1:2.2).

Wegen der geringen Menge und der nicht ausreichenden Reinheit der erhaltenen Verbindung können nicht alle $^1\text{H-NMR}$ -Signale zugeordnet werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.55 (dd, $J = 11.2, 8.4$ Hz, 1 H, H-4), 5.45 (dt, $J = 11.2, 8.2$ Hz, 1 H, H-5), 5.43 (dd, $J = 16.1, 5.5$ Hz, 1 H, H-2), 5.38 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H, H-1), 4.19 (dd, $J = 9.9, 5.7$ Hz, 1 H, H-9), 4.10 (dd, $J = 9.9, 1.4$ Hz, 1 H, H-8), 3.71 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H, H-10), 3.00 (dq, $J = 8.3, 7.0, 5.6$ Hz, 1 H, H-3), 1.47 (s, 3 H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (s, 3 H,

$\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 1.16 (s, 3 H, H-18), 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, H-20), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-19), 0.87 (s, 3 H, H-16), 0.83 (s, 3 H, H-17) ppm

Aldol-Produkte **194** und **195**



50 μl Oxalylchlorid (75 mg, 0.59 mmol, 2 Äq) wurden in 3 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, auf -78 °C gekühlt und tropfenweise mit 85 μl DMSO (94 mg, 1.2 mmol, 4.1 Äq) versetzt. Nach 35 min wurden 25 mg 4-Penten-1-ol (0.29 mmol) in 0.5 ml abs. CH_2Cl_2 zugetropft und weitere 40 min gerührt. Nach Zugabe von 0.3 ml Triethylamin (218 mg, 2.15 mmol, 7.4 Äq) wurde im Verlauf von 2.5 h die Temperatur auf -25 °C erhöht, und die Reaktion dann durch Zugabe von dest. Wasser und Pentan beendet. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Pentan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und vorsichtig im Vakuum eingeeengt ($p > 600$ mbar).

21 mg TBS-Keton **180** (50 μmol) wurden in 2 ml abs. THF gelöst, auf -78 °C abgekühlt, mit 85 μl KHMDS (Lösung in Toluol, 15 %ig, 0.66 mol/l, 56 μmol , 1.1 Äq) versetzt und 30 min gerührt. Dann wurde der zuvor hergestellte Aldehyd **193** in abs. THF zugetropft und 1 h gerührt. Anschließend wurde zunächst Methanol und dann NH_4Cl -Lösung vorsichtig zugegeben, die Lösung auf RT erwärmt und mit MTB-Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingeeengt und über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 40:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 3:1 chromatographiert. Es wurden 5.8 mg des erwarteten Produktes **194** (11.5 μmol , 23 %), 1.5 mg des Silylwanderungs-Produktes **195** (3.0 μmol , 6 %) und 5.9 mg Edukt (28 %) als farblose Öle erhalten.

194: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -72.5^{\circ}$ ($c = 0.30$ in CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 7.27-7.37 (m, 5 H, Ph), 5.83 (dddd, $J = 17.1, 10.2, 6.9, 6.3$ Hz, 1 H, H-5'), 5.03 (dq, $J = 17.1, 1.8$ Hz, 1 H, H-4'), 4.96 (ddt, $J = 10.2, 2.0, 1.2$ Hz, 1 H, H-4'), 4.82 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H-9), 4.53 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, Bn-H), 4.49 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, Bn-H), 4.25-4.18 (m, 1 H, H-8), 4.02 (dd, $J = 8.8, 6.2$ Hz, 1 H, H-14), 3.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, H-1), 3.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, H-1), 2.26-2.17 (m, 1 H, H-6), 2.13-2.05 (m, 1 H, H-6), 2.04-1.98 (m, 1 H, H-12), 1.95-1.86 (m, 1 H, H-12), 1.86-1.78 (m, 1 H, H-13), 1.69 (tdd, $J = 13.6, 9.0, 4.7$ Hz, 1 H, H-7), 1.62-1.51 (m, 2 H, H-7, H-13), 1.37 (s, 3 H, H-18), 0.94 (s, 3 H, H-16), 0.93 (s, 3 H, H-17), 0.92 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -0.03 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 212.5 (C-10), 138.8 (Ph), 138.3 (C-5'), 128.5, 127.6, 127.4 (Ph), 115.0 (C-4'), 88.4 (C-11), 83.3 (C-14), 78.3 (C-9), 77.6 (C-1), 73.5 (Bn), 70.7 (C-8), 37.9 (C-12), 37.8 (C-15), 34.9 (C-7), 30.3 (C-6), 25.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.6 (C-13), 24.4 (C-18), 21.4 (C-16), 20.4 (C-17), 18.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

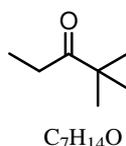
HRMS-ESI ($\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{NaSi}$): berechnet 527.3169 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 527.3166

195: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -60.6^{\circ}$ ($c = 0.18$ in CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 7.27-7.37 (m, 5 H, Ph), 5.82 (ddt, $J = 17.1, 10.3, 6.6$ Hz, 1 H, H-5'), 5.03 (dq, $J = 17.1, 1.8$ Hz, 1 H, H-4'), 4.95-4.98 (m, 1 H, H-4'), 4.66 (dd, $J = 9.8, 1.3$ Hz, 1 H, H-9), 4.49-4.52 (m, 2 H, 2xBn-H), 4.32 (ddd, $J = 8.6, 4.9, 1.3$ Hz, 1 H, H-8), 4.04 (dd, $J = 8.5, 6.1$ Hz, 1 H, H-14), 3.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, H-1), 3.24 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H, 9-OH), 3.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, H-1), 2.15-2.05 (m, 2 H, 2xH-6), 2.03-1.94 (m, 1 H, H-12), 1.92-1.78 (m, 3 H, H-7, H-12, H-13), 1.70-1.59 (m, 2 H, H-7, H-13), 1.37 (s, 3 H, H-18), 0.94 (s, 3 H, H-16), 0.92 (s, 3 H, H-17), 0.84 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.06 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.01 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

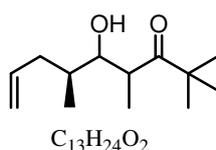
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 213.3 (C-10), 138.9 (Ph), 138.2 (C-5'), 128.5, 127.6, 127.5 (Ph), 114.9 (C-4'), 87.8 (C-11), 83.5 (C-14), 77.6 (C-1), 75.1 (C-9), 73.5 (Bn), 72.4 (C-8), 37.8 (C-15), 37.5 (C-12), 34.2 (C-7), 30.1 (C-6), 26.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.4 (C-13), 23.8 (C-18), 21.5 (C-16), 20.6 (C-17), 18.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -2.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -3.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{NaSi}$): berechnet 527.3169 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 527.3151

2,2-Dimethyl-3-pentanon (197)

Oxalylchlorid (2.2 ml, 26.0 mmol, 1.5 Äq) wurde in 120 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und unter Rühren tropfenweise mit DMSO (3.6 ml, 50.7 mmol, 2.9 Äq) versetzt. Nach 15 min wurde 2,2-Dimethyl-3-pentanol (2 g, 17.2 mmol) in 15 ml abs. CH_2Cl_2 zugegeben und weitere 40 min gerührt. Nach Zugabe von Triethylamin (12 ml, 86.1 mmol, 5.0 Äq) wurde noch 4.5 h gerührt und dabei auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von dest. Wasser beendet und die Lösung auf RT erwärmt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Durch Destillation ($79\text{ }^\circ\text{C}$, 210 mbar) wurden 994 mg des Produktes (8.7 mmol, 51%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $CDCl_3$ = 7.26 ppm): 2.51 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 1.13 (s, 9 H, $C(CH_3)_3$), 1.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_2CH_3) ppm

(6S)-2,2,4,6-Tetramethyl-5-hydroxy-8-nonen-3-on (198)

Zur Herstellung des Aldehyds *ent*-**67** wurde der entsprechende Alkohol *ent*-**162** in CH_2Cl_2 gelöst ($c = 0.12$ M) und bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit Dess-Martin Periodinan (1.5 Äq) versetzt. Nach Erwärmung auf RT wurde die Lösung 1 h gerührt, dann wurde ges. $Na_2S_2O_3/NaHCO_3$ -Lösung zugegeben und 1 h gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und vorsichtig im Vakuum eingeeengt ($p > 600$ mbar).

Das Keton **197** (16 mg, 140 μmol) wurde in 1.5 ml abs. THF gelöst. Die Lösung wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und tropfenweise mit KHMDS (0.66 M in Toluol, 166 μmol , 1.2 Äq) versetzt. Nach 40 min wurde der zuvor hergestellte Aldehyd in abs. THF zugetropft und die Lösung für

1 h gerührt. Die Reaktion wurde dann vorsichtig durch Zugabe von zunächst Methanol und dann NH_4Cl -Lösung abgebrochen und die Lösung langsam im Kühlbad auf RT erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Durch Flash-Chromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 100:1 \rightarrow 20:1 konnten die diastereomeren Produkte als Gemisch erhalten werden. Per $^1\text{H-NMR}$ wurde ein Diastereomerenverhältnis von 3:2 bestimmt.

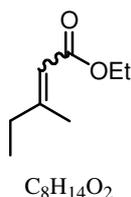
Ausgewählte $^1\text{H-NMR}$ -Daten:

198a) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.85-5.72 (m, 1 H, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 5.10-4.97 (m, 2 H, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 1.16 (s, 9 H, *t*Bu), 1.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3), 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, CH_3) ppm

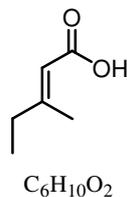
198b) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 1.17 (s, 9 H, *t*Bu), 1.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, CH_3) ppm

5.6 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.4

3-Methyl-2-Pentensäureethylester (201)^{51,104}

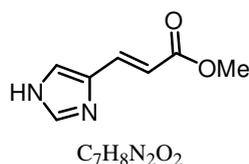


NaH (60 %ig, 0.75 g, 18.8 mmol, 1.1 Äq) wurde in 25 ml abs. DMF gegeben, unter Rühren nacheinander tropfenweise mit Triethylphosphonoacetat (2.2 ml, 11.0 mmol, 0.7 Äq) und Butanon (1.5 ml, 16.7 mmol) versetzt und 29 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde in Wasser gegossen und mit Pentan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, vorsichtig im Vakuum eingeeengt und der Rückstand ohne Reinigung für den nächsten Schritt verwendet.

(E)-3-Methyl-2-Pentensäure 202^{51,105}

Der rohe Ester **201** wurde in 8.5 ml Methanol/19 ml dest. Wasser gegeben, mit NaOH (1.1 g, 27.5 mmol) und NaHCO₃ (240 mg, 2.9 mmol) versetzt und 24 h bei RT gerührt. Dann wurde die Lösung mit verd. Schwefelsäure auf pH 4 angesäuert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt und der Rückstand per Flash-Chromatographie über ca. 70 ml Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 5:1 → 1:1 gereinigt. Das so erhaltene *E/Z*-Gemisch wurde aus Petrolether umkristallisiert und ergab so 128 mg des reinen *E*-Isomers (1.1 mmol, 10 %) sowie eine große Mischfraktion beider Isomere.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 5.70 (sext, *J* = 1.3 Hz, 1 H, C=CH), 2.20 (qd, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 2 H, H₂CC=CH), 2.18 (d, *J* = 1.3 Hz, 3 H, H₃CC=CH₂), 1.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, H₃CCH₂) ppm

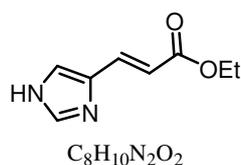
Urocaninsäuremethylester (204)¹⁰⁷

Urocaninsäure (690 mg, 5 mmol) wurde in 12.5 ml Methanol suspendiert, tropfenweise mit konz. H₂SO₄ (0.5 ml, 9.2 mmol, 1.8 Äq) versetzt und 24 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden unter Eiskühlung 1.25 ml konz. NH₃-Lösung zugegeben und die Mischung am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde mit 2.5 ml dest. Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen

wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Es wurden 736 mg des Produktes (4.8 mmol, 96 %) als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm): 7.71 (s, 1 H, N=CHNH), 7.62 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H, CCH=CH), 7.28 (s, 1 H, HNCH=C), 6.48 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H, HC=CHCO_2), 5.76 (br s, 1 H, NH), 3.78 (s, 3 H, OCH_3) ppm

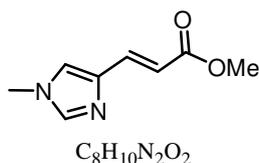
Urocaninsäureethylester (205)



Urocaninsäuremethylester (1.1 g, 7.2 mmol) wurde in 50 ml Ethanol suspendiert, tropfenweise mit konz. H_2SO_4 (0.75 ml, 13.8 mmol, 1.9 Äq) versetzt und 62 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden unter Eiskühlung 2 ml konz. NH_3 -Lösung zugegeben und die Mischung am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde mit 15 ml dest. Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Es wurden 1.06 g des Produktes (6.4 mmol, 89 %) als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm): 8.05 (br s, 1 H, NH), 7.73 (s, 1 H, N=CHNH), 7.60 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H, CCH=CH), 7.29 (s, 1 H, HNCH=C), 6.44 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H, HC=CHCO_2), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3) ppm

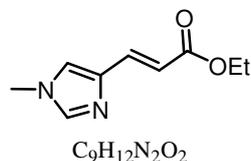
N-Methylurocaninsäuremethylester (206)¹⁰⁸



Urocaninsäuremethylester (536 mg, 3.5 mmol) wurde in 13 ml abs. Acetonitril suspendiert, dann unter Rühren mit K_2CO_3 (500 mg, 3.6 mmol, 1.0 Äq) und schließlich tropfenweise mit Iodmethan (220 μ l, 3.5 mmol, 1.0 Äq) versetzt. Nach 27 h wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingengt, in dest. Wasser aufgenommen und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Chloroform/Ethanol 9:1 wurden 336.3 mg des Produktes (2.0 mmol, 57 %) und 49.8 mg des Startmaterials (0.33 mmol, 9 %) als farblose Feststoffe erhalten. Das Verhältnis der Regioisomeren betrug ca. 1:3.7.

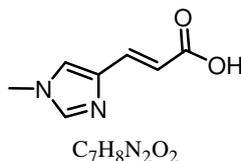
1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$ = 7.26 ppm): 7.55 (dd, J = 15.7, 0.4 Hz, 1 H, CCH=CH), 7.44 (s, 1 H, N=CHNH), 7.07 (d, J = 1.3 Hz, 1 H, NCH=C), 6.54 (d, J = 15.7 Hz, 1 H, HC=CHCO₂), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 3.70 (s, 3 H, NCH₃) ppm

N-Methylurocaninsäureethylester (207)¹⁰⁸



Urocaninsäureethylester (1.0 g, 6.0 mmol) wurde in 10 ml abs. Acetonitril suspendiert, dann unter Rühren mit K_2CO_3 (830 mg, 6.0 mmol, 1.0 Äq) und schließlich bei 0 °C tropfenweise mit Iodmethan (360 μ l, 5.8 mmol, 0.97 Äq) versetzt. Nach Erwärmung auf RT wurde 20 h gerührt, der Feststoff abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingengt, in dest. Wasser aufgenommen und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Chloroform/Ethanol 9:1 wurden 605.2 mg des Produktes (3.4 mmol, 57 %) als farbloser Feststoff erhalten. Das Verhältnis der Regioisomeren betrug ca. 1:5.

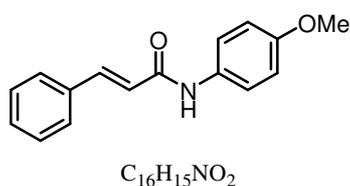
1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$ = 7.26 ppm): 7.54 (d, J = 15.6 Hz, 1 H, CCH=CH), 7.44 (d, J = 0.5 Hz, 1 H, N=CHNH), 7.07 (d, J = 1.3 Hz, 1 H, NCH=C), 6.53 (d, J = 15.6 Hz, 1 H, HC=CHCO₂), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.70 (s, 3 H, NCH₃) 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm

***N*-Methylurocaninsäure (86)**¹⁰⁹

N-Methylurocaninsäuremethylester (430 mg, 2.6 mmol) wurde in 20 ml THF/Wasser 1:1 gelöst, mit LiOH·H₂O (120 mg, 2.9 mmol, 1.1 Äq) versetzt und 19 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 3 ml 1 M HCl beendet. Nach Zugabe von wenig pH 7-Phosphatpuffer-Lösung wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne eingengt. Das Produkt wurde durch kontinuierliche Extraktion mit siedendem Essigsäureethylester abgetrennt. So wurden 113.9 mg des Produktes (0.7 mmol, 27 %) als farbloser Feststoff erhalten.

Ausgehend von *N*-Methylurocaninsäureethylester (778 mg, 4.3 mmol) konnte das Produkt (189.3 mg, 1.2 mmol, 28 %) auf entsprechende Weise erhalten werden.

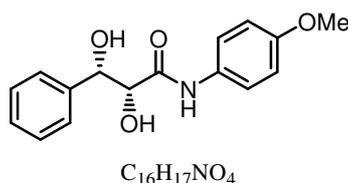
¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD = 3.31 ppm): 7.66 (s, 1 H, N=CHN), 7.46 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, CCH=CH), 7.38 (s, 1 H, NCH=C), 6.41 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, HC=CHCO₂), 3.73 (s, 3 H, NCH₃) ppm

***N*-(4-Methoxyphenyl)-3-phenylacrylamid (211)**¹¹³

p-Anisidin (umkristallisiert aus dest. Wasser, 4.6 g, 37.4 mmol) und K₂CO₃ (7.75 g, 56.1 mmol, 1.5 Äq) wurden in 113 ml Aceton/dest. Wasser 2:1 gelöst, auf 0 °C gekühlt und unter Rühren tropfenweise mit Zimtsäurechlorid (7.7 g, 46.2 mmol, 1.2 Äq) in wenig Aceton versetzt. Nach 90 min wurde das Gemisch in Eiswasser gegeben, der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es wurden 8.62 g des Produktes (34.0 mmol, 91 %) als farbloser Feststoff erhalten.

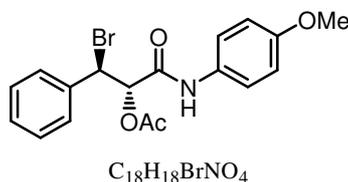
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm): 7.74 (d, J = 15.4 Hz, 1 H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 7.58-7.31 (m, 7 H, Ph, PMP), 6.94-6.84 (m, 2 H, PMP), 6.53 (d, J = 15.4 Hz, 1 H, $\text{HC}=\text{CHCO}$), 3.81 (s, 3 H, OCH_3) ppm

(2R,3S)-2,3-Dihydroxy-N-(4-methoxyphenyl)-3-phenylpropionamid (211a)¹¹²



(DHQ)₂PHAL (390 mg, 0.5 mmol, 2.5 mol-%), $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (19.5 g, 59.1 mmol, 3 Äq), K_2CO_3 (8.2 g, 59.1 mmol, 3 Äq) und MSA (1.9 g, 19.7 mmol, 1 Äq) wurden in 150 ml *tert*-Butanol/Wasser 1:1 gelöst, auf 0 °C gekühlt und unter Rühren mit Osmiumtetroxid (2.5% in *tert*-Butanol, 2.5 ml, 0.2 mmol, 1 mol-%) versetzt. Nach 80 min wurde Olefin **211** (5 g, 19.7 mmol) zugegeben und 28 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ beendet und die Lösung noch 2 h gerührt. Dann wurde mehrfach mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde aus ca. 350 ml Isopropanol umkristallisiert. So wurden 5.015 g des Produktes (17.5 mmol, 89 %) als farbloser Feststoff erhalten.

(2S,3R)-2-Acetoxy-3-brom-N-(4-methoxyphenyl)-3-phenylpropionamid (212)¹¹²

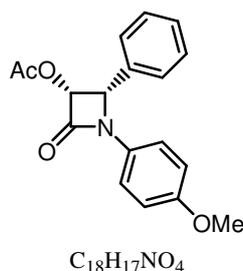


Das Diolamid **211a** (650 mg, 2.3 mmol) wurde in 20 ml Acetonitril/ CH_2Cl_2 1:1 gelöst, mit Triethylorthoacetat (1.15 ml, 6.3 mmol, 2.7 Äq) und *para*-Toluolsulfonsäure (6 mg, 0.03 mmol, 1 mol-%) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand kurz im Hochvakuum getrocknet und in 20 ml abs. Acetonitril gelöst. Nach Abkühlung auf -15 °C wurde Acetylbromid (0.35 ml, 4.7 mmol,

2.0 Äq) zugetropft und 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde dest. Wasser zugegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Es wurden 902.8 mg des Produktes (2.3 mmol, quant.) als leicht gelblicher Feststoff erhalten. Auf eine weitere Reinigung konnte verzichtet werden.

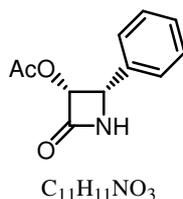
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 7.48-7.19 (m, 7 H, Ph, PMP), 6.86-6.78 (m, 2 H, PMP), 5.80 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H, AcOCHCO), 5.51 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H, PhCHBr), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 2.13 (s, 3 H, O_2CCH_3) ppm

(3R,4S)-N-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-4-phenyl-2-azetidinon (212a)¹¹²



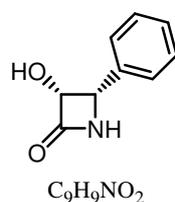
Das Bromid **212** (900 mg, 2.3 mmol) wurde in 20 ml abs. THF gelöst, mit $\text{TBAF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2.9 g, 9.2 mmol, 4 Äq) in 9 ml abs. THF versetzt und 3 h gerührt. Dann wurde die Lösung mit dest. Wasser und Essigsäureethylester versetzt, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Es wurden 999 mg des Rohproduktes erhalten und ohne Reinigung weiter eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 7.40-7.27 (m, 7 H, Ph, PMP), 6.85-6.76 (m, 2 H, PMP), 5.94 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H, AcOCHCO), 5.34 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H, PhCHN), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 1.67 (s, 3 H, O_2CCH_3) ppm

(3R,4S)-3-acetoxy-4-phenyl-2-azetidinon (212b)¹¹²

Das β -Lactam **212a** wurde in 20 ml Acetonitril gelöst, bei 0 °C unter Rühren tropfenweise mit CAN (3.7 g, 6.7 mmol, 2.9 Äq) in 30 ml dest. Wasser versetzt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde die Lösung mit 50 ml dest. Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Na_2SO_3 -Lösung, ges. $NaHCO_3$ -Lösung und ges. $NaCl$ -Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie über 20 ml Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 2:1 \rightarrow 1:1 \rightarrow 1:2 gereinigt. So wurden 326.3 mg des Produktes (1.6 mmol, 70 % über zwei Stufen) als farbloser Feststoff erhalten.

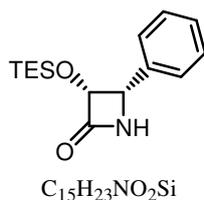
1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$ = 7.26 ppm): 7.40-7.30 (m, 5 H, Ph), 6.20 (br m, 1 H, NH), 5.89 (dd, J = 4.6, 2.8 Hz, 1 H, PhCHN), 5.05 (d, J = 4.6 Hz, 1 H, $AcOCHCO$), 1.68 (s, 3 H, O_2CCH_3) ppm

(3R,4S)-3-hydroxy-4-phenyl-2-azetidinon (213)¹¹²

Das β -Lactam **212b** (100 mg, 0.49 mmol) wurde in 1 ml Methanol gelöst, mit 1.4 ml ges. $NaHCO_3$ -Lösung und 5 mg Na_2CO_3 versetzt und 20 min gerührt. Dann wurde Methanol zugegeben und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne eingengt und mittels Flash-Chromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 1:2 \rightarrow 1:3 gereinigt. Es wurden 67 mg des Produktes (0.41 mmol, 84 %) als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO} = 2.5$ ppm): 8.47 (br s, 1 H, NH), 7.40-7.20 (m, 5 H, Ph), 4.94 (dd, $J = 4.6, 1.6$ Hz, 1 H, PhCHN), 4.70 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H, HOCHCO) ppm

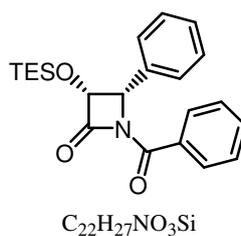
(3R,4S)-3-triethylsiloxy-4-phenyl-2-azetidinon (213a)¹¹⁵



Das β -Lactam **213** (160 mg, 1.0 mmol) wurde in 30 ml abs. DMF gelöst, auf 0 °C gekühlt, mit Imidazol (100 mg, 1.5 mmol, 1.5 Äq) und TESC1 (200 μl , 1.2 mmol, 1.2 Äq) versetzt und 3 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von verd. NH_4Cl -Lösung und von Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt und der Rückstand per Flash-Chromatographie mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 \rightarrow 3:1 gereinigt. Es wurden 261 mg des Produktes (0.94 mmol, 94 %) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 7.36-7.28 (m, 5 H, Ph), 6.05 (br m, 1 H, NH), 5.08 (dd, $J = 4.6, 2.8$ Hz, 1 H, PhCHN), 4.79 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H, TESCOCHCO), 0.81-0.72 (m, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.5-0.35 (m, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$) ppm

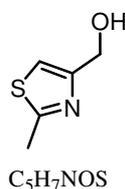
(3R,4S)-N-(Benzoyl)-3-triethylsiloxy-4-phenyl-2-azetidinon (87)¹¹⁶



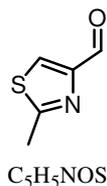
Das β -Lactam **213a** (261 mg, 0.94 mmol) wurde in 10 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, auf 0 °C gekühlt, mit Triethylamin (260 μl , 1.85 mmol, 2.0 Äq), DMAP (2 mg, 0.02 mmol, 0.02 Äq) und frisch destilliertem Benzoylchlorid (165 μl , 1.4 mmol, 1.5 Äq) versetzt und 29 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt, mit ges. NH_4Cl -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Flash-Chromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 \rightarrow 7:1 wurden 323.8 mg des Produktes (0.85 mmol, 90 %) als leicht gelbliches Öl erhalten, das bei Lagerung bei -25 °C kristallisierte.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm): 8.06-8.00 (m, 2 H, Bz), 7.64-7.55 (m, 1 H, Bz), 7.54-7.43 (m, 2 H, Bz), 7.40-7.30 (m, 5 H, Ph), 5.41 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H, PhCHN), 5.15 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H, TESPOCHON), 0.85-0.75 (m, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.54-0.40 (m, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$) ppm

(2-Methyl-4-thiazolyl)-methanol (214a)¹¹⁷

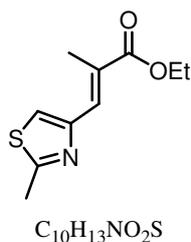


2-Methylthiazol-4-carbonsäureethylester (878 mg, 5.1 mmol) wurde in 20 ml abs. THF gelöst, bei -78 °C tropfenweise zu LiAlH_4 (400 mg, 11.0 mmol, 2.2 Äq) in 30 ml abs. THF gegeben und 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurden ges. Kaliumnatriumtartrat-Lösung und MTBE zugegeben und 30 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt und der Rückstand (552 mg, 4.3 mmol, 84 %) direkt für die nächste Stufe eingesetzt.

2-Methylthiazol-4-carbaldehyd (215)

Der Alkohol **214a** (552 mg, 4.3 mmol) wurde in 40 ml CH_2Cl_2 gelöst, bei 0 °C mit Dess-Martin-Periodinan (2.2 g, 5.2 mmol, 1.2 Äq) versetzt und dann 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. $Na_2S_2O_3/NaHCO_3$ -Lösung beendet und 1 h gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Flash-Chromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 → 1:1 wurden 481.3 mg des Produktes (3.8 mmol, 88 %) als farbloser Feststoff erhalten.

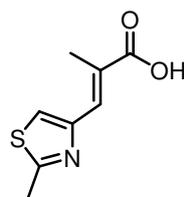
1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$ = 7.26 ppm): 9.98 (s, 1 H, *CHO*), 8.05 (s, 1 H, *SCH=C*), 2.79 (s, 3 H, *CH_3*) ppm

2-Methyl-3-(2-methyl-4-thiazolyl)-acrylsäureethylester (215a)³⁶

Der Aldehyd **215** (80 mg, 0.68 mmol) wurde in 10 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, mit Wittig-Reagenz **216** (360 mg, 1.0 mmol, 1.5 Äq) versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Nach 48 h wurden erneut 360 mg des Reagenzes (1.0 mmol, 1.5 Äq) zugegeben und weitere 40 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand per Flash-Chromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 gereinigt. Es wurden 131.8 mg des Produktes (0.62 mmol, 91 %) als farbloser, grobkristalliner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 7.69-7.66 (m, 1 H, CCH=C), 7.31 (s, 1 H, SCH=C), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 2.79 (s, 3 H, ArCH₃), 2.32 (d, *J* = 1.4 Hz, 3 H, HC=CCH₃), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm

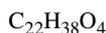
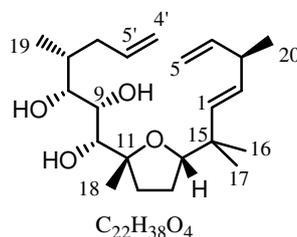
2-Methyl-3-(2-methyl-4-thiazolyl)-acrylsäure (**85**)³⁶



Der Ester **215a** (803 mg, 3.80 mmol) wurde in 50 ml THF/Wasser 1:1 gelöst, mit LiOH·H₂O (250 mg, 6.0 mmol, 1.6 Äq) versetzt und 13 h gerührt. Dann wurde mit verd. HCl auf pH 4 angesäuert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Es blieben 695 mg des reinen Produktes (3.79 mmol, >99 %) als farbloser Feststoff zurück.

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD = 3.31 ppm): 7.63 (qd, *J* = 1.5, 0.5 Hz, 1 H, CCH=C), 7.58 (s, 1 H, SCH=C), 2.72 (s, 3 H, ArCH₃), 2.26 (d, *J* = 1.5 Hz, 3 H, HC=CCH₃) ppm

Triol **163b**⁵¹



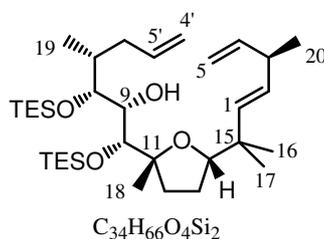
1.37 g des Silylethers **163** (2.9 mmol) wurden in 50 ml abs. THF gelöst, mit 2.2 g TBAF·3H₂O (7.0 mmol, 2.4 Äq) versetzt und 45 min gerührt. Die Lösung wurde mit MTBE über Kieselgel filtriert und im Vakuum eingengt. Es wurden 1.05 g (2.9 mmol, 100 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -17.3^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3) Referenz (Enantiomer)⁵¹: $+14.4^\circ$

¹H-NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.80 (dddd, $J = 16.8, 10.1, 7.8, 6.6$ Hz, 1 H, H-5'), 5.78 (ddd, $J = 17.3, 10.5, 6.7$ Hz, 1 H, H-4), 5.45 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, H-1), 5.38 (dd, $J = 16.0, 6.1$ Hz, 1 H, H-2), 5.07-4.98 (m, 2 H, 2xH-4'), 4.97 (d ps t, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1 H, H-5), 4.94 (d ps t, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1 H, H-5), 3.99-3.97 (m, 1 H, H-9), 3.74 (dd, $J = 8.7, 6.3$ Hz, 1 H, H-14), 3.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, OH), 3.47-3.40 (m, 2 H, H-8, H-10), 3.12 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, OH), 3.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, OH), 2.83 (ps sext., $J = 6.6$ Hz, 1 H, H-3), 2.41-2.34 (m, 1 H, H-6), 2.18 (ddd, $J = 12.1, 9.4, 4.8$ Hz, 1 H, H-12), 2.02-1.94 (m, 1 H, H-6), 1.88-1.67 (m, 3 H, H-7, 2xH-13), 1.62-1.55 (m, 1 H, H-12), 1.23 (s, 3 H, H-18), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-20), 1.03, 0.96 (2s, 6 H, H-16, H-17), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-19) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 143.2 (C-4), 137.5 (C-5'), 134.5 (C-1), 133.0 (C-2), 116.2 (C-4'), 112.9 (C-5), 86.8 (C-14), 86.2 (C-11), 77.9 (C-8), 77.0 (C-10), 69.3 (C-9), 40.7 (C-3), 39.0 (C-15), 36.4 (C-6), 35.5 (C-7), 35.0 (C-12), 27.1 (C-13), 24.7, 24.5 (C-16, C-17), 23.7 (C-18), 20.2 (C-20), 16.2 (C-19) ppm

Bis-TES-Ether **217**⁵¹



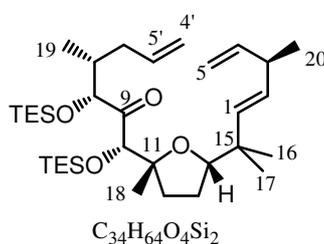
Das Triol **163b** (132.1 mg, 0.36 mmol) wurde in 20 ml abs. DMF gelöst, mit Imidazol (160 mg, 2.4 mmol, 6.7 Äq) und TESCl (300 μl , 1.8 mmol, 5 Äq) versetzt und bei RT gerührt. Nach 5 h und erneut nach 21 h wurden Imidazol (40 mg, 0.6 Äq, 1.7 Äq) und TESCl (60 μl , 0.35 mmol, 1 Äq) nachgegeben, nach 21 h außerdem auf 50°C erwärmt. Nach insgesamt 24 h wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung und Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 beendet. Dann wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 40:1 chromatographiert. Es wurden 189.9 mg des Produktes (0.32 mmol, 89 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -8.7^\circ$ ($c = 0.95$ in CHCl_3) Referenz (Enantiomer)⁵¹: $+9.3^\circ$

¹H-NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.77 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1 H, H-4), 5.75 (dddd, $J = 16.8, 10.3, 7.9, 6.5$ Hz, 1 H, H-5'), 5.46 (dd, $J = 15.9, 1.1$ Hz, 1 H, H-1), 5.33 (dd, $J = 15.9, 6.5$ Hz, 1 H, H-2), 5.01-4.91 (m, 4 H, H-4', H-5), 3.74 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 1 H, H-14), 3.65 (s, 1 H, H-10), 3.45 (dd, $J = 8.9, 1.8$ Hz, 1 H, H-8), 3.38 (ps t, $J = 8.8$ Hz, 1 H, H-9), 2.80 (ps sext q, $J = 6.8, 1.3$ Hz, 1 H, H-3), 2.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, OH), 2.18-2.10 (m, 1 H, H-6), 1.96-1.81 (m, 2 H, H-6, H-13), 1.70-1.57 (m, 3 H, H-7, H-12, H-13), 1.35-1.26 (m, 1 H, H-12), 1.16 (s, 3 H, H-18), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, H-20), 1.00-0.94 (m, 27 H, H-16, H-17, H-19, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.80-0.60 (m, 12 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 143.5 (C-4), 138.2 (C-5'), 135.5 (C-1), 131.7 (C-2), 115.7 (C-4'), 112.7 (C-5), 86.2 (C-11), 84.7 (C-14), 79.1 (C-8), 77.3 (C-10), 72.9 (C-9), 40.5 (C-3), 39.4 (C-15), 35.0 (C-13), 34.9 (C-7), 34.4 (C-6), 26.1 (C-13), 24.4, 24.2 (C-16, C-17), 20.2 (C-20), 18.5 (C-18), 18.2 (C-19), 7.3, 7.2 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 5.7, 5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$) ppm

Keton **217a**⁵¹



169 mg des Alkohols **217** (0.28 mmol) wurden in 22 ml CH_2Cl_2 gelöst, bei 0°C mit 500 mg Dess-Martin-Periodinan (1.18 mmol, 4.2 Äq) versetzt, auf RT erwärmt und 3 h gerührt. Dann wurde gesättigte $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zugegeben und 60 min gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingeeengt und über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester chromatographiert. Es wurden 152.1 mg (0.26 mmol, 93 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

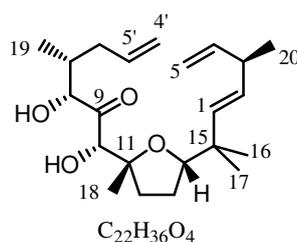
$[\alpha]_D^{20} = -42.5^\circ$ ($c = 0.67$ in CHCl_3) Referenz (Enantiomer)⁵¹: $+40.1^\circ$

¹H-NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.76 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 6.6$ Hz, 1 H, H-4), 5.70 (dddd, $J = 16.8, 10.4, 7.8, 6.4$ Hz, 1 H, H-5'), 5.44 (dd, $J = 15.9, 1.1$ Hz, 1 H, H-1), 5.32 (dd, J

= 15.9, 6.6 Hz, 1 H, H-2), 4.99-4.90 (m, 4 H, H-4', H-5), 4.65 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H, H-8), 4.20 (s, 1 H, H-10), 3.68 (dd, $J = 8.0, 6.2$ Hz, 1 H, H-14), 2.80 (ps sext q, $J = 6.7, 1.1$ Hz, 1 H, H-3), 2.11-2.02 (m, 1 H, H-7), 2.02-1.94 (m, 1 H, H-6), 1.92-1.78 (m, 3 H, H-6, H-12, H-13), 1.62-1.54 (m, 1 H, H-13), 1.47-1.39 (m, 1 H, H-12), 1.08 (s, 3 H, H-18), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-20), 1.02-0.93 (m, 27 H, H-16, H-17, H-19, Si(CH₂CH₃)₃), 0.79-0.72 (m, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.62-0.56 (m, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm): 209.5 (C-9), 143.5 (C-4), 137.5 (C-5'), 135.6 (C-1), 131.7 (C-2), 116.1 (C-4'), 112.7 (C-5), 84.9 (C-11), 84.2 (C-14), 81.7 (C-10), 79.5 (C-8), 40.6 (C-3), 39.3 (C-15), 36.4 (C-7), 34.7 (C-6), 34.7 (C-12), 26.3 (C-13), 24.5, 24.2 (C-16, C-17), 20.2 (C-20), 18.2 (C-18), 17.1 (C-19), 7.1, 7.0 (Si(CH₂CH₃)₃), 5.1, 5.0 (Si(CH₂CH₃)₃) ppm

Dihydroxyketon **68**⁵¹



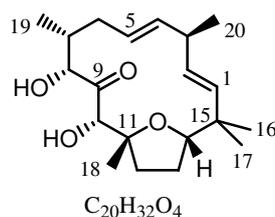
Das Keton **217a** (15 mg, 25 μmol) wurde in 1 ml abs. THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit TBAF·3H₂O (22 mg, 70 μmol, 2.8 Äq) in 1 ml abs. THF versetzt. Nach 20 min wurde die Lösung über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 filtriert. Es wurden 8.4 mg des Produktes (23 μmol, 92 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +70.3^\circ$ (c = 1.02 in CHCl₃) Referenz (Enantiomer)⁵¹: - 64.1°

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 5.75 (ddd, $J = 17.0, 10.3, 6.6$ Hz, 1 H, H-4), 5.68 (dddd, $J = 17.3, 10.0, 7.4, 7.3$ Hz, 1 H, H-5'), 5.36 (dd, $J = 16.0, 5.6$ Hz, 1 H, H-2), 5.30 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, H-1), 5.03-4.91 (m, 4 H, H-4', H-5), 4.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H, H-10), 4.29 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H, 8-OH), 4.14 (ps t, $J = 3.4$ Hz, 1 H, H-8), 3.82-3.78 (m, 1 H, H-14), 3.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H, 10-OH), 2.80 (ps sext m, $J = 6.6$ Hz, 1 H, H-3), 2.20-2.11 (m, 1 H, H-7), 2.10-2.02 (m, 1 H, H-6), 2.00-1.92 (m, 1 H, H-6), 1.86-1.77 (m, 2 H, H-12, H-13), 1.67-1.51 (m, 2 H, H-12, H-13), 1.29 (s, 3 H, H-18), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-20), 1.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, H-19), 0.97, 0.91 (2s, 6 H, H-16, H-17) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 216.2 (C-9), 143.0 (C-4), 137.0 (C-5'), 134.3 (C-1), 133.0 (C-2), 116.6 (C-4'), 113.0 (C-5), 86.5 (C-14), 85.7 (C-11), 79.9 (C-8), 78.5 (C-10), 40.5 (C-3), 38.9 (C-15), 37.3 (C-7), 35.4 (C-6), 32.1 (C-12), 25.4 (C-13), 24.9, 23.7 (C-16, C-17), 23.4 (C-18), 20.0 (C-20), 16.6 (C-19) ppm

Olefin 68a⁵¹



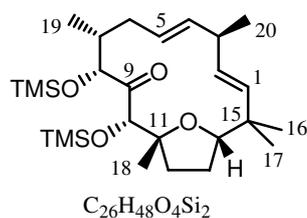
Das Keton **68** (310 mg, 0.85 mmol) wurde in 550 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, mit Grubbs II-Katalysator (75 mg, 88.2 μmol , 0.1 Äq) versetzt und 1.5 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde die Lösung auf RT abgekühlt, mit Luft gesättigt, am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 chromatographiert. Es wurden 70.7 mg des reinen *E*-Isomers (0.21 mmol, 25 %) als farbloser Feststoff und 194 mg eines *E/Z*-Gemisches (0.58 mmol, 68 %) als farbloses Öl erhalten. Insgesamt kann das *E/Z*-Verhältnis aus $^1\text{H-NMR}$ -Daten mit ca. 4:1 angegeben werden.

Smp: 95-96 °C

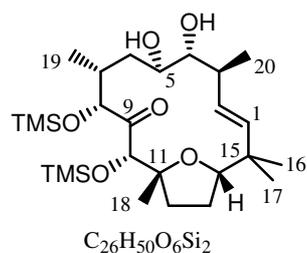
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -54.0^\circ$ ($c = 0.70$ in CHCl_3) Referenz (Enantiomer)⁵¹: +48.2°

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 5.40 (dd, $J = 15.5, 8.7$ Hz, 1 H, H-4), 5.33 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H, H-1), 5.27 (dd, $J = 15.4, 7.7$ Hz, 1 H, H-2), 5.25-5.16 (m, 1 H, H-5), 4.56 (s, 1 H, H-10), 4.35 (br s, 1 H, H-8), 3.80 (dd, $J = 8.2, 3.1$ Hz, 1 H, H-14), 3.55 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, 10-OH), 2.8 (br s, 1 H, 8-OH), 2.80 (ps sext m, $J = 7.4$ Hz, 1 H, H-3), 2.57-2.48 (m, 1 H, H-7), 2.08-1.96 (m, 2 H, H-6, H-13), 1.95-1.77 (m, 4 H, H-6, H-12, H-13), 1.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, H-19), 1.09 (s, 3 H, H-18), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-20), 1.05, 0.88 (2s, 6 H, H-16, H-17) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 212.6 (C-9), 137.4 (C-4), 134.0 (C-1), 132.9 (C-5), 128.0 (C-2), 88.3 (C-14), 85.6 (C-11), 82.0 (C-10), 78.0 (C-8), 42.2 (C-3), 40.4 (C-7), 39.8 (C-15), 34.8 (C-6), 32.5 (C-12), 26.9 (C-13), 25.8, 24.4 (C-16, C-17), 21.5 (C-20), 21.2 (C-18), 20.5 (C-19) ppm

Bis-TMS-Ether 69⁵¹

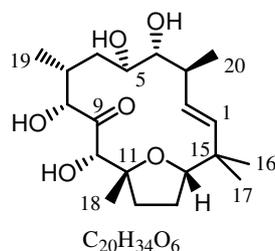
Das Keton **68a** (187 mg, 0.56 mmol) wurde in 70 ml abs. DMF gelöst, auf 0 °C gekühlt, mit Triethylamin (530 µl, 3.8 mmol, 6.8 Äq) und TMSCl (340 µl, 2.7 mmol, 4.8 Äq) versetzt und 2 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von verd. NH₄Cl-Lösung und Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 beendet. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, im Vakuum eingengt und kurz über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 chromatographiert. Es wurden 250 mg (0.52 mmol, 93 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten. Das Produkt wurde wegen Zersetzungsgefahr gleich weiterverwendet.

Diol 69a⁵¹

Das Olefin **69** (140 mg, 0.29 mmol) wurde in 18 ml *tert*-Butanol/Wasser 1:1 gelöst, mit DHQD-CLB (50 mg, 0.11 mmol, 0.38 Äq), K₃Fe(CN)₆ (290 mg, 0.88 mmol, 3.0 Äq), K₂CO₃ (125 mg, 0.90 mmol, 3.1 Äq) und MSA (85 mg, 0.89 mmol, 3.1 Äq) versetzt und bis zur vollständigen Auflösung gerührt. Dann wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und unter Rühren mit Osmiumtetroxid (2.5% in *tert*-Butanol, 0.36 ml, 29 µmol, 10 mol-%) versetzt. Nach 3 h wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. Na₂S₂O₃-Lösung beendet und die Lösung mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und

im Vakuum eingengt. Wegen der Gefahr der Zersetzung wurde der Rückstand (ca. 155 mg) ohne Reinigung für die nächste Reaktion eingesetzt.

Tetraol **69b**⁵¹

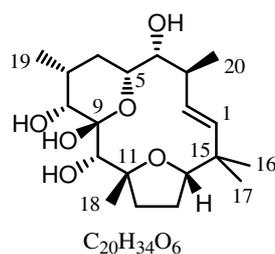


Das Dihydroxylierungs-Rohprodukt **69a** (ca. 155 mg) wurde in 9 ml abs. THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und unter Rühren mit TBAF·3H₂O (120 mg, 0.38 mmol, 1.3 Äq) in 5 ml abs. THF versetzt. Nach 15 min wurde die Lösung über Kieselgel filtriert und mit MTBE → MTBE/Methanol eluiert. Es wurden 103 mg des Produktes (0.28 mmol, 97 % über zwei Stufen) als untrennbares Gemisch beider Diastereomeren im Verhältnis ~4:1 erhalten.

Daten des Hauptprodukts:

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD = 3.31 ppm): 5.53 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, H-1), 5.23 (dd, *J* = 15.9, 10.0 Hz, 1 H, H-2), 4.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-8), 4.28 (s, 1 H, H-10), 3.75-3.69 (m, 1 H, H-14), 3.57 (br ps t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, H-5), 3.26 (dd, *J* = 10.2, 1.7 Hz, 1 H, H-4), 2.36-2.28 (m, 1 H, H-3), 2.21-2.09 (m, 3 H, H-6, H-7, H-12), 2.02-1.93 (m, 1 H, H-13), 1.90-1.83 (m, 1 H, H-13), 1.66-1.46 (m, 2 H, H-6, H-12), 1.22 (s, 3 H, H-18), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, H-19), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, H-20), 1.12, 0.90 (2s, 6 H, H-16, H-17) ppm

Halbacetal **70**⁵¹



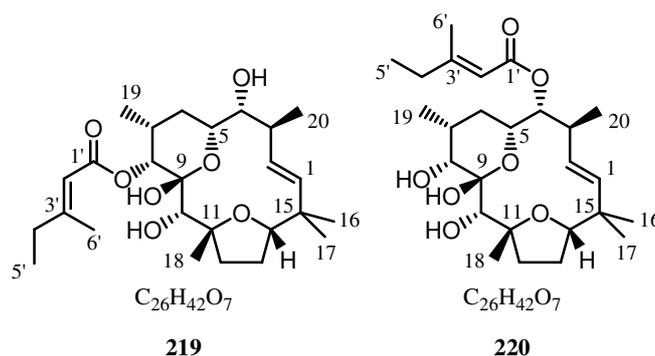
Das Tetraol **69b** (17.6 mg, 47.5 μmol) wurde in 10 ml CH_2Cl_2 gelöst, mit PPTS versetzt (35 mg, 139 μmol , 2.9 Äq) und 20 min bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von festem NaHCO_3 beendet und die Mischung über Kieselgel mit Essigsäureethylester \rightarrow Essigsäureethylester/Methanol chromatographiert. Es wurden 8.9 mg des Halbacetals (24.0 μmol , 51 %) erhalten, außerdem 6.3 mg eines Gemisches beider Tetraol-Diastereomeren (17.0 μmol , 36 %)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34.7^\circ$ ($c = 0.89$ in CHCl_3) Referenz (Enantiomer)⁵¹: $+30.6^\circ$

¹H-NMR (400 MHz, CD_3OD = 3.31 ppm): 5.50 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H, H-1), 5.36 (dd, $J = 15.4$, 9.2 Hz, 1 H, H-2), 4.15-4.09 (m, 1 H, H-5), 3.86 (dd, $J = 7.9$, 6.1 Hz, 1 H, H-14), 3.72 (s, 1 H, H-10), 3.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H-8), 3.28 (dd, $J = 6.3$, 2.2 Hz, 1 H, H-4), 2.38-2.17 (m, 3 H, H-3, H-7, H-13), 2.08-1.90 (m, 2 H, H-12, H-13), 1.74 (q, $J = 12.7$ Hz, 1 H, H-6), 1.61 (ddd, $J = 12.3$, 7.2, 5.1 Hz, 1 H, H-12), 1.31 (s, 3 H, H-18), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-20), 1.12-1.03 (m, 1 H, H-6), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-19), 1.08, 0.92 (2s, 6 H, H-16, H-17) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, CD_3OD = 49.00 ppm): 136.0 (C-1), 131.6 (C-2), 98.5 (C-9), 89.5, 89.4 (C-14, C-11), 81.4 (C-10), 79.5 (C-4), 76.1 (C-8), 70.5 (C-5), 46.7 (C-3), 39.8 (C-15), 35.6 (C-7), 30.9 (C-12), 30.2 (C-6), 27.9 (C-18), 26.8 (C-13), 26.6, 24.7 (C-16, C-17), 21.5 (C-20), 17.8 (C-19) ppm

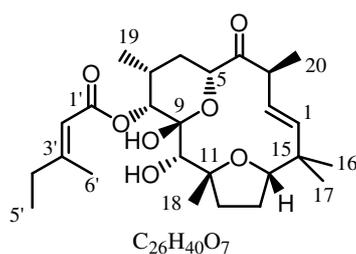
Ester **219** und **220**⁵¹



Das Halbacetal **70** (7.5 mg, 20 μmol) und die Carbonsäure **202** (34 mg, 298 μmol , 14.9 Äq) wurden in 1.6 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, mit DIC (45 μl , 289 μmol , 14.5 Äq) versetzt und bei RT gerührt. Nach 1 h wurde DMAP (2.9 mg, 24 μmol , 1.2 Äq) zugegeben. Nach insgesamt 18 h wurde die Lösung direkt über Kieselgel filtriert und mit Petrolether/Essigsäureethylester 1:1

eluiert. Das Rohprodukt wurde mehrfach über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 → 5:1 → 3:1 → 1:1 chromatographiert. Es wurden 4.2 mg eines Gemisches aus dem gewünschten C-8 Ester und dem C-4 Ester (gesamt: 9.0 μmol, 45 %) erhalten, das gleich weiter eingesetzt wurde.

Tonantzitlolon (**36**)⁵¹

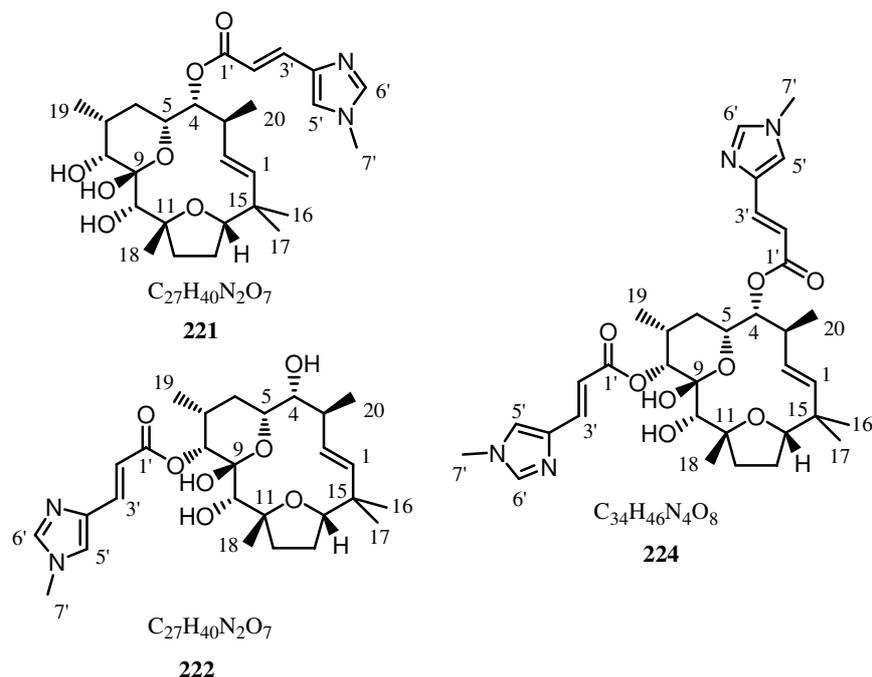


Das Estergemisch **219/220** (4.2 mg, 9.0 μmol) wurde in 1 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst, mit Molsieb 4Å (13 mg), NMO (2.5 mg, 21 μmol, 2.3 Äq) und TPAP (1 mg, 2.8 μmol, 0.3 Äq) versetzt und 40 min gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel durch Hinüberleiten eines Stickstoffstroms entfernt und der Rückstand mehrfach über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 chromatographiert. Nach unvollständiger Trennung wurden 0.9 mg Tonantzitlolon (**36**, 1.9 μmol, 21 %) und eine gleiche Menge des Regioisomers (**71**, 1.9 μmol, 21 %) erhalten. Weitere Reinigung erfolgte mittels HPLC (Methanol/Wasser 9:1, RP 18, 250 x 8 mm, R_t = 4.37 min).

$[\alpha]_D^{20} = + 56.3^\circ$ (c = 0.08 in CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm): 5.86 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H, H-1), 5.70 (sext., *J* = 1.3 Hz, 1 H, H-2'), 5.66 (s, 1 H, 9-OH), 5.24 (dd, *J* = 15.3, 9.7 Hz, 1 H, H-2), 4.90 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H, H-8), 4.62 (dd, *J* = 11.9, 2.9 Hz, 1 H, H-5), 3.77 (dd, *J* = 11.3, 5.2 Hz, 1 H, H-14), 3.43 (d, *J* = 6.3 Hz, 1 H, H-10), 3.33 (dq, *J* = 9.7, 6.8 Hz, 1 H, H-3), 3.10 (d, *J* = 6.3 Hz, 1 H, 10-OH), 2.44 (dd, *J* = 12.5, 7.3 Hz, 1 H, H-12), 2.38-2.28 (m, 1 H, H-7), 2.17 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2xH-4'), 2.16 (d, *J* = 1.3 Hz, 3 H, H-6'), 2.08-1.98 (m, 1 H, H-13), 1.85 (ddd, *J* = 13.3, 3.8, 2.9 Hz, 1 H, H-6), 1.80-1.73 (m, 1 H, H-13), 1.43-1.35 (m, 1 H, H-6), 1.38 (s, 3 H, H-18), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, H-20), 1.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, H-5'), 1.14, 0.91 (2s, 6 H, H-16, H-17), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, H-19) ppm

H-12 konnte wegen des darüberliegenden H₂O-Peaks nicht detektiert werden.

Kupplungsprodukte **221**, **222**, **224**

Das Halbacetal **70** (17 mg, 46 μ mol) und die Carbonsäure **86** (21 mg, 138 μ mol, 3 Äq) wurden in 3.5 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst, mit DIC (18 μ l, 116 μ mol, 2.5 Äq) versetzt und bei RT gerührt. Nach 1 h wurde DMAP (6 mg, 49 μ mol, 1.1 Äq) zugegeben. Nach insgesamt 20 h wurden weitere Carbonsäure (7 mg, 46 μ mol, 1 Äq) und DIC (6 μ l, 39 μ mol, 0.8 Äq) zugegeben, noch 5 h gerührt, dann die Lösung direkt über Kieselgel filtriert und mit CH₂Cl₂/Methanol 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 10:1 eluiert. Es wurden 16.8 mg eines untrennbaren Gemisches aus C-4-Ester **221** und C-8-Ester **222** (~2:1, 33.3 μ mol, 72 %) und 4.8 mg des zweifach veresterten Produkts **224** (7.5 μ mol, 16 %) als farblose Öle erhalten.

221:

$[\alpha]_D^{20} = -37.5^\circ$ (c = 0.4 in CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD = 3.31 ppm): 7.70 (s, 1 H, H-6'), 7.63 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H, H-3'), 7.43 (d, *J* = 1.1 Hz, 1 H, H-5'), 6.49 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H, H-2'), 5.63 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H, H-1), 5.42 (dd, *J* = 15.3, 9.3 Hz, 1 H, H-2), 4.98 (dd, *J* = 7.8, 3.0 Hz, 1 H, H-4), 4.35 (ddd, *J* = 11.9, 3.0, 2.3 Hz, 1 H, H-5), 3.88 (dd, *J* = 7.6, 6.3 Hz, 1 H, H-14), 3.75 (s, 3 H, H-7'), 3.74 (s, 1 H, H-10), 3.35-3.32 (m, 1 H, H-8), 2.61-2.51 (m, 1 H, H-3), 2.40 (dt, *J* = 12.3, 8.0 Hz, 1 H, H-12), 2.24-2.15 (m, 1 H, H-7), 2.11-2.02 (m, 1 H, H-13), 2.01-1.91 (m, 1 H, H-13), 1.63 (ddd, *J* = 12.3, 7.2, 5.3 Hz, 1 H, H-12), 1.46 (q, *J* = 12.4 Hz, 1 H, H-6), 1.32 (s, 3 H, H-18),

1.11 (s, 3 H, H-16), 1.11-1.06 (m, 1 H, H-6), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-20), 0.93 (s, 3 H, H-17), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, H-19) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} = 49.00$ ppm): 169.3 (C-1'), 141.2 (C-6'), 138.6 (C-4'), 137.9 (C-3'), 137.4 (C-1), 130.3 (C-2), 125.2 (C-5'), 116.3 (C-2'), 98.7 (C-9), 89.53 (C-11), 89.47 (C-14), 81.3 (C-10), 80.2 (C-4), 75.9 (C-8), 70.1 (C-5), 43.3 (C-3), 39.8 (C-15), 35.7 (C-12), 33.9 (C-7'), 31.1 (C-7), 30.1 (C-6), 27.8 (C-18), 27.0 (C-13), 26.4 (C-16), 24.5 (C-17), 20.8 (C-20), 17.7 (C-19) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_7$): berechnet 505.2914 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 505.2917.

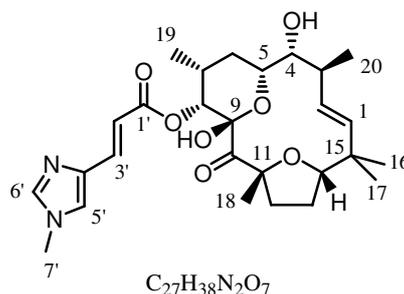
224:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26.5^\circ$ ($c = 0.48$ in CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} = 3.31$ ppm): 7.72 (s, 1 H, H-6'), 7.66 (s, 1 H, H-6'), 7.70-7.65 (m, 1 H, H-3'), 7.53 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H, H-3'), 7.45 (s, 1 H, H-5'), 7.33 (s, 1 H, H-5'), 6.56 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H, H-2'), 6.44 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H, H-2'), 5.68 (d, $J = 15.3$ Hz, 1 H, H-1), 5.42 (dd, $J = 15.3, 9.5$ Hz, 1 H, H-2), 5.06 (dd, $J = 8.1, 3.2$ Hz, 1 H, H-4), 4.85-4.84 (m, 1 H, H-8), 4.46 (ddd, $J = 11.8, 3.0, 2.5$ Hz, 1 H, H-5), 3.79 (dd, $J = 9.3, 6.1$ Hz, 1 H, H-14), 3.73 (s, 3 H, H-7'), 3.70 (s, 3 H, H-7'), 3.46 (s, 1 H, H-10), 2.67-2.59 (m, 1 H, H-3), 2.50-2.42 (m, 1 H, H-7), 2.37 (ddd, $J = 12.2, 8.0, 3.6$ Hz, 1 H, H-12), 2.08-1.97 (m, 1 H, H-13), 1.89-1.80 (m, 1 H, H-13), 1.60-1.51 (m, 1 H, H-12), 1.48-1.40 (m, 1 H, H-6), 1.32 (s, 3 H, H-18), 1.28-1.23 (m, 1 H, H-6), 1.14 (s, 3 H, H-16), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-20), 0.92 (s, 3 H, H-17), 0.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-19) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} = 49.00$ ppm): 169.1 (C-1'), 168.9 (C-1'), 141.2, 141.14, 141.11 (2xC-6', C-4'), 138.6, 138.2, 137.7 (2xC-3', C-4'), 137.8 (C-1), 130.2 (C-2), 125.6 (C-5'), 125.2 (C-5'), 116.4 (C-2'), 116.0 (C-2'), 98.0 (C-9), 89.7 (C-14), 89.5 (C-11), 80.0 (C-4), 79.6 (C-10), 75.6 (C-8), 70.0 (C-5), 43.6 (C-3), 39.5 (C-15), 37.2 (C-12), 33.94 (C-7'), 33.92 (C-7'), 30.6 (C-6), 30.2 (C-7), 28.3 (C-18), 28.2 (C-13), 26.1 (C-16), 25.1 (C-17), 21.0 (C-20), 17.6 (C-19) ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_8$): berechnet 639.3394 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 639.3395.

Keton 223

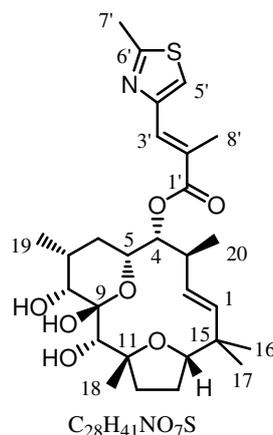
8.4 mg des Estergemisches **221/222** (~2:1, 16.7 μmol) wurden in 2.5 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, mit Molsieb 4 \AA (25 mg), NMO (3 mg, 26 μmol , 1.7 $\text{\AA}q$) und TPAP (1 mg, 2.8 μmol , 0.2 $\text{\AA}q$) versetzt und 80 min gerührt. Dann wurde die Lösung über Kiesegel filtriert mit CH_2Cl_2 /Methanol 100:1 \rightarrow 10:1. Es wurden 1.0 mg des Ketons **223** (2 μmol , 36 % bezogen auf eingesetztes **222**) und 2.6 mg des unveränderten Esters **221** (46 % bezogen auf eingesetztes **221**) als farblose Öle erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -11.6^\circ$ ($c = 0.37$ in CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} = 3.31$ ppm): 7.69 (s, 1 H, H-6'), 7.62 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H, H-3'), 7.42 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H, H-5'), 6.48 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H, H-2'), 5.59 (dd, $J = 15.5, 9.2$ Hz, 1 H, H-2), 5.49 (s, 1 H, 9-OH), 5.48 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H, H-2), 4.91-4.88 (m, 1 H, H-4), 4.38 (dt, $J = 12.0, 2.3$ Hz, 1 H, H-5), 3.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H-14), 3.75 (s, 3 H, H-7'), 3.53 (br d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, H-8), 2.64-2.57 (m, 1 H, H-12), 2.54-2.45 (m, 1 H, H-3), 2.23-2.15 (m, 1 H, H-7), 2.08-2.00 (m, 2 H, 2xH-13), 1.76 (ddd, $J = 12.3, 7.8, 6.1$ Hz, 1 H, H-12), 1.63-1.52 (m, 1 H, H-6), 1.37 (s, 3 H, H-18), 1.19 (s, 3 H, H-16), 1.13-1.05 (m, 1 H, H-6), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-20), 0.96 (s, 3 H, H-17), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-19) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} = 49.00$ ppm): 209.3 (C-10), 169.1 (C-1'), 141.2 (C-6'), 138.6 (C-4'), 137.9 (C-3'), 136.1 (C-1), 132.3 (C-2), 125.2 (C-5'), 116.3 (C-2'), 99.4 (C-9), 91.0 (C-11), 90.4 (C-14), 79.8 (C-4), 71.9 (C-8), 69.4 (C-5), 42.5 (C-3), 39.3 (C-15), 36.2 (C-12), 33.9 (C-7'), 30.5 (C-7), 30.4 (C-6), 27.0 (C-16), 26.5 (C-13), 25.6 (C-17), 23.9 (C-18), 19.8 (C-20), 17.8 (C-19) ppm

HRMS-ESI ($C_{27}H_{39}N_2O_7$): berechnet 503.2757 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 503.2753.

Ester 225

Das Halbacetal **70** (8.1 mg, 21.9 μmol) und die Carbonsäure **85** (12 mg, 65.5 μmol , 3 Äq) wurden in 2 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, mit DIC (5 μl , 32.2 μmol , 1.5 Äq) versetzt und bei RT gerührt. Nach 4 h wurden 12 mg **85** (65.5 μmol , 3 Äq) und 10 μl DIC (64.4 μmol , 3 Äq) zugegeben, nach weiteren 16 h außerdem 3 mg DMAP (24.6 μmol , 1.1 Äq). Nach 24 h Rühren wurden erneut 12 mg **85** (65.5 μmol , 3 Äq) und 10 μl DIC (64.4 μmol , 3 Äq) zugegeben und noch 5 h gerührt, bevor die Reaktionslösung mit Pentan/Essigsäureethylester über Kieselgel filtriert wurde. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand mit Pentan/Essigsäureethylester 4.1 erneut über Kieselgel chromatographiert. Es wurden 27.5 mg eines untrennbaren Gemisches aus dem C-4 Ester **225** und zweier verschiedener Addukte aus DIC und der Carbonsäure **85** (ca. 3.5:2.5:1, Ausbeute somit ca. 6.2 mg, 11.5 μmol , 53 %) erhalten. Zudem konnten 17 mg eines verunreinigten Gemisches beider Edukte (**70/85** ca. 1:5) zurückgewonnen werden.

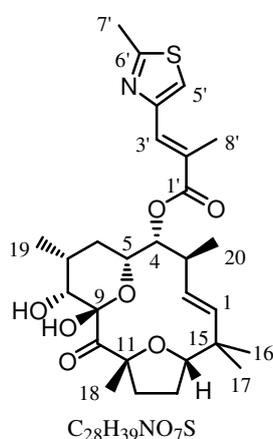
$[\alpha]_D^{20} = -54.5^\circ$ (c = 0.62 in CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 7.67 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H-3'), 7.30 (s, 1 H, H-5'), 6.04 (s, 1 H, OH), 5.55 (d, $J = 15.3$ Hz, 1 H, H-1), 5.35 (dd, $J = 15.3, 9.3$ Hz, 1 H, H-2), 4.98 (dd, $J = 7.1, 3.1$ Hz, 1 H, H-4), 4.36-4.30 (m, 1 H, H-5), 3.75 (dd, $J = 9.0, 6.3$ Hz, 1 H, H-14), 3.67 (s, 1 H, H-10), 3.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H-8), 2.73 (s, 3 H, H-7'), 2.55 (ddq, $J = 9.3, 7.1, 6.8$ Hz, 1 H, H-3), 2.47 (ddd, $J = 12.2, 7.9, 4.1$ Hz, 1 H, H-12), 2.35 (d, $J = 1.4$ Hz, 3 H, H-8'), 2.32 (d, 1.7 Hz, 1 H, OH), 2.24-2.17 (m, 1 H, H-7), 1.95-1.89 (m, 1 H, H-13), 1.88-1.80 (m, 1 H, H-13), 1.56 (ddd, $J = 12.2, 9.3, 7.4$ Hz, 1 H, H-12), 1.37-1.28 (m, 1 H, H-6), 1.33 (s, 3 H, H-18), 1.25-1.17 (m, 1 H, H-6), 1.11 (s, 3 H, H-16), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H-20), 0.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, H-19), 0.91 (s, 3 H, H-17) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 168.9 (C-1'), ca. 165.6 (C-6'), 151.7 (C-4'), 135.6 (C-1), 131.2 (C-3'), 129.9 (C-2), 128.6 (C-2'), 121.8 (C-5'), 97.3 (C-9), 88.2 (C-14), 87.9 (C-11), 79.3 (C-10), 79.2 (C-4), 74.9 (C-8), 68.4 (C-5), 42.1 (C-3), 38.6 (C-15), 35.9 (C-12), 29.6 (C-7), 28.8 (C-6), 27.9 (C-18), 27.4 (C-13), 26.0 (C-17), 25.1 (C-16), 20.6 (C-20), ca. 19.4 (C-7'), 17.4 (C-19), 14.7 (C-8') ppm

HRMS-ESI ($\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{NNaO}_7\text{S}$): berechnet 558.2501 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 558.2501.

Keton **226**



10 mg des verunreinigten Esters **225** (davon Substrat ca. 2.2 mg, 4.1 μmol) wurden in 2 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, mit Molsieb 4Å (15 mg), NMO (2.5 mg, 21 μmol , 5.1 Äq) und TPAP (1 mg, 2.8 μmol , 0.7 Äq) versetzt und 3.5 h gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel durch Hinüberleiten eines Stickstoffstroms entfernt und der Rückstand mehrfach über Kiesegel mit Pentan/Essigsäureethylester 10:1 \rightarrow 4:1 chromatographiert. Es wurden 1.7 mg des Ketons **226** (3.2 μmol , 78 %) als farbloses Öl erhalten.

Ein Drehwert kann nicht angegeben werden, da der erhaltene Messwert wegen der geringen Substanzmenge unterhalb der Messgenauigkeit lag.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): 7.70 (q, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H-3'), 7.27 (s, 1 H, H-5'), 6.11 (s, 1 H, OH), 5.50 (d, $J = 15.3$ Hz, 1 H, H-1), 5.42 (dd, $J = 15.3, 8.8$ Hz, 1 H, H-2), 4.97 (dd, $J = 7.1, 2.8$ Hz, 1 H, H-4), 4.34 (dt, $J = 12.0, 2.6$ Hz, 1 H, H-5), 3.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H, H-14), 3.54 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, H-8), 2.74 (s, 3 H, H-7'), 2.57 (d quin, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1 H, H-3), 2.44-2.35 (m, 1 H, H-12), 2.35 (d, $J = 1.4$ Hz, 3 H, H-8'), 2.23-2.15 (m, 1 H, H-7), 2.05-1.95 (m, 2 H, 2xH-13), 1.83 (ddd, $J = 12.4, 7.7, 6.2$ Hz, 1 H, H-12), 1.70-1.60 (m, 1 H, H-6),

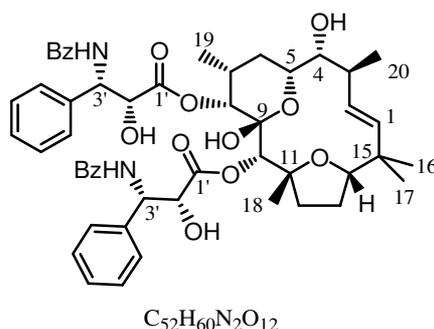
1.43 (s, 3 H, H-18), 1.19 (s, 3 H, H-16), 1.12 (ddd, $J = 13.1, 4.1, 2.3$ Hz, 1 H, H-6), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-20), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, H-19), 0.94 (s, 3 H, H-17) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 208.9 (C-10), 169.0 (C-1'), 135.2 (C-1), 131.2 (C-3'), 130.3 (C-2), 128.8 (C-2'), 121.5 (C-5'), 97.2 (C-9), 91.0 (C-11), 89.4 (C-14), 78.9 (C-4), 70.8 (C-8), 68.7 (C-5), 41.6 (C-3), 38.8 (C-15), 36.3 (C-12), 29.5 (C-7), 29.0 (C-6), 26.3 (C-16), 25.4 (C-13), 24.8 (C-17), 24.5 (C-18), 20.4 (C-20), 19.5 (C-7'), 17.5 (C-19), 14.7 (C-8') ppm

C-6' und C-4' konnten wegen zu geringer Substanzmenge nicht detektiert werden.

HRMS-ESI ($\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{NO}_7\text{S}$): berechnet 534.2525 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 534.2524.

Diester 227



Das Halbacetal **70** (25.6 mg, 69.1 μmol) und das Lactam **87** (80 mg, 210 μmol , 3 Äq) wurden in 6 ml abs. THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und portionsweise mit NaHMDS (2 M in THF, 38 μl , 76 μmol , 1.1 Äq) versetzt. Nach 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Nach wiederholter Flashchromatographie über Kieselgel mit Pentan/Essigsäureethylester 10:1 \rightarrow 8:1 \rightarrow 7:1 wurden vier Fraktionen erhalten.

Fraktion 3 (25.4 mg) wurde in 6 ml abs. THF gelöst, mit TBAF \cdot 3 H_2O (15 mg, 47,5 μmol) versetzt und 20 min gerührt. Dann wurde die Lösung über Kieselgel filtriert und mit Pentan/Essigsäureethylester 1:1 \rightarrow 1:3 \rightarrow Essigsäureethylester eluiert. Nach weiterer Reinigung mittels HPLC (RP 18, Methanol/Wasser) wurden 4.7 mg (5.1 μmol , 7 % bezogen auf **70**) des Produktes erhalten.

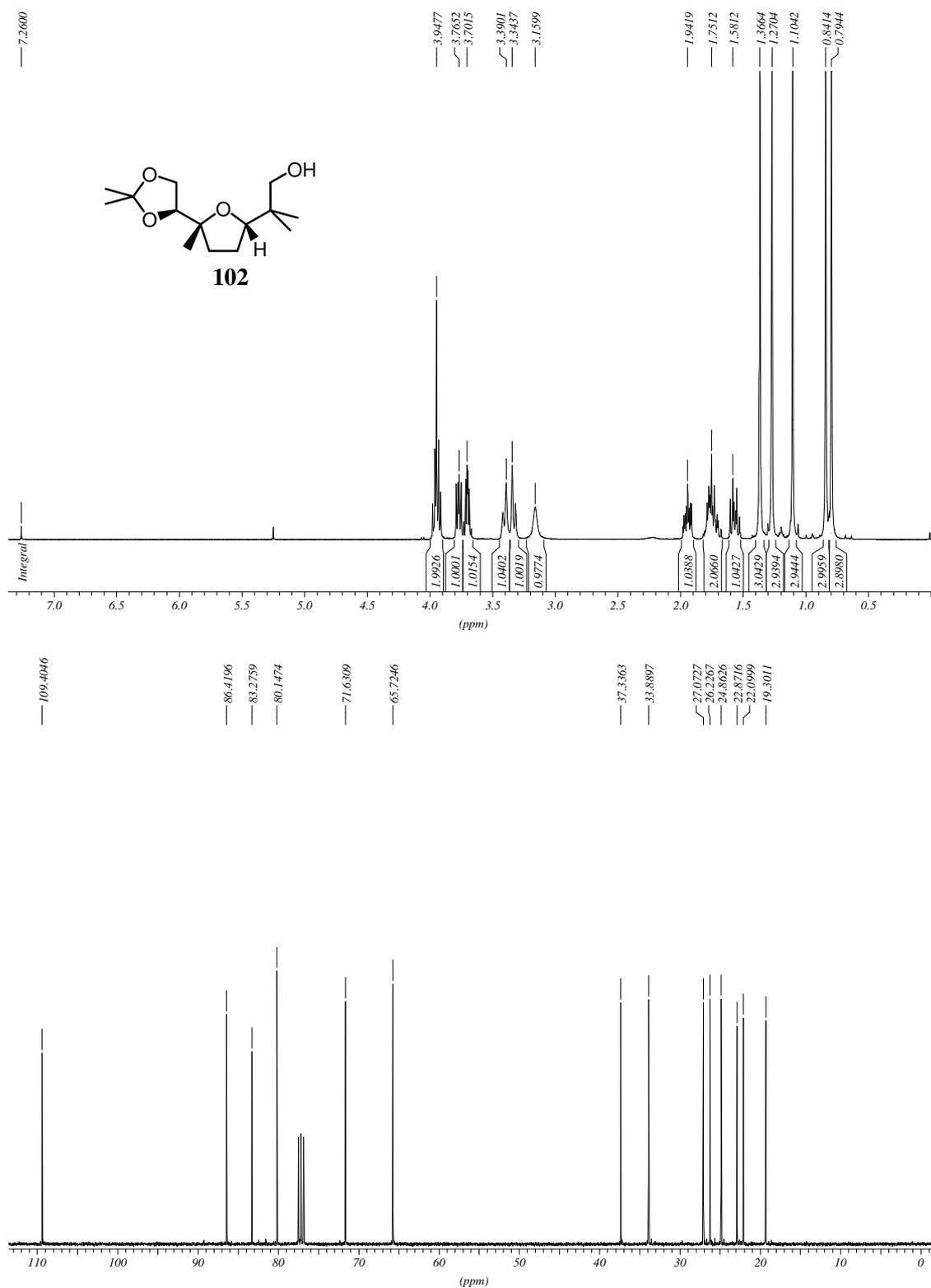
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 84.3^{\circ}$ (c = 0.47 in CHCl_3)

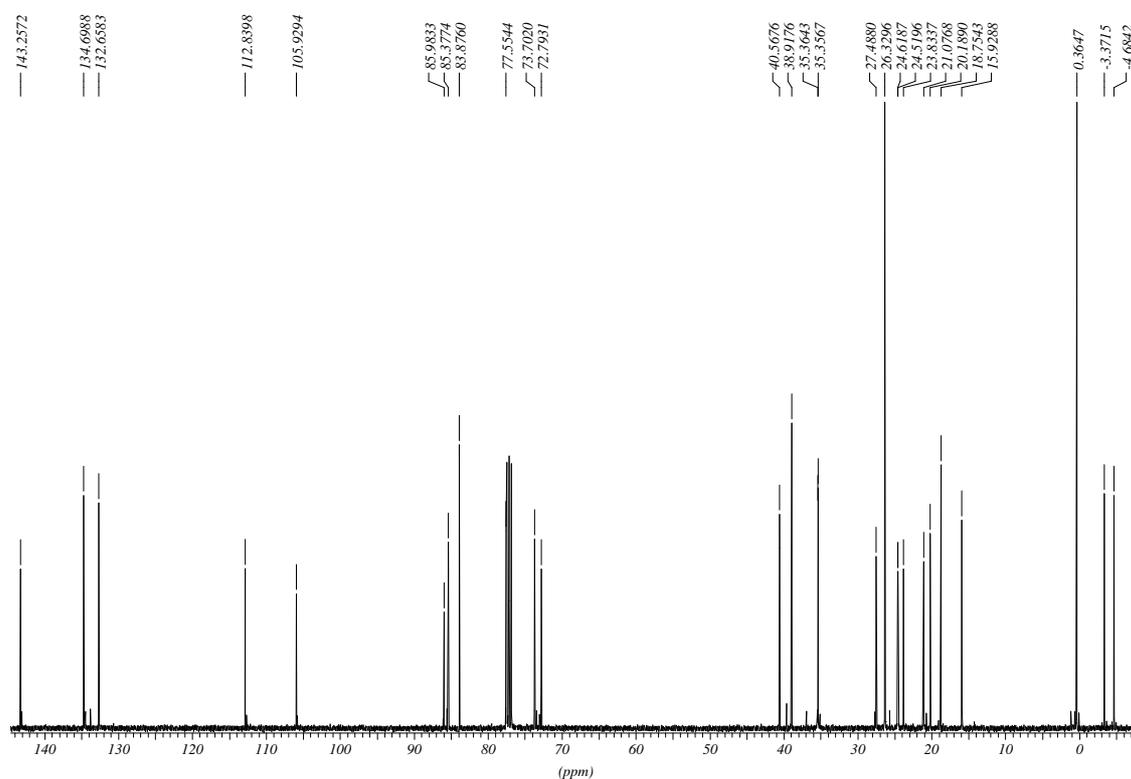
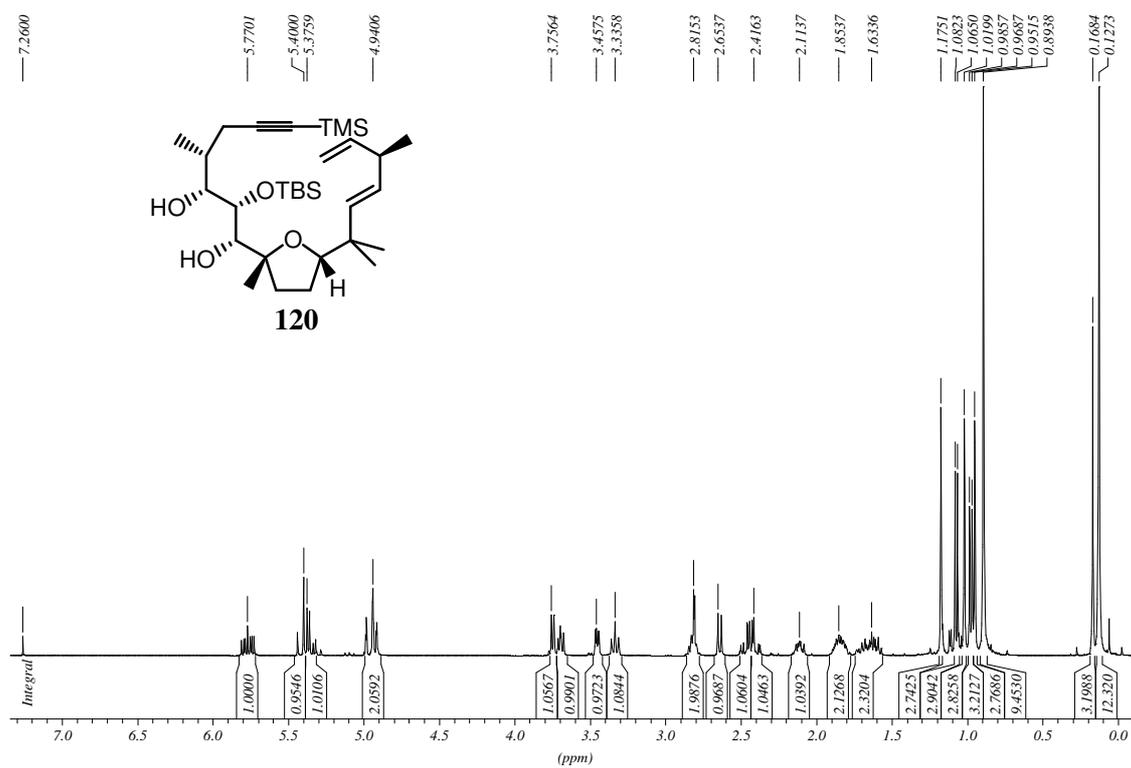
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm): 7.94-7.91 (m, 2 H, Ph), 7.76-7.73 (m, 2 H, Ph), 7.54-7.27 (m, 17 H, Ph, NH), 7.06 (d, 1 H, $J = 8.9$ Hz, NH), 5.88 (dd, 1 H, $J = 9.0, 2.1$ Hz, H-3'), 5.74 (dd, 1 H, $J = 8.8, 2.2$ Hz, H-3'), 5.51 (s, 1 H; H-10), 5.18 (dd, 1 H, $J = 15.7, 9.7$ Hz, H-2), 5.05-4.92 (m, 2 H, H-1, H-8), 4.79 (br. s, 1 H, H-2'), 4.63 (br. s, 1 H, H-2'), 3.60 (br. s, 1 H, H-5), 3.42 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz, H-14), 3.41 (br. s, 1 H, OH), 3.34 (dd, 1 H, $J = 10.0, 2.6$ Hz, H-4), 2.45-2.33 (m, 1 H, H-7), 2.08-1.98 (m, 1 H, H-3), 1.65-1.46 (m, 4 H, 2xH-6, 2xH-13), 1.07 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, H-19), 1.00 (d, 3 H, $J = 6.4$ Hz, H-20), 1.04, 0.92, 0.70 (3 s, 9 H, H-16, H-17, H-18)

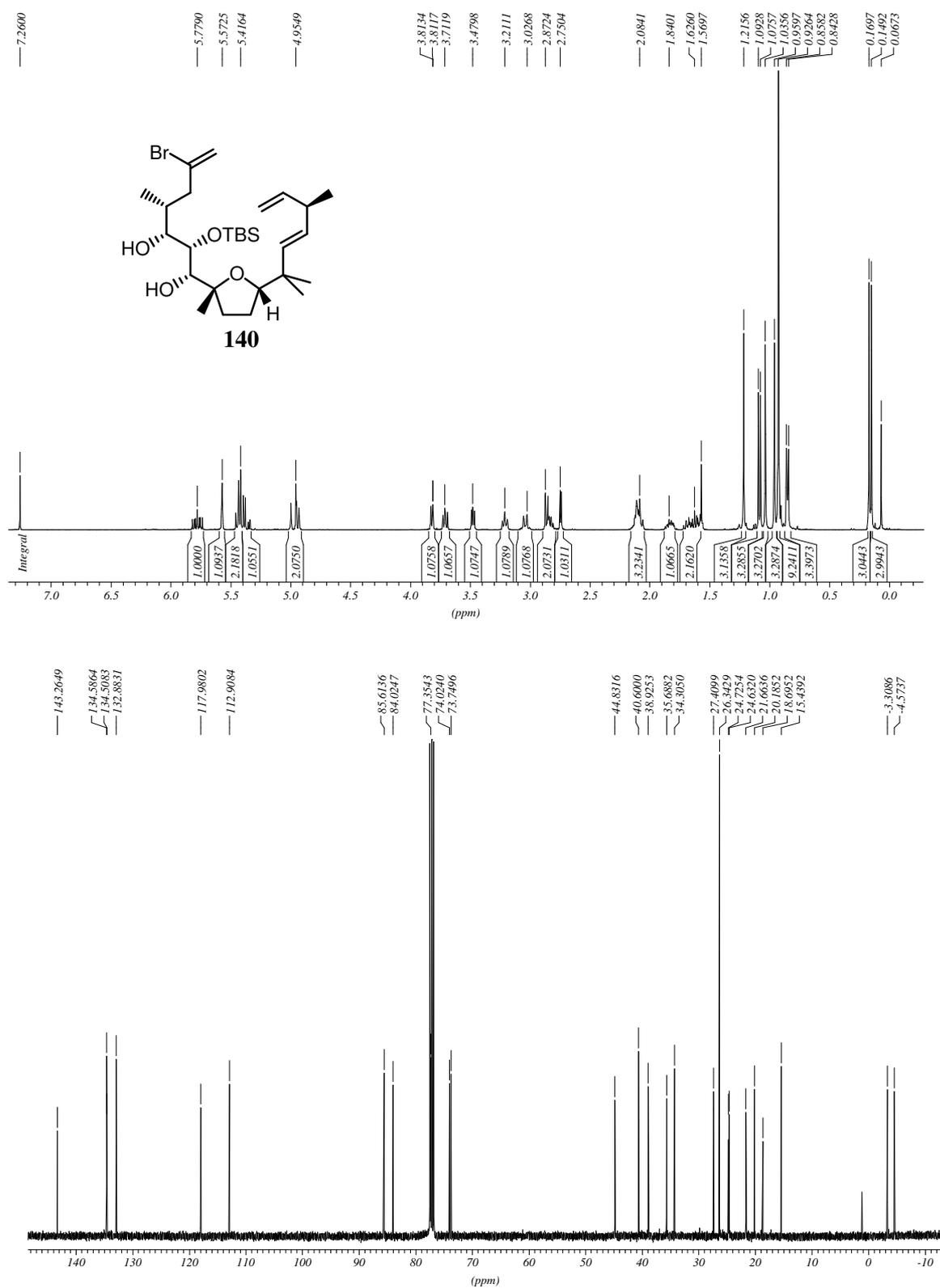
H-12, H-13 und 2xOH konnten nicht eindeutig zugeordnet werden

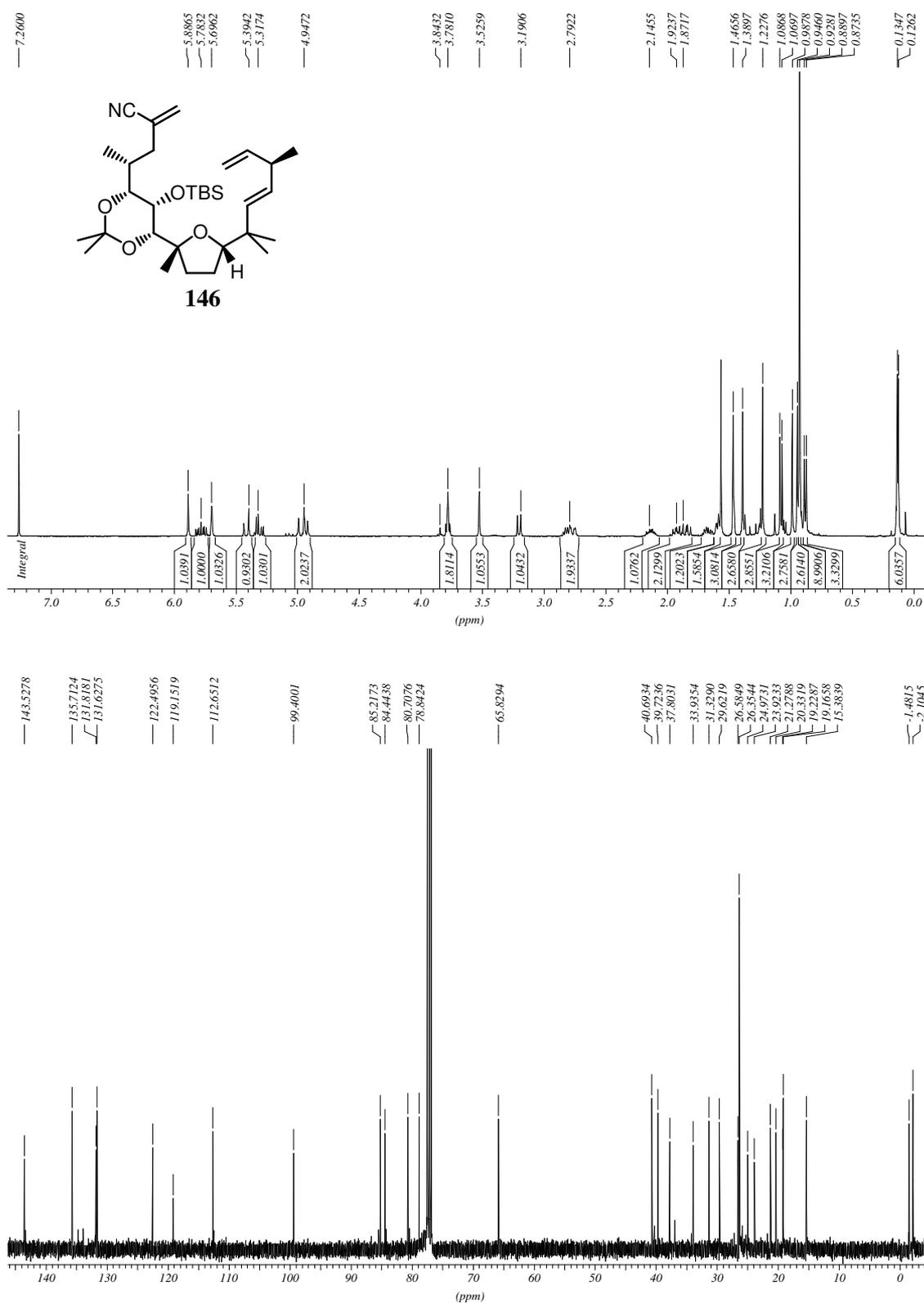
HRMS-ESI ($\text{C}_{52}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_{12}$): berechnet 905.4225 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 905.4221.

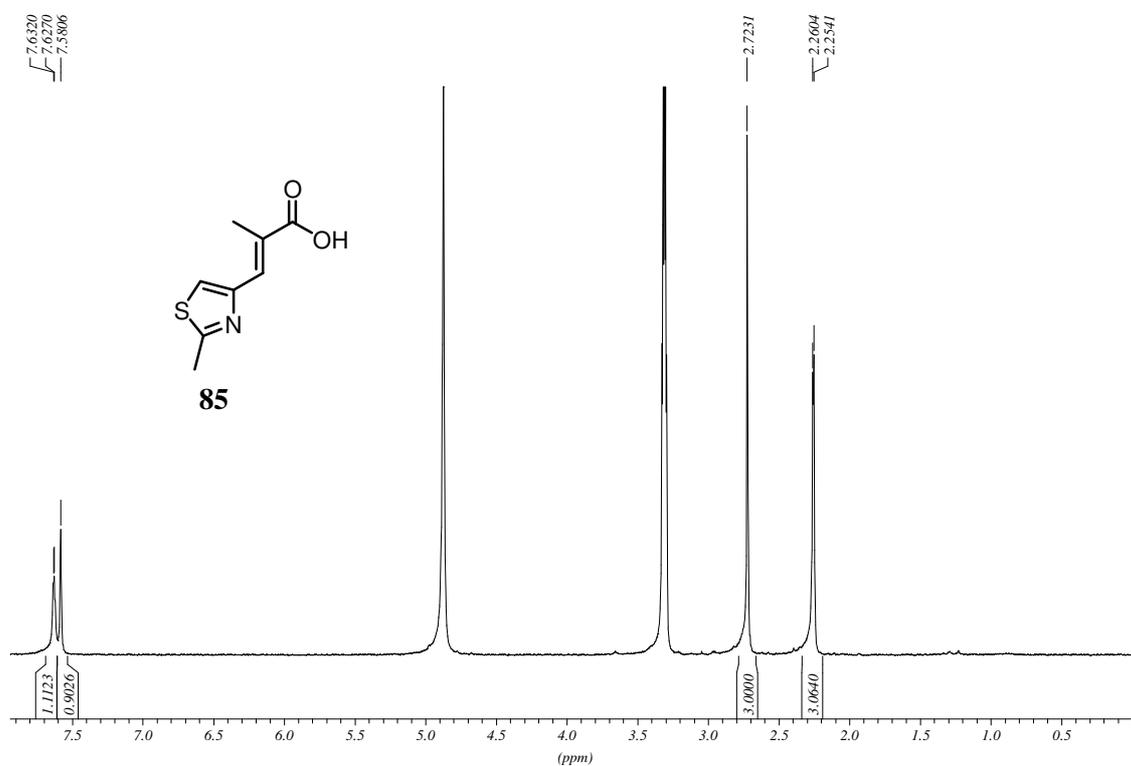
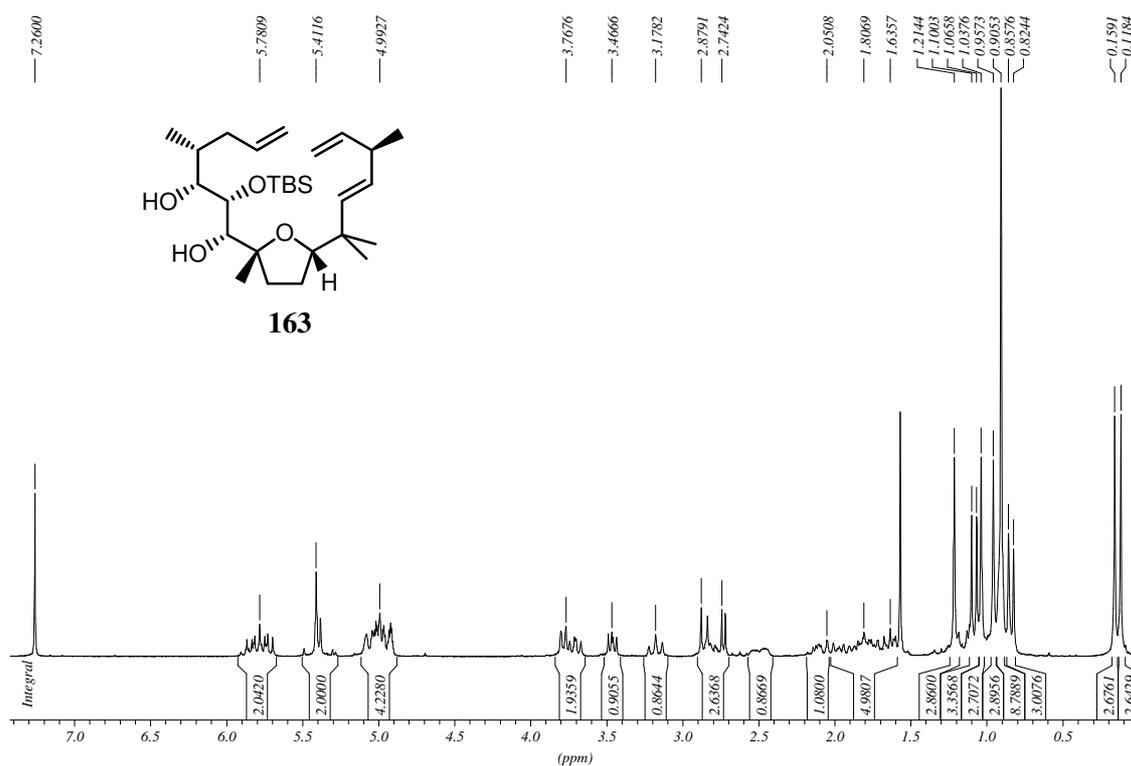
5.7 Spektrenanhang

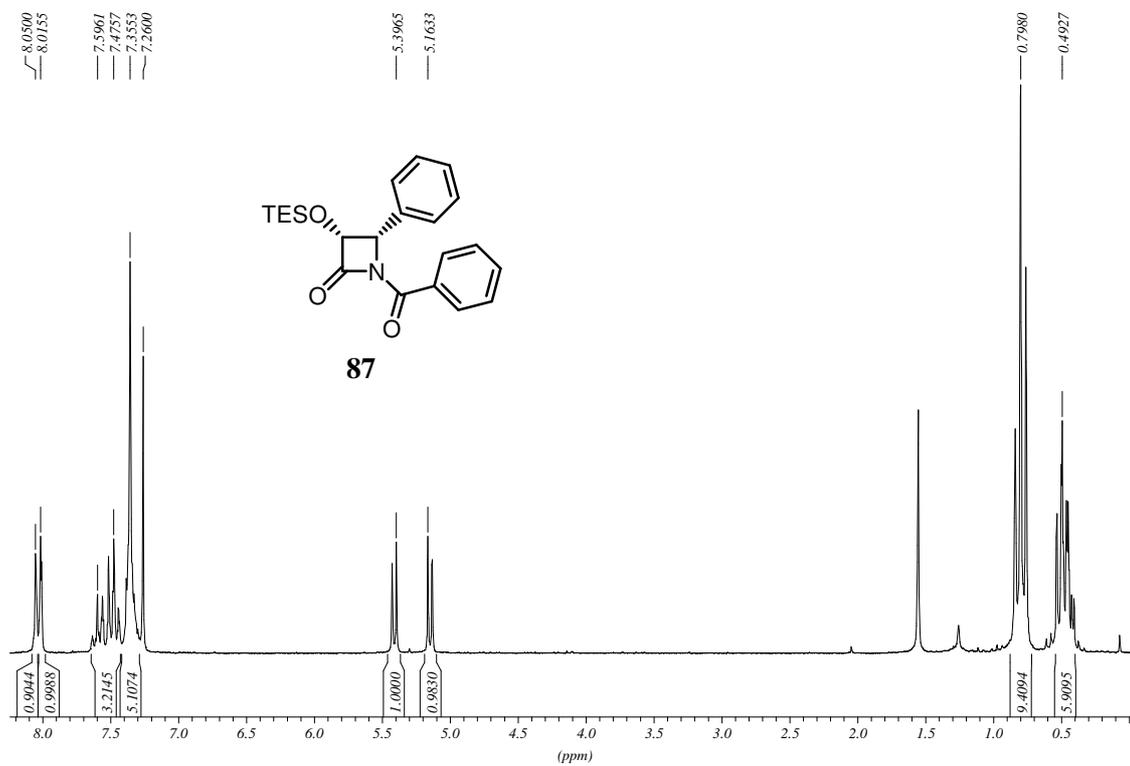
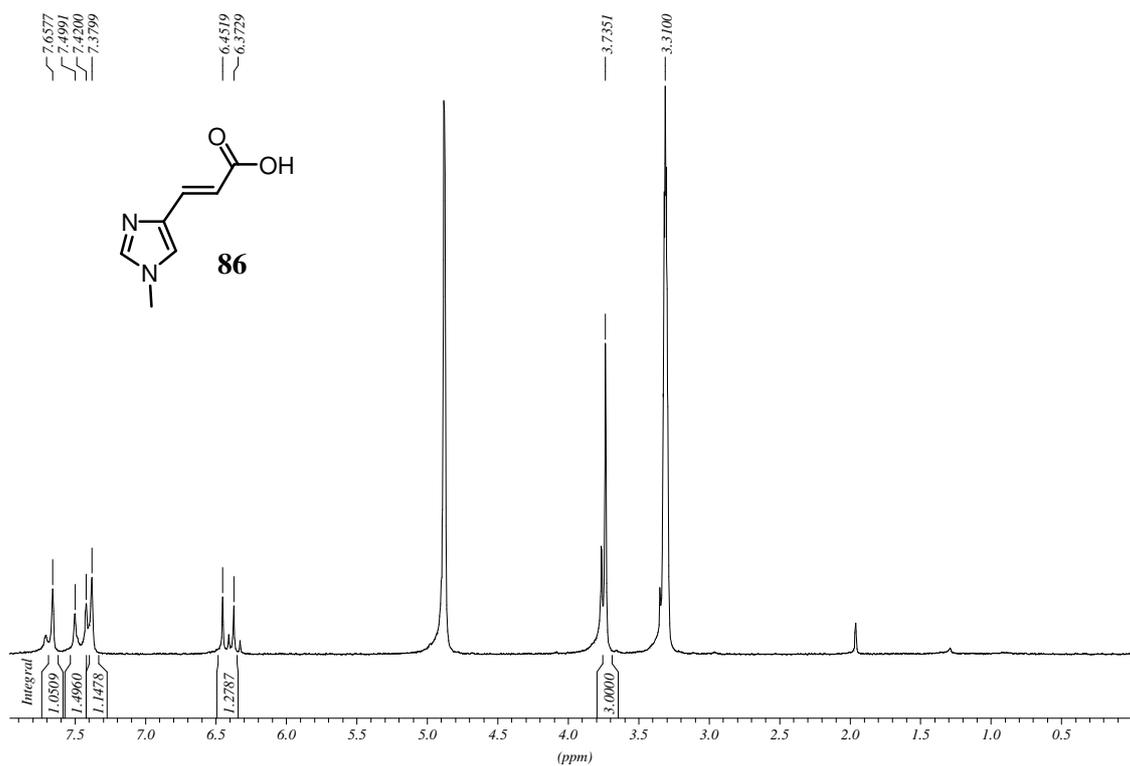


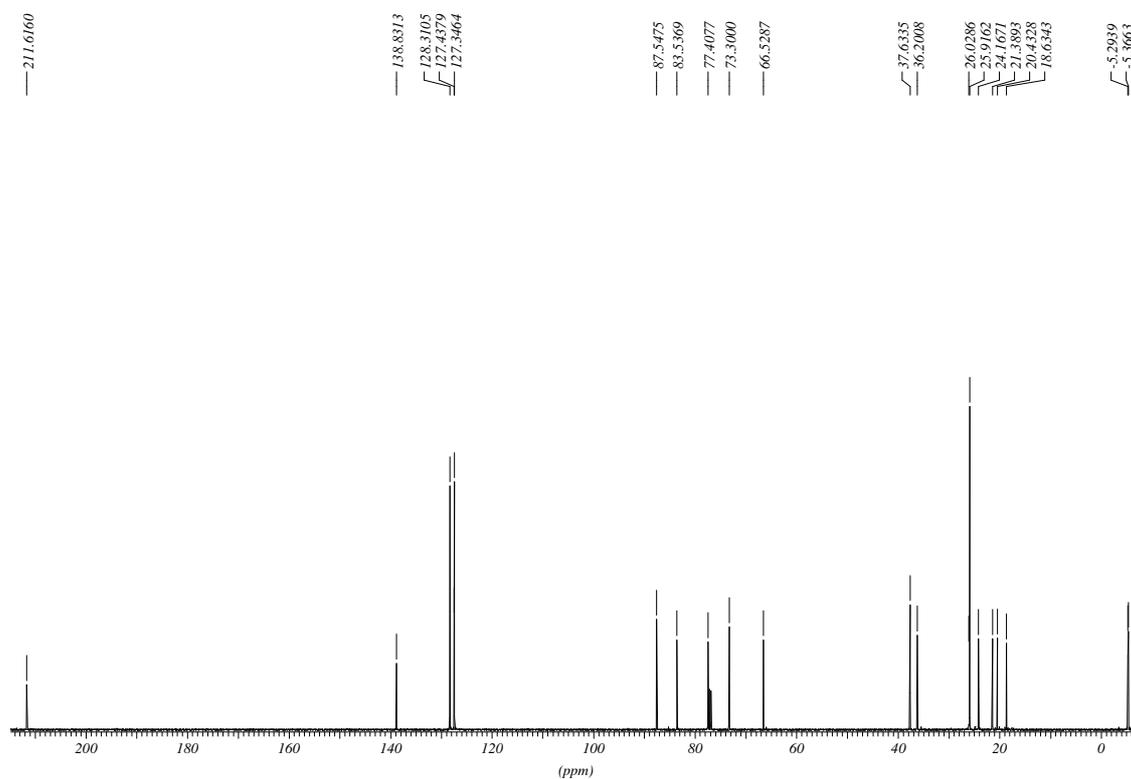
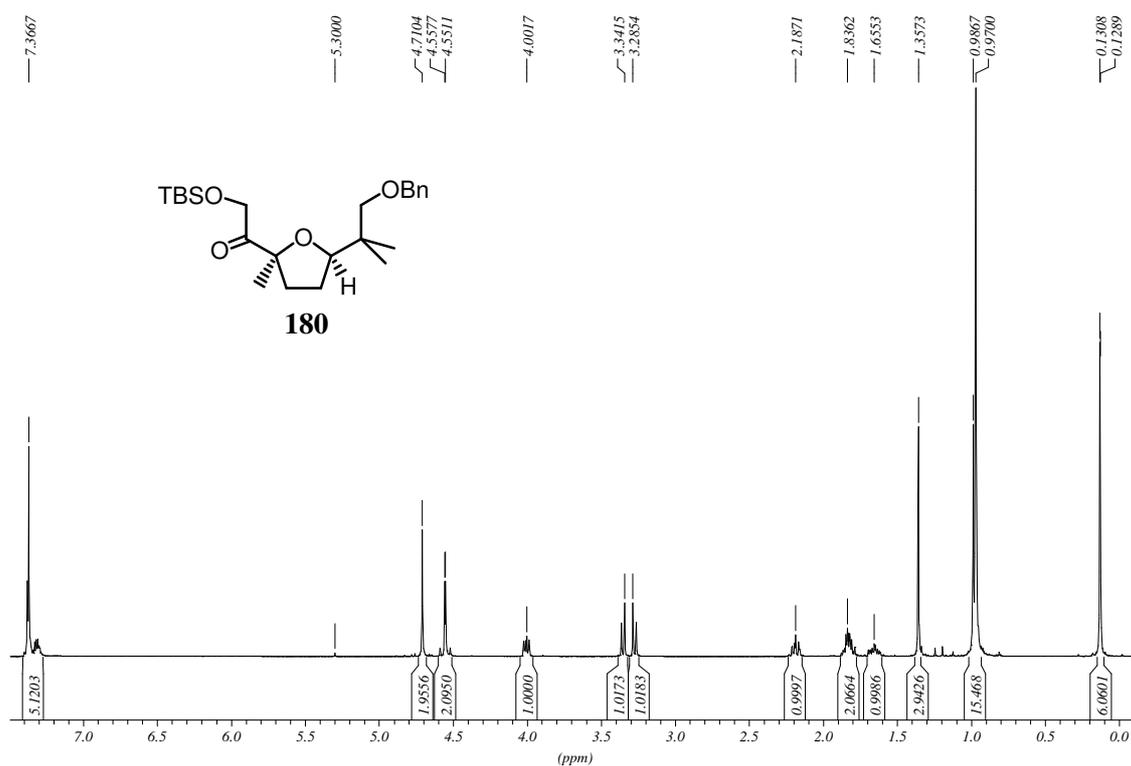


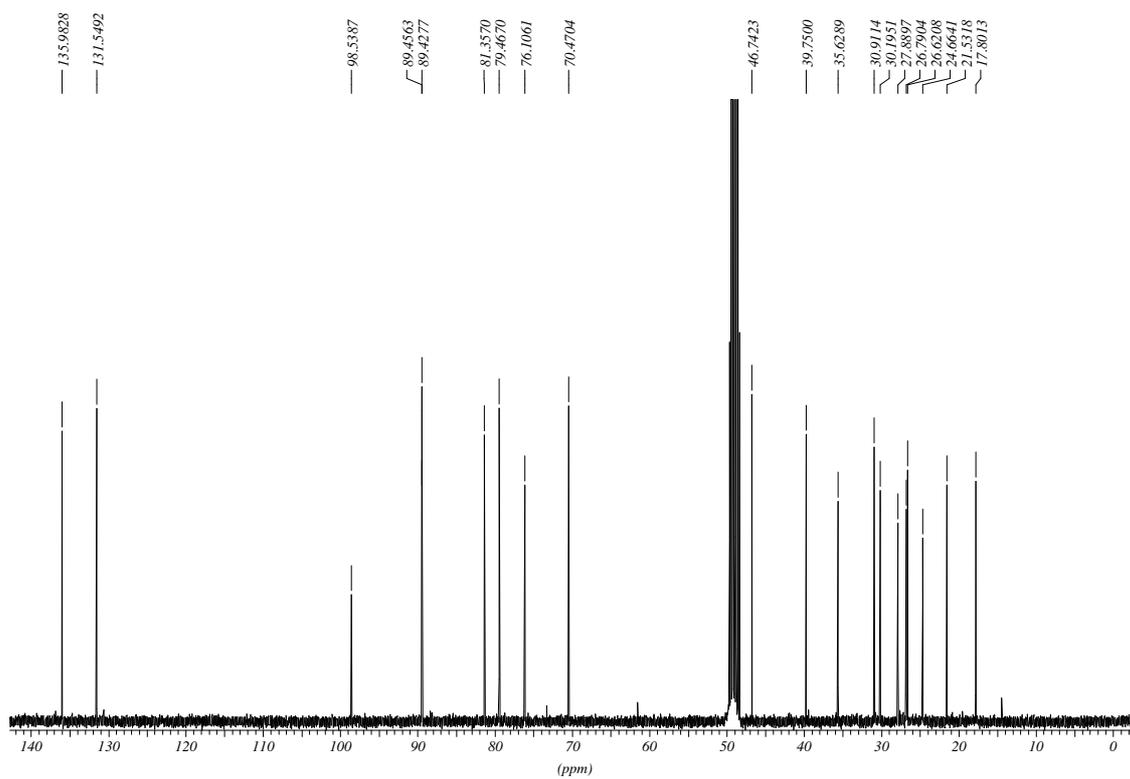
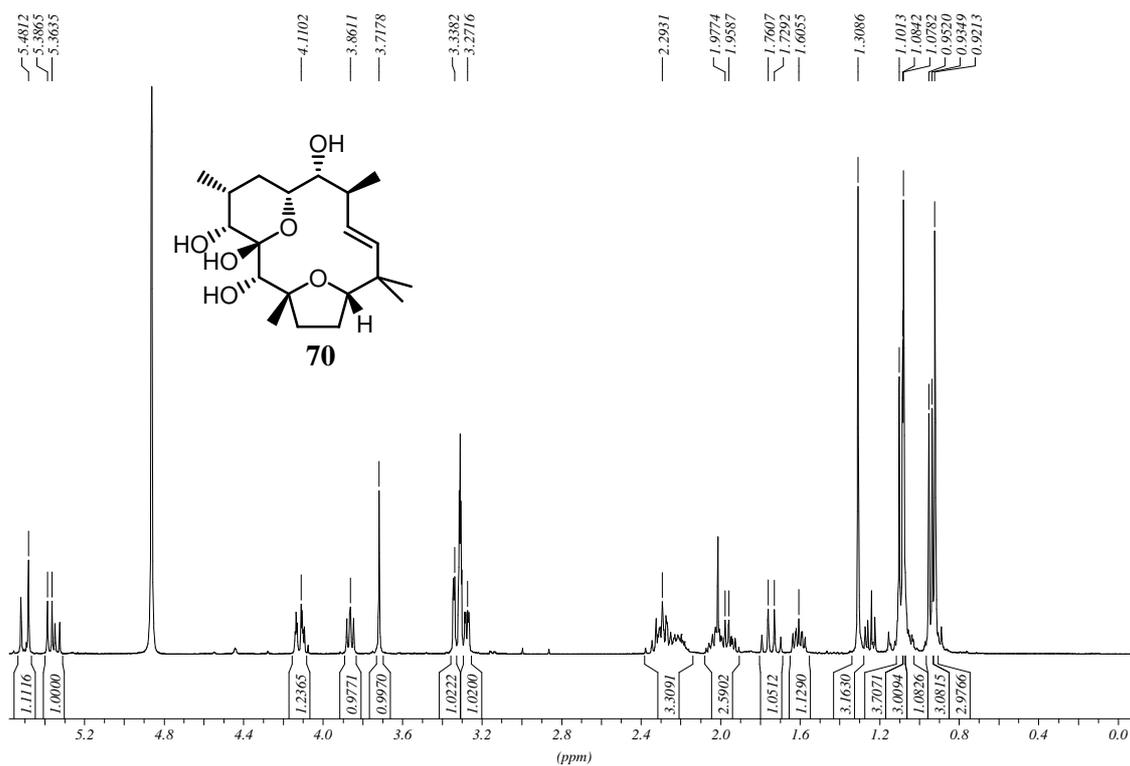


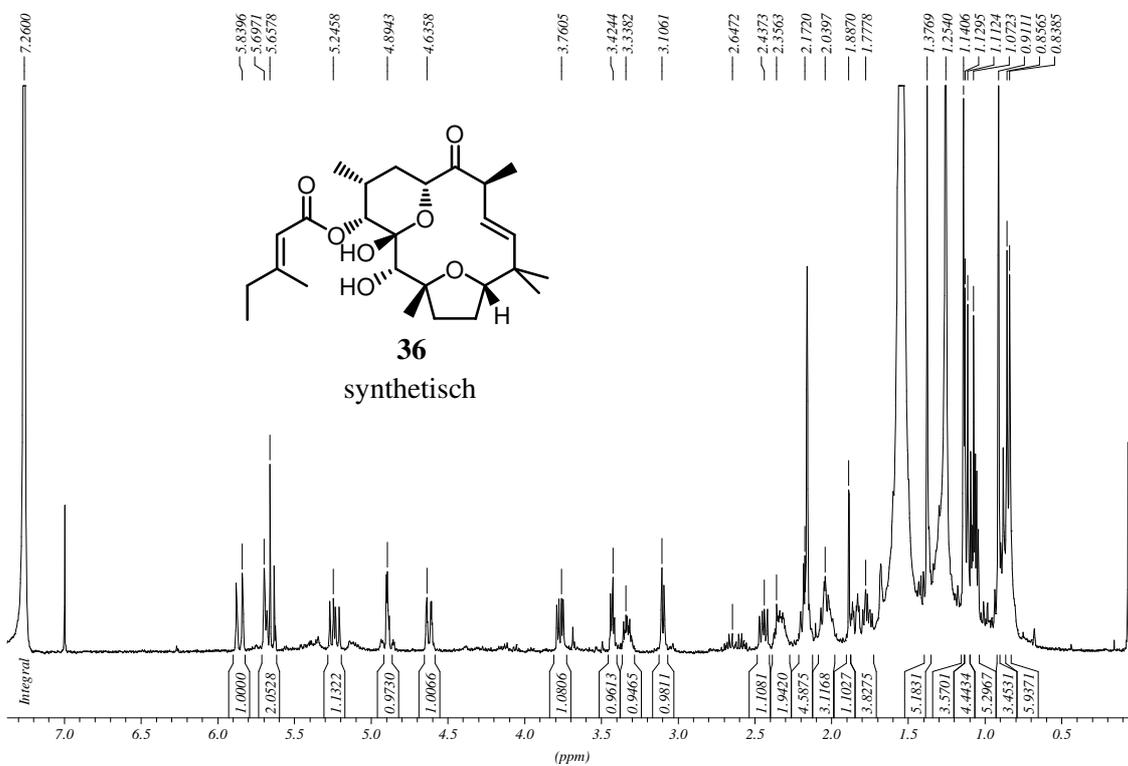
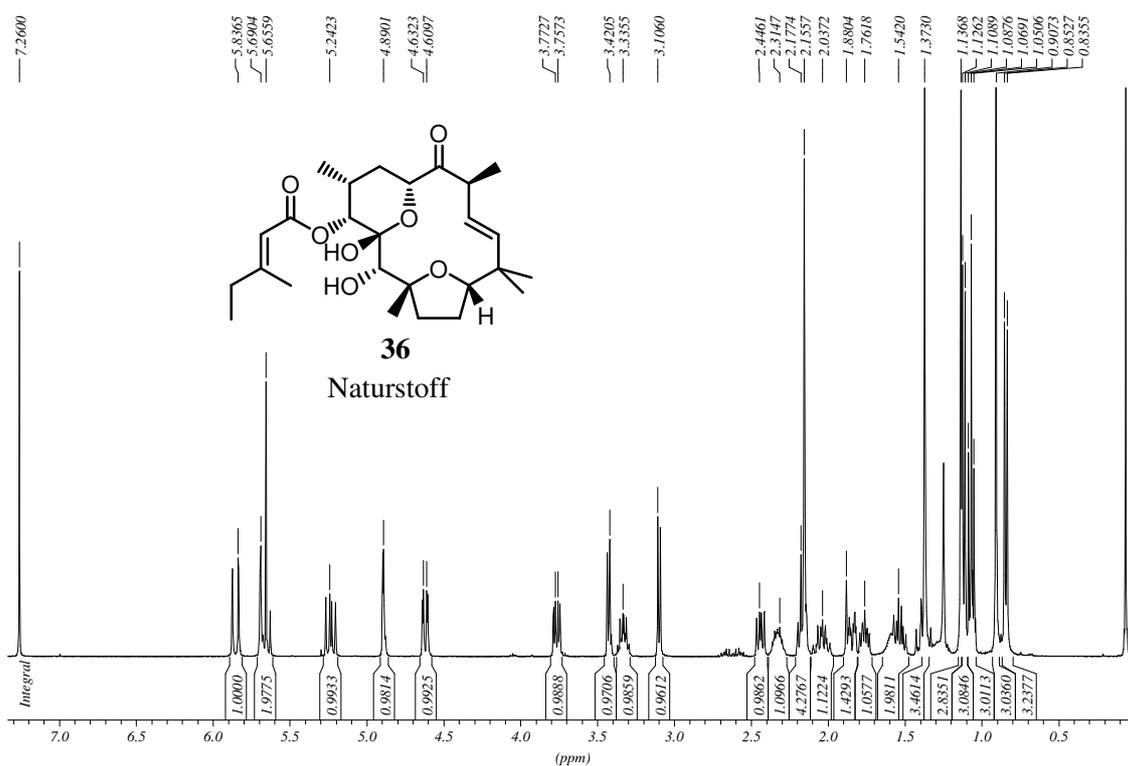


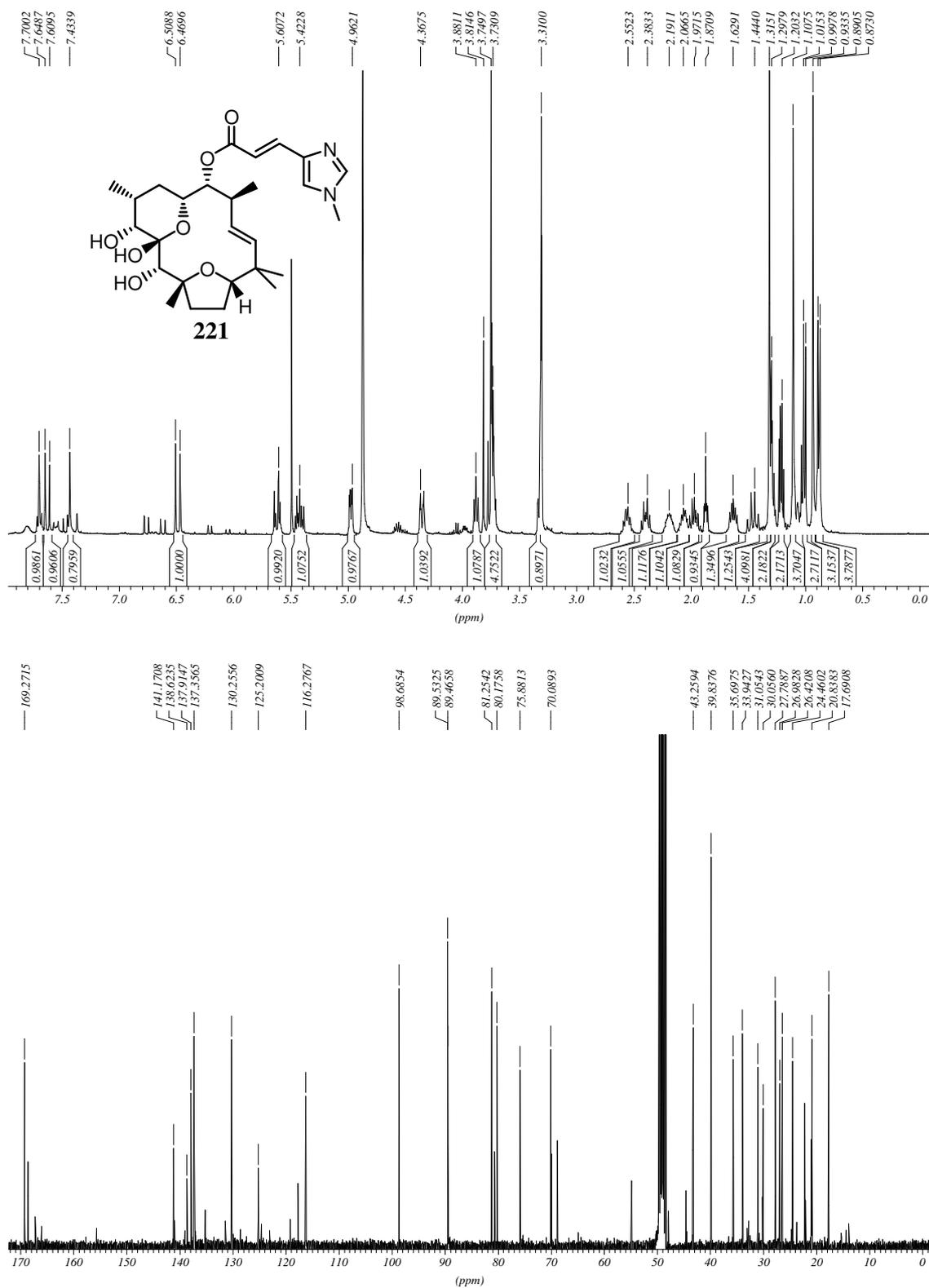


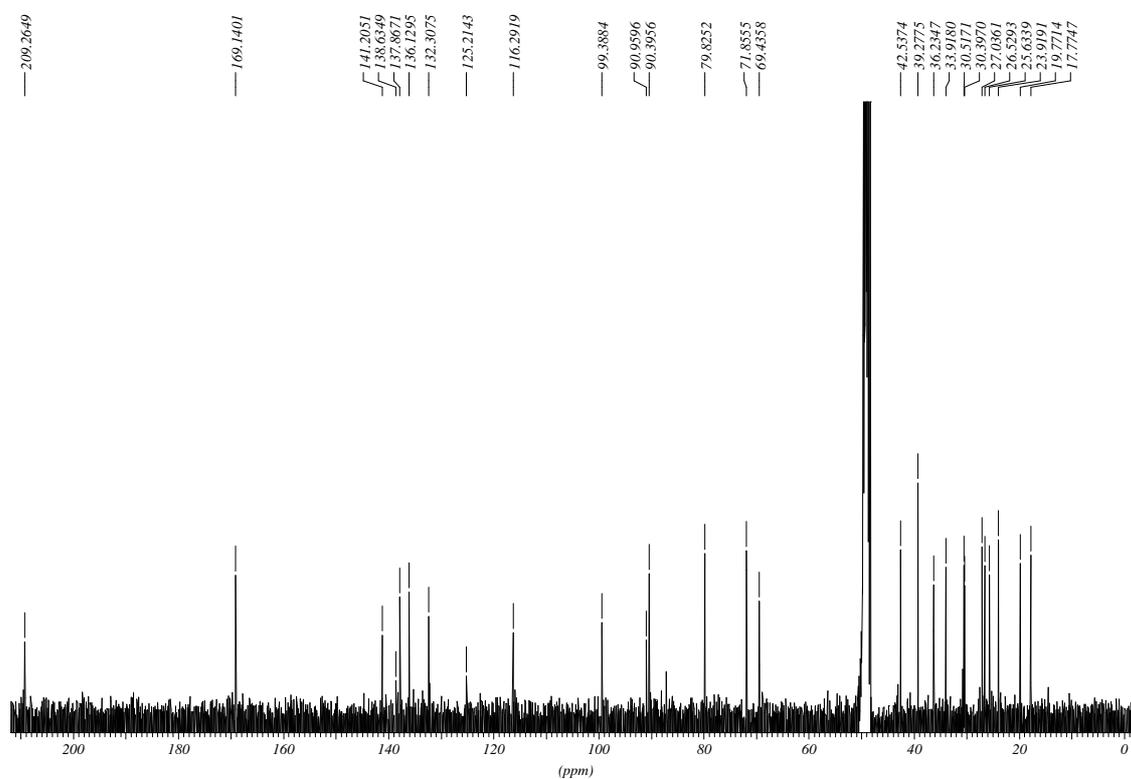
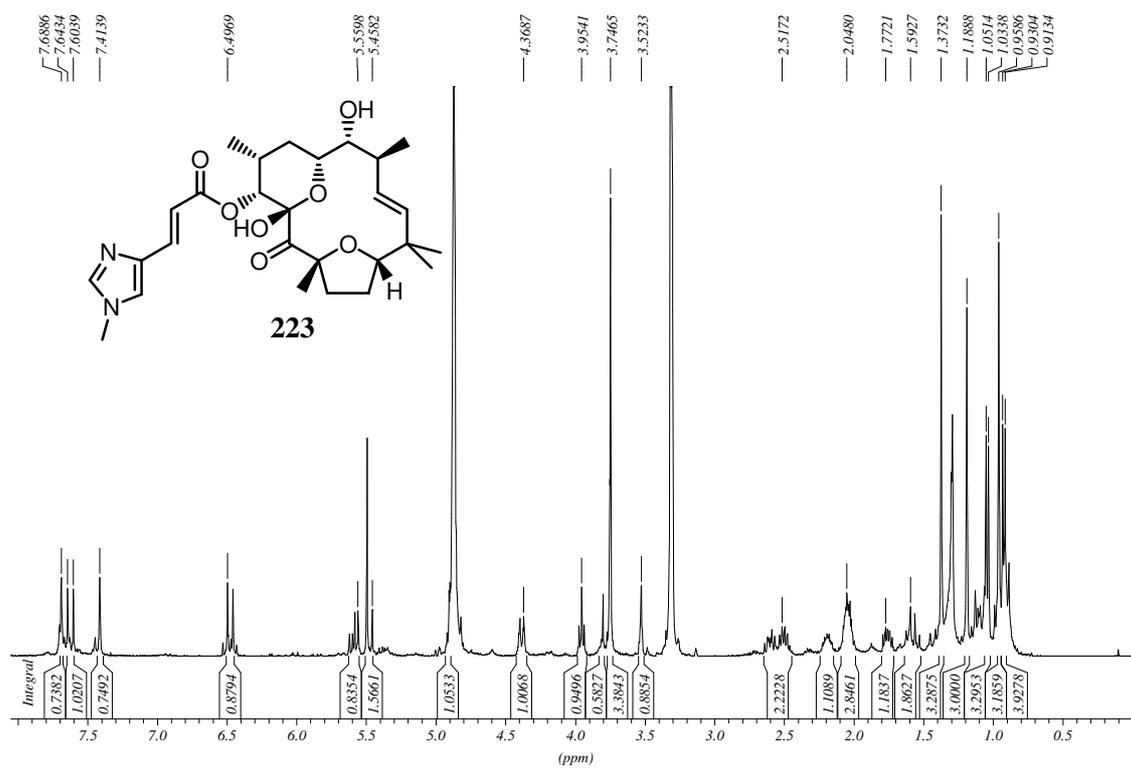


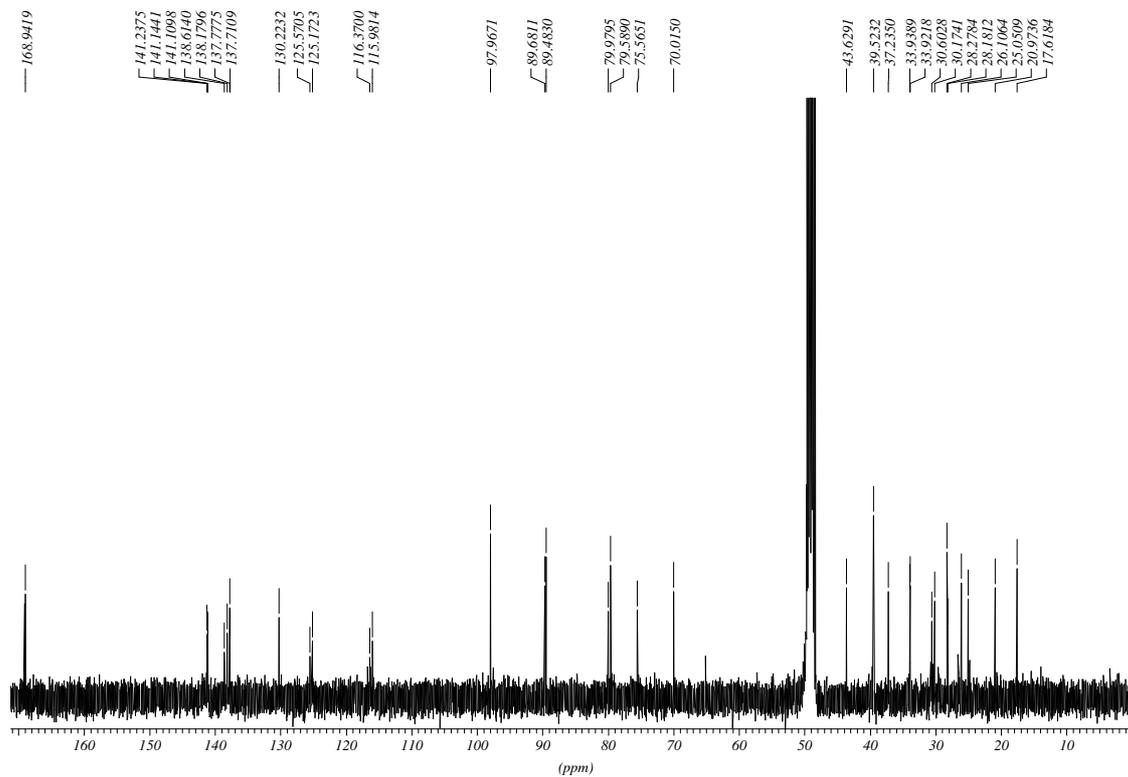
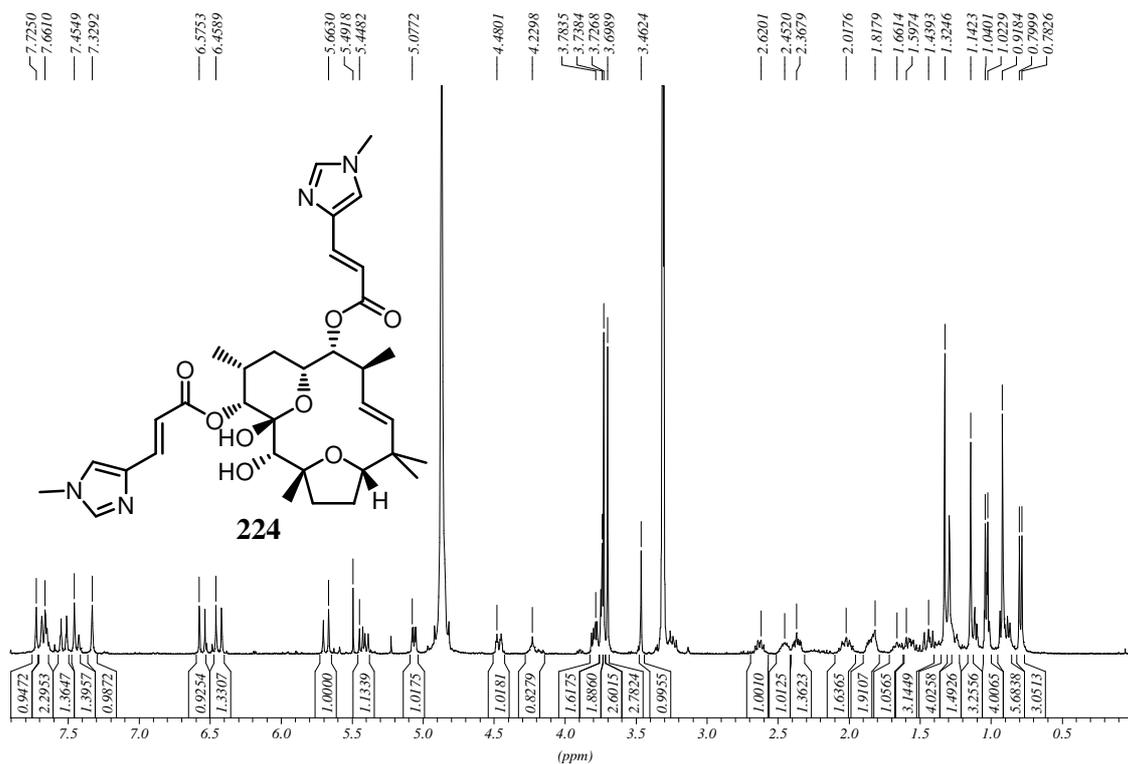


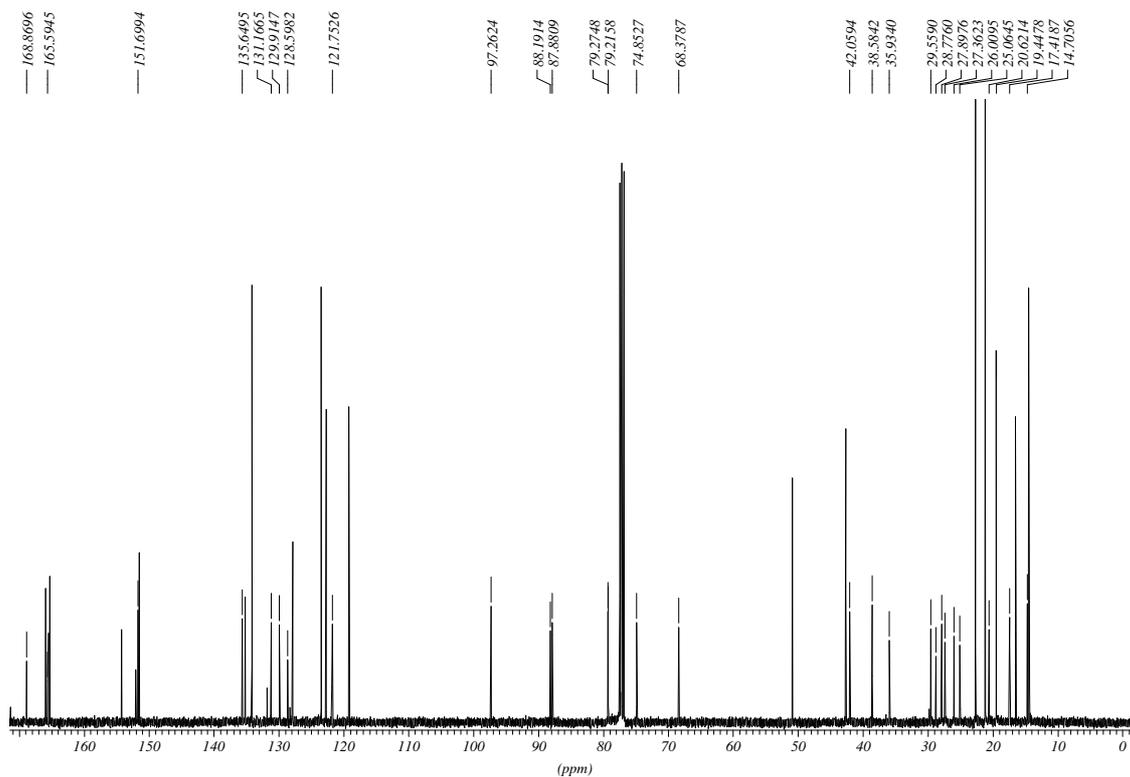
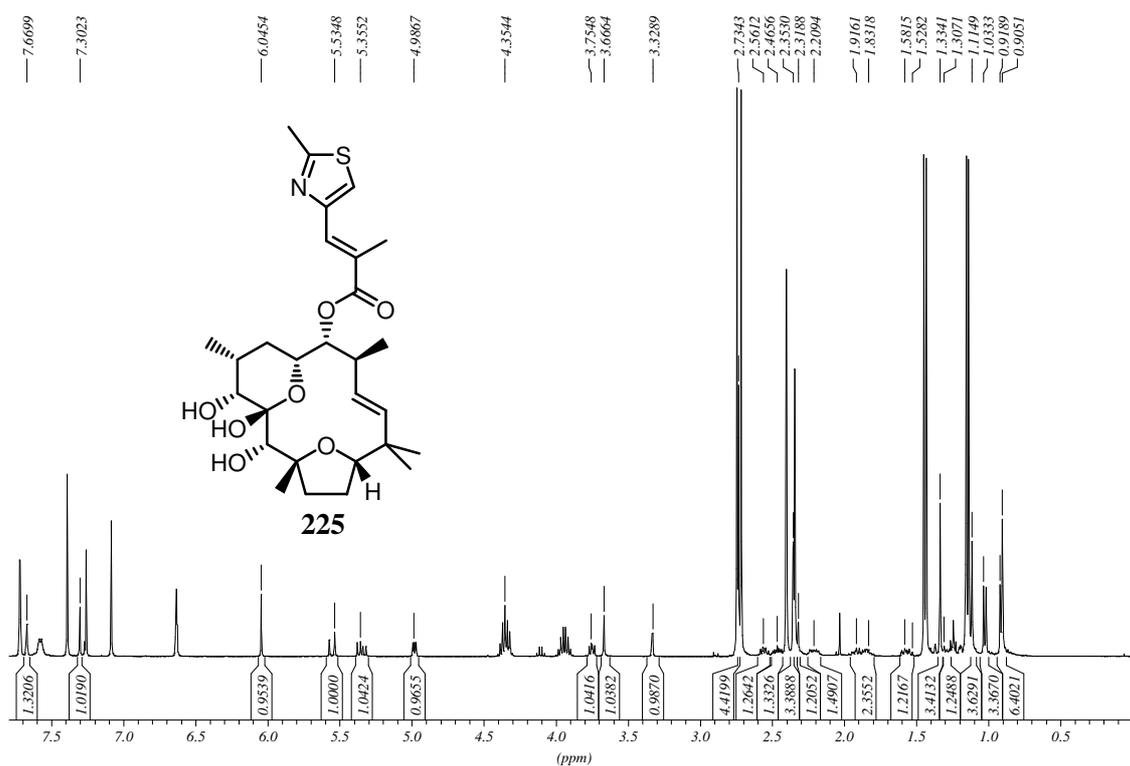


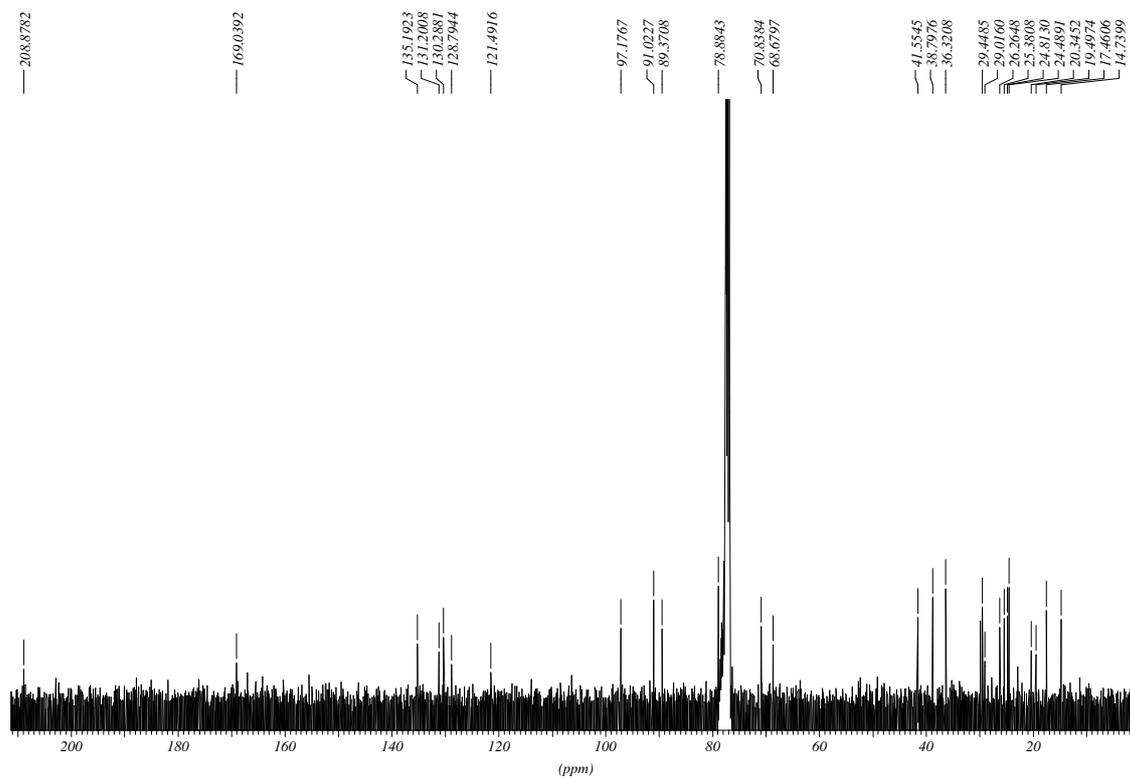
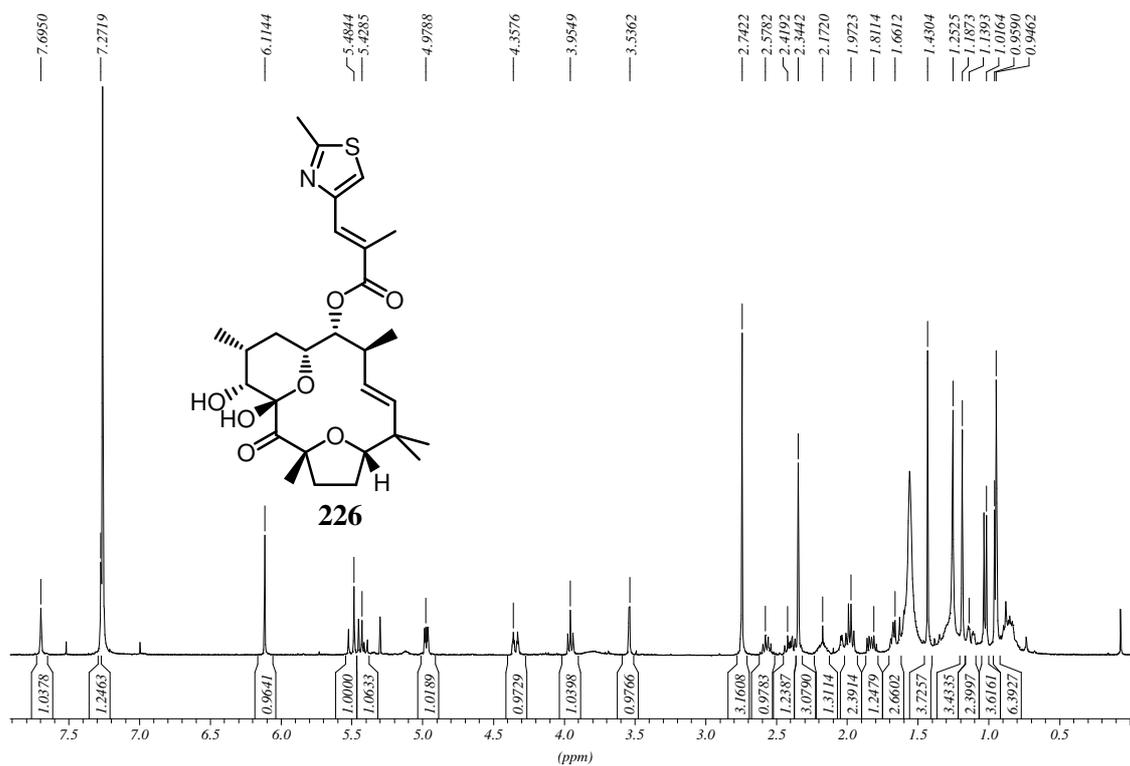












Danksagung

Ich danke zuallererst Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis und das interessante, lehrreiche und herausfordernde Projekt.

Ich möchte Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse für die Übernahme des Koreferats danken und für die vielen interessanten Diskussionen im Rahmen des gemeinsamen Gruppenseminars.

Dem Arbeitskreis insgesamt danke ich für die durchgängig gute Stimmung und die angenehme Zusammenarbeit.

Ich möchte mich speziell bedanken bei Dr. Thomas Frenzel und Dr. Axel Meyer für die freundliche Aufnahme in ihrem Labor und fachkundige Anleitung, außerdem für die ständige Bereitschaft zum Gedankenaustausch über alle möglichen chemischen Themen. Für letzteres bedanke ich mich außerdem bei Klaas Mennecke, Richard Dehn und Martin Bock.

Ganz besonderer Dank gilt Christoph Brochwitz, Dr. Patrick Bröker, Silke Luiken, Dr. Csilla Kiss und Dr. Meyer für die Möglichkeit, auch andere größere und kleinere Probleme mit ihnen besprechen zu können.

Meinen Vorarbeitern im Toni-Projekt, Dr. Christian Jasper und Dr. Rüdiger Wittenberg, danke ich für die gute Ausarbeitung der Synthese, nur bei der Selektivität am Ende hätte es ruhig auch etwas mehr sein dürfen...

Ich danke der Spektroskopieabteilung und dem Sekretariat für die stets freundliche und kompetente Bearbeitung kleinerer und auch größerer Probleme.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danke ich für die großzügige Gewährung eines Chemiefonds-Stipendiums.

Schließlich und vor allem möchte ich meiner Familie danken, die mich immer unterstützt hat, obwohl ich ihr gegenüber stets dabei versagt habe, zu erklären, was ich hier eigentlich mache.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Torsten Busch
Geburtsdatum: 28.07.1978
Geburtsort: Peine
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

08/1984 - 06/1988 Grundschule Eltze
07/1988 - 06/1990 Orientierungsstufe Uetze
07/1990 - 06/1997 Gymnasium Uetze, abgeschlossen mit Abitur

Wehrpflicht

01/1998 - 01/1999 Zivildienst in der Abteilung Transfusionsmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover

Studium

10/1999 - 03/2004 Studium der Chemie an der Universität Hannover
09/2003 - 03/2004 Diplomarbeit im Institut für organische Chemie der Universität Hannover
"Selektive Oxidationen an ausgewählten Steroiden und Festphasen-gebundene Oxidationsmittel"
03/2004 Abschluss als Diplom-Chemiker
04/2004 - 06/2007 Doktorarbeit im Arbeitskreis Prof. Dr. A. Kirschning

Veröffentlichungen:

"Total Synthesis of Cyclic Diterpene Tonantzitlolone Based on a Highly Stereoselective Substrate-Controlled Aldol Reaction and Ring-Closing Metathesis", C. Jasper, A. Adibekian, T. Busch, M. Quitschalle, R. Wittenberg, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8719-8734